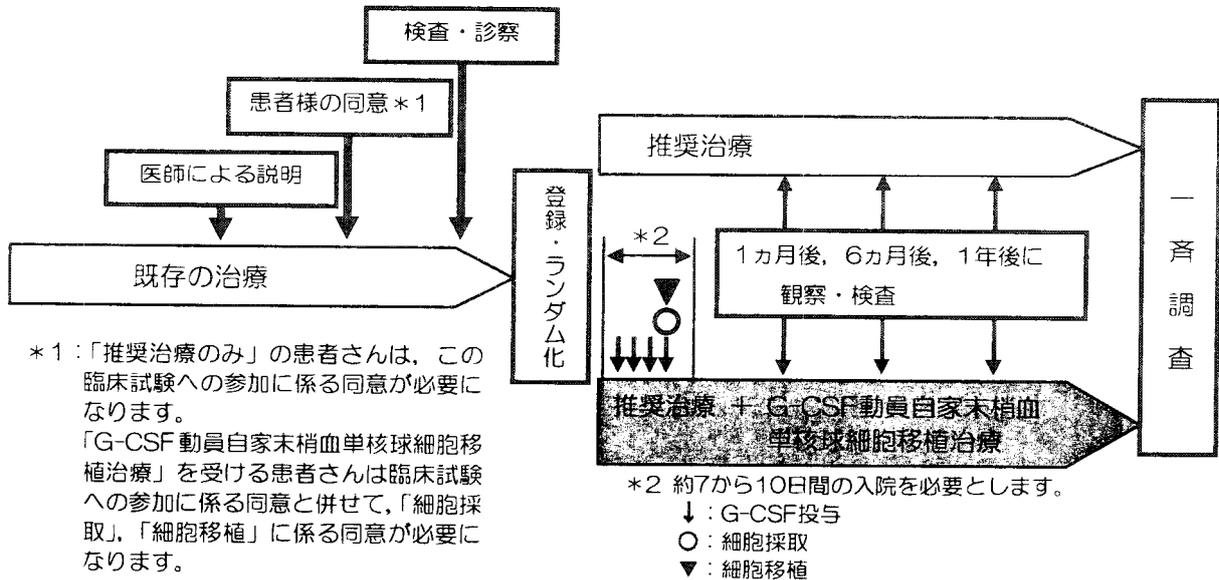


本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・・・・・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
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 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 7

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 20 年 6 月 25 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-2367
	名称	東京女子医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	東京女子医科大学 学長 宮崎 

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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・役職名・氏名
自己培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いた 口腔顎顔面の再建	歯科口腔外科学 主任教授 安藤 智博 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いた口腔顎顔面の再建
申請年月日	平成 20 年 6 月 2 5 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東京女子医科大学 研究責任者：安藤 智博
対象疾患	外傷、腫瘍切除、加齢などによる、口腔前庭の狭窄、口腔粘膜欠損、口腔癒痕拘縮
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮由来上皮幹細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から 2 年間 1 0 例
治療研究の概要	広範囲に渡った付着歯肉の欠損に起因した口腔前庭の狭窄や口腔粘膜欠損、癒痕拘縮を対象とし、新規に開発した手法である自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植によって、低侵襲な顎顔面再建技術の治療効果及び安全性を検討する。
その他（外国での状況等）	マウス由来フィーダー細胞を用いた自己口腔粘膜由来の培養口腔粘膜上皮移植は 1997 年に上田らによって報告されている。温度応答性培養皿を用いた自己口腔粘膜上皮細胞シートは、大阪大学眼科との共同研究による角膜再生、大阪大学心臓外科との心筋シート、さらに東京女子医大外科で食道粘膜欠損部への移植等の臨床研究がすでに行われている。
新規性について	本研究では異種血清や、フィーダー細胞を用いない。また、温度応答性培養皿上で作製された培養口腔粘膜上皮細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収できるので、酵素を用いた従来法で回収された細胞シートと比較し、移植創への短時間かつ良好な生着が確認され、無縫合で移植を行うことができる点で新規性が認められる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己培養口腔粘膜上皮細胞シートを用いた口腔顎顔面の再建
研究機関	
名称	東京女子医科大学
所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
電話番号	03-3353-8111
FAX 番号	03-5269-2367
研究機関の長	
氏名	宮崎俊一
役職	学長
研究責任者	
氏名	安藤智博
役職	歯科口腔外科学主任教授
最終学歴	東京歯科大学歯学部
専攻科目	口腔顎顔面外科学
その他の研究者とその役割	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	<p>顎顔面外傷や口腔腫瘍切除、加齢により、広範囲にわたる付着歯肉の欠損に起因した口腔前庭の狭窄や口腔粘膜欠損、瘢痕拘縮を対象とし、新規に開発した手法である自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による、低侵襲な顎顔面再建技術の治療効果及び安全性を検討する。</p> <p>本研究の意義は、ウシ血清や異種細胞を使用せず、被験者自身の自己細胞と血清を用いて作製した安全性の高い自己口腔粘膜上皮細胞シートを、温度応答性培養皿を用いて培養することにより、従来の方法と比較し、無縫合かつ、より短期間での創傷治癒を可能にする再生技術を確立することである。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	口腔前庭狭窄、口腔粘膜欠損、口腔瘢痕拘縮
選定理由	口腔前庭の狭窄に対する顎堤再建は、2次的上皮化法や遊離口蓋粘膜を移植する方法が行われているが、採取できる粘膜面積には制限があるなどの問題がある。また、顎顔面外傷や口腔腫瘍切除後などに生じる粘膜欠損においては、現在、分層植皮術などが行われているが、毛髪や垢の形成や採皮部の瘢痕形成などの問題がある。以上の問題に対し、自己口腔粘膜上皮細胞シートを用いることにより、同様の再建が安全かつ、より低侵襲に実施することが可能と考えられる。さらに、自己口腔粘膜上皮細胞シートの有する高い生着性により、縫合を必要とせず、短期間での創傷治癒が期待できる。
被験者等の選定基準	<p>(1) 外傷、腫瘍切除、あるいは、加齢などによる口腔前庭狭窄、口腔粘膜欠損や瘢痕拘縮と診断されていること。</p> <p>(2) 年齢20歳以上</p> <p>(3) 患者本人による署名および日付の記載入りの同意文書を得ていること。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己口腔粘膜上皮由来上皮幹細胞
採取、調製、移植又は投与の方法	採取・調製法については、製品標準書参照（別紙9）。移植法については、「臨床研究計画書」本文参照。
安全性についての評価	<p>自己口腔粘膜上皮細胞シート移植手術の臨床研究期間中における副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の4段階で判定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 安全である（副作用なし、臨床検査値異常変動なし） (2) ほぼ安全である（使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） (3) 安全性に問題あり（使用中止すべき程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） (4) 安全でない（他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） <p>ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は移植手術によるものとみなして判定する。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>東京女子医科大学消化器外科との共同研究により施行されている表在食道癌の内視鏡的粘膜切除術後の人工潰瘍への自己口腔粘膜上皮細胞シート移植による臨床経験を元に、セルブプロセッシングセンター（CPC）にて自己口腔粘膜上皮細胞シートの作製を実施し、作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートが良好な品質を維持できること、および粘膜上皮欠損部に貼付した自己口腔粘膜上皮細胞シートが無縫合で速やかに生着することを確認した。（別紙5）</p>
臨床研究の実施計画	実施計画書本文参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究概要について文書を用いて説明し、書面にて同意を得る（別紙2）。インフォームド・コンセントは、本研究担当医師が実施する予定である。
説明事項 <small>（被験者の受ける利益と不利益を含む。）</small>	平文で記された説明文書にて説明（別紙3）
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	該当無し
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、研究被験者の安全確保に留意し、必要に応じ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。また研究被験者の試験参加期間およびその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対し、十分な医療措置を講じる。重大な事態が発生した場合、研究責任者は速やかに東京女子医科大学学長に報告し、学長は倫理委員会の意見を受けた後、厚生労働大臣へ意見を求める。</p>

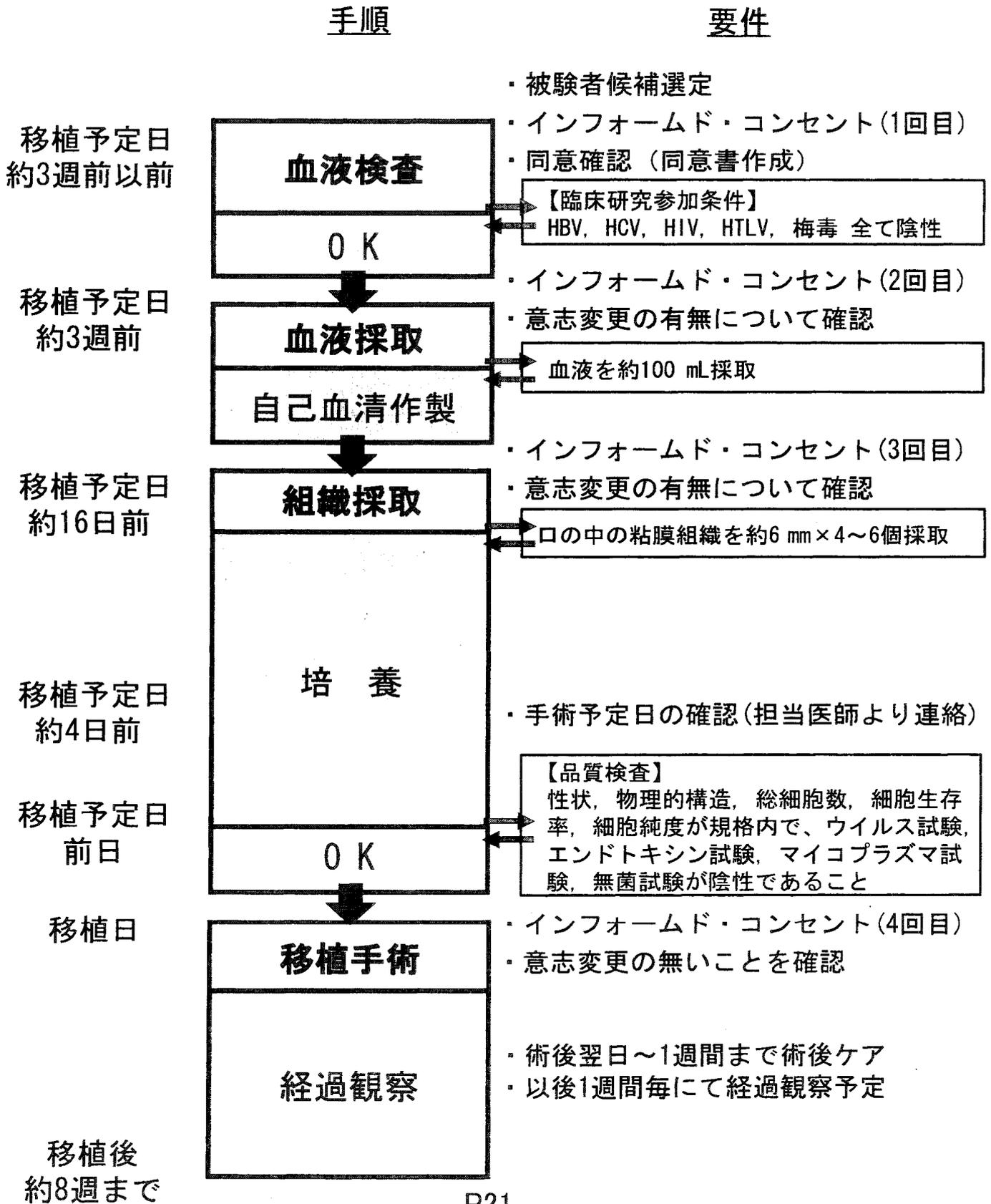
ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	定期的に外来にて診察を行い、臨床所見をカルテ記載と写真を以て記録をする。
臨床研究に伴う補償	
保証の有無	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	カルテ診療記録以外の個人情報は全て検体認識番号に置き換えて、検体認識番号と氏名の対応表は個人情報管理者（責任者および担当医師）が厳重に保管をする。その他の事項に関しては、東京女子医科大学病院において講じられている「個人情報の取扱い」に従い、被験者のプライバシー保護に留意する。
その他	無し

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- 研究者の略歴及び研究業績（別紙1）
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意書様式（別紙2）
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨（別紙3）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況、参考文献（別紙4）
- その他（臨床研究用製品の品質確認報告書（別紙5））
- その他（細胞・組織利用医療機器等の製造施設及び設備（別紙6））
- その他（資料内容： CPCバリデーション基準書（別紙7））
- その他（資料内容： CPC環境菌（浮遊、付着菌）測定手順書（別紙8））
- その他（資料内容： CPC週清掃、サニテーション依頼手順書（別紙9））
- その他（資料内容： 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート製品標準書（別紙10））
- その他（資料内容： 逸脱管理手順書（別紙11））
- 東京女子医科大学倫理委員会規定・委員名簿・審査結果（別紙12））

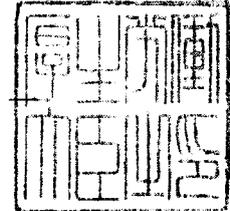
臨床研究の概略フロー



厚生労働省発医政第 0704003 号
平成 20 年 7 月 4 日

厚生科学審議会会長
久道 茂 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

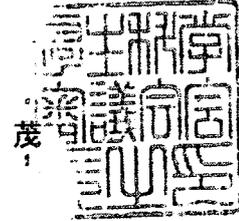
1. 平成20年6月27日に国立循環器病センター総長から提出された「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究」計画の実施計画の一部の変更



厚 科 審 第 1 3 号
平 成 2 0 年 7 月 4 日

科学技術部会部会長
垣 添 忠 生 殿

厚生科学審議会会長
久 道



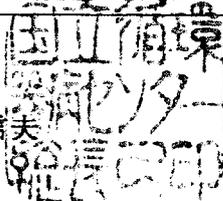
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成20年7月4日付け厚生労働省発医政第0704003号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

平成 20 年 6 月 30 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市藤白台 5-7-1 (郵便番号 565-8565)	
	名称	国立循環器病センター	06-6833-5012(電話番号) 06-6834-9535(FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	国立循環器病センター 総長	橋本 信夫 

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
急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究	国立循環器病センター 脳血管内科 部長 成富 博章

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する臨床研究
変更申請年月日	平成 20 年 6 月 27 日
申請者	国立循環器病センター 総長 橋本信夫
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立循環器病センター 研究責任者：成富 博章
対象疾患	心原性脳塞栓症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄単核球細胞
実施期間及び対象症例数	1 年間 1 2 症例
治療研究の概要	心原性脳塞栓症は多くの患者に恒久的かつ重篤な後遺症を残すことが特徴である。本臨床試験は脳梗塞発症 7-10 日後の重症心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄細胞を採取し、骨髄単核球分画を精製後静脈内への投与を行い、その神経機能回復効果および安全性を明らかにすることを目的としている。
今回申請された主な実施計画の変更点	細胞調製を行う施設を産業総合技術研究所セルプロセッシングセンターから、国立循環器病センター内に新たに設置されたセルプロセッシングセンターに変更。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書(別紙)

臨床研究の名称	急性期心原性脳塞栓症患者に対する 自己骨髄単核球静脈内投与に関する臨床研究		
研究機関			
名称	国立循環器病センター		
所在地	〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1		
電話番号	06-6833-5012		
FAX番号	06-6833-9865		
研究機関の長			
役職	総長		
氏名	橋本 信夫		印
研究責任者			
所属	脳血管内科		
役職	部長		
氏名	成富 博章		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6833-5012 / Fax:06-6835-5137	
	E-mail	hnaritom@hsp.ncvc.go.jp	
最終学歴	昭和43年3月慶応義塾大学		
専攻科目	医学部		
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	なし		
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変更報告書

臨床研究の目的・意義	<p>近年、従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症に対し、再生医療的手法を用いた新たな治療法の臨床応用が開始され、その臨床効果が示唆されている。特に、自己骨髄単核球を投与する様々な臨床試験で、有効性が示されるとともに、現在までのところ重篤な有害事象は報告されていない。また、脳梗塞モデルを使った検討では、骨髄単核球等を用いた梗塞後の静脈投与により、①脳梗塞により傷害された神経機能の改善効果、②脳梗塞容量の減少効果、③血管および神経再生の促進効果、等が多数の施設より示されている。本臨床試験は、心原性脳塞栓症患者に対し、自己骨髄単核球細胞の静脈内投与を行い、その安全性と神経機能の回復効果を評価することを目的としている。本治療法が確立されれば、現状で有効な治療法がない心原性脳塞栓症において、骨髄単核球移植を受けることにより、神経機能回復が見込まれ、患者が受ける恩恵は大きなものとなる。さらに、神経機能再生には障害部位における自己組織修復機能の活性化が極めて重要であることが明らかになりつつあり、本研究は脳の分野における再生医療の発展に関しても、非常に大きな意義を有している。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	心原性脳塞栓症
選定理由	<p>心原性脳塞栓症は、心疾患に起因する塞栓による急性虚血性脳疾患である。本疾患は全脳梗塞中20%程度を占めるが、他の脳梗塞型に比べ、発症が急激で、かつ高い頻度で重篤な後遺症を残すことが特徴である。3000症例以上の患者の解析においても、退院時の40%以上が要介助であり、入院中死亡が18.6%であった。本疾患に対する有効な治療としては、発症3時間以内の血栓溶解療法のみであり、それには変わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。これらの状況を鑑み、血栓溶解療法に変わる新たな治療法を開発することは喫緊の社会的課題であり、上記の疾患を選定した。</p>
変更時期	平成20年6月30日
変更内容	
実施計画書における事項	<p>研究機関の長の変更 細胞処理施設の変更 共同研究者の変更 研究期間の延長</p>
変更前	<p>(研究機関の長の変更) 総長 北村 惣一郎 (細胞処理施設の変更) 独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 (共同研究者の変更) 共同研究者であった盛英三 および永谷憲蔵の削除、および大西佳彦、山原研一、土井香の追加 (研究期間の延長) 登録期間: 2007年10月から2年間</p>
変更後	<p>(研究機関の長の変更) 総長 橋本 信夫 (細胞処理施設の変更) 国立循環器病センター セルプロセッシングセンター[細胞精製に関する手順などに関しては、変更なし] (研究期間の延長) 登録期間: 2008年8月から2年間</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

<p>変更理由</p>	<p>(細胞処理施設の変更)平成20年5月、独立行政法人産業技術総合研究所におけるセルプロセッシングセンターが大雨のため被災し、回復不能な状態に陥った。国立循環器病センターにおいてはセルプロセッシングセンターは平成20年3月に完成し、現在使用可能な状態になっており、運搬などのリスクなどを考えると、国立循環器病センターセルプロセッシングセンターを使用することにより、より安全な細胞治療が行えると考えている。</p> <p>(共同研究者の変更)人事異動に伴う共同研究者の変更</p> <p>(研究期間の延長)入院費用などの取り扱いに関して大阪府社会保険事務所との折衝に時間がかかり、エントリー開始が遅れたため。</p>
<p>今後の研究計画</p>	<p>別紙参照。セルプロセッシングセンターの場所の変更以外は、大きな変更点はありません。</p>
<p>これまでの研究結果 及び研究結果の公表状況</p>	<p>被災前はエントリー患者の募集中であった。</p>