


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25年 10月 9日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒247-8533 神奈川県鎌倉市岡本 1370 番 1
	名称	医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 塩野 正喜  塩野正喜

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
維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法	腎免疫血管内科 副院長、腎臓病総合医療センター長、内科統括責任者 兼 検査部長 小林 修三

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生療法
申請年月日	平成 25 年 10 月 9 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 小林 修三
対象疾患	維持透析中の慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）
ヒト幹細胞の種類	ヒト末梢血 CD34 陽性細胞
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から 2 年間）、10 症例
治療研究の概要	5 2 週間の観察期間で治療の安全性および有効性を評価することが目的。顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を 5 日間皮下注射し、その後、アフエレシスにて静脈から単核球を取り出し、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を分離します。取り出した細胞を腰椎伝達麻酔または全身麻酔下に維持透析患者の血流の悪い下肢へ筋肉内注射にて移植します。
その他（外国での状況等）	川本らは、2003 年より慢性重症下肢虚血患者 17 例に対する CD34 陽性細胞移植の第 I/II 相臨床試験を開始し、高い安全性と有効性を認め 2009 年に成果を Stem Cells 誌に発表している。さらに 2008 年から医師主導試験を開始し、目標症例数の 11 例に対する治療を終了した。海外では、Losordo らにより多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験も実施されている。
新規性について	維持透析中の慢性重症下肢虚血のみを対象としているところに新規性あり。

研究の流れ

湘南鎌倉総合病院

診療実績:登録維持透析患者数 178名
 維持透析中の下肢末梢動脈疾患患者数 49例
 (2013年1月1日時点)
 慢性重症下肢虚血 約10例/月
 (フットケア外来 2013年現在)

G-CSF動員自家末梢血単核球移植

■2009年9月ー
 「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(IMPACT STUDY)」参加施設

【同院での実績】
 下肢末梢動脈疾患患者10例(透析患者9例を含む)
 (Fontaine IIb 4例、IV 6例)

【結果】
 観察期間6-12カ月

- 死亡・下肢大切断症例発生せず、治療に関連する重篤な有害事象は認めなかった。
- Fontaine分類の改善は2例/10例中(20%)。
- 歩行距離についてはベースラインにおいてFontaine II度の患者は4例全例に改善を認めましたが、IV度の患者は1例のみ改善した。
- 潰瘍サイズの縮小は6例中1例のみ認めた。
- G-CSF製剤によるCD34陽性細胞動員数は透析患者で少ない傾向が認められた。

先端医療センター病院

G-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞移植 磁気細胞分離装置(CliniMACS®)を使用 24例の治療実績



■2003年11月ー2007年1月
 「慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)移植による血管再生治療に関する第I/II相試験」

【対象】
 慢性重症下肢虚血患者17例(透析患者1例を含む)
 (閉塞性動脈硬化症5例・Buerger病12例)

【結果】

- 全症例で、治療後1年以内の死亡・下肢大切断発生せず、自立歩行機能を温存。治療に関連する重篤な有害事象は認めず。
- 慢性重症下肢虚血状態離脱率(Rutherford分類≤3)は治療後1年で88.2%(15例/17例)。
- 潰瘍病変の消失は治療後1年で90.0%(9例/10例)。
- 虚血性疼痛スケール、下肢生理学的血流指標および歩行距離の有意な改善を認めた。
- 以上の治療効果が、移植後4年まで持続していた。
 (Stem Cells. 2009; Atherosclerosis. 2012)

■2009年11月-2012年3月
 「難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第I/II相試験」

【対象】
 難治性骨折(偽関節)患者7例

【結果】

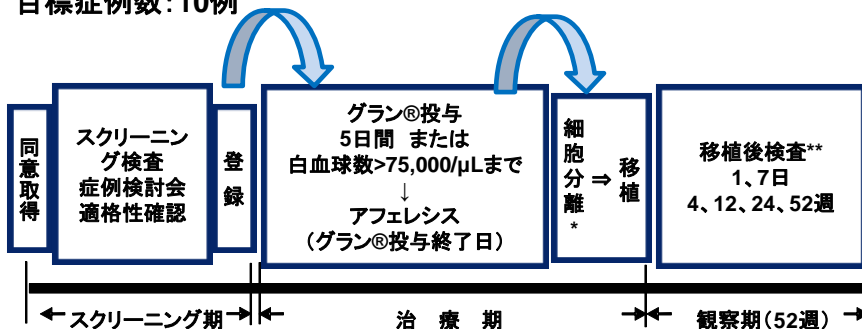
- 治療に関する重篤な有害事象は認めなかった。
- 偽関節患者7例全例で骨癒合が得られた。

共同研究(CD34陽性細胞分離・移植に関する技術指導)

本申請課題:

「維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法」

対象:慢性維持透析療法中の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)
 目標症例数:10例



* 磁気細胞分離装置(CliniMACS®)を使用
 ** 移植当日を0日とする

安全性・有効性の評価

1. 主要評価項目
 細胞移植後52週までの安全性
2. 副次的評価項目
 - 1) 下肢虚血重症度
 - 2) 下肢虚血性疼痛重症度
 - 3) 下肢生理機能検査
 - 4) 潰瘍・壊死所見
 - 5) 大切断・予定外小切断
 - 6) 死亡(下肢虚血関連、全死亡)
 - 7) 主要心血管イベント
 - 8) 機器性能

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	維持透析療法中の慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生療法
研究機関	
名称	医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院
所在地	〒247-8533 神奈川県鎌倉市岡本1370番1
電話番号	0467-46-1717
FAX番号	0467-45-0190
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	塩野 正喜 
研究責任者	
所属	腎免疫血管内科
役職	副院長、腎臓病総合医療センター長、内科統括責任者 兼 検査部長
氏名	小林 修三 
連絡先 Tel/Fax	Tel: 0467-46-1717 / Fax: 0467-45-0190
E-mail	shuzo@shonankamakura.or.jp
最終学歴	1986年浜松医科大学大学院博士課程卒業(医学博士)
専攻科目	腎臓内科
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	
所在地	〒
電話番号	
FAX番号	
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	
氏名	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>本臨床研究の目的: 維持透析療法を受けており、かつ既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)の患者を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生療法の安全性・臨床効果を検討する。</p> <p>本臨床研究の意義: 治療抵抗性で下肢切断によりQOLを著しく低下させる維持透析療法中の慢性重症下肢虚血に対する治療法を確立する点にある。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	維持透析中の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)
選定理由	<p>これまでの研究から、治療抵抗性で下肢切断によりQOLを著しく低下させる慢性重症下肢虚血に対する新たな治療法として、自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されている。本研究では、より救肢・救命が困難とされる維持透析中で治療抵抗性の慢性重症下肢虚血患者に対する同治療の安全性・有効性を検討するため。</p>
被験者等の選定基準	<p>詳細については、別紙7「臨床研究実施計画書」を参照。</p> <p>【選択規準】 下記の選択規準を全て満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 下肢血管造影にて浅大腿動脈、膝窩動脈、膝下動脈(前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈)のいずれかに閉塞あるいは有意狭窄(内径狭窄率70%以上)が確認された下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)患者 (2) 維持透析療法を受けている患者 (3) 発症時期が同意取得日より3ヶ月以上前の慢性下肢虚血患者 (4) Rutherford分類4群または5群に属する患者 (5) 血管形成術、バイパス手術の適応がない(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切)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上記(4)に該当する重症患者 (6) 同意取得時年齢が20歳以上80歳以下の患者 (7) 本人から文書同意が得られた患者 <p>【除外規準】下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Rutherford分類6群に属する患者 (2) Buerger病の患者 (3) 腹膜透析療法を受けている患者 (4) 移植予定肢に対するバイパス術、血管形成術、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 (5) 心エコー図で左室駆出率が25%未満の高度心機能低下を認める患者 (6) G-CSF製剤、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 (7) 磁気細胞分離機器に付随する試薬(鉄デキストランコロイド含有マウス抗ヒトCD34抗体)の成分であるマウス由来タンパクに対する過敏症、副作用の既往を有する患者 (8) 悪性腫瘍を合併する患者または過去5年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 (9) 糖尿病性増殖性網膜症(新福田分類BⅡからBⅤ)を合併する患者 (10) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヶ月未満の患者 (11) 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症を合併する患者 (12) 自己免疫疾患を合併する患者 (13) 肝硬変の患者 (14) 間質性肺炎の合併または既往のある患者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- (15) 脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤を合併する患者
 - (16) 白血球3,000 / μ L未満または15,000 / μ Lを超える患者※
 - (17) 血小板10万/ μ L未満の患者※
 - (18) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者※
 - (19) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者※
 - (20) アルブミン2 g/dL未満の患者※
 - (21) 腹部CT検査で脾腫を指摘された患者
 - (22) 本臨床試験の対象疾患以外(脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎など)による下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死を有する患者
 - (23) 骨髄炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断が避けられない患者
 - (24) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者
 - (25) 他の治験または臨床試験に参加している患者
 - (26) その他、研究責任者または研究者が本臨床試験の対象として医学的根拠に基づき不相当と判断した患者
- ※ 臨床検査値は透析前のデータを用いて評価する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞
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	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。 筋肉内注射
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種()
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
安全性についての評価	使用する医薬品(G-CSF製剤等)は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する医療機器(血液成分分離装置)も薬事承認済みであり、従来と同じ用途(末梢血幹細胞採取)で使用される。また、使用するCD34陽性細胞分離機器は薬事承認ではあるが、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作であり、コンタミネーションの可能性が極めて低い。
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	基礎研究において下肢虚血モデルに対するヒト末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が報告されている。臨床研究においても、慢性重症下肢虚血に対するG-CSF動員CD34陽性細胞の安全性と有効性は国内外から報告されている。さらに当院ではG-CSF動員自家末梢血単核球の慢性重症下肢虚血患者への移植に関し、10症例の臨床研究を重篤な有害事象の発現もなく安全に行えた実績を有している。CD34陽性細胞の磁気分離については、既に24例の経験を有する先端医療センター病院の分離担当者が技術指導を行う。
臨床研究の実実施計画	維持透析療法を受けており、既存の治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症)の患者を対象に、自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生療法の安全性・臨床効果を検討する。 目標症例数は解析対象例として10例とし、臨床試験参加期間は登録から細胞移植後52週とする。試験予定期間はヒト幹指針承認後から3年間(うち、登録期間はヒト幹指針承認後から2年間)。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究責任者または研究者は、患者が臨床試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、臨床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。 文書による同意を得る際には、説明を行った研究責任者または研究者、並びに患者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。 研究責任者または研究者は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意書原本はカルテとともに当該医療機関で保存する。 研究責任者または研究者は、臨床試験への参加の継続について被験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、当該情報を直ちに被験者に伝え、被験者が臨床試験に継続して参加するか否かについての意思を確認し、被験者に伝えられた内容と伝えられた旨を記録する。 研究責任者は、同意説明文書を改訂する必要がある情報を入手した場合、速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂する。改訂した同意説明文書を実施医療機関の長を経由して施設内倫理委員会の承認を得る。 既に参加している被験者にも、改めて改訂された同意説明文書を用いて再度説明を行い、臨床試験への参加の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取得する。 臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

する。作成が可能な場合に限り同意撤回書を作成する。被験者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、研究責任者または研究者は確認日および記名捺印又は署名する。研究責任者または研究者は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを被験者に交付し、同意撤回書原本はカルテとともに当該機関で保存する。
なお、本人の希望がない限り、原則として同意撤回前までのデータは解析に使用する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<p>同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験について 2. 本臨床試験の必要性 3. 本臨床試験の目的 4. 本臨床試験の方法 5. 臨床試験のスケジュール 6. 試験への予定参加人数 7. 予想される効果と不利益 8. 下肢虚血に対する他の治療法 9. 個人情報の保護 10. 臨床試験の費用 11. 健康被害が発生した場合 12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 13. 臨床試験の中止について 14. 同意の撤回について 15. 臨床試験期間中あなたに守って頂きたい事項 16. 試験結果の取り扱い 17. 問い合わせ先
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	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究責任者の責務 <p>研究責任者は重大な事態に該当する事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告しなければならない。 また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。</p> 2. 医療機関の長の責務 <ol style="list-style-type: none"> (1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。 (2) 原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し中止その他の必要な措置を講じるよう指示を与えた上で、厚生労働大臣に、倫理委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置を報告すること。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、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。 (3) 他の医療機関と共同で本臨床試験を実施している場合、研究責任者に対し、2)に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該他の実施医療機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知すること。 (4) (2)の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床試験終了後3年間、定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床試験の自家末梢血CD34陽性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実施医療機関、研究責任者が対応する。提供される治療等については実施医療機関の研究費で支払う。また、補償の対象となる死亡・後遺障害に対しては契約している臨床研究保険の規定に従い補償金を支払う。但し、その他の被験者への金銭での補償は行わない。</p> <p>本項に示した健康被害であっても、①本臨床試験との関連性を否定された場合、②被験者の故意もしくは重過失により生じた場合、または③効能不発揮(細胞移植が効かなかった)の場合には補償は行わない。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し、個人の特定を不能とする。
その他	研究責任者及び研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それをを用いる。実施医療機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号等)は記載しない。 データセンターは、被験者識別コード又は登録番号を用いて被験者の特定を行い、医療機関へ照会する。 研究責任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して行う。
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>本臨床試験の治療期におけるCD34陽性細胞分離用キット、薬剤費、アフレスニス・細胞移植時の医療材料費、ならびに入院に係る費用は、実施医療機関の研究費から拠出する。治療期以外の時期における医療費は、健康保険および特定疾患医療給付を適用する。</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</p> <p>科学的な新規性は乏しいが、維持透析中の慢性重症下肢虚血患者のみを対象とした臨床研究としては初の試みである。</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: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)
- その他(資料内容:試験実施計画書)
- その他(資料内容:自家末梢血CD34陽性細胞の採取と移植の標準作業手順書)

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

1. この臨床試験の目的について

この臨床試験では、維持透析療法を受けている慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）の患者さんに対して、自身の血液から採りだした血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）を移植し、新しい血管を作りだす（これを血管再生と呼んでいます）治療を行います。この治療法がどの程度有効かを確認するとともに、その安全性を確認します。

2. 慢性重症下肢虚血について

慢性重症下肢虚血とは、足に血液を供給している血管が狭くなったり詰まったりして血液の流れが滞ることにより起こる、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。なかでも現行の治療に抵抗性の患者さんでは下肢切断術を余儀なくされ、著しい生活の質（Quality of Life : QOL）の低下を強いられます。

3. これまでの治療法

いままで下肢虚血の患者さんに対して、以下に挙げたような治療が行われてきました。

- ① 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬（血栓をできにくくする薬）
- ② 血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり、閉塞している部分に金属でできた筒状のものを留置する）
- ③ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり、閉塞している血管に別の血管（グラフトと呼ばれています）をつなげ、血流を改善させる手術）

しかし、上記①の治療法は、症状の軽い患者さんには有効ですが、重症の患者さんにはあまり良い効果が期待できません。また、②、③の治療に抵抗性の患者さんには確立された治療がありません。

4. 自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による血管再生治療法

CD34 陽性細胞は、骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。これまでに、ヒトの CD34 陽性細胞を血管の閉塞したマウスの下肢に移植することによって、新しい血管がつくりだされ、血流が改善することが示されています。さらに、自分の血液から採りだした CD34 陽性細胞の移植により下肢の血流が悪い患者さんに対する症状の改善や下肢の血流の改善を得られたことが報告されています。

5. 適格基準

この臨床試験の対象となる方は、以下の 1～7 の全てにあてはまる方です。

選択基準

1. 下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率 70%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症）の方
2. 維持透析療法を受けている方
3. 慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より 3 ヶ月以上前の方
4. 下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方、または、下肢に軽度の（中足骨を超えない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
5. 血管形成術、バイパス手術の適応が無い（狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切の）方、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記 4. に該当する重症の方
6. 同意された時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の方
7. この臨床試験の参加に患者様ご本人が文書で同意いただける方

ただし以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

除外基準

1. 下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっている方
2. バージャー病の方
3. 腹膜透析療法を受けている方
4. 今回の臨床試験の対象となる下肢へバイパス術、血管形成術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスを実施してから 1 ヶ月以上経過していない方
5. 高度な心臓機能の低下がみられる方
6. この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症、副作用の既往のある方
7. 悪性腫瘍のある方または 5 年以内に悪性腫瘍の既往のある方
8. 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類 B II から BV）の方
9. 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後 3 ヶ月未満の方
10. 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症のある方
11. 自己免疫疾患のある方
12. 肝硬変のある方
13. 間質性肺炎の合併または既往のある方
14. 治療が必要な脳動脈瘤のある方
15. 透析実施前の採血で白血球 3,000 / μ L 未満または 15,000 / μ L を超える方
16. 透析実施前の採血で血小板 10 万/ μ L 未満の方
17. 透析実施前の採血でヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
18. 透析実施前の採血で AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方
19. 透析実施前の採血でアルブミンが 2 g/dL 未満の方
20. 腹部 CT 検査で脾腫が確認された方
21. 脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死のある方
22. 骨髄炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方
23. 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時までには妊娠を計画している女性
24. 他の治験や臨床試験に参加している方
25. 試験責任医師または担当医師がこの臨床試験への参加が不適当と判断された方

6. 治療方法

(1) 血液から CD34 陽性細胞を採り出す処置

CD34 陽性細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで、治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を 1 日に体重 1 kg 当たり 5 μ g の用量で、5 日間皮下注射いたします。

次に、効率よく細胞を採り出すため、注射開始 5 日後に静脈から単核球を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。以上の細胞の採り出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

更に、アフェレシスで採り出した血液細胞には移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく、他の種類の細胞も含まれるため、磁気細胞分離装置の使用により、CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について、本邦では医療機器として未承認ですが、海外では多くの国（アジア・ヨーロッパ諸国など）で承認され実際に使用されています。

(2) 血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された CD34 陽性細胞を血流の悪い下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために麻酔（全身麻酔または腰椎麻酔）を行います。

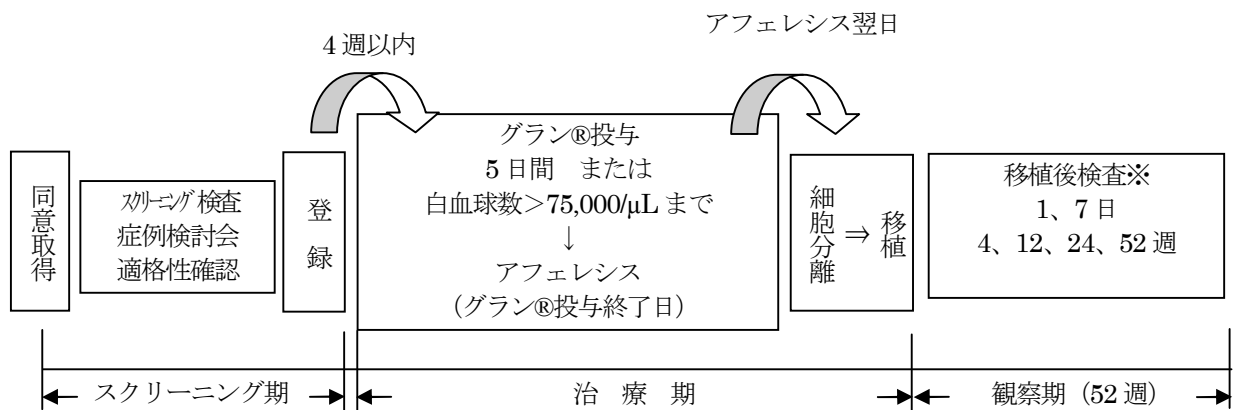
7. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・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文書により取得します。

そして、本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から 4 週間以内に血液から CD34 陽性細胞を採り出す処置を開始し、続いて血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置を行います。

さらに、移植後 1・7 日、4・12・24・52 週の時点で規定の検査を実施します。



※移植当日を0日とする。

8. 併用禁止薬・併用禁止療法

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

- ・ この治療以外の細胞移植治療
- ・ 血管を作り出す遺伝子治療やタンパク治療
- ・ 交感神経節ブロック
- ・ 下肢の血管形成術、バイパス手術
- ・ LDL アフェレシス
- ・ 他の臨床試験薬及び臨床試験機器

併用注意薬

以下のお薬は、試験参加中の使用が制限されます。

◆ 臨床試験参加時の使用量を変更しないもの

(ただし移植後に症状が改善していれば、減量・中止することはできます)

- ・ 抗血小板薬 (ただし細胞移植の際に、腰椎麻酔を行う場合は移植前後に休薬することがあります)

- ・ ビタミンE 製剤
- ・ トラフェルミン製剤
- ◆ 使用期間が制限されるもの
(担当医師等があなたの状態に応じて減量または休薬することがあります)
- ・ ワルファリンカリウム

9. 安全性および有効性の評価

(1) 安全性の評価

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象(副作用や医療機器の不具合など)を評価します。

(2) 有効性の評価

下記の1)~10)の項目について、移植前と移植後(4、12、24、52週)の状態を評価します。

- 1) 下肢虚血重症度分類: Fontaine 分類および Rutherford 分類に基づいて、下肢虚血の重症度を判定します。
- 2) 下肢虚血性疼痛重症度: 下肢の痛みの強さをスコア化します。
- 3) 細胞移植肢における潰瘍サイズ
- 4) 下肢生理機能検査: 足関節上腕動脈血圧比、足趾上腕血圧比、皮膚灌流圧、経皮的酸素分圧、歩行可能距離など
- 5) 細胞移植肢の大切断・予定外小切断の発生率および各切断までの期間
- 6) 慢性重症下肢虚血に伴う死亡率および死亡までの期間
- 7) 全死亡率および死亡までの期間
- 8) 主要心血管事故(心筋梗塞、脳卒中など)回避生存率及び事故回避生存期間
- 9) 救肢生存率(細胞移植肢の大切断が回避されている状態での生存率)及び救肢生存期間
- 10) 機器性能
 - ① 自家 CD34 陽性細胞の純度、生存率および回収率
 - ② 自家 CD34 陽性細胞分離時における不具合発生の有無

10. 目標症例数と研究期間

目標症例数: 10 例

- (1) 研究期間: ヒト幹指針承認後から 3 年間
- (2) 症例登録期間: ヒト幹指針承認後から 2 年間
- (3) 症例ごとの研究期間: 登録~細胞移植後 52 週