

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成19年10月 1日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	長野県松本市旭3-1-1 (郵便番号 390-8621)
	名称	信州大学医学部附属病院 0263-35-4600 (電話番号) 0263-37-3024 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	信州大学医学部附属病院 病院長 勝山 努



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
ハイドロキシアパタイトあるいは β -リン酸三カルシウムを担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復	信州大学医学部・運動機能学講座教授 加藤 博之

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	ハイドロキシアパタイトあるいは β -リン酸三カルシウムを担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復
申請年月日	平成 19 年 10 月 1 日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：信州大学医学部附属病院 総括責任者：加藤 博之
対象疾患	骨嚢腫、非骨化性線維腫、線維性骨異形成症、内軟骨腫、骨巨細胞腫
ヒト幹細胞の種類	(自己) 骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び 対象症例数	3 年間 13 歳から 65 歳までの 10 症例
治療研究の概要	若年者に多い良性骨腫瘍の摘出後生じる骨欠損で、骨折を生じる危険性が高い症例に対して、あらかじめ自己骨髄液から採取して、培養して得た骨髄間葉系幹細胞を付着させた人工骨を骨欠損部に充填することで早期の良好な骨形成を図る。
その他（外国での状況等）	骨髄から採取した骨形成前駆細胞を培養して増幅し、人工骨（ハイドロキシアパタイト）に播種させ、骨欠損部に移植した例は 2001 年 Quarto ら（伊・露）が 3 例報告した。国内でも同じく 2001 年 Ohgushi が骨髄間葉系細胞を培養・増殖し骨形成細胞に分化させ、HA や β -TCP 等の表面に播種して移植した臨床例での報告を行っており、歯科領域でも 2006 年 Yamada らの報告がある。奈良医科大学、大阪大学でも臨床使用例が報告されている。
新規性について	培養骨髄間葉系幹細胞と人工骨を組み合わせで作成した再生培養骨に関しては、すでに産業技術総合研究所、奈良医大、大阪大などで臨床応用例の報告があるが、信州大学医学部附属病院での臨床研究は今回が初めてであり、新規性・審議の必要性を認める。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	ハイドロキシアパタイトあるいは β -リン酸三カルシウムを担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復		
研究機関			
名称	信州大学医学部附属病院		
所在地	〒390-8621 長野県松本市旭 3 - 1 - 1		
電話番号	0263-35-4600		
FAX 番号	0263-37-3024 (総務課)		
研究機関の長			
氏名	勝山 努		
役職	信州大学医学部附属病院長		
研究責任者			
所属	信州大学医学部運動機能学講座		
役職	教授		
氏名	加藤博之		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0263-37-2659 / Fax: 0263-35-8844	
	E-mail	hirokato@hsp.md.shinshu-u.ac.jp	
最終学歴	昭和 54 年北海道大学医学部医学科卒業		
専攻科目	整形外科学		
その他の研究者	添付書類 (別紙 1) 参照		
臨床研究の目的・意義	骨腫瘍の手術後に生じた骨欠損の補填について、低侵襲で早期の骨癒合と強度を得ることを目的として、人工骨を母床とした培養骨移植法の開発を目指し、細胞移植治療の安全性と有効性を評価する。この方法は骨伝導能を持つが骨誘導能がない人工骨に骨誘導能を付加するもので、採取量が制限され侵襲も伴う自家骨移植に代わる有効な骨移植法になりうる。この方法については既に国内でもおこなわれており (以下文献 1), 2)) その有効性が言われているがまだ症例数は少なく一部の限定された施設のみでおこなわれている。再生骨の有効性については種々の論文 (3), 4), 5)) で述べられている。また安全性については培養細胞の腫瘍化や感染症の報告はなく、培養細胞に対して細菌、真菌検査、マイコプラズマ検査、エンドトキシン検査や造腫瘍試験、核型異常試験などの安全性試験を述べている報告 6) もあるが特に問題がない。		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	(文献) 1. Morishita T, Honoki K, Ohgushi H, Kotobuki N, Matsushima A, Takakura Y : Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. Artif Organs. 30(2):115-8, 2006. 2. 藤本哲穂、木澤卓嗣、西川昌孝、名井陽、吉川秀樹：骨腫瘍に対する骨再生治療。腎と骨代謝 19(4) 341-348, 2006. 3. Ohgushi H, Okumura M: Osteogenic capacity of rat and human marrow cells in porous ceramics. Experiments in athymic (nude) mice. Acta Orthop Scand. 61(5):431-4, 1990 4. Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI: The osteogenic potential of culture-expanded rat marrow mesenchymal cells assayed in vivo in calcium phosphate ceramic blocks. Clin Orthop Relat Res. 262:298-311, 1991 5. Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S: Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. J Biomed Mater Res. 32(3):481-92, 1996 6. 山田陽一、上田実：幹細胞・ES細胞－歯・歯周組織－歯槽骨の再生医療 再生医療 5(1) : 105-111, 2005.				
臨床研究の対象疾患					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="209 1205 585 1317">名称</td><td data-bbox="585 1205 1465 1317">骨嚢腫、非骨化性線維腫、線維性骨異形成症、内軟骨腫、骨巨細胞腫</td></tr> <tr> <td data-bbox="209 1317 585 2056">選定理由</td><td data-bbox="585 1317 1465 2056"> 上記の良性骨腫瘍および腫瘍様病変は画像所見で増大傾向が確認される例で、髄腔占拠率が 50%を超え、皮質骨の菲薄化を伴うものは病的骨折の危険が高いとされており搔爬、骨移植手術の適応となる。しかしほとんどの場合骨欠損部の充填が自家骨では不足でハイドロキシアパタイトあるいはβ-リン酸三カルシウムといった人工骨を使用している。人工骨は骨誘導能を持たないため術後骨癒合が得られて日常生活に戻るまでには長期間を要するため患者の活動性を著しく障害する（例えば大腿骨部の骨腫瘍については術後約 3 ヶ月間の患肢免荷歩行を指導しており、日常生活に及ぼす影響は大きいと考える）。本臨床研究では人工骨に培養骨髓間葉系細胞を付加して骨誘導能を持たせて移植する。この方法は骨欠損部の早期の骨癒合と強度の確立に寄与し、従来の治療法に比して活動性の回復までの期間を短縮できると考える（従来の人工骨移植で 3 ヶ月要していた免荷期間を半分以下に短縮できる可能性がある）。そして単純レントゲン、CT、MRI 画像や骨密度の評価によって培養骨移植法が人工骨単独の移植に対して早い骨形成を起こすことを証明できると考えた。 </td></tr> </table>	名称	骨嚢腫、非骨化性線維腫、線維性骨異形成症、内軟骨腫、骨巨細胞腫	選定理由	上記の良性骨腫瘍および腫瘍様病変は画像所見で増大傾向が確認される例で、髄腔占拠率が 50%を超え、皮質骨の菲薄化を伴うものは病的骨折の危険が高いとされており搔爬、骨移植手術の適応となる。しかしほとんどの場合骨欠損部の充填が自家骨では不足でハイドロキシアパタイトあるいはβ-リン酸三カルシウムといった人工骨を使用している。人工骨は骨誘導能を持たないため術後骨癒合が得られて日常生活に戻るまでには長期間を要するため患者の活動性を著しく障害する（例えば大腿骨部の骨腫瘍については術後約 3 ヶ月間の患肢免荷歩行を指導しており、日常生活に及ぼす影響は大きいと考える）。本臨床研究では人工骨に培養骨髓間葉系細胞を付加して骨誘導能を持たせて移植する。この方法は骨欠損部の早期の骨癒合と強度の確立に寄与し、従来の治療法に比して活動性の回復までの期間を短縮できると考える（従来の人工骨移植で 3 ヶ月要していた免荷期間を半分以下に短縮できる可能性がある）。そして単純レントゲン、CT、MRI 画像や骨密度の評価によって培養骨移植法が人工骨単独の移植に対して早い骨形成を起こすことを証明できると考えた。	
名称	骨嚢腫、非骨化性線維腫、線維性骨異形成症、内軟骨腫、骨巨細胞腫				
選定理由	上記の良性骨腫瘍および腫瘍様病変は画像所見で増大傾向が確認される例で、髄腔占拠率が 50%を超え、皮質骨の菲薄化を伴うものは病的骨折の危険が高いとされており搔爬、骨移植手術の適応となる。しかしほとんどの場合骨欠損部の充填が自家骨では不足でハイドロキシアパタイトあるいはβ-リン酸三カルシウムといった人工骨を使用している。人工骨は骨誘導能を持たないため術後骨癒合が得られて日常生活に戻るまでには長期間を要するため患者の活動性を著しく障害する（例えば大腿骨部の骨腫瘍については術後約 3 ヶ月間の患肢免荷歩行を指導しており、日常生活に及ぼす影響は大きいと考える）。本臨床研究では人工骨に培養骨髓間葉系細胞を付加して骨誘導能を持たせて移植する。この方法は骨欠損部の早期の骨癒合と強度の確立に寄与し、従来の治療法に比して活動性の回復までの期間を短縮できると考える（従来の人工骨移植で 3 ヶ月要していた免荷期間を半分以下に短縮できる可能性がある）。そして単純レントゲン、CT、MRI 画像や骨密度の評価によって培養骨移植法が人工骨単独の移植に対して早い骨形成を起こすことを証明できると考えた。				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等の選定基準	選定基準としては以下（１）～（４）をすべて満たす者とする。 （１）上記の良性骨腫瘍および腫瘍様病変を四肢長管骨に認める。 （２）CT 画像上腫瘍の最大横径（髄内占拠率）が 50%以上かつ皮質骨の菲薄化（健側と比べて 1/2 以下）を認める。さらに腫瘍の縦径は罹患骨の健常横径を超えている。 （３）病的骨折があるかまたは病変の増大傾向を認める。 （４）13 歳以上 65 歳以下。 被験者においては事前に感染症、ウイルス、細菌、真菌などの感染がないことを確認し、抗生物質によるアレルギー歴もないことを確認する。13 歳から 19 歳までの対象者については両親あるいは親権者を代諾者としてインフォームド・コンセントを得る（被験者に対してもインフォームド・アセントを得る）。20 歳以上については知的障害者、精神疾患を有する者など同意能力に問題があると考えられる場合は本臨床研究の対象としない。														
臨床研究に用いるヒト幹細胞															
<table border="1"> <tr> <td>種類</td><td>骨髄間葉系幹細胞</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、調整、移植又は投与の方法</td><td>添付書類（以下）参照 （１）採取：自己骨髄細胞採取マニュアル （２）調整：培養骨製品標準書・骨組織培養指図記録書 （３）移植：再生人工骨移植マニュアル</td></tr> <tr> <td>調整（加工）行程</td><td>有</td></tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td><td>有 動物種（ブタ（ヘパリン））</td></tr> <tr> <td>複数機関での実施</td><td>無</td></tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td><td>無</td></tr> </table>	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、調整、移植又は投与の方法	添付書類（以下）参照 （１）採取：自己骨髄細胞採取マニュアル （２）調整：培養骨製品標準書・骨組織培養指図記録書 （３）移植：再生人工骨移植マニュアル	調整（加工）行程	有	非自己由来材料使用	有 動物種（ブタ（ヘパリン））	複数機関での実施	無	他の医療機関への授与・販売	無	
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、調整、移植又は投与の方法	添付書類（以下）参照 （１）採取：自己骨髄細胞採取マニュアル （２）調整：培養骨製品標準書・骨組織培養指図記録書 （３）移植：再生人工骨移植マニュアル														
調整（加工）行程	有														
非自己由来材料使用	有 動物種（ブタ（ヘパリン））														
複数機関での実施	無														
他の医療機関への授与・販売	無														
安全性についての評価	細胞の培養・調整を行う信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターは GMP に準拠した施設であり「汚染防止」、「人為的ミス」、「品質保証」を遵守している（添付書類【信州大学医学部附属病院 先端細胞治療センターが GMP に準拠している根拠】参照）。 また培養調整段階では形態観察、無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験を行い（詳細は再生培養骨搭載人工骨標準書－25 頁のうちの 23、24 頁－8. 構成部品、細胞培養用物質、中間製品、製品の試験検査方法、試験検査手順、合否判定基準、試験検査に用いる装置、設備、器具、および試験検査環境の項を参照）、感染症の否定や細胞の形態変化、生存率のチェックをおこなう。 被験者に対しては移植手術後には通常の手術の術後と同様に全身状態のチェックを綿密におこなうとともに、血液・生化学検査を術後														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	翌日、1 週、2 週、3 週、2 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年（以後 1 年毎）を目安におこない感染症の有無などをチェックする。また定期レントゲン、CT、MRI 検査（臨床研究の実施計画（4）術後評価の項参照）を通して移植部位に異常がないかどうかを確認する。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	文献 7 “連通多孔体ハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系細胞を用いた骨再生”（別冊整形外科 47:7-11, 2005）では培養人工骨をラットの皮下に移植することによる異所性骨形成の実験系で、本来ハイドロキシアパタイト（HA）のみでは骨形成が起らないところで培養骨は組織学的に骨形成を生じており、さらに培養骨では骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリフォスファターゼやオステオカルシンの活性が上昇しており、付加した培養骨髄間葉系細胞が骨形成細胞に分化し人工骨内に骨形成を誘導することを証明している。さらにこの論文ではマイクロCTでアパタイト内の新生骨の分布を確認、証明している。また文献 8 “Bone formation using novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic hybridized with cultured marrow stromal stem cells derived from Green rat.”（J Biomed Mater Res A. 2004 Jun 1;69(3):454-61.）でもラットの脛骨骨欠損部への骨移植に関して、HA 単独よりも HA に培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨の方が早期に骨形成が起こっていたことが示された。さらに文献 9 “Hydroxyapatite ceramics as a carrier of gene-transduced bone marrow cells”（J Orthop Sci. 2002;7(6):677-82.）では LacZ を組み込んだ培養骨髄間葉系細胞を HA に付加してラット皮下に移植する実験系で培養骨の骨形成に関与した骨芽細胞や骨細胞は培養付加した骨髄間葉系細胞由来であることが証明されている。以上より培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨は付加した細胞が骨形成細胞に分化することによって骨誘導能を持ち、さらに人工骨単独の移植より早期に骨形成（骨癒合）が起きることが動物実験で証明されている。さらに文献 10 “Analysis of gene expression in osteogenic cultured marrow/hydroxyapatite construct implanted at ectopic sites: a comparison with the osteogenic ability of cancellous bone.”（J Biomed Mater Res. 1998 Sep 15;41(4):568-73.）では HA と培養骨髄間葉系細胞を共培養したものをラットの皮下に移植し骨形成を誘発させたものと新鮮海綿骨とで比較し、両者から抽出した RNA を用いてアルカリフォスファターゼ（ALP）とオステオカルシン（OC）の mRNA の発現を northern blotting で定量化している。これによると培養人工骨では移植後 2 週間で新鮮海綿骨に匹敵する ALP、OC 発現がみられ、培養骨は移植後早期に海綿骨と同様の骨形成能を持つことが示された。これと前述の文献 1～3 をあわせると培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨移植は自家骨移植に匹敵する骨移植法であると考えられ、また既に文献 11 “Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	patients' mesenchymal stem cells. ” (Artif Organs. 2006 Feb;30(2):115-8.)でヒトの良性骨腫瘍切除後の欠損部に培養骨髄間葉系細胞付加人工骨を移植し CT 画像上早期の骨癒合が示されていることからこの方法は侵襲が大きく採取量が制限される自家骨移植に代わる有効な骨移植法になりうると考える。 一方で本臨床研究を遂行する上で必要な環境は GMP 準拠した当院先端細胞治療センター (CPC) を既に開設しており、手技的な部分は CPC 開設前に当院で行ってきた軟骨再生の臨床研究で培養を委託していた産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 (既に同様の骨再生の臨床応用を行っている施設) の協力を得て研究遂行の準備はできている。 以上のことから本臨床研究は実施可能と考える。 (文献) 7. 西川昌孝、名井陽、大串始、池内正子、玉井宣行、吉川秀樹：連通多孔体ハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系細胞を用いた骨再生 別冊整形外科 47:7-11, 2005. 8. Ito Y, Tanaka N, Fujimoto Y, Yasunaga Y, Ishida O, Agung M, Ochi M : Bone formation using novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic hybridized with cultured marrow stromal stem cells derived from Green rat. J Biomed Mater Res A 69(3):454-61, 2004. 9. Akahane M, Ohgushi H, Kuriyama S, Akahane T, Takakura Y: Hydroxyapatite ceramics as a carrier of gene-transduced bone marrow cells. J Orthop Sci 7(6):677-82, 2002. 10. Yoshikawa T, Ohgushi H, Akahane M, Tamai S, Ichijima K : Analysis of gene expression in osteogenic cultured marrow/hydroxyapatite construct implanted at ectopic sites: a comparison with the osteogenic ability of cancellous bone. J Biomed Mater Res 41(4):568-73, 1998. 11. Morishita T, Honoki K, Ohgushi H, Kotobuki N, Matsushima A, Takakura Y: Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. Artif Organs 30(2):115-8, 2006.
臨床研究の実施計画	当施設においては今回対象としている良性骨腫瘍病変に対して病巣搔爬、人工骨充填手術を年間約 10 例 (2006 年度は 11 例) 行っているため対象症例数はこの 1/3 の症例で同意が得られると仮定して年間 3-4 例、3 年間で 10 例を目標にして評価をおこなう。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<実施計画> (1) 骨髓血採取 (2) 幹細胞の培養・調整 (3) 再生人工骨の移植（手術） (4) 術後評価 の各段階に分けて記載する。 (1) <u>骨髓血採取</u> 添付書類（自己骨髓細胞採取マニュアル）参照 (2) <u>幹細胞の培養・調整</u> 添付書類（培養骨製品標準書）参照 (3) <u>再生人工骨の移植（手術）</u> 添付書類（再生骨移植マニュアル）参照 (4) <u>術後評価</u> 単純レントゲン、CT 検査、移植部骨密度検査、MRI 検査で骨癒合（骨形成）の状況进行评估する。 （評価方法） ①CT：横断面で移植部の CT 値／断面積を求め各スライスごとの CT 値総和を体積で割った値を求めて骨形成进行评估する。 ②骨密度（DEXA）：移植部に ROI を設定して骨密度の変化进行评估する。 ③MRI（造影）：骨移植部の血流再開の程度（造影領域）を見ることで骨形成进行评估する。 単純レントゲン検査：術後 1・3・6 週、2・3・6・9 ヶ月、1 年で撮影。1 年から 5 年は 6 ヶ月毎、5 年から 10 年は 1 年毎に撮影する。 CT 検査：術後 1・3・6 週、3・6 ヶ月、1 年、以後 1 年毎に 10 年まで撮影する。 骨密度検査（移植部）：術後 3・6 週、3・6 ヶ月、1 年、以後 1 年毎に 10 年まで撮影する。 MRI 検査：術後 3・6 週、3・6 ヶ月、1 年、以後 1 年毎に 10 年まで撮影する。 <エンドポイント> (1) 術後 1 週、3 週、6 週、3 ヶ月、1 年における移植部の骨量 ①CT 横断面で移植部の CT 値／断面積を求め各スライスごとの CT 値総和を体積で割った値を求めて骨形成进行评估する。
--	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	②移植部に ROI を設定して局所の骨密度 (DEXA) を評価する。 (2) 術後 1 週、3 週、6 週、3 ヶ月、1 年における移植部の血流再開領域 ①造影 MRI で骨移植部の血流再開の程度 (造影領域) を評価する。 <解析方法> (1) 術後 3 週、6 週、3 ヶ月、1 年における移植部の骨量 (CT、DEXA それぞれ) を術後 1 週の値で割り、術後 1 週の骨量に対する変化率を求める。 (2) 造影 MRI 画像における血流再開領域の評価は同一スライスで経時的に造影領域を定性的に評価する。 <有害事象について> 有害事象とは、本臨床研究との因果関係の有無に関わらず期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、または病気と定義する。 また臨床研究期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。 1. 死亡にいたるもの 2. 生命を脅かすもの 3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの 4. 永続的または顕著な障害／機能不全に陥るもの 5. 次世代に影響が及ぶと思われるもの 逸脱症例について下記の状況が生じた場合と定義する 1. 被験者または代諾者の不参加表明 2. 有害事象が生じたとき 3. 培養中の感染等培養過程での事故 逸脱症例について、上記 2 の場合には起きた有害事象に対して速やかに適切な治療をおこなう。1、3 (2 の治療後) の場合はインフォームド・コンセントを得て一般的な治療法 (自家骨移植あるいは人工骨移植) で治療を進めるかどうかを確認する。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

手続	整形外科内での症例検討会にて本研究の適応と診断された場合に別紙の説明文書に基づき術者が患者・家族に対して説明を行い、別紙の同意書を対象患者本人から得た後に手術を施行する。なお、本臨床研究の実施に際してはインフォームド・コンセントを（１）臨床研究への登録時、（２）骨髄血採取時、（３）移植手術前の計３回おこなう。
説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)	別添“ヒト幹細胞臨床研究に関する説明文書”に沿って説明する。 ① 当該臨床研究の目的、意義 ② 研究の方法 ③ 当該研究を実施する機関名 ④ 予期される研究の効果 ⑤ この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態 ⑥ 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性並びにそれらの治療法との比較 ⑦ 研究の参加への任意性と同意後に随時同意を撤回できること ⑧ 健康被害に対する補償の有無 ⑨ 個人情報の取り扱い ⑩ 研究のための費用 ⑪ 研究成果の公表 ⑫ 知的財産権の帰属 ⑬ 研究者名 ⑭ 問い合わせ・苦情の連絡先 ⑮ 13歳～19歳の未成年者のエントリーに際しては、代諾者のインフォームド・コンセントを得る。さらに未成年者本人に理解できる説明書を作成し、未成年者本人のインフォームド・アセントを得る。 (添付書類：インフォームド・アセント（骨）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	本研究の対照疾患のうち、内軟骨腫、非骨化性線維腫、単発性骨嚢腫、線維性骨異形性症などの良性骨腫瘍（および腫瘍様病変）においては好発年齢が10歳台である。また骨巨細胞腫は15歳～40歳に発症する。したがって本研究の対象疾患を罹患している患者のほとんどは未成年である。未成年者が本疾患に罹患した場合、病巣の掻爬後に自家骨あるいは人工骨の移植を必要とする。しかし、これらの良性腫瘍の多くは、大腿骨あるいは下腿骨に発生するため、掻爬移植部の強度が健常骨と同程度まで得られるまでは、骨折の危険性があるために健全な学校生活と家庭生活を送ることが出来ない。本研究により、移植骨採取をなくすことは骨盤の发育障害や、採取部の疼痛や感覚障害発生の問題を解決する。また短期間の骨癒合が期待されることから、人格形成あるいは学業習熟に貴重な10歳台の治療期間を安全に短縮することは極めて意義のあることである。 本研究は法的に無能力な未成年者を対象とせざるを得ないが、小学生以下の児童においては本臨床研究参画の理解を得ることには無理

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

		が有ると判断しエントリー年齢を13歳以上とした。
	代諾者の選定方針	20歳未満の被験者には両親あるいは親権者を代諾者とする。その中で13歳以上の被験者に対してはインフォームド・アセントを得る。 (13歳以上の未成年の被験者においては、被験者自身が理解できる言葉や用語で本研究について可能な限り十分な説明をして同意を得て、両親あるいは法的代理人とは別に作成されたアセント文書に被験者本人が署名、年月日を記入する。すべての場合において被験者本人に対しては、試験の参加を拒否する又は試験からいつでも辞退できる権利について、被験者にわかるように説明する。) 添付書類：インフォームド・アセント（骨）参照
	被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	健康被害等の有害事象が生じた場合、早急かつ適切な治療を行う。状況に対応、対処した後厚生労働大臣に速やかに報告する。 また重篤な有害事象が発生した場合の措置としては 1. 重篤な有害事象が発現した場合、担当医師はすみやかに研究代表者および医療機関の長に緊急報告する。 2. 更に担当医師は〔重篤な有害事象〕に関する詳細報告書を作成し、研究代表者および医療機関の長に提出する（7日以内）。 3. この場合、担当医師は臨床研究継続等について倫理委員会の意見に基づき、当該医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行う。
臨床研究	研究終了後の追跡調査の方法	被験者に対しては治療効果の評価だけでなく治療による有害事象の有無のチェックを定期的におこなっていく。 移植手術後の定期診察についてはレントゲン評価を行う時期に合わせて基本的に術後1・3・6週、2・3・6・9ヶ月・1年。1年から5年は6ヶ月毎、5年から10年は1年毎とする。 細胞調整過程の無菌性について、それを保証できない結果が細胞出荷前に得られた場合は、細胞出荷を取りやめて原因究明のために保存する。また移植手術後、最終調整物に問題が生じた場合（引渡し後、無菌試験の結果が陽性と判明した場合）は被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理（至適抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部の搔爬等の外科処置）を行う（SOP「B1-08 不適合品管理に関する手順書」中に記載）。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有 無
	補償が有る場合、その内容	この研究に参加したことによって本治療法との関連性が否定できない

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

		い健康被害などの有害事象が発生した場合は医療費等について信州大学医学部附属病院校費による補償を提供する。しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て、その他の補償はおこなわない。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	診療に関しては匿名化しない。 培養細胞および保存される細胞については個人情報を削除して新しく符号をつける（SOP「B1-04 ID及びロット構成に関する手順書」参照）。個人情報保護および検体取り違い防止のために、個人とこの符号を結びつける対応表は個人情報管理者のもとで厳重に管理する。 個人情報管理者は山内一由（信州大学医学部附属病院臨床検査部技師長）とし、対応表の管理方法については他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶媒体に記録させ、その記憶媒体は、鍵をかけて厳重に保管することとする。
	その他	試験に関わる関係者は個人情報の取り扱いに十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理をおこなう（SOP「D1-03 個人情報の保護に関する手順書」参照）。この研究で得られた成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮し、個人を特定できる情報が公表されることがないようにする。
その他必要な事項		<u>＜ヒト幹細胞臨床研究にかかる研究資金の調達方法＞</u> 本臨床研究にかかる費用については文部科学省科学研究費補助金・奨学寄附金および病院校費（大学運営資金）から支出される。 <u>＜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＞</u> 培養骨髄間葉系細胞と人工骨を組み合わせて作製した再生培養骨の臨床応用は産業技術総合研究所および奈良県立医科大学において世界に先駆けてその技術が確立され、臨床応用が始まっている。またその流れを汲んで大阪大学で骨腫瘍への臨床応用も行われているので本臨床研究の発想や手技に関して新規性はない。しかし現在までのところでは骨腫瘍治療に関する臨床応用の報告例は少数にすぎず、適応症例自体が少ないという骨腫瘍症例の性格上、多施設での症例の積み重ねが必要である。 （他施設の現状） ＜産業技術総合研究所＞ 骨髄間葉系細胞の培養移植に関する臨床応用を世界に先駆けて開始した施設で、再生培養骨搭載人工関節（主に足）、骨腫瘍掻爬後の欠損部に対する再生培養骨搭載人工骨移植、培養骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復（当院との共同研究）、培養骨髄間葉系細胞移植による心筋・血管再生を行って

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	いる（全体で約 60 症例）。 ＜奈良県立医科大学附属病院＞ 主に再生培養骨搭載人工足関節の臨床応用（産総研で培養した症例も合わせて約 35 例）をおこなっていて、その他骨腫瘍掻爬後の欠損部に対する再生培養骨搭載人工骨移植や大腿骨頭壊死の骨温存手術への臨床応用も少数おこなっている。 ＜大阪大学附属病院等＞ 主に骨腫瘍掻爬後の骨欠損に対して再生培養骨搭載人工骨移植の臨床研究をおこなっている（現在報告されているものは数例）。
--	---

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：自己骨髄細胞採取マニュアル ）
- その他（資料内容：再生人工骨移植マニュアル ）
- その他（資料内容：SOP ）
- その他（資料内容：インフォームド・アセント文書「臨床研究の参加にあたって」 ）