

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>細胞の培養・調製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」、「人為的ミス防止」、「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）。</p> <p>また培養調製段階では形態観察、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、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。また移植に用いる細胞の安全性評価のため核型試験を症例ごとに行う。ただしこの結果は最終製品の移植後に判明するため出荷判定には用いない。現状では陽性所見と発癌リスクの関連性についての科学的根拠は明確でないと考えられるため陽性所見が得られた場合は被験者に結果を説明して本臨床研究の継続・中止を協議する（再生培養骨搭載人工骨標準書 ー25 頁のうちの23、24 頁ー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）。</p> <p>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。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>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に関する報告<sup>7)</sup>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こらない皮下組織内で培養骨は組織学的に骨を形成することを証明した。そして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（ALP）やオステオカルシン（OC）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している事実を示した。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Ito Yらのラット脛骨骨欠損部への骨移植に関する研究<sup>8)</sup>では、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。さらに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<sup>9)</sup>では、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た。さらにLiu Gらのヤギ脛骨骨幹部に長さ26mmの骨欠損部を作り、この欠損部にA：骨形成を誘導した骨髄間葉系細胞を付加したβ-TCPを移植、B：β-TCPのみ移植、C：何も移植せず欠損のままにしておく、の3群を設定して画像評価、摘出検体の強度および組織学的検討を行った研究<sup>47)</sup>では、16週で培養人工骨（A群）のみ骨癒合が完成しておりB、C群は32週でも癒合不全であった。そして32週のA群の骨強度は正常側と同等であった。以上の基礎実験の結果を総合すると、ヒトにおいて</p>