

平成 25 年 10 月 25 日

昭和大学藤が丘病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

昭和大学藤が丘病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療

申請者：昭和大学藤が丘病院 病院長 真田 裕

申請日：平成 24 年 8 月 24 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療
申請年月日	平成24年8月24日
実施施設及び研究責任者	実施施設：昭和大学藤が丘病院 研究責任者：鈴木 洋
対象疾患	慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血下肢
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	大臣了承日から2016年12月31日、10症例
治療研究の概要	重症化した末梢動脈疾患患者より、骨髄を少量採取し間葉系細胞を培養増幅し、虚血下肢に移植し、安全性と治療効果とを評価する。当施設では、骨髄・血液採取、細胞移植を担当する。
その他（外国での状況等）	小動物だけでなく、ウサギモデルにおいても2012年に培養骨髄間葉系幹細胞の移植により血管新生効果が報告された。また中国において2011年に、培養骨髄間葉系幹細胞によるヒトでの臨床研究において有効性が示されている。
新規性について	培養骨髄間葉系細胞を血管再生療法に用いることに新規性がある。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成24年9月、平成25年3月）

1) 第1回審議

①開催日時： 平成24年9月19日（月）10:00～12:30

（第22回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成24年8月24日付けで昭和大学藤が丘病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

○ 血液採取の条件に患者のHb濃度を加えては如何か。

- 「Hb10.0mg/dl未満の場合は採血を中止する。」との返答を得た。

3. 説明同意文書について

○ 無菌試験やウイルス試験、マイコプラズマ否定試験などの試験結果が被験者への投与後に判明することも想定される。判明した試験結果が陽性となった場合も想定して、被験者への対応を事前に明らかにし、文書化しておくべきである。

- 「増殖した細胞に細菌等が混入していないかを確認する試験は増殖工程で混入していないことを確認し、安全であることを確認しておりますが、最終増殖後（最終製品）の検査結果はあなたへの細胞移植後に判明します。それらの結果は速やかに、あなたにお知らせいたします。また、判明した試験結果が陽性であった場合、あなたの状態を確認し迅速かつ適切に最大限の治療をさせていただきます。」と同意書に追記された。

5. 倫理審査委員会について

- 議論のやり取りが分かる詳細な議事録を添付して下さい。また、倫理委員会に生命倫理の担当者はおられますか。

- 「生命倫理の担当者を追加し、倫理審査を改めて行いました。その際の議事録も添付いたします。」との返答を得た。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成 25 年 3 月 27 日（水）17:00～19:30
（第 25 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

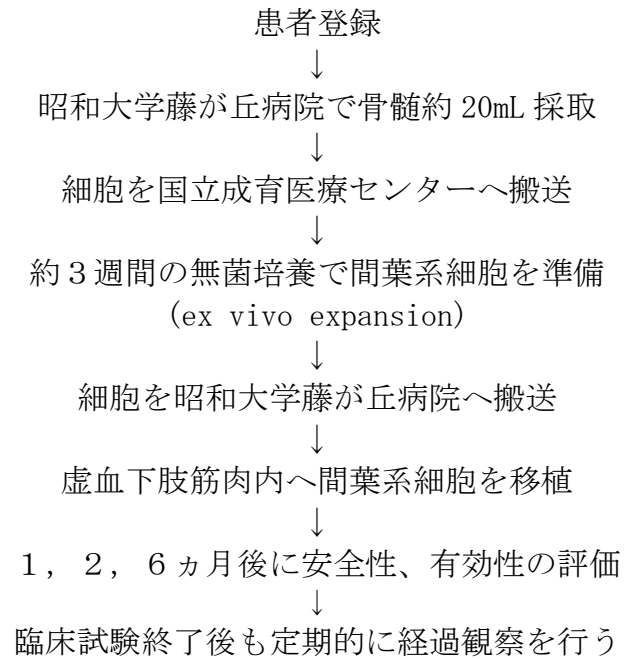
平成 24 年 8 月 24 日付けで昭和大学藤が丘病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）について、申請者から資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

昭和大学藤が丘病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症虚血肢）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理のおよび安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

シエーマ



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 8 月 24 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30
	名称	昭和大学藤が丘病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・真田 裕 

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
自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バジュー病・膠原病）への血管再生治療	昭和大学藤が丘病院 循環器内科・准教授・鈴木 洋 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療		
研究機関				
	名称	昭和大学藤が丘病院		
	所在地	〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30		
	電話番号	045-971-1151		
	FAX 番号	045-974-4641		
研究機関の長				
	役職	昭和大学藤が丘病院長		
	氏名	真田 裕		
				
研究責任者				
	所属	昭和大学藤が丘病院・循環器内科		
	役職	准教授		
	氏名	鈴木 洋		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 045-971-1151 /Fax : 045-974-4641	
		E-mail	hrsuzuki@med.showa-u.ac.jp	
	最終学歴	昭和大学大学院医学研究科卒業		
	専攻科目	循環器		
				
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	独立行政法人国立成育医療研究センター		
	所在地	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1		
	電話番号	03-3416-0181		
	FAX 番号	03-3416-2222		
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	総長		
	氏名	五十嵐 隆		
臨床研究の目的・意義		間葉系細胞は骨髄から分離することができ、かつ比較的容易に大量培養が可能である。従って患者から得た少量の骨髄細胞から治療に必要な量の間葉系細胞を得ることができる。近年、間葉系細胞は心筋細胞や血管内皮細胞に分化することや複数の血管新生因子を分泌することが報告され、我々はラット下肢虚血モデルを用いて間葉系細胞移植による虚血下肢血流改善効果		

		を確認した。今回、細胞培養を依頼する施設（国立成育医療研究センター研究所）では以前から無菌培養施設を利用してヒト間葉系細胞の培養を行い、間葉系細胞移植の臨床試験を行ってきたが、主立った副作用は出現していない。以上より、同施設で培養した細胞を人へ移植することの安全性はほぼ確立されているが、この細胞を用いた末梢動脈疾患患者に対する細胞移植治療の有効性および安全性は確立されていない。また、心血管病症例の骨髄間葉系細胞の培養増殖能には個人差があることが分かってきた。画一化した細胞移植治療の確立のためには、各症例における骨髄間葉系細胞の細胞機能解析を行い病態との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにする必要がある。 本研究の目的は、1）末梢動脈疾患患者から採取した骨髄細胞を用いて間葉系細胞を国立成育医療研究センター研究所で大量培養すること、2）同施設で培養した間葉系細胞を昭和大学藤が丘病院において末梢動脈疾患患者の虚血下肢筋肉内へ移植し、下肢虚血改善効果および安全性を検討する、3）採取した間葉系細胞と血清の一部を用いて増殖分化能、血管再生能、細胞表面抗原を調べることで細胞の機能評価を行い、病態との関係・細胞移植治療効果との関係を検討する。
臨床研究の対象疾患		
	名称	重症末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）により QOL が阻害され、血行再建術不適応もしくは血行再建術のみでは十分な効果が得られないと考えられる安静時疼痛、皮膚潰瘍または重度の間欠性跛行を示す患者
	選定理由	末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者は、間欠性跛行、安静時疼痛、下肢の組織傷害（皮膚潰瘍・壊死）などの臨床症状を呈す。下肢の末梢血管病変が進行し、筋肉及び皮膚組織の虚血症状を有する患者に対しては、①保存的な運動療法を含むリスクファクター除去、②薬物療法（血管壁ならびに血小板に作用する薬剤）、③カテーテルによる血管拡張術やステント留置術及び④自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法などが選択され治療に用いられている。しかしながら、末梢病変やびまん性病変に対しては現在のところ、これらのカテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術を行っても確実な効果は得られない。さらに血行再建術も不可能な症例が多く、薬物治療の効果もなく肢趾切断となる患者が後を絶たない。 間葉系細胞は骨髄に存在し、血液ができるために必要な場を

		提供している間質細胞である。近年、この間葉系細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。骨髓中に存在する間葉系細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系細胞は日常診療で行われている骨髓穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髓液から治療に必要な量の間葉系細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。そのため本研究の対象疾患として選定した。
被験者等の選定基準		【選択基準】 ①患者本人から文書による同意が得られること。 ②同意取得時の満年齢が 20 歳以上の者 ③血管造影により、投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈または膝窩動脈以下に閉塞または狭窄部位があり、その閉塞・狭窄に起因する安静時疼痛、皮膚潰瘍または重度の間欠性跛行を有している者 ④投与対象肢に対して一般に血行再建術不適合もしくは血行再建術のみでは十分な効果が得られないと考えられるもの 【除外基準】: 以下の基準に 1 つでも該当する症例は除外とする ①悪性腫瘍を有する患者 ②同意日 2 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 ③活動性の感染症を有する患者 ④妊婦または妊娠している可能性のある患者 ⑤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) ⑥その他、担当医師が不適合と判断した患者
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自己骨髓間葉系細胞
	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	臨床試験の方法 a) 骨髓液と末梢血の採取（昭和大学藤が丘病院で施行） 患者自身の骨髓（20ml～40mL）を局所麻酔下に腸骨 3 ～ 6 カ所より採取し、ヘパリン入り PBS 溶液に混和する。 b) 骨髓液と末梢血の搬送：検体は採取後すみやかに冷蔵し自動車で国立成育医療研究センターへ搬送する（所要時間 約 30 分）。

	c)細胞培養（国立成育医療研究センターで施行） 15%牛胎児血清入りの液体培地を調整する。通常の動物実験で用いられるさまざまな添加物（growth factor など）は一切使用しない。この培地に上記の骨髄を添加して約3週間の培養を行い、最後に自己血清で洗浄する。以上の操作により、治療に必要な数の骨髄間葉系細胞が得られる。最後に搬送当日に培養細胞をフラスコより剥離しPBSに懸濁させる。 d)細胞の保存：細胞移植後に感染症が起こった場合の原因検索のために、厚生労働省の指針に従い採取した細胞および培養で得られた細胞の一部を5年間保存する。また、冷凍保存された細胞の一部を用いて増殖分化能を調べ細胞機能評価を行う。 e)細胞及び血清の機能解析： A) 細胞の増殖活性測定、B) 細胞の表面抗原の解析、C) サイトカイン測定、D)動物実験を行う。 A) 採取した細胞を、牛胎児血清を用いて培養し自己血清を用いた場合との増殖能の比較検討を行う。また単一クローン骨髄間葉系細胞を患者血清で培養する。 B) 細胞膜に存在する種々の抗原（例えばCD抗原）を、これらに対応する抗体を用いて解析ならびに細胞の採取をセルソーター等の機械を用いて行う。 C) 細胞から分泌されるサイトカイン、患者血清中のサイトカインを測定する：VEGF, bFGF, HGF, AMなどをELISAやRIAを用いて測定する。 D) 細胞の生体内での機能を評価するため、培養した細胞の小動物への移植実験を行う。 f)間葉系細胞の搬送：検体は採取後すみやかに冷蔵し自動車で昭和大学藤が丘病院へ搬送する（所要時間 約30分）。 g)細胞移植（昭和大学藤が丘病院で施行） 搬送された間葉系細胞は即座に移植される。被験者に全身麻酔下に搬送した間葉系細胞を虚血側の下肢に筋肉内注入する。具体的には $1.1 \times 10^{7-8}$、総量約 10-50ml の懸濁液を、下腿は一か所につき 0.5ml、足関節以下は一か所につき 0.3ml を27G針を用いて40～50ヶ所に分割して筋肉内に注入する。	
	調製（加工）工程	☒ ・無
	非自己由来材料使用	☒ ・無 動物種（ウシ）
	複数機関での実施	有・ ☐
	他の医療機関への授与・販売	有・ ☐

安全性についての評価	安全性及び機能評価 細胞移植 1, 2, 6 ヶ月後に機能評価を行う。安全性の評価は随時行い、本臨床試験終了後も定期的に経過観察を行う。 有害事象（投与対象肢の切断を含む）、副作用、臨床検査値 安全性の評価項目 a) 有害事象 有害事象が発生したときには、担当医師は速やかに研究責任者へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転帰らに関して報告する。研究責任者が臨床試験の継続が困難と判断した場合は、試験を中止とする。研究責任者は細胞移植との因果関係等に関して調査し、可能な限り、回復まで追跡調査を行う。 安全性評価のための臨床検査： ①血液生化学的検査：治療前、細胞移植翌日、第 1 週目、2 週目、1 ヶ月後、2 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。必要時には、随時検査を施行する。 ②眼底検査：治療前、細胞移植 1 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。 ③CT 検査（悪性腫瘍の有無のチェック）：治療前、細胞移植 2 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。 ④病理解剖：被験者死亡時には原因検索のために可能な限り病理解剖を行うことを、同意取得時に被験者および家族に対して説明する。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	近年成人の骨髄及び末梢血単核球中に血管内皮細胞に分化しうる血管内皮前駆細胞が存在することが報告された。また骨髄由来単核細胞移植は下肢虚血及び心筋虚血動物モデルにおいて、血管新生や側副血行路の発達により下肢血流量増加作用や心機能改善作用を発揮することが確認された。自己骨髄単核球を用いた細胞移植治療は臨床試験が 50 例以上の症例で行われ、重篤な副作用はみられず(軽い発熱や術後疼痛はあるとのこと)、良好な結果と報告されている。 しかしながら、骨髄単核球移植による治療は多量の骨髄液採取を必要とし侵襲が大きく、また我々の検討では、新鮮分離細胞のため骨髄細胞中の幹・前駆細胞量に個人差があり臨床効果に差が出るのが明らかとなった。 間葉系細胞は骨髄に存在し、血液ができるために必要な場を提供している間質細胞である。近年、この間葉系細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。骨髄中に存在する

		間葉系細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。近年、我々はブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、間葉系細胞移植は血管新生を促すことにより心機能を回復することを示した。また、ラット下肢虚血モデルにおいても間葉系細胞移植は血管再生を促進し下肢虚血を改善することを明らかにした。従って本研究により、間葉系細胞を用いた血管の再生、下肢虚血改善効果が証明されれば、既存の治療とは異なった新たな末梢動脈閉塞症に対する治療の開発につながる可能性がある。
臨床研究の実施計画		添付資料参照。
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	同意取得の時期と方法 1.臨床試験実施責任医師は説明文書を用いて、十分に本臨床試験についての説明を行い、被験者に検討する十分な時間を与えた上で、被験者の自由意思による文書同意を取得する。 2.同意文書には、説明を行った臨床試験実施責任医師が署名または記名・捺印し、日付を記入する。また、臨床試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該臨床試験協力者も署名または記銘・捺印し、日付を記入する。 3.同意は骨髄採取時、細胞移植時にも取得する。 4.臨床試験実施責任医師は同意文書を保存する。 5.説明文書と同意文書（写し）を被験者に渡す。 同意書は昭和大学藤が丘病院循環器内科で取得される。当研究

		室に送られてきた骨髄細胞は採取された患者本人に移植するため、連結可能匿名化されている。
	説明事項	添付資料参照。
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	重篤な有害事象が発現した場合の対応 1)臨床試験実施責任医師は、骨髄採取や細胞移植の時に発症する可能性のある有害事象に備え、人工呼吸装置やエピネフィリン、ノルエピネフィリンなどの緊急用薬剤を手元に備えておく。 2)臨床試験実施場所である昭和大学藤が丘病院のスタッフは、適宜そのサポートにあたるものとする。 3)臨床試験責任医師は、実施機関の長、昭和大学医の倫理委員会にその情報を速やかに報告する。	
臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究後は外来通院によって 2 カ月～3 カ月に 1 度の経過観察を行う。	
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	本臨床試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、迅速かつ適切な治療を受けることができる。 提供される治療には健康保険を適用する。また本試験に起因する重度な健康被害に備え、臨床研究保険に加入する。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	本研究への参加は対象者の自由意思により決定され、同意しない場合においても治療内容も含め、いかなる不利益を被ることもない。個人情報の保護のため、検体（血液および摘出組織）および臨床情報は個人情報管理責任者が連結可能匿名化する。すなわち、検体および臨床情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し、独自の記号を付したのち、国立成育医療研究センター研究所再生医療センターへ送付する。 個人情報管理責任者：佐藤督忠(昭和大学藤が丘病院・循環器内科講師) 添付資料参照。

その他	・ 試料と臨床情報、解析結果の保存、管理法。 個人情報管理責任者は個人と記号の対応表を昭和大学藤が丘病院循環器内科のコンピューターを用いて移動媒体内に保存する。試料は国立成育医療研究センター研究所再生医療センターで冷凍保存され、臨床情報と解析結果は各施設内の外部から切り離されたコンピューター内に保存される。国立成育医療研究センター研究所再生医療センターではすべての情報はセンター長梅澤明弘が管理する。同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の検体、臨床情報全て匿名化されたまま廃棄され、個人情報管理責任者が保存している対応表から除かれる。 ・ 試料（資料）の保存。 全ての試料と情報は、細胞移植後に感染症が起こった場合の原因検索、および将来の別の研究に使用する計画があるため、そのことに関して本人の同意を得る。同意が得られた場合にのみ、試料（資料）を5年間保存する。臨床資料は昭和大学藤が丘病院循環器内科（管理責任者：鈴木 洋）で保存し、細胞は国立成育医療研究センター（管理責任者：梅澤明弘）で適切な方法で管理する。将来の別の研究を実施する前には昭和大学医の倫理委員会に申請し審査を受ける。また、同意後も本人からの同意撤回があれば直ちに試料と情報を廃棄する。 添付資料参照。
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
	本治療に関わる入院費用、細胞培養に関連する費用については昭和大学藤が丘病院循環器内科、国立成育医療センター再生医療センターの研究費から支出される。なお、この研究による被験者への交通費、謝金等の支給は行わない。
	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 自己骨髄間葉系細胞移植による再生治療は、国内での報告が複数されているが、今回の臨床研究では培養過程があり、末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）に対する自己間葉系細胞の培養細胞移植による治療は新規性がある。

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）

- 1.研究者の略歴及び研究業績
- 2.臨床研究の実施計画
- 3.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
- 4.研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙）
- 5.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
- 6.同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 7.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
- 8. CPC 関連書類
（国立成育医療研究センター再生医療センターで実施のため、省略）
- 9.自己骨髄間葉系細胞製品標準書
 - （手順 1）骨髄採取手順書
 - （手順 2）血清採取手順書
 - （手順 3）骨髄搬送手順書
 - （手順 4）血清搬送手順書
 - （手順 5）血清非働化手順書
 - （手順 6）培地調整手順書
 - （手順 7）検体搬入・細胞播種手順書
 - （手順 8）培地交換手順書
 - （手順 9）細胞継代手順書
 - （手順 10）細胞回収手順書
 - （手順 11）検体(細胞)搬送手順書
 - （手順 12）自己骨髄間葉系細胞移植手順書
- 10.試料及び個人情報の流れ
 - 血清、骨髄及び自己骨髄間葉系細胞の搬送実地記録
- 11.撤回に関する手続き
- 12.逸脱管理手順書
- 13 重篤な有害事象が発生した場合の対応手順
- 14 倫理委員会関係資料

平易用語要旨

本臨床研究は末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者本人の骨髄から間葉系幹細胞を採取し体の外で数を増やし、虚血下肢の筋肉内に移植し下肢虚血が改善するかどうかを確認することを目的としている。

末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者は、間欠性跛行、安静時疼痛、下肢の組織傷害（皮膚潰瘍・壊死）などの臨床症状を呈す。下肢の末梢血管病変が進行し、筋肉及び皮膚組織の虚血症状を有する患者に対しては、①保存的な運動療法を含むリスクファクター除去、②薬物療法（血管壁ならびに血小板に作用する薬剤）、③カテーテルによる血管拡張術やステント留置術及び④自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法などが選択され治療に用いられている。しかしながら、末梢病変やびまん性病変に対しては現在のところ、これらのカテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術を行っても確実な効果は得られない。さらに血行再建術も不可能な症例が多く、薬物治療の効果もなく肢趾切断となる患者が後を絶たない。

一方、近年成人の骨髄及び末梢血単核球中に血管内皮細胞に分化しうる血管内皮前駆細胞が存在することが報告された。また骨髄由来単核細胞移植は下肢虚血及び心筋虚血動物モデルにおいて、血管新生や側副血行路の発達により下肢血流量増加作用や心機能改善作用を発揮することが確認された。自己骨髄単核球を用いた細胞移植治療は臨床試験が 50 例以上の症例で行われ、重篤な副作用はみられず(軽い発熱や術後疼痛はあるとのこと)、良好な結果と報告されている。

しかしながら、骨髄単核球移植による治療は多量の骨髄液採取を必要とし侵襲が大きく、また我々の検討では、新鮮分離細胞のため骨髄細胞中の幹・前駆細胞量に個人差があり臨床効果に差が出る事が明らかとなった。

近年、間葉系幹細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。

骨髄中に存在する間葉系幹細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系幹細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系幹細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。

近年、我々はブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、間葉系幹細胞移植は血管新生を促すことにより心機能を回復することを示した。また、ラット下肢虚血モデルにおいても間葉系幹細胞移植は血管再生を促進し下肢虚血を改善することを明らかにした。

今回、細胞培養を依頼する施設（国立成育医療研究センター研究所）では以前より無菌培養施設を利用してヒト間葉系幹細胞の培養を行い、間葉系幹細胞移植の臨床試験を行っ

てきたが、主立った副作用は出現していない。以上より、同施設で培養した細胞を人へ移植することの安全性はほぼ確立されているが、この細胞を用いた末梢動脈疾患患者に対する細胞移植治療の有効性および安全性は確立されていない。また、心血管病症例の骨髄間葉系幹細胞の培養増殖能には個人差があることが分かってきた。画一化した細胞移植治療の確立のためには、各症例における骨髄間葉系幹細胞の細胞機能解析を行い病態との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにする必要がある。

従って本研究により、間葉系幹細胞を用いた血管の再生、下肢虚血改善効果が証明されれば、既存の治療とは異なった新たな末梢動脈閉塞症に対する治療の開発につながる可能性がある。

「自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療」の説明文書

私達はあなたが現在おかかりの末梢動脈疾患の将来のよりよい治療法の開発のために患者様に御協力をいただき、研究「自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療」を行いたいと思っております。以下の説明文をお読みいただき、充分納得していただいたうえ、研究に参加されるかの判断をしていただければ幸いです。

この説明文書を読まれて、納得の上でこの研究に協力いただける場合は同意書に署名をお願いいたします。不明な点があれば自由にご質問いただき、研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思でお決め下さい。この研究に参加されない場合でもあなたが診療などで不利益を受けることは一切ありません。

【研究目的及び内容】

間葉系細胞とは血液を作るものになる骨髄に存在し、血液ができるために必要な場を提供している細胞のことをいいます。最近、この間葉系細胞から心臓の筋肉（心筋細胞）や血管（血管内皮細胞）が作られることがわかってきました。動物を用いた実験では、足を栄養する血液の供給が不足する（下肢虚血）状態でこの細胞を足の筋肉に移植すると移植した部位の血流が改善し、また、少量の骨髄液から、この細胞は体の外で簡単に増やすことができます。この細胞は、本邦や海外で現在、骨の形成がうまくできない患者さんや心不全、脊髄損傷等の患者さんに対してすでに臨床試験が進行しその有効性が報告されていますが、あなたと同じ病気の患者さんでの試験はまだ行われていません。この研究はあなたの骨髄から間葉系細胞を採取し体の外で数を増やした上で、虚血下肢の筋肉内に移植し下肢虚血が改善するかを確認することです。

まず悪性腫瘍（がん）と網膜症の検査でこれらの病気にかかっていないことを確認した後、次に局所麻酔を用いて骨髄液を腰の骨（腸骨）から数カ所採取（計約 20mL）させていただきます。取り出した骨髄細胞は体の外で培養という方法を用いて増殖させ、約 3 週間で治療に必要な数の間葉系細胞ができあがります。この間葉系細胞を増やす作業は、十分な設備の整った専門施設（国立成育医療センター研究所）で細菌等が混入しないように無菌的に行います。増殖した間葉系細胞は昭和大学藤が丘病院に再び運ばれ、全身麻酔下であなたの足の血流が不足している 40-50 箇所筋肉内に注射することで移植を行います。また、移植は 1 回のみですが、あなたの身体の状態によっては、採血が数回になることや、細胞の増殖が十分でなく、この治療をおこなう事が出来ない可能性も有ります。最後に、骨髄間葉系細胞と病気との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにするために、採取した一部の細胞および血液を機能解析研究（細胞の増殖の能力の測定、細胞の表面抗原の解析、細胞及び血清のサイトカイン測定、主にマウスなどの小動物への移植実験）のために使用させていただきます。この細胞を他人に移植するようなことはいたしません。また個人を識別するような遺伝子配列の解析は一切行いません。

治療の前後で下記の検査を施行します。

- 1) 皮膚所見(潰瘍の有無など)の評価: 写真を撮影します。
- 2) 血流の評価: 血管造影、皮膚温度、上下肢の血圧差、皮膚酸素濃度などの測定を行います。
- 3) QOL(生活の質)の評価: アンケートにより、あなたの病気がどの程度、日常生活に支障をきたし、今回の治療でどの程度、それが改善するかを評価します。
- 4) 生理活性物質の評価: 間葉系細胞移植により血管が再生されますが、そこに働く生理活性物質を血液検査により測定します。
- 5) 移植された細胞は、骨、線維組織、脂肪に変化する能力があるためCT等により、これらの組織が形成されないかチェックします。また移植細胞の血管新生能力により腫瘍を発育させたり、また目の網膜症を悪化させる可能性があるために、レントゲンやCT検査、眼底検査を行います。

臨床試験のスケジュール

週数	0	1	4	移植翌日	5	6	8	12	28
同意書の提出	○	○	○						
骨髄と血液の採取		○							
細胞移植			○						
QOL評価表の記入	○		○		○	○	○	○	○
下肢潰瘍	○		○		○	○	○	○	○
ABI	○		○		○		○	○	○
血圧	○		○	○	○	○	○	○	○
脈拍	○		○	○	○	○	○	○	○
心電図	○		○		○		○	○	○
心エコー	○								
胸部X線	○		○		○		○	○	○
一般採血	○		○	○	○	○	○	○	○
特殊採血	○		○	○	○	○	○	○	○
血管エコー	○						○	○	○
歩行距離計測	○						○	○	○
最大歩行距離	○						○	○	○
跛行出現距離	○						○	○	○
血管造影検査	○								○
経皮酸素分圧	○				○	○	○	○	○
皮膚灌流圧	○				○	○	○	○	○
眼底検査	○								○
CT	○								○

【臨床研究予定期間】

この研究の実施予定期間は厚生労働大臣了承日から 2016 年 12 月 31 日までです。

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、他の患者様の個人情報保護やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲でこの研究の研究計画の内容をみることができます。また、あなた御自身の検査・治療結果に関する資料が必要な場合もご用意いたします。本研究の結果は学会等で公表される場合がありますが、公表される個人情報としては、年令、性別、疾患名のみですので、あなたのプライバシーは守られます。

【予測される危険性及びその対応】

この治療により、術前に発見されなかった悪性腫瘍（がん）や網膜症が悪化する可能性、移植した細胞が骨、筋肉などの血管以外の細胞に変化する可能性があります。移植した細胞ががんの成長をすすめることのないように、細胞移植の前に各種がん細胞のスクリーニング検査を行い、がんに罹患している方は対象から除外します。細胞移植治療後は少なくとも最低 6 ヶ月は定期的に当院に通院していただき、あなたの全身状態を診ていきます。網膜症に関しては、術前に眼底検査にて網膜症がないことを確認した上で細胞移植を行います。また、細胞移植後にも眼底検査を行い網膜症が出現していないことを確認します。また、極めて少ない確率ですが感染性・アレルギーが出現する可能性があります。細胞を増殖させる過程で牛胎児血清を用いますが、厚生労働省通達に示されている基準に従った牛胎児血清を用いることと、最終的にあなた自身の血液で牛胎児血清を洗い流すため、BSE（牛海綿状脳症）らの感染の可能性は極めて低いと考えられます。万が一細胞移植後あなたに感染症が起こった場合その原因検索を必要としますので、培養で得られた細胞の一部を国立成育医療センターで 5 年間保存します。また採取・保存した細胞の一部は機能解析のために用い、病態との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにしていきます。

増殖した細胞に細菌等が混入していないかを確認する試験（無菌試験・エンドトキシン試験・ウイルス試験・マイコプラズマ否定試験）は増殖工程で混入していないことを確認し、安全であることを確認しておりますが、最終増殖後（最終製品）の検査結果はあなたへの細胞移植後に判明します。それらの結果は速やかに、あなたにお知らせいたします。また、判明した試験結果が陽性であった場合、あなたの状態を確認し迅速かつ適切に治療をさせていただきます。

臨床データは昭和大学藤が丘病院で管理保存させていただきます。その後上記以外の目的で細胞を使用させていただく場合には、同意をいただいか患者様の細胞について、新たに医の倫理委員会に承認を得た後に細胞を実験に使用させていただく場合があります。その他、本研究試験の実施に起因してあなたにいかなる健康被害が発生した場合にも、迅速かつ適切に最大限の治療をさせていただきます。あなたの病状については主治医が随時診察、検査を行います。症状や健康上何らかの変化があった場合には必ず担当医にお知らせください。このような副作用に対しては、適切かつ最大限の対処をいたします。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

この研究の結果、あなたの末梢動脈疾患の症状が軽快する可能性があります。場合によってはまったく変化がみられないか悪化する可能性も考えられます。ただし、研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。その結果、将来、あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われる可能性があります。

不利益としては、上記の副作用があげられます。このような副作用は起こらないような管理体制を組織していますし、仮に起こったとしても適切な対処をいたします。本研究試験の実施に起因してあなたにいかなる健康被害が発生した場合にも、迅速かつ適切な治療を行います。提供される治療には健康保険を適用させていただきますが、本試験に起因する重度な健康被害に備え、臨床研究保険に加入しています。なお細胞の機能を解析するために採取した一部の細胞および血清を基礎的研究に用います。

【費用負担に関すること】

外来診療は通常の治療ですので健康保険での診療になります。また、この研究に関わる2回の入院費用、細胞培養に関連する費用については昭和大学藤が丘病院循環器内科、国立成育医療センター再生医療センターの研究費から支出されます。なお、この研究による交通費、謝金等の支給は行うことができません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、昭和大学藤が丘病院、国立成育医療センターなどに属するため、あなたが特許権を主張することはできません。また、その特許権に関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれらについても権利はありません。

【その他の治療法について】

あなたの病気に対する他の治療法はなく、現在施行している薬物療法を継続することになります。この研究に参加された場合でも同様に薬物療法は継続致します。

【自由意思による同意と同意撤回の自由】

この研究への参加・不参加は患者様御自身の自由意思によって決めて下さい。また、いったん研究への参加に同意された後でも、いつでも研究への参加を不利益なく取りやめることができます。また、この研究について何かお聞きになりたいことがありましたら、いつでもご遠慮なく下記の責任医師または担当医師にお問い合わせください。

【倫理的配慮】

この研究は、昭和大学医学部医の倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否などについて、科学的及

び倫理的な側面が審議され承認されています。また、細胞の培養を担当する国立成育医療センターの倫理委員会でも承認をうけています。本研究は、厚生労働省のヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会でも承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【本研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり】

当該臨床研究に係る費用は、昭和大学藤が丘病院循環器内科、国立成育医療センター再生医療センターの研究費から支出されます。本研究は他の団体とは無関係のため、利害の衝突といって専門的な判断を曲げてしまう（もしくは曲げたと判断される）ような利益等は生じません。また、我々と他の団体等との研究の結果にかかわるような個人的な関係ありません。

【個人情報の保護に関すること】

検査や採血結果などの臨床検査データは基本的な個人情報の一つですので、細胞移植治療に際して調査したこれらのデータは匿名化され厳重に保管され秘密は守られます。この研究で利用される個人情報のすべては、行政機関個人情報保護法に基づき、適正に管理されます。集計、解析されたデータは学会発表、論文で公表し厚生労働省へ提出されますが、個人情報は保護されます。

なお、本研究の主任研究者および連絡先は以下の通りです。

責任者：鈴木 洋

所属：昭和大学藤が丘病院 循環器内科

職名：教授

住所：神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30

電話：045-971-1151（内線 5712）

同意書（骨髄採取時）

昭和大学藤が丘病院
院長 真田 裕殿

研究課題名 「自己骨髄間質細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バジュー病・膠原病）への血管再生治療」

下記の各項目について担当医師から別紙説明文書より説明を受けて納得しましたので、研究に参加することを同意いたします。

（説明を受け納得した項目の□をチェックしてください）

- (1) ☐ 研究の目的及び内容
- (2) ☐ 臨床研究予定期間
- (3) ☐ 研究計画書等の開示
- (4) ☐ 予測される危険性及びその対応
- (5) ☐ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- (6) ☐ 費用負担に関する事
- (7) ☐ 知的所有権に関する事
- (8) ☐ その他の治療法について
- (9) ☐ 自由意思による同意と同意撤回の自由
- (10) ☐ 倫理的配慮
- (11) ☐ 本研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- (12) ☐ 個人情報の保護に関する事

同意日

平成 年 月 日

同意者署名 _____

説明日

平成 年 月 日

説明者署名 _____

所属医療機関名 _____

同意書（細胞移植時）

昭和大学藤が丘病院
院長 真田 裕殿

研究課題名 「自己骨髄間質細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療」

下記の各項目について担当医師から別紙説明文書より説明を受けて納得しましたので、研究に参加することを同意いたします。

（説明を受け納得した項目の□をチェックしてください）

- (1) ☐ 研究の目的及び内容
- (2) ☐ 臨床研究予定期間
- (3) ☐ 研究計画書等の開示
- (4) ☐ 予測される危険性及びその対応
- (5) ☐ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- (6) ☐ 費用負担に関する事
- (7) ☐ 知的所有権に関する事
- (8) ☐ その他の治療法について
- (9) ☐ 自由意思による同意と同意撤回の自由
- (10) ☐ 倫理的配慮
- (11) ☐ 本研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- (12) ☐ 個人情報の保護に関する事

同意日

平成 年 月 日

同意者署名 _____

説明日

平成 年 月 日

説明者署名 _____

所属医療機関名 _____

同意書

昭和大学藤が丘病院
院長 真田 裕殿

研究課題名 「自己骨髄間質細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療」

下記の各項目について担当医師から別紙説明文書より説明を受けて納得しましたので、研究に参加することを同意いたします。

（説明を受け納得した項目の□をチェックしてください）

- (1) ☐ 研究の目的及び内容
- (2) ☐ 臨床研究予定期間
- (3) ☐ 研究計画書等の開示
- (4) ☐ 予測される危険性及びその対応
- (5) ☐ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- (6) ☐ 費用負担に関する事
- (7) ☐ 知的所有権に関する事
- (8) ☐ その他の治療法について
- (9) ☐ 自由意思による同意と同意撤回の自由
- (10) ☐ 倫理的配慮
- (11) ☐ 本研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- (12) ☐ 個人情報の保護に関する事

同意日

平成 年 月 日

同意者署名 _____

説明日

平成 年 月 日

説明者署名 _____

所属医療機関名 _____