

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【田附興風会 医学研究所 北野病院】

○末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験…………… P1

【特定医療法人北楡会 札幌北楡病院】

○末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験…………… P21

【国家公務員共済組合連合会 虎の門病院】

○末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験…………… P40

【医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院】

○末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験…………… P59

平成 21 年 3 月 23 日

田附興風会医学研究所北野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

田附興風会医学研究所北野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. 末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

申請者：田附興風会医学研究所北野病院 病院長 山岡 義生

申請日：平成 20 年 6 月 17 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成 20 年 6 月 1 7 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：田附興風会 医学研究所 北野病院 研究責任者：塚本 達雄
対象疾患	既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血単核球細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から 3 年間、144 例（推奨療法群 72 例，推奨療法＋細胞移植治療群 72 例）
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射から 4 日目に自己末梢血を採取、アフレスシスにより CD34 陽性細胞を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。札幌北楡病院をはじめとする計 19 施設による多施設共同研究を予定。
その他（外国での状況等）	Inaba ら、Asahara らは、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して臨床研究を実施。一方、Kawamura ら（2005）は CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者への移植を報告している。その他、Huang, Ishida(2005)、Hoshino（2007）による同様の臨床研究の報告がある。
新規性について	本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、計19施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価するものであり、プロトコールとしての新規性を認める。

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

1) 第1回審議

①開催日時： 平成20年7月16日（水）10:00～12:00
（第5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20年6月17日付けで田附興風会医学研究所北野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：既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病））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ヶ所の注入量0.5mlを、多くの場合だいたい何ヶ所くらいで注入するかについての記載が必要ではないか。

○、甲状腺機能亢進症などの患者は、症状が安定している人でも、既往のある人にはG-CSFの投与により甲状腺クリーゼなどを発症することが指摘されており、除外疾患として記載しておいた方が良い。

○、アフエレーシスで得られたハーベストを移植するまでの間、どのような方法で保管管理するのか明記されていない。搬送方法や保管条件などを（SOPに）明確にされた方が良い。

○SOPは、文章ではなく記載様式を提示していただきたい。

○倫理審査委員会に諮問する立場にある病院長が、委員長として審議が行われているのは不適當（委員として審議に加わることも国際的な基準からは望ましくない）。

など。

（第46回厚生科学審議会科学技術部会でのご意見）

○計19施設で目標症例数144例では、症例数が極端に少なくなる参加施設が生じる可能性がある。臨床研究の成果の質の保証のためには、施設規模による症例数のバランスをとりながら、施設毎に一定数を確保する必要があると思われるが、見解如何？

2) 第2回審議

①開催日時： 平成20年10月14日（火）17:00～19:00
（第6回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、田附興風会医学研究所北野病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。その結

果、再度出された疑義・確認事項について、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)

○説明文書について

・参加しなくても不利益はない、との記載の後に、(参加しなくても)この臨床実験以外の最善の治療は受けることが出来る、旨を入れるほうが良い。

・治療の方法について、どちらのグループに入るかについては患者の希望にはそえないことを、ランダム化の説明の後に加える方が判りやすい。

など。

3) 第3回審議

①開催日時： 平成21年2月20日(金) 10:00~12:00

(第7回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、田附興風会医学研究所北野病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

○注入箇所については、以下のようにより具体的に記載。

「1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数(目安として70~150カ所*)を決定し、注入部位をマーキングする。*: PAD-CT Retro 調査での本臨床試験と同様の対象患者123例の結果から、細胞溶液の注入カ所数の1SDの範囲は、70~151箇所(中央値111カ所)であった。」

○甲状腺機能亢進症を合併している、あるいは既往のある患者さんを除外対象とした。

○標準作業手順書(SOP)に(採取細胞の)保管条件、搬送方法等を記載。

○SOPに関連して、記録シートを作成し、追加。

○北野病院「医の倫理委員会」構成員の変更が行なわれ、副院長が倫理委員会委員長として、平成20年9月1日に再審議を行った。

(患者説明文書および同意書)

○委員会からの指摘に基づき、該当箇所(「はじめに」、「治療の方法」、「予想される効果」等の項)の表現を変更。

(その他) 科学技術部会からのご意見への回答として

「医薬産業政策研究所の調査によると、2002年から2005年で国内で実施された治験1,789試験において、1施設あたりの平均症例数は4.01例でした。各薬効分類別に見ても1施設あたりの平均症例数が5例を超えるものはありませんでした。一方、本臨床試験における目標症例数と参加予定施設数から考えられる平均症例数は7.58例であり、1施設あたりの症例数が少ないとは考えておりません。ただし、症例数が極端に少ない施設があることは好ましいことではなく、各施設の想定患者数から目標症例数を設定し、到達できるよう努力いたします。」

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

田附興風会医学研究所北野病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：対象疾患：既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病））に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的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、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は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。