

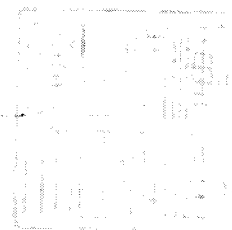
## ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

- 諮問及び付議 .....P 1
  
- ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書等  
(帝京大学)
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P 4
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P 6
  
- (信州大学)
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P21
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P23
  
- (信州大学)
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P34
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P36
  
- (慶應義塾大学)
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 .....P47
  - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 .....P49

厚生労働省発医政第1121001号  
平成19年11月21日

厚生科学審議会会長  
久道 茂 殿

厚生労働大臣 外 添 要



### 諮 問 書

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

### 記

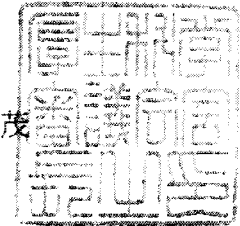
1. 平成19年4月13日に帝京大学医学部医学部長から提出された「自家骨髄間葉系細胞移植による骨組織再生医療に関する研究」計画
2. 平成19年10月1日に信州大学医学部附属病院病院長から提出された「Type I collagen を担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復」計画
3. 平成19年10月1日に信州大学医学部附属病院病院長から提出された「ハイドロキシアパタイトあるいはγ-リン酸三カルシウムを担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復」計画

4. 平成19年11月14日に慶應義塾大学医学部医学部長から提出された「重症心不全患者への外科的治療に付随して行う、自己骨髄由来間葉系細胞を用いた細胞移植に関する臨床研究」計画

厚 科 審 第 1 3 号  
平成19年11月21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 茂




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19年11月21日付け厚生労働省発医政第1121001号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成19年4月13日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都板橋区加賀2丁目11の1 (郵便番号 173-8605)	
	名称	帝京大学医学部	03-3964-1211 (電話番号) 03-5375-6864 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	帝京大学医学部 医学部長 清水輝夫	

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
自家骨髄間葉系細胞移植による骨組織 再生医療に関する研究	帝京大学医学部・整形外科主任教授 松下 隆 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自家骨髄間葉系細胞移植による骨組織再生医療に関する研究
申請受理年月日	平成19年4月13日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：帝京大学医学部 総括責任者：松下 隆
対象疾患	骨折後の合併症としての遷延治癒・偽関節および骨延長術対象疾患
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄培養幹細胞
実施期間及び 対象症例数	申請許可から2年間 10例
治療研究の概要	移植手術の6週間前に、手術室で患者から無菌的に骨髄液を採取する。MSC超増幅技術により、骨髄液から骨髄間葉系幹細胞の分離・培養・増殖を幹細胞自動培養装置を用いて行う。偽関節部または骨欠損部に、シート状に形成した移植細胞および新生骨組織を自家骨の代替として手術室で移植する。術後の経過は通常の手術後と同様に定期的なX線検査を中心に評価する。
その他（外国での状況等）	わが国においては、歯科領域で骨髄由来間葉系幹細胞を骨補填に臨床応用されている。外国において、骨補填に骨髄由来間葉系幹細胞を用いた臨床試験の成績はない。骨髄由来間葉系幹細胞を使用した臨床試験としては、1) 化学療法中の乳癌患者の造血能を回復（2000年、米国）、2) 心筋梗塞の治療（2004年、中国、2005年、ギリシア）、3) 筋萎縮性側索硬化症の治療（2006年、イタリア）などがある。
新規性について	骨髄由来間葉系幹細胞による骨再生の臨床研究はすでに多くなされているが、FGF-2を用いる超増幅技術による培養方法を用いた臨床研究は、新規性および審議の必要性が認められる。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自家骨髄間葉系細胞移植による骨組織再生医療に関する研究
研究機関	
名称	帝京大学医学部
所在地	〒173-8605 東京都板橋区加賀2丁目11の1
電話番号	(03)3964-1211(代表), (03)3964-4097(整形外科学教室)
FAX番号	(03)5375-6864(整形外科学教室)
研究機関の長	
氏名	清水輝夫
役職	帝京大学医学部 医学部長
研究責任者	
氏名	松下 隆
役職	帝京大学医学部 整形外科 主任教授
最終学歴	東京大学医学部 大学院 (平成3年)
専攻科目	整形外科学
その他の研究者	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	別紙2参照
臨床研究の対象疾患	
名称	骨折後の合併症としての遷延治癒・偽関節および骨延長術(特にbone transport時のdocking site部)
選定理由	上記疾患に対して、既存治療では治癒促進の目的で自家骨移植術を要する場合がある。自家骨移植術の代わりに骨組織再生医療を実施すれば、自己組織を犠牲にすることなしにこれらの疾患を治療することができるかと判断したため。
被験者等の選定基準	別紙3参照

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
種類	自己骨髄由来培養幹細胞
採取、調製、移植又は 投与の方法	別紙4参照
安全性についての評価	別紙5参照
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	別紙6参照
臨床研究の実施計画	別紙7参照
<b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b>	
手続	担当医および研究者が研究内容について説明し、研究への参加に関する同意を書面で受け取る。
説明事項 <small>(被験者の受ける利益と不利益を含む。)</small>	別紙8参照
<b>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</b>	
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	細胞移植後に疼痛・腫脹・出血・感染が生じる可能性がある。これらの合併症は通常の骨移植術でも生じることがある。もし予測できない副作用や合併症が発生した場合には、ただちに被験者に報告するとともに、適切な医療行為により対処する。場合によっては、移植組織を含めて骨を摘出することがある。



# 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	臨床研究終了後、最低3年間の追跡調査を外来受診によるX線検査を中心に実施する。問題がある場合には、血液検査や画像検査等を適宜追加実施する。
<b>臨床研究に伴う補償</b>	
補償の有無	(有) 無
補償が有る場合、その内容	細胞の分離・培養・増殖に関わる検査・手技料を免除する。
<b>個人情報保護の方法</b>	
連結可能匿名化の方法	被験者の診療録番号とは別に本研究に対してのコードを別に設定する。
その他	

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: 資料1~4 )
- その他(資料内容: 追加関連資料、文献 )
- その他(資料内容: 総務委員会からの回答書 )

## 別紙2 臨床研究の目的・意義

骨折後合併症としての偽関節あるいは骨折およびその他の整形外科関連手術における骨欠損に対しては、従来から自家骨移植術や人工骨移植術が行われてきた。自家海綿骨移植術は有用な治療法であり、腸骨は donor site としてもっとも一般的であるが、腸骨骨移植術の合併症としては深部感染、骨髄炎、血腫、神経損傷、血管損傷、医原性の腸骨骨折や仙腸関節損傷、疼痛の持続、出血、骨盤不安定性、美容上の問題といった合併症がある。これらの合併症は約 10% に生じるといわれている。また、近年、骨組織へ置換されていく人工骨も開発され臨床応用され一定の評価を受けているが、自家海綿骨移植術を凌駕するものではない。

自家骨髄間葉系幹細胞は、各種組織への分化能を有することが知られている。歯科領域ではこの幹細胞移植をヒトにも臨床応用し、GTR 法や豚歯胚抽出物(工ムドメイン)の改良方法として適応され、これらは既存の治療方法と同等の優れた結果が示されている。また、これまでの基礎研究の結果、自家骨髄間葉系幹細胞を一定の方法で培養することで骨芽細胞を増殖させ骨組織をシート状に形成することに成功している。

自家骨髄間葉系幹細胞から形成されたこのシート状の骨組織を従来の自家骨移植術の代替方法として臨床応用できれば，採骨にともなう合併症をなくすことができ，革新的な治療法となると考える．本研究の目的は，自家骨髄間葉系幹細胞による骨組織再生医療の臨床応用にむけ，その安全性を検証することである．

### 別紙3 被験者等の選定基準

1) 骨折後合併症としての遷延治癒・偽関節あるいは変形矯正のための骨切り術で、従来ならば人工骨移植は適応とならず自家骨移植が適応となる患者さん。

遷延癒合と偽関節の定義：一般的には、骨折受傷後あるいは骨折手術後に3カ月以上経過してもX線写真および臨床所見で骨癒合と診断できないものを遷延癒合といい、6カ月以上経過しても骨癒合と判断できないものを偽関節と定義します。骨折治癒のX線評価は、具体的には長管骨では正側2方向の単純X線写真で4つの皮質の連続性のうち仮骨による3つ以上の皮質の連続性があることで判断する。徒手検査による骨折部の動揺性、下肢骨では局所の圧痛や荷重痛の有無、上肢では局所の圧痛や運動痛の有無を参考所見とする。通常の治療は、骨折部や偽関節部を搔爬し内固定や創外固定により安定性を獲得した後に自家骨移植術を行う。人工骨を用いることはない。

Bone transport法 (骨延長術の応用例)：骨髄炎や感染性偽関節あるいは骨腫瘍切除後の骨欠損に対して、骨延長術により欠損部を再建する治療法であるが、

移動骨片の断端と残した骨の切除断端を最終的にはドッキングさせる。このドッキング部は、骨癒合しにくいいため断端の処置（断端をきれいに合わせる）とともに自家骨移植術を追加して行う。人工骨を用いることはない。

変形治癒骨折に対する骨切り術 ( closed wedge osteotomy ): 長管骨の変形治癒に対する骨切り術のうちopen wedge osteotomyは間隙部分に自家骨移植または人工骨移植を行いプレート等で固定するが、closed wedge osteotomyは骨切り断端をできるだけ接触させてプレート等で固定する。骨幹端部でのclosed wedge osteotomyでは海綿骨同士が接触面となるため骨癒合しやすいが、骨幹部あるいは骨幹端と骨幹部が接触面となる場合は骨癒合しにくい。このような骨切り術では自家骨移植術を行うことで、骨癒合の促進をはかれる。人工骨移植の有用性は明らかでない。

2 ) 性別 : 男性および女性 ( 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある患者を除く )

3 ) 年齢 : 20 歳以上 60 歳未満

4 ) 予定症例数 : 10 例

5) 適応除外事項：合併症により余命が1年以内と考えられる患者さん，過去3カ月以内にアルコールもしくは薬物依存の既往がある患者さん，重症の糖尿病を有する患者さん，悪性新生物を有する患者さんおよび5年以内にその既往のある患者さん，諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者さん，ペニシリンおよびストレプトマイシン等の抗生剤にアレルギー歴のある患者さん，過去3カ月以内に骨形成に影響を与える薬剤が投与されている患者さん，インフォームドコンセントを得られない患者さん，その他，主治医が不適合と考える所見を有する患者さん。

#### 別紙4 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:

患者の骨髄より麻酔下で骨髄液 ( 3〜15ml ) を採取し , 静脈より血液も採取する . 細胞を FGF-2 並びに自己血より調製した血清を含む培地を用いて培養して , 幹細胞を増殖させる . 培養にて増え移植に充分量に達した間葉系幹細胞を生分解性 ( 乳酸/グリコール酸共重合体 ) のシート材料上に播種し , 更に培養して骨細胞に分化させて移植体を作製する . 完成した移植体を患者の骨欠損部へ自家移植する . 培養期間は全工程約 6 週間である .

詳細は , 添付した資料 1 . 製造方法の概要資料および資料 2 . 自動培養装置 1 号機標準作業手順書案 ( 細胞からの自動培養法 ) についてを参照 .

## 別紙5 安全性についての評価

骨髄採取前に、血液検査で梅毒血清反応、HBVs抗原、HBVs抗体、HCV抗体(3<sup>rd</sup>)、HTLV-1抗体(ATLA抗体)、HIV-1,2抗体、パルボウイルスB19抗体IgG,Mについて検査し、全陰性の患者のみ対象とする。自己血清採取時には、真菌・細菌否定試験、糸状性真菌否定試験、エンドトキシン定量、全マイコプラズマ属共通PCRを行い、エンドトキシンは10pg/ml以下で他は全て陰性の場合を対象患者とする。培養開始後は、その培養液について真菌・細菌否定試験、糸状性真菌否定試験、エンドトキシン定量、全マイコプラズマ属共通PCRについて、培養過程で3回検査し、培養中の混入感染の無いことを確認する。

最終製品での無菌性やマイコプラズマの試験結果が、移植後に陽性であった場合には、移植された患者さんに迅速に連絡するとともに、感受性のある抗生剤の全身投与を行い経過を観察する。血液検査データやX線写真による所見、移植部位の外観により移植部位等に感染徴候が確認できれば、移植組織および骨組織を摘出する。

また、移植に持ちうる段階の細胞に対してHIV RNA定量、アンプリコアHBV-PCR定量、HTLV-1プロウイルスDNA、パルボウイルスB19DNA/PCR定量の検査を行



い、培養中の混入感染又は患者の不顕性感染の無いことを確認する。

なお、移植に用いられる生分解性（乳酸/グリコール酸共重合体）のシート（GC Membrane）も急性毒性試験・溶血試験・微生物を用いる変異原性試験・細胞毒性試験・感作性試験・皮下移植試験・口腔粘膜刺激試験でいずれも問題なく、現在歯科用に臨床使用されている。

原材料，製造工程，細胞，各工程の中間製品，製品の品質管理等に関しての詳細は資料 4 を参照。

## 別紙6 臨床研究の実施が可能であると判断した理由

この培養法で得られた幹細胞は、既に広島大学・歯学部で臨床研究として10名をこえる歯周病患者の患部に移植され、良好な成績が得られており、特別な副作用は報告されていない。また、培養幹細胞の生分解シート上での骨細胞への分化誘導をビーグル犬を用いた実験で確認されている。完成した骨シートへの骨欠損部への移植でも非移植部に比較して著明な骨形成が観察されている。したがって、この方法を用いれば整形外科領域の疾患に対しても有効であると判断した。

前臨床試験の概要を資料3に示した。

## 別紙7 臨床研究の実施計画

血清採取用血液バックで採血を行い細胞培養用の血清を確保する。採取した血液を2人組みにて細胞培養室に搬送した後、血清分離用機器と遠心分離機を用いて血清を分離する。最終的な手術の約6週間前に手術室にて局所麻酔または全身麻酔下（原則として局所麻酔で行う）に腸骨の3カ所から骨髓液を1カ所につき1～5ml採取する。分離した自己血清を用いてMSC超増幅技術により、骨髓間葉系幹細胞の分離・培養・増殖を幹細胞自動培養装置を用いて行う。移植細胞および新生骨組織の搬送も血液の搬送と同様に、コンテナを用いて2人組で手術室へ運ぶ。

偽関節部および骨欠損部に対して、移植細胞および新生骨組織を自家骨の代替として必要な部位に移植する。術後の経過は、通常の手術後と同様に定期的なX線検査を中心に評価する。

手術が延期になった場合の対応：何らかの原因（当日に患者が発熱したため手術ができなかった場合、培養に失敗した場合など）で手術が延期になった場合には、培養細胞自体の問題でない場合には、1週間以内の延期ならば延期し

た日付で培養細胞の移植手術を行う。培養細胞自体の問題で手術が出来なかった場合には、通常の自家骨移植術に変更する。

骨髓液採取における麻酔法：外来通院中の患者さんでは基本的には局所麻酔下に実施します。ただし、患者さんが疼痛を強く訴えられるような場合には、静脈麻酔やガス麻酔を追加する可能性があります。入院患者で他の外科的処置を全身麻酔下で実施する場合で、同時に骨髓液を採取できる場合にはその時に骨髓液を採取する。

プロトコル中止基準：患者が本研究に対する同意を撤回した場合、十分な量の骨髓液(3ml)が採取できなかった場合、培養が失敗した場合、組織の移動・運搬で問題が生じた場合、移植予定手術が8日間以上延期された場合など。

併用療法：自家骨移植術や人工骨移植術との併用は原則として行わない。自家骨移植術を行う場合と同様に、骨折部の固定力が不十分な場合は内固定法あるいは創外固定法による固定の追加を行う。

実施計画の詳細は資料 2 を参照 .