

12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、プロトコル治療に関して、あなた（またはその代諾者）の試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

13. 試験治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに試験治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとの臨床試験全体に関するものがあります。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 本臨床試験の規準に基づき、医師によりあなたの原病の悪化が認められた場合
- ◆ あなたの病気の悪化によってプロトコル治療の継続が困難な場合
- ◆ あなたが同意を撤回した場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ プロトコル治療開始後、対象となる患者さんの規準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- ◆ 併用禁止薬・禁止療法が実施された場合
- ◆ その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- ◆ 途中評価により試験の完遂が困難と判断された場合
- ◆ 試験治療の安全性に問題があると判定された場合
- ◆ 試験の途中で継続の意義がなくなると判断された場合

また、あなたが途中で試験を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行います。

14. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けたりすることはありません。

15. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- 1) できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 2) 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- 3) 試験期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

16. 試験結果の取り扱い

この臨床試験の結果は、2012年頃に公表される予定です。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ただければお知らせいたします。

この臨床試験の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床試験の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

17. 問い合わせ先

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

担当診療科（部） 麻酔科・移植・再生医療研究部・外科

担当医師 医長 岩下 力 /電話番号 043-261-5171

相談窓口 医長 岩下 力、部長 西郷 健一 /電話番号 043-261-5171

夜間休日緊急連絡先 医長 岩下 力、部長 西郷 健一 /電話番号 043-261-5171

当院の責任医師 医長 岩下 力 /電話番号 043-261-5171

18. 研究組織

この臨床試験は末梢血管再生治療研究会が主体となり、財団法人地域医学研究基金の支援・助成金をうけて行います。独立データモニタリング委員会という組織は、臨床試験における効果および安全性の評価等を行います。財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターは、データの管理を行います。この臨床試験の研究組織を次頁にまとめていますので、ご確認ください。

・主任研究者： 所属： 北榆会 札幌北榆病院 外科 医長
氏名： 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	医長	堀江 卓
市立函館病院 心臓血管外科	科長	森下 清文
青森県立中央病院 血液内科	副部長	久保 恒明
国立病院機構千葉東病院 再生医療研究部	医長	岩下 力
明生会 東葉クリニック 外科	医長	林 良輔
板橋中央総合病院 血液浄化療法部	部長	赤松 眞
東邦大学医療センター大森病院 腎センター	教授	水入 苑生
東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科	講師	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	医長	星野 純一
慶應義塾大学病院 一般・消化器外科	助教	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	部長	市川 由紀夫
東海大学医学部 外科学系 形成外科学	助教	田中 里佳
湘南鎌倉総合病院 腎臓内科	副院長	小林 修三
田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター	副部長	塚本 達雄
国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科	医長	久傳 康史
島根大学医学部附属病院 心臓血管外科	教授	織田 禎二
徳島赤十字病院 外科	部長	阪田 章聖
天神会 新古賀病院	理事	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	准教授	錦戸 雅春

独立データモニタリング委員

旭川医科大学 外科学講座	教授	葛西 眞一
森田シャントアミロイド治療クリニック	院長	森田 弘之
財団法人先端医療振興財団 血管再生治療研究グループ	副リーダー	川本 篤彦
京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部	准教授	手良向 聡

データセンター

財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター

同意書

病院長 殿

臨床試験参加の同意書

—対象となる全ての患者さん—

臨床試験課題名：

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

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> 試験治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究組織 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、参加に同意します。さらに、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」に割付けられた場合、血液中の単核球細胞を採取することに同意します。

但し、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

同意日：_____年____月____日 本人署名：_____

説明日：_____年____月____日

担当医師：_____科(部) 署名：_____

説明日：_____年____月____日

協力者：_____科(部) 署名：_____

同意書

病院長 殿

臨床試験参加の同意書 ②（細胞移植）

—「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の患者さん—

臨床試験課題名：

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

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> はじめに | <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> 試験治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取り扱い |
| <input type="checkbox"/> 【対象疾患】に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究組織 |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、参加すること及び採取した単核球細胞を移植することに同意します。

但し、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____

説明日： _____年____月____日

担当医師： _____科（部） 署名： _____

説明日： _____年____月____日

協力者： _____科（部） 署名： _____

同意撤回書

病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

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

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

平成 21 年 7 月 2 日

市立函館病院から申請のあったヒト幹細胞
臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

市立函館病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 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
申請者：市立函館病院 病院長 吉川 修身
申請日：平成 21 年 4 月 20 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成 21 年 4 月 20 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：市立函館病院 研究責任者：森下 清文
対象疾患	既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血単核球細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から 3 年間、144 例（推奨療法群 72 例，推奨療法＋細胞移植治療群 72 例）
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射から 4 日目に自己末梢血を採取、アフゼリスにより単核球を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。札幌北楡病院等を含む計 19 施設による多施設共同研究を予定。
その他（外国での状況等）	Inaba ら、Asahara らは、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して臨床研究を実施。一方、Kawamura ら（2005）は CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者への移植を報告している。その他、Huang, Ishida(2005)、Hoshino (2007) による同様の臨床研究の報告がある。
新規性について	本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、計19施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは推奨療法及び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ものであり、プロトコールとしての新規性を認める。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

- ①開催日時： 平成21年6月3日(水) 17:30～19:30
(第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成21年4月20日付けで市立函館病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病))について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- プロトコール、倫理審査委員会提出書類について、ヘルシンキ宣言および臨床研究指針を最新版に修正すべき。
- 説明同意文書について「説明事項」で「被験者として選ばれた理由」を説明すべき。
- 「3.3 新しい医療」の説明文がわかりにくい。この治療法が臨床研究の対象であるので、患者さんに容易に解るようにするべき。(方法の全体像、G-CSFとは?筋肉注射による痛みについて)
- 「7.2.2 自己血中細胞移植治療」この部分の文章がわかりにくい。
- G-CSFによる末梢血幹細胞の動員による副作用について、「ある時点で」「その他の副作用」の表現を詳しく説明するように、研究責任者、研究者に周知徹底を依頼した。

2) 第2回審議

- ①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、市立函館病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

- ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂)、臨床研究指針(平成21年厚生労働省告示第415号)に修正した。
- 被験者への説明時には十分な時間をとった上で、説明同意文書をもとに、

被験者として選ばれた理由や治療方法などの説明を行うように、共同研究施設を含む全ての研究責任者及び研究者に文書にて周知徹底している。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


市立函館病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：対象疾患：既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病））に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 21 年 4 月 20 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	北海道函館市港町1丁目10番1号 (〒041-8680)
	名称	市立函館病院 0138-43-2000 (電話番号) 0138-43-4426 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	市立函館病院 病院長 吉川 修身 

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	市立函館病院 心臓血管外科 科長 森下 清文

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験				
研究機関					
名称	市立函館病院				
所在地	〒041-8680 北海道函館市港町 1 丁目 10 番 1 号				
電話番号	0138-43-2000				
FAX 番号	0138-43-4426				
研究機関の長					
氏名	吉川修身				
役職	病院長				
研究責任者					
所属	心臓血管外科				
役職	心臓血管外科 科長				
氏名	森下清文				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">Tel: 0138-43-2000 / Fax: 0138-43-4435</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;">morishita@hospital.hakodate.hokkaido.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel: 0138-43-2000 / Fax: 0138-43-4435	E-mail	morishita@hospital.hakodate.hokkaido.jp
Tel/Fax	Tel: 0138-43-2000 / Fax: 0138-43-4435				
E-mail	morishita@hospital.hakodate.hokkaido.jp				
最終学歴	昭和 57 年 3 月 札幌医科大学				
専攻科目	心臓血管外科				
専門医・指導医資格	日本外科学会認定外科専門医・指導医、日本胸部外科学会指導医				
臨床経験歴	26 年				
細胞治療研究歴	1 年				
その他の研究者	別紙 1 参照				
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）					
名称					
所在地					
電話番号/FAX 番号					
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）					
役職					
氏名					
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァージャー病）患者を対象として、TASCH 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへ無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温存生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1,6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p>【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5～10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。</p>				
臨床研究の対象疾患					
名称	末梢動脈疾患				
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				

	<p>とされている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine II, 慢性重症下肢虚血が Fontaine III 及び IV となる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加しつづけない患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼ III 阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ 2 拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験において QOL の向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を 26% 延長した。また、最近の 3 つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及び QOL に対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（4 頁 14 行～5 頁 2 行）参照</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>登録時において、以下の選択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>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者 2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の 3 から 5 群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレンスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレンスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者 8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV 度に分類される透析施行中の患者

	<p>9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 B1 から BV）を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する、又は 3 年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果、白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 未満、AST(GOT)100 IU/L 以上、ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち、いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある、又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状、安静時疼痛、皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の、又は以前に参加した臨床試験の終了から 6 ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある又は治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；9 適格基準（16 頁）参照</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己・×非自己・×株化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m² (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/m² (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ーシスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：独国フレゼニウス社製 COM.TEC204 を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血バックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血バックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p> <p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p>

	<p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数（目安として70～150カ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製（加工）行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種（——）
複数機関での実施	×存 ・ ○無
他の医療機関への授受・販売	×存 ・ ○無
安全性についての評価	<p>末梢血管再生治療研究会への参加6施設を対象に、2001年12月1日から2006年12月31日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へG-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した162症例のレトロスペクティブ調査（PAD-CT Retro）を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良のRutherford分類6群21例、Fontaine分類不能7例、糖尿病性壊疽4例及びSLE7例の計39例を除外した123例の解析結果から、予後因子はFontaine分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後1ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1年以内の死亡は15症例（12.2%）で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が9例（60%）、脳血管障害の既往がある透析患者が2例（13%）含まれおり、死因は心不全4例、心筋梗塞3例、脳梗塞2例、肺炎2例、不整脈1例、胆嚢炎1例、呼吸不全1例、自殺1例であった（自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照）。日本透析学会の統計データでは、2005年末には全透析患者は257,765症例、2006年の死亡患者数は24,034症例（9.3%）で、死亡原因は心不全24.9%、脳血管障害9.4%、感染症19.9%、悪性腫瘍9.2%、カリウム中毒/頓死5.1%、心筋梗塞4.4%、悪液質/尿毒症3.1%、慢性肝炎/肝硬変1.3%、腸閉塞1.1%、自殺/拒否0.9%、災害死0.7%、肺血栓/肺梗塞0.3%、脳症0.1%、その他9.5%、不明8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retroの1年以内死亡例15例は全て不適格であった。また、全症例中、ASOで糖尿病を合併している93例の患者（既往歴平均20.8年）で、G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huangら、Ishidaら、Hoshinoら、もほぼ同様にG-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約（7～10頁）、2.5エンドポイントの解析（11～17頁）、2.6追加解析結果（18～24頁）参照 別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（6頁3～20行）参照</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子（VEGF）や、線維芽細胞増殖因子（FGF）などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。</p> <p>IsnerらはVEGFの遺伝子治療を、MorishitaらはHGFの遺伝子治療を実施し、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</p>