


# ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 12 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-5772 FAX: 078-304-5263
	名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 西 尾 利 

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
慢性重症下肢虚血患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療	診療部 再生治療ユニット 血管再生科 部長 川 本 篤 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	慢性重症下肢虚血患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療
申請年月日	平成 22 年 12 月 28 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：財団法人先端医療振興財団先端医療センター病院 川本 篤彦
対象疾患	慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球
実施期間、対象症例数	試験予定期間（2011 年 6 月から 2 年間）、5 症例
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射から 4 日目にアフレスイスにより自己末梢血単核球を採取、虚血下肢への筋肉内注射を行う。有害事象の発生などにより安全性評価、下肢虚血重傷度の推移、潰瘍サイズ、下肢虚血性疼痛、生理学的検査などにより治療効果を見る。
その他（外国での状況等）	Matsubara らは、47 例の慢性重症下肢虚血患者に対する骨髄単核球移植を行い、下肢の潰瘍および壊死の改善等を報告し、臨床的有効性を示唆した。 Horie らは、「下肢虚血患者を対象とした <u>G-CSF 動員自家末梢血単核球移植</u> の臨床効果と安全性に対するレトロスペクティブ調査」を実施し、全国 162 例を検討し高い安全性を示した。 研究責任者らのグループは、2008 年から「慢性重症下肢虚血患者を対象とした <u>自家末梢血 CD34 陽性細胞移植</u> による下肢血管再生治療」を CD34 陽性細胞分離機器の医師主導治験として開始し、既に目標症例数 11 例を終了し、経過観察中である。
新規性について	本研究では、先進医療の認可を受けるための治療実績を得るために、まず 5 例の慢性重症下肢虚血患者を対象に <u>G-CSF 動員自家末梢血単核球移植</u> を実施し、同治療の安全性を確認する。 本研究で安全性を確認した後には、 <u>CD34 陽性細胞移植</u> と <u>単核球移植</u> の下肢血管再生治療を直接比較するためのランダム化臨床試験を予定している。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療
研究機関	
名称	財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター病院
所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番
電話番号	078-304-5772
FAX番号	078-304-5263
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	西尾 利一 印
研究責任者	
所属	診療部 再生治療ユニット 血管再生科
役職	部長
氏名	川本 篤彦 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-5772 / Fax: 078-304-5263
E-mail	kawamoto@fbri.org
最終学歴	奈良医科大学大学院医学研究科博士課程修了
専攻科目	循環器内科学
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	
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	<p>本臨床研究の目的: 既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者を対象としたG-CSF動員自家末梢血単核球移植の当院における安全性および有効性を確認する。</p> <p>本臨床研究の意義: G-CSF動員自家末梢血単核球移植は、すでに厚生労働省から先進医療として承認されている。本臨床研究の完遂により、同治療を当院においても先進医療として実施できるようにすることを目指す。</p>				
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者は死亡率・大切断率が高く、予後が非常に不良であり、新しい医療技術の開発が必須である。これまでの研究により、G-CSF動員自家末梢血単核球移植は同疾患患者の予後を改善させることが示唆されている。</td> </tr> </table>	名称	慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)	選定理由	既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者は死亡率・大切断率が高く、予後が非常に不良であり、新しい医療技術の開発が必須である。これまでの研究により、G-CSF動員自家末梢血単核球移植は同疾患患者の予後を改善させることが示唆されている。
名称	慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)				
選定理由	既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症・バージャー病)患者は死亡率・大切断率が高く、予後が非常に不良であり、新しい医療技術の開発が必須である。これまでの研究により、G-CSF動員自家末梢血単核球移植は同疾患患者の予後を改善させることが示唆されている。				
被験者等の選定基準	<p>詳細については、別紙7「臨床研究実施計画書」を参照。</p> <p>【選択規準】 下記の選択規準を全て満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 下肢血管造影にて浅大腿動脈、膝窩動脈、膝下動脈(前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈)のいずれかに閉塞あるいは有意狭窄(内径狭窄率70%以上)が確認された下肢虚血(閉塞性動脈硬化症またはバージャー病)患者</li> <li>2) 発症時期が同意取得日より3ヶ月以上前の慢性下肢虚血患者</li> <li>3) Rutherford分類4群または5群に属する患者</li> <li>4) 血管形成術、バイパス手術の適応がない(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切)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上記3)に該当する重症患者</li> <li>5) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者</li> </ol> <p>【除外規準】下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rutherford分類6群に属する患者</li> <li>2) 移植予定肢に対するバイパス術、血管形成術または交感神経切除術に成功後3ヶ月未満の患者</li> <li>3) 心エコー図で左室駆出率が25%未満の高度心機能低下を認める患者</li> <li>4) G-CSF製剤、アフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者</li> <li>5) 悪性腫瘍を合併する患者または過去5年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者</li> <li>6) 糖尿病性増殖性網膜症(新福田分類BⅡからBV)を合併する患者</li> <li>7) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3ヶ月未満の患者</li> <li>8) 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症を合併する患者</li> <li>9) 自己免疫疾患を合併する患者</li> <li>10) 肝硬変の患者</li> <li>11) 間質性肺炎の合併または既往のある患者</li> <li>12) 脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤を合併する患者</li> <li>13) 白血球4,000 /<math>\mu</math>L未満または15,000 /<math>\mu</math>Lを超える患者</li> <li>14) 血小板10万/<math>\mu</math>L未満の患者</li> <li>15) ヘモグロビン8 g/dL未満の患者</li> <li>16) AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者</li> <li>17) 腹部CTまたはエコー検査で脾腫を指摘された患者</li> <li>18) 脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死を有する患者</li> <li>19) 骨髄炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断が避けられない患者</li> <li>20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者</li> <li>21) 他の臨床試験に参加している患者</li> <li>22) その他、担当医師が医学的根拠に基づき不適当と判断した患者</li> </ol>				

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF動員自家末梢血単核球
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 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7「試験実施計画書」を参照されたい。 筋肉内注射
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/> 動物種(            )
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
安全性についての評価	使用する医薬品(G-CSF製剤等)は、薬事承認に基づく用法用量である。さらに、使用する医療機器(血液成分分離装置)も薬事承認済みであり、従来と同じ用途(末梢血幹細胞採取)で使用される。
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植の安全性・有効性が報告されており、すでに厚生労働省から認可を受け他院では先進医療として実施されている。また、当院では、28例の慢性重症下肢虚血患者を対象に、G-CSF動員自家末梢血単核球から分離したCD34陽性細胞を重篤な有害事象の発現なく安全に移植した実績を有しており、当該技術には十分な経験を持つ。(別紙9 参照)
臨床研究の実施計画	既存の治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血患者を対象に、自家末梢血単核球移植による血管再生療法の安全性、有効性を検討する。 目標症例数は解析対象例として5例とし、臨床試験参加期間は登録から細胞移植後1年間とする。試験予定期間は2011年6月～2013年6月(うち、登録期間は2011年6月～2012年6月)とする。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>研究責任者(医師)及び研究者(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。さらに、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。その際、研究責任者及び研究者、又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答える。</p> <p>同意文書には、説明を行った研究責任者、研究者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。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたために説明・同意文書が改訂された場合は、研究責任者及び研究者は、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。</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、研究責任者及び研究者、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>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<p>同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床試験について</li> <li>2. 本臨床試験の必要性</li> <li>3. 本臨床試験の目的</li> <li>4. 本臨床試験の方法</li> <li>5. 臨床試験のスケジュール</li> <li>6. 試験への予定参加人数</li> <li>7. 予想される効果と不利益</li> <li>8. 下肢虚血に対する他の治療法</li> <li>9. 個人情報の保護</li> <li>10. 臨床試験の費用</li> <li>11. 健康被害が発生した場合</li> <li>12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達</li> <li>13. 臨床試験の中止について</li> <li>14. 同意の撤回について</li> <li>15. 臨床試験期間中あなたに守って頂きたい事項</li> <li>16. 問い合わせ先</li> </ol>
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	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 研究責任者の責務                     <p>研究責任者は、発現した事象又は情報について重大な事態であるかどうかを判断する。研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告する。また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講ずる。</p> </li> <li>2. 医療機関の長の責務                     <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示する。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示する。</li> <li>(2) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告する。</li> <li>(3) 医療機関の長は、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、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。なお、倫理審査委員会等から当該臨床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、その中止を指示する。</li> </ol> </li> </ol>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床試験終了後3年間、定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">有</span> <span style="margin-left: 100px;">無</span>
補償が有る場合、その内容	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合、その治療費を負担する。なお、金銭での補償は行わない。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し、個人の特定を不能とする。
その他	<p>研究責任者及び研究者は、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。</p> <p>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>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、研究責任者及び研究者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。</p> <p>研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。</p>
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床試験は、(財)先端医療振興財団の独自資金を充てる予定。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>科学的な新規性はない。すでにG-CSF動員自家末梢血単核球移植は他院において先進医療として実施されており、本治療法を先端医療センターにおいても実施するため、当院における安全性と有効性を確認する。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 別紙1: 研究者の略歴及び研究業績
- 別紙2: 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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: 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5: 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6: 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7: その他(資料内容: 試験実施計画書)
- 別紙8: その他(資料内容: 自家末梢血単核球の採取と移植の標準作業手順書)
- 別紙9: その他(資料内容: 「末梢血CD34陽性細胞移植」と「末梢血単核球移植」の異同)

## 添付書類

- 別紙 1 : 研究者の略歴および研究業績
- 別紙 2 : 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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 : 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 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 : 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 7 : 試験実施計画書
- 別紙 8 : 自家末梢血単核球の採取と移植の標準作業手順書
- 別紙 9 : 「末梢血 CD34 陽性細胞移植」と「末梢血単核球移植」の異同



## 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. この臨床試験の目的について

この臨床試験では、慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の患者さんに対して、先進医療として認可された病院でのみ先進医療として実施されている「G-CSF 動員自家末梢血単核球移植」という治療法について、当院でも安全に実施できるか、また、同治療がどの程度有効かを確認します。

### 2. 慢性重症下肢虚血について

慢性重症下肢虚血とは、足に血液を供給している血管が狭くなったり詰まったりして血液の流れが滞ることにより起こる、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。なかでも現行の治療に抵抗性の患者さんでは下肢切断術を余儀なくされ、著しい生活の質（Quality of Life : QOL）の低下を強いられます。

### 3. これまでの治療法

いままで下肢虚血の患者さんに対して、以下に挙げたような治療が行われてきました。

- ① 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬
- ② 血管形成術：バルーンによる拡張術やステント留置術
- ③ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術

しかし、上記①の治療法は、症状の軽い患者さんには有効ですが、重症の患者さんにはあまり良い効果が期待できません。また、②、③の治療に抵抗性の患者さんには確立された治療がありません。

### 4. 自家末梢血単核球移植による血管再生治療法

単核球とは、骨髄や血液中に存在し、造血系細胞、間葉系細胞とともに血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）を含む細胞群です。CD34陽性細胞という細胞は、未分化な細胞で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する能力があると考えられています。CD34陽性細胞の同定によって単核球を虚血下肢へ移植するという新たな血管新生治療の方法が生まれました。実際に、自分の骨髄から採りだした単核球の移植により下肢の血流が悪い患者さんに対する症状の改善や下肢の血流の改善を得られたことが報告されています。また、自分の血液（自家末梢血）から採りだした単核球移植でも同様の改善が得られることが報告されています。

### 5. 適格基準

この臨床試験の対象となる方は、以下の1)～6)の全てにあてはまる方です。

#### 選択基準

- (1) 下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率70%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の方
- (2) 慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より3ヶ月以上前の方
- (3) 下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方、または、下肢に軽度の（中足骨を超えない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
- (4) 血管形成術、バイパス手術の適応が無い（狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の最小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切の）方、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記(3)に該当する重症の方
- (5) 同意された時の年齢が20歳以上80歳以下の方

- (6) この臨床試験の参加に患者様ご本人が文書で同意いただける方

ただし以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

#### 除外基準

- (1) 下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっており、足の大切断をまぬがれないと診断された方
- (2) 3 ヶ月未満に今回の臨床試験の対象となる下肢へ血管バイパス術、血管形成術または交感神経切除術を行い、その治療が成功した方
- (3) 高度な心臓機能の低下がみられる方
- (4) この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症、副作用の既往のある方
- (5) 悪性腫瘍のある方または5年以内に悪性腫瘍の既往のある方
- (6) 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類 B II から BV）の方
- (7) 不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後3カ月未満の方
- (8) 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症のある方
- (9) 自己免疫疾患のある方
- (10) 肝硬変のある方
- (11) 間質性肺炎の合併または既往のある方
- (12) 治療が必要な脳動脈瘤のある方
- (13) 白血球 4,000 / $\mu$ L 未満または 15,000 / $\mu$ L を超える方
- (14) 血小板 10 万/ $\mu$ L 未満の方
- (15) ヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
- (16) AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方
- (17) 腹部 CT またはエコー検査で脾腫が確認された方
- (18) 脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死のある方
- (19) 骨髄炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方
- (20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時まで妊娠を計画している女性
- (21) 他の臨床試験に参加している方
- (22) その他、担当医師がこの臨床試験への参加が不相当と判断された方

## 6. 治療方法

- (1) 血液から CD34 陽性細胞を含む単核球を採り出す処置

CD34 陽性細胞は、通常は骨髄中に多数あり、血液中にはごく少数しか存在していません。そこで、治療に必要な数の細胞を自己の血液の中から得るために、骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を1日に体重1 kg 当たり 5  $\mu$ g の用量で、4日間皮下注射いたします。

さらに、効率よく細胞を採り出すため、注射開始4日後に静脈から単核球を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフエレススといいます）。以上の細胞の採り出し方は、既に一般的な治療法として確立されています。

- (2) 血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された単核球を血流の悪い下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。

## 7. 臨床試験のスケジュール

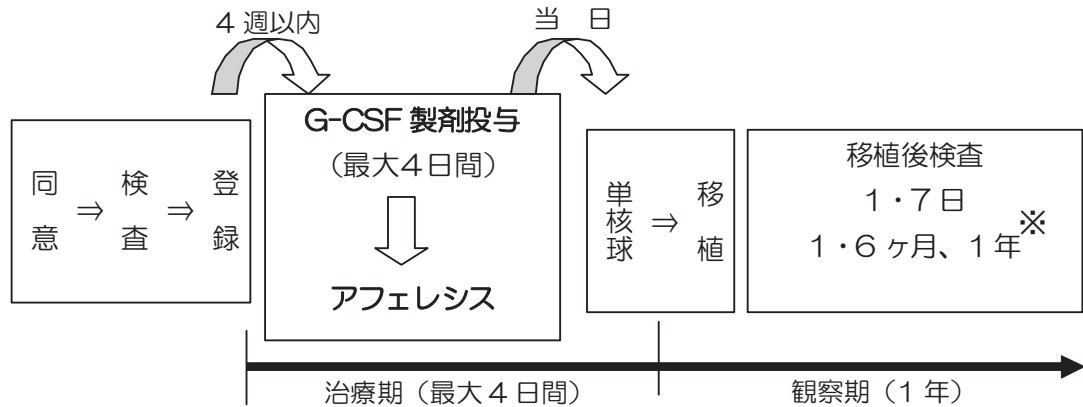
はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして、本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登

録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から4週間以内に血液から単核球を採り出す処置を開始し、続いて血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置を行います。

さらに、移植後1・7日、1・6ヶ月および1年の時点で規定の検査を実施します。



※細胞移植した日を0日とします。

#### 8. 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼす可能性があるため、試験期間中は使用や実施を禁止します。

- (1) G-CSF 製剤（この臨床試験で定めていない使用の場合）
- (2) 他の臨床試験薬および治験薬
- (3) 本試験で実施を認めていない下肢血管新生療法
- (4) 下肢の血管形成術、バイパス手術
- (5) 交感神経節切除術
- (6) LDL アフェレシス

#### 9. 併用制限薬

抗血小板薬及び抗凝固薬について、医師の指導により手術前後の期間における使用を制限します。

#### 10. 安全性および有効性の評価

##### (1) 有効性評価

主要評価項目を設定せず、全解析対象に対し、下記の各評価項目について探索的に評価します。

- ① 下肢虚血性疾患の重症度分類（Fontaine 分類および Rutherford 分類）の推移  
各分類の登録時の評価と比較して、各評価時における変化を評価します。
- ② 全死亡および死因  
G-CSF 製剤投与開始日を起算日とし、本試験期間中に発生した全死亡の発生までの期間と死因を調査します。
- ③ 大切断および予定外小切断  
G-CSF 製剤投与開始日を起算日とし、本試験期間中に発生した全ての下肢大切断日および予定外小切断日までの期間を調査します。
- ④ 潰瘍のサイズ  
細胞移植下肢における潰瘍最大径（複数潰瘍を有する場合は総和）について、登録時と登録後各評価時の間の推移を検討する。
- ⑤ 下肢血流の悪いことに起因する痛みの重症度

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale および Rest Pain Scale を用いて評価し、登録時と登録後各評価時の間の推移を検討します。

⑥ 下肢生理学的検査所見

下記の下肢生理学的検査項目について、登録時と登録後各評価時の間の推移を検討します。

Ankle brachial pressure index (ABPI), Toe brachial pressure index (TBPI), Skin perfusion pressure (SPP), Transcutaneous partial oxygen pressure (TcPO<sub>2</sub>), 跛行出現距離(ICD), および最大歩行距離(ACD)

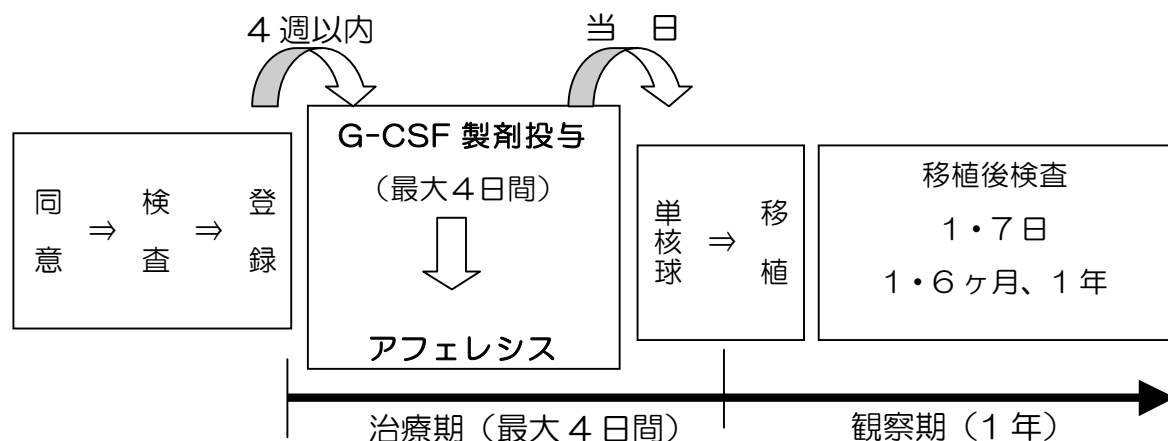
(2) 安全性評価項目

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象を評価します。

11. 目標症例数と研究期間

- (1) 目標症例数：5 例
- (2) 研究期間：2011 年 6 月～2013 年 6 月
- (3) 症例登録期間：2011 年 6 月～2012 年 6 月

## 本臨床試験の手順



※細胞移植した日を0日とします。

### ① G-CSF 製剤（グラン注）※の投与

1日1回  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  の G-CSF 製剤を最大4日間皮下注射します。

※：このお薬は、血管を新たに作り出す細胞を骨髄から血液中に送り出すために使用します。このお薬は骨髄移植のドナー（提供者）にも使用されています。

### ② アフェレシス

血液中から移植に必要な成分（単核球）のみを血液成分分離装置で採り出します（この細胞採取の手技をアフェレシスと呼びます）。

### ③ 細胞の移植

採り出した単核球を、患者さまの下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。



アフェレシス（左）と  
細胞移植（右）