

# 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CO2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)

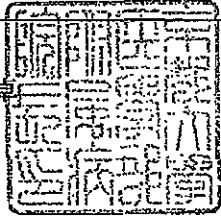
## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 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位の炎症、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、移植部位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象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「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。

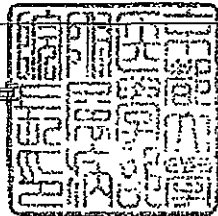
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 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。