


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成 23年 9月 16日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1番1号
	名称	財団法人 倉敷中央病院
	研究機関の長 役職名・氏名	常務理事 院長 小笠原 敬三 

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
急性心筋梗塞患者を対象とした、 自家末梢血血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) 冠動脈内注入に よる血管再生治療に関する 第 I/II 相試験	循環器内科 副院長 心臓病センター長 光藤 和明 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第 I/II 相試験
申請年月日	平成 23 年 9 月 16 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：倉敷中央病院 光藤 和明
対象疾患	急性前壁心筋梗塞
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	登録期間は 2013 年 12 月 31 日まで、20 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。心筋梗塞発症 5～10 日目より顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を4日間皮下注射し、その後、アフレスミ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 陽性細胞を分離する。取り出した細胞を冠動脈内に注入する。3 施設共同研究で、低用量群（2 または 4 例）をおこない安全性を確認した後、標準治療群と高容量群（9 または 8 例ずつ）に無作為割り付けを行う。
その他（外国での状況等）	本研究室では、ヌードラット急性心筋梗塞モデルにヒト CD34 陽性細胞移植を行い、有効性を認め、2003 年に発表している。急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球または末梢血単核球を注入した臨床研究では、少なくとも安全性に問題は指摘されていない。共同研究として慢性心筋梗塞患者への自家末梢血 CD34 陽性細胞移植をアメリカで 200 例程度行っている。
新規性について	用いる細胞に新規性あり。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験
研究機関	
名称	財団法人 倉敷中央病院
所在地	〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1番1号
電話番号	086-422-0210
FAX番号	086-421-3424
研究機関の長	
役職	常務理事 院長
氏名	小笠原 敬三 印
研究責任者	
所属	循環器内科
役職	副院長 心臓病センター長
氏名	光藤 和明 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 086-422-0210 / Fax: 086-421-3424
E-mail	<a href="mailto:km2131@kchnet.or.jp">km2131@kchnet.or.jp</a>
最終学歴	京都大学医学部卒業
専攻科目	循環器内科学
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	東海大学医学部附属病院
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台
電話番号	0463-93-1121
FAX番号	0463-95-0961
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	病院長

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

氏名	猪口 貞樹
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	神戸市立医療センター中央病院
所在地	〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島南町4-6
電話番号	078-302-4321
FAX番号	078-302-4321
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	病院長
氏名	北 徹

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>目的: Primary stenting施行後も左室機能低下が遷延するST上昇型急性前壁心筋梗塞患者を対象に、自家末梢血血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)冠動脈内注入による血管再生治療の安全性・臨床効果を検討する。意義: 急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。そこで注目されているのが分化能・増殖能に富んだ幹細胞・前駆細胞移植を用いた血管再生療法である。血管内皮前駆細胞は骨髄に豊富に存在するが、組織虚血状態では骨髄から末梢血へ動員された後に虚血部位へ辿り着き、血管再生に寄与する。急性心筋梗塞に対するヒト血管内皮前駆細胞の移植効果は、種々の動物実験で証明されている。</p> <p>本研究の目的は、基礎研究成果を踏まえ、血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)移植による急性心筋梗塞に対する血管再生療法の安全性と臨床効果を明らかにすることである。</p>				
臨床研究の対象疾患					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="153 909 483 1037">名称</td> <td data-bbox="483 909 1471 1037">(primary stenting 後も左室機能低下が遷延するST上昇型)急性前壁心筋梗塞</td> </tr> <tr> <td data-bbox="153 1037 483 1361">選定理由</td> <td data-bbox="483 1037 1471 1361"> <p>急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。以上のような再疎通成功にもかかわらず予後不良と考えられる症例に対して、心機能改善をなし得る新たな治療法を開発することは、医学的急務である。その新たな治療法として、これまでの基礎・臨床試験成績から自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されるため。</p> </td> </tr> </table>	名称	(primary stenting 後も左室機能低下が遷延するST上昇型)急性前壁心筋梗塞	選定理由	<p>急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。以上のような再疎通成功にもかかわらず予後不良と考えられる症例に対して、心機能改善をなし得る新たな治療法を開発することは、医学的急務である。その新たな治療法として、これまでの基礎・臨床試験成績から自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されるため。</p>	
名称	(primary stenting 後も左室機能低下が遷延するST上昇型)急性前壁心筋梗塞				
選定理由	<p>急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。以上のような再疎通成功にもかかわらず予後不良と考えられる症例に対して、心機能改善をなし得る新たな治療法を開発することは、医学的急務である。その新たな治療法として、これまでの基礎・臨床試験成績から自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されるため。</p>				
被験者等の選定基準	<p>詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照。</p> <p>選択基準 下記の選択規準を全て満たす急性心筋梗塞患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 発症6時間以降24時間以内にprimary stentingを施行したST上昇型急性前壁心筋梗塞患者(ステントの種類はbare metal stentとするが、PCIに関するその他の方法については特に規定を設けない)。</li> <li>2) 試験治療の開始(初回フィルグラスチム投与)見込み時期が、急性心筋梗塞発症後5～10日である患者。</li> <li>3) 緊急冠動脈造影で梗塞責任病変(左前下行枝)以外の他枝にAHA分類50%以上の有意狭窄を認めない患者</li> <li>4) 心筋梗塞発症後3～7日目におけるQGSによる左室駆出率が30%以上50%未満の患者</li> <li>5) 年齢: 20歳以上70歳未満の患者(同意取得時の年齢)</li> <li>6) 文書により本人からインフォームド・コンセントの得られた患者</li> </ol> <p>除外基準 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"> <li>1) 心筋梗塞の既往のある患者</li> <li>2) 心筋梗塞後狭心症を有する患者</li> <li>3) 冠動脈形成術が不成功に終わった患者</li> <li>4) 非虚血性の弁膜症または心筋症を合併している患者</li> <li>5) Primary stentingに成功48時間後においてもカテコラミン投与を必要とする患者</li> </ol>				

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 6) 慢性心房細動の患者
- 7) Primary stentingに成功24時間後においても持続性心室頻拍を認める患者
- 8) 悪性腫瘍を合併している、あるいは過去5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者
- 9) 糖尿病性増殖性網膜症(新福田分類BIIからBV)を合併している患者
- 10) G-CSF製剤およびアフエレーシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者
- 11) 血液疾患(白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群)を合併している患者
- 12) 胸部単純CTで間質性肺炎の合併を指摘された患者、あるいは間質性肺炎の既往のある患者
- 13) 腹部単純CTで脾腫が確認された患者
- 14) 重篤な肝障害(肝硬変患者、またはGPT > 100 IU/L)、腎障害(血清クレアチニン  $\geq$  2.0 mg/ dl)を合併している患者
- 15) 便潜血・便ヒトヘモグロビン検査が陽性の患者
- 16) 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
- 17) その他、研究責任医師または分担医師が本研究の対象として不相当と判断した患者

# 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	自家末梢血CD34陽性細胞
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	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。 冠動脈内注入
調製(加工)行程	有・無
非自己由来材料使用	有・無 動物種( )
複数機関での実施	(有)無
他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価	<p>使用する医薬品(G-CSF製剤等)は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する医療機器(血液成分分離装置)も薬事承認済みであり、従来とは異なる疾患を対象にするが、同じ用途(末梢血幹細胞採取)で使用される。また、使用するCD34陽性細胞分離機器は、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作で使用され、コンタミネーションの可能性が極めて低い。</p> <p>【参考】指針に定められている安全性の事項  第5 基本原則(p.4)  4.品質等の確認  ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。  採取段階における安全対策等(p.19)  ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等(p.20)  1.品質管理システム  2.細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除  移植又は投与段階における安全対策等(p.22)  1.ヒト幹細胞に関する情報管理  2.被験者の試料及び記録等の保存  3.被験者に関する情報の把握</p>
臨床研究の実施が可能である 判断した理由	<p>ヌードラット急性心筋梗塞モデルを用いた多くの基礎研究で、ヒトCD34陽性細胞移植による血管再生効果・左室リモデリング抑制効果・左室機能温存効果が証明されている。さらに、同モデルで骨髄由来単核球移植に比して、CD34陽性細胞移植では、出血性梗塞・炎症細胞浸潤が軽減され、心機能温存効果にも優れ</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>ることが知られている。以上の前臨床研究成果から、CD34陽性細胞移植の有用性が示唆される。</p> <p>また、最近の各種臨床試験報告も、本研究の安全性を示唆している。すなわち、急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球またはアフェレーシスで採取した末梢血単核球を注入した臨床試験では、その有効性の有無に関して見解が分かれているが、治療の安全性に特記する問題は指摘されていない。急性心筋梗塞患者に対するG-CSF製剤投与（プラセボ対照試験）では、有効性（左室機能改善効果）が否定的であったが、同薬物の安全性が報告されている。当研究グループでは、慢性重症下肢虚血患者17例（高度動脈硬化患者を含む）に対して自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生治療を行い、高い安全性と有効性を報告した（Stem Cells. 2010 Feb;28(2):365-75）。</p> <p>本試験で計画しているG-CSFおよびアフェレーシスの使用にあたっては、骨髄細胞採取で必須の全身麻酔と骨髄穿刺を要さず、より非侵襲的に細胞を採取できる。また、血管内皮前駆細胞移植では、患者自身の細胞を移植するため、心臓移植で問題となる拒絶反応、倫理的問題、ドナー確保を考慮する必要がない。造血幹細胞移植ドナーにおけるG-CSF製剤の投与およびアフェレーシスに伴う重篤な有害事象の報告はあるがその頻度は低く、入院のうえ臨床症状や血液学的検査所見を慎重に観察することで未然に防止し得ると考えられる。</p> <p>以上の理由から、本臨床試験は実施可能であると判断した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>対象: primary stenting に成功後も左室機能低下が遷延するST上昇型急性前壁心筋梗塞患者</p> <p>試験治療: 心筋梗塞発症5-10日目よりG-CSF(5 µg/kg/d × 4d)を投与。G-CSF最終日にアフェレーシスを行い、翌日磁気分離およびCD34陽性細胞冠動脈内注入。</p> <p>主要評価項目: 安全性: 試験治療開始後から細胞移植後30日までの試験治療との関連が否定できない重篤な有害事象の発症の有無</p> <p>副次評価項目: 安全性: 主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無</p> <p>有効性: 1) 試験治療開始前、開始後4週、24週、1年におけるQuantitative gated SPECT (QGS)による左室駆出率 2) 試験治療開始前、24週後における左室造影・冠動脈造影・心エコー図検査による左室機能諸指標</p> <p>研究期間: 同意取得日から細胞移植後1年まで</p> <p>目標症例数: 20例</p> <p>低用量群(2または4例): 5 × 10<sup>4</sup>個/kgのCD34陽性細胞を移植 高用量群(9または8例): 2 × 10<sup>5</sup>個/kgのCD34陽性細胞を移植 標準治療群(9または8例)</p> <p>本試験は急性心筋梗塞患者に対するCD34陽性細胞の冠動脈内注入治療に関する初めての系統的臨床試験であり、治療効果を予測しうる過去の臨床データが存在しない。また、単核球治療の有効性についても一定の見解が得られていない現状を考慮すると、本試験は治療の安全性を主要評価項目として探索的に実施するのが妥当であると考えられる。このような目的の第I/II相試験として、標準治療群9または8例、低用量群2または4例、高用量群9または8例、合計20例の設定は妥当と考えられる。</p> <p>割付方法と割付調節因子: 低用量2例でスタートし、試験治療開始後から細胞移植後4週までの試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が発生しなければ、高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が1例発生した場合、低用量をさらに2例追加し、細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発生が無ければ高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定でき</p>



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>ない重篤な有害事象が2例発生した場合は、一旦登録を中止し、独立データモニタリング委員会に意見を聞く。意見を基に研究責任者が試験続行の可否を決定する。低用量コホート2例で試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が発生せず高用量コホートへ移行した場合は、標準治療群と高用量群 各9例を登録センターで無作為割り付けを行う。低用量コホート2例で試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が1例発生し、低用量をさらに2例追加し細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発生が無く高用量コホートへ移行した場合は、標準治療群と高用量群各8例を登録センターで無作為割り付けを行う。</p> <p>1)性別 2)年齢(60歳未満、60歳以上) 3)QGSにおけるEF(40%未満、40%以上) 登録期間:承認後～2013年12月31日 研究実施予定期間:承認後～2015年1月</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>1)被験者の選定 研究責任医師及び分担医師は、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を考慮し、被験者を本臨床試験の対象とすることの適否を慎重に検討する。</p> <p>2)同意取得 研究責任医師及び分担医師は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対して、本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。</p> <p>3)適格性判定 研究責任医師及び分担医師は、「選択規準」及び「除外規準」に基づく検査を実施し、症例検討会にて当該被験者の適格性を判定する。</p> <p>4)登録 研究責任医師及び分担医師は、「症例登録票」に必要な情報を記入し、データセンターへFAXする。適格と判定された場合、プロトコル治療を開始する。</p> <p>試験の開始に先立って、各参加施設における研究責任医師あるいは研究分担医師が被験者本人に説明文書を手渡しして試験の内容を客観的な立場から説明する。患者への説明は、患者のプライバシーを十分保持した上で、各患者当たり1時間以上かけて詳細に研究内容・患者の利益・危険・権利等について説明する。同意文書には、説明を行った医師と被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。補足的な説明を行った他の医師、研究協力者も同意文書へ記名捺印または署名し、日付を記入する。被験者には同意説明文書の写しおよび説明文書を手渡し、切り取った同意文書は実施医療機関で保存する。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<p>同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 研究のデザインおよび根拠(治療の目的)</li> <li>2. 治療に使用するお薬、細胞について</li> <li>3. 予想される利益と可能性のある不利益について</li> <li>4. 治療の方法 予想される効果と副作用</li> <li>5. 検査について</li> <li>6. 他の治療法の有無および内容</li> <li>7. 同意しない場合であっても不利益を受けないこと</li> <li>8. 同意した場合でも随時これを撤回できること</li> <li>9. 重大な副作用が生じた時</li> <li>10. 費用負担について</li> <li>11. 個人情報の管理</li> <li>12. 病院における連絡先</li> </ol>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>該当せず</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>該当せず</p>
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>(1) 研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態に該当する事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告しなければならない。 また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。</p> <p>(2) 医療機関の長の責務 1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。 2) 原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し中止その他の必要な措置を講じるよう指示を与えた上で、厚生労働大臣に、倫理委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置を報告すること。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。 3) 他の医療機関と共同で本臨床試験を実施している場合、研究責任者に対し、2)に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該他の実施医療機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知すること。 4) 2)の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。 医療機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>研究終了後から2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。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合、その治療費を負担する。 なお、金銭での補償は行わない。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し、個人の特定を不能とする。
その他	症例報告書および狭心症・心不全症状調査票の作成・取り扱い、ビデオ・写真等の医療記録、医学雑誌への発表等においては被験者の秘密を保全する。なお、ビデオ・写真等の撮影は、被験者の同意を書面で得たうえで行う。被験者の秘密保持の立場から、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は医療機関において、また、症例報告書およびそれに準ずる書類はデータセンターにおいて、それぞれ保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。また、これらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する。
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>本臨床試験は、NPO法人血管医学研究推進機構からの研究資金等を充てるものとする。</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>これまでに、国内外で骨髄単核球移植の臨床試験が多数行われているが、必ずしも十分な治療効果が得られている状況とは言えない。これまでの非臨床試験の結果から、純化したCD34陽性細胞移植は、単核球移植に比して高い治療効果が期待されるので本試験を計画した。なお、海外では急性心筋梗塞患者に対するCD34陽性細胞またはAC133陽性細胞移植の臨床試験が少数行われており、その効力・安全性が確認されているが、本邦では初の試みとなる。</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
- 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: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
- 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:自家末梢血単核球の採取と移植の標準作業手順書)
- 別紙9:その他(資料内容:「末梢血CD34陽性細胞移植」と「末梢血単核球移植」の異同)

## 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

### 1. この臨床試験の目的について

この臨床研究の目的は、血液から採りだした血管の幹細胞（CD34 陽性細胞）を、急性心筋梗塞の際に閉塞した心臓の血管に注射することにより、新しい血管をつくりだす（血管再生）ことができるかどうか、また新しくできた血管により、心臓の機能が改善するかどうかを検討することです。

### 2. これまでの治療法

急性心筋梗塞に対するこれまでの治療法には、次のようなものがあります。

- ③ 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬、βブロッカー
- ④ 血管形成術：バルーンによる拡張術やステント留置術
- ⑤ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術
- ⑥ 心臓移植、補助的人工心臓の装着など

### 3. 自家末梢血 CD34 陽性細胞（血管の幹細胞）移植による血管再生治療法

CD34 陽性細胞という細胞は、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能力があります。これまでの研究で、血管の閉塞したマウスやラットの心臓（急性心筋梗塞の状態）に対して、ヒトの CD34 陽性細胞を血管内または筋肉内へ注射（細胞移植）することによって、新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます）、血流が改善することが示されています。また、大動物（ブタ）における実験でも、血管の幹細胞移植により、心臓の血流が改善し、その機能の改善が示されています。

以上の研究成果により、ヒト CD34 陽性細胞を用いた心臓血管再生治療法は、急性心筋梗塞に対する新しい有効な治療法になると期待されています。

### 4. 治療方法

#### (1) 血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は、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 μg の用量で、4日間皮下注射いたします。

さらに、効率よく細胞を採り出すため、注射開始5日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフエレーシスといいます）。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。

また、アフエレー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（アメリカ合衆国、ヨーロッパ・アジア諸国など）で承認され、実際に使用されています。

#### (2) 心臓の血管に細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された幹細胞を心臓の血管内に注入します。この処置は心臓カテーテル室でおこないます。足の付け根の動脈からカテーテルという管を心臓の血管の中までとおします。そして心臓の血管内に4回に分けて注射します。ただし、予定された細胞数を採取できなかった場

合は、1箇所あたりの細胞数を減らして注射します。注射中は一時的に血管内の血流を遮断しますので、その間に胸の痛みを感じることがありますが、血流を再開すれば痛みはなくなります。これまでに国内外で使用された経験の中で、心臓の血管内への細胞注入に関連して発生した有害事象(副作用)の報告はありません。

#### 5. 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。

この臨床研究へのあなたの参加期間は、同意をいただいた日から細胞を投与後(細胞移植日の検査後)1年までとなります。副作用の発現の有無を注意深く観察するため、細胞を投与後(細胞移植日の検査後)も入院を約2~4週間入院していただきます。また、G-CSF製剤投与中の毎日、細胞投与日および翌日、3~5日目、6~9日目、治療後4週目、24週目、1年目に血液検査、心電図、心エコー検査などを行います。この臨床研究におけるその他の診察、検査等のスケジュールは次のとおりです(表参照)。なお、第2段階で標準治療を実施することになった場合、登録前検査および細胞移植日と同じ検査項目を行い、以降は細胞移植と同時期に同じ検査を行います。

表. 標準的な細胞移植の治療スケジュール

時期	細胞移植前 観察期 (約1週間)	細胞移植期					治療後観察期 (細胞移植翌日、3~5 日目、6~9日目、4週 目、24週目、1年目)
		1日目	2日目	3日目	4日目	移植日	
G-CSFの投与		●	●	●	●		
アフエレーシス					●		
細胞移植						●	
入院	●	●	●	●	●	●	● (移植後2~4週間)
検査	●	●	●	●	●	●	●

#### 6. 併用療法・支持療法について

- (1) 治療期開始前、治療期および治療後観察期に禁止される薬剤はありません。心筋梗塞に対する薬剤(硝酸薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンI受容体拮抗薬、スタチン製剤、抗血小板剤、血管拡張剤、血液凝固阻止剤など)は、薬剤による副作用が出現しない限り、標準的な急性心筋梗塞の治療に基づいて投与します。
- (2) 心筋梗塞に対する運動療法は、一般的な心筋梗塞後リハビリテーション計画に準じて、治療前観察期から治療期、治療後観察期を通じて継続します。

## 7. 安全性および有効性の評価

本臨床試験における細胞治療の安全性・有効性について、下記の項目で評価します。

### (1) 主要評価項目

試験治療開始後から細胞移植後 30 日までの細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発症の有無

### (2) 副次評価項目

安全性：主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無

有効性：1) 試験治療開始前、開始後 4 週、24 週、1 年における Quantitative gated SPECT (QGS) による左室駆出率

2) 試験治療開始前、24 週後における心臓 MRI（または左室造影+心エコー図）・冠動脈造影による左室機能諸指標

関連して発生した有害事象（副作用）の報告はありません。

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いた場合には、後日に以下の項目を検討するため、余った細胞を凍結保存させていただきます。

- 1) 移植された細胞の安全性の確認
- 2) 本細胞治療を今後さらに改善するための基礎研究（今回のあなたへの治療とは関係のない別の研究です。）

また、上記 1) 2) の検討が終了すれば、保存された細胞を廃棄いたします。また 2) において別の研究を行う場合、研究目的が適切であるか倫理委員会で審議され承認された場合のみ使用します。細胞の保存に同意す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廃棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなた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。

細胞を心臓の血管内に注入する際は、心臓カテーテル室で血管形成術用カテーテルを用いて注射いたしますので外科手術や全身麻酔を受ける必要はありません。

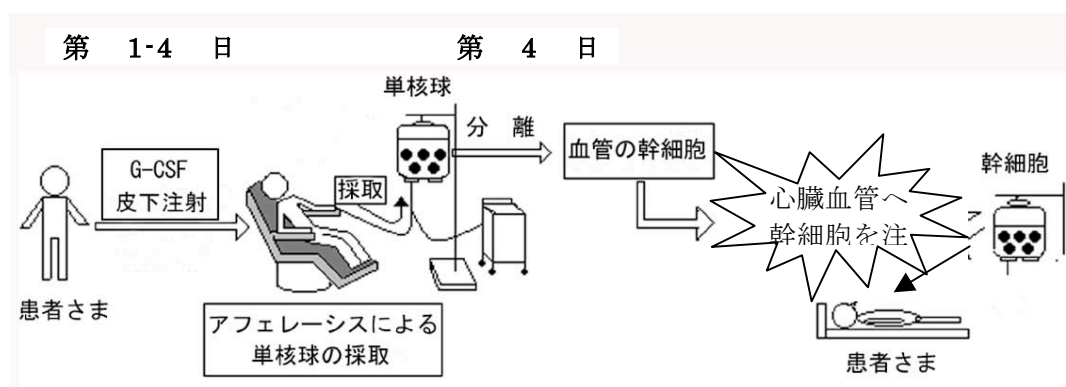


図 1. 本臨床研究における細胞の採取方法と移植方法

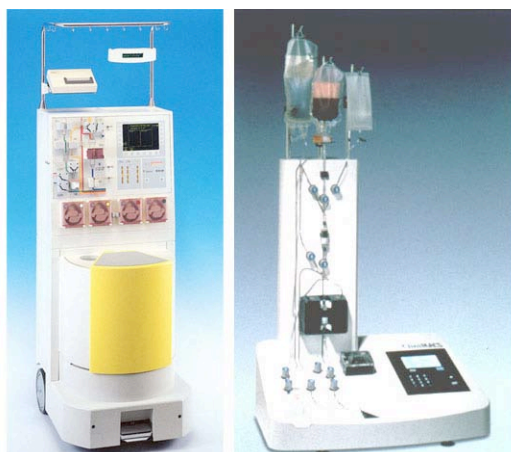


図 2. 単核球を採取するために使用する血液成分分離装置（左）と血管の幹細胞を分離するための磁気細胞分離装置（右）