

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【岡山大学病院】

○諮問・付議・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P1

○申請書・概要書・計画書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P3

【長崎大学大学院医歯薬学総合研究科】

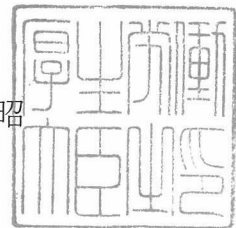
○諮問・付議・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P16

○申請書・概要書・計画書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P18

厚生労働省発医政 0528 第 8 号
平成 22 年 5 月 28 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5月13日に岡山大学病院長から提出された「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第Ⅰ相臨床試験」計画

厚 科 審 第 8 号

平成 22 年 6 月 4 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）

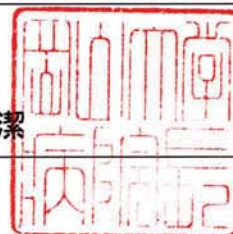
標記について、平成 22 年 5 月 28 日付け厚生労働省発医政 0528 第 8 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 5 月 13 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5番1号(〒700-8558)
	名称	岡山大学病院 086-223-7151(電話番号) 086-235-7045(FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	岡山大学病院 病院長 森田 潔



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添の通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	研究責任者の所属機関・職・氏名
機能的単心室症に対する 自己心臓内幹細胞移植療法の 第Ⅰ相臨床試験	岡山大学病院 循環器疾患集中治療部・准教授 王 英正

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第Ⅰ相臨床試験
申請年月日	平成22年5月13日
実施施設及び研究責任者	実施施設：岡山大学病院 森田 潔
対象疾患	機能的単心室症由来の小児心不全
ヒト幹細胞の種類	心臓内幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間（試験開始から1年間）、試験期間（最終症例の移植後1年間） 7症例
治療研究の概要	機能的単心室症の小児心不全患者に対して姑息的心修復術を行う際に、心筋組織を採取する。細胞調節センターにて心臓内幹細胞を精製、培養する。術後一カ月後に心筋内幹細胞を心臓カテーテルにより冠動脈内に注入し、移植する。安全性の評価を主要エンドポイントとする第Ⅰ相試験。
その他（外国での状況等）	左室低形成症候群の小児を対象として骨髄幹細胞の冠動脈注入を施行した症例が、2009年にRuppらにより報告された。一方、成人の心筋梗塞に対する心臓内自家幹細胞の冠動脈内への移植療法について、米国ではMarbanらによって30例の第Ⅰ相臨床試験が実施されている。
新規性について	本研究は、小児心不全を対象として、心筋内幹細胞を培養し冠動脈内に注入する自家幹細胞治療の安全性を検証する臨床研究。 なお、本研究で安全性が判定された後に、第Ⅱ相試験で有効性の評価を行う計画も予定。

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

1. 研究の目的

本臨床研究は、機能的単心室症による小児心不全に対して、自分の心臓内に存在する心臓内幹細胞という多種類の細胞に分化することができる細胞を患者さんに移植することで、新たな心筋細胞を作り出すことができ、従来の解剖学的異常を修復する心臓手術と組み合わせるによって、心筋再生に基づく細胞治療法を開発することを目的とします。

2. 機能的単心室症について

機能的単心室症は先天性複雑心奇形の一つで、左右二つの心室のうち、一つが正常な発育形態を示さない心臓です。小児心臓移植の適応例の中で、機能的単心室は約 50%以上を占める先天性心疾患であることから、その重症度がよくわかります。治療法として、外科手術が中心であり、第 1 期から第 3 期(Fontan 手術)までの複数回の心臓手術を行うことによって、解剖学的な形態異常を段階的に修復していきます。しかしながら、最終的に Fontan 手術までに到達しない症例や Fontan 手術による修復術を受けても、心機能が改善しない症例(いわゆる Fontan failure)などは、心臓移植を実施しても、その長期予後は極めて不良であることが明らかとなってきました。最も重要なことは、Fontan 手術を受けた症例の 20 歳以降の長期における心事故回避率は極めて不良で、30 歳までの 10 年の間に約半数の症例で心不全や不整脈などによる心関連事故が再び起こるといわれています。

3. これまでの治療法

機能的単心室症に対する治療法の進歩は、主として、外科的術式の改良であり、複数回にわたっての心臓手術によっても改善しない重度な心不全症例は、心臓移植でしか救命することができません。しかしながら、出生直後より適合するドナーの出現に期待することは現実的に困難であります。このような現状の中、2009 年に世界で始めて、心臓移植適応と診断された機能的単心室症に対して、冠動脈内に骨髄単核球を自家細胞移植することで、無事月齢 11 ヶ月の小児を救命できたことが報告され、細胞治療法に対する期待が急速に高まっています。

4. 心臓内幹細胞

心臓内幹細胞は、出生直後の乳児期において、最もその存在数が多く、年齢とともに減少していくといわれています。普段は活動することなく眠っていて、自ら心筋細胞を再生することはありません。しかし、心臓の中から体外に取り出して、血清を用いた細胞培養という操作により、その数を増やすことが可能で、また薬剤を加える事で、心臓、血管、骨、軟骨、脂肪を形成する細胞に変化(=分化)させることができます。さらに、体外で培養した心臓幹細胞を心臓に移植することで、移植された心臓内に新たな心筋細胞を作り出すことができます。この心

筋細胞に分化できる性質を用いて、通常では治らない心臓の病気の治療に応用できることが様々な研究成果から報告されています。これまで培養や細胞移植により、治療を受けた人に大きな合併症が発生した報告はありません。

5. 心臓内幹細胞を用いた新たな自家細胞治療法

小児の心臓内幹細胞の特徴として、成人に比べ、幹細胞の絶対存在数が多いことと、幹細胞自身の増える能力（自己複製能）が極めて高いことがあげられます。また、移植する細胞数は体重当たりで補正しますので、体の小さい小児症例に移植するために必要とする細胞数まで体外で培養する時間は2週間以内と非常に短いことです。

本臨床試験で計画された治療実施方法は、以下のように大きく2つに分けることができます。

- ① 標準治療である段階的心臓手術時に、心臓組織の一部(100-250mg)を採取します。
- ② 体外で患者体重あたり30万個/kgまで増やし、冠動脈カテーテル用いて、冠動脈内に注入することで移植します。

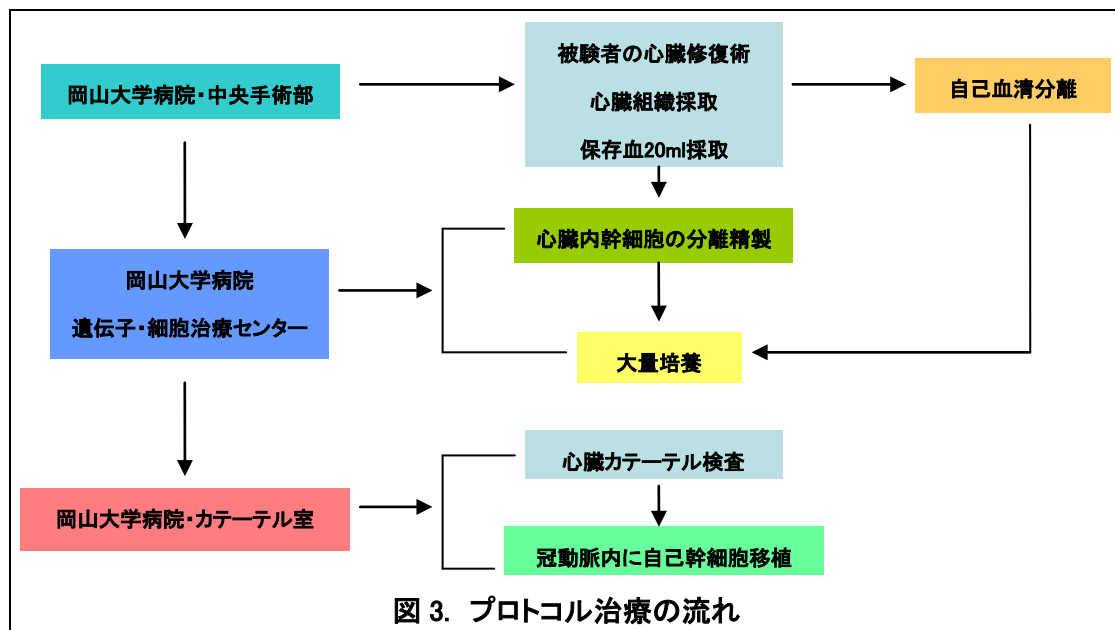
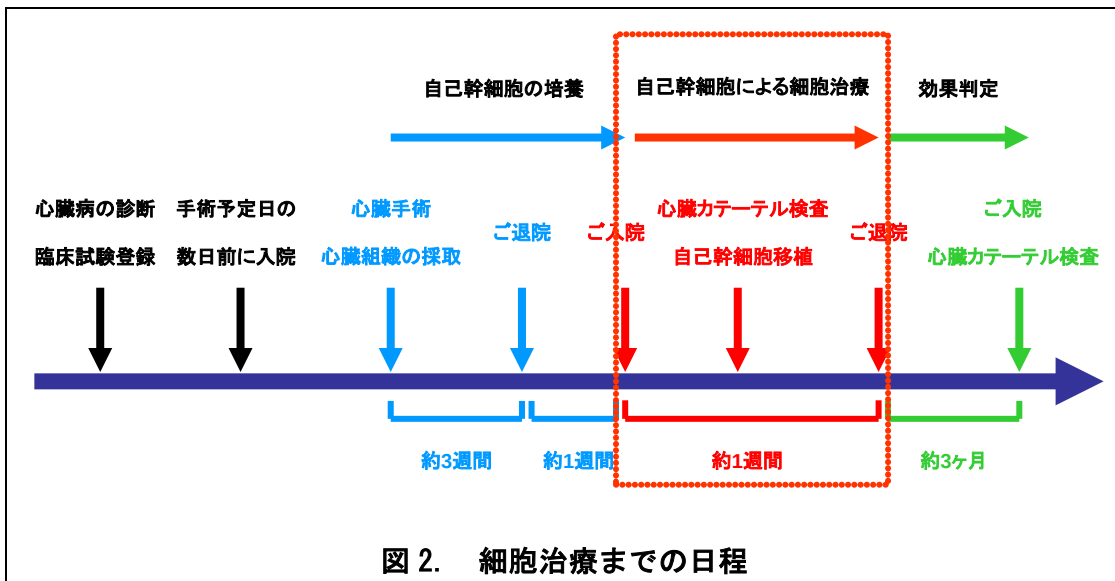
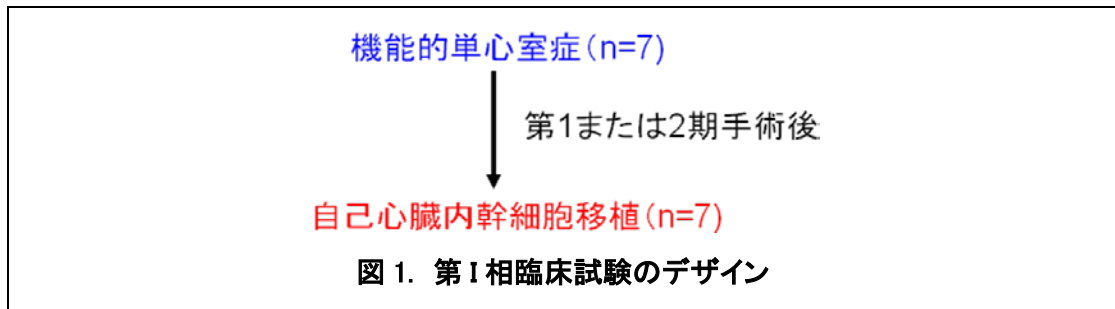
6. 適格基準と臨床試験のスケジュール

症例登録時において年齢が0歳以上6歳以下の心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第1期または第2期手術適応例で、試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた患者さんを対象とします。標準治療である外科手術や自己幹細胞の培養期間を除き、自家細胞移植に要する実質的な入院期間は約1週間となります。細胞治療の3ヵ月後には、効果判定のため、約1週間の検査入院を必要とします。

7. 臨床試験デザインと安全性評価

第I相臨床試験(7症例)において、安全性について検証します。主要エンドポイントを主要心疾患関連イベント(心臓関連死を含む)とし、副次エンドポイントを本治療において発生した上記を除く全ての重篤な有害事象として検証します。

図説



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第I相臨床試験		
研究機関			
名称	岡山大学病院		
所在地	〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号		
電話番号	086-235-7359		
FAX番号	086-235-7431		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	森田 潔 印		
研究責任者			
所属	岡山大学病院 循環器疾患集中治療部		
役職	准教授		
氏名	王 英正 印		
連絡先 Tel/Fax	Tel: 086-235-7359 / Fax: 086-235-7431		
E-mail	hidemasa@md.okayama-u.ac.jp		
最終学歴	平成2年 弘前大学医学部 卒業		
専攻科目	循環器内科学		
その他の研究者	別紙1参照		
臨床研究の目的・意義	複雑心奇形である機能的単心室症に対する修復術後遠隔期における循環不全は、従来の治療法では救命が期待できない重篤な心疾患である。2009年7月に成立した改正臓器移植法により、国内での小児心臓移植の実施が可能となったが、外科的修復後に発症する心不全に対する小児心臓移植の成績が予後不良との国外からの報告から、小児心臓移植の実績がないわが国にとって、機能的単心室症に対する標準外科的治療以外に、中長期での生命予後を改善させる新たな治療法を開発することは、重要な研究課題である。 ①本臨床試験の目的は、機能的単心室症に対して、従来の外科的修復術に加え、冠動脈内注入法によって、体外培養で増幅させたヒト心臓内幹細胞の自家細胞移植を併用した複合手術の安全性に関して、第I相臨床試験を行うことで評価する。 ②さらに、第I相臨床試験の7例の結果が優れたものであり、高度医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続きを踏まえて高度医療として申請し、本治療法の安全性・有効性を検証するため、標準治療化を目標とした第II相多施設共同臨床試験(二重盲検対照比較試験)を計画している。		
臨床研究の対象疾患			
名称	機能的単心室症由来の小児心不全		
選定理由	小児心臓移植を必要とする重度心不全の50%以上が単心室症であり、最終的に第3期手術(Fontan手術)まで到達しない症例や修復手術を受けても、心機能が改善しない症例(いわゆるFontan failure)などは、心臓移植を実施しても、その長期予後は心臓移植を必要とする他の先天性心疾患症例に比べ、予後が極めて不良であり、これまでに代替治療法が確立されていない。臨床試験プロトコル「2.背景と根拠」と「6.適格基準」を参照。		

被験者等の選定基準	被験者は症例登録時において年齢0歳以上6歳以下で、心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第1期のMBTS/RVPA手術または第2期のGlenn手術適応例で、以下の基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない小児心不全を適格として登録する。臨床試験プロトコル「5.診断基準」と「6.適格基準」参照。 <u>主な除外基準</u> 1) 心原性ショック 2) 致死性不整脈がコントロールできない症例 3) 循環不全などによって脳機能障害を合併する症例 4) 重篤な神経疾患合併の症例 5) 高度な肺塞栓症や肺高血圧症例 6) 高度腎不全症例 7) 多臓器不全疾患 8) 悪性新生物を有する症例
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	心臓内幹細胞 臨床試験プロトコル「4.試験幹細胞の情報」及び自己心臓内幹細胞に関する概要書「2.要約」と「3.試験細胞情報」を参照。
由来	☒ 自己 ・ 非自己 ・ 株化細胞 ☒ 生体由来 ・ 死体由来
採取、調整、移植又は投与の方法	①機能的単心室症に対して行う第I期またはII期の姑息的心修復術において、患者自身の心臓(右心耳または右室流出路)から、微量心筋組織(100-250mg)を採取する。 ②平成19年8月告示の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、GMP準拠の細胞調節センターである岡山大学病院内の遺伝子・細胞治療センターにおいて、無菌的に自己心臓内幹細胞を単離精製し、患者体重当たり30万個まで10%自己血清用いて体外増幅後、遺伝子・細胞治療センター内に保存する。 ③心修復術後1ヶ月目に、心臓カテーテルによる細胞移植を行う。保存した自己幹細胞は、無菌的に手術室に搬入し、プロトコル治療を開始する。細胞培養液単独または自己幹細胞を含む細胞培養液の合計3mlを3回に分けて、3分間ずつかけて冠動脈内に直接注入することで移植する。 臨床試験プロトコル「0-1.臨床試験のデザイン、0-2細胞治療までの日程、0-3.フローチャート」と「8.治療計画と移植スケジュール変更基準」及び自己心臓内幹細胞に関する概要書「3-2.調整方法」を参照。
調整(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	細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、培養工程における無菌性の検証を細胞調整の各工程において、細胞製剤標準書SOPに従い行う。また、長期継代株における核型異常発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験における造腫瘍性の確認を全症例において行う。有害事象発現時・中間評価の際は、独立した専門家で構成される効果安全性評価委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。自己心臓内幹細胞に関する概要書「4-1品質管理、品質保証」及び臨床試験プロトコル「有害事象の評価と報告」、「13-4中間評価」、「15.モニタリング」、別添「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。

臨床研究の実施が可能であると判断した理由（別紙15参照）	①岡山大学病院・心臓血管外科では年間平均40例以上の機能的単心室症の外科的修復手術を行っている。その多くの症例が岡山大学病院・小児科によって術前診断が下され、心血管内圧測定や心室・血管造影といったカテーテル検査の臨床経験が豊富である。 ②自己心臓内幹細胞の精製及び大量培養は主任研究者である王 英正が経験豊富であり、これまでに150例以上の先天性心疾患の心臓組織より、幹細胞の分離と移植検討の経験を積み重ねてきた。 ③患者自己血清をはじめ、対象患者への輸血用保存血を用いた培養経験から、30万個/kg当たりの小児心不全への移植目標細胞数は十分達成できる培養工程である。臨床試験プロトコル「8.治療計画と移植スケジュール変更基準」参照。
臨床研究の実施計画	①目標症例数は第I相試験で7例とし、主要エンドポイントは安全性、すなわち、突然死、心不全の増悪、不整脈の惹起や心筋梗塞の発症といった心臓関連死の発生を検証する。副次エンドポイントは上記以外の全ての重篤な有害事象とする。評価基準として、心不全症状、血中BNP値、心駆出率、肺動脈圧、蛋白漏出性腸症、致死性不整の発症を検証する。 ②外科的修復術時に心臓組織(100mgから250mg)を採取し、自家心臓幹細胞株を樹立する。約2-3週間で移植に必要な細胞数まで幹細胞を増殖させ、心臓手術後評価のための心臓カテーテル検査時に、冠動脈内に直接注入することで移植する。 ③細胞移植後1年まで追跡調査し、安全性と有効性の評価を行う。臨床試験プロトコル「0.研究の対象及び方法」と「8.治療計画」参照。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人または代諾者から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する。プロトコル「16-3. 説明と同意（インフォームド・コンセント）」を参照。
説明事項	「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。臨床試験プロトコル「16-1. 遵守すべき諸規則」「16-2. 説明文書・同意書の作成と改訂」を「16-3. 説明と同意（インフォームド・コンセント）」を参照。
単独でインフォーム・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	機能的単心室症は、出生前より疾患病態は完成し、出生直後より重篤な心不全に陥ることが多いため、未成年の早期において心血管シャント術を実施する。本臨床試験は、このような臨床背景を踏まえ、0歳から6歳までの小児心不全症例を適応基準とする臨床試験デザインが不可欠である。
代諾者の選定方針	代諾者とは父母、親権者、後見人、保佐人をいう。
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研究責任者は下に定義する重篤な有害事象又は新たな重大情報において重大な事態の発生が予測される場合、もしくは発生した場合は、重篤な有害事象の場合は付録2「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添2「重篤な有害事象に関する報告書」を、新たな重大情報の場合は「新たな重大情報に関する報告書」を作成し、所属する研究機関の長へ提出しなければならない。所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し試験の中止の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。

	②必要に応じ、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴く前に、所属する研究機関の長は研究責任者に対し、試験の中止その他の暫定的な措置を講じるよう指示することができる。 ③所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、試験の中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示するものとする。なお、所属する研究機関の倫理審査委員会等から本試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。 臨床試験プロトコル「19-2.試験の早期中止」を参照。 1) 重篤な有害事象のうち、独立データモニタリング委員会にて、本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象。 2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、独立データモニタリング委員会にて、本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報。 臨床試験プロトコル「9-1. 重大な事態」を参照。また、臨床情報・細胞は試験終了後、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に提出してから10年間保存する。 ④プロトコル開始から終了までに観察された有害事象は臨床試験プロトコルの「10. 観察、検査及び報告項目とスケジュール」で定めたスケジュールに則り評価する。尚、有害事象は転帰が確定するまで追跡調査する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	3年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。プロトコル「9.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 ☐ 無 ☒
補償が有る場合、その内容	該当しない。
個人情報保護の方法	
連結可匿名化の方法	①被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細胞の特定には照合認識システム(メルコードシステム)と台帳を用いる。 ②個人情報保護の立場から、試験に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。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配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 臨床試験プロトコル「16-1. 遵守すべき諸規則」「16-4. 個人情報の保護」を参照。

その他	①当該研究に係る研究資金の調達方法 申請者は、本臨床試験に関して、平成22年度から24年度までの厚生労働科学研究費補助金「成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業」のうち、「こどもの先天性・難治性疾患の新しい治療法開発に関する研究」に、研究代表者として採択されている。 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 1) 心臓内幹細胞は、最も心筋細胞再生のポテンシャルが高い組織幹細胞であること。 2) 小児心臓内には、成人心に比べ、約4倍の心臓内幹細胞量が存在し、かつ3倍以上の細胞増殖速度をもつこと。 3) 体外細胞培養工程により、移植する幹細胞の生物学的性質及び細胞数を均一化することで、細胞移植効果を正確に判定できること。 4) 移植する必要幹細胞数は、成人症例に比べ約6分の1以下の細胞量で、かつ培養期間が極めて短いこと。 5) 冠動脈注入法による細胞移植法は、開胸直視下心筋内注入法に比べ、心臓手術とは独立した時相において安全性及び有効性を個別に評価できる。 6) 心臓手術時に組織採取するため、心筋生検のような小児にとって、侵襲性の高い検査を必要としない。 7) 複合手術となる心筋内移植法に比べ、手術リスクが低い。 8) 試験症例当たりのコストが低いため、安全性確認後の有効性試験を統計学的に検討できる症例数まで行うことができる。 ③期待される社会貢献 従来の単心室症に対する修復術と心筋再生医療を組み合わせることで、重篤な心不全を改善し、多くの心臓移植適応となる小児心不全症例を減少させる。また、小児心不全患者さんにおける生命予後の改善ならびにご両親を含む家庭生活におけるQOLの向上に大きな希望を与えることができる。
-----	--

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(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)
- ☒ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果(別紙3)
- ☒ 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4)
- ☒ 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とイラスト(別紙5)
- ☒ 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6)
- ☒ その他(資料内容: 別紙7: 自己心臓内幹細胞に関する概要書)
- ☒ その他(資料内容: 別紙8: 臨床試験実施計画書(第I相臨床試験プロトコル))
- ☒ その他(資料内容: 別紙9: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会関係資料)
- ☒ その他(資料内容: 別紙10: 大型動物モデルの治療実験結果)
- ☒ その他(資料内容: 別紙11: 重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル)
- ☒ その他(資料内容: 別紙12: SOPシステム管理基準、製造管理、品質管理、衛生管理基準書)
- ☒ その他(資料内容: 別紙13: 環境管理、構造設備、機器管理、自己点検規定)
- ☒ その他(資料内容: 別紙14: 主要な参考文献7点)
- ☒ その他(資料内容: 別紙15: 臨床研究の実施が可能であると判断した理由)

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

1. 研究の目的

本臨床研究は、機能的単心室症による小児心不全に対して、自分の心臓内に存在する心臓内幹細胞という多種類の細胞に分化することができる細胞を患者さんに移植することで、新たな心筋細胞を作り出すことができ、従来の解剖学的異常を修復する心臓手術と組み合わせるによって、心筋再生に基づく細胞治療法を開発することを目的とします。

2. 機能的単心室症について

機能的単心室症は先天性複雑心奇形の一つで、左右二つの心室のうち、一つが正常な発育形態を示さない心臓です。小児心臓移植の適応例の中で、機能的単心室は約 50%以上を占める先天性心疾患であることから、その重症度がよくわかります。治療法として、外科手術が中心であり、第 1 期から第 3 期(Fontan 手術)までの複数回の心臓手術を行うことによって、解剖学的な形態異常を段階的に修復していきます。しかしながら、最終的に Fontan 手術までに到達しない症例や Fontan 手術による修復術を受けても、心機能が改善しない症例(いわゆる Fontan failure)などは、心臓移植を実施しても、その長期予後は極めて不良であることが明らかとなってきました。最も重要なことは、Fontan 手術を受けた症例の 20 歳以降の長期における心事故回避率は極めて不良で、30 歳までの 10 年の間に約半数の症例で心不全や不整脈などによる心関連事故が再び起こるといわれています。

3. これまでの治療法

機能的単心室症に対する治療法の進歩は、主として、外科的術式の改良であり、複数回にわたっての心臓手術によっても改善しない重度な心不全症例は、心臓移植でしか救命することができません。しかしながら、出生直後より適合するドナーの出現に期待することは現実的に困難であります。このような現状の中、2009 年に世界で始めて、心臓移植適応と診断された機能的単心室症に対して、冠動脈内に骨髄単核球を自家細胞移植することで、無事月齢 11 ヶ月の小児を救命できたことが報告され、細胞治療法に対する期待が急速に高まっています。

4. 心臓内幹細胞

心臓内幹細胞は、出生直後の乳児期において、最もその存在数が多く、年齢とともに減少していくといわれています。普段は活動することなく眠っていて、自ら心筋細胞を再生することはありません。しかし、心臓の中から体外に取り出して、血清を用いた細胞培養という操作により、その数を増やすことが可能で、また薬剤を加える事で、心臓、血管、骨、軟骨、脂肪を形成する細胞に変化(=分化)させることができます。さらに、体外で培養した心臓幹細胞を心臓に移植することで、移植された心臓内に新たな心筋細胞を作り出すことができます。この心

筋細胞に分化できる性質を用いて、通常では治らない心臓の病気の治療に応用できることが様々な研究成果から報告されています。これまで培養や細胞移植により、治療を受けた人に大きな合併症が発生した報告はありません。

5. 心臓内幹細胞を用いた新たな自家細胞治療法

小児の心臓内幹細胞の特徴として、成人に比べ、幹細胞の絶対存在数が多いことと、幹細胞自身の増える能力（自己複製能）が極めて高いことがあげられます。また、移植する細胞数は体重当たりで補正しますので、体の小さい小児症例に移植するために必要とする細胞数まで体外で培養する時間は2週間以内と非常に短いことです。

本臨床試験で計画された治療実施方法は、以下のように大きく2つに分けることができます。

- ① 標準治療である段階的心臓手術時に、心臓組織の一部(100-250mg)を採取します。
- ② 体外で患者体重あたり30万個/kgまで増やし、冠動脈カテーテル用いて、冠動脈内に注入することで移植します。

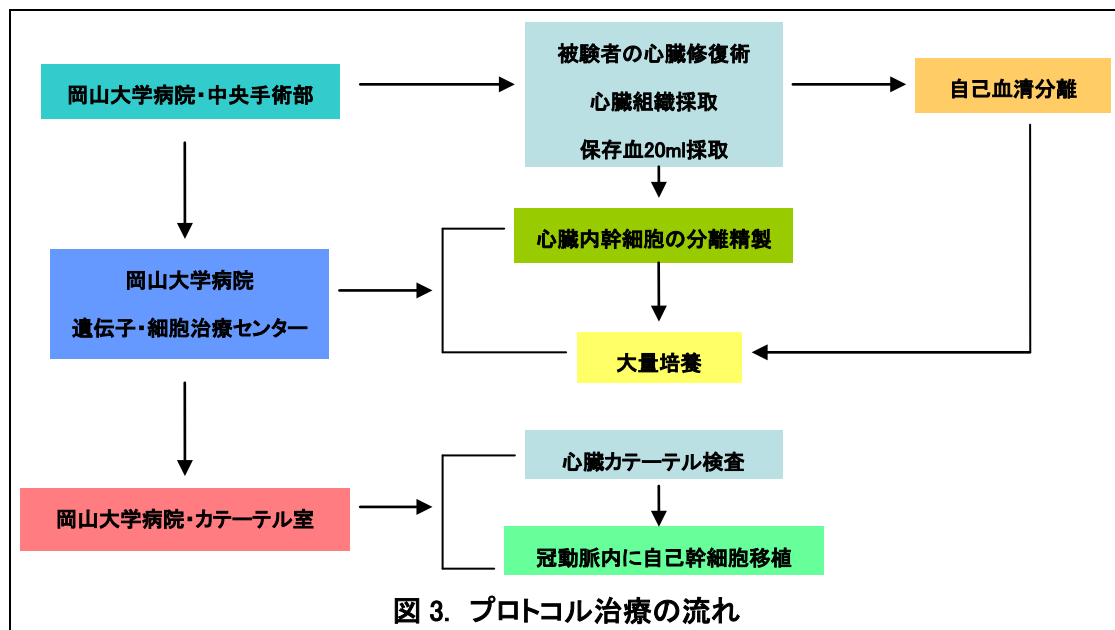
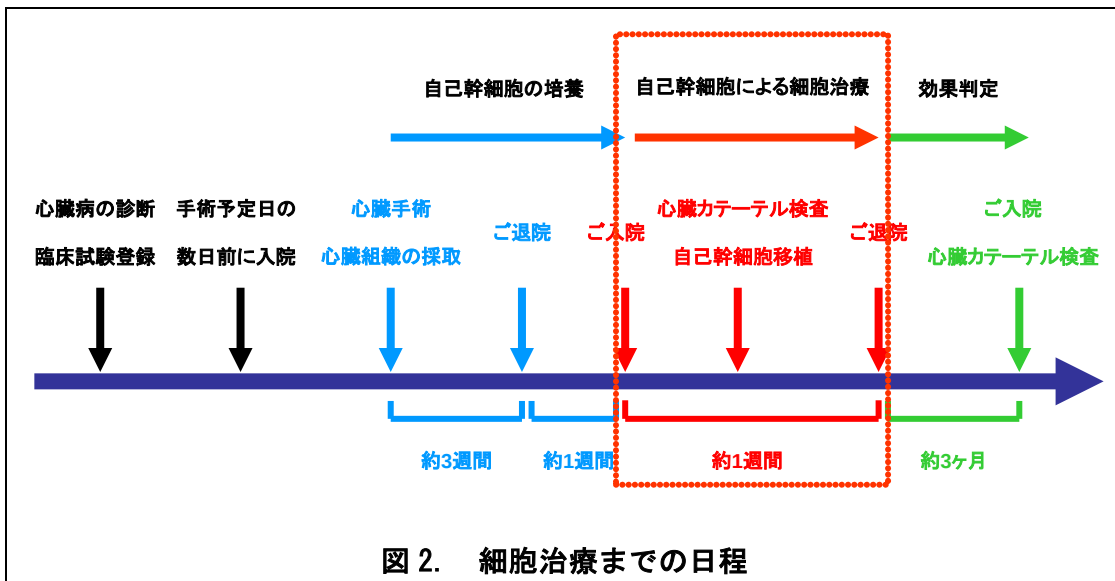
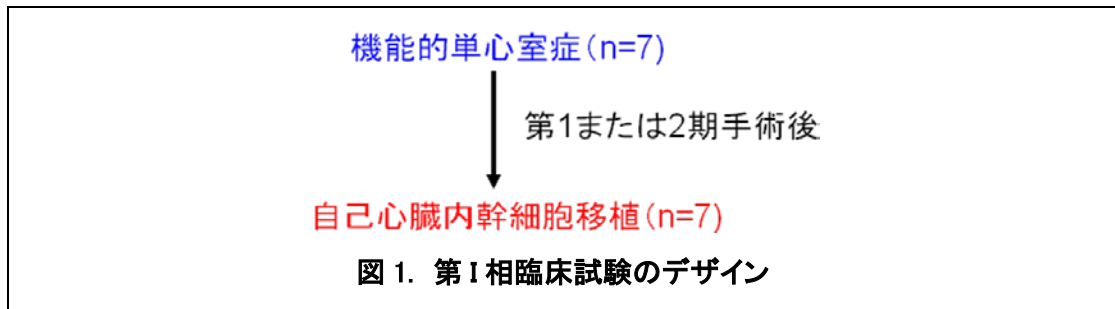
6. 適格基準と臨床試験のスケジュール

症例登録時において年齢が0歳以上6歳以下の心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第1期または第2期手術適応例で、試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた患者さんを対象とします。標準治療である外科手術や自己幹細胞の培養期間を除き、自家細胞移植に要する実質的な入院期間は約1週間となります。細胞治療の3ヵ月後には、効果判定のため、約1週間の検査入院を必要とします。

7. 臨床試験デザインと安全性評価

第Ⅰ相臨床試験(7症例)において、安全性について検証します。主要エンドポイントを主要心疾患関連イベント(心臓関連死を含む)とし、副次エンドポイントを本治療において発生した上記を除く全ての重篤な有害事象として検証します。

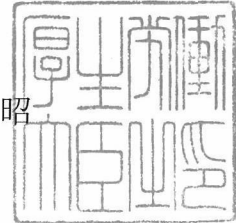
図説



厚生労働省発医政 0603 第 8 号
平成 22 年 6 月 3 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 5 月 28 日に長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長から提出された「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 9 号

平成 22 年 6 月 7 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 6 月 3 日付け厚生労働省発医政 0603 第 8 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5月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4
	名称	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 長崎大学病院代表 095-819-7200 (電話番号) 総務課 095-819-7535 (FAX)
	研究機関の長 役職名・氏名	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長 山下 俊

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	長崎大学病院 血液浄化療法部 副部長 錦戸 雅春

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 5 月 28 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 研究責任者：山下 俊一
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、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	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
所在地	〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4
電話番号	095-819-7200 長崎大学病院代表
FAX 番号	095-819-7535 長崎大学病院総務課
研究機関の長	
氏名	山下 俊一
役職	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長
研究責任者	
所属	長崎大学病院
役職	血液浄化療法部 副部長
氏名	錦戸 雅春
連絡先	Tel/Fax Tel: 095-819-7358 / Fax: 095-819-7360 E-mail nishiki@nagasaki-u.ac.jp.
最終学歴	平成 2 年 3 月 長崎大学大学院卒
専攻科目	血液浄化療法学、アフエレーシス、泌尿器科学
専門医・指導医資格	日本アフエレーシス学会認定専門医、日本透析医学会専門医・指導医・評議員、日本泌尿器科学会専門医・指導医・西日本評議員、日本臨床腎移植学会認定専門医・評議員
臨床経験歴	26 年
細胞治療研究歴	3 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	【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、TASCH 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。 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。 【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、救済は社会的及び医学的に急務である。
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 FontaineⅡ、慢性重症下肢虚血が FontaineⅢ及びⅣとなる。 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たとらない患者もいる。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) 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。 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
	被験者等の選定基準	登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。 選択規準 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バージャー病患者 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 除外規準 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度に分類される透析施行中の患者 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 別紙 6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16 頁）参照
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	1. G-CSF 投与の手順 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シスを行う。 2. 血液処理量 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。 3. 採取の手順 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。 4. 採取細胞の評価 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。 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。 5. 移植方法 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。 移植予定部位

	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。 6. 消毒方法 ・ 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。 7. 細胞溶液の注入方法 1) 1 ヶ所の注入量は 0.5mL を目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何ヶ所注射できるかを検討し注入ヶ所数（目安として 70～150 ヶ所）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。 8. 細胞移植後の局所処置法 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。
調製（加工）行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種（——）
複数機関での実施	×存 ・ ○無
他の医療機関への授受・販売	×存 ・ ○無
安全性についての評価	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 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。 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。 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
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	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。

	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髓からの採取であったが, 造血幹細胞を骨髓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髓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。骨髓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髓由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。 骨髓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, 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,
--	--

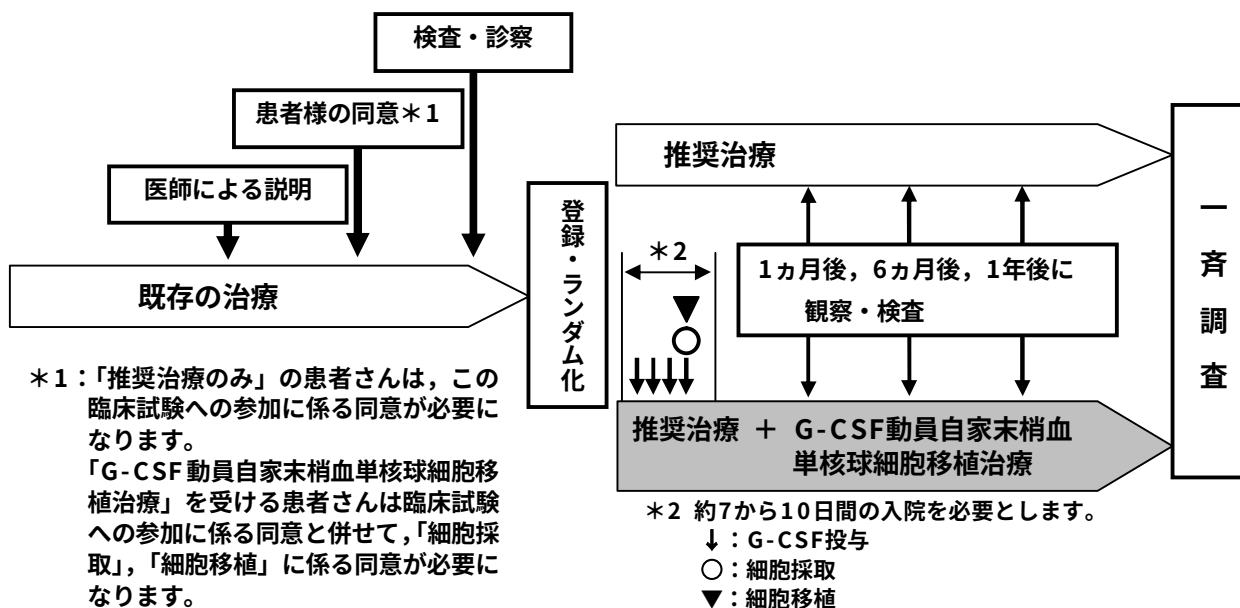
	前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino ら、は G-CSF を 5μg/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら（データ未発表）、Huang ら、Ishida らは 10μg/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。 一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF（フィルグラスチム）の投与量・投与期間は通常 400μg/m²（10μg/kg 相当）を 5 日間（4～6 日間）であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び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。 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。 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。 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
臨床研究の実施計画	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。 別紙 6：試験実施計画書参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	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。 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。 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。 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。 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。 別紙 6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15 頁）参照
説明事項	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。 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) 予期される臨床上的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 同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。 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

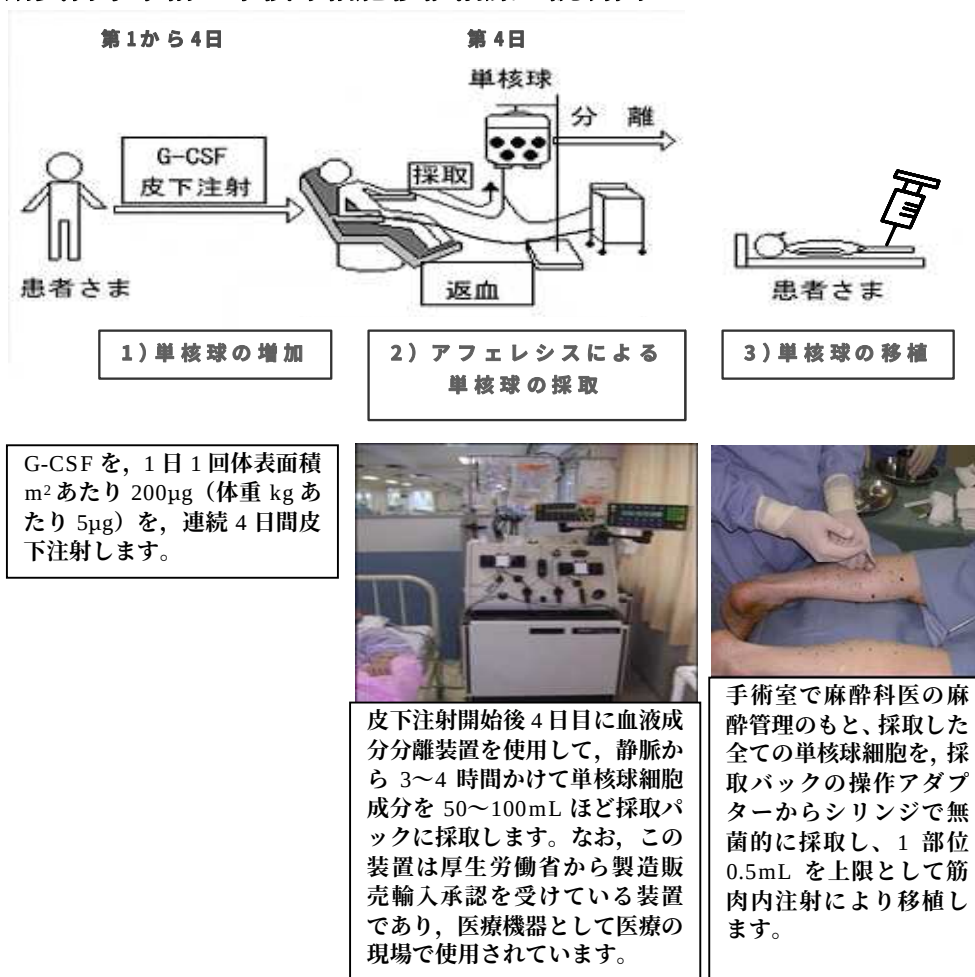
		4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述 6) 実施医療機関名 同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。 1) 臨床試験名 2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 5) 実施医療機関名 試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、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。 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
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	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 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	
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	×有 ・ ○無 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。
	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	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。 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
	その他	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はらう。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。
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	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（TASCH II 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 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、TASCH II 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
	近畿大学医学部附属病院 心臓血管外科	鷹羽 浄顕

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