


ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書


平成 23 年 11 月 30 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神戸市中央区港島南町 2-2
	名称	(財) 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	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。

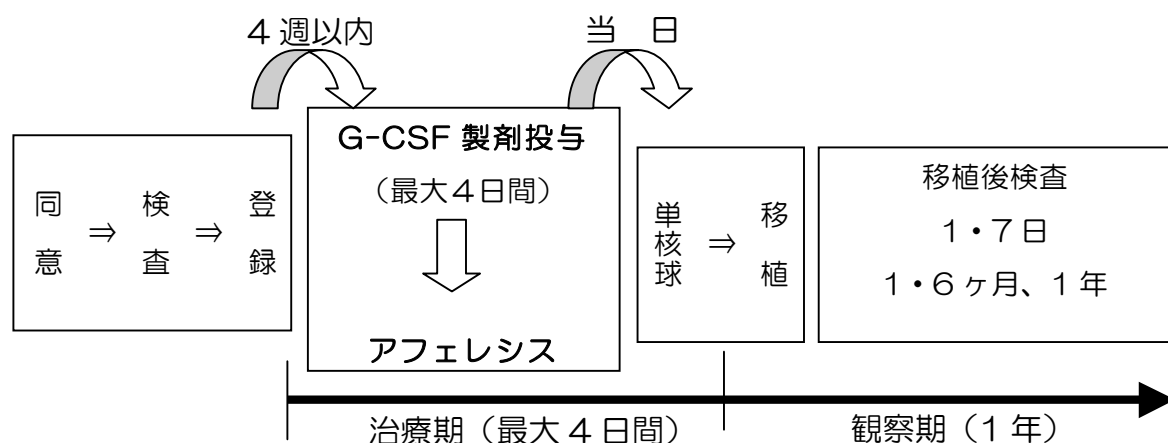
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
慢性重症下肢虚血患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球移植 による下肢血管再生治療	先端医療センター病院 診療部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 (大臣意見発出：平成23年3月15日)

研究課題名	慢性重症下肢虚血患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療
申請年月日	平成22年12月28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病院 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	G-CSF 動員自家末梢血単核球
実施期間、対象症例数	試験予定期間（2011年6月から2年間）、5症例
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射から4日目にアフレスシスにより自己末梢血単核球を採取、虚血下肢への筋肉内注射を行う。有害事象の発生などにより安全性評価、下肢虚血重傷度の推移、潰瘍サイズ、下肢虚血性疼痛、生理学的検査などにより治療効果を見る。
その他（外国での状況等）	Matsubara らは、47 例の慢性重症下肢虚血患者に対する骨髄単核球移植を行い、下肢の潰瘍および壊死の改善等を報告し、臨床的有効性を示唆した。 Horie らは、「下肢虚血患者を対象とした G-CSF 動員自家末梢血単核球移植の臨床効果と安全性に対するレトロスペクティブ調査」を実施し、全国 162 例を検討し高い安全性を示した。 研究責任者らのグループは、2008 年から「慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療」を CD34 陽性細胞分離機器の医師主導治験として開始し、既に目標症例数 11 例を終了し、経過観察中である。
新規性について	本研究では、先進医療の認可を受けるための治療実績を得るために、まず5例の慢性重症下肢虚血患者を対象にG-CSF 動員末梢血単核球移植を実施し、同治療の安全性を確認する。 本研究で安全性を確認した後は、CD34 陽性細胞移植と単核球移植の下肢血管再生治療を直接比較するためのランダム化臨床試験を予定している。

## 本臨床試験の手順



※細胞移植した日を0日とします。

### ① G-CSF 製剤（グラン注）※の投与

1日1回  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  の G-CSF 製剤を最大4日間皮下注射します。

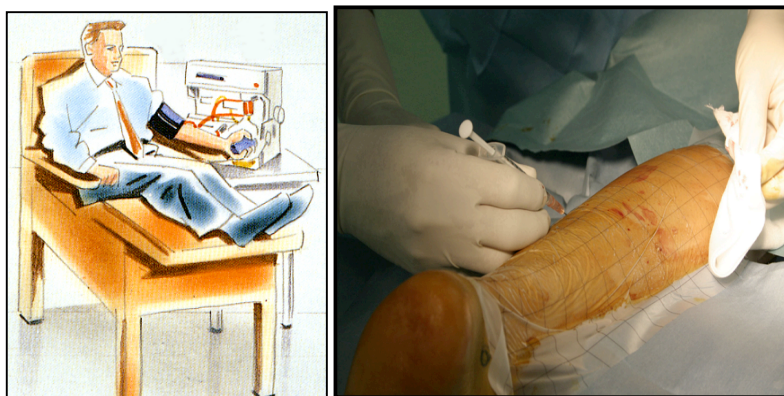
※：このお薬は、血管を新たに作り出す細胞を骨髄から血液中に送り出すために使用します。このお薬は骨髄移植のドナー（提供者）にも使用されています。

### ② アフェレシス

血液中から移植に必要な成分（単核球）のみを血液成分分離装置で採り出します（この細胞採取の手技をアフェレシスと呼びます）。

### ③ 細胞の移植

採り出した単核球を、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腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。



アフェレシス（左）と  
細胞移植（右）

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成23年11月30日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長

職名・氏名 先端医療センター長 鍋島 陽一



研究責任者

所属 先端医療センター病院

職名・氏名 診療部再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦



臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療		
被験者識別コード	※ IBRI-GM-5	年齢	※ 72歳
性別	※ 男( ) 女( )	診療区分	※ (入院) ・ 外来

※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要

重大な事態と判断した理由	<input checked="" type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある <input type="checkbox"/> その他( )
--------------	---

重大な事態の概要	
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等
2011年7月中～下旬	全身倦怠感、食思不振を自覚していたが、放置していた。
2011年8月16日	意識混濁が出現し、自宅近くの救急病院へ搬送された。急性腎不全(BUN 165, Cr 7.43, K 8.2)を指摘され、緊急透析を要すると判断されたため、同日、他院(総合病院)へ搬送された。入院時Hb 9.8, WBC 16380, Plt 23.6万, CRP 14.3。膀胱が緊満状態であり、尿道カテーテル挿入により膿尿を認めたことから尿閉に起因する尿路感染症による敗血症(動脈血よりKlebsiella pneumoniaeが検出)および急性腎不全と診断され、緊急透析と抗生剤投与が行われた。
2011年8月18日	自尿が得られ、WBC 12490, CRP 13.3, BUN 99, Cr 4.46, K 5.0と軽度改善傾向を示した。
2011年8月19日	ショック状態に陥り、同時に、新鮮血の大量の吐下血を認めた。この際、Hb 7.5, Plt 10.8万と著明に低下。出血性ショックと診断され、輸血を行うも反応せず、心肺停止に至り、蘇生を行うも回復せず、19:46死亡が確認された。
2011年8月22日	9:57患者の夫より電話で研究担当医師に患者本人が死亡したとの連絡があった。同日午後、入院先の病院へ研究担当医師が出向いて、主治医から直接、当患者の臨床経過について説明を受けた。
倫理審査委員会(研究機関内)の意見	本臨床試験の継続を承認する(研究責任者及び独立データモニタリング委員会の判断/方針に問題はないと判断する)。(注)独立データモニタリング委員会からの提言は下記の通り。 1) 本有害事象と試験治療との因果関係はないと考えられる。 2) 本臨床試験を継続し、各症例の経過を慎重に観察するべきである。
原因の分析	消化管出血による出血性ショックが死因であるとの死亡時の主治医からの診断に医学上の矛盾はない。消化管出血の原因については、臨床経過および血小板数23.6→10.8万と低下していることから、敗血症による播種性血管内凝固症候群の可能性はある。単核球移植に関連して上記の有害事象が発症したとする過去の報告はない。また、本症例では試験治療後1ヶ月まで経過良好であることが確認されており、治療後2カ月以上経過して病状が急変しているという経過も考慮すると、今回の臨床試験との関連性はないと判断している。ただし、ショック状態であったため、内視鏡が施行不可能の状態であったため出血源は未確認であり、また、遺族の同意が得られず剖検も施行できなかったため、上記以上の詳細は不明である。
研究機関長の指示	<input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた <input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた <input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた ( )

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)

- 実施計画書の写し
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(様式自由)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)
- 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(様式自由)
- その他(資料内容:重大な事態報告書 別紙(詳細報告) )

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書 別紙(詳細報告)

臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療		
被験者識別コード	IBRI-GM-5	登録番号	GM-4
性別	男 <sup>4</sup> 女	年齢	72歳
傷病名	閉塞性動脈硬化症(右第5足趾潰瘍、左下腿切断後)		
合併症	脳梗塞後遺症(左不全麻痺、呂律障害) 糖尿病(糖尿病性腎症) 高血圧 高脂血症 右足部・爪部白癬		
既往症	30歳時 髄膜炎 60歳時 脳梗塞 61歳時 左下腿(膝下)切断		
現病歴	閉塞性動脈硬化症、糖尿病、高血圧等のため、近医に通院中であったが、2011年2月に転倒し、右踵部の疼痛を主訴に同院皮膚科を受診した。同科で右第5足趾の潰瘍病変を指摘され、下肢生理学的検査・造影CT検査で閉塞性動脈硬化症による慢性重症下肢虚血と診断された。2011年4月7日、某大学付属病院放射線科に紹介され入院した。4月12日の下肢血管造影検査で、右浅大腿動脈は口径不整で膝上部で途絶、下腿3分枝は腓骨動脈が深大腿動脈からの側副血行路により描出されるが、前・後脛骨動脈は描出されなかった。4月19日に右浅大腿動脈閉塞に対する血管内治療を試みられたが、ガイドワイヤーの通過困難により断念。外科的バイパス手術も適応外と判断され、以降、フットケアおよび血管拡張剤の点滴を行ったが、潰瘍病変の治癒は遷延した。下肢血管再生治療の適応について検討するため、2011年5月9日当センターを紹介され受診した。		
経 過			
2011年5月9日	臨床試験「慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療」への参加に文書で同意した。		
2011年5月25日	症例検討会で同臨床試験への参加について適格と判断された。		
2011年5月27日	当センターに入院。同臨床試験への参加登録を行った。		
2011年5月29日～6月1日	G-CSF製剤(フィルグラスチム)皮下注(5 $\mu$ g/kg/日、4日間)		
2011年6月1日	アフレスシス施行(処理血液量5L、採取単核球数 8 $\times$ 10 <sup>9</sup> 個) 全身麻酔下にて、右下肢74カ所(大腿部30カ所、腓腹部30カ所、足背部4カ所、趾間部4カ所、足底部6カ所)の筋肉内へ計6.4 $\times$ 10 <sup>9</sup> 個の単核球を移植。		
2011年6月2日～6月13日	単核球移植後、特記する合併症なく経過し、右第5足趾潰瘍は縮小傾向を認め、同部の疼痛も軽減した。 (注)当センター入院5カ月前より、左下肢義足の不具合のため、ほとんど義足を装着せず過ごしていた。このため、当センター入院後、すぐに義足を新調した。単核球移植後、下肢疼痛が軽減したところで新しい義足を装着して、歩行を試みたが、長期間装着していなかったために筋力が低下しており、再度、歩行リハビリテーションが必要な状況であることが判明した。したがって自宅への退院は困難であり、患者本人と夫に相談の上、これまでのかかりつけであること、自宅近所であるという理由から、近医にリハビリテーション目的で転院できるよう手配した。		
2011年6月14日	近医へ転院。		
2011年7月4日	単核球移植後4週目のため当センターを定期受診(まだ、近医に入院中)。右第5足趾の潰瘍は消失していた。全身状態も良好であり、眼底検査でも異常所見なし。血液学的検査、血液生化学検査では、Hb 10.9, WBC 4590, CRP 0.1, Cr 1.8, Hb A1c 4.9等であり、著変を認めなかった。		
2011年7月12日	歩行リハビリテーションを終了し、訪問看護・訪問リハビリを導入され、近医を退院。一般の内科診療は、同院へ定期通院の予定とした。		

2011年7月19日	2011年7月15日に意識低下のため、某病院(脳神経外科)へ救急搬送され、結果は低血糖発作であったと、家人(夫)から電話連絡を受けた。同院で、血糖降下薬(メトグルコ)の内服中止を指示され、帰宅されたとのこと。食思不振もあるとのこと、処方変更の検討が必要である旨を伝え、指示を仰ぐため、早めにかかりつけの近医を受診するように伝えた。
2011年7月29日	夫より、2011年8月1日予定の当センター外来受診が難しいとの電話連絡を受けた。理由を質問すると、最近、全身倦怠感が強く、ベッド上で起き上がるのが困難であるとのことであった。当センターあるいは研究協力機関の総合病院への受診を勧めたが、遠方であるとの理由で、受診を拒否した。また、症状が重いのなら、救急要請するように伝えたが、それほど事態ではないとの回答であった。それなら、訪問看護師を介して、近医へ急ぎ受診するように伝えたところ、そのようにするとの返事があった。当センターへの再診については、いつでも連絡していただければ予約を取る旨を伝え、了解された。
2011年8月15日	2011年7月29日以降、当センターへ再診予約等の連絡がなかったため、試験分担医師から患者自宅へ電話連絡した。夫によると、患者本人が近医への受診を拒否するため受診できていないが、状態は7月29日から著変ないとのこと。しかし、今日(2011年8月15日)、訪問看護師を通じて、近医へ受診手続きを行うことにしているとの返答があった。
(注)以下、2011年8月16日～19日の経過は入院先の総合病院主治医から聴取	
2011年8月16日	意識混濁が出現し、自宅より某救急病院へ搬送された。急性腎不全(BUN 165, Cr 7.43, K 8.2)を指摘され、緊急透析を要すると判断されたため、同日、他院(総合病院)へ搬送された。入院時Hb 9.8, WBC 16380, Plt 23.6万, CRP 14.3。膀胱が緊満状態であり、尿道カテーテル挿入により膿尿を認めたことから尿閉に起因する尿路感染症による敗血症(動脈血よりKlebsiella pneumoniaeを検出)および急性腎不全と診断され、緊急透析と抗生剤投与が行われた。
2011年8月18日	自尿が得られ、WBC 12490, CRP 13.3, BUN 99, Cr 4.46, K 5.0と軽度改善傾向を示した。
2011年8月19日	ショック状態に陥り、同時に、新鮮血の大量の吐下血を認めた。この際、Hb 7.5, Plt 10.8万と著明に低下。出血性ショックと診断され、輸血を行うも反応せず、心肺停止に至り、蘇生を行うも回復せず、19:46 死亡を確認した。死因は(1)出血性ショック (2)敗血症と主治医から診断された。剖検は、遺族からの同意が得られなかったため、施行されていない。
2011年8月22日	9:57AMに夫より当センターに電話連絡があり、2011年8月19日に患者が死亡したとの報告を受けた。同日午後、詳細を確認するため、研究分担医師が他院(総合病院)へ赴き、腎臓内科主治医と直接面会し、入院経過の詳細を聴取した。
2011年8月23日	研究責任者が重大な事態と判断し、「重篤な有害事象に関する報告書(第1報)」を当センター長および病院長へ提出。
2011年8月25日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」(第1報)を厚生労働大臣へ提出。
2011年9月8日	独立データモニタリング委員会から、下記の研究責任者の医学的判断に問題はないとの提言を受けた。 1) 本有害事象と試験治療との関連はない。 2) 本臨床試験は既に全症例への治療を終えており、現時点で試験を中止することなく、各症例の経過を慎重に観察するべきである。
2011年9月16日	再生医療審査委員会(施設内倫理委員会)から、迅速審査により本研究の継続実施が承認された。
2011年10月18日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」(第2報)を厚生労働大臣へ提出。
2011年11月16日	再生医療審査委員会(施設内倫理委員会)が開催され、本研究の継続実施が承認された。
2011年11月30日	「ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書」(最終報)を厚生労働大臣へ提出。

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成23年11月30日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長

職名・氏名 先端医療センター長 鍋島 陽一

研究責任者

所属 先端医療センター病院

職名・氏名 診療部再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦



臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療		
被験者識別コード	※ IBRI-GM-2	年齢	※ 48歳
性別	※ <input checked="" type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	診療区分	※ <input checked="" type="radio"/> 入院 <input type="radio"/> 外来

※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要

重大な事態と判断した理由	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input checked="" type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある <input type="checkbox"/> その他( )
--------------	---

重大な事態の概要	
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等
2011年3月3日	バージャー病による慢性重症下肢虚血に伴う左第1、3足趾壊疽(Rutherford分類5群)のため、某市民病院より紹介受診。この時から左第2足趾に高度のチアノーゼおよび表皮剥離を認めていた。
2011年3月28日	G-CSF動員自家末梢血単核球移植および左第1、3足趾小切断術施行。
2011年4月4日	移植前より高度チアノーゼと表皮剥離を認めていた左第2足趾に2011年4月4日(単核球移植後6日目)にびらんを認めた。以降、同病変に対して研究協力機関(総合病院)皮膚科外来および当科にて処置を行ってきたが、
2011年8月	次第にびらんから潰瘍、壊疽へと増悪傾向を示した。
2011年9月12日	研究協力機関(総合病院)皮膚科に入院。
2011年9月15日	左第2足趾壊疽により、研究協力機関(総合病院)皮膚科にて左第2足趾小切断術が施行された。
倫理審査委員会(研究機関内)の意見	本臨床試験の継続を承認する(研究責任者及び独立データモニタリング委員会の判断/方針に問題はないと判断する)。(注)独立データモニタリング委員会からの提言は下記の通り。 1) 本有害事象と試験治療との因果関係はないと考えられる。 2) 本臨床試験を継続し、各症例の経過を慎重に観察するべきである。
原因の分析	左第2足趾は血管再生療法前から潰瘍・壊疽は認めないものの、高度チアノーゼと表皮剥離を認めていた。血管造影検査上、左浅大腿動脈レベルで閉塞、それより末梢は乏しい側副血行路のみで栄養されている状態に加え、すでに壊疽に至っていた左第1、3足趾の間に解剖学的に位置するため、第2足趾は治療前からすでに重度の虚血状態にあり、それを基盤に創傷が増悪したものと考えられる(なお、小切断後の左第1、3足趾の創傷治癒も遅延しており、本例での血管再生治療後の虚血改善所見は乏しい)。以上から、本臨床試験との関連は否定的と判断した。
研究機関長の指示	<input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた <input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた <input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた ( )

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)

- 実施計画書の写し
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(様式自由)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)
- 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(様式自由)
- その他

# 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G-CSF動員自家末梢血単核球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	078-304-5772
FAX番号	078-304-5263
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	西尾 利一 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	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	



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>本臨床研究の目的: 既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者を対象としたG-CSF動員自家末梢血単核球移植の当院における安全性および有効性を確認する。</p> <p>本臨床研究の意義: G-CSF動員自家末梢血単核球移植は、すでに厚生労働省から先進医療として承認されている。本臨床研究の完遂により、同治療を当院においても先進医療として実施できるようにすることを目指す。</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>慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者は死亡率・大切断率が高く、予後が非常に不良であり、新しい医療技術の開発が必須である。これまでの研究により、G-CSF動員自家末梢血単核球移植は同疾患患者の予後を改善させることが示唆されている。</td> </tr> </table>	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	既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者は死亡率・大切断率が高く、予後が非常に不良であり、新しい医療技術の開発が必須である。これまでの研究により、G-CSF動員自家末梢血単核球移植は同疾患患者の予後を改善させることが示唆されている。
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	既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者は死亡率・大切断率が高く、予後が非常に不良であり、新しい医療技術の開発が必須である。これまでの研究により、G-CSF動員自家末梢血単核球移植は同疾患患者の予後を改善させることが示唆されている。				
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"> <li>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</li> <li>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</li> <li>3) Rutherford分類4群または5群に属する患者</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol> <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"> <li>1) Rutherford分類6群に属する患者</li> <li>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に成功後3ヶ月未満の患者</li> <li>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</li> <li>4) G-CSF製剤、アフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者</li> <li>5) 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</li> <li>6) 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</li> <li>7) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヶ月未満の患者</li> <li>8) 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</li> <li>9) 自己免疫疾患を合併する患者</li> <li>10) 肝硬変の患者</li> <li>11) 間質性肺炎の合併または既往のある患者</li> <li>12) 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</li> <li>13) 白血球4,000 /<math>\mu</math>L未満または15,000 /<math>\mu</math>Lを超える患者</li> <li>14) 血小板10万/<math>\mu</math>L未満の患者</li> <li>15) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者</li> <li>16) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者</li> <li>17) 腹部CTまたはエコー検査で脾腫を指摘された患者</li> <li>18) 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</li> <li>19) 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</li> <li>20) 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</li> <li>21) 他の臨床試験に参加している患者</li> <li>22) その他、担当医師が医学的根拠に基づき不適当と判断した患者</li> </ol>				

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF動員自家末梢血単核球
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。 筋肉内注射
調製(加工)行程	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製剤等)は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する医療機器(血液成分分離装置)も薬事承認済みであり、従来と同じ用途(末梢血幹細胞採取)で使用される。
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植の安全性・有効性が報告されており、すでに厚生労働省から認可を受け他院では先進医療として実施されている。また、当院では、28例の慢性重症下肢虚血患者を対象に、G-CSF動員自家末梢血単核球から分離したCD34陽性細胞を重篤な有害事象の発現なく安全に移植した実績を有しており、当該技術には十分な経験を持つ。(別紙9 参照)
臨床研究の実実施計画	既存の治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血患者を対象に、自家末梢血単核球移植による血管再生療法の安全性、有効性を検討する。 目標症例数は解析対象例として5例とし、臨床試験参加期間は登録から細胞移植後1年間とする。試験予定期間は2011年6月～2013年6月(うち、登録期間は2011年6月～2012年6月)とする。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<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のある情報が得られたために説明・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>

# 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. 臨床試験について</li> <li>2. 本臨床試験の必要性</li> <li>3. 本臨床試験の目的</li> <li>4. 本臨床試験の方法</li> <li>5. 臨床試験のスケジュール</li> <li>6. 試験への予定参加人数</li> <li>7. 予想される効果と不利益</li> <li>8. 下肢虚血に対する他の治療法</li> <li>9. 個人情報の保護</li> <li>10. 臨床試験の費用</li> <li>11. 健康被害が発生した場合</li> <li>12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達</li> <li>13. 臨床試験の中止について</li> <li>14. 同意の撤回について</li> <li>15. 臨床試験期間中あなたに守って頂きたい事項</li> <li>16. 問い合わせ先</li> </ol>
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 研究責任者の責務                     <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ずる。</p> </li> <li>2. 医療機関の長の責務                     <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、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。</li> <li>(2) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告する。</li> <li>(3) 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。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、その中止を指示する。</li> </ol> </li> </ol>
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	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	<p>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> <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。</p> <p>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。</p> <p>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>
その他必要な事項 （細則を確認してください）	①当該研究に係る研究資金の調達方法
	本臨床試験は、（財）先端医療振興財団の独自資金を充てる予定。
	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  科学的な新規性はない。すでにG-CSF動員自家末梢血単核球移植は他院において先進医療として実施されており、本治療法を先端医療センターにおいても実施するため、当院における安全性と有効性を確認する。

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）

## 添付書類

- 別紙 1 : 研究者の略歴および研究業績
- 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 : 試験実施計画書
- 別紙 8 : 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 : 「末梢血 CD34 陽性細胞移植」と「末梢血単核球移植」の異同

## 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、先進医療として認可された病院でのみ先進医療として実施されている「G-CSF 動員自家末梢血単核球移植」という治療法について、当院でも安全に実施できるか、また、同治療がどの程度有効かを確認します。

### 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
- ② 血管形成術：バルーンによる拡張術やステント留置術
- 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

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. 自家末梢血単核球移植による血管再生治療法

単核球とは、骨髄や血液中に存在し、造血系細胞、間葉系細胞とともに血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）を含む細胞群です。CD34陽性細胞という細胞は、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ると考えられています。CD34陽性細胞の同定によって単核球を虚血下肢へ移植するという新たな血管新生治療の方法が生まれました。実際に、自分の骨髄から採りだした単核球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。また、自分の血液（自家末梢血）から採りだした単核球移植でも同様の改善が得られる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) 下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率70%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症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、あるいは末梢の最小動脈に存在し、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、足の大切断をまぬ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) 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
- (6) 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類 B II から BV）の方
- (7) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3カ月未満の方
- (8) 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
- (9) 自己免疫疾患のある方
- (10) 肝硬変のある方
- (11) 間質性肺炎の合併または既往のある方
- (12) 治療が必要な脳動脈瘤のある方
- (13) 白血球 4,000 / $\mu$ L 未満または 15,000 / $\mu$ L を超える方
- (14) 血小板 10 万/ $\mu$ L 未満の方
- (15) ヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
- (16) AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方
- (17) 腹部 CT またはエコー検査で脾腫が確認された方
- (18) 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
- (19) 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
- (20) 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
- (21) 他の臨床試験に参加している方
- (22) 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 陽性細胞を含む単核球を採り出す処置

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  $\mu$ g 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4日後に静脈から単核球を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます）。以上の細胞の採り出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

- (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単核球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

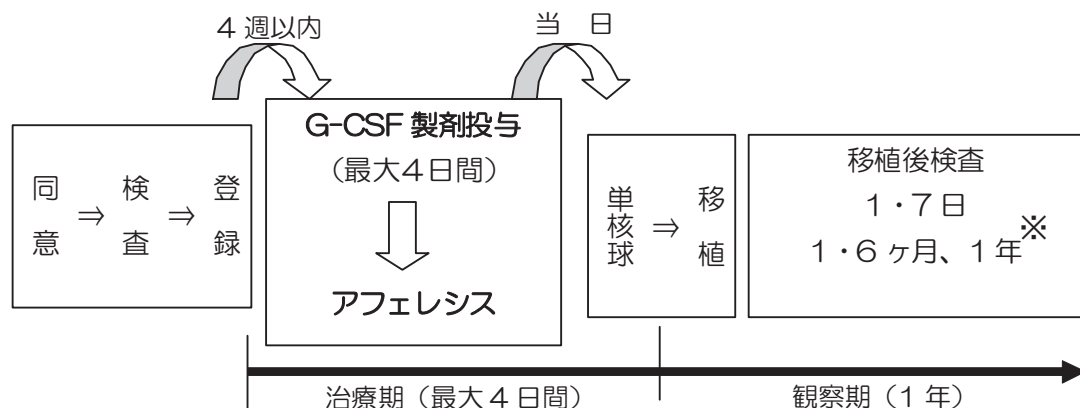
はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

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単核球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、1・6ヶ月および1年の時点で規定の検査を実施します。



※細胞移植した日を0日とします。

#### 8. 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験薬
- (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

#### 9. 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。

#### 10. 安全性および有効性の評価

##### (1) 有効性評価

主要評価項目を設定せず、全解析対象に対し、下記の各評価項目について探索的に評価します。

- ① 下肢虚血性疾患の重症度分類（Fontaine 分類および Rutherford 分類）の推移  
各分類の登録時の評価と比較して、各評価時における変化を評価します。
- ② 全死亡および死因  
G-CSF 製剤投与開始日を起算日とし、本試験期間中に発生した全死亡の発生までの期間と死因を調査します。
- ③ 大切断および予定外小切断  
G-CSF 製剤投与開始日を起算日とし、本試験期間中に発生した全ての下肢大切断日および予定外小切断日までの期間を調査します。
- ④ 潰瘍のサイズ  
細胞移植下肢における潰瘍最大径（複数潰瘍を有する場合は総和）について、登録時と登録後各評価時の間の推移を検討する。
- ⑤ 下肢血流の悪いことに起因する痛みの重症度



Wong-Baker FACES Pain Rating Scale および Rest Pain Scale を用いて評価し、登録時と登録後各評価時の間の推移を検討します。

⑥ 下肢生理学的検査所見

下記の下肢生理学的検査項目について、登録時と登録後各評価時の間の推移を検討します。

Ankle brachial pressure index (ABPI), Toe brachial pressure index (TBPI), Skin perfusion pressure (SPP), Transcutaneous partial oxygen pressure (TcPO<sub>2</sub>), 跛行出現距離(ICD), および最大歩行距離(ACD)

(2) 安全性評価項目

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象を評価します。

11. 目標症例数と研究期間

- (1) 目標症例数：5 例
- (2) 研究期間：2011 年 6 月～2013 年 6 月
- (3) 症例登録期間：2011 年 6 月～2012 年 6 月