

	<p>研究の実施場所</p> <p>大阪大学医学部附属病院を実施場所とする。その実施は、学内の各内科学、麻酔科の各講座、中央手術部、集中治療部、中央検査部、中央放射線部などの関連部門および看護部との綿密な連携のもとに行う。退院後は外来通院にて経過観察を行うが、特殊救急部及び近隣救急隊との連携のもと、救急時の搬送が速やかに行われるような配慮を行う。</p>
--	---

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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


添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容:資料1. 同意文書)
- その他(資料内容:資料2. 「患者さんへ」)
- その他(資料内容:資料3. 治療手順チャート)
- その他(資料内容:資料4. 患者症状、側副血行路スコア表)
- その他(資料内容:資料5. 「心臓、大血管手術を受けられる方へ」)
- その他(資料内容:資料6. 文献一覧;CD133 陽性細胞移植についての海外報告)
- その他(資料内容:資料7. 筋芽細胞+骨髄単核球細胞移植による心筋再生)
- その他(資料内容:資料8. ポンチ絵)
- その他(資料内容:資料9. 国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の管理に関する規定)
- その他(資料内容:資料10. SOP)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 19年 3月 26日

厚生労働大臣 殿

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

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

記



ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療 (自己骨髄培養間葉系細胞由来の再生培養骨を用いた顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患に対する治療)	奈良県立医科大学 口腔外科学講座 教授 桐田 忠昭

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療 (自己骨髄培養間葉系細胞由来の再生培養骨を用いた顎骨良性腫瘍、顎骨腫瘍類似疾患に対する治療)		
研究機関			
名称	奈良県立医科大学		
所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町840番地		
電話番号	(0744)22-3051		
FAX番号	(0744)29-8876		
研究機関の長			
役職	奈良県立医科大学学長		
氏名	吉田 修		
研究責任者			
所属	奈良県立医科大学 口腔外科学講座		
役職	教授		
氏名	桐田 忠昭		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0744-29-8875 / Fax: 0744-29-8875	
	E-mail	oralsurg@narmed-u.ac.jp	
最終学歴	昭和62年 3月 奈良県立医科大学大学院医学研究科 修了		
専攻科目	口腔外科		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ		
所在地	〒661-0974 兵庫県尼崎市若王寺3-11-46		
電話番号	06-6494-7807		
FAX番号	06-6494-7861		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	独立行政法人産業技術総合研究所理事長		
氏名	吉川弘之		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>顎骨の良性腫瘍や腫瘍類似疾患の治療法として、摘出術、病巣搔爬術などがある。これらにより生じる骨欠損に対し、従来から患者の健常部より採取した自家骨または人工骨を移植骨として用いていた。本臨床研究の目的は、自家骨移植を回避する治療法の開発にある。自家骨移植は採取量に限りがあるだけでなく、健常部に侵襲を与えるため、術後採骨部の感染、神経麻痺などの合併症が起こる可能性があり、その代替法の開発が望まれている。自家骨移植の代替法として、顎骨領域で現在行われることがある人工骨移植は、大きな骨欠損には適用は難しく、ほとんど骨再生は期待できない。ラット顎骨欠損モデルを用いた予備実験(添付書類: 予備実験)においても、移植8週後の組織評価において人工骨(オスフェリオン)移植では骨再生はみられないにも関わらず、オスフェリオンを用いた再生培養骨移植では骨再生が認められており、顎骨欠損における人工骨移植の無効性および再生培養骨移植の有効性を確認している。人工骨を用いた再生培養骨移植は、すでに大腸骨では臨床効果が認められており、顎骨においても応用可能であると考えられる。本治療法が確立されれば、自家骨移植を回避することができるため、患者に与える恩恵は大なるものである。</p>						
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>顎骨良性腫瘍、腫瘍類似疾患</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>顎骨内には、さまざまな良性腫瘍や腫瘍類似疾患が生じる。これらは良性であっても、摘出・搔爬後、比較的大きな骨欠損を生じる。本研究では、顎骨内に骨欠損を生じる疾患のうち、比較的大きな骨欠損が大きい、顎顔面の形態異常や咀嚼・発音機能障害を生じやすく、二次的な顎骨骨折の危険性を有する上記疾患を選定した。腫瘍および腫瘍類似疾患のうち悪性腫瘍は、病変自体のコントロールが難しいため除外した。</td> </tr> </table>	名称	顎骨良性腫瘍、腫瘍類似疾患	選定理由	顎骨内には、さまざまな良性腫瘍や腫瘍類似疾患が生じる。これらは良性であっても、摘出・搔爬後、比較的大きな骨欠損を生じる。本研究では、顎骨内に骨欠損を生じる疾患のうち、比較的大きな骨欠損が大きい、顎顔面の形態異常や咀嚼・発音機能障害を生じやすく、二次的な顎骨骨折の危険性を有する上記疾患を選定した。腫瘍および腫瘍類似疾患のうち悪性腫瘍は、病変自体のコントロールが難しいため除外した。		
名称	顎骨良性腫瘍、腫瘍類似疾患						
選定理由	顎骨内には、さまざまな良性腫瘍や腫瘍類似疾患が生じる。これらは良性であっても、摘出・搔爬後、比較的大きな骨欠損を生じる。本研究では、顎骨内に骨欠損を生じる疾患のうち、比較的大きな骨欠損が大きい、顎顔面の形態異常や咀嚼・発音機能障害を生じやすく、二次的な顎骨骨折の危険性を有する上記疾患を選定した。腫瘍および腫瘍類似疾患のうち悪性腫瘍は、病変自体のコントロールが難しいため除外した。						
被験者等の選定基準	<p>対象は奈良県立医科大学附属病院歯科口腔外科を受診した上記疾患を有する患者で、骨欠損に対し自家骨移植が必要と判断された患者とする。単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者は被験者となし、対象年齢は、20歳以上60歳未満とする。対象疾患数は顎骨良性腫瘍10例、顎骨腫瘍類似疾患10例とし、研究期間は承認後5年間とする。</p>						
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>骨髄由来間葉系細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td>自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来</td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は投与の方法</td> <td> <p>患者の腸骨から10数mlの骨髄を骨髄針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取は医師と連携の上、主治医が中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で行う。麻酔はキシロカインを用いた局所麻酔を使用する。自己血清を培養に用いるので、骨髄採取日、もしくはそれ以前に約400mlの患者血液を中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で採取して血清を分離する。主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターにて、産業技術総合研究所のスタッフの監督のもと、培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては主治医がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した主治医名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/ml硫酸ゲンタマイシンと15%自己血清を含んでいる液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、T-75 フラスコを用いて炭酸ガス培養器(5%CO₂, 37°C)内で行う。骨髄2mlに対して20mlの培地を加える。フラスコ底面に接着した細胞を約14日間増殖させる。これは骨髄細胞に含まれる間葉系細胞の増殖である。この増殖した細胞を動物由来成分不含有のトリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を用いてフラスコより剥離して、再度フラスコ内で培養することで必要細胞数を確保する。その後、剥離した細胞を人工骨と混和して上記培養条件下に培養を行う。用いる人工骨は、オスフェリオン(規格:A1, A2, A3, A4, G1-1, G1-5, G2-1, G2-5, G3-2, G3-5, G4-2, G4-5, 60G2-2, 60G2-5, 60G3-2, 60G3-5, 60G4-2, 60G4-5 医療機器承認番号: 21800BZZ10045000号 製造販売元: オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社)で、ガンマ線照射により滅菌済みである。</p> </td> </tr> </table>	種類	骨髄由来間葉系細胞	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>患者の腸骨から10数mlの骨髄を骨髄針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取は医師と連携の上、主治医が中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で行う。麻酔はキシロカインを用いた局所麻酔を使用する。自己血清を培養に用いるので、骨髄採取日、もしくはそれ以前に約400mlの患者血液を中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で採取して血清を分離する。主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターにて、産業技術総合研究所のスタッフの監督のもと、培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては主治医がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した主治医名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/ml硫酸ゲンタマイシンと15%自己血清を含んでいる液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、T-75 フラスコを用いて炭酸ガス培養器(5%CO₂, 37°C)内で行う。骨髄2mlに対して20mlの培地を加える。フラスコ底面に接着した細胞を約14日間増殖させる。これは骨髄細胞に含まれる間葉系細胞の増殖である。この増殖した細胞を動物由来成分不含有のトリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を用いてフラスコより剥離して、再度フラスコ内で培養することで必要細胞数を確保する。その後、剥離した細胞を人工骨と混和して上記培養条件下に培養を行う。用いる人工骨は、オスフェリオン(規格:A1, A2, A3, A4, G1-1, G1-5, G2-1, G2-5, G3-2, G3-5, G4-2, G4-5, 60G2-2, 60G2-5, 60G3-2, 60G3-5, 60G4-2, 60G4-5 医療機器承認番号: 21800BZZ10045000号 製造販売元: オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社)で、ガンマ線照射により滅菌済みである。</p>
種類	骨髄由来間葉系細胞						
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>患者の腸骨から10数mlの骨髄を骨髄針を用いて採取し、ヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取は医師と連携の上、主治医が中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で行う。麻酔はキシロカインを用いた局所麻酔を使用する。自己血清を培養に用いるので、骨髄採取日、もしくはそれ以前に約400mlの患者血液を中央手術室あるいは口腔外科外来手術室で採取して血清を分離する。主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターにて、産業技術総合研究所のスタッフの監督のもと、培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては主治医がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した主治医名およびスタッフ名を記載する。培養は20 μg/ml硫酸ゲンタマイシンと15%自己血清を含んでいる液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、T-75 フラスコを用いて炭酸ガス培養器(5%CO₂, 37°C)内で行う。骨髄2mlに対して20mlの培地を加える。フラスコ底面に接着した細胞を約14日間増殖させる。これは骨髄細胞に含まれる間葉系細胞の増殖である。この増殖した細胞を動物由来成分不含有のトリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を用いてフラスコより剥離して、再度フラスコ内で培養することで必要細胞数を確保する。その後、剥離した細胞を人工骨と混和して上記培養条件下に培養を行う。用いる人工骨は、オスフェリオン(規格:A1, A2, A3, A4, G1-1, G1-5, G2-1, G2-5, G3-2, G3-5, G4-2, G4-5, 60G2-2, 60G2-5, 60G3-2, 60G3-5, 60G4-2, 60G4-5 医療機器承認番号: 21800BZZ10045000号 製造販売元: オリンパス テルモ バイオマテリアル株式会社)で、ガンマ線照射により滅菌済みである。</p>						

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>上記培養時に70μM アスコルビン酸、10mM βグリセロリン酸、100nM デキサメタゾンを培地中に添加する。この条件下で培養することにより間葉系細胞は約2週間で骨芽細胞へ分化する。この培養操作により骨芽細胞・骨基質を含む人工骨(再生培養骨)が作製可能である。これらの再生培養骨を奈良県立医科大学附属病院中央手術室で、骨欠損部に生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄後に移植する。細胞調整方法の詳細に関しては、(添付書類:培養手順)を参照願います。</p>
調製(加工)行程	(有)・無
非自己由来材料使用	(有)・無 動物種(ブタ)
複数機関での実施	(有)・無
他の医療機関への授与・販売	有・(無)
安全性についての評価	<p>各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための骨髄・血液採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髄を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(20~25℃)に保たれていること、およびこれまでに本方法にて搬送した骨髄を培養しても、症例に必要な細胞数が得られていることより、本方法で搬送した骨髄の安全性および有効性を確認している。自己血より採取した自己血清は液体培地調整後0.22μmフィルターによりフィルター滅菌を行った後、細菌・真菌検査、エンドトキシン検査を行う。骨髄は培養開始時に細菌・真菌検査を行い、搬送時の汚染を否定する。培養過程において培養操作時の汚染を否定するため、細菌・真菌検査を行う。さらに最終培地交換時に培養上清より、細菌・真菌検査、マイコプラズマ検査を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの検査結果を踏まえて、主治医がその使用の可否を判断する。マイコプラズマ試験はPCR法を用いるため、サンプリング後約1日で結果が得られる。エンドトキシン試験は、培養開始時に作成する調整培地について行っており、培養終了時までには結果が得られる。両試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。無菌試験は培養開始時、継代時、最終培地交換時、最終産物において行っており、培養開始時、継代時については手術前に結果が得られる。培養開始時、継代時の無菌試験で汚染が確認された場合は、移植手術を中止する。最終培地交換時、最終産物の無菌試験については最終判定を待たず手術に用いることになるが、手術日の仮報告で陽性と判断されなければ、移植手術を行う。最終判定にて陽性と判断された場合は、奈良県立医科大学付属病院 医療安全管理指針(別紙参照)に則って対応する。現在までに産総研は、大学病院または国立研究機関と共同で80症例以上の自己骨髄由来間葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で細菌、真菌検査の最終判定は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。</p> <p>また、無菌試験の結果に関わらず、術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察する。動物由来成分を含有する試薬は骨髄採取に用いるヘパリン(ブタ)だけである。ヘパリンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。液体培地(α-MEM: GIBCO カタログ番号12571)はフィルター滅菌処理済のものを使用する。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素(TryPLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を採用する。添加因子であるアスコルビン酸、βグリセロリン酸、デキサメタゾンは全て分析用グレードを用い、フィルター滅菌処理後に使用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のものを採用する。その使用にあたっては、事前に硫酸ゲンタマイシンに対する過敏症の既往がないことを確認する。また、移植直前に最終培養産物は、培地を破棄し、滅菌生理食塩水もしくはPBSで3回洗浄されるため、薬剤の残留は低減する。最終培養産物は、専用容器に入れ、3時間以内に奈良県立医科大学付属病院手術場に搬入する。使用した細胞、血清、人工骨は、その一部を後証品として冷凍保存する。臨床有効性との相関性についての解析、および生存率ならびに細胞活性を測るため、3次培養時に移植用とは別に細胞培養を行い、手術日にイメージアナライザーを用いたカルシウム定量測定、ALP定量測定を行う。また、再生培養骨の一部にて、Alizarin Red S染色、Alkaline phosphate染色、ヌードラットへの皮下移植を行う。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>共同研究者の大串らは、骨髄間葉系細胞を生体外で増殖させることに成功し、この増殖された細胞が生体内において骨形成を示すことを報告している(別紙:研究者の研究業績27)。生体外で形成された骨組織は生物学的に活性が高く、また長期にわたりその活性は安定していた。さらに最近では骨髄間葉系細胞が生体外でミネラルの沈着を伴うコラーゲンを種々生体材料上で産生させうる条件を設定した。このミネラルはハイドロキシアパタイトでアルカリフォスファターゼ活性陽性の細胞により産生され、またその細胞は骨を形成する骨芽細胞に特異的なオステオカルシン遺伝子を発現していた。以上のことは単なるカルシウムとリンの沈着が生体材料上で起こったのではなく、生体内で起こりうる骨形成が生体外でも生じうることを示している。さらに、この生体外で形成された骨組織が引き続いて生体内でも新生骨形成能力を持つことを証明した。以上の結果は主にラットでの結果であるが、ヒトにおいてもインフォームドコンセントのもとに70歳を超える高齢者から得られたヒト骨髄細胞を用いて、同様の結果を得ており、ヒト骨髄細胞でも骨芽細胞へ分化しうる事を確認している。また、対象疾患が異なるも本研究計画と基本的には同様の研究は、奈良県立医大整形外科が平成13年に医の倫理委員会の承認を受け、産業技術総合研究所との共同研究により、平成17年までに数十例以上の臨床応用が行われており、症例数、観察期間は限定的ではあるが、その有効性と安全性は確認されている。ラット顎骨欠損モデルを用いた予備実験(添付書類:予備実験)においても、移植8週後の組織評価において人工骨(オスフェリオン)移植では骨再生はみられないにも関わらず、オスフェリオンを用いた再生培養骨移植では骨再生が認められており、顎骨欠損における人工骨移植の無効性および再生培養骨移植の有効性を確認している。人工骨を用いた再生培養骨移植は、すでに大腿骨では臨床効果が認められており、顎骨においても応用可能であると考えます。</p> <p>自己骨髄培養細胞を用いての骨関節疾患の治療については、奈良県立医大整形外科と産業技術総合研究所から報告がなされている(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況①)。人工材料を用いての間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化研究の手法は大串が開発したもので、以後もこれに関して数多くの発表をおこなっている(別紙:研究者の研究業績4, 6, 13, 14, 19)。また、自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用はドイツ(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)、日本では名古屋大学付属病院歯科口腔外科(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)でもおこなわれ、今回の計画とは細胞の種類、人工骨を用いることの相違はあるが、培養条件や用いる試薬に基本的に差異はなく、その有効性と安全性は確認されている。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p style="text-align: center;">別紙参照(自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療計画書)</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>下記説明事項について、インフォームド・コンセントにおける説明文書(別紙参照)を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受ける。なお、本臨床研究の実施に際しては、臨床研究に入るとき、骨髄採取時、再生培養骨の移植時の計3回、文書にて同意の確認を行う。</p>
<p>説明事項</p>	<p>①当該臨床研究の目的、意義及び方法 ②当該研究を実施する機関名 ③他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較 ④被験者となることを拒否することは自由であること、及び自己骨髄培養細胞の移植に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。⑤被験者となるべき者が自己骨髄培養細胞の移植に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること ⑥無償による提供であること ⑦健康被害に対する補償の有無 ⑧-1個人情報保護の方法 ⑧-2研究成果が匿名化の上公表されること ⑧-3問い合わせ・苦情の受付先</p>
<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は被験者としていない。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p></p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	まず患者に生じた有害事象を最小限にとどめるため、患者の安全確保を最優先し、必要な治療を行う。さらに研究機関の長に速やかに報告し、対処方針を仰ぐとともに、本学の医療安全管理指針(別紙)に基づいて対処する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	移植が終了し、退院後も本院口腔外科外来にて術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察するとともに、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後必要に応じてエックス線撮影もしくはCT撮影を行い、移植部位の状態を評価する。移植後の評価については、術後5年間は定期的に局所、並びに全身状態を観察するとともに、術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月目、以後必要に応じてエックス線撮影およびCT撮影を行います。エックス線撮影(パントモグラフィ)の評価は、Grey level measurements法(Spontaneous resolution of simple bone cysts. Damante JH, Da S Guerra EN, Ferreira Jr O. Dentomaxillofac Radiol. 2002 May;31(3):182-6.)を用い、不透過性の変化を経時的に定量評価する。CTでは、同一断面にてMPR(多断面再構成)画像を作製し、骨欠損部位に関心領域(ROI)を設定する。CT値500以上999以下を測定領域とし、病変の最大径を含んだMPR断面についてROI内の測定領域の面積を経時的に定量評価する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。
その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>骨髄穿刺及び細胞培養、人工骨に掛かる費用は、すべて奈良県立医科大学口腔外科学講座と産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループが負担をする。骨髄穿刺、人工骨に掛かる費用は奈良県立医科大学口腔外科学講座講座研究費より、細胞培養に掛かる費用は産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループの運営交付金より資金を調達する。患者の通院交通費、一般診療に要する費用、手術(骨髄穿刺を除く)・入院費は患者自己負担とする。</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>奈良県立医科大学整形外科学講座などで行われている自己骨髄培養細胞の臨床研究(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況①)と比較して、対象疾患(顎骨良性腫瘍及び腫瘍類似疾患、顎骨骨髄炎、顎骨骨折、口蓋裂)に新規性が認められる。ドイツで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況②)と比較すると、腸骨から骨髄を採取すること及び、人工骨を用いることに新規性が認められる。名古屋大学付属病院歯科口腔外科などで行われている自己骨髄培養細胞の顎骨疾患への応用(別紙:同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況③)と比較すると、人工骨を用いることに新規性が認められる。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書


添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容: 医療安全管理指針)
- その他(資料内容: 自己骨髄培養細胞による顎骨疾患の治療計画書)
- その他(資料内容: 予備実験)
- その他(資料内容: 培養手順)
- その他(資料内容: 医工学応用実験計画書審査結果)
- その他(資料内容: 医の倫委要録)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 19年 4月 13日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県伊勢原市下糟屋 143 (郵便番号 259-1193)
	名称	東海大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学医学部 医学部長 猪子英俊 

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



記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究	東海大学医学部 整形外科学講座 教授 持田 譲治

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究
申請受理年月日	平成 19 年 4 月 16 日
申請者	東海大学医学部 医学部長 猪子英俊
実施施設及び 総括責任者	実施施設:東海大学医学部 総括責任者:持田 讓治
対象疾患	腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症、腰椎不安定症の手術適応例
ヒト幹細胞の 種類	骨髄間葉系幹細胞および椎間板由来細胞
実施期間及び 対象症例数	2007 年 9 月 1 日～2009 年 8 月 31 日 15 歳から 30 歳までの 10 症例
治療研究の概要	腰椎椎間板を摘出、あるいは椎間板摘出+骨移植術を行う腰椎椎間板変性疾患手術例において、摘出した椎間板の髄核細胞を自家骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養法によって活性化し、活性化終了直後にその髄核細胞を変性進行が予測される隣接椎間板内などに移植し、その椎間板の変性過程の抑制あるいは再生を試みる。
その他(外国での状況等)	椎間板疾患の治療法開発には栄養因子注入療法、遺伝子治療と細胞移植療法が柱となっているが、椎間板固有の髄核細胞を用いた細胞移植療法を考案し、さらに髄核細胞の活性化細胞として骨髄間葉系幹細胞に注目したのは東海大学医学部整形外科が国内外を通してはじめてである。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた 椎間板再生研究		
研究機関			
名称	東海大学医学部		
所在地	〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143		
電話番号	0463-93-1121(内線2322)		
FAX番号	0463-96-4404		
研究機関の長			
役職	東海大学医学部長		
氏名	猪子英俊		
研究責任者			
所属	東海大学医学部外科学系整形外科学		
役職	教授		
氏名	持田 讓治		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0463 - 93 - 1121	/Fax: 0463 - 96 - 4404
	E-mail	jomo @ is.icc.u-tokai.ac.jp	
最終学歴	慶應義塾大学医学部卒		
専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称			
所在地	〒		
電話番号			
FAX番号			
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職			