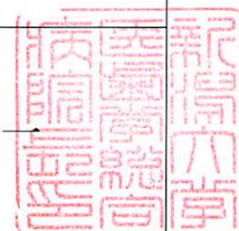


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 5 月 13 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	新潟県新潟市中央区旭町通 1 番町 7 5 4
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	新潟大学医歯学総合病院長・鈴木榮一



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
重症虚血肢患者に対する体外増幅自己赤芽球移植と自己骨髄単核細胞移植による血管新生治療の比較試験	新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学教室・教授 南野 徹

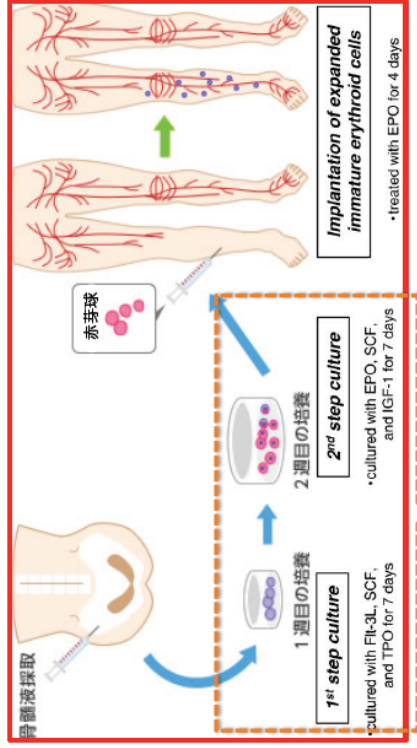
(別紙7) ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症虚血肢患者に対する体外増幅自己赤芽球移植と自己骨髄単核細胞移植による血管新生治療の比較試験
申請年月日	平成25年5月13日
実施施設及び 研究責任者	新潟大学医歯学総合病院 南野 徹
対象疾患	既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患・難治性血管炎
ヒト幹細胞の種類	培養自己赤芽球あるいは自己骨髄単核細胞
実施期間及び 対象症例数	2018年3月31日まで、自己赤芽球移植群24症例、自己骨髄単核細胞移植群24症例。
治療研究の概要	移植の14日前に40～60mlの骨髄を採取し、主に赤芽球を培養増幅して、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射する。医療用エリスロポエチン製剤を併用する。あるいは、500～1000mlの骨髄を採取し、骨髄単核細胞を分離し、筋肉内注射する。両血管新生治療の治療効果および安全性を無作為化並行群比較試験にて検討する。
その他（外国での状況等）	本邦ではG-CSF動員自家末梢血単核球移植や自家末梢血単核球移植、皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植による臨床研究が実施されている。
新規性について	重症虚血肢に体外増幅自己赤芽球を投与するところに新規性がある。

臨床試験の流れ

無作為割付

体外増幅自己赤芽球移植術

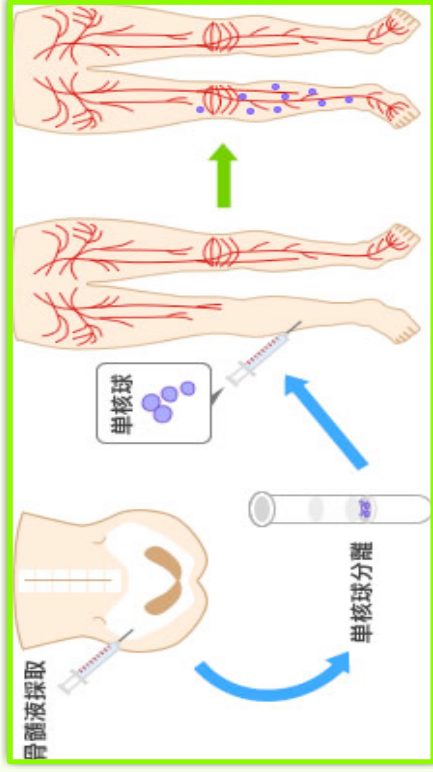


GMP グレード Cell Processing Roomにて培養



局所麻酔下に少量の骨髄液を採取し、有用な細胞と思われる赤芽球系細胞とマクロファージを体外で増幅し、虚血部位に移植

自己骨髄単核細胞移植



ベースライン



1か月後



3か月後



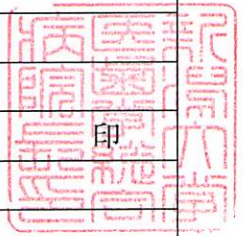
6か月後



予後調査

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

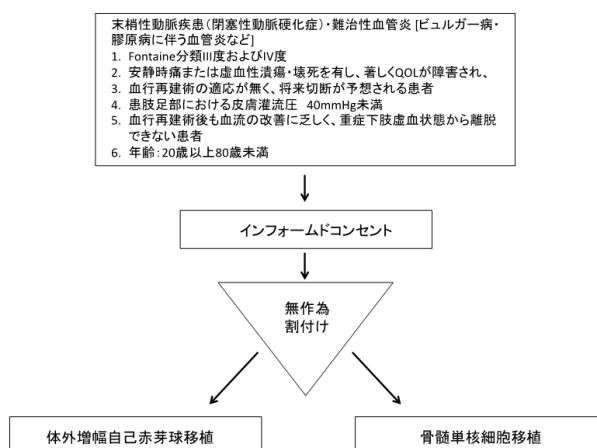
臨床研究の名称		重症虚血肢患者に対する体外増幅自己赤芽球移植と自己骨髄単核細胞移植による血管新生治療の比較試験		
研究機関				
	名称	新潟大学医歯学総合病院		
	所在地	〒9518520 新潟市中央区旭町通1番町754		
	電話番号	025-227-2185		
	FAX 番号	025-227-0774		
研究機関の長				
	役職	新潟大学医歯学総合病院長		
	氏名	鈴木 榮一		
研究責任者				
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学教室		
	役職	教授		
	氏名	南野 徹		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 025-227-2185 /Fax : 025-227-0774	
		E-mail	t_minamino@yahoo.co.jp	
	最終学歴	千葉大学医学部		
	専攻科目	循環器学分野		
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		骨髄単核球細胞移植 (BMT) は重症虚血肢に対する血管再生治療として広く行われているが、全身麻酔下に多量の骨髄液を採取するために侵襲性が大きな治療である。一方、2007 年から当院で行っている体外増幅自己赤芽球移植 (EVEETA) は、低侵襲で繰り返し行え、これまでの 11 症例で、一定の治療効果と安全性を確認した。本研究の目的は、従来法である BMT と体外培養法に		



		よる EVEETA、この 2 つの血管新生治療の治療効果および安全性を単施設無作為化並行群比較試験において検討し、EVEETA の優位性を実証することにある。
臨床研究の対象疾患		
	名称	末梢性動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・難治性血管炎〔ビュルガー病・膠原病に伴う血管炎など〕）
	選定理由	重症下肢虚血により下肢切断術を受けた患者は 2 年後 30% が死亡するという悲惨な転帰をたどるため、いかに下肢を温存できるかは患者の予後、医療費節減の両面で重要な課題であるが、血行再建の適応がない重症下肢虚血患者に対する有効な治療法は確立していないため。
被験者等の選定基準		適格基準 - Fontaine 分類 III 度および IV 度、安静時痛または虚血性潰瘍・壊死を有する患者で、著しく QOL が障害されており血行再建術の適応が無く、将来切断が予想される患者、もしくは血行再建術後も血流の改善に乏しく（皮膚灌流圧 40mmHg 未満）、重症虚血状態から離脱できない患者。 - 年齢：20 歳以上 80 歳未満 除外基準 - 合併症により余命が 1 年以内と考えられる患者 - 過去 3 ヶ月以内にアルコールもしくは薬物依存の既往のある患者 - 悪性新生物を有する患者及び 5 年以内にその既往のある患者、もしくは別途規定の諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者 - 増殖糖尿病網膜症（未治療の増殖網膜症、中期・晩期増殖網膜症）を有する者（治療終了例は除く） - インフォームドコンセントを得られない患者 - 妊娠中および妊娠の可能性のある女性 - 同意日 1 ヶ月以内に急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋炎、脳梗塞に罹患した患者 - 活動性で中等度以上の感染症を有する患者、HIV・HBV・HCV の陽性者、活動性の <i>Treponema pallidum</i> 感染者。抗生剤アレルギーの既往歴を有する患者 その他、担当医師が不適当と判断した患者 （別紙 臨床試験実施計画書 参照）

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	骨髄細胞
	由来	<u>自己</u> ・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	BMI では全身麻酔下に約 500-1000ml の骨髄液を採取し、単核細胞成分を分離して 50ml に濃縮し、当日に虚血肢へ約 100 か所の筋肉内投与を行う。 EVEETA では、局所麻酔下に 40-60ml の骨髄液を採取し、細胞調整センター(CPC)で 2 週間培養して、赤芽球を増幅し、BMI と同様に虚血肢へ約 100 か所の筋肉内投与を行う。
	調製（加工）工程	<u>有</u> 無
	非自己由来材料使用	<u>有</u> 無 動物種（ ウシ ）
	複数機関での実施	有 <u>無</u>
	他の医療機関への授与・販売	有 <u>無</u>
安全性についての評価		感染症の無い被検者から骨髄液を採取し、CPC に搬入する。骨髄細胞は自己由来のものであり、安全性の高い材料である。GMP 基準に準拠して専属培養士により無菌環境下で培養操作が行われ、位走査顕微鏡観察により培養細胞の増殖性・変性・異型化について観察する。培養 2 週後にマニュアルに基づき出荷判定を行い、培養赤芽球細胞は手術室へ搬送される。手術室で移植手術が行われる。 試験培養の結果、5 人の健康人ボランティアから採取した骨髄を用いて計 5 回の試験培養を行い、(1) 第 1 週目の培養開始直後（day 0）の培養液、(2) 第 2 週目の培養開始直後（day 7）の培養液、(3) 培養終了直前（day 14）の培養液、のそれぞれ時点でのサンプルについて、エンドトキシン、細菌培養、マイコプラズマ、ウイルス、細胞診、ウシ血清アルブミンの残留濃度、表面抗原解析の評価を行った。その結果、十分に安全であると評価した。 （別紙 培養赤芽球の試験培養結果報告書 参照）
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		被験者となる患者には、文書によるインフォームド・コンセントを行う。また BMI は既存の治療法であり、一方 EVEETA については、2007 年から当院で行った 11 症例の経験から BMI に劣らない治療効果と安全性が確認できたと判断したため。

患者本人、家族に説明の上、書面による同意を得た後、無作為割付にて下記の2群に割り付けし、細胞移植治療を施行する。



【骨髄単核細胞移植】

全身麻酔下に患者腸骨から 500～1000mL の骨髄採取を行う。採取した骨髄液を比重遠心法により分離し、骨髄単核細胞分画(低比重細胞)を集め 50ml に濃縮し、同日中に虚血下肢骨格筋内の約 100 カ所 (0.5mL/1 カ所) に 27G 針を用いて投与する。投与時の麻酔には症例に応じて硬膜外麻酔または全身麻酔を用いる。

【体外増幅自己赤芽球移植】

移植の14日前に、外来もしくは病棟で局所麻酔下に 40～60mL の骨髄採取を行う。採取した骨髄を新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに設置の GMP グレード細胞プロセッシングルームに搬入し、同施設内においてすべての処理および培養を行う。作業は専属の技師によって、作業手順に従い実施される。14日間の培養によって、患者骨髄から体外で増幅された自己赤芽球を主成分とし、他に骨髄由来間葉系細胞・マクロファージなどを混ざる血管新生作用の強い細胞混合物を得る。収穫された細胞(浮遊増殖細胞と付着増殖細胞の混和物)は、培養に用いた薬剤を十分な洗浄によって除去したのち、細胞プロセッシングルームから搬出して移植に用いる。細胞プロセッシングルームから搬出された 50mL の培養細胞浮遊液を虚血下肢骨格筋内の約 100 カ所 (0.5mL/1 カ所) に 27G 針を用いて投与する。投与時の麻酔には症例に応じて硬膜外麻酔または全身麻酔を用いる。当日から5日間、病棟において同部位に 6,000 国際単位の医療用エリスロポエチン製剤を筋肉内投与する。

	説明・同意・登録 ↓ day -14 骨髄採取(40-60ml) ↓ day 0 細胞移植 (50ml) ↓ day 0-4 EPO筋注 (6,000 国際単位) 体外培養（計14日間）： ・赤血球系前駆細胞の増幅（7日間） ・未熟赤芽球の増幅（7日間） ・培養細胞の回収と洗浄 ・日赤血小板濃厚液50mlに浮遊 【有効性の評価】 <table><thead><tr><th></th><th>移植前 (-7～0)</th><th>移植後3日目 (2～4)</th><th>移植後1週目 (6～8)</th><th>移植後10日目 (9～11)</th><th>移植後2週目 (13～15)</th><th>移植後3週目 (20～22)</th><th>移植後1か月 (27～29)</th></tr></thead><tbody><tr><td>皮膚灌流圧(SPP)</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>自覚症状 (Visual analog scale: VAS)</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>潰瘍サイズ</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>組織酸素分圧 (room air, 100% 酸素負荷)</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>ABPI</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>一般採血：血算</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>一般採血：網状赤血球</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>一般採血：生化学、炎症指標 (CRP)</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>歩行距離</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血管造影検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr></tbody></table> 《主要評価項目》患肢皮膚灌流圧 (SPP) の改善度 《副次評価項目》 1) 下肢切断回避率、 2) 心血管事故（心臓死、非致死的心筋梗塞、心臓疾患による再入院、血行再建術の施行、脳卒中）、3) 周術期合併症、4) 上腕・足関節血圧比 (ABI) の中長期成績、 5) 安静時および 100%酸素負荷後での経皮的組織酸素分圧の中長期成績、6) 自覚症状の改善度、7) 下肢潰瘍の改善度、8) 歩行距離計測 9) 鎮痛剤使用の有無、10) 血管造影検査（別紙 臨床試験実施計画書 参照）		移植前 (-7～0)	移植後3日目 (2～4)	移植後1週目 (6～8)	移植後10日目 (9～11)	移植後2週目 (13～15)	移植後3週目 (20～22)	移植後1か月 (27～29)	皮膚灌流圧(SPP)	○		○		○	○	○	自覚症状 (Visual analog scale: VAS)	○		○		○	○	○	潰瘍サイズ	○		○		○	○	○	組織酸素分圧 (room air, 100% 酸素負荷)	○		○		○	○	○	ABPI	○		○		○	○	○	一般採血：血算	○	○	○	○	○	○	○	一般採血：網状赤血球	○		○		○		○	一般採血：生化学、炎症指標 (CRP)	○		○		○	○	○	歩行距離	○						○	血管造影検査	○						○
	移植前 (-7～0)	移植後3日目 (2～4)	移植後1週目 (6～8)	移植後10日目 (9～11)	移植後2週目 (13～15)	移植後3週目 (20～22)	移植後1か月 (27～29)																																																																																		
皮膚灌流圧(SPP)	○		○		○	○	○																																																																																		
自覚症状 (Visual analog scale: VAS)	○		○		○	○	○																																																																																		
潰瘍サイズ	○		○		○	○	○																																																																																		
組織酸素分圧 (room air, 100% 酸素負荷)	○		○		○	○	○																																																																																		
ABPI	○		○		○	○	○																																																																																		
一般採血：血算	○	○	○	○	○	○	○																																																																																		
一般採血：網状赤血球	○		○		○		○																																																																																		
一般採血：生化学、炎症指標 (CRP)	○		○		○	○	○																																																																																		
歩行距離	○						○																																																																																		
血管造影検査	○						○																																																																																		
被験者等に関するインフォームド・コンセント																																																																																									
手続き	本試験の開始にあたり、試験担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときに																																																																																								

		は、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、実施計画書の変更に対して本院の倫理委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。
	説明事項	1. 病名、推測される予後に関する説明 2. 本研究の目的が EVEETA と BMI の比較臨床試験であること 3. 本研究の方法、スケジュール 4. 本研究の参加予定期間 5. 本研究への参加患者数 6. 研究に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益 7. 代替治療法 8. 本研究に関連した健康被害が生じた場合に患者さんが受けることができる治療について、あるいはこの研究に関連した健康被害について 9. 自由意思による参加について 10. 同意撤回の自由について 11. 研究への参加継続の意思に影響を与えるような情報が得られた場合の情報の通達 12. 研究への参加を中止していただく場合の条件 13. 個人情報保護について 14. 患者さんの治療費用負担について 15. 医師への連絡先 16. 相談窓口について 17. 患者さんが守らなければならないこと 18. 知的財産権の帰属について 19. 利益相反について 20. 臨床試験の倫理審査について (別紙 同意説明書参照)
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		
	研究が必要不可欠である理由	
	代諾者の選定理由	

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		臨床試験中あるいは終了後に起こった本臨床試験と因果関係のない有害事象については、被験者に保険診療分の負担をお願いする。健康被害が臨床研究に関連しない医療行為に際しての過失等に起因すると判定される場合は、試験責任医師が加入する医師賠償責任保険による賠償を行う。健康被害が投与した細胞もしくはその投与方法など予見のできず、試験業務に起因すると判定される場合の患者に対する補償、および医療行為に相当しない試験業務に起因すると判定される場合の補償は臨床研究保険により行う。 (別紙 臨床試験実施計画書 参照)
臨床研究終了後の追跡調査の方法		臨床研究終了後 2 年間は術後経過を観察し、臨床評価を行い注意深く経過観察する。 (別紙 臨床試験実施計画書 参照)
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	見積もり依頼中
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	試験実施に係わる生データ類および同意書を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告等では、イニシャル及び被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること、試験の目的以外に、試験で得られたデータを使用しないこととする。被験者の検体は、試験責任医師が骨髓採取時に匿名化し、新潟大学医歯学総合病院生命科学リサーチセンターバイオクリーンルームに移送し、ただちに培養操作に入る。2 週後に培養赤芽球を患者へ移植する。
	その他	
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
		平成 25、26 年度分の科学研究費（基盤研究 C、課題番号 24591037）より支出予定。
		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
		難治性重症虚血肢に対する血管再生療法において、自己骨髓単核球細胞移植療法に代わる、低侵襲で繰り返し行える体外増幅自己赤芽球を用いることに新規性がある。

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○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
- 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
- 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： 培養赤芽球試験結果報告書 ）
- その他（資料内容： 関連論文とその要約 ）
- その他（資料内容： CPC 関連書類（施設状況、CPC 平面図、各種 CPC 文書） ）
- その他（資料内容： 倫理委員会関連資料（議事録、結果通知書、委員名簿、委員会規定） ）

『重症虚血肢患者に対する体外増幅自己赤芽球移植と自己骨髓単核細胞移植による血管新生治療の比較試験』

概要

1) 目的

重症下肢虚血患者の下肢を温存できるかは患者の予後、医療費節減の両面で重要な課題である。2001 年より本疾患の患者に対し先進医療として「骨髓細胞移植による血管新生療法 (BMI)」を実施し一定の成果をあげたが、患者への侵襲が大きくまた治療効果も十分とはいえないため、これを克服すべく体外増幅自己赤芽球移植による血管新生治療 (EVEETA study)を開発した。これまで 11 例に施行し、すみやかな下肢痛の軽減、難治性皮膚潰瘍の縮小など良好な結果を得た。本研究では従来法である BMI と体外培養法による EVEETA、この 2 つの血管新生治療の治療効果および安全性を単施設無作為化並行群比較試験において検討する。

2) 対象

末梢性動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）・難治性血管炎 [ビュルガー病・膠原病に伴う血管炎など] により 安静時痛または虚血性潰瘍・壊死を有する患者で、著しく QOL が障害されており血行再建術の適応が無く将来切断が予想される患者、もしくは血行再建術後も血流の改善に乏しく（皮膚灌流圧 40mmHg 未満）、重症虚血状態から離脱できない患者。20 歳以上 80 歳未満

3) 方法

患者本人に説明の上、書面による同意を得た後、無作為割付にて下記の 2 群に割り付けし、いずれかの細胞移植治療を施行する。BMI では全身麻酔下に患者腸骨から採取した骨髓液を比重遠心法により分離し、骨髓単核細胞分画（低比重細胞）を精製する。EVEETA では局所麻酔下に採取した少量の骨髓から 2 週間の培養により体外で増幅された自己赤芽球を主成分とした細胞混合物を得る。いずれかの移植細胞を虚血下肢骨格筋内の約 100 カ所に筋肉内投与する。

4) 目標症例数：48 例

5) 主たる評価項目と評価方法

【主要評価項目】患肢皮膚灌流圧 (SPP) の改善度

【副次評価項目】下肢切断回避率、心血管事故（心臓死、非致死的心筋梗塞、心臓疾患による再入院、血行再建術の施行、脳卒中）、周術期合併症、上腕・足関節血圧比 (Ankle brachial pressure index: ABPI)、安静時および 100%酸素負荷後の経皮的組織酸素分圧、自覚症状の改善度 (Visual analogue scale: VAS)、下肢潰瘍の改善度、歩行距離計測、すなわち跛行出現距離 (ICD) および最大歩行距離 (ACD)、鎮痛剤使用の有無、血管造影検査

6) 試験実施期間

臨床試験承認日 ～ 2018 年 3 月 31 日