

平成 26 年 7 月 18 日

奈良県立医科大学から申請のあった
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

奈良県立医科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. 偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究
申請者：奈良県立医科大学
学長 吉岡 章
申請日：平成 25 年 8 月 20 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究
新規申請年月日	平成 25 年 8 月 20 日
実施施設及び 研究責任者	奈良県立医科大学 川手 健次
対象疾患	非感染性偽関節 (Muller 分類の肥厚性偽関節、骨萎縮型偽関節、骨欠損型偽関節)
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 7年間 平成 年 月 日 まで 15 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	<p>受傷後6ヶ月以上の保存的、外科的療法によっても治癒を得られない非感染性偽関節を対象し、治療の有用性を検証する。</p> <p>まず、骨髄を15cc採取して自己血清を用いて2週間培養し、得られた間葉系幹細胞を以下の2つに分けて用いる。</p> <p>①セラミック人工骨(β-TCP)に播種し、さらに2週間培養し、培養細胞搭載人工骨とする。</p> <p>②シャーレに播種し、さらに2週間培養し、骨芽細胞シートを作成する。</p> <p>上記の人工骨とシートを骨欠損部へ移植する。</p>
その他(外国での状況等)	<p>ヒト幹細胞臨床研究として培養骨髄間葉系幹細胞とβ-TCPを組み合わせた「大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生医療の検討」、「月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生医療の検討」、「顎骨嚢胞摘出後の骨欠損を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性を検証する研究」が実施されているが、さらに改良が必要であるところ。β-TCPではなくPRP(Platelet-Rich Plasma)等の別の素材を用いた検討が始まっている。</p>
新規性	培養細胞搭載人工骨と骨芽細胞シートを併用しているところ。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成25年11月、平成26年5月）

1) 第1回審議

開催日：平成25年11月27日

第30回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

対象疾患について

- 偽関節を対象とするとありますが、対象をより明確にしてください。
- 非感染性偽関節を対象とするとの回答を得た。

細胞培養加工施設について

- 室圧を適切に設定して、交差汚染を防止するよう対応してください。
- 適切な室圧が提示され、空気の流れを示した図が提出された。

2) 第2回審議

開催日：平成26年5月29日

第33回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

有用性の検証について

- 有用と判断する基準や根拠を示してください。
- 骨癒合の判定方法等が示された。

上記の審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

奈良県立医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：非感染性偽関節（Muller 分類の肥厚性偽関節、骨萎縮型偽関節、骨欠損型偽関節））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、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。

偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究

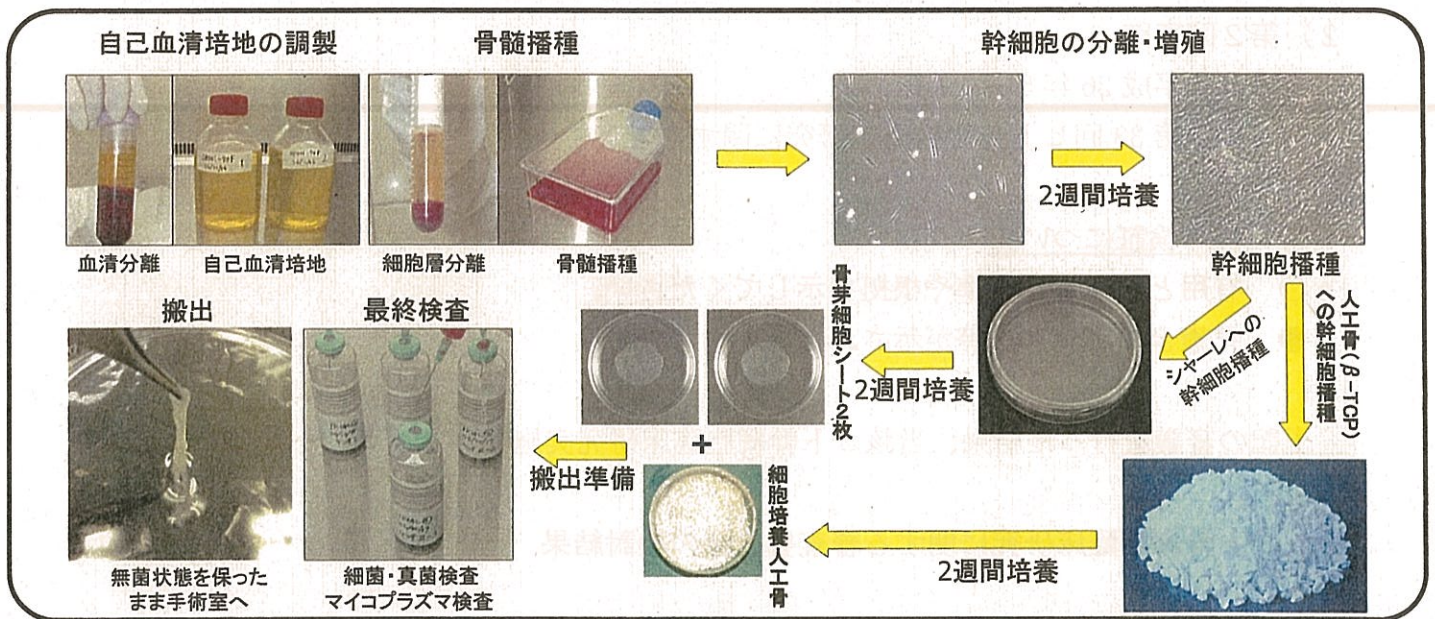
手術1カ月前に中央手術室で、局所麻酔下に骨盤から間葉系幹細胞を採取します(15cc)。同時に培養に使用する血液を400cc採取します。採取した間葉系幹細胞を2週間初期培養して増やし、 β -TCP人工骨に播種しさらに2週間二次培養するとともに骨芽細胞シートを作製し偽関節に移植します。奈良医大CPC(Cell Processing Center)はクリーンルームの培養室を2室設け、それぞれの部屋に複数の培養器を備えています。安全に使用できる細胞医薬品としての品質を維持するため、GMP(Good Manufacturing Practice)並びにISO13485に準拠した管理体制を整えています。

手術室

局所麻酔下に
骨髄穿刺
同時に末梢血採血
400cc
インフォームド
コンセント 感染症
検査



Cell Processing Center

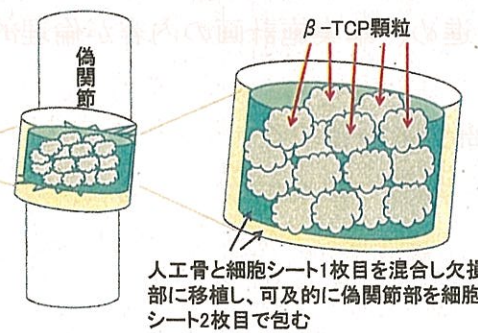


手術室

安全性試験

- ・一般細菌検査
- ・真菌検査
- ・エンドキシン検査 (ゲル化法)
- ・マイコプラズマ検査 (PCR法)


幹細胞移植手術

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成25年8月20日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒634-8522 奈良県立橿原市四条町 840 番地
	名称	奈良県立医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長 吉 岡 章 

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
偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究	人工関節・骨軟骨再生医学講座 教授 川手 健次

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究		
研究機関				
	名称	公立大学法人 奈良県立医科大学		
	所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地		
	電話番号	0744-22-3051 (内 2341, 2324)		
	FAX 番号	0744-25-6449		
研究機関の長				
	役職	学長		
	氏名	吉岡 章		
研究責任者				
	所属	人工関節・骨軟骨再生医学講座		
	役職	教授		
	氏名	川手 健次		
	連絡先	Tel./Fax	Tel.: 0744-22-3051 (内 2341) / Fax: 0744-25-6449	
		E-mail	kkawate@naramed-u.ac.jp	
	最終学歴	昭和大学 医学部		
専攻科目	整形外科			
その他の研究者		別紙1参照		
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)				
	名称			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)				
	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		偽関節の治療には超音波などの保存療法のほか、自家骨を移植する外科的療法があるが、健康部位に欠損を作ること、量が限られること、治療期間の長期化という問題点がある。これを解決するために当研究機関では骨髄間葉系幹細胞と人工骨の複合体を用いた方法を実施してきたが、さらなる旺盛な骨形成と人工骨間の結合を期待して骨芽細胞シートを付加する方法を開発した。恩恵は大なるものと思われる。		
臨床研究の対象疾患				
	名称	非感染性偽関節 (Muller 分類の肥厚性偽関節、骨萎縮型偽関節、骨欠損型偽関節)		
	選定理由	偽関節は難治性疾患で、生活機能を低下させ QOL の低下を来とし、さらに生命予後にも多大な影響を及ぼし、社会に与える負担が大きい。これまで社会的に重視されていないが、運動器の病気や障害に悩む苦しむ人達の数は多いため。		

被験者等の選定基準	受傷後6ヶ月以上の保存的、外科的療法によっても治癒を得られない非感染性偽関節を対象とする。	
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・非自己・株化細胞	生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	局所麻酔下に腸骨稜から6~20mLを採取、同時に末梢血を300~450mL採取する。2週間の初期培養、播種、2週間の2次培養、を行い(別紙参照)、培養細胞搭載人工骨と骨芽細胞シート2枚を作る。人工骨と細胞シート1枚を混合し間隙に補填し、2枚め細胞シートで周囲を覆う。	
調製(加工)工程	無・有	
非自己由来材料使用	無・有 動物種(ブタ)	
複数機関での実施	無・有	
他の医療機関への授与・販売	無・有	
安全性についての評価	<p>各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための骨髄・血液採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、病院内セルプロセッシングセンターに搬送する。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髄を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(20~25℃)に保たれていること、およびこれまでに本方法にて搬送した骨髄を培養しても、症例に必要な細胞数が得られていることより、本方法で搬送した骨髄の安全性および有効性を確認している。自己血より採取した自己血清は液体培地調整後0.22μmフィルターによりフィルター滅菌を行った後、無菌試験、エンドトキシン試験を行う。骨髄は培養開始時に無菌試験を行う。培養過程において培養操作時の汚染に対して、無菌試験を行う。さらに最終培地交換時に培養上清より、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの検査結果を踏まえて、主治医がその使用の可否を判断する。マイコプラズマ否定試験はPCR法を用いるため、サンプリング後約1日で結果が得られる。培養開始時に作成する調整培地について行ったエンドトキシン試験は、培養終了時までには結果が得られる。両試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。無菌試験は培養開始時、継代時、最終培地交換時、最終産物において行っており、培養開始時、継代時については手術前に結果が得られる。培養開始時、継代時の無菌試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。最終培地交換時、最終産物の無菌試験、エンドトキシン試験については最終判定を待たず手術に用いることになるが、手術日の報告で陽性と判断されなければ、移植手術を行う。最終判定にて陽性と判断された場合は、奈良県立医科大学附属病院 医療安全管理指針に則って、病院長および医療安全管理委員会委員長に報告するとともに、できるだけ早い段階で患者への説明の機会を設定する。患者の安全確保を最優先し、必要な検査(血液検査等)および治療(上記検査での陽性菌に対するスペクトルを有する抗生物質の投与等)を行う。</p> <p>現在までに奈良県立医科大学病院では20症例の自己骨髄由来間</p>	

	<p>葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で細菌、真菌検査の最終判定は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。また、無菌試験の結果に関わらず、術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察する。動物由来成分を含有する試薬は骨髓採取に用いるヘパリン（ブタ）だけである。ヘパリンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。液体培地（α-MEM：GIBCO カタログ番号 12571）はフィルター滅菌処理済のものを採用する。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素（TrypLE Select：GIBCO カタログ番号 12563）を採用する。添加因子であるアスコルビン酸、βグリセロリン酸、デキサメタゾンは全て分析用グレードを用い、フィルター滅菌処理後に使用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のものを採用する。その使用にあたっては、事前に硫酸ゲンタマイシンに対する過敏症の既往がないことを確認する。また、移植直前に最終培養産物は、培地を破棄し、滅菌生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄されるため、薬剤の残留は低減する。最終培養産物は、専用容器に入れ、3時間以内に奈良県立医科大学付属病院手術場に搬入する。使用した細胞、血清、人工骨は、その一部を後証品として冷凍保存する。臨床有効性との相関性についての解析、および生存率ならびに細胞活性を測るため、3次培養時に移植用とは別に細胞培養を行い、手術日にイメージアナライザーを用いたカルシウム定量測定、ALP定量測定を行う。また、再生培養骨の一部にて、Alizarin Red S染色、Alkaline phosphatase染色、ヌードラットへの皮下移植を行う。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>当研究機関は2001年以来産業技術総合研究所と共同で、間葉系幹細胞培養を行い、52症例に人工足関節の固着性の向上や骨腫瘍や骨壊死に対する培養細胞搭載人工骨移植を行ってきた。2006年からは当研究機関内にGPC（セルプロセッシングセンター）を開設し、同様の間葉系幹細胞培養による再生医療を20症例に行ってきた。それらの症例では骨形成がみられ感染が生じたことは1例もなかった。現在はヒト幹細胞指針を遵守し臨床研究は自粛しているが、技術、設備ともになんら問題なく臨床研究の実施が可能であると思われる。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>研究期間及び対象症例数 対象は奈良県立医科大学附属病院整形外科受診した非感染性偽関節を対象とする。症例数は承認後5年間で15例とし、2年の追跡期間を考慮し研究期間は承認後7年間とする。</p> <p>移植後の追跡調査の方法 移植が終了し、退院後も本院整形外科外来にて術後2年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察するとともに、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後3ヶ月ごとに追跡調査する。</p> <p>骨癒合の評価は外部判定委員会が最低二方向によるエックス線撮影で行い、エックス線撮影で骨癒合と判断された場合トモシンセス撮影（断層撮影）を行い最終的に判断し、本方法の有効性をみる。術後6ヶ月以内に骨癒合が得られた場合に本手法の有効症例とし14症例以上有効の場合に本法が有用とする。</p>

被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	下記説明事項について、インフォームド・コンセントにおける説明文書（添付書類：説明文書）を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを与える。なお、本臨床研究の実施に際しては、臨床研究に入るとき、骨髄採取時、手術時に同意書にて同意の確認を行う（別紙同意書参照）。
	説明事項	① 該臨床研究の目的、意義及び方法 ②当該研究を実施する機関名 ③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並びにそれらの治療法との比較 ④被験者となることを拒否することは自由であること、及び自己骨髄培養細胞の移植に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。⑤被験者となるべき者が自己骨髄培養細胞の移植に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること ⑥無償による提供であること ⑦健康被害に対する補償の有無 ⑧-1 個人情報保護の方法 ⑧-2 研究成果が匿名化の上公表されること ⑧-3 問い合わせ・苦情の受付先について詳細に説明する。⑨特許の帰属先⑩倫理委員会の種類⑪臨床研究実施期間、実施者の氏名及び職名
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	臨床研究以前に行われたあらゆる保存的、外科的治療法によっても骨癒合が得られない偽関節症例に本法は有用であることを明らかにすることによって今後の再生医療発展が期待できるため。
	代諾者の選定理由	被験者自身の意思決定が不可能な症例では親、親のいない被験者では近親者、近親者がいない場合は保護する者を代諾者とする。
	被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	患者に生じた有害事象を最小限にとどめるため、患者の安全確保を最優先し、必要な治療を行う。さらに研究機関の長に速やかに報告し、本学の医療安全管理指針に基いて対処する。
	臨床研究終了後の追跡調査の方法	移植が終了し、退院後も本院整形外科外来にて術後2年間は3か月に1回、定期的に局所並びに全身状態を観察する。その後必要に応じてエックス線撮影もしくはトモシンセス撮影を行い移植部位の状態を評価する。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	無・有
	補償が有る場合、その内容	臨床研究無過失補償保険 三井住友海上見積もり：賠償責任保険支払限度額1名1億円、1事故・期間中3億円、死亡2000万円、後遺障害最高3000万円など
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。また、本研究終了後には連結不可能匿名化を行う。
	その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。

その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法 本研究に係る術前検査、骨髄穿刺及び細胞培養に掛かる費用は、奈良県立医科大学人工関節・骨軟骨再生医学講座および整形外科教室がすべて負担する。
	② 既の実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 ベータ TGP を使用した培養細胞搭載人工骨の研究はヒト幹細胞臨床研究として他施設で行われており、それ以前に当院では先行して行ってきたが、人工骨間の間隙やドナー骨母床と人工骨との間隙を埋めないことには、人工骨どうしが癒合することは困難で、また骨に置き換わるまでに相当な時間を要する。その点で培養細胞搭載人工骨と骨芽細胞シートを併用した当該研究は新規性が認められる。

備考 1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

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

添付書類 (添付した書類にチェックを入れること)

1) プロトコル関係書類

① 研究の流れを示した図やイラストなど (ポンチ絵)

② 研究者一覧

③ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

④ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨

⑤ 研究計画書

2) 細胞品質関連書類

① ヒト幹細胞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

② 製品概要書・製品標準書・原材料 (試薬等) の品質保証書類

3) 被験者説明文書・同意書

① インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式 (採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので 3 通になると思います)

4) 研究施設基準

① 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (※参照)

② CPC 平面図

③ CPC 文書 (バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書 (SOP) 等)

5) 倫理審査委員会関連書類

① 委員名簿

② 委員会規定

③ 議事録

④ 結果通知書

その他 (資料内容:)

その他 (資料内容:)

(以下は申請時には削除してください。)

※「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」

○体制に関する審査項目

責任体制

研究責任者、品質管理者、バリデーション責任者、製造管理責任者、品質管理責任者などの設置に関して明記された書類

有害事象発生時の対応に関する書類 (標準手順書) があることが望ましい

教育体制

ヒト幹細胞臨床研究に関与する研究者に対する教育に関して明記された書類

(例) 教育訓練を受けたことを証明するための書類など

研究者の健康管理体制

健康管理体制に関する手順書

(例)健康診断と CPC 入室前検査の手順書

○設備に関する審査項目

環境管理

操作；クラス 100、培養；クラス 10000 を示す書類

設備構成・構造に関して明記された書類

無菌環境基準

層流システム、バイオハザード対策用キャビネット、HEPA フィルター換気に関して明記された書類

無菌区域（細胞調整室）、支援区域、貯蔵区域、備品保管区域に関して明記された書類

作業空間のゾーニング

空気清浄度の管理（区域毎）、ガウンテクニック室の設置（ゾーン間）に関して明記された書類

汚染対策

構造エリアの単独空調システム、室間の圧差、空気の流れ、人の動き、物の流れ、保管基準、運搬基準、更衣基準に関して明記された書類

バリデーション基準

環境管理方法ならびにその評価に関して明記された書類

◎申請時に必要な提出物内訳

1) PDF ファイル (DVD 等に入れて下さい)

・別紙様式第 1 及びその別添 (捺印のあるもの)、添付書類 1) ~ 5) を番号順に統合したもの

2) 紙ベース 1 部

・別紙様式第 1 (捺印のあるもの)、添付書類 1) ~ 5)

別紙様式第 1 と下線のある 4 文書は、厚生科学審議会科学技術部会の資料として web で公開されます。

平成 26 年 1 月 11 日

「偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究」臨床研究の要旨

奈良県立医科大学 人工関節・骨軟骨再生医学講座

川手健次

奈良県立医科大学 整形外科学教室

田中康仁、面川庄平、朴木寛弥、上松耕太、

上羽智之、清水隆昌、稲垣有佐、倉 知彦

奈良県立医科大学 健康政策医学教室

赤羽 学

奈良県立医科大学 口腔外科学教室

桐田 忠昭、柳生 貴裕、上山 善弘

偽関節は骨の欠損をともなうことと骨を作る能力が劣っているので、従来は腸骨などから自分の骨をとってきて偽関節部に移植していた。しかしその方法は健康な骨を傷つけることと量に限りがあることから、表面と孔内で骨髄間葉系幹細胞を培養した人工骨 (β -TCP) と豊富な骨芽細胞でできたシートを混合して偽関節の骨欠損部に充填し、その周囲をもう 1 枚骨芽細胞シートで包み移植する方法が有効かどうかをみるのがこの臨床研究の主旨である。

方法は移植する 4 週間前に、患者の腸骨から局所麻酔剤で 6~20mL の骨髄を骨髄針で採取して、患者さん本人の血清を培養に使うので同時に 300~450mL の患者末梢血を中央手術室で採血する。この自己血清を入れた液体培地の中に

採取した骨髄を混ぜてフラスコ内で培養する。骨髄細胞は約 14 日でフラスコ底面全体をほぼ覆い尽くすように増える。この増殖した細胞をフラスコ底面から剥離して、剥離した細胞を人工骨と混ぜて二次培養をおこなう。骨髄細胞は約 2 週間で骨芽細胞へ分化して骨芽細胞・骨基質を含む人工骨ができる。その一方で二次培養する時にリンの供給源であるグリセロリン酸を加えずに、ビタミン C とデキサメタゾンのみを培地中に投与すると、骨芽細胞群がシート状になりプレート底面に張り付くので、これをそっと剥がすことによって骨芽細胞シートができる。このシートで人工骨顆粒のすき間をのり状に埋めることや、骨芽細胞を含む人工骨を包むことができるため、非常に効率的で旺盛な骨形成を得ることができる。これらの人工骨と骨芽細胞シート複合体を骨欠損部に移植しさらにその周囲を細胞シートで包んで、その後の骨形成をエックス線撮影とトモシンセス断層撮影で観察する。この臨床研究は 7 年間で 15 症例を対象とする。

患者さまへの説明文

偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と

骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究

本臨床研究の目的

現在、整形外科、口腔外科領域の偽関節に対して、その疾患に対する治療を行う場合、病気により失われた骨をいかに元に戻すかは大きな課題です。従来は外科的な手術により別の部位にある健康な骨の移植や、人工的な骨(人工骨)の移植などを行ってきました。しかし、これらの治療法は体への負担が大きいことや、治療期間が長期化するという問題点があります。このような問題点を克服するために、奈良県立医科大学整形外科および口腔外科では「再生医療」という新しい治療方法の研究が進められてきました。

再生医療を応用することで、近年では骨疾患により失われた骨を、体への負担が少ない方法で治療することが可能になりつつあります。その方法は再生培養骨移植と言い、患者さん自身の骨髄から骨を作る細胞を取り出し、体の外で骨を作って患部に移植するというものです。この臨床研究は奈良県立医科大学「医の倫理審査委員会」で審査され、奈良県立医科大学学長により承認され、厚生労働省ヒト幹細胞指針審査委員会でも承認されたものです。

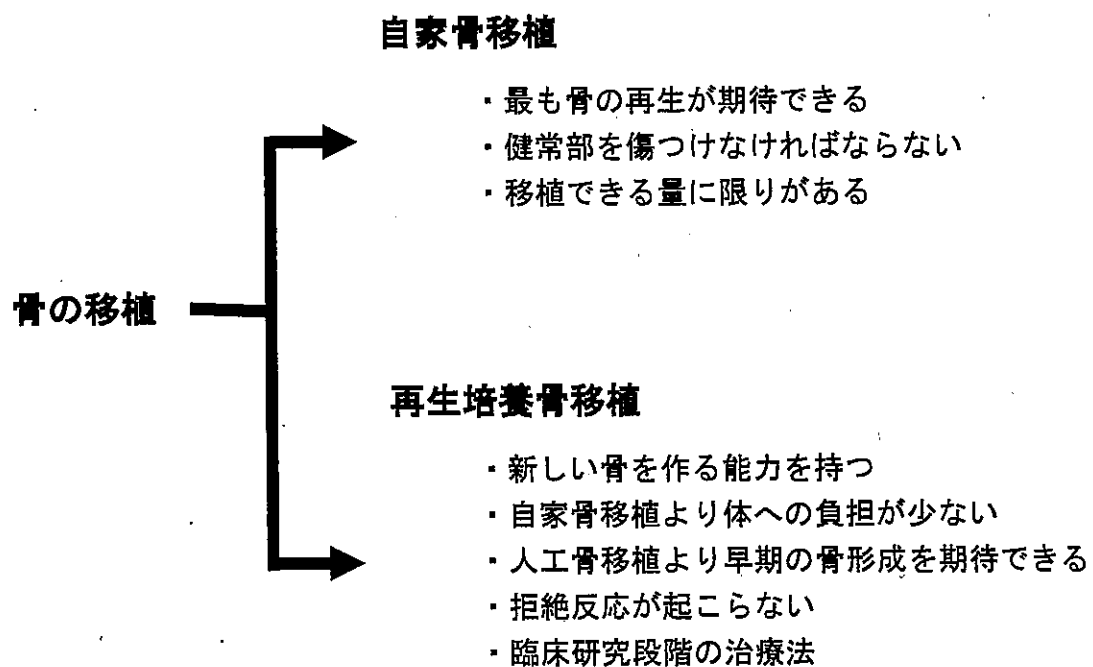
再生培養骨移植と従来の治療法との違い

偽関節により骨が大きく失われた場合、従来の治療方法は患者さん本人の健康な部位(主に腰の骨)から採取した骨(自家骨)または、骨の成分を合成して作られた人工骨を移植してきました。また、失われた骨の大きさによっては、自然治癒に頼っています。自家骨を移植する方法は、現在のところ最も骨の治癒が期待できますが、健康な部位を傷つけなければならず、採取できる量にも限りがあります。人工骨を移植する方法では使用量に制限はありませんが、移植した人工骨に骨再生能力(骨を作る能力)があまり無いため、大きな範囲の疾患に用いるのは難しく、周囲の骨とつながるのに長い治療期間を必要とします。

本臨床研究で行う治療方法の再生培養骨移植では、「患者さん本人の骨髄を局所麻酔骨盤から局所麻酔下に骨髄針で6~20mL採取すると同時に末梢血を300~450mL採取し、体の外で清潔な環境で骨を作る細胞を培養し作製した再生培養骨を移植するため、自分の骨を欠損することがないので将来何度も同じ方法ができる」ところが自家骨移植との大きな違いです。骨髄の採取は自家骨を採取するよりも、体への負担が少ない方法で行うことができ、自家骨とほぼ同等の骨修復力が期待されます。再生培養骨移植の危険性として、骨髄の細胞を培養するときに細菌やウイルスの感染がおこる可能性があります。しかし、感染を防ぐために培養前、培養中、培養後の各段階において検査を行うなどの様々な手段を講じており、また細胞培養は現段階で考

えられる最高の設備を有する施設で行われるためその可能性は極めて稀ですが、感染が生じた場合には再手術を要することもあります。また、治療後に腫瘍の発生や現在まだ発見されていない感染症などの合併症を生じる可能性がありますので手術後十分に観察いたします。

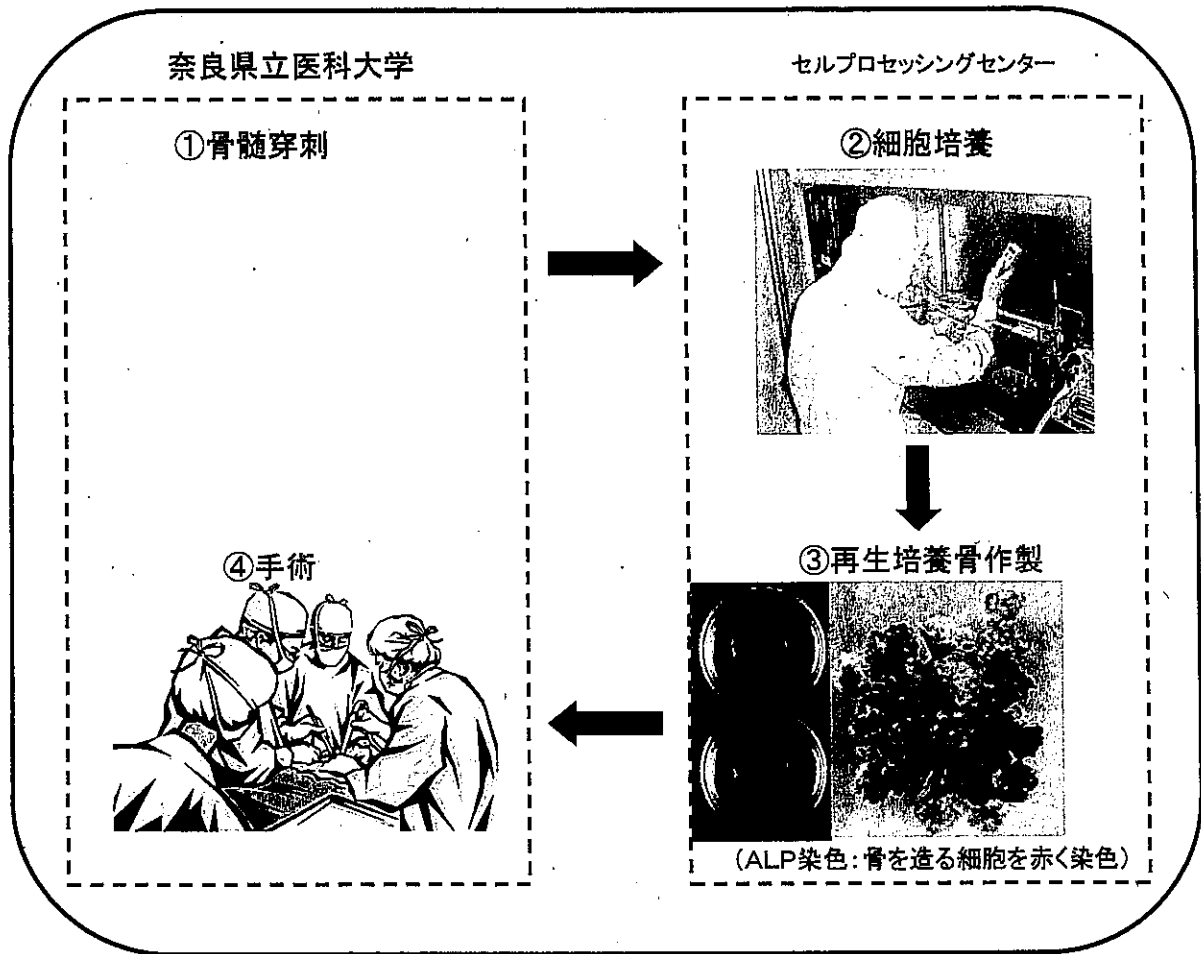
以下に骨が大きく失われた場合の骨移植の方法についての比較を図表で示します。



再生培養骨の作製方法

まず患者さん自身の細胞を取り出すために、腰の骨から骨髄を注射器で 15ml 採取する必要があります(下図①)。骨髄採取時の痛みに対しては、局所麻酔を行います。注射した部位には針による小さな穴ができますが、2日程で自然に治ります。自家骨採取と比較すると、非常に体への負担が少ない方法です。採取した骨髄に対して、「細胞培養」(下図②)という操作を行い、骨を作る能力のある細胞を 2 週間ほどかけて増やします。そしてこの細胞を人工骨と組み合わせ、さらに2週間ほど細胞培養を行うことで、人工骨の表面に患者さん自身の細胞により骨が作られます。この骨を再生培養骨(下図③)といい、自分自身の細胞が作った骨なので拒絶反応は起こらず、移植後速やかに骨の形成が始まります。このようにして作製された再生培養骨は、奈良県立医科大学の中央手術室で偽関節部位に移植されます(下図④)。本研究の特徴は同時にほぼ同様の方法で作製した骨芽細胞シートを混合して移植することです。骨芽細胞シートは骨を作る能力が非常に強くさらに速やかな骨形成が期待できます。

本治療研究の流れ



これらの細胞培養は、病院内にある培養専門施設セルプロセッシングセンターで行われます。また細胞の一部と再生培養骨の一部は、後日の検査のために冷凍保存させていただきます。なお、細胞培養を行うための下地(培地)には患者さん自身の栄養(自己血清)を使用しますので、血液を約 400mL 採血させていただく必要があります。詳細は文末の“再生培養骨移植のフローチャート”を参照して下さい。

再生培養骨移植の危険性とそれらが生じた場合の措置

再生培養骨移植は、健康な部位から骨を取る必要がなく、腰の骨から骨髓を吸引するだけという体への負担の少ない優れた方法ですが、研究段階の治療法のため完全なものではありません。

本治療方法特有の危険性として、骨髓細胞を培養するときに細菌やウイルスの感染がおこる可能性があります。しかし、感染を防ぐために培養前、培養中、培養後の各段階において検査を行うなどの様々な手段を講じており、また細胞培養は現段階で考えられる最高の設備を有する施設で行われるため、その可能性は極めて稀ですが、感染が生じた場合には再手術を要することもあります。また、治療後に腫瘍の発生など予期しない合併症を生じる可能性がありますので

手術後十分に観察いたします。本研究の治療方法にて十分な骨形成が得られない場合は、従来法による治療を行います。

手術方法はこれまでの方法と同様であり、手術の安全性に問題はありません。もちろん、これまでの治療方法で認められるような合併症(術後の発熱、疼痛、腫脹、知覚低下や移植骨が生着しない等)がおこる可能性はあります。それらが生じた場合は、これまでの治療方法と同様に、迅速に対処致します。

移植に用いる再生培養骨の安全性が確認できなかった場合は、移植手術を中止することがあります。培養開始後に患者さんの都合(病氣等)で予定日に手術ができない場合は、再生培養骨を用いた移植手術を行えないことがあります。それらの場合は、従来の治療法である自家骨移植を行うか、または再度、骨髄穿刺を行い、培養骨の移植を行うかは患者さんご自身により選択して頂くことができます。

同様の治療方法による臨床研究を、当附属病院整形外科ではセルプロセッシングセンターにて平成18年より昨年までに整形外科領域の骨の病気を対象に20症例行っていますが、腫瘍発生や感染といった再生培養骨による有害事象は1例も報告されていません。しかし、これらを心配される方は従来の治療法を受けられる事をお勧め致します。

健康被害に対する補償

本臨床研究との因果関係に係わらず、健康被害が生じた場合は、患者さんの安全確保を最優先し、被害を最小限にとどめるために必要な治療を行います。本臨床研究は臨床研究補償保険に加入しています。

同意にあたって

この臨床研究への協力はあなたの自由意志であり、強制ではありません。ご協力頂ける場合の治療法の選択もあなたの自由意思により決定できます。また、本臨床研究に同意できない場合においても、あなたの不利益になるようなことはありません。また、一旦同意された後でも、同意を撤回することはいつでも可能です。拒否または撤回をされても、あなたが不利益を受けることはなく、従来法による治療が継続されることをお約束致します。

治療に関わる費用について

本研究に係る術前検査、骨髄穿刺及び細胞培養に掛かる費用は、奈良県立医科大学整形外科科学教室、口腔外科学教室及び人工関節・骨軟骨講座ですべて負担させていただきますが、その他の保険適応診療は患者さんの自己負担となります。

追跡調査について

手術後の経過を観察するだけでなく、本臨床研究の適切な評価を行うために追跡調査を行います。退院後少なくとも5年間は、整形外科および口腔外科外来にて定期的に移植部位ならびに、全身状態の観察を行い、必要に応じて種々の検査を行います。また、手術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後必要に応じてレントゲン撮影、CT撮影、又はMRI撮影を行います。

個人情報について

患者さんの個人情報を保護することは、法律で定められた医師、歯科医師の義務です。個人情報の保護にあたっては、採取された骨髄や、血液などの検体からは氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報は取り除かれ、代わりに新しく符号が付けられることで(「匿名化」と言います)、個人を特定されないようにします。

この研究によって得られた結果は、個人情報保護法にのっとり、個人情報の識別ができないようにして、学会や学術雑誌等で公表されることがありますので、ご了承下さい。

基礎研究のための細胞利用

骨髄培養細胞の一部を利用して、基礎研究を行わせていただきます。具体的には、骨髄培養細胞の冷凍保存、骨髄培養細胞の運搬方法、酸素の濃度を変えて骨髄細胞の培養に適した環境についての実験を行います。このような研究を通し、再生医療は進歩してきました。骨髄培養細胞の一部を利用して行う、基礎研究にご理解いただければ幸いです。

基礎研究で使用する細胞からは個人を特定できる情報は取り除かれ、匿名化処理が施されているため、個人が特定されることはありません。また、個人を特定するような実験は行われません。基礎研究のための細胞利用への同意は任意であり、強制するものではありません。

本臨床研究についての問い合わせ先

奈良県立医科大学 人工関節・骨軟骨再生医学講座 教授 川手健次

奈良県立医科大学 整形外科学講座 教授 田中康仁

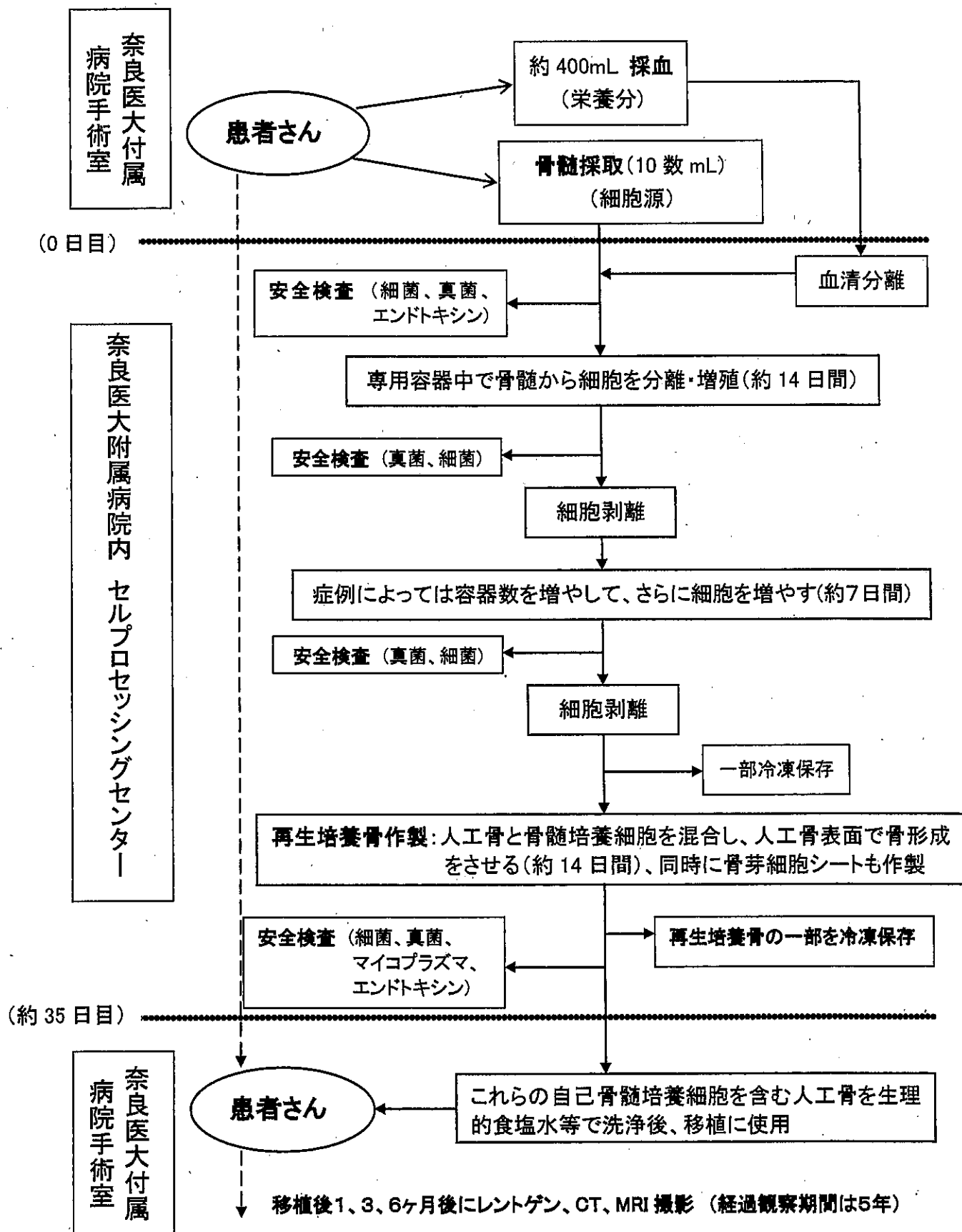
奈良県立医科大学口腔外科学講座 教授 桐田忠昭

0744-22-3051 (内線 2341, 3425, 3427)

苦情の受付先

奈良県立医科大学付属病院医療相談室 0744-22-3051 (内線 3224)

再生培養骨移植のフローチャート



自己骨髄培養幹細胞による偽関節治療の同意書

殿の病名は _____ です。

あなたの骨折は長期間の治療にかかわらず未だ骨癒合が得られていません。この疾患には自分の骨を病巣に移植する手術が通常行われてきました。しかし、この為には自分の正常な骨を採取する必要があります。最近ではセラミック等の人工骨も用いられるようになりましたが、人工骨そのものの治癒能力は旺盛ではありません。そこで骨髄の中には骨を作る細胞が存在していますので、骨髄より骨を作る能力のある細胞を増やしてセラミックと混和するとセラミックは治癒能力を持ちます。このような細胞を含んでいるセラミックを治療に用いると治癒機転は向上することが想定されます。このためには、骨髄を腰の骨から数 ml 採取する必要があります。この骨髄採取は局所麻酔下に注射器で吸引します。採取部位には針による小さな穴ができますが縫合する必要もなく数日で自然に治ります。約4週間かけてこの細胞とセラミックを複合化させて、同時に作った骨芽細胞シートとともに病巣に充填します。そうすると、このセラミックには骨を作る能力のある細胞が多数含まれていますので、病巣はすみやかに治癒することが期待できます。なお、この細胞培養は培養専門施設（セルプロセッシングセンター）でおこなわれます。あなたのこの臨床研究の参加は今後の偽関節治療の発展に寄与する可能性が期待され、この研究が有効であることが認められるためにはあなたの参加が必要です。詳細は別紙“自己骨髄培養幹細胞による骨関節疾患の治療計画”を参照して下さい。

以上のように、これはたいへん優れた治療法ですが、種々の栄養素を加えて細胞を培養増殖させる時における感染や腫瘍発生の危険性は否定できません。もちろん、感染を防ぐための様々な手段を講じていますので、その可能性は極めて稀ですが、この危険性を重大視される方は従来の手術療法を受けられる事をおすすめいたします。また、この同意書に対して拒否あるいは撤回をされる権利があり、このことによって不利益な扱いを受けることはありません。各疾患によって病状、経過、予後などが異なりますので個別に説明します。また骨髄培養細胞の一部を利用して、基礎研究を行わせていただきます。

なお被験者および代諾者の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び方法についての資料を入手または閲覧できます。また厚生労働省の担当者に臨床研究の内容を伝えることがあります。特許は奈良県立医科大学に帰属されます。

奈良県立医科大学医の倫理審査委員会承認

臨床研究実施期間 厚生労働省承認日から7年間

臨床研究責任者 奈良県立医科大学人工関節・骨軟骨再生医学講座 教授 川手健次

平成 年 月 日 整形・口腔外科 ㊟

上記のように説明を受けました。その内容について十分に理解しましたので

臨床研究：偽関節を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨と骨芽細胞シート複合体の有用性を検証する研究

に参加することに同意します。

本人：現住所

平成 年 月 日

氏名 _____ ㊟ 生年月日 _____ 明治、大正 昭和、平成 年 月 日

親族：現住所
(続柄)

氏名 _____ ㊟ 生年月日 _____ 明治、大正 昭和、平成 年 月 日

奈良県立医科大学附属病院長

殿

自己骨髄培養幹細胞による偽関節治療の同意書

殿の病名は _____ です。

あなたの骨折は長期間の治療にかかわらず未だ骨癒合が得られていません。この疾患には自分の骨を病巣に移植する手術が通常行われてきました。しかし、この為には自分の正常な骨を採取する必要があります。最近ではセラミック等の人工骨も用いられるようになりましたが、人工骨そのものの治癒能力は旺盛ではありません。そこで骨髄の中には骨を作る細胞が存在していますので、骨髄より骨を作る能力のある細胞を増やしてセラミックと混和するとセラミックは治癒能力を持ちます。このような細胞を含んでいるセラミックを治療に用いると治癒機転は向上することが想定されます。このためには、骨髄を腰の骨から数 ml 採取する必要があります。この骨髄採取は局所麻酔下に注射器で吸引します。採取部位には針による小さな穴ができますが縫合する必要もなく数日で自然に治ります。約4週間かけてこの細胞とセラミックを複合化させて、同時に作った骨芽細胞シートとともに病巣に充填します。そうすると、このセラミックには骨を作る能力のある細胞が多数含まれていますので、病巣はすみやかに治癒することが期待できます。なお、この細胞培養は培養専門施設（セルプロセッシングセンター）でおこなわれます。あなたのこの臨床研究の参加は今後の偽関節治療の発展に寄与する可能性が期待され、この研究が有効であることが認められるためにはあなたの参加が必要です。詳細は別紙“自己骨髄培養幹細胞による骨関節疾患の治療計画”を参照して下さい。

以上のように、これはたいへん優れた治療法ですが、種々の栄養素を加えて細胞を培養増殖させる時における感染や腫瘍発生の危険性は否定できません。もちろん、感染を防ぐための様々な手段を講じていますので、その可能性は極めて稀ですが、この危険性を重大視される方は従来の手術療法を受けられる事をおすすめいたします。また、この同意書に対して拒否あるいは撤回をされる権利があり、このことによって不利益な扱いを受けることはありません。各疾患によって病状、経過、予後などが異なりますので個別に説明します。また骨髄培養細胞の一部を利用して、基礎研究を行わせていただきます。

なお被験者および代諾者の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び方法についての資料を入手または閲覧できます。また厚生労働省の担当者に臨床研究の内容を伝えることがあります。特許は奈良県立医科大学に帰属されます。

奈良県立医科大学医の倫理審査委員会承認

臨床研究実施期間 厚生労働省承認日から7年間

臨床研究責任者 奈良県立医科大学人工関節・骨軟骨再生医学講座 教授 川手健次

平成 年 月 日 整形・口腔外科

Ⓔ

上記のように説明を受けました。その内容について十分に理解しましたので

平成 年 月 日 に骨髄採取と採血

を受けることに同意します。

なお、この細胞培養には血清を必要としますが、希望する血清は以下の通りです。

自家血清（約400mlの採血を必要とします）

本人：現住所

平成 年 月 日

氏名 _____ Ⓔ 生年月日 _____ 明治、大正 昭和、平成 年 月 日

親族：現住所

(続柄)

氏名 _____ Ⓔ 生年月日 _____ 明治、大正 昭和、平成 年 月 日

奈良県立医科大学附属病院長

殿

自己骨髄培養幹細胞による偽関節治療の同意書

殿の病名は _____ です。

あなたの骨折は長期間の治療にもかかわらず未だ骨癒合が得られていません。この疾患には自分の骨を病巣に移植する手術が通常行われてきました。しかし、この為には自分の正常な骨を採取する必要があります。最近ではセラミック等の人工骨も用いられるようになりましたが、人工骨そのものの治癒能力は旺盛ではありません。そこで骨髄の中には骨を作る細胞が存在していますので、骨髄より骨を作る能力のある細胞を増やしてセラミックと混和するとセラミックは治癒能力を持ちます。このような細胞を含んでいるセラミックを治療に用いると治癒機転は向上することが想定されます。このためには、骨髄を腰の骨から数 ml 採取する必要があります。この骨髄採取は局所麻酔下に注射器で吸引します。採取部位には針による小さな穴ができますが縫合する必要もなく数日で自然に治ります。約4週間かけてこの細胞とセラミックを複合化させて、同時に作った骨芽細胞シートとともに病巣に充填します。そうすると、このセラミックには骨を作る能力のある細胞が多数含まれていますので、病巣はすみやかに治癒することが期待できます。なお、この細胞培養は培養専門施設（セルプロセッシングセンター）でおこなわれます。あなたのこの臨床研究の参加は今後の偽関節治療の発展に寄与する可能性が期待され、この研究が有効であることが認められるためにはあなたの参加が必要です。詳細は別紙“自己骨髄培養幹細胞による骨関節疾患の治療計画”を参照して下さい。

以上のように、これはたいへん優れた治療法ですが、種々の栄養素を加えて細胞を培養増殖させる時に起こる感染や腫瘍発生の危険性は否定できません。もちろん、感染を防ぐための様々な手段を講じていますので、その可能性は極めて稀ですが、この危険性を重大視される方は従来の手術療法を受けられる事をおすすめいたします。また、この同意書に対して拒否あるいは撤回をされる権利があり、このことによって不利益な扱いを受けることはありません。各疾患によって病状、経過、予後などが異なりますので個別に説明します。また骨髄培養細胞の一部を利用して、基礎研究を行わせていただきます。

なお被験者および代諾者の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び方法についての資料を入手または閲覧できます。また厚生労働省の担当者に臨床研究の内容を伝えることがあります。特許は奈良県立医科大学に帰属されます。

奈良県立医科大学医の倫理審査委員会承認

臨床研究実施期間 厚生労働省承認日から7年間

臨床研究責任者 奈良県立医科大学人工関節・骨軟骨再生医学講座 教授 川手健次

平成 年 月 日 整形・口腔外科

㊞

上記のように説明を受けました。その内容について十分に理解しましたので

平成 年 月 日 に手術名：自己骨髄培養幹細胞を用いた 手術
を受けることに同意します。

本人：現住所

平成 年 月 日

氏名 _____ ㊞ 生年月日 _____ 明治、大正
昭和、平成 年 月 日

親族：現住所
(続柄)

氏名 _____ ㊞ 生年月日 _____ 明治、大正
昭和、平成 年 月 日

奈良県立医科大学附属病院長

殿

