


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

<p>役職</p>	
<p>氏名</p>	
<p>臨床研究の目的・意義</p>	<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>
<p>臨床研究の対象疾患</p>	
<p>名称</p>	<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>
<p>選定理由</p>	<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るが、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%;"> <tr> <td data-bbox="172 1921 544 1984">種類</td> <td data-bbox="544 1921 1465 1984">ヒト培養耳介軟骨細胞</td> </tr> <tr> <td data-bbox="172 1984 544 2047">由来</td> <td data-bbox="544 1984 1465 2047"> <input checked="" type="radio"/> 自己 <input type="radio"/> 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="172 2047 544 2098">採取、調製、移植又は</td> <td data-bbox="544 2047 1465 2098"> (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	<input checked="" type="radio"/> 自己 <input type="radio"/> 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 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	<input checked="" type="radio"/> 自己 <input type="radio"/> 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 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、患者の個人情報を守る。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。

