

第48回厚生科学審議会科学技術部会

－ 議 事 次 第 －

【日 時】 平成21年1月15日（木） 15:00～17:00

【場 所】 厚生労働省 省議室（9階）

【議 題】

1. 平成21年度厚生労働省科学技術関係予算（案）について
2. ヒト幹細胞臨床研究について
3. その他

【配布資料】

資料1. 平成21年度厚生労働省科学技術関係予算（案）について

資料2－1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の変更について

資料2－2. ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

資料3. 国立社会保障・人口問題研究所の評価報告書等について

参考資料1. 厚生科学審議会科学技術部会委員名簿

参考資料2. ヒト幹細胞を用いる臨床研究実施計画の申請に関する参考資料

参考資料3. 厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針（平成20年4月1日厚生労働省大臣官房厚生科学課長決定）

平成21年度厚生労働省科学技術関係 予算(案)について

平成21年度に向けた科学技術関係施策の動向

平成21年度予算(案)

(括弧内は平成20年度予算額)

科学技術関係予算

1,351億円 (1364億円 -1.0%)

うち厚生労働科学研究費補助金

484億円 (428億円 +13.1%)

イノベーションの実現を加速する社会還元加速プロジェクト

「イノベーション25」に掲げている社会の実現のための以下のプロジェクト

- 失われた人体機能を再生する医療の実現
- 高齢者・有病者・障害者への先進的な在宅医療・在宅介護の実現

革新的技術戦略

下記に掲げる「革新的技術」を重点的に推進することで、①産業の国際競争力強化、②健康な社会構築、③日本と世界の安全保障の目標を達成

(例) ●心機能人工補助装置 ●iPS細胞活用毒性評価技術 ●感染症ワクチン開発技術(マラリア)

革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略

革新的医薬品・医療機器の創出

- 世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供
- 医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に

健康研究推進会議

「健康研究(Health Research)」の強力な推進

- 健康研究概算要求方針の策定
- 先端医療開発特区(スーパー特区)の推進

健康国家
への挑戦

厚生労働科学研究費補助金における 新規施策及び主な拡充施策について

新規施策

- ・地球規模の保健課題の解決(地球規模保健課題推進研究(仮称)) 3.4億円 (新規)

主な拡充施策

- ・先端医療開発特区(スーパー特区)の推進等 107億円(106億円)
- ・難病に関する調査・研究の大幅な拡充(難治性疾患克服研究) 100億円(24億円)
- ・新興・再興感染症対策の推進(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究(仮称))
26億円(24億円)
- ・肝炎対策の充実(肝炎等克服緊急対策研究) 18億円(16億円)
- ・認知症対策の推進(認知症対策総合研究(仮称)) 3.5億円(2.7億円)
等

金額は平成21年度予算(案)
()は平成20年度予算額

平成21年度厚生労働省科学技術関係予算額(案)の概要

(単位:百万円)

区 分	平成20年度 予 算 額	平成21年度 予算額(案)	対前年度 差 引 増△減額	対前年度 比 率(%)	備 考
科学技術振興費	113,530	114,530	1,000	100.9%	
厚生労働科学研究費補助金	42,765	48,352	5,587	113.1%	
1. 健康安全の確保					
(1) 食品の安心・安全確保推進研究経費	1,752	1,531	△ 221	87.4%	
(2) 健康安全・危機管理対策総合研究経費	461	408	△ 53	88.5%	
(3) 地域医療基盤開発推進研究経費	840	735	△ 105	87.5%	
2. 健康安心の推進					
(1) 難治性疾患克服研究経費	2,441	10,000	7,559	409.7%	難病に関する調査・研究の大幅な拡充
(2) 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究経費(仮称)	2,436	2,617	181	107.4%	新興・再興感染症対策の推進
(3) 肝炎等克服緊急対策研究経費	1,602	1,839	237	114.8%	肝炎対策の充実
(4) 第3次対がん総合戦略研究経費	4,066	3,658	△ 408	90.0%	がん対策の推進
(5) がん臨床研究経費	2,420	2,177	△ 243	90.0%	
(6) 認知症対策総合研究経費(仮称)	274	349	75	127.4%	認知症対策の推進
3. 先端医療の実現					
(1) 再生医療実用化研究経費	529	539	10	101.9%	医薬品・医療機器に関する研究費の 重点化
(2) 臨床研究基盤整備推進研究経費	1,479	2,071	592	140.0%	
(3) 基礎研究成果の臨床応用推進研究経費	1,164	1,612	448	138.5%	
(4) 臨床研究・予防・治療技術開発研究経費	757	1,052	295	139.0%	
(5) 臨床疫学基盤整備研究経費	100	112	12	112.0%	
試験研究機関等	28,539	29,310	771	102.7%	国立試験研究機関、独立行政法人運営経費
特定疾患治療研究費補助金	28,569	23,196	△ 5,373	81.2%	
小児慢性特定疾患治療研究費	10,876	10,933	57	100.5%	
そ の 他	2,780	2,738	△ 42	98.5%	結核・放射線影響研究所補助金等
その他科学技術関係経費	1,439	1,340	△ 99	93.1%	
小 計	114,969	115,870	901	100.8%	
国立高度専門医療センター	13,118	9,142	△ 3,976	69.7%	国立がんセンター東病院臨床開発センター、国立循環器病センター研究所等経費
がん研究助成金等	4,024	6,124	2,100	152.2%	
国立高度専門医療センター治療研究費	253	247	△ 6	97.6%	
小 計	17,395	15,513	△ 1,882	89.2%	
産投特会	1,200	800	△ 400	66.7%	医薬品、医療用具等の開発に関する研究の促進のため、民間企業に対するバイ・ドール方式による支援を行うもの
労保特会	2,860	2,898	38	101.3%	独立行政法人労働安全衛生研究所に必要な経費等
合 計	136,424	135,081	△ 1,343	99.0%	

平成21年度 厚生科学研究費補助金予算額(案)の概要

(単位:千円)

事 項	平成20年度	平成21年度	対前年度	対前年度	備 考
	予 算 額	予 算 額(案)	差 引 増△減額	比率(%)	
厚生労働科学研究費補助金	42,765,401	48,352,717	5,587,316	113.1%	
〔Ⅰ. 行政政策研究分野〕	1,043,875	1,236,574	192,699	118.5%	
(1)行政政策研究経費	561,189	814,224	253,035	145.1%	
ア. 政策科学総合研究経費	376,052	332,304	△ 43,748	88.4%	
イ. 社会保障国際協力推進研究経費	0	0	0		地球規模保健課題推進研究経費(仮称)へ組替
ウ. 地球規模保健課題推進研究経費(仮称)	185,137	481,920	296,783	260.3%	
(2)厚生労働科学特別研究経費	482,686	422,350	△ 60,336	87.5%	
〔Ⅱ. 厚生科学基盤研究分野〕	13,285,400	13,108,261	△ 177,139	98.7%	
(1)先端の基盤開発研究経費	8,328,677	6,926,316	△ 1,402,361	83.2%	
ア. 再生医療実用化研究経費	528,901	539,674	10,773	102.0%	
イ. 創薬基盤推進研究経費	5,102,140	3,957,185	△ 1,144,955	77.6%	
ウ. 医療機器開発推進研究経費	2,697,636	2,429,457	△ 268,179	90.1%	
(2)臨床応用基盤研究経費	4,956,723	6,181,945	1,225,222	124.7%	
ア. 医療技術実用化総合研究経費	4,956,723	6,181,945	1,225,222	124.7%	
〔Ⅲ. 疾病・障害対策研究分野〕	23,256,436	29,461,779	6,205,343	126.7%	
(1)子ども家庭総合研究経費	542,212	483,534	△ 58,678	89.2%	
(2)第3次対がん総合戦略研究経費	6,486,679	5,834,769	△ 651,910	90.0%	
ア. 第3次対がん総合戦略研究経費	4,066,544	3,657,857	△ 408,687	90.0%	
イ. がん臨床研究経費	2,420,135	2,176,912	△ 243,223	90.0%	
(3)生活習慣病・難治性疾患克服総合研究経費(仮称)	6,590,970	13,627,639	7,036,669	206.8%	
ア. 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究経費	2,310,276	2,020,800	△ 289,476	87.5%	
(ア)循環器疾患等生活習慣病対策総合研究経費	1,396,824	1,221,530	△ 175,294	87.5%	
(イ)糖尿病戦略等研究経費	913,452	799,270	△ 114,182	87.5%	
イ. 腎疾患対策研究経費(仮称)	325,000	292,500	△ 32,500	90.0%	循環器疾患等生活習慣病対策総合研究経費(戦略型から組替)
ウ. 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究経費	1,514,471	1,314,339	△ 200,132	86.8%	
エ. 難治性疾患克服研究経費	2,441,223	10,000,000	7,558,777	409.6%	
(4)長寿・障害総合研究経費(仮称)	1,772,535	1,672,118	△ 100,417	94.3%	
ア. 長寿科学総合研究経費	823,189	720,290	△ 102,899	87.5%	認知症対策総合研究経費(仮称)へ一部組替
イ. 認知症対策総合研究経費(仮称)	274,440	349,300	74,860	127.3%	長寿科学総合経費から組替
ウ. 障害保健福祉総合研究経費	243,285	221,047	△ 22,238	90.9%	
エ. 感覚器障害研究経費	431,621	381,481	△ 50,140	88.4%	
(5)感染症対策総合研究経費	6,007,907	6,227,449	219,542	103.7%	
ア. 新興・再興感染症研究経費	0	0	0		新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究経費(仮称)へ組替
イ. 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究経費(仮称)	2,436,280	2,616,676	180,396	107.4%	新興・再興感染症研究経費より組替
ウ. エイズ対策研究経費	1,969,313	1,771,398	△ 197,915	90.0%	
エ. 肝炎等克服緊急対策研究経費	1,602,314	1,839,375	237,061	114.8%	
(6)こころの健康科学研究経費	1,856,133	1,616,270	△ 239,863	87.1%	
〔Ⅳ. 健康安全確保総合研究分野〕	5,179,690	4,546,103	△ 633,587	87.8%	
(1)地域医療基盤開発推進研究経費	839,505	734,566	△ 104,939	87.5%	
(2)労働安全衛生総合研究経費	162,750	142,406	△ 20,344	87.5%	
(3)食品医薬品等リスク分析研究経費	3,715,980	3,260,320	△ 455,660	87.7%	
ア. 食品の安心・安全確保推進研究経費	1,752,041	1,531,308	△ 220,733	87.4%	
イ. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究経費	683,354	611,168	△ 72,186	89.4%	
ウ. 化学物質リスク研究経費	1,280,585	1,117,844	△ 162,741	87.3%	
(4)健康安全・危機管理対策総合研究経費	461,455	408,811	△ 52,644	88.6%	
合 計	42,765,401	48,352,717	5,587,316	113.1%	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の変更について (東海大学医学部)

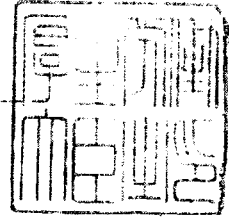
- 諮問及び付議P1
- ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書及び概要P3
- ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書P5



厚生労働省発医政第1008006号
平成20年10月8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。

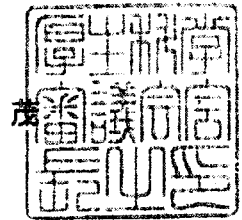
記

1. 平成20年7月17日に東海大学医学部長から提出された「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」計画の実実施計画の一部の変更

厚科審第17号
平成20年10月8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10月8日付け厚生労働省発医政第1008006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 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 役職名・氏名	東海大学医学部長 猪子英彦 

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。

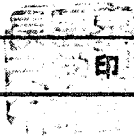

記

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 教授 持田讓治

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 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 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。

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 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 謙治 		
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
臨床研究の対象疾患	
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
変更内容	
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訂する。
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>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【信州大学医学部附属病院】

- 青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対する β -リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究…………… P1
- 青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対する I 型コラゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究…………… P27

【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…………… P50

【国立循環器病センター】

- 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(変更計画)…………… P68

【東海大学医学部】

- 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(変更計画)…………… P94

平成 20 年 12 月 16 日

信州大学医学部附属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

信州大学医学部附属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まとめたので報告いたします。

記

1. 青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究
申請者：信州大学医学部附属病院 病院長 小池健一
申請日：平成 19 年 10 月 1 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究
申請年月日	平成 19 年 10 月 1 日
実施施設及び総括責任者	実施施設：信州大学医学部付属病院 総括責任者：加藤 博之
対象疾患	内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成
ヒト幹細胞の種類	(自己) 骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	3 年間 20 歳から 65 歳までの 9 症例
治療研究の概要	良性骨腫瘍の摘出後生じる骨欠損で、骨折を生じる危険性が高い症例に対して、あらかじめ自己骨髄液から採取して、培養して得た骨髄間葉系幹細胞を付着させた人工骨を骨欠損部に充填することで早期の良好な骨形成を図る。
その他 (外国での状況等)	骨髄から採取した骨形成前駆細胞を培養して増幅し、人工骨 (ハイドロキシアパタイト) に播種させ、骨欠損部に移植した例は 2001 年 Quarto ら (伊・露) が 3 例報告した。国内でも同じく 2001 年 Ohgushi が骨髄間葉系細胞を培養・増殖し骨形成細胞に分化させ、HA や β-TCP 等の表面に播種して移植した臨床例での報告を行っており、歯科領域でも 2006 年 Yamada らの報告がある。奈良医科大学、大阪大学でも臨床使用例が報告されている。
新規性について	培養骨髄間葉系幹細胞と人工骨を組み合わせで作成した再生培養骨に関しては、すでに産業技術総合研究所、奈良医大、大阪大などで臨床応用例の報告があるが、信州大学医学部付属病院内のセルプロセッシングセンターを利用した臨床研究は今回が初めてであり、新規性・審議の必要性を認める。

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19年11月28日(水) 10:00~12:00
(第3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19年10月1日付けで信州大学医学部附属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:内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成、骨巨細胞腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫)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)

○「被験者予定人数」に関して:単に可能数ではなく、統計的な必要数を明確にしたほうが臨床研究のデザインとして望ましい(プロトコルの作成に生物統計家に積極的に入ってもらい、 α 値、 β 値をしっかりと設定すれば、ヒストリカルコントロールと比べて有意差を出すための必要数も算出できると思われる)。

○複数の人工骨のいずれかを支持体として選択することとなっているが、培養している中で分化能がそれぞれで違ってくる可能性もあるうえ、非常に少数例の中で比較されるので、そこまで比較するのに意味があるのかどうか。見解如何(研究と言う性質上、利用担体を1種類に絞るべきではないかという問題意識)。

○骨分化で引用されている論文は全て他の研究機関によるものでヒト間葉系幹細胞由来からの骨分化についてはこれから確認するという理解でよいか。

○良性腫瘍や腫瘍類似疾患で搔爬が必要になる疾患は多いため、10代を是非含めなければならないという理由にはなりにくいと思われる。倫理委員会の議論の中でも、そういった議論があったのかどうか確認されたい。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成20年2月18日(月) 17:00~19:00
(第4回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

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、信州大学医学部附属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、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、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)

○未成年者を被験者とする問題点については多くの指摘があったが、見解は如何。

○対象疾患に予後の大きく異なる疾患が含まれている。

3) 第3回審議

①開催日時： 平成20年7月16日(水) 10:00~12:00

(第5回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回委員会より出されていた疑義事項・確認事項に対し、信州大学医学部附属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、第3回目の議論を行った。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○従来法との比較(メリット・デメリット)についての記述に若干誇張があるのではないか。

以上の各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に回答を求めることとし、その結果を基に持ち回りにて審議することとした。

4) 第4回審議

①委員会の開催は無し

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、信州大学医学部附属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)

○対象とする患者を20歳以上65歳までの成人例とした(当初対象に含まれていた13歳から19歳を除外)。

○利用する人工骨を1種類に限定。

○被験者予定人数を統計学的に検討し、9例と設定。

○審査中に申請者である病院長の交代があり、修正。

○対象疾患から骨巨細胞腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫を除外

(患者説明文書および同意書)

○研究参加時、幹細胞採取時、移植時でバラバラに作成されていた説明文書

を統一化。さらに理解を助けるための流れを示した説明図を添付。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

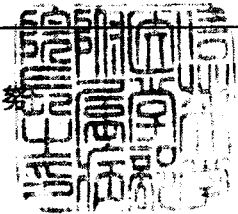
信州大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

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19年10月 1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 (郵便番号 390-8621)
	名称	信州大学医学部附属病院 0263-35-4600 (電話番号) 0263-37-3024 (FAX 番号)
	研究機関の長役職名・氏名	信州大学医学部附属病院 病院長 勝山 英 

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
ハイドロキシアパタイトあるいはβ-リン酸三カルシウムを担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復	信州大学医学部・運動機能学講座教授 加藤 博之

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究
研究機関	
名称	信州大学医学部附属病院
所在地	〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1
電話番号	0263-35-4600
FAX番号	0263-37-3024 (総務課)
研究機関の長	
氏名	小池 健一
役職	信州大学医学部附属病院長
研究責任者	
所属	信州大学医学部運動機能学講座
役職	教授
氏名	加藤博之
連絡先	Tel/Fax: Tel: 0263-37-2659 / Fax: 0263-35-8844
	E-mail: hirokato@shinshu-u.ac.jp
最終学歴	昭和54年北海道大学医学部医学科卒業
専攻科目	整形外科
その他の研究者	添付書類 (別紙1) 参照
臨床研究の目的・意義	<p>骨腫瘍あるいは骨腫瘍類似疾患の掻爬手術後に生じた骨欠損の補填治療において、低侵襲で早期の骨癒合と強度を得るために人工骨を母床としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植法を開発し、その安全性と有効性を評価することを本臨床研究の目的とする。本臨床研究は骨伝導能を持つが骨誘導能がない人工骨に骨誘導能を付加するものである。従来の自家腸骨移植法は正常部位を切開して骨採取を行う侵襲性に加えて、骨採取量に制限があることや腸骨採取部の疼痛や異常感覚、血腫、感染などの合併症が問題とされているが³¹⁾³³⁾、本法はこのような自家腸骨移植法の欠点を克服した有効な骨欠損修復法になりうる。</p> <p>本法は既に国内の一部の限定された施設で実施されているが、その症例数は少ない¹⁾²⁾。本法による再生骨の有用性は実験的に証明されている³⁾⁴⁾⁵⁾。また本法の安全性については、確立されているとは言い切れないが培養細胞の腫瘍化や感染症発生など有害事象発生の報告はなく、培養細胞に対する細菌、真菌検査、マイコプラズマ検査、エンドトキシン検査や造腫瘍試験、核型異常試験などの安全性試験の結果も問題がないと報告されている⁶⁾。</p> <p>(文献)</p> <p>1)Morishita T, et al.:Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. Artif Organs. 30:115-8, 2006.</p> <p>2)藤本哲穂、他：骨腫瘍に対する骨再生治療。腎と骨代謝. 19: 341-348、</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>2006.</p> <p>3) Ohgushi H, et al.: Osteogenic capacity of rat and human marrow cells in porous ceramics. Experiments in athymic (nude) mice. Acta Orthop Scand. 61:431-4, 1990.</p> <p>4) Goshima J, et al.: The osteogenic potential of culture-expanded rat marrow mesenchymal cells assayed in vivo in calcium phosphate ceramic blocks. Clin Orthop Relat Res. 262:298-311, 1991.</p> <p>5) Yoshikawa T, et al.: Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. J Biomed Mater Res. 32:481-92, 1996.</p> <p>6) 山田陽一、他：幹細胞・ES細胞－歯・歯周組織－歯槽骨の再生医療。再生医療. 5: 105-111, 2005.</p> <p>31) Ahlmann E, et al.: Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. J Bone Joint Surg Am. 84-A:716-20, 2002.</p> <p>33) Kessler P, et al.: Harvesting of bone from the iliac crest --comparison of the anterior and posterior sites. Br J Oral Maxillofac Surg. 43:51-6, 2005.</p>				
臨床研究の対象疾患					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="245 931 608 1014" style="text-align: center;">名称</td> <td data-bbox="608 931 1465 1014"> <p>内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="245 1014 608 2002" style="text-align: center;">選定理由</td> <td data-bbox="608 1014 1465 2002"> <p>上記の原発性良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患で、四肢に存在し画像所見で増大傾向が確認され、髓腔占拠率が 50%を超え、皮質骨の菲薄化を伴うものは病的骨折の危険が高いとされる。その場合の治療法は、早期に病巣部を搔爬して骨欠損部に自家腸骨から採取した海綿骨とβ-リン酸三カルシウムなどの人工骨を充填する手術が標準的であった。しかし移植部の強度が得られるまでは、骨折の危険性があるために健全な学校生活と家庭生活・就労・スポーツ活動を送ることは困難で、患者のQOLは著しく損なわれる。当科で病巣搔爬後に人工骨(β-TCP)移植を行った症例や同様の方法で手術が行われた報告^{45), 46)}では、多くの場合術後2ヶ月以上の荷重制限期間を必要としている。また自家腸骨採取においては8~20%に漿液腫、血腫、感染、知覚障害、疼痛などの合併症が生じるとする報告があり^{31) 33) 43) 44)}、さらに術後早期では57%に疼痛の訴えがあるという報告もある³³⁾。</p> <p>本法ではβ-リン酸三カルシウム製の気孔を有する固形人工骨に培養骨髄間葉系細胞を付加して骨誘導能を持たせて移植するので、骨欠損部の早期の骨癒合と強度の獲得を低侵襲に達成できる。本研究では、上記疾患治療後の単純X線像、CT、MRI、そして骨密度の評価によって培養骨移植法が人工骨単独の移植に対して早い骨形成を起こすことを検証できる。また従来の治療法後の免荷期間と本法後の免荷期間を比較することにより、本法の有効性を評価できる。さらに骨髄血採取部の疼痛を評価することで本法が低侵襲であることを検証できる。</p> </td> </tr> </table>	名称	<p>内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成</p>	選定理由	<p>上記の原発性良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患で、四肢に存在し画像所見で増大傾向が確認され、髓腔占拠率が 50%を超え、皮質骨の菲薄化を伴うものは病的骨折の危険が高いとされる。その場合の治療法は、早期に病巣部を搔爬して骨欠損部に自家腸骨から採取した海綿骨とβ-リン酸三カルシウムなどの人工骨を充填する手術が標準的であった。しかし移植部の強度が得られるまでは、骨折の危険性があるために健全な学校生活と家庭生活・就労・スポーツ活動を送ることは困難で、患者のQOLは著しく損なわれる。当科で病巣搔爬後に人工骨(β-TCP)移植を行った症例や同様の方法で手術が行われた報告^{45), 46)}では、多くの場合術後2ヶ月以上の荷重制限期間を必要としている。また自家腸骨採取においては8~20%に漿液腫、血腫、感染、知覚障害、疼痛などの合併症が生じるとする報告があり^{31) 33) 43) 44)}、さらに術後早期では57%に疼痛の訴えがあるという報告もある³³⁾。</p> <p>本法ではβ-リン酸三カルシウム製の気孔を有する固形人工骨に培養骨髄間葉系細胞を付加して骨誘導能を持たせて移植するので、骨欠損部の早期の骨癒合と強度の獲得を低侵襲に達成できる。本研究では、上記疾患治療後の単純X線像、CT、MRI、そして骨密度の評価によって培養骨移植法が人工骨単独の移植に対して早い骨形成を起こすことを検証できる。また従来の治療法後の免荷期間と本法後の免荷期間を比較することにより、本法の有効性を評価できる。さらに骨髄血採取部の疼痛を評価することで本法が低侵襲であることを検証できる。</p>	
名称	<p>内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成</p>				
選定理由	<p>上記の原発性良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患で、四肢に存在し画像所見で増大傾向が確認され、髓腔占拠率が 50%を超え、皮質骨の菲薄化を伴うものは病的骨折の危険が高いとされる。その場合の治療法は、早期に病巣部を搔爬して骨欠損部に自家腸骨から採取した海綿骨とβ-リン酸三カルシウムなどの人工骨を充填する手術が標準的であった。しかし移植部の強度が得られるまでは、骨折の危険性があるために健全な学校生活と家庭生活・就労・スポーツ活動を送ることは困難で、患者のQOLは著しく損なわれる。当科で病巣搔爬後に人工骨(β-TCP)移植を行った症例や同様の方法で手術が行われた報告^{45), 46)}では、多くの場合術後2ヶ月以上の荷重制限期間を必要としている。また自家腸骨採取においては8~20%に漿液腫、血腫、感染、知覚障害、疼痛などの合併症が生じるとする報告があり^{31) 33) 43) 44)}、さらに術後早期では57%に疼痛の訴えがあるという報告もある³³⁾。</p> <p>本法ではβ-リン酸三カルシウム製の気孔を有する固形人工骨に培養骨髄間葉系細胞を付加して骨誘導能を持たせて移植するので、骨欠損部の早期の骨癒合と強度の獲得を低侵襲に達成できる。本研究では、上記疾患治療後の単純X線像、CT、MRI、そして骨密度の評価によって培養骨移植法が人工骨単独の移植に対して早い骨形成を起こすことを検証できる。また従来の治療法後の免荷期間と本法後の免荷期間を比較することにより、本法の有効性を評価できる。さらに骨髄血採取部の疼痛を評価することで本法が低侵襲であることを検証できる。</p>				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>(文献)</p> <p>43) DeOrio JK, Farber DC : Morbidity associated with anterior iliac crest bone grafting in foot and ankle surgery. Foot Ankle Int. 26(2):147-151, 2005.</p> <p>44) Mirovsky Y, Neuwirth MG : Comparison between the outer table and intracortical methods of obtaining autogenous bone graft from the iliac crest. Spine 25(13):1722-1725, 2000.</p> <p>45) Galois L, Mainard D, Delagoutte JP: Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. Int Orthop. 26(2):109-115, 2002.</p> <p>46) Hirata M, Murata H, Takeshita H, Sakabe T, Tsuji Y, Kubo T: Use of purified beta-tricalcium phosphate for filling defects after curettage of benign bone tumours. Int Orthop. 30(6):510-513, 2006.</p>
被験者等の選定基準	<p>選定基準としては以下 (1) ~ (4) をすべて満たす者とする。</p> <p>(1) 上記の良性骨腫瘍および腫瘍様病変を四肢長管骨に認める。</p> <p>(2) CT 画像上腫瘍の最大横径 (髄内占拠率) が 50% 以上かつ皮質骨の菲薄化 (健側と比べて 1/2 以下) を認める。さらに腫瘍の縦径は腫瘍の最大横径を超えている。</p> <p>(3) 病的骨折があるかまたは病変の増大傾向を認める。</p> <p>(4) 年齢は 20 歳以上 65 歳未満とする。</p> <p>(5) 体重 50kg 以上。</p> <p>(6) 血色素量は 11g/dl 以上、ヘマトクリット (Ht) 値 33% 以上。</p> <p>被験者においては事前に感染症、ウイルス、細菌、真菌などの感染がないことを確認し、抗生物質によるアレルギー歴もないことを確認する (抗生剤投与の可否は通常院内で抗生剤投与時に使用しているアレルギー問診表を使用して判断する)。説明時には主治医と一緒に看護師が同席し、同意を得る過程において、本人および親族からのさまざまな相談を受けられる体制とする。年齢に関わらず知的障害者、精神疾患を有する者など同意能力に問題があると考えられる場合は本臨床研究の対象としない。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄間葉系幹細胞
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生体由来 <input type="checkbox"/> 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>添付書類 (以下) 参照</p> <p>(1) 採取: 自己骨髄細胞採取マニュアル</p> <p>(2) 調製: 培養骨製品標準書・骨組織培養指図記録書</p> <p>(3) 移植: 再生人工骨移植マニュアル</p>
調製 (加工) 行程	有
非自己由来材料使用	有 動物種 (ブタ (ヘパリン))
複数機関での実施	無
他の医療機関への授与・販売	無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>細胞の培養・調製を行う信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターはGMPに準拠した施設であり「汚染防止」、「人為的ミス防止」、「品質保証」を遵守している（添付書類【信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターがGMPに準拠している根拠】参照）。</p> <p>また培養調製段階では形態観察、無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験を行い、感染症の否定や細胞の形態変化、生存率のチェックをおこなう。また移植に用いる細胞の安全性評価のため核型試験を症例ごとに行う。ただしこの結果は最終製品の移植後に判明するため出荷判定には用いない。現状では陽性所見と発癌リスクの関連性についての科学的根拠は明確でないと考えられるため陽性所見が得られた場合は被験者に結果を説明して本臨床研究の継続・中止を協議する（再生培養骨搭載人工骨標準書 -25 頁のうちの23、24頁-8. 構成部品、細胞培養用物質、中間製品、製品の試験検査方法、試験検査手順、合否判定基準、試験検査に用いる装置、設備、器具、および試験検査環境の項を参照）。</p> <p>被験者に対しては移植手術後には通常の手術の術後と同様に全身状態のチェックを綿密におこなうとともに、血液・生化学検査を術後翌日、1週、2週、3週、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年（以後1年毎）を目安におこない感染症の有無などをチェックする。また定期レントゲン、CT、MRI 検査（臨床研究の実施計画（4）術後評価の項参照）を通して移植部位に異常がないかどうかを確認する。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>連通多孔体ハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系細胞を用いた骨再生に関する報告⁷⁾では、培養人工骨をラットの皮下に移植することによる異所性骨形成の実験系で、本来ハイドロキシアパタイト（HA）のみでは骨形成が起こらない皮下組織内で培養骨は組織学的に骨を形成することを証明した。そして培養骨では骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリフォスファターゼ（ALP）やオステオカルシン（OC）の活性が上昇しており、付加した培養骨髄間葉系細胞が骨形成細胞に分化し人工骨内に骨形成を誘導している事実を示した。さらにこの論文ではマイクロCTでアパタイト内の新生骨の分布を確認、証明している。またIto Yらのラット脛骨骨欠損部への骨移植に関する研究⁸⁾では、HA単独よりもHAに培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨の方が早期に骨形成が起こっていた。さらにLacZを組み込んだ培養骨髄間葉系細胞をHAに付加してラット皮下に移植する実験⁹⁾では、培養骨の骨形成に関与した骨芽細胞や骨細胞は培養付加した骨髄間葉系細胞由来であることが証明された。さらにLiu Gらのヤギ脛骨骨幹部に長さ26mmの骨欠損部を作り、この欠損部にA：骨形成を誘導した骨髄間葉系細胞を付加したβ-TCPを移植、B：β-TCPのみ移植、C：何も移植せず欠損のままにしておく、の3群を設定して画像評価、摘出検体の強度および組織学的検討を行った研究⁴⁷⁾では、16週で培養人工骨（A群）のみ骨癒合が完成しておりB、C群は32週でも癒合不全であった。そして32週のA群の骨強度は正常側と同等であった。以上の基礎実験の結果を総合すると、ヒトにおいて</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

も培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨は付加した細胞が骨形成細胞に分化することによって骨誘導能を持ち、人工骨単独の移植より早期に骨形成（骨癒合）と強度を獲得することが期待できる。

自家骨移植を対照とした培養人工骨移植における骨形成の優位性については先行する基礎研究の中で既に証明されていると考えている。Yoshikawa Tら¹⁰⁾は、HAと培養骨髄間葉系細胞を共培養してラットの皮下に移植し骨形成を誘発させたものと新鮮海綿骨とで比較し、両者から抽出したRNAを用いてALPとOCのmRNAの発現をnorthern blottingで定量化している。これによると培養人工骨では移植後2週間で新鮮海綿骨に匹敵するALP、OC発現がみられ、培養骨は移植後早期に海綿骨と同様の骨形成能を持つことが示された。Kai T³⁵⁾らはウサギにおける椎間固定の実験系で自家腸骨と培養人工骨を術後12週で比較し、骨癒合率（67%と100%）、癒合部周辺の仮骨量、母床と移植骨間のCT画像評価、負荷に対する強度のいずれも培養骨が自家骨より優っており、組織学的解析においても新生骨の形成は培養骨の方が顕著であったことを示している。さらにCinotti Gら³⁶⁾はウサギ後側方固定の実験系で自家腸骨移植と培養人工骨を比較（術後8週）し、骨癒合に関するX線学的評価、触診による癒合評価で培養人工骨の癒合が優っており、組織学的評価では培養人工骨で均一な新生骨が見られたのに対して自家骨は新生骨の形成は粗で中心部はまだ壊死状態であったことを示している。この実験結果は動物実験レベルでは培養骨の方が自家骨より早期に新生骨を形成して強度を持ちうることを示したデータであると考えられる。

当施設においては共同研究者のWakitaniら³⁷⁾が行ったウサギの膝関節骨軟骨欠損に骨髄間葉系細胞移植を行う実験系で、移植後骨軟骨欠損部にトルイジンブルーに異染性をしめす硝子軟骨様組織の形成がみられるとともに、移植後2～4週の早期に骨欠損部が血行の豊富な新生骨で修復されることを組織学的に確認している。臨床例においても、申請者らが行ってきた若年者の肘関節部の骨軟骨障害に対して自己の骨髄間葉系細胞を移植すると、上腕骨小頭部の骨欠損部は術後8週までに大部分が修復されることをX線写真で確認している。

以上を総合すると培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨移植は自家骨移植に匹敵する骨移植法であると考えられ、また既にヒトの良性骨腫瘍切除後の欠損部に培養骨髄間葉系細胞付加人工骨を移植しCT画像上早期の骨癒合が示されている²⁾ことを考慮すると、本法は侵襲が大きく採取量が制限される自家骨移植に代わる有効な骨移植法になりうると考える。

一方で本臨床研究を遂行する上で必要な環境はGMP準拠した当院先端細胞治療センター（CPC）を既に開設している。培養手技はCPC開設前に数年前より尼崎の産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門（既に同様の骨再生の臨床応用を行っている施設）にて申請者らが行っており現在も共同で研究を行っている。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>以上のことから本臨床研究は実施可能と考える。</p> <p>(文献)</p> <p>7) 西川昌孝、他：連通多孔体ハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系細胞を用いた骨再生. 別冊整形外科 47:7-11、2005.</p> <p>8) Ito Y, et al.: Bone formation using novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic hybridized with cultured marrow stromal stem cells derived from Green rat. J Biomed Mater Res. A 69:454-61, 2004.</p> <p>9) Akahane M, et al.: Hydroxyapatite ceramics as a carrier of gene-transduced bone marrow cells. J Orthop Sci 7:677-82, 2002.</p> <p>10) Yoshikawa T, et al.: Analysis of gene expression in osteogenic cultured marrow/hydroxyapatite construct implanted at ectopic sites: a comparison with the osteogenic ability of cancellous bone. J Biomed Mater Res. 41:568-73, 1998.</p> <p>(追加文献)</p> <p>35) Kai T, Shao-qing G, Geng-ting D: In vivo evaluation of bone marrow stromal-derived osteoblasts-porous calcium phosphate ceramic composites as bone graft substitute for lumbar intervertebral spinal fusion. Spine 28(15):1653-8, 2003.</p> <p>36) Cinotti G, Patti AM, Vulcano A, Della Rocca C, Polveroni G, Giannicola G, and Postacchini F: Experimental posterolateral spinal fusion with porous ceramics and mesenchymal stem cells J Bone Joint Surg Br 86-B: 135-142, 2004.</p> <p>37) Wakitani S, et al.: Mesenchymal cell-based repair of large, full thickness defect of articular cartilage. J Bone Joint Surg 76-A:579-592, 1994.</p> <p>47) Liu G, Zhao L, Zhang W, Cui L, Liu W, Cao Y: Repair of goat tibial defects with bone marrow stromal cells and beta-tricalcium phosphate. J Mater Sci Mater Med. 19(6):2367-76, 2008.</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p><目標例数></p> <p>当施設においては今回対象としている四肢原発性良性骨腫瘍および同部の骨腫瘍類似疾患に対して病巣搔爬、人工骨充填手術を年間約 10 例 (2006 年度は 11 例) 行っている. そのうち 20 歳以上 65 歳未満の患者は年間 4-5 例程度と予想される. 当施設の 1997 年から現在までの当該疾患に対し病巣搔爬後に β-リン酸三カルシウムのみを充填した 11 例の術後単純 X 線写真を調査すると、充填した β-リン酸三カルシウムは術後平均 12.3 週 (SD=3.77) で周囲骨組織と均一化していた.</p> <p>これに対して本研究では術後 8 週までの β-リン酸三カルシウムの早期均一化を目指している. 先に示した当施設のデータから本研究参加例数の目標は 9 例、コントロール例数 18 例と設定される (α 値=0.05、β 値=0.20). 今後 3 年間で本研究参加例数を 9 例とすると、年間 3 例の臨床研究参加例目は実際に当施設で実施可能な例数である. さらに過去の当施設の 12 例に今後 3 年間で 6 例のコントロール例を追加できればコントロール数は 18 例となり、コントロー</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>ル例数も実際に当施設で設定可能な例数である。</p> <p><実施計画></p> <p>(1) 骨髓血採取 (2) 幹細胞の培養・調製 (3) 再生人工骨の移植（手術） (4) 術後評価</p> <p>の各段階に分けて記載する。</p> <p>(1) <u>骨髓血採取</u> 添付書類（自己骨髓細胞採取マニュアル）参照</p> <p>(2) <u>幹細胞の培養・調製</u> 添付書類（培養骨製品標準書）参照</p> <p>(3) <u>再生人工骨の移植（手術）</u> 添付書類（再生骨移植マニュアル）参照</p> <p>(4) <u>術後評価</u> 下記条件撮影の画像で骨癒合（骨形成）の状況を評価する。</p> <p>単純X線 : 術後 1・3・6 週、2・3・6・9 ヶ月、1 年、以後 1 年から 5 年は 6 ヶ月毎、5 年から 10 年は 1 年毎に撮影する。</p> <p>CT : 術後 1・3・6 週、3・6 ヶ月、1 年、以後 1 年毎に 10 年まで撮影する。</p> <p>移植部骨密度 : 術後 3・6 週、3・6 ヶ月、1 年、以後 1 年毎に 10 年まで撮影する。</p> <p>MRI : 術後 3・6 週、3・6 ヶ月、1 年、以後 1 年毎に 10 年まで撮影する。</p> <p>(評価方法)</p> <p>①単純 X 線像 : 骨腫瘍搔爬部の 2 方向撮影像を読影。 ②CT : 横断面で移植部の CT 値 / 断面積を求め各スライスごとの CT 値総和を体積で割った値を求めて骨形成を評価する。 ③骨密度 (DEXA) : 移植部に ROI を設定して骨密度の変化を評価する。 ④MRI (造影) : 骨移植部の血流再開の程度 (造影領域) を見ることによって骨形成を評価する。</p> <p><エンドポイント></p> <p>(1) 安全性の評価 有害事象の発生 : 重篤な有害事象の発生の有無</p> <p>(2) 術後 1 週、3 週、6 週、3 ヶ月、1 年における移植部の骨量</p> <p>①充填した β-リン酸三カルシウム周囲の均一化像の出現</p>
--	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>時期を確認する。</p> <p>②CT 横断面で移植部の CT 値／断面積を求め各スライスごとの CT 値総和を体積で割った値を求めて骨形成を評価する。</p> <p>③移植部に ROI を設定して局所の骨密度 (DEXA) を評価する。</p> <p>(3) 術後 1 週、3 週、6 週、3 ヶ月、1 年における移植部の血流再開領域</p> <p>①造影 MRI で骨移植部の血流再開の程度 (造影領域) を評価する。</p> <p>(4) 全荷重開始時期</p> <p>(5) 骨髓血採取後 3 日目と 2 年目の疼痛の程度を被験者に質問し被験者が visual analogue scale (VAS: 0~10) に記載する。</p> <p><解析方法></p> <p>(1) 術後 3 週、6 週、3 ヶ月、1 年における移植部の骨量 (CT、DEXA それぞれ) を術後 1 週の値で割り、術後 1 週の骨量に対する変化率を求める。</p> <p>(2) 造影 MRI 画像における血流再開領域の評価は同一スライスで経時的に造影領域を定性的に評価する。</p> <p>(3) 全荷重可能となった手術後の週数を評価する。</p> <p>(4) VAS score を評価する。</p> <p><有害事象について></p> <p>有害事象とは、本臨床研究との因果関係の有無に関わらず期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、または病気と定義する。</p> <p>また臨床研究期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。</p> <p>(1) 死亡にいたるもの</p> <p>(2) 生命を脅かすもの</p> <p>(3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの</p> <p>(4) 永続的または顕著な障害／機能不全に陥るもの</p> <p>(5) 次世代に影響が及ぶと思われるもの</p> <p>逸脱症例について下記の状況が生じた場合と定義する</p> <p>(1) 被験者または代諾者の不参加表明</p> <p>(2) 有害事象が生じたとき</p> <p>(3) 培養中の感染等培養過程での事故</p> <p>逸脱症例について、上記 2 の場合には起きた有害事象に対して速やかに適切な治療をおこなう。1、3 (2 の治療後) の場合はインフォームド・コンセントを得て一般的な治療法 (自家骨移植あるいは人工骨移植) で治療を進めるかどうかを確認する。</p>
--	--

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	整形外科内での症例検討会にて本研究の適応と判断された場合に別紙の説明文書に基づき術者が被験者・家族に対して説明を行い、別紙の同意書を対象患者本人から得た後に手術を施行する。なお、本臨床研究の実施に際してはインフォームド・コンセントを（１）臨床研究への登録時、（２）骨髓血採取時、（３）移植手術前の計３回取得する。また説明に際しては被験者自身が理解できる言葉や用語・図を用いて本研究について可能な限り十分な説明を行う。さらに被験者に対して、試験の参加を拒否する権利又は試験からいつでも辞退できる権利についてもわかりやすく説明する。後日、同席した治療担当看護師、被験者、家族が面談する場を設け、本臨床研究に関する理解を確認し、質問・不十分な理解・誤った理解がある場合は、再度説明を行う。これらの過程を経て被験者本人からの積極的な同意が得られた場合は、同意文書に被験者本人が署名、年月日を記入する。
説明事項 （被験者の受ける利益と不利益を含む。）	別添“ヒト幹細胞臨床研究に関する説明文書”に沿って説明する。 ① 当該臨床研究の目的、意義 ② 研究の方法 ③ 当該研究を実施する機関名 ④ 予期される研究の効果 ⑤ この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態 ⑥ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険性並びにそれらの治療法との比較 ⑦ 研究の参加への任意性と同意後に随時同意を撤回できること ⑧ 健康被害に対する補償の有無 ⑨ 個人情報の取り扱い ⑩ 研究のための費用 ⑪ 研究成果の公表 ⑫ 知的財産権の帰属 ⑬ 研究者名 ⑭ 問い合わせ・苦情の連絡先
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	本臨床研究の対象年齢を20歳以上とし単独でインフォームド・コンセントを得ることが困難な者を被験者としない。
代諾者の選定方針	単独でインフォームド・コンセントを得ることが困難なものを被験者としなため、代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事象が生じた場合の対処方法	健康被害等の有害事象が生じた場合、被験者に対して状況についての説明と対処方法について説明を行い早急かつ適切な治療を行う。状況に対応、対処した後厚生労働大臣に速やかに報告する。また重篤な有害事象が発生した場合の措置としては （１）重篤な有害事象が発現した場合、担当医師はすみやかに

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>研究代表者および医療機関の長に緊急報告する。</p> <p>(2) 更に担当医師は〔重篤な有害事象〕に関する詳細報告書を作成し、研究代表者および医療機関の長に提出する(7日以内)。</p> <p>(3) この場合、担当医師は臨床研究継続等について倫理委員会の意見に基づき、当該医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>被験者に対しては治療効果の評価だけでなく治療による有害事象の有無のチェックを定期的におこなっていく。</p> <p>移植手術後の定期診察についてはレントゲン評価を行う時期に合わせて基本的に術後1・3・6週、2・3・6・9ヶ月・1年、1年から5年は6ヶ月毎、5年から10年は1年毎とする。</p> <p>細胞調製過程の無菌性について、それを保証できない結果が細胞出荷前に得られた場合は、細胞出荷を取りやめて原因究明のために保存する。また移植手術後、最終調製物に問題が生じた場合(引渡し後、無菌試験の結果が陽性と判明した場合は)は被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理(至適抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部の搔爬等の外科処置)を行う(SOP「B1-08 不適合品管理に関する手順書」中に記載)。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	<p>この研究に参加したことによって本法との関連性が否定できない健康被害などの有害事象が発生した場合は医療費等について信州大学医学部附属病院校費による補償を提供する。しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当、その他の補償はおこなわない。</p>
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>診療に関しては匿名化しない。</p> <p>培養細胞および保存される細胞については個人情報を削除して新しく符号をつける(SOP「B1-04 ID及びロット構成に関する手順書」参照)。個人情報保護および検体取り違え防止のために、個人とその符号を結びつける対応表は個人情報管理者の下で厳重に管理する。個人情報管理者は山内一由(信州大学医学部附属病院臨床検査部技師長)とし、対応表の管理方法については他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶媒体に記録させ、その記憶媒体は、鍵をかけて厳重に保管することとする。</p>
その他	<p>試験に関わる関係者は個人情報の取り扱いに十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理をおこなう(SOP「D1-03 個人情報の保護に関する手順書」参照)。この研究で得られた成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮し、個人を特定できる情報が公表されないようにする。</p>
その他必要な事項	<p><ヒト幹細胞臨床研究にかかる研究資金の調達方法></p> <p>本臨床研究にかかる費用については文部科学省科学研究費補助金・奨学寄附金および病院校費(大学運営資金)から支出される。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p><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>培養骨髄間葉系細胞と人工骨を組み合わせて作製した再生培養骨の臨床応用は産業技術総合研究所および奈良県立医科大学において世界に先駆けてその技術が確立され、臨床応用が始まっている。またその流れを汲んで大阪大学で骨腫瘍への臨床応用も行われているので本臨床研究の発想や手技に関して新規性はない。しかし現在までのところでは骨腫瘍治療に関する臨床応用の報告例は少数にすぎず、適応症例自体が少ないという骨腫瘍症例の性格上、多施設での症例の積み重ねが必要である。</p> <p>(他施設の現状)</p> <p><産業技術総合研究所></p> <p>骨髄間葉系細胞の培養移植に関する臨床応用を世界に先駆けて開始した施設で、再生培養骨搭載人工関節（主に足）、骨腫瘍掻爬後の欠損部に対する再生培養骨搭載人工骨移植、培養骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復（当院との共同研究）、培養骨髄間葉系細胞移植による心筋・血管再生を行っている（全体で約60症例）。</p> <p><奈良県立医科大学附属病院></p> <p>主に再生培養骨搭載人工足関節の臨床応用（産総研で培養した症例も合わせて約35例）をおこなっていて、その他骨腫瘍掻爬後の欠損部に対する再生培養骨搭載人工骨移植や大腿骨頭壊死の骨温存手術への臨床応用も少数おこなっている。</p> <p><大阪大学附属病院等></p> <p>主に骨腫瘍掻爬後の骨欠損に対して再生培養骨搭載人工骨移植の臨床研究をおこなっている（現在報告されているものは数例）。</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：自己骨髄細胞採取マニュアル）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

■その他（資料内容：再生人工骨移植マニュアル）

■その他（資料内容：SOP）

研究名（青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究）

ヒト幹細胞臨床研究に関する説明文書 （ヒト幹細胞の移植又は投与を行う方用）

この研究について

【研究の意義および目的】

培養骨髄間葉系細胞移植は骨の腫瘍の手術によって生じた骨欠損の治療について、より非侵襲的で早い骨癒合を得る可能性を持つ新しい方法です。骨欠損については最も一般的に行われているのは、骨盤骨（自分の骨の一部）を採取してこれを欠損部に移植することにより修復を促進する方法です。自分の骨（自家骨）は免疫の問題もなく、骨を再生する能力をもつため広く行われていますが、正常な部分を切開して骨を採取しなくてはならず侵襲的であり、また大きな骨欠損では自分の骨だけではまかなえないという問題点があります。最近では、磷酸カルシウムなどの人工骨を充填物として用いることも一般的におこなわれていますが人工骨自体には骨を再生する能力がなく、自分の骨に比べて強度が得られるまでに時間を要するという問題点があります。上記の現状を考え、培養骨髄間葉系細胞移植という非侵襲的で効率のよい新しい治療方法の開発を目指します。

私たちは骨髄から採取した骨髄間葉系細胞を培養することにより骨を再生する能力を持つ細胞を作製し、これを一般に使用されている人工骨に混合することで骨再生能力を持った移植骨（培養骨）として使用する方法を試みます（この方法は大阪大学附属病院や奈良県立医科大学附属病院などで先行して研究が進められています）。この骨の再生を促す治療方法はまだ研究段階であるため、本当に有効であり安全性が高い方法なのかを調べるのがこの臨床研究の目的です。

【研究の方法】

《骨髄間葉系細胞について》

骨髄あるいは骨膜の組織の中に骨軟骨になる能力を持つ細胞があることが報告されています。過去の知見としてこの細胞を特定の条件で培養処理すると骨形成細胞を作ることができ、これを人工骨に付加することで骨形成能力を持つ人工骨を作製できることがわかっています。この方法は自分の細胞を局所麻酔で採取できること、細胞を増殖させたあとも骨あるいは軟骨細胞に分化する能力を維持しているなどの利点があり、臨床応用しやすい方法です。

この方法を、骨腫瘍手術後の骨欠損修復に利用することを計画しました。

《実際の細胞移植の手順》

骨腫瘍の手術後に骨またはそれに変わるもの（人工骨）を補填する必要があると判断された人が対象です。レントゲン、MRIなどの検査が行われ、移植の適応があると判断された場合に対

研究名 (青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究)

象となります。

手術の約4週間前に、手術室において局所麻酔で骨盤骨から骨髄血を採取します。骨髄血を当院培養設備(先端細胞治療センター)に運び、骨髄間葉系細胞(骨に分化する能力を持つ細胞)を分離、細胞培養を行います。加工された骨前駆細胞について品質検査を行い、加工細胞をハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウムなどの担体(人工骨)と混合し、これを手術の際に移植します。

《本臨床研究の対象疾患、対象年齢》

本研究の対象疾患については手術によって大きな骨欠損を生じる良性骨腫瘍(内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成)としました。あなたが今回治療する病気はこのうち_____です。これらの対象疾患は若年者に多く発生しますがこの臨床研究の第一の目的はこの方法の安全性の評価であるため対象年齢は成人(20歳以上)としました。

《今回の幹細胞採取の手順》

幹細胞の採取は手術室にて局所麻酔でおこないます。骨盤骨のところに針を刺して骨髄血(幹細胞)を採取します。骨髄血採取に関して入院は必要ありません。また同時に細胞培養に必要な自分の血液(全血)を献血と同じように400mL採血します。

《実際の細胞移植の手順》

手術は手術室にて全身麻酔で行います。腫瘍部分をしっかりとかき出したあとに骨髄間葉系細胞を培養して人工骨にはりつけた再生骨を骨の欠損部に充填します。

《移植後の評価》

移植手術後の経過観察については、第一に全身的に患者様の体調の変化など(有害事象)がないかを定期的に診察し、移植部の骨の形成の程度をレントゲン検査、CT検査、骨密度検査、造影MRI検査で評価します。MRI検査では造影剤を注射します。

【登録後の診察および検査スケジュールについて】

実際にいつ来院してどのような検査を行うかについては別表「診察・検査スケジュール」を御覧ください。骨髄採取後、移植手術までは約4週間を要します。また入院については移植手術の前後のみで、手術前日から術後約2週間程度を予定しています。手術後は色々な画像検査で骨の再生を評価しそれによって運動や歩行といった活動性の可否に関して指示しますが、おおよその目安として約2ヶ月で制限のない生活に戻ることを目標とします。

研究名 (青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患搔爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究)

【研究実施機関名】

名称： 信州大学医学部附属病院
所在地： 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1
連絡先： TEL: 0263-35-4600 FAX: 0263-37-3024

【予期される研究の効果】

移植した細胞が骨になり欠損部が修復される事が期待されます。欠損部に充填した骨が早期に癒合し強度を持つことで日常生活に早く復帰できるものと思われます。

【この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態】

《幹細胞採取に関して》

局所麻酔に対する反応

穿刺のときは局所麻酔をおこないますが麻酔薬などに過敏に反応してしまう特異体質の場合、血圧低下などが起こることがあります。これらの合併症が出現した場合は、処置（補液、昇圧剤投与）をいたします。

穿刺による痛み

局所麻酔にはちくりとした痛みと、わずかな灼熱感が伴います。また、局所麻酔をしても完全に痛みや感覚を取り除くことはできませんので、骨に針が挿入される際には圧力を感じますし、骨髄が吸引されるときにも痛みを感じます。しかしこれらは数分間続くだけです。

骨髄穿刺による出血の可能性

穿刺部位には若干の出血が見られます。皮膚の下に血液の塊ができることがあります(皮下血腫)。より重篤な危険は非常にまれです。

自己血採血に伴う副反応の可能性

細胞培養に必要な自分の血液成分（自己血清）を成分献血と同じように400mL採血します。通常の採血と同様に血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等がまれに起こる場合がありますが、これについては安静、補液などで対応いたします。

《細胞培養に関して》

検体の取り違えのリスク

個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。細胞とあなたを対応表により結び付けますが、同時期に複数の患者さんについて実施する場合、取り違え（自分のものでない細胞移植）は決しておこらないように厳重な管理を行います（細胞の管理は一人の患者様あたり一部屋を割り当てて行い、培養期間中は他の人の検体をその場所で扱うことがないようにしています）。

他の感染の問題

体内にある細胞を取り出し培養してまた自分の体内に戻します。したがって輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはありません。しかし、もともと体内にあるか又は培養工程において、何らかの病原菌の汚染が生じる可能性はあります。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができるクリーンルーム(当院先端細胞治療センター)を使います。無塵衣を着用した専門の担当者が培養に従事し、感染症の有無など品質を検査する方法(無菌試験等の品質検査)が確立されております。

《移植後に関して》

再生が不十分である可能性

この方法は新しい方法で、動物実験あるいはヒトへの応用では組織修復が得られていますが、全員で完全な組織修復が得られるとは限りません。

十分な組織修復が得られない場合、

- (1) 効果のなかった組織が体に悪さ(骨癒合を阻害したり長期的に癌化する)をする可能性についてはほとんどないと考えますがゼロとはいきれません(以下の癌化の問題の項を御参照ください)。
- (2) 培養細胞を使用せず人工骨のみで欠損部を埋める場合(従来の治療)に準じて、レントゲンやCT検査で骨癒合(再生)を確認しながら荷重開始時期や運動開始時期を決めていきます。つまり基本的には追加の手術を行うのではなく、計画よりも荷重開始時期や運動開始時期を遅らせて骨が再生するのを待ちます。

癌化の問題

同様の方法で培養骨髄間葉系細胞を軟骨欠損部に移植してきた経験のなかでは動物実験においても実際にヒトへの移植においても細胞の癌化が生じたことはなく、またこの方法を用いて治療している国内他施設においてもそのような報告はないので可能性は非常に低いと考えられますが、しかし長期にわたる癌化に関するデータはまだないことや多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、可能性がゼロとは言い切れません。よって移植後も長期にわたって定期的に患部の状況をチェックしていきます。

(安全性についてわかっていること)

本臨床研究で用いる細胞は自分の骨髄細胞なので移植によって免疫反応が起こることはありません。また体外で培養、分化させる過程で懸念される形質転換(細胞の性質が変わること)や癌化について、培養した細胞を移植することで患者様に腫瘍が発生したという報告例はありません。

現在国内他施設においても同様の研究(治療)がおこなわれていますが重大な問題の発生は報

研究名（青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究）

告されていません。

【他の治療法について】

当該疾患については従来自分の骨盤の骨を採取して欠損部に移植したり、欠損部が大きい場合は人工骨を加えたりして治療をおこなっており、このような方法でも治癒は期待できます。しかし今回おこなう治療では骨盤骨からの移植骨の採取が不要なく従来これにより生じていた新たな手術創や術後の痛みがなくなること、また人工骨の移植のみでは骨ができて強度を持つまでに約3ヶ月はかかっていたものが短縮され日常生活により早く復帰できるという効果が期待できます。細胞培養、移植については上記のような危険性もありますが頻度は少なくまた少なくとも従来法と比較して成績が劣るということはないと考えます。

【研究への参加の任意性】

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。研究に参加しないことによって、今後の診療で不利益な対応を受けることはありません。

いったん参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診療情報が研究のために用いられることもありません。

【研究に伴う健康被害等に対する補償】

この研究に参加したことによって本治療法との関連性が否定できない健康被害などの有害事象が発生した場合は医療費等について信州大学医学部附属病院校費による補償が提供されます。しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て、その他の補償は受けられません。ただし、この研究への参加を同意した事で、不慮の事故や合併症に対して賠償を行わないという意味ではありません。

【個人情報の取り扱い】

あなたの診療情報は、匿名化しないのであなたの個人情報の取り扱いには十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理をおこないます。また培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は鍵のかかる場所で厳重に管理します。

【研究のための費用】

この研究の費用は文部科学省科学研究費補助金、奨学寄附金および病院校費（大学運営資金）

研究名（青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究）

より支出されます。つまりこの研究に関する費用は、原則として全て研究を行う側で負担し、研究中（登録してから手術後1年まで）にあなたの負担はありません。しかし研究中に、研究の内容と無関係な病気に対して治療を受ける必要がある場合は、通常の保険診療となりますので、あなたには自己負担分をお支払いいただくことになります。

【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定できる情報が公表されることはありません。

【知的財産権の帰属】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、国立大学法人信州大学等の研究機関に帰属し、被験者の方には帰属しません。

【研究者】

研究実施責任者／氏名：加藤 博之	(所属・職名) 信州大学運動機能学講座教授
研究者等／氏名：天野 純	(所属・職名) 信州大学外科学講座教授
研究者等／氏名：吉村 康夫	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：下平 滋隆	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院輸血部講師
研究者等／氏名：脇谷 滋之	(所属・職名) 信州大学運動機能学講座非常勤講師
研究者等／氏名：磯部 研一	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：天正 恵治	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：川久保 雅友	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院 臨床検査部技術職員
研究者等／氏名：内山 茂晴	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科講師
研究者等／氏名：佐野 健司	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院 臨床検査部講師
研究者等／氏名：伊坪 敏郎	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科医員
研究者等／氏名：野見山 哲生	(所属・職名) 信州大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授

【連絡先】

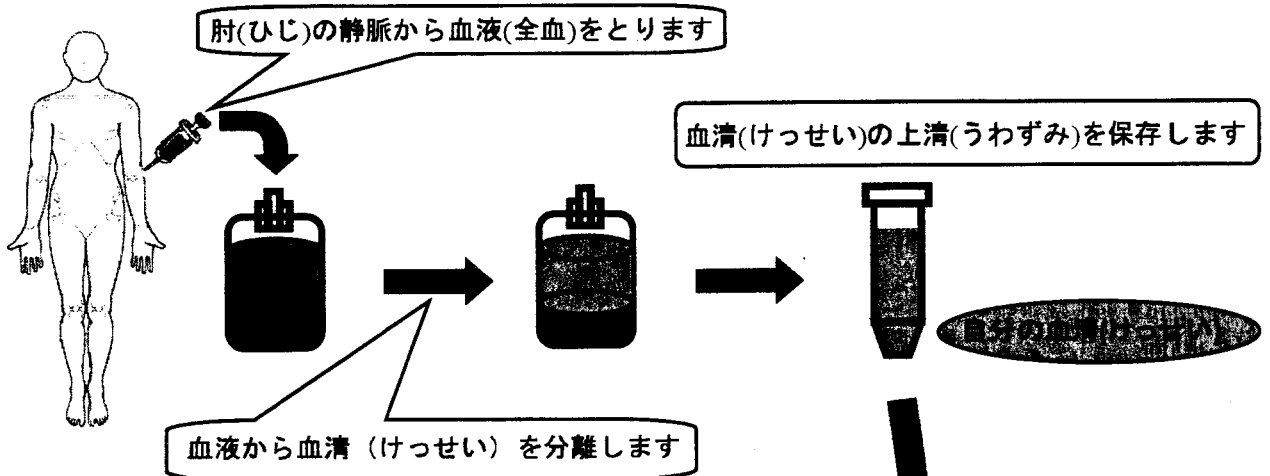
○ この研究に関する問い合わせ先 氏名(所属・職名)：加藤 博之(所属：整形外科・職名：教授) 電話：(0263) 37-2659 ファックス：(0263) 35-8844
○ この研究に関する苦情等の連絡先 信州大学医学部庶務係 電話：(0263) 37-2576 ファックス：(0263) 37-3083

研究名 (青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患搔爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究)

以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。

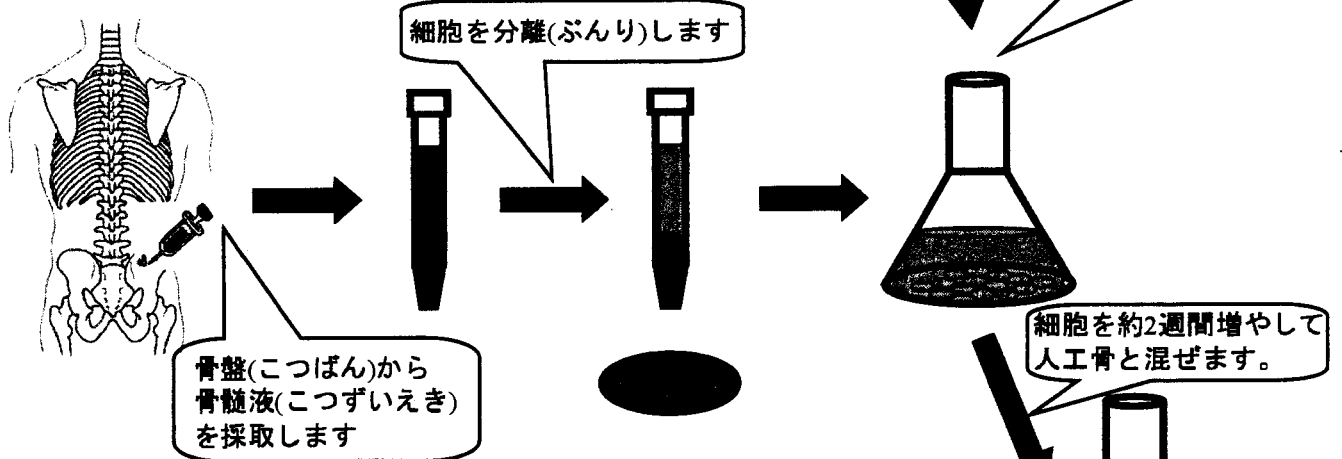
*この研究は信州大学医学部医倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。

けつえき
(1) 血液(全血)の採取



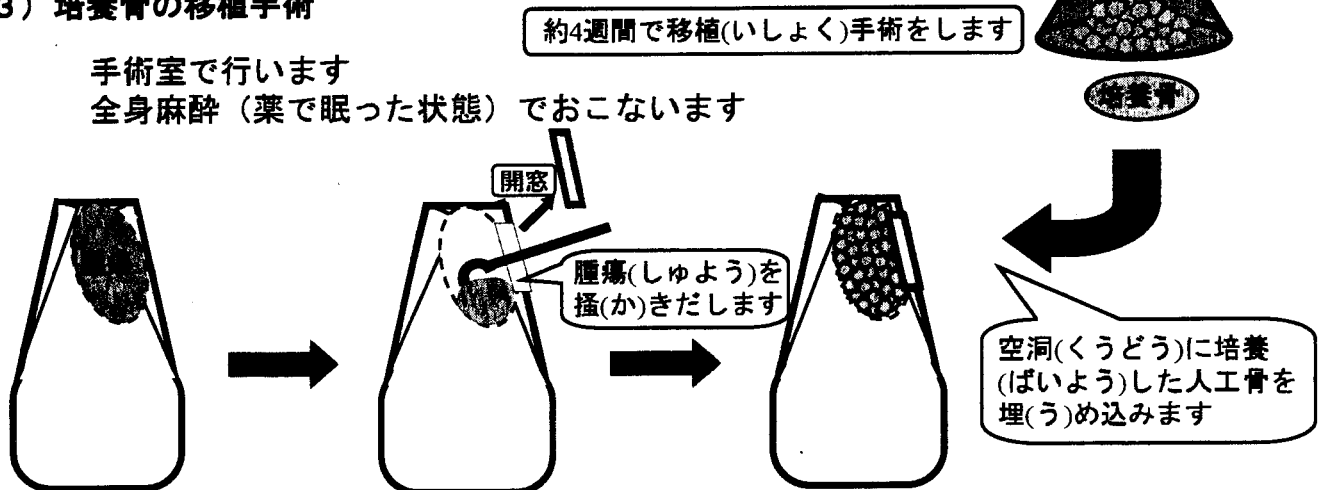
こつずいえき
(2) 骨髓液の採取

手術の4~8週間前に手術室で行います
 部分麻酔、日帰りで行います



(3) 培養骨の移植手術

手術室で行います
 全身麻酔(薬で眠った状態)でおこないます



平成 20 年 12 月 16 日

信州大学医学部附属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

信州大学医学部附属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まとめましたので報告いたします。

記

1. 青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対する I 型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究
申請者：信州大学医学部附属病院 病院長 小池健一
申請日：平成 19 年 10 月 1 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対する I 型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究
申請受理年月日	平成 19 年 10 月 1 日
実施施設及び総括責任者	実施施設：信州大学医学部付属病院 総括責任者：加藤 博之
対象疾患	青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害
ヒト幹細胞の種類	(自己) 骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	3 年間 20 歳以上 65 歳未満の 5 症例
治療研究の概要	治療困難であり、自然修復が期待できない重症化した上記軟骨疾患を対象とし、患者の骨髄液から採取した骨髄間葉系幹細胞を増幅した後、担体であるコラーゲン（アテロコラーゲン・ペルナック）に包埋させる。採取より数週間後、軟骨欠損部に外科的に移植して表面を骨膜でパッチすることで、軟骨欠損部および軟骨下骨の早期修復を図る。
その他（外国での状況等）	軟骨損傷に対する治療は従来、骨髄刺激法、モザイクプラスチック、自己培養軟骨細胞移植などが行われているが、骨髄間葉系幹細胞移植に関しては、1994 年 Wakitani らによりウサギ膝関節軟骨欠損に対して MSC 移植後、硝子軟骨様組織が形成されることが示されたのを期に、2002 年ヒト膝蓋骨軟骨損傷への臨床応用例が初めて報告された。それ以降、下肢関節軟骨を中心とした国内での臨床応用が、少数例ではあるが報告されている。
新規性について	これまで、骨髄間葉系幹細胞による軟骨再生の臨床研究は国内では産業技術総合研究所を中心に行われてきたが、信州大学医学部付属病院内のセルプロセッシングセンターを利用した臨床研究は今回が初めてであり、新規性・審議の必要性を認める。

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19年11月28日(水)10:00~12:00
(第3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19年10月1日付けで信州大学医学部附属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:離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨損傷・若年者の特発性膝骨壊死・変形性関節症に伴う骨軟骨障害)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)

○「被験者予定人数」に関して:あくまで有効性の検証を目的とするならば、単に可能数ではなく、統計的な必要数を明確にしたほうが臨床研究のデザインとして望ましい(プロトコルの作成に生物統計家に積極的に入ってもらい、 α 値、 β 値をしっかりと設定すれば、ヒストリカルコントロールと比べて有意差を出すための必要数も算出できると思われる)。

○未成年者のエントリー:「該当患者が多い」と言うだけで、根拠としては不十分と思われる。有効性と安全性が確立された治療法であるならば多いからやりますというのは当然だが、臨床研究という枠組みの場合に、「患者が多いからやります」というだけでは未成年者の場合は成り立たないと思われる。

○信州大学のCPCを使って作った細胞が、本当に安全なものであるかどうか、感染率・生存率を提示されたい。また細胞の性質も細胞表面抗原解析の結果を一応きちんと図表にして、再提出していただく必要がある。

○関節鏡による有効性評価について:有効性評価方法としてしっかりとした方法だが、腰椎麻酔を要し侵襲性も高く、患者サイドは相当負担がかかるので、そのことはインフォームド・コンセントで、最初にエンロールされることから、バイオプシーがされますよということをしかりと明言しておく必要があるのではないか。

2) 第2回審議

①開催日時:平成20年2月18日(月)17:00~19:00
(第4回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

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、信州大学医学部附属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、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、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)

○未成年者を被験者とするこの問題点については多くの指摘があったが、見解は如何。

○本法の比較対象としてあげられている、従来治療法のモザイクプラスチックであっても実際には荷重制限はほとんど要らないのではないか、「荷重制限が要らない」という点は細胞治療の利点としては主張しにくいのではないか？

3) 第3回審議

①開催日時： 平成20年7月16日(水) 10:00~12:00

(第5回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回委員会より出されていた疑義事項・確認事項に対し、信州大学医学部附属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、第3回目の議論を行った。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○「研究の目的・意義」、「対象疾患の選択基準」における本研究のメリット・従来法(モザイクプラスチック)のデメリットに関する比較に関する記述内容、論理について若干誇張があるのではないか。

○移植部の評価での例数設定が困難であれば、有効性評価にこだわらず、研究目的を「安全性評価」に限定しても良いのではないか。

以上の各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に回答を求めることとし、その結果を基に持ち回りにて審議することとした。

4) 第4回審議

①委員会の開催は無し

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、信州大学医学部附属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

(実施計画書)

- 対象とする患者を20歳以上65歳までの成人例とした(当初対象に含まれていた13歳から19歳を除外)。それに伴い、研究課題名を変更。
- 研究目的を安全性評価のみとし、被験者予定人数を5例と設定。
- 審査中に申請者である病院長の交代があり、変更。
- 対象疾患を「青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害」と変更。

(患者説明文書および同意書)

- 本方法によっても術後の関節水腫の可能性のある旨を記載。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

信州大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害)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19年10月 1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 (郵便番号 390-8621)
	名称	信州大学医学部附属病院 0263-35-4600 (代表) 0263-37-3024 (総務課)
	研究機関の長 役職名・氏名	信州大学医学部附属病院 病院長 勝山 秀

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
Type I collagen を担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復	信州大学大学院医学研究科 運動機能学講座教授 加藤 博之 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対する I 型コラゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究
研究機関	
名称	信州大学医学部附属病院
所在地	〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
電話番号	0263-35-4600
FAX 番号	0263-37-3024 (総務課)
研究機関の長	
氏名	小池 健一
役職	信州大学医学部附属病院長
研究責任者	
所属	信州大学医学部運動機能学講座
役職	教授
氏名	加藤博之
連絡先 Tel/Fax	0263-37-2659/0263-35-8844
E-mail	hirokato@shinshu-u.ac.jp
最終学歴	昭和 54 年北海道大学医学部医学科卒業
専攻科目	整形外科
その他の研究者	添付書類 1 参照
臨床研究の目的・意義	<p>肘・膝・足関節の離断性骨軟骨炎と外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害で有痛性の場合、関節の運動時痛のために、歩行、階段昇降、しゃがみこみなどの日常生活動作が困難となる。これらの疾患により患者は就学・就労・スポーツ活動の制限を受け、QOL (生活の質) が著しく損なわれる。これらの有痛性関節内軟骨障害の根治的治療方法はない。また、関節軟骨の修復能力は非常に弱く、いったん損傷されると本来の組織である硝子軟骨で修復されることは通常期待できない。一方、これらの有痛性軟骨障害を放置すると徐々に変形性関節症 (OA) に移行するとされる。</p> <p>従来、このような軟骨障害に対する手術方法としてはドリリングに代表される骨髄刺激法が行われてきた。この方法は軟骨下骨を削り出血させることで骨髄中の間葉系細胞を動員し修復を得る方法である。ドリリングは簡便な方法であるがこれにより再生されるのは線維軟骨である。そこで、硝子軟骨による修復を目指して自家骨軟骨移植法であるモザイクプラスチック、あるいは自己の関節軟骨</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

を採取して培養後に損傷軟骨部に移植する培養軟骨細胞移植法が行われるようになり、近年国際的に多くの研究者が競って基礎・臨床研究を行っている。しかしこれらの方法は膝関節を切開し正常の軟骨組織を犠牲にしなければならないという欠点がある。また、前者は本来の関節表面の曲率の再現、あるいは対応できる欠損の大きさに限界がある。後者においても移植した組織が周囲の関節軟骨や軟骨下骨との間で強固に結合するかは不明である。

本臨床研究である骨髄間葉系細胞移植を用いた再生治療法は、正常の関節軟骨を全く犠牲にすることがない点で従来のモザイクプラスチックあるいは培養軟骨移植法より優れている。また本臨床研究の方法は、軟骨再生と同時に軟骨下骨も再生されるため、力学的、組織学的に正常に近い軟骨下骨と軟骨層構造を再構築できる点においても有利な方法である。さらに当施設においては少年期の肘関節に当方法を行い術後MRI矢状断像あるいは関節鏡視像で関節表面の曲率が再現されることを確認している。

申請者らは動物実験で有効性を確認した後¹⁾、本臨床研究と類似の²⁾骨髄間葉系細胞移植法を膝蓋軟骨障害の5膝(術後2~5年)^{2, 5)}成人の進行期の変形性膝関節症27膝(術後3~10年)³⁾、少年期の重度離断性骨軟骨炎の4肘(術後1~4年)⁶⁾に行ってきた。臨床経過を観察中であるが、全例に有害事象は1例も発生しておらず除痛が得られている^{2, 3, 5, 6)}。

本臨床研究では、青壮年者の有痛性関節内骨軟骨障害に対して骨髄間葉系細胞移植を施行し、画像、関節鏡、組織、超音波による関節と再生軟骨の定量評価を行い、本治療法の安全性と有効性を確立することを目的とする。

1)Wakitani S, et al.:Mesenchymal cell-based repair of large ,full thickness defect of articular cartilage. J Bone Joint Surg 76-A:579-592,1994.

2)Wakitani S, et al.: Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae two case reports. Cell Transplant 13:595-600,2004.

3)Wakitani S, et al.:Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees Osteoarthritis and Cartilage. 10: 199-206,2002.

5) Wakitani S, et al.: Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. J Tissue Eng Regen Med. 1:74-9, 2007.

追加文献

6) 加藤博之ほか: 離断性骨軟骨炎に対する骨髄間葉系細胞移植(第2報), 日本肘関節学会雑誌. 14:S19,2007.

8)Iwasaki N, et al.: Donor site evaluation after autologous osteochonral

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>mosaicplasy for cartilaginous lesions of the elbow joint. Am J Sport Med. 10: 2096-100, 2007.</p> <p>12)Kock NB, et al.:Histopathological evaluation of a mosaicplasty of the femoral condyle-retrieval specimens obtained after knee arthroplasty- a case report. Acta Orthop Scand 75:505-508, 2004.</p> <p>13)Simonian PT, et al.:Contact pressures at osetochondral donor sites in the knee. Am J Sport Med 26:491-4, 1998.</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害
選定理由	肘、膝、足関節の軟骨下骨が壊死となり骨軟骨組織が離断する離断性骨軟骨炎、外傷性の骨軟骨障害、膝蓋軟骨の一部が軟化・膨隆・亀裂などの軟骨病変を来す膝蓋骨軟骨障害を対象疾患とする。これらの対象疾患のうちで、関節痛のために日常生活、就学・就労、スポーツ活動に著しい障害があり、X線像、MRI、あるいは関節鏡視所見により明らかな骨軟骨障害が確認された患者を対象とする。
被験者等の選定基準	<p>選定基準としては以下の (1) ～ (6) をすべて満たす者とする。</p> <p>(1)臨床所見として各関節の腫脹・疼痛・可動域制限を認めるもの</p> <p>(2)画像所見 (X線・MRI・関節鏡所見) が下記の病期を満たすもの 離断性骨軟骨炎：ICRS classification of OCD の classⅢ・Ⅳ 軟骨障害：Outerbridge 分類の stageⅣ (添付文書4 画像評価基準参照) の患者</p> <p>(3)20歳以上 65歳未満の患者</p> <p>(4)本人より文書にて同意が得られている患者</p> <p>(5)体重 50kg 以上</p> <p>(6)血色素量は 11g/dl 以上、ヘマトクリット (Ht) 値 33%以上</p> <p>被験者においては事前に感染症、ウイルス、細菌、真菌などの感染がないこと、抗生物質によるアレルギー歴もないことを確認する。被験者自身からも同意を受けインフォームド・アセントを得る。知的障害者、精神疾患を有する者など同意能力に問題があると考えられる場合は本臨床研究の対象としない。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄間葉系幹細胞
由来	自己・生体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	製品標準書(関節軟骨再生用培養細胞標準書)参照。
調製(加工)行程	有
非自己由来材料使用	有 動物種 (ブタ・ウシ)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

複数機関での実施	有
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	<p>細胞の培養・調製を行う信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターはGMPに準拠した施設であり「汚染防止」、「人為的ミス」、「品質保証」を遵守している（添付書類【信州大学医学部附属病院 先端細胞治療センターがGMPに準拠している根拠】参照）。</p> <p>また培養調製段階では形態観察、無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験を行い（詳細は関節軟骨再生用培養細胞標準書-22頁のうちの20-22頁-8. 構成部品、細胞培養用物質、中間製品、製品の試験検査方法、試験検査手順、合否判定基準、試験検査に用いる装置、設備、器具、および試験検査環境の項を参照）、感染症の否定や細胞の形態変化、生存率のチェックを行う。</p> <p>また、癌化のリスクがゼロではないため、移植に用いる細胞の安全性評価に核型試験を症例ごとに行う。ただしこの結果は最終製品の移植後に判明するため出荷判定には用いない。現状では陽性所見と発癌リスクの関連性についての科学的根拠は明確でないと考えられるため陽性所見が得られた場合は被験者に結果を説明して本臨床研究の継続・中止を協議する。</p> <p>被験者に対しては移植手術後には通常の手術の術後と同様に全身状態と移植関節の観察する。血液・生化学検査を術後翌日、1週、2週、4週、8週、3ヶ月、6ヶ月、1年（以後1年毎）を目安に行い感染症の有無などを確認する。また定期的にX線像、CT、MRIを読影し（臨床研究の実施計画（4）術後評価の項参照）、移植部位に異常がないかどうかを確認する。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>本臨床研究申請者の一人であるWakitaniらはウサギの膝関節軟骨欠損に骨髄間葉系細胞移植を行った¹⁾。骨髄血を採取し接着細胞を培養、これを骨髄血に包埋し骨軟骨欠損部に移植した。移植後2週間で骨軟骨欠損部にトルイジンブルーに異染性をしめす硝子軟骨様組織が形成され、24週で軟骨下骨も完全に修復された。</p> <p>この実験により骨髄間葉系細胞移植により骨軟骨欠損の修復が促進されることが明らかになったため、Wakitaniらは変形性膝関節症の骨切り患者を対象に自己骨髄間葉系細胞移植を行い、非移植群をcontrolとしてその有用性を評価した³⁾。結果、臨床症状には有意差が認められなかったが鏡視上や生検組織上は移植群において良好な軟骨修復が得られていた。さらにWakitaniらはヒトの膝蓋骨軟骨損傷例に自己骨髄間葉系細胞移植を行い²⁾⁵⁾、臨床症状は改善し再鏡視においても軟骨欠損部においても良好な修復を認めた。また、Kurodaらも当方法を用いて骨軟骨欠損の治療を行い、鏡視上欠損部の修復がみられ組織学的にサフラニンOやトルイジンブルーに濃染する硝子軟骨様組織と軟骨下骨の再生を確認している⁴⁾。</p> <p>これらの動物実験や他施設での良好な治療成績を踏まえ、当施設にでも2003年より関節内有痛性骨軟骨障害例に骨髄間葉系細胞移</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>植を行ってきた。それらの成績は良好でその一部を報告している^{5) 6)}。これらの動物実験や臨床症例経験の中で術後感染や異常な修復、癌化等を生じた事例は無い。これらの臨床治療において本臨床研究申請者らは産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門に出向して細胞培養の工程を行ってきた。</p> <p>本研究における細胞培養は当院に開設された先端細胞治療センター（CPC）にて行う。このCPCはGMPに準拠しており、産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門から技術者が本CPCの特任研究員となっており培養技術の指導協力体制を確立している。</p> <p>以上のことから本臨床研究は実施可能と考える。</p> <p>1) Wakitani S, et al.: Mesenchymal cell-based repair of large, full thickness defect of articular cartilage. J Bone Joint Surg. 76-A:579-592,1994</p> <p>2) Wakitani S, et al.: Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: two case reports. Cell Transplant 13:595-600,2004.</p> <p>3) Wakitani S, et al.: Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees Osteoarthritis and Cartilage 10: 199-206,2002.</p> <p>4) Kuroda R, et al.: Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells. Osteoarthritis and Cartilage. 15: 226-231,2007.</p> <p>5) Wakitani S, et al.: Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. J Tissue Eng Regen Med. 1:74-9, 2007.</p> <p>追加文献</p> <p>6) 加藤博之ほか: 離断性骨軟骨炎に対する骨髄間葉系細胞移植 (第2報), 日本肘関節学会雑誌. 14:S19,2007.</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p><目標例数></p> <p><u>従来法（骨髄刺激法・モザイクプラスチック・自家培養軟骨細胞移植）と比較した本法の有効性をrecipientにおける軟骨再生の状態で評価することを目的とした場合、統計学的な有意差を出すためには多くの症例数が必要になる。そこで本臨床研究において本法の有効性を検証することを本研究の目的として症例数を設定することは現実的ではない。そこで、今回は本臨床研究では本法の安全性を評価することを第一の目的とし、実施計画関節数は肘・膝・足関節合わせて5例と設定する。</u></p> <p>追加文献</p> <p>7) Henderson IJP, et al.: Prospective clinical study of autologous condrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. J Bone Joint Surg., 85B:1060-6, 2003.</p> <p>8) Iwasaki N, et al.: Donor site evaluation after autologous osteochondral mosaicplasty for cartilaginous lesions of the elbow joint. Am J Sport</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

Am J Sport Med. 10: 2096-100, 2007. 10: 2096-100, 2007.

<実施計画>

- (1) 骨髓血採取
- (2) 幹細胞の培養・調製
- (3) 再生軟骨の移植（手術）
- (4) 術後評価 の各段階に分けて記載する。

(1) 骨髓血採取

添付書類 2（自己骨髓細胞採取マニュアル）参照

(2) 幹細胞の培養・調製

製品標準書（関節軟骨再生用培養細胞標準書）参照

(3) 再生軟骨の移植（手術）

添付書類 3（再生軟骨移植マニュアル）参照

(4) 術後評価

① 安全性評価

全身状態：バイタルサイン・血液検査（血算・生化学・凝固）

局所状態：患部の腫脹・発赤・熱感・疼痛・可動域制限の有無

② 臨床評価：

肘関節：Mayo elbow performance score

膝関節：Lysholm score

足関節：AOFAS score（添付文書 4 臨床評価基準参照）

を用いて術前・術後 3 ヶ月・6 ヶ月・1 年、1 年から 10 年は 1 年毎に関節の主観的かつ客観的評価を行う。

③ 単純 X 線像：

関節裂隙・軟骨下骨の状態・関節症の進行の有無を評価する。関節症の進行度は Kellgren-Lawrence grading scale（添付文書 4 画像評価基準参照）を用いて客観的評価を行う。術前・術後 1・3・6 週、2・3・6・9 ヶ月・1 年で撮影。1 年から 5 年は 6 ヶ月毎、5 年から 10 年は 1 年毎に撮影する。

④ MRI 検査：

経時的な軟骨の厚み・性状・輝度の変化を評価し、Henderson の評価基準（添付文書 4 画像評価基準参照）を用いて客観的評価を行う。術前・術後 3・6・1 年で撮影。1 年から 10 年は 1 年毎に撮影する。

⑤ 関節鏡：

術後 1 年の時点で関節表面の軟骨の性状（平滑性・色調・硬さ・移植した骨膜の状態）を評価するために行う。また、痛みや関節の腫脹などが生じた場合においても適宜行い移植した軟骨の状態を評価する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

⑥超音波検査：

術後1年の再鏡視時に再生軟骨の物性的性質を定量的に評価するために、移植後1年時の関節鏡検査時に Hattori らの開発した超音波探索子を関節内に挿入し、移植部中央に数箇所の測定点を定め軟骨の反射エコーを測定する。

⑦病理検査：

関節鏡を行った際に再生組織の一部を生検し、HE染色、トルイジンブルー染色を行い Wakitani score (添付文書4画像評価基準参照) を用いて客観的組織学的評価を行う。

<エンドポイント>

- (1) 有害事象の発生の有無(軽度～重篤なものまで)
- (2) 術前・術後1年での各関節の臨床評価基準における点数
- (3) 術前、術後1年でのX線画像における Kellgren-Lawrence 分類による病期
- (4) 術前・術後1年での Henderson のMR I 評価基準における点数
- (5) 術前・術後1年での超音波での強度評価
- (6) 術後1年での再生組織の生検の Wakitani score での評価

<解析方法>

- (1) 手術前と術後1年での臨床点数を比較し、改善度(術後1年時臨床評価点数/術前臨床評価点数)を算出する。
- (2) 手術前の病期と術後1年目あるいは治療の中止時の病期を判定し、病期が進行した症例を病期進行例と分類し、病期進行割合(病期進行例数/細胞移植施行例数×100%)を算出する。
- (3) 手術前と術後1年でのMR I 評価点数を比較し、改善度(術後1年時評価点数/術前評価点数)を算出する。
- (4) 術後1年での超音波での評価(正常軟骨の最大強度に対する再生軟骨の最大強度の割合)を最大強度比として算出する。また移植手術時に測定した最大強度比(正常軟骨の最大強度に対する損傷軟骨の最大強度の割合)と比較し改善率(術後1年最大強度比/移植時最大強度比)を算出する。
- (5) Wakitani score の点数

有害事象とは、本臨床研究との因果関係の有無に関わらず期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、または病氣と定義する。また臨床研究期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。

1. 死亡にいたるもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>4. 永続的または顕著な障害／機能不全に陥るもの 5. 次世代に影響が及ぶと思われるもの</p> <p>逸脱症例について下記の状況が生じた場合と定義する</p> <p>1. 被験者または代諾者の不参加表明 2. 有害事象が生じたとき 3. 培養中の感染等培養過程での事故</p> <p>逸脱症例について、上記2の場合には起きた有害事象に対して速やかに適切な治療をおこなう。1、3（2の治療後）の場合はインフォームド・コンセントして一般的な治療法（骨髄間葉系細胞刺激法・モザイクプラスチック）で治療を進めるかどうかを確認する。</p> <p>追加文献 9)Iwasaki N et al:Autologous osteochondral mosaicplasty for capitellar osteochondritis dissecans in teenaged patients. Am J Sports Med. 34: 1233-9, 2006.</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
<p>手続</p>	<p>整形外科内での症例検討会にて本研究の適応と診断された場合に別紙の説明文書に基づき術者が患者・家族に対して説明を行い、別紙の同意書を対象患者本人から得た後に手術を施行する。なお、本臨床研究の実施に際してはインフォームド・コンセントを（1）臨床研究への登録時、（2）骨髄血採取時、（3）移植手術前の計3回おこなう。</p>
<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>① 当該臨床研究の目的、意義 ② 研究の方法 ③ 当該研究を実施する機関名 ④ 予期される研究の効果 ⑤ この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態 ⑥ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険性並びにそれらの治療法との比較 ⑦ 研究の参加への任意性と同意後に随時同意を撤回できること ⑧ 健康被害に対する補償の有無 ⑨ 個人情報の取り扱い ⑩ 研究のための費用 ⑪ 研究成果の公表 ⑫ 知的財産権の帰属 ⑬ 研究者名 ⑭ 問い合わせ・苦情の連絡先</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者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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
代諾者の選定方針	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	<p>健康被害等の有害事象が生じた場合、早急かつ適切な治療を行う。状況に対応、対処した後厚生労働大臣に速やかに報告する。</p> <p>また重篤な有害事象が発生した場合の措置としては</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な有害事象が発現した場合、担当医師はすみやかに研究代表者および医療機関の長に緊急報告する。 2. 健康被害等の有害事象が生じた場合、被験者に対して状況についての説明と対処方法について説明を行い早急かつ適切な治療を行う。 3. 更に担当医師は〔重篤な有害事象〕に関する詳細報告書を作成し、研究代表者および医療機関の長に提出する（7日以内）。 4. この場合、担当医師は臨床研究継続等について倫理委員会の意見に基づき、当該医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>被験者に対しては治療効果の評価だけでなく治療による有害事象の有無のチェックを定期的におこなっていく。</p> <p>移植手術後の定期診察については X 線像の評価を行う時期に合わせて基本的に術後 1・3・6 週、2・3・6・9 ヶ月・1 年、1 年から 5 年は 6 ヶ月毎、5 年から 10 年は 1 年毎とする。</p> <p>細胞調製過程の無菌性について、それを保証できない結果が細胞出荷前に得られた場合は、細胞出荷を取りやめて原因究明のために保存する。また移植手術後、最終調製物に問題が生じた場合（引渡し後、無菌試験の結果が陽性と判明した場合は被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理（至適抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部の搔爬等の外科処置）を行う（SOP「B1-08 不適合品管理に関する手順書」中に記載）。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	この研究に参加したことによって本治療法との関連性が否定できない健康被害などの有害事象が発生した場合は医療費等について信州

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>大学医学部附属病院校費により補償する。しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て、その他の補償は行わない。</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>診療に関しては匿名化しない。 培養細胞および保存される細胞については個人情報を削除して新しく符号をつける (SOP 「B1-04 ID 及びロット構成に関する手順書」参照)。個人情報保護および検体取り違い防止のために、個人とこの符号を結びつける対応表は個人情報管理者のもとで厳重に管理する。 個人情報管理者は山内一由 (信州大学医学部附属病院臨床検査部技師長) とし、対応表の管理方法については他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶媒体に記録させ、その記憶媒体は、鍵をかけて厳重に保管することとする。</p>
<p>その他</p>	<p>試験に関わる関係者は個人情報の取り扱いに十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理をおこなう (SOP 「D1-03 個人情報の保護に関する手順書」参照)。この研究で得られた成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮し、個人を特定できる情報が公表されないようにする。</p>
<p>その他必要な事項</p>	<p><u><ヒト幹細胞臨床研究にかかる研究資金の調達方法></u> 本臨床研究にかかる費用については文部科学省科学研究費補助金・奨学寄附金および病院校費 (大学運営資金) から支出される。 <u><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></u> 自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生医療の研究に関しては2000年より本臨床研究申請者の施設で世界に先駆けて行ってきた。しかも、離断性骨軟骨炎の軟骨損傷に対する研究は現時点では世界で唯一のものであり、新規性の極めて高い臨床研究である。 他施設での実施状況 産業技術総合研究所：当施設との共同研究を行って、骨髄間葉系細胞の培養移植に関する臨床応用を世界に先駆けて開始した。当施設以外にも旧国立大阪南病院 (現 国立病院機構大阪南医療センター)、神戸大学、兵庫医科大学との共同研究で約 20 例に対して軟骨再生治療を行っている。</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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 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：参考文献 1－5）
- その他（資料内容：製品標準書（関節軟骨再生用培養細胞標準書））
- その他（資料内容：添付文書 1－3）

ヒト幹細胞臨床研究に関する説明文書 (ヒト幹細胞の移植又は投与を行う方用)

この研究について

【研究の意義および目的】

軟骨は関節面において骨の表面を被い骨にかかる衝撃を分散・吸収する役割があります。この関節軟骨が損傷されると、骨同士が擦れ合い摩擦が大きくなり、また衝撃が直接骨に伝わるため骨が損傷しやすく将来的には変形性関節症(OA)に移行し疼痛が生じると考えられます。しかし、軟骨の修復力は非常に弱く、いったん損傷されると元の状態に戻ることはありません。軟骨を修復するために様々な手術治療が行われていますが現段階で軟骨を完全に修復する方法はありません。

このため我々は関節軟骨を修復する新たな方法の一つとして骨髄間葉系細胞を用いることを考えました。骨髄間葉系細胞とは骨髄の中に存在する細胞の一つで骨や軟骨、筋肉、脂肪等の組織に分化する能力を持っています。骨髄より採取した血液から容易に分離でき、10日間で2000倍にも増えるため臨床応用に適しいいくつかの組織の再生医療に応用が試みられています。

培養骨髄間葉系細胞移植は外傷や加齢変化によって生じた軟骨欠損の治療において従来の方法より非侵襲的でよりよい機能回復を得られる可能性が期待されます。上記の現状を考え、今回の臨床研究において培養骨髄間葉系細胞移植という新しい方法の安全性と有効性を検討します。

【研究の方法】

〈骨髄間葉系細胞について〉

骨髄あるいは骨膜の組織の中には軟骨になる能力を持つ細胞があることが報告されています。我々は動物の実験系で、自己骨髄細胞を移植することにより、関節軟骨欠損が修復されることを報告しました。さらにこの方法をヒトの変形性関節症の軟骨欠損修復に利用し、関節軟骨欠損修復が促進されることを報告しました。この方法は自分の細胞を局所麻酔で採取できること、細胞を増殖させたあとも軟骨細胞に分化する能力を維持しているなどの利点があり、臨床応用しやすい方法です。

この方法を、離断性骨軟骨炎や膝蓋骨の軟骨障害などの病気に対する軟骨欠損修復に利用することを計画しました。

〈本臨床研究の対象について〉

これらの対象疾患は若年者に多く発症することが知られています。当研究の目的は、この方法の安全性を確立する事であるため対象年齢は成人(20歳以上、65歳未満)としました。

〈実際の細胞移植の手順〉

関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると判断された人が対象です。レントゲン、MRI、関節鏡などの検査が行われ、移植の適応があると判断された場合に対象となります。

手術の約4週間前に、手術室において局所麻酔で骨盤の骨から骨髄血を採取します。骨髄血を当院培養設備(先端細胞治療センター)に運び、軟骨になる能力を持つ細胞を分離、細胞培養

を行います。加工された軟骨に分化する能力を持つ細胞について品質検査を行い、加工した細胞をコラーゲンなどの担体に入れ、これを手術の際に移植します。

【手術後の経過】

手術後は数日間抗生剤を使用し、傷の状態を評価、これと並行して血液検査や X 線検査を定期的に行い、全身状態や手術部位の異常がないかを調べます。傷の状態や腫れの程度を見て徐々にリハビリテーション(可動域訓練・筋力訓練)を行います。抜糸は 2 週間ほどで行います。入院期間やリハビリテーションの予定は手術した部位によって異なるため担当する医師に確認してください。

退院後も定期的に外来を受診していただき健康状態・患部の状態をチェックし、定期的に X 線や MRI での評価も行います。何か体調や患部に異常がある場合はその都度血液検査や画像検査を行い精査します。

術後 1 年で麻酔下にて関節鏡を行い軟骨の修復状態を評価します。この際に細い針で修復組織の一部を採取し検査に提出し組織学的な評価を行います。

【研究実施機関名】

名称： 信州大学医学部附属病院

所在地： 〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

連絡先： TEL: 0263-35-4600 FAX: 0263-37-3024(総務課)

【予期される研究の効果】

移植した細胞が軟骨になり欠損部が修復される事が期待されます。軟骨欠損部が修復されることで痛みが軽減し失われた機能を回復することができるものと思われれます。

(安全性についてわかっていること)

本臨床試験で用いる細胞は自分の骨髄細胞なので移植によって免疫反応が起こることはありません。また体外で培養、分化させる過程で懸念される形質転換(細胞の性質が変わること)や癌化について培養した細胞を移植することで患者様に腫瘍が発生したという報告例はありません。

【この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態】

コラーゲンについて

採取し増殖させた細胞は移植のためにコラーゲンのゲルに埋め込みます。このコラーゲンは牛あるいはブタの組織から造られた物です。したがってプリオンなどの人畜共通の感染症が問題になります。我々はブタ由来のものを使います。ブタでプリオンの報告はありませんが、感染の可能性がまったくゼロとは言いきれません。また、現段階で特定されていない未知の感染症の可能性もゼロではありません。ただしここで使用するコラーゲンは医療用に使用することが認可され市販されているもので、これまでに多くの患者さんに使用されていますが、特に問題は報告されていません。

局所麻酔に対する反応

骨髄血採血のときは局所麻酔をおこないますが麻酔薬などに過敏に反応してしまう特異体質の場合、血圧低下などが起こることがあります。これらの合併症が出現した場合は、処置(補液、昇圧剤投与)が必要になります。

穿刺による痛み

局所麻酔にはちくりとした痛みと、わずかな灼熱感が伴います。骨に針が挿入される際には圧力を感じます。骨髄が吸引されるときに痛みがありますが、これは数分間続くだけです。

骨髄穿刺による出血の可能性

穿刺部位には若干の出血が見られます。皮膚の下に血液の塊ができることがあります(皮下血腫)。より重篤な危険は非常にまれです。

自己血採血に伴う副反応の可能性

細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血漿)を成分献血と同じように 400mL 採血します。血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等が起こることがありますが、一般医療と同じように安静、補液などの対応をします。

検体の取り違えのリスク

個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。細胞とあなたを対応表により結び付けますが、同時期に複数の患者さんについて実施する場合、取り違え(自分のものでない細胞移植)は決しておこらないように厳重な管理を行います。(細胞の管理は一人の患者様あたり一部屋を割り当てて行い培養期間中は他のヒトの検体をその場所で扱うことがないようにしています。)

他の感染の問題

体内にある細胞を取り出し培養してまた自分の体内に戻します。したがって輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはありません。しかし、もともと体内にある又は培養工程において、何らかの病原菌の汚染が生じる可能性はあります。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができるクリーンルーム(当院先端細胞治療センター)を使います。無塵衣を着用した専門の担当者が培養に従事し、感染症の有無など品質を検査する方法(無菌試験等の品質検査)が確立されております。

術後の水腫

関節に手術操作を加え、移植を行う事で術後に関節が腫れたり水がたまったりする可能性があります。経過で自然に消退することが殆どですが、長期間改善が見られない場合関節液を採取し、感染症の検査を行います。

癌化の問題

動物実験や当院での施行例、多施設での施行例においても細胞の癌化を生じた例はなく可能性は非常に低いものと思われれます。しかし、長期にわたる癌化に関するデータはまだないことや多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、可能性がゼロとは言いきれません。よって移植後も長期にわたって定期的に患部の状況をチェックしていきます。

再生が不十分である可能性

この方法は新しい方法で、動物実験あるいは数十例のヒトへの応用では組織修復が得られていますが、全員で完全な組織修復が得られるとは限りません。しかしながら、例え十分な組織修復が得られなくても、全く治療を行わなかった場合より悪化する可能性はほとんどないと考えます。また、再生した組織はまったく正常の軟骨というわけではありません。こういった修復組織がどの程度の期間機能するかは分かっていません。

検体の取り違えのリスク

個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。細胞とあなたを対応表により結び付けますが、同時期に複数の患者さんについて実施する場合、取り違え(自分のものでない細胞移植)は決しておこらないように厳重な管理を行います。(細胞の管理は一人の患者様あたり一部屋を割り当てて行い培養期間中は他のヒトの検体をその場所で扱うことがないようにしています。)

【他の治療法について】

軟骨欠損については最も一般的に行われているのは、関節軟骨欠損部の下の骨に穴をあけ、骨髄から出血させ、軟骨を形成する能力を持つ細胞や成長因子を供給することにより、修復を促進する方法(骨髄刺激法)です。簡便であるため広く行われていますが、完全な関節軟骨の修復は望めません。最近では、モザイクプラステイーと自己培養軟骨細胞移植が開発されました。モザイクプラステイーというのは通常膝関節の健康部から骨付きの軟骨を採取して移植する方法で良好な短期成績が報告されていますが、自分の正常関節軟骨を採取するために組織の欠損を生じること、十分な量の移植片を得られないこと、膝関節部の水腫や瘢痕形成などの問題は解決されていません。自己培養軟骨細胞移植は欧米で広く行われていますが、この場合も自分の軟骨組織を採取するために手術が必要であること、組織欠損を生じること、および十分な量得られないなどの問題があります。間葉系細胞培養、移植については上記のような危険性もあり

研究名(青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄
間葉系細胞移植による骨軟骨再生研究)

Ver. 070305

ますが頻度は少なくまた少なくとも従来法と比較して成績が劣るということはないと考えま
す。

【研究への参加の任意性】

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。研究に参加しないことによ
って、今後の診療で不利益な対応を受けることはありません。

いったん参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することがで
きます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診
療情報が研究のために用いられることもありません。

【研究に伴う健康被害等に対する補償】

この研究に参加したことによって本治療法との関連性が否定できない健康被害などの有害事象
が発生した場合は医療費等について信州大学医学部附属病院校費による補償が提供されます。
しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の
補填、医療手当て、その他の補償は受けられません。ただし、もちろんこの臨床研究への参加
の同意は賠償請求権の放棄という意味ではありません。なお、この研究担当医師は全員が医療
賠償保険に加入しています。

【個人情報の取り扱い】

あなたの診療情報は、匿名化しないのであなたの個人情報の取り扱いには十分配慮し、外
部に漏れないよう厳重に管理をおこないます。また培養細胞および保存される細胞検体につ
いては個人情報を削除して新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応
表は鍵のかかる場所で厳重に管理します。

【研究のための費用】

この研究の費用は文部科学省科学研究費補助金および病院校費より支出されます。

【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。成果を発表す
る場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定でき
る情報が公表されることはありません。

【知的財産権の帰属】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性がありますが、その権利は、国立
大学法人信州大学等の研究機関に帰属し、被験者の方には帰属しません。

【研究者】

研究実施責任者／氏名：加藤 博之	(所属・職名) 信州大学医学部運動機能学講座教授
研究者等／氏名：天野 純	(所属・職名) 信州大学医学部外科学講座教授
研究者等／氏名：吉村 康夫	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：下平 滋隆	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院輸血部准教授
研究者等／氏名：脇谷 滋之	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院特任教授
研究者等／氏名：磯部 研一	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：天正 恵治	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教

研究名(青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄
間葉系細胞移植による骨軟骨再生研究)

Ver. 070305

研究者等/氏名: 川久保 雅友	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院 臨床検査部技術職員
研究者等/氏名: 内山 茂晴	(所属・職名) 信州大学医学部運動機能学講座准教授
研究者等/氏名: 佐野 健司	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院 臨床検査部講師
研究者等/氏名: 伊坪 敏郎	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科医員
研究者等/氏名: 野見山哲生	(所属・職名) 信州大学医学部社会予防医学教室教授

【連絡先】

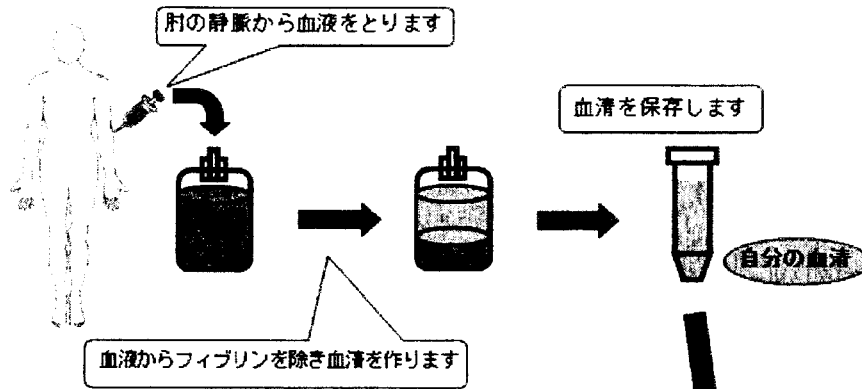
- | |
|--|
| ○ この研究に関する問い合わせ先
氏名(所属・職名): 加藤 博之(所属: 整形外科・職名: 教授)

電話: (0263) 37-2659 ファックス: (0263) 35-8844 |
| ○ この研究に関する苦情等の連絡先
信州大学医学部庶務係
電話: (0263) 37-2576 ファックス: (0263) 37-3083 |

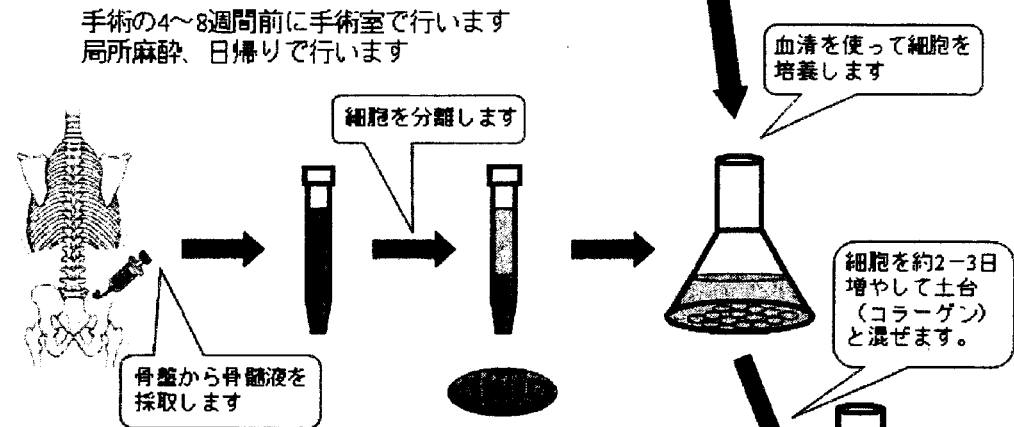
以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。

* この研究は信州大学医学部医倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。

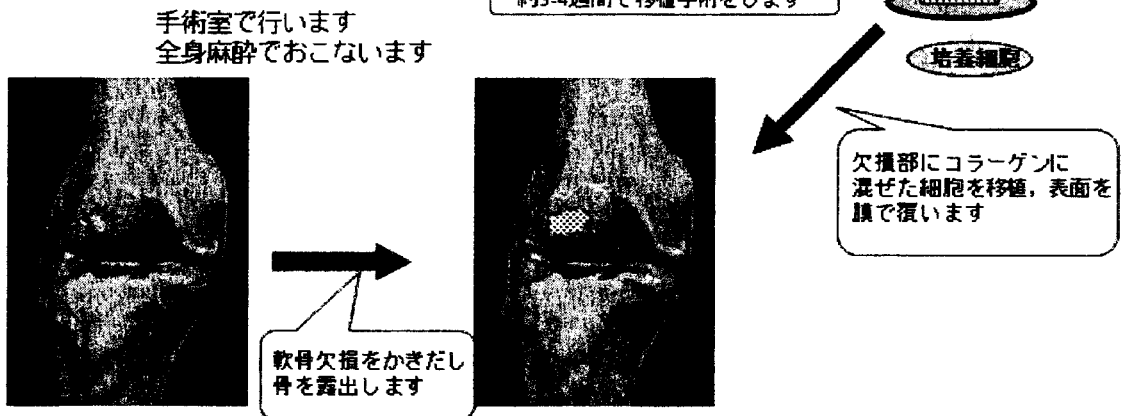
(1) 血清の採取



(2) 骨髄液の採取



(3) 培養骨の移植



平成 20 年 12 月 16 日

**慶應義塾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

慶應義塾大学医学部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. 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

申請者：慶應義塾大学医学部 医学部長 末松誠

申請日：平成 20 年 1 月 16 日

1. 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
申請受理年月日	平成 20 年 1 月 16 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	厚生労働大臣の意見発出から 2 年間 20 歳以上の 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。
その他（外国での状況等）	生体外の培養環境で作成した培養角膜上皮シートによる眼表面再建術としては、過去に羊膜を用いた培養角膜上皮幹細胞シートの臨床利用例が報告されている。またその後、国内グループにより培養口腔粘膜上皮シート、羊膜を用いない温度応答性ポリマーシートも開発され、臨床研究がなされている。
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 細胞を用いない点等で新規性が認められる。

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20年2月18日(月) 17:00～19:00
(第4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1月16日付けで慶應義塾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: 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)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)

○同種角膜(海外ドナー)を用いる臨床研究と自己健側角膜を用いる臨床研究を分けて、別々のプロトコールにするのが望ましい。当審査委員会の上部部会である、厚生科学審議会科学技術部会でも、まず auto を5例やってその後 allo を次の段階として申請することも議論すべき、との意見があった事を申し添える。

○海外より入手される同種角膜及び同種間葉系幹細胞に関して、これらを原材料として使用するにあたって、どのように安全性や品質を評価したのか、またその使用を妥当とした判断基準についてきちんと記載すべき。

○倫理審査委員会については、何回審査をして、こういう意見だったというまとめ(「審査の過程及び結果について」)があるが、出席者が何人でどの委員が出席されたかが全くわからない。

○海外ドナー角膜シートのレシピエント(となる被験者)に関して、説明文書に於いてなぜあなたがレシピエントに選ばれたかという説明が何もない。したがって、レシピエントの選定の過程が必ずしもはっきりしない。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成20年7月16日(水) 10:00～12:00
(第5回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

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、慶應義塾大学医学部から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○フィーダー細胞として利用する同種間葉系幹細胞の培養をどの程度行うのか、共培養に使用する際の基準についても明らかにして頂きたい。

3) 第3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、慶應義塾大学医学部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

(実施計画書)

○使用角膜を、海外ドナー由来角膜のみに限定（その理由として、①両眼症例のほうがより視機能障害が高度であり、②本臨床試験の有効性・安全性を確認できるまで本人の幹細胞は温存したいことが挙げられた）。

○ドナー角膜、同種間葉系幹細胞いずれについても、慶應義塾大学医学部において受け入れ試験を実施することとし、その受け入れ基準を設定。その旨を計画書に明記。

(患者説明文書および同意書)

○ 臨床研究である旨がわかりやすくなるよう、記載を追加。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果



慶應義塾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：ステューブンス・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）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 20年 1月 16日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都新宿区信濃町35 (郵便番号 160-8582)
	名称	慶應義塾大学医学部 03-3353-1211 (電話番号) 000-000-0000 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	慶應義塾大学医学部 学部長 末松 誠  

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	慶應義塾大学医学部眼科教授  坪田一男

研究実施計画の概要

①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
②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	
氏名	末松誠
役職	慶應義塾大学医学部長
③研究責任者	
氏名	坪田一男
役職	眼科学教室教授
最終学歴	慶應義塾大学医学部
専攻科目	眼科学
その他の研究者とその役割	別紙1参照
④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が優れた治療効果を示し、かつ安全であることを検証する。本研究の意義は、幹細胞不全による失明者の社会復帰を可能とすることである。
⑤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。

⑥被験者等の選定基準	
	<p>⑥.1 選択基準 角膜上皮幹細胞不全を認め、かつ眼瞼構造が正常であり、涙液機能がシルマー試験値5ミリ以上残存している症例</p> <p>⑥.2 除外基準 (1) 原因不明の角結膜疾患。 (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。 (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。) (4) 血糖コントロール不良な糖尿病症例。 (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。 (6) 研究期間中に内眼手術を受ける予定の症例。 (7) 妊婦および妊娠の可能性のある婦人。 (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>
⑦臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	角膜上皮幹細胞
採取、調製、移植又は 投与の方法	採取・調整法については別紙参照(資料1～9)。移植法については、培養上皮シート臨床研究計画参照(資料10)
⑧安全性についての評価	幹細胞については、感染症検査を済ませた安全性が確認されたものを用いる。培養用血清はBSE未発症の国から輸入したウシ血清を用いる。また、上皮シート作成に必要なフィーダー細胞にはGMP対応した同種骨髄間葉系幹細胞を用いる。
⑨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。
⑩臨床研究の実施計画	実施計画書本文参照
⑪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(添付書式)。インフォームドコンセントは、本研究担当医師が行う予定である

⑫インフォームドコンセント説明事項	
説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)	平文で記された説明文書にて説明(別紙2)
⑬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	
⑭被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	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、临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は速やかに慶応義塾大学医学部長、医学部倫理委員会に報告し、さらに厚生労働大臣への報告を行う。
⑮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、臨床所見をカルテ記載と写真にて記録をする
⑯臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
補償が有る場合、その内容	
⑰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ID番号に置き換えて、IDと氏名の対応表は個人情報管理者が厳重に保管をする。ID・氏名対応表を含む、臨床研究全体のデータ管理は慶応大学医学部clinical research centerに委託する
⑱その他	

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用説明文(別紙2)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書(別紙2)及び同意文書様式(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(資料内容: 骨髄間葉系幹細胞をフィーダーに用いた上皮シート動物実験データ(別紙5))
- その他(資料内容: CPC衛生管理基準書(別紙6))
- その他(資料内容: SOP逸脱時の手続きに関する手順書(別紙7))
- その他(資料内容: ドナー角膜から角膜輪部上皮細胞培養開始行程に関する手順書(別紙8))
- その他(資料内容: MASC凍結細胞から培養開始行程に関する手順書(別紙10))
- その他(資料内容: MASCの培地調整に関する手順書(別紙11))
- その他(資料内容: 角膜輪部上皮細胞の培地調整に関する手順書(別紙12))
- その他(資料内容: 原材料の分注および管理に関する手順書(別紙13))
- その他(資料内容: Fibrin coat well作成に関する手順書(別紙14))
- その他(資料内容: マイトマイシンC処理したMASC交換に関する手順書(別紙15))
- その他(資料内容: 角膜輪部上皮細胞培地交換に関する手順書(別紙16))
- その他(資料内容: 角膜上皮シート製品標準書(別紙17))
- その他(資料内容: MASCマイトマイシンC処理培地調整に関する手順書(別紙18))
- その他(資料内容: MASCマイトマイシンC処理に関する手順書(別紙19))
- その他(資料内容: 物品の搬入搬出に関する手順書(別紙20))
- その他(資料内容: ドナー角膜輪部組織の品質を確認するための手続きに関する手順書(別紙21))
- その他(資料内容: 自己角膜輪部組織の品質を確認するための手続きに関する手順書(別紙22))
- その他(資料内容: 角膜上皮シートの回収・包装に関する手順書(別紙23))
- その他(資料内容: MASC特性解析データ(別紙24))
- その他(資料内容: MASC細胞GMPcertificate(別紙25))
- その他(資料内容: 幹細胞提供説明(別紙26))
- その他(資料内容: 幹細胞提供承諾書(別紙27))
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(バリデーション基準書)
- バリデーション基準書実測値
- 平易用語要旨
- 慶應義塾大学医学部倫理委員会名簿・内規・審査の過程および結果
- 慶應義塾大学医学部倫理委員会審議記録抜粋

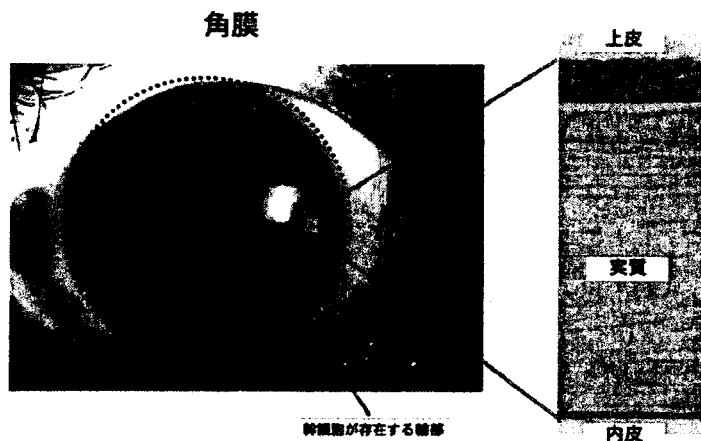
研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	坪田一男
	所属	慶應義塾大学医学部眼科学教室
	略歴(最終学歴)	昭和55年 慶應義塾大学医学部卒業 臨床経験27年 眼科専門医
	専攻科目	眼科学
	臨床研究において果たす役割	研究計画、実施、総括
2	氏名	榛村重人
	所属	慶應義塾大学医学部眼科学教室
	略歴(最終学歴)	H1年 慶應義塾大学医学部卒業 臨床経験19年 眼科専門医
	専攻科目	眼科学
	臨床研究において果たす役割	研究計画、実施
3	氏名	比嘉一成
	所属	慶應義塾大学医学部眼科学教室
	略歴(最終学歴)	平成12年 麻布大学獣医学部大学院獣医学研究科卒業 角膜研究歴7年
	専攻科目	眼科学
	臨床研究において果たす役割	培養上皮作成
4	氏名	福田恵一
	所属	慶應義塾大学再生医学教室
	略歴(最終学歴)	昭和58年慶應義塾大学医学部卒業 臨床経験24年(循環器内科)
	専攻科目	再生医学
	臨床研究において果たす役割	上皮シート開発技術協力
5	氏名	松崎有未
	所属	慶應義塾大学医学部生理学教室
	略歴(最終学歴)	平成6年 筑波大学医学専攻学群卒業 幹細胞研究歴12年
	専攻科目	生理学
	臨床研究において果たす役割	骨髄幹細胞分離に関する研究

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

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。

培養上皮移植についての説明

この文書は、培養上皮移植の臨床研究に参加される患者さんに、臨床研究および手術の内容をご理解いただくために作ったものです。本臨床研究は、重症眼表面疾患を治療する手段の一つとして、慶応義塾大学医学部倫理委員会の承認および厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の承認を経て計画されているものです。下記説明を読まれた後に、臨床研究に参加されるのは自由ですし、途中で協力を撤回されるのも自由です。

1) 培養上皮シート移植について

培養上皮移植とは？

角膜・結膜の表面は、「上皮細胞」とよばれる細胞で覆われ、外界からの異物や細菌などの侵入を防いでいます。この上皮の欠損が長く続くと、感染を起こしたり、角膜が融けてしまうなどの合併症が起こりやすくなります。手術の際に角結膜上皮を切除した部分は、従来の方法ですと周辺の細胞が増殖して修復されましたが、重症ドライアイや瘢痕性角結膜症などの場合、この修復がうまくいかないことが見られました。培養上皮移植とは上皮細胞を培養して、シート状になったものを移植する方法です。培養する細胞は、角膜と結膜の境界にある「輪部組織」を用いることが大半です。培養上皮移植は、これまで上皮の修復に問題があった方の治療に役立つだけでなく、より早く上皮が修復されるため、炎症の軽減にも役に立つと期待されています。

どういった病気のときに行われるのですか？

眼に火傷をおったり(角結膜熱傷)、薬品などの化学物質が入ったり(化学傷)して角結膜上皮細胞が傷害を受けた場合、あるいは皮膚・粘膜に対する重症のアレルギー(スティーブンス・ジョンソン症候群など)や自己免疫疾患(眼類天疱瘡など)などに続発する瘢痕性角結膜症の治療に用いられます。また、先天性無虹彩症や膠様滴状角膜変性症のような変性症も適応となります。そのほか、何回も角膜疾患を繰り返したり、角膜手術後に上皮が張りにくくなった状態(遷延性角膜上皮欠損)、結膜組織が角膜上に侵入を繰り返す再発性翼状片や偽翼状片などの治療にも用いられます。

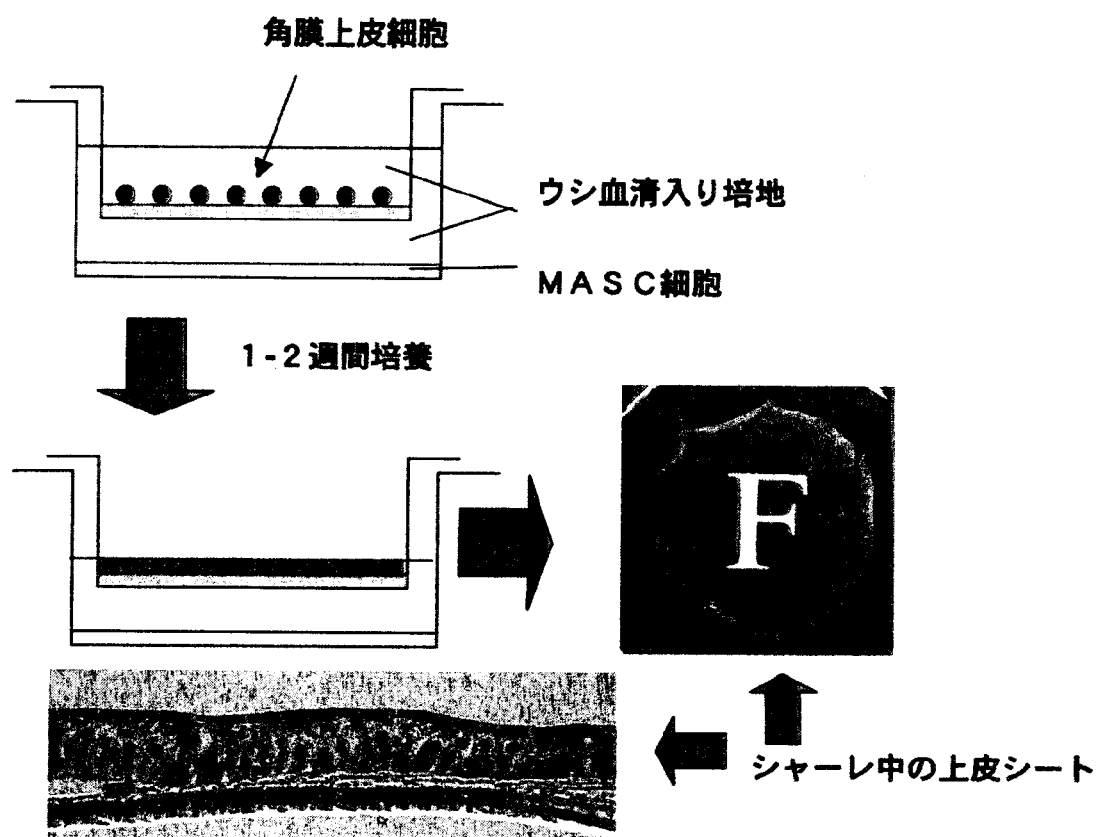
培養上皮移植のリスク

培養上皮移植は、従来困難であった疾患の治療を可能にした新しい手術法です。しかしながら、思いがけない合併症を起こす可能性もないわけではありません。考えうる合併症としては、

1. 感染症：上記のように十分検査・処置を行っていますが、培養の際に付着する細菌やウイルスなどにより、手術の後に感染症を起こすことはあり得ます。また、「プリオン」とよばれるタンパクが、狂牛病やクロイツフェルド・ヤコブ病などの中枢神経疾患を引き起こすことがあり得ることが

イギリスなどで報告されており、この病原体の有無を正確に調べる方法は今のところ無いため、あらゆる組織を移植する際にこの感染が起こる可能性は皆無ではありません。培養上皮シートを作成する上で、補助となる細胞が必要となります。「フィーダー細胞」と呼ばれるこの細胞には従来マウス由来の3T3という細胞を増殖しないように処理したものが使われていました。直接移植する細胞と接することはないので問題となったことはないですが、今回はこの細胞を用いずにヒト由来の骨髄細胞(MASC細胞)を使う計画となっています。

MASC細胞は米国のドナーから提供された細胞で、感染症などの検査は知る限りのものについては確認が取れています。実際に骨髄移植に使われる細胞と同じ安全性が確保されています。また、上皮シートを培養するときにはウシ血清を用いる必要があります。狂牛病が発症していない国(ニュージーランド、オーストラリア)の安全な血清を用いておりますが、未知の感染症が潜んでいる可能性は否定できません。ウシの血清を使うことでより質の良い上皮シートが作ることが可能となります。上皮シートの質によって術後の成績が左右されるため、最良の条件で上皮シートを作成するにはウシ血清が必要と考えます。同様に、上皮シートを作成する際には市販の外科用フィブリン糊という血液製剤を用いる予定です。移植する上皮シートにはフィブリンは残らないですが、この操作によって未知の感染症が発症する可能性は否定できません。



培養の模式図

2. 炎症および拒絶反応:培養上皮移植は、体質や病状によっては、炎症反応を引き起こす可能性もあります。また、ドナー由来の細胞を用いた場合には拒絶反応を起こす場合があります。拒絶反応は、ステロイドなどの免疫抑制剤を使用して治癒する場合がありますが、上皮の障害が強い場合は再移植が必要となる場合があります。培養にはペニシリンとストレプトマイシンという抗菌剤を使用しています。これらの抗菌剤にアレルギーがある方は本治験に参加されないほうが安全です。

3. その他のリスク:培養上皮移植と同時に、角膜移植を行う場合には、それに伴う、拒絶反応、上皮障害、緑内障などの合併症を生じる場合があります。これらの合併症は、培養上皮移植を同時に行うことでその頻度が増えることはないと考えられています。また、ドナー由来の細胞を用いるため手術後に免疫抑制剤を使用します。免疫抑制剤にはステロイド剤の他に、サイクロスポリンを併用する予定です。ステロイド剤の副作用として、高血糖、胃潰瘍、大腿骨頭壊死、顔面浮腫などを認める場合があります。しかし、本試験では全身投与期間が短いため、重篤な副作用の危険性は少ないと予想します。

一方で、サイクロスポリンには腎臓機能障害があることが知られており、投与期間中は定期的に血液検査などを施行する予定です。副作用の兆候が認められた時にはやむを得ず投与を中止する場合があります。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ます。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ます。

補償について

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れませんが、明かな過失についてはこの限りではありません。

他の治療法について

ここに述べた培養上皮移植は、これまで行われてきた羊膜移植、輪部移植の発展型として生まれたものであり、培養上皮移植の代わりにこれらの手術法を受けることも可能です。また、病状によっては手術を行わない治療法が可能な場合もあります。角膜輪部移植など他の治療法を選択された場合も、上記に示された副作用の可能性はあります。また、培養上皮シート移植とはことなり、眼表面が上皮化するまで約2-3週間を要することが予想され、その間の感染などのリスクもあります。

2) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めて下さい。強制いたしません。また同意しなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。本研究に参加された後に意志を撤回す

することもできます。その場合は角膜輪部移植など従来の方法で治療することになります。ただし同意を取り消した時、すでに成果が論文などで公表されていた場合などのように、解析結果が廃棄することができないことがあります。個人を同定できるような情報は一切公表されません。

3) 研究目的:

この研究の目的は従来の角膜移植が適応とはならない、角膜上皮幹細胞不全に対する培養上皮シート移植が有効であるかどうかを調べる臨床試験です。

4) 研究方法:

培養上皮移植は、以下の3段階のステップを経て行われます。

1. 培養の元になる組織(ドナー組織)の採取

培養に使われる組織は米国アイバシクに提供された眼組織からの組織を用いる予定です。

2. 培養

研究室で細胞を増殖させます。通常2-3週間かかります。この段階で細胞の増殖が思わしくなく、移植シートが作成できないことがあります。その場合は再度細胞を採取してシートを作成することになります。

3. 手術

できた培養シートを眼に移植します。通常、瘢痕組織の切除と同時に行います。角膜移植などの処置を同時に行なう場合もあります。術後は、移植した細胞が生着したことを確認するまで入院していただくのが原則です。

本研究で用いる培養方法や手術については厚生労働省のヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会で承認されております。

5) 研究計画書の開示

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会によって審議された研究計画書に基づいて進められます。あなたの希望があれば、本研究計画書はいつでも開示致します。

6) 個人情報の保護

個人情報を守ることは法律で義務づけられているものであり、あなたの診療情報は慶應義塾大学医学部眼科学教室にて厳重に管理します。

7) 研究結果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないよういたうえで、学会発表、学術雑誌、データベース上などで公に公表されることがあります。希望があればこの研究の研究計画の内容を見ることができます。

8) 結果の開示

あなたの希望があれば、学会、学術雑誌で公表された研究結果を見ることができます。

9) 研究から生じる知的財産権の帰属

本研究の一部は公的研究費を用いて遂行されたものであり、新技術に関する知的財産権は研究者らに帰属します。

10) 費用負担に関する事項

本臨床研究には保険を使うことができないため、入院治療費は原則的に自費負担となります。

平成 20 年 4 月 1 日

研究実施機関名および責任者: 慶應義塾大学医学部眼科学教室: 坪田一男

お問い合わせ先: 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部眼科学教室 榛村重人

tel: 03-3353-1211 内線 62402

研究協力の同意書

慶應義塾大学
医学部長 殿

私は培養上皮シート移植の研究について、()より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついては、次の条件で研究協力の同意いたします。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でレを付けて下さい。)

- 1 培養上皮シート移植を行うこと
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究目的
- 4 研究方法
- 5 研究計画書等の開示
- 6 個人情報の保護
- 7 結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 費用負担に関する事項

研究協力への同意（説明を受け理解した項目のすべての□にレを記入された方は、次の「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい。）

私は本研究に参加することを同意します。

はい いいえ

平成 年 月 日

署名・捺印（本人または代諾者） _____ ⑩

（代諾者と本人の関係） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者（所属長） _____ ⑩

説明者 _____ ⑩

平成 20 年 12 月 16 日

国立循環器病センター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

国立循環器病センター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まとめましたので報告いたします。

記

1. 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

申請者：国立循環器病センター 総長 橋本 信夫

変更申請日：平成 20 年 6 月 27 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の変更の概要

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。

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7月16日（水）10:00～12:00

（第5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6月27日付けで国立循環器病センター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：心原性脳塞栓症）の一部の変更（利用するセルプロセッシングセンターを変更）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）

- 製造管理責任者と品質管理責任者が同一人物であるなど、これはGMP基準とは相容れない。（変更前のセルプロセッシングセンターを所有する）産業技術総合研究所からきちんと技術移転を受けていただきたい。
- 「作業員力量表」の項目に「品質マニュアルの内容を理解している」とあるが、品質マニュアルは完備しておられるか。提出を御願いしたい。
- 設備構成の中でQC室の室圧が「45Pa」となっています。このQC室で品質管理（例えば、環境微生物などの培養検査）に関わる検査を行うのであれば、室圧は「封じ込め」を考慮して陰圧とすべきではないか。
- 倫理審査委員会規程の第1条で引用されている「ヘルシンキ宣言」が、1983年ベニス修正のままになっている。標記方法を再検討されたい。また、最新の改訂、注釈追加などに十分注意されたい。

以上の各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に回答を求めることとし、その結果を基に再度持ち回りにて審議することとした。

2) 第2回審議（持ち回り審議）

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、国立循環器病センター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。ただし、倫理審査委員会の構成につき、以下のような参考意見が出され、今後の改善を求めた。

（参考意見）

- 研究が主に行われると見られる病院の責任者である、病院長が倫理審査委員会の委員として議論に加わるのは望ましくないため、今後委員会構成を再検討されたい。

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)

- 製造管理責任者、品質管理責任者等、GMP基準に沿うよう任命が行われた。
- 倫理審査委員会規定の修正を確認。

(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

国立循環器病センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：心原性脳塞栓症）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 6 月 27 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変更報告書

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: 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、現状で有効的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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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]</p> <p>(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>

患者さまへ

“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” についてのご説明

1. はじめに : 研究への協力の任意性と撤回の自由

この文書は、当センターで実施している「急性期心原性脳塞栓^{しんげんせいのおそくせんしょう}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」について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、臨床研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることはありません。また、いったん同意されても自由に参加を取りやめることができ、その場合は本臨床研究治療以外の最善の治療を行います。その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

2. 臨床研究とはどういうものですか？

医学におけるお薬や治療の技術は、病気で苦しんでいる患者さまの病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合があります。そのため、私たちは治療効果に優れ、より副作用・合併症の少ない治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。

ある疾患に新しいお薬や治療法が使えるようになるまでには、それらが対象疾患に有効で安全であることを確かめるために、いろいろな臨床研究を段階的に行なう必要があります。臨床研究は、まず、動物を対象とした試験（非臨床研究）を行っ

た後に、人を対象とした試験（臨床研究）へと進んでいきます。臨床研究は、その内容を十分に理解して頂いた上で、参加することに同意された健康な方や患者さまにのみ行われる研究的な治療のことでです。

これらの臨床研究を行うことにより、新しい治療法の有効性（効果）および安全性（副作用）が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つこととなります。

3. この臨床研究はなぜ必要なのでしょう？

〈心原性脳塞栓について〉

あなたの病気は、心原性脳塞栓症と診断されています。脳卒中の一つである脳梗塞には、^{のうけっせん}脳血栓と^{のうそくせん}脳塞栓があります。脳血栓は、脳の血管内に血液の^{かたまり}塊（血栓）ができて詰まった状態です。一方、脳塞栓は、脳以外の部分にできた血栓が脳に流れ込んで詰まった状態です。心原性脳塞栓症とは、脳塞栓のうち、あなたの心臓にできた血栓が脳の血管に詰まって起こったものをいいます。この病気は、突然、半身が麻痺したり、しゃべれなくなったりして発症し、多くの患者さまに重い後遺症が残ります。日本では毎年約5万人が心原性脳塞栓症と診断されており、新たな治療法を開発することが差し迫った社会的課題です。

心原性脳塞栓症に対して用いられる治療法として、発症後超急性期（発症してから3時間以内）の^{けっせんようかいりょうほう}血栓溶解療法があります。しかし、時間的な制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる患者さまは少ないのが現状です。現在のあなたの病状に対しては、この治療法は適切ではないと判断しています。現時点でご提供できる治療法としましては、通常の抗脳浮腫療法等の対症療法が中心となります。

こうした状況の中で、心原性脳塞栓症に対する新しい治療法として、自己骨髄^{じごこつずい}単核球^{たんかくきゅう}*1を静脈内に投与する治療法が提案されています。

既に、重症の^{きょけつせいしんしつかん}虚血性心疾患*2や^{へいそくせいどうみやくこうかしょう}閉塞性動脈硬化症*3の患者さまを対象に、骨髄単核球を投与する臨床研究は行われておりますが、まだ脳塞栓症の患者さまを対象とした臨床研究はほとんど行われていません。

動物実験において、マウスに骨髄単核球を静脈から投与した結果、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加が報告されています。私たちが行っている実験においても同様の効果が認められており、その中で脳出血、脳梗塞あるいは痙攣を誘発するといった有害な作用は起こっておりません。こうした動物実験の結果を根拠として、今回の試験治療は、

現在行なわれている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられています。ただし、これらの動物実験のデータはマウスなど小動物(げっ歯類)脳梗塞モデルでの結果であり、霊長類であるヒトでの治療効果を直接示唆するものではありません。

※1：自己骨髄単核球　—ご自身の骨髄中にある白血球に含まれる成分。

※2：虚血性心疾患　—狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。

※3：閉塞性動脈硬化症—動脈硬化のために足の血管が細くなったり、つまったりして、十分な血流が保てなくなる病気。

4. この臨床研究の目的は何ですか？：研究目的

この臨床研究では、心原性脳塞栓症の患者さまの自己骨髄単核球を静脈内に投与し、その安全性を評価することを主な目的としています。またそれとともに、その有効性に関する検討を行います。

5. どのようにこの臨床研究は行われるのですか？：研究内容

《対象となる方》 以下の①-⑦全てにあてはまる方

- ① 心原性脳塞栓症と診断されている。
- ② 年齢が20歳以上75歳以下である。
- ③ NIHSS*4が10点以上である。
- ④ 発症後10日以内に骨髄単核球細胞採取が可能と考えられる。
- ⑤ 来院時に比し、登録時のNIHSS改善度が5点以下である。
- ⑥ 本人または代諾者から文書による同意が得られている。

※4：NIHSS—米国の脳卒中を評価する規準

● 臨床研究のスケジュール

はじめに、この臨床研究の対象者としてふさわしいかどうかを判断する検査を行います。検査の結果、ふさわしいと判断された場合には治療を開始します。

予定参加期間は、来院～細胞移植まで最長10日間、細胞移植後6ヶ月間の計6ヶ月と10日間となります。入院期間は、細胞移植後1ヶ月間です。その後は、あなたの状態を診て担当医師が判断します。

診察評価時期・検査のスケジュール・観察項目は、以下のスケジュールの通りで

す。スケジュールにある診察・検査は、この臨床研究に必要なデータを収集するために必要な検査です。あなたの状態に応じて、スケジュール以外の診察・検査が行われる場合があります。

《登録前および骨髓液採取前》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。特定のウイルス感染症がある患者さんは、骨髓細胞の精製は国立循環器病センターの細胞処理施設で認められていません。HBV(B 型肝炎ウイルス)、HCV(C 型肝炎ウイルス)、HIV(エイズウイルス)、HTLV(ヒト T 細胞向性ウイルス[白血病の原因となるウイルス])の検査を行い、これらのウイルスの感染の有無の確認を行います。

《骨髓液の採取》

局所麻酔を行なった後に、うつ伏せの状態、腸骨（腰の骨）にある後腸骨稜と呼ばれる部分から、針を刺して注射器を使って骨髓液を採取します。

左右各 2-3 箇所、合計 4-6 箇所から、骨髓穿刺針と吸引用注射器を用いて 1 回に数 ml~十数 ml を採取します。

《採取する骨髓液量》

25ml（低用量群） または 50ml（高用量群）

この臨床研究には合計 12 名の患者さまに参加して頂く予定です。なお、採取する骨髓液の量は、参加される患者さまの順番で決まっており、最初の 6 名の患者さまは 25ml、その後の 6 名の患者さまは 50ml となります。患者さまご自身あるいは担当医師自身が決定することはできません。

《骨髓液の採取後～細胞移植前》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。また、骨髓液を採取した後 2 日間、抗生物質を 1 日 2 回投与します。

なお、採取した骨髓液は、すぐに国立循環器病センターの細胞処理施設に運ばれ、骨髓単核球を分離します。

《細胞移植時》

末梢静脈から骨髓単核球を 10ml 投与します。

《細胞移植後》

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。

スケジュール

○：必須 △：必要に応じて実施

項目	登録前		脳梗塞 発症 3、4 日目	骨髄液採取前		骨髄液採取後	細胞移植後					
	来院時	登録時		48hr 以内	24hr 以内	骨髄投与前 3hr 以内	2 時間後	24 時間 後	7 日後	30 日後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
← 登録後～細胞移植 30 日後までは入院 →												
被験者背景、眼底、悪性腫瘍の検索	○											
血圧、脈拍、体温	○	○		○	○	○	○	○	○	○		
一般臨床検査 血液学、血液生化学、凝固系	○				○			○	○			
血中酸素飽和度						○	○	○				
有害事象評価						○	○	○	○	○		
NIHSS	○	○			○	○		○	○	○	○	○
JSS					○	○		○	○	○	○	○
mRS	○									○	○	○
BI										○	○	○
SPECT				○						○		
頸動脈エコーまたは頸動脈 MRA	△											
心エコーまたは心電図	△											
頭部 CT	○					○		○	○			
MRI	DWI, ADC, Perfusion, T2, MRA		△									
	T1, T2, FLAIR, ADC, MRA										○	○
PET				△						○		○
血中サイトカイン濃度				○				○				
末梢血中 CD34 陽性細胞数				○				○				

《併用禁止治療法》

以下の治療法は、本臨床研究の評価に影響しますので、治療上やむを得ない場合を除き移植後 1 ヶ月間は実施しません。

- ・血管内治療（経皮的血管形成術^{*5}、ステント留置術^{*6}、局所線溶療法^{*7}）
- ・外科治療（頸動脈内膜剥離術^{*8}、バイパス手術^{*9}など）
- ・低体温療法^{*10}
- ・高圧酸素療法
- ・開頭減圧術
- ・効果の確立していない試験的療法

※5：経皮的血管形成術—血管が狭くなったり（狭窄^{きょうさく}）や塞がってしまったり（閉塞^{へいそく}）している部位をバルーンカテーテル（先端に風船がついている）で広げる治療

※6：ステント留置術—金属性・網目の筒で狭くなった血管を広げる治療

※7：局所線溶療法—カテーテルを用いて、血管が閉塞している部位に直接血栓溶解剤を投与する治療

※8：頸動脈内膜剥離術—頸動脈を切り開いて、血管の内壁の狭くなった部分を切り取る手術

※9：バイパス手術—顔の皮膚の血管と脳の中の血管を直接つなぐ手術

※10：低体温療法—脳内を流れる血液の温度を下げ、脳温を下げる治療法

《併用薬について》

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。
また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、担当医師の判断により、この病気の再発予防に必要な薬を新たに服用して頂くことがあります。

6. 参加する期間はどれくらいですか？

予定参加期間は、登録してから治療開始後 6 ヶ月間の計 26 週間です。

7. 何人くらい参加するのでしょうか？

合計12名の患者さまに参加して頂く予定です。また、本研究の安全性および有効性に関しては、過去に国立循環器病センターにおいて心原性脳塞栓症で入院された患者さまのデータと比較、検討を行います。

8. この臨床研究実施計画書の開示

あなたが、この臨床研究の内容をもっと詳しく知りたいと希望されれば、この臨床研究の計画書をご覧いただくことができます。

9. 予想される合併症および健康被害

この病気の通常の経過として以下のような合併症が起こる可能性があります。

- ① 出血性梗塞（脳塞栓症の経過中全体の30%程度は出血性梗塞を合併し、また全体の5-10%は血腫型出血となり著明な症状悪化を伴う。）
- ② 脳梗塞再発（発症2週間以内の再発率は10-20%程度）
- ③ 死亡（脳塞栓症の10%以上が死亡退院）
- ④ 脳浮腫 脳梗塞巣の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進による、神経症状の悪化（ほぼ全例に脳浮腫が出現）
- ⑤ 感染症 呼吸器感染症や泌尿器感染症等（約10%の患者が肺炎などの重篤な感染症を合併する）
- ⑥ 消化管出血（脳血管障害患者の約3%が消化管出血を起こし、その半数が重篤な症状を呈する）
- ⑦ 肺や他臓器における塞栓症（脳血管障害患者の約10%に肺塞栓症を合併する危険性がある）
- ⑧ 痙攣発作（脳血管障害患者の約3%が痙攣発作を起こす）
- ⑨ 血圧低下、血圧上昇による全身症状および神経症状の悪化（頻度不明）
- ⑩ 呼吸状態の悪化（頻度不明）

また、今回計画されている治療によって起こる可能性がある健康被害は、以下の通りです。ただし、その他にも予想外の健康被害が起こる可能性も否定できません。

- ① 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡（全身麻酔による骨髄採取における死亡例の報告はこれまでに日本で数例報告されている）

- ② 骨髄採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化（全身麻酔下における総量 500ml 程度の骨髄液の採取においては 5-7%程度の症例に血圧低下が報告されている）
- ③ 骨髄採取に伴う、血圧上昇に伴う脳出血（頻度：不明）
- ④ 骨髄採取に伴う、既存疾患の悪化（頻度：不明）
- ⑤ 骨髄採取に伴う、疼痛による不穏およびそれに伴う外傷（頻度：不明）
- ⑥ 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷（頻度：まれ）
- ⑦ 採取針の破損による障害（0.1%未満）
- ⑧ 片麻痺や軽度の知覚低下（頻度：まれ）
- ⑨ 採取部位の皮膚炎（頻度：まれ）
- ⑩ 菌血症/化膿性仙腸関節炎（頻度：まれ）
- ⑪ 筋膜性腰痛症（0.1%未満）
- ⑫ 細胞投与に伴う肺塞栓症、感染症（頻度：不明）
- ⑬ 抗生物質投与に伴うアレルギー反応、ショック（0.1%未満）
- ⑭ 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症や過敏症（頻度：まれ）

10. 健康被害が発生した場合

この臨床研究は、科学的な根拠に基づいて計画され慎重に行われますが、もし、臨床研究の期間中あるいは終了時に、あなたに健康被害が生じた場合には、速やかに担当医師が適切な診療と治療を行います。ただし、金銭的な補償はありません。

11. この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法

この臨床研究に参加しない場合でも、この計画されている治療法以外の、現時点でご提供できる最善の医療を行います。

12. 研究協力者にもたらされる利益及び不利益

利益：

現状では心原性脳塞栓症には有効な治療法はありませんが、骨髄単核球移植を受けることにより、慢性期の機能回復が促進される可能性があります。

不利益：

1. 骨髄採取およびその移植により、先ほど説明させていただいたように合併症や

健康被害が生じる可能性があります。

2. この治療法は新しい治療法のため、その他にも予期しない健康被害が生じる可能性があります。

1 3. 臨床研究の費用負担について

この臨床研究に必要な費用は、厚生労働省の研究費から支出されますが、臨床研究への参加にあたって必要な交通費や食費などに対する支払いは行いません。

1 4. 知的所有権に関すること

臨床研究の結果について、個々の患者さまにお知らせすることはありませんが、知りたい場合は、担当医師に申し出て下さい。

本臨床研究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。そのため、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。本臨床研究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、研究者に帰属します。

1 5. 倫理的配慮

この研究は、倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

1 6. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床研究において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

また、この臨床研究で得られた情報を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加すること

により、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。また、この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理致します。

この同意書に署名されますと、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

17. 余った細胞の取り扱いについて

この研究において発生した余剰細胞は、有害事象発生時における事後調査等のため、国立循環器病センターに5年間保存しますが、研究目的での細胞培養は行いません。その後は完全に処分します。

18. 新たな情報が得られた場合

臨床研究の参加期間中に、本臨床研究の内容に関して、あなた（または代諾者）の臨床研究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、臨床研究参加を継続するかどうかについて再度お考え下さい。情報によっては、新たな同意書にご署名いただく場合があります。

19. 臨床研究参加の中止について

以下の場合、担当医師からあなたに臨床研究中止をお願いすることがあります。

- ① 神経症状の悪化（登録時に比し、NIHSS5点以上悪化）をきたし、再梗塞、脳ヘルニアの悪化あるいは出血性梗塞の発症が疑われる場合。
- ② 来院時に比し、NIHSS改善度が6点以上ある場合。
- ③ 本人または代諾者が同意を撤回した場合。
- ④ 登録後、適格規準を満たしていないことが判明した場合。
- ⑤ 全身状態の悪化またはその他の理由により、担当医師が臨床研究を中止すべきだと判断した場合。

20. 参加に伴い守っていただきたい事項

下記内容を守って担当医師の指示に従ってください。

- ◆ 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、速やかに担当医師にご連絡ください。

- ◆ 他の医師にかかる場合や、薬局等で購入した薬を服用する場合は、事前に担当医師にご相談下さい。
- ◆ 各種検査・処置を受ける際には指示を守ってください。

2 1. 研究組織

本臨床研究は、厚生労働省科学研究費補助金：心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療の臨床試験とその発展に関する研究事業です。

本臨床研究は厚生労働省からの助成金を受けて行います。

- ・主任研究者：所属 国立循環器病センター 脳血管内科
職・氏名 部長・成富 博章

2 2. 問い合わせ

この臨床研究について、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に申し出てください。

担当診療科（部） 脳血管内科

試験担当医師 職・氏名 室長・田口 明彦

連絡先電話番号 06-6833-5012(内線 8373)

(時間外電話番号) 06-6833-5015

(説明者)

所 属

氏 名 _____

(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書**

国立循環器病センター 病院長 殿

私は、当該臨床研究の目的、内容、安全性および危険性等について別紙に基づき説明しました。

平成 年 月 日

説明者

所属

氏名 _____

(署名または記名、押印)

私(_____)は、「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、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

については、私自身の自由意思により研究への協力に同意いたします。

<input type="checkbox"/> 研究への協力の任意性と撤回の自由	<input type="checkbox"/> この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法
<input type="checkbox"/> 臨床研究とは	<input type="checkbox"/> 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
<input type="checkbox"/> この臨床研究の必要性	<input type="checkbox"/> 臨床研究の費用負担について
<input type="checkbox"/> この臨床研究の研究目的	<input type="checkbox"/> 知的所有権に関すること
<input type="checkbox"/> この臨床研究の研究内容	<input type="checkbox"/> 倫理的配慮
<input type="checkbox"/> 参加する期間	<input type="checkbox"/> 個人情報の保護
<input type="checkbox"/> 参加人数	<input type="checkbox"/> 余った細胞の取り扱いについて
<input type="checkbox"/> この臨床研究実施計画書の開示	<input type="checkbox"/> 新たな情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 予想される合併症および健康被害	<input type="checkbox"/> 臨床研究参加の中止について
<input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合の対処	<input type="checkbox"/> 参加に伴い守っていただきたい事項

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 _____ (患者との関係 _____)

(署名または記名、押印)

住所 _____

電話番号 _____ () _____

輸血および特定生物由来製品使用に関する説明と同意書

今回の治療に際しまして、手術・出血・貧血・出血傾向などにより輸血用血液製剤ならびに特定生物由来製品の必要性が考えられます。

そこで、輸血療法および特定生物由来製品の必要性と危険性について説明いたします。ご理解いただきましたら同意書に署名または捺印してください。また、不安や疑問などがありましたら、いつでも担当医にご相談ください。

1. 輸血用血液製剤の使用について

輸血療法は血液中の赤血球や血小板、凝固因子などの量が不足したり、働きが低下している時にその成分を補うことを目的とした補充療法です。赤血球の輸血は貧血となって脳や心臓などが十分働けなくなることを防ぐために、血小板や凝固因子の輸血は傷口をふさぐことで出血を止めるため、あるいは血が止まりにくくなる事を防ぐために必要不可欠な治療です。

輸血の方法には、日本赤十字社より供給される血液製剤（全血製剤、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、濃厚血小板など）などを用いる同種血輸血と、患者様自身の血液を用いる自己血輸血があります。自己血輸血として、貯血式自己血輸血は予定手術の患者様で手術前に貯血が可能な方、また回収式自己血輸血は手術時に出血血液の回収が可能な方にかぎられます。

2. 輸血の危険性について

輸血用血液製剤については、梅毒、ウイルス疾患（B型肝炎、C型肝炎、後天性免疫不全症候群（HIV感染症）、成人T細胞白血病、パルボウイルスB19）に関しては事前に血清学的検査がなされています。さらにB型肝炎、C型肝炎、HIV感染症に関しては、血清学的検査に加えて、核酸増幅法が導入され輸血後感染の頻度が著しく低下しています。しかし、これらの事前検査によっても、上記の感染症を完全に防ぐことはできず、1万分の1以下の頻度で発生すると推定されています。また、サイトメガロウイルス、EBウイルス、日本では少ないですがマラリアなどの原虫、現在の検査では検出できない病原体などによる輸血後感染症や血液製剤の細菌汚染の危険性は残っています。

また、輸血により発熱、蕁麻疹等の副作用や、まれにですが溶血反応（赤血球が壊れること）、アレルギー、免疫反応（アナフィラキシーショックなど）、輸血後移植片対宿主病（GVHD：輸血血液に含まれる白血球が患者様の白血球を攻撃し致命的な経過をとる病気）などの副作用が発生する可能性があります。輸血後GVHDを防ぐために、自己血と新鮮凍結血漿を除くすべての血液製剤に放射線を照射して輸血を行っていますが緊急時には間に合わない場合があります。また、免疫反応などによる副作用を防ぐために、必要があれば白血球を除くための白血球除去フィルターを使用します。しかしながら、このような対策をとっても副作用は発生することがあります。

3. 輸血療法に伴う検査の必要性について

輸血に際しまして、血液の適合性を調べる検査（血液型、不規則抗体、交差適合試験など）を行います。

4. 特定生物由来製品の使用について

特定生物由来製品（輸血用血液製剤は除く）は、特定の血漿蛋白や凝固因子などを補充するために使用します。人の血液から赤血球などの血球成分を取り除き、必要な成分だけを精製し、純度と濃度を高めたものです。大きく分けるとアルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢ製剤、フィブリン糊製剤、ハプトグロビン製剤などに分けられます。アルブミン製剤は血管中に水分を保ち、血圧の低下を防いだり、浮腫（むくみ）、腹水を改善するためなどに必要となります。免疫グロブリン製剤は、免疫力を高め、ウイルスや細菌から体を守るためなどに使用します。凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢ製剤、フィブリン糊製剤は出血もしくは血栓（血が固まりやすくなる）傾向を防ぐために必要となります。ハプトグロビン製剤は血管内で赤血球が壊されたときに発生するヘモグロビンを除去し腎臓を保護するために使われます。これらは、重要な働きをもち、他の物質で代用することができません。

5. 特定生物由来製品の危険性について

特定生物由来製品は、製造の過程でウイルスの不活化・除去などの処理がなされており、輸血用血液製剤と比較して感染の危険性は低いと考えられています。しかし、未知の病原体による感染の危険性は残っています。不特定多数の方々からの血液を集めて製造していますので、感染因子が混じる危険性が高くなるとされています。また、現在の技術では除去できないパルボウイルスなどの感染の危険性もあります。それ以外に肝機能障害や、血圧低下などのショック状態を起こしたり、発熱、蕁麻疹などの過敏症を起こすことがあります。

6. 生物由来製品感染等被害救済制度

輸血用血液製剤ならびに生物由来製剤の使用により、その製品が原因で感染症などにかかり、入院が必要となったり、障害が発生した場合、その健康被害について救済を行う制度があります。

7. 使用記録の保存および提供について

輸血用血液製剤および特定生物由来製品を使用した場合、使用記録と患者様の氏名ならびに住所の記録の20年間の保存が法律により義務づけられています。

輸血用血液製剤および特定生物由来製品の使用により危害が発生する、またはその拡大を防ぐために必要があると認められた場合、個人情報を含む使用記録を使用された方々の利益になるときに限り、製造承認を受けた業者等へ提供することがあります。

8. 同意の任意性と撤回の自由について

輸血ならびに特定生物由来製品使用について、同意されるか否か、また同意後に同意を撤回されるか否かは患者様の自由です。しかし、なんらかの理由により同意いただけない場合または同意を撤回される場合は、治療方針の変更が余儀なくされることもあります。

輸血および特定生物由来製品使用に関する同意書

国立循環器病センター 病院長殿

私は、_____様に対して、
 手術・出血・貧血・出血傾向・その他（ 自己骨髄単核球移植 ）の治療上必要な
~~輸血（予想輸血量_____）~~・特定生物由来製品（どちらかが不必要な場合は_____で消す）
 に関して説明文書に基づき説明を行いました。
 使用予定製剤は、別紙のとおりです。

説明追加事項

平成 年 月 日

国立循環器病センター

医師署名 _____

私は、現在の疾病の診療に関して、上記の説明を受け、十分に理解した上で輸血療法、
 輸血療法に伴う検査または特定生物由来製品による治療を受けることに同意いたしました。

- 1. 輸血用血液製剤の使用について
- 2. 輸血の危険性について
- 3. 輸血療法に伴う検査の必要性について
- 4. 特定生物由来製品の使用について
- 5. 特定生物由来製品の危険性について
- 6. 生物由来製品感染等被害救済制度について
- 7. 使用記録の保存および提供について
- 8. 同意の任意性と撤回の自由について

(同意される部分に✓してください。)

平成 年 月 日

患者署名 _____

代理人（家族等）署名 _____

（患者との続柄： _____）

患者様用

患者様に使用するもしくは使用する可能性のあるものは、下記のうち担当医によりチェック (✓) の入れられた製剤です。

輸血用血液製剤一覧

	血液製剤名	献血・非献血	原産国
<input type="checkbox"/>	赤血球MAP	献血	日本
<input type="checkbox"/>	新鮮凍結血漿	献血	日本
<input type="checkbox"/>	濃厚血小板	献血	日本
<input type="checkbox"/>	人全血液CPD	献血	日本
<input type="checkbox"/>	濃厚血小板HLA	献血	日本
<input type="checkbox"/>	合成血	献血	日本
<input type="checkbox"/>	白血球除去赤血球	献血	日本
<input type="checkbox"/>	洗浄赤血球	献血	日本
<input type="checkbox"/>	その他 ()	献血	日本

特定生物由来製剤一覧

	品名	商品名	献血・非献血	原産国
<input type="checkbox"/>	人血清アルブミン	献血アルブミン(5%) -wf	献血	日本
<input type="checkbox"/>	人血清アルブミン	献血アルブミン25"化血研"	献血	日本
<input type="checkbox"/>	人血清アルブミン	献血アルブミン20"化血研"	献血	日本
<input type="checkbox"/>	人血清アルブミン	アルブミン-5%	非献血	米国
<input type="checkbox"/>	乾燥坑D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン-wf	非献血	米国
<input type="checkbox"/>	乾燥坑HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン-ニチャク	非献血	米国
<input type="checkbox"/>	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	献血ベニロン-I	献血	日本
<input type="checkbox"/>	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	献血ウェノグロブリン-IH ヨシトミ	献血	日本
<input type="checkbox"/>	人ハプトグロビン	ハプトグロビン注-ヨシトミ	非献血	米国
<input type="checkbox"/>	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	ノイアート	献血	日本
<input type="checkbox"/>	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	献血	日本
<input type="checkbox"/>	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	PPSB-HT「ニチャク」	献血	日本
<input type="checkbox"/>	ヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子	フィプロガミンP	非献血	米国・ドイツ・オーストリア
<input type="checkbox"/>	フィブリノゲン加第XIII因子	ホルヒール	献血	日本
<input type="checkbox"/>	フィブリノゲン加第XIII因子	ベリプラスト	非献血	米国・ドイツ・オーストリア
<input type="checkbox"/>	フィブリノゲン配合剤	タココンプ	非献血	米国・ドイツ・オーストリア
<input type="checkbox"/>	トロンビン	トロンビン-ヨシトミ	献血	日本
<input type="checkbox"/>	その他 ()			

(注) 献血とは自発的な無償供血を意味します。原産国が日本で献血由来の製剤は、日本赤十字社から供給された原材料を元に製造されたものです。献血、非献血の区別は、採血方法を示すものであり、製剤の安全性の優劣を示すものではありません。

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 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 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

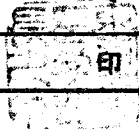

研究機関	所在地	神奈川県伊勢原市下糟屋 143
	名称	東海大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学医学部長 猪子英彦 

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 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 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
臨床研究の対象疾患	
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
変更内容	
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。

椎間板：脊椎（背骨）の一つ一つの骨（椎骨）の間をつなぐ軟骨様組織です。度重なる機械的刺激や年齢を重ねることにより変性が進み、痛みの原因になることがあります。内部に髄核という構造体があります（図1）。

髄核：椎間板内の中央にある部分で主にこの部分が変性（細胞や組織が傷んでくること）し、脱出することによって椎間板ヘルニアを引き起こし、神経を圧迫して痛みやしびれの原因となります。しかし同時に、椎間板組織そのものの変性を抑制する働きをもった組織です。

骨髄間葉系幹細胞：骨髄液中に多く含まれるもので、骨、筋肉、血管、肝臓、膵臓などの組織の素になる細胞です。分化度の低い若い細胞で様々な因子を持つとされ、細胞の活性化に大きく貢献するものと考えられています。

この臨床研究の内容についてお話します。例を挙げて説明します。青壮年における腰椎椎間板ヘルニアに対して、痛みやしびれの原因となる変性し後方に脱出した椎間板髄核を手術により摘出することがしばしばあります。通常はこの摘出術だけですみますが、ヘルニアを起こした椎間板の傷み具合が進んでいる例ではこの部分の椎間板を全部摘出し、骨盤から採取した骨を用いてその部分を固定する必要があります。腰椎分離症、腰椎椎間板症などの場合にも手術を行う場合には同様に傷んだ椎間板を摘出し、固定しなくてはなりません。しかしこの固定術後にその隣接した別の椎間板の傷み具合が進行すると（椎間板変性増強）、腰痛や腰部の不安定感がしばしば起きます。この状態の解決のためには更に手術が加えられることがあり、多くの場合は固定術の追加になり、背骨（脊柱）の重要な機能の一つである腰椎の動きが著しく制限される結果となります。背骨には体重を支える機能、神経の入れ物としての機能と関節の機能がありますが、腰椎は体を動かす上で特別に大きな役割を担っています。特に中下部腰椎部では複数の隣接する椎間の固定によって著しい日常生活動作の障害を引き起こします。そこで、最初の固定術の際に摘出した椎間板髄核を体外で他の細胞の力を借りて元気づけ（活性化）、その隣接椎間板に対して挿入（移植）することでその変性の進行を予防し、固定術の追加をなくすことを考えています。

この新しい治療法、すなわち自家活性化髄核細胞の再挿入を行うことで椎間板の変性進行を抑制する方法は東海大学医学部の整形外科で考案され、様々な実験、研究をおこなってきました。すなわち、動物あるいはヒトの血清や骨髄間葉系幹細胞などを用いた検索を経て、動物ならびにヒトにおいて、骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養（2つの細胞を膜を隔てた環境で培養し、細胞の培養効果を増強させる方法）（図2）によって髄核細胞の活性を著しく高めることが可能であることがわかりました。また、この方法で活性化された髄核細胞の変性椎間板動物モデルへの移植により、その後の椎間板変性の抑制が可能であることも示されました。この結果を踏まえて、固定術を予定している椎間板の

隣接椎間板の変性が進行する可能性が高く、腰痛や腰部の giving way (不安定感) が出現あるいは危惧されるが、まだ固定術を加える必要がないと判断された場合に、固定椎間から手術時に摘出した椎間板髄核細胞を患者様ご本人の骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養で活性化し、固定隣接椎間の椎間板内に直ちに再挿入することにより、その後の椎間板変性の進行を抑制することを目的としています(図3)。

(3) 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究参加期間

対象患者は 20 歳以上 30 歳未満で性別を問いません。腰椎椎間板変性疾患（腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）のうち腰椎椎体間固定術（前方固定術、後方進入後方除圧＋椎体間固定術）を行う予定で、かつその固定部分の隣接椎間板が固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合です。MRI や単純レントゲンの画像上中等度の椎間板変性がみられる例です。具体的な画像は実際の写真で説明します。人数は 10 名を予定しています。臨床研究参加期間は参加に同意いただいた日（登録日）から 3 年間が原則です。もちろん、途中で参加を取りやめにされた方についてはこの限りではなくその時点までとします。

(4) 臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者様は、疾患により手術の適応となった方に限ります。したがって、細胞を採るために手術を勧めるような事は決してありません。臨床研究に参加される中で手術をお受けになるにあたって、患者様の元々の疾患の治療が安全に確実に行われるものであることをお約束いたします。今回計画している臨床研究を含めて安全性に関しては最優先課題と考えています。

- 1) 研究に使われる髄核細胞は傷んだ椎間板部を固定する時に摘出されるものを使います。別の椎間板から採るものではありません。椎間板細胞をとるための特別な前処置などは必要ありません。通常通りの手術を受けていただくのみです。
- 2) 髄核の処理
手術中、髄核の摘出が行われます。摘出されたこれらの組織は直ちに当医学部内の特別な施設（セルプロセッシングセンター）に移されて酵素処理し髄核細胞に分離されます。
- 3) 骨髄採取
手術中、患者様の腸骨（骨盤）より骨髄液の採取が行われます。椎間を固定する手術で自家腸骨（骨盤の一部）移植術が必要な場合にはその採取の際に約 50ml の骨髄液を採取します。腸骨移植を必要としない固定手術の場合（椎弓という背骨の後ろ側の骨を使う場合）には、術野からあるいは皮膚を通して腸骨に針を穿刺し、同様に骨髄液を採取いたします。採取した骨髄は椎間板組織と同様の施設で分離され必

要な細胞を培養します。

4) 採血

手術中、約 50ml の採血をさせていただきます。これは、いただいた細胞を培養するのに患者様自身の血清成分が必要となるので採る必要があります。一般的な採血と同じですが、手術中（麻酔中）に採るほうが痛みもなくてよろしいと思われま

す。3)、4) に関してのみ一般的な椎間固定手術としては行われることのないものです。伴う可能性のある合併症などについて、後の項で説明します。手術後に特に変わった処置は必要ありません。

- 5) 摘出し分離した髄核細胞と骨髄間葉系幹細胞を、採血した血清を用いて各々4日間培養した後、細胞間接着を伴う形で共培養します。この方法で髄核細胞が著しく活性化されます。7日間かかって活性化されたこの髄核細胞の元気度を評価し、この活性化髄核を直ちに患者様の固定術を行った隣の変性がある程度進行した椎間板に再挿入（移植）します。従って活性化髄核の再挿入時期は最初の手術から7日間後です。
- 6) 移植手術は、手術室で局所麻酔下、レントゲン透視下に特殊な器具を用いて皮膚に5mm前後の切開を加えて行います（図4）。
- 7) 1回目の手術直前、活性化髄核細胞の移植直前、移植後1、3、6、12、24、36ヶ月後に定期的にMRIや単純X線像にて活性化髄核を移植した椎間の椎間板変性度を測定します。また活性化髄核移植日、移植後1、2週、1、3、6、12、24、36ヶ月に血液学的検査、血液生化学検査を行います。参考データとして臨床症状は日本整形外科学会腰痛疾患治療判定基準を用いて、画像診断と同様の時期に判定します。

(5) 予想される合併症、副作用

今回の『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』において可能性のある合併症、副作用について説明いたします。1回目の手術そのものに関係した合併症などについては、実際の手術前に別途ご説明いたします。

今回予定している臨床研究は初めて行われるものですが、骨髄液を採取する手技は2004年から本研究を実施するための準備研究として継続されてきた臨床研究すなわち『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』ですで行われており、合併症は一切生じていません。しかし、髄核細胞採取から活性化髄核再挿入（移植）に至る全過程で考えられる合併症、副作用について説明いたします。前にお話したこの研究における安全性と関係する項目の説明です。

1) 骨髓液採取と関連した合併症

①出血

稀ではありますが、骨髓穿刺（骨に注射針を刺し、骨髓液を吸引する手技）した骨盤部（腸骨）創部より出血がなかなか止まらず血腫を作ることがあります。

②穿刺部の創部感染症

稀ではありますが可能性がります。術創部とは別のものである点に注意してください。

③穿刺部の疼痛

考えられる中では最も可能性があるかと思われませんが、生じた場合でも1週間くらいで改善するものがほとんどです。自家腸骨移植が必要な椎間固定術の場合は採骨部の疼痛があるとは思いますが、この疼痛とは別のものであり、この場合は穿刺部の疼痛は考えなくてよいものとなります。

2) 細胞活性と細胞安全性、感染などの問題について

細胞間接着を伴う骨髓間葉系幹細胞との共培養で活性化された髓核細胞については、準備研究として継続されてきた臨床研究すなわち『自家骨髓間葉系幹細胞を用いたヒト髓核細胞の活性化実験』で30例をこす患者様からいただいた組織によってすでに検索されています。骨髓間葉系幹細胞の力によって、髓核細胞の細胞数は増加し、また1細胞あたりの細胞の元気度（DNA活性や細胞基質の活性）も著しく高まっています。何もしない状態に比べて、細胞数は約5倍、1細胞あたりの元気度も5倍に亢進しています。また活性化髓核細胞に染色体異常はみられず、さらに免疫不全マウスへのヒト活性化髓核細胞の移植による研究でも腫瘍化も一切生じていません。さらに、この髓核活性化の手技の中で、感染は一切生じていません。体外での細胞処理のすべてがクラス100という極めて清潔度の高い環境を持つセルプロセッシングセンター内で実施されるために、体外に再挿入する細胞としての安全性が高いといえます。細胞を採取した時点、培養の途中の時点、そして髓核の活性化が終了した時点で色々な細菌、ウイルス、毒素などの検索を行います。もちろん、予想よりも髓核細胞が活性化されない可能性、活性化髓核の細胞内に通常とは異なる変化が生じる可能性、感染の可能性はゼロとは言いきれませんが、その防止のための国の基準を十分に満たした方法であると考えられます。

（以下『』の部分が追加部分です。

『なお、細胞移植療法の際には用いる細胞を組織から分離しますが、その時に用いる酵素に関して厚生労働省から2007年4月に指導があった項目について説明し、本細胞移植療法における対応について説明します。

細胞の分離（本研究の場合には椎間板の髓核細胞）の時にコラゲナーゼという酵素を使用します。世界中でもっとも多く使用されていたこの酵素はロッッシュ社のコラゲナーゼPという製品です。私たちが当初この酵素を用いて研究を続け、本臨床研究においても使用する予定でした。しかし、この製品を作成する過程で、牛から採った組織を用いる部分があり、米国などで問題となっている伝

・ 染性海綿状脳症(狂牛病)という病気を引き起こす可能性のある牛を使っていないという保障が100%確認されていないことがわかりました。そのためこの製品の使用をやめ、同様な働きをするワーシントン社のコラゲナーゼに変更しました。コラゲナーゼP使用の時と同じ様に活性化髄核細胞の細胞数、細胞密度、増殖の特性、生存率、細胞形態などについて検討し、問題点や異常所見のないことを確認しました。この製品については同社からその安全性について種々記載した証明書(前記するような疾患との関係が疑われる牛を一切使用していないことなど)が出されています。しかしこのような細胞を処理する酵素については、厚生労働省からは証明書を与えることは行われていません。新しい臨床研究を計画する施設の責任において、患者さんに十分な説明を行って同意を得、その上で臨床研究を実施する形が全国の施設で行われています。従って今回予定しているこの臨床研究においても、患者さんにこの酵素の使用についての情報を十分にお話ししますので、よく検討してください。患者さんからの同意がない場合にはこの臨床研究は実施いたしません。』

3) 活性化髄核細胞再挿入術手技と関連した合併症

活性化髄核細胞の変性椎間板への再挿入術は、5mmの皮膚切開で実施されます。細いソノパイプを持つ経皮的椎間板摘出術手術に用いる器具の椎間板造影針を用いて活性化髄核細胞を移植します。麻酔は局所麻酔です。レントゲン透視下に患者様と会話をしながら椎間板髄核腔内に活性化髄核細胞を挿入します。神経根障害や血管損傷などに対する安全性が十分に確保された方法と考えています。私たちは過去20年間にこの器具を用いた手術手技を約300症例経験しており、合併症の経験はなく、極めて安全な手技、手術器具と考えています。また、髄核細胞移植術は麻酔科専門医師による全身状態の十分な管理の下、付属病院手術室で実施されます。同手術室では感染防止のための十分な施設が設置されています。もちろん神経根障害や血管損傷、感染の可能性はゼロとは言いきれませんが、通常の手術と同様の危険率と考えられます。

4) 活性化髄核細胞の移植椎間板内での変化について

椎間板内に移植された活性化髄核細胞が事前に予想できない変化をし、椎間板組織に悪影響を与える可能性は100%は否定できませんが、免疫不全マウスへのヒト活性化髄核細胞の移植実験で腫瘍化などの異常は一切起こっていません。

その他にも不測の合併症の可能性もゼロではありませんが、万が一にも生じた際、適切な対処をいたします。たとえば炎症や感染が疑われる場合には抗生剤、抗炎症薬を用いて加療、経過観察を行います。この保存的治療で改善しない場合には、局所麻酔下に経皮的椎間板摘出術の手技に従い、移植した活性化髄核組織と周囲の不良炎症組織などを摘出します。

(6) 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて

この臨床研究に参加するかしないかは患者様の自由意思によります。参加をお断りになられても不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、同意書に署名していただいた後からでも、いつでも参加をやめる事ができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは患者様の健康管理に万全の注意を払うためです。

(7) 臨床研究が中止される場合

患者様の安全と尊厳を守るため、次の場合は参加に同意をいただいていたとしても臨床研究を直ちに中止とさせていただきます。

- 1) 患者様より参加取りやめの申し出があった場合
- 2) 術中所見により、椎間板や髄核の摘出が治療として不相当であると考えられた場合
- 3) 術中所見により、椎間板や髄核の摘出が安全に行えないと考えられた場合
- 4) 術中、何らかの障害により重大な合併症が引き起こされた場合
- 5) 術中、輸血が必要となった或いは必要となる可能性が高いと判断され、臨床研究に必要な採血や骨髄採取が輸血量を増量させる恐れがある場合
- 6) 骨髄間葉系幹細胞による髄核細胞数の増加、ならびに細胞活性化が十分に行われず移植に適さないと判断された場合

(8) この臨床研究中の新しい情報について

臨床研究に参加された後に、ご本人やご家族の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合、(例えば、ご本人や他の患者様で新たな合併症が発生したなど) できる限り早くお伝えし、意思の確認をいたします。特に重要な情報の場合は、文書でお知らせいたします。(患者様が何らかの理由で適応外となったなど)

(9) 患者様の人権・プライバシーの保護について

患者様の全ての検体は個人情報の代わりに無作為に番号やアルファベットをつけることにより、個人情報との対応ができないように匿名化が行われます。また、研究成果及び研究データや結果は共同研究機関や各学会にて開示される可能性があります。開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行います。

患者様より自らのデータについて開示の要求があった場合、必要性に応じて患者様のみのデータは開示できるようになっています。

この臨床研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当院の医の倫理委員会、臨床研究審査委員会及び厚生労働省の指定した機関の調査者が、患者様のカルテやレントゲンフィルムなどの医療記録を閲覧することがあります。その他、当院以外

の専門の医師にも判断をしていただくため、第 3 者機関の医師が医療記録を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合もプライバシーに関する個人情報 は 厳重に保護されます。

なお、同意文書に署名または記名捺印されることによって、この臨床研究の関係者が医療記録を閲覧することを承諾していただいたこととなります。

(10) いただいた各種細胞の保存と今後の利用に関して

今回の臨床研究においていただいた各種細胞は臨床研究のために使用された後、その残余分については今後の様々な実験や研究に利用できる可能性があります。今回の実験にて余った細胞を長期保存させていただいて、今後にご利用させていただけるのであれば、同意書のこの項目にチェックをしてください。細胞の使用期間は採取日から 3 年間であり、もちろん患者様の個人情報にかかわるものは全て匿名化され厳重に保護されます。

(11) 研究から生じる知的財産権の所属

研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は今回の研究を実施する東海大学ならびに研究遂行者などに属し、患者様には属しません。またその特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。患者様にはこれについても権利があるとは言えません。

(12) 臨床研究に関しての健康被害が万が一発生した場合、及び合併症に伴う入院が長期化した場合の治療費と補償について

この臨床研究が原因と考えられる何らかの健康被害が発生した場合、すぐに担当医師にご連絡ください。また、この臨床研究に伴う合併症により入院が長期化した場合の治療費については、今回の研究の場合、国が定めた医薬品副作用被害救済制度の適応にはなりません。よって本研究との関連性も含めて、東海大学医学部長、東海大学医学部附属病院長、臨床研究責任者とで慎重に協議しその対応を決定させていただきます。早急に適切な治療を行い、健康被害に対する補償をいたします。

(13) 費用の負担に関して

この臨床研究に関して新たに患者様に負担していただく医療費は発生しません。研究に要する医療行為は東海大学の医学部、附属病院や整形外科の研究費にて負担いたします。患者さんには、疾患の治療に関する医療費を通常通り負担していただくのみで保険給付の適応になる医療費はご加入の健康保険から支払われることには変わりはありません。疾患の治療のための手術後 7 日間後に活性化髄核細胞の再挿入術が計画されます。したがって入院から活性化髄核の再挿入術が行われる前日までの期間（通常は 11 日間）を健康保険によ

って給付し、活性化髄核挿入術の当日から退院までの期間（通常は7日間）は研究費ですべて負担いたします。

(14) この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先

この研究についてわからないことがあるなど、さらに詳しい説明を求められる際はいつでも主治医や担当医にご相談ください。適切にお答えいたします。

- 1) 臨床研究責任医師： 東海大学医学部外科学系整形外科学 教授
持田 讓治
0463-93-1121 (内線 2320)
- 2) 臨床研究分担医師： 東海大学医学部外科学系整形外科学 医師
酒井大輔はじめ15名 0463-93-1121 (内線 2320)
- 3) 臨床研究コーディネーター 東海大学医学部附属病院臨床研究コーディネーター
千葉裕子 0463-93-1121
(臨床研究コーディネーター室)

(15) 患者様の権利などに関する質問窓口

東海大学医学部附属病院臨床研究コーディネーター 千葉裕子
0463-93-1121 (臨床研究コーディネーター室)

〈終わりに〉以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究について、参加しても良いとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。

【責任医師保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

当院整形外科の「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」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

- ① 臨床研究とは
- ② 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ③ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ④ 臨床研究の方法
- ⑤ 予想される合併症、副作用
- ⑥ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ⑦ 臨床研究が中止される場合
- ⑧ この臨床研究中の新しい情報について
- ⑨ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ⑩ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ⑪ 研究から生じる知的財産権の所属
- ⑫ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ⑬ 費用の負担に関して
- ⑭ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ⑮ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明医師 _____

同席者（同席者職種） _____

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者/被験者氏名（自筆署名） _____ (本人)

同席者氏名（自筆署名） _____ (本人との続柄)

【カルテ保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

当院整形外科の「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」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

- ① 臨床研究とは
- ② 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ③ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ④ 臨床研究の方法
- ⑤ 予想される合併症、副作用
- ⑥ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ⑦ 臨床研究が中止される場合
- ⑧ この臨床研究中の新しい情報について
- ⑨ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ⑩ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ⑪ 研究から生じる知的財産権の所属
- ⑫ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ⑬ 費用の負担に関して
- ⑭ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ⑮ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 年 月 日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

患者/被験者氏名（自筆署名） (本人)

同席者氏名（自筆署名） (本人との続柄)

【患者様保管用】

東海大学医学部附属病院 病院長 殿

当院整形外科の「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」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

- ① 臨床研究とは
- ② 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ③ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ④ 臨床研究の方法
- ⑤ 予想される合併症、副作用
- ⑥ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ⑦ 臨床研究が中止される場合
- ⑧ この臨床研究中の新しい情報について
- ⑨ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ⑩ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ⑪ 研究から生じる知的財産権の所属
- ⑫ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ⑬ 費用の負担に関して
- ⑭ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ⑮ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明医師 _____

同席者（同席者職種） _____

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者/被験者氏名（自筆署名） _____ (本人)

同席者氏名（自筆署名） _____ (本人との続柄)

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

当院整形外科の「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」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

- ① 臨床研究とは
- ② 臨床研究の目的 用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
- ③ 臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
- ④ 臨床研究の方法
- ⑤ 予想される合併症、副作用
- ⑥ 臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
- ⑦ 臨床研究が中止される場合
- ⑧ この臨床研究中の新しい情報について
- ⑨ 患者さんの人権・プライバシーの保護について
- ⑩ いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
- ⑪ 研究から生じる知的財産権の所属
- ⑫ 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ⑬ 費用の負担に関して
- ⑭ この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
- ⑮ 患者様の権利などに関する質問窓口

説明日 年 月 日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日 年 月 日

患者/被験者氏名（自筆署名） (本人)

同席者氏名（自筆署名） (本人との続柄)