

ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

【概要・申請書・計画書】

○大阪大学大学院歯学部研究科

自己脂肪組織由来細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発. P1

○大阪大学医学部付属病院

表皮水疱瘡患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究. P29

○大阪大学医学部付属病院

消化器外科手術に伴う難治性皮膚に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆

細胞を用いた組織再生医療の臨床応用. P66

平成 23 年 6 月 23 日

大阪大学大学院歯学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

大阪大学大学院歯学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まとめたので報告いたします。

記

1. 自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発
申請者：大阪大学大学院歯学研究科 研究科長 米田 俊之
申請日：平成 22 年 10 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	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発
申請年月日	平成22年10月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学大学院歯学研究科 村上 伸也
対象疾患	従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎
ヒト幹細胞の種類	培養自己脂肪組織由来幹細胞
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から2年間）、12症例
治療研究の概要	自己の腹部または大腿から皮下脂肪組織を採取し、大阪大学歯学部附属病院のCell Processing Centerの閉鎖系細胞調製培養装置（セルプロセッシング・アイソレーター）内で脂肪組織の中にある幹細胞を取り出し、1～2週間の培養後、フィブリン糊（ボンヒール [®] ）と混合し、フラップ手術の際に患者さんの歯周組織に詰め込み移植する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、ビーグル犬の歯周病モデルを作製し、脂肪組織由来未分化間葉系幹細胞の歯周組織再生効果を確認している。 2004年に独のLendeckelらにより、「7歳女兒の頭蓋骨広範囲欠損に対する自己脂肪組織由来幹細胞及びフィブリン糊の使用報告」として症例報告があるのみ。
新規性について	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法の報告はなく、用いる幹細胞に新規性が高い。

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10月28日付けで大阪大学大学院歯学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:辺縁性歯周炎)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

- タイトルの「次世代型・・・」というところは、「新しい・・・」などの表現の方がいいのでは。既に開始されている骨髄細胞由来幹細胞を用いた歯周組織を再生する臨床研究に比して、「次世代型」の記載は過剰な表現ではないか。
- 研究実施計画書には、臨床研究の対象疾患として「従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎」と記述されています。被験者の選定基準は「プロービングデプス4mm以上の深いポケットが残存する患者」、「X線写真により、深さ3mm以上の垂直的骨欠損が歯間部に認められる患者」となっています。この基準では、従来の再生療法(GTR、エムドゲン)による治療で十分に治療することが可能です。今回の臨床研究の目的が安全性の確認にあるのであれば、まず、従来の治療法で回復が見込めない症例を被験者の選定基準として開始すべき。
- 腹部からの脂肪組織の吸引は、腸骨から骨髄穿刺によって骨髄細胞を得る方法に比較して低侵襲と考えられるか。採取する脂肪組織が10-30mlと少ないが、採取に係るリスクを説明いただきたい。

2. 品質・安全性について

- 細胞の保存にセルバンカーを用いているが、臨床研究に用いることの妥当性を説明してください。
- 自己細胞であっても、交差汚染や培養工程へのウイルス汚染の懸念があるが、ウイルス検査の計画がない点について説明してください。

3. 同意・説明文書について

- マイコプラズマ試験や無菌試験の結果が、患者への投与の後になると想定されますが、陽性結果が出た場合の対応について、説明してください。また、説明文書にも記載していただきたい。
- ボンヒールの使用に際して、ヒト血液を原材料とすることによる感染書の伝播などのリスクを完全には否定し得ない。使用に係るリスクを説明文書の中に記載し被験者に説明すべき。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年5月20日(金) 16:00~19:00
(第15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)

3. 同意・説明文書について

○ 考えられる危険性と不都合(大阪歯科3-8)の1)全身：腫瘍、感染症とありますがもう少し丁寧な説明をお願いします。

3) 第3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、大阪大学大学院歯学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)

- 研究課題名を「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発」と変更した。
- 被験者の選択基準を従来の治療法で回復が見込めない症例とし、「初診時にプロービングデプス7mm以上の歯周ポケットが認められる患者」、「X線写真により、深さ4mm以上かつ幅2mm以上の垂直性骨欠損が歯間部(被験歯の近心または遠心のいずれかを含む位置)に認められる患者」と改めた。
- 「危険性という観点からみると腹部からの脂肪組織吸引の方が低侵襲と考えられるものの、これら両者の有害事象を比較して報告している文献はなく「皮下脂肪は他の組織にある幹細胞に比べて、簡単に取り出すことができ、患者さんの身体への負担が比較的少なくてすみます。」と一文を削除した。

(品質・安全性について)

- 脂肪組織由来幹細胞凍結用保存液をセルバンカーからDMSOに改めた。
- HCV、HBV、HTLV、HIVについては被験者(ドナー)の保有による以外に感染経路は考えにくいことから上記ウィルスに関しては、ドナー検索で充分と考えている。HCV抗体、HBs抗原、ATLA、HIV抗体陽性の患者は被験者から除外す

ることとした。

(同意説明文書)

○ 「一部の検査は、菌の培養に時間がかかり、非常に稀ではありますが、移植前の検査では陰性であったものでも移植が終わった後には陽性の結果が出る場合もあります。その場合は、患者さんの状態を観察した上で、適切な抗生剤などの投与により対処させていただきます。」と追記した。

○ 「献血いただいた方やウシの感染症が伝播する(うつる)ことがないように、献血を頂いた方やウシの感染症検査を行い、できた製剤の検査もして、さらにウィルスを不活性化するために加熱処理もされ、万全の予防策が施されております。しかし、未知のウィルスやクロイツフェルト・ヤコブ病等の原因となるプリオンなどが含まれる可能性が完全には排除できません。そのことをご確認、ご了承いただいた上で本研究への参加の同意を決めてください。」と記載した。

○ 「全身：今回の臨床研究では、様々な組織へ変化する能力のある幹細胞の移植を行いますので、目的とする組織(骨などの歯周組織)以外の組織(腫瘍などを含む)が出現することを完全には否定できません。また、歯肉の切開などを伴うフラップ手術を行いますので、細菌などによる感染症の危険性が通常 of 口腔内の小手術(抜歯など)と同程度に存在します。」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

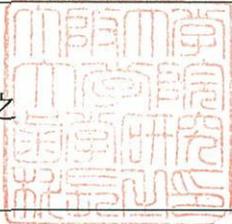
大阪大学大学院歯学研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患：辺縁性歯周炎)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

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28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-8
	名称	大阪大学大学院歯学研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	研究科長・米田俊之 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発	大阪大学大学院歯学研究科・ 教授・村上伸也

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発		
研究機関			
名称	大阪大学大学院歯学研究科		
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘1-8		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-2934		
研究機関の長			
役職	研究科長		
氏名	米田 俊之		印
研究責任者			
所属	大阪大学 大学院歯学研究科		
役職	教授		
氏名	村上 伸也		印
連絡先	Tel/Fax	Tel:06-6879-2930 /Fax:06-6879-2934	
	E-mail	ipshinya@dent.osaka-u.ac.jp	
最終学歴	昭和63年 大阪大学大学院歯学研究科 修了		
専攻科目	歯周病学		
その他の研究者	別紙4「研究者一覧表」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			
臨床研究の目的・意義	辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に、自己脂肪組織由来の幹細胞を移植し、幹細胞移植術に基づく歯周組織再生療法の安全性、有効性及び実施可能性を評価することを目的とする。この治療法の確立により最終的には辺縁性歯周炎患者の生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。		
臨床研究の対象疾患			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

名称	従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎
選定理由	現在の辺縁性歯周炎治療の原則は、原因であるデンタルプラークを歯根表面の壊死セメント質とともに機械的に除去することであるが、それだけでは辺縁性歯周炎の進行により失われた歯周組織の再生は達成できない。GTR法、エムドゲインゲルを用いた歯周組織再生療法が現在臨床応用されているが、それらは全て歯根膜に内在する「歯周組織幹細胞」を活用したものである。このような内在性歯根膜由来幹細胞の活用だけでは十分な再生量が期待することができず、重度な症例に対しては多分化能を有する間葉系幹細胞を移入する再生療法の確立が期待されている。そこで今回、自己脂肪組織由来幹細胞移植術の歯周組織再生効果が期待できる辺縁性歯周炎を対象疾患と選定した。
被験者等の選定基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) <u>初診時にプロービングデプス7mm以上の歯周ポケットが認められる患者。</u> 2) <u>X線写真により、深さ4mm以上かつ幅2mm以上の垂直性骨欠損が歯間部(被験歯の近心または遠心のいずれかを含む位置)に認められる患者。</u> 3) 被験者の選択に至る再評価において、初期治療内容が達成されている患者 4) 被験歯の動揺度が2度以下で、かつフラップ手術が適応と判断される角化歯肉が存在する患者。 5) 口腔衛生が確立しており、幹細胞移植術後も研究責任者又は分担者の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると研究責任者又は分担者が判断した患者。 6) 同意取得時に20歳以上の男女。 7) 本臨床研究の参加について文書により同意が得られている患者。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	培養自己脂肪組織由来幹細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己 <input type="radio"/> 非自己・株化細胞 <input type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> ①自己血清の採取 自己脂肪組織採取前30日以内に400mLの血液を採取、遠心分離し、血清成分を凍結保存する。 ②自己脂肪組織の採取 局所麻酔下にて腹部脂肪採取部位にメスで1cm程度の切り口を開け、カニューレを挿入する。シリンジを引き陰圧の状態にして固定し、皮下に針を巡らしながら脂肪組織を吸引する。脂肪採取終了後、切開部の消毒・縫合を行う。 ③自己脂肪組織からの幹細胞の単離および培養 採取した脂肪組織より幹細胞を単離し、移植細胞数に達するまで、1—2週間程度の継代培養を行い凍結する。凍結した幹細胞は、移植術の3日前に解凍する。 ④培養自己脂肪組織由来幹細胞移植術 継代培養した自己脂肪組織由来幹細胞を回収し、フィブリンゲルに懸濁し、移植術を施行する。その際、フィブリン懸濁物を患部歯槽骨欠損部の形態に合わせて填入、移植する。
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 動物種()
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	近年、組織幹細胞の1つとして脂肪組織中に存在する間葉系幹細胞が注目されている。皮下には脂肪組織は豊富に存在し、皮下脂肪組織からの脂肪組織採取は患者への侵襲が少なく、簡便かつ安全に行うことが可能である。すでに、in vitroにおいては、脂肪組織由来幹細胞が、脂肪、骨、軟骨、筋肉など中胚葉性の細胞へ分化することが報告されており、脂肪組織由来幹細胞が多分化能を有する細胞であることが明らかにされている。研究責任者らは、ヒト皮下脂肪組織より単離した間葉系幹細胞が骨芽細胞、セメント芽細胞 lineageへの分化能を有することを確認している。さらに、ビーグル犬を用いた根分岐部病変および2壁性骨欠損の歯周病モデルで、脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織の著明な再生を確認している。また、増殖しなくなるまで長期培養を行うことによっても染色体に異常がないことを確認しており、腫瘍化のリスクについてもほぼないと思われる。以上のことから、本臨床研究実施が可能であると判断した。
----------------------	---

臨床研究の実施計画

以下のスケジュール表に従って、観察・検査・評価を実施する。

観察・評価日		前観察	0日	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	36週後	中止時
許容範囲		90日以内	移植日	±3日		±1週	±2週			
全身所見		○	○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内所見		○	○	○	○	○	○	○	○	○
脂肪組織採取部位所見		○	○			○	○		○	○
臨床検査	血液	○	○	○		○	○		○	○
	尿	○	○	○		○	○		○	○
	十二誘導心電図	○				○			○	○
画像診断	胸部 X 線検査	○				○			○	○
	局所 X 線写真撮影	○				○	○	○	○	○
歯周組織検査	臨床的アタッチメントレベル 歯周組織検査	○	○				○	○	○	○

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続

責任者または分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者としていない。同意説明文書は全ての被験者および被験者の家族などが理解できる平易な言語と

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	用語を用いて作成する。また、同意書および同意撤回書の様式も準備されている。
説明事項	<input type="checkbox"/> 本研究の方法、目的について <input type="checkbox"/> 予想される研究の意義 <input type="checkbox"/> 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと <input type="checkbox"/> 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと <input type="checkbox"/> 他の治療法 <input type="checkbox"/> 期待される結果及び考えられる危険性・不都合 <input type="checkbox"/> プライバシーが守られること <input type="checkbox"/> 研究終了後の対応・研究成果の公表 <input type="checkbox"/> 試料(資料)の保存及び使用方法並びに保存期間(研究終了後の試料(資料)の取扱い) <input type="checkbox"/> 費用負担に関すること <input type="checkbox"/> 補償の有無 <input type="checkbox"/> 研究の資金源 <input type="checkbox"/> 関連組織との関わり <input type="checkbox"/> 研究の開示 <input type="checkbox"/> 研究結果の提供 <input type="checkbox"/> 知的財産権等の帰属 <input type="checkbox"/> 問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等) <input type="checkbox"/> 本研究に関する質問が自由であること
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	<p>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる有害事象に対して必要に応じて十分な医療措置を講じる。</p> <p>研究責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い大阪大学歯学部附属病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、大阪大学歯学部附属病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p>
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	

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	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
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
	本臨床研究にかかる費用は、研究責任者又は大阪大学歯学部附属病院が負担する。
	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
	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法の臨床研究結果は報告されていない。

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)

- 研究者の略歴及び研究業績 別添資料3、4
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 別添資料15～24
- 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 別添資料5
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 別添資料2、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 別添資料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 別添資料10～12
- その他(細胞品質関連資料) :
 - 製品標準書(別添資料7)
 - 各手順書(別添資料8)
 - 原材料の品質保証書類(別添資料9)
- その他(倫理審査委員会関連書類)(別添資料13、14)
- その他(データ関連書類) :
 - 症例登録票様式(別添資料25)
 - 症例報告書様式(別添資料26)
 - データマネジメントに関する標準業務手順書(別添資料27)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

統計解析に関する標準業務手順書（別添資料28）

症例登録に関する標準業務手順書（別添資料29）

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

研究の背景

現在、重度の歯周組織破壊に対して、骨の中の骨髄やその他、体中の多くの組織に存在する幹細胞（を移植する再生療法が注目されています。最近、体の皮下脂肪や体脂肪といった脂肪組織の中にある間葉系幹細胞といわれる細胞が、脂肪、骨、軟骨、筋肉などの細胞へ分化することが報告されました。また、皮下脂肪は他の組織にある幹細胞に比べて、簡単に取り出すことができ、患者さんの身体への負担が比較的少なくてすみます。そこで、この臨床研究では、ひとの体に豊富に存在する皮下脂肪組織から幹細胞をとりだし、歯周の組織に移植する治療を計画しました。私たちの研究室では基礎実験および動物実験により、この治療法の安全性と有効性を確認しています。私たちは、この治療法を行うことで重症の歯周病の再発を防ぎ、抜歯しなくてもすむようになる可能性があると考えています。

研究の目的

この臨床研究は、今までの治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない歯周病の患者さんに、患者さん自身の皮下脂肪組織から取り出した幹細胞を移植するという治療を行う初めての研究であり、その治療が安全に行えることを確かめることを第一の目的としています。さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることを第二の目的としています。

この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、重症歯周病の患者さんの生活の質の向上に役立てたいと考えています。

研究の方法

この治療法は、患者さん自身から皮下脂肪組織を採取し、大阪大学歯学部附属病院の Cell Processing Center（細胞調整室）という所で、清潔な環境のもとで脂肪組織の中にある幹細胞を取り出し、1~2 週間の間培養器の中で細胞を増やした後、フラップ手術の際に患者さんの歯周組織に移植するという治療です。

1) 血液の採取

大阪大学医学部附属病院輸血部において、通常の採血と同じように腕の静脈から血液を約 400 mL 採取します。この血液は細胞を増やすための栄養として必要なものです。

2) 脂肪組織の採取

大阪大学歯学部附属病院手術室において、局所麻酔をした上で専用の吸引器を用いて、お腹（へその下）の皮下脂肪より脂肪組織を約 10-20g 採取します。なお、お腹から十分な脂肪組織が取れない場合は、太ももの脂肪からの採取を追加します。

3) 脂肪組織由来幹細胞の培養

採取した脂肪組織から幹細胞を取り出し、移植に必要な細胞数に増えるまで、1~2 週間の培養を行います。2 週間培養した後でも、幹細胞の数が足りない場合には、培養を中止し、もう一度患者さんの血液と脂肪組織の採取を行い培養しなおします。二度採取と培養を行っても十分な細胞数がとれなかったときは、この治療を行うことが難しいと考えられますので、その場合、臨床研究は中止になります。

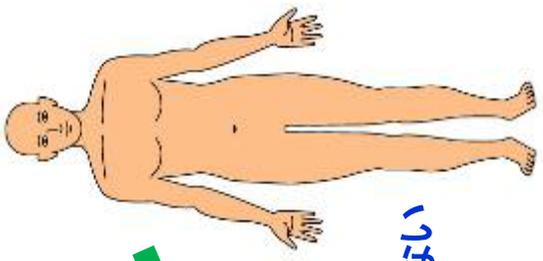
4) 脂肪組織由来幹細胞の移植

培養した自己脂肪組織由来幹細胞を回収した後、大阪大学歯学部附属病院手術室においてフラップ手術を行い、手術部位に回収した幹細胞を移植します。

手術前および手術日以降 36 週間は、以下のスケジュール表に従って、観察、検査、評価を行います。

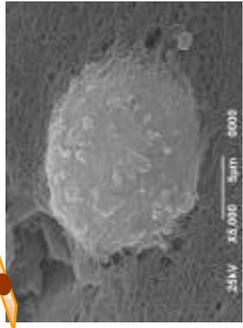
項目	登録前の 検査	手術前の 検査	手術日	1 週後	2 週後	4 週後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後
診察		○	○	○	○	○	○	○	○
採血・採尿	○	○	○	○		○	○		○
心電図		○				○			○
胸部 X 線撮影		○				○			○
歯周組織 X 線撮影	○	○				○	○	○	○
歯肉の検査	○	○	○				○	○	○

自己脂肪組織由来幹細胞を用いた 次世代型歯周組織再生療法開発

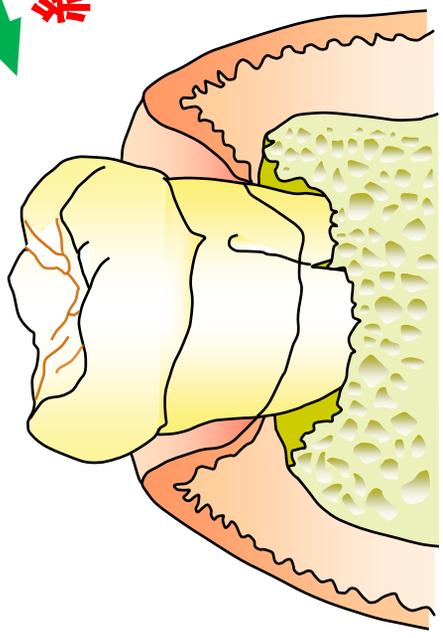


- 自己の組織/細胞
- 安全に採取
- 量的な制限が少ない
- 患者の負担軽減

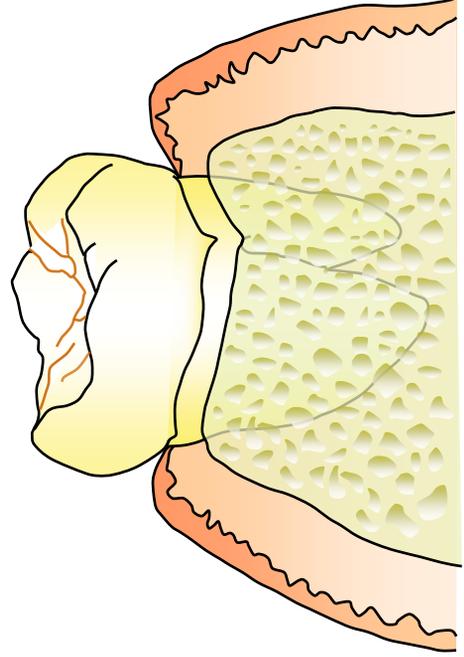
ADSC採取



細胞移入



歯周組織再生



患者さんへ

臨床研究課題名 「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発」

研究責任者 大阪大学大学院歯学研究科

(大阪大学歯学部附属病院) 口腔治療・歯周科 教授 村上 伸也

1. はじめに

この説明文書は、あなたに「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発」の臨床研究の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思に基づいて、この臨床研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

2. 臨床研究の目的・意義^{①②}

歯と歯肉の隙間（歯周ポケット）の清掃が行き届かないと、そこに細菌が繁殖し、歯肉が炎症を起こします。この状態が続くと、歯を支えている組織（歯槽骨や歯肉など）が破壊され、歯周病に進行することがあります。

歯周病には、病気の進行や状態に応じてさまざまな治療法があります。通常、歯周病の最初の治療ではブラッシングの改善や歯石の除去を行います。しかし、これらの治療で改善がみられない場合、歯肉の外からは除去できない歯石を取り除き、清掃しやすい状態に歯肉を改善するために歯肉を少し切開する手術（フラップ手術）を行うことがあります。しかしながらこの手術方法では、歯周病によって破壊された歯槽骨などを元通りにすることは期待できず、歯の機能を高めたり、歯の余命を長らえることは十分に期待できません。そのため、進行した歯周病の治療においては、フラップ手術などで原因を除去するだけでなく、歯槽骨などの歯周組織を再生させる新たな治療法が求められています。

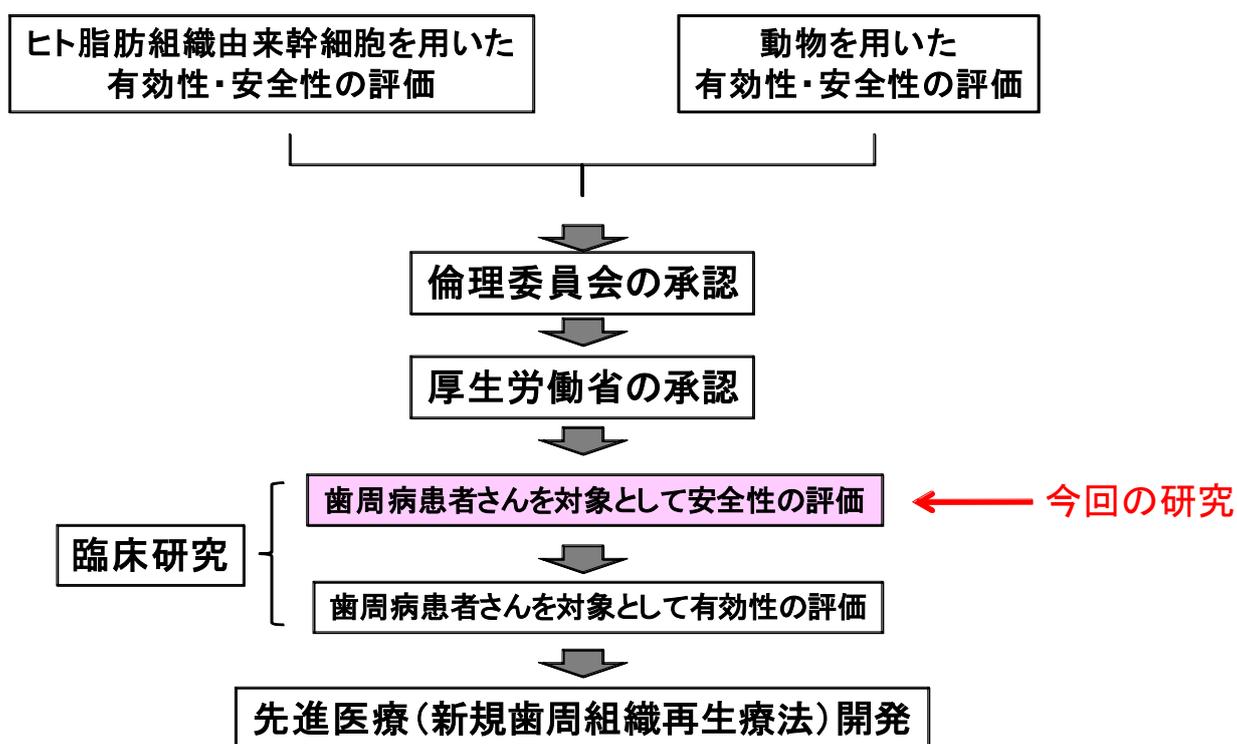
現在、重度の歯周組織破壊に対して、骨の中の骨髄やその他、体中の多くの組織に存在する幹細胞（かんさいぼう：色々な種類の細胞に成長できる基になる細胞）を移植する再生療法が注目されています。最近、体の皮下脂肪や体脂肪といった脂肪組織の中にある間葉系幹細胞（かんようけいかんさいぼう）といわれる細胞が、脂肪、骨、軟骨、筋肉などの細胞へ分化（ぶんか：未熟な細胞からそれぞれの組織を作る細胞に変化）することが報告されました。また、皮下脂肪は他の組織にある幹細胞に比べて、簡単に取り出すことができ、患者さんの身体への負担が比較的少なくてすみます。そこで、この臨床研究では、ひとの体に豊富に存在する皮下脂肪組織から幹細胞をとりだし、歯周の組織に移植する治療を計画しました。私たちの研究室では基礎実験および動物実験により、この治療法の安全性と有効性を確認しています。私たちは、この治療法を行うことで重症の歯周病の再発を防ぎ、抜歯しなくてもすむようになる可能性があると考えてい

ます。

この臨床研究は、今までの治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない歯周病の患者さんに、患者さん自身の皮下脂肪組織から取り出した幹細胞を移植するという治療を行う初めての研究であり、その治療が安全に行えることを確かめることをまず第一の目的としています。さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることを第二の目的としています。

この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、重症歯周病の患者さんの生活の質の向上に役立てたいと考えています。

研究の流れ



3. 臨床研究への参加の同意と同意の撤回について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。^③あなたの自由な意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみこの治療を行います。その場合は立会人の署名または記名捺印は必ずしも必要では有りません。

また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、治療が開始さ

れてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。④同意の撤回の時は、お渡ししている撤回書にご記名捺印またはご署名のうえ、担当医師にご提出下さい。その場合についても、同意書と同様に、立会人の署名または記名捺印は必ずしも必要では有りません。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく④、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。また、幹細胞を移植した後に撤回された場合は、臨床研究への参加を中止しますが、あなたの健康と安全を守るために副作用が起きていないかなど観察する必要がありますので定期的に受診していただかなければなりません。

4. 治療の方法

治療方法

この治療法は、患者さん自身から皮下脂肪組織を採取し、大阪大学歯学部附属病院の Cell Processing Center（細胞調整室）という所で、清潔な環境のもとで脂肪組織の中にある幹細胞を取り出し、1~2 週間の間培養器の中で細胞を増やした後、フラップ手術の際に患者さんの歯周組織に移植するという治療です。

1) 血液の採取

大阪大学医学部附属病院輸血部において、通常の採血と同じように腕の静脈から血液を約 400 mL 採取します。この血液は細胞を増やすための栄養として必要なものです。

2) 脂肪組織の採取

大阪大学歯学部附属病院手術室において、局所麻酔をした上で専用の吸引器を用いて、お腹（へその下）の皮下脂肪より脂肪組織を約 10-20g 採取します。なお、お腹から十分な脂肪組織が取れない場合は、太ももの脂肪からの採取を追加します。

3) 脂肪組織由来幹細胞の培養

採取した脂肪組織から幹細胞を取り出し、移植に必要な細胞数に増えるまで、1~2 週間の培養を行います。2 週間培養した後でも、幹細胞の数が足りない場合には、培養を中止し、もう一度患者さんの血液と脂肪組織の採取を行い培養しなおします。二度採取と培養を行っても十分な細胞数がとれなかったときは、この治療を行うことが難しいと考えられますので、その場合、臨床研究は中止になります。

4) 脂肪組織由来幹細胞の移植

培養した自己脂肪組織由来幹細胞を回収した後、大阪大学歯学部附属病院手術室においてフラップ手術を行い、手術部位に回収した幹細胞を移植します。

観察項目

以下のスケジュール表に従って、観察、検査、評価を行います。

1) 登録前検査

患者さんから同意をいただいた後、研究参加の登録を行う前に、採血および採尿、

歯周組織 X 線撮影（歯のレントゲン検査）、歯肉の検査を行います。

2) 診察

手術前検査、手術日、手術後 1 週、2 週、4 週、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月の合計 8 回、手術をした部分やその他の口腔内、脂肪採取部位および体の状態などを診察します。その他にもこの研究期間中は必要に応じて、担当歯科医師による問診などの診察を行います。

3) 採血および採尿

手術前検査、手術日、手術後 1 週、4 週、3 ヶ月、9 ヶ月の合計 6 回、体の状態や手術に対する体の反応を調べるために、採血および採尿を行います。採血量は 1 回あたり約 15mL です。ただし手術が事前検査日から 90 日以内に行えない場合は、手術の前にもう一度採血および採尿を行います。検査結果に異常がみられた場合には、追加して採血や採尿をお願いする場合があります。

4) 心電図

手術前検査、手術後 4 週、9 ヶ月の合計 3 回、体の状態や手術に対する体の反応を調べるために、心電図を測定します。

5) 胸部 X 線撮影（胸のレントゲン検査）

手術前検査、手術後 4 週、9 ヶ月の合計 3 回、体の状態や手術に対する体の反応を調べるために、胸部 X 線撮影を行います。

6) 歯周組織 X 線撮影（歯のレントゲン検査）

手術前検査、手術後 4 週、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月の合計 5 回、歯槽骨の状態を調べるために歯の X 線撮影を行います。ただし手術が事前検査日から 90 日以内に行えない場合は、手術の前にもう一度 X 線撮影を行います。

なお、X 線撮影による被曝量（放射線の量）は、胸部の場合、1 回あたり 0.3 ミリシーベルト、歯周組織の場合、1 回あたり 0.02 ミリシーベルトで体への影響はほとんど無い量です。

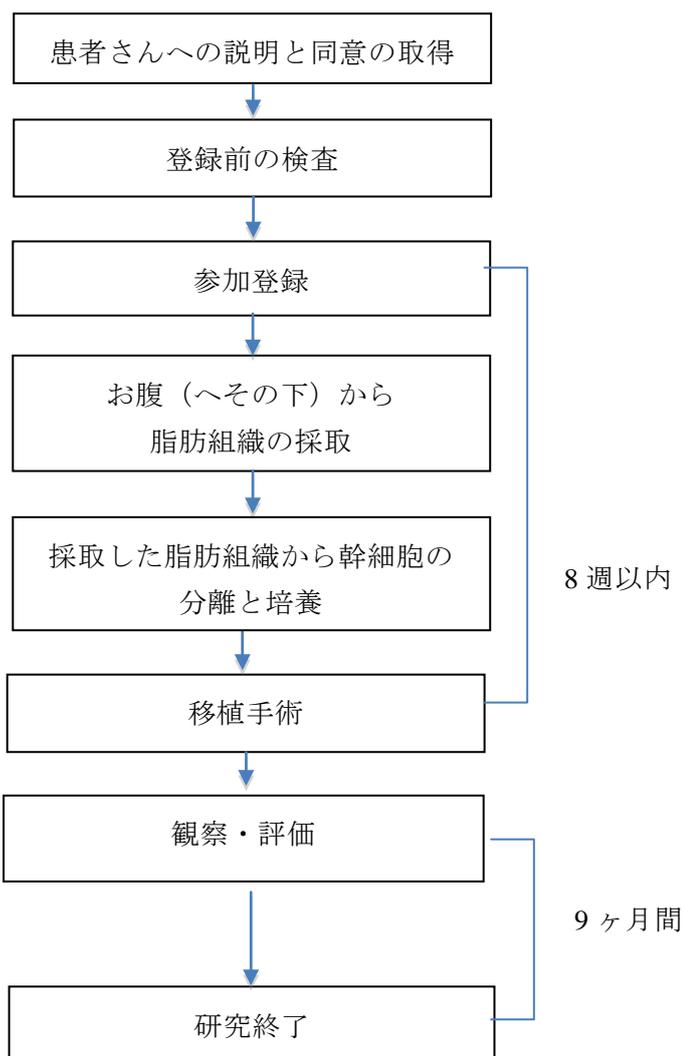
（参考：自然界からの放射線は年間 2.4 ミリシーベルト）

7) 歯肉の検査

手術前検査、手術日、手術後 3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月の合計 5 回、歯肉の状態を調べるために歯肉の検査（歯周ポケットの深さ、歯肉の位置や幅、歯肉の炎症や出血の程度、歯のぐらつき程度、プラーク付着の程度）の全てまたは一部を行います。ただし手術が事前検査日から 90 日以内に行えない場合は、手術の前にもう一度歯肉の検査を行います。

登録前検査で行う採血および採尿、歯周組織 X 線撮影（歯のレントゲン検査）、歯肉の検査は、手術の 90 日前までに行われた場合には、手術前検査として再度行う必要はありません。

治療と検査のスケジュール



手術前および手術日以降 36 週間は、以下のスケジュール表に従って、観察、検査、評価を行います。

項目	登録前の 検査	手術前の 検査	手術日	1 週後	2 週後	4 週後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後
診察		○	○	○	○	○	○	○	○
採血・採尿	○	○	○	○		○	○		○
心電図		○				○			○
胸部 X 線撮影		○				○			○
歯周組織 X 線撮影	○	○				○	○	○	○
歯肉の検査	○	○	○				○	○	○

参加予定期間

参加予定期間は、約 10 ヶ月から 11 ヶ月です。

この臨床研究に参加できる方

以下のすべての項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 歯周初期治療（ブラッシングの改善や歯石の除去）後に歯肉縁から歯肉溝底までの距離（歯肉にできた溝の深さ）が 4 mm 以上ある方
- 2) X 線写真により、対象となる歯の歯間部（歯と歯の間）に深さ 3mm 以上の垂直な骨の欠損が認められる（歯槽骨が溶けて破壊されている）方
- 3) 初期治療内容が達成されている方
- 4) 対象となる歯に力を加えた時の揺れ幅が 2 度以下で、フラップ手術ができると判断される角化歯肉（硬くなった歯肉）が存在する方
- 5) 口腔内の衛生管理ができ、幹細胞移植手術後も医師が指導したとおりに口腔清掃を行うことができると研究責任者又は分担者が判断した方
- 6) 同意取得時に 20 歳以上の方
- 7) 患者さん自身の署名による同意が得られている方

この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかに該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) 歯周組織の再生の度合を正確に測定するのに支障をきたす補綴物（詰め物やかぶせもの）等が存在している方
- 2) 悪性腫瘍を有している、または有していた方
- 3) 口腔内診断において、口腔内に悪性腫瘍、前癌病変（いずれ癌になると思われる病変）またはそれらが疑われる所見のある方
- 4) ビスホスホネート系のお薬（骨粗鬆症のお薬：アレディア、ビスフォナール、ゾメタなど）を使用したことがある方、または使用する予定のある方（その可能性があると思われる方はお申し出ください）
- 5) 幹細胞移植手術後 36 週以内に移植を行う部位とその周辺部位に対して手術を予定しているかまたは対象となる歯に補綴処置（詰め物やかぶせをする治療）や根管処置（歯の根や神経を抜く治療）等を行うことが必要な方
- 6) 妊娠中、授乳中、移植手術 36 週間後までに妊娠を希望している、または妊娠の可能性のある方（登録前妊娠検査により判断）
- 7) 腎障害、肝障害、血液障害を合併している方
- 8) 血液検査でヘモグロビン A1c が 6.5% 以上の方
- 9) 血液検査でヘモグロビンが 6.0g/dL 未満、または血小板が 5.0×10^4 /mL 未満の方
- 10) 活動性の感染症を有する方

- 11) 登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症を有している方
- 12) 精神疾患の症状を有している方
- 13) その他、研究責任者の判断により、この研究への参加が不相当と考えられる方

参加予定人数

12名の予定です。

この治療の変更・中止について

以下の場合には、患者さんのこの臨床研究を途中で中止することになります。

- 1) 患者さんから脂肪組織の採取を 2 回実施したが、2 回とも移植に用いることのできる幹細胞を得られなかった場合
- 2) 上記 1)の他に、計画通りに治療を行うことが不可能となった場合
- 3) 患者さんが同意を撤回された場合
- 4) 患者さん自身に有害事象（不都合な事態）がおり、研究責任者又は分担者が研究の継続を困難と判断した場合
- 5) 治療開始後に、患者さんが適格基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 6) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 7) その他、研究責任者又は分担者が、研究の中止を適切と判断した場合

もし、研究を中止する場合は、研究を中止する旨を患者さんに速やかに説明し、適切な治療や必要な措置を行います。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

ビスホスホネート系のお薬は臨床研究が終了するまで使用することはできません。

移植を行う部位とその周辺部位に対して、手術、詰め物やかぶせといった治療、歯の根や神経を抜く治療は、臨床研究終了まで行いません。

また、移植術後は、口腔内を清潔に保つため、口腔衛生指導を行い、歯肉の縁のプラーク（歯垢）、歯石を機械を使って除去します。

5. 治療の考えられる効果と危険性・不都合⑥

考えられる治療効果と利益

この臨床研究における治療法の効果が認められれば、歯周炎の進行によって欠損した歯周組織が再生し、歯周炎の再発や抜歯をさけることができると期待しています。

なお、この臨床研究に参加することにより患者さんが報酬などの利益を受けることは一切ありません。また、この臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとし、それにより患者さんが利益を受けることはありません。

考えられる危険性と不都合

通常の歯周治療として行う歯肉の切開・剥離を伴うフラップ手術では、以下のような好ましくない症状が生じる可能性があります。

- 1) 過敏症：局所麻酔による過敏反応、^{じんましん}蕁麻疹、皮膚のかゆみ
- 2) 口腔：感染症、切開した部分の炎症、発赤、腫れ、痛み、圧痛（押すことで痛みが生じること）、しびれ、血腫（出血により血のかたまりができて腫れること）、出血、組織壊死（組織に血流が途絶え、組織の一部が死んでしまうこと）、組織の陥没、口角炎、縫合部裂開（縫い合わせた部分が再び開いてしまうこと）、歯石

さらに、この臨床研究を行う際には、歯肉の切開・剥離を伴うフラップ手術に加えて、お腹の皮下脂肪の採取及び培養した幹細胞の移植を行います。そのため、以下のような好ましくない症状が生じる可能性があります。

- 1) 全身：腫瘍、感染症
- 2) 過敏症：局所麻酔による過敏反応、^{じんましん}蕁麻疹、皮膚のかゆみ
- 3) 口腔：分化異常（別の組織ができてしまう。）
感染症、移植した部分や切開した部分の炎症、発赤、腫れ、痛み、圧痛（押すことで痛みが生じること）、しびれ、血腫（出血により血のかたまりができて腫れること）、出血、組織壊死（組織に血流が途絶え、組織の一部が死んでしまうこと）、組織の陥没、口角炎、縫合部裂開（縫い合わせた部分が再び開いてしまうこと）、歯石、幹細胞準備期間中に起こる歯肉の腫れ
- 4) 脂肪採取部位：出血、皮下血腫、感染症

これらの健康被害が重篤な場合には通院、入院などによる処置が必要となります。また、予期しない健康被害により障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できません。

6. 他の治療方法について⑥

現在、日本では、このような治りにくい歯周病に対して、GTR 法及び「エムドゲイン[®]ゲル」投与の 2 つの歯周組織再生療法が行われています。GTR 法は、組織を誘導する膜を用いて上皮の侵入を阻ぎ、歯周組織が再生するスペースを確保し、組織再生を期待する術式です。しかし、人によって効く場合と効かない場合があり、標準的治療法として定着はしていません。また、「エムドゲイン[®]ゲル」投与は、歯を発生させる作用のあるタンパク質を手術の時に注入する方法です。しかし、原料がブタ由来であり、未知のウィルス等による感染症が起こりうるかもしれないため、標準的治療法として確立されていません。

最近、米国においては、GTR 法及びエムドゲイン[®]ゲル投与法の 2 つの治療に加えて、骨補填剤を配合した歯科材料（歯周病で骨が無くなってしまった部分に詰めておくと骨の

再生が促進されるとされている新しい薬剤）（販売名：GEM21S[®]）が承認されました。しかし、日本国内では認可されておらず、新たな歯周組織再生療法の研究開発が世界的に進められているのが現状です。

7. 個人情報の保護

この臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。^⑦

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたことになります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

8. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの治療結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたします^⑧が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。^⑨その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 治療の費用について

この治療にかかる費用は大阪大学歯学部附属病院および大阪大学大学院歯学研究科が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。^⑩

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

10. 臨床研究の資金源について

この臨床研究はいかなる企業からも資金援助を受けておりません。^⑪

11. 臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。^⑩

12. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座口腔治療学教室（口腔治療・歯周科）教授・村上 伸也を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院未来医療センターとの共同研究で、大阪大学歯学部附属病院において、平成 23 年から 2 年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

13. 健康被害が発生した場合について

この臨床研究が原因で、研究に参加されている患者さんに健康被害が発生した場合、金銭的な補償は有りません^⑩が、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。その治療にかかる費用は通常の診療と同様に健康保険による患者さんの自己負担となります。

14. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、少なくとも 10 年以上は、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこの治療を大阪大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

15. 試料の保存について

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後 20 年間は大阪大学歯学部附属病院 Cell Processing Center 内の保存施設に保存されます。^⑩これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学歯学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り

扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

16. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

17. 担当医師への連絡

この臨床研究の詳細については以下の URL に公表しており、いつでも自由に見ることが出来ます。^⑩

それ以外でもこの治療について、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、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。^⑩

実施診療科（部） 口腔治療・歯周科
臨床研究責任者 職・氏名 教授・村上 伸也
担当医師 職・氏名 _____
連絡先電話番号 06-6879-2932
(時間外緊急連絡先)
相談窓口 担当コーディネーター 氏名 (*空欄、使用時に記入) _____
未来医療センター 電話番号<平日 8:30~17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)^⑩

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

18. 研究機関

名称：大阪大学歯学部附属病院

所在地：大阪府吹田市山田丘 1-8

同意書

研究題目 : 自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、担当医から以下の項目について説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にレをご記入ください。）

- ①本研究の方法、目的について ②予想される研究の意義
- ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと
- ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと
- ⑤期待される結果及び考えられる危険性・不都合
- ⑥他の治療法 ⑦プライバシーが守られること
- ⑧研究結果の提供 ⑨研究終了後の対応・研究成果の公表
- ⑩費用負担に関すること ⑪研究の資金源
- ⑫知的財産権等の帰属 ⑬補償の有無
- ⑭試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間（研究終了後の試料（資料）の取扱い）
- ⑮研究の開示
- ⑯本研究に関する質問が自由であること
- ⑰問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等）

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 平成 年 月 日

同席者署名（続柄） : _____ () (印)

（複数署名可） _____ () (印)

私は担当医として、今回の臨床研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 平成 年 月 日

同席者署名 : _____

（複数署名可） _____

同意撤回書

研究題目 : 自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 平成 年 月 日
同席者署名 (続柄) : _____ () (印)
(複数署名可) _____ () (印)

私は担当医として、今回の臨床研究について、インフォームド・コンセントが撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)
署名年月日 : 平成 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____

平成 23 年 6 月 23 日

大阪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

大阪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. 表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究
申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 森 正樹
申請日：平成 22 年 12 月 22 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究
申請年月日	平成22年12月22日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 玉井 克人
対象疾患	表皮水疱症（接合部型および栄養障害型）
ヒト幹細胞の種類	非自己骨髄由来間葉系幹細胞
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から2年間）、6症例
治療研究の概要	重篤な遺伝性皮膚難病である表皮水疱症（接合部型および栄養障害型）の患者に対して、家族ドナー由来骨髄間葉系幹細胞局所移植術を施行する。家族内ドナーから骨髄血を採取し細胞培養センターで骨髄間葉系幹細胞を培養し、皮膚潰瘍の周囲皮膚に2cm間隔で250 μ 1ずつ皮下に移植する。潰瘍面積縮小程度を測定して潰瘍縮小効果を判定する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、表皮水疱症モデルマウスに皮下移植した骨髄間葉系幹細胞が皮膚に生着し、皮膚基底膜領域に欠損している接着分子を補充して病態を改善することを報告した。 チリの共同研究グループが、栄養障害型表皮水疱症の成人患者（2症例）に骨髄間葉系幹細胞移植術を行い、移植7日後には欠損していたVII型コラーゲンが皮膚基底膜部にみられ、難治性潰瘍部の上皮化の促進・治癒が認められ、治療効果が移植4カ月後まで持続した。
新規性について	表皮水疱症はこれまで対症療法のみが行われている。本研究は、他家の間葉系幹細胞を用いて、潰瘍の上皮化促進に加えて、欠損蛋白を補う治療法である。さらに間葉系幹細胞の抗炎症効果、瘢痕抑制効果を評価する。

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11月18日付けで大阪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：表皮水疱症）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

- 骨髄間葉系幹細胞は免疫原性が低いといわれていますが、ヒトでの長期生着性について十分なデータが得られているとは考えられず、「免疫抑制剤を使用しなくても生着することが明らかとなり」との認識は必ずしも正しいとは考えられないのではないか。
- 家族ドナーの選択に当たっては、コーディネーターなどの精神的負担等に関しての配慮が非常に重要と思いますが如何。
- ドナーの選択に当たって、むしろ免疫反応性の最も低いドナーを選択することが重要ではないか説明いただきたい。

2. 品質・安全性について

- 投与する細胞の生存率が50%とされています。（わが国で細胞治療にあたって求めるべき「生存率」について基準はございませんが、FDAは70%を最低限の基準とし、それより低い生存率の細胞を投与する場合にはその妥当性の説明を求めています）

3. 同意・説明文書について

- 抗生物質の残存量と残存している抗生物質に対して患者に副作用が起こる可能性について説明してください。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成23年5月20日（金）16:00～19:00
（第15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)

3. 同意・説明文書について

○ P.1 の臨床研究の意義のチリの研究グループについてのくだりですが、対象患者さんは 2 名のみであったとの記載を追加願いたい。これから治療を受けられる患者さんに過大な期待を与えてしまう可能性があります。

3) 第 3 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、大阪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、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)

○ 骨髄間葉系幹細胞の免疫原性が低く、さらに免疫抑制作用を併せ持つことが最近多くの論文で報告されている。しかし、ヒト皮下に移植した骨髄間葉系幹細胞が局所に生着し、さらに皮膚細胞に分化して長期生着するかどうかについての詳細なデータは未だ得られておらず、移植部組織に長期間生着しない可能性も否定できない。そこで、「HLA の不一致の場合、及び免疫抑制剤を使用しなくても移植組織内に長期生存する可能性が示され」と修正した。

○ 本研究において家族ドナーの選択と対応は極めて重責であるため、これに関わるコーディネーターの精神的負担等へも十分に配慮する。本臨床研究の責任者であり、かつ主治医として玉井が、家族ドナー候補者に対しても大阪大学附属病院皮膚科表皮水疱症外来で十分に臨床研究内容を説明し、随時質問や不安に対して十分に対応して家族ドナー選択を進め、コーディネーターの負担軽減を図ります。

○ HLA 一致ドナーの選択が極めて困難である一方、骨髄間葉系幹細胞の免疫原性が低いという近年の報告と、HLA の検索無しに施行した骨髄間葉系幹細胞移植が有効であったというチリの臨床研究を踏まえ、今回の臨床研究で HLA 不一致ドナー由来骨髄間葉系幹細胞移植が安全且つ有効であることを明らかにすることは、有効な治療法を待つ患者さんにとって利益が多いと判断した。また、今回の臨床研究は本邦においては first in man の探索的治療であり、患者さんの病状改善を強く願っておられるご家族から骨髓血をご提供いただくことが妥当であると判断した。

(品質・安全性について)

○ 安全域を考え、50%としていたが、生存率の低さは、やはり培養工程の問題を反映すると考えられることから、細胞生存率の規格を 70%以上に変更する。

これまで自施設で健常ドナーの骨髄での培養を行った結果、3回の培養でいずれも85%以上の生存率を示していた。

(同意説明文書)

○ 100倍希釈を5回繰り返すので残存する薬剤はごくわずかと考えられる。しかし、ごく微量の薬剤でもアレルギー反応を起こすことがあり、考えられる危険性と不都合に抗生剤等によるアナフィラキシーショックを追記した。

○ 「チリで行われた臨床研究に参加された栄養障害型表皮水疱症の患者さんは2名のみで、骨髄間葉系幹細胞移植の安全性と有効性が十分に確認されたとはいえず、より多くの患者さんにこの新しい治療を試していただいて安全性と有効性を確認し、表皮水疱症の治療法として確立する必要がある。」と明記。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪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：表皮水疱症）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 12月 22日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	福澤 正洋



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究	大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 玉井克人

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究
研究機関	
名称	大阪大学医学部附属病院
所在地	〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15
電話番号	06-6879-6551
FAX番号	06-6879-6549
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	福澤 正洋
研究責任者	
所属	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄付講座
役職	教授
氏名	玉井 克人
連絡先 Tel/Fax	Tel:06 - 6879 - 3902 /Fax:06 - 6879 - 3909
E-mail	tamai@gts.med.osaka-u.ac.jp @
最終学歴	弘前大学大学院医学研究科
専攻科目	皮膚科学
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	
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	<p>表皮水疱症(接合部型および栄養障害型)患者に対する家族ドナー由来骨髄間葉系幹細胞局所移植術に基づく再生療法の安全性、有効性を評価し、将来の全身性骨髄間葉系幹細胞移植術開発につなげるための基礎情報を収集する。本研究の意義は、表皮水疱症(接合部型および栄養障害型)を対象とした骨髄由来間葉系幹細胞局所移植術の安全性を明らかにし、将来の骨髄由来間葉系幹細胞全身移植術開発のための礎を築くことにある。骨髄由来間葉系幹細胞移植医療の確立により最終的には表皮水疱症(接合部型および栄養障害型)の生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	表皮水疱症(接合部型および栄養障害型)
選定理由	<p>接合部型および栄養障害型は厚生労働省特定疾患調査研究分野の範疇に含まれる難治性疾患の一つで、生下時より日常生活の極めて軽微な外力で全身皮膚に水疱、びらん、潰瘍が生じる遺伝性水疱性皮膚難病である。本疾患は根治的治療法が全く無く、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題であると考え、対象疾患として設定した。 単純型は加齢と共に症状が軽快する症例が多いため、骨髄間葉系幹細胞移植の安全性評価を主目的とする今回の臨床研究からは除外した。</p>
被験者等の選定基準	<p>適格基準 1) 表皮水疱症(接合部型又は栄養障害型)と診断された患者 2) 20歳以上60歳未満の患者 3) 6週間以上持続する難治性潰瘍を有する患者 4) ドナーの適格基準に合致し、同意の得られている異性の親、又は異性の兄弟姉妹がいる患者 5) 患者本人の文書による同意が得られている患者 除外基準 1) 重度の精神疾患を有する患者 2) アルコール中毒症を有する患者 3) 意識障害を有する患者 4) 皮膚以外の悪性腫瘍を有する患者(過去5年以内に既往がある患者を含む) 5) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者 6) 糖尿病を合併している患者 7) その他、研究責任者が移植に適さないと判断した患者 ドナーの適格基準 1) 20歳以上65歳未満である者 2) 被験者と性の異なる親、又は性の異なる兄弟姉妹である者 3) ドナー本人の文書による同意が得られている者 ドナーの除外基準 1) 血液疾患、または出血傾向を有する者 2) 慢性難治性の感染症を有する者 3) 登録前6か月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する者 4) 悪性腫瘍を有する者(過去5年以内に既往がある者を含む) 5) 感染症(梅毒、HIV、HBV、HCV、HTLV、パルボウイルスB19のいずれか)を有する者 6) 伝達性海綿状脳症及びその疑いのある者 7) その他、研究責任者が移植に適さないと判断した者</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	間葉系幹細胞
由来	自己・ <u>非自己</u> ・株化細胞 <u>生体由来</u> ・死体由来

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1) ドナーからの血清の採取・・・ドナー骨髄細胞培養に用いるために予めドナー血液400mL採取し、血清分離した後凍結保存する。</p> <p>2) ドナーからの骨髄液採取・・・ドナー骨髄液を局所麻酔にて腸骨より約20mL採取する。</p> <p>3) ドナー骨髄液から骨髄間葉系幹細胞の培養・・・未来医療センターセルプロセッシングアイソレーター (CPI) において調製、培養を行う。ドナー血清含 α MEM 中培養液中で付着細胞を2～3回の継代にて必要細胞数に達するまで培養する。</p> <p>4) 骨髄間葉系幹細胞の試験移植・・・移植当日に骨髄間葉系幹細胞約100個分を生理食塩水100 μ Lに懸濁し、被験者の前腕非潰瘍部の皮下に試験移植する。</p> <p>5) 潰瘍部皮膚への骨髄間葉系幹細胞移植・・・難治性皮膚潰瘍を1カ所選択し、潰瘍部の周囲に、2cm間隔で、1箇所につき0.5 × 10⁶個/250 μ Lの培養骨髄間葉系幹細胞を皮下移植する。</p>
調製(加工)行程	(有)無
非自己由来材料使用	(有)無 動物種(ヒト)
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	<p>ドナー血清採取からドナー研究期間終了までの有害事象及び被験者移植後から研究終了までの被験者におきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。</p> <p>ドナーは、臨床症状の有無、及び血液検査にて評価する。</p> <p>被験者は、臨床症状の有無、血液検査、心電図、胸部X線にて評価する。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>研究責任者らの表皮水疱症モデルマウスを用いた試験で、移植された骨髄間葉系幹細胞が剥離表皮部に遊走し、皮膚構成細胞に分化して皮膚基底膜領域に欠損している接着分子(VII型コラーゲン)を補充することが確認された。また、栄養障害型表皮水疱症モデルマウスに皮下移植した骨髄間葉系幹細胞が皮膚に生着し、基底膜部にVII型コラーゲンを供給して病態を改善することが確認された。これらの試験から、骨髄間葉系幹細胞を表皮水疱症皮膚へと移植することにより治療効果が得られることが示唆された。</p> <p>上述の研究責任者および共同研究者の非臨床試験の結果をもとに、チリの共同研究グループにより栄養障害型表皮水疱症の成人患者(2症例)に骨髄間葉系幹細胞移植術が行われた。移植7日後に欠損していたVII型コラーゲンが皮膚基底膜部にみられたこと、難治性潰瘍部の上皮化の促進・治癒が認められたこと、治療効果は間葉系幹細胞移植4カ月後までは持続したことが確認されている。また、治療期間に重篤な有害事象はみられなかった。</p> <p>一方、骨髄間葉系幹細胞は表皮細胞への分化能を持つことが知られている。そのため、表皮水疱症の潰瘍部に移植するドナー由来骨髄間葉系幹細胞が表皮細胞へと分化し、XVII型コラーゲンを産生することによって、接合部型表皮水疱症に対しても治療効果が期待される。よって、接合部型表皮水疱症の患者で本臨床研究への参加を希望する患者がいる場合には、その患者を対象とすることは妥当と考えられる。</p> <p>以上の非臨床及び臨床知見より、表皮水疱症(接合部型および栄養障害型)に対する骨髄間葉系幹細胞移植は安全かつ有効に実施できるものと判断し、その安全性と有効性を検討するために本臨床研究を立案した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>I. デザインの型 安全性評価のための臨床研究</p> <p>II. 目標登録患者数・患者登録期間 1) 目標症例数: 6例 2) 患者登録期間: 病院長による実施許可日から2年間</p> <p>III. 治療の定義 本研究における治療とは、「1) 骨髄間葉系幹細胞の試験移植」から「2) 潰瘍部皮膚への骨髄間葉系幹細胞移植」完了までとする。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

IV. 治療の方法

- 1) 被験者は移植当日までに入院し、2～3日間の入院にて治療を行う。
- 2) 骨髄間葉系幹細胞の試験移植
- 3) 潰瘍部皮膚への骨髄間葉系幹細胞移植

V. 併用治療

移植前処置として、移植1時間前よりソル・コーテフ100mg、ポララミン5mgの点滴静脈注射を行う。

潰瘍部への局所治療は、創部の状況に応じて適宜必要な外用剤を選択する。創傷被覆材の使用についても、外用剤と同様に必要に応じて適宜選択して施行する。

そう痒、疼痛など皮膚潰瘍に併発する症状に対しては、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤の全身投与を行う。

VI. 支持治療

移植直後に重篤なアレルギー症状や発熱を生じた場合には、ソル・コーテフの静脈注射など適切な治療を行う。

臨床研究対象部位かどうかに関わらず、皮膚潰瘍部に明らかな感染症が併発した際には、外用を抗生剤含有軟膏に切り替えると共に、必要に応じて全身性に抗生剤を投与する。

VII. 後治療

移植後の患部などに皮疹などアレルギー反応を生じた場合は、副腎皮質ステロイド製剤の塗布、抗アレルギー剤の投与など適切な治療を行う。

VIII. 主要評価項目

本研究における被験者及びドナーの有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間とする。

IX. 副次評価項目

1) 移植潰瘍部位の評価

- ①潰瘍面積縮小程度(写真判定)
- ②潰瘍の性状
- ③潰瘍部位細菌検査:潰瘍部位の細菌・真菌培養を行い、感染状況を評価する。

2) 移植潰瘍部皮膚生検による組織学的検討

- ①水疱形成程度の組織学的検討(HE染色)
- ②移植骨髄間葉系幹細胞の組織学的生着状況(FISH性染色体検査)
- ③VII型コラーゲン又はXVII型コラーゲン産生の有無(免疫蛍光染色、電顕的観察、RT-PCR)

X. 登録患者の研究参加期間

- 1) 治療前観察期間(登録日から骨髄間葉系幹細胞移植前まで):8週以内
- 2) 治療後観察期間(骨髄間葉系幹細胞移植術終了から最終検査終了まで):48週

XI. 臨床研究登録期間・臨床研究実施期間

臨床研究登録期間は、病院長の実施許可が通知された日から2年とする。

臨床研究実施期間は、病院長の実施許可が通知された日から全ての登録症例の臨床研究が終了又は中止する時点までの期間とし、臨床研究実施期間の目標は4年とする。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 ①無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。この際には、日常の治療の場合と同様に、保険診療により検査及び治療を行うことになり、別途、補償制度はない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究における治療などにかかる費用は大阪大学医学部附属病院が負担する。 また、本臨床研究にかかる費用の一部は、厚生労働科学研究費から賄われる。 本臨床研究に関しては特定の企業などの資金提供を受けていないため、利益相反に係わる事項は生じない。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>表皮水疱症に対する治療法はこれまで対症療法のみである。本研究は、他家の間葉系幹細胞を用いて、潰瘍の上皮化促進に加えて、欠損蛋白を補う治療法である。さらに間葉系幹細胞のもつ抗炎症効果、瘢痕抑制効果をも期待できる。上記の点から本研究はこれまでになく、画期的治療法といえる。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容: 製品芳醇書))
- その他(資料内容: ヒト幹細胞臨床研究審査委員会手順書及び審査委員会名簿))

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

その他(資料内容:参考文献)

1. Chino T., et al. Bone marrow cell transfer into fetal circulation can ameliorate genetic skin diseases by providing fibroblasts to the skin and inducing immune tolerance. *Am J Pathol.* 2008 Sep;173(3):803-14. Epub 2008 Aug 7.
2. Alexeev V., et al. Gene expression signature of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the cutaneous environment and therapeutic implications for blistering skin disorder. *Cytotherapy.* 2011
3. Conget P., et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytotherapy* 2010;12:429-431
4. Wo Y., et al. Concise Review: Bone marrow-derived stem cell/progenitor cells in cutaneous repair and regeneration. *Stem Cells* 2010 May;28(5):905-915
5. Sivamani RK. et al. Keratinocyte proximity and contact can play a significant role in determining mesenchymal stem cell fate in human tissue. *FASEB J.* online September 2010.
6. Wagner JE, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2010;363:629-39.
7. English K., et al. Mesenchymal stromal cells: Facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell*, 2010; 7: 431-442

その他(資料内容:ヒト幹細胞臨床研究審査委員会資料)

)

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

研究課題名：表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

研究の概要：表皮水疱症は、遺伝子の異常によって皮膚の基底膜タンパクが先天的に欠損する結果、生直後から一生涯、日常生活の軽微な外力で皮膚が剥離して「全身やけど」と同じ皮膚症状を来す、極めて重篤な遺伝性皮膚難病です（下図参照）。



表皮水疱症の臨床像（左；出生直後、中；成人）と剥離皮膚の組織像（右）

本研究は、これまで全く治療法の無かった表皮水疱症に苦しむ患者さんの皮膚潰瘍に、健常人（家族）由来骨髄間葉系幹細胞を移植して、移植部皮膚内で線維芽細胞や表皮細胞へと分化した骨髄由来正常皮膚細胞によって剥離した皮膚の再生を誘導し、さらに再生した骨髄由来皮膚細胞が正常な皮膚基底膜タンパクを産生することで、皮膚の再剥離を抑制して力強い治療効果を得るといふ、これまで不可能であった表皮水疱症の治療を可能することを目的とします。

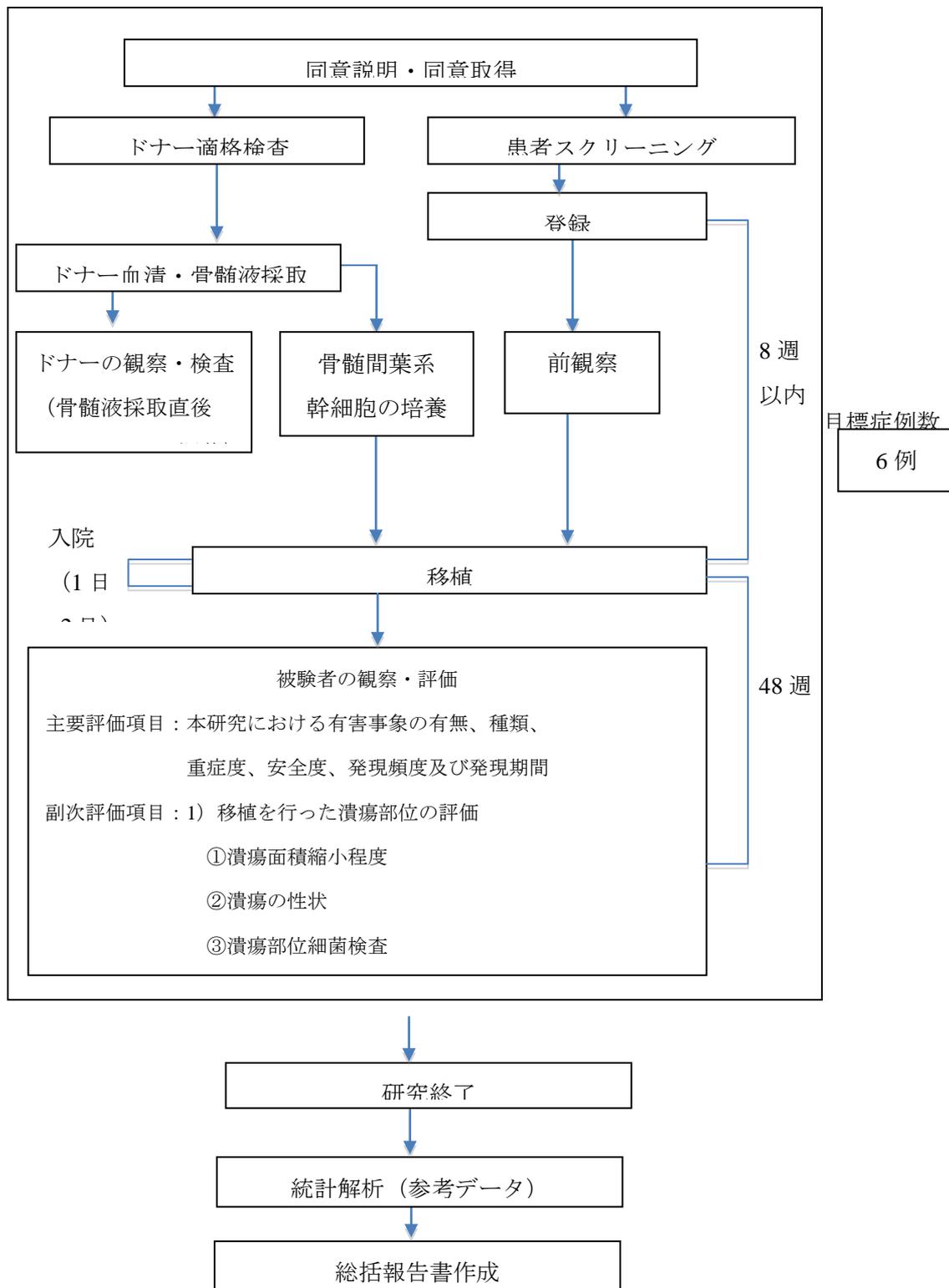
研究の背景：これまで申請者は、厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班のメンバーとして、平成8年から現在まで、表皮水疱症の病態研究、遺伝子診断技術開発研究、遺伝子治療研究、再生医療研究を担当してきました。その過程で申請者は、表皮水疱症の剥がれた表皮が SOS シグナルを血液中に放出し、骨髄から末梢血液を介して間葉系幹細胞を皮膚に誘導すること、皮膚に集まった骨髄由来間葉系幹細胞は皮膚の線維芽細胞や表皮細胞へと分化して剥がれた皮膚の再生に寄与していることを見出しました。また、表皮水疱症モデルマウスに骨髄細胞を移植した結果、移植骨髄細胞によって皮膚基底膜部に欠損していたVII型コラーゲンが供給されて治療効果が得られることを明らかにしました。これらの研究成果を基にして、平成20年から3年間（本年度が最終年度）厚生労働省難治性疾患克服研究事業として「表皮水疱症に対する根治的治療法開発」研究

をすすめ、本申請研究の内容である表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植治療の妥当性に関する基礎研究を進展させました。さらに、ヒト幹細胞臨床研究申請に必要な実施計画書、症例報告書、患者同意説明文書、製品標準書、手順書などを完成させて、大阪大学附属病院における臨床研究実施可能な体制を整えました。一方、南米チリの研究グループは、申請者が国際表皮水疱症会議で提供した基礎研究情報を基にして、チリの表皮水疱症に苦しむ二人の患者さんに健常人由来由来骨髄間葉系幹細胞皮膚移植を実施し、その安全性と有効性を本年（2010年）報告しています。

研究の内容：本申請研究の内容を以下に簡潔にまとめます。

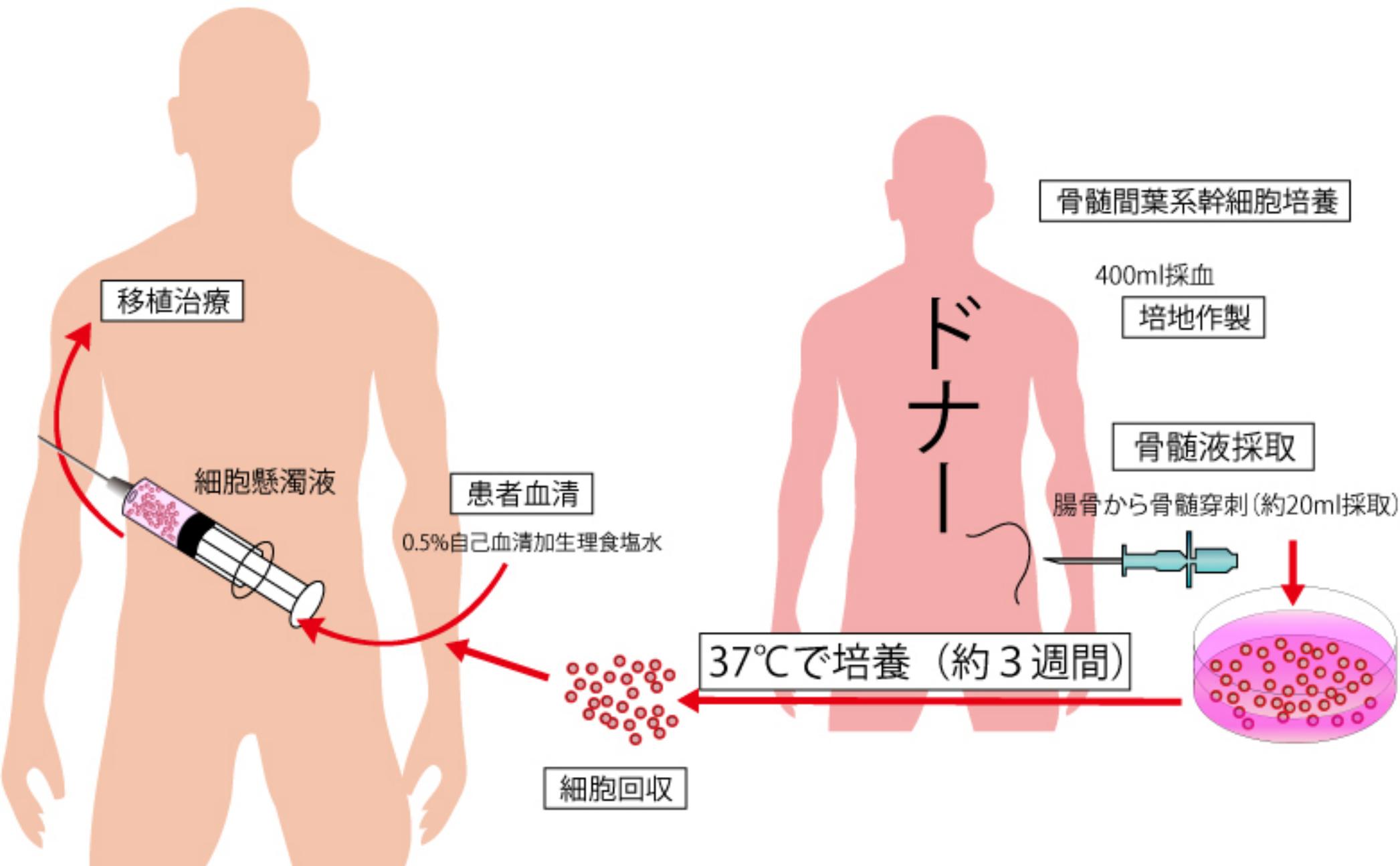
- 1) 20歳以上 60歳未満の表皮水疱症に罹患している患者さん 6例を対象とします。
- 2) 治療部位は、6週間以上持続する難治性皮膚潰瘍です。
- 3) 骨髄間葉系幹細胞のドナーは同意の得られた異性の親または兄弟姉妹です。
- 4) 重度の精神疾患を有する人、アルコール中毒症を有する人、意識障害を有する人、皮膚以外の悪性腫瘍を有する（又は過去5年以内に罹患した既往のある）人、妊娠又は妊娠している可能性のある人、糖尿病を合併している人、その他研究責任者が移植に適さないと判断した人は参加できません（除外基準）。
- 5) 上記1)～3)の条件を満たし、4)の除外基準に該当しない表皮水疱症の患者さんで、かつこの研究への参加を希望する方に同意説明文書を提供し、口頭で十分な説明を行ったあと、文章で同意を得た方をエントリーします。
- 6) ドナーから局所麻酔下で約20mlの骨髄血を未来医療センター外来で採血し、未来医療センター内細胞培養センター（Cell Processing Center、CPC）で骨髄間葉系幹細胞を培養により増やします。
- 7) 培養により増やした家族内ドナー由来骨髄間葉系幹細胞を 0.5×10^6 個/250 μ l となるように生理食塩水で浮遊細胞液を作成し、大阪大学附属病院皮膚科に入院した表皮水疱症に罹患している患者さんの難治性皮膚潰瘍の周囲皮膚に、2cm 間隔で1箇所あたり 250 μ l (0.5×10^6 個) ずつ皮下移植します。もし潰瘍周囲の長さが20cm であれば、2cm 間隔で計10箇所に移植することになります。
- 8) 移植後、経時的に外来で診察し、移植部皮膚や全身における異常出現の有無を詳細に検査して、健常人由来骨髄間葉系幹細胞移植の安全性を確認します。同時に、骨髄間葉系幹細胞移植部の潰瘍面積縮小程度を測定して潰瘍縮小効果を判定します。また、移植前と潰瘍閉鎖後に移植部皮膚を生検し、性染色体の違いを利用して移植した骨髄間葉系幹細胞の存在を確認します。また、皮膚基底膜部の水疱形成状況や、移植骨髄間葉系幹細胞由来の皮膚細胞による欠損基底膜タンパクの供給程度を確認します。

臨床研究の流れ図



手術当日

手術より約3週間前



骨髄を提供される方へ

臨床研究課題名「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」

研究責任者 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授 玉井 克人

1. はじめに

私たちは、これまで有効な治療法がなかった表皮水疱症ひょうひすいほうしょうの患者さんに、患者さん以外の方から提供いただいた間葉系幹細胞かんようけいかんさいぼうを移植して治療する新しい治療法を考え出しました。そして、その治療法の安全性と効果を評価するために臨床研究を行うことにしました。そこで、患者さんのご家族の方に、移植のための間葉系幹細胞のもとになる骨髄液こつずいとその培養に必要な血液（400mL）を提供していただくことをお願いしております。

人の骨の中には骨髄という組織が有り、全身を流れている血液中の細胞（赤血球など）は全て骨髄で作られています。最近、骨髄の中に血液中の細胞以外に、全身の骨や、皮膚、心臓、血管、肝臓などいろいろな組織になることのできる幹細胞かんが存在することがわかりました。それを骨髄間葉系幹細胞と呼んでいます。この臨床研究は骨髄間葉系幹細胞が皮膚の組織になることができる性質を利用したものです。

2. 臨床研究の目的①

この臨床研究は、接合部型せつごうぶおよび栄養障害型えいようしょうがい表皮水疱症の患者さんを対象として、ご家族の方をドナー（細胞を提供される方）とした骨髄間葉系幹細胞移植術が安全であるか、有効であるかについて評価することを目的としています。

この臨床研究を通じて、新たな再生医療確立の礎いしずえを築き、また、この治療法を確立させることで、表皮水疱症の患者さんの生活の質の向上に役立てたいと考えています。

3. 臨床研究の意義②

表皮水疱症は難治性疾患（治りにくい病気）の一つで、皮膚とその下の真皮しんぴをつなぐために必要な接着分子せつちやくぶんしに生まれつき異常があるため、日常生活の中で軽い力が加わっただけで皮膚に水疱・潰瘍すいほう かいようが生じる病気です。症状が進行すると、手の指が癒着ゆちやくしたり、食道がせまくなったり、さらには皮膚有棘細胞癌ひ、を、ゆうききよくさいぼうがんという皮膚がんを合併する事もあります。しかし、残念ながら、現在も表皮水疱症を完全に治す治療法はありません。

私たちはマウスを用いた研究を行い、その結果、骨の中の骨髄にある骨髄間葉系幹細胞が、皮膚を構成する細胞に変化して、皮膚と真皮がつながる領域に欠けている接着分子（VII 型コラーゲン）を作ることが確認されました。また、マウスの皮膚潰瘍部に直接移植した間葉系幹細胞が、皮膚潰瘍が治った後も移植した皮膚に長期間とどまっていることが確認されました。

この結果を元に、南米チリの共同研究グループが、骨髄間葉系幹細胞を用いて栄養障害型表皮水疱症の成人の患者さんに治療を行いました。その結果、元々患者さんの皮膚

に欠けていた接着分子（VII 型コラーゲン）が、移植後 7 日目で皮膚と真皮がつながる領域に存在し、難治性潰瘍が上皮におおわれ、その治療効果が移植から 4 カ月間続いたことが確認されました。

一方、わが国では表皮水疱症の患者さんに間葉系幹細胞を移植する治療はまだ行われておらず、今回この臨床研究を計画するに至りました。

4. **臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について**^{③④}

担当医師からこの臨床研究の説明を詳しく聞いた上で、骨髄液を提供するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ提供されなくてもあなたや患者さんが不利益を受けることはありません。^③あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみ骨髄液の採取を行います。

また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、骨髄の提供に同意されたあとでもあなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。^④同意の撤回の時は、お渡ししている撤回書にご記名捺印またはご署名のうえ、担当医師にご提出下さい。また、撤回されてもそれによりあなたや患者さんが不利益を受けることはありません。^④

5. **骨髄採取の方法**^⑤

採取方法

1) ドナーの方からの血清の採取

ドナーの方の静脈より約 400mL の血液を採取し、分離した血清を骨髄間葉系幹細胞の培養に用います。血液の採取は、通常、どちらか一方の腕の静脈から血液バッグに血液を抜き取ります。通常の検査で行う採血よりは少し太い針を使います。400mL の採血は献血などで採取する量であり、特に問題になることは有りませんが、強い貧血や、血小板減少症、好中球減少症などの方はドナーの対象とはなりません。

2) ドナーの方からの骨髄液の採取

ドナーの方の腸骨（腰の部分の骨）より局所麻酔をした上で骨髄穿刺針を用いて骨髄液の採取を行います。1 回の吸引あたり約 2~5mL の骨髄液を吸引し、合計約 20mL の骨髄液を採取します。

3) 骨髄間葉系幹細胞の培養

採取した骨髄液から骨髄細胞を 10~30 日間培養し、骨髄間葉系幹細胞を増やします。また、培養した後で骨髄間葉系幹細胞の数が足りない場合は、培養を中止し、もう一度ドナーの方の血清及び骨髄液の採取を行います。採取は 2 回までとし、2 回目の培養でも骨髄間葉系幹細胞の数が足りない場合はこの臨床研究を中止します。

観察項目

ドナーの方と患者さんの安全を確保するため、観察・検査スケジュールに従って以下の検査を行います。

観察・検査日	適格検査	骨髄液採取 直後 (0日)	骨髄液採取 1週間後
実施許容期間	患者さん登録の 3週間以内	+1日	±3日
ドナーの方の背景	○		
臨床症状の観察	○	○	○
血液検査	○	○	○
有害な事からの記録			
併用治療の記録			

ドナーの方の観察・検査項目

1) ドナーの方の背景

ドナーの方の生年月日、性別、身長、体重、今までにかかった病気、現在かかっている病気について記録します。

2) 適格検査

ドナーとして適切であるかどうかを判断するため、問診、診察、血液検査を行います。血液検査は、大阪大学医学部附属病院で行います。血液検査では、一般の血液検査の他に感染症（梅毒、HIV、HBV、HCV、HTLV、パルボウイルス B19 に対する抗体）の検査を行います。

3) 骨髄採取直後と骨髄採取1週間後の検査

採取が安全に行えたか確認するための検査です。登録前と同じように問診、診察、血液検査を行います。ここでの血液検査では一般の検査のみで感染症の検査は行いません。

4) 有害な事からの記録

骨髄液採取から骨髄液採取1週間までに、ドナーの方に起こった有害な事からについて記録します。

5) 併用治療の記録

骨髄液採取から骨髄液採取1週間までに行われたすべての治療について記録します。

参加予定期間

ドナーとして適格と判断されてから骨髄採取1週間後の検査までの予定です。

ドナーとなるための条件

ドナーとなられる方は、ドナーご自身と患者さんの安全性を高めるため、以下の条件を満たした方に限らせていただきます。

- 1) 年齢が 20 歳以上 65 歳未満の方
- 2) 患者さんと性別の異なる親又は兄弟姉妹の方
- 3) 骨髄提供の内容を十分理解し、本人の文書による同意が得られる方

ドナーとなれない方は、以下のいずれかに該当する方です。

- 1) 血液疾患、または出血傾向を有する方
- 2) 慢性難治性^{まんせいなんちせい}の感染症を有する方
- 3) 登録前 6 ヶ月以内にアルコール依存症又は薬物依存症を有している方
- 4) がんがある方、もしくは過去 5 年以内にかんにかかった方
- 5) 梅毒、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV)、パルボウイルス B19 のいずれかにかかっている方
- 6) 伝達性海綿状脳症^{でんたつせいかいめんじょうのうししょう} (BSE) 及びその疑いのある方
- 7) その他、研究責任者が移植に適さないと判断した方

6. 骨髄採取による危険性・不都合^⑥

考えられる危険性・不都合とそれらに対する対処

1) 骨髄炎 (骨髄感染症)

骨髄採取の時は十分に消毒をし、清潔な操作で行いますが、骨髄の中に細菌が入り、そこで炎症が起きてしまうことが考えられます。その場合、痛みや発熱などの症状が出ますが、その場合は、抗生剤の内服または点滴で対処します。

2) 血腫

骨髄採取した部位は、採取の後十分止血を行いますが、その後血の止まりが悪く、中で血の塊を作ってしまうことが有ります。血の塊はやがて自然に消えてなくなりますが、しばらく痛みが続くことがあります。

3) 血球減少

今回採取する骨髄の量は少なく、白血病のための骨髄移植に比べると 20 分の 1 から 50 分の 1 の量ですので、血球の数が減ってしまうことはほとんど考えられませんが、万が一そのようなことがおき、血球の数の回復が遅いようでしたら増血剤の投与などの処置を行います。

4) 敗血症

1) と同様に採取部位から菌が入ってしまい、その菌が全身に回ってしまうと高い熱が出、震えがおきたり、血圧が下がってショック症状に陥ったりすることが考えられます。これも何千例の骨髄検査の中で一度も経験したことは有りませんが、万が一このようなことが起こった場合は、点滴など適切な処置を行います。

5) 穿刺針の遺留

骨髄穿刺の針は非常に丈夫な針を使っておりますのでこのようなことはほとんど有りませんが、針が折れてその先が骨の中に残ってしまうことが考えられます。その場合は、

皮膚を切開して骨を削るなどの処置が必要になります。

6) 穿刺部位の疼痛

骨の表面は神経の豊富なところですが、しかし、その部分に十分麻酔を行ってから穿刺するため麻酔をするとき以外の痛みはほとんどありません。また、骨髄液を吸引するときに違和感がありますが一時的なものです。

骨髄穿刺をしたあと、麻酔が切れてもその部分が痛み出すことはほとんどありませんが、万が一痛みが強い場合は、痛み止めで対処します。その場合も痛みは数日以上続くことは有りません。

7) 麻酔によるアナフィラキシーショック

骨髄採取の際、局所麻酔を行います。局所麻酔剤により、ごくまれにアナフィラキシーショック（急激な血圧低下、呼吸困難などのショック状態）を起こすことがあります。そのような場合には、直ちに適切な処置を行います。

これらの有害な事からには通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。また、予期しない有害な事からにより障害が残ることも完全には否定できません。

7. 個人情報の保護

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんやドナーの方のお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんやドナーの方、患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療のドナーとなることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたや患者さん、患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

8. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの治療結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人あるいはドナーの方に対し説明いたしますが、第三者からの要求に対して患者さんやドナーの方から得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。その際に、患者さんやドナーの方のお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんやドナーの方、患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 治療の費用について

この治療にかかる費用はドナーの方の血清、骨髄採取を含め、大阪大学医学部附属病院が負担します。あなたがドナーとしてこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、ご提供をいただいても交通費や謝礼金などの支給はありません。

10. 臨床研究の資金源^⑩について

この臨床研究はいかなる企業からも資金援助を受けておりません。

11. 臨床研究から生じる知的財産権^⑪について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんやドナーの方ではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

12. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 准教授（皮膚科学兼任）玉井 克人を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成〇〇年から2年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

13. 健康被害が発生した場合^⑫について

血清や骨髄採取が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。

この臨床研究が原因で、ドナーの方に健康被害が発生した場合、補償は有りませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。この場合、通常の治療と同様に保険診療により治療や検査をおこないます。

14. 試料の保存^⑬について

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後20年間は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんが、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

15. 参加に伴い守っていただきたい事項

骨髄採取の後も検査のスケジュールが決められています。これはドナーとなられるあなた自身の安全を確認するためのものですので、必ず受けてください。

16. 担当医師への連絡^⑮

この臨床研究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、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関	名称：大阪大学医学部附属病院
	所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15
実施診療科（部）	大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座
臨床研究責任者	職・氏名 教授・玉井 克人
担当医師	職・氏名
連絡先電話番号	
(時間外緊急連絡先)	
相談窓口	担当コーディネーター 氏名
未来医療センター	電話番号<平日 8:30～17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

17. 臨床研究の開示^⑯

この臨床研究の詳細については以下の URL に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR.....>)

(第 1 版 (案) 作成年月日 : 2010 年 月 日)

患者さんへ

臨床研究課題名「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」
研究責任者 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授 玉井 克人

1. はじめに

この説明文書は、あなたに「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」の臨床研究の内容を正しく理解していただき、自由な意思に基づいて、この臨床研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

2. 臨床研究の目的①

この臨床研究は、接合部型および栄養障害型表皮水疱症の患者さんを対象として、ご家族の方をドナー（細胞を提供される方）とした骨髄間葉系幹細胞移植術が安全であるか、効果があるかについて評価することを目的としています。

この臨床研究を通じて、新たな再生医療確立の礎を築き、また、この治療法を確立させることで、表皮水疱症の患者さんの生活の質の向上に役立てたいと考えています。

3. 臨床研究の意義②

表皮水疱症は難治性疾患（治りにくい病気）の一つで、皮膚とその下の真皮をつなぐために必要な接着分子に生まれつき異常があるため、日常生活の中で軽い力が加わっただけで皮膚に水疱・潰瘍が生じる病気です。症状が進行すると、手の指が癒着したり、食道がせまくなったり、さらには皮膚有棘細胞癌という皮膚がんを合併する事もあります。しかし、残念ながら、現在も表皮水疱症を完全に治す治療法はありません。

私たちはマウスを用いた研究を行い、その結果、骨の中の骨髄にある間葉系幹細胞が、皮膚を構成する細胞に変化して、皮膚と真皮がつながる領域に欠けている接着分子（VII 型コラーゲン）を作ることが確認されました。また、マウスの皮膚潰瘍部に直接移植した間葉系幹細胞が、皮膚潰瘍が治った後も移植した皮膚に長期間とどまっていることが確認されました。

この結果を元に、南米チリの研究グループが、骨髄間葉系幹細胞を用いて栄養障害型表皮水疱症の成人の患者さんに治療を行いました。その結果、元々患者さんの皮膚に欠けていた接着分子（VII 型コラーゲン）が、移植後 7 日目で皮膚と真皮がつながる領域に存在し、難治性潰瘍が上皮におおわれ、その治療効果が移植から 4 カ月間続いたことが確認されました。

一方、わが国では表皮水疱症の患者さんに間葉系幹細胞を移植する治療はまだ行われておらず、今回この臨床研究を計画するに至りました。

今回の臨床研究で行う治療だけでは、表皮水疱症を完全に治癒させることは出来ませ

んし、骨髄間葉系幹細胞を移植して良くなった潰瘍部位も、数ヶ月後には再び水疱や潰瘍が出来てしまうことが予想されます。しかし、これまでずっと閉鎖しなかった潰瘍が今回の臨床研究で閉鎖すれば、例えまたそこに水疱が出来ても治り易くなることが期待できます。さらに、今回の臨床研究で骨髄間葉系幹細胞移植の安全性と有効性が確認されれば、近い将来に全身性骨髄間葉系幹細胞移植（静脈から間葉系幹細胞を全身性に投与する）を進めることが可能になるかもしれません。そうなれば、1回の治療で沢山の潰瘍を同時に治療することができるようになりますと期待できます。

4. **臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について**^{③④}

担当医師からこの臨床研究の説明を詳しく聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。^③あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみこの治療を行います。

また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意されたあとでも、治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。

^④同意の撤回の時は、お渡ししている撤回書にご記名捺印またはご署名のうえ、担当医師にご提出下さい。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく^④、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

5. **治療の方法**^⑤

治療方法

この治療法は、ご家族のドナーの方から骨髄細胞をいただき、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの無菌的細胞調製装置（CPI：Cell Processing Isolator）というところで骨髄間葉系幹細胞を分離し、10~30日の間培養して増やした後、その細胞を患者さんの皮膚に移植するという治療です。

1) ドナーの方からの血清と骨髄液の採取

ドナーの方より約400mL採血し、分離した血清を骨髄間葉系幹細胞の培養に用います。

また、ドナーの方の腸骨（腰の部分の骨）より局所麻酔をした上で骨髄穿刺針を用いて骨髄液の採取を行います。1回の吸引あたり約2~5mLの骨髄液を吸引し、合計約20mLの骨髄液を採取します。

2) 骨髄間葉系幹細胞の培養

採取した骨髄液から骨髄細胞を培養し、骨髄間葉系幹細胞を増やします。培養期間は10~30日間です。また、骨髄間葉系幹細胞の数が足りない場合は、培養を中止し、再度ドナーの方の血清及び骨髄液の採取を行います。採取は2回までとし、2回目の培養でも骨髄間葉系幹細胞の数が足りない場合はこの臨床研究を中止します。

3) 患者さんの血清の採取

移植の前日までに、患者さんより約 5mL 採血し、血清を分離します。分離した血清は移植の時に用います。採血の方法は、通常の血液検査の時と同様です。

4) 骨髄間葉系幹細胞移植術

移植を行うために、1 日か 2 日の入院をしていただきます。移植当日は、移植前にごく少量の骨髄間葉系幹細胞を、患者さんの前腕の皮下に投与します。これは、骨髄間葉系幹細胞に対してアレルギー症状が起こらないかを確認するためのものです。もし、移植するまでに重篤なアレルギー症状が起こった場合はこの治療を中止します。

アレルギー症状が起こらないことを確認した後に、皮膚潰瘍周囲の皮下に培養した骨髄間葉系幹細胞を移植します。潰瘍の周囲にそって 2cm 間隔で 1 か所につき 50 万個の骨髄間葉系幹細胞 (250 μ L) を注射器で皮下移植します。

観察項目

患者さんの観察・検査は以下のスケジュール表に従って行います。

観察・検査・ 評価日	スクリーニング	前観察	移植直後 (0 日)	移植後						中止時
				1 週	2 週	4 週	12 週	24 週	48 週	
実施許容期間	8 週以内	8 週以内	+3 日	±3 日	±3 日	±5 日	±1 週	±2 週	±3 週	
患者さんの背景	○									
臨床症状の観察	○	○ ^{*2}	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査・尿検査	○	○ ^{*2}	○	○		○			○	○
心電図		○	○						○	○
胸部レントゲン		○	○						○	○
移植対象患部 皮膚生検 ^{*1}		○			創閉鎖時 ^{*3}					
有害な事からの 記録										→
併用治療の記録										→

*1：移植後の潰瘍部皮膚生検は、潰瘍部が治癒した時点で 1 回のみ行います。但し、万一研究期間内での治癒が見込めない場合は、そう判断した時点で上皮化している部位から生検致します。

*2：実施許容期間内であれば、スクリーニングの結果を代用できます。

*3：「創閉鎖時」とは、皮膚潰瘍が完全に上皮におおわれた状態を確認出来た時点のことです。

患者さんの観察・検査項目

1) 患者さんの背景

患者さんの生年月日・性別・身長・体重・病気に関する情報などを記録します。

2) 臨床症状の観察

平静状態で、全身症状や移植の対象となる患部を観察します。

3) 血液検査・尿検査

採血、及び検尿を行います。原則として大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行います。

4) 心電図

平静状態で、ベッド上に仰臥位の状態で、検査技師または担当医が計測します。

5) 胸部レントゲン

胸のレントゲン画像を撮影します。原則、立位で撮影します（立位が困難な場合は、仰臥位で撮影します）。

6) 移植対象患部皮膚生検

局所麻酔をした上で、移植部位から、パンチバイオプシー（専用の機器を用います）で直径 6mm の大きさで皮膚を採取します。皮膚の採取は、移植前に 1 回、移植後潰瘍部が治癒した時に 1 回、合計 2 回行います。採取した皮膚を用いて、移植前と、移植後に治癒した皮膚の状態を詳しく調べます。但し、万一研究期間内に治癒が見込めないと判断した場合は、そう判断した時点で上皮化している部分から皮膚を採取します。局所麻酔を行うことによりパンチバイオプシーの際には痛みは生じません。局所麻酔薬の注射時に軽度の痛みは生じますが、その痛みが最小限になるように、極めてゆっくりと麻酔薬を注入いたします。

7) 有害な事からの記録

治療を開始してから、患者さんに起こった有害な事からについて記録します。

8) 併用治療の記録

患者さんが研究に参加している間に行われた、この研究の治療以外の治療について記録します。

参加予定期間

- 1) 治療前観察期間（登録日から骨髄間葉系幹細胞移植前まで）：8 週以内
- 2) 治療後観察期間（骨髄間葉系幹細胞移植術終了から最終検査終了まで）：48 週

この臨床研究に参加できる方

以下のすべての項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 接合部型または栄養障害型表皮水疱症の方
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の方
- 3) 6 週間以上治癒していない難治性潰瘍を有する方

- 4) ドナーの適格基準を満たした、同意の得られている性別の異なる親または兄弟姉妹がいる方
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている方

この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかに該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) 重度の精神疾患を有する方
- 2) アルコール中毒症の方
- 3) 意識障害を有する方
- 4) 皮膚以外のがんがある方、もしくは過去5年以内に皮膚以外のがんにかかった方
- 5) 妊娠又は妊娠している可能性のある方
- 6) 糖尿病を有する方
- 7) その他、研究責任者が移植に適さないと判断した方

参加予定人数

6名の予定です。

この治療の中止・中断について

以下の場合には、患者さんの治療を中止・中断します。

- 1) ドナーの方から骨髓液の採取を2回行ったが、2回とも何らかの理由で基準を満たした骨髓間葉系幹細胞が得られなかった場合、患者さんの治療を中止します。
- 2) 1)の他に、研究の計画を遵守した治療が不可能となった場合、患者さんの治療を中止します。
- 3) 患者さんまたはドナーの方より同意の撤回の申し出があった場合、患者さんの治療を中止します。
- 4) 患者さんに有害な事柄が起り、研究責任者が患者さんについての研究の継続が困難と判断した場合、患者さんの治療を中止します。
- 5) 治療開始後に、患者さんまたはドナーの方がこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかったことが判明した場合、患者さんの治療を中止します。
- 6) この臨床研究全体が中止または中断された場合、実施中の患者さんの治療は可能な時点で中止または中断します。
- 7) その他、研究責任者又は研究分担者が、研究の中止を適切と判断した場合、患者さんの治療を中止します。
- 8) 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、患者さんの治療を中断します。その後、回復を待って、可能であれば再開します。

研究を中止する場合、研究を中止する旨を患者さん及びドナーの方に速やかに説明し、適切な治療や必要な措置を行います。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

移植前処置として、移植 1 時間前よりソルコーテフ 100mg、ポララミン 5mg の点滴静脈注射を行います。

骨髄間葉系幹細胞を移植する潰瘍と対照として血清を移植する潰瘍には、原則として同じ外用治療を行います。その他の潰瘍部位には必要に応じた外用療法を行います。また、感染症などが合併した場合には、抗生物質の全身投与を行います。

併用禁止薬、併用禁止療法は原則としてありません。

6. 治療の考えられる効果と危険性・不都合^⑥

考えられる治療効果

この臨床研究は、重症表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植治療の安全性と有効性を検討する目的で行われます。今回の治療で表皮水疱症が治癒するわけではありません。また、治療により潰瘍が閉鎖した場合も、数ヶ月後に再び同じ場所に水疱が生じる可能性もあります。しかし、この臨床研究を行うことにより長期間閉鎖しない皮膚潰瘍に対する骨髄間葉系幹細胞移植の効果が患者さんに認められれば、これまで他の治療法では望めなかった早期の潰瘍閉鎖が可能になり、さらに将来的には、全身性に骨髄間葉系幹細胞を移植する新しい治療も可能となることが期待できます。その結果、疾患により制限されていた生活の質が大きく改善されることが予想されます。

考えられる危険性と不都合

この研究における治療には、1 日から 2 日間の入院が必要であり、その間の生活が制限されることとなります。また、患者さんに以下に挙げる有害な事ながら生じる可能性があります。

1) 予想される有害な事ならとそれらに対する対処

(1) 感染症

移植する細胞は細菌のいない環境で培養しますが、移植する際に移植部位から細菌が入りこんでしまい、感染症をが起きてしまうことが考えられます。その場合、痛みや発熱などの症状が出ますが、抗生剤の内服または点滴で対処します。

(2) アナフィラキシーショック

自分のものではない細胞を移植しますので、アレルギー反応によって呼吸困難や血圧の低下で、ショック状態になる可能性は否定できません。また、移植や生検の際に局所麻酔を行います。局所麻酔剤によっても、ごくまれにアナフィラキシーショックを起こすことがあります。

ショック状態になった場合には、すぐに副腎皮質ステロイドやエピネフリンなどの血圧を上げるお薬を投与します。また、呼吸が安定しない時には人工呼吸管理を行うこともあります。

(3) 皮膚の発疹

移植した細胞の影響で皮膚に発疹ができる可能性があります。その場合には、副腎皮質ステロイドや抗ヒスタミン薬などの発疹を抑えるお薬で対処します。

(4) 発熱

移植した細胞の影響で発熱が起こる可能性があります。その場合には、発熱の原因を診断し、解熱剤の内服で対処します。

これらの有害な事からには通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。また、予期しない有害な事からにより障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できません。

7. 他の治療方法^⑦について

表皮水疱症によって起こる水疱・潰瘍に対する創傷処置や、感染症に対する抗生剤の投与などの症状について対症療法を行っています。表皮水疱症そのものを完全に治す治療法は全く無いのが現状です。

8. 個人情報の保護^⑧

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 臨床研究結果の開示・公表^{⑧⑨⑩}

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの治療結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたします^⑧が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。^{⑨⑩}ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。^⑩その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 治療の費用について^⑩

この治療にかかる費用は大阪大学医学部附属病院が負担します。あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

11. 臨床研究の資金源^⑫について

この臨床研究はいかなる企業からも資金援助を受けておりません。

12. 臨床研究から生じる知的財産権^⑬について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

13. 臨床研究組織と研究期間^⑭について

この臨床研究は、大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授玉井 克人を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成〇〇年から2年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

14. 健康被害が発生した場合の補償^⑮について

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。

この臨床研究が原因で、研究に参加されている患者さんに健康被害が発生した場合、補償は有りませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。この場合、通常の治療と同様に保険診療により治療や検査をおこないます。

15. 臨床研究期間終了後の対応^⑯

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこの治療を大阪大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

16. 試料の保存^⑰について

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後20年間は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ① この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ② 他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 担当医師への連絡^⑩

この治療について、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、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 名称：大阪大学医学部附属病院
所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15
実施診療科（部） 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座
臨床研究責任者 職・氏名 教授・玉井 克人
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号
(時間外緊急連絡先)
相談窓口 担当コーディネーター 氏名
未来医療センター 電話番号<平日 8:30～17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

19. 臨床研究の開示^⑩

この臨床研究の詳細については以下の URL に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR.....>)

(第 1 版 (案) 作成年月日 : 2010 年 月 日)

同意書（ドナーの方）

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目： 表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

私は、上記研究題目における研究に（研究対象者氏名）_____がドナーとして参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤骨髄採取の方法 | <input type="checkbox"/> ⑥起こりうる危険性・不都合 |
| <input type="checkbox"/> ⑦個人情報の取扱い | <input type="checkbox"/> ⑧研究結果の提供 |
| <input type="checkbox"/> ⑨研究成果の公表 | <input type="checkbox"/> ⑩費用負担に関すること |
| <input type="checkbox"/> ⑪臨床研究の資金源 | <input type="checkbox"/> ⑫知的財産権等の帰属 |
| <input type="checkbox"/> ⑬補償の有無 | |
| <input type="checkbox"/> ⑭試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑮問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等） | |
| <input type="checkbox"/> ⑯臨床研究の開示 | |

本人署名： _____ ㊟

署名年月日： 西暦 年 月 日

立会人署名（続柄）： _____ () ㊟

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名： _____ ㊟

署名年月日： 西暦 年 月 日

同席者署名： _____

(複数署名可) _____

同意書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名) _____ が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤治療の方法(研究対象者として選定された理由等) | |
| <input type="checkbox"/> ⑥期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑦他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑧個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑨研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑩研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑪費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑫臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑬知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑭補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑮研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑯試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等) | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

立会人署名(続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

同意撤回書（ドナーの方）

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

私は、上記研究題目における研究に（研究対象者氏名）_____がドナーとして参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
立会人署名（続柄） : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____

同意撤回書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名) _____ が参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

立会人署名 (続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

平成 23 年 6 月 23 日

大阪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

大阪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まとめましたので報告いたします。

記

1. 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用
申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 森 正樹
申請日：平成 22 年 11 月 18 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用
申請年月日	平成22年11月18日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 森 正樹
対象疾患	消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻
ヒト幹細胞の種類	自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞 (ADRC)
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から2年間）、7症例
治療研究の概要	6ヶ月間の観察期間で治療の安全性を評価することを目的。全身麻酔下に、腹部、臀部又は大腿より脂肪組織を吸引、脂肪組織から間葉系前駆細胞を分離する装置 (Celution CT-800 cell processing system、Cytori Therapeutics 社製) で処理し、幹細胞を多く含んだ濃縮細胞液を抽出する。取り出した濃縮細胞液とフィブリン糊を混和し治療部位に注入する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、本研究で使用する Celution®800/CRS 自動細胞処理装置を用いて調製した間葉系細胞濃縮液を、乳癌術後の患者に移植し乳房再建を行った。移植後6カ月の follow up で移植部位の組織厚の有意な増加を認め、約80%の症例でほぼ満足しているとの結果を得た。 スペインの García-Olmo らはクローン病患者の瘻孔 (Phase I)、難治性会陰部痔瘻 (Phase II) を対象として臨床試験を実施し、高い治癒率を示している。
新規性について	本研究は、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻で従来治療では1ヶ月間以上治癒が得られない症例を対象とし、ADRCを移植し安全性を評価する。

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11月18日付けで大阪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：難治性皮膚瘻）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）

主な意見

- 非臨床試験が十分に行われていない。動物での本病態モデルが存在しないという説明で、臨床での有効性を予測させる非臨床試験によるデータが得られていません。実験動物を用いて幹細胞やその移植手技についての安全性や作用機序を類推することは可能であるため追加検討が必須である。
- 臨床研究に用いられる ADRC に関しては乳がん切除後の乳房再建などで一定のデータが得られているのみである。その他、海外でのクローン病に対する臨床試験で有用性を示唆する結果が得られているが、この臨床試験は培養した ACS を用いたものであり、本研究で用いられる ADRC と同等の効能が期待できると考えられるのか説明が不十分である。

1. プロトコルについて

- 対象疾患について、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻とあるが、疾患対象範囲が広範囲すぎる。疾患の病態（皮膚瘻の原因）についての説明が不十分で、細胞治療が必要である理由が明確ではない。
- 脂肪採取（最大 260 mL の脂肪を吸引）を行うとあるが、その詳細を述べるべき。この脂肪採取の段階が、本研究では最も危険性が高く、過日脂肪採取の過程で死亡例が出ている。この手技は形成外科専門医などがかつ実績のある医師が行うべきである。
- 選択基準では、体重の明記がない。大量の脂肪採取を行うため心負荷が大きく、明示限定されなければならない。心機能を選択基準か除外基準に入れるべき。

2. 品質・安全性について

- 細胞の培養は行わないが酵素処理などの調製工程があるため、投与する細胞の無菌性試験等は実施すべき。
- 「ヒト幹細胞臨床研究実施計画書」には非自己由来材料が有（ヒト）とあるが、詳細を明記していただきたい。それぞれの安全性についての説明も必

要。

3. 同意・説明文書について

- 脂肪採取について、その手技・リスクを含めて詳細を説明すべき。この脂肪採取の段階は危険性があることの記載が必要。

2) 第2回審議

- ①開催日時：平成23年5月20日（金）16:00～19:00

（第15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）

2. 品質・安全性について

- ASC と ADRC は CD34 などの表面マーカー発現が同様のため、同等の細胞であるというのは如何なものでしょうか。

3. 同意・説明文書について

- 同意説明文書に新たに付け加えた項目 10) フィブリン製剤について(疑義回答 P. 19)は文章が難しいので、患者さんが理解できるように平易な文章に改めてください。

3) 第3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、大阪大学大学院歯学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

（主な意見）

- 動物で瘻孔モデルが作成することができないため、動物瘻孔モデルに代替するものとして、マウスの腹腔内に作成した死腔に対して、脂肪組織由来間葉系細胞（幹細胞）の移植を行い、有効性を確認した。また、ブタの皮下に作成した死腔に対し、本臨床研究で使用する Celution®800/CRS 自動細胞処理装置を用いて調製した自己脂肪組織由来間葉系細胞（幹細胞）とフィブリン糊の移植を行い、安全性を確認した。

○ ヒトの脂肪組織を用いて Celution®800/CRS 自動細胞処理装置 Celution で調製した濃縮細胞液中の細胞は、間葉系幹細胞の表面マーカーである CD34、CD90 などが強く発現し、脂肪組織及び骨組織への良好な分化能が認められ、マニュアルで調製した脂肪組織由来間葉系前駆細胞移と同等の分化能をもつ。一方、海外でのクローン病の臨床試験では、継代培養された脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いているが、CD34 の発現が認められる継代培養 1~3 回の細胞を用い (CD90 は 4 回以上の継代培養でも発現)、治療効果をあげている。

これらのデータから、Celution で調製した濃縮細胞液が、組織再生治療において海外クローン病で用いられた培養脂肪組織由来間葉系前駆細胞と同等の治療効果を示す可能性があると考えられる。

(研究計画書)

○ 消化器外科手術後の手術部位感染に起因する難治性皮膚瘻に限定した。手術部位感染の治療としては、一般にドレナージ、洗浄、搔爬や抗生剤の投与などが行われる。しかし、このような感染巣はしばしば血流不全などを伴うため、再生組織による充填が得られにくい。そのため、数ヶ月にわたり治癒がえられず、体表との間に難治性の瘻孔を形成し、患者の生活の質(Quality of Life: QOL)を著しく低下させる。この様な難治性皮膚瘻の治療には組織充填(大網、筋皮弁充填等)や臓器切除などの再手術を必要とすることも多いが、完全な治癒が得られない症例もみられ、治療期間は延長し、患者の QOL はさらなる低下をまねく。

○ 脂肪採取(脂肪吸引)の手技に関しては、研究責任者らは、これまでに乳癌術後の乳房再建の目的で自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を実施した実績を有している。21 例の患者さんから吸引した脂肪量は 124~433mL (平均 259mL) で、出血量はいずれの患者さんの場合も 10g 以下であった。このような実績があるため、脂肪採取は、慎重に行えば安全に実施可能であると考えている。

○ 対象となる患者の体重は、実施責任者らの乳房再建術における患者の体重をもとに、体重 40kg 以上とし、5 番目の選択基準として追加した。また、選択基準の 7 番目として、「心機能に異常のない患者」を追加した。

(品質・安全性について)

○ 試験物である細胞濃縮液の一部を分取し、確認検査用検体として使用し、Celution®800/CRS 自動細胞処理装置 (Cytori Therapeutics 社製) の最終工程で得られる最終洗浄液を用いて無菌性試験を実施することといたします。

○ 「本臨床研究では、瘻孔を自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞でより確実に充填するためにフィルビン糊(販売名:ボルヒール®)が用いられる。ボルヒールは特定生物製品であり、感染症の伝播のリスクは完全に排除できない。」と予想される不利益に追加。

○ ADRCs は ASCs (CD34+/CD31-) 以外に白血球、血管内皮、平滑筋などの多様な集団より構成されている。しかし、分化実験においては ADRCs に含まれる再生(幹)細胞が脂肪細胞、軟骨細胞、骨芽細胞などに分化する事も確認されており、本研究において使用するシステムで得られる ADRCs には十分な ASCs が含まれており、研究に使用可能であると考えている。

(同意説明文書)

○ 「脂肪を吸引する部位に数 mm 程度の穴をあけ、生理食塩水で希釈した止血剤溶液を皮下に十分量注入した後、吸引器具を挿入して脂肪を吸引していきます。脂肪を取り出した後は脂肪吸引をした後の部位を圧迫固定します。脂肪を吸引する際の危険性については、誤って内臓を損傷すること、脂肪吸引する時に脂肪が誤って血管の中に入ってしまうことは完全にはいえません。しかし、そのような事故は極めてまれと考えています。」と追記した。

○ 「ボルヒールは、ヒトの血液から抽出した成分（フィブリノゲン、ヒト血液凝固第Ⅷ因子、トロンビン）とウシ由来の成分（アプロチニン）を含んでいます。これは医薬品として市販されているもので、製薬会社において感染症試験や安全確認試験が十分行われており、さらに加熱処理など可能な限りの安全策が取られています。しかしながら、これまで知られていない病原体などによる感染症などのリスクは完全に否定できないことをご理解、ご了承頂いた上で、本臨床研究に参加するかどうかを決めて下さい。」と修正。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪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：難治性皮膚瘻）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 11月 18日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	福澤 正洋



下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学・教授・森 正樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用
研究機関	
名称	大阪大学医学部附属病院
所在地	〒 565-0871 吹田市山田丘2-15
電話番号	06-6879-5111
FAX番号	06-6879-5207
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	福澤 正洋
研究責任者	
所属	大阪大学大学院医学研究科外科学講座消化器外科
役職	教授
氏名	森 正樹
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-3251 /Fax: 06-6879-3259
E-mail	mmori@gesurg.med.osaka-u.ac.jp
最終学歴	九州大学大学院修了
専攻科目	消化器外科
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	
所在地	〒
電話番号	
FAX番号	
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	
氏名	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の目的・意義 (別紙 実施計画書内)</p> <p>「1.研究目的及び2.経緯」 参照)</p>	<p>本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の安全性を評価することである。</p> <p>消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻の治療としては、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与や人工肛門造設に加えて大網、筋皮弁などを用いた充填や対象臓器の切除などが試みられている。しかし、手術による侵襲が大きい一方で、組織充填後の皮膚瘻再発は高率であり、必ずしも確立された治療法とは言えない。本治療法が確立されると、難治性皮膚瘻の早期治癒、組織充填や臓器切除などの再手術回避の可能性があり、患者の生活の質(Quality of Life: QOL)回復に貢献できる。</p> <p>今回、安全性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施することを計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進めていくことをめざす。</p>
<p>臨床研究の対象疾患</p>	
<p>名称</p>	<p>消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻</p>
<p>選定理由</p>	<p>消化器外科手術後難治性皮膚瘻による合併症としては、全身性の感染症、膿瘍形成や炎症による癒着に起因する腸閉塞などがある。これらの治療にはドレナージや再手術など侵襲的な治療を必要とすることも多い。また合併症を来さない場合も、長期間にわたる治療が必要となり患者のQOL低下をまねく。難治性皮膚瘻は種々の消化器外科手術後に合併しうるが、病態は多岐にわたり、未だ低侵襲で効果的な治療法は確立されていない。</p> <p>本研究では以上のような問題点を考慮し、消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻を対象とした。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>(別紙 実施計画書内「3.対象疾患と適格基準」参照)</p>
<p>臨床研究に用いるヒト幹細胞</p>	
<p>種類</p>	
<p>由来</p>	<p><input checked="" type="radio"/>自己 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/>生体由来・死体由来</p>
<p>採取、調製、移植又は投与の方法</p>	<p>自己脂肪組織を患者自身の腹壁・臀部又は大腿部皮下より採取し、Celution®800/CRS自動細胞処理装置(Cytori Therapeutics社製)を用いて濃縮細胞液を得る。</p>
<p>調製(加工)行程</p>	<p>Celutionにて2,3時間、そのまま移植<input checked="" type="radio"/>有<input type="radio"/>無</p>
<p>非自己由来材料使用</p>	<p><input checked="" type="radio"/>有<input type="radio"/>無 動物種(ヒト)</p>
<p>複数機関での実施</p>	<p><input checked="" type="radio"/>有<input type="radio"/>無</p>
<p>他の医療機関への授与・販売</p>	<p><input checked="" type="radio"/>有<input type="radio"/>無</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は「臨床研究の実実施計画」の「7. 観察・検査・評価項目とスケジュール」、「8. 被験者の安全性の確保」、「15. 統計的考察」を参照)</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	(別紙 実施計画書内「2.2.4.臨床研究実施が可能であると判断した理由」参照)				
臨床研究の実施計画	(別紙 実施計画書「本文全文」参照)				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">手続</td> <td style="padding: 5px;">別紙12「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">説明事項</td> <td style="padding: 5px;">説明文書「患者さんへ」、及び同意書、同意撤回書書式参照</td> </tr> </table>	手続	別紙12「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。	説明事項	説明文書「患者さんへ」、及び同意書、同意撤回書書式参照	
手続	別紙12「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。				
説明事項	説明文書「患者さんへ」、及び同意書、同意撤回書書式参照				
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">研究が必要不可欠である理由</td> <td style="padding: 5px;">該当しない</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">代諾者の選定方針</td> <td style="padding: 5px;">別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	該当しない	代諾者の選定方針	別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。	
研究が必要不可欠である理由	該当しない				
代諾者の選定方針	別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。				
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	(別紙 実施計画書内「8.被験者の安全性の確保」参照)				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは</p>				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

		なお、「被験者名簿」及び「被験者個人情報」については、追跡調査の目的は、解析には含まない。
臨床研究に伴う補償		
補償の有無	有	無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。この際には、日常の治療の場合と同様に、保険診療により検査及び治療を行うことになり、別途、補償制度はない。	
個人情報保護の方法		
連結可能匿名化の方法	症例の取り扱いにおいては、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。責任者は被験者名簿を保管する。被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する	
その他	本研究に関わるものは被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払わなければならない。また、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法	
	本臨床研究にかかる費用は、研究責任者(又は大阪大学医学部附属病院)が負担する。	
	②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項	
<p>脂肪組織由来の間葉系前駆細胞(幹細胞)を用いた前臨床研究として、ラット、ブタ等を用いた急性心筋梗塞、慢性心不全、末梢動脈傷害に対する研究がおこなわれその成果が報告されている。</p> <p>また、乳癌術後の乳房再建、前立腺手術後の排尿障害、肺癌放射線治療後の瘻孔治療(海外)、クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験(海外)も報告されている。しかし、術後の難治性皮膚瘻に関する報告はなく、本研究が国内における初の試みである。</p> <p>また、肺癌放射線治療後の瘻孔治療(海外)、クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験(海外)においては、細胞の培養が行われており、非自己由来生体材料が用いられていたが、本研究では得られた細胞を培養することなく使用するため、より安全性の高い治療法であると考えられる。</p>		

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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 (リストナンバー3:別紙1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (リストナンバー:14-17、20-22)
- 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 (リストナンバー:4)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書及びリストナンバー4に記載)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (リストナンバー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等 (リストナンバー10-12)
- その他(資料内容: リストナンバー5 試験物概要書)
- その他(資料内容: リストナンバー7及び8 製品標準書及び標準作業手順書)
- その他(資料内容: リストナンバー13 ヒト幹細胞臨床研究規定及び審査委員会名簿)
- その他(資料内容: リストナンバー18及び19 症例登録書及び報告書)
- その他(資料内容: 参考文献)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

要約

項目	内容
研究課題	<p>消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する 自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用</p>
総括責任者	森 正樹（大阪大学大学院医学研究科外科学講座消化器外科）
対象疾患	消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻
ヒト幹細胞の種類	自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRC)
実施期間および対象症例数	<p>臨床研究登録期間は病院長の実施許可を受けたときから2年とする。 臨床研究実施期間は、病院長の実施許可を受けたときからすべての登録症例の臨床研究が終了又は中止する時点までの期間とする。 目標登録症例数は7例とする。</p>
治療研究の概要	<p>本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法の実施期間、安全性を評価することである。消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻の治療としては、ドレナージ、洗浄、搔爬、抗生剤投与や人工肛門造設に加えて大網、筋皮弁などを用いた充填や対象臓器の切除などが試みられている。しかし、手術による侵襲が大きい一方で、組織充填後の皮膚瘻再発は高率であり、必ずしも確立された治療法とは言えない。本治療法が確立されると、難治性皮膚瘻の早期治癒、組織充填や臓器切除などの再手術回避の可能性があり、患者の生活の質(Quality of Life: QOL)回復に貢献できる。今回、患者数を増やし有効性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施することを計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進めていくことをめざす。</p>
その他（外国での状況や新規性について）	<p>脂肪組織由来の間葉系前駆細胞（幹細胞）を用いた前臨床研究として、ラット、ブタ等を用いた急性心筋梗塞、慢性心不全、末梢動脈傷害に対する研究がおこなわれその成果が報告されている。</p> <p>また、乳癌術後の乳房再建、前立腺手術後の排尿障害、肺癌放射線治療後の瘻孔治療（海外）、クローン病患者の瘻孔、及び難治性会陰部痔瘻を対象とした臨床試験（海外）も報告されている。しかし、術後の難治性皮膚瘻に関する報告はなく、本研究が国内における初の試みである。</p> <p>今回、患者数を安全性を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施する。本試験の成果を基盤として、本方法が先進医療</p>

	に認可されることをめざしている。
観察検査項目およびスケジュールの概要	<p>治療の実施に際し、採取した自己脂肪組織由来細胞から精製した濃縮細胞液による、細胞移植療法が可能であったかを記録する。自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植療法を実施または完遂できなかった場合はその理由を調査する。</p> <p>手術日、1、2、4、12、24週後、またはプロトコール治療中止・終了時に臨床症状（全身、局所）の観察、臨床検査、画像診断を行い、本研究における有害事象の有無、程度（CTCAE v4.0のGrade）、重篤か否か、発現頻度及び発現期間の評価を行う（表 観察・検査スケジュール参照）。皮膚瘻からの排液が消失し、画像検査上膿瘍、皮膚瘻再発が認められない場合を皮膚瘻閉鎖と診断し、1、2、4、12、24週後における皮膚瘻が閉鎖した症例の割合（皮膚瘻の閉鎖率）を評価する。</p>
主要評価項目および副次的評価項目	<p>主要評価項目は、本研究における有害事象の有無、程度（CTCAE v4.0のGrade）、重篤か否か、発現頻度及び発現期間とする。</p> <p>副次評価項目は、自己脂肪由来間葉系前駆細胞移植療法完遂、難治性皮膚瘻の閉鎖率とした。</p>

表 観察・検査スケジュール

観察・評価日		治療前	手術日	1 週後	2 週後	4 週後	12 週後	24 週後	中止時
許容範囲		手術日より -6 週	0 日※	±2 日	±4 日	±1 週	±4 週	±4 週	
臨床症状 (全身)	バイタル サイン	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床症状 (局所)	脂肪組織 採取部位	○	○	○	○	○	○	○	○
	細胞移植 部位	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液	○		○	○	○	○	○	○
	尿	○		○	○	○	○	○	○
画像診断	CT and/or MRI	○			○	○	○	○	○
	造影検査	○			△	△	△	△	△
	内視鏡	△			△	△	△	△	△

※：手術後に実施

○：実施する

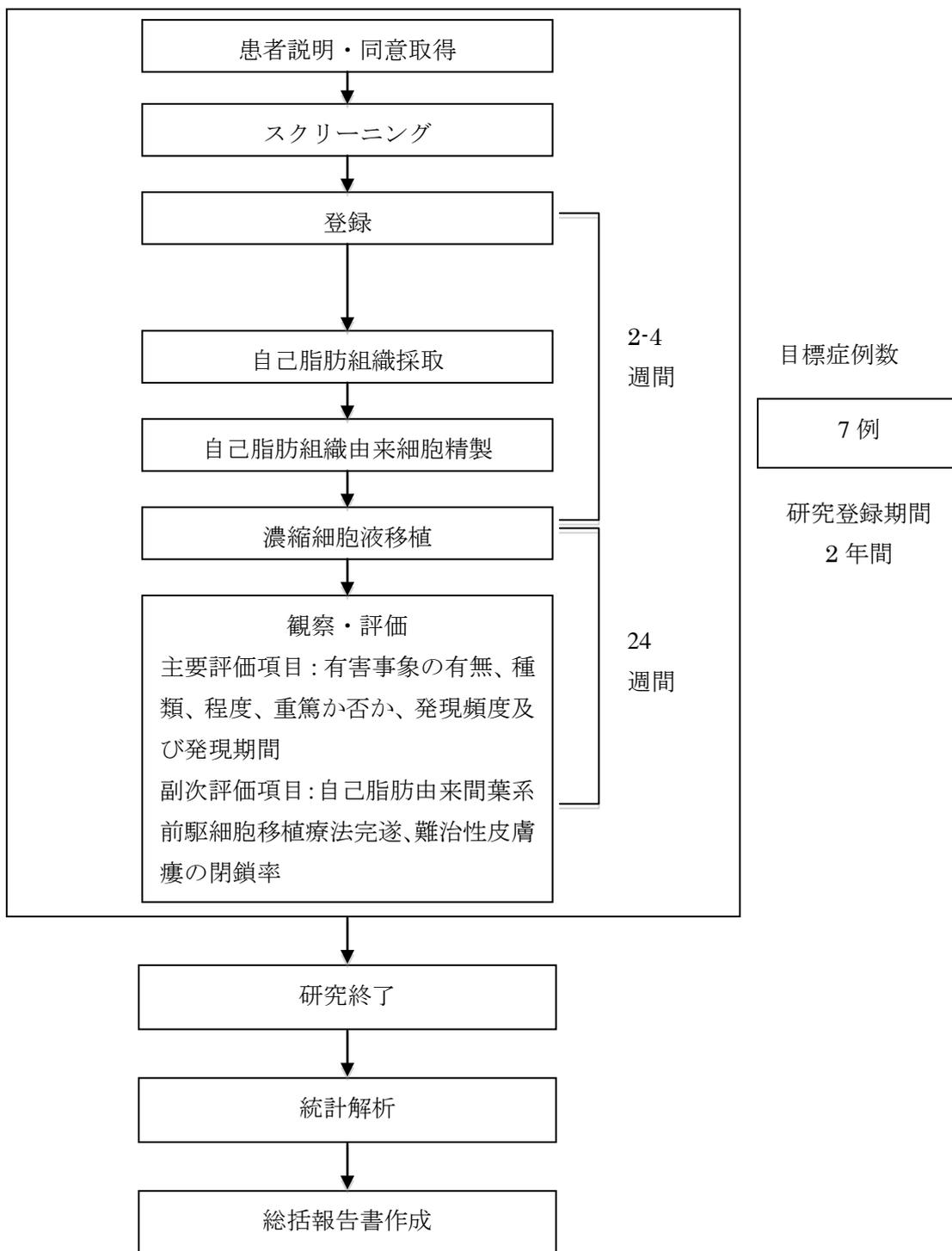
△：造影検査（2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

皮膚瘻の再発があれば実施する

内視鏡（治療前、2週後、4週後、12週後、24週後、中止時）

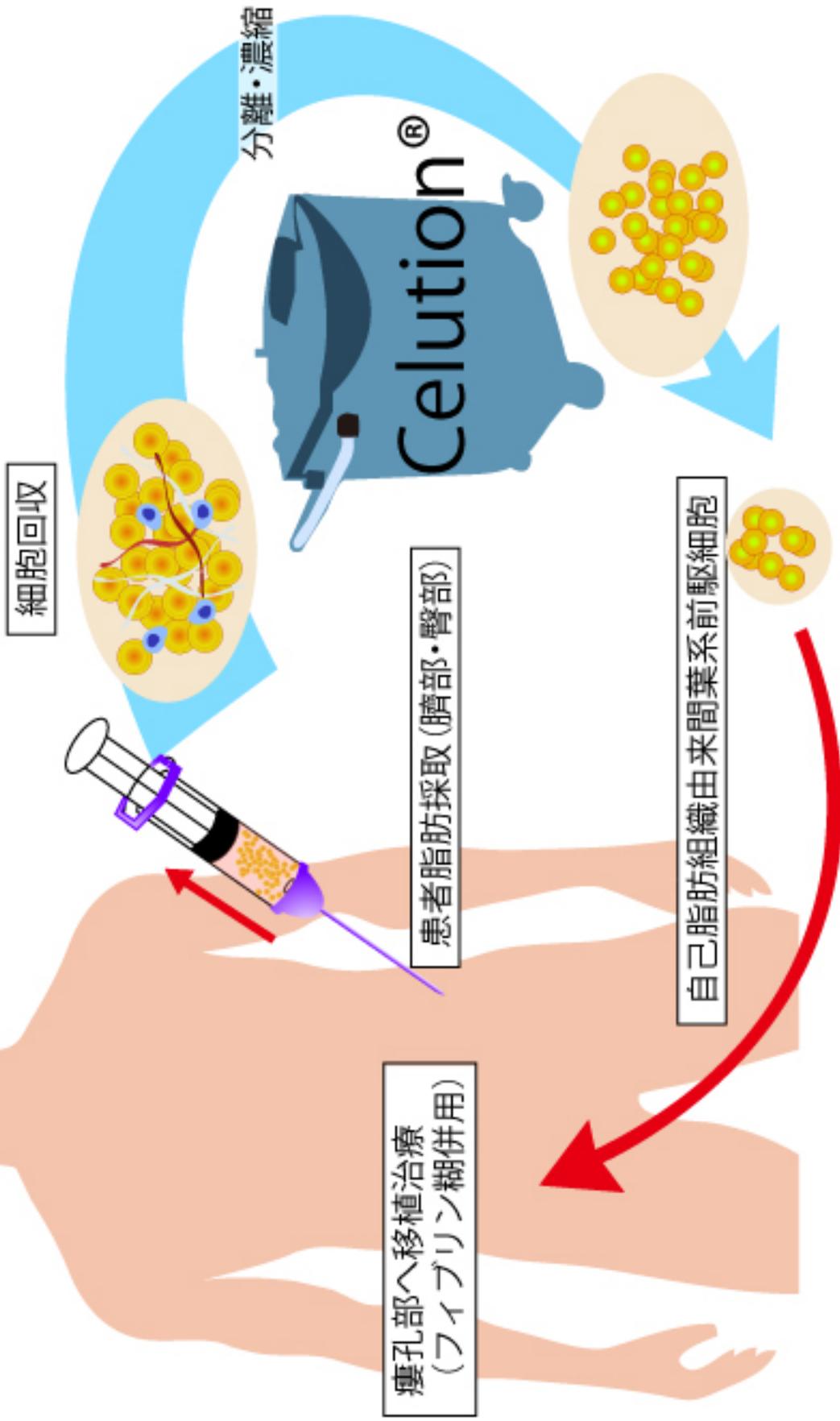
治療前評価が可能であれば実施する

臨床研究シエーマ



手術当日

一度の外科手術中に採取から濃縮・移植までを完結



患者さんへ

臨床研究課題名 「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」
研究責任者 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授 玉井 克人

1. はじめに

この説明文書は、あなたに「ひょうひすいほうしょう表皮水疱症患者を対象としたこつずいかんようけいかんさいぼう骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」の臨床研究の内容を正しく理解していただき、自由な意思に基づいて、この臨床研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

2. 臨床研究の目的①

この臨床研究は、せつごうぶ接合部型およびえいようしょうがい栄養障害型表皮水疱症の患者さんを対象として、ご家族の方をドナー（細胞を提供される方）とした骨髄間葉系幹細胞移植術が安全であるか、効果があるかについて評価することを目的としています。

この臨床研究を通じて、新たな再生医療確立のいしずえ礎を築き、また、この治療法を確立させることで、表皮水疱症の患者さんの生活の質の向上に役立てたいと考えています。

3. 臨床研究の意義②

表皮水疱症は難治性疾患（治りにくい病気）の一つで、皮膚とその下のしんぴ真皮をつなぐために必要なせつちやくぶんし接着分子に生まれつき異常があるため、日常生活の中で軽い力が加わっただけで皮膚にすいほう水疱・かいよう潰瘍が生じる病気です。症状が進行すると、手の指がゆちやく癒着したり、食道がせまくなったり、さらには皮膚有棘細胞癌ひ、き、ゆうきよくさいぼうがんという皮膚がんを合併する事もあります。しかし、残念ながら、現在も表皮水疱症を完全に治す治療法はありません。

私たちはマウスを用いた研究を行い、その結果、骨の中の骨髄にある間葉系幹細胞が、皮膚を構成する細胞に変化して、皮膚と真皮がつながる領域に欠けている接着分子（VII 型コラーゲン）を作ることが確認されました。また、マウスの皮膚潰瘍部に直接移植した間葉系幹細胞が、皮膚潰瘍が治った後も移植した皮膚に長期間とどまっていることが確認されました。

この結果を元に、南米チリの研究グループが、骨髄間葉系幹細胞を用いて栄養障害型表皮水疱症の成人の患者さんに治療を行いました。その結果、元々患者さんの皮膚に欠けていた接着分子（VII 型コラーゲン）が、移植後 7 日目で皮膚と真皮がつながる領域に存在し、難治性潰瘍が上皮におおわれ、その治療効果が移植から 4 カ月間続いたことが確認されました。

一方、わが国では表皮水疱症の患者さんに間葉系幹細胞を移植する治療はまだ行われておらず、今回この臨床研究を計画するに至りました。

今回の臨床研究で行う治療だけでは、表皮水疱症を完全に治癒させることは出来ませ

んし、骨髄間葉系幹細胞を移植して良くなった潰瘍部位も、数ヶ月後には再び水疱や潰瘍が出来てしまうことが予想されます。しかし、これまでずっと閉鎖しなかった潰瘍が今回の臨床研究で閉鎖すれば、例えまたそこに水疱が出来ても治り易くなることが期待できます。さらに、今回の臨床研究で骨髄間葉系幹細胞移植の安全性と有効性が確認されれば、近い将来に全身性骨髄間葉系幹細胞移植（静脈から間葉系幹細胞を全身性に投与する）を進めることが可能になるかもしれません。そうなれば、1回の治療で沢山の潰瘍を同時に治療することができるようになりますと期待できます。

4. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について^{③④}

担当医師からこの臨床研究の説明を詳しく聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。^③あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみこの治療を行います。

また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意されたあとでも、治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。

^④同意の撤回の時は、お渡ししている撤回書にご記名捺印またはご署名のうえ、担当医師にご提出下さい。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく^④、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

5. 治療の方法^⑤

治療方法

この治療法は、ご家族のドナーの方から骨髄細胞をいただき、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの無菌的細胞調製装置（CPI：Cell Processing Isolator）というところで骨髄間葉系幹細胞を分離し、10~30日の間培養して増やした後、その細胞を患者さんの皮膚に移植するという治療です。

1) ドナーの方からの血清と骨髄液の採取

ドナーの方より約400mL採血し、分離した血清を骨髄間葉系幹細胞の培養に用います。

また、ドナーの方の腸骨（腰の部分の骨）より局所麻酔をした上で骨髄穿刺針を用いて骨髄液の採取を行います。1回の吸引あたり約2~5mLの骨髄液を吸引し、合計約20mLの骨髄液を採取します。

2) 骨髄間葉系幹細胞の培養

採取した骨髄液から骨髄細胞を培養し、骨髄間葉系幹細胞を増やします。培養期間は10~30日間です。また、骨髄間葉系幹細胞の数が足りない場合は、培養を中止し、再度ドナーの方の血清及び骨髄液の採取を行います。採取は2回までとし、2回目の培養でも骨髄間葉系幹細胞の数が足りない場合はこの臨床研究を中止します。

3) 患者さんの血清の採取

移植の前日までに、患者さんより約 5mL 採血し、血清を分離します。分離した血清は移植の時に用います。採血の方法は、通常の血液検査の時と同様です。

4) 骨髄間葉系幹細胞移植術

移植を行うために、1 日か 2 日の入院をしていただきます。移植当日は、移植前にごく少量の骨髄間葉系幹細胞を、患者さんの前腕の皮下に投与します。これは、骨髄間葉系幹細胞に対してアレルギー症状が起こらないかを確認するためのものです。もし、移植するまでに重篤なアレルギー症状が起こった場合はこの治療を中止します。

アレルギー症状が起こらないことを確認した後に、皮膚潰瘍周囲の皮下に培養した骨髄間葉系幹細胞を移植します。潰瘍の周囲にそって 2cm 間隔で 1 か所につき 50 万個の骨髄間葉系幹細胞 (250 μ L) を注射器で皮下移植します。

観察項目

患者さんの観察・検査は以下のスケジュール表に従って行います。

観察・検査・ 評価日	スクリーニング	前観察	移植直後 (0 日)	移植後						中止時
				1 週	2 週	4 週	12 週	24 週	48 週	
実施許容期間	8 週 以内	8 週 以内	+3 日	± 3 日	± 3 日	± 5 日	± 1 週	± 2 週	± 3 週	
患者さんの背景	○									
臨床症状の観察	○	○ ^{*2}	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査・尿検査	○	○ ^{*2}	○	○		○			○	○
心電図		○	○						○	○
胸部レントゲン		○	○						○	○
移植対象患部 皮膚生検 ^{*1}		○			創閉 鎖時 ^{*3}					
有害な事からの 記録										→
併用治療の記録										→

*1：移植後の潰瘍部皮膚生検は、潰瘍部が治癒した時点で 1 回のみ行います。但し、万一研究期間内での治癒が見込めない場合は、そう判断した時点で上皮化している部位から生検致します。

*2：実施許容期間内であれば、スクリーニングの結果を代用できます。

*3：「創閉鎖時」とは、皮膚潰瘍が完全に上皮におおわれた状態を確認出来た時点のことです。

患者さんの観察・検査項目

1) 患者さんの背景

患者さんの生年月日・性別・身長・体重・病気に関する情報などを記録します。

2) 臨床症状の観察

平静状態で、全身症状や移植の対象となる患部を観察します。

3) 血液検査・尿検査

採血、及び検尿を行います。原則として大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行います。

4) 心電図

平静状態で、ベッド上に仰臥位の状態で、検査技師または担当医が計測します。

5) 胸部レントゲン

胸のレントゲン画像を撮影します。原則、立位で撮影します（立位が困難な場合は、仰臥位で撮影します）。

6) 移植対象患部皮膚生検

局所麻酔をした上で、移植部位から、パンチバイオプシー（専用の機器を用います）で直径 6mm の大きさで皮膚を採取します。皮膚の採取は、移植前に 1 回、移植後潰瘍部が治癒した時に 1 回、合計 2 回行います。採取した皮膚を用いて、移植前と、移植後に治癒した皮膚の状態を詳しく調べます。但し、万一研究期間内に治癒が見込めないと判断した場合は、そう判断した時点で上皮化している部分から皮膚を採取します。局所麻酔を行うことによりパンチバイオプシーの際には痛みは生じません。局所麻酔薬の注射時に軽度の痛みは生じますが、その痛みが最小限になるように、極めてゆっくりと麻酔薬を注入いたします。

7) 有害な事からの記録

治療を開始してから、患者さんに起こった有害な事からについて記録します。

8) 併用治療の記録

患者さんが研究に参加している間に行われた、この研究の治療以外の治療について記録します。

参加予定期間

- 1) 治療前観察期間（登録日から骨髄間葉系幹細胞移植前まで）：8 週以内
- 2) 治療後観察期間（骨髄間葉系幹細胞移植術終了から最終検査終了まで）：48 週

この臨床研究に参加できる方

以下のすべての項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 接合部型または栄養障害型表皮水疱症の方
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の方
- 3) 6 週間以上治癒していない難治性潰瘍を有する方

- 4) ドナーの適格基準を満たした、同意の得られている性別の異なる親または兄弟姉妹がいる方
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている方

この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかに該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) 重度の精神疾患を有する方
- 2) アルコール中毒症の方
- 3) 意識障害を有する方
- 4) 皮膚以外のがんがある方、もしくは過去5年以内に皮膚以外のがんにかかった方
- 5) 妊娠又は妊娠している可能性のある方
- 6) 糖尿病を有する方
- 7) その他、研究責任者が移植に適さないと判断した方

参加予定人数

6名の予定です。

この治療の中止・中断について

以下の場合には、患者さんの治療を中止・中断します。

- 1) ドナーの方から骨髄液の採取を2回行ったが、2回とも何らかの理由で基準を満たした骨髄間葉系幹細胞が得られなかった場合、患者さんの治療を中止します。
- 2) 1)の他に、研究の計画を遵守した治療が不可能となった場合、患者さんの治療を中止します。
- 3) 患者さんまたはドナーの方より同意の撤回の申し出があった場合、患者さんの治療を中止します。
- 4) 患者さんに有害な事柄が起り、研究責任者が患者さんについての研究の継続が困難と判断した場合、患者さんの治療を中止します。
- 5) 治療開始後に、患者さんまたはドナーの方がこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかったことが判明した場合、患者さんの治療を中止します。
- 6) この臨床研究全体が中止または中断された場合、実施中の患者さんの治療は可能な時点で中止または中断します。
- 7) その他、研究責任者又は研究分担者が、研究の中止を適切と判断した場合、患者さんの治療を中止します。
- 8) 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、患者さんの治療を中断します。その後、回復を待って、可能であれば再開します。

研究を中止する場合、研究を中止する旨を患者さん及びドナーの方に速やかに説明し、適切な治療や必要な措置を行います。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

移植前処置として、移植 1 時間前よりソルコーテフ 100mg、ポララミン 5mg の点滴静脈注射を行います。

骨髄間葉系幹細胞を移植する潰瘍と対照として血清を移植する潰瘍には、原則として同じ外用治療を行います。その他の潰瘍部位には必要に応じた外用療法を行います。また、感染症などが合併した場合には、抗生物質の全身投与を行います。

併用禁止薬、併用禁止療法は原則としてありません。

6. 治療の考えられる効果と危険性・不都合^⑥

考えられる治療効果

この臨床研究は、重症表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植治療の安全性と有効性を検討する目的で行われます。今回の治療で表皮水疱症が治癒するわけではありません。また、治療により潰瘍が閉鎖した場合も、数ヶ月後に再び同じ場所に水疱が生じる可能性もあります。しかし、この臨床研究を行うことにより長期間閉鎖しない皮膚潰瘍に対する骨髄間葉系幹細胞移植の効果が患者さんに認められれば、これまで他の治療法では望めなかった早期の潰瘍閉鎖が可能になり、さらに将来的には、全身性に骨髄間葉系幹細胞を移植する新しい治療も可能となることが期待できます。その結果、疾患により制限されていた生活の質が大きく改善されることが予想されます。

考えられる危険性と不都合

この研究における治療には、1 日から 2 日間の入院が必要であり、その間の生活が制限されることとなります。また、患者さんに以下に挙げる有害な事らが生じる可能性があります。

1) 予想される有害な事らとそれらに対する対処

(1)感染症

本研究で使う細胞は、大阪大学医学部附属病院の中に設置した cell processing isolator(CPI)の清潔な完全閉鎖空間の環境の中で作られており、さらに細菌やカビ、マイコプラズマなどの微生物に感染していないかの検査をして合格したものだけが患者さんに移植されます。しかし、一部の検査は、菌の培養に時間がかかり、非常に稀ではありますが、移植前の検査では陰性であったものでも移植が終わった後に陽性の結果が出る場合もあります。その場合は、患者さんの状態を観察した上で、適切な抗生剤などの投与により対処させていただきます。

(2)アナフィラキシーショック

自分のものではない細胞を移植しますので、アレルギー反応によって呼吸困難や血圧の低下で、ショック状態になる可能性は否定できません。また、移植や生検の際に局所麻酔を行います。局所麻酔剤によっても、ごくまれにアナフィラキシーショックを起こすことがあります。

この臨床研究で使う細胞の培養工程では、抗生剤、抗真菌剤を使っております。これらの薬剤は、人の治療にも使われるもので決して危険なものではありません。また、途中、十分に洗浄しますので患者さんに投与する最終の細胞には、これらの薬剤は殆ど含まれておりません。しかし、アレルギー反応はごく微量の薬剤でも起

こることが有ります。その結果、湿疹、発熱、局所の痛みやアナフィラキシーショックを起こす可能性も全く無いとは言えませんので、移植の時には十分観察をし、異常が生じた際には適切な処置を行います。

万が一ショック状態になった場合には、すぐに副腎皮質ステロイドやエピネフリンなどの血圧を上げるお薬を投与します。また、呼吸が安定しない時には人工呼吸管理を行うこともあります。

(3)皮膚の発疹

移植した細胞の影響で皮膚に発疹ができる可能性があります。その場合には、副腎皮質ステロイドや抗ヒスタミン薬などの発疹を抑えるお薬で対処します。

(4)発熱

移植した細胞の影響で発熱が起こる可能性があります。その場合には、発熱の原因を診断し、解熱剤の内服で対処します。

これらの有害な事がらには通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。また、予期しない有害な事がらにより障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できません。

7. 他の治療方法^⑦について

表皮水疱症によって起こる水疱・潰瘍に対する創傷処置や、感染症に対する抗生剤の投与などの症状について対症療法を行っています。表皮水疱症そのものを完全に治す治療法は全く無いのが現状です。

8. 個人情報の保護^⑧

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 臨床研究結果の開示・公表^{⑨⑩}

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの治療結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたします^⑨が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。^⑩ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならな

いようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。^⑩その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 治療の費用について^⑩

この治療にかかる費用は大阪大学医学部附属病院が負担します。あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

11. 臨床研究の資金源^⑪について

この臨床研究はいかなる企業からも資金援助を受けておりません。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について^⑫

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

13. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授玉井 克人を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成〇〇年から2年間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

14. 健康被害が発生した場合の補償について^⑬

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。

この臨床研究が原因で、研究に参加されている患者さんに健康被害が発生した場合、補償は有りませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。この場合、通常の治療と同様に保険診療により治療や検査をおこないます。

15. 臨床研究期間終了後の対応^⑭

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこの治療を大阪大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

16. 試料の保存について^⑮

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こ

ったときなどに原因を調べるため、研究終了後 20 年間は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ① この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ② 他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 担当医師への連絡^⑩

この治療について、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、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 名称：大阪大学医学部附属病院
所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15
実施診療科（部） 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座
臨床研究責任者 職・氏名 教授・玉井 克人
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号
(時間外緊急連絡先)
相談窓口 担当コーディネーター 氏名
未来医療センター 電話番号<平日 8:30~17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

19. 臨床研究の開示^⑩

この臨床研究の詳細については以下の URL に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR.....>)

(第 1 版 (案) 作成年月日 : 2010 年 月 日)

同 意 書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する
自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名)が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- 研究の目的、意義
- 臨床研究への参加の同意と同意の撤回について
- 治療の方法
- 治療の考えられる効果と危険性・不都合
- 他の治療方法について
- 個人情報の保護
- 臨床研究結果の開示・公表
- 治療の費用について
- 臨床研究の資金源について
- 臨床研究から生じる知的財産権について
- 臨床研究組織と研究機関について
- 健康被害が発生した場合について
- 臨床研究期間終了後の対応
- 資料の保存について
- 参加に伴い守っていただきたい事項
- 担当医師への連絡

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
立会人署名 (続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____

同 意 撤 回 書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する
自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名) _____ が参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
立会人署名 (続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____