

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

○諮問及び付議 .....P 1

### ○ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書等

(大阪大学大学院医学系研究科)

- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P 4
- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P 6

(奈良医科大学)

- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P21
- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P23

(東海大学)

- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P29
- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P31

(国立循環器病センター)

- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P37
- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P39

(京都大学)

- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P47
- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P49

**(京都大学)**

- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P52
- ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P54

**○参考資料**

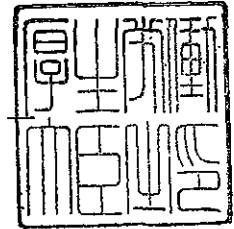
- ・ 厚生科学審議会科学技術部会  
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿.....P57
- ・ 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」  
に基づく審査の流れ.....P58
- ・ ヒト幹細胞臨床研究に関する指針(平成 18 年厚生労働省告示第 425 号).....P59



厚生労働省発医政第0905001号  
平成19年9月5日

厚生科学審議会会長  
久道 茂 殿

厚生労働大臣 舩添 要



### 諮 問 書

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

### 記

1. 平成19年3月7日に大阪大学大学院医学系研究科長から提出された「虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究」計画
2. 平成19年5月7日に奈良県立医科大学学長から提出された「自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療（自己骨髄培養間葉系細胞由来の再生培養骨を用いた顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患に対する治療）」計画
3. 平成19年4月16日に東海大学医学部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髓核細胞を用いた椎間板再生研究」計画

4. 平成19年6月29日に国立循環器病センター総長から提出された「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第I-II相臨床試験」計画

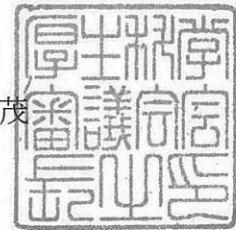
5. 平成19年6月5日に京都大学医学部附属病院病院長から提出された「大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」計画

6. 平成19年6月5日に京都大学医学部附属病院病院長から提出された「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治療の検討」計画

厚 科 審 第 7 号  
平成 1 9 年 9 月 5 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 茂



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

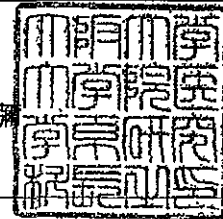
標記について、平成19年9月5日付け厚生労働省発医政第0905001号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 19年 3月 5日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市山田丘 2-2 (郵便番号 565-0871)
	名称	大阪大学大学院医学系研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学大学院医学系研究科 医学系研究科長 遠山 正彌



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
虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学 教授 澤 芳樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究
申請受理年月日	平成 19年 3月 7日
申請者	大阪大学大学院医学系研究科長 遠山正弥
実施施設及び 総括責任者	実施施設：大阪大学医学部 総括責任者：澤芳樹
対象疾患	虚血性心疾患（冠動脈バイパス術を施行する症例）
ヒト幹細胞の 種類	骨髄由来 CD133 陽性細胞（骨髄由来幹細胞）
実施期間及び 対象症例数	承認日より4年間 4例
治療研究の概要	虚血性心疾患患者で冠動脈バイパス術による血行再建が適応となるが、一部これが不可能な部位を合併する者を対象とし、心筋虚血の改善を目的に、自己骨髄由来 CD133 陽性細胞の心筋内移植を行う。最終的に虚血性心筋症として心臓移植や補助人工心臓を必要とする患者において、かかる治療を回避できる可能性も期待でき、社会的意義は大きいと思われる。
その他（外国での状況等）	重症心不全患者に対して骨髄単核球細胞移植が欧米で行われ、心機能改善効果が報告されているがその効果は十分ではない。CD133 陽性細胞は骨髄由来細胞の中でも特に未分化な幹細胞であり、心筋への移植後に血管内皮細胞や心筋細胞にも分化することから心機能改善を期待している。欧米ではすでに自己 CD133 陽性細胞の心筋への移植は臨床試験が行われており、今回、大阪大学医学部では国際共同研究として当該臨床研究を行うものである。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

平成19年3月7日

臨床研究の名称	虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究	
研究機関		
名称	大阪大学大学院医学系研究科	
所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2	
電話番号	Tel: 06-6879-5111	
FAX	Fax: 06-6879-5019	
研究機関の長		
役職	医学系研究科長	
氏名	遠山 正彌	
研究責任者		
所属	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学 同附属病院 心臓血管外科	
役職	教授・科長	
氏名	澤 芳樹	
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-3160 / Fax: 06-6879-3163	
E-mail	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	
最終学歴	大阪大学医学部大学院(医師・医学博士)	
専攻科目	心臓血管外科 再生医学	
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	共同研究機関 無	
所在地		
電話番号	Tel: - -	
FAX	Fax: - -	
共同研究機関の長		
役職		
氏名	印	



臨床研究の目的・意義

背景

近年、我が国の死亡率第2位を占める心臓病のうち虚血性心疾患は、食生活の欧米化や社会的ストレスの増大、運動不足などの危険因子の増加により年々増加し、年間 100 万人以上にのぼるともいわれている。これに伴い、虚血性心疾患の診断・治療は著しく進歩し、経皮的冠動脈形成術(PTCA)や冠動脈バイパス術(CABG)等の内科的・外科的治療体系がほぼ確立されている。その治療患者数も PTCA で年間 13 万人以上、CABG で年間 1 万人以上にのぼり(日本冠動脈外科学会全国統計, 1998)、日常医療として定着している。しかしながら、PTCA や CABG の治療対象患者においても心筋障害は血管病変に応じて種々の程度に存在し、心筋の viability が残存するものびまん性の血管病変を有するため、血行再建不可能な病変部位を約 10%の症例で合併し、術後も胸痛や心不全が残存し予後不良な重症例が見られる。このような症例に対する有効な治療法はなく、その管理に難渋する。最近、このような症例に対し、骨格筋芽細胞移植や骨髄単核球細胞移植が欧米で行われ、特に骨髄単核球細胞移植において急性心筋梗塞における心機能改善効果が報告されているが(資料 6-1)、重症心不全の治療効果は十分とはいえず、また、骨髄単核球細胞移植の場合、macrophage も同時移植され心筋障害をきたす場合もあるといわれ(論文非公開)、また非選択的な骨髄細胞移植では、高度の石灰化をきたしたとの報告もある(資料6-2)。

これに対し、CD133 陽性細胞は未分化な幹細胞であり、endothelial cell に分化すると報告されている(資料6-3, 4)。CD133 陽性細胞を stem cell growth factor (SCGF)、vascular endothelial growth factor(VEGF)存在下で 14 日間培養することにて、大部分の細胞が KDR、Tie-2、Ulex *europaeus* agglutinin-I、von Willebrand factor を発現し血管内皮細胞の性質を示すと報告されている。

Table 1. Percentages of positive cells in the adherent cell fraction derived from AC133<sup>+</sup> cells in liquid culture for 14 days in the presence of VEGF and SCGF

Patient	Antibodies								
	CD34	CD34	VE-Cadherin	KDR	Tie-2	Ulex	vWF	CD1a	CD14
1	31.0	28.5	48.0	99.5	99.5	99.5	99.5	0	0
2	30.4	15.6	52.3	99.8	99.8	99.8	99.8	0	0
3	35.0	32.2	55.5	99.7	99.8	99.7	99.7	0	0

The percentage of positive cells was obtained by calculating the number of positive cells per number of cells counted.

Abbreviations: SCGF = stem cell growth factor, Ulex = Ulex europaeus agglutinin-I, VEGF = vascular endothelial growth factor.

資料 3 より抜粋

また、欧米においては虚血性心疾患を対象疾患として、CD133 陽性細胞を直接心筋へ移植する臨床研究が行われており良好な成績を収めている。ドイツ、Rostock 大学の報告においては、当プロトコールと同様の冠動脈バイパス術による血行再建と併用した自己由来 CD133 陽性細胞の移植が 6 名の患者に施行され、悪性化や術後不整脈を来たした症例は認めず、死亡例は認めなかったと報告されている。また、5 例の患者において血流の改善が認められ、4 例の患者の左室機能の改善が認めれたと報告されている(資料 5)。

以上から、本臨床治療計画は、虚血性心疾患に対し、自己由来 CD133 陽性細胞の心筋内移植を本邦で初めて行い、本治療法の安全性を本邦においても確認することを目的とする。

#### 目的

本細胞治療臨床研究では、虚血性心疾患を対象疾患として、冠動脈バイパス術による血行再建と併用して、欧米ですでに安全性や有効性が報告されている自己由来 CD133 陽性細胞を、血行再建が不可能な部位へ移植し、自己由来 CD133 陽性細胞の心筋内投与の安全性を検討することを目的とする。安全性は、臨床症状のほか、心電図検査、ホルター心電図、負荷心電図検査、胸部レントゲン、胸部 CT 等にて評価する。

本臨床研究では、虚血性心疾患のため冠動脈バイパス術による血行再建が適応となるが一部これが不可能な部位を合併する患者を対象とする。尚、本臨床研究に使用される CD133 陽性細胞単離装置 (Clini MACS) はすでに欧米で市販されている。

#### 研究の医学的意義

本細胞治療臨床研究では、エンドポイントとして虚血性心疾患の治療に対する自己 CD133 陽性細胞による細胞移植療法の安全性を評価する。本治療法の安全性が確認できれば、本治療法の有効性を評価する症例数を増やした次の臨床研究にステップアップすることが可能であり、最終的には CD133 陽性細胞による細胞治療を受けた患者における血管新生による側副血行路形成および心機能改善と QOL の評価を併せて行うことが可能である

#### 研究の社会的意義

本細胞治療臨床研究により、虚血性心疾患の治療に対する自己 CD133 陽性細胞による細胞移植療法の安全性が確認しえ、さらに次の臨床研究にて CD133 陽性細胞による細胞治療を受けた患者における血管新生による側副血行路形成および心機能改善と QOL の改善が評価しえれば、胸痛発作を有する患者では症状の改善が期待できる。また、一部の患者では側副血行路の増加ないし拡張により心不全が改善し、日常生活における活動性が向上する可能性がある。さらに、最終的に虚血性心筋症として心臓移植や補助人工心臓を必要とする患者において、かかる治療を回避できる可能性も期待できるものと思われる。

このような患者では、代替療法がないために心臓移植、左室補助人工心臓装着の適応となることを考えれば、本臨床研究により、膨大な治療費の削減が可能となり、高騰した医療費の低減に結びつくと考えられる点から、社会的意義は大きいと思われる。

臨床研究の対象疾患	
名称	虚血性心疾患(冠動脈バイパス術を施行する症例)
選定理由	虚血性心疾患であり冠動脈バイパス術や PCI が不可能な領域を有する患者に対して本治療法が施行され、術後の胸痛を抑え、心機能改善が得られれば、生活の質の向上が可能である。
被験者等の選定基準	<p>(2)性別:男性及び女性(妊娠中及び妊娠の可能性のある女性を除く)。(性別による血管新生療法の効果が違うことは報告されていないが、妊娠中もしくは妊娠の可能性のある女性は胎児への細胞治療の影響が確立していないため、その対象から除く)</p> <p>(3)年齢:原則として、18歳以上75歳未満。</p> <p>(4)対象:上記疾患により、PCI や CABG が適さない虚血領域を有する症例。</p> <p>(5)適応除外事項:</p> <p>(A)インフォームドコンセントを得られない患者</p> <p>(B)悪性新生物を有するあるいは可能性のある患者及びその既往のある患者</p> <p>(C)肝硬変を合併する患者</p> <p>(D)敗血症あるいは全身性感染症</p> <p>(E)感染症(HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれか陽性または RPR 定性検査陽性のもの)</p> <p>(F)慢性透析患者</p> <p>(G)その他、責任医師が不相当と判断した患者</p> <p>適応評価は、心臓血管外科、循環器内科で開催される心臓血管外科症例検討会において、適応患者の選定について検討する。申請者は、前述の選定基準に基づいて患者を選定し、インフォームドコンセントを得るものとする。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来 CD133 陽性細胞(骨髄由来幹細胞)
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	<p>採取方法</p> <p>一連の手技は、大阪大学附属病院手術室にて行う。全身麻酔下に約 250-300ml 程度の骨髄液(CD133 陽性細胞数 <math>1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8</math> 個程度)を採取する。骨髄液採取中は、循環動態の変化や術中骨髄液採取部位の出血に十分留意する。</p> <p>CD133陽性細胞単離</p> <p>バイパス術を行っている間に、CD133 陽性細胞の単離を行う。単</p>

	<p>離は、採取した骨髄液約 250-300ml を Clini MACS を用いて行う。Clini MACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug) の認可を得ている。骨髄液から、Clini MACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌の容器を全ての段階において用いる。機械等のトラブルにより、CD133 陽性細胞の単離が行えなかった場合は、冠動脈バイパス術のみを行うものとする。術前の患者説明において、その旨を説明し了承を得る。また、術後にも患者に CD133 陽性細胞の単離が行えなかった旨を説明する。</p> <p>CD133 陽性細胞の単離後、細胞洗浄液を用いて無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験を施行する。これらの結果が判明するのは、細胞移植後であるため、異常値が出た場合は術後に結果を患者に説明し、臨床症状により、抗菌剤投与等の適切な方策をとることとする。</p> <p><b>CD133陽性細胞移植</b></p> <p>細胞移植は、26 ゲージの針を用いて、CD133 陽性細胞を約 30ヶ所の(各0.2ml;トータル6ml) 心筋内へ移植する。部位は ungraftable な病変領域にほぼ均等に(10mm 間隔)分散させて選択する。なお、術中心電図や血圧をモニターするとともに、食道エコーもモニターとして用いる。</p>
調製(加工)行程	有・○無
非自己由来材料使用	○有・無 動物種(マウス) 抗 CD133 抗体
複数機関での実施	有・○無
他の医療機関への授与・販売	有・○無
安全性についての評価	<p><b>骨髄穿刺に関する安全性</b></p> <p>循環動態に悪影響を及ぼさないよう約 250-300ml 程度の骨髄液(CD133 陽性細胞数 <math>1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8</math> 個程度)を採取する。当科では、これまで骨髄単核球細胞の心臓への移植時に骨髄穿刺を行っているが、移植時における有害事象は発生していない。国立循環器病センターにおける臨床研究において、骨髄採取時に心不全が悪化、左室補助人工心臓を装着せざるを得ず、臨床研究より逸脱した症例があるとのことである。本申請に於いては、麻酔科医による全身管理が行われている中での骨髄採取であり、骨髄液採取中、循環</p>

動態に細心の注意を払い、もし循環動態の悪化が認められた場合、骨髄液採取を中止し、遅滞なく体外循環を行うとともに、可及的すみやかに冠動脈バイパス手術を行う。

#### 患者に投与する物質の純度及びその安全性

CD133 陽性細胞の単離は、骨髄から採取した骨髄液約 250-300ml を出発物質として、CliniMACS を用いて行う。CliniMACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug) の認可を得ている。骨髄液から、CliniMACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために無菌実験室で精製し、無菌の容器を全ての段階において用いる。これまでに、同システムを用いた細胞移植により感染などの有害事象の報告はない(文献 5, 6, 7)。

#### 細胞移植に関する安全性

細胞溶液としては、総量 6ml と少量であり、移植部位は総数 30 箇所であるが、26G 針を使用し、1cm 以上の間隔をあけて、細胞移植を行うため、注射針による組織損傷は少なく、注射による移植の負荷は軽度と考える。

海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。

本申請者らは、骨格筋芽細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。

#### 術後不整脈の検討

手術後 1 ヶ月間は心電図モニターやホルター心電図による不整脈のチェックを行い、万一、危険な不整脈が検出されれば、適切な投薬を行う。治療抵抗性である場合、植え込み型除細動器装着も考慮する。海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。また、CliniMACS を用いた自己 CD133 細胞移植では、細胞の注射による移植であるにも関わらず、重篤な不整脈は報告されておらず、危惧される不整脈による不利益よりも、患者が得られる利益がはるかに凌駕すると考えられる。加えて、本申請者らは、骨格筋芽

	<p>細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>海外での注射針による CD133 陽性細胞移植の臨床試験状況は、以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 独国:6例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植し、4例に左室駆出率の改善を認め、残る 2 例にはシンチでの血流改善を認めた。(Lancet.2003, 361;45-46)</li> <li>・ 伊国:2例の心筋梗塞症例、2例の虚血領域を有する症例に CD133 陽性細胞を移植し、心筋梗塞症例に viability の改善、虚血症例に血流改善を認めた。残る 2 例に関しては、未報告。(Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-1813)</li> <li>・ 独国:5例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植。心機能の改善に関しては未報告。(Cytotherapy. 2004;6:523-526)</li> <li>・ 米国:55例の患者に CD133 陽性細胞を移植。冠動脈バイパス術と細胞移植群と冠動脈バイパス術を比較したところ、細胞移植を行った群において有意に心機能の改善、血流改善を認めた。(86<sup>th</sup> annual meeting, AATS, 2006)</li> </ul> <p>以上のごとく、CliniMACS を用いた虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する有効性、安全性に関し記載した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>適応症例に対し、まず全身麻酔下に約 250-300ml 程度の骨髄液 (CD133 陽性細胞数 <math>1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8</math> 個程度) を採取する。骨髄液採取中、循環動態の変化や術中骨髄液採取部位の出血に十分留意する。</p> <p>骨髄液採取後、予定通り冠動脈バイパス術を行う。</p> <p>バイパス術を行っている間に、CD133 陽性細胞の単離を行う。単離は、採取した骨髄液約 250-300ml を Clini MACS を用いて行う。Clini MACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug) の認可を得ている。骨髄液から、Clini MACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌の容器を全ての段階において用いる。機械等のトラブルにより、CD133 陽性細胞の単離が行えなかった場合は、冠動脈バイパス術のみを行うものとする。術前の患者説明において、その旨を説明し了承を得る。また、術後に</p>

も患者に CD133 陽性細胞の単離が行えなかった旨を説明する。

CD133 陽性細胞の単離後、細胞洗浄液を用いて無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験を施行する。これらの結果が判明するのは、細胞移植後であるため、異常値が出た場合は術後に結果を患者に説明し、臨床症状により、抗菌剤投与等の適切な方策をとることとする。

細胞移植は、26 ゲージの針を用いて、CD133 陽性細胞を約 30ヶ所の (各 0.2ml; トータル 6ml) 心筋内へ移植する。部位は ungraftable な病変領域にほぼ均等に (10mm 間隔) 分散させて選択する。なお、術中心電図や血圧をモニターするとともに、食道エコーもモニターとして用いる。

なお、以上の骨髄液採取から細胞単離、細胞移植にかかる流れ図を資料 3 として添付している。

(細胞移植前、後評価)

(1)臨床検査項目及び観察項目(資料4 参照)

A 細胞移植前検査、観察事項(選定時検査終了後6ヶ月以内であれば、そのデータを用いる)

( i ) 臨床所見、症状: NYHA 分類、狭心痛重症度(Canadian Cardiac Score)

( ii ) 生化学的検査ほか:

a) 血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質 (Na、K、Cl、HCO<sub>3</sub>)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー (CEA、AFP、CA19-9)

b) 尿検査: 尿タンパク、尿糖(定量)、潜血、ケトン、pH、沈渣

c) 便: ヒト Hb

(iii) 心臓超音波検査

(iv) 血管造影

Rentrop Score (collateral grading score)

(v) 心筋血流イメージング(SPECT)

(vi) 胸部レントゲン

(vii) 心電図検査

(x) その他の検査等



	<p>a)胸部 CT b)頭部 CT</p> <p>B 細胞移植後検査、観察事項</p> <p>( i ) 臨床所見、症状:NYHA 分類、狭心痛重症度(Canadian Cardiac Score) : (術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)</p> <p>( ii ) 生化学的検査ほか: (術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年))</p> <p>a)血液学的検査:赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質 (Na、K、Cl、HCO3)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー (CEA,AFP,CA19-9;1ヶ月後のみ)</p> <p>(iii)心臓超音波検査(術後 7,14日,1,3,6カ月,1,2年)</p> <p>(iv)血管造影(術後3カ月以内、1年) Rentrop Score (collateral grading score)</p> <p>(v) 心筋血流イメージング(SPECT)(術後3カ月)</p> <p>(vi)ホルター心電図(術後7日、1ヶ月、3ヶ月)</p> <p>(vii)負荷心電図検査(術後1カ月、3カ月)</p> <p>(viii)胸部レントゲン(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)</p> <p>(vix)心電図検査(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)</p> <p>(x)その他の検査等</p> <p>a)胸腹部 CT(必要時) b)頭部 CT(必要時)</p> <p>(Xii)その他主治医が必要と判断した検査に関しては随時行う。</p> <p>その他</p> <p>本研究の実施・評価および倫理委員会への報告</p> <p>申請者は、発生した有害事象について心臓血管外科症例検討会に報告する。本臨床研究は、循環器内科、心臓血管外科で構成される心臓血管外科症例検討会の承認のもと、実施、及び評価を行う。治療の実施および心臓血管外科症例検討会による評価等については、逐次、当該科より倫理委員会に報告する。</p> <p>患者死亡後の病理解剖</p>
--	--

	<p>患者の死亡後の病理解剖について、治療前からの患者本人及び家族の同意のもとに実施し、以下の項目を検討する。退院後、自宅もしくは他病院にて死亡した際は、当該科に連絡してもらい、家族の同意のもとに、阪大病院にて病理解剖を行う。</p> <p>a. HE染色、マッソントリクローム染色による移植細胞や線維化の検討</p> <p>b. アルカリフォスファターゼ免疫染色による血管密度の検討</p> <p>死亡時には、肝臓、腎臓、脾臓、腸管、肺等主要臓器を摘出し、病理病態学教室に組織解析を依頼し、死因の検討を行う。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>心臓血管外科、循環器内科で開催される心臓血管外科症例検討会にて、本研究の適応と診断された場合、別紙の「心臓、大血管手術を受けられる方へ」(資料5)に従って、「患者さんへ」(資料2)をもとに患者、家族に説明を行い、別紙の同意書(資料1)を対象患者本人から得た後、手術を施行する。</p> <p><u>倫理的問題点</u></p> <p>1. 同意書、及び本人の同意について</p> <p>ヘルシンキ宣言に則り、同意書を元に患者に説明し、本臨床研究のメリット、デメリットを十分理解されたうえで、患者本人が治療法を選択し、患者本人の同意を得た後、本臨床研究を実施する。</p> <p>患者に対する説明書には、当該治療及び当該治療以外の代替治療がないことを明記し、本治療のメリット、デメリットを記載している。</p> <p>本臨床研究のメリット、デメリットは以下のように考えている。</p> <p>メリット:冠動脈バイパス術やPCIができない領域が存在するため、出現する可能性のある術後胸痛や心不全を予防することができる。この結果、生活の質の向上、及び延命効果が得られる可能性がある。</p> <p>デメリット:骨髄穿刺部の出血等がデメリットになるが、当科でこれまで施行してきた限り、出血を認めた症例はない。</p> <p>2. 社会的、医学的妥当性について</p> <p>本臨床研究の対象となるのは、冠動脈バイパス術やPCIがで</p>

	<p>きない領域が存在する患者であり、冠動脈バイパス術と併用して行うため、これまで以上の効果を期待できる。</p> <p>3. 自己細胞を用いるため、拒絶反応のおそれがない。</p> <p>4. 被験者の人権保護への配慮</p> <p>患者には自由意志による参加であることを十分に説明し、不参加の場合、患者に不利益を与えるものでないことを告知する。また同意後の意思の撤回の自由も保障する。</p> <p>5. データ保存</p> <p>生物由来製品を使用しているため、改正薬事法(第68条の9)に準じ、この治療における患者のデータ保存は、20年間とする。</p>
説明事項	<p>添付資料2に基づき、</p> <p>①目的および方法</p> <p>②予想される効果及び副作用</p> <p>メリット:冠動脈バイパス術やPCIができない領域が存在するため、出現する可能性のある術後胸痛や心不全を予防することができる。この結果、生活の質の向上、及び延命効果が得られる可能性がある。</p> <p>デメリット:骨髄穿刺部の出血等がデメリットになる可能性があること。</p> <p>③当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容</p> <p>④治療に同意しない場合でも、不利益を受けないこと</p> <p>⑤治療に同意した場合でも、随時これを撤回でき不利益を受けないこと</p> <p>⑥その他の被験者の人権の保護に関し必要な事項</p> <p>についての事項に関し説明を行う。</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>	
研究が必要不可欠である理由	<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とはしない</p>
代諾者の選定方針	<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とはしないため、代諾者は選定しない。</p>
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処法	<p>重大な事態の定義</p> <p>本研究において、各被験者の登録した時点より生じた全ての有害事象又は副作用のうち、「重大な事態」は新GCP基準に基づき以下のように定義する。なお、臨床研究との因果関係は問わない。</p> <p>(1)死亡</p> <p>(2)死亡につながるおそれがある事態</p>

	<p>(3)入院または入院期間の延長  (4)障害  (5)障害につながるおそれがある事態  (6)後世代における先天性の疾病又は異常  (7)ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある事態  (8)その他</p> <p>倫理委員会への報告事項</p> <p>新 GCP 基準に基づく上記「重大な事態」に加え、以下の事象のうち「重大な事態」にあたらないと考えられた場合でも、ただちに研究機関長及び倫理委員会に申告し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠し、厚生労働大臣に報告を行うか否かの判断を仰ぐ。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心室細動等の重篤な不整脈の発生、及び不整脈の治療状況</li> <li>2. 組織検討により予期しなかった有害事象が発生した場合（移植細胞の腫瘍化等）</li> <li>3. 細胞単離の際の事象（細菌感染等）</li> <li>4. 術中の有害事象（骨髄穿刺時、及び細胞移植時の有害事象）</li> <li>5. 担当医師が本研究による有害事象であると推測しえた事項</li> </ol> <p>なお、厚生労働大臣への報告に当たっては、所定の様式に加え、「研究責任者から研究機関の長への報告」の写し、「研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問」の写し、ならびに「研究機関内倫理審査委員会から研究機関の長への意見」の写しを添えて報告する。研究期間のみならず、総括報告書の厚生労働大臣への提出の後10年間は厚生労働大臣へ報告することとしている。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>退院後は外来通院にて経過観察を行うが、特殊救急部及び近隣救急隊との連携のもと、救急時の搬送が速やかに行われるような配慮を行う。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して研究期間終了後10年間とし、GVP(Good Vigilance Practice)基準にのっとり、定期的な外来受診を促す。この期間中に何らかの有害事象(定義は新GCPの定義するところによる)</p>

	<p>が認められた場合は、すみやかに厚生労働大臣へ報告することとしている。</p> <p>なお、本申請は、生物由来製品(Clini MACS に用いられている抗 CD133 抗体部分)を使用した臨床研究であるため、改正薬事法(第 68 条の9)に準じ、この治療における患者のデータ保存は、20 年間とする。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護法の方法	
連結可能匿名化の方法	国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の管理に関する規程による
その他	
その他の必要な事項 (細則を確認してください)	<p>費用</p> <p>当該臨床研究にかかる費用は大阪大学医学部附属病院が負担する。</p> <p>新規性についての考察</p> <p>CD133 陽性細胞移植について</p> <p>海外での注射針による CD133 陽性細胞移植の臨床試験状況は、以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 独国:6 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植し、4 例に左室駆出率の改善を認め、残る 2 例にはシンチでの血流改善を認めた。(Lancet.2003, 361;45-46)</li> <li>・ 伊国:2 例の心筋梗塞症例、2 例の虚血領域を有する症例に CD133 陽性細胞を移植し、心筋梗塞症例に viability の改善、虚血症例に血流改善を認めた。残る 2 例に関しては、未報告。(Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-1813)</li> <li>・ 独国:5 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植。心機能の改善に関しては未報告。(Cytotherapy. 2004;6:523-526)</li> <li>・ 米国:55 例の患者に CD133 陽性細胞を移植。冠動脈バイパス術と細胞移植群と冠動脈バイパス術を比較したところ、細胞移植を行った群において有意に心機能の改善、血流改善を認めた。(86<sup>th</sup> annual meeting, AATS, 2006)</li> </ul>

	<p><b>研究の実施場所</b></p> <p>大阪大学医学部附属病院を実施場所とする。その実施は、学内の各内科学、麻酔科の各講座、中央手術部、集中治療部、中央検査部、中央放射線部などの関連部門および看護部との綿密な連携のもとに行う。退院後は外来通院にて経過観察を行うが、特殊救急部及び近隣救急隊との連携のもと、救急時の搬送が速やかに行われるような配慮を行う。</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 本様式中に書き切れない場合は、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:資料1. 同意文書 )
- その他(資料内容:資料2. 「患者さんへ」 )
- その他(資料内容:資料3. 治療手順チャート )
- その他(資料内容:資料4. 患者症状、側副血行路スコア表 )
- その他(資料内容:資料5. 「心臓、大血管手術を受けられる方へ」 )
- その他(資料内容:資料6. 文献一覧;CD133 陽性細胞移植についての海外報告 )
- その他(資料内容:資料7. 筋芽細胞+骨髄単核球細胞移植による心筋再生 )
- その他(資料内容:資料8. ポンチ絵 )
- その他(資料内容:資料9. 国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の管理に関する規定 )
- その他(資料内容:資料10. SOP )

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 19年 3月 26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	奈良県橿原市四条町840番地 (郵便番号 634-8521)
	名称	奈良県立医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	奈良県立医科大学 学長 吉田 修 

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
自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療 (自己骨髄培養間葉系細胞由来の再生培養骨を用いた顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患に対する治療)	奈良県立医科大学 口腔外科学講座 教授 桐田 忠昭



ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療 (自己骨髄培養間葉系細胞由来の再生培養骨を用いた顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患に対する治療)
申請受理年月日	平成 19 年 5 月 7 日
申請者	奈良県立医科大学 学長
実施施設及び 総括責任者	実施施設: 奈良県立医科大学 総括責任者: 桐田 忠昭
対象疾患	顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患
ヒト幹細胞の 種類	自己骨髄培養間葉系細胞
実施期間及び 対象症例数	各々の疾患(顎骨腫瘍 10 例、顎骨腫瘍類似疾患 10 例)に 対し合計20症例、実施期間は承認後5年間とする。
治療研究の概要	患者自身の骨髄から培養して得られた骨芽細胞を用い、より低侵襲で、高い治療効果を望める治療法を確立することを目的とする。移植試料の調整にあたっては、腸骨から骨髄採取を行い、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にて培養を行う。骨髄由来間葉系細胞を骨芽細胞へ分化させ、骨芽細胞・骨基質を含む人工骨を作製し、顎骨欠損部に移植する。
その他(外国での状況等)	奈良県立医科大学整形外科で行われている自己骨髄培養細胞の臨床研究では、長管骨を対象疾患とし、本研究と同様の骨髄採取法および移植材料を用いている。ドイツで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用は、本研究と同様の対象疾患であるが、顎骨から骨髄を採取し、移植材料としてコラーゲンを用いている。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療 (自己骨髄培養間葉系細胞由来の再生培養骨を用いた顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患に対する治療)		
研究機関			
名称	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		
FAX番号	(0744)29-8876		
研究機関の長			
役職	奈良県立医科大学学長		
氏名	吉田 修		
研究責任者			
所属	奈良県立医科大学 口腔外科学講座		
役職	教授		
氏名	桐田 忠昭		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0744-29-8875 / Fax: 0744-29-8875	
	E-mail	oralsurg@naramed-u.ac.jp	
最終学歴	昭和62年 3月 奈良県立医科大学大学院医学研究科 修了		
専攻科目	口腔外科		
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	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 組織・再生工学研究グループ		
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46		
電話番号	06-6494-7807		
FAX番号	06-6494-7861		
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	独立行政法人産業技術総合研究所理事長		
氏名	吉川弘之		

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>顎骨の良性腫瘍や腫瘍類似疾患の治療法として、摘出術、病巣搔爬術などがある。これらにより生じる骨欠損に対し、従来から患者の健常部より採取した自家骨または人工骨を移植骨として用いていた。本臨床研究の目的は、自家骨移植を回避する治療法の開発にある。自家骨移植は採取量に限りがあるだけでなく、健常部に侵襲を与えるため、術後採骨部の感染、神経麻痺などの合併症が起こる可能性があり、その代替法の開発が望まれている。自家骨移植の代替法として、顎骨領域で現在行われることがある人工骨移植は、大きな骨欠損には適用は難しく、ほとんど骨再生は期待できない。ラット顎骨欠損モデルを用いた予備実験(添付書類: 予備実験)においても、移植8週後の組織評価において人工骨(オスフェリオン)移植では骨再生はみられないにも関わらず、オスフェリオンを用いた再生培養骨移植では骨再生が認められており、顎骨欠損における人工骨移植の無効性および再生培養骨移植の有効性を確認している。人工骨を用いた再生培養骨移植は、すでに大腸骨では臨床効果が認められており、顎骨においても応用可能であると考ええる。本治療法が確立されれば、自家骨移植を回避することができるため、患者に与える恩恵は大なるものである。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	顎骨良性腫瘍、腫瘍類似疾患
選定理由	<p>顎骨内には、さまざまな良性腫瘍や腫瘍類似疾患が生じる。これらは良性であっても、摘出・搔爬後、比較的大きな骨欠損を生じる。本研究では、顎骨内に骨欠損を生じる疾患のうち、比較的大きな骨欠損が大きい、顎顔面の形態異常や咀嚼・発音機能障害を生じやすく、二次的な顎骨骨折の危険性を有する上記疾患を選定した。腫瘍および腫瘍類似疾患のうち悪性腫瘍は、病変自体のコントロールが難しいため除外した。</p>
被験者等の選定基準	<p>対象は奈良県立医科大学附属病院歯科口腔外科を受診した上記疾患を有する患者で、骨欠損に対し自家骨移植が必要と判断された患者とする。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は被験者としない。対象年齢は、20歳以上60歳未満とする。対象疾患数は顎骨良性腫瘍10例、顎骨腫瘍類似疾患10例とし、研究期間は承認後5年間とする。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来間葉系細胞
由来	<p style="text-align: center;">(自己)・非自己・株化細胞      生体由来・死体由来</p>
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>患者の腸骨から10数mlの骨髄を骨髄針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取は医師と連携の上、主治医が中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で行う。麻酔はキシロカインを用いた局所麻酔を使用する。自己血清を培養に用いるので、骨髄採取日、もしくはそれ以前に約400mlの患者血液を中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で採取して血清を分離する。主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターにて、産業技術総合研究所のスタッフの監督のもと、培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては主治医がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した主治医名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/ml硫酸ゲンタマイシンと15%自己血清を含んでいる液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、T-75 フラスコを用いて炭酸ガス培養器(5%CO<sub>2</sub>, 37°C)内で行う。骨髄2mlに対して20mlの培地を加える。フラスコ底面に接着した細胞を約14日間増殖させる。これは骨髄細胞に含まれる間葉系細胞の増殖である。この増殖した細胞を動物由来成分不含有のトリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を用いてフラスコより剥離して、再度フラスコ内で培養することで必要細胞数を確保する。その後、剥離した細胞を人工骨と混和して上記培養条件下に培養を行う。用いる人工骨は、オスフェリオン(規格:A1, A2, A3, A4, G1-1, G1-5, G2-1, G2-5, G3-2, G3-5, G4-2, G4-5, 60G2-2, 60G2-5, 60G3-2, 60G3-5, 60G4-2, 60G4-5 医療機器承認番号: 21800BZZ10045000号 製造販売元: オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社)で、ガンマ線照射により滅菌済みである。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>上記培養時に70μM アスコルビン酸、10mM βグリセロリン酸、100nM デキサメタゾンを培地中に添加する。この条件下で培養することにより間葉系細胞は約2週間で骨芽細胞へ分化する。この培養操作により骨芽細胞・骨基質を含む人工骨(再生培養骨)が作製可能である。これらの再生培養骨を奈良県立医科大学附属病院中央手術室で、骨欠損部に生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄後に移植する。細胞調整方法の詳細に関しては、(添付書類:培養手順)を参照願います。</p>
調製(加工)行程	(有)・無
非自己由来材料使用	(有)・無 動物種(ブタ)
複数機関での実施	(有)・無
他の医療機関への授与・販売	有・(無)
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、産業技術総合研究所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、細菌・真菌検査、エンドトキシン検査を行う。骨髄は培養開始時に細菌・真菌検査を行い、搬送時の汚染を否定する。培養過程において培養操作時の汚染を否定するため、細菌・真菌検査を行う。さらに最終培地交換時に培養上清より、細菌・真菌検査、マイコプラズマ検査を行い、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。エンドトキシン試験は、培養開始時に作成する調整培地について行っており、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、手術日の仮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、奈良県立医科大学付属病院 医療安全管理指針(別紙参照)に則って対応する。現在までに産総研は、大学病院または国立研究機関と共同で80症例以上の自己骨髄由来間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。</p> <p>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髄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使用する。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 phosphate染色、ヌードラットへの皮下移植を行う。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>共同研究者の大串らは、骨髄間葉系細胞を生体外で増殖させることに成功し、この増殖された細胞が生体内において骨形成を示すことを報告している(別紙:研究者の研究業績27)。生体外で形成された骨組織は生物学的に活性が高く、また長期にわたりその活性は安定していた。さらに最近では骨髄間葉系細胞が生体外でミネラルの沈着を伴うコラーゲンを種々生体材料上で産生させうる条件を設定した。このミネラルはハイドロキシアパタイトでアルカリフォスファターゼ活性陽性の細胞により産生され、またその細胞は骨を形成する骨芽細胞に特異的なオステオカルシン遺伝子を発現していた。以上のことは単なるカルシウムとリンの沈着が生体材料上で起こったのではなく、生体内で起こりうる骨形成が生体外でも生じうることを示している。さらに、この生体外で形成された骨組織が引き続いて生体内でも新生骨形成能力を持つことを証明した。以上の結果は主にラットでの結果であるが、ヒトにおいてもインフォームドコンセントのもとに70歳を超える高齢者から得られたヒト骨髄細胞を用いて、同様の結果を得ており、ヒト骨髄細胞でも骨芽細胞へ分化しうる事を確認している。また、対象疾患が異なるも本研究計画と基本的には同様の研究は、奈良県立医大整形外科が平成13年に医の倫理委員会の承認を受け、産業技術総合研究所との共同研究により、平成17年までに数十例以上の臨床応用が行われており、症例数、観察期間は限定的ではあるが、その有効性と安全性は確認されている。ラット顎骨欠損モデルを用いた予備実験(添付書類:予備実験)においても、移植8週後の組織評価において人工骨(オスフェリオン)移植では骨再生はみられないにも関わらず、オスフェリオンを用いた再生培養骨移植では骨再生が認められており、顎骨欠損における人工骨移植の無効性および再生培養骨移植の有効性を確認している。人工骨を用いた再生培養骨移植は、すでに大腿骨では臨床効果が認められており、顎骨においても応用可能であると考えます。</p> <p>自己骨髄培養細胞を用いての骨関節疾患の治療については、奈良県立医大整形外科と産業技術総合研究所から報告がなされている(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況①)。人工材料を用いての間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化研究の手法は大串が開発したもので、以後もこれに関して数多くの発表をおこなっている(別紙:研究者の研究業績4, 6, 13, 14, 19)。また、自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用はドイツ(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)、日本では名古屋大学付属病院歯科口腔外科(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)でもおこなわれ、今回の計画とは細胞の種類、人工骨を用いることの相違はあるが、培養条件や用いる試薬に基本的に差異はなく、その有効性と安全性は確認されている。</p>
臨床研究の実施計画	別紙参照(自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療計画書)
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>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(別紙参照)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・コンセントを受ける。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、再生培養骨の移植時の計3回、文書にて同意の確認を行う。</p>
<p>説明事項</p>	<p>①当該臨床研究の目的、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</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>研究が必要不可欠である理由</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は被験者としていない。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	まず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、対処方針を仰ぐとともに、本学の医療安全管理指針(別紙)に基づいて対処する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	移植が終了し、退院後も本院口腔外科外来にて術後5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、以後必要に応じてエックス線撮影もしくはCT撮影を行い、移植部位の状態を評価する。移植後の評価については、術後5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、以後必要に応じてエックス線撮影およびCT撮影を行います。エックス線撮影(パントモグラフィ)の評価は、Grey level measurements法(Spontaneous resolution of simple bone cysts. Damante JH, Da S Guerra EN, Ferreira Jr O. Dentomaxillofac Radiol. 2002 May;31(3):182-6.)を用い、不透過性の変化を経時的に定量評価する。CTでは、同一断面にてMPR(多断面再構成)画像を作製し、骨欠損部位に関心領域(ROI)を設定する。CT値500以上999以下を測定領域とし、病変の最大径を含んだMPR断面についてROI内の測定領域の面積を経時的に定量評価する。
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	(空白)
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。
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  骨髄穿刺及び細胞培養、人工骨に掛かる費用は、すべて奈良県立医科大学口腔外科学講座と産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループが負担をする。骨髄穿刺、人工骨に掛かる費用は奈良県立医科大学口腔外科学講座講座研究費より、細胞培養に掛かる費用は産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループの運営交付金より資金を調達する。患者の通院交通費、一般診療に要する費用、手術(骨髄穿刺を除く)・入院費は患者自己負担とする。  ②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項  奈良県立医科大学整形外科科学講座などで行われている自己骨髄培養細胞の臨床研究(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況①)と比較して、対象疾患(顎骨良性腫瘍及び腫瘍類似疾患、顎骨骨髄炎、顎骨骨折、口蓋裂)に新規性が認められる。ドイツで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)と比較すると、腸骨から骨髄を採取すること及び、人工骨を用いることに新規性が認められる。名古屋大学付属病院歯科口腔外科などで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)と比較すると、人工骨を用いることに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。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書


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: 医療安全管理指針)
- その他(資料内容: 自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療計画書)
- その他(資料内容: 予備実験)
- その他(資料内容: 培養手順)
- その他(資料内容: 医工学応用実験計画書審査結果)
- その他(資料内容: 医の倫委要録)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 19年 4月 13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 (郵便番号 259-1193)
	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 医学部長 猪子英俊 

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 整形外科学講座 教授 持田 譲治

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
申請受理年月日	平成 19 年 4 月 16 日
申請者	東海大学医学部 医学部長 猪子英俊
実施施設及び 総括責任者	実施施設:東海大学医学部 総括責任者:持田 讓治
対象疾患	腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症、腰椎不安定症の手術適応例
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	2007 年 9 月 1 日～2009 年 8 月 31 日 15 歳から 30 歳までの 10 症例
治療研究の概要	腰椎椎間板を摘出、あるいは椎間板摘出+骨移植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。
その他(外国での状況等)	椎間板疾患の治療法開発には栄養因子注入療法、遺伝子治療と細胞移植療法が柱となっているが、椎間板固有の髄核細胞を用いた細胞移植療法を考案し、さらに髄核細胞の活性化細胞として骨髄間葉系幹細胞に注目したのは東海大学医学部整形外科が国内外を通してはじめてである。



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	持田讓治		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0463 - 93 - 1121                      /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、脊椎脊髄外科学		
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書

氏名	
臨床研究の目的・意義	別紙2参照
<b>臨床研究の対象疾患</b>	
名称	腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症、腰椎不安定症
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。摘出し廃棄していた椎間板組織を当該、隣接、その他の椎間板の変性進行抑制に用いることを想定し選択した。
被験者等の選定基準	別紙3参照
<b>臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
種類	骨髄間葉系幹細胞
由来	<input type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	別紙4参照
調製(加工)行程	別紙5参照 <input type="radio"/> 有・無
非自己由来材料使用	<input type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無      動物種(      )
複数機関での実施	<input type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無
安全性についての評価	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された髄核細胞に感染なし、染色体異常なし、免疫不全マウスへの活性化髄核の移植後の腫瘍化なし
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	別紙6参照

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	別紙7参照
<b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b>	
手続	別紙8参照
説明事項	別紙9参照 15項目を含む
<b>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</b>	
研究が必要不可欠である理由	より若年例の腰椎椎間板変性症例が活性化髄核再挿入術に適しておりこのため15歳から19歳の未成年例も含まれる。
代諾者の選定方針	原則的に両親を代諾者とするが、不都合な場合には成年兄弟も可能とする。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙10参照
臨床研究終了後の追跡調査の	2015年までは本臨床研究責任者が実施する。2016年以降は整形外科領域



## 臨床研究の目的・意義

研究の目的：本研究の目的は腰椎椎間板ヘルニアなどの腰椎椎間板変性疾患を持つ患者を対象に、自家骨髄間葉系幹細胞によって活性化された自家髄核細胞を変性進行が予測される当該椎間板、隣接椎間板やその他の椎間板内へ移植し、その椎間板変性過程を抑制、あるいは椎間板の再生を試み、画像上、臨床上の有効性を評価することである。

研究の意義：椎間板組織の変性は非可逆的過程であり、通常に加齢変化以上にその変性進行が加速する際には病的状態として色々な症状が現れる。例えば、腰椎椎間板ヘルニア発症後やヘルニア腫瘍摘出術後に当該椎間板変性がさらに進行したり、腰椎椎間板変性疾患（たとえば腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症、腰椎不安定症）で当該椎間板に対する固定術後にその隣接する椎間板やその他の椎間板の変性が進行し、その結果、腰痛や腰部の giving way(不安定感)がしばしば出現する。投薬、理学療法などで症状が改善しない場合には新たな手術が追加され、その大多数例では変性が進行した椎間板部位を骨移植によってさらに固定する方法が選択される。しかし、脊椎には1) 体重の支持、2) 神経のコンテナ、3) 関節という重要な3つの機能があり、この固定術は関節機構を損ない、脊椎の機能全体に悪影響を及ぼす結果となる。

本研究の意義は、椎間板組織の変性過程を時間的に遅延させる、あるいは再生の方向に向かわせることにより、脊椎の持つ関節機構を温存し、また体重の支持機構の破綻を抑制し、付随する色々な症状の出現を抑制することができることである。

被験者等の選定基準


下記の選定基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1 年齢 15 歳から 30 歳 性別を問わない
- 2 上記対象疾患のうち以下の術式が適応される症例  
顕微鏡下後方ヘルニア摘出術、内視鏡的後方ヘルニア摘出術、経皮的髄核摘出術、  
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）
- 3 上記対象疾患、適応術式の内、移植対象となる下記変性椎間板を有する例が適応となる。  
すなわち、腰椎椎間板ヘルニア摘出術例で隣接はじめ他の椎間板に変性が進んでいる場合や、各種椎間板変性疾患で椎体間固定術を行った際に、その隣接椎間板はじめ他の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ある。画像上は MRI で Pfirrmann 分類（椎間板ヘルニア例以外で使用）で III、Mochida 分類（椎間板ヘルニア例で使用）で moderate の変性像を示す例。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成19年 5月 7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丁目7番1号 (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) 06-6833-9865 (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 北村 惣一郎 

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の臨床応用に関する第I-II相臨床試験	国立循環器病センター・脳血管内科・部長 成冨 博章

### 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第 I-II 相臨床試験
申請受理年月日	平成 19 年 6 月 29 日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：国立循環器病センター 総括責任者：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 12 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。
その他（外国での状況等）	神経幹細胞を用いた細胞治療は、国外でいくつか報告されている。米国ではブタ胎仔由来細胞等を用いた臨床試験が行われたが、有効性は殆ど示されなかった。韓国および札幌医科大学では、骨髄単核球細胞の静脈内投与による脳梗塞治療が報告されている。また、欧州では骨髄単核球細胞を用いた急性期虚血性心疾患に対する臨床試験が複数行われている。



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	急性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第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験
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丁目7番1号
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	北村 惣一郎 印
研究責任者	
所属	国立循環器病センター脳血管内科
役職	部長
氏名	成富 博章 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6833-5012 / Fax: 06-6835-5137
E-mail	hnaritom@hsp.nvvc.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	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 組織・再生工学研究グループ
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46
電話番号	06-6494-7807
FAX番号	06-6494-7861
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	組織・再生工学研究グループ グループ長
氏名	大串 始
臨床研究の目的・意義	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、再生医療学的手法を用いた新たな治療法の臨床応用が開始

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>され、その臨床効果が示唆されている。特に、自己骨髄単核球を投与する様々な臨床試験で、有効性が示されるとともに、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。また、脳梗塞モデルを使った検討では、骨髄単核球等を用いた梗塞後の静脈投与により、①脳梗塞により傷害された神経機能の改善効果、②脳梗塞容量の減少効果、③血管および神経再生の促進効果、等が多数の施設より示されている。本臨床試験は、心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄単核球細胞の静脈内投与を行い、その安全性と神経機能の回復効果を評価することを目的としている。本治療法が確立されれば、現状で有効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>
<b>臨床研究の対象疾患</b>	
<b>名称</b>	心原性脳塞栓症
<b>選定理由</b>	<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、それと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、血栓溶解療法と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>
<b>被験者の選定基準</b>	<p>&lt;選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>①心原性脳塞栓症と診断されている。</li> <li>②年齢が20歳以上75歳以下である。</li> <li>③発症後7日目の時点でNIHSSが10点以上である。</li> <li>④来院時に比し、発症7日後のNIHSS改善度が5点以下である。</li> <li>⑤発症後10日以内に骨髄単核球細胞採取が可能である。</li> <li>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</li> </ol> <p>&lt;除外規準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>①CTにて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。</li> <li>②開頭減圧術を予定している。</li> <li>③急性心筋梗塞を併発している。</li> <li>④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。</li> <li>⑤血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数<math>\leq 10</math>万/mm<sup>3</sup>)</li> <li>⑥腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン<math>\geq 2.0</math>mg/dl)</li> <li>⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。 i 腹部CT検査、ii 胸部X検査、iii 便潜血検査、iv 腫瘍マーカー(GEA、Ca19-9)検査を行う。</li> <li>⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。</li> <li>⑨感染性心内膜炎が疑われる。</li> <li>⑩他の臨床試験に参加している。</li> <li>⑪担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。</li> <li>⑫独立症例検討委員会で不適切な症例であると判断された。</li> </ol>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者の選定基準	<p>目標症例数は、骨髄採取量25ml(低用量群)および、骨髄採取量50ml(高用量群)の各6症例で合計12症例、実施期間は承認後3年間とする。</p> <p>[附録]脳梗塞患者を心原性脳梗塞症と診断する方法</p> <p>心原性脳塞栓症の診断基準</p> <p>A. 必須項目:塞栓源となる心疾患の検出</p> <p>機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動(lone Af以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流(smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下</p> <p>B. 二次項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 神経症候の突発完成</li> <li>2. 多臓器への塞栓(既往、併発)</li> <li>3. 特徴的なCT・MRI所見             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 複数血管支配領域の大脳皮質または小脳梗塞</li> <li>2) 出血性梗塞(早期、皮質部広汎、基底核部)</li> </ol> </li> <li>4. 特徴的な脳血管撮影所見             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 再開通現象(閉塞部位の末梢への移動、消失)</li> <li>2) 栓子陰影</li> </ol> </li> </ol> <p>C. 補助的項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 異なる血管領域のTIAの前駆</li> <li>2. 特異な脳卒中症候群             <p style="margin-left: 20px;">global aphasia without hemiparesis, spectacular shrinking deficit, top of the basilar syndrome, isolated PCA syndrome</p> </li> <li>3. CT・MRI所見             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 境界明瞭な皮質梗塞</li> <li>2) 出血性梗塞(B3-2の特徴以外のもの)</li> <li>4. 脳血管撮影所見                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) アテローム硬化性血管病変の欠如</li> <li>2) 遠位分枝閉塞</li> <li>3) 梗塞巣の広がりを説明できる血管閉塞所見の欠如</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol> <p>A+B2項目以上またはA+B1項目+C2項目以上を満たす場合を確定診断とする。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄単核球細胞
由来	(自己)非自己・株化細胞 (生体由来)死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>骨髄細胞保存液(RPMI1640 培地 100ml+ヘパリンナトリウム2000単位に混和する)を準備する。採取容器に骨髄細胞保存液:3mlおよびACD-A液:4ml(低用量群)又は骨髄細胞保存液:6mlおよびACD-A液:8ml(高用量群)を入れておく。吸引用注射器には骨髄細胞保存液を1mlずつ分注する。国立循環器病センター手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する(不穏、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する)。患者の両側腸骨、左右各3-5箇所、合計6-10箇所より、骨髄穿刺針を用いて1回に数ml~十数ml吸引し低用量群では25ml、高用量群では50ml採取する。採取後、検体に識別コード及び登録番号を付し、3時間以内に主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>単核球分離操作は主治医の責任の下、産業技術総合研究所のスタッフと共に産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターで行う。4倍量のヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を採取した骨髄に混和させ希釈する。遠心チューブにFicoll-Paque PREMIUMと希釈した骨髄が3:4の割合になるように加え、比重遠心法(400G、40分、室温)にて単核球を分離する。分離した単核球にヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(150G、10分、室温)、上清を除去し単核球の洗浄を行う。さらにヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(100G、10分、室温)、上清を除去する単核球の洗浄操作を2回繰り返す。得られた単核球細胞をヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地に懸濁し、一部を使用して細胞数測定をおこなう。懸濁した骨髄単核球細胞をチューブ等にて保存し、単離後3時間以内に国立循環器病センターへ搬送する。以上の操作により分離された骨髄単核球細胞は、国立循環器病センターSCU病棟にて末梢静脈より経静脈的に2ml/minの注入速度でシリンジポンプを用いて投与される。無菌性の担保のため、手術室で採取した骨髄細胞は主治医が滅菌チューブにて搬入し、開封及び細胞の処理はセルプロセッシングセンター内の安全キャビネット内で行う。また、処理された細胞は滅菌されたシリンジに詰めた状態で主治医が搬出する。搬出後の細胞は、国立循環器病センターSCU内で無菌的に静注される。</p>
調製(加工)行程	(有) 無
非自己由来材料使用	(有) 無 動物種 (ヒト)
複数機関での実施	(有) 無
他の医療機関への授与・販売	有 (無)
安全性についての評価	<p>担当医師は①細胞投与2時間後、24時間後、7日後、30日後に有害事象に関する全般的な評価(症例報告書参照)を行うとともに、②細胞投与24時間後、7日後、30日後における神経症状の悪化に関する評価(NIHSSおよびJSS)、③細胞投与24時間後、7日後における脳出血等に関する評価(Brain CT)、を行い症例報告書に記載する。</p> <p>有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。</p> <p>有効性と安全性に関して1例ごとに実施症例の報告を行うとともに、最初の2症例においては、細胞投与30日後の評価が終了してから次の症例のエントリーを開始する。低用量群6例の「症例報告書(投与7日後)」が回収された時点で中間解析を実施する。このときの中間解析では、骨髄採取に伴う循環動態の変動や骨髄単核球投与が主な原因であると判断された神経症状の悪化症例(採取前と比較して投与7日目のNIHSSが2点以上の悪化)に関する検討を行い、高用量群6例のプロトコル治療の継続の可否を決定する。</p> <p>骨髄細胞精製の各操作段階において、安全性検査を実施する。単核球分離のため骨髄採取に用いる容器・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。</p> <p>特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、搬送に際し取り扱いに注意する。移植後に有害事象の発生が生じたときのために、骨髄採取及び単核球分離に使用する試薬類と分離した単核球細胞は、細菌・真菌検査を行う。非自己由来成分を含有する試薬は骨髄を希釈時に用いる血清アルブミン(ヒト)となる。ヘパリンおよびヒト血清アルブミンは日本薬局方のもを採用し安全性を確保する。使用する患者には有効性、安全性等の適切な説明を行い、理解を得る。ACD-A液も日本薬局方のもを使用する。液体培地(RPMI1640:GIBCOカタログ番号11835)はフィルター滅菌処理済のものを使用する。</p>
安全性についての評価	<p>比重遠心法で使用するFicoll(Ficoll-Paque PREMIUM: GE Healthcare) は、エンドトキシン検査がされているものを使用する。最終産物は、チューブ等に密閉し、</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>3時間以内に国立循環器病センターに搬入する。使用した細胞、試薬は、その一部を後託品として冷凍保存し5年間保存する。特定生物由来製品のヒト血清アルブミンを使用していることもあり、使用記録は少なくとも10年間保存する。細菌、真菌検査に関しては、全自動微生物培養検出装置(バクテアラート 3D 微生物培養検査システム、日本ビオメリュー株式会社)を用いて行う。微生物を液体培地で培養し、産生されるCO<sub>2</sub>を自動的・経時的に測定する装置である。国立循環器病センターと産総研において、現在までに心不全患者に対して、細胞培養技術を用いた自己骨髄由来間葉系細胞移植が行われており、すべての症例で細菌、真菌検査は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。本研究では細胞精製後速やかに移植を行うので、細菌、真菌検査の結果を待たずに細胞移植を行うが、培養操作がないため、さらに細菌や真菌の増殖のリスクは非常に低いと考えている。また、陽性症例が検出された場合は、独立症例検討委員会に報告し、追跡調査を行う。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>前臨床研究ではヒト病態に近い自己血栓によるカニクイザル塞栓モデルを開発し、脳梗塞後の骨髄採取およびその静脈内投与に関する検討を行った(合計5頭)。全身麻酔下において血管撮像装置およびPETを使用し超選択的カテーテル法により自己血栓を中大脳動脈より投与することにより中大脳動脈領域の脳梗塞を作成した。脳梗塞の確認はMRIを用いて行った。脳梗塞作成後7日後に両側腸骨より骨髄液の採取(10ml)を採取し、上記プロトコルに基づきFicollを使った骨髄単核球細胞の精製後、静脈より自己骨髄由来単核球細胞の投与を行った。FDG-PETを用いた細胞の追跡では投与骨髄単核球細胞は肺にはほとんど集積しておらず、主に脾臓にその集積が観察されたが、投与後1時間の時点においても末梢血中のCD34陽性細胞(血管血球系幹細胞分画)は約2.5倍の増加が観察された。骨髄単核球細胞投与後においても神経症状の順調な回復が観察されると共に、血液学的検査や血液生化学検査においても異常所見を認めなかった。長期(最長20カ月)にわたる追跡においても脳出血、脳梗塞再発など、細胞投与に伴う副作用は観察されていない。また、精製単核球の安定性を検討するため産業技術総合科学研究所細胞プロセッシングセンターにて上記プロトコルに基づきヒト由来骨髄単核球の精製を行い、その安定性(生存率)に関する検討をヌクレオカウンター測定により行った結果、精製ヒト骨髄単核球は精製12時間後においては99%以上、66時間後においても98%以上と高い生存率を示した。さらに、韓国における脳梗塞患者に対する骨髄由来間葉細胞を用いた臨床試験においては、比較的少量の骨髄間葉細胞の慢性期脳梗塞患者(本研究ではより効果的な亜急性期に細胞投与を行う)に対する静脈内投与において、その有効性および安全性が報告されている。以上の結果より、本臨床研究は有効な治療法がなくかつ重篤な予後が予想される重症心原性脳塞栓症患者に対する治療効果が期待できるとともに、かつ安全に施行可能であると考えている。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙、「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第I-II相臨床試験」研究計画書参照</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>患者本人(ただし患者本人が理解、判断不能の場合は家族)に十分な説明を行い、同意できない場合には本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただき、添付の同意書および説明書を示しながら説明し同意を得る。同意が得られた場合には署名してもらう。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。また、患者の同意を取る際に過大な期待を与えないように、説明同意文書の表現を慎重にする。</p>
<p>説明事項</p>	<p>研究への協力の任意性と撤回の自由 臨床試験とは この臨床試験の必要性 この臨床試験の研究目的</p>
<p>説明事項</p>	<p>この臨床試験の研究内容 参加する期間</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>参加人数 この臨床試験実施計画書の開示 予想される合併症および健康被害 健康被害が発生した場合の対処 この試験に参加しない場合の、他の治療法 研究協力者にもたらされる利益及び不利益 試験の費用負担について 知的所有権に関すること 倫理的配慮 個人情報の保護 余った細胞の取り扱いについて 新たな情報が得られた場合 試験参加の中止について 参加に伴い守っていただきたい事項</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>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>骨髄単核球移植が可能である病態にある対象疾患を有する患者本人が、障害によりインフォームド・コンセントを与えることが困難な場合がある。当センター(脳内科Bグループ)におけるhistorical controlにおいて、本臨床試験の適格基準に合致する患者群の退院時の転帰は、予後良好群であるmRS=0,1,2が全て0%であり、かろうじて自力歩行可能な mRS=3が3%、その他はすべて歩行にも介助が必要なレベルあるいは死亡退院であり(mRS=4,48%, mRS=5,37%, mRS=6,12%)、疾患自体の予後が非常に重篤である。これらの疾患に対する新しい治療法の確立は社会的見地からも喫緊の課題であると考えている。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>対象患者にとって最も近い血族者に依頼する。血族者がいない場合はその他最も近い親族者とする。</p>
<p>被験者等に対して重大な事象が生じた場合の対処方法</p>	<p>有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者、試験分担医師が対応する。ただし、金銭での補償は行わない。補償に関する事項に関しては、説明文書に明記し、十分な説明を行う。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>細胞投与後3ヵ月後に神経学的評価(NIHSS、JSS、mRS、BI)を行うとともに、細胞投与後6ヵ月後には神経学的評価とともにMRI、PETを用いた画像評価を行い、長期的な安全性に関する検討を行う。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p>有 <span style="margin-left: 100px;">(無)</span></p>
<p>補償がある場合、その内容</p>	
<p>個人情報保護の方法</p>	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

連結可能匿名化の方法	症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。
その他	① 集積データ・解析データ 患者個人情報ば記載しない。 ② データの保管方法とその件数 12名分の症例登録票、症例報告書ば施錠の上保管する。これらのデータには個人情報ば一切記載されない。特に被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。 ③ データの保存媒体の安全管理方法 ワイヤー固定およびアクセス制御されたPC端末において、匿名化された臨床データの解析を行う。PC端末においては、個人情報ば一切記載しない ④ 匿名化の方法およびそのタイミング 症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。 ⑤ 利用目的を変更された場合の、その対処方法 個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。 ⑥ 被験者の個人情報を利用させたくない旨の表明の機会 同意取得時に、被験者の個人情報利用の可否を確認し、自身の情報は利用して欲しくない旨の申し出があった場合には、エントリーをしない。
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 麻酔、骨髄液の採取、単核球の分離および移植、血中サイトカインの測定など、当臨床研究に関しては研究費(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[H19-長寿]、主任研究者:田口明彦、分担研究者:成富博章)より支出する。産業技術総合研究所の施設使用に関しては、セルエンジニアリング研究部門、組織・再生工学研究グループの運営費を利用する。なおこの研究による被験者への交通費、謝金などの支給は行わない。  ②既に実施されているヒト骨髄単核球臨床研究と比較して新規性が認められる事項  急性期虚血性循環器疾患患者に対する骨髄採取および単核球の血管内投与に関しては多くの症例報告があるが、本研究は脳梗塞患者を治療対象としている。

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)

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

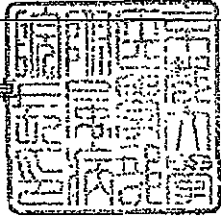
- 研究者の略歴及び研究業績(研究者一覧および主な研究者の略歴、業績)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果(精製単核球の品質)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容:倫理審査委員会等における審査の過程及び結果を示す書類(写し) )
- その他(資料内容:委員会規程等 )
- その他(資料内容: )



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成19年 6月 1日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	京都府京都市左京区聖護院川原町 54 (郵便番号 606-8507)
	名称	京都大学医学部附属病院 075-751-3111 (電話番号) 075-751-4228 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	京都大学医学部附属病院 病院長 内山 卓 

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
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治療の検 討	京都大学大学院医学研究科・整形外科教授 中村 孝志

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	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治療の検討
申請受理年月日	平成 19年 6月 5日
申請者	京都大学医学部附属病院 病院長 内山卓
実施施設及び 総括責任者	実施施設:京都大学医学部附属病院 総括責任者:中村孝志
対象疾患	大腿骨頭無腐性壊死
ヒト幹細胞の種類	骨髄間質間葉系幹細胞
実施期間及び 対象症例数	2年間 10症例
治療研究の概要	大腿骨頭無腐性壊死は有効な治療法が確定されていない難治性骨疾患の一つである。本治療研究は、現行の優れた治療法である血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた自己骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する事で壊死骨の再生を図る新規治療法の開発を目指すものである。
その他(外国での状況等)	類似の研究として、ヨーロッパにおいて骨髄単核細胞の壊死部への直接注入が行われた例が報告されている。本研究と類似した骨髄間葉系幹細胞を用いた大腿骨頭壊死に対する治療法も本邦においていくつか施行されているが、治療成績の評価に関する結論は出ていない。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	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治療の検討
研究機関	
名称	京都大学医学部附属病院
所在地	〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54
電話番号	075-751-3111
FAX番号	075-751-4228
研究機関の長	
氏名	内山 卓
役職	病院長
研究責任者	
氏名	中村 孝志
役職	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授
最終学歴	昭和57年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)
専攻科目	整形外科
その他の研究者	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	大腿骨頭無腐性壊死は骨再生能に乏しく、保存的に治療を行った場合に80%以上が骨頭の圧壊を伴い増悪するため手術治療が行われることが多い。しかし現在のところ確定的な手術法は確立されていない。本研究は従来の血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた自己骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する事で骨再生能の向上させる新規治療法の開発を目指し、細胞移植治療の臨床効果および安全性を評価する。主要エンドポイントは手術前と術後2年目における病期、副次エンドポイントは手術前、術後1年目及び術後2年目における罹患骨内の海綿骨量と日本整形外科学会股関節機能判定基準に基づく評価点数とする。大腿骨無腐性壊死は進行性で、強い疼痛を伴い、日常生活にも重大な支障をきたす。大腿骨が再生することで職業復帰が可能となるなど、患者のQOLを向上させることにつながる。
臨床研究の対象疾患	
名称	大腿骨頭無腐性壊死
選定理由	大腿骨頭無腐性壊死は骨再生能に乏しく、進行性であり、強い疼痛のため日常生活にも多くの支障をきたす疾患である。手術治療が行われる事が多いが、現在のところ確定的な手術法は確立されていない。自然治癒は極めて稀である。また自家骨移植術等の通常の骨再生を目指した治療法の成績は著しく不良である。厚生労働省から難治性疾患に指定されている。本疾患は骨壊死疾患群の中でも、臨床経過が把握され、回帰判定による病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した。プロトコル「2.背景と根拠」を参照。
被験者等の選定基準	選択規準は以下のとおりである。 1) 厚生労働省案で病期がStage 3A及び3Bの大腿骨頭無腐性壊死の患者 2) 症例登録時において20才以上60才未満の患者 3) 本人より文書同意が得られている患者 プロトコル「4.診断基準および病期・病型分類」「5.適格規準(選択・除外規準)」を参照。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
<b>種類</b>	間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell, MSC) 概要書「2.2試験細胞の性状」「3.試験細胞情報」を参照。 プロトコル「3.1間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell, MSC)」を参照。
<b>採取、調製、移植又は投与の方法</b>	被験者から100ml骨髄液を採取し、間質細胞を分離する。被験者の800ml末梢血から採取分離した血清を用いて3週間の細胞培養の後、血管柄付骨移植とともに生理食塩水に懸濁した $5.0 \times 10^7$ 個の培養細胞を人工骨( $\beta$ TCP)を充填した間隙に注入する。概要書「3.1.2調製方法」を参照。プロトコル「7.1治療計画」を参照。
<b>安全性についての評価</b>	細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験を、培養工程における無菌性の検証と核型の確認、造腫瘍性の確認を行う。有害事象発現時・中間評価の際は、研究に直接携わっていない専門家で構成される独立データモニタリング委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。概要書「3.2品質管理」「3.3移植細胞の製造工程における安全性の確認」、プロトコル「12.4中間評価」「14.独立データモニタリング委員会」、別添「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。
<b>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</b>	ヒト細胞を用いた先行研究では、全例において骨分化能を有した細胞であることが確認されている。末梢血からの血清分離及び冷凍保存、更に溶解した自己血清を用いて培養することが可能であることも確認している。移植細胞の採取・培養過程において、実験中止に至るような事象の発生はなく、安全に遂行できた。また、イヌを用いた移植実験においても最長6ヶ月間の観察期間中に細胞移植部局所の炎症、腫脹、その他特筆すべき全身症状の発生は認められず、最終時点での剖検所見においても、移植部には異常所見は検出されなかった。併用する人工骨は既に医薬品として認可・使用されている。プロトコル「2.6 これまでの準備状況について」を参照。
<b>臨床研究の実施計画</b>	患者自身の骨髄液から分離した幹細胞を患者自身の末梢血から採取した血清を用いて3週間培養する(予定細胞数 $5 \times 10^7$ 個)。手術治療(病巣摘出+血管柄付骨移植)とともに人工骨に間葉系幹細胞を充填し、移植を行う。 概略はプロトコル「シエーマ」を参照。計画の詳細はプロトコル「治療計画」を参照。
<b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b>	
<b>手続</b>	担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する。プロトコル「15.3.説明と同意(インフォームド・コンセント)」
<b>説明事項</b>	「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針(ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針)」で規定されている内容に準じて施行する。 プロトコル「15.1.遵守すべき諸規則」「15.2.説明文書・同意書の作成と改訂」を「15.3.説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。説明・同意文書を参照。
<b>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</b>	
<b>研究が必要不可欠である理由</b>	該当しない
<b>代諾者の選定方針</b>	該当しない
<b>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</b>	本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時には、すみやかに適切な治療その他最善の措置を受けることが出来るように、主任研究者、試験分担医師と京都大学医学部附属病院が対応する。ただし、健康被害の治療費には健康保険を適用し、補償金、医療手当などの補償は行わない。 また、臨床情報・細胞は試験終了後、少なくとも10年間保存し、重大な事態が生じた場合は、原因究明に努め、他の被験者への情報公開を行う。 プロトコル「16.3健康被害に関する補償」を参照。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	2年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。 プロトコル「6.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 <span style="margin-left: 100px;">(無)</span>
補償が有る場合、その内容	該当しない
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細胞の特定には照合認識システム(メルコードシステム®)と台帳を用いて行う。 プロトコル「15.4. 個人情報の保護」を参照。プロトコル「7.1.4. 移植細胞(MSC)の調製」を参照。
その他	試験に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 プロトコル「15.1. 遵守すべき諸規則」「15.4. 個人情報の保護」を参照。

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。

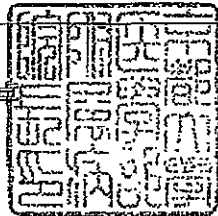
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 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: 自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書 )
- その他(資料内容: 試験実施計画書(プロトコル) )
- その他(資料内容: 重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル(プロトコルAPPENDIX1) )

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成19年 6月 1日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	京都府京都市左京区聖護院川原町 54 (郵便番号 606-8507)
	名称	京都大学医学部附属病院 075-751-3111 (電話番号) 075-751-4228 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	京都大学医学部附属病院 病院長 内山 卓 

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
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治療の検討	京都大学大学院医学研究科・整形外科教授 中村 孝志

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	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治療の検討
申請受理年月日	平成 19年 6月 5日
申請者	京都大学医学部附属病院 病院長 内山卓
実施施設及び 総括責任者	実施施設:京都大学医学部附属病院 総括責任者:中村孝志
対象疾患	月状骨無腐性壊死
ヒト幹細胞の種類	骨髄間質由来間葉系幹細胞
実施期間及び 対象症例数	2年間 10症例
治療研究の概要	月状骨無腐性壊死は有効な治療法が確定されていない難治性骨疾患の一つである。本治療研究は、現行の優れた治療法である血管柄付骨移植術に、体外培養にて増殖させた自己骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する事で壊死骨の再生を図る新規治療法の開発を目指すものである。
その他(外国での状況等)	月状骨無腐性壊死に対する血管柄付骨移植術の治療成績は、国内外を通じて多数の報告があるが、細胞移植による治療法の成績は、体外培養行程を用いる用いないを問わず論文上は未だ報告されていない。従って本臨床研究のように両者を併用する治療法については、全く報告はない。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	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治療の検討
研究機関	
名称	京都大学医学部附属病院
所在地	〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54
電話番号	075-751-3111
FAX番号	075-751-4228
研究機関の長	
氏名	内山 卓
役職	病院長
研究責任者	
氏名	中村 孝志
役職	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授
最終学歴	昭和57年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)
専攻科目	整形外科
その他の研究者	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	月状骨無腐性壊死は自然治癒能力に乏しく、放置された場合に骨壊死が進行する。月状骨だけでなく他の手根骨も配列の乱れから関節症変化をきたす。手術治療が行われることが多いが、壊死の進行を防ぐことはできない。本研究は従来の血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた自己骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する事で骨再生能を向上させる新規治療法の開発を目指し、細胞移植治療の臨床効果および安全性を評価する。主要エンドポイントは手術前と術後2年目の病期、副次エンドポイントは手術前、術後1年目及び術後2年目の罹患骨内の海綿骨量とModified Mayo Wrist Scoreによる臨床評価とする。月状骨無腐性壊死は進行性で、強い疼痛を伴い、日常生活にも重大な支障をきたす。月状骨が再生することで職業復帰が可能となるなど、患者のQOLを向上させることにつながる。
臨床研究の対象疾患	
名称	月状骨無腐性壊死
選定理由	月状骨無腐性壊死は進行性で、強い疼痛を伴い、日常生活にも重大な支障をきたす疾患である。手術治療が行われる率が多いが、現在行われている治療は減圧や固定、途絶した血流を再還流させるような治療が主体で、壊死骨そのものの再生を促すものではないため変形、拘縮などが残り良好な治療成績を得られていない。本疾患は骨壊死疾患群の中でも、臨床経過が把握され、画像判定による病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した。プロトコル「2.背景と根拠」を参照。
被験者等の選定基準	選択規準は以下のとおりである。 1) Lichtmen分類でStage 3A及び3Bの月状骨無腐性壊死の患者 2) 症例登録時において20才以上60才未満の患者 3) 本人より文書同意が得られている患者 プロトコル「4.診断基準および病期・病型分類」「5.適格規準(選択・除外規準)」を参照。



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell, MSC) 概要書「2.2試験細胞の性状」「3.試験細胞情報」を参照。 プロトコル「3.1間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell, MSC)」を参照。
採取、調製、移植又は投与の方法	被験者から40mL骨髄液を採取し、間葉細胞を分離する。被験者の400mL末梢血から採取分離した血清を用いて3週間の細胞培養の後、血管柄付骨移植とともに生理食塩水に懸濁した $1 \times 10^7$ 個の培養細胞を人工骨( $\beta$ TCP)を充填した間隙に注入する。概要書「3.1.2調製方法」を参照。プロトコル「7.3治療計画」を参照。
安全性についての評価	細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドキシン試験を、培養工程における無菌性の検証と核型の確認、造腫瘍性の確認を行う。有害事象発生時・中間評価の際は、研究に直接関わっていない専門家で構成される独立データモニタリング委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。概要書「3.2品質管理」「3.3移植細胞の製造工程における安全性の確認」、プロトコル「12.4中間評価」「14.独立データモニタリング委員会」、別添「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	ヒト細胞を用いた先行研究では、全例において骨分化能を有した細胞であることが確認されている。末梢血からの血清単離及び冷凍保存、更に凍解した自己血清を用いて培養することが可能であることも確認している。移植細胞の採取・培養過程において、実験中止に至るような事象の発生はなく、安全に遂行できた。またイヌを用いた移植実験においても最長6ヶ月間の観察期間中に細胞移植部局所の炎症、腫脹、その他特筆すべき全身症状の発生は認められず、最終時点での剖検所見においても、移植部には異常所見は検出されなかった。併用する人工骨は既に医薬品として認可・使用されている。プロトコル「2.6 これまでの準備状況について」を参照。
臨床研究の実施計画	患者自身の骨髄液から分離した幹細胞を患者自身の末梢血から採取した血清を用いて3週間培養する(予定細胞数 $1 \times 10^7$ 個)。手術治療(病巣掻爬+血管柄付骨移植)とともに人工骨に間葉系幹細胞を充填し、移植を行う。 概略はプロトコル「シエマ」を参照。計画の詳細はプロトコル「治療計画」を参照。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する。プロトコル「15.3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)」
説明事項	「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 プロトコル「15.1. 遵守すべき諸規則」「15.2. 説明文書・同意書の作成と改訂」を「15.3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。説明・同意文書を参照。
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	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事象が生じた場合の対処方法	本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時には、すみやかに適切な治療その他最善の措置を受けることが出来るように、主任研究者、試験分担医師と京都大学医学部附属病院が対応する。ただし、健康被害の治療費には健康保険を適用し、補償金、医療手当などの補償は行わない。 また、臨床情報・細胞は試験終了後、少なくとも10年間保存し、重大な事象が生じた場合は、原因究明に努め、他の被験者への情報公開を行う。 プロトコル「16.3健康被害に関する補償」を参照。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	2年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。 プロトコル「8.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。
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	該当しない
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細胞の特定には照合認識システム(メルコードシステム®)と合帳を用いて行う。 プロトコル「15.4. 個人情報の保護」を参照。プロトコル「7.1.4. 移植細胞(MSC)の調製」を参照。
その他	試験に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている内容に準じて施行する。 プロトコル「15.1. 遵守すべき諸規則」「15.4. 個人情報の保護」を参照。

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: 自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書 )
- その他(資料内容: 試験実施計画書(プロトコル) )
- その他(資料内容: 重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル(プロトコルAPPENDIX I) )

## ヒト幹細胞臨床研究に関する指針等 参考資料

	ページ
○ ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿……………	57
○ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づく審査の流れ……………	58
○ ヒト幹細胞治療臨床研究に関する指針(本文)……………	59

(参考)

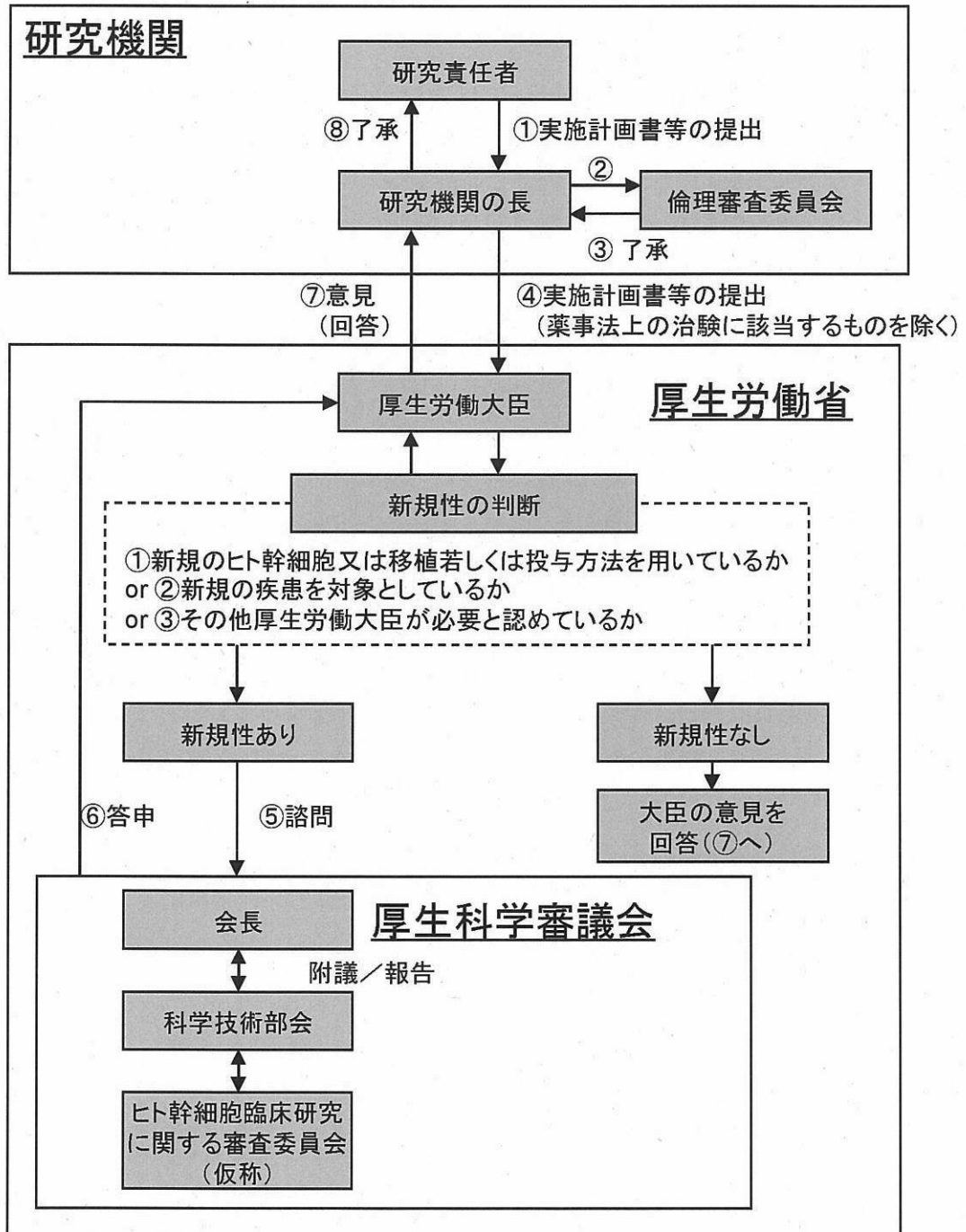
厚生科学審議会科学技術部会  
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿

氏名	所属・役職
青木 清	上智大学名誉教授
阿部 信二	日本医科大学呼吸器感染腫瘍内科部門講師
位田 隆一	京都大学公共政策大学院教授
掛江 直子	国立成育医療センター研究所成育保健政策科学研究室長
春日井 昇平	東京医科歯科大学インプラント・口腔再生医学教授
貴志 和生	慶應義塾大学医学部形成外科准教授
木下 茂	京都府立医科大学眼科学教室教授
高坂 新一	国立精神・神経センター神経研究所長
小島 至	群馬大学生体調節研究所所長
島崎 修次	杏林大学救急医学教室教授
高橋 政代	理化学研究所神戸研究所網膜再生医療研究チームチームリーダー
戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野教授
○永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授
中畑 龍俊	京都大学大学院医学研究科発達小児科学教授
中村 耕三	東京大学大学院医学研究科整形外科学教授
西川 伸一	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター 副センター長
前川 平	京都大学医学部附属病院輸血部教授
水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学教授
湊口 信也	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学・呼吸病学教授
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

(○は委員長)

敬称略 50音順

# 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく手続きの流れ



# ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

## 目次

第1章	総則	1
第1	目的	1
第2	用語の定義	1
第3	適用範囲	2
第4	対象疾患等	3
第5	基本原則	4
1	有効性及び安全性の確保	4
2	倫理性の確保	4
3	被験者等のインフォームド・コンセントの確保	4
4	品質等の確認	4
5	公衆衛生上の安全の配慮	4
6	情報の公開	4
7	個人情報保護の保護	4
第2章	研究の体制等	5
第1	研究の体制	5
1	すべての研究者等の基本的な責務	5
2	研究者の責務	7
3	研究責任者の責務	7
4	研究機関の長の責務	12
5	組織の代表者等の責務	15
6	研究機関の基準	15
7	倫理審査委員会等	16
第2	厚生労働大臣の意見等	17
1	厚生労働大臣の意見	17
2	重大な事象に係る厚生労働大臣の意見	18
3	厚生労働大臣の調査	18
第3章	ヒト幹細胞の採取	18
第1	提供者の権利保護	18
1	提供者の選定	18
2	インフォームド・コンセント	18
3	提供者となるべき者に対する説明事項	18
4	代諾者からのインフォームド・コンセント	19
5	提供者が死亡している場合	19
6	手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合	19
7	提供者に移植又は投与を行う場合	19
第2	採取段階における安全対策等	19
第4章	ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等	20

平成18年7月3日  
厚生労働省

1	品質管理システム	20
2	細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除	20
3	その他	21
第5章	ヒト幹細胞の移植又は投与	21
第1	被験者の人権保護	21
1	被験者の選定	21
2	インフォームド・コンセント	21
3	被験者となるべき者に対する説明事項	21
4	代諾者からのインフォームド・コンセント	22
第2	移植又は投与段階における安全管理	22
1	ヒト幹細胞に関する情報管理	22
2	被験者の試料及び記録等の保存	22
3	被験者に関する情報の把握	22
第6章	雑則	23
第1	見直し	23
第2	施行期日	23

## 第1章 総則

### 第1 目的

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。

この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

### 第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次に定めるところによる。

- (1) ヒト幹細胞 ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、別に厚生労働省健康局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定する細胞をいう。ただし、ヒトES細胞及びこれに由来する細胞を除く。

<細則>

(1)に規定する細胞は、組織幹細胞（例えば、造血系幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む。）、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛母幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格幹細胞）及びこれらを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

(2) 研究者 ヒト幹細胞臨床研究を実施する者をいう。ただし、研究責任者を除く。

(3) 研究責任者 研究機関において、研究者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する者をいう。

(4) 研究者等 研究者、研究責任者、研究機関の長その他のヒト幹細胞臨床研究に携わる者をいう。

(5) 研究機関 ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関（ヒト幹細胞の採取又は調製を行う機関を含む。）をいう。

(6) 倫理審査委員会 ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞臨床研究に関する必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審議するため、ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。

(7) 重大な事象 被験者の死亡その他のヒト幹細胞臨床研究の実施に際して生じた重大な事象及びヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報の提供を受けた事態をいう。

(6) 被験者 ヒト幹細胞臨床研究において投与又は移植の対象となる者をいう。  
(7) 提供者 ヒト幹細胞臨床研究において自らのヒト幹細胞を提供する者をいう。  
(8) インフォームド・コンセント 研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前にヒト幹細胞臨床研究に関する十分な説明を受け、当該臨床研究の意義、目的、方法を理解し、自由意思に基づいて、被験者又は提供者となること及びヒト幹細胞の取扱いについて、当該研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者に対して与える同意をいう。

(9) 代話者 被験者又は提供者となるべき者が単独で同意を与える能力を欠いている場合において、親権を行う者、配偶者、後見人その他の本人の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であって、本人に代わってインフォームド・コンセントを与え得るものをいう。

(10) 調製 提供者から採取されたヒト幹細胞を被験者に移植又は投与するために加工することをいう。

(11) 調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞を調製する機関をいう。

(12) ロット 一連の調製工程により均質性を有するよう調製されたヒト幹細胞の一群をいう。

(13) 最終調製物 被験者に移植又は投与する、最終的に調製されたヒト幹細胞をいう。

(14) 個人情報 生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。

なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人の情報となる。

(15) 保有個人情報 研究者等が実施するヒト幹細胞臨床研究に係る個人情報であって、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。

(16) 未成年者 満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがないものをいう。

(17) 代理人 未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有個人情報の利用目的の通知、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止の求め（以下「開示等の求め」という。）をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

### 第3 適用範囲

1 この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

<細則>

ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的に同一機関内で実施されるものであるが、薬事法（昭和35年法律第145号）における治療以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合は考えられ、これに対してはこの指針が適用される。例えば、医師である研究者が自らの患者への投与を目的として調製機関に赴いて調製する場合である。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

① 診断又は治療のみを目的とした医療行為

<細則>

① に規定する医療行為は、安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為を指す。

② 胎児（死胎を含む。）から採取されたヒト幹細胞を用いる臨床研究

2 この指針は、日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合は、日本国外において実施されるヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従ってヒト幹細胞臨床研究を実施しなければならない。

<細則>

1 この指針が施行される前に着手され、現在実施中のヒト幹細胞臨床研究については、この指針は適用しないが、できる限り、この指針に沿って適正に実施しなければならない。

2 我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合において、この指針の基準が相手国の法令、指針等の基準よりも厳格な場合であって、かつ次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、当該相手国の基準に従って研究を行うことができる。

(1) 相手国においてこの指針の適用が困難であること。

(2) 次に掲げる事項が適切に措置されることについて、我が国の研究機関の倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会の審査を受け、研究機関の長が適当であると判断していること。

① インフォームド・コンセントを受けられること。

② 被験者及び提供者の個人情報保護の保護について適切な措置が講じられること。

③ 当該研究の実施計画が、倫理的及び科学的観点から相手国において承認されること、又は相手国が定める法令、指針等に基づいて相手国の研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

### 第4 対象疾患等

ヒト幹細胞臨床研究の対象は、次に掲げる要件に適合するものに限る。

(1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体機能を著しく損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾患



患であること。

(2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。

(3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

## 第5 基本原則

### 1 有効性及び安全性の確保

ヒト幹細胞臨床研究は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

### 2 倫理性の確保

研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。

### 3 被験者等のインフォームド・コンセントの確保

ヒト幹細胞臨床研究は、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）のインフォームド・コンセントが確保された上で実施されなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者（以下「説明者」という。）は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、医師でなければならない。

<細則>

3に規定する医師には、歯科医師を含む。

### 4 品質等の確認

ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。

### 5 公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

### 6 情報の公開

研究機関の長は、計画又は実施しているヒト幹細胞臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

### 7 個人情報の保護

(1) 被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化（必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。）を行った上で取り扱うものとする。なお、個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号）及び個人情報の保護に関する法律第11条第1項の趣旨を踏まえて地方公共団体において制定される条例等が適用されるそれぞれの研究機関は、保有個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要があることに留

意しなければならない。

(2) 研究者等、倫理審査委員会の委員及び倫理審査委員会に準ずる委員会の委員は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報等を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を退いた後も同様とする。

## 第2章 研究の体制等

### 第1 研究の体制

#### 1 すべての研究者等の基本的な責務

(1) 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。

(2) 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者又は提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

<細則>

1 採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。

2 説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。

(4) 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのあるヒト幹細胞臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、当該臨床研究の実施に当たって十分な配慮をしなければならない。

(5) 研究者等の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行わなければならない。

② あらかじめ被験者等の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、保有個人情報を取り扱ってはならない。

③ 保有個人情報について、その利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 法令に基づく場合

(2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

- (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
- (4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

④ 保有個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合は、当該変更の内容について被験者等に通知又は公表しなければならない。

- ⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。
- ⑥ 偽りその他不正の手段により個人情報取得してはならない。
- ⑦ 利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。
- ⑧ 保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。

また、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。

⑨ あらかじめ被験者等の同意を得ないで、保有個人情報を第三者に提供してはならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

- 1 ⑨に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。
  - (1) 法令に基づく場合
  - (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - (4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

2 次に掲げる場合において、当該保有個人情報の提供を受ける者は、⑨に規定する第三者に該当しないものとする。

- (1) 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において保有個人情報の全部又は一部を委託する場合
- (2) 保有個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される保有個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当

該保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。ただし、当該保有個人情報の利用目的又は保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合、研究者等は、変更する内容についてあらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が知り得る状態に置かなければならない。

⑩ 保有個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情又は問い合わせへの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

## 2 研究者の責務

(1) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者でなければならない。

(2) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために恒常的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努めなければならない。

(3) 研究者は、研究責任者を補助しヒト幹細胞臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、研究責任者に対し必要な報告を行わなければならない。

## 3 研究責任者の責務

(1) 研究責任者は、1件のヒト幹細胞臨床研究について1名とし、次に掲げる要件を満たす者でなければならない。

① ヒト幹細胞臨床研究の対象となる疾患及び関連する分野について、十分な科学的知見並びに医療上の経験及び知識を有していること。

<細則>

研究責任者が十分な医療上の経験及び知識を有していない場合は、十分な臨床経験を有する医師が当該ヒト幹細胞臨床研究に参加していなければならない。

② ヒト幹細胞臨床研究を行うことができる倫理観を十分に有していること。

③ (2)から(4)までに掲げる業務を的確に実施できる者であること。

(2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。

(3) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、当該臨床研究を実施してはならない。

<細則>

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握しておかなければならない。

(4) 研究責任者は、被験者等の選定に当たって、当該者の経済的事由をもって選定してはならない。

(5) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施、継続又は変更するに当たり、(2)の検討の結果を踏まえて、研究遂行に必要な体制を整え、あらかじめ当該臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

<細則>

- 1 (6)に規定するヒト幹細胞臨床研究の継続は、臨床研究の実施期間経過後においても引き続き当該臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究を何らかの理由により中止し、再開する場合等を指す。
- 2 (6)に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。
  - (1) 研究機関が病院の場合は、病院長
  - (2) 研究機関が大学医学部の場合は、学部長

(6) 研究責任者は、実施計画書に次の事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② 研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該臨床研究において果たす役割
- ③ 研究機関の名称及びその所在地
- ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤ 対象疾患及びその選定理由
- ⑥ 被験者等の選定基準
- ⑦ ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧ 安全性についての評価
- ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項
- 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ヒト幹細胞臨床研究にあっては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
- 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
- ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合）にあっては、当該補償の内容を含む。）
- ⑰ 個人情報保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）
- ⑱ その他必要な事項

<細則>

- (1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法
- (2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項
- (7) (6)の実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。
  - ① 研究者の経歴及び研究業績
  - ② 6に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状態
  - ③ 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

<細則>

- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできるだけ平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ 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
- ⑦ その他必要な資料

(8) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究者に必要な指示を与えるとともに、恒常的に教育及び研修を行わなければならない。

<細則>

- (9)に規定する研修は、例えば次に掲げる事項についての研修である。
  - 1) この指針についての理解
  - 2) ヒト幹細胞に関する知識（ヒト幹細胞の取扱いに関する倫理的考え方を含む。）
  - 3) 調製されるヒト幹細胞の安全性取扱いに関する知識及び技術
  - 4) 施設・装置に関する知識及び技術
  - 5) 調製工程の安全性に関する知識及び技術
  - 6) 事故発生時の措置に関する知識及び技術
  - 9) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究が実施計画書に従い適正に実施されていることを随時確認しなければならない。
  - 10) 研究責任者は、研究機関の長に對して、ヒト幹細胞臨床研究の進捗状況について、随時報告するものとし、また、少なくとも1年に1回、定期的に文書で報告しなければならない。
  - 11) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長に對し、速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は、研究機関の長の指示を受け前記に、必要に応じ、当該臨床研究の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。
  - 12) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、当該臨床研究を中止しなければならない。また、ヒト幹細胞臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を終了しなければならない。

<細則>

- 1 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、当該臨床研究に関する国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報」という。）について把握しておくとともに、把握した発表情報を研究機関の長に報告することが望ましい。
- 2 研究責任者は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該他の研究機関の研究等に対し、把握した発表情報を報告することが望ましい。
- 3 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を中止し、又は終了した場合は、その旨を研究機関の長に報告しなければならない。

(10) 研究責任者は、研究機関の長から指示があった場合には、適切かつ速やかに措置を講ずるとともに、その措置について研究機関の長に報告しなければならない。

ない。

④ 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究の中止又は終了後速やかに総括報告書を作成し、研究機関の長に提出しなければならない。

⑤ 研究責任者は、総括報告書に次の事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② ヒト幹細胞臨床研究の目的及びその実施期間
- ③ 研究責任者及びその他の研究者の氏名
- ④ 研究機関の名称及びその所在地
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑥ ヒト幹細胞臨床研究の結果及び考察
- ⑦ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑧ その他必要な事項

<細則>

③に規定するその他必要な事項は、例えば重大な事態が発生した場合の対処方法等である。

④ 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長に報告しなければならない。

⑤ 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない。

⑥ 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録を良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存しなければならない。

⑦ 研究責任者の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。

- ① 保有個人情報の安全管理が図られるよう、当該保有個人情報を取り扱う研究者に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

研究責任者は、研究機関の長が保有個人情報に厳重に管理する手続、体制等を整備するに当たり、これに協力しなければならない。

- ② 保有個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、取扱いを委託された保有個人情報の安全管理が図られるよう、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

②に規定する必要かつ適切な監督は、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- ③ 保有個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。

一 当該臨床研究に係る研究者等の氏名又は研究班の名称

二 すべての保有個人情報の利用目的。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

(2) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

(3) 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

(4) 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

三 開示等の求めに応じる手続

四 苦情の申出先及び問い合わせ先

④ 被験者等又は代理人から、当該被験者等が識別される保有個人情報の開示を求められたときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者等が識別される保有個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次のいずれかにより、次に該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 一 被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
  - 二 研究者等の当該臨床研究に係る業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
  - 三 他の法令に違反することとなる場合
- また、開示を求められた保有個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。
- なお、他の法令の規定により、保有個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。
- ⑤ 保有個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」（平成15年9月12日付け医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知）の規定するところによるものとする。
  - ⑥ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の訂正、追加又は削除、利

用の停止、消去又は第三者への提供の停止（以下「内容の訂正等」という。）を求められた場合であって、当該求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。

ただし、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合など当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者等の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

⑦ 被験者等又は代理人からの保有個人情報の内容の訂正等の求めの全部又は一部について、その措置をとる旨、その措置をとらない旨又はその措置と異なる措置をとる旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

⑧ 被験者等又は代理人に対し、保有個人情報の開示等の求めに関して、当該保有個人情報特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、被験者等又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者等又は代理人の利便を考慮した措置をとらなければならない。

<細則>

研究責任者は、開示等の求めに対して、一元的に対応できるような手続等を定めるなど、被験者等及び代理人の負担をできるだけ軽減するよう努めなければならない。

⑨ 研究責任者は、②から④までに定める業務のほか、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって必要な措置を講じなければならない。

#### 4 研究機関の長の責務

(1) 倫理的配慮等の周知

研究機関の長は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないよう、当該研究機関の研究者等（研究機関の長を除く。）に対し、当該臨床研究を実施するに当たり、被験者等の個人の尊厳及び人権を尊重し、個人情報保護を確保しなければならないことを周知徹底しなければならない。

(2) 倫理審査委員会等の設置

ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他ヒト幹細胞臨床研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。また、ヒト幹細胞の採取を行う研究機関又は調製機関の長にあっては、倫理審査委員会に準ずる委員会を設置しなければならない。

<細則>

⑫に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会に適

合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

#### (3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、③⑤の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合は、まず倫理審査委員会又は倫理審査委員会に許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会又は倫理審査委員会に準ずる委員会（以下「倫理審査委員会等」という。）の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その実施等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

⑬に規定する重大な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法について変更する場合とする。

#### (4) ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、③⑤の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の継続又は軽微な変更であって細則で規定する場合は、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等から継続等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その継続等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

1 ⑬に規定する軽微な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法に係る変更以外の事項について変更する場合とする。

2 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該

臨床研究の実施計画書について、それぞれの研究機関に設置された倫理審査委員会等の意見を聴いて、許可又は不許可を決定しなければならない。

3 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、倫理審査委員会等の意見を聴くに当たっては、当該他の研究機関における審査の状況、インフォアムド・コンセントの取得状況等の情報を倫理審査委員会等に提供しなければならない。

(4) 重大な事態における措置

研究機関の長は、3 ①の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならぬ。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。

(6) 研究責任者からの報告等

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況、重大な事態及び総括報告について、研究責任者から適切に報告を受けるとともに、必要に応じ、聴取することができる。

(7) 倫理審査委員会等への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、研究責任者から報告を受けた場合、速やかに倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。

② 7 ②③の規定により、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた場合、これについて講じた改善等の措置について、倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。

③ 研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに倫理審査委員会等に提出すること。

(8) 厚生労働大臣への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究における重大な事態について、倫理審査委員会等の意見を聴き、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告すること。

② 研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。

(9) 研究責任者への指示

研究機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。

なお、倫理審査委員会等から当該臨床研究を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。

(10) 記録等の保存の体制整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、研究責任者が良好な状態で保存できるように、必要な体制を整えなければならない。

(11) 実施計画書の公開

研究機関の長は、実施計画書及びヒト幹細胞臨床研究の成果を公開するよう努めるものとする。

(12) 研究体制の整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり、適切な研究体制を整備しなければならない。

5 組織の代表者等の責務

(1) 個人情報保護に関する責務

① 研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等（以下「組織の代表者等」という。）は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにならなければならない。

② 組織の代表者等は、個人情報の保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要であると認めるときは、研究機関の長に対し、監督上必要な指示をすることができる。

(2) 個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

(3) 苦情及び問い合わせへの対応

組織の代表者等は、苦情及び問い合わせに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問い合わせを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問い合わせの対応の手順の策定その他の必要な体制の整備に努めなければならない。

(4) 手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有個人情報の利用目的の通知又は保有個人情報の開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。手数料を徴収する場合には、実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その額を定めなければならない。

(5) 権限等の委任

組織の代表者等は、①から④までに規定する権限又は事務を、当該研究機関の長その他の当該研究機関の適当な者に委任することができる。

6 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第5に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければならない。

らない。

(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ② 提供者の人權の保護のための措置がとられていること。
- ③ 採取が侵襲性を有する場合には、医療機関であること。
- ④ 7.に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）第17条第1項に求められる水準に達していること。
- ② ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ③ ヒト幹細胞の取扱いに関して、機関内に専用の作業区域を有していること。
- ④ 7.に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関

ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 医療機関であること。
- ② 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
- ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。
- ④ 7.に規定する倫理審査委員会が設置されていること。

7 倫理審査委員会等

(1) 倫理審査委員会は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究について、倫理的及び科学的観点から総合的に審査できるよう、次に掲げる者を含めて構成されること。ただし、研究者等は含まれないこと。

- 一 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家
  - 二 ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医
  - 三 法律に関する専門家
  - 四 生命倫理に関する意見を有する者
- ② 男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員を含むこと。
  - ③ 審査が適正かつ公正に行えるよう、その活動の自由及び独立が保障されていること。

④ その構成、組織及び運営その他ヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要な手続に関する規則が定められ、公表されていること。

(2) 倫理審査委員会等は、次の業務を行うものとする。

① 研究機関の長の意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

② ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究機関の長から報告を受け、留意事項、改善事項、中止等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

③ 上記①及び②に定める留意事項、改善事項等に関する意見に対する研究機関の長からの改善等の報告を受けた場合、速やかにこれを再審査し、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

④ 研究機関の長から4(3)に規定する重大な事態に係る報告を受けた場合、速やかにこの原因の分析を含む対処方針について、研究機関の長に対して意見を述べること。

⑤ 必要と認める場合は、実施している、又は終了したヒト幹細胞臨床研究について、研究機関の長に対して、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うよう求めること。

⑥ 倫理審査委員会等による審査の過程は、記録を作成し、これを総括報告書の写しの提出を受けた日から少なくとも10年間保存するとともに、個人情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き公表すること。

第2 厚生労働大臣の意見等

1 厚生労働大臣の意見

(1) 厚生労働大臣は、第1の4(3)による研究機関の長からの意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるとする。

(2) 研究機関の長は、厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次に掲げる書類を提出しなければならない。

① 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料

② 倫理審査委員会等における審査の過程及び結果を示す書類

③ 第1の7(1)(4)に規定する規則

(3) 厚生労働大臣は、第1の4(3)に基づき意見を求められた場合、当該臨床研究が次に掲げる要件のいずれかに該当すると判断するときは、倫理的及び科学的観点から、厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

① 新規のヒト幹細胞又は移植若しくは投与方法を用いているとき。

② 過去にヒト幹細胞臨床研究の対象となつたことのない新規の疾患を対象

としているとき。

- ③ その他厚生労働大臣が必要と認めるとき。
- 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見  
厚生労働大臣は、第1の4⑩⑪に基づき研究機関の長から報告を受けた場合には、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べることができる。
- 3 厚生労働大臣の調査  
厚生労働大臣は、1(1)及び2の意見を述べるときその他必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、1(2)に規定する書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該研究機関の長の承諾を得て、当該研究機関の調査その他必要な調査を行うことができる。

### 第3章 ヒト幹細胞の採取

#### 第1 提供者の人権保護

##### 1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

##### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、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・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とすることができる。

##### 3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞の採取により予期される危険
- ④ 提供者となることを拒否することは自由であること及びヒト幹細胞の採取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いこと。
- ⑤ 提供者となるべき者がヒト幹細胞の採取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。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限りでない。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

- ⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- ⑧ その他提供者の個人情報保護等に関する必要な事項

#### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、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からヒト幹細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。
- 5 提供者が死亡している場合  
死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

<細則>

5に規定する遺族は、死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

#### 6 手術等で抽出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で抽出されたヒト幹細胞を利用する場合には、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

#### 7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞の採取のための手術を行うことができる。

### 第2 採取段階における安全対策等

採取段階における安全対策等については、この指針に規定するほか、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について



て」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。

#### 第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等

##### 1 品質管理システム

(1) 調製機関は、ヒト幹細胞の調製に当たり、ヒト幹細胞を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つよう努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならぬ。

(2) 研究者等は、調製工程において、取違え又は細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるため、複数の提供者からのヒト幹細胞を同時に同一区域内で扱ってはならない。

<細則>

例に規定する区域は、一つの調製工程を行う作業空間とする。

##### 2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

研究責任者は、調製するヒト幹細胞の特性に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1) 原料となるヒト幹細胞の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2) 調製工程における汚染防止
- (3) 調製の各段階での試験及び検査
- (4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去の導入
- (5) 異種移植及び血清の取扱いに関する記載

<細則>

培養に用いる血清は、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。(ただし自家血清を除く。)血清使用が避けられない場合には、次に掲げる点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入及び伝播を防止すること。なお、血清成分については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)及び「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)に基づいて対応すること。

- (1) 由来を明確にする。
- (2) 牛海綿状脳症の発生が確認された地域からの血清を避ける等、感染症リスクの低減に努める。
- (3) 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用する。
- (4) 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌、ウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理、UV処理等を組み合わせて行う。
- (5) 培養細胞でのウイルス感染のモニタリング、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニ

ター、異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管する。

##### 3 その他

その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。

#### 第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与

##### 第1 被験者の人権保護

###### 1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

###### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者(代諾者を含む。3において同じ。)に対して、3に規定する説明事項について、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・コンセントを受けなければならない。

###### 3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険(従来の研究成果を含む。)
- ④ 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
- ⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与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。
- ⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞の移植又は投与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。
- ⑦ 健康被害に対する補償の有無(ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。)
- ⑧ その他被験者の個人情報保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他の被験者の個人情報保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用

調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

## 第6章 雑則

### 第1 見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。

### 第2 施行期日

この指針は、平成18年9月1日から施行する。

を含む。

#### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、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に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

#### 第2 移植又は投与段階における安全対策等

##### 1 ヒト幹細胞に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終調製物の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合には、その危険性について十分に把握しなければならない。

##### 2 被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物を適切な期間保存するとともに、ヒト幹細胞を移植又は投与する前の血清等の試料及び当該被験者にヒト幹細胞を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

##### 3 被験者に関する情報の把握

(1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、最終調製物に問題が生じた場合に被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。

(2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、研究者等に対してあらかじめ指示しておくものとする。

<細則>

(1) に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞の内容、識別コード、