

## 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】	
○昭和大学藤が丘病院 自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病)への血管再生治療.....	P4
○独立行政法人国立成育医療研究センター 自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病)への血管再生治療.....	P18
○東海大学創造科学技術研究機構医学部門 JOKER(重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療)試験.....	P32
○公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 JOKER(重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療)試験.....	P40
○岡山大学病院 機能的単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の第2相臨床試験.....	P48
○順天堂大学医学部 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.....	P61
○独立行政法人国立国際医療研究センター C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の 有効性と安全性に関する研究.....	P77
○信州大学医学部附属病院 ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する 血管新生療法についての研究.....	P84
○慶應義塾大学医学部 角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植.....	P94



厚科審第48号

平成24年9月18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



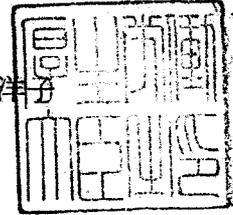
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成24年9月14日付け厚生労働省発医政.0914第2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。

厚生労働省発医政 0914 第 2 号  
平成 24 年 9 月 14 日

厚生科学審議会会長  
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



### 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22年厚生労働省告示第380号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

### 記

1. 平成24年8月21日に国立成育医療研究センター、総長から提出された「自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャ一病・膠原病）への血管再生治療」計画
2. 平成24年8月24日に昭和大学藤が丘病院、病院長から提出された「自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャ一病・膠原病）への血管再生治療」計画
3. 平成24年8月28日に東海大学、医学部長から提出された「JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験」計画
4. 平成24年8月28日に榊原記念病院、病院長から提出された「JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験」計画

5. 平成24年8月29日に岡山大学病院、病院長から提出された「機能的単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の第2相臨床試験」計画

6. 平成24年8月30日に順天堂大学医学部、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

7. 平成24年8月31日に国立国際医療研究センター、総長から提出された「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」計画

8. 平成24年9月11日に信州大学医学部附属病院、病院長から提出された「ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究」計画

9. 平成24年9月11日に慶應義塾大学医学部、医学部長から提出された「角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植」計画

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 8 月 24 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30
	名称	昭和大学藤が丘病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・真田 裕 

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。

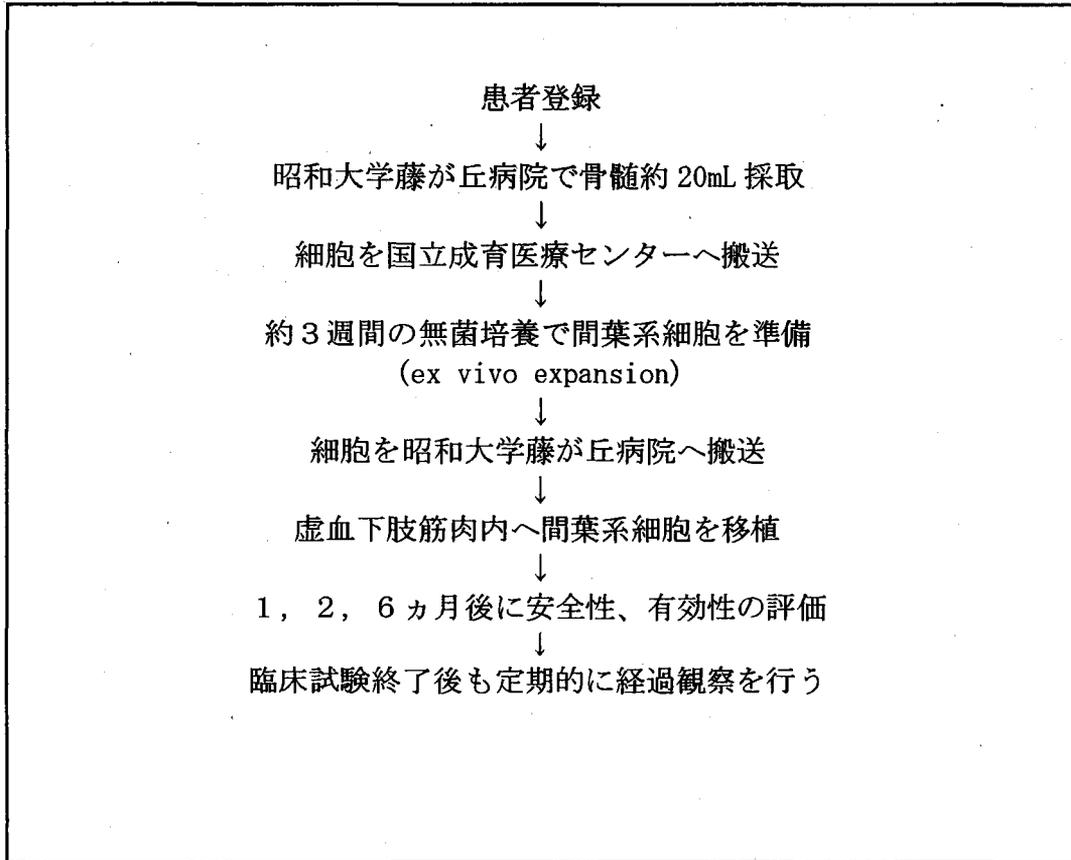
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パーズヤー病・膠原病）への血管再生治療	昭和大学藤が丘病院 循環器内科・准教授・鈴木 洋 

### ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療
申請年月日	平成24年8月24日
実施施設及び研究責任者	実施施設：昭和大学藤が丘病院 研究責任者：鈴木 洋
対象疾患	慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血下肢
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	2013年1月1日から2016年12月31日、10症例
治療研究の概要	重症化した末梢動脈疾患患者より、骨髄を少量採取し間葉系細胞を培養増幅し、虚血下肢に移植し、安全性と治療効果とを評価する。当施設では、骨髄・血液採取、細胞移植を担当する。
その他（外国での状況等）	小動物だけでなく、ウサギモデルにおいても2012年に培養骨髄間葉系幹細胞の移植により血管新生効果が報告された。また中国において2011年に、培養骨髄間葉系幹細胞によるヒトでの臨床研究において有効性が示されている。
新規性について	培養骨髄間葉系細胞を血管再生療法に用いることに新規性がある。

シエーマ



## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・パージャータ病・膠原病)への血管再生治療		
研究機関				
	名称	昭和大学藤が丘病院		
	所在地	〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘1-30		
	電話番号	045-971-1151		
	FAX番号	045-974-4641		
研究機関の長				
	役職	昭和大学藤が丘病院長		
	氏名	真田 裕		
				
研究責任者				
	所属	昭和大学藤が丘病院・循環器内科		
	役職	准教授		
	氏名	鈴木 洋		
	連絡先	Tel/Fax	Tel: 045-971-1151 / Fax: 045-974-4641	
		E-mail	hrsuzuki@med.showa-u.ac.jp	
	最終学歴	昭和大学大学院医学研究科卒業		
	専攻科目	循環器		
				
その他の研究者		別紙1参照		
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)				
	名称	独立行政法人国立成育医療研究センター		
	所在地	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1		
	電話番号	03-3416-0181		
	FAX番号	03-3416-2222		
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	総長		
	氏名	五十嵐 隆		
臨床研究の目的・意義		<p>間葉系細胞は骨髄から分離することができ、かつ比較的容易に大量培養が可能である。従って患者から得た少量の骨髄細胞から治療に必要な量の間葉系細胞を得ることができる。近年、間葉系細胞は心筋細胞や血管内皮細胞に分化することや複数の血管新生因子を分泌することが報告され、我々はラット下肢虚血モデルを用いて間葉系細胞移植による虚血下肢血流改善効果</p>		

		<p>を確認した。今回、細胞培養を依頼する施設（国立成育医療研究センター研究所）では以前から無菌培養施設を利用してヒト間葉系細胞の培養を行い、間葉系細胞移植の臨床試験を行ってきたが、主立った副作用は出現していない。以上より、同施設で培養した細胞を人へ移植することの安全性はほぼ確立されているが、この細胞を用いた末梢動脈疾患患者に対する細胞移植治療の有効性および安全性は確立されていない。また、心血管病症例の骨髄間葉系細胞の培養増殖能には個人差があることが分かってきた。画一化した細胞移植治療の確立のためには、各症例における骨髄間葉系細胞の細胞機能解析を行い病態との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにする必要がある。</p> <p>本研究の目的は、1) 末梢動脈疾患患者から採取した骨髄細胞を用いて間葉系細胞を国立成育医療研究センター研究所で大量培養すること、2) 同施設で培養した間葉系細胞を昭和大学藤が丘病院において末梢動脈疾患患者の虚血下肢筋肉内へ移植し、下肢虚血改善効果および安全性を検討する、3) 採取した間葉系細胞と血清の一部を用いて増殖分化能、血管再生能、細胞表面抗原を調べることで細胞の機能評価を行い、病態との関係・細胞移植治療効果との関係を検討する。</p>
臨床研究の対象疾患		
	名称	重症末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）により QOL が阻害され、血行再建術不適應もしくは血行再建術のみでは十分な効果が得られないと考えられる安静時疼痛、皮膚潰瘍または重度の間欠性跛行を示す患者
	選定理由	<p>末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者は、間欠性跛行、安静時疼痛、下肢の組織傷害（皮膚潰瘍・壊死）などの臨床症状を呈す。下肢の末梢血管病変が進行し、筋肉及び皮膚組織の虚血症状を有する患者に対しては、①保存的な運動療法を含むリスクファクター除去、②薬物療法（血管壁ならびに血小板に作用する薬剤）、③カテーテルによる血管拡張術やステント留置術及び④自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法などが選択され治療に用いられている。しかしながら、末梢病変やびまん性病変に対しては現在のところ、これらのカテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術を行っても確実な効果は得られない。さらに血行再建術も不可能な症例が多く、薬物治療の効果もなく肢趾切断となる患者が後を絶たない。</p> <p>間葉系細胞は骨髄に存在し、血液ができるために必要な場を</p>

		<p>提供している間質細胞である。近年、この間葉系細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。骨髄中に存在する間葉系細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。そのため本研究の対象疾患として選定した。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>		<p>【選択基準】</p> <p>①患者本人から文書による同意が得られること。  ②同意取得時の満年齢が 20 歳以上の者  ③血管造影により、投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈または膝窩動脈以下に閉塞または狭窄部位があり、その閉塞・狭窄に起因する安静時疼痛、皮膚潰瘍または重度の間欠性跛行を有している者  ④投与対象肢に対して一般に血行再建術不適応もしくは血行再建術のみでは十分な効果が得られないと考えられるもの</p> <p>【除外基準】:以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする</p> <p>①悪性腫瘍を有する患者  ②同意日 2 ヶ月以内に急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋炎、脳梗塞に罹患した患者  ③活動性の感染症を有する患者  ④妊婦または妊娠している可能性のある患者  ⑤増殖糖尿病網膜症（未治療の増殖網膜症、中期・晩期増殖網膜症）を有する者(治療終了例は除く)  ⑥その他、担当医師が不相当と判断した患者</p>
<p>臨床研究に用いるヒト幹細胞</p>		
	<p>種類</p>	<p>自己骨髄間葉系細胞</p>
	<p>由来</p>	<p>自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来</p>
	<p>採取、調製、移植又は投与の方法</p>	<p>臨床試験の方法</p> <p>a)骨髄液と末梢血の採取（昭和大学藤が丘病院で施行）  患者自身の骨髄（20ml～40mL）を局所麻酔下に腸骨 3～6 カ所より採取し、ヘパリン入り PBS 溶液に混和する。  b)骨髄液と末梢血の搬送: 検体は採取後すみやかに冷蔵し自動車で国立成育医療研究センターへ搬送する（所要時間 約 30 分）。</p>

		<p>c)細胞培養（国立成育医療研究センターで施行）</p> <p>15%牛胎児血清入りの液体培地を調整する。通常の動物実験で用いられるさまざまな添加物（growth factor など）は一切使用しない。この培地に上記の骨髄を添加して約3週間の培養を行い、最後に自己血清で洗浄する。以上の操作により、治療に必要な数の骨髄間葉系細胞が得られる。最後に搬送当日に培養細胞をフラスコより剥離しPBSに懸濁させる。</p> <p>d)細胞の保存：細胞移植後に感染症が起こった場合の原因検索のために、厚生労働省の指針に従い採取した細胞および培養で得られた細胞の一部を5年間保存する。また、冷凍保存された細胞の一部を用いて増殖分化能を調べ細胞機能評価を行う。</p> <p>e)細胞及び血清の機能解析： A) 細胞の増殖活性測定、B) 細胞の表面抗原の解析、C) サイトカイン測定、D)動物実験を行う。</p> <p>A) 採取した細胞を、牛胎児血清を用いて培養し自己血清を用いた場合との増殖能の比較検討を行う。また単一クローンの骨髄間葉系細胞を患者血清で培養する。</p> <p>B) 細胞膜に存在する種々の抗原（例えばCD抗原）を、これらに対応する抗体を用いて解析ならびに細胞の採取をセルソーター等の機械を用いて行う。</p> <p>C) 細胞から分泌されるサイトカイン、患者血清中のサイトカインを測定する：VEGF, bFGF, HGF, AMなどをELISAやRIAを用いて測定する。</p> <p>D) 細胞の生体内での機能を評価するため、培養した細胞の小動物への移植実験を行う。</p> <p>f)間葉系細胞の搬送：検体は採取後すみやかに冷蔵し自動車で昭和大学藤が丘病院へ搬送する（所要時間 約30分）。</p> <p>g)細胞移植（昭和大学藤が丘病院で施行）</p> <p>搬送された間葉系細胞は即座に移植される。被験者に全身麻酔下に搬送した間葉系細胞を虚血側の下肢に筋肉内注入する。具体的には約 <math>1 \times 10^7-8</math>、総量約 10-50ml の懸濁液を、下腿は一か所につき 0.5ml、足関節以下は一か所につき 0.3ml を27G針を用いて40~50ヶ所に分割して筋肉内に注入する。</p>
調製（加工）工程		有・無
非自己由来材料使用		有・無 動物種（ウシ）
複数機関での実施		有・無
他の医療機関への授与・販売		有・無

<p>安全性についての評価</p>	<p>安全性及び機能評価</p> <p>細胞移植 1, 2, 6 ヶ月後に機能評価を行う。安全性の評価は随時行い、本臨床試験終了後も定期的に経過観察を行う。</p> <p>有害事象（投与対象肢の切断を含む）、副作用、臨床検査値</p> <p>安全性の評価項目</p> <p>a) 有害事象</p> <p>有害事象が発生したときには、担当医師は速やかに研究責任者へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転帰らに関して報告する。研究責任者が臨床試験の継続が困難と判断した場合は、試験を中止とする。研究責任者は細胞移植との因果関係等に関して調査し、可能な限り、回復まで追跡調査を行う。</p> <p>安全性評価のための臨床検査：</p> <p>①血液生化学的検査：治療前、細胞移植翌日、第 1 週目、2 週目、1 ヶ月後、2 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。必要時には、随時検査を施行する。</p> <p>②眼底検査：治療前、細胞移植 1 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。</p> <p>③CT 検査（悪性腫瘍の有無のチェック）：治療前、細胞移植 2 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。</p> <p>④病理解剖：被験者死亡時には原因検索のために可能な限り病理解剖を行うことを、同意取得時に被験者および家族に対して説明する。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>近年成人の骨髄及び末梢血単核球中に血管内皮細胞に分化しうる血管内皮前駆細胞が存在することが報告された。また骨髄由来単核細胞移植は下肢虚血及び心筋虚血動物モデルにおいて、血管新生や側副血行路の発達により下肢血流量増加作用や心機能改善作用を発揮することが確認された。自己骨髄単核球を用いた細胞移植治療は臨床試験が 50 例以上の症例で行われ、重篤な副作用はみられず（軽い発熱や術後疼痛はあるとのこと）、良好な結果と報告されている。</p> <p>しかしながら、骨髄単核球移植による治療は多量の骨髄液採取を必要とし侵襲が大きく、また我々の検討では、新鮮分離細胞のため骨髄細胞中の幹・前駆細胞量に個人差があり臨床効果に差が出るのが明らかとなった。</p> <p>間葉系細胞は骨髄に存在し、血液ができるために必要な場を提供している間質細胞である。近年、この間葉系細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。骨髄中に存在する</p>

	<p>間葉系細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。近年、我々はブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、間葉系細胞移植は血管新生を促すことにより心機能を回復することを示した。また、ラット下肢虚血モデルにおいても間葉系細胞移植は血管再生を促進し下肢虚血を改善することを明らかにした。従って本研究により、間葉系細胞を用いた血管の再生、下肢虚血改善効果が証明されれば、既存の治療とは異なった新たな末梢動脈閉塞症に対する治療の開発につながる可能性がある。</p>
臨床研究の実施計画	添付資料参照。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	<p>同意取得の時期と方法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床試験実施責任医師は説明文書を用いて、十分に本臨床試験についての説明を行い、被験者に検討する十分な時間を与えた上で、被験者の自由意思による文書同意を取得する。</li> <li>2. 同意文書には、説明を行った臨床試験実施責任医師が署名または記名・捺印し、日付を記入する。また、臨床試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該臨床試験協力者も署名または記名・捺印し、日付を記入する。</li> <li>3. 同意は骨髄採取時、細胞移植時にも取得する。</li> <li>4. 臨床試験実施責任医師は同意文書を保存する。</li> <li>5. 説明文書と同意文書（写し）を被験者に渡す。</li> </ol> <p>同意書は昭和大学藤が丘病院循環器内科で取得される。当研究</p>

		室に送られてきた骨髄細胞は採取された患者本人に移植するため、連結可能匿名化されている。
	説明事項	添付資料参照。
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	
	代諾者の選定理由	
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>重篤な有害事象が発現した場合の対応</p> <p>1)臨床試験実施責任医師は、骨髄採取や細胞移植の時に発症する可能性のある有害事象に備え、人工呼吸装置やエピネフィリン、ノルエピネフィリンなどの緊急用薬剤を手元に備えておく。</p> <p>2)臨床試験実施場所である昭和大学藤が丘病院のスタッフは、適宜そのサポートにあたるものとする。</p> <p>3)臨床試験責任医師は、実施機関の長、昭和大学医の倫理委員会にその情報を速やかに報告する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		臨床研究後は外来通院によって2カ月～3カ月に1度の経過観察を行う。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、迅速かつ適切な治療を受けることができる。</p> <p>提供される治療には健康保険を適用する。また本試験に起因する重度な健康被害に備え、臨床研究保険に加入する。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>本研究への参加は対象者の自由意思により決定され、同意しない場合においても治療内容も含め、いかなる不利益を被ることもない。個人情報の保護のため、検体（血液および摘出組織）および臨床情報は個人情報管理責任者が連結可能匿名化する。</p> <p>すなわち、検体および臨床情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し、独自の記号を付したのち、国立成育医療研究センター研究所再生医療センターへ送付する。</p> <p>個人情報管理責任者：佐藤督忠(昭和大学藤が丘病院・循環器内科講師)</p> <p>添付資料参照。</p>

<p>その他</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試料と臨床情報、解析結果の保存、管理法。  個人情報管理責任者は個人と記号の対応表を昭和大学藤が丘病院循環器内科のコンピューターを用いて移動媒体内に保存する。試料は国立成育医療研究センター研究所再生医療センターで冷凍保存され、臨床情報と解析結果は各施設内の外部から切り離されたコンピューター内に保存される。国立成育医療研究センター研究所再生医療センターではすべての情報はセンター長梅澤明弘が管理する。同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の検体、臨床情報全て匿名化されたまま廃棄され、個人情報管理責任者が保存している対応表から除かれる。</li> <li>・ 試料（資料）の保存。  全ての試料と情報は、細胞移植後に感染症が起こった場合の原因検索、および将来の別の研究に使用する計画があるため、そのことに関して本人の同意を得る。同意が得られた場合にのみ、試料（資料）を5年間保存する。臨床資料は昭和大学藤が丘病院循環器内科（管理責任者：鈴木 洋）で保存し、細胞は国立成育医療研究センター（管理責任者：梅澤明弘）で適切な方法で管理する。将来の別の研究を実施する前には昭和大学医の倫理委員会に申請し審査を受ける。また、同意後も本人からの同意撤回があれば直ちに試料と情報を廃棄する。  添付資料参照。</li> </ul>
<p>その他必要な事項  （細則を確認してください）</p>	<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本治療に関わる入院費用、細胞培養に関連する費用については昭和大学藤が丘病院循環器内科、国立成育医療センター再生医療センターの研究費から支出される。なお、この研究による被験者への交通費、謝金等の支給は行わない。</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>自己骨髄間葉系細胞移植による再生治療は、国内での報告が複数されているが、今回の臨床研究では培養過程があり、末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）に対する自己間葉系細胞の培養細胞移植による治療は新規性がある。</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○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）

- 1.研究者の略歴及び研究業績
- 2.臨床研究の実施計画
- 3.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
- 4.研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙）
- 5.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
- 6.同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 7.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
- 8. CPC 関連書類  
（国立成育医療研究センター再生医療センターで実施のため、省略）
- 9.自己骨髄間葉系細胞製品標準書
  - （手順1）骨髄採取手順書
  - （手順2）血清採取手順書
  - （手順3）骨髄搬送手順書
  - （手順4）血清搬送手順書
  - （手順5）血清非働化手順書
  - （手順6）培地調整手順書
  - （手順7）検体搬入・細胞播種手順書
  - （手順8）培地交換手順書
  - （手順9）細胞継代手順書
  - （手順10）細胞回収手順書
  - （手順11）検体(細胞)搬送手順書
  - （手順12）自己骨髄間葉系細胞移植手順書
- 10.試料及び個人情報の流れ
  - 血清、骨髄及び自己骨髄間葉系細胞の搬送実地記録
- 11.撤回に関する手続き
- 12.逸脱管理手順書
- 13.重篤な有害事象が発生した場合の対応手順
- 14.倫理委員会関係資料

## 平易用語要旨

本臨床研究は末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者本人の骨髄から間葉系幹細胞を採取し体の外で数を増やし、虚血下肢の筋肉内に移植し下肢虚血が改善するかどうかを確認することを目的としている。

末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者は、間欠性跛行、安静時疼痛、下肢の組織傷害（皮膚潰瘍・壊死）などの臨床症状を呈す。下肢の末梢血管病変が進行し、筋肉及び皮膚組織の虚血症状を有する患者に対しては、①保存的な運動療法を含むリスクファクター除去、②薬物療法（血管壁ならびに血小板に作用する薬剤）、③カテーテルによる血管拡張術やステント留置術及び④自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法などが選択され治療に用いられている。しかしながら、末梢病変やびまん性病変に対しては現在のところ、これらのカテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術を行っても確実な効果は得られない。さらに血行再建術も不可能な症例が多く、薬物治療の効果もなく肢趾切断となる患者が後を絶たない。

一方、近年成人の骨髄及び末梢血単核球中に血管内皮細胞に分化しうる血管内皮前駆細胞が存在することが報告された。また骨髄由来単核細胞移植は下肢虚血及び心筋虚血動物モデルにおいて、血管新生や側副血行路の発達により下肢血流量増加作用や心機能改善作用を発揮することが確認された。自己骨髄単核球を用いた細胞移植治療は臨床試験が50例以上の症例で行われ、重篤な副作用はみられず（軽い発熱や術後疼痛はあるとのこと）、良好な結果と報告されている。

しかしながら、骨髄単核球移植による治療は多量の骨髄液採取を必要とし侵襲が大きく、また我々の検討では、新鮮分離細胞のため骨髄細胞中の幹・前駆細胞量に個人差があり臨床効果に差が出ることが明らかとなった。

近年、間葉系幹細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。

骨髄中に存在する間葉系幹細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系幹細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系幹細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。

近年、我々はブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、間葉系幹細胞移植は血管新生を促すことにより心機能を回復することを示した。また、ラット下肢虚血モデルにおいても間葉系幹細胞移植は血管再生を促進し下肢虚血を改善することを明らかにした。

今回、細胞培養を依頼する施設（国立成育医療研究センター研究所）では以前より無菌培養施設を利用してヒト間葉系幹細胞の培養を行い、間葉系幹細胞移植の臨床試験を行っ

てきたが、主立った副作用は出現していない。以上より、同施設で培養した細胞を人へ移植することの安全性はほぼ確立されているが、この細胞を用いた末梢動脈疾患患者に対する細胞移植治療の有効性および安全性は確立されていない。また、心血管病症例の骨髄間葉系幹細胞の培養増殖能には個人差があることが分かってきた。画一化した細胞移植治療の確立のためには、各症例における骨髄間葉系幹細胞の細胞機能解析を行い病態との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにする必要がある。

従って本研究により、間葉系幹細胞を用いた血管の再生、下肢虚血改善効果が証明されれば、既存の治療とは異なった新たな末梢動脈閉塞症に対する治療の開発につながる可能性がある。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 8月2日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	名称	独立行政法人国立成育医療研究センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長・五十嵐 

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。

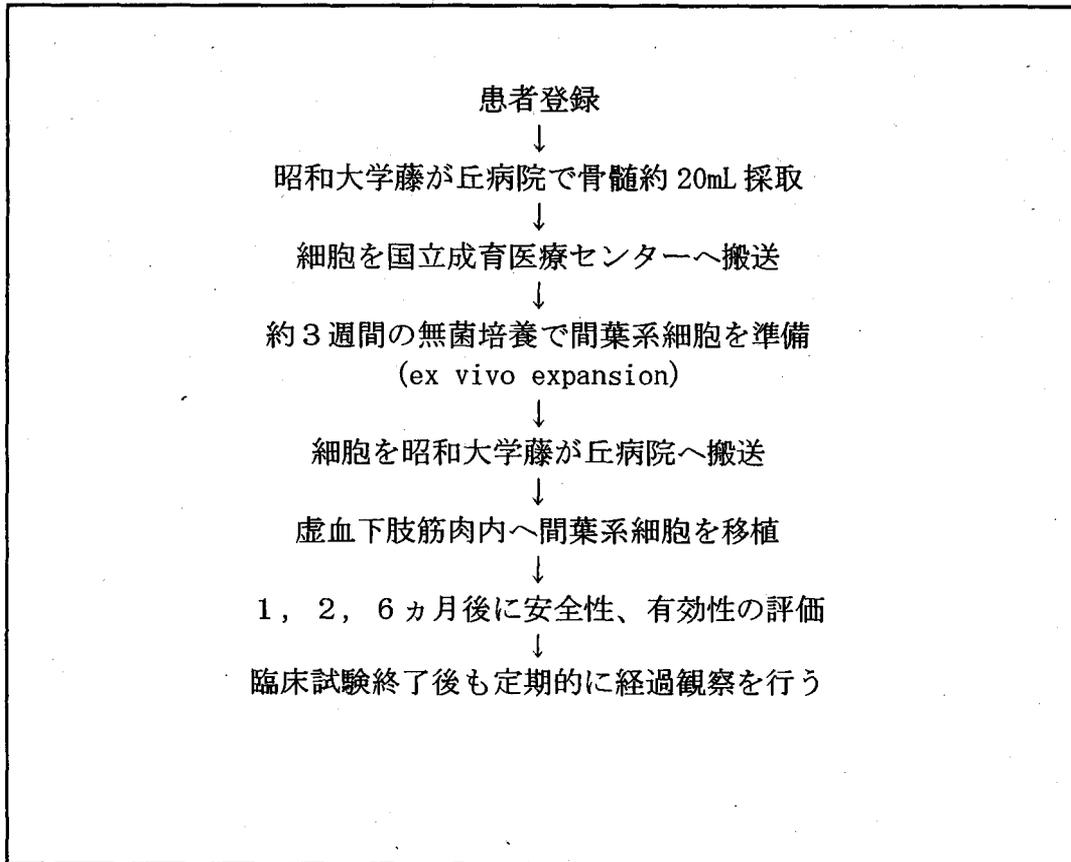
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージヤー病・膠原病）への血管再生治療	独立行政法人 国立成育医療研究センター 研究所再生医療センター・センター長 梅澤 明弘

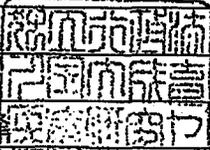
### ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）への血管再生治療
申請年月日	平成24年8月21日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立成育医療研究センター 研究責任者：梅澤 明弘
対象疾患	慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血下肢
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	2013年1月1日から2016年12月31日、10症例
治療研究の概要	重症化した末梢動脈疾患患者より、骨髄を少量採取し間葉系細胞を培養増幅し、虚血下肢に移植し、安全性と治療効果とを評価する。当施設では細胞培養を担当する。
その他（外国での状況等）	小動物だけでなく、ウサギモデルにおいても2012年に培養骨髄間葉系幹細胞の移植により血管新生効果が報告された。また中国において2011年に、培養骨髄間葉系幹細胞によるヒトでの臨床研究において有効性が示されている。
新規性について	培養骨髄間葉系細胞を血管再生療法に用いることに新規性がある。

シエーマ



## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己骨髄間葉系細胞移植による末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・パージャール病・膠原病)への血管再生治療		
研究機関				
	名称	独立行政法人国立成育医療研究センター		
	所在地	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1		
	電話番号	03-3416-0181		
	FAX 番号	03-5494-7048		
研究機関の長				
	役職	総長		
	氏名	五十嵐 隆  印		
研究責任者				
	所属	独立行政法人国立成育医療研究センター研究所再生医療センター		
	役職	研究所副所長 兼 再生医療センター長		
	氏名	梅澤 明弘 		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-3416-0181 / Fax : 03-5494-7048	
		E-mail	umezawa@nch.go.jp	
	最終学歴	慶應義塾大学医学部卒業、慶應義塾大学大学院医学研究科卒業		
専攻科目	病理学			
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	昭和大学藤が丘病院		
	所在地	〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30		
	電話番号	045-971-1151		
	FAX 番号	045-974-4641		
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	昭和大学藤が丘病院長		
	氏名	真田 裕		
臨床研究の目的・意義		<p>間葉系細胞は骨髄から分離することができ、かつ比較的容易に大量培養が可能である。従って患者から得た少量の骨髄細胞から治療に必要な量の間葉系細胞を得ることができる。近年、間葉系細胞は心筋細胞や血管内皮細胞に分化することや複数の血管新生因子を分泌することが報告され、我々はラット下肢虚血モデルを用いて間葉系細胞移植による虚血下肢血流改善効果</p>		

		<p>を確認した。今回、細胞培養を依頼する施設（国立成育医療研究センター研究所）では以前から無菌培養施設を利用してヒト間葉系細胞の培養を行い、間葉系細胞移植の臨床試験を行ってきたが、主立った副作用は出現していない。以上より、同施設で培養した細胞を人へ移植することの安全性はほぼ確立されているが、この細胞を用いた末梢動脈疾患患者に対する細胞移植治療の有効性および安全性は確立されていない。また、心血管病症例の骨髄間葉系細胞の培養増殖能には個人差があることが分かってきた。画一化した細胞移植治療の確立のためには、各症例における骨髄間葉系細胞の細胞機能解析を行い病態との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにする必要がある。</p> <p>本研究の目的は、1) 末梢動脈疾患患者から採取した骨髄細胞を用いて間葉系細胞を国立成育医療研究センター研究所で大量培養すること、2) 同施設で培養した間葉系細胞を昭和大学藤が丘病院において末梢動脈疾患患者の虚血下肢筋肉内へ移植し、下肢虚血改善効果および安全性を検討する、3) 採取した間葉系細胞と血清の一部を用いて増殖分化能、血管再生能、細胞表面抗原を調べることで細胞の機能評価を行い、病態との関係・細胞移植治療効果との関係を検討する。</p>
臨床研究の対象疾患		
名称		重症末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）により QOL が阻害され、血行再建術不応もしくは血行再建術のみでは十分な効果が得られないと考えられる安静時疼痛、皮膚潰瘍または重度の間欠性跛行を示す患者
選定理由		<p>末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者は、間欠性跛行、安静時疼痛、下肢の組織傷害（皮膚潰瘍・壊死）などの臨床症状を呈す。下肢の末梢血管病変が進行し、筋肉及び皮膚組織の虚血症状を有する患者に対しては、①保存的な運動療法を含むリスクファクター除去、②薬物療法（血管壁ならびに血小板に作用する薬剤）、③カテーテルによる血管拡張術やステント留置術及び④自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法などが選択され治療に用いられている。しかしながら、末梢病変やびまん性病変に対しては現在のところ、これらのカテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術を行っても確実な効果は得られない。さらに血行再建術も不可能な症例が多く、薬物治療の効果もなく肢趾切断となる患者が後を絶たない。</p> <p>間葉系細胞は骨髄に存在し、血液ができるために必要な場を</p>

		<p>提供している間質細胞である。近年、この間葉系細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。骨髄中に存在する間葉系細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。そのため本研究の対象疾患として選定した。</p>
被験者等の選定基準		<p><b>【選択基準】</b></p> <p>①患者本人から文書による同意が得られること。  ②同意取得時の満年齢が20歳以上の者  ③血管造影により、投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈または膝窩動脈以下に閉塞または狭窄部位があり、その閉塞・狭窄に起因する安静時疼痛、皮膚潰瘍または重度の間欠性跛行を有している者  ④投与対象肢に対して一般に血行再建術不適合もしくは血行再建術のみでは十分な効果が得られないと考えられるもの</p> <p><b>【除外基準】</b>:以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする</p> <p>①悪性腫瘍を有する患者  ②同意日2ヶ月以内に急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋炎、脳梗塞に罹患した患者  ③活動性の感染症を有する患者  ④妊婦または妊娠している可能性のある患者  ⑤増殖糖尿病網膜症（未治療の増殖網膜症、中期・晩期増殖網膜症）を有する者(治療終了例は除く)  ⑥その他、担当医師が不適合と判断した患者</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自己骨髄間葉系細胞
	由来	<input type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	<p>臨床試験の方法</p> <p>a)骨髄液と末梢血の採取（昭和大学藤が丘病院で施行）  患者自身の骨髄（20ml～40mL）を局所麻酔下に腸骨3～6カ所より採取し、ヘパリン入りPBS溶液に混和する。</p> <p>b)骨髄液と末梢血の搬送: 検体は採取後すみやかに冷蔵し自動車で国立成育医療研究センターへ搬送する（所要時間 約30分）。</p>

		<p>c)細胞培養（国立成育医療研究センターで施行）</p> <p>15%牛胎児血清入りの液体培地を調整する。通常の動物実験で用いられるさまざまな添加物（growth factor など）は一切使用しない。この培地に上記の骨髄を添加して約3週間の培養を行い、最後に自己血清で洗浄する。以上の操作により、治療に必要な数の骨髄間葉系細胞が得られる。最後に搬送当日に培養細胞をフラスコより剥離しPBSに懸濁させる。</p> <p>d)細胞の保存：細胞移植後に感染症が起こった場合の原因検査のために、厚生労働省の指針に従い採取した細胞および培養で得られた細胞の一部を5年間保存する。また、冷凍保存された細胞の一部を用いて増殖分化能を調べ細胞機能評価を行う。</p> <p>e)細胞及び血清の機能解析： A) 細胞の増殖活性測定、B) 細胞の表面抗原の解析、C) サイトカイン測定、D)動物実験を行う。</p> <p>A) 採取した細胞を、牛胎児血清を用いて培養し自己血清を用いた場合との増殖能の比較検討を行う。また単一クローンの骨髄間葉系細胞を患者血清で培養する。</p> <p>B) 細胞膜に存在する種々の抗原（例えばCD抗原）を、これらに対応する抗体を用いて解析ならびに細胞の採取をセルソーター等の機械を用いて行う。</p> <p>C) 細胞から分泌されるサイトカイン、患者血清中のサイトカインを測定する：VEGF, bFGF, HGF, AMなどをELISAやRIAを用いて測定する。</p> <p>D) 細胞の生体内での機能を評価するため、培養した細胞の小動物への移植実験を行う。</p> <p>f)間葉系細胞の搬送：検体は採取後すみやかに冷蔵し自動車で昭和大学藤が丘病院へ搬送する（所要時間 約30分）。</p> <p>g)細胞移植（昭和大学藤が丘病院で施行）</p> <p>搬送された間葉系細胞は即座に移植される。被験者に全身麻酔下に搬送した間葉系細胞を虚血側の下肢に筋肉内注入する。具体的には約 <math>1 \times 10^7 \sim 8</math>、総量約 10-50ml の懸濁液を、下腿は一か所につき 0.5ml、足関節以下は一か所につき 0.3ml を27G針を用いて40~50ヶ所に分割して筋肉内に注入する。</p>
調製（加工）工程		有・無
非自己由来材料使用		有・無 動物種（ウシ）
複数機関での実施		有・無
他の医療機関への授与・販売		有・無

<p>安全性についての評価</p>	<p>安全性及び機能評価</p> <p>細胞移植 1, 2, 6 ヶ月後に機能評価を行う。安全性の評価は随時行い、本臨床試験終了後も定期的に経過観察を行う。</p> <p>有害事象 (投与対象肢の切断を含む)、副作用、臨床検査値</p> <p>安全性の評価項目</p> <p>a) 有害事象</p> <p>有害事象が発生したときには、担当医師は速やかに研究責任者へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転帰らに関して報告する。研究責任者が臨床試験の継続が困難と判断した場合は、試験を中止とする。研究責任者は細胞移植との因果関係等に関して調査し、可能な限り、回復まで追跡調査を行う。</p> <p>安全性評価のための臨床検査：</p> <p>①血液生化学的検査：治療前、細胞移植翌日、第 1 週目、2 週目、1 ヶ月後、2 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。必要時には、随時検査を施行する。</p> <p>②眼底検査：治療前、細胞移植 1 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。</p> <p>③CT 検査 (悪性腫瘍の有無のチェック)：治療前、細胞移植 2 ヶ月後、6 ヶ月後に行う。</p> <p>④病理解剖：被験者死亡時には原因検索のために可能な限り病理解剖を行うことを、同意取得時に被験者および家族に対して説明する。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>近年成人の骨髄及び末梢血単核球中に血管内皮細胞に分化しうる血管内皮前駆細胞が存在することが報告された。また骨髄由来単核細胞移植は下肢虚血及び心筋虚血動物モデルにおいて、血管新生や側副血行路の発達により下肢血流量増加作用や心機能改善作用を発揮することが確認された。自己骨髄単核球を用いた細胞移植治療は臨床試験が 50 例以上の症例で行われ、重篤な副作用はみられず(軽い発熱や術後疼痛はあるとのこと)、良好な結果と報告されている。</p> <p>しかしながら、骨髄単核球移植による治療は多量の骨髄液採取を必要とし侵襲が大きく、また我々の検討では、新鮮分離細胞のため骨髄細胞中の幹・前駆細胞量に個人差があり臨床効果に差が出るのが明らかとなった。</p> <p>間葉系細胞は骨髄に存在し、血液ができるために必要な場を提供している間質細胞である。近年、この間葉系細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。骨髄中に存在する</p>

	<p>間葉系細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。近年、我々はブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、間葉系細胞移植は血管新生を促すことにより心機能を回復することを示した。また、ラット下肢虚血モデルにおいても間葉系細胞移植は血管再生を促進し下肢虚血を改善することを明らかにした。従って本研究により、間葉系細胞を用いた血管の再生、下肢虚血改善効果が証明されれば、既存の治療とは異なった新たな末梢動脈閉塞症に対する治療の開発につながる可能性がある。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>添付資料参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続き</p>	<p>同意取得の時期と方法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床試験実施責任医師は説明文書を用いて、十分に本臨床試験についての説明を行い、被験者に検討する十分な時間を与えた上で、被験者の自由意思による文書同意を取得する。</li> <li>2. 同意文書には、説明を行った臨床試験実施責任医師が署名または記名・捺印し、日付を記入する。また、臨床試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該臨床試験協力者も署名または記銘・捺印し、日付を記入する。</li> <li>3. 同意は骨髄採取時、細胞移植時にも取得する。</li> <li>4. 臨床試験実施責任医師は同意文書を保存する。</li> <li>5. 説明文書と同意文書（写し）を被験者に渡す。</li> </ol> <p>同意書は昭和大学藤が丘病院循環器内科で取得される。当研究</p>

		室に送られてきた骨髄細胞は採取された患者本人に移植するため、連結可能匿名化されている。
	説明事項	添付資料参照。
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	
	代諾者の選定理由	
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>重篤な有害事象が発現した場合の対応</p> <p>1)臨床試験実施責任医師は、骨髄採取や細胞移植の時に発症する可能性のある有害事象に備え、人工呼吸装置やエピネフィリン、ノルエピネフィリンなどの緊急用薬剤を手元に備えておく。</p> <p>2)臨床試験実施場所である昭和大学藤が丘病院のスタッフは、適宜そのサポートにあたるものとする。</p> <p>3)臨床試験責任医師は、実施機関の長、昭和大学医の倫理委員会にその情報を速やかに報告する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		臨床研究後は外来通院によって2カ月～3カ月に1度の経過観察を行う。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、迅速かつ適切な治療を受けることができる。</p> <p>提供される治療には健康保険を適用する。また本試験に起因する重度な健康被害に備え、臨床研究保険に加入する。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>本研究への参加は対象者の自由意思により決定され、同意しない場合においても治療内容も含め、いかなる不利益を被ることもない。個人情報の保護のため、検体（血液および摘出組織）および臨床情報は個人情報管理責任者が連結可能匿名化する。すなわち、検体および臨床情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し、独自の記号を付したのち、国立成育医療研究センター研究所再生医療センターへ送付する。</p> <p>個人情報管理責任者：佐藤督忠(昭和大学藤が丘病院・循環器内科講師)</p> <p>添付資料参照。</p>

<p>その他</p>	<p>・ 試料と臨床情報、解析結果の保存、管理法。</p> <p>個人情報管理責任者は個人と記号の対応表を昭和大学藤が丘病院循環器内科のコンピューターを用いて移動媒体内に保存する。試料は国立成育医療研究センター研究所再生医療センターで冷凍保存され、臨床情報と解析結果は各施設内の外部から切り離されたコンピューター内に保存される。国立成育医療研究センター研究所再生医療センターではすべての情報はセンター長梅澤明弘が管理する。同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の検体、臨床情報全て匿名化されたまま廃棄され、個人情報管理責任者が保存している対応表から除かれる。</p> <p>・ 試料（資料）の保存。</p> <p>全ての試料と情報は、細胞移植後に感染症が起こった場合の原因検索、および将来の別の研究に使用する計画があるため、そのことに関して本人の同意を得る。同意が得られた場合にのみ、試料（資料）を5年間保存する。臨床資料は昭和大学藤が丘病院循環器内科（管理責任者：鈴木 洋）で保存し、細胞は国立成育医療研究センター（管理責任者：梅澤明弘）で適切な方法で管理する。将来の別の研究を実施する前には昭和大学医の倫理委員会に申請し審査を受ける。また、同意後も本人からの同意撤回があれば直ちに試料と情報を廃棄する。</p> <p>添付資料参照。</p>
<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本治療に関わる入院費用、細胞培養に関連する費用については昭和大学藤が丘病院循環器内科、国立成育医療センター再生医療センターの研究費から支出される。なお、この研究による被験者への交通費、謝金等の支給は行わない。</p> <p>② 既に行われているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>自己骨髄間葉系細胞移植による再生治療は、国内での報告が複数されているが、今回の臨床研究では培養過程があり、末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・膠原病）に対する自己間葉系細胞の培養細胞移植による治療は新規性がある。</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）

- 1.研究者の略歴及び研究業績
- 2.臨床研究の実施計画
- 3.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
- 4.研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙）
- 5.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
- 6.同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況  
（昭和大学申請に関わる部分のため省略）
- 7.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
- 8. CPC 関連書類
- 9.自己骨髄間葉系細胞製品標準書
  - （手順1）骨髄採取手順書
  - （手順2）血清採取手順書
  - （手順3）骨髄搬送手順書
  - （手順4）血清搬送手順書
  - （手順5）血清非働化手順書
  - （手順6）培地調整手順書
  - （手順7）検体搬入・細胞播種手順書
  - （手順8）培地交換手順書
  - （手順9）細胞継代手順書
  - （手順10）細胞回収手順書
  - （手順11）検体(細胞)搬送手順書
  - （手順12）自己骨髄間葉系細胞移植手順書
- 10.試料及び個人情報の流れ
  - 血清、骨髄及び自己骨髄間葉系細胞の搬送実地記録
- 11.撤回に関する手続き
- 12.逸脱管理手順書
- 13 重篤な有害事象が発生した場合の対応手順
- 14 倫理委員会関係資料

## 平易用語要旨

本臨床研究は末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者本人の骨髄から間葉系幹細胞を採取し体の外で数を増やし、虚血下肢の筋肉内に移植し下肢虚血が改善するかどうかを確認することを目的としている。

末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の患者は、間欠性跛行、安静時疼痛、下肢の組織傷害（皮膚潰瘍・壊死）などの臨床症状を呈す。下肢の末梢血管病変が進行し、筋肉及び皮膚組織の虚血症状を有する患者に対しては、①保存的な運動療法を含むリスクファクター除去、②薬物療法（血管壁ならびに血小板に作用する薬剤）、③カテーテルによる血管拡張術やステント留置術及び④自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法などが選択され治療に用いられている。しかしながら、末梢病変やびまん性病変に対しては現在のところ、これらのカテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術を行っても確実な効果は得られない。さらに血行再建術も不可能な症例が多く、薬物治療の効果もなく肢趾切断となる患者が後を絶たない。

一方、近年成人の骨髄及び末梢血単核球中に血管内皮細胞に分化しうる血管内皮前駆細胞が存在することが報告された。また骨髄由来単核細胞移植は下肢虚血及び心筋虚血動物モデルにおいて、血管新生や側副血行路の発達により下肢血流量増加作用や心機能改善作用を発揮することが確認された。自己骨髄単核球を用いた細胞移植治療は臨床試験が50例以上の症例で行われ、重篤な副作用はみられず（軽い発熱や術後疼痛はあるとのこと）、良好な結果と報告されている。

しかしながら、骨髄単核球移植による治療は多量の骨髄液採取を必要とし侵襲が大きく、また我々の検討では、新鮮分離細胞のため骨髄細胞中の幹・前駆細胞量に個人差があり臨床効果に差が出ることが明らかとなった。

近年、間葉系幹細胞の中には多分化能を有する幹細胞が存在し、脂肪及び骨、神経、心筋、血管に分化することが明らかとなってきた。

骨髄中に存在する間葉系幹細胞の数は非常に少ない。しかし、間葉系幹細胞は日常診療で行われている骨髄穿刺により容易に分離・培養・増幅することが可能であり、従って患者から得た少量の骨髄液から治療に必要な量の間葉系幹細胞を培養することにより得ることができる。この方法では自己細胞を用いるため、拒絶反応を避けることができ、また倫理的な問題が生じる余地も限られる。

近年、我々はブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、間葉系幹細胞移植は血管新生を促すことにより心機能を回復することを示した。また、ラット下肢虚血モデルにおいても間葉系幹細胞移植は血管再生を促進し下肢虚血を改善することを明らかにした。

今回、細胞培養を依頼する施設（国立成育医療研究センター研究所）では以前より無菌培養施設を利用してヒト間葉系幹細胞の培養を行い、間葉系幹細胞移植の臨床試験を行っ

てきたが、主立った副作用は出現していない。以上より、同施設で培養した細胞を人へ移植することの安全性はほぼ確立されているが、この細胞を用いた末梢動脈疾患患者に対する細胞移植治療の有効性及び安全性は確立されていない。また、心血管病症例の骨髄間葉系幹細胞の培養増殖能には個人差があることが分かってきた。画一化した細胞移植治療の確立のためには、各症例における骨髄間葉系幹細胞の細胞機能解析を行い病態との関係・細胞移植治療効果との関係を明らかにする必要がある。

従って本研究により、間葉系幹細胞を用いた血管の再生、下肢虚血改善効果が証明されれば、既存の治療とは異なった新たな末梢動脈閉塞症に対する治療の開発につながる可能性がある。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 8月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
	名称	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学 医学部長 創造科学技術研究機構 医学部門長・今井 

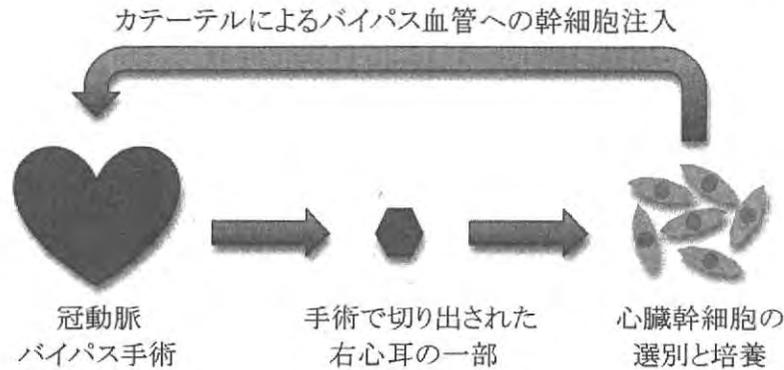
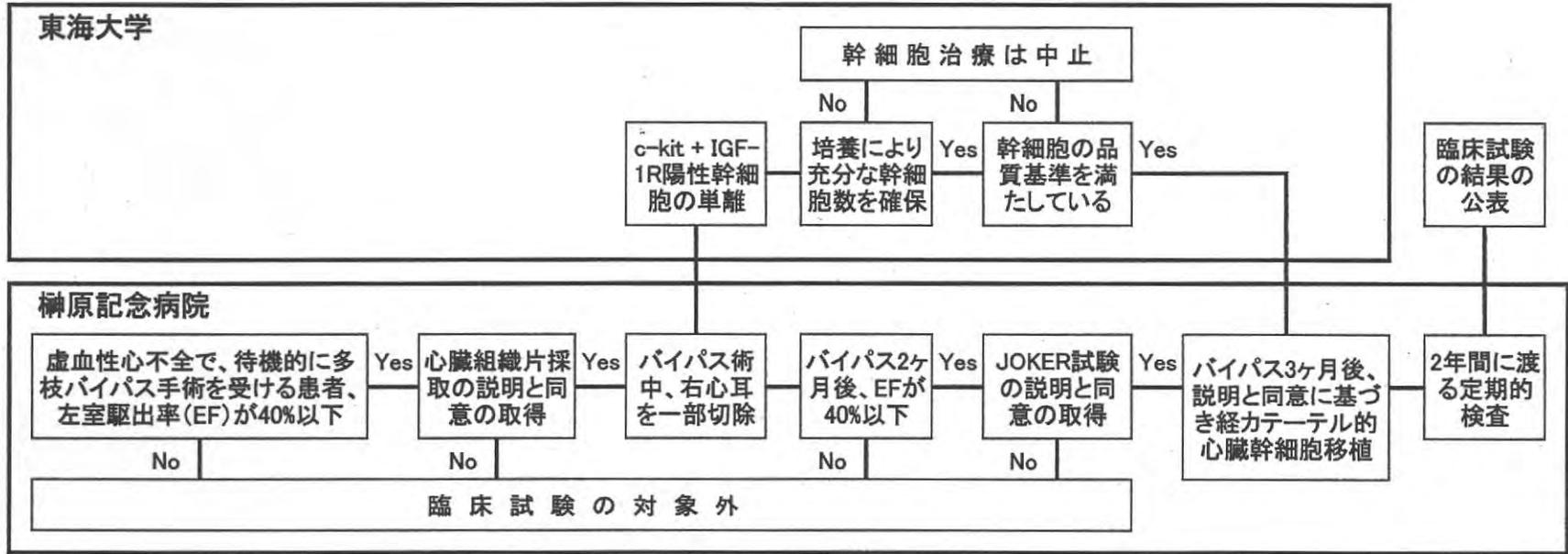
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

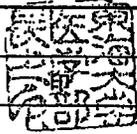
ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門 特任准教授・細田 徹 

### ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験
申請年月日	平成24年8月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東海大学 研究責任者：細田 徹
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞
実施期間及び対象症例数	承認日から2016年3月31日、6症例
治療研究の概要	待機的に冠動脈バイパス手術を行う症例より、切離される右心耳を利用し心臓幹細胞を単離する。バイパス手術後も左心室駆出率が十分に回復しない症例にカテーテルを用いて幹細胞を投与する。安全性と心不全に対する治療効果を確認する。当施設では、細胞培養を担当する。
その他（外国での状況等）	冠動脈内注入法による陳旧性心筋梗塞に対する心臓内幹細胞の移植には、研究責任者が関与している SCIPIO 試験のほかに、コロニースフィア形成により精製した幹細胞を用いる CADUCEUS 試験があり、2009年から開始され、それぞれ安全性と有効性が報告されている。
新規性について	c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞を国内で初めて臨床応用する。



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験		
研究機関			
名称	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門		
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糞屋143		
電話番号	0463-93-1121 (内線 2784)		
FAX番号	0463-95-3522		
研究機関の長			
役職	東海大学 医学部長		
氏名	今井 裕		
研究責任者 (統括責任者)			
所属	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門		
役職	特任准教授		
氏名	細田 徹		
連絡先	Tel/Fax	Tel:0463-93-1121 (内線 2784) /Fax:0463-95-3522	
	E-mail	hosoda@tokai-u.jp	
最終学歴	2000年 東京大学大学院 医学系研究科 博士課程 修了		
専攻科目	内科学専攻 (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	公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附属 榑原記念病院		
所在地	〒183-0003 東京都府中市朝日町3-16-1		
電話番号	042-314-3111		
FAX番号	042-314-3199		
共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)			
役職	病院長		
氏名	友池 仁暢		

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	近年まで心臓は終末分化臓器とみなされ、個々の心筋細胞は生後間もなく増殖能力を失い、収縮を繰り返しつつ個体の死まで生き続けると信じられて来た。この考えに拠れば、壊死した心筋等は置き換えられることなく、薬物治療等で心機能が維持できなければ、補助人工心臓や心臓移植が残された治療手段とみなされる。しかしながら、脳死ドナーの不足、移植後の拒絶反応、免疫抑制剤による副作用、医療費の高騰など、多くの問題が生じている。これに対し、統括責任者らの研究によりヒト心臓幹細胞の存在が示され、多くの動物実験や、米国で統括責任者らが実施した第1相臨床試験において非常に有望な結果が得られている。更に最近、統括責任者らは、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画の再生能力の高さを明らかにした。本研究では、臨床における本細胞治療の安全性と有効性を検証することを目的とする。
臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	本疾患では冠動脈バイパス(CABG)手術等に拠る虚血の軽快にも関わらず、広範な心筋壊死や線維化の為に低心機能が持続し、生命予後やQOLの悪化を来す。病態の改善には再生心筋とそれを支持する再生血管、双方の形成が必須である。本研究では、待機的にCABGを行う症例を対象とし、手術時に切離される右心耳を利用することで、被験者の付加的な侵襲なく組織を採取し、心臓幹細胞を単離する。
被験者等の選定基準	単独でインフォームド・コンセントを与えられる者で、陈旧性心筋梗塞の為に心臓超音波または左心室造影により左心室駆出率が40%以下で、2週間以内に体外循環を用いた待機的に冠動脈バイパス手術を施行予定の患者を対象とする。ただし、HIV抗体陽性、HbA1c>8.5%、妊娠している可能性のある女性、バイパス手術2(±1)ヶ月後の再評価で左心室駆出率が40%を超えた者(約8割と想定)は治療対象としない。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞
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	体外循環導入の際に切離される右心耳を無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液(別紙11参照)中に維持して東海大学に搬送。同大学内のGMP準拠のCPCにて、コラゲナーゼ処理後、幹細胞培養液中で培養。マグネティック・ビーズを用いてc-kit陽性幹細胞を選別し、更にそのIGF-1受容体陽性分画を単離し培養する。手術3(±1)ヶ月後、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを用いてバイパス血管内に細胞を投与する。
調製(加工)行程	(有)無
非自己由来材料使用	(有)無      動物種(ニュージーランド産牛血清)
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	別紙3に示すように、c-kit陽性ヒト心臓幹細胞は最も良く性格付けされている心臓由来の組織幹細胞で、これまでに心筋梗塞のモデル動物130匹以上(この内IGF-1受容体陽性分画は15匹)に対する治療的移植に用いられ、宿主動物の免疫抑制状態にも関わらず、腫瘍形成は一例も認められていない。また、ブタ心臓幹細胞の冠動脈内自家移植による慢性虚血性心不全に対する前臨床試験でも有害事象は認められず、2009年より進行中の第1相臨床試験でも、予定されていた全20例が安全に細胞治療を受け、中間結果をLancet誌に報告した。本研究では同細胞の半分～3分の1程度を占める亜分画を用いるため、安全性はほぼ同様と想定出来るものと考えている。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	統括責任者は、ハーバード大学のAnversa教授の下で心臓幹細胞の研究に7年余り従事し、特にc-kit陽性ヒト心臓幹細胞に関しては、米国での第1相臨床試験を含めた全ての仕事に貢献し、この細胞の取り扱いだけでなく、幹細胞全般や再生医学に関して豊富な知識を有する。また林研究員もヒト腫瘍組織培養等の経験を持ち、加えてAnversa教授の研究室で4ヶ月間研修し、東海大学においてヒト心臓幹細胞の単離・培養を再現している。一方、内科と外科が協力して循環器診療に当たっている柳原記念病院では、過去の実績から上記の選定基準を満たす手術症例が年平均2例程度あり、約3年で目標とする6例の治療が可能であると判断した。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>対象患者本人に、待機的冠動脈バイパス手術に伴う右心耳の部分切除と幹細胞の単離・培養について説明し、自由意志に基づく同意(#1)を得る。バイパス手術時、体外循環導入の際に切離される右心耳の一部を手術室で無菌的に細切し、水温の幹細胞培養液(別紙11参照)中に維持して東海大学に搬送する。同学内のGMP準拠の細胞調製施設(CPC)にて、以後の操作を無菌的に行う。コラゲナーゼで処理した後、単離された小細胞を幹細胞培養液中で約2週間培養する。米国での第1相臨床試験と同じ方法により、マグネティック・ビーズを使ってc-kit陽性心臓幹細胞(c-kit+)を選別し、その細胞から、同様にマグネティック・ビーズを使ってIGF-1受容体陽性分画(c-kit+/IGF-1R+)を単離し培養する。バイパス手術の2(±1)ヶ月後、心臓超音波検査を行い、左心室駆出率が40%以下の場合(約2割程度の症例と想定される)に限り、細胞治療の対象者として新たに説明を行い、同意(#2)を得る。培養細胞の一部を使い、別紙11に定める各品質基準を確認する。基準を満たさない場合は、当該症例を治療対象から除外する。ガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンチグラムを施行し、各バイパス血管の灌流領域の内、残存心筋が最も少ない一本を治療ターゲットとする。細胞投与につき再度説明し同意(#3)を得た後、バイパス血管内に、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを併用して1,000,000個のc-kit+/IGF-1R+幹細胞懸濁液を投与する。治療1ヶ月後、3ヶ月後、以後3ヶ月毎に2年間に渡って、NYHA分類・PGAスコアによる自覚症状、聴診等の身体的所見、血清NT-proBNPと胸部レントゲンによる心不全評価、12誘導及びホルター心電図による不整脈評価、心臓超音波検査による局所壁運動を含めた左心室機能評価を行う。また幹細胞治療1年後と2年後にガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンチグラムを施行し、心筋再生の程度を検証する。全6症例の治療を通じ、安全性を主要評価項目とし、副次的に心不全に対する治療効果を評価する。治療2年後以降も、10年間を目安として定期的に外来でフォローし、最低10年間は記録を保管する予定である。</p>				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">手続</td> <td>試験に先立ち井口医師が被験者に対して文書を用いて十分に説明し、被験者になることについての本人の自由意思に基づく同意を文書により得る。同意後でも細胞投与前であれば参加の意思はいつでも撤回可能で、その場合でも以後の医療に支障を来すことはない。ただし、被験者保護の観点から細胞投与後の同意取り消しは認めない。</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、本研究の目的・意義・方法や実施期間、予期される効果及び危険、被験者となることへの同意は自由であること、同意しない場合でも何ら不利益を受けないこと、同意した後でも撤回できること、健康被害が生じた際の措置について、文書に記載し説明する。</td> </tr> </table>	手続	試験に先立ち井口医師が被験者に対して文書を用いて十分に説明し、被験者になることについての本人の自由意思に基づく同意を文書により得る。同意後でも細胞投与前であれば参加の意思はいつでも撤回可能で、その場合でも以後の医療に支障を来すことはない。ただし、被験者保護の観点から細胞投与後の同意取り消しは認めない。	説明事項	「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、本研究の目的・意義・方法や実施期間、予期される効果及び危険、被験者となることへの同意は自由であること、同意しない場合でも何ら不利益を受けないこと、同意した後でも撤回できること、健康被害が生じた際の措置について、文書に記載し説明する。	
手続	試験に先立ち井口医師が被験者に対して文書を用いて十分に説明し、被験者になることについての本人の自由意思に基づく同意を文書により得る。同意後でも細胞投与前であれば参加の意思はいつでも撤回可能で、その場合でも以後の医療に支障を来すことはない。ただし、被験者保護の観点から細胞投与後の同意取り消しは認めない。				
説明事項	「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、本研究の目的・意義・方法や実施期間、予期される効果及び危険、被験者となることへの同意は自由であること、同意しない場合でも何ら不利益を受けないこと、同意した後でも撤回できること、健康被害が生じた際の措置について、文書に記載し説明する。				
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					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td>該当しない。</td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>該当しない。</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	該当しない。	代諾者の選定方針	該当しない。	
研究が必要不可欠である理由	該当しない。				
代諾者の選定方針	該当しない。				
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>被験者に対して重大な事態が生じた場合、「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、研究責任者は、研究機関の長及び統括責任者に速やかに報告しつつ、必要に応じて、研究の中止又は暫定的な措置を講ずる。研究機関の長は、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、研究の中止その他の必要な措置を講ずるよう指示した上で、他方の研究機関の長とも情報を共有し、また重大な事態及び講じられた措置等について厚生労働大臣に報告し、その意見を聴く。</p>				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>治療後2年間の臨床研究期間終了後も、通常の保険診療として、10年間を目安に被験者を追跡調査する。有害事象が生じた場合には、適切な医療措置を行うと共に、原因の究明に努める。</p>				

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>臨床研究に伴う補償</b>	
補償の有無	(有) 無
補償が有る場合、その内容	臨床研究保険に加入する予定であり、本研究と、生じた有害事象との因果関係が否定されず、過失が認められない場合、臨床研究保険に規定された範囲内で補償が可能である。
<b>個人情報保護の方法</b>	
連結可能匿名化の方法	採取した右心耳及び培養幹細胞は、被験者識別番号により管理する。被験者識別番号と被験者を対応付けるコード表は、榊原記念病院にて井口医師の責任下で厳重に管理する。
その他	本試験の関係者は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」「個人情報の保護に関する法律」等に準じ、個人情報の保護に最大限の努力を払う。特に、研究責任者等が本試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定されないよう充分に配慮する。
<b>その他必要な事項</b> (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>本研究の資金には、東海大学創造科学技術研究機構医学部門、及び榊原記念病院が共同で取得を予定している、厚生労働科学研究費補助金を充当する見通しであり、これに伴う利害の衝突はない。</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>2009年より米国で重症慢性虚血性心不全の第1相臨床試験に用いられているc-kit陽性ヒト心臓幹細胞を、国内で初めて臨床応用する。加えて、動物実験等においてより高い再生能力が示されている、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画を用いて、その治療における安全性と有効性を検討することを目的としている。</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)

- V 研究者の略歴及び研究業績(別紙1)
- V 研究の流れ図、及びボンチ絵(別紙2)
- V 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(及び特に関連性の高い論文三編の別刷、別紙3)
- V 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)
- V 研究の概要を平易な用語を用いて記載した要旨(別紙5)
- V 製品概要書・製品標準書(別紙6)
- V 倫理委員会用研究計画書(別紙7)
- V 倫理審査委員会関連書類(議事録、結果通知書、委員名簿、委員会規定)(別紙8)
- V 研究機関の施設の状況(体制、別紙9)
- V 研究機関の施設の状況(設備、別紙10)
- V 標準操作手順書(SOP)、各種管理基準書、並びに管理様式(別紙11)

## JOKER 試験の概要を平易な用語を用いて記載した要旨

2007年、ヒトの心臓に幹細胞が存在することが、統括責任者らの研究によって初めて明らかにされ、成人の心臓でも他の臓器と同様に、古くなった細胞が幹細胞から作られた新しい筋肉や血管で置き換えられていることが分かって来ました。

c-kit というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞は、これまでに、心筋梗塞すなわち心臓の筋肉が死んで心臓の働きが悪くなった(心不全)動物 130 匹以上に移植され、筋肉や血管を再生して心臓の働きを改善する能力を持つことが示されました。これに基づいて 2009 年、心筋梗塞により心不全を来した患者さんを対象として、統括責任者も参画し米国で世界初の第 I 相臨床試験が開始されました。予定された 20 名の患者さん全員が無事に細胞治療を受け、これまでのところ有害事象もなく、素晴らしい中間成績が得られています。

一方、2011 年、統括責任者らの研究により、c-kit に加えて IGF-1 受容体というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞が、c-kit だけで選ばれた幹細胞と比べて、動物実験において更に優れた再生治療効果を持つことが示されました。

JOKER 試験では、本邦で心筋梗塞のために重度の心不全を来した 6 名の患者さんを対象として、冠動脈バイパス手術の際に切り去られる右心耳という部分の僅かな心臓組織から、c-kit と IGF-1 受容体を併せ持つ幹細胞を選び出して増やします。手術の 3 ヶ月後に、増やしておいた本人の幹細胞を、カテーテルという管を通してバイパス血管内に注入し、2 年間に渡って血液や画像を用いた様々な検査を行います。これにより、心臓幹細胞治療の安全性と、心不全に対する改善効果を評価します。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 8月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒183-0003 東京都府中市朝日町 3-16-1
	名称	公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院
	研究機関の長 役職名・氏名	榊原記念病院 病院長・友池 仁暢 

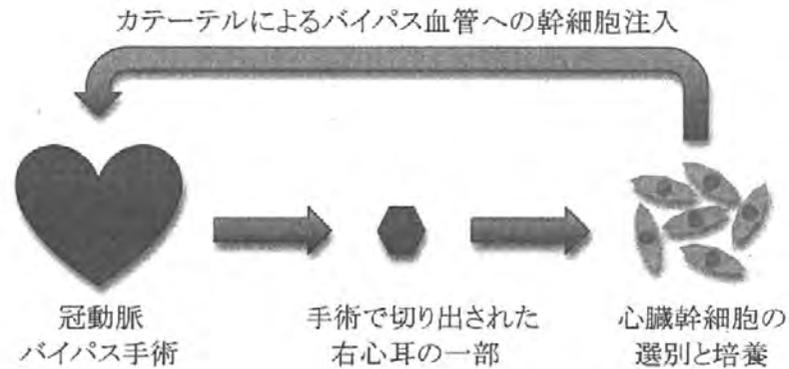
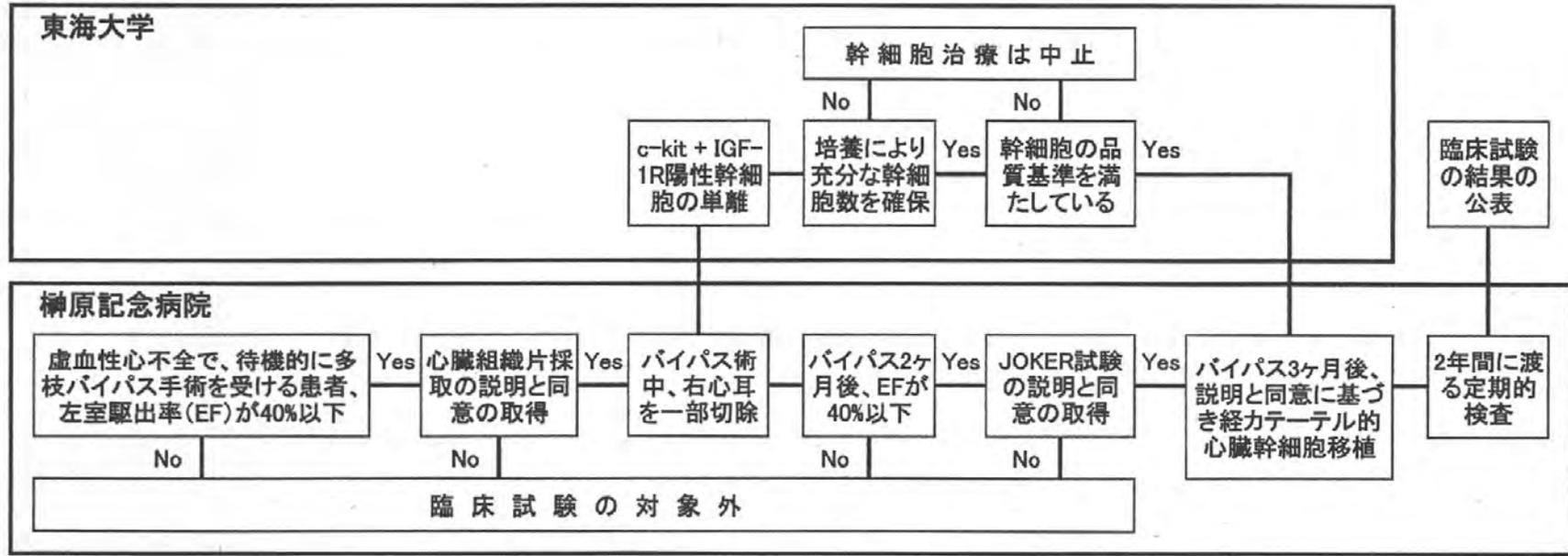
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

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
JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験	榊原記念病院 循環器内科部長 放射線科部長・井口 信雄 

### ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	JOKER（重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療）試験
申請年月日	平成24年8月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：榊原記念病院 研究責任者：井口 信雄
対象疾患	重症慢性虚血性心不全
ヒト幹細胞の種類	c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞
実施期間及び対象症例数	承認日から2016年3月31日、6症例
治療研究の概要	待機的に冠動脈バイパス手術を行う症例より、切離される右心耳を利用し心臓幹細胞を単離する。バイパス手術後も左心室駆出率が十分に回復しない症例にカテーテルを用いて幹細胞を投与する。安全性と心不全に対する治療効果を確認する。当施設では、バイパス手術と細胞投与を担当する。
その他（外国での状況等）	冠動脈内注入法による陳旧性心筋梗塞に対する心臓内幹細胞の移植には、研究責任者が関与しているSCIPIO試験のほかに、コロニースフィア形成により精製した幹細胞を用いるCADUCEUS試験があり、2009年から開始され、それぞれ安全性と有効性が報告されている。
新規性について	c-kit 陽性ヒト心臓幹細胞を国内で初めて臨床応用する。



## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	JOKER (重症虚血性心不全に対する自家心臓幹細胞治療) 試験	
研究機関		
名称	公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院	
所在地	〒183-0003 東京都府中市朝日町3-16-1	
電話番号	042-314-3111	
FAX番号	042-314-3199	
研究機関の長		
役職	病院長	
氏名	友池 仁暢	
研究責任者		
所属	榊原記念病院	
役職	循環器内科部長・放射線科部長	
氏名	井口 信雄	
連絡先	Tel/Fax	Tel:042-314-3111 /Fax:042-314-3199
	E-mail	niguchi@shj.heart.or.jp
最終学歴	1987年 山形大学 医学部医学科 卒業	
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	東海大学 創造科学技術研究機構 医学部門	
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143	
電話番号	0463-93-1121 (内線 2784)	
FAX番号	0463-95-3522	
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	東海大学 医学部長	
氏名	今井 裕	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	近年まで心臓は終末分化臓器とみなされ、個々の心筋細胞は生後間もなく増殖能力を失い、収縮を繰り返しつつ個体の死まで生き続けると信じられて来た。この考えに拠れば、壊死した心筋等は置き換えられることなく、薬物治療等で心機能が維持できなければ、補助人工心臓や心臓移植が残された治療手段とみなされる。しかしながら、脳死ドナーの不足、移植後の拒絶反応、免疫抑制剤による副作用、医療費の高騰など、多くの問題が生じている。これに対し、統括責任者らの研究によりヒト心臓幹細胞の存在が示され、多くの動物実験や、米国で統括責任者らが実施した第I相臨床試験において非常に有望な結果が得られている。更に最近、統括責任者らは、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画の再生能力の高さを明らかにした。本研究では、臨床における本細胞治療の安全性と有効性を検証することを目的とする。
臨床研究の対象疾患	
名称	重症慢性虚血性心不全
選定理由	本疾患では冠動脈バイパス(CABG)手術等に拠る虚血の軽快にも関わらず、広範な心筋壊死や線維化の為に低心機能が持続し、生命予後やQOLの悪化を来す。病態の改善には再生心筋とそれを支持する再生血管、双方の形成が必須である。本研究では、待機的にCABGを行う症例を対象とし、手術時に切離される右心耳を利用することで、被験者の付加的な侵襲なく組織を採取し、心臓幹細胞を単離する。
被験者等の選定基準	単独でインフォームド・コンセントを与えられる者で、陳旧性心筋梗塞の為に心臓超音波または左心室造影により左心室駆出率が40%以下で、2週間以内に体外循環を用いた待機的冠動脈バイパス手術を施行予定の患者を対象とする。ただし、HIV抗体陽性、HbA1c>8.5%、妊娠している可能性のある女性、バイパス手術2(±1)ヶ月後の再評価で左心室駆出率が40%を超えた者(約8割と想定)は治療対象としない。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞
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	体外循環導入の際に切離される右心耳を無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液中に維持して東海大学に搬送。同学内のGMP準拠のCFCにて、コラゲナーゼ処理後、幹細胞培養液中で培養。マグネティック・ビーズを用いてc-kit陽性幹細胞を選別し、更にそのIGF-1受容体陽性分画を単離し培養する。手術3(±1)ヶ月後、バルーン・カテーテルとマイクロカテーテルを用いてバイパス血管内に細胞を投与する。
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無    動物種(ニュージーランド産牛血清)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
安全性についての評価	c-kit陽性ヒト心臓幹細胞は最も良く性格付けされている心臓由来の組織幹細胞で、これまでに心筋梗塞のモデル動物130匹以上(この内IGF-1受容体陽性分画は15匹)に対する治療的移植に用いられ、宿主動物の免疫抑制状態にも関わらず、腫瘍形成は一例も認められていない。また、ブタ心臓幹細胞の冠動脈内自家移植による慢性虚血性心不全に対する前臨床試験でも有害事象は認められず、2009年より進行中の第I相臨床試験でも、予定されていた全20例が安全に細胞治療を受け、中間結果をLancet誌に報告した。本研究では同細胞の半分～3分の1程度を占める亜分画を用いるため、安全性はほぼ同様と想定出来るものと考えている。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	統括責任者は、ハーバード大学のAnversa教授の下で心臓幹細胞の研究に7年余り従事し、特にc-kit陽性ヒト心臓幹細胞に関しては、米国での第I相臨床試験を含めた全ての仕事に貢献し、この細胞の取り扱いだけでなく、幹細胞全般や再生医学に関して豊富な知識を有する。また林研究員もヒト腫瘍組織培養等の経験を持ち、加えてAnversa教授の研究室で4ヶ月間研修し、東海大学においてヒト心臓幹細胞の単離・培養を再現している。一方、内科と外科が協力して循環器診療に当たっている榊原記念病院では、過去の実績から上記の選定基準を満たす手術症例が年平均2例程度あり、約3年で目標とする6例の治療が可能であると判断した。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>対象患者本人に、待機的冠動脈バイパス手術に伴う右心耳の部分切除と幹細胞の単離・培養について説明し、自由意志に基づく同意(#1)を得る。バイパス手術時、体外循環導入の際に切除される右心耳の一部を手術室で無菌的に細切し、氷温の幹細胞培養液中に維持して東海大学に搬送する。学内のGMP準拠の細胞調製施設(CPC)にて、以後の操作を無菌的に行う。コラゲナーゼで処理した後、単離された小細胞を幹細胞培養液中で約2週間培養する。米国での第I相臨床試験と同じ方法により、マグネティック・ビーズを使ってc-kit陽性心臓幹細胞(c-kit+)を選別し、その細胞から、同様にマグネティック・ビーズを使ってIGF-1受容体陽性分画(c-kit+/IGF-1R+)を単離し培養する。バイパス手術の2(±1)ヶ月後、心臓超音波検査を行い、左心室駆出率が40%以下の場合(約2割程度の症例と想定される)に限り、細胞治療の対象者として新たに説明を行い、同意(#2)を得る。培養細胞の一部を使い、種々の品質基準を確認する。基準を満たさない場合は、当該症例を治療対象から除外する。ガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンチグラムを施行し、各バイパス血管の灌流領域の内、残存心筋が最も少ない一本を治療ターゲットとする。細胞投与につき再度説明し同意(#3)を得た後、バイパス血管内に、パルレーン・カテーテルとマイクロカテーテルを併用して、1,000,000個のc-kit+/IGF-1R+幹細胞懸濁液を投与する。治療1ヶ月後、3ヶ月後、以後3ヶ月毎に2年間に渡って、NYHA分類・PGAスコアによる自覚症状、聴診等の身体的所見、血清NT-proBNPと胸部レントゲンによる心不全評価、12誘導及びホルター心電図による不整脈評価、心臓超音波検査による局所壁運動を含めた左心室機能評価を行う。また幹細胞治療1年後と2年後にガドリニウム造影MRIと安静タリウム心筋シンチグラムを施行し、心筋再生の程度を検証する。全6症例の治療を通じ、安全性を主要評価項目とし、副次的に心不全に対する治療効果を評価する。治療2年後以降も、10年間を目安として定期的に外来でフォローし、最低10年間は記録を保管する予定である。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験に先立ち井口医師が被験者に対して文書を用いて十分に説明し、被験者になることについての本人の自由意思に基づく同意を文書により得る。同意後でも細胞投与前であれば参加の意思はいつでも撤回可能で、その場合でも以後の医療に支障を来すことはない。ただし、被験者保護の観点から細胞投与後の同意取り消しは認めない。</p>
説明事項	<p>「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、本研究の目的・意義・方法や実施期間、予期される効果及び危険、被験者となることへの同意は自由であること、同意しない場合でも何ら不利益を受けないこと、同意した後でも撤回できること、健康被害が生じた際の措置について、文書に記載し説明する。</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	
研究が必要不可欠である理由	<p>該当しない。</p>
代諾者の選定方針	<p>該当しない。</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>被験者に対して重大な事態が生じた場合、「臨床研究に関する倫理指針」並びに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準じ、研究責任者は、研究機関の長及び統括責任者に速やかに報告しつづ、必要に応じて、研究の中止又は暫定的な措置を講ずる。研究機関の長は、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、研究の中止その他の必要な措置を講ずるよう指示した上で、他方の研究機関の長とも情報を共有し、また重大な事態及び隣じられた措置等について厚生労働大臣に報告し、その意見を聴く。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>治療後2年間の臨床研究期間終了後も、通常の保険診療として、10年間を目安に被験者を追跡調査する。有害事象が生じた場合には、適切な医療措置を行うと共に、原因の究明に努める。</p>

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>臨床研究に伴う補償</b>	
補償の有無	(有) 無
補償が有る場合、その内容	臨床研究保険に加入する予定であり、本研究と、生じた有害事象との因果関係が否定されず、過失が認められない場合、臨床研究保険に規定された範囲内で補償が可能である。
<b>個人情報保護の方法</b>	
連結可能匿名化の方法	採取した右心耳及び培養幹細胞は、被験者識別番号により管理する。被験者識別番号と被験者を対応付けるコード表は、瀬原記念病院にて井口医師の責任下で厳重に管理する。
その他	本試験の関係者は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」「個人情報の保護に関する法律」等に準じ、個人情報の保護に最大限の努力を払う。特に、研究責任者等が本試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定され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)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本研究の資金には、東海大学創造科学技術研究機構医学部門、及び瀬原記念病院が共同で取得を予定している、厚生労働科学研究費補助金を充当する見通しであり、これに伴う利害の衝突はない。</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>2009年より米国で重症慢性虚血性心不全の第1相臨床試験に用いられているo-kit陽性ヒト心臓幹細胞を、国内で初めて臨床応用する。加えて、動物実験等において高い再生能力が示されている、心臓幹細胞のIGF-1受容体陽性分画を用いて、その治療における安全性と有効性を検討することを目的としている。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ✓ 研究者の略歴及び研究業績(別紙1)
- ✓ 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(三種、別紙2)
- ✓ 倫理審査委員会関連書類(議事録、結果通知書、委員名簿、委員会規定)(別紙3)
- ✓ 有害事象発生時の標準手順書(別紙4)
- ✓ 臨床研究保険の見積書(別紙5)

## JOKER 試験の概要を平易な用語を用いて記載した要旨

2007年、ヒトの心臓に幹細胞が存在することが、統括責任者らの研究によって初めて明らかにされ、成人の心臓でも他の臓器と同様に、古くなった細胞が幹細胞から作られた新しい筋肉や血管で置き換えられていることが分かって来ました。

c-kit というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞は、これまでに、心筋梗塞すなわち心臓の筋肉が死んで心臓の働きが悪くなった(心不全)動物 130 匹以上に移植され、筋肉や血管を再生して心臓の働きを改善する能力を持つことが示されました。これに基づいて 2009 年、心筋梗塞により心不全を来した患者さんを対象として、統括責任者も参画し米国で世界初の第 I 相臨床試験が開始されました。予定された 20 名の患者さん全員が無事に細胞治療を受け、これまでのところ有害事象もなく、素晴らしい中間成績が得られています。

一方、2011 年、統括責任者らの研究により、c-kit に加えて IGF-1 受容体というタンパク質を持つヒト心臓幹細胞が、c-kit だけで選ばれた幹細胞と比べて、動物実験において更に優れた再生治療効果を持つことが示されました。

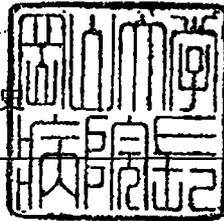
JOKER 試験では、本邦で心筋梗塞のために重度の心不全を来した 6 名の患者さんを対象として、冠動脈バイパス手術の際に切り去られる右心耳という部分の僅かな心臓組織から、c-kit と IGF-1 受容体を併せ持つ幹細胞を選び出して増やします。手術の 3 ヶ月後に、増やしておいた本人の幹細胞を、カテーテルという管を通してバイパス血管内に注入し、2 年間に渡って血液や画像を用いた様々な検査を行います。これにより、心臓幹細胞治療の安全性と、心不全に対する改善効果を評価します。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年8月29日

厚生労働大臣 殿

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



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。

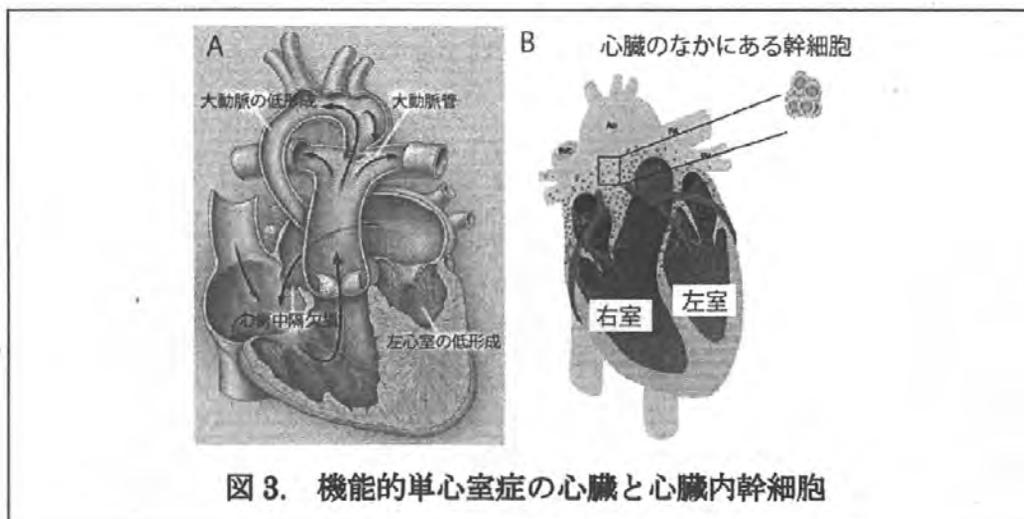
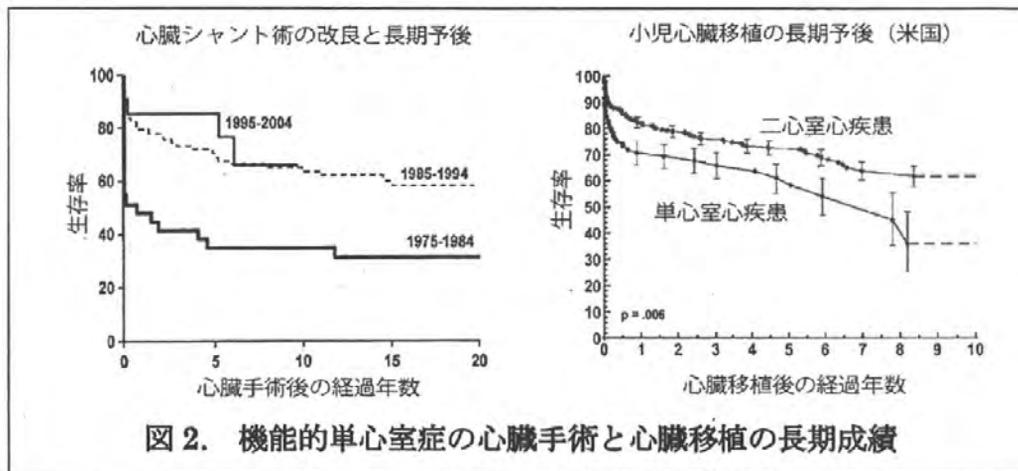
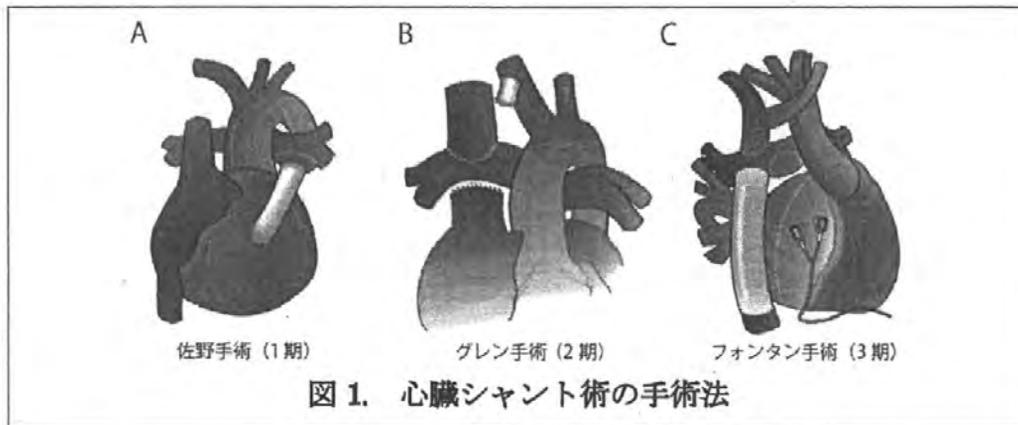
記

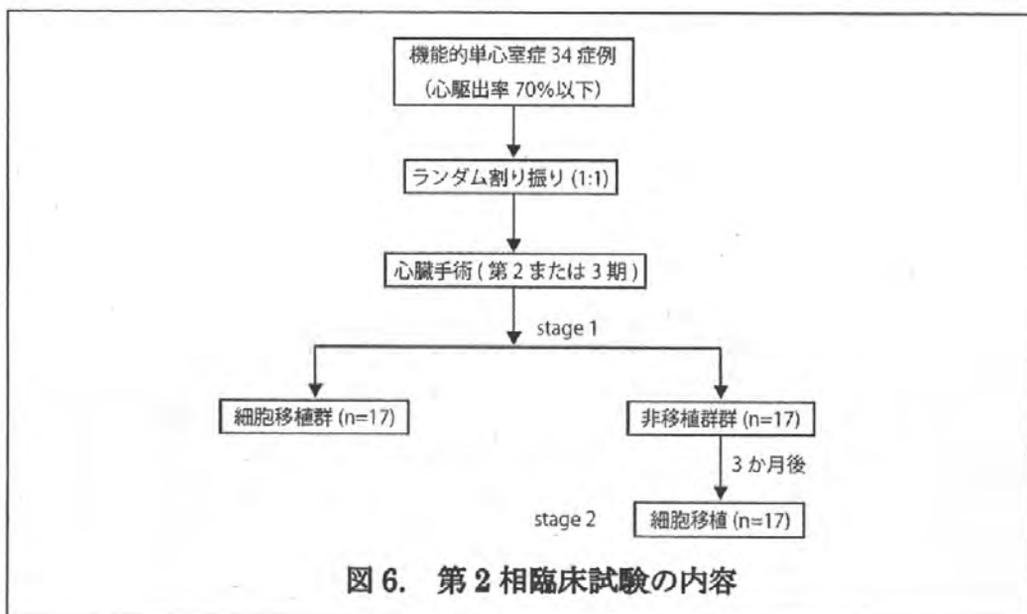
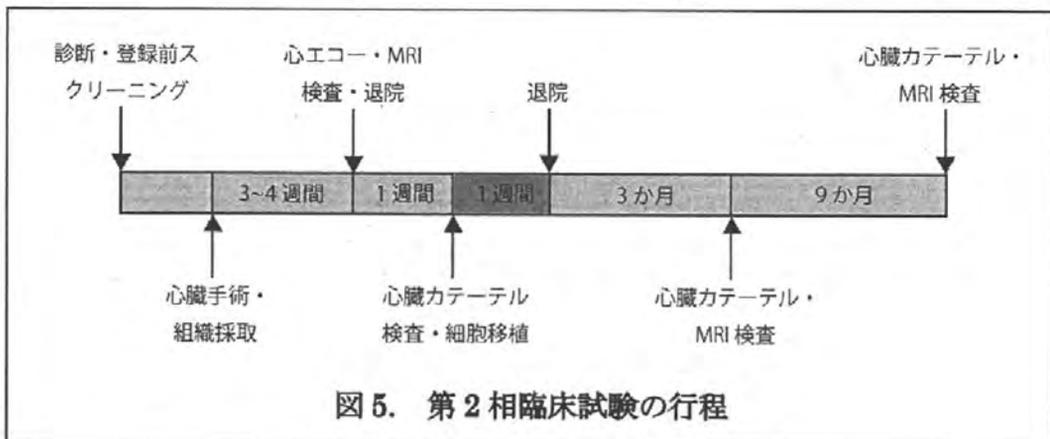
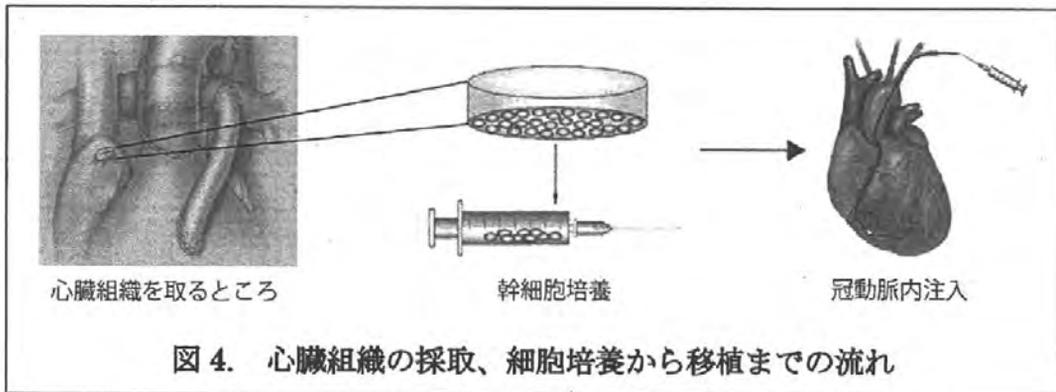
ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
機能的単心室症に対する 心臓内幹細胞自家移植療法の 第2相臨床試験	岡山大学病院 新医療研究開発センター 王 英正

### 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心臓内幹細胞自家移植療法 の第2相臨床試験
申請年月日	平成24年8月29日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：岡山大学病院 研究責任者：王 英正
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 承認後、試験開始から4年 34症例（ランダム割り振り試験）
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し、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。有 効性の評価を主要エンドポイントとする第2相試験。
その他（外国での状況等）	小児心不全（内訳：左心低形成症候群1例、拡張型 心筋症3例、大動脈炎症候群に発症した心筋梗塞1 例）に対して、2009年以降、骨髄幹細胞等の冠動脈 注入による症例報告がなされている。心臓内幹細胞を 冠動脈内注入した虚血性心不全への臨床試験（SCIPIO 試験とCADUCEUS試験）が論文発表され、本治療法の 安全性と有効性が報告された。
新規性について	従来の単心室症に対する修復術と心筋再生医療を組 み合わせて有効性の検討を行っている。

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心臓内幹細胞自家移植療法の第 2 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	槇野 博史		
研究責任者				
	所属	岡山大学病院 新医療研究開発センター		
	役職	教授		
	氏名	王 英正		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 086-235-6530 /Fax : 086-235-6505	
		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		
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>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が、国内ではこれまで 10 歳未満の小児心臓移植の実績は 1 症例のみと極めて少ないのが現状である。また、心不全を再発する機能的単心室症は、海外では心臓移植の適応となるが、心臓修復術後の機能的単心室症に対する小児心臓移植の 8 年生存率は 35%以</p>		

		下と極めて不良である。本研究では、新たな心不全への治療法の開発として、これまでに実施した 7 症例の機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法に関する第 1 相試験の安全性確認を踏まえ、高度医療に申請し、小児心不全に対する細胞治療法の有効性検証目的で 34 症例を対象とした第 2 相臨床試験を行う。
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	海外では小児心臓移植適応となった重度心不全の 50%以上が機能的単心室症であり、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		<p>被験者は症例登録時において年齢 0 歳以上 20 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 2 期の Glenn 手術または第 3 期の Fontan 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。</p> <p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 心原性ショック</li> <li>2) 致死性不整脈がコントロールできない症例</li> <li>3) 循環不全などによって脳機能障害を合併する症例</li> <li>4) 重篤な神経疾患合併の症例</li> <li>5) 高度な肺塞栓症や肺高血圧症例</li> <li>6) 高度腎不全症例</li> <li>7) 多臓器不全疾患</li> <li>8) 悪性新生物を有する症例</li> </ol>
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、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 機能的単心室症に対して行う第 2 期または 3 期の心臓シャント術において、患者自身の心臓 (右心房) から、微量心筋組織 (100-250mg) を採取する。</li> <li>② 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</li> </ol>

	<p>院内の探索的医薬品開発室において、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、探索的医薬品開発室内に保存する。</p> <p>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。自己幹細胞を含む細胞培養液の合計 3ml を 3 回に分けて、2 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。</p> <p>④ 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。</p>
調製（加工）工程	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。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	<p>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・小児循環器科によって術前診断が下され、心血管内圧測定や心室・血管造影といった診断やカテーテル治療の臨床経験が豊富である。</p> <p>② 自己心臓内幹細胞の純化精製、大量培養および細胞品質評価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 200 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臨床経験を積み重ねてきた。</p> <p>③ これまでに実施してきた第 1 相臨床試験の経験から、患者自己血清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。</p>

臨床研究の実施計画		<p>① 第2相試験での目標症例数は34例とし、17症例ずつのランダム割り振り対照比較臨床試験。対照群は3か月目における心機能評価後、同意を得られた患者さんには救済目的で自己幹細胞移植を追加実施する。</p> <p>② 主要エンドポイントは心駆出率の改善を指標とした有効性を検証する。副次エンドポイントは心不全症状、心室拡張末期容量、心筋重量、血中BNP値、肺動脈圧の改善に関する有効性を検証する。</p> <p>③ 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。</p> <p>④ 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」を参照。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	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	機能的単心室症は、出生前より疾患病態は完成し、出生直後より致死的心不全に陥ることが多いため、特に6歳以下の未成年の早期において心血管シャント術を実施する。また、Fontan failure を主とする中長期的に発症する右心不全は難治性蛋白漏出性腸症を伴い、6歳以降20歳まで発症することがある。本臨床試験は、このような臨床背景を踏まえ、0歳から20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。
	代諾者の選定理由	代諾者とは父母、親権者、後見人、保佐人をいう。

<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>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別紙 11「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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>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。</p>

臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有 <b>無</b>
	補償が有る場合、その内容	該当なし。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>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。</p> <p>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ほらう。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。</p>
	その他	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。
その他必要な事項 (細則を確認してください)		
① 当該研究に係る研究資金の調達方法		
<p>申請者は、本第1及び2相臨床試験の研究開発に関して、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。</p> <p>また、本第2相臨床試験の臨床実施については岡山大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管外科の奨学寄付金で負担される。</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>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。</p> <p>2) 小児心臓内には、成人心臓に比べ、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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つ</p>		

	<p>て、侵襲性の高い検査を必要としない。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
	<p>③ 待される社会貢献</p> <p>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。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

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

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- 研究者の略歴及び研究業績（別紙 1）
- 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国内外の研究状況（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（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、試薬の品質証明）
- その他（資料内容：別紙 8：臨床試験実施計画書（第 2 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：中型・大型動物モデルでの用量依存性前臨床試験成果）
- 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、製造管理、品質管理、衛生管理、逸脱及び異常管理、出荷可否判定基準書）
- 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 11 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）
- その他（資料内容：別紙 16：第 1 相臨床試験の安全性と有効性検証報告書）

## 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(図 3)。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(図 1)。

しかしながら、これまでの手術法の改良により生後 6 年以内の生存率は向上したものの、6 年目以降の生存率は 65%前後と 25 年前の手術法と変わっていないのが臨床現場での現状であります(図 2)。

また、第 3 期の Fontan 手術による修復術後症例においても、心機能が改善しない症例(いわゆる Fontan failure)などは、海外で心臓移植を受けても、その 8 年生存率が 35%と極めて不良であることが明らかとなってきました(図 2)。

最も重要なことは、Fontan 手術を受けた生存症例の 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。

申請者らはこれまでに 7 人の機能的単心室症患者さんから、ご本人の心臓内幹細胞を培養し冠動脈内に移植することで、7 人全員の安全性と有効性に関する第 1 相臨床試験を実施してきました。

#### 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きといわれています(図3)。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(図4)。

#### 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20歳以下の心不全(心駆出率が70%以下)を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第2期または第3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ヵ月後と1年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(図5)。

#### 7. 臨床試験デザインと有効性評価

すでに実施した第1相臨床試験の成果から、冠動脈内に自分の心臓内幹細胞を注入する移植法の安全性が確認されました。第2相臨床試験においては34人の患者さんを対象に、移植する17人と移植しない17人にランダムに振り分けて有効性について検証します。最初の振り分けで、細胞移植しない群となった場合でも、希望があれば同意の上で3ヵ月の心臓検査後に自分の幹細胞を移植いたします(図6)。

主要エンドポイントを細胞治療による心駆出率の改善とし、副次エンドポイントを臨床症状やその他の心機能評価法による改善として細胞治療法の有効性を検証します。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 8 月 30 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区本郷 2 丁目 1-1 (〒113-8421)
	名称	順天堂大学医学部 03-3813-3111 (電話番号) 03-3813-3622 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	順天堂大学医学部 医学部長 新井一 

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。

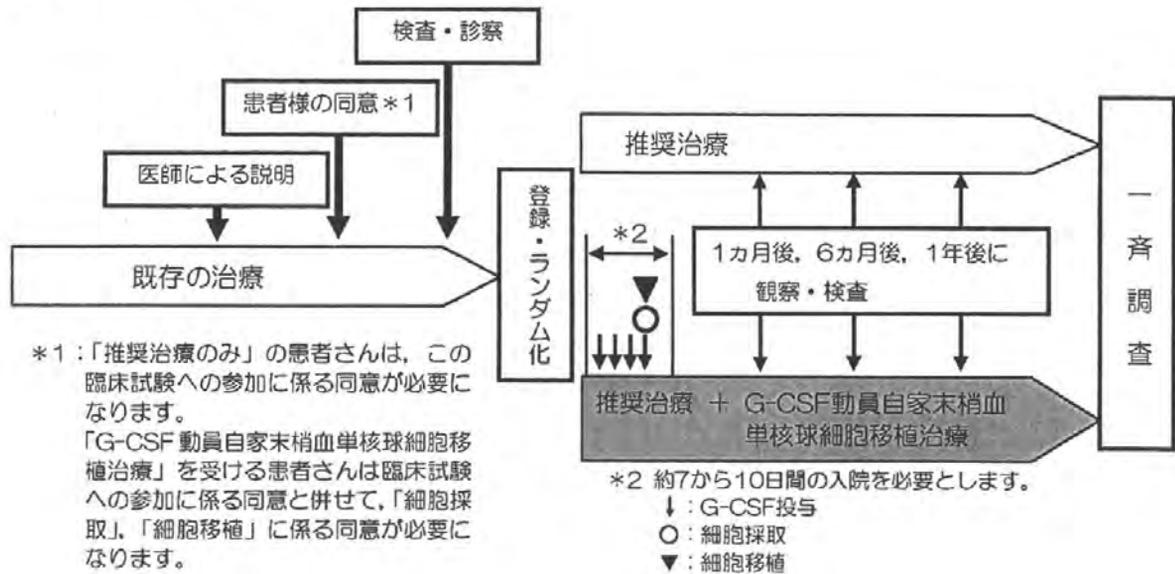
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
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	順天堂大学医学部形成外科学講座 准教授 田中 里佳

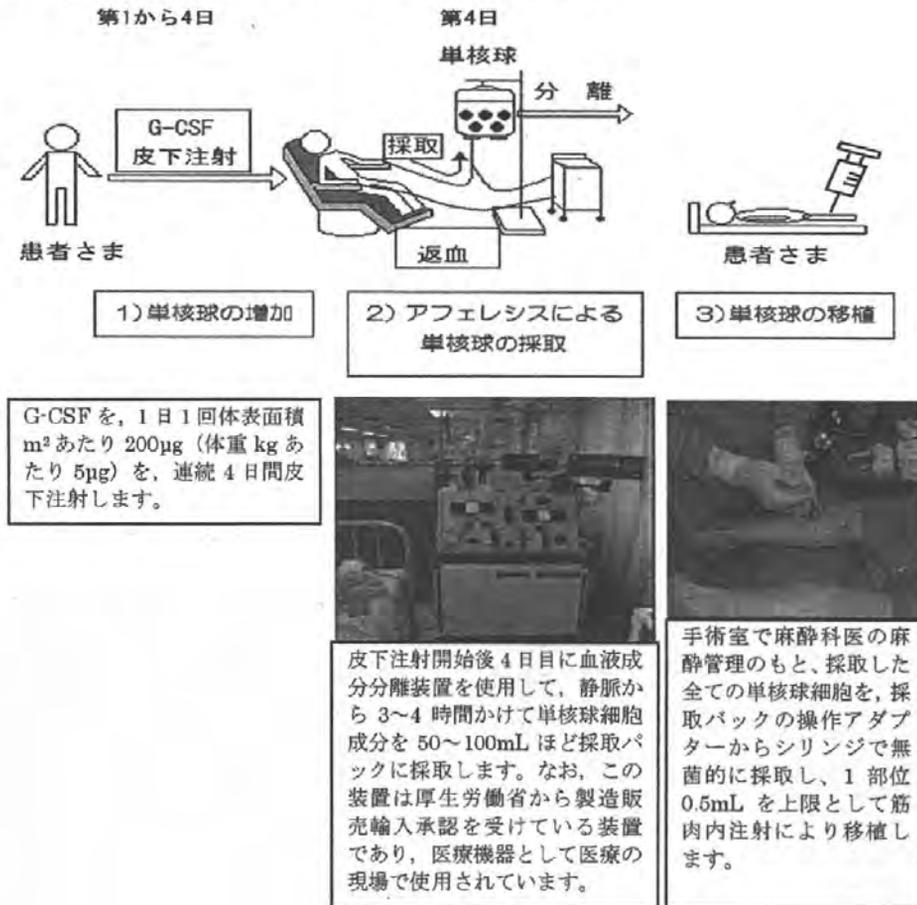
## ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

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 24 年 8 月 30 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：順天堂大学医学部 田中 里佳
対象疾患	末梢動脈疾患（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細胞
実施期間、対象症例数	試験予定期間（2009 年 1 月から 5 年間）、5 症例
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射後にアフエレスिसにより自己末梢血単核球を採取し、下肢へ筋肉内注射を行う。有害事象発生の有無などによる安全性評価に加え、下肢虚血重症度の推移、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評価する。
その他（外国での状況等）	Horie らは、「 <u>下肢虚血患者を対象とした 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多施設後ろ向き調査」を実施した。全国 162 例を検討し、本治療の安全性を示している。 Inaba らや Asahara らは、「慢性重症下肢虚血患者を対象とした <u>G-CSF 動員自家末梢血 CD34 陽性細胞移植</u> による下肢血管再生治療」を開始し、その臨床効果が示されている。
新規性について	本研究は多施設共同研究であり、当該施設では 5 例の末梢動脈疾患患者を対象に、TASCII 及び日本脈管学会編の診断・治療指針に準じて行われる「推奨療法」あるいは「 <u>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</u> 」のいずれかをランダムに割り付け、本併用療法の推奨療法に比した有効性を検討し、また同等の安全性を有しているかを検証する。

## 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



## 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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">名称</td> <td colspan="3">順天堂大学医学部</td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td colspan="3">東京都本郷2丁目1-1</td> </tr> <tr> <td>電話番号</td> <td colspan="3">03-3813-3111</td> </tr> <tr> <td>FAX 番号</td> <td colspan="3">03-3813-3622</td> </tr> </table>			名称	順天堂大学医学部			所在地	東京都本郷2丁目1-1			電話番号	03-3813-3111			FAX 番号	03-3813-3622																							
名称	順天堂大学医学部																																							
所在地	東京都本郷2丁目1-1																																							
電話番号	03-3813-3111																																							
FAX 番号	03-3813-3622																																							
研究機関の長	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">役職</td> <td colspan="3">医学部長</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td colspan="3">新井一</td> </tr> </table>			役職	医学部長			氏名	新井一																															
役職	医学部長																																							
氏名	新井一																																							
研究責任者	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">所属</td> <td colspan="3">順天堂大学医学部形成外科学講座</td> </tr> <tr> <td>役職</td> <td colspan="3">准教授</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td colspan="3">田中 里佳</td> </tr> <tr> <td>連絡先</td> <td style="width: 10%;">Tel/Fax</td> <td colspan="2">Tel: 03-3813-3111 / Fax: 03-5802-1225</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail</td> <td colspan="2">rtanaka@juntendo.ac.jp</td> </tr> <tr> <td>最終学歴</td> <td colspan="3">東海大学大学院医学部医学科</td> </tr> <tr> <td>専攻科目</td> <td colspan="3"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">専門医・指導医資格</td> <td colspan="2">日本形成外科学専門医、日本レーザー学会専門医</td> </tr> <tr> <td>臨床経験歴</td> <td colspan="2">10年6ヶ月</td> </tr> <tr> <td>細胞治療研究歴</td> <td colspan="2">8年6ヶ月</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>			所属	順天堂大学医学部形成外科学講座			役職	准教授			氏名	田中 里佳			連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-3813-3111 / Fax: 03-5802-1225			E-mail	rtanaka@juntendo.ac.jp		最終学歴	東海大学大学院医学部医学科			専攻科目	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">専門医・指導医資格</td> <td colspan="2">日本形成外科学専門医、日本レーザー学会専門医</td> </tr> <tr> <td>臨床経験歴</td> <td colspan="2">10年6ヶ月</td> </tr> <tr> <td>細胞治療研究歴</td> <td colspan="2">8年6ヶ月</td> </tr> </table>			専門医・指導医資格	日本形成外科学専門医、日本レーザー学会専門医		臨床経験歴	10年6ヶ月		細胞治療研究歴	8年6ヶ月	
所属	順天堂大学医学部形成外科学講座																																							
役職	准教授																																							
氏名	田中 里佳																																							
連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-3813-3111 / Fax: 03-5802-1225																																						
	E-mail	rtanaka@juntendo.ac.jp																																						
最終学歴	東海大学大学院医学部医学科																																							
専攻科目	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">専門医・指導医資格</td> <td colspan="2">日本形成外科学専門医、日本レーザー学会専門医</td> </tr> <tr> <td>臨床経験歴</td> <td colspan="2">10年6ヶ月</td> </tr> <tr> <td>細胞治療研究歴</td> <td colspan="2">8年6ヶ月</td> </tr> </table>			専門医・指導医資格	日本形成外科学専門医、日本レーザー学会専門医		臨床経験歴	10年6ヶ月		細胞治療研究歴	8年6ヶ月																													
専門医・指導医資格	日本形成外科学専門医、日本レーザー学会専門医																																							
臨床経験歴	10年6ヶ月																																							
細胞治療研究歴	8年6ヶ月																																							
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)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">名称</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>電話番号/FAX 番号</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>			名称				所在地				電話番号/FAX 番号																												
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)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">役職</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>			役職				氏名																																
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 29 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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">名称</td> <td colspan="3">末梢動脈疾患</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td colspan="3">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</td> </tr> </table>			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																															
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																																							

	<p>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 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>
被験者等の選定基準	<p>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。</p> <p><b>選択規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャージャー病患者</li> <li>2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、いずれかの足肢が Rutherford 重症度分類の 1 から 5 群に分類される患者</li> <li>3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者</li> <li>4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者</li> <li>5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者</li> </ol> <p><b>除外規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者</li> <li>2) 大切断が予定されている患者</li> <li>3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレンシスから 1 ヶ月以上経過していない患者</li> <li>4) G-CSF 製剤及びアフェレンシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者</li> <li>5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者</li> <li>6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者</li> <li>7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者</li> <li>8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり、これらの疾患に対して追加治療を要し、Fontaine IV 度に分類される透析施行中の患者</li> <li>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</li> <li>10) 悪性腫瘍を合併する、又は 3 年以内の既往である患者</li> <li>11) 血液検査の結果、白血球 4,000/<math>\mu</math>L 未満又は 10,000/<math>\mu</math>L 以上、血小板数が</li> </ol>

	<p>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 (15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・×分化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p><b>1. G-CSF 投与の手順</b></p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200μg/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> (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ンシスを行う。</p> <p><b>2. 血液処理量</b></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><b>3. 採取の手順</b></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><b>4. 採取細胞の評価</b></p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査とCD34陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーでISCT(International Society for Cellular Therapy)法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総CD34陽性細胞数を算出する。</p> <p><b>5. 移植方法</b></p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p> <p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内(腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等)と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p><b>6. 消毒方法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。</li> <li>・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。</li> <li>・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。</li> <li>・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。</li> </ul>

	<p>・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> <p><b>7. 細胞溶液の注入方法</b></p> <p>1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶体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。</p> <p>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。</p> <p>3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶体量を少なめに調節する。</p> <p><b>8. 細胞移植後の局所処置法</b></p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製(加工)行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 <del>動物種( )</del>
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	<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/順死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、一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では、これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。</p> <p>白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間17,000件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に</p>

動員させることのできる 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、同様の手法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 ら、は G-CSF を  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  で 4 日間投与することで、また Asahara ら (データ未発表)、Huang ら、Ishida らは  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。

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

	<p>200<math>\mu\text{g}/\text{m}^2</math> (5<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> 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 200<math>\mu\text{g}/\text{m}^2</math> (5<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> 相当) の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF (フィルグラスチム) 投与量・投与期間を、200<math>\mu\text{g}/\text{m}^2</math> (5<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> 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・パーヴァー病患者で、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順天堂大学医学部附属順天堂医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・パーヴァー病) 患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで 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～2014 年 1 月で、プロトコル治療は登録から 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（14頁）参照</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 試験が研究を伴うこと</li> <li>2) 試験の目的</li> <li>3) 試験の方法</li> <li>4) 被験者の試験への参加予定期間</li> <li>5) 試験に参加する予定の被験者数</li> <li>6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便</li> <li>7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性</li> <li>8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療</li> <li>9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。</li> <li>10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。</li> <li>11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由</li> <li>12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。</li> <li>13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。</li> <li>14) 被験者が費用負担する場合にはその内容</li> <li>15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容</li> <li>16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先</li> <li>17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口</li> <li>18) 被験者が守るべき事項</li> <li>19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先</li> <li>20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり</li> <li>21) 説明文書作成日、版</li> </ol> <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 臨床試験名</li> <li>2) 説明文書作成日、版</li> <li>3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</li> <li>6) 実施医療機関名</li> </ol> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 臨床試験名</li> <li>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</li> <li>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</li> <li>5) 実施医療機関名</li> </ol> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・</p>

		<p>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(22~24頁)、18.独立データモニタリング委員会(40頁)、22.試験の終了と早期中止(44頁)、27.9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル(85~86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(81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をらう。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>① 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(43頁)参照</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>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。 北楡会 札幌北楡病院</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</p>	

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29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

北榆会 札幌北榆病院 外科	堀江 卓
研究参加予定施設及び試験責任医師	
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	坪 尚武
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 里佳
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 心臓センター	春名 徹也
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
近畿大学医学部附属病院 心臓血管外科	鷹羽 浄頭
日本医科大学付属病院 再生医療科	宮本 正章
札幌東徳洲会病院 循環器内科	山崎 誠治
国家公務員共済連合会 横須賀共済病院 血液内科	豊田 茂雄
順天堂大学医学部附属順天堂医院 形成外科	田中 里佳
京都大学医学部附属病院 腎臓内科	塚本 達雄
社会医療法人蘇西厚生会 松波総合病院 心臓血管外科	熊田 佳孝
日本大学医学部 機能形態学系 細胞再生・移植医学分野	松本 太郎

## 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

## 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. この臨床試験の必要性

## 1). 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バージャー病は閉塞性血栓血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者は約 500 万人、バージャー病患者は約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者が急速に増加しています。

## 2). 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療を行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者に対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中の LDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらの薬を服用しても足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みおよび足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者が年間 1 万人以上いるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

## 2. 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者の症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来の治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者に対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。しかし遺伝子物質による治療法は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体面問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

### 3. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはパージャー病の患者に、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

### 4. この臨床試験の方法

対象となる患者

- 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ャー病患者であること。
- 2) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、患者本人から文書同意が得られていること。
- 4) 病態進行性の患者ではないこと。
- 5) 大切断が予定されている患者ではないこと。
- 6) 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ではないこと。

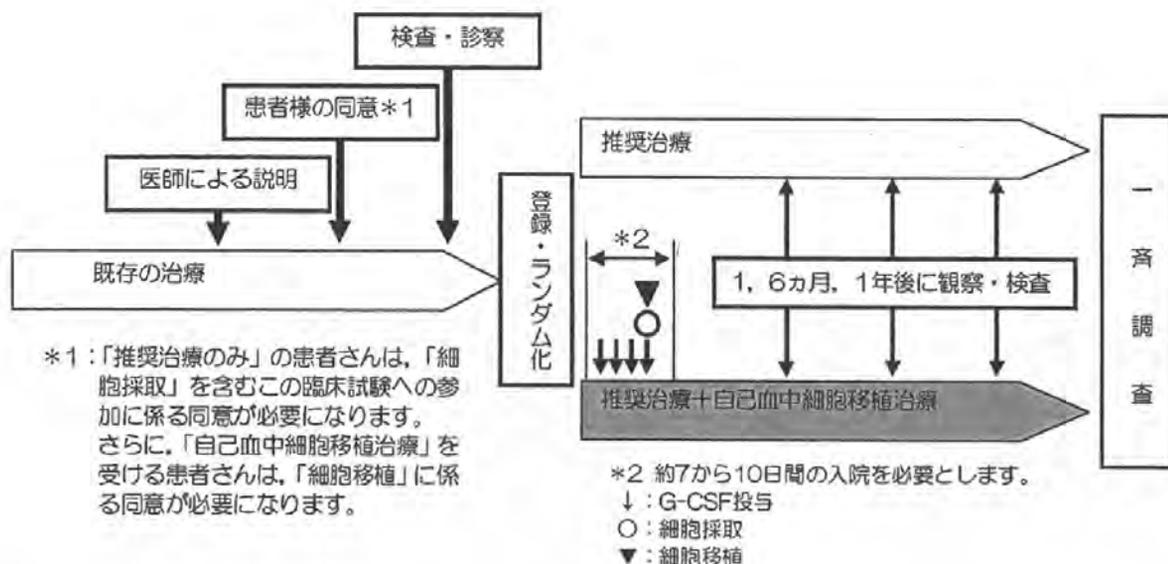
### 5. 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコール治療』と呼びます）のうち、被験者が「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者のグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられている薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対する薬などを使用します。



## 6. 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合には、これらに対する治療が行われます。なお、これらの薬の使用方法および使用量は、被験者の状態に合わせて、医師により判断されます。

## 7. 推奨治療+自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え、被験者の血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして、

- 1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ
- 2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ
- 3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

の、大きく3つのステップからなります。同意に関して、「細胞採取」、「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお、この治療では、厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



### 1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

G-CSF を、1日1回体表面積  $m^2$  あたり  $200\mu g$  (体重  $kg$  あたり  $5\mu g$ ) を、連続4日間皮下注射します。

### 2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

皮下注射開始後4日目に血液成分分離装置を使用して、静脈から3~4時間かけて単核球細胞成分を50~100mLほど採取します。なお、この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり、医療機器として医療の現場で使用されています。

### 3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1部位0.5mLを上限として筋肉内注射により移植します。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 8 月 31 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
	名称	独立行政法人 国立国際医療研究センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長 春日 雅人 

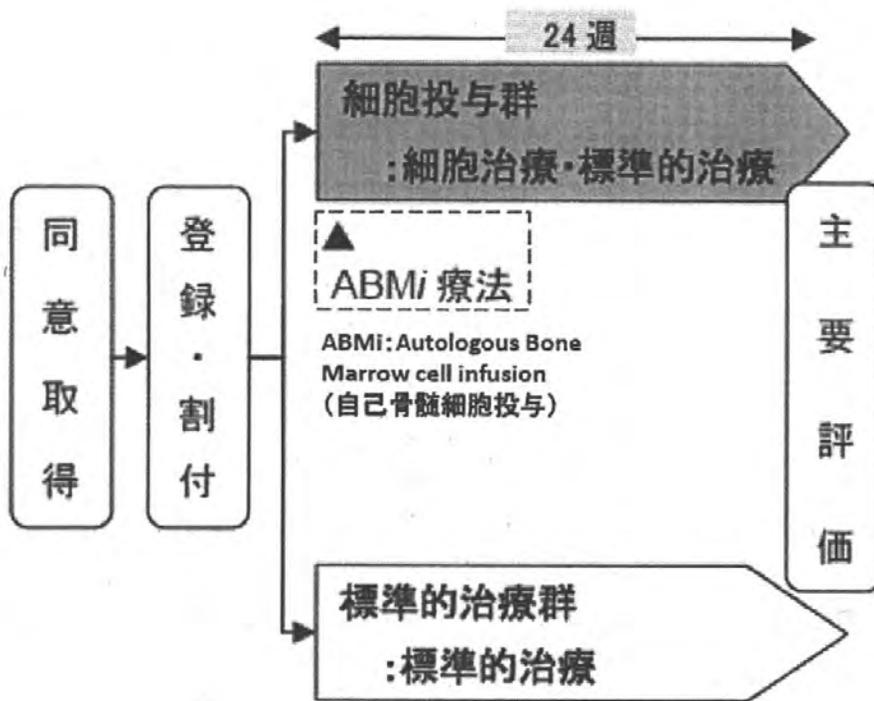
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

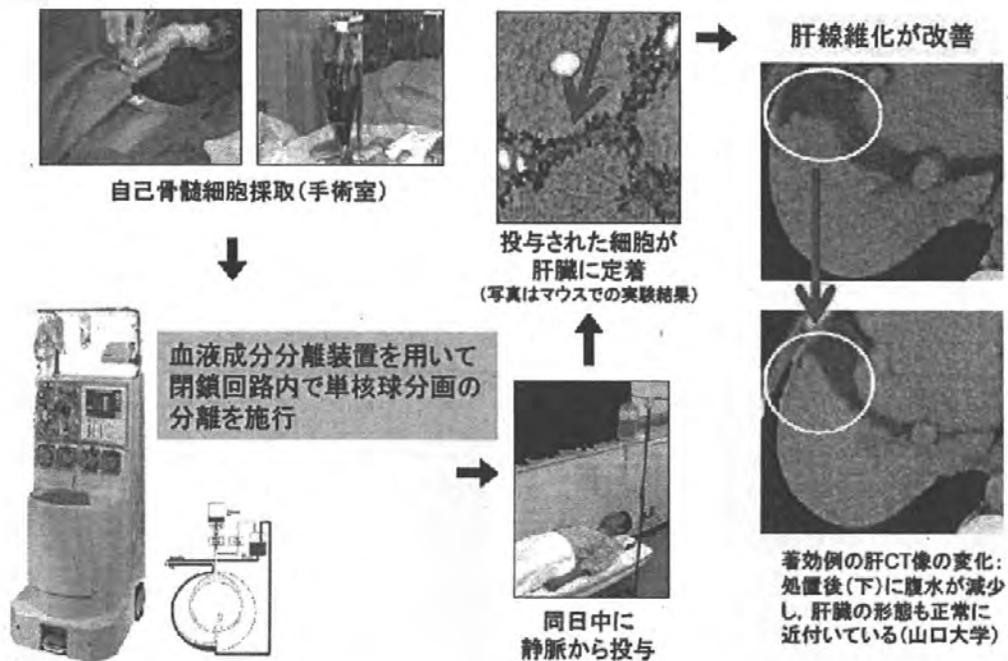
ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者 に対する自己骨髄細胞投与療法の有効 性と安全性に関する研究	国立国際医療研究センター病院 第一消化器内科医長 柳瀬 幹雄

### ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
申請年月日	平成24年8月31日
実施施設及び研究責任者	実施施設：独立行政法人 国立国際医療研究センター 柳瀬 幹雄
対象疾患	C型肝炎ウイルスによる肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可を受けてから2015年3月31日まで 34例：細胞投与群17例、標準的治療群17例
治療研究の概要	山口大学医学部附属病院との共同研究。肝移植以外の治療法では改善が見込まれないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変を有する20歳以上75歳以下の症例に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞採取・投与を行う。骨髄液400mLを採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた単核球を経静脈的に投与する。治療6カ月後にChild-Pughスコア、血液生化学検査、腹水量の推移等で治療効果を判定する。
その他（外国での状況等）	肝線維化モデルマウスによる実験で、骨髄より採取された細胞を経静脈投与することにより、肝機能の回復、生存率の上昇を示している。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP9等が産生され、線維化が改善することで肝機能が回復したと考えられている。臨床研究においては末梢静脈、経肝動脈的、経門脈的投与が報告され改善効果が認められている。
新規性について	ランダム化比較試験を原因を絞った肝硬変に行うところに新規性がある。また高度医療申請を目指している。



C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究



## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究		
研究機関			
名称	独立行政法人国立国際医療研究センター		
所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1		
電話番号	03-3202-7181		
FAX番号	03-3207-1038		
研究機関の長			
役職	理事長		
氏名	春日 雅人		
研究責任者			
所属	独立行政法人国立国際医療研究センター病院		
役職	第一消化器内科医長		
氏名	柳瀬 幹雄		
連絡先	Tel/Fax	Tel 03-3202-7181 / Fax 03-3207-1038	
	E-mail	myanase @ hosp.ncgm.go.jp	
最終学歴	東京大学医学部		
専攻科目	消化器内科学、肝臓病学		
その他の研究者	別紙1共同研究者氏名・所属・略歴等の項を参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	山口大学医学部附属病院		
所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1		
電話番号	0836-22-2111		
FAX番号	0836-22-2113		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	病院長		
氏名	岡 正朗		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	山形大学医学部		
所在地	〒990-9585 山形市飯田西2-2-2		
電話番号	023-633-1122(代表)		
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	医学部長		
氏名	山下 英俊		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター		
所在地	〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番		
電話番号	078-303-9116		
FAX番号	078-303-9117		
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	理事長		
氏名	井村 相夫		

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者の肝線維化を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性の検討を目的とする。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性C型肝炎ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治療を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーが見つからない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝臓療法並びに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。このような症例に対して、自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性が明らかとなれば、対象者に大きな利益をもたらす。</p>														
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。</td> </tr> </table>	名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症	選定理由	本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。										
名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症														
選定理由	本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。														
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点(Child-Pugh B)以上のC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変の状態にある20歳以上75歳以下の成人で、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例のうち、インフォームド・コンセントを取得可能で、臨床研究参加の意思を有する症例。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>自己骨髄細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td>自己・非自己・株化細胞 <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">生体由来</span> 死体由来</td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は投与の方法</td> <td>血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の両膂骨より骨髄液400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血液成分分離装置を用いて閉鎖回路内で無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を末梢静脈より投与する。</td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td style="text-align: center;">有(無)</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td style="text-align: center;">有(無) 動物種( )</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td style="text-align: center;">有(無)</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への投与・販売</td> <td style="text-align: center;">有(無)</td> </tr> </table>	種類	自己骨髄細胞	由来	自己・非自己・株化細胞 <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">生体由来</span> 死体由来	採取、調製、移植又は投与の方法	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の両膂骨より骨髄液400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血液成分分離装置を用いて閉鎖回路内で無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を末梢静脈より投与する。	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)	他の医療機関への投与・販売	有(無)
種類	自己骨髄細胞														
由来	自己・非自己・株化細胞 <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">生体由来</span> 死体由来														
採取、調製、移植又は投与の方法	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の両膂骨より骨髄液400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血液成分分離装置を用いて閉鎖回路内で無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を末梢静脈より投与する。														
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)														
他の医療機関への投与・販売	有(無)														
安全性についての評価	<p>本研究で用いられる手法は、対象集団に対してこれまでに既に適用された実績を有するものの組み合わせである。骨髄液採取および投与は同種骨髄移植の際に用いられるものと同様の手法であり、全身麻酔は肝硬変症例で肝細胞癌を発生し、全身麻酔下の手術が行われる際には必要となる手法である。ただし、肝硬変症例では、凝固能障害・血小板数低下等を伴っており、出血の頻度・程度に関するリスクが増加すると考えられるため、厳重な経過観察が必要となる。同種骨髄移植の際には細胞採取から投与までの間の保存・移送に関して安全性・安定性の問題があるが、本研究においては採取・調整された自己骨髄細胞が24時間以内に同一施設内で投与されるため、このような問題が発生する可能性は同種骨髄移植よりむしろ小さいと考えられる。</p>														
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>自己骨髄細胞投与療法は現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例に大きな利益をもたらす可能性がある。本療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床研究が行われており、重篤な有害事象の発生を認めず、有効性の再現性が多施設で報告されていることから、より科学的に有効性・安全性を検討するために、ランダム化比較試験を計画することが妥当であると判断した。</p>														
臨床研究の実施計画	<p>多施設による以下のランダム化比較試験を行う。 肝硬変を有する20歳から75歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例を対象とする。選択基準を満たす症例に対し、受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、入院のうえ治療前評価と全身麻酔下の自己骨髄細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。また、標準的治療群では、登録から24週後まで標準的治療を実施し、その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、細胞投与治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には、投与後24週までの安全性を確認する。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。</p>														

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b>	
<b>手続</b>	登録に先立って、担当医は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。
<b>説明事項</b>	研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療方法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による病歴閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。
<b>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</b>	
<b>研究が必要不可欠である理由</b>	
<b>代話者の選定方針</b>	
<b>被験者等に対して重大な事象が生じた場合の対処方法</b>	一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間、定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医は有害事象報告表を用いて研究責任者ならびに総括責任者に速やかに連絡する。総括責任者は必要に応じて症例登録の一時停止や他施設の研究責任者や研究者への緊急連絡等の対応を行うとともに、研究機関の長及び効果・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。
<b>臨床研究終了後の追跡調査の方法</b>	研究責任者の責任の下、本臨床研究終了から少なくとも1年間は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し、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。臨床研究終了後も有効性・安全性の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。
<b>臨床研究に伴う補償</b>	
<b>補償の有無</b>	有 (無)
<b>補償が有る場合、その内容</b>	
<b>個人情報保護の方法</b>	
<b>連結可能匿名化の方法</b>	研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該研究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。研究機関外の者が、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。データセンターが研究機関へ照会する際の被験者の特定は、研究者等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。
<b>その他</b>	研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できる情報を含まない形で行う。
<b>その他必要な事項 (細則を確認してください)</b>	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 公的競争資金等を充てる。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 同様の手法を用いた臨床研究は山口大学を中心とする複数施設で行われている。今回の研究は、ランダム化比較試験を多施設において計画し、本治療法の有効性と安全性を検討するものである。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容: 倫理委員会関連資料(倫理委員会規定・委員名簿・議事録・判定通函))
- その他(資料内容: 研究実施計画書 )
- その他(資料内容: 標準作業手順書 )
- その他(資料内容: )

## ⑤【研究の概要】

本研究は、C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する新しい治療法として、「自己骨髄細胞を用いた治療」を検討するものである。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性C型ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーが見つからない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝庇護療法並びに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。

これまで実施した非臨床研究で、実験的に肝硬変の状態としたマウスに対して骨髄細胞を静脈から投与したところ、投与された骨髄細胞が肝臓の障害部分に定着し線維化を改善させる物質を産生した結果、肝硬変の状態が改善することが示された。

この結果を踏まえ、平成15年から本研究における主研究施設である山口大学医学部附属病院を中心として、肝硬変を対象とした自己骨髄細胞投与に係る臨床研究を開始されている。現時点で国内では27例に自己骨髄細胞投与を実施しているが、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、肝機能の改善傾向が認められている。また、本研究と類似する治療法が海外でも検証されており、肝機能の改善が認められているとの報告もある。

ただし、症例数には限りがあり、長期間の効果ならびに有害事象については不明な部分があり、投与された骨髄細胞のうち「どの細胞が」「どのように」肝臓の線維化を改善するかについても現時点で様々な意見があり、研究が進められている。

このような経緯から今回、内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与の有効性及び安全性を自己骨髄細胞投与群、対象群にて比較検討する臨床研究を計画した。

実際の処置に先立って同意説明文書を用いて説明し、十分な理解のうえで同意書に署名を得られた症例を対象とする。自己骨髄細胞投与群における自己骨髄細胞の採取は、過去に実施した方法と同様に、血液内科領域で広く行われている骨髄移植と同様の方法で行う。全身麻酔下に両腸骨より骨髄液を400mL採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去等を行う。次に、細胞準備室で血液成分分離装置を用い閉鎖回路内で単核球分離洗浄を行い、得られた単核球細胞分画を24時間以内に末梢静脈より投与する。処置後1週間は原則として入院下で厳重な経過観察を行い、問題がなければ外来での経過観察とする。両群とも半年間にわたり少なくとも1ヶ月毎の経過観察を行う。有効性の判定はChild-Pugh scoreを用いて行う。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 9月 11日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	長野県松本市旭3-1-1
	名称	信州大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	信州大学医学部附属病院長 天野 直二

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

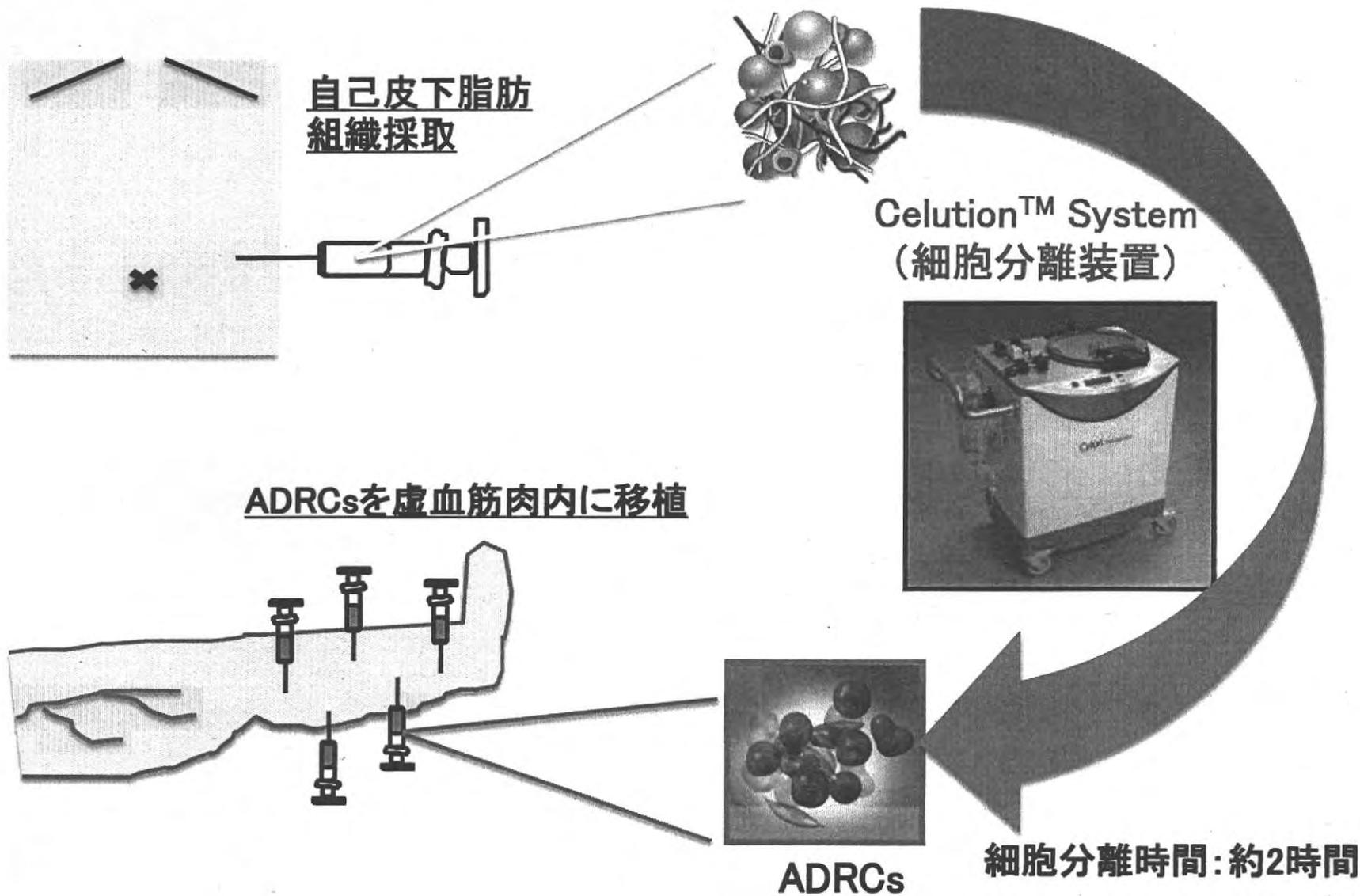
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究	信州大学医学部循環器内科学講座 教授・池田 宇一

### ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究
申請年月日	平成24年9月 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：信州大学医学部附属病院 研究責任者：池田 宇一
対象疾患	閉塞性動脈硬化症、バージャー病、膠原病による重症虚血肢
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から5年間、40症例
治療研究の概要	重症化した末梢動脈疾患の患者のうち、既存の治療で十分な効果が得られない症例に対して、皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）による血管新生療法を行う。皮下脂肪組織から脂肪吸引法にて脂肪組織を吸引し、ADRCs 分離装置を用いてADRCs を分離する。虚血肢の骨格筋内40～60カ所に移植し、治療効果と安全性を評価する。
その他(外国での状況等)	2001年UCLA大学のZukらにより、皮下脂肪組織から間葉系前駆細胞が発見同定された。研究責任者らにより、ADRCsの移植により、移植細胞と虚血組織から血管新生増強因子が分泌され、骨髄から血管内皮前駆細胞が放出され血管新生を増強する機序が明らかにされた。ADRCs 分離装置は欧州CE Markを取得し、循環器疾患に対する臨床研究が開始されているところ。
新規性について	ADRCsを新たな細胞供給源として血管再生療法に用いることに新規性がある。

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



## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法についての研究		
研究機関				
	名称	信州大学医学部附属病院		
	所在地	〒990-8621 長野県松本市旭3丁目1番1号		
	電話番号	0263-35-4600		
	FAX 番号	0263-37-3024		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	天野 直二		
研究責任者				
	所属	信州大学医学部循環器内科学講座		
	役職	教授		
	氏名	池田 宇一		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0263-37-3352 /Fax : 0263-37-2573	
		E-mail	uiked@shinshu-u.ac.jp	
	最終学歴	自治医科大学大学院		
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	名古屋大学医学部附属病院		
	所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65		
	電話番号	052-744-2111		
	FAX 番号	052-744-2785		
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職	病院長		
	氏名	松尾 清一		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称	福岡徳州会病院		
	所在地	〒816-0864 福岡県春日市須玖北4丁目5番地		
	電話番号	092-573-6622		
	FAX 番号	092-573-1733		

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

	手続き	別紙7参照
	説明事項	別紙8参照
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない。
	代諾者の選定理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため、代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		別紙9、10参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法		退院後は外来通院で経過観察を行う。しかし、本臨床研究対象疾患は急激な病状増悪を来し、肢切断を要する可能性があるため近隣病院との連携の下、適切な処置が行われるよう配慮する。追跡調査は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、循環器内科および心臓血管外科の本臨床研究分担者により、研究期間終了後10年間行う。追跡調査内容は、移植後6カ月間での評価・検査項目に準じ年1回行われる。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有・無
	補償が有る場合、その内容	別紙10参照
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	別紙11参照
	その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)		<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>信州大学医学部附属病院で行われる当該臨床研究にかかる費用は、全て信州大学医学部附属病院および信州大学医学部循環器内科学の研究費で負担する。共同研究施設である名古屋大学医学部附属病院および福岡徳州会病院で行われる本臨床研究にかかる費用は当該施設における研究費で負担する。患者の通院費、一般診療に要する費用、その他の治療に要する費用および入院費は患者自己負担とする。</p> <p>② 既の実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>我々が従来行ってきた自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法は、難治性重症虚血肢に対する新しい治療法として確立した。今回申請する脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、新規細胞供給源として大きな期待が寄せられる。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

#### 添付書類

##### 研究概略図

- 別紙1. 研究者の略歴及び研究業績
- 別紙2. 臨床研究の目的・意義
- 別紙3. 被験者の選定基準
- 別紙4. 採取、調整、移植または投与の方法
- 別紙5. 臨床研究が可能であると判断した理由
- 別紙6. 臨床研究の実施計画
- 別紙7. インフォームドコンセントの手続き
- 別紙8. インフォームドコンセントの説明事項
- 別紙9. 有害事象の取り扱い
- 別紙10. 健康被害に対する補償について
- 別紙11. 個人情報保護の方法
- 別紙12. 説明書・同意書
- 別紙13. 研究機関の施設の状況
- 別紙14. 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15. 臨床研究の概要を平易な用語を用いて記載した要旨

#### その他の添付資料

参考文献とその日本語要旨

図 (Figure1-8)

Celution System 製品概要書 Ver.1.0

Celution System 製品標準書 Ver.1.0

信州大学医倫理委員会審査結果通知書

信州大学医倫理委員会名簿

信州大学医倫理委員会内規

信州大学医倫理委員会会議報告書

信州大学医学部附属病院手術室（北中央診療棟3階）平面図および設計図

浮遊微粒子測定結果報告書

線浄度回復時間測定結果報告書

風量測定結果報告書

## 本臨床研究の概要について

近年、我が国においても社会の高齢化や食生活の欧米化に伴い、高血圧、糖尿病や高脂血症などといった生活習慣病患者数が増加しています。これら生活習慣病は、喫煙や加齢などとともに動脈硬化危険因子とも呼ばれ、全身の血管が固くなり、さらに内腔の狭小化や閉塞を来たします。

“閉塞性末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症やバージャー病）”は、四肢の主要血管に狭窄や閉塞が起こり骨格筋への血流が低下するために、堪え難き痛みが出現し、その後四肢末梢部より皮膚の色調変化や爪の発育不良、さらには、難治性の皮膚潰瘍・壊死（組織腐敗や欠損）へと進行していきます。この疾患に対する一般的な治療法は、まず、禁煙・食事療法を含めた生活環境の改善を指導したうえで、血管を拡張させる薬物や血栓の形成を抑制する（血を固まりにくくする）薬物や側副血行（組織への血流を保つために生じる迂回血行路）を発達させる薬物投与を行います。改善が見られない場合には、虚血骨格筋への血流を増やし痛みや潰瘍といった虚血に伴う症状や状態の軽減・治癒を目指し、カテーテルバルーンやステントを用いて血管を内腔から拡張させる方法（血管拡張術）や静脈や人工血管を使いバイパスを作製する手術による血行再建術を行います。また、動脈硬化性疾患ではありませんが膠原病に伴う難治性皮膚潰瘍も、原疾患の治療や薬物療法や神経節ブロックといった痛みや潰瘍に対する対症療法を行ないます。しかしながら、これらの疾患の中には、現行の治療法では治癒できない重症例も存在し、疼痛・潰瘍・感染管理のために虚血肢の切断が回避できず、その後のQOLが低下すると言わざるを得ません。

私たちは、これまでに、将来的に虚血肢切断が免れない重症虚血性患者に対する新たな治療法の開発を積極的に行なってきました。そのひとつとして、度重なる基礎実験に基づきその治療効果および安全性を確認した上で、自己の骨髓液中から血管内皮に分化しうる未熟細胞（血管内皮前駆細胞）を含んだ単核球細胞分画を取り出し、症状のある脚または腕の骨格筋内へ移植することにより新たな血管を作る治療（血管新生療法）の開発さらには臨床導入を行いました。この治療法により肢切断を回避できた患者さんも少なからず見えますが、骨髓採取に伴う身体に対する負担が大きい（侵襲度が高い）ことや、治療効果が十分得られない患者さんがいるなどといった問題が解決されておりません。動脈硬化危険因子を多く有する患者においては、骨髓中の血管内皮前駆細胞の血管新生を増強する機能が低下していることや末梢血中の細胞数が低下していることが報告されており、原因のひとつと考えられます。

そこで、私たちは、新たな細胞供給源として、間質に豊富な血管網を有する組織-皮下脂肪組織に着目しました。つまり、皮下脂肪組織より取り出した未熟

な細胞（脂肪組織由来間葉系前駆細胞）を血行再建不十分な組織（虚血骨格筋）へ移植することにより、移植された細胞が虚血組織での血管新生の増強および側副血行の発達を促す効果を有していれば、新規血管新生療法となり得ると考えています。私たちは、すでに実験動物において、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞を虚血組織へ移植することにより、血管新生増強効果を有する様々な蛋白の分泌が増加し、新たな毛細血管ネットワークが構築されて虚血が軽減することを確認しています。また、移植に伴う重篤な副作用等の安全性の確認も行われていますが、実際、ヒトにおいての安全性や有効性つまり必ず血管新生がおこり虚血肢切断を回避できるという保証もなく、本血管新生療法の臨床導入に際し、本臨床研究が不可欠と考え、今回の申請に至りました。本臨床研究の目的は、この細胞移植によって新しくできた血管が、四肢骨格筋が虚血に陥った際に生じる症状（痛みや皮膚潰瘍など）を改善できるどうかを検討することです。細胞移植といいますが患者自身の細胞を使用するために、免疫学的拒絶反応などが起こる可能性はありません。しかしながら、その他の安全性についての検討も必要と考えています。血管新生ではありませんが、現在、国内の他施設において、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植により、乳がんのために乳房切除術を受けた患者の欠損した乳房組織が再生されたとの報告があり、本細胞を用いた再生医療としての有効性と安全性は確認されています。

## 実施方法

### 1. 皮下脂肪組織の採取について

本臨床研究で使用する脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、患者腹部または臀部より採取された皮下脂肪組織より分離されます。皮下脂肪は、局所および静脈麻酔下に、従来の形成外科領域で行われている脂肪吸引法により採取します。脂肪吸引の方法は、皮下組織に局所麻酔薬を含んだ生理食塩水を十分に充満させ、小さな皮膚切開を加え、そこから、特殊なチューブを付けた注射器で脂肪を含んだ混濁液を吸引します。

### 2. 脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離について

脂肪吸引混濁液の中から約 250 g の脂肪組織を採取し、脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する特殊な装置の滅菌された専用ディスプレイキットへ入れると、全ての行程で清潔環境が保たれている閉鎖回路内で洗浄や消化酵素処理が行われ、目的とする脂肪組織由来間葉系前駆細胞が自動的に分離されます。この分離された患者自身の細胞は、虚血肢の骨格筋内 40～60 ヶ所へ注射器により直接移植投与されます。細胞移植手技は、移植経験を十分に積んだ前述の自己骨髄単核球細胞移植による血管新生療法チームにより行われるため、安全性は高いと考えます。

### 3. 皮下脂肪組織採取から細胞移植終了までの全ての行程の実施時間はおよそ 3-4

時間となります。また、全ての行程が同一手術室内で行われるため、採取された組織や抽出された移植細胞が、手術室外へ持ち出されることはありません。

細胞移植終了後は、痛みなどの自覚症状の変化や皮膚潰瘍などの身体所見の観察を注意深く行います。また、血管新生の評価として、上肢下肢血圧比や皮下血流量の測定、血管造影検査などを行います。移植後6ヶ月までは、外来で定期的に治療効果および副作用や合併症といった安全性の評価項目の観察を行い、本臨床研究実施期間とします。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 9 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒160-8582 東京都新宿区信濃町35	
	名称	慶應義塾大学医学部	
	研究機関の長 役職名・氏名	慶應義塾大学医学部長	末松 

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。

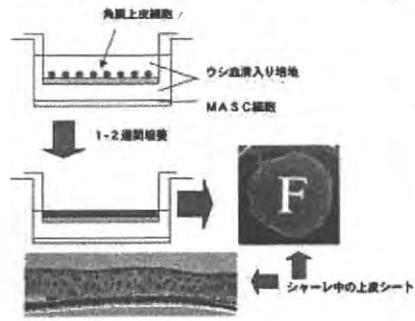
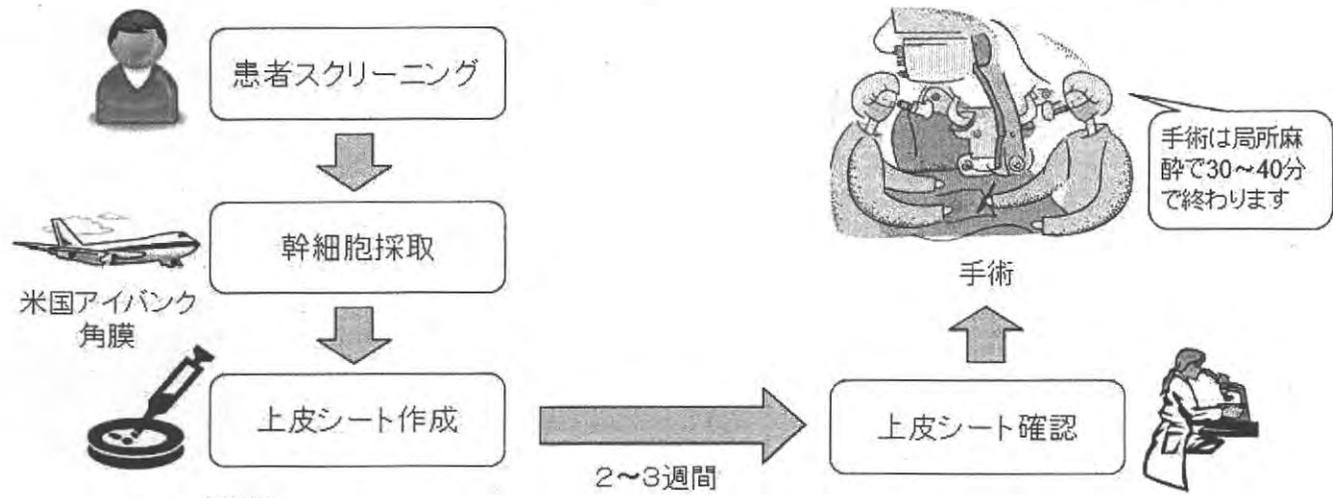
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植	眼科学教室・教授・坪田一男

### ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植
申請年月日	平成24年9月 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：坪田 一男
対象疾患	スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、膠様滴状角膜変性症、先天性無虹彩症
ヒト幹細胞の種類	角膜上皮幹細胞
実施期間及び対象症例数	意見発出日から2年間、5症例
治療研究の概要	同種角膜輪部上皮細胞（海外ドナー由来）を採取。同種骨髄間葉系幹細胞をフィーダー細胞として、フィブリンコートウェル上で培養し、シート化したものを移植する。今回はさらに改良培地を用いる。
その他（外国での状況等）	ヒト幹細胞臨床研究として、大阪大学・東北大学にて「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験」及び京都府立医科大学・先端医療センターにて「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」が施行されている。
新規性について	本研究は角膜上皮シート移植としては、フィーダーとして異種細胞であるマウス 3T3 細胞を用いない等で新規性が認められていた。

# 角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植 -臨床研究の流れ-



•まずは検査によって臨床研究の対象となるかを詳しく調べます。  
 •適応ありと判断がされた場合は、次に用いる幹細胞を①健康の眼、あるいは両眼に病気がある場合には②米国アイバンク角膜から採取します。  
 •約4週間をかけて移植用の上皮シートを作成します

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植		
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		
電話番号	03-3353-1211 (内) 62402		
FAX番号	03-3358-5962		
研究機関の長			
役職	慶應義塾大学医学部長		
氏名	末松誠		
研究責任者			
所属	眼科学教室		
役職	教授		
氏名	坪田一男		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-3353-1211 (内) 62402 / Fax: 03-3358-5962	
	E-mail	tsubota@z3.keio.jp	
最終学歴	慶應義塾大学医学部		
専攻科目	眼科		
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	該当なし		
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	該当なし		
氏名			

臨床研究の目的・意義	角膜上皮幹細胞不全を伴う重症眼表面疾患において、新規に開発した手法による培養角膜上皮シート移植の治療効果及び安全性を検討する。本研究の意義は、幹細胞不全による失明者の社会復帰を実現するために、従来の培養上皮シートで必要とされていた異種細胞や羊膜を用いない、より安全な再生技術を確立することである。
臨床研究の対象疾患	
名称	スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、膠様滴状角膜変性症、先天性無虹彩症
選定理由	角膜上皮幹細胞不全に伴う角膜の異常上皮化を認めるため、幹細胞を含まない通常の角膜移植では治療できない。また、角膜実質の障害が少ない症例では、上皮シート移植によって視力の向上が期待できる。
被験者等の選定基準	<p>1. 選択基準</p> <p>次の選択条件をすべて満たす患者を研究被験者として選択する。</p> <p>(1) 次の各疾患による角膜上皮幹細胞不全症と診断されていること。</p> <p>a) スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>b) 眼類天疱瘡</p> <p>c) 角膜化学傷/熱傷</p> <p>d) 膠様滴状角膜ジストロフィ (GDLD)</p> <p>e) Salzmann 角膜変性 (SCD)</p> <p>f) 先天性無虹彩症</p> <p>(2) 年齢 20 歳以上。</p> <p>(3) 涙液機能がシルマー試験にて 5 ミリ以上残存、かつ眼瞼構造が正常。</p> <p>(4) 患者本人による署名および日付の記載入りの同意文書を得ていること。</p> <p>2. 除外基準</p> <p>次のいずれかの条件に該当する者は除外する。</p> <p>(1) 原因不明の角結膜疾患。</p> <p>(2) 活動性の角膜感染症 (細菌・真菌・ウイルスなど) を有する症例。手術前 4 週間以内に、眼表面から細菌あるいは真菌が検出された症例。</p> <p>(3) 眼圧が亢進している症例。(ただし緑内障治療薬で眼圧がコントロールされている症例は除外基準とはしない。)</p> <p>(4) 血糖コントロール不良な糖尿病症例。</p> <p>(5) 既往にシクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する症例。</p> <p>(6) 研究期間中に内眼手術を受ける予定の症例。</p> <p>(7) 妊婦および妊娠の可能性のある婦人。</p> <p>(8) その他、合併症等のため本研究を実施するのに不相当と考えられる症例</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	角膜上皮幹細胞

由来	自己・ <input checked="" type="checkbox"/> 非自己・株化細胞 生体由来・ <input checked="" type="checkbox"/> 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	海外アイバンクのドナー角膜より角膜輪部上皮細胞を分散後、CPC 内で上皮シートになるまで培養し、瘢痕組織等を除去した眼表面に移植する。 詳細は本計画書の臨床研究の実施計画、製品標準書（別紙 10）、及び標準手順書（別紙 11～23、別紙 26～31）を参照
調製（加工）工程	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無 動物種（ウシ、ヒト、大腸菌）
複数機関での実施	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無
安全性についての評価	培養角膜シート移植手術の臨床研究期間中における、副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の 4 段階で判定する。 (1) 安全である（副作用なし、臨床検査値異常変動なし） (2) ほぼ安全である（使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） (3) 安全性に問題あり（使用中止すべき程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） (4) 安全でない（他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は、移植手術によるものとみなして判定する。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	H14 年より東京歯科大学で施行してきた培養上皮シート移植の臨床経験を元に、対象症例を選択することで良好な結果が得られると判断をした。また、異種細胞をフィーダーとして用いなくても、ヒト骨髄幹細胞由来フィーダー細胞を用いても同等以上の質をもつ培養シート作成法も基礎研究にて確認済みである（別紙 5、Omoto, M. et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 May;50(5):2109-15）。くわえて、我々は EGF に替えて ROCK 阻害剤と KGF を添加した培地を用いることで、より良好な角膜上皮シートを得られることを確認している（別紙 6：投稿準備中）

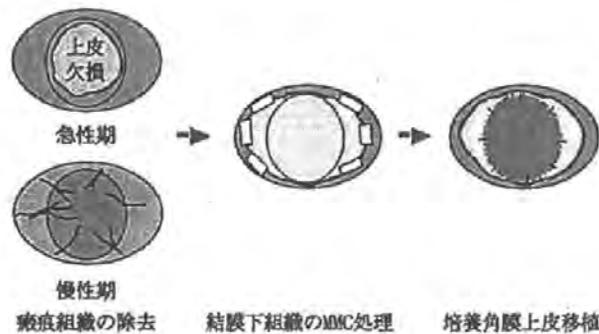
臨床研究の実  
施計画

本臨床研究計画は、2004年から2006年にかけて行われた多施設研究で京都府立医科大学眼科学教室が作成した研究プロトコールに基づくものである。

1 研究実施計画の経緯（背景）

角膜上皮移植術の対象となる疾患は、その目的により二つに大別される。一つは、健全な角膜上皮の供給による視力改善およびocular surfaceの安定を目的として行うもので、これに該当する疾患群はStevens-Johnson症候群（SJS）、眼類天疱瘡（OCP）、化学・熱による角膜腐食（角膜腐食）などの癒痕性角結膜疾患、および膠様滴状角膜ジストロフィ（GDLD）、Salzmann角膜炎（SCD）などの上皮変性疾患である。もう一つは、原疾患の治療を目的として行うものであり、蚕食性角膜潰瘍を代表とする周辺部角膜潰瘍（周辺部潰瘍）、角結膜上皮腫瘍（腫瘍）、再発翼状片などである。

角膜上皮移植術には角膜上皮形成術（keratopithelioplasty）、輪部移植（limbal transplantation）、および本研究において実施する培養上皮移植術の3術式があり、それぞれ適する対象疾患が異なる。角膜上皮形成術は、transient amplifying cell（TA cell）および分化細胞を角膜表層実質とともに移植する術式であり、また輪部移植は、角膜上皮幹細胞を含む輪部組織を移植する術式である。一方、培養上皮移植術は、角膜上皮幹細胞を含む角膜上皮細胞を角膜輪部組織より採取し、生体外で培養して上皮シートを作成させた後、これを眼表面に移植する術式である。



（図1） 培養角膜上皮移植術の概要

一般に、急性期の重症眼表面疾患、例えばStevens-Johnson症候群や重症角膜化学外傷などにおいては、全角膜上皮欠損とともに著しい炎症が生じ、しばしば遷延性上皮欠損の状態となる。強い炎症を伴う遷延性上皮欠損は、角膜融解から角膜穿孔、あるいは角膜感染症といった重篤な状態に至りやすく、臨床的に非常に危険であるため、本来は早期の角膜上皮移植による治療が望ましい。しかし従来の角膜上皮移植術である角膜上皮形成術や輪部移植では、角膜全体の上皮化を得るまでに術後1-2週間を要し、また急性期の遷延性上皮欠損に対して施行しても、上皮化が得られない、移植片が生着しにくい、拒絶反応が生じやすいといった問題がある。このためこれらの疾患の急性期は上皮移植術の適応外とされているが、保存的治療のみでは結膜上皮が結合組織を伴って侵入

し、瞼球癒着も進行するため、視力予後は著しく不良となる。

これに対して培養上皮移植術は、従来外科的治療の対象となり得なかった急性期のこれら重症眼表面疾患に対し、新しい外科的アプローチを提供する。具体的に、実際の培養上皮移植術は以下の手順で行われる。(1) まず角膜上を覆う癒着、肉芽組織とともに結膜上の異常粘膜組織を除去し、(2) 次に結膜下組織の増殖を抑える目的で MMC 処理を行ない、(3) 最後に培養した角膜上皮シートを移植する。すなわち培養上皮移植術は、遷延性上皮欠損眼に対して幹細胞を含む上皮シートを一期的に患部全体へ供給する術式であり、移植後ごく早期の上皮化と上皮幹細胞の再供給を得ることができる。またこの特徴から、上皮幹細胞が疲弊し上皮細胞の供給が減少している慢性期においても、培養上皮移植術は有効であると考えられる。培養上皮シートの調製方法としては福田恵一(慶應義塾大学医学部教授)らが開発したキャリアを用いないフィブリンシートを用いる。

福田らは、心筋細胞をフィブリンシート上に培養し、層状にこれを重ねることで心筋組織の作成に成功した。この研究成果を基に、坪田一男(慶應義塾大学医学部眼科教授)、榛村重人(慶應義塾大学医学部眼科准教授)らは、ウサギ輪部角膜上皮を、フィブリンシート上でマウス 3T3 細胞によるフィーダー層と共培養し、さらに air-lift することによって、上皮シートの作成に成功した。この手法による上皮シートは、生体の角膜上皮と同様に重層化しており、輪部上皮をドナーとした場合、免疫組織化学的検討において角膜上皮特異的ケラチン(K3/K12)陽性であった。加えてこれらの上皮シートは、コロニー形成能を有する未分化細胞を含んでいた。さらに、これらの上皮シートを外科的処理あるいは薬剤処理(n-heptanol)による角膜上皮障害モデルウサギに移植したところ、縫合を行うことなく眼表面に生着し、長期にわたって角膜上皮を再構築することができた。これらの結果は、フィブリン上で作成した上皮シートが輪部幹細胞不全の治療に有効であることを強く示唆している。

実地医療にこの術式を応用するにあたり、坪田、榛村らはさらに安全性を考慮し、フィーダー細胞としてマウス 3T3 細胞の代わりにヒト骨髄間葉系幹細胞(MASC細胞)を用いて上皮細胞シートを作成する技術を確立した。マウス由来の 3T3 細胞をフィーダー層として用いた培養上皮移植はすでにヒト角膜に対して行われているが、3T3 細胞由来と考えられる異種感染症発生の報告は全くないため、培養時の異種細胞併用に起因する感染症のリスクは一般に低いものと考えられる。しかし、ヒト由来 MASC 細胞を用いることで、研究被験者がマウス細胞由来の未知の感染症にさらされるリスクは完全に排除することができる。今回、米国において安全性が保証されているヒト MASC 細胞の使用が可能となったため(GMP対応細胞:別紙 25 参照)、本研究では MASC 細胞をフィーダーとして用いる。さらに、上皮細胞シート作成時に用いるウシ胎児血清については、狂牛病の発症していない地域(オーストラリア、ニュージーランド)産の血清を用いることでプリオン感染リスクを極力抑える。

また申請者が前回申請したヒト幹細胞臨床研究と、今回の申請との相違点は、培地に EGF に替えて KGF と ROCK 阻害剤 Y-27632 を添加する点である(別紙 5 および別紙

	<p>7 参照)。</p> <p>2 本研究において実施する試験治療の内容</p> <p>(1) 同種 (ドナー) 角膜輪部からの上皮幹細胞採取</p> <p>(2) 培養角膜上皮シート作成</p> <p>(3) 角膜上皮シート移植術</p> <p>3 研究方法</p> <p>3.1 研究デザイン</p> <p>単群無対照オープン試験</p> <p>3.2 登録の手順</p> <p>3.2.1 研究被験者の適格性確認</p> <p>登録に先立って、試験実施担当医師は研究被験者候補について選択基準・除外基準の各項目を確認し、適格性を文書に記録する。</p> <p>3.2.2 研究被験者の登録</p> <p>同意を得た適格者の組み入れは、個人管理責任者の指導のもとにコーディネーターが行う。</p> <p>3.3 試験治療の実施</p> <p>3.3.1 上皮細胞の採取</p> <p>同種 (ドナー) 輪部上皮細胞を採取し、培養用試料とする。なお、手術時期と幹細胞の鮮度を考慮して、一人のドナーから患者一人分の上皮シートを作成する。</p> <p>3.3.2 培養上皮細胞シートの作成</p> <p>作業手順書 (別紙 10~23, 26~32) に従って無菌的に組織を酵素処理し、上皮細胞を分散、ヒト由来フィーダー細胞と共培養を行う。共培養時に上皮細胞はフィーダー細胞とは接触せず、液性因子のみで相互作用する。なお、作業は GMP 準拠の細胞培養施設 (Cell Processing Center) である慶應義塾大学医学部 Keio Vector Processing Center (慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟 9 階) において実施。移植に用いる上皮シートの品質保証試験項目は下記の項目を確認する。なお、項目 3、4、5 については同一ロットの上皮シートを用いて破壊的に検査する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 上皮の integrity (欠損がないか)</li> <li>2. 上皮細胞密度 (基準値以上の細胞密度があるか)</li> <li>3. 上皮の重層の有無</li> <li>4. ケラチン 12、ケラチン 15 の発現の有無</li> <li>5. 生細胞率</li> </ol> <p>3.3.3 角膜上皮移植術</p>
--	---

培養上皮シート移植術は慶應義塾大学病院中央手術部内手術室において実施する。本研究において、培養角膜シート移植術と中央表層角膜移植術との同時手術は認める。これは表層移植が術中の状態により全層移植に変更される場合を含むものとする。なお表層・全層角膜移植術を実施した場合、その理由と実施内容を症例報告書に記載する。

角膜上に侵入している瘢痕組織を角膜輪部より 2~3 ミリ外側にて切開し、患者角膜上を覆う病的角結膜をグレーフェ刃（ビーバーNo.52）等を用いて輪部部分も含めて完全除去して、健常な角膜と強膜を露出する。さらに全周の周辺結膜下を剥離したのち、テノン嚢を除去する。次に、周辺部の結膜下組織の増殖抑制を目的としてマイトマイシンC（MMC）処理を行う。具体的には 0.04%MMC をしみ込ませたマイクロスポンジを全周の結膜下に 5 分間留置し、ついで生理食塩水 300cc にて術野の洗浄を行う。この後、角膜表面に培養角膜上皮シートを密着させる。上皮シート周辺部は結膜にて被覆し、結膜を 8-0 シルク縫合糸にて固定する。術後には、上皮細胞の脱落を抑制するために治療用コンタクトレンズを装用する。

培養角膜上皮シート移植術の方法（手術時間、麻酔方法、術式、移植部位、縫合の方法、粘弾性物質の種類と使用量）、培養角膜シートの状態（ドナーの年齢、性別、全身既往および死因、死亡から眼球摘出までの時間、移植角膜片の保存方法）、術中合併症の有無を症例報告書に記載する。

### 3.4 併用治療

#### 3.4.1 併用療法

移植後の標準補助療法として、下記に定める拒絶反応予防、感染症予防および治療用コンタクトレンズ装用を行う。術後 12 週後までは原則として下記の内容を全て実施するものとし、変更を要する特別な事情が生じた場合のみ、その理由を症例報告書に記載した上で変更を認める。術後 13 週以降は、各症例の状況に応じて補助療法の変更は自由とするが、変更理由を明確に症例報告書に記載する。施行した補助療法の内容は全て症例報告書に記載する。

##### 3.4.1.1 拒絶反応予防

拒絶反応の予防を目的として副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤を局所および全身に投与する。

具体的には、術後 1 日よりベタメサゾン（リンデロン®）2mg 点滴を 3 日間、続いて内服 1mg を 4 週間を目安に投与する。また術当日および術後 2 日にメチルプレドニゾン（ソルメドロール®）125mg の静脈内投与を行う。眼局所には 0.1%ベタメサゾン点眼あるいは 0.1%デキサメサゾン点眼を術後 12 週間行い、その後は適宜、低濃度ステロイド点眼（フルオロメトロン®など）に変更してもよい。

上記に加え、各疾患別の標準拒絶反応予防措置を以下に記す。

##### 1) Stevens-Johnson 症候群、熱・化学腐食、急性炎症を伴う遷延性上皮欠損症例

術後 1 週にメチルプレドニゾン（ソルメドロール®）125mg の静脈内投与を行う。さらに術後 1 日よりシクロスポリン（ネオーラル®）内服を体重 1kg あたり 2~3mg/日

日で行い、血中濃度モニタリングを臨床検査によりトラフレベル（内服前血中濃度）を70~100ng/mlに維持する。

#### 2) 眼類天疱瘡

術後1日よりシクロスポリン（ネオーラル®）内服を体重1kgあたり2~3mg/日で行い、トラフレベル（内服前血中濃度）を70~100ng/mlに維持する。さらに術後1日よりシクロホスファミド（エンドキサン®）（50mg）1錠/日内服を行う。

#### 3.4.1.2 感染症予防

術後の免疫抑制療法により易感染状態となるため、感染症の発症に注意する。特にStevens-Johnson症候群および眼類天疱瘡は、原疾患が易感染性を生じる上、さらに術後強力な免疫抑制を行うため、感染症を生じやすく、耐性菌の検出に至る症例が少なからずあると予想される。

このため、補助療法として手術翌日より抗菌薬（クラビット点眼®4回/日、ベストロン点眼®4回/日）の点眼を行う。静注または内服による抗菌薬の全身使用については特に規定しない。感染を疑う眼所見を認めた場合は、定められたスケジュール外でも結膜囊培養および治療用コンタクトレンズの培養を随時実施し、起因菌に対し薬剤感受性を考慮した適切な抗菌剤へ変更する。この場合、変更の理由と処方量、使用期間を症例報告書に記載する。

#### 3.4.1.3 治療用コンタクトレンズ装用

移植シートからの上皮再生を促しシート上の角膜上皮の脱落を防ぐため、また涙液中の炎症細胞が眼表面に浸潤するのを遮断し拒絶反応を防止するため、治療用ソフトコンタクトレンズ（治療用CL）を手術終了時より装着させる。約2~4週間毎に交換し、最低3ヵ月、可能であれば6ヵ月以上装着させる。ただし移植された上皮の状態を確認するため、術後2日にCLをはずしフルオレセイン染色にて観察する。治療用ソフトコンタクトレンズの種類および装用した期間を症例報告書に記載する。

#### 併用療法まとめ

			op	1-2D	3D	1-4W	5-12W	13-24W
Systemic	メチルプレドニゾン	静注	125mg					
	ベタメタゾン	点滴		2mg				
	ベタメタゾン	内服				1mg		
	プレドニゾン	内服					10-20mg	
	ミコフェノール酸モフェチ	内服			1000mg			
	(シクロスポリン)	内服			2-3mg/kg			
	(シクロホスファミド)	内服		50mg				
Topical	0.1%ベタメタゾン	点眼						
	0.05%シクロスポリン	点眼						
	抗菌薬	点眼						

#### 3.4.2 併用禁止薬

- 1) 非ステロイド系抗炎症点眼薬
- 2) 抗がん剤

3) 抗緑内障薬のうち上皮毒性の強い以下の点眼薬：マレイン酸チモロール (0.25 ないし 0.5%チモプトール®点眼液)、塩酸ベタキソロール (0.5%ベトプティック®)、イソプロピルウノストロン (レスキュラ®)

4) 防腐剤を含む人工涙液

#### 3.4.3 併用可能薬

1) 眼圧上昇時につぎの順に投薬追加を可能とする

- ① 2%ミケラン点眼液を追加する。
- ② それでも眼圧が高値の場合には、炭酸脱水素酵素阻害剤を内服する。
- ③ キサラタン®点眼液を追加する。
- ④ 2%ピロカルピン®点眼液を追加する。

2) 疼痛時、感冒に対する内服薬は主治医の判断で使用可能

### 4 観察・検査・評価項目およびスケジュール

#### 4.1 観察・検査・評価項目

##### 4.1.1 研究被験者背景

性別、生年月日、診断名、現病歴、合併症、既往歴、薬物アレルギーの有無、併用薬、妊娠の有無

##### 4.1.2 自覚症状

	症 状	スコア
対 象 眼	異物感・痛み	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度
	乾燥感	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度
	眩しさ	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度
	目の疲れ	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度

#### 手術による日常生活の改善

生活状態術前との比較	
室外行動(単独外出)	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化
家事・入浴・着替え	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化
視力を要する娯楽(読書など)	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化
人の姿や顔の判別	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化

##### 4.1.3 他覚的所見

1) 基本検査 A、B

##### ① 基本検査 A

術前1週以内、術後1週、2週、4週、8週、12週、16週、20週、24週に視力検査を実施する。

視力検査： 5メートル視力（裸眼、矯正、ピンホール）を測定する。

② 基本検査 B

術前1週以内、術後1週、4週、12週、24週に視力検査、眼圧検査、眼表面の細菌培養検査を実施する。

視力検査： 近見視力（裸眼、矯正、ピンホール）を測定する。

眼圧測定：非接触型眼圧計を用いて測定し、治療用 CL 装用下の測定でも代用可とする（その場合は、治療用 CL 装用下測定であることを調査票に記録する）。

細菌培養検査：術前には下眼瞼結膜を綿棒で擦過し好気性培養を行う。術後は治療用 CL を培養検査に供する。

2) 眼科所見 A, B, C

眼科所見 A

① 結膜所見

項目	スコア
結膜充血	0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度 9. 検査不能
毛様充血	0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度 9. 検査不能
角化	0. なし 1. あり 9. 検査不能
瞼球癒着	0. なし 1. 結膜囊短縮または Strand 形成 2. 角膜への癒着1/2 未満 3. 角膜 1/2 以上 9. 検査不能

② 角膜所見

項目	スコア
上皮欠損	0. なし 1. 1/4 未満 2. 1/4 以上1/2 未満 3. 1/2 以上 9. 検査不能
臨床的結膜進入	0. なし 1. 角膜 1/4 未満 2. 角膜 1/4 以上1/2 未満 3. 角膜 1/2 以上 9. 検査不能
角膜内血管侵入	0. なし 1. 軽度(周辺のみ) 2. 瞳孔縁にかかる 3. 瞳孔を覆う 9. 検査不能
角膜混濁	0. なし 1. 軽度(瞳孔・水晶体が見える) 2. 中程度(瞳孔見えるが水晶体の詳細不明) 9. 検査不能
角化	0. なしまたは結膜囊のみ 1. 角膜 1/4 未満 2. 角膜 1/4 以上1/2 未満 3. 角膜 1/2 以上 9. 検査不能
フルオレセイン染色	A( ) D( )

眼科所見 B (異常があればコメントに記入)

項目	スコア
眼瞼所見: 睫毛乱性	0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度 9. 検査不能
涙液所見: 涙液検査 (シルマーテスト)	mm
涙液所見: 涙点閉鎖	0. なし 1. あり(上下の片方) 2. あり(上下の両方) 3. プラグまたは縫合後 9. 検査不能

眼科所見 C

項目	スコア
前房所見	0. 炎症なし 1. 軽度炎症あり 2. 中程度から高度炎症あり 3. 角膜混濁のため観察不可
虹彩所見	0. 異常なし 1. 虹彩前癒着あるいは後癒着あり(半周以下) 2. 虹彩前癒着あるいは後癒着あり(半周をこえる) 3. 角膜混濁のため視野検査不可
白内障	0. なしまたは軽度 1. 中程度軽度 2. 重度 3. 角膜混濁のため観察不可 査不能
緑内障	0. なしまたは視野狭窄なし 1. 中心視野残存で視野狭窄あり 2. 中心視野欠損 3. 角膜混濁のため視野検査不可
網膜疾患	0. なしまたは視力へ影響乏しい 1. 網膜疾患が視力への影響 50% 未満 2. 網膜疾患が視力への影響 50% 以上 3. 角膜混濁のため眼底の詳細不明

4.1.4 臨床検査

1) 血液学的検査

赤血球数\*、白血球数\*、ヘモグロビン量\*、ヘマトクリット値\*、血小板数\*、白血球分画\*

2) 血液生化学的検査

血糖\*、総コレステロール\*、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、A/G、尿素窒素\*、尿酸\*、クレアチニン\*、総ビリルビン\*、GOT\*、GPT\*、GTP、LDH\*、ALP\*、LAP、CPK、アミラーゼ\*、Na\*、K\*、Cl\*、Mg\*

3) 尿検査

比重、pH、定性(糖\*、蛋白\*、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン\*)

4.1.5 その他の評価項目

- 1) 抜糸の日時と所見
- 2) 拒絶反応発症時には、所見、日時、どのような処置を行ったかについて記載する。
- 3) 眼圧上昇を生じた場合には、視野検査を行い所見とどのような処置を行ったか、その後の経緯について記載する。
- 4) 細菌あるいは真菌検出時には、どの部位から検出したか、検出時期、どのような処置を行ったかについて記載する。

#### 4.2 実施スケジュール

	移植前	術2日	1W	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W
基本検査 A	●		●	●	●	●	●	●	●	●
基本検査 B	●		●		●		●			●
眼科所見 A	●	●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
眼科所見 B	●				●					●
眼科所見 C	●		(●)		(●)		(●)			●
自覚症状	●		●		●		●			●
生活の改善	●				●		●			●
臨床検査	●				●	(●)	●	(●)	(●)	●
薬剤使用状況	●	●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
CL 使用状況		●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
前眼部写真	●	●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
培養	●				●		●			●

#### 5 評価内容および方法

##### 5.1 主要評価項目および評価指標

主要評価項目： 視力の回復の判定を有効性の主要評価項目とし、視力の術前、臨床研究終了時の差を記録。有効性については、以上の主要な解析の他に、眼科的検査 A および B の各項目、および自覚症状の集計・解析を行う。安全性については、副作用、合併症、臨床検査値の異常変動などによって評価する。

主たる評価指標： 視力

副次的評価指標： 眼科的検査 A および B の各項目、および自覚症状

##### 5.2 副次評価項目

前眼部写真による角膜の透明性、角膜上皮表現系の維持。

##### 5.3 安全性の評価

培養角膜シート移植手術の臨床研究期間中における副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の 4 段階で判定する。

- (1) 安全である (副作用なし、臨床検査値異常変動なし)

- (2) ほぼ安全である（使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）
- (3) 安全性に問題あり（使用中止すべき程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）
- (4) 安全でない（他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）

ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は移植手術によるものとみなして判定する。

## 6 試験の安全性確保

### 6.1 試験治療の安全性を確保するための事項

#### 6.1.1 上皮幹細胞

ドナー由来上皮細胞はアメリカアイバンク協会(EBAA)の安全基準に準拠した、感染症検査陰性（HBV, HCV, HIV）細胞のみを用いる（別紙 16）。

#### 6.1.2 上皮細胞シート作成に用いる培養用血清

BSE 非発症国産ウシ血清を用いる。また、出荷時はウシ血清非添加培地で洗浄、包装される（別紙 18）。なお、出荷時の残存ウシ血清量は ELISA 法によって測定、記録される。

#### 6.1.3 上皮細胞シート作成に用いるフィーダー細胞

GMP 対応した米国製の同種骨髄間葉系幹細胞（MA S C 細胞、SanBio 社製）、別紙 8、9 参照）を用いる。

#### 6.1.4 上皮細胞シート作成中の安全性試験

培養開始時のドナー保存液、培養 1 週目の培養上清、出荷時の培養上清に対して、好気性菌、嫌気性菌、真菌の培養検査、エンドトキシン検査、PCR 法によるマイコプラズマ、HCV, HBV, HIV, 及びヒトパルボウイルス B19 検査、および WB 法による HTLV 検査を行う（別紙 19）。陽性（エンドトキシンの場合は 25EU/mL 以上）の場合は移植を中止する。

#### 6.1.5 作業時の無菌区画内における浮遊菌、付着菌モニター

作業の無菌性を確認するため、無菌区画内での浮遊菌、付着菌数が測定される（別紙 2 1）。無菌区画である安全キャビネットでの作業中に安全キャビネット内の浮遊菌が測定され、安全キャビネットでの作業終了後に作業者手指への付着菌が測定される。

### 6.2 研究被験者の安全性を確保するための事項

実施担当医師等は、研究被験者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、研究被験者の安全性確保に留意する。有害事象の発現に際しては、必要に応じて適切な処置を施し、研究被験者の安全性確保に留意しつつ、その原因究明に努める。試験実施計画書を遵守できない場合は本試験治療を終了するが、原則として可能な限り原因の追跡調査を実施する。

### 6.3 研究実施計画書からの逸脱

#### 6.3.1 緊急の事情による逸脱

試験責任医師および分担医師は、研究被験者の緊急の危険を回避するため、またはその他の医療上やむを得ない理由により研究実施計画書に従わなかった場合には、全てその事実を記録し、その旨およびその理由を記載した文書を直ちに倫理審査委員会および実施医療機関の長に提出する。

#### 6.3.2 その他の事情による逸脱

試験責任医師および分担医師は、試験責任医師が事前に倫理審査委員会の審査に基づく文書による承認を得ることなく、研究実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。但し、試験の事務的事項のみに関する変更である場合は、この限りではない。

### 7 試験治療の中止基準とその手順

#### 7.1 試験治療中止の基準

以下の場合には試験治療を中止し、可能な範囲で必要な観察・検査・評価を実施した上、症例報告書に中止の事実とその理由、経過説明を記載して終了とする。

- (1) 上皮細胞シート作成用の十分な上皮細胞が入手できない場合。
- (2) 何らかの理由により、移植に適切と考えられる上皮細胞シートが作成できない場合。
- (3) 副作用、合併症が発現し、研究継続が困難と判断した場合
- (4) 重度の拒絶反応が発現し、研究継続が困難と判断した場合
- (5) 研究被験者が協力の中止を希望した場合。

#### 7.2 試験治療中止の手順

##### 7.2.1 個々の研究被験者に対する試験治療の中止

###### 7.2.1.1 試験治療の中止手順

臨床研究を中止した場合には、中止した時点で原則として終了時に予定されている検査を行い、この時点で可能な限りの評価を行う。また、中止時期、中止理由を症例報告書に記入する。なお、重篤な副作用が発現した場合、臨床研究担当医師は当該施設の病院長、倫理審査委員会、臨床研究の総括医師に報告する。

###### 7.2.1.2 試験治療中止に至った研究被験者へのフォローアップ

研究協力の中止を希望した研究被験者、有害事象の発生が疑われた研究被験者、その他何らかの理由により試験治療を中止した研究被験者に対しては、研究実施計画に定めた治療・検査・評価を行わず、医学的状況に応じて通常の適切な診療を行う。

##### 7.2.2 研究計画全体における試験治療中止の手順

海外を含め、本研究実施計画に関連して内容の妥当性が否定された場合、妥当性に強い疑問が生じた場合、予期せぬ有害事象が認められた場合など、試験の実施が医学的または倫理的に不可能と判断された場合、研究実施責任者は速やかに適切な医学専門家と協議し、試験中止の事実およびその理由を実施医療機関の長、試験責任医師および分担医師に文書で報告する。

また試験責任医師、試験分担医師または実施医療機関が本研究実施計画書に定めた事

	<p>項に違反することにより、適正な研究実施が担保され得ない状況を生じた場合、倫理審査委員会は本研究の中止を決定し、研究被験者へ通知するとともにその健康被害を最小限とするための措置を速やかに講じるものとする。</p> <p>8 統計解析関連事項 本研究では統計学的解析を実施しない。</p> <p>9 試験実施期間 厚生労働大臣からの意見発出から2年間</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	<p>実施責任医師または実施分担医師は、研究被験者に試験の目的、方法などを口頭および文書で説明し、文書に研究参加への同意を得る。（「説明文書」と「同意文書」の内容は添付資料参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「同意文書」および「説明文書」の作成 「同意文書」と「説明文書」は、研究実施責任者が作成し、医学部倫理委員会の承認を得る。</li> <li>2. 同意取得の時期と方法 研究被験者の同意を得るにあたり、実施責任医師または実施分担医師は、まず研究被験者に「説明文書」を手渡し、試験の目的・方法等についてわかりやすく説明する。次に、研究被験者から試験についての質疑を受け、試験内容について十分に理解したことを確認する。最後に、本研究への参加について、研究被験者の自由な判断に基づく同意の意思を確認し、これを研究被験者による「同意文書」への日付・氏名の記載、および捺印または署名によって記録する。</li> <li>3. 「同意文書」の取得と保管 「同意文書」には、説明を行った実施責任医師または実施分担医師、および研究被験者が、各自日付を記入した上、記名捺印または署名を行い、原本を研究分担医師が、またその写しを個人情報管理者が保管する。同意取得後、研究分担医師は研究被験者が研究に参加する前に、日付が記載され記名捺印または署名を得た同意説明文書の写しを研究被験者に交付し、交付日を記録する。</li> <li>4. 同意取得日の記録 実施責任医師または実施分担医師は、研究被験者からの同意取得日を症例報告書に記入する。</li> <li>5. 同意の再取得 実施責任医師および実施分担医師は、本研究への参加継続について研究被験者の意思決定に影響を与える可能性のある情報を得た場合、当該情報を直ちに研究被験者に伝え、</li> </ol>

	<p>研究被験者が参加を継続するか否かの意思を確認する。その際、実施責任医師および実施分担医師は、研究被験者の意思を再確認した事実、伝えた内容、および研究被験者の自由な判断に基づく参加継続への同意の意思を、日付とともに記録する。</p> <p>6. 「同意文書」および「説明文書」の改訂  実施責任医師は、「説明文書」および「同意文書」を改訂する必要があると認める情報を得た場合、速やかに当該情報およびそれに基づく適切な「説明文書」および「同意文書」の改訂案を、医学部倫理委員会へ提出し承認を得る。</p> <p>7. 「同意文書」および「説明文書」の改訂に伴う同意の再取得  「説明文書」および「同意文書」に改訂が生じた場合、実施責任医師および実施分担医師は、既に研究に参加している研究被験者に対しても、改訂後の「説明文書」および「同意文書」を用い、再度文書による研究への参加継続に対する同意を取得する。</p>
説明事項	<p>平文で記された説明文書にて下記を説明</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 培養上皮シート移植について  対象となる疾患  合併症とリスク  補償の有無</li> <li>2) 研究協力の任意性と撤回の自由</li> <li>3) 当該研究の目的</li> <li>4) 当該研究の方法</li> <li>5) 研究計画書の開示について</li> <li>6) 個人情報の保護</li> <li>7) 研究結果の公表について</li> <li>8) 研究結果の開示</li> <li>9) 研究から生じる知的財産権の帰属</li> <li>10) 費用負担に関する事項</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	該当なし
代諾者の選 定理由	該当なし
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 有害事象</li> <li>1.1 重篤な有害事象の定義  以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。</li> <li>(1) 薬物副作用</li> <li>(2) 網膜剥離など、治療を要する眼合併症</li> </ol>

(3) その他の重大な医学的事象

1.2 一般有害事象の定義

1.1の項目に該当しない有害事象を一般有害事象と定義する。

1.3 有害事象の調査

入院時および外来受診時の診察および問診により有害事象を調査する。

1.4 有害事象の評価および基準

1.4.1 発現日

有害事象が認められた日とする。ただし無症候性の合併症ないし偶発症については、診断が確定した日（診断のための諸検査を実施した日）とする。

1.4.2 重篤度（3分類）

重篤度については次のように分類する。

軽微：

症状が軽く容易に治癒するもの

軽微でない（中等度）：

重篤でなく、軽微でないもの

重篤：

1.1に定義された「重篤な有害事象」に該当する場合

1.4.3 転帰

有害事象の経過については次のように分類する。

回復

症状・所見の消失あるいは回復、検査値の正常化、または投与前値への回復

軽快

症状・所見の程度が1段階以上軽減したもの、あるいは軽度の症状・所見がほぼ消失、ないし検査値が投与前値付近へ回復したもの。

未回復

症状、所見や検査値に変化がない

観察できた期間の最後の日の追跡データが発現時の程度より悪化した場合

不可逆性の先天異常

死亡例で、当該有害事象が直接の死亡原因でない場合で、当該有害事象が未回復のまま死亡した場合

回復したが後遺症あり

症状、所見の一部が回復したが、症状、所見の一部が後遺症として認められた。

死亡

死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められる場合。

なお、「直接の関連性が認められる」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、又は

当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことを指す。同一症例でみられた、直接の死亡原因でないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については、「死亡」とはしない。

不明

転院、転居等により、試験薬投与中又は投与終了直後の試験実施計画書に記載されている追跡が不可能となったもの。

#### 1.4.4 転帰日

試験治療実施中または終了後に、回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、あるいは死亡した日を記載する。また、転帰日が正確に記載できない場合には、転帰の内容を確認・判定した日を記載する。

#### 1.4.5 試験治療との因果関係

試験治療との関連性を下記の4分類で判定する。

明らかに関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ下記のいずれかに該当する場合

- ・ 偶然の再実施により、同様の所見を認める場合
- ・ 関連性について確定的な根拠を認める場合。

多分関連あり

時間的に明白な相関関係（中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該試験治療以外の要因がほぼ除外される場合

関連あるかもしれない

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該試験治療による可能性\*も除外できない場合  
\*：例えば、類似試験を含めて過去に同様の報告があるもの。治療の作用から推定されるもの

関連なし

時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬及び併用処置など他の要因によると考えられる場合

試験治療との因果関係が（1）、（2）または（3）と判定された有害事象、および評価材料不足の場合、これらを副作用とする。

#### 1.5 有害事象発現時の処置

有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、研究被験者の安全確保に留意し、必要に応じ専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。また研究被験者の試験参加中およびその後を通じて、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、十分な医療措置を講じる。

	<p>1.6 有害事象の報告</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合には、臨床研究との関連性の有無に関わらず、速やかに研究責任者、医学部長、倫理審査委員会へ報告する。また、医学部倫理委員会より厚生労働大臣への報告を行う。</p> <p>1.7 症例報告書への記載</p> <p>試験期間中に新たな有害事象が発生した場合には、症例報告書の有害事象記入欄にその内容、程度、発現日、処置（試験治療の中止・継続・終了・一時休止、および有害事象に対する治療内容）、転帰（回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明）、転帰日を記入するとともに、試験薬との因果関係を前項の規定に従って判定して記載する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	定期的に外来で診察を行い、⑩4.1.3 に記載してある基本検査と画像を保存する。被験者観察期間は最低1年間、本人の同意が得られれば5年間とする。最終調整物に問題が生じた場合は、試験期間中の有害事象として扱う。フィブリン接着剤を用いるため、法令に従い記録は30年間保管する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無
補償が有る場合、その内容	本研究への参加に伴う有害事象発現に対する金銭的な補償は行わないが、明らかな過失についてはこの限りではない。上皮細胞採取や上皮細胞移植術、および術後管理における健康被害については通常診療の一環として対処し、発生した医療費は通常の医療費負担率に準じて研究被験者が負担する。なお実施責任医師および実施分担医師は、本研究への参加によって発生し得る有害事象に対し、実施医療機関における通常診療活動の範囲内において、その回復に最善の協力を行うものとする。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	登録時に交付する研究被験者識別コードを用いて行う。
その他	<p>研究被験者のプライバシー保護について、下記事項を遵守する。</p> <p>1) 研究への参加後、研究に関連して取得する情報に関する研究被験者の特定は、登録時に交付する研究被験者識別コードを用いて行う。</p> <p>2) 観察・検査・評価結果や症例報告書の作成・保管など取り扱いにおいては、研究被験者のプライバシー保護に最善の努力を行う。</p> <p>3) その他の事項に関しては「慶應義塾の個人情報保護基本方針」および「慶應義塾大学病院における個人情報について」の規定に従い、研究被験者のプライバシー保護に留意する。</p>
その他必要な事項	<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本研究の費用・経費は、慶應義塾大学医学部眼科学教室研究費、および厚生労働科学研</p>

(細則を確認してください)	<b>究費補助金 再生医療実用化研究事業</b> ヒト幹細胞を用いた臨床研究のエビデンス創出から高度医療制度による実用化を目指した研究 (H22-再生一般-002) を使用する。
	<b>② 既の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</b>
	本研究は角膜上皮シート移植としては、フィーダーとして異種細胞である3T3細胞を用いない点、羊膜を用いない点、ROCK阻害剤およびKGF添加によって上皮シートの質を高めた点で新規性が認められる。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

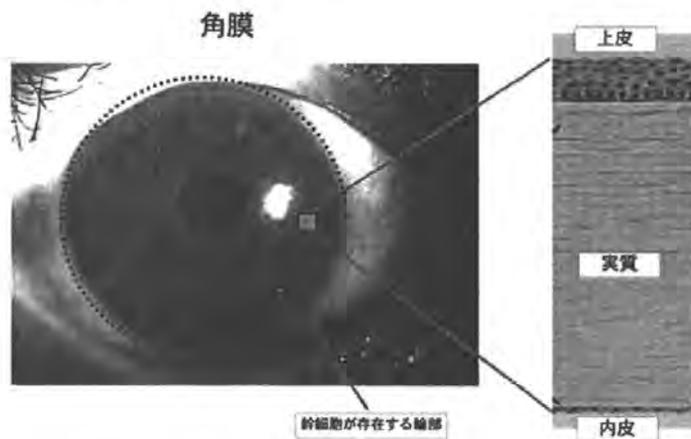
備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類 (添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績 (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32、別紙36)
- 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6~7)
- 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8)
- 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2~4)
- その他 (資料内容: 倫理委員会審査結果、内規、および委員名簿 別紙33~35)
- その他 (資料内容: 品質マニュアル 別紙9)
- その他 (資料内容: 角膜上皮シート 製品標準書 別紙10)
- その他 (資料内容: 角膜上皮シート作成 標準手順書 別紙11~23、別紙26~31)
- その他 (資料内容: MASC 細胞特性解析データおよび GMP certificate 別紙24~25)

## 平易用語要旨

本臨床研究では、ヒト幹細胞を用いて眼球の最表面を再生することを目的としている。眼球表面は角膜と呼ばれる、厚さが0.5ミリメートルほどの無色透明な組織で構築されており、正面から見たときに「黒目」に相当する。角膜の表面は5、6層の角膜上皮細胞という、透明性を維持する上で欠かせない細胞によって覆われている。角膜上皮細胞は常に眼表面から脱落しており、新しい細胞を供給し続けないと視力低下を来してしまう。新しい角膜上皮細胞を供給するのは、角膜周辺部に存在する角膜上皮幹細胞であり、疾患などによって障害されない限りは一生涯に渡って機能し続ける。しかし、熱傷や疾病などによって幹細胞が全て障害されてしまうと、角膜の表面は混濁した表皮細胞によって覆われてしまう。



角膜上皮の幹細胞が存在する部位は角膜輪部と呼ばれ、角膜全周に渡って幹細胞が存在するとされている。海外ドナー角膜からこの輪部組織を移植することで、幹細胞を移植する技術はすでに10年ほど前より行われている。しかし、角膜全面に上皮が増えるには時間を要し、感染や炎症などのリスクがある。今回の臨床研究では、輪部に存在する角膜上皮幹細胞を予め培養して面積を大きくし、角膜全面を覆うことができる上皮シート移植技術を開発する。従来の輪部移植と比べて、最初から角膜全面が上皮で覆われるため、創傷治癒による炎症や感染が未然に防ぐことが可能となり、より安全であると考えられる。また前回との相違点は、培養法の改良による上皮シート内の幹細胞数の増加とシートの丈夫さの向上である。