第62回科学技術部会	資料4－2
平成23年3月7日	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【名古屋大学医学部附属病院】
○ 非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究. P1

【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. P43

【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）. P82

【財団法人先端医療振興財団先端医療センター病院】
○ 慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療. P116

平成 23 年 2 月 7 日

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長　永井良三

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

１．非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究
申請者：名古屋大学医学部附属病院　病院長　松尾　清一
申請日：平成 21 年 8 月 11 日

１．ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究
申請年月日	平成２１年８月１１日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：名古屋大学医学部附属病院 研究責任者：後藤　百万
対象疾患	腹圧性尿失禁
ヒト幹細胞の種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間　承認後から平成 25 年 3 月 31 日まで 計 30 症例（女性 10 例、男性 20 例）
治療研究の概要	皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）は、腹部または臀部の皮下脂肪から従来の脂肪吸引法により採取し、ADRCs 分離装置により回収する。障害された尿道の括約筋及び尿道粘膜下に経尿道的内視鏡下で注入し、括約筋機能を回復させ、尿失禁を治療する。ADRCs が括約筋障害のために開いた尿道を閉鎖すること、ADRCs が括約筋再生に向かうこと、ADRCs から分泌されるサイトカインが局所の血流を改善することなどが、尿失禁を改善させる機序と考えられる。
その他（外国での状況等）	ADRCs を用いた腹圧性尿失禁治療は国内外において行われていない。オーストリアにおいてヒト培養自己骨格筋細胞を使用する臨床再生治療が行われているが、培養過程における安全性の問題が懸念される。
新規性について	ADRCsを用いる本研究では、細胞供給源として大量の前駆細胞が含まれる脂肪組織を用いる。細胞分離装置を用いることで、短時間で前駆細胞が得られる。さらに、腹圧性尿失禁に対する、ADRCsを用いた臨床研究は世界で初めてのものであるという点で、新規性が極めて高い。

２．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

１）第１回審議
①開催日時：　平成 21 年 10 月 7 日（水）17:00～19:00
（第 9 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
平成 21 年 8 月 11 日付けで名古屋大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：腹圧性尿失禁）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。
各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）
１．プロトコルについて
○　研究実施の妥当性に関して、治療のコンセプトをさらに深く検討してほしい。特にラットの前臨床研究では、機序を更に詳細に検討すべき。
○　対象疾患について、当該間葉細胞による腫瘍増悪効果を否定する知見がないため、前立腺癌あるいは組織学的に前立腺癌を認める症例は除外すべき。
○　傍尿道周囲への細胞の移植手技として、外尿道括約筋内への皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）の移植と膜様部尿道粘膜下への ADRCs と脂肪組織の移植を行う手技の根拠を説明が必要。

２．品質・安全性について
○　分離装置（Celution）を用いて行われる ADRCs の純度は採取ごとに大きな差異がある可能性があり、核型分析などによる安全性の担保が必要です。
○　有効性や安全性との相関性を明らかにするために、ADRCs の表面抗原等を含めた特性解析の方法の詳細を記載して欲しい。
○　感染症の伝播の危険性は低いと想定されるものの、調製中の異物混入がないことを確認するための検討方法を詳細に記載してほしい。エンドトキシン，マイコプラズマ，無菌検査，およびマイコプラズマの各検査方法についてその性能（特異性や感度）が日本薬局方に記載されている方法と同等あるいはそれ以上であることが確認されているか。

３．前臨床研究について
○　特にラットの前臨床研究で、効果がみられる機序を更に詳細に検討していただきたい。ＳＭＡ免疫染色だけでは平滑筋への分化としての根拠に乏しく、他のマーカーの併用評価が必要。
○　注入した細胞の量と比較して、定量的な評価はされているか。細胞増殖能や細胞分裂能はどのくらい保たれているか。特に、過剰な増殖による尿管閉塞の危険はないか。
○　腹圧性尿失禁ラットモデルでの研究成果のまとめとして、HGF や VEGF 産生を明らかにしているが、ADRCs が産生細胞であるのか明らかにすべき。

○　ヒトに投与する前に、中型・大型動物を用いた前臨床研究を行い安全性と有効性の評価が求められる。

４．インフォームドコンセントについて
○　説明文書が被験者には難しい表現と思われるので、全体をわかりやすく、理解できるように書きなおして欲しい。
○　この臨床研究が、従来の治療方法とどのように違うのか、どこが新規の治療なのか、有効性を示す機序をわかりやすく説明してほしい。
○　説明同意文書に、副作用やリスク等の説明が十分でないように思われるので、追加されたい。
○　個人情報保護の具体的方法が記載されていない。試料及び資料が連結可能匿名化で保存されること、保管期間が説明されていない。

２）第２回審議
①開催日時：　平成 22 年 7 月 6 日（火）15:00～17:00
（第 12 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。
各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）
１．プロトコルについて
○　機序の更なる検討が望まれる。注入した細胞などによる bulking 効果を期待するものであるならば、従来行われてきたコラーゲン注入療法とはどの様に違うか？コラーゲンが入手できなくなったとのことであるが、その他の注入する製品などとの比較はどの様になっているか説明が必要。
○　注入した脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）が平滑筋に分化していることの判定は更なる検討が必要。特異性の高い分化マーカーを用いて評価して欲しい。また、標識細胞を用いて平滑筋芽細胞が ADRCs 由来なのか明らかにすべき。
○　採取した ADRCs にはかなりのばらつきがあると回答されています。どのような細胞 population を投与したときに臨床的な効果やあるいは安全性の問題点が認められたのか、臨床研究を通じて評価することが必要。

３．前臨床研究について
○　注入した細胞がどの程度平滑筋に分化しているのか示されたデータでは不明である。定量的に示して頂きたい。その際には、標識した細胞を注入し、平滑筋に分化した細胞の割合を示すなどの追加検討が必要。

４．インフォームドコンセントについて

○作用機序として、機械的な侵襲による瘢痕化は考えられないか？その場合は再生医療というよりはむしろ組織の硬化療法ではないか。臓器に侵襲を加えることで、将来的に副作用が継続する懸念もある。また、被検者に過剰な期待を抱かせる様なインフォームドコンセントになっていないか。記載には注意が必要である。

３）第3回審議
①開催日時：　平成23年2月2日（水）15:00～17:30
（第14回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、名古屋大学医学部附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

３．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第１回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

（研究計画書）
○　本研究において治療効果を期待する機序として、３つの要素が説明された。第一に、ラットおよびブタにおける基礎実験で確認された「注入した脂肪幹細胞・脂肪細胞のbulking効果による尿道抵抗の上昇」。これは、ヒトにおける臨床結果でも、尿道閉鎖圧の上昇、および機能的尿道長の延長が確認されています。第2には、「尿道括約筋に注入した脂肪幹細胞が平滑筋に分化する可能性」による、尿道括約筋機能の改善です。ラットおよびブタの基礎実験により、注入した脂肪幹細胞が平滑筋に分化する可能性を示している。第３は、注入した脂肪幹細胞から「サイトカインが分泌され、局所の血流を増加する」ことにより括約筋機能を改善するというもの。ラットの実験で、脂肪幹細胞がHGFやVEGFを分泌すること、またヒト臨床結果で、脂肪幹細胞の傍尿道への注入後、造影超音波検査により、経時的に局所の血流が増加していくことから、示唆された。
○　従来用いられたコラーゲン注入では、傍尿道に注入されたコラーゲンは、通常３カ月以内に吸収され、注入部から消失する。実際に、コラーゲン注入の尿失禁治療効果は、２週間から３カ月以内に低下あるいは消失することが、報告されており、実地臨床においても、コラーゲン注入の効果は一時的ということが一般的なコンセンサスとなっている。昨年の１２月まででバード社のウシコラーゲンが日本国内で使用可能でありましたが、需要が著しく低下し輸入を中止した。現時点ではコラーゲン注入療法に代わって本邦で用いることのできる注入物質はないことを記載した。
○　抽出した脂肪組織由来幹細胞を注入する前一部保存し、その細胞特性をフローサイトメトリーで解析する。１）サイトカイン分泌能、２）臨床自覚所見

３）他覚所見（(a) 尿失禁自覚スコアーb)尿失禁定量 c)造影超音波検査での細胞注入部位での血流変化）を比較検討することとした。

（前臨床研究）
○　グリーンラットの脂肪組織由来幹細胞をヌードラットの傍尿道周囲に注入したところ約７０％が注入した細胞とαsmooth muscle 陽性細胞とマージし注入細胞が平滑筋細胞に分化した可能性を示唆した。
○　ブタを用いた実験では、細胞注入４週間で buking 効果の原因となる尿道内腔に突出する瘤を認めその内部の細胞はデスミン、α smooth muscle actin,カルポニン typel,ミオシン heavy chain で共に染色され平滑筋構造を認めた。

（同意説明文書）
○　機械的な侵襲による瘢痕化の危険性については、動物実験の組織学的検討で線維化は認められず、前述のように注入細胞による瘤形成、平滑筋への分化がみられた。
　被験者に過度の期待を抱かせることは避けるべきで、被験者への説明書の期待される効果の項目で、「今回の治療方法は世界で初めて行われるものですので、臨床的な有効性については、わかっておらず、本治療の有効性と安全性を確認することが本臨床研究の目的です」というように述べております。また、もちろんヒトにおいて注入した脂肪幹細胞が平滑筋に分化するかどうかは不明で、「平滑筋への分化については、腹圧性尿失禁ラットモデルにて平滑筋への分化が推測される」とのみ説明書で述べた。
○　前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後 5 年以上経過し、局所再発、転移所見のない難治性腹圧性尿失禁を有する５例の患者さんに対して、2009 年 1 月から 4 月の間に名古屋大学付属病院倫理員会で承認を得て、本治療を実施いたした。その結果について、詳細な説明を記載した。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

　名古屋大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：腹圧性尿失禁）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。
　次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 21 年 8 月 11 日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
	名称	名古屋大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・　松尾　清一

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
非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究	名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科学・教授・後藤百万

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究

研究機関

名称	名古屋大学医学部附属病院
所在地	〒 466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
電話番号	052-744-2111
FAX番号	052-744-2785

研究機関の長

役職	病院長
氏名	松尾　清一　　印

研究責任者

所属	名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学
役職	教授
氏名	後藤　百万　　印
連絡先　Tel/Fax	Tel: 052-744-2985　　/Fax: 052-744-2319
E-mail	gotoh@med.nagoya-u.ac.jp
最終学歴	名古屋大学大学院医学系研究科
専攻科目	泌尿器科学、再生医学、排尿障害

その他の研究者	山本徳則（名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・講師） 服部良平（名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・准教授） 松川宜久（名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教） 佐々直人（名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教） 舟橋康人（名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・病院助教） 亀井譲（名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・教授） 鳥山和宏（名古屋大学医学部附属病院・形成外科・講師） 室原豊明（名古屋大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授） 林裕樹（名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副医療技術部長） 林啓介（名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副医療技術部長） 詳細は別紙1（研究者一覧様式）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	

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	

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	臨床研究の目的・意義：概略（詳細は別紙2） ＜目的＞ 腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により腹圧負荷時に尿が漏れるもので、直接生命に関わることはないが、生活の質を著しく阻害するQOL疾患である。妊娠・出産・加齢などが要因となる女性の腹圧性尿失禁は、本邦では約400万人が罹患していると推定されている。男性における腹圧性尿失禁は、前立腺肥大症や前立腺癌の手術後合併症として発生し、特に近年急増する前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術を受けた患者の10～40%程度に発生すると報告されている。本疾患の治療では、理学療法（骨盤底筋訓練）が初期治療として行われ、問題となる合併症はないものの、中等症以上の例には無効である。外科的治療としては、尿道スリング手術が女性腹圧性尿失禁に対して広く行われ、良好な成績が得られているが、異物を体内に留置するという欠点があり、異物としてのスリング素材による膣びらん発生が副作用として報告されている。また男性における腹圧性尿失禁に対しては、本邦で行い得る有効な外科的治療がないのが現状である。そこで我々は、2001年に発見同定された多分化能を有する皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（Adipose Derived Regeneration Cells: ADRCs）に注目し、本研究では、細胞供給源としての皮下脂肪組織から採取される自己ADRCsを用いた腹圧性尿失禁に対する新しい治療、すなわち経尿道的内視鏡下ADRCs傍尿道注入治療を開発し、その有用性と安全性を検証する。 ＜意義＞ 本研究における皮下脂肪組織の採取は、脂肪吸引という形成外科では標準的で低侵襲の方法により行うことができ、さらに脂肪組織からのADRCs採取は、分離装置を用いることにより、培養工程を必要とせず、短時間で安全に行うことができ、さらに一連の治療手技過程において、皮下脂肪採取、ADRCsの採取、採取したADRCsの経尿道的傍尿道注入を行うことができる。以上より、自己ADRCsの傍尿道注入治療は腹圧性尿失禁に対する新規非侵襲性外科的治療として、安全性が高く、有用な臨床再生療法であり、医学的意義が高いと考えられる。さらに、超高齢化社会に突入し、生活の質の向上が問われる日本社会においては、まさにQOL疾患である尿失禁に対する治療開発は、極めて重要かつ喫緊の課題であり、世界に先駆けた新規治療の開発を行う必要があるが、本研究は、腹圧性尿失禁に対する、低侵襲で、有効性の高い新規治療法の開発を行うものであり、本疾患の罹患率が非常に高く、また今後さらなる増加が推定されること、また本疾患がQOLを著しく阻害することから、本研究での新規治療法の開発は医学的意義のみならず社会的意義も高いものと考えられる。

臨床研究の対象疾患

名称	腹圧性尿失禁
選定理由	腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により、腹圧負荷時に尿が漏れるもので、女性においては本邦では約400万人の患者がいると推定されている。また、男性においては前立腺肥大症、前立腺癌の手術における括約筋障害により引き起こされ、女性に比べれば頻度は低いものの数万人の罹患者がいると推計されている。腹圧性尿失禁は直接生命にかかわることはまれであるが、日常生活の多くの領域で支障を及ぼし、生活の質を著しく障害する。本治療は、そのような症例のQOLを向上させるため有用性が高い治療法であると想定し選定した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等の選定基準	＜被験者の選定基準＞ 細胞移植で生じる効能（治療効果）・副作用・手技による合併症・利益・不利益を文書により充分に説明し、患者自らの意志および家族の理解と承諾に基づいて、細胞移植治療を希望する場合のみ施行する。以下のいずれかの患者を対象とする。 1. 限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を行った男性患者で、根治手術が施行され、再発・転移がなく（術後1年以上前立腺特異抗原：PSAが測定感度以下）、術後1年以上続く腹圧性尿失禁を有する患者。 2. 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術後またはレーザ切除後の難治性腹圧性尿失禁患者。 3. 真性腹圧性尿失禁を有する40歳以上の妊娠を希望しない女性患者で、薬物治療および理学療法が無効で、従来の手術治療を希望しない患者、あるいは、手術治療無効の患者。尿道スリング手術適応例で、手術材料に対するアレルギーを有する、あるいはアレルギーが予測される患者。 ＜除外基準＞ 1. 選定基準を満たしていても、患者からインフォームド・コンセントの得られない場合。 2. 他の合併症により余命が1年以内と考えられる場合。 3. 悪性新生物を有する、もしくは5年以内にその既往がある場合。または、諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された場合（前立腺癌に対する根治手術施行後の患者は除く）。 4. 前立腺癌マーカー(血中PSA)の上昇があり、前立腺癌の存在または再発がある、あるいは予測される患者。 5. 重大な感染症を有している場合、またはWa-R,HCV, HBV,HIVいずれかが陽性で細胞注入により増悪する可能性がある症例。 6. 重篤な肝機能障害、腎機能障害が存在する場合。 7. 白血球減少症、血小板減少症など重篤な血液疾患および輸血を必要とする重度貧血が存在する場合。 8. 妊娠中および妊娠の可能性がある場合。 9. その他、主治医が不適切と判断した場合。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞
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、投与の方法	概略：詳細および作業手順書は別紙3参照 1) 皮下脂肪組織の採取 患者腹部または臀部皮下脂肪組織に生理食塩水1000ml+1%リドカイン（キシロカイン）2ml+0.1%アドレナリン（ボスミン）1.5ml+8.4%メイロン10mlの混合液を適量注入し、形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。 2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）の分離・調整 上記で得た脂肪組織約250～300gから、ADRCs分離装置（Celution®：Cytori Therapeutics, Inc.）を用いてADRCsを分離濃縮する（1×106～8個 /5ml）。Celution®システムを用い、細胞分離酵素：Celase™を加え、ADRCsを採取する。脂肪組織由来間葉系前駆細胞の分離に使用する装置Celution®、および本装置で使用する細胞分解酵素Celase™の安全情報については、別紙3参照。 3）傍尿道周囲へのADRCs移植 5mlに分離されたADRCs（約1×106～8個）を用いて2種類の注入細胞溶液を準備し、経尿道的内視鏡下に尿道粘膜下および尿道括約筋部に注入する（方法の詳細は別紙3および別紙4参照）
調製（加工）行程	有・(無)
非自己由来材料使用	有・(無)　動物種（　　）
複数機関での実施	有・(無)
他の医療機関への授与・販売	有・(無)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

安全性についての評価	前駆細胞を用いた再生治療では、移植細胞が悪性新生物を含めた目的臓器以外へ分化することや、潜在性悪性疾患をはじめ血管新生により増悪する疾患の管理が重要と考えられる。今回用いる脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、自己組織から採取・分離するものであることに加え、培養を必要としないことより、安全性については問題ないものと考えられる。我々が行った基礎実験および本邦あるいは外国で行われた急性(ALLO)慢性心不全(PRESICE)、乳房組織欠損に対する再建治療（臨床例）においても、何ら問題となる事象は起こっていない。本臨床研究で行われる皮下脂肪採取法は、通常形成外科領域で行われている脂肪吸引法であり、その安全性は確保されている。また、局所への間葉系細胞移植に関しては、共同研究者の室原らはTACT Studyで十分な経験があり、その手技の確実性および安全性は確立している。さらに、我々の施設において、ヒト皮下から採取した脂肪組織から、今回行うと同様の方法で分離した脂肪組織由来間葉系前駆細胞について品質試験（無菌試験、分画・分化試験）を行い、さらにヒト前立腺癌細胞とADRCsを共役培養して、その安全性を確認した(別紙1　1－2)）。すでに行った全臨床実験（ブタ）での安全性有用性の確認後、臨床5症例行っており重篤な合併症は生じず、有用性も確認された。別紙3、別紙4、資料2、資料3、資料4、資料6,資料23-3,別紙11
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	名古屋大学医学部附属病院および大学院医学系研究科泌尿器科学では、本臨床研究責任者である後藤百万が教授として就任以来、積極的に腹圧性尿失禁に対する治療法の開発に携わってきた（資料1-2：業績参照）。更に、今回の脂肪組織由来間葉系前駆細胞：ADRCsの傍尿道注入治療においては、内視鏡下の傍尿道注入手技が重要であるが、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科における診療チームは本手技に熟達している。共同研究者の室原らの開発した自己間葉系細胞（骨髄単核球細胞）移植療法（TACT Study）は、虚血組織での血管新生が増強することを度重なる基礎実験[2]で証明した新たな治療戦略として臨床導入され[3]、2003年には、我が国最初の循環器領域における再生医療として高度先進医療に認可された。しかしながら、その後行われた多施設臨床研究の結果、十分な治療効果を得られない患者の存在も明らかになった[22、23]。治療効果減弱の原因として、動脈硬化因子を多く持つ患者では、治療必要量の骨髄単核球細胞数の不足や、移植細胞の機能低下が確認されている[24-27]。そこで、さらに皮下ADRCs、すなわち皮下脂肪組織を新たな細胞供給源とした新規血管新生療法を開発中であり、ヒト幹細胞指針に申請準備中である。我々は、既に今回申請する臨床研究に関する基礎実験を行い、ラット尿失禁モデルに対して、培養脂肪由来間葉系前駆細胞を傍尿道周囲に注入することにより尿道内圧の上昇と尿失禁の改善が得られることを明らかにしている[特許1）および添付資料1]。我々の基礎実験データーと保険診療で既に行なわれている内視鏡下コラーゲン注入技術を基にしたADRCs注入、さらに共同研究の室原らがこれまで行ってきた新規治療法の開発や臨床導入の経験および研究背景より、名古屋大学医学部附属病院で、前駆細胞を用いる再生医療の治療手技、治療効果判定および安全性評価に対し十分な理解を有し、高水準の臨床研究を実施するチームの形成と実施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	概略（詳細は別紙4） 1．腹圧性尿失禁再生治療適応基準の確認、患者への説明と同意後、問診、理学所見、一般検査（検尿、尿培養、血算、一般生化学検査、単純胸腹部レントゲン、心電図など）を行うとともに、悪性疾患のスクリーニング（便潜血、血中PSAを含む腫瘍マーカー、腹部超音波検査、胸部・腹部・骨盤CT）を行う。 2．皮下脂肪採取・皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（ADRCs）の分離・傍尿道周囲へのADRCs移植： ＜皮下脂肪組織の採取＞ 全身麻酔、あるいは局所および腰椎麻酔下に、患者腹部または臀部皮下脂肪組織に混合液[成分：生理食塩水1000ml+1%リドカイン（キシロカイン）2ml+0.1%アドレナリン（ボスミン）1.5ml+8.4%メイロン10ml]を適量注入し十分膨満させる。通常形成外科領域で使用される専用シリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。 ＜皮下脂肪組織の処理（ADRCsの分離）＞ 上記で得た脂肪組織約250～300gから、ADRCs分離装置（Celution®：Cytori Therapeutics, Inc.）を用いてADRCsを分離濃縮する（1×106～8個 /5ml）。細胞分離酵素：Celase™[コラゲナーゼとサーモリシンの2種類の酵素の合剤であり（資料17）、サーモリシン（商品名：Thermoase）には牛乳由来のカゼインが用いられているが、この牛乳の原産国はニュージーランドである（資料18）]を加え、消化処理を行い、細胞懸濁液の遠心分離および酵素の洗浄を自動的に閉鎖回路内で行い、ADRCsを採取する。 ＜傍尿道周囲への脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植＞ 5mlに分離されたADRCs（約1×106～8個）を用いて2種類の注入細胞溶液を準備する[（1）ADRCs 0.5～1.0 mlの細胞溶液、（2）自己脂肪20gとADRCsの4.0-4.5 mlを混和した細胞溶液]。全身麻酔、あるいは局所および腰椎麻酔下に、尿道より内視鏡を挿入し、準備した2種類の注入細胞溶液を18Gの針注射器を用いて内視鏡下に注入する。すなわち、外尿道括約筋内へ(1)溶液0.5-1.0 ml を左右各々2カ所、(2)溶液を膜様部尿道粘膜下(4,8,6時)に症例に応じてbulking効果による尿道内腔の閉鎖が内視鏡的に確認できる程度に注入する。 3．治療効果、安全性の評価： ＜主要評価項目＞ 尿失禁改善効果として、自己記入式自覚症状・QOLスコアを用いて、治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間評価を行う。スコアとしては、尿失禁症状・QOLスコア（nternational Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form）（資料5参照）と尿失禁QOLスコア（King’s Health Questionnaire）（資料5参照）を用いる。 他覚所見としては24 時間パットテストによる尿失禁量測定を治療前、治療後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月、24ヶ月、以後6ヶ月ごとに5年間評価する。また、尿流動態検査として尿道内圧測定、最大尿道閉鎖圧、機能的尿道長を治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年に評価する。 ＜安全性評価＞ 皮下脂肪吸引後の痛み・出血の有無と程度を随時評価する。血液検査としては、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、CK、BUN、Cr、電解質Na、K、Cl、Ca、CRPを治療前、治療翌日、治療後1週間、1か月に評価する。根治的前立腺摘除術後の患者については、前立腺特異抗原（PSA）測定を3か月～6か月毎に10年間行う。また、分離　ADRCsの安全性検査として、無菌試験、分画、分離試験を行う。 ＜副次評価項目＞ 画像評価として、膀胱鏡検査（治療前、治療後2週間、1年）、MRI（矢状断像脂肪強調画像）（治療前、治療後2週間、3か月、6か月、1年、以後1年ごとに10年まで）、経膣または直腸的造影超音波検査（治療前、治療後2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年）を行う。 1）2）については細胞注入後定期的な尿道内圧測定を行い評価します。 培養した1）サイトカイン分泌能、2）臨床自覚所見3）他覚所見（(a)尿失禁自覚スコアーb)尿失禁定量c)造影超音波検査での細胞注入部位での血流変化）を比較検討します。 [illegible]
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	対象疾患の被験者（患者）に対し、主治医またはインフォームド・コンセント担当医が同臨床研究の内容について、説明書（別紙5）に沿ってその利点、欠点を含めた十分な説明を行い、被験者本人が、十分な理解のうえ、本臨床研究への参加を選択された場合に同意書を頂く。どのような場合においても本臨床研究における安全性確保を最優先とする。本研究への参加はあくまでも患者の自由意志であり、不参加の場合にもなんら不利益を得ないこと、また同意後の撤回も可能であることも十分に説明する。 本研究の対象者は、成人であり、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とはしないため、代諾者は必要ではないが、本学では、通常の手術前の説明（インフォームド・コンセント）においても、家族に同席していただき、本人とともに同意書に署名していただくことを推奨している。したがって、本臨床研究の新規性、内容の十分な理解のために被験者とともに家族が同席し、本人と一緒に説明を聞いていただくことが望ましい。 本研究は、通常の脂肪吸引法により得られた皮下脂肪組織より抽出された脂肪組織間葉系前駆細胞を傍尿道周囲へ内視鏡下で移植する臨床再生療法である。したがって、手術前の通常の全身麻酔、あるいは腰椎麻酔、局所麻酔下の脂肪吸引術に対する説明、インフォームド・コンセント、同意書作成を初めに行い、その後に本臨床研究に関する説明、インフォームド・コンセント、同意書作成を実施する。
説明事項	患者説明書は別紙5参照 説明事項:(1) 臨床研究とは、(2) 細胞移植治療について、(3) 臨床研究に参加していただく対象疾患について、(4) 用語説明（腹圧性尿失禁治療、脂肪組織由来間葉系前駆細胞など）、(5) 臨床研究の目的、(6) 臨床研究の実施方法、(7) 臨床研究の予想される効果と合併症および副作用について、(8) 臨床研究に参加して頂く期間および症例数について、(9) 臨床研究で使用する機器製造会社との利害関係について、(10) 臨床研究への参加と辞退の自由意思について、(11) 患者さんの人権・プライバシーの保護について、(12) 臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について、(13) 研究結果の公表について、(14) 研究から生ずる知的財産の所有権について、(15) 提供して頂いた血液・脂肪細胞等の検査検体について、(16) 臨床研究が中止される場合について、(17) 臨床研究に関する費用の負担に関して、(18) 臨床研究に関する問い合わせ・苦情の受付先・診療担当医師氏名および連絡先。 これらの項目は別紙9（被験者への本臨床研究に関する説明、インフォームドコンセント、同意書項目）と対応する。

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

研究が必要不可欠である理由	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とはしない。
代諾者の選定方針	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とはしないため、代諾者は選定しない。

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	概略を示す（詳細は別紙6参照） 治療期間中に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由を症例報告書の有害事象欄に記載し、原則として正常化または有害事象として促えないレベルに回復するまで追跡調査を行う。治療期間中に発生した有害事象に関しては直ちに患者ならびに家族に報告、説明を行う。治療期間中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置・対処を行い、また研究責任医師は、速やかに病院長ならびに厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	退院後は外来通院で経過観察を行なう。追跡調査は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して、本研究責任者、泌尿器科の本臨床研究分担者により、研究期間終了後10年間行なう。追跡調査内容は、移植後6ヶ月間での評価・検査項目に準じ年1回行われる。

臨床研究に伴う補償

補償の有無	(有)	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	本臨床研究に起因して、被験者への健康被害の補償あるいは賠償責任が生じた場合は、名古屋大学医学部長、名古屋大学医学部附属病院長、臨床研究責任者は名古屋大学医学部附属病院による「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する保証について（別紙7参照）」に基づき協議の上、その取り扱いを決定する。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	1）匿名化 「本臨床研究の目的である治療効果判定および安全性評価に関連する被験者（患者）の検体・検査値」は、連結可能匿名化とし、その個人情報管理者は名古屋大学医学部附属病院倫理委員会へ申請した如く、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科講師・山本徳則とする。また、「本臨床研究に関連する基礎研究用および追跡調査用試料および資料」は連結可能匿名化とし、研究責任者の後藤百万がその個人情報を管理する。 2）開示 本臨床研究成果や安全性評価の結果は、共同研究機関や各学会、学術雑誌およびデータベース上などに発表される可能性はあるが、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行う。本臨床研究試験への参加により、臨床受託研究審査委員会、厚生労働省や文部科学省の担当者が、被験者のカルテ開示を行なう可能性はあるが、被験者および御家族のプライバシーが外部に漏れる心配はない。 またマスメディア（新聞・テレビなど）の関心を引く可能性はあるが、被験者の許可がない限り、試験担当者は秘密保持に対し、最大限の努力をする。
	その他	
その他必要な事項 （細則を確認してください）	①当該研究に係る研究資金の調達方法	
	当該臨床研究に掛かる入院治療費用は名古屋大学医学部附属病院の校費で行う。再生に関わる脂肪組織採取、移植細胞の調整・移植などを含め材料、技術費用は名古屋大学医学部・大学院医学系研究科・泌尿器科学部門の研究費で負担する。	
	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	
	共同研究者の室原らが従来行なってきた自己間葉系（骨髄単核球）細胞移植による血管新生療法は、難治性重症虚血肢に対する新しい治療法として確立しているが、今回申請する脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いる研究では、新しい細胞供給源としての脂肪組織から前駆細胞を採取する。さらに、脂肪組織は大量の前駆細胞を含んでいること、短時間で脂肪組織から前駆細胞を分離できる装置を用いることから、今回の治療では体外細胞培養を必要とせず、前駆細胞治療の臨床応用においては、新しい方法となる。さらに、腹圧性尿失禁に対する、自己脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた臨床研究は世界で初めてのものであるという点で、新規性が極めて高い。	

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）

- ✓ 研究者の研究業績及び申請特許〔別紙1（2）〕
- ✓ 臨床研究の目的と意義（別紙2）
- ✓ 臨床研究に用いるヒト幹細胞採取、調製、移植又は、投与の方法および標準作業手順書（別紙3）
- ✓ 臨床研究の実施計画（別紙4）
- ✓ 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（添付資料2、3、4、6）
- ✓ 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5）
- ✓ 被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処方法（別紙6）
- ✓ 臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について（別紙7）
- ✓ 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8）
- ✓ 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：本臨床研究の概要（別紙9）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- ✓ 参考文献（別紙10）
- ✓ 腹圧性尿失禁5症例の安全性と有用性の報告結果(別紙１１）
- ✓ 脂肪組織由来間葉系前駆細胞培養試験及びラット尿失禁モデル基礎実験（資料1）
- ✓ 手術室見取り図（資料2）
- ✓ ヒト皮下脂肪組織から分離したADRCsの清潔度試験（資料3）
- ✓ ヒト皮下脂肪組織から分離したADRCsの分画・分化試験（資料4）
- ✓ 評価項目（尿失禁症状・QOL質問票)（資料5）
- ✓ 細胞分離装置CEMARKの承認証明書（資料6）
- ✓ クリニカルパス（資料7）
- ✓ 臨床フローチャート：ポンチ絵（資料8）
- ✓ 名古屋大学医学部倫理委員会議事録（資料9）
- ✓ 名古屋大学医学部倫理委員会審査結果通知書（資料10）
- ✓ 名古屋大学倫理委員会学外委員略歴（資料11）
- ✓ 倫理委員会メンバー（資料12）
- ✓ サイトリ社Celutionシステムユーザーマニュアル（資料13）
- ✓ 処理記録用紙（資料14）
- ✓ FDA申請状況（資料15）
- ✓ Celase試薬安全性試験（資料16）
- ✓ Celaseの成分に関する情報と証明書（資料17、18）
- ✓ 添付論文(Celutionシステムにより分離された細胞特性に関する論文）(21）
- ✓ 添付資料(脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植に関する大動物前臨床試験論文と本教室の結果）(29-1、29-2)と(29-3)

本臨床研究の概要について

非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究

１）背景と目的

腹圧性尿失禁とは、膀胱から尿が漏れないように尿道を締める機能を有する尿道括約筋の機能障害により、腹圧時（運動、咳・くしゃみなど）に尿が尿意を伴わずに漏れる疾患を言う。腹圧性尿失禁は男女ともにみられる疾患で、女性における原因は、妊娠・出産、婦人科的手術、加齢による括約筋機能障害が多く、男性では前立腺肥大症や前立腺癌に対する手術による括約筋障害が原因となる。腹圧性尿失禁に対しては通常、理学療法（骨盤底筋訓練）が初期治療として行われるが、中等症以上の例には無効である。外科的治療としては、尿道スリング手術（経膣的手術で、尿道の下に人工テープをかけて、尿道を支える手術）が女性腹圧性尿失禁に対して広く行われ、良好な成績が得られているが、異物を体内に留置するという欠点があり、また男性における腹圧性尿失禁に対しては本邦で行い得る有効な外科的治療がないのが現状である。低侵襲的外科的治療として、傍尿道牛コラーゲン注入治療（経尿道的に内視鏡を挿入し、内視鏡下に尿道粘膜下にコラーゲンを注入する）が行われることがあるが、注入後数週間以内に吸収されるため 1～3 ヶ月以内に再発することから治療持続効果がなく、また前立腺手術後の腹圧性尿失禁に対しては有効率自体が 20%以下と不良である。さらに、コラーゲンは牛組織由来であるため、伝達性海綿状脳症発症の危険性が完全には否定できない欠点がある。このような理由もあいまって、唯一日本でコラーゲンを取り扱っているメディコン社は今年 12 月でこのコラーゲン取り扱いを中止し、腹圧性尿失禁に対する低侵襲的外科的治療の選択肢が 2010 年から無くなることになる。また、最近海外では、培養自己骨格筋細胞を使用する腹圧性尿失禁に対する臨床再生治療が行われているが、培養過程における安全性の問題は大きなハードルとなっている。

そこで我々は、コラーゲンに変わる臨床再生材料として、2001 年に発見同定された多分化能を有する皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞（adipose derived regeneration cells: ADRCs）に注目した。また、すでに共同研究者の循環器内科の室原らは、基礎実験に基づいて、2000 年より自己間葉系細胞（骨髄単核球細胞）移植による末梢閉塞性動脈疾患に対する血管新生療法の臨床導入（Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation Study: TACT Study）を行い、安全性および治療有効性について報告し、2003 年には、我が国最初の循環器領域における再生医療として高度先進医療に認可されている。しかし、再

生材料採取の侵襲性の問題で新たな細胞供給源の検索が必要であると考え、自己 ADRCs 治療を用いた臨床研究を実施予定であり、本ヒト幹細胞指針に申請準備中である。

我々は、腹圧性尿失禁に対して、ラット尿失禁モデルを用いて培養した脂肪組織由来間葉系前駆細胞を傍尿道に注入することにより、尿道内圧の上昇と尿失禁の改善が得られることを明らかにした。その機序として、1）尿道粘膜下への注入細胞による尿道閉鎖効果（bulking effect）、2）注入細胞の平滑筋への分化の可能性、3）注入細胞からの尿道括約筋細胞の分化増殖を促進するサイトカイン HGF や局所血管新生血流を増加する VEGF の分泌を明らかとした。そこで今回の研究では、尿道括約筋障害による腹圧性尿失禁患者において、皮下脂肪組織を脂肪吸引法で採取後、採取した脂肪組織から分離装置を用いて ADRCs を抽出し、経尿道内視鏡下に尿道括約筋および尿道粘膜下に ADRCs を注入することにより、尿失禁の治療を行うことを計画している。

本研究の目的は、細胞供給源としての皮下脂肪組織から採取される自己 ADRCs を用いた腹圧性尿失禁に対する新しい治療、すなわち経尿道的内視鏡下 ADRCs 傍尿道注入治療を開発し、その有用性と安全性を検証することである。

2）対象疾患

尿道括約筋障害による腹圧性尿失禁を有する女性、あるいは男性（前立腺手術：前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術、あるいは前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術）で、従来の治療で改善のみられない患者を対象とする。

なお、前立腺癌については癌の局所再発の可能性のある症例を除外するために、術前臨床病期 T2 以下の限局性前立腺癌で、術前 PSA（前立腺特異抗原）10ng/ml 以下・組織学的悪性度 Gleason Score　6 以下の good risk 症例であること、さらに摘出前立腺病理組織学的診断で断端が陰性 ew(-)の症例であること、前立腺癌術後の前立腺特異抗原が測定感度以下であること、明らかな転移・再発病変がないことを確認することとする。

3）用語説明

・尿道スリング手術：尿道下に人工材料のテープ（スリング）を通して、尿道を支える手術で、プロリーンメッシュテープをスリングとして用い、尿道中部を支えるものである。TVT(Tension-free Vaginal Tape)スリング手術は、局所麻酔下でできる低侵襲手術として女性腹圧性尿失禁に対する標準的治療として広く行われている。長期成績は良好であるが、術後の下部尿路閉塞、スリングテープによる膣びらんや新たに発生する尿意切迫感の発生などが合併症として起こり得る。

・皮下 ADRCs : 2001 年米国 UCLA 大学の Zuk らにより発見同定された細胞で、培養条件により、脂肪・筋組織や骨・軟骨組織、皮膚、神経、血管など多分化能を有する事が確認されている。
・ADRCs 分離装置（Celution®）：Cytori Therapeutics, Inc.で開発された脂肪組織から間葉系前駆細胞を単離する装置。清潔環境が保たれている閉鎖回路内で採取した脂肪組織を洗浄後融解し、そこで得られた細胞を遠心分離により回収する。装置は、すべて国際規格 ISO 13485 の品質基準を満たす工場で製造され、電気的安全性は国際規格 IEC 60601-1 に適合し、また生物学的安全性は国際規格 ISO 10993-1 に適合している。加えて、2007 年には臨床用装置として欧州 CE Mark を取得している。
・サイトカイン：細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報伝達をを行う。多くの種類があるが、特に免疫、炎症に関係したものが多く、また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもある。

4)実施方法

この治療は、全身麻酔、あるいは局所または腰椎麻酔下に自己の皮下脂肪組織より得られた ADRCs を、障害された尿道の括約筋及び尿道粘膜下に注入することにより、括約筋機能を回復させ、尿失禁を治療する。皮下脂肪から採取した約 250～300g の脂肪組織から ADRCs 分離装置（Celution®）により、ADRCs を多量に含む 5ml の液を抽出する。次いで、経尿道的内視鏡下（尿道から内視鏡を挿入する）に尿道括約筋に直接（0.5～1.0ml）の ADRCs 液を注入する。さらに、残りの ADRCs 液 4.0ml と脂肪組織約 20g を混ぜた液を、尿道括約筋部の粘膜下に注入する。尿道粘膜下に脂肪と混ぜて注入した ADRCs は、括約筋障害のために開いてしまった尿道を閉鎖することにより、尿失禁の改善をもたらし、さらに ADRCs が括約筋再生に向かうことが確認されている。さらに、注入した ADRCs が種々のサイトカインを分泌し、局所の血流を改善することにより、障害括約筋の機能回復をもたらすことも尿失禁改善の機序として考えられる。

なお、ADRCs は、腹部または臀部の皮下脂肪から従来の脂肪吸引法により採取する。脂肪吸引の方法は、皮下組織に十分な生理食塩水を充満させ、小さく皮膚切開し、そこから、注射器で脂肪組織を約 250～300g 吸引する。実施時間は麻酔時間を含めおよそ 2 時間となる。手術後は翌朝まで、尿道に直径 2mm 程度のカテーテルを留置するが、それ以後はカテーテルを抜いて、自排尿可能となる。入院期間は、おおよそ 3 日から 5 日位となる (患者説明：資料 9、クリニカルパス：資料 7 参照)。

５）評価・検査項目

主要評価項目

6-1. 尿失禁改善効果

6-1-1. 自覚的所見：治療前、治療後 2 週、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月、以後 6 ヶ月ごとに 5 年間。

A. 尿失禁症状・QOL スコア（ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form）（資料 4 参照）

（妥当性の検証された自己記入式質問票で、尿失禁頻度、尿失禁量、日常生活に対する影響をスコア化評価するもの）

B. 尿失禁 QOL スコア（KHQ: King’s Health Questionnaire）（資料参照）

（尿失禁の日常生活の QOL（生活の質）に対する影響を評価する妥当性の検証された自己記入式質問票で、22 項目を含む）

6-1-2. 他覚所見：

A. 24 時間パットテスト:尿失禁があるたびに、パッドの重さを計測し（乾いたパッドの重さを差し引いて）、24 時間の尿失禁量を定量的に測定（治療前、治療後 2 週、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月、以後 6 ヶ月ごとに 5 年間）。

B. 尿流動態検査（尿道内圧測定;最大尿道閉鎖圧、機能的尿道長）：（治療前、治療後 2 週間、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年）

6-2. 安全性評価

6-2-1. 皮下脂肪吸引後の痛み、出血の有無と程度

6-2-2. 血液検査

A. 血液学的検査（治療前、治療翌日、治療後 1 週間、1 か月）

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数

B. 血液生化学検査（治療前、治療翌日、治療後 1 週間、1 か月）

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、CK、BUN、Cr、電解質（Na、K、Cl、Ca）、CRP

C. 前立腺特異抗原（PSA）測定：根治的前立腺摘除術後の患者については、3 か月～6 か月毎に 10 年間行う。

6-2-3. 分離 ADRCs の安全性検査:脂肪組織から分離した ADRCs 一部について、無菌試験、分画、分離試験を行う。（品質異常が認められた場合には、注意深い経過観察を行い、必要に応じて抗生剤治療などを行う）

副次評価項目

6-3. 画像評価：

6-3-1. 膀胱鏡検査（治療前、治療後 2 週間、1 年）

［尿道の Bulking 効果確認のため

6-3-2. MRI（矢状断像　脂肪強調画像）（治療前、治療後 2 週間、3 か月、
6 か月、1 年、以後 1 年ごとに 10 年まで）
［骨盤血流評価、注入 ADRCs 混和脂肪組織の存在確認と癌局所再発（前立腺癌）の有無の評価のため］

6-3-3. 経膣または直腸的造影超音波検査
（治療前、治療後 2 週間、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年）
［細胞注入部周囲の血流評価のため］

１） ２）については細胞注入後定期的な尿道内圧測定を行い評価します。
培養した１）サイトカイン分泌能、２）臨床自覚所見３）他覚所見（(a) 尿失禁自覚スコアーb) 尿失禁定量 c) 造影超音波検査での細胞注入部位での血流変化）を比較検討します。

6) 細胞移植治療の効果と副作用（利益と不利益）

この細胞移植治療により傍尿道周囲（尿道粘膜下）に注入した前駆細胞を含んだ自己脂肪が、尿道抵抗を増加することにより尿失禁を改善する。また、括約筋に注入した ADRCs が括約筋への再生をきたすことも期待される。さらに、注入した ADRCs から分泌されるサイトカインによる血流改善効果による、障害括約筋の機能改善効果も期待できる。これらの作用により、尿失禁の改善あるいは消失が期待できる。

治療や術前・術後の検査では以下のような副作用を生じる可能性がある。

A. 傍尿道周囲への ADRCs 注入術後に一過性の尿閉が生じることがある。
対処方法：術後の一過性影響が改善するまで、間欠的導尿を行う。

B. 脂肪吸引に伴う術後の皮膚の引きつれ、脂肪塞栓、血栓症、皮下出血、感染症、皮膚の知覚障害のリスクがあるが、皮下出血以外は極めて稀である。
対処方法：脂肪吸引手術を担当する形成外科専門医が術後経過ケアを行う。

C. 一般的に癌は血管新生により増殖する。そのため、前立腺癌が局所に残存する場合に癌の発育を促す可能性がある。
対処方法：治療を始める前に癌がないかどうかの一連の検査（CT 断層検査）を行ない、特に、前立腺癌については治療前に前立腺特異抗原が測定感度以下であることを確認する。

7) 研究の期間および目標症例数

この細胞移植治療臨床研究の期間は術後経過観察を含めると 5 年間で、女性腹圧性尿失禁では 10 例、前立腺全摘後腹圧性尿失禁では 20 例を承認後から平成 25 年３月 31 日までに組み入れる。

8) 皮下脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置について

上記装置は、本臨床研究での使用を目的として、製造元である Cytori Therapeutics, Inc.から該当実施機関へ研究用として貸与される。しかしながら、Cytori Therapeutics, Inc.と本臨床研究の責任者・担当者・実施機関のいずれとも利害関係等は無く、今回の臨床試験結果に影響を与えるものではない。

9) 本臨床研究への参加と辞退

この臨床研究の説明を担当医師から行い、この細胞移植治療臨床研究に参加されるかどうかを患者の自由な意思で決定する。たとえ参加しなくても今後の治療に不利益になることは全くないことを説明する。この本臨床研究に参加することを同意したあとでも、臨床研究が開始されてからでも、いつでも自由に辞退することができ、また、辞退された後も現在行われている最善の治療を行うことを説明する。

10) 個人情報の保護

この臨床研究の結果は、将来新たな治療法として認可されるために使用したり、また医学雑誌などに発表されることがあるが、その際に患者の名前や身元などが明らかになるようなことは全くない。試験への参加は、マスメディア（新聞・テレビなど）の関心を引くかもしないが、患者の許可がない限り、試験担当者は秘密を保持する。

11) 健康被害が発生した場合

万一、この本臨床研究によって重大な健康被害が生じた場合は、直ちに対処し最善の治療を行う。臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償については名古屋大学医学部附属病院で別紙 11 の通り定められている。

12) 研究結果の公表について

研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上等で公に発表されることがある。

13) 研究から生ずる知的所有権について

特許等の知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を所有する。

14) 血液・脂肪細胞等の検査検体について

原則として、血液・脂肪細胞等の検査検体は、目的とする研究の終了後は廃棄されるが、もし同意が得られれば、将来の医学研究のための貴重な資源とし

て、研究終了後も保管する。（将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施する。）

15）研究の中止

副作用と思われる何らかの重大な事項が生じた場合は、この細胞移植治療臨床研究は直ちに中止する。この場合、直ちに対処し最善の治療を継続して行う。万が一にでも生じた臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償については別紙のとおりである。

16）治療の費用

本尿失禁治療の適応があるか否かを事前に外来で検査するが、その検査の費用は通常の診療扱いとなり健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生する。本治療に関連した費用は診療科の研究費および大学校費によって支払われる。

17）問い合わせ・苦情の受付先

問い合わせ先

説明担当者氏名：

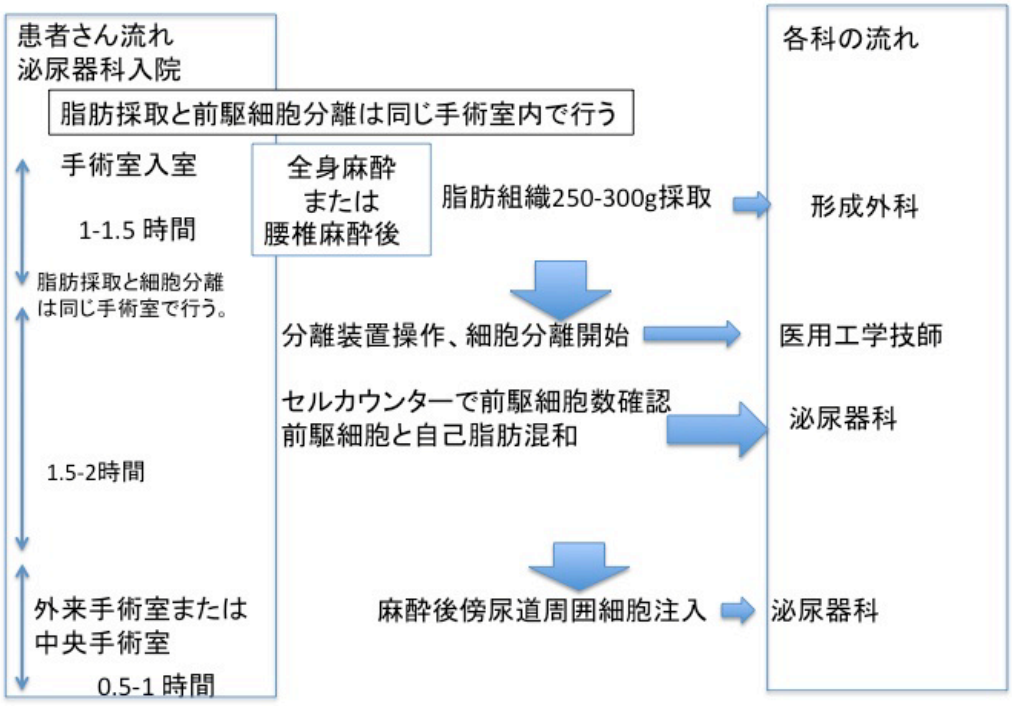
診療担当医師氏名：後藤百万（TEL：052-744-2985）

○ 苦情の受付先

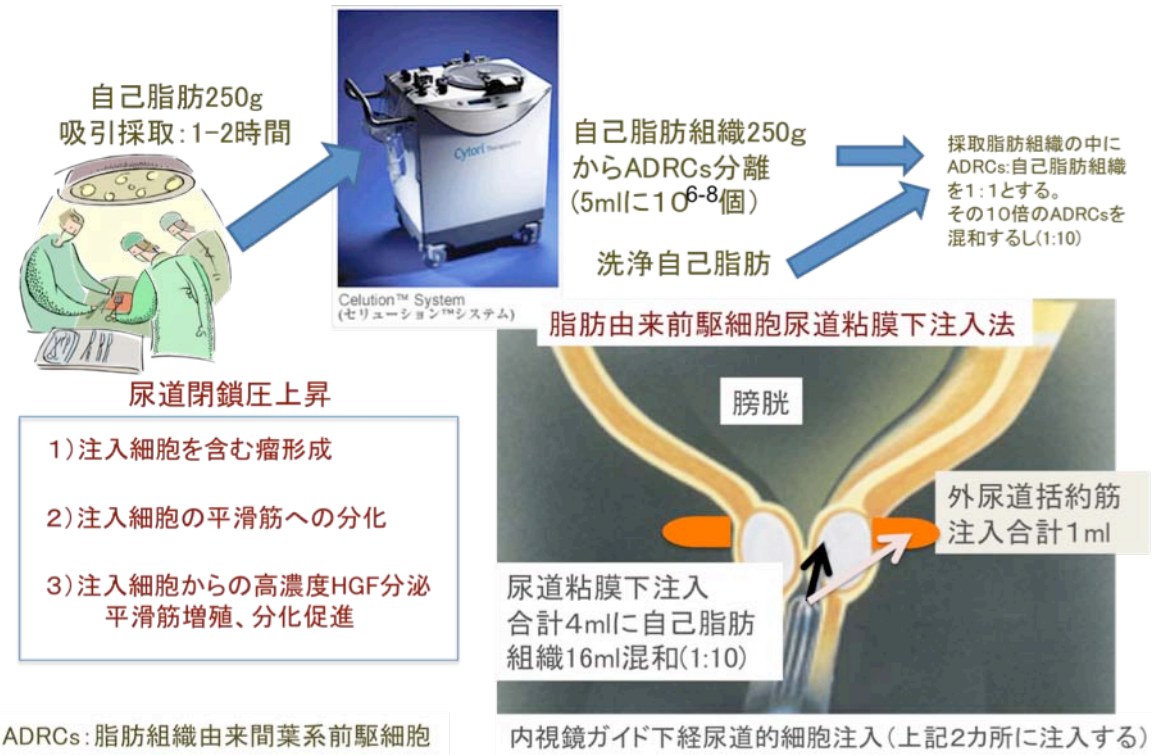
名古屋大学医学部総務課：（TEL：052-744-2804）

（資料 8）

腹圧性尿失禁の脂肪由来間葉系前駆細胞治療（非培養法）、臨床フローチャート



腹圧性尿失禁に対する再生治療（非培養法）



ADRCs：脂肪組織由来間葉系前駆細胞

内視鏡ガイド下経尿道的細胞注入（上記2カ所に注入する）

説明書

１．説明書の主旨

尿道括約筋とは、尿道の周囲を取り囲み、水道のパッキンのように尿道を締め付けて、膀胱内の尿が漏れないように働く筋肉です。尿道括約筋は膀胱に尿を貯めている時は収縮して尿道を締め付けて尿が漏れないように働き、排尿時には緩んで尿を通過させます。腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能の障害により、お腹に力を入れた時（運動したり、重いものを持ったり、咳やくしゃみをしたり）に尿が漏れるもので、女性においては妊娠・出産・加齢により骨盤底筋群（骨盤の底にハンモック状に張っている筋肉で膀胱、直腸、子宮などの骨盤内の臓器を支える筋肉）が弱くなったり、婦人科的手術によって括約筋が障害されたりすることによって起こり、本邦では約 400 万人の患者さんがいると推定されています。また、男性においては前立腺肥大症、前立腺癌の手術で括約筋が障害されることにより引き起こされ、女性に比べれば頻度は低いものの、数万人の罹患者がいると推計されています。腹圧性尿失禁は直接生命にかかわることはまれですが、日常生活の多くの領域で支障を及ぼし、生活の質を著しく障害します。

本疾患の治療では、理学療法（骨盤底筋訓練）が初期治療として行われます。骨盤底筋訓練は、膣や肛門を締める訓練を自分で毎日行うことにより、尿道括約筋の機能回復を図る治療ですが、中等症以上の例には無効です。外科的治療としては、TVT（Tension-free Vaginal Tape）手術（膣の前壁を切開し、人工テープを尿道の下に通して尿道を支える手術で、30 分程度の手術時間で、2～3 日の入院を必要とします）が、女性腹圧性尿失禁に対して広く行われ（男性には行われません）、良好な成績が得られていますが、異物を体に入れるため感染や膣のびらんなどの合併症が起こったり、尿道の圧迫のために排尿困難が起こることがあります。男性における腹圧性尿失禁に対しては本邦で行い得る有効な外科的治療がないのが現状です。比較的体に対する負担の少ない（低侵襲）外科的治療として、傍尿道牛コラーゲン注入治療（局所麻酔下に尿道から内視鏡を挿入し、内視鏡を通して尿道に針を刺して尿道の粘膜下に牛皮下組織

から生成したコラーゲンを注入します）が行われることがありますが、注入後数週間以内に吸収されて消失してしまうため 1～3 ヶ月以内に尿失禁が再発することから治療持続効果がなく、また前立腺手術後の腹圧性尿失禁に対しては有効率自体が 20%以下と不良です。さらに、コラーゲンは牛組織由来であるため、伝達性海綿状脳症発症の危険性が完全には否定できないという欠点があります。また今回の研究と類似した、腹壁から採取した自己脂肪組織の尿道括約筋への注入による腹圧性尿失禁治療は以前に行われたことがあります。すなわち、自身の腹部から皮下脂肪を採取して、採取した脂肪を細かく砕いて、尿道の周囲に注入する方法ですが、注入された脂肪組織はほとんど生着せず、つまり消失してしまうために、有効な臨床成績が得られていません。

本疾患が、罹患率が非常に高く、生活の質を障害するものであること、また現在低侵襲で治療効果の高い治療法がないことから、低侵襲で、有効性の高い治療法の開発が急務と私どもは考えています。腹圧性尿失禁に対する有望な低侵襲治療法として、近年再生医療が注目されています。尿道括約筋再生に用いる細胞としては、骨格筋から採取できる骨格筋幹細胞（骨格筋に分化する能力のある細胞）や脂肪組織から採取できる間葉系前駆細胞（脂肪組織に含まれる幹細胞で、いろいろな組織に分化する能力を有する）などがあります。自己骨格筋幹細胞（自身の腕や脚の骨格筋から採取した幹細胞）から培養した骨格筋細胞の尿道注入治療は欧米において既に臨床応用が行われ、良好な治療成績が報告されつつあります。しかし、体外での細胞培養を伴う治療は、いったん体の外に採取した細胞を人工的な環境で、いろいろな物質を添加して培養増殖させるために、安全性の確保については非常に多くのハードルを乗り越えることが必要で、さらに本邦では申請、設備や管理体制の基準が極めて厳しく、今後短期間に、多くの患者さんがどこでも受けられる治療に発展することは難しいのが現状です。

今回の研究は、今までに説明した従来の治療法の欠点を克服して、より有効で安全な新規の治療法を開発することを目的としています。すなわち、細胞培養を必要としない自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞抽出方法を用いて、女性および男性腹圧性尿失禁に対する細胞治療を行い、各方法の効果と安全性を検討することを目的としています。腹部の皮下から採取した脂肪組織を体外で脂肪

組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置(Cytori Therapeutics, Inc)を用い、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離することにより、細胞培養法を用いることなく移植を行うものです。本研究では、分離した細胞および脂肪組織と混ぜた細胞を、尿道括約筋と尿道の粘膜下に尿道から挿入した内視鏡下に注入するものです。今回研究を行う治療法と従来の治療法との比較を表に示しますが、本治療法は、現時点では世界で初めてのものであり、その新らしい点は、(１)自身の皮下脂肪から採取した脂肪組織を用いること、(２)脂肪由来間葉系前駆細胞は分離装置を用いて取り出すために体外での細胞培養を必要としないこと、(３)経尿道的に内視鏡を挿入して尿道括約筋・尿道粘膜下に脂肪由来間葉系前駆細胞および脂肪組織を注入しますが、この手技は非常に低侵襲で15 分程度でできること、(４)皮下脂肪からの脂肪組織採取は、注射器による吸引により行われること、(５)女性の腹圧性尿失禁のみならず、男性における前立腺手術後の尿失禁にも行うことができること(５)従来の治療法に比べて、高い有効性と安全性が期待できること、などとなります。

脂肪組織中には骨、軟骨、脂肪、血管、平滑筋などへ分化する能力を有する細胞が多数含まれ、動物実験では障害を受けた尿道に注入した培養脂肪幹細胞が平滑筋に分化することも示されています。我々の実験では、培養した脂肪組織由来間葉系前駆細胞を腹圧性尿失禁ラットモデル(ラットで腹圧性尿失禁と同様の括約筋障害を起こしたもの)の尿道に注入することにより、平滑筋への分化が推測されるとともに、脂肪組織としても生着し、尿道抵抗を改善することにより尿失禁が改善することを明らかにしています。また、脂肪由来間葉系前駆細胞がいろいろなサイトカイン(後述の用語説明にも記載されていますが、細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報伝達を行います。多くの種類があるが、特に免疫、炎症に関係したものが多く、また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもあります)を分泌し、特に新しい血管の生成を促進する作用により、血流を増加させることが期待できます。以上から、今回の治療が尿失禁に対して有効性を示す機序としては、おおまかに3つの機序、すなわち(１)尿道括約筋と尿道粘膜下に注入された脂肪由来間葉系細胞が平滑筋に分化して、括約筋機能を改善する、(２)尿道粘膜下に注入された脂肪組織由来間葉系細胞と脂肪組織が、尿道粘膜を内腔に向かって膨

隆させ、これが尿道抵抗を上昇させて、尿を漏れにくくする。また、注入された脂肪由来間葉系細胞が注入した脂肪組織が生着するのを助けると共に、脂肪細胞に分化して、この尿道抵抗の増加を長期間維持する、（３）注入した脂肪組織由来間葉系細胞が、サイトカインの分泌により注入部周囲の血流を増加し、括約筋機能の回復を助ける、が考えられます。

今回用いる脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置は、治療用としては薬事認可されていませんが、汎用検査用遠心機（製造販売届出番号；13B1×1000400002）として認可されています。また、本装置を用いた自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞治療については、ヨーロッパでは循環器（急性心不全、慢性心不全)、日本（九州大学）では乳房再建（自己脂肪と採取脂肪組織由来幹細胞を混和）の臨床治療がすでに行われ、有効な結果が得られており、また重篤な副作用は報告されておらず、有効性と安全性が確認されています。今年度から韓国でもこの装置が薬事を通り治療が始まっています。安全性の検討では、乳癌細胞と分離装置で採取した間質細胞を培養してもがん細胞の有意の増加はなく、がん細胞増殖を促進させないことが示されています。さらに、私どもが行った検討では、前立腺癌細胞と脂肪組織由来間葉系細胞を増殖しても、がん細胞の増加がなく、また前立腺癌細胞が分泌する前立腺特異抗原（PSA）の増加もないことを確認いたしました。以上より、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞の血中投与、皮下注入あるいは傍尿道注入による重篤な合併症の危険性は極めて低いことが示されています。

この研究には多くの患者さんのご協力が必要となります。もちろん、本研究への参加・不参加は患者さんの自由意志で決めていただきますし、参加しなくてもそのために不利益が生じることはありませんのでご安心ください。また、一旦ご参加いただいても、いつでも撤回することができます。本研究へのご協力をお願いいたしたいと存じます。

なお、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床指研究に関する指針」による厚生労働省の審査に基づいて、名古屋大学医学部附属病院長の承認を受けて行うものです。

今回臨床研究の対象とする脂肪組織由来間葉系前駆細胞注入治療と従来の治療の比較

	作用機序と効果	副作用
脂肪組織由来間葉系前駆細胞の傍尿道注入治療 （今回の治療）	尿道粘膜下の膨隆による尿道抵抗の上昇、及び尿道括約筋の再生 尿失禁の長期改善・治癒効果を期待している	今回の研究での検討となるが、前駆細胞の注入は安全であると予想している 皮下脂肪吸引により、術後皮下出血、感染、脂肪塞栓など
傍尿道コラーゲン注入術 （男性・女性）	尿道粘膜下の膨隆による尿道抵抗の上昇 注入したコラーゲンは数週間以内で吸収され消失するので、1～3 か月以内に症状が再発 前立腺手術後の男性では有効率は20%以下と不良	副作用はまれで、軽度 感染、疼痛、術後排尿障害
尿道スリング手術（女性）	尿道を支える 良好な長期有効性が示されている （10 年で 90%の改善率）	出血、感染、排尿困難、人工テープに関与した感染や膣びらんなど、まれに大血管損傷や腸管損傷
理学療法（骨盤底筋訓練） （男性・女性）	弱くなった骨盤底の筋肉（括約筋を含む）を鍛える 軽症では有効であるが、中等症以上では無効	副作用はほとんどない
脂肪組織の傍尿道注入術 （男性・女性）	尿道抵抗の上昇 注入された脂肪は生着せず、成績は不良	副作用はまれで、軽度 感染、排尿困難など

２．研究計画の説明

研究題目	非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究
研究機関名	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学教室
研究責任者の職名・氏名	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授　後藤百万
共同実施機関名・責任者の氏名	名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・講師・山本徳則 名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・准教授・服部良平 名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教・松川宣久 名古屋大学大学院医学系研究科・泌尿器科学・助教・佐々直人 名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科・病院助教・舟橋康人 名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・准教授・亀井譲 名古屋大学大学院医学系研究科・形成外科学・講師・鳥山和宏 名古屋大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授・室原豊明 名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副部長・林裕樹 名古屋大学医学部附属病院・臨床工学技術部・副部長・林啓介
対象とする疾患名	腹圧性尿失禁
調査する全ての資料項目（日常診療から得る情報も含む）	・尿失禁症状・QOL 質問票 ・24 時間パッドテスト ・尿道内圧測定 ・MRI 検査 ・超音波検査 ・血液検査 ・CT 検査（適応判定時のみ）

【研究目的】

あなたがお悩みの病気は「腹圧性尿失禁」という病気です。尿道の周囲にあり、尿が漏れないように尿道を絞める作用をもつ尿道括約筋の機能障害により引き起こされ、女性においては、出産、肥満、加齢などに伴う尿道括約筋障害、男性においては前立腺肥大症に対する前立腺切除術や前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の尿道括約筋障害によるものです。本研究では、自己から採取した脂肪組織から抽出した高濃度の脂肪組織由来間葉系前駆細胞を脂肪組

織と混ぜて尿道から内視鏡を挿入し、内視鏡下に膀胱頚部あるいは尿道括約筋部に注入し、その尿失禁の改善効果、および安全性について検討します。

【研究への参加をお願いする理由】

本研究は、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科を受診されている腹圧性尿失禁の患者さんで、標準的な治療が奏功しない方を対象にしています。今研究では、女性腹圧性尿失禁あるいは前立腺手術後の男性腹圧性尿失禁に対して、有効で安全な新しい治療を開発するために行うもので、同様の疾患で悩んでいる多くの患者さん、さらには社会への貢献を目的としております。本研究の意義をご理解の上、ご協力とご参加をお願い申し上げるものです。

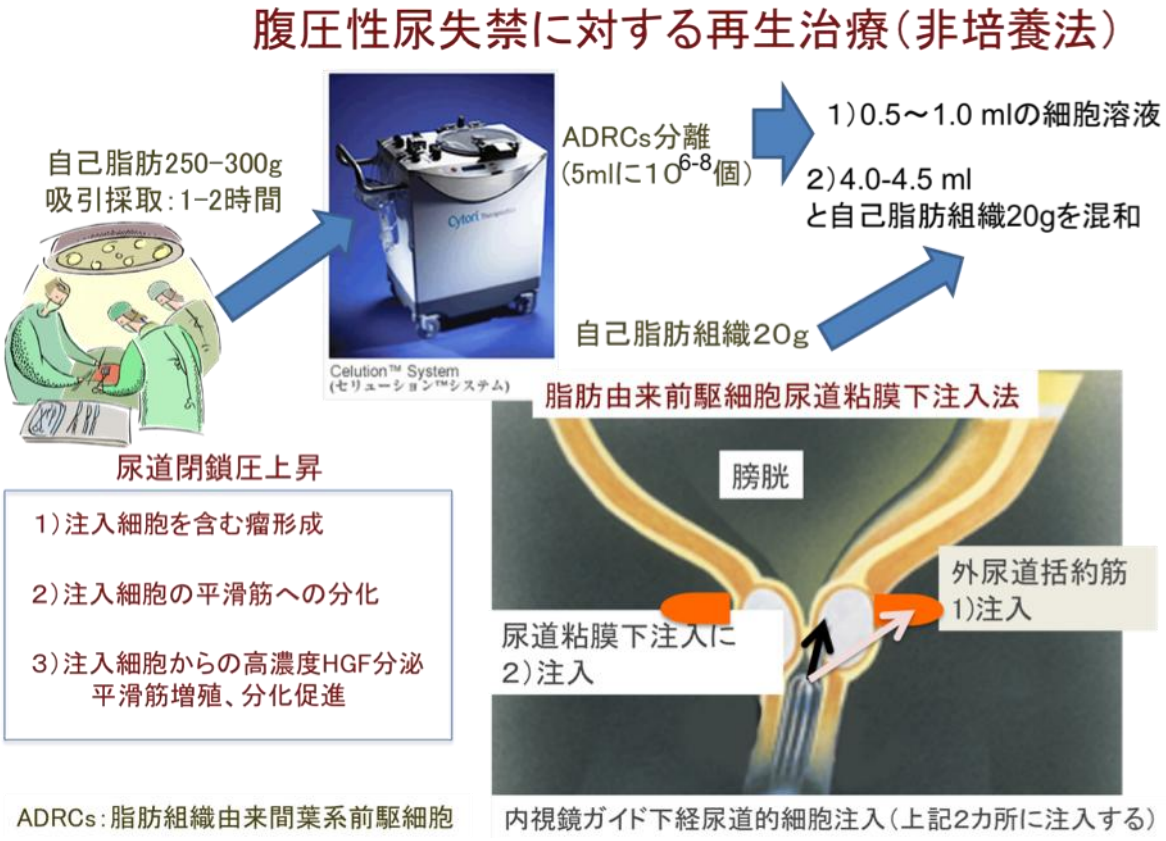
今回の研究にご参加いただいた場合、治療効果がどれくらい長く継続するかを検証し、また長期間の安全性を確認するために、10 年間経過観察をさせていただく必要がありますが、新しい治療の開発という点から、長期間の経過観察が大変重要と考えております。この点につきましても、よろしくご理解のほどお願い申し上げます。

【研究方法】

（1）治療方法

治療は 3ー4 日程度の入院を要します。全身麻酔下、下腹部腹壁あるいは臀部より、脂肪吸引装置により脂肪組織 250～300ｇを採取し、脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置を用いて、必要量の脂肪組織由来幹細胞を含む濃厚細胞液を精製します。具体的には、下腹部腹壁（腹部の皮下脂肪の少ない方の場合には臀部）に 1cm 程度の皮膚切開を加えて、そこから 50cc の注射器に装着した針を刺入し、陰圧をかけて脂肪組織を何回かに分けて吸引採取します。採取した脂肪組織を分離装置にかけることにより、1～2 時間程度で脂肪由来間葉系細胞を分離して濃厚細胞液（約 5ml）を抽出します。そのうちの 0.5～1ml を、尿道から挿入した内視鏡観察下に、特殊な針を用いて尿道括約筋に 2 か所注入します。次いで、採取した残りの脂肪組織由来間葉系前駆細胞液（4～4.5ml）と約 20gm の脂肪組織を混ぜて、括約筋部の尿道粘膜下に 3 箇所で注入

し、膨隆により膀胱頸部が閉鎖するまで注入します。注入は、標準的なコラーゲン傍尿道注入療法に準じ、注入用内視鏡を用いて経尿道的に行います。この注入操作は 15 分程度を要します。



（２）検査と評価方法

治療効果とその持続期間を調べるために、治療前、治療後 2 週間、1 ヶ月、以後の 2 年間は 3 ヶ月ごと、またその後 3 年間は 6 ヶ月ごとに外来受診していただき、さらに治療 5 年後以降は 1 年ごとに受診していただきます。尿失禁の状態や生活に及ぼす影響に関する質問票（アンケート）の記入と、尿失禁の程度の検査（1 日でどれくらい尿がもれるかをご自身で計測していただきます。）をお願いします。アンケートの記入は 15 分程度でできます。また、尿失禁を評価するための尿道機能検査、MRI 検査、超音波検査を行います。さらに、副作用のチェックのために、一般の血液・生化学の検査を採血により行います（血液採取量は 1 回に 5m l 程度)。これらの評価は下記の予定に沿って行わせて

いただきます。検査データや記載していただきました調査質問票は、匿名化〔後述の（５）個人情報の保護に示すように連結可能匿名化といたします〕したまま厳重に保存され、本治療の有効性の評価に使用いたします。

＜検査予定＞

自覚的所見：治療前、治療後２週、１ヶ月、３ヶ月、６ヶ月、９ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月、以後６ヶ月ごとに５年間

A. 尿失禁症状・QOL スコア（ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form）（妥当性の検証された自己記入式質問票で、尿失禁頻度、尿失禁量、日常生活に対する影響をスコア化評価するもの）

B. 尿失禁 QOL スコア（KHQ: King’s Health Questionnaire）
（尿失禁の日常生活の QOL（生活の質）に対する影響を評価する妥当性の検証された自己記入式質問票で、22 項目を含む）

他覚所見：

A. 24 時間パットテスト:尿失禁があるたびに、パッドの重さを計測し（乾いたパッドの重さを差し引いて）、24 時間の尿失禁量を定量的に測定（治療前、治療後２週、１ヶ月、３ヶ月、６ヶ月、９ヶ月、12 ヶ月、15 ヶ月、18 ヶ月、21 ヶ月、24 ヶ月、以後６ヶ月ごとに５年間）

B. 尿流動態検査(尿道内圧測定;最大尿道閉鎖圧、機能的尿道長)：(治療前、治療後 2 週間、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年)

安全性評価：

A. 血液検査（治療前、治療翌日、治療後１週間、１か月）

B. 前立腺特異抗原（PSA）測定：根治的前立腺摘除術後の患者さんについては、３か月～６か月毎に 10 年間行う

画像評価：

膀胱鏡検査（治療前、治療後２週間、１年）［尿道の膨隆効果確認のため］

MRI（治療前、治療後２週間、３か月、６か月、１年、以後１年ごとに 10 年まで）
［骨盤血流評価、注入 ADRCs 混和脂肪組織の存在確認と癌局所再発（前立腺癌）の有無の評価のため］

経膣または直腸的造影超音波検査（治療前、治療後２週間、３ヶ月、６ヶ月、１年）
［細胞注入部周囲の血流評価のため］

（３）期待される効果

今回の治療により、尿失禁の消失、あるいは尿失禁の量、回数の減少を期待しています。また、尿失禁の改善により、生活の質の向上、すなわち生活における支障度の減少が得られることを期待しています。今回、皮下脂肪組織から

分離して、尿道括約筋および尿道粘膜下に注入する脂肪組織由来間葉系前駆細胞が尿失禁を改善する効果として、3 つの機序を考えています。すなわち、（１）注入した細胞が再生して、平滑筋に変化することにより括約筋機能が改善する、（２）注入した細胞がサイトカインを産生することにより、血流の改善を介して括約筋機能を改善する、（３）脂肪と同時に注入した細胞が、尿道粘膜下での脂肪組織の生着を促進することにより尿道の抵抗を上昇させる、などの効果を考えています。もちろん、今回の治療方法は世界で初めて行われるものですので、臨床的な有効性については、わかっておらず、本治療の有効性と安全性を確認することが本臨床研究の目的です。

＜用語説明＞

・尿道スリング手術：尿道下に人工材料のテープ（スリング）を通して、尿道を支える手術で、プロリーンメッシュテープをスリングとして用い、尿道中部を支えるものです。TVT(Tension-free Vaginal Tape)スリング手術は、局所麻酔下でできる低侵襲手術として女性腹圧性尿失禁に対する標準的治療として広く行われている。長期成績は良好ですが、術後の下部尿路閉塞、スリングテープによる膣びらんや新たに発生する尿意切迫感の発生などが合併症として起こり得ます。

・皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞：2001 年米国 UCLA 大学の Zuk らにより発見同定された細胞で、培養条件により、脂肪・筋組織や骨・軟骨組織、皮膚、神経、血管など多分化能を有する事が確認されています。

・脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置（Celution®）：Cytori Therapeutics, Inc. で開発された脂肪組織から間葉系前駆細胞を単離する装置。清潔環境が保たれている閉鎖回路内で採取した脂肪組織を洗浄後融解し、そこで得られた細胞を遠心分離により回収します。

・サイトカイン：細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報伝達を行います。多くの種類があるが、特に免疫、炎症に関係したものが多く、また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもあります。

【実施計画などをさらに知りたいとき】

希望があれば、差し支えない範囲で研究計画の内容をご覧になることができます。

３．試料提供者にもたらされる利益及び不利益

本治療の予測される利益は尿失禁改善効果ですが、その他本治療では、患者さん自身から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を採取し、これを自己に使用するため、（１）倫理上の問題が少ない、（２）免疫学的問題がない、（３）感染の問題が少ない、（４）骨髄細胞由来幹細胞に比べて侵襲が少ない、（４）培養を行わずに使用できる、などの特色があり、安全性が極めて高いと考えられます。

予測される副作用としては、以下のことが考えられます。

a)皮下脂肪を採取することによる有害事象として：

皮下脂肪を採取する際の皮下出血、その他に採取部分に痛み、かゆみ、発赤、腫脹を認めることがあり、まれな合併症として、感染、麻酔に関連するもの、脂肪塞栓、深部静脈血栓症なども考えられます。しかし、頻度は少なく美容整形で行われる手技に基づくため安全性は確立しています。脂肪塞栓は美容整形における脂肪吸引において極めてまれに見られる合併症ですが、今回の手技が美容整形で行う一般的な脂肪吸引方法と異なる点は、吸引する脂肪量が少ないこと（250～300g）と、脂肪吸引は強力な陰圧による吸引装置ではなく、50ml の注射器を用いて陰圧をかけながら吸引するという点で、合併症の発生リスクはより低いと考えられます。

b）脂肪組織由来間葉系前駆細胞を注入することに伴う有害事象として尿道に脂肪組織由来間葉系前駆細胞を注入した刺激による頻尿、尿道注入後の排尿痛などが起こる可能性がありますが、一時的なものと考えられます。今回の治療目的である尿道抵抗の上昇ということからは排尿困難が起こることも考えられますが、高度な排尿困難が起こった場合には、経尿道的な操作により改善可能です。その他に、感染症、自己組織を用いるため頻度は少ないと考えられるもののアレルギー反応として、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢、低血圧、アナフィラキシー様症状などが考えられます。

○　臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償については別紙のとおりです。

４．研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

本研究に参加されなかった場合には、特に不利益はありませんが、症状は持続すると予測されます。

５．個人情報の保護

この研究から得られた成績は世の中に公表していく必要のあるものです。ただし、この研究を発表する際、あなたの個人情報が発表されることは絶対にありません。また、すべての質問票、あるいは検査データは登録番号を用いて匿名化され（連結可能匿名化）、登録番号識別のためのデータは厳重に保管されますので、個人情報が流出することはありません。なお、今回の研究から得られた資料および試料は、上述のような連結可能匿名化のもとに、10 年間保存し、その後すべての資料および試料は完全に廃棄いたします。

６．検査結果を伝えることについて

本治療に関わる検査結果、および本治療による有効性あるいは副作用に関する情報はすべて本人にお伝えします。

７．研究結果の公表

前述のように、本研究の成果はあなたの個人情報は明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上等で公に発表されることがあります。

８．研究から生じる知的所有権について

この研究の結果として、特許などの知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

９．目的とする検査が終わった検体がどう扱われるか

ご記入いただきました質問票や排尿日誌そのものは、研究終了後には、廃棄されます。

１０．治療の費用について

脂肪採取、および脂肪幹細胞注入治療のための入院費用、麻酔、注入手技、治療前検査、治療後の検査などの費用については研究費より支払われます。一方、治療後の尿失禁に関する一般検査、尿失禁以外の一般治療については保険診療分の費用を負担して頂きます。

１１．本研究における利益相反について

本研究において、脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を抽出するための脂肪組織由来間葉系前駆細胞分離装置は、Cytori Therapeutics, Inc.という会社が製造し、販売するものですが、今回の研究のために用いる装置は、名古屋大学医学部附属病院が同社より購入したものであり、本研究組織が何らかの利益を同社から受けることはありません。

１２．本治療の臨床５症例の結果について

前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後 5 年以上経過し、局所再発、転移所見のない難治性腹圧性尿失禁を有する 5 例の患者さんに対して、2009 年 1 月から 4 月の間に名古屋大学付属病院倫理員会で承認を得て、本治療を実施いたしました。71 歳から 83 歳の患者さんで、1 日尿失禁量が 35g の軽度から 900gm の重症の患者さんに本治療を行いました。尿失禁量が最も軽度で 1 日 35g の患者さんは、治療後半年で尿失禁が消失し、1 年以上再発していません。1 日の尿失禁量が 45gm、800gm、900gm の 3 名の患者さんは治療後 1 年で 1 日の尿失禁量が約半分に減少しています。また、1 日尿失禁量が 400gm の 1 名の患者さんは治療後 1 年で軽度（約 15%の尿失禁量減少）の改善を得ています。いずれの患者さんも効果が表れるのは、治療後 2 カ月位からで、以後は徐々に改善しています。治療による副作用としては、皮下脂肪吸引に伴う皮下出血という軽症の合併症はありましたが、肺梗塞を含む重篤な合併症はみられませんでした。

１３．問い合わせ・苦情の受付先

説明担当者氏名：後藤百万

（電話 052-744-2985、ファックス 052-744-2319）

診療担当医師氏名：後藤百万
(電話 052-744-2985、ファックス 052-744- 2319)
苦情の受付先
名古屋大学医学部総務課：(052-744-2804)

（名大医倫理書式２－４－Ｂ：臨床研究同意書）

同意書　　ver050407

研究責任者:

名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学・教授・後藤百万　殿

研究課題名：自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を利用した腹圧性尿失禁治療の有用性に関する研究

《説明を受け理解した項目》（□の中にご自分でレ印を入れて下さい）
□研究協力を自らの意思で行うことと撤回の自由があること
□研究計画の概要
□実施計画の内容を見ることができること
□研究に参加した場合に考えられる利益及び不利益
□臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について
□個人情報の保護
□研究結果の伝え方
□研究結果の公表
□研究から生じる知的所有権について
□研究終了後の検体の保管と廃棄
□この研究の費用
□問い合わせ・苦情の受付先

《この臨床研究に参加することの同意》（「はい」または「いいえ」に○を付けて下さい）
この研究に参加することに同意しますか？
はい　　いいえ

平成　年　月　日
本人署名又は記名・押印：

住所：

連絡先（電話など）：

臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について

補償制度について

臨床研究は細心の注意をもって行われますが、使用された臨床研究用治療薬或いはそれに関連する治療行為による副作用等により、万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、名古屋大学医学部附属病院では補償制度を用意しています。

1　本臨床研究に係わる補償制度の概要

（1）補償原則

① あなたが保険診療以外で実施される臨床研究に参加し、これによって健康被害が生じたと推定される場合は、臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院が補償を致します。

② 臨床研究で使用される治療薬或はそれに関する治療行為は、新規性の高い治療で、かつ有効な治療方法が明らかでない疾患が対象となっているため、補償の内容は、臨床研究に起因して生じたとみられる健康被害に限られます。

③ なお、本補償制度によることなく国立大学附属病院損害賠償責任保険の対象となる場合は、当該保険の補償を適用することとし、本補償制度は適用されません。

（2）補償の内容

① 臨床研究に起因して副作用等の健康被害が生じた場合には、臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院が医療費を負担致します。但し、治療に健康保険等を使用する場合は、保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。

② 上記以外のもの、例えば差額ベット代や休業補償金等の補償金はお支払はできません。

2　補償とならない場合

（1） 補償責任の除外

① 補償の対象となるのは、保険診療以外で実施される臨床研究に限られます。保険診療による臨床研究は補償の対象外となります。

② 臨床研究以外の原因に起因するとみられる健康障害、例えば、入院中の転倒にともなう骨折、給食による食中毒、通院途上での事故等（これらを機会原因といいます。）、臨床研究との因果関係が認められないものについては、補償の対象となりません。

③ 健康障害の原因・因果関係が他に明確に説明出来るもの（原疾患の進行に伴う死亡など）、あるいは、今回の臨床研究と健康障害発現との時間的経過・その他の理由により関連性の推定が及ばないもの（臨床研究用治療薬を服用する以前から出ていた症状など）、その他当該健康障害が臨床研究に起因するとみることが不適切な場合は、補償の対象となりません。

（2） 補償責任の制限

① 健康被害が生じていても、臨床研究との因果関係が推定できない場合には、補償の対象とはなりません。

② 虚偽の申告或いは医師の指示に従わなかったなど、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響してい

るような場合には、補償の対象とはならず、あるいは補償の内容が制限される場合があります。

③ 臨床研究自体が無効であったという効能不発揮の申し出については、補償の対象とはなりません。

3　補償手続き

（1）被害の申し出

副作用等の健康被害があったと思われる場合には、主治医或いは受診診療科又は総務課（内線：2804）にお申し出ください。

（2）判定委員会

① 因果関係の判定・補償の決定は、担当した医療従事者の意見を参考に臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院の判定委員会において行います。

② 判定委員会の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、名古屋大学医学部附属病院の費用負担において、日本医事法学会会員等の中立的な第三者に判定委員を依頼し、この判定委員の意見を尊重します。

③ 判定委員会の判断は、賠償責任請求問題には関与しないこととします。

④ 判定委員会の判定及び補償に不服がある場合には、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決戴くことになります。その場合、支払済の補償は損害に填補されます。

（3）その他留意事項

医療費等をお支払いする際には、あなたの口座番号をお聞きしたり、健康保険証の写し等必要書類を提出していただきますので、あらかじめご承知おきください。

このほか、補償に関しご質問等がありましたら、主治医或いは受診診療科又は総務課（内線：2804）にご遠慮なくお申し出下さい。

平成 23 年 2 月 7 日

東京大学大学院医学系研究科から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長　永井良三

東京大学大学院医学系研究科から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

１．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成するインプラント型再生軟骨
申請者：東京大学大学院医学系研究科　医学系研究科長　清水　孝雄
申請日：平成 22 年 9 月 29 日

１．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 CarticelTM 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。

２．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

１）第１回審議
①開催日時：　平成 22 年 11 月 22 日（月）16:00～19:00
（第 13 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
平成 22 年 9 月 29 日付けで　東京大学大学院医学系研究科から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（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）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。
各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）
１．プロトコルについて
○　今回の PLLA を基材として用いる耳介軟骨細胞投与療法は、既に報告された細胞注入単独の手技と比較して優位性はあるのか。また、そのことを示す根拠も説明が必要。
○　ビーグル犬では６ヶ月の経過で、インプラントサイズ、硬さとも維持され、軟骨量も保持されたとある。ポリ乳酸はどのくらいの期間で生体に吸収されると予測しているのか。最終的に吸収された後にも、十分な強度を保つことはわかっているのか。
○　被検者は３名とあるが、その設定根拠は。既に被検者が特定されているか、推定される患者数から推定されたものか。

２．品質・安全性について
○　移植される細胞は、長期間にわたる培養を行われたもので、900 倍の増幅が推計されている。染色体の安定性について検討されているか。
○　移植されたインプラントは長期間留置されるものであり、基材から細胞への置換が長期間続くものと推定される。示されたデータよりも更に長期間の細胞増殖の効率のデータはあるか。
○　培養上清中のグリア繊維酸性蛋白質を耳介軟骨細胞のマーカーとして測定し、目的外の細胞の混入を否定するための試験としているが、純度を示すための検査としては不適ではないか。
○　実際にヒトに投与されるシリコンテンプレートは特定医療機器として定められているものか。
○　マイコプラズマ試験は、マイコアラートは感度が悪いことは既に知られているため不適である。

３．同意説明文書について
○説明文書について、個人情報保護に関して、研究成果公表時のみでなく、研究中の個人情報保護措置を明記してほしい。

２）第２回審議
①委員会の開催はなし。

②議事概要
　前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、東京大学大学院医学系研究科の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

３．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第１回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

（研究計画書）
○　従来の細胞注入法は、移植物が細胞懸濁液であり、そのため移植物の形態を維持するだけの実質的な強度はなく、治療対象は主に隆鼻術用シリコンインプラントの露出、転位例に対する再手術であり、空間補填が目的。そのため、細胞注入単独では、本臨床研究で対象とするような口唇口蓋裂の鼻変形に対応できない。それに対し、本臨床研究においては、力学強度を有するポリ乳酸（PLLA） を足場素材として用いるため、移植する組織に力学強度と３次元形状を付与することができます。そのため、口唇口蓋裂の鼻変形を力学的に矯正するような治療に使用することができる点で優位性があることを説明した。
○　PLLA を用いたインプラント型再生軟骨のビーグル自家移植では、移植後６ヶ月で再生軟骨は維持されていた一方、PLLA の残存も見られました。PLLA の生体内での吸収に関しては、動物実験や臨床研究の成績から、吸収までに約 2-7 年かかると報告されている。
　われわれが用いる PLLA 多孔体は、分子量が高く、おおよそ約 200K です。分子量の大きいわれわれの PLLA 多孔体は、過去の動物実験を勘案すると、ヒトにおいては吸収に 5 年以上の期間を要するものと予測されます。一方、PLLA が最終的に吸収された後は、移植した軟骨細胞が分泌した軟骨基質が力学的な支持体になります。そのため、PLLA が最終的に吸収された後にも、十分な強度を保つことができると考えられる。
　その根拠としては、ビーグルを用いたインプラント型再生軟骨の自家移植実験データで、PLLA 多孔体に培養軟骨細胞を投与して移植した組織に比べ、細胞を投与しないで移植した PLLA 多孔体は、移植後 2 ヵ月後ですでに圧迫強度が 22 分の 1 に、弾性率が 12 分の 1 に減弱しています。単独で移植した PLLA 多孔体の力学強度と、再生組織内の PLLA 多孔体の力学強度は同等と考えられるので、移植後 2 ヵ月の時点で、すでに、PLLA は再生組織の力学強度にほとんど貢献しておらず、代わりに再生した軟骨組織が力学強度を担っていると推察される。

上記の考察を、「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(第0.2 版)」８．ビーグルを用いたインプラント型再生軟骨の自家移植実験データで追記した。

○　本臨床研究は、PLLA を用いたインプラント型再生軟骨の first-in-man trial であり、本臨床研究終了後は、医師主導あるいは企業主導治験を実施し、製造販売承認を取る予定。本臨床研究は一連の研究開発計画の第一段階と位置づけられるため、安全な医療導入を期するため 3 例という少数例を慎重に実施し、安全性を確認したうえで、さらに規模を大きくして臨床試験を実施し、研究開発を進めてゆく予定。

（品質・安全性について）

○　染色体検査(G バンド分染法)を用いて、培養後の軟骨細胞について評価を行い、その結果、本研究のプロトコルよりさらに長期期間培養しても、いずれも核型 46, XY[20]となっており、染色体異常が誘発されず、本研究のプロトコルが染色体異常を惹起するものではないことが示唆された。

○　ヒト耳介軟骨細胞は高い増殖能を示します。本臨床研究での目標値である約 1000 倍増はもちろんのこと、1 億倍に増殖してもその増殖能は維持された。代表的な例では、ヒト耳介軟骨細胞を 5%ヒト血清、100 ng/mL FGF-2 、5 μg/ml insulin 含有 DMEM/F12 培養液で平面培養し、約 1 週間ごとに継代培養すると、60 日程度で約 1 億倍まで旺盛に増殖した。

○　耳介軟骨細胞の品質管理に関する研究から、グリア線維酸性蛋白質(GFAP)は耳介軟骨細胞に発現があるにもかかわらず周囲の軟骨膜に含まれる線維芽細胞には発現していないことを確認し、かつ、GFAP の耳介軟骨細胞における発現が継続培養に伴い減少することを新規に発見いたした。

○　今回の臨床研究で使用する特注品シリコンテンプレートは、薬事法に規定される特定医療機器、には該当しません。今回臨床研究で使用するシリコンテンプレートは、本研究に用いる再生軟骨と同型のドーム型シリコンを、株式会社高研において特注で製造したもの。

○　日本薬局方に基づくマイコプラズマ検査は、培養法と指標細胞を用いた DNA 染色法であり、培養法ならびに DNA 染色法を実施することにした。

（同意説明文書）

○　本研究の実施中における個人情報保護措置に関しては、説明文章に記載されていなかったので、「別紙８インフォームド・コンセントにおける説明文書」に、この研究をおこなうことによって、患者さんの身元が明らかになることはありませんと追記した。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東京大学大学院医学系研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（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）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

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		
	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		
	役職	医学系研究科長
	氏名	清水　孝雄　　印
研究責任者		
	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）		
	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	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

氏名	
臨床研究の目的・意義	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。申請者らは、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。

臨床研究の対象疾患

名称	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
選定理由	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的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（鼻の尖端）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。

	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。
被験者等の選定基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とする ・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 除外基準
	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 ・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、バセトウ病、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。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
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

	投与の方法	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テンプレート（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テン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。
	調製（加工）行程	（有）・無
	非自己由来材料使用	（有）・無　　動物種（ウシなど）
	複数機関での実施	有・（無）
	他の医療機関への授与・販売	有・（無）
安全性についての評価		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。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		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。
臨床研究の実施計画		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、臨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に実証した（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	
手続	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。
説明事項	〔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 18. 相談窓口
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	非該当
代諾者の選定方針	非該当

被験者等に対して重大な事態が 生じた場合の対処方法	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。
臨床研究終了後の追跡調査の 方法	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。

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。

個人情報保護の方法

連結可能匿名化の方法	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。
その他	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。
その他必要な事項 （細則を確認してください）	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。 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
	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I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。

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(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、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

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

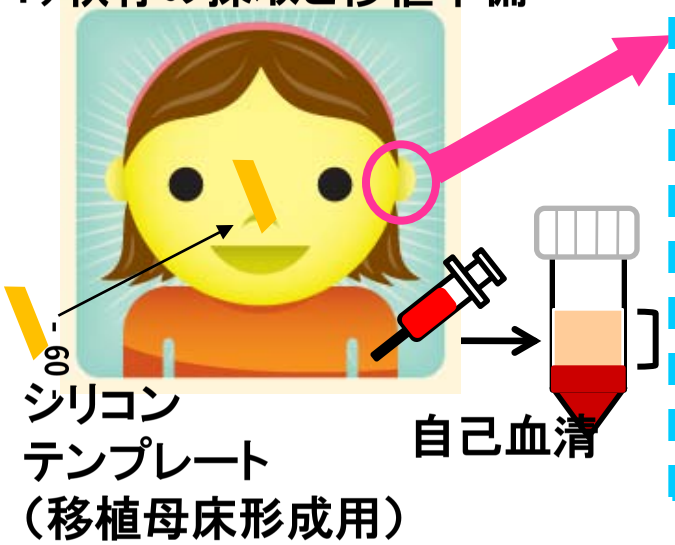
ト型再生軟骨を作製する。そして、局所麻酔あるいは全身麻酔でシリコンを観血的に抜去、十分な止血後に再生軟骨（5 cm x 6 mm x 3 mm）を移植し、創部を閉鎖する。主要評価項目として、再生軟骨移植後の痛み、感染、生着不全による再生軟骨抜去に至るような有害事象の有無を指標として安全性を確認し、副次的評価項目として、再生軟骨移植後の患者満足度、日常生活動作、顔貌の改善、採植部位侵襲の軽減、再生軟骨の形成などの評価指標を探索的に用いて、有用性を評価する。観察期間は移植後１年とし、移植後５年まで追跡調査を行う。

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

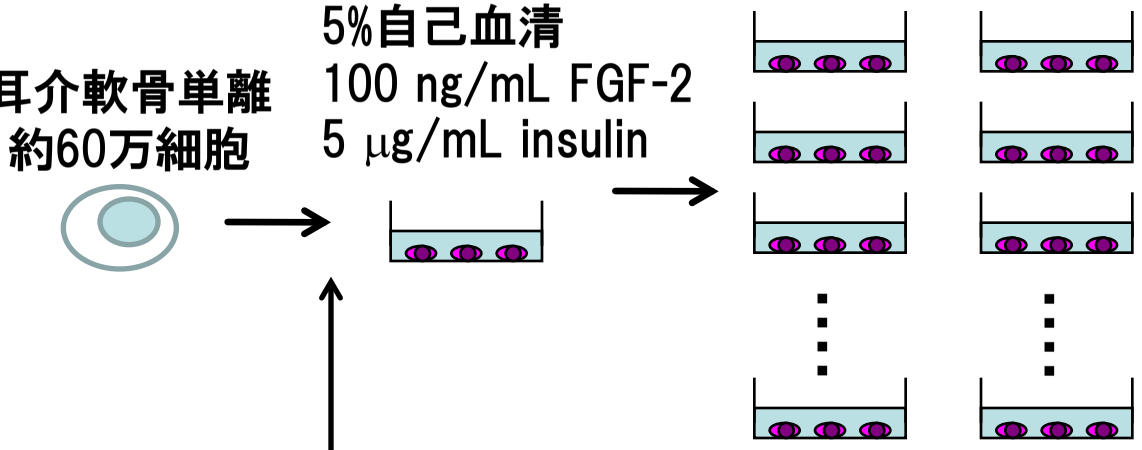


2）再生軟骨の作製

CPC内作業

耳介軟骨単離
約60万細胞

培養液：
5%自己血清
100 ng/mL FGF-2
5 μg/mL insulin

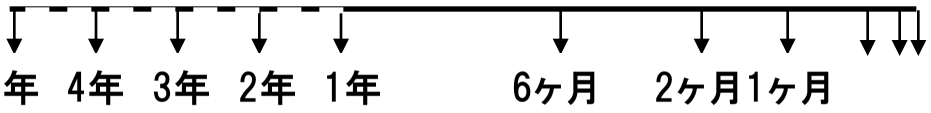


培養細胞
約3億

増殖　継代　増殖　回収

1日　21日　42日

術後経過

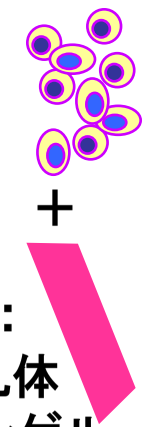


血圧、脈拍、体温測定、臨床症状、
疼痛評価、血液検査、
顔面規格写真、頭部X線規格写真、
レーザー3次元形態測定、
患者満足度評価、
MRI撮影（CT撮影）　など

3）患者への移植

再生軟骨

＋



整理番号：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

Ver.＿04＿（2010 年 9 月 17 日作成）

別紙８　患者さんへ

ヒト幹細胞臨床研究:「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」についてのご説明

１．　はじめに

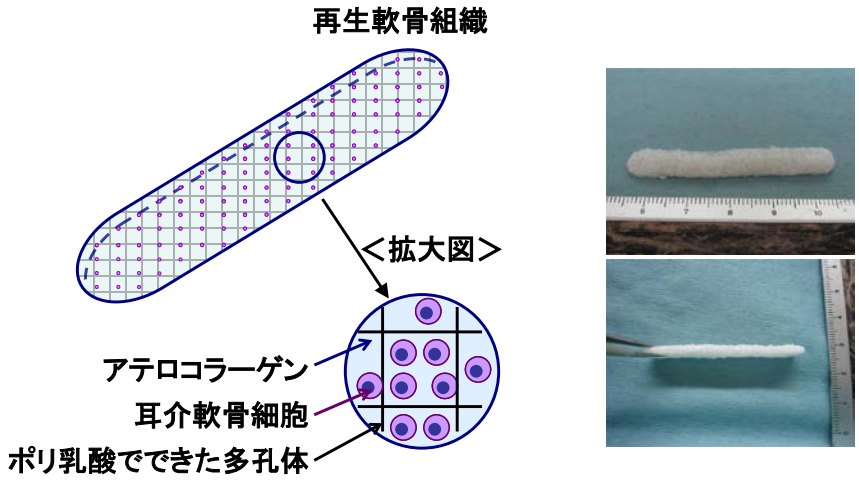
- 臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。この研究の基礎技術は、おもに独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構　健康安心イノベーションプログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」、独立行政法人科学技術振興機構　科学技術振興調整費　重要課題解決型研究「組織医工学における材料・組織評価法の確立」、厚生労働省　厚生労働科学費補助金事業「3 次元再生軟骨・骨組織における安全性と有効性の確立」および富士ソフト株式会社からの寄付金といった研究助成をもとに開発されました。今回の臨床研究は東京大学医学部附属病院の研究助成（研究医療費）を得て実施します。この臨床研究は実施に際し、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」の審議にもとづき、厚生労働大臣の承認を経て、東京大学大学院医学系研究科長の承認を得ています。研究に参加されるかどうかは患者さんの自由意思で決めて下さい。参加されなくても患者さんが不利益を被ることはありません。

- 口唇口蓋裂は唇や顎に裂け目を生じる先天的な病気で、鼻にも大きな変形が生じることがあります。日本では 400-500 人に１人の割合で発生するといわれています。患者さんは出生後成長に合わせて順次治療を受けることで、障害を軽減することが可能です。口唇口蓋裂の患者さんは、出生後より唇の手術、顎の手術などを受けますが、鼻変形の修正手術は、体の成長が落ち着く就学後期から受けることが多いのが現状です。
- 鼻は軟骨で出来ています。これまでは、鼻すじのところに移植できる十分な大きさの軟骨が体からとれなかったので、腰の骨（腸骨）から取ってきた硬い骨を移植していました。しかし、骨を手術に必要な長さ 5-6 cm に切り出すためには、実際に移植する量より大きな骨を採取して、削って作らなくてはいけません。そのため、腰の変形や、痛み、まれには痺れの問題を生じていました。さらに、骨によって再建された鼻は、骨の硬さを反映した「硬い鼻」なので、鼻をかむ際の違和感や、スポーツにより骨折して、変形を生じることもありました。このため、再生軟骨の使用が、長年にわたり強く求められていました。
- 再生軟骨は体の一部から少量の軟骨細胞を取ってきて、試験管のなかで培養して、人工的に作製する軟骨のことを指します。この研究で使用するインプラント型再生軟骨は、患者さんの耳の軟骨から採取した軟骨細胞を培養して増やし、アテロコラーゲン（注１）のゲルに混ぜ、薄く細長い形状の多孔体（注２）にとりこませて作製します（図１参照)。インプラントには硬さと形があります。鼻を修正するためには硬さと形が必要なので、私たちはこの「インプラント型再生軟骨」を開発しました。

（注１）アテロコラーゲンは皮膚のくぼみを治すことにも使用されています。

（注２）多孔体は骨折治療にも使用されるポリ乳酸を用いて作製しています。

図１　本臨床研究に使用するインプラント型再生軟骨の概要



- この方法では、腰から骨を採取する必要がありませんが、耳の軟骨（約１cm x 5 mm x 2 mm）の採取が必要です。
- アテロコラーゲンもポリ乳酸も体の中に移植されると、数ヶ月から数年で自然と体内に吸収され、移植した再生軟骨は徐々に自分自身の軟骨に変わってゆきます。
- この治療法は私たちが開発中の新しい医療技術です。したがって、インプラント型再生軟骨は厚生労働省から医療機器としての承認は受けていません。安全であることや治療に有効であることを証明するために、動物などを用いた基礎研究を行ってきました。イヌを用いた動物では、本品と全くおなじ方法でイヌの再生軟骨を作製し、同じイヌに移植しました。その結果、目的とした軟骨が再生されることを確認しています。また、そのほか、厚生労働省のガイドラインにのっとって、材料となるすべての物質についてこれまで安全に治療で使われてきたかどうか、この研究のために作製したポリ乳酸足場素材の毒性やアレルギーに関する試験、培養細胞の生きのよさや純度、などといった安全性と有効性に関する様々な研究を行い、安全性と有効性の確認を取っています。したがって、人でもインプラント型再生軟骨をもちいて鼻

の修復ができると考えています。なお、研究結果の詳細をお知りになりたい方には、末尾に記載してある相談窓口にお問い合わせください。お知らせすることができます。

- 今回、患者さんにご協力いただき、新しいこの治療法を用いて、患者さんの鼻の変形を修正するとともに、本品が安全に使用可能であることを確認したいと考えています。将来的には、今回の研究をもとに、さらに治験を実施し厚生労働省から医療機器としての承認をうけて、たくさんの患者さんに、この新しい医療を提供できるようしたいと考えています。

２．　この研究の目的

- この研究の目的は、患者さんにご協力いただき、新しいこの治療法を用いて、患者さんの鼻の変形を修正するとともに、インプラント型再生軟骨が安全に使用可能であることを確認することです。

３．　この研究の方法

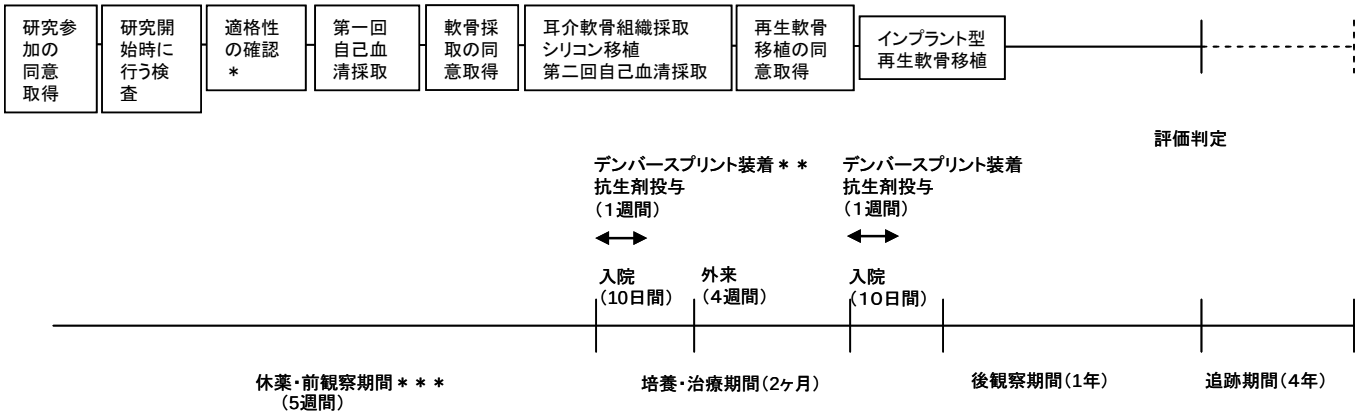
- この研究の対象は、口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形をもっている患者さんです。
- まず、研究に参加していただく前に、患者さんにご説明します。同意書（臨床研究参加時）にご署名いただき同意が得られれば、治療に必要な検査をします。なお、検査中に、以下のような状態であるため、この治療に適していないことがわかれば、治療は中止となります。
    - 口唇口蓋裂以外の重篤な病気があり、麻酔をかけるのが危険である場

合

- がんや悪性新生物がある場合、あるいはその可能性がある場合
- 糖尿病を患っている場合
- 全身や顔面に、手術に影響をおよぼすような感染がある場合、あるいはその危険性がある場合
- 鼻、軟骨などに、術前 1 年以内に手術を行っている場合
- 妊娠またはその可能性のある場合、および授乳中である場合
- ご本人やご家族が膠原病を患っているか、あるいは過去に患ったことがある場合
- 重篤なアレルギーになったことがある場合、あるいは原材料にアレルギーがある場合
- 調査票にご自分で記載できないような場合

などです。患者さんがこの治療に適しているかどうかの最終的な判断は、この臨床研究とは利害関係のない、第三者的な専門の医師、科学者によって構成される委員会（移植適格性確認委員会）によってなされます。研究のながれを次のページに示します。

臨床研究のながれ



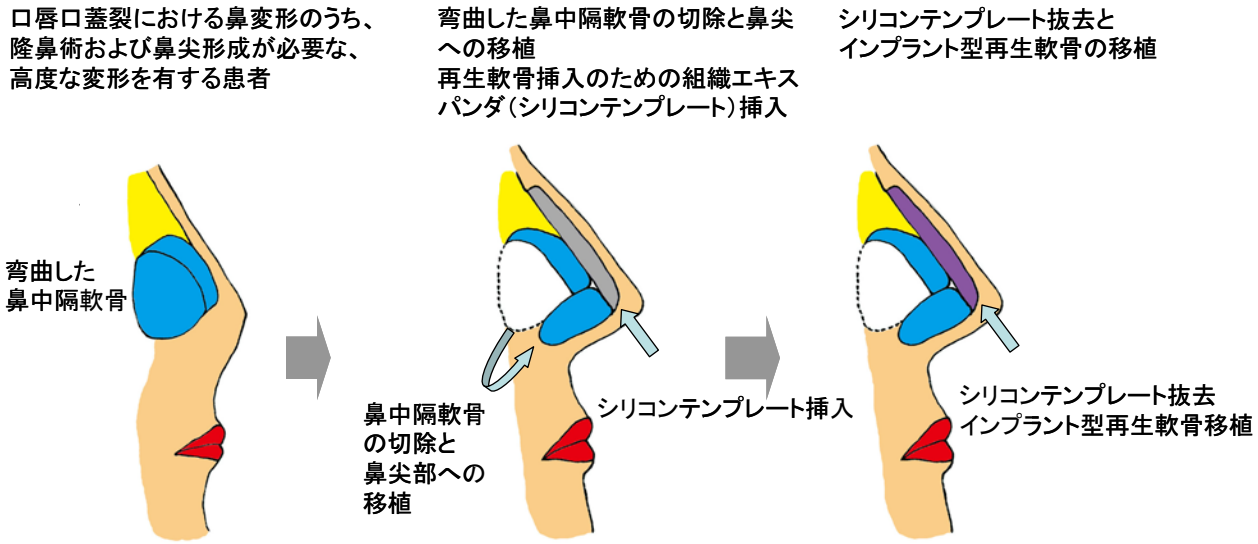
＊移植適格性確認委員会が、研究開始時に行う検査の情報をもとに患者の適格性を確認する。
＊＊手術後に鼻にギプスを装着すること。
＊＊＊休薬を行う場合は、3ヶ月の休薬期間を置くこと。

- 次いで、細胞の培養に必要な血清を患者さんの血液から採取します。外来で、第１回目の採血（395 mL）を行います。
- 手術の前に、同意書（軟骨採取時）にご署名いただきます。１回目の手術では、全身麻酔下に、再生軟骨の細胞源となる耳介軟骨（1 cm x 5 mm x 2 mm）を採取します。また唇を修正し、弯曲した鼻中隔軟骨を切除し、それを用いて鼻翼を修正します（図２参照）。さらに、鼻すじのところ（再生軟骨を移植する場所）にあらかじめスペース確保のためのドーム型シリコンテンプレート（5 cm x 6 mm x 3 mm）を挿入します。なお、この手術の最中に 2 回目の採血(395 mL)をします。採血は合計２回、790 mL となります。
- その後、東京大学医学部附属病院細胞プロセッシングセンター・組織バンクで耳介軟骨から採取した軟骨細胞を培養します。培養には患者さんから採取

した血清の他、創傷治癒促進剤の成分である線維芽細胞成長因子、糖尿病治療薬インスリン、および抗生剤（ペニシリン、ストレプトマイシン）を添加した培養液を使います。6 週間かけて約 1000 倍に増殖させて、アテロコラーゲンのゲルに混ぜ、ポリ乳酸を加工して作った多孔体に取り込ませてインプラント型再生軟骨（5 cm x 6 mm x 3 mm）を作製します。

- 2 回目の手術の際にも、同意書（再生軟骨移植時）にご署名いただきます。2 回目の手術にて、患者さんにインプラント型再生軟骨を移植します。局所麻酔あるいは全身麻酔下にテンプレートとなるシリコンを抜去し、その隙間にインプラント型再生軟骨を移植します。

図２　インプラント型再生軟骨の使用方法



インプラント型再生軟骨移植後 5 年間、検査をしながら経過を追います。検査のスケジュールは下記（表１．観察・検査のスケジュール）のとおりです。

インフォームドコンセントにおける説明文書

表　観察・検査スケジュール

項 目	同意取得	前観察期間			軟骨採取		採取後観察			移植		移植後観察								追跡			
時 期	採取前5週	採取前4週	採取前3週	採取前2週	採取前1日	採取当日	採取後3日	7日	2週(移植前4週)	移植前1日	移植当日	移植後3日	7日	2週	1ヶ月	2ヶ月	2ヶ月	6ヶ月	1年	2年	3年	4年	5年
受 診	受診1	受診2	—	受診3	—	—	—	—	受診4	—	—	—	—	受診5	受診6	受診7	-	受診8	受診9	受診10	受診11	受診12	受診13
入院	—	—	—	—	入院1	入院1	入院1	入院1	—	入院2	入院2	入院2	入院2	—	—	—	—	—	—	—			
同意取得	○				○					○													
患者背景の確認a		○																					
手術の前に必要な検査b		○							○														
自己血清採取				○		○																	
シリコン移植						○																	
再生軟骨移植											○												
問診c		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○			
血圧、脈拍、体温測定d		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○			
血液検査e		○				○	○	○			○	○	○	○	○	○		○	○	○			
有害事象の評価と確認f		○			○		○	○	○	○		○	○	○	○	○		○	○	○			
患者満足度評価g		○													○	○		○	○	○			
日常生活動作評価h		○													○	○		○	○	○			
顔面形態評価i		○							○					○	○	○		○	○	○			
採骨部の侵襲評価j		○													○	○		○	○	○			
頭部MRIk		○												○		○			○	○			
頭部CTl		○														○			○				

a) 患者背景の確認
氏名、性別、生年月日、人種、既往歴、手術歴、合併症、アレルギー歴、身長、体重等の確認を行います。

b) 手術前に必要な検査
手術に先立ち、安全に手術ができるよう、全身状態をチェックします。そのため、血液型検査、感染症検査、凝固検査、糖尿病検査、尿検査、胸部レントゲン検査、腹部レントゲン撮影、心電図検査、呼吸機能検査(スパイログラム)、口腔内写真撮影を行います。

c) 問診
自覚症状、他覚所見を確認します。

d) 血圧、脈拍、体温測定

e) 血液検査
血球検査、生化学検査を行います。本研究の安全性を確認するために行います。

f) 有害事象の確認と評価
有害事象とは、副作用など好ましくないことすべてを指します。いたみ、かゆみ、アレルギー反応、感染などを中心に確認します。患者さんには、痛みとかゆみの度合いを記入していただきます。

g) 患者満足度評価
患者さんアンケートに答えていただき、治療にどれくらい満足しているかを評価してもらいます。

h) 日常生活動作評価
患者さんアンケートに答えていただき、日常生活の動作に不自由が生じていないかを評価してもらいます。

i) 顔面形態評価
患者さんの顔面写真やレントゲンの撮影、弱いレーザーを用いた顔面のかたちの測定を行います。

j) 採植部の侵襲評価
本研究では耳介から軟骨をとってきますので、それによりどれくらいの負担があるかということをアンケートで調べます。

k) 頭部 MRI
インプラントの生着状態や安全性を確認するために行います。

l) 頭部 CT
インプラントの状態を確認するために行います。

- 現在、患者さんが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬があ

る場合もお知らせ下さい。これらは、研究を安全に行うために大切なことです。また、患者さんが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。特に線維芽細胞成長因子-2（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（外用剤を除く）、抗凝固剤、および創傷治癒や軟骨細胞の増殖・分化に強い影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用する際には予め担当医に相談してください。

４．　この研究の予定参加期間

- この研究に参加された場合の予定参加期間は、前観察期間 5 週間、耳介軟骨採取のための入院約 2 週間、採取後の観察期間 4 週間、インプラント型再生軟骨移植のための入院約 2 週間、インプラント型再生軟骨移植後の観察期間 1 年、追跡期間 4 年間、合計 5 年 3 ヶ月となります。
- 移植後 1 年間を後観察期間（研究期間）とし、この期間で再生軟骨の安全性や有効性を確認します。その後 4 年間は、安全性や有効性が維持できるかどうかを調査のための追跡期間とします。

５．　この研究の予定参加人数について

- 当院にて 3 人の患者さんに参加してもらう予定です。

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

＜予想される利益＞

- 従来の治療法では、鼻すじのところに移植できる十分な大きさの軟骨が体からとれなかったので、腰の骨（腸骨）から取ってきた骨を移植していました。しかし、骨を手術に必要な長さ５−６ cm に切り出すためには、実際に移植する量より大きな骨を採取して、削って作らなくてはいけません。今回の治療では、そのようなことをしなくても済むので、腰の変形や、痛み、まれに起こる痺れの問題はなくなります。また、「骨でつくられた硬い鼻」ではない鼻となる可能性があります。

＜予想される/起こるかもしれない不利益＞

- 患者さんの耳から約１cm x 5 mm x 2 mm の軟骨をとって、軟骨細胞を培養し、これを使って再生軟骨を作製し、治療に使います。そのため、耳の裏に１ cm 程度の手術の傷ができ、また手術の回数が１回増えます。また患者さんの血液を合計 790 mL 採取します。
- インプラント型再生軟骨は動物実験で安全性、有効性が確認されていますが、患者さんに使用した経験がないので、予期できない有害事象が起こる可能性も否定できません。患者さんにとってよくない有害事象のうち予期できるものは、表２のとおりです。

表２．予期できる有害事象

頻度の高いことが予測されるもの
- 移植部局所における疼痛、紅斑、腫脹、発赤、掻痒感（皮膚症状）
- 発熱
- 手術創や移植部局所における蕁麻疹（皮膚症状）
- 採植部における疼痛、腫脹、発赤
- 移植部位周囲の骨吸収（ポリ乳酸の副作用として報告）
- 皮膚刺痛
- しびれ感
- 自己血清採取に伴う意識喪失
- 一過性疼痛
- 自己血清採取に伴う気分不快

頻度の低いことが予測されるもの
- アナフィラキシーショック（強いアレルギー反応）
- 手術創の感染、膿瘍
- 移植物の露出、突出
- 多発性筋炎（アテロコラーゲンの副作用でまれに生じる）
- 皮膚筋炎（アテロコラーゲンの副作用でまれに生じる）
- アレルギー反応
- 遅発性無腐性腫瘤（注釈）（ポリ乳酸の副作用として報告）
- 移植物の吸収、変形、肥大
- 一過性視力障害（アテロコラーゲンの副作用として報告）
- インフルエンザ様症候群（発熱、筋肉痛、神経痛、頭痛、悪心、倦怠感、めまいなど、アテロコラーゲンの副作用として報告）
- 移植部局所における硬結（皮膚症状）
- 過度な負荷や衝撃を受けた場合の移植物破損
- 単純疱疹（皮膚症状）
- 移植物周囲における足場素材の分解物貯留（ポリ乳酸の副作用として報告）
- 手術創や移植部局所における蕁麻疹（皮膚症状）
- 採植部における硬結（皮膚症状）
- 一過性多発性関節痛（アテロコラーゲンの副作用として報告）

（注釈）皮下にできるしこりのこと

有害事象が起こった時には、症状に応じて適切な処置または経過観察を行います。症状が重く、移植の継続が難しい場合には、移植した再生軟骨を抜去し、その他の方法で治療することもあります。

７．　この研究に参加しない場合の他の治療方法

- 現在、口唇口蓋裂の鼻変形に対しては、自らの腰の骨を採取して鼻に移植する治療を実施しています。こちらを希望する場合はお申し出ください。

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

- この臨床研究は、これまでの研究や報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床研究の期間中あるいは終了後に患者さんに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。
- 【補償金】万が一、この研究への参加に起因して重い健康被害（障害１級・２級、死亡）が生じた場合には研究者が加入する保険（日本興和損保株式会社）から補償金の給付を受けることができます。補償金の内容は医薬品副作用被害救済制度（注釈）に準ずるものとなっています。ただし、その健康被害がこの研究と全く関係ない他の原因などで起こった場合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであったり、患者さんに故意または過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。
- 【その他の補償】一方、差額ベッド料金の補填、医療手当て、休業補償、その他の後遺障害に対する補償等その他の補償はありません。
- なお、本研究への参加の同意は患者さんが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

（注釈）独立行政法人医薬品医療機器総合機構
（http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html）が運営する国の補償制度

９．　この研究への参加は、患者さんの自由意思によるものです

- この「臨床研究」への参加に同意していただけるかどうかは、患者さんご自身の自由意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。
- この説明文書を読まれて「臨床研究」に参加してもよいと思われましたら、この説明文書についている同意文書にご署名をお願いいたします。
- また、一旦ご同意していただいたあとでも、いつでも、理由を問われることなく、取りやめることができます。
- この「臨床研究」へ参加しない場合や、途中で参加を取りやめた場合でも、気まずくなるなど、今後の診察や治療に不利益が生じることは一切ありませんので、ご安心ください。

１０．本研究に関する情報は、随時ご連絡します

- 当該インプラント型再生軟骨の使用に関して、患者さんの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかにお伝えいたします。

１１．本研究を中止させていただく場合があります

- 軟骨細胞が十分に得られない場合あるいは育たない場合、すなわち採取した軟骨組織から十分な細胞数が得られない場合や細胞の増えが悪い場合、軟骨細胞以外の混入が著しい場合、または、細胞培養中に細菌や真菌などに汚染された危険性がある場合、本研究を中止します。

- そのほか、重大な事態が発生した場合、また、本臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、本臨床研究を中止します。患者さんから軟骨を採取した後に、研究が万が一、中止となった場合、状況を確認した上で、患者さんによく説明し、医療上の必要性や患者さんのご希望に応じて、シリコンテンプレートを抜去し、これまでの治療である腸骨骨移植、などといった追加治療を行います。なお、再生軟骨を移植する前に研究が中止になる例のうち、軟骨細胞が十分に得られなかったあるいは育たなかった、または、細胞培養中に細菌や真菌などに汚染された危険性があった、などといった理由から再生軟骨が出来なかった場合は、患者さんの希望により、耳介軟骨の採集を再度行い、再生軟骨の作製をもう一度だけ行い、研究を再開することもできます。

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ります

- 患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（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、厚生労働省の関係者、この研究の研究事務局担当者など）が患者さんのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、患者さんから得られたデータが、報告書などで患者さんのデータであると特定されることはありません。
- なお、患者さんが他院を受診された場合、当院より臨床研究に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院における患者さんの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承下さい。その際にはあらためて御連絡します。

- 長期の安全性の確認のため、培養した細胞の一部が 10 年間保管されることをご了解ください。

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ありません

- この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者さんの名前などの個人的情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。
- また、この研究で得られたデータが、本研究の目的以外に使用されることはありません。

１４． この研究への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい

- 手術後、2 ヶ月間は、腹臥位での睡眠、強い鼻かみ、激しい運動や、移植部位への過度の衝撃および負荷等を与える行為は、行わないでください。
- 決められた期間に診察、手術、検査などを行いますのでご協力ください。
- 他科・他院を受診する際や薬局等で薬を購入する際は、必ず研究に参加していることを当該医師または薬剤師にお知らせください。
- そのような場合には、可能な限り事前に担当医に相談してください。また、事後に必ず担当医に報告してください。

１５． 患者さんの費用負担について

- 本臨床研究で患者さんにかかる医療費は、本院の研究医療費等より支払われ、患者さんが負担することはありません。なお、これらの費用を支払うために手続きが必要な場合がありますので、ご協力お願いします。
- その他の費用、たとえば病院への通院にかかる交通費や差額ベッド料金などは、患者さんの自己負担になります。

１６． 知的財産権と利益相反について

- 本臨床研究の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性がありますが、その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関に帰属します。
- 研究者は、おもに、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構　健康安心イノベーションプログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」、独立行政法人科学技術振興機構　科学技術振興調整費　重要課題解決型研究「組織医工学における材料・組織評価法の確立」、厚生労働省　厚生労働科学費補助金事業「3 次元再生軟骨・骨組織における安全性と有効性の確立」および富士ソフト株式会社からの寄付金といった研究助成を受けて、本研究の基礎技術の開発を行っています。本研究はこの技術を基に、本院の研究医療費にて実施します。
- 本臨床研究の実施に際しての利益相反（起こりうる利害の衝突）については、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での検討や利益相反アドバイザリー機関（当院の委員会）における審査により、適切に管理する措置が取られています。具体的には、患者さんの選定と治療の実施においては、患者さんの権利と安全性が守られるよう、第三者による委

員会（移植適格性確認委員会およびデータモニタリング委員会）を設置して研究の監視を行っています。

１７．　この担当医が、患者さんを担当致します

- 研究代表者　顎口腔外科・歯科矯正歯科　教授　高戸　毅
  (03-3815-5411 内線 33710)
- 担当医　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿＿＿
  (　－　　－　　内線　　)
- 担当医　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿＿＿
  (　－　　－　　内線　　)
- 担当医　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿＿＿
  (　－　　－　　内線　　)

１８．　相談窓口

患者さんが本研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医にご相談下さい。また、ご希望により本臨床研究の研究実施計画書を閲覧することも可能です。

東京大学医学部附属病院（代表電話　０３－３８１５－５４１１）
顎口腔外科・歯科矯正歯科　　高戸　毅（研究責任者）
(内線 33714)
ティッシュエンジニアリング部　星　和人
(内線 35851)

整理番号：＿＿＿＿＿＿＿＿

Ver. 0.4 (2010 年9月17日作成)

注意事項： 同意書は 2 部用意する。それぞれ左上に、患者さん用、医師用と明記する。
代諾者が必要な場合や補足説明を行う者（責任医師、分担医師、または研究協力者）がいる場合には、それらの欄も設ける。

同意書（臨床研究参加時）

自主臨床研究課題名：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

＜説明事項＞

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
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】
私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成　　年　　月　　日　　患者ＩＤ：＿＿＿＿＿＿＿＿

患者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

【医師の署名欄】
私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成　　年　　月　　日　　所属：＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

整理番号：＿＿＿＿＿＿＿＿

Ver. 0.4 (2010 年9月17日作成)

注意事項： 同意書は 2 部用意する。それぞれ左上に、患者さん用、医師用と明記する。
代諾者が必要な場合や補足説明を行う者（責任医師、分担医師、または研究協力者）がいる場合には、それらの欄も設ける。

同意書（軟骨採取時）

自主臨床研究課題名：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

＜説明事項＞

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
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】
私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成　　年　　月　　日　　患者ＩＤ：＿＿＿＿＿＿＿＿

患者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

【医師の署名欄】
私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成　　年　　月　　日　　所属：＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

整理番号：＿＿＿＿＿＿＿＿

Ver. 0.4 (2010 年9月17日作成)

注意事項： 同意書は 2 部用意する。それぞれ左上に、患者さん用、医師用と明記する。
代諾者が必要な場合や補足説明を行う者（責任医師、分担医師、または研究協力者）がいる場合には、それらの欄も設ける。

同意書（再生軟骨移植時）

自主臨床研究課題名：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

＜説明事項＞

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
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】
私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成　　年　　月　　日　　患者ＩＤ：＿＿＿＿＿＿＿＿

患者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

【医師の署名欄】
私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成　　年　　月　　日　　所属：＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

平成 23 年 2 月 7 日

先端医療振興財団先端医療センター病院から申請のあった ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長　永井良三

先端医療振興財団先端医療センター病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

１．慢性重症下肢虚血患者に対するＧ－ＣＳＦ動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療
申請者：先端医療振興財団先端医療センター病院　病院長　西尾　利一
申請日：平成 22 年 12 月 28 日

１．ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療
申請年月日	平成２２年１２月２８日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：財団法人先端医療振興財団先端医療センター病院 川本　篤彦
対象疾患	慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	G-CSF動員自家末梢血単核球
実施期間、対象症例数	試験予定期間（2011年6月から２年間）、５症例
治療研究の概要	G-CSF皮下注射から4日目にアフェレシスにより自己末梢血単核球を採取、虚血下肢への筋肉内注射を行う。有害事象の発生などにより安全性評価、下肢虚血重傷度の推移、潰瘍サイズ、下肢虚血性疼痛、生理学的検査などにより治療効果を見る。
その他（外国での状況等）	Matsubaraらは、47 例の慢性重症下肢虚血患者に対する骨髄単核球移植を行い、下肢の潰瘍および壊死の改善等を報告し、臨床的有効性を示唆した。 Horieらは、「下肢虚血患者を対象としたG-CSF 動員自家末梢血単核球移植の臨床効果と安全性に対するレトロスペクティブ調査」を実施し、全国162 例を検討し高い安全性を示した。 研究責任者らのグループは、2008 年から「慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療」をCD34 陽性細胞分離機器の医師主導治験として開始し、既に目標症例数11 例を終了し、経過観察中である。
新規性について	本研究では、先進医療の認可を受けるための治療実績を得るために、まず5例の慢性重症下肢虚血患者を対象にG-CSF 動員末梢血単核球移植を実施し、同治療の安全性を確認する。 本研究で安全性を確認した後には、CD34 陽性細胞移植と単核球移植の下肢血管再生治療を直接比較するためのランダム化臨床試験を予定している。

２．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

１）第１回審議
①開催日時：　平成 23 年 2 月 2 日（水）15:00～17:30
（第 14 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
平成 22 年 12 月 28 日付けで財団法人先端医療振興財団先端医療センター病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病））について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。
審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

３．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

先端医療振興財団先端医療センター病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病））に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。
次回以降の科学技術部会に報告する。

①開催日時：　平成 23 年 2 月 2 日（水）15:00～17:30
（第 14 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、東京大学医科学研究所附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

３．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第 1 回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

（研究計画書）
○　先行臨床研究の評価として、プロトコルに設定された検討項目に関する評価をすべて行っており、先行臨床研究の結果が今回の臨床研究と比較が可能となるよう、臨床統計学的な検討の上で今回の臨床研究をデザインしている。
骨再生の目的はインプラント埋入に必要な骨を得ることであり、再生骨中に埋入され、骨結合の得られたインプラントについては、現在まで脱落等の異常は認められず、骨再生治療の長期成績は良好であること記載。
○　コンタミネーションの可能性は、培養細胞に対するものではなく、自己血から調製された自己血清に対して行った無菌検査にて菌陽性が認められたもの。予防策として採血中のコンタミネーションを防ぐため、採血時の消毒を徹底すること、無理をして採取しないこと、骨髄採取前に自己血清を採取することという手順に変更されました。実験計画書およびＳＯＰ上にこの点を明確になるよう追記した。

（品質・安全性について）
○　今回拡大培養期間は最大 4 週へ修正し、および増殖因子を用いた培養により、これまでの実験からは増殖減弱を認めたサンプルはなかったことから、今回培養期間中に増殖の低下の可能性は低いと考えられます。しかしながら、実際の患者においては年齢、性別などの条件が異なるため、本臨床研究にてさらに検証していく。
○　ご指摘のようにＡＬＰ活性にはばらつきが大きく、実質的に定性的な指標とならざるを得ません。しかしながら、本研究で用いる細胞の培養条件を決定する際に、in vitro のＡＬＰ活性のみでなく in vivo における骨形成能を評価して最適化していること、現在のところＡＬＰ活性以外に優れた分化マーカーが存在しないことから、in vitro のＡＬＰ活性の測定による品質評価を用いることとした。
○　マイコプラズマ検査についても、日本薬局方に従ってＳＯＰを変更した。

（同意説明文書）
○　臨床研究の評価、長期成績を含めて追加記載した。また、上記１における

検討を反映し、細胞移植が行われなかった経緯についての説明と予防策を追加記載した。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東京大学医科学研究所附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：歯槽骨萎縮症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

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	本研究の目的は、骨移植を必要とする重度の歯槽骨萎縮症患者に対して、より侵襲の少ない骨再生治療を提供することである。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。
臨床研究の対象疾患	
名称	歯槽骨萎縮症
選定理由	高齢化社会が進むにつれ、齲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。
被験者等の選定基準	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充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

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	(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%conflluency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	(有)・無
	非自己由来材料使用	有・(無)
	複数機関での実施	有・(無)
	他の医療機関への授与・販売	有・(無)
安全性についての評価		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。 なお、下記に該当する場合は、治療を中止する。 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 ※ 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。 ※ 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 ※ 研究中止後は適切な治療を行う。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		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ー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。

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	1　被験者の保護 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。 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。 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。 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。 2　被験者への説明文及び同意 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。 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。 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。 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。
説明事項	1）　本臨床研究の目的について 2）　本臨床研究の対象について 3）　本臨床研究の実施期間について 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 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 6）　臨床試験の進め方（手順・スケジュール、手術法）について 7）　本臨床研究で行う方法以外の治療法について 8）　本臨床研究終了後の治療について 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 10）プライバシーの保護について 11）拒否・中止の権利について 12）診療記録の閲覧について 13）知的財産権について 14）当該臨床研究に関連する企業等との関係について
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	

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	重大な事態が発生した場合、責任医師は、本プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から速やかに医療安全管理部長と医科研附属病院長に口頭または電話にて連絡を取り合い、登録中断等の緊急対策の必要性を判断し、必要な場合その内容を病院長に報告し、病院長が決定する。医療安全管理部は、提供された全ての情報に基づき評価を行い、それを基に病院長が、試験の中止、登録の中断・再開、プロトコルの変更、「ヒト幹細胞臨床研究審査委員会」による審査等の決定を行う。病院長は、速やかに上記を行ったうえで厚生労働大臣に報告する。 責任医師は、医療安全管理部からの勧告を踏まえて、対策の必要性及びその内容について決定を行う。責任医師は、決定事項を医療安全管理部に連絡する。 病院長は、厚生労働大臣から意見があった場合には、それに従い対応を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究終了後（移植手術後）2年まで追跡調査を行う。追跡調査期間終了後は、被験患者紹介医との連携のもと患者状況の把握に努める。また、追跡調査期間終了後においても責任医師、医療安全管理部およびトランスレーショナルリサーチコーディネーターを通じて、患者からの相談を受け付けるものとする。

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	健康被害に対しては、歯槽骨再生法終了後であっても、この療法が原因で起こった症状である場合には保険患者負担分は当院が負担し、その治療においての患者負担はない。ただし、医療に明らかな過失がない場合は、健康被害に対する金銭的補償は行わない。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	患者試料は施設内では匿名化されないが、外部への検査委託、検体の保管時、本臨床試験の結果解析時には連結可能匿名化を行う。匿名化及び対照表の管理は個人情報保護管理者が行う。
	その他	試料を採取した段階でそれぞれ番号付けされる。匿名化および番号は紙台帳にて管理される。検査等を外部へ発注する場合には番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第3者により結び付けられることはない。
その他必要な事項 （細則を確認してください）		①当該研究に係る研究資金の調達方法
		本研究に必要とされる資金は、当研究は、医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野の研究費（株式会社TESホールディングスとの共同研究費）、および医科学研究所附属病院学用費によって施行される。
		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

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
- ■ 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

一般的に齲喰（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う。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に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い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。

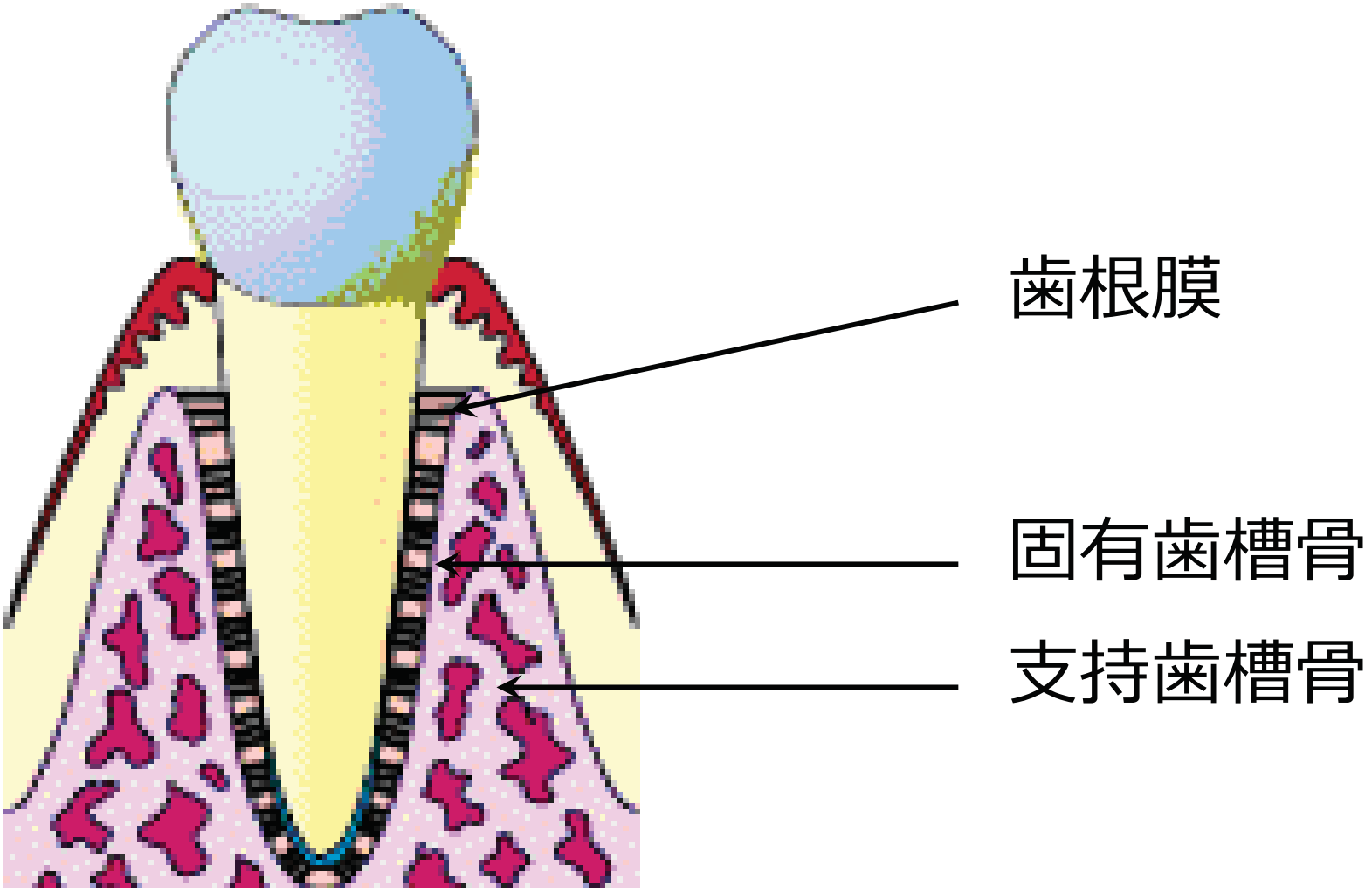


図１．固有歯槽骨、支持歯槽骨および歯根膜の模式図

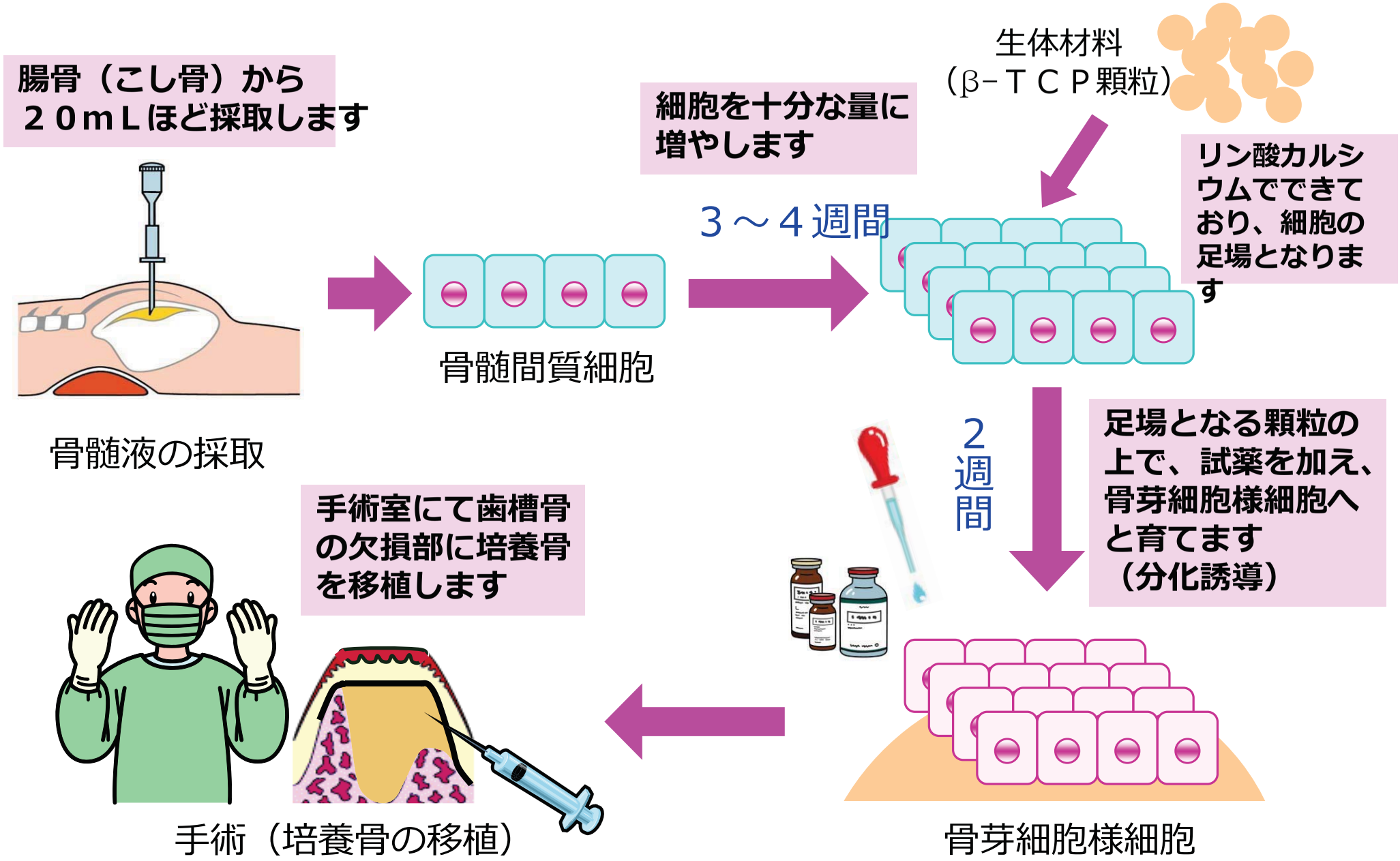


図２．骨髄液の採取から培養骨の移植までの流れ

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）説明同意文書：臨床研究への参加

東京大学医科学研究所附属病院

東京都港区白金台4-6-1、108-8639

歯槽骨再生プロジェクト

承認・日付	審査・日付	作成・日付
		2010/6/28 作成：各務

変更経歴書Change career book

版 Version	日付 Date	記事 Item
第1版 Version 1.0	2010.6.28	新規作成 New

内容

はじめに **4**

歯槽骨萎縮症と今回の臨床試験について **4**

そしきさいせい
組織再生について **5**

この臨床試験の目的について **5**

臨床試験の方法 **6**

1）この臨床試験の対象 6
2）臨床試験の実施期間について 6
3）あなたの臨床試験への参加期間について 6
4）今回使用する自己培養骨芽細胞様細胞について 7
5）臨床試験の方法・スケジュールについて 7
6）あなたから得られた検体などの取り扱いについて 10
7）あなたに守っていただきたいこと 11

利益について **11**

副作用・リスクについて **11**

1）トラフェルミンについて 11
2）骨髄液の採取 12
3）細胞培養について 12
4）手術 12
5）コラテープについて 12

この臨床研究以外の治療について **12**

本臨床研究終了後の治療について **13**

臨床試験参加に伴う費用について **13**

この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について.....13

プライバシー保護について 13

拒否・中止の権利について.....14

この臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について.....14

この臨床試験の中止について.....14

記録の閲覧について.....14

知的財産権について.....15

当該臨床研究に関連する企業等との関係について 15

当該臨床研究に係わる資金源.....15

連絡先・相談窓口について.....15

トランスレーショナル・リサーチ・コーディネーターについて.....16

登録番号.....18

同意書（臨床研究への参加）.....18

はじめに

この説明文書は、あなたに今回の臨床試験の内容を説明するためのものです。この文書をよくお読みになり、担当医からの説明をお聞きになってから、十分に理解・納得されたうえで臨床試験に参加するかどうかご自分の意思で判断してください。また、臨床試験に参加することに同意された後でも、いつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく必要な治療を受けられることを保証いたします。臨床試験への参加に同意していただける場合には、この文章の最後にある同意書に署名あるいは記名捺印をし、日付を記入して担当医にお渡しください。

東京大学医科学研究所附属病院では、現在、歯槽骨萎縮症（しそうこついしゅくしょう）の患者さまを対象に自己骨髄（じここつずい）由来培養骨芽細胞様細胞（ゆらいばいようこつがさいぼうようさいぼう）を用いた歯槽骨再生法の臨床試験を行っております。「臨床試験」とは、新しい治療法の研究・開発の取り組みのひとつとして、新しい治療法や薬が病気に対して効果があり安全であるかどうかを、実際に患者さまに協力していただいて調査することを言います。臨床試験として行われる治療は、十分な効果や安全性が確認されたものではなく、実験的・研究的な側面を持っています。そのため、患者さまの安全や権利を守るために、国が定めた指針に従い、綿密な計画が立てられ、細心の注意をはらいながら行われます。また、当院のヒト幹細胞臨床研究審査委員会が試験内容の審査を行っており、承認された臨床試験だけが実施されます。

歯槽骨萎縮症と今回の臨床試験について

図1をご覧ください。歯槽骨は、歯を支える顎の骨です。ものを食べるためには当然、歯が必要ですが、歯を支えるためには健康な歯槽骨の存在が欠かせないものとなります。そして、この歯槽骨が先天的または後天的になくなってしまった状態にあるものを歯槽骨萎縮症と言います。

齲喰（ムシ歯）や歯周炎（歯槽膿漏）（うしょく　ししゅうえん　しそうのうろう）で歯がなくなった際、一般的に、1本の歯だけの場合にはブリッジで、多数の歯の場合は入れ歯で、見た目や噛む機能を回復させます。しかし、ブリッジの場合は健康な歯を削らなければならなかったり、入れ歯の場合は良く合わなかったり、異物感が強かったりといった問題点がでてくることがあります。これに代わって、最近では人工歯根（じんこうしこん）（デンタルインプラント）が使われるようになってきました。特に、骨と結合するタイプのチタン製のものが使われるようになって、治療成績も大変良くなり、患者さまの満足度も高いものになっています。しかし、一般的に歯がなくなると歯槽骨の仕事がなくなるために骨は萎縮（やせること）しやすくなります。歯槽骨がやせていくと、インプラントを埋め込むことが難しくなります。従来、このよう

な患者さまに対しては、ご自分の 腸 骨（こし骨）やあごから骨を取ってきて歯槽骨のやせた部分に移植する方法が行われてきました。しかし骨を取る手術を余計にしなければなりません。特に必要な骨の量が多い場合には、患者さまの体に対する負担が大きくなり、治療後の経過も必ずしもよいものではありません。そこで、このような患者さまに対して、体の負担が小さく、効果が確かな新しい治療法を確立することが強く望まれています。

私たちは、歯槽骨萎縮症に対する新しい治療法を開発するため、自らの骨髄（骨の内部）にある骨 髄 間 質 細 胞という細胞を用いた治療法を計画しました。これから、その内容についてご説明いたします。

組織再 生について

人間は、けがや病気によって組織を一部失ったり、大きい損傷を受けたりした場合、自分の体の内にあるしくみによって組織を再生することができます。しかし、組織の損傷や欠損が大きすぎた場合には、自然には組織を再生できません。このような場合に機能を回復させる方法として、ご自分や他の人の組織や人工の組織を移植する方法がありますが、もう一つの方法として組織再 生 療 法 があります。これからご説明する自己 骨 髄 由来 培 養 骨 芽 細 胞 様 細 胞を用いた歯槽 骨 再 生 療 法もこの組織再生療法のひとつです。

この臨床試験の目的について

あなたの歯および歯槽骨の欠損の状態を調べさせていただいた結果、歯槽骨萎縮症と診断しました。すなわち、デンタルインプラントの埋め込みに必要な骨の量が十分でなく、骨の移植あるいは再生を必要とすると考えられます。そこで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についてご説明したいと思います。この治療法は、欧米を含めても多数の患者さまに行われているわけではないので、まだ確立した医療ではありません。しかしながら、安全性と有効性を確認するための臨床試験が、他施設および当院において行われています。当院における臨床試験は平成16年に始まり、8名の患者さまに細胞の移植が行われています。これまで当院、他施設を含めて安全性に関する問題は報告されていません。また、この治療法が有効である可能性が示されています。しかしながら、臨床試験の中で明らかになったいくつかの問題点もあり、それらを改善することでより良い治療法となるよう検討を重ねてきました。

今回、あなたに参加をお願いする臨床試験の主な目的は、2つあります。1つは、前回の臨床試験の方法を改良した新しい治療法が、歯槽骨萎縮症の患者さまに対して安全に行えるものである

かを調べることです。もう1つの目的は、この治療によって歯槽骨がどの程度再生できるかを調べることにあります。これらはそれぞれ第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験と言われ、新しい治療を確立するために必要なものです。第Ⅰ相試験とは、実際の患者さまを対象にして、基礎的な研究で有望である可能性が示された治療が安全であるかを調べるために行う臨床試験です。第Ⅱ相試験とは、第Ⅰ相試験の次の段階に行う臨床試験で、治療の有効性やさらなる安全性を確認するために行います。第Ⅰ/Ⅱ相試験とは、この第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験の両方の目的で行う臨床試験です。つまりこの臨床試験の目的は、歯槽骨萎縮症の患者さまへ歯槽骨の再生治療が安全に行えるか、そして効果があるかという疑問に答えることです。

ここまでの説明をご理解いただけましたら、この臨床試験の方法、起こりうる合併症などについて説明させていただきます。説明中に不明な点がありましたら、いつでも中断してご質問ください。

臨床試験の方法

１） この臨床試験の対象

この臨床試験は、歯槽骨萎縮症の患者さまのうち、次の基準を満たしている方を対象に行います。

① 上あごあるいは下あごに連続した2歯以上の歯のない部分があり、ブリッジによる治療ができない方
② 入れ歯ではなくデンタルインプラントでの治療を希望される方
③ デンタルインプラント治療のための十分な骨がなく、骨の移植が必要な方
④ 治療前に歯石除去、歯ブラシ指導などを受けており、歯の清掃状態が良好な方
⑤ 年齢が20歳以上、70歳以下である方
⑥ 他の重い病気にかかっていない方
⑦ 煙草を吸わない方
⑧ 通院の意思があり、通院が可能な方
⑨ 文書による同意が得られる方

この臨床試験は、当院と紹介先の病院あるいは歯科医院と連携して行います。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名の患者さまにこの治療法を試みることを予定しています。

２） 臨床試験の実施期間について

この臨床試験は、承認を受けてから4年間で実施する予定です。

３） あなたの臨床試験への参加期間について

あなたがこの臨床試験へ参加する期間は、同意書に署名をいただいてから細胞の移植（手術）後2年までです。

４） 今回使用する自己培養骨芽細胞様細胞について

若い細胞は、成長するとともに特定の役割を担う細胞に変化していきます。これを分化と言います。細胞の中には、複数の違った働きをする細胞に分化する力（多分化能）を持つものがあります。患者さまの骨髄（骨の内部にある組織）の中に含まれる骨髄間質細胞もその1つで、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞などに分化する能力を持つと考えられています。この骨髄間質細胞を、特定の化学物質を加えて培養すると、骨を作る細胞である骨芽細胞に似た細胞（骨芽細胞様細胞）へと分化させることができます（これを分化誘導と言います）。これまでの動物を用いた試験あるいは臨床試験の結果により、この骨芽細胞様細胞には骨を作る能力があることが分かっています。

図2をご覧ください。まず、あなたの腸骨（こし骨）から骨髄液（20ml）を採取し、この中から骨髄間質細胞だけを取り出します。この骨髄間質細胞を増殖させ、細胞の育つ足場となる生体材料の上で骨芽細胞様細胞へと分化させます。この骨芽細胞様細胞（培養骨）を歯槽骨の萎縮部位あるいは上顎洞（上顎歯槽骨の上部にある空洞部分）に移植すると骨組織が再生してきます。再生された骨は、インプラントとよく結合し、患者さま自身の骨の硬さに近いと考えられています。

５） 臨床試験の方法・スケジュールについて

これまでにあなたには、担当医の診察や、CT・レントゲン・血液検査などの検査を受けていただきました。そして、この臨床試験に直接関わらない医師による会議を開いて診察所見や検査所見を検討した結果、あなたはこの臨床試験に参加できると判断されました。

この臨床試験への参加に同意された場合、以下の順序で処置を行います（表も併せてご覧ください）。

① 自己血清の採取

骨髄間質細胞および骨芽細胞様細胞を培養するときに、これらの細胞の増殖を助けるために、あなたご自身の血液（血清）を約200～400ml採取し使用します。また、万一あなたから採取した血清が不足した場合には、追加で採血をすることがあります。

② 骨髄液の採取

必要な骨髄間質細胞を採取するために、あなたの腸骨（こし骨）に針を刺して吸引し、骨髄液を取ります。骨髄液の採取には、周囲に局所麻酔を施して行い、採取する量も20mlと少量なので、身体的な負担はほとんどありません。

③ 骨髄間質細胞の培養と骨芽細胞様細胞への分化誘導

採取した骨髄液から骨髄間質細胞を取り出し、3～4週間培養して増やします。この期間は、

多少短くなったり長くなったりします。その後、この増やした細胞にデキサメタゾン等の分化誘導試薬を加えて2週間培養し、骨芽細胞様細胞（骨を形成する細胞）に誘導します。培養した細胞には、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質等の人に害があるものが含まれていないことを確かめます。また、分化の確認試験を行い、確実に細胞が分化していることを確認します。

④　培養骨の調製

培養骨とは、細胞の足場となる生体材料の上で骨髄間質細胞を骨芽細胞様細胞へと分化させたものであり、これをよく洗って移植します。ここで使う生体材料は、人の骨と同じ成分であるリン酸カルシウムでできたもので、すでに臨床で広く使われているものです。これは時間と共に少しずつ吸収されて、ご自身の骨に置き換わっていきます。

⑤　手術（培養骨の移植）

手術は、骨髄液を採取した後、約5～6週間後に行う予定です。ただし、培養や分化誘導の進み方によって前後することがあります。手術は局所麻酔で行いますが、あなたが極度に緊張している場合や希望された場合は、点滴で鎮静剤を使用する場合もあります。

メスで歯肉を切開、剥離して歯槽骨萎縮部を外から見える状態にし、この萎縮部に培養骨を移植します。その後、培養骨の形態を整えるために、必要があればGTRメンブレンという膜で移植部を覆います。この膜は、広く臨床に使われていますが、インプラントを埋め込む時に除去する必要があります。その後、はがした骨膜（こつまく）と粘膜（ねんまく）を元に戻して縫合します。

上顎洞に移植する場合は、上顎洞の前壁（ぜんぺき）の骨を削り取った後、上顎洞粘膜を持ち上げます。そして、この上顎洞の粘膜を持ち上げることによりできた空間に培養骨を移植します。ただし、上顎洞粘膜は大変薄く弱い組織であり、持ち上げる操作によって断裂する可能性があります。その場合には、自然に吸収される材料(コラテープ)を用いて断裂した部分を覆い、細胞移植を行ないます。術後、口腔内の清潔を保つためにネオステリングリーンでのうがいを行います。また、感染予防のために抗菌剤を服用します。

⑥　手術部位の洗浄と抜糸

手術の翌日から1週間の間に手術創部を洗浄します。また、縫合した部位の抜糸を術後1～2週間で行います。手術後、担当医の指示に従って定期的に受診をしていただきます。診察は東京大学医科学研究所附属病院の担当医と紹介歯科医師との共同で行っていきます。

⑦　骨の生検とインプラントの埋め込み

デンタルインプラントの埋め込みが可能であると判断された患者さまには、手術後約16週にデンタルインプラントを埋め込む手術を行います。その際に移植部位から少量の骨を採取します。採取はインプラントを埋め込む部位から専用のドリルを用いて行います。もともと穴をあける予定の部位からの採取であり、採取のために治療上必要のない部位に追加で

穴をあけるものではありません。ただし、インプラントで穴を開ける部分から何らかの理由で骨を採取できない場合には、デンタルインプラント埋め込まないところから採取する場合もあります。その場合には採取部は一次的に骨のない状態となりますが、徐々に正常な骨が再生されます。採取した骨は骨の状態を調べるために使用します。デンタルインプラントの埋め込みは当院にて行いますが、その後のインプラント義歯を作製する歯科治療は当院では行いません。患者さまをご紹介いただいた歯科医師、あるいは当院よりご紹介する研究協力者の病院で行います。

インプラントの埋め込み後も、担当医の指示に従って定期的に当院および紹介歯科医を受診していただきます。具体的な受診、処置、検査などのスケジュールは日程表をご覧ください。治療経過、検査結果については、逐次ご報告いたします。

表　日程表

	治療前		手術日	手術翌日	1 週	2 週	4 週
入院/外来	外来	細胞培養・分化誘導（5～6週間）	入院	入院	外来	外来	外来
血圧、脈拍数	○		○	○			
自覚症状、口腔内検査	○			○	○	○	○
血液検査（採血）	○						
尿検査	○						
胸部Ｘ線撮影	○						
心電図	○						
頭部ＣＴ撮影	○						
パノラマＸ線撮影　（紹介元）	○						
骨髄液採取・自己血清採取（採血）	○						
手術（培養骨の移植）			○*	**創洗浄**		**抜糸**	

	6 週	8 週	12週	16週	24週または中止時
入院/外来	外来	外来	外来	外来	外来
血圧、脈拍数				○	
自覚症状、口腔内検査	○	○	○	○	○
血液検査（採血）				○	
尿検査					
胸部Ｘ線撮影					
心電図					
頭部ＣＴ撮影			○		○
パノラマＸ線撮影　（紹介元）	○		○		○
骨生検・インプラント埋め込み				○	

	9ヶ月	12ヶ月	15ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	24ヶ月
入院/外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来
血圧、脈拍数						
自覚症状、口腔内検査	○	○	○	○	○	○
血液検査（採血）						
尿検査						
胸部Ｘ線撮影						
心電図						
頭部ＣＴ撮影		○				○
パノラマＸ線撮影　（紹介元）		○				○

６）あなたから得られた検体などの取り扱いについて

あなたから採取した細胞、血清、骨などの検体は、当研究所分子療法分野および臨床細胞工学室でこの臨床研究が終了するまで保管されます。この臨床研究以外の目的に使用されることはありません。

７） あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究への参加に同意された場合は、以下の点を守ってください。

① 臨床試験に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。もし来院予定日に来院できない場合は、必ず私たちに連絡してください。

② 普段服用している薬（市販薬や健康食品を含みます）や、他の病院から処方された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。また、臨床試験中に他の病院で治療を受ける場合や、新たに薬を使用される場合には、事前に私たちに相談してください。

③ 臨床試験に参加している間は必ず避妊に努めてください。臨床試験に参加中または参加後に、あなたもしくはあなたのパートナーが妊娠していることがわかった場合は、私たちに申し出てください。この治療が妊娠中の胎児に及ぼす影響については明らかになっていません。

利益について

この治療法はまだ一般的ではありませんが、名古屋大学ではすでに上顎の歯槽骨萎縮症の患者さまに対して歯槽骨再生法を行っており、培養骨が手術後３～６ヶ月の期間に骨を再生させる能力を持つと報告しています。しかし、再生された骨が期待された量や形態を持たない場合もあり、その有効性が十分確立しているとは言えません。ただし、平成１６年より当院にて行われた同様の臨床試験の結果からは、細胞の移植を行った8名全員で骨の再生が確認され、現在までに副作用は起こっていません。歯槽骨の再生治療を行った患者さまに対して行われたインプラント治療では、インプラントの９３％（２９本中２７本）で骨との結合が得られ、結合の得られたインプラントについては、その後に脱落などの問題は見られていません。当院での前回の臨床試験では、骨の形態を保つ工夫をしたので、より安定した結果をもたらしたと推測されます。その一方で骨ができる速度には個人差があることが明らかとなっており、今回の臨床試験ではそれらの問題を解消できるよう細胞培養方法や移植方法に改良が加えられています。

副作用・リスクについて

１） トラフェルミンについて

細胞の増殖を助けるためにトラフェルミン（bFGF）という物質を加えます。トラフェルミンとは、フィブラストという商品名で皮膚潰瘍の治療薬としてすでに通常の診療で使用されている薬です。副作用の発現は1．５１％で、主な症状は使用した部位の刺激感や痛み、発赤、かゆみでした。トラフェルミンは、骨髄由来細胞を用いた再生医療にも使用されています。再生医療への使用では、これまでのところ明らかな副作用などの問題は報告されていません。しかしながら再生医療の分野での使用は、使用経験も限られており、将来問題が起こる可能性を完全には否定できないことをご了承ください。

２） 骨髄液の採取

骨髄液を採取する際に、骨髄液採取部位に腫れや痛みが起こることがあり、まれに痛みが長引くことがあります。この場合、ステロイド剤や鎮痛剤を服用することにより改善します。出血も起こり得ますが、この場合は血を止める処置を行います。また、感染を起こすことがまれにありますが、患部の洗浄処置や細菌を殺す抗菌薬の服用により改善します。局所麻酔剤の使用により、ごくまれにショックが起こることが報告されています。

３） 細胞培養について

培養に用いる薬品類はすべて組成や品質が明らかなものを使いますが、アスコルビン酸は人に投与するための製剤がないため、実験用のものを使います。また、細胞の増殖を助けるためにトラフェルミンを添加します。これらの物質は培養後に良く洗って体の中に混入しないようにします。

４） 手術

全身麻酔で手術を行なう必要がある場合、全身麻酔に伴う危険があります。また、局所麻酔下で鎮静法を併用する場合には、鎮静法の危険があります。全身麻酔、および鎮静法に関する説明は、手術前に麻酔科医から行なわれます。局所麻酔剤の使用により、ごくまれにショックが起こることが報告されています。

手術後に腫れと痛みや発熱が起こることは多いですが、鎮痛剤や抗菌薬等の服用により改善します。また、まれではありますが出血や感染が起こることがあります。出血の場合は血を止める処置を行い、感染の場合は細菌を殺す抗菌薬を投与します。さらに、手術中およびその前後に血圧低下などのショック症状が起こる可能性があります。この症状がでたときは直ちに適切な処置と治療を行います

なお、この治療は新しい治療法であり、予知できない重篤な副作用が起こる可能性があります。私たちは、これらのことについても十分に念頭に置きながら治療を行います。

５） コラテープについて

コラテープの材料はウシコラーゲンであり、アメリカの牛を使用しています。牛由来の材料を使用することで狂牛病が感染する可能性がないとはいえません。しかしながら、現在販売されている材料は国内で厚生労働省の許可を得ており、アメリカの安全性試験にて品質の保証がされていますので、安全性は高いと考えられます。

この臨床研究以外の治療について

重度の歯槽骨萎縮症では、デンタルインプラントを埋め込む場合には骨の移植が必要となります。萎縮部位が小さい場合にはあごの骨の一部を取って移植できます。しかしながら、萎縮の程度が強い場合には、こし骨や足の骨などから採取し、骨を移植する必要があります。骨移植の場合には骨再生の確実性は高いと考えられています。その一方で、時間が立つにつれて再生され

た骨が再び萎縮してしまう可能性があることが知られています。採取部の痛みや腫れは、ほぼすべての方に起こります。さらにこし骨から採取した場合には術後1～2週間入院での治療と安静が必要であり、また1ヶ月程度歩行時に痛みが起こることが多いため、その間歩くことが少し困難となる場合があります。

デンタルインプラントを用いない治療としては通常の入れ歯による治療が可能です。入れ歯による治療は外科処置が不要ですが、インプラント義歯と比較して、咬む力が弱いことが知られています。

本臨床研究終了後の治療について

治療終了後は紹介医にて経過を継続的にみていきます。なお、この臨床研究や経過に関するご質問には、臨床研究終了後もこの説明同意文書に記載された窓口で対応いたします。

臨床試験参加に伴う費用について

今回の臨床試験に参加中、当院での歯槽骨萎縮症の治療に関わる医療費（診療に要する費用、培養骨治療、インプラント埋入）にかかる費用などは研究費等で支払うので患者さまのご負担はありませんが、金銭の支払いはありません。歯槽骨再生後の歯科処置（上部構造）については、原則紹介先にて保険外診療として行っていただき、費用をご負担いただきます。

この臨床試験による健康被害が発生した際の処置と補償について

今回の歯槽骨再生法中、または終了後でも、体の異常に気づいた場合は、担当医にすぐ連絡してください。東京大学医科学研究所附属病院において担当医は適切な治療を行います。歯槽骨再生法終了後であっても、この療法が原因で起こった症状である場合には医療の保険患者負担分は当院が負担し、その治療において患者さまの医療費負担はありません。ただし、医療に明らかな過失がない場合は、健康被害に対する金銭的補償はありません。

医療行為の過誤により健康被害が生じた場合には、医師もしくは病院の責任賠償保険によって賠償がなされる場合があります。

プライバシー保護について

個人情報の保護については、患者さまの個人情報に関する当院の基本方針に基づいて行われます（添付文書をご参照ください）。

この臨床試験が適正に行われているかどうかを確認するために、許可された当院の職員や外部の専門家、当院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会委員、国内外の規制当局などの関係者が、あなたの診療に関する記録を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。最後のページにあります同意文書に署名または記名捺印されますと、この閲覧についてご了解いただいたことになります。

また、この臨床試験で得られた結果が、学会や学術雑誌等に発表されることがあります。このような場合でも、あなたの個人情報やプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

拒否・中止の権利について

この治療を行うかどうかは、あなたの自身の自由な意思でお決めください。また、臨床研究に参加することに同意された後、もしくは臨床研究が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。同意を取り下げる場合には、主治医もしくは責任医師へ口頭もしくは文書で連絡してください。もしお断りになっても、あなたが何の不利益を被ることなく必要な治療を受けられることを保証いたします。病院と担当医はあなたの意思を尊重し、あなたの口腔内の状態を専門的に判断した上で、あなた自身が選択された治療法に従って研究協力者や紹介歯科医とともに最善を尽くします。また、治療に用いた細胞の安全性確認のために細胞の一部を検体として研究期間中保存します。細胞の保管は安全管理上必要であるため、細胞移植を行った場合には、研究への参加を取り下げても廃棄することはできません。なお、研究期間終了後は法令によって定められた期間保管後、廃棄されます。検体の治療への使用あるいは保存の中止を希望される際は、添付の「検体の使用および保存についての中止請求」をお送りください。

この臨床試験に関する新たな情報が得られた場合について

臨床試験参加の継続についてあなたの意思に影響を与える可能性のある、新たな情報が得られた場合には、速やかにあなたにお伝えします。そして、本療法以外の治療法の有無およびその治療法に関して予測される重要な利益・危険性についても、情報が得られた場合は速やかにお伝えいたします。この場合、この臨床試験への参加を取りやめることも自由ですので、もう一度参加の継続、あるいは中止をご判断ください。

この臨床試験の中止について

以下のようなことがあれば臨床試験を中止いたします。

1. あなたが臨床試験の中止を希望された場合
2. 副作用の発現により担当医が臨床試験を中止すべきであると判断した場合
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の場合等、あなたの状態がこの臨床試験を行うのに適当でないとされたとき
4. その他、担当医が臨床試験を中止すべきであると判断したとき

記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者さまの個人情報保護などに差し障りのない範囲で、この臨床試験の計画や方法についての資料を見ることができます。希望される場合は、担当医または相談窓

口にご相談ください。

知的財産権について

この臨床研究で用いる治療法に関する基盤技術は、東京大学および株式会社TESホールディングスとの共同研究によって開発され、特許などの権利は東京大学と株式会社TESホールディングスに帰属しています。ただし、この臨床研究の成果から特許など知的財産権が生じた場合には、その知的財産権は東京大学に帰属します。臨床試験に参加いただいたあなた自身に特許などの知的財産権が生じることはありません。

当該臨床研究に関連する企業等との関係について

この臨床研究で用いる治療法に関する基盤技術は、東京大学および株式会社TESホールディングスとの共同研究によって開発されました。また、臨床研究で用いる薬品や材料の一部はインビトロジェン株式会社、オリンパステルモバイオマテリアル株式会社およびノーベルバイオケアジャパン株式会社から提供を受けます。責任医師はこれまで株式会社TESホールディングスと共同研究を行っており、寄付を受けたことがあります。また、技術アドバイザーとして本治療技術に関する指導を行っています。分担医師（副責任医師他1名）はこれまで株式会社TESホールディングスと共同研究を行っています。

当該臨床研究に係わる資金源

医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野の研究費（株式会社TESホールディングスとの共同研究費）、および医科学研究所附属病院学用費によって行われます。

連絡先・相談窓口について

この治療の施行中、本療法に関する質問は下記の責任医師および分担医師がお受けいたします。

責任医師　　各務（かがみ）　秀 明（ひであき）　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

特任准教授

〒108－8639

東京都港区白金台4－6－1

TEL：03－3443－8111（代表）

03－5449－5120（ダイヤルイン）

FAX：03-5449-5121

E-mail: kagami@ims.u-tokyo.ac.jp

分担医師　　縣　秀樹　　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

この臨床試験への参加中の全身状態および内科的疾患に関するお問い合わせ・質問は下記の副責任医師がお受けいたします。

副責任医師　東條　有伸　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、附属病院血液腫瘍内科
教授
〒108－8639
東京都港区白金台4－6－1
TEL：03－3443－8111（代表）
03－5449－5540（ダイヤルイン）
FAX：03－5449－5429
e-mail：a-tojo@ims.u-tokyo.ac.jp

また、当院ではさらに情報がほしいとお考えの場合や本臨床試験に関する相談、苦情、あるいは個人情報に関する相談、苦情がある場合、あなたが相談できる別の窓口を設置しております。

東京大学医科学研究所附属病院　医療安全管理部　長村文孝
TEL：03－5449－5462

また、個人情報の開示に関しては以下が窓口です。

東京大学医科学研究所事務部　総務課医事係　宮坂安佳
TEL：03-5449-5217

以上の説明でも十分に理解できない点がある場合には、何なりと担当医にお尋ねください。

トランスレーショナル・リサーチ・コーディネーターについて

東京大学医科学研究所附属病院での臨床試験には、看護師、薬剤師、心理士、管理栄養士、臨床検査技師から構成されるトランスレーショナル・リサーチ・コーディネーター（TRC）が参加します。これらの人たちはあなたが臨床試験を円滑に受けられるように援助します。あなたの権利に関する情報を得たい場合や、医師に言いにくいことなどがありましたら、トランスレーショナル・リサーチ・コーディネーターにご相談ください。

十分に納得した上でご同意をいただける場合は、お手数ですが以下に署名または記名捺印をお願いいたします。この同意文書は、臨床研究への参加同意、骨髄穿刺の際と細胞移植の際にそれぞれ必要となります。

登録番号

同意書(臨床研究への参加)

東京大学医科学研究所附属病院長　今井 浩三 殿

臨床試験課題名: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/Ⅱa相臨床試験)

私は、この臨床試験に関して担当医から上記の記載に基づき十分な説明を受け、自らすすんで自由意思で本臨床試験への参加に同意します。

患者住所:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

患者氏名:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 印

同意日 :平成　　年　　月　　日

説明医師:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 印

説明日 :平成　　年　　月　　日

補助説明者:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 印

説明日 :平成　　年　　月　　日

立ち会い人:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 印

日　付:平成　　年　　月　　日

立ち会い人:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 印

日　付:平成　　年　　月　　日

立ち会い人:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 印

日　付:平成　　年　　月　　日

立ち会い人:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 印

日　付:平成　　年　　月　　日

検体の使用および保存についての中止請求

臨床試験課題名：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/Ⅱa相臨床試験）

該当する項目へ〇をつけてください。署名の上、下記の宛先まで郵送願います。

1．検体を「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相臨床試験）」の臨床試験に使用することを中止する。

2．検体の保存を中止する（ただし、細胞移植後は検体の保管が義務付けられており、中止はできません）。

平成　　年　　月　　日

検体提供者氏名(自署)

氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

中止請求書宛先

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

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

各務　秀明

電話 03-5449-5120

FAX　03-5449-5121

平成 23 年 2 月 7 日

東京大学医科学研究所附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長　永井良三

東京大学医科学研究所附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

１．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）
申請者：東京大学医科学研究所附属病院　病院長　今井　浩三
申請日：平成 22 年 10 月 1 日

１．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。

２．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

１）第１回審議
①開催日時：　平成 22 年 11 月 22 日（月）16:00～19:00
（第 13 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
平成 22 年 10 月 1 日付けで　東京大学医科学研究所附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：歯槽骨萎縮症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。
各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）
１．プロトコルについて
○ 従来の同施設で実施されていた臨床研究との比較を行うとされていますか、先行した臨床研究の評価が十分にできているのか説明して欲しい。再生骨量の解析では１２M、２４Mと骨量は減少しているが、その後の長期成績は如何。
○　従来の骨移植では、時間とともに移植骨が萎縮してしまうことが問題点として指摘されているが、当該手技でも骨量の減少は見られる。既存の治療法と比較して、本臨床研究における手技の優位性の説明を求める。
○　先行する臨床研究の１０例中２例はコンタミネーションの可能性や細胞数の不足のため除外されたとあるが、その詳細について説明を求めるとともに、予防策の策定を求める。なお、同意文書にも説明が必要。

２．品質・安全性について
○　長期にわたる培養では、細胞増殖の減弱による培養増殖曲線の低下に関する評価は如何。
○　分化誘導のマーカーとして培養上清中の ALP 活性が測定されていますが、ばらつきが大きく定性的な指標となっていると思えます。分化細胞の比率を評価するためにも、臨床研究のなかで最終調製物を用いて、分化した細胞の比率を検討する必要性はないか。
○　無菌性検査については日本薬局方の記載に従うとの説明で了解される。しかし、マイコプラズマ検査に用いられるキットについて妥当性について解説いただきたい。また、実際にどこで検査が行われるのか、詳細な説明を求める。

３．説明同意文書について
○　既に実施された臨床研究の評価について、その後の長期成績を記載するなどの追加修正が必要。更に、研究中止時の対応について、有害事象とその対応について等の検討を反映していただきたい。

２）第２回審議

①開催日時：　平成 23 年 2 月 2 日（水）15:00～17:30
（第 14 回　ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）
②議事概要
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、東京大学医科学研究所附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

３．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第 1 回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

（研究計画書）
○　先行臨床研究の評価として、プロトコルに設定された検討項目に関する評価をすべて行っており、先行臨床研究の結果が今回の臨床研究と比較が可能となるよう、臨床統計学的な検討の上で今回の臨床研究をデザインしている。
骨再生の目的はインプラント埋入に必要な骨を得ることであり、再生骨中に埋入され、骨結合の得られたインプラントについては、現在まで脱落等の異常は認められず、骨再生治療の長期成績は良好であること記載。
○　コンタミネーションの可能性は、培養細胞に対するものではなく、自己血から調製された自己血清に対して行った無菌検査にて菌陽性が認められたもの。予防策として採血中のコンタミネーションを防ぐため、採血時の消毒を徹底すること、無理をして採取しないこと、骨髄採取前に自己血清を採取することという手順に変更されました。実験計画書およびＳＯＰ上にこの点を明確になるよう追記した。

（品質・安全性について）
○　今回拡大培養期間は最大 4 週へ修正し、および増殖因子を用いた培養により、これまでの実験からは増殖減弱を認めたサンプルはなかったことから、今回培養期間中に増殖の低下の可能性は低いと考えられます。しかしながら、実際の患者においては年齢、性別などの条件が異なるため、本臨床研究にてさらに検証していく。
○　ご指摘のようにＡＬＰ活性にはばらつきが大きく、実質的に定性的な指標とならざるを得ません。しかしながら、本研究で用いる細胞の培養条件を決定する際に、in vitro のＡＬＰ活性のみでなく in vivo における骨形成能を評価して最適化していること、現在のところＡＬＰ活性以外に優れた分化マーカーが存在しないことから、in vitro のＡＬＰ活性の測定による品質評価を用いることとした。
○　マイコプラズマ検査についても、日本薬局方に従ってＳＯＰを変更した。

（同意説明文書）
○　臨床研究の評価、長期成績を含めて追加記載した。また、上記１における

検討を反映し、細胞移植が行われなかった経緯についての説明と予防策を追加記載した。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東京大学医科学研究所附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：歯槽骨萎縮症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義		本臨床研究の目的：既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者を対象としたG-CSF動員自家末梢血単核球移植の当院における安全性および有効性を確認する。 本臨床研究の意義：G-CSF動員自家末梢血単核球移植は，すでに厚生労働省から先進医療として承認されている。本臨床研究の完遂により，同治療を当院においても先進医療として実施できるようにすることを目指す。
臨床研究の対象疾患		
	名称	慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
	選定理由	既存の治療に抵抗性の慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者は死亡率・大切断率が高く，予後が非常に不良であり，新しい医療技術の開発が必須である。これまでの研究により，G-CSF動員自家末梢血単核球移植は同疾患患者の予後を改善させうることが示唆されている。
被験者等の選定基準		詳細については，別紙7「臨床研究実施計画書」を参照。 【選択規準】 下記の選択規準を全て満たす患者を対象とする。 1）下肢血管造影にて浅大腿動脈，膝窩動脈，膝下動脈（前脛骨動脈，後脛骨動脈，腓骨動脈）のいずれかに閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率70%以上）が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症またはバージャー病）患者 2）発症時期が同意取得日より3ヶ月以上前の慢性下肢虚血患者 3）Rutherford分類4群または5群に属する患者 4）血管形成術，バイパス手術の適応がない（狭窄部位がびまん性，あるいは末梢の細小動脈に存在し，血管形成術やバイパス術が不適切）患者，あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記3)に該当する重症患者 5）同意取得時の年齢が20 歳以上80 歳以下で，本人から文書による同意が得られている患者 【除外規準】下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。 1）Rutherford分類6群に属する患者 2）移植予定肢に対するバイパス術，血管形成術または交感神経切除術に成功後3ヶ月未満の患者 3）心エコー図で左室駆出率が25%未満の高度心機能低下を認める患者 4）G-CSF製剤，アフェレシスに対する重篤な過敏症，副作用の既往を有する患者 5）悪性腫瘍を合併する患者または過去5年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者 6）糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類BⅡからBⅤ）を合併する患者 7）不安定狭心症，心筋梗塞，脳梗塞発症後3ヶ月未満の患者 8）白血病，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群，鎌状赤血球症を合併する患者 9）自己免疫疾患を合併する患者 10）肝硬変の患者 11）間質性肺炎の合併または既往のある患者 12）脳外科専門医が治療を要すると判断した脳動脈瘤を合併する患者 13）白血球4,000 /μL未満または15,000 /μLを超える患者 14）血小板10万/μL未満の患者 15）ヘモグロビン8 g/dL未満の患者 16）AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の患者 17）腹部CTまたはエコー検査で脾腫を指摘された患者 18）脊椎管狭窄症，関節疾患，血管炎などによる下肢安静時疼痛，潰瘍・壊死を有する患者 19）骨髄炎・骨壊死，潰瘍・壊死による骨・腱の露出，あるいは敗血症の合併により，血管再生治療の成否に関わらず，下肢大切断が避けられない患者 20）妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある患者，治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者 21）他の臨床試験に参加している患者 22）その他，担当医師が医学的根拠に基づき不適当と判断した患者

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	G-CSF動員自家末梢血単核球
	由来	(自己)・非自己・株化細胞　(生体由来)・死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	詳細については，別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。 筋肉内注射
	調製（加工）行程	有・(無)
	非自己由来材料使用	有・(無)　動物種（　　）
	複数機関での実施	有・(無)
	他の医療機関への授与・販売	有・(無)
安全性についての評価		使用する医薬品（G-CSF製剤等）は，薬事承認に基づく用法用量である。さらに，使用する医療機器（血液成分分離装置）も薬事承認済みであり，従来と同じ用途（末梢血幹細胞採取）で使用される。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植の安全性・有効性が報告されており，すでに厚生労働省から認可を受け他院では先進医療として実施されている。また，当院では，28例の慢性重症下肢虚血患者を対象に，G-CSF動員自家末梢血単核球から分離したCD34陽性細胞を重篤な有害事象の発現なく安全に移植した実績を有しており，当該技術には充分な経験を持つ。（別紙9　参照）
臨床研究の実施計画		既存の治療に抵抗性を示す慢性重症下肢虚血患者を対象に，自家末梢血単核球移植による血管再生療法の安全性，有効性を検討する。 目標症例数は解析対象例として5例とし，臨床試験参加期間は登録から細胞移植後1年間とする。試験予定期間は2011年6月～2013年6月（うち，登録期間は2011年6月～2012年6月）とする）。
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続	研究責任者（医師）及び研究者（医師）は，被験者が本臨床試験に参加する前に，被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し，本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得る。さらに，同意を得る前に被験者が質問をする機会と，本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際，研究責任者及び研究者，又は補足説明者としての研究協力者は，全ての質問に対して被験者が満足するように答える。 同意文書には，説明を行った研究責任者，研究者及び被験者が各自日付を記入し，記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し，実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお，本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には，協力者も記名捺印又は署名し，日付を記入する。 被験者が本臨床試験に参加している間に，被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたために説明・同意文書が改訂された場合は，研究責任者及び研究者は，その都度当該情報を速やかに被験者に伝え，本臨床試験に参加するか否かについて被験者の意思を確認するとともに，改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し，本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。 本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合，研究責任者及び研究者，ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し，記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し，実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。

説明事項	同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。 1. 臨床試験について 2. 本臨床試験の必要性 3. 本臨床試験の目的 4. 本臨床試験の方法 5. 臨床試験のスケジュール 6. 試験への予定参加人数 7. 予想される効果と不利益 8. 下肢虚血に対する他の治療法 9. 個人情報の保護 10. 臨床試験の費用 11. 健康被害が発生した場合 12. 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 13. 臨床試験の中止について 14. 同意の撤回について 15. 臨床試験期間中あなたに守って頂きたい事項 16. 問い合わせ先
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	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	1. 研究責任者の責務 研究責任者は，発現した事象又は情報について重大な事態であるかどうかを判断する。研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について，医療機関の長に対して速やかに報告する。また，医療機関の長の指示を受ける前に，必要に応じ，本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じる 2. 医療機関の長の責務 (1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には，原因の分析を含む対処方針につき，速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き，研究責任者に対し，中止その他の必要な措置を講じるよう指示する。なお，必要に応じ，倫理審査委員会等の意見を聴く前に，医療機関の長は，研究責任者に対し，中止その他の暫定的な措置を講じるよう，指示する。 (2) 倫理審査委員会等の意見を受け，その原因を分析し，研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で，厚生労働大臣に速やかに報告する。 (3) 医療機関の長は，倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け，又は必要に応じ，研究責任者に対して改善，中止，調査の実施その他の必要な措置を講じるよう指示する。なお，倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは，その中止を指示する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床試験終了後3年間，定期的に診察を行い，プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。
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	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合，その治療費を負担する。 なお，金銭での補償は行わない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し，個人の特定を不能とする。
	その他	研究責任者及び研究者は，症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には，連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し，それを用いる。 医療機関外の者が，被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。 データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は，研究責任者及び研究者が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。 研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には，被験者が特定できないよう十分に配慮する。
その他必要な事項 （細則を確認してください）		①当該研究に係る研究資金の調達方法
		本臨床試験は，（財）先端医療振興財団の独自資金を充てる予定。
		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
		科学的な新規性はない。すでにG-CSF動員自家末梢血単核球移植は他院において先進医療として実施されており，本治療法を先端医療センターにおいても実施するため，当院における安全性と有効性を確認する。

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）

- ☑ 別紙1：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3：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：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5：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6：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：試験実施計画書）
- ☑ 別紙8：その他（資料内容：自家末梢血単核球の採取と移植の標準作業手順書）
- ☑ 別紙9：その他（資料内容：「末梢血CD34陽性細胞移植」と「末梢血単核球移植」の異同）

添付書類

別紙 1　：　研究者の略歴および研究業績

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 3　：　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　：　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 5　：　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　：　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 7　：　試験実施計画書

別紙 8　：　自家末梢血単核球の採取と移植の標準作業手順書

別紙 9　：　「末梢血 CD34 陽性細胞移植」と「末梢血単核球移植」の異同

別紙 6

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

1. この臨床試験の目的について

この臨床試験では，慢性重症下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の患者さんに対して，先進医療として認可された病院でのみ先進医療として実施されている「G-CSF 動員自家末梢血単核球移植」という治療法について，当院でも安全に実施できるか，また，同治療がどの程度有効かを確認します。

2. 慢性重症下肢虚血について

慢性重症下肢虚血とは，足に血液を供給している血管が狭くなったり詰まったりして血液の流れが滞ることにより起こる，下肢の痛み，皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。なかでも現行の治療に抵抗性の患者さんでは下肢切断術を余儀なくされ，著しい生活の質（Quality of Life：QOL）の低下を強いられます。

3. これまでの治療法

いままで下肢虚血の患者さんに対して，以下に挙げたような治療が行われてきました。

① 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬
② 血管形成術：バルーンによる拡張術やステント留置術
③ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術

しかし，上記①の治療法は，症状の軽い患者さんには有効ですが，重症の患者さんにはあまり良い効果が期待できません。また，②，③の治療に抵抗性の患者さんには確立された治療がありません。

4. 自家末梢血単核球移植による血管再生治療法

単核球とは，骨髄や血液中に存在し，造血系細胞，間葉系細胞とともに血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）を含む細胞群です。CD34 陽性細胞という細胞は，未分化な細胞で，血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する能力があると考えられています。CD34 陽性細胞の同定によって単核球を虚血下肢へ移植するという新たな血管新生治療の方法が生まれました。実際に，自分の骨髄から採りだした単核球の移植により下肢の血流が悪い患者さんに対する症状の改善や下肢の血流の改善を得られたことが報告されています。また，自分の血液（自家末梢血）から採りだした単核球移植でも同様の改善が得られることが報告されています。

5. 適格基準

この臨床試験の対象となる方は，以下の 1）～ 6）の全てにあてはまる方です。

選択基準

(1) 下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率 70%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の方
(2) 慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より 3 ヶ月以上前の方
(3) 下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方，または，下肢に軽度の（中足骨を超えない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
(4) 血管形成術，バイパス手術の適応が無い（狭窄部位がびまん性，あるいは末梢の最小動脈に存在し，血管形成術やバイパス術が不適切の）方，あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記（3）に該当する重症の方
(5) 同意された時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の方

(6) この臨床試験の参加に患者様ご本人が文書で同意いただける方

ただし以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

除外基準

(1) 下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっており，足の大切断をまぬがれないと診断された方
(2) 3 ヶ月未満に今回の臨床試験の対象となる下肢へ血管バイパス術，血管形成術または交感神経切除術を行い，その治療が成功した方
(3) 高度な心臓機能の低下がみられる方
(4) この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症，副作用の既往のある方
(5) 悪性腫瘍のある方または 5 年以内に悪性腫瘍の既往のある方
(6) 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類 BⅡから BⅤ）の方
(7) 不安定狭心症，心筋梗塞，脳梗塞発症後 3 カ月未満の方
(8) 白血病，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群，鎌状赤血球症のある方
(9) 自己免疫疾患のある方
(10) 肝硬変のある方
(11) 間質性肺炎の合併または既往のある方
(12) 治療が必要な脳動脈瘤のある方
(13) 白血球 4,000 /μL 未満または 15,000 /μL を超える方
(14) 血小板 10 万/μL 未満の方
(15) ヘモグロビン 8 g/dL 未満の方
(16) AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方
(17) 腹部 CT またはエコー検査で脾腫が確認された方
(18) 脊椎管狭窄症，関節疾患，血管炎などによる下肢安静時疼痛，潰瘍・壊死のある方
(19) 骨髄炎・骨壊死，潰瘍・壊死による骨・腱の露出，あるいは敗血症の合併により，血管再生治療の成否に関わらず，下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方
(20) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある方，治療期終了時までに妊娠を計画している女性
(21) 他の臨床試験に参加している方
(22) その他，担当医師がこの臨床試験への参加が不適当と判断された方

6. 治療方法

(1) 血液から CD34 陽性細胞を含む単核球を採り出す処置

CD34 陽性細胞は，通常は骨髄中に多数あり，血液中にはごく少数しか存在していません。そこで，治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために，骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を 1 日に体重 1 kg 当たり 5 μg の用量で，４日間皮下注射いたします。

さらに，効率よく細胞を採り出すため，注射開始 4 日後に静脈から単核球を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレシスといいます)。以上の細胞の採り出し方は，既に一般的な治療法として確立されています。

(2) 血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された単核球を血流の悪い下肢へ筋肉内注射で移植します。なお，移植の際には痛みを和らげるために腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。

7. 臨床試験のスケジュール

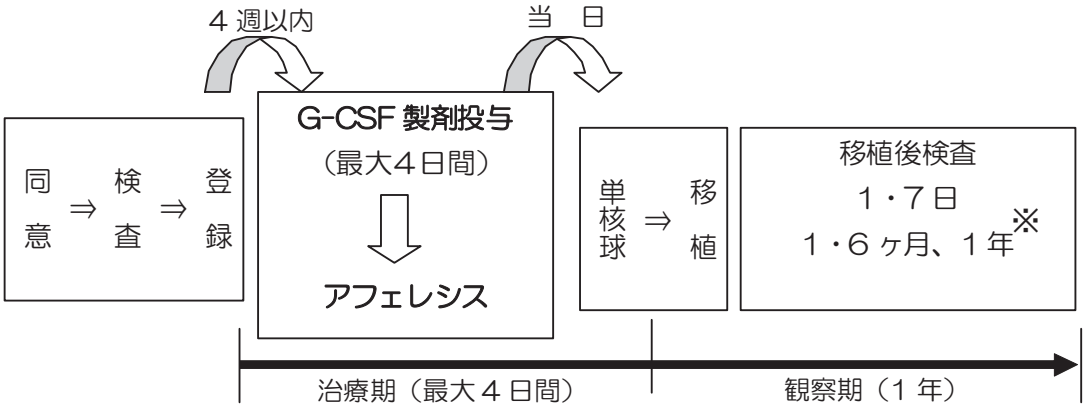
はじめに，本臨床試験に参加する前に，医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し，本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして，本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い，適格と判断された場合には登

録を行い，プロトコル治療を開始します。

登録から 4 週間以内に血液から単核球を採り出す処置を開始し，続いて血流の悪い下肢へ細胞を注入する処置を行います。

さらに，移植後 1・7 日，1・6 ヶ月および 1 年の時点で規定の検査を実施します。



※細胞移植した日を 0 日とします。

8. 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼす可能性があるため，試験期間中は使用や実施を禁止します。

(1) G-CSF 製剤（この臨床試験で定めていない使用の場合）
(2) 他の臨床試験薬および治験薬
(3) 本試験で実施を認めていない下肢血管新生療法
(4) 下肢の血管形成術，バイパス手術
(5) 交感神経節切除術
(6) LDL アフェレシス

9. 併用制限薬

抗血小板薬及び抗凝固薬について，医師の指導により手術前後の期間における使用を制限します。

10. 安全性および有効性の評価

(1) 有効性評価

主要評価項目を設定せず，全解析対象に対し，下記の各評価項目について探索的に評価します。

① 下肢虚血性疾患の重症度分類（Fontaine 分類および Rutherford 分類）の推移

各分類の登録時の評価と比較して，各評価時における変化を評価します。

② 全死亡および死因

G-CSF 製剤投与開始日を起算日とし，本試験期間中に発生した全死亡の発生までの期間と死因を調査します。

③ 大切断および予定外小切断

G-CSF 製剤投与開始日を起算日とし，本試験期間中に発生した全ての下肢大切断日および予定外小切断日までの期間を調査します。

④ 潰瘍のサイズ

細胞移植下肢における潰瘍最大径（複数潰瘍を有する場合は総和）について，登録時と登録後各評価時の間の推移を検討する。

⑤ 下肢血流の悪いことに起因する痛みの重症度

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale および Rest Pain Scale を用いて評価し，登録時と登録後各評価時の間の推移を検討します。

⑥ 下肢生理学的検査所見

下記の下肢生理学的検査項目について，登録時と登録後各評価時の間の推移を検討します。

Ankle brachial pressure index (ABPI), Toe brachial pressure index (TBPI), Skin perfusion pressure (SPP), Transcutaneous partial oxygen pressure ($TcPO_2$)，跛行出現距離(ICD)，および最大歩行距離(ACD)

(2) 安全性評価項目

本臨床試験期間内に発現した全ての有害事象を評価します。

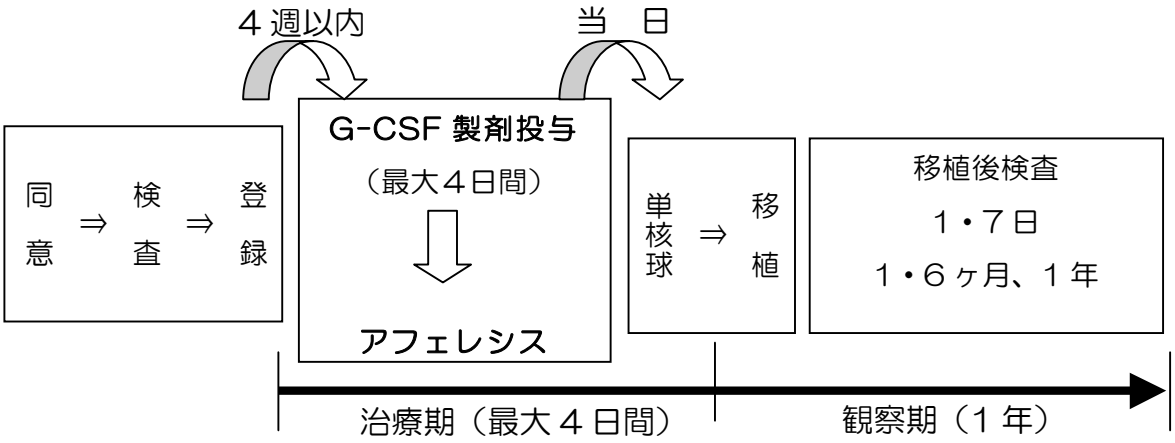
11. 目標症例数と研究期間

(1) 目標症例数：5 例

(2) 研究期間：2011 年 6 月～2013 年 6 月

(3) 症例登録期間：2011 年 6 月～2012 年 6 月

本臨床試験の手順



※細胞移植した日を０日とします。

① G-CSF 製剤（グラン注）※の投与

１日１回５μg/kg の G-CSF 製剤を最大４日間皮下注射します。

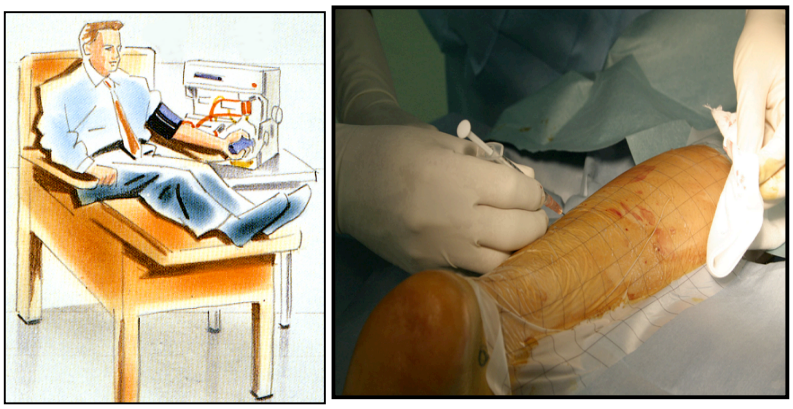
※：このお薬は、血管を新たに作り出す細胞を骨髄から血液中に送り出すために使用します。このお薬は骨髄移植のドナー（提供者）にも使用されています。

② アフェレシス

血液中から移植に必要な成分（単核球）のみを血液成分分離装置で採り出します（この細胞採取の手技をアフェレシスと呼びます）。

③ 細胞の移植

採り出した単核球を、患者さまの下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。



アフェレシス（左）と
細胞移植（右）

患者さまへ

「慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療」の臨床試験についてのご説明

臨床試験に参加するかどうかを決める前に、

この説明書をよくお読み下さい。

同意・説明文書　：2010 年 10 月 21 日（先端医療センター　Ver.1.0.0）

はじめに

この文書は，当院で実施している「慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり，試験の内容を十分理解していただいた上で，この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めて下さい。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には，「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても今後の治療において，不利益になることはなく、この臨床試験以外の最善の治療を受けることができます。

さらに，この臨床試験への参加に同意した後でも，臨床試験が開始されてからでも，あなたが参加の辞退を希望されれば，いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも，あなたにはこの臨床試験治療以外の最善の治療が行われますので，治療上の不利益を被ることはありません。

なお、この臨床試験の計画の内容は，国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針）等に基づいて，研究に参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか，当財団の倫理委員会で検討された上で承認を受け，さらに厚生労働大臣の意見も聴いた上で当院の病院長から許可を得て実施されています。

1. 臨床試験について

私たち医師は，病気で苦しんでいる患者さんに最良の治療を提供する為に，様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには，その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために，患者さんにご協力いただく必要があります。まず，動物を対象とした試験（非臨床試験）を行った後に，人を対象とした試験へと進んでいきます。こういった人に対する試験を臨床試験といい，参加することに同意した患者さんにのみ行われる研究的な治療のことです。

これらの試験を行うことにより，新しい治療の安全性および有効性が明らかになった場合には，将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

今回ご説明する試験は，「慢性重症下肢虚血患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療」という臨床試験です。

2. この臨床試験の必要性

≪患者さまの診断と病状について≫

あなたの病気は、慢性重症下肢虚血と診断されています。この病気は、下肢の痛み、皮膚の潰瘍（かいよう）・壊死（えし）などの症状を伴う慢性的な疾患です。

≪従来の治療法について≫

いままで下肢虚血の患者さまに対して、以下に挙げたような治療が行われてきました。

◇◆従来の治療法◆◇

１）内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬

２）血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり閉塞している部位に金属でできた筒状のもの留置する）

３）外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり閉塞している血管に別の血管（グラフトと呼ばれています）をつなぎ、血流を改善させる手術）

しかし、上記１）の治療法は、症状の軽い患者さまには有効ですが、あなたのような重症の患者さまの場合、あまり良い効果が期待できません。また、あなたの下肢の血管病変（狭窄や閉塞）に対しては、２）、３）の治療を実施することができないと医学的に判断されています。

≪この臨床試験の治療法について≫

そこで、この臨床試験では、以下に示したとおり患者さま自身の細胞を使って、血管

を再生し、下肢虚血を治療します。

◇◆臨床試験で行う治療法◆◇
この臨床試験で行う治療は、患者さま自身の「血管を作り出す能力のある細胞（幹細胞）」を含む細胞の集まり（単核球）を血液中から分離し、下肢に移植（注射）することで血管を再生する治療（下肢血管再生治療）です。

この治療法は、先進医療として特別に許可された医療機関ですでに実施されていますが、当院では未だ先進医療として実施する許可を取得していません。

慢性重症下肢虚血患者さまに対する単核球移植については、いくつかの臨床試験が行われており、慢性重症下肢虚血の予後を改善させる可能性が報告されています。
しかし、この治療を行った場合、細胞の採取の際に用いるお薬に対する副作用や、採取の操作による副作用など（7. 予測される効果と不利益　P9　参照）の問題が起こる可能性があります。

3. この臨床試験の目的

本臨床試験の目的は、慢性重症下肢虚血患者に対して先進医療として認可された病院でのみ実施されている「G-CSF 動員末梢血単核球移植」を当院でも安全に実施できるか、また、同治療がどの程度有効かどうか確認することです。

4. この臨床試験の方法

≪治療の対象≫

この臨床試験の対象となる方は、 以下の 1)～6)の全てにあてはまる方です。

適格基準

1）下肢動脈造影にて閉塞あるいは有意狭窄（内径狭窄率７０%以上）部位が確認された下肢虚血（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病）の方
2）慢性下肢虚血の発症時期が同意取得日より３ヵ月以上前の方
3）下肢虚血のため安静時に下肢の痛みを自覚する方、または、下肢に軽度の（中足骨をこえない範囲にとどまる）潰瘍・壊死を有する方
4）血管形成術、バイパス手術の適応がない（狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在し、血管形成術やバイパス術が不適切）方、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらず上記 3）に該当する重症の方
5）同意されたときの年齢が 20 歳以上 80 歳以下の方

６）この臨床試験の参加に患者さまご本人が文書で同意いただける方

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

除外基準

１）下肢の潰瘍・壊死が中足骨をこえて広がっており、足の大切断をまぬがれないと診断された方

２）３ ヶ月未満に今回の臨床試験の対象となる下肢へ血管バイパス術、血管形成術または交感神経切除術を行い、その治療が成功した方

３）高度な心臓機能の低下がみられる方

４）この臨床試験で使用するお薬や試薬の成分などに重篤な過敏症、副作用の既往のある方

５）悪性腫瘍のある方または５年以内に悪性腫瘍の既往のある方

６）糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類ＢⅡからＢⅤ）の方

７）不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞発症後３カ月未満の方

８）白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、鎌状赤血球症のある方

９）自己免疫疾患のある方

１０）間質性肺炎の合併または既往のある方

１１）治療が必要な脳動脈瘤のある方

１２）白血球 4,000 /μL 未満または 15,000 /μL を超える方

１３）血小板 10 万/μL 未満の方

１４）ヘモグロビン８ g/dL 未満の方

１５）AST(GOT)または ALT(GPT)が 100 IU/L 以上の方

１６）腹部 CT またはエコー検査で脾腫が確認された方

１７）脊椎管狭窄症、関節疾患、血管炎などによる下肢安静時疼痛、潰瘍・壊死のある方

１８）骨髄炎・骨壊死、潰瘍・壊死による骨・腱の露出、あるいは敗血症の合併により、血管再生治療の成否に関わらず、下肢大切断（足関節またはそれ以上の中枢側における切断）が避けられない方

１９）妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある方、治療期終了時までに妊娠を計画している女性

２０）他の臨床試験に参加している方

２１）研究責任医師または分担医師にこの臨床試験への参加が不適当と判断された方

このほか、この臨床試験の参加に同意していただいても、あなたの状態を考慮し、担当医師の判断により、臨床試験にご参加頂けない場合があります。

5. 臨床試験のスケジュール

はじめに、あなたがこの臨床試験に参加することが適切かどうかを判断するための検査を行います。参加できると判断した場合には、この試験に参加登録し、登録日から４週間以内に治療を開始します。

予定参加期間は、治療期間（約１週間）と、治療の経過を観察する期間（1 年）となります。治療開始から少なくとも移植後１週間までは入院となりますが、その他は外来で受診していただくことになります。

診察・検査のスケジュールは、以下のとおりです。

◆スクリーニング期（登録前）

試験の参加に同意いただいた後、この試験の対象者としてふさわしいか否かを判断するため、下記の検査を行います。

同意いただく前に同じ検査を実施していた場合は、その結果を試験のデータとして利用させていただく場合があります。

登録前 16 週以内：下肢血管造影検査、尿細胞診、便検査、頭部 MRI・MRA※、胸腹部 CT、悪性腫瘍検索、眼底検査、心・腹部エコー

※MRI・MRA の実施が適当ではないと治験担当医師等が判断した場合には、CT や血管造影など他の検査で代用します。

登録前４週以内：下肢生理機能検査、尿検査、血液検査、心電図

登録前２週以内：下肢虚血による痛みの評価、下肢潰瘍所見

◆治療期

① G-CSF 製剤（グラン注）※の投与

１日１回５μg/kg の G-CSF 製剤を最大４日間皮下注射します。

※：このお薬は、血管を新たに作り出す細胞を骨髄から血液中に送り出すために使用します。このお薬は骨髄移植のドナー（提供者）にも使用されています。

② アフェレシス

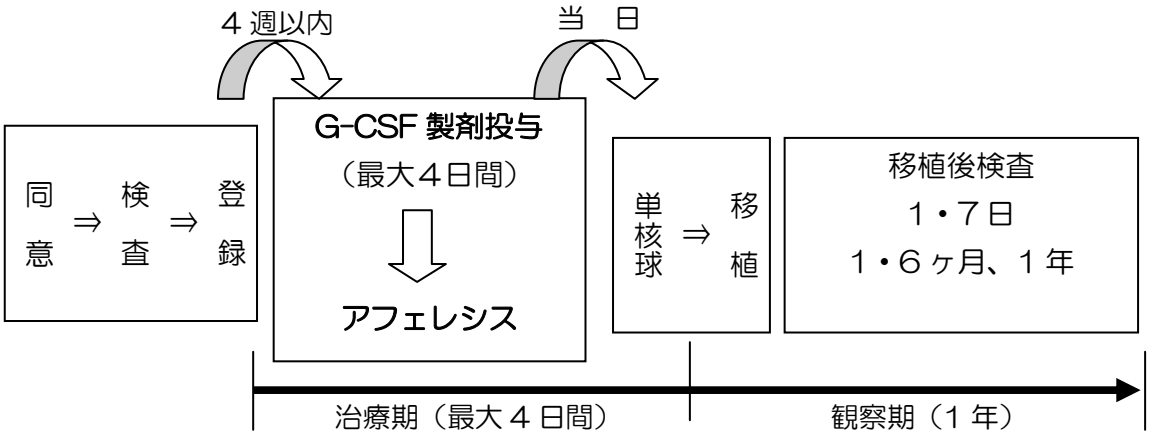
血液中から移植に必要な成分（単核球）のみを血液成分分離装置で採り出します（この細胞採取の手技をアフェレシスと呼びます）。

③ 細胞の移植

採り出した単核球を、患者さまの下肢へ筋肉内注射で移植します。なお、移植の際には痛みを和らげるために腰椎伝達麻酔または全身麻酔を行います。

◆観察期間

細胞移植後１・７日、１・６ヶ月、および１年の時点で、以下の表に示すスケジュールにしたがって、移植の効果・副作用がないかどうか診察・検査を行います。



※細胞移植した日を0日とします。

表：主な検査のスケジュール

検査時期 / 検査項目	スクリーニング期			治療期				
	登録前 16 週以内	登録前 4 週以内	登録前 2週以内	G-CSF 投与時	細胞 移植時	移植後 1・7日	移植後 1ヶ月	移植後 6ヶ月、1年
被験者背景	○							
下肢血管造影検査	○							
尿細胞診	○							
便検査	○							
内視鏡検査　*1	○							
頭部 MRI・MRA *2	○							
胸部 CT・腹部 CT	○							
悪性腫瘍検索	○							
眼底検査	○						○	○ (1 年のみ)
心エコー	○							
腹部エコー	○			○ (3又は4日目のみ)				
下肢生理機能検査		○					○	○
尿検査		○						
血液検査		○		○	○	○	○	○
感染症検査		○						
心電図		○						
下肢虚血性疼痛の評価			○				○	○
潰瘍所見			○				○	○

＊１：便検査（便中ヒトヘモグロビン）陽性の場合に実施

＊２：MRI・MRA の実施が適当ではないと治験担当医師等が判断した場合には、CT や血管造影など他の検査で代用

以上は試験に参加する場合、必ず実施する診察・検査のスケジュールです。あなたの病状に応じてそれ以外の診療行為が行われる場合があります。

≪併用禁止療法・併用禁止薬≫

以下のお薬や治療法は、本試験の評価に影響しますので、試験に参加されている間は受けることができません。

- G-CSF 製剤（この臨床試験で定めていない使用の場合）
- 他の臨床研究薬及び治験薬
- 本試験で実施を認めていない下肢血管新生療法
- 下肢の血管形成術、バイパス手術

・交感神経節切除術
・LDL アフェレシス

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬を臨床試験担当医師へお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。

6. 臨床試験への予定参加人数

この試験は当院のみで実施し、５人の患者さまに参加して頂く予定です。

7. 予想される効果と不利益

◆予想される効果

単核球の移植により、新しい血管が作られ、下肢の痛み、潰瘍、壊死を改善することが期待できます。

◆予想される不利益

１）G-CSF 製剤による副作用

＜重大な副作用＞

ショック（頻度不明）、間質性肺炎①（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群②（頻度不明）、脾臓破裂（頻度不明）

＜その他の副作用＞

皮膚：5%以上または頻度不明：好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群など）③

1%未満：発疹、発赤

筋・骨格：1～5%未満：骨痛、腰痛　　1%未満：胸痛、関節痛

消化器：1%未満：悪心・嘔吐

肝臓：1～5%未満：ALT（GPT）上昇　1%未満：肝機能異常、AST（GOT）上昇

血液：5%以上または頻度不明：血小板減少

その他：５%以上または頻度不明：LDH 上昇、脾腫、浮腫　　1～5%未満：発熱、Al-P 上昇　　1%未満：頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP 上昇

① 間質性肺炎：肺の間質という部分に炎症が起こり、から咳、息切れ、発熱などの症状があらわれます。
② 急性呼吸窮迫症候群：さまざまな原因で起こる急性の肺の損傷です。呼吸困難や低酸素症などの症状がみられます。
③ 好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群など）：赤くなったり、痛みやかゆみや熱感を伴う皮膚症状の一種です。

2）アフェレシスによる副作用

アフェレシスによって起こる可能性のある副作用は以下の通りです。

全身倦怠感（30%前後）、血小板減少（50%以上）、四肢・口唇のしびれ④（抗凝固剤として用いるＡＣＤ液によるクエン酸中毒）、嘔吐血管迷走神経反射⑤、脱水

④ 四肢・口唇のしびれ：ACD 液の投与により血中のカルシウム濃度が一過性に低下することで、手・口唇のしびれなどの症状が生じる場合があります。この症状が見られた場合には、カルシウム製剤を適宜注射します。
⑤ 嘔吐血管迷走神経反射：採血や注射などに対する不安や恐怖感、脱水状態などから、めまいや吐き気、嘔吐、徐脈などの症状をおこすことがあります。この場合、補液や薬物にて適宜治療いたします。

3）単核球の移植に伴うリスク

細胞移植に伴い、発熱・筋肉内および皮下出血・移植部の腫脹疼痛を生じることがありますが、ほとんどは一過性です。これらの副作用に対して、臨床試験担当医が必要と判断した場合は、抗生剤・鎮痛剤・解熱剤などを適宜使用します。また移植時に末梢神経を損傷し、足先のしびれが生じる可能性もあります。稀ですが、潰瘍の状態によっては、移植後に潰瘍の悪化や、局所の感染の可能性もあります。また、その他のリスクとして、以下のことが挙げられます。

●移植時の麻酔によるリスク

下肢の筋肉内に細胞を移植するとき、注射の痛みを和らげるために腰椎伝達麻酔を行います。腰椎伝達麻酔を行った場合に起こる可能性のある副作用は以下の通りです。

お薬に対する異常な反応（アレルギー、ショックなど）、注入部の出血・血腫、神経障害（しびれ、まひ）

なお、患者さまの状態によっては、麻酔科医の判断により全身麻酔を行う場合があります。全身麻酔を行った場合に起こる可能性のある副作用は以下の通りです。

喉の痛み、声がれ、吐き気、頭痛、重要な臓器（脳、心臓、肺、肝臓、腎臓など）の障害、お薬に対する異常な反応（アレルギー、悪性高熱症など）、歯が抜ける、歯が折れる、神経障害（しびれ、まひ）

（注）当院では、これまでに合計 28 症例の慢性重症下肢虚血患者さまに対して、「G-CSF 動員末梢血 CD34 陽性細胞移植」を臨床研究・治験として施行した実績があります。これまでの試みでは、本臨床試験と同様の方法で採取した単核球の中から CD34 陽性細胞（患者さま自身の血液中にある血管を新たに作り出す能力のある幹細胞）を分離し、分離された幹細胞のみを患者さまの下肢の筋肉へ注射してきました（細胞の移植方法も本臨床試験と同様）。したがって、当院の医療スタッフは、本臨床試験と共通する一連の治療手技（G-CSF 製剤の投与～アフェレシスによる単核球採取～下肢への細胞移植）の経験を有しています。これまでの当院における臨床経験の中では、細胞の採取・分離・移植による重大な副作用は発生していません。

8. 下肢虚血に対する他の治療法

下肢虚血のほかの治療法としては、血管形成術・バイパス手術や末梢血管改善薬による治療があります。今回の臨床試験では、単核球移植による治療のほか、この臨床試験に参加される前に受けられているお薬による治療は継続して受けることができます。

9. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床試験において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

また、この臨床試験で得られた情報を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。

症例報告書など紙媒体のデータおよび電子データは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10 年間保管します。

紙媒体のデータを廃棄する場合は、焼却処分します。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床試験に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。

この同意書に署名されますと、当院以外の機関への情報提供及び結果を公表することについても同意していただいたことになります。

10. 臨床試験の費用

この臨床試験は、財団法人先端医療振興財団の研究費により行われます。

11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もし、臨床試験の期間中あるいは終了時に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに研究責任医師または研究分担医師にご連絡下さい。担当医師が適切な診療と治療を行います。

健康被害に対する具体的な対応はつぎの通りです。

- 健康被害に対する治療その他必要な措置を講じます。
- 治療に要した医療費は、財団法人先端医療振興財団の研究費により負担します。

なお、以下の場合には補償の対象とはなりません。

- 健康被害が臨床試験と無関係なことがわかった場合
- 健康被害が患者さまの故意や過失によるものだった場合
- 細胞移植に効果がなかった場合

12. 臨床試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、あなたの臨床試験参加への意思に影響を与える可能性のある新たな情報が得られたときには、速やかに臨床試験担当医師からお知らせします。その際、臨床試験参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。また、この臨床試験の結果について、あなたからご質問がありました場合は、担当医師からご説明致します。

13. 臨床試験の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに臨床試験の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さま個人の状態に関するものとこの臨床試験全体に関するものがあります。

- 患者さま個人の状態に関する中止理由

１）臨床試験開始後、患者さま自身から中止の申し入れがあった場合

２）重大な副作用が発生した等により、臨床試験の継続が難しい場合
３）患者さまがお亡くなりになった場合
４）臨床試験開始後、対象となる患者さまの規準を満たしていないことが判明した場合
５）転院等の理由により，患者さまの追跡調査が継続できない場合
６）併用禁止薬・禁止療法が実施された場合
７）研究責任医師または分担医師が臨床試験の中止を判断した場合

● 試験全体に関する中止理由
１）研究責任者が試験進捗状況を評価した結果、試験の完遂が困難と判断された場合
２）本臨床試験で行われる治療の安全性に問題があると判定された場合
３）試験の途中で継続の意義がなくなったと判断された場合

また，あなたが途中で試験を中止することになった場合には，その後，最善の治療を行います。

14. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも，いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても，不利な扱いを受けたりすることはありません。

15. 臨床試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、臨床試験期間中、次の事項を守って下さい。
１）予定されているスケジュールを守って来院して下さい。来院できない場合には、すみやかに臨床試験担当医師にお知らせ下さい。
２）他の医師にかかる場合や、薬局等で購入した薬を服用する場合は、できるだけ事前に臨床試験担当医師にご相談下さい。
３）各種検査・処置を受ける際には指示を守って下さい。
４）この臨床試験に参加される女性は、参加期間中は妊娠しないように注意して下さい。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、臨床試験担当医師から試験参加の中止をお願いすることがあります。

16. 問い合わせ先

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく臨床試験担当医師または相談窓口にご連絡下さい。

担当診療科（部）　診療部 再生治療ユニット 血管再生科

研究責任医師　氏名　　川本　篤彦
電話番号　　０７８－３０４－５２００

研究分担医師　　氏名　木下　愼
電話番号

相談窓口　担当者　氏名
電話番号

夜間休日緊急連絡先　　先端医療センター
電話番号　　０７８－３０４－５２００（代表）

同意書

先端医療センター病院長　殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

臨床試験名：慢性重症下肢虚血患者を対象とした G-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療

私は下記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、血液中の単核球を採取することに同意します。
但し、臨床試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

□ はじめに
□ 1.臨床試験について
□ 2.この臨床試験の必要性
□ 3.この臨床試験の目的
□ 4.この臨床試験の方法
□ 5. 臨床試験のスケジュール
□ 6. 臨床試験への予定参加人数
□ 7.予想される効果と不利益
□ 8.下肢虚血に対する他の治療法
□ 9.個人情報の保護
□ 10.臨床試験の費用
□ 11.健康被害が発生した場合
□ 12. 臨床試験参加の意思に影響を与える情報の伝達
□ 13. 臨床試験の中止について
□ 14. 同意の撤回について
□ 15.臨床試験期間中あなたに守っていただきたい事項
□ 16.問い合わせ先
（研究責任医師・研究担当医師・相談窓口）

同意日：　　年　　月　　日　本人署名　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿年　　月　　日に説明を行いました。

臨床試験担当医師＿＿＿＿＿＿＿＿科　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

補助説明者＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

先端医療センター　Ver.1.0.0（作成　2010 年 10 月 21 日）

同意書

先端医療センター病院長　殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

臨床試験名：慢性重症下肢虚血患者を対象としたG-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療

私は下記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解し、臨床試験に参加し、単核球の移植を受けることに同意します。
但し、臨床試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

□ はじめに
□ 1.臨床試験について
□ 2.この臨床試験の必要性
□ 3.この臨床試験の目的
□ 4.この臨床試験の方法
□ 5. 臨床試験のスケジュール
□ 6. 臨床試験への予定参加人数
□ 7.予想される効果と不利益
□ 8.下肢虚血に対する他の治療法
□ 9.個人情報の保護
□ 10.臨床試験の費用
□ 11.健康被害が発生した場合
□ 12. 臨床試験参加の意思に影響を与える情報の伝達
□ 13. 臨床試験の中止について
□ 14. 同意の撤回について
□ 15.臨床試験期間中あなたに守っていただきたい事項
□ 16.問い合わせ先
（研究責任医師・研究担当医師・相談窓口）

同意日：　　年　　月　　日　本人署名　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿年　　月　　日に説明を行いました。

臨床試験担当医師＿＿＿＿＿＿＿＿科　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

補助説明者＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

同意撤回書

先端医療センター病院長　殿

臨床試験参加の同意撤回書

臨床試験名：慢性重症下肢虚血患者を対象としたG-CSF 動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日：　＿＿＿＿＿年＿＿＿＿月＿＿＿＿日

本人署名：　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

臨床試験担当医師確認日：

＿＿＿＿＿年＿＿＿＿月＿＿＿＿日

確認者署名：　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿