

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

## 《諮問の取り下げについて》

- 島根大学医学部附属病院 ..... P1  
重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植

## 《新規申請について》

- 【諮問・付議】 ..... P3

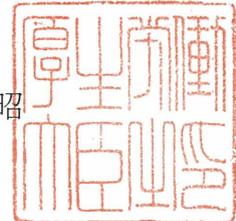
### 【申請書・概要・計画書】

- 名古屋大学医学部附属病院  
ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究 ..... P5
- 島根大学医学部  
重症低ホスファターゼ症に対する同種間葉系幹細胞移植 ..... P12
- 島根大学医学部  
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

厚生労働省発医政 1209 第 2 号  
平成 21 年 12 月 9 日

厚生科学審議会会長  
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問の取り下げについて

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めたところですが、申請者から取り下げ願が提出されたことから、貴職に意見を求めたことについて取り下げます。

記

1. 平成21年8月27日に島根大学医学部附属病院から提出された「重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植」計画

平成 21 年 11 月 10 日

厚生労働大臣 殿

所在地 島根県出雲市塩冶町 89-1

名称 島根大学医学部附属病院

代表 病院長 小林祥泰



取り下げ願

ヒト幹細胞臨床研究として実施計画を申請しておりました下記の件につきまして、このたび申請を取り下げさせていただきたく、お願い申し上げます。

記

1. 申請年月日

平成 21 年 8 月 27 日

2. 研究課題名

重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植

3. 研究責任者

島根大学医学部附属病院輸血部・講師 竹谷健

4. 取り下げ理由

平成 21 年 10 月 7 日に開催された第 9 回ヒト幹細胞臨床研究における審査委員会において、当研究の審査をして頂きました。

その結果、島根大学・医の倫理委員会の委員長が研究機関の長である病院長であることが著しく公正さを欠くとの指摘を受けました。

このご指摘を検討した結果、医の倫理審査委員会が島根大学医学部長により設置されたものであり、病院長により設置されたものではなく、本申請が指針違反であることが判明しました。

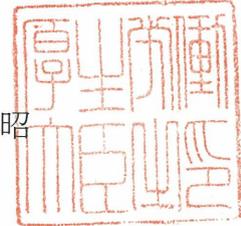
したがって、当研究の申請をいったん取り下げさせて頂き、研究機関の長を変更し、指針に従い医の倫理委員会の審査の後、あらためて申請させて頂くことと致しました。



厚生労働省発医政 1209 第 3 号  
平成 21 年 12 月 9 日

厚生科学審議会会長  
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



### 諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

### 記

1. 平成21年9月9日に名古屋大学医学部附属病院長から提出された「ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究」計画
2. 平成21年11月25日に島根大学医学部長から提出された「重症低ホスファターゼ症に対する同種間葉系幹細胞移植」計画
3. 平成21年12月2日に島根大学医学部長から提出された「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」計画

厚科審第27号  
平成21年12月9日

科学技術部会部会長

永井良三殿

厚生科学審議会会長

垣添忠生



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

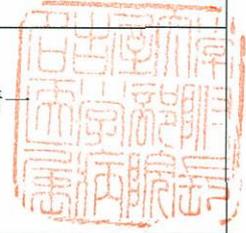
標記について、平成21年12月9日付け厚生労働省発医政1209第3号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年9月9日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 (郵便番号 466-8560)
	名称	名古屋大学医学部附属病院 052-744-2111 (電話番号) 052-744-2785 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院・病院長・松尾 清一



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
ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究	名古屋大学大学院医学研究科・ 循環器内科教授・室原 豊明



ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究
申請年月日	平成21年9月9日
実施施設及び研究責任者	実施施設：名古屋大学医学部附属病院 研究責任者：室原 豊明
対象疾患	閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血肢
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から5年間 40症例
治療研究の概要	重症化した末梢動脈疾患の患者のうち、既存の治療で十分な効果が得られない症例に対して、皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）による血管新生療法を行う。皮下脂肪組織から脂肪吸引法にて脂肪組織を吸引し、ADRCs 分離装置を用いて ADRCs を分離する。虚血肢の骨格筋内40～60カ所に移植し、治療効果と安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	2001年 UCLA 大学の Zuk らにより、皮下脂肪組織から間葉系前駆細胞が発見同定された。研究責任者らにより、ADRCs の移植により、移植細胞と虚血組織から血管新生増強因子が分泌され、骨髄から血管内皮前駆細胞が放出され血管新生を増強する機序が明らかにされた。 ADRCs 分離装置は欧州 CE Mark を取得し、循環器疾患に対する臨床研究が開始されているところ。
新規性について	研究責任者らが開発した、難治性重症虚血肢に対する自己骨髄単核球細胞移植療法に変わる、ADRCsを新たな細胞供給源として血管再生療法に用いることに新規性がある。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究
研究機関	
名称	名古屋大学医学部附属病院
所在地	〒 466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
電話番号	052-744-2111
FAX番号	052-744-2785
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	松尾 清一 印
研究責任者	
所属	名古屋大学大学院医学研究科・循環器内科
役職	教授
氏名	室原 豊明 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 052-744-2149 /Fax: 052-744-2138
E-mail	murohara@med.nagoya-u.ac.jp
最終学歴	熊本大学大学院医学系研究科
専攻科目	循環器内科学、再生医学
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	信州大学医学部附属病院
所在地	〒390-8621 長野県松本市旭3丁目1番1号
電話番号	0263-35-4600
FAX番号	0263-37-3024
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	病院長
氏名	小池 健一
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	福岡徳洲会病院
所在地	〒816-0864

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	福岡県春日市須玖北4丁目5番地
電話番号	092-573-6622
FAX番号	092-573-1733
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	病院長
氏名	海江田 令次
臨床研究の目的・意義	別紙2参照
臨床研究の対象疾患	
名称	閉塞性動脈硬化症、パージャール病、膠原病による重症虚血肢
選定理由	組織への血流改善を目的とした血行再建療法は、末梢性虚血性疾患に対する治療として確立しているが、従来の治療で管理できない安静時疼痛や難治性潰瘍・壊死を有する症例も見られる。本血管新生療法は、そのような症例のQOLを向上させるため有用性が高い治療法であると想定し選定した。
被験者等の選定基準	別紙3参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
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、投与方法	別紙4参照
調製(加工)行程	有 (無)
非自己由来材料使用	有 (無) 動物種( )
複数機関での実施	(有)・無
他の医療機関への授与・販売	有 (無)
安全性についての評価	幹細胞/前駆細胞を用いた血管新生療法では、移植細胞が悪性新生物を含めた目的臓器以外へ分化することや、潜在性悪性疾患をはじめ血管新生により増悪する疾患の管理が重要と考えられる。我々が行った基礎実験および本邦で行われた乳房組織欠損に対する再建療法(臨床例)においても、何ら問題となる事象は起こっていない。我々は、本システムで得られた移植細胞における感染の制御も確認している(別紙4参照)。本臨床研究で行われる皮下脂肪採取法は、通常形成外科領域で行われている脂肪吸引法であり、その安全性は確保されている。また、局所への細胞移植に関しては、我々はTACT Studyで十分な経験があり、その手技の確実性および安全性は確立している。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	別紙5参照
臨床研究の実施計画	別紙6参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙7参照
説明事項	別紙8参照
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	

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

研究が必要不可欠である理由	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とはしない。
代諾者の選定方針	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とはしないため、代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙9、10参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法	退院後は外来通院で経過観察を行なう。しかしながら、本臨床研究対象疾患は急激な病状増悪を来し、肢切断を要する可能性があるため近隣病院との連携の元、適切な処置が行われるよう配慮を行なう。追跡調査は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、循環器内科および血管外科領域籍の本臨床研究分担者により、研究期間終了後10年間行なう。追跡調査内容は、移植後6ヶ月間での評価・検査項目に準じ年1回行われる。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	別紙10参照
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	別紙11参照
その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>名古屋大学附属病院で行われる脂肪組織採取、移植細胞の調整・移植などを含めた当該臨床研究にかかる費用は、すべて名古屋大学医学部・大学院医学系研究科・循環器内科学部門の研究費で負担する。共同研究施設である信州大学医学部附属病院および福岡徳洲会病院で行われる本臨床研究にかかる費用は各々の研究施設における研究費で負担して頂く。患者の通院費、一般診療に要する費用、その他の治療に要する費用および入院費は患者自己負担とする。</p> <p>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</p> <p>我々が従来行ってきた自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法は、難治性重症虚血肢に対する新しい治療法として確立した訳であるが、今回申請する脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、新規細胞供給源とし大きな期待が寄せられる。</p>

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。

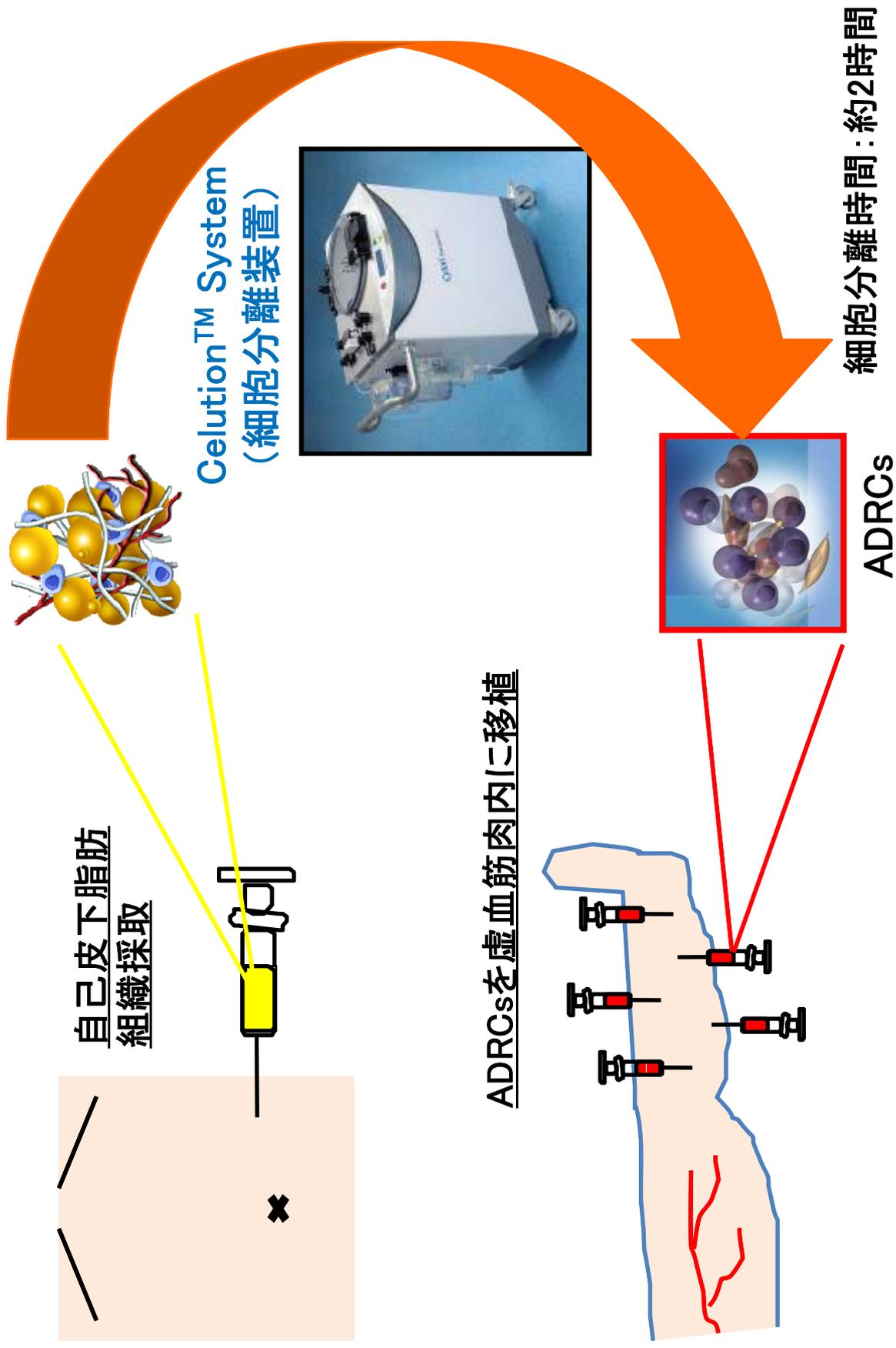
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績 (別紙1参照)
- ✓ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙13参照)
  - ✓ 参考文献2(内容:TACT Study-臨床研究)
  - ✓ 標準手順書(SOP)
  - ✓ Celutionユーザーマニュアル
  - ✓ Nucleo Counter操作マニュアル
  - ✓ 名大研究施設関連資料

# 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の品質等に関する研究成果（別紙4参照）
  - ✓ その他(Celution System製品概要書Ver 1.0)
  - ✓ その他(Celution System製品標準書Ver 1.0)
  - ✓ CE Markによる品質保証書
  - ✓ 癌増殖に関する安全性—基礎研究
  - ✓ **部外秘**:Celase成分証明書
- ✓ 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14参照）
  - ✓ 参考文献10(内容:ADRCs移植による血管新生増強効果—基礎研究)
  - ✓ 参考文献11(内容:新しい乳房再建術—臨床研究)
  - ✓ 参考文献12(内容:虚血心筋に対するADRCs移植による再生療法—臨床研究)
- ✓ 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15参照)
- ✓ 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12参照)
  - ✓ 臨床研究審査委員会第2回議事録
  - ✓ 審査結果通知書
  - ✓ 名大病院倫理委員会構成員名簿
  - ✓ 名古屋大学医学部生命倫理委員会内規
  - ✓ 名古屋大学医学部生命倫理委員会専門審査委員会細則
- ✓ 共同研究機関における施設状況
  - ✓ 信州大学医学部附属病院
  - ✓ 福岡徳洲会病院

# ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRCs)を用いた 重症虚血肢に対する血管新生療法



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年11月25日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	島根県出雲市塩冶町 89-1
	名称	島根大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 紫藤 治



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
重症低ホスファターゼ症に対する 同種間葉系幹細胞移植	島根大学医学部附属病院輸血部・講師 竹谷 健

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症低ホスファターゼ症に対する同種間葉系幹細胞移植
申請年月日	平成21年11月25日
実施施設及び研究責任者	実施施設：島根大学医学部 研究責任者：竹谷 健
対象疾患	重症低ホスファターゼ症
ヒト幹細胞の種類	同種骨髄由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から平成25年3月31日まで 10症例
治療研究の概要	本研究は、アルカリホスファターゼ欠損により骨を作ることが障害される低ホスファターゼ症の中で、致死的な経過をとる乳幼児の患者に対して、同種骨髄間葉系幹細胞を移植するものである。ドナーは、患者の家族（2親等以内）の中でこの病気ではない人から選定する。間葉系幹細胞は、HLAクラス1の発現がないため拒絶反応が起きにくい、造血幹細胞移植および臓器移植に準じて、免疫抑制剤を6か月間使用する。
その他（外国での状況等）	この疾患の重症型は、現在の段階では、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などの対症療法が行われる。これまで、同施設の経験症例を含めて3人の患者が骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行され救命された。なお、2008年からアメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっている。
新規性について	本研究では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、同種間葉系幹細胞のみを用いた比較的low侵襲な移植をすることに新規性が認められる。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症低ホスファターゼ症に対する同種間葉系幹細胞移植
研究機関	
名称	島根大学医学部
所在地	〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
電話番号	0853-23-2111
FAX番号	0853-20-2215
研究機関の長	
役職	島根大学医学部 医学部長
氏名	紫 藤 治 <span style="float: right;">印</span>
研究責任者	
所属	島根大学医学部附属病院 輸血部
役職	講師
氏名	竹谷 健 <span style="float: right;">印</span>
連絡先 Tel/Fax	Tel: 0853-20-2409 /Fax: 0853-20-2409
E-mail	ttaketani@med.shimane-u.ac.jp
最終学歴	平成8年3月 島根医科大学医学部医学科 卒業
専攻科目	小児科学、血液学、腫瘍学、分子生物学
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	独立行政法人 産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46
電話番号	06-6494-7807
FAX番号	06-6494-7861
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	独立行政法人産業技術総合研究所理事長

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

氏名	野間口 有
臨床研究の目的・意義	<p>低ホスファターゼ症とは、骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼ(ALP)という酵素が生まれつき正常に働かないことにより、骨を作ることが障害される遺伝性の病気である。この病気の重症の患者は、全身の骨が徐々に菲薄化して骨折しやすくなり、特に呼吸筋を支える肋骨などが骨折するために呼吸不全で乳幼児期に死亡する。この病気に対しては、これまで有効な治療法がなかった。しかし、近年、致死型の低ホスファターゼ症の患者に、健常人(提供者)の骨髄および骨、骨をつくる骨芽細胞や骨芽細胞のもと(起源)の細胞である間葉系幹細胞を移植することによりその提供者の細胞が患者の骨に到達(生着)して骨を作り、患者が救命されていることが報告されている。このことから、我々は2004年に同じ疾患の患者に骨髄移植、骨移植、間葉系幹細胞移植を行い、救命することができた。なお、その症例では複数回の移植をおこなったが、間葉系幹細胞のみの移植時にも呼吸改善がみられた。したがって、臨床研究の目的は、根治療法のない重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、骨髄や骨移植を伴わない同種間葉系幹細胞のみの移植という低侵襲の移植治療研究を行なう。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症低ホスファターゼ症
選定理由	この疾患の重症型は、現在の段階では、細胞治療でしか救命できた患者がないため。現在は対症療法のみで、具体的には、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などである。2008年から、アメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治療が始まっており、ある程度の効果が出ている。
被験者等の選定基準	<p>被験者は以下の4つすべてを満たすこと</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生後6か月以内の発症</li> <li>2. 呼吸障害を合併</li> <li>3. ALP活性の低いALP遺伝子変異を有している</li> <li>4. 骨髄間葉系幹細胞の骨形成能低下</li> </ol>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来間葉系幹細胞
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	<p>骨髄提供者からの腸骨から9～15mLの骨髄を骨髄針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取には無菌での操作が必要であるため、手術室あるいは無菌室で担当医師が行う。採取された骨髄は産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送され培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては培養担当医師がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した医師名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/mL硫酸ゲンタマイシンと15%牛胎児血清を含んでいる液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、培養容器を用いて炭酸ガス培養器(5%CO<sub>2</sub>、37℃)内で行う。培養容器底面に間葉系幹細胞が接着し細胞が増殖する。移植に必要な細胞数を得るために、培養細胞をプロテアーゼ(トリプシンに代わる動物由来成分不含の細胞解離剤: GIBCO recombinant Protease)を用いて培養容器より剥がし、あらたな培養容器で継代培養(2次培養)する。培養期間および継代回数は安全性を考え、1ヶ月以内で継代回数3回(3次培養)までとする。その後、細胞を剥離しPBSで懸濁し細胞数および生存率を測定を行なう。細胞生存率が80%以上あり移植必要細胞数(体重あたり106個/kg以上を目標とする)が確保できていれば、細胞</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>を新たなPBSで懸濁し滅菌試験管に移す。移植用の間葉系幹細胞は、クーラーボックスを使用して島根大学付属病院に搬送される。搬送された間葉系幹細胞は島根大学付属病院手術室で、注射器により経静脈的に全身投与される。また、移植免疫を回避し間葉系幹細胞の機能を長期間維持するために、免疫抑制剤投与をおこなう。呼吸状態の悪化、骨折、体重増加不良など症状の悪化がみられた場合に、同じ方法で再移植を複数回行うことがある。なお、骨髄および移植細胞の輸送は、島根大学⇄出雲空港 30分(車)、出雲空港⇄大阪空港 50分(飛行機(客室内))、大阪空港⇄産総研 30分(車)で行い、細胞培養作業は、医師法に準拠して、島根大学の医師が培養して、産総研のスタッフがサポートする。</p>
調製(加工)行程	○ <input checked="" type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	○ <input checked="" type="radio"/> 無 動物種(ウシ:血清・ブタ:ヘパリン)
複数機関での実施	○ <input checked="" type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
安全性についての評価	<p>各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための骨髄採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。骨髄は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髄を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(10~30℃)に保たれていることを確認する。また、本方法にて搬送した骨髄の安全性および有効性を確認している。培養に用いる牛胎児血清は牛海綿状脳症の発生していない地域原産(ニュージーランドあるいはオーストラリア)で放射線照射処理されたものを使用する。調整した液体培地は、0.22umフィルターによりフィルター滅菌を行った後、細菌・真菌検査、エンドトキシン検査を行う。骨髄は培養開始時に細菌・真菌検査を行い、搬送時の汚染を否定する。培養過程において培養操作時の汚染を否定するため、細菌・真菌検査を行う。さらに最終培地交換時に培養上清より、細菌・真菌検査、マイコプラズマ検査を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの検査結果を踏まえて、主治医がその使用の可否を判断する。マイコプラズマ試験はPCR法を用いるため、サンプリング後約1日で結果が得られる。エンドトキシン試験は、培養開始時に作製する調製培地について行っており、培養終了時までには結果が得られる。両試験で汚染が確認された場合は、細胞培養を中止する。</p> <p>現在までに産業技術総合研究所は、大学病院または国立研究機関と共同で80症例以上の自己骨髄由来間葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で細菌、真菌検査の最終判定は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。また、骨髄の搬送方法は全ての症例で本法と同様の手法を用いており、安全性と有効性が確認されている。動物由来成分を含有する試薬は骨髄採取に用いるヘパリン(ブタ)と液体培地の牛胎児血清だけである。ヘパリンは日本薬局方のもので採用し安全性を確保する。牛胎児血清は牛海綿状脳症との関連が危惧されているが、これまで牛胎児血清を含んでいる液体培地で培養された間葉系幹細胞を投与された患者はすべて、牛海綿状脳症の発症は報告されていない。また、牛海綿状脳症の発生していない地域の血清で、放射線処理済みのものを使用することなど、可能な限りの対応を行う。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を採用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のもので採用する。また移植細胞は、剥離後PBSで複数回洗浄されるため、薬剤の残留は低減する。移植細胞の搬送にはクーラーボックスを使用し一定の温度(10~30℃)に保たれ、12時間以内に島根大学付属病院手術場に搬入移植する。使用した細胞、液体培地は、その一部を後証品として冷凍保存する。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. これまで細胞治療を行われた3例は全例骨髄移植が行われている。これは、間葉系幹細胞が拒絶されないために、免疫細胞も間葉系幹細胞の提供者と同一とする必要があると考えられていたからである。しかし、3例中2例は骨髄移植を行ったが提供者の骨髄が生着せず拒絶された。すなわち、骨髄は患者由来のまま免疫細胞は変わらなかった。しかし、提供者の骨髄が拒絶された2名の患者はどちらも、骨を産生する細胞は提供者の細胞が少数であるが長期間存在していた。このことは、間葉系幹細胞が患者の体内で拒絶されずに、骨を産生する細胞に分化して、生存していることを証明している。</li> <li>2. ラットの実験において、同種間葉系幹細胞移植は免疫抑制剤を用いることで間葉系幹細胞移植は生存して、骨を形成することが明らかとなっている。</li> <li>3. 我々が経験した患者は2回細胞治療を行った。1回目は骨髄移植を併用したが、骨髄は拒絶された。2回目は、間葉系幹細胞移植のみを投与したが呼吸状態が改善した。</li> <li>4. 骨髄移植を併用する場合、患者に抗がん剤を投与して患者の骨髄を破壊する必要がある。その抗がん剤による副作用は、可逆的なものが多いが、後遺症を残したり、場合によっては、致命的な合併症を起こすことがある。しかし、間葉系幹細胞移植は、ラットにおいて抗がん剤を使用しなくても、同種間葉系幹細胞が生着して、骨を産生する。</li> <li>5. 間葉系幹細胞移植は海外では造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD)、クローン病、1型糖尿病、心血管障害、骨形成不全、先天性代謝疾患などの疾患に臨床応用されている。有効性は各疾患でばらつきがあるが、間葉系幹細胞を投与することの副作用はほとんどなく、安全に行われている。</li> <li>6. 研究分担者である産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門は、骨髄から間葉系幹細胞を培養増殖する経験を有している。約80例のさまざまな疾患を有した患者に対して、培養した間葉系幹細胞を移植している。</li> <li>7. 島根大学小児科はこれまで数多くの造血幹細胞移植を行っている。その際、移植後に使用する免疫抑制剤の使用経験は十分あり、その管理も合併症なく、安全に行われている。</li> </ol>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙参照</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>担当医は患者本人と親権者(法定代理人)への添付の説明文に沿って内容を説明する。ただし、今回の患者は幼少のため理解できないため、親権者(法定代理人)に対する説明となる。さらに、今回は骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)に対する説明も要する。</p> <p>説明を行った後に、内容の理解を確認した上で、添付書類の同意書を用いて、説明医師と、説明を受けた親権者および骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)が日付を記載し、署名する。同意文書は2部複写し、1部は親権者および骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)に手渡し、1部は研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。</p>
<p>説明事項</p>	<p>1)被験者用</p> <p>①臨床研究の目的、意義及び方法 ②予期される効果及び危険性とその対処方法 ③費用負担とその補償 ④他の治療法の有無及びその方法 ⑤研究への協力に同意した後であっても、自らの自由意思でいつでも同意を撤回でき、また、そのことによって不利益を受けないこと。 ⑥個人情報の保護の方法及び、研究成果が匿名化の上公表されること。 ⑦知的財産権に関して ⑧問い合わせ・苦情の受付先</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

		2) 骨髄提供者用  ①対象疾患に対する説明 ②臨床研究の目的 ③骨髄採取方法 ④予期される効果 ⑤危険性とその対処方法 ⑥他の治療法の有無及びその方法 ⑦個人情報の保護の方法及び、研究成果が匿名化の上公表されること。 ⑧知的財産権に関して ⑨問い合わせ・苦情の受付先
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	本臨床研究の対象疾患は致死的な重症低ホスファターゼ症であり、先天性疾患であることから被験者は全て乳幼児である。
	代諾者の選定方針	被験者の親権者または養育責任者
	被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	1. 間葉系幹細胞を投与することで起こる副作用は、アレルギー反応が挙げられる。それに対しては、抗ヒスタミン剤およびステロイドを前投与して、予防する。 2. 今回使用する免疫抑制剤であるタクロリムス(プロGRAF®)の副作用は、腎障害、高血糖、中枢神経障害(頭痛、けいれんなど)、心不全、高血圧、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、腹部膨満、下痢、多毛、手指の振戦、感染症などが挙げられる。これらの副作用は、血中濃度に比例するものが多いことから、血中濃度測定を定期的に行い、至適濃度内に管理する。また、症状を観察し、定期的な検査を行うことで、もし副作用が生じた場合、早期に副作用を発見し、対処する。感染症に関しては、抗菌薬内服などで予防に努める。
	臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究が終了後も、救命された場合、骨の発達を観察する必要があるため、成人になるまで、経過観察する。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有 <span style="margin-left: 100px;">⊖</span>
	補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。
	その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
	その他必要な事項	①当該研究に係る研究資金の調達方法

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

(細則を確認してください)	骨髄穿刺及び細胞培養にかかる費用は、すべて島根大学と産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループが負担をする。骨髄穿刺等の島根大学でかかる費用は、文部科学省・委託研究「平成20年度再生医療実現化プロジェクト」の1つである「重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発」の研究費より、細胞培養に掛かる費用は産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループの運営交付金より資金を調達する。
	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
	これまで、我々が経験した患者さんを含めて、3人の患者さんが骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行して救命された。本疾患に対してこれらの治療を行った報告は3例しかないが、これらの治療以外で救命された例はない。現在のところ、他の方法では治療では期待できない。2004年の我々の経験では間葉系幹細胞のみの移植時にも呼吸改善がみられた。そこで、本計画では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、同種間葉系幹細胞を用いた低侵襲の移植治療研究を行う。以上より、間葉系幹細胞のみを移植することに新規性が認められる。

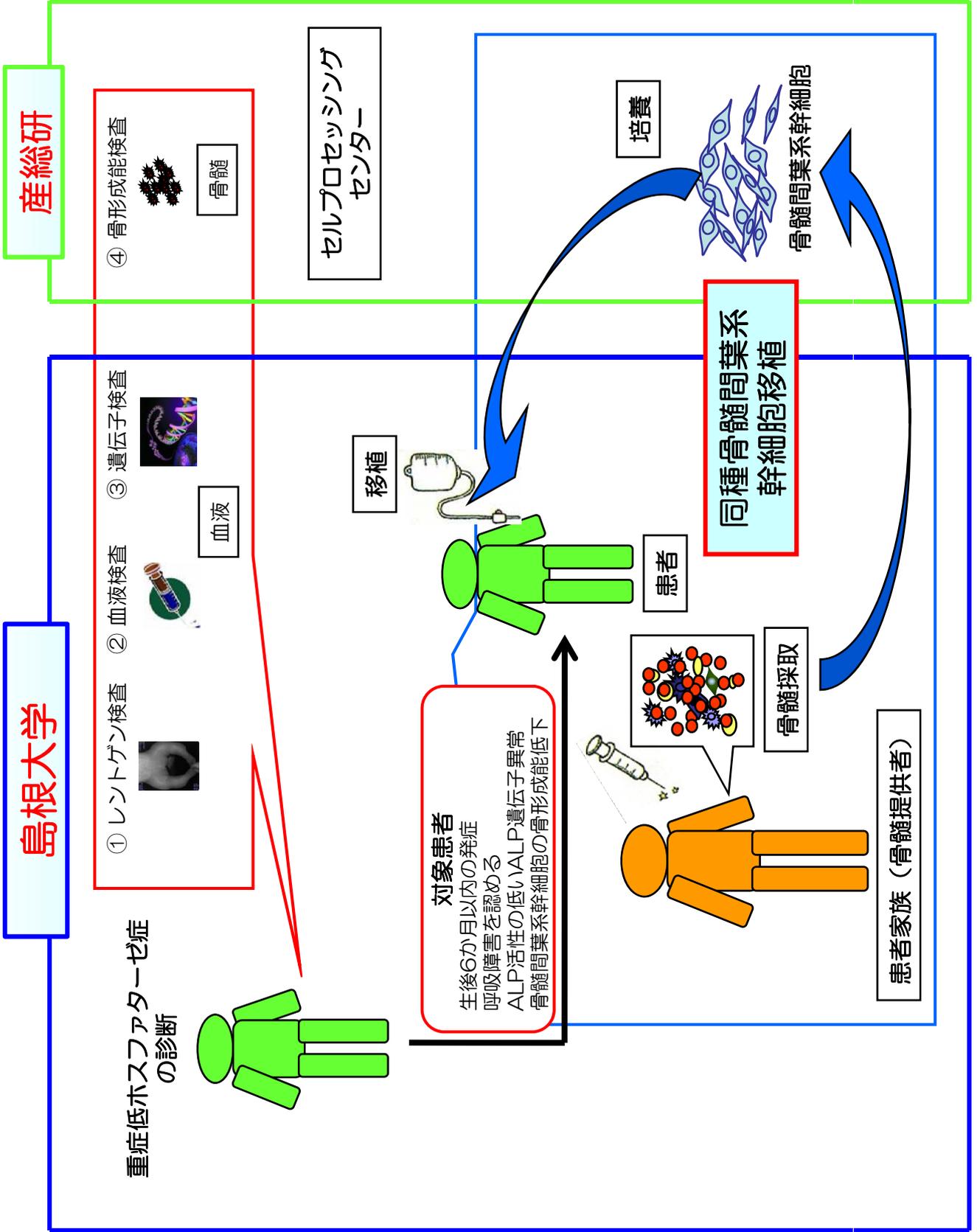
備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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)

- 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:ポンチ絵 )
- その他(資料内容:低ホスファターゼ症の概略 )
- その他(資料内容:遺伝子解析・培養・試験の手順 )
- その他(資料内容:ラットの同種骨髄間葉系幹細胞移植での細胞の生存および骨形成能を調査した論文)
- その他(資料内容:倫理委員会関連書類 )
- その他(資料内容: )

# 重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成21年12月 2日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	島根県出雲市塩冶町 89-1 (〒693-8501)
	名称	国立大学法人 島根大学医学部 0853-20-2001 (電話番号) 0853-20-2025 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	島根大学医学部 医学部長 紫藤 治

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
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	島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 科長 織田 禎二

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 21 年 12 月 2 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：島根大学医学部 研究責任者：織田 禎二
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、アフエレスシスにより単核球を採取、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。札幌北榆病院等を含む計 21 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21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に無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を評価するものであり、ランダム化比較試験としての新規性を認める。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	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				
研究機関					
名称	国立大学法人 島根大学医学部				
所在地	〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1				
電話番号	0853-20-2001				
FAX 番号	0853-20-2025				
研究機関の長					
氏名	紫藤 治				
役職	医学部長				
研究責任者					
所属	島根大学医学部附属病院				
役職	心臓血管外科 科長				
氏名	織田 禎二				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">Tel: 0853-20-2223 / Fax: 0853-20-2222</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;"><a href="mailto:toda@med.shimane-u.ac.jp">toda@med.shimane-u.ac.jp</a></td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel: 0853-20-2223 / Fax: 0853-20-2222	E-mail	<a href="mailto:toda@med.shimane-u.ac.jp">toda@med.shimane-u.ac.jp</a>
Tel/Fax	Tel: 0853-20-2223 / Fax: 0853-20-2222				
E-mail	<a href="mailto:toda@med.shimane-u.ac.jp">toda@med.shimane-u.ac.jp</a>				
最終学歴	平成 5 年 3 月 京都大学大学院卒				
専攻科目	心臓血管外科				
専門医・指導医資格	日本胸部外科学会指導医、日本心臓血管外科専門医				
臨床経験歴	25 年				
細胞治療研究歴	5 年				
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	<p><b>【目的】</b> 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）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う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へ無作為に割り付け、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。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温存生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p><b>【意義】</b> 下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5～10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。</p>				
臨床研究の対象疾患					
名称	末梢動脈疾患				

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine II、慢性重症下肢虚血が Fontaine III 及び IV となる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加し得ない患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼ III 阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ 2 拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験において QOL の向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を 26% 延長した。また、最近の 3 つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及び QOL に対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（4 頁 14 行～5 頁 2 行）参照</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>登録時において、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p><b>選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージヤード病患者</li> <li>2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の 3 から 5 群に分類される患者</li> <li>3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者</li> <li>4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者</li> <li>5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 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><b>除外基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者</li> <li>2) 大切断が予定されている患者</li> <li>3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスから 1 ヶ月以上経過していない患者</li> <li>4) G-CSF 製剤及び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) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者</li> <li>6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者</li> <li>7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者</li> </ol>

	<p>8) 虚血性心疾患, 脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV度に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症 (新福田分類 BI から BV) を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する, 又は3年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果, 白血球 4,000/<math>\mu</math>L 未満又は 10,000/<math>\mu</math>L 以上, 血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満, AST(GOT)100 IU/L 以上, ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち, いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある, 又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38<math>^{\circ}</math>C以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状, 安静時疼痛, 皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の, 又は以前に参加した臨床試験の終了から 6 ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦, 授乳婦, 妊娠している可能性のある又は治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者, あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙 6 : 臨床試験実施計画書 ; 9.適格基準 (16 頁) 参照</p>
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細胞
由来	○自己 ・ ×非自己 ・ × <del>株化細胞</del> ○生体由来 ・ × <del>死体由来</del>

<p>採取、調製、移植又は投与の方法</p>	<p><b>1. G-CSF投与の手順</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) フィルグラスチムを1回 200<math>\mu\text{g}/\text{m}^2</math> (5<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> 相当)の用量で、1日1回4日間皮下注射する。</li> <li>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/<math>\mu\text{l}</math> を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100<math>\mu\text{g}/\text{m}^2</math> (2.5<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> 相当)に減量し、75,000/<math>\mu\text{l}</math> を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</li> <li>3) 4あるいは5日目に血液成分分離装置を用いてアフエレーシスを行う。</li> </ol> <p><b>2. 血液処理量</b></p> <p>血液成分分離装置：独国フレゼニウス社製 COM.TEC204 を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p><b>3. 採取の手順</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</li> <li>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</li> <li>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</li> <li>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</li> </ol> <p><b>4. 採取細胞の評価</b></p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p><b>5. 移植方法</b></p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p> <p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p><b>6. 消毒方法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。</li> <li>・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。</li> <li>・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。</li> <li>・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。</li> <li>・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。</li> </ul> <p><b>7. 細胞溶液の注入方法</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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。</li> <li>2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取パックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23~27G 針を用いて筋注する。</li> <li>3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は 1 回の注入溶液量を少なめに調節する。</li> </ol> <p><b>8. 細胞移植後の局所処置法</b></p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
<p>調製（加工）行程</p>	<p>×有 ・ ○無</p>
<p>非自己由来材料使用</p>	<p>×有 ・ ○無 <del>動物種( )</del></p>
<p>複数機関での実施</p>	<p>×有 ・ ○無</p>
<p>他の医療機関への授受・販売</p>	<p>×有 ・ ○無</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>末梢血管再生治療研究会への参加 6 施設を対象に、2001 年 12 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へ G-CSF 動員自家末梢血単</p>

	<p>核球細胞を移植した 162 症例のレトロスペクティブ調査 (PAD-CT Retro) を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良の Rutherford 分類 6 群 21 例, Fontaine 分類不能 7 例, 糖尿病性壊疽 4 例及び SLE 7 例の計 39 例を除外した 123 例の解析結果から、予後因子は Fontaine 分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後 1 ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1 年以内の死亡は 15 症例 (12.2%) で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が 9 例 (60%)、脳血管障害の既往がある透析患者が 2 例 (13%) 含まれおり、死因は心不全 4 例、心筋梗塞 3 例、脳梗塞 2 例、肺炎 2 例、不整脈 1 例、胆嚢炎 1 例、呼吸不全 1 例、自殺 1 例であった (自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照)。日本透析学会の統計データでは、2005 年末には全透析患者は 257,765 症例、2006 年の死亡患者数は 24,034 症例 (9.3%) で、死亡原因は心不全 24.9%、脳血管障害 9.4%、感染症 19.9%、悪性腫瘍 9.2%、カリウム中毒/頓死 5.1%、心筋梗塞 4.4%、悪液質/尿毒症 3.1%、慢性肝炎/肝硬変 1.3%、腸閉塞 1.1%、自殺/拒否 0.9%、災害死 0.7%、肺血栓/肺梗塞 0.3%、脳症 0.1%、その他 9.5%、不明 8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retro の 1 年以内死亡例 15 例は全て不適格であった。また、全症例中、ASO で糖尿病を合併している 93 例の患者 (既往歴平均 20.8 年) で、G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huang ら、Ishida ら、Hoshino ら、もほぼ同様に 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に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙 4: 自家末梢血単核球細胞移植概要書: 2.4 患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約 (7~10 頁)、2.5 エンドポイントの解析 (11~17 頁)、2.6 追加解析結果 (18~24 頁) 参照 別紙 6: 臨床試験実施計画書; 3.根拠と背景 (6 頁 3~20 行) 参照</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子 (VEGF) や、線維芽細胞増殖因子 (FGF) などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。</p> <p>Isner らは VEGF の遺伝子治療を、Morishita らは HGF の遺伝子治療を実施し、一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では、これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。</p> <p>白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。</p> <p>このような背景の元、別の面からのアプローチとして、Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年、Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。</p> <p>骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、Inaba らや Asahara ら (データ未発表) 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移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。</p> <p>一方、Kawamura らは 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に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時に G-CSF、アフエレス、あるいは移植した細胞に由来する</p>

と考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに  $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $10\mu\text{g}/\text{kg}$  相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asahara らの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確認したという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかった。また、Kang らは、心筋梗塞発症後の患者に G-CSF の  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  を 4 日間投与し、狭窄血管部にステントを挿置したところ、その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし、その後 Kang らは G-CSF の投与量を  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  投与日数を 3 日間とし、さらに挿置するステントを通常の bare metal から、薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに、Kuethé ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らは G-CSF を  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  で 4 日間投与することで、また Asahara ら (データ未発表)、Huang ら、Ishida らは  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。

一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常  $400\mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $10\mu\text{g}/\text{kg}$  相当) を 5 日間 (4~6 日間) であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から  $200\mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$  相当) を 5 日間皮下投与することが至適であると結論している。

本臨床試験における G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記 Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らの臨床研究において  $200\mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$  相当) の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF (フィルグラスチム) 投与量・投与期間を、 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$  ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$  相当) 4 日間とした。

以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにされていない。

これらを鑑み、軽症~中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者 (具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パーリジャー病患者で、Fontaine 重症度分類の II・III・IV、かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の分類の 3・4 群又は 5 群に属する患者) を対象に、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性

	<p>動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及び G-CSF 動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（5 頁 9 行～6 頁 1 行、6 頁 20 行～7 頁）参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「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」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、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）患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う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へランダムに割り付け、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。全体のプロトコールで 144 例（推奨療法群 72 例、推奨療法＋細胞移植治療群 72 例）が目標症例数であり、このうちの一部（約 10 例）を担当する。試験期間は 2009 年 1 月～2012 年 1 月で、プロトコール治療は登録から 1 年間、最終症例登録後 1 年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙 6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
<p>手続</p>	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、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ものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、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ものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師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、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、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ものとする。</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、試験責任医師又は試験分担医師、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> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15 頁）参照</p>

<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 試験が研究を伴うこと</li> <li>2) 試験の目的</li> <li>3) 試験の方法</li> <li>4) 被験者の試験への参加予定期間</li> <li>5) 試験に参加する予定の被験者数</li> <li>6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便</li> <li>7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性</li> <li>8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療</li> <li>9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。</li> <li>10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。</li> <li>11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由</li> <li>12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。</li> <li>13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。</li> <li>14) 被験者が費用負担する場合にはその内容</li> <li>15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容</li> <li>16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先</li> <li>17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口</li> <li>18) 被験者が守るべき事項</li> <li>19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先</li> <li>20) 当該臨床試験に係る資金源、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</li> <li>21) 説明文書作成日、版</li> </ol> <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 臨床試験名</li> <li>2) 説明文書作成日、版</li> <li>3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</li> <li>6) 実施医療機関名</li> </ol> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 臨床試験名</li> <li>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</li> <li>5) 実施医療機関名</li> </ol> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙 5：説明同意文書；参照  別紙 6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42 頁）参照</p>
-------------	---

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もの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	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；12.有害事象・重大な事態の評価・報告（23～25 頁）、18.独立データモニタリング委員会（41 頁）、22.試験の終了と早期中止（45 頁）、27.9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（82～85 頁）参照</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	最終症例登録から 1 年後に、一斉調査（転帰と細胞移植治療実施の有無）を行う。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験の G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように実施医療機関、試験責任医師、主任研究者が対応し、提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし、被験者への金銭での補償は行わない。</p>
補償がある場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>試験責任医師及び試験分担医師は、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。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（78 頁）参照</p>
その他	<p>試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をほらう。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、試験責任医師及び試験分担医師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。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究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 当該研究に係わる研究資金の調達方法
	<p>本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44 頁）参照</p>
	② 既に行わ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

本臨床試験と同等の治療を、既に下記の 6 施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。

①当該治療を 2005 年 6 月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した 2006 年 10 月からは先進医療として当該治療を実施。

北楡会 札幌北楡病院

②当該治療を 2006 年 10 月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。

独立行政法人国立病院機構 千葉東病院

東京医科歯科大学医学部附属病院

③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成 18 年 9 月 1 日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

板橋中央総合病院

神奈川県循環器呼吸器病センター

本臨床試験は下記の 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、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）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じた治療が行われる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。

主任研究者

北楡会 札幌北楡病院 外科

堀江 卓

研究参加予定施設及び試験責任医師

北楡会 札幌北楡病院 外科

堀江 卓

市立函館病院 心臓血管外科

森下 清文

青森県立中央病院 血液内科

久保 恒明

国立病院機構千葉東病院 外科

岩下 力

明生会 東葉クリニック 外科

林 良輔

板橋中央総合病院 血液浄化療法部

赤松 眞

東邦大学医療センター大森病院 腎センター

水入 苑生

東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科

金子 英司

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター

星野 純一

慶應義塾大学病院 一般・消化器外科

尾原 秀明

神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科

市川 由紀夫

東海大学医学部 外科学系 形成外科学

田中 理佳

湘南鎌倉総合病院 腎臓内科

小林 修三

田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター

塚本 達雄

国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科

久傳 康史

島根大学医学部附属病院 心臓血管外科

織田 禎二

徳島赤十字病院 外科

阪田 章聖

天神会 新古賀病院

古賀 伸彦

長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部

錦戸 雅春

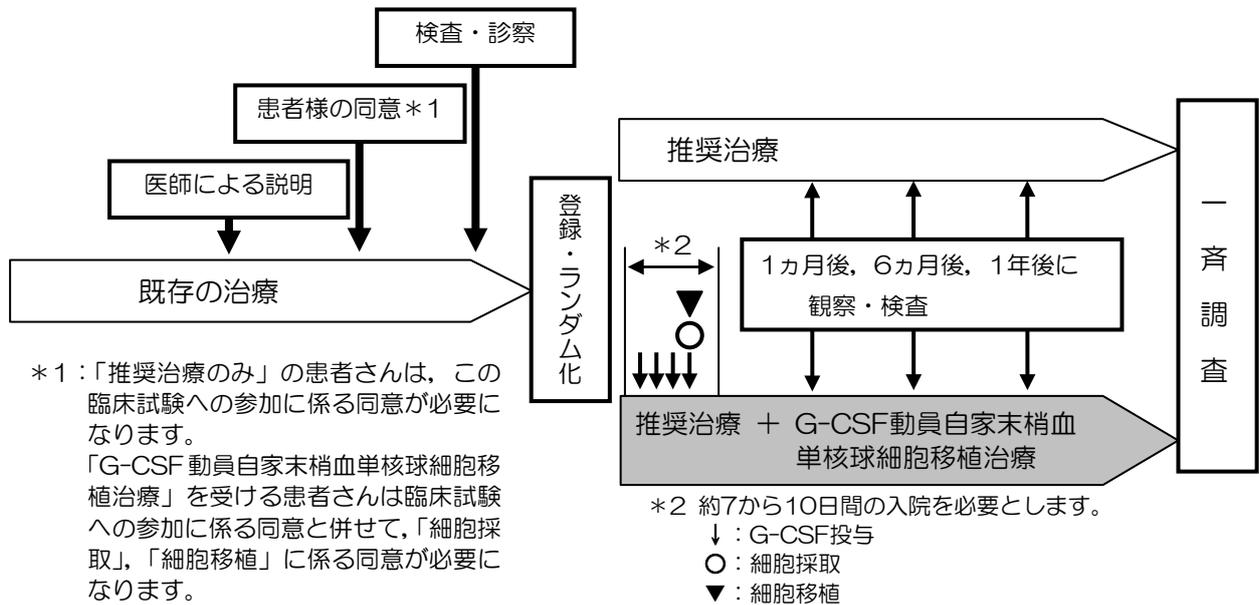
有隣厚生会 東部病院 血管外科

花田 明香

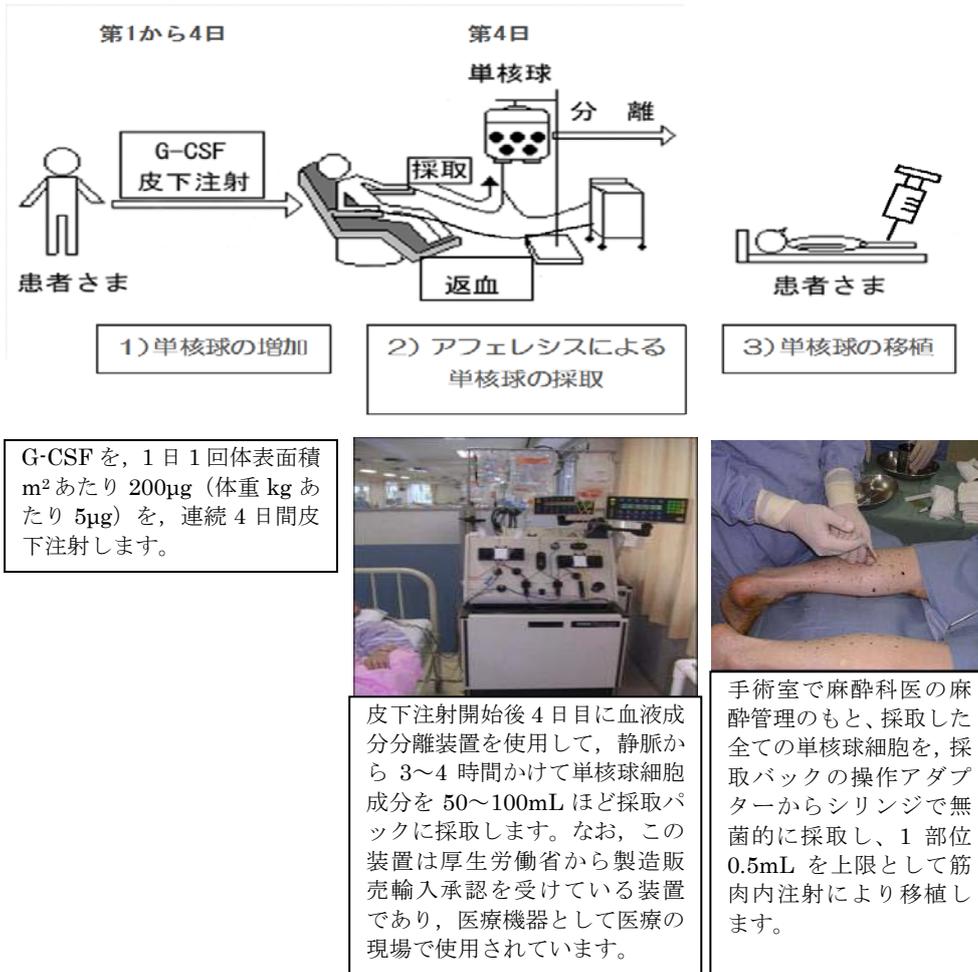
財団法人 住友病院 腎センター

阪口 勝彦

## 本臨床試験の手順



## G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



## 添付資料

- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 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 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
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 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 7