


ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書

平成 24 年 4 月 16 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	公益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	センター長 鍋島 陽 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり重大な事態報告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。

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成24年4月16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-6	生年月日	※ [REDACTED]
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 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7月頃	本臨床試験参加前からの合併症である変形性膝関節症による右膝関節痛が増悪。かかりつけ病院整形外科で画像上、末期の変形性膝関節症と診断され、手術を勧められた(近隣の総合病院で2012年4月17日に手術を予定)。以来、症状緩和のため、外来で右膝関節内にヒアルロン酸ナトリウム局所注入を受けていた。
2012年3月2日	右大腿部から右膝関節にかけての疼痛が増強し、右膝関節腫脹と熱感も認められた。歩行困難になったため、近医かかりつけ病院を受診し、同日入院した。
2012年3月5日	同院整形外科専門医の診察により、右変形性膝関節症の急性増悪と診断された。入院後、関節内血腫の吸引を受け、上記症状は軽減した。 同日、患者本人から、上記の経過により入院中である旨の電話連絡を受けたため、本臨床試験担当医が入院先病院の担当医に連絡をとり、上記臨床経過の情報を得た。
2012年4月13日	右膝の疼痛は軽減しているが、右膝安静のため、引き続きかかりつけ病院整形外科に入院中。当初の予定通り、近隣の総合病院に転院の上、4月17日に手術を受ける見込みである。
倫理審査委員会(研究機関内)の意見	本研究の継続実施を承認する(研究責任者及び独立データモニタリング委員の判断/方針に問題はないと判断する)。
原因の分析	本臨床試験参加前から、右変形性膝関節症のため近医(整形外科)に通院中であった。本症例では、左下肢不全麻痺(脳梗塞後遺症)のため装具装着を要し、右下肢に荷重がかかりやすい状況の下、右変形性膝関節症が慢性的に進行していたと考えられる。今回の有害事象は、以上の臨床経過を背景とした、合併症(右変形性膝関節症)の急性増悪であり、また、変形性膝関節症の増悪は単核球移植を施行した左下肢とは反対側の右膝に生じたことと、単核球移植後すでに8か月以上経過していることから、本臨床試験と関連している可能性は極めて低いと考えられる。
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(資料内容:)

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 
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"> 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に成功後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 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 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 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 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 9) 自己免疫疾患を合併する患者 10) 肝硬変の患者 11) 間質性肺炎の合併または既往のある患者 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 13) 白血球4,000 /μL未満または15,000 /μLを超える患者 14) 血小板10万/μL未満の患者 15) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者 16) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者 17) 腹部CTまたはエコー検査で脾腫を指摘された患者 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 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 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 21) 他の臨床試験に参加している患者 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 				

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・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"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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> 2. 医療機関の長の責務 <ol style="list-style-type: none"> (1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、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。 (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。 (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。
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	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。 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。
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