

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

## 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Ⅰ相試験	健康な方	治療の安全性を確かめます。
第Ⅱ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Ⅲ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Ⅲ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パーチャ病の患者さんに、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パーチャ病患者さん
- 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

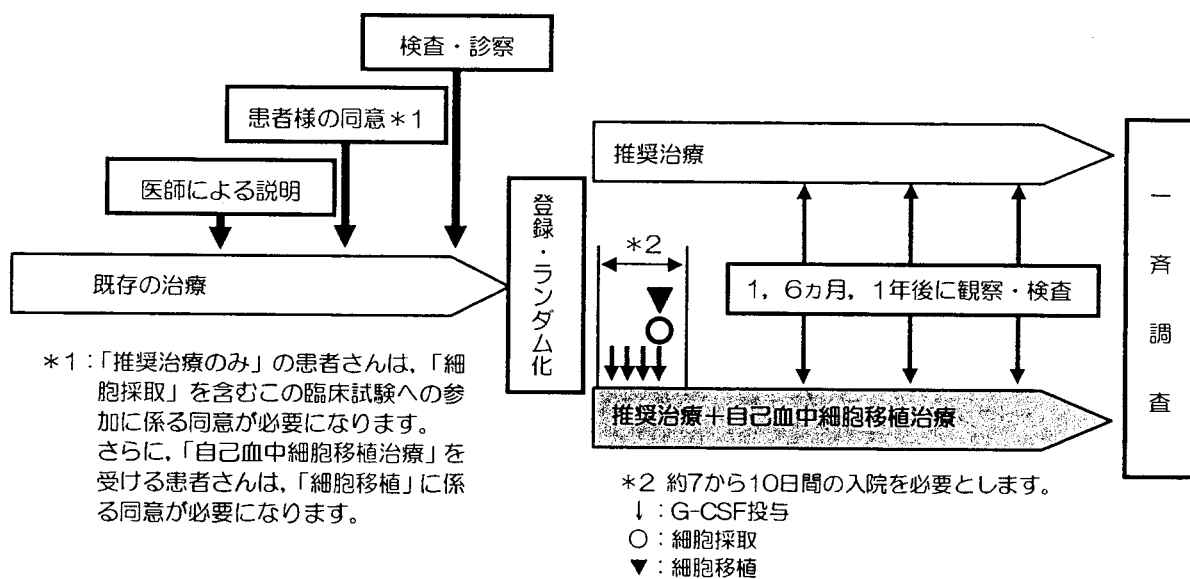
### 5.1.1 治療の方法

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受ける確率は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。





## 5.2 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 カ月後，6 カ月後，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

---

  - ◆フィブラスプレー：皮膚潰瘍を治療するお薬

---

  - ◆他の治療薬の使用／開発中の治療（遺伝子治療等）の実施

---

  - ◆外科的血管再建術
    - ・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げる手術

---

  - ◆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げる手術

---

  - ◆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、3 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、健康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） 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）	頻度不明
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，バーシ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シ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こ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

担当医師 氏名 森下清文 / 電話番号 0138-43-2000

相談窓口 担当者 氏名 心臓血管外科 菅原留美 / 電話番号 0138-43-2000

夜間休日緊急連絡先 心臓血管外科 森下清文 / 電話番号 0138-43-2000

当院の責任医師 氏名 心臓血管外科 森下清文 / 電話番号 0138-43-2000

## 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

病院長 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

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに           | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用              |
| <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"/> 試験治療の中止について          |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法      | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について            |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数     | <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"/> 予想される効果と副作用    | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い            |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先               |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護        | <input type="checkbox"/> 研究組織                 |

私は上記項目について、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： \_\_\_\_\_



## 同意書

\_\_\_\_\_  
病院長 殿

### 臨床試験参加の同意書 ②（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

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに           | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用              |
| <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"/> 試験治療の中止について          |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法      | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について            |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数     | <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"/> 予想される効果と副作用    | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い            |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先               |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護        | <input type="checkbox"/> 研究組織                 |

私は上記項目について、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： \_\_\_\_\_



## 同意撤回書

\_\_\_\_\_ 病院長 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： \_\_\_\_\_

平成 21 年 7 月 2 日

青森県立中央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

青森県立中央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. 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：青森県立中央病院 病院長 吉田 茂昭  
申請日：平成 21 年 4 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 21 年 4 月 28 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：青森県立中央病院 研究責任者：久保 恒明
対象疾患	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・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	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、アフゼリ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。札幌北楡病院等を含む計 19 施設による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19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ものであり、プロトコール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21年6月3日(水) 17:30～19:30  
(第8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21年4月28日付けで青森県立中央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: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・バージャー病))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)

- プロトコール、倫理審査委員会提出書類について、ヘルシンキ宣言および臨床研究指針を最新版に修正すべき。
- 説明同意文書について「説明事項」で「被験者として選ばれた理由」を説明すべき。
- 「3.3 新しい医療」の説明文がわかりにくい。この治療法が臨床研究の対象であるので、患者さんに容易に解るようにするべき。(方法の全体像、G-CSFとは?筋肉注射による痛みについて)
- 「7.2.2 自己血中細胞移植治療」 この部分の文章がわかりにくい。
- G-CSFによる末梢血幹細胞の動員による副作用について、「ある時点で」「その他の副作用」の表現を詳しく説明するように、研究責任者、研究者に周知徹底を依頼した。

### 2) 第2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確認に対し、青森県立中央病院から回答書及び追加資料が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

- ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂)、臨床研究指針(平成21年厚生労働省告示第415号)に修正した。
- 被験者への説明時には十分な時間をとった上で、説明同意文書をもとに、

被験者として選ばれた理由や治療方法などの説明を行うように、共同研究施設を含む全ての研究責任者及び研究者に文書にて周知徹底している。

#### **4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果**


青森県立中央病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：対象疾患：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・バージャー病））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21年4月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	青森県青森市東造道2-1-1 (〒030-8553)
	名称	青森県立中央病院 017-726-8111 (電話番号) 017-726-8325 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	青森県立中央病院 病院長 吉田 茂昭 

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	青森県立中央病院 血液内科部長 久保 恒明

## 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	青森県立中央病院
所在地	〒030-8553 青森県青森市東造道 2-1-1
電話番号	017-726-8111
FAX 番号	017-726-8325
研究機関の長	
氏名	吉田 茂昭
役職	病院長
研究責任者	
所属	血液内科
役職	部長
氏名	久保 恒明
連絡先	Tel/Fax: 017-726-8111 / Fax: 017-726-8325 E-mail: <a href="mailto:kenbyo@pref.aomori.lg.jp">kenbyo@pref.aomori.lg.jp</a>
最終学歴	昭和 62 年 3 月 北里大学医学部卒 平成 3 年 3 月 弘前大学大学院医学研究科卒
専攻科目	血液疾患、消化器疾患
専門医・指導医資格	日本内科学会認定医、日本血液学会血液専門医、厚生労働省“成人の難治性白血病の治療確立に関する研究班”班友、JALSG 運営委員 など
臨床経験歴	22 年
細胞治療研究歴	10 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・バージャー病）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Ⅱ」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Ⅱ」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、救肢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
選定理由	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

	<p>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感を訴え、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 II、慢性重症下肢虚血が Fontaine III 及び IV 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 II」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ながらいない患者もいる。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 III 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 II」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、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p><b>選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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ャー病患者</li> <li>2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の 3 から 5 群に分類される患者</li> <li>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</li> <li>4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者</li> <li>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</li> </ol> <p><b>除外規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 大切断が予定されている患者</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV 度に分類される透析</li> </ol>

	<p>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/<math>\mu</math>L 未満又は 10,000/<math>\mu</math>L 以上、血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 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><b>1. G-CSF投与の手順</b></p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (5<math>\mu</math>g/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/<math>\mu</math>l を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (2.5<math>\mu</math>g/kg 相当)に減量し、75,000/<math>\mu</math>l 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ーレンスを行う。</p> <p><b>2. 血液処理量</b></p> <p>血液成分分離装置：独国フレゼニウス社製 AS-104, AS.TEC204 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><b>3. 採取の手順</b></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><b>4. 採取細胞の評価</b></p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血バックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血バ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><b>5. 移植方法</b></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><b>6. 消毒方法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。</li> <li>・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>7. 細胞溶液の注入方法</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p><b>8. 細胞移植後の局所処置法</b></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	×存	○無
非自己由来材料使用	×存	○無 <del>動物種（ ）</del>
複数機関での実施	×存	○無
他の医療機関への授受・販売	×存	○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, 一定の効果を確認し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つた。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, Zohnhofer 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,

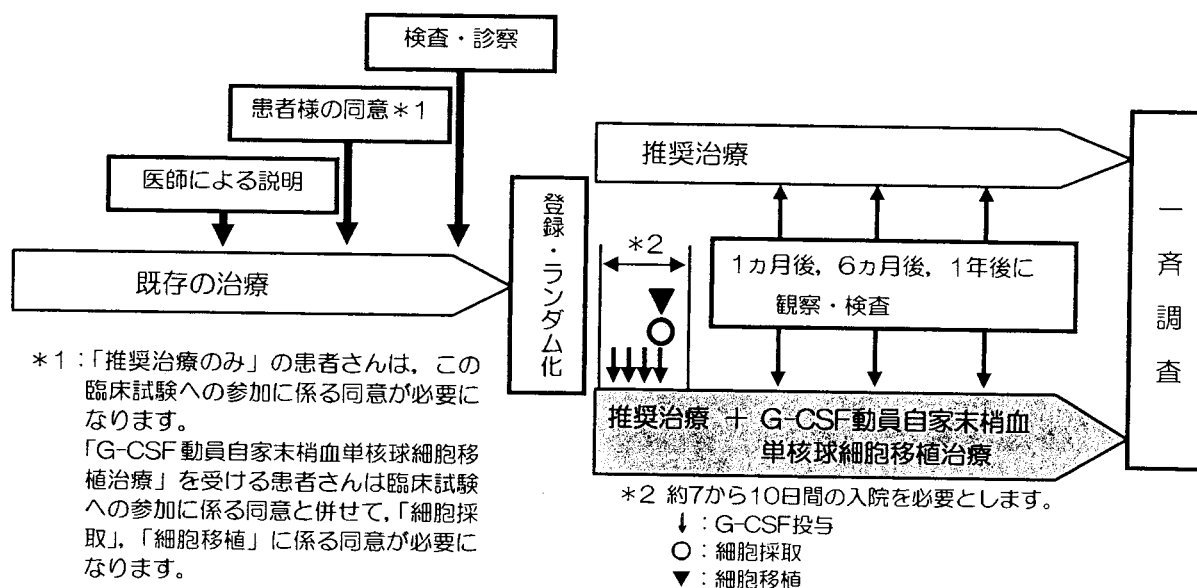
	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らは G-CSF を 5<math>\mu</math>g/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら (データ未発表)、Huang ら、Ishida らは 10<math>\mu</math>g/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常 400<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (10<math>\mu</math>g/kg 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 200<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (5<math>\mu</math>g/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 200<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (5<math>\mu</math>g/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、200<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup> (5<math>\mu</math>g/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はされていない。</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・パージャー病患者で、Fontaine 重症度分類の II・III・IV、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 II」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青森県立中央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 II」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"> <li>1) 試験が研究を伴うこと</li> <li>2) 試験の目的</li> <li>3) 試験の方法</li> <li>4) 被験者の試験への参加予定期間</li> <li>5) 試験に参加する予定の被験者数</li> <li>6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>14) 被験者が費用負担する場合にはその内容</li> <li>15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容</li> <li>16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先</li> <li>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</li> <li>18) 被験者が守るべき事項</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>21) 説明文書作成日、版</li> </ol> <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"> <li>1) 臨床試験名</li> <li>2) 説明文書作成日、版</li> <li>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</li> </ol>

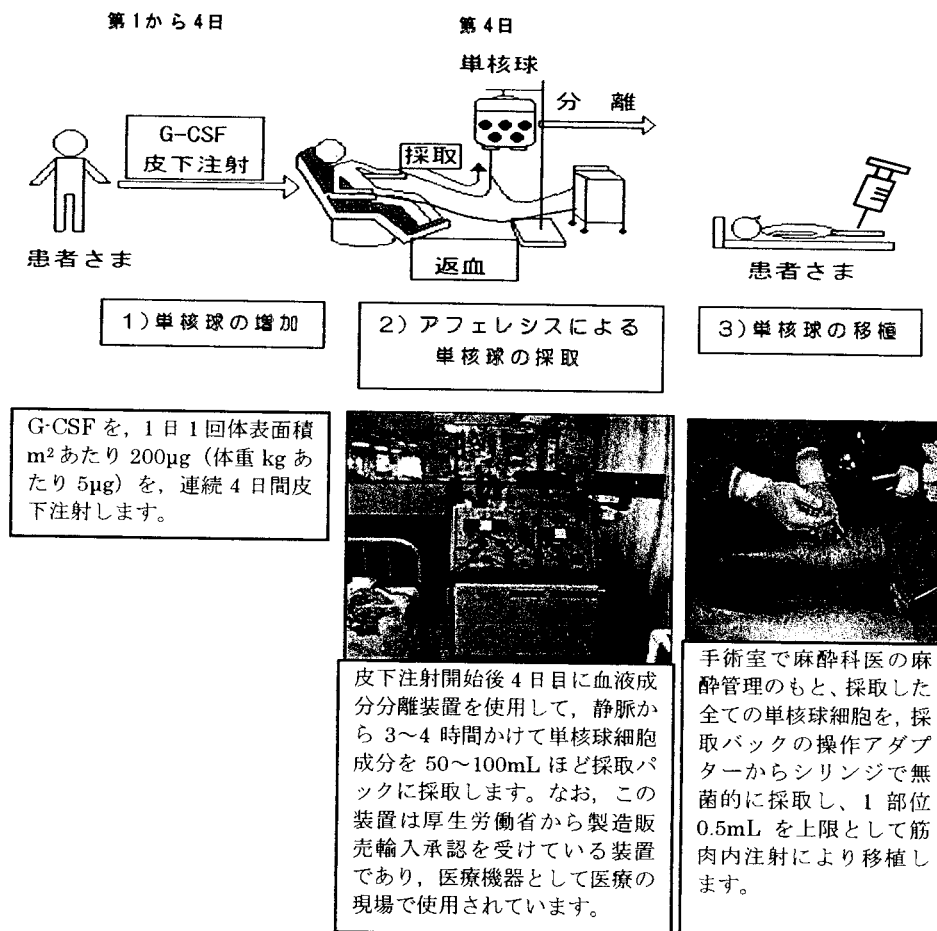
	<p>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名</p> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改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</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42 頁）参照</p>
<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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	
<p>代諾者の選定方針</p>	
<p>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>	<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>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>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。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<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>
<p>補償がある場合、その内容</p>	
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<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>
<p>その他</p>	<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払う。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 (細部を確認してください)	① 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
	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 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Ⅱ」）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。 ①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。 北楡会 札幌北楡病院 ②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。 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 ③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。 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  本臨床試験は下記の19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Ⅱ」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。  主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 研究参加予定施設及び試験責任医師 北楡会 札幌北楡病院 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 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部 錦戸 雅春

## 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。

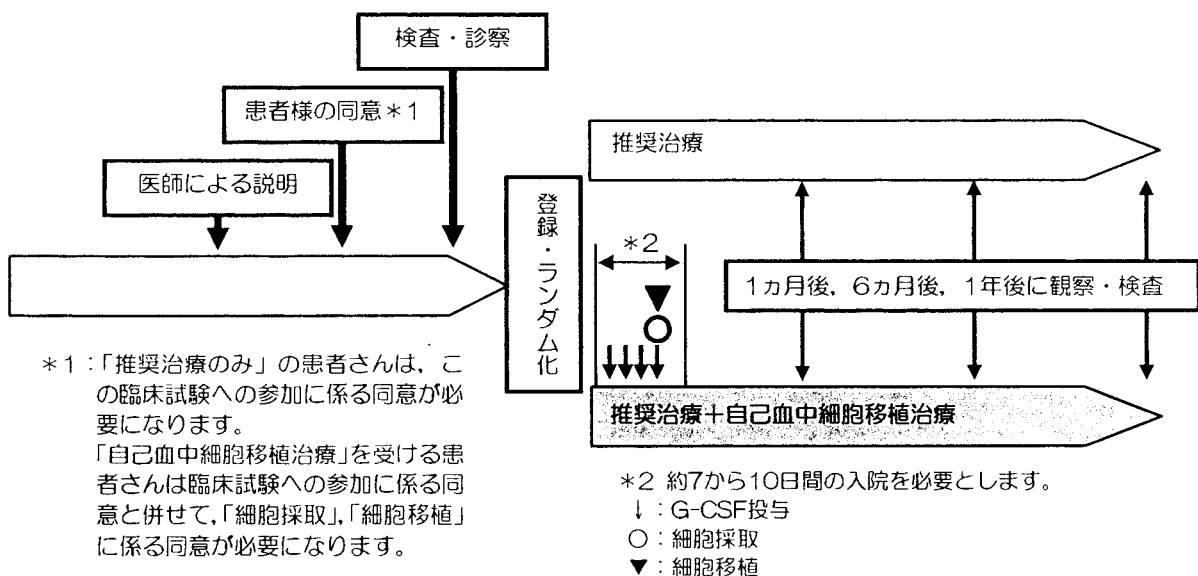
### 5. 治療の方法

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。

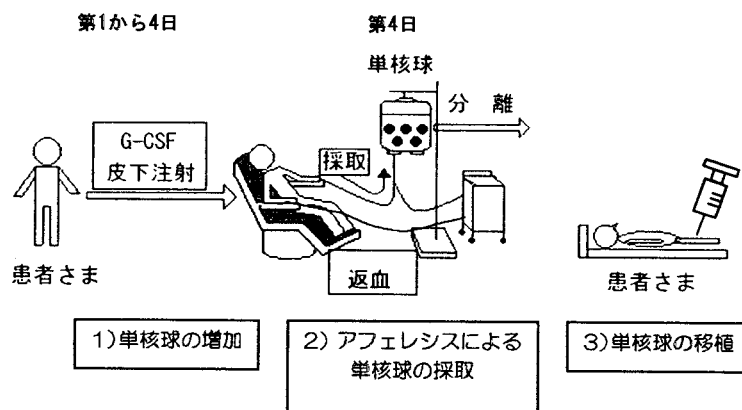
## 7. 推奨治療+自己血中細胞移植治療

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50~100mL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。

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

## 説明文書・同意書様式

# 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Ⅰ相試験	健康な方	治療の安全性を確かめます。
第Ⅱ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Ⅲ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Ⅲ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、自分の骨髓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、骨髓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パ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パ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

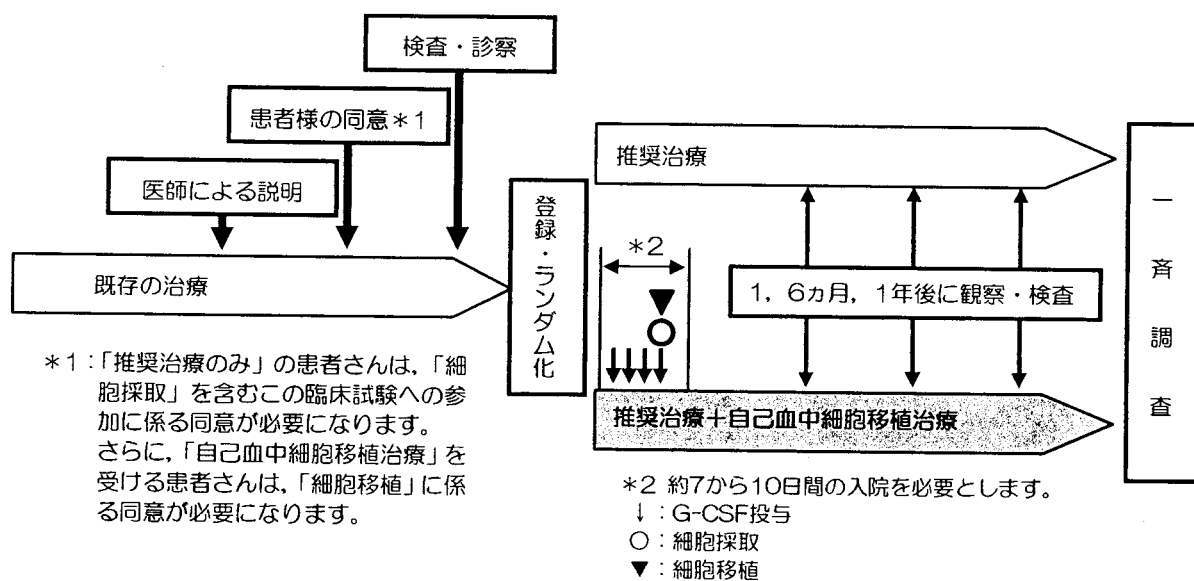
### 5.1.1 治療の方法

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受ける確率は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。





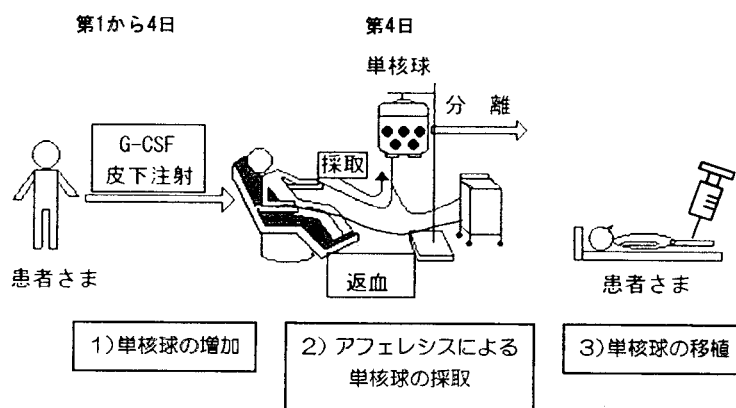
### 5.1.2 推奨治療

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50～100mL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、約70から150箇所に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 カ月後，6 カ月後，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

---

  - ◆フィブラスプレー：皮膚潰瘍を治療するお薬

---

  - ◆他の試験薬の使用／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げる手術

---

  - ◆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げる手術

---

  - ◆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、使用の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、10～20 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、健康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） 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）	頻度不明
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こ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、担当医師に申し出ただけであ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）、医師名 血液内科 久保 恒明 /電話番号 017-726-8111

担当診療科（部）、医師名 輸血部 立花 直樹 /電話番号 017-726-8111

担当診療科（部）、医師名 循環器科 吉町 文暢 /電話番号 017-726-8111

担当診療科（部）、医師名 心臓血管外科 畑 正樹 /電話番号 017-726-8111

担当診療科（部）、医師名 整形外科 伊藤 淳二 /電話番号 017-726-8111

担当診療科（部）、医師名 皮膚科 原田 研 /電話番号 017-726-8111

担当診療科（部）、医師名 麻酔科 長尾 乃婦子 /電話番号 017-726-8111

夜間休日緊急連絡先 救命救急センター /電話番号 017-726-8121

当院の責任医師 氏名 院長 吉田 茂昭 /電話番号 017-726-8111

## 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

青森県立中央病院長 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

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに           | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用              |
| <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"/> 試験治療の中止について          |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法      | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について            |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数     | <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"/> 予想される効果と副作用    | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い            |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先               |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護        | <input type="checkbox"/> 研究組織                 |

私は上記項目について、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： \_\_\_\_\_



## 同意書

青森県立中央病院長 殿

### 臨床試験参加の同意書 ②（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

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに           | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用              |
| <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"/> 試験治療の中止について          |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法      | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について            |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数     | <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"/> 予想される効果と副作用    | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い            |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先               |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護        | <input type="checkbox"/> 研究組織                 |

私は上記項目について、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： \_\_\_\_\_





## 同意撤回書

青森県立中央病院長 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： \_\_\_\_\_

平成21年8月10日

松本歯科大学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

松本歯科大学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. ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立  
申請者：松本歯科大学 学長 森本 俊文  
申請日：平成20年12月25日

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立
申請年月日	平成20年12月25日
実施施設及び研究責任者	実施施設：松本歯科大学 研究責任者：上松 隆司
対象疾患	顎堤の高度骨吸収症例（上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う症例）
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	3年間 16症例
治療研究の概要	歯槽骨の増生を図るために上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う際、あらかじめ採取した培養した自己骨髄間葉系幹細胞を、自己血から調整した多血小板血漿と人工骨（β-リン酸三カルシウム）と共に移植して、その骨形成効果を評価する。細胞の調製は共同研究機関である信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターのCPCにて行われる。
その他（外国での状況等）	国内では、骨髄細胞から分化させた骨芽細胞様細胞を用いて歯槽骨の骨形成を図る臨床研究が、Uedaらによって行われている。また、歯肉下骨骨膜、歯槽骨由来の骨芽細胞、コラーゲンと混和した骨髄間葉系幹細胞等を用いた研究もみられる。一方国外ではテヘラン大学のグループが、自己骨髄培養細胞を、β-リン酸三カルシウムを担体として上顎洞へ移植する研究（6例）を2008年に報告している。
新規性について	本研究は培養した自己骨髄間葉系幹細胞を骨芽細胞などに分化誘導させることなく、多血小板血漿とともに、β-リン酸三カルシウム単独キャリアで移植する点で新規性を認める。

## 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21年2月20日（金）10:00～12:00  
（第7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20年12月25日付けで松本歯科大学から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」（対象疾患：顎堤の高度骨吸収症例）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。

その際に論じられた疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を再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）

実施計画書について

○対象症例基準が画像所見等よりの診断基準がなく客観性に欠ける。  
○評価基準の記載内容も、どのような客観的基準を用いて評価するのか不明である。また、評価のときにCTを1年間に6回ほど撮ることになるが、それは撮りすぎではないか。

細胞品質関連について

○多血小板血漿の採取は、骨髄液の採取と同時に行うのか？  
○検体の保管はできれば10年を要望している。何か起きた場合のトレーサビリティを確保するという意味で、資料の保管に関してはできるだけ長期の保存が望ましい。  
○無菌性試験やマイコプラズマ試験の結果が患者に投与後に明らかになった場合の対処を記載してください。  
○ウイルス安全性試験については実施されないのか。  
○骨髄液や末梢血の搬送方法は安全性が確認出来ているか。  
○エンドトキシン試験の測定方法が記載されていない。日本薬局方に準じて実施すべき。  
○マイコプラズマ測定について、PCR法に併用して培養法も併用しては如何か。  
○「最終製品の搬送」において、信州大学CPCからの出荷基準は？最終製品の搬送方法について明記されたい。

### 2) 第2回審議

①開催日時： 平成21年6月3日（水）17:30～19:00  
（第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

#### ②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、松本歯科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き

実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、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)

細胞品質関連について

○最終製品の払い出し基準が新たに策定され、それに関するSOPが作られています。内容は不十分です。細胞浮遊液を $1 \times 10^7$ /mlに調整した後、最終製品を出荷するまでの間はどのような条件で保管するのか。追加の記載をお願いします。

○細胞等の搬送容器として「シーパックメディカル」を使用するとあるが、搬送容器内は清潔ではあっても無菌を保障するものではない。移植用細胞の搬送容器として不適切ではないか。少なくとも内部はオートクレーブなどで滅菌可能なものが望まれる。清潔操作の方法を記載してください。

### 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確認に対し、松本歯科大学から回答書及び追加資料が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)

○対象症例基準についてですが、「高度骨吸収症例」として以下の記載を追加し、対象症例基準と術前評価基準を明記しました。

(研究実施計画書3ページ【被験者等の選定基準】参照)

○術後の評価基準についてですが、術後評価基準を明記しました。

(研究実施計画書7ページ【(7)術後評価】参照)

(細胞品質関連について)

○製品の払い出しや運搬の基準について試験物概要書を作成し、それぞれの疑義につき詳細に説明を追加した。

○安全性を担保するための無菌性試験、ウイルス検査、エンドトキシン測定について追加した。無菌性を保証できない結果が、細胞出荷前に得られた際には、細胞出荷を取りやめ、細胞出荷後に上記試験において陽性反応が得られた場合は、被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理を行うことを記載した。

#### 4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

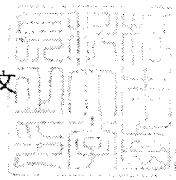
松本歯科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」(対象疾患：顎堤の高度骨吸収症例)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

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 20年12月25日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所在地	長野県塩尻市広丘郷原1780 (郵便番号 399-0781)	
	名称	松本歯科大学	0263-52-3100(電話番号) 0263-53-3456(FAX番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	松本歯科大学 学長 森本 俊文	

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別紙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
ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による 顎骨増生法の確立	松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座 准教授 上松 隆司 

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立		
研究機関			
名称	松本歯科大学		
所在地	〒390-0781 長野県塩尻市広丘郷原 1780		
電話番号	0263-52-3100 (代表)		
FAX 番号	0263-53-3456 (総務課)		
研究機関の長			
氏名	森本 俊文		
役職	松本歯科大学学長		
研究責任者			
所属	松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座		
役職	准教授		
氏名	上松隆司		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0263-51-2066 / Fax: 0263-51-2066	
	E-mail	uematsu@po.mdu.ac.jp	
最終学歴	昭和 63 年松本歯科大学卒業		
専攻科目	口腔顎顔面外科学講座		
その他の研究者	添付書類 (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	信州大学医学部附属病院		
所在地	〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1		
電話番号	0263-35-4600		
Fax 番号	0263-37-3024		
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	病院長		
氏名	小池健一		
臨床研究の目的・意義	<p>本臨床研究は、口腔機能の回復および審美障害の回復のための口腔インプラント埋入を可能とさせる顎骨増生が必要な症例を対象とする。力学的強度が高い強固な骨組織の増生を早期に得るために、培養自己骨髄間葉系細胞をβ-リン酸三カルシウム (βTCP) と多血小板血漿 (PRP) をキャリアとして混合し、顎骨部位に移植する新規の方法を確立し、本臨床研究の安全性と有効性を確認することを目的とする。</p> <p>厚生労働省による患者調査概況 (平成 17 年度)<sup>1)</sup>によると、総患者数における傷病分類の第 1 位が「歯および歯の支持組織の疾患」(約 986 万人)であり、口腔の機能障害や審美障害を回復する社会的要請が高い。しかしながら、現在の歯科治療技術においては、これらの障害を回復させることができない症例も多数存在することも事実である。そこで、顎骨再生医療を推進することにより、自然修復されない骨欠損や口腔機能の回復のために口腔インプラント埋入</p>		



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>による骨増生が必要な症例に対して、自己骨髄間葉系細胞移植術の確立を目指す。</p> <p>信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター（Cell Processing Center：CPC）を利用することにより、顎骨増生に十分な骨髄間葉系細胞の細胞数を確保する。そして、これらの細胞を口腔インプラント埋入困難な多数歯欠損症例に対する上顎洞底挙上術（サイナスリフト）や歯槽堤形成術（GBR）に応用し、新たな治療方法の開発に利用する。</p> <p>従来の顎骨増生を目的とした外科的治療方法としては、全身麻酔下で腸骨部皮膚に約 10 cm の切開を加え、腸骨稜から海面骨を採取していた。この方法では、①自家骨採取によって感染や骨吸収を生じる、②自家骨は、骨の欠損量以上の移植骨採取が必要である、③採取部位の外科的侵襲が大きく、合併症がみられる場合もあるなどの欠点がある<sup>2)</sup>。そこで、低侵襲で造骨能が高い再生医療技術の確立が望まれてきた。今回開発する方法により、局所麻酔下において痛みがほとんどない状態での骨髄穿刺による骨髄細胞の採取（麻酔から止血まで約 10 分間）が可能となり、自家腸骨移植方法の欠点を克服した画期的な治療法になりうる。</p> <p>本臨床研究実施計画は、独立行政法人「新エネルギー産業技術総合開発機構（NEDO）」の支援による『基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発/再生・細胞医療の世界標準品質を確立する治療法および培養システムの研究開発』（平成 19 年度採択）の中で、既に基礎的研究およびドライランを推進している。</p> <p>なお、本臨床研究は「松本歯科大学研究等倫理審査委員会」にて審議され承認（許可番号 第 0064 号 2008 年 1 月 31 日）されているほか、「信州大学医学部医倫理委員会」にて承認（許可番号 第 1191 号 2008 年 11 月 11 日）されている（別紙 9）。</p> <p>本臨床研究の成功により、自己骨髄間葉系細胞を用いた新しい骨増生法を長野県の地域医療に適用することが可能となる。</p> <p>（文献）</p> <p>1) 厚生労働省大臣官房統計情報部 平成 17 年患者調査の概況 厚生労働省ホームページ</p> <p>2) Rawashdeh M. A. : Morbidity of iliac crest donor site following open bone harvesting in cleft lip and palate patients. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 37 : 223-227, 2008.</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	<p>顎堤の高度骨吸収症例を対象とする。</p> <p>（上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う症例）</p> <p>3 年間 16 症例</p>
選定理由	<p>高齢者における歯の喪失は、歯周疾患による歯槽骨吸収が大きな原因を占める。そして、歯の喪失は発音機能や咀嚼機能の低下を招き、全身の栄養状態や QOL の低下にもつながることが、高齢化社会の到来と共に問題となっている<sup>3)</sup>。歯の喪失部位には、常に歯槽骨</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>吸収が惹起されるため、義歯の装着による咀嚼機能の回復は十分なものではない。また、口腔インプラントの埋入に際しては、歯槽骨の厚さが要求される。つまり、口腔インプラントの適応症例はかなり限定されている<sup>4)</sup>。したがって、インプラント埋入の適応拡大を目指して、歯槽骨の増生をはかるための上顎洞底挙上術（サイナスリフト：Sinus Elevation Technique）や歯槽堤形成術（GBR:Guided Bone Regeneration）が従来行われてきた<sup>5・6)</sup>。しかし、これらの外科的手術による骨増生には、長時間必要であることや、必ずしも全ての症例において成功が期待されないなど、問題点が指摘されている。特に高齢者に対するこれらの外科的手術の適応と成功が問題となっている。そこで、本臨床研究においては、自己骨髄細胞由来の間葉系細胞をCPCにおいて十分に増やし、これらの細胞をβ-リン酸三カルシウム（βTCP）と多血小板血漿（PRP）と共に移植することにより、量的に十分かつ力学的強度を有する骨形成を目指す。</p> <p>顎骨の骨欠損には、歯周病による歯の欠損が原因である歯槽骨の萎縮のほか、口唇口蓋裂などに認められる先天の奇形や腫瘍の摘出手術後に生じるものなどが存在する。これらの患者に対しては、全身麻酔下において腸骨からの海面骨採取とその移植が従来行われてきた。今回の臨床研究の成功により、これらの全身麻酔下の侵襲性の高い手術を行う必要性が無くなる可能性を秘めている。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>被験者は、全身疾患を伴わず以下の除外基準に該当しない20歳以上の健常者のうち、口頭と文書で研究計画を説明し、研究に参加することに本人の同意が得られた者とする。</p> <p>〔選択基準〕</p> <p>症例 顎堤の高度骨吸収症例を対象とする。</p> <p>（上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う症例）</p> <p>1) 上顎洞底挙上術（サイナスリフト）症例</p> <p>① CTエックス線検査所見による上顎洞底部骨のハンスフィールド値(HFU)が350以上である症例 (Misch の分類, 1993年)</p> <p>② 上顎犬歯から第2大臼歯の領域で2歯以上の歯の欠損</p> <p>③ 欠損歯部の上顎洞底から歯槽骨頂間の距離が5mm未満</p> <p>以上3項目を有する症例とする。</p> <p>2) 歯槽堤形成術が必要な骨欠損症例</p> <p>① CTエックス線検査所見より、骨吸収部位において骨頂から上顎洞下縁、下歯槽管上縁、さらに前歯部においても骨底部まで10mm以下の場合</p> <p>② パノラマエックス線検査所見より、下顎骨の高さが15mm以下の場合</p> <p>③ パノラマエックス線検査所見、CTエックス線検査所見より、骨幅の最小幅が7mm以下の場合</p> <p>④ パノラマエックス線検査所見を用いた骨質分類 (Lekholm &amp; Zarb) のType-IVの場合</p> <p>以上のいずれかの項目を有する症例とする。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>3) 術前評価方法</p> <p>① 臨床症状：局所所見で炎症，腫瘍などの疾患がないか評価したうえで単純エックス線撮影を行ない埋伏歯、嚢胞、腫瘍、高度歯周炎などがなくスクリーニングを行う。</p> <p>② CTエックス線検査およびパノラマエックス線検査を行い、上記の選択基準であるかを明らかにする。</p> <p>[除外基準]</p> <p>(1) 移植床が形成できない症例</p> <p>(2) 骨髓液および末梢血液が採取できない症例（術前一般血液検査にて、ヘモグロビン値が11g/dlに満たない場合を含む）</p> <p>(3) ウイルス、細菌、真菌などの感染症患者（HIV、ATLV1、HBV、HCVおよび梅毒検査にて陽性反応を認めた者を含む）</p> <p>(4) 重篤な心血管系疾患患者</p> <p>(5) 妊娠中または妊娠している可能性のある女性</p> <p>(6) 抗菌薬によるアレルギー歴のある患者</p> <p>(7) 知的障害者、精神疾患を有する者など同意能力に問題があると考えられる者</p> <p>(8) 本治療開始前3か月以内に同様な顎骨再生医療を受けた者</p> <p>(9) その他、臨床研究責任者が不相当と判断した者</p> <p>(文献)</p> <p>3)咬合・咀嚼が創る健康長寿 野首孝祠(編著)噛み合わせと脳 p120 - 136, 咬合・咀嚼とQOLの向上 p156 - 168, 大阪大学出版, 2007.</p> <p>4)Block M.S. et al. : Reconstruction of severe anterior maxillary defects using distraction osteogenesis, bone grafts, and implants. J. Oral Maxillofac. Surg. 63 : 291-297, 2005.</p> <p>5)Lindhe 臨床歯周病学とインプラント 第4版「インプラント編」岡本 浩(監訳)第38章 歯槽堤形成法 p948-980, クインテッセンス出版, 2005.</p> <p>6)開業医のためのインプラント治療の診断と治療計画 市川哲雄(編集)季刊歯科医療 Vol 21 No 4, インプラント治療の診察、検査、診断、治療計画の要点 p4 - 15, 開業医で行うインプラントのための骨移植 p32 - 50, 2007.</p>
--	---

## 臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	骨髓間葉系幹細胞
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	添付書類（以下）参照 (1) 採取：自己骨髓細胞採取 SOP (2) 調製：自己骨髓細胞からの間葉系幹細胞培養の SOP (3) 移植：間葉系幹細胞の移植 SOP
調製（加工）行程	有
非自己由来材料使用	有 動物種（ブタ（ヘパリン））
複数機関での実施	有 信州大学医学部附属病院（間葉系幹細胞培養）

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>他の医療機関への授与・販売</p>	<p>無</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>細胞の培養・調製を行う信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターは、GMP に準拠した施設であり「汚染防止」、「人為的ミス防止」、「品質保証」を遵守している（添付書類【(別紙 4)信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターが GMP に準拠している根拠】参照）。</p> <p>また、培養調製段階では形態観察、無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験（PCR）を行い、感染症の否定や細胞の形態変化、生存率のチェックをおこなう。マイコプラズマの PCR 検査が陽性と判明した場合は培養法で生菌か否かを確認する。また移植に用いる細胞の安全性評価のため核型試験を症例毎に行う。</p> <p>無菌性を保証できない結果（無菌性試験およびマイコプラズマ試験結果が陽性と判定された場合）が、細胞出荷前に得られた際には、細胞出荷を取りやめ、原因究明のために細胞を保存すると共に、本臨床研究の中止を協議し、被験者の血液疾患の精査を行う。</p> <p>細胞出荷後に上記試験において陽性反応が得られた場合は、被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理を行う。具体的には、至適な抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部位の掻爬等の外科処置等を行う。</p> <p>被験者に対しては移植手術後には通常の手術の術後と同様に全身状態のチェックを綿密におこなうとともに、血液・生化学検査を術後 3・6 か月・1 年（以後 1 年毎）を目安におこない、感染症の有無などをチェックする。また単純エックス線撮影や CT エックス線撮影検査（臨床研究の実施計画（7）術後評価の項参照）などを通して移植部位に異常がないかどうかを確認する。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>現在まで報告されたβ-リン酸三カルシウム（βTCP）を骨髄間葉系細胞と共に移植する動物実験の結果から、移植した培養骨髄間葉系細胞が実際に in vivo において骨芽細胞に分化し骨形成が認められることが明らかとなっている<sup>7, 8)</sup>。</p> <p>我々も、イヌ（ビーグル犬）の骨髄間質細胞を用いた骨再生に関する実験的研究を行っている。骨髄細胞を大腿骨骨幹部より採取し培養に供し、付着増殖した細胞群を未分化間葉系細胞として使用した。下顎両側小臼歯を各 3 本抜歯後 3 ヶ月経過した後、両側の下顎骨に骨欠損を形成し、同部にチタン製口腔インプラントを植立した。その際、インプラント周囲にβ-リン酸三カルシウム（βTCP）単独または骨髄由来の間葉系細胞を混合したβ-リン酸三カルシウム（βTCP）を移植した。術後 84 日目において骨形成を観察した結果、β-リン酸三カルシウム（βTCP）単独の移植インプラントにおいては、骨とインプラントの直接接触は一部に認められたのみで、その表面の広い範囲が結合組織によって覆われていた。一方、培養骨髄間葉系細胞を移植した群においては、β-リン酸三カルシウム（βTCP）単独群と比較して、インプラント周囲における骨形成の亢進が</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

有意に認められた（未発表）（別紙10）。

また、我々の研究グループの一員である脇谷らは、ウサギの膝関節骨軟骨欠損に骨髄間葉系細胞移植を行った結果を既に報告している<sup>9)</sup>。ウサギ骨髄間葉系細胞を移植した結果、トルイジンブルーに異染性をしめす硝子軟骨様組織の形成がみられるとともに、移植後2-4週の早期に骨欠損部が血行の豊富な新生骨で修復されることを組織学的に確認している。さらに、信州大学医学部整形外科では、若年者の肘関節部の骨軟骨障害に対して、自己の骨髄間葉系細胞を移植する治療を行い、上腕骨小頭部の骨欠損部は術後8週までに大部分が修復されることをエックス線写真で確認している。

以上の実験結果は、骨髄由来の間葉系幹細胞の移植方法を臨床応用するための臨床研究の実施が可能であることを支持する大きな理由となると考えている。また、大阪大学のグループは、ヒトの良性骨腫瘍手術後の欠損部に培養骨髄間葉系細胞付加工骨を移植する臨床応用を報告している<sup>10)</sup>。

最近、テヘラン大学（イラン）の研究グループが、ヒト自己骨髄細胞をβ-リン酸三カルシウム（βTCP）とヒドロキシアパタイトをキャリアとして上顎洞に移植することにより、2-3ヶ月で新生骨の形成が認められたという治療結果を発表した<sup>11)</sup>。以上のように、ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植術は、侵襲が大きく採取量が制限される自家骨移植に代わる有効な骨増生方法になり得ると考えている。

さらに、本臨床研究を遂行する上で必要な環境として、GMP 準拠した信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター（CPC）を随時利用可能な点から、本臨床研究は十分に実施可能であると考えている。

（文献）

- 7) Cancedda R, et al. : A tissue engineering approach to bone repair in large animal models and clinical practice. *Biomaterials* 28 : 4240-4250, 2007.
- 8) Jafarian M, et al. : Marrow-derived mesenchymal stem cells-directed bone regeneration in the dog mandible: a comparison between biphasic calcium phosphate and natural bone mineral. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 105 : e14-e24, 2008.
- 9) Wakitani S, et al. : Mesenchymal cell-based repair of large, full thickness defect of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 76-A : 579-592, 1994.
- 10) 藤本哲穂 他：骨腫瘍に対する骨再生治療。腎と骨代謝。19 : 341-348, 2006.
- 11) Shayesteh YS, et al. : Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into β-tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 106 : 203-209, 2008.

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>臨床研究の実施計画</b>	<p>口腔機能の回復や審美障害の回復のために口腔インプラント埋入のための骨増生が必要である症例を対象とする。</p> <p>(1) インフォームド・コンセント</p> <p>説明文書(別紙2)で説明し、同意を得た上で同意文書(別紙3)に署名をいただく。</p> <p>(2) 骨髄血および末梢血液採取</p> <p>外来小手術室で医師および歯科医師(口腔外科専門医)が共同して行なう。患者にベッド上で仰臥位をとらせ、1%キシロカイン(約10ml)にて後上腸骨棘部位を局所麻酔する。骨髄穿刺針(シャーマンのハーベスト針)を用いて、穿刺針の内筒に取り付けた10mlシリンジ(ヘパリン処理)にて、3mlずつ骨髄液を採取(合計9-15ml)する。骨髄液は直ちにヘパリンPBSアシストチューブに移し、しっかり蓋をした後転倒混和する。その後、穿刺針を抜き圧迫止血する。</p> <p>骨髄穿刺の止血中に、肘静脈に三方活栓を取り付けた自己血採取針を刺入し、三方活栓に取り付けた50mlシリンジで静脈血を吸引する。吸引した血液は清潔操作のまま50mlファルコンチューブに移し、合計400mlの末梢血液の採取を行う。</p> <p>さらに、多血小板血漿(PRP)の調製のために、9mlの末梢血液を採取して、ACD-A液(生物学的製剤基準血液保存液A液)1mlを入れた15mlファルコンチューブに移す。</p> <p>(3) 骨髄血および末梢血液の移送</p> <p>採取した骨髄液と血液は、直ちに滅菌カストを入れた細胞等搬送容器に保存して(24°C±2°C)、信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター(CPC)に移送する。移送交通手段は車内温度25°Cとした本学公用車とする。</p> <p>CPCまでの搬送時間は35-40分である。温度変化は細胞等搬送容器に設置された温度センサーでチェックして記録する。</p> <p>細胞の移送およびその後の調製については、歯科医師によって行われる。</p> <p>(4) 細胞、血清および多血小板血漿(PRP)の調製</p> <p>CPCの使用に関する教育訓練を受けた松本歯科大学CPC担当者が信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター担当者と共同にて、細胞、血清および多血小板血漿(PRP)の調製を行う。</p> <p>末梢血液から調製した多血小板血漿(PRP)は、信州大学CPC内の細胞保管室(-80°C冷凍庫)に保存する。その後、最終製品(細胞)の搬送時に、専用搬送容器にて最終製品と共に室温保存し、PRPは自然解凍しながら搬送する。</p> <p>(5) 調製細胞および多血小板血漿(PRP)の移送</p> <p>調製細胞および多血小板血漿(PRP)を、滅菌カストを入れた細胞等搬送容器に保存して(24°C±2°C)、信州大学医学部病院先端細胞治療センター(CPC)から松本歯科大学病院に移送する。移送交通手段は車内温度25°Cとした本学大学公用車とする。温度変化は細胞等搬送容器に設置された温度センサーでチェックして記録する。</p>
------------------	--

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

## (6) 間葉系幹細胞の移植手術

搬送された細胞の品質管理成績をチェックし、GMP 基準下で調製された細胞及び多血小板血漿であることを確認する。移植時の際、上顎洞底挙上術では、上顎洞粘膜下に移植床を形成する。歯槽堤形成術では、骨欠損部に粘膜骨膜弁を作製して移植床を形成する。

骨補填のために、必要量のβ-リン酸三カルシウム（オスフェリオン®）（通常 1-3g）、多血小板血漿（PRP）（通常 1-3ml）および CPC にて培養した骨髄間葉系幹細胞（通常  $0.5-1 \times 10^7$  cells）を混合する。必要に応じて、注射用塩化カルシウムを滴下することでゲル化させ、移植ペレットを調製する。移植ペレットを移植床に充填した後、粘膜骨膜弁を復位して縫合する。術後は抗菌薬を投与して感染予防を行う。

## (7) 術後評価

1) 臨床症状や局所所見を術後 1 週、1・3・6 か月・1 年、経過観察し、二次手術（インプラント体の植立など）が可能かどうかを検討する。二次手術後も術後 1 週、1・3・6 か月・1 年、経過観察し、その後は 1 年毎に評価を行う。

2) CT エックス線検査およびパノラマエックス線検査により、下記に示す経時的な骨の形態、性状、密度の変化を評価する（術後 3 および 6 か月で撮影。術後 5 年まで 1 年毎に撮影する）。

[上顎洞底挙上術（サイナスリフト）症例]

① 残存歯の状態と顎骨内病変の存在の有無

② 歯槽骨の高径(mm)：基準線（上顎前歯部は鼻腔底、上顎臼歯部は上顎底、下顎前歯部はオトガイ孔間線、下顎臼歯部は下顎管）から歯槽頂までの距離

③ 断面積 ( $\text{cm}^2$ )：多断面再構成 (Multiplanar reconstruction：MPR) による断面積の測定

④ 骨密度 (HFU)：Simplant によるハンスフィールド値 (HFU) の測定

⑤ 顎洞容積と骨容積 ( $\text{cm}^3$ )：OsiriX による上顎洞容積と骨容積を測定する。

[歯槽堤形成術症例]

① 残存歯の状態と顎骨内病変の存在の有無

② 骨頂から骨底部までの骨の高さ

③ 下顎骨の高さ

④ 骨の幅

⑤ 骨密度 (HFU)：Simplant によるハンスフィールド値 (HFU) の測定

3) 3DXCT エックス線検査：骨増生手術後に、二次手術でインプラント体を植立する場合、経過が長い残根、内骨腫、歯根尖の位置など CT エックス線では細部まで描出できないものについては歯科用 CT (3DXCT) エックス線検査を術前と術後に行なう。

4) 骨性状検査：二次手術時に骨表面の色調・硬さ・移植したペレット上の骨膜の状態を評価する。

5) 病理組織検査：二次手術時に再生組織の一部を生検 (Biopsy)

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>し、HE 染色やトルイジンブルー染色等を行い、組織学的・形態計測学的評価を行う。</p> <p>(8) 有害事象の評価と逸脱症例に対する対応</p> <p>本臨床研究との因果関係の有無に関わらず期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、または病気を有害事象と定義する。また臨床研究期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 死亡にいたるもの</li> <li>2. 生命を脅かすもの</li> <li>3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの</li> <li>4. 永続的または顕著な障害／機能不全に陥るもの</li> <li>5. 次世代に影響が及ぶと思われるもの</li> </ol> <p>逸脱症例について下記の状況が生じた場合と定義する</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 被験者の不参加表明</li> <li>2. 有害事象が生じたとき</li> <li>3. 培養中の感染等培養過程での事故</li> </ol> <p>逸脱症例について、上記 2 の場合には起きた有害事象に対して速やかに適切な治療をおこなう。逸脱症例についてはすべて再度インフォームド・コンセントを行い、本臨床研究に従った研究を進めるか、一般的な治療法で治療を進めるかを確認する。</p> <p>(9) 余剰検体の使用について</p> <p>最終製品の今後の品質改善のために、基礎的研究に余剰検体を使用する場合がある。</p> <p>(10) ドライランの実行</p> <p>現在、SOP に従ったドライラン（2008 年 3 月より現在まで合計 5 回）を施行中である。ドライランとしては、当該臨床研究の方法(1)から(6)（β-リン酸三カルシウム、多血小板血漿および調製細胞をチューブ内で混合し、ゲル化までのプロセス）までを実施中である。</p> <p>(11) 二次手術（インプラント体の植立）について</p> <p>顎骨増生後の口腔インプラント体の植立やその後の補綴処置については、原則として松本歯科大学病院歯科診療部口腔外科および総合歯科診療科において、保険外診療として行い、費用は患者負担とする。</p>
<p><b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b></p>	
<p><b>手続</b></p>	<p>研究担当者は、本研究の被験者に対して、研究に係る同意説明文（別紙 2）を口頭と文書で説明する。被験者本人から同意を得ることが困難な場合は、本研究にご協力頂かないこととする。全ての項目について同意が得られた場合に限り、同意書（別紙 3）に本人による自筆署名をいただく。原本は研究責任者が保管し、そのコピーを被験者に渡す。</p>
<p><b>説明事項</b> (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>説明事項は添付資料の「同意説明文」（別紙 2）、同意文書は添付資料の「同意書」（別紙 3）の通りである。</p>



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 研究の参加への任意性</li> <li>② 同意しないことにより不利益な対応を受けることがないこと</li> <li>③ 同意後に随時同意を撤回できること</li> <li>④ この研究への協力者として選ばれた理由</li> <li>⑤ 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間</li> <li>⑥ 当該研究を実施する機関名および研究担当者</li> <li>⑦ 期待される研究の利益及びこの研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態、臨床研究終了後の対応</li> <li>⑧ この研究の計画及び方法についての資料の閲覧</li> <li>⑨ この研究の結果の他機関への提供</li> <li>⑩ 知的財産権の帰属</li> <li>⑪ この研究の成果の公表</li> <li>⑫ 研究のための費用</li> <li>⑬ 健康被害に対する補償</li> <li>⑭ この研究の倫理的な配慮</li> <li>⑮ 問い合わせ・苦情の連絡先</li> </ul>
<p>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>	<p>(1) 局所麻酔に対する反応          穿刺の際の局所麻酔などの薬剤に過敏反応が生じた場合、血圧低下などが起こることがある。これらの合併症が出現した場合は、処置(補液、昇圧剤投与)を行なう。</p> <p>(2) 穿刺による疼痛          局所麻酔の刺入時と骨髄の吸引時に疼痛がみられることがある。しかし、これは数分間で消失する。</p> <p>(3) 骨髄穿刺による出血の可能性          穿刺部位に皮下血腫は若干みられるが重篤な危険は非常にまれである。多量の出血をみた場合には、血管を結紮また焼灼して止血する。</p> <p>(4) 自己血採血に伴う副反応の可能性          細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血漿)を成分献血と同じように約 400ml 採血する。その際に血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等が起こることがあるが、一般医療と同じように安静、補液などで対応する。</p> <p>(5) 検体の取り違えのリスク          個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して符号をつける。細胞と患者本人とを対応表により結び付けるが、同時期に複数症例を扱う場合、取り違え(自分のものでない細胞移植)の可能性もあると推測されるため、細胞検体の厳重な管理を行なう(細胞の管理は一人の患者あたり一つのインキュベーターを割り当てて行い、培養期間中は他の人の検体をその場所で扱わない)。</p> <p>(6) 感染の問題          自己細胞を培養して再び体内に戻すことから、輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはない。しかし、も</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>ととも体内に存在するか、培養工程における何らかの病原菌による汚染が生じる可能性は否定できない。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができる信州大学部医学部付属先端細胞治療センター(CPC)のクリーンルームで培養する。無塵衣を着用した専門担当者が培養に従事し、感染症の有無など品質を検査する方法(無菌試験等の品質検査)が確立されている。</p> <p>(7)癌化の問題</p> <p>動物実験のほか、同様の方法で行なったヒト培養骨髄間葉系細胞の移植治療では、現在までに細胞の癌化が生じた報告はない。したがって、細胞の癌化の可能性は極めて低いと考えられるが、多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、その可能性は否定できない。このため、移植後5年間定期的に患部の状況をチェックする。</p>				
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>被験者に対しては治療効果の評価だけでなく治療による有害事象の有無のチェックを、臨床研究終了後もおおよそ1年毎に定期的におこなっていく。</p>				
<p>臨床研究に伴う補償</p>					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="225 920 584 965">補償の有無</td> <td data-bbox="584 920 1433 965" style="text-align: center;"> <input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="225 965 584 1294">補償が有る場合、その内容</td> <td data-bbox="584 965 1433 1294"> <p>自己骨髄間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられる。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残る。</p> <p>本臨床研究によって健康被害が生じた場合は、当方で補償する。その後本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費を被験者の負担とする。</p> </td> </tr> </table>	補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	補償が有る場合、その内容	<p>自己骨髄間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられる。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残る。</p> <p>本臨床研究によって健康被害が生じた場合は、当方で補償する。その後本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費を被験者の負担とする。</p>	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無				
補償が有る場合、その内容	<p>自己骨髄間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられる。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残る。</p> <p>本臨床研究によって健康被害が生じた場合は、当方で補償する。その後本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費を被験者の負担とする。</p>				
<p>個人情報保護の方法</p>					
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>本研究では被験者の個人情報として、氏名、年齢、性別と傷病名の提供を受ける。検体、資料及び得られたデータ等(以下、「被験者情報」という)は、連結可能匿名化を行い、被験者の個人情報を保護する。これらの被験者情報は、研究責任者上松隆司が管理し、松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座の施錠された書庫で厳重に保管する。漏洩等の問題が発生した場合には、研究等個人情報管理者と協力して速やかに問題解決に努めるとともに、学長に報告する。また、本研究終了後又は被験者から同意の撤回等があった場合は、被験者情報を研究等個人情報管理者と協議の上廃棄する。その際には、匿名化の状況を確認し、被験者情報が漏洩することのないように配慮する。</p>				
<p>その他</p>	<p>当該臨床研究終了後の対応</p> <p>本研究で採取する検体及び資料等は、研究責任者上松隆司が松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座で厳重に保管する。検体(骨髄由来の間葉系細胞および多血小板血漿(PRP))の保存は、-80℃冷凍庫保管の後、液体窒素の気相保管(-144℃)を10年間行う。また、</p>				

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>臨床データについては、20年間厳重に保管する。          廃棄する際には、研究等個人情報管理者と協力して行う。</p>
<p>その他必要な事項</p>	<p><u>＜本臨床研究にかかる研究資金の調達方法＞</u>          この研究にかかる費用は、文部科学省、日本学術振興会、新エネルギー産業技術総合開発機構（NEDO）からの研究助成金や松本歯科大学病院および研究責任者・研究分担者の学内研究費によって負担される。この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じた場合には、その権利は研究機関である松本歯科大学と共同研究機関に帰属する。共同研究機関は、NEDOプロジェクトの研究機関であり、研究機関の役割は明確化されている。</p> <p><u>＜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＞</u>          患者自身の骨髄間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨の再生療法に関しては、産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門組織・再生工学研究グループ（大串 始グループ長）によって、細胞培養技術が確立され、臨床応用が始まっている。すなわち、人工足関節や骨腫瘍掻爬後の欠損部に対する再生培養骨の応用、培養骨髄間葉系細胞移植による軟骨・心筋・血管再生療法などである。また、産業技術総合研究所の研究の流れを汲んで、大阪大学や奈良県立医科大学においては、骨腫瘍への再生培養骨移植の臨床応用が行われている。信州大学では、軟骨欠損修復への応用がなされている。さらに、奈良県立医科大学においては、培養骨髄間葉系細胞を用いた人工足関節置換術や大腿骨頭壊死の骨温存手術への臨床応用が行われている他、顎骨部位の腫瘍、骨髄炎、骨折などに対する培養骨芽細胞移植が計画されている。</p> <p>一方、名古屋大学大学院医学系研究科の上田 実教授のグループは、患者由来の骨髄細胞を培養し骨芽細胞に分化誘導させ、これらの細胞を歯槽骨欠損部位に移植する治療を既に行っている（別紙 6 参照）。</p> <p>その他、広島大学歯学部および新潟大学歯学部においても、培養細胞を用いた歯周組織再生療法の臨床研究が行われている。</p> <p>最近、テヘラン大学（イラン）の研究グループは、ヒト自己骨髄細胞を、β-リン酸三カルシウム（βTCP）をキャリアとして上顎洞に移植することにより、2-3ヶ月で新生骨の形成が認められたという治療結果（6症例）を発表している（別紙6参照）。</p> <p>本研究は、培養細胞を PRP と共に βTCP 単独キャリアで移植し、歯科用 CT(3DXCT)などで詳しく骨増生を評価する点で、新規性が認められる。また、CPC (Cell Processing Center) を有さない施設（本学）が近隣の CPC（信州大学先端細胞治療センター）を利用することにより、細胞移植治療を可能とさせる点でも新規性が認められる。ほぼ同様の臨床応用は既に上記のように行われているが、歯槽骨増生治療に関しての需要は大変高く、今後さらに注目されていくことは確実である。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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）
- 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2 および別紙3）
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙4）  
GMP 施設基準バリデーションマスタープラン（VMP、三洋電機からの文書）
- 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5）
- 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6）
- その他（資料内容：製品基準書・標準書・工程順管理文書・CPC 機械・設備一覧）（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（別紙8）
- 松本歯科大学研究等倫理規定、松本歯科大学研究等倫理審査委員会内規・名簿・審査の過程および結果、信州大学医学部医倫理委員会名簿および審査結果（別紙9）
- 基礎実験の概要：イヌの骨髄間質細胞を用いた骨再生に関する実験的研究（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

高齢者における歯の喪失は、歯周疾患による歯槽骨吸収が大きな原因を占める。そして、歯の喪失は発音機能や咀嚼機能の低下を招き、全身の栄養状態やQOLの低下にもつながることが、高齢化社会の到来と共に問題となっている。歯の喪失部位には、常に歯槽骨吸収が惹起されるため、義歯の装着による咀嚼機能の回復は十分なものではない。また、口腔インプラントの埋入に際しては、歯槽骨の厚さが要求されるため、口腔インプラントの適応症例はかなり限定されているのが現状である。

そのような理由により、インプラント埋入の適応拡大を目指して、歯槽骨の増生をはかるための上顎洞底挙上術（サイナスリフト：Sinus Elevation Technique）や歯槽堤形成術（GBR：Guided Bone Regeneration）が従来行われてきた。しかし、これらの外科的手術による骨増生には、長時間必要であることや、必ずしも全ての症例において成功が期待されないなど、問題点が指摘されている。特に高齢者に対するこれらの外科的手術の適応と成功が問題となっている。

そこで、本臨床研究においては、自己骨髄細胞由来の間葉系細胞を細胞培養室（CPC）において十分に増やし、これらの細胞をβ-リン酸三カルシウム（βTCP）と多血小板血漿（PRP）と共に移植することにより、量的に十分かつ力学的強度を有する骨形成を目指す。口腔機能の回復および審美障害の回復を目的とした口腔インプラント埋入を可能とさせるための顎骨増生が必要な症例を対象とする。この研究は低侵襲で骨形成を促進する方法の開発を目的としている。

本臨床研究においてヒト骨髄細胞を培養する信州大学医学部先端細胞治療センター（CPC：Cell Processing Center）は、2007年4月に稼動を開始した長野県のみならず中部・甲信越地方で唯一医薬品の品質を維持して細胞を調製することが可能である施設である。本臨床研究はこのCPCと共同で行うもので、松本歯科大学病院がこれまで行ってきた再生医療の基礎研究と臨床研究の実績を踏まえて計画された先端医療である。

本臨床研究では、自然修復されない骨欠損や口腔機能の回復のために骨増生が必要な症例に対して、従来よりも低侵襲で骨増生が可能な自己骨髄間葉系細胞移植を行う。この研究を行なう意義は次のとおりである。

- ① 口腔インプラントや補綴前処置として行なわれる上顎洞粘膜挙上術や歯槽堤形成術などの新たな治療法が受けられるようになる。
- ② 従来法の腸骨や顎骨の骨髄を用いた自家骨移植に比べ、低侵襲性の骨増生に必要な骨髄間葉系細胞の数を十分に確保できる。
- ③ 従来法では、全身麻酔下で腸骨部皮膚に約10cmの切開を加え、腸骨稜から海綿骨を採取していましたが、本治療法では局所麻酔下の骨髄穿刺で採取が可能となり低侵襲の治療が受けられるようになる。
- ④ 骨採取部位の感染、瘢痕化、機能不全などのリスクが減少する。
- ⑤ 培養細胞に対しては細菌、真菌検査、マイコプラズマ検査などの薬品の安全性試験と同じ検査を受けた自己細胞によって治療が受けられるようになる。

## 同意説明文

研究課題「培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨増生法の確立」

研究責任者 大学院硬組織疾患制御再建学講座 准教授 上松 隆司

### 1. この臨床研究の意義、目的、方法及び期間

#### (1) 臨床研究の意義

本臨床研究では、自然修復されない骨欠損や口腔機能の回復のために骨増生が必要な症例に対して、従来よりも低侵襲で骨増生が可能な自己骨髄間葉系細胞移植を行ないます。この研究を行なう意義は次のとおりです。

- ① 口腔インプラントや補綴前処置として行なわれる上顎洞粘膜挙上術や歯槽堤形成術などの新たな治療法が受けられるようになります。
- ② 従来法の腸骨や顎骨の骨髄を用いた自家骨移植に比べ、骨増生に必要な骨髄間葉系細胞の数を低侵襲性で十分に確保できます。
- ③ 従来法では、全身麻酔下で腸骨部皮膚に約 10 cmの切開を加え、腸骨稜から海綿骨を採取していましたが、本治療法では局所麻酔下の骨髄穿刺で採取が可能となり低侵襲の治療が受けられるようになります。
- ④ 骨採取部位の感染、瘢痕化、機能不全などのリスクが減少します。
- ⑤ 培養細胞に対しては細菌、真菌検査、マイコプラズマ検査などの薬品の安全性試験と同じ検査を受けた自己細胞によって治療が受けられるようになります。

#### (2) 臨床研究目的

歯科領域の顎骨欠損に対する治療は、歯槽骨再生を目的に、自家骨移植が行なわれてきましたが、1) 口腔からの自家骨採取によって感染や骨吸収を生じる、2) 自家骨は、骨の欠損量以上の移植組織骨が必要である、3) 移植部位における合併症がみられる場合があり、外科的侵襲が大きいなどの欠点があり、低侵襲性で造骨能が高い再生医療技術の確立が望まれてきました。

私たちも、多数の骨増生治療を行なってきましたが、骨形成細胞の採取に限界がありました。低侵襲性で骨の再生を促進させるには、十分な数のヒト自己骨髄間葉系幹細胞(骨に分化する能力を持つ細胞)を確保するための自己組織体性幹細胞の培養が必要であり、さらに品質の優れた医薬品を製造するための要件であるGood Manufacturing Practice (GMP)基準を柱とした「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(厚生労働省)」に準拠した信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター(Cell Processing Center: CPC)で品質管理された細胞移植が必要であるという結論に達しました。

そこで、私たちは、採取させていただいた末梢血液由来の血清を用いて培養した自己骨髄幹細胞(骨髄体性幹細胞)と末梢血液由来の多血小板血漿(PRP)を用いた、CPCを利用したGMP基準の品質管理を保障した骨再生医療を口腔領域に適用します。この臨床研究は、この再生医療が安全性の高い手法であることを確認するためのものです。

## (別紙 2)

### (3) 臨床研究の方法

対象となるのは、口腔機能の回復や審美障害の回復のために口腔インプラント埋入が必要な方で骨増生を行わなければならないと判断された方が対象です。

補填の方法は、β-リン酸三カルシウム(βTCP)と多血小板血漿(PRP)に自己骨髄間葉系幹細胞を混合して骨形成を促進させる骨増生法です。血液検査、エックス線検査、エックス線CTなどの検査が行われ、移植の適応があると判断された場合に治療を行いません。

骨髄液と血液の採取は、骨増生のための細胞移植術の約3-4週間前に、当病院口腔外科外来小手術室にて、医師および歯科医師(口腔外科専門医)が共同して行ないます。ベッド上で横になっていただき、1%キシロカインによる局所麻酔を背中側の腰の部分(後上腸骨棘部位)に行い、骨髄穿刺針にて、3mlずつ骨髄液を採取(合計約9-15ml)します。麻酔を行ってから終了するまで、約10分間です。

その後、骨髄穿刺の止血中に、肘の静脈から末梢血液(合計400ml)の採取を行います。採血時間は約20分間です。この血液(血清)を用いて、あなたの骨髄細胞を増殖させるための細胞培養を行います。

これらのあなたから採取した骨髄液と血液を、信州大学附属病院先端細胞治療センター(CPC)に運び、骨髄間葉系細胞を分離し自己血清にて培養、増殖させます。これらの骨髄間葉系細胞について各種の品質検査を行い、品質に問題ないことを確認した後、当院に搬送します。移植手術前後に各種検査を行い、骨の形態、性状、密度の変化をチェックします。

術前検査として、単純エックス線撮影、CTエックス線検査およびパノラマエックス線検査を行い、あなたが本臨床研究の対象疾患であるか否かを明らかにします。さらに、術前一般血液検査にて、ヘモグロビン値の確認を行うと共に、ウイルス、細菌、真菌などの感染症検査(HIV、ATLV1、HBV、HCVおよび梅毒検査等)を行います。これらの感染症検査で陽性反応が認められた場合は、あなたは本臨床研究の該当者にはなりません。

また、術後の骨増生の評価に関しては、CTエックス線検査およびパノラマエックス線検査(術後3および6か月で撮影、術後5年まで1年毎に撮影する)により、経時的な骨の形態、性状、密度の変化を評価させていただきます。

### (4) 研究期間

2009年9月1日～2014年8月31日

#### 2. この研究への参加は任意です

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。

#### 3. この研究への参加に同意しないことにより不利益な対応を受けません

この研究に参加しないことにより、あなたが不利な扱いを受けたり、当然受けるべき利益を失ったりすることはありません。

(別紙 2)

4. 同意した後でも不利益を受けることなくいつでもこれを取り消すことができます

参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診療情報が研究のために用いられることもありません。その際には、「同意撤回申出書」を提出していただきます。なお、同意を取り消した時点ですでに学術雑誌や学会などに公表されている場合は、その結果などを破棄することができないことがありますので、ご承知おき願います。

5. この研究への協力者として選ばれた理由

この研究は低侵襲で骨形成を促進する方法の開発を目的にしており、口腔インプラント埋入を可能とさせる顎骨増生が必要な方に対して研究へのご協力をお願いしています。この研究では健康な骨髄間葉系幹細胞の培養を行いません。そのため重篤な疾患に罹っていない健康状態が望まれます。現在あなたは臨床研究に影響を及ぼすような病気に罹っておりませんし、臨床研究に影響する薬も服用していません。これらの理由から、この臨床研究への協力をお願いしています。

本臨床研究において細胞を培養する信州大学医学部先端細胞治療センター（CPC）は、2007年4月に稼働を開始した長野県のみならず中部・甲信越地方で唯一医薬品の品質を維持して細胞を調製することが可能である施設です。本臨床研究はこのCPCと共同で行うもので、松本歯科大学病院がこれまで行ってきた再生医療の基礎研究と臨床研究の実績を踏まえて計画された先端医療です。本臨床研究に参加し、医療の発展に貢献していただきたいと思っております。

6. 研究者等の所属・職・氏名

研究担当者等（所属・職・氏名）

研究責任者	松本歯科大学			
	大学院硬組織疾患制御再建学講座	准教授	上松	隆司
研究担当者	大学院顎口腔機能制御学講座	教授	古澤	清文
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助教	堂東	亮輔
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助教	内橋	隆行
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助教	高橋	美徳
	歯学部口腔顎顔面外科学講座	助手	寺本	祐二
	歯学部第1保存学講座	教授	吉成	伸夫
	歯学部口腔生化学講座	教授	宇田川	信之
	歯学部口腔生化学講座	講師	中村	美どり
	歯学部社会歯科学	准教授	八上	公利

松本歯科大学歯学部非常勤講師  
信州大学医学部附属病院輸血部  
(兼務) 先端細胞治療センター  
副部長・准教授  
副センター長 下平 滋隆



(別紙 2)

松本歯科大学歯学部非常勤講師 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科 准教授	脇谷 滋之
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター臓器細胞工学分野 教授	田原 秀晃
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター臓器細胞工学分野 助教	佐藤まりも

7. この研究で予測される結果、参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態、臨床研究終了後の対応について

(1) 期待される利益

従来法の腸骨や顎骨の骨髄を用いた自家骨移植に比べて低侵襲ですし、骨増生に必須な骨髄間葉系細胞も十分に確保することができます。その結果、骨採取部位の痛み、感染、癒痕化、機能不全などのリスクが減少し、入院が必要なくなります。社会的利益としてCPCセンターで調製された治験(医薬品)水準の骨髄間葉系細胞を移植する再生医療の実用化ということがあります。

(2) 起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態

①局所麻酔に対する反応

穿刺の際の局所麻酔などの薬剤に過敏反応が生じた場合、血圧低下などが起こることがあります。これらの合併症が出現した場合は、処置(補液、昇圧剤投与)を行いません。

②穿刺による痛み

局所麻酔の刺入時と骨髄の吸引時の疼痛がみられることがあるがありますがこれは数分間で消失します。

③骨髄穿刺による出血の可能性

穿刺部位には若干の皮下血腫がみられますが術後に吸収されます。重篤な危険は非常にまれですが、これに対しても十分な対応策を施します。

④自己末梢血液採取に伴う副反応の可能性

細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血漿)を成分献血と同じように400ml採血します。その際に血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等が起こることがありますが、一般医療と同じように安静、補液などで対応します。

⑤検体の取り違えのリスク

個人情報保護のために、培養細胞および保存される細胞検体については符号をつけて匿名化します。細胞とあなたとを対応表により結び付けますが、同時期に複数症例を扱う場合、取り違えの可能性も完全には否定できませんので、細胞検体の厳重な管理を行いません。

⑥感染の問題

自己細胞を培養して再び体内に戻しますから、輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはありません。しかし、もともと体内に存在するか、培養工程における何らかの病原菌による汚染が生じる可能性は否定できません。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができる先端細胞治療センター(CPC)のクリーンルームで培養し、感染症の有無などの品質を検査します。

もし無菌性を保証できない結果(無菌性試験およびマイコプラズマ試験結果が陽性と判

## (別紙 2)

定された場合)が、細胞出荷前に得られた際には、細胞出荷を取りやめ、原因究明のために細胞を保存すると共に、本臨床研究の中止を協議し、あなたに関する血液疾患の精査を行います。細胞出荷後に上記試験において陽性反応が得られた場合は、あなたにその旨を説明し同意に基づいた処理を行います。具体的には、至適な抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部位の搔爬等の外科処置等を行います。

### ⑦がん化の問題

動物実験のほか、同様の方法で行なったヒト培養骨髄間葉系細胞の移植治療では、現在までに細胞のがん化が生じた報告はありません。しかし、多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、がん化の可能性は否定できないことから、可能性がゼロとは言いきれません。移植後も長期にわたって定期的に患部の状況をチェックします。

### ⑧最終製品の今後の品質改善のために、基礎的研究に余剰検体を使用する場合があります。

### (3) 臨床研究終了後の対応

本研究で採取する検体及び資料等は、研究責任者上松隆司が松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座で厳重に保管します。検体(骨髄由来の間葉系細胞および多血小板血漿 (PRP))の保存は、 $-80^{\circ}\text{C}$ 冷凍庫保管の後、液体窒素の気相保管( $-144^{\circ}\text{C}$ )を10年間行います。また、臨床データについては、20年間厳重に保管します。これらの情報を廃棄する際には、研究等個人情報管理者と協力して行ないます。

### 8. この研究の計画及び方法についての資料を入手又は閲覧することができること

あなたの希望があれば、この研究の計画及び方法についての資料を入手又は閲覧することができます。その際には、研究責任者へお申し出ください。ただし、あなた以外の人の個人情報を守る必要があることと、この研究は独創性があるため学会発表するまで内容を公にできないことから、これらに支障が生じない範囲内に限らせていただきます。

### 9. この研究の結果を他の機関へ提供する可能性

この臨床研究の結果は、厚生労働省、経済産業省、東京大学医科学研究所、信州大学先端細胞治療センターに報告することがあります。その際には、研究結果のみが提供され、あなたが特定される個人情報が提供されることはありません。

### 10. 特許権等とその帰属先

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じた場合には、その権利は研究機関である松本歯科大学と共同研究機関に帰属し、あなたにその権利は生じません。

### 11. この研究の成果が公表される可能性

この研究から得られた成果は、学会発表や学術誌への論文掲載などの形で公表する可能性があります。その際には、あなたの氏名や住所などの個人情報が明らかにならないように匿名化します。

### 12. この研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究にかかる費用は、日本学術振興会、新エネルギー産業技術総合開発機構からの

## (別紙 2)

研究助成金や松本歯科大学病院および研究責任者、研究分担者の学内研究費によって負担されます。したがって、利害の衝突は起こりえません。

骨髓液と末梢血液の採取に要する費用については負担していただく必要はありません。しかし、顎骨増生後の口腔インプラント体の植立やその後の補綴処置については、原則として、松本歯科大学病院歯科診療部口腔外科および総合歯科診療科において、保険外診療として行い、費用はあなたのご負担とさせていただきます。

### 13. この研究に伴う補償

自己骨髓間葉系幹細胞を用いた骨増生法は、今までに行われている多血小板血漿およびβ-リン酸三カルシウムを用いた骨増生方法と同等の高い安全性が示されると考えられています。しかし、通常の外科治療で生じる感染や治療による何らかの生体反応が生じる可能性は残っています。

本臨床研究によって生じた健康被害に対する経費は、臨床研究責任者を主体とし、研究分担者や松本歯科大学病院で補償させていただきます。ただし、本研究とは関わりを持たない原因による歯科治療が必要となった場合は、通常の診療費をあなたの負担とさせていただきます。

### 14. 倫理的な配慮を行い、ヘルシンキ宣言に従っていること

この研究は、倫理面に配慮し、ヘルシンキ宣言が言明する諸原則に従っています。

### 15. お問い合わせに関する情報

この研究に関して不明な点や情報の開示、同意の撤回等の問い合わせは、下記の担当者へお願いします。

〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原1780  
松本歯科大学病院歯科診療部口腔外科  
准教授 上松 隆司 電話 0263-51-2066 (ダイヤルイン)  
E-mail : uematsu@po.mdu.ac.jp

松本歯科大学歯学部口腔生化学  
教授 宇田川 信之 電話 0263-51-2072 (ダイヤルイン)  
E-mail : udagawa@po.mdu.ac.jp

### 16. 苦情等の窓口

この臨床治療の施行中における苦情などは下記の窓口にてお受け致します。

〒399-0781 長野県塩尻市広丘郷原1780 松本歯科大学病院医療相談室

平日 9:00~16:00 土曜日  
9:00~12:00 電話 0263-51-2308 (ダイヤルイン)

(別紙 2)

時間外受付 松本歯科大学病院  
電話 0263-51-2197 (ダイヤルイン)

\*この研究は松本歯科大学研究等倫理審査委員会および信州大学医学部医倫理委員会の審査を経て、松本歯科大学学長および信州大学医学部長の承認を得ています。

# 研究課題 「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」

## 【患者様の治療の流れ】

松本歯科大学病院

骨髄液採取



血液採取



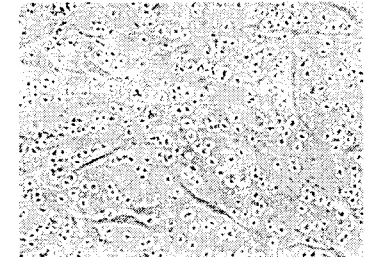
1. 口腔外科小手術室にて、腰に局所麻酔を行い、無痛下で骨髄液を9-15ml採取します。約10分かかります。

信州大学医学部附属病院へ



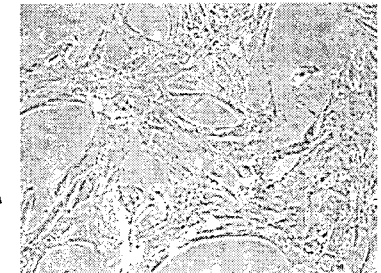
先端細胞治療センター  
(CPC)における培養

初代培養時



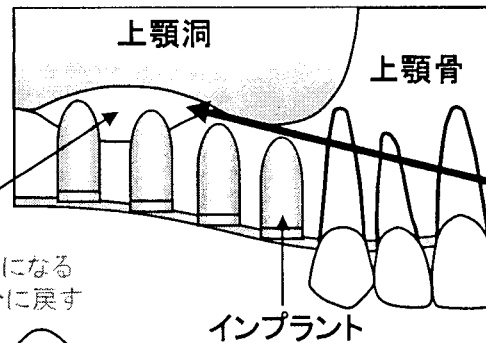
約3週間

細胞回収時



上顎洞底挙上術  
(サイナスリフト法)

上顎洞底挙上術により  
生み出されたスペース  
に再生された骨組織

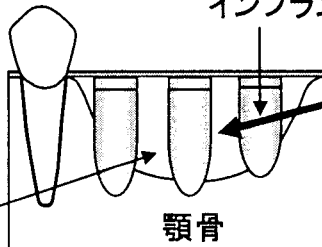


骨補填材と  
ともに移植

3. 次に来院していただくのは、増えた細胞を骨の代わりになる骨補填材とともに、患者様の顎の骨を増やしたい部分に戻す手術の時です。以降は通常の歯科の治療となります。

歯槽堤形成術

歯槽堤形成術により  
再生された骨組織



※ 従来の自家骨移植の場合、全身麻酔で手術を行い、入院が必要でしたが、この方法では、外来治療のみでお帰りいただけます。  
※ 特別のご病気をお持ちの場合は、治療ができない場合がありますので担当者にご相談ください。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画(松本歯科大学)