

「自己骨髄由来培養間葉系細胞移植による末梢動脈疾患に対する血管新生治療」
研究への参加のお願い
(閉塞性動脈硬化症、バージャー病の患者さまへ)

(1) 臨床研究について

本研究は国立国際医療研究センターの倫理審査で承認されている臨床研究です。臨床研究とは医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするものをいいます。(厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」より抜粋)

本研究では、末梢動脈疾患(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)の患者さんに対し、自身の骨髄から局所麻酔を用い取り出した少量の骨髄を、自身の血液から作った多血小板血漿を用い培養し、増やした間葉系細胞を移植することにより新しい血管を作り出す治療の研究を行います。既に行われている治療では、全身麻酔を用い大量の骨髄を採取し、ウシ血清を用いて培養する方法がとられております。この研究では主にこの治療法の安全性を調べます。また可能な限り副次的に有効かを調べます。

(2) 「細胞移植治療」研究の実施にあたり

「細胞移植治療」研究の説明を担当医師から受けた上で、本研究に参加するかどうかを、あなたの自由な意思で決めて下さい。たとえお受けにならなくても、今後、残された治療を受ける上で不利益になることはありません。

(3) 「細胞移植治療」研究の辞退

本研究に参加することを同意したあと、本研究が開始されてからでも、あなたが何らかの理由で辞退したい場合には、いつでも自由に辞退することができます。辞退された後も、残された治療を受ける上で不利益になることはありません。可能な限り最善の治療を行います。

(4) 「細胞移植治療」研究について

本研究の目的は、血管の閉塞した四肢に「自己骨髄由来培養間葉系細胞移植」を行うことで新しく血管を作り、患肢の血流を改善することです。それに伴って歩行時や安静時の痛みがなくなったり、足の潰瘍が治る可能性が期待できます。また、将来の患肢切断を回避あるいは先延ばしできる可能性もあります。通常は、血流改善薬の内服、カテーテル治療、静脈あるいは人工血管を使ったバイパス手術によって血流を増やし治療しますが、あなたの場合は、これらの方法を受けることができないほどに重症か、既に行なったものの効果がありませんでした。

現時点ではまだ確定的な評価は得られていませんが、「自己骨髄由来培養間葉系細胞移植」という新しい治療法が、血管の閉塞による痛みや潰瘍を持つあなたのような患者さんの治療法として有効であると考えています。細胞移植といっても、あなた自身の骨髄細胞を使用するために、拒絶反応などの起こる可能性はありません。この方法は、あなたの虚血に陥った四肢の筋肉内に細胞(間葉系細胞)を40~60ヶ所注射するもので、骨髄細胞の一部は筋肉内で血管へと分化(変化)します。その骨髄細胞の一部はいろいろな条件下で血管内皮細胞へ分化し新しい血管を作ることが知られている細胞です。

似たような研究として、他の施設で行われた慢性閉塞性動脈硬化症患者さん24例に対する「自己

骨髄単核球移植」の中間報告では、21例（88%）で下肢の安静時疼痛が消失しました。また、国際血管外科学会の臨床カテゴリーの評価指標を用いて検証した際に改善を示した症例が20例（83%）ありました。移植局所の発赤・炎症やその他の顕著な副作用は全く認められませんでした。

しかし前述の研究では全身麻酔をかけ骨髄をたくさん採取しなければならない為、患者さんの負担が大きい事が問題です。そこで、本研究では患者さんの負担を減らす為に、局所麻酔を用い採取した少ない骨髄から必要な細胞（間葉系細胞）を培養して増やす事で、治療に必要な量を確保しようと考えました。この方法は既に動物実験が行われており、マウスでは有効性が支持されていますが、人間では今のところ完全に確立された治療法ではありません。

もしあなたの同意が得られるならば、私たちはあなた自身から取り出した骨髄細胞を培養し、あなたの虚血筋肉内に注射し、新しい血管を作り、足の痛みや潰瘍を治療しようと考えています。

本研究は臨床研究のため研究期間中、何らかの症状が出た場合、薬局で購入できる薬を使用する場合は、担当医師に相談してください。また、細胞移植治療が予期できない影響を子供に与えることがあり得るため、妊娠可能な女性の患者さんは細胞移植後少なくとも3ヶ月間、避妊を行なう必要がありますし、妊婦にはこの治療法は行われません。その他、気になる事や心配な事がありましたら遠慮なく担当医師に相談してください。

（5）本研究に参加出来ない方（除外基準）

- ・アルコールもしくは薬物依存症の方
- ・がんがあるもしくは可能性がある方
- ・糖尿病性網膜症の方
- ・妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方
- ・その他、担当医師または研究代表者が不相当と判断した方

（6）実施方法

・まず外来または病棟で200mlの採血を行い、その血液から血小板を濃縮します。（街頭の献血センターでの採血は、200あるいは400mlである事を考慮すると、体へのダメージは大きなものではないと考えます。）

・採血と同日に、骨髄液10mlを採取します。骨髄液を採取する際には、局所麻酔をかけ、腸骨（腰の骨）から太い針で10ml程度を採取します。採取後、経過観察のため15分程度の仰臥位安静が必要となります。骨髄採取当日の入浴は控えてシャワーで済ませてください。また激しい運動は避けてください。

・採取した骨髄細胞を細胞調製室で培養します。処置に必要な数の細胞が得られるまでの期間は約2週間です。

・自己骨髄培養細胞を投与する際には入院が必要です。全身麻酔を行い、虚血に陥ったあなたの四肢の筋肉内に、細い針を用いて自己骨髄培養細胞を40～60ヶ所に注射します。処置に要する時間には個人差がありますが、60分程度と予想されます。

・処置後の経過に問題がなければ退院とし、以後1年にわたり外来で経過観察を行います。

（7）副作用

あなたの主治医は、いかなる副作用の症状や徴候に関しても注意深く観察いたします。さらに、あなたの主治医は現在行われている一般的な治療を継続して行ないます。以下、可能性のある副作用を

挙げます。

1) 自己末梢血採取に関するもの

採血部位の出血、痛み、血腫の形成、感染症、採血に伴う副反応（軽度：あくび・気分不良・顔面蒼白・冷汗・悪心・嘔吐、重度：意識喪失・けいれん）など

2) 局所麻酔に関するもの

薬剤性のアレルギー、出血、痛み、感染症など

重篤な合併症の発症に関しては、心停止は10万例に6件、重症低血圧は10万例に20件、また、重症低酸素血症は10万例に3件です。（麻酔 53:320-35, 2003）

3) 骨髄採取に関するもの

採取部位の出血、痛み、血腫の形成、微小骨折、神経損傷、腸骨穿孔による骨盤内の臓器損傷など

今研究における方法とは異なりますが、つまり、全身麻酔において500mlから1000mlの骨髄採取2329例における主な合併症発症頻度は、一過性の発熱731件（31%）、長期の疼痛や倦怠感26件（1.1%）、肝障害10件（0.43%）、感染4件（0.17%）などです。

（臨床血液 35(1):29-35, 1994）

4) 全身麻酔に関するもの

薬剤性のアレルギー、気管内挿管に伴うもの、気道感染症、肺梗塞など

薬剤アレルギーの発症は、1万例から2万例に1件で、また、心停止は10万例に4件、重症低血圧は10万例に12件、また、重症低酸素血症は10万例に27件です。（麻酔 53:320-35, 2003）

5) 培養細胞の移植に関するもの

移植部位の出血、痛み、発赤、発熱、腫れ、塞栓症など

6) 感染について

この研究ではあなたの細胞を培養して再び体内に戻すので、他者由来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しているか、培養工程において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当センター内の細胞培養用の細胞調製室にて培養し、感染の有無を検査します。

もし無菌性を保証できない結果が移植前に得られたら、移植を逸脱（中止）します。移植後に上記の検査で陽性反応が得られた場合は、あなたにその旨を説明し最適な処置を行います。

7) がん化について

動物実験や、他の病気に対して行ったヒト骨髄由来間葉系細胞の移植治療では、現在までにがんが生じた報告はありません。しかし細胞を培養操作で増やすため、がん化の可能性は否定できません。また、まだ診断されていないがんの発育を促す可能性もあります。このため移植後も長期にわたって患部の経過観察を行います。

(8) 研究の逸脱（中止）について

次のような場合は、担当医師の判断で本研究を中止させていただくことがあります。その際は原因についてよくご説明させていただき、他の治療を行います。

- ・ 同意撤回の申し出があった場合
- ・ 除外基準に当てはまる場合
- ・ 副作用などが現れ継続が困難と判断された場合
- ・ あなたから採取した骨髄液から間葉系細胞を培養出来なかった場合

・培養は可能であったが、培養した細胞数が出荷基準に満たない場合

i. 2回目の採取を希望する場合

あなたの健康状態が1回目の採取時より改善していれば再採取を行い研究は継続します。健康状態が1回目の採取時より悪化している場合、2回目の採取は困難です。しかし、1回目の採取培養における特定細胞加工物の品質規格のうち、細胞数のみが規格値に到達しないが、規格値の80%以上の細胞数は確保できる場合、当該特定細胞加工物の品質に係る安全性の懸念がないと医師が判断し、逸脱（中止）について十分な説明の下、あなたが希望すれば、研究逸脱例として当該特定細胞加工物の投与を受けることができます。

ii. 2回目の採取を希望しない場合

研究は中止となります。しかし、1回目の採取培養における特定細胞加工物の品質規格のうち、細胞数のみが規格値に到達しないが、規格値の80%以上の細胞数は確保できる場合、当該特定細胞加工物の品質に係る安全性の懸念がないと医師が判断し、逸脱（中止）について十分な説明の下、あなたが希望すれば、研究逸脱例として当該特定細胞加工物の投与を受けることができます。

iii. 2回目の培養でも移植可能な数まで増えなかった場合

特定細胞加工物の品質規格のうち、細胞数のみが規格値に到達しないが、規格値の80%以上の細胞数は確保できる場合、当該特定細胞加工物の品質に係る安全性の懸念がないと医師が判断し、逸脱（中止）について患者への十分な説明の下、あなたが希望すれば、研究逸脱例として当該特定細胞加工物の投与を受けることができます。

・培養の途中で細菌、ウイルス等により汚染されているのが発見された場合

i. 2回目の採取を希望する場合

あなたの健康状態が1回目の採取時より改善していれば再採取を行い研究は継続します。しかし、健康状態が1回目の採取時より悪化している場合、2回目の採取は困難で研究は中止になります。

ii. 2回目の採取を希望しない場合

研究は中止となります。

iii. 2回目の培養を実施し、細菌、ウイルス等により汚染されていることが発見された場合

研究は中止となります。

iv. 2回目の培養で細菌、ウイルス等により汚染は無いが、移植可能な数まで増えなかった場合

特定細胞加工物の品質規格のうち、細胞数のみが規格値に到達しないが、規格値の80%以上の細胞数は確保できる場合、当該特定細胞加工物の品質に係る安全性の懸念がないと医師が判断し、逸脱（中止）について患者への十分な説明の下、あなたが希望すれば、研究逸脱例として当該特定細胞加工物の投与を受けることができます。

・倫理委員会よりこの研究を中止する指示があった場合

・その他、担当医師または研究代表者が継続困難と判断した場合

(9) プライバシーの保護

本研究を行うに当たって、患者さんから採取した検体（骨髄と血液）については、検体の取り違いを防ぐために匿名化は行いません。

最終調製物（培養間葉系細胞）を用いたデータの解析は、個人情報保護のため、また、個人情報が結果の解釈に影響することを避けるため、名前や個人情報がわからないようにした後に実施します。研

研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮し、研究で収集した個人情報・個人データを取扱うのは本研究に参加する研究者及び研究助手のみとし、本研究以外の目的には使用しません。

研究者及び研究助手は、個人情報・個人データの取扱いに十分注意し、研究代表者は適切な取扱いがなされるよう必要な対応を行う為、患者さんのプライバシーは十分に保護されます。

(10) プライバシーの保護とモニタリング

本研究がきちんと行われているかどうかを調べるために、担当医師以外に、研究者及び研究助手、ならびに病院の関係者、厚生労働省などの担当者があなたのカルテや検査結果を直接閲覧します。しかし、これらの関係者には秘密を守る義務があり、あなたの個人情報が外部に知られることはありません。

(11) 他の治療法について

自己骨髄を大量採取した骨髄細胞移植による血管新生療法（下記表 A-4）、末梢血幹細胞による血管再生治療（下記表 A-12）、末梢血単核球移植による血管再生治療（下記表 A-13）、あるいは状況に応じて患肢の切断などが挙げられます。御希望があれば、先進医療として類似研究を行っている下記施設へ御紹介させていただくことも可能です（ただし紹介先の医療機関で該当の治療を受けられることをお約束するものではありません）。

平成28年11月1日現在、先進医療として登録されている国内類似研究は以下が挙げられます。

番号	先進医療技術名	都道府県	実施している医療機関の名称
A-4	骨髄細胞移植による血管新生療法 （全身麻酔下で大量に骨髄を採取し、培養せずに使用する） 私たちの研究との大きな差： 私たちの研究では局所麻酔で少量の骨髄を培養して利用する。この治療法では、全身麻酔下で大量に骨髄を採取し、培養せずに利用する。	福岡県	久留米大学病院
		東京都	日本医科大学付属病院
		新潟県	新潟大学医歯学総合病院
		京都府	京都府立医科大学附属病院
		大阪府	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター
		奈良県	奈良県立医科大学付属病院
		高知県	高知大学医学部附属病院
		千葉県	独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院
		広島県	広島大学病院
		神奈川県	公立大学法人 横浜市立大学附属病院
		愛知県	名古屋大学医学部附属病院
A-12	末梢血幹細胞による血管再生治療 （成分献血のように末梢血から幹細胞を	千葉県	独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院

	採取し、培養せずに使用する) 私たちの研究との大きな差： 私たちの研究では局所麻酔で少量の骨髄を培養して利用する。この治療法では、長時間の透析装置に似た体外循環装置で血液中の細胞を採取し、培養せずに利用する。	東京都	東京医科歯科大学医学部附属病院
		東京都	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院
		神奈川県	公立大学法人 横浜市立大学附属病院
		茨城県	筑波大学附属病院
		沖縄県	琉球大学医学部附属病院
		北海道	医療法人徳洲会 札幌東徳洲会病院
		北海道	社会医療法人 北楡会札幌北楡病院
A-13	末梢血単核球移植による血管再生治療 (成分献血のように抹消血から単核球細胞を採取し、培養せずに使用する) 私たちの研究との大きな差： 私たちの研究では局所麻酔で少量の骨髄を培養して利用する。この治療法では、長時間の透析装置に似た体外循環装置で血液中の細胞を採取し、培養せずに利用する。	千葉県	千葉大学医学部附属病院
		東京都	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
		京都府	京都府立医科大学附属病院
		神奈川県	学校法人北里研究所 北里大学病院
		大阪府	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター
		宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
		栃木県	獨協医科大学病院
		埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター
三重県	三重大学医学部附属病院		

(12) 「細胞移植治療」研究の費用について

本研究に関連して必要な費用は、研究費から支払われるため、あなた個人が支払う必要はありません。

(13) 健康被害が発生した場合について

本研究が原因で、万が一、あなたに重大な健康被害が生じた場合には、直ちに対処し最善の治療を行いません。その際の費用は、研究保険（最高1億円）から被害の程度に応じ支払われます。ただし、本研究とは関わりを持たない原因による治療が必要となった場合には、あなたおよびあなたの健康保険から支払われます。

(14) 研究結果の公表について

本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明らかにならないように匿名化します。

(15) 研究から生ずる知的財産権について

本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、その権利は国立国際医療研究センターに帰属し、あなたにその権利は生じません。

(16) 培養間葉系細胞および多血小板血漿の保管および使用方法ならびに保管期間について

あらかじめ一定量を採取した培養間葉系細胞および多血小板血漿は、健康被害等が発生した場合に原因究明用の目的で保管させていただきます。保管期間は10年です。その後、原因究明用は研究用に転用いたします。また、研究用の培養間葉系細胞および多血小板血漿は保存期限を特に定めず、同意撤回がなされない限り保管させていただきます。(将来、遺伝子解析などの研究に使用する場合には、改めて倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施いたします。なお、この際は研究を開始する一か月以上前から当センターの心臓血管外科外来に掲示します。研究に参加したくない場合は診療科窓口申し出て下さい。)

(17) 苦情の申し出先及び問合せ先

本研究について、心配なことや、不明なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医にご連絡下さい。

担当診療科:

担当医師(主治医)氏名:

連絡先電話番号: 03-3202-7181 (病院代表)

細胞移植治療研究実施代表者: 国立国際医療研究センター

心臓血管外科 医長 福田尚司