

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

【諮問・付議】 P1

【申請書・概要・計画書】

○ 名古屋大学医学部附属病院

培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術 P3

○ 慶應義塾大学医学部

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 P10

○ 国立大学法人高知大学医学部

小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究 P23

○ 財団法人住友病院

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 P58

厚生労働省発医政 0310 第 1 号
平成 22 年 3 月 10 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22年2月15日に名古屋大学医学部附属病院長から提出された「培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」計画
2. 平成22年2月18日に慶應義塾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
3. 平成22年2月26日に国立大学法人高知大学医学部長から提出された「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究」計画
4. 平成22年3月8日に財団法人住友病院長から提出された「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 3 号

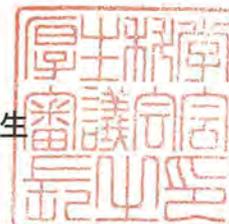
平成 22 年 3 月 10 日

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 22 年 3 月 10 日付け厚生労働省発医政 0310 第 1 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22年2月15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 職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院長 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
培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術	名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学教授 石黒 直樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
申請年月日	平成22年2月15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：石黒 直樹
対象疾患	骨欠損のため骨延長を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う -3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例
ヒト幹細胞の種類	骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び 対象症例数	研究実施期間は、承認後5年間 目標症例数は、主要評価項目解析対象数として50骨
治療研究の概要	骨欠損のため骨延長を要する症例を対象として、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の有効性を検討する。2002年より、培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植する治療を開発し、これまでに40例、70骨以上に対して臨床研究を実施し、良好な仮骨形成を確認してきた。さらに、GMP基準を遵守した細胞調製室で実施し、臨床応用基盤を確立する。
その他(外国での状況等)	骨髄間葉系細胞を培養下に骨芽細胞へ分化、増殖させる技術は確立されてきた(Pittenger et al, Science, 1999)。分化・増殖させた骨芽細胞を移植部位において良好な増殖および骨形成能を発揮するためには、細胞増殖因子と足場の開発が行われている。
新規性について	ヒト幹指針の施行前に既に開始され、安全性と有効性を示してきた臨床研究について、臨床基盤を整備したうえで臨床応用を目指す。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術		
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	052-741-2111		
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系研究科 機能構築医学専攻		
役職	教授		
氏名	石黒 直樹		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 052-744-2256	/Fax: 052-744-2258
	E-mail	n-ishi @ med.nagoya-u.ac.jp	
最終学歴	名古屋大学医学部		
専攻科目	整形外科		
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	骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長する必要がある、その治療期間は長期にわたるため、感染、関節拘縮、ピンの緩みなど、様々な合併症を併発しやすい。これらの合併症の発現を減少させるためには、延長部位の仮骨形成を促進し、治療期間を短縮させることが最も重要となる。本臨床研究の目的は、骨延長術に培養骨髄細胞移植を併用することにより、治療期間を短縮できるかどうか、さらには、合併症の発現頻度を減少することができるかどうかを検証することである。
臨床研究の対象疾患	
名称	骨欠損のため骨延長を要する以下の症例 ①各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 ②外傷や先天性疾患により3cm以上の脚長不等を有する症例
選定理由	骨延長術は有効な治療法であるが、治療期間が長期間にわたることから、感染、関節拘縮などを併発しやすい。これらの合併症を減少させるためには、治療期間を短縮させることが最も重要となる。培養骨髄細胞を用いた骨組織再生医療は、延長部位の仮骨形成を促進させ、既存の骨形成促進治療の代替になりうることを示唆されたため選定した。
被験者等の選定基準	選択基準としては、次の①、②を満たす者とする。 ①-3SD以下の低身長症例あるいは3cm以上の脚長差を有する症例、②30歳未満 なお、被験者は事前に感染(HIV抗体陽性、HCV抗体陽性、HBV抗原陽性、梅毒)がないことを確認する。未成年の者については両親あるいは親権者を代諾者としてインフォームド・コンセントを得る。20歳以上の者についても精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される場合は本試験の対象としない。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄間葉系幹細胞
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	詳細については、別紙3「培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法」を参照されたい。
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	トロンピンは適応外の使用であるが、その用量は薬事承認されている生体組織接着剤(ボルヒール、ペリプラストP)の含有量と同程度である。また、これまでに40例、70骨以上に実施しているが、細胞移植に伴う合併症は認められていない。また、培養骨髄細胞および多血小板血漿は、いずれも無菌的に調製しており、コンタミネーションの可能性は極めて低い。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンピン、カルシウムとともに延長部位に移植する細胞治療を開発し、2002年より臨床研究を継続している。これまでに40例、70骨以上に対して実施し、良好な仮骨形成を確認している。また、合併症の頻度も細胞移植群で有意に少ないという結果を得ている。さらに、2008年からは細胞培養の作業をGMP基準を遵守した細胞調製室で実施しており、臨床レベルでの細胞治療を実施する基盤が確立されている。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	骨欠損のため骨延長を要する症例、あるいは外傷や先天性疾患により脚長不等を有する症例を対象に培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の有効性、安全性を検討する。目標数は主要評価項目解析対象数として50骨で、臨床研究実施期間は、承認後5年間とする。詳細については、別紙4「実施計画書」を参照されたい。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究責任医師および分担医師は、被験者が本臨床研究に参加する前に説明文書・同意文書を用いて十分に説明し、本試験の参加について自由意思による同意を本人から文書により得る。ただし、被験者が未成年の場合は、本人(できうる限り)および代諾者から文書により同意を得る。詳細については別紙5「同意取得の手順」を参照されたい。
説明事項	詳細については、別紙6「被験者等に関するインフォームドコンセント 説明事項」を参照されたい。
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	骨延長術は、理論的には4歳頃から成人にいたるまで、どの年齢でも可能であるが、あまりに年齢が低いと合併症への対応や術後のリハビリテーションが難しい場合がある。一方、年齢が高くなると骨形成に時間がかかり治療期間が長くなる。これらのことを考慮すると、10歳前後の患者を対象とすることが最も多いと考えられることから、本人からの同意だけでなく、代諾者からの同意も不可欠となることが想定される。
代諾者の選定方針	20歳未満の被験者の場合、両親あるいは親権者など保護者の中から代諾者を選定する。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	研究責任医師および分担医師は有害事象が発現した場合、被験者の安全性確保のため、必要に応じて医療処置等の適切な処置(専門医師による診断、治療を含む)を講じる。また、処置が必要となった場合には、その旨を被験者に伝える。被験者の研究参加継続の意思に影響を与えるような臨床的に問題となる有害事象が発現した場合には、被験者(代諾者)に説明し、本臨床研究への継続の意思を確認する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床研究終了後も、通常の骨延長術後の患者と同様に骨延長部の状態に対する定期的な外来診察を継続して行い、プロトコル治療の安全性および有効性に係わる情報を収集する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	本臨床研究を実施するに際し、臨床研究保険((株)損害保険ジャパン)に加入している。なお、補償に関しては、名古屋大学医学部附属病院の補償制度に基づいて行うものとする。詳細については、別紙7「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」を参照されたい。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は被験者識別コードで行うとともに、研究成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。
その他	被験者名などの第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さず直接被験者を認識できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。この臨床研究に関与するすべての者は、個人情報漏洩のリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、研究事務局の間の被験者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかんに関わらず、直接手渡しすることを原則とする。ただし緊急事態には電話による情報伝達を使用する場合がある。
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>骨髄細胞の採取、培養細胞の調整・移植などを含めた当該研究にかかる費用はすべて名古屋大学大学院医学系研究科・整形外科の研究費で負担する。ただし、通常の骨延長術に関わる費用、一般診療にかかる費用、入院費は患者自己負担となる。</p> <p>②既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>培養骨髄細胞を同種骨あるいは他の担体とともに移植する方法はこれまでに報告があるが、多血小板血漿に混合して骨延長部位に移植する方法は新規性がある。注射による移植は侵襲が少なく、トロンピンとカルシウムを加えて体内でゲル化する方法はこれまでに類をみない。</p>

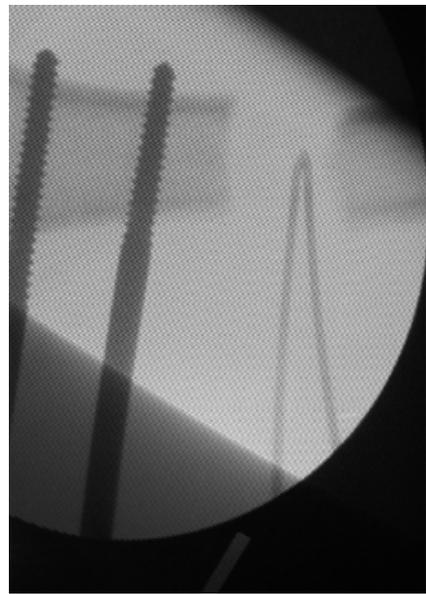
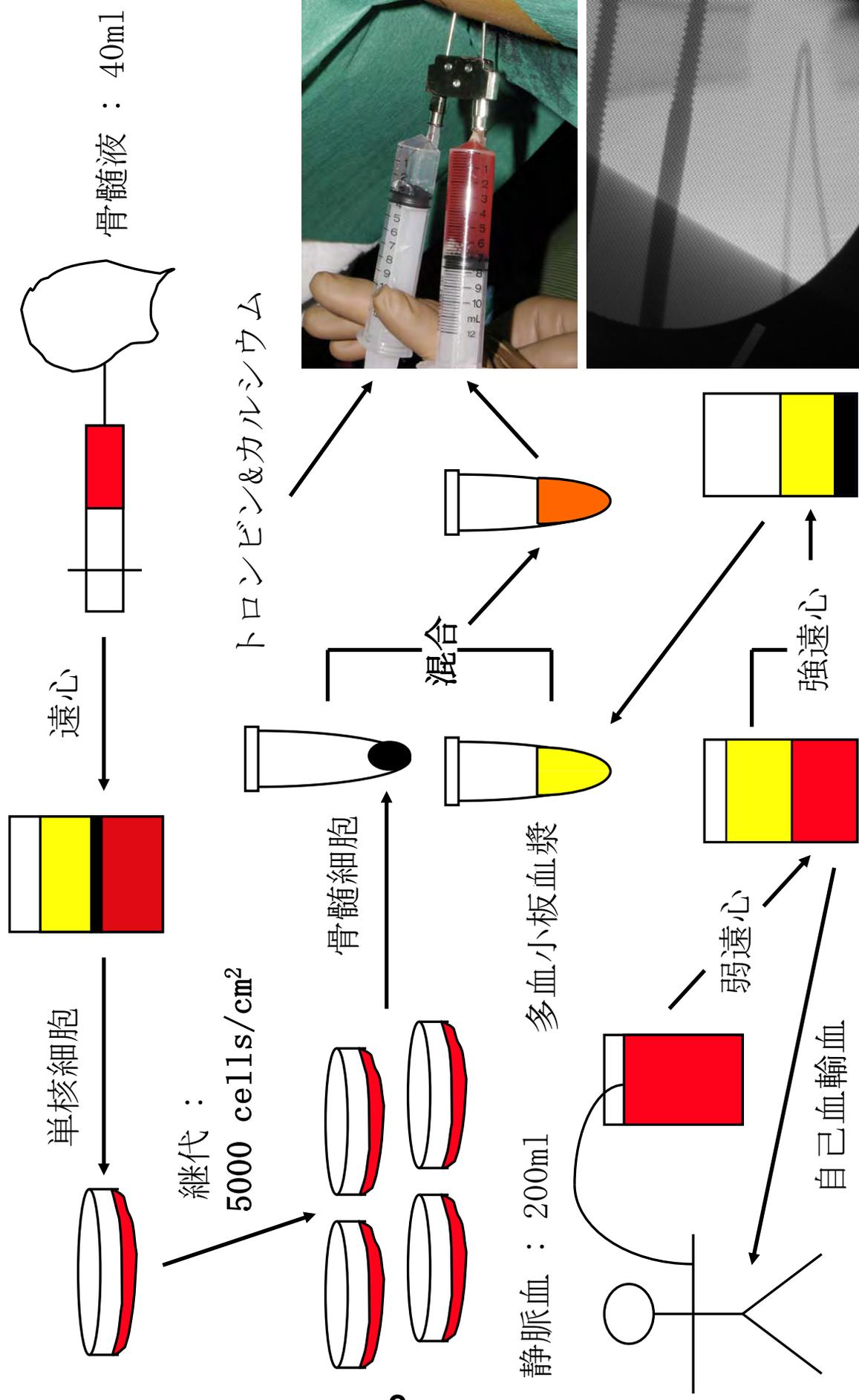
備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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○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)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙8)
- 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 (骨髄由来骨形成細胞製剤製品標準書:別紙9)
- 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10)
- 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11)
- 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)
- その他(資料内容:本臨床研究のこれまでの経緯:別紙2)
- その他(資料内容:培養骨髄細胞と多血小板血漿の調製方法および移植方法:別紙3)
- その他(資料内容:実施計画書:別紙4、同意取得の手順:別紙5)
- その他(資料内容:被験者等に関するインフォームドコンセント説明事項:別紙6)
- その他(資料内容:臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について:別紙7)
- その他(資料内容:倫理委員会関連書類(結果通知書、委員会規定、外部委員の経歴など):別紙13)
- その他(研究内容のポンチ図:別紙14)

培養骨髓細胞移植術の概要説明図



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年2月18日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都新宿区信濃町 35 番地 (〒160-8582)
	名称	慶應義塾大学医学部 電話 : 03-3353-1211 (大代表) 電話 : 03-5363-3611 (倫理委員会事務局) F A X : 03-5363-3612 (倫理委員会事務局)
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 末松 誠 

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	慶應義塾大学病院医学部 外科学 (一般・消化器) 尾原 秀明



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 22 年 2 月 18 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：慶應義塾大学医学部 研究責任者：尾原 秀明
対象疾患	末梢動脈疾患
ヒト幹細胞の種類	G-CSF 動員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、アフエレスिस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 施設で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	慶應義塾大学医学部				
所在地	〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地				
電話番号	03-3353-1211 (大代表) 03-5363-3611 (倫理委員会事務局)				
FAX 番号	03-5363-3612 (倫理委員会事務局)				
研究機関の長					
氏名	末松 誠				
役職	医学部長				
研究責任者					
所属	外科学 (一般・消化器)				
役職	助教				
氏名	尾原 秀明				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">TEL:03-3353-1211 Ext.62334/FAX:03-3355-4707</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;">obara@sc.itc.keio.ac.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	TEL:03-3353-1211 Ext.62334/FAX:03-3355-4707	E-mail	obara@sc.itc.keio.ac.jp
Tel/Fax	TEL:03-3353-1211 Ext.62334/FAX:03-3355-4707				
E-mail	obara@sc.itc.keio.ac.jp				
最終学歴	1993 年 慶應義塾大学医学部卒				
専攻科目	血管外科				
専門医・指導医資格	日本外科学会 専門医、日本心臓血管外科学会 専門医、日本脈管学会 専門医、日本消化器外科学会 専門医、ステントグラフト指導医				
臨床経験歴	17 年				
細胞治療研究歴	4 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>【目的】 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 21 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>【意義】 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>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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病患者 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 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 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 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 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2) 大切断が予定されている患者 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 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 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 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 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

	<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/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 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℃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は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 ・ ×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>1. G-CSF投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200μg/m^2 (5μg/kg相当)の用量で、1日1回4日間皮下注射する。</p> <p>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/μl を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100μg/m^2 (2.5μg/kg相当)に減量し、75,000/μlを超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>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ススを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra 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>3. 採取の手順</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>4. 採取細胞の評価</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>5. 移植方法</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>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 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。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ 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。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バ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。 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。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</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>
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受・販売	× 有 ・ ○無
安全性についての評価	<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SLE7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>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<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>

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。

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。

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。

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。

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、アフェレシス、あるいは移植した細胞に由来する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、一定の効果を確め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、Kuethe 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、

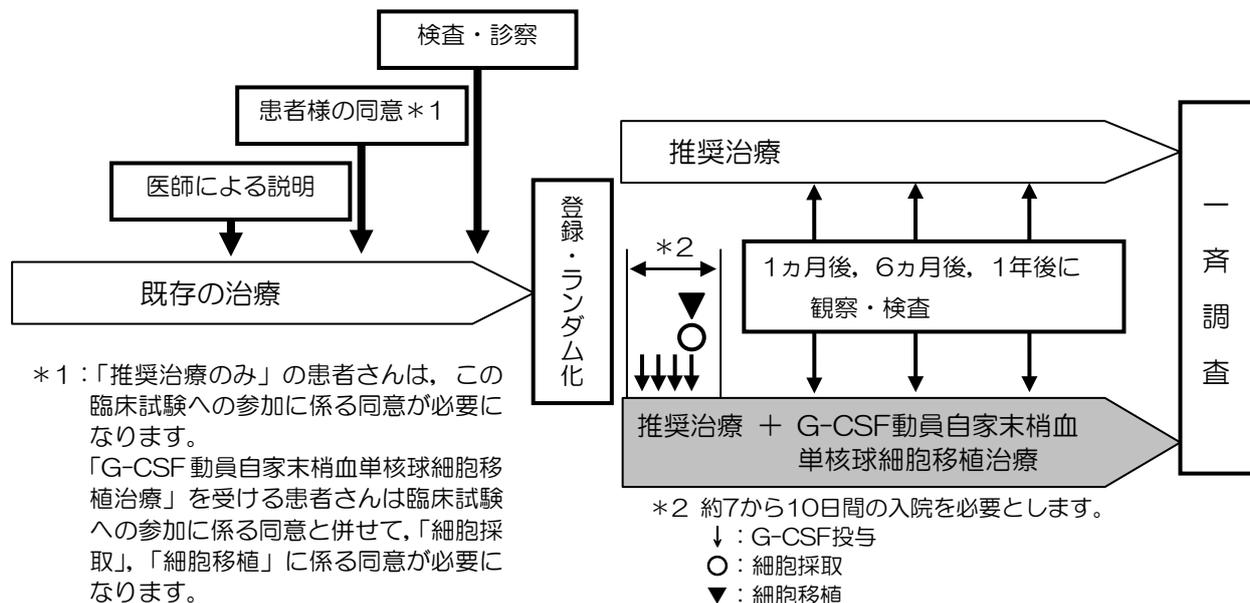
	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inabaら、Kawamuraら、HoshinoらはG-CSFを5μg/kgで4日間投与することで、またAsaharaら(データ未発表)、Huangら、Ishidaらは10μg/kgで5日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間は通常400μg/m²(10μg/kg相当)を5日間(4~6日間)であるが、Tanakaらが実施した10名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から200μg/m²(5μg/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。</p> <p>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200μg/m²(5μg/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、200μg/m²(5μg/kg相当)4日間とした。</p> <p>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。</p> <p>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・パーリネー病患者で、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・パーリネー病)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を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	
手続	<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</p>

	<p>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"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 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 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 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。 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。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 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。 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。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 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 18) 被験者が守るべき事項 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 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 21) 説明文書作成日、版 <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"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 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

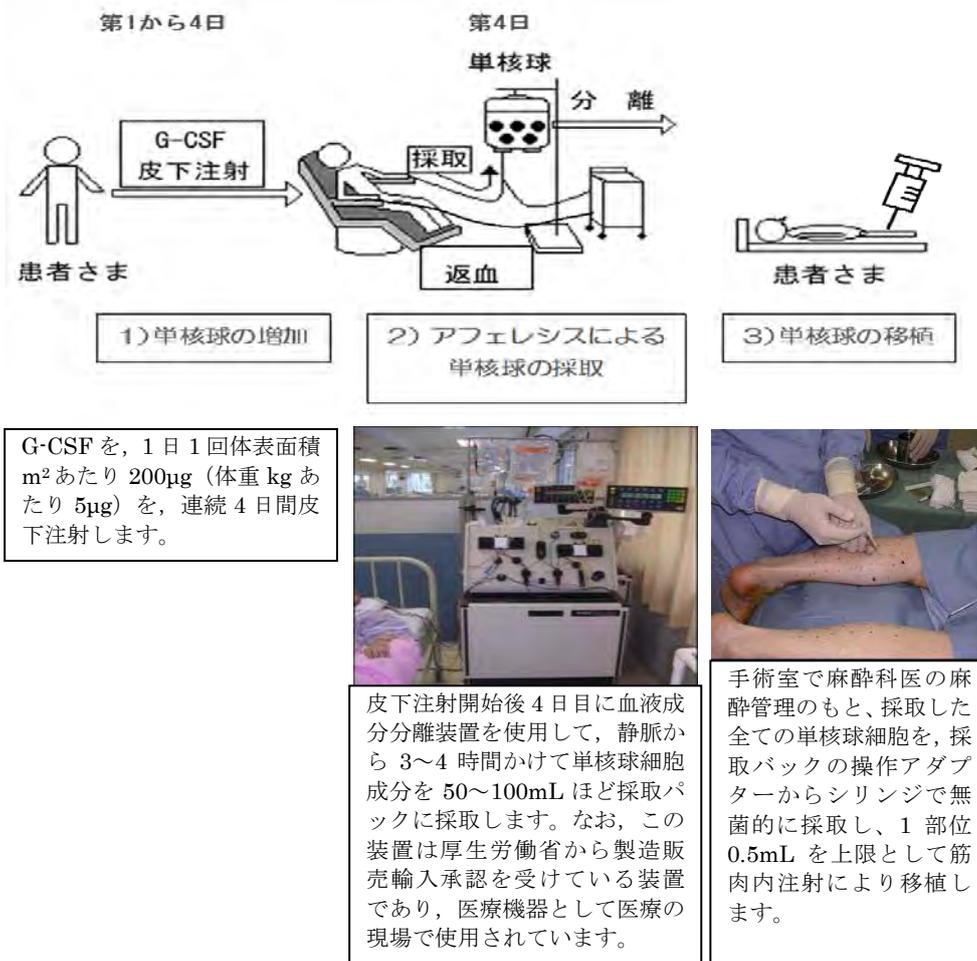
		<p>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名</p> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改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</p> <p>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</p>

		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 当該研究に係わる研究資金の調達方法	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。 別紙 6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44 頁）参照																																									
	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	<p>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。</p> <p>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。 北榆会 札幌北榆病院</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>本臨床試験は下記の 21 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。</p> <p>主任研究者 北榆会 札幌北榆病院 外科 堀江 卓</p> <p>研究参加予定施設及び試験責任医師</p> <table border="0"> <tr><td>北榆会 札幌北榆病院 外科</td><td>堀江 卓</td></tr> <tr><td>市立函館病院 心臓血管外科</td><td>森下 清文</td></tr> <tr><td>青森県立中央病院 血液内科</td><td>久保 恒明</td></tr> <tr><td>国立病院機構千葉東病院 外科</td><td>岩下 力</td></tr> <tr><td>明生会 東葉クリニック 外科</td><td>林 良輔</td></tr> <tr><td>板橋中央総合病院 血液浄化療法部</td><td>赤松 眞</td></tr> <tr><td>東邦大学医療センター大森病院 腎センター</td><td>水入 苑生</td></tr> <tr><td>東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科</td><td>金子 英司</td></tr> <tr><td>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター</td><td>星野 純一</td></tr> <tr><td>慶應義塾大学病院 一般・消化器外科</td><td>尾原 秀明</td></tr> <tr><td>神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科</td><td>市川 由紀夫</td></tr> <tr><td>東海大学医学部 外科学系 形成外科学</td><td>田中 理佳</td></tr> <tr><td>湘南鎌倉総合病院 腎臓内科</td><td>小林 修三</td></tr> <tr><td>田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター</td><td>塚本 達雄</td></tr> <tr><td>国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科</td><td>久傳 康史</td></tr> <tr><td>島根大学医学部附属病院 心臓血管外科</td><td>織田 禎二</td></tr> <tr><td>徳島赤十字病院 外科</td><td>阪田 章聖</td></tr> <tr><td>天神会 新古賀病院</td><td>古賀 伸彦</td></tr> <tr><td>長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部</td><td>錦戸 雅春</td></tr> <tr><td>有隣厚生会 東部病院 血管外科</td><td>花田 明香</td></tr> <tr><td>財団法人 住友病院 腎センター</td><td>阪口 勝彦</td></tr> </table>	北榆会 札幌北榆病院 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
北榆会 札幌北榆病院 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

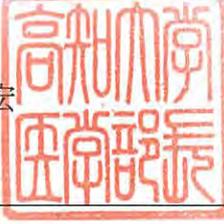
- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・別紙 3
- ㊦ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22年 2月 26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒783-8505 南国市岡豊町小蓮
	名称	国立大学法人高知大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長・脇口 宏 

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
小児脳性麻痺に対する自己臍帯血 幹細胞輸血による治療研究	高知大学医学部病態情報診断学講座・ 教授・杉浦 哲朗

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究
申請年月日	平成22年2月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立大学法人高知大学医学部 研究責任者：杉浦 哲朗
対象疾患	小児脳性麻痺
ヒト幹細胞の種類	ヒトさい帯血幹細胞（自己）
実施期間及び対象症例数	登録期間は2010年9月1日より2014年8月31日 目標症例数は10症例
治療研究の概要	出産時に採取された自己さい帯血を治療に用いる。さい帯血から比重遠心法にて分離された単核球を、ステムセル社の細胞調製施設にて凍結保存する。保存された自己さい帯血幹細胞を脳性麻痺患児に投与し、安全性を評価するとともに、身体的機能障害及び発達障害の回復をはかる臨床研究。
その他（外国での状況等）	現在、自己さい帯血幹細胞を用いての小児脳性麻痺への治療は、米 Duke 大学の Dr. Kurtzberg 研究室で Open Study が実施されている。200 症例以上実施（2010 年 2 月）の経験があり、現在、二重盲検試験を米国 FDA に申請している。
新規性について	自己さい帯血幹細胞を脳性麻痺患者の治療に応用するという新規の臨床研究であり、米国の研究機関以外からの報告はない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究
研究機関	
名称	国立大学法人 高知大学医学部
所在地	〒783-8505 高知県南国市岡豊町小連
電話番号	(代表)088-866-5811
FAX番号	
研究機関の長	
役職	国立大学法人 高知大学医学部長
氏名	脇口 宏 印
研究責任者	
所属	国立大学法人 高知大学医学部病態情報診断学講座
役職	教授
氏名	杉浦 哲郎 印
連絡先	Tel/Fax Tel: 088 - 880 - 2468 /Fax: 088 - 880 - 2462
	E-mail sugiurat @ kochi-u.ac.jp
最終学歴	関西医科大学大学院(博士課程)終了・医学博士取得
専攻科目	循環器病学(非観血的検査法)・臨床検査医学
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	株式会社ステムセル研究所
所在地	〒105-0004 東京都港区新橋5-22-10 松岡田村町ビル7F
電話番号	03-5408-5279
FAX番号	03-5408-5289
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	代表取締役会長
氏名	大野 典也
臨床研究の目的・意義	①目的

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

小児脳性麻痺に対して、自己臍帯血幹細胞輸血を行い、出生時に損傷した側脳室周囲の神経細胞を賦活化し、脳性麻痺児の身体・知的障害の改善を図り、発達を促すことを目的とする。

主要評価項目は有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間。副次評価項目は一般神経学的診察と理学療法士による、摂食・嚥下・言語障害の評価及び頭部MRI・脳波等の臨床検査を実施する。

②背景と根拠

小児脳障害は一旦発症すると、生涯にわたり身体・精神の機能およびQOL(生活の質)を著しく損なう難治性の疾患である。しかし、脳傷害に対する根本的な療法はなく、リハビリテーション等の対症療法を行っているのが現状である。

近年、米国デューク大学のJ.Kurtzberg教授を中心としたチームはまず初めに先天性の代謝疾患の治療にさい帯血を利用することを試みた。この試みの代表的なものはハーラー症候群50症例、クラツベ病36症例など160症例¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾に及ぶ。これら重篤な脳神経障害を伴う疾患の治療経験とその結果が良好であった。脳性麻痺、新生児低酸素虚血性脳症や、さらには先天性の水頭症そして急性脳障害(水没、外傷)等、難治性脳障害児に対して自己さい帯血による細胞治療の臨床研究を可能にした。現在、デューク大学で脳性麻痺等、難治性脳障害児に関するさい帯血幹細胞治療による臨床研究のオープンスタディが2005年から開始され、2010年2月で200症例が実施されている。2009年1月17日のステムセル研究所主催の日本でのJ.Kurtzberg教授招待講演(順天堂大学医学部講堂)では、脳性麻痺の治療効果について細胞投与1年後の正式な診察評価で8例中6例に改善効果があったと発表(論文は未発表)し、有害事象は見られなかったと報告された。

同様に、台湾Chang Gung Childrens病院では、脳性麻痺児に対して、自己臍帯血幹細胞輸血を行った症例(2症例)が報告された。また、メキシコのRamirezらのグループは脳性麻痺児に非自己(アロ)臍帯血を投与することにより、8例中6例(75%)に症状の改善を認めたとという報告もある⁶⁾。

また、ジョージア医科大学⁷⁾で脳性麻痺児への自己さい帯血を使用した臨床研究がFDAの認可のもとに実施されようとしている。

また、アリゾナ大学、カルフォルニア大学サンディエゴ校も臨床研究の準備

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

を進めている。

さらに、テキサス大学では外傷性脳損傷児への自己臍帯血を使用した治療が開始され、米国を中心に自己臍帯血治療が盛んに行われつつある。

現在、本邦においては、神経再生の治療として、札幌医科大学と国立循環器病センターで脳梗塞患者に対して骨髄系幹細胞の静脈投与を用いた臨床治験が始まっている。

また、骨髄系幹細胞と同様に、臍帯血幹細胞を虚血性あるいは外傷性脳損傷ラットに投与して行動学的に改善効果があることが複数の施設で報告されている 8) 9) 10) 11) 12) 13)。

これらの報告によると、主としてさい帯血幹細胞の体内での作用機序は、虚血による脳神経障害を受けた場合に、障害部位からは α 、 β ケモカインが分泌される14)。この時に、さい帯血幹細胞を静脈内投与すると、脳血液関門を通過し、損傷部位へ遊走する。次にさい帯血幹細胞由来のCD34陽性細胞が血管新生因子(VEGF:血管内皮増殖因子、HGF:肝細胞増殖因子、IGF:インシュリン様増殖因子等)を分泌するとともに、血管内皮細胞に分化・増殖し、新しく血管を形成する15)。

次に、新生した血管を通じて、障害部位の周囲の損傷した神経細胞へ酸素、栄養素を補給し修復が行われる。同時に、さい帯血中の神経前駆細胞、グリア前駆細胞が分化し、神経の再生修復が障害部位でおこなわれる。さらに、自己の神経幹細胞が刺激を受け、神経細胞に分化し、再生修復されると考えられている。脳梗塞の臨床研究は成人の脳卒中後遺症が対象として始まったが、その幹細胞投与の脳内作用機序ならびに脳の可塑性と発達の臨界期(敏感期)を考慮すると、小児脳性麻痺疾患に対して臍帯血幹細胞輸血を施行することは、成人と同等かそれ以上の効果が期待できる治療法であると予測できる。

脳性麻痺は、重篤な仮死で生まれた場合以外は未熟児・多胎児に発生頻度が多いことは疫学的に判明しているが、その原因は不明なのが現状である。

しかしながら、近年、米国心臓協会・米国脳卒中協会より、その原因は多くのケースは出産前後の脳卒中が原因かもしれないと発表している。

また、米国国立神経・脳卒中研究所では、周産期の胎児・新生児は

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

1/300~1/5000が脳卒中に侵され、そのうちの30%が脳性麻痺になると推定されると発表している。

脳卒中による虚血が主な原因の一つとなっていることが明らかになってきていることより、我々は脳性麻痺疾患に対して自己さい帯血幹細胞輸血の安全性・有効性を確立するためにヒトさい帯血幹細胞に寛容な免疫反応をもつNOD.CB17-Prkdc scid/J (NOD-scidマウス)の脳虚血モデルを作成し、実験を行った。

細胞治療を目的として、治療に使用する当該細胞の開発にあたって、最も重要な点は使用する臍帯血には主要組織適合性抗原(MHC)分子が投与細胞表面に発現している為に投与細胞とレシピエントとが異なると当然、免疫反応が惹起される事である。この点に於いても開発中の治療方法では患者と投与細胞との MHCの完全一致の確認を必要としている所以である。本件に在っては、自己のさい帯血のみを当該細胞として使用する事で、この問題の解決をはかる事を特色としている。

さて、ヒトさい帯血細胞の安全性と有効性との証明に異種動物細胞で証明可能かと言う問題がある。即ち、サルモデル実験にサルのさい帯血細胞を使用して、当該ヒトさい帯血細胞の安全性と有効性を証明または、推論可能かと言う問題である。サルやイヌやマウスのさい帯血がヒトさい帯血と等価であるとは断言できる保証はない。

かかる理由から、われわれの考察の結果は、治療目的で使用される細胞を異種に変更する事は好ましくないと判断した。こうした条件下での前臨床研究のデザインにおいて、考慮した点を以下に箇条書きする。

- ①免疫学上の問題点：細胞治療の場合には、当然の事であるが生細胞を投与する。この時、宿主の免疫系が強く関与する事が想定される。
- ② ことに細胞性免疫の関与が問題となると考察される。
- ③理想的にはT-細胞系、B-細胞系さらにはNK-細胞系も抑制されている系統化された動物の使用が理想である。
- ④脳神経系の機能障害とその機能快復を客観的に評価可能な実験系の確立している必要がある。
- ⑤有効性の評価に於いては、客観性の保証の為に系統化された実験動物群を使用することが望ましい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

以上の諸点を考察して、NOD/scidマウスを使用することとした。このマウスの場合には宿主免疫系のT-細胞系、B-細胞系さらにKN活性も抑制されている事が確認されている系統化された実験動物である。

他の実験可能な諸動物、イヌ、ミニブタ、サル類で目的に適合した、免疫不全または、免疫抑制状態にある動物の存在を探索し、その入手を試みたが、現時点でこの様な動物の存在を見いだすことは出来なかった。

またマウス、イヌ、サルの臍帯血の入手は困難であり、殊にサルの場合には社会的な理由から妊娠サルや新生児サル及び幼若個体を用いての試験はわが国では極めて困難である。

更に、大動物を用いての安全性の検討にたとえば、サルのさい帯血をサルに投与する試験で、ヒトのさい帯血の安全性を証明する事は不可能である。また、免疫系の正常なサルにヒト細胞を投与投与した場合にはNK細胞等により短期間に排除される事が想定されるので、安全性の試験は成立しない。上記の理由から大動物での安全性試験を割愛する事とした。

実験的に脳虚血に伴う脳障害を付与したNOD-scidマウスに、ヒトさい帯血幹細胞を尾静脈から投与した群では実験第1日目で顕著な脳血流量阻害を確認し、第34日には顕著な改善を見た。更に神経学的異常行動の正常化、自発運動量の改善傾向、記憶学習能力の上昇、大脳実質の修復を確認することができた。

安全性に関してはさい帯血投与マウスの解剖時の所見として肺・肝・腎・脾臓の肉眼的異常は認められなかった。

大脳全域ことに脳皮質、白質、灰白質部、海馬、上衣細胞部等総てに於いて顕著な変化は認められず、異所性増殖を呈している組織所見は全く観察されなかった。以上前臨床試験に於いてヒトさい帯血幹細胞は極めて安全であると結論した。

更に、さい帯血の他の適応症例とし、先天性の奇形児への手術の際や術後には、自己のさい帯血全血輸血は一般的に行われている。

さらに悪性腫瘍の治療目的では同種(アロ)臍帯血移植は広く全世界的に標準治療として確立し、骨髄移植を凌駕しつつ有る状況であるが同種臍帯血移植の場合には細胞性免疫機構が発動し時として重篤な有害事象(アナフィラキシー、遅延型アレルギー、GVH等)を伴う場合も予想される。

また、一方自己臍帯血移植の場合には重篤な免疫反応の発症を診た事例は

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

一例も報告されていない。自己臍帯血のステムセル分画を投与する治療方法は、その安全性に関して十分な配慮と手技の下で実施されれば、安全な医療行為である。

上記のマウス実験結果から、投与の安全性及び神経学的、機能的な改善が見られたこと、さらに自己さい帯血幹細胞分画を投与する場合は、実施状況と安全性が証明されていることから、脳障害児への自己さい帯血幹細胞の投与は妥当な医療行為であると判断した。

本研究では、脳性麻痺に伴う身体的麻痺・感覚発達遅滞の回復の新たな治療法として、脳性麻痺児に対して、自己さい帯血幹細胞を輸血する再生医療を実施し、その安全性を評価し、副次的に有効性の評価、実施可能性を評価することを目的とした。

③意義

本研究の意義は小児脳性麻痺患者を対象とした自己さい帯血幹細胞移植の安全性を明らかにし、主症状である手足の麻痺や知的障害の改善をはかる新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。

この治療法により、小児脳性麻痺患者の長期的な生活の質の向上および早期の社会復帰の実現に大きく寄与することが期待される。

臨床研究の対象疾患

名称	小児脳性麻痺
選定理由	小児脳障害(脳性麻痺、水頭症、低酸素虚血脳症、外傷性脳損傷等)は一旦発症すると生涯に渡り身体・精神の機能およびQOL(生活の質)を著しく損なう難治性の疾患である。しかし、脳障害に対する根本的な治療法はなく、リハビリテーション等の対症療法を行っているのが現状である。特に小児脳性麻痺は小児脳障害の中でも発症頻度が高く、かつ、原因が未だほとんど解明されていないこと、重症度の高い患者のQOLの改善が困難であるということより対象とした。
被験者等の選定基準	選択基準 1) 計測可能な障害の認められる者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>2) 自己臍帯血が使用に適する条件で保管され、かつ利用可能な者</p> <p>3) 文書によるインフォームドコンセントが得られている者</p> <p>4) 心, 肺, 肝, 腎, 血液など実質臓器に著しい障害が無い者</p> <p>5) 3ヶ月以上生存可能と判断される患者</p> <p>除外基準</p> <p>1) 自己免疫疾患(慢性関節リウマチ等)を有する者</p> <p>2) HBs抗原またはHIV, HCV(PCR法)陽性の者</p> <p>3) 消化管出血コントロール不可能な消化性潰瘍を有する者</p> <p>4) 重篤な感染症を有する者</p> <p>5) コントロール困難な糖尿病を有する者</p> <p>6) 他の試験薬を投与中の者</p> <p>7) その他, 試験担当医師が本試験の対象として不相当と判断した者</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒトさい帯血幹細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己 生体由来
採取,調製,移植又は投与の方法	<p>さい帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル</p> <p>さい帯血の分離及び凍結保存はステムセル社で行い, その保存と保存細胞の治療施設までの輸送については分娩までに胎児の母および家族とステムセル社で契約されている.</p> <p>1) さい帯血の採取方法</p> <p>さい帯を十分にアルコール綿で拭き, さい帯血バック(CPD添加)にて採血する.</p> <p>2) さい帯血の搬送(ステムセル社)</p> <p>採血後, 施設名, 母親名を付したものを48時間以内に25℃以下で搬送用バックにてステムセル研究所に搬送する.</p> <p>3) さい帯血幹細胞のさい帯血からの分離と調製(ステムセル社)</p> <p>①さい帯血をハックス緩衝液(HBSS)にて3.5倍に希釈.</p> <p>② Ficoll-Paque PREMIUM(GE社)を用いた比重遠心法(1200rpm,30分)</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

にて単核球層を分離する。

③ HBSSにて3回洗浄する。

4) さい帯血幹細胞の凍結保存(ステムセル社)

① 凍結保存用培地の調製

処方: 希釈自己血漿 * 0.20ml, RPMI1640 (SIGMA社) 0.75ml,
DMSO (MERCK 社) 0.075ml, 全1.025ml .

希釈自己血漿の成分: 成分: 自己血漿 0.45~0.9ml, HBSS (SIGMA社)
1.5ml, 生理食塩水 (日局) 2.55~2.1ml, 全 4.5ml.

② 上記培地を加え, チュルク染色液で細胞数をカウントする。

③ 上記凍結保存用培地にて $10^7 \sim 10^8$ /mlになるように濃度調製し,
2mlクライオチューブに1ml/チューブに分注し, 二次元バーコードのラベル
(検体に保管者識別コード, 登録番号等を付す)を各チューブに貼り,
24時間マイナス80°Cで凍結し, ついで液体窒素タンク内にて気相保管
する。

④ ③の細胞の一部を使い, フローサイトメーター(ステムセル社)にて
CD45陽性細胞, CD34陽性細胞の生存率と数を測定する。

⑤ ③の細胞の一部を使い, 無菌試験を外部(三菱化学メディエンス)
に委託する。

4) 保管さい帯血幹細胞の搬送(ステムセル社)

① 保管さい帯血細胞が無菌であることを確認する。

② 凍結保管してある試験用サンプルを用いて細胞と細胞ドナーの末梢血
についてHLAを検査し, 一致することを確認する。

③ 感染症試験(HBs抗原, HCV, HIV, HTLV-1, CMV, 梅毒)を行い,
陰性であることを確認する。

④ 検査確認済みの凍結保管した細胞を液体窒素入りの簡易型輸送
タンク(商品名, ミニムーバー)に入れ, 治療施設へ搬送する。

5) さい帯血投与前検査(高知大学)

自己さい帯血投与予定の3日前から, 以下の検査を実施する。

患者の身体検査, 血液検査, 診察, 理学療法士による摂食, 嚥下,

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

言語障害の評価を行う。画像診断として脳波, 頭部MRI, SPECT, FDG-PETを行う。

6) さい帯血投与前処置(高知大学)

患者の診察, 点滴投与の静脈ルートの確保。

前処置薬の投与: 解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン10mg/kg)ステロイド剤(メチルプレドニゾロン0.5mg/kg), 鎮静剤(ジフェニールフェイドラミン10mg/kg)。(患者の状況に応じて, 投与量を増減又は投薬しないこともある。)

7) DMSOの除去とさい帯血幹細胞液の調製(高知大学)

一度の治療で輸注する全ての希釈自己血漿チューブ(4.5ml×2~3本)をビニール袋に入れ, 37℃の温水中にて急速融解する。

融解した希釈自己血漿を全てシリンジに吸引しておく。

凍結保存した細胞チューブを37℃の温水中にて急速融解し, 完全に融解する前に希釈自己血漿入りのシリンジでさい帯血幹細胞を吸引し, 細胞液を十分に混和させる(全量約13~15ml)。

その細胞液を遠心管に移し自己血漿5%添加の滅菌生理食塩水15mlを加え, 約30mlに調製し, 1800rpm, 10分間遠心分離する。DMSOを含む上澄液を廃棄し, 残渣に自己血漿5%添加の滅菌生理食塩水15mlを添加し, 投与細胞液とする。

8) さい帯血幹細胞液の輸血(高知大学)

調製した細胞液を点滴静注する。終了間際に細胞バックを滅菌生理食塩水15mlで共洗いし, 共洗い液も含めて約15分間で点滴静注する。

生理食塩水の投与100mlを約1時間で点滴静注する。

細胞投与生理食塩水の点滴静注時は以下をモニタリングする。

心拍数, 心電図, 血圧。さい帯血投与後の検査, 患者の診察。

調製(加工)行程

無

非自己由来材料使用

無

動物種()

複数機関での実施

有

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	<p>有害事象の有無, 種類, 重症度, 安全度, 発現頻度及び発現期間を評価する。(詳細は「臨床研究の実施計画」の「8. 有害事象の定義および評価」「9. 主要エンドポイント」を参照.)</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>研究責任者らはヒトさい帯血中に存在する多能性の幹細胞に着目し, この細胞の臨床応用の可能性を検討してきた. この分野で先駆的な臨床研究を進めている米国デューク大学のJ.Kurtzberg博士の協力によりその詳細の提示を受けた. その上で, 前臨床研究を以下の様にデザインした.</p> <p>その要点は1) 実験動物に投与する細胞は当該臨床研究と全く同等な条件で分離保管し, 調整した「ヒトさい帯血細胞」とすること. 2) 宿主動物は免疫抑制状態にある事, 即ちT-細胞系, B-細胞系さらにNK活性も抑制状態にある事が望ましい. 3) 当該臨床研究の性格から, 脳神経系の機能快復の有無を最も重要な評価項目とした. 4) 安全性の確認として, 実験最終日に免疫組織学的染色を含む病理組織学的解析を試みた.</p> <p>前臨床試験のより客観性の保証から外部機関に委託する事とした.</p> <p>実際のNOD/scid マウス を使用しての実験結果は極めて良好であった.</p> <p>(2. 細胞品質関連書類 3. 1 非臨床試験成績参照)</p> <p>即ち, 安全性の検討の目的での体重測定, 観測最終日に全例の剖検を施行した結果, マクロ病理では全く異常は認められなかった. 更に総ての実験群のマウスの脳を摘出し免疫組織染色を含む病理組織学的解析を試みた. その結果ヒトさい帯血細胞投与群に有っても, 実験最終日(34日)にはヒト細胞の存在を示唆する所見は無く, さらに投与細胞が異所性に増殖を来している等の異常所見は脳神経系全域に於いて, 全く観察されなかった, 殊に当該マウスは免疫学的には外来細胞を除去する能力の極めて低い環境下である事から, ヒトさい帯血は安全であると結論された.</p> <p>有効性に関しては, 神経学的評価試験(NDS)さらにモリス水迷路試験等の結果, ヒトさい帯血細胞投与群は対照(PBS投与)群と比較して顕著な脳血流量の快復, 神経学的異常行動の正常化, 自発運動量の増加, 記憶学習能力の増強等の脳神経機能の明確な改善傾向を観察した.</p> <p>さらにわれわれは, 予備実験に於いて, 投与細胞が脳血液関門を通過して, 損傷局所に集積し血管新生を促進している事を確認している.</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

新生した血管を通じて、傷害部位の周囲の神経細胞への酸素や栄養素が供給され修復過程が促進する。さらに投与細胞からのホルモンや各種サイトカインの分泌により神経幹細胞が刺激を受け神経細胞への分化が促進され修復起点が活性化されると考える事は極めて蓋然性の高い作業仮説である。

新生児脳卒中後遺症による小児脳性麻痺に対して、自己さい帯血幹細胞輸血を施行する事は、成人と同等かそれ以上の効果が期待出来る治療法であると推測できる。実際に、小児脳傷害に対して、自己さい帯血幹細胞輸血後、改善例や著効例が報告され始めている状況にある。6)、16)

上記の前臨床試験の結果、さらに米国での臨床研究の状況から、本邦においても、小児脳性麻痺に対する自己さい帯血移植治療による改善効果が期待されることから、臨床研究の実施は可能と考えた。

臨床研究の実施計画

1. 研究の概要

研究の概要は以下の通りである(シェーマを参照)。

1.1. 目的

- 1) 自己さい帯血幹細胞の輸血による再生療法の安全性、効果及び実施可能性の評価
- 2) 主要評価項目：有害事象の有無・種類、重症度、安全性
- 3) 副次評価項目：脳神経の修復と再生による知能・運動機能的な改善(「9. 主要エンドポイント」参照)。

1.2. 対象

自己さい帯血幹細胞を保有する脳性麻痺児。

1.3. 治療

本治療は、出生時に採取し凍結保存された本人のさい帯血を、融解して経静脈的に投与する。(さい帯血の保存および投与方法に関しては臨床研究に用いるヒト幹細胞「さい帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル」を参照)。

1.4. 目標症例数と研究期間

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 1) 目標症例数:脳性麻痺児10症例
- 2) 登録期間:2010年9月1日より2014年8月31日
- 3) フォローアップ期間:最終登録終了後24ヶ月間または研究の中止まで
- 4) 研究期間: 登録開始から最終登録終了または研究の中止まで

1.5. デザインの概要

- 1) 試験の相: Phase 1
- 2) デザインの型: 単群
- 3) 対照: 無
- 4) 隠蔽化: 無

2. 本研究で用いる基準及び定義

2.1. 定義・概念および診断基準

脳性麻痺 [定義・概念] 1861年, Littleは脳性麻痺(以下C.P.)を難産早産仮死に関連付けて報告した. 文献上初めてcerebral palsyという語を用いたのはOsler(1889年)である. 定義は「受胎から新生児(生後4週以内)までの間に生じた脳の非進行性病変に基づく, 永続的な, しかし変化する運動および姿勢の異常である. その症状は満2歳までに発現する. 進行性疾患や一過性運動障害または将来正常化するであろうと思われる運動発達遅延は除外する.」である(厚生省脳性麻痺研究班1968年). したがって, 原因症状の異なる疾患群に与えられた病名である. また, 脳性障害は運動障害のみにとどまらない. そのため発達障害という考え方を軸に, 運動障害を主症状とする一群をC.P.と考える方向に向かっている. C.P.の頻度は新生児医療の進歩に伴い近年では出生1000対2前後に減少した. しかし, C.P.の原因は最近では胎児期, 新生児期の脳卒中と言われている. 仮死の重症な場合も一因とされている. また, 早期発見早期療育により中等症のものの軽症化が進み, 逆に重複障害をもつ重症児は十分な療育効果が期待できず, 両極に分かれていく傾向にある.

[症状] 初発症状は中～重症例では, 生後まもなくから体が硬すぎるとか柔らかすぎる, 手足の動きが少なくいつも同じ姿勢をとっている, 哺乳力

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

が弱い、非常に驚きやすく泣いてばかりいる、反応が鈍いなどである。4～5ヶ月を過ぎると頸定の遅れなどの運動遅滞や、四肢の片方で動きが鈍く簡単な動作ができないなどで気づかれる。軽症例では、動きのぎこちなさ、始歩の遅れなどで1歳後半に初めて気づかされる。また、口腔や舌など口腔周辺にも運動障害があるため、摂食動作が不器用で流涎が多く、始語も遅れることが多い。

同時にいろいろな合併症をもつ場合がある。第一は知的発達または認知面の遅れで1/2位に合併する。癲癇も1/3に合併する。斜視や難聴(核黄疸で多い)は少ないが、発達や社会的自立をはかる上で左右する因子となる。

[分類] 麻痺の部位と筋緊張や動きの異常の質的差によって分類される。

(1)両麻痺:両下肢の麻痺が主で上肢は軽い。大部分は痙直性であり、未熟児が原因であることが多い。つかまり立ちの時期が長く独歩ができないことが多い。

(2)片麻痺:片側の上下肢の麻痺であるが、上肢の方が重い。大部分は痙直性である。

(3)四肢麻痺:四肢共に麻痺のある形。痙直強剛型であることが多い。

(4)アトローゼ型:不随意運動型で、四肢の唐突でふらつくようなぎこちない動き、体がねじれるような動きが乳児期後半から現れる。筋緊張は低下している。核黄疸はこの型となることが多い。

(5)緊張性アトローゼ型:体の緊張を伴う不随意運動型。仮死や核黄疸が原因となりやすい。

(6)その他:失調型、無緊張型など。無緊張型は一般に重症である。

[経過・予後] 両麻痺の軽症例では始歩は2～3歳、1歳頃座位がとれれば7歳頃までに独歩できる場合が多いが、装具や杖が必要になることもある。片麻痺では2歳頃独歩可能になるが知的発達遅滞のあるものは遅れる。四肢麻痺では1歳までに頸定していれば学齢頃独歩の期待はできるが一般に重症であり、学齢までに立位を保持できるかどうか将来歩行できるかの鍵になる。アトローゼ型では4歳までに座位保持できれば独歩の可能性が十分ある。3歳までに頸定しない例では歩行の望みは少ない。しかしこれらはあくまで目安であって病変の広がりや環境条件によって違ってくるのはいうまでもない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

[診断] 新生児期より下記の3点があればrisk baby(危険児)として、すぐ指導を開始する。

1) 重症妊娠中毒症など妊娠中の合併症,出生時仮死(Apgar 4点以下)など出生時の異常,出生体重2000g以下。

2) 新生児期症状として,哺乳困難,呼吸障害,無欲状,痙攣,低体温,持続性嘔吐,重症黄疸など。

3) 新生児期の神経所見として筋緊張や姿勢の異常(特に低緊張),新生児反射の異常(Moro反射の欠如)など,片側症状など。

C.P.の診断基準は次の4要点にまとめられる。

(a) 運動発達の遅れ: 頸定は4ヶ月で3/4の乳児が獲得しているが,6ヶ月でも頸定しないものは2%にすぎない。これを正常と異常の境界線と考えると,寝返り9ヶ月,座位11ヶ月,よつばいつかまり立ち14ヶ月,独歩18ヶ月が境界線となる。

(b) 筋緊張の異常: 四肢筋の痙性が初期から現れる場合もあるが,はじめは低緊張であることも多い。腱反射は亢進しており足クローヌスも出現しやすい。ただしrisk babyではこれらが出現していても5ヶ月頃から正常化することも多いので注意する。

(c) 姿勢の異常: 自発運動が少なく固定した姿勢をとったり,わずかの刺激に過敏で体をそりかえらせる。非対称性緊張性頸反射(顔を向けた側の上下肢伸展反対側屈曲)姿勢を常時とっていたり,5ヶ月過ぎても誘発される。5~6ヶ月過ぎても拇指をかたく握りこんでいる。両手を持って引き起こすと足を硬くしてそのまま立ってしまう。アテトーゼでは動作時に口を大きく開いたり身体がねじれるような動きが現れる。

(d) 反応・反射の異常: 乳幼児の運動発達は姿勢反射の発達にささえられている。Moro反射が消え頸定が確実となり,非対称性緊張性頸反射が消えて体を正中位に保ち両手動作が可能になり,頸の立ち直り反応が出てねがえりがうてるようになり,対称性緊張性頸反射が消えて,パラシュート反応(倒れそうになったときの手の保護伸展反応)が出てよつばいができるようになり,また足底の把握反射が消えて独歩可能になる。これら重要な反応の出現の遅れや新生児反射の残存がみられる。同時に眼球運動の異常(落陽現象など)や追視の遅れ,音への反応の発現などにも注意する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

検査は他疾患との鑑別や合併症状の有無の診断に必要である。CT検査は理学的所見では得られない情報を与えてくれるが、臨床の重症度とは必ずしも一致しない。脳波は発達に伴い変化するのでフォローする。痙攣のある例では必要である。聴覚検査、発達テストも行う。

[鑑別診断] 運動発達の遅れを示す疾患、異常行動をきたす疾患はすべて鑑別の対象となるが、主なものをあげておく。

・乳幼児期発症の代謝変性疾患、・脊髄疾患、・末梢神経疾患、・筋疾患、
・骨関節疾患、・脳血管障害、・脳腫瘍、・難聴(平衡障害、低緊張を伴うもの)、
・重症内臓疾患、・染色体異常症、・精神発達遅滞、・正常化する運動発達遅滞(良性筋緊張低下、いざり移動児、習慣性尖足歩行など)、
・胎内感染症。

[治療] 運動療法が運動障害の治療の主軸である。乳児の運動発達は感覚-運動系の相互作用により行われるが、運動訓練の基本は異常運動パターンを抑制し、それが固定化することを防止し、正常運動パターンによる促通を行うことによって、可塑性に富んだ脳の代償機能を十分に賦活することがある。そのような神経生理学的方法としてBobath法、Vojta法が用いられる。Bobath法では異常姿勢運動の抑制のためkey points of controlを用い、子供を介助して運動を修正し、徐々に介助をへらし正常運動パターンでの活動能力や自主性を育てる。乳児から大人まで、また呼吸や言語治療など多方面に応用のきくすぐれた訓練法である。Voitaは、姿勢反射の異常のみを示す状態を中枢性協調障害と名づけた。そして、特定部位を刺激して反射性ねがえり、反射性よつばいを誘発し強力に正常パターンを覚えこませていく。子供の状態に応じて正しくこれらの訓練を行い、日常生活の中でもこれを応用してゆくことが運動の予後を改善する。

幼児期以上になると足りない機能を補い変形拘縮を予防し目的動作を行いやすくするため矯正装具、杖などが用いられる。

固定した変形拘縮の矯正や筋バランスの快復、姿勢安定性の改善などのため、尖足や内転筋拘縮に対して神経ブロック、末梢神経切除術、腱延長術、骨切り術などの整形外科手術が行われる。これら変形は急な成長の見られる4~6歳、10~15歳に増強するため特に注意する。

薬物療法では痙性に對し種々の抗痙縮剤が用いられる。常用される

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

のは,diazepam(セルシン),dantrolen(ダントリウム),baclofen(ギャバロン)などであるが,精神緊張に伴い筋緊張が大きく変化するタイプでは精神安定剤が功を奏する.合併した癲癇の治療にはそれぞれの発作型により抗痙攣剤を使用する.

言語障害や視知覚などの認知の問題,聴力障害などを伴う例では,神経心理学的あるいは言語病理学的アプローチが行われ,保育教育面でも特殊な配慮が必要な場合も多い.成長後は職業カウンセリングを含め,社会の一員として生きがいのある人生をおくることができるよう援助する.

以上のように,C.P.の治療には問題点がたくさんあり,一生を通じて多方面からの援助が必要なため,全人的な発達を促すという視点から「療育」という言葉が使われる.関与する職種も,医師,運動療法士,作業療法士,言語療法士,心理指導員,保母,看護師,ケースワーカー,教師,歯科衛生士など,多職種によるチームアプローチが必要である.したがって,これができる療育施設へ早期に紹介し,専門医と連携を保ちながら,健康管理や合併症の治療,家族本人に対する心理的援助を実施できる家庭医がいることが,患児がよりよい人生をおくるために重要なことである17).

3. 本研究で用いるヒト幹細胞に関する情報

「CPC関連書類」参照

4. 適格基準

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書「被験者等の選定基準」参照.

5. 登録

5.1. 登録の手順

1) 同意の取得

研究責任医師または研究分担医師は,本研究への参加候補となる患者が生後1週間から8歳の乳幼児であり,なおかつ意志決定が未熟であるため,代諾者に対して,同意説明文書を提供し十分な説明を行った後,本研究への参加の同意を文章で取得する(別紙「インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

に関する手続き」参照).

2) 被験者名簿の作成

研究責任医師, 研究分担医師は, 研究参加に同意を得た患者に対して, 被験者識別コードを付与し, 「被験者名簿」(別紙8参照)に記載する.

研究責任医師は被験者名簿を実施医療機関内で保管する.

3) スクリーニング検査の実施

研究責任医師または研究分担医師は, 研究参加に同意を得た患者に対して, 「7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する.

4) 症例登録票の作成

研究責任医師または研究分担医師は, 患者背景及びスクリーニング結果に基づいて, 「4. 適格基準」で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし, 除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し, 「症例登録票」(別紙8参照)に必要事項をすべて記載する.

5) 症例登録票の送付

研究責任医師または研究分担医師は, 「症例登録票」を複写して診療録とともに保管し, データセンターにその原本を送付する.

6) 適格性の判定

データセンターに送付されてきた「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する. データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管しておく.

7) 被験者の登録

データセンターは, 適格と判断した場合には, 適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し, 登録番号を記載した「症例登録確認書」を研究責任医師に送付する. この「症例登録確認書」を送付した時点で, 適格と判定した患者を被験者として「登録」したものとする. 不適格と判定した場合には「症例登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する.

8) プロトコル治療の開始

研究責任医師または研究分担医師は, 送付されてきた「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して, 登録後の必要な検査及びプロトコル治療を開始する.

研究責任医師, 研究分担医師は, 「症例登録確認書」又は「症例登録に

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

おける不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

データセンター

事務局 高知大学医学部附属病院輸血部

所在地: 高知県南国市岡豊町小蓮

連絡先: 088-866-5811

センター長 輸血部 今村潤 副部長

6. 治療計画

6.1. プロトコル治療の定義

本研究におけるプロトコル治療とは、臨床研究に用いるヒト幹細胞「さい帯血幹細胞の分離と輸血プロトコル」の完遂とする。

6.2. プロトコル治療の定義の根拠

自己さい帯血幹細胞の経静脈投与そのものをプロトコル治療と定義することもできるが、その投与に必要なさい帯血幹細胞を被験者の出生時に採取することを考えると、その採取開始から治療行為の一環としての被験者への介入が開始されているとも考えることができる。それ故、本研究ではプロトコル治療を上述のように定義した。実際に、この定義に基づくプロトコル治療が脳性麻痺児の標準的治療法として確立し、脳性麻痺児に本プロトコル治療が提示された場合を想定しても、プロトコル治療を上述のように定義しておく方が自然であると考えた。

7. 観察・検査・評価項目及びスケジュール

7.1. 観察・検査・評価項目

研究責任医師及び研究担当医師が、被験者の状態により検査を行うこと自体に危険が伴うと判断した時は、当該検査の中止や延期等を考慮する。

7.1.1. 臨床症状の観察

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

7.1.1.1. 検査時期

登録前, プロトコル治療直前, プロトコル治療直後, プロトコル治療後(3, 6, 12, 18, 24ヵ月後)

7.1.1.2. 方法及び注意点

平静状態で観察する.

7.1.1.3. 観察項目

1) バイタルサイン

血圧, 脈拍, 体温

2) 臨床症状

3) 臨床症状-自覚症状

安静時息苦しさ, 労作時息切れ, 睡眠時息苦しさ, 動悸, 倦怠感, 易疲労感

4) 身体所見

7.1.2. 血液検査・尿検査

7.1.2.1. 検査時期

登録前, プロトコル治療直前, プロトコル治療直後, プロトコル治療後(3, 6, 12, 18, 24ヵ月後)

7.1.2.2. 方法及び留意点

原則として, 高知大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う.

7.1.2.3. 検査項目

1) 血液学的検査

赤血球, ヘモグロビン値, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 生化学的検査

血清電解質(Na, K, Cl), BUN, クレアチニン, 総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 抱合型ビリルビン, AST, ALT, アルカリフォスファターゼ, CRP, BNP

3) 尿検査

尿蛋白, 尿糖(定性), 潜血, ケトン, PH, 沈査

7.1.3. 神経学的検査

7.1.3.1. 検査時期

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3,6,12,18,24ヵ月後)

7.1.3.2. 方法及び留意点

原則として,高知大学医学部附属病院病態情報診断部および放射線部にて測定を行う。

7.1.3.3. 検査項目

1) 脳波

午後に施行.可能な限り睡眠導入剤を用いず,睡眠時と覚醒時で記録。

2) 頭部MRI

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

3) SPECT

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

4) FDG-PET

鎮静が必要な場合は,小児科医師立ち会いでモニタリングをしながら,経静脈的鎮静下に施行する。

7.1.4. 胸部X線検査

7.1.4.1. 検査時期

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3,6,12,18,24ヵ月後)

7.1.4.2. 方法及び留意点

立位もしくは仰臥位にて,検査技師が胸部X線を撮影する。

7.1.5. 知能・運動機能発達検査

7.1.5.1. 検査時期

登録前,プロトコル治療直前,プロトコル治療直後,プロトコル治療後(3,6,12,18,24ヵ月後)

7.1.5.2. 方法及び留意点

原則として,高知大学医学部附属病院小児科およびリハビリテーション部にて判定を行う。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

7.1.5.3. 検査項目

1) 大島分類 18)

小児科医師が判定する。

2) 社会生活力評価マニュアル 19)

小児科医師と臨床心理士とで判定する。

3) 運動障害程度 (GMFM) 20)

リハビリテーション部整形外科医師と理学療法士とで判定する。

8. 有害事象の定義及び評価

8.1. 有害事象の定義

有害事象とは (Adverse Event) とは、本臨床研究の因果関係に関わらず、本臨床研究中に生じたすべての随伴症状及び臨床検査値異常変動を示す。

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、有害事象のうち、以下のものを言う。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのあるもの
- 3) 入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 後世代における先天性の疾病または異常

8.2. 有害事象の評価

研究責任医師又は研究担当医師は、被験者の有害事象を認め、有害事象の治療が必要である場合は、その旨を被験者に伝え、適切な処置を講じるとともに、当該有害事象を評価し、以下の事項を症例報告書に記載する。なお、有害事象名は、可能な限り疾患名を記載する。

- 1) 有害事象名
- 2) 発現日 (又は症状・徴候の確認日)
- 3) 重症度 (軽度, 中等度, 高度)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- a) 「軽度」とは、無処置で研究が可能であることを指す。
- b) 「中等度」とは、何らかの処置により研究が可能であることを指す。
- c) 「高度」とは、研究の継続が不可能であることを指す。
- 4) 重篤性(重篤でない,重篤「重篤因子」)「8.1.有害事象の定義」を参照。
- 5) 処置の有無
- 6) 転機及びその確認日(快復「転機日」,転快「転機日」,未快復,後遺症「後遺症名」,死亡「死亡日」,不明)
- 7) プロトコル治療との因果関係(関連なし,関連あるかもしれない,おそらく関連あり,関連あり)
 - a) 「関連なし」とは,プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がない.又は,原疾患・合併症等,患者の影響が大きいと考えられる.
 - b) 「関連あるかもしれない」とは,プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある.かつ,原疾患・合併症等,患者の要因を考えても,プロトコル治療との関連を否定できない.
 - c) 「おそらく関連あり」とは,プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある.かつ,原疾患・合併症等,患者の要因を考えても,プロトコル治療との関連が考えられる.
 - d) 「関連あり」とは,プロトコル治療と有害事象発現との間に時間的な合理性がある.かつ,原疾患・合併症等,患者の要因を考えても,プロトコル治療との関連が考えられる.

研究責任医師または研究分担医師は,有害事象の予後が明らかになるまで追跡調査するが,追跡調査終了時期は研究責任医師または研究分担医師の医学的判断による。

評価の時点については,「7.2. 観察・検査・報告スケジュール」を参照。また,有害事象の報告と対応については,ヒト幹細胞臨床研究実施計画書「被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法」参照。

8.3. 予期される有害事象

自己さい帯血を含む生理食塩水の経静脈投与のため,副作用は一例も報告されていない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

しかしながら、予期される患者の不利益としては、治療効果が得られない可能性が挙げられる。

また、治療の効果の有無に関わらず、本治療プロトコルのため保管したい血幹細胞を使用することで、将来別の目的に自己さいたい血幹細胞を使用することは不可能となる。

9. 主要エンドポイント

9.1. 主要評価項目

本研究における有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間とする。

9.2. 副次評価項目

9.2.1. 脳神経の経時的変化

神経学的検査に基づいて、脳の障害部位での脳血流量の測定、神経修復、再生を定量化し、経時的に観察する。

9.2.2. 知能・運動機能の経時的変化

検査項目を点数化し、経時的な検査結果の比較を行う。

10. 症例報告書

10.1. 症例報告書の作成及び報告

1) 研究責任医師又は研究分担医師は、登録した被験者についての症例報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。

2) 研究責任医師は、研究分担医師が症例報告書を作成した場合は、その内容を点検し、問題がないことを確認した上で、記名捺印又は署名する。

3) 研究責任医師は、データセンターに提出する症例報告書が、正確かつ完全で読みやすく、提出の時期が適切であること、及び被験者の識別に登録番号を用いていることを確認する。

4) 症例報告書内の医学的判断を伴わない箇所への記載及び修正は、

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

研究責任医師または、研究分担医師の監督の下、その他のものも行っても良い。

10.2. 症例報告書の変更又は修正方法

研究分担医師が症例報告書を変更又は修正した場合には、研究責任医師はその変更又は修正内容を点検・確認する。

11. 被験者ごと研究中止基準と手順

11.1. 研究中止基準

研究責任医師又は研究分担医師は、以下のいずれかの項目に該当し、細胞の投与が困難と成った場合には治療を中止する。

- 1) 重篤な合併症を併発した場合
- 2) 患者または家族が同意の撤回を希望した場合
- 3) その他、治療担当医師が投与を中止すべきと判断した場合

11.2. 研究中止手順

研究責任医師又は研究分担医師は、研究を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。また、研究中止時における所定の項目を評価するとともに、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。

12. 目標症例数と研究期間

12.1. 目標症例数

脳性麻痺児10症例

12.2. 研究期間

登録期間を4年、追跡調査を被験者ごとに自己さい帯血幹細胞投与から24ヶ月または研究の中止までとする。したがって、研究期間は登録開始最終登録終了または研究の中止までとなる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

12.3. 目標症例数の設定根拠

本研究での主要評価項目は、プロトコル治療の安全性を評価することであり、その効果については副次評価項目としている。

そのため、本研究ではプロトコル治療の効果についての推定精度、または効果の有無の仮説に対する統計的検定に基づく定型的な例数設計の方法論で目標症例数を規定しなかった。

しかしながら、目標症例数の設定として、本研究では以下のような調査報告と民間バンクであるステムセル社のさいたい血の保管数を根拠とした。

我国における難治性小児脳障害等の患者数は、厚生労働省研究班の調査によると、出生数2000人当たり1人以上発生しているとしているが、各書では1000人当たり2～4人発生していると推計しているものも多く見られる。仮に1000の出生に対して2人発生するとした場合、ステムセル社のさい帯血保管者数は18000人を超え、年間の保管数は約3500人である。

これらのことから、現時点で約30名の潜在的な患者がいると想定される。そのうち1/3が治療対象者と考え、10例と設定した。

13. 研究の終了

最終登録症例の追跡終了及びデータベースの固定をもって研究の終了とする。研究責任医師は、研究を終了したときは、実施医療機関の長に研究が終了した旨を文書で報告する。その後、研究責任医師は、総括報告書を作成し、実施医療機関の長に提出する。

14. 研究結果の公表

研究成果は最終予後解析終了後に、個人が特定できない形で専門誌に投稿される予定である。ただし、本研究方法は本邦では最初の治療法であるので、研究・治療班の班会議においてその都度検討される。

15. 費用について

費用は高知大学医学部が全額負担する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>16. 記録等の保存</p> <p>本研究に関わるすべての記録のうち、被験者の同意に関する記録、症例報告書の基礎となった記録(診療録、検査データ等)は、高知大学医学部の規定に従って適切に保存する。</p> <p>申請書類、臨床研究審査・評価委員会の審査記録、臨床研究実施計画書、症例報告書、使用する医療材料等の管理・回収記録等については、高知大学医学部附属病院産婦人科で適切かつ厳重に保存する。</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>別紙「被験者の同意の取得方法」参照。</p>
<p>説明事項</p>	<p>別紙「小児脳性麻痺に対する自己さい帯血幹細胞輸血」保護者への説明文書、および同意書参照。</p>
<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者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>被験者の代諾者が当該臨床研究への参加を被験者の最善の利益と考え、さらに治療医師から以下3点について、</p> <p>①自己さい帯血幹細胞を保存しており、その細胞を投与することで安全面で不利益を受けることは殆どないこと、②現疾患の身体あるいは知的障害が改善することで本人の長期的なQOL(生活の質)の向上が望めること、③保護者の患児に対する介護負担の軽減につなげることができること。</p> <p>十分に説明を受けた上で、同意した場合には研究が必要不可欠であると(した19)。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>別紙「被験者の同意の取得方法」参照。</p>
<p>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>	<p>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に被験者の試験参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。</p> <p>また、研究責任者は症例報告書に有害事象名、発現日、症状の程度、重篤か否か、経過及び当該臨床研究との因果関係等を記載する。また、</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>発生した有害事象,特に当該臨床研究との因果関係が否定できない事象については,可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象への対応について</p> <p>ヒト幹細胞臨床研究実施中に何らかの重篤な有害事象(当該臨床研究との重篤な有害事象(当該臨床研究と因果関係は問わない)が発現した場合の報告,当該臨床研究継続の可否の決定等は,以下に示した手順に従う。重篤な有害事象発生時の報告の流れ</p> <p>1)さい帯血幹細胞臨床研究</p> <p>実施中に重篤な有害事象が発生した時,研究責任者は病院長へ直ちに報告する。病院長は関係者によるヒト幹細胞臨床研究調査会を直ちに設置し,調査する。その調査の結果(臨床研究の継続の可否)がでるまでは当該臨床研究の新規被験者の登録は中止することとする。調査委員会は該当する重篤な有害事象について当該臨床研究との因果関係及び研究継続の可否などについての調査・審議を行う。</p> <p>2) ヒト幹細胞臨床研究調査会委員長は調査結果を病院長に報告する。</p> <p>なお,ヒト幹細胞臨床研究調査会委員会において,当該臨床研究との因果関係が認められ,厚生労働大臣への報告の必要性が認められた場合,病院長は医学部長に報告し,医学部長は厚生労働大臣に報告を行う。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な事態」が明らかになった場合も厚生労働大臣へ報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無,有効性について評価を行い,カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。</p> <p>なお,院内救急部や近接救急指定病院などとの連携の下,速やかに対応できる体制を構築する。臨床研究終了後の追跡調査期間は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづき,研究終了後10年間以上とし,定期的な外来受診を促す。この期間の有害事象に関しても研究期間内と同様に扱う。</p>
臨床研究に伴う補償	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

補償の有無	無
補償が有る場合,その内容	本治療により障害や疾病などの損害を被った時には誠意をもって適切な治療を行うが,それ以外の金銭的な補償はない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	治療者の同定は登録番号,イニシャルを用いて行うことにより個人情報の漏洩を防ぐ。
その他	本研究にかかわる者は被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払わなければならない。また,本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に係る事項を知り得た場合にも,その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①費用</p> <p>症例対象者のみに細胞分離,保管費用は無償とし,細胞の搬入,品質検査費用は有償とする。その他の当該臨床研究のかかる費用は高知大学医学部が負担する。</p> <p>②既にも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>米国デューク大学で脳性麻痺等,難治性脳障害児に関するさい帯血幹細胞治療による臨床研究が2005年から開始され,2010年2月で200例が実施されたが,論文は未発表である。</p> <p>我が国での本研究は当大学が初めてとなる。</p>

参考文献

- (1). Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sahdev I, Wall D, Pietryga D, Wagner JE, Kurtzberg J. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Feb;12(2):184-94.
- (2). Kurtzberg J, Lyster AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. J Clin Invest. 2005 Oct;115(10):2592-7. Review.
- (3). Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M, Morse R, Krivit W, Kurtzberg J. Transplantation of umbilical-cord blood in babies

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

with infantile Krabbe's disease. N Engl J Med. 2005 May 19;352(20):2069-81.

- (4). Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, Allison-Thacker J, Wood S, Wenger DA, Rubinstein P, Hopwood JJ, Krivit W, Kurtzberg J. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1960-9.
- (5). McGraw P, Liang L, Escolar M, Mukundan S, Kurtzberg J, Provenzale JM. Krabbe disease treated with hematopoietic stem cell transplantation: serial assessment of anisotropy measurements—initial experience. Radiology. 2005 Jul;236(1):221-30.
- (6). Ramirez F, et al. Umbilical cord stem cell therapy for cerebral palsy. Med hypotheses Res.2006; 2, 679-686. 2006
- (7). ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01072370. Safety and Effectness of Cord Blood Stem Cell Infusion for the Treatment of Cerebral Palsy in Children. Sponsors and Collaborators: Medical College of Georgia, United States, Georgia. Investigators Study Chair: James E Carroll, M.D.
- (8). Akihiko T, Toshihiro S, Hidekazu T, Takayoshi K, Hiroyuki N, Hiroo Y, Yoshitane T, Hiroyuki I, Yoshihiro F, David M. S, Hiroaki N, and Tomohiro M. Administration of CD34+ Cells After Stroke Enhances Neurogenesis Via Angiogenesis in a Mouse Model. J Clin Invest 114; 330-338, 2004.
- (9). C. Meier, J. Middelanis, B. Wasielewski, S. Neuhoff, A. R-Haerer, M. Gantert, H. R. Dinse, R. Dermietzel, and A. Jensen. Spastic Paresis After Perinatal Brain Damage in Rats Is Reduced by Human Cord Blood Mononuclear Cells. Pediatr Res 59; 244-249, 2006.
- (10). Jieli Chen et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Behavioral Deficits After Stroke in Rats. Stroke 2001; 32; 2682-2688.
- (11). Martina Vendrame et. Anti-inflammatory Effect of Human Cord Blood Cells in a Rat Model of Stroke. Stem Cells and Development 14: 595-604, 2005.
- (12). Wiling A. E, et al. : Intravenous versus intrasriatal cord blood administration in a rodent of stroke . J. Neuro sci. 73; 296-307, 2003.
- (13). Dunyue Lu et. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Neurological Deficit in the Rat After Traumatic Brain Injury. Cell Transplantation, Vol11, PP. 275-281, 2002.
- (14). BONA, ELSA et al. : Chemokine and Inflammatory Cell Response to Hypoxia-Ischemia in Immature Rats. Pediatric Research. 45(4, Part 1 of 2):500-509, April 1999.
- (15). Marcin Majka et al. : Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34+cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. BLOOD 97(10): 3075-3085, May 2001.
- (16). ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00593242. Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy.

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

Sponsors and Collaborators: Duke University, United States, North Carolina

- (17). 小児疾患の診断治療基準 P618～619. 290. 脳性麻痺. 第1版第1刷 東京医学社
- (18). 大島分類 大島一良 昭和46年 東京都立府中療育センター
- (19). 新版S-M 社会生活能力検査 日本文化科学社
- (20). GMFM粗大運動能力尺度(脳性麻痺児のための評価的尺度)医学書院
- (21). 第50回世界医師会「ヘルスケアに対する子どもの権利に関するWMAオタワ宣言」1998年10月,カナダ,オタワにて採択.2009年10月,インド,ニューデリーで改正.

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)

- レ 研究者の略歴及び研究業績
- レ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- レ 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
- レ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- レ 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
- レ 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:)
- その他(資料内容:)
- その他(資料内容:)

要約

研究課題	「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究」
総括責任者	杉浦 哲朗
対象疾患	小児脳性麻痺(年齢 1 週～8 歳)
ヒト幹細胞の種類	自己さい帯血幹細胞
実施期間及び 対象症例数	2010 年 9 月 1 日より 2014 年 8 月 31 日 症例登録期間を 2 年間とし、最終登録症例追跡完了までとする。 目標症例数は脳性麻痺疾患 10 例とする。
治療研究の概要	小児脳性麻痺の発達障害の回復については極めて厳しいのが現状である。小児脳性麻痺に対する自己臍帯血輸血療法は米国 Duke 大学小児科カルツバーグ博士によって開発された脳神経系の障害に対する新しい治療方法である。本研究の目的は、自己さい帯血幹細胞を小児脳性麻痺患者に投与し、安全性を評価することである。また、その意義は、脳性麻痺児に対する自己臍帯血幹細胞輸血による身体的機能障害および発達障害を回復させ、患者の生活の質の向上および早期の社会復帰を実現することである。
その他 (海外での状況や 新規性について)	現在、自己さい帯血幹細胞を用いての小児脳性麻痺への治療はアメリカ Duke 大学の Dr.Kurtzberg 研究室で Open Study が実施されているのみである。 200 症例以上実施(2010 年 2 月)。 近々、Double Blind test を FDA に申請(Dr.Kurtzberg)予定。 我国では初めての臨床研究となる。
観察検査項目及び スケジュール	1) 臨床的評価: 医師による一般神経学的診察と理学療法士による摂食・嚥下・言語障害の評価 (1) 大島分類(IQ と体の移動能力の評価による分類) (2) 社会生活力評価マニュアル

- (3) 運動障害程度 (Gross Motor Function Classification System)
- 2) 臨床検査
 - (1) 脳波
 - (2) 頭部 MRI
 - (3) SPECT
 - (4) FDG-PET

以上を移植前および移植後 3、6、12、18、24 ヶ月に行う。

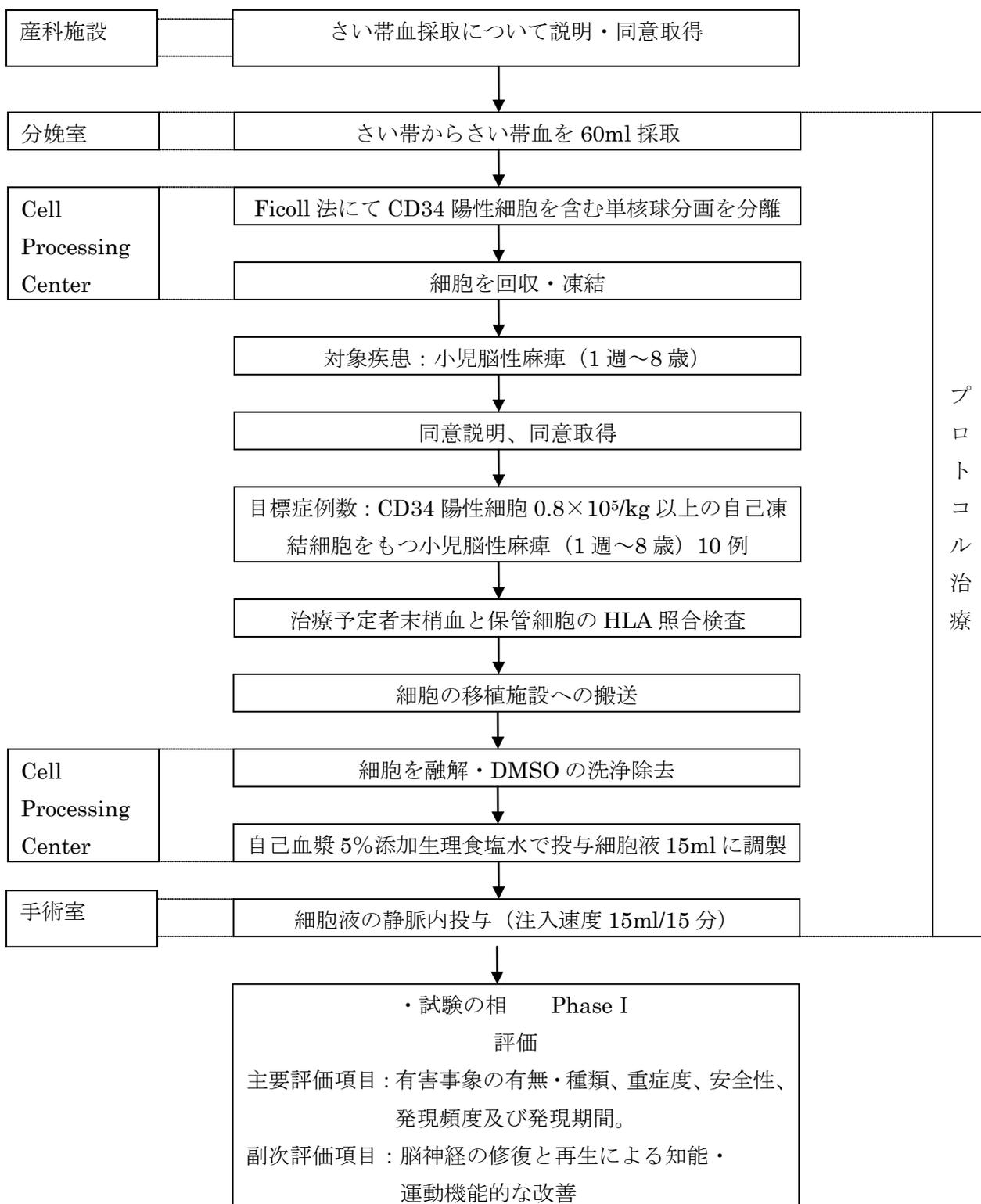
主要評価項目及び

副次的評価項目

主要評価項目は有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度、発現時間。

副次的評価項目は医師による一般神経学的検査及び理学療法士による摂食・嚥下・言語障害の評価及び頭部 MRI 等の画像診断を行う。

臨床研究のシエーマ



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年3月8日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府大阪市北区中之島 5-3-20 (〒530-0005)
	名称	財団法人 住友病院 06-6443-1261 (電話番号) 06-6444-3975 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	財団法人 住友病院 院長 松澤 佑次  

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	財団法人 住友病院 腎センター センター長 腎臓・高血圧内科 診療主任部長 阪口 勝彦

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 22 年 3 月 8 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：財団法人住友病院 研究責任者：阪口 勝彦
対象疾患	末梢動脈疾患
ヒト幹細胞の種類	G-CSF 動員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、アフエレスिस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。札幌北楡病院等を含む計 21 施設で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、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	財団法人 住友病院	
所在地	〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島 5-3-20	
電話番号	06-6443-1261	
FAX 番号	06-6444-3975	
研究機関の長		
氏名	松澤 佑次	
役職	院長	
研究責任者		
所属	腎センター、腎臓・高血圧内科	
役職	腎センター センター長、腎臓・高血圧内科 診療主任部長	
氏名	阪口 勝彦	
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6443-1261 / Fax: 06-6444-3975
	E-mail	sakaguchi-katsu@sumitomo-hp.or.jp
最終学歴	昭和 57 年 3 月 大阪大学卒	
専攻科目	老年病医学、腎臓内科学	
専門医・指導医資格	日本内科学会認定内科医・指導医、腎臓学会認定専門医・指導医	
臨床経験歴	28 年	
細胞治療研究歴	2 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>【目的】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・パージャール病）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」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 21 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>【意義】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」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	
選定理由	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	

		<p>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な症状を訴え、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 Ⅰ、慢性重症下肢虚血が Fontaine Ⅱ 及びⅢ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」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づらい患者もいる。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Ⅱ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」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>
被験者等の選定基準		<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>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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ュー病患者 2) Fontaine 重症度分類のⅡからⅢかつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類のⅢからⅤ群に分類される患者 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 4) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者 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 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2) 大切断が予定されている患者 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 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 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 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 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 8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine Ⅳ度以上に分類される透析

	<p>施行中の患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 10) 悪性腫瘍を合併する，又は 3 年以内の既往である患者 11) 血液検査の結果，白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上，血小板数が 50,000/μL 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 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 13) 38 以上の発熱を伴う感染症を合併する患者 14) 脾腫が認められる患者 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 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 17) コントロール困難な精神障害を合併する患者 18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者 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 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は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>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 ・ ×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>1. G-CSF 投与の手順</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で，1 日 1 回 4 日間皮下注射する。 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/μl を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し，75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。 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ススを行う。 <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：独国フレゼニウス社製 COM.TEC 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>3. 採取の手順</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。 <p>4. 採取細胞の評価</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>5. 移植方法</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</p>

	<p>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>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 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。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ 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。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バ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。 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。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</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>
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受・販売	×有 ・ 無
安全性についての評価	<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SLE7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>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<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、</p>

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。

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。

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。

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。

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、アフレスシス、あるいは移植した細胞に由来する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、一定の効果を確かめ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つた。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、Kuethe 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

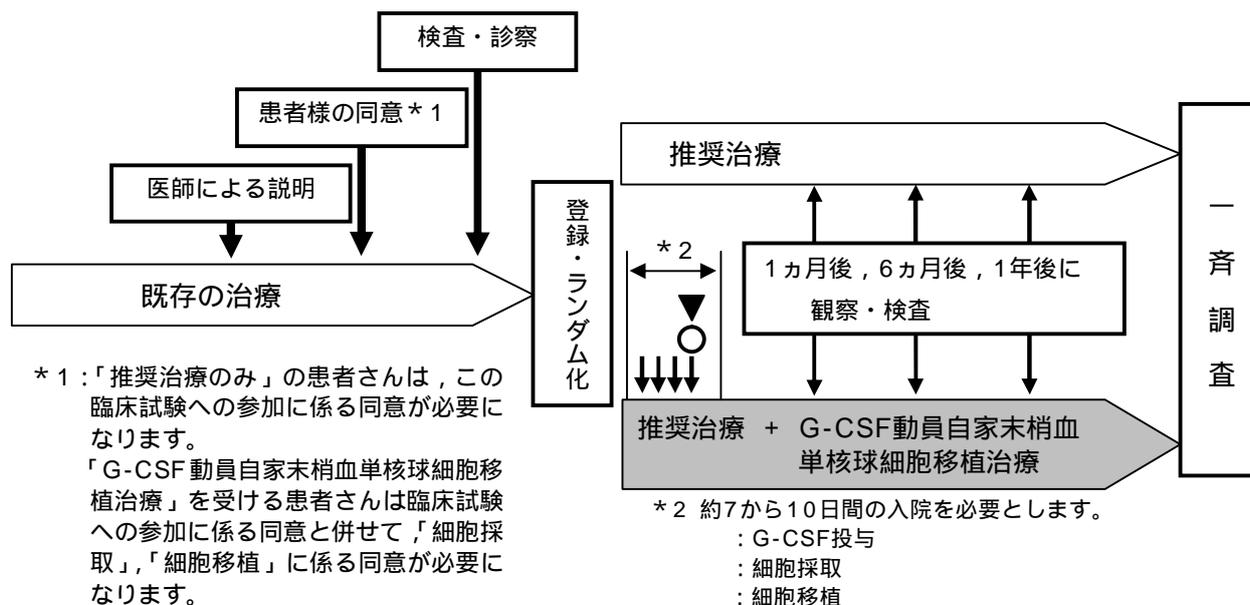
	<p>ら、は G-CSF を 5μg/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら(データ未発表)、Huang ら、Ishida らは 10μg/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常 400μg/m² (10μg/kg 相当) を 5 日間 (4~6 日間) であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から 200μg/m² (5μg/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。</p> <p>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 200μg/m² (5μg/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、200μg/m² (5μg/kg 相当) 4 日間とした。</p> <p>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。</p> <p>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・パージャール病患者で、Fontaine 重症度分類の . . . , 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「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」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・パージャール病) 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」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を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	
手続	<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</p>

	<p>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"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 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 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 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。 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。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 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。 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。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 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 18) 被験者が守るべき事項 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 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 21) 説明文書作成日、版 <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"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 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 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄

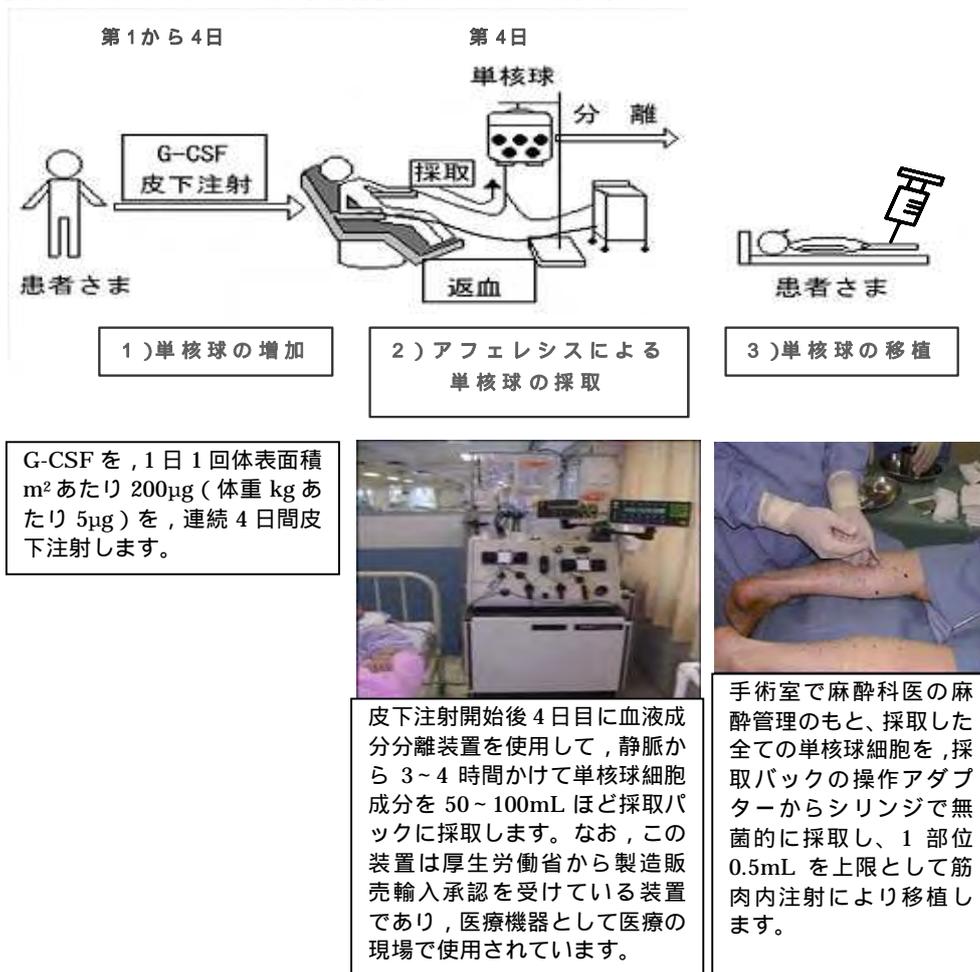
	<p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名 同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、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>
<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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	
<p>代諾者の選定方針</p>	
<p>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>	<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>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>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。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<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>
<p>補償がある場合、その内容</p>	
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<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>
<p>その他</p>	<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ばらう。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>

<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<p>当該研究に係わる研究資金の調達方法</p>
	<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>
	<p>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>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」）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。</p> <p>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。</p> <p>北榆会 札幌北榆病院 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 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</p>
	<p>本臨床試験は下記の 21 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・パージャー病）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」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。</p>
	<p>主任研究者 北榆会 札幌北榆病院 外科 堀江 卓</p> <p>研究参加予定施設及び試験責任医師</p> <p>北榆会 札幌北榆病院 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</p>

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