

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】
- 財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究. P10

 - 金沢大学医薬保健研究域
自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究
－虚血性心不全に対して－. P21

 - 金沢大学医薬保健研究域
肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の
臨床研究. P30

 - 医療法人徳洲会札幌東徳洲会病院
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. P40

 - 大阪大学大学院医学系研究科
関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法. P58

 - 財団法人田附興風会医学研究所北野病院
骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験. P72

 - 財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植による
下肢血管再生治療. P81

厚科審第13号
平成23年5月20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



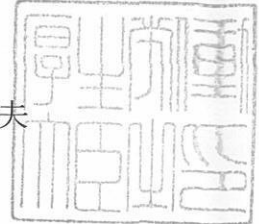
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成23年5月12日付け厚生労働省発医政0512第1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。

厚生労働省発医政 0512 第 1 号
平成 23 年 5 月 12 日

厚生科学審議会会長
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



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22年厚生労働省告示第380号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成23年4月22日に財団法人先端医療振興財団先端医療センター長から提出された「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」計画



厚科審第16号
平成23年7月20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



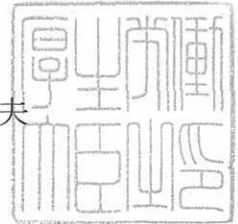
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成23年7月5日付け厚生労働省発医政0705第4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。

厚生労働省発医政 0705 第 4 号
平成 23 年 7 月 5 日

厚生科学審議会会長
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



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22年厚生労働省告示第380号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成23年2月17日に金沢大学医薬保健研究域長から提出された「自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-」計画
2. 平成23年2月17日に金沢大学医薬保健研究域長から提出された「肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究」計画
3. 平成23年6月8日に医療法人徳洲会札幌東徳洲会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23年6月9日に大阪大学医学部附属病院長から提出された「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」計画
5. 平成23年6月28日に財団法人田附興風会医学研究所北野病院病院長から提出された「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」計画
6. 平成23年6月28日に財団法人先端医療振興財団先端医療センター長から提出された「慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療」計画

厚科審第12号

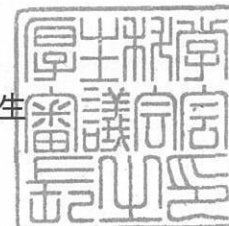
平成23年5月18日

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）」の
一部取り消しについて（付議）

標記について、平成23年3月11日厚科審第11号をもって付議したところであるが、平成23年5月13日厚生労働省発医政0513第1号をもって厚生労働大臣より諮問の一部取り消しがあったので、貴部会における審議を一部中止願いたい。

事務連絡
平成 23 年 5 月 16 日

厚生労働省医政局
研究開発振興課長 椎葉茂樹 殿

金沢大学医薬保健研究域長
山本 博

貴大学申請のヒト幹細胞を用いた臨床研究の関係者について（回答）

このことについて、平成 23 年 2 月 17 日付けで申請した下記ヒト幹細胞を用いた臨床研究に、平成 23 年 4 月 27 日付け読売新聞で報道された件に関係する者はいません。

記

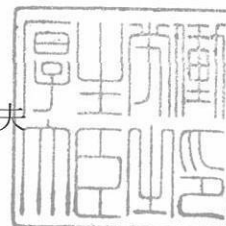
- ・自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究—虚血性心不全に対して—
- ・肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究

金沢大学宝町地区事務部総務課
副課長 稲川 敏行
Tel : 076-265-2103
Mail:t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

厚生労働省発医政 0513 第 1 号
平成 23 年 5 月 13 日

厚生科学審議会会長
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問の一部取り消しについて

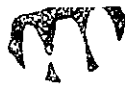
平成23年3月9日付で別添（写）のとおり諮問書（厚生労働省発医政 0309 第1号）を提出したところであるが、下記の2件のヒト幹細胞臨床研究実施計画について諮問後に当該計画を申請した研究施設について、研究費の不正受給（以下、「不正受給」という。）の報道がなされ、現時点において、事実関係及び当該計画に参画する関係者の関与の有無が確認できていない。

よって、下記の2件の計画にかかる諮問を取り消すこととする。

なお、当該計画の参画者が不正受給の関係者に含まれないことが確認され次第、再度諮問の手続きを行うこととする。

記

1. 平成23年2月17日に金沢大学医薬保健研究域長から提出された「自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-」計画
2. 平成23年2月17日に金沢大学医薬保健研究域長から提出された「肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究」計画



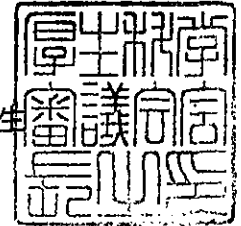
厚科審第11号
平成23年3月11日

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



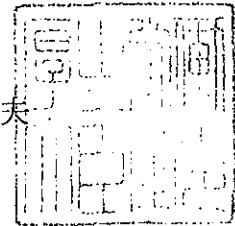
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成23年3月9日付け厚生労働省発医政0309第1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。

厚生労働省発医政 0309 第 1 号
平成 23 年 3 月 9 日

厚生科学審議会会長
垣添 忠生 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



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22年厚生労働省告示第380号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。


記

1. 平成23年2月17日に金沢大学医薬保健研究域長から提出された「自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-」計画
2. 平成23年2月17日に金沢大学医薬保健研究域長から提出された「肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究」計画
3. 平成23年2月28日に鳥取大学医学部長から提出された「自己皮下脂肪組織由来細胞移植による乳癌手術後の乳房再建法の検討」計画
4. 平成23年3月3日に東海大学医学部長から提出された「細胞シートによる関節治療を日指した臨床研究」計画

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 23 年 4 月 22 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-5200 FAX: 078-304-5990
	名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽 

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
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究	脳血管内治療科 部長 坂井 信幸 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究
申請年月日	平成23年4月22日
実施施設及び研究責任者	実施施設：先端医療センター 坂井 信幸
対象疾患	心原性脳塞栓症
ヒト幹細胞の種類	ヒト自己骨髄単核球
実施期間、対象症例数	承認日から3年間、12症例
治療研究の概要	心原性脳塞栓症は重篤な後遺症を残すが、現在のところ有効な治療法は発症3時間以内の血栓溶解療法のみである。本臨床試験は脳梗塞発症7-10日後の患者に対し、自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を経静脈的に投与し神経機能回復効果と安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	韓国において慢性期脳梗塞患者に対して骨髄間質細胞移植が行われている。日本では札幌医科大学で骨髄間質細胞を投与する同様な臨床試験が12例行われており、特に副作用は報告されていない。また共同研究を行う国立循環器病研究センターにおいて、自己骨髄単核球移植が8例行われ、有害事象はまだ報告無し。
新規性について	慢性期脳梗塞患者に対して骨髄間質細胞の投与は行われているが、亜急性期に骨髄単核球移植による再生療法の検討は新規性がある。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床研究
研究機関	
名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
所在地	〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2
電話番号	078-304-5200
FAX番号	078-304-5990
研究機関の長	
役職	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター長
氏名	鍋島 陽 
研究責任者	
所属	先端医療センター 脳血管内治療科 (神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科 兼務)
役職	部長
氏名	坂井信幸 
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-5200 / Fax: 078-304-5990
E-mail	n.sakai@siren.ocn.ne.jp
最終学歴	平成5年2月 関西医科大学大学院医学研究科
専攻科目	脳神経外科
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	国立循環器病研究センター
所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
電話番号	06-6833-5012
FAX番号	06-6833-9865
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	国立循環器病研究センター 理事長
氏名	橋本 信夫
臨床研究の目的・意義	<p>近年、従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症に対し、再生医療学的手法を用いた新たな治療法の臨床応用が開始され、その臨床効果が示唆されている。特に、自己骨髄単核球を投与する様々な臨床試験で、有効性が示されるとともに、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。また、脳梗塞モデルを使った検討では、骨髄単核球等を用いた梗塞後の静脈投与により、①脳梗塞により傷害された神経機能の改善効果、②脳梗塞容量の減少効果、③血管および神経再生の促進効果、等が多数の施設より示されている。本臨床試験は、心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄単核球細胞の静脈内投与を行い、その安全性と神経機能の回復効果を評価することを目的としている。本治療法が確立されれば、現状で有効な治療法がない心原性脳塞栓症において、骨髄単核球移植を受けることにより、神経機能回復が見込まれ、患者が受ける恩恵は大きなものとなる。さらに、神経機能再生には障害部位における自己組織修復機能の活性化が極めて重要であることが明らかになりつつあり、本研究は脳の分野における再生医療の発展に関しても、非常に大きな意義を有している。</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	心原性脳塞栓症
選定理由	<p>心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それに変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。</p>
被験者の選定基準	<p><選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ①心原性脳塞栓症と診断されている。 ②年齢が20歳以上75歳以下である。 ③発症後7日目の時点でNIHSSが10点以上である。 ④来院時に比し、発症7日後のNIHSS改善度が5点以下である。 ⑤発症後10日以内に骨髓単核球細胞採取が可能である。 ⑥本人または代諾者から文書による同意が得られている。 <p><除外規準></p> <ol style="list-style-type: none"> ①CTにて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。 ②開頭減圧術を予定している。 ③急性心筋梗塞を併発している。 ④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。 ⑤血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数≤ 10万/mm³) ⑥腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン≥ 2.0 mg/dl) ⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。 i 腹部CT検査、ii 胸部X検査、iii 便潜血検査、iv 腫瘍マーカー(CEA、Ca19-9)検査を行う。 ⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。 ⑨感染性心内膜炎が疑われる。 ⑩HBV、HCV、HIV、HTLV陽性である。 ⑪他の臨床試験に参加している。 ⑫担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。
被験者の選定基準	<p>目標症例数は、骨髓採取量25ml(低用量群)および、骨髓採取量50ml(高用量群)の各6症例で合計12症例、実施期間は承認後3年間とする。</p> <p>[附録]脳梗塞患者を心原性脳梗塞症と診断する方法</p> <p>心原性脳塞栓症の診断基準</p> <p>A. 必須項目: 塞栓源となる心疾患の検出</p> <p>機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動(lone Af以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流(smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>B. 二次項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経症候の突発完成 2. 多臓器への塞栓(既往、併発) 3. 特徴的なCT・MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 複数血管支配領域の大脳皮質または小脳梗塞 2) 出血性梗塞(早期、皮質部広汎、基底核部) 4. 特徴的な脳血管撮影所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 再開通現象(閉塞部位の末梢への移動、消失) 2) 栓子陰影 <p>C. 補助的項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 異なる血管領域のTIAの前駆 2. 特異な脳卒中症候群 global aphasia without hemiparesis、spectacular shrinking deficit、top of the basilar syndrome、isolated PCA syndrome 3. CT・MRI所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 境界明瞭な皮質梗塞 2) 出血性梗塞(B3-2の特徴以外のもの) 4. 脳血管撮影所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) アテローム硬化性血管病変の欠如 2) 遠位分枝閉塞 3) 梗塞巣の広がりの説明できる血管閉塞所見の欠如 <p>A+B2項目以上またはA+B1項目+C2項目以上を満たす場合を確定診断とする。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄単核球細胞
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>骨髄細胞保存液(RPMI1640 培地 100ml+ヘパリンナトリウム2000単位に混和する)を準備する。採取容器に骨髄細胞保存液:3mlおよびACD-A液:4ml(低用量群)又は骨髄細胞保存液:6mlおよびACD-A液:8ml(高用量群)を入れておく。吸引用注射器には骨髄細胞保存液を1mlずつ分注する。先端医療センター病院手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する(不穏、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する)。患者の両側腸骨、左右各3-5箇所、合計6-10箇所より、骨髄穿刺針を用いて1回に数ml~十数ml吸引し低用量群では25ml、高用量群では50ml採取する。採取後、検体に識別コード及び登録番号を付し、主治医が先端医療センター細胞培養センター(セルプロセッシングセンター)に搬出する。</p>
	<p>単核球分離操作は主治医の責任の下、先端医療センターのスタッフと共に先端医療センター細胞培養センターで行う。4倍量のヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を採取した骨髄に混和させ希釈する。遠心チューブにFicoll-Paque PREMIUMと希釈した骨髄が3:4の割合になるように加え、比重遠心法(400G、40分、室温)にて単核球を分離する。分離した単核球にヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(150G、10分、室温)、上清を除去し単核球の洗浄を行う。さらにヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(100G、10分、室温)、上清を除去する単核球の洗浄操作を2回繰り返す。得られた単核球細胞をヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地に懸濁し、一部を使用して細胞数測定をおこなう。懸濁した骨髄単核球細胞をチューブ等にて保存し、先端医療センター病院へ搬入する。以上の操作により分離された骨髄単核球細胞は、先端医療センター病院病棟にて末梢静脈より経静脈的に2ml/minの注入速度でシリンジポンプを用いて投与される。無菌性の担保のため、手術室で採取した骨髄細胞は主治医が滅菌チューブにて搬入し、開封及び細胞の処理は先端医療センター細胞培養センター(セルプロセッシングセンター)内の安全キャビネット内で行う。また、処理された細胞は滅菌されたシリンジに詰めた状態で主治医が搬出する。搬出後の細胞は、先端医療センター病院で無菌的に静注される。</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(ヒト)
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>担当医師は①細胞投与2時間後、24時間後、7日後、30日後に有害事象に関する全般的な評価(症例報告書参照)を行うとともに、②細胞投与24時間後、7日後、30日後における神経症状の悪化に関する評価(NIHSSおよびJSS)、③細胞投与24時間後、7日後における脳出血等に関する評価(Brain CT)、を行い症例報告書に記載する。</p> <p>有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。</p> <p>骨髄細胞精製の各操作段階において、安全性検査を実施する。単核球分離のため骨髄採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、搬送に際し取り扱いに注意する。移植後に有害事象の発生が生じたときのために、骨髄採取及び単核球分離に使用する試薬類と分離した単核球細胞は、細菌・真菌検査を行う。非自己由来成分を含有する試薬は骨髄を希釈時に用いる血清アルブミン(ヒト)となる。ヘパリンおよびヒト血清アルブミンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。使用する患者には有効性、安全性等の適切な説明を行い、理解を得る。ACD-A液も日本薬局方のものを使用する。液体培地(RPMI1640: GIBCO カタログ番号11835)はフィルター滅菌処理済のものを使用する。</p>
安全性についての評価	<p>比重遠心法で使用するFicoll (Ficoll-Paque PREMIUM: GE Healthcare) は、エンドキシン検査がされているものを使用する。最終産物は、チューブ等に密閉し、先端医療センター病院に搬入する。使用した細胞、試薬は、その一部を後証品として冷凍保存し5年間保存する。特定生物由来製品のヒト血清アルブミンを使用していることもあり、使用記録は少なくとも10年間保存する。細菌、真菌検査に関しては、全自動微生物培養検出装置(バクテアラート 3D 微生物培養検査システム、日本ビオメリュー株式会社)を用いて行う。微生物を液体培地で培養し、産生されるCO₂を自動的・経時的に測定する装置である。国立循環器病センターと産総研において、現在までに心不全患者に対して、細胞培養技術を用いた自己骨髄由来間葉系細胞移植が行われており、すべての症例で細菌、真菌検査は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。本研究では細胞精製後速やかに移植を行うので、細菌、真菌検査の結果を待たずに細胞移植を行うが、培養操作がないため、さらに細菌や真菌の増殖のリスクは非常に低いと考えている。また、陽性症例が検出された場合は、独立症例検討委員会に報告し、追跡調査を行う。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>前臨床研究ではヒト病態に近い自己血栓によるカニクイザル塞栓モデルを開発し、脳梗塞後の骨髄採取およびその静脈内投与に関する検討を行った(合計5頭)。全身麻酔下において血管撮像装置およびPETを使用し超選択的カテーテル法により自己血栓を中大脳動脈より投与することにより中大脳動脈領域の脳梗塞を作成した。脳梗塞の確認はMRIを用いて行った。脳梗塞作成後7日後に両側腸骨より骨髄液の採取(10ml)を採取し、上記プロトコルに基づきFicollを使った骨髄単核球細胞の精製後、静脈より自己骨髄由来単核球細胞の投与を行った。FDG-PETを用いた細胞の追跡では投与骨髄単核球細胞は肺にはほとんど集積しておらず、主に脾臓にその集積が観察されたが、投与後1時間の時点においても末梢血中のCD34陽性細胞(血管血球系幹細胞分画)は約2.5倍の増加が観察された。骨髄単核球細胞投与後においても神経症状の順調な回復が観察されると共に、血液学的検査や血液生化学検査においても異常所見を認めなかった。長期(最長20カ月)にわたる追跡においても脳出血、脳梗塞再発など、細胞投与に伴う副作用は観察されていない。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>また、精製単核球の安定性を検討するため産業技術総合科学研究所細胞プロセッシングセンターにて上記プロトコルに基づきヒト由来骨髄単核球の精製を行い、その安定性(生存率)に関する検討をヌクレオカウンター測定により行った結果、精製ヒト骨髄単核球は精製12時間後においては99%以上、66時間後においても98%以上と高い生存率を示した。さらに、韓国における脳梗塞患者に対する骨髄由来間質細胞を用いた臨床試験においては、比較的少量の骨髄間質細胞の慢性期脳梗塞患者(本研究ではより効果的な亜急性期に細胞投与を行う)に対する静脈内投与において、その有効性及び安全性が報告されている。以上の結果より、本臨床研究は有効な治療法がなくかつ重篤な予後が予想される重症心原性脳塞栓症患者に対する治療効果が期待できるとともに、かつ安全に施行可能であると考えている。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙、「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験」研究計画書参照</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>患者本人(ただし患者本人が理解、判断不能の場合は家族)に十分な説明を行い、同意できない場合には本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただき、添付の同意書および説明書を示しながら説明し同意を得る。同意が得られた場合には署名してもらう。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。また、患者の同意を取る際に過大な期待を与えないように、説明同意文書の表現を慎重にする。</p>
<p>説明事項</p>	<p>研究への協力の任意性と撤回の自由 臨床試験とは この臨床試験の必要性 この臨床試験の研究目的</p>
<p>説明事項</p>	<p>この臨床試験の研究内容 参加する期間 参加人数 この臨床試験実施計画書の開示 予想される合併症および健康被害 健康被害が発生した場合の対処 この試験に参加しない場合の、他の治療法 研究協力者にもたらされる利益及び不利益 試験の費用負担について 知的所有権に関すること 倫理的配慮 個人情報保護 余った細胞の取り扱いについて 新たな情報が得られた場合 試験参加の中止について 参加に伴い守っていただきたい事項</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>骨髄単核球移植が可能である病態にある対象疾患を有する患者本人が、障害によりインフォームド・コンセントを与えることが困難な場合がある。当センター(脳内科Bグループ)におけるhistorical controlにおいて、本臨床試験の適格基準に合致する患者群の退院時の転帰は、予後良好群であるmRS=0,1,2が全て0%であり、かろうじて自力歩行可能な mRS=3が3%、その他はすべて歩行にも介助が必要なレベルあるいは死亡退院であり(mRS=4;48%, mRS=5;37%, mRS=6;12%)、疾患自体の予後が非常に重篤である。これらの疾患に対する新しい治療法の確立は社会的見地からも喫緊の課題であると考えている。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

代諾者の選定方針	対象患者にとって最も近い血族者に依頼する。血族者がいない場合はその他最も近い親族者とする。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。本臨床試験の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研究責任者、試験分担医師が対応する。ただし、金銭での補償は行わない。補償に関する事項に関しては、説明文書に明記し、十分な説明を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の	細胞投与後3ヵ月後に神経学的評価(NIHSS、JSS、mRS、BI)を行うとともに、細胞投与後6ヶ月後には神経学的評価とともにMRI、PETを用いた画像評価を行い、長期的な安全性に関する検討を行う。
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	本臨床試験期間中に副作用が発生した場合、その治療費を負担するが、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保険の規定に従い補償金を支払う(別紙11)。但し、その他の被験者への金銭での補償は行わない。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。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。
その他	<p>① 集積データ・解析データ 患者個人情報に記載しない。</p> <p>② データの保管方法とその件数 12名分の症例登録票、症例報告書は施錠の上保管する。これらのデータには個人情報は一切記載されない。特に被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。</p> <p>③ データの保存媒体の安全管理方法 ワイヤー固定およびアクセス制御されたPC端末において、匿名化された臨床データの解析を行う。PC端末においては、個人情報は一切記載しない</p> <p>④ 匿名化の方法およびそのタイミング 症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。</p> <p>⑤ 利用目的を変更された場合の、その対処方法 個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。</p> <p>⑥ 被験者の個人情報を利用させたくない旨の表明の機会 同意取得時に、被験者の個人情報利用の可否を確認し、自身の情報は利用し欲しくない旨の申し出があった場合には、エントリーをしない。</p> <p>⑦ 症例登録票・症例報告書の送付先、データ管理 先端医療センターにおける症例登録票は主任研究者にFAXにて送信し、主任研究者が確認の後、症例のエントリーを行い、症例報告書は書留あるいは担当者が直接持参する。国立循環器病研究センターおよび先端医療センターでのエントリー・症例の症例登録票および症例報告書は主任研究者が保管する。データは国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部DM/統計室が管理する。</p> <p>《データ送付先》 国立循環器病研究センター脳神経内科 長東 一行(主任研究者) 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号 TEL: 06-6833-5004(内線2322), FAX 06-6835-5137 E-mail: nagatuka@hsp.ncvc.go.jp</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・資金源および財政上の関係 本研究は、国立循環器病研究センターにおいては「循環器病研究開発費：脳梗塞 患者に対する細胞治療の発展とその普及、主任研究者：田口明彦」、先端医療センターにおいては「先端医療振興財団研究費」からの支出を行う。本臨床試験は当該研究費の研究計画の内容あるいは適正な用途に沿ったものである。主任研究者と当該試験において使用する製品の製造元との間には、開示すべき重要な財政上の関係はない。 ・試験治療に関する費用 この臨床試験において、麻酔、骨髄液採取、調整、移植に係る費用は、研究費で負担する。 <p>②既に実施されているヒト骨髄単核球臨床研究と比較して新規性が認められる急性期虚血性循環器疾患患者に対する骨髄採取および単核球の血管内投与に関しては多くの症例報告があるが、本研究は脳梗塞患者を治療対象としている。</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)

- 別紙1: 研究者の略歴及び研究業績(研究者一覧および主な研究者の略歴、業績)
- 別紙2: 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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(精製単核球の品質)
- 別紙4: 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5: 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
[特定生物由来製品使用(アルブミン製剤)に関する説明と同意書含む]
- 別紙7: 研究計画書
(症例登録票・症例報告書含む)
- 別紙8: 自己骨髄単核球の採取と移植の標準業務手順書
- 別紙9: 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル
(先端医療センター・重篤な有害事象報告書含む)
- 別紙10: 倫理審査委員会(再生医療審査委員会)等における審査の過程及び結果を示す書類(写し)
- 別紙11: 倫理審査委員会(再生医療審査委員会)規程等
(再生医療審査委員会・委員名簿、生命倫理に関する識見を有する者・略歴・参考資料①②含む)
- 別紙12: 保険内容・損保ジャパン(株)保険料見積もり/国立循環器病センターにて一括契約
- 別紙13: 共同研究機関の指針への適合について

急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究

現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は極めて深刻な社会問題です。特に 65 歳以上の寝たきり患者の約半数が脳卒中など脳の疾患を有しており、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は非常に重要な課題です。本臨床研究では脳卒中の中でも特に重篤な症状を呈することの多い心原性脳塞栓症患者^{※1}を対象として、脳梗塞発症約 1 週間後に自分の骨髄細胞を採取し、その中の骨髄単核球^{※2}を静脈の中に注射し、その安全性および有効性(神経機能回復効果)に関する検討を行います。自分の骨髄単核球を用いた臨床研究は既に、重症の虚血性心疾患^{※3}や閉塞性動脈硬化症^{※4}を対象に行われておりますが、まだ脳卒中を対象とした臨床試験はほとんど行われていません。動物実験において骨髄単核球を静脈から投与した結果、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加、などの効果が報告されており、こうした動物実験の結果を根拠として、現在行なわれている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられているため、安全性に注意しながら今回の臨床研究を行います。

※1：心原性脳塞栓症－心臓にできた血液の塊が脳血管に流れ込み、脳の血管を閉塞することによりおこる。

※2：骨髄単核球－骨髄中にある白血球に含まれる成分のひとつ。

※3：虚血性心疾患－狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。

※4：閉塞性動脈硬化症－動脈硬化のために足の血管が細くなったり、つまったりして、十分な血流が保てなくなる病気。

研究の概要

自己骨髄単核球による、血管再生を介した内因性神経再生促進

主な適格規準:重症心原性脳梗塞患者

- ・心原性脳塞栓症と診断
- ・年齢が20歳以上75歳以下である
- ・発症後10日以内に骨髄単核球細胞投与可能
- ・発症7日目のNIHSSが10点以上
- ・来院時に比し、発症7日目のNIHSS改善度が5点以下

インフォームドコンセント

登録・漸増法
症例数:12
(低用量群:6 高用量群:6)

骨髄液採取
低用量群 25mL
高用量群 50mL

骨髄単核球分離

骨髄(単核球)細胞の静脈内投与

試験の相

第 1/2a 相、用量漸増法

Primary Endpoint

① 安全性

脳梗塞 7 日後と比し投与1ヵ月後における
NIHSS 悪化症例の頻度

② 有効性

投与1ヵ月後の NIHSS の改善度

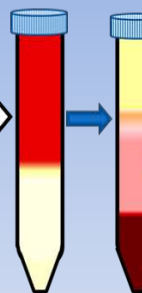
進捗状況

低用量群(6 例)終了(安全性:問題なし)
高用量群 2 例エントリー済み



患者の両側腸骨より骨髄穿刺針を用いて、骨髄液の採取する。
低用量群: 25mL
高容量群: 50mL

骨髄液の希釈

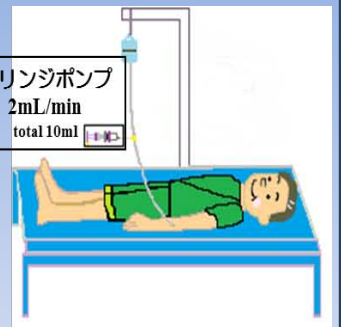


遠心分離

洗浄
遠心分離

単核球分離

病棟へ搬入



シリンジポンプ
2mL/min
total 10ml

単核球細胞の静脈内投与

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23年 2月 17日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	石川県金沢市宝町 13-1
	名称	金沢大学医薬保健研究域
	研究機関の長 役職名・氏名	金沢大学医薬保健研究域長・教授・山本 博



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
自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究・虚血性心不全に対して・	金沢大学医薬保健研究域医学系・教授・金子周一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-
申請年月日	平成23年2月17日
実施施設及び研究責任者	実施施設：金沢大学医薬保健研究域 金子 周一
対象疾患	虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
実施期間、対象症例数	承認日から3年間、6症例
治療研究の概要	<p>急性または陳旧性心筋梗塞による低左心機能患者に対して、自己脂肪組織由来間質細胞を経冠動脈的に投与し、その安全性、ならびに有効性についての検討を行う。</p> <p>全身麻酔下に、腹部、臀部、または大腿部の皮下脂肪から脂肪組織を吸引し、脂肪細胞分離装置を用いて脂肪組織由来間質細胞を採取する。2×10^7/kgの細胞を冠動脈造影施行後に、3分間かけて動脈注入する。主要評価項目は安全性で有害事象の評価、その他心筋シンチ、MRIで心筋の活動性を確認する。</p>
その他（外国での状況等）	<p>本研究で用いる脂肪組織分離装置はヨーロッパではCE markを取得しており、急性心筋梗塞に対するAPOLLO試験および、冠血行再建施行慢性虚血性心不全を対象としてPRECISE試験が実施され、安全性を評価したところ。有効性確認試験を予定している。</p>
新規性について	<p>ヨーロッパでは急性心筋梗塞を対象とした検討がなされている。自己脂肪組織由来間質細胞群を用いた虚血性心不全に対する冠動脈内投与による再生療法の検討は我が国では新規。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究-虚血性心不全に対して-
研究機関	
名称	金沢大学医薬保健研究域
所在地	〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1
電話番号	076-265-2100
FAX番号	076-234-4202
研究機関の長	
役職	金沢大学医薬保健研究域長
氏名	山本 博 印
研究責任者	
所属	金沢大学医薬保健研究域医学系
役職	教授
氏名	金子周一 印
連絡先	Tel/Fax: Tel:076-265-2233 /Fax:076-234-4250
	E-mail: skaneko@m-kanazawa.jp
最終学歴	金沢大学大学院医学系研究科
専攻科目	内科学
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	
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	*別紙2参照
臨床研究の対象疾患	
名称	別紙3の条件を満たす虚血性心不全患者
選定理由	虚血性心疾患を基礎疾患とする重症心不全は、一過性または持続的心筋虚血により心筋の変性をきたした終末像である。冠動脈形成術、冠動脈バイパ

	ス術など冠血行再建を行った後も、左室機能低下が続いた心不全状態にある。しかし、末期拡張型心筋症などに比べると、虚血壊死心筋周囲には、気絶状態または冬眠状態の心筋細胞が残存している可能性が高く、間質細胞による心機能改善が期待できる。
被験者等の選定基準	*別紙3参照。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	*別紙6参照。 ① 脂肪組織採取方法 所要時間:約1～1.5時間、実施場所:手術室 全身麻酔下に、腹部または臀部、大腿部の皮下脂肪組織にチューメッセント液(麻酔溶液)(成分:生理食塩水1000ml+1%リドカイン(1%キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml)を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が約400g採取されていることを確認する。 ② 脂肪組織処理方法(脂肪組織由来間質細胞の分離) 所要時間:約2～3時間、実施場所:血管造影室 脂肪組織分離装置に滅菌済みディスポーザブルセットを装着し、採取した脂肪組織 約400gを脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、脂肪組織由来間質細胞を採取する。 ③ 移植方法 所要時間:カテーテル約30分、実施場所:血管造影室 投与予定数の間質細胞を含有した乳酸加リンゲル液をカテーテルを用いて経冠動脈的に投与する。
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 <input type="radio"/> 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
安全性についての評価	脂肪組織分離装置を用いて採取された間質細胞について、ヨーロッパを中心に急性心筋梗塞患者を対象に、冠動脈への投与で同数の細胞投与についての安全性が報告されている(*別紙4)。脂肪組織採取は、協力研究員である美容外科専門医により、現在美容形成外科領域で一般的に行われているTumescent 脂肪吸引法を用いる。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	*別紙5参照
臨床研究の実施計画	*別紙6参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	ヘルシンキ宣言に則り、主治医または担当医は、同意書を元に患者に対して十分な説明を行い、その利益、不利益を十分に理解した後に、同意をいただく

	く。いかなる場合においても本臨床研究における安全性の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り、その後も適切な治療を受けられることを説明する。詳細は下記説明事項および*別紙7(インフォームド・コンセントにおける説明文書および同意文書)を参照。
説明事項	*別紙7説明文書参照。概要は、①臨床試験とは②臨床試験の概要③臨床試験への参加について④安全性について⑤本臨床試験に参加できる患者さんについて⑥プライバシーの保護⑦遺伝子発現解析に関する個人に関する情報の保護と管理⑧費用の負担について⑨得られた脂肪組織由来間質細胞について⑩試料等の破棄方法について⑪遺伝子カウンセリングについて⑫本臨床研究に対する補償と治療について
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・コンセントを取得す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・コンセントを取得す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	「重大な事態」を以下のように定義し、対応する。 本研究において、各被験者の登録時より生じたすべての有害事象(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)又は副作用のうち、重篤な有害事象は新GCP基準に基づき以下のように定義する。尚、本臨床試験との因果関係は問わない。 ① 死亡 ② 死亡につながる恐れのある症例 ③ 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例 ④ 障害 ⑤ 障害につながる恐れのある症例 ⑥ ①から⑤に掲げる症例に準じて重篤である症例 ⑦ 後世代における先天性疾病または異常 以上のような事象が発生した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して、直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速やかに施設長ならびに厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	退院後は外来通院で経過観察を行う。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、分担者により、研究期間終了後10年間行う。追跡調査の内容は、移植後6カ月間での評価・検査項目に準じ、最低年1回行われる。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	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	得られたデータは記録時に匿名方式で保存する。検査データはすべて、対比が必要な為、患者データの匿名化は連結可能匿名化とする。この際、個人識別に関するデータはパスワード管理とし、パスワードは個人情報担当管理者(代謝内分泌内科 准教授)が管理する。
その他	開示について: 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などに発表される可能性はあるが、個人情報保護法に則り、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、被験者のカルテ閲覧を行なう可能性はあるが、被

	験者および家族のプライバシーが外部に漏れることはない。
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 金沢大学恒常性制御学講座の運営費交付金等にて負担する。
	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 自己脂肪組織由来間質細胞群を用いた虚血性心不全に対する冠動脈内投与による再生療法の検討は我が国において報告がない。また、ヨーロッパでは急性心筋梗塞を対象とした検討がなされているが、陳旧性心筋梗塞や虚血性心筋症を対象とした冠動脈投与による検討は国外を含めてもない。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績(*別紙8)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(*別紙9)
- 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10)
- 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11)
- 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12)
- 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7)
- その他(資料内容:実施計画書 *別紙13)
- その他(資料内容:プロトコール関連資料 *別紙14)
- その他(重症虚血性心不全に対する自己脂肪組織由来間質細胞投与経験報告書 *別紙15)
- その他(倫理委員会議事録*別紙16)
- その他(倫理委員会結果報告書 *別紙17-1)
- その他(倫理委員会結果報告書 *別紙17-2)
- その他(倫理委員会名簿 *別紙18)
- その他(倫理委員会設置要項 *別紙19)
- その他(資料内容:別紙2添付資料1 Intracoronary administration of ADSCs)
- その他(資料内容:別紙4添付資料1 Gelution Biocompatibility Test)
- その他(資料内容:別紙4添付資料2 Gelution CE Mark)
- その他(資料内容:別紙4添付資料3 APOLLO試験clinical trial.gov)
- その他(資料内容:別紙4添付資料3- 2日経メディカル記事)
- その他(資料内容:別紙4添付資料3- 3APOLLO試験発表スライド)
- その他(資料内容:別紙4添付資料4 PRECISE試験clinical trial.gov)
- その他(資料内容:別紙4添付資料4-2 PRECISE試験2010年AHA抄録)
- その他(資料内容:別紙4添付資料5 Celase安全性関連資料1)

- その他(資料内容:別紙4添付資料6 Celase安全性関連資料2)
- その他(資料内容:別紙4添付資料7 Intravase安全性関連資料)
- その他(資料内容:別紙4添付資料8 Celase, Intravase Biocompatibility Test)
- その他(資料内容:別紙4添付資料9 Intravase Biocompatibility Table)
- その他(資料内容:別紙4添付資料10 biological verification of sterile intravaseGMP production lots CPr733)
- その他(資料内容:別紙4添付資料11 Intravase成分)
- その他(資料内容:別紙4添付資料12 マウスにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- その他(資料内容:別紙4添付資料13 イヌおよびネコにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- その他(資料内容:別紙4添付資料14 大動物における脂肪組織由来間質細胞の冠動脈投与に関する検討)
- その他(資料内容:別紙4添付資料15 マウスに対するヒト脂肪組織由来間質細胞投与の安全性検討結果)
- その他(資料内容:別紙4添付資料16 脂肪吸引論文)
- その他(資料内容:別紙4添付資料17 脂肪吸引安全性に関する論文)
- その他(資料内容:別紙5添付資料1 心筋梗塞に対する再生療法の論文)
- その他(資料内容:別紙5添付資料2 日本美容外科学会会報)
- その他(資料内容:別紙6添付資料1 脂肪組織採取手順)
- その他(資料内容:別紙6添付資料2 脂肪組織分離装置製品概要書)
- その他(資料内容:別紙6添付資料3 脂肪組織分離装置製品標準書)
- その他(資料内容:別紙9添付資料1 清浄度一覧(手術室・IVR室・心カテ室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料2 図面(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料3 清浄度回復特性(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料4 清浄度測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料5 騒音測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料6 フィルターリーク測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料7 室内外圧力差測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料8 図面(IVR,心カテ室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料9 粉塵測定記録(IVR-1,2、心カテ室))
- その他(資料内容:別紙11添付資料1 ヒト脂肪組織由来多分化能細胞による治療)

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綱

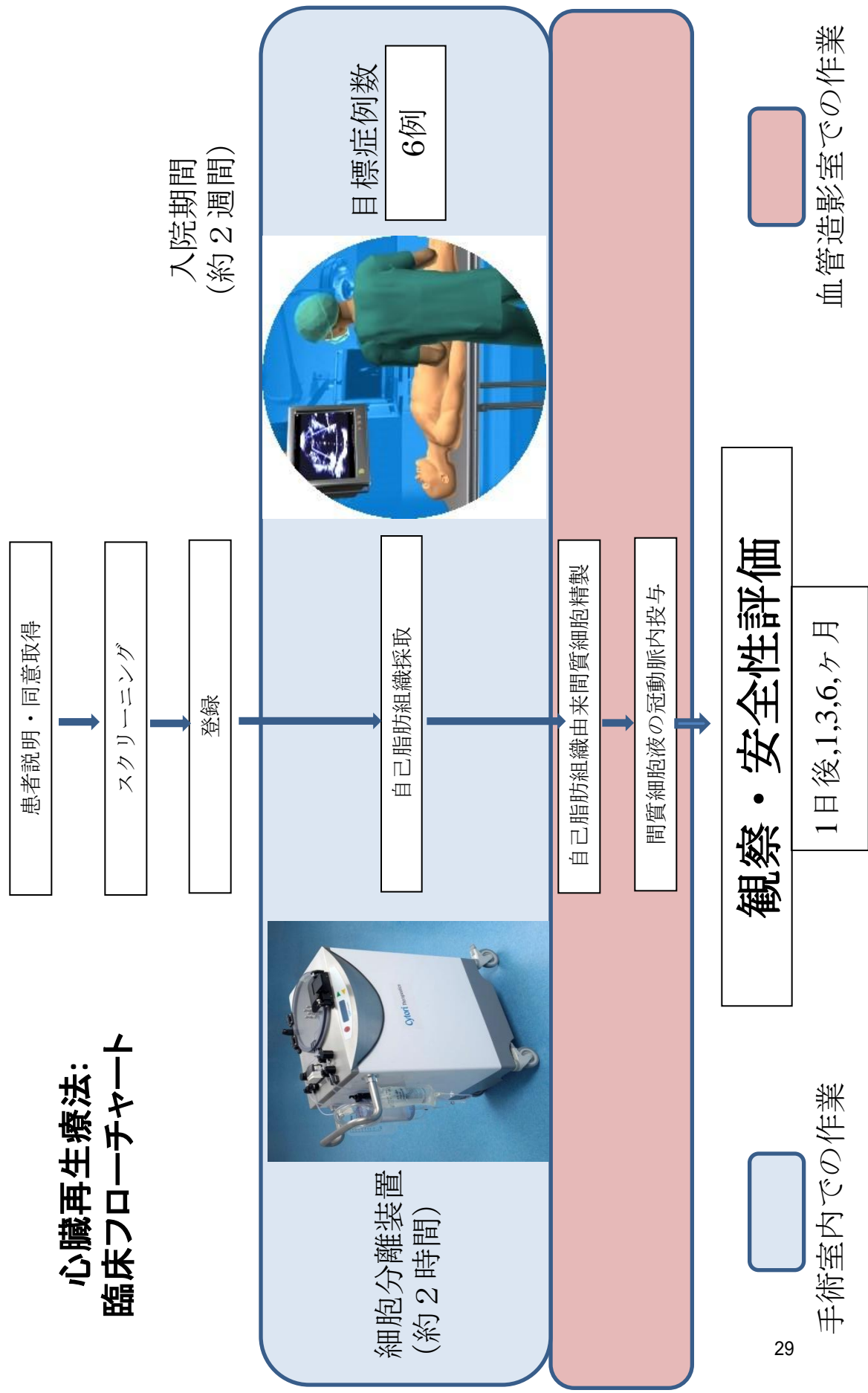
血栓または、動脈硬化巣により閉塞した冠動脈の血流を改善する治療(経皮的冠動脈形成術)の普及、冠動脈バイパス術の進歩により急性心筋梗塞における急性期予後は飛躍的に改善しました。その一方で心筋壊死や心筋虚血再灌流障害による心機能(特に左室収縮能)の低下により、重症慢性心不全に移行する患者は、食文化の欧米化も影響して、増加傾向にあります。元来、虚血性心疾患治療の目標は狭窄または閉塞した冠動脈の血流改善にとどまらず、心筋虚血により心収縮能が低下することを最小限にとどめ、心不全死を抑止することにあります。このため、2000年以降、虚血性心疾患に対する幹細胞を用いた心筋再生療法が臨床応用され始め、良好な結果が示唆されてきています。しかし、含有幹細胞数の非常に少ない骨髓や末梢血から幹細胞や前駆細胞を分離し、再生治療に十分な細胞数に調整する作業は、頻雑で長時間を要し、採取の際の侵襲もきわめて高く、感染などの合併率を増加させることなどが問題となっています。

この点で、脂肪組織には、脂肪細胞のほかに間質細胞が存在し、その中には間葉系幹細胞と呼ばれる心筋細胞へ分化可能な細胞が含まれており、採取単位体積あたり、骨髓の約 100 倍の間葉系幹細胞を有していることが明らかとなっています。

そこで本研究では比較的低侵襲に採取可能で、かつ培養など頻雑な操作を必要とせず十分な間葉系幹細胞を準備できる自己脂肪組織由来間質細胞による心筋再生医療を目標としています。自己脂肪組織由来間質細胞は、美容外科領域にて一般的に行われている脂肪吸引法で組織を採取し、完全密閉無菌回路にて間葉系幹細胞を約 5%と豊富に含む間質細胞を迅速に濃縮分離します。採取された自己脂肪組織由来幹細胞を用いて、種々の臓器、組織の再生に向けて臨床試験が進行中です。虚血性心疾患に関しては、2007年に子牛を用いた前臨床試験で有効性と安全性が証明されています。さらに2007年1月からは血行再建未施行の虚血性心疾患患者を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞療法 **The PRECISE Trial** (Clinical Trial.gov 番号 NCT00426868)と、2007年11月からは血行再建に成功した急性心筋梗塞患者を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞療法 **The APOLLO Trial** (Clinical Trial.gov 番号 NCT00442806)が現在進行中です。

以上のことを背景として、本臨床試験では、急性または陳旧性心筋梗塞による低左心機能患者に対して、自己脂肪組織由来間質細胞を経冠動脈的に投与し、その安全性、ならびに臨床上の有効性についての検討を行います。

② 研究の流れを示した図やイラストなど(ポンチ絵)



手術室内での作業

観察・安全性評価

1日後, 1, 3, 6, 6ヶ月

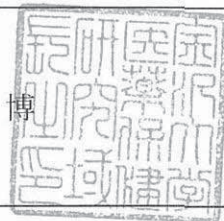
血管造影室での作業

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23年 2月 17日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	石川県金沢市宝町 13-1
	名称	金沢大学医薬保健研究域
	研究機関の長 役職名・氏名	金沢大学医薬保健研究域長・教授・山本 博



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
肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究	金沢大学医薬保健研究域医学系・教授・金子周一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究
申請年月日	平成23年2月17日
実施施設及び研究責任者	実施施設：金沢大学医薬保健研究域 金子 周一
対象疾患	肝硬変
ヒト幹細胞の種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
実施期間、対象症例数	承認後3年間、4症例
治療研究の概要	本臨床研究では、肝硬変患者を対象として、自分の脂肪組織より分離された間質細胞を、肝動脈より投与して直接肝臓へ運搬し肝機能を改善させる肝再生療法を行う。自己脂肪組織由来間質細胞の分離には、脂肪組織分離装置を用いて、完全自動無菌密閉式の自己脂肪組織由来間質細胞を分離、脂肪組織分離装置を用いて分離された細胞を、カテーテルを総肝動脈まで挿入し30分かけて投与する。
その他（外国での状況等）	脂肪組織由来間質細胞を用いる試験として、ヨーロッパでは、急性心筋梗塞、虚血性心不全を対象に、本邦では九州大学において、乳がん術後の組織欠損患者に対する乳房再建の臨床研究が実施されている。
新規性について	肝硬変を対象としては、骨髄由来間葉系幹細胞の経静脈投与による臨床研究が本邦を中心に報告されているが、脂肪由来間葉系細胞を用いる臨床研究は本邦では新規。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究		
研究機関			
名称	金沢大学医薬保健研究域医学系		
所在地	〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1		
電話番号	076-265-2100		
FAX番号	076-234-4202		
研究機関の長			
役職	金沢大学医薬保健研究域長		
氏名	山本 博		印
研究責任者			
所属	金沢大学医薬保健研究域医学系		
役職	教授		
氏名	金子周一		印
連絡先	Tel/Fax	Tel:076-265-2233 /Fax:076-234-4250	
	E-mail	skaneko@m-kanazawa.jp	
最終学歴	金沢大学大学院医学系研究科		
専攻科目	内科学		
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			
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	*別紙2参照		

臨床研究の対象疾患	
名称	*別紙3の条件を満たす肝硬変
選定理由	慢性肝疾患の終末像である肝硬変は、肝機能低下状態、持続する慢性炎症および高度な肝線維化状態を病態とする。高度に進展した肝硬変の終末期肝不全状態に対する根治的治療法に肝移植があるが、我が国では脳死ドナーの絶対的不足が続き、生体肝移植が主に行われている。健常者ドナーを必要とするなど、問題が多い。肝硬変の終末期肝不全状態への進展をできるかぎり遅延させるには、さらなる肝機能低下の進行を防ぐ、あるいは改善することが必要である。臓器機能再生能を有することが示唆される脂肪組織由来間質細胞による細胞治療により、肝硬変における肝機能低下進展の軽減あるいは改善が期待できるため、本疾患を選定した。
被験者等の選定基準	*別紙3参照。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト自己皮下脂肪組織由来間質細胞
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	*別紙6参照。 ① 脂肪組織採取方法 所要時間: 約1~1.5時間、実施場所: 手術室 全身麻酔下に、腹部または臀部、大腿部の皮下脂肪組織にチューメッセント液(麻酔溶液)(成分: 生理食塩水1000ml+1%リドカイン(1%キシロカイン)2ml+0.1%アドレナリン(ボスミン)1.5ml)を適量注入する。その後、通常形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を採取部位より吸引する。この際、シリンジには麻酔溶液と脂肪組織が混合された状態で吸引されるため、採取された検体総量のうち脂肪組織が約400g採取されていることを確認する。 ② 脂肪組織処理方法(脂肪組織由来間質細胞の分離) 所要時間: 約2~3時間、実施場所: 血管造影室 脂肪組織分離装置に滅菌済みディスプレイセットを装着し、採取した脂肪組織 約400gを脂肪組織収集容器内へ注入する。注入した脂肪組織を乳酸リンゲル液で洗浄する。その後、脂肪組織から細胞を分離する酵素を加え、消化処理する。消化処理後の細胞懸濁液を遠心処理にて濃縮、酵素の洗浄を行い、脂肪組織由来間質細胞を採取する。 ③ 移植方法 所要時間: カテーテル約30分、実施場所: 血管造影室 投与予定数の間質細胞を含有した乳酸加リンゲル液をカテーテルを用いて経肝動脈的に投与する。
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
安全性についての評価	脂肪組織分離装置を用いて採取された間質細胞について、心臓の冠動脈への投与で同数の細胞投与についての安全性が報告されている(*別紙4)。脂肪組織採取は、現在美容形成外科領域で一般的に行われているTumescent 脂肪吸引法を用いる。
臨床研究の実施が可能であると	*別紙5参照

判断した理由	
臨床研究の実施計画	*別紙6参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	ヘルシンキ宣言に則り、主治医または担当医は、同意書を元に患者に対して十分な説明を行い、その利益、不利益を十分に理解した後に、同意をいただく。いかなる場合においても本臨床研究における安全性の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り、その後も適切な治療を受けられることを説明する。詳細は下記説明事項および*別紙7(インフォームド・コンセントにおける説明文書および同意文書)を参照。
説明事項	*別紙7説明文書参照。概要は、①臨床試験とは②臨床試験の概要③臨床試験への参加について④安全性について⑤本臨床試験に参加できる患者さんについて⑥プライバシーの保護⑦遺伝子発現解析に関する個人に関する情報の保護と管理⑧費用の負担について⑨得られた脂肪組織由来間質細胞について⑩試料等の破棄方法について⑪遺伝子カウンセリングについて⑫本臨床研究に対する補償と治療について
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・コンセントを取得す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・コンセントを取得す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	「重大な事態」を以下のように定義し、対応する。 本研究において、各被験者の登録時より生じたすべての有害事象(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)又は副作用のうち、重篤な有害事象は以下のように定義する。尚、本臨床試験との因果関係は問わない。 ① 死亡 ② 死亡につながる恐れのある症例 ③ 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例 ④ 障害 ⑤ 障害につながる恐れのある症例 ⑥ ①から⑤に掲げる症例に準じて重篤である症例 ⑦ 後世代における先天性疾病または異常 以上のような事象が発生した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して、直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速やかに施設長ならびに厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	退院後は外来通院で経過観察を行う。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、分担者により、研究期間終了後10年間行う。追跡調査の内容は、移植後1カ月間での評価・検査項目に準じ、最低年1回行われる。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	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	得られたデータは記録時に匿名方式で保存する。検査データはすべて、対比が必要な為、患者データの匿名化は連結可能匿名化とする。この際、個人識別に関するデータはパスワード管理とし、パスワードは個人情報分担管理者(計画書に記載)が管理する。
その他	開示について: 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、個人情報保護法に則り、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、被験者のカルテ閲覧を行なう可能性はあるが、被験者および家族のプライバシーが外部に漏れることはない。
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 金沢大学恒常性制御学講座の運営交付金等によって施行する。
	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 自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の検討は我が国および外国において報告がない。

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)

- 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7)
- 研究者の略歴及び研究業績(*別紙8)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(*別紙9)
- 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10)
- 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11)
- 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12)
- その他(資料内容:実施計画書 *別紙13)
- その他(資料内容:プロトコル関連資料(ポンチ絵) *別紙14)
- その他(資料内容:肝硬変を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞の経静脈投与6例の詳細 *別紙15)
- その他(資料内容:倫理委員会議事録 *別紙16)
- その他(資料内容:倫理委員会結果通知書 *別紙17)
- その他(資料内容:倫理委員会委員名簿 *別紙18)

- ☑ その他(資料内容:倫理委員会設置要項 *別紙19)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料1 Tumescant法)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料2 Tumescant法の合併症について)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料3 Celution Biocompatibility Test)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料4 Celution CE Mark)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料5 APOLLO試験)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料6 日経メディカル記事)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料7 PRECISE試験)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料8 AHA抄録)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料9 Celase安全性関連資料1)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料10 Celase安全性関連資料2)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料11 Intravase安全性関連資料)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料12 Celase, Intravase Biocompatibility Test)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料13 biocompatibility table (intravase))
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料14 Biological Verification of Sterile Intravase GMP Production Lots CPr733)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料15 Intravase成分)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料16 マウスに対するヒト脂肪組織由来間質細胞投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料17 イヌおよびネコにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料18 ブタにおける脂肪組織由来間質細胞の生体への投与の安全性検討結果)
- ☑ その他(資料内容:別紙4添付資料19 マウスに対するヒト脂肪組織由来間質細胞投与の安全性検討)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料1 間葉系幹細胞の肝細胞分化能 Hepatology 2007)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料2 ヒト脂肪組織由来間質細胞の肝細胞分化能の検討)
- ☑ その他(資料内容:別紙5添付資料3 乳房形成術論文)
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料1 脂肪組織採取手順)
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料2 脂肪組織分離装置製品概要書)
- ☑ その他(資料内容:別紙6添付資料3 脂肪組織分離装置製品標準書)
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料1 清浄度一覧(手術室・IVR室・心カテ室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料2 図面(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料3 清浄度回復特性(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料4 清浄度測定(手術室))
- ☑ その他(資料内容:別紙9添付資料5 騒音測定(手術室))

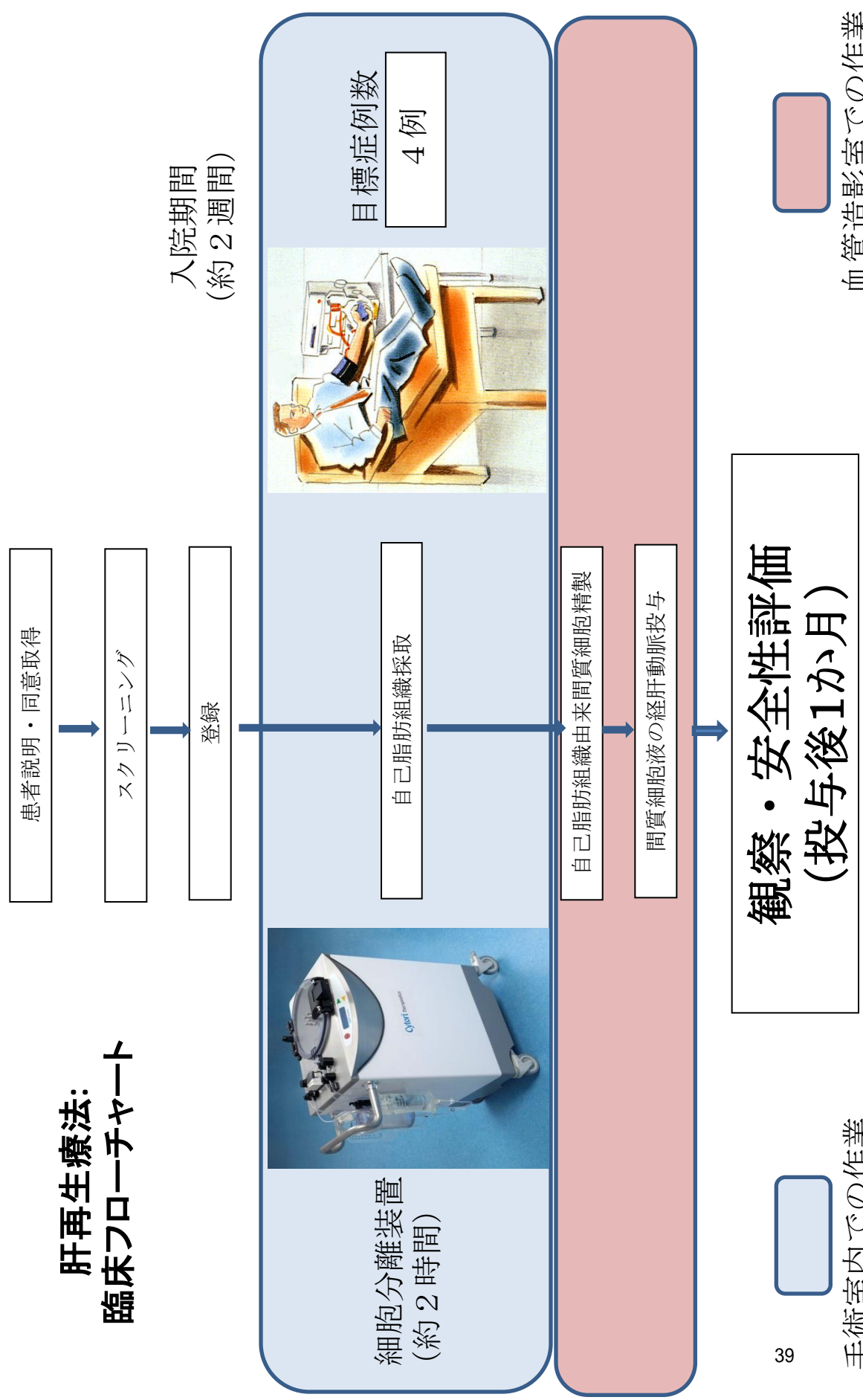
- その他(資料内容:別紙9添付資料6 フィルターリーク測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料7 室内外圧力差測定(手術室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料8 図面(IVR,心カテ室))
- その他(資料内容:別紙9添付資料9 粉塵測定記録(IVR-1,2、心カテ室))
- その他(資料内容:別紙11添付資料1 ヒト脂肪組織由来多分化能細胞による治療)
- その他(資料内容:別紙11添付資料2 肝硬変患者に対する骨髄細胞投与の論文)
- その他(資料内容:別紙11添付資料3 肝硬変患者に対する骨髄由来単核球細胞の経肝動脈投与を行った論文)
- その他(資料内容:別紙15添付資料1 肝硬変を対象とした自己脂肪組織由来間質細胞の経静脈投与6例の血清アルブミン値の推移)

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

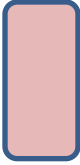
慢性肝疾患には、ウイルス慢性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎が含まれるが、我が国ではその罹患人口は大きく、C型肝炎ウイルス感染者は200万人、B型肝炎ウイルス感染者は150万人、また、非アルコール性脂肪肝炎患者は100万人とも推測されている。その終末像は肝硬変であり、肝不全への進展、肝癌の高い発生率により、予後不良である。肝不全状態になった肝硬変に対する最終的な根治治療は肝移植であるが、我が国では慢性的ドナー不足があり、生体肝移植が主に行われている。健常者ドナーへの侵襲をはじめ、問題が多い。また、肝硬変状態から肝癌が発生した場合、肝機能が低下しているため手術治療をはじめとした癌の根治的治療ができない場合がある。そのため、肝硬変では、肝臓の予備能を保ち、終末期肝不全への進展をできるかぎり遅延させることが重要である。

脂肪組織に存在する脂肪細胞以外の間質細胞群には、肝細胞に分化する能力のある幹細胞が含まれる。本臨床研究では、肝硬変患者を対象として、自分の脂肪組織より分離された間質細胞を、肝動脈より投与して直接肝臓へ運搬し、肝機能の改善させる肝再生療法を行う。自己脂肪組織由来間質細胞の分離には、脂肪組織分離装置を用いて行う。この装置を用いて得られる自己脂肪組織由来間質細胞を用いて、乳癌等による乳房切除後の乳房再建術、丰胸目的の乳房形成術、虚血性心疾患に対する心機能再生療法が行われており、一定の効果があることが報告されている。脂肪組織由来間質細胞は自己由来のものを用いるため、免疫拒絶、アレルギーの可能性が考えられない。また、脂肪組織分離装置は完全自動無菌密閉式であり、この装置を用いて分離された細胞は、その後培養なしにカテーテルにて経肝動脈的に投与するため、細胞の汚染のリスクがなく、細胞調整センターを必要としない。

② 研究の流れを示した図やイラストなど(ポンチ絵)



手術室内での作業




血管造影室での作業

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年6月8日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	札幌市東区北 33 条東 14 丁目 3 番 1 号 (〒065-0033)	
	名称	医療法人 徳洲会 札幌東徳洲会病院 011-722-1110 (電話番号) 011-723-5631 (FAX 番号)	
	研究機関の長 役職名・氏名	医療法人 徳洲会 札幌東徳洲会病院 院長 清水 洋三	

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 徳洲会 札幌東徳洲会病院 循環器内科 部長 山崎 誠治

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 23 年 6 月 8 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：医療法人徳洲会札幌東徳洲会病院 研究責任者：山崎 誠治
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	医療法人 徳洲会 札幌東徳洲会病院				
所在地	〒065-0033 札幌市東区北 33 条東 14 丁目 3 番 1 号				
電話番号	011-722-1110				
FAX 番号	011-723-5631				
研究機関の長					
氏名	清水 洋三				
役職	院長				
研究責任者					
所属	循環器内科				
役職	部長				
氏名	山崎 誠治				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">Tel: 011-722-1110 / Fax: 011-723-5631</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;">ashidat@sht-ibdcenter.net</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel: 011-722-1110 / Fax: 011-723-5631	E-mail	ashidat@sht-ibdcenter.net
Tel/Fax	Tel: 011-722-1110 / Fax: 011-723-5631				
E-mail	ashidat@sht-ibdcenter.net				
最終学歴	平成 5 年 旭川医科大学医学部卒業				
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）、日本内科学会（専門医・認定医）、日本心血管インターベンション治療学会（認定医）				
臨床経験歴	18 年				
細胞治療研究歴	なし				
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・パージャール病）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」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 22 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」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	<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 Ⅰ、慢性重症下肢虚血が Fontaine Ⅱ及びⅢ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」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Ⅱ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」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.背景と根拠（4頁14行～4頁37行）参照</p>
被験者等の選定基準	<p>登録時において、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択基準</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Ⅲかつ、いずれかの下肢が Rutherford 重症度分類のⅠからⅤ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>除外基準</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

	<p>者</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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> <p>8) 虚血性心疾患，脳梗塞又は脳出血の既往があり，これらの疾患に対して追加治療を要し，Fontaine Ⅲ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.適格規準（15 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：ヘモネティクスコンポーネントコレクションシステム (CCS) 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・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バックに，操作アダプターを取り付け、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 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 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 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	x 有 ・ 無	
非自己由来材料使用	x 有 ・ 無	—動物種(——)—
複数機関での実施	x 有 ・ 無	
他の医療機関への授受・販売	x 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.背景と根拠（5頁36行～6頁16行）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>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、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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た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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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った。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。</p> <p>さらに、Kuethe ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki</p>
-----------------------------	--

	<p>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 10μg/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 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・パージャー病患者で、Fontaine 重症度分類の . . . , 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」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. 背景と根拠 (5 頁 6 行 ~ 5 頁 34 行、6 頁 17 行 ~ 7 頁 29 行) 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札幌東徳洲会病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病) 患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで 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>

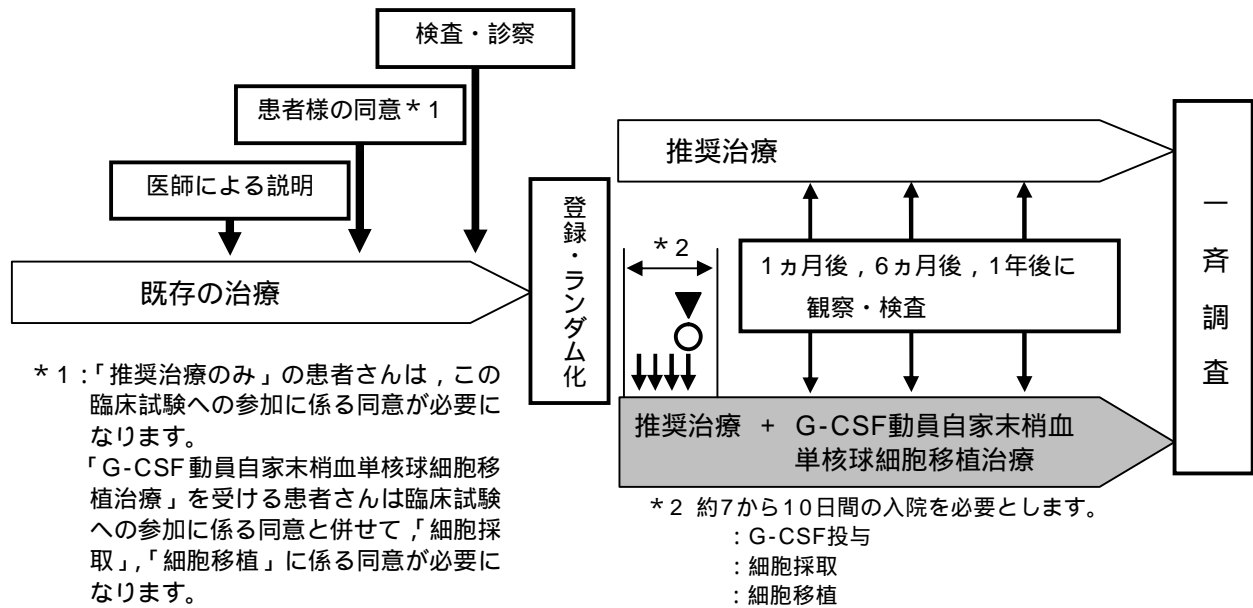
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
<p>手続</p>	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、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（14 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られたことになること。 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

		<p>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> <p>同意書（様式）には，以下の事項を含まなければならない。 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 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 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。 1) 臨床試験名 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 3) 同意撤回日，被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 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（22～28 頁） 18. 独立データモニタリング委員会（40 頁） 22. 試験の終了と早期中止（44 頁） 27.10 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（84～87 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>補償がある場合、その内容</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>なお，臨床研究賠償責任保険に加入予定であり，その補償範囲内での補償が可能である。</p>

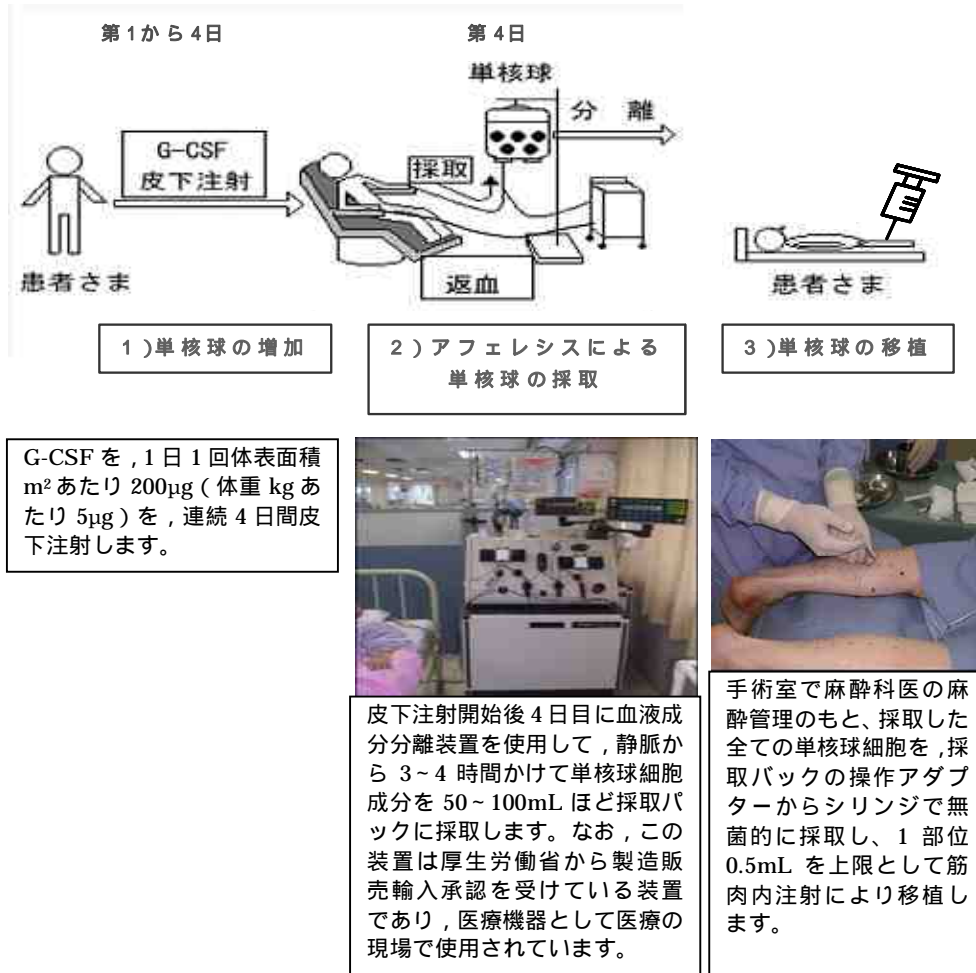
個人情報保護の方法																						
連結可能匿名化の方法	<p>試験責任医師及び試験分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（80 頁）参照</p>																					
その他	<p>試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、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 (細則を確認してください)	<p>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（43 頁）参照</p>																					
	<p>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」）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>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>北榆会 札幌北榆病院</p> <p>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>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 22 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」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 北榆会 札幌北榆病院 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> </table>	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
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																					

	<p>東海大学医学部 外科学系 形成外科学 湘南鎌倉総合病院 腎臓内科 田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科 島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 徳島赤十字病院 外科 天神会 新古賀病院 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部 有隣厚生会 東部病院 血管外科 財団法人 住友病院 腎センター 近畿大学医学部附属病院 心臓血管外科 日本医科大学付属病院 再生医療科 札幌東徳洲会病院 循環器内科</p>	<p>田中 理佳 小林 修三 塚本 達雄 久傳 康史 織田 禎二 阪田 章聖 古賀 伸彦 錦戸 雅春 花田 明香 阪口 勝彦 鷹羽 浄顕 宮本 正章 山崎 誠治</p>
--	--	--

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

- ㇏ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㇏ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㇏ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・・・・・別紙 3
- ㇏ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㇏ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・・・・・別紙 5
- ㇏ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㇏ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床試験の必要性

1). 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バージャー病は閉塞性血栓性血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者は約 500 万人、バージャー病患者は約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者が急速に増加しています。

2). 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療を行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者に対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中の LDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらの薬を服用しても足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みおよび足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者が年間 1 万人以上いるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

2. 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者の症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来の治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者に対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。しかし遺伝子物質による治療は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体力面の問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病の患者に、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

対象となる患者

- 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病患者であること。
- 2) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、患者本人から文書同意が得られていること。
- 4) 病態進行性の患者ではないこと。
- 5) 大切断が予定されている患者ではないこと。
- 6) G-CSF製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者ではないこと。

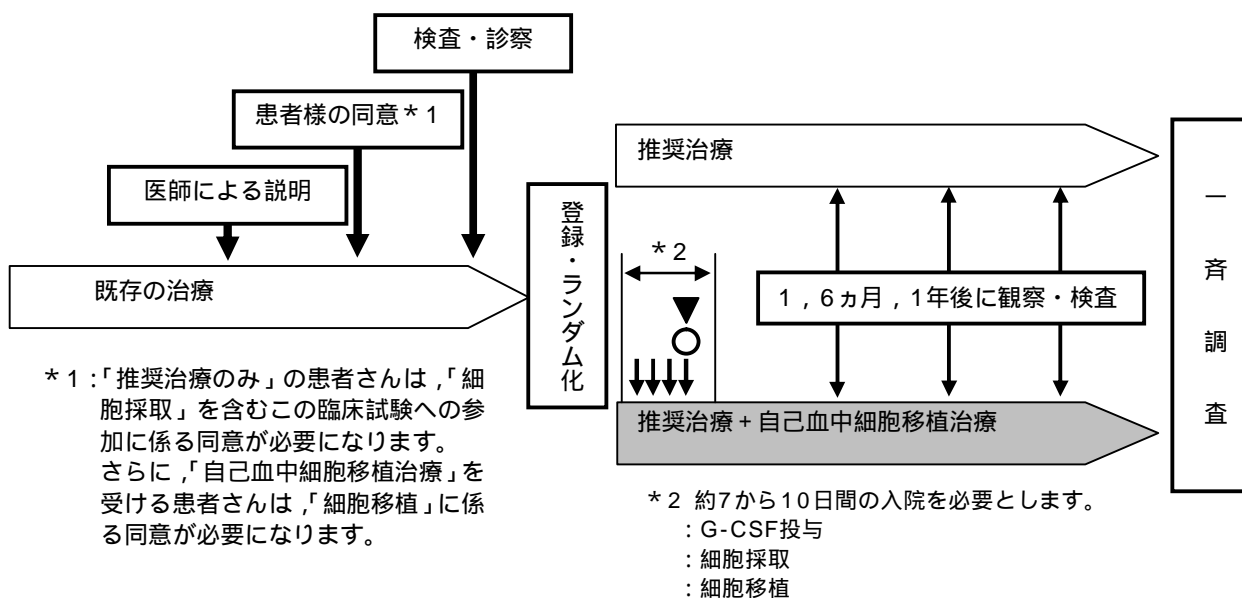
5. 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコール治療』と呼びます）のうち、被験者が「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者のグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。この臨床試験ではそれぞれの治療を受ける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられている薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対する薬などを使用します。



6. 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合には、これらに対する治療が行われます。なお、これらの薬の使用方法および使用量は、被験者の状態に合わせて、医師により判断されます。

7. 推奨治療 + 自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え、被験者の血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして、

- 1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ
- 2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ
- 3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

の、大きく3つのステップからなります。同意に関して、「細胞採取」、「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお、この治療では、厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

G-CSF を、1日1回体表面積 m^2 あたり $200\mu g$ (体重 kg あたり $5\mu g$) を、連続4日間皮下注射します。

2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

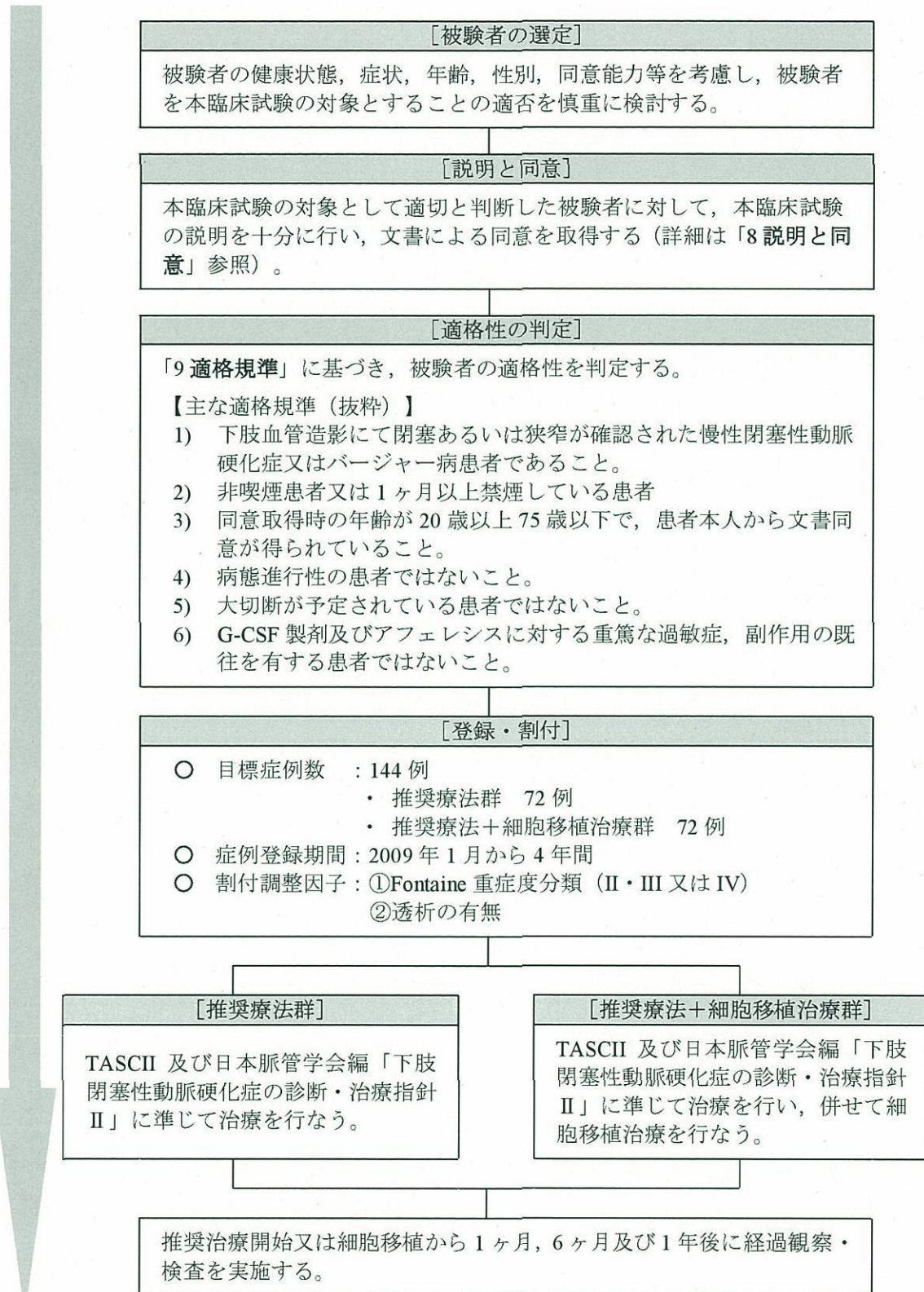
皮下注射開始後4日目に血液成分分離装置を使用して、静脈から3~4時間かけて単核球細胞成分を50~100mLほど採取します。なお、この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり、医療機器として医療の現場で使用されています。

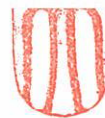
3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1部位0.5mLを上限として筋肉内注射により移植します。

1. 概要

1.1 シェーマ






ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成23年6月9日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX番号)	
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	福澤 正洋	

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
関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授 吉川秀樹 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法
申請年月日	平成23年6月9日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学大学院医学系研究科 研究責任者：吉川 秀樹
対象疾患	外傷性膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	滑膜由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録機関とし、5年間を研究実施期間とする。対象症例数は6例。
治療研究の概要	滑膜切除術により取り除いた滑膜組織をCPCにてまず単層培養し、1~2週間後ピペッティングによる物理的刺激により立体的な人工組織片を得る。この組織片の形を整えながら軟骨損傷部位に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997 年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDA の認可を受け商品化した (Carticel®) が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。
新規性について	滑膜由来間葉系細胞を使っているところと、立体的な組織片の作成法に新規性がある。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法		
研究機関			
名称	大阪大学医学部付属病院		
所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-6551		
FAX番号	06-6879-6549		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	福澤 正洋 印		
研究責任者			
所属	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学(整形外科)		
役職	教授		
氏名	吉川 秀樹 印		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-3552 /Fax: 06-6879-3559	
	E-mail	yhideki@ort.med.osaka-u.ac.jp @	
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科		
専攻科目	整形外科		
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			
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>本研究の目的は、自己滑膜間葉系幹細胞を用いた三次元人工組織の技術を従来の整形外科手術に応用し、これまで有効な治療法の無かった膝関節難治性軟骨損傷を克服するための技術を確立し、その安全性、有効性を検討することである。本研究のプロトコル治療の安全性と有効性が確認されれば、これまで明らかに有効な治療が無かった膝関節軟骨損傷患者の生活の質(QOL)の向上に大きく寄与することが期待される。また変形性関節症患者の発生頻度を抑え、その結果現在国内に限っても10万症例ある人工関節手術を大幅に減少させる可能性があり、医療費の低減に結びつくと考えられる。また、この技術の確立は関節疾患に対する再生医療の実用化に直結し、また、三次元人工組織を応用することによって他領域における再生医療の実用化にもつながる可能性があり、新規産業の創出が期待され、その</p>				
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>外傷性膝関節軟骨損傷</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td> <p>膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。</p> </td> </tr> </table>	名称	外傷性膝関節軟骨損傷	選定理由	<p>膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。</p>
名称	外傷性膝関節軟骨損傷				
選定理由	<p>膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。</p>				
被験者等の選定基準	<p>選択基準 以下の基準をすべて満たす患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 外傷性膝関節軟骨損傷と診断された患者 2) 年齢20歳以上60歳未満の患者 3) 軟骨損傷が膝関節内に単一箇所存在する患者 4) 臨床症状(疼痛、ひっかかり、ロッキング、水腫のうち一つ以上)を呈して日常生活に支障を来している患者 5) International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form自覚膝機能評価で6点以下と判定される患者 6) 下肢のアライメントが正常の患者 7) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて病巣サイズが5cm²以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者 8) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて1g以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者 9) 治療を必要とする靭帯損傷、半月損傷が合併している場合、登録時までこれら外科的治療が適切になされている患者 10) 患者本人の文書による同意が得られている患者 <p>除外基準 以下のいずれかの項目に抵触する患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患部に活動性の感染がある患者 2) 悪性腫瘍など重篤な合併症がある患者 3) アルコール、薬物依存症のある患者 4) リウマチ、痛風、偽痛風に罹患している患者 5) Xp上、大腿脛骨角(FTA角)が反対側に比較して5度以上の内反あるいは外反アライメント異常を呈する患者 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する患者 7) 糖尿病と診断を受けている患者 8) 腎機能不全のために透析を受けている患者 9) 感染症(HIV、HBV、HCV、HTLV)のある患者 10) 妊娠中の患者、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者 12) 他の臨床研究に参加中の患者 13) その他、研究責任者又は分担者が対象として不適当と判断した患者 				

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	滑膜間葉系幹細胞
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	<p>1) 滑膜組織の採取 本研究に先立ち治療として行われる関節鏡視下滑膜切除手術において生じた余剰滑膜組織を用いる。但し、予め本研究での使用に対する同意を術前に得る。滑膜組織は手術室より未来医療センターCPCIに直接搬送される。</p> <p>2) 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織(TEC)の作成 (1) 滑膜組織はコラゲナーゼにより分解し細胞単位まで分離する。 (2) 分離した滑膜細胞を、FBS(fetal bovine serum)を10%含有した液体培地(Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM)に懸濁し、カルチャーディッシュ内で底面積1cm²あたり3×10³個の細胞数となるように播種する。 (3) 37°C、5%CO₂の条件で培養する。 (4) 浮遊細胞を除き、底面に固着する細胞(滑膜由来間葉系幹細胞)を約2週間培養する。 (5) 底面全体をほぼ覆い尽くすように増殖した後、トリプシンを用いて剥離、継代する。必要細胞数(1×10⁷個以上)に達するまで継代を最大4回まで繰り返す。 (6) 得られた細胞の一部(9.0×10⁵個)は純度検査に用いる。 (7) 純度検査に用いた以外の細胞を0.2mM アスコルビン酸(ビタミンC)を添加した培地中に1cm²あたり4×10⁵個の細胞密度となるよう1~2週間単層培養を行う。単層培養終了3~5日前の培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。また、このうちカルチャーディッシュ1枚の培養細胞は規格試験(性能検査、体積測定)のためのサンプルとして用いる。 (8) 培養皿上に張り付いたシート状の細胞を、タンパク分解酵素を用いずピペッティングのみによる物理的操作で培養皿より剥離し、培養液中に浮遊させる。ピペッティングによる物理的刺激により細胞シートは自動的に自己収縮をおこし、厚みを増して立体的(三次元)な人工組織片(TEC)が作製される(剥離操作後5分以内)。この際、シート培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。 (9) (8)により生じたTECは撮子で容易に把持可能であり、また変形が可能である。このTECを培養液とともに50mLのコニカルチューブにいれ、試験物として出荷する。</p> <p>3) TECの移植 (1) 移植手術は全身麻酔下に関節鏡の補助下に行われる。移植部位、病巣部のサイズによっては関節切開を加えて直視下に移植する場合も考慮する。 (2) 手術室に搬送されたTECを手術直前に生理的食塩水により洗浄して軟骨損傷部と同等量に切断する。 (3) 病巣部の軟骨表面を専用の器具(Cartilage curette, Smith & Nephew社製)を用いて搔破し平滑にした後に、自作の人工組織移植用プローベを介して病巣部上に人工組織を移植する。 (4) 金属棒を用いて人工組織が病巣部を三次元的に密着して被覆するように形状を調節する。 (5) 引き続き5分から10分放置し、その後に関節切開を加えた場合には閉創する。 (6) 関節鏡視下に移植した人工組織の母床への接着性を関節運動(膝の屈曲、進展、内外反、内外旋動作)下に確認する。組織の生着が不安定な場合は、不安定な部分を一部切除し、関節運動下にも安定して母床に生着が維持</p>
投与の方法	
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(ウシ)
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>患者滑膜採取より研究機関終了までにおきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。</p> <p>観察・検査項目 1) 臨床症状(全身) 観察項目: 血圧、脈拍数、呼吸数、体温 時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 体位: 測定時の体位は問わない</p> <p>2) 臨床症状(局所)観察項目 (1) 局所感染: 以下の5段階で評価し記録する。 Grade 0 なし Grade 1 表層の感染、処置のみ必要、抗生剤不要 Grade 2 表層の感染、抗生剤要(経口、注射) Grade 3 深部感染、排膿処置(ドレーン挿入)要 Grade 4 深部感染、外科的治療要 (2) 局所皮膚症状(非感染性): 発赤、圧痛、浮腫、炎症(熱感)、潰瘍 各項目について、次の3段階で評価し記録する。 あり: 肉眼的に症状を有し、自覚症状を伴う。 軽度あり: 肉眼的に症状を有するが、自覚症状は認められない。 なし: 症状が認められない。 観察時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 上記2項目ともに前観察では手術前の皮膚状態、手術後は創部の皮膚状態を観察する。</p> <p>3) 臨床検査項目(大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う) 血液学的検査: 白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数 生化学的検査: AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血糖、UN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、CRP 尿検査: 蛋白(定性)、糖(定性)、潜血 検査時期: 前観察、1、2、4、12、24、48週後もしくは中止時</p> <p>4) 12誘導心電図 測定時期: 前観察 方法: 検査技師が院内臨床検査部にて12誘導心電図を記録する。</p> <p>5) 経時的患肢機能評価(患肢自覚の評価) 評価時期: 前観察、2、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢の自覚症状について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score(KOOS)、Visual Analogue Scale(VAS)を用いて評価する。</p> <p>6) 関節鏡検査(ICRS関節鏡評価) 検査時期: 48週後もしくは中止時 方法: 軟骨治療部の位置を確認し、その大きさをプローブにて計測し、その状態をICRS分類に基づいて評価する。</p> <p>7) 画像診断(大阪大学医学部附属病院放射線部にて放射線技師にて撮影を行う) (1) MRI 測定時期: 前観察、6、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢に応じて撮影し、臨床研究中は条件を同じにする。 T1強調、T2強調、プロトンデンシティー強調撮像法にて軟骨損傷部、あるいは修復部のT1、T2値およびサイズを、病巣部中心部を中心とした連続切片により計測する。 (2) 単純X線2方向 測定時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 病巣部中心(2方向)の単純レントゲンを撮影する。</p> <p>8) 組織検査(ICRS II 組織評価) 評価時期: 48週後もしくは中止時 方法: バイオプシーパンチによって得られた骨軟骨片をHE染色およびSO染色し、ICRS II 組織評価に基づき評価する。</p> <p>9) 活動性評価 評価時期: 前観察、48週後、もしくは中止時 方法: Lysholm scoreおよびTegner scoreを用いて評価する。 評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</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>	<p>in vitro試験で、滑膜細胞由来三次元人工組織は、軟骨組織への分化能を有することが認められた。 ブタの膝関節軟骨欠損モデルに滑膜細胞由来三次元人工組織を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認された。さらに修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健康軟骨と同程度であることが示された。これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められた。すなわち、滑膜細胞由来三次元人工組織は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆された。さらに、移植した滑膜細胞由来三次元人工組織に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象も認められなかった。 以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した滑膜細胞由来三次元人工組織の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断し、その安全性と有効性を検討するために本臨床研究を立案した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>I. デザインの型 単施設、非対照試験</p> <p>II. 目標登録被験者数:6例 なお、目標登録被験者数に満たずとも移植完了症例数が5症例になった時点で終了する。また、目標登録被験者数まで症例登録が行われても移植完了症例数が5症例に満たない場合には、移植完了症例数が5症例集積できるまで症例登録を継続する。 被験者登録期間: 3年 (本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから3年間、被験者登録を受理する) 研究実施期間: 5年</p> <p>III. 滑膜組織よりの細胞培養、それに引き続くTECの作製、さらにTECの移植までをプロトコル治療と定義する。</p> <p>IV.</p> <p>主要評価項目 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間</p> <p>副次的評価項目 1) 経時的臨床症状評価・・・前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後 2) 関節鏡検査による評価・・・前観察、術後48週 3) 画像診断による評価 (1) MRI検査・・・前観察、6週後、24週後、48週後 (2) 局所単純X線検査・・・前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後 4) 組織学的評価・・・前観察、術後48週 5) 活動性評価・・・前観察、術後48週</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>V. 併用禁止治療 ステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内投与</p> <p>VI. 後治療 プロトコル治療完了後は、大阪大学医学部附属病院理学療法部にてリハビリを行う。手術後1週間は膝装具をつけて膝関節を固定し、手術後2週間目より膝を曲げ伸ばしする訓練を行う。手術後4-6週以降に部分荷重歩行訓練を開始し、手術後2-3カ月で歩行可とする。手術後8か月以降に、スポーツなど活動性の高い活動への参加を許可する。</p> <p>VII. 主要評価項目 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間</p>
	<p>VIII. 副次的評価項目</p> <p>1) 経時的臨床症状評価 患肢の自覚症状評価について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)21)、Visual Analogue Scale (VAS)22)を用いて(前観察、2週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p> <p>2) 関節鏡検査による評価 術後48週後において関節鏡検査を行い、軟骨修復をInternational Cartilage Repair Society (ICRS)関節鏡評価23)を用いて術後48週後に評価する。関節鏡検査についての説明と同意取得は、登録前に当該被験者担当の研究責任者または分担者が行う。</p> <p>3) 画像診断による評価 (1) MRI画像診断 軟骨修復の程度について、MRIを用いて経時的(前観察、6週後、24週後、48週後)に評価する。 T1強調、T2強調撮像法にて修復部のT1、T2値を、またプロトンデンシティー強調撮像法にて修復部のサイズを計測する。軟骨損傷部、あるいは病巣部中心部を中心とした連続切片の各スライスにおける修復組織のT1、T2値、さらに病変部内における修復組織の占有率を計算し、その総スライスにおける平均を各々、修復組織のT1、T2値、修復率とし、術後48週で算出、評価する。画像解析の詳細な方法は別途手順書に定める。</p> <p>(2) 局所単純X線検査 軟骨下骨の状態について、局所単純X線を用いて経時的(前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。</p>
	<p>4) 組織学的評価 術後48週時の関節鏡検査時に患部の組織を2.5mm径の生検針にて一部採取し、HE染色及びSafranin O染色を行い、ICRS II 組織評価24) (別添1)を用いて評価する。</p> <p>5) 活動性評価 患者の活動性評価についてLysholm scoreおよびTegner score25)26) (別添2、3)を用いて前観察、術後48週の成績を対比させて評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p>
	<p>IX. 登録被験者の研究参加期間 前観察期間とプロトコル治療期間 12週以内 プロトコル治療後の観察期間 48週</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>スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。 研究責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書(添付文書「患者さんへ」参照)を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意を得る。 同意取得にあたり研究責任者等は被験者に強制するなど不当な影響を及ぼすことの無いよう留意する。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ①臨床研究の目的 ②臨床研究の意義 </div> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと ⑤治療の方法(研究対象者として選定された理由等) ⑥期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ⑦他の治療方法 ⑧個人情報の取扱い </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ⑨研究結果の提供 ⑩研究成果の公表 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ⑪費用負担に関すること ⑫臨床研究の資金源 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ⑬知的財産権等の帰属 ⑭補償の有無 </div> ⑮研究終了後の対応 ⑯試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 ⑰問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等) ⑱臨床研究の開示 別紙「患者さんへ」「同意書様式」「同意撤回書様式」参照
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	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">研究が必要不可欠である理由</div>	該当なし
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">代諾者の選定方針</div>	
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>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して、必要に応じて十分な医療措置を講じる。</p> <p>発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>本臨床研究の参加者は、本研究申請者が開設している大阪大学医学部附属病院整形外科外来を受診している外傷性膝軟骨損傷患者である。それ故、本臨床研究参加者は臨床研究終了後も引き続き大阪大学附属病院整形外科外来を定期受診して頂き、主要評価項目(安全性評価)、副次評価項目(有効性)および有害事象の有無について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>
臨床研究に伴う補償	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">補償の有無</div>	有 無
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">補償がある場合、その内容</div>	<p>本臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、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研究責任者及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。</p> <p>なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も校費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害についての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</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	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
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>本臨床研究にかかる費用は研究責任者(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科(整形外科))または大阪大学医学部附属病院が負担する。</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</p> <p>滑膜間葉系幹細胞は、他の組織由来の間葉系幹細胞に比べ強い軟骨分化能を有するが、この滑膜間葉系幹細胞から作製された自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、生体内で強い軟骨分化能を示し、かつ、組織接着性と強度に優れる。さらに、自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、スキャフォールド(生体基盤材料)を用いない。軟骨組織を対象とした組織修復・再生を目的とする細胞治療では、細胞の集積の維持、細胞増殖、分化機能の安定化、治療部位での強度確保のためにスキャフォールドが使用されてきた。しかし、スキャフォールドの多くは生物(動物)材料、高分子化学材料等を含有し、それらの材料の長期間使用の生体に及ぼす影響は予測しきれない問題があった。自己滑膜細胞由来三次元人工組織により、スキャフォールドのもつ長期間使用の生体への影響の問題解消が期待でき、これらの点より本研究はこれまでになく、画期的治療法といえる。</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(GPC関連書類)
- 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(試験物概要書)
- 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:参考文献 28報)

その他(資料内容:)

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

研究課題名：関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

研究機関：大阪大学医学部附属病院

研究代表者：大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授
吉川秀樹

研究の概要：関節軟骨は、関節に於いてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど大切な役割を持つ組織です。しかし、軟骨は血行に乏しい組織で自然治癒力が非常に低く、一度損傷されると修復されません。軟骨損傷の悪化が進むと軟骨下骨にまで病変が広がり、高齢者に多くみられる関節の変形を伴う変形性関節症を若くして発症させる危険性があります。そこで、我々はこれまで有効な治療方法がなかった、関節軟骨損傷を対象に、患者さん本人の滑膜組織から分離した、増殖させた間葉系幹細胞より作成した人工的な組織（自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織、Tissue Engineered Construct; TEC）を、損傷軟骨に移植しその修復を期待する治療方法を開発しました。今回の臨床研究は、この人工組織の有効性と安全性を検討するために行います。

研究の背景：これまでの動物、ヒト細胞を用いた研究で、TEC は、軟骨組織への分化能を有することが認められました。さらにブタの膝関節軟骨欠損モデルに TEC を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認されました。修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健康軟骨と同程度であることが明らかとなりました。また、これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められました。すなわち、TEC は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆されました。さらに、移植した TEC に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象もありませんでした。

以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した TEC の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断しました。

研究の内容：本申請研究の内容を以下に簡潔にまとめます。

以下の項目にすべて該当する患者を対象とします。

- 1) 外傷により膝関節軟骨の損傷と診断された患者さん
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の患者さん
- 3) 軟骨の傷が膝関節内に 1 か所存在する患者さん
- 4) 痛み、ひっかかり、膝が動かなくなる、あるいは膝が腫れて水がたまる、などの症状により日常生活に支障を来たしうる患者さん、
- 5) 「International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form」という膝の自覚機能の評価する基準で、評価で 6 点以下と判定される患者さん
- 6) 下肢が X 脚、O 脚などでない患者さん

- 7) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、病巣サイズが 5cm^2 以下かつ単独の軟骨の傷が確認された患者さん
- 8) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、 1g 以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者さん
- 9) 軟骨の他に膝関節の靭帯や半月が傷んでいる場合に、登録時までにはそれらの治療が手術により適切になされている患者さん
- 10) 患者さん自身の文書による同意が得られている患者さん
また、以下のいずれかに該当する患者は除外します。
 - 1) 膝関節に活動性の感染（細菌やウイルスなどが入り込んで症状を起こしている状態）がある患者さん
 - 2) 悪性腫瘍（がん）など重い病気を合併している患者さん
 - 3) アルコール、薬物依存症のある患者さん
 - 4) リウマチ、痛風、偽痛風にかかっている患者さん
 - 5) レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が反対側に比較して 5 度以上内向きあるいは外向きに傾いている患者さん
 - 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する（お皿の骨が大腿骨となす関節が不安定で、お皿の骨が外れやすくなっている）患者さん
 - 7) 糖尿病と診断を受けている患者さん
 - 8) 腎機能が悪いために透析を受けている患者さん
 - 9) 感染症（エイズ、B、C型肝炎、成人型T細胞白血病）にかかっている患者さん
 - 10) 妊娠中の患者さん、授乳中の患者さん、妊娠している可能性のある患者さん
 - 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者さん
 - 12) 他の臨床研究に参加中の患者さん
 - 13) その他、研究責任医師等が対象として不相当と判断した患者さん

上記の条件を満たす患者さんで、かつ本研究への参加を希望する方に同意説明文書を提供し、口頭で十分な説明を行ったあと、文章で同意を得た方をエントリーします。

エントリー後の TEC の作成、移植の概要は以下の通りです。

1. TEC の作成

登録前に行います滑膜切除術において取り除いた滑膜組織を、ただちに大阪大学附属病院未来医療センター細胞調製施設に運び、培養を開始します。膝の関節に靭帯損傷など合併する病変が存在する場合、関節鏡検査と同時に病変の治療を行う場合もあります。培養することにより細胞が十分量増えたら（約 1~2 ヶ月）、ビタミン C を添加した培養をさらに約 1-2 週間程度行い人工組織を作成します。

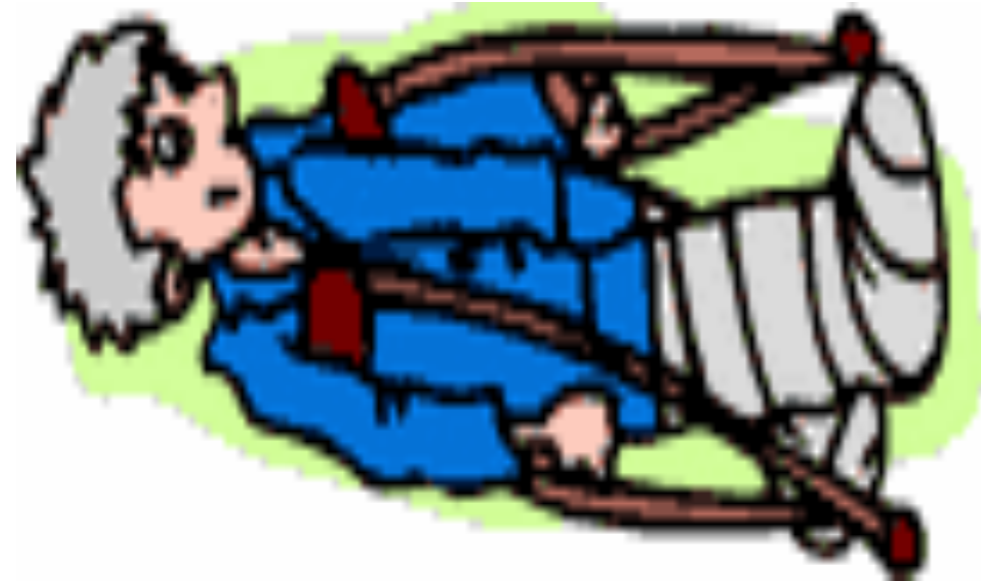
2. TEC の移植の方法

人工組織の移植は全身麻酔で行います。移植は、関節鏡で可能な場合は関節鏡視下に行います。また、関節鏡視下では困難な場合には、関節鏡用の 1 センチメートル程度の皮膚の切開とは別に、膝部分の皮膚を約 $4-8$ センチメートル切開し、軟骨損傷部を露出します。必要最小限の大きさと損傷部周辺を平滑な状態にして、作成した人工組織を移植します。移植はおおよそ 30 分程度で完了し、移植後に特別な固定のための処置は行いま

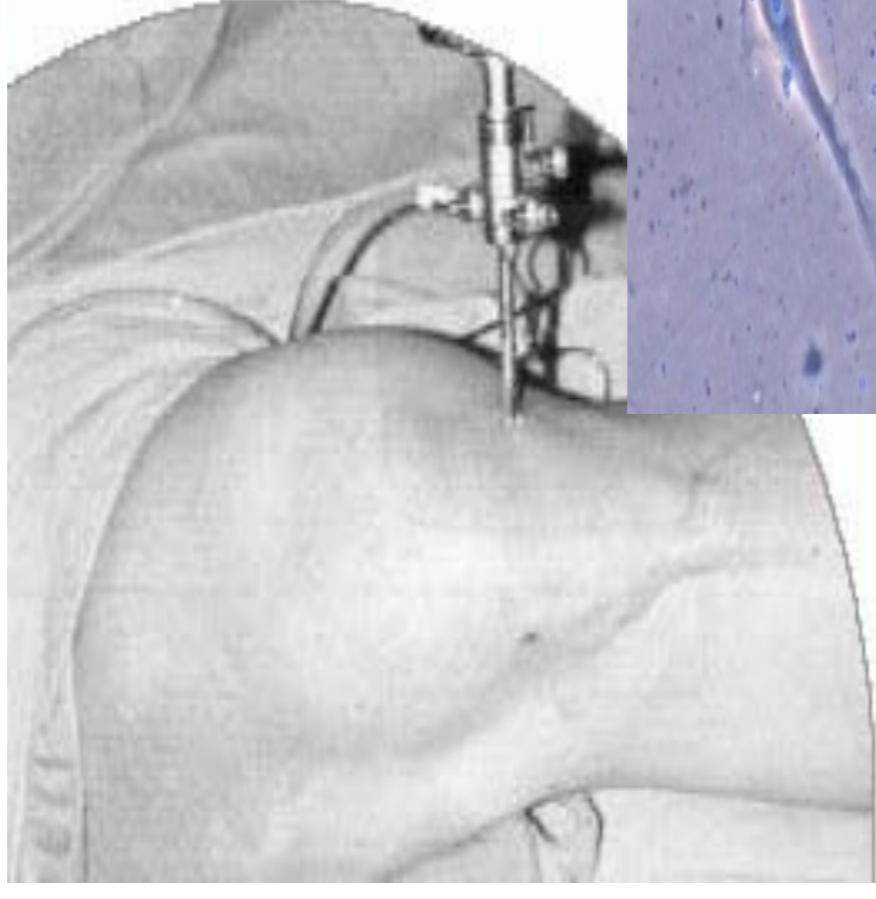
せん。人工組織は移植前に感染の有無のチェックを行い、万全を期します。手術終了後は関節を安静に保つために膝の装具を装着して病棟へ帰室します。

移植後、経時的に外来で診察し、膝関節や全身における異常出現の有無を詳細に検査して、TEC移植法の安全性を確認します。またMRI検査、また関節鏡検査、さらに修復組織の組織学的検査により軟骨修復効果を判定します。

滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織(TEC)による 関節軟骨損傷の治療計画



鏡視下滑膜切除術



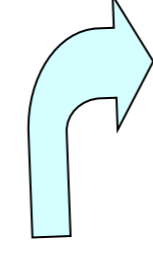
③滑膜間葉系幹細胞(MSC)の大量培養

①関節軟骨損傷

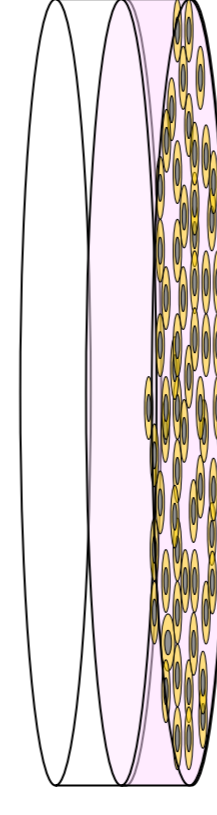
②切除滑膜より細胞培養

約4週間

アスコルビン酸



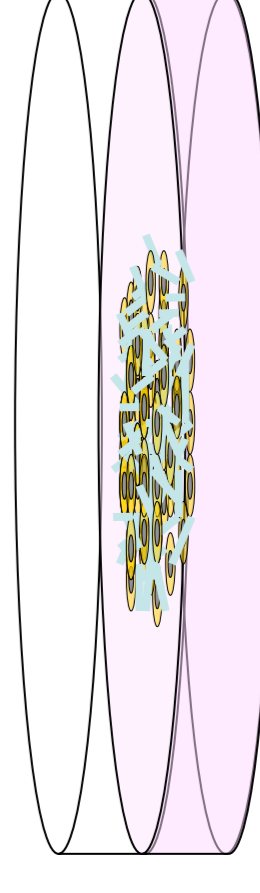
④アスコルビン酸添加による高密度培養開始



滑膜MSC

約2週間

⑤TECの完成



⑥手術で軟骨損傷部にTECを移植

約8-12カ月




スポーツ復帰

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年 6月28日

厚生労働大臣殿

研究機関	所在地	大阪市北区扇町2丁目4番20号	(郵便番号 〒530-8480)
	名称	財団法人田附興風会医学研究所 北野病院	06-6312-1221 (電話番号) 06-6361-0588 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・藤井信吾	

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
骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験	形成外科・部長・鈴木義久

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験
申請年月日	平成 23 年 6 月 28 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：財団法人田附興風会医学研究所北野病院 鈴木 義久
対象疾患	受傷後 3～12 週の脊髄損傷
ヒト幹細胞の種類	自家骨髄単核球
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	6 ヶ月間の観察期間で治療の安全性、有効性を評価することを目的とする。局所麻酔下に、腸骨より骨髄液を 100ml 採取し、比重遠心法にて単核球を分離する。腰椎穿刺の手技にて脳脊髄液を 2ml 吸引後、骨髄単核球を含む液を髄液腔に注入する。
その他（外国での状況等）	ヒトに対して嗅球由来細胞，骨髄由来細胞等を脊髄損傷部位へ移植し機能回復を得たとする報告がある。2010 年には米国で ES 細胞を用いた臨床試験が開始された。当グループにより急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の検討が 2005 年より実施され、2010 年 6 月までに 5 例に実施されている。
新規性について	本研究は、骨髄単核球を用いている点で新規性がある。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	
研究機関	
名称	
所在地	
電話番号	
FAX番号	
研究機関の長	
氏名	
役職	
研究責任者	
氏名	
役職	
最終学歴	
専攻科目	
その他の研究者	
臨床研究の目的・意義	
臨床研究の対象疾患	
名称	
選定理由	
被験者等の選定基準	

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	
採取、調製、移植又は 投与の方法	
安全性についての評価	
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	
臨床研究の実施計画	
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	
説明事項 <small>(被験者の受ける利益と不利益を含む。)</small>	
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	
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	

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	
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無) 別紙7:試験実施計画書18.3参照
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	
その他	

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)

- 研究者の略歴及び研究業績.....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
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果.....別紙3
- 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4
- 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5
- 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6
- その他(資料内容: 試験実施計画書.....別紙7
- その他(資料内容:)
- 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

1. この臨床試験の必要性

1) 脊髄損傷について

脊髄(せきずい)は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部分から下方へ伸びています。脊髄は背骨(椎骨)に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫(骨折、骨の腫れ、出血などによる)が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると、腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。また、損傷した部位やその程度にもよりますが、これらの機能回復が期待できない場合もあります。

2) これまでの治療法

受傷直後の処置として、外傷周辺部の腫れを抑えるため、メチルプレドニゾロンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は、動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し、脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他の外科的処置等が施行され症状が安定した後、筋肉の機能維持等のためリハビリテーション(理学療法・作業療法)が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。

3) 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これは、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させるとう効果を期待して実施されています。

これまでのラットやマウスを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。

2. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損傷患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

3. この臨床試験の方法

1) 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

(1)脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A～C

(2)受傷後 1 から 4 ヶ月

(3)部分的な脊髄損傷

(4)臨床試験での評価が可能な状態である

(5)同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下

(6)本人から文書による同意が得られている

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。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

(1)脊髄が完全に離断している

(2)神経の中心部のみの脊髄損傷

(3)重い臓器障害がある

(4)B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない

(5)がん（血液がん・固形がん）と診断された, または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない

(6)骨髄系の疾患, 重い心臓病, 自己免疫疾患, 脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺, 肝機能障害, 腎機能障害, 重い精神障害を有する

(7)他の臨床研究に参加中, 又は参加終了から 6 ヶ月以上経過していない

(8)妊婦又は妊娠している可能性のある

2) 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入す

る処置の2つに大きく分けることができます。

(1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

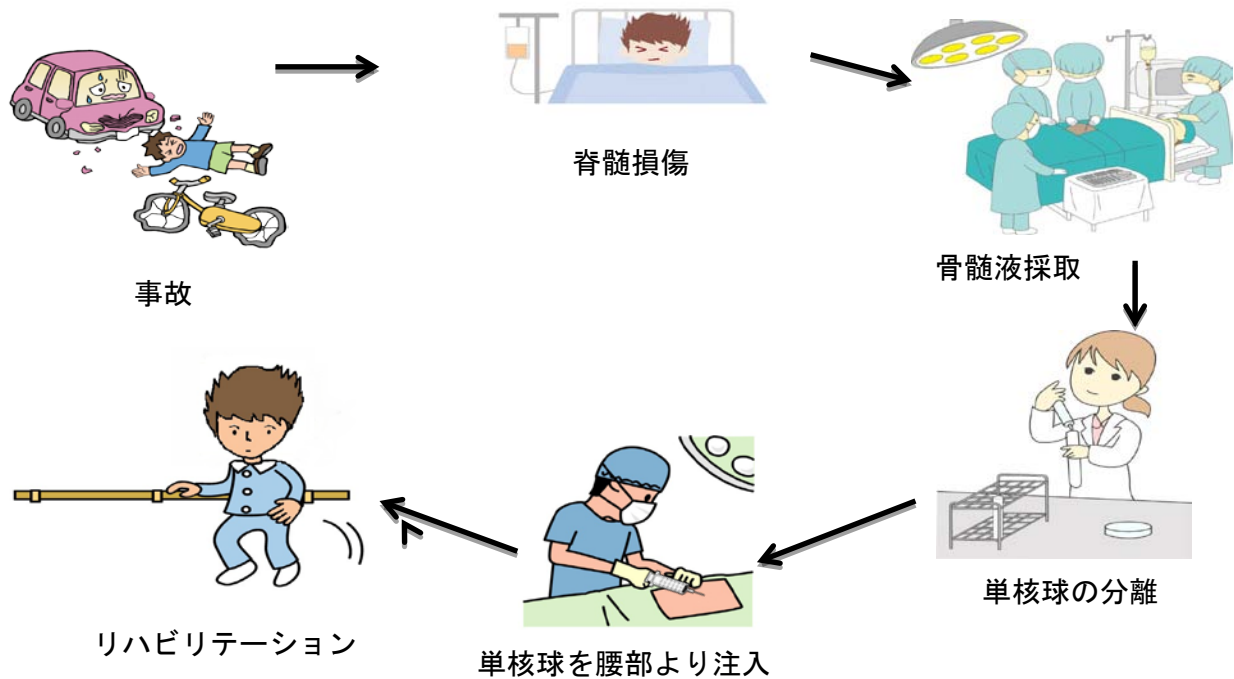
局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10ml程度を採取し、最終的に計100mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

- (2) 分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って注入します。目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思えます。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、患者さんに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

9. 治療計画

9.1 プロトコル治療

プロトコル治療は登録後 2 週間以内に実施する。プロトコル治療は、細胞移植終了までとし、細胞移植 6 ヶ月後に最終評価を実施する。



9.2 移植骨髄単核球の調製

9.2.1 採取方法

(1) 局所麻酔

手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する（不穏、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する）。

(2) 骨髄液採取

手術室において実施する。

- ① 生理食塩水 435mL + ヘパリンナトリウム 25mL (25,000 単位) に 25%アルブミン 40mL の混合液を準備する。
- ② 5mL 注射器に①で準備した液を 1mL ずつ分注する。
- ③ 骨髄穿刺針を用いて両側腸骨の後腸骨棘より骨髄液を採取する。左右各 3-5 箇所、合計 6-10 箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて 1 回に約 4mL (①で準備した液とあわせて計 5mL) 吸引する。
- ④ 合計約 100mL の骨髄液を採取する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 6 月 6 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-5200 FAX: 078-304-5990
	名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽一

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
慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療	診療部 再生治療ユニット 血管再生科 再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療
申請年月日	平成 23 年 6 月 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター 川本 篤彦
対象疾患	慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
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）、26 症例
治療研究の概要	12 ヶ月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、アフレス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）	研究責任者らは、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。2008 年から医師主導治験を開始し、目標症例数の 11 例に対する治療を終了し、現在経過観察中である。米国では慢性心筋虚血に対し、第 II 相試験も終了している。
新規性について	用いる細胞に新規性あり。高度医療申請を目指している。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生治療
研究機関	
名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター病院
所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番
電話番号	078-304-5200
FAX番号	078-304-5263
研究機関の長	
役職	センター長
氏名	鍋島 陽一 印
研究責任者	
所属	診療部 再生治療ユニット 血管再生科
役職	再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長
氏名	川本 篤彦 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-5772 / Fax: 078-304-5263
E-mail	kawamoto@fbri.org
最終学歴	奈良医科大学大学院 医学研究科 博士課程修了
専攻科目	循環器内科学
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	
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>本臨床研究の目的は、既存治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血患者を対象に、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及び臨床効果を検討する点にある。</p> <p>本臨床研究の意義は、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治療法を確立する点にある。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)
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たため。</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(閉塞性動脈硬化症またはバージャー病)患者 (2) 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 (3) Rutherford分類4群または5群に属する患者 (4) 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3)に該当する重症患者 (5) 同意取得時の年齢が20歳以上80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】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) 移植予定肢に対するバイパス術、血管形成術または交感神経切除術施行後3ヶ月未満の患者 (3) 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 (4) G-CSF製剤、アフレスイスおよび磁気細胞分離機器に付随する試薬に対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 (5) マウス由来蛋白タンパクに対する過敏症、副作用の既往を有する患者 (6) 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 (7) 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 (8) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヶ月未満の患者 (9) 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 (10) 自己免疫疾患を合併する患者 (11) 肝硬変の患者

	<p>(12) 間質性肺炎の合併または既往のある患者</p> <p>(13) 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</p> <p>(14) 白血球4,000 / μLが未満または15,000 / μLがを超える患者</p> <p>(15) 血小板10万/μL未満の患者</p> <p>(16) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者</p> <p>(17) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者</p> <p>(18) 腹部CT検査で脾腫を指摘された患者</p> <p>(19) 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</p> <p>(20) 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</p> <p>(21) 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</p> <p>(22) 他の治験または臨床試験に参加している患者</p> <p>(23) その他、研究責任者または研究者が本試験の対象として医学的根拠に基づき不適当と判断した患者</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	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「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	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/> 動物種()
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
安全性についての評価	使用する医薬品(G-CSF製剤など)は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する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(末梢血単核球採取)で使用される。また、使用するCD34陽性細胞分離機器は薬事未承認ではあるが、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。さらに当院ではG-CSF動員自家末梢血単核球から分離したCD34陽性細胞の慢性重症下肢虚血患者への移植に関し、17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おり、当該技術には経験を持つ。
臨床研究の実施計画	既存の治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血を対象に、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、有効性を検討する。 目標症例数は主要評価項目解析対象症例として26例で、臨床試験参加期間は登録から細胞移植後1年までとする。試験予定期間は2011年10月～2014年9月(うち、登録期間は2011年10月～2013年9月)とする。

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続</p>	<p>研究責任者(医師)及び研究者(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。さらに、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。その際、研究責任者及び研究者、又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答える。</p> <p>同意文書には、説明を行った研究責任者、研究者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。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、被験者の意思に影響を与える可能性がある新たな知見を得たため説明・同意文書が改訂された場合は、研究責任者及び研究者は、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。</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、研究責任者及び研究者、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>被験者が本臨床試験に参加している間に、被験者の意思に影響を与える可能性がある新たな知見を得たため説明・同意文書が改訂された場合は、研究責任者及び研究者は、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。</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、研究責任者及び研究者、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>説明事項</p>	<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. 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	<p>1. 研究責任者の責務</p> <p>研究責任者は、発現した事象又は情報について重大な事態であるかどうかを判断する。研究責任者は重大な事態と判断した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する。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。</p> <p>2. 医療機関の長の責務</p> <p>(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。</p> <p>(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。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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
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。
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	<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>
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。

	<p>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。 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、研究責任者及び研究者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。 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する。</p>
<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<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薬剤費、アフレスス・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。ただし、CD34陽性細胞分離時の使用キットはMiltenyi Biotec社から提供を受ける。前述以外の時期における医療費には、健康保険および特定疾患医療給付を適用する。ただし、本臨床試験が高度医療として厚生労働省から承認された場合には、治療期においても、高度医療の規定に従って被験者が一部の医療費を負担する。</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</p>
	<p>科学的な新規性はない。</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)

- 別紙1: 研究者の略歴及び研究業績
- 別紙2: 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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: 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5: 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
- 別紙7: その他(資料内容: 試験実施計画書)
- 別紙8: 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)

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、慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）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、新しい血管が作りだされ、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①～⑥の全てにあてはまる方です。

選択基準

1. 下肢動脈造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（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の方
2. 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
3. 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
4. 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 3. に該当する重症の方
5. 同意された時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の方
6. 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おり、足の大切断をまめがれないと診断された方
2. 3ヶ月未満に今回の臨床試験の対象となる下肢へ血管バイパス術、血管形成術または交感神経切除術を行い、その治療が成功した方
3. 高度な心臓機能の低下がみられる方
4. 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
5. マウスに由来するたんぱく質に対する過敏症、副作用の既往を有する方
6. 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
7. 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類BⅡからBV）の方
8. 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3カ月未満の方
9. 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
10. 自己免疫疾患のある方
11. 肝硬変のある方
12. 間質性肺炎の合併または既往のある方
13. 治療が必要な脳動脈瘤のある方
14. 白血球 4,000 / μ L 未満または 15,000 / μ L を超える方
15. 血小板 10 万/ μ L 未満の方
16. ヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
17. AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方
18. 腹部 CT 検査で脾腫が確認された方
19. 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
20. 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
21. 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時まで妊娠を計画している女性
22. 他の臨床試験に参加している方
23. その他、担当医師がこの臨床試験への参加が不相当と判断された方

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（この作業をアフエリシスといいます）。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、アフエリ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腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。

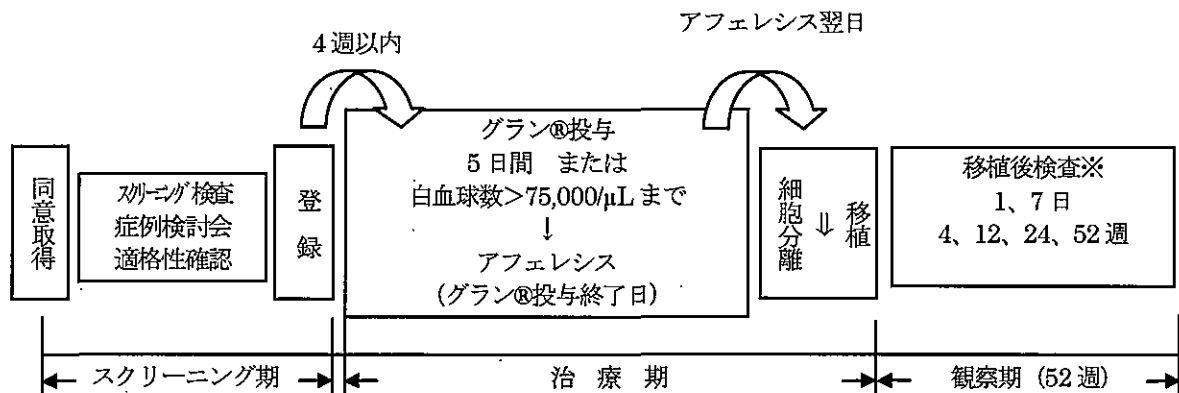
7. 臨床試験のスケジュール

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。

併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼす可能性があるため、試験期間中は使用や実施を禁止します。

- (1) G-CSF 製剤 (この臨床試験で定めていない使用の場合)
- (2) 他の臨床試験薬および治療薬
- (3) 本試験で実施を認めていない下肢血管新生療法
- (4) 下肢の血管形成術、バイパス手術
- (5) 交感神経節切除術
- (6) LDL アフェレシス

8. 併用制限薬

抗血小板薬及び抗凝固薬について、医師の指導により手術前後の期間における使用を制限します。

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)~8)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。

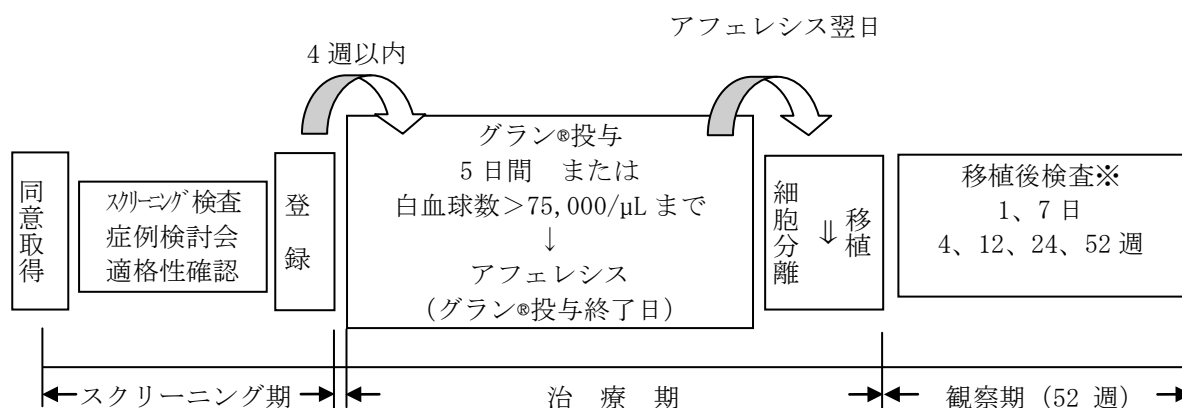
- 2) 下肢虚血性疼痛重症度：下肢の痛みの強さをスコア化します。
- 3) 細胞移植肢における潰瘍サイズ
- 4) 下肢生理機能検査：足関節上腕動脈血圧比、足趾上腕血圧比、皮膚灌流圧、経皮的酸素分圧、歩行可能距離など
- 5) 細胞移植肢の大切断・予定外小切断の発生率
- 6) 慢性重症下肢虚血に伴う死亡率
- 7) 全死亡率
- 8) 救肢生存率（細胞移植肢の大切断が回避されている状態での生存率）

10. 目標症例数と研究期間

目標症例数：26例

- (1) 研究期間：2011年10月～2014年9月
- (2) 症例登録期間：2011年10月～2013年9月（2年間）
- (3) 臨床試験参加期間：登録から細胞移植後1年まで
- (4) 研究終了後の追跡期間：研究終了から3年間

本臨床試験の手順



※移植当日を0日とする。

①G-CSF 製剤(グラン注)*の投与

CD34 陽性細胞を血液中に運ぶために 1日 1回 5 μg/kg の G-CSF 製剤を最大 5日間皮下注射します。

*: このお薬は、血管を新たに作り出す細胞を骨髄から血液中に送り出すために使用します。このお薬は骨髄移植のドナー(提供者)にも使用されています。

②アフェレシス

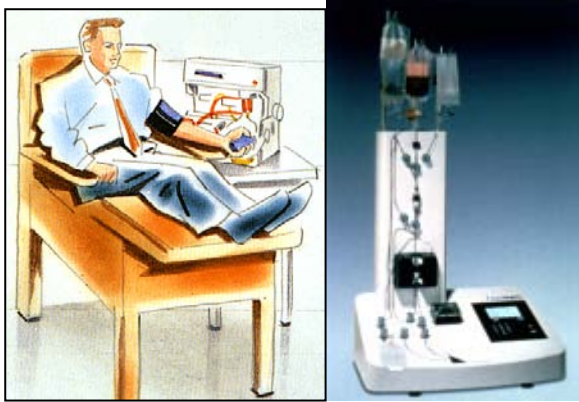
血液から単核球という成分を血液成分分離装置で採り出します(この手技をアフェレシスとよびます)。

③CD34 陽性細胞の分離

磁気細胞分離装置を用いて、単核球中から CD34 陽性細胞を採り出します。

④ 移植

採り出した CD34 陽性細胞を、患者さまの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(腰椎伝達麻酔または全身麻酔)を行います。



図：アフェレシス(左)とCD34 陽性細胞
分離装置(右)



図：CD34 陽性細胞の下肢筋肉内への移植