

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

【諮問・付議】 P1

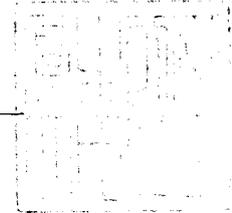
【申請書・概要・計画書】

- **名古屋大学医学部附属病院**
非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究 P4
- **東京医科歯科大学医学部**
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 P16
- **社団法人有隣厚生会 東部病院**
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 P29
- **医療法人天神会 新古賀病院**
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 P42
- **徳島赤十字病院**
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 P55
- **島根大学医学部附属病院**
重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植 P68
- **奈良県立医科大学**
顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究 P77
- **国立循環器病センター**
重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討 P89

厚生労働省発医政 0910 第 2 号
平成 21 年 9 月 10 日

厚生科学審議会会長
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 舩 添 要 一



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成21年8月11日に名古屋大学医学部附属病院長から提出された「非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究」計画
2. 平成21年8月20日に東京医科歯科大学医学部長から提出された「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」計画
3. 平成21年8月21日に社団法人有隣厚生会東部病院長から提出された「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」計画
4. 平成21年8月24日に医療法人天神会新古賀病院長から提出された「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」計画

5. 平成21年8月24日に徳島赤十字病院長から提出された「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」計画

6. 平成21年8月27日に島根大学医学部附属病院長から提出された「重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植」計画

7. 平成21年8月31日に奈良県立医科大学長から提出された「顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究」計画

8. 平成21年9月1日に国立循環器病センター総長から提出された「重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討」計画

厚 科 審 第 19 号
平成 21 年 9 月 15 日

科学技術部会部会長

永 井 良 三 殿

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生



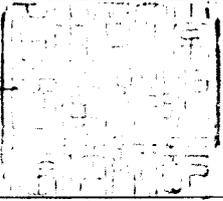
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成 21 年 9 月 10 日付け厚生労働省発医政 0910 第 2 号を
もって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条
の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 21 年 8 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
	名称	名古屋大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・ 松尾 清一 

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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究	名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科学・教授・後藤百万

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究
申請年月日	平成21年8月11日
実施施設及び研究責任者	実施施設：名古屋大学医学部附属病院 研究責任者：後藤 百万
対象疾患	腹圧性尿失禁
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 承認後から平成25年3月31日まで 計30症例（女性10例、男性20例）
治療研究の概要	皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）は、腹部または臀部の皮下脂肪から従来の脂肪吸引法により採取し、ADRCs分離装置により回収する。障害された尿道の括約筋及び尿道粘膜下に経尿道的内視鏡下で注入し、括約筋機能を回復させ、尿失禁を治療する。ADRCsが括約筋障害のために開いた尿道を閉鎖すること、ADRCsが括約筋再生に向かうこと、ADRCsから分泌されるサイトカインが局所の血流を改善することなどが、尿失禁を改善させる機序と考えられる。
その他（外国での状況等）	ADRCsを用いた腹圧性尿失禁治療は国内外において行われていない。オーストリアにおいて間葉系細胞を用いたヒト培養自己骨格筋細胞を使用する臨床再生治療が行われているが、培養過程における安全性の問題は大きなハードルとなる現状がある。
新規性について	ADRCsを用いる本研究では、細胞供給源として大量の前駆細胞が含まれる脂肪組織を用いる。細胞分離装置を用いることで、短時間で前駆細胞が得られる。さらに、腹圧性尿失禁に対する、ADRCsを用いた臨床研究は世界で初めてのものであるという点で、新規性が極めて高い。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究
研究機関	
名称	名古屋大学医学部附属病院
所在地	〒 466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
電話番号	052-744-2111
FAX番号	052-744-2785
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	松尾 清一 印
研究責任者	
所属	名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学
役職	教授
氏名	後藤 百万 印
連絡先	Tel/Fax: Tel: 052-744-2985 /Fax: 052-744-2319
E-mail	gotoh@med.nagoya-u.ac.jp
最終学歴	名古屋大学大学院医学系研究科
専攻科目	泌尿器科学、再生医学、排尿障害
その他の研究者	<p>山本徳則(名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・講師)</p> <p>服部良平(名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・准教授)</p> <p>松川宜久(名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教)</p> <p>佐々直人(名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教)</p> <p>舟橋康人(名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・病院助教)</p> <p>亀井譲(名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・教授)</p> <p>鳥山和宏(名古屋大学医学部附属病院・形成外科・講師)</p> <p>室原豊明(名古屋大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授)</p> <p>林裕樹(名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副医療技術部長)</p> <p>林啓介(名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副医療技術部長)</p> <p>詳細は別紙1(研究者一覧様式)参照</p>
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	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	
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	
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	
所在地	
電話番号	
FAX番号	
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	
氏名	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の目的・意義</p>	<p>臨床研究の目的・意義：概略（詳細は別紙2）</p> <p><目的> 腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により腹圧負荷時に尿が漏れるもので、直接生命に関わることはないが、生活の質を著しく阻害するQOL疾患である。妊娠・出産・加齢などが要因となる女性の腹圧性尿失禁は、本邦では約400万人が罹患していると推定されている。男性における腹圧性尿失禁は、前立腺肥大症や前立腺癌の手術後合併症として発生し、特に近年急増する前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術を受けた患者の10～40%程度に発生すると報告されている。本疾患の治療では、理学療法（骨盤底筋訓練）が初期治療として行われ、問題となる合併症はないものの、中等症以上の例には無効である。外科的治療としては、尿道スリング手術が女性腹圧性尿失禁に対して広く行われ、良好な成績が得られているが、異物を体内に留置するという欠点があり、異物としてのスリング素材による膣びらん発生が副作用として報告されている。また男性における腹圧性尿失禁に対しては、本邦で行い得る有効な外科的治療がないのが現状である。そこで我々は、2001年に発見同定された多分化能を有する皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（Adipose Derived Regeneration Cells: ADRCs）に注目し、本研究では、細胞供給源としての皮下脂肪組織から採取される自己ADRCsを用いた腹圧性尿失禁に対する新しい治療、すなわち経尿道的内視鏡下ADRCs傍尿道注入治療を開発し、その有用性と安全性を検証する。</p> <p><意義> 本研究における皮下脂肪組織の採取は、脂肪吸引という形成外科では標準的で低侵襲の方法により行うことができ、さらに脂肪組織からのADRCs採取は、分離装置を用いることにより、培養工程を必要とせず、短時間で安全に行うことができ、さらに一連の治療手技過程において、皮下脂肪採取、ADRCsの採取、採取したADRCsの経尿道的傍尿道注入を行うことができる。以上より、自己ADRCsの傍尿道注入治療は腹圧性尿失禁に対する新規非侵襲性外科的治療として、安全性が高く、有用な臨床再生療法であり、医学的意義が高いと考えられる。さらに、超高齢化社会に突入し、生活の質の向上が問われる日本社会においては、まさにQOL疾患である尿失禁に対する治療開発は、極めて重要かつ喫緊の課題であり、世界に先駆けた新規治療の開発を行う必要があるが、本研究は、腹圧性尿失禁に対する、低侵襲で、有効性の高い新規治療法の開発を行うものであり、本疾患の罹患率が非常に高く、また今後さらなる増加が推定されること、また本疾患がQOLを著しく阻害することから、本研究での新規治療法の開発は医学的意義のみならず社会的意義も高いものと考えられる。</p>
<p>臨床研究の対象疾患</p>	
<p>名称</p>	<p>腹圧性尿失禁</p>
<p>選定理由</p>	<p>腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により、腹圧負荷時に尿が漏れるもので、女性においては本邦では約400万人の患者がいると推定されている。また、男性においては前立腺肥大症、前立腺癌の手術における括約筋障害により引き起こされ、女性に比べれば頻度は低いものの数万人の罹患率があると推計されている。腹圧性尿失禁は直接生命にかかわることはまれであるが、日常生活の多くの領域で支障を及ぼし、生活の質を著しく障害する。本治療は、そのような症例のQOLを向上させるため有用性が高い治療法であると想定し選定した。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等の選定基準	<p><被験者の選定基準></p> <p>細胞移植で生じる効能(治療効果)・副作用・手技による合併症・利益・不利益を文書により十分に説明し、患者自らの意志および家族の理解と承諾に基づいて、細胞移植治療を希望する場合のみ施行する。以下のいずれかの患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を行った男性患者で、根治手術が施行され、再発・転移がなく(術後1年以上前立腺特異抗原:PSAが測定感度以下)、術後1年以上続く腹圧性尿失禁を有する患者。 2. 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術後またはレーザー切除後の難治性腹圧性尿失禁患者。 3. 真性腹圧性尿失禁を有する40歳以上の妊娠を希望しない女性患者で、薬物治療および理学療法が無効で、従来の手術治療を希望しない患者、あるいは、手術治療無効の患者。尿道スリング手術適応例で、手術材料に対するアレルギーを有する、あるいはアレルギーが予測される患者。 <p><除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 選定基準を満たしていても、患者からインフォームド・コンセントの得られない場合。 2. 他の合併症により余命が1年以内と考えられる場合。 3. 悪性新生物を有する、もしくは5年以内にその既往がある場合。または、諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された場合(前立腺癌に対する根治手術施行後の患者は除く)。 4. 前立腺癌マーカー(血中PSA)の上昇があり、前立腺癌の存在または再発がある、あるいは予測される患者。 5. 重大な感染症を有している場合、またはWa-R,HCV, HBV,HIVいずれかが陽性で細胞注入により増悪する可能性がある症例。 6. 重篤な肝機能障害、腎機能障害が存在する場合。 7. 白血球減少症、血小板減少症など重篤な血液疾患および輸血を必要とする重度貧血が存在する場合。 8. 妊娠中および妊娠の可能性がある場合。 9. その他、主治医が不適切と判断した場合。 														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td><input checked="" type="radio"/>自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/>生体由来・死体由来</td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は、投与の方法</td> <td> <p>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <p>1) 皮下脂肪組織の採取 患者腹部または臀部皮下脂肪組織に生理食塩水1000ml+1%リドカイン(キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml+8.4%メイロン10mlの混合液を適量注入し、形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。</p> <p>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整 上記で得た脂肪組織約250~300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する(1×10⁶~8個/5ml)。Celution®システムを用い、細胞分離酵素: Celase™を加え、ADRCsを採取する。脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離に使用する装置Celution®, および本装置で使用する細胞分解酵素Celase™の安全情報については、別紙3参照。</p> <p>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植 5mlに分離されたADRCs(約1×10⁶~8個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備し、経尿道的内視鏡下に尿道粘膜下および尿道括約筋部に注入する(方法の詳細は別紙3および別紙4参照)</p> </td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td style="text-align: right;">有 <input checked="" type="radio"/>無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td style="text-align: right;">有 <input checked="" type="radio"/>無 動物種()</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td style="text-align: right;">有 <input checked="" type="radio"/>無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td style="text-align: right;">有 <input checked="" type="radio"/>無</td> </tr> </table>	種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞	由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来	採取、調製、移植又は、投与の方法	<p>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <p>1) 皮下脂肪組織の採取 患者腹部または臀部皮下脂肪組織に生理食塩水1000ml+1%リドカイン(キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml+8.4%メイロン10mlの混合液を適量注入し、形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。</p> <p>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整 上記で得た脂肪組織約250~300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する(1×10⁶~8個/5ml)。Celution®システムを用い、細胞分離酵素: Celase™を加え、ADRCsを採取する。脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離に使用する装置Celution®, および本装置で使用する細胞分解酵素Celase™の安全情報については、別紙3参照。</p> <p>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植 5mlに分離されたADRCs(約1×10⁶~8個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備し、経尿道的内視鏡下に尿道粘膜下および尿道括約筋部に注入する(方法の詳細は別紙3および別紙4参照)</p>	調製(加工)行程	有 <input checked="" type="radio"/> 無	非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 動物種()	複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無	他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞														
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来														
採取、調製、移植又は、投与の方法	<p>概略:詳細および作業手順書は別紙3参照</p> <p>1) 皮下脂肪組織の採取 患者腹部または臀部皮下脂肪組織に生理食塩水1000ml+1%リドカイン(キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml+8.4%メイロン10mlの混合液を適量注入し、形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。</p> <p>2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・調整 上記で得た脂肪組織約250~300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する(1×10⁶~8個/5ml)。Celution®システムを用い、細胞分離酵素: Celase™を加え、ADRCsを採取する。脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離に使用する装置Celution®, および本装置で使用する細胞分解酵素Celase™の安全情報については、別紙3参照。</p> <p>3) 傍尿道周囲へのADRCs移植 5mlに分離されたADRCs(約1×10⁶~8個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備し、経尿道的内視鏡下に尿道粘膜下および尿道括約筋部に注入する(方法の詳細は別紙3および別紙4参照)</p>														
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="radio"/> 無														
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 動物種()														
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無														
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>前駆細胞を用いた再生治療では、移植細胞が悪性新生物を含めた目的臓器以外へ分化することや、潜在性悪性疾患をはじめ血管新生により増悪する疾患の管理が重要と考えられる。今回用いる脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、自己組織から採取・分離するものであることに加え、培養を必要としないことより、安全性については問題ないものと考えられる。我々が行った基礎実験および本邦あるいは外国で行われた乳房組織欠損に対する再建治療(臨床例)においても、何ら問題となる事象は起こっていない。本臨床研究で行われる皮下脂肪採取法は、通常形成外科領域で行われている脂肪吸引法であり、その安全性は確保されている。また、局所への間葉系細胞移植に関しては、共同研究者の室原らはTACT Studyで十分な経験があり、その手技の確実性および安全性は確立している。さらに、我々の施設において、ヒト皮下から採取した脂肪組織から、今回行うと同様の方法で分離した脂肪組織由来間葉系前駆細胞について品質試験(無菌試験、分画・分化試験)を行い、その安全性を確認した。別紙3、別紙4、資料2、資料3、資料4、資料6</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>名古屋大学医学部附属病院および大学院医学系研究科泌尿器科学では、本臨床研究責任者である後藤百万が教授として就任以来、積極的に腹圧性尿失禁に対する治療法の開発に携わってきた(資料1-2:業績参照)。更に、今回の脂肪組織由来間葉系前駆細胞:ADRCsの傍尿道注入治療においては、内視鏡下の傍尿道注入手技が重要であるが、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科における診療チームは本手技に熟達している。共同研究者の室原らの開発した自己間葉系細胞(骨髄単核球細胞)移植療法(TACT Study)は、虚血組織での血管新生が増強することを度重なる基礎実験[2]で証明した新たな治療戦略として臨床導入され[3]、2003年には、我が国最初の循環器領域における再生医療として高度先進医療に認可された。しかしながら、その後行われた多施設臨床研究の結果、十分な治療効果を得られない患者の存在も明らかになった[22, 23]。治療効果減弱の原因として、動脈硬化因子を多く持つ患者では、治療必要量の骨髄単核球細胞数の不足や、移植細胞の機能低下が確認されている[24-27]。そこで、さらに皮下ADRCs、すなわち皮下脂肪組織を新たな細胞供給源とした新規血管新生療法を開発中であり、ヒト幹細胞指針に申請準備中である。我々は、既に今回申請する臨床研究に関する基礎実験を行い、ラット尿失禁モデルに対して、培養脂肪由来間葉系前駆細胞を傍尿道周囲に注入することにより尿道内圧の上昇と尿失禁の改善が得られることを明らかにしている[特許1]および添付資料1]。我々の基礎実験データと保険診療で既に行なわれている内視鏡下コラーゲン注入技術を基にしたADRCs注入、さらに共同研究者の室原らがこれまで行ってきた新規治療法の開発や臨床導入の経験および研究背景より、名古屋大学医学部附属病院で、前駆細胞を用いる再生医療の治療手技、治療効果判定および安全性評価に対し十分な理解を有し、高水準の臨床研究を実施するチームの形成と実施が可能であると判断した。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画

概略(詳細は別紙4)

1. 腹圧性尿失禁再生治療適応基準の確認、患者への説明と同意後、問診、理学所見、一般検査(検尿、尿培養、血算、一般生化学検査、単純胸腹部レントゲン、心電図など)を行うとともに、悪性疾患のスクリーニング(便潜血、血中PSAを含む腫瘍マーカー、腹部超音波検査、胸部・腹部・骨盤CT)を行う。

2. 皮下脂肪採取・皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)の分離・傍尿道周囲へのADRCs移植:

<皮下脂肪組織の採取>

全身麻酔、あるいは局所および腰椎麻酔下に、患者腹部または臀部皮下脂肪組織に混合液[成分:生理食塩水100ml+1%リドカイン(キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ポスミン)1.5ml+8.4%メイロン10ml]を適量注入し十分膨満させる。通常形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。

<皮下脂肪組織の処理(ADRCsの分離)>

上記で得た脂肪組織約250~300gから、ADRCs分離装置(Celution®:Cytori Therapeutics, Inc.)を用いてADRCsを分離濃縮する(1×10⁶~8個/5ml)。細胞分離酵素: Celase™[コラゲナーゼとサーモリシンの2種類の酵素の合剤であり(資料17)、サーモリシン(商品名: Thermoase)には牛乳由来のカゼインが用いられているが、この牛乳の原産国はニュージーランドである(資料18)]を加え、消化処理を行い、細胞懸濁液の遠心分離および酵素の洗浄を自動的に閉鎖回路内で行い、ADRCsを採取する。

<傍尿道周囲への脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植>

5mlに分離されたADRCs(約1×10⁶~8個)を用いて2種類の注入細胞溶液を準備する[(1)ADRCs 0.5~1.0 mlの細胞溶液、(2)自己脂肪20gとADRCsの4.0~4.5 mlを混和した細胞溶液]。全身麻酔、あるいは局所および腰椎麻酔下に、尿道より内視鏡を挿入し、準備した2種類の注入細胞溶液を18Gの針注射器を用いて内視鏡下に注入する。すなわち、外尿道括約筋内へ(1)溶液0.5~1.0 mlを左右各々2カ所、(2)溶液を膜様部尿道粘膜下(4,8,6時)に症例に応じてbulking効果による尿道内腔の閉鎖が内視鏡的に確認できる程度に注入する。

3. 治療効果、安全性の評価:

<主要評価項目>

尿失禁改善効果として、自己記入式自覚症状・QOLスコアを用いて、治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間評価を行う。スコアとしては、尿失禁症状・QOLスコア(International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form)(資料5参照)と尿失禁QOLスコア(King's Health Questionnaire)(資料5参照)を用いる。

他覚所見としては24時間パットテストによる尿失禁量測定を治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間評価する。また、尿流動態検査として尿道内圧測定、最大尿道閉鎖圧、機能的尿道長を治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年に評価する。

<安全性評価>

皮下脂肪吸引後の痛み・出血の有無と程度を随時評価する。血液検査としては、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、CK、BUN、Cr、電解質Na、K、Cl、Ca、CRPを治療前、治療翌日、治療後1週間、1か月に評価する。根治的前立腺摘除術後の患者については、前立腺特異抗原(PSA)測定を3か月~6か月毎に10年間行う。また、分離ADRCsの安全性検査として、無菌試験、分画、分離試験を行う。

<副次評価項目>

画像評価として、膀胱鏡検査(治療前、治療後2週間、1年)、MRI(矢状断像 脂肪強調画像)(治療前、治療後2週間、3か月、6か月、1年、以後1年ごとに10年まで)、経腔または直腸的造影超音波検査(治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年)を行う。

4. 目標症例数および研究期間:

女性腹圧性尿失禁患者10症例、前立腺手術後の男性腹圧性尿失禁患者 20症例を目指し、承認後から平成25年3月31日まで症例を組み入れ以後10年間の観察を行う。

被験者等に関するインフォームド・コンセント

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

手続	<p>対象疾患の被験者(患者)に対し、主治医またはインフォームド・コンセント担当医が同臨床研究の内容について、説明書(別紙5)に沿ってその利点、欠点を含めた十分な説明を行い、被験者本人が、十分な理解のうえ、本臨床研究への参加を選択された場合に同意書を頂く。どのような場合においても本臨床研究における安全性確保を最優先とする。本研究への参加はあくまでも患者の自由意志であり、不参加の場合にもなんら不利益を得ないこと、また同意後の撤回も可能であることも十分に説明する。</p> <p>本研究の対象者は、成人であり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため、代諾者は必要ではないが、本学では、通常の手術前の説明(インフォームド・コンセント)においても、家族に同席していただき、本人とともに同意書に署名していただくことを推奨している。したがって、本臨床研究の新規性、内容の十分な理解のために被験者とともに家族が同席し、本人と一緒に説明を聞いていただくことが望ましい。</p> <p>本研究は、通常の脂肪吸引法により得られた皮下脂肪組織より抽出された脂肪組織間葉系前駆細胞を傍尿道周囲へ内視鏡下で移植する臨床再生療法である。したがって、手術前の通常の全身麻酔、あるいは腰椎麻酔、局所麻酔下の脂肪吸引術に対する説明、インフォームド・コンセント、同意書作成を初めに行い、その後本臨床研究に関する説明、インフォームド・コンセント、同意書作成を実施する。</p>
説明事項	<p>患者説明書は別紙5参照</p> <p>説明事項:(1) 臨床研究とは、(2) 細胞移植治療について、(3) 臨床研究に参加していただく対象疾患について、(4) 用語説明(腹圧性尿失禁治療、脂肪組織由来間葉系前駆細胞など)、(5) 臨床研究の目的、(6) 臨床研究の実施方法、(7) 臨床研究の予想される効果と合併症および副作用について、(8) 臨床研究に参加して頂く期間および症例数について、(9) 臨床研究で使用する機器製造会社との利害関係について、(10) 臨床研究への参加と辞退の自由意思について、(11) 患者さんの人権・プライバシーの保護について、(12) 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について、(13) 研究結果の公表について、(14) 研究から生ずる知的財産の所有権について、(15) 提供して頂いた血液・脂肪細胞等の検査検体について、(16) 臨床研究が中止される場合について、(17) 臨床研究に関する費用の負担に関して、(18) 臨床研究に関する問い合わせ・苦情の受付先・診療担当医師氏名および連絡先。これらの項目は別紙9(被験者への本臨床研究に関する説明、インフォームド・コンセント、同意書項目)と対応する。</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者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない。
代諾者の選定方針	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため、代諾者は選定しない。
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>概略を示す(詳細は別紙6参照)</p> <p>治療期間中に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由を症例報告書の有害事象欄に記載し、原則として正常化または有害事象として促えないレベルに回復するまで追跡調査を行う。治療期間中に発生した有害事象に関しては直ちに患者ならびに家族に報告、説明を行う。治療期間中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置・対処を行い、また研究責任医師は、速やかに病院長ならびに厚生労働大臣に報告する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>退院後は外来入院で経過観察を行なう。追跡調査は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、泌尿器科の本臨床研究分担者により、研究期間終了後10年間行なう。追跡調査内容は、移植後6ヶ月間での評価・検査項目に準じ年1回行われる。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因して、被験者への健康被害の補償あるいは賠償責任が生じた場合は、名古屋大学医学部長、名古屋大学医学部附属病院長、臨床研究責任者は名古屋大学医学部附属病院による「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する保証について(別紙7参照)」に基づき協議の上、その取り扱いを決定する。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>1) 匿名化 「本臨床研究の目的である治療効果判定および安全性評価に関連する被験者(患者)の検体・検査値」は、連結可能匿名化とし、その個人情報管理者は名古屋大学医学部附属病院倫理委員会へ申請した如く、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科講師・山本徳則とする。また、「本臨床研究に関連する基礎研究用および追跡調査用試料および資料」は連結可能匿名化とし、研究責任者の後藤百万がその個人情報を管理する。</p> <p>2) 開示 本臨床研究成果や安全性評価の結果は、共同研究機関や各学会、学術雑誌およびデータベース上などに発表される可能性はあるが、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行う。本臨床研究試験への参加により、臨床受託研究審査委員会、厚生労働省や文部科学省の担当者が、被験者のカルテ開示を行なう可能性はあるが、被験者および御家族のプライバシーが外部に漏れる心配はない。 またマスメディア(新聞・テレビなど)の関心を引く可能性はあるが、被験者の許可がない限り、試験担当者は秘密保持に対し、最大限の努力をする。</p>
その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 当該臨床研究に掛かる入院治療費用は名古屋大学医学部附属病院の校費で行う。再生に関わる脂肪組織採取、移植細胞の調整・移植などを含め材料、技術費用は名古屋大学医学部・大学院医学系研究科・泌尿器科学部門の研究費で負担する。</p> <p>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 共同研究者の室原らが従来行なってきた自己間葉系(骨髓単核球)細胞移植による血管新生療法は、難治性重症虚血肢に対する新しい治療法として確立しているが、今回申請する脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いる研究では、新しい細胞供給源としての脂肪組織から前駆細胞を採取する。さらに、脂肪組織は大量の前駆細胞を含んでいること、短時間で脂肪組織から前駆細胞を分離できる装置を用いることから、今回の治療では体外細胞培養を必要とせず、前駆細胞治療の臨床応用においては、新しい方法となる。さらに、腹圧性尿失禁に対する、自己脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた臨床研究は世界で初めてのものであるという点で、新規性が極めて高い。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

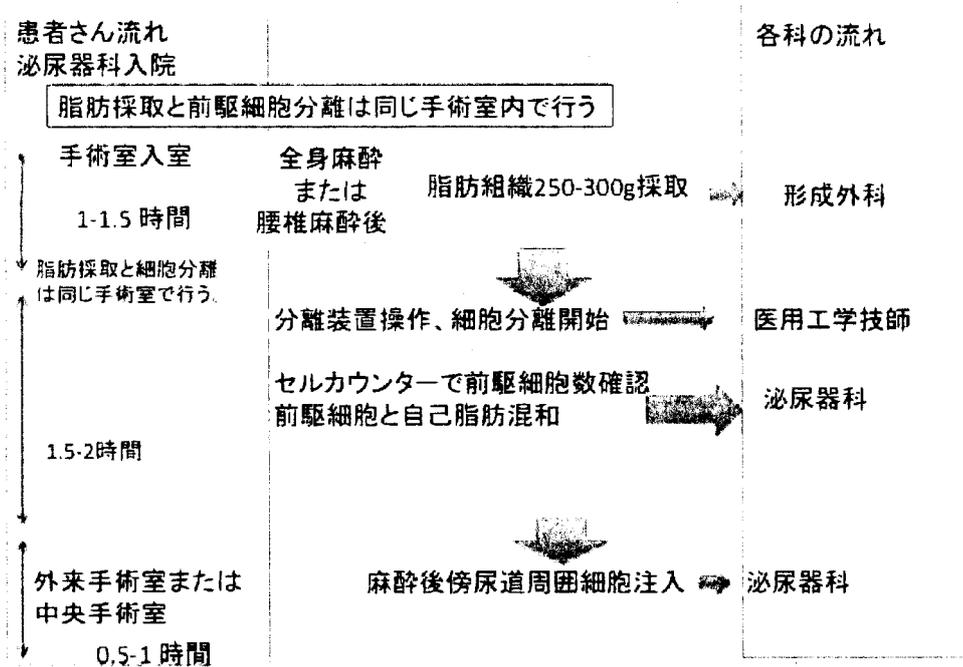
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ✓ 研究者の研究業績及び申請特許〔別紙1(2)〕
- ✓ 臨床研究の目的と意義(別紙2)
- ✓ 臨床研究に用いるヒト幹細胞採取、調製、移植又は、投与の方法および標準作業手順書(別紙3)
- ✓ 臨床研究の実施計画(別紙4)
- ✓ 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(添付資料2、3、4、6)
- ✓ 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5)
- ✓ 被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処方法(別紙6)
- ✓ 臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について(別紙7)
- ✓ 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8)

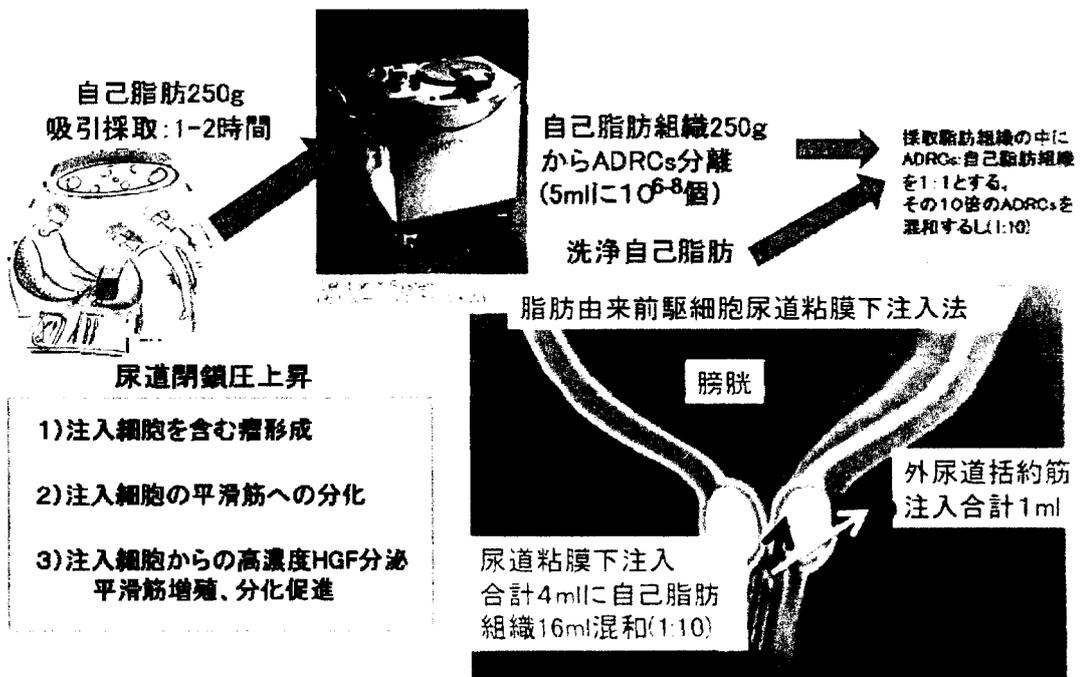
ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- ✓ 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:本臨床研究の概要(別紙9)
- ✓ 参考文献(別紙10)
- ✓ 脂肪組織由来間葉系前駆細胞培養試験及びラット尿失禁モデル基礎実験(資料1)
- ✓ 手術室見取り図(資料2)
- ✓ ヒト皮下脂肪組織から分離したADRCsの清潔度試験(資料3)
- ✓ ヒト皮下脂肪組織から分離したADRCsの分画・分化試験(資料4)
- ✓ 評価項目(尿失禁症状・QOL質問票)(資料5)
- ✓ 細胞分離装置CEMARKの承認証明書(資料6)
- ✓ クリニカルパス(資料7)
- ✓ 臨床フローチャート:ポンチ絵(資料8)
- ✓ 名古屋大学医学部倫理委員会議事録(資料9)
- ✓ 名古屋大学医学部倫理委員会審査結果通知書(資料10)
- ✓ 名古屋大学倫理委員会学外委員略歴(資料11)
- ✓ 倫理委員会メンバー(資料12)
- ✓ サイトリ社Celutionシステムユーザーマニュアル(資料13)
- ✓ 処理記録用理(資料14)
- ✓ FDA申請状況(資料15)
- ✓ Celase試薬安全性試験(資料16)
- ✓ Celaseの成分に関する情報と証明書(資料17、18)
- ✓ 添付論文(Celutionシステムにより分離された細胞特性に関する論文)(21)
- ✓ 添付論文(脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植に関する大動物前臨床試験)(29-1、29-2)

腹圧性尿失禁の脂肪由来間葉系前駆細胞治療(非培養法)、臨床フローチャート



腹圧性尿失禁に対する再生治療(非培養法)



ADRCs: 脂肪組織由来間葉系前駆細胞

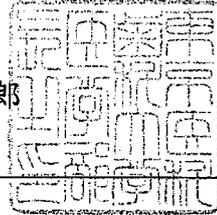
内視鏡ガイド下経尿道的細胞注入(上記2カ所に注入する)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 21 年 8 月 20 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区湯島 1-5-45 (〒113-8519)
	名称	東京医科歯科大学医学部 03-3813-6111 (電話番号) 03-5803-0110 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	東京医科歯科大学医学部 医学部長 大野 喜久郎



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	東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 講師 金子 英司

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 8 月 20 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東京医科歯科大学医学部 研究責任者：金子 英司
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、アフエレスिस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 21 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 21 施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかに無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を評価するものであり、ランダム化比較試験としての新規性を認める。

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	東京医科歯科大学医学部
所在地	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
電話番号	03-3813-6111
FAX 番号	03-5803-0110
研究機関の長	
氏名	大野 喜久郎
役職	医学部長
研究責任者	
所属	老年病内科
役職	講師
氏名	金子 英司
連絡先	Tel/Fax: 03-5803-5229 / Fax: 03-5803-0276 E-mail: Eiji.vasc@tmd.ac.jp
最終学歴	昭和63年3月 東京医科歯科大学
専攻科目	循環器内科
専門医・指導医資格	日本内科学会認定内科専門医・指導医、日本循環器学会認定循環器専門医・ 日本老年病学会認定老年病専門医
臨床経験歴	20年
細胞治療研究歴	7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

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快な症状を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine 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つけない患者もいる。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ィ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。ナフチドロフィ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、ナフチドロフィ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。(ナフチドロフィ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、以下の選択規準をすべて満たし、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>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病患者 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 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくはLDLアフェレシスから1ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後6ヶ月未満の患者

	<p>8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV度に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 BI から BV）を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する、又は3年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果、白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 未満、AST(GOT)100 IU/L 以上、ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち、いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある、又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38°C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妊娠を計画している女性患者、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16頁）参照</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己・×非自己・×株化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200μg/m² (5μg/kg 相当)の用量で、1日1回4日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100μg/m² (2.5μg/kg 相当)に減量し、75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4あるいは5日目に血液成分分離装置を用いてアフエレススを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：独国フレゼニウス社製 AS-104 を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも30分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p>

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

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

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

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

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

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

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

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

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。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、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、

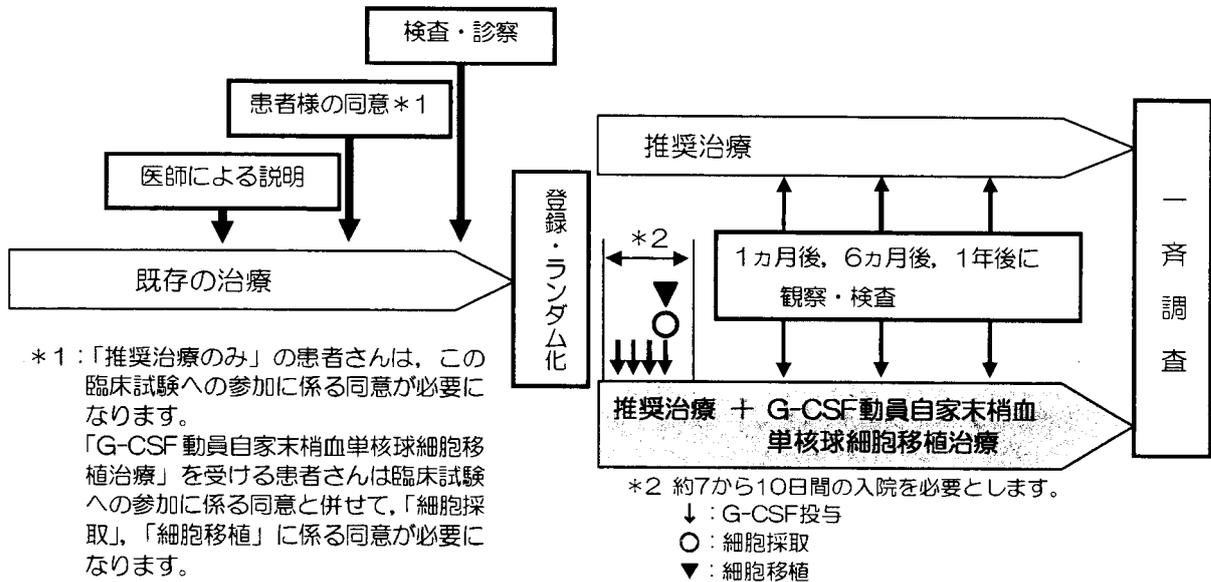
	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoら、はG-CSFを5μg/kgで4日間投与することで、またAsaharaら(データ未発表)、Huangら、Ishidaらは10μg/kgで5日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間は通常400μg/m²(10μg/kg相当)を5日間(4~6日間)であるが、Tanakaらを実施した10名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から200μg/m²(5μg/kg相当)を5日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験におけるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoらの臨床研究において200μg/m²(5μg/kg相当)の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会のPAD-Retro調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するためのG-CSF(フィルグラスチム)投与量・投与期間を、200μg/m²(5μg/kg相当)4日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかでない。</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・パーリソン病患者で、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北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・パーリソン病)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をランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで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、プロトコル治療は登録から1年間、最終症例登録後1年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日</p>

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

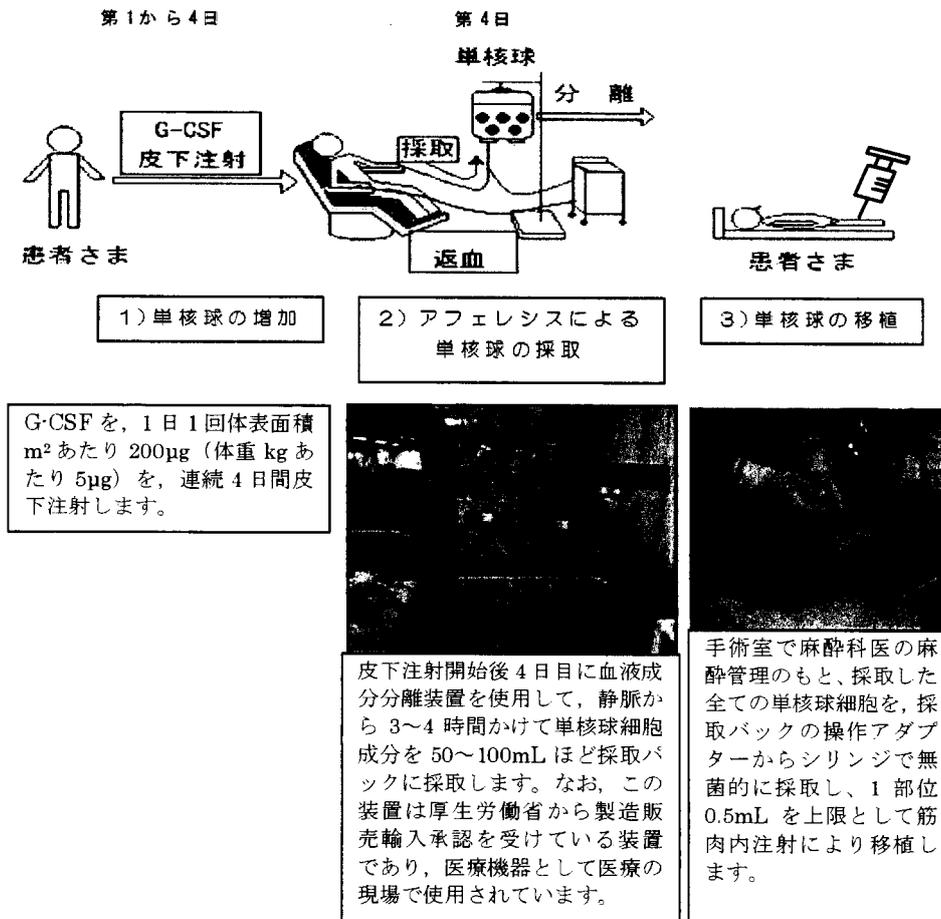
	<p>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名</p> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書(様式)の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙5: 説明同意文書; 参照</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象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・重大な事象の評価・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ほらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られ</p>

	た情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。																																													
その他必要な事項	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法</p> <p>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。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照</p>																																													
	<p>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</p> <p>本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針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。</p> <p>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。</p> <p>北楡会 札幌北楡病院</p> <p>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。</p> <p>独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院</p> <p>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。</p> <p>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター</p> <p>本臨床試験は下記の21施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・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」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主任研究者</p> <table border="0"> <tr> <td>北楡会 札幌北楡病院 外科</td> <td>堀江 卓</td> </tr> <tr> <td>研究参加予定施設及び試験責任医師</td> <td></td> </tr> <tr> <td>北楡会 札幌北楡病院 外科</td> <td>堀江 卓</td> </tr> <tr> <td>市立函館病院 心臓血管外科</td> <td>森下 清文</td> </tr> <tr> <td>青森県立中央病院 血液内科</td> <td>久保 恒明</td> </tr> <tr> <td>国立病院機構千葉東病院 外科</td> <td>岩下 力</td> </tr> <tr> <td>明生会 東葉クリニック 外科</td> <td>林 良輔</td> </tr> <tr> <td>板橋中央総合病院 血液浄化療法部</td> <td>赤松 眞</td> </tr> <tr> <td>東邦大学医療センター大森病院 腎センター</td> <td>水入 苑生</td> </tr> <tr> <td>東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科</td> <td>金子 英司</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター</td> <td>星野 純一</td> </tr> <tr> <td>慶應義塾大学病院 一般・消化器外科</td> <td>尾原 秀明</td> </tr> <tr> <td>神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科</td> <td>市川 由紀夫</td> </tr> <tr> <td>東海大学医学部 外科学系 形成外科学</td> <td>田中 理佳</td> </tr> <tr> <td>湘南鎌倉総合病院 腎臓内科</td> <td>小林 修三</td> </tr> <tr> <td>田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター</td> <td>塚本 達雄</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科</td> <td>久傳 康史</td> </tr> <tr> <td>島根大学医学部附属病院 心臓血管外科</td> <td>織田 禎二</td> </tr> <tr> <td>徳島赤十字病院 外科</td> <td>阪田 章聖</td> </tr> <tr> <td>天神会 新古賀病院</td> <td>古賀 伸彦</td> </tr> <tr> <td>長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部</td> <td>錦戸 雅春</td> </tr> <tr> <td>有隣厚生会 東部病院 血管外科</td> <td>花田 明香</td> </tr> <tr> <td>財団法人 住友病院 腎センター</td> <td>阪口 勝彦</td> </tr> </table>	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	有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香	財団法人 住友病院 腎センター
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																																													
有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香																																													
財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦																																													

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年8月21日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	静岡県御殿場市ぐみ沢 1180-2 (〒412-0041)
	名称	社団法人 有隣厚生会 東部病院 0550-89-8000 (電話番号) 0550-89-9811 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	社団法人 有隣厚生会 東部病院 病院長 牧野 恒久

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	社団法人 有隣厚生会 東部病院 血管外科 花田 明香

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 8 月 21 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：社団法人 有隣厚生会 東部病院 研究責任者：花田 明香
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、アフエレス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 21 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21施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいはG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかに無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を評価するものであり、ランダム化比較試験としての新規性を認める。

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	社団法人 有隣厚生会 東部病院				
所在地	〒412-0041 静岡県御殿場市ぐみ沢 1180-2				
電話番号	0550-89-8000				
FAX 番号	0550-89-9811				
研究機関の長					
氏名	牧野 恒久				
役職	病院長				
研究責任者					
所属	血管外科				
役職	外科 医師				
氏名	花田 明香				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">Tel: 0550-89-8000 / Fax: 0550-89-9811</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;">hanadasayaka@yahoo.co.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel: 0550-89-8000 / Fax: 0550-89-9811	E-mail	hanadasayaka@yahoo.co.jp
Tel/Fax	Tel: 0550-89-8000 / Fax: 0550-89-9811				
E-mail	hanadasayaka@yahoo.co.jp				
最終学歴	平成 12 年 3 月 山口大学卒				
専攻科目	心臓血管外科、幹細胞移植				
専門医・指導医資格	日本外科学会認定外科専門医				
臨床経験歴	9 年				
細胞治療研究歴	6 年				
その他の研究者	別紙 1 参照				
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）					
名称					
所在地					
電話番号/FAX 番号					
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）					
役職					
氏名					
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャヤー病）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つづけない患者もいる。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>
被験者等の選定基準		<p>登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、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>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病患者 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 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者 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

	<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/μL 未満又は 10,000/μL 以上，血小板数が 50,000/μL 未満，AST(GOT)100 IU/L 以上，ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち，いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある，又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38$^{\circ}$C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妊娠を計画している女性患者，あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16頁）参照</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己・×非自己・×株化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で，1日1回4日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し，75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4あるいは5日目に血液成分分離装置を用いてアフエレンスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし，総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち，十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い，定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射，クエン酸中毒，不整脈，心虚血症状，穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため，採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも30分間は採取施設内で安静を保ち，体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し，操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を，シリンジで無菌的に採取し，血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で，CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し，産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し，両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p> <p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底</p>

	<p>部・足趾等)と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数(目安として70~150カ所)を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23~27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製(加工)行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種()
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> <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、</p>

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

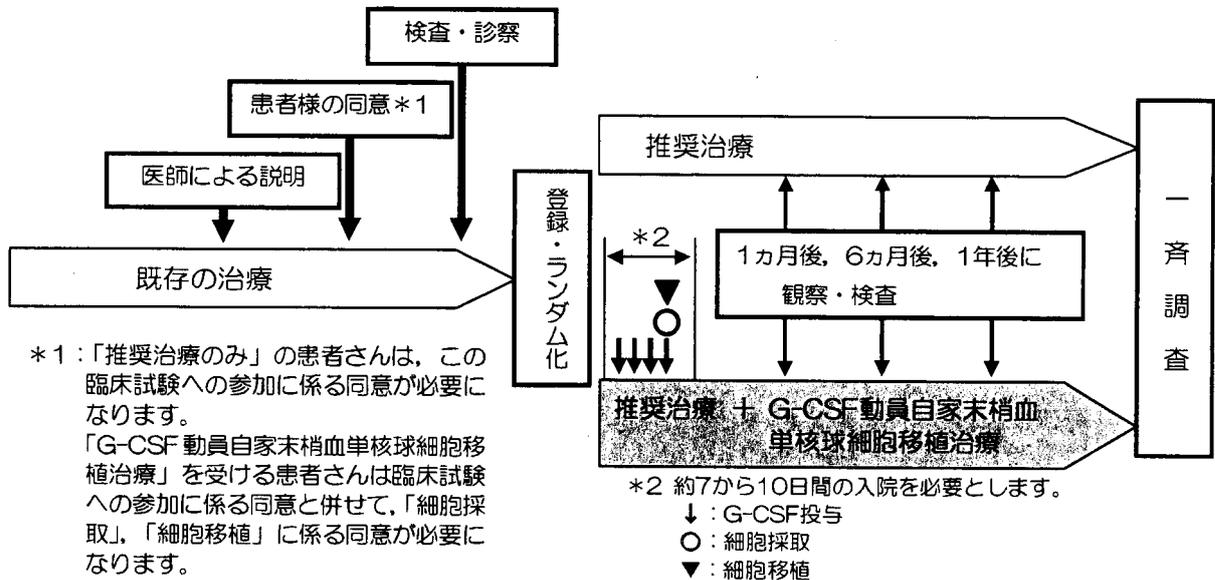
	<p>ら、はG-CSFを5μg/kgで4日間投与することで、またAsaharaら(データ未発表)、Huangら、Ishidaらは10μg/kgで5日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行なっていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間は通常400μg/m²(10μg/kg相当)を5日間(4~6日間)であるが、Tanakaらが実施した10名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から200μg/m²(5μg/kg相当)を5日間皮下投与することが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

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

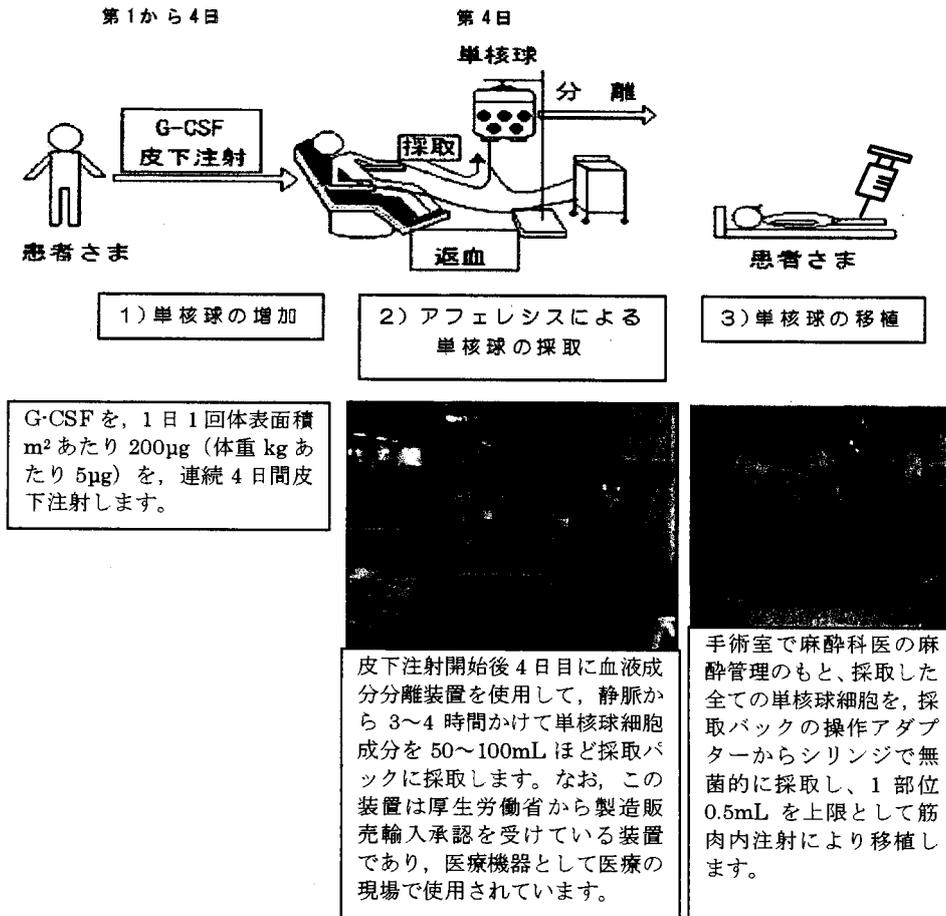
	<p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名 同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知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

その他必要な事項	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法</p> <p>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。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照</p>																																																
	<p>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</p> <p>本臨床試験と同等の治療を、既下記に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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>本臨床試験は下記の21施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・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」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。</p> <table border="0" data-bbox="590 1120 1308 1825"> <tr> <td>主任研究者</td> <td></td> </tr> <tr> <td>北楡会 札幌北楡病院 外科</td> <td>堀江 卓</td> </tr> <tr> <td>研究参加予定施設及び試験責任医師</td> <td></td> </tr> <tr> <td>北楡会 札幌北楡病院 外科</td> <td>堀江 卓</td> </tr> <tr> <td>市立函館病院 心臓血管外科</td> <td>森下 清文</td> </tr> <tr> <td>青森県立中央病院 血液内科</td> <td>久保 恒明</td> </tr> <tr> <td>国立病院機構千葉東病院 外科</td> <td>岩下 力</td> </tr> <tr> <td>明生会 東葉クリニック 外科</td> <td>林 良輔</td> </tr> <tr> <td>板橋中央総合病院 血液浄化療法部</td> <td>赤松 眞</td> </tr> <tr> <td>東邦大学医療センター大森病院 腎センター</td> <td>水入 苑生</td> </tr> <tr> <td>東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科</td> <td>金子 英司</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター</td> <td>星野 純一</td> </tr> <tr> <td>慶應義塾大学病院 一般・消化器外科</td> <td>尾原 秀明</td> </tr> <tr> <td>神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科</td> <td>市川 由紀夫</td> </tr> <tr> <td>東海大学医学部 外科学系 形成外科学</td> <td>田中 理佳</td> </tr> <tr> <td>湘南鎌倉総合病院 腎臓内科</td> <td>小林 修三</td> </tr> <tr> <td>田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター</td> <td>塚本 達雄</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科</td> <td>久傳 康史</td> </tr> <tr> <td>島根大学医学部附属病院 心臓血管外科</td> <td>織田 禎二</td> </tr> <tr> <td>徳島赤十字病院 外科</td> <td>阪田 章聖</td> </tr> <tr> <td>天神会 新古賀病院</td> <td>古賀 伸彦</td> </tr> <tr> <td>長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部</td> <td>錦戸 雅春</td> </tr> <tr> <td>有隣厚生会 東部病院 血管外科</td> <td>花田 明香</td> </tr> <tr> <td>財団法人 住友病院 腎センター</td> <td>阪口 勝彦</td> </tr> </table>	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	有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香	財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦
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																																																
有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香																																																
財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦																																																

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年8月24日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	福岡県久留米市天神町120 (〒830-8577)
	名称	医療法人天神会 新古賀病院 0942-38-2222 (電話番号) 0942-38-2255 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	医療法人天神会 新古賀病院 病院長 福山 尚 

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	医療法人天神会 新古賀病院 循環器内科 理事長 古賀 伸彦

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 8 月 24 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：医療法人天神会 新古賀病院 研究責任者：古賀 伸彦
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、アフエレス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 21 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 21 施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかに無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を評価するものであり、ランダム化比較試験としての新規性を認める。

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	医療法人天神会 新古賀病院				
所在地	〒830-8577 福岡県久留米市天神町 120				
電話番号	0942-38-2222				
FAX 番号	0942-38-2255				
研究機関の長					
氏名	福山 尚哉				
役職	病院長				
研究責任者					
所属	循環器内科				
役職	理事長				
氏名	古賀 伸彦				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">Tel: 0942-38-2222 / Fax: 0942-38-2255</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel: 0942-38-2222 / Fax: 0942-38-2255	E-mail	
Tel/Fax	Tel: 0942-38-2222 / Fax: 0942-38-2255				
E-mail					
最終学歴	長崎大学 昭和 46 年卒				
専攻科目	循環器内科				
専門医・指導医資格	日本循環器学会専門医、日本透析医学会認定医・指導医、日本腎臓学会認定専門医・指導医、日本超音波医学会専門医・指導医、日本アフェレンス学会専門医、日本内科学会認定医				
臨床経験歴	38 年				
細胞治療研究歴	—				
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				

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、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つけない患者もいる。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、以下の選択規準をすべて満たし、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>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者 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 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレンスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレンスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者

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

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	<input type="radio"/> 自己 ・ <input checked="" type="radio"/> 非自己 ・ <input checked="" type="radio"/> 株化細胞 <input type="radio"/> 生体由来 ・ <input checked="" type="radio"/> 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で, 1 日 1 回 4 日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し, 75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を用いてアフエレススを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置 : AS-104 を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射, クエン酸中毒, 不整脈, 心虚血症状, 穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p> <p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内 (腓腹筋・前脛骨筋・足底</p>

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

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

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

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

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

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

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

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

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。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、Kuethé ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、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

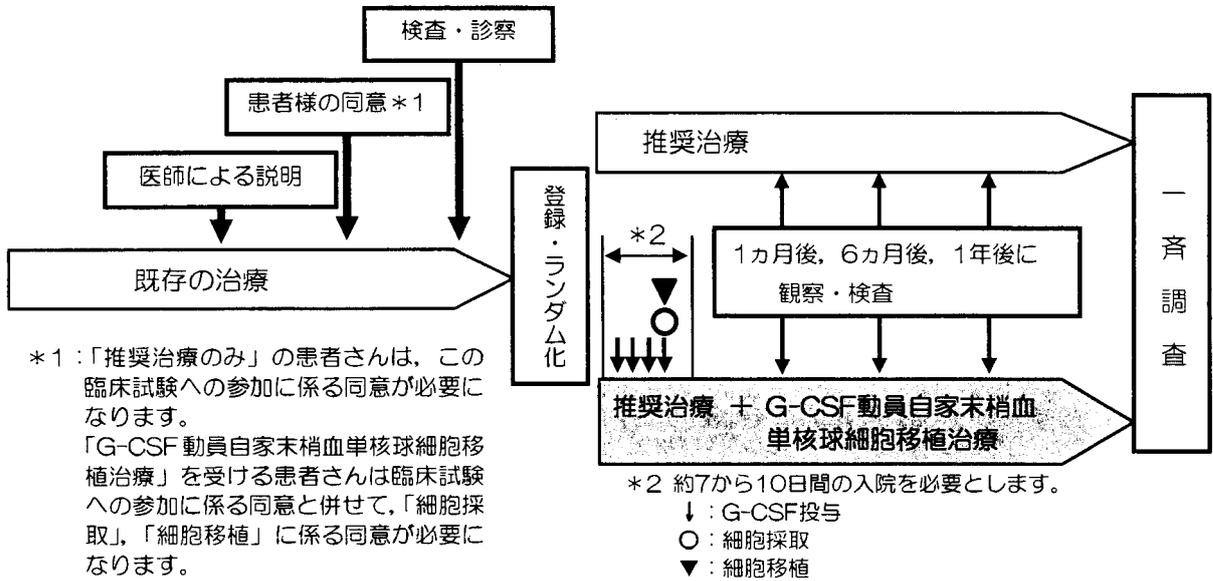
	<p>ら、は G-CSF を 5μg/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら (データ未発表)、Huang ら、Ishida らは 10μg/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常 400μg/m² (10μg/kg 相当) を 5 日間 (4~6 日間) であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から 200μg/m² (5μg/kg 相当) を 5 日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験における G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記 Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らの臨床研究において 200μg/m² (5μg/kg 相当) の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF (フィルグラスチム) 投与量・投与期間を、200μg/m² (5μg/kg 相当) 4 日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかでない。</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・パーヴァー病患者で、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医療法人天神会新古賀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・パーヴァー病) 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をランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで 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</p>

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

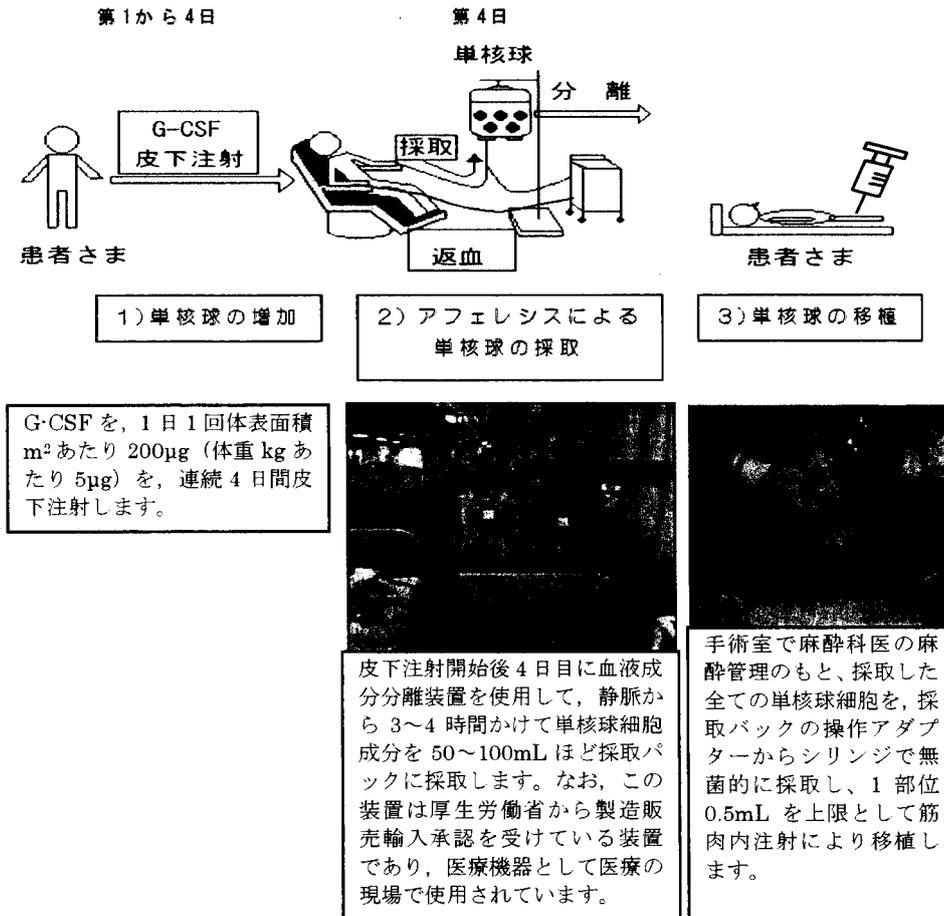
	<p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名 同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙 5：説明同意文書；参照 別紙 6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42 頁）参照</p>
<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ほらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られ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。</p>

その他必要な事項	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法</p> <p>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。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照</p>																																										
	<p>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</p> <p>本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針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。</p> <p>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。</p> <p>北楡会 札幌北楡病院</p> <p>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。</p> <p>独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院</p> <p>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。</p> <p>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター</p> <p>本臨床試験は下記の21施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病）患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針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。</p> <p>主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓</p> <p>研究参加予定施設及び試験責任医師</p> <table border="0"> <tr> <td>北楡会 札幌北楡病院 外科</td> <td>堀江 卓</td> </tr> <tr> <td>市立函館病院 心臓血管外科</td> <td>森下 清文</td> </tr> <tr> <td>青森県立中央病院 血液内科</td> <td>久保 恒明</td> </tr> <tr> <td>国立病院機構千葉東病院 外科</td> <td>岩下 力</td> </tr> <tr> <td>明生会 東葉クリニック 外科</td> <td>林 良輔</td> </tr> <tr> <td>板橋中央総合病院 血液浄化療法部</td> <td>赤松 眞</td> </tr> <tr> <td>東邦大学医療センター大森病院 腎センター</td> <td>水入 苑生</td> </tr> <tr> <td>東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科</td> <td>金子 英司</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター</td> <td>星野 純一</td> </tr> <tr> <td>慶應義塾大学病院 一般・消化器外科</td> <td>尾原 秀明</td> </tr> <tr> <td>神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科</td> <td>市川 由紀夫</td> </tr> <tr> <td>東海大学医学部 外科学系 形成外科学</td> <td>田中 理佳</td> </tr> <tr> <td>湘南鎌倉総合病院 腎臓内科</td> <td>小林 修三</td> </tr> <tr> <td>田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター</td> <td>塚本 達雄</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科</td> <td>久傳 康史</td> </tr> <tr> <td>島根大学医学部附属病院 心臓血管外科</td> <td>織田 禎二</td> </tr> <tr> <td>徳島赤十字病院 外科</td> <td>阪田 章聖</td> </tr> <tr> <td>天神会 新古賀病院</td> <td>古賀 伸彦</td> </tr> <tr> <td>長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部</td> <td>錦戸 雅春</td> </tr> <tr> <td>有隣厚生会 東部病院 血管外科</td> <td>花田 明香</td> </tr> <tr> <td>財団法人 住友病院 腎センター</td> <td>阪口 勝彦</td> </tr> </table>	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	有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香	財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦
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																																										
有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香																																										
財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦																																										

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年8月24日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	(〒773 - 8502) 徳島県小松島市小松島町字井利ノ口103番地
	名称	徳島赤十字病院 0885 - 32 - 2555 (電話番号) 0885 - 32 - 6350 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	徳島赤十字病院 院長 片岡 善彦 

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	徳島赤十字病院 小児外科部長 阪田 章聖

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 8 月 24 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：徳島赤十字病院 研究責任者：阪田 章聖
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、アフェレシスにより単核球を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。札幌北楡病院等を含む計 21 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 21 施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかに無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を評価するものであり、ランダム化比較試験としての新規性を認める。

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	徳島赤十字病院						
所在地	〒773-8502 徳島県小松島市小松島町字井利ノ口103番地						
電話番号	0885-32-2555						
FAX 番号	0885-32-6350						
研究機関の長							
氏名	片岡 善彦						
役職	病院長						
研究責任者							
所属	小児外科						
役職	小児外科 部長						
氏名	阪田 章聖						
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Tel/Fax</td> <td>Tel: 0885-32-2555 / Fax: 0885-32-6350</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">E-mail</td> <td>asakata@tokushima-med.jrc.or.jp</td> </tr> </table>		Tel/Fax	Tel: 0885-32-2555 / Fax: 0885-32-6350		E-mail	asakata@tokushima-med.jrc.or.jp
	Tel/Fax	Tel: 0885-32-2555 / Fax: 0885-32-6350					
	E-mail	asakata@tokushima-med.jrc.or.jp					
最終学歴	昭和51年3月 徳島大学医学部医学科卒						
専攻科目	外科						
専門医・指導医資格	日本外科学会専門医・指導医、日本消化器外科学会指導医、日本透析学会専門医・指導医、日本臨床腎移植学会認定医						
臨床経験歴	32年 (医師免許取得32年・当院勤務年数25年)						
細胞治療研究歴	32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						

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、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づらい患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼ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、以下の選択規準をすべて満たし、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>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病患者 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 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者

	<p>8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV度に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 BI から BV）を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する、又は3年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果、白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 未満、AST(GOT)100 IU/L 以上、ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち、いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある、又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38°C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妊娠を計画している女性患者、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16頁）参照</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己・×非自己・×株化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で、1日1回4日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し、75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4あるいは5日目に血液成分分離装置を用いてアフエレンシスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも30分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p>

	<p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数（目安として70～150カ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23～27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製（加工）行程	×存 ・ ○無
非自由由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種（ ）
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, アフェレンシス, 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, 一定の効果を確立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, その後の Kang らは G-CSF の投与量を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与日数を 3 日間とし, さらに挿置するステントを通常の bare metal から, 薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

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

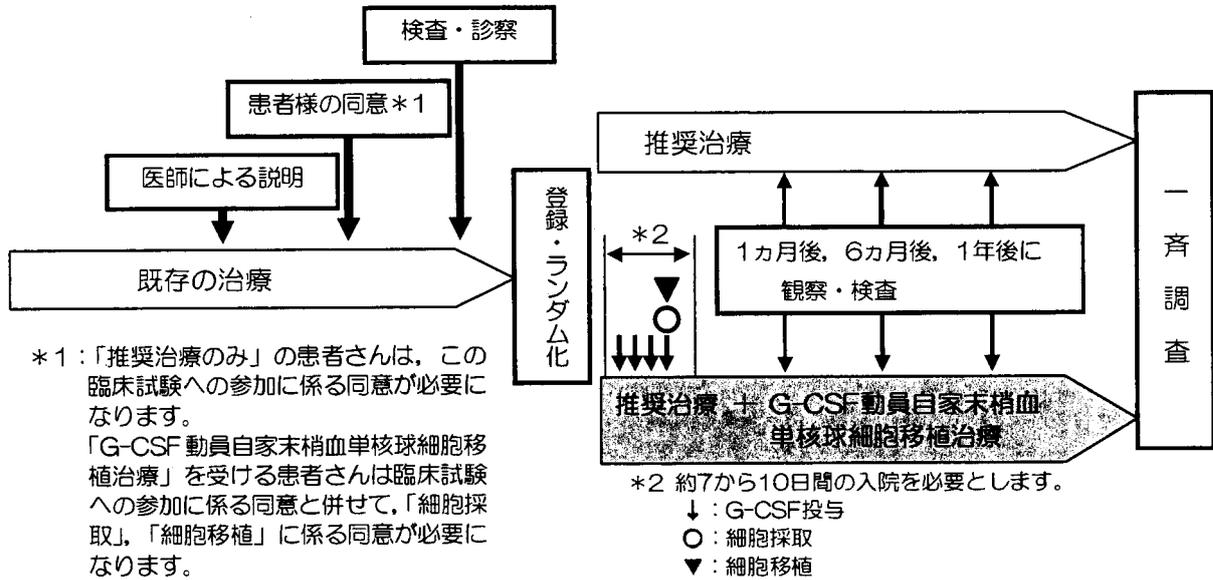
	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoら、はG-CSFを5μg/kgで4日間投与することで、またAsaharaら(データ未発表)、Huangら、Ishidaらは10μg/kgで5日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間は通常400μg/m²(10μg/kg相当)を5日間(4~6日間)であるが、Tanakaらが実施した10名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から200μg/m²(5μg/kg相当)を5日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験におけるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoらの臨床研究において200μg/m²(5μg/kg相当)の用量で有効性及び安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会のPAD-Retro調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するためのG-CSF(フィルグラスチム)投与量・投与期間を、200μg/m²(5μg/kg相当)4日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかでない。</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・パーヴァー病患者で、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北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァー病)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をランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコールで144例(推奨療法群72例、推奨療法+細胞移植治療群72例)が目標症例数であり、このうちの一部(約10例)を担当する。試験期間は2009年1月~2012年1月で、プロトコール治療は登録から1年間、最終症例登録後1年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自</p>

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

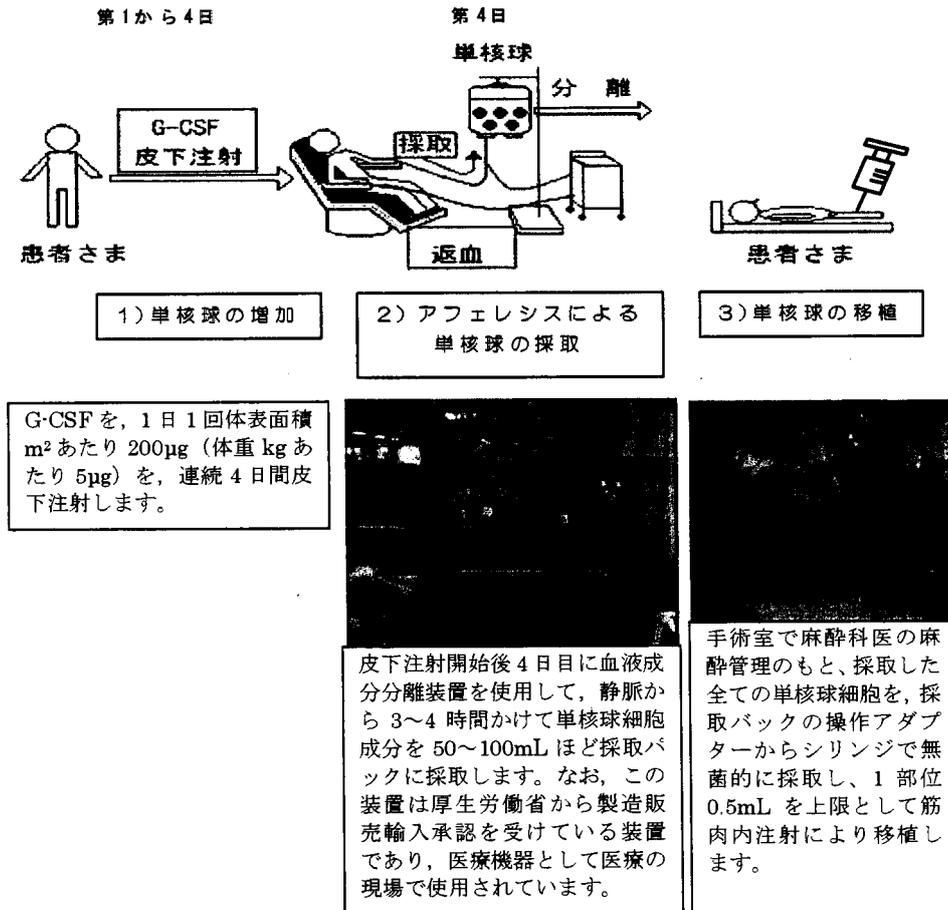
	<p>4) 同意日, 被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>5) 説明の内容を理解し, 試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名</p> <p>同意撤回書には, 以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日, 被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得, 説明文書・同意書(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

	た情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。																																															
その他必要な事項	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法</p> <p>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。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照</p>																																															
	<p>② 既実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針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。</p> <p>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。 北榆会 札幌北榆病院</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>本臨床試験は下記の21施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・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」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。</p> <table border="0"> <tr> <td>主任研究者</td> <td></td> </tr> <tr> <td>北榆会 札幌北榆病院 外科</td> <td>堀江 卓</td> </tr> <tr> <td>研究参加予定施設及び試験責任医師</td> <td></td> </tr> <tr> <td>北榆会 札幌北榆病院 外科</td> <td>堀江 卓</td> </tr> <tr> <td>市立函館病院 心臓血管外科</td> <td>森下 清文</td> </tr> <tr> <td>青森県立中央病院 血液内科</td> <td>久保 恒明</td> </tr> <tr> <td>国立病院機構千葉東病院 外科</td> <td>岩下 力</td> </tr> <tr> <td>明生会 東葉クリニック 外科</td> <td>林 良輔</td> </tr> <tr> <td>板橋中央総合病院 血液浄化療法部</td> <td>赤松 眞</td> </tr> <tr> <td>東邦大学医療センター大森病院 腎センター</td> <td>水入 苑生</td> </tr> <tr> <td>東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科</td> <td>金子 英司</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター</td> <td>星野 純一</td> </tr> <tr> <td>慶應義塾大学病院 一般・消化器外科</td> <td>尾原 秀明</td> </tr> <tr> <td>神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科</td> <td>市川 由紀夫</td> </tr> <tr> <td>東海大学医学部 外科学系 形成外科学</td> <td>田中 理佳</td> </tr> <tr> <td>湘南鎌倉総合病院 腎臓内科</td> <td>小林 修三</td> </tr> <tr> <td>田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター</td> <td>塚本 達雄</td> </tr> <tr> <td>国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科</td> <td>久傳 康史</td> </tr> <tr> <td>島根大学医学部附属病院 心臓血管外科</td> <td>織田 禎二</td> </tr> <tr> <td>徳島赤十字病院 外科</td> <td>阪田 章聖</td> </tr> <tr> <td>天神会 新古賀病院</td> <td>古賀 伸彦</td> </tr> <tr> <td>長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部</td> <td>錦戸 雅春</td> </tr> <tr> <td>有隣厚生会 東部病院 血管外科</td> <td>花田 明香</td> </tr> <tr> <td>財団法人 住友病院 腎センター</td> <td>阪口 勝彦</td> </tr> </table>	主任研究者		北榆会 札幌北榆病院 外科	堀江 卓	研究参加予定施設及び試験責任医師		北榆会 札幌北榆病院 外科	堀江 卓	市立函館病院 心臓血管外科	森下 清文	青森県立中央病院 血液内科	久保 恒明	国立病院機構千葉東病院 外科	岩下 力	明生会 東葉クリニック 外科	林 良輔	板橋中央総合病院 血液浄化療法部	赤松 眞	東邦大学医療センター大森病院 腎センター	水入 苑生	東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科	金子 英司	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター	星野 純一	慶應義塾大学病院 一般・消化器外科	尾原 秀明	神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科	市川 由紀夫	東海大学医学部 外科学系 形成外科学	田中 理佳	湘南鎌倉総合病院 腎臓内科	小林 修三	田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター	塚本 達雄	国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科	久傳 康史	島根大学医学部附属病院 心臓血管外科	織田 禎二	徳島赤十字病院 外科	阪田 章聖	天神会 新古賀病院	古賀 伸彦	長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部	錦戸 雅春	有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香	財団法人 住友病院 腎センター
主任研究者																																																
北榆会 札幌北榆病院 外科	堀江 卓																																															
研究参加予定施設及び試験責任医師																																																
北榆会 札幌北榆病院 外科	堀江 卓																																															
市立函館病院 心臓血管外科	森下 清文																																															
青森県立中央病院 血液内科	久保 恒明																																															
国立病院機構千葉東病院 外科	岩下 力																																															
明生会 東葉クリニック 外科	林 良輔																																															
板橋中央総合病院 血液浄化療法部	赤松 眞																																															
東邦大学医療センター大森病院 腎センター	水入 苑生																																															
東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科	金子 英司																																															
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター	星野 純一																																															
慶應義塾大学病院 一般・消化器外科	尾原 秀明																																															
神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科	市川 由紀夫																																															
東海大学医学部 外科学系 形成外科学	田中 理佳																																															
湘南鎌倉総合病院 腎臓内科	小林 修三																																															
田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター	塚本 達雄																																															
国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科	久傳 康史																																															
島根大学医学部附属病院 心臓血管外科	織田 禎二																																															
徳島赤十字病院 外科	阪田 章聖																																															
天神会 新古賀病院	古賀 伸彦																																															
長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部	錦戸 雅春																																															
有隣厚生会 東部病院 血管外科	花田 明香																																															
財団法人 住友病院 腎センター	阪口 勝彦																																															

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 21 年 8 月 27 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	島根県出雲市塩冶町 89-1
	名称	島根大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 小林 祥泰

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
重症低ホスファターゼ症に対する 可及的早期に行う 同種間葉系幹細胞移植	島根大学医学部附属病院輸血部・講師 竹谷 健

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植
申請年月日	平成21年8月27日
実施施設及び研究責任者	実施施設：島根大学医学部附属病院 研究責任者：竹谷 健
対象疾患	重症低ホスファターゼ症
ヒト幹細胞の種類	同種骨髄由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から平成25年3月31日まで 10症例
治療研究の概要	本研究は、アルカリホスファターゼ欠損により骨を作ることが障害される低ホスファターゼ症の中で、致命的な経過をとる乳幼児の患者に対して、同種骨髄間葉系幹細胞を移植するものである。ドナーは、患者の家族（2親等以内）の中でこの病気ではない人から選定する。間葉系幹細胞は、HLAクラス1の発現がないため拒絶反応が起きにくい、造血幹細胞移植および臓器移植に準じて、免疫抑制剤を6か月間使用する。
その他（外国での状況等）	この疾患の重症型は、現在の段階では、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などの対症療法が行われる。これまで、同施設の経験症例を含めて3人の患者が骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行され救命された。なお、2008年からアメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっている。
新規性について	本研究では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、同種間葉系幹細胞のみを用いた比較的low侵襲な移植をすることに新規性が認められる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植
研究機関	
名称	島根大学医学部附属病院
所在地	〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
電話番号	0853-23-2111
FAX番号	0853-20-2215
研究機関の長	
役職	島根大学医学部附属病院 病院長
氏名	小林 祥泰 印
研究責任者	
所属	島根大学医学部附属病院 輸血部
役職	講師
氏名	竹谷 健 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 0853-20-2219 /Fax: 0853-20-2215
E-mail	ttaketani@med.shimane-u.ac.jp
最終学歴	平成8年3月 島根医科大学医学部医学科 卒業
専攻科目	小児科学、血液学、腫瘍学、分子生物学
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	独立行政法人 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
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46
電話番号	06-6494-7807
FAX番号	06-6494-7861
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	独立行政法人産業技術総合研究所理事長
氏名	野間口 有

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>低ホスファターゼ症とは、骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼ (ALP) という酵素が生まれつき正常に働かないことにより、骨を作ることが障害される遺伝性の病気である。この病気の重症の患者は、全身の骨が徐々に菲薄化して骨折しやすくなり、特に呼吸筋を支える肋骨などが骨折するために呼吸不全で乳幼児期に死亡する。この病気に対しては、これまで有効な治療法がなかった。しかし、近年、致死型の低ホスファターゼ症の患者に、健常人 (提供者) の骨髄および骨、骨をつくる骨芽細胞や骨芽細胞のもと (起源) の細胞である間葉系幹細胞を移植することによりその提供者の細胞が患者の骨に到達 (生着) して骨を作り、患者が救命されていることが報告されている。このことから、我々は2004年に同じ疾患の患者に骨髄移植、骨移植、間葉系幹細胞移植を行い、救命することができた。なお、その症例では複数回の移植をおこなったが、間葉系幹細胞のみの移植時にも呼吸改善がみられた。したがって、臨床研究の目的は、根治療法のない重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、骨髄や骨移植を伴わない同種間葉系幹細胞のみの移植という低侵襲の移植治療研究を行なう。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症低ホスファターゼ症
選定理由	この疾患の重症型は、現在の段階では、細胞治療でしか救命できた患者がないため。現在は対症療法のみで、具体的には、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などである。2008年から、アメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっており、ある程度の効果が出ている。
被験者等の選定基準	<p>被験者は以下の4つすべてを満たすこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生後6か月以内の発症 2. 呼吸障害を合併 3. ALP活性の低いALP遺伝子変異を有している 4. 骨髄間葉系幹細胞の骨形成能低下
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来間葉系幹細胞
由来	自己 (非) 自・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>骨髄提供者からの腸骨から9～15mLの骨髄を骨髄針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取には無菌での操作が必要であるため、手術室あるいは無菌室で担当医師が行う。採取された骨髄は産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送され培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては培養担当医師がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した医師名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/mL硫酸ゲンタマイシンと15%牛胎児血清を含んでいる液体培地 (α-MEM: GIBCO カタログ番号12571) に採取した骨髄を混和し、培養容器を用いて炭酸ガス培養器 (5%CO₂, 37°C) 内で行う。培養容器底面に間葉系幹細胞が接着し細胞が増殖する。移植に必要な細胞数を得るために、培養細胞をプロテアーゼ (トリプシンに代わる動物由来成分不含の細胞解離剤: GIBCO recombinant Protease) を用いて培養容器より剥がし、あらたな培養容器で継代培養 (2次培養) する。培養期間および継代回数は安全性を考え、1ヶ月以内で継代回数3回 (3次培養) までとする。その後、細胞を剥離しPBSで懸濁し細胞数および生存率を測定を行なう。細胞生存率が80%以上あり移植必要細胞数 (体重あたり10⁶個/kg以上を目標とする) が確保できていれば、細胞を新たなPBSで懸濁し滅菌試験管に移す。移植用の間葉系幹細胞は、クーラーボックスを使用して島根大学付属病院に搬送される。搬送された間葉系幹細胞は島根大学付属病院手術室で、注射器により経静脈的に全身投与される。また、移植免疫を回避し間葉系幹細胞の機能を長期間維持するために、免疫抑制剤投与をおこなう。呼吸状態の悪化、骨折、体重増加不良など症状の悪化がみられた場合に、同じ方法で再移植を複数回行うことがある。なお、骨髄および移植細胞の輸送は、島根大学⇄出雲空港 30分 (車)、出雲空港⇄大阪空港 50分 (飛行機)、大阪空港⇄産総研 30分 (車) で行う。</p>

ヒト 幹 細胞 臨床 研究 実施 計画 書

調製(加工)行程	(有)・無
非自己由来材料使用	(有)・無 動物種(ウシ:血清・ブタ:ヘパリン)
複数機関での実施	(有)・無
他の医療機関への授与・販売	有(無)
安全性についての評価	<p>各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための骨髓採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。骨髓は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髓を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(10~30℃)に保たれていることを確認する。また、本方法にて搬送した骨髓の安全性および有効性を確認している。培養に用いる牛胎児血清は牛海綿状脳症の発生していない地域原産で放射線照射処理されたものを使用する。調整した液体培地は、0.22umフィルターによりフィルター滅菌を行った後、細菌・真菌検査、エンドキシン検査を行う。骨髓は培養開始時に細菌・真菌検査を行い、搬送時の汚染を否定する。培養過程において培養操作時の汚染を否定するため、細菌・真菌検査を行う。さらに最終培地交換時に培養上清より、細菌・真菌検査、マイコプラズマ検査を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの検査結果を踏まえて、主治医がその使用の可否を判断する。マイコプラズマ試験はPCR法を用いるため、サンプリング後約1日で結果が得られる。エンドキシン試験は、培養開始時に作製する調製培地について行っており、培養終了時までには結果が得られる。両試験で汚染が確認された場合は、細胞培養を中止する。</p> <p>現在までに産業技術総合研究所は、大学病院または国立研究機関と共同で80症例以上の自己骨髓由来間葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で細菌・真菌検査の最終判定は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。また、骨髓の搬送方法は全ての症例で本法と同様の手法を用いており、安全性と有効性が確認されている。動物由来成分を含有する試薬は骨髓採取に用いるヘパリン(ブタ)と液体培地の牛胎児血清だけである。ヘパリンは日本薬局方のもので採用し安全性を確保する。牛胎児血清は牛海綿状脳症との関連が危惧されているが、これまで牛胎児血清を含んでいる液体培地で培養された間葉系幹細胞を投与された患者はすべて、牛海綿状脳症の発症は報告されていない。また、牛海綿状脳症の発生していない地域の血清で、放射線処理済みのものを使用することなど、可能な限りの対処を行う。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を採用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のもので採用する。また移植細胞は、剥離後PBSで複数回洗浄されるため、薬剤の残留は低減する。移植細胞の搬送にはクーラーボックスを使用し一定の温度(10~30℃)に保たれ、12時間以内に島根大学付属病院手術場に搬入移植する。使用した細胞、液体培地は、その一部を後証品として冷凍保存する。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. これまで細胞治療を行われた3例は全例骨髄移植が行われている。これは、間葉系幹細胞が拒絶されないために、免疫細胞も間葉系幹細胞の提供者と同一とする必要があると考えられていたからである。しかし、3例中2例は骨髄移植を行ったが提供者の骨髄が生着せず拒絶された。すなわち、骨髄は患者由来のまま免疫細胞は変わらなかった。しかし、提供者の骨髄が拒絶された2名の患者はどちらも、骨を産生する細胞は提供者の細胞が少数であるが長期間存在していた。このことは、間葉系幹細胞が患者の体内で拒絶されずに、骨を産生する細胞に分化して、生存していることを証明している。 2. ラットの実験において、同種間葉系幹細胞移植は免疫抑制剤を用いることで間葉系幹細胞移植は生存して、骨を形成することが明らかとなっている。 3. 我々が経験した患者は2回細胞治療を行った。1回目は骨髄移植を併用したが、骨髄は拒絶された。2回目は、間葉系幹細胞移植のみを投与したが呼吸状態が改善した。 4. 骨髄移植を併用する場合、患者に抗がん剤を投与して患者の骨髄を破壊する必要がある。その抗がん剤による副作用は、可逆的なものが多いが、後遺症を残したり、場合によっては、致死的な合併症を起こすことがある。しかし、間葉系幹細胞移植は、ラットにおいて抗がん剤を使用しなくても、同種間葉系幹細胞が生着して、骨を産生する。 5. 間葉系幹細胞移植は海外では造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD)、クローン病、1型糖尿病、心血管障害、骨形成不全、先天性代謝疾患などの疾患に臨床応用されている。有効性は各疾患でばらつきがあるが、間葉系幹細胞を投与することの副作用はほとんどなく、安全に行われている。 6. 研究分担者である産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門は、骨髄から間葉系幹細胞を培養増殖する経験を有している。約80例のさまざまな疾患を有した患者に対して、培養した間葉系幹細胞を移植している。 7. 島根大学小児科はこれまで数多くの造血幹細胞移植を行っている。その際、移植後に使用する免疫抑制剤の使用経験は十分あり、その管理も合併症なく、安全に行われている。
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙参照</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>担当医は患者本人と親権者(法定代理人)への添付の説明文に沿って内容を説明する。ただし、今回の患者は幼少のため理解できないため、親権者(法定代理人)に対する説明となる。さらに、今回は骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)に対する説明も要する。 説明を行った後に、内容の理解を確認した上で、添付書類の同意書を用いて、説明医師と、説明を受けた親権者および骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)が日付を記載し、署名する。同意文書は2部複写し、1部は親権者および骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)に手渡し、1部は研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。</p>
<p>説明事項</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1)被験者用 <ol style="list-style-type: none"> ①臨床研究の目的、意義及び方法 ②予期される効果及び危険性とその対処方法 ③費用負担とその補償 ④他の治療法の有無及びその方法 ⑤研究への協力に同意した後であっても、自らの自由意思でいつでも同意を撤回でき、また、そのことによって不利益を受けないこと。 ⑥個人情報保護の方法及び、研究成果が匿名化の上公表されること。 ⑦知的財産権に関して ⑧問い合わせ・苦情の受付先 2)骨髄提供者用 <ol style="list-style-type: none"> ①対象疾患に対する説明 ②臨床研究の目的 ③骨髄採取方法 ④予期される効果 ⑤危険性とその対処方法 ⑥他の治療法の有無及びその方法 ⑦個人情報の保護の方法及び、研究成果が匿名化の上公表されること。 ⑧知的財産権に関して ⑨問い合わせ・苦情の受付先

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	本臨床研究の対象疾患は致死的な重症低ホスファターゼ症であり、先天性疾患であることから被験者は全て乳幼児である。
代諾者の選定方針	被験者の親権者または養育責任者
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>1. 間葉系幹細胞を投与することで起こる副作用は、アレルギー反応が挙げられる。それに対しては、抗ヒスタミン剤およびステロイドを前投与して、予防する。</p> <p>2. 今回使用する免疫抑制剤であるタクロリムス(プロGRAF®)の副作用は、腎障害、高血糖、中枢神経障害(頭痛、けいれんなど)、心不全、高血圧、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、腹部膨満、下痢、多毛、手指の振戦、感染症などが挙げられる。これらの副作用は、血中濃度に比例するものが多いことから、血中濃度測定を定期的に行い、至適濃度内に管理する。また、症状を観察し、定期的な検査を行うことで、もし副作用が生じた場合、早期に副作用を発見し、対処する。感染症に関しては、抗菌薬内服などで予防に努める。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究が終了後も、救命された場合、骨の発達を観察する必要があるため、成人になるまで、経過観察する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。
その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>骨髄穿刺及び細胞培養にかかる費用は、すべて島根大学と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が負担をする。骨髄穿刺等の島根大学でかかる費用は、文部科学省・委託研究「平成20年度再生医療実現化プロジェクト」の1つである「重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発」の研究費より、細胞培養に掛かる費用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の運営交付金より資金を調達する。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>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</p> <p>これまで、我々が経験した患者さんを含めて、3人の患者さんが骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行して救命された。本疾患に対してこれらの治療を行った報告は3例しかないが、これらの治療以外で救命された例はない。現在のところ、他の方法では治療では期待できない。2004年の我々の経験では間葉系幹細胞のみの移植時にも呼吸改善がみられた。そこで、本計画では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、同種間葉系幹細胞を用いた低侵襲の移植治療研究を行う。以上より、間葉系幹細胞のみの移植することに新規性が認められる。</p>
--	---

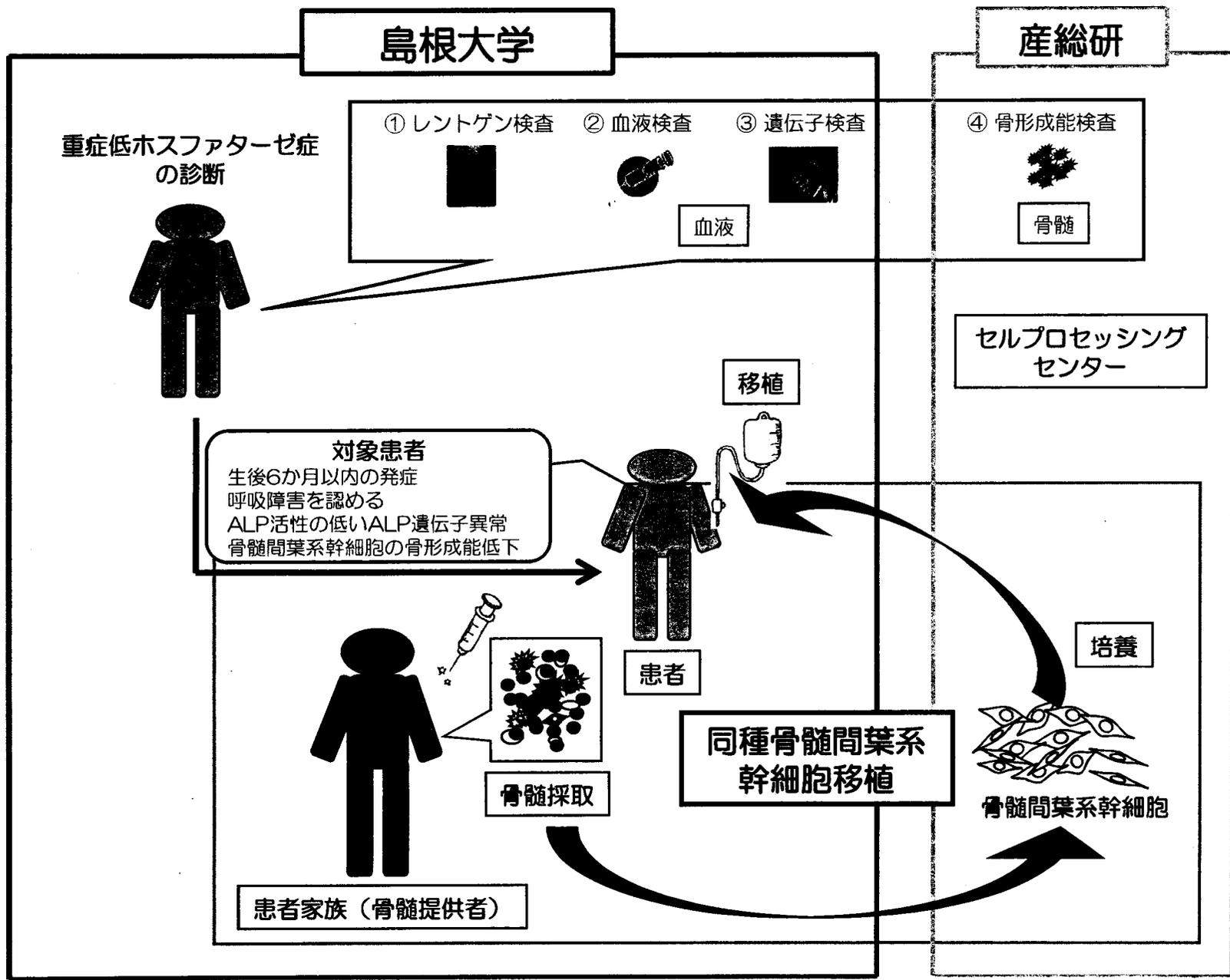
備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- 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
- その他(資料内容:ポンチ絵)
- その他(資料内容:低ホスファターゼ症の概略)
- その他(資料内容:遺伝子解析・培養・試験の手順)
- その他(資料内容:ラットの同種骨髄間葉系幹細胞移植での細胞の生存および骨形成能を調査した論文)
- その他(資料内容:倫理委員会関連書類)
- その他(資料内容:)

重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年8月31日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
	名称	奈良県立医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長 吉岡 章

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
顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究	奈良県立医科大学 口腔外科学講座 教授 桐田 忠昭

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究
申請年月日	平成21年8月31日
実施施設及び研究責任者	実施施設：奈良県立医科大学 研究責任者：桐田 忠昭
対象疾患	顎骨良性腫瘍、腫瘍類似疾患
ヒト幹細胞の種類	骨髄由来間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 承認後5年間 培養骨移植群10症例、自家骨移植群10症例
治療研究の概要	本研究は、自家骨移植が必要な比較的規模の大きな顎骨疾患に対して、患者自身の骨髄細胞から分離・培養して得られた骨芽細胞とセラミックを複合化することにより得られる培養骨移植法が自家骨移植法の代替法となり得るか検討する。
その他（外国での状況等）	奈良県立医科大学整形外科学講座では、大腿骨壊死に対して自己骨髄培養細胞の臨床研究が行われた。ドイツでは Pradel らが、骨髄培養細胞の顎骨疾患へ応用した。ともに、数例の症例報告がみられる段階にとどまる。
新規性について	本研究は顎骨疾患への応用に関して、骨髄由来間葉系細胞と人工骨を用いることに新規性が認められる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究
研究機関	
名称	奈良県立医科大学
所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町840番地
電話番号	(0744)22-3051
FAX番号	(0744)29-8876
研究機関の長	
役職	奈良県立医科大学学長
氏名	吉岡 章 印
研究責任者	
所属	奈良県立医科大学 口腔外科学講座
役職	教授
氏名	桐田 忠昭 印
連絡先	Tel/Fax: 0744-29-8875 / Fax: 0744-29-8875
E-mail	oralsurg@naramed-u.ac.jp
最終学歴	昭和62年 3月 奈良県立医科大学大学院医学研究科 修了 (昭和62年 奈良県立医科大学助手 平成2年 服部記念病院 口腔外科 医長 平成3年 奈良県立医科大学助手 平成6年 奈良県立医科大学講師 平成11年 奈良県立医科大学助教授 平成14年 奈良県立医科大学教授)
専攻科目	口腔外科
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	独立行政法人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
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46
電話番号	06-6494-7807
FAX番号	06-6494-7861
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

役職	独立行政法人産業技術総合研究所理事長
氏名	野間口 有
臨床研究の目的・意義	<p>顎骨の良性腫瘍や腫瘍類似疾患の治療法として、摘出術、病巣搔爬術等がある。手術後には、顎骨内に大きな骨欠損が生じ、修復治療にはかなりの時間を要することから口腔顔貌の変形のみならず口腔の機能障害をきたす。このため従来から患者の健常部から採取した自家骨またはセラミックなどの人工骨を移植骨として用いていた。自家骨を用いる場合、採取量に限りがあるだけでなく、健常部に侵襲を与えるため、術後採骨部の感染、神経麻痺などの合併症が起こる可能性があり、その代替法の開発が望まれている。人工骨を移植骨として用いる方法では、大きな骨欠損には適用は難しく、またセラミック等の人工材料自体に骨形成能力がないため、人工材料と周囲の骨組織が結合するのに長期間を要する。本研究の目的は、患者自身の骨髄細胞から分離・培養して得られた骨芽細胞とセラミックを複合化することにより得られる、骨形成能を有する骨移植材料(培養骨)が自家骨移植法の代替法となりうるのかを検討する非劣勢試験である。具体的には、培養骨移植群と自家骨移植群を画像上比較し、形態的および機能的な再建に対する培養骨移植の有効性の検証を行う。本治療法が確立されれば、自家骨移植を回避することができ、患者に与える恩恵は大なるものである。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	顎骨良性腫瘍、腫瘍類似疾患
選定理由	<p>顎骨内には、さまざまな良性腫瘍や腫瘍類似疾患が生じる。これらは良性であっても、摘出・搔爬後、比較的大きな骨欠損を生じる。本研究では、顎骨内に骨欠損を生じる疾患のうち、比較的大きな骨欠損が大きい、顎顔面の形態異常や咀嚼・発音機能障害を生じやすく、二次的な顎骨骨折の危険性を有する上記疾患を選定した。腫瘍および腫瘍類似疾患のうち悪性腫瘍は、病変自体のコントロールが難しいため除外した。</p>
被験者等の選定基準	<p>対象は奈良県立医科大学附属病院歯科口腔外科を受診した上記疾患を有する患者で、骨欠損に対し自家骨移植が必要と判断された患者とする。単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者は被験者としない。対象年齢は、20歳以上70歳未満とする。症例数は実験群(培養骨移植群)10例、対象群(自家骨移植群)10例とし、研究期間は承認後5年間とする。患者の各群への振り分け方法は、実験群・対象群及び本研究に参加しない場合のそれぞれについて患者に説明を行い、患者自らが研究に参加するか否か、研究に参加の場合はいずれの群に参加するかを決定する。実験群及び対象群については、各々10例に達した時点で各群への受け入れを中止する。また、実験群・対象群ともに10例に達した時点で本研究は終了する。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来間葉系細胞
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

採取、調製、移植又は投与の方法	患者の腸骨から10数mlの骨髄を骨髓針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取は医師と連携の上、主治医が中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で行う。麻酔はキシロカインを用いた局所麻酔を使用する。自己血清を培養に用いるので、骨髓採取日、もしくはそれ以前に約400mlの患者血液を中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で採取して血清を分離する。主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターにて、産業技術総合研究所のスタッフの監督のもと、培養操作を行う。なお、セルプロセッシングセンターは、より高度な細胞処理を行うことを考慮され、平成20年度に産業技術総合研究所内に新たに構築されている。本セルプロセッシングセンターにおいて試験培養をおこない、従来通りヒト間葉系幹細胞の増殖や骨芽細胞への分化に問題がない事を確認している(添付書類:新規CPCでの試験的培養)。産業技術総合研究所における作業においては主治医がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した主治医名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μ g/mL硫酸ゲンタマイシンと15%自己血清を含んでいる液体培地(α -MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、T-75 フラスコを用いて炭酸ガス培養器(5%CO ₂ , 37°C)内で行う。骨髄2mlに対して20mlの培地を加える。フラスコ底面に接着した細胞を約14日間増殖させる。これは骨髄細胞に含まれる間葉系細胞の増殖である。この増殖した細胞を動物由来成分不含のトリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を用いてフラスコより剥離して、再度フラスコ内で培養することで必要細胞数を確保する。その後、剥離した細胞を人工骨と混和して上記培養条件下に培養を行う。用いる人工骨は、オスフェリオン(規格:A1, A2, A3, A4, G1-1, G1-5, G2-1, G2-5, G3-2, G3-5, G4-2, G4-5, 60G2-2, 60G2-5, 60G3-2, 60G3-5, 60G4-2, 60G4-5 医療機器承認番号:21800BZZ10045000号 製造販売元:オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社)で、ガンマ線照射により滅菌済みである。上記培養時に70 μ M アスコルビン酸、10mM β グリセロリン酸、100nM デキサメタゾン培地中に添加する。この条件下で培養することにより間葉系細胞は約2週間で骨芽細胞へ分化する。この培養操作により骨芽細胞・骨基質を含む人工骨(再生培養骨)が作製可能である。これらの再生培養骨を奈良県立医科大学附属病院中央手術室で、骨欠損部に生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄後に移植する。細胞調整方法の詳細に関しては、(添付書類:培養手順)を参照願います。
調製(加工)行程	(有)・無
非自己由来材料使用	(有)・無 動物種(ブタ)
複数機関での実施	(有)・無
他の医療機関への授与・販売	有・(無)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための骨髄・血液採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髄を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(20~25℃)に保たれていること、およびこれまでに本方法にて搬送した骨髄を培養しても、症例に必要な細胞数が得られていることより、本方法で搬送した骨髄の安全性および有効性を確認している。自己血より採取した自己血清は液体培地調整後0.22umフィルターによりフィルター滅菌を行った後、細菌・真菌検査、エンドキシン検査を行う。骨髄は培養開始時に細菌・真菌検査を行い、搬送時の汚染を否定する。培養過程において培養操作時の汚染を否定するため、細菌・真菌検査を行う。さらに最終培地交換時に培養上清より、細菌・真菌検査、マイコプラズマ検査を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの検査結果を踏まえて、主治医がその使用の可否を判断する。マイコプラズマ試験はPCR法を用いるため、サンプリング後約1日で結果が得られる。エンドキシン試験は、培養開始時に作成する調整培地について行っており、培養終了時までには結果が得られる。両試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。無菌試験は培養開始時、継代時、最終培地交換時、最終産物において行っており、培養開始時、継代時には手術前に結果が得られる。培養開始時、継代時の無菌試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。最終培地交換時、最終産物の無菌試験については最終判定を待たず手術に用いることになるが、手術日の仮報告で陽性と判断されなければ、移植手術を行う。最終判定にて陽性と判断された場合は、奈良県立医科大学付属病院 医療安全管理指針に則って、病院長および医療安全管理委員会委員長に報告するとともに、できるだけ早い段階で患者への説明の機会を設定する。患者の安全確保を最優先し、必要な検査(血液検査等)および治療(陽性菌に対するスペクトルを有する抗生物質の投与等)を行う。</p> <p>現在までに産総研は、大学病院または国立研究機関と共同で80 症例以上の自己骨髄由来間葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で細菌、真菌検査の最終判定は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。また、無菌試験の結果に関わらず、術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察する。動物由来成分を含有する試薬は骨髄採取に用いるヘパリン(ブタ)だけである。ヘパリンは日本薬局方のもを採用し安全性を確保する。液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)はフィルター滅菌処理済のものを採用する。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を採用する。添加因子であるアスコルビン酸、βグリセロリン酸、デキサメタゾン は全て分析用グレードを用い、フィルター滅菌処理後に使用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のもを採用する。その使用にあたっては、事前に硫酸ゲンタマイシンに対する過敏症の既往がないことを確認する。また、移植直前に最終培養産物は、培地を破棄し、滅菌生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄されるため、薬剤の残留は低減する。最終培養産物は、専用容器に入れ、3時間以内に奈良県立医科大学付属病院手術場に搬入する。使用した細胞、血清、人工骨は、その一部を後証品として冷凍保存する。臨床有効性との相関性についての解析、および生存率ならびに細胞活性を測るため、3次培養時に移植用とは別に細胞培養を行い、手術日にイメージアナライザーを用いたカルシウム定量測定、ALP定量測定を行う。また、再生培養骨の一部にて、Alizarin Red S染色、Alkaline phosphate染色、ヌードラットへの皮下移植を行う。</p>
-------------------	--

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	本研究と同様の自己骨髄培養細胞、培養方法およびスキャホールド(β -TCP)を用いた培養骨研究を含む、多くの基礎研究のもと、すでに整形外科領域の骨疾患に対し、人工骨と自己骨髄培養細胞を用いた骨再生医療が、産業技術総合研究所と奈良医科大学整形外科との臨床研究として行われています(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況①、④)。そして症例数、観察期間は限定的ではありますが、感染や異物反応などの副作用は認められず、また一定の有効性が認められたと報告されており、本臨床研究とは対象部位が異なるものの、骨再生という観点からは差異はなく、安全性および有効性の根拠となりうると考えます。自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用はドイツ(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)、日本では名古屋大学付属病院歯科口腔外科(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)ですで行われており、副作用は認められず、顎骨疾患においても自己骨髄培養細胞を用いた再生医療の有効性が認められたと報告されています。これらと今回の計画とは細胞の由来、スキャホールドの相違等ではありますが、培養条件や用いる試薬に基本的に差異はなく、自己骨髄培養細胞を顎骨疾患に移植することの有効性と安全性の根拠となりうると考えます。(添付書類:内外の研究との比較リスト)また、我々はラットの顎骨モデルを用いた研究(添付書類:前臨床試験)を行っております。移植8週後の組織評価において人工骨(オスフェリオン)移植では骨癒合はみられないにも関わらず、オスフェリオンを用いた再生培養骨移植では骨癒合が認められており、顎骨領域における人工骨移植の無効性および再生培養骨移植の有効性を確認しています。
臨床研究の実施計画	別紙参照(実施計画審査申請書および臨床研究計画書)
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	下記説明事項について、インフォームド・コンセントにおける説明文書(添付書類:説明文書)を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受ける。なお、本臨床研究の実施に際しては、臨床研究に入るとき、骨髄採取時、再生培養骨の移植時の計3回、文書にて同意の確認を行う(添付書類:同意書1、同意書2、同意書3)。
説明事項	①当該臨床研究の目的、意義及び方法 ②当該研究を実施する機関名 ③他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較 ④被験者となることを拒否することは自由であること、及び自己骨髄培養細胞の移植に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。⑤被験者となるべき者が自己骨髄培養細胞の移植に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること ⑥無償による提供であること ⑦健康被害に対する補償の有無 ⑧-1個人情報保護の方法 ⑧-2研究成果が匿名化の上公表されること ⑧-3問い合わせ・苦情の受付先
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者は被験者としていない。
代諾者の選定方針	(Blank)
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	まず患者に生じた有害事象を最小限にとどめるため、患者の安全確保を最優先し、必要な治療を行う。さらに研究機関の長に速やかに報告し、対処方針を仰ぐとともに、本学の医療安全管理指針(別紙)に基づいて対処する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	移植が終了し、退院後も本院口腔外科外来にて術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察するとともに、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後必要に応じてエックス線撮影もしくはCT撮影を行い、移植部位の状態を評価する。移植後の評価については、術後5年間は定期的に移植部位及び穿刺部位、並びに全身状態を観察するとともに、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後必要に応じてエックス線撮影およびCT撮影を行います。エックス線撮影(パントモグラフィー)の評価は、Grey level measurements法(Jr O. Dentomaxillofac Radiol. 2002 May;31:182-6.)を用い、不透過性の変化を経時的に定量評価する。CTでは、同一断面にてMPR(多断面再構成)画像を作製し、骨欠損部位に関心領域(ROI)を設定する。CT値500以上999以下を測定領域とし、病変の最大径を含んだMPR断面についてROI内の測定領域の面積を経時的に定量評価する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無)
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。
その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 本研究に係る外来診療、術前・術後検査、手術(骨髄穿刺を含む)及び細胞培養に掛かる費用は、奈良県立医科大学口腔外科学講座および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がすべて負担する。
	②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 奈良県立医科大学整形外科学講座などで行われている自己骨髄培養細胞の臨床研究(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況④)と比較して、対象疾患(顎骨良性腫瘍及び腫瘍類似疾患)に新規性が認められる。ドイツで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)と比較すると、腸骨から骨髄を採取すること及び、人工骨を用いることに新規性が認められる。名古屋大学付属病院歯科口腔外科などで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)と比較すると、人工骨を用いることに新規性が認められる。詳細は(別紙:内外の研究状況の比較リスト)を参照願います。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 1.研究の流れを示した図やイラストなど
- 2.研究者の略歴及び研究業績
- 3.研究業績
- 4.同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 5.その他(資料内容:内外の研究との比較リスト)
- 6.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
- 7.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
- 8.その他(資料内容: 搬送用クーラーボックスの品質を示す書類)
- 9.その他(資料内容: 原材料(試薬等)の品質保証書類)
- 10.インフォームド・コンセントにおける説明文書
- 11.同意文書1, 12.同意文書2, 13.同意文書3
- 14.15.その他(資料内容: 医の倫委要録)
- 16.その他(資料内容: 奈良医大 承認書)
- 17.その他(資料内容: 医の倫委名簿)
- 18.その他(資料内容: 医の倫委規定)
- 19.その他(資料内容: 奈良医大 実施計画審査申請書)
- 20.その他(資料内容: 奈良医大 申請書受付票)
- 21.その他(資料内容: 医工学応用実験倫理委員会議事録)
- 22.その他(資料内容: 医工学応用実験計画書審査結果)
- 23.その他(資料内容: 産総研 承認書)
- 24.その他(資料内容: 医工学 委員名簿)
- 25.その他(資料内容: 医工学応用実験取扱要領)
- 26.その他(資料内容: 医工学応用実験計画申請書)
- 27.研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 28.29.その他(資料内容: 奈良医大手術室平面図・手術室空調)
- 30.その他(資料内容: 標準作業手順書)
- 31.その他(資料内容: 医療安全管理指針)
- 32.その他(資料内容: 「自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療」臨床研究計画書)
- 33.その他(資料内容: 疑義回答書)
- 34.その他(資料内容: 前臨床試験)
- 35.その他(資料内容: 新規CPCでの試験的培養)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 36.その他(資料内容:共同研究契約書(原契約書))
- 37.その他(資料内容:平成20年10月度更改契約書)

顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした
自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究

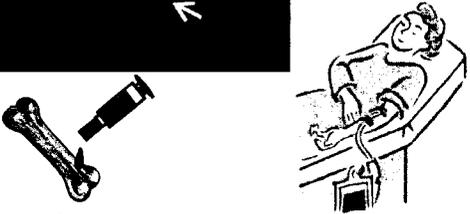
奈良医大

顎骨良性腫瘍
(術前)



87

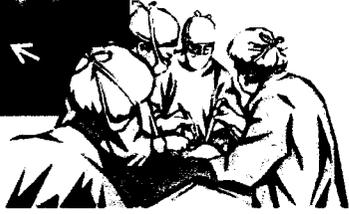
骨髓採取 血液採取



顎骨良性腫瘍
(術後)



培養骨移植

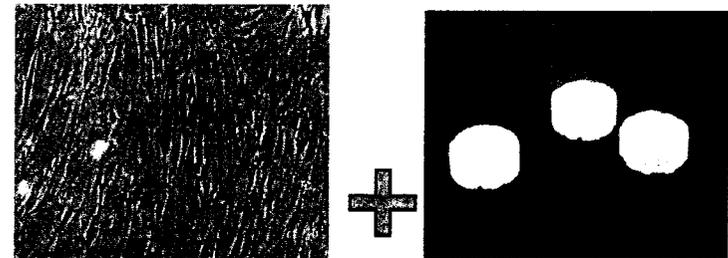


主治医が
車にて運搬



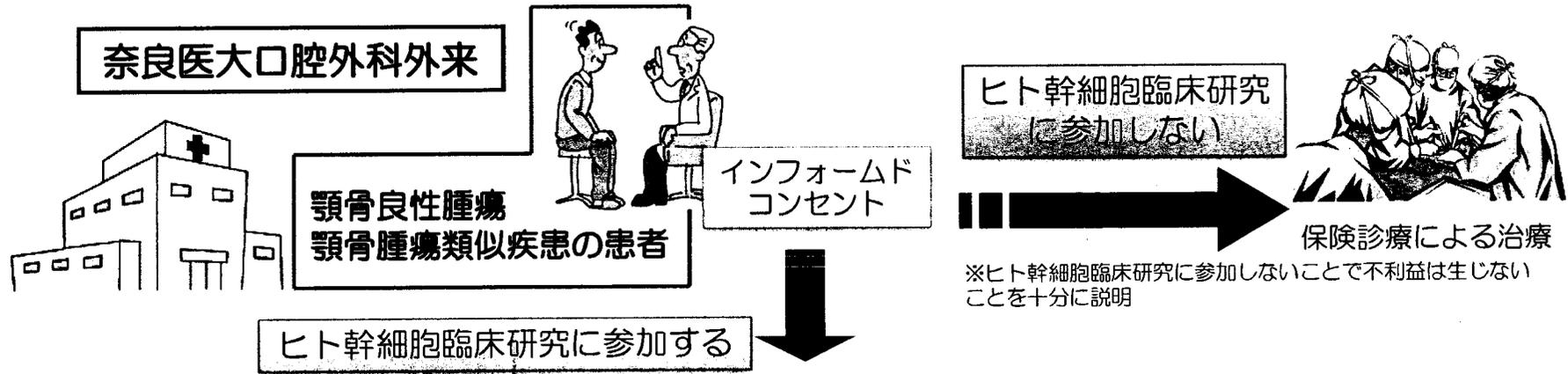
産総研 CPC

主治医が培養

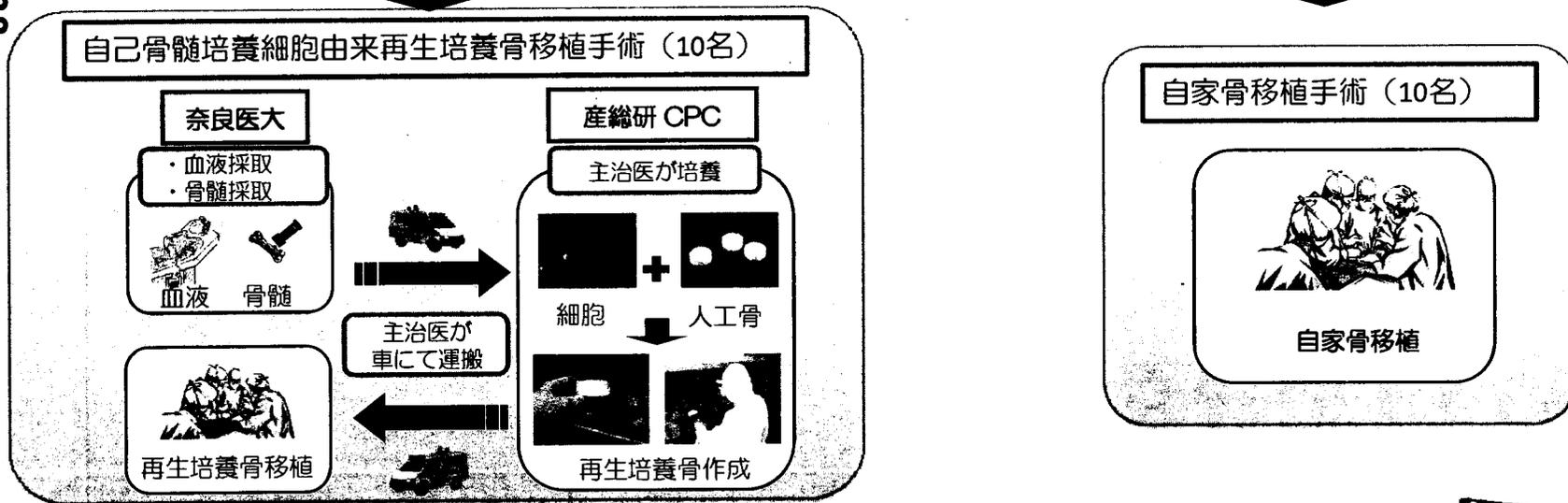


培養骨作製

顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患を対象とした 自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究



患者本人による治療法の選択



手術後レントゲン・CT検査による治療効果判定



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年 9 月 1 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
	名称	国立循環器病センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長・橋本 信夫 

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
重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討	国立循環器病センター・病院長 友池 仁暢

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子 bFGF のハイブリッド自家移植療法の検討
申請年月日	平成21年9月1日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立循環器病センター 研究責任者：友池 仁暢
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	ヒト自家（心臓組織由来）心臓幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 2年（登録開始～最終症例の移植後1年まで） 2施設で6症例
治療研究の概要	京都府立医科大学医学部附属病院との共同研究。 カテーテルにより、心臓内壁より心筋組織を採取し、心臓幹細胞を分離培養する。5～6週間後、冠動脈バイパス手術の際、障害心筋組織に心臓幹細胞を直接注入すると共に、線維芽細胞増殖因子（bFGF）を含むブタ皮膚由来ゼラチンシートで注入箇所を被覆する。
その他（外国での状況等）	骨髄又は末梢血から採取した単核球もしくは内皮前駆細胞を経冠動脈的に投与する方法や、大腿部骨格筋より分離した骨格筋芽細胞を直接心筋に注入、あるいはシート状にして移植する方法等による臨床研究の報告例がある。ヒト心臓前駆細胞を用いたマウスモデルによる研究が2007年に報告されているが、ヒト臨床研究の報告は今のところない。
新規性について	本研究は幹細胞（心臓組織由来心臓幹細胞）を用いている点、bFGFを含有したシートを用いる点などで新規性を有している。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増幅因子bFGFのハイブリッド自家移植療法の検討
研究機関	
名称	国立循環器病センター
所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
電話番号	06-6833-5012
FAX番号	06-6872-7486
研究機関の長	
氏名	橋本 信夫
役職	総長
研究責任者	
氏名	友池 仁暢
役職	国立循環器病センター 病院長
最終学歴	昭和44年 九州大学医学部卒業
専攻科目	循環器内科学
その他の研究者	別紙1及び2参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	京都府立医科大学
所在地	〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路 upper 梶井町465
電話番号・FAX番号	電話番号 075-251-5111・Fax番号 075-211-7093
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	京都府立医科大学医学部附属病院・病院長
氏名	木下 茂
臨床研究の目的・意義	<p>心臓病は現在の循環器先進的医療を持ってしても国民死亡率の第二病因を占めており、その過半数が心不全死である。重症慢性虚血性心不全とは、完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い予後不良な病態である。しかしながら本邦における心臓移植の実態は、そのドナー不足から上記のごとき必要不可欠な症例を救命するには充分であるとは言えず、心筋再生を機序とした革新的な治療の開発が急務である。本臨床試験の目的は、LVEF 15%以上、35%以下の重症慢性虚血性心不全という病態に対して、冠動脈形成術と体外培養にて増殖させた自家ヒト心臓幹細胞とbFGF徐放シートの移植を併用するハイブリッド治療を、探索的臨床第I相 pilot試験として安全性及び有効性(臨床効果)を評価することである。臨床第I相pilot試験としての本試験の性質上、安全性の評価項目を心臓疾患関連死および主要心疾患関連イベントとし、有効性の評価項目を臨床効果として治療前と治療6ヶ月後のNYHA分類による心不全症状、左室駆出率、梗塞部重量、局所壁運動の改善をもって評価を行う。重症慢性虚血性心不全は進行性で、致死率も高く心臓移植以外の代替治療では改善困難な疾患像である。障害心筋が再生することで心臓移植までのブリッジや自宅退院、社会復帰が可能となり、疾病に苦しむ国民生活の向上に対する本研究の意義は極めて高い。さらに、本臨床研究の6例の結果が優れたものであり、高度医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続きを踏まえて高度医療として申請し、本治療法の安全性・有効性を検証し標準治療化を目標として、多施設共同の臨床第II相単盲検プラセボコントロール試験を計画している。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	重症慢性虚血性心不全は完全冠動脈再建術を持ってしても心機能の改善が見込まれず、心臓移植以外の従来型の代替先進治療でもなお、難治性心不全を繰り返す致死率の高い改善困難な病態である。現在、冠動脈再建術、左心室形成術、心室再同期療法等の様々な先進的医療や、欧米で行われた骨髄細胞、骨格筋芽細胞を用いたヒト細胞移植による再生医療の臨床試験が行われているが、いずれも未だ十分な成果を上げているとは言い難い。本病態は虚血性心疾患を原因とし、臨床経過が把握され、病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した。臨床試験計画書「2」研究の目的「2.背景と根拠」を参照。
被験者等の選定基準	<p>適格規準</p> <p>1) 年齢：症例登録時において年齢20歳以上80歳以下 2) 左心機能：前項5-2-1のLVEFにて15%以上、35%以下 3) 臨床病期(心不全分類)：stage D 4) 臨床症状(心不全重症度)：NYHA III～IV度 5) 冠動脈バイパス術適応病変：前項5-2-2の冠動脈造影法において主要冠動脈に有意狭窄を有し、冠動脈バイパス術の適応がある 6) viabilityのある領域：上記冠動脈病変に起因する障害心筋領域で、造影心MRIによる評価において以下の規準が満たされていること ① 梗塞領域が18分割心区域分類法で2領域以上存在する ② すべての梗塞領域の遅延造影濃染部が、短軸像において心筋壁に対し50%以下の場合、または遅延造影濃染部が51%以上の領域を含む場合でも、同部位が1領域以下に限定される場合 注1) 同部位に対するバイパス術の既往は問わない 注2) 冠動脈の罹患枝数は問わない 注3) 該当のviabilityのある領域が複数存在する場合は、梗塞領域の大きい方を細胞移植領域とする 7) 試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた者</p> <p>除外規準</p> <p>1) 28日以内の新規の心筋梗塞、不安定狭心症発症 2) 左室切除術もしくは弁形成術(置換術を含む)を必要とする症例 *1 3) 心筋生検禁忌の症例*2 4) 悪性新生物を有する患者及び3年以内にその既往のある患者 5) 血液透析患者 6) 肝硬変患者(ICG15分停滞率 30%以上) 7) コントロール不良の糖尿病患者(HbA1c>8.0) 8) 5cm以上の大動脈瘤(解離性含む) 9) 心原性ショック 10) 活動性感染症(サイトメガロ感染症を含む) 11) 薬物依存症(アルコール心筋疾患を含む) 12) HIV抗体陽性 13) 活動性出血性疾患(消化管出血、外傷その他) 14) ゼラチンアレルギーの既往*3 15) 染色体核型異常の保有者</p> <p>*1左室切除術の必要な症例とは、造影心MRIにおいて梗塞部心筋の濃染部が心筋壁に対して51%以上の領域が2領域以上にわたる症例とする。 *2 心筋生検禁忌の症例とは以下の症例とする ① 心原性ショック状態の患者 ② カテコラミン等を治療に必要とする鬱血性心不全状態の患者 ③ II度以上の房室ブロックの患者 *3 ゼラチンアレルギーについては詳細な既往歴の聴取及び、登録前にパッチテスト、ゼラチンIgEの検査において陰性であることを確認する 臨床試験プロトコル「5.診断基準と病期・病型分類」「6.適格基準」参照</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト自家心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC) 自家心臓幹細胞概要書「2.1.1 試験細胞の生物学的特徴」「3.試験細胞情報」を参照。 臨床試験プロトコル「4.1ヒト自家心臓組織由来心臓幹細胞(cardiac stem cell, CSC)」を参照。
採取、調製、移植又は 投与の方法	被験者患者右心室から、心筋生検法を用いて15～20mgの心筋組織を採取し、平成19年8月適達「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従いGMP準拠の細胞調整施設である京都府立医科大学 再生医療・細胞治療研究センター(以下CPCと略す)において、無菌的に自家心臓幹細胞を単離、体外増幅培養を行う。被験者の400mL末梢血から採取分離した血清を用いて5-6週間の細胞培養の後、CPCIにおいて生理食塩水に 5×10^5 個/kgに調整、懸濁する。プロトコル治療はまず冠動脈バイパス術を行い、その後に、培養自家心臓幹細胞を障害心筋領域に均等に20箇所、筋肉注射する。その後、bFGF徐放シートを同部位に貼付する。自家心臓幹細胞概要書「3.2 調製方法」、臨床試験計画書「4」研究の対象及び方法「3.試験計画と移植スケジュール変更基準」を参照。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験を、培養工程における無菌性の検証を細胞調整の各工程において、細胞製剤標準書SOPに従い行う。幹細胞としての安全に関しては長期継代株における核型異形発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験における造腫瘍性の確認を全症例において行う。有害事象発現時・中間評価の際は、本臨床研究から独立した専門家で構成される効果安全性評価委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。自家心臓幹細胞概要書「3.3品質管理」「3.3.1細胞培養工程における無菌性の検証」、臨床試験計画書「7）統計学的考察 4.中間評価」「9）各種委員会」、臨床試験計画書付録3「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>ヒト細胞を用いた先行研究では、先天性心疾患患者における手術手術時の微小心筋組織材料を用いた自家心臓幹細胞の単離・増幅培養に100例以上成功し、また対象年齢の虚血性心疾患患者(5名)虚血心筋組織からの微小心筋組織患者全例において心筋分化能を有した細胞であることが確認されている。末梢血からの自家血清単離及び冷凍保存、更に溶解した自己血清を用いての心臓幹細胞培養が可能であることも確認している。移植細胞の採取・培養過程において、長期継代株における核型異形発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験(6ヶ月)における造腫瘍性の確認を行ったが染色体異形、奇形腫の発生は認めなかった。実験中止に至るような事象の発生はなく、安全に遂行できた。またブタを用いた移植実験においても最長4ヶ月間の観察期間中に細胞移植部局所の炎症、腫脹、その他特筆すべき全身症状の発生は認められず、最終時点での剖検所見においても、移植部には異常所見は検出されなかった。併用するbFGF、人工心膜は既に医薬品として認可・使用されている。臨床試験計画書「2)研究の目的 2.背景と根拠」を参照。ゼラチンハイドロゲルシートの安全性、有効性についてはbFGFゼラチンハイドロゲルシート概要書「4.試験医療材料情報」を参照。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>本臨床試験は、主任研究者を京都府立医科大学循環器内科 松原弘明とし、京都府立医科大学と国立循環器病センターによる多施設共同研究として探索的Phase I Pilot試験として行う。目標症例数は共同試験として2施設で6例とする。試験内容は患者自身の心筋組織から分離した心臓幹細胞を患者自身の心臓から採取した血清を用いて5-6週間培養する(予定細胞数5×10^5個/kg)。手術治療にて自家心臓幹細胞を障害心筋領域に筋肉注射し、同部位をbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートにて被覆する。概略は臨床試験計画書「0) シェーマ」および「3) 研究責任者及び研究組織」を参照。計画の詳細は臨床試験計画書「4) 研究の対象及び方法 3.試験計画と移植スケジュール変更基準」を参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する。臨床試験計画書「9) 被験者の利益及び不利益 3-3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。</p>
<p>説明事項</p>	<p>「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。臨床試験計画書「9) 被験者の利益及び不利益 3-1. 遵守すべき諸規則 3-2. 説明文書・同意書の作成と改訂 3-3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)」並びに患者説明・同意文書を参照。</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者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>該当しない</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>該当しない</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	研究責任者は下に定義する重篤な有害事象又は新たな重大情報において重大な事態の発生が予測される場合、もしくは発生した場合は、重篤な有害事象の場合は臨床試験計画書付録3「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添「重篤な有害事象に関する報告書」を、新たな重大情報の場合は「新たな重大情報に関する報告書」を作成し、所属する研究機関の長へ提出しなければならない。所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し試験の中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。 なお、必要に応じ、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴く前に、所属する研究機関の長は研究責任者に対し、試験の中止その他の暫定的な措置を講じるよう指示することができる。 さらに所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、試験の中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示するものとする。なお、所属する研究機関の倫理審査委員会等から本試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。 1) 重篤な有害事象のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象 2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報 臨床試験プロトコル「8」 予測される危険性 1-1-4 重大な事態」を参照。また、臨床情報・細胞は試験終了後、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に提出してから10年間保存する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	2年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。 プロトコル「9.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無)
補償が有る場合、その内容	該当しない
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細胞の特定には照合認識システム(メルコードシステム®)と台帳を用いて行う。 プロトコル「16.4. 個人情報の保護」を参照。プロトコル「8.1.5. 移植細胞(CSC)の調製」を参照。
その他	「個人情報保護の方法」 試験に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。主任研究者等が試験で得られ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配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 プロトコル「16.1. 遵守すべき諸規則」「16.4. 個人情報の保護」を参照。 「その他必要な事項」 ①当該研究に関わる研究資金の調達方法 本試験は京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学講座の厚生科学研究費及び奨学寄付金で実施される ②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 詳細は「臨床試験計画書 2) 研究の目的 2. 背景と根拠」参照 申請者らは既に行った前臨床試験により、今まで臨床研究は全く行われていない新規のヒト心筋より採取した心臓幹細胞を含む細胞群が成人ヒト血清を用いて多分化能を有したまま培養することが可能であること、心臓幹細胞とbFGF徐放シート移植を併用することでホスト心筋への生着能、実質的心筋再生が著しく促進され、慢性虚血による機能不全心であっても実質的心筋再生による心機能改善が生じることを確認した。これまで難治性重症不全心患者に対して、心臓幹細胞を用いた細胞治療を施行した報告は世界的に一例の報告もない。また急性虚血心に対する骨髄細胞移植(冠動脈注入及びカテーテルによる心筋移植)、米国で行われた小動物への心臓幹細胞単独移植と比較しても、多くの新規性が見いだせる。以下に本研究の新規性について列挙する。 1) 新規の幹細胞群である(心臓幹細胞) 2) 体外細胞培養工程により移植細胞数を均一化することで、細胞移植効果を正確に判定できる 3) 直視下に細胞移植操作を行うことで、治療有効領域への確実な移植が可能にできる 4) bFGF徐放シート移植の併用により、心臓幹細胞の生着率を向上、心筋再生を飛躍的に改善(新規の幹細胞移植と組織再生工学のハイブリット治療) 5) 必要最小限の有効細胞数の移植により、移植後組織障害の軽減を図ることが可能であり、かつ体外細胞増幅にかかる期間の短縮は必要とされるヒト血清量の節減(患者侵襲の低減)および手術待機期間の短縮を図ることができる(有効細胞数の規定)したがって、本研究はヒト幹細胞を用いた臨床研究として、多くの新規性が認められるものと考えられる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

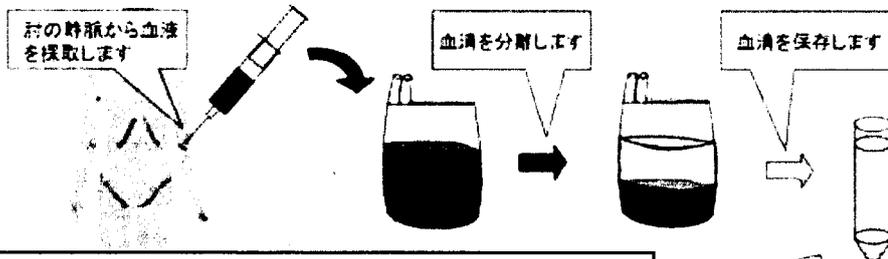
備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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。

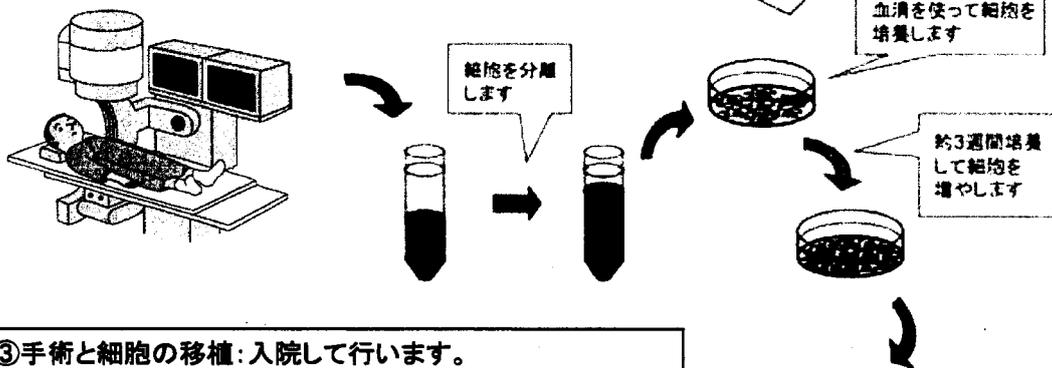
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- 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
- その他(資料内容:自己心臓幹細胞に関する概要書、bFGF含有ゼラチンハイドロゲルシートに関する概要書)
- その他(資料内容:試験実施計画書(プロトコル))
- その他(資料内容:試験実施計画書(プロトコル) 臨床II相試験 試験計画)
- その他[資料内容:重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル(プロトコルAPENDIX1)]

①血清の採取:手術の約5~8週前に行います。



②心筋組織の採取:手術の約5~8週前に行います。



③手術と細胞の移植:入院して行います。

