

平成 24 年 1 月 25 日

財団法人田附興風会医学研究所北野病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

財団法人田附興風会医学研究所北野病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験
申請者：北野病院 病院長 藤井信吾
申請日：平成 23 年 6 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験
申請年月日	平成 23 年 6 月 28 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：財団法人田附興風会医学研究所北野病院 鈴木 義久
対象疾患	受傷後 3 週～1 年の脊髄損傷
ヒト幹細胞の種類	自家骨髄単核球
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から 2 年間）、10 症例
治療研究の概要	6 ヶ月間の観察期間で治療の安全性、有効性を評価することを目的とする。局所麻酔下に、腸骨より骨髄液を 100ml 採取し、比重遠心法にて単核球を分離する。腰椎穿刺の手技にて脳脊髄液を 2ml 吸引後、骨髄単核球を含む液を髄液腔に注入する。
その他（外国での状況等）	ヒトに対して嗅球由来細胞、骨髄由来細胞等を脊髄損傷部位へ移植し機能回復を得たとする報告がある。2010 年には米国で ES 細胞を用いた臨床試験が開始された。当グループにより急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の検討が 2005 年より実施され、2010 年 6 月までに 5 例に実施されている。
新規性について	本研究は、骨髄単核球を用いている点で新規性がある。

北野病院申請課題「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験」について

1. 申請日：平成 23 年 6 月 28 日

2. 研究機関の長 病院長 藤井信吾

3. 研究責任者 北野病院形成外科 鈴木 義久

4. 研究の概要（当初）

受傷後亜急性期脊髄損傷患者を対象として、骨髄液より分離した単核球を、腰椎穿刺の手技にて髄液腔に注入する。主要評価は安全性を、副次評価は有効性を運動・知覚機能得点、ASIA 機能障害尺度により検討する。培養自家骨髄間質細胞移植はこのグループですでに 5 例行われているが、今回の手技が有望であれば、培養の手間がない分治療を実施しやすくなると考えられる。

5. 審査委員会の経過

H23.7.26 第 16 回審査委員会

投与部位を損傷部位に関わらず一律でよいのか、また治療メカニズムについてなどの考察を求めた。

H23.10.12 第 17 回審査委員会

自然経過と比較して、すでに行われた培養自家骨髄間質細胞移植による治療の経過が優れていたのか等、疑義を返した。

H23.12.19 第 18 回審査委員会

治療期間の設定が適切であるか等を論じた。

H24.1 月

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成23年6月28日付けで北野病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脊髄損傷）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- 投与部位が一律に規定されているように思います。脊髄損傷部位に応じて投与部位を変える必要があるのではないのでしょうか？
- 骨髄単核球の損傷脊髄に対する作用メカニズムは？

5. 倫理委員会について

- 倫理委員会では、委員に整形外科の専門家に入っていただいて、審理する必要があるのではないのでしょうか。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年10月12日（水）10:00～12:30

（第1回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- ヒトにおいて急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生実験は5例に実施され、運動機能の回復が認められた、とあります。自

然回復との関連を考えると、その結果が移植による効果と判定できる結果だったのでしょうか？

○ ヒトに対する急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植の結果が良好とすると、新たな方法を考える論理的理由は十分でしょうか？

3) 第3回審議

①開催日時： 平成23年12月19日(月) 13:00~15:00

(第18回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

○ 貴施設における培養自家骨髄間質細胞移植は、受傷後早期に治療を行っている。また他研究機関においても、脊髄損傷の治療時期として受傷後早期の治療が効果的であるように発表しているところがある。今回の治療期間の設定は異なっているが、その妥当性につき論じていただけるでしょうか。

4) 第4回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、北野病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

○ 「ラットを用いた研究で第4脳室の脳脊髄液中に投与した細胞が拡散して脊髄損傷部位に到達することが分かり、イヌでも脊髄液中に投与することで効果が得られることが分かっています。海外の同様の臨床試験も腰椎穿刺で

実施されました。」との返答を得た。

- 「骨髄由来単核細胞は、細胞から分泌される機能因子が脊髄の再生に関与している。また、損傷部へ遊走した細胞が宿主の細胞と直接コンタクトして何らかのシグナルを伝達する事による作用も考えている。」と返答を得た。
- 症例の経過を一例ずつ示していただき、保存治療経過より経過が良好な場合があると示していただいた。
- 「骨髄間質細胞を得るためには、細胞培養をする必要があります、培養施設（細胞プロセッシングセンター）の設置とその維持経費が大きな問題点となっています。これに対して、単核細胞の場合は、細胞培養は必要ありません。骨髄から採取した骨髄液から単核球を手術室で分離し投与することができ、経費等が格段に軽減されるという実際的な効用があります。有効性が確認された後、本治療法が広く普及することにもつながると思われれます。」と返答いただいた。
- 神経幹細胞移植を行う治療時期についても論じた後、「本研究は、培養骨髄間質細胞をはじめとする異なる幹細胞や薬物を用いた研究結果ではなく、骨髄液由来単核球を用いた非臨床試験並びに骨髄液由来単核球を用いた他の臨床研究を基に考案したものでありますので、設定した受傷後 3 週から 1 年の患者を対象として実施が可能と判断しております。」との返答を得た。

（倫理委員会）

- 再度、整形外科の専門家に入って頂いて倫理委員会を開催いただいた。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

北野病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脊髄損傷）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年 6月28日

厚生労働大臣殿

研究機関	所在地	大阪市北区扇町2丁目4番20号	(郵便番号 〒530-8480)
	名称	財団法人田附興風会医学研究所 北野病院	06-6312-1221 (電話番号) 06-6361-0588 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・藤井信吾	

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験	形成外科・部長・鈴木義久

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	
研究機関	
名称	
所在地	
電話番号	
FAX番号	
研究機関の長	
氏名	
役職	
研究責任者	
氏名	
役職	
最終学歴	
専攻科目	
その他の研究者	
臨床研究の目的・意義	
臨床研究の対象疾患	
名称	
選定理由	
被験者等の選定基準	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	
採取、調製、移植又は 投与の方法	
安全性についての評価	
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	
臨床研究の実施計画	
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	
説明事項 <small>(被験者の受ける利益と不利益を含む。)</small>	
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である 理由	/
代諾者の選定方針	/
被験者等に対して重大な事態が 生じた場合の対処方法	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無) 別紙7:試験実施計画書18.3参照
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	
その他	

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績.....別紙1
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況.....別紙2
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果.....別紙3
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況.....別紙4
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨.....別紙5
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式.....別紙6
- その他(資料内容: 試験実施計画書.....別紙7
- その他(資料内容:)
- その他(資料内容:)

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床試験の必要性

1) 脊髄損傷について

脊髄(せきずい)は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部分から下方へ伸びています。脊髄は背骨(椎骨)に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫(骨折、骨の腫れ、出血などによる)が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると、腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。通常は受傷後3ヶ月まではある程度の自然回復が期待でき、歩けなかったヒトが歩けるようになる場合もあります。しかし、18ヶ月を過ぎると回復はほとんど期待できません。

2) これまでの治療法

受傷直後の処置として、外傷周辺部の腫れを抑えるため、メチルプレドニゾロンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は、動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し、脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他の外科的処置等が施行され症状が安定した後に、筋肉の機能維持等のためリハビリテーション(理学療法・作業療法)が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。

3) 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これは、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させる等の効果を期待

して実施されています。

これまでのラットやマウス、イヌを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。また、海外ではヒトで臨床試験が実施され、回復可能な小さな副作用以外副作用はなく、すべてのヒトに改善は得られなかったが改善した例も多くあったと報告されています。そのメカニズムは、単核球細胞が脊髄を構成する細胞に変化して再生させるのではなく、有効な物質を分泌することで脊髄損傷の程度を軽減させたり再生を促したりして役立っていると考えています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。

2. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損傷患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

3. この臨床試験の方法

1) 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1)脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A～C
- (2)受傷後 3 週から 1 年
- (3)部分的な脊髄損傷
- (4)臨床試験での評価が可能な状態である
- (5)同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6)本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1)脊髄が完全に離断している
- (2)神経の中心部のみの脊髄損傷
- (3)重い臓器障害がある
- (4)B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (5)がん（血液がん・固形がん）と診断された, または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない
- (6)骨髄系の疾患, 重い心臓病, 自己免疫疾患, 脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺, 肝機能障害, 腎機能障害, 重い精神障害を有する

- (7)他の臨床研究に参加中，又は参加終了から6ヵ月以上経過していない
- (8)妊婦又は妊娠している可能性のある

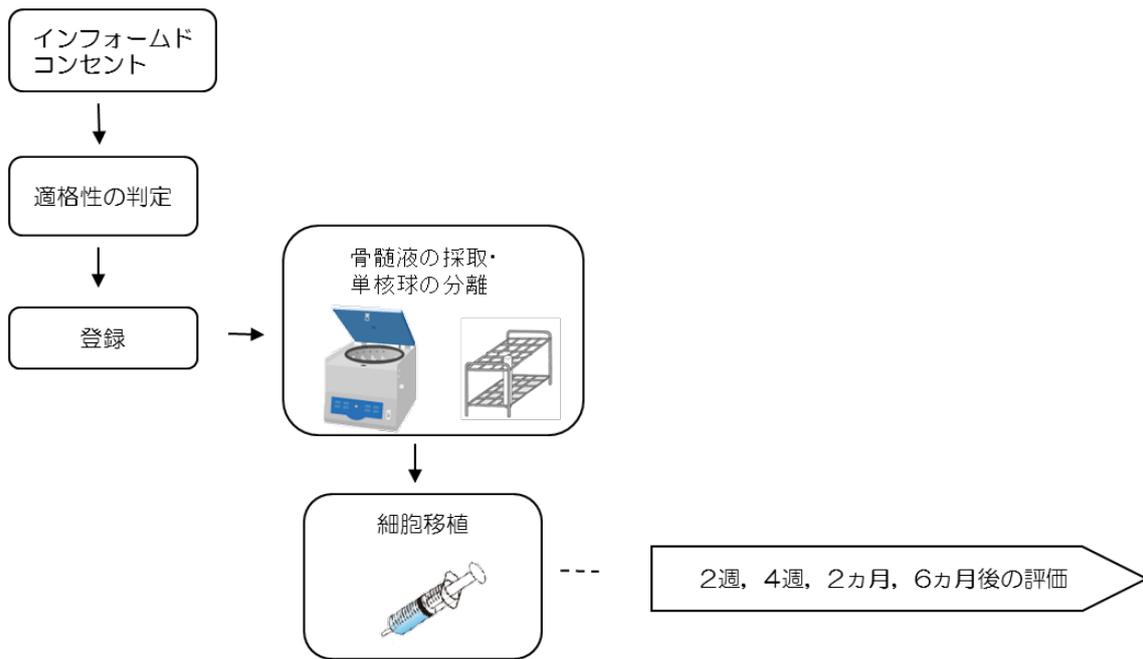
2) 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入する処置の2つに大きく分けることができます。

(1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10ml程度を採取し、最終的に計約100～120mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

- (2) 分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って注入します。目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、患者さんに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。



患者さんへ

「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する 第Ⅰ-Ⅱ相試験」の説明文書

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

この文書は、当院で実施している「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第Ⅰ-Ⅱ相試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

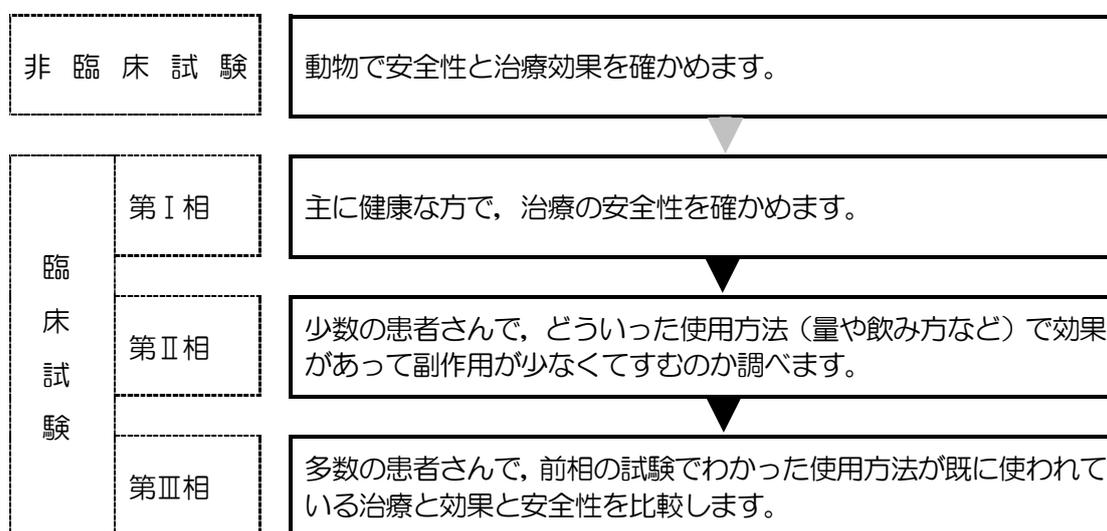
たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。

さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を辞退することができます。辞退した場合でも、あなたには他の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

1. 臨床試験について

医学における治療の技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。治療技術には治療効果に優れ、副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、次のようなステップを経ています。まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究が行われます。これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます。その後、病気や症状に対して“どれだけ効くか”という「有効性」と、有害事象・副作用がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により試験を行います。これを臨床試験といいます。



一般に臨床試験は、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程を経て進められていきますが、この臨床試験では細胞治療の「安全性」だけでなく「有効性（効力）」についても検討しますので、第Ⅰ・Ⅱ相試験になります。（この臨床試験において予想される効果と危険性については「6

予想される効果と副作用」を参照してください。)

さらに、この臨床試験の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか、実施する医療機関の倫理委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長からの許可を得た後に開始されます。

2. この臨床試験の必要性

2.1 脊髄損傷について

脊髄^{せきずい}は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部から下方へ伸びています。脊髄は背骨（椎骨）に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫（骨折、骨の腫れ、出血などによる）が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると、腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。また、損傷した部位やその程度にもよりますが、これらの機能回復が期待できない場合もあります。

2.2 これまでの治療法

受傷直後の処置として、外傷周辺部の腫れを抑えるため、メチルプレドニゾロンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は、動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し、脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他の外科的処置等が施行され症状が安定した後、筋肉の機能維持等のためリハビリテーション（理学療法・作業療法）が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。

2.3 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これは、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させるとう効果を期待して実施されています。

これまでのラットやマウスを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄

損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損症患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

4. この臨床試験の方法

4.1 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

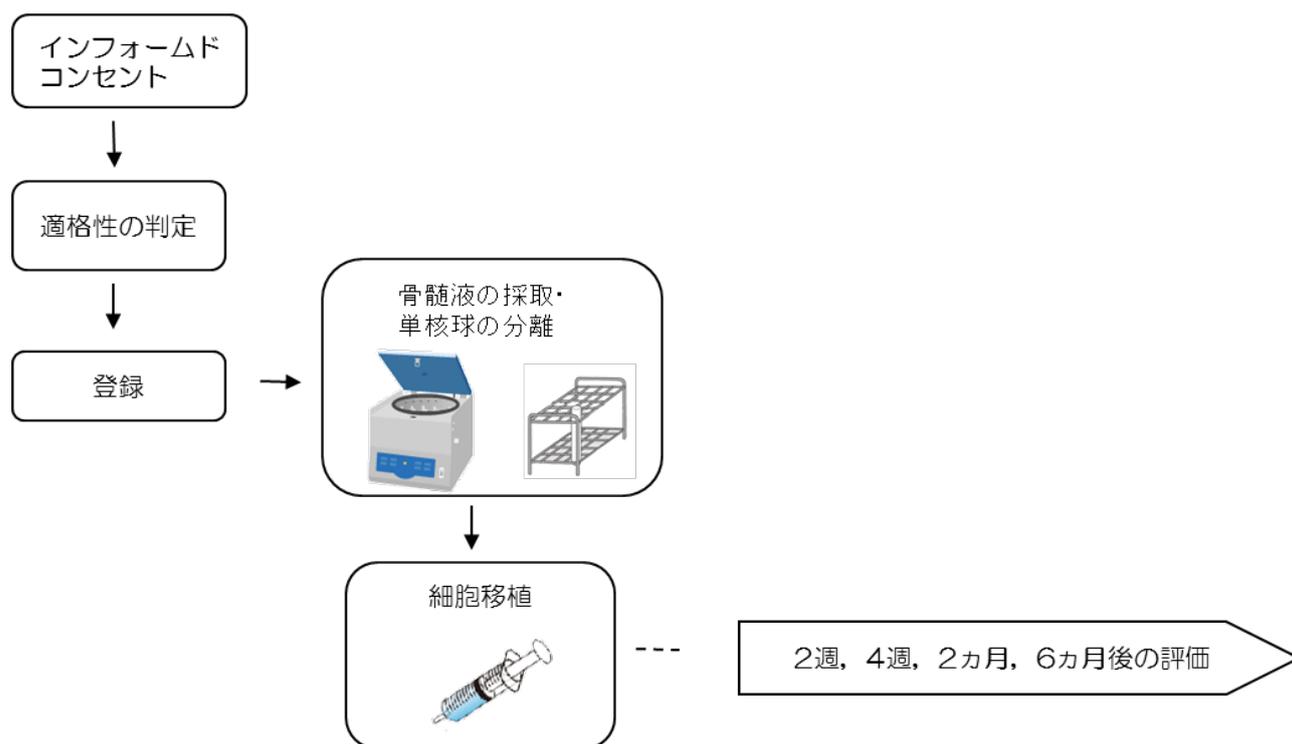
- (1) 脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A～C
- (2) 受傷後 3 週から 1 年
- (3) 部分的な脊髄損傷
- (4) 臨床試験での評価が可能な状態である
- (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1) 脊髄が完全に離断している
- (2) 神経の中心部のみの脊髄損傷
- (3) 重い臓器障害がある
- (4) B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (5) がん（血液がん・固形がん）と診断された, または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない
- (6) 骨髄系の疾患, 重い心臓病, 自己免疫疾患, 脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺, 肝機能障害, 腎機能障害, 重い精神障害を有する
- (7) 他の臨床研究に参加中, 又は参加終了から 6 ヶ月以上経過していない
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある

4.2 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入する処置の2つに大きく分けることができます。



4.2.1 髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10ml程度を採取し、最終的に計110mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

4.2.2 単核球細胞を注入する処置

分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って注入します。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。なお、移植後に報告される検査結果から、移植した細胞液に感染症を起す危険性が少しでも疑われた場合には、その時点の状況に応じた適切な治療を行います。

4.3 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。あてはまると判断された場合には、プロトコル治療の開始が可能となります。

予定参加期間は、同意をいただいた日から細胞注入後6ヵ月間となります。

そのうち、入院して検査・治療を受けていただく期間は、骨髄液の採取、単核球の分離及び注入の前後を予定しています。なお、この入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。

診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。

	登録時	移植	移植後 2週	移植後 4週	移植後 2ヵ月	移植後 6ヵ月	中止時
診察・問診※1	○		○	○	○	○	○
脊髄損傷の評価※2	○		○	○	○	○	○
MRI※3	○				○	○	○
血液検査※4	○	○	○	○			

※1：性別，生年月日，身長・体重，治療歴，合併症・既往歴，全身所見

※2：ASIA 機能障害尺度の評価，神経学的評価

※3：脊髄損傷の画像評価

※4：赤血球，白血球，血小板及び肝臓や腎臓の機能等に関連する検査

4.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状が現れたときにはその治療を優先し、その際に使用するお薬や治療は制限されません。

(1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、この臨床試験に参加されている間は使用や実施はしません。

- 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- この臨床試験で規定しない細胞治療法

(2) 併用制限薬

以下のお薬は、医師の指導により手術前後の期間における使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

(3) 併用療法

あなたの症状にあわせて実施されます。

- リハビリテーション（理学療法・作業療法）

5. 試験への参加予定人数

この臨床試験は、2011年10月01日から2013年09月30日を登録期間とする予定です。上記期間中に、約10名の患者さんに参加していただく予定です。

6. 予想される効果と副作用

6.1 予想される効果

運動機能や感覚機能の回復

6.2 予想される副作用

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、あなたの担当医師は、有害事象に対する一般的な治療法を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの副作用は一部であり、異なる副作用が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

- (1) 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡
- (2) 骨髄液採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化、血圧上昇による脳出血、疼痛による不穏、外傷
- (3) 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷
- (4) 採取針の破損による障害
- (5) 片麻痺や軽度の知覚低下
- (6) 採取部位の皮膚炎
- (7) 菌血症/化膿性仙腸関節炎
- (8) 筋膜性腰痛症
- (9) 細胞投与に伴う感染症
- (10) 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症

アルブミン製剤は、今日の医学水準で考えられるできる限りの安全対策を実施しています。しかし、ウイルス感染やプリオン病の危険性を 100%否定することはできません。人の血漿を原料とするため、理論的なウイルス感染等のリスクが残っているからです。ただし、アルブミン製剤は、1940年代から世界で使用され、今日までウイルスに感染したという報告はありません。また、これまでにアルブミンを含む血漿分画製剤でプリオン病に感染した例も報告されておられません。

（参照；社団法人日本血液製剤協会ホームページ

http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/albmen/alb_05.html)

7. 他の治療法

運動機能の維持を目的としたリハビリテーションは実施可能ですが、脊髄損傷に対

する根本治療は存在しません。また、他の臨床試験が開始される可能性もあります。

8. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床試験において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

しかし、この臨床試験が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床試験の実施を決定する委員会）の委員、厚生労働省の担当者などがあなたのカルテを見ることがありますが、これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

また、この臨床試験で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。

症例報告書などのデータは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10年間保存し、その後、期間経過以降に廃棄します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床試験に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。

この同意書に署名されますと、倫理審査委員等によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

9. 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について

目標の細胞数より多くの細胞が採取できた場合、効果の有無に関連して細胞の生物学的および免疫学的検討を行うために、注入後に余った細胞を凍結保存します。ただし、遺伝子解析は行いません。試験のあと、生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存細胞を破棄します。また、患者様からの同意取得後に保存細胞の破棄を求められた場合にも細胞を破棄します。

本臨床研究に参加して下さった皆様の同意に関する記録等は、本臨床試験の最終成績報告書の提出から10年間保管され、その後機密文書として廃棄されます。また、患者様の安全対策の一環として、血清も同じ期間保存します。

10. 臨床試験の費用

細胞移植治療に関連する費用（骨髄液採取、単核球分離・注入等）は、研究費より負担いたします。ただし、入院や細胞移植治療に関連しない費用に関しては自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費や食費などの費用に対する支払いは行われません。

臨床試験への参加が中止となった場合（「13 プロトコル治療の中止について」を参照してください）、以降の費用については通常の保険診療となります。

11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、当院で、医療費の負担なしに適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する補償は致しません。

また、健康被害と臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、臨床試験中であっても発生したと考えられる事故による場合、細胞注入の効果が不十分であることにより症状が悪化し治療方法を変える必要がある場合、あなたの故意または重大な過失によって生じた場合などは、通常の保険診療となります。

12. この臨床試験への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、プロトコル治療に関して、あなたの試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

13. プロトコル治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたにプロトコル治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床試験全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で試験を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れプロトコル治療の継続が困難な場合

- (3) プロトコル治療開始後、対象となる患者さんでないことが判明した場合
- (4) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (5) その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- (1) 試験治療の安全性に問題があると判断した場合

14. 自由意思による参加について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなどし、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。

15. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

16. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- (1) できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- (2) 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- (3) 試験期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- (4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- (5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

17. 試験結果の取扱い

この臨床試験結果を個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

この臨床試験の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床試験の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

18. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報や秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。

データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書によって、あなたの同意が得られたことになります。

19. 研究計画書等の開示について

この研究の実施計画書の閲覧を希望される方は遠慮なくお申し出ください。

20. 研究結果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

21. 連絡先・相談窓口

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

医療機関

財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

所在地：大阪市北区扇町2丁目4番20号

電話：06-6312-1221

研究責任者

氏名：鈴木義久（財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科部長）

電話：06-6312-1221

夜間休日緊急連絡先

財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

電話：06-6312-1221

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

臨床試験参加の同意書①

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液を採取することに同意します。ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 自由意思による参加について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 個人情報保護 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 | <input type="checkbox"/> 研究結果の開示について |
| | <input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口 |

また、採取された細胞が余った場合、細胞を生物学的・免疫学的検索のため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____年____月____日

担当医師： _____科(部) 署名： _____

説明日： _____年____月____日

協力者： _____科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書(写)をお渡しする。
同意書(正)を当院保管用とする。

臨床試験参加の同意書②

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液から分離した単核球の注入を受けることに同意します。

ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 自由意思による参加について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 | <input type="checkbox"/> 研究結果の開示について |
| | <input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口 |

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____

説明文書を受け取りました

説明日： _____年____月____日

担当医師： _____科（部） 署名： _____

説明日： _____年____月____日

協力者： _____科（部） 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

財団法人田附興風会医学研究所北野病院
病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____