

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

【諮問・付議】..... P1

【申請書・概要・計画書】

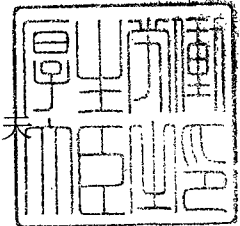
- 東京女子医科大学
 - 自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建..... P4
- 独立行政法人 国立国際医療研究センター
 - 肝硬変を有するHIV感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究..... P18
- 東京大学大学院医学系研究科
 - 口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発－アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨..... P29
- 東京大学医科学研究所附属病院
 - 自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討(第Ⅰ、第Ⅱa相試験)..... P42
- 大阪大学医学部附属病院
 - 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験..... P53
- 東北大学大学院医学系研究科
 - 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験..... P63



厚生労働省発医政 1029 第 3 号
平成 22 年 10 月 29 日

厚生科学審議会会長
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成22年9月27日に東京女子医科大学長から提出された「自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建」計画
2. 平成22年9月28日に国立国際医療研究センター総長から提出された「肝硬変を有する HIV 感染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」計画
3. 平成22年9月29日に東京大学大学院医学系研究科長から提出された「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発－アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸（PLLA）多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨」計画
4. 平成22年10月1日に東京大学医科学研究所附属病院長から提出された「自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討（第Ⅰ、第Ⅱa相試験）」計画

5. 平成22年10月12日に大阪大学医学部附属病院長から提出された「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験」計画

6. 平成22年10月14日に東北大学大学院医学系研究科長から提出された「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験」計画

厚 科 審 第 14 号

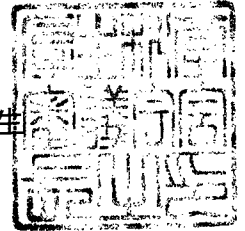
平成 22 年 10 月 29 日

科学技術部会部会長

永 井 良 三 殿

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成 22 年 10 月 29 日付け厚生労働省発医政 1029 第 3 号
をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3
条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年 9月 27日


厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-2367
	名称	東京女子医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	東京女子医科大学 学長 宮崎 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・役職名・氏名
自己培養歯根膜細胞シートを用いた 歯周組織の再建	歯科口腔外科学 主任教授 安藤 智博 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建
申請年月日	平成22年9月27日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東京女子医科大学 安藤 智博
対象疾患	中等度の歯周欠損（歯周ポケット4～9 mm）を有する 歯周病
ヒト幹細胞の種類	自己歯根膜組織由来細胞
実施期間及び 対象症例数	大臣意見発出から2年間、10名
治療研究の概要	<p>本研究では、歯周病によって引き起こされた歯周組織の欠損に対して、自己培養歯根膜細胞シート移植法による、歯周組織再建技術の治療効果及び安全性を検討する。</p> <p>自己培養歯根膜細胞シートは、被験者の血清及び組織由来細胞を用いて作製し、また、温度応答性培養皿を用いて培養することで、広範な欠損に対して、より短期間の創傷治癒を期待する。術後最低6ヶ月間の観察を行い、自覚症状、各種歯周組織検査にて有効性を判定する。</p>
その他（外国での状況等）	<p>本研究機関では、歯根膜組織から分離した歯根膜細胞を培養増殖してシート化し、硬組織誘導した培養歯根膜細胞シートを用いることにより、より短期間で歯周組織を再建できることをラット移植モデルで確認した。さらに、イヌを用いた自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織再生モデルについても検討を行い、良好な結果を得ている。</p>
新規性について	<p>温度応答性培養皿上で作製された自己培養細胞シートを用いた本研究は、歯周分野初の試みで、新規治療法として期待される。また、今まで困難とされてきたセメント質様組織を誘導し、より強固な靱帯様組織を再建する。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建
研究機関	
名称	東京女子医科大学
所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
電話番号	03-3353-8111
FAX 番号	03-5269-2367
研究機関の長	
氏名	宮崎俊一
役職	学長
研究責任者	
氏名	安藤智博
役職	歯科口腔外科学主任教授
最終学歴	東京歯科大学歯学部
専攻科目	口腔顎顔面外科学
その他の研究者とその役割	別紙 1 参照
臨床研究の目的・意義	<p>本研究では、歯周病によって引き起こされた歯周組織（歯肉・歯槽骨・歯根膜・セメント質）の欠損に対して、新規に開発した自己培養歯根膜細胞シート移植法による、低侵襲な歯周組織再建技術の治療効果及び安全性を検討する。特に本研究では有効性について診査する。</p> <p>自己培養歯根膜細胞シートは、ウシ血清や異種細胞を使用せず、被験者自身の組織由来細胞及び自己血清を用いて作製することにより安全性が高い。また、温度応答性培養皿を用いて培養することで、従来の方法と比較し、より広範な欠損の、より短期間での創傷治癒が期待できる。日本国民の罹患率の高い歯周病において、このような新しい再生技術の確立は、大きな意義があると考えられる。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	中等度の歯周欠損（歯周ポケット 4～9 mm）を有する歯周病
選定理由	中等度の歯周組織欠損は骨欠損を伴うため、従来行われているフラップ手術だけでは上皮性の付着を誘導してしまい再発することが知られている。現在臨床においては上皮細胞の深部への侵入を防ぐために遮断膜を用いる方法（Guided Tissue Regeneration法：GTR法）が保険適応されているが、術後に感染が起きやすい、膜を除去する 2 次手術が必要な場合がある、技術的に困難である、

		組織学的には真の再生が起こらない、など問題点が多く指摘されている。そこで、自己培養歯根膜細胞シートならば、同様の再建が安全かつ短期間に実現することが可能であると考えたため上記疾患を対象とした。
被験者等の選定基準		<p>【選択基準】 次の選択条件をすべて満たす患者を被験者として選択する。 (1) 初診診断にて歯周炎と診断され、初期治療終了後に4～9 mmの歯周ポケットを有し、X線写真上において歯槽骨欠損が確認されている (2) 年齢20歳以上 (3) 患者本人による署名および日付が記入された同意文書を得ていること (4) 咬合に参画せずかつ健全な歯根膜組織を有する歯（例えば、第3臼歯またはそれに準ずる歯）が存在し、機能的侵襲を伴わず自己歯根膜組織の入手が可能であること</p> <p>【除外基準】 次のいずれかの条件に該当する者は除外する (1) 歯周外科手術時および従来 of 報告において歯周組織の再生に障害をきたすことが示されている医学的要因を有するもの（例えば、コントロールされていない高血圧症、心疾患、免疫機能低下、糖尿病） (2) 妊婦および妊娠の可能性のある女性 (3) 重度の喫煙習慣（例えば、11本以上/日）を有する者 (4) その他、何らかの理由により本研究を実施するのに不相当と考えられる症例</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
種類		自己歯根膜組織由来細胞
採取、調製、移植又は投与の方法		<p>【採取方法】 抜歯部位及びその周辺をヒビテンおよびポビドンヨードにて洗浄除菌し、局所麻酔下で挺子及び鉗子、その他必要器具を用いて抜歯し、輸送液の入った密封容器に入れセルプロセッシングセンターに移送する。</p> <p>【調製方法】 抜去歯を洗浄し菌等の不活化を行い、#15メス等にて歯根中央部に付着している軟組織を採取する。抜去歯から採取した軟組織を、ろ過滅菌済のコラゲナーゼとディスパーゼの混合液へ浸漬し37℃で一定時間処理後に組織塊を除去し、得られた歯根膜細胞懸濁液を培養フラスコに播種する。歯根膜細胞を必要細胞数まで培養増</p>

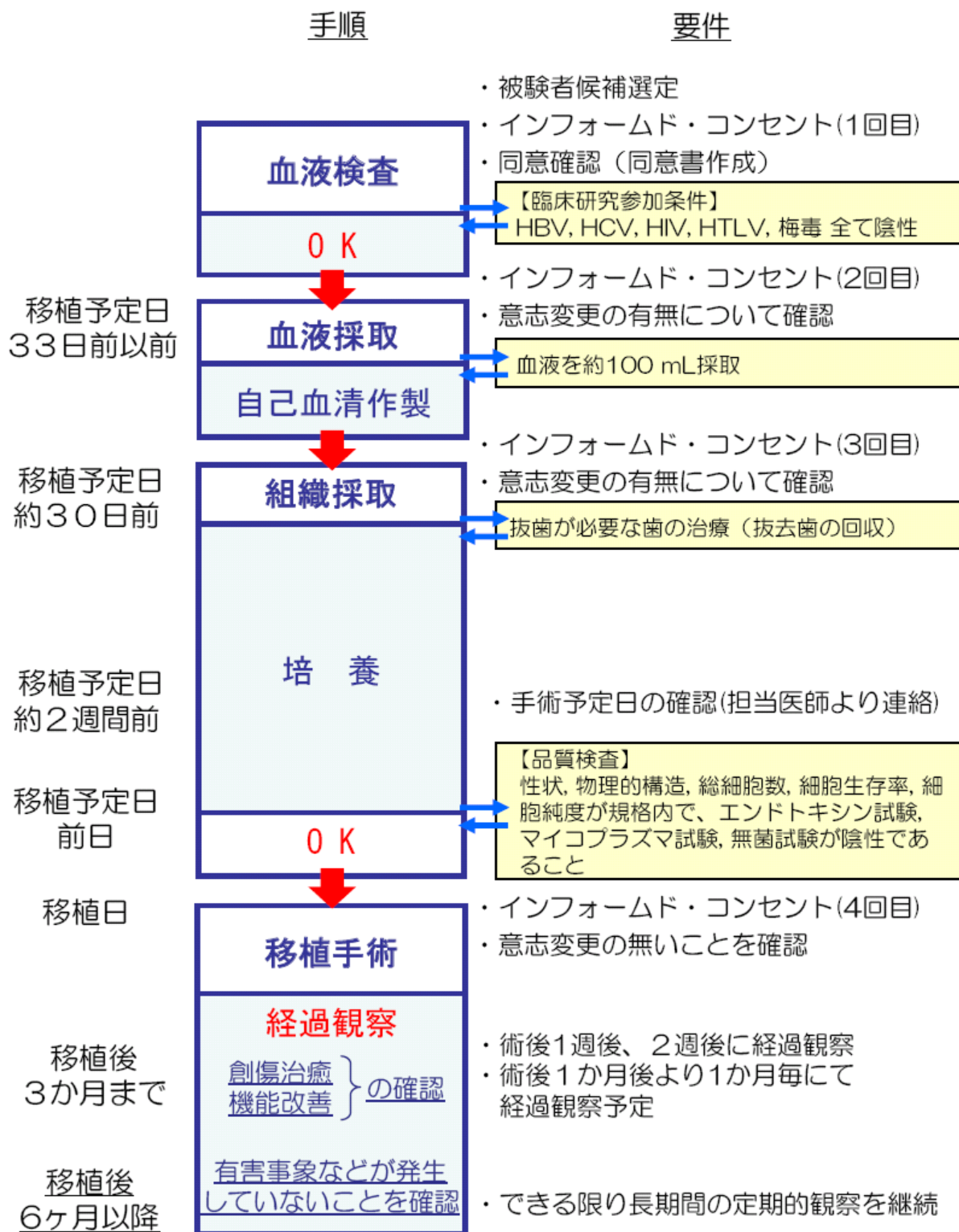
		<p>殖させた後、温度応答性培養皿に播種し、硬組織誘導を行いながら約14日間かけて自己培養歯根膜細胞シートを作製する。作製に要する期間は、培養増殖による個体差を含め、27～32日間である。</p> <p>【移植方法】</p> <p>手術開始前に写真を撮影し、歯周組織検査を実施する。ヒビテン綿球で術野を消毒後、局所麻酔下において患部周囲の歯周ポケット近傍を切開する。全層弁で剥離し、不良肉芽を含む軟組織を除去した後、歯周ポケットにさらされていた歯根面のスケーリング・ルートプレーニングを行う。歯周欠損のサイズを計測後、自己培養歯根膜細胞シートを生理食塩水にて洗浄し、転写支持膜上で3層に積層したのち、移植部位の欠損サイズに合わせてトリミングする。トリミングした自己培養歯根膜細胞シートを写支持膜とともに根面に移植した後、欠損の程度に応じて必要ならば、骨欠損部分にβ-トリリン酸カルシウム（オスフェリオン：オリンパス社）を充填し、歯肉弁を復位縫合する。</p>
安全性についての評価		<p>自己培養歯根膜細胞シート移植手術の臨床研究期間中における副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の4段階で判定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 安全である（副作用なし、臨床検査値異常変動なし） (2) ほぼ安全である（使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） (3) 安全性に問題あり（使用中止すべき程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） (4) 安全でない（他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） <p>ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は移植手術によるものとみなして判定する。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		<p>我々は、歯根膜組織から分離した歯根膜細胞を培養増殖してシート化、硬組織誘導をかけた培養歯根膜細胞シートを用いることにより、より短期間で歯周組織を再建できることをラット移植モデルで確認した。（Flores <i>et al.</i> J Clin Periodontol. 2008; 35:1066-72）さらに、イヌを用いた自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織再生モデルについて検討を行い、良好な結果を得ることができた。（Iwata <i>et al.</i> Biomaterials. 2009; 30:2716-23）</p> <p>温度応答性培養皿にて作製された自己組織由来培養細胞シートの安全性は、大阪大学医学部眼科学教室における角膜上皮幹細胞疲弊症治療の臨床研究、大阪大学外科学講座における拡張性心筋</p>

	<p>症治療の臨床研究、及び、本学消化器外科における内視鏡的粘膜切除術(EMR)にともなう人工食道潰瘍の再生医療的治療の臨床研究より、既に確立されていると考える。</p> <p>我々は、自己培養歯根膜細胞シートをセルプロセッシングセンターにて、ウシ胎児血清を使用しない培養条件で作製し、一定の品質と安全性を確保できることを確認した。(Washio <i>et al.</i> Cell Tissue Res. 2010; 341:397-404) また、作製した自己培養歯根膜細胞シートを象牙質片とともに移植した免疫不全マウス埋植モデルにて4週後にセメント質様組織が再生することを確認し、従来の歯周組織再生法よりも短期間で創傷治癒と歯周組織の再生が期待でき、本臨床研究にて被験者のQOLが向上すると考察した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は単群無対照オープン試験として、下記内容の試験治療について実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 被験者の登録（スクリーニング検査） (2) 被験者からの血液採取および自己血清の調製 (3) 被験者からの歯根膜組織採取（抜歯） (4) 歯根膜細胞の単離及び自己培養歯根膜細胞シート作製 (5) 自己培養歯根膜細胞シート移植 <p>試験期間は、厚生労働大臣からの意見発出から2年間。詳細は臨床研究実施計画書本文参照。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>(1) 遵守すべき諸規則</p> <p>本研究は、ヘルシンキ宣言（東京、ベニス、香港、サマーセット・ウエスト、エジンバラ改訂）の精神を遵守し、また「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日 厚生労働省告示 第425号）を遵守して実施する。また、試験を安全に実施するために必要と判断される場合は、研究実施計画書の改訂を行う。</p> <p>(2) 同意取得に関する基本手順</p> <p>研究責任者または担当医師は、被験者に試験の目的、方法などを口頭および文書で説明し、文書にて研究参加への同意を得る。「同意書」と「説明文書」は、研究責任者が倫理委員会の承認を得る。（「同意書」と「説明文書」の内容は別紙資料参照）</p> <p>被験者の同意を得るにあたり、研究責任者または担当医師は、まず被験者に「説明文書」を手渡し、試験の目的・方法等についてわかりやすく説明する。次に、被験者から試験についての質疑を受け、試験内容について十分に理解したことを確認する。最後に、本研究への参加について、被験者の自由な判断に基づく同意の意思を確認し、これを被験者による「同意書」への日付・氏名の記載、および捺印または署名によって記録する。</p> <p>「同意書」には、説明を行った研究責任者または担当医師、および被験者が、各自日付を記入したうえ、記名捺印または署名を</p>

	<p>行い、原本を担当医師がカルテに添付する。同意取得後、担当医師は、被験者が研究に参加する前に、日付が記載され記名捺印または署名を得た同意説明文書の写しを被験者に交付し、交付日を記録する。</p> <p>研究責任者または担当医師は、被験者からの同意取得日を症例報告書に記入する。</p> <p>研究責任者および担当医師は、本研究への参加継続について被験者の意思決定に影響を与える可能性のある情報を得た場合、当該情報を直ちに被験者に伝え、被験者が参加を継続するか否かの意思を確認する。その際、研究責任者および担当医師は、被験者の意思を再確認した事実、伝えた内容、および被験者の自由な判断に基づく参加継続への同意の意思を、日付とともに記録する。</p> <p>研究責任者は、「同意書」および「説明文書」を改訂する必要があると認められる情報を得た場合、速やかに当該情報およびそれに基づく適切な「同意書」および「説明文書」の改訂案を、倫理委員会へ提出し承認を得る。「同意書」および「説明文書」に改訂が生じた場合、研究責任者および担当医師は、既に研究に参加している被験者に対しても、改訂後の「同意書」および「説明文書」を用い、再度研究への参加継続に対する同意を文書にて取得する。</p>
<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>以下の内容を「説明文書」において説明し、「同意書」にて確認を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究の意義と目的、および方法について ・ 臨床研究を実施する機関名について ・ 研究への参加に伴う利益および不利益について（予期される効果及び危険） ・ 研究に参加する期間について ・ 研究への参加の自由と同意撤回の自由について（研究への参加は任意であり、参加しないことで不利益な対応を受けないこと。また、いつでも同意を撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないことについて） ・ 個人情報の取り扱いについて ・ 研究終了後の対応・研究成果の公表について ・ 研究のための費用について ・ 研究にかかわる必要な事項（術前における血液検査、血液採取、歯根膜組織採取のご協力、及び、予期される危険について） ・ 問い合わせ先・苦情等の連絡先
<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>本研究では想定していない。</p>

	代諾者の選定方針	
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>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全確保に留意し、必要に応じ専門医師の診断を受けることにより原因究明に努める。また被験者の試験参加中およびその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対し、十分な医療措置を講じる。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合には、臨床研究との関連性の有無に関わらず、速やかに研究責任者より学長へ報告し、学長は倫理委員会へ報告する。学長は倫理委員会の意見を受けた後、厚生労働大臣へ報告し意見を求める。</p> <p>試験期間中に新たな有害事象が発生した場合には、症例報告書の有害事象記入欄にその内容、程度、発現日、処置（試験治療の中止・継続・終了・一時休止、および有害事象に対する治療内容）、転帰（回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明）、転帰日を記入するとともに、試験薬との因果関係を規定に従って判定して記載する。</p> <p>規定については臨床研究実施計画書を参照のこと。</p>	
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>定期的に外来で診察を行い、実施計画に記載してある基本検査と画像を保存する。被験者観察期間は最低6ヵ月間とする。法令に従い、記録は10年間保管する。</p>	
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	<p>カルテ診療記録以外の個人情報は全て検体認識番号に置き換えて、検体認識番号と氏名の対応表は個人情報管理者（責任者および担当医師）が厳重に保管をする。その他の事項に関しては、東京女子医科大学病院において講じられている「個人情報の取扱い」に従い、被験者のプライバシー保護に留意する。</p>
	その他	<p>被験者のプライバシー保護について、下記事項を遵守する。</p> <p>(1) 研究への参加後、研究に関連して取得する情報に関する被験者の特定は、登録時に交付する被験者識別番号を用いて行う。</p> <p>(2) 観察・検査・評価結果や症例報告書の作成・保管など取り扱いにおいては、被験者のプライバシー保護に最善の努力を行う。</p> <p>(3) その他の事項に関しては、東京女子医科大学病院において講じられている「個人情報の取扱い」に従い、被験者のプライバシー保護に留意する。</p>

<p>その他必要な事項 (細部を確認して下さい)</p>	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法</p>
	<p>本研究の移植に関する項目（スクリーニング検査、血液採取および歯根膜組織採取、自己培養歯根膜細胞シートの作製、及び移植）ならびに術後観察に係る薬剤・検査費用は、東京女子医科大学本学先端生命医科学研究所の研究費を使用する。</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>自己培養細胞シートを用いた本臨床研究は、新規治療法として期待されるのみならず、これまで実施されたヒト幹細胞臨床研究では、歯周分野初の試みである。</p> <p>温度応答性培養皿上で作製された自己培養歯根膜細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収できるので、ディスパーゼ、トリプシンなどの酵素を用いた従来法で回収された細胞シートと比べ、移植創への短時間かつ良好な生着が確認されている。また、硬組織誘導培地にて細胞に分化誘導をかけることにより、今まで困難とされてきたセメント質様組織を誘導することが動物実験より証明されており、より強固な靭帯様組織を歯根周囲に再建することが期待される。</p>



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（別紙1）
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意書様式（別紙2）
- 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・臨床研究の概略フロー（別紙3）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況、参考文献（別紙4）
- その他（臨床研究用製品の品質確認報告書（別紙5））
- その他（細胞・組織利用医療機器等の製造施設及び設備（別紙6））
- その他（資料内容：CPCバリデーション基準書（別紙7））
- その他（資料内容：CPC環境菌（浮遊、付着菌）測定手順書（別紙8））
- その他（資料内容：CPC週清掃、サニテーション依頼手順書（別紙9））
- その他（資料内容：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート製品標準書（別紙10））
- その他（資料内容：重要資材規格一覧表・購入試薬規格一覧表（別紙11））
- その他（資料内容：品質証明書（Certificate of Analysis）サンプルコピー（別紙12））
- その他（資料内容：逸脱管理手順書（別紙13））
- 東京女子医科大学倫理委員会規定・委員名簿・審査結果（別紙14））

〈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〉

本研究は、歯周病によって引き起こされた歯周組織（歯ぐき、歯そう骨、セメント質）の欠損に対して、安全かつこれまでの治療法よりも短期間で元に戻すことが可能な、新しい治療法の開発を目的とします。

歯は歯ぐきとぴったりつながっているかのように見えますが、実は歯と歯ぐきの間にはわずかな隙間があります。この歯と歯ぐきの境目の溝を歯周ポケットといいます。歯周ポケットは、2 mm以下の浅い溝ならよいのですが、深い溝になると口の中の汚れが溜まりやすくなり、放っておくと歯周病となってしまいます。歯周病が進行してしまうと、いずれは歯を支える骨（歯そう骨）がなくなって、歯は自然と抜け落ちてしまいます。あるいは、そうなる前に、歯周ポケットの深いところに炎症を起こして腫れあがってしまいます。

一般的な歯周病の治療は、この歯周ポケット内にある汚れ（歯垢や歯石）を取り除き、歯ぐきの炎症を抑えて引き締め、これ以上歯そう骨が溶けてなくなるのをくい止める治療であり、歯周病が完治しても歯周組織は元の形には戻らず、歯そう骨のなくなった歯ぐきはやせてしまい歯の表面が以前と比べ多く露出します。これに対して、GTR法とエムドゲイン法という再生療法があります。GTR法は、歯の周りに特殊な膜を張り、歯そう骨が吸収されてしまった部分に歯肉が入り込むのを阻止し、歯周組織の再生を待つ治療法です。エムドゲイン法は、歯そう骨が吸収されてしまった部分に直接、歯周組織の再生を促すような薬剤を充填する治療法です。これら2つの方法は、いずれも失った歯そう骨を再生し、歯周組織をもとに戻してくれますが、手術が難しい、手術後に感染が起きやすい、再手術が必要である（GTR法）、薬剤に動物（ブタ）由来の原材料を使用している（エムドゲイン法）、歯周組織（歯そう骨）の再生までに時間がかかる、などといった問題があります。

これらに対して、我々は、再生医療による新たな治療法として、患者様ご自身の歯に付着した組織から歯周組織を再生できる細胞を取り出し、培養してシート状にしたもの（培養細胞シート）を移植することで、安全かつより短期間に歯周組織を再建できる方法を開発しました。本研究では、温度応答性培養皿という特別な機能を持つ培養皿を使用して培養細胞シートを作ります。一般の培養皿を用いた従来の方法では、タンパク質を溶かす溶液で培養皿と細胞間の接着を切り離してシート状の細胞を回収していたため、細胞は表面が溶かされ、ダメージを受けていました。ところが、温度応答性培養皿を用いると、細胞表面のタンパク質を溶かすことなく温度の変化のみで培養皿からシート状の粘膜を回収することができるので、細胞はダメージが無い元気な状態で移植できます。さらにこの細胞には、培養皿と接着していた「のり」が付着したままであるため、培養細胞シートを傷の部分に貼り付けると、非常に短い時間で移植部と一体化し、速やかに歯と歯ぐきをつなぐ組織（セメント質等）を再生することが分かっています。したがって、これまでの方法よりも早く治ることが期待できます。

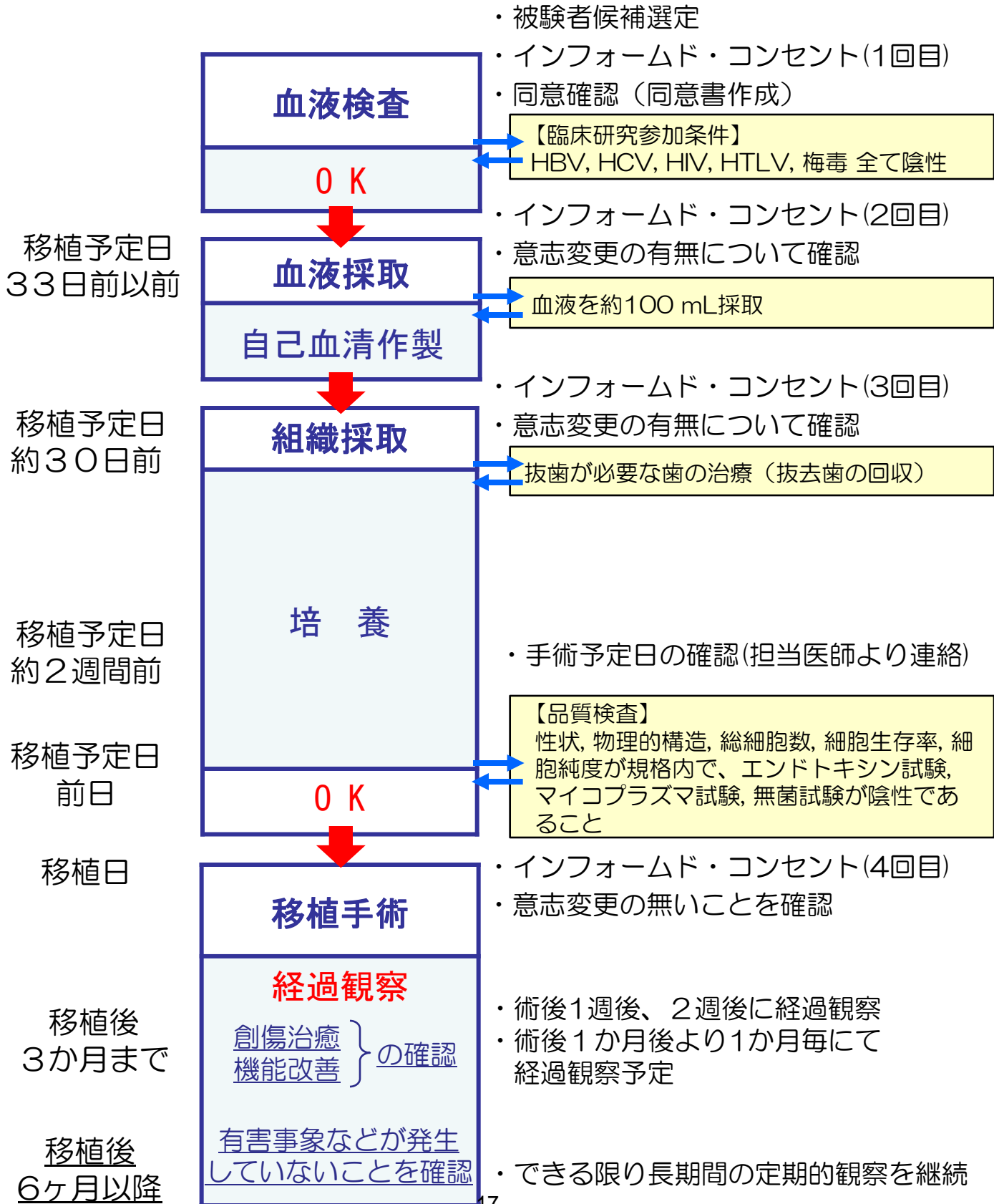
治療の具体的な手順は次のとおりです。まず、治療の対象となる患者様から約100 mLの血液を採血します。血液を遠心により血球と血清に分離したのち、得られた血清を、細胞を培養する時の栄養物質として用います。次に、患者様の健全な歯周組織を保持し、かつ咬合に参画しない別の歯を抜歯し、歯に付着する歯根膜組織から細胞を分離し、温度応答性培養皿を用いて培養細胞シートを作製いたします。約30日間の培養が必要ですが、培養はセルプロセッシングセンターという無菌性を保った特殊な施設で行われ、手術日に無菌性を保ったまま病院内に持ち込み、移植を行います。

この治療法では、治癒までの期間が短くなるため、患者様にとって大きな利益をもたらすものになると期待されます。また、患者様ご自身の細胞を使用しているため安全性も高いと考えております。

臨床研究の概略フロー

手順


要件



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 9 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
	名称	独立行政法人 国立国際医療研究センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長 桐野 高明 

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
肝硬変を有する HIV 感染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	エイズ治療・研究開発センター センター長 岡 慎一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	肝硬変を有する HIV 感染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
申請年月日	平成 22 年 9 月 28 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立国際医療研究センター病院 岡 慎一
対象疾患	HIV 感染症を合併している肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び対象症例数	臨床試験実施予定期間（結果通知日から 3 年間） 10 例
治療研究の概要	肝移植以外の治療法では改善が見込まれない肝硬変を有する 75 歳以下の HIV 感染者に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞採取・投与を行う。骨髄液 400mL 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。治療 6 カ月後に Child-Pugh スコア、血液生化学検査で治療効果を判定する。
その他（外国での状況等）	共同研究者である坂井田（山口大学）らは、肝線維化モデルマウスによる実験で、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た。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP9 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。この知見を参考に、平成 15 年 11 月より山口大学を中心に肝硬変症例に対して「自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法」の臨床応用が開始され、良好な治療成績が報告されている。
新規性について	同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、HIV感染者を対象としたものはない。今回の研究はHIV感染者においても本治療法が同様の効果をもたらすかを検討するものである。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	肝硬変を有するHIV感染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
研究機関	
名称	国立国際医療研究センター病院
所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
電話番号	03-3202-7181
FAX番号	03-3207-1038
研究機関の長	
役職	総長
氏名	桐野 高明 印
研究責任者	
所属	エイズ治療・研究開発センター
役職	センター長
氏名	岡 慎一 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 03 - 5273 - 5193 /FAX: 03 - 5273 - 5193
E-mail	oka @ acc.ncgm.go.jp
最終学歴	徳島大学医学部(1982年)
専攻科目	感染症学
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	山口大学医学部および附属病院
所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1
電話番号	0836-22-2239
FAX番号	0836-22-2303
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	医学部長
氏名	佐々木 功典

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	非代償性肝硬変患者の肝線維化を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の、HIV感染者における安全性と有効性の検討を目的とする。HIV感染の重複によりウイルス性肝炎の治療成績は悪化し肝線維化の進行が速くなることが知られており、特に重複感染者の大きな部分を占める血友病症例においては、20歳代で肝硬変に至っている症例も稀ではない。現在非代償性肝硬変に対する根本治療は肝移植のみであるが、本邦では脳死肝移植の症例数が少なく、このような症例の生命予後は極めて厳しい。このような症例に対して自己骨髄細胞投与療法を安全かつ有効に適用できることが明らかとなれば、対象者に大きな利益をもたらす。
臨床研究の対象疾患	
名称	HIV感染症を合併している肝硬変症
選定理由	当センター通院中のHIV感染例、特に非加熱凝固因子製剤により感染した血友病症例の予後規定因子として肝疾患は極めて重要な位置を占める。肝硬変自体を改善する確立された治療法は肝移植のみであるが、HIV感染者は移植の適応とならない場合も多く、自己骨髄細胞投与療法はこのような症例に対して劇的な生命予後ならびに生活の質の改善をもたらす可能性がある。
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点 (Child-Pugh B) 以上の肝硬変 (アルコール性肝硬変を除く) の状態にある75歳以下の成人HIV感染者で、肝移植以外の治療法では改善が見込まれない症例のうち、インフォームドコンセントを取得可能で、試験参加の意思を有する症例。詳細は別紙研究計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の腸骨より骨髄液約400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血球分離装置を用いて閉鎖回路内で無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を経静脈的に投与する。
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 動物種()
複数機関での実施	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
安全性についての評価	本研究で用いられる手法は、対象集団に対する適用実績を有するものの組み合わせである。すなわち骨髄液採取および投与は骨髄移植と同様の手法であり、全身麻酔は肝硬変例が肝細胞癌を発症し手術を行う際には必ず必要となる処置である。骨髄移植の際には細胞採取から投与までの間の保存・移送に関して安全性・安定性の問題があるが、本研究においては採取された自己骨髄細胞が当日中に同一施設内で投与されるため、このような問題が発生する可能性は骨髄移植よりむしろ小さい。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	自己骨髄細胞投与療法は他に有効な治療法が存在しない肝硬変症例に大きな利益をもたらす可能性があるが、HIV感染者における有効性・有害事象については不明な点も多く、臨床研究としての実施が妥当である。本療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床応用されており、非HIV感染者における効果と安全性が示されている。血友病症例を含むHIV感染者の骨髄移植や全身麻酔に関して経験を有する当センターにおいては、HIV感染者においても同様の処置を安全に行うことが可能であると判断した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	<p>肝硬変を有する75歳以下のHIV感染者のうち、アルコール性肝硬変を除く症例を対象とする。参加基準を満たす症例の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とともに、血友病症例に関しては患者団体を通じても告知する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。試験への参加に同意が得られ、本試験への参加が適切でないと考えられる者を除いた症例を登録する。入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後第2週、第4週以降4週後に第24週まで、第36週、第48週に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。詳細は研究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					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">手続</td> <td>登録に先立って、担当医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。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験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。</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>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、質問の自由について説明する。</td> </tr> </table>	手続	登録に先立って、担当医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。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験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。	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、質問の自由について説明する。	
手続	登録に先立って、担当医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。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験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。				
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					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td></td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由		代諾者の選定方針		
研究が必要不可欠である理由					
代諾者の選定方針					
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>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、担当医は有害事象報告票を用いて研究事務局ならびに研究代表者に速やかに連絡する。研究代表者は必要に応じて症例登録の一時停止や他参加者の担当医への緊急連絡等の対応を行うとともに、効果・安全性委員会に報告する。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。</p>				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>本研究に参加した症例については、研究期間終了後のHIV感染症管理を目的とした外来受診の際に、研究期間終了後に発生した本研究との関連を否定できない事象に関しての情報を継続的に収集する。</p>				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	登録患者の同定や照会は、基本的に症例登録の際に各症例に付与される登録番号を用いて行うこととし、登録患者の氏名およびカルテ番号は各回のCRFには記載しない。
その他	研究成果の報告にあたっては、個人を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>本研究のために受給している国際医療研究委託費を充てる。</p> <hr/> <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>同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、HIV感染者を対象としたものはない。今回の研究はHIV感染者においても本治療法が同様の効果をもたらすかを検討するものである。</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。

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(別紙1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(病棟図面・医療機器の概要・教育訓練の記録)
- 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(1. 国立国際医療研究センター採取実績)
- 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. 山口大学の治療実績)
- 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(研究参加時・採取時・投与時)
- その他(資料内容: 倫理委員会関連資料(倫理委員会規定・委員名簿・議事録・判定通知書))
- その他(資料内容: 研究計画書 (Version 1.1.1))
- その他(資料内容: 標準作業手順書(骨髄液採取・単核球分離・単核球分画製剤投与))
- その他(資料内容: 製品標準書)
- その他(資料内容: 医療事故後のHIV感染防止のための予防服用マニュアル)

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	岡 慎一
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(センター長)
	略歴(最終学歴)	徳島大学医学部(1982年) 医学博士(1988年)
	専攻科目	感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究のマネジメント 経験年数:27年(感染症領域)
2	氏名	塚田 訓久
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(医療情報室長)
	略歴(最終学歴)	東京大学大学院(2006年 医学博士) 経験年数:11年(感染症領域)
	専攻科目	感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画策定・研究遂行の実務
3	氏名	潟永 博之
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター(治療開発室長)
	略歴(最終学歴)	東京大学大学院(1998年 医学博士)
	専攻科目	感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画の策定・基礎的解析 経験年数:16年(感染症領域)
4	氏名	渡辺 恒二
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
	略歴(最終学歴)	琉球大学医学部(2004年 医学士)
	専攻科目	内科学・感染症学
	臨床研究において 果たす役割	研究遂行の実務 経験年数:5年(感染症領域)
5	氏名	叶谷 文秀
	所属	国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
	略歴(最終学歴)	ハーバード大学公衆衛生大学院(2003年)
	専攻科目	公衆衛生学(国際公衆衛生)
	臨床研究において 果たす役割	研究計画の策定・統計解析 経験年数:9年(公衆衛生領域)

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

6	氏名	萩原 将太郎
	所属	独立行政法人 国立国際医療研究センター 血液内科(医長)
	略歴(最終学歴)	自治医科大学医学部大学院(1999年 医学博士) Newcastle University Centre of clinical epidemiology & biostatistics (2005)
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画策定・自己骨髄採取および単核球分画製剤製造の管理 経験年数:18年(血液内科領域)
7	氏名	大河内 仁志
	所属	国立国際医療研究センター研究所 細胞組織再生医学研究部(部長)
	略歴(最終学歴)	東京大学大学院(1986年 医学博士)
	専攻科目	再生医学
	臨床研究において 果たす役割	研究計画策定・研究結果の基礎的解析 経験年数:10年(再生医学領域)
8	氏名	坂井田 功
	所属	山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学(教授)
	略歴(最終学歴)	山口大学大学院(1984年 医学博士)
	専攻科目	肝臓病学
	臨床研究において 果たす役割	山口大学の先行研究に基づく研究計画策定補助 経験年数:26年(消化器領域)・7年(再生医学領域)
9	氏名	寺井 崇二
	所属	山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学(准教授)
	略歴(最終学歴)	山口大学大学院(1990年 医学博士)
	専攻科目	肝臓病学・再生医学
	臨床研究において 果たす役割	山口大学の先行研究に基づく研究計画策定補助・研究実務遂行の監督 経験年数:20年(消化器領域)・7年(再生医学領域)
10	氏名	
	所属	
	略歴(最終学歴)	
	専攻科目	
	臨床研究において 果たす役割	

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

【研究の概要】

本研究は、他に確立した有効な治療法が存在しない肝硬変を合併した HIV 感染者に対して、全身麻酔下に自己骨髄細胞を採取し経静脈的に投与することにより、肝線維化の改善をはかるものである。

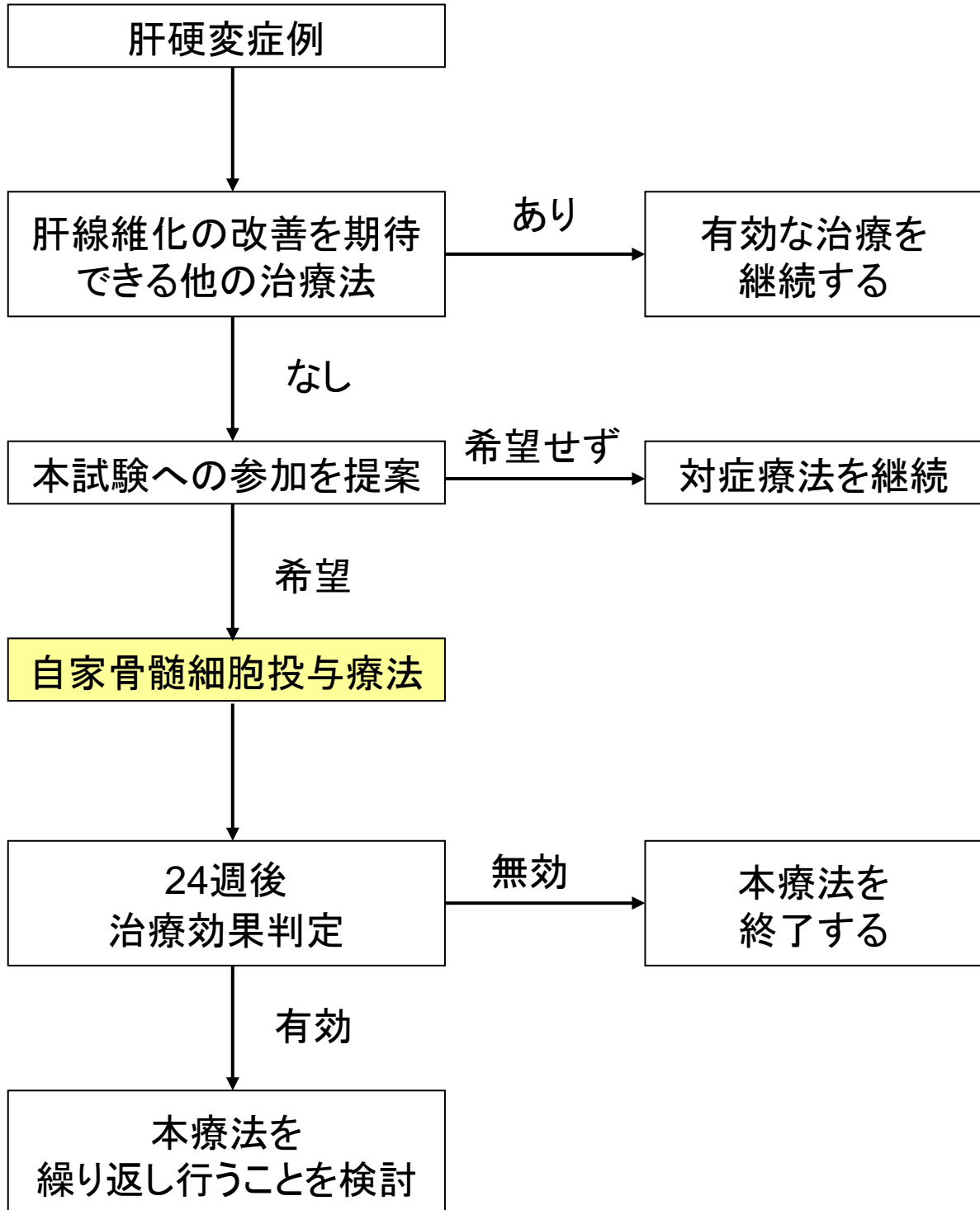
感染経路が共通することから、HIV 感染者は高率に他のウィルス性肝炎を合併する。新規抗ウィルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性ウィルス性肝炎も、一部の症例ではウィルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、HIV 感染者においては非感染者と比較して治療成績が低いことが知られており、またこのような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在する。特に非加熱凝固因子製剤により HIV に感染したいわゆる「薬害エイズ」例のほとんどが HCV に重複感染しており、感染から 30 年が経過した現在、C 型肝硬変は薬害エイズ例の死因の最大の部分を占めるようになってきている。この他にも HIV 感染者は薬剤性など様々な原因で肝硬変を来す場合がある。

肝硬変に対する現時点で唯一の根本治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなど医学的問題から適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーが存在しない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝庇護療法ならびに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。

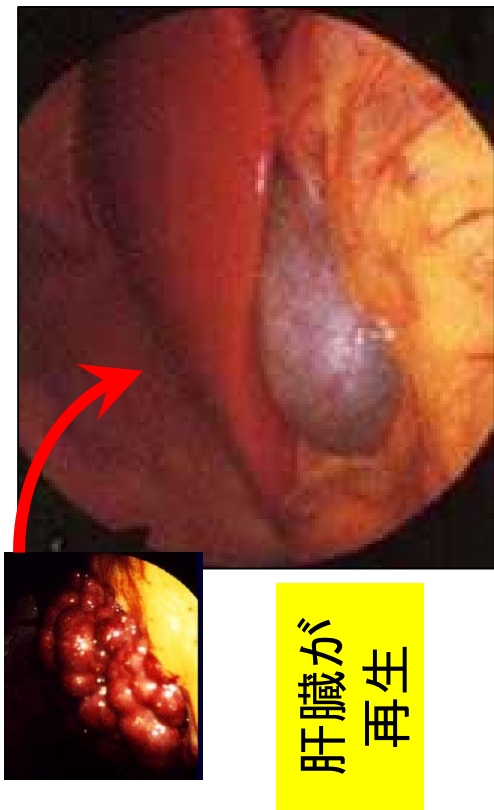
自家骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し経静脈的に投与することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し肝機能を回復させる方法である。慢性肝炎モデルマウスでの有効性の証明を経て、平成 15 年より山口大学大学院消化器病態内科学教室を中心とした複数施設で臨床応用されており、肝移植以外に有効な治療法がない肝硬変症例に対する治療として大きな効果が期待されている。しかし現在臨床応用が進められている施設においても HIV 感染者は対象から除外されており、本邦の HIV 感染症診療において最も大きな役割を有する当施設での臨床研究を計画した。

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を対象とする。自己骨髄細胞の採取は、血液内科領域で広く行われている骨髄移植と同様の方法で行う。すなわち、全身麻酔下に両腸骨より骨髄液約 400mL を採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行う。その後血球分離装置を用いて閉鎖回路内で単核球分離を行い、得られた単核球細胞分画を同日に経静脈的に投与する。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、問題がなければ以後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、以後も少なくとも 3 ヶ月毎に 1 年間の経過観察を行う。有効性の判定は身体所見、血液所見ならびに画像所見に基づき行う。

研究の流れ



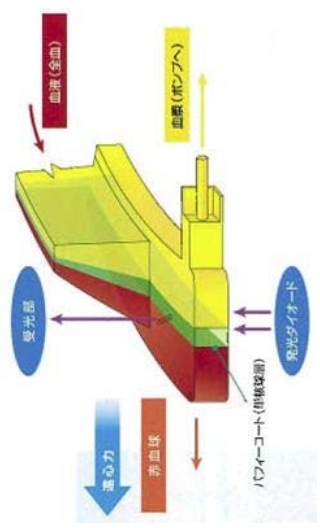
肝硬変を有するHIV感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の概要説明図



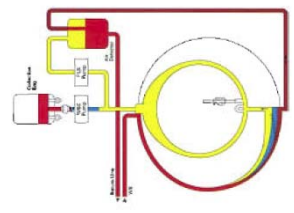
肝臓が再生



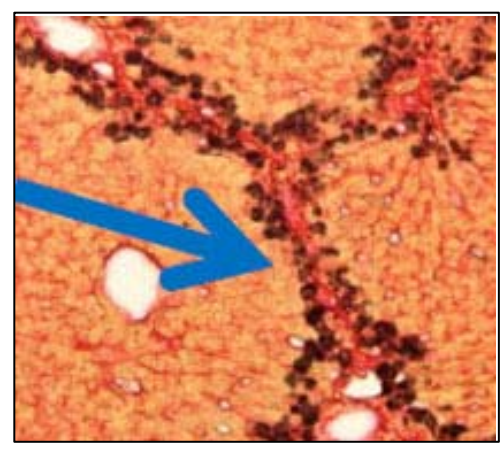
自己骨髄細胞採取(手術室)



血球分離装置を用いて閉鎖回路内で単核球分画を分離



同日中に静脈から投与




投与された細胞が肝臓に定着



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年9月29日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区本郷7-3-1
	名称	国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	大学院医学系研究科長 清水 孝雄 

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
口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発 -アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨	医学部附属病院・教授 高戸 毅

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発 –アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸（PLLA）多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨
申請年月日	平成22年9月29日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科 高戸 毅
対象疾患	口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者
ヒト幹細胞の種類	ヒト培養耳介軟骨細胞
実施期間及び対象症例数	平成22年10月から2年間、3例
治療研究の概要	口唇口蓋裂における鼻変形（唇裂鼻変形）のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な高度な変形を有する、20歳以上、40歳未満の患者を対象として、インプラント型再生軟骨（アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸（PLLA）多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製）を移植する。安全性を確認することを主目的とする探索的臨床研究。
その他（外国での状況等）	海外で、最も普及している再生医療のひとつが関節軟骨欠損に対する自家軟骨細胞移植法（ACI法）であり、ACI法は米国 Genzyme 社で産業化され、製造された再生軟骨は Carticel™ として販売されている。しかし、足場素材を用いない細胞療法であるため性能や治療成績に課題が残る。 広島大学医学部整形外科の越智教授は、アテロコラーゲンの導入を図り、軟骨細胞の基質産生能を維持するとともに、軟骨細胞投与における操作性の向上を図っている。
新規性について	インプラント型再生軟骨は剛性のある足場素材、すなわち生分解性ポリマー多孔体を新規に導入する点で、これまでの軟骨再生医療にはない新規な研究である。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発 –アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨																							
研究機関	<table border="1"> <tr> <td>名称</td> <td colspan="2">国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科</td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td colspan="2">〒 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1</td> </tr> <tr> <td>電話番号</td> <td colspan="2">03(5800)9891 または 03(3815)5411 内線35851</td> </tr> <tr> <td>FAX番号</td> <td colspan="2">03(5800)9891</td> </tr> </table>			名称	国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科		所在地	〒 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1		電話番号	03(5800)9891 または 03(3815)5411 内線35851		FAX番号	03(5800)9891										
名称	国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科																							
所在地	〒 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1																							
電話番号	03(5800)9891 または 03(3815)5411 内線35851																							
FAX番号	03(5800)9891																							
研究機関の長	<table border="1"> <tr> <td>役職</td> <td colspan="2">医学系研究科長</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td>清水 孝雄</td> <td>印</td> </tr> </table>			役職	医学系研究科長		氏名	清水 孝雄	印															
役職	医学系研究科長																							
氏名	清水 孝雄	印																						
研究責任者	<table border="1"> <tr> <td>所属</td> <td colspan="2">東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科・ティッシュエンジニアリング部</td> </tr> <tr> <td>役職</td> <td colspan="2">教授</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td>高戸 毅</td> <td>印</td> </tr> <tr> <td>連絡先</td> <td>Tel/Fax</td> <td>Tel: 03(5800)9891 /Fax: 03(5800)9891</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail</td> <td>takato-ora@h.u-tokyo.ac.jp</td> </tr> <tr> <td>最終学歴</td> <td colspan="2">東京大学医学部</td> </tr> <tr> <td>専攻科目</td> <td colspan="2">口腔外科・再生医療</td> </tr> </table>			所属	東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科・ティッシュエンジニアリング部		役職	教授		氏名	高戸 毅	印	連絡先	Tel/Fax	Tel: 03(5800)9891 /Fax: 03(5800)9891		E-mail	takato-ora@h.u-tokyo.ac.jp	最終学歴	東京大学医学部		専攻科目	口腔外科・再生医療	
所属	東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科・ティッシュエンジニアリング部																							
役職	教授																							
氏名	高戸 毅	印																						
連絡先	Tel/Fax	Tel: 03(5800)9891 /Fax: 03(5800)9891																						
	E-mail	takato-ora@h.u-tokyo.ac.jp																						
最終学歴	東京大学医学部																							
専攻科目	口腔外科・再生医療																							
その他の研究者	別紙1「研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割」、ならびに別紙1-1「研究者の略歴及び研究業績」参照																							
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	<table border="1"> <tr> <td>名称</td> <td colspan="2" rowspan="4" style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>所在地</td> </tr> <tr> <td>電話番号</td> </tr> <tr> <td>FAX番号</td> </tr> </table>			名称	/		所在地	電話番号	FAX番号															
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)																								

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

役職	
氏名	
臨床研究の目的・意義	<p>口唇口蓋裂は顎、口唇、鼻などに変形を生じる先天性形態異常である。顎や口唇の変形に対しては骨移植、皮膚形成などの手術が必要となる。一方、鼻の重篤な変形(唇裂鼻変形)に対しては、患者からは適切なロッド状の軟骨組織が採取できないため、十分な修正が出来ない。姑息的に患者の腸骨を採骨し自家移植を行うこともあるが、腹腰部に大きな手術創がのこり侵襲が大きい上に、移植後は硬い鼻ができ、鼻がかめない、再骨折を起こしやすいなどの課題が残る。そのため、鼻形状を修正できる力学的強度と3次元形状を有する「インプラント(外科治療により移植される医療用具)型」再生軟骨の開発・導入が期待されている。しかし、従来の軟骨再生医療に用いられる再生軟骨は液状あるいはゲル状であるため、力学的な強度と3次元形状がないため鼻変形修正術には使用できない。申請者は、アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨を開発した。このインプラント型再生軟骨を口唇口蓋裂患者に臨床応用し、鼻変形の治療を実施する。本研究の目的は、インプラント型再生軟骨を唇裂鼻変形に臨床応用して評価することにより、その安全性と、副次的に評価指標の探索を通じて有用性を確認することである。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	<p>口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者</p>
選定理由	<p>鼻は顔面の中心にあり、多彩な表情を作り、他人に与える印象を大きく規定するため、日常生活においてきわめて重要である。このような鼻が口唇口蓋裂に伴う鼻変形(唇裂鼻変形)、とくに鼻中隔変形を伴うような重篤な先天性形態異常により変形をきたすと、患者のQOLを著しく損ない、患者やその家族にとって大きな負担となっている。現在、鼻中隔変形を伴う唇裂鼻変形に対しては、自家軟骨や自家骨の移植を行って鼻形態の改善を図ることが多い。鼻の変形修復には、通常長さ約5-6 cm、幅6-10 mm、厚さ3-4 mmの直線的な軟骨が必要である。患者から軟骨が採取できるのは主に、耳介、肋軟骨、鼻中隔の3か所である。耳介から採取できる軟骨は極少量で、鼻尖(鼻の先端)の形成にようやく足る位で量的に全く足りない。また、多量に採取すると、耳の形態が破壊される危険性もある。肋軟骨に関しては、量的には十分に採取できるが、移植後に肋軟骨に特有の曲りを生じやすく、結果が良くないために余り用いられなくなっている。また、胸部に傷や変形も残る。肋軟骨採取時に気胸を生じる危険性もある。鼻中隔軟骨も良い軟骨採取部位となるが、唇裂鼻変形の患者の鼻中隔は、その病気の為にもともと低形成であり、高度に弯曲しているため、直線的で厚さがある軟骨を採取することは不可能である。また、鼻中隔軟骨は薄いため強度が足りず、極一部の鼻形成にしか用いることができない。このため、軟骨の低形成を修正するための軟骨が十分量採取できず、やむを得ず自家骨移植で代用しているのが現状である。しかし、自家腸骨移植は、緩やかな曲線を描いている腸骨から直線的な長さ5-6 cmの骨を切り出すためには、実際に移植する量より大きな骨を採取して、それを削って形態を作らなくてはならない。骨採取部の腰の変形や、痛み、まれには痺れの問題を生じる。また、最も大きな問題は、骨の硬さである。鼻は、もともと柔らかい必要がある。骨によって再建された鼻は、骨の硬さを反映した「硬い鼻」であり、鼻をかむ際の違和感や、スポーツにより移植した骨が骨折して、二次的変形を生じることもある。美容外科で用いられてきたシリコンは、長期にわたり使用すると露出の可能性があり、また現在は長期的な修復には使用を禁止されている。このため、唇裂鼻変形の修正においては自家再生軟骨の登場が、長年にわたり強く求められていた。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>これに対し、本研究における再生軟骨は長さ6 cm、幅6 mm、高さ3 mmのドーム型で直線的な形状をしており、臨床上必要な大きさや形状を満たしている。また、必要とされる強度も十分である。さらに、培養のために採取される耳介軟骨は、非常に少量であるにため、耳介の変形、疼痛などといった臨床症状が新たに発生する危険性が極めて低くなると考えられる。このように、自家再生軟骨は、移植物の大きさ、形状、採植部の低侵襲などの点において、従来の自家軟骨・骨移植よりも高い優位性を示すと考えられる。本研究では、疾患対象を口唇口蓋裂における鼻変形のうち、特に変形が強く、著しいQOLの低下を来たす、隆鼻術および鼻尖形成が必要な高度な変形を有する患者に選定した。</p>						
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>以下の基準をすべて満たす患者を対象とする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・唇裂鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者で、両側性あるいは片側性鼻中隔変形を伴う患者。 ・年齢:20歳以上、40歳未満 ・体重40 kg以上 <p>除外基準</p>						
	<p>以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米国麻酔学会による術前患者状態評価(ASA physical status)3度あるいはそれより重症の患者。 ・悪性新生物を有する、あるいはその可能性があると判断された患者。 ・糖尿病の患者。 ・敗血症、菌血症の可能性があると判断された患者。 ・耳、鼻などの手術部位周囲に再発の恐れのある感染症を有する患者。 ・鼻、軟骨などの手術部位に、術前1年以内に外科的治療を行った患者。 ・妊娠または妊娠している可能性のある女性患者および授乳中の女性患者。 ・敗血症、菌血症の可能性があると判断された患者。 ・梅毒、B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病の可能性があると判断された患者。 ・本人又は家族に関節リウマチ、乾癬関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、橋本甲状腺炎、バセドウ病、多発性動脈炎、強皮症、潰瘍性結腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患を有するか、あるいはその既往歴のある患者。 ・アナフィラキシー反応の既往歴を持つ患者。 ・コラーゲン製剤あるいは乳酸系ポリマー製剤、線維芽細胞成長因子(FGF)製剤、インスリン製剤、ペニシリン、ストレプトマイシンに過敏症あるいはアレルギーの既往のある患者およびその恐れを有する患者。 ・FGF-2製剤、副甲状腺ホルモン(PTH)製剤、インスリン様成長因子-I(IGF-I)製剤、インスリン製剤、成長ホルモン製剤、女性ホルモン製剤(化粧品を除く)、男性ホルモン製剤、IL-1受容体アンタゴニスト製剤、甲状腺ホルモン製剤、ビタミンD製剤(サプリメントを除く)、ステロイド製剤(外用薬を除く)を自己血採取前3ヶ月以内に使用した患者。 ・調査票に適確に自記できないような精神疾患を有する患者。 ・その他、臨床責任者・臨床分担医師ならびに移植適格性確認委員会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</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;">種類</td> <td style="padding: 5px;">ヒト培養耳介軟骨細胞</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">由来</td> <td style="padding: 5px;">(自己) 非自己・株化細胞 (生体由来・死体由来)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">採取、調製、移植又は</td> <td style="padding: 5px;">(1)被験者からの組織採取と移植準備:麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施する。細胞源となる耳介軟骨を採取する。また、培養液の原料となる血清を被</td> </tr> </table>	種類	ヒト培養耳介軟骨細胞	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	(1)被験者からの組織採取と移植準備:麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施する。細胞源となる耳介軟骨を採取する。また、培養液の原料となる血清を被
種類	ヒト培養耳介軟骨細胞						
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	(1)被験者からの組織採取と移植準備:麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施する。細胞源となる耳介軟骨を採取する。また、培養液の原料となる血清を被						

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>投与の方法</p>	<p>験者から採取する。さらに、唇裂部の修正、弯曲鼻中隔の切除ならびに鼻翼修正、および、鼻梁部(再生軟骨移植予定部位)へのドーム型シリコンプレート(5 cm x 6 mm x 3 mm)挿入を行う。 (2)再生軟骨の作製:耳介軟骨より軟骨細胞を単離する。自己血清添加培養液にて軟骨細胞を培養し、増殖させる。増殖後、細胞を回収し、アテロコラーゲンゲルと混和してPLLA多孔体(5 cm x 6 mm x 3 mm)へ投与し、インプラント型再生軟骨を作製する。 (3)被験者への移植:麻酔医の管理の下、局所麻酔あるいは全身麻酔を実施する。局所麻酔下あるいは全身麻酔下にプレートとなるシリコンを観血的に抜去、十分な止血後に再生軟骨(5 cm x 6 mm x 3 mm)を移植し、創部を閉鎖する。 全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。</p>
<p>調製(加工)行程</p>	<p>有無</p>
<p>非自己由来材料使用</p>	<p>有無 動物種(ウシなど)</p>
<p>複数機関での実施</p>	<p>有無</p>
<p>他の医療機関への授与・販売</p>	<p>有無</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>本臨床研究の安全性に関しては、細胞の採取や移植の施設、再生軟骨を調製する施設、再生軟骨の特性、などを多角的に検討し、その安全性を確認した。詳細は施設については別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」、再生軟骨特性に関する安全性は別紙4「再生軟骨の安全性についての評価」参照。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>有効性に関する前臨床実験データを勘案し、さらに前項の安全性に関する評価も加えて総合的に判断すると、本研究で実施する方法が患者への使用においても有効かつ安全であると思われた。また、東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会においても実施が承認された。そのため、ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した。なお、有効性に関する動物実験データは別紙5「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」に詳細を記載した。また、ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会での審議内容に関しては、別紙6「倫理審査委員会関連書類」にて詳記。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>口唇口蓋裂に伴う鼻変形(唇裂鼻変形)は、病変部位が顔面の中心に存在するため、患者に著しい負担を強いる。軟骨組織は自己修復力に乏しいため、軟骨疾患に対する従来の治療法としては、自家組織移植や人工物(シリコンなど)の使用などが行われてきた。鼻の変形修復には、通常長さ約5-6 cmの直線的な軟骨が必要である。患者から軟骨が採取できるのは主に、耳介、肋軟骨、鼻中隔の3か所であるが、いずれの軟骨でも直線的で厚さがある軟骨組織を採取することは不可能である。このため、やむを得ず自家骨移植で代用しているが、採骨部の腰の変形や痛みの問題や、鼻をかむ際の違和感や、スポーツにより移植した骨が骨折して二次的変形を生じることもあり、課題が残る。また、美容外科で用いられてきたシリコンは、露出の危険性が高く、現在は使用を禁止されている。このため、唇裂鼻変形の修正においては再生軟骨への期待が高い。 現在、軟骨の再生医療としては自家軟骨細胞移植(autologous chondrocyte implantation, ACI)が現実的な医療として世界的に普及している。しかし、ACIは培養軟骨細胞を懸濁液やゲル状の形で注入する方法を取っているため、軟骨の局所的欠損が治療対象であり、鼻変形を修正するのは困難である。申請者らは、軟骨再生医療を唇裂鼻変形の治療に応用するためには、本来の鼻形状に類似した3次元形状と力学強度を有する「インプラント型」再生軟骨を作製する必要があると考え、アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨を開発した。本研究における再生軟骨は長さ5 cm、幅6 mm、高さ3 mmのドーム型で直線的な形状をしており、临床上必要な大きさや形状を満たしている。さらに、培養のために採取される耳介軟骨は、非常に少量(約1 x 0.5 x 0.2 cm)であるため、耳介の変形、疼痛などといっ</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

た臨床症状が新たに発生する危険性が極めて低くなると考えられる。このように、インプラント型再生軟骨は、これまで体から移植に適した軟骨を採取することができなかったために不可能であった鼻修正術を可能にする画期的な方法である。インプラント型再生軟骨は、その移植物の大きさ、形状、採植部の低侵襲などの点において、従来の治療に比べ、高い優位性を示すと考えられる。

申請者らは前臨床の検討として、可能な限り安全性ならびに有効性の実証した(別紙2「安全性についての評価」ならびに添付書類「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」)。今後さらに研究を進展させるためには、現時点での臨床導入が不可欠と考えて、本臨床研究を計画した。従来の軟骨再生医療は、培養細胞を細胞懸濁液あるいはゲル状細胞塊で投与することが基本で、本研究のようなPLLA多孔体を含む足場素材を使用した例はない。このように、本臨床研究はヒト幹細胞臨床研究においても新規性が高い。そのため、主要評価項目として、再生軟骨移植後の痛み、感染、生着不全による再生軟骨抜去に至るような有害事象の有無を指標として安全性を確認し、副次的評価項目として、再生軟骨移植後の患者満足度、日常生活動作、顔貌の改善、採植部位侵襲の軽減、再生軟骨の形成などの評価指標を探索的に用いて、有用性を評価する。

研究の詳細は、別紙7「臨床研究の実施計画」参照

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続</p>	<p>被験者各人に書面(説明文書)にて説明し、同意書を保管する。</p>
<p>説明事項</p>	<p>[説明の具体的内容(書面は別紙8「インフォームド・コンセントにおける説明文書」を参照)] 以下の内容を書面で説明し、同意を得る。 1. はじめに: 自主臨床研究について 2. この研究の目的 3. この研究の方法 4. この研究の予定参加期間 5. この研究への予定参加人数について 6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益 7. この研究に参加しない場合の他の治療方法 8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について 9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること 10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡すること 11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること 12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること 13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと 14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと 15. 患者さんの費用負担について 16. 知的財産権と利益相反について 17. 担当医師 相談窓口</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</p>	<p>非該当</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>非該当</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	<p>重大な事態が発生した場合は、診療に携わる研究分担者は研究責任者に事態を報告するとともに、東大病院顎口腔外科・歯科矯正歯科は救急部と密に連携し、速やかに最善かつ適切な対処を取る。診療に携わる研究分担者は有害事象に関する記載を齟齬なくカルテに記載する。研究責任者は情報を整理し、直ちに東京大学大学院医学系研究科長に報告し、重篤有害事象報告書の写しを東京大学医学部附属病院長に送付する。さらに、東京大学大学院医学系研究科長は厚生労働省に報告する。研究責任者または東京大学大学院医学系研究科長は、必要に応じて、他の患者の治療・移植あるいは新規の患者登録を中断あるいは中止する。中断の場合、研究代表者は、原因が究明され再発の可能性が否定されない限り再開しない。再開の際には、データモニタリング委員会に諮り研究継続の可否の確認を受ける。東京大学大学院医学系研究科長は、その後、厚生労働大臣に報告し、総括報告書の写しを提出する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>臨床研究終了後、追跡調査の予定はないが、研究責任者は、臨床研究に関する記録を良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存し、必要に応じて患者への対応、処置を行う。なお、臨床研究終了後においても、患者に副作用などの健康被害が生じた場合には、研究責任者および研究分担者が適切な診察と治療を行う。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究は、細心の注意をもって行われるが、この研究により万が一、死亡、障害1級、2級などの健康被害が生じた場合に備え、臨床研究保険(日本興和損保、取扱代理店:株式会社カイトー)に加入する。詳細に関しては、別紙9「補償・賠償制度の概要」を参照。</p>
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>インプラント型再生軟骨の製造に係わる資料、容器に関しては、東大病院内で管理され、検査の外注目的で院外に出るものでなければ、同細胞プロセッシングセンター・組織バンク内で管理される。同細胞プロセッシングセンター・組織バンクは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはない。製造中に必要な検査を外部に委託する場合にのみ、連結可能な匿名化を行い、患者の個人情報を保護する。インプラント型再生軟骨の製造で用いる患者由来組織統合管理システムにおいて、患者の漢字氏名、カナ氏名、及びシステムを1文字毎にDESを使用して暗号化を行い、Base64にエンコードすることにより、連結可能な匿名化を行う。患者由来組織統合管理システムでは、暗号化した情報を暗号化されたままデータベースに登録し、且つネットワーク上でも暗号化されたまま送受信することで外部への情報漏洩を防止する。</p>
その他	<p>臨床研究に関する資料は、東大病院細胞プロセッシングセンターで管理される。東大病院細胞プロセッシングセンターは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはない。研究期間中に得られたデータや資料、解析結果は保管責任者が責任者となり厳重に管理する。資料は関</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>係者以外は立ち入り禁止の専用の鍵付冷蔵庫ならびにキャビネットで厳重に保管する。 研究の成果は、将来医療機器としての許可を得るために使用され、また、学術雑誌などに発表されることがあるが、その際患者の名前や身分は明らかにしないようにする。総括報告者など、病院外に提出する書類には匿名化患者識別コードを用いる。研究責任者や研究分担者に患者のプライバシーに対する守秘義務を厳守すべく徹底する。臨床研究の目的以外に、データを使用することはない。 なお、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)、および独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第59号)を遵守する。</p>
<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究に必要な費用に関しては、東京大学医学部附属病院研究医療費によってまかなう。</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>現在、臨床応用がおこなわれている再生医療を俯瞰すると、足場素材を用いない細胞治療型の再生医療が主流であり、足場素材を用いた組織工学型の再生医療はきわめて限局的といわざるを得ない。本邦では現在、再生医療の臨床実施にあたり、厚生労働省から通知されている「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日)により厚生労働大臣の承認が必要である。これまで同指針に基づき、20件が厚生労働大臣承認を受けているが、そのほとんどが足場素材を含まない再生医療である。 海外でも、最も普及している再生医療のひとつが関節軟骨欠損に対する自家軟骨細胞移植法(ACI法)であるが、やはり足場素材を用いない細胞療法である。ACI法は米国Genzyme社で産業化され、製造された再生軟骨はCarticelTMとして販売されている。しかし、性能や治療成績に課題が残されている。 これらの問題を克服するため、各施設で足場素材の導入が検討されている。広島大学医学部整形外科の越智教授のグループは、アテロコラーゲンの導入を図った。アテロコラーゲンはウシ型コラーゲンを酵素処理し、コラーゲン分子両端のテロペプチドを除去することにより抗原性を低下させた材料である。越智教授は軟骨細胞培養をアテロコラーゲン内で行い、軟骨細胞の基質産生能を維持するとともに、軟骨細胞投与における操作性の向上を図った。その他、欧州では、骨膜パッチの代替としてコラーゲン膜(Chondro-GideTM)などを使用して、骨膜採取時の侵襲や骨膜肥厚を予防する方法が検討されている。また、骨膜パッチを使用せずに、細胞保持性の高いコラーゲン多孔体(MaixTM)やヒアルロン酸多孔体(Hyaff-11TM)などに細胞を浸透させてゲル状とし、関節欠損部に投与し、漏出予防のパッチを使用しない”all-in-one”方式の再生軟骨が開発されている。all-in-one方式の再生軟骨は、関節鏡視下でのアプローチが可能となるため、骨膜採取や直視下手術が必要な原法とくらべ、手術侵襲を著しく軽減できる。これらの一部はすでに臨床応用されており、治療成績の報告が待たれる。 顎・顔面領域では福岡で美容外科を開業している矢永博子博士が、隆鼻術用シリコンインプラントが露出し抜去が必要になった患者に対し、抜去後のスペースに患者自身から採取した培養耳介軟骨細胞を注入する治療を行い、成果を得ている。 しかし、いずれも細胞懸濁液あるいはゲル状の再生軟骨であり、軟骨組織の機能発現に必要な力学的強度の確保に課題が残る。そのため、インプラント型再生軟骨の臨床導入が待たれる。当方のインプラント型再生軟骨は剛性のある足場素材、すなわち生分解性ポリマー多孔体を新規に導入する点で、これまでの軟骨再生医療にはない新規な研究である。 詳細は別紙10「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」参照。</p>

添付書類

- 別紙1 研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割
- 別紙1-1 研究者の略歴及び研究業績
- 別紙2 研究の流れを示した図
- 別紙3 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 再生軟骨の安全性についての評価
- 別紙5 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6 倫理審査委員会関連書類
- 別紙7 臨床研究の実施計画
- 別紙8 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
- 別紙9 補償・賠償制度の概要
- 別紙10 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 別紙11 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
- 別添論文集

別紙 1 1 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(第 0.2 版)

作成日・承認日・改訂日

2010年8月11日 計画書案 第0.1版作成

2010年9月17日 計画書案 第0.1版作成

2010年9月29日 東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会承認

口唇口蓋裂は顎、口唇、鼻などに変形を生じる先天性形態異常である。特に、鼻の重篤な変形（唇裂鼻変形）に対しては、患者からは適切なロッド状の軟骨組織が採取できないため、十分な修正が出来ない。姑息的に患者の腸骨を採骨し自家移植を行うこともあるが、腹腰部に大きな手術創がのこり侵襲が大きい上に、移植後は硬い鼻ができ、鼻がかめない、再骨折を起こしやすいなどの課題が残る。そのため、力学的強度と 3 次元形状を有する「インプラント（外科治療により移植される医療用具）型」再生軟骨の開発・導入が期待されている。しかし、従来の軟骨再生医療に用いられる再生軟骨は液状あるはゲル状であるため鼻変形修正術には使用できない。申請者らは、アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸多孔体によって構成される足場素材に培養自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨を開発した。本臨床研究の目的は、インプラント型再生軟骨を少数例の口唇口蓋裂患者に臨床応用し、その安全性と、副次的に評価指標の探索を通じて有用性を確認することである。

被験者は、口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者 3 名である。まず、被験者からの組織採取と移植準備を行う。麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施し、細胞源となる耳介軟骨を採取し、同時に培養液の原料となる血清を被験者から採取する。さらに、唇裂部の修正、彎曲鼻中隔の切除ならびに鼻翼修正、および、鼻梁部（再生軟骨移植予定部位）へのドーム型シリコンテンプレート（5 cm x 6 mm x 3 mm）挿入を行う。ついで再生軟骨を作製する。耳介軟骨より軟骨細胞を単離し、自己血清添加培養液にて軟骨細胞を培養し、増殖させる。増殖後、細胞を回収し、アテロコラーゲンゲルと混和してポリ乳酸多孔体（5 cm x 6 mm x 3 mm）へ投与し、インプラン

ト型再生軟骨を作製する。そして、局所麻酔あるいは全身麻酔でシリコンを観血的に抜去、十分な止血後に再生軟骨（5 cm x 6 mm x 3 mm）を移植し、創部を閉鎖する。主要評価項目として、再生軟骨移植後の痛み、感染、生着不全による再生軟骨抜去に至るような有害事象の有無を指標として安全性を確認し、副次的評価項目として、再生軟骨移植後の患者満足度、日常生活動作、顔貌の改善、採植部位侵襲の軽減、再生軟骨の形成などの評価指標を探索的に用いて、有用性を評価する。観察期間は移植後1年とし、移植後5年まで追跡調査を行う。

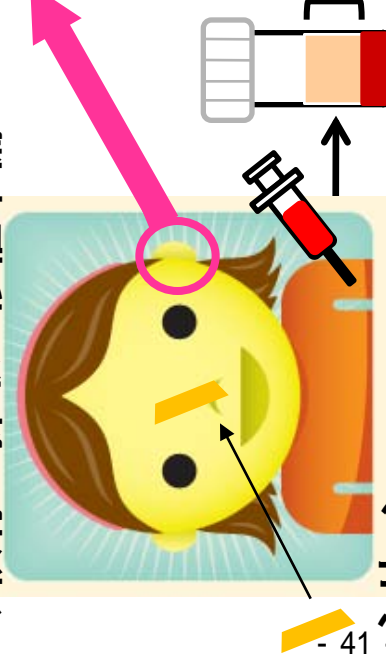
別紙2 研究の流れを示した図

(第0.1版平成22年8月11日)

治療対象

口唇口蓋裂の鼻変形

1) 軟骨の採取と移植準備



シリコン
テンプレート
(移植母床形成用)

自己血清

2) 再生軟骨の作製

CPC内作業

培養液:

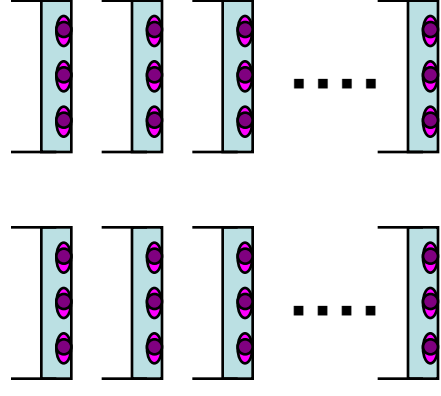
5%自己血清

100 ng/mL FGF-2

5 μg/mL insulin

耳介軟骨単離

約60万細胞



培養細胞
約3億

増殖

増殖

増殖

増殖

回収

1日

21日

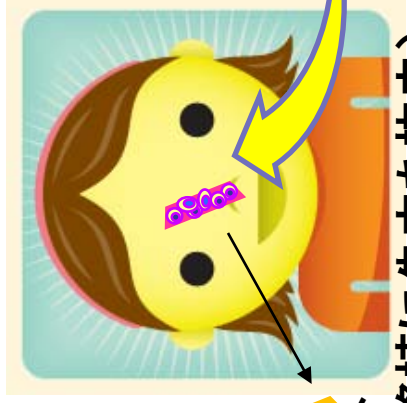
42日

術後経過



- 5年
 - 4年
 - 3年
 - 2年
 - 1年
 - 6ヶ月
 - 2ヶ月
 - 1ヶ月
- 血圧、脈拍、体温測定、臨床症状、
 疼痛評価、血液検査、
 顔面規格写真、頭部X線規格写真、
 レーザ3次元形態測定、
 患者満足度評価、
 MRI撮影(CT撮影) など

3) 患者への移植



再生軟骨

バックアップ


シリコン
テンプレート
(再生軟骨移植に先立ち除去)

足場素材:
PLLA多孔体
コーゲンゲル

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年10月1日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
	名称	国立大学法人東京大学医科学研究所附属病院 電話: 03-3443-8111 (代表)
	研究機関の長 役職名・氏名	国立大学法人東京大学医科学研究所附属病院長 今井 浩 三 

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
自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討 (第I、第IIa相試験)	国立大学法人東京大学医科学研究所 分子療法分野 特任准教授 各務 秀明

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討（第Ⅰ、第Ⅱa相試験）
申請年月日	平成22年10月1日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東京大学医科学研究所附属病院 各務 秀明
対象疾患	歯槽骨萎縮症
ヒト幹細胞の種類	骨髄由来間質細胞
実施期間及び対象症例数	承認から4年間、 最終目標症例数25例（第Ⅰ相15例、第Ⅱ相10例）
治療研究の概要	歯槽骨萎縮症患者を対象として、顆粒状の担体に対して最適化された自家骨髄間質細胞の培養、分化誘導条件を用いて、歯槽骨再生治療の有効性及び安全性を評価する。従来、自家骨移植が必要とされた患者に対して、歯槽骨を再生し、最終的にはインプラント義歯による治療を可能とすることを期待する。自己骨髄由来間質細胞をリン酸カルシウム顆粒上で培養し、デキサメサゾン、アスコルビン酸等を加え骨芽細胞様細胞へ分化誘導、手術に用いる。
その他（外国での状況等）	当施設では、先行する臨床研究として、平成16年から「自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討」を行っており、培養自己骨髄間質細胞の移植、およびその後の観察期間中に、本治療に起因すると考えられる副作用などの有害事象は認められず、全例で骨再生を認めた。
新規性について	より効率的な骨再生を行うために先行臨床研究のプロトコルを改良し、ヒト細胞を用いた動物実験を行った。本研究では、最適化と簡便化が図られており、先行する臨床研究との比較により、有用性を検討する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討 (第Ⅰ、第Ⅱa相試験)
研究機関	
名称	東京大学医科学研究所附属病院
所在地	〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
電話番号	03-3443-8111(代)
FAX番号	
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	今井 浩三
研究責任者	
所属	東京大学医科学研究所先端医療研究センター・分子療法分野
役職	特任准教授
氏名	各務 秀明
連絡先 Tel/Fax	Tel: 03-5449-5120 /Fax: 03-5449-5121
E-mail	kagami@ims.u-tokyo.ac.jp
最終学歴	平成3年 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程修了
専攻科目	口腔外科学、再生医学、組織工学
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	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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>歯槽骨萎縮症患者を対象として、顆粒状の担体に対して最適化された自家骨髄間質細胞の培養、分化誘導条件を用いて、この移植材料による歯槽骨再生治療の有効性及びその安全性を評価する。本プロトコルでは最適化とともに簡便化が図られており、先行する臨床研究との比較により、本プロトコルの有用性を検討する。従来自家骨移植が必要とされた患者に対して、インプラントの埋入に必要な歯槽骨を再生し、最終的にはインプラント義歯による治療を可能にする。従来より行われている自家骨移植は、たとえ少量の骨採取であっても、採取部に対する侵襲は避け難く、術後の腫脹・疼痛の原因となることから、本研究で検討する新しい歯槽骨再生法の意義は大きい。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	歯槽骨萎縮症
選定理由	<p>高齢化社会が進むにつれ、齧触や歯周病で歯を失い、咀嚼や構音といった口腔機能ばかりでなく、審美的な障害にも苦しむ患者が増加している。多数歯が連続して欠損している場合には、従来から可撤式義歯(いわゆる入れ歯)が用いられているが、しばしば安定性に欠け十分な咬合機能の回復ができない場合や異物感などの問題点があり、患者の十分な満足が得られていないことが多い。近年、義歯に代わる治療として人工歯根(デンタルインプラント)が用いられるようになってきた。特にチタン製の骨統合型インプラントが開発されて以来著しく治療成績が向上し、患者の満足度も非常に高くなった。しかしながら、高度の歯周炎によって歯を喪失したり、長期間にわたり義歯を装着したりしていた患者では、歯槽骨の吸収が進み歯槽骨萎縮症を呈することが少なくない。このような歯槽骨萎縮症患者に対してはデンタルインプラントの埋入が困難であるため、自家骨移植による歯槽堤形成術あるいは上顎洞底挙上術が行われている。骨移植には自家骨の採取が必要となるが、たとえ少量の骨採取であっても、採取部に対する侵襲は避け難く、術後の腫脹・疼痛の原因となることから、より低侵襲な治療法が待ち望まれている。以上の理由から、歯槽骨萎縮症は本臨床研究の対象疾患として適切と考えられる。</p>
被験者等の選定基準	<p>① 上顎あるいは下顎歯列に連続した2歯以上の欠損を認め、固定式架橋義歯(いわゆるブリッジ)による補綴処置によって機能回復が望めないもの ② 可撤式義歯(いわゆる入れ歯)ではなくデンタルインプラントを用いた補綴処置を希望するもの ③ デンタルインプラント埋入のための十分な骨量が存在せず、骨移植を必要とする患者。具体的には、インプラント埋入部位の最小歯槽骨幅径が5mm以下、また上顎においては上顎洞底までの、下顎においては下顎管までの最小歯槽骨高径が5mm以下の患者を目安とするが、実際の骨移植の必要性については、CT画像によるシミュレーションソフト(SimPlant, 株式会社マテリアライズデンタルジャパン製)にて確認の上決定する。 ④ 治療前処置として、歯石除去と歯ブラシ指導を受けており、良好なプラークコントロールが維持されていること ⑤ 年齢は20歳以上、70歳以下であること ※ 成人であることと移植細胞の増殖率を考慮して設定 ⑥ 文書による同意が得られるもの ⑦ 通院の意思と能力を有するもの</p>

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	骨髄由来間質細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	被験者の骨髄液を、局所麻酔下で片側の後上腸骨陵から無菌的に吸引して回収する。骨髄採取量は、20mLを目標とする。採取した骨髄液は、クリーンルーム(細胞調整室)内で細胞増殖用培地(自己血清入り培地)で4倍希釈した後、細胞培養用フラスコに播き、37℃、炭酸ガス濃度5%のインキュベーターに入れ、培養を始める。付着性の細胞である骨髄由来間質細胞の増殖を確認したのち、細胞が80%confluency以上に達するまで培養を続け、達した時点で継代を行う。生細胞数を計算後、滅菌済リン酸カルシウム顆粒(βTCP顆粒:人工骨補填剤)に播種し、骨芽細胞へと分化誘導を行う。2週間の分化誘導後、細胞-βTCP顆粒複合体(培養骨)を骨萎縮部へ移植する。
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無
複数機関での実施	<input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無
安全性についての評価	<p>移植細胞の安全性の評価としては、厚生労働省通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(平成12年12月26日医薬発第1314号)」及び「第3回厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会(平成14年5月2日開催)」議事録などを参考にし、培地充てん試験、核型分析試験を施行している。また、症例毎に無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験を行う。</p> <p>なお、下記に該当する場合は、治療を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 被験者が中止を申し出た場合 2) 副作用の発現など支持療法によってもコントロール不能な有害事象が発現した場合 3) 骨髄液採取量が不十分または細胞培養時における細胞の発育不良で、被験者が骨髄液の再採取を拒否した場合 4) その他、責任医師が研究を中止すべきであると判断した場合 <p>※ 責任医師は、中止理由の如何にかかわらず、理由及び日付について症例報告書に記載し、プロトコル治療期に入っていた場合には中止時点で感染に関する検査及び調査を行う。</p> <p>※ 有害事象については研究中止後も回復、もしくは症状が安定または固定するまで追跡調査を行う</p> <p>※ 研究中止後は適切な治療を行う。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>当施設では、先行する臨床研究として、平成16年から平成20年にかけて「自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討」を行っており、全例で骨再生を認めた。培養自己骨髄間質細胞の移植、およびその後の観察期間中に、本治療に起因すると考えられる副作用などの有害事象は全8症例で認められていない。細胞移植による骨再生が行なわれた8例におけるインプラントの骨結合は、93%(29本中27本)であり、移植自家骨に対するインプラント埋入の骨結合と同程度の成功率であった。以上から、自己培養骨髄間質細胞を用いた歯槽骨再生治療は安全かつ有用であると考えられる。本臨床研究は、より効率的な骨再生を行うためにヒト細胞を用いた動物実験を行い、先行臨床研究のプロトコルを改良したものであるため、有効性、安全性に関しては先行研究と同等、あるいは、それ以上と考えられる。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	添付文書「実施計画書 自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討（第Ⅰ、Ⅱa相試験）」に記載。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>1 被験者の保護</p> <p>1) 本研究に関する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って実施する。</p> <p>2) 試験実施計画書を、東京大学医科学研究所附属病院の「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」においてその倫理性、科学的妥当性について十分審議を行い、承認された後に研究を実施する。また、その変更についても、同様に十分審議を行い、承認された後に研究を実施する。</p> <p>3) 被験者から研究参加の同意を取得する際には、十分にその内容について説明を行い、被験者本人に対して研究に参加するか否かを決定するのに十分な時間と質問をする機会を与え、自由意思による同意を文書により取得する。</p> <p>4) 同意書及び説明文書の作成ならびにその変更について、責任医師、副責任医師および分担医師は医科学研究所附属病院の「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」の承認を得た後これを使用する。また、変更の場合は、研究への継続参加について改めて被験者の同意を文書により得る。</p> <p>2 被験者への説明文及び同意</p> <p>1) 責任医師、副責任医師または分担医師は研究の開始に先立って、対象となる被験者本人に説明文書を手渡して十分に説明する。説明を行なうのは、医師または歯科医師とする。被験者への説明は被験者のプライバシーに十分配慮した上で、詳細に研究内容・被験者の利益・危険・権利について被験者に説明する。なお説明は骨髄穿刺時と細胞移植時に行い、それぞれに同意を得る。</p> <p>2) 同意文書には、説明を行った責任医師、副責任医師または分担医師と被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。</p> <p>3) 研究協力者が補足的な説明を行う場合、研究協力者は同意文書へ記名捺印または署名し、日付を記入する。</p> <p>4) 同意文書に必要事項が記入された後、2部コピーし、一部は被験者本人に、一部は責任医師が保管し、原本はカルテに保管する。</p>
説明事項	<p>1) 本臨床研究の目的について</p> <p>2) 本臨床研究の対象について</p> <p>3) 本臨床研究の実施期間について</p> <p>4) 自己骨髄間質細胞とそれを用いた骨再生法に期待される効果について</p> <p>5) 自己骨髄間質細胞を用いた骨再生を行う際に考えられる有害事象・副作用について</p> <p>6) 臨床試験の進め方(手順・スケジュール、手術法)について</p> <p>7) 本臨床研究で行う方法以外の治療法について</p> <p>8) 本臨床研究終了後の治療について</p> <p>9) 本臨床研究による健康被害が発生した際の処置について</p> <p>10) プライバシーの保護について</p> <p>11) 拒否・中止の権利について</p> <p>12) 診療記録の閲覧について</p> <p>13) 知的財産権について</p> <p>14) 当該臨床研究に関連する企業等との関係について</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	
研究が必要不可欠である理由	
代諾者の選定方針	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	既に実施されている臨床研究及び当施設での先行臨床研究から、ヒト骨髄間質細胞の骨再生能力には、患者間で差(個体差)があることが明らかになってきた。本臨床研究に先立って行った基礎研究の結果から、ヒト骨髄間質細胞の骨再生能の個体差を回避する方法が示唆された。本臨床研究は、その成果に基づいたものであり、より安定した骨再生法であることが期待される。また、細胞調製プロトコルが簡便化されるため、実用化に近い骨再生法として有用性が高いと考えられる。
--	--

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)

- 研究者の略歴及び研究業績(研究者略歴ファイル参照)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(研究機関の施設の状況(CPC)ファイル参照)
- 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(細胞の品質等に関する研究成果ファイル参照)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(同様の臨床研究に関する内外の研究状況ファイル参照)
- 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(臨床研究の概要ファイル参照)
- 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(インフォームド・コンセントファイル参照)
- その他(資料内容:実施計画書ファイル)
- その他(資料内容:歯槽骨再生標準手順書(SOP)ファイル)
- その他(資料内容:添付資料として資料1-11、その中に上記を含む)

「自己骨髄由来培養骨芽細胞様細胞を用いた歯槽骨再生法の検討」の概要

一般的に齧食（ムシ歯）や歯周炎（歯槽膿漏）で歯がなくなった際、歯の無い部分が少数の場合には隣り合った歯を支えにしたブリッジで治療される。また、多数の歯が無くなってしまった場合には、はめはずし式の入れ歯で治療が行なわれる。しかしながら、ブリッジの場合は隣り合った健康な歯を削らなければならない場合があり、入れ歯の場合は良く噛めなかったり、異物感が強かったりといった問題がしばしば起こる。近年、これらの治療に代わって人工歯根（インプラント）が使われるようになってきている。最近では治療成績も大変良くなり、患者さんの満足度も高いものになっている。インプラント治療では、チタン性の金属のスクリューを骨に埋め込んで、人工の歯の支えとして使用する。したがって、インプラント治療には、このスクリューを支えるために、あごの骨が十分残っていることが重要である。しかしながら、歯がなくなると歯を支えていた骨に力が加わらなくなくなるために、骨は吸収されやすくなってしまふ。骨が吸収されていくと、インプラントを埋め込むスペースが確保できない場合や、十分にインプラントを支えることが難しい場合も少なくない。従来このような患者さんに対しては、患者さん自身の腰骨や顎から骨を取ってきて、骨のやせた部分に移植する方法が行われてきた。しかしながら、骨を取るという手術は患者さんの体に対する負担があり、特に必要な骨の量が多い場合には、治療後の経過も必ずしもよいものではない。一方人工の骨の代わりになるような材料も開発されているが、人工の材料のみで骨の再生が十分に得られる場合は限られている。したがって、インプラントのための骨が十分でない患者さんに対して、体に対する負担が小さく、安定した結果の得られる新しい治療法を確立することが強く望まれている。本研究で行なうのは、自己の骨の中にある細胞を用いてあごの骨を再生させる治療法であり、従来試された方法の問題点を改善し、さらに確実性を高めることを目指した方法である。

再生治療とは、細胞、体の中で吸収される材料などを用いて、さまざまな体の部分を再生させる新たな医療である。これまで、アメリカや韓国などで皮膚、軟骨などの再生治療が企業を通じて実用化されている。骨髄（骨の内部にある組織）中に含まれる特殊な細胞は、増殖するとともに、いろいろな組織をつくる細胞になることのできる能力を持つ。たとえば、骨、軟骨、脂肪などの組織を作ることが知られている。この細胞を培養し、薬剤によって骨を作ることのできる骨芽細胞へと変化させることが可能であり、これまでの動物実験や臨床試験の結果により効果が示されている。当施設でも、平成16年より8名の患者を対象として、骨の中の細胞を用いたあごの骨の再生治療の臨床試験を行った。その結果、骨の再生が確認され、副作用は見られていない。しかしながら、手技の煩雑さや骨再生の速度に個人差があるなどの問題が明らかとなった。従って、広くこの治療を普及させるためには、細胞調製が簡便であるとともに、個人差の影響を最小限とし、安定した治療効果の得られる方法へと改善することが必要と考え、基礎研究によってその方法を決定した。本臨床試験は、この改善された方法の安全性と有効性を判定し、前回の臨床研究の結果と比較検討するものである。

試験の方法としては、外来にて局所麻酔を行ない、腸骨（腰骨）に特殊な針を挿入する。その針から骨髄液（20 ml）を注射器で採取し、この中から骨を作る細胞を増殖させ、足場となる材料の上で骨をつくる細胞へと変化させる。用いる足場は、すでに人工の骨として整形外科の治療に使われている材料である。この細胞と足場を、あごの骨が吸収してインプラントを支えることのできない部分に移植する。第Ⅰ相臨床試験として15名、第Ⅱa相臨床試験としてさらに10名の患者にこの治療法を試みることを予定している。治療開始前3ヶ月以内に検査と観察を行い、対象となるかどうかの判断を行なう。細胞移植を行なった後、16週を目安にインプラントの手術を行い、術後2年まで定期的に経過観察を行なう。骨再生の評価として、レントゲン写真による評価と、インプラントの手術時に骨を一部採取して、標本を顕微鏡で評価する。また、断層写真（CT）を撮影し、コンピューターソフト上で再生された骨量の継時的な変化を観察する。さらに再生骨部分に埋入されたインプラントの経過についても確認する。

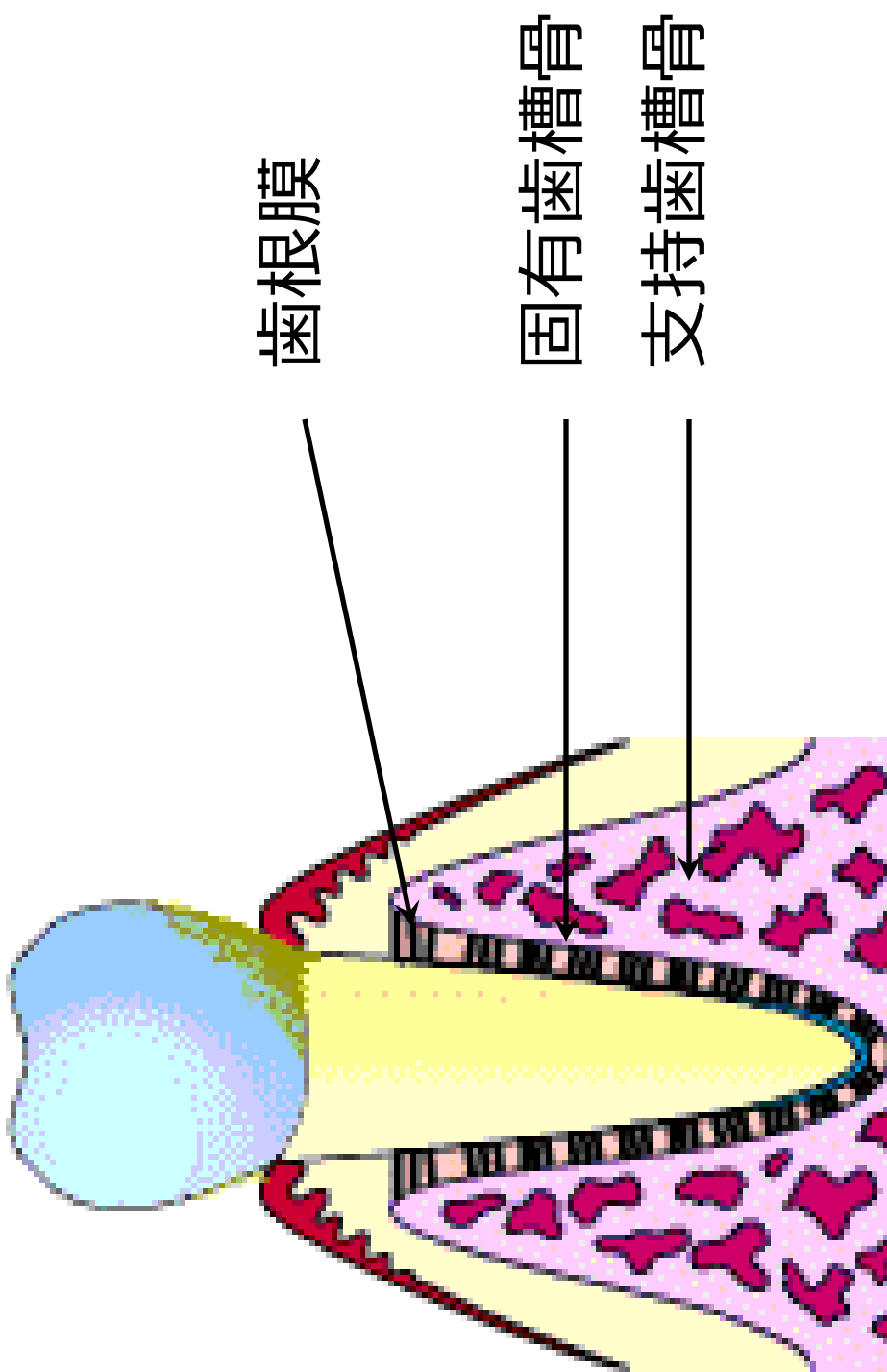
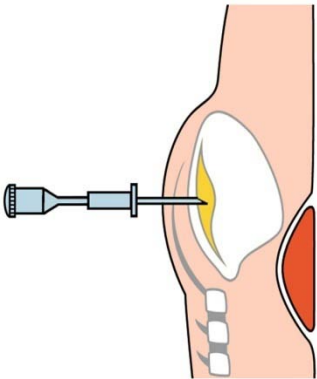
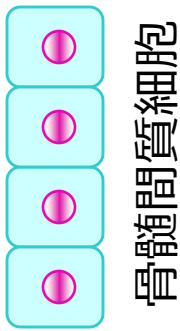


図1. 固有歯槽骨、支持歯槽骨および歯根膜の模式図

腸骨（こし骨）から
20mLほど採取します



骨髓液の採取



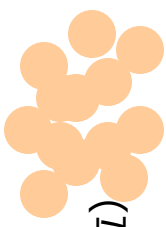
骨髓間質細胞

細胞を十分な量に
増やします

3～4週間



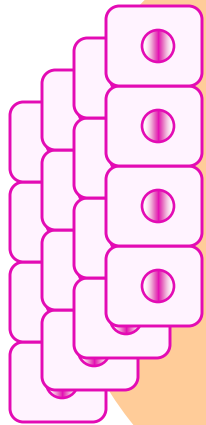
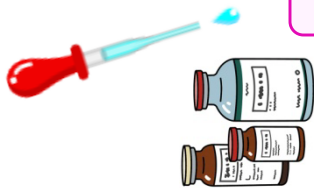
リン酸カルシウム
でできており、細胞の
足場となります



生体材料
(β-TCP 顆粒)

足場となる顆粒の
上で、試薬を加え、
骨芽細胞様細胞へ
と育てます
(分化誘導)

2週間



骨芽細胞様細胞

手術室にて歯槽骨
の欠損部に培養骨
を移植します



手術（培養骨の移植）

図2. 骨髓液の採取から培養骨の移植までの流れ

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22年 10月 12日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市山田丘 2-15
	名称	大阪大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 福澤 正洋

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
「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験」	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科） 教授 西田 幸二

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成22年10月12日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 西田 幸二
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	試験許可日から3年間、10症例
治療研究の概要	有効な治療法がない角膜上皮幹細胞疲弊症を対象にして、有効な治療法を確立することを目的。培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、ディスパーゼ・トリプシン処理の後に未来医療センターCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、手術室にて移植する。一年後に角膜上皮欠損のない面積を測定し有効性を評価する。
その他（外国での状況等）	大阪大学では、2003年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究を実施（単群無対照オープン試験）。自己脂肪組織由来細胞をフィーダー細胞として共培養した。4例の結果、術後13から15ヶ月後においていずれも角膜は透明化し、視力も有意に改善し、特に大きな有害事象は発生せず安全性を確認した。さらに、両眼の角膜上皮幹細胞が完全に欠損している患者6例を対象として、顕著な改善を認めている。
新規性について	本研究では、3T3-J2細胞をフィーダー細胞とするプロトコルに修正して実施。更に先進医療として治療法の確立を目指す。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
研究機関	
名称	大阪大学医学部附属病院
所在地	〒 565-0871 吹田市山田丘2-15
電話番号	06-6879-5111
FAX番号	06-6879-5207
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	福澤 正洋 印
研究責任者	
所属	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)
役職	教授
氏名	西田 幸二 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-3456 /Fax: 06-6879-3458
E-mail	knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科
専攻科目	眼科
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	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義 (別紙 実施計画書内 「1.研究目的及び2.経緯」 参照)	これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。本治療法が確立されると、これらの角結膜疾患患者の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できる。本治療法の有効性が確立され、先進医療として承認されれば、標準的な治療となる可能性があり本研究意義は極めて高いと言える。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	従来の治療法では角膜上皮幹細胞疲弊症に対する十分な治療効果はない。本療法では自己の口腔細胞を細胞源として使用するため、免疫学的問題、および、両眼性の病態における細胞供給源の問題を回避できる。また、使用する培養口腔粘膜上皮細胞シートは温度応答性培養皿の技術を使用することにより、強固で質の良いものが移植に使用できる。これらの特徴より、難治性である角膜上皮幹細胞疲弊症に対しても十分な治療効果があると期待できるため、本疾患を対象疾患として選定した。
被験者等の選定基準	(別紙 実施計画書内 「3.対象疾患と適格基準」 参照)
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する (詳細は「臨床研究の実施計画」の「7. 観察・検査・評価項目とスケジュール」、「9. エンドポイントの定義と評価」、「14. 統計的考察」を参照) 詳細は「臨床研究の実施計画」の「6. 治療計画」を参照)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	(別紙 実施計画書内「5.治療計画」参照)
臨床研究の実施計画	(別紙 実施計画書「本文全文」参照)
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。
説明事項	説明文書「患者さんへ」、「インフォームド・コンセントのチェックシート」及び同意書、同意撤回書書式参照
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	別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	(別紙 実施計画書内「8.被験者の安全性の確保」参照)
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、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。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。この際には、日常の治療の場合と同様に、保険診療により検査及び治療を行うことになり、別途、補償制度はない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	症例の取り扱いにおいては、被験者識別コードを使用することとする。また、データセンター独自の登録番号を有する為、同様に組み合わせて保管する。 プロジェクト番号：HM****+症例通し番号：001～（大阪大学医学部附属病院）
その他	本研究に関わるものは被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払わなければならない。また、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
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 style="margin-left: 20px;">本臨床研究にかかる費用は、研究責任者（又は大阪大学医学部附属病院）が負担する。</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>角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。近年、この疾患に対して、羊膜やフィブリンゲルを用いた培養細胞移植術はいくつかの国内外の施設において、臨床試験が開始されている。本研究では温度応答性培養皿を使用することで、移植の際にキャリアを必要としないことが、他に全くないところであり、また利点である。また、本臨床研究で使用する3T3-J2細胞は、培養表皮細胞「ジェイス®」（J-TEC社）のフィーダー細胞として承認を得ていることから、安全性について問題がないと考えられる。また、今回使用する3T3-J2細胞は、細菌・カビ・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染伝播の危険性が極めて低いと考える（「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」厚生労働省医政局研究開発振興課長通知医政研発第0702001号 2004年7月2日）ことから、3T3-J2細胞をフィーダー細胞として用いて培養上皮細胞シートを作製する本臨床研究実施が可能であると判断した。</p> <p>培養に使用する血清については、3T3-J2細胞との相性からウシ血清を用いることとしたが、眼科領域においても3T3-J2細胞およびウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数例（112例）の報告があり、その有効性および安全性が立証されている。</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○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)

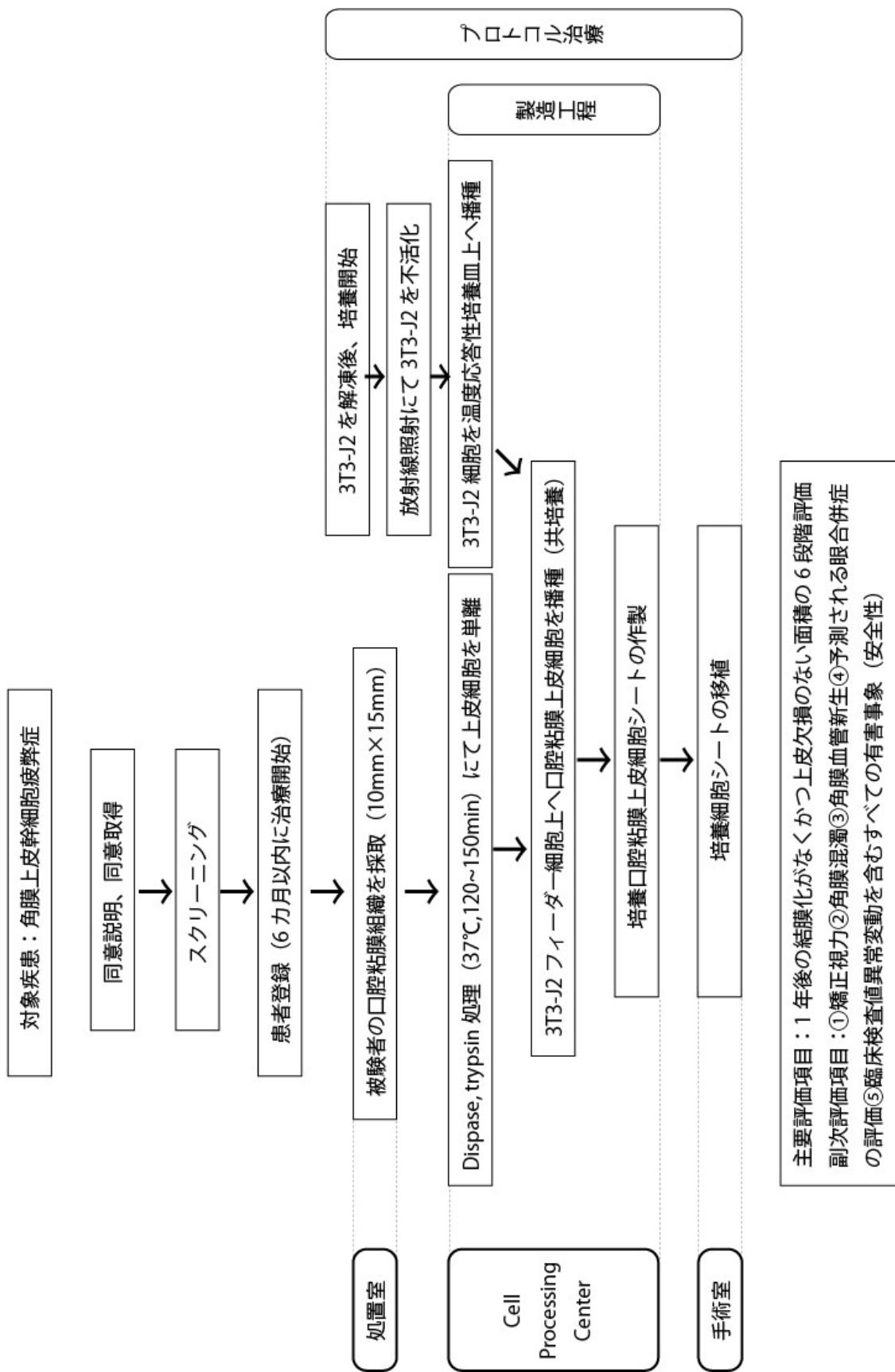
- 研究者の略歴及び研究業績 (別紙1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙8~17)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 (別紙2に記載)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書及び別紙2に記載)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (別紙3)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 (別紙6)
- その他(資料内容: 別紙4 製品標準書)
- その他(資料内容: 別紙5 原材料(試薬等)の品質保証書))
- その他(資料内容: 別紙7 ヒト幹細胞臨床研究規定及び審査委員会名簿)
- その他(資料内容: 参考文献 New England Journal of Medicine 2004, Nishida et al.)
- その他(資料内容: 参考文献 第48回未来医療研究審査委員会報告資料 大阪大学)

要約

項目	内容
研究課題	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
総括責任者	西田 幸二（大阪大学大学院医学研究科脳神経感覚器外科学（眼科））
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間および対象症例数	症例登録期間を 3年（本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから3年間、患者登録を受理する）とし、最終登録症例追跡完了までとする。目標登録症例数は10例とする。
治療研究の概要	本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討することである。角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。本治療法が確立されると、これらの角結膜疾患患者の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できる。今回、患者数を増やし有効性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施することを計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進めていくことをめざす。
その他（外国での状況や新規性について）	口腔粘膜上皮細胞を利用した培養上皮細胞移植術は、これまでにいくつか国内外の施設で施行されているが、上皮細胞をシート化して単独で移植した報告は我々のグループのみである。これにより、細胞間結合や細胞外マトリックスを構成タンパク維持された、強固な接着性を良い細胞シートを得ることができる。我々は大阪大学医学部医学倫理委員会での承認を得て、2003年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の単群無対照オープン試験を実施した。対象とした4例において有害事象は発生せず、角膜は透明化し、視力も有意に改善した。更に研究課題『難治性角膜疾患に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験』において、両眼の難治性角結膜上皮疾患により角膜上皮幹細胞が完全に欠損している6例に対して移植を行った。その結果、有害事象は術中血圧上昇など軽微なもので問題ないと考えられた。また、6ヶ月後では全例で眼表面の状態は改善した。今回、患者数を増やし有効性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施し、その

	有効性と安全性を検証する。本試験の成果を基盤として、本方法が先進医療に認可されることをめざしている。
観察検査項目およびスケジュールの概要	<p>細隙灯顕微鏡検査による結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積の6段階評価。さらに、角膜混濁、角膜血管新生、安全性評価の各項目についてスクリーニング時、移植前、移植後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年に評価する。視力検査も同様のスケジュールで実施する。口腔内観察は、スクリーニング時、移植前に実施し、血液検査はスクリーニング時、口腔粘膜組織採取時、移植前に実施し評価する。</p> <p>感染症検査についてはS HBs-AG、HCV-AB、HIV、HTLV-1をスクリーニング時に実施し評価する。</p>
主要評価項目および副次的評価項目	<p>主要評価項目は 1 年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積（6段階の Grading 評価（有効性）を用いる）。</p> <p>副次評価項目は矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管、予測される眼合併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象とした。</p>

臨床研究シエーマ



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 10 月 14 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 (〒980 - 8575)	
	名称	東北大学大学院医学系研究科 022-717-8007 (電話番号) 022-717-7873 (FAX 番号)	
	研究機関の長 役職名・氏名	東北大学大学院医学系研究科 医学系研究科長	山本 雅之



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
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座眼科学分野 准教授 布施 昇男

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成22年10月14日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東北大学医学系研究科 布施 昇男
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	試験許可日から3年間、10症例
治療研究の概要	有効な治療法がない角膜上皮幹細胞疲弊症を対象にして、有効な治療法を確立することを目的。培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、ディスパーゼ・トリプシン処理の後に東北大学未来医工学治療開発センターCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞上に培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し手術室で移植する。一年後に角膜上皮欠損のない面積を測定し有効性を評価する。
その他（外国での状況等）	大阪大学で、2003年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究を実施（単群無対照オープン試験）。自己脂肪組織由来細胞をフィーダー細胞として、培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製して移植した。4例の結果、術後13から15ヶ月後においていずれも角膜は透明化し、視力も有意に改善し、特に大きな有害事象は発生せず安全性を確認した。さらに、両眼の角膜上皮幹細胞が完全に欠損している患者6例を対象として、顕著な改善を認めている。
新規性について	東北大学において新たに施行することに新規性が認められる。更に先進医療として治療法の確立を目指す。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験		
研究機関			
名称	東北大学医学系研究科		
所在地	〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1		
電話番号	022-717-7000		
FAX番号	022-717-7298		
研究機関の長			
役職	医学系研究科長		
氏名	山本 雅之		印
研究責任者			
所属	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座眼科学分野		
役職	准教授		
氏名	布施 昇男		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 022-717-7294 /Fax: 022-717-7298	
	E-mail	fusen @ oph.med.tohoku.ac.jp	
最終学歴	東北大学大学院医学系研究科		
専攻科目	眼科		
その他の研究者	研究者一覧参照		
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			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性及び安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性及び安全性がさらに示されれば、先進医療とすることを旨とし、さらに普及させることを目指す。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙19 臨床プロトールの5.選択規準参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	口腔粘膜上皮細胞
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 (注)「臨床研究の実施計画」欄
他の医療機関への授与・販売	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は別紙19 臨床プロトールの9.有害事象の評価と報告、11.1.2.副次エンドポイントを参照)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	本治療法は、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を収めている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3.J2株及7β3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再牛

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>医療への指針」に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。</p> <p>本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、先行する2つの臨床研究における培養細胞シート作製とは異なり、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。</p>				
臨床研究の実施計画	<p>別紙19臨床プロトコル及び別紙20実施計画書(東北大学)を参照</p> <p>(注)大阪大学とデータセンターを共有し、施設間の結果の違いを解析する可能性がある</p>				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">手続</td> <td>別紙19臨床プロトコル13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>別紙6説明同意文章を参照</td> </tr> </table>	手続	別紙19臨床プロトコル13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照	説明事項	別紙6説明同意文章を参照	
手続	別紙19臨床プロトコル13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照				
説明事項	別紙6説明同意文章を参照				
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					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td>該当しない</td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>該当しない</td> </tr> </table>	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	
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態が生じた場合の対処方法	別紙19臨床プロトコル「17.2.試験の早期中止」を参照				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、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。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>				
臨床研究に伴う補償					
補償の有無	④ 無				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

補償が有る場合、その内容	別紙19臨床プロトコール「14.3.健康被害の補償及び保険への加入」を参照
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	別紙20実施計画書(東北大学)IV-3<個人情報の取り扱いについて>を参照
その他	本研究に係わるものは被験者の個人情報の保護に最大限努めるものとする。さらに、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
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>本臨床研究にかかる費用は、研究費あるいは病院からの資金より支出する。</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>本治療法はすでに西田幸二らによって臨床試験が行われており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。この治療法を新規施設である東北大学においても施行す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。

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 (別紙2)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙9-18)
- 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4に記載)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書および別紙4に記載)
- 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 (別紙3)
- 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 (別紙7)
- その他(資料内容: 別紙1 研究の流れを示した図やイラストなど)
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書)
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書)
- その他(資料内容: 別紙6 原材料(試薬等)の品質保証書類)
- その他(資料内容: 別紙8 倫理審査委員会関連書類)
- その他(資料内容: 別紙19 臨床プロトコール)
- その他(資料内容: 別紙20 実施計画書(東北大学))

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

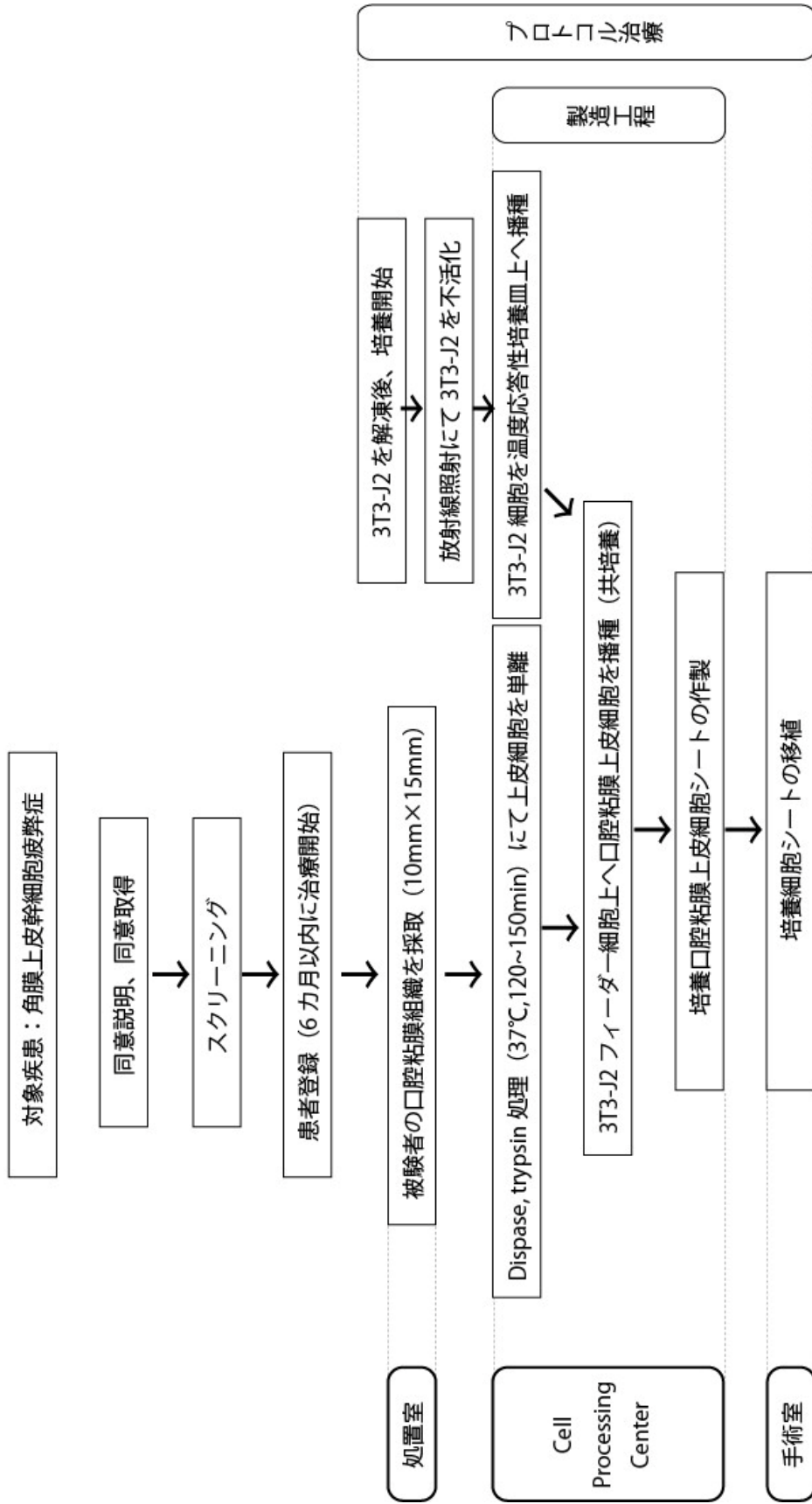
その他(資料内容: 別紙21 症例報告書)

要約

項目	内容
研究課題	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
総括責任者	布施昇男（東北大学大学院医学系研究科眼科学）
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間および対象症例数	症例登録期間を 4年（本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから4年間、患者登録を受理する）とし、最終登録症例追跡完了までとする。目標登録症例数は10例とする。
治療研究の概要	本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討することである。角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。本治療法が確立されると、これらの角結膜疾患患者の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できる。今回、患者数を増やし有効性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施することを計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進めていくことをめざす。
その他（外国での状況や新規性について）	口腔粘膜上皮細胞を利用した培養上皮細胞移植術は、これまでにいくつか国内外の施設で施行されているが、上皮細胞をシート化して移植した報告は我々のグループのみである。これにより、細胞間結合や細胞外マトリックスを構成タンパク維持された、強固な接着性を良い細胞シートを得ることができる。大阪大学医学部医学倫理委員会での承認を得て、2003年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の単群無対照オープン試験を実施した。対象とした4例において有害事象は発生せず、角膜は透明化し、視力も有意に改善した。更に研究課題『難治性角膜疾患に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験』において、両眼の難治性角結膜上皮疾患により角膜上皮幹細胞が完全に欠損している6例に対して移植を行った。その結果、有害事象は術中血圧上昇など軽微なもので問題ないと考えられた。また、6ヶ月後では全例で眼表面の状態は改善した。今回、患者数を増やし有効性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施し、その有効性と安

	<p>全性を検証する。本試験の成果を基盤として、本方法が先進医療に認可されることをめざしている。</p>
<p>観察検査項目およびスケジュールの概要</p>	<p>細隙灯顕微鏡検査による結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積の6段階評価。さらに、角膜混濁、角膜血管新生、安全性評価の各項目についてスクリーニング時、移植前、移植後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年に評価する。視力検査も同様のスケジュールで実施する。口腔内観察は、スクリーニング時、移植前に実施し、血液検査はスクリーニング時、口腔粘膜組織採取時、移植前に実施し評価する。</p> <p>感染症検査については梅毒、S HBs-AG、HCV-AB、HIV、HTLV-1をスクリーニング時に実施し評価する。</p>
<p>主要評価項目および副次的評価項目</p>	<p>主要評価項目は 1 年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積（6段階の Grading 評価（有効性）を用いる）。</p> <p>副次評価項目は矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管、予測される眼合併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象とした。</p>

臨床研究シエーマ



主要評価項目：1年後の結膜化がなくかつ上皮欠損のない面積の6段階評価
 副次評価項目：①矯正視力②角膜混濁③角膜血管新生④予測される眼合併症
 の評価⑤臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象（安全性）