

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

Am J Sport Med. 10: 2096-100, 2007. 10: 2096-100, 2007.

<実施計画>

- (1) 骨髄血採取
- (2) 幹細胞の培養・調製
- (3) 再生軟骨の移植（手術）
- (4) 術後評価 の各段階に分けて記載する。

(1) 骨髄血採取

添付書類 2（自己骨髄細胞採取マニュアル）参照

(2) 幹細胞の培養・調製

製品標準書（関節軟骨再生用培養細胞標準書）参照

(3) 再生軟骨の移植（手術）

添付書類 3（再生軟骨移植マニュアル）参照

(4) 術後評価

① 安全性評価

全身状態：バイタルサイン・血液検査（血算・生化学・凝固）

局所状態：患部の腫脹・発赤・熱感・疼痛・可動域制限の有無

② 臨床評価：

肘関節：Mayo elbow performance score

膝関節：Lysholm score

足関節：AOFAS score（添付文書 4 臨床評価基準参照）

を用いて術前・術後 3 ヶ月・6 ヶ月・1 年、1 年から 10 年は 1 年毎に関節の主観的かつ客観的評価を行う。

③ 単純 X 線像：

関節裂隙・軟骨下骨の状態・関節症の進行の有無を評価する。関節症の進行度は Kellgren-Lawrence grading scale（添付文書 4 画像評価基準参照）を用いて客観的評価を行う。術前・術後 1・3・6 週、2・3・6・9 ヶ月・1 年で撮影。1 年から 5 年は 6 ヶ月毎、5 年から 10 年は 1 年毎に撮影する。

④ MRI 検査：

経時的な軟骨の厚み・性状・輝度の変化を評価し、Henderson の評価基準（添付文書 4 画像評価基準参照）を用いて客観的評価を行う。術前・術後 3・6・1 年で撮影。1 年から 10 年は 1 年毎に撮影する。

⑤ 関節鏡：

術後 1 年の時点で関節表面の軟骨の性状（平滑性・色調・硬さ・移植した骨膜の状態）を評価するために行う。また、痛みや関節の腫脹などが生じた場合においても適宜行い移植した軟骨の状態を評価する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

⑥超音波検査：

術後1年の再鏡視時に再生軟骨の物性的性質を定量的に評価するために、移植後1年時の関節鏡検査時に Hattori らの開発した超音波探索子を関節内に挿入し、移植部中央に数箇所の測定点を定め軟骨の反射エコーを測定する。

⑦病理検査：

関節鏡を行った際に再生組織の一部を生検し、HE染色、トルイジンブルー染色を行い Wakitani score (添付文書4画像評価基準参照) を用いて客観的組織学的評価を行う。

<エンドポイント>

- (1) 有害事象の発生の有無(軽度～重篤なものまで)
- (2) 術前・術後1年での各関節の臨床評価基準における点数
- (3) 術前、術後1年でのX線画像における Kellgren-Lawrence 分類による病期
- (4) 術前・術後1年での Henderson のMR I 評価基準における点数
- (5) 術前・術後1年での超音波での強度評価
- (6) 術後1年での再生組織の生検の Wakitani score での評価

<解析方法>

- (1) 手術前と術後1年での臨床点数を比較し、改善度(術後1年時臨床評価点数/術前臨床評価点数)を算出する。
- (2) 手術前の病期と術後1年目あるいは治療の中止時の病期を判定し、病期が進行した症例を病期進行例と分類し、病期進行割合(病期進行例数/細胞移植施行例数×100%)を算出する。
- (3) 手術前と術後1年でのMR I 評価点数を比較し、改善度(術後1年時評価点数/術前評価点数)を算出する。
- (4) 術後1年での超音波での評価(正常軟骨の最大強度に対する再生軟骨の最大強度の割合)を最大強度比として算出する。また移植手術時に測定した最大強度比(正常軟骨の最大強度に対する損傷軟骨の最大強度の割合)と比較し改善率(術後1年最大強度比/移植時最大強度比)を算出する。
- (5) Wakitani score の点数

有害事象とは、本臨床研究との因果関係の有無に関わらず期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、または病氣と定義する。また臨床研究期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。

1. 死亡にいたるもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>4. 永続的または顕著な障害／機能不全に陥るもの</p> <p>5. 次世代に影響が及ぶと思われるもの</p> <p>逸脱症例について下記の状況が生じた場合と定義する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 被験者または代諾者の不参加表明 2. 有害事象が生じたとき 3. 培養中の感染等培養過程での事故 <p>逸脱症例について、上記2の場合には起きた有害事象に対して速やかに適切な治療をおこなう。1、3（2の治療後）の場合はインフォームド・コンセントして一般的な治療法（骨髄間葉系細胞刺激法・モザイクプラスチック）で治療を進めるかどうかを確認する。</p> <p>追加文献 9)Iwasaki N et al:Autologous osteochondral mosaicplasty for capitellar osteochondritis dissecans in teenaged patients. Am J Sports Med. 34: 1233-9, 2006.</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
<p>手続</p>	<p>整形外科内での症例検討会にて本研究の適応と診断された場合に別紙の説明文書に基づき術者が患者・家族に対して説明を行い、別紙の同意書を対象患者本人から得た後に手術を施行する。なお、本臨床研究の実施に際してはインフォームド・コンセントを（1）臨床研究への登録時、（2）骨髄血採取時、（3）移植手術前の計3回おこなう。</p>
<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<ol style="list-style-type: none"> ① 当該臨床研究の目的、意義 ② 研究の方法 ③ 当該研究を実施する機関名 ④ 予期される研究の効果 ⑤ この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態 ⑥ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険性並びにそれらの治療法との比較 ⑦ 研究の参加への任意性と同意後に随時同意を撤回できること ⑧ 健康被害に対する補償の有無 ⑨ 個人情報の取り扱い ⑩ 研究のための費用 ⑪ 研究成果の公表 ⑫ 知的財産権の帰属 ⑬ 研究者名 ⑭ 問い合わせ・苦情の連絡先
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない
代諾者の選定方針	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>健康被害等の有害事象が生じた場合、早急かつ適切な治療を行う。状況に対応、対処した後厚生労働大臣に速やかに報告する。</p> <p>また重篤な有害事象が発生した場合の措置としては</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な有害事象が発現した場合、担当医師はすみやかに研究代表者および医療機関の長に緊急報告する。 2. 健康被害等の有害事象が生じた場合、被験者に対して状況についての説明と対処方法について説明を行い早急かつ適切な治療を行う。 3. 更に担当医師は〔重篤な有害事象〕に関する詳細報告書を作成し、研究代表者および医療機関の長に提出する（7日以内）。 4. この場合、担当医師は臨床研究継続等について倫理委員会の意見に基づき、当該医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>被験者に対しては治療効果の評価だけでなく治療による有害事象の有無のチェックを定期的におこなっていく。</p> <p>移植手術後の定期診察については X 線像の評価を行う時期に合わせて基本的に術後 1・3・6 週、2・3・6・9 ヶ月・1 年、1 年から 5 年は 6 ヶ月毎、5 年から 10 年は 1 年毎とする。</p> <p>細胞調製過程の無菌性について、それを保証できない結果が細胞出荷前に得られた場合は、細胞出荷を取りやめて原因究明のために保存する。また移植手術後、最終調製物に問題が生じた場合（引渡し後、無菌試験の結果が陽性と判明した場合は被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理（至適抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部の搔爬等の外科処置）を行う（SOP「B1-08 不適合品管理に関する手順書」中に記載）。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	この研究に参加したことによって本治療法との関連性が否定できない健康被害などの有害事象が発生した場合は医療費等について信州

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>大学医学部附属病院校費により補償する。しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て、その他の補償は行わない。</p>
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>診療に関しては匿名化しない。</p> <p>培養細胞および保存される細胞については個人情報を削除して新しく符号をつける (SOP 「B1-04 ID 及びロット構成に関する手順書」参照)。個人情報保護および検体取り違い防止のために、個人とこの符号を結びつける対応表は個人情報管理者のもとで厳重に管理する。</p> <p>個人情報管理者は山内一由 (信州大学医学部附属病院臨床検査部技師長) とし、対応表の管理方法については他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶媒体に記録させ、その記憶媒体は、鍵をかけて厳重に保管することとする。</p>
その他	<p>試験に関わる関係者は個人情報の取り扱いに十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理をおこなう (SOP 「D1-03 個人情報の保護に関する手順書」参照)。この研究で得られた成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮し、個人を特定できる情報が公表されないようにする。</p>
その他必要な事項	<p><u><ヒト幹細胞臨床研究にかかる研究資金の調達方法></u></p> <p>本臨床研究にかかる費用については文部科学省科学研究費補助金・奨学寄附金および病院校費 (大学運営資金) から支出される。</p> <p><u><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></u></p> <p>自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生医療の研究に関しては2000年より本臨床研究申請者の施設で世界に先駆けて行ってきた。しかも、離断性骨軟骨炎の軟骨損傷に対する研究は現時点では世界で唯一のものであり、新規性の極めて高い臨床研究である。</p> <p>他施設での実施状況</p> <p>産業技術総合研究所：当施設との共同研究を行って、骨髄間葉系細胞の培養移植に関する臨床応用を世界に先駆けて開始した。当施設以外にも旧国立大阪南病院 (現 国立病院機構大阪南医療センター)、神戸大学、兵庫医科大学との共同研究で約 20 例に対して軟骨再生治療を行っている。</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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 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：参考文献 1－5）
- その他（資料内容：製品標準書（関節軟骨再生用培養細胞標準書））
- その他（資料内容：添付文書 1－3）

ヒト幹細胞臨床研究に関する説明文書 (ヒト幹細胞の移植又は投与を行う方用)

この研究について

【研究の意義および目的】

軟骨は関節面において骨の表面を被い骨にかかる衝撃を分散・吸収する役割があります。この関節軟骨が損傷されると、骨同士が擦れ合い摩擦が大きくなり、また衝撃が直接骨に伝わるため骨が損傷しやすく将来的には変形性関節症(OA)に移行し疼痛が生じると考えられます。しかし、軟骨の修復力は非常に弱く、いったん損傷されると元の状態に戻ることはありません。軟骨を修復するために様々な手術治療が行われていますが現段階で軟骨を完全に修復する方法はありません。

このため我々は関節軟骨を修復する新たな方法の一つとして骨髄間葉系細胞を用いることを考えました。骨髄間葉系細胞とは骨髄の中に存在する細胞の一つで骨や軟骨、筋肉、脂肪等の組織に分化する能力を持っています。骨髄より採取した血液から容易に分離でき、10日間で2000倍にも増えるため臨床応用に適しいいくつかの組織の再生医療に応用が試みられています。

培養骨髄間葉系細胞移植は外傷や加齢変化によって生じた軟骨欠損の治療において従来の方法より非侵襲的でよりよい機能回復を得られる可能性が期待されます。上記の現状を考え、今回の臨床研究において培養骨髄間葉系細胞移植という新しい方法の安全性と有効性を検討します。

【研究の方法】

〈骨髄間葉系細胞について〉

骨髄あるいは骨膜の組織の中には軟骨になる能力を持つ細胞があることが報告されています。我々は動物の実験系で、自己骨髄細胞を移植することにより、関節軟骨欠損が修復されることを報告しました。さらにこの方法をヒトの変形性関節症の軟骨欠損修復に利用し、関節軟骨欠損修復が促進されることを報告しました。この方法は自分の細胞を局所麻酔で採取できること、細胞を増殖させたあとも軟骨細胞に分化する能力を維持しているなどの利点があり、臨床応用しやすい方法です。

この方法を、離断性骨軟骨炎や膝蓋骨の軟骨障害などの病気に対する軟骨欠損修復に利用することを計画しました。

〈本臨床研究の対象について〉

これらの対象疾患は若年者に多く発症することが知られています。当研究の目的は、この方法の安全性を確立する事であるため対象年齢は成人(20歳以上、65歳未満)としました。

〈実際の細胞移植の手順〉

関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると判断された人が対象です。レントゲン、MRI、関節鏡などの検査が行われ、移植の適応があると判断された場合に対象となります。

手術の約4週間前に、手術室において局所麻酔で骨盤の骨から骨髄血を採取します。骨髄血を当院培養設備(先端細胞治療センター)に運び、軟骨になる能力を持つ細胞を分離、細胞培養

を行います。加工された軟骨に分化する能力を持つ細胞について品質検査を行い、加工した細胞をコラーゲンなどの担体に入れ、これを手術の際に移植します。

【手術後の経過】

手術後は数日間抗生剤を使用し、傷の状態を評価、これと並行して血液検査や X 線検査を定期的に行い、全身状態や手術部位の異常がないかを調べます。傷の状態や腫れの程度を見て徐々にリハビリテーション(可動域訓練・筋力訓練)を行います。抜糸は 2 週間ほどで行います。入院期間やリハビリテーションの予定は手術した部位によって異なるため担当する医師に確認してください。

退院後も定期的に外来を受診していただき健康状態・患部の状態をチェックし、定期的に X 線や MRI での評価も行います。何か体調や患部に異常がある場合はその都度血液検査や画像検査を行い精査します。

術後 1 年で麻酔下にて関節鏡を行い軟骨の修復状態を評価します。この際に細い針で修復組織の一部を採取し検査に提出し組織学的な評価を行います。

【研究実施機関名】

名称： 信州大学医学部附属病院

所在地： 〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

連絡先： TEL: 0263-35-4600 FAX: 0263-37-3024(総務課)

【予期される研究の効果】

移植した細胞が軟骨になり欠損部が修復される事が期待されます。軟骨欠損部が修復されることで痛みが軽減し失われた機能を回復することができるものと思われれます。

(安全性についてわかっていること)

本臨床試験で用いる細胞は自分の骨髄細胞なので移植によって免疫反応が起こることはありません。また体外で培養、分化させる過程で懸念される形質転換(細胞の性質が変わること)や癌化について培養した細胞を移植することで患者様に腫瘍が発生したという報告例はありません。

【この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態】

コラーゲンについて

採取し増殖させた細胞は移植のためにコラーゲンのゲルに埋め込みます。このコラーゲンは牛あるいはブタの組織から造られた物です。したがってプリオンなどの人畜共通の感染症が問題になります。我々はブタ由来のものを使います。ブタでプリオンの報告はありませんが、感染の可能性がまったくゼロとは言いきれません。また、現段階で特定されていない未知の感染症の可能性もゼロではありません。ただしここで使用するコラーゲンは医療用に使用することが認可され市販されているもので、これまでに多くの患者さんに使用されていますが、特に問題は報告されていません。

局所麻酔に対する反応

骨髄血採血のときは局所麻酔をおこないますが麻酔薬などに過敏に反応してしまう特異体質の場合、血圧低下などが起こることがあります。これらの合併症が出現した場合は、処置(補液、昇圧剤投与)が必要になります。

穿刺による痛み

局所麻酔にはちくりとした痛みと、わずかな灼熱感が伴います。骨に針が挿入される際には圧力を感じます。骨髄が吸引されるときに痛みがありますが、これは数分間続くだけです。

骨髄穿刺による出血の可能性

穿刺部位には若干の出血が見られます。皮膚の下に血液の塊ができることがあります(皮下血腫)。より重篤な危険は非常にまれです。

自己血採血に伴う副反応の可能性

細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血漿)を成分献血と同じように 400mL 採血します。血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等が起こることがありますが、一般医療と同じように安静、補液などの対応をします。

検体の取り違えのリスク

個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。細胞とあなたを対応表により結び付けますが、同時期に複数の患者さんについて実施する場合、取り違え(自分のものでない細胞移植)は決しておこらないように厳重な管理を行います。(細胞の管理は一人の患者様あたり一部屋を割り当てて行い培養期間中は他のヒトの検体をその場所で扱うことがないようにしています。)

他の感染の問題

体内にある細胞を取り出し培養してまた自分の体内に戻します。したがって輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはありません。しかし、もともと体内にある又は培養工程において、何らかの病原菌の汚染が生じる可能性はあります。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができるクリーンルーム(当院先端細胞治療センター)を使います。無塵衣を着用した専門の担当者が培養に従事し、感染症の有無など品質を検査する方法(無菌試験等の品質検査)が確立されております。

術後の水腫

関節に手術操作を加え、移植を行う事で術後に関節が腫れたり水がたまったりする可能性があります。経過で自然に消退することが殆どですが、長期間改善が見られない場合関節液を採取し、感染症の検査を行います。

癌化の問題

動物実験や当院での施行例、多施設での施行例においても細胞の癌化を生じた例はなく可能性は非常に低いものと思われれます。しかし、長期にわたる癌化に関するデータはまだないことや多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、可能性がゼロとは言いきれません。よって移植後も長期にわたって定期的に患部の状況をチェックしていきます。

再生が不十分である可能性

この方法は新しい方法で、動物実験あるいは数十例のヒトへの応用では組織修復が得られていますが、全員で完全な組織修復が得られるとは限りません。しかしながら、例え十分な組織修復が得られなくても、全く治療を行わなかった場合より悪化する可能性はほとんどないと考えます。また、再生した組織はまったく正常の軟骨というわけではありません。こういった修復組織がどの程度の期間機能するかは分かっていません。

検体の取り違えのリスク

個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。細胞とあなたを対応表により結び付けますが、同時期に複数の患者さんについて実施する場合、取り違え(自分のものでない細胞移植)は決しておこらないように厳重な管理を行います。(細胞の管理は一人の患者様あたり一部屋を割り当てて行い培養期間中は他のヒトの検体をその場所で扱うことがないようにしています。)

【他の治療法について】

軟骨欠損については最も一般的に行われているのは、関節軟骨欠損部の下の骨に穴をあけ、骨髄から出血させ、軟骨を形成する能力を持つ細胞や成長因子を供給することにより、修復を促進する方法(骨髄刺激法)です。簡便であるため広く行われていますが、完全な関節軟骨の修復は望めません。最近では、モザイクプラステイーと自己培養軟骨細胞移植が開発されました。モザイクプラステイーというのは通常膝関節の健康部から骨付きの軟骨を採取して移植する方法で良好な短期成績が報告されていますが、自分の正常関節軟骨を採取するために組織の欠損を生じること、十分な量の移植片を得られないこと、膝関節部の水腫や瘢痕形成などの問題は解決されていません。自己培養軟骨細胞移植は欧米で広く行われていますが、この場合も自分の軟骨組織を採取するために手術が必要であること、組織欠損を生じること、および十分な量得られないなどの問題があります。間葉系細胞培養、移植については上記のような危険性もあり

研究名(青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄
間葉系細胞移植による骨軟骨再生研究)

Ver. 070305

ますが頻度は少なくまた少なくとも従来法と比較して成績が劣るということはないと考えま
す。

【研究への参加の任意性】

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。研究に参加しないことによ
って、今後の診療で不利益な対応を受けることはありません。

いったん参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することがで
きます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診
療情報が研究のために用いられることもありません。

【研究に伴う健康被害等に対する補償】

この研究に参加したことによって本治療法との関連性が否定できない健康被害などの有害事象
が発生した場合は医療費等について信州大学医学部附属病院校費による補償が提供されます。
しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の
補填、医療手当て、その他の補償は受けられません。ただし、もちろんこの臨床研究への参加
の同意は賠償請求権の放棄という意味ではありません。なお、この研究担当医師は全員が医療
賠償保険に加入しています。

【個人情報の取り扱い】

あなたの診療情報は、匿名化しないのであなたの個人情報の取り扱いには十分配慮し、外
部に漏れないよう厳重に管理をおこないます。また培養細胞および保存される細胞検体につ
いては個人情報を削除して新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応
表は鍵のかかる場所で厳重に管理します。

【研究のための費用】

この研究の費用は文部科学省科学研究費補助金および病院校費より支出されます。

【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。成果を発表す
る場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定でき
る情報が公表されることはありません。

【知的財産権の帰属】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性がありますが、その権利は、国立
大学法人信州大学等の研究機関に帰属し、被験者の方には帰属しません。

【研究者】

研究実施責任者／氏名：加藤 博之	(所属・職名) 信州大学医学部運動機能学講座教授
研究者等／氏名：天野 純	(所属・職名) 信州大学医学部外科学講座教授
研究者等／氏名：吉村 康夫	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：下平 滋隆	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院輸血部准教授
研究者等／氏名：脇谷 滋之	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院特任教授
研究者等／氏名：磯部 研一	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：天正 恵治	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科助教

研究名(青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄
間葉系細胞移植による骨軟骨再生研究)

Ver. 070305

研究者等/氏名: 川久保 雅友	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院 臨床検査部技術職員
研究者等/氏名: 内山 茂晴	(所属・職名) 信州大学医学部運動機能学講座准教授
研究者等/氏名: 佐野 健司	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院 臨床検査部講師
研究者等/氏名: 伊坪 敏郎	(所属・職名) 信州大学医学部附属病院整形外科医員
研究者等/氏名: 野見山哲生	(所属・職名) 信州大学医学部社会予防医学教室教授

【連絡先】

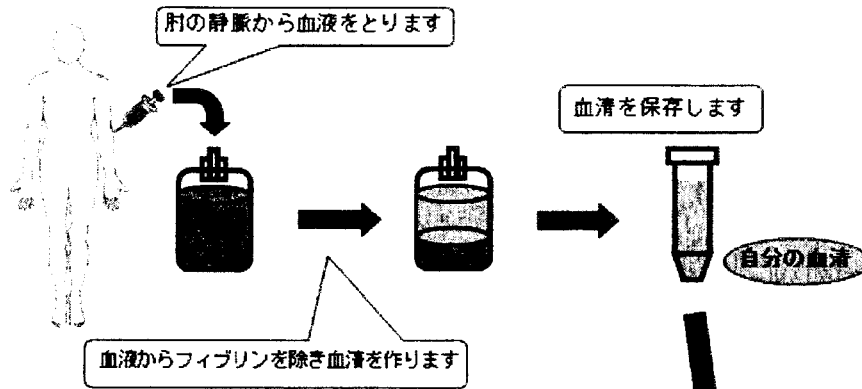
- | |
|--|
| ○ この研究に関する問い合わせ先
氏名(所属・職名): 加藤 博之(所属: 整形外科・職名: 教授)

電話: (0263) 37-2659 ファックス: (0263) 35-8844 |
| ○ この研究に関する苦情等の連絡先
信州大学医学部庶務係
電話: (0263) 37-2576 ファックス: (0263) 37-3083 |

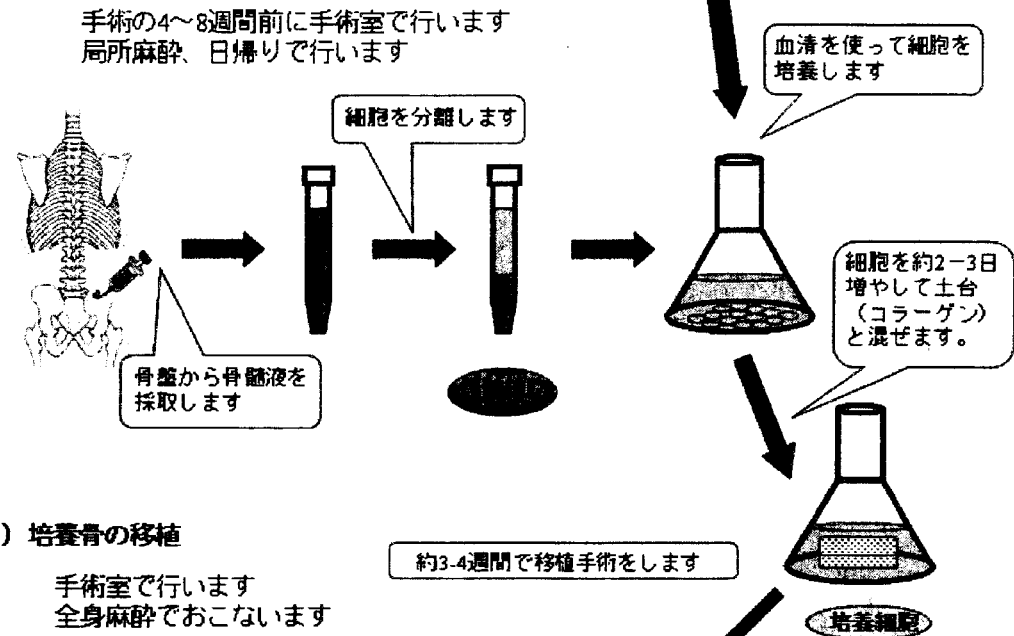
以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。

* この研究は信州大学医学部医倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。

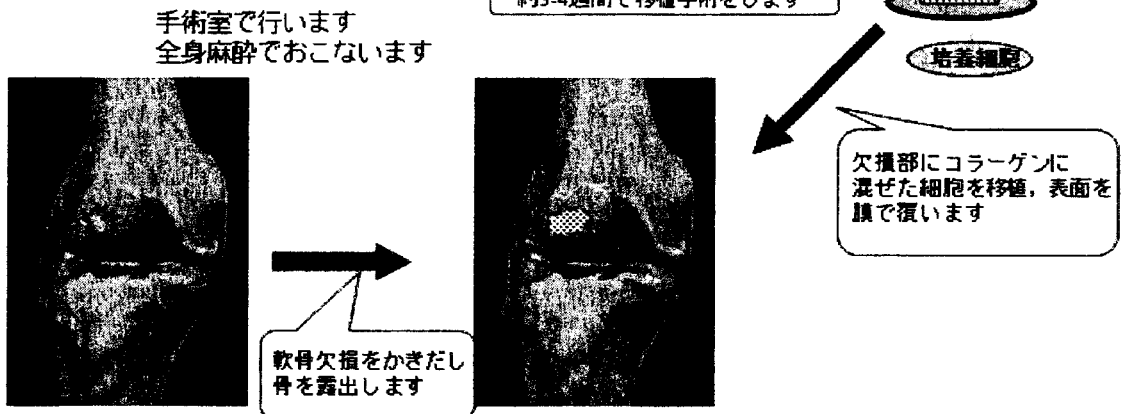
(1) 血清の採取



(2) 骨髄液の採取



(3) 培養骨の移植



平成 20 年 12 月 16 日

**慶應義塾大学医学部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

慶應義塾大学医学部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. 角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植

申請者：慶應義塾大学医学部 医学部長 末松誠

申請日：平成 20 年 1 月 16 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植
申請受理年月日	平成 20 年 1 月 16 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：慶應義塾大学医学部 研究責任者：坪田 一男
対象疾患	スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、膠様滴状角膜変性症、先天性無虹彩症
ヒト幹細胞の種類	角膜上皮幹細胞
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 20 歳以上の 5 症例
治療研究の概要	同種角膜輪部上皮細胞（海外ドナー由来）を採取。同種骨髄間葉系幹細胞をフィーダー細胞として、フィブリンコートウェル上で培養し、シート化したものを移植する。
その他（外国での状況等）	生体外の培養環境で作成した培養角膜上皮シートによる眼表面再建術としては、過去に羊膜を用いた培養角膜上皮幹細胞シートの臨床利用例が報告されている。またその後、国内グループにより培養口腔粘膜上皮シート、羊膜を用いない温度応答性ポリマーシートも開発され、臨床研究がなされている。
新規性について	本研究は角膜上皮シート移植としては、フィーダーとして異種細胞であるマウス 3T3 細胞を用いない点等で新規性が認められる。

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20年2月18日(月) 17:00～19:00
(第4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20年1月16日付けで慶應義塾大学医学部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: スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、膠様滴状角膜変性症、先天性無虹彩症)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)

○同種角膜(海外ドナー)を用いる臨床研究と自己健側角膜を用いる臨床研究を分けて、別々のプロトコールにするのが望ましい。当審査委員会の上部部会である、厚生科学審議会科学技術部会でも、まず auto を5例やってその後 allo を次の段階として申請することも議論すべき、との意見があった事を申し添える。

○海外より入手される同種角膜及び同種間葉系幹細胞に関して、これらを原材料として使用するにあたって、どのように安全性や品質を評価したのか、またその使用を妥当とした判断基準についてきちんと記載すべき。

○倫理審査委員会については、何回審査をして、こういう意見だったというまとめ(「審査の過程及び結果について」)があるが、出席者が何人でどの委員が出席されたかが全くわからない。

○海外ドナー角膜シートのレシピエント(となる被験者)に関して、説明文書に於いてなぜあなたがレシピエントに選ばれたかという説明が何もない。したがって、レシピエントの選定の過程が必ずしもはっきりしない。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成20年7月16日(水) 10:00～12:00
(第5回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、慶應義塾大学医学部から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○フィーダー細胞として利用する同種間葉系幹細胞の培養をどの程度行うのか、共培養に使用する際の基準についても明らかにして頂きたい。

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確認に対し、慶應義塾大学医学部から回答書及び追加資料が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

(実施計画書)

○使用角膜を、海外ドナー由来角膜のみに限定（その理由として、①両眼症例のほうがより視機能障害が高度であり、②本臨床試験の有効性・安全性を確認できるまで本人の幹細胞は温存したいことが挙げられた）。

○ドナー角膜、同種間葉系幹細胞いずれについても、慶應義塾大学医学部において受け入れ試験を実施することとし、その受け入れ基準を設定。その旨を計画書に明記。

(患者説明文書および同意書)

○ 臨床研究である旨がわかりやすくなるよう、記載を追加。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果



慶應義塾大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：ステューブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、膠様滴状角膜変性症、先天性無虹彩症）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、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は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 20年 1月 16日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都新宿区信濃町35 (郵便番号 160-8582)
	名称	慶應義塾大学医学部 03-3353-1211 (電話番号) 000-000-0000 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	慶應義塾大学医学部 学部長 末松 誠  

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
角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植	慶應義塾大学医学部眼科教授  坪田一男

研究実施計画の概要

①臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植
②研究機関	
名称	慶應義塾大学医学部
所在地	〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
電話番号	03-3353-1211 (内)62402
FAX番号	03-3358-5962
研究機関の長	
氏名	末松誠
役職	慶應義塾大学医学部長
③研究責任者	
氏名	坪田一男
役職	眼科学教室教授
最終学歴	慶應義塾大学医学部
専攻科目	眼科学
その他の研究者とその役割	別紙1参照
④臨床研究の目的・意義	角膜上皮幹細胞不全を伴う重症眼表面疾患において、新規に開発した手法による培養角膜上皮シート移植が優れた治療効果を示し、かつ安全であることを検証する。本研究の意義は、幹細胞不全による失明者の社会復帰を可能とすることである。
⑤臨床研究の対象疾患	
名称	スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、膠様滴状角膜変性症、先天性無虹彩症
選定理由	角膜上皮幹細胞不全に伴う角膜の異常上皮化を認めるため、幹細胞を含まない通常の角膜移植では治療できない。また、角膜実質の障害が少ない症例では、上皮シート移植によって視力の向上が期待できる。