

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容:自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書)
- その他(資料内容:試験実施計画書(プロトコル))
- その他(資料内容:重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル(プロトコルAPPENDIX I))

ヒト幹細胞臨床研究に関する指針等 参考資料

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

(参考)

厚生科学審議会科学技術部会
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿

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

(○は委員長)

敬称略 50音順