

内

(何らかの基礎疾患のためカテーテルによる冠動脈造影のリスクが高いとみなされる場合は、CTによる冠動脈造影に替えることができることとする。)

- ・ 胸部 X-P* (検査日、CTR、その他異常)
- ・ ゼラチンハイドロゲル細粒皮内反応* (検査日、陰性/陽性)

8.2.2 投与 2 週前～投与前日

身体所見、身長*、体重*、体温、血圧、脈拍数

潰瘍の深達度* (「4.3 虚血性潰瘍の深達度」参照)

エンドポイント評価に関する検査・測定・観察

- ・ 経皮的酸素分圧 (TcO₂) * (「11.1.1 経皮的酸素分圧 (TcO₂)」参照)
- ・ 上肢血圧* (「11.2.1 上肢下肢血圧比」参照)
- ・ 下肢血圧* (「11.2.1 上肢下肢血圧比」参照)
- ・ 足趾血圧* (「11.2.2 上肢足趾血圧比」参照)
- ・ 虚血性潰瘍の面積* (「11.2.3 虚血性潰瘍の面積」参照)
- ・ チアノーゼ* (「11.2.4 チアノーゼ」参照)
- ・ 6 分間歩行距離* (「11.2.5 6 分間歩行距離」参照)
- ・ Rutherford 慢性虚血肢臨床分類* (「11.2.6 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類」参照)
- ・ 安静時疼痛* (「11.2.7 疼痛スケールによる安静時疼痛」参照)

8.3 試験期間中の検査・観察項目

臨床所見

- ・ 身体所見、体重、体温、血圧、脈拍数
- ・ 有害事象* (有無、事象名、重症度、重篤性、重篤の理由、発現日、試験薬との因果関係、転帰、転帰日、処置)
- ・ 術中・術後合併症* (有無、合併症名、重症度、発現日、試験薬との因果関係、転帰、転帰日、処置)

潰瘍の深達度* (「4.3 虚血性潰瘍の深達度」参照) : 投与後 4 週、24 週

投与状況

- ・ 投与日* (手術日)、投与量、投与量*、手術時間、麻酔所見、手術所見
- ・ 試験薬投与中止*・理由*

その他の治療状況

- ・ 併用薬* (末梢血管拡張剤、抗血小板剤、抗凝固剤、その他薬剤)
- ・ 後治療* (有無、内容)

血液検査 (投与後 1 日、2 日、3 日、1 週、2 週、4 週、8 週、12 週、24 週)

- ・ 血液学的検査 : WBC*、RBC*、Ht*、Hb*、PLT*、好中球*、リンパ球*、単球

、好酸球、好塩基球*（検査日、測定値）

- ・ 血液生化学：TP*、Alb*、GOT (AST) *、GPT (ALT) *、T-Bil*、Cr*、LDH*、BUN*、Na*、K*、Cl*、CPK*（検査日、測定値）
- ・ CRP*、HbA1c（検査日、測定値）

その他の検査

- ・ bFGF 血中濃度*（投与後 1 日、3 日、1 週、2 週）

エンドポイント評価に関する検査・測定・観察（投与後 4 週、24 週）

- ・ 経皮的酸素分圧 (TcO₂) *（「11.1.1 経皮的酸素分圧 (TcO₂)」参照）
- ・ 上肢血圧*（「11.2.1 上肢下肢血圧比」参照）
- ・ 下肢血圧*（「11.2.1 上肢下肢血圧比」参照）
- ・ 足趾血圧*（「11.2.2 上肢足趾血圧比」参照）
- ・ 虚血性潰瘍の面積*（「11.2.3 虚血性潰瘍の面積」参照）
- ・ チアノーゼ*（「11.2.4 チアノーゼ」参照）
- ・ 6 分間歩行距離*（「11.2.5 6 分間歩行距離」参照）
- ・ Rutherford 慢性虚血肢臨床分類*（「11.2.6 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類」参照）：下肢末梢性血管疾患の悪化が疑われる時は適宜追加で評価を行う
- ・ 安静時疼痛*（「11.2.7 疼痛スケールによる安静時疼痛」参照）

その他担当医師が必要と認めた検査・観察項目

8.4 血中 bFGF 濃度測定の方法

8.4.1 測定ポイント

測定ポイントは、試験薬（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒）投与後 24 時間、72 時間、1 週、2 週の 4 ポイントとし、採血を行う。いずれかのポイントで予定通り採血が行われなかった場合でも、それ以降のポイントの採血は予定通り行う。

8.4.2 採血方法と処置

採血は、左右いずれかの上肢から 2mL 行う。その後検体は 4℃以下に保存し、2 時間以内に遠心分離を行い、得られた血漿を -20℃以下で冷凍保存する。

8.4.3 定量方法

血中 bFGF 濃度は、R&D systems®の human FGF2 ELISA kit にて測定する。測定は院内・探索医療センター内実験室にて行う。

8.4.4 検体の保管

血漿は 10 年間冷凍保存する。本試験の目的以外に用いる場合は、別途計画書を作成し、適切に実施する。

8.5 カレンダー

検査・観察・評価項目	時期	登録前	投与前	投与後 (観察期間) (投与日=Day0 とする)									
				D 1	D 2	D 3	1 W	2 W	4 W	8 W	12 W	24 W	
患者背景		○ ¹											
体重		△	○ ³	←		←		△		→		→	
身長		△	○ ³										
疾患評価	Rutherford 慢性虚血肢臨床分類	○ ¹	○ ³	△	△	△	△	△	○	△	△	○	
	潰瘍の深達度		○ ³						○				○
	経皮的酸素分圧		○ ³						○				○
	上肢・下肢・足趾血圧		○ ³						○				○
	虚血性潰瘍の面積		○ ³						○				○
	チアノーゼ		○ ³						○				○
	6分間歩行距離		○ ³						○				○
	安静時疼痛		○ ³						○				○
検査	血液・生化学・CRP	○ ¹	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	HbA1c	○ ¹	△	←		←		△		→		→	
	心電図、心エコー、胸 XP	○ ¹	△	←		←		△		→		→	
	冠動脈造影	○ ²											
	ゼラチンハイドロゲル細粒皮内反応	○ ¹											
	血中 bFGF 濃度			○ ⁴		○ ⁵	○ ⁶	○ ⁷					
安全性評価	有害事象			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	術中・術後合併症			○	○	○	○	○	○	←	△	→	

- ¹ 登録前 4 週以内
○² 登録前 6 か月以内
○³ 投与 2 週前～投与前日
○⁴ 試験薬投与後 24 時間
○⁵ 試験薬投与後 72 時間
○⁶ 試験薬投与後 1 週
○⁷ 試験薬投与後 2 週
△ 必要に応じて

9. 目標症例数と試験期間

9.1 目標症例数

本試験の目標症例数は 10 例とする。

下肢末梢性血管疾患患者における治療前後の経皮的酸素分圧測定 (TcO₂) の差について、先行試験の最終解析結果(「bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒概要書」参照)を根拠に、目標症例数を設定する。

先行試験では、TcO₂の投与前の平均値は 47.9mmHg (標準偏差は 18.9)、投与後 4 週の平均値は 62.3mmHg (標準偏差は 15.7)、投与後 24 週の平均値は 65.5mmHg (標準偏差は 9.7) であった。各時点の標準偏差をプールすると 15.3 と推定された。また、投与前と投与後 4 週の値の相関係数は 0.89、投与前と投与後 24 週の値の相関係数は 0.43 であった。

これらの結果から、投与前、投与後 4 週ともに 2 時点で測定し、その平均値を解析に用いることを考慮し、投与前および投与後 4 週の、TcO₂の標準偏差を $15.3/\sqrt{2}=10.8\text{mmHg}$ と設定した。また、相関係数 0.89 と 0.43 の幾何平均が 0.62 であることから、投与前後の相関係数を 0.6 と設定した。その結果、TcO₂値の投与前後差の標準偏差は 9.7mmHg と計算された。

従って、臨床上意味のある最小の TcO₂値の投与前後差を 10mmHg とすると、エフェクトサイズは 1.04 となる。よって、片側有意水準 5%の対応のある t 検定において、検出力 90%を保つためには、10 例が必要となる。

9.2 試験期間

症例登録期間：2010 年 9 月～2011 年 12 月予定

追跡期間：登録終了後 7 か月

試験期間：2010 年 9 月～2012 年 7 月

10. エンドポイントの定義

10.1 主要エンドポイント

10.1.1 経皮的酸素分圧 (TcO₂)

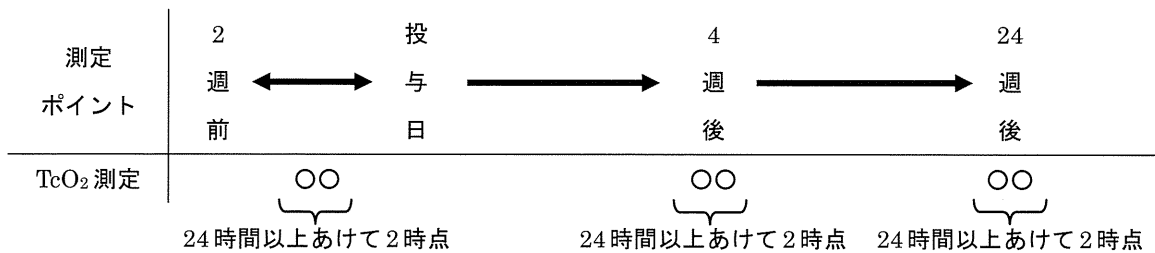
臨床効果評価のための主たるエンドポイントは、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) 投与前後の TcO₂の差とする。

投与前の測定ポイントは投与 2 週間前～投与前日とし、投与後の測定ポイントは 4 週後、24 週後の 2 ポイントとする。いずれの測定ポイントにおいても、24 時間以上の間隔をあけて 2 時点で測定し、その平均値を用いる。

主たる仮説検定は、投与前と 4 週後の TcO₂値の差を用いて行う。

TcO₂は住友電気ハイテックス社製の TcO₂測定器を用いて計測するが、皮下組織の加温による酸素ヘモグロビン解離曲線の右方移動により PaO₂ との相関性が良好となり、TcO₂ 測定が可能となる。従って、TcO₂の測定に際し、測定部位となる脛骨粗面より約 10cm 末梢側前面皮膚をあらかじめ 43.5℃に暖めておき、プローブを当てて測定を行う。

患者の状態等により上記方法で測定ができない場合は、「測定不可」と明示する。



10.1.2 有害事象および副作用

安全性のエンドポイントは、試験薬(bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒)投与後から、24 週後までに発生した有害事象および副作用とする。

10.2 副次エンドポイント

10.2.1 上肢下肢血圧比 (Ankle-Brachial Blood Pressure Index : ABI)

上肢下肢血圧比 ABI は、上肢血圧に対する下肢血圧の比 (下肢血圧/上肢血圧) とし、投与前後の ABI の差を比較する。

投与前の測定ポイントは投与 2 週前～投与前日とし、投与後の測定ポイントは投与後 4 週、24 週とする。いずれの測定ポイントにおいても、24 時間以上の間隔をあけて 2 時点で測定し、2 時点の ABI の平均値をその測定ポイントの値として用いる。また、各時点においては、下肢血圧、上肢血圧ともに 2 回ずつ測定してそれぞれ ABI を算出し、2 回の ABI の平均を各時点の値とする。

下肢血圧 (Ankle Pressure : AP) の測定は、ドップラーエコーを使用し、患側の足背動脈と後脛骨動脈にて測定し、いずれかの高い方の値を 1 回目の下肢血圧として採用する。2 回目は 1 回目で採用したものと同部位 (足背動脈または後脛骨動脈のいずれか一方) で血圧を測定する。上肢血圧は、自動血圧計を使用し、下肢と同側の上腕にて 2 回測定する。これらから、1 回目、2 回目それぞれの ABI を求める。

10.2.2 上肢足趾血圧比 (Toe-Brachial Blood Pressure Index : TBI)

上肢足趾血圧比 TBI は、上肢血圧に対する足趾血圧の比 (足趾血圧/上肢血圧) とし、投与前後の TBI の差を比較する。

治療前の測定ポイントは投与 2 週前～投与前日とし、治療後の測定ポイントは、投与後 4

週、24週とする。いずれの測定ポイントにおいても、24時間以上の間隔をあけて2時点で測定し、2時点のTBIの平均値をその測定ポイントの値として用いる。また、各時点においては、足趾血圧、上肢血圧ともに2回ずつ測定してそれぞれTBIを算出し、2回のTBIの平均を各時点の値とする。

足趾血圧(Toe Pressure: TP)の測定は、幅2-3cmのカフを用い、光電式容脈波プローブを趾先端に装着して測定するが、測定部位は患側の拇趾とする。拇趾が測定不能の場合は、第2趾、第3趾、第4趾、小趾と順に選択することとする。上肢血圧は、自動血圧計を使用し、下肢と同側の上腕にて2回測定する。これらから、1回目、2回目それぞれのTBIを求める。

10.2.3 虚血性潰瘍の面積

虚血性潰瘍の面積は、虚血潰瘍の各病変について、長径(mm)と短径(mm)の積により算出する。計測可能な全病変の面積をそれぞれ測定し、総面積を積和により求め、投与前後の総面積の差を比較する。

投与前の測定ポイントは投与2週間前～投与前日とし、投与後の測定ポイントは投与後4週、24週とする。

10.2.4 チアノーゼ

チアノーゼの状態は、患側下肢全体について以下の4段階で評価し、投与前後で比較する。

- 0 足趾に限局している
- +1 足趾に広汎に発生している
- +2 足甲、足背にも発生している
- +3 足関節にも至る

投与前の評価ポイントは投与2週間前～投与前日とし、投与後の評価ポイントは投与後4週、24週とする。

10.2.5 6分間歩行距離

6分間歩行距離の投与前後の差を比較する。

「6分間歩行距離」は、6分間に歩行可能な距離(m)を、病棟廊下の決められた場所にて測定する。歩行距離を測定する際、杖の使用は可とし、途中で休憩した時間も含めて測定するが、休憩中は椅子などを使わないものとする。歩行できない場合、歩行器を必要とする場合は、測定値は「0m」とする。

投与前の測定ポイントは投与2週間前～投与前日とし、投与後の測定ポイントは投与後4週、24週とする。いずれの測定ポイントにおいても、24時間以上の間隔をあけて2時点で

測定し、2時点の6分間歩行距離の平均値を用いる。

10.2.6 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類

Rutherford 慢性虚血肢臨床分類(「4.2 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類」参照)を用いて、投与前後の臨床症状の改善を比較する。

投与前の評価ポイントは投与2週前～投与前日とする。投与後の評価ポイントは投与後4週、24週とする。

10.2.7 疼痛スケールによる安静時疼痛

安静時疼痛については、下記の疼痛スケールを用いて5段階で評価し、投与前後で比較する。

- 0 疼痛を認めない
- +1 非ステロイド性抗炎症剤を必要としない軽度の疼痛がある
- +2 非ステロイド性抗炎症剤の使用にて消失する疼痛がある
- +3 非ステロイド性抗炎症剤を使用しても自制内の疼痛がある
- +4 非ステロイド性抗炎症剤を使用しても我慢しがたい疼痛がある

投与前の評価ポイントは投与2週前～投与前日とし、投与後の評価ポイントは投与後4週、24週とする。

11. 統計学的考察

11.1 解析対象集団

11.1.1 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)

本試験に登録され、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) が一部でも投与された症例を「最大の解析対象集団 (FAS)」とする。ただし、登録後に適格性がないことが判明した症例、重大な試験実施計画書違反 (同意未取得、試験手続き上の重大な違反) の症例については除外する。

11.1.2 安全性解析対象集団

本試験に登録され、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) が一部でも投与された症例とする。

11.2 データの取扱い

11.2.1 症例の取扱い

登録症例について解析対象集団に関係する問題が発生した場合は、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者が協議の上、取り扱いを決定することとし、その項目、内容、決

定した日付などを記録する。ただし、エンドポイントの評価（結論）に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

11.2.2 データの取扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、疑義が生じた場合は、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者が協議の上、取り扱いを決定する。

- ・ 検査値、測定値の欠測値に対し補完を行わず、当該のデータを欠測として取り扱う。ただし、欠測の影響を評価する必要がある場合には、最悪値の補完などの補助的解析を行う。
- ・ 同一期間内に複数の観測値がある場合は、規定の日に最も近い日付の観測値を用いる。

11.3 統計解析

11.3.1 臨床効果に関する主たる解析

試験薬（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒）の臨床効果評価のための主たる仮説は、投与前に比べ、投与後 4 週の TcO_2 値が上昇することである。投与前と投与後 4 週の TcO_2 の差に関して、片側対立仮説、有意水準 5% の対応のある t 検定を行う。また、投与前、投与後 4 週、投与後 24 週の TcO_2 について、平均値と 95% 信頼区間により経時変化の記述を行う。解析対象集団は FAS を用いる。

11.3.2 臨床効果に関する副次的解析

副次エンドポイントのうち連続データのエンドポイントは、全ての測定時点について、平均値と 95% 信頼区間により投与前後の変化を記述する。また、対応のある t 検定により投与前値との比較を行う。副次的解析のため多重性の調整は行わない。

虚血性潰瘍は、総面積に関して適切な要約統計量を求める。

その他の分類データに関しては、投与前後の変化を分割表に要約する。また、投与前に比べ 1 段階でも改善が見られた割合とその 95% 信頼区間を求める。解析対象集団は FAS を用いる。

11.3.3 安全性の解析

投与後から投与後 4 週、および投与後から投与後 24 週の各期間における有害事象の発現頻度を集計し、有害事象発現割合およびその両側 95% 信頼区間により要約する。集計は発現時期、内容、重症度、因果関係別に行う。有害事象発現割合は、安全性解析対象集団において有害事象が発現した患者の割合とする。

11.3.4 中間解析

本試験では、中間解析は行わない。

12. 症例報告書の記入と提出

12.1 様式と提出期限

本試験で用いる症例報告書の提出時期は以下のとおりとする。

症例報告書の種類	提出時期
症例報告書：治療開始前	試験治療開始前
症例報告書：投与前 2W～投与後 4W	投与後 5 週
症例報告書：投与後 5W～24W	投与後 24 週

12.2 記入方法

研究責任者、担当医師または試験協力者は、症例報告書に必要な内容を記入し、署名または記名捺印する。

12.3 送付方法

研究責任者、担当医師または試験協力者は、作成した症例報告書をデータセンターへ送付する。送付の際、研究責任者は症例報告書の写しを作成し、保管すること。

13. モニタリング

13.1 モニタリングの方法

本試験が試験実施計画書および関連する指針等に従って安全かつ適切に実施されているかを確認するために、データセンターは定期的にモニタリングを実施する。モニタリングは、データセンターで収集される症例報告書およびその他の報告事項に基づいて行うセントラルモニタリングを実施する。

ただし、セントラルモニタリングで重大な逸脱や試験の安全性に問題があることが判明した場合は、原資料との照合を伴うサイトビジットモニタリングを実施する。

データセンターは、モニタリング結果を定期モニタリング報告書としてまとめ、主任研究者および副主任研究者に提出する。

主任研究者および副主任研究者は、問題点を担当医師および試験協力者にフィードバックして早期に解決するように努める。重大な問題があった場合、主任研究者および副主任研究者は、その事項と対策について効果安全性評価委員会に報告し、必要に応じて審議を依頼する。その後、効果安全性評価委員会からの勧告に従い、適切な対応を行う。

13.2 モニタリングの項目

- ・ 症例登録状況
- ・ 登録症例、不適格症例
- ・ 試験治療実施状況

- ・ 有害事象・副作用、重篤な有害事象・副作用
- ・ 試験実施計画書または指針からの逸脱
- ・ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

13.3 医療機関の長への定期報告

研究責任者は、年 1 回以上、本試験の進捗、有害事象・副作用、試験実施に際しての問題点等を、医療機関の長に報告する。この際、定期モニタリング報告書を用いてもよい。

14. 品質管理・保証

14.1 データセンターにおける品質管理

本試験のデータおよび結果に関する品質管理は、別途定めるデータマネジメントに関するマニュアル等に従い、データセンターにて実施する。

14.2 効果安全性評価委員会

本試験が安全かつ適切に実施されているかを監視する目的で、効果安全性評価委員会を設置し、下記の事項について必要に応じて審議の上、主任研究者に対して勧告を行う。

- ・ 試験実施計画書の重大な変更
- ・ 重篤な有害事象の発現
- ・ 定期モニタリング等で重大な問題が認められた

14.3 医療機関の長による自己点検

本試験に対して、医療機関の長が自ら行う点検および評価を実施する場合、本試験の関係者はこれを受け入れる。

14.4 倫理審査委員会による調査

倫理審査委員会が、本試験の適正性および信頼性を確保するために調査を実施する場合、本試験の関係者はこれを受け入れる。

14.5 厚生労働省による調査

厚生労働省が、高度医療評価制度に係る実地調査を実施する場合、本試験の関係者はこれを受け入れる。

15. 倫理的事項

15.1 遵守すべき諸規則

本試験の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」、「臨床研究に関

する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準を定める件（平成 20 年厚生労働省告示第 129 号）」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届け出等の取扱いについて（平成 20 年 3 月 31 日付保医発第 0331003 号）」、および「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」（平成 21 年 3 月 31 日付医政発 0331021 号）」を遵守して行う。

15.2 説明文書・同意文書の作成と改訂

説明文書・同意文書は、研究責任者が作成する。また、作成した説明文書・同意文書は、試験実施計画書とともに試験開始前に倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項を記載しなければならない。ただし、患者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

試験開始後に研究責任者が患者の同意に関連する新たな知見を得て、説明文書・同意文書の変更が必要と判断した場合には、それを改訂し、倫理審査委員会の承認を得る。ただし、変更内容が試験実施や患者の試験参加の決定に影響を与えない軽微な事項（組織や連絡先の変更等）の場合、倫理審査委員会への申請および承認は必須としない。

なお、新たな知見とは、新たな有害事象の情報または当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。

15.3 説明と同意（インフォームド・コンセント）

研究責任者または担当医師は、患者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し理解を得た上で、試験参加について自由意思による同意を患者本人より文書で得る。同意を得る際には、患者に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。

説明した研究責任者または担当医師ならびに患者は、同意文書に記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。同意文書は実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは患者に渡す。

説明文書に重大な改訂があった場合、研究責任者または担当医師は試験期間中の患者に対して再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を本人から得る。

15.4 個人情報とプライバシーの保護

個人情報の保護については、適用される法令、条例等を遵守する。試験に係わる関係者は、患者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力をほらい、本試験を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。職を退いた後も同様とする。

研究責任者、担当医師、試験協力者は、症例登録票および症例報告書等を提出する際には、患者識別コード等を用い、実施医療機関外の者が、患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。

データセンターは患者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行う。また、研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、患者が特定できないよう十分配慮する。

16. 試験の費用負担

16.1 資金源および財政上の関係

本試験は、京都大学医学部附属病院探索医療センターの研究費（京都大学の運営交付金＝特別教育研究経費）を用いて実施される。主任研究者（研究責任者）および副主任研究者と、本試験の試験薬として一部使用する bFGF スプレー製剤（フィブラストスプレー®）の販売企業である科研製薬株式会社との間において、試験の実施および成果に関して利益相反が生じる可能性に関して、適切にこれを管理し、京都大学および大学院医学研究科の利益相反マネジメントポリシーに基づき、本試験実施前に利益相反審査委員会の審査および承認を受ける。

16.2 試験に関する費用と患者負担について

各患者の試験期間中（「9.1 患者の試験期間」）にかかる医療費のうち、「第3項先進医療に係る費用」の一部は患者負担とする。また、試験期間中の診察費、入院費、試験薬以外の投薬と注射など、上記「第3項先進医療に係る費用」以外の費用については、評価療養として健康保険（保険外併用療養）を適用し、患者は一般診療同様の自己負担分を支払う。本試験では、患者の交通費や食費などに対する負担軽減費は支払わない。

16.3 健康被害に対する補償について

研究責任者、担当医師、実施医療機関は、本試験の実施に起因して有害事象が発生し、患者に健康被害が生じた時、患者がただちに適切な診断、治療および必要な措置を受けることができるように対応する。

本試験では、健康被害に対する治療に係る医療費は、患者の健康保険を適用する。健康被害に対する補償措置として研究責任者は補償賠償責任保険に加入する。本試験に関する補償制度の概要は以下の通りである。

1) 補償原則とその内容

本試験の実施に起因して、試験薬投与後 30 日以内に死亡事故もしくは 1 級・2 級の後遺障害が生じた場合には、研究責任者が補償金を支払う。

この補償を受けた後でも、賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことは可能である。本補償制度は、患者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

2) 補償責任の除外規定

本試験において、機会原因による健康被害は、補償の対象とならない。

他の因果関係が明確に説明できるもの、試験薬投与と有害事象発現との間に時間的関連に無理があるもの、非合理的な場合など、本試験との因果関係が否定されるものは補償の対象とならない。

3) 補償責任の制限規定

本試験において、試験薬の無効に関する申し出は、補償範囲ではない。

患者の健康被害が、患者の責に帰すべき事由により引き起こされた場合は、補償されない、もしくは制限される場合がある。

4) 補償基準

本試験において、因果関係の判定は、研究責任者または担当医師の意見を参考に、京都大学医学部附属病院の責任において行う。

患者がこの判定に不服を申し立てた場合には、患者の同意を得た上で、中立的な第三者である裁定委員に判定を委ねる。ただし、これに関わる費用は研究責任者の負担とする。

この裁定委員会は、賠償責任請求問題には関与しない。

この裁定委員会の判定に不服がある場合は、通常の民事訴訟等、民事責任ルールによる解決に委ねる。

5) 補償ルール

本試験において、患者の健康被害と本試験との因果関係を証明する責任は、京都大学医学部附属病院が負う。患者に、因果関係の証明を課すことはない。

6) 補償手続き

本試験において、患者から健康被害の発生による補償の申し立てがあった場合、研究責任者または担当医師は、探索医療センターの補償担当者に対応を依頼する。補償担当者は直ちに必要な対応を行う。

17. 試験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂

17.1 試験実施計画書および指針等からの逸脱

研究責任者および担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由がある場合、倫理審査委員会等の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者および担当医師は、重大な逸脱または変更の内容および理由、また試験実施計画書等の改訂が必要であればその旨を速やかに、倫理審査委員会等に提出する。

17.2 試験実施計画書の承認および改訂

研究責任者は、試験開始前に試験実施計画書を倫理審査委員会へ提出し、試験の実施に関して倫理審査委員会および医療機関の長の承認を得る。

試験実施計画書の改訂を行う場合は、倫理審査委員会に改訂版を提出し承認を得なければならない。重大な変更の場合は、患者保護の観点から症例登録の一時中止を検討し、事前に効果安全性評価委員会の審議を受ける。

研究責任者は、改訂・変更の決定を試験関係者に速やかに伝達する。ただし、試験実施体制や連絡先の変更等、試験の実施およびエンドポイントに影響を与えない軽微な変更については改訂とせず、倫理審査委員会への変更申請は必須としない。この場合も軽微な変更である旨、記録を残す。

18. 試験の終了と早期中止・中断

18.1 試験の終了

追跡期間の終了および全ての症例報告書の確定をもって、試験を終了する。主任研究者は、試験が終了したことを効果安全性評価委員会および本試験の関係者に報告する。また、研究責任者（主任研究者）は、医療機関の長に対して、その旨および結果の概要を文書で報告する。

18.2 試験の早期中止・中断

主任研究者は、本試験開始後に新たに得られた情報により、試験治療の安全性または有効性に関して試験継続に重大な問題があることが明らかになった等の理由で、効果安全性評価委員会から早期中止の提言があった場合は、その提言を受け、試験の早期中止または中断の決定をおこなう。提言に従わない場合は、主任研究者はその理由を効果安全性評価委員会に報告する。

主任研究者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちにデータセンターおよび本試験の関係者に連絡し、中止後の処理にあたる。

研究責任者または担当医師は、試験が早期中止または中断された場合、理由のいかんを問わず、本試験に参加した患者に速やかにその旨を通知し、適切な措置を講じ患者の安全を確保するための検査等を実施する。研究責任者は、医療機関の長にその理由とともに文書で報告する。

19. 試験に関する資料の取り扱い

主任研究者および本試験の関係者は、以下の本試験の実施に関わる記録を、試験終了または中止後3年間、適切に保管する。

- 1) 原資料（患者の同意および情報提供に関する記録、診療記録、画像フィルム等）
- 2) 試験実施計画書、説明文書・同意文書、その他本試験の計画に関する書類
- 3) 本試験の審査に係る書類、記録
- 4) 本試験の実施および報告に係る書類、データ、作業記録等
- 5) 本試験の試験薬製造に係る書類、記録

なお、患者の秘密保持の立場から、病院管理の診療記録以外の診療データ、患者の同意に関する記録等は京都大学医学部附属病院心臓血管外科において、また症例報告書およびそれに準ずる書類は京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部臨床試験文書管理室において保管することとする。

20. 研究成果の帰属と結果の公表

本試験で得られた成果は、京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学教室に帰属する。本試験で得られた成果を論文または学会にて発表する場合は、主任研究者、副主任研究者および統計解析責任者等が協議の上取り決める。

21. 研究組織

- 1) 主任研究者（研究責任者）

本試験の計画、実施および運営管理におけるすべての責任を持つ。

京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座心臓血管外科学 教授 坂田 隆造
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話：075-751-3780 Fax: 075-751-3098

- 2) 副主任研究者

本試験の計画、実施および運営管理が適切に実施されるよう主任研究者（研究責任者）を支援する。

京都大学医学部附属病院 探索医療センター 探索医療開発部 准教授 丸井 晃
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話：075-751-3784 Fax: 075-751-4960

- 3) 試験薬製造・管理責任者

研究責任者からの依頼を受けて、本試験における試験薬（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒）の製造および管理責任を持つ。

京都大学医学部附属病院 薬剤部 准教授 桂 敏也

京都大学再生医科学研究所 教授 田畑 泰彦

4) 試験実施医療機関

京都大学医学部附属病院 病院長： 三嶋 理晃

京都大学医学部附属病院 心臓血管外科

研究責任者（実施責任医師、試験責任医師）： 教授 坂田 隆造

5) 効果安全性評価委員会

試験開始後、重篤な有害事象が発現した場合、試験全体を早期中止しなければならない問題が生じた場合、その他、研究責任者が効果安全性評価委員会の審議を必要とした場合、研究責任者からの諮問に応じて審議を行い、対応について勧告を行う。

神戸大学大学院医学研究科 呼吸循環器外科学分野 教授 大北 裕

近畿大学医学部 循環器内科 教授 宮崎 俊一

京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学 教授 一山 智

6) データセンター

研究責任者からの依頼を受けて、本試験における症例登録、データ管理、モニタリング、統計解析業務を行う。

京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部

統計解析責任者： 特任助教 田中 司朗

データマネジメント・モニタリング責任者：助教 多田 春江

22. 文献

- 1) Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, *et al.* Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 1998;97:1114-23.
- 2) Lenk K, Adams V, Lurz P, *et al.* Therapeutical potential of blood-derived progenitor cells in patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischaemia. *Eur Heart J*. 2005;26:1903-9.
- 3) Epstein SE, Fuchs S, Zhou YF, *et al.* Therapeutic interventions for enhancing collateral development by administration of growth factors: basic principles, early results and potential hazards. *Cardiovasc Res*. 2001;49:532-42.
- 4) Simons M, Bonow RO, Chronos NA, *et al.* Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus: An expert panel summary. *Circulation*. 2000;102:E73-86.
- 5) Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, *et al.* Results of a double-blind,

- placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2008;118:58-65.
- 6) Baumgartner I, Chronos N, Comerota A, *et al*. Local Gene Transfer and Expression Following Intramuscular Administration of FGF-1 Plasmid DNA in Patients With Critical Limb Ischemia. *Mol Ther*. 2009; 17:914-21.
 - 7) Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, *et al*. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J*. 2008;156:1010-8.
 - 8) Huang P, Li S, Han M, *et al*. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2155-60.
 - 9) Tabata Y. Tissue regeneration based on growth factor release. *Tissue Eng*. 2003;9 Suppl 1:S5-15.
 - 10) Tambara K, Tabata Y, Komeda M. Factors related to the efficacy of skeletal muscle cell transplantation and future approaches with control-released cell growth factors and minimally invasive surgery. *Int J Cardiol*. 2004;95 Suppl 1:S13-5.
 - 11) Nakajima H, Sakakibara Y, Tambara K, *et al*. Therapeutic angiogenesis by the controlled release of basic fibroblast growth factor for ischemic limb and heart injury: toward safety and minimal invasiveness. *J Artif Organs*. 2004;7:58-61.
 - 12) Sakakibara Y, Tambara K, Sakaguchi G, *et al*. Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:105-11; discussion 112.
 - 13) Takaba K, Jiang C, Nemoto S, *et al*. A combination of omental flap and growth factor therapy induces arteriogenesis and increases myocardial perfusion in chronic myocardial ischemia: evolving concept of biologic coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:891-99.
 - 14) Ueyama K, Bing G, Tabata Y, *et al*. Development of biologic coronary artery bypass grafting in a rabbit model: revival of a classic concept with modern biotechnology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1608-15.
 - 15) Iwakura A, Fujita M, Kataoka K, *et al*. Intramyocardial sustained delivery of basic fibroblast growth factor improves angiogenesis and ventricular function in a rat infarct model. *Heart Vessels*. 2003;18:93-9.
 - 16) Sakakibara Y, Nishimura K, Tambara K, *et al*. Prevascularization with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor enhances the benefits of cardiomyocyte transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:50-6.

- 17) Iwakura A, Tabata Y, Koyama T, *et al.* Gelatin sheet incorporating basic fibroblast growth factor enhances sternal healing after harvesting bilateral internal thoracic arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1113-20.
- 18) Iwakura A, Tabata Y, Tamura N, *et al.* Gelatin sheet incorporating basic fibroblast growth factor enhances healing of devascularized sternum in diabetic rats. *Circulation.* 2001;104 (12 Suppl 1) :I325-9.
- 19) Huang Y, Marui A, Sakaguchi H, *et al.* Sustained release of prostaglandin E1 potentiates the impaired therapeutic angiogenesis by basic fibroblast growth factor in diabetic murine hindlimb ischemia. *Circ J.* 2008;72:1693-9.
- 20) Bir SC, Fujita M, Marui A, *et al.* New therapeutic approach for impaired arteriogenesis in diabetic mouse hindlimb ischemia. *Circ J.* 2008;72:633-40.
- 21) Esaki J, Marui A, Tabata Y, *et al.* Controlled release systems of angiogenic growth factors for cardiovascular diseases. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007;4:635-49.
- 22) Hirose K, Marui A, Arai Y, *et al.* A novel approach to reduce catheter-related infection using sustained-release basic fibroblast growth factor for tissue regeneration in mice. *Heart Vessels.* 2007;22:261-67.
- 23) Doi K, Ikeda T, Marui A, *et al.* Enhanced angiogenesis by gelatin hydrogels incorporating basic fibroblast growth factor in rabbit model of hind limb ischemia. *Heart Vessels.* 2007;22:104-8.
- 24) Arai Y, Fujita M, Marui A, *et al.* Combined treatment with sustained-release basic fibroblast growth factor and heparin enhances neovascularization in 30. hypercholesterolemic mouse hindlimb ischemia. *Circ J.* 2007;71:412-7.
- 25) Hirose K, Fujita M, Marui A, *et al.* Combined treatment of sustained-release basic fibroblast growth factor and sarpogrelate enhances collateral blood flow effectively in rabbit hindlimb ischemia. *Circ J.* 2006;70:1190-4.
- 26) Marui A, Kanematsu A, Yamahara K, *et al.* Simultaneous application of basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor to enhance the blood vessels formation. *J Vasc Surg.* 2005;41:82-90.
- 27) Kanematsu A, Marui A, Yamamoto S, *et al.* Type I collagen can function as a reservoir of basic fibroblast growth factor. *J Control Release.* 2004;99:281-92.
- 28) Hirose K, Marui A, Arai Y, *et al.* Novel approach with intratracheal administration of microgelatin hydrogel microspheres incorporating basic fibroblast growth factor for rescue of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1250-6.
- 29) Hirose K, Marui A, Arai Y, *et al.* Sustained-release vancomycin sheet may help to prevent prosthetic graft methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Vasc Surg.* 2006;44:377-82.

- 30) Marui A, Tabata Y, Kojima S, *et al.* A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J.* 2007;71:1181-6.
- 31) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
- 32) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, *et al.* Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:427-35.

23. 付録

- ・ 付録1: フィブラストスプレー250/500 添付文書 (科研製薬株式会社)

II. 分担研究報告