

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【名古屋大学医学部附属病院】

- 培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術. P1

【長崎大学大学院医歯薬学総合研究科】

- 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血
単核球細胞移植治療のランダム化比較試験. P25

平成 22 年 7 月 22 日

名古屋大学医学部附属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

名古屋大学医学部附属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まとめたので報告いたします。

記

1. 培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

申請者：名古屋大学医学部附属病院 病院長 松尾 清一

申請日：平成 22 年 2 月 15 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
申請年月日	平成22年2月15日
実施施設及び研究責任者	実施施設：名古屋大学医学部附属病院 研究責任者：石黒 直樹
対象疾患	骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例
ヒト幹細胞の種類	骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	研究実施期間は、承認後5年間 目標症例数は、主要評価項目解析対象数として30骨
治療研究の概要	骨欠損のため骨延長を要する症例を対象として、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の有効性を検討する。2002年より、培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植する治療を開発し、これまでに40例、70骨以上に対して臨床研究を実施し、良好な仮骨形成を確認してきた。さらに、GMP基準を遵守した細胞調製室で実施し、臨床応用基盤を確立する。
その他(外国での状況等)	骨髄間葉系細胞を培養下に骨芽細胞へ分化、増殖させる技術は確立されてきた(Pittenger et al, Science, 1999)。分化・増殖させた骨芽細胞を移植部位において良好な増殖および骨形成能を発揮するためには、細胞増殖因子と足場の開発が行われている。
新規性について	ヒト幹指針の施行前に既に開始され、安全性と有効性を示してきた臨床研究について、臨床基盤を整備したうえで臨床応用を目指す。

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22年4月2日（金）15:00～17:00
（第11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22年2月15日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画「培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」（対象疾患：骨延長術を要する症例）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）

- 対象疾患として、骨系統疾患（軟骨無形成症、軟骨低形成症）は骨の欠損ではなく対象疾患の名称として「骨欠損のため骨延長を要する疾患」の表現は不適當ではないか。
- 基本的に対象疾患や適応はリーズナブルで、安全性について、既に多数例の症例の経験がある。本研究で、評価療養（高度医療評価制度）を目的とするならば、さらに有効性を評価できる研究デザインが求められる。特に、効果判定に関して、臨床統計学的な検討を示して欲しい。
- 投与時期についての設定が難しいことは了解されるが、タイミング、回数等の説明をお願いしたい。
- 培養細胞は骨芽細胞としての特性を持っているか。分化の程度や増殖性と有効性の関連についてのデータを添付していただきたい。
- 患者説明文書について、患者や患者家族に理解しやすいように変更すべき。特に、未成年の患者が対象となりうることへの配慮をお願いする。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成22年7月6日（火）15:00～17:00
（第12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、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

- ヒストリカルコントロールにおいてHealing Indexで両群を比較する場合、Healing Indexに影響する因子（年齢、部位、延長量など）についても検討していただきたい。
- 小児が対象となることもあるので、小児用の説明書の作成をお願いする。

3) 第3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、名古屋大学医学部附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、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

(実施計画書)

○ 対象疾患は、骨延長術を要する症例（各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例、外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例）とした。

○ 本研究では、コントロールとしてはhistorical controlを採用した。具体的には、これまでに当施設にて細胞移植を併用せずに骨延長術を施行した症例において、手術適応、手術手技、使用する骨延長器の種類（単支柱型）、リハビリテーションメニュー、器械除去基準が同じであるものを、本臨床研究のhistorical controlとした。

○ 安全性に加えてさらに有効性を評価できる研究デザインにするために以下の修正を加えた。

① 骨延長術の成績の重要な指標のひとつであるhealing indexの評価にあたっては、主観的要因を排除するために、単純X線写真から読み取れる3つの皮質の連続性を指標とし、複数の小児整形外科医の合議でもって評価する。

② 本研究を、統計学的な有意差を示しうるデザインとするため、臨床統計学的検討を加え、症例数を30骨に変更。

○ 移植回数は1回、採取後3週間目に投与するプロトコールとした。

(試験物概要書)

○ これまでの基礎研究では、骨形成マーカー陽性細胞を骨芽細胞と定義し、in vitroでの培養細胞の骨芽細胞としての特性は、培養液中のアルカリフォスファターゼおよびオステオカルシンの濃度をもって評価してきました。3回までの継代細胞であれば移植した際の骨形成能は保たれるため、本研究で移植に用いることとした。

(説明同意文書)

○ ポンチ絵を全面的に修正した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

名古屋大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画「培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」（対象疾患：骨延長術を要する症例）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、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は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22年2月15日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 (郵便番号 466-8560)
	名称	名古屋大学医学部附属病院 052-744-2111 (電話番号) 052-744-2785 (FAX 番号)
	研究機関の長 職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院長 松尾 清一



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
培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術	名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学教授 石黒 直樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術		
研究機関			
名称	名古屋大学医学部附属病院		
所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65		
電話番号	052-741-2111		
FAX番号	052-744-2785		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	松尾 清一		印
研究責任者			
所属	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻		
役職	教授		
氏名	石黒 直樹		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 052-744-2256	/Fax: 052-744-2258
	E-mail	n-ishi @ med.nagoya-u.ac.jp	
最終学歴	名古屋大学医学部		
専攻科目	整形外科		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称			
所在地	〒		
電話番号			
FAX番号			
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職			
氏名			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長する必要があり、その治療期間は長期にわたるため、感染、関節拘縮、ピンの緩みなど、様々な合併症を併発しやすい。これらの合併症の発現を減少させるためには、延長部位の仮骨形成を促進し、治療期間を短縮させることが最も重要となる。本臨床研究の目的は、骨延長術に培養骨髄細胞移植を併用することにより、治療期間を短縮できるかどうか、さらには、合併症の発現頻度を減少することができるかどうかを検証することである。														
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>延長量が多くなるほど治療期間は長期化し、合併症が多くなる傾向があるため、既存の治療法では対応困難となることがある。培養骨髄細胞を用いた骨組織再生医療は、延長部位の仮骨形成を促進させることができ、既存の治療法では難渋する症例に対しても、効果が見込まれる可能性がある。そこで本研究では、比較的多くの延長を要する上述の症例を対象に選定した。</td> </tr> </table>	名称	骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例	選定理由	延長量が多くなるほど治療期間は長期化し、合併症が多くなる傾向があるため、既存の治療法では対応困難となることがある。培養骨髄細胞を用いた骨組織再生医療は、延長部位の仮骨形成を促進させることができ、既存の治療法では難渋する症例に対しても、効果が見込まれる可能性がある。そこで本研究では、比較的多くの延長を要する上述の症例を対象に選定した。										
名称	骨延長術を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例														
選定理由	延長量が多くなるほど治療期間は長期化し、合併症が多くなる傾向があるため、既存の治療法では対応困難となることがある。培養骨髄細胞を用いた骨組織再生医療は、延長部位の仮骨形成を促進させることができ、既存の治療法では難渋する症例に対しても、効果が見込まれる可能性がある。そこで本研究では、比較的多くの延長を要する上述の症例を対象に選定した。														
被験者等の選定基準	<p>選択基準としては、次の①、②を満たす者とする。</p> <p>①-3SD以下の低身長症例あるいは3cm以上の脚長差を有する症例、②30歳未満 なお、被験者は事前に感染(HIV抗体陽性、HCV抗体陽性、HBV抗原陽性、梅毒)がないことを確認する。未成年の者については両親あるいは親権者を代諾者としてインフォームド・コンセントを得る。20歳以上の者についても精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される場合は本試験の対象としない。また、200ml採血の安全性を考慮し、体重20kg未満の者も対象としない。</p>														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>骨髄間葉系幹細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td>自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来</td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は投与の方法</td> <td>詳細については、別紙3「培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法」を参照されたい。</td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td style="text-align: center;">有・無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td style="text-align: center;">有・無 動物種()</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td style="text-align: center;">有・無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td style="text-align: center;">有・無</td> </tr> </table>	種類	骨髄間葉系幹細胞	由来	自己 ・非自己・株化細胞 生体由来 ・死体由来	採取、調製、移植又は投与の方法	詳細については、別紙3「培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法」を参照されたい。	調製(加工)行程	有 ・無	非自己由来材料使用	有 ・無 動物種()	複数機関での実施	有 ・無	他の医療機関への授与・販売	有 ・無
種類	骨髄間葉系幹細胞														
由来	自己 ・非自己・株化細胞 生体由来 ・死体由来														
採取、調製、移植又は投与の方法	詳細については、別紙3「培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法」を参照されたい。														
調製(加工)行程	有 ・無														
非自己由来材料使用	有 ・無 動物種()														
複数機関での実施	有 ・無														
他の医療機関への授与・販売	有 ・無														
安全性についての評価	トロンピンは適応外の使用であるが、その用量は薬事承認されている生体組織接着剤(ポルヒール、ペリプラスTP)の含有量と同程度である。また、これまでに40例、70骨以上に実施しているが、細胞移植に伴う合併症は認められていない。また、培養骨髄細胞および多血小板血漿は、いずれも無菌的に調製しており、コンタミネーションの可能性は極めて低い。														
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンピン、カルシウムとともに延長部位に移植する細胞治療を開発し、2002年より臨床研究を継続している。これまでに40例、70骨以上に対して実施し、良好な仮骨形成を確認している。また、合併症の頻度も細胞移植群で有意に少ないという結果を得ている。さらに、2008年からは細胞培養の作業をGMP基準を遵守した細胞調製室で実施しており、臨床レベルでの細胞治療を実施する基盤が確立されている。														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>各種骨系統疾患に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例、あるいは外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例を対象に培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の有効性、安全性を検討する。目標数は主要評価項目解析対象数として30骨で、臨床研究実施期間は、承認後5年間とする。詳細については、別紙4「実施計画書」を参照されたい。</p>				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">手続</td> <td>研究責任医師および分担医師は、被験者が本臨床研究に参加する前に説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、本試験の参加について自由意思による同意を本人から文書により得る。ただし、被験者が未成年の場合は、本人(できる限り)および代諾者から文書により同意を得る。詳細については別紙5「同意取得の手順」を参照されたい。</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>詳細については、別紙6「被験者等に関するインフォームドコンセント 説明事項」を参照されたい。</td> </tr> </table>	手続	研究責任医師および分担医師は、被験者が本臨床研究に参加する前に説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、本試験の参加について自由意思による同意を本人から文書により得る。ただし、被験者が未成年の場合は、本人(できる限り)および代諾者から文書により同意を得る。詳細については別紙5「同意取得の手順」を参照されたい。	説明事項	詳細については、別紙6「被験者等に関するインフォームドコンセント 説明事項」を参照されたい。	
手続	研究責任医師および分担医師は、被験者が本臨床研究に参加する前に説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、本試験の参加について自由意思による同意を本人から文書により得る。ただし、被験者が未成年の場合は、本人(できる限り)および代諾者から文書により同意を得る。詳細については別紙5「同意取得の手順」を参照されたい。				
説明事項	詳細については、別紙6「被験者等に関するインフォームドコンセント 説明事項」を参照されたい。				
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					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td>骨延長術は、理論的には4歳頃から成人にいたるまで、どの年齢でも可能であるが、あまりに年齢が低いと合併症への対応や術後のリハビリテーションが難しい場合がある。一方、年齢が高くなると骨形成に時間がかかり治療期間が長くなる。これらのことを考慮すると、10歳前後の患者を対象とすることが最も多いと考えられることから、本人からの同意だけでなく、代諾者からの同意も不可欠となることが想定される。</td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>20歳未満の被験者の場合、両親あるいは親権者など保護者の中から代諾者を選定する。</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	骨延長術は、理論的には4歳頃から成人にいたるまで、どの年齢でも可能であるが、あまりに年齢が低いと合併症への対応や術後のリハビリテーションが難しい場合がある。一方、年齢が高くなると骨形成に時間がかかり治療期間が長くなる。これらのことを考慮すると、10歳前後の患者を対象とすることが最も多いと考えられることから、本人からの同意だけでなく、代諾者からの同意も不可欠となることが想定される。	代諾者の選定方針	20歳未満の被験者の場合、両親あるいは親権者など保護者の中から代諾者を選定する。	
研究が必要不可欠である理由	骨延長術は、理論的には4歳頃から成人にいたるまで、どの年齢でも可能であるが、あまりに年齢が低いと合併症への対応や術後のリハビリテーションが難しい場合がある。一方、年齢が高くなると骨形成に時間がかかり治療期間が長くなる。これらのことを考慮すると、10歳前後の患者を対象とすることが最も多いと考えられることから、本人からの同意だけでなく、代諾者からの同意も不可欠となることが想定される。				
代諾者の選定方針	20歳未満の被験者の場合、両親あるいは親権者など保護者の中から代諾者を選定する。				
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	研究責任医師および分担医師は有害事象が発現した場合、被験者の安全性確保のため、必要に応じて医療処置等の適切な処置(専門医師による診断、治療を含む)を講じる。また、処置が必要となった場合には、その旨を被験者に伝える。被験者の研究参加継続の意思に影響を与えるような臨床的に問題となる有害事象が発現した場合には、被験者(代諾者)に説明し、本臨床研究への継続の意思を確認する。				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床研究終了後も、通常の骨延長術後の患者と同様に骨延長部の状態に対する定期的な外来診察を継続して行い、プロトコル治療の安全性および有効性に係わる情報を収集する。				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究を実施するに際し、臨床研究保険((株)損害保険ジャパン)に加入している。なお、補償に関しては、名古屋大学医学部附属病院の補償制度に基づいて行うものとする。詳細については、別紙7「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」を参照されたい。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は被験者識別コードで行うとともに、研究成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。
その他	被験者名などの第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接被験者を認識できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。この臨床研究に関与するすべての者は、個人情報漏洩のリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、研究事務局の間の被験者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかに関わらず、直接手渡しすることを原則とする。ただし緊急事態には電話による情報伝達を使用する場合がある。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 骨髄細胞の採取、培養細胞の調整・移植などを含めた当該研究にかかる費用はすべて屋大学大学院医学系研究科・整形外科の研究費で負担する。ただし、通常の骨延長術に変わる費用、一般診療にかかる費用、入院費は患者自己負担となる。 ②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 培養骨髄細胞を同種骨あるいは他の担体とともに移植する方法はこれまでに報告がある。多血小板血漿に混合して骨延長部位に移植する方法は新規性がある。注射による移植は侵襲が少なく、トロンビンとカルシウムを加えて体内でゲル化する方法はこれまでに類をみない。

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「別紙〇参照」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8)
- 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 (骨髄由来骨計性細胞製剤製品標準書:別紙9)
- 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10)
- 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11)
- 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12)
- その他(資料内容:本臨床研究のこれまでの経緯:別紙2)
- その他(資料内容:培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法:別紙3)
- その他(資料内容:実施計画書:別紙4、同意取得の手順:別紙5)
- その他(資料内容:被験者等に関するインフォームドコンセント説明事項:別紙6)
- その他(資料内容:臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について:別紙7)
- その他(資料内容:倫理委員会関連書類(結果通知書、委員会規定、外部委員の経歴など):別紙13)

本臨床研究の概要

臨床研究の目的と意義

軟骨無形成症や軟骨低形成症に伴う低身長のお患者さんや外傷や先天的な要因により脚長不等を有する(左右の足の長さが違う)お患者さんに対して、一般的には骨延長術を施行して治療を行っている。軟骨無形成症や軟骨低形成症のお患者さんは、背が低いことにより自動販売機や券売機を利用できなかつたり、電気のスイッチに手が届かなかつたり、椅子に座った時に足が地に着かなかつたり、様々な不便を感じながら日常の生活を送っている。また、外傷により骨変形を起こしたお患者さんも、低身長のお患者さんと同様に日常の生活で不便を感じている。このようなお患者さんが少しでも快適に生活するために、骨延長術は非常に有効な治療法の一つです。骨延長術は骨切りをして切り離された骨を創外固定器で固定し、器械を徐々に伸ばしていくことにより体内に新たな骨を形成し、骨を伸ばす画期的な治療法である。しかし、ゆっくりと骨を伸ばす必要があり、治療に非常に時間がかかるといった問題点がある。この治療法では、長い間、皮膚の上からワイヤーやピンが露出するため、湿潤なわが国においては、どんなに清潔にしているても皮膚とワイヤーやピンの周りに感染症を起こす。したがって、治療期間が長ければ長いほど、感染症などの合併症が起こる確率が高くなる。そこで、骨髄から採取した細胞を培養技術により骨芽細胞(骨を作ることができる細胞)に分化させ、多血小板血漿(血小板を多く含んだ血漿)と一緒に延長させたい部位に移植して、骨を作るのにかかる時間を少しでも短くすることを試みた。この方法を用いた脚延長術の有用性はすでに動物実験で確認されており、骨を早く作ることが出来れば治療期間が短縮し、それにとまなう合併症も減少させることが可能となる。本研究の目的は、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術をヒトに応用した際に、治療期間を短縮させることができるかどうか、また、感染症などの合併症を発現させることなく安全に治療できるかどうかを検証することである。

対象患者

30歳未満で著しい低身長症のお患者さんや3cm以上の脚長差があるお患者さんなど、骨延長術を必要とするすべてのお患者さんを対象とする。

研究方法

今回の研究では、通常骨延長術に加えて、培養骨髄細胞の移植手術を行う。

手術時にお患者さんの体から骨髄(骨の中身)中の細胞を採取する。この骨髄細胞を培養して骨芽細胞(骨を作ることができる細胞)に分化させる。このようにして得られた培養骨髄細胞を骨を作りたい場所に移植する。また、移植する前日あるいは当日に採血(200mL)し、多血小板血漿を精製する。多血小板血漿は、細胞の増殖を活性化するだけでなく、トロンピン、カルシウムと一緒に注入することにより、体内でかたまり、細胞を

そこに留める働きを持っている。したがって、移植する際は、培養した骨髄細胞と多血小板血漿を混合し、トロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植する。移植後は、有効性を評価するために定期的にレントゲン撮影を実施して、延長した骨の長さを計測する。また、安全性の評価のために血液検査を実施する。血液検査は約5mlの採血を移植後1週間以内に行い、炎症反応(白血球数やCRP)を調べる。

調製方法

1. 骨髄細胞培養に使用する自己血清の調製

手術日の1年前から2週間前までの間に約200mlの静脈血を採取し、遠心分離にて細胞培養の際に使用する自己血清(細胞の栄養分となります)を調製する。(保存可能期間1年間)

2. 骨髄細胞の培養

骨延長手術当日に全身麻酔下で約40mlの骨髄液を採取する。これをヘパリンの入った培養液と混合し固まらないようにし、遠心分離した後、単核細胞層を分離する。分離した細胞を自己血清と抗生物質を含む骨芽細胞誘導培地にて培養する。3日後に浮遊(浮いている)細胞をPBSで数回洗浄することにより除去し、付着性(培養皿に張り付いている)細胞の培養を継続する。培養液の交換は3日毎に行う。付着性細胞がコンフルエント(培養皿いっぱい増殖)に達したら、トリプシンEDTAにより細胞を培養皿からはがし継代する(新しい培養皿に細胞を移す)。3週間の培養期間で合計3回の継代を繰り返し、細胞を増殖させる。培養細胞移植前には、培養液の汚染(細菌、真菌、エンドトキシン、マイコプラズマ)の有無をチェックする。

3. 多血小板血漿の調製

移植手術の48時間前(前日が多い)までに200mlの静脈血を採取する。これを弱く遠心し、血球成分を沈殿させる。血小板を含む上清を強く遠心し、血小板を沈殿させる。上清を吸い取り、移植部位1箇所当たり4-5mlとなるように多血小板血漿の量を調製する。

(名大医バイオ書式3-4-A: バイオ先端臨床研究説明書)

「培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」についての説明文書

(1) 説明書の主旨

【研究目的、意義と研究参加へのお願い】

骨延長術は骨切りをして切り離された骨を創外固定器で固定し、器械を徐々に伸ばしていくことにより体内に新たな骨を形成し、骨を伸ばす画期的な治療法です。しかし、ゆっくりと骨を伸ばす必要があります、治療に非常に時間がかかるといった問題点があります。骨を切り、創外固定器と延長器を装着する手術自体は数時間で済みますが、実際に延長して骨ができて体重が支えられるようになるまでには長い期間が必要となります。この治療法では、長い間、皮膚の上からワイヤーやピンが露出することになりますので、湿潤なわが国においては、どんなに清潔にしても皮膚とワイヤーやピンの周りに感染症を起こしてしまいます。場合にもよりますが、一年以上の入院期間を必要とすることがほとんどです。治療期間が長ければ長いほど、感染症や感染症以外の合併症が起こる確率が高くなりますので、あまり好ましいことではありません。そこで、この骨を作るのにかかる時間を少しでも短くするために、骨髄から採取した細胞を培養技術により骨芽細胞（骨を作ることができる細胞）に分化させ、多血小板血漿（血小板を多く含んだ血漿）と一緒に延長させたい部位に移植します。この方法を用いた脚延長術の有用性はすでに動物実験で確認されています。骨を早く作ることが出来れば治療期間が短縮し、それにとまう合併症も減少させることが予想されます。本研究の目的は、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術をヒトに応用した際に、有効であり、かつ、安全に実施できるかどうかを検討することです。

この説明文書は、あなたにこの研究への参加と協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意する手続きについて説明したものです。あなたがこの説明をよく理解でき、研究に参加し、協力しても良いと考える場合には「同意書」に署名することによって、同意の表明をお願いいたします。

【研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由】

この研究に参加されるかどうかについては、よく考えていただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。また、研究に参加することに同意された後、もしくは研究が始まった後でもいつでも同意を撤回することができます。その場合は、それまでに集積された臨床情報等は廃棄され、診療記録等もそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点において、すでに研究結果が論文等で公表されていた場合などは、研究結果等を廃棄することができない場合があります。

もし、お断りになっても、その後も責任をもって治療を行いますので、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

(2) 研究計画の説明

研究題目	培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
研究機関名	名古屋大学医学部大学院医学系研究科整形外科学講座
研究責任者の職名・氏名	教授 石黒直樹 講師 鬼頭浩史
共同実施機関名・責任者の氏名	なし (ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります)
対象とする疾患名	骨延長を要する症例 各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例
調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)	延長量(レントゲンにて測定します) 総治療期間(器械装着期間) 合併症(感染、骨折など) 培養細胞の品質、多血小板血漿の数 (但し、委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります)

臨床研究は参加していただく方の安全や人権を守るために、国が定めた指針(「臨床研究に関する倫理指針」)に従って行われます。また、この臨床研究を行うことについては、医学部内に設置されている生命倫理委員会・バイオ先端臨床研究委員会(患者さんの安全を守る立場から、臨床研究の内容が科学的および倫理的に妥当であるかどうかの審議を行う委員会です。)で審査を受け、承認されています。

【研究目的】

軟骨無形成症や軟骨低形成症に伴う低身長の患者さんや外傷や先天的な要因により脚長不等を有する患者さんを対象として、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術が、治療期間を短縮させることができるかどうか、また、感染症などの合併症を発現させることなく安全に治療できるかどうかを検証することを目的としています。

【研究への参加をお願いする理由】

この研究は、30歳未満で著しい低身長症の患者さんや3cm以上の脚長差がある患者さんなど、骨延長術を必要とするすべての患者さんを対象としています。今回、あなたの病状が、この研究に参加していただく基準にあてはまっているため、研究への参加をお願いしています。あなたの同意が得られた場合、この研究にご協力いただくことになります。なお、あなたが未成年の場合は、あなた以外に代諾者(親権者など)の方にも同意書に署名していただきます。

【研究方法】

今回の研究では、通常の骨延長術に加えて、培養骨髄細胞の移植手術を行います。手術時にあなたの体から骨髄(骨の中身)中の細胞を採取します。この骨髄細胞を培

養して骨芽細胞（骨を作ることができる細胞）に分化させます。このようにして得られた培養骨髄細胞を骨を作りたい場所に移植します。また、移植する前日あるいは当日に採血（200mL）し、多血小板血漿を精製します。多血小板血漿は、細胞の増殖を活性化するだけでなく、トロンビン、カルシウムと一緒に注入することにより、体内でかたまり、細胞をそこに留める働きを持っています。したがって、移植する際は、培養した骨髄細胞と多血小板血漿を混合し、トロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植します。これにより、より高い効果が得られると考えています。骨髄を採取するのに要する時間は数分であり、また、移植手術は1つの骨に約30分程度を要するのみです。

なお、採取した骨髄液中に含まれる単核細胞（骨芽細胞になり得る細胞）が 1.0×10^7 個以上、生きている細胞の割合（生細胞率）が90%以上の場合のみ、細胞培養に進みます。約3週間培養後の細胞では、下記の規格をすべてクリアした場合のみ、移植手術に進みます（総細胞数 1.0×10^7 個以上、生細胞率60%以上、無菌試験陰性、エンドトキシン試験1.0 EU/ml以下、マイコプラズマ試験陰性）。

移植後は、有効性を評価するために定期的にレントゲン撮影を実施して、延長した骨の長さを計測させていただきます。また、安全性の評価のために血液検査を実施します。血液検査は約5mlの採血を移植後1週間以内に行い、炎症反応（白血球数やCRP）を調べます。

【実施計画などをさらに知りたいとき】

ご希望があれば、他の患者さんの個人情報保護やこの研究の独創性の確保に支障をきたさない範囲内で、この研究の計画および方法についての資料を入手または閲覧することができます。細胞の培養方法等に関する資料についても必要であれば用意いたします。

(3) 試料提供者にもたらされる利益及び不利益

1) 利益について

培養骨髄細胞移植を併用した脚延長術により骨が早くできるようになると、足を伸ばすために装着する創外固定器と延長器を着けている期間を短縮できると考えられることから、以下のような利益が得られるのではないかと考えています。

- ①入院期間が短縮できる。
- ②器具を着けていることによる煩わしさ（お風呂に入れず、消毒が必要、脚で立つことに制限がある等）を感じる期間が短くなる。
- ③学校に早く通学できるようになる。
- ④関節が硬くなることが少なくなる。
- ⑤リハビリテーションを早期に開始できる。

2) 不利益について

予想される不利益としては骨髄細胞を採取する分、約10分程度手術時間が余分にかかる

ります。採取した骨髄細胞は十分に整った環境で骨を作る細胞に分化させますが、万一、培養中にカビ、細菌が混ざり込んだ場合、採取した骨髄細胞は破棄させていただきますので、骨髄細胞の採取は無駄になってしまいます。しかし、骨髄細胞を放棄した場合でも、従来どおりの骨延長術を続ける事によって治療は可能です。ただし、骨形成は促進できませんから従来通りの時間がかかります。また、以下のような危険性が予想されます。

①細胞を移植する際に用いるトロンビンにより、過敏症が発現する可能性がある。

②骨髄細胞を培養して骨芽細胞に分化させる際、ウイルスが混入する可能性がある。

これらの危険性を回避するために、過敏症が発現した場合に、適切かつ迅速に対応が出来る手術室ですべての移植操作を行うとともに、培養器、クリーンベンチ等の設備は本研究専用とし、同時期に他の目的で使用しません。また、1度に1人分だけを調製します。さらに、培養液に添加する血清は本人のものを採血させていただいて使用することにより、汚染発生を防止します。

(4) 健康被害が発生した場合の対応

もしも、この研究に参加している間、または中止・終了した後に、何か体に異常を感じましたら、その程度にかかわらず直ちに主治医に申し出て下さい。必要な治療を含めた適切な処置を行います。その治療は保険診療により行われます。本研究に参加したことが原因で健康被害が生じたと推定される場合は、本学が保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。その際は、まず病院の窓口で一旦お支払い頂いた後、あなたのお支払い額に相当する金額を負担させていただきます。さらに、その健康被害の程度に応じた補償が受けられます。一方、休業補償金、差額ベッド料金、医療手当て等のお支払いはできません。この試験以外の原因による場合や、試験との因果関係が認められない場合、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響している場合、そして試験研究自体が無効であったという効能不発揮の申し出については補償の対象とはなりません。詳細につきましては、「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」をご覧ください。

(5) 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

手足の骨を延長する方法はほかにもありますが、いずれの方法も骨延長器を用いた場合と比較して、①十分な脚延長効果が得られない、②金属など内固定材料を骨癒合後除去する必要がある、③骨癒合が得られない場合もあるといった問題があり、現在はあまり実施されていないのが現状です。したがって、時間はかかりますが、現段階では脚延長器を使用した脚延長術は有用な方法と考えられます。骨延長術の欠点である時間が掛かることを少しでも少なくして、骨癒合を早める方法が色々と考案されました。現在、確実に骨を早く作る決まった方法はまだ見つかっていません。弱い電気を通したり、電

磁波を当てたり、あるいは薬剤を用いる方法も動物実験では研究されていますが、この目的で実用化には至っていません。従ってヒトに骨延長術の骨癒合を早める方法は未だ確実なものはありません。動物実験では骨髄細胞移植、骨髄細胞由来骨芽細胞移植が骨の治りを助けてよい結果が得られています。もしも、この研究にされなかった場合は、培養骨髄細胞の移植手術を併用しないで骨延長術を実施することになります。

(6) 個人情報の保護

医療行為に関する個人情報は、個人情報保護法および名古屋大学医学部の個人情報保護規定に基づき管理・保護されます。データベース化した診療情報やこの研究のためだけに収集された検体もしくは解析された結果は、連結可能匿名化を行います。その際、個人名を付した連結表は厳重に保管され、決して他に漏れることはありません。また、この研究の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、個人を特定できる内容が公表されることは一切ありません。培養骨髄細胞調製過程における個人情報は、個人情報保護法および ISO13485 で規定された文書記録方法に基づき管理・保護されます。

(7) 検査結果を伝えることについて

細胞療法の結果についての説明は、あなたに対して説明を行いません。また、今後の治療方針に大きな変更が生じるなど、あなたやあなたの親権者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、研究を担当する医師からあなたやあなたの親権者に、結果の説明をうけるか否か問い合わせることがあります。

(8) 細胞療法を受ける人の意思決定能力に問題がある場合の結果の伝え方

細胞療法の結果については、あなたが未成年者である場合には、基本的に親権者に御説明します。未成年者本人が明確に説明を希望している場合には、その未成年者にも説明をします。

(9) 研究結果の公表

本研究の成果は、患者さん本人やご家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表される場合があります。

(10) 研究から生ずる知的所有権について

本試験の実施に伴い特許等の知的所有財産が生じた場合は、名古屋大学がその知的所有権を持つこととなります。

(11) 目的とする検査が終わった検体がどう扱われるか

データおよび採取した検体は原則として研究終了後は廃棄されることになっておりま

す。しかし、もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も厳重に保管させていただきます。将来、そのデータおよび採取した検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について生命倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。

(12) 研究用の検査の費用について

費用は基本的に保険診療により実施しますので、通常の骨延長術を実施した場合と同じ負担が発生します。ただし、培養骨髄細胞移植を実施するのに必要な費用は文部科学省からの補助金で行いますので、あなたに追加の費用が発生することはありません。

(13) 利益相反について

私たちは、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。現代社会では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学官連携を推奨しています。

一方で、産学官連携を進めた場合、臨床研究が企業の利益のために行われるのはいか、研究についての説明が公正に行われないのではないかとといった疑問が生じることがあります。このような、患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）している状態を利益相反と呼びます。患者さんの利益が最優先されることは当然のことですが、臨床研究においては利益相反の判断がきわめて難しくなっています。

本研究は文部科学省の特別教育研究経費で行いますので、そのような開示すべき利益相反はありません。

(14) 問い合わせ・苦情の受付先

この試験について、わからないことや心配なこと、疑問に思ったことがありましたら、遠慮なく下記にご相談ください。

○問い合わせ先

説明担当者氏名：金子浩史（電話 052-744-1908、ファックス 052-744-2260）

診療担当医師氏名：鬼頭浩史（電話 052-744-1908、ファックス 052-744-2260）

○苦情の受付先

名古屋大学医学部総務課：(052-744-2804)

(名大医バイオ書式3-4-B: バイオ先端臨床研究同意書)

同意書

研究代表者: 名古屋大学医学部大学院医学系研究科整形外科学講座 教授 石黒直樹 殿

研究課題名: 培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

《説明を受け理解した項目》(□の中にご自分でレ印を入れて下さい)

- 研究協力を自らの意思で行うことと撤回の自由があること
- 研究計画の概要および高度医療の意義について
- 実施計画の内容を見ることができること
- 研究に参加した場合に考えられる利益及び不利益
- 臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について
- 個人情報の保護
- 研究結果の伝え方
- 研究結果の公表
- 研究成果から生ずる知的財産権について
- 研究終了後の検体の保管と廃棄
- この研究の費用および利益相反について
- 問い合わせ・苦情の受付先

《このバイオ先端臨床研究に参加することの同意》(「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい) この研究に参加することに同意しますか? はい いいえ

《検体を将来の医学研究のために保管することの同意》(「はい」又は「いいえ」に○を付けて下さい) あなたの検体が将来の医学研究(遺伝子解析研究を含まない)に使用されることに同意しますか? はい いいえ

平成 年 月 日

本人署名又は記名・押印:

住所:

連絡先(電話など):

平成 年 月 日

代諾者署名又は記名・押印:

代諾者と本人との関係:

住所:

連絡先(電話番号など):

骨延長手術当日

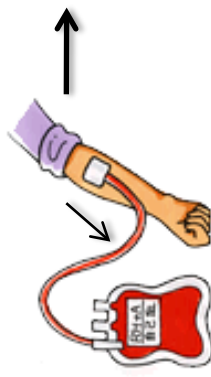


麻酔のかかった状態で腰骨から骨髓液を40ml採取します



骨髓細胞を約3週間培養します

細胞移植前日



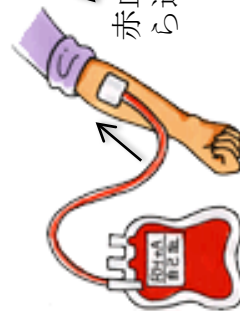
約200 ml採血します

濃厚赤血球を精製します

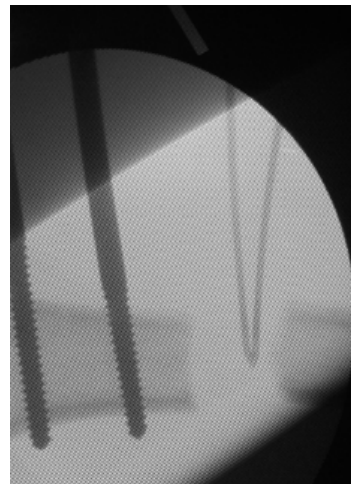


多血小板血漿を精製します

細胞移植当日



赤血球は点滴から返血します

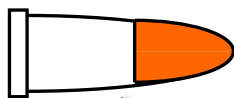


細胞を注射します



骨芽細胞を回収します

骨髓細胞と多血小板血漿を混ぜます



トロンビンとカルシウムを混ぜて注射します

骨延長術（こつえんちょうじゅつ：あしを長くすること）の説明

【なんのために手術をするか】

あしが短いために困っていることを、あしを伸ばすことで少なくする。

【手術、治療の仕方】

まず、伸ばしたい骨にピンを入れて、伸ばすための器械（骨延長器：こつえんちょうき）を取り付けます。次に骨を切る手術を行います。一つの骨を伸ばす場合は2時間ぐらい、二つの骨を伸ばす場合は4時間ぐらいかかります。1～2週間たってから1日に1mmずつあしに付いた器械で骨を伸ばします。これはやり方を教えますので自分でやっていただきます。目的の所まで伸ばせたら、そこで伸ばすのを止めて骨が固まるのを待ちます。ある程度骨が固くなったら、器械のネジをゆるめてさらに骨が出来やすくなるようにします。十分に骨ができたなら、器械を外します。

【あしを伸ばすのにかかる期間】

期間はどれくらい伸ばすかで異なります。次にのべるような問題がなく、順調にあしが伸ばせた場合で、1cm伸ばすのに1カ月程度かかります。10cm伸ばすのには1年くらい必要となります。

【あしを伸ばしている間に起こる問題点】

治療中にはいろいろな問題点が起こるかも知れません。治療中は骨にピンがついた状態で過ごすこととなりますので、その部分からバイ菌が入ることがあります。その場合は、きれいな水で洗ったり、薬を飲んだり、注射をしたりします。あしが伸びていくと、だんだん関節（膝や足首）が動きにくくなります。頑張ってリハビリをしても、たくさん伸ばすとどうしても膝が曲がらなくなったり、伸びなくなったり、足首がそらなくなり足の裏について歩けなくなることがあります。骨のできが悪い場合は、延長するスピードを遅らせたり、いったん延長を中止することもあります。逆に骨ができすぎて延長できなくなったときは、もう一度手術で骨を切らなければなりません。器械を外した後に骨折を起こすこともあります。その場合、またふたたび器械を付けたり、ギプスを巻くことが必要になります。他にもいろいろと困ったことが出てくるかもしれませんが、私たち医師がちゃんとみていますから、私たちの言うことを守って、もし変わったことがあればどんどん言ってください。そうすれば、こういうイヤなことはさげられます。

【治療中の生活】

最初の手術後1週間ぐらいは痛みがありますので、お薬で痛みをやわらげます。手術の後、出来るだけ早い時期より車いすに乗れるようにがんばり、車いすに乗れるようになっ

たら病院内にある学校やリハビリ室に行きます。リハビリ室ではひざや足首の関節が固くならないように曲げ伸ばしの訓練や歩く訓練を行います。どんどん歩いた方が骨のできがよいので、歩けるようにがんばりましょう。骨にはピンがついていますので、治療中はお風呂には入れません。1週間に3回程度シャワーを浴び、その後ピンの部分の消毒を行います。

治療期間を短くするように工夫した骨延長術の説明

【なんのためにこの治療をするか】

先に説明しましたように、あしを伸ばすためには長い間の治療が必要になるため、バイ菌が入ったり関節が動きにくくなったりといった困ったことがよく起こります。このような困ったことを少しでも少なくするためには、早く骨を作り、早く治療を終えることが必要です。この治療は、腰の骨から細胞を取って、これを骨を作る細胞に育て上げ、伸ばしたところに戻すことにより骨を早く作り、治療中に起こる困ったことをできるだけ少なくするというものです。

【この治療の仕方】

伸ばしたい骨に器械を取り付ける手術をした後で、腸骨（腰のほね）から骨の中身（骨髄といいます）の細胞を取り出します。これは麻酔がかかっている状態で行うので痛みはありません。この細胞を専用の場所で3週間ほど育てて数を増やすとともに骨を作る細胞に育て上げます。また、これとは別に採血をして取った血液から血小板のたくさん入った液（多血小板血漿：たけっしょうばんけっしょう）を作ります。この多血小板血漿と育て上げた細胞を注射器で混ぜて、トロンビン、カルシウムというものと一緒に伸ばした部位に注射すると、注射した場所でこれらが固まり、骨が早くできるようになります。注射する時も麻酔をかけますので、あまり痛みは感じません。この治療では、腸骨から骨髄細胞を取ることと、採血をすることが手術以外の負担になります。これ以外は先に説明した普通の骨延長と同じで、十分に骨ができたなら器械を外します

【この治療の良い点・問題点】

骨延長手術はよい治療法ですが、治療期間が長くかかるという欠点があります。この方法で行えば普通より早く骨ができることが期待できます。早く骨ができれば器械も早くはずすことができ、入院期間も短くなりますし、お風呂にも早く入れるようになります。先に説明したバイ菌が付くなどの困ったことも少なくなると思います。問題点としては、手術のときに骨髄の細胞をとるため10分程度手術が長くなります。また、外で細胞を育てているときに細胞にもし万が一バイ菌などが付いたりしたら使えなくなってしまいます。さらに、外で育てた細胞の数や質が私たちの決めた基準の値をクリアしないときも、体内に

戻すことはできません。しかし、そのような場合でも普通の骨延長はできます。

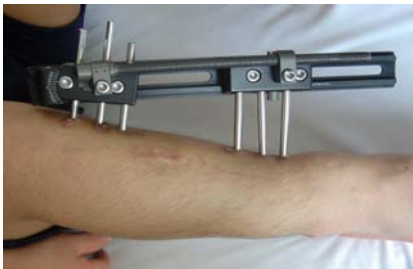
【この治療でやるかどうか】

この方法でやるかどうかはあなたが決めることができます。また、途中でやめることも自由です。やめた場合でも普通の骨延長術はできます。

【治療中に身体に異常を感じた場合】

もし治療中、治療後に何か異常を感じたら、遠慮することなく、私たち医師や看護師さんまたはお母さん、お父さんに言ってください。

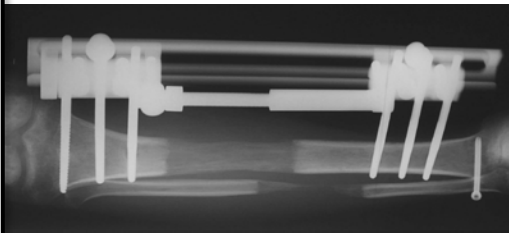
骨延長術



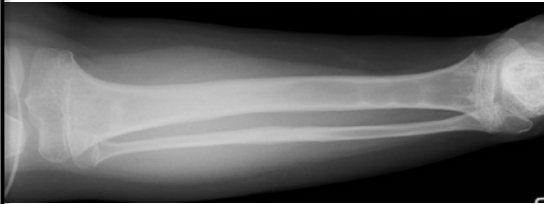
器械を伸ばすことであ
しを伸ばしていきます



手術であしにねじをいれ
て、器械をとります



骨がじょうぶになつた
ら、器械をははずします



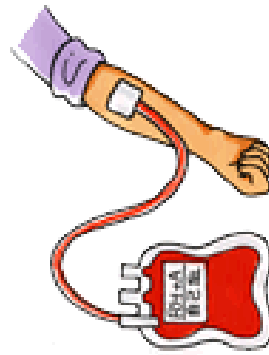
あしを1cmのばすには1ヶ月以上かかります

細胞を使って治療期間を短くするやりかた

あしの手術のとき
に腰に注射してここ
つづいをとります



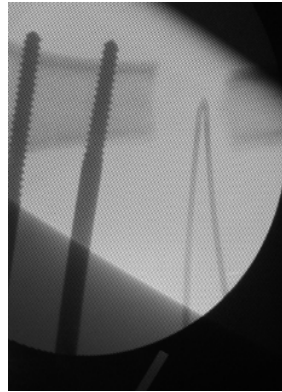
こつづいから
骨を作る細胞
を育てます



血液から濃いけつしよ
うばんを作ります



細胞とけつしよばんを伸ば
したすきまに注射で入れます



平成 22 年 7 月 22 日

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科から申請のあった
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

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科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. 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

申請者：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 研究科長 山下 俊一

申請日：平成 22 年 5 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	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成 22 年 5 月 28 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 研究責任者：錦戸 雅春
対象疾患	末梢動脈疾患
ヒト幹細胞の種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から 3 年間、144 例（推奨療法群 72 例，推奨療法＋細胞移植治療群 72 例）
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射から 4 日目に自己末梢血を採取、アフエレスシスにより単核球を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。札幌北榆病院等を含む計 21 施設で多施設共同研究を予定。
その他（外国での状況等）	Inaba ら、Asahara らは、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して臨床研究を実施。一方、Kawamura ら（2005）は CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者への移植を報告している。その他、Huang, Ishida(2005)、Hoshino（2007）による同様の臨床研究の報告がある。
新規性について	本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、計21施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいはG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかに無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を評価するものであり、ランダム化比較試験としての新規性を認める。

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22年7月6日（火）15:00～17:00
（第12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22年5月28日付けで長崎大学大学院医歯薬学総合研究科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：末梢動脈疾患）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。

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の検討結果

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：末梢動脈疾患）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22年5月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4
	名称	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 長崎大学病院代表 095-819-7200 (電話番号) 総務課 095-819-7535 (FAX)
	研究機関の長 役職名・氏名	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長 山下 俊

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
末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	長崎大学病院 血液浄化療法部 副部長 錦戸 雅春

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
研究機関	
名称	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
所在地	〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4
電話番号	095-819-7200 長崎大学病院代表
FAX 番号	095-819-7535 長崎大学病院総務課
研究機関の長	
氏名	山下 俊一
役職	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長
研究責任者	
所属	長崎大学病院
役職	血液浄化療法部 副部長
氏名	錦戸 雅春
連絡先	Tel/Fax Tel: 095-819-7358 / Fax: 095-819-7360 E-mail nishiki@nagasaki-u.ac.jp.
最終学歴	平成 2 年 3 月 長崎大学大学院卒
専攻科目	血液浄化療法学、アフエーシス、泌尿器科学
専門医・指導医資格	日本アフエーシス学会認定専門医、日本透析医学会専門医・指導医・評議員、日本泌尿器科学会専門医・指導医・西日本評議員、日本臨床腎移植学会認定専門医・評議員
臨床経験歴	26 年
細胞治療研究歴	3 年
その他の研究者	別紙 1 参照
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）	
名称	
所在地	
電話番号/FAX 番号	
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）	
役職	
氏名	
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャール病）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへ無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温存生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p>【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5～10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救済は社会的及び医学的に急務である。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	末梢動脈疾患

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快な症状を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine Ⅰ、慢性重症下肢虚血が Fontaine Ⅱ及びⅢとなる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加しづらい患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼⅡ阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ2拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験においてQOLの向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を26%延長した。また、最近の3つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及びQOLに対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（4頁14行～5頁2行）参照</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>登録時において、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージュー病患者 2) Fontaine 重症度分類のⅡからⅢかつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類のⅢからⅤ群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくはLDLアフェレシスから1ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後6ヶ月未満の患者

	<p>8) 虚血性心疾患,脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine 度に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症(新福田分類 BI から BV)を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する,又は3年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果,白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上,血小板数が 50,000/μL 未満,AST(GOT)100 IU/L 以上,ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち,いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある,又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38 以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状,安静時疼痛,皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の,又は以前に参加した臨床試験の終了から 6 ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦,授乳婦,妊娠している可能性のある又は治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者,あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙 6 : 臨床試験実施計画書;9.適格基準(16 頁)参照</p>
--	--

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	自己・ ×非自己 ・ ×株化細胞 生体由来・ ×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で,1 日 1 回 4 日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μL を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し,75,000/μL を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を用いてアフエレススを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置:米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L)とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy)法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p>

		<p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数（目安として70～150カ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23～27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製（加工）行程	×有 ・ 無	
非自己由来材料使用	×有 ・ 無	動物種(←————→)
複数機関での実施	×有 ・ 無	
他の医療機関への授受・販売	×有 ・ 無	
安全性についての評価		<p>末梢血管再生治療研究会への参加6施設を対象に、2001年12月1日から2006年12月31日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へG-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した162症例のレトロスペクティブ調査（PAD-CT Retro）を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良のRutherford分類6群21例、Fontaine分類不能7例、糖尿病性壊疽4例及びSLE7例の計39例を除外した123例の解析結果から、予後因子はFontaine分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後1ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1年以内の死亡は15症例（12.2%）で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が9例（60%）、脳血管障害の既往がある透析患者が2例（13%）含まれおり、死因は心不全4例、心筋梗塞3例、脳梗塞2例、肺炎2例、不整脈1例、胆嚢炎1例、呼吸不全1例、自殺1例であった（自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照）。日本透析学会の統計データでは、2005年末には全透析患者は257,765症例、2006年の死亡患者数は24,034症例（9.3%）で、死亡原因は心不全24.9%、脳血管障害9.4%、感染症19.9%、悪性腫瘍9.2%、カリウム中毒/頓死5.1%、心筋梗塞4.4%、悪液質/尿毒症3.1%、慢性肝炎/肝硬変1.3%、腸閉塞1.1%、自殺/拒否0.9%、災害死0.7%、肺血栓/肺梗塞0.3%、脳症0.1%、その他9.5%、不明8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retroの1年以内死亡例15例は全て不適格であった。また、全症例中、ASOで糖尿病を合併している93例の患者（既往歴平均20.8年）で、G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huangら、Ishidaら、Hoshinoら、もほぼ同様にG-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約（7～10頁）2.5エンドポイントの解析（11～17頁）2.6追加解析結果（18～24頁）参照 別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（6頁3～20行）参照</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		<p>最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子（VEGF）や、線維芽細胞増殖因子（FGF）などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。</p>

Isner らは VEGF の遺伝子治療を, Morishita らは HGF の遺伝子治療を実施し, 一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では, これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており, また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初, 移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが, 造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元, 別の面からのアプローチとして, Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し, これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより, 血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し, 造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年, Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて, 臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には, 血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず, その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降, 国内外の数多くの施設で, 同様の手技による治療が試みられ, 本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避, 並びに効率的な血管再生を目指し, Inaba らや Asahara ら (データ未発表) は, G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し, 慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には, 煩雑な操作及び費用がかかるためか, その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方, Kawamura らは CD34 陽性細胞を単離・純化することなく, G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果, 臨床効果を認め, 同時に G-CSF, アフェレシス, あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降, 主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが, 2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され, がん患者あるいは健康人ドナーに $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し, 5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また, Asahara らの報告以降, 造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ, 中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み, 一定の効果を確かめたという報告もなされた。その後, これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に, G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより, 重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが, 対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため, G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかった。また, Kang らは, 心筋梗塞発症後の患者に G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 日間投与し, 狭窄血管部にステントを挿置したところ, その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし, その後 Kang らは G-CSF の投与量を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与日数を 3 日間とし, さらに挿置するステントを通常の bare metal から, 薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに, Kuethe ら, Ince ら, Zohlhofer ら, Ripa ら, Jorgensen ら, Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に, G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが, 安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず, これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお, これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており, また G-CSF の投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんどで, 投与期間は 4 から 7 日であった。また,

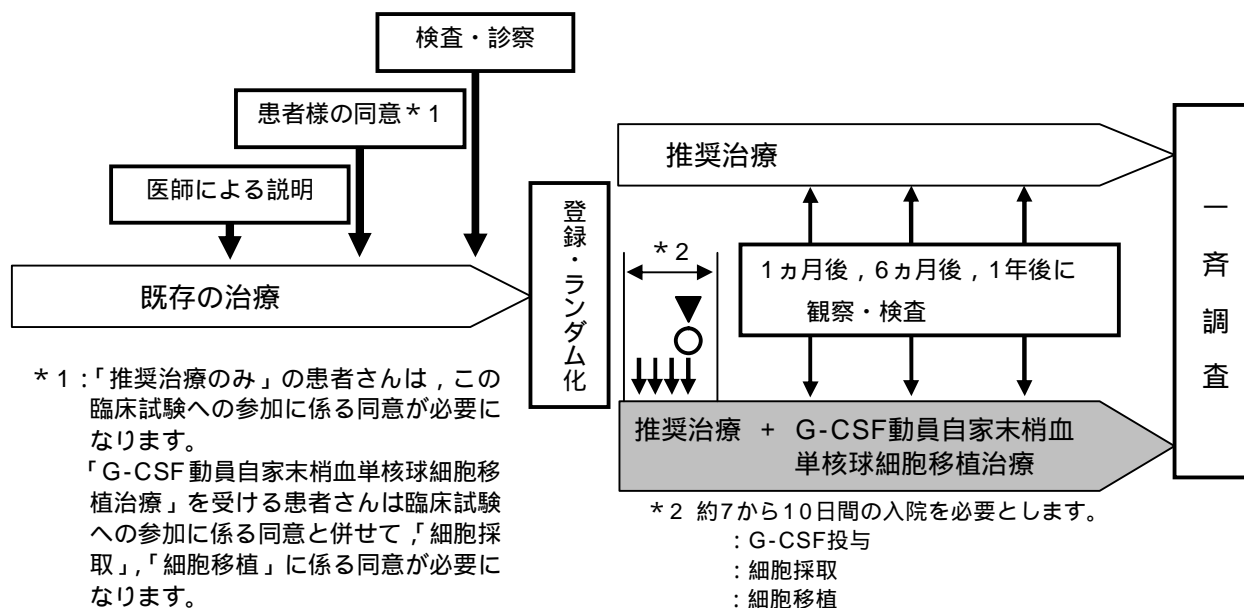
	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoら、はG-CSFを5μg/kgで4日間投与することで、またAsaharaら(データ未発表)、Huangら、Ishidaらは10μg/kgで5日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間は通常400μg/m²(10μg/kg相当)を5日間(4~6日間)であるが、Tanakaらが実施した10名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から200μg/m²(5μg/kg相当)を5日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験におけるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoらの臨床研究において200μg/m²(5μg/kg相当)の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会のPAD-Retro調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するためのG-CSF(フィルグラスチム)投与量・投与期間を、200μg/m²(5μg/kg相当)4日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにされていない。</p> <p>これらを鑑み、軽症~中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者(具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パージャール病患者で、Fontaine重症度分類の・・・、かつ、より重症な一方の下肢がRutherford重症度分類の分類の3・4群又は5群に属する患者)を対象に、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及びG-CSF動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景(5頁9行~6頁1行、6頁20行~7頁)参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・パージャール病)患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコールで144例(推奨療法群72例、推奨療法+細胞移植治療群72例)が目標症例数であり、このうちの一部(約10例)を担当する。試験期間は2009年1月~2012年1月で、プロトコール治療は登録から1年間、最終症例登録後1年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日</p>

	<p>付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15頁）参照</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口 18) 被験者が守るべき事項 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 21) 説明文書作成日、版 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄

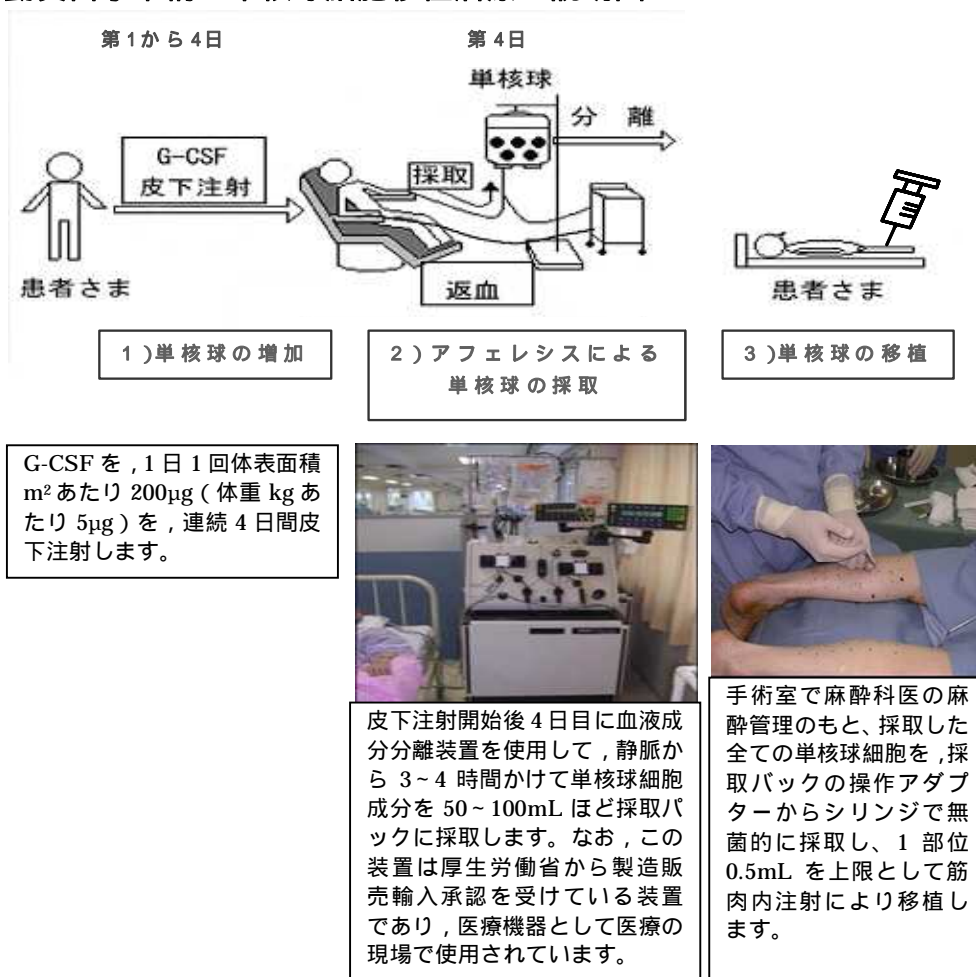
		<p>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名</p> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙 5：説明同意文書；参照 別紙 6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42頁）参照</p>
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もの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	<p>主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；12.有害事象・重大な事態の評価・報告（23～25頁） 18.独立データモニタリング委員会（41頁） 22.試験の終了と早期中止（45頁） 27.9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（82～85頁）参照</p>	
臨床研究終了後の追跡調査の方法	最終症例登録から1年後に、一斉調査（転帰と細胞移植治療実施の有無）を行う。	
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	<p>×有 ・ 無</p> <p>本臨床試験のG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように実施医療機関、試験責任医師、主任研究者が対応し、提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし、被験者への金銭での補償は行わない。</p>
	補償がある場合、その内容	
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>試験責任医師及び試験分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それをを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（78頁）参照</p>
	その他	<p>試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力ををばらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られ</p>

		た情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。																																											
その他必要な事項 (細則を確認してください)	当該研究に係わる研究資金の調達方法	本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。																																											
		別紙 6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照																																											
	既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項																																												
		<p>本臨床試験と同等の治療を、既に下記の 6 施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。</p> <p>当該治療を 2005 年 6 月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した 2006 年 10 月からは先進医療として当該治療を実施。</p> <p>北榆会 札幌北榆病院 当該治療を 2006 年 10 月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。</p> <p>独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院</p> <p>ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成 18 年 9 月 1 日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。</p> <p>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター</p> <p>本臨床試験は下記の 21 施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主任研究者 北榆会 札幌北榆病院 外科 堀江 卓</p> <p>研究参加予定施設及び試験責任医師</p> <table border="0"> <tr><td>北榆会 札幌北榆病院 外科</td><td>堀江 卓</td></tr> <tr><td>市立函館病院 心臓血管外科</td><td>森下 清文</td></tr> <tr><td>青森県立中央病院 血液内科</td><td>久保 恒明</td></tr> <tr><td>国立病院機構千葉東病院 外科</td><td>岩下 力</td></tr> <tr><td>明生会 東葉クリニック 外科</td><td>林 良輔</td></tr> <tr><td>板橋中央総合病院 血液浄化療法部</td><td>赤松 眞</td></tr> <tr><td>東邦大学医療センター大森病院 腎センター</td><td>水入 苑生</td></tr> <tr><td>東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科</td><td>金子 英司</td></tr> <tr><td>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター</td><td>星野 純一</td></tr> <tr><td>慶應義塾大学病院 一般・消化器外科</td><td>尾原 秀明</td></tr> <tr><td>神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科</td><td>市川 由紀夫</td></tr> <tr><td>東海大学医学部 外科学系 形成外科学</td><td>田中 理佳</td></tr> <tr><td>湘南鎌倉総合病院 腎臓内科</td><td>小林 修三</td></tr> <tr><td>田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター</td><td>塚本 達雄</td></tr> <tr><td>国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科</td><td>久傳 康史</td></tr> <tr><td>島根大学医学部附属病院 心臓血管外科</td><td>織田 禎二</td></tr> <tr><td>徳島赤十字病院 外科</td><td>阪田 章聖</td></tr> <tr><td>天神会 新古賀病院</td><td>古賀 伸彦</td></tr> <tr><td>長崎大学病院 血液浄化療法部</td><td>錦戸 雅春</td></tr> <tr><td>有隣厚生会 東部病院 血管外科</td><td>花田 明香</td></tr> <tr><td>財団法人 住友病院 腎センター</td><td>阪口 勝彦</td></tr> <tr><td>近畿大学医学部附属病院 心臓血管外科</td><td>鷹羽 浄顕</td></tr> </table>	北榆会 札幌北榆病院 外科	堀江 卓	市立函館病院 心臓血管外科	森下 清文	青森県立中央病院 血液内科	久保 恒明	国立病院機構千葉東病院 外科	岩下 力	明生会 東葉クリニック 外科	林 良輔	板橋中央総合病院 血液浄化療法部	赤松 眞	東邦大学医療センター大森病院 腎センター	水入 苑生	東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科	金子 英司	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター	星野 純一	慶應義塾大学病院 一般・消化器外科	尾原 秀明	神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科	市川 由紀夫	東海大学医学部 外科学系 形成外科学	田中 理佳	湘南鎌倉総合病院 腎臓内科	小林 修三	田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター	塚本 達雄	国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科	久傳 康史	島根大学医学部附属病院 心臓血管外科	織田 禎二	徳島赤十字病院 外科	阪田 章聖	天神会 新古賀病院	古賀 伸彦	長崎大学病院 血液浄化療法部	錦戸 雅春	有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香	財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦	近畿大学医学部附属病院 心臓血管外科
北榆会 札幌北榆病院 外科	堀江 卓																																												
市立函館病院 心臓血管外科	森下 清文																																												
青森県立中央病院 血液内科	久保 恒明																																												
国立病院機構千葉東病院 外科	岩下 力																																												
明生会 東葉クリニック 外科	林 良輔																																												
板橋中央総合病院 血液浄化療法部	赤松 眞																																												
東邦大学医療センター大森病院 腎センター	水入 苑生																																												
東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科	金子 英司																																												
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター	星野 純一																																												
慶應義塾大学病院 一般・消化器外科	尾原 秀明																																												
神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科	市川 由紀夫																																												
東海大学医学部 外科学系 形成外科学	田中 理佳																																												
湘南鎌倉総合病院 腎臓内科	小林 修三																																												
田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター	塚本 達雄																																												
国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科	久傳 康史																																												
島根大学医学部附属病院 心臓血管外科	織田 禎二																																												
徳島赤十字病院 外科	阪田 章聖																																												
天神会 新古賀病院	古賀 伸彦																																												
長崎大学病院 血液浄化療法部	錦戸 雅春																																												
有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香																																												
財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦																																												
近畿大学医学部附属病院 心臓血管外科	鷹羽 浄顕																																												

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

- ㇏ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・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 3
- ㇏ 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 4
- ㇏ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・・・・・別紙 5
- ㇏ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㇏ 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 7

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). 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バージャー病は閉塞性血栓性血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者は約 500 万人、バージャー病患者は約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者が急速に増加しています。

2). 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療を行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者に対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中の LDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらの薬を服用しても足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みおよび足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者が年間 1 万人以上いるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

2. 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者の症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来の治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者に対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。しかし遺伝子物質による治療法は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体力面の問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはバジュー病の患者に、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

対象となる患者

- 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された慢性閉塞性動脈硬化症又はバジュー病患者であること。
- 2) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、患者本人から文書同意が得られていること。
- 4) 病態進行性の患者ではないこと。
- 5) 大切断が予定されている患者ではないこと。
- 6) G-CSF製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者ではないこと。

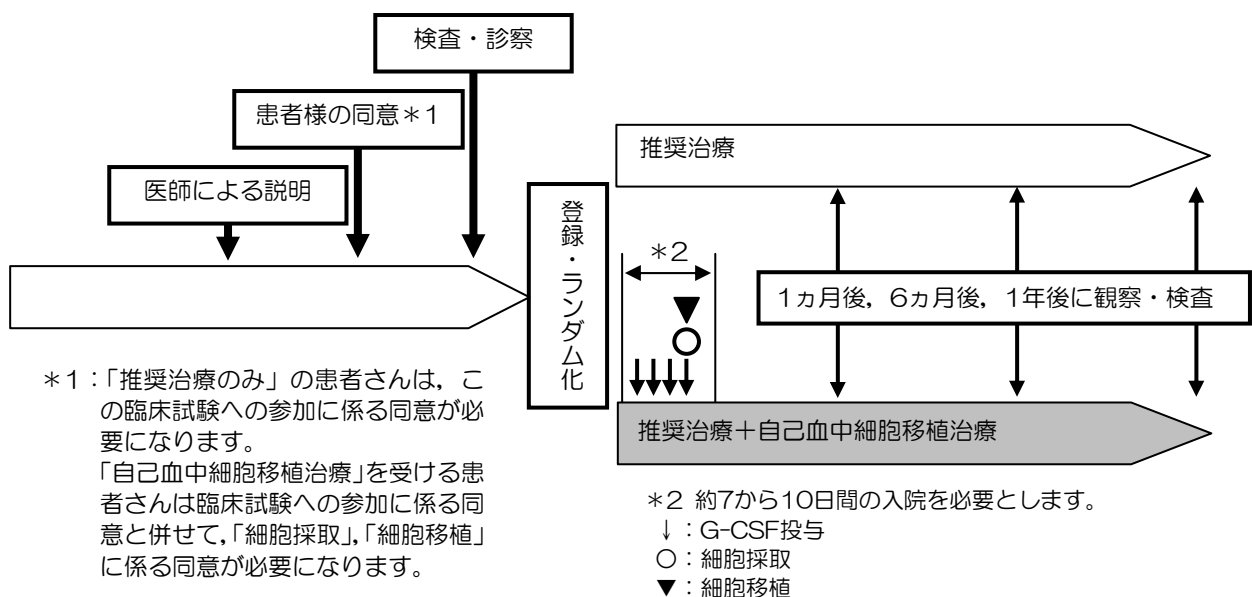
5. 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコール治療』と呼びます）のうち、被験者が「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者のグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられている薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対する薬などを使用します。



6. 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合には、これらに対する治療が行われます。なお、これらの薬の使用方法および使用量は、被験者の状態に合わせて、医師により判断されます。

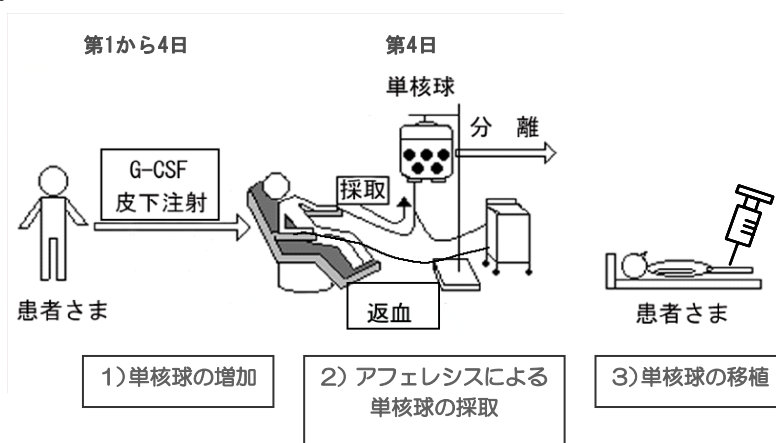
7. 推奨治療+自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え、被験者の血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして、

- 1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ
- 2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ
- 3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

の、大きく3つのステップからなります。同意に関して、「細胞採取」、「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお、この治療では、厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

G-CSF を、1日1回体表面積 m^2 あたり $200\mu g$ (体重 kg あたり $5\mu g$) を、連続4日間皮下注射します。

2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

皮下注射開始後4日目に血液成分分離装置を使用して、静脈から3~4時間かけて単核球細胞成分を $50\sim 100mL$ ほど採取します。なお、この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり、医療機器として医療の現場で使用されています。

3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1部位 $0.5mL$ を上限として筋肉内注射により移植します。

説明文書・同意書

患者さんへ

“末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験” についてのご説明

1. はじめに

この文書は、当院で実施している「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」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なく、この臨床試験以外の最善の治療を受けることができます。

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、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの臨床試験治療以外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。

2. 臨床試験について

私たち医師は、病気で苦しんでいる患者さんに最良の治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには、その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために、患者さんにご協力いただく必要があります。まず、動物を対象とした試験（非臨床試験）を行った後に、人を対象とした試験へと進んでいきます。こういった人に対する試験を臨床試験といい、参加することに同意した患者さんにのみ行われる研究的な治療のことです。

臨床試験には以下のような3つの段階（相）があります。

相	参加される方	何を調べるか
第 相試験	健康な方	治療の安全性を確かめます。
第 相試験	患者さん（少人数）	どういった使用方法（量や飲み方など）が、効果があって、副作用が少なくてすむのか調べます。
第 相試験	患者さん（大人数）	前相の試験でわかった使用方法で、既に使われている治療と、効果と安全性を比較します。

これらの試験を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つこととなります。

今回ご説明する試験は、「推奨治療」と、「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」とを比較する第 相試験です。

3. この臨床試験の必要性

3.1 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

あなたの病気は、末梢動脈疾患の慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病と診断されています。

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バージャー病は閉塞性血栓血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者さんは約 500 万人、バージャー病患者さんは約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者さんが急速に増加しています。

3.2 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療を行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者さんに対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中の LDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらお薬を服用しても足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みおよび足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者さんが年間 1 万人以上いらっしゃるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

3.3 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF という薬を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者さんの症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。

この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来の治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者さんに対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。

しかし遺伝子物質による治療法は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体力面の問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

4. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病の患者さんに、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

5. この臨床試験の方法

5.1 対象となる患者さん

以下 1)-5)の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 検査で詰まった/狭くなった血管が見つかった、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病患者さん
- 2) 医師により、この臨床試験で規定する病気の分類規準にあてはまる診断がなされた患者さん
- 3) 医師により、詰まった/狭くなった血管を手術できない、または手術しても回復が難しいと診断された患者さん
- 4) タバコを吸わない、または 1 ヶ月以上禁煙している患者さん
- 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、ご本人から文書同意が得られた患者さん

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。

- 1) 1 ヶ月以内にあなたの病気が悪化している患者さん
- 2) 大切断が予定されている患者さん
- 3) 手術やこれに準じる治療から 1 ヶ月以上経過していない患者さん
- 4) 過去にこの臨床試験で使用するお薬や機器を用いた療法に対して重い過敏症，副作用があった患者さん
- 5) 重い心臓病，不整脈を有する患者さん
- 6) 頭や首の動脈血管が重度に狭くなっている患者さん
- 7) 心筋梗塞,脳梗塞,脳出血または一過性脳虚血発作を発症して 6 ヶ月経過していない患者さん
- 8) 過去に心臓病，脳梗塞または脳出血中を発症したことがあり，あなたの病気が非常に重症と判断される，透析患者さん
- 9) 重い糖尿病網膜症を有する患者さん
- 10) がんと診断されている，または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 3 年以上経過していない患者さん
- 11) 血液検査の結果,白血球数,血小板数及び肝臓機能を示す検査値が規準を満たさない患者さん
- 12) 過去に間質性肺炎を発症したことがある，または現在発症している，もしくは間質性肺炎を起こす可能性のあるお薬を服用中の患者さん
- 13) 38 以上の発熱を伴う感染症に罹っている患者さん
- 14) 検査により脾臓の腫れが確認された患者さん
- 15) 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病が原因ではない，歩行時のふらつき，足の痛み，皮膚潰瘍および壊疽を有する患者さん
- 16) 足に重い神経障害を有する患者さん
- 17) 重い精神障害を有する患者さん
- 18) 過去に甲状腺機能亢進症を発症したことがある，または現在発症している患者さん
- 19) 他の臨床試験に参加中の，または以前に参加した臨床試験の終了から 6 ヶ月以上経過していない患者さん
- 20) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある，または治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者さん，あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者さん

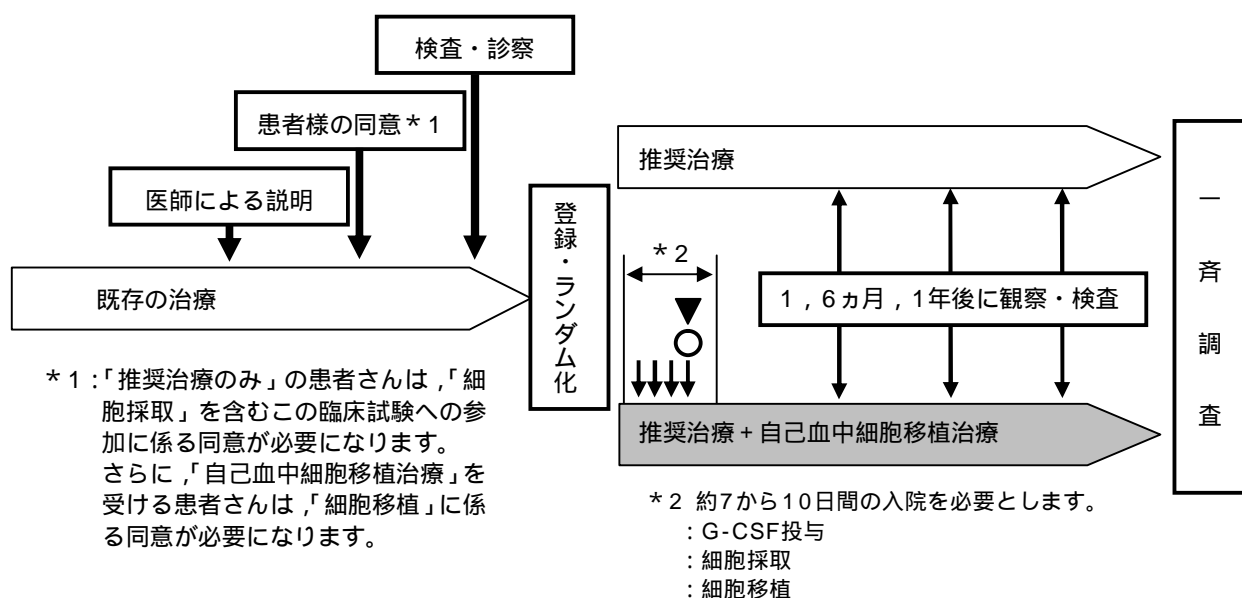
5.1.1 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコル治療』と呼びます）のうち、あなたが「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者さんのグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。なお、ランダム化ではどちらのグループに入るかについては、患者さん希望には添えません。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判断することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられているお薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対するお薬などを使用します。



5.1.2 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬というお薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合には、これらに対する治療が行われます。なお、これらのお薬の使用方法および使用量は、あなたの状態に合わせて、医師により判断されます。

5.1.3 推奨治療 + 自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え、あなたの血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして、1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ、2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ、3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップの、大きく 3 つのステップからなります。同意に関して、「細胞採取」、「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお、この治療では、厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

通常、単核球細胞は骨髄中に多く存在し、血液中にわずかししか存在していません。そこで、移植に必要な数の単核球細胞を血液中から得るため、骨髄中から単核球細胞を動員する効果がある顆粒球増殖因子 (G-CSF, 販売名: グラン®) というお薬を使用します。このお薬を、1 日 1 回体表面積 m^2 あたり $200 \mu g$ (体重 kg あたり $5 \mu g$) を、連続 4 日間皮下注射します。

2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

皮下注射開始後 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を使用して、あなたの静脈から 3 ~ 4 時間かけて単核球細胞成分を $50 \sim 100 mL$ ほど採取します。なお、この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり、医療機器として医療の現場で使用されています。

3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1 部位 $0.5 mL$ を上限として、約 70 から 150 箇所筋肉内注射により移植します。

5.2 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，(治療開始時期；例；次回の来院日)より治療を開始します。

予定参加期間は，移植後 1 年間となり，さらに，本臨床試験全体のうち最後の被験者さんが登録されてから 1 年後に，一斉調査としてそれまでの経過について調査を行います。各時点の診察・検査項目およびスケジュールは，以下のとおりです。

5.2.1 各時点の診察・検査項目

1) 登録時

- ・診察・問診，アンケート，身長・体重・手足の血圧測定
- ・潰瘍・壊疽のサイズ測定
- ・医療用ウォーキング機器を用いた歩行距離測定
- ・血液検査：白血球数（分画：好中球，リンパ球），血小板数，ヘモグロビン A1C
AST，ALT，LDL コレステロール
- ・脾臓検査（*腹部エコーにより検査します。）
- ・心臓検査（*心電図，心エコー，心筋シンチなどにより検査します。）
- ・頭・首の血管検査（*頭部 MRA などにより，動脈血管内の状態を検査します。）
- ・足の血管検査（*血管造影により，足の血管内の状態を検査します。）
- ・眼底検査（*眼内部の血管を検査して網膜症の有無・程度を評価します。）
- ・感染症の有無の検査・調査
- ・悪性腫瘍の検査
- ・妊娠検査

2) 移植時（該当する患者さんのみ）

- ・診察・問診
- ・血液検査（登録時と同じ項目，さらに移植細胞数を検査します。）
- ・腹部エコー

3) 1 ヶ月後，6 ヶ月後，1 年後および中止時

- ・診察・問診，アンケート，身長・体重・手足の血圧測定
- ・潰瘍・壊疽のサイズ測定
- ・医療用ウォーキング機器測定
- ・心電図
- ・血液検査（登録時と同じ項目を検査します。）

4) 一斉調査（最後の被験者さんが登録されてから 1 年後）

- ・診察，問診，アンケート等の調査を実施します。

5.2.2 スケジュール表

各時点で実施される観察・検査項目について、以下表の「 」で示しました。

観察・検査項目	登録時	移植時	1,6ヶ月, 1年後	中止時	一斉調査
診察・問診・アンケート					
足の潰瘍・壊疽サイズ測定					
医療用ウォーキング機器測定					
手足の血圧測定					
心電図					
血液検査					
脾臓検査					
心臓検査, 頭・首・足の血管検査					
眼底検査					
感染症の有無の検査・調査					
悪性腫瘍の検査					
妊娠検査					
一斉調査時に必要と判断された事項					

以上は臨床試験に参加する場合、必ず実施する診察・検査のスケジュールです。

なお、医師の判断により、患者さんの状態に応じてそれ以外の診療行為が行われる場合があります。

5.3 併用禁止薬・併用禁止療法

以下のお薬および治療は，この臨床試験の評価に影響しますので，試験治療期間中は使用や実施はしません。

交感神経ブロック：局所麻酔により痛みを緩和する方法

フィブラストスプレー：皮膚潰瘍を治療するお薬

他の治験薬の使用 / 開発中の治療（遺伝子治療等）の実施

外科的血行再建術

- ・バイパス手術：人工血管や自分の静脈を用いて病変部位を迂回する別の流れを造る手術
- ・血栓内膜除去術：閉塞部が太い血管で短い範囲の時は血管を切開して閉塞部の動脈硬化病変（血栓）を取り除き，切開部は狭くならないよう人工血管や自分の静脈を使用して血管を広くする手術

血管内治療

- ・カテーテル血管拡張術：カテーテル（管）を血管内に挿入し，病変部位を風船や円筒形の金属製ステントにより血管内部を広くする手術

交感神経切除術

- ：末梢血管拡張による血流回復を目的として実施される手術

LDL アフェレシス

- ：動脈硬化の原因の一つとされる血液中の LDL コレステロールなどを除去する方法
-

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，上記記載にかかわらず，使用するお薬や治療は制限されません。

6. 試験の予定参加人数

この臨床試験は当院のみならず，全国の約 20 の施設が参加します。

試験全体では，「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」に 72 人，「推奨治療のみ」に 72 人，合計 144 人の患者さんに参加して頂く予定です。

当院では，2 人の患者さんに参加して頂く予定です。

7. 予想される効果と副作用

7.1 予想される効果

「推奨治療」の代表治療として、抗血小板薬が使用されます。このお薬には、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みに対する改善効果があることが知られています。しかし、このお薬による病気の根本治療は難しく、特に早期の病態改善が求められる重症の患者さんに対する効果は不十分な場合があります。

一方、「自己血中細胞移植治療」は、これまでのいくつかの臨床研究結果から、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、足先の潰瘍に対して有用性が報告されており、推奨治療で効果が得られない患者さんに対する治療になることが期待されています。

7.2 予想される副作用

7.2.1 推奨治療

抗血小板薬の副作用として、頻回に報告される事象を以下に示します。これらの副作用は一部であり、またお薬の種類によって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。

副作用
心臓
うっ血性心不全，心筋梗塞，狭心症，心室頻拍
肺
間質性肺炎（肺胞外壁の炎症により線維化をおこした肺炎）
肝臓
肝機能障害
黄疸
出血
脳出血，肺出血
消化管出血，鼻出血，眼底出血
血液検査
汎血球減少（赤血球，白血球，血小板のいずれもが減少した状態）
無顆粒球症（白血球成分の好中球数が著しく減少した状態）
血小板減少症

7.2.2 自己血中細胞移植治療

自己血中細胞移植治療は、これまでの臨床研究で約 160 名の患者さんに実施され、予期しない重大な副作用は報告されていません。

なお、造血幹細胞移植学会の、健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取のガイドラインでは、血栓症の既往あるいはリスクを避けるため、基礎疾患として高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症がある人は、顆粒球増殖因子（G-CSF）投与は避けるようになっております。これは健康成人のドナーに G-CSF を投与することは治療を目的とはしていないため、極力安全に配慮するためです。

一方、この臨床試験の対象の患者さんは、効果を期待して行われる治療の一環として G-CSF が投与されます。また、これまでの約 160 名の患者さん（高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症を基礎疾患として持つ患者さんが含まれています）で行われた臨床研究において G-CSF によるものと考えられる予期しない重大な副作用は報告されていません。

ただし、対象の患者さんには基礎疾患として高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症等を持っている方が多く含まれておりますので、注意深く患者さんの症状を把握させていただき、G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療を実施いたします。

可能性のある副作用としては、以下の事柄が考えられます。

G-CSF（販売名：グラン®）による重大な副作用（全体）

副作用	頻度
アレルギー	
ショック	頻度不明
肺	
間質性肺炎（肺胞外壁の炎症により線維化をおこした肺炎）	頻度不明
急性呼吸窮迫症候群（肺が損傷され呼吸困難などの症状を示す状態）	
脾臓	
脾破裂	頻度不明
血液検査	
芽球の増加（未熟な白血球細胞が増加した状態）	0.1%未満

G-CSF による末梢血幹細胞の動員による副作用

：ある時点の調査で，51 人の患者さん全員に何らかの副作用が発現しています。

副作用	頻度
疼痛	
腰痛	24 件 (47.1%)
頭痛	10 件 (19.6%)
関節痛	8 件 (15.7%)
全身症状	
発熱	6 件 (11.8%)
血液検査	
LDH 上昇 (肝機能を示す検査値の異常)	44 件 (86.3%)
ALP 上昇 (肝機能を示す検査値の異常)	35 件 (68.6%)
白血球減少・好中球 (白血球成分のひとつ) 減少	15 件 (29.4%)
血小板減少	7 件 (13.7%)
CRP 上昇 (炎症状態を示す検査値の上昇)	6 件 (11.8%)

細胞採取に伴う重大な副作用

血中のカルシウム濃度が一過性に低下することで，手・口唇のしびれなどの症状が生じる場合があります。この症状が見られた場合には，カルシウム製剤を適宜注射します。

また脱水や，めまい・吐き気・嘔吐・徐脈などの症状が生じる場合があります。この場合，補液や薬物にて適宜治療いたします。

細胞移植による重大な副作用

細胞移植に伴い，発熱・筋肉内および皮下出血・移植部の腫脹疼痛を生じますが，ほとんどは一過性です。抗生剤・鎮痛剤・解熱剤など，必要時適宜使用いたします。また移植時に末梢神経を損傷し，足先のしびれが生じる場合もあります。稀ですが，潰瘍の状態によっては，移植後に潰瘍の悪化や，局所の感染の可能性もあります。

なお，これらの副作用以外にも他の副作用が発現する場合があります。また，副作用の発現は患者さんの状態によって異なりますので，詳細については担当医師にお尋ねください。

8. 慢性閉塞性動脈硬化症，バージャー病に対する他の治療

プロトコル治療以外の慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する治療としては，以下の治療があります。これらの治療を希望する場合は，担当医師にお伝え下さい。なお，これら治療の詳細は本説明文書 P9「5.4 併用禁止薬・併用禁止療法」を参照してください。

治療	予想される効果	予想される副作用	治療にかかる期間
LDL アフェレシス	血流改善による臨床症状の改善	・まれに，手・口唇のしびれ	外来
交感神経切除術	・間欠性跛行の改善	・代償性発汗（多汗） ・手術時に他の神経を損傷したことによる下肢麻痺障害	数日の入院

9. 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）の人，厚生労働省の人などがあなたのカルテを見ることがあります。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年間保存します。最初の3年間は，データセンターに保管します。その後，主任研究者がデータを保存し，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。

10. 臨床試験の費用

本臨床試験における試験治療期間にかかる費用、すなわち自己血中細胞移植治療に係る期間に生じた全費用は、財団法人地域医学研究基金から助成された研究費より支払われます。

11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もし、臨床試験の期間中あるいは終了時に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。

さらに、「自己血中細胞移植治療」が原因と考えられる副作用により健康被害が生じた場合には、その治療費は本臨床試験の研究費より支払われ、その他金銭での補償は行われません。

12. 試験参加の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（またはその代諾者）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. 試験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試験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の臨床試験全体に関するものがあります。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 本臨床試験の規準に基づき、医師によりあなたの原病の悪化が認められた場合
- ◆ あなたの病気の悪化によってプロトコル治療の継続が困難な場合
- ◆ あなたが同意を撤回した場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ プロトコル治療開始後、対象となる患者さんの規準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 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
- ◆ 併用禁止薬・禁止療法が実施された場合
- ◆ 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】

- ◆ 途中評価により試験の完遂が困難と判断された場合
- ◆ 試験治療の安全性に問題があると判定された場合
- ◆ 試験の途中で継続の意義がなくなると判断された場合

また、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。

14. 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、不利な扱いを受けたりすることはありません。

15. 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。

16. 試験結果の取り扱い

この臨床試験の結果は、2012年頃に公表される予定です。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。

17. 問い合わせ先

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。

担当診療科(部) 心臓血管外科
担当医 氏名 松隈 誠司 / 電話番号 819-7307

相談窓口 担当者 氏名 血液浄化療法部 錦戸雅春 / 電話番号 819-7358

夜間休日緊急連絡先 心臓血管外科 / 電話番号 819-7307

当院の責任医師 氏名 錦戸雅春 / 電話番号 819-7358

18. 研究組織

この臨床試験は末梢血管再生治療研究会が主体となり、財団法人地域医学研究基金の支援・助成金をうけて行います。独立データモニタリング委員会という組織は、臨床試験における効果および安全性の評価等を行います。財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターは、データの管理を行います。

・主任研究者： 所属：北榆会 札幌北榆病院 外科
氏名：堀江 卓

同意書

長崎大学病院 血液浄化療法部長 河野 茂 殿

臨床試験参加の同意書

対象となる全ての患者さん

臨床試験課題名：

末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

- | | |
|-----------------|-------------------------|
| 1 はじめに | 10 臨床試験の費用 |
| 2 臨床試験について | 11 健康被害が発生した場合 |
| 3 この臨床試験の必要性 | 12 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| 4 この臨床試験の目的 | 13 試験治療の中止について |
| 5 この臨床試験の方法 | 14 同意の撤回について |
| 6 試験への予定参加人数 | 15 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| 7 予想される効果と副作用 | 16 試験結果の取り扱い |
| 8 対象疾患】に対する他の治療 | 17 問い合わせ先 |
| 9 個人情報の保護 | 18 研究組織 |

私は 1～18 の項目について、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、参加に同意します。さらに、「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」に割付けられた場合、血液中の単核球細胞を採取することに同意します。

但し、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。

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____

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： _____

本同意書は、研究対象者と担当医師がそれぞれ一部ずつ保管するもの。

同意書

長崎大学病院 血液浄化療法部長 河野 茂 殿

臨床試験参加の同意書 (細胞移植)

「推奨治療 + 自己血中細胞移植治療」の患者さん

臨床試験課題名：

末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

- | | |
|------------------|-------------------------|
| 1 はじめに | 10 臨床試験の費用 |
| 2 臨床試験について | 11 健康被害が発生した場合 |
| 3 この臨床試験の必要性 | 12 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| 4 この臨床試験の目的 | 13 試験治療の中止について |
| 5 この臨床試験の方法 | 14 同意の撤回について |
| 6 試験への予定参加人数 | 15 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| 7 予想される効果と副作用 | 16 試験結果の取り扱い |
| 8 【対象疾患】に対する他の治療 | 17 問い合わせ先 |
| 9 個人情報の保護 | 18 研究組織 |

私は 1～18 の項目について、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、参加すること及び採取した単核球細胞を移植することに同意します。但し、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。

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____

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： _____

本同意書は、研究対象者と担当医師がそれぞれ一部ずつ保管するもの。

同意撤回書

長崎大学病院 血液浄化療法部 河野 茂 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

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： _____