

## 試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

国立循環器病センター 病院長 殿

私( )は、貴センターの「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」(主任研究者 成富博章)に関して協力することに同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いいたします。

記

- 当該研究中の試料及び情報を全て破棄、削除してください。
- 当該研究終了後の試料及び情報を全て破棄、削除してください。

平成 年 月 日

研究協力者氏名 \_\_\_\_\_  
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)  
氏 名 \_\_\_\_\_ (協力者との関係 )  
(署名または記名・押印)

住 所 \_\_\_\_\_

電話番号 ( ) - \_\_\_\_\_

-----  
(以下は国立循環器病センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)  
上記のごとく、 \_\_\_\_\_ 様 (ID番号 \_\_\_\_\_) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いいたします。

研究計画責任者 : \_\_\_\_\_ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師 :

-----  
上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日  
個人情報管理者 : \_\_\_\_\_ (署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

平成 年 月 日  
検体管理責任者 : \_\_\_\_\_ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日  
解析責任者 : \_\_\_\_\_ (署名または記名・押印)

-----  
 \_\_\_\_\_ 様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日  
研究責任者 : \_\_\_\_\_ (署名または記名・押印)

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  
に関する臨床研究への協力に関する同意撤回書

国立循環器病センター 病院長 殿

私は上記臨床研究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： \_\_\_\_\_

(代諾者の場合)

同意撤回日： 年 月 日 代諾者署名： \_\_\_\_\_

本人との続柄： \_\_\_\_\_

試験責任医師または分担医師確認日：

年 月 日 確認者： \_\_\_\_\_

(署名または記名、押印)

平成 20 年 12 月 16 日

東海大学医学部から申請のあったヒト幹細胞  
臨床研究実施計画の変更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

東海大学から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画の変更について、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. 自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究

申請者：東海大学医学部 医学部長 猪子英俊

変更申請日：平成 20 年 7 月 17 日

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

|                   |  |
|-------------------|--|
| 研究課題名             | 自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究  |
| 変更申請年月日           | 平成 20 年 7 月 17 日   |
| 申請者               | 東海大学医学部長 猪子英俊  |
| 実施施設及び研究責任者       | 実施施設：東海大学医学部<br>研究責任者：持田 譲治  |
| 対象疾患              | 腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症   |
| ヒト幹細胞の種類          | 骨髄間葉系幹細胞および椎間板由来細胞   |
| 実施期間及び対象症例数       | 2 年間<br>10 症例  |
| 治療研究の概要           | 腰椎椎間板摘出＋椎体間固定術を行う腰椎椎間板変性疾患手術例において、摘出した椎間板の髄核細胞を自家骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養法によって活性化し、活性化終了直後にその髄核細胞を変性進行が予測される隣接椎間板内などに移植し、その椎間板の変性過程の抑制あるいは再生を試みる。 |
| 今回申請された主な実施計画の変更点 | 細胞の調製に用いる試薬（コラゲナーゼ）に変更を行う。   |

## 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20年10月14日（火）17:00～19:00  
（第6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20年7月17日付けで東海大学医学部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：腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）の一部の変更（細胞調製の際に使用するコラゲナーゼの変更）に関して、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性について議論が行われた。

（審議での委員からの意見）

○ 今回新たに採用する Worthington 社のコラゲナーゼを他社と添付文書等から比較し、製造の原料について記載が TSE に関連する危険部位を用いていないこと（ブタ及びウシ乳由来原料を使用）を明記されていた同製品を検討している（他社製品にはその記載がされていない）。製造グレードについてはどちらも医薬品としての適用は想定されていないが、Worthington 社も GMP ガイドラインに従うとともに及び ISO9001 の認証を受けて製造していると記載されている。以上のことから、東海大学では利用可能な2社の製品について事前の評価で Worthington 社も cGMP 相当の製品であり、むしろ原材料について TSE 関連の記載があったことから臨床研究の使用のために検討を進めたことは十分理解出来る。また、医薬品レベルではないことから、独自に受け入れ試験を実施し、Worthington 社の試験成績と合わせて品質管理をするということで、適切な対応ではないか。

○ 米国 FDA が今年の7月に発効させた phase 1 GMP では、トランスレーショナルリサーチ（とくに phase 1 レベル）で用いる際には、記録が充分であれば GLP グレードのレベルでも認める方向にある。このような観点から、変更を承認して良いと思われるが、ロッシュ社の GMP グレードのものが入手可能になった時点で切り替えることを条件にされれば良いのではないか。

委員間で、実施計画の倫理性および安全性等にかかる観点から妥当性について以上のような審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画の変更を了承し、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

(実施計画書)

- 特になし

(患者説明文書および同意書)

- 特になし

### 4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


東海大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）の変更に関して、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た。その上で、本審査委員会は本実施計画の変更の内容が倫理的・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変更報告書

平成 20年 7月 17日

厚生労働大臣 殿

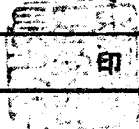

|      |                  |  |
|------|------------------|--|
| 研究機関 | 所在地              | 神奈川県伊勢原市下糟屋 143  |
|      | 名称               | 東海大学医学部  |
|      | 研究機関の長<br>役職名・氏名 | 東海大学医学部長 猪子英俤  |

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               |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究 | 東海大学医学部外科学系整形外科学<br>教授 持田讓治 |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

|                            |   |   |  |
|----------------------------|---|---|--|
| 臨床研究の名称                    | 自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究   |   |  |
| 研究機関                       |   |   |  |
| 名称                         | 東海大学医学部   |   |  |
| 所在地                        | 〒 259-1193<br>神奈川県伊勢原市下糟屋143  |   |  |
| 電話番号                       | 0463-93-1121(内線2322)  |   |  |
| FAX番号                      | 0463-96-4404  |   |  |
| 研究機関の長                     |   |   |  |
| 役職                         | 東海大学医学部長  |   |  |
| 氏名                         | 猪子英俊    |   |  |
| 研究責任者                      |   |   |  |
| 所属                         | 東海大学医学部外科学系整形外科学  |   |  |
| 役職                         | 教授  |   |  |
| 氏名                         | 持田 謹治  |   |  |
| 連絡先                        | Tel/Fax   | Tel:0463 - 93 -1121(内線2322) /Fax:0463 - 96 - 4404 |  |
|                            | E-mail  | jomo @ is.icc.u-tokai.ac.jp                       |  |
| 最終学歴                       | 慶應義塾大学医学部卒  |   |  |
| 専攻科目                       | 整形外科学、脊椎脊髓外科学   |   |  |
| 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                         |   |   |  |



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

|                  |  |
|------------------|--|
| 氏名               |  |
| 臨床研究の目的・意義       | 別紙2参照  |
| <b>臨床研究の対象疾患</b> |  |
| 名称               | 腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症   |
| 選定理由             | 腰椎椎間板変性疾患のうち、その病態を治療するために椎体間固定術を行い椎間板組織を摘出する手技を含む術式が選定の条件となる。摘出した椎間板組織を固定隣接椎間板の変性進行抑制に用いることを想定し選択した。   |
| 変更時期             | 2008/8/1   |
| <b>変更内容</b>      |  |
| 実施計画書における事項      | 別紙5 椎間板の細胞処理・保存手順(全16ページ)の4ページから5ページ、6. 1. 3 髄核(NP:Nucleus Pulposus)組織処理のcの内容を変更する。同様の内容が図で示されている別紙5の 9,10,11ページも同様の記載変更を行う。これに伴い別紙18インフォームドコンセントも改編する。  |
| 変更前              | c)遠心後沈殿した組織片はDMEM/F12培地とトリプシン(TrypLE Express: 遺伝子組み換え真菌由来プロテアーゼ酵素)(GIBCO: Cat. No.12605-028)各10mlにて再浮遊し、1時間37℃で攪拌酵素処理する。この攪拌は振盪器を内蔵し温風にて温度制御するシェイキングインキュベーターにて行う。その際必ず組織の溶解状態を確認してから次の行程に移る。1800回転5分間遠心後、上清を捨て0.025%コラゲナーゼP(細菌由来)(ロッシュ、Cat.No.1-213-857)20mlに再浮遊後、同様に約2時間酵素処理する。 |
| 変更後              | c)遠心後沈殿した組織片はDMEM/F12培地とトリプシン(TrypLE Express: 遺伝子組み換え真菌由来プロテアーゼ酵素)(GIBCO: Cat. No.12605-028)各10mlに   |

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

|                             |  |
|-----------------------------|--|
|                             | <p>て再浮遊し、1時間37℃で攪拌酵素処理する。この攪拌は振盪器を内蔵し温風にて温度制御するシェイキングインキュベーターにて行う。その際必ず組織の溶解状態を確認してから次の行程に移る。1800回転5分間遠心後、上清を捨て0.113%コラゲナーゼ(細菌由来)(ワーシントン社、タイプ: Cat.No. WOR-0041-94)20mlに再浮遊後、同様に約2時間酵素処理する。</p>  |
| <p>変更理由</p>                 | <p>髄核組織の分散処理に使用予定であった0.025%コラゲナーゼP(細菌由来)(ロッシュ、Cat.No.1-213-857)はその製造精製過程において、伝染性牛海綿状脳症との関連がありうる牛組織抽出物との接点がないことを完全に確認できないことが、厚生労働省から2007年春に注意勧告された。このため、この危険性を回避できる分散処理酵素に関して調査検討した。0.113%コラゲナーゼ(細菌由来)(ワーシントン社)にはその危険性がないことが同社からの証明書で示され、また国内外での使用に関する情報を分析検討した結果、安全であるとの結論を得、また髄核組織の分散処理能力、細胞への影響はタイプI(Cat.No. WOR-0041-94)が0.025%コラゲナーゼPと同等であることが示されたため、本研究で使用することとなった。</p> |
| <p>今後の研究計画</p>              | <p>髄核組織の分散処理時における0.025%コラゲナーゼP(細菌由来)(ロッシュ、Cat.No.1-213-857)を0.113%コラゲナーゼタイプI(細菌由来)(ワーシントン社、Cat.No. WOR-0041-94)に変更する以外の変更点はなく、当初予定した研究計画を進行する。</p>   |
| <p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p> | <p>今回の変更の承認、決定をもって臨床研究を開始する。したがって現時点での研究成果はない。</p>   |

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

患者様へ

臨床研究への参加についての説明文書

〈はじめに〉 東海大学医学部附属病院整形外科では、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰部椎間板症という疾患にて腰痛で苦しんでいる多くの患者様を治療する目的に、新しい治療法として「活性化髄核細胞再挿入術（移植術）」を考案し、動物を使った体内、体外実験、人の椎間板を用いた体外実験を進めてまいりました。そして、一連の実験を終え、実際に上記の疾患の患者様を対象とした臨床研究を開始する段階になりました。

この文書は、患者様にこの臨床研究への参加を決めていただくために作成されたものです。参加するかどうかは患者様の意思により決定するものであり、強制されるものではありません。また、一度同意をされてもいつでも取り消すこともできます。参加されなくても決して不利益を受けることはありません。この文書をお読みいただき、十分な説明をお受けになった上で判断してください。

なお、インフォームドコンセントにおける説明および同意は、本臨床研究に関する事前の説明時、手術で組織、細胞の採取時、移植時の 3 回にわたり同様の説明を行い、その都度同意書を頂くこととなります。

2007年11月3日

東海大学医学部外科学系整形外科学  
教授 持田 讓治

### (1) 臨床研究とは

医学の発展に伴い、様々な病気に対する様々な新しい治療法が考案されています。新しい治療法の開発にあたって、それが正しい方法でより安全に行われるためには数多くの実験、研究が必要になります。その過程には、動物だけではなく実際の患者様にご協力をいただかないとできないものもあります。考案された治療法の安全性、有効性をより具体的に、あるいは特別な危険性についてあらかじめ予測したりすることも重要です。

このような新しい治療法に際して、その安全性、有効性、副作用などを調べるため、患者様に実際にその治療を受けていただき、その結果からその治療法が臨床現場で活用されるべきか否かを検討することが臨床研究です。

臨床研究は、参加される患者様の安全とプライバシーを守るために厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者様に、臨床研究の内容を十分に理解していただく上で、参加されるか否かを決めていただくための文書です。

この臨床研究を行うにあたっては、当大学の医の倫理委員会でその科学性、倫理性について十分な審査が行われ、その結果、実施することの承認が得られています。

### (2) 臨床研究の目的

医学的専門用語も入りご理解いただくことがやや難しいかと思われませんが、この臨床研究名は『自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究』です。2004年から本研究を実施するために継続されてきた『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』の結果をうけて、臨床応用を行うための最終的な臨床研究です。

しかし本研究ではこの新しい治療法が患者さんにとってどのような効果をもたらすかということよりも、もっと大切な事柄として本研究が臨床応用される上での安全性を確認することが目的であることを是非ご理解いただきたいと思います。患者さんから手術中に細胞を採取する過程、体外でその細胞を処理する過程、出来上がった細胞を目的とする椎間板に移植する過程、そして移植後の椎間板を経過観察する過程のすべてにおいて、臨床上、画像上、各種血液などのデータ上の安全性を確認しなくてはなりません。この安全性の確認が行われないと、この椎間板変性の抑制のための臨床研究を継続することができません。すなわち今回の研究は治療や有効性評価ではなく、本研究にかかわるすべての過程における安全性評価であることを理解してください。

その点をご理解いただいた上で、本研究の実際の内容をご説明します。安全性と関係する、合併症や副作用などについても詳しくご説明します。

まず、椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など主な用語について簡潔に説明いたします。