

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、アフエシ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
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	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○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。

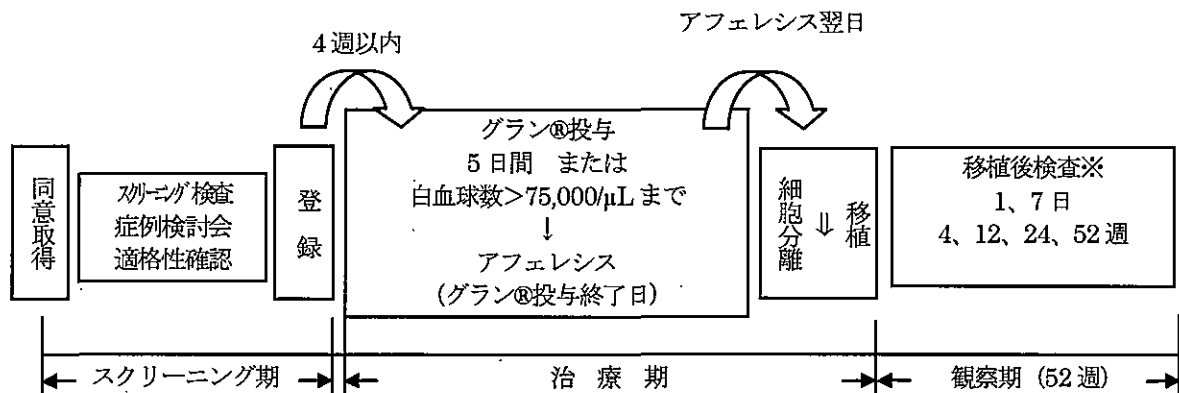
7. 臨床試験のスケジュール

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。



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。

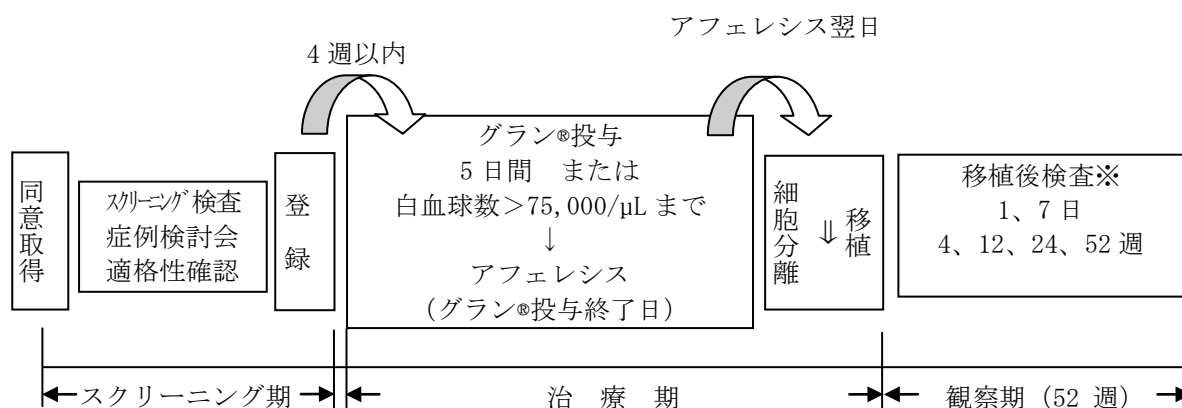
- 2) 下肢虚血性疼痛重症度：下肢の痛みの強さをスコア化します。
- 3) 細胞移植肢における潰瘍サイズ
- 4) 下肢生理機能検査：足関節上腕動脈血圧比、足趾上腕血圧比、皮膚灌流圧、経皮的酸素分圧、歩行可能距離など
- 5) 細胞移植肢の大切断・予定外小切断の発生率
- 6) 慢性重症下肢虚血に伴う死亡率
- 7) 全死亡率
- 8) 救肢生存率（細胞移植肢の大切断が回避されている状態での生存率）

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

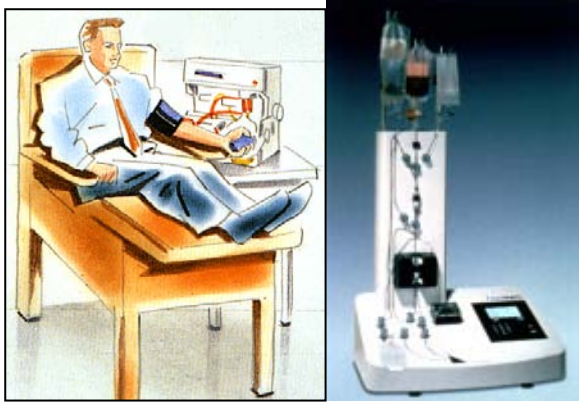
血液から単核球という成分を血液成分分離装置で採り出します(この手技をアフェレシスとよびます)。

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