

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請等について

(申請について)

- 諮問及び付議 P1
 - 【田附興風会医学研究所 北野病院】
 - ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 P3
 - ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 P5
 - 【東京女子医科大学】
 - ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 P16
 - ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 P18

(変更について)

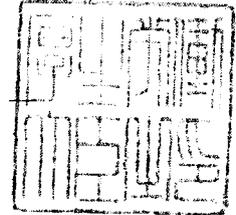
- 諮問及び付議 P22
 - 【国立循環器病センター】
 - ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書及び概要 P24
 - ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書（別紙） P26



厚生労働省発医政第 0704002 号
平成 20 年 7 月 4 日

厚生科学審議会会長
久 道 茂 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

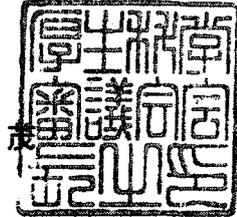
1. 平成20年6月17日に田附興風会医学研究所北野病院病院長から提出された「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」計画
2. 平成20年6月25日に東京女子医科大学学長から提出された「自己培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いた口腔顎顔面の再建」計画



厚 科 審 第 1 2 号
平 成 2 0 年 7 月 4 日

科学技術部会部会長
垣 添 忠 生 殿

厚生科学審議会会長
久 道



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20年7月4日付け厚生労働省発医政第0704002号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成20年 6月17日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府大阪市北区扇町2丁目4番20号 (〒530-8480)
	名称	田附興風会 医学研究所 北野病院 06-6312-8831 (電話番号) 06-6312-8867 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	田附興風会 医学研究所 北野病院 病院長 山岡 義生 

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	田附興風会 医学研究所 北野病院 腎臓内科 副部長、血液浄化センター室長 塚本 達雄

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 20 年 6 月 1 7 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：田附興風会 医学研究所 北野病院 研究責任者：塚本 達雄
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、アフェレシスにより CD34 陽性細胞を採取、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。札幌北楡病院をはじめとする計 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。

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>名称</td> <td>田附興風会 医学研究所 北野病院</td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td>〒530-8480 大阪府大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号</td> </tr> <tr> <td>電話番号</td> <td>06-6312-8831</td> </tr> <tr> <td>FAX 番号</td> <td>06-6312-8867</td> </tr> </table>	名称	田附興風会 医学研究所 北野病院	所在地	〒530-8480 大阪府大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号	電話番号	06-6312-8831	FAX 番号	06-6312-8867														
名称	田附興風会 医学研究所 北野病院																						
所在地	〒530-8480 大阪府大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号																						
電話番号	06-6312-8831																						
FAX 番号	06-6312-8867																						
研究機関の長	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>氏名</td> <td>山岡 義生</td> </tr> <tr> <td>役職</td> <td>病院長</td> </tr> </table>	氏名	山岡 義生	役職	病院長																		
氏名	山岡 義生																						
役職	病院長																						
研究責任者	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>所属</td> <td>腎臓内科・血液浄化センター</td> </tr> <tr> <td>役職</td> <td>腎臓内科 副部長、血液浄化センター室長</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td>塚本 達雄</td> </tr> <tr> <td>連絡先</td> <td> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Tel/Fax</td> <td>Tel:06-6312-8831 / Fax:06-6312-8867</td> </tr> <tr> <td>E-mail</td> <td>t-tsukamoto@kitano-hp.or.jp</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td>最終学歴</td> <td>平成 5 年 3 月 神戸大学大学院卒</td> </tr> <tr> <td>専攻科目</td> <td>急性腎不全、腎性骨異常症、血管細胞生物学</td> </tr> <tr> <td>専門医・指導医資格</td> <td>日本内科学会認定内科専門医・指導医、透析医学会認定専門医・指導医、腎臓学会専門医・学術評議員、内分泌学会特例指導医</td> </tr> <tr> <td>臨床経歴</td> <td>23 年</td> </tr> <tr> <td>細胞治療研究歴</td> <td>2 年</td> </tr> </table>	所属	腎臓内科・血液浄化センター	役職	腎臓内科 副部長、血液浄化センター室長	氏名	塚本 達雄	連絡先	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Tel/Fax</td> <td>Tel:06-6312-8831 / Fax:06-6312-8867</td> </tr> <tr> <td>E-mail</td> <td>t-tsukamoto@kitano-hp.or.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel:06-6312-8831 / Fax:06-6312-8867	E-mail	t-tsukamoto@kitano-hp.or.jp	最終学歴	平成 5 年 3 月 神戸大学大学院卒	専攻科目	急性腎不全、腎性骨異常症、血管細胞生物学	専門医・指導医資格	日本内科学会認定内科専門医・指導医、透析医学会認定専門医・指導医、腎臓学会専門医・学術評議員、内分泌学会特例指導医	臨床経歴	23 年	細胞治療研究歴	2 年
所属	腎臓内科・血液浄化センター																						
役職	腎臓内科 副部長、血液浄化センター室長																						
氏名	塚本 達雄																						
連絡先	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Tel/Fax</td> <td>Tel:06-6312-8831 / Fax:06-6312-8867</td> </tr> <tr> <td>E-mail</td> <td>t-tsukamoto@kitano-hp.or.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel:06-6312-8831 / Fax:06-6312-8867	E-mail	t-tsukamoto@kitano-hp.or.jp																		
Tel/Fax	Tel:06-6312-8831 / Fax:06-6312-8867																						
E-mail	t-tsukamoto@kitano-hp.or.jp																						
最終学歴	平成 5 年 3 月 神戸大学大学院卒																						
専攻科目	急性腎不全、腎性骨異常症、血管細胞生物学																						
専門医・指導医資格	日本内科学会認定内科専門医・指導医、透析医学会認定専門医・指導医、腎臓学会専門医・学術評議員、内分泌学会特例指導医																						
臨床経歴	23 年																						
細胞治療研究歴	2 年																						
その他の研究者	別紙 1 参照																						
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td></td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td></td> </tr> <tr> <td>電話番号/FAX 番号</td> <td></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>役職</td> <td></td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td></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 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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td>末梢動脈疾患</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>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</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																		
名称	末梢動脈疾患																						
選定理由	近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習																						

	<p>慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、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は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 アフェレシスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者 8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV 度に分類される透析

	<p>施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 BI から BV）を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する，又は 3 年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果，白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上，血小板数が 50,000/μL 未満，AST(GOT)100 IU/L 以上，ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち，いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある，又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状，安静時疼痛，皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 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>19) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある又は治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者，あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16 頁）参照</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己 ・ ×非自己 ・ ×株化細胞 ○生体由来 ・ ×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で，1 日 1 回 4 日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μL を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し，75,000/μL を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を用いてアフエレーシスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100～200ml (体重 50kg の場合 5L～10L) とし，総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち，十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い，定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射，クエン酸中毒，不整脈，心虚血症状，穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため，採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち，体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し，操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を，シリンジで無菌的に採取し，血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算また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測定し，産物量をもとに総有核細胞数と総 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(20~100ml)より概算で何ヶ所注射できるかを検討し注入箇所数を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23~27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製(加工)行程	×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。</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3~19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>

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元、別の面からのアプローチとして、Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年、Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、Inaba らや Asahara ら (データ未発表) は、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方、Kawamura らは CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時に G-CSF、アフレスシス、あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asahara らの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確立したという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。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、Kuethé 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。

	<p>一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常 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 200$\mu\text{g}/\text{m}^2$ (5$\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を 5 日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験における G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記 Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らの臨床研究において 200$\mu\text{g}/\text{m}^2$ (5$\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF (フィルグラスチム) 投与量・投与期間を、200$\mu\text{g}/\text{m}^2$ (5$\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) 4 日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかでない。</p> <p>これらを鑑み、軽症~中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者 (具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病患者で、Fontaine 重症度分類の II・III・IV、かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の分類の 3・4 群又は 5 群に属する患者) を対象に、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及び G-CSF 動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景 (5 頁 9 行~6 頁 1 行、6 頁 20 行~7 頁) 参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病) 患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコールで 144 例 (推奨療法群 72 例、推奨療法+細胞移植治療群 72 例) が目標症例数であり、このうちの一部 (約 10 例) を担当する。試験期間は 2008 年 8 月~2011 年 8 月で、プロトコール治療は登録から 1 年間、最終症例登録後 1 年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙 6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p>

	<p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15頁）参照</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口 18) 被験者が守るべき事項 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 21) 説明文書作成日、版 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述 6) 実施医療機関名 <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p>

	<p>1) 臨床試験名 2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙 5：説明同意文書；参照 別紙 6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42 頁）参照</p>
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難なものを被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；12.有害事象・重大な事態の評価・報告（23～25 頁）、18.独立データモニタリング委員会（41 頁）、22.試験の終了と早期中止（45 頁）、27.9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（82～85 頁）参照</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	最終症例登録から 1 年後に、一斉調査（転帰と細胞移植治療実施の有無）を行う。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験の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、主任研究者が対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適用し、被験者への金銭での補償は行わない。</p>
補償がある場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>試験責任医師及び試験分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それをを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（78 頁）参照</p>
その他	<p>試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力ををらう。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>
その他必要な事項 (細部を確認してください)	<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>

別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照

② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項

本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCH II及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。

①当該治療を2005年6月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した2006年10月からは先進医療として当該治療を実施。

北榆会 札幌北榆病院

②当該治療を2006年10月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。

独立行政法人国立病院機構 千葉東病院

東京医科歯科大学医学部附属病院

③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成18年9月1日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

板橋中央総合病院

神奈川県循環器呼吸器病センター

本臨床試験は下記の19施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者を対象として、TASCH II及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。

主任研究者

北榆会 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

岩下 力

明生会 東葉クリニック 外科

林 良輔

板橋中央総合病院 血液浄化療法部

赤松 眞

東邦大学医療センター大森病院 腎センター

水入 苑生

東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科

金子 英司

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター

星野 純一

慶應義塾大学病院 一般・消化器外科

尾原 秀明

神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科

市川 由紀夫

東海大学医学部 外科学系 形成外科学

田中 理佳

湘南鎌倉総合病院 腎臓内科

小林 修三

田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター

塚本 達雄

国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科

久傳 康史

島根大学医学部附属病院 心臓血管外科

織田 禎二

徳島赤十字病院 外科

阪田 章聖

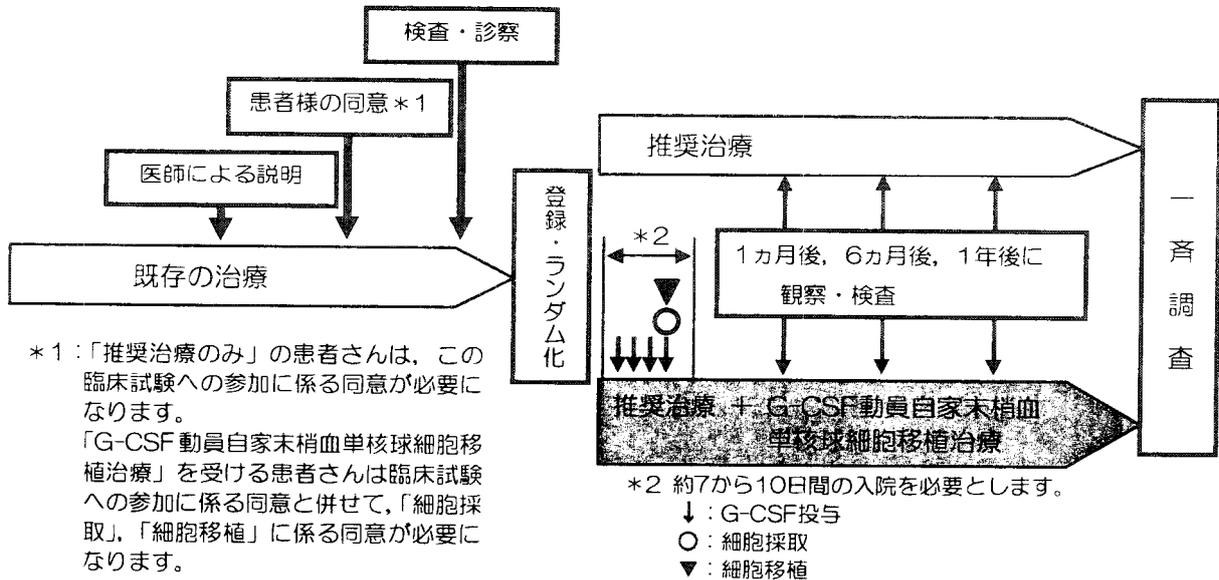
天神会 新古賀病院

古賀 伸彦

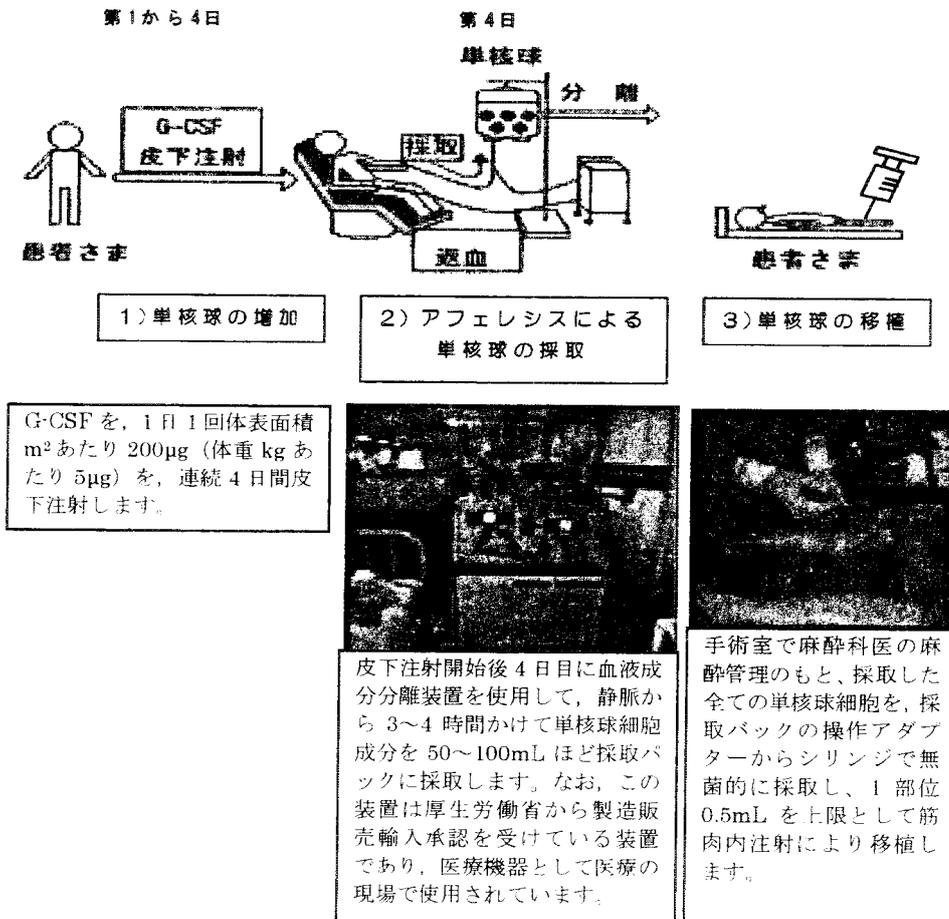
長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部

錦戸 雅春

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 20 年 6 月 25 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-2367
	名称	東京女子医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	東京女子医科大学 学長 宮崎 

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・役職名・氏名
自己培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いた 口腔顎顔面の再建	歯科口腔外科学 主任教授 安藤 智博 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いた口腔顎顔面の再建
申請年月日	平成 20 年 6 月 2 5 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東京女子医科大学 研究責任者：安藤 智博
対象疾患	外傷、腫瘍切除、加齢などによる、口腔前庭の狭窄、口腔粘膜欠損、口腔癒痕拘縮
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮由来上皮幹細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から 2 年間 1 0 例
治療研究の概要	広範囲に渡った付着歯肉の欠損に起因した口腔前庭の狭窄や口腔粘膜欠損、癒痕拘縮を対象とし、新規に開発した手法である自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植によって、低侵襲な顎顔面再建技術の治療効果及び安全性を検討する。
その他（外国での状況等）	マウス由来フィーダー細胞を用いた自己口腔粘膜由来の培養口腔粘膜上皮移植は 1997 年に上田らによって報告されている。温度応答性培養皿を用いた自己口腔粘膜上皮細胞シートは、大阪大学眼科との共同研究による角膜再生、大阪大学心臓外科との心筋シート、さらに東京女子医大外科で食道粘膜欠損部への移植等の臨床研究がすでに行われている。
新規性について	本研究では異種血清や、フィーダー細胞を用いない。また、温度応答性培養皿上で作製された培養口腔粘膜上皮細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収できるので、酵素を用いた従来法で回収された細胞シートと比較し、移植創への短時間かつ良好な生着が確認され、無縫合で移植を行うことができる点で新規性が認められる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いた口腔顎顔面の再建
研究機関	
名称	東京女子医科大学
所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
電話番号	03-3353-8111
FAX 番号	03-5269-2367
研究機関の長	
氏名	宮崎俊一
役職	学長
研究責任者	
氏名	安藤智博
役職	歯科口腔外科学主任教授
最終学歴	東京歯科大学歯学部
専攻科目	口腔顎顔面外科学
その他の研究者とその役割	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	<p>顎顔面外傷や口腔腫瘍切除、加齢により、広範囲にわたる付着歯肉の欠損に起因した口腔前庭の狭窄や口腔粘膜欠損、瘢痕拘縮を対象とし、新規に開発した手法である自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による、低侵襲な顎顔面再建技術の治療効果及び安全性を検討する。</p> <p>本研究の意義は、ウシ血清や異種細胞を使用せず、被験者自身の自己細胞と血清を用いて作製した安全性の高い自己口腔粘膜上皮細胞シートを、温度応答性培養皿を用いて培養することにより、従来の方法と比較し、無縫合かつ、より短期間での創傷治癒を可能にする再生技術を確立することである。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	口腔前庭狭窄、口腔粘膜欠損、口腔瘢痕拘縮
選定理由	<p>口腔前庭の狭窄に対する顎堤再建は、2次的上皮化法や遊離口蓋粘膜を移植する方法が行われているが、採取できる粘膜面積には制限があるなどの問題がある。また、顎顔面外傷や口腔腫瘍切除後などに生じる粘膜欠損においては、現在、分層植皮術などが行われているが、毛髪や垢の形成や採皮部の瘢痕形成などの問題がある。以上の問題に対し、自己口腔粘膜上皮細胞シートを用いることにより、同様の再建が安全かつ、より低侵襲に実施することが可能と考えられる。さらに、自己口腔粘膜上皮細胞シートの有する高い生着性により、縫合を必要とせず、短期間での創傷治癒が期待できる。</p>
被験者等の選定基準	<p>(1) 外傷、腫瘍切除、あるいは、加齢などによる口腔前庭狭窄、口腔粘膜欠損や瘢痕拘縮と診断されていること。</p> <p>(2) 年齢20歳以上</p> <p>(3) 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>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己口腔粘膜上皮由来上皮幹細胞
採取、調製、移植又は投与の方法	採取・調製法については、製品標準書参照（別紙9）。移植法については、「臨床研究計画書」本文参照。
安全性についての評価	<p>自己口腔粘膜上皮細胞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。</p> <ol style="list-style-type: none"> (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） <p>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。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>東京女子医科大学消化器外科との共同研究により施行されている表在食道癌の内視鏡的粘膜切除術後の人工潰瘍への自己口腔粘膜上皮細胞シート移植による臨床経験を元に、セルブプロセッシングセンター（CPC）にて自己口腔粘膜上皮細胞シートの作製を実施し、作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートが良好な品質を維持できること、および粘膜上皮欠損部に貼付した自己口腔粘膜上皮細胞シートが無縫合で速やかに生着することを確認した。（別紙5）</p>
臨床研究の実施計画	実施計画書本文参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究概要について文書を用いて説明し、書面にて同意を得る（別紙2）。インフォームド・コンセントは、本研究担当医師が実施する予定である。
説明事項 <small>（被験者の受ける利益と不利益を含む。）</small>	平文で記された説明文書にて説明（別紙3）
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	該当無し
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>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期間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。重大な事態が発生した場合、研究責任者は速やかに東京女子医科大学学長に報告し、学長は倫理委員会の意見を受けた後、厚生労働大臣へ意見を求める。</p>

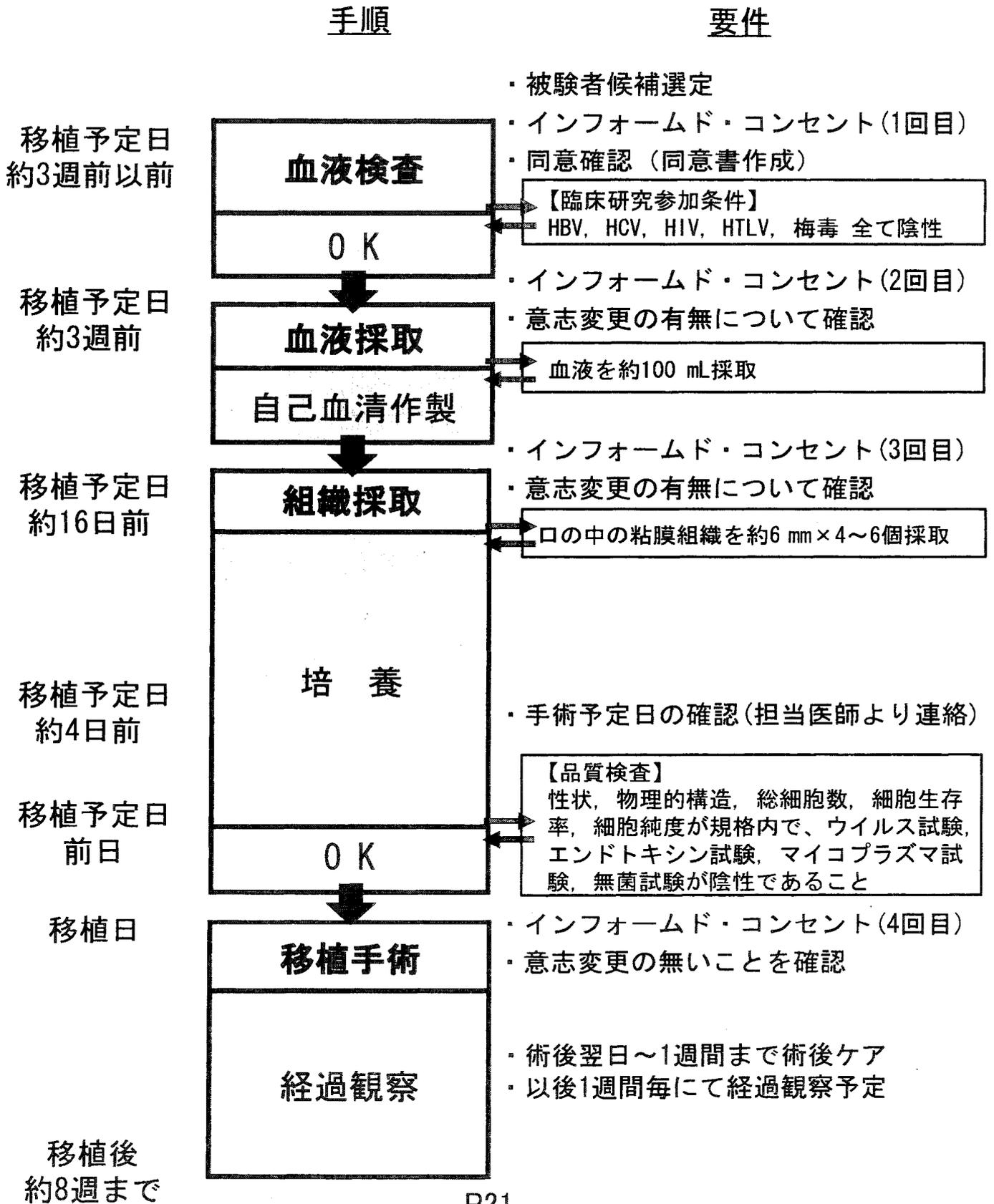
ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	定期的に外来にて診察を行い、臨床所見をカルテ記載と写真を以て記録をする。
臨床研究に伴う補償	
保証の有無	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	カルテ診療記録以外の個人情報 は全て検体認識番号に置き換えて、検体認識番号と氏名の対応表は個人情報管理者（責任者および担当医師）が厳重に保管をする。その他の事項に関しては、東京女子医科大学病院において講じられている「個人情報の取扱い」に従い、被験者のプライバシー保護に留意する。
その他	無し

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書様式（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）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況、参考文献（別紙4）
- その他（臨床研究用製品の品質確認報告書（別紙5））
- その他（細胞・組織利用医療機器等の製造施設及び設備（別紙6））
- その他（資料内容： CPCバリデーション基準書（別紙7））
- その他（資料内容： CPC環境菌（浮遊、付着菌）測定手順書（別紙8））
- その他（資料内容： CPC週清掃、サニテーション依頼手順書（別紙9））
- その他（資料内容： 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート製品標準書（別紙10））
- その他（資料内容： 逸脱管理手順書（別紙11））
- 東京女子医科大学倫理委員会規定・委員名簿・審査結果（別紙12））

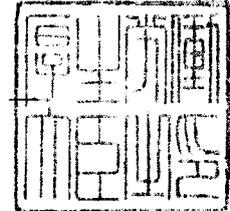
臨床研究の概略フロー



厚生労働省発医政第 0704003 号
平成 20 年 7 月 4 日

厚生科学審議会会長
久道 茂 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画の重大な変更について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

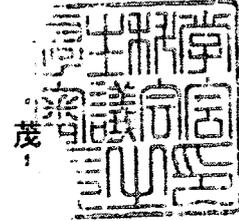
1. 平成20年6月27日に国立循環器病センター総長から提出された「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」計画の実施計画の一部の変更



厚 科 審 第 1 3 号
平 成 2 0 年 7 月 4 日

科学技術部会部会長
垣 添 忠 生 殿

厚生科学審議会会長
久 道



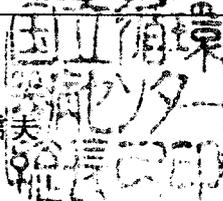
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成20年7月4日付け厚生労働省発医政第0704003号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

平成 20 年 6 月 30 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市藤白台 5-7-1 (郵便番号 565-8565)	
	名称	国立循環器病センター	06-6833-5012(電話番号) 06-6834-9535(FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	国立循環器病センター 総長	橋本 信夫 

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
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究	国立循環器病センター 脳血管内科 部長 成富 博章

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する臨床研究
変更申請年月日	平成 20 年 6 月 27 日
申請者	国立循環器病センター 総長 橋本信夫
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立循環器病センター 研究責任者：成富 博章
対象疾患	心原性脳塞栓症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄単核球細胞
実施期間及び対象症例数	1 年間 1 2 症例
治療研究の概要	心原性脳塞栓症は多くの患者に恒久的かつ重篤な後遺症を残すことが特徴である。本臨床試験は脳梗塞発症 7-10 日後の重症心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を精製後静脈内への投与を行い、その神経機能回復効果および安全性を明らかにすることを目的としている。
今回申請された主な実施計画の変更点	細胞調製を行う施設を産業総合技術研究所セルプロセッシングセンターから、国立循環器病センター内に新たに設置されたセルプロセッシングセンターに変更。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書(別紙)

臨床研究の名称	急性期心原性脳塞栓症患者に対する 自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究		
研究機関			
名称	国立循環器病センター		
所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1		
電話番号	06-6833-5012		
FAX番号	06-6833-9865		
研究機関の長			
役職	総長		
氏名	橋本 信夫		印
研究責任者			
所属	脳血管内科		
役職	部長		
氏名	成富 博章		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6833-5012 / Fax:06-6835-5137	
	E-mail	hnaritom@hsp.ncvc.go.jp	
最終学歴	昭和43年3月慶応義塾大学		
専攻科目	医学部		
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	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			
氏名			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

臨床研究の目的・意義	<p>近年、従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症に対し、再生医療的手法を用いた新たな治療法の臨床応用が開始され、その臨床効果が示唆されている。特に、自己骨髄単核球を投与する様々な臨床試験で、有効性が示されるとともに、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。また、脳梗塞モデルを使った検討では、骨髄単核球等を用いた梗塞後の静脈投与により、①脳梗塞により傷害された神経機能の改善効果、②脳梗塞容量の減少効果、③血管および神経再生の促進効果、等が多数の施設より示されている。本臨床試験は、心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄単核球細胞の静脈内投与を行い、その安全性と神経機能の回復効果を評価することを目的としている。本治療法が確立されれば、現状で有効な治療法がない心原性脳塞栓症において、骨髄単核球移植を受けることにより、神経機能回復が見込まれ、患者が受ける恩恵は大きなものとなる。さらに、神経機能再生には障害部位における自己組織修復機能の活性化が極めて重要であることが明らかになりつつあり、本研究は脳の分野における再生医療の発展に関しても、非常に大きな意義を有している。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	心原性脳塞栓症
選定理由	<p>心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それには変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。</p>
変更時期	平成20年6月30日
変更内容	
実施計画書における事項	<p>研究機関の長の変更 細胞処理施設の変更 共同研究者の変更 研究期間の延長</p>
変更前	<p>(研究機関の長の変更) 総長 北村 惣一郎 (細胞処理施設の変更) 独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 (共同研究者の変更) 共同研究者であった盛英三 および永谷憲蔵の削除、および大西佳彦、山原研一、土井香の追加 (研究期間の延長) 登録期間: 2007年10月から2年間</p>
変更後	<p>(研究機関の長の変更) 総長 橋本 信夫 (細胞処理施設の変更) 国立循環器病センター セルプロセッシングセンター[細胞精製に関する手順などに関しては、変更なし] (研究期間の延長) 登録期間: 2008年8月から2年間</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

<p>変更理由</p>	<p>(細胞処理施設の変更)平成20年5月、独立行政法人産業技術総合研究所におけるセルプロセッシングセンターが大雨のため被災し、回復不能な状態に陥った。国立循環器病センターにおいてはセルプロセッシングセンターは平成20年3月に完成し、現在使用可能な状態になっており、運搬などのリスクなどを考えると、国立循環器病センターセルプロセッシングセンターを使用することにより、より安全な細胞治療が行えると考えている。</p> <p>(共同研究者の変更)人事異動に伴う共同研究者の変更</p> <p>(研究期間の延長)入院費用などの取り扱いに関して大阪府社会保険事務所との折衝に時間がかかり、エントリー開始が遅れたため。</p>
<p>今後の研究計画</p>	<p>別紙参照。セルプロセッシングセンターの場所の変更以外は、大きな変更点はありません。</p>
<p>これまでの研究結果 及び研究結果の公表状況</p>	<p>被災前はエントリー患者の募集中であった。</p>

第46回科学技術部会	資料3-1
平成20年7月23日	

「臨床研究に関する倫理指針」の改正についての報告（案）

平成20年7月10日

厚生科学審議会科学技術部会
臨床研究の倫理指針に関する専門委員会

臨床研究に関する倫理指針の改正の審議について

我が国における人を対象とした健康に関する科学研究（臨床研究）の指針等については、製薬企業等が依頼して行う「治験」に関する薬事法の下での「臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）及び治験以外の臨床研究全般を対象とする「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月厚労省告示）の他、「遺伝子治療指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」等それぞれの分野毎に倫理性・科学性を確保するための指針がある。

平成18年度から開始した第3期科学技術基本計画の戦略重点科学技術として、また、平成19年度から開始された「新たな治験活性化5ヶ年計画」等の下で、臨床研究は推進すべき課題とされているが、その倫理性・科学性の確保のために「臨床研究に関する倫理指針」の役割の重要性が増している。この指針は、制定後5年時（平成20年度）に見直しを行うこととされており、今般、「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」において、以下のとおり、改正に関する検討を行った。

平成19年	7月	「臨床研究に関する倫理指針の見直し」に向けての意見募集	
	8月17日	第1回委員会開催	
	9月13日	第2回委員会開催	
	11月1日	第3回委員会開催	
	12月13日	第4回委員会開催	
平成20年	1月16日	第5回委員会開催	
	2月13日	第6回委員会開催	
	4月23日	第7回委員会開催	
	5月22日	第8回委員会開催	5月27日 科学技術部会報告
	5月30日～6月30日 パブリックコメント		
	7月10日	第9回委員会開催	

本委員会では、次の点を主たる論点として検討を行った。

- 臨床研究の倫理に関する指針の対象範囲の明確化
- 被験者の保護の向上
- 研究の信頼性・公平性の確保の向上
- 公的研究費による臨床研究との関係、指針の実施に関する監督機能
- 臨床研究の環境整備に係る他制度との関連
- その他

これまでの検討の結果、臨床研究に関する倫理指針については、次のように改正することを意見するものである。

1 臨床研究に関する倫理指針の改正の方向性について

- (1) 臨床研究の倫理性の確保は臨床研究機関の責務であることを明確にするとともに、臨床研究は、研究者及び研究機関の長の責任の下で実施するべきものであること並びに研究者及び研究機関の長の責務を明記する。
- (2) 諸外国の例にあるように、倫理審査委員会が臨床研究の倫理性の確保にあたり重要な役割を担うものであり、倫理審査委員会の機能強化並びに倫理審査委員会に対するチェック体制及び支援体制の強化を主眼とした改正を行う。
- (3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下「GCP省令」という。）等の薬事制度、疫学研究に関する倫理指針（以下「疫学研究指針」という。）の改正等の状況を踏まえ、観察研究と介入を伴う研究における被験者のリスクの差異を考慮した手続等（同意取得、補償等）を定め、予防、治療等に係る介入を伴う研究について手続等（計画に関するチェック等）を重点的に整備する。
- (4) その際に、観察研究及び侵襲性を有しない研究に関して疫学研究指針との整合性をとった見直し（疫学研究指針の観察研究に係る同意、試料等の保管等）を行う。

2 臨床研究に関する倫理指針の改正の概要

<「第1 基本的な考え方」について>

- (1) 臨床研究のうち、介入を伴う研究と観察研究に関する定義を次のように定めることとする。
 - ① 「介入を伴う研究」における「介入」とは、「予防、診断、治療、看護ケア、リハビリテーション等について、（ア）通常の診療を超えた医療行為を研究として実施するもの又は（イ）通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行って、これらの作為又は無作為に起因する結果を比較するもの」をいう。
 - ② 「観察研究」とは、臨床研究のうち、介入を伴わず、試料等（※注1）を用いる研究をいうもので、疫学研究を含まないものをいう。なお、疫学研究は、集団としてのデータを取り扱うものであるものに対して、臨床研究では、被験者ごとに個別にデータを扱うものとする。

※注1：試料等とは、臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及

びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む。）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は、含まれない。

なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等をいう。（現行指針：第13（3）試料等より）

- (2) 通常の診療の範囲内であって、ランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果、診療に用いた検体等を利用する研究は、介入を伴う研究ではなく、観察研究とする。
- (3) (1)、(2)に加え、本指針において次に掲げる用語の定義の追加及び変更を行う。
- ① 既存試料等
次のいずれかに該当する試料等をいう。
 - ア) 臨床研究計画書の作成時において既に存在する試料等
 - イ) 臨床研究計画書の作成時以降に収集した試料等であって収集の時点においては当該臨床研究に用いることを目的としていなかったもの
 - ② 組織の代表者等
臨床研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等をいう。
 - ③ 匿名化
個人情報から個人を識別することができる情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の他で入手できる情報と組み合わせることにより、その人を識別できる場合には、組合せに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。
 - ④ 連結可能匿名化
必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。
 - ⑤ 連結不可能匿名化
個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。
 - ⑥ 倫理審査委員会
臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために次に掲げる者が設置した合議制の機関（次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。）をいう。
 - ア) 臨床研究機関の長

- イ) 民法（明治二十九年法律第八十九号）第三十四条の規定により設立された法人（民法改正に合わせ記載について検討中）
- ウ) 特定非営利活動促進法（平成十年法律第七号）第二条第二項に規定する特定非営利法人
- エ) 医療関係者により構成された学術団体
- オ) 私立学校法（昭和二十四年法律第二百七十号）第三条に規定する学校法人（医療機関を有するものに限る。）
- カ) 独立行政法人通則法（平成十一年法律第百三号）第二条第一項に規定する独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）
- キ) 国立大学法人法（平成十五年第百十二号）第二条第一項に規定する国立大学法人（医療機関を有するものに限る。）
- ク) 地方独立行政法人法（平成十五年法律第百十八号）第二条第一項に規定する地方独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）

<「第2 研究者等の責務」等について>

(1) 研究者等の責務等

- ① 研究者等は、医薬品・医療機器による介入を伴う研究（体外診断を目的としたものを除く。）を実施する場合、被験者に生じた健康被害の補償のために、あらかじめ保険その他の必要な措置を講じ、かつ、被験者に対して、当該補償の内容を事前に説明し、文書により同意を得なければならないこととする（※参考1）。補償には、被験者の健康被害に対する治療費であって、被験者に負担させることのないものも含まれる。

※参考1：医薬品、医療機器による臨床研究については、医師主導治験と同様に、被験者の無過失による健康被害に対する補償を受けられることが求められているため、薬事法に規定するGCP省令と同様の同意手続とした。

- ② 研究責任者は、医薬品、医療機器による介入を伴う研究（体外診断を目的としたものを除く。）、その他手術等の侵襲性を有する介入を伴う研究については、研究開始前に、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）、財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）及び日本医師会治験促進センターの設置する一般に登録内容が公開されている臨床研究登録データベースに登録しなければならないこととする。ただし、知的財産等について臨床研究の実施に著しく支障を生じる場合であって、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない（※参考2）。

※参考2：高度医療評価制度の下で行う医療技術については、本指針に則った研究計画を作成し、また、あらかじめ厚生労働大臣に申請することとされている。

(細則)

複数の臨床研究機関が共同で実施する臨床研究の場合においては、一の臨床研究機関の研究責任者が、他の臨床研究機関の研究責任者を代表して登録することができる。その場合、共同で研究を実施するすべての臨床研究機関に関する情報が登録内容に記載されていなければならない。

また、臨床研究機関の長等が研究責任者に代わって登録することもありうるが、登録の責務は研究責任者にある。

- ③ 研究責任者は、臨床研究に関わる重篤な有害事象、不具合等の発生を知ったときには、直ちに臨床研究機関の長に通知しなければならないこととする。
- ④ 研究責任者は、年一回、臨床研究の進捗状況、有害事象、不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならないこととする。
- ⑤ 研究者等は、臨床研究の実施前に、臨床研究の倫理に関する講習その他教育を受けなければならないこととする。

例えば、自施設又は他施設が提供する講習を受講すること、e-learning等の通信教育を受けることなどが考えられる。

(2) 臨床研究機関の長の責務等

- ① いかなる臨床研究も、臨床研究機関の長の責任の下で実施されることを確保し、被験者の健康被害等に関する補償その他の措置が適切に講じられることを確保しなければならないこととする。
- ② 研究者等から臨床研究実施の許可を求められたときは、倫理審査委員会の意見を聴かななければならない。ただし、次のいずれかに該当する研究計画については、この限りでない。

(1) 倫理審査委員会に属する者その他の者のうちから倫理審査委員会があらかじめ指名する者(2)において「あらかじめ指名する者」という。)が、当該研究計画が次に掲げるすべての要件を満たしており、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

ア 他の機関において既に連結可能匿名化された情報を収集するもの、無記名調査を行うものその他の個人情報を取り扱わないものであること。

イ 人体から採取された試料を用いないものであること。

ウ 観察研究であって、人体への負荷を伴わないものであること。

エ 被験者の意思に回答が委ねられている調査であって、その質問内容により被験者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないものであること。

(2) あらかじめ指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療録等の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

3) 次に掲げる事項についての規定を含む契約に基づき、データの集積又は統

計処理のみを受託する場合

ア データの安全管理措置

イ 守秘義務

- ③ 自らの臨床研究機関において実施予定の臨床研究について、他の機関が設置した倫理審査委員会に審査を行わせようとする場合には、あらかじめ、文書により、当該倫理審査委員会の設置者に依頼しなければならないこととする。
- ④ 必要に応じ、当該臨床研究機関の臨床研究の倫理指針への適合性について、自ら点検及び評価を実施しなければならないこととする。

具体的には、チェックシート等を各臨床研究機関において備えることとする。

- ⑤ 臨床研究に係る業務、重篤な有害事象、不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する簡潔な手順書を作成し、臨床研究が当該手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じなければならないこととする。
- ⑥ 研究責任者から重篤な有害事象、不具合等が通知された場合には、すみやかに必要な対応を行わなければならない。さらに、当該有害事象等について、倫理審査委員会等の意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。また、共同臨床研究機関に対して当該有害事象等について周知しなければならないこととする。

<細則>

倫理審査委員会の他に、研究責任者は、臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議させるために、効果安全性評価委員会を設置することができる。ただし、当該臨床研究を実施する者、倫理審査委員会の委員、臨床研究機関の長は効果安全性評価委員会の委員になることはできない。

- ⑦ 侵襲性を有する介入を伴う研究における予期しない重篤な有害事象及び不具合等については、上記(2)⑤の対応の状況・結果を公表するとともに、厚生労働大臣又はその委託を受けた者（以下、厚生労働大臣等という。）に逐次報告しなければならないこととする。
- ⑧ 当該臨床研究機関において現在実施中又は過去に実施された臨床研究において、倫理指針に関する重大な不適合を知ったときには、すみやかに倫理審査委員会に諮った上で、対応の状況・結果を厚生労働大臣等に報告し、公表しなければならないこととする。
- ⑨ 倫理指針への適合性に関して厚生労働省等が行う実地又は書面による調査に協力しなければならないこととする。
- ⑩ 研究者等が、臨床研究の実施前に、臨床研究の倫理に関する講習その他教育を受けることを確保するために必要な措置を講じることとする。

<「第3 倫理審査委員会」について>

- (1) 倫理審査委員会については、臨床研究を実施する機関の長が設置したもの、他の臨床研究機関の長と共同で設置したもの、民法法人、学術団体、他の臨床研究機関が設置したもの、学校法人、独立行政法人、国立大学法人、地方独立行政法人、特定非営利法人が設置したものも利用できることとする。
- (2) 臨床研究機関の長は、必要に応じ、当該臨床研究機関が実施する臨床研究に係る審査を行う倫理審査委員会に出席することはできるが、当該委員会の委員になること並びに当該委員会の審議及び採決に参加することはできないこととする。
- (3) 倫理審査委員会の設置者は、以下に掲げることを行うこととする。
 - ① 倫理審査委員会の手順書、委員名簿並びに会議の記録及びその概要を作成し、当該手順書に従って倫理審査委員会の業務を行わせること。
 - ② 倫理審査委員会の委員名簿、開催状況、委員の出席状況、会議の記録及びその概要及び審議時間その他必要な事項を年1回厚生労働省又はその委託を受けた者（以下、厚生労働省等という。）に報告すること。
 - ③ 厚生労働省等の実施する本指針への適合性に関する実地又は書面による調査に協力すること。
 - ④ 倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表すること。
 - ⑤ 倫理審査委員会委員の教育・研修に努めること。
- (4) 倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができることとする。また、迅速審査の結果については、その審査に付されていないすべての委員にも報告されなければならないこととする。

<「第4 インフォームド・コンセント」について>※参考3

- (1) 介入を伴う研究及び観察研究に関する被験者の同意の取得については、以下の方法によることとする。
 - ① 介入を伴う研究の場合
 - ・ 文書により説明し、文書により同意を受ける方法により、被験者からインフォームド・コンセントを受けることとする。
 - ② 観察研究の場合
 - ・ 人体より採取された試料を用いる場合には、文書により説明し、文書により同意を得る方法により、被験者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。ただし、研究が侵襲性を有しない場合には、文書による説明及び同意の取得を必要としないが、被験者への説明の内容及び被験者が同意したことに関する記録を作成しなければならない。
 - ・ 人体より採取された試料を用いない場合には、文書又は口頭を問わず、イ

ンフォームド・コンセントを受けることを必ずしも必要としない。ただし、研究者等は、当該臨床研究の目的を含む研究の実施に係る情報を公開しなければならない。

- (2) 医薬品・医療機器による介入を伴う研究（体外診断を目的としたものを除く。）を実施する場合には、臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために講ずる保険その他の必要な措置について、事前に十分な説明をし、文書により同意を得なければならないこととする。その他の研究にあつては、補償の有無についての説明及び同意を得ることとする。

<細則>

臨床研究に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償措置は、必ずしも研究者等による金銭の支払いに限られるものではなく、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供という手段を含むものである。

なお、被験者に健康被害が生じた場合でも、研究者等に故意・過失がない場合には、研究者等は必ずしも金銭的な補償を行う義務が生ずるものではないが、補償金が保険により填補される場合や、当該臨床研究において被験者の受ける便益及び被験者の負担するリスク等を評価し被験者の負担するリスクの程度に応じ補償する場合、研究者等の意思・判断として、その内容や程度について被験者に対しあらかじめ文書により具体的に説明するとともに、文書により同意を得ておく必要がある。

- (3) 研究責任者が代諾者を選定する際は、被験者と代諾者の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を図りうるかどうかを勘案して選定することとする。
- (4) 研究責任者が代諾者を選定する際には、一般的に以下に定める者の中から選定し、研究計画書に代諾者の選定方針を記載しなければならないこととする。
- イ 当該被験者の法定代理人で被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者
- ロ 被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者（現行指針のまま）

<「第5 試料等の保存及び他の機関等での利用」について>※参考3

- (1) 試料等の保存及び利用については、以下のとおり行うこととする。
- ① 研究責任者は、臨床研究に関する試料等を保存する場合には、研究計画書に保存方法を記載するとともに、個人情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切に管理する。
- ② 研究開始前に人体から採取された試料等の利用については、原則、被験者の同意を得ることとするが、同意の取得ができない場合であっても、以下のいずれかに該当する場合には、倫理審査委員会の承認及び当該臨床研究を実施する

組織の代表者等の許可を得たときに限り、利用することができる。

ア) 当該試料等が匿名化（連結不可能匿名化である場合又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合。以下同じ。）されていること。

（一般に行われているコード化などは、ここにいう連結可能匿名化であり、研究責任者等がコード表を所有しない場合は、ここにいう対応表を有しない場合と考えられる。また、一般に無名化として行われているものは、対応表が存在しない場合を指すものであり、ここにいう連結不可能匿名化にあたると思われる。）

イ) 試料等の入手時に、当該臨床研究における利用が明示されていない同意を取得している場合は、同意内容と当該臨床研究の関連性が合理的に認められ、かつ、当該試料等の利用目的を含む当該臨床研究の実施について情報を公開していること。

ウ) ア)及びイ)以外の場合で、次に掲げる要件を満たしていること。

- ・ 公衆衛生上特に必要性であり、かつ、被験者の同意の取得が困難であること。
- ・ 当該試料等の利用目的を含む当該臨床研究の実施について情報を公開し、被験者が利用を拒否できるようにしている。

③ 試料等の保存については、被験者との同意事項を遵守し、試料等を廃棄する際には必ず匿名化する。なお、保存期間が決められていない試料等を保存する場合には、当該試料等の名称、保管場所、管理責任者及び被験者から得た同意の内容を臨床研究機関の長に報告する。

(2) 他の機関の試料等の利用については、以下のとおり行うこととする

① 研究責任者は、他の機関からの試料等の提供を受けて臨床研究を実施する場合、提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を研究計画に明記し、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を得る。

② 既存試料等を他の機関に提供する者は、臨床研究の開始までに、被験者の同意の取得及び当該同意に関する記録を作成することを原則とするが、当該同意の取得ができない場合にあっては、次のいずれかの要件を満たせば、当該試料等を他の機関に提供することができる。

ア) 当該試料等が匿名化されていること。この場合、当該試料等が人体から採取された試料である場合には、所属する組織の代表者等にその旨を報告すること。

イ) 次に掲げる要件を満たしていることについて倫理審査委員会の承認及び所属する組織の代表者等の許可を得ていること。

- ・ 被験者に対して、試料等の利用目的が当該試料の採取を行う機関外の者への提供であること、当該機関外の者に提供される個人情報項目、

提供の手段又は方法及び被験者等の求めにより当該被験者が識別される個人情報の提供を停止することについて、あらかじめ通知又は公開し、被験者が拒否できるようにしている。

- ウ) ア)及びイ)以外の場合で、公衆衛生上特に必要があると認められ、ア)及びイ)以外の適切な措置をとることについて、倫理審査委員会の承認と所属する組織の代表者等の許可を得ている。

※参考3：<「第4 インフォームド・コンセント」について>及び<「第5 試料等の保存及び他の機関での利用」について>は、疫学研究指針と同様の規定を整備するため、導入したものを。

<その他>

本指針中の「個人の尊厳」は全て「人間の尊厳」に変更することとする。

3 倫理指針の適用時期

本指針は、平成21年4月1日より適用する。本指針の改正以前に倫理審査が着手された臨床研究のうち、平成17年3月31日以前に着手された研究については、「臨床研究に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号）」を適用し、また、平成17年4月1日以降に着手された研究については「臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）」が適用するものとする。

【倫理指針外】

○ 臨床研究の倫理指針に関する専門委員会において、関係者に対して要請する事項

臨床研究の倫理指針に関する専門委員会としては、指針の公布、施行の際に、関係者に対して、次に掲げる事項に対する協力を要請することとする。

- (1) 臨床研究の登録データベースへの登録に際して、研究者の実施する研究の適切性を確保するため、関係機関が臨床研究の実施等に関する相談体制を提供する。
- (2) 本指針の規定の実効性担保として、公的研究費の支給において、倫理指針への適合性を交付の要件とするなど研究費の支給に関係省庁が横断的な対応を行う。
- (3) 厚生労働省及びその委託を受けた機関が実施する適合性に関する調査結果について(2)の関係省庁に通知する等の協力を行う。
- (4) 本指針に従わない研究者に対して、臨床研究機関は、適切に是正措置等の対応を行う。
- (5) 臨床研究の事務局、倫理審査委員会等の事務費用・スタッフに係る費用について研究費の間接経費等の利用等により対応を図る。
- (6) 臨床研究の同意や事務を補助するための臨床研究コーディネーターを活用できるよう体制整備に努める。
- (7) 厚生労働省は倫理審査委員会の委員について研修・教育の機会を提供する。
- (8) 厚生労働省は、現在利用可能な e-learning に係る情報の普及・啓発に努める(具体的リンクは施行時記載)。
- (9) 被験者の補償に関する保険について
 - ① 医薬品、医療機器による介入を伴う研究については、医師主導治験と同様に、無過失の健康被害に対する補償が受けられることが求められているため、研究者等が加入できる補償保険が望まれる。
 - ② 補償保険の対象及び給付の水準については、治験と同等の水準を確保するためには、治験に係る補償保険が準拠している医薬品副作用被害救済基金及び医薬企業法務研究会のガイドラインに準拠した保険の設計とすることを考慮する。ただし、公的研究費等による研究が多い事を踏まえ、保険料が研究者に過度の負担とならない対応を行う。
 - ③ また、補償を行うための健康被害と臨床研究の因果関係については、第三者の判断が行われるべきであることから、健康被害を受けた方の速やかな救済を行うためにも、倫理審査委員会等は、健康被害に関する審議の結果等の提供等に協力する。
 - ④ 公的研究費を受給している研究者が、保険料を研究費から支払うことを研究費の取扱いにおいて認める。
 - ⑤ 補償保険の手続きの一元的な窓口を設置する(例えば、医薬基盤研究所等)。
- (10) その他の制度との関連(補足)

- ① 医療保険との関係においては、未承認、適応外の使用法の医薬品・医療機器を用いた臨床研究に関する「高度医療評価制度」が平成20年4月1日から実施され、本指針への適合性が高度医療評価制度の実施に係る要件とされていることに留意する。
- ② 厚生労働省は、「疫学研究に関する倫理指針」との一体化を検討する。

○ 臨床研究に関する法規制等に関する意見

臨床研究の倫理指針の改正に関する審議及びパブリックコメントにおいては、臨床研究に関する法的な規制を課すべきという意見を伺った。

臨床研究の倫理は、本来、医学及び学術集団が作る行動規範により、その集団が専門職業人として自己規制により到達すべきものである。したがって、そのような集団により、より高次の倫理の追求を行うべきである。

今般の臨床研究に関する倫理指針の改正は、臨床研究計画の登録公表、インフォームド・コンセントの実施、倫理審査委員会の責務、有害事象に対する補償等、研究者の研究行為に対する基礎的な規範となる内容も含まれている。

このような事項については、法律により、万人に知らしめ、担保すべきものとする考え方がある。一方、法制化論に対しては、欧州で見られるような臨床現場での負担や萎縮、それに伴う医療の提供に対する支障、医療の硬直化等のデメリットや、実態に応じて柔軟な変更を可能とする運用ができる指針のメリットを勘案し、法律によるしほりを設けるかの検討は慎重に行うべきという意見がある。

臨床研究を実施する者のマナーを向上させ、ルールに関する意識を高めていくため、今回の本指針の改正内容を踏まえ、本指針の普及、啓発及び遵守のための適切な指導・助言を行い、定着させることはいずれにしても重要である。本指針に加えて、本指針への対応状況、医学及びその他の状況を見ながら、将来的には法制化等についての検討を行っていく必要がある。

現時点では、指針に係る啓発、指導・助言の活動を進め、指針が遵守され、高い倫理観を伴う医学研究が提供されるよう、研究者及び行政等の関係者が一定の理解を持って最善の対応を行うべきであることを当委員会としてここに意見するものである。

また、保存検体の取扱いについては、死体解剖保存法等との整合性を含め、研究者、被験者等が不利益を被らないための対策及び必要な指針上の対応について引き続き、検討を行うべきであることを付記する。

厚生科学審議会科学技術部会

臨床研究の倫理指針に関する専門委員会 委員名簿

飯沼 雅郎	日本医師会 常任理事
井部 俊子	日本看護協会 副会長
江里口 彰	日本歯科医師会 常務理事
◎ 金澤 一郎	日本学術会議 会長
川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 教授
倉田 雅子	納得して医療を選ぶ会 事務局長
河野 陽一	千葉大学附属病院 病院長
小林 真一	日本臨床薬理学会 理事長 聖マリアンナ医科大学 教授
佐藤 雄一郎	神戸学院大学法学部 准教授
土屋 文人	日本薬剤師会 副会長
寺野 彰	獨協医科大学 学長
永井 良三	東京大学大学院医学系研究科 教授
橋本 信夫	国立循環器病センター 総長
○ 廣橋 説雄	国立がんセンター 総長
藤原 康弘	国立がんセンター臨床検査部 部長
本田 麻由美	読売新聞編集局社会保障部 記者
前原 喜彦	九州大学医学研究院 教授
丸山 英二	神戸大学大学院法学研究科 教授
谷内 一彦	東北大学大学院医学系研究科 教授

(◎は委員長、○は委員長代理)

臨床研究からみた各指針の範囲のイメージ(案)

- 以下の目的の研究。ただし、手術、投薬等の医療行為を伴う介入研究を除く。
 - ・人の疾病の成因及び病態の解明
 - ・疾病の予防及び治療の方法の確立

- 医学系研究であって、人を対象とするもの(人由来の材料及びデータに関する研究を含む。)
 - ・医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、
 - ・疾病原因及び病態の理解
 - ・患者の生活の質の向上

