

| | |
|------------------|----------|
| 第 85 回 科学技術部会 | 資料 3 - 2 |
| 平成 26 年 7 月 18 日 | |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

【意見書・概要・申請書・計画書】

- 奈良県立医科大学
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
P. 1

- 大阪市立大学大学院
新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞療法
P. 25

- 東海大学医学部
同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究
P. 71

- 田附興風会医学研究所北野病院
骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷（ASIA 機能障害尺度 A,B）に対する第Ⅱ相試験
P. 123

- 山口大学医学部附属病院
非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究
P. 159

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

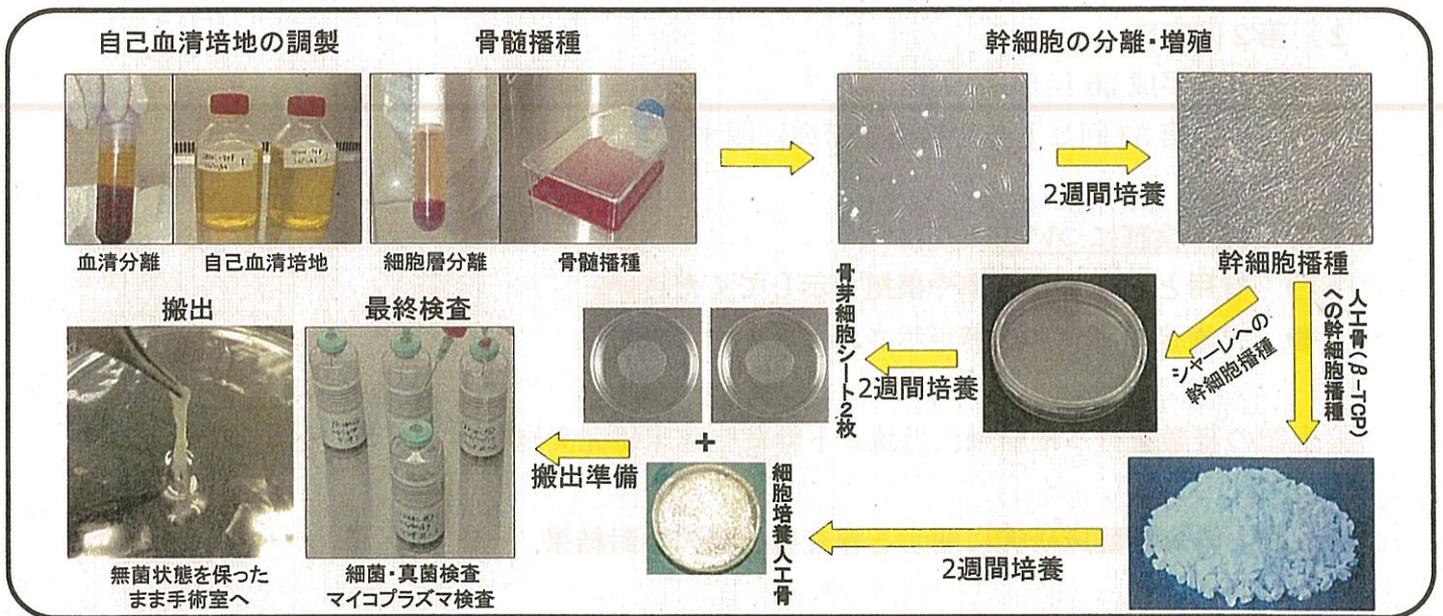
局所麻酔下に
骨髄穿刺
同時に末梢血採血

400cc
インフォームド
コンセント

感染症
検査



↓
Cell Processing Center

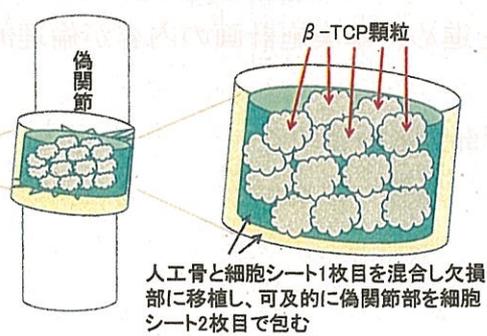


手術室

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  |

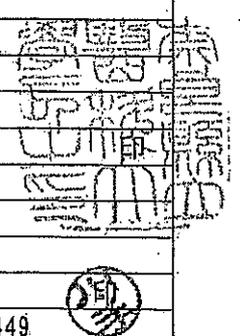
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

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み苦しむ人達の数が多いため。 | | |



| | | | |
|-----------------|--|-----------|--|
| 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>業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、間業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CPC(セルプロセッシングセンター)を開設し、同様の間業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付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 既に行わ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 TCP 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 GPC 平面図

③ GPC 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ため、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。

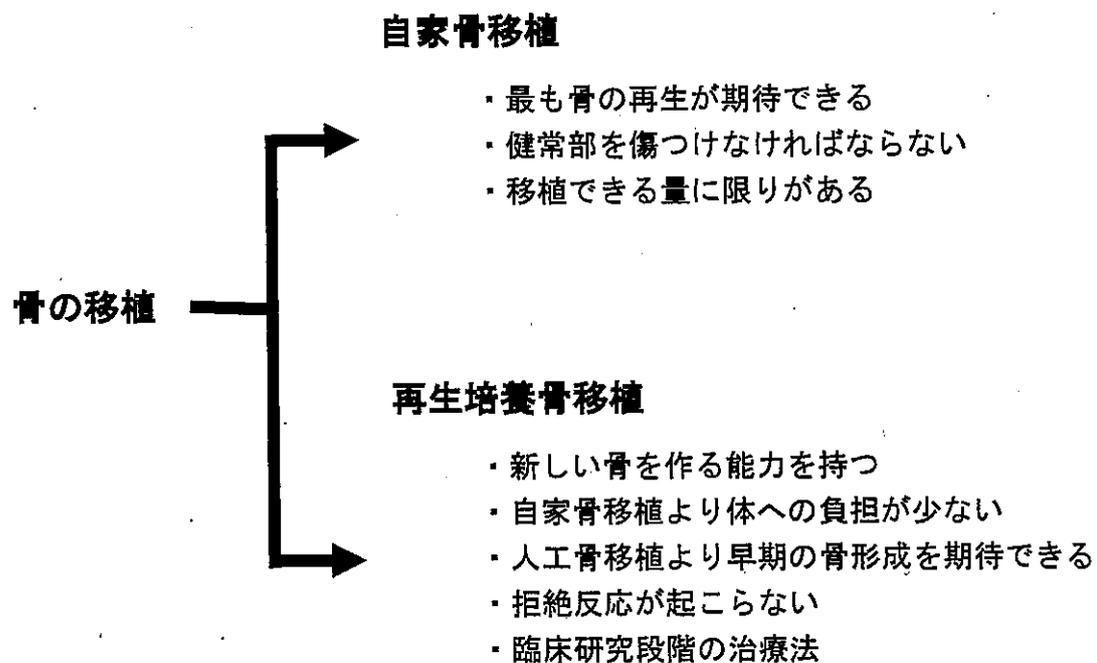
再生培養骨移植と従来の治療法との違い

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。

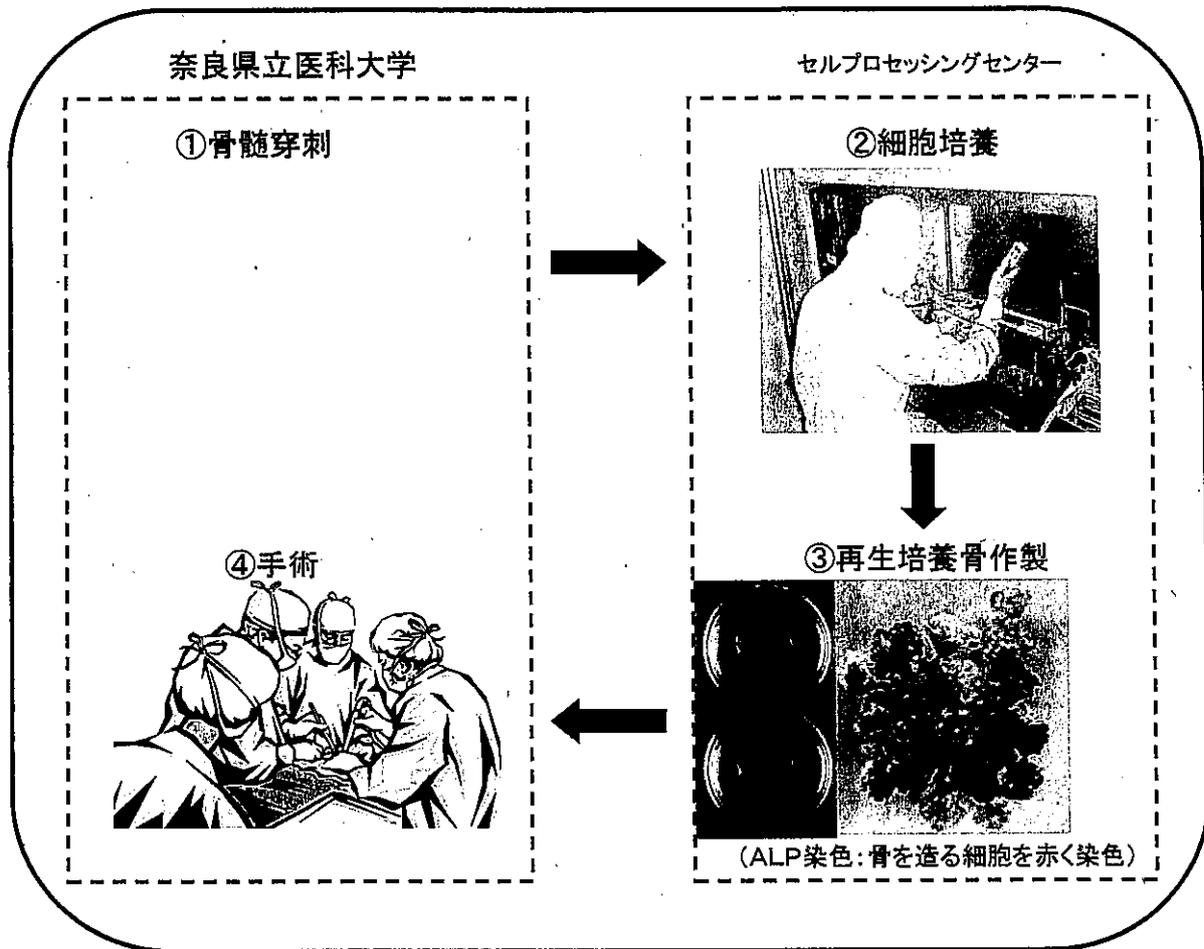
以下に骨が大きく失われた場合の骨移植の方法についての比較を図表で示します。



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、腰の骨から骨髄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、骨髄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(病気等)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

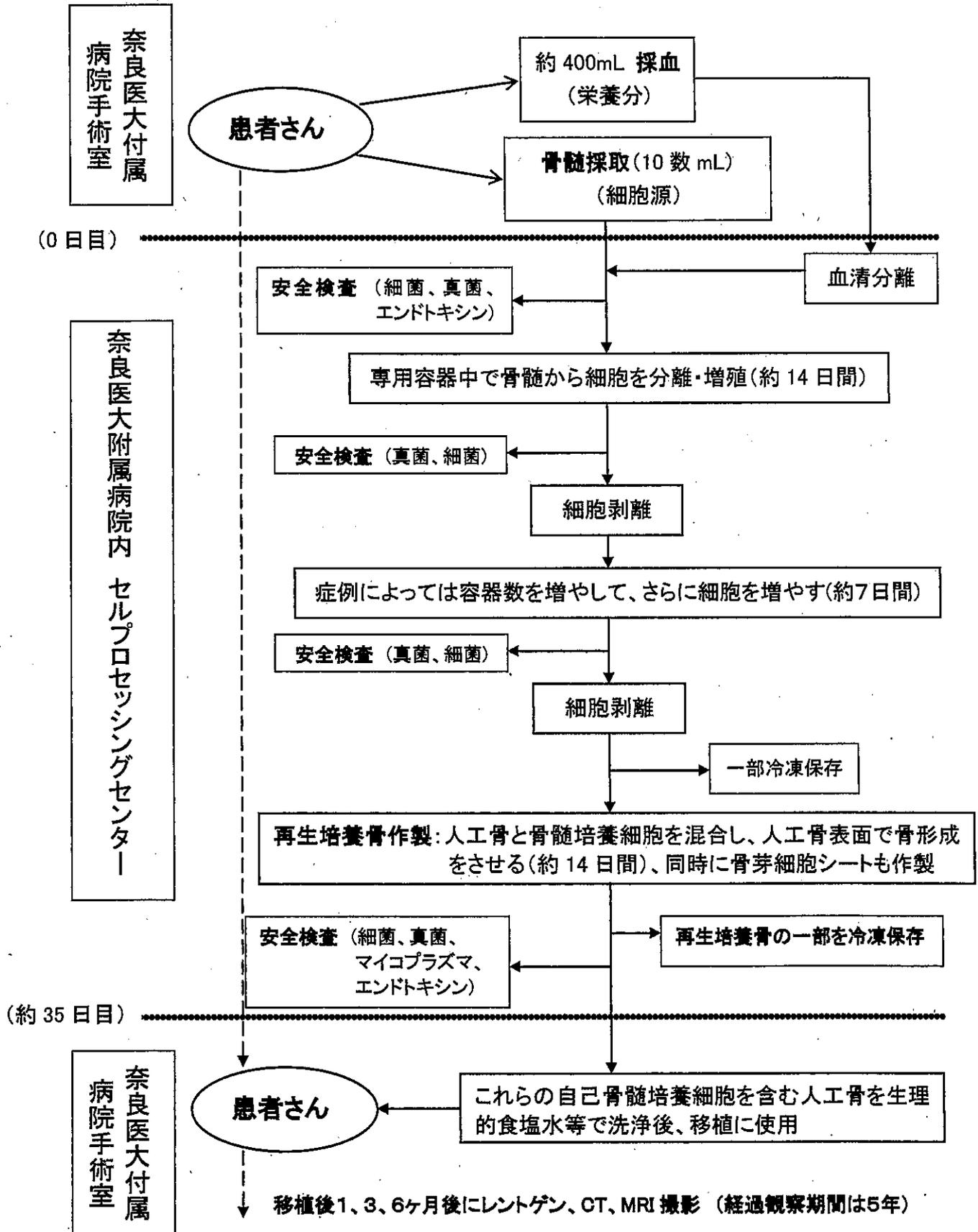
奈良県立医科大学口腔外科学講座 教授 桐田忠昭

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

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

平成 26 年 7 月 18 日

大阪市立大学大学院医学研究科から申請のあった
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

大阪市立大学大学院医学研究科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. 新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞療法
申請者：大阪市立大学大学院医学研究科
医学研究科長 荒川 哲男
申請日：平成 25 年 10 月 25 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

| | |
|-----------------|--|
| 研究課題名 | 新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞療法 |
| 新規申請年月日 | 平成 25 年 10 月 25 日 |
| 実施施設及び 研究責任者 | 大阪市立大学 新宅 治夫 |
| 対象疾患 | 新生児低酸素性虚血性脳症 |
| ヒト幹細胞の種類 | ヒト臍帯血幹細胞 |
| 実施期間及び 対象症例数 | 厚生労働大臣意見発出日から 3年6ヵ月間 平成 年 月 日 まで 6 症例 (被験者群 症例 対照群 症例) |
| 治療研究の概要 | <p>有効な治療法の乏しい新生児低酸素性虚血性脳症に対し、幹細胞を多く含む自己臍帯血を生後1-3日後に静脈内投与することにより、脳性麻痺などの後遺症を減少・軽減させることを目的とし、安全性・実施可能性を検証する。</p> <p>対象症例は1施設では多くないため、淀川キリスト教病院、埼玉医科大学、名古屋大学、大阪市立総合医療センター、倉敷中央病院との多施設研究として実施する。</p> |
| その他 (外国での状況等) | <p>米国Duke大学における満期出生の低酸素性虚血性脳症の新生児に対し自己臍帯血を生後3日までに点滴静注するという第1相試験と、メキシコのホセ・ゴンザレス大学病院における低酸素性虚血性脳症の新生児に生後48時間以内に自己臍帯血CD34陽性細胞(造血幹細胞を多く含む細胞分画)を投与する第1相試験がある。なお、この米国Duke大学の試験は同大のCotten医師主導による試験であるが、同医師は申請者グループのアドバイザーである。</p> |
| 新規性 | 新生児低酸素性虚血性脳症に対して自己臍帯血幹細胞療法を試みるところ。 |

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：

説明文書について

- 有効性よりも安全性の確認が主要な目的となるはずですが、安全性試験であることを明確にしてください。
- 安全性試験であることを強調した内容に変更された。

臍帯血から分離される細胞について

- 72時間保存した細胞の生細胞率やCD34陽性細胞数などは確認しているのでしょうか。72時間後ではどの程度の減少か確認されているのかお示してください。
- 実際の投与を想定した試験におけるデータが示された。

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：

搬送時の温度管理について

- 温度管理について作業手順書に詳細に記載してください。
- 作業手順書に追記がなされた。

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

大阪市立大学大学院医学研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：新生児低酸素性虚血性脳症) に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、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。

新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞療法

低酸素性虚血性脳症とは；出生前後の問題により新生児が仮死状態となり、意識障害等の症状を呈する状態。半数の児は死亡か脳性麻痺等の重度神経後遺症を残す。

臨床試験の目的；安全性と実施可能性の検証

症例数；6例

適格基準；新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の導入基準(世界的に標準化されている)と同じ = 正期産で中等症から重症の低酸素性虚血性脳症児

重症仮死(低酸素性虚血性脳症)で出生したら、

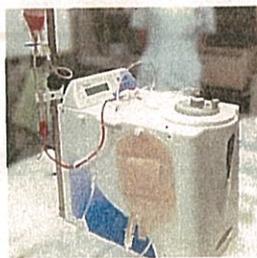
(1) 出生後すぐに臍帯血を採取



臍帯血は造血幹細胞/血管内皮前駆細胞等の幹細胞を多く含む。血管再生、神経栄養因子分泌、抗炎症作用等の効果がある。



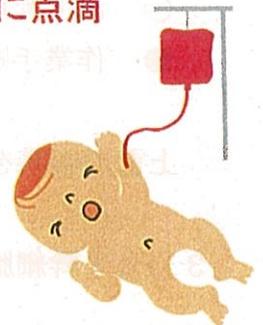
(2) 遠心分離



供血用遠心器
Sepax

(3) 臍帯血を3回に分けて24、48、72時間後に点滴

幹細胞調整方法；臍帯血に赤血球沈降剤 HES を加え、供血用遠心器 Sepax で赤血球と血漿を除き、幹細胞を多く含む富白血球液を得る。冷蔵保存する。全て閉鎖回路内で行われ、培養などの操作は加えない。
→ 簡便で極めて危険性の少ない手法。



主要評価項目；生後1ヶ月時点で下記3項目のいずれかを有する率をヒストリカルコントロールと比較。

- ① 生存か死亡か
- ② 呼吸状態(持続的呼吸管理の有無)
- ③ 循環状態(持続的昇圧剤使用の有無)

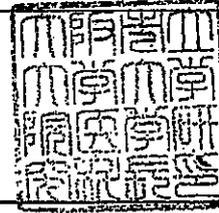
副次項目；1歳6ヶ月まで追跡し、後遺症の率、頭部MRI、発達指数を調べる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 10 月 25 日

厚生労働大臣 殿

| | | |
|------|------------------|---------------------------|
| 研究機関 | 所在地 | 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 |
| | 名称 | 大阪市立大学大学院医学研究科 |
| | 研究機関の長 役職名・氏名 | 医学研究科長 荒川哲男 |



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 |
|----------------------------|----------------------------|
| 新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞療法 | 大阪市立大学発達小児科学 教授 新宅治夫 |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | | | | |
|---------------------------|--------|--|---|--|
| 臨床研究の名称 | | 新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞療法 | | |
| 研究機関 | | | | |
| | 名称 | 大阪市立大学大学院医学研究科 | | |
| | 所在地 | 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 | | |
| | 電話番号 | 06-6645-3816 | | |
| | FAX 番号 | 06-6636-8737 | | |
| 研究機関の長 | | | | |
| | 役職 | 医学研究科長 | | |
| | 氏名 | 荒川哲男 | | |
| 研究責任者 | | | | |
| | 所属 | 大阪市立大学発達小児科学 | | |
| | 役職 | 教授 | | |
| | 氏名 | 新宅治夫 | | |
| | 連絡先 | Tel/Fax | Tel : 06-6645-3816 / Fax : 06-6636-8737 | |
| | | E-mail | shintakuh@med.osaka-cu.ac.jp | |
| | 最終学歴 | 大阪市立大学医学(系)研究科、大学院 | | |
| 専攻科目 | 小児科学 | | | |
| 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 | 1) 淀川キリスト教病院グループ 2) 埼玉医科大学総合医療センター 3) 名古屋大学医学部附属病院 4) 大阪市立総合医療センター 5) 倉敷中央病院 6) 国立循環器病研究センター | | |
| | 所在地 | 1) 〒533-0024 大阪市東淀川区柴島 1-7-50 2) 〒350-0495 埼玉県川越市鴨田 1981 3) 〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65 4) 〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22 5) 〒710-8602 岡山県倉敷市美和1-1-1 6) 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 | | |
| | 電話番号 | 1) 06-6322-2250 2) 049-228-3400 3) 052-741-2111 4) 06-6929-1221 5) 086-422-0210 6) 06-6833-5012 | | |
| | FAX 番号 | 1) 06-6320-6308 2) 049-225-1677 3) 052-744-2785 4) 06-6929-1091 5) 086-421-3424 | | |

| | | |
|----------------------------|----|---|
| | | 6) 06-6833-9865 |
| 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 | 1) 理事長代行 2) 病院長 3) 病院長 4) 病院長 5) 常務理事 病院長 6) 理事長 |
| | 氏名 | 1) 椋棒 正昌 2) 堤 晴彦 3) 石黒 直樹 4) 岸 廣成 5) 小笠原 敬三 6) 橋本 信夫 |
| 臨床研究の目的・意義 | | <p>[目的]</p> <p>有効な治療法の乏しい新生児低酸素性虚血性脳症に対し、幹細胞を多く含む自己臍帯血を生後1-3日後に静脈内投与することにより、脳性麻痺などの後遺症を減少・軽減させることを目的とした本療法に関して、重大な有害事象が起こらないことと実施可能性を検証する。</p> <p>[背景と意義]</p> <p>新生児期に意識障害、呼吸・哺乳障害、けいれん等の中枢神経症状を呈するものは「新生児脳症」と総称され、1000人出生に対し1-6人の頻度で発生する。その50-80%は低酸素性虚血性脳症、5-10%は脳梗塞が占める（Volpe, Ann Neurol 2012）。これらが医学的に重大な疾患である理由は；1) 突発的に発生し、その予見はほぼ不可能であること、2) 一旦発生すると生後6時間以内に開始する低体温療法（脳低温療法と呼ぶこともある）以外には有効な治療は皆無であること、3) 死亡や重度後遺症（脳性麻痺、精神遅滞、てんかん）をきたす可能性が高いこと、が挙げられる。（population-based studyにより、中等症低酸素性虚血性脳症の児（重症は除く）において、生存児の30%が脳性麻痺となり、81%が認知機能障害を呈するとされている（Lindstrom et al., Pediatr Neurol 2006））。</p> <p>さらに上記理由から新生児低酸素性虚血性脳症は、現在本邦における重大な医療・社会問題を引き起こしている。</p> <p>1) 突発的に発生し予見不可能ということは、産科医が1人しかいない産科クリニックにおいて、休日深夜に低酸素性虚血性脳症の児が発生するということである。</p> <p>2) 生後6時間以内に開始する低体温療法以外には有効な治療は皆無であるということは、迅速な新生児搬送がなされなければ、その児は有効な治療の機会を逸することを意味する。低体温療法は昨年本邦において治療ガイドラインが作成されたばかりであり、経験豊富な新生児専門医が多数常駐しているNICU（新生児集中治療室）でしか、安全かつ有効に治療が実施できないのが現状である。その様な施設は大多数の県において1施設か2施設しかない。</p> <p>3) 低体温療法を含めた適切な治療を行っても死亡や重度後遺症をきたす可能性が高いことは、訴訟となる可能性が高いことにつな</p> |

がる。本邦は周産期死亡率、新生児死亡率がともに世界で最も低く、一般国民は「今どき赤ちゃんがお産のために死ぬことなんて無い」と考えている。妊娠満期まで問題なく成育した胎児が、予期せず突発的に（例えば臍帯巻絡・脱落により）重症仮死で出生し、低酸素性虚血性脳症を発症する。NICUでの集中治療により一命を取り留めるも、脳性麻痺と精神遅滞をきたし、歩くこともない。この様な状況で親は産科・新生児医療に疑念を持ち、訴訟が起きる。2009年に始まった産科医療保障制度は、分娩に関連して重度脳性麻痺となった場合に、児と家族の経済的負担を補償する、というもので、医療紛争の防止・早期解決をその目的としている（公益財団法人日本医療機能評価機構および厚生労働省産科医療保障制度に関するウェブサイト参照）。この補償制度ができたこと自体が、分娩による医療紛争の重大さを物語っている。

以上の1)から3)のことは産科医・小児科医、特に地方において1人（ないし2-3人）で献身的に奮闘している医師に多大な身体的・精神的負担を強いることになっている。「産科医療崩壊」「お産難民」と言われる状況を引き起こした最大の要因は、低酸素性虚血性脳症に対して、開始が遅れても有効な治療が存在しないこと、と言っても過言ではない。

低体温療法が見出されたことは、新生児医療とその基になった基礎研究の大きな成果ではあるが、上記のように医療現場に厳しい時間的制約を課してしまっている。効果そのものも、複数の大規模二重盲検試験で有効性が証明されたものの、限定的である。2006年のLancet (Gluckman et al.) に発表された大規模二重盲検試験結果では、主要評価項目 (primary outcome) である「死亡ないし重度後遺症の率」は対照群と低体温療法群の間に統計学的有意差は無く、サブグループ解析でようやく低体温療法の有効性が示された。同年に別な研究グループがNew England Journal of Medicine (Shankaran et al.) に発表した臨床試験結果では、死亡ないし重度後遺症の率が対照群62%に対して低体温療法群は44%と、統計学的有意差が示された。しかしこの結果は、低体温療法を行ってもほぼ半数の児は死亡か重度後遺症を免れないことを意味している。（注釈：LancetとNew England Journal of Medicineは医学界で最も権威ある学術誌の双璧）

脳虚血（脳梗塞など）の治療を目指した基礎研究に多くの人的・経済的資源が費やされ、現在までに1000以上もの治療法（その殆どは薬剤）が動物実験において有効性を示したものの、臨床試験において有効性を証明できた治療法は、成人脳梗塞に対して発症4.5時間以内に投与する組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PAとも呼ばれる血栓溶解剤) と、新生児低酸素性虚血性脳症に対して出生6時間以内に開始する低体温療法の2つのみである (O'Collins et al., Ann Neurol 2006)。臨床応用への最大の障壁は治療可能期間 (therapeutic time window) の短さである。大多数の治療法は、動物実験において脳傷害発生前投与でしかその有効性が示されていない。一部の治療法は傷害発生後の投与でも有効性を示したが、傷害発生後2-3時間を超えて有効性を証明できたものは数える程しかない。整えられた条件下で脳傷害発生時期が明確な動物実験においてさえ、その様に治療可能期間が短いのであれば、臨床応用は不可能である。それは新生児低酸素性虚血性脳症や新生児脳梗塞がしばしば胎内で引き起こされるからである。以上から傷害発生から遅れて開始しても有効な治療法が切望されている。

このような状況から、傷害発生からかなり時間が経過した時点で

も有効な治療法として、幹細胞を用いた再生医療に期待が集まるようになったのは当然とも言える。特に一旦傷害された神経細胞（死滅したニューロン）は再生しないと考えられてきたため、中枢神経疾患に対しては再生医療の期待は一段と高いものがある。

1981年のマウスES細胞（胚性幹細胞）の樹立を経て、1998年にヒトES細胞が樹立された。2000年前後から成人脳梗塞モデル動物に対してES細胞から分化誘導された神経幹細胞や胎児脳から得られた神経幹細胞の脳内移植実験結果が報告されるようになった。実験室レベルでは、すべての組織に変化しうるES細胞、及び人工多能性幹細胞（iPS細胞）が現在最も注目されているが、安全性について未知数であり実際の臨床応用への課題は多い。ES細胞やiPS細胞、神経幹細胞が分化・増殖し、失われた神経細胞を再生し、神経機能を回復させる、という仮説は魅力的であるが、研究結果が蓄積されるに従って、必要とする性質を持った神経細胞への分化や、細胞の長期生着は、期待された程ではないことが明らかとなってきた。また、臨床試験も成功していない。神経細胞への分化・再生に基づく治療を実現するには、今後この分野での複数の革新的な進歩が必要である（総説参照；辻ら，日本老年医学会雑誌 2012）。その後、臨床応用への障壁の少ない細胞として、各種幹細胞を多く含む骨髓単核球、骨髓や脂肪組織から培養して得られる間葉系幹細胞が注目されるようになった。また、投与経路に関しては、臨床応用への障壁の少ない静脈内投与が検討され始めた。

骨髓中には造血幹細胞、間葉系幹細胞などの幹細胞が豊富に存在しており、骨髓由来細胞は、組織幹細胞ソース中、動物実験及び臨床試験におそらく最も多く使用されている。臍帯血中には骨髓と同様に造血幹細胞、間葉系幹細胞などの幹細胞が豊富に存在している（Nakahata and Ogawa, J Clin Invest 1982）。成人末梢血中にCD34陽性細胞（造血幹細胞）は0.01%以下しか含まれていないが、臍帯血中には0.3-2%も含まれている（Sun et al., Transfusion 2010; Michejda, Fetal Diagn Ther 2004）。臍帯血幹細胞の有用性は、本邦において臍帯血造血幹細胞移植が年間1000人以上に行われて、多くの患者の命を救っている事実から明らかである。

我々の研究グループの田口らは2004年の時点で既に、臍帯血中に多く含まれる造血幹細胞・血管内皮前駆細胞の静脈内投与により、成人脳梗塞モデルマウスでの傷害が軽減されることを報告している（J Clin Invest）。その機序は梗塞周囲血管の保護・再生であることを見出した。脳傷害発生48時間後の細胞投与でも有効であり臨床応用が期待されたが、対象が成人であることから自己臍帯血の利用は不可能であり、自己骨髓単核球を利用することになった。マウスとカニクイザルでの前臨床試験を経て（Nakano-Doi et al., Stem Cells 2010, Uemura et al., Curr Vasc Pharmacol 2012）、田口らは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、成人脳梗塞患者に対して臨床試験（ClinicalTrial.gov Identifier: NCT01028794）を行っている。最近第1相試験の12名の治療が終了し、問題となる有害事象の発生は無く、神経機能はヒストリカルコントロールと比較し有意な改善を認めている。

周産期・新生児脳障害領域で幹細胞投与の効果を検討した前臨床試験結果は2005年頃から報告されるようになった。臍帯血に関しては、2006年に新生児低酸素性虚血性脳障害モデルラットにおいて、ヒト臍帯血単核球細胞の腹腔内投与が有効であると報告されたのが最初の報告である（Meier et al., Pediatr Res）。以後現在までに計

16編の論文報告がなされている (de Paula et al., *Pediatr Res* 2009, Yasuhara et al., *J Cell Mol Med* 2010, Xia et al., *J Perinat Med* 2010, Rosenkranz et al., *J Neurosci Res* 2010, Pimentel-Coelho et al., *Stem Cells Dev* 2010, Geissler et al., *PLoS One* 2011, de Paula et al., *Neuroscience* 2012, Wasielewski et al., *Brain Res* 2012, Dalous et al., *Pediatr Res* 2012, Rosenkranz et al., *Cell Tissue Res* 2012, Bae et al., *Cell transplant* 2012, Kim et al., *Pediatr Res* 2012, Rosenkranz et al., *Ann Anat* 2013, Wang et al., *Brain Res* 2013, Tsuji et al., *Neuroscience* 2014)。全てヒト臍帯血をげっ歯類へ投与した研究であり、同種 (例えばラット臍帯血をラットに投与する) 移植の研究は見当たらない。使用した細胞は臍帯血単核球分画が13報、間葉系幹細胞が2報 (Xia et al., 2010, Kim et al., 2012)、CD34陽性細胞が1報 (Tsuji et al., 2014)。投与経路は静脈内投与が5報 (Yasuhara et al., 2010, de Paula et al., 2009, 2012, Bae et al., 2012, Tsuji et al., 2014) 髄腔内投与が1報 (Wasielewski et al., 2012) と脳実質内投与が3報 (Xia et al., 2010, Kim et al., 2012, Wang et al., 2013)、他は腹腔内投与である。有効性を認めたものが12報、認めなかったものが2報 (de Paula et al., 2009, Dalous et al., 2012)、なお、無効との報告の内1報は同一著者が後に条件検討を行い、臍帯血投与の有効性を報告している (de Paula et al., 2012)。残り2報は有効性の検討を行っていない (Rosenkranz et al., 2010, 2012, 細胞生着などの検討を行った研究のため)。

臍帯血幹細胞による脳傷害軽減・改善効果の機序としては、脳血流改善や、血管の保護・新生 (Rosenkranz et al., 2012, Tsuji et al., 2014)、各種成長因子 (脳由来神経栄養因子 (BDNF)、グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF)、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)) の分泌 (Yasuhara et al., 2010, Rosenkranz et al., 2012)、免疫調整および抗炎症作用、具体的には、活性化マイクログリアおよびアストロサイトの減少 (Pimentel-Coelho et al., 2010, Wasielewski et al., 2012, Rosenkranz et al., 2013, Hattori et al., under review)、血清中炎症性サイトカインの減少 (Rosenkranz et al., 2013)、さらに、大脳皮質一次感覚野での神経プロセッシングの改善 (Geissler et al., 2011) やアポトーシスによる細胞死の減少 (Pimentel-Coelho et al., 2010, Rosenkranz et al., 2012)、などが最近の新生児脳傷害モデル動物での研究から示されている。つまり臍帯血は脳神経障害に対して、内因性の複数の機序により修復効果を示しうる。

アメリカ国立衛生研究所 (NIH) の公式ウェブサイト

<http://clinicaltrials.gov/> を利用して、臍帯血を用いた臨床試験を検索すると、新生児低酸素性虚血性脳症に対する試験は2件登録されている。1件は我々研究グループのアドバイザーである米国Duke大学のCotten医師主導による試験で、満期出生の低酸素性虚血性脳症の新生児に対し自己臍帯血を生後3日までに点滴静注するという第1相試験である (ClinicalTrial.gov Identifier: NCT00593242)。我々の臨床試験プロトコールはDuke大学のプロトコールに準じている。もう1件はメキシコのホセ・ゴンザレス大学病院における試験で、生後48時間以内に自己臍帯血CD34陽性細胞 (造血幹細胞を多く含む細胞分画) を投与する第1相試験である (NCT01506258)。

以上は脳障害の比較的急性期における治療であるが、障害が固定し脳性麻痺となった児に対する治療は少なくとも4件登録されている。韓国Sung Kwang医学財団による試験は、免疫抑制剤を使用しながら他家臍帯血 (他人の臍帯血) を投与するプロトコールである (NCT01193660)。2013年3月に、新生児脳傷害に対する臍帯血投

| | | | | | |
|-----------|---|----|--------------|------|--|
| | <p>与の臨床試験としては世界で初めて結果が論文として公表された (Min et al., Stem Cells)。無作為割り付けによる3群 (各群31-33例) 比較において臍帯血治療は有害事象を増加させることなく、神経機能を改善させた。韓国においては他家臍帯血を用いた第2相試験がさらに1件進行中である (NCT01528436)。米国Duke大学においてKurtzberg医師主導による、自己臍帯血を用いた第2相試験が行われている (NCT01147653)。米国ジョージア医科大学においても自己臍帯血を用いた第1/2相試験が行われている (NCT01072370)。対象疾患と細胞種は異なるが、米国テキサス大学ヒューストン校とMDアンダーソンがんセンターから、小児頭部外傷患者に対して自己骨髄単核球を受傷48時間後に静脈内投与した臨床試験結果が公表されている (Cox et al., Neurosurgery 2011)。対象10例において詳細な検討がなされ、安全性・実施可能性が示された。インドでは外傷後両麻痺・四肢麻痺を中心とした180例が幹細胞により治療され、32%に効果が認められ、短期的・長期的な副作用は認めなかった (Mehta et al., Transplant Proc 2008)。上述のように、新生児低酸素性虚血性脳症児に対する自己臍帯血治療の安全性・実施可能性・有効性検証の試みは着実に進んでいる。</p> <p>懸念されるのは、臍帯血幹細胞治療により顕著に機能回復した症例が米国マスメディアで大きく報道され、それを知った本邦の患児とその家族が米国や中国へ渡って治療を受けたり、家族が強く要望したため同治療を行った国内の医療機関があることである。自己臍帯血幹細胞治療は比較的簡便な手法であるため、安全性と有効性が証明されれば、国内の多くの施設で実施可能な標準治療と成りうる大きな可能性を持っているが、裏を返せば、特別な技術や設備を持たない施設においても直ぐに実施できてしまうという危険な面を有している (我々申請者も、患児の家族から「同療法を私たちの子に受けさせたい」と要望された経験を有している)。</p> <p>これらのことから我が国においても臍帯血幹細胞治療の可能性について検証し、体制構築することが急務である。すなわち本研究の目的・意義は、本治療法の実施可能性と大きな有害事象を起こさないことを検証すると共に、その治療システムの構築における問題点についても解明することである。さらに本研究の特色は、有効な治療法が今まで見いだせなかった脳性麻痺に対する予防法・治療法を開発することであり、副作用を起こす可能性が極めて少ない自己臍帯血の利用に注目したことである。将来的には今まで治療法がなかった他の中枢神経疾患、脊髄損傷、神経変性疾患などへの応用も期待される研究と考えられる。</p> | | | | |
| 臨床研究の対象疾患 | | | | | |
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="261 1664 627 1738">名称</td> <td data-bbox="627 1664 1473 1738">新生児低酸素性虚血性脳症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="261 1738 627 2067">選定理由</td> <td data-bbox="627 1738 1473 2067"> <p>周産期の低酸素性虚血性脳症による脳性麻痺は病状が何十年と長期にわたることから、患者本人だけでなくそれを支える家族、さらに経済的支援や施設の充実など社会的な負担も極めて大きいのが現状である (例えば、脳性麻痺の児の多くは特別支援学校へ通うが、同学校における児童1人当たりの費用は年間約9,000,000円に昇る)。今回の研究で脳性麻痺に対する予防法・治療法が確立されれば、患者の生活面への長期にわたる支障が飛躍的に改善されるのみならず、患者及び患者家族の苦痛や負担が大きく軽減される可能性がある。またこれまで効果的な治療は不可能と考えられていた疾患</p> </td> </tr> </table> | 名称 | 新生児低酸素性虚血性脳症 | 選定理由 | <p>周産期の低酸素性虚血性脳症による脳性麻痺は病状が何十年と長期にわたることから、患者本人だけでなくそれを支える家族、さらに経済的支援や施設の充実など社会的な負担も極めて大きいのが現状である (例えば、脳性麻痺の児の多くは特別支援学校へ通うが、同学校における児童1人当たりの費用は年間約9,000,000円に昇る)。今回の研究で脳性麻痺に対する予防法・治療法が確立されれば、患者の生活面への長期にわたる支障が飛躍的に改善されるのみならず、患者及び患者家族の苦痛や負担が大きく軽減される可能性がある。またこれまで効果的な治療は不可能と考えられていた疾患</p> |
| 名称 | 新生児低酸素性虚血性脳症 | | | | |
| 選定理由 | <p>周産期の低酸素性虚血性脳症による脳性麻痺は病状が何十年と長期にわたることから、患者本人だけでなくそれを支える家族、さらに経済的支援や施設の充実など社会的な負担も極めて大きいのが現状である (例えば、脳性麻痺の児の多くは特別支援学校へ通うが、同学校における児童1人当たりの費用は年間約9,000,000円に昇る)。今回の研究で脳性麻痺に対する予防法・治療法が確立されれば、患者の生活面への長期にわたる支障が飛躍的に改善されるのみならず、患者及び患者家族の苦痛や負担が大きく軽減される可能性がある。またこれまで効果的な治療は不可能と考えられていた疾患</p> | | | | |

| | |
|------------------|---|
| | <p>に対し、今回のような自己の幹細胞を利用した安全でかつ効果的な治療法が開発されれば、他の治療不能と考えられた疾患に対しても同様な治療法が開発される契機となり、社会全体にとっても大きな効果が得られることが予測される。</p> <p>このようにこれまで根本的な治療があきらめられていた難治疾患に対して、本研究による新たな治療法の開発研究は、患者やその家族、それらを取りまく地域社会の負担や不安を解消し希望をあたえる。国民の健康・福祉の向上につながるだけでなく、医療に対する信頼が増し、行政および社会への貢献は計り知れないものがあると考えられる。</p> |
| <p>被験者等の選定基準</p> | <p>[新生児低酸素性虚血性脳症の定義]</p> <p>同症は名前が示すとおり、血液中の酸素不足（低酸素）ないし脳血流の低下（虚血）により引き起こされる脳症（脳傷害）である。低酸素と虚血は、単独で起こることも合わさって起こることもある。通常、分娩の開始から生後1週間までに起こるものを指すが、これより広くとる場合もある。周産期・新生児仮死に引き続く脳症と一般に理解されているが、「新生児仮死」も「新生児低酸素性虚血性脳症」も世界的に統一された診断基準は存在しない（Neonatal encephalopathy and cerebral palsy, The American College of Obstetricians and Gynecologists -Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, American Academy of Pediatrics 2003）。典型的な経過は、分娩時の臍帯圧迫、胎盤早期剥離などが原因となり、胎児脳が低酸素性虚血性傷害を受け、脳症が引き起こされる。脳症は、意識障害、呼吸・哺乳障害、けいれん、筋緊張低下を呈するものを指す。最近では、新生児期にこのような脳症を呈するものを「新生児脳症」と総称する傾向があるが、その理由としては、周産期・新生児期に起こる脳梗塞なども同様の症状を呈し、臨床上区別が困難なこと、さらには新生児低酸素性虚血性脳症と新生児脳梗塞の病態が類似しているため必ずしも区別を必要としないことが挙げられる。</p> <p>本研究では「中等症以上の新生児低酸素性虚血性脳症」を選定基準の一つとしているが、「中等症以上」の定義は世界的に統一されている。Sarnatらが1976年に提唱した分類（Arch Neurol）（添付書類参照）が世界的に受け入れられ確立した分類法となっている。10以上の評価項目により判定するが、要点を記すと、中等症とは；意識は傾眠か鈍麻：筋緊張は軽度低下：姿勢は高度屈曲位：腱反射は亢進：ミオクローヌスがあり：Moro反射は減弱か不完全：人形の目反射は亢進：緊張性頸反射は高度：けいれんを認める、などである。</p> <p>[本研究の被験者選定基準の明確さ]</p> <p>以上の様に診断基準に曖昧さはあるが、本研究の被験者選定基準は明確である。それは「満期出生の中等症以上の新生児低酸素性虚血性脳症児」に対して低体温療法を勧めるガイドラインが2012年に本邦で作成され、その中で低体温療法の適応基準（治療対象となる児の選定基準）が明確に規定され、本臨床試験の被験者選定基準もその基準と一致させているからである。国際蘇生法連絡委員会（The International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR）が科学的根拠に基づいた治療法の推奨を2010年に公表したのが2010 Consensus on Science with Treatment Recommendations (2010 CoSTR)であり、これに基づいて我が国の厚生労働省科学研究成育疾患克服</p> |

等次世代育成基盤研究事業「Consensus 2010に基づく新しい日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及とその効果に関する研究班（分担研究者 田村正徳（本研究グループ員）」により低体温療法の適応基準が明示された（Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: JSPNM & MHLW Japan Working Group Practice Guidelines Consensus Statement. Brain Dev 2012. CONSENSUS 2010に基づく新生児低体温療法 実践マニュアル 東京医学社 2012）。

<適応基準>

登録時において、以下の④以外の選択規準を全て満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しない被験者を適格とする。

- ①在胎 36 週以上で出生している。
- ②次のうちいずれかに合致する。
 - 1) 生後 10 分のアプガースコアが 5 以下。
 - 2) 10 分以上の持続的な新生児蘇生が必要。
 - 3) 出生時（生後 1 時間以内）に重度のアシドーシス（血液ガスで pH <7.0, または base deficit ≥16 mmol/L）がある。
- ③中等症以上の脳症（Sarnat 分類 II ないし III 度）を認める。
- ④可能であれば脳波モニタリング amplitude-integrated EEG (aEEG) で、基礎律動の中等度以上の異常、もしくははけいれんを認める。
- ⑤日齢 0 ないし 1（出生後 24 時間以内）である。
- ⑥自己臍帯血を採取、保存してあり、生後 3 日以内に臍帯血投与が可能である。
- ⑦患児の親権者から文書による同意が得られている。

<除外規準>

- ①先天異常を有している（染色体異常や先天性心疾患、先天奇形症候群など）。
- ②頭部エコーないし CT にて重度の頭蓋内出血が認められる。
- ③子宮内発育遅延を認める（出生体重 <1800g）。
- ④重症感染症（敗血症など）を併発している。
- ⑤高カリウム血症がある。
- ⑥本研究施設以外で出生した後に、本研究施設へ救急搬送されている。
- ⑦臍帯血採取量が 40ml 未満である。
- ⑧瀕死の状態にあり、低体温療法を含めた集中治療によっても児の利益が見込めない。または、担当医師の判断により、当試験への参加が不適切と考えられる。

なお、本臨床試験は低体温療法を原則として併用する。

臨床研究に用いるヒト幹細胞

| | |
|-----------------|--|
| 種類 | ヒト臍帯血幹細胞 |
| 由来 | 自己 生体由来 |
| 採取、調製、移植又は投与の方法 | <p>詳細は別紙 標準作業手順書 (SOP) を参照。本臨床試験のアドバイザーである米国 Duke 大学 Cotten 医師主導の臨床試験の手順に準じている。</p> <p>1) 臍帯血の採取・搬送方法</p> <p>出生児が娩出されたら、臍帯をクランプ切断後、胎盤寄りの臍帯静脈を確認し、臍帯の表面を 75%エタノール綿で清拭し、ポピドノード液をつけた消毒綿で穿刺する箇所を消毒する。臍帯血バッグ（抗凝固液として CPDA (citrate-phosphate-dextrose-adenine) 添加）を穿刺部位よりも低くした状態で採血針を臍帯静脈に穿刺して、血液をバッグの中に流下させる。血液が流れなくなるまで採取</p> |

する（臍帯血採取量は 40-150ml）。血液が停止した後、血液バッグのチューブを結ぶ。なお、以上は胎盤のみに対して行われる操作であり、母体にも児にも無痛・無侵襲である。臍帯血・胎盤は通常、医療廃棄物として廃棄されている。

本研究施設のうち大阪地区の施設は、採取した臍帯血を大阪市立大学へ搬送し、そこで供血用遠心機 Sepax (スイス Biosafe 社) を用いて臍帯血幹細胞の濃縮を行う（後述）。名古屋大学、埼玉医科大学総合医療センター、倉敷中央病院は、各施設内に設置された供血用遠心機 Sepax を用いて大阪市立大学と同様な手順で臍帯血幹細胞の濃縮を行う。

搬送の際は、採取バッグを二重のビニール袋に入れ、内部が 4-10℃に保たれた容器に入れる。夜間であれば朝まで 4-10℃の冷蔵庫で保管してから搬送する。

2) 臍帯血幹細胞の濃縮

- ① Pre サンプルの分取； 臍帯血の一部 (1ml) を細胞数や細胞分画の測定のために専用チューブ 2 本に取り分ける。
- ② 供血用遠心機 Sepax の専用回路に臍帯血バッグを接続する。
- ③ Sepax を操作し、最終容量を設定することにより、自動的に閉鎖回路内で薬剤等を加えることなく、血漿成分と赤血球分画の大部分を除く。赤血球沈降剤 HES (hydroxyethyl starch) 注入量を(臍帯血+CPDA)量の 20%に設定する。細胞液量と細胞数（有核細胞数）は臍帯血採取時の状況により、つまり、症例によりある程度の多少があるが、最終容量は 20ml とする。この操作による総有核細胞回収率は $89 \pm 4\%$ 、CD34 陽性細胞（造血幹細胞を多く含む細胞分画）の回収率は $94 \pm 4\%$ である (Biosafe 社資料、なお、我々のコールドランにおいても同様な回収率であることを確認した)。全ての処理工程に要する時間は約 1 時間。
- ④ 遠心後、自動的に造血幹細胞を含む富白血球画分を、分離バッグ (ニプロ社) に回収する。除かれた血漿成分と赤血球分画のうち 10ml を無菌操作の確認のために取り分け、5ml ずつ好気性と嫌気性無菌試験用培養ボトルへ入れ、検査を行う。
- ⑤ Post サンプルの分取； 調整後の臍帯血細胞液の一部 (1.5ml) を後の検査用に専用チューブに取り分ける。0.5ml ずつ細胞数検査サンプルとして分取し、0.5ml を無菌検査用培養ボトル (好気性・嫌気性兼用) に入れ、検査を行う。

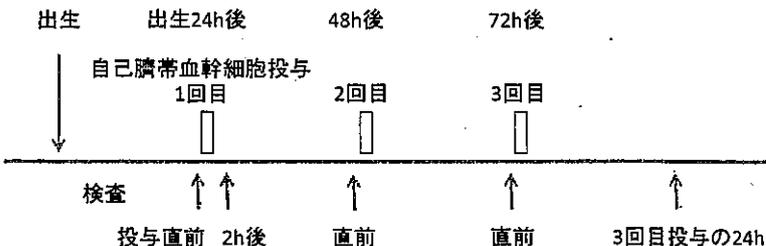
以上は、血液内科において自己末梢血幹細胞移植等の際に汎用されている手法であり、セルプロセッシングセンター (CPC) は必要としない。細菌検査は、本邦の多くの公的臍帯血バンクで実施されている手法に準じている。

3) 臍帯血幹細胞の冷蔵保存

温度管理の可能な冷蔵庫にて 4-10℃にて保存する。

4) 臍帯血幹細胞の移植前検査

- ① 臍帯血細胞が無菌であることを確認する。（投与直前の段階での培養ボトルの無菌を確認する）
- ② 感染症試験 (HBs 抗原, HCV, HIV, 梅毒) を行い、陰性であることを確認する。
- ③ 調整した臍帯血細胞液（検査用に専用チューブに取り分けていたもの）の細胞数、生細胞率を測定する。さらに以下の細胞分画を測定する（これは後の解析用であるため、投与後に検査する場合もあり得る。）；リンパ球、単球、顆粒球（好中球）、

| | | |
|---------------|--|---|
| | | <p>CD34 陽性細胞数</p> <p>5) 臍帯血投与前処置と前検査 ステロイド剤 (hydrocortisone 1mg/kg) の投与を行う。 臍帯血投与前の1時間以内に以下の検査を行う； 血液検査 (血液学的一般検査 (血算; CBC)、血清生化学一般検査 (血糖値、肝機能、腎臓機能など)、電解質、ガス分析)；胸部 X 線検査；心臓超音波検査；頭部超音波検査。同時期に患者の診察を行い、脳症の Sarnat 分類を再評価する。</p> <p>6) 臍帯血幹細胞液の輸血 調製した細胞液を生後 12-24 時間、36-48 時間、60-72 時間の 3 回に分けて点滴静注する。細胞液の入ったバッグから 1 回あたり保存量の 1/3 の 6ml を採取し、1 時間かけて点滴静注する。有核細胞数は概ね 1 回あたり $5-20 \times 10^7$ 個と考えている (本研究グループアドバイザーである Duke 大学 Cotten 医師の臨床試験データ、および我々のコールドランのデータから)。なお、症例により実際の細胞液量や細胞数がこの範囲から外れていても本臍帯血治療は継続する (本臨床試験の除外基準により、臍帯血採取量が 40ml 未満の症例は除外されている。) 臍帯血の点滴静注時は以下をモニタリングする； 心拍数、心電図、血圧、経皮モニターによる酸素分圧 (SpO₂)。臍帯血投与 2 時間後に、上記投与前と同様な検査と診察を行う。1 回目投与の約 24 時間後に同様の検査と診察を行う。これは 2 回目投与前検査を兼ねることになる。同様に 3 回目投与前検査とその 24 時間後検査を行う。検査スケジュールは下記の概略図参照。</p>  |
| 調製 (加工) 工程 | | 有 |
| 非自己由来材料使用 | | 無 |
| 複数機関での実施 | | 有 |
| 他の医療機関への授与・販売 | | 無 |
| 安全性についての評価 | | <p>現在、本邦において中等症以上の低酸素性虚血性脳症児は低体温療法を行う際には全例、新生児集中治療室 (NICU) において気管内挿管下に人工呼吸管理され、動脈ラインからの持続血圧モニターがなされている。従って本臨床試験を行うにあたり、安全性評価のために追加される検査は殆どなく、必要な診療の一環として詳細なモニターが既に実施されている。</p> <p>担当医師は①臍帯血の点滴静注時は心拍数、心電図、血圧をモニタリングする。投与後に患者の血算・血清生化学検査及び診察を行う。②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。③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を行う。④細胞投与7-10日後 (日齢10-13) における脳出血等に関する評価 (頭部 MRI)、を行い症例報告書に記載する。</p> |

具体的な評価項目は、低体温療法の大規模臨床試験 (Gluckman et al., Lancet 2005, Shankaran et al., N Engl J Med 2005) に準じ、以下のことを調べる；人工呼吸管理日数；自律哺乳確立日齢；けいれんの有無と抗けいれん剤の使用；amplitude-integrated EEGの変化；体温変動；血圧変動と昇圧剤の使用およびその量；不整脈；代謝性アシドーシス；出血（頭蓋内、消化管、気道）；多血症・貧血；皮膚の変化；肺高血圧；腎機能障害；乏尿・無尿；肝機能障害；菌血症；感染症；血小板減少症；凝固能異常；DIC（播種性血管内凝固症候群）；静脈血栓症；低血糖；低ナトリウム血症；低カリウム血症；低カルシウム血症；等。

有害事象が発生した時は、担当医師は直ちに臨床研究機関の研究責任者およびその機関の長へ報告すると共に、他研究機関の研究責任者へ報告する。また、速やかに独立症例検討委員会（構成委員は別紙参照）へも報告する。有害事象名、細胞投与日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は臍帯血投与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。なお、低酸素性虚血性脳症325例を対象とした低体温療法の二重盲検試験 (Azzopardi et al., N Engl J Med 2009) において高頻度に認められた有害事象は、低血圧・血小板減少症・凝固時間の延長・頭蓋内出血であり、低体温療法群と通常集中治療群とも同様な頻度であった。

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、臍帯血投与30日後の評価が終了してから次の症例のエントリを開始する。3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独立症例検討委員会において実施する。この時の中間解析では、臍帯血投与が主な原因であると判断された循環動態・神経症状の悪化症例（投与前と比較して投与1, 3, 7日目の循環器系薬剤（昇圧剤、血管拡張剤など）の使用量の増加・Sarnat分類の悪化）に関する検討を行い、次の3例の治療継続の可否を決定する。なお、上記検査は実施途中において本臨床試験参加症例の安全性確保と本試験継続可否を決定する目的で行われる。

本臨床試験の主要評価項目は生後1ヵ月時点で評価する以下の3項目である；①死亡、②呼吸状態（持続的呼吸管理（酸素投与のみも含める）の有無）、③循環状態（持続的昇圧剤使用の有無）。これら3項目を合わせた発生率を、ヒストリカルコントロールにおける発生率と比較する。ヒストリカルコントロールは本研究グループでの最新の治療実績を使用する。各施設において本試験の導入基準を満たすが、十分な臍帯血が得られなかったり本試験参加への同意が得られなかった児を対照症例とする (Gunn et al., Pediatrics 1998での対照群数に準じて10例を予定。なお、対照とする症例は、通常の診療を行い、本試験のコントロールとするための検査等は行わない。)。統計解析はFisherの直接確立法を用いる。有害事象（主要評価項目3つ）の発生率がヒストリカルコントロールに比して有意な上昇 (p value < 0.05) を認めた場合は、安全性を確認できなかったと判断する。死亡に関しては2例発生した時点で本試験を中止する。低体温療法を受けた対象疾患児の急性期死亡率は7-26%

(Hayakawa et al., *Pediatr Int in press*, Shankaran et al., N Engl J Med 2005, Azzopardi et al., N Engl J Med 2009) であり、6例中2例の死亡例が発生することは統計学上有意ではないが、より安全を期するために、このような厳しい判断基準を設定する。

臍帯血採取・分離の各操作段階において、安全性検査を実施する。

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>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>特に臍帯は滅菌処理が出来ないため、取り扱いに注意する。移植後に有害事象の発生が生じた時のために、臍帯血から分離した血球・血漿の細菌検査を行う。非自己由来成分を含有する試薬、CPDA、HES、および生理食塩水は日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。使用する患者の親権者には起こりうる有害事象等の適切な説明を行い、同意を得る。使用記録は少なくとも10年間保存する。</p> <p>国立循環器病センターと産業技術総合研究所において、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、さらに脳梗塞患者に対して自己骨髄単核球移植が行われており、すべての症例で細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。本研究では細菌検査の結果を待たず、臍帯血を赤血球・血漿分離後速やかに点滴静注するが、全工程を閉鎖的に行う本研究でのプロトコールでは、細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>本臨床試験の実施が可能であると判断した理由は、主に以下の3項目である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臍帯血幹細胞療法の有効性が、前臨床試験（動物実験）により確認されている。 2. 大きな有害事象が起こらないことと実施可能性が、本臨床試験と類似の臨床試験において確認されている。 3. 安全性と実施可能性は、本治療法と類似の治療法が既に一般臨床の場において長年実施されていることから、実証済みとも考えられる。 <p>以上の詳細を以下順に述べる。</p> <p>さらにその後に、</p> <p>A) 本臨床試験を多施設共同で実施する必要性 B) 多施設共同実施する上での安全性が高いことを説明する。</p> <p><1. 有効性に関して（前臨床試験）></p> <p>前臨床試験として我々は、新生児脳症モデルだけでも3種のモデル動物（新生児脳梗塞マウス、低酸素性虚血性脳症ラット、およびマウスモデル）を用いて、臍帯血投与が脳傷害を軽減すること、および有害事象を認めないことを確認している。結果は学術集会で既に公表しており、論文1編は最近公表され、他1編は現在査読に合わせて修正中である（添付資料参照）。これらのモデル動物を用いて、種々の異なる条件での検討を行った。つまり、動物種は2種（マウスとラット）、疾患モデルは2種（低酸素性虚血性脳症と脳梗塞）、臍帯血細胞の分画は2種（単核球とCD34陽性細胞）、投与時期は2時点（受傷8時間後と48時間後）、治療効果は多数のパラメーター（大脳半球体積、activated Caspase 3陽性細胞数、脳血流、ロタロッド試験、オープンフィールド試験、シャトルアポイダンス試験、次世代歩行解析など）により検討を行った。なお、この研究に先立ち、脳傷害の再現性の高い新規脳梗塞モデル（中大脳動脈永久閉塞モデル）の作製を行った（Tsuji et al., Exp Neurol, 2013）。新生児低酸素性虚血性脳症の既存モデルは、確立されたモデルではあるものの、脳障害の動物個体差が大きく、前臨床試験として最適なプロトコール</p> |

ルの条件設定、効果機序探索のための詳細な検討に困難を伴う。そのため、脳障害の個体差の少ないモデル動物での検討も不可欠と考えたからである。最近では新生児脳梗塞と新生児低酸素性虚血性脳症を「新生児脳症」と一括して扱う傾向にある (Shankaran et al., N Engl J Med 2012)。これは二者の症状が類似しており臨床的に区別困難なことが主な理由であり、また同時にこれまでの動物実験があまりに低酸素性虚血性脳症モデルに偏っていたことへの反省も指摘されている (Dammann et al., Pediatr Res 2011)。以上のことから我々は、新生児脳梗塞モデルマウスおよび新生児低酸素性虚血性脳症モデルマウス (国立循環器病研究センター)、新生児低酸素性虚血性脳症モデルラット (名古屋大学) の2種類の脳傷害モデル、2種のげっ歯類を用いて、前臨床試験として信頼性の高いデータを得ることに尽力している。この領域での細胞投与実験は、新生仔としてはかなり大きなサイズのラットを用いた実験でのみ静脈内投与がされているが (Yasuhara et al., 2010, de Paula et al., 2009, 2012)、他は技術的困難さから臨床試験で行われる静脈内投与ではなく腹腔内投与での検討である。我々はこの点を克服するために、体重5gの新生仔マウスにおいても確実に静脈内投与可能な手法を見出し (Ohshima et al., 論文投稿中)、今回の前臨床試験に利用している。

本研究グループの国立循環器病研究センターのチームは、新生児脳梗塞マウスモデルにおいて、動脈閉塞48時間後にヒト臍帯血CD34陽性細胞 (造血幹細胞/血管内皮前駆細胞を多く含む細胞分画) 1×10^5 個を静脈内投与し、その効果を検討した。異種間移植であるため、免疫不全マウス (SCIDマウス; 機能的Tリンパ球とBリンパ球を欠くマウス) を使用した。臍帯血細胞投与により、脳梗塞中心部の血流改善は認めなかったが、Penumbraと呼ばれる梗塞の周辺部では血流改善を認めた。投与前、投与24時間後、1週後、7週後に血流測定を行い、24時間後が対照群 (PBS; リン酸緩衝液投与群) に比して細胞治療群の血流改善が顕著であった (血流が保たれている部分の割合は、PBS群 $43.0 \pm 8.5\%$ に対して細胞治療群 $49.8 \pm 7.3\%$, $p < 0.05$)。7週後の血流測定後に還流固定を行い、脳組織の免疫染色を行ったところ、梗塞の境界部のみに血管径の拡大を認めた (PBS群 $7.5 \pm 0.9 \mu\text{m}$ に対して細胞治療群 $23 \pm 6 \mu\text{m}$, $p < 0.001$)。血管数や総血管長に関しては細胞治療による変化はなかった。大脳半球体積の減少率は、細胞治療により有意に軽減していた (PBS群 $25.6 \pm 5.1\%$ に対して細胞治療群 $21.5 \pm 1.9\%$, $p < 0.05$)。行動評価を行い、ロタロッド試験において、脳梗塞+PBS投与群は偽手術群に比して有意な機能障害を呈したが (偽手術群 $238 \pm 46 \text{sec}$ に対して脳梗塞+PBS投与群 $175 \pm 49 \text{sec}$, $p < 0.05$)、脳梗塞+臍帯血細胞投与群では機能障害は軽く ($203 \pm 54 \text{sec}$)、偽手術群との有意な差は認めなかった。オープンフィールド試験において脳梗塞モデルマウスは偽手術マウスに比して、水平方向の移動運動が全体的に減少し、明環境から暗環境への変化時に通常認める活動量増加が減少していた。PBS投与群と臍帯血細胞投与群での有意差は認めなかった。2群間で死亡率、体重増加の差は認めなかった (第12回日本再生医療学会総会 2013年3月 において発表。Tsuji et al., Neuroscience 2014)。

次に、脳傷害の程度の個体差が大きいものの、世界中で汎用され確立したモデルである新生児低酸素性虚血性脳症マウスモデルを用いて、同様なプロトコールでヒト臍帯血CD34陽性細胞静脈内投与の検討を行った。新生児脳梗塞マウスモデルと同様な傾向を認めているが、個体差が大きいため統計的有意差を認める程ではなく、

さらなる実験を継続中である。

本研究グループの名古屋大学のチームは、新生児低酸素性虚血性脳症ラットモデルを用いて、低酸素性虚血負荷8時間後にヒト臍帯血単核球 1×10^7 個を腹腔内投与し、その効果を検討した。本臨床試験計画では臍帯血投与は生後12-24、36-48、60-72時間の3回に分けて行う。新生仔期ラット/マウスの1日は新生児期ヒトの1ヵ月に相当するとも言われ、単純に臨床計画の時間帯をげっ歯類での前臨床試験に当てはめることには注意が必要である。従って、細胞投与時期は脳傷害受傷後48時間のみならず8時間後にも設定し検討を行った。酸化ストレスの指標である4-hydroxy-2-nonenal (4HNE)、Nitrotyrosine陽性細胞数の有意な減少（それぞれ36%、42%減少）、アポトーシスによる細胞死の指標であるactivated Caspase 3陽性細胞数の減少（53%減少）を認めた。Phospho-Histone H3陽性細胞数には差を認めず、細胞新生には影響しないと考えられた。行動評価では歩行解析により患側麻痺の軽減（患側前足の接地圧減少の軽減、 $p=0.05$ ）を、シャトルアボイダンス試験では学習能力の改善（能動回避学習において、コントロールより有意に高い回避率）を認めた（第57回日本未熟児新生児学会学術集会 2012年11月にて発表、Hattori et al., *Dev Neurosci*, *under revision*）。

我々は臍帯血治療のみならず、周産期・新生児期脳傷害に関して以前から、動物実験および臨床研究を精力的に行っており

(Nabetani et al., *Int J Dev Neurosci* 1995, Nabetani et al., *Brain Res* 1997, Takata et al., *Neurosci Lett* 1997, Nanba et al., *Pediatrics* 2007, Sato et al., *J Neurochem* 2008, Sato et al., *Reprod Sci* 2008, Sato and Oohira, *Curr Stem Cell Res Ther* 2009, Hayakawa et al., *Pediatr Res* 2011, Tsuji et al., *Exp Neurol* 2012, 他論文多数)、本臨床試験の遂行は可能と自負している。

<2. 安全性と実施可能性に関して（臨床試験を中心に）>

本研究のアドバイザーである米国Duke大学のCotten医師らは、我々が計画している治療と同様な治療（新生児脳症に対する自己臍帯血投与）の、安全性および実施可能性評価のための第1相試験を実施中である（ClinicalTrial.gov Identifier: NCT00593242）。15名が終了した時点での途中経過を学術集会で公表しているが、有害事象の発生は認めていない。予定23名の細胞投与が終了し、有害事象の発生は無いとの報告を受けている。現在（2014年2月の時点で）同臨床試験の論文は出版準備中（Cotten et al, *J Pediatr in press*）との報告を受けている。

Duke大学のKurtzberg医師らは同大学のCotten医師らが対象とする新生児ではなく、脳性麻痺と診断された乳幼児を対象にしているが、治療法としては同じ自己臍帯血静脈内投与の第2相試験を行っている。臍帯血の品質に関する論文（Sun et al., *Transfusion*）以外には、結果は未だ公表されていないが、その論文が発表された2010年時点で既に184人に対して治療が行われている。

米国小児神経学会と米国神経内科学会の合同機関誌であり、この領域で最も権威のある専門誌Annals of Neurologyの総説において、「幹細胞治療の臨床研究を実施するには、げっ歯類以外にもさらに2種以上の高等動物モデルでの有効性証明が強く望まれる」と、厳格な前臨床試験を求めているのに対し、同総説は「自己臍帯血治療は、早期の臨床試験実施を正当化できる程、危険性は十分に低い」と明言している（Bennet et al, 2012）。

本臨床試験より遥かに危険性が高いと考えられる臨床試験が韓国において実施され、論文が2013年3月に発表された。脳性麻痺患者に対し、免疫抑制剤を使用しながら、臍帯血の他家（他人の臍帯血を利用する）移植を行う（31症例）という、二重盲検比較対照試験であった。対照群と比較して有害事象の発生は同等であり、神経機能は有意に良好であった（Min et al., Stem Cells）。

対象患者と投与細胞は異なるが、我々は既に「急性期心原生脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」を「ヒト幹細胞指針」に従って国立循環器病センターにて実施済みである。最近、安全性評価のために予定した12名の治療実施が完了したが、有害事象の発生は認めていない。12名の治療後の神経機能は、同等な脳塞栓症患者のヒストリカルコントロールと比して有意な改善を示している。

この臨床試験に先立ち、我々は前臨床研究の段階で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匹）。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。

静脈内投与を行う際、投与された細胞が肺塞栓を起こす危惧がある。このため我々はカニクイザルより体格の小さい新生仔マウス（体重約6g）を用いて、投与された細胞の体内分布を検討した。細胞サイズの大きな間葉系幹細胞（直径約30 μ m）を投与した場合、投与2時間、24時間後に投与細胞は、脳、肝臓、脾臓に比して肺に有意に多く認められた。また、一部のマウスは軽度の呼吸不全と考えられる症状を呈した。一方、細胞サイズの小さな単核球細胞（直径約10 μ m）を投与した場合、投与細胞数は各臓器間で有意差を認めなかった。また、呼吸不全と考えられる症状を呈したマウスは皆無であった。（第49回日本周産期・新生児医学会総会 2013年7月において発表、Ohshima et al., 論文投稿中）

<3. 安全性と実施可能性に関して（一般臨床の場合において）>

臍帯血の採取・搬送は、日常診療において公的臍帯血バンクへの提供、あるいは民間バンクでの保存のために、一般市中病院産科や個人開業の産科クリニックでも頻繁に行われている手技であり、実施は容易である。臍帯血の分離・精製は、上記の骨髄単核球の精製に比べ、格段に容易で安全である。供血用遠心器 Sepax（スイス Biosafe社）を使用し、閉鎖回路で赤血球と血漿を除くだけであり、抗凝固液 CPDAと血球沈降剤 HESを加えるものの、保存液は使用せず培養操作も行わない。本研究グループの長村登紀子（東大医科研輸血部、日本さい帯血バンクネットワーク委員）らは臍帯血の扱いに習熟している。本研究グループの新宅、濱崎らにより Sepaxを用いてコールドランを行い、臍帯血分離法の実施可能性は確認済みである。

血液疾患患者に対しての他家臍帯血幹細胞移植は本邦で年間1000を超す症例に実施されており、既に一般化した治療法であり、

多くの患者の命を救ってきた。よって、臍帯血細胞の品質に関しても、臍帯血輸血の手法に関しても臨床の場で検証済みである。

また、血液を採取・保存後しばらくしてから（数日から数週後）採血した本人に点滴静注で戻すという手法は、自己血輸血として広く行われている治療である。手術時の出血が循環血液量の20%（体重60kgの人であれば約840ml）を超す可能性がある場合、通常、貯血式自己血輸血が行われる。手術に先立ち、1週間間隔で1回に400mlの自己血を採取・保存する。貯血式自己血輸血の中で最も簡便で一般的な方法は、採血した全血をそのまま4-6℃で保存する方法であり、通常2-3週間、最長35日間保存可能とされている。従って、本研究における自己血液（臍帯血）を採取・冷蔵し72時間以内に体内に戻すという手法の安全性は既に検証済みであるとも考えられる。本研究グループの新宅、濱崎らにより臍帯血を分離後72時間冷蔵保存するコールドランを行い、品質が保たれていることを確認している。

新生児集中治療室（NICU）において輸血は頻繁に行われ、その手法は確立しており、輸血による循環動態への影響を初めとする有害事象の発生率は低い。出生時の失血によるショック時には10-20ml/kgを10-15分で輸血し、慢性貧血時には15-20ml/kgを2-4時間で輸血する（Nelson Textbook of Pediatrics 17th Ed. Saunders 2004, 新生児診療マニュアル第5版 東京医学社 2010）。従って本研究での、1回あたり臍帯血細胞調整液6ml（約2ml/kg）を1時間かけて点滴静注するというプロトコールでは、循環動態に与える影響を最小限に抑えられる。1日輸液量（水分摂取量）に関しては、低酸素性虚血性脳症児は通常の新生児より少なめの量 40-60ml/kg/dayで管理するが、本プロトコールの約2ml/kgを24時間毎に3回というのは、水分過多に傾かせることがない輸液量である。NICUでは重症黄疸などに対して交換輸血が標準的に行われている。交換輸血の方が当然、通常輸血より循環動態を大きく変動させるが、重大な有害事象の発生は稀である。

臍帯血静脈内投与、自己血輸血、および通常輸血（同種血輸血）の安全性が、血液・悪性腫瘍疾患を持つ小児、手術を受ける小児、および他疾患（超低出生体重児など）のためにNICUで管理されている新生児において検証済みとしても、新生児低酸素性虚血性脳症児において安全かどうかという問題がある。新生児低酸素性虚血性脳症児においても輸血はしばしば行われる。例えば、胎盤早期剥離が原因で同症を来した児は貧血状態にあり、輸血を必要とすることが多い。輸血自体による循環動態の変動のみならず、この場合当然、他人の血液を輸血することになるため（同種血輸血）、以下に挙げる同種輸血の種々の問題が生じ得る；輸血感作によって産生された各種蛋白質に対する抗体によって生じる発熱・蕁麻疹、輸血後移植片対宿主病（GVHD）、肝炎・AIDSなどの輸血感染症、血液型不適合輸血、遅発性溶血性副作用。そのような多くの問題があるにも関わらず、同種血輸血は新生児低酸素性虚血性脳症児においても一般に行われている治療法である。本研究の自己臍帯血療法は、上記同種血輸血の問題がないため、対象となる新生児低酸素性虚血性脳症児において、危険性は非常に低いと考えられる。さらに、低酸素性虚血性脳症児に対する低体温療法を、体外循環による血液冷却法を用いて行っているNICUもある（新生児・小児のための脳低温療法-日本脳低温療法学会公認テキスト メディカ出版 2011）。これは内頸静脈に挿入したカテーテルから脱血し、血液を冷却後に、右

心房へ挿入したカテーテルから体内へ戻すというものである。

本治療法の安全性確認のため、対象児が10歳になるまでの長期間追跡する計画である。どの施設 (NICU) も数名の新生児専門医が診療にあたっており、各施設の研究責任者が異動しても、他の複数の新生児専門医が引き継いで診療を行うことができる。NICUは24時間/365日の集中治療を可能にするために、他の多くの診療科と異なり、主治医制ではなくチーム診療制をとっている。また、発達の長期フォローは、小児神経専門医の協力も得て行うため、1人の新生児専門医への依存度は高くない。以上のことから、長期フォローの実施は十分担保される。

以上のことより、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新生児低酸素性虚血性脳症児に対する治療効果が期待できるとともに、大きな有害事象を起こすことなく施行可能であると考えている。と同時に我々は、1) 自己臍帯血を採取・精製後に点滴静注により新生児に戻すという手技は、一般臨床の場合においては行われていない手技であること、2) 新生児低酸素性虚血性脳症をきたすような重症仮死出生の緊迫した状況下で臍帯血採取し、時間的制約のある中で臍帯血の精製・検査を実施すること、3) より危険性の少ない健常新生児ボランティアでの安全性確認を経ずに、低酸素虚血性脳症児に実施すること、の重大さも充分理解している。

<A> 本臨床研究を多施設共同で実施することの必要性>

新生児低酸素性虚血性脳症は一施設での症例数は多くないため、遅滞なく本治療法を検証するには多施設での共同実施が必要である。本研究グループの早川らによる全国調査から我が国における在胎34週以降の中等度から重度の低酸素性虚血性脳症児は、出生1000に対して0.37例の発症と推計された (早川, 日本産科・新生児医学会雑誌 2012, Hayakawa et al., *Pediatr Int, in press*)。本邦第3位の人口を抱える大阪府においても年間出生数は75,000 (平成23年大阪府統計年鑑) であり、年間26例の発生と推計される。さらに本臨床試験の適応基準と除外基準 (在胎36週以降の満期出生で、中等症以上、院内出生のみ、自己臍帯血が確保できている、等) に合致する症例はその1/2~1/4と推測される。大阪府内で最も多く低酸素性虚血性脳症児の治療にあたっている淀川キリスト教病院においても本試験の基準に合致する症例は年間2-3例である。その内、児の親権者から同意が得られる症例は1-2例、あるいは0例かもしれない。従って、多施設での共同研究が不可欠である。我々は大規模比較対照試験 (新薬での第3相試験に相当) を見据え、全国多数の拠点病院・大学による研究グループを既に構築している。

 本臨床研究を多施設共同で実施する上での安全性>

1. 臍帯の採取は既に一般産科医院においても日常的に行われている手技である。さらに本臨床試験では周産期医療においては最もハイレベルの技能を持つ各研究施設内での出生のみを対象としており、採取に関して多施設で行うことによる安全性低下の懸念は無い。

2. 臍帯血の調整は、供血用遠心機Sepax (米国FDAの認可済み) を用いて閉鎖回路内で赤血球と血漿を除く処理 (所用時間は1時間以内) が自動的に行われるため、特別な技術は要しない。誰が行っても同様な品質の臍帯血調整液が得られ、施設間のバラツキは発生

| | |
|-----------|---|
| | <p>しない。各共同研究施設内にSepaxを設置して調整を行うため、臍帯血の搬送は不要である。なお、大阪府内の共同研究施設のみは大阪市立大学へ臍帯血を搬送して調整を行うが、大阪府は本邦において最も古くから新生児診療相互援助システムを介して新生児搬送体制を整備しており、多施設共同で府内全域の新生児医療を担っている。新生児の施設間搬送が円滑に行われている実績があり、臍帯血の搬送も円滑に行われると考えている。なお、最も大阪市立大学から離れている淀川キリスト教病院でも9kmの距離であり30分以内での搬送が可能である。</p> <p>3. 症例選定に関して多施設で実施する際に偏りが生じる危険も本臨床試験では無い。2012年に新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法のガイドラインが本邦で作成され、同治療法の導入基準・除外基準が明記された。これは欧米での基準に準拠している。ガイドライン公表から1年が経過しており、本研究参加機関の医師は同基準の判断に習熟している。本臨床試験での臍帯血治療の導入・除外基準もこれに準ずるため、研究参加機関の医師が判断に迷うことは無い。</p> <p>4. 症例の症状評価に関しても施設間で偏りが生じる可能性は低い。本邦での低体温療法のガイドラインの制定と共に「低体温療法レジストリー」制度が実施されており、児の症状経過を報告用紙に詳細に記載し、全国集計がなされている。従って、低酸素性脳症児の症状評価は標準化されていると言える。本臨床試験の症例報告書は、上記レジストリー制度の報告書の様式を多く取り入れており、施設間での児の評価の偏りは最小限に留められるように考慮されている。</p> |
| 臨床研究の実施計画 | <p>a) 研究期間； 承認日から3年6ヵ月 登録期間 2年間 経過観察期間 1年6ヵ月</p> <p>b) 対象； 中等症以上の低酸素性虚血性脳症</p> <p>c) 目標症例数； 6例 目標症例数設定根拠； 同様な第1相臨床試験で設定された症例数に準じた。</p> <p>1. 同じ疾患 [新生児低酸素性虚血性脳症] に関して： 同症における臨床試験としては低体温療法のものが最も代表的かつ最新の例であり、同領域の臨床試験の手本となっている。実施可能性の検証のための最初の臨床試験において治療群症例数は6名に設定されていた (Gunn et al., Pediatrics 1998)。</p> <p>2. 同じ治療 [静脈内投与する細胞治療] に関して： 静脈内投与による細胞治療の代表例として成人脳梗塞に対する自己間葉系幹細胞静脈内投与の試験が挙げられ、症例数は5名に設定されていた (Bang et al., Ann Neurol 2005)。</p> <p>なお、第1相試験において、大きな有害事象がおこらないことの検証のために必要な症例数を統計学的根拠をもって設定することは、一般的に困難とされているが、本試験の場合は適切なヒストリカルコントロールが存在しないことから特に困難である。その理由は、1) 新生児医療においては本邦と欧米での医療水準の乖離が大きく (同様な重症度での死亡率が欧米は日本の数倍もある)、論文データをコントロールとすることが不適切であること、2) 本試験は低体温療法との併用療法であるが、本邦では2012年に低体温療法のガイドラインが作成されたばかりであり、これまでの成績をヒストリカルコントロールとすることが不適切であること、である。</p> |

今回のサンプルサイズの算定に関しては、臨床研究中核病院である国立成育医療研究センターの社会・臨床研究センターの組織的支援および生物統計家の支援を受けている。

d) 方法；（詳細は添付の標準作業手順書（SOP）を参照）

1) 中等症以上の低酸素性虚血性脳症児が出生した場合、臍帯を十分消毒しCPDA添加のバッグにて臍帯血を採取する。分離剤を添加し、遠心分離により幹細胞の含まれる白血球成分の分離を行う。その後冷蔵保存を行う（各施設NICUにある薬剤/輸血用血液保存用冷蔵庫を利用し、4-10℃の温度管理下に保存する。）。

2) 米国臨床試験プロトコールに準拠し生後72時間以内に3回に分けて輸注を実施する。調製した細胞液を生後12-24時間、36-48時間、60-72時間の3回に分けて点滴静注する。臍帯血採取量が、除外基準の40mlよりは多いものの、3回に分注するには適さない程に少ない場合、総量を2回に分けて投与することもあり得る（生後12-24時間と36-48時間投与の2回）。

3) 自己臍帯血治療中、入院中、及び退院時の情報を収集する。臍帯血投与時間、投与量、投与細胞数、その他治療中の有害事象など。

臍帯血投与中は、呼吸循環動態を持続モニターする。動脈ラインからの持続脈拍・血圧・酸素分圧（SpO₂）、心電図の測定を行い記録する。

入院中は以下の情報を収集し記録する。鎮静薬：併用脳保護療法の有無：人工呼吸管理日数：自律哺乳確立日齢：けいれんの有無と抗けいれん剤の使用：a EEGの変化：体温変動：血圧変動と昇圧剤の使用およびその量：不整脈：代謝性アシドーシス：出血（頭蓋内、消化管、気道）：多血症・貧血：皮膚の変化：肺高血圧：腎機能障害：乏尿・無尿：肝機能障害：菌血症：感染症：血小板減少症：凝固能異常：DIC：静脈血栓症：低血糖：低ナトリウム血症：低カリウム血症：低カルシウム血症：等。（低体温療法の大規模臨床試験の評価項目に準じた（Gluckman et al., Lancet 2005, Shankaran et al., N Engl J Med 2005）

退院時には以下の情報を収集・記録する。退院日齢、自律哺乳：気管切開：投与薬剤：頭部MRI 検査日齢、所見：ABR：死亡退院の場合は死亡日齢と病理解剖が実施できた際は其所見。

本研究は自己臍帯血細胞投与により大きな有害事象が起きないことと実施可能性の評価を目的としており、主要評価項目は生後1ヵ月時点で評価することとする。単一項目のみの評価は真に本治療法の安全性評価として最適ではないため、以下の3項目とする；①死亡、②呼吸状態（持続的呼吸管理（酸素投与のみも含める）の有無）、③循環状態（持続的昇圧剤の使用の有無）。副次項目は上記に挙げた評価項目全てを含めた有害事象発生率増加の有無である。

4) さらに、本治療の有効性および安全性評価のために、生後6ヵ月、12ヵ月、1歳6ヵ月時の情報を収集する。

転帰：運動機能の評価（痙性の有無、定頸の有無、寝返り、はいはい、座位、独歩の有無、等）

（リハビリや継続治療の必要性の有無）

（12ヵ月時頭部MRI 検査月齢、所見）

（1歳6ヵ月時対面式乳児発達検査（Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition が推奨される）の結果；）

5) 補足評価として、より長期的な安全性評価のために、被験者が10歳になるまで追跡する。3歳、6歳、10歳時の情報を収集す

| | |
|------------------------------|---|
| | <p>る。小児神経専門医の診察を基本とするが、受診が困難な場合は電話ないし郵送による問診を行う。</p> <p>6) その他、本試験の全体的な評価方法： 本臨床試験は大きな有害事象が起きないことと実施可能性の評価が主目的であるが、本試験後に引き続き実施予定である有効性評価のための第2相試験に向けて、上記情報も収集する。なお、上記項目は、低体温療法を受けた児であれば、通常受けている評価である。</p> <p>本臨床試験の導入基準を満たす中等症～重症低酸素性虚血性脳症症例は一施設では多くないため、多施設研究として実施する。研究機関（自己臍帯血幹細胞療法実施施設）および責任者は以下のとおりである。</p> <p>大阪市立大学病院小児科、新宅治夫 淀川キリスト教病院グループ小児科、鍋谷まこと 埼玉医科大学総合医療センター、田村正徳 名古屋大学医学部総合周産期母子医療センター、早川昌弘 大阪市立総医療センター新生児科、市場博幸 倉敷中央病院総合周産期母子医療センター、渡部晋一</p> <p>得られた情報は症例報告書の書式に従って記載される。個人の特定につながる情報は症例報告書に記載されず、患者個人情報を切り離した臨床データのみが、参加施設から大阪市立大学小児科教授室へ郵送される。そこでデータを本研究専用のコンピュータに入力する。郵送された症例報告用紙とコンピュータは教授室の施錠された保管庫に保管される。コンピュータの立ち上げにはパスワードを必要とし、さらに情報ファイルを開くために別なパスワードを必要とするよう設定する。</p> <p>本研究は対照群を設定しない研究デザインとなっているが、ヒストリカルコントロールを用いてデータ解析を行う。ヒストリカルコントロールの一つは、本研究グループの早川らが現在行っている日本周産期・新生児医学会周産期シンポジウム運営委員としての全国調査結果を用いる。本研究はガイドラインに則った低体温療法も併用して行うことを前提としている。低体温療法ガイドラインは、本邦においては2012年に制定されたばかりである。このため、別なヒストリカルコントロールとして、本研究参加施設において低体温療法を施行された症例を用いる。</p> <p>統計解析に関しては、死亡、脳出血の有無などの項目は、カテゴリ変数の解析であるためFisherの直接確立法を用いる。血圧、呼吸管理日数などの項目は、間隔変数の解析であるためStudent t試験を用いる。臍帯血細胞治療群とコントロール群との分散がほぼ等しいとみなせない場合はMann-Whitney U試験を用いる。なお、解析時には国立成育医療研究センターの社会・臨床研究センターの生物統計家を含む組織的支援を得て実施する。</p> |
| <p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p> | |
| <p>手続き</p> | <p>患者の親権者より同意を得る方法は各施設の基準に従うが、同意書の凡例を提示する。低酸素性虚血性脳症をきたす児が出生し、臍帯血を採取する際に本試験の説明を行う。予想される本治療法の利益と起こりうる有害事象などの可能性も含め親権者に説明を行う。低酸素性虚血性脳症をきたす児の出生は予測不能で、実際にその様な児の出生時および直後は非常に切迫した状態であるため、新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法導入時（通常生後数時間以内）に再度な十分な説明を行い、文書による同意を得る。同意が得</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | | <p>られた場合でも、臍帯血を初回投与する前（生後 24 時間）に再度説明を行い、同意の確認を行う。</p> |
| <p>説明事項</p> | | <p>本臨床研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行される。また各施設での研究開始にあたっては、各登録施設の倫理委員会の承認を得る。また研究は、厚生労働省によるヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づいて実施し、同省の担当課に事前に承認を得る事とする。</p> <p>実施者は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で、被験者の親権者の同意を得る。</p> <p>具体的な説明事項は下記のとおりである。</p> <p>臨床試験について</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. この臨床試験の目的、意義 2. 研究への参加をお願いする理由 3. 方法、期間 4. 期待される効果 5. 予測される不利益 6. 本研究に参加されない場合の治療法とその内容 7. 治療にかかる費用 8. 起こり得る利害の衝突 9. 健康被害が生じた場合 10. 研究から生じる知的財産権 11. 同意されない場合でも不利益は受けません 12. 同意された後でもいつでも途中でやめることができます 13. プライバシーは守られます 14. 個人情報の取扱い、第三者へ提供する可能性がある項目 15. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性 16. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法 17. この臨床研究実施計画書の開示 18. 倫理的配慮 |
| <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>我々は従来から新生児期の重度の低酸素性虚血性脳症に対し、積極的に低体温療法の研究を行ってきた。しかしながら、低体温療法を行った後にも半数近くの症例に脳性麻痺の後障害を認めた。脳性麻痺はリハビリを行っても疾患自体には有効な治療法が見いだせなかった。従って脳性麻痺の重要な起因病態である新生児低酸素性虚血性脳症の治療法開発は急務である。自己臍帯血幹細胞療法は以下の理由により、本研究（同治療法の安全性（大きな有害事象が起こらないこと）・実施可能性の検証）が切望される；1）モデル動物による複数の前臨床試験により有効性が証明され、さらにその特筆すべき治療可能期間の長さから臨床応用実現性が高いこと；2）米国や韓国での先行臨床試験、及び長年の他家臍帯血移植や自己血輸血の臨床経験により、本療法の危険性は極めて低いこと；3）患児の家族も本治療法を知っており大いなる期待を寄せていること、そのために海外に治療機会を求めたり国内での無認可治療を求める家族が増加していること。本研究は、多方面から期待を集めている自己臍帯血幹細胞療法の安全性と実施可能性を、正式な手続きを経て国民に納得され得る手法により証明するために必要不可欠である。</p> |

| | | |
|-----------|--------------------------|---|
| | 代諾者の選定理由 | 患者本人からは、新生児のためインフォームド・コンセントを得ることは不可能である。そのため、代諾者は基本的に親権者とする。 |
| | 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | 有害事象が発生した時は、その被験者の安全確保を最優先する。「臨床研究に関する倫理指針」に従い、担当医師は直ちに臨床研究機関の研究責任者およびその機関の長へ報告すると共に、他研究機関の研究責任者へ報告する。また、速やかに独立症例検討委員会へも報告する。有害事象名、細胞投与日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は臍帯血細胞投与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。臍帯血細胞投与との因果関係に関わらず、重大な有害事象が発生した場合は、その被験者に対する細胞治療を直ちに中止する。重篤かつ予期しない有害事象は、臨床研究機関の長から厚生労働大臣への報告を行う。本臨床研究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（費用は本研究グループが負担する）。臨床試験に対する保険（損保ジャパン社）の範囲内で賠償が行われる。独立症例検討委員会において該当重大有害事象が本治療法によると判断され、且つその発生率が新生児低酸素性虚血性脳症児で予想される発生率より明らかに高率である場合は、本試験を中止する。 |
| | 臨床研究終了後の追跡調査の方法 | 各施設にて行い、その情報を大阪市立大学の研究グループが統括しデータ管理を行う。事務局は淀川キリスト教病院と国立循環器病研究センターに置き、各実施施設と密に連携を取る。 |
| 臨床研究に伴う補償 | | |
| | 補償の有無 | 有り |
| | 補償が有る場合、その内容 | この治療によって、つまり赤血球と血漿を除く処理を加えただけの自己臍帯血を採取から72時間以内に静脈内投与した場合、重篤な健康被害等の有害事象が生じる可能性は文献的にも理論的にも非常に少ないものの、もし有害事象が生じた場合は最善かつ必要な治療を、大阪市立大学医学部附属病院及び実施施設の責任で行う。また、これに係る医療費等については、研究グループが負担する。本研究は臨床試験に対する賠償保険（損保ジャパン社）に加入した上で行われ、賠償はこの保険の範囲内で行われる。この賠償保険は、臨床試験の研究実施計画書の不備等に起因する健康被害に対して賠償金が支払われるものである（1名あたり1億円）。医療行為の過誤に起因する健康被害に対しては、本臨床試験参加の各研究機関および各医師が加入している医療賠償保険の範囲内で賠償が行われる。新生児低酸素性虚血性脳症および低体温療法に起因する有害事象・死亡・後遺症に対しては、賠償・補償は行われない。無過失補償は行われない。賠償・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。 |
| 個人情報保護の方法 | | |
| | 連結可能匿名化の方法 | 登録患者の氏名は参加施設からデータ招集者へ知らされることはなく、個人の特定につながる情報を保護し、個人を特定できないように配慮される。また、今後更に詳しい調査を行う可能性もあるため、データは連結可能匿名とする。このため匿名化対応表は、各研究参加施設において施設ができる保管庫に各研究責任者が保管する。本研究を統括する大阪市立大学発達小児科へは患者個人情報を切り離した臨床データのみを送る。 |

| | |
|---------------------------|---|
| その他 | <p>① 集積データ・解析データ 患者個人情報記載しない。</p> <p>② データの保管方法とその件数 6名分の症例登録票、症例報告書は、大阪市立大学小児科において施錠の上保管する。これらのデータには個人情報は一切記載されない。被験者と識別コードに関する連結情報は、各研究参加施設において施錠のうえ厳重な管理を行い、大阪市立大学には連結情報は知らせない。</p> <p>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、個人情報は一切記載しない</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> |
| その他必要な事項 (細則を確認してください) | <p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法 大阪市立大学 教育研究奨励寄付金「臍帯血幹細胞移植」により運営する。厚生労働科学研究費補助金も合わせて運営することを計画している(平成26年度厚生科研申請中)。謝礼は特になし。</p> <p>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 高知大学が既に「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血治療法」の臨床研究のヒト幹細胞審査の承認を受けている。その研究においては、脳障害による脳性麻痺が確定した段階で初めて治療を実施するが、本臨床研究においては、新生児低酸素性虚血性脳症による脳障害が確定する前の急性期に、自己臍帯血による治療を実施するところに新規性がある。そのことにより、より効果的に脳保護作用が期待される。新生児脳傷害モデル動物を用いた研究論文において、有効な細胞投与時期は受傷後7日までである。 高知大学の臨床研究との違いを具体的に述べる。</p> <p>① 対象患者。 その研究では、出生後、脳性麻痺を発症する可能性が疑われる以下の妊婦を対象として臍帯血が保存される； 1) 在胎33週未満の低出生体重児となる可能性が高い症例； 2) 胎児機能不全が存在する症例；3) その他、産科医が、児に脳性麻痺を発症する可能性を強く疑う症例。そのような条件を満たす児が脳性麻痺となる確立は、それ以外の児に比べて高いものの、多く見積もっても数%である。また、脳性麻痺が明らかとなるのは生後6ヵ月以降である。一方我々は、適切な治療を行っても約半数が死亡ないし重度後遺症をきたす中等症以上の満期産新生児低酸素性虚血性脳症児を対象として、急性期に治療を行う(生後24時間以内に第1回目の臍帯血投与を行い、72時間以内に3回目の投与を終了する)。</p> <p>② 臍帯血の保存。 高知大学の研究では臍帯血を凍結保護剤DMSOを加えて6ヵ月間以上凍結保存し、その児が脳性麻痺と</p> |

| | |
|--|---|
| | 診断された場合に解凍して投与する。一方我々は、凍結せずに採取後 72 時間以内に投与する。 |
|--|---|

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）

- 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： ）
- その他（資料内容： ）
- その他（資料内容： ）

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

課題名「新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療」について

－ 臍帯血幹細胞治療研究会による多施設参加臨床研究 －

1. この臨床試験の目的、意義

今回新生児自己臍帯血幹細胞療法の治療結果を解析する事によって日本での治療効果を把握し、新生児低酸素性虚血性脳症の神経学的予後の改善がなされているかを確認するものです。周産期の低酸素性虚血性脳症による脳性麻痺は、出生時の脳への血流遮断により文字通り脳神経細胞が低酸素と低血糖に陥ることにより生じる病気です。この脳神経障害による運動のコントロール障害すなわち脳性麻痺は生涯にわたって生じますが、有効な治療法は見出せずにいました。

ところが、2006年に周産期脳障害モデルラットにおいて、ヒトの臍帯血細胞が有効であることが示され (Meier C et al. 2006)、さらに2008年の報告では外傷後を中心とした脳性麻痺57例が幹細胞により治療され、32%に効果が認められた。また、同時に短期的、長期的な副作用も認めなかった。つまり臍帯血は恒久的な脳神経障害に対しても、複数のメカニズムにより修復効果を示し得ます。一方で患者本人から幹細胞を採取し利用する方法は副作用も少なく、臍帯血以外にも骨髄由来や脂肪組織由来の方法が知られており、世界的に臨床研究が行われています。この中で未知な部分の多いES細胞の代用として最も有効なものが臍帯血幹細胞ですが、我が国においても臍帯血幹細胞治療の可能性について検証し、体制構築することが急務と考えられます。すなわち本研究の目的は本治療法による臨床試験によって、その効果と副作用について調べ証明すると共に、その治療システムの構築における問題点についても解明することです。さらに本研究の特色は、有効な治療法が今まで見いだせなかった脳性麻痺に対する治療法を開発することであり、副作用を起こす可能性が極めて少ない自己臍帯血の利用に注目したところが独創的です。将来的には今まで治療法がなかった他の中枢神経疾患、脊髄損傷、神経変性疾患などへの応用も期待される研究と考えられます。

2. 方法、期間

方法は米国で既に安全性が確認された方法に基づいて実施いたします。現時点では、本治療法は研究協力を承諾いただいた施設のみで実施可能です。本治療法によって患者さんに明らかな不利益がもたらされるとの報告は今のところありません。輸注時にショック等のアナフィラキシー反応を引き起こす状態が理論上起こりえますので、事前に万全の対策を行います。

- i) 出生時の情報
 - ii) 母体情報
 - iii) 脳症の評価；Sarnat分類にて中等度以上と判断された場合本治療法を考慮
 - iv) 自己臍帯血の保存と輸注
 - a) 米国の臨床試験の方法に準拠し、幹細胞保存専用機器であるスイス Biosafe 社、Sepax system による分離、保存を実施する、(米国では FDA が認可、本邦では PMDA 認可の後 AMCO 社が代理販売)
 - b) 米国の臨床試験プロトコルに準拠し生後 12-24 時間、24-48 時間、48-72 時間にそれぞれ輸注を実施する。
 - c) 自己臍帯血治療中の情報
 - d) 投与時間、投与量、投与細胞数、その他治療中の有害事象など
 - v) 退院時の情報
 - a) 転帰:vii-1)退院日齢、自律哺乳:気管切開:投与薬剤 vii-2) 死亡日齢:病理解剖:
 - b) 頭部 MRI 検査日齢、所見
 - vi) 生後 6 ヶ月、12 ヶ月、1 歳 6 ヶ月時の情報
 - a) 転帰:運動機能の評価
 - b) リハビリや継続治療の必要性の有無
 - c) 12 ヶ月時頭部 MRI 検査月齢、所見
 - d) 1 歳 6 ヶ月時対面式乳児発達検査の結果
- 症例集積期間：承認後 ～ 2 年
 症例追跡期間：1 年 6 ヶ月

3. 期待される効果

今回新生児自己臍帯血幹細胞療法の治療結果を解析する事によって、日本での治療効果を把握し、新生児低酸素性虚血性脳症による脳障害が改善する可能性も期待されます。

以上

代諾者の方への同意説明文

課題名「新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療(Phase I)」について
- 臍帯血幹細胞治療研究会による多施設参加臨床研究 -

(臨床研究参加時用)

臨床試験について

(臨床試験の趣旨)

(1) 研究目的、意義と研究参加へのお願い

私たちは現在考えられる最良の治療を患者さんに提供することを目的に、効果や安全性の優れた検査法、治療法の開発を試みています。新しい治療法が患者さんにとって効果、副作用の面から本当に有益であるかどうかを検討するためには、患者さんを対象とした臨床研究が必要となります。今回参加をお願いする臨床研究は、私たちが通常診療の一環として、新しい治療を立案・計画して行うものです。従って、製薬会社を中心となって厚生労働省から新しい医薬品として承認を得るために行われる臨床試験(治験)ではありません。今回の研究は、厚生労働省により作成されたヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づき計画され、当院の倫理審査委員会、および厚生労働省の厚生科学審議会において審議され許可を得て行っています。研究に参加されるかどうかを決める前に、ご家族に十分にこの研究の内容を知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

この研究では、依然として十分な治療法がない新生児低酸素性虚血性脳症(新生児仮死)において、お子様ご自身の臍帯血が治療として使えないかを評価する研究です。新生児への自己臍帯血幹細胞治療は、新生児低酸素性虚血性脳症に対し主に米国において客観的な評価を受けその治療効果が期待されますが、まだ我が国ではほとんど経験がないのが現状です。臍帯血は、通常はお産が終了した後に処分してしまうことが多いのですが、従来から骨髄移植などに有用であることが分かっていました。最近では臍帯血に幹細胞(細胞の元(幹)となる細胞)が多く含まれ、少量でも脳障害や代謝障害などの多くの難病に有効であることが証明されつつあります。新しい治療法の確立のため、この研究への参加をお願いする次第です。

(2) 研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由について

これから説明いたします臨床研究の内容をよく理解していただいた上で、この研究に参加されるかされないかをご自分の自由意思で決定して下さい。もし、あなたが参加されないと決定されましても何ら不利益はありません。また、もし参加すると決定されま

しても、いつでも自由に取りやめることができます。なお、途中でやめられる場合は、あなたのお子様に関わる研究結果は破棄され、それ以降は研究目的に用いられることはありませんが、すでに研究結果が論文などにより公表されていた場合には、研究結果を破棄することはできません。

1. この臨床試験の目的、意義

新生児自己臍帯血幹細胞治療の治療結果を解析する事によって日本での治療効果を把握し、新生児低酸素性虚血性脳症の神経学的予後の改善がなされているかを確認するために臨床試験を行います。まず今回は自己臍帯血幹細胞治療の安全性（大きな有害事象が起きないこと）を少数のお子さまで確認することを目的としています。本治療の有効性の正確な確認は、今後さらに多くのお子さまに参加して頂く大規模臨床試験が必要になると予想されます。本臨床試験は米国で既に安全性が確認された方法に基づいて実施いたします。現時点では、本治療法は研究協力を承諾いただいた施設のみで実施可能です。本治療法によってお子さま、ご家族に明らかな不利益がもたらされるとの報告はございません。

2. 研究への参加をお願いする理由

この調査では、以下の基準を満たす方を対象としています。

1) 中等症以上の新生児低酸素性虚血性脳症を認める方

(死亡率あるいは後遺症を残す確率 中等症 32% 重症 76%)

2) 自己臍帯血の採取が可能だった方で、その後保存、精製が可能なお方

なお、お子さんは未成年ですので、代諾者（保護者）のかたの同意をもって研究への参加意思の確認をさせていただきます。

3. 方法、期間

i) 出生時の情報と母体情報に基づき脳症の評価が Sarnat 分類にて中等度以上と判断された場合に本治療法を考慮します。なお、低体温療法を原則併用します（低体温療法は臨床試験により、中等度以上の脳症に対して有効であることが近年証明されています。）。

ii) 自己臍帯血の保存と輸注は以下の方法で行います。

a) 米国の臨床試験の方法に準拠し、幹細胞保存専用機器であるスイス Biosafe 社、Sepax system による分離、保存を実施します。（米国では FDA が認可、本邦では PMDA 認可の後 AMCO 社が代理販売）

b) 米国の臨床試験プロトコルに準拠し生後 12-24 時間、24-48 時間、48-72 時間にそれぞれ輸注を実施します。

iii) 自己臍帯血治療中の情報は下記の項目について検討します。

a) 投与時間、投与量、投与細胞数、その他治療中の有害事象など

iv) 退院時の情報は下記の項目について検討します。

a) 転帰: 1) 退院日齢、自律哺乳、気管切開、投与薬剤などにつき記載します。

2) 死亡日齢、病理解剖所見などを記載します。

b) 頭部MRIの検査日齢と所見を記載します。

v) 生後6ヶ月、12ヶ月、1歳6ヵ月時の情報は下記の項目について検討します。

a) 転帰と運動機能の評価の他、リハビリや継続治療の必要性の有無について記載します。

c) 12ヶ月時に頭部MRI検査月齢、所見について記載します。

d) 1歳6ヵ月時に対面式乳児発達検査の結果について記載します。

vi) 補足的な検討として、長期的な安全性評価のため3歳、6歳、10歳時に診察(受診が困難な場合は電話ないし郵送による問診)を行います。

症例集積期間：承認後～2年

症例追跡期間：1年6ヵ月

4. 期待される効果

今回新生児自己臍帯血幹細胞治療の治療結果を解析する事によって、お子様の予後が改善する可能性があります。中等症～重症新生児低酸素性虚血性脳症は死亡率、重度後遺症(脳性麻痺、てんかん、知的障害など)を残す率ともに高い病気ですが、本治療によりそれらを回避できる可能性があります。日本での治療効果を把握し、新生児低酸素性虚血性脳症の神経学的予後を改善する可能性も期待されます。

その効果の機序ですが、臍帯血幹細胞が脳内で神経細胞に分化して機能するという研究報告もありますし、それ以外の効果が大いとの研究報告もあります。臍帯血幹細胞には、神経や血管保護効果のある物質を分泌したり、脳での炎症を抑える作用があることが研究により確かめられています。

従来の治療は脳傷害を根本的に治療することはできず、脳を含めた全身をより良い状態に保つことにより死亡率と後遺症を残す率が下がることを期待する治療法でした。最近導入された低体温療法は積極的に脳傷害を治療する初めての治療法です(しかし効果は限定的で、死亡と重度後遺症を合わせた率を62%から44%に下げることしかできません。さらに、生後6時間以内に治療を開始しなければ効果は期待できません。)。臍帯血幹細胞療法は第二の積極的治療として期待されています。基礎研究では、生後しばらく(24時間程度)経ってから治療開始しても有効であることが示されています。

5. 予測される不利益

方法は米国で既に安全性が確認された方法に基づいて実施いたしますので、有害事象がもたらされる可能性は低いと思われれます。しかしながら、感染症、心機能障害、呼吸障害を来す可能性はあり得ます。また、輸注時にショック等のアナフィラキシー反応を引き起こすことがあり得ますので、事前に万全の対策を行います。具体的には、臍帯血治療により脈や血圧が不安定になり、それらを安定させるために薬剤治療を要したり、呼吸状態が悪化し、人工呼吸器での呼吸補助を強めなければならなくなる、等の事態が起こりえます。

6. 本研究に参加されない場合の治療法とその内容

低酸素性虚血性脳症に対する治療法は上記の治療法以外にもいくつかあります。マグネシウム製剤の投与など担当の先生から説明を受けて、あなたの希望するそれらの治療を受けることは可能です。

7. 治療にかかる費用

今回の試験で使用する自己臍帯血分離精製装置は厚生労働省で承認され、市販されているものです。今回の自己臍帯血治療に関わる費用（臍帯血の採取、調整からお子さんへの輸注の実施に関わる費用、本臨床試験に関わる各種検査費用）は研究費で賄われますので、あなたが試験に参加されたことによる特別な費用の負担はありません。

8. 起こり得る利害の衝突

今回の研究担当者に開示すべき利益相反は特にありません。経済的な利益により臨床研究の結果が影響されないかは、自己申告に基づき大阪市立大学利益相反マネジメント委員会で承認され、今後も管理されます。

9. 健康被害が生じた場合

もし、試験期間中あるいは終了後にこの試験によると思われる副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。本臨床研究により（自己臍帯血幹細胞療法により）起こった健康被害に対しては、適切な補償を行います。本研究によらない健康被害に対しては、補償は行われません。

10. 研究から生じる知的財産権

この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は研究遂行者に属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについて権利がありません。

11. 同意されない場合でも不利益は受けません

この臨床試験への参加はあなたの自由意思であり、たとえ同意されない場合も不利益を受けることはありません。

12. 同意された後でもいつでも途中でやめることができます

この試験への参加に同意された後でも、口頭であれ、文書であれ、あなたの申し出によっていつでもやめることができますので、担当の医師に申し出てください。治療が始まってからでもかまいません。この場合でもあなたの不利益になることはありません。同意を途中でやめられる場合は、あなたに関わる研究結果は破棄され、診療記録なども、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消されたとき、既に研究結果が論文などに公表されていた場合には、研究結果を破棄することはできません。

13. プライバシーは守られます

この試験を行うにあたっては、あなたの人権が最大限尊重されます。この試験で得られた情報は、医学雑誌や学会発表にて公表の予定で、貴重な資料として使わせていただ

きます。その際、あなたの名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにされます。お子さまの情報につきましては氏名、住所等個人を特定する情報は事務局には送らず保護されます。また、当施設においても得られたデータを他の目的に使用する事はありません。

14. 個人情報の取扱い、第三者へ提供する可能性がある項目

あなたから個人情報の利用目的等の通知、開示、訂正、利用停止の申し出があった場合には、申し出の内容に応じ対処させていただきます。

15. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性

この臨床試験に参加されるお子様は、新生児でご本人の同意を得ることが困難であるため、ご家族又は代諾者に同意を受けることをご了承下さい。

16. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法

使用しなかった自己臍帯血は廃棄します。臨床試験終了後に詳細なデータなどの資料は集計・解析・発表が終了すれば個人を特定できない状態にして廃棄します。

17. この臨床研究実施計画書の開示

なお、本研究に関し、研究の方法に関する資料の閲覧、疑問、苦情などある際には、下記までご連絡ください。

(医学および医療に関する問い合わせ) (参加されている施設の責任者にご連絡下さい)
自己臍帯血幹細胞治療事務局

研究代表者：新宅 治夫

所属・職名：大阪市立大学発達小児科学教室 教授

住所：〒545-8580 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-5-7

電話番号：06-6645-2326

実施分担責任者：鍋谷まこと

所属・職名：淀川キリスト教病院 ホスピス・こどもホスピス病院 院長

住所：〒533-0032 大阪市東淀川区淡路 2-9-16

電話番号：06-6322-2250

実施分担責任者：田村 正徳

所属・職名：埼玉医科大学総合医療センター一般小児部門 教授

住所：〒350-0495 埼玉県川越市鴨田 1981

電話番号：049-228-3400

実施分担責任者：早川 昌弘

所属・職名：名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター センター長

住所：〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65

電話番号：052-741-2111

実施分担責任者：市場 博幸

所属・職名：大阪市立総合医療センター新生児科 部長

住所：〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22

電話番号：06-6929-1221

実施分担責任者：渡部 晋一

所属・職名：公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院
総合周産期母子医療センター 部長

住所：〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

電話番号：086-422-0210

(その他、苦情等の窓口)

大阪市立大学医学部経営企画課外部資金・産学連携担当

電話番号：06-6645-3435

18. 倫理的配慮

本研究は厚労省のヒト幹細胞を用いる臨床研究指針審査・承認を経て、その指針に基づいて行われます。また各実施施設における倫理委員会の承認を経て実施されます。

同意書 (臨床研究参加時用)

殿 (各施設の長)

私は、「新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療」について説明を受けました。

臨床試験について (臨床試験の趣旨)

1. この試験の目的、意義
2. 研究への参加をお願いする理由
3. 方法、期間
4. 期待される利益
5. 予測される不利益
6. 本研究に参加されない場合の治療法とその内容
7. 治療にかかる費用
8. 起こりうる利害の衝突
9. 健康被害が生じた場合
10. 研究から生じる知的財産権
11. 同意されない場合でも不利益は受けません
12. 同意された後でもいつでも途中でやめることができます
13. プライバシーは守られます
14. 個人情報の取扱い、第三者へ提供する可能性がある項目
15. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性
16. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法
17. この臨床研究実施計画書の開示
18. 倫理的配慮

上記の内容を承知した上で本試験に参加することに同意します。

(西暦) _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者署名: _____ 本人との関係 ()

上記の方に対する試験内容については、私が説明し、同意されたことを確認致しました。

(西暦) _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者署名: _____

代諾者の方への同意説明文

課題名「新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療(Phase I)」について
- 臍帯血幹細胞治療研究会による多施設参加臨床研究 -

(臍帯血投与時用) 本臨床試験参加に際しての同意説明文と全て同じものです。

臨床試験について

(臨床試験の趣旨)

(1) 研究目的、意義と研究参加へのお願い

私たちは現在考えられる最良の治療を患者さんに提供することを目的に、効果や安全性の優れた検査法、治療法の開発を試みています。新しい治療法が患者さんにとって効果、副作用の面から本当に有益であるかどうかを検討するためには、患者さんを対象とした臨床研究が必要となります。今回参加をお願いする臨床研究は、私たちが通常診療の一環として、新しい治療を立案・計画して行うものです。従って、製薬会社を中心となって厚生労働省から新しい医薬品として承認を得るために行われる臨床試験(治験)ではありません。今回の研究は、厚生労働省により作成されたヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づき計画され、当院の倫理審査委員会、および厚生労働省の厚生科学審議会において審議され許可を得て行っています。研究に参加されるかどうかを決める前に、ご家族に十分にこの研究の内容を知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

この研究では、依然として十分な治療法がない新生児低酸素性虚血性脳症(新生児仮死)において、お子様ご自身の臍帯血が治療として使えないかを評価する研究です。新生児への自己臍帯血幹細胞治療は、新生児低酸素性虚血性脳症に対し主に米国において客観的な評価を受けその治療効果が期待されますが、まだ我が国ではほとんど経験がないのが現状です。臍帯血は、通常はお産が終了した後に処分してしまうことが多いのですが、従来から骨髄移植などに有用であることが分かっていました。最近臍帯血に幹細胞(細胞の元(幹)となる細胞)が多く含まれ、少量でも脳障害や代謝障害などの多くの難病に有効であることが証明されつつあります。新しい治療法の確立のため、この研究への参加をお願いする次第です。

(2) 研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由について

これから説明いたします臨床研究の内容をよく理解していただいた上で、この研究に参加されるかされないかをご自分の自由意思で決定して下さい。もし、あなたが参加されないと決定されましても何ら不利益はありません。また、もし参加すると決定されま

しても、いつでも自由に取りやめることができます。なお、途中でやめられる場合は、あなたのお子様に関わる研究結果は破棄され、それ以降は研究目的に用いられることはありませんが、すでに研究結果が論文などにより公表されていた場合には、研究結果を破棄することはできません。

1. この臨床試験の目的、意義

新生児自己臍帯血幹細胞治療の治療結果を解析する事によって日本での治療効果を把握し、新生児低酸素性虚血性脳症の神経学的予後の改善がなされているかを確認するために臨床試験を行います。まず今回は自己臍帯血幹細胞治療の安全性（大きな有害事象が起きないこと）を少数のお子さまで確認することを目的としています。本治療の有効性の正確な確認は、今後さらに多くのお子さまに参加して頂く大規模臨床試験が必要になると予想されます。本臨床試験は米国で既に安全性が確認された方法に基づいて実施いたします。現時点では、本治療法は研究協力を承諾いただいた施設のみで実施可能です。本治療法によってお子さま、ご家族に明らかな不利益がもたらされるとの報告はございません。

2. 研究への参加をお願いする理由

この調査では、以下の基準を満たす方を対象としています。

1) 中等症以上の新生児低酸素性虚血性脳症を認める方

(死亡率あるいは後遺症を残す確率 中等症 32% 重症 76%)

2) 自己臍帯血の採取が可能だった方で、その後保存、精製が可能な方

なお、お子さんは未成年ですので、代諾者（保護者）のかたの同意をもって研究への参加意思の確認をさせていただきます。

3. 方法、期間

i) 出生時の情報と母体情報に基づき脳症の評価が Sarnat 分類にて中等度以上と判断された場合に本治療法を考慮します。なお、低体温療法を原則併用します（低体温療法は臨床試験により、中等度以上の脳症に対して有効であることが近年証明されています。）。

ii) 自己臍帯血の保存と輸注は以下の方法で行います。

a) 米国の臨床試験の方法に準拠し、幹細胞保存専用機器であるスイス Biosafe 社、Sepax system による分離、保存を実施します。（米国では FDA が認可、本邦では PMDA 認可の後 AMCO 社が代理販売）

b) 米国の臨床試験プロトコールに準拠し生後 12-24 時間、24-48 時間、48-72 時間にそれぞれ輸注を実施します。

iii) 自己臍帯血治療中の情報は下記の項目について検討します。

a) 投与時間、投与量、投与細胞数、その他治療中の有害事象など

iv) 退院時の情報は下記の項目について検討します。

a) 転帰:1) 退院日齢、自律哺乳、気管切開、投与薬剤などにつき記載します。

2) 死亡日齢、病理解剖所見などを記載します。

- b) 頭部MRIの検査日齢と所見を記載します。
- v) 生後6ヶ月、12ヶ月、1歳6ヵ月時の情報は下記の項目について検討します。
 - a) 転帰と運動機能の評価の他、リハビリや継続治療の必要性の有無について記載します。
 - c) 12ヶ月時に頭部MRI検査月齢、所見について記載します。
 - d) 1歳6ヵ月時に対面式乳児発達検査の結果について記載します。
- vi) 補足的な検討として、長期的な安全性評価のため3歳、6歳、10歳時に診察（受診が困難な場合は電話ないし郵送による問診）を行います。

症例集積期間：承認後～2年

症例追跡期間：1年6ヵ月

4. 期待される効果

今回新生児自己臍帯血幹細胞治療の治療結果を解析する事によって、お子様の予後が改善する可能性があります。中等症～重症新生児低酸素性虚血性脳症は死亡率、重度後遺症（脳性麻痺、てんかん、知的障害など）を残す率ともに高い病気ですが、本治療によりそれらを回避できる可能性があります。日本での治療効果を把握し、新生児低酸素性虚血性脳症の神経学的予後を改善する可能性も期待されます。

その効果の機序ですが、臍帯血幹細胞が脳内で神経細胞に分化して機能するという研究報告もありますし、それ以外の効果が大きいとの研究報告もあります。臍帯血幹細胞には、神経や血管保護効果のある物質を分泌したり、脳での炎症を抑える作用があることが研究により確かめられています。

従来の治療は脳傷害を根本的に治療することはできず、脳を含めた全身をより良い状態に保つことにより死亡率と後遺症を残す率が下がることを期待する治療法でした。最近導入された低体温療法は積極的に脳傷害を治療する初めての治療法です（しかし効果は限定的で、死亡と重度後遺症を合わせた率を62%から44%に下げることしかできません。さらに、生後6時間以内に治療を開始しなければ効果は期待できません。）。臍帯血幹細胞療法は第二の積極的治療として期待されています。基礎研究では、生後しばらく（24時間程度）経ってから治療開始しても有効であることが示されています。

5. 予測される不利益

方法は米国で既に安全性が確認された方法に基づいて実施いたしますので、有害事象がもたらされる可能性は低いと思われれます。しかしながら、感染症、心機能障害、呼吸障害を来す可能性はあり得ます。また、輸注時にショック等のアナフィラキシー反応を引き起こすことがあり得ますので、事前に万全の対策を行います。具体的には、臍帯血治療により脈や血圧が不安定になり、それらを安定させるために薬剤治療を要したり、呼吸状態が悪化し、人工呼吸器での呼吸補助を強めなければならない、等の事態が起こりえます。

6. 本研究に参加されない場合の治療法とその内容

低酸素性虚血性脳症に対する治療法は上記の治療法以外にもいくつかあります。マグネシウム製剤の投与など担当の先生から説明を受けて、あなたの希望するそれらの治療を受けることは可能です。

7. 治療にかかる費用

今回の試験で使用する自己臍帯血分離精製装置は厚生労働省で承認され、市販されているものです。今回の自己臍帯血治療に関わる費用（臍帯血の採取、調整からお子さんへの輸注の実施に関わる費用、本臨床試験に関わる各種検査費用）は研究費で賄われますので、あなたが試験に参加されたことによる特別な費用の負担はありません。

8. 起こり得る利害の衝突

今回の研究担当者に開示すべき利益相反は特にありません。経済的な利益により臨床研究の結果が影響されないかは、自己申告に基づき大阪市立大学利益相反マネジメント委員会で承認され、今後も管理されます。

9. 健康被害が生じた場合

もし、試験期間中あるいは終了後にこの試験によると思われる副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。本臨床研究により（自己臍帯血幹細胞療法により）起こった健康被害に対しては、適切な補償を行います。本研究によらない健康被害に対しては、補償は行われません。

10. 研究から生じる知的財産権

この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は研究遂行者に属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについて権利がありません。

11. 同意されない場合でも不利益は受けません

この臨床試験への参加はあなたの自由意思であり、たとえ同意されない場合も不利益を受けることはありません。

12. 同意された後でもいつでも途中でやめることができます

この試験への参加に同意された後でも、口頭であれ、文書であれ、あなたの申し出によっていつでもやめることができますので、担当の医師に申し出てください。治療が始まってからでもかまいません。この場合でもあなたの不利益になることはありません。同意を途中でやめられる場合は、あなたに関わる研究結果は破棄され、診療記録なども、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消されたとき、既に研究結果が論文などに公表されていた場合には、研究結果を破棄することはできません。

13. プライバシーは守られます

この試験を行うにあたっては、あなたの人権が最大限尊重されます。この試験で得られた情報は、医学雑誌や学会発表にて公表の予定で、貴重な資料として使わせていただ

きます。その際、あなたの名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにされます。お子さまの情報につきましては氏名、住所等個人を特定する情報は事務局には送らず保護されます。また、当施設においても得られたデータを他の目的に使用する事はありません。

14. 個人情報の取扱い、第三者へ提供する可能性がある項目

あなたから個人情報の利用目的等の通知、開示、訂正、利用停止の申し出があった場合には、申し出の内容に応じ対処させていただきます。

15. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性

この臨床試験に参加されるお子様は、新生児でご本人の同意を得ることが困難であるため、ご家族又は代諾者に同意を受けることをご了承下さい。

16. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法

使用しなかった自己臍帯血は廃棄します。臨床試験終了後に詳細なデータなどの資料は集計・解析・発表が終了すれば個人を特定できない状態にして廃棄します。

17. この臨床研究実施計画書の開示

なお、本研究に関し、研究の方法に関する資料の閲覧、疑問、苦情などある際には、下記までご連絡ください。

(医学および医療に関する問い合わせ) (参加されている施設の責任者にご連絡下さい)

自己臍帯血幹細胞治療事務局

研究代表者：新宅 治夫

所属・職名：大阪市立大学発達小児科学教室 教授

住所：〒545-8580 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

電話番号：06-6645-2326

実施分担責任者：鍋谷まこと

所属・職名：淀川キリスト教病院 ホスピス・こどもホスピス病院 院長

住所：〒533-0032 大阪市東淀川区淡路 2-9-16

電話番号：06-6322-2250

実施分担責任者：田村 正徳

所属・職名：埼玉医科大学総合医療センター一般小児部門 教授

住所：〒350-0495 埼玉県川越市鴨田 1981

電話番号：049-228-3400

実施分担責任者：早川 昌弘

所属・職名：名古屋大学医学部付属病院 総合周産期母子医療センター センター長

住所：〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65

電話番号：052-741-2111

実施分担責任者：市場 博幸

所属・職名：大阪市立総合医療センター新生児科 部長

住所：〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22

電話番号：06-6929-1221

実施分担責任者：渡部 晋一

所属・職名：公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院

総合周産期母子医療センター 部長

住所：〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

電話番号：086-422-0210

(その他、苦情等の窓口)

大阪市立大学医学部経営企画課外部資金・産学連携担当

電話番号：06-6645-3435

18. 倫理的配慮

本研究は厚労省のヒト幹細胞を用いる臨床研究指針審査・承認を経て、その指針に基づいて行われます。また各実施施設における倫理委員会の承認を経て実施されます。

同意書 (臍帯血投与時用)

殿 (各施設の長)

私は、「新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療」について説明を受けました。

臨床試験について (臨床試験の趣旨)

1. この試験の目的、意義
2. 研究への参加をお願いする理由
3. 方法、期間
4. 期待される利益
5. 予測される不利益
6. 本研究に参加されない場合の治療法とその内容
7. 治療にかかる費用
8. 起こりうる利害の衝突
9. 健康被害が生じた場合
10. 研究から生じる知的財産権
11. 同意されない場合でも不利益は受けません
12. 同意された後でもいつでも途中でやめることができます
13. プライバシーは守られます
14. 個人情報の取扱い、第三者へ提供する可能性がある項目
15. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性
16. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法
17. この臨床研究実施計画書の開示
18. 倫理的配慮

上記の内容を承知した上で本試験に参加することに同意します。

(西暦) _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者署名: _____ 本人との関係 (_____)

上記の方に対する試験内容については、私が説明し、同意されたことを確認致しました。

(西暦) _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者署名: _____

平成 26 年 7 月 18 日

東海大学医学部から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

東海大学医学部から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究

申請者：東海大学医学部

医学部長 今井 裕

申請日：平成 26 年 4 月 25 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

| | |
|-----------------|---|
| 研究課題名 | 同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究 |
| 新規申請年月日 | 平成 26 年 4 月 25 日 |
| 実施施設及び 研究責任者 | 東海大学医学部 佐藤 正人 |
| 対象疾患 | 外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷 |
| ヒト幹細胞の種類 | 多指症由来関節組織より単離した軟骨細胞由来の細胞 |
| 実施期間及び 対象症例数 | 厚生労働大臣意見発出日から 5年間 平成 年 月 日 まで 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例) |
| 治療研究の概要 | <p>多指症の患者の手術時に廃棄される軟骨組織から細胞を単離して冷凍保存する。</p> <p>対象患者が決まると、手術の約3週間前から細胞シートを作製し、膝関節軟骨損傷に対する予定手術（骨切り術、靱帯再建術、関節鏡視下手術等）の際に軟骨損傷部に細胞シートを移植し、その安全性を評価する。</p> |
| その他（外国での状況等） | 自己軟骨細胞を用いた「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」が本研究責任者によって8例実施され、有害事象は報告されていない。 |
| 新規性 | 同種軟骨細胞を用いて細胞シートを作製するところ。 |

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

1回 (平成26年5月)

1) 第1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：

汚染防止管理システムについて

- 交差汚染防止のために、各室の室圧を適切に設定してください。
- 各室の室圧が示された。

エンドトキシン試験の判定基準値について

- 「日本薬局方のエンドトキシン規格値の設定」に準じて規格値を定めては如何でしょうか。
- 日本薬局方の規格値が設定された。

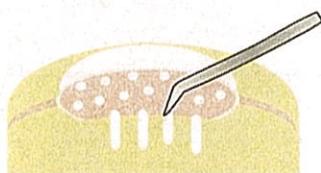
上記の審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東海大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷) 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。

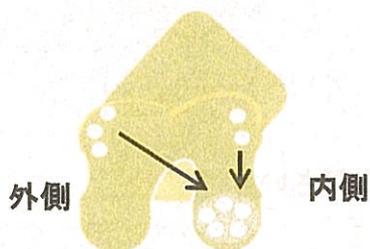
次回以降の科学技術部会に報告する。

1. 骨髓刺激法



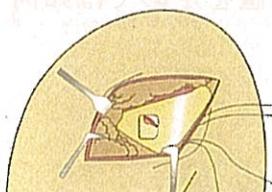
| 作業 | 修復 |
|--|---------------------------|
| 欠損軟骨部を骨髓から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて3~4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる | 骨髓の未分化間葉系幹細胞由来を動員し線維軟骨で修復 |

2. 自家骨軟骨柱移植



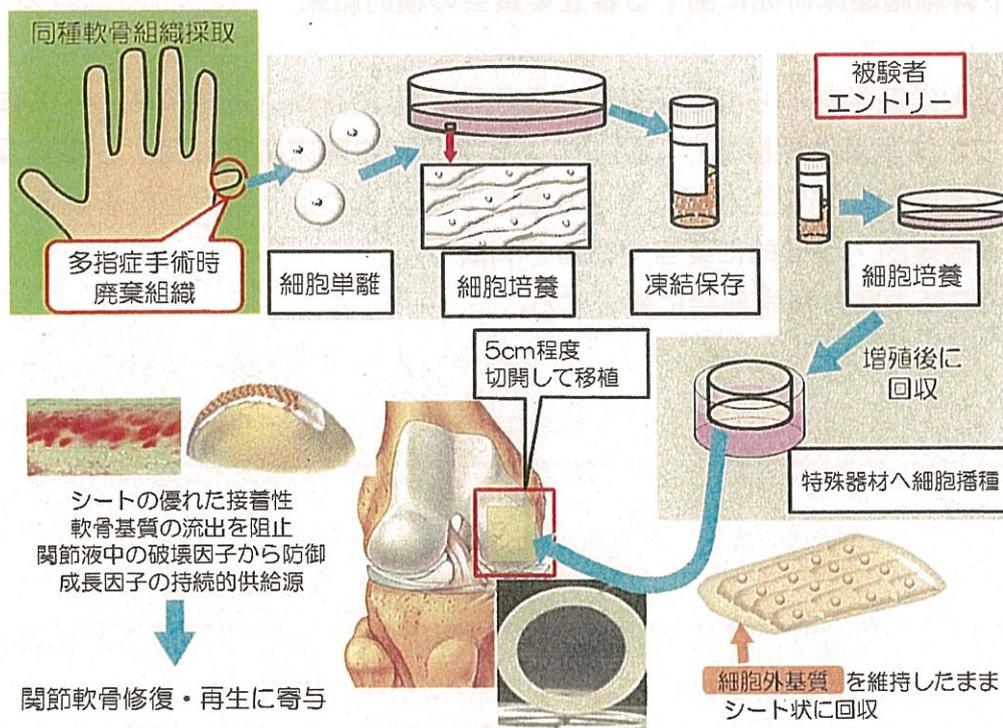
| 作業 | 修復 |
|--|-------------------------------------|
| 膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で荷重部位の軟骨欠損部へ移植 | 移植された自家硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨の複合体により修復 |

3. 自家培養軟骨移植(ジャック)



| 作業 | 修復 |
|--|------------------|
| 患者から採取した健全な骨膜と軟骨を利用。単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆し、その間に培養細胞を移植 | 骨膜と自家培養軟骨細胞により修復 |

4. 細胞シート移植(同種)



様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成26年4月25日

厚生労働大臣 殿

| | | | | |
|------|------------------|---------------------------|--|---|
| 研究機関 | 所在地 | 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 | | |
| | 名称 | 東海大学医学部 | 0463-93-1121 (代表番号) 0463-96-4404 (FAX 番号) | |
| | 研究機関の長 役職名・氏名 | 東海大学医学部 | 医学部長 | 今井 裕  |

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 |
|-----------------------------|--|
| 同種細胞シートによる関節治療を 目指した臨床研究 | 東海大学医学部外科学系整形外科学 教授 佐藤 正人  |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | |
|------------------------------------|--|
| 臨床研究の名称 | 同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究 |
| 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 2320) |
| FAX 番号 | 0463-96-4404 |
| 研究機関の長 | |
| 役職 | 医学部長 |
| 氏名 | 今井 裕 |
| 研究責任者 | |
| 所属 | 外科学系 整形外科学 |
| 役職 | 教授 |
| 氏名 | 佐藤 正人 |
| 連絡先 | Tel/Fax: 0463-93-1121 (内線 2320) / Fax: 0463-96-4404 E-mail: sato-m@is.icc.u-tokai.ac.jp |
| 最終学歴 | 防衛医科大学校 医学教育部 医学研究科 |
| 専攻科目 | 整形外科学 |
| その他の研究者 | 1) - ②参照 |
| 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 | <p>本研究の目的: 多指症手術時の廃棄組織より単離した軟骨細胞を同種細胞として継代培養し、凍結保存する。凍結保存された細胞の中から、予め安全性と細胞シート化した状態での特性が確認できた細胞を用いて、培養により同種細胞シートを作製し、外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷を有する患者を対象として、軟骨損傷が生じている部位へ移植して、関節軟骨の修復再生を確認する。この新規治療法の安全性をエンドポイントとして客観的に評価する。また、副次的に有効性を評価する。</p> <p>本研究の意義: 変形性関節症をはじめとする運動器疾患は、生命を直接脅かすものではないために、癌や心臓疾患など生命に直接関わる疾患と比べるとやや軽視されてきた。しかし、日常生活動作(ADL)を下げるばかりか、生活の質(QOL)の低下も招き、人的社会的損失は計り知れないものがある。平成 25 年度版高齢社会白書によると、我が国の 65 歳以上の高齢者人口は過去最高の 3,079 万人となり、総人口に占める割合(高齢化率)も 24.1%となり、未曾有の超高齢化社会が到来した。そして健康寿命を縮める原因(要支援となる原</p> |

因)の第1位が関節疾患19.4%(平成22年国民生活基礎調査)となっている。関節軟骨欠損を放置すると10年から20年の経過で変形性関節症(以下OA)へ進行するとの見方が一般的である。軽度の軟骨損傷では自覚症状がない事が多いが、関節軟骨表面のけば立ち(fibrillation)程度の場合でも、粘弾性と潤滑に重要な役割を担っている軟骨細胞の細胞外基質(細胞外マトリックス)の変性が確認されており、軽度の軟骨損傷に対しても早期治療が望まれる。また、軟骨損傷が拡大して、高度の軟骨損傷となる場合、人工関節置換などの侵襲の大きな手術が必要となり、患者自身への負担は計り知れない。

国内の主な修復方法のうち、骨髄刺激法は欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて3~4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる方法で、骨髄中の未分化間葉系幹細胞由来の線維性軟骨で欠損を修復される。関節鏡視下で簡単に行えるが、若い年齢(30~40歳)、受傷後1年以内大きさ2cm²以下、過去の手術歴がないことなどに向いている。限局性の骨軟骨欠損の治療の標準的方法となっている自家骨軟骨柱移植は、膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で比較的大きな荷重部位の軟骨欠損を修復可能とする方法である。移植された自家の硝子軟骨とその隙間から再生した線維性軟骨との複合体により軟骨欠損部位が修復される。したがって、移植硝子軟骨と再生線維性軟骨同士の結合が得られるか否かが手術成績を左右する。膝関節の離断性骨軟骨炎、膝蓋骨軟骨欠損、靭帯や半月損傷にともなう軟骨欠損、初期関節症、骨壊死、外傷に続発した軟骨損傷などをはじめ、肘や足関節の離断性骨軟骨炎に適している。また、軟骨欠損は1~4cm²、40歳以下が望ましい。

| 方法 | 適応年齢 | 対象損傷 | 作業 | 修復 |
|----------------|----------------------|---|---|---|
| 骨髄刺激法 | 35~40歳が望ましい* | 受傷後1年以内、大きさ2cm ² 以下 | 欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて3~4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる | 骨髄の未分化間葉系幹細胞を動員し線維軟骨で修復 |
| 自家骨軟骨柱移植 | 40歳以下が望ましい* | 軟骨欠損は1~4cm ² 膝関節の離断性骨軟骨炎、膝蓋骨軟骨欠損、靭帯や半月損傷にともなう軟骨欠損、初期関節症、骨壊死、外傷に続発した軟骨損傷などをはじめ、肘や足関節の離断性骨軟骨炎 | 膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で荷重部位の軟骨欠損部へ移植 | 移植された自家硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨の複合体により修復 |
| 自家培養軟骨移植(ジャック) | 臨床試験では14~45歳で実施* | 膝関節症における外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨炎(変形性膝関節症は除く) ほかに治療法がなくかつ軟骨欠損面積が4cm ² 以上 | 患者から採取した健全な骨膜と軟骨を利用。単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆し、その隙間に培養細胞を移植 | 骨膜と自家培養軟骨細胞により修復 |
| 細胞シート移植(自己) | 外傷または変性に伴う軟骨損傷20~60歳 | 外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷4.2cm ² 以下 | 患者から採取した軟骨組織と滑膜組織との共培養法で細胞シートを作製し、骨髄穿刺法を行い移植 | 細胞シートからの液性因子および骨髄からの未分化間葉系幹細胞由来の軟骨細胞により硝子軟骨での修復 |

| | | | | |
|-------------|------------------------|----------------------|---|--|
| 細胞シート移植(同種) | 外傷または変性に伴う軟骨損傷 20~60 歳 | 外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷 | 組織提供患者の手術時廃棄組織から採取した軟骨組織で細胞シートを作製し、骨髄穿刺法を行い移植 | 細胞シートからの液性因子および骨髄からの未分化間葉系幹細胞由来の軟骨細胞により硝子軟骨での修復を期待 |
|-------------|------------------------|----------------------|---|--|

*: 自家培養軟骨使用要件等基準策定ワーキンググループ報告書、平成 25(2013)年 3 月、公益社団法人 日本整形外科学会

現在、中等度までの軟骨欠損に対しては、骨膜移植を併用した自家培養軟骨移植(ジャック)が行われているが、健常部を 2 箇所犠牲にしなくてはならないこと、採取可能な部位に限りがあり、再度増悪した場合等の複数回手術には適さないこと、高齢者では軟骨増殖能力が低いことなどの問題も指摘されており、新規の治療法の開発が待望されている。

我々は平成 23 年 10 月 3 日に厚生労働大臣の意見書の発布をもって「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」より、患者の自己細胞から作製した軟骨細胞シート移植を実施した。細胞シート移植時には骨膜を使用せず、縫合もせず実施でき、現在までに 8 例の患者に移植して重篤な有害事象はなく、いずれも経過良好である。

一方、軟骨は免疫抑制剤を用いずとも免疫拒絶されずに同種移植が可能であることは周知である。既に海外では、若年者の新鮮軟骨組織をチップ状にした同種組織が臨床で使用されている(米国 Zimmer 社 DeNovo®NT)。我々は、同種軟骨細胞を用いることで自己細胞を用いる場合の問題点を解決することが可能であり、さらに細胞の活性が高く十分な細胞数を確保でき、ロット化して管理することで安全性の評価も十分に実施できると考え、多指症手術時の廃棄組織から軟骨細胞を単離して細胞シートを作製することを考案した。同一施設内の手術時に採取される組織から単離した細胞を用いるためトレーサビリティの観点からも問題ないとする。

十分に安全性の担保された同種細胞シートを使用することで、より低侵襲な治療となり、自己細胞シートと同等の効果が期待できると考え、ヒト幹細胞臨床研究を申請する。

| | |
|------------------|--|
| 臨床研究の対象疾患 | |
| 名称 | 外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷 |
| 選定理由 | 膝関節の軟骨損傷を有する疾患で、軟骨変性度の異なる患者に適用し、安全性を評価するために選定した。 |
| 被験者等の選定基準 | <p>選択基準(被験者)</p> <p>下記の選択基準を全て満たし、かつ同意能力を有する患者を対象とする。</p> <p>① 20 歳から 60 歳までの性別を問わない患者。</p> <p>② 膝関節軟骨損傷を有するもの。</p> <p>③ 関節鏡所見で軟骨損傷が Outerbridge 分類(別添 1「研究実施計画書」17.臨床評価基準 参照) Grade III 以上のもの。</p> <p>④ 膝関節大腿骨内顆または外顆部のいずれかに軟骨欠損を有し、作製された細胞シートで被える範囲のもので、従来骨髄刺激法や自家軟骨移植等が適応となる患者。</p> <p>除外基準(被験者)</p> <p>下記の除外基準に 1 つでも当てはまる患者は対象としない。</p> <p>① 患者又は家族のインフォームド・コンセントの取得が難しい場合。</p> <p>② 全身麻酔手術に支障をきたすような合併症あるいは膝手術に影響を及ぼすような合併症を有している場合。</p> |

| | |
|----------------------|--|
| | <p>③ 問題となるような感染症 (HBV, HCV, HIV, HTLV, FTA-ABS 等の陽性を含む) を有している場合。</p> <p>④ 関節リウマチ等の全身性炎症疾患を有している場合。</p> <p>選択基準 (組織提供者) 下記の選択基準を全て満たし、かつ代諾者である家族の同意を得られた患者を対象とする。</p> <p>① 0歳から5歳までの性別を問わない患者。</p> <p>② 多指症を有するもの。</p> <p>除外基準 (組織提供者) 下記の除外基準に1つでも当てはまる患者は対象としない。</p> <p>① 代諾者である家族のインフォームド・コンセントの取得が難しい場合。</p> <p>② 重大な合併症を有している場合。</p> <p>③ 問題となるような感染症 (HBV, HCV, HIV, HTLV, FTA-ABS 等の陽性を含む) を有している場合。</p> |
| 臨床研究に用いるヒト幹細胞 | |
| 種類 | 多指症由来関節組織より単離した軟骨細胞由来の細胞 |
| 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>○組織の採取 感染症を保有しておらず、多指症以外に重篤な合併症を有していない患者を対象とし、手術時に廃棄する指関節の軟骨組織から細胞を単離して本臨床研究に用いる。組織提供対象患者は、多くは生後1年前後であるため十分な時間をかけて代諾者である家族に対してインフォームド・コンセントを行い、同意書を取得したのちに検体採取を行う。細胞は、エンドキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウィルス否定試験、無菌性試験に適合した細胞を選択し、細胞の核型解析及び細胞形態観察や安定性試験により適した細胞を選択する。</p> <p>○細胞シート作製 多指症由来組織は、手術室からセルプロセッシング室へ運搬し、同室内で細胞を単離し、細胞の特性と安全性を評価して凍結保存を行う。対象患者がエントリーされたら、移植日の約3週間より細胞シートの作製を開始する。温度応答性培養皿へ播種して同種軟骨細胞シートを作製する。</p> <p>○移植 作製された細胞シート (最終製品) を被験者に対して計画された予定手術時に軟骨損傷部へ移植する。軟骨損傷部の大きさに合わせて、複数枚を移植する事もある。軟骨損傷部が不良組織で充填されている場合はこれを切除して、病巣部を洗浄した後、骨髄刺激法を行い、損傷部の直上に細胞シートを移植する。細胞シートを周辺組織に縫合する操作は行わない。 (別添1「研究計画書」及び別添7「同種軟骨細胞シート製品標準書」参照)</p> |
| 調製 (加工) 工程 | 無・有 |
| 非自己由来材料使用 | 無・有 動物種 (ヒト、ウシ) |
| 複数機関での実施 | 無・有 |
| 他の医療機関への授与・販 | 無・有 |

| | |
|-------------------|---|
| <p>売</p> | |
| <p>安全性についての評価</p> | <p>○細胞シートの安全性評価項目</p> <p>細胞シートの作製工程において、実施する以下の試験で1つでも不適合になった場合は、その細胞は使用しない。軟骨細胞の前処理、播種及び凍結保存工程時に、セルプロセッシング室(CPC)内でエンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験、無菌性試験のサンプリングを実施し、検査する。次に、この試験に適合した細胞を用いて、バリデーション試験時に、細胞の核型解析及び安定性試験を実施し、異常の有無を確認する。最後に、これらの試験に適合した細胞を用いてシート作製工程時に、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験、無菌性試験を実施し、移植用組織としての安全性を確認する。(別添 1「研究計画書」8 研究の方法 3)細胞シートの安全性評価項目の概要 参照。)</p> <p>○非臨床安全性試験 (薬食発第 0208003 号 第 4 章「細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験」に係る項目)</p> <p>本製品は、多指症軟骨組織由来細胞を加工して作製し、被験者の体内に移植することを想定している。加工等により目的外の形質転換を生じないことを明らかにするため、培養期間を超えて培養した細胞について、以下のような試験を実施し、安全性を確認した。(別添 8「同種軟骨細胞シート製品標準書」参照)</p> <p>1. アレイ CGH 解析</p> <p>単離した多指症軟骨組織由来細胞を培養し、通常の培養期間を超えても細胞に変化が認められないことを確認するため第 12 継代(P12)まで培養を行い第 2・4・6・12 継代(P2・P4・P6・P12)での培養細胞の遺伝子レベルでの異常がないかをアレイ CGH 解析を用いて評価した。稀にコピー数異常が生じても本法で検知でき、細胞ソースとして除外できることを確認した。</p> <p>2. 核型解析</p> <p>単離した多指症軟骨組織由来細胞を培養し、通常の培養期間を超えても染色体に変化が認められないことを確認するため P12 まで培養を行い P2、P6、P12 それぞれの培養細胞の染色体核型を G バンド分染法により解析して、染色体異常が生じないことを確認した。</p> <p>3. 生体内での造腫瘍性について</p> <p>最終製品(同種細胞シート)が生体内で腫瘍化しないことを確認するため、多指症軟骨組織由来細胞をマウス皮下に移植し、腫瘍形成について観察を行った。</p> <p>WHO の基準に則ればスキッドマウスで検討できるが、さらに超免疫不全である NOG マウス(NOD/Shi-scid,IL-2Rnull)の皮下に 3 名の異なる患者から提供された多指症軟骨組織由来細胞を 1 匹当たり 1.0×10^7 cells 移植した。Sham 群も作製し計 4 群として 3 週、12 週で評価を行った。</p> <p>その結果、3 週及び 12 週では移植部に軟骨細胞の残存が確認され、病理組織学的に腫瘍化は否定された。</p> <p>4. 体内動態について</p> <p>ホタルルシフェラーゼ遺伝子を導入したトランスジェニックラットより軟骨組織、滑膜組織を採取し、ルシフェラーゼ遺伝子を発現する細胞シートを作製した。同種移植モデルとして、野生型ルイスラットの右膝大腿骨膝蓋面に直径 3 mm の骨軟骨欠損を作製後、細胞シート(軟骨細胞シート群、滑膜細胞シート群、軟骨細胞シート群+滑膜細胞シート群)を移植した。移植後 21 ヶ月以上経過しても発光を認め、移植グラフトは他へ転移せず膝関節内に限局していることが確認された。</p> |

臨床研究の実施が可能であると判断した理由

我々は、これまでに関節軟骨の修復・再生に関して基礎的研究を主に家兎並びにミニブタを用いて実施した。

・組織工学的的手法による軟骨再生に適した担体作製に関する研究
ウサギ(Sato M. et al. *J Biomed Mater Res A* (2003) 国内共同研究)

・至適細胞外環境の構築に関する研究

マウス(Ishihara M. et al. *Biomaterials* (2002) 国内共同研究)

ヒト細胞(Ishihara M. et al. *J Biomed Mater Res* (2001) 国内共同研究)

ウサギ(Ono K. et al. *Surgery* (2001) 国内共同研究)

マウス(Ishihara M. et al. *Wound Repair Regen* (2001) 国内共同研究)

・組織工学的に作製した軟骨の同種移植による修復・再生に関する研究

ウサギ(Masuoka K. et al. *J Biomed Mater Res B* (2005) 国内共同研究)

ウサギ(Sato M. et al. *J Biomed Mater Res B* (2007) 学内実施)

ウサギ(Sato M. et al. *Spine* (2003) 学内実施)

ウサギ(Sato M. et al. *Med Biol Eng Comput* (2003) 学内実施)

・軟骨細胞シート移植による軟骨修復・再生に関する研究

ウサギ(Masuoka K. et al. *J Biomed Mater Res B* (2005) 国内共同研究)

ウサギ(Sato M. et al. *J Biomed Mater Res B* (2007) 国内共同研究)

ウサギ(Sato M. et al. *Spine* (2003) 国内共同研究)

ウサギ(Sato M. et al. *Med Biol Eng Comput* (2003) 国内共同研究)

ウサギ、ヒト細胞(Sato M. et al. *Med Biol Eng Comput* (2008) 学内実施)

・軟骨の修復・再生におけるホスト(患者)側の細胞とドナー側の細胞との相互作用の重要性を確認し、組織修復・再生に必要な最小限の軟骨誘導イニシエーター(組織工学的軟骨)があれば、ホスト(患者)側の細胞が主導的に修復促進することを見出した。

ウサギ(Masuoka K. et al. *J Biomed Mater Res B* (2005) 国内共同研究)

ウサギ(Nagai T. et al. *Tissue Engineering - Part A* (2008) 学内実施)

・従来修復困難と考えられてきた関節軟骨部分損傷に対して、温度応答性培養皿で作製した積層化軟骨細胞シートによる関節軟骨修復再生効果を世界で初めて報告し、修復能力に富んだ積層化軟骨細胞シートの特性を明らかにした。

ウサギ、ヒト細胞(Kaneshiro K. et al. *Biochem Biophys Res Commun.* (2006) 学内実施)

ヒト細胞(Kaneshiro N. et al. *Eur Cell Mater.* (2007) 学内実施)

ヒト細胞(Mitani G. et al. *BMC Biotechnology* (2009) 学内実施)

特許(国際出願番号:PCT/JP2006/303759, 国際出日:2006年2月28日, 国際公開番号:WO2006/093151, 国際公開日:2006年9月8日, 出願人:(株)セルシード, 発明者:佐藤正人他)

・関節軟骨全層欠損(骨軟骨損傷)モデルにおいても軟骨修復効果を確認した。

ブタ(Ebihara G. et al. *Biomaterials* (2012) 学内実施)

ウサギ(Ito S. et al. *Biomaterials* (2012) 学内実施)

・軟骨細胞シートはヒト細胞では作製が困難であったが、温度応答性インサートを使用した共培養法を開発し短期間で安定した細胞シートの作製が可能となった。

| | |
|-----------------------|---|
| | <p>ヒト細胞 (Kokubo M. et al. <i>J Tissue Eng Regen Med.</i> (2013) 学内実施)</p> <p>・積層化軟骨細胞シートは TGFβ をはじめとした多くのサイトカインを高濃度に分泌していることも確認した。細胞シートは、損傷部に長期間留まり、損傷部からプロテオグリカン等のマトリックス流出を阻止し、関節液中のカタボリックファクターから損傷部を保護し、さらに自らも液性因子を持続的に供給しながら、修復細胞そのものも動員する。</p> <p>ヒト細胞 (Hamahashi K. et al. <i>J Tissue Eng Regen Med</i> (2012) 学内実施)</p> <p>・移植した細胞シートが長期間関節内に留まり、他の臓器等へ転移しないことを、ルシフェラーゼを発現するトランスジェニックラットから細胞シートを作製し、移植後 IVIS を用いてセルトレーシングを移植後 21 ヶ月以上実施して確認した。</p> <p>ラット (Takaku Y. et al. <i>Biomaterials</i> (2013) 国内共同研究)</p> <p>以上の一連の研究により、変形性関節症において、しばしば混在する軟骨部分損傷(損傷が軟骨内にとどまるもの)と軟骨全層欠損(軟骨下骨まで達するもので骨軟骨損傷とも言う)の両タイプの軟骨損傷に対して、細胞シートによる治療効果を示したもので、細胞シート工学という日本オリジナルな技術により、変形性膝関節症も対象に含め、ヒト幹細胞臨床研究として承認された軟骨再生治療として斬新なものである。平成 23 年 10 月 3 日に厚生労働大臣通知(厚生労働省発医政 1003 第 3 号)により、ヒト幹細胞臨床研究の実施が認められ、自己細胞を使用した「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」を実施している。現在までに 11 例をエントリーし、8 症例に実施した。第 1-4 症例は移植後 1 年を経過し臨床研究を終了した。臨床研究中に重篤な有害事象の発生も認めず、軟骨細胞シート移植による安全で有効な関節治療効果が得られており、細胞シート移植による関節治療効果の検討を進めている。自己細胞シートに関しては、8 症例の臨床研究の結果をまとめ、先進医療への申請を予定している。</p> <p>今回、自己細胞シート移植の臨床研究実績並びに、上述の同種細胞の安全性評価や動物実験による同種細胞シート移植の結果から安全性は十分担保されると判断し、同種細胞ソースとして多指症手術時の廃棄組織から細胞を単離し作製した細胞シートを用いる本臨床研究は、実施可能であると判断した。同種細胞シートに関しては、将来的な医療コスト削減と多くの患者を同時に治せることを目指して検討を進める。</p> <p>医の倫理委員会の承認後に、実際に CPC 内でヒト同種軟骨細胞シートを作製し、その製造工程について検証する。</p> |
| <p>臨床研究の実 施計画</p> | <p>「試験デザイン」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単施設 ・非盲検試験 ・非対照試験 <p>「対象疾患」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷 <p>「研究期間」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・承認日～5 年 <p>移植用細胞を収集して保存し、評価してパリテーションを実施するために 1～2 年要し、その後に患者へ移植する臨床研究を行い 1 年後フォローまで実施するための期間である。</p> |

「目標症例数」

- ・10 症例

東海大学医学部付属病院における年間の関節軟骨損傷に対する手術件数は 30 例程度であるが、選択基準等を鑑み、また培養期間に約 3 週間を要し、この間クロスコンタミネーションの防止からセルプロセッシング室には他の被験者の細胞を持ちこまないように実施するため、当該実施期間で適当と思われる症例数を予定症例数とした。なお、プライマリーエンドポイントである安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、本臨床研究は、予定症例数に達しなくても終了することがある。

「被験者登録期間」

- ・同意日～細胞シート移植後 1 年まで

「主要評価項目」

- ・安全性
有害事象の発生の有無

「副次評価項目」

- ・有効性

術前、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年における臨床評価、単純レントゲン写真、MRI 検査。術後 1 年の時点での関節鏡、超音響法、病理検査による評価(別添 1「研究計画書」9 術後検査・評価項目とスケジュール参照)。

「方法」

- ・検体採取

感染症を保有せず、多指症以外に重篤な合併症を有さない患者の手術時に廃棄する指関節の軟骨組織から細胞を単離して本臨床研究に用いる。

組織提供対象患者の多くは生後 1 年前後であるため十分な時間をかけて代諾者である家族に対してインフォームド・コンセントを行い、同意書を取得したのちに検体採取を行う。

- ・細胞の選択

エンドキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウィルス否定試験、無菌性試験に適合した細胞を選択し、細胞の核型解析及び細胞形態観察や安定性試験により適した細胞を選択する。

- ・被験者の選択

術前関節鏡検査時と細胞シート移植時に、それぞれ事前に十分な時間をかけて患者本人と家族に対して合計 2 回のインフォームド・コンセントを行い、各々の同意書を取得して本臨床研究を行う。被験者に対して関節鏡検査時に軟骨損傷程度を評価し、選択基準に合致することを確認する。

- ・多指症由来組織の処置およびシート作製

手術室からセルプロセッシング室へ搬入し、同室内で細胞を単離し、細胞の特性と安全性を評価して凍結保存を行う。対象患者がエントリーされたら、移植日の約 3 週間より温度応答性培養皿へ播種して細胞シートの作製を開始する。(同種軟骨細胞シート製品標準書及び品質管理標準書・記録書参照)。

| | |
|--|--|
| | <p>・細胞シートの移植</p> <p>被験者に対して計画された予定手術時に軟骨損傷部へ移植する。軟骨損傷部の大きさに合わせて、複数枚を移植することもある。軟骨損傷部が不良組織で充填されている場合はこれを切除して、病巣部を洗浄した後、骨髄刺激法を行い損傷部の直上に細胞シートを移植する。同種軟骨細胞シートを周辺組織に縫合する操作は行わない。</p> |
| <p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p> | |
| <p>手続き</p> | <p>1)被験者の選定</p> <p>研究責任医師及び分担医師は、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力等を考慮し、被験者を本臨床試験の対象とすることの適否を慎重に検討する。</p> <p>2)同意取得</p> <p>研究責任医師及び分担医師は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対して、本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。</p> <p>3)適格性判定</p> <p>研究責任医師及び分担医師は、「選択基準」及び「除外基準」に基づく検査を実施し、適格性を判定する。</p> <p>諸検査の結果、対象者となりえると判断された場合、入院後、病棟において、本人並びに家族へ説明書と各種画像並びに動画等を用いたコンピュータプレゼンテーションを併用して、術前関節鏡検査施行前と細胞シート移植前に、十分なインフォームド・コンセントを実施し、2回の同意を確認する。</p> <p>なお、組織対象者に対しても選定し、代諾者の同意を得る。安全性の試験から不適合と判断される割合を考慮して20例を予定している。</p> |
| <p>説明事項</p> | <p>以下の項目について説明する。(別添 2-2「患者さまへ」参照)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.臨床研究について 2.細胞シートについて 3.臨床研究の目的 4.臨床研究の方法 5.臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間 6.研究終了後の対応 7.あなたに守っていただきたいこと 8.予想される効果(利益)及び副作用(不利益) 9.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて 10.他の治療方法について 11.臨床研究が中止される場合 12.細胞シートに関する新しい情報の提供について 13.個人情報の保護について 14.臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について 15.費用の負担について 16.公開すべき研究者の情報 17.知的財産権の帰属について 18.この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先 |
| <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> | |
| <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を被験者とはしない。</p> |

| | |
|--------------------------------------|--|
| 代諾者の選 定理由 | 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない。 |
| 被験者等に対 して重大な事 態が生じた場 合の対処方法 | <p>有害事象取り扱い</p> <p>1) 症状または疾患 手術後に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。合併症の程度が悪化した場合も、有害事象として取り扱う。なお、有効性評価指標の程度が悪化した場合は、有害事象として扱わない。</p> <p>2) 他覚所見 臨床研究開始前検査値*と比較し、最終検査日までに、異常化(正常→異常、異常→さらに異常)を示した場合は、有害事象として取り扱う。また、臨床研究開始前検査値*が欠測しており、細胞移植投与後に異常値となった場合は、有害事象として取り扱う。ただし、欠測している場合は、同意取得日の30日前までの値を判断の参考値として利用する。 *: 同意取得後、観察期に実施された検査値(複数回実施されたものは、治療期開始時に近い値とする)</p> <p>本研究実施計画書に規定された項目、規定されていない項目を問わず、有害事象とされたものについては、発現時、最大悪化時、転帰判定時及び関連性の判定に必要と考えられたデータについてカルテに記載する。</p> <p>3) 有害事象の記録と調査 有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由をカルテに記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。 治療中に観察された症状または疾患、他覚所見において、有害事象が認められた場合は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、原則として正常化または有害事象として促えないレベルに回復するまで追跡調査を行う。ただし、研究責任医師または分担医師が回復と判断した場合はその限りではない。その場合は回復と判断した根拠をカルテに記載するものとする。器質的な障害(脳梗塞・心筋梗塞など)で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定または固定するまで追跡調査を行うこととする。</p> <p>4) 有害事象の分類 有害事象の程度は、以下の基準で分類する。 ①軽度: 患者の日常生活を損なわない程度 ②中等度: 患者の日常生活に支障があるが、かなり我慢すれば活動が行える程度 ③高度: 患者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度</p> <p>有害事象の転帰は、以下の基準で分類する。 ①回復: 正常化または有害事象として促えないレベルまでに回復したもの ②継続: その時点で回復に至っていないもの ③不明(死亡): 患者死亡のため転帰が不明だったもの</p> <p>5) 有害事象と本臨床研究との関連性の判定 本臨床研究との関連性は、被験者の状態、治療との時間関係、その他の要因による可能性等を勘案し、以下の関連性の判定基準に従い判定する。 ①明らかに関連あり ②おそらく関連あり ③関連があるかもしれない ④関連なし</p> |

| | |
|-------------------|---|
| | <p>有害事象については、本臨床研究との関連性が①～③と判定されたものを本臨床研究との関連性が否定できない有害事象、本臨床研究との関連性が④と判定されたものを本研究との関連性が否定できる有害事象とする。</p> <p>6) 重篤な有害事象 治療中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。研究責任医師は、速やかに医学部長、病院長及び医の倫理委員長に報告する。また、本臨床研究が10例に満たなくても、研究を中止する。 【重篤な有害事象】 ①死亡 ②死亡につながる恐れのある症例 ③障害 ④障害につながる恐れのある症例 ⑤①から④に掲げる症例に準じて重篤である症例 ⑥後世代における先天性疾病または異常</p> <p>7) 新たな情報の提供 実施者は本臨床研究の安全性に関する新たな情報を得た場合には、速やかに病院長、医学部長、臨床研究責任医師および分担医師に文書で報告する。臨床研究責任医師および分担医師は被験者へ追加説明し、必要に応じて説明文書・同意文書の改定を行う。</p> |
| 臨床研究終了後の追跡調査の方法 | 通常の手術療法の術後経過観察と同様に、外来診療にて、原則として5年以上のフォローアップを実施する。 |
| 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 | 臨床研究賠償責任保険に加入しており、その補償範囲内での補償が可能である。 |
| 個人情報保護の方法 | |
| 連結可能匿名化の方法 | 細胞シートの作製は、被験者ごとに実施するため、臨床研究責任者及び研究分担者を含めて整形外科に所属する医師は全て被験者が誰であることを認知してしまうこと、また、臨床データ(カルテ情報や術前術後の検査データ、画像データ)は全て電子カルテに保存されるので、患者情報に関しては、東海大学医学部付属病院に勤務している医師であれば、業務上アクセス可能なものである為、本臨床研究に特化した匿名化は行わない。しかし、一般の入院患者と同様の匿名性は維持されており、個人情報の管理は患者IDによって管理される。また、臨床試験終了後のデータ等は連結可能匿名化し、臨床データの解析や学会発表時などには、個人情報の保護に努め、被験者のプライバシーを保護する。 |
| 連結可能匿名化の方法(組織提供者) | 組織提供者の個人情報は、個人情報管理者により割り当てられた符号に置き換えられる。その際、個人情報管理者は個人情報と符号との対応表を作成する。組織提供者由来の組織及び細胞はこの符号によって管理する。 |
| その他 | 本研究で得られた細胞は、手術でしか得られない大変貴重なものであり、本研究終了後に余剰となった試料(多指症軟骨細胞)は、代諾者である家族の同意を得た上で(別添2-1「患者さまへ」参照)、連結不可能匿名化して他の研究に用いることがある。 |

| | |
|----------------------------------|--|
| 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 本臨床研究は、厚生労働省科学研究補助金再生医療実用化研究事業からの補助金並びに本学特別学術研究費を充てるものとする。 |
| | 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 自己細胞を使用した軟骨再生医療に関しては、国外では既に 20 年近く前から、Genzyme 社(仏国 現 genzyme A SANOFI COMPANY)の Autologous Chondrocyte Implantation (ACI)が既に 2 万例以上世界で実施されているが、小さな軟骨欠損にのみ適用されている。この手法では骨膜を使用するため、その石灰化や肥厚がしばしば問題になっている。さらに健常部を 2 箇所犠牲にするなど手術的側面からも問題が多く、治療成績も骨髄刺激法と有意差がないとする報告もあり、評価は分かれている。 国内では、ヒト幹細胞臨床研究で関節軟骨の再生に関するものは、大阪大学で 1 件、信州大学で 1 件、東海大学で 1 件の計 3 件の個別テーマと、広島大学、大阪市立大学、大阪大学、兵庫医科大学、近畿大学が同一テーマで多施設共同研究を実施中である。 大阪大学では自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法による臨床研究を、信州大学では I 型コラーゲンを担体とした自己骨髄間葉系細胞移植による臨床研究を、東海大学では、滑膜細胞との共培養法で作製した軟骨細胞シート移植による臨床研究をそれぞれ実施している。上述の多施設共同研究は関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による臨床研究である。 一方、ヒト幹細胞臨床研究指針制定以前より、東京医科歯科大学では滑膜由来の幹細胞を単離して高密度浮遊液にして関節鏡視下に移植する臨床研究を実施しており、これらを合わせると、現在国内では 5 件の臨床研究が行われていることになる。 これら全ての臨床研究の疾患対象は外傷による軟骨損傷であるが、変性した軟骨にも適用が認められているのは我々が本学で実施している自己細胞シートの臨床研究だけである。これは前臨床研究の動物実験で軟骨部分損傷と骨軟骨損傷(全層欠損)という変形性膝関節症でしばしば混在する軟骨損傷型の両方に治療効果を認めたためである。 軟骨が免疫拒絶されないことは周知であり、同種細胞に関しては既に米国では新鮮軟骨組織をチップ状にした同種組織が臨床で使用されており(Zimmer 社 DeNovo [®] NT; FDA Phase IV、2013)、韓国では遺伝子導入した同種多指症由来軟骨細胞で実施している(KOLON LIFE SCIENCE 社、TissueGene-C、KFDA Phase II、2011)。これらは、免疫拒絶されないことの証左である。そのため、同種軟骨細胞シートが免疫拒絶される可能性は極めて低いと推察され、自己細胞シートと同様の効果が得られれば、患者への手術侵襲は小さく、待機期間も短縮され、複数回の手術にも対応可能などメリットは大きい。 当該研究の新規性は以下である。 ・同種細胞シートによる関節軟骨再生医療の臨床研究である。 |

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) プロトコール関係書類

- ①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）：1) -①参照
- ②研究者一覧：1) -②参照
- 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：1) -③参照
- 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：1) -④
- ⑤研究計画書：別添 1 研究計画書参照

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) -①
- ②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類：別添 7 同種軟骨細胞シート製品標準書参照

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：別添 2-1、別添 2-2 参照

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）：4) -①参照
- ②CPC 平面図：別添 12 Cell Processing Center 概要 4 頁参照
- ③CPC 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）：別添 14 細胞調整システム（CPC）バリデーション基準書、別添 9 同種軟骨細胞シートの品質検査標準書・記録書、別添 13 衛生管理基準書、別添 8 同種軟骨細胞シート標準作業手順書、別添 12 Cell Processing Center 概要、別添 15 製造管理基準書参照

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：別添 臨床研究審査申請書（疫学研究・臨床研究））
- その他（資料内容：別添 3 臨床研究業務分担者リスト）
- その他（別添 4 履歴書）
- その他（別添 5 参考文献）
- その他（別添 6 東海大学伊勢原校舎利益相反マネジメント委員会審査結果通知書）
- その他（別添 10 細胞移植再生委員会議事録及び名簿）
- その他（別添 11 医療安全・感染防止セミナー受講者一覧）

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

○臨床研究の目的

この臨床研究は、「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」といいます。同種細胞とは他人の細胞のことです。軟骨細胞は免疫拒絶されないことが分かっております。平成 25 年度版高齢社会白書によると、我が国の 65 歳以上の高齢者人口は過去最高の 3,079 万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）も 24.1% となり、未曾有の超高齢化社会が到来してきました。そして健康寿命を縮める原因（要支援となる原因）の第 1 位が関節疾患 19.4%（平成 22 年国民生活基礎調査）となっています。また、東京大学 22 世紀医療センターの調査によると、日本では、膝関節だけでも変形性関節症（以下 OA）を罹患している患者は 2,530 万人と推定されており OA の克服は重要な課題です。自己細胞シートによるヒト幹細胞臨床研究では、健常部の軟骨を犠牲にしなくてはならないこと、採取可能な部位に限りがあること、高齢者では増殖能力が低いことなどの問題も指摘されており、同種細胞シートを用いた新規の治療法の開発が待望されています。この臨床研究では、細胞シート移植治療を行う前段階で、多指症の患者さまの手術の際に廃棄される余剰指の組織の一部をご提供頂き、それから実際に細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性と性状を評価した後に、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植して安全性と副次的に有効性を検討するものです。軟骨は免疫抑制剤を必要としない数少ない臓器（組織）の 1 つであるため、今回、多指症の患者さまから頂く組織から取り出した細胞を用いて作製した細胞シートを移植した場合、既に実施している自己細胞シートと同様の安全性と治療効果が得られるかどうかを検討するという研究段階の臨床研究です。

○細胞シートについて

この臨床研究で安全性と副次的に有効性を確認するのは細胞シートというものです。既に角膜の再生や心筋の再生では安全性と有効性が確認され、実際に患者さまへの移植も実施されているものです。私共は、傷んだ関節軟骨の治療にも、この細胞シートの移植が有効であると見込んで、関節を損傷した動物モデルを用いて研究を重ねてきました。その結果、細胞シートを移植すると軟骨損傷が治ったり、それ以上悪くなるのを防いだりする効果があることを見出しました。既に厚生労働省承認のもと、2011 年から東海大学医学部付属病院で自己細胞シート（患者さまご自身の細胞から細胞シートを作製するもの）の移植による臨床研究は開始されており、現在までに 8 名の患者さまに移植いたしました。いずれも大きな有害事象はなく患者さまの臨床症状は軽快しております。

○臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は、膝の軟骨疾患のため痛みを抱える患者さまのうち、適応基準に合致した 10 名の患者さまに参加していただく予定です。患者さまがこの臨床研究への参加に同意した日から、細胞シート移植後約 1 年の期間が臨床研究参加期間となります。なお、安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、目標症例数に達しなくても終了することがあります。

○臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者さまは、関節の病気または怪我のために、膝の手術の適応となった方に限ります。この臨床研究に参加され、手術を受ける場合は、患者さまへの治療と安全が最優先に考慮されるものであることをお約束いたします。

(1) 対象となる患者さま

20歳～60歳で膝手術の適応となり、軟骨損傷（Outerbridge分類 grade III以上）を有する方

(2) 術前検査

通常の全身麻酔手術を実施するうえで必要な術前検査並びに適応であることを確認するために関節鏡の検査を実施いたします。

(3) 手術

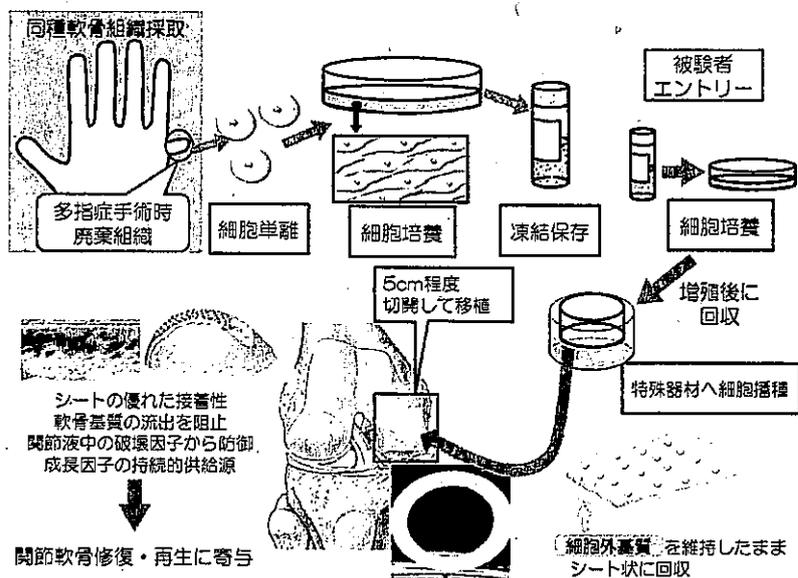
対象となる手術は、骨切り術、靭帯再建術、関節鏡視下手術などです。手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。まず関節鏡を用いて関節内を確認し軟骨の損傷の程度を確認します。後日、軟骨細胞シート移植を軟骨損傷部へ行い、修復の具合を定期的に確認いたします。

(4) 細胞シートの移植

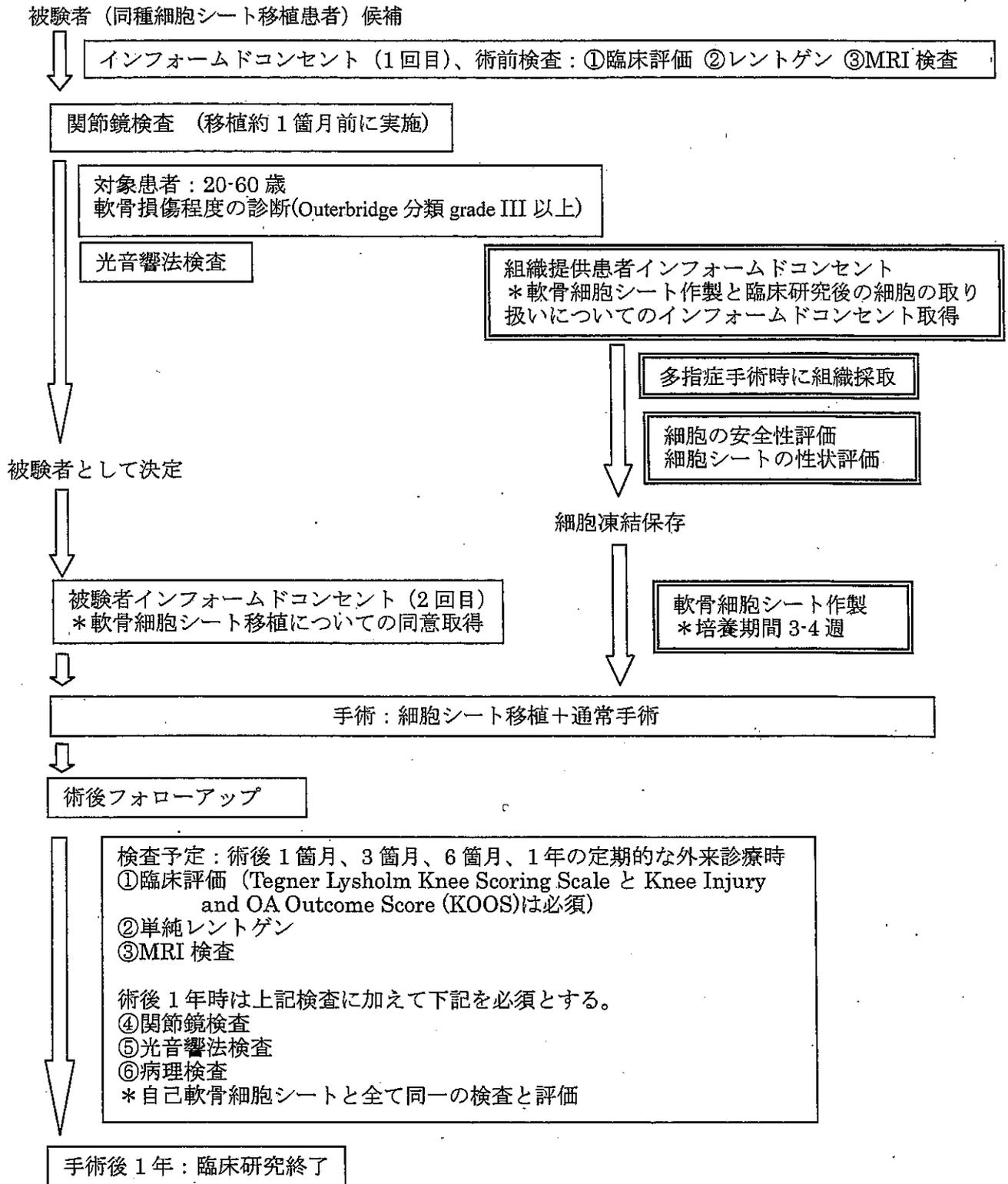
当院のセルプロセッシング室という無菌状態の部屋で作製された同種細胞シートを軟骨損傷部に移植します。関節包を切開、または関節鏡を用いて軟骨損傷部を確認し、損傷部を覆うように作製した細胞シートを移植します。

(5) 術後評価

術後の評価は、臨床評価基準に従って評価します。レントゲン、MRI、関節鏡、超音波法などを用いて定期的に評価を行います。関節鏡は移植手術の約1年後に施行して、超音波法検査と病理検査により損傷軟骨の状態を評価します。

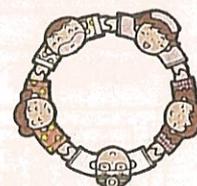


「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究のフロー図」



患者さまへ

「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」 の臨床研究参加についての説明文書（組織提供家族様用）



《はじめに》

この説明文書は変形性関節症や骨軟骨損傷などの病気で、関節の痛みがある患者さまに対して、同種細胞シートの移植治療が安全かどうかを調べる目的で、多指症の手術の際に廃棄される余剰指の関節の組織をご提供頂くことで行う臨床研究について述べたものです。この臨床研究は、ご提供いただいた組織から取り出した細胞で作製した細胞シートを、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植することにより、軟骨を修復・再生させる新しい治療法の開発を目的とし、まず少数の患者さまに適用して、安全性を評価し、副次的に有効性を評価する臨床研究であり、研究段階のものです。この「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究について説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究に参加するかどうかをご判断いただくための資料です。

- ① この臨床研究に参加するかどうかはあくまで患者さまご本人のご意思によります。この説明は、決して参加を強制するものではありません。
- ② いったん研究への参加に同意されても、いつでも同意を取り消すことができます。
- ③ この臨床研究に参加されない場合でも、我々は患者さまに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、研究に参加しないからと言って、患者さまが不利益を受けることはありません。また、臨床研究の途中で同意を取り消された場合も同様に患者さまが不利益を受けることはありません。

この説明文書の内容をよくご理解いただき、この臨床研究に参加するかどうかご判断ください。わからないことは遠慮なく聞いてください。

患者さまご本人が十分な理解の上で判断をすることが難しい場合や患者さまが未成年の場合には、患者さまの意思を代弁するのに、最も適当と思われる方にも説明を聞いていただき、代わって同意をいただくことがあります。これを代諾と言います。



目次

| | |
|--|---|
| 1. 臨床研究について..... | 3 |
| 2. 細胞シートについて..... | 3 |
| 3. 臨床研究の目的..... | 4 |
| 4. 臨床研究の方法..... | 5 |
| 5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間..... | 5 |
| 6. 研究終了後の対応..... | 6 |
| 7. あなたに守っていただきたいこと..... | 6 |
| 8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）..... | 6 |
| 9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて..... | 6 |
| 10. 他の治療方法について..... | 6 |
| 11. 臨床研究が中止される場合..... | 7 |
| 12. 細胞シートに関する新しい情報の提供について..... | 7 |
| 13. 個人情報の保護について..... | 7 |
| 14. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について..... | 7 |
| 15. 費用の負担について..... | 8 |
| 16. 公開すべき研究者の情報..... | 8 |
| 17. 知的財産権の帰属について..... | 8 |
| 18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先..... | 8 |

1. 臨床研究について

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さまへの治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れ副作用・合併症の少ないことが望まれます。最善と認められた予防方法、治療方法であっても、医学の進歩に対応して、その治療効果、副作用・合併症に関して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さまを対象として治療方法の副作用・合併症、および副次的に有効性を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さまが“時代に即したより良い治療”を受けられるようになるのです。

新しい治療法が世の中に出て、患者さまに一般的な治療として使われるようになるには、厚生労働省で審査を受けて承認される必要があります。そのために新しい治療法が病気に対して有効であるか、患者さまにとって安全であるかについて科学的に調べる必要があります。その試験のことを「治験」といい、製薬会社（あるいは医療機器メーカー）が計画して行われます。この臨床研究は、「治験」とは異なる性質を持つものです。

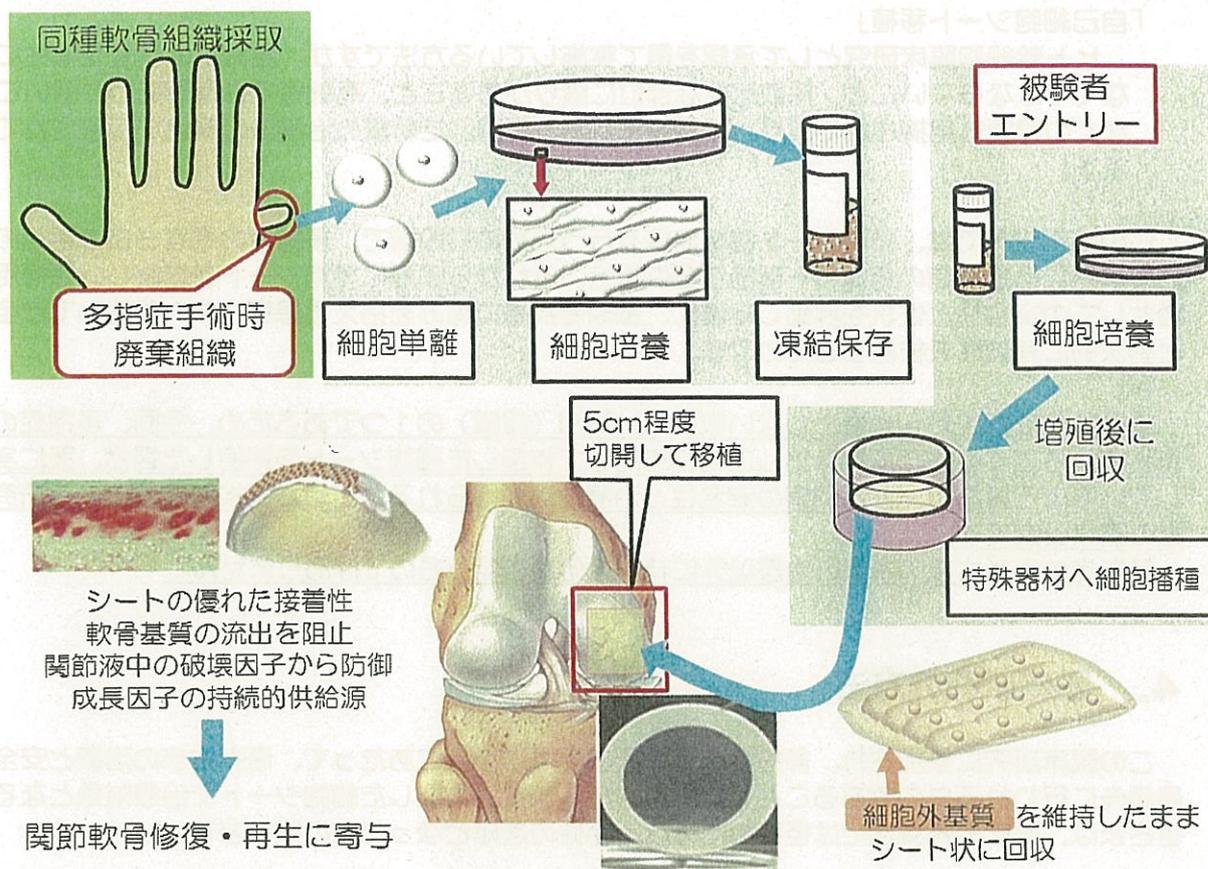
臨床研究は、参加される患者さまの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月1日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者さまに、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

この臨床研究を行うことについては、当院の臨床研究審査委員会でその科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果、実施することの承認が得られています。

2. 細胞シートについて

この臨床研究で安全性と副次的に有効性を確認するのは細胞シートというものです。既に角膜の再生や心筋の再生では安全性と有効性が確認され、実際に患者さまへの移植も実施されているものです。

私共は、傷んだ関節軟骨の治療にも、この細胞シートの移植が有効であると見込んで、関節を損傷した動物モデルを用いて研究を重ねてきました。その結果、細胞シートを移植すると軟骨損傷が治ったり、それ以上悪くなるのを防いだりする効果があることを見出しました。既に厚生労働省承認のもと、2011年から東海大学医学部付属病院で自己細胞シート（患者さま自身の細胞から細胞シートを作製するもの）の移植による臨床研究は開始されており、現在までに8名の患者さまに移植いたしましたが、いずれも大きな有害事象はなく患者さまの痛みは軽快しております。



3. 臨床研究の目的

この臨床研究は、「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」といいます。同種細胞とは他人の細胞のことです。軟骨細胞は免疫拒絶されないことが分かっておりますので、他人の細胞が使えます。

平成25年度版高齢社会白書によると、我が国の65歳以上の高齢者人口は過去最高の3,079万人、総人口に占める割合（高齢化率）は24.1%となり、超高齢化社会が到来してきました。健康寿命を縮める原因（要支援となる原因）の第1位が関節疾患19.4%（平成22年国民生活基礎調査）となっています。また、東京大学22世紀医療センターの調査によると、日本では、膝関節だけでも変形性関節症（以下OA）を罹患している患者は2,530万人と推定されておりOAの克服は重要な課題です。私共は同種細胞シートにより、膝関節の軟骨を再生させようと考えております。

<国内の主な修復方法>

「骨髄刺激法」

欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて小さな骨孔を複数つくる方法で、骨髄の未分化間葉系幹細胞由来の線維軟骨で修復されます。

「自家骨軟骨柱移植」

膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱を荷重部位に移植し、この硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨との複合体により修復されます。

「自家培養軟骨移植（ジャック）」

健全な骨膜と軟骨を利用したもので、単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆した後に、その隙間に培養細胞を移植し、骨膜と自家培養軟骨で修復されます。変形性関節症には適応外です。

「自己細胞シート移植」

ヒト幹細胞臨床研究として承認を得て実施している方法ですが、健常部の軟骨を犠牲にしなければならないこと、採取可能な部位に限りがあること、高齢者では増殖能力が低いことなどの問題も指摘されており、同種細胞シートを用いた新規の治療法の開発が待望されています。

この臨床研究では、細胞シート移植治療を行うための前段階で、多指症の患者さまの手術の際に破棄される余剰指の組織の一部をご提供頂き、それから実際に細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性と性状を評価した後に、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植して安全性と副次的に有効性を検討するものです。

軟骨は免疫抑制剤を必要としない数少ない臓器（組織）の1つであるため、今回、多指症の患者さまから頂く組織から取り出した細胞を用いて作製した細胞シートを移植した場合、既に実施している自己細胞シートと同様の安全性と治療効果が得られるかどうかを検討するという研究段階の臨床研究です。

多指症の患者さまの本来の治療以外に特別な処置を伴うものではありません。

4. 臨床研究の方法

この臨床研究に参加され、多指症の手術をお受けになるにあたって、患者さまの治療と安全が最優先に行われるものであることをお約束いたします。作製した細胞シートで治療対象となる患者さまは、関節の病気または怪我のために、手術の適応となった方に限ります。

(1) 対象となる患者さま

対象年齢0歳～5歳

(2) 手術

対象となる手術は、多指症の手術です。手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。手術にあたって追加する処置などは全くありません。手術は全く通常通り実施されます。患者さまは、通常通りに手術を受けていただくのみです。

(3) 組織の御提供について

患者さまの余剰指の組織で、手術の際に通常廃棄される、いらなくなった組織を臨床研究のためにご提供頂くことをお願い申し上げます。

この組織から取り出した細胞を培養して細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性ならびに性状を評価して、適合と判断されたのちに膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへの移植が計画されます。多指症の患者さまの本来の治療以外に特別な処置を伴うものではありません。また、移植用組織として使用されずに廃棄されることもあります。

5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は、膝軟骨疾患のため痛みを抱える患者さまのうち、細胞シートの適応基準に合致した10名の患者さまに参加していただく予定です。多指症の患者さま20名からは、細胞シートの作製に必要な余剰指をご提供いただきます。この臨床研究への参加に同意した日から、多指症の手術が終わる日までの期間が臨床研究参加期間となります。

6. 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も勘案し、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

また、研究終了後の試料は、誰にも患者さまご本人のものであることが分からなくなるように連結不可能匿名化した上で、今後の軟骨再生医療のために保存させていただきます。また、残った試料に関しては、廃棄させていただくことがあります。

7. あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究に参加された場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。

- (1) 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- (2) 決められた来院日には必ず来院してください。予約日に来院できなくなった場合には、ご連絡（P.7の連絡先）ください。予約日に不都合がある場合には可能な範囲で調整いたしますので、お知らせください。
- (3) 他の病院を受診する場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

なお、患者さまがこの臨床研究に参加され、手術をお受けになるにあたって特別なことは全くありません。患者さまは、通常通りに手術を受けていただくのみです。

8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）

この臨床研究に参加され、多指症の手術をお受けになるにあたって特別なことは全くありません。多指症の患者さまに対して通常の手術以上の特別な治療や処置がおこなわれることはないため、この臨床研究による効果（利益）や副作用（不利益）はありません。通常の手術が行われますので合併症、副作用の発生頻度は同じです。多指症の手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。

9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかは代諾者であるご家族の方々の自由意志によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、いつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは、健康管理に万全の注意をはらうためです。なお、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、患者さまにとって何ら不利益を受けることはありません。ただし、同意を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、データなどを廃棄することができない場合もあります。

参加を取りやめる場合は担当医師に申し出て、書面による同意の撤回をしてください。

代諾者の方は、患者さまの意思を代弁して、同意を撤回したり、中止の申し入れをすることができます。

10. 他の治療方法について

「臨床研究」の参加を希望しない場合も、予定されていた治療（手術を含む）が変わることはありません。

1.1. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- (1) ご家族より参加取りやめの申し出があった場合
- (2) 手術中の所見により組織の採取が不相当であると考えられた場合
- (3) 手術中に不測の合併症等が生じた場合
- (4) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうがよいと判断した場合
- (5) 何らかの理由により臨床研究実施を中止した場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合にも、通常の治療が最優先されることに変わりありません。

1.2. 細胞シートに関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後に、代諾者であるご家族のご意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にお知らせした方がよいか、お知らせしない方がよいか臨床研究の前に代諾者であるご家族の意思を確認いたします（例えば、将来御提供いただいた細胞の解析から、病気になる可能性がわかった場合などです。）。お知らせした方がよいとのご意思の場合にはすみやかに代諾者であるご家族にご連絡します。特に重要な情報の場合は、文書でもお知らせいたします。その場合には、担当医師による説明の後に、この臨床研究を継続していただけるか代諾者であるご家族の意思を確認させていただきます

1.3. 個人情報の保護について

この研究にご参加いただいた場合、患者さまから提供された検体や検査結果などの診療情報は、個人を特定できないように割り当てられた符号により管理されます。（連結可能匿名化といえます）この符号が患者さまのものであることを示す対応表は、患者さまの個人情報が外部に漏れないよう個人情報管理者によって厳重に管理されます。

この臨床研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当病院の臨床研究審査委員会の指定した機関の調査者が、患者さまのカルテやレントゲン写真などの医療記録を閲覧することがあります。その他、当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、厚生労働省や学会等の第三者機関の医師が、画像診断フィルム（X線やCTのフィルムなど）を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関する患者さまの個人情報は厳重に保護されます。なお、同意文書に署名又は記名捺印されることによって、医療記録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいたこととなります。

さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されることや医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関する患者さまの個人情報は厳重に保護されます。

1.4. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

通常の手術を行うため、臨床研究に関連して健康被害が発生することはなく、そのための治療や補償はありません。

15. 費用の負担について

臨床研究に参加している間、保険給付の適応となる医療費は、健康保険から給付されます。そのため、この臨床研究に参加された場合、当病院の窓口で支払う医療費の負担額が変わることはありません。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いはありません。

16. 公開すべき研究者の情報

この研究は、厚生労働省の科学研究費を利用して行います。臨床研究者は、株式会社セルシードから研究費を受領し、細胞シート製造方法の最適化や培養器材の改良等の共同研究を実施しておりますが、提供された資金をこの臨床研究のために使用することはありません。また東海大学伊勢原キャンパス利益相反マネジメント委員会で、利益相反がこの臨床研究に影響を及ぼす可能性はきわめて低いと判断されております。利益相反とは、外部との経済的な利害関係により研究における「公正」かつ「適正」な判断が損なわれる可能性があるとして第三者に懸念が生じかねない状態のことを言います。

17. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権等の知的財産が生じる可能性があります。知的財産権は研究グループと東海大学に帰属します。

18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

この臨床研究について分からないことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

- 1) 臨床研究責任医師；
氏名；佐藤 正人（職名；教授）
連絡先；0463-93-1121
- 2) 臨床研究分担医師；
氏名；宮坂 宗男（職名；教授）
連絡先；0463-93-1121
- 3) 臨床研究分担医師；
氏名；高垣 智紀（職名；講師）
連絡先；0463-93-1121
- 4) 臨床研究分担医師；
氏名；今川 孝太郎（職名；講師）
連絡先；0463-93-1121
- 5) 臨床研究分担医師；
氏名；浜橋 恒介（職名；助教）
連絡先；0463-93-1121

- 6) 臨床研究分担医師；
氏名；伊藤 聡 （職名；助教）
連絡先；0463-93-1121
- 7) 臨床研究分担医師；
氏名；鶴養 拓 （職名；助教）
連絡先；0463-93-1121
- 8) 臨床研究分担医師；
氏名；横山 美由希 （職名；医師）
連絡先；0463-93-1121
- 9) 臨床研究分担医師；
氏名；横山 宗昂 （職名；医師）
連絡先；0463-93-1121
- 10) 臨床研究分担医師；
氏名；谷 良樹 （職名；医師）
連絡先；0463-93-1121
- 11) 臨床研究コーディネーター；
氏名；千葉 裕子 （職名；看護師）
連絡先；0463-93-1121

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。
この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師又は臨床研究コーディネーターまでご遠慮なくおたずねください。

《MEMO欄》

【カルテ保管用】

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は、患者_____の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
- 細胞を破棄する可能性があること

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さまご家族代表者(続柄)： _____ ()

- ・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して
細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者(続柄)： _____ ()

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者氏名(自筆署名)： _____ (責任医師・分担医師)

【責任医師保管用】

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は、患者 _____ の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
- 細胞を破棄する可能性があること

同意日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

- ・臨床研究後の細胞の取扱いに関して
細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者氏名(自筆署名)； _____ (責任医師・分担医師)

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は、患者_____の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
 細胞シートについて
 臨床研究の目的
 臨床研究の方法
 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
 研究終了後の対応
 あなたに守っていただきたいこと
 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
 他の治療方法について
 臨床研究が中止される場合
 細胞シートに関する新しい情報の提供について
 個人情報の保護について
 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
 費用の負担について
 公開すべき研究者の情報
 知的財産権の帰属について
 この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
 細胞を破棄する可能性があること

同意日； _____年 _____月 _____日

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

- ・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して
細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； _____年 _____月 _____日

説明者氏名(自筆署名)； _____ (責任医師・分担医師)

【患者さま用】

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は、患者 _____ の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
 細胞シートについて
 臨床研究の目的
 臨床研究の方法
 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
 研究終了後の対応
 あなたに守っていただきたいこと
 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
 他の治療方法について
 臨床研究が中止される場合
 細胞シートに関する新しい情報の提供について
 個人情報の保護について
 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
 費用の負担について
 公開すべき研究者の情報
 知的財産権の帰属について
 この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
 細胞を破棄する可能性があること

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さまご家族代表者(続柄)： _____ ()

- ・臨床研究後の細胞の取扱いに関して
細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者(続柄)： _____ ()

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者氏名(自筆署名)： _____ (責任医師・分担医師)

患者さまへ

「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」 の臨床研究参加についての説明文書（移植患者さま用）



《はじめに》

この説明文書は変形性関節症や骨軟骨損傷などの病気で、関節の痛みがある患者さまに対して、同種細胞シートの移植治療が安全かどうかを調べる目的で、多指症の手術の際に廃棄される余剰指の関節の組織をご提供頂くことで行う臨床研究について述べたものです。この臨床研究は、ご提供いただいた組織から取り出した細胞で作製した細胞シートを、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植することにより、軟骨を修復・再生させる新しい治療法の開発を目的とし、まず少数の患者さまに適用して、安全性を評価し、副次的に有効性を評価する臨床研究であり、研究段階のもので、この「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究について説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究に参加するかどうかをご判断いただくための資料です。

- ① この臨床研究に参加するかどうかはあくまで患者さまご本人のご意思によります。この説明は、決して参加を強制するものではありません。
- ② いったん研究への参加に同意されても、いつでも同意を取り消すことができます。
- ③ この臨床研究に参加されない場合でも、我々は患者さまに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、研究に参加しないからと言って、あなたが不利益を受けることはありません。また、臨床研究の途中で同意を取り消された場合も同様にあなたが不利益を受けることはありません。

この説明文書の内容をよくご理解いただき、この臨床研究に参加するかどうかご判断ください。わからないことは遠慮なく聞いてください。



目次

| | |
|--|---|
| 1. 臨床研究について..... | 3 |
| 2. 細胞シートについて..... | 3 |
| 3. 臨床研究の目的..... | 3 |
| 4. 臨床研究の方法..... | 4 |
| 5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間..... | 6 |
| 6. 研究終了後の対応..... | 6 |
| 7. あなたに守っていただきたいこと..... | 6 |
| 8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）..... | 8 |
| 9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて..... | 8 |
| 10. 他の治療方法について..... | 8 |
| 11. 臨床研究が中止される場合..... | 8 |
| 12. 細胞シートに関する新しい情報の提供について..... | 8 |
| 13. 個人情報の保護について..... | 8 |
| 14. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について..... | 8 |
| 15. 費用の負担について..... | 9 |
| 16. 公開すべき研究者の情報..... | 9 |
| 17. 知的財産権の帰属について..... | 9 |
| 18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先..... | 9 |

1. 臨床研究について

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さまへの治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れ副作用・合併症の少ないことが望まれます。最善と認められた予防方法、治療方法であっても、医学の進歩に対応して、その治療効果、副作用・合併症に関して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さまを対象として治療方法の副作用・合併症、および副次的に有効性を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さまが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

新しい治療法が世の中に出て、患者さまに一般的な治療として使われるようになるには、厚生労働省で審査を受けて承認される必要があります。そのために新しい治療法が病気に対して有効であるか、患者さまにとって安全であるかについて科学的に調べる必要があります。その試験のことを「治験」といい、製薬会社（あるいは医療機器メーカー）が計画して行われます。この臨床研究は、「治験」とは異なる性質を持つものです。

臨床研究は、参加される患者さまの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月1日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者さまに、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

この臨床研究を行うことについては、当院の臨床研究審査委員会でその科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果実施することの承認が得られています。

2. 細胞シートについて

この臨床研究で安全性と副次的に有効性を確認するのは細胞シートというものです。既に角膜の再生や心筋の再生では安全性と有効性が確認され、実際に患者さまへの移植も実施されているものです。

私共は、傷んだ関節軟骨の治療にも、この細胞シートの移植が有効であると見込んで、関節を損傷した動物モデルを用いて研究を重ねてきました。その結果、細胞シートを移植すると軟骨損傷が治ったり、それ以上悪くなるのを防いだりする効果があることを見出しました。既に厚生労働省承認のもと、2011年から東海大学医学部付属病院で自己細胞シート（患者さまご自身の細胞から細胞シートを作製するもの）の移植による臨床研究は開始されており、現在までに8名の患者さまに移植いたしました。何れも大きな有害事象はなく患者さまの臨床症状は軽快しております。

3. 臨床研究の目的

この臨床研究は、「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」といいます。同種細胞とは他人の細胞のことです。軟骨細胞は免疫拒絶されないことが分かっておりますので、他人の細胞が使えます。

自己細胞シート移植は、ヒト幹細胞臨床研究の承認を得て、私共の研究グループが実施している方法ですが、以下のような問題も指摘されており、同種細胞シートを用いた新規の治療法の開発が待望されています。

「自己細胞シート移植」の問題点

- ・ 健常部の軟骨を犠牲にしなければならない
- ・ 採取可能なドナー部位に限りがある
- ・ 高齢者では軟骨増殖能力が低い

この臨床研究では、細胞シート移植治療を行うための前段階となります。

多指症の患者さまの手術の際に破棄される余剰指の組織の一部をご提供頂き、それから実際に細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性と性状を評価した後に、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植して安全性と副次的に有効性を検討するものです。

軟骨は免疫抑制剤を必要としない数少ない臓器（組織）の1つであるため、今回、多指症の患者さまから頂く組織から取り出した細胞を用いて作製した細胞シートを移植した場合、既に実施している自己細胞シート移植と同様の安全性と治療効果が得られるかどうかを検討するという研究段階の臨床研究です。

<国内の主な修復方法>

「骨髄刺激法」

欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端の尖った器具を用いて3～4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる方法で、骨髄から未分化間葉系幹細胞由来の線維軟骨で欠損は修復されます。関節鏡視下で簡単に行えます。

※考慮する点：若い年齢（30～40歳）、受傷後1年以内大きさ2cm²以下、過去の手術歴がない場合に向いています。

「自家骨軟骨柱移植」

膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で比較的大きな荷重部位の軟骨欠損を修復可能する方法で、限局性の骨軟骨欠損の治療の標準的方法となっています。

※考慮する点：移植された自家の硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨との複合体により軟骨欠損部位が修復されます。したがって、移植硝子軟骨と再生線維軟骨同士の結合が得られるか否かが手術成績を左右することになります。また、軟骨欠損は1～4cm²、40歳以下が望ましいとされています。

「細胞組織加工製品のジャックによる移植」

健全な骨膜と軟骨を利用したもので、単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆した後に、その隙間に培養細胞を移植する方法で、保険収載されています。

※考慮する点：4cm²以上の外傷性の軟骨欠損に適応があり、変形性関節症には適応外です。

4. 臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者さまは、関節の病気または怪我のために、膝の手術の適応となった方に限ります。この臨床研究に参加され、手術を受ける場合は、患者さまへの治療と安全が最優先に考慮されるものであることをお約束いたします。

(1) 対象となる患者さま

20歳～60歳で膝手術の適応となり、軟骨損傷（Outerbridge分類grade III以上）を有する方

(2) 術前検査

通常の全身麻酔手術を実施するうえで必要な術前検査並びに適応であることを確認するために関節鏡の検査を実施いたします

(3) 手術

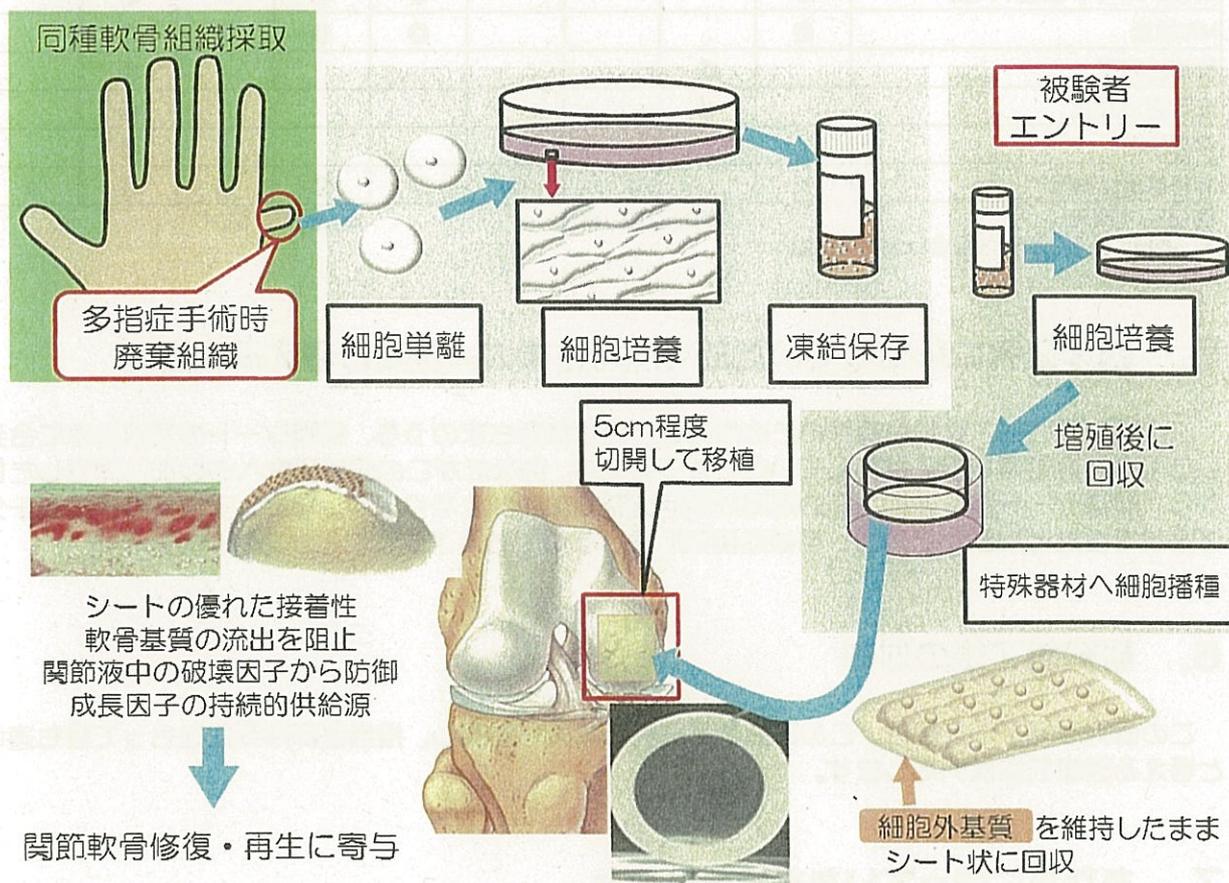
対象となる手術は、骨切り術、靱帯再建術、関節鏡視下で行う手術などです。手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。まず関節鏡を用いて関節内を確認し軟骨の損傷の程度を確認します。後日、軟骨細胞シート移植を軟骨損傷部へ行い、修復の具合を定期的に確認いたします。

(4) 細胞シートの移植

当院のセルプロセッシング室という無菌状態の部屋で作製された同種細胞シートを軟骨損傷部に移植します。関節包を切開、または関節鏡を用いて軟骨損傷部を確認し、損傷部を覆うように作製した細胞シートを移植します。

(5) 術後評価

術後の評価は、臨床評価基準に従って評価します。レントゲン、MRI、関節鏡、超音波法などを用いて定期的に評価を行います。関節鏡は移植手術の約1年後に施行して、超音波法検査と病理検査により損傷軟骨の状態を評価します。



診察・検査などのスケジュール予定

| | 移植前 | | | 入院 (移植) | 1 ヶ月 後 | 3 ヶ月 後 | 6 ヶ月 後 | 1 年後 | 中 止 時 |
|---------------|-----|------------|----|------------|--------------|--------------|--------------|---------|-------------|
| | 外来 | 入院 (検査) | 外来 | | | | | | |
| 同意取得 | ◎ | | ◎ | | | | | | |
| 適格性確認 | ○ | ◎ | | | | | | | |
| 通常手術 | | | | ◎ | | | | | |
| 臨床評価 | ◎ | | | | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | |
| 単純レントゲン検査(下肢) | ◎ | | | | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | |
| MRI検査 | ◎ | | | | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | |
| 関節鏡検査 | | ◎ | | | | | | ◎ | |
| 超音響法検査 | | ◎ | | | | | | ◎ | |
| 病理検査 | | | | | | | | ◎ | |
| 有害事象の確認* | | | | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | △ |

◎:必ず実施

○:可能な限り実施

△:必要に応じて

*:移植に至らなかった場合は必要としない

5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は、膝軟骨疾患のため痛みを抱える患者さまのうち、細胞シートの適応基準に合致した10名の患者さまに参加していただく予定です。あなたがこの臨床研究への参加に同意した日から、細胞シート移植後約1年の期間が臨床研究参加期間となります。なお、安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、目標症例数に達しなくても終了することがあります。

6. 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も勘案し、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

7. あなたに守っていただきたいこと

あなたがこの臨床研究に参加された場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。

(1) 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。

(2) 決められた来院日には必ず来院してください。予約日に来院できなくなった場合には、ご連絡(P.9の連絡先)ください。予約日に不都合がある場合には可能な範囲で調整いたしますので、お知らせください。

(3) 他の病院を受診する場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

なお、患者さまが本来受ける手術に追加して行う処置は、関節鏡検査させていただくことと、作製した細胞シートを手術時に軟骨損傷部へ移植するということ、及び評価のための超音響法検査と病理検査です。これらの処置は通常の検査や手術の時に短時間に実施可能なものです。患者さまは、通常通りに手術を受けていただくのみとなります。手術後の安静度も入院期間も通常の手術の場合と同様になりますので、特別なことは全くありません。

8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）

この臨床研究は多指症の患者さまからいただいた組織から取り出した細胞を用いて細胞シートを作製後、軟骨損傷部へ移植を行うものです。動物実験の結果でも自己細胞シートのヒト臨床研究でも、軟骨損傷の修復・再生を確認しました。しかしながら、同種細胞シートの臨床応用は初めてなものであるため、予期しない結果が生じる場合があります。各種の臨床的評価を実施することで、効果に関してのデータを収集します。関節軟骨には血管、神経がありませんし、同種細胞シートの設置時に縫合等の特別な処置をするわけでもありません。したがって、同種細胞シート移植時に通常の手術以上に大きな副作用が生じることは考えにくいものです。感染や血栓症などの発生の可能性が考えられますが、やはり通常の手術と比べて頻度は変わらないものと考えられます。予期せぬ合併症が生じた場合は速やかに適切な対応をさせていただきます。

*ウシ胎児血清（FBS）使用のリスク

細胞シートを作製する培養時にFBSを使用しております。このFBSは、狂牛病（BSE）の発生していない国を原産国とし、すべて厳格な輸入基準に基づいて製造されています。分析証明書も発行されています。本臨床研究では、軟骨細胞の増殖性能が良好であることを確認できたFBSの同一ロットのものを全て使用し、さらに輸入後、国内で35グレイのγ（ガンマ）線照射を実施してFBSを滅菌しており、安全性の高いものを使用しております。しかしながら、異種の動物由来製品であるために、BSEや現状では認知されていない感染症等の将来的な発症が全くゼロになるとは言い切れません。

*抗生物質使用のリスク

細胞シートを作製する培養時に抗生物質を使用しております。これは約3週間の培養期間中に細菌から細胞を守るために使用しております。これにより、感染症のない細胞シートの作製が可能となります。抗生物質の一般的な副作用には、胃のむかつき、下痢、さらに場合によっては、腎臓、肝臓などの器官の機能を障害するような重い副作用を起こすこともあります。血液検査でこのような有害反応が出ていないか調べることができます。移植時の細胞シートに残っている抗生物質は、通常の内服や点滴で投与する場合よりも極めて濃度が低いことがわかっております。しかしながら、どんなにわずかな量であっても抗生物質がアレルギー反応を起こすこともあります。軽いものでは、かゆみのある発疹や軽い喘鳴（ぜいめい）、重いものにはアナフィラキシーショックと呼ばれる命にかかわるアレルギー反応があり、これはのどの腫れ、呼吸困難、血圧低下などを起こします。移植時の細胞シートに残っている抗生物質は極めて少ないものですが、これらの副作用のリスクをゼロにすることはできません。

*感染のリスク

移植する細胞シートはセルプロセッシング室という衛生管理が厳重にチェックされた部屋で作製されており、細菌やマイコプラズマ等が混入する確率は低いものです。細胞シートの品質管理は厳重にチェックされておりますが、万が一、細胞シートに問題があることが移植後に判明した場合は、速やかに患者さまへお知らせするとともに、必要な処置（抗生物質投与、関節鏡での洗浄、移植細胞シートの除去、経過観察など）を行います。

9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは、あなたの健康管理に万全の注意をはらうためです。なお、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたにとって何ら不利益を受けることはありません。あなたのデータは他の患者さまと同様、電子カルテ内のみ残ります。

10. 他の治療方法について

軟骨損傷に対する他の治療法としては、ヒアルロン酸やステロイドの関節内注射があります。また、関節鏡視下手術や骨髄刺激法、骨切り術等があります。「臨床研究」の参加を希望しない場合、これらの手術の詳細な内容は主治医からお話します。

11. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- (1) 患者さまやご家族より参加取りやめの申し出があった場合
- (2) 手術中に不測の合併症等が生じた場合
- (3) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうが良いと判断した場合
- (4) 何らかの理由により臨床研究実施を中止した場合
- (5) 細胞シートの作製が予定通りにできなかった場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合にも、通常の治療が最優先されることに変わりありません。

また、この臨床研究への参加・継続を中止した場合には、特に体の不調を自覚されなくとも中止時点であなたの体に変調をきたしていないか詳しくみるために検査を受けていただきますので、ご了承ください。

12. 細胞シートに関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後、患者さまやご家族の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にお知らせした方がよいか、お知らせしない方がよいか臨床研究の前に患者さまやご家族の意思を確認いたします（例えば、他の患者さまで合併症等の報告が新たに発生したなど）。お知らせした方がよいとの意思の場合にはできる限り早くお伝えし、臨床研究への参加継続の意思の確認をいたします。特に重要な情報の場合は、文書でお知らせいたします。

13. 個人情報の保護について

当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、厚生労働省や学会等の第三者機関の医師が、あなたの画像診断フィルム（X線やMRIのフィルムなど）を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。なお、同意文書に署名又は記名捺印されることによって、あなたの医療記録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいたこととなります。この臨床研究に特化した匿名化は行いませんが、一般の入院患者さまと同様の匿名性は維持されており、記録書等の文書はすべて患者IDによって管理されます。さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されることや医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。

14. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

この臨床研究が原因と考えられる何らかの健康被害が発生した場合、すぐに担当医師にご連絡ください。また、この臨床研究に伴う合併症により入院が長期化した場合の治療費については、今回

の研究の場合、国が定めた医薬品副作用被害救済制度の適応にはなりません。臨床研究賠償責任保険には加入しておりますので、その補償範囲内での補償が可能です。

15. 費用の負担について

保険給付の適応となる医療費は、あなたの健康保険から給付されます。この臨床研究に参加された場合、細胞シート作製と細胞シート移植に関しての諸費用（入院費用含む）は、当方で負担いたします。患者さまがレンタルされる松葉つえや患者さまご自身の装具代は患者さまの負担となります。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いはありません。

16. 公開すべき研究者の情報

この研究は、厚生労働省の科学研究費を利用して行います。臨床研究者は、株式会社セルシードから研究費を受領し、細胞シート製造方法の最適化や培養器材の改良等の共同研究を実施しておりますが、提供された資金をこの臨床研究のために使用することはありません。また東海大学伊勢原キャンパス利益相反マネジメント委員会で、利益相反がこの臨床研究に影響を及ぼす可能性はきわめて低いと判断されております。利益相反とは、外部との経済的な利害関係により研究における「公正」かつ「適正」な判断が損なわれる可能性があること第三者に懸念が生じかねない状態のことを言います。

17. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権等の知的財産が生じる可能性があります。知的財産権は研究グループと東海大学に帰属します。

18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

この臨床研究について分からないことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

- 1) 臨床研究責任医師；
氏名；佐藤 正人（職名；教授）
連絡先；0463-93-1121

- 2) 臨床研究分担医師；
氏名；高垣 智紀（職名；講師）
連絡先；0463-93-1121

- 3) 臨床研究分担医師；
氏名；浜橋 恒介（職名；助教）
連絡先；0463-93-1121

- 4) 臨床研究分担医師；
氏名；伊藤 聡（職名；助教）
連絡先；0463-93-1121

- 5)臨床研究分担医師；
氏名；鶴養 拓（職名；助教）
連絡先；0463-93-1121
- 6)臨床研究分担医師；
氏名；横山 美由希（職名；医師）
連絡先；0463-93-1121
- 7)臨床研究分担医師；
氏名；横山 宗昂（職名；医師）
連絡先；0463-93-1121
- 8)臨床研究分担医師；
氏名；谷 良樹（職名；医師）
連絡先；0463-93-1121
- 9)臨床研究コーディネーター；
氏名；千葉 裕子（職名；看護師）
連絡先；0463-93-1121

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。
この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師又は臨床研究コーディネーターまでご遠慮なくおたずねください。

《MEMO欄》

【カルテ保管用】（1回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【責任医師保管用】（1回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【臨床研究事務局保管用】（1回目）
 東海大学医学部 医学部長殿
 東海大学医学部付属病院 病院長 殿

（IDカード欄）

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
 東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者さま用】（1回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【カルテ保管用】（2回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【責任医師保管用】（2回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【臨床研究事務局保管用】（2回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者さま用】（2回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- 臨床研究について
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- 研究終了後の対応
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- 個人情報の保護について
- 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- 費用の負担について
- 公開すべき研究者の情報
- 知的財産権の帰属について
- この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

平成 26 年 7 月 18 日

田附興風会医学研究所北野病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

田附興風会医学研究所北野病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷（ASIA 機能障害尺度 A, B）に対する第Ⅱ相試験

申請者：田附興風会医学研究所北野病院

病院長 藤井 信吾

申請日：平成 25 年 11 月 11 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

| | |
|-----------------|---|
| 研究課題名 | 骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷（ASIA機能障害尺度A, B）に対する第Ⅱ相試験 |
| 新規申請年月日 | 平成 25 年 11 月 11 日 |
| 実施施設及び 研究責任者 | 田附興風会医学研究所北野病院 鈴木 義久 |
| 対象疾患 | 脊髄損傷 |
| ヒト幹細胞の種類 | 自家骨髄単核球細胞 |
| 実施期間及び 対象症例数 | 厚生労働大臣意見発出日から 2年6ヶ月間 平成 年 月 日 まで 20 症例 （被験者群 症例 対照群 症例） |
| 治療研究の概要 | <p>受傷後12週以内の脊髄損傷患者（ASIA機能障害尺度A, B）を対象にした自家骨髄単核球移植による脊髄再生治療の臨床的有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験である。</p> <p>骨髄単核球の単離、洗浄、調整は手術室内のクリーンベンチで行い、骨髄単核球の投与は通常の腰椎穿刺の手技を用いて髄液腔に注入する。</p> |
| その他（外国での状況等） | <p>本研究グループによる急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の検討は平成17年より実施され、平成22年6月までに5例に実施され、細胞移植に伴う有害事象は観察されていない。</p> <p>また、本研究の第Ⅰ相試験において有害事象は報告されていない。</p> |
| 新規性 | 自家骨髄単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第Ⅱ相試験であるところ。 |

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

3回 (平成25年11月、平成26年3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：

有効性の評価基準について

- 有効性の評価基準を示すとともに第Ⅱ相となるような試験デザインを行ってください。
- 試験デザインの検討がなされた。

環境測定について

- 作業条件下でクリーンベンチ内とクリーンベンチ近傍の環境測定を行ってください。
- 環境測定を行う旨が示された。

2) 第2回審議

開催日：平成26年3月24日

第32回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

対照群の設定について

- 本臨床研究は第Ⅱ相であるため、何らかの比較を行ってください。
- ヒストリカルデータとの比較を行うとの回答が得られた。

3) 第3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：

臨床研究に伴う補償について

- 臨床研究保険への加入を検討してください。
- 加入するとの回答を得た。

4) 第4回審議

委員会の開催はなし。

概要：

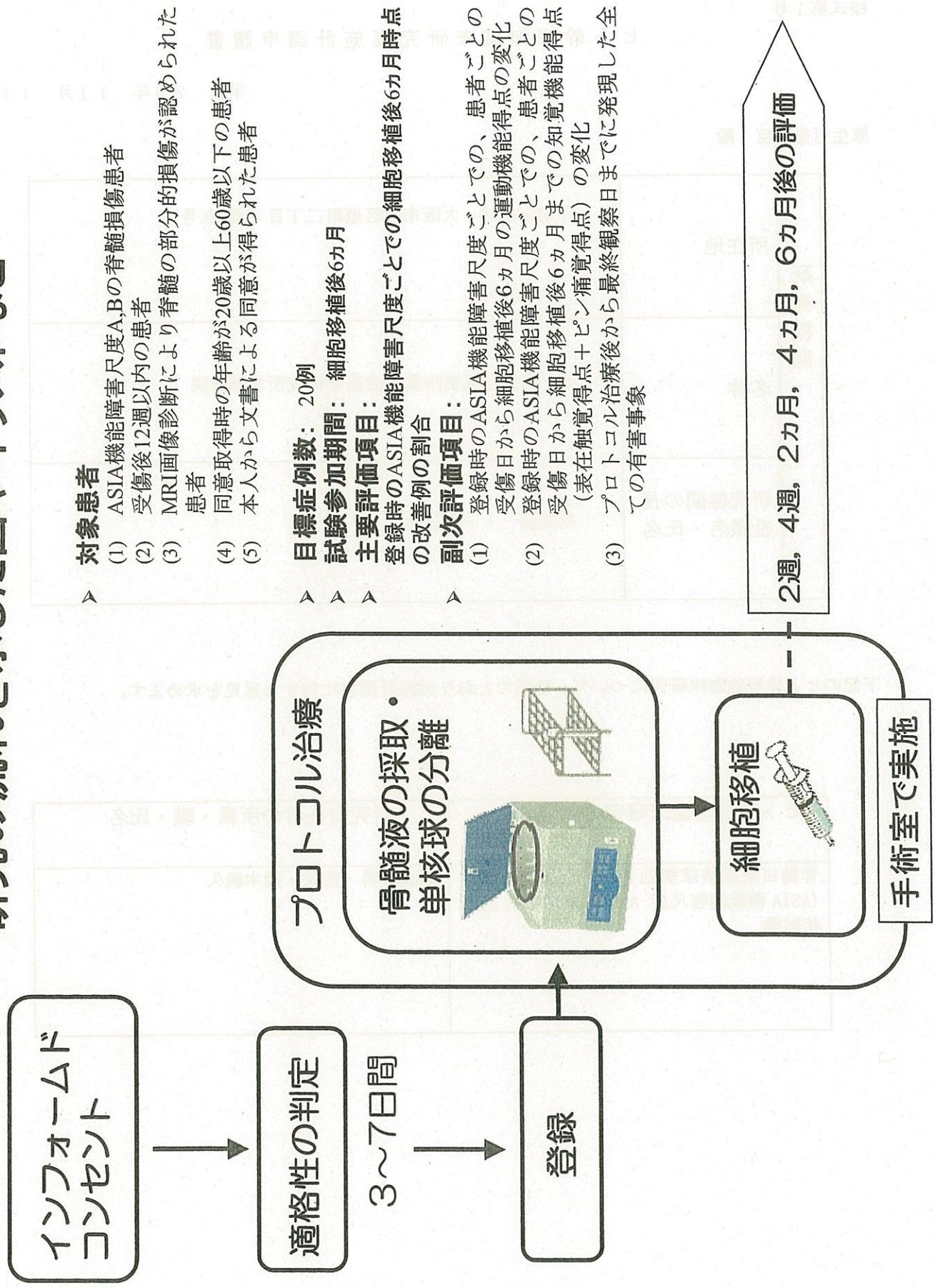
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、田附興風会医学研究所北野病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

田附興風会医学研究所北野病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脊髄損傷）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。

研究の流れを示した図やイラストなど



- 対象患者
- (1) ASIA機能障害尺度A,Bの脊髄損傷患者
 - (2) 受傷後12週以内の患者
 - (3) MRI画像診断により脊髄の部分的損傷が認められた患者
 - (4) 同意取得時の年齢が20歳以上60歳以下の患者
 - (5) 本人から文書による同意が得られた患者

- 目標症例数: 20例
- 試験参加期間: 細胞移植後6ヵ月
- 主要評価項目:
登録時のASIA機能障害尺度ごとの細胞移植後6ヵ月時点の改善例の割合
- 副次評価項目:
- (1) 登録時のASIA機能障害尺度ごとの、患者ごとの受傷日から細胞移植後6ヵ月の運動機能得点の変化
 - (2) 登録時のASIA機能障害尺度ごとの、患者ごとの受傷日から細胞移植後6ヵ月までの知覚機能得点 (表在触覚得点+ピン痛覚得点) の変化
 - (3) プロトコル治療後から最終観察日までに発現した全ての有害事象

様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25年 11月 11日

厚生労働大臣 殿

| | | |
|------|------------------|---------------------------|
| 研究機関 | 所在地 | 〒530-8480 大阪市北区扇町二丁目4番20号 |
| | 名称 | 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 |
| | 研究機関の長 役職名・氏名 | 病院長 ・ 藤井信吾 |

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 |
|--|---------------|
| 骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷 (ASIA 機能障害尺度 A,B)に対する第II 相試験 | 形成外科・部長・鈴木義久 |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | | | |
|-----------------------------|---------|---|--|
| 臨床研究の名称 | | 骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷 (ASIA 機能障害尺度 A, B) に対する第 II 相試験 | |
| 研究機関 | | | |
| 名称 | | 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 | |
| 所在地 | | 〒530-8480 大阪市北区扇町二丁目 4 番 20 号 | |
| 電話番号 | | 06-6312-1221 | |
| FAX 番号 | | 06-6361-0588 | |
| 研究機関の長 | | | |
| 役職 | | 病院長 | |
| 氏名 | | 藤井 信吾 | |
| 研究責任者 | | | |
| 所属 | | 形成外科 | |
| 役職 | | 部長 | |
| 氏名 | | 鈴木 義久 | |
| 連絡先 | Tel/Fax | Tel : 06-6312-8824/Fax : 06-6312-8867 | |
| | E-mail | yo-suzuki@kitano-hp.or.jp | |
| 最終学歴 | | 昭和 61 年 3 月 京都大学医学部卒業 | |
| 専攻科目 | | 形成外科学 再建外科学 神経再生医療 医療用人工材料 | |
| 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 | | 公益財団法人 先端医療振興財団 | |
| 所在地 | | 〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2 丁目 2 | |
| 電話番号 | | 078-304-5200 | |
| 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 | | 理事長 | |
| 氏名 | | 井村 裕夫 | |
| 臨床研究の目的・意義 | | <p>【目的】脊髄損傷患者 (ASIA 機能障害尺度 A, B) を対象にした自家骨髄単核球移植による脊髄再生治療の臨床の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【意義】脊髄損傷では損傷脊髄のたとえわずかな回復であっても、患者の機能回復予後には大きな改善をもたらす。治療法の開発は患者の福音となり、更には家族、医療者の負担を軽減し、医療資源や国民の医療費負担の軽減に繋がる。</p> | |
| 臨床研究の対象疾患 | | | |
| 名称 | | 脊髄損傷 | |
| 選定理由 | | 中枢神経は再生しないといわれている。しかし、近年動物実験で、幹細胞等を移植し機能回復を得たとする報告がある。幹細胞等を移植する臨床研究もいくつか実施されている。研究者等は、ラットの骨髄間質細胞を用いてより簡便で侵襲の少ない方法として、ラット骨髄間質細胞の脳脊髄液中 (第四脳室内) 投与について検討したところ、損傷部への直接移植と同様の神経学的な回復と、組織学的な | |

| | | |
|----------------------|-----------------|---|
| | | <p>脊髄損傷程度の軽減を認めた。また、霊長類において間質細胞移植により腫瘍が発生しないことを確認した。この結果をもとに、獣医科病院にて両後肢麻痺で深部知覚を欠く慢性期脊髄損傷イヌに対する複数回の骨髄間質細胞移植治療ランダム化比較試験を行った。対照群では12頭中2頭が歩行可能となり、その2頭では深部知覚は認められなかった。細胞移植群では11頭中6頭が歩行可能となり、6頭中1頭で深部知覚が認められている。</p> |
| 被験者等の選定基準 | | <p>適格基準 以下の選択基準をすべて満たし、かつ、以下の除外基準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) ASIA 機能障害尺度 A, B の脊髄損傷患者 (2) 受傷後 12 週以内の患者 (3) MRI 画像診断により脊髄の部分的損傷が認められた患者 (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下の患者 (5) 本人から文書による同意が得られた患者 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) MRI 診断で脊髄の完全離断、離断に近い状態と認められた患者 (2) 脊髄ショックがある患者 (3) 中心性脊髄損傷の患者 (4) SOFA スコアで 3 点以上の臓器障害を有する患者 (5) B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない患者 (6) 悪性腫瘍を合併する又は 5 年以内の既往を有する患者 (7) 以下の疾患・障害を合併する患者 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 骨髄増殖性疾患又は骨髄異形成症候群 ▶ コントロール不良な虚血性心疾患 ▶ 自己免疫疾患 ▶ 脊柱管狭窄症 ▶ 脊髄損傷に起因しない中枢神経障害による四肢運動麻痺 ▶ 肝機能障害 ▶ 腎機能障害 ▶ コントロール不良な精神障害 (8) 他の臨床研究に参加中、又は参加終了から 6 ヶ月以上経過していない患者 (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 <p>その他、研究者等が不適当と判断した患者</p> |
| 臨床研究に用いるヒト幹細胞 | | |
| | 種類 | 自家骨髄単核球細胞 |
| | 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>骨髄液の採取</p> <p>(1)局所麻酔 手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する。</p> <p>(2)骨髄液採取 手術室において骨髄穿刺針を用いて両側腸骨の後腸骨棘より合計約100から120mLの骨髄液を採取する。</p> |

| | | |
|------------|--|---|
| | | <p>(3)単核球分離・調整方法 骨髄単核球の単離, 洗浄, 調整を手術室内でクリーンベンチを用いて行う。骨髄単核球を2~4mL生理食塩水に浮遊させ、無菌テルモ注射用シリンジ(5mL)に入れ, 三方活栓でフタをする。</p> <p>(4)移植細胞の調整工程における品質試験・品質管理 遠心後の上清の一部を用いてマイコプラズマ試験, エンドトキシン試験, 無菌試験を行う。また, 生理食塩水に浮遊させた細胞の一部を用いて, 細胞数のカウント, 移植細胞に含まれるCD34, CD133陽性細胞数など血液学的な測定を行う。調整工程においては、「コンタミネーションの防止」や「細胞の取り違い防止」を行う。</p> <p>(5)移植 エンドトキシン試験の結果を待ち 0.25EU/mL 未満であることを確認後, 速やかに分離した骨髄単核球を 2 mL の脳脊髄液を吸引した後に, 通常の腰椎穿刺の手技を用いて, 骨髄単核球を含む液(2~4 mL)を髄液腔に移植する。</p> |
| | 調製(加工)工程 | 無・有 |
| | 非自己由来材料使用 | 無・有 動物種() |
| | 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>安全性有効性確認性試験 <u>脊髄損傷に対する自家骨髄由来単核球細胞治療:第I-II相試験、臨床安全性と初期の有効性データ</u> 297名の脊髄損傷患者で自家骨髄由来単核球を用いた治療法のI-II相のnonrandomizedでopen-labelの臨床研究の結果では、重篤な副作用すなわち有害反応は軽い可逆的な異常以外に報告されなかった。32.6%の患者に感覚と運動の改善が認められた。治療結果は受傷から治療までの経過時間にかなり影響された。従って、骨髄由来自己単核球の腰椎穿刺による移植は安全であり、1/3の患者において神経学的改善を得た。</p> <p><u>イヌの後肢麻痺(痛覚消失)症例に対する自家骨髄由来単核細胞移植(BM-MNC)の臨床効果の検討</u> 16症例の犬の椎間板ヘルニア重症例に対して、片側椎弓切除術を実施し、脊髄くも膜下腔に自家骨髄由来単核球細胞(BM-MNC)を移植した。移植術を併用したところ15症例(93.8%)に運動機能の改善が認められ、そのうち14症例(87.5%)が歩行可能となった。同施設においてBM-MNCの移植を行わずに治療した場合の術後回復率は56.5%であった。結果からBM-MNC移植術は大型動物の脊髄損傷に対しても有効である可能性が示唆された。</p> | |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p><u>急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の検討第 I - II 相臨床試験</u></p> <p>5症例の急性期脊髄損傷患者を対象にした培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の臨床効果および安全性を評価した。受傷後 ASIA score A 3症例、B 1症例、C 1症例の患者に試験が実施された。移植した全症例において移植が原因と考えられる有害事象はなく、本試験は安全であることが確認された。また、ASIA score B と ASIA score C の患者に ASIA score が 1 段階の改善が認められ、その 2 症例が歩行可能となった。本法の有効性を証明するためには今後更なる症例数が必要である。</p> <p><u>骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験</u></p> <p>10症例の脊髄損傷受傷後(3週間～1年以内)の ASIA score A-C の患者を対象にし、脳脊髄液内に自家骨髄単核球移植を実施し、脊髄再生治療の臨床効果及び安全性を評価した。受傷時の ASIA score A 5例、B 5例であった。ASIA A 1症例、ASIA B 2症例で 1 段階の ASIS score の改善がみられた。また ASIA B 1 症例で ASIA score が 2 段階の改善がみられた。これらの改善がみられた症例は、受傷後 3 か月以内に骨髄単核球を移植した患者に多くみられた。本試験が原因となる有害事象及び副作用は認められなかった。本試験と関連のない有害事象として、膀胱炎、褥瘡、貧血等がみられた。</p> <p><u>本試験における安全性評価</u></p> <p><u>副次評価項目</u></p> <p>プロトコル治療後から最終観察日までに発現した全ての有害事象。</p> <p><u>症例の移行</u></p> <p>全症例を通じて細胞移植との因果関係がある重症度が「重度」な有害事象が 2 例発現した時点で、症例登録を一旦中断する。その後、当該事態を独立データモニタリング委員会に諮り、有害事象の検討並びに対策について意見を求める。その結果を受け、研究責任者は臨床試験の再開、中断の継続、中止を判断する。</p> |
| <p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p> | <p>動物実験、イヌ及び人での臨床研究による有効性及び安全性の結果を根拠として、2012年3月から「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験」(UMIN000007599)を実施した。試験の結果より、予期しない重篤な有害事象は発生していない。また、殆どの症例で表在感覚スコア、ピン痛覚スコアの改善が認められた。しかし、受傷後長期間たつてから細胞移植をした症例の中には触診上筋肉の収縮が感じられるようになったものも認められたが (ASIA の motor score 1-2)、力強い関節の動き (ASIA の motor score 3 以上) までは結びついていない。これは、筋肉の萎縮がある程度まで進行した状態からはたとえ神経が再生しても筋力の回復は困難である事を物語っている。したがって、筋肉が萎縮してしまつて</p> |

から細胞を移植したのでは脊髄損傷部の修復再生が得られても運動スコアではその回復を評価できない可能性がある。そこで移植日を受傷直後から12週以内のASIA機能障害尺度A、Bの病態の患者を対象として、有効性を主要評価とする本研究を企画した。
前試験からの主な変更点は次の1点である
①細胞移植の時期を「受傷後3週から1年」を「受傷直後から12週」へ変更

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|--|---------------|--|-----------|--|------------|--|------|--|------------|--|
| 臨床研究の実施計画 | | シエーマ | | | | | | | | | | |
| | シエーマ | <table border="1"> <tr><td colspan="2">インフォームド・コンセント</td></tr> <tr><td colspan="2">適格性の評価/登録</td></tr> <tr><td colspan="2">骨髄液採取/細胞分離</td></tr> <tr><td colspan="2">細胞移植</td></tr> <tr><td colspan="2">移植後6ヵ月まで評価</td></tr> </table> | インフォームド・コンセント | | 適格性の評価/登録 | | 骨髄液採取/細胞分離 | | 細胞移植 | | 移植後6ヵ月まで評価 | |
| インフォームド・コンセント | | | | | | | | | | | | |
| 適格性の評価/登録 | | | | | | | | | | | | |
| 骨髄液採取/細胞分離 | | | | | | | | | | | | |
| 細胞移植 | | | | | | | | | | | | |
| 移植後6ヵ月まで評価 | | | | | | | | | | | | |
| 目標症例数 | 20例 | | | | | | | | | | | |
| 試験予定期間 | 当局承認から2.5年間 | | | | | | | | | | | |
| 試験参加期間 | 細胞移植後6ヵ月 | | | | | | | | | | | |
| 試験デザイン | 試験の相: 第II相 試験のデザイン: 単群・非盲検 | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>【主要評価項目】 登録時のASIA機能障害尺度ごとの細胞移植後6ヵ月時点の改善例の割合</p> <p>【副次評価項目】</p> <p>(1) 登録時のASIA機能障害尺度ごとの、患者ごとの受傷日から細胞移植後6ヵ月の運動機能得点の変化</p> <p>(2) 登録時のASIA機能障害尺度ごとの、患者ごとの受傷日から細胞移植後6ヵ月までの知覚機能得点(表在触覚得点+ピン痛覚得点)の変化</p> <p>(3) プロトコル治療後から最終観察日までに発現した全ての有害事象</p> | | | | | | | | | | | |

被験者等に関するインフォームド・コンセント

| | |
|-----|---|
| 手続き | <p>説明と同意</p> <p>研究者等は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。同意について、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき、本臨床試験の全般及び細胞採取に係る意思を確認し、更に採取した細胞移植に係る意思を確認するものとする。</p> <p>研究者等は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、研究者等又は補足説明者としての協力者は、全ての質</p> |
|-----|---|

| | | |
|---|--|--|
| | | <p>問に対して被験者が満足するように答えるものとする。 本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、研究者等並びに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。</p> |
| 説明事項 | | <p style="text-align: center;"><u>説明文書・同意書（様式）の作成と改訂</u></p> <p>説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 試験が研究を伴うこと (2) 試験の目的 (3) 試験の方法 (4) 被験者の試験への参加予定期間 (5) 試験に参加する予定の被験者数 (6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 (7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 (8) 試験に関連する健康被害が発現した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療 (9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 (10) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。 (11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 (12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 (13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 (14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 (15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 (16) 研究責任医師及び分担医師の氏名、職名、連絡先 (17) 被験者が試験及び被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき研究機関の相談窓口 (18) 被験者が守るべき事項 (19) 本臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 (20) 本臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり (21) 説明文書作成日、版 <p>別紙 6： 説明文書参照</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 | 脊髄損傷患者の場合、臨床研究への参加の意志があるが、手が麻痺して自由に動けなく、患者自ら署名できないことがあるため。 |
| 代諾者の選定理由 | 同意文書の署名において、被験者が麻痺のため署名できない場合は、代諾者（患者の両親等）の代筆でもよいものとする。 |
| 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | 別添資料1参照 |
| 臨床研究終了後の追跡調査の方法 | 本臨床研究終了から1年間は定期的に診察を行い、プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。 |
| 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 | <p>本試験観察期間中に細胞移植と因果関係がある有害事象が発現した場合の治療費は、研究機関が負担する。この際、細胞移植と有害事象の因果関係の判定は独立データモニタリング委員会において慎重に判定される。</p> <p>本試験の実施に起因して何らかの健康被害が発生した場合の補償制度として、保険会社と「生産物特約臨床研究賠償責任保険」契約を締結する。保険契約者は公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院となる。本臨床研究に起因して被験者に身体障害が発生した場合に、被保険者が法律上の賠償責任を果たすことによる負担に対して保険会社が保険金を支払う保険内容である。但し、補償は保険の範囲内とする。</p> |
| 個人情報保護の方法 | |
| 連結可能匿名化の方法 | <p><u>個人情報の保護</u></p> <p>試験に携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。研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該研究機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それをを用いる。研究機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。データセンターが研究機関へ照会する際の被験者の特定は、研究者等が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。研究責任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に配慮する。</p> |
| その他 | |
| 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 公的競争資金等を充てる。 |
| | 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 |

| | |
|--|---|
| | 研究者らが開発するヒト脊髄損傷患者に対する骨髄単核球を用いた治療方法は、日本では北野病院が初めてであり、新規性がある。 |
|--|---|

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) プロトコール関係書類

- 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：別添資料1）

その他（資料内容：）

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

1. この臨床試験の必要性

1) 脊髄損傷について

脊髄(せきずい)は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部から下方へ伸びています。脊髄は背骨(椎骨)に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫(骨折、骨の腫れ、出血などによる)が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。そして、一度失われた感覚機能と運動機能の回復は困難であるとされています。

2) これまでの治療法

受傷直後の処置として外傷周辺部の腫れを抑えるためメチルプレドニゾロンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他いくつかの処置が施行され症状が安定した後に、筋肉の機能維持等のためのリハビリテーション(理学療法・作業療法)が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。国内では大阪大学医学部附属病院で、慢性期の脊髄損傷に対して患者さんの嗅粘膜細胞の移植による損傷脊髄の再生治療が実施されており先進医療に認められています。

3) 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これ

は、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させる等の効果を期待して実施されています。

これまでのラットやマウスを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院では平成 24 年より平成 25 年まで「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験」を 10 例の患者さんに実施し、細胞移植治療が原因と思われる副作用（有害事象）は認められませんでした。

2. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後 12 週以内の脊髄損症患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

3. この臨床試験の方法

1) 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1)脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A,B
- (2)受傷後 12 週間以内
- (3)部分的な脊髄損傷
- (4)臨床試験での評価が可能な状態である
- (5)同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6)本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1)脊髄が完全に離断している
- (2)脊髄ショックがある患者
- (3)神経の中心部だけの脊髄損傷
- (4)重い臓器障害がある
- (5)B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人 T 細胞白血病、パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (6)がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない
- (7)骨髄系の疾患、重い心臓病、自己免疫疾患、脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺、肝機能障害、腎機能障害、重い精神障害を有する

(7)他の臨床研究に参加中、又は参加終了から6ヵ月以上経過していない

(8)妊婦又は妊娠している可能性のある

2) 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 骨髄液の採取/単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入する処置の2つに大きく分けることができます。

(1) 骨髄液の採取/単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10mL程度を採取し、最終的に100~120mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

(2) 分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の部分の背骨のすき間に専用の針を刺して脳脊髄液の中に注射器を使って注入します。細胞移植時に吸引した約2mLの脳脊髄液は、生物学的・免疫学的に調べるため廃棄せずに凍結保存をさせていただきたいと思っております。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された脳脊髄液を破棄致します。脳脊髄液の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。脳脊髄液の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された脳脊髄液を破棄致します。脳脊髄液の保存に同意いただけなかった場合でも、患者さんに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

患者さんへ

「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷 (ASIA 機能障害尺度 A,B)に対する 第Ⅱ相試験」の説明文書

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

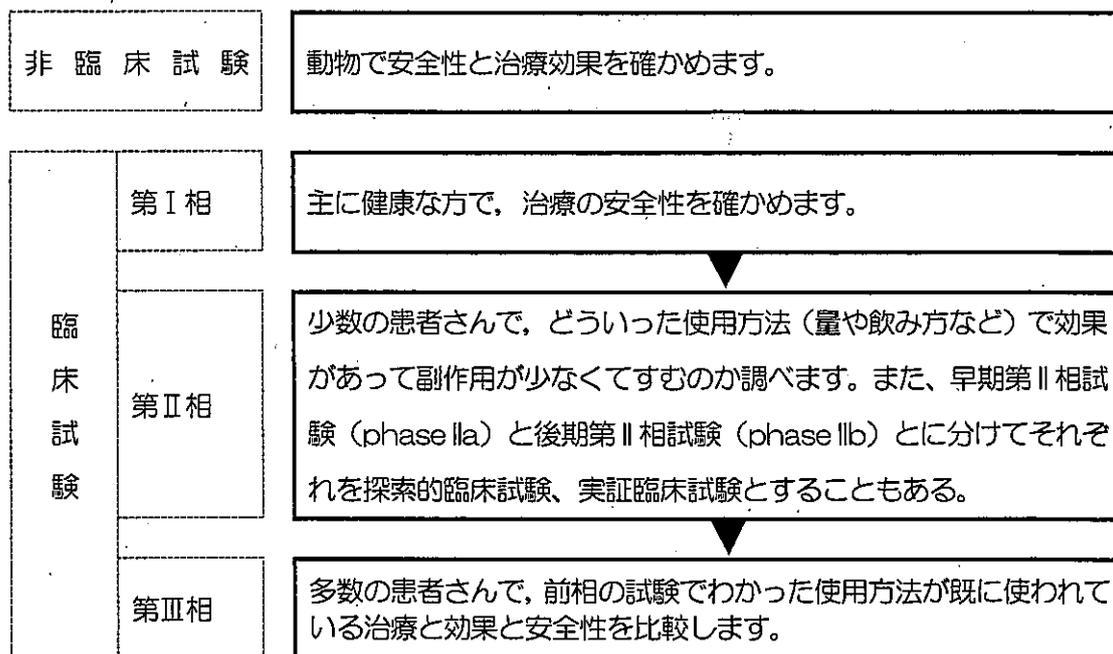
この文書は、当院で実施している「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷(ASIA 機能障害尺度 A,B)に対する第Ⅱ相試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を辞退することができます。辞退した場合でも、あなたには他の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

1. 臨床試験について

医学における治療の技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。治療技術には治療効果に優れ、副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、次のようなステップを経ていきます。まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究が行われます。これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます。その後、病気や症状に対して“どれだけ効くか”という「有効性」と、有害事象・副作用がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により試験を行います。これを臨床試験といいます。



一般に臨床試験は、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程を経て進められていきますが、この臨床試験では細胞治療の「安全性」だけでなく「有効性（効力）」についても検討しますので、第Ⅱ相試験になります。（この臨床試験において予想される効果と危険性については「6 予想される効果と副作用」を参照してください。）

さらに、この臨床試験の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか、実施する医療機関の倫理委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長からの許可を得た後に開始されます。

2. この臨床試験の必要性

2.1 脊髄損傷について

脊髄^{せきずい}は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部から下方へ伸びています。脊髄は背骨（椎骨）に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫（骨折、骨の腫れ、出血などによる）が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると、腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。また、損傷した部位やその程度にもよりますが、これらの機能回復が期待できない場合もあります。

2.2 これまでの治療法

受傷直後の処置として、外傷周辺部の腫れを抑えるため、メチルプレドニゾンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は、動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し、脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他の外科的処置等が施行され症状が安定した後に、筋肉の機能維持等のためリハビリテーション（理学療法・作業療法）が実施されています。

また、大阪大学医学部附属病院が、慢性期の脊髄損傷に対して、「自家嗅粘膜移植による損傷脊髄機能の再生治療」が先進医療に認められています。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。

2.3 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これは、脳梗塞部位の

周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させるとう効果を期待して実施されています。

これまでのラットやマウスを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。そして、2012年に研究者らが実施した「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第Ⅱ相試験」においては、殆どの症例で表在感覚スコア、ピン痛覚スコアの改善が示唆される。しかし、受傷後長期間たってから細胞移植をした症例の中には触診上筋肉の収縮が感じられるようになったものも認められたが（ASIAのmotor score 1-2）、力強い関節の動き（ASIAのmotor score 3以上）までは結びついていない。尚、本治療法では、重篤な有害事象はみられていない。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損症患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の有効性及び安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

4.1 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1) 脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A、B
- (2) 受傷後 12 週以内
- (3) 部分的な脊髄損傷
- (4) 臨床試験での評価が可能な状態である
- (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1) 脊髄が完全に離断あるいは離断に近い状態
- (2) 脊髄ショックがある患者
- (3) 神経の中心部のみの脊髄損傷
- (4) 重い臓器障害がある
- (5) B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人 T 細胞白血病、パルボ

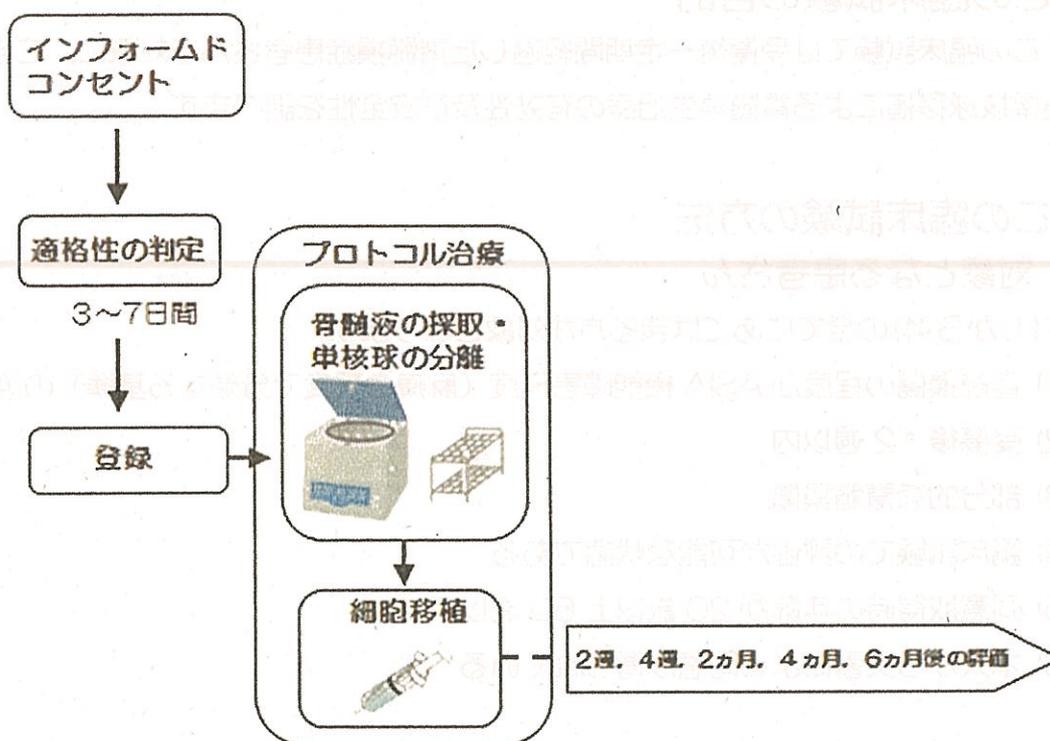
ウイルスB19 感染症が否定できない

- (6) がん（血液がん・固形がん）と診断された、または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が5年以上経過していない
- (7) 骨髄系の疾患、重い心臓病、自己免疫疾患、脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺、肝機能障害、腎機能障害、重い精神障害を有する
- (8) 他の臨床試験に参加中、又は参加終了から6ヵ月以上経過していない
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある

4.2 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、

- 1) 骨髄液の採取/単核球細胞を分離する処置と、
 - 2) 単核球細胞を注入する処置の
- 2つに大きく分けることができます。



4.2.1 髄液の採取/単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10ml程度を採取し、最終的に計100~120mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

4.2.2 単核球細胞を注入する処置

脳脊髄液を吸引した後に、分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨（腰椎）に専用の針を刺して注射器を使って注入します。

吸引した脳脊髄液は、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に脳脊髄液中のたんぱく質と脊髄損傷の程度及び治療効果との関連を ELISA 解析などといったたんぱく質の量を測定する手法を用いて生物学的に調べるため、破棄する予定の脳脊髄液を凍結保存させていただきたいと思っております。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的検討が終了すれば、保存された脳脊髄液を破棄致します。脳脊髄液の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。脳脊髄液の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された脳脊髄液を破棄致します。脳脊髄液の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。なお、移植後に報告される検査結果から、移植した細胞液に感染症を起こす危険性が少しでも疑われた場合には、その時点の状況に応じた適切な治療を行います。

4.3 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験に参加していただけるかどうかを判断する検査を行います。あてはまると判断された場合には、プロトコル治療の開始が可能となります。

予定参加期間は、同意をいただいた日から細胞注入後6ヵ月間となります。

そのうち、入院して検査・治療を受けていただく期間は、骨髄液の採取、単核球の分離及び注入の前後を予定しています。なお、この入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。

診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。

| | 登録時 | 移植 | 移植後 2週 | 移植後 4週 | 移植後 2ヵ月 | 移植後 4ヵ月 | 移植後 6ヵ月 | 中止時 |
|-----------|-----|----|-----------|-----------|------------|------------|------------|-----|
| 診察・問診※1 | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 脊髄損傷の評価※2 | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| MRI※3 | ○ | | | | | | ○ | ○ |
| 血液検査※4 | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | |

※1：性別，生年月日，身長・体重，治療歴，合併症・既往歴，全身所見

※2：ASIA 機能障害尺度の評価，神経学的評価

※3：脊髄損傷の画像評価

※4：赤血球，白血球，血小板及び肝臓や腎臓の機能等に関連する検査

4.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状が現れたときにはその治療を優先し、その際に使用するお薬や治療は制限されません。

(1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、この臨床試験に参加されている間は使用や実施はしません。

- 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- この臨床試験で規定しない細胞治療法

(2) 併用制限薬

以下のお薬は、医師の指導により手術前後の期間における使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

(3) 併用療法

あなたの症状にあわせて実施されます。

- リハビリテーション（理学療法・作業療法）

5. 試験への参加予定人数

この臨床試験は、〇〇〇年〇〇月〇〇日から〇〇〇年〇〇月〇〇日を登録期間とする予定です。上記期間中に、約 20 名の患者さんに参加していただく予定です。

6. 予想される効果と副作用

6.1 予想される効果

運動機能や感覚機能の回復

6.2 予想される副作用

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、あなたの担当医師は、有害事象に対する一般的な治療法を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの副作用は一部であり、異なる副作用が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

- (1) 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡
- (2) 骨髄液採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化、血圧上昇による脳出血、疼痛による不穏、外傷
- (3) 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷
- (4) 採取針の破損による障害
- (5) 片麻痺や軽度の知覚低下
- (6) 採取部位の皮膚炎
- (7) 菌血症/化膿性仙腸関節炎
- (8) 筋膜性腰痛症
- (9) 細胞投与に伴う感染症
- (10) 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症

アルブミン製剤は、今日の医学水準で考えられるできる限りの安全対策を実施しています。しかし、ウイルス感染やプリオン病の危険性を100%否定することはできません。人の血漿を原料とするため、理論的なウイルス感染等のリスクが残っているからです。ただし、アルブミン製剤は、1940年代から世界で使用され、今日までウイルスに感染したという報告はありません。また、これまでにアルブミンを含む血漿分画製剤でプリオン病に感染した例も報告されていません。

（参照：社団法人日本血液製剤協会ホームページ http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/albmen/alb_05.html）

7. 他の治療法

運動機能の維持を目的としたリハビリテーションは実施可能ですが、脊髄損傷に対する根本治療は存在しません。また、他の臨床試験が開始される可能性もあります。

8. 個人情報の保護

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

しかし、この臨床試験が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床試験の実施を決定する委員会）の委員、厚生労働省の担当者などがあなたのカルテを見ることがありますが、これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

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

症例報告書などのデータは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10年間保存し、その後、期間経過以降に廃棄します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床試験に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。

この同意書に署名されますと、倫理審査委員等によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

9. 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について

脳脊髄液中のたんぱく質と効果の有無に関連して脳脊髄液の生物学的検討を行うために、抜いた脳脊髄液を凍結保存します。ただし、遺伝子解析は行いません。試験のあと、生物学的検討が終了すれば、保存脳脊髄液を破棄します。また、患者様からの同意取得後に保存脳脊髄液の破棄を求められた場合にも脳脊髄液を破棄します。

本臨床試験に参加して下さった皆様の同意に関する記録等は、本臨床試験の最終成績報告書の提出から10年間保管され、その後機密文書として廃棄されます。

10. 臨床試験の費用

細胞移植治療を実施する期間の費用は、研究資金から支払われますので、患者さんご自身が負担することはありません。ただし、それ以外の、一般的な治療・検査等の費用は、自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費や食費などの費用に対する支払いは行われません。

臨床試験への参加が中止となった場合（「13 プロトコル治療の中止について」を参照してください）、以降の費用については通常の保険診療となります。

11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験に関連して、「賠償責任保険」に加入していますので、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、当院で、医療費の負担なしに適切な治療が受けられます。

但し、健康被害に対する補償は保険の範囲内とし、保険の範囲を超える補償はできませんのでご承知下さい。

この際、細胞移植と有害事象の因果関係の判定は独立データモニタリング委員会において慎重に判定されます。健康被害と臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、臨床試験中でなくても発生したと考えられる事故による場合、細胞注入の効果が不十分であることによって症状が悪化し治療方法を変える必要がある場合、あなたの故意または重大な過失によって生じた場合などは、通常の保険診療となります。

12. この臨床試験への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、プロトコル治療に関して、あなたの試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

13. プロトコル治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたにプロトコル治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床試験全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で試験を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れプロトコル治療の継続が困難な場合
- (3) プロトコル治療開始後、対象となる患者さんでないことが判明した場合
- (4) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (5) その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- (1) 試験治療の安全性に問題があると判断した場合

14. 自由意思による参加について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなどし、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。

15. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

16. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、次の事項を守って下さい。

- (1) できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- (2) 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- (3) 試験期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- (4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- (5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願い

する場合があります。

17. 試験結果の取扱い

この臨床試験結果を個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

この臨床試験の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床試験の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

18. 起こりうる利害の衝突及び研究者の関連組織との関わり

この臨床試験に関与する研究者等の関連組織との関わりにおいて、起こりうる利害衝突はありません。

19. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報や秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。

データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書によって、あなたの同意が得られたこととなります。

20. 研究計画書等の開示について

この研究の実施計画書の閲覧を希望される方は遠慮なくお申し出ください。

21. 研究結果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

22. 連絡先・相談窓口

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

医療機関

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

所在地：大阪市北区扇町2丁目4番20号

電話：06-6312-1221

研究責任者

氏名：鈴木義久（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科部長）

電話：06-6312-1221

夜間休日緊急連絡先

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

電話：06-6312-1221

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

同意書

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
病院長 殿

臨床試験参加の同意書①

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷
(ASIA 機能障害尺度 A,B)に対する第Ⅱ相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液を採取することに同意します。ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

| | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 自由意思による参加について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 | <input type="checkbox"/> 研究結果の開示について |
| | <input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口 |

また、採取された脳脊髄液は、生物学的検索のため凍結保存することに
 同意します。 / 同意しません。

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____年____月____日

担当医師： _____科(部) 署名： _____

説明日： _____年____月____日

協力者： _____科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書(写)をお渡しする。
同意書(正)を当院保管用とする。

同意書

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
病院長 殿

臨床試験参加の同意書②

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷
(ASIA 機能障害尺度 A,B)に対する第Ⅱ相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液から分離した単核球の注入を受けることに同意します。

ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

| | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 自由意思による参加について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 | <input type="checkbox"/> 研究結果の開示について |
| | <input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口 |

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____年____月____日

担当医師： _____科(部) 署名： _____

説明日： _____年____月____日

協力者： _____科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書(写)をお渡しする。
同意書(正)を当院保管用とする。

同意撤回書

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院
病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷
(ASIA 機能障害尺度 A,B)に対する第Ⅱ相試験」

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

平成 26 年 7 月 18 日

山口大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

山口大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究

申請者：山口大学医学部附属病院

病院長 田口 敏彦

申請日：平成 26 年 4 月 23 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

| | |
|-----------------|---|
| 研究課題名 | 非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究 |
| 新規申請年月日 | 平成 26 年 4 月 23 日 |
| 実施施設及び 研究責任者 | 山口大学医学部附属病院 坂井田 功 |
| 対象疾患 | 非代償性肝硬変症 |
| ヒト幹細胞の種類 | 自己骨髄細胞 |
| 実施期間及び 対象症例数 | 厚生労働大臣意見発出日から 4年間 平成 年 月 日 まで 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例) |
| 治療研究の概要 | <p>非代償性肝硬変症に対して、患者自身の骨髄液を約 30 mL を採取し、約 3 週間培養し、末梢静脈より投与する。</p> <p>治療 6 カ月後までの有害事象の発生頻度を主要評価項目とし、Child-Pugh スコア、血液生化学検査等を副次的に評価する。</p> |
| その他 (外国での状況等) | <p>申請者らは、肝線維化モデルマウスにおいて、骨髄より採取された細胞を経静脈投与することにより、肝機能の回復、生存率の上昇を示している。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP 9 等が産生され、線維化が改善することで肝機能が回復したと考えられている。</p> <p>C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に対して、骨髄液 40 mL を採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた単核球を経静脈的に投与する研究は、本研究機関において開始されている。</p> |
| 新規性 | 非代償性肝硬変症に対して自己骨髄細胞を培養して投与するところ。 |

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

1回 (平成26年5月)

1) 第1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：

細胞投与について

- 投与時に予想される有害事象として肺塞栓症が考えられます。細胞投与時のモニタリングについて示してください。
- モニタリングについて示されるとともに、説明文書にも肺塞栓症に関する記載が追記された。

2) 第2回審議

委員会の開催はなし。

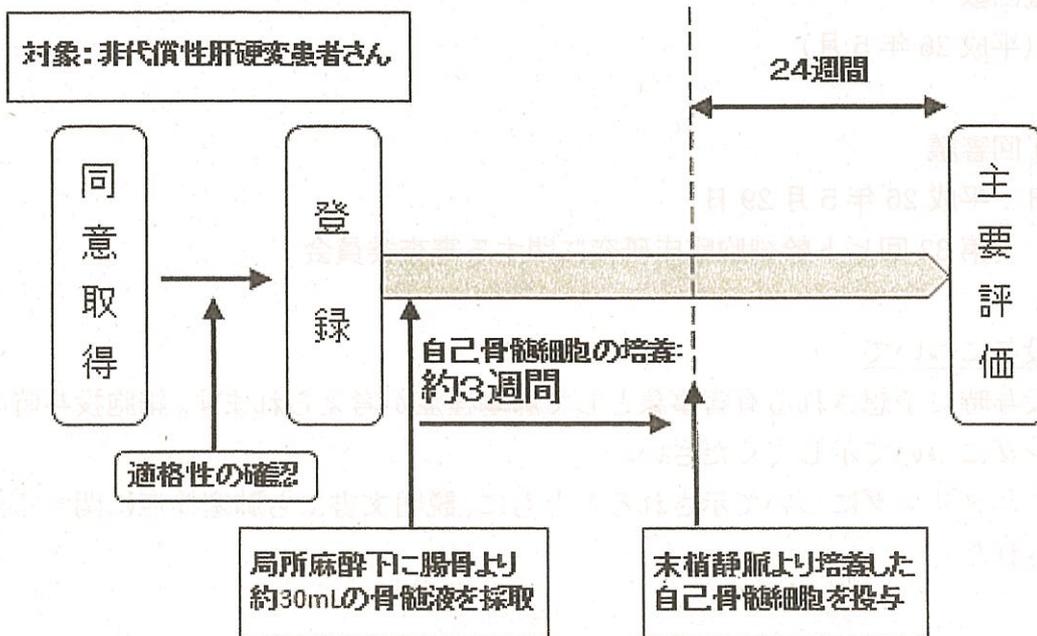
概要：

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、山口大学医学部附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、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

山口大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：非代償性肝硬変症) に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、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。



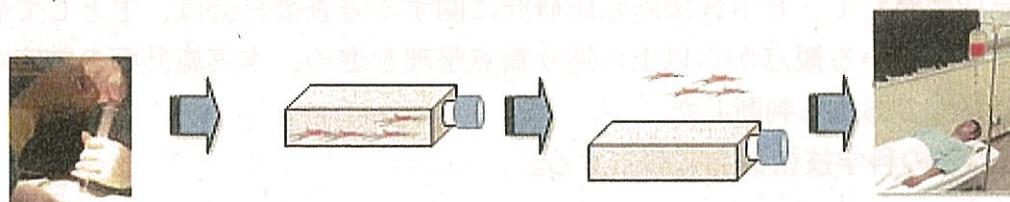
山口大学医学部附属病院 再生・細胞治療センター

自己骨髄液採取～細胞培養～細胞投与 治療イメージ

外来あるいは入院で
局所麻酔下に腸骨より
約30mL骨髄液を採取

骨髄間葉系幹細胞を
体外で2回継代して
約3週間程度培養

培養した細胞を
回収し、本人の末梢
静脈より点滴投与



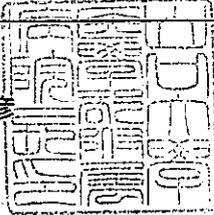
品質評価・細胞規格チェック
安全性評価

様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成26年4月23日

厚生労働大臣 殿

| | | |
|------|------------------|--|
| 研究機関 | 所在地 | 〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1 |
| | 名称 | 国立大学法人 山口大学医学部附属病院 |
| | 研究機関の長 役職名・氏名 | 病院長 田口 敏彦  |

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

| ヒト幹細胞臨床研究の課題名 | 研究責任者の所属・職・氏名 |
|--|---|
| 非代償性肝硬変患者に対する 培養自己骨髄細胞を用いた 低侵襲肝臓再生療法の安全性に 関する研究 | 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 教授 坂井田 功  |

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

| | | | |
|------------------------------------|---|------------------------------|---|
| 臨床研究の名称 | 非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた 低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究 | | |
| 研究機関 | | | |
| | 名称 | 山口大学医学部附属病院 | |
| | 所在地 | 〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1 | |
| | 電話番号 | 0836-22-2111 | |
| | FAX 番号 | 0836-22-2113 | |
| 研究機関の長 | | | |
| | 役職 | 病院長 | |
| | 氏名 | 田口 敏彦 | |
| 研究責任者 | | | |
| | 所属 | 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 | |
| | 役職 | 教授 | |
| | 氏名 | 坂井田 功 | |
| | 連絡先 | Tel/Fax | Tel : 0836-22-2238 / Fax : 0836-22-2303 |
| | | E-mail | sakaida@yamaguchi-u.ac.jp |
| | 最終学歴 | 山口大学医学部 (1984 年) | |
| | 専攻科目 | 消化器内科学、肝臓病学 | |
| | 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 | 該当なし | |
| | 所在地 | | |
| | 電話番号 | | |
| | FAX 番号 | | |
| 共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください) | | | |
| | 役職 | | |
| | 氏名 | | |
| 臨床研究の目的・意義 | <p>非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性について検討することを本研究の目的とする。B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、アルコールそして脂肪性肝炎など、様々な原因によって引き起こされる慢性肝炎が持続することにより肝硬変に至る。慢性肝炎は世界に約 4,000 万人、日本で約 400 万人、肝硬変は世界で約 2,000 万人、日本で約 30 万人がいるとされ、日本における非代償性肝硬変患者は約 3 万人と推定される。様々な原因による慢性肝炎の治療法の開発が進められているが、非代償性肝硬変に対する内科的な根治治療法はなく、現時点で唯一の根治療法である肝移植は、手術侵襲の大きさなど医学的問題に加え、生体ドナーの安全性への配慮や死体ドナーの絶対的不足といった問題もあり、現状では非代償性肝硬変に対する肝移植の実施数は多くないのが現状である。2012 年の国内における初回肝移植実施数は死体 27 件、生体 366 件の計 393 件であり、そのうち B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、アルコールなどに起因する肝細胞性疾患は死体 2 件、生体 100 件の計 102 件であった (肝移植症例登録報告 (第一報) 日本肝移植研究会、移植 Vol148, No. 6, 362-368,</p> | | |

2013 より抜粋)。自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し、末梢静脈より投与することで肝硬変状態の肝臓における線維化に対し改善を誘導し、肝機能を改善させる方法であるが、全身麻酔下に骨髄液を採取する必要がある、全身麻酔可能な対象に限られるといった問題点がある。そこで局所麻酔下に腸骨よりヒト骨髄液約 30mL を採取し、約 3 週間山口大学医学部附属病院の再生・細胞治療センターに設置された cell processing center (CPC) にて培養した自己骨髄間葉系幹細胞が含まれる細胞群を経静脈投与する方法を考案した。この方法であれば、従来全身麻酔下に約 400mL 採取していた骨髄液を、局所麻酔で患者腸骨より骨髄液を約 30mL 採取のうえ培養し患者に投与することができ、より低侵襲となる。

臨床研究の対象疾患

| | |
|------|--|
| 名称 | 非代償性肝硬変症 |
| 選定理由 | 原因を問わず非代償性肝硬変症に至り、現行の内科的治療法では改善が見込めず、既に実施されている「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」で対象とならない、T. Bil が 3. 0mg/dL 以上 5. 0mg/dL 未満の症例、あるいは T. Bil が 3. 0mg/dL 未満で全身麻酔を施行することができない症例を対象とした。 |

被験者等の選定基準

Child-Pugh スコア 7 点 (Child-Pugh B) 以上の現行の内科的治療法では改善が見込めない非代償性肝硬変である 20 歳以上 75 歳以下の成人で、T. Bil が 3. 0mg/dL 以上 5. 0mg/dL 未満の症例、あるいは T. Bil が 3. 0mg/dL 未満で全身麻酔を施行することができない症例のうち、インフォームド・コンセントを取得可能で、臨床研究参加の意思を有する症例。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。

臨床研究に用いるヒト幹細胞

| | | | |
|-----------------|---|------|----------|
| 種類 | 自己骨髄細胞 | | |
| 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 | 自己骨髄細胞採取は、血液内科領域で行われている骨髄採取と同様の方法で行う。すなわち、局所麻酔下に両腸骨より骨髄液約 30mL を採取後ヘパリンを添加し、骨片等を除去する。さらに、山口大学医学部附属病院の再生・細胞治療センターに受入れた骨髄液に、赤血球沈降促進剤 hydroxyl ethyl starch (HES) を添加し、有核球細胞分画を調製する。これに培地を加え細胞懸濁液とした後、これを培養フラスコに播種し、約 3 週間継代培養し、末梢静脈より点滴投与する。今回投与する細胞数は約 2×10^7 個の骨髄由来培養細胞で、細胞投与時は約 200mL の細胞懸濁液を約 2 時間かけてゆっくりと末梢静脈から点滴投与する (濃度は約 1×10^5 /mL)。 | | |
| 調製 (加工) 工程 | 無・有 | | |
| 非自己由来材料使用 | 無・有 | | 動物種 (ウシ) |
| 複数機関での実施 | 無・有 | | |
| 他の医療機関への授与・販売 | 無・有 | | |

| | |
|-----------------------------|---|
| <p>安全性についての評価</p> | <p>本研究で骨髄採取に用いられる手法は、血液内科領域で行われている骨髄採取と同様の方法である。ただし、肝硬変症例では、凝固能障害・血小板数低下等を伴っており、出血の頻度・程度に関するリスクが増加すると考えられるため、厳重な経過観察が必要となる。採取後、山口大学医学部附属病院の再生・細胞治療センターにて、定められた手順に従って培養・品質管理を行い、約3週間培養が行われる。肺塞栓等の合併症を早期に発見するために経皮的酸素モニタリング、呼吸苦や胸痛の自覚症状の有無を慎重に観察を行う。また細胞投与後1日目、3日目には血液凝固系を含めた血液生化学検査も実施する。</p> |
| <p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p> | <p>基礎研究として マウスにおいて (1) Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice. Sakaida I et al. Hepatology 2004 (自施設) : 骨髄細胞投与により四塩化炭素誘導 (CCl₄) により作成した肝硬変が改善したことを示した論文。骨髄細胞から MMP9 等を発現することで線維化が改善した。</p> <p>マウスにおいて (2) Identification of cytokines involved in hepatic differentiation of mBM-MSCs under liver-injury conditions. Dong XJ et al. World J Gastroenterol 2010 (海外) : マウス CCl₄ 肝障害モデルにおいて、骨髄中の間葉系幹細胞 (mBM-MSCs) が肝細胞に分化するにあたり、Fibroblast growth factor 4 (FGF4), HGF, OSM の3種のサイトカインが重要な役割を果たすことを明らかにした研究。抗体を用いてこれらのサイトカインを除去すると肝細胞への分化が高度に阻害され、サイトカイン補充により回復した。FGF4 と HGF は肝細胞への分化開始に重要であり、OSM は肝細胞の成熟に重要であることが判明した。</p> <p>市販ヒト骨髄単核球細胞を培養してマウスにおいて (3) Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow. Tanimoto H et al. Cell Tissue Res 2013 (自施設) : 市販ヒト骨髄単核球細胞をウシ血清含有培地を用いた通常培養法で培養した CD73/CD90 陽性かつ CD45 陰性細胞を得た。これを CCl₄ 投与による免疫不全肝硬変マウスモデルに末梢静脈から投与したところ、コントロールに比べて肝線維は有意に抑制され、培養ヒト骨髄細胞投与の肝線維化に対する有効性が示された。</p> <p>臨床研究として (1) Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. Terai S et al. Stem Cells 2006 (自施設) : 全身麻酔下に肝硬変症例9例の自己骨髄400mLを採取し、Cytomate™ (Takara Bio Inc.) を用いて洗浄、末梢静脈より投与したところ、血清アルブミン値、Child-Pughスコア、画像所見(肝容積・腹水量)が改善した。 (2) Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis. Kim JK et al. Cell Transplant 2010 (自施設と韓国 延世大学と</p> |

| | |
|-----------|--|
| | <p>の共同研究) : B 型肝硬変 (Child-Pugh B) の 10 例に対して ABM/療法を行い、肝機能・Child-Pugh スコアの有意な改善をみた。治療効果は 12 ヶ月にわたり維持された。経時的な肝生検では、Hepatic progenitor cells (HPCs) 分画の活性化が確認された。</p> <p>(3) Potential Therapeutic Application of Intravenous Autologous Bone Marrow Infusion in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. Saito T et al. Stem Cells Dev 2011 (自施設と山形大学との共同研究) : 5 例のアルコール性肝硬変に対して ABM/療法を行い、Child-Pugh スコアの有意な改善を認め、ABM/療法のアルコール性肝硬変症に対する有用性を明らかにした。</p> <p>(4) Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. Kharaziha P et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009 (海外) : 8 例の肝硬変症に対して、局所麻酔下に腸骨から採取した約 20mL の骨髓液から単核球をフィコール法で分離し約 2 週間通常培養した。この培養細胞は CD44/CD73/CD105 (間葉系細胞マーカー) 陽性で、$3-5 \times 10^7$ 個を末梢静脈または門脈から投与したところ MELD スコアが平均 17.9 から 10.7 へと改善した。</p> <p>(5) Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells. Amer ME et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011 (海外) : 20 例の C 型肝硬変症から局所麻酔下に腸骨から約 120mL の骨髓液を採取し、HGF (hepatocyte growth factor) 含有培地で培養した間葉系幹細胞をエコーガイド下に肝臓または脾臓内へ直接注入し、コントロール 20 例に比べて有意に MELD スコア及び Child スコアが投与後 2 週から 6 か月の間は改善した。</p> <p>このように山口大学では、基礎研究に加え、培養を行わない自己骨髓細胞投与の臨床研究を行ってきた実績があり、また、本臨床研究で行われる培養に関しても、再生・細胞治療センターに設置された CPC 内で、決められた手順に従って行う。すでに、コールドランを実施し、実際の臨床研究実施が可能な体制を整備している。</p> |
| 臨床研究の実施計画 | <p>研究デザイン : 単施設、非盲検、第 I 相試験 目標症例数 : 10 例 最初の 3 例目までを 3 ヶ月観察し、因果関係の否定できない重篤な有害事象が発生していなければ、4 例目の登録を進める。 研究予定期間 : 実施許可を受けてから 3 年間は登録期間とし、実施許可をうけてから 4 年間は研究実施期間とする。 主要評価項目 : 培養自己骨髓細胞投与後 24 週の時点までに生じた有害事象の発生頻度 副次評価項目 : 以下の 24 週時点の量または、24 週時点における培養自己骨髓細胞投与からの変化量を副次評価項目とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Child-Pughスコア (2) アルブミン値 (3) 血清線維化マーカー値 (4) 下腿浮腫の改善及び消失 (5) 自覚症状スコア (SF36を使用) |

| | | |
|---|--------------------------|---|
| | | <p>単施設にて、以下の安全性評価目的の臨床研究を行う。</p> <p>原因を問わず非代償性肝硬変症に至った20歳から75歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めず、全身麻酔を施行することができない症例を対象とする。選択基準を満たす症例に対し、受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医師より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例は、採取・培養に関する同意を得た後に、入院のうえ治療前評価と局所麻酔下での自己骨髄細胞採取を行う。採取後、約3週間の培養が山口大学医学部附属病院 再生・細胞治療センターにて行われ、最終的に、投与の同意を得た後に、患者の末梢静脈より投与される。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医師が必要と認めた場合は調査を行いつつ、投与後24週までの安全性を確認する。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。</p> |
| 被験者等に関するインフォームド・コンセント | | |
| | 手続き | 登録に先立って、担当医師は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。また、骨髄液採取の前に、採取・培養に関して患者の意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得て実施する。更に培養の後、投与に関して患者の意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得て実施する。 |
| | 説明事項 | 研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療方法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による病歴閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。 |
| 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。 |
| | 代諾者の選定理由 | 該当しない。 |
| | 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | 一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間、定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医師は有害事象報告票を用いて研究責任者に速やかに連絡する。研究責任者は必要に応じて症例登録の一時停止等の対応を行うとともに、研究機関の長及び効果・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。 |
| | 臨床研究終了後の追跡調査の方法 | 研究責任者の責任の下、本臨床研究終了から少なくとも1年間は定期的に診察を行い、安全性に係る情報を収集し、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。 臨床研究終了後も安全性の観点から、適当な期間の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。 |
| 臨床研究に伴う補償 | | |
| | 補償の有無 | 無 <input checked="" type="radio"/> 有 |

| | | |
|---------------------------|--------------|--|
| | 補償が有る場合、その内容 | 現時点の研究計画書等で、臨床研究に起因して被験者に健康被害を生じさせた場合に、法律上の損害賠償責任を負担することによって被る損害を対象として、保険加入可能な見積もりがあるため、計画書及び同意説明文書に保険設定可能な前提での記載としている。しかし、審査過程の指摘事項等で計画書等に変更が生じ、再見積の結果保険設定ができなかった場合には補償はできなくなる可能性がある。なお、医療手当等はない。 |
| 個人情報保護の方法 | | |
| | 連結可能匿名化の方法 | 研究者等は、症例登録票及び症例報告書等を当該研究機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。研究機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。また、データセンターが研究機関へ照会する際の被験者の特定は、研究者等が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。 |
| | その他 | 研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できる情報を含まない形で行う。 |
| その他必要な事項 (細則を確認してください) | | <p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>公的競争資金（平成 26 年度以降の厚生労働科学研究費補助金に応募予定）等を充てる。</p> <p>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</p> <p>非代償性肝硬変患者に対して、培養した自己骨髄細胞を投与すること。</p> |

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）（別紙 1）①参照

②研究者一覧（別紙 1）②参照

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（別紙 1）③参照

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（別紙 1）④参照

⑤研究計画書（別紙 1）⑤参照

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（別紙 2）①参照

②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙 2）②参照

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（別紙 3）①参照

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（別紙 4）①参照

②CPC 平面図（別紙 4）②参照

③CPC 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）（別紙 4）③参照

5) 倫理審査委員会関連書類

①委員名簿（別紙 5）①参照

②委員会規定（別紙 5）②参照

③議事録（別紙 5）③参照

④結果通知書（別紙 5）④参照

その他（資料内容：参考文献 (Gholamrezanezhad 論文) 及び概要)

その他（資料内容：)

「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲

肝臓再生療法の安全性に関する研究」

【研究の概要】

本研究は、原因を問わず非代償性肝硬変に至った患者に対する新しい治療法として、「培養自己骨髄細胞を用いた治療」の安全性について検討することを目的とする。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治療法は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなど医学的問題に加え、生体ドナーの安全性への配慮や脳死ドナーの絶対的不足といった問題もあり、現状では非代償性肝硬変に対する肝移植は適応が限られている。

自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し、末梢静脈より投与することで肝硬変状態の肝臓における線維化に対し改善を誘導し、肝機能を改善させる方法であり、肝硬変モデルマウスでの有効性の証明を経て、平成 15 年より山口大学を中心とした多施設で臨床研究が実施されている。現在、肝移植以外に有効な治療法がない肝硬変症例に対する治療として肝線維化改善効果が期待されている。しかし、本療法は全身麻酔下に骨髄液を採取する必要があり、全身麻酔可能な対象に限られるといった問題点がある。そこで今回われわれは、ヒト骨髄液約 30mL を山口大学医学部附属病院再生・細胞治療センターにて約 3 週間培養した自己骨髄細胞を末梢静脈から点滴投与する。この方法であれば、従来全身麻酔下に約 400mL 採取していた骨髄液を、局所麻酔で患者腸骨より骨髄液を約 30mL 採取の上培養し患者に投与することができ、より低侵襲となる可能性がある。

実際の処置に先立って同意説明文書を用いて説明し、十分な理解のうえで同意書に署名を得られた症例で適格基準を満たした症例を登録する。さらに、骨髄液の採取・培養に関して同意の得られた症例から、血液内科領域で行われている骨髄採取と同様の方法で局所麻酔下に自己骨髄液約 30mL の採取を行う。その後、再生・細胞治療センターで採取した自己骨髄細胞を約 3 週間培養する。最終的に、培養自己骨髄細胞投与の同意の得られた症例に対し、末梢静脈より点滴投与を行う。処置後 1 週間は原則として入院下で厳重な経過観察を行い、問題がなければ外来での経過観察とする。半年間にわたり少なくとも 1 ヶ月毎の経過観察を行い、安全性の評価を行う。

患者さんへ

「非代償性肝硬変患者に対する 培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の 安全性に関する研究」

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

この文書は、山口大学医学部附属病院で実施している「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。

さらに、この臨床研究への参加に同意した後でも、臨床研究が開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を取りやめることができます。辞退した場合でも、あなたには他の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

1. はじめに

この説明文書は、非代償性肝硬変患者さんに対して、培養した患者さん自身の骨髄細胞（自己骨髄細胞）を投与することの安全性を検討する臨床研究の参加についての説明文書です。この文書はあなたが上記の臨床研究に参加するかどうかを決める際に担当医師の説明をより理解しやすくするためのものです。

説明の中には少し難しい部分もありますので、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合、さらに詳しい説明が必要な場合は遠慮なくお尋ねください。

なお本研究は、研究の実施に先立ち、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）や山口大学医学部附属病院 医薬品等治験・臨床研究等審査委員会（臨床研究などの実施を決定する委員会）（以下、倫理審査委員会と略す）、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会等において臨床研究実施計画書、参加される方々への説明文書および同意書の内容と研究実施の適否に関して、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得ております。

2. 研究実施グループについて

私たちは、山口大学医学部附属病院（以下、「当院」という。）を中心とした研究グループです。当院では、非代償性肝硬変患者さんに対して、培養した自己骨髄細胞を投与することの安全性を検討する臨床研究を行っています。また培養した細胞のウイルスチェックを行う機関として東京医科歯科大学が参加し、データをとりまとめる機関として先端医療振興財団臨床情報研究センターが参加しています。

私たちは、患者さんに対し最新の治療を提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。新しい治療法を開発するために行われるのが「臨床研究」です。患者さんに参加していただいて治療法の有効性や安全性を調べる臨床研究により新たな治療法を確立することは医師の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。

3. 臨床研究について

医療技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。医療技術には治療効果に優れ、しかも副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究（これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます）が行われます。その後、“あらゆる好ましくない医療上の出来事（有害事象と呼びます）がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により行う研究を「臨床研究」といいます。

さらに、この臨床研究の計画内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないか、実施する医療機関の倫理審査委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長から許可を得た後に開始されます。今回参加をお願いする臨床研究は、実際の診療に携わる医師が医学的な必要性和重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床研究、いわゆる「治験」ではありません。

4. この臨床研究の必要性

4.1 非代償性肝硬変について

肝臓は体内最大の臓器で、糖分、たんぱく質、脂肪、ビタミンなど栄養分の生成、貯蔵、加工を行い、薬物や毒物などの有害物質の分解、解毒、更には物質の運搬や血液の浸透圧の調整など多様な機能を有しています。

ウイルス性肝炎など様々な原因により肝臓の炎症が持続すると、肝細胞は破壊と再生を繰り返す、線維化が進行すること（硬く変化し、弾力性をうしなうこと）で次第に肝臓の機能が低下していきます。肝臓はもともと余力の大きい臓器であるため、ある程度までは残った正常組織により肝臓の機能が維持されますが、線維化が進行すると肝硬変の状態となり、肝臓の機能低下が進行していきます。この臨床研究では、肝硬変の病状が進行して「非代償期」の段階にある患者さんを対象としています。

肝硬変の初期には症状がみられない場合がありますが、これは「代償能」と

いう、肝臓の一部に障害が起こっても残りの部分がそれを補う機能があるためです。この段階を代償期といいます。しかし、その機能にも限界があり、肝硬変の病状が進行するとともに全身倦怠感や疲れやすい、食欲がないなどの症状が現れ、さらに進行すると肝機能低下による黄疸や腹水、脳症などの様々な他覚症状が現れます。この段階を非代償期といいます。

4.2 これまでの治療法

肝硬変は一度発症すると元に戻すことはできないといわれています。非代償期へ移行した肝硬変患者さんに対しては、肝臓の炎症を抑える^{かんひごさい}肝庇護剤や腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療が行われます。

また、現時点において肝臓の機能を回復させる唯一の治療法として肝移植（生体・脳死）がありますが、肝移植には大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、その恩恵を受けられる患者さんが限られているのが現状です。

4.3 新しい治療法

私たちは、非代償性肝硬変に対する新しい治療法として、「培養した自己骨髄細胞を用いた治療」を検討しています。「培養」とは、細胞を人工的に育てて増やすことを意味しており、この治療法は、患者さん自身の骨髄細胞を培養したうえで投与するものです。これまで実施した前臨床試験で、実験的に肝硬変の状態としたマウスに他のマウスの骨髄細胞を静脈から投与したところ、投与された骨髄細胞が肝硬変になったマウスの肝臓の障害部分に定着し、線維化を改善させる物質を産生した結果、肝硬変の状態が改善することがわかりました。

これまで我々は、平成 15 年から当院を中心として肝硬変の患者さんを対象とした“培養を行わない”自己骨髄細胞を投与する臨床研究を行ってきました。現時点で国内で 29 名（山口大学 19 名、山形大学 6 名、国立国際医療研究センター 4 名）、国外（韓国）において 20 名（延世大学、ソウル）の肝硬変の患者さんに実際に自己骨髄細胞を投与していますが、現在のところ重大な有害事象は確認されておらず、山口大学で実施した 9 名、山形大学で実施した 5 名、延世大学で実施した 10 名の方に関しては、それぞれ論文報告がなされており、この方法により障害された肝機能が改善する傾向が明ら

かになっています。また、当院と類似する治療法が海外でも検証されており、私たちと同様に障害された肝機能がある程度改善するとの報告もあります。

ただし、この自己骨髄細胞投与は全身麻酔下に約 400mL の骨髄液を採取する必要があり、侵襲（患者さんの身体的負担）という点から施行するにあたって制限がありました。そこで私たちは、局所麻酔下に採取した約 30mL の骨髄液を、当院の再生・細胞治療センターで培養・増殖し、その後点滴で投与する方法を考案しました。この方法は、まだ実際の患者さんに対して一度も行われたことがなく、本臨床研究で初めて実施されるものです。したがって長期間の安全性ならびに効果についても不明な部分があります。投与された培養自己骨髄細胞のうち「どの細胞が」「どのように」肝臓の線維化を改善するかについても現時点で様々な意見があり、いまだ研究が進められている段階です。また培養しても細胞が予期せず増えない可能性もあり、細胞を提供して頂いても、最終的には投与できない場合も考えられます。

しかし、現在のところ肝移植を除き、お薬による（内科的な）治療法で改善が見込めない非代償性肝硬変の患者さんに対する根本的な治療法がないことから、この培養自己骨髄細胞を投与することの安全性を科学的に検討することを目的に、この臨床研究を計画しました。

5. この臨床研究の目的

この臨床研究では、対象となる患者さんに「培養した自己骨髄細胞投与」を受けていただき、その安全性を調べます。

6. この臨床研究の方法

6.1 対象となる患者さん

以下(1)から(5)の全てにあてはまる方が本研究の対象となります。

- (1) 90 日以上の期間で肝硬変の重症度基準が規定以上であることが確認されている
- (2) 内科的治療で改善が困難である
- (3) 20 歳以上 75 歳以下
- (4) 血液検査で総ビリルビン値が 3.0mg/dL 以上 5.0mg/dL 未満、もしくは 3.0mg/dL 以下で全身麻酔を受けることができない
- (5) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外

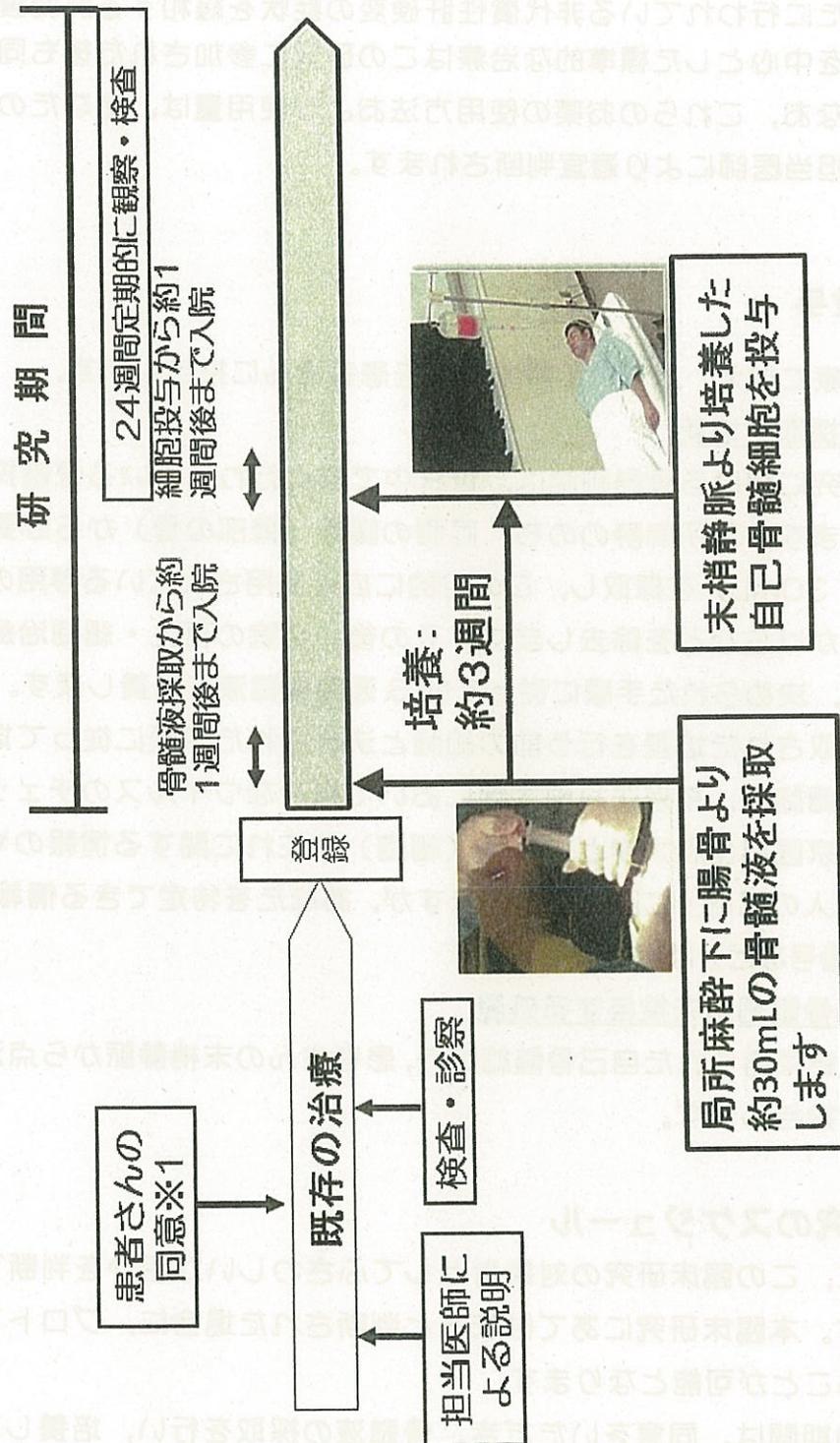
説明文書

にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1) 他のがん（血液がん・固形がん）がある（治療後であれば 1 年以上経過していない）
- (2) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している
- (3) 基準以上のクレアチニン値を示す腎機能障害を有している
- (4) ヘモグロビン値、血小板数又はプロトロンビン活性値の基準を満たさない
- (5) 全身状態が不良である
- (6) 輸血の同意が得られない
- (7) ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人 T 細胞白血病、パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (8) 妊娠の希望がある、または妊娠している
- (9) 局所麻酔の実施が困難である
- (10) CT 検査の造影剤に対してアレルギーがある
- (11) 牛乳または牛肉にたいしてアレルギーがある
- (12) 他の細胞治療や細胞治療の臨床研究などに参加したことがある
- (13) その他担当医師が不適當と判断した場合

6.2 治療方法

この臨床研究で計画された治療（以下『プロトコル治療』と呼びます）を行います。



※1：研究に参加するという同意の他に「骨髄液採取」と「細胞投与」に係る同意も必要になります。

6.2.1 標準的治療

既にあなたに行われている非代償性肝硬変の症状を緩和する^{かんひごさい}肝庇護剤やアミノ酸製剤を中心とした標準的な治療はこの研究に参加された後も同様に継続します。なお、これらのお薬の使用法および使用量は、あなたの状態に合わせて、担当医師により適宜判断されます。

6.2.2 細胞投与

標準的治療に加え、以下の手順で細胞を患者さんに投与します。

◆骨髓液の採取・培養

本臨床研究に用いる骨髓細胞は、世界中で広く行われている骨髓採取と同様に採取します。局所麻酔ののち、両側の腸骨（臀部の骨）から必要な量の骨髓液（約 30mL）を採取し、この目的に広く使用されている専用の器材を用いて骨のかけらなどを除去します。その後、当院の再生・細胞治療センターにおいて、決められた手順に従って約 3 週間骨髓液を培養します。

なお、採取された培養を行う前の細胞と決められた手順に従って培養が行われた後の細胞は、東京医科歯科大学において様々なウイルスのチェックを行います。東京医科歯科大学との検体（細胞）やこれに関する情報のやりとりは「10. 個人の情報」に記載していますが、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は用いません。

◆培養自己骨髓細胞を投与する処置

培養した結果得られた自己骨髓細胞を、患者さんの末梢静脈から点滴で約 2 時間かけて投与します。

6.3 臨床研究のスケジュール

はじめに、この臨床研究の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。本臨床研究にあてはまると判断された場合に、プロトコル治療を開始することが可能となります。

予定参加期間は、同意をいただき、骨髓液の採取を行い、培養した細胞を投与した日から約半年間（24 週）となります。

「骨髓液採取」では、骨髓液の採取から約 1 週間入院を予定しています。また、「細胞投与」が実施されてから約 1 週間入院を予定しています。これら

説明文書

の入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。

診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、担当医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。

また、検査内容の詳細は、担当医師までお問合せください。

| | 登録 | 細胞 投与 | 1週 | 2週 | 4週 | 8週 | 12週 | 16週 | 20週 | 24週 /中止 |
|----------|----|----------|----|----|----|----|-----|-----|-----|------------|
| 診察・問診※1 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査※2 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 画像検査①※3 | ○ | | | | | | | | | ○ |
| 画像検査②※4 | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 肝硬変の評価※5 | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

※1：性別，生年月，身長・体重，治療歴，合併症・既往歴，全身所見，体温，血圧，脈拍等

※2：赤血球，白血球，血小板及び肝臓や腎臓の機能等，血液型やがん検査に関連する項目、なお一部血清を同意いただいた場合に保存します。

※3：心電図，胸部レントゲン撮影，上部消化管内視鏡検査

※4：腹部CT，腹部超音波

※5：身体計測（アンケートを含む），肝硬変の総合的評価

6.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用されているお薬を全てお知らせください。また、薬局等で購入して使用されているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状（有害事象・副作用）が現れたときには、その治療を優先し、その際に使用するお薬や治療は制限されません。

(1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床研究の評価に影響しますので、この臨床研究に参加されている間は使用することや実施は行いません。

- 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- この臨床研究で規定しない細胞治療法

(2) 併用制限薬

以下のお薬は、担当医師の指導により骨髄液採取前後は使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

7. 研究への参加予定人数

本臨床研究への登録期間は、倫理審査委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から3年間の予定です。また、研究期間は、倫理審査委員会や厚生労働省での必要な手続きを経た後から4年間の予定です。

この期間に、培養自己骨髄細胞の投与を10名の患者さんに行う予定です。

まず、3名の方に実施し、3ヶ月目まで観察を行い、問題がなければこれ以降の方の登録を進めます。

8. 予想される効果と有害事象

8.1 予想される効果

投与された細胞の一部が肝臓にいき、局所で肝臓の線維化を改善させる物質等を産生する結果、線維化部位が減少し、肝機能が改善することを予想しています。また今回の方法は局所麻酔で採取した骨髄細胞を培養する方法であり、従来の方法に比べ患者さんの負担は少ない方法になっています。

8.2 予想される有害事象

あらゆる好ましくない医療上の出来事(有害事象と呼びます)に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、担当医師は、有害事象に対する一般的な治療法を行い、必要があれば臨床研究を中止することもあります。

この臨床研究に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの有害事象は一部であり、異なる有害事象が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

【骨髄液採取に伴う危険】

- 骨髄液採取に伴う疼痛、出血、感染、肺脂肪塞栓症、血栓症、貧血 など
- 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷 など
※骨髄液採取時に出血があった場合には医師の判断により輸血が行われる可能性がありますので、輸血に関する同意をいただく必要があります。

【細胞投与に伴う危険】

- 細胞投与に伴う注射部位の疼痛、発熱、肺塞栓 など。また、培養細胞投与に伴う未知のアレルギー反応などの有害事象が発生する可能性があります。細胞投与後は肺塞栓などがおこっていないか、経皮的酸素モニタリングや呼吸苦などの自覚症状の有無を慎重に観察し、「6.3 臨床研究のスケジュール」にある血液検査も行います。

9. 他の治療法

肝臓の炎症を抑える肝庇護剤^{かんひごさい}や、腹水や脳症を改善するアミノ酸製剤等の使用を含む症状を緩和する治療があります。これらは、この臨床研究に参加中でも医師の判断の下、継続使用が可能です。

現時点での内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変の根本的な治療は肝移植（生体・脳死）のみですが、大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、症例数が限られているのが現状です。

10. 個人情報保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療に加え、この臨床研究において知りえたことに関して秘密を守る義務があります。また、この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床研究の実施を決定する委員会）の委員、厚生労働省の担当者、本研究の業務の一部を外部に委託し、研究の品質を管理する業務の担当者などがあなたの診療録を見ることがありますが、これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

当院の診療録は電子化されており、各種検査結果の参照にはIDとパスワードが必要であるほか、誰がいつ診療録を参照したかの記録が残されるようになっていきます。文書記録はオートロックが備えられた部屋の中に設置された鍵のかかる棚に、電子的な記録はパスワードで保護されインターネットに接続されない専用のコンピュータ内に保存され、研究関係者以外は参照できないようになっています。

この臨床研究で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関（東京医科歯科大学、先端医療振興財団臨床情報研究センター）にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。

また、この研究から得られた結果は学会や医学論文等の形で公表される予定ですが、その際には個人を特定できるような情報は一切公開されず、研究参加者のプライバシーは守られます。なお、あなたが本研究に一旦参加された後、後日同意を撤回された場合や研究が中止された場合でも、その時点までのデータは本法の安全性評価の目的で使用させていただきます。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。ご不明の点がありましたら担当医師まで遠慮なくご質問下さい。

11. 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針

採取される約30mLの骨髄液に含まれる細胞数は個人によって異なりますが、あなたの同意をいただけた場合には、後日細胞の機能と治療効果との関

連を細胞の性質を精密に検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、投与後に余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さん自身の遺伝子は解析しません。また、すでに延べた生物学的・免疫学的な検討が終了すれば、保存された細胞を全て破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできます。その場合は保存された細胞を全て破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、これまでと同じように治療を継続して受けることができます。しかし、細胞投与後に関しては、細胞の保管は安全管理上必要であるため、研究への参加を取り下げても破棄することはできません。この臨床研究の記録は、最終研究報告書作成から10年間保存し、その後機密文書として廃棄されます。また、患者さんの安全対策の一環として、血清も同じ期間保存します。

なお、本臨床研究で得られたデータ及び検体を今後、肝機能の改善に關与する新たなマーカーが発見された場合の研究や、新しい治療法の確立に關する研究等に、倫理審査委員会での承認を得たのちに二次利用する可能性があります。その場合もあなたを識別できるような情報が漏れることはありません。

12. 臨床研究終了後の追跡調査の方法について

本臨床研究終了から少なくとも一年間は定期的に診察を行い、培養自己骨髄細胞投与の安全性と有効性にかかる情報を収集し、追跡調査のデータとして保管します。

13. 臨床研究終了後の治療について

本研究が終了した後の治療は、その時点で患者さんご自身とも相談しながら一番良いと思われる肝硬変に対する治療を行います。

14. 臨床研究の費用

臨床研究参加にあたって必要となる交通費や食費などについて支給はありません。

標準治療の実施については、通常健康保険の適応内で行われる診療範囲内で行われますので、使用される薬剤、検査は、通常通り一部負担になります。

す。

また、培養自己骨髄細胞を用いた治療については、当研究実施グループの研究資金により支払われますので、患者さんご自身が負担されることはありません。それ以外に、差額ベッド代等をご負担いただくことがあります。

臨床研究への参加を中止された場合（「19 培養自己骨髄細胞投与の中止について」を参照してください）、それ以降の費用については通常の保険診療となります。

15. 健康被害が生じた場合

あなたが、この臨床研究に参加したことによって、万一健康被害が生じた場合には、適切な治療を行います。研究期間中に異常を感じられた場合、どんなことでも結構ですから、担当医師、看護師、薬剤師にお伝えください。健康被害が生じた場合は、すぐに適切な治療を開始いたします。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。なお、重篤な健康被害が生じた場合においては、当院において加入している臨床研究損害保険に補償請求を行いますので、補償金をお支払いする場合があります。

16. この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床研究の参加期間中に、培養自己骨髄細胞投与に関して、あなたの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

17. 知的財産権の帰属先

この臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、山口大学に帰属します。

18. 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究は、厚生労働省の科学研究費などの公的研究資金と研究グループの研究費などを用いて実施するものです。しかし、この試験の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。

19. 培養自己骨髄細胞投与の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに培養自己骨髄細胞投与の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床研究全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で研究を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合、その後の経過観察については約1年間継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れ培養自己骨髄細胞投与が困難な場合
- (3) あなたが対象となる患者さんでないことが判明した場合
- (4) 適切な培養を行っても細胞が増殖しなかった場合
- (5) 培養途中に汚染（細菌感染、マイコプラズマ感染、異常なウイルス増殖）などが判明し、投与ができなくなった場合
- (6) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (7) その他、担当医師が継続不能と判断した場合

【研究全体に関する中止理由】

- (1) 研究治療の安全性に問題があると判断した場合

20. 自由意思による参加について

この研究に参加について、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなど、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ本臨床研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。保険診療内でのあなたにとって一番良いと思われる治療を行います。

21. 同意の撤回について

いったんこの臨床研究への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

22. 研究期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床研究に参加することに同意された場合、次の事項を守って下さい。なお、守って頂けない場合は、担当医師から研究治療の中止をお願いする場合があります。

- できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師により処方された薬や、薬局等で購入された薬を服用されている場合も担当医師にお知らせ下さい。
- 研究期間中、風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 妊娠中の方は、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

23. 研究結果の取扱い

この臨床研究の結果を個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

また、この臨床研究に参加して頂くことで得られた感染症に関する情報等に関しては、担当医師より説明させていただきます。

24. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書に署名することによって、あなたの同意が得られたこととなります。

25. 研究成果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

26. 連絡先・相談窓口

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

医療機関

山口大学医学部附属病院

所在地：山口県宇部市南小串 1-1-1

電話：0836-22-2111（代）

山口大学医学部医事課医事係

電話：0836-22-2487

研究責任者

所属：山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学

役職：教授

氏名：坂井田 功

電話：0836-22-2243

夜間休日緊急連絡先

山口大学医学部附属病院

電話：0836-22-2572

以上、この臨床研究の内容について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床研究に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

山口大学医学部附属病院
 病院長 殿

臨床研究参加に関する同意書

臨床研究課題名： 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加することに同意します。
 ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

| | |
|-------------------------|--|
| 1 はじめに | 15 健康被害が生じた場合 |
| 2 研究実施グループについて | 16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達 |
| 3 臨床研究について | 17 知的財産権の帰属先 |
| 4 この臨床研究の必要性 | 18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| 5 この臨床研究の目的 | 19 培養自己骨髄細胞投与の中止について |
| 6 この臨床研究の方法 | 20 自由意思による参加について |
| 7 研究への参加予定人数 | 21 同意の撤回について |
| 8 予想される効果と有害事象 | 22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| 9 他の治療法 | 23 研究結果の取扱い |
| 10 個人情報の保護 | 24 研究成果の公表 |
| 11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針 | 25 研究成果の開示について |
| 12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について | 26 連絡先・相談窓口 |
| 13 臨床研究終了後の治療について | |
| 14 臨床研究の費用 | |

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____

説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
 同意書（正）を当院保管用とする。

同意書

山口大学医学部附属病院
病院長 殿

骨髓液採取および培養
に関する同意書

骨髓液採取および培養に関する同意書

臨床研究課題名：「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髓細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、骨髓液を採取し培養することに同意します。ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

| | |
|-------------------------|--|
| 1 はじめに | 15 健康被害が生じた場合 |
| 2 研究実施グループについて | 16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達 |
| 3 臨床研究について | 17 知的財産権の帰属先 |
| 4 この臨床研究の必要性 | 18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| 5 この臨床研究の目的 | 19 培養自己骨髓細胞投与の中止について |
| 6 この臨床研究の方法 | 20 自由意思による参加について |
| 7 研究への参加予定人数 | 21 同意の撤回について |
| 8 予想される効果と有害事象 | 22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| 9 他の治療法 | 23 研究結果の取扱い |
| 10 個人情報の保護 | 24 研究成果の公表 |
| 11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針 | 25 研究成果の開示について |
| 12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について | 26 連絡先・相談窓口 |
| 13 臨床研究終了後の治療について | |
| 14 臨床研究の費用 | |

また、採取された細胞が余った場合、細胞を生物学的・免疫学的検索のため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。
血液検査の際に、血清を保存用に余分に採血し、新たなマーカー等の解析に利用等するため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書(写)をお渡しする。
同意書(正)を当院保管用とする。

同意書

山口大学医学部附属病院
病院長 殿

培養自己骨髄細胞投与
に関する同意書

培養自己骨髄細胞投与に関する同意書

臨床研究課題名： 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解しましたので、臨床研究に参加し、自己骨髄液から培養した培養自己骨髄細胞の投与を受けることに同意します。

ただし、研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

| | |
|-------------------------|--|
| 1 はじめに | 15 健康被害が生じた場合 |
| 2 研究実施グループについて | 16 この臨床研究への参加意思に影響を与える情報の伝達 |
| 3 臨床研究について | 17 知的財産権の帰属先 |
| 4 この臨床研究の必要性 | 18 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| 5 この臨床研究の目的 | 19 培養自己骨髄細胞投与の中止について |
| 6 この臨床研究の方法 | 20 自由意思による参加について |
| 7 研究への参加予定人数 | 21 同意の撤回について |
| 8 予想される効果と有害事象 | 22 研究期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| 9 他の治療法 | 23 研究結果の取扱い |
| 10 個人情報の保護 | 24 研究成果の公表 |
| 11 研究期間終了後の試料・資料等の取扱い方針 | 25 研究成果の開示について |
| 12 臨床研究終了後の追跡調査の方法について | 26 連絡先・相談窓口 |
| 13 臨床研究終了後の治療について | |
| 14 臨床研究の費用 | |

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 / 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師： _____ 科(部) 署名： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

協力者： _____ 科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

同意撤回書

山口大学医学部附属病院
病院長 殿

同意撤回書

臨床研究課題名： 「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」

私は上記研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日：

本人署名：

_____年 _____月 _____日 _____

研究責任医師または分担医師確認日：

確認者署名：

_____年 _____月 _____日 _____