第41回科学技術部会	資料５－２
平成19年10月11日	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

（大阪大学大学院医学系研究科）

○ ヒト幹細胞臨床研究実施計画について……P１

（国立循環器病センター）

○ ヒト幹細胞臨床研究実施計画について……P57

（京都大学１）

○ ヒト幹細胞臨床研究実施計画について……P109

（京都大学２）

○ ヒト幹細胞臨床研究実施計画について……P184

（参考資料）

○ 厚生科学審議会科学技術部会
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿……P258

○「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に
基づく審査の流れ……P259

○ ヒト幹細胞臨床研究に関する指針……P260
(平成 18 年厚生労働省告示第 425 号)

大阪大学大学院医学系研究科の
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について・・・・・P2
（ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書（改訂後）・・・・・・P8

○ヒト幹細胞臨床研究のための説明と同意・・・・・・・・・ P42

平成 19 年 9 月 28 日

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

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長　永井良三

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

記

１．虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究
　　申請者：大阪大学大学院医学系研究科　医学系研究科長　遠山正弥
　　申請日：平成 19 年 3 月 7 日

１．ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究
申請受理年月日	平成　19 年　3 月　7 日
審査委員会における 審議経過	第 1 回：平成 19 年 7 月 11 日 第 2 回：平成 19 年 8 月 29 日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：大阪大学大学院医学系研究科 総括責任者：澤芳樹
対象疾患	虚血性心疾患（冠動脈バイパス術を施行する症例）
ヒト幹細胞の 種類	骨髄由来 CD133 陽性細胞（骨髄由来幹細胞）
実施期間及び 対象症例数	承認日より 4 年間 4 例
治療研究の概要	虚血性心疾患患者で冠動脈バイパス術による血行再建が適応となるが、一部これが不可能な部位を合併する者を対象とし、心筋虚血の改善を目的に、自己骨髄由来 CD133 陽性細胞の心筋内移植を行う。最終的に虚血性心筋症として心臓移植や補助人工心臓を必要とする患者において、かかる治療を回避できる可能性も期待でき、社会的意義は大きいと思われる。
その他（外国での状況等）	重症心不全患者に対して骨髄単核球細胞移植が欧米で行われ、心機能改善効果が報告されているがその効果は十分ではない。CD133 陽性細胞は骨髄由来細胞の中でも特に未分化な幹細胞であり、心筋への移植後に血管内皮細胞や心筋細胞にも分化することから心機能改善を期待している。欧米ではすでに自己 CD133 陽性細胞の心筋への移植は臨床試験が行われており、今回、大阪大学医学部では国際共同研究として当該臨床研究を行うものである。

２．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要
１）第１回審議
①　開催日時：　平成 19 年 7 月 11 日（水）16:00～18:10

②議事概要
平成１９年３月７日付けで大阪大学大学院医学系研究科から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：虚血性心疾患（冠動脈バイパス術を施行する症例））について第１回目の審議を行った。
　申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性ならびに妥当性等についての審議を行った。
　各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本審査委員会の意見）
a）CD133 陽性細胞での動物実験を申請者が実施したことがあるか否か。動物実験には研究者によるシミュレーションという意義があるため、当該ヒト幹細胞臨床研究に関わる研究者が当該研究に係る動物実験を経験している必要があると思うが見解如何。

b）ある一定の品質の細胞を採取できるということは、患者に投与する前に確認すべき事項である。本臨床試験における移植細胞の品質の確保に資する当該研究申請者らの対策・経験は如何。(CD133 陽性細胞を安定して単離することが可能であることを示す必要があるという問題意識)

c）本研究では、患者のウイルス等の試験を実施するが書かれていない。分離装置への汚染も考慮して、ウイルス等の安全性を確保するための方策を明らかにされたい。

d）無菌性試験等を実施するべきである。また、無菌性が否定された場合の対処方策を策定されたい。

e）インフォームド・コンセントの素人への説明が難しいのではないか。

f）患者同意文書：図等を用いてよりわかりやすく説明されるべきである。

g）患者同意文書：「CD133 陽性細胞が血管新生や心筋細胞に有利に分化する」と

断定的に記載されているところであるが、異見もあることと承知している。むしろこの部分は「CD133 陽性細胞が血管新生や心筋細胞に有利に分化することが期待される」とすべきではないか。また、心臓への投与について、「移植操作が大きな侵襲になるとは考えにくい」とは患者の立場からは言い過ぎと思われるが、申請者の見解如何。

h）患者説明文書：予想される危険性：全身麻酔に伴う危険性を記載する必要がある。

i）プライバシーの保護：この臨床研究に参加したことも個人情報なので、この点について、どのようにプライバシーを保護するのか。

j）審査委員会の委員には法律上の守秘義務がある、としているが、委員がすべて医師ではないし、審査委員に守秘義務を定める法律はない。指針では、医師以外の者が委員となることも定められている。

k）他の治療法：他の治療法について具体的で十分な説明をされたい。

２）第 2 回審議

①　開催日時：　平成 19 年 8 月 29 日（水）13:00～15:00

②議事概要

前回の審議における本審査委員会の意見に対し、大阪大学大学院医学系研究科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 回目の審議を行った。

申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性の有無について、ならびに倫理性および安全性等にかかる観点から妥当性についての審議を行った。

その結果、本実施計画は、重症心不全患者に対して行われる、骨髄由来細胞の中でも特に未分化な幹細胞である自己 CD133 陽性細胞の心筋への移植であって、我が国では初めて行われる臨床研究であることから新規性があると認められた。

また、当該実施計画を概ね了承することとしたが、各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を委員長が確認した後に、持ち回りにて審議を行うこととし、平成 19 年 9 月 28 日了承した。

次回以降の科学技術部会に報告することとした。

（本審査委員会の意見）
a）研究実施後の有効性や安全性の評価方法をより明確にするとともに、指針に従い倫理委員会の中で絶えずモニタリングしていただきたい。

b）説明文書中にこの臨床研究を指して『治療』という言葉を使うのは不適当。『治療研究』という言葉を使う方が望ましく、またこの研究自体の目的はあくまで『安全性評価』であることを明記すべき。

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）
- 対象の適応除外の項において、HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれか陽性または RPR 定性検査陽性のものを追加することによりウィルス等の安全性を確保する方策とした。
- 無菌性試験を実施することとした。しかし、結果が判明するのは、細胞移植後であるので、術前の手術説明においてその旨を説明し承諾を得ることとした。また、無菌性が否定された場合は、発熱、炎症所見の上昇等の臨床症状を見て、抗菌剤の投与等、適切に対処するとともに、術後に患者にその旨を説明することとした。
- 本審査委員会の意見を踏まえて、対象症例数を 10 例から 4 例とし、安全性をエンドポイントとした評価に改められた。

（患者説明文書および同意書）
- 可能限り平易な文書に変更し、説明用のポンチ図を作成した。
- 患者同意文書において、「CD133 陽性細胞が血管新生や心筋細胞に有利に分化することが期待される」と変更した。また、「移植操作が大きな侵襲になるとは考えにくい」の一文は削除した。
- 当臨床研究においては、投薬治療や PCI が困難であり、冠動脈バイパス手術が適応となる患者を対象としているため、患者にはその旨を説明し冠動脈バイパス手術を勧めることとしている。そのため、治療の選択としては冠動脈バイパス手術のみ、冠動脈バイパス術＋細胞移植となる。そのため、患者には、「細胞治療を行わないという選択も可能です。細胞治療を行うことで、

術後の狭心痛の軽減や心筋梗塞を予防することができる可能性がありますが、細胞移植を受けなかったからといって、必ず胸心痛や心筋梗塞になるというわけでもありません。したがって、あなたの自由な意思で細胞移植を受けるかどうかを決定してください。」とし、冠動脈バイパス手術のみ、冠動脈バイパス術＋細胞移植の治療法について提示、説明することとした。

上記のとおり研究実施計画書が適切に改められた。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪大学大学院医学系研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：虚血性心疾患（冠動脈バイパス術を施行する症例））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　19年　3月　5日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市山田丘2－2 （郵便番号565－0871）
	名称	大阪大学大学院医学系研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学大学院医学系研究科 医学系研究科長　遠山　正彌

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
虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学 教授　澤　芳樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

平成 19 年　3 月　7 日

臨床研究の名称		虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究
研究機関		
	名称	大阪大学大学院医学系研究科
	所在地	〒565－0871 大阪府吹田市山田丘 2－2
	電話番号	Tel:　06 - 6879 - 5111
	FAX	Fax:　06 - 6879 - 5019
研究機関の長		
	役職	医学系研究科長
	氏名	遠山　正彌　　印
研究責任者		
	所属	大阪大学大学院医学系研究科　心臓血管・呼吸器外科学 同附属病院　心臓血管外科科長
	役職	教授・科長
	氏名	澤　芳樹　　印
	連絡先　Tel/Fax	Tel:　06 -6879 -3150　　/ Fax: 06 -6879 -3163
	E-mail	sawa @surg1.med.osaka-u.ac.jp
	最終学歴	大阪大学医学部大学院（医師・医学博士）
	専攻科目	心臓血管外科 再生医学
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	共同研究機関　無
	所在地	
	電話番号	Tel:　　－　　－
	FAX	Fax:　　－　　－
共同研究機関の長		
	役職	
	氏名	印
臨床研究の目的・意義		**背景** 近年、我が国の死亡率第2位を占める心臓病のうち虚血性心疾患は、食生活の欧米化や社会的ストレスの増大、運動不足などの危険因子の増加により年々増加し、年間 100 万人以上にのぼるともいわれている。これに伴い、虚血性心疾患の診断・治療は著しく進歩し、経皮的冠動脈形成術(PTCA)や　冠動脈バイパス術(CABG)等の内科的外科的治療体系がほぼ確立されている。その治療患者数も PTCA で年間 13 万人以上、CABG で年間 1 万人以上にのぼり

（日本冠動脈外科学会全国統計，1998）、日常医療として定着している。しかしながら、PTCA や CABG の治療対象患者においても心筋障害は血管病変に応じて種々の程度に存在し、心筋の viability が残存するもののびまん性の血管病変を有するため、血行再建不可能な病変部位を約 10%の症例で合併し、術後も胸痛や心不全が残存し予後不良な重症例が見られる。このような症例に対する有効な治療法はなく、その管理に難渋する。最近、このような症例に対し、骨格筋芽細胞移植や骨髄単核球細胞移植が欧米で行われ、特に骨髄単核球細胞移植において急性心筋梗塞における心機能改善効果が報告されているが（資料 6-1）、重症心不全の治療効果は十分とはいえず、また、骨髄単核球細胞移植の場合、macrophage も同時移植され心筋障害をきたす場合もあるといわれ（論文非公開）、また非選択的な骨髄細胞移植では、高度の石灰化をきたしたとの報告もある(資料6－2)。

これに対し、CD133 陽性細胞は未分化な幹細胞であり、endothelial cell に分化すると報告されている(資料6－3, 4)。CD133 陽性細胞を stem cell growth factor (SCGF)、vascular endothelial growth factor(VEGF)存在下で 14 日間培養することにて、大部分の細胞が KDR、Tie-2、Ulex *europaeus* agglutinin-1、von Willebrand factor を発現し血管内皮細胞の性質を示すと報告されている。

Table 1. Percentages of positive cells in the adherent cell fraction derived from AC133⁺ cells in liquid culture for 14 days in the presence of VEGF and SCGF

	Antibodies								
Patient	CD34	CD31	VE-Cadherin	KDR	Tie-2	Ulex	vWF	CD1a	CD14
1	31.0	28.5	48.0	99.5	99.5	99.5	99.5	0	0
2	30.4	15.6	52.3	99.8	99.8	99.8	99.8	0	0
3	35.0	32.2	55.5	99.7	99.8	99.7	99.7	0	0

The percentage of positive cells was obtained by calculating the number of positive cells per number of cells counted.

Abbreviations: SCGF = stem cell growth factor; Ulex = Ulex *europaeus* agglutinin-1; VEGF = vascular endothelial growth factor.

資料 3 より抜粋

また、欧米においては虚血性心疾患を対象疾患として、CD133 陽性細胞を直接心筋へ移植する臨床研究が行われており良好な成績を収めている。ドイツ、Rostock 大学の報告においては、当プロトコールと同様の冠動脈バイパス術による血行再建と併用した自己由来 CD133 陽性細胞の移植が 6 名の患者に施行され、悪性化や術後不整脈を来たした症例は認めず、死亡例は認めなかったと報告されている。また、5 例の患者において血流の改善が認められ、4 例の患者の左室機能の改善が認めれたと報告されている(資料 5)。

以上から、本臨床治療計画は、虚血性心疾患に対し、自己由来 CD133 陽性細胞の心筋内移植を本邦で初めて行い、本治療法の安全性を本邦においても確認することを目的とする。

	目的 本細胞治療臨床研究では、虚血性心疾患を対象疾患として、冠動脈バイパス術による血行再建と併用して、欧米ですでに安全性や有効性が報告されている自己由来 CD133 陽性細胞を、血行再建が不可能な部位へ移植し、自己由来 CD133 陽性細胞の心筋内投与の安全性を検討することを目的とする。安全性は、臨床症状のほか、心電図検査、ホルター心電図、負荷心電図検査、胸部レントゲン、胸部 CT 等にて評価する。 本臨床研究では、虚血性心疾患のため冠動脈バイパス術による血行再建が適応となるが一部これが不可能な部位を合併する患者を対象とする。尚、本臨床研究に使用される CD133 陽性細胞単離装置（Clini MACS）はすでに欧米で市販されている。 研究の医学的意義 本細胞治療臨床研究では、エンドポイントとして虚血性心疾患の治療に対する自己 CD133 陽性細胞による細胞移植療法の安全性を評価する。本治療法の安全性が確認できれば、本治療法の有効性を評価する症例数を増やした次の臨床研究にステップアップすることが可能であり、最終的には CD133 陽性細胞による細胞治療を受けた患者における血管新生による側副血行路形成および心機能改善と QOL の評価を併せて行うことが可能である 研究の社会的意義 本細胞治療臨床研究により、虚血性心疾患の治療に対する自己 CD133 陽性細胞による細胞移植療法の安全性が確認しえ、さらに次の臨床研究にて CD133 陽性細胞による細胞治療を受けた患者における血管新生による側副血行路形成および心機能改善と QOL の改善が評価しえれば、胸痛発作を有する患者では症状の改善が期待できる。また、一部の患者では側副血行路の増加ないし拡張により心不全が改善し、日常生活における活動性が向上する可能性がある。さらに、最終的に虚血性心筋症として心臓移植や補助人工心臓を必要とする患者において、かかる治療を回避できる可能性も期待できるものと思われる。 このような患者では、代替療法がないために心臓移植、左室補助人工心臓装着の適応となることを考えれば、本臨床研究により、膨大な治療費の削減が可能となり、高騰した医療費の低減に結びつくと考えられる点から、社会的意義は大きいと思われる。

臨床研究の対象疾患		
	名称	虚血性心疾患（冠動脈バイパス術を施行する症例）
	選定理由	虚血性心疾患であり冠動脈バイパス術や PCI が不可能な領域を有する患者に対して本治療法が施行され、術後の胸痛を抑え、心機能改善が得られれば、生活の質の向上が可能である。
被験者等の選定基準		(2)性別：男性及び女性（妊娠中及び妊娠の可能性のある女性を除く）。（性別による血管新生療法の効果が違うことは報告されていないが、妊娠中もしくは妊娠の可能性のある女性は胎児への細胞治療の影響が確立していないため、その対象から除く） (3)年齢：原則として、18 歳以上75歳未満。 (4)対象：上記疾患により、PCI や CABG が適さない虚血領域を有する症例。 (5)適応除外事項： （A）インフォームドコンセントを得られない患者 （B）悪性新生物を有するあるいは可能性のある患者及びその既往のある患者 （C）肝硬変を合併する患者 (D)敗血症あるいは全身性感染症 （E）感染症(HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれか陽性または RPR 定性検査陽性のもの) (F）慢性透析患者 (G)その他、責任医師が不適当と判断した患者 適応評価は、心臓血管外科、循環器内科で開催される心臓血管外科症例検討会において、適応患者の選定について検討する。申請者は、前述の選定基準に基づいて患者を選定し、インフォームドコンセントを得るものとする。
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	骨髄由来 CD133 陽性細胞（骨髄由来幹細胞）
	由来	○自己・非自己・株化細胞　○生体由来・死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	**採取方法** 一連の手技は、大阪大学附属病院手術室にて行う。全身麻酔下に約250-300ml程度の骨髄液（CD133陽性細胞数$1X10^6$～$1X10^8$個程度）を採取する。骨髄液採取中は、循環動態の変化や術中骨髄液採取部位の出血に十分留意する。 **CD133陽性細胞単離** バイパス術を行っている間に、CD133 陽性細胞の単離を行う。単離は、採取した骨髄液約 250-300ml を Clini MACS を用いて行う。Clini MACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions) 、IND (Investigational New Drug)の認可を得ている。骨髄液から、Clini MACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌の容器を全ての段階において用いる。機械等のトラブルにより、CD133 陽性細胞の単離が行えなかった場合は、冠動脈バイパス術のみを行うものとする。術

		前の患者説明において、その旨を説明し了承を得る。また、術後にも患者にCD133陽性細胞の単離が行えなかった旨を説明する。 CD133 陽性細胞の単離後、細胞洗浄液を用いて無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験を施行する。これらの結果が判明するのは、細胞移植後であるため、異常値が出た場合は術後に結果を患者に説明し、臨床症状により、抗菌剤投与等の適切な方策をとることとする。 **CD133陽性細胞移植** 細胞移植は、26ゲージの針を用いて、CD133陽性細胞を約30ヶ所の(各0.2ml;トータル6ml)心筋内へ移植する。部位はungraftableな病変領域にほぼ均等に(10mm 間隔)分散させて選択する。なお、術中心電図や血圧をモニターするとともに、食道エコーもモニターとして用いる。
	調製(加工)行程	有・○無
	非自己由来材料使用	○有・無 動物種(マウス) 抗CD133抗体
	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		**骨髄穿刺に関する安全性** 循環動態に悪影響を及ぼさないよう約 250-300ml程度の骨髄液(CD133 陽性細胞数 $1X10^6$～$1X10^8$個程度)を採取する。当科では、これまで骨髄単核球細胞の心臓への移植時に骨髄穿刺を行っているが、移植時における有害事象は発生していない。国立循環器病センターにおける臨床研究において、骨髄採取時に心不全が悪化、左室補助人工心臓を装着せざるを得ず、臨床研究より逸脱した症例があるとのことである。本申請に於いては、麻酔科医による全身管理が行われている中での骨髄採取であり、骨髄液採取中、循環動態に細心の注意を払い、もし循環動態の悪化が認められた場合、骨髄液採取を中止し、遅滞なく体外循環を行うとともに、可及的すみやかに冠動脈バイパス手術を行う。 **患者に投与する物質の純度及びその安全性** CD133 陽性細胞の単離は、骨髄から採取した骨髄液約250-300ml を出発物質として、CliniMACS を用いて行う。CliniMACSは、ヨーロッパにおいてCEで認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug)の認可を得ている。骨髄液から、CliniMACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために無菌実験室で精製し、無菌の容器を全ての段階において用いる。これまでに、同システムを用いた細胞移植により感染などの有害事象の報告はない(文献 5, 6, 7)。 **細胞移植に関する安全性** 細胞溶液としては、総量 6mlと少量であり、移植部位は総数 30

	箇所であるが、26G 針を使用し、1cm 以上の間隔をあけて、細胞移植を行うため、注射針による組織損傷は少なく、注射による移植の負荷は軽度と考える。 海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。 本申請者らは、骨格筋芽細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。 **術後不整脈の検討** 手術後 1 ヶ月間は心電図モニターやホルター心電図による不整脈のチェックを行い、万一、危険な不整脈が検出されれば、適切な投薬を行う。治療抵抗性である場合、植え込み型除細動器装着も考慮する。海外の報告では、術後合併症として出血、上室性不整脈が報告されているが、冠動脈バイパス術との同時手術でもあり、細胞移植との直接の因果関係はないと報告されている。また、CliniMACS を用いた自己CD133細胞移植では、細胞の注射による移植であるにも関わらず、重篤な不整脈は報告されておらず、危惧される不整脈による不利益よりも、患者が得られる利益がはるかに凌駕すると考えられる。加えて、本申請者らは、骨格筋芽細胞と骨髄単核球細胞を併用した重症虚血性心筋症の患者への細胞注入移植を行っているが、これまで有害事象は認めていない。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	海外での注射針による CD133 陽性細胞移植の臨床試験状況は、以下のとおり。 ・ 独国:6 例の心筋梗塞症例にCD133 陽性細胞を移植し、4 例に左室駆出率の改善を認め、残る 2 例にはシンチでの血流改善を認めた。(Lancet.2003, 361;45-46) ・ 伊国:2 例の心筋梗塞症例、2 例の虚血領域を有する症例にCD133 陽性細胞を移植し、心筋梗塞症例に viability の改善、虚血症例に血流改善を認めた。残る 2 例に関しては、未報告。(Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-1813) ・ 独国:5 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植。心機能の改善に関しては未報告。(Cytotherapy. 2004;6:523-526) ・ 米国:55 例の患者にCD133 陽性細胞を移植。冠動脈バイパス術と細胞移植群と冠動脈バイパス術を比較したところ、細胞移植を行った群において有意に心機能の改善、血流改善を認めた。(86th annual meeting, AATS, 2006) 以上のごとく、CliniMACS を用いた虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する有効性、安全性に関し記載した。
臨床研究の実施計画	適応症例に対し、まず全身麻酔下に約 250-300ml程度の骨髄液(CD133 陽性細胞数 $1X10^6$～$1X10^8$個程度)を採取する。骨髄液採取中、循環動態の変化や術中骨髄液採取部位の出血に十分留意

	する。 骨髄液採取後、予定通り冠動脈バイパス術を行う。 バイパス術を行っている間に、CD133 陽性細胞の単離を行う。単離は、採取した骨髄液約 250-300ml を Clini MACS を用いて行う。Clini MACS は、ヨーロッパにおいて CE で認可を得ており、また、アメリカでも IDE (Investigational Device Exemptions)、IND (Investigational New Drug)の認可を得ている。骨髄液から、Clini MACS で精製するまでに使用するものは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌の容器を全ての段階において用いる。機械等のトラブルにより、CD133 陽性細胞の単離が行えなかった場合は、冠動脈バイパス術のみを行うものとする。術前の患者説明において、その旨を説明し了承を得る。また、術後にも患者に CD133 陽性細胞の単離が行えなかった旨を説明する。 CD133 陽性細胞の単離後、細胞洗浄液を用いて無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験を施行する。これらの結果が判明するのは、細胞移植後であるため、異常値が出た場合は術後に結果を患者に説明し、臨床症状により、抗菌剤投与等の適切な方策をとることとする。 細胞移植は、26 ゲージの針を用いて、CD133 陽性細胞を約 30 ヶ所の（各 0.2ml；トータル 6ml）心筋内へ移植する。部位は ungraftable な病変領域にほぼ均等に（10mm 間隔）分散させて選択する。なお、術中心電図や血圧をモニターするとともに、食道エコーもモニターとして用いる。 なお、以上の骨髄液採取から細胞単離、細胞移植にかかる流れ図を資料 3 として添付している。 （細胞移植前、後評価） (1)臨床検査項目及び観察項目（資料4 参照） A 細胞移植前検査、観察事項（選定時検査終了後6ヶ月以内であれば、そのデータを用いる） （ｉ） 臨床所見、症状：NYHA 分類、狭心痛重症度(Canadian Cardiac Score) （ii）生化学的検査ほか： a）血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質（Na、K、Cl、HCO3)、BUN、クレアチニン、 血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、 抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー（CEA、AFP、CA19−9） b）尿検査：尿タンパク、尿糖（定量）、潜血、ケトン、pH、沈渣 c）便:ヒト Hb (iii)心臓超音波検査 (iv)血管造影 Rentrop Score (collateral grading score)

	(v) 心筋血流イメージング(SPECT) (vi)胸部レントゲン (vii)心電図検査 (x)その他の検査等 a)胸部 CT b)頭部 CT B 細胞移植後検査、観察事項 (i) 臨床所見、症状:NYHA 分類、狭心痛重症度(Canadian Cardiac Score) :(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年) (ii)生化学的検査ほか:(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年)) a)血液学的検査:赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血沈、血清電解質 (Na、K、Cl、HCO3)、BUN、クレアチニン、 血糖、尿酸、総タンパク、アルブミン、カルシウム、リン酸、総ビリルビン、 抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、腫瘍マーカー(CEA,AFP,CA19-9;1ヶ月後のみ) (iii)心臓超音波検査(術後 7,14日,1,3,6カ月,1,2年) (iv)血管造影(術後3カ月以内、1 年) Rentrop Score (collateral grading score) (v) 心筋血流イメージング(SPECT)(術後3カ月) (vi)ホルター心電図(術後7日、1ヶ月、3ヶ月) (vii)負荷心電図検査(術後1カ月、3カ月) (viii)胸部レントゲン(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年) (vix)心電図検査(術直後、術後 7,14日,1,2,3,6カ月,1,2年) (x)その他の検査等 a)胸腹部 CT(必要時) b)頭部 CT(必要時) (Xii)その他主治医が必要と判断した検査に関しては随時行う。 **その他** 本研究の実施・評価および倫理委員会への報告 申請者は、発生した有害事象について心臓血管外科症例検討会に報告する。本臨床研究は、循環器内科、心臓血管外科で構成される心臓血管外科症例検討会の承認のもと、実施、及び評価を行う。また、臨床研究の実施、心臓血管外科症例検討会による評価等については、理学所見、検査所見とともに当該科より倫理委員会に報告する。 患者死亡後の病理解剖 患者の死亡後の病理解剖について、治療前からの患者本人及び家族の同意のもとに実施し、以下の項目を検討する。退院後、自宅もしくは他病院にて死亡した際は、当該科に連絡してもらい、家

		族の同意のもとに、阪大病院にて病理解剖を行う。 a.　　HE染色、マッソンートリクローム染色による移植細胞や線維化の検討 b.　　アルカリフォスファターゼ免疫染色による血管密度の検討 死亡時には、肝臓、腎臓、脾臓、腸管、肺等主要臓器を摘出し、病理病態学教室に組織解析を依頼し、死因の検討を行う。
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続	心臓血管外科、循環器内科で開催される心臓血管外科症例検討会にて、本研究の適応と診断された場合、別紙の「心臓、大血管手術を受けられる方へ」（資料5）に従って、「患者さんへ」（資料2）をもとに患者、家族に説明を行い、別紙の同意書（資料1）を対象患者本人から得た後、手術を施行する。 <u>倫理的問題点</u> 1. 同意書、及び本人の同意について ヘルシンキ宣言に則り、同意書を元に患者に説明し、本臨床研究のメリット、デメリットを十分理解されたうえで、患者本人が治療法を選択し、患者本人の同意を得た後、本臨床研究を実施する。 患者に対する説明書には、当該治療及び当該治療以外の代替治療がないことを明記し、本治療のメリット、デメリットを記載している。 本臨床研究のメリット、デメリットは以下のように考えている。 メリット：冠動脈バイパス術やPCIができない領域が存在するがため、出現する可能性のある術後胸痛や心不全を予防することができる。この結果、生活の質の向上、及び延命効果が得られる可能性がある。 デメリット：骨髄穿刺部の出血等がデメリットになるが、当科でこれまで施行してきた限り、出血を認めた症例はない。 2. 社会的、医学的妥当性について 　本臨床研究の対象となるのは、冠動脈バイパス術やPCIができない領域が存在する患者であり、冠動脈バイパス術と併用して行うため、これまで以上の効果を期待できる。 3. 自己細胞を用いるため、拒絶反応のおそれがない。 4. 被験者の人権保護への配慮 　患者には自由意志による参加であることを十分に説明し、不参加の場合、患者に不利益を与えるものでないことを告知する。また同意後の意思の撤回の自由も保障する。 5. データ保存 　生物由来製品を使用しているため、改正薬事法（第68条の9）に準じ、この治療における患者のデータ保存は、20年間とする。
	説明事項	添付資料2に基づき、

		①目的および方法 ②予想される効果及び副作用 メリット：冠動脈バイパス術やPCIができない領域が存在するがため、出現する可能性のある術後胸痛や心不全を予防することができる。この結果、生活の質の向上、及び延命効果が得られる可能性がある。 デメリット：骨髄穿刺部の出血等がデメリットになる可能性があること。 ③当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容 ④治療に同意しない場合でも、不利益を受けないこと ⑤治療に同意した場合でも、随時これを撤回でき不利益を受けないこと ⑥その他の被験者の人権の保護に関し必要な事項 についての事項に関し説明を行う。
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない
	代諾者の選定方針	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため、代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処法		**重大な事態の定義** 本研究において、各被験者の登録した時点より生じた全ての有害事象又は副作用のうち、「重大な事態」は新GCP基準に基づき以下のように定義する。なお、臨床研究との因果関係は問わない。 (1)死亡 (2)死亡につながるおそれがある事態 (3)入院または入院期間の延長 (4)障害 (5)障害につながるおそれがある事態 (6)後世代における先天性の疾病又は異常 (7)ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある事態 (8)その他 **倫理委員会への報告事項** 新 GCP 基準に基づく上記「重大な事態」に加え、以下の事象のうち「重大な事態」にあたらないと考えられた場合でも、ただちに研究機関長及び倫理委員会に申告し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠し、厚生労働大臣に報告を行うか否かの判断を仰ぐ。 1.　心室細動等の重篤な不整脈の発生、及び不整脈の治療状況 2.　組織検討により予期しなかった有害事象が発生した場合（移植細胞の腫瘍化等） 3.　細胞単離の際の事象（細菌感染等） 4.　術中の有害事象（骨髄穿刺時、及び細胞移植時の有害事

	象） 5.　担当医師が本研究による有害事象であると推測しえた事項 なお、厚生労働大臣への報告に当たっては、所定の様式に加え、「研究責任者から研究機関の長への報告」の写し、「研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問」の写し、ならびに「研究機関内倫理審査委員会から研究機関の長への意見」の写しを添えて報告する。研究期間のみならず、総括報告書の厚生労働大臣への提出の後10年間は厚生労働大臣へ報告することとしている。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	退院後は外来通院にて経過観察を行うが、特殊救急部及び近隣救急隊との連携のもと、救急時の搬送が速やかに行われるような配慮を行う。 臨床研究終了後の追跡調査は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して研究期間終了後１０年間とし、GVP(Good Vigilance Practice)基準にのっとり、定期的な外来受診を促す。この期間中に何らかの有害事象（定義は新GCPの定義するところによる）が認められた場合は、すみやかに厚生労働大臣へ報告することとしている。 なお、本申請は、生物由来製品（Clini MACS に用いられている抗CD133 抗体部分）を使用した臨床研究であるため、改正薬事法（第68 条の9）に準じ、この治療における患者のデータ保存は、20 年間とする。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護法の方法	
連結可能匿名化の方法	国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の管理に関する規程による
その他	
その他の必要な事項 （細則を確認してください）	**費用** 当該臨床研究にかかる費用は大阪大学医学部附属病院が負担する。 **新規性についての考察** CD133 陽性細胞移植について 海外での注射針による CD133 陽性細胞移植の臨床試験状況は、以下のとおり。 ・ 独国:6 例の心筋梗塞症例にCD133 陽性細胞を移植し、4 例に左室駆出率の改善を認め、残る 2 例にはシンチでの血流改善を認めた。(Lancet.2003, 361;45-46) ・ 伊国:2 例の心筋梗塞症例、2 例の虚血領域を有する症例に

	CD133 陽性細胞を移植し、心筋梗塞症例に viability の改善、虚血症例に血流改善を認めた。残る 2 例に関しては、未報告。(Ann Thorac Surg. 2004;78:1808-1813) ・ 独国:5 例の心筋梗塞症例に CD133 陽性細胞を移植。心機能の改善に関しては未報告。(Cytotherapy. 2004;6:523-526) ・ 米国:55 例の患者にCD133 陽性細胞を移植。冠動脈バイパス術と細胞移植群と冠動脈バイパス術を比較したところ、細胞移植を行った群において有意に心機能の改善、血流改善を認めた。(86th annual meeting, AATS, 2006) 研究の実施場所 大阪大学医学部附属病院を実施場所とする。その実施は、学内の各内科学、麻酔科の各講座、中央手術部、集中治療部、中央検査部、中央放射線部などの関連部門および看護部との綿密な連携のもとに行う。退院後は外来通院にて経過観察を行うが、特殊救急部及び近隣救急隊との連携のもと、救急時の搬送が速やかに行われるような配慮を行う。

別紙1

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	澤芳樹
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　教授
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師･医学博士）
	臨床研究において果たす役割	研究の総括 心臓血管外科専門医、専門医番号：５１００６０７
2	氏名	松宮護郎
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　助教授
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師･医学博士）
	臨床研究において果たす役割	冠動脈バイパス手術の総括 心臓血管外科専門医、専門医番号：５１０１６６０ 冠動脈バイパス術経験数：術者；300 例、総数；600 例
3	氏名	倉谷徹
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　助手
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師･医学博士）
	臨床研究において果たす役割	ＣＤ１３３陽性細胞移植の総括 心臓血管外科専門医、専門医番号：５０００１０９
4	氏名	上野高義
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　助手
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師･医学博士）
	臨床研究において果たす役割	冠動脈バイパス手術担当 心臓血管外科専門医、専門医番号：５１００１５９
5	氏名	吉龍正雄
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　助手
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師･医学博士）
	臨床研究において果たす役割	患者情報管理・生物学的統計解析 心臓血管外科専門医、専門医番号：５０００１６９

別紙1

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

6	氏名	松江一
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　助手
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師･医学博士）
	臨床研究において果たす役割	冠動脈バイパス手術担当
7	氏名	福井伸哉
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　大学院生
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部医学科
	臨床研究において果たす役割	ＣＤ１３３陽性細胞の品質管理
8	氏名	関谷直純
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　大学院生
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部医学科
	臨床研究において果たす役割	ＣＤ１３３陽性細胞単離
9	氏名	帆足孝也
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科　大学院生
	専攻科目	心臓血管外科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部医学科
	臨床研究において果たす役割	骨髄採取
10	氏名	堀正二
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科　循環器内科　教授
	専攻科目	循環器内科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師･医学博士）
	臨床研究において果たす役割	術前評価・術後不整脈管理

別紙1

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

11	氏名	金倉譲
	所属・官職	大阪大学大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科　教授
	専攻科目	血液内科
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部大学院（医師・医学博士）
	臨床研究において果たす役割	骨髄採取の総括
12	氏名	
	所属・官職	
	専攻科目	
	略歴（最終学歴）	
	臨床研究において果たす役割	
13	氏名	
	所属・官職	
	専攻科目	
	略歴（最終学歴）	
	臨床研究において果たす役割	
14	氏名	
	所属・官職	
	専攻科目	
	略歴（最終学歴）	
	臨床研究において果たす役割	
15	氏名	
	所属・官職	
	専攻科目	
	略歴（最終学歴）	
	臨床研究において果たす役割	

虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究
（平易な文章で記載した臨床研究の内容）

目的

本細胞治療臨床研究は、心筋梗塞や狭心症の患者さんの中で、冠動脈バイパス術による血行再建が必要であるのに、血の巡りが悪い部分が心臓の裏側にあって手術による治療が不可能な部分がある患者さんを対象としています。冠動脈バイパス術と同時に、手術をしても血の巡りが悪い心臓の部分へ自分の骨髄から集めた CD133 陽性細胞を移植するというもので、欧米ではすでに安全性や効果が報告されています。今回、我が国で初めて本治療法を行い、その安全性を検討することを目的としています。

研究の医学的意義

本細胞治療臨床研究では、まず目標として心筋梗塞や狭心症の治療に対する自分の CD133 陽性細胞による細胞移植療法の安全性を評価することとしています。

研究の社会的意義

本細胞治療臨床研究により、「虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植」の安全性を確認します。将来的に、胸痛発作を有する患者さんでは症状の改善がもたらされ、また、一部の患者では側副血行路の増加ないし拡張により心不全が改善し、日常生活における活動性が向上する治療法であると確認される可能性があります。さらに、最終的に虚血性心筋症として心臓移植や補助人工心臓を必要とする患者において、そのような治療を回避できる可能性も期待できるものと思われます。

平成　　年　　月　　日

同意書

大阪大学医学部附属病院
病院長殿

住所＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

このたび、私が虚血性心疾患の治療に、CD133 陽性細胞移植を行うにあたり、
担当医師より
目的および方法
予想される効果及び副作用
当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
治療に同意しない場合でも、不利益を受けないこと
治療に同意した場合でも、随時これを撤回でき不利益を受けないこと
その他の被験者の人権の保護に関し必要な事項
について十分な説明を受け、理解しましたので、治療を受けることに同意します。

細胞移植治療に関する説明を受ける際には「患者さんへ」の説明文書を、担当医師より確かに受け取りました。

氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

以上

資料２　　版数：　作成：　年　月　日

患者様へ

虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究について

「目的」

あなたはこれまでの診断により、心臓の冠動脈が細くなっていたり詰まっていることによる「虚血性心疾患」であることが明らかになっています。具体的には、心臓に血液を供給する血管（冠動脈）が細くなっていたり詰まっていることにより、心臓が酸素不足の状態に陥り、狭心痛あるいは心筋が壊死してしまう心筋梗塞にいたる危険性があります。従来、このような状態の方には、カテーテル下に冠動脈を広げる経皮的冠動脈形成術（風船療法とも言われます）や、手術にて冠動脈にて血管を吻合して血流を再開させる冠動脈バイパス術が行われてきました。あなたの場合は、綿密な検査の結果、冠動脈バイパス術の方が、治療効果は高いと判断されました。

しかし、ご本人の冠動脈がもともと細かったり、動脈硬化がきつくバイパス手術を行うことができない領域に対しては、これまで処置はできませんでした。その結果、手術後、狭心痛が残ったり、その領域に新たな心筋梗塞が比較的少数の方に起こることがありました。このような冠動脈の性状が悪く、バイパス手術をできない領域を有した患者様に対し、骨の中にある骨髄という組織から取り出した細胞をその領域に注入することで新しく血管を生えさせて（血管新生といいます)、残った虚血領域（冠動脈の性状が悪く、バイパス手術ができずに酸素不足が残った領域）を減らし、結果的に、患者様の術後症状を軽くし、あるいは心筋梗塞を予防することで心機能を維持させるという目的の臨床研究が欧米で始まっています。

我が国でも、骨髄から骨髄単核球細胞という細胞を抜き出して心臓に移植する臨床研究が行われてきましたが、欧米では、この骨髄単核球細胞の一部で、さらに未分化な CD133 陽性細胞という細胞を用いて治療を行い、効果をあげているとの報告があります。CD とは、“cluster of differentiation”の略語で、細胞の表面には、細胞の種類により目印となる様々な抗原が存在しています。そして、CD133 陽性細胞とは、CD133 抗原という目印が表面に存在する細胞ということで、これらの細胞は、骨髄単核球細胞の中でも特に未分化な細胞であると考えられており、心臓への移植後、血管新生に寄与することが期待されます。したがって、本臨床研究は、骨髄単核球細胞の中から、未分化な CD133 陽性細胞を選択的に採取し、それらをバイパス手術ができない領域に移植することで血管新生をおこし、後日発症する可能性のある狭心痛や心筋梗塞を防ぐことを期待している臨床研究です。

ご説明している「虚血性心疾患に対する自己骨髄由来 CD133 陽性細胞移植に関する臨床研究」は、欧米ではすでに開始されている臨床研究であり、すでに論文として報告され、そのなかで有効性と安全性が検証されています。しかし、日本ではいまだ行われていないため、まずは安全性を確認する臨床研究が必要です。従って、

本臨床研究「虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究」は、安全性の確認を目的として4名の患者様にご協力いただく予定です。

「この臨床研究への参加・辞退について」

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、この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に不利益になることはありません。また、この臨床研究の実施中に新たな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たあとでも、開始されてからでも、あなたが辞退（同意の撤回）を申し出たときは、いつでも自由に辞退することができます。また、辞退しても現在できる中であなたにとって最善の治療を行います。

「臨床研究の概要」

手術は、全身麻酔にて行います。全身麻酔が開始された後で、お尻の部分の骨（腸骨といいます）の中より、骨髄液を300ml程度採取する必要があります。骨髄液採取後、通常通り冠動脈バイパス手術を行います。冠動脈バイパス手術や全身麻酔の危険性に関しては別添の“心臓・大血管の手術を受けられる方への説明書および同意書”を参照してください。通常の手術であるバイパス手術中に、CD133陽性細胞単離装置（Clini MACS）という機械を用いて、採取した骨髄液の中から、未分化な細胞であるCD133陽性細胞を選択的に抜き出し、濃縮させます。この過程には、約3～4時間を要します。CD133陽性細胞単離装置は、欧米において、医療機器として認証されており実際に他の臨床研究に使用されています。また、この作業に使用する薬剤や消耗品は全て無菌であることが業者によって証明されたものを用います。可能性は低いですが、もし操作中に機械のトラブル等により、目的のCD133陽性細胞が得られなかった場合は、この臨床研究への参加は中止され、通常の治療である冠動脈バイパス術のみを行いますので予めご了承下さい。細胞を濃縮させた後に、細胞に細菌、マイコプラズマやエンドトキシンという毒素が混入していないかどうか調べますが、これらの検査にはある程度時間がかかり、結果が判明するのは、細胞を移植した後となります。細菌やマイコプラズマが検出されたり、エンドトキシンの値が日本薬局方の規準を満たさなかった場合には、発熱、炎症所見の上昇等の臨床症状を見て、抗菌剤の投与等、適切に対処いたします。冠動脈に血管をつないだ後、術前検査にてバイパス手術だけでは、血流の行き渡らないと判明している心臓の虚血領域に、CD133陽性細胞を注射針で移植します。手術後は通常の冠動脈バイパス手術と同様の術後経過をとると考えられます。即ち、術後数日で食事が開始され、1週間目には十分歩行も可能な状態になります。

「予想される効果と危険性」

冠動脈バイパス手術に加えて、本臨床研究による CD133 陽性細胞の移植により、狭心痛が消失し、心臓の収縮力が増大することで、身体活動のレベルが向上することを期待していますが、本臨床研究は安全性の確認を第一の目的としていることをご理解ください。なお、通常の冠動脈バイパス手術による合併症が起こることがあります。詳しくは、“心臓・大血管を受けられる方への説明書および同意書”を参照してください。

骨髄細胞を穿刺する際、全身麻酔下に腸骨（お尻の骨の後ろの部分）から採取します。その後、冠動脈バイパス手術を行いますが、冠動脈バイパス手術時には、ヘパリン（血液が固まりにくい薬）を使用するため、腸骨穿刺部からの出血の可能性が想定されます。しかし、この穿刺部の出血のため、重篤な障害を残したという報告はこれまでありません。

細胞移植を行う際、注射針を用いて心臓に移植するため、その部位からの出血が、術後起こる可能性があります。ドイツで行われた CD133 陽性細胞を用いた細胞移植治療研究では、1 例に出血による再手術（止血術）が必要となりました。しかし、この症例も冠動脈バイパス手術と細胞移植を同時に行っているため、どちらが出血の原因なのかはわかりません。そして、1 例に上室性不整脈が起こりましたが、細胞移植との因果関係がある可能性は低いと報告されています。骨髄から採取した細胞であるため、CD133 陽性細胞が骨に分化する可能性が懸念されますが、ドイツで行われた 50 例の報告では、骨化した症例はないとされていますが、臨床研究が開始されてまだ日が浅いことから、今後も継続して経過をみていくことになっています。

「プライバシーの保護」

この臨床研究の結果は、今後の治療法として先進医療などへの許可を得るために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの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、あなたやあなたのご家族のプライバシー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、治療の内容を確認するために、審査委員会（治療の実施に関して決定する委員会）の人が、あなたのカルテをみることがありますが、これらの人達は、法令上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。あなたが、この承諾書に署名されますと、この治療の効き目や副作用について調べるため、上記の者が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。

「当該疾患に対する他の治療法」

諸検査の結果、あなた冠動脈バイパス手術は必要です。しかし、研究段階にある細胞移植は受けないという選択もあります。細胞治療を行うことで、術後の狭心痛の軽減や心筋梗塞を予防することができる可能性がありますが、細胞移植を受けたからといって、必ず胸心痛や心筋梗塞が予防できるというわけでもありません。従

って、あなたの自由な意思で細胞移植を受けるかを決定してください。

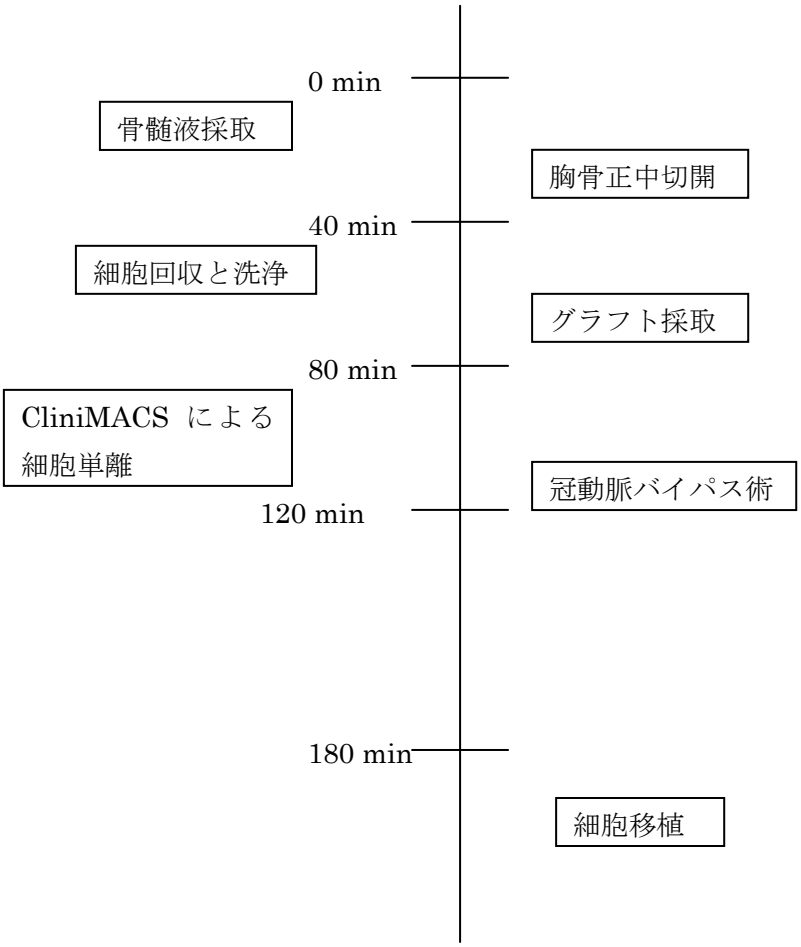
「治療の費用について」
　初診、再診、外来での各種臨床検査、入院治療費（包括医療制度による算定）、手術料（冠動脈バイパス術）などについては、あなたの保険の個人負担率に応じて請求されます。ただし、あなたの病気の保険診療に通常含まれない手技（骨髄細胞採取、CD133 陽性細胞単離にかかる費用）は、大阪大学医学部附属病院が負担します。

「健康被害が発生した場合について」
　この治療が原因であなたが胸痛、不整脈等の症状を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。この臨床研究は、これまでの欧米での臨床研究による報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床研究が原因であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には医師が適切な診療・治療を誠意を持って行います。ただし、この臨床研究では特別な補償制度はありません。

「担当医師への連絡」
　この治療について、心配なことや、わからないこと、前述のような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。

担当診療科（部）＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　責任医師　職・氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　担当医師　職・氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　連絡先電話番号＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
（時間外緊急連絡先）＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
　連絡先電話番号　　〈平日 8:30～17:00〉　06-6879-5111（代表）（内線　　）

資料３


0 min
骨髄液採取
胸骨正中切開
40 min
細胞回収と洗浄
グラフト採取
80 min
CliniMACS による
細胞単離
冠動脈バイパス術
120 min
180 min
細胞移植

資料４

CCS 分類

1 度　歩いたり、階段を昇ったりするような通常の労作では狭心症は起こらない。仕事やレクリエーションでの激しい長時間にわたる運動により狭心症が出現する。

2 度　日常の生活でわずかな制限がある。１）急いで歩いたり、２）急いで階段を昇ったり、３）坂を登ったり、４）食後、寒い日、風の日、感情的にいらいらしている時、起床後数時間のあいだに歩いたり階段を昇って狭心症が起こる。３ブロック以上歩いたり、１階から３階まで普通の速さで昇ると、狭心症が起きる。

3 度　日常生活の著明な制限がある。１－２ブロック歩いただけで狭心症が生じ、１階から２階まで昇るだけで狭心症が生じる。

４度　どのような肉体的活動でも狭心症が起きる。安静時に胸痛があることもある。

NYHA 分類

I　身体活動を制限する必要のないもの、日常生活における身体活動では、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状はおこらない。

II　身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要があるもの、日常生活における身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状がおこるもの。

III　身体活動を中等度ないし高度に制限する必要があるもの、日常生活における軽い身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状がおこるもの。

IV　身体活動を制限し安静にしても、心不全症状や狭心症症状がおこり、少しでも安静をやめると症状が増悪するもの。

Rentrop　score

Score 0　Absent

Score 1+　Filling of side-branches of a target-occluded epicardial coronary artery via collaterals without visualization of the epicardial coronary artery itself

Score 2+　Partial filling of the epicardial segment via collateral arteries.

Score 3+　Complete filling of the epicardial segment.

心臓・大血管の
手術を受けられる方への
説明書および同意書

大阪大学医学部附属病院　心臓血管外科

説明書

あなた（患者さん）の診断名は、現在までの検査結果では、

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ です。
（これはあくまで術前診断ですので、手術中に診断名が追加されるたり、あるいは変更されたりすることもあります。）

この病気とあなた（患者さん）の状態、そして外科治療の必要性、予後などについては、担当の医師が詳細に説明いたします。基本的には、現在あるいは今後の病態が内科的治療では予後が不良の場合に外科的治療が必要となります。また現在、心臓・大血管疾患による明らかな症状の発現がなくても、将来症状の出現や病状の悪化が当然予見され、その症状が出現した時点で外科的治療を行うよりも、現時点で早期に外科的治療を行うほうが、予後が良くかつ全経過を通じての危険率が低いものであれば、これを行う場合もしばしばあります。

手術は、＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ を予定しています。この場合も手術中の判断でさらに他の手術が追加されたり、稀ではありますが術式の変更を余儀（よぎ）なくされることもあります。

診断を確実にするため、あるいは術後の治療をより的確なものにするため、手術中に種々の生理学的検査（心臓、血管各部の圧測定、血液ガス測定、超音波検査など）を行ったり、病理組織学的検査用の組織（心臓、肺臓、血管など）を採取することがあります。この病理学的検査用に採取した組織の一部（弁、心外膜、心筋、血管、胸腺、肺、骨など）の一部を、研究のための貴重な試料としてその使用をお願いすることがあります。

今回の手術の危険率は約＿＿＿＿＿＿＿＿%と考えられます（注）。これは純粋に統計学的な数字ではなく、我々の現在までの経験、あるいは文献的、あるいは従来行われた類似疾患の手術危険率およびあなた（患者さん）の現在の状態、年齢などから予想される値です。（注：この危険率とは術後 30 日以内に死亡する確率を意味します。）

手術に際しては下記のような合併症や後遺症が起こることがあります。これらに対して、その発生防止に最大限の努力を払うことは申すまでもありませんが、万一発生した場合にはその治療に万全の体制で対処いたします。

1．脳・脊髄神経の合併症および後遺症について

心臓・大血管の手術では脳あるいは脊髄神経の合併症が起こることがあります。脳合併症は血液のかたまり（血栓）や動脈硬化を起こした動脈の壁の一部が脳血管に詰まったり（これらを脳塞栓症といいます）、脳血管の一部が破れて出血を起こしたり（脳出血）、あるいは脳が一時的に酸素欠乏状態になったりしておこります。この時の症状は意識の消失や、痙攣、麻痺、言語障害などです。また、大動脈の手術時には脊髄への血流が一時的に少なくなることがあり、脊髄神経が障害を受け下半身の神経麻痺が起こることがあります（対麻痺）。脳あるいは脊髄神経の合併症は軽度なものは回復しますが、一部障害を残すこともあり、また重症な場合は全く回復しないこともあります。

2．心不全について

心臓手術のあとには、一時的に心臓の収縮力が低下し心不全状態になることがあります。そのため、術後に強心薬などを使用します。多くの場合、術後２～３日で回復しますが、術前の心臓の状態によっては長時間かかることもあります。薬剤だけで心不全状態から回復できない場合は、心臓補助装置（これにはいろいろな装置があります。大動脈バルーンパンピング法：IABP、左心補助装置：LVAD など）を使うこともあります。

3．不整脈について

心臓手術後には治療を必要とする不整脈（徐脈、頻脈、期外収縮など）が起こることがあり、抗不整脈剤、ペースメーカなどを必要とすることがあります。重症な不整脈の場合には心停止に至ることさえあります。徐脈（脈が遅い状態：房室ブロック、洞不全症候群など）に対しては、一時的に体外式ペースメーカを必要とすることがあります。この徐脈が長期にわたる場合や、術後完全房室ブロックになった場合には、体内植え込み型ペースメーカが必要となります。

4．呼吸器障害について

手術中、手術後には人工呼吸器を必要とします。自分で呼吸できるようになり、肺の機能が回復するにしたがい、人工呼吸器をきりはなし、気管チューブを抜去します。術後には痰が溜まり、肺が十分膨らまなくなったり（無気肺）、肺の感染症（肺炎）を併発したりして、再度人工呼吸器を必要とすることがあります。長期間人工呼吸器を必要とする場合は喉を少し切開し、気管に直接チューブを挿入することがあります（気管

切開）。また術後には肺から空気がもれ、肺がしぼんで膨らまなくなったり（気胸）、胸腔内に浸出液や血液が溜まったり（胸水）、肺からの出血（肺出血）などが稀ですが起こることもあります。気胸や胸水の場合には、注射器で空気や貯留液を除去したり、量が多いときには細いチューブを胸腔内に挿入し、持続的に吸引することがあります。

5. 肝機能障害について

手術侵襲（しんしゅう）、低酸素状態、薬剤などの影響で術後肝機能障害（肝炎など）がおこることがあります。障害が高度になると、肝不全になり、黄疸（おうだん）、意識障害、神経症状などが出現します。このような場合には、血漿（けっしょう）交換などの処置が必要となります。輸血をした場合には、これによって肝炎をおこすことがあります。

6. 腎機能障害について

心不全状態が続くと、腎臓への血流が減少し腎機能障害がおこることがあります。症状としては尿量が減ったり、全く尿が出なくなります（無尿）。十分な尿量が得られない状態が続く場合（急性腎不全）には腹膜透析（ふくまくとうせき）、血液透析などの治療が必要となります。腎機能障害が続くと、浮腫（ふしゅ）、肺水腫、心不全など全身に影響がでてくることがあります（尿毒症（にょうどくしょう））。

7. 出血

最近では無輸血で手術を終える場合も増加していますが、心臓、大血管の手術では思わぬ大出血を生じることがあります。また病室に帰室した後でも相当量の出血をみることがあります。このような場合には多量の輸血が必要となったり、再度手術室で止血をすることがあります（最開胸止血術）。輸血量が増加することはもとより、呼吸機能、腎機能や止血機能に悪影響を及ぼすことがあります。また新鮮血を大量に輸血した場合には、異常免疫反応によって各臓器が障害を受け、皮膚が紅くなり（紅皮症）、非常に重篤な状態を引き起こすことがあります。

8. 感染症

手術後には病原菌に対する抵抗力（免疫能（めんえきのう））が低下し、感染症（創部感染、縦隔炎（じゅうかく）、肺炎、尿路感染、髄膜炎（ずいまく）、胆道感染など）を起こしやすくなります。発熱が続いたり、血液中の白血球が増加した状態が続く場合には、原因となる菌の検索をおこない、抗生物質、グロブリン（血液製剤）などを使用し治療します。重症感染症の時には血液の凝固系が異常亢進して血管内で血液が凝固し、そのため「凝固因子」が不足するので、次に全身の出血傾向が生じます（播種性血管内凝固症候群（はしゅせいけっかんないぎょうこ）：DIC）。これに対して、ヘパリンなどの血液の凝固を抑制する薬剤が必要となります。

９. 薬剤アレルギー

手術後には各種の薬剤を使用しますが、稀(まれ)にこれらの薬剤に異常に反応し、発熱、皮膚症状、肝機能障害、腎機能障害、骨髄(こつずい)機能抑制（白血球、赤血球、血小板の減少ー汎(はん)血小板減少症、無顆粒球症など）を生じることがあります。非常に稀ですがショック状態になることもあります。多種の薬剤を使用している場合、原因となる薬剤の固定は困難な事が多く、一時的に全ての薬剤の投与を中止しなければならない場合もあります。薬剤アレルギーが多臓器におこる場合は、急速に全身状態が悪化し死亡することもあります。

１０. 腸閉塞

大血管の手術、特に腹部の手術の場合には術後腸の動きが悪く、腸閉塞になることがあります。この場合絶食し、投薬などで腸の動きを良くすることによって治るのが普通ですが、改善が見られない場合には開腹手術が必要になります。

１１. その他

術後、心不全状態が長期間続くと、全身の臓器に影響が生じ、それぞれの機能が低下してきます（多臓器不全）。

術後 1 週間前後までは心臓の周囲に血液が少しずつ貯留し、心臓の動きが制限され血圧が急に下がることがあります（心タンポナーデ）。これに対し病室、あるいは手術場で創を開き、貯留液の除去を行うことがあります。

以上、合併症について説明いたしましたが、この他にも術後には予期せぬ事態が起こり、状態が急変することがあります。その際にはあらためて説明を行います。ただし救命のための緊急処置の場合には事後になることもあります。

最初に説明しました手術の危険率というのは、術後 30 日以内にこれらの合併症によって死亡される場合も含めてのことです。しかし合併症によっては重篤な状態が遷延して、術後 30 日以降でもなお危険な状態が持続する場合もあります。

術後には創部痛、発熱、体力低下、食欲不振などがありますが、医師、看護師の指導のもとに、可能な限り積極的に早期離床して頂くことが大切です。また、心不全に対する強心剤や、利尿剤、血管拡張剤、抗凝固薬、抗不整脈剤、抗生物質などを必要に応じて服用して頂かなければなりません。

外来通院時には、術後の状態を正確に把握するため、血液検査、心電図、超音波検査、心臓カテーテル検査、CT検査などを受けて頂くことが必要な場合があります。

担当診療科　　心臓血管外科

責任医師　職・氏名　　教授・澤　芳樹

担当医師（説明医師）　氏名

連絡先電話番号　　06-6879-6360（西９階病棟）

（時間外緊急連絡先）　　同上

相談窓口　担当コーディネーター　氏名

連絡先電話番号　　〈平日 8:30～17:00〉　06-6879-6552

版数：　1　　作成年月日　2004 年　3 月 22 日

心臓・大血管手術に関する同意書

200 年　　月　　日

大阪大学医学部附属病院　院長　殿
大阪大学医学部附属病院　心臓血管外科　科長　殿

私（達）は大阪大学医学部附属病院心臓血管外科の「心臓・大血管手術を受けられる方への説明書」に従って説明を受けました。

現在の診断名が＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿であること、

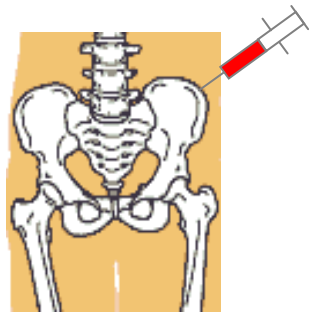
予定されている手術が＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿であること、

手術の危険率（術後 30 日以内の死亡率）は現時点で約＿＿＿＿＿＿%と予測されること、およびこの手術に付随して起こる合併症、後遺症などについてその内容を十分に理解し、手術に同意致します。

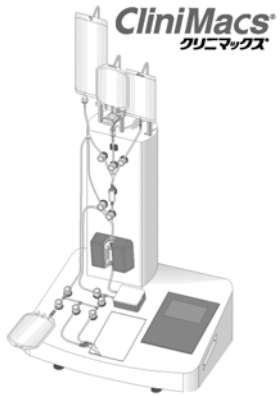
<table>
<tr><td rowspan="5">署名欄</td><td>同意年月日</td><td colspan="3">年　　月　　日</td></tr>
<tr><td>患者本人</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">患者本人が
満 20 歳未満の場合</td><td>父</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>母</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">患者本人が
満 20 歳以上の場合</td><td rowspan="2">家族</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>続柄</td><td>夫・妻・父・母・(　　)</td></tr>
</table>

患者説明文書等を手渡した日及び説明日　　年　　月　　日
同意取得年月日　　年　　月　　日
臨床研究担当医師　心臓血管外科　＿＿＿＿＿＿印
協力者　未来医療センター　＿＿＿＿＿＿印

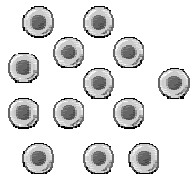
治療の概略



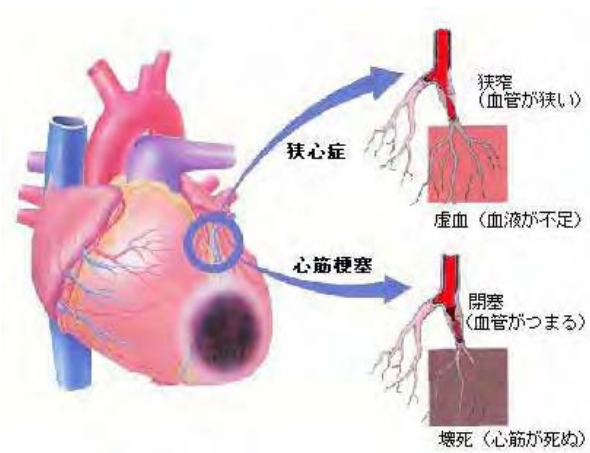
骨髄液の採取



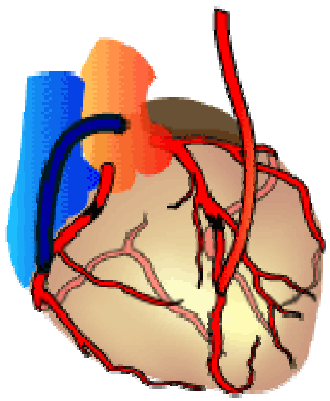
CD133陽性細胞の分離



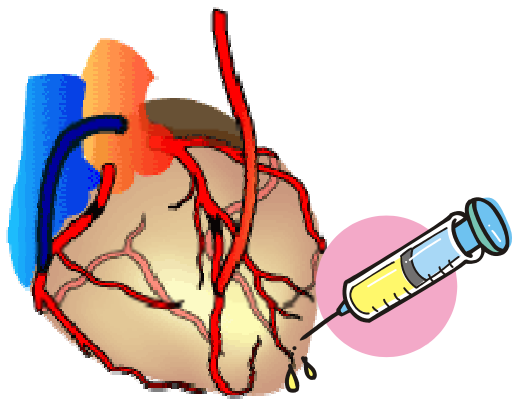
CD133陽性細胞



術前の心臓の状態



冠動脈バイパス術



バイパス手術ができない
領域 への細胞移植

国立循環器病センターの
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について・・・・・P58
（ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書（改訂後）・・・・・・ P65

○ヒト幹細胞臨床研究のための説明と同意・・・・・・・・・・P91

平成 19 年 9 月 28 日

国立循環器病センター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

国立循環器病センター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．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
　申請者：国立循環器病センター　総長　北村惣一郎
　申請日：平成 19 年 6 月 29 日

１．ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	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
申請受理年月日	平成　19 年 6 月 29 日
審査委員会における 審議経過	第 1 回：平成 19 年 7 月 11 日 第 2 回：平成 19 年 8 月 29 日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：国立循環器病センター 総括責任者：成冨　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 １２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。
その他（外国での状況等）	神経幹細胞を用いた細胞治療は、国外でいくつか報告されている。米国ではブタ胎仔由来細胞等を用いた臨床試験が行われたが、有効性は殆ど示されなかった。韓国および札幌医科大学では、骨髄単核球細胞の静脈内投与による脳梗塞治療が報告されている。また、欧州では骨髄単核球細胞を用いた急性期虚血性心疾患に対する臨床試験が複数行われている。

２．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

１）第１回審議

①　開催日時：　平成 19 年 7 月 11 日（水）16:00～18:10

②議事概要

平成１９年6月 29 日付けで国立循環器病センター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：心原性脳塞栓症）について第１回目の審議を行った。

申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性ならびに妥当性等についての審議を行った。

各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本審査委員会の意見）

a）共同研究機関の長の記載を修正されたい。共同研究機関の長は、その機関の活動・行為について法律的に責任を負う立場にある者であるべきである。

b）産業技術総合研究所の審査委員会議事録を含め、国立循環器病センター倫理委員会で審議されたのか否か。共同研究機関（産総研）における倫理審査が終了し、当該審議内容が国立循環器病センター倫理委員会にて審議されていない限り、本申請は審査の対象とならない。産総研の品質管理については、国立循環器病センターが包括的に責任を負うこととなる。

c）産総研での細胞採取方法に関し、CPC のバリデーションマスタープラン、製品標準書、骨髄細胞の分離方法の SOP、施設の概要も含めて、今回の申請書に添付していただきたい。また、産総研の方々が十分監督しながら、主治医が細胞を処理するということになるなら、その点に関し文書として残していただく必要がある。加えて、これら責任分担にかかる両施設間での取決めを文書として残し、その写しを提示されたい。

d）この臨床研究を実施する科学的な根拠、臨床研究の目的が不明。（この単核球を移植することによって、血栓を溶解しようとしているのか、血管の新生を促そうとしているのか、はたまた、その単核球が脳の実質に入って、ニューロジェネシスを期待しているのか、そういったところが極めて曖昧ではないか、という問題意識）。なぜこの治療をやらなければならないかという根本的なところが、不明確である。

e）患者細胞の受け入れに関してウイルス検査の必要性をコメントしていただきたい。また、ウイルス試験を実施しない場合、分離装置の汚染や、他の細胞への汚染のリスクについての見解如何。

f）インクルージョンクライテリア：
選択基準で、NIHSS スコアが 10 点以上というのは、比較的軽い。ある程度の重症度がないと、当該臨床研究を行う意義がない。また、効果判定も NIHSS スコアに関係するが、例えば失語症の有無すなわち病変の右左差で症状が違うため、症例をそろえないと判定は困難である。クライテリアに関し再検討すべきである。

g）引用文献：引用文献のほとんどが心筋梗塞で、脳梗塞に関しては最後の 6 番の文献しかない。マウス、さらにサルを使った実験について申請書の中で触れているが、公刊論文にはなっていない。マウスやカニクイザルの詳細な結果を記載していただき、委員が納得できるような形で出していただきたい。また、カニクイザルの実験では、安全性は確認されているとのことだが、効果は顕著ではなかったのか。だとすると、どのような理由で効果が得られなかったのかを、臨床研究に移行する前に検討する項目ではないのか。

h）対象年齢をもう少し絞れないか？

２）第 2 回審議
①　開催日時：　平成 19 年 8 月 29 日（水）13:00～15:00

②議事概要
　前回の審議における本審査委員会の意見に対し、国立循環器病センター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 回目の審議を行った。
　申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性の有無について、ならびに倫理性および安全性等にかかる観点から妥当性についての審議を行った。
　その結果、本実施計画は、培養した骨髄由来幹細胞の静脈内投与による脳梗塞治療研究は、我が国でも行われている。一方、当該臨床研究は精製した自己骨髄単核球分画を培養せずに投与するものであり、新規性があると認められた。
　また、当該実施計画を概ね了承することとしたが、各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を委員長が確認した後に、持ち回りにて審議を行うことと

し、平成 19 年 9 月 28 日了承した。
　次回以降の科学技術部会に報告することとした。

（本審査委員会の意見）
a）静注による細胞移植によって血管新生を促し、機能改善を目指す、ということであれば治療メカニズムとして根拠はあるのだろうが、申請の中で血管再生作用を介した『内因性の神経再生促進による』機能改善を目指すとある。これは根拠に乏しいと思われる。

b）動物愛護、あるいは技術的な観点から霊長類の実験で多くのデータを得るのは現実的に困難である。ただしマウスでの実験結果を今研究の有効性の根拠とするならば、マウスと霊長類の脳の差異を明記した上で、霊長類では実験が難しいので、そのデータをたくさんは持っていないという内容を添えていただきたい。

c）説明文書中に、『研究の目的』として『その有効性と安全性』とあるが、あくまで安全性評価が中心であることを明記すべきである。

d）患者の立場に立った際､採取する骨髄液量で唐突に 2 つの群が明記してあり、とまどう可能性がある。デザインの全容や割付の方法（高用量群・低用量群の 2 群、及び historical control が存在するということ）を別途明記していただきたい。

e）研究課題名において『第 I-II 相臨床試験』とあるが、治験と誤解される可能性が十分あり、単純に『臨床研究』とする方が望ましい。

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）
- 共同研究機関の長を独立行政法人産業技術総合研究所理事長吉川弘之に変更した。
- 研究課題名を「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」と変更した。
- 産総研での細胞採取・精製法， CPC のバリデーションマスタープラン、製品標準書、骨髄細胞の分離方法の SOP 、施設の概要に相当するものを全て（産

総研での細胞精製)にまとめた。主治医の細胞処理に関する記述及び両施設間での責任分担に関する取り決めは，共同研究契約書及び共同研究実施契約書に付記した。

- （クライテリアについて）本臨床研究では非常に重度な障害を持つ患者群を設定したため、症例数が少なく（過去 6 年間で 59 症例、 tPA 導入後はさらに減少傾向)、脳梗塞の病変をすべて統一することは非常に困難である。また、本臨床研究では安全性の確認とともに各症例に関して詳細な検討を行うことにより、どのような神経症状の改善が見られる傾向があるのか、あるいはどのような患者群でより効果が高かったかを明らかにすることにより、より効果が期待される患者群での臨床試験へと続けていきたい。
- （引用文献に対象疾患である脳梗塞が少なく、心筋梗塞がほとんどであるという指摘に対して）文献以外の動物実験の詳細および脳梗塞患者における血管新生、神経再生に関する資料を添付した。
- 本臨床研究では非常に重度な障害を持つ患者群を設定したため、予想症例数が少なく、年齢層を絞ることによりエントリー患者が十分に集まらない可能性が高い。

（患者説明文書および同意書）

- 産総研においては、他患者細胞や作業者への感染を防ぐため、 HBV , HCV , HIV , HTLV について陰性である骨髄しか受入れない。これらの事象に関して、研究計画書および患者説明文書に追加した。
- デザインの全容および割付方法に関しては、説明文書「５．どのようにこの臨床研究は行われるのですか？:研究内容」(P4)に、また、historical control が存在する旨に関しては説明文書 「７．何人ぐらい参加するのでしょうか？」(P7)に追加した。
- マウスと霊長類の脳の差異を説明文書中に明記した。
- 説明文書中、「研究目的」の項目において、あくまで安全性評価が中心であることを明記した。

上記のとおり研究実施計画書が適切に改められた。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

国立循環器病センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：心原性脳塞栓症）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１９年　５月　７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丁目７番１号　（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） 06-6833-9865（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　北村　惣一郎

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の臨床応用に関する第Ｉ－II 相臨床試験	国立循環器病センター・脳血管内科・部長 成冨　博章

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

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丁目7番1号
	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	北村　惣一郎　　印
研究責任者		
	所属	国立循環器病ｾﾝﾀｰ脳血管内科
	役職	部長
	氏名	成冨 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	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　組織・再生工学研究グループ
	所在地	〒661－0974 兵庫県尼崎市若王寺3－11－46
	電話番号	06-6494-7807
	FAX番号	06-6494-7861
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	産業技術総合研究所　理事長
	氏名	吉川弘之

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の目的・意義		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、再生医療学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、現状で有効的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。
臨床研究の対象疾患		
	名称	心原性脳塞栓症
	選定理由	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。
被験者の選定基準		＜選択基準＞ ①心原性脳塞栓症と診断されている。 ②年齢が20歳以上75歳以下である。 ③発症後7日目の時点でNIHSSが10点以上である。 ④来院時に比し、発症7日後のNIHSS改善度が5点以下である。 ⑤発症後10日以内に骨髄単核球細胞採取が可能である。 ⑥本人または代諾者から文書による同意が得られている ＜除外規準＞ ①CTにて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。 ②開頭減圧術を予定している。 ③急性心筋梗塞を併発している。 ④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。 ⑤血小板減少症を有する。（発症後の検査で血小板数≦10万/mm3） ⑥腎機能障害を合併している。（発症後の検査で血清クレアチニン≧2.0mg/dl） ⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。 ⅰ腹部CT検査、ⅱ胸部X検査、ⅲ便潜血検査、ⅳ腫瘍マーカー(CEA、Ca19-9)検査を行う。 ⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。 ⑨感染性心内膜炎が疑われる。 ⑩HBV, HCV, HIV, HTLV陽性である。 ⑪他の臨床試験に参加している。 ⑫担当医師の判断により、当臨床研究への参入が不適切と考えられる。 ⑬独立症例検討委員会で不適切な症例であると判断された。

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

被験者の選定基準	目標症例数は、骨髄採取量25ml（低用量群）および、骨髄採取量50ml（高用量群）の各6症例で合計12症例、実施期間は承認後3年間とする。 [附録]脳梗塞患者を心原性脳梗塞症と診断する方法 心原性脳塞栓症の診断基準 A. 必須項目：塞栓源となる心疾患の検出 機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動（lone Af以外）、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流 (smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下 B. 二次項目 1. 神経症候の突発完成 2. 多臓器への塞栓（既往、併発） 3. 特徴的なCT・MRI所見 1) 複数血管支配領域の大脳皮質または小脳梗塞 2) 出血性梗塞（早期、皮質部広汎、基底核部） 4. 特徴的な脳血管撮影所見 1) 再開通現象（閉塞部位の末梢への移動、消失） 2) 栓子陰影 C. 補助的項目 1. 異なる血管領域のTIAの前駆 2. 特異な脳卒中症候群 global aphasia without hemiparesis、spectacular shrinking deficit、 top of the basilar syndrome、isolated PCA syndrome 3. CT・MRI所見 1) 境界明瞭な皮質梗塞 2) 出血性梗塞（B3-2の特徴以外のもの） 4. 脳血管撮影所見 1) アテローム硬化性血管病変の欠如 2) 遠位分枝閉塞 3) 梗塞巣の広がりを説明できる血管閉塞所見の欠如 A+B2項目以上またはA+B1項目+C2項目以上を満たす場合を確定診断とする。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄単核球細胞
由来	(自己) 非自己・株化細胞　　(生体由来) 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	骨髄細胞保存液（RPMI1640 培地 100ml＋ヘパリンナトリウム2000単位に混和する）を準備する。採取容器に骨髄細胞保存液：3mlおよびACD-A液：4ml（低用量群）又は骨髄細胞保存液：6mlおよびACD-A液：8ml（高用量群）を入れておく。吸引用注射器には骨髄細胞保存液を1mlずつ分注する。国立循環器病センター手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する（不穏、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する）。患者の両側腸骨、左右各3－5箇所、合計6－10箇所より、骨髄穿刺針を用いて1回に数ml～十数ml吸引し低用量群では25ml、高用量群では50ml採取する。採取後、検体に識別コード及び登録番号を付し、3時間以内に主治医が産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターに搬送する。

		単核球分離操作は主治医の責任の下、産業技術総合研究所のスタッフと共に産業技術総合研究所内セルプロセッシングセンターで行う。4倍量のヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を採取した骨髄に混和させ希釈する。遠心チューブにFicoll-Paque PREMIUMと希釈した骨髄が3:4の割合になるように加え、比重遠心法(400G、40分、室温)にて単核球を分離する。分離した単核球にヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(150G、10分、室温)、上清を除去し単核球の洗浄を行う。さらにヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地を加え、遠心(100G、10分、室温)、上清を除去する単核球の洗浄操作を2回繰り返す。得られた単核球細胞をヒト血清アルブミンとACD-A液を含むRPMI1640培地に懸濁し、一部を使用して細胞数測定をおこなう。懸濁した骨髄単核球細胞をチューブ等にて保存し、単離後3時間以内に国立循環器病センターへ搬送する。以上の操作により分離された骨髄単核球細胞は、国立循環器病センターSCU病棟にて末梢静脈より経静脈的に2ml/minの注入速度でシリンジポンプを用いて投与される。無菌性の担保のため、手術室で採取した骨髄細胞は主治医が滅菌チューブにて搬入し、開封及び細胞の処理はセルプロセッシングセンター内の安全キャビネット内で行う。また、処理された細胞は滅菌されたシリンジに詰めた状態で主治医が搬出する。搬出後の細胞は、国立循環器病センターSCU内で無菌的に静注される。
	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		担当医師は①細胞投与2時間後、24時間後、7日後、30日後に有害事象に関する全般的な評価(症例報告書参照)を行うとともに、②細胞投与24時間後、7日後、30日後における神経症状の悪化に関する評価(NIHSSおよびJSS)、③細胞投与24時間後、7日後における脳出血等に関する評価(Brain CT)、を行い症例報告書に記載する。 有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。 有効性と安全性に関して1例ごとに実施症例の報告を行うとともに、最初の2症例においては、細胞投与30日後の評価が終了してから次の症例のエントリーを開始する。低用量群6例の「症例報告書(投与7日後)」が回収された時点で中間解析を実施する。このときの中間解析では、骨髄採取に伴う循環動態の変動や骨髄単核球投与が主な原因であると判断された神経症状の悪化症例 (採取前と比較して投与7日目のNIHSSが2点以上の悪化)に関する検討を行い、高用量群6例のプロトコル治療の継続の可否を決定する。 骨髄細胞精製の各操作段階において、安全性検査を実施する。単核球分離のため骨髄採取に用いる容器・その他の機材は全て滅菌されたものを使用し、無菌操作を心がける。 特に骨髄は滅菌処理が出来ないため、搬送に際し取り扱いに注意する。移植後に有害事象の発生が生じたときのために、骨髄採取及び単核球分離に使用する試薬類と分離した単核球細胞は、細菌・真菌検査を行う。非自己由来成分を含有する試薬は骨髄を希釈時に用いる血清アルブミン(ヒト)となる。ヘパリンおよびヒト血清アルブミンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。使用する患者には有効性、安全性等の適切な説明を行い、理解を得る。ACD-A液も日本薬局方のものを使用する。液体培地(RPMI1640:GIBCO カタログ番号11835)はフィルター滅菌処理済のものを採用する。

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

安全性についての評価	比重遠心法で使用するFicoll（Ficoll-Paque PREMIUM：GE Healthcare） は、エンドトキシン検査がされているものを使用する。最終産物は、チューブ等に密閉し、3時間以内に国立循環器病センターに搬入する。 使用した細胞、試薬は、その一部を後証品として冷凍保存し5年間保存する。特定生物由来製品のヒト血清アルブミンを使用していることもあり、使用記録は少なくとも10年間保存する。細菌、真菌検査に関しては，全自動微生物培養検出装置（バクテアラート 3D 微生物培養検査システム，日本ビオメリュー株式会社）を用いて行う。微生物を液体培地で培養し，産生される CO2 を自動的・経時的に測定する装置である。国立循環器病センターと産総研において、現在までに心不全患者に対して、細胞培養技術を用いた自己骨髄由来間葉系細胞移植が行われており、すべての症例で細菌、真菌検査は陰性であり，術後感染症等の問題は発生していない。本研究では細胞精製後速やかに移植を行うので、細菌、真菌検査の結果を待たずに細胞移植を行うが、培養操作がないため、さらに細菌や真菌の増殖のリスクは非常に低いと考えている。また、陽性症例が検出された場合は、独立症例検討委員会に報告し、追跡調査を行う。
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	前臨床研究ではヒト病態に近い自己血栓によるカニクイザル塞栓モデルを開発し、脳梗塞後の骨髄採取およびその静脈内投与に関する検討を行った(合計5頭)。全身麻酔下において血管撮像装置およびPETを使用し超選択的カテーテル法により自己血栓を中大脳動脈より投与することにより中大脳動脈領域の脳梗塞を作成した。脳梗塞の確認はMRIを用いて行った。脳梗塞作成後7日後に両側腸骨より骨髄液の採取(10ml)を採取し、上記プロトコルに基づきFicollを使った骨髄単核球細胞の精製後、静脈より自己骨髄由来単核球細胞の投与を行った。FDG-PETを用いた細胞の追跡では投与骨髄単核球細胞は肺にはほとんど集積しておらず、主に脾臓にその集積が観察されたが、投与後1時間の時点においても末梢血中のCD34陽性細胞(血管血球系幹細胞分画)は約2.5倍の増加が観察された。骨髄単核球細胞投与後においても神経症状の順調な回復が観察されると共に、血液学的検査や血液生化学検査においても異常所見を認めなかった。長期(最長20カ月)にわたる追跡においても脳出血、脳梗塞再発など、細胞投与に伴う副作用は観察されていない。また、精製単核球の安定性を検討するため産業技術総合科学研究所細胞プロセッシングセンターにて上記プロトコルに基づきヒト由来骨髄単核球の精製を行い、その安定性(生存率)に関する検討をヌクレオカウンター測定により行った結果、精製ヒト骨髄単核球は精製12時間後においては99%以上、66時間後においても98%以上と高い生存率を示した。さらに、韓国における脳梗塞患者に対する骨髄由来間質細胞を用いた臨床試験においては、比較的少量の骨髄間質細胞の慢性期脳梗塞患者(本研究ではより効果的な亜急性期に細胞投与を行う)に対する静脈内投与において、その有効性および安全性が報告されている。以上の結果より、本臨床研究は有効な治療法がなくかつ重篤な予後が予想される重症心原性脳塞栓症患者に対する治療効果が期待できるとともに、かつ安全に施行可能であると考えている。
臨床研究の実施計画	別紙、「急性期心原性脳栓塞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」研究計画書参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	患者本人（ただし患者本人が理解、判断不能の場合は家族）に十分な説明を行い、同意できない場合には本臨床研究に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただき、添付の同意書および説明書を示しながら説明し同意を得る。同意が得られた場合には署名してもらう。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。また、患者の同意を取る際に過大な期待を与えないように、説明同意文書の表現を慎重にする。
説明事項	研究への協力の任意性と撤回の自由 臨床研究とは この臨床研究の必要性 この臨床研究の研究目的

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

	説明事項	この臨床研究の研究内容 参加する期間 参加人数 この臨床研究実施計画書の開示 予想される合併症および健康被害 健康被害が発生した場合の対処 この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法 研究協力者にもたらされる利益及び不利益 臨床研究の費用負担について 知的所有権に関すること 倫理的配慮 個人情報の保護 余った細胞の取り扱いについて 新たな情報が得られた場合 臨床研究参加の中止について 参加に伴い守っていただきたい事項
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	骨髄単核球移植が可能である病態にある対象疾患を有する患者本人が、障害によりインフォームド・コンセントを与えることが困難な場合がある。当センター(脳内科Bグループ)におけるhistorical controlにおいて、本臨床研究の適格基準に合致する患者群の退院時の転帰は、予後良好群であるmRS=0,1,2が全て0%であり、かろうじて自力歩行可能な mRS=3が3%,その他はすべて歩行にも介助が必要なレベルあるいは死亡退院であり(mRS=4;48%, mRS=5;37%, mRS=6;12%)、疾患自体の予後が非常に重篤である。これらの疾患に対する新しい治療法の確立は社会的見地からも喫緊の課題であると考えている。
	代諾者の選定方針	対象患者にとって最も近い血族者に依頼する。血族者がない場合はその他最も近い親族者とする。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。本臨床研究の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者、試験分担医師が対応する。ただし、金銭での補償は行わない。補償に関する事項に関しては、説明文書に明記し、十分な説明を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法		細胞投与後3ヵ月後に神経学的評価(NIHSS、JSS、mRS、BI)を行うとともに、細胞投与後6ヶ月後には神経学的評価とともにMRI、PETを用いた画像評価を行い、長期的な安全性に関する検討を行う。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有　　(無)
	補償が有る場合、その内容	

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	症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。
	その他	① 集積データ・解析データ 患者個人情報は記載しない。 ② データの保管方法とその件数 12名分の症例登録票、症例報告書は施錠の上保管する。これらのデータには個人情報は一切記載されない。特に被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。 ③ データの保存媒体の安全管理方法 ワイヤー固定およびアクセス制御されたPC端末において、匿名化された臨床データの解析を行う。PC端末においては、個人情報は一切記載しない ④ 匿名化の方法およびそのタイミング 症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。 ⑤ 利用目的を変更された場合の、その対処方法 個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。 ⑥ 被験者の個人情報を利用させたくない旨の表明の機会 同意取得時に、被験者の個人情報利用の可否を確認し、自身の情報は利用して欲しくない旨の申し出があった場合には、エントリーをしない。
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 麻酔、骨髄液の採取、単核球の分離および移植、血中サイトカインの測定など、当臨床研究に関しては研究費(厚生労働省科学研究費補助金：心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療の臨床試験とその発展[H19−長寿]、主任研究者：田口明彦、分担研究者：成冨博章)より支出する。産業技術総合研究所の施設使用に関しては、セルエンジニアリング研究部門、組織・再生工学研究グループの運営費を利用する。なおこの研究による被験者への交通費、謝金などの支給は行わない。 ②既に実施されているヒト骨髄単核球臨床研究と比較して新規性が認められる事項 急性期虚血性循環器疾患患者に対する骨髄採取および単核球の血管内投与に関しては多くの症例報告があるが、本研究は脳梗塞患者を治療対象としている。

備考１　各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

（別紙1）

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	成冨　博章
	所属	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　部長
	略歴（最終学歴）	慶応義塾大学医学部・昭和43年卒
	専攻科目	神経内科学
	臨床研究において果たす役割	研究責任者
2	氏名	田口　明彦
	所属	国立循環器病センター研究所　循環動態機能部　室長
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部・平成1年卒
	専攻科目	脳血管内科学
	臨床研究において果たす役割	研究プロトコール準備、骨髄採取、細胞精製、データ管理
3	氏名	長束　一行
	所属	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医長
	略歴（最終学歴）	川崎医科大学医学部・昭和54年卒
	専攻科目	循環器内科学
	臨床研究において果たす役割	患者選択、患者説明、細胞投与
4	氏名	宮下　光太郎
	所属	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医長
	略歴（最終学歴）	新潟大学医学部・昭和56年卒
	専攻科目	脳血管内科学
	臨床研究において果たす役割	患者選択、患者説明、細胞投与
5	氏名	森脇　博
	所属	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医長
	略歴（最終学歴）	大阪大学医学部・昭和61年卒
	専攻科目	画像診断学
	臨床研究において果たす役割	画像診断

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

6	氏名	宮田　茂樹
	所属	国立循環器病センター　臨床検査部　医長
	略歴(最終学歴)	奈良県立医科大学医学部・昭和60年卒
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において果たす役割	細胞管理
7	氏名	小仲　邦
	所属	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医員
	略歴(最終学歴)	和歌山県立医科大学医学部・平成7年卒
	専攻科目	脳血管内科学
	臨床研究において果たす役割	患者選択、患者説明、細胞投与
8	氏名	山田　直明
	所属	国立循環器病センター　放射線診療部　医長
	略歴(最終学歴)	大阪大学医学部・昭和56年卒
	専攻科目	画像診断学
	臨床研究において果たす役割	画像診断
9	氏名	林　拓也
	所属	国立循環器病センター研究所　放射線医学部　室長
	略歴(最終学歴)	京都大学医学部・平成4年卒
	専攻科目	画像診断学
	臨床研究において果たす役割	画像診断
10	氏名	畔　政和
	所属	国立循環器病センター　麻酔科　部長
	略歴(最終学歴)	京都府立医科大学医学部・昭和43年卒
	専攻科目	画像診断学
	臨床研究において果たす役割	画像診断

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

11	氏名	中谷　武嗣
	所属	国立循環器病センター　臓器移植部　部長
	略歴(最終学歴)	神戸大学医学部・昭和51年卒
	専攻科目	心臓血管外科学
	臨床研究において果たす役割	研究指導
12	氏名	盛　英三
	所属	国立循環器病センター　臓器移植部　部長
	略歴(最終学歴)	慶應義塾大学大学院医学研究科・昭和56年卒
	専攻科目	循環器内科学
	臨床研究において果たす役割	研究指導
13	氏名	相馬　俊裕
	所属	国立病院機構大阪南医療センター　臨床検査部　部長
	略歴(最終学歴)	山口大学医学部・昭和57年卒
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において果たす役割	骨髄採取
14	氏名	山本　晴子
	所属	国立循環器病センター　脳血管内科(A)　医長
	略歴(最終学歴)	大阪大学医学部・昭和63年卒
	専攻科目	脳血管内科学
	臨床研究において果たす役割	独立症例検討委員長
15	氏名	永谷　憲歳
	所属	国立循環器病センター研究所　再生医療部　部長
	略歴(最終学歴)	千葉大学医学部・平成4年卒
	専攻科目	循環器内科学、再生医学
	臨床研究において果たす役割	独立症例検討委員

研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

16	氏名	朝倉　正紀
	所属	国立循環器病センター　心臓血管内科　医長
	略歴(最終学歴)	大阪大学医学部・平成5年卒
	専攻科目	循環器内科学
	臨床研究において果たす役割	独立症例検討委員
17	氏名	大串　始
	所属	産業技術総合研究所　セルエンジニアリング研究部門
	略歴(最終学歴)	奈良県立医科大学大学院医学研究科・昭和55年3月修了
	専攻科目	整形外科
	臨床研究において果たす役割	共同研究機関の長
18	氏名	町田　浩子
	所属	産業技術総合研究所　セルエンジニアリング研究部門
	略歴(最終学歴)	同志社女子大学大学院家政学研究科・平成10年修了
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	CPC施設整備
19	氏名	加藤　陽一
	所属	国立循環器病センター(産業技術総合研究所派遣)
	略歴(最終学歴)	東亜大学工学部・平成12年卒
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	単核球分離
20	氏名	
	所属	
	略歴(最終学歴)	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	

備考1　1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

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

研究計画書

主任研究者：　国立循環器病センター　　成冨　博章

シェーマ

主な適格規準

・心原性脳塞栓症と診断
・年齢が 20 歳以上 75 歳以下である
・発症後 10 日以内に骨髄単核球細胞投与可能
・発症 7 日目の NIHSS が 10 点以上
・来院時に比し、発症 7 日目の NIHSS 改善度が 5 点以下

↓

インフォームドコンセント

↓

登録・漸増法

症例数：12（低用量群：6、高用量群：6）
登録期間：2007 年 10 月から 2 年間

↓

骨髄液採取

低用量群　25mL
高用量群　50mL

↓

細胞処理施設へ搬送

↓

骨髄単核球分離

↓

細胞移植施設へ搬送

↓

骨髄(単核球)細胞の静脈内投与

注入速度：2mL/min
投与量：10 mL

試験デザインの概略

・　試験の相：第Ⅰ-Ⅱ相	・用量漸増法

1）研究協力の任意性及び撤回の自由

本人（あるいは代諾者）に本臨床研究に関する説明を行い、試験の内容を充分に理解して頂いた上で、この臨床試験への参加の可否について自由意思で決定して頂く。また、たとえ参加しなくても、今後の治療に不利益になることは一切ないこと、およびいったん同意しても自由に参加を取りやめることができ、その場合は本試験治療以外の最善の治療を行うことを明確に説明する。

２）研究の目的

急性期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、エンドポイントは①投与１ヵ月後のNIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale)の改善度(有効性)、②脳梗塞７日後と比し投与１ヵ月後におけるNIHSS悪化症例の頻度(安全性)とし、その安全性と神経症状改善効果を評価する。

３）研究責任者及び研究組織

＜臨床研究実施チーム＞

氏名	分担	所属
成冨　博章	研究責任者	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　部長
長束　一行	研究実施	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医長
宮下　光太郎	研究実施	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医長
森脇　博	研究実施	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医長
宮田　茂樹	研究実施	国立循環器病センター　臨床検査部　医長
山田　直明	研究実施	国立循環器病センター　放射線診療部　医長
小仲　邦	研究実施	国立循環器病センター　脳血管内科(B)　医員
田口　明彦	研究実施	国立循環器病センター研究所循環動態機能部　室長
林　拓也	研究実施	国立循環器病センター研究所　放射線医学部　室長
畔　政和	研究指導	国立循環器病センター　麻酔科　部長
中谷　武嗣	研究指導	国立循環器病センター　臓器移植部　部長
盛　英三	研究指導	国立循環器病センター研究所　心臓生理部　部長
相馬　俊裕	細胞採取	国立病院機構大阪南医療センター臨床検査部　部長
大串 始	細胞分離	産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門主幹研究員

＜独立症例検討委員会＞

委員長：山本　晴子　国立循環器病センター　脳血管内科(A)　医長

委員　：永谷　憲歳　国立循環器病センター研究所　再生医療部　部長

　　朝倉　正紀　国立循環器病センター　心臓血管内科　医長

４）研究の対象及び方法

登録時において、以下の選択規準を全て満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しない被験者を適格とする。

＜選択規準＞
①心原性脳塞栓症と診断されている。
②年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
③発症後 7 日目の時点で NIHSS が１０点以上である。
④来院時に比し、発症 7 日後の NIHSS 改善度が５点以下である。
⑤発症後１０日以内に骨髄単核球細胞採取が可能である。
⑥本人または代諾者から文書による同意が得られている。

＜除外規準＞
①CT にて脳内出血、くも膜下出血あるいは神経症状の悪化を伴う出血性梗塞が認められる。
②開頭減圧術を予定している。
③急性心筋梗塞を併発している。
④出血性素因あるいは血液凝固異常を合併している。
⑤血小板減少症を有する。(発症後の検査で血小板数≦１０万/mm^3)
⑥腎機能障害を合併している。(発症後の検査で血清クレアチニン≧２．０mg/dl)
⑦治療を要する悪性腫瘍を有する。
ⅰ腹部 CT 検査、ⅱ胸部 X 検査、ⅲ便潜血検査、ⅳ腫瘍マーカー(CEA、Ca19-9)検査を行う。
⑧コントロールされていない糖尿病性増殖性網膜症がある。
⑨感染性心内膜炎が疑われる。
⑩HBV, HCV, HIV, HTLV 陽性である。
⑪他の臨床試験に参加している。
⑫担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる。
⑬独立症例検討委員会で不適切な症例であると判断された。

治療計画
1. プロトコル治療
登録後、40 時間以内に骨髄液を採取し、採取後 8 時間以内に投与する。
登録から細胞移植後 1 ヶ月間は、入院とする。
2. 用量の設定
用量は、低用量群と高用量群の 2 群を設定する。低用量群から開始し、用量漸増試験を行う。

	低用量群（6 例）	高用量群（6 例）
骨髄採取量	25ml	50ml

3. 採取方法

(1) 局所麻酔

国立循環器病センター手術室において局所麻酔にて行い骨髄細胞を採取する（不穏、疼痛が強い場合は静脈麻酔を追加する)。

(2) 骨髄液採取

国立循環器病センター手術室において実施する。

① 骨髄細胞保存液（RPMI1640 Medium100ml＋ヘパリンナトリウム 2000 単位に混和する）を準備する。

② 吸引用注射器には骨髄細胞保存液を 1ml ずつ分注する。

③ 採取容器に骨髄細胞保存液：3ml および ACD-A 液：4ml（低用量群）又は骨髄細胞保存液：6ml および ACD-A 液：8ml（高用量群）を入れておく。

④ 骨髄穿刺針を用いて両側腸骨の後腸骨棘より骨髄液を採取する。
左右各 3－5 箇所、合計 6－10 箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて 1 回に数 ml～十数 ml 吸引する。

⑤ 低用量群では 25ml、高用量群では 50ml 採取する。

(3) 骨髄液の搬送

採取後、検体に被験者識別コード及び登録番号を付したものを、主治医が 3 時間以内に自動車で産業技術総合科学研究所細胞プロセッシングセンターに搬送する。

(4) 単核球分離方法

骨髄単核球の単離、洗浄、調整

① 骨髄単核球を 4 倍量の、ヒト血清アルブミンおよび ACD-A 液入り RPMI 1640 Medium(RPMI 385ml+25％ヒト血清アルブミン 40ml+ACD-A 液 75ml)で希釈する。

② Ficoll-Paque PREMIUM(GE Healthcare)を用いた比重遠心法(400g、40 分、室温)にて単核球を分離する。

③ ヒト血清アルブミン、ACD-A 液入り RPMI 1640 Medium を加え、遠心(150g、10 分、室温)し、上清の除去を行う。

④ ヒト血清アルブミン、ACD-A 液入り RPMI 1640 Medium を加え、遠心(100g、10 分、室温)、上清の除去を行う。

⑤ ④の操作を繰り返す。

⑥ 細胞を 11ml のヒト血清アルブミン、ACD-A 液入り RPMI 1640 Medium に懸濁する。

⑦ 細胞数のカウントを行う。

⑧ 10ml を 10ml シリンジにて保存し、搬送する。

⑨ 残った細胞を用いて移植細胞に含まれる CD34、CD133 陽性細胞数など血液学的な測定を行う。

(5) 骨髄単核球の搬送

検体に被験者識別コード及び登録番号を付し、単核球細胞単離後、3 時間以内に主治医が自動車で国立循環器病センターに搬送する。搬送の際、保存温度は 4℃とする。

(6) 細胞移植

国立循環器病センターSCU 病棟にて末梢静脈より細胞移植を行う。

ｉ）経静脈的に 2ml/min の注入速度でシリンジポンプを用いて 10ml 投与する。

ⅱ）輸注後、生理食塩水にて洗い流す。

余剰細胞の取り扱い

本臨床研究において発生する余剰細胞は、有害事象発生時などにおける事後調査などを目的とし産業技術総合科学研究所にて 5 年間保存する(研究目的での細胞培養は行わない)。その後はオートクレーブにて処理する。

治療の中止

下記事項が認められた場合には、プロトコル治療を中止し、中止日および中止理由を症例報告書に記載する。

① 来院時に比し、NIHSS で 6 点以上の神経症状の改善があった場合。

② 登録時に比し、NIHSS で 5 点以上の神経症状の悪化があった場合。

③ 本人または代諾者が同意を撤回した場合。

④ 登録後、適格規準を満たしていないことが判明した場合。

⑤ 全身状態の悪化またはその他の理由により、担当医師が臨床研究を中止すべきだと判断した場合。

併用治療

① 併用禁止療法

登録後から投与開始 1 ヶ月後までは、以下の療法の併用を禁止する。(被験者の治療上やむを得ない場合において行った場合には、プロトコル治療逸脱症例とする。)

(1) 血管内治療（PTA、ステント留置術、血栓溶解療法）

(2) 外科治療（頚動脈内膜剥離術、バイパス手術など）

(3) 低体温療法

(4) 高圧酸素療法

(5) 開頭減圧術

(6) 本研究以外の効果の確立していない試験的療法

エンドポイント

(1) 主要エンドポイント

①脳梗塞 7 日後と細胞投与 1 ヵ月後における NIHSS の改善度(有効性)

②脳梗塞 7 日後と比し投与 1 ヵ月後における NIHSS 悪化症例の頻度(安全性)

(2) 副次エンドポイント

① 細胞投与 1,3,6 ヵ月後の mRS

② 細胞投与 1,3,6 ヵ月後の Barthel Index

③ 細胞投与 1,3,6 ヵ月後の NIHSS

④ 予後比較的良好群(mRS＝0,1,2,3)の頻度

⑤ 安全性: 出血性梗塞の頻度(1,6 ヶ月後)

⑥ 安全性: 退院時死亡の頻度

〈参照データ〉

脳内科 B において匿名化され過去の報告などに既に使用されているデータベース(合計 4943 症例)を基に本臨床試験の適格基準に合致する患者群を選択(合計 59 例)

① 年齢　66.7±1.2 歳

② 脳梗塞 7 日後と退院時における NIHSS の改善度　1.7±0.8

③ 脳梗塞 7 日後と比し退院時における NIHSS 悪化症例の頻度　16%

④ 退院時 mRS　4.6±0.1

⑤ 退院時 BI　22.0±2.9

⑥ 退院時 NIHSS　18.8±1.3

⑦ 予後比較的良好群(mRS＝0,1,2,3)の頻度　3%

⑧ 心原性脳塞栓症の出血性梗塞の頻度　28%（脳卒中急性期患者データベース:小林祥泰)

⑨ 退院時死亡の頻度　12%

(3) 探索的検討

①慢性期 PET 画像における脳梗塞周囲における CBF（ml/100ｇ･min)、CMRO2 (ml/100ｇ･min)、OEF(%)

②急性期末梢血中 CD34 陽性細胞数と治療効果の相関

安全性のモニタリング実施方法

担当医師は①細胞投与 2 時間後、24 時間後、7 日後、30 日後に有害事象に関する全般的な評価(症例報告書参照)を行うとともに、②細胞投与 24 時間後、7 日後、30 日後における神経症状の悪化に関する評価(NIHSS および JSS)、③細胞投与 24 時間後、7 日後における脳出血等に関する評価(Brain CT)、を行い症例報告書に記載する。

有害事象が発生した時は、担当医師は速やかに研究責任者および独立症例検討委員会

へ有害事象名、細胞移植日、発現日、処置、記載時の転記等に関して報告する。研究責任者は骨髄細胞採取あるいは細胞移植との因果関係に関して調査し、可能な限り回復まで追跡調査を行う。

有効性と安全性に関して１例ごとに実施症例の報告を行うとともに、最初の２症例においては、細胞投与 30 日後の評価が終了してから次の症例のエントリーを開始する。低用量群６例の「症例報告書(投与７日後)」が回収された時点で中間解析を実施する。このときの中間解析では、骨髄採取に伴う循環動態の変動や骨髄単核球投与が主な原因であると判断された神経症状の悪化症例（採取前と比較して投与７日目の NIHSS が２点以上の悪化)に関する検討を行い、高用量群６例のプロトコル治療の継続の可否を決定する。

５）問題発生時の対応

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者、試験分担医師が対応する。ただし、金銭での補償は行わない。

６）研究期間

2007 年 10 月から 2010 年３月

症例登録期間：2007 年 10 月から 2009 年９月

ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟ期間：最終登録終了後より６ヶ月間

＜目標症例数＞

12 例（低用量群：6 例、高用量群：6 例）

７）研究計画等の概要

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血管障害である。本疾患は全脳梗塞中 20%程度を占めるが、他の病型に比べ、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。厚生労働省脳梗塞急性期医療の実態に関する研究班（平成 10－12 年）における 3000 症例以上の心原性脳塞栓症患者の解析においても、退院時の modified Rankin Scale は 40%以上が要介助（3－5 点）であり、入院中死亡（6 点）が 18.6%であった。しかし、本疾患に対する有効な治療としては、発症後超急性期（3 時間以内）の血栓溶解療法のみであり、それに代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、血栓溶解療法に代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る。

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、再生医療学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、急性期心筋梗塞患者に対する自己骨髄単核球冠動脈内投与の臨床応用に関する臨床試験では、慢性期における心機能の向上や死亡率の低下などが示さ

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、マウス脳梗塞動物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学習能力や運動機能等、脳梗塞により傷害された神経機能的の改善効果、②脳梗塞容積の減少効果、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おり、脳梗塞 72 時間後の骨髄細部投与にてもその効果が報告されている。また、当センターにおけるマウスを使った動物実験でも同様の結果が観察されており、50 匹以上におよぶ検討においても細胞投与に伴う脳出血、脳梗塞、痙攣誘発作用などの有害反応は観察されていない。

本臨床試験では対象疾患を心原性脳塞栓症患者としているため、霊長類における実験モデルにおいてはヒト病態に近い自己血栓によるカニクイザル塞栓モデルを開発し、脳梗塞後の骨髄採取およびその静脈内投与に関する検討を行った(合計 5 頭)。全身麻酔下において血管撮像装置および PET を使用し超選択的カテーテル法により自己血栓を中大脳動脈より投与することにより中大脳動脈領域の脳梗塞を作成した。脳梗塞の確認は MRI を用いて行った。脳梗塞作成後 7 日後に両側腸骨より骨髄液の採取(10ml)を採取し、上記プロトコルに基づき Ficoll を使った骨髄単核球細胞の精製後、静脈より自己骨髄由来単核球細胞の投与を行った。FDG-PET を用いた細胞の追跡では投与骨髄単核球細胞は肺にはほとんど集積しておらず、主に脾臓にその集積が観察されたが、投与後 1 時間の時点においても末梢血中の CD34 陽性細胞(血管血球系幹細胞分画)は約 2.5 倍の増加が観察された。骨髄単核球細胞投与後においても神経症状の順調な回復が観察されると共に、血液学的検査や血液生化学検査においても異常所見を認めなかった。長期(最長 20 カ月)にわたる追跡においても脳出血、脳梗塞再発など、細胞投与に伴う副作用は観察されていない。

また、精製単核球の安定性を検討するため産業技術総合科学研究所細胞プロセッシングセンターにて上記プロトコルに基づきヒト由来骨髄単核球の精製を行い、その安定性(生存率)に関する検討をヌクレオカウンター測定により行った。その結果、精製ヒト骨髄単核球は精製 12 時間後においては 99%以上、66 時間後においても 98%以上と高い生存率を示した。

脳梗塞に関する細胞治療では、奇形腫由来の神経細胞移植治療に関する第Ⅰ-Ⅱ相臨床試験が米国で 1999 年より開始されており、治療効果は非常に弱いものの、重篤な有害事象は見られなかったとの報告がある。

これらの研究成果を根拠とし、本研究は虚血臓器に対する急性期自己骨髄単核球静脈内投与による治療効果を、急性脳血管障害である心原性脳塞栓症において検討するものである。

８）予測される危険性

本試験において予期される重篤な有害事象は以下の通りである。

A.　原疾患(心原性脳塞栓症)に起因するもの

①　出血性梗塞　　(既存の治療法では、脳塞栓症の経過中全体の 30%程度は出血性梗

塞を合併し、また全体の 5-10%は血腫型出血となり著明な症状悪化を伴う。）
② 脳梗塞再発 （既存の治療法では、発症 2 週間以内の再発率は 10－20%程度）
③ 死亡 （既存の治療法では、脳塞栓症の 10%以上が死亡退院）
④ 脳浮腫 脳梗塞巣の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進による、神経症状の悪化。（ほぼ全例に脳浮腫が出現）
⑤ 感染症 呼吸器感染症や泌尿器感染症等 （約 10%の患者が肺炎などの重篤な感染症を合併する）
⑥ 消化管出血（脳血管障害患者の約 3%が消化管出血を起こし、その半数が重篤な症状を呈する）
⑦ 肺や他臓器における塞栓症 （脳血管障害患者の約 10%に肺塞栓症を合併する危険性がある）
⑧ 痙攣発作（脳血管障害患者の約 3%が痙攣発作を起こす）
⑨ 血圧低下、血圧上昇による全身症状および神経症状の悪化 （頻度不明）
⑩ 呼吸状態の悪化（頻度不明）

B. 本プロトコル治療に関連して予想される重篤な有害事象
① 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡（全身麻酔による骨髄採取における死亡例の報告はこれまでに日本で数例報告されている）
② 骨髄採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化（全身麻酔下における総量 500ml 程度の骨髄液の採取においては 5-7%程度の症例に血圧低下が報告されている）
③ 骨髄採取に伴う、血圧上昇に伴う脳出血（頻度：不明）
④ 骨髄採取に伴う、既存疾患の悪化（頻度不明）
⑤ 骨髄採取に伴う、疼痛による不穏およびそれに伴う外傷（頻度：不明）
⑥ 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷（頻度：まれ）
⑦ 採取針の破損による障害（0.1%未満）
⑧ 片麻痺や軽度の知覚低下（頻度：まれ）
⑨ 採取部位の皮膚炎（頻度：まれ）
⑩ 菌血症/化膿性仙腸関節炎（頻度：まれ）
⑪ 筋膜性腰痛症（0.1%未満）
⑫ 細胞投与に伴う肺や他の臓器における塞栓症、感染症（頻度：不明）
⑬ 細胞投与に伴う糖尿病性網膜症の悪化（頻度：不明）
⑭ 細胞投与に伴う悪性腫瘍の発生、顕在化（頻度：まれ）
⑮ 抗生物質投与に伴うアレルギー反応、ショック（0.1%未満）
⑯ 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症や過敏症（頻度：まれ）

C. 情報に関するリスク
医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があり、この臨床試験において知った情報について

も同様の守秘義務が課せられる。

９）被験者の利益及び不利益

①利益

現状では心原性脳塞栓症の亜急性期には有効な治療法がないが、骨髄単核球移植を受けることにより、慢性期の機能回復が促進される可能性がある。

②不利益：

骨髄採取およびその移植により、上記の有害事象が生じる可能性がある。また、そのほかにも予期できない有害事象が発生する可能性が否定できない。

10）費用負担に関する事項

①資金源および財政上の関係

本研究は、〈厚生労働省科学研究費補助金：心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療の臨床試験とその発展[H19-長寿]、主任研究者：田口明彦、分担研究者：成冨博章〉からの支出を行う。本臨床試験は当該研究費の研究計画の内容に沿ったものである。主任研究者と当該試験において使用する製品の製造元との間には、開示すべき重要な財政上の関係はない。

②試験治療に関する費用

この臨床試験において、麻酔、骨髄液採取、調整、移植に係る費用は、研究費で負担する。

11）知的所有権に関する事項

当該研究により発生した知的財産権は、国立循環器病センターおよび研究者に帰属する。

12）倫理的配慮

本研究への参加にあたり、①研究への協力の任意性と撤回の自由、②臨床試験の必要性、③研究目的、④研究内容、⑤参加する期間、⑥臨床試験実施計画書の開示、⑦予想される合併症および健康被害、⑧健康被害が発生した場合の対処、⑨この試験に参加しない場合の他の治療法、⑩研究協力者にもたらされる利益及び不利益、⑪試験の費用負担、⑫知的所有権、⑬余った細胞の取り扱い、⑭試験参加の中止について、⑮参加に伴い守っていただきたい事項、などに関する十分な説明に基づいた本人(あるいは代諾者)の意思で決定してもらう。遺伝情報については解析を行わない。

本試験に関与するすべての者は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」、「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に従う。

13）行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をはらう。試験責任／分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、症例登録後は、被験者識別コードにて情報管理を行う。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。また、主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

①　集積データ・解析データ

患者個人情報は記載しない。（症例登録票、症例報告書：添付）

②　データの保管方法とその件数

12名分の症例登録票、症例報告書は施錠の上保管する。これらのデータには個人情報は一切記載されない。特に被験者と識別コードに関する連結情報は、施錠のうえ厳重な管理を文書にて行う。

③　データの保存媒体の安全管理方法

ワイヤー固定およびアクセス制御されたＰＣ端末において、匿名化された臨床データの解析を行う。ＰＣ端末においては、個人情報は一切記載しない。

④　匿名化の方法およびそのタイミング

症例登録時に匿名化を行い、以後は被験者識別コードにて管理を行う。

⑤　利用目的を変更された場合の、その対処方法

個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。

⑥　被験者の個人情報を利用させたくない旨の表明の機会

同意取得時に、被験者の個人情報利用の可否を確認し、自身の情報は利用して欲しくない旨の申し出があった場合には、エントリーをしない。

スケジュール

○：必須　　△：必要に応じて実施

項目 ＼ 時期		登録前		脳梗塞発症 3、4 日目	骨髄液採取前		骨髄液採取後	細胞移植後					
		来院時	登録時		48hr 以内	24hr 以内	骨髄投与前 3hr 以内	2 時間後	24 時間後	7 日後	30 日後	3 ヶ月後	6 ヵ月後
			←登録後～細胞移植３０日後までは入院→										
被験者背景、眼底、悪性腫瘍の検索		○											
血圧、脈拍、体温		○	○		○	○	○	○	○	○	○		
一般臨床検査	血液学、血液生化学、凝固系	○				○			○	○			
血中酸素飽和度							○	○	○				
有害事象評価							○	○	○	○	○		
NIHSS		○	○			○	○		○	○	○	○	○
JSS						○	○		○	○	○	○	○
mRS		○									○	○	○
BI											○	○	○
SPECT					○						○		
頚動脈エコーまたは頚動脈 MRA		△											
心エコーまたは心電図		△											
頭部 CT		○					○		○	○			
MRI	DWI, ADC, Perfusion, T2, MRA			△									
	T1, T2, FLAIR, ADC, MRA										○		○
PET					△						○		○
血中サイトカイン濃度					○				○				
末梢血中 CD34 陽性細胞数					○				○				

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

現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は極めて深刻な社会問題です。特に 65 歳以上の寝たきり患者の約半数が脳卒中など脳の疾患を有しており、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は非常に重要な課題です。本臨床研究では脳卒中の中でも特に重篤な症状を呈することの多い心原性脳塞栓症患者※1を対象として、脳梗塞発症約 1 週間後に自分の骨髄細胞を採取し、その中の骨髄単核球※2を静脈の中に注射し、その安全性および有効性(神経機能回復効果)に関する検討を行います。自分の骨髄単核球を用いた臨床研究は既に、重症の虚血性心疾患※3や閉塞性動脈硬化症※4を対象に行われておりますが、まだ脳卒中を対象とした臨床試験はほとんど行われていません。動物実験において骨髄単核球を静脈から投与した結果、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加、などの効果が報告されており、こうした動物実験の結果を根拠として、現在行なわれている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられているため、安全性に注意しながら今回の臨床研究を行います。

※１：心原性脳塞栓症－心臓にできた血液の塊が脳血管に流れ込み、脳の血管を閉塞することによりおこる。
※２：骨髄単核球－骨髄中にある白血球に含まれる成分のひとつ。
※3：虚血性心疾患－狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。
※４：閉塞性動脈硬化症－動脈硬化のために足の血管が細くなったり、つまったりして、充分な血流が保てなくなる病気。

患者さまへ

“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”
についてのご説明

１．はじめに　：研究への協力の任意性と撤回の自由

この文書は、当センターで実施している「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」について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、臨床研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることはありません。また、いったん同意されても自由に参加を取りやめることができ、その場合は本臨床研究治療以外の最善の治療を行います。その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

２．臨床研究とはどういうものですか？

医学におけるお薬や治療の技術は、病気で苦しんでいる患者さまの病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合があります。そのため、私たちは治療効果に優れ、より副作用・合併症の少ない治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。

ある疾患に新しいお薬や治療法が使えるようになるまでには、それらが対象疾患に有効で安全であることを確かめるために、いろいろな臨床研究を段階的に行なう必要があります。臨床研究は、まず、動物を対象とした試験（非臨床研究）を行っ

た後に、人を対象とした試験（臨床研究）へと進んでいきます。臨床研究は、その内容を十分に理解して頂いた上で、参加することに同意された健康な方や患者さまにのみ行われる研究的な治療のことです。

これらの臨床研究を行うことにより、新しい治療法の有効性（効果）および安全性（副作用）が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

３．この臨床研究はなぜ必要なのでしょうか？

≪心原性脳塞栓について≫

あなたの病気は、心原性脳塞栓症と診断されています。脳卒中の一つである脳梗塞には、脳血栓（のうけっせん）と脳塞栓（のうそくせん）があります。脳血栓は、脳の血管内に血液の塊（かたまり）（血栓）ができて詰まった状態です。一方、脳塞栓は、脳以外の部分にできた血栓が脳に流れ込んで詰まった状態です。心原性脳塞栓症とは、脳塞栓のうち、あなたの心臓にできた血栓が脳の血管に詰まって起こったものをいいます。この病気は、突然、半身が麻痺したり、しゃべれなくなったりして発症し、多くの患者さまに重い後遺症が残ります。日本では毎年約５万人が心原性脳塞栓症と診断されており、新たな治療法を開発することが差し迫った社会的課題です。

心原性脳塞栓症に対して用いられる治療法として、発症後超急性期（発症してから３時間以内）の血栓溶解療法（けっせんようかいりょうほう）があります。しかし、時間的な制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる患者さまは少ないのが現状です。現在のあなたの病状に対しては、この治療法は適切ではないと判断しています。現時点でご提供できる治療法としましては、通常の抗脳浮腫療法等の対症療法が中心となります。

こうした状況の中で、心原性脳塞栓症に対する新しい治療法として、自己骨髄単核球（じここつずいたんかくきゅう）※1を静脈内に投与する治療法が提案されています。

既に、重症の虚血性心疾患（きょけつせいしんしっかん）※2や閉塞性動脈硬化症（へいそくせいどうみゃくこうかしょう）※3の患者さまを対象に、骨髄単核球を投与する臨床研究は行われておりますが、まだ脳塞栓症の患者さまを対象とした臨床研究はほとんど行われていません。

動物実験において、マウスに骨髄単核球を静脈から投与した結果、①脳梗塞によって傷つけられた神経機能の改善、②脳梗塞範囲の減少、③血管再生による血流の増加が報告されています。私たちが行っている実験においても同様の効果が認められており、その中で脳出血、脳梗塞あるいは痙攣を誘発するといった有害な作用は起こっておりません。こうした動物実験の結果を根拠として、今回の試験治療は、

現在行なわれている標準的な治療よりも後遺症からの回復が良いという点で優れた効果を示す可能性が考えられています。ただし、これらの動物実験のデータはマウスなど小動物(げっ歯類)脳梗塞モデルでの結果であり、霊長類であるヒトでの治療効果を直接示唆するものではありません。

※1：自己骨髄単核球　ーご自身の骨髄中にある白血球に含まれる成分。

※2：虚血性心疾患　　ー狭心症や心筋梗塞のことで、動脈硬化や血栓のために心臓の血管が狭くなって、心臓を動かす血液が不足して起こる。

※3：閉塞性動脈硬化症ー動脈硬化のために足の血管が細くなったり、つまったりして、充分な血流が保てなくなる病気。

４．この臨床研究の目的は何ですか？：研究目的

この臨床研究では、心原性脳塞栓症の患者さまの自己骨髄単核球を静脈内に投与し、その安全性を評価することを主な目的としています。またそれとともに、その有効性に関する検討を行います。

５．どのようにこの臨床研究は行われるのですか？：研究内容

≪対象となる方≫　以下の①-⑦全てにあてはまる方

① 心原性脳塞栓症と診断されている。
② 年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
③ NIHSS※4が 10 点以上である。
④ 発症後 10 日以内に骨髄単核球細胞採取が可能と考えられる。
⑤ 来院時に比し、登録時の NIHSS 改善度が５点以下である。
⑥ 本人または代諾者から文書による同意が得られている。

※4：NIHSSー米国の脳卒中を評価する規準

● 臨床研究のスケジュール

はじめに、この臨床研究の対象者としてふさわしいかどうかを判断する検査を行います。検査の結果、ふさわしいと判断された場合には当該臨床研究を開始します。

予定参加期間は、来院～細胞移植まで最長 10 日間、細胞移植後６ヶ月間の計６ヶ月と 10 日間となります。入院期間は、細胞移植後１ヶ月間です。その後は、あなたの状態を診て担当医師が判断します。

診察評価時期・検査のスケジュール・観察項目は、以下のスケジュールの通りで

す。スケジュールにある診察・検査は、この臨床研究に必要なデータを収集するために必要な検査です。あなたの状態に応じて、スケジュール以外の診察・検査が行われる場合があります。

≪登録前および骨髄液採取前≫

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。特定のウイルス感染症がある患者さんは、骨髄細胞の精製が産業技術総合科学研究所の細胞処理施設で認められていません。HBV(B 型肝炎ウイルス), HCV(C 型肝炎ウイルス), HIV(エイズウイルス), HTLV(ヒトＴ細胞向性ウイルス[白血病の原因となるウイルス])の検査を行い、これらのウイルスの感染の有無の確認を行います。

≪骨髄液の採取≫

局所麻酔を行なった後に、うつ伏せの状態で、腸骨（腰の骨）にある後腸骨稜と呼ばれる部分から、針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。

左右各 2－3 箇所、合計 4－6 箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて１回に数 ml～十数 ml を採取します。

≪採取する骨髄液量≫

25ml（低用量群）　または　50ml（高用量群）

この臨床研究には合計１２名の患者さまに参加して頂く予定です。なお、採取する骨髄液の量は、参加される患者さまの順番で決まっており、最初の６名の患者さまは 25ml、その後の６名の患者さまは 50ml となります。患者さまご自身あるいは担当医師自身が決定することはできません。

≪骨髄液の採取後～細胞移植前≫

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。また、骨髄液を採取した後２日間、抗生物質を１日２回投与します。

なお、採取した骨髄液は、すぐに産業技術総合科学研究所の細胞処理施設に運ばれ、骨髄単核球を分離した後、当院に搬送されます。

≪細胞移植時≫

末梢静脈から骨髄単核球を 10ｍｌ投与します。

≪細胞移植後≫

次頁のスケジュール表に従って検査を行います。

スケジュール

○：必須　　△：必要に応じて実施

項目 ＼ 時期		登録前		脳梗塞発症 3、4 日目	骨髄液採取前		骨髄液採取後	細胞移植後					
		来院時	登録時		48hr 以内	24hr 以内	骨髄投与前 3hr 以内	2 時間後	24 時間後	7 日後	30 日後	3 ヶ月後	6 ヵ月後
			←登録後～細胞移植３０日後までは入院→										
被験者背景、眼底、悪性腫瘍の検索		○											
血圧、脈拍、体温		○	○		○	○	○	○	○	○	○		
一般臨床検査	血液学、血液生化学、凝固系	○				○			○	○			
血中酸素飽和度							○	○	○				
有害事象評価							○	○	○	○	○		
NIHSS		○	○			○	○		○	○	○	○	○
JSS						○	○		○	○	○	○	○
mRS		○									○	○	○
BI											○	○	○
SPECT					○						○		
頚動脈エコーまたは頚動脈 MRA		△											
心エコーまたは心電図		△											
頭部 CT		○					○		○	○			
MRI	DWI, ADC, Perfusion, T2, MRA			△									
	T1, T2, FLAIR, ADC, MRA										○		○
PET					△						○		○
血中サイトカイン濃度					○				○				
末梢血中 CD34 陽性細胞数					○				○				

≪併用禁止治療法≫

以下の治療法は、本臨床研究の評価に影響しますので、治療上やむを得ない場合を除き移植後１ヶ月間は実施しません。

・血管内治療（経皮的血管形成術※5、ステント留置術※6、局所線溶療法※7）
・外科治療（頚動脈内膜剥離術※8、バイパス手術※9など）
・低体温療法※10
・高圧酸素療法
・開頭減圧術
・効果の確立していない試験的療法

※５：経皮的血管形成術ー血管が狭くなったり（狭窄）や塞がってしまったり（閉塞）している部位をバルーンカテーテル（先端に風船がついている）で広げる治療
※６：ステント留置術　ー金属性・網目の筒で狭くなった血管を広げる治療
※７：局所線溶療法　ーカテーテルを用いて、血管が閉塞している部位に直接血栓溶解剤を投与する治療
※８：頚動脈内膜剥離術ー頚動脈を切り開いて、血管の内壁の狭くなった部分を切り取る手術
※９：バイパス手術　ー顔の皮膚の血管と脳の中の血管を直接つなぐ手術
※１０：低体温療法　ー脳内を流れる血液の温度を下げて、脳温を下げる治療法

≪併用薬について≫

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、担当医師の判断により、この病気の再発予防に必要な薬を新たに服用して頂くことがあります。

６．参加する期間はどれくらいですか？

予定参加期間は、登録してから治療開始後６ヶ月間の計 26 週間です。

７．何人ぐらい参加するのでしょうか？

合計１２名の患者さまに参加して頂く予定です。また、本研究の安全性および有効性に関しては、過去に国立循環器病センターにおいて心原性脳塞栓症で入院された患者さまのデータと比較、検討を行います。

８．この臨床研究実施計画書の開示

あなたが、この臨床研究の内容をもっと詳しく知りたいと希望されれば、この臨床研究の計画書をご覧いただくことが出来ます。

９．予想される合併症および健康被害

この病気の通常の経過として以下のような合併症が起こる可能性があります。

① 出血性梗塞　（脳塞栓症の経過中全体の 30%程度は出血性梗塞を合併し、また全体の 5-10%は血腫型出血となり著明な症状悪化を伴う。）
② 脳梗塞再発　（発症２週間以内の再発率は 10－20%程度）
③ 死亡　（脳塞栓症の 10%以上が死亡退院）
④ 脳浮腫　脳梗塞巣の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進による、神経症状の悪化（ほぼ全例に脳浮腫が出現）
⑤ 感染症　呼吸器感染症や泌尿器感染症等（約 10%の患者が肺炎などの重篤な感染症を合併する）
⑥ 消化管出血（脳血管障害患者の約 3%が消化管出血を起こし、その半数が重篤な症状を呈する）
⑦ 肺や他臓器における塞栓症　（脳血管障害患者の約 10%に肺塞栓症を合併する危険性がある）
⑧ 痙攣発作（脳血管障害患者の約 3%が痙攣発作を起こす）
⑨ 血圧低下、血圧上昇による全身症状および神経症状の悪化　(頻度不明)
⑩ 呼吸状態の悪化（頻度不明）

また、今回計画されている治療によって起こる可能性がある健康被害は、以下の通りです。ただし、その他にも予想外の健康被害が起こる可能性も否定できません。

① 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡(全身麻酔による骨髄採取における死亡例の報告はこれまでに日本で数例報告されている)

② 骨髄採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化（全身麻酔下における総量500ml 程度の骨髄液の採取においては 5-7%程度の症例に血圧低下が報告されている）
③ 骨髄採取に伴う、血圧上昇に伴う脳出血（頻度：不明）
④ 骨髄採取に伴う、既存疾患の悪化（頻度：不明）
⑤ 骨髄採取に伴う、疼痛による不穏およびそれに伴う外傷（頻度：不明）
⑥ 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷（頻度：まれ）
⑦ 採取針の破損による障害（0.1%未満）
⑧ 片麻痺や軽度の知覚低下（頻度：まれ）
⑨ 採取部位の皮膚炎（頻度：まれ）
⑩ 菌血症/化膿性仙腸関節炎（頻度：まれ）
⑪ 筋膜性腰痛症（0.1%未満）
⑫ 細胞投与に伴う肺塞栓症、感染症（頻度：不明）
⑬ 抗生物質投与に伴うアレルギー反応、ショック（0.1%未満）
⑭ 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症や過敏症（頻度：まれ）

１０．健康被害が発生した場合

この臨床研究は、科学的な根拠に基づいて計画され慎重に行われますが、もし、臨床研究の期間中あるいは終了時に、あなたに健康被害が生じた場合には、速やかに担当医師が適切な診療と治療を行います。ただし、金銭的な補償はありません。

１１．この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法

この臨床研究に参加しない場合でも、この計画されている治療法以外の、現時点でご提供できる最善の医療を行います。

１２．研究協力者にもたらされる利益及び不利益

利益：

現状では心原性脳塞栓症には有効な治療法はありませんが、骨髄単核球移植を受けることにより、慢性期の機能回復が促進される可能性があります。

不利益：

1. 骨髄採取およびその移植により、先ほど説明させていただいたように合併症や

健康被害が生じる可能性があります。

2. この治療法は新しい治療法のため、その他にも予期しない健康被害が生じる可能性がありあます。

１３．臨床研究の費用負担について

この臨床研究に必要な費用は、厚生労働省の研究費から支出されますが、臨床研究への参加にあたって必要な交通費や食費などに対する支払いは行いません。

１４．知的所有権に関すること

臨床研究の結果について、個々の患者さまにお知らせすることはありませんが、知りたい場合は、担当医師に申し出て下さい。
本臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。そのため、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。本臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、研究者に帰属します。

１５．倫理的配慮

この研究は、倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

１６．個人情報の保護

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

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

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加すること

により、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。また、この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理致します。

この同意書に署名されますと、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたことになります。

１７．余った細胞の取り扱いについて

この研究において発生した余剰細胞は、有害事象発生時における事後調査等のため、産業技術総合科学研究所に５年間保存しますが、研究目的での細胞培養は行いません。その後は完全に処分します。

１８．新たな情報が得られた場合

臨床研究の参加期間中に、本臨床研究の内容に関して、あなた（または代諾者）の臨床研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、臨床研究参加を継続するかどうかについて再度お考え下さい。情報によっては、新たな同意書にご署名いただく場合があります。

１９．臨床研究参加の中止について

以下の場合、担当医師からあなたに臨床研究中止をお願いすることがあります。

① 神経症状の悪化（登録時に比し、NIHSS5 点以上悪化）をきたし、再梗塞、脳ヘルニアの悪化あるいは出血性梗塞の発症が疑われる場合。
② 来院時に比し、NIHSS 改善度が６点以上ある場合。
③ 本人または代諾者が同意を撤回した場合。
④ 登録後、適格規準を満たしていないことが判明した場合。
⑤ 全身状態の悪化またはその他の理由により、担当医師が臨床研究を中止すべきだと判断した場合。

２０．参加に伴い守っていただきたい事項

下記内容を守って担当医師の指示に従ってください。

◆ 予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、速やかに担当医師にご連絡ください。

◆ 他の医師にかかる場合や、薬局等で購入した薬を服用する場合は、事前に担当医師にご相談下さい。

◆ 各種検査・処置を受ける際には指示を守ってください。

２１．研究組織

本臨床研究は、厚生労働省科学研究費補助金：心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療の臨床試験とその発展に関する研究事業です。

本臨床研究は厚生労働省からの助成金を受けて行います。

・主任研究者：所属　　国立循環器病センター　脳血管内科
職・氏名　部長・成冨　博章

２２．問い合わせ

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。

担当診療科（部）　脳血管内科
試験担当医師　職・氏名　室長・田口　明彦
連絡先電話番号　　06-6833-5012(内線 8373)
（時間外電話番号）　06-6833-5015

（説明者）
所　属
氏　名 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
（署名または記名・押印）

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
臨床研究への協力に関する同意書

国立循環器病センター　病院長　殿

私は、当該臨床研究の目的、内容、安全性および危険性等について別紙に基づき説明しました。

平成　　年　　月　　日

説明者

所属

氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（署名または記名、押印）

私(＿＿＿＿＿＿＿＿)は、「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」（主任研究者　成冨博章）に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明をうけ、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

ついては、私自身の自由意思により研究への協力に同意いたします。

□　研究への協力の任意性と撤回の自由	□　この臨床研究に参加しない場合の、他の治療法
□　臨床研究とは	□　研究協力者にもたらされる利益及び不利益
□　この臨床研究の必要性	□　臨床研究の費用負担について
□　この臨床研究の研究目的	□　知的所有権に関すること
□　この臨床研究の研究内容	□　倫理的配慮
□　参加する期間	□　個人情報の保護
□　参加人数	□　余った細胞の取り扱いについて
□　この臨床研究実施計画書の開示	□　新たな情報が得られた場合
□　予想される合併症および健康被害	□　臨床研究参加の中止について
□　健康被害が発生した場合の対処	□　参加に伴い守っていただきたい事項

平成　　年　　月　　日

研究協力者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（署名または記名、押印）

（代諾者の場合）

氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（患者との関係　　）

（署名または記名、押印）

住所　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

電話番号　＿＿＿（　　）＿＿＿＿＿＿＿—＿＿＿

患者様用

輸血および特定生物由来製品使用に関する説明と同意書

今回の治療に際しまして、手術・出血・貧血・出血傾向などにより輸血用血液製剤ならびに特定生物由来製品の必要性が考えられます。

そこで、輸血療法および特定生物由来製品の必要性と危険性について説明いたします。ご理解いただけましたら同意書に署名または捺印してください。また、不安や疑問などがありましたら、いつでも担当医にご相談ください。

1．輸血用血液製剤の使用について

輸血療法は血液中の赤血球や血小板、凝固因子などの量が不足したり、働きが低下している時にその成分を補うことを目的とした補充療法です。赤血球の輸血は貧血となって脳や心臓などが十分働けなくなることを防ぐために、血小板や凝固因子の輸血は傷口をふさぐことで出血を止めるため、あるいは血が止まりにくくなる事を防ぐために必要不可欠な治療です。

輸血の方法には、日本赤十字社より供給される血液製剤（全血製剤、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、濃厚血小板など）などを用いる同種血輸血と、患者様自身の血液を用いる自己血輸血があります。自己血輸血として、貯血式自己血輸血は予定手術の患者様で手術前に貯血が可能な方、また回収式自己血輸血は手術時に出血血液の回収が可能な方にかぎられます。

2．輸血の危険性について

輸血用血液製剤については、梅毒、ウイルス疾患（Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、後天性免疫不全症候群（ＨＩＶ感染症）、成人Ｔ細胞白血病、パルボウイルスＢ19）に関しては事前に血清学的検査がなされています。さらにＢ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ感染症に関しては、血清学的検査に加えて、核酸増幅法が導入され輸血後感染の頻度が著しく低下しています。しかし、これらの事前検査によっても、上記の感染症を完全に防ぐことはできず、１万分の１以下の頻度で発生すると推定されています。また、サイトメガロウイルス、ＥＢウイルス、日本では少ないですがマラリアなどの原虫、現在の検査では検出できない病原体などによる輸血後感染症や血液製剤の細菌汚染の危険性は残っています。

また、輸血により発熱、蕁麻疹等の副作用や、まれにですが溶血反応（赤血球が壊れること）、アレルギー、免疫反応（アナフィラキシーショックなど）、輸血後移植片対宿主病（ＧＶＨＤ：輸血血液に含まれる白血球が患者様の白血球を攻撃し致命的な経過をとる病気）などの副作用が発生する可能性があります。輸血後ＧＶＨＤを防ぐために、自己血と新鮮凍結血漿を除くすべての血液製剤に放射線を照射して輸血を行っていますが緊急時には間に合わない場合があります。また、免疫反応などによる副作用を防ぐために、必要があれば白血球を除くための白血球除去フィルターを使用します。しかしながら、このような対策をとっても副作用は発生することがあります。

3．輸血療法に伴う検査の必要性について

輸血に際しまして、血液の適合性を調べる検査（血液型、不規則抗体、交差適合試験など）を行います。

4．特定生物由来製品の使用について

特定生物由来製品（輸血用血液製剤は除く）は、特定の血漿蛋白や凝固因子などを補充するために使用します。人の血液から赤血球などの血球成分を取り除き、必要な成分だけを精製し、純度と濃度を高めたものです。大きく分けるとアルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢ製剤、フィブリン糊製剤、ハプトグロビン製剤などに分けられます。アルブミン製剤は血管中に水分を保ち、血圧の低下を防いだり、浮腫（むくみ）、腹水を改善するためなどに必要となります。免疫グロブリン製剤は、免疫力を高め、ウイルスや細菌から体を守るためなどに使用します。凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢ製剤、フィブリン糊製剤は出血もしくは血栓（血が固まりやすくなる）傾向を防ぐために必要となります。ハプトグロビン製剤は血管内で赤血球が壊されたときに発生するヘモグロビンを除去し腎臓を保護するために使われます。これらは、重要な働きをもち、他の物質で代用することができません。

5．特定生物由来製品の危険性について

特定生物由来製品は、製造の過程でウイルスの不活化・除去などの処理がなされており、輸血用血液製剤と比較して感染の危険性は低いと考えられています。しかし、未知の病原体による感染の危険性は残っています。不特定多数の方々からの血液を集めて製造していますので、感染因子が混じる危険性が高くなるとされています。また、現在の技術では除去できないパルボウイルスなどの感染の危険性もあります。それ以外に肝機能障害や、血圧低下などのショック状態を起こしたり、発熱、蕁麻疹などの過敏症を起こすことがあります。

6．生物由来製品感染等被害救済制度 注：今回の臨床研究での使用に関しては、この制度は適用されません。

輸血用血液製剤ならびに生物由来製剤の使用により、その製品が原因で感染症などにかかり、入院が必要となったり、障害が発生した場合、その健康被害について救済を行う制度があります。

7．使用記録の保存および提供について

輸血用血液製剤および特定生物由来製品を使用した場合、使用記録と患者様の氏名ならびに住所の記録の20年間の保存が法律により義務づけられています。

輸血用血液製剤および特定生物由来製品の使用により危害が発生する、またはその拡大を防ぐために必要があると認められた場合、個人情報を含む使用記録を使用された方々の利益になるときに限って、製造承認を受けた業者等へ提供することがあります。

8．同意の任意性と撤回の自由について

輸血ならびに特定生物由来製品使用について、同意されるか否か、また同意後に同意を撤回されるか否かは患者様の自由です。しかし、なんらかの理由により同意いただけない場合または同意を撤回される場合は、治療方針の変更が余儀なくされることもあります。

患者様用

輸血および特定生物由来製品使用に関する同意書

国立循環器病センター　病院長殿

私は、＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿様に対して、
手術・出血・貧血・出血傾向・その他（　　**自己骨髄単核球移植**　　）の治療上必要な
[redacted]・特定生物由来製品（どちらかが不必要な場合は ――― で消す）
に関して説明文書に基づき説明を行いました。
使用予定製剤は、別紙のとおりです。

（説明追加事項　　）

平成　　年　　月　　日

国立循環器病センター

医師署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

私は、現在の疾病の診療に関して、上記の説明を受け、十分に理解した上で輸血療法、輸血療法に伴う検査または特定生物由来製品による治療を受けることに同意いたしました。

注：今回の臨床研究での使用に関しては、生物由来製品感染等被害救済制度は適用されません。

1．輸血用血液製剤の使用について　□
2．輸血の危険性について　□
3．輸血療法に伴う検査の必要性について　□
4．特定生物由来製品の使用について　□
5．特定生物由来製品の危険性について　□
6．生物由来製品感染等被害救済制度について　□
7．使用記録の保存および提供について　□
8．同意の任意性と撤回の自由について　□

（同意される部分に✓してください。）

平成　　年　　月　　日

患者署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

代理人（家族等）署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（患者との続柄：　　）

患者様用

患者様に使用するもしくは使用する可能性のあるものは、下記のうち担当医によりチェック（✓）の入れられた製剤です。

輸血用血液製剤一覧

	血液製剤名	献血・非献血	原産国
□	赤血球MAP	献血	日本
□	新鮮凍結血漿	献血	日本
□	濃厚血小板	献血	日本
□	人全血液CPD	献血	日本
□	濃厚血小板HLA	献血	日本
□	合成血	献血	日本
□	白血球除去赤血球	献血	日本
□	洗浄赤血球	献血	日本
□	その他（　　）	献血	日本

特定生物由来製剤一覧

	品名	商品名	献血・非献血	原産国
□	人血清アルブミン	献血アルブミン(5%)－wf	献血	日本
□	人血清アルブミン	献血アルブミン25"化血研"	献血	日本
□	人血清アルブミン	献血アルブミン20"化血研"	献血	日本
□	人血清アルブミン	アルブミナー5%	非献血	米国
□	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン－wf	非献血	米国
□	乾燥抗HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン－ニチヤク	非献血	米国
□	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	献血ベニロン－I	献血	日本
□	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	献血ウェノグロブリン－IH ヨシトミ	献血	日本
□	人ハプトグロビン	ハプトグロビン注－ヨシトミ	非献血	米国
□	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	ノイアート	献血	日本
□	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP	献血	日本
□	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	PPSB-HT「ニチヤク」	献血	日本
□	ヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子	フィブロガミンP	非献血	米国・ドイツ・オーストリア
□	フィブリノゲン加第XIII因子	ボルヒール	献血	日本
□	フィブリノゲン加第XIII因子	ベリプラスト	非献血	米国・ドイツ・オーストリア
□	フィブリノゲン配合剤	タココンブ	非献血	米国・ドイツ・オーストリア
□	トロンビン	トロンビン－ヨシトミ	献血	日本
□	その他（　　）			

（注）献血とは自発的な無償供血を意味します。原産国が日本で献血由来の製剤は、日本赤十字社から供給された原材料を元に製造されたものです。献血、非献血の区別は、採血方法を示すものであり、製剤の安全性の優劣を示すものではありません。

試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

国立循環器病センター 病院長 殿

私(　　)は、貴センターの「**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**」（主任研究者　成冨博章）に関して協力することに同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いします。

記

□当該研究中の試料及び情報を全て破棄、削除してください。
□当該研究終了後の試料及び情報を全て破棄、削除してください。

平成　　年　　月　　日

研究協力者氏名 _____
（署名または記名・押印）

（代諾者の場合）
氏　　名 _____ （協力者との関係　　）
（署名または記名・押印）

住　　所 _____

電話番号 （　　）　　－_____

（以下は国立循環器病センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。）

上記のごとく、_____様（ID番号 _____）から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いします。

研究計画責任者　：　　（署名または記名・押印）

同意の説明を行った医師：

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。
平成　　年　　月　　日
個人情報管理者：　　（署名または記名・押印）

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。
平成　　年　　月　　日
検体管理責任者：　　（署名または記名・押印）

上記の情報が削除されたことを確認しました。
平成　　年　　月　　日
解析責任者：　　（署名または記名・押印）

_____様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。
平成　　年　　月　　日
研究責任者　　：　　（署名または記名・押印）

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
に関する臨床研究への協力に関する同意撤回書

国立循環器病センター　病院長　殿

私は上記臨床研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日：　　年　　月　　日　　本人署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（代諾者の場合）
同意撤回日：　　年　　月　　日　代諾者署名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

本人との続柄：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

試験責任医師または分担医師確認日：

年　　月　　日　　確認者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
（署名または記名、押印）

京都大学医学部附属病院の
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について１

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について・・・・・P110
（ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書（改訂後）・・・・・・P115

○ヒト幹細胞臨床研究のための説明と同意・・・・・・・・・ P165

平成 19 年 9 月 28 日

京都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

京都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．大腿骨骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討
　申請者：京都大学医学部附属病院　病院長　内山　卓
　申請日：平成 19 年 6 月 5 日

１．ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討
申請受理年月日	平成　　19 年　6 月　5 日
審査委員会における審議経過	第 1 回：平成 19 年 7 月 11 日 第 2 回：平成 19 年 8 月 29 日
実施施設及び総括責任者	実施施設：京都大学医学部附属病院 総括責任者：中村孝志
対象疾患	大腿骨頭無腐性壊死
ヒト幹細胞の種類	骨髄間質間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	2 年間　10 症例
治療研究の概要	大腿骨頭無腐性壊死は有効な治療法が確定されていない難治性骨疾患の一つである。本治療研究は、現行の優れた治療法である血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた自己骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する事で壊死骨の再生を図る新規治療法の開発を目指すものである。
その他（外国での状況等）	類似の研究として、ヨーロッパにおいて骨髄単核細胞の壊死部への直接注入が行われた例が報告されている。本研究と類似した骨髄間葉系幹細胞を用いた大腿骨頭壊死に対する治療法も本邦においていくつか施行されているが、治療成績の評価に関する結論は出ていない。

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 19 年 7 月 11 日（水）16:00～18:10

②議事概要

平成１９年 6 月 5 日付けで京都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：大腿骨頭無腐性壊死）について第１回目の審議を行った。

申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性ならびに妥当性等についての審議を行った。

各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本審査委員会の意見）

a）出荷規格としての無菌性試験等の判定と、その結果が投与後に明らかになる場合の対処の仕方について記載いただきたい。

b）被験者の同意が得られて、この治療を行って歩行可能となるまで 16 週程度の期間が必要と考えられる。関節置換術に比較して利点（ＱＯＬ回復までの期間）が疑問である。見解如何。

２）第２回審議

①　開催日時：　平成 19 年 8 月 29 日（水）13:00～15:00

②議事概要

前回の審議における本審査委員会の意見に対し、京都大学医学部附属病院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回目の審議を行った。

申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性の有無について、ならびに倫理性および安全性等にかかる観点から妥当性についての審議を行った。

その結果、大腿骨頭無腐性壊死は有効な治療法が確定されていない難治性骨疾患の一つであり、本治療研究は、現行の優れた治療法である血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた自己骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する事で壊死骨の再生を図る、新規治療法の開発を目指すものである、として新規性が認められた。

また、当該実施計画を概ね了承することとしたが、各委員からの意見につい

ては、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を委員長が確認した後に、持ち回りにて審議を行うこととし、平成 19 年 9 月 28 日了承した。

次回以降の科学技術部会に報告することとした。

（本審査委員会の意見）

a）全患者に核型試験や造腫瘍性試験を行い異常が指摘された場合、必ずしもすべての患者が説明を望むかは疑問である。見解如何。なお当該見解は説明文書中に反映されたい。

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）

- 概要書 3.2 品質管理において「無菌性に関しては下記に示した項目について品質管理を行い、無菌性の保証が得られた際に細胞を出荷する．無菌性を保証できない結果が、細胞出荷前に得られた場合には細胞出荷を取りやめ、原因究明のために保存する．細胞出荷後に得られた場合は、被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理（至適な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掻爬等の外科処置）を行う」と追記。
- 実施計画書 7.2 において「プロトコル治療の中止：なお細胞移植後に上記検査結果が陽性と判定された場合は、被験者にその旨説明し、試験継続の同意が得られた場合は支持療法として創感染に対処する．継続の同意が得られない場合は、移植部を掻爬し、プロトコル治療を中止する。」と追記。
- （従来の人工関節置換術と比べ観察期間が長くなることに対しての回答として）短期的な QOL 回復までの期間に関しては、人工関節置換術がはるかに優れているが、長期的にみれば、関節面の摩耗等による再置換術の必要性、脱臼防止のための ADL 制限、遅発性感染等、人工関節置換術は様々なリスクをもつものであり、本治療試験おいて有効性が実証されれば、長期的な QOL という点で新規治療法は人工関節置換術を凌ぐものであると考える。

（患者説明文書および同意文書）

- 説明文書 8.④ C)「但し、あなたが結果を知りたくなければ通知しませんので、同意書にあなたの意思を記入して下さい。」と明記。
- 細胞移植同意書において、移植細胞に対する染色体検査等の腫瘍発生に関する検査結果の通知の希望、不希望を選択できるよう明記した。

上記のとおり研究実施計画書が適切に改められた。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

京都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：大腿骨頭無腐性壊死）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１９年　６月　１日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所　在　地	京都府京都市左京区聖護院川原町 54　（郵便番号　606-8507）
	名　　称	京都大学医学部附属病院　075-751-3111（電話番号） 075-751-4228（FAX 番号）
	研究機関の長 役職名・氏名	京都大学医学部付属病院　病院長　内山　卓

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
大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討	京都大学大学院医学研究科・整形外科教授 中村　孝志

大腿骨頭無腐性壊死患者に対する

骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討

臨床試験計画書

研究責任者　　：京都大学大学院医学研究科 整形外科学　　中村　孝志
副研究責任者　：京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野　　戸口田淳也

2007.09.14 初版作成

目次

0. シェーマ 3
1. 目的 4
2. 背景と根拠 4
3. 移植細胞・薬剤・医療材料情報 7
4. 診断基準および病期・病型分類 10
5. 適格規準 11
6. 登録 12
7. 治療計画 13
8. 有害事象の評価・報告 18
9. 観察・検査・報告項目とスケジュール 20
10. 目標症例数と試験期間 26
11. エンドポイントの定義 26
12. 統計学的考察 28
13. 症例報告書の記入と提出 29
14. 独立データモニタリング委員会 30
15. 倫理的事項 31
16. 試験の費用負担 34
17. プロトコルの承認と改訂 34
18. 試験の早期中止と終了 34
19. 記録の保存 35
20. 研究成果の帰属と結果の公表 36
21. 研究組織 37
22. 文献 38
23. Appendix 41

0. シェーマ

主な適格規準

1. Stage 3Aまたは3Bの大腿骨頭壊死患者
2. 20才以上60才未満の患者

↓

インフォームド・コンセント

↓

登録

↓

自己血清調製のための末梢血採取（400ml×2 回）（移植日の 6～10 週前までの間）

↓

骨髄液の採取（100ml）（移植日の 4 週～8 週間前までの間）

↓

間葉系幹細胞の単離・培養（予定細胞数 5×10^{7}）

↓

手術治療（病巣掻爬＋血管柄付骨移植＋人工骨移植）＋　間葉系幹細胞移植

↓

間葉系幹細胞移植後 2 年まで追跡

目標症例数：　10 例

登録期間：　2007 年 8 月～2009 年 7 月

試験期間：　登録開始～最終症例の移植後 2 年

試験デザインの概略

・試験の相：第I-II相　　・ランダム化：無
・盲検化レベル：非盲検

1. 目的

大腿骨頭無腐性壊死に対して、従来の血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する骨再生治療の安全性および臨床効果を評価する．主要エンドポイントは手術前と術後2年目における病期、副次エンドポイントは手術前、術後1年目及び術後2年目における罹患骨内の海綿骨量と日本整形外科学会股関節機能判定基準に基づく評価点数とする．

2. 背景と根拠

2.1. 無腐性骨壊死について

無腐性骨壊死とは特定の部位の骨組織が、感染症以外の何らかの理由により壊死に陥り、そのため力学的に脆弱となり、圧潰陥没変形を生じ、更に二次的に軟骨病変が引き起こされ、関節症に至る疾患群をさす [1)]．原因としては薬剤あるいは外傷後の二次性傷害があげられるが、大半は原因不明である [1)]．全ての骨に発生しうるが、臨床上の疾患概念が確立されているものとしては、主として小児期に発生するものとして大腿骨近位骨端部（ペルテス病）、踵骨骨端部（シーバー病）、足舟状骨（ケーラー病）、中足骨骨頭（フライバーグあるいは第 2 ケーラー病）があり、成人発生部位としては、月状骨（キーンベック病）、手舟状骨、大腿骨骨頭、距骨が上げられる．小児期のものは、特発性と考えられるものが大部分であるが、成人の舟状骨や距骨に発生するものは何らかの外傷後に発症することが多い．このように病因は個々の疾患において異なるが、共通した病態としては、何らかの機械的ストレスあるいは全身的な要因により、局所微小血管内に塞栓が発生し骨髄内血行が阻害され、骨組織が壊死に至る機序が想定されている [1)]．
大腿骨頭無腐性壊死は、特発性と続発性に分類され、二次性の原因としては、ステロイド使用、アルコール多飲等が挙げられる．男女比は 1.2 対 1 で 30 才から 50 才に好発する．無治療での自然経過は荷重部に壊死が認められる場合 94%以上が骨頭の圧壊、陥没などが進行し、強い疼痛のため日常生活にも多くの支障をきたすようになる [2)]．
本疾患は骨壊死疾患群の中でも、臨床経過が把握され、画像判定による病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した．

2.2. 無腐性骨壊死の治療

無腐性骨壊死の自然経過は、局所の血行状態と壊死骨組織の再生能力により大きく異なる．例えば小児期のシーバー病やケーラー病では適切な保存治療で、全例が変形を残さず治癒するのに対し、大腿骨頚部骨折や距骨骨折後の骨壊死の自然治癒の可能性は著しく低く、本試験における対象疾患である大腿骨頭壊死の場合も、自然治癒は極めて稀である．また自家骨移植術等の通常の骨再生を目指した治療法の成績は著しく不良である [3)]．このような理由から大腿骨頭壊死症は、厚生労働省から難治性疾患に指定されており、研究班が構成され、病態解明及び治療法の開発が進められている．

2.3. 大腿骨頭無腐性壊死に対する治療法

経過観察のみでは 94%以上の症例で骨頭の圧壊が進行し [2)]、免荷を行っても 80%以上の症例で圧壊が進行することから保存的治療は無効とされ手術治療の適応になることが

多い[4]. 大腿骨頭壊死は進行期には変形性股関節の像を呈し、人工股関節の適応となる. 人工関節の耐用期間を考慮すれば、病期の進行を防ぐ外科的手法は意義があるものであり、いくつかの試みが試行されてきた. 機械的ストレス軽減を目的として大腿骨頭回転骨切術が本邦において考案施行されてきたが[5]、適切な症例選択、正確な手術手技が必要であり、その成績が一定していない[6-8]. より保存的な治療法として骨髄内圧の軽減を目的とした骨生検針による減圧術が行われてきたが[4,9]、現在ではその有効性は疑問視されている[10]. 血行再建術としては血管柄付き腸骨あるいは腓骨移植術が行われている[11,12]. 本試験治療で採用する予定の腸骨移植術の臨床成績は、Ishizaka、藤原、Eisenschenk、及びHasegawaらが報告している[13-16]. なかでもEisenschenkらは90関節と多数例の平均経過観察期間5年での成績を述べており、全体のSteinberg分類での病期進行率は51%、つまり約半数の症例において病期が進行したと述べている[15]. 藤原らの38関節、平均4年での進行率は31%[14]、Hasegawaらの31関節[16]、平均5年での進行率は54%、そしてIshizukaらの31関節、平均6年での進行率は48%であり[13]、経過観察期間を考慮するとほぼ同等な成績であると判断できる. 総合的に判定すると腸骨移植術はstage IIまでの症例の約半数で5年時点までは病期の進行を予防する効果はあるが、完全な骨再生は得られず、その後も経時的に病期が進行する可能性があると考えられる. 腓骨移植術との比較に関しては、腓骨移植術の成績にばらつきが多いため困難であるが[17,18]、基本的には同等と考えられ、血行再建に更になんらかの積極的に骨再生を促進する要素を加えることが、成績改善には必要であると想定される.

2.4. 骨髄間葉系幹細胞について

以上の骨壊死病態に対する現行治療法の共通した課題として、壊死骨組織内では骨組織の再生を担う細胞が不足しているため、再生まで長時間必要とし、かつ不十分であることが挙げられる. すなわち骨組織再生を促進する能力をもつ細胞を積極的に移植することが、この問題点を解決する有力な方法であると考えられる. そのような再生能力をもった細胞として臨床応用に向けて有力視されているのが骨髄間質に存在し、骨、軟骨、脂肪等の間葉系細胞に分化する能力をもつ間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell、MSC)である[19]. MSCは同じく骨髄に存在する造血幹細胞のような組織幹細胞として位置付けられている細胞であるが、造血幹細胞におけるCD34陽性かつCD38陰性というような特定の細胞表面マーカーが同定されておらず、その生物学的本態に関しては、未解明な点の多い細胞である. しかし既にその臨床応用は開始されており、安全性に問題があるとの報告は挙がっていない[20].

2.5. 骨髄間葉系幹細胞を用いた骨壊死の治療について

骨壊死病態に対してMSCを用いた治療は、大腿骨頭壊死への応用が二つのグループより報告されている. 但し、いずれも骨髄採取液から有核細胞分画を単離・濃縮したものを用いたものであり、ex vivoでの培養を経たものではない. Hernigouらは、1990年から1996年の間に189関節に対して、減圧術と同時に、濃縮骨髄液30mlを経皮的に壊死部に注入する治療法を行い、平均観察期間7年のデータを2002年に発表した[21]. それによれば術前にSteinberg分類[22]で、stage 3及び4であった44関節は全例病期が進行したが、stage 1及び2の145関節では進行率が29%であったと報告している. この報

告では対照治療群は設置されていないため、厳密な比較は不可能であるが、血管柄付腸骨移植術での stage 2 の進行率が約 50%であることを考慮すると優れたものであると評価できる[13-16]．2005 年に Gangji らは同様の手技を用いて減圧術のみを施行した関節(8 関節）を対照群とした試験群 10 関節の前向き二重盲験比較試験の結果を報告した[23]、治療後 2 年の時点で病期進行率は対照群が 63%（5/8 関節）であったのに対し、試験群は 10%（1/10 関節）に留まっており、臨床成績も優れていたと報告した．症例数は少なく、観察期間も短期であるが、前向き試験でも有効性が示されたことは意義深いと考えられる．さらに Hernigou らは移植した有核細胞のコロニー形成能（1 個の細胞が増殖して細胞集簇を形成する能力．一定数の細胞をプラスチックディッシュに播種し、一定期間後に、形成されたコロニー数を計測し、コロニー形成単位として評価する．本試験では、骨髄間質細胞を標的としているので、繊維芽細胞コロニー形成単位(Colony forming unit-fibroblast, CFU-F)として計測する）には、基礎病態により大きな相違があり、CFU-F と治療成績が相関していることを示しており、移植細胞が骨再生に寄与していると述べている[21]．この事実は、培養系を介さない濃縮骨髄液を用いた治療では含有される細胞数が不確定であり、一定の治療成績が得られないことを意味する．

2.6. これまでの準備状況について

2.6.1. 前臨床試験におけるヒト骨髄間質細胞の培養

医学部医の倫理委員会の承認を得た実験として、脊椎固定術等の腸骨移植を必要とす（る手術を受ける予定の患者に対し、研究内容を説明し、協力の同意書を得た後に、採骨の際に骨髄液を採取し、MSC を分離、培養する実験を行った．現在まで約 40 例の培養実験を施行しており、実験開始当初 3 例において、培養継続が不能となったが、第 10 症例以降の培養不能例はなく、全て 4 週以上培養継続が可能であった．全例において骨分化能を有した細胞であることが確認されている．通常は胎仔血清を用いて実験を行っているが、臨床応用に向けて、ヒト血清でも培養可能なことを示すため、前臨床試験として成人ヒト 0 型血清を用いた培養を行い、他家ヒト血清添加でも胎仔血清添加の場合と同様に、細胞は増殖し、かつ分化能は維持されていることを確認した．更に一旦凍結保存した細胞が、溶解後、再増殖可能であり、かつ分化能も維持していることも確認している．末梢血からの血清単離及び冷凍保存、更に溶解した血清を用いた培養が可能であることも確認している．

2.6.2. 大型動物モデルでの治療実験

大型動物で MSC を用いた治療法の有効性を検証するために、ビーグル犬を用いて壊死骨モデルを作成し、その治療実験を行った[24]．イヌ腸骨より骨髄液を採取し、有核細胞分画を単離し、約 3 週間の培養により 1×10^7 個の細胞を確保した後、ヒト月状骨に相当するイヌ月状舟状骨の骨髄内海綿骨を可及的に掻爬し、液体窒素処理を繰り返して残存する海綿骨を壊死状態とした後、壊死部に吸収性人工骨材料であるベータリン酸カルシウム(β-TCP)と間葉系幹細胞を混合移植し、最後に開窓部の骨皮質に橈骨遠位端より血管柄付き骨弁を移植した．対照とした細胞移植を施行しなかった群及び線維芽細胞を移植した群では、月状骨は圧潰変形を生じ、壊死部の骨組織再生も極めて乏しいものであったのに対し、MSC 移植群では、術後約 4 週の時点で、画像及び組織学的所見で、良好

な骨組織の再生像が得られ、変形も認められなかった．移植細胞の採取・培養過程において、実験中止に至るような事象の発生はなく、移植後も最長6ヶ月間の観察期間中に局所の炎症、腫脹、その他特筆すべき全身症状の発生は認められなかった．最終時点での剖検所見においても、移植部には異常所見は検出されなかった．

2.7. これまでのヒト幹細胞臨床研究と比較した新規性について

申請者らは以上の実験により、ヒト骨髄より採取したMSCを含む細胞群が成人ヒト血清を用いて分化能を有したまま培養することが可能であること、MSC移植を併用することで骨再生が著しく促進され、荷重骨であっても圧潰することなく、再生が生じることを確認した．前項2.5.に記載した濃縮骨髄液移植術と比較して下記の利点があると考えられる．

1. 体外細胞培養工程により移植細胞数を均一化することで、細胞移植の効果を正確に判定できること
2. 直視下に細胞移植操作を行うことで、確実に細胞を病巣部に供給できること．
3. 人工骨移植を併用することで、骨再生の足場を供給できること
4. 血管柄付骨移植術を併用することで、骨形成細胞の増殖に必要な血流及び骨組織の改変に必要な破骨細胞系の細胞を供給できること．

したがって、本研究はヒト幹細胞を用いた臨床研究として新規性が認められるものと考え、骨壊死病態の代表的なものである大腿骨頭無腐性壊死に対するMSCの移植を臨床試験として企画した．

3. 移植細胞・薬剤・医療材料情報

以下に本試験で用いる移植細胞及び使用薬剤に関する情報を示す．詳細は概要書を参照のこと．

3.1. 間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cell, MSC）

3.1.1. 概要

本研究で使用するMSCは、腸骨より採取した骨髄液より分離された有核細胞のうち、プラスチック基盤の培養皿でコロニーを形成して、付着増殖する細胞集団に含まれている細胞と定義する．特定の培養条件で、in vitroで骨、軟骨及び脂肪細胞の特質を発現する細胞に誘導可能な細胞である．骨髄機能が抑制されている場合を除けば、年齢、性差を特に問わず、平均12日の培養で骨髄液1mlあたり約1×10^7個まで増殖可能であり、牛胎仔血清および成人ヒト由来血清で培養可能である．培養後4週の時点までは骨、軟骨及び脂肪への分化能は維持されていることが確認されている．最低6ヶ月間は凍結保存可能であり、解凍後も90%以上の増殖能及び分化能は維持されている．培養細胞の単離、凍結、解凍、出荷時に細菌検査、真菌検査、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン測定を実施し、これらが5EU/kg/doseであることを保証し移植に用いる．（以上のデータは申請者らの研究に基づくもので、現在投稿準備中である．）

3.1.2. 毒性

本研究で使用するMSCは、自家細胞であり、免疫学的な毒性は発生しない．培養工程を経ても、免疫原性には変化を認められていない．また培養液等の影響により、組織刺激性等の毒性を獲得したとの報告もない．長期培養工程(4ヶ月以上)を経ることにより、

形質転換する可能性が報告されているが[25]、本試験での培養期間内に形質転換細胞が出現した報告はなく、これまで実際に移植細胞より腫瘍性病変が発生したとの報告はない.

3.1.3. 生体内動態

移植 MSC が移植後、どの程度の期間生存するのか、同等の分化能力をもつ MSC を娘細胞として産生するのか等の詳細な生体内動態は解明されていない. 標識細胞を用いた動物実験では、経静脈的に投与された場合、骨髄を始め種々の組織内に生着し、個々の組織細胞に変化していることが報告されている[26,27]. 局所に投与された場合、骨、軟骨等の目的とする組織の形成に関与していることが報告されている[24,28].

3.1.4. 品質管理

骨髄細胞から分離された細胞が MSC の性質を有する細胞であることを確認するために、その指標として細胞の分化能、増殖能を確認する. 分化能については、これまでに報告された分化誘導法に従い[18]、軟骨、骨、脂肪への分化誘導し確認を行う. またプラスチックデイッシュへの付着能の判定を細胞分離後 2 週で CFU-F 測定[21]により行う. 増殖能の確認は分離後 3 週間の通常培養を行い､3 週の時点で規定細胞数に達しない場合に、分離した有核細胞が増殖能を有しない細胞であると判断する. また凍結保存後、解凍を行った際に 50%以上の生存が確認されない場合に凍結された細胞の生存能がないものと判断する.

培養過程における細胞の感染の有無を培養開始時、細胞凍結時、細胞解凍時、細胞出荷時に細菌培養、真菌培養、マイコプラズマ否定検査、エンドトキシン測定によりチェックする.

3.1.5. 品質保証

分化能（骨、軟骨、脂肪)、CFU-F については現在 MSC の標準値が設定されていないため、定性的結果で品質保証を行う. 増殖能については培養開始 3 週の時点で規定細胞数に増殖した事で品質保証を行う.

移植に用いる細胞の安全性保証として核型解析及び免疫不全マウスへの接種に造腫瘍性解析を症例ごとに行う。ただし、いずれの解析もその結果は移植後に判明するため、上記無菌性検証試験の如く、出荷判定には用いない。またいずれも陽性所見と発癌リスクとの関連性を明確に示す既存の報告はなく、直ちにプロトコル治療中止に結びつける科学的根拠はないと考えられる。従って陽性所見が得られた場合は、結果を被験者に説明し、その上でプロトコル治療の継続・中止を協議するものとする。

3.2. 医療材料

3.2.1. 人工骨

β−リン酸三カルシウム(商品名：Osferion、オスフェリオン、オリンパス工業)

①概要：β−リン酸三カルシウムを材料とした人工骨補填材であり、壊死骨掻爬後の空隙に補填する. 移植細胞を掻爬空間に均等に播種させるための足場となる. また骨再生の場も提供し、海綿骨再生に伴い、破骨細胞により吸収され自家骨組織に置換される. 保険適応を受けた骨補填剤として、1999 年より販売が開始され、現在最も

広く使用されている人工骨である。良性骨腫瘍の治療後の骨欠損部など、本試験研究で対象とする骨欠損部に類似した病態に使用されており、標準的人工骨材料として評価されている.

②毒性：細胞毒性試験・急性毒性試験・発熱性物質試験・溶血性試験・皮膚感作試験・細菌による変異原性試験のいずれにおいても異常所見は認められていない.

3.3. 薬剤

3.3.1. 培地

αMEM (alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium、L-アラニル、 L-グルタミン含有、 Invitrogen Co.)

①概要：L-グルタミン含有の細胞培養用培地であり、間葉系幹細胞培養に用いる.

②毒性：液体培地については細胞障害毒性および増殖の試験を行っている. 微生物試験についてもバクテリアや菌類やマイコプラズマは存在しない. 浸透圧、pH についても製品仕様に違わないことを確認している.. current good manufacturing practice (以下 cGMP) グレードの認可を米国 FDA から受けており、品質管理は CCMT で行う.

3.3.2. リコンビナントトリプシン/EDTA 混合液

TrypLE Select (Invitrogen Co.)

①概要：組換えプロテアーゼであり、接着性細胞の解離に用いる.

②毒性：cGMP グレードの認可を米国 FDA から受けており、品質管理は CCMT で行う.

3.3.3. 細胞凍結保存

CP-1 (ヒト血清アルブミン含有, 極東製薬)

①概要：細胞凍害保護液であり、細胞冷凍保存に用いる. 医薬品と同等とされ、人体への投与が広く行われている.

②毒性：無菌性が保証されており、エンドトキシンなどの品質検査は CCMT で行う.

3.3.4. 細胞洗浄液

PBS (Phosphate Buffered Saline、リン酸緩衝化生理食塩水、 pH7.4、without calcium chloride、without magnesium chloride、Invitrogen Co.)

①概要：生理食塩水であり、細胞洗浄に用いる.

②毒性：cGMP グレードの認可を米国 FDA から受けており、品質管理は CCMT で行う.

3.3.5. 抗生剤

Penicillin-streptomycin (Invitrogen Co.)

①概要：細胞培養培地における哺乳類細胞に由来する広範な汚染菌の予防管理および除去に有用な抗生物質である. 適用範囲：グラム陽性菌、グラム陰性菌　組成：ペニシリン 5000 単位/mL、ストレプトマイシン 5000μg/mL、0.85%食塩水.

②毒性：薬剤として投与する場合、通常ベンジルペニシリンとして筋肉注射で 120 万単位/日以上、ストレプトマイシンとして筋肉注射で 1g/日である. 培養終了後ペニシ

リンやストレプトマイシンを含有した培養液はすべて廃棄するので体内にはほとんど入らない．そのため、本剤による有害事象の可能性は極めて低いと考える．

3.3.6. ヘパリン

ノボヘパリン(持田製薬)

①概要：通常、汎発性血管内血液凝固症候群の治療、体外循環装置使用時、血管カテーテル挿入時、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止に用いる．本目的では骨髄液採取時の骨髄液の凝固予防に用いる．組成 1000 単位/mL

②毒性：薬剤として投与する場合、通常ヘパリンナトリウムとして筋肉注射 5000 単位である．有核細胞の分離後ノボヘパリンを含有した骨髄液、培養液はすべて廃棄するので体内にはほとんど入らない．そのため、本剤による有害事象の可能性は極めて低いと考える．

3.3.7. 増血剤

エスポー(キリンビール株式会社)

①概要：通常、腎性貧血、800mL 以上の自己血貯血を行う際に用いる．ヒトエリスロポエチン製剤である．24000 単位を用いる．

②毒性：0.1%以下の頻度でエリスロポチン過敏症による血圧上昇、動悸、消化器症状が有る．そのため、本剤による有害事象の可能性は極めて低いと考える．

3.3.8. 生理食塩水

生理食塩水(扶桑薬品)

① 概要：通常、注射用医薬品の希釈、溶解に用い、静脈内注射又は点滴静注する．移植細胞の懸濁に用いる．20mL スノープルを用いる．

②毒性：大量を急速投与すると血清電解質異常、うっ血性心不全、浮腫、アシドーシスがおこる．今回は少量の生理食塩水を移植の際の細胞懸濁に用いる．そのため、本剤による有害事象の可能性は極めて低いと考える．

4. 診断基準および病期・病型分類

4.1. 大腿骨頭無腐性壊死の定義および診断基準

大腿骨頭無腐性壊死とは、感染症以外の何らかの理由により大腿骨頭内の海綿骨が壊死に陥った病態である．臨床所見としては股関節の疼痛、可動域制限が認められる．単純 X 線において、骨頭の骨折像、骨硬化像、嚢腫様変化等を認め、MRI にて T1 及び T2 強調画像共に低信号を示す．

4.2.病期分類

厚生労働省の研究班による病期分類と病型分類を用いて適格症例を選出するが、海外の既報と治療成績を比較するために、Steinberg分類による病期判定も施行する[22]．

4.2.1.病期分類

1）厚生労働省素案

Stage 1:　X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラフィー、または病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2:　X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰のない時期

Stage 3:　骨頭の圧潰があるが、関節列隙は保たれている時期

Stage 3A：圧潰が3mm未満の時期

Stage 3B：圧潰が3mm以上の時期

Stage 4:　明らかな関節症変化が出現する時期

2）Steinberg分類

Stage 0:　X線、骨シンチ及びMRIで正常あるいは診断所見なし.

Stage 1:　X線は正常であるが、骨シンチあるいは/及びMRIで異常所見を認める.

Stage 2:　X線で骨頭内に嚢胞及び硬化像を認める.

Stage 3:　軟骨下骨の陥没によるクレッセント徴候の出現

Stage 4:　大腿骨頭の扁平化

Stage 5:　臼蓋側の変化の有無を問わない関節裂隙の狭小化

Stage 6:　進行期退行性変化

なお、それぞれのＸ線所見は下記のように定義されている.

帯状硬化像：骨頭内の帯状にＸ線透過性が減少し、骨稜構造が不鮮明となった像

圧潰像：正常では円弧状を呈する骨頭関節面が部分的に平坦になった像

関節症変化：関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像あるいは嚢胞像、関節面の不整、骨棘形成等の変化

クレッセント徴候：骨頭内の三日月状の硬化像

扁平化：正常ではほぼ球状を呈する骨頭が扁平化すること

4.2.2.病型分類

Type A:　壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B:　壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3以上2/3未満の範囲に存在するもの

Type C:　壊死域が臼蓋荷重面の内側2/3以上に及ぶもの

Type C-1:　壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2:　壊死域の外側端が臼蓋縁を越えるもの

5. 適格規準

以下の選択規準をすべて満たし、かつ以下の除外規準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する.

5.1. 選択規準

1）厚生労働省素案で病期がStage 3A及び3Bの大腿骨頭無腐性壊死の患者

2）症例登録時において20才以上60才未満の患者

3) 本人より文書同意が得られている患者

5.2. 除外規準

1) 過去に当該骨に外科的治療を受けた患者
2) 重度の喫煙歴(Brinkman index>600)を過去あるいは/及び現在有する患者
(Brinkman index ＝1日の本数×年数)
3) ワーファリンの中断が不可能な患者
4) 登録前2週間以内のHbA1cが9.0%以上のコントロール不良の糖尿病患者
5) 閉塞性動脈硬化症の患者
6) 妊娠中、授乳中および妊娠の可能性のある患者
7) 現在治療中の悪性新生物を有する患者
8) 心筋梗塞、脳梗塞発症後6ヶ月未満の患者
9) 関節リウマチの患者
10) 透析中の患者
11) 血液疾患（白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形性症候群）を合併する患者
12) 合併疾患による余命が1年以内と考えられる患者
13) 活動性感染症患者（HBV、HCV、梅毒、HTLV-1、HIV陽性の患者を含む）
14) 登録前2週間以内の収縮期血圧が90mmHg未満である患者
15) 登録前2週間以内の体重が40kg未満である患者
16) 登録前2週間以内の下記臨床検査において骨髄機能の低下を認める患者
（好中球＜1,500/mm^3、Hb<11.0 g/dL（男性）、Hb<10.0 g/dL（女性）、Plt<10万/mm^3）
17) 登録時点より3ヶ月前以内に治療の有効性に影響を与える可能性のある下記治療薬の処方変更（減量・中止を除く）があった患者.
① 骨粗鬆治療薬：活性型ビタミンD_3製剤、ホルモン製剤、ビスフォスフォネート製剤、乳酸カルシウム製剤、及びその他の骨粗鬆症に対して薬効が認められてい る薬剤
②ステロイド剤
18) その他、試験担当医師が不適当と判断した患者

6. 登録

6.1. 施設登録

1) 本研究は京都大学医学部附属病院の単施設で行う.試験責任医師は、京都大学医学部医の倫理審査委員会での承認が得られた後、「倫理審査委員会承認連絡書」および「試験担当医師一覧」をコピーし、必要事項を記入の上データセンターに FAX で送付する.
2) データセンターは施設登録を行い、「施設登録完了連絡書」を試験責任医師に FAX で送付する.

6.2. 症例登録

1) 試験責任/分担医師は、患者が適格基準を満たす場合、症例検討会に諮り、本治療の

対象として適切であると判定された場合に、証人看護師と共にインフォームド・コンセント手続きに入る.

2) 試験責任／分担医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを取得し、適格性を判断するために必要な検査を実施する.

3) 試験責任／分担医師は「症例登録票」をコピーし、必要事項を記入の上データセンターに FAX で送付する.

4) データセンターは、症例登録票の記載内容に基づいて適格性を判定する.「症例登録確認書」または「不適格連絡書」を試験責任／分担医師に FAX し、適格性の結果を知らせる.

5) 適格と判定された場合、試験責任／分担医師はプロトコル治療を開始する.

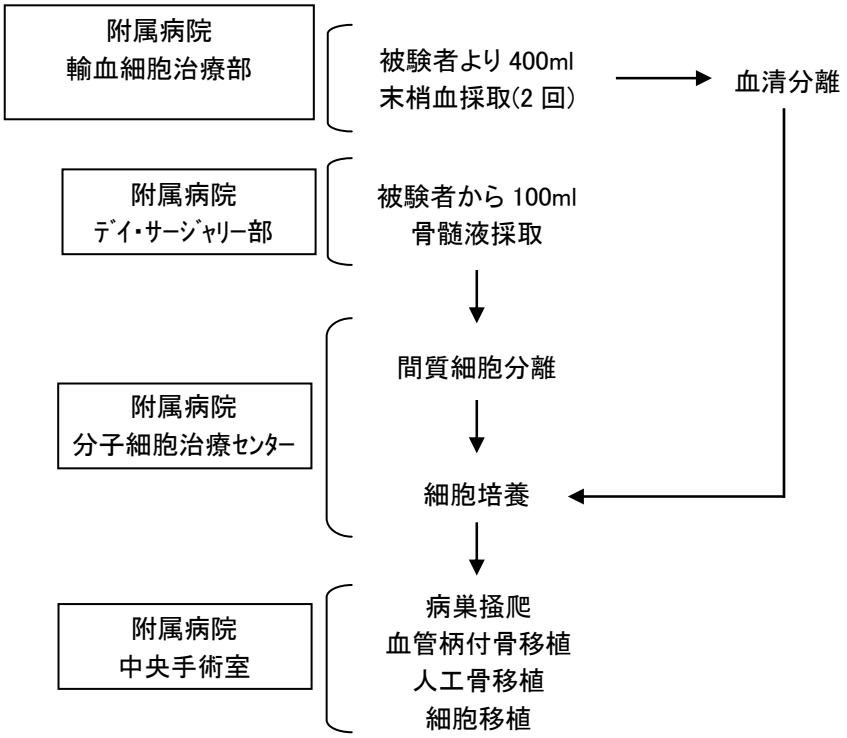
6) 症例登録後、試験責任／分担医師は、送付した「症例登録票」および受領した「症例登録確認書」または「不適格連絡書」をカルテと共に保管する.

7. 治療計画

7.1. プロトコル治療

プロトコル治療は症例登録後2週間以内に開始する.

7.1.0. 治療のスキーム



7.1.1. 自己血清調製（外来）

1) 採取時期・場所

移植術日の6～10週前の間までに1週間以上の間隔をあけて2回、医学部附属病院輸

血細胞治療部において行う.

①第1回：移植日の8～10週前の間に行う．採取当日に血球検査および血圧測定を行いHb値が男性で11.0g/dL未満、女性で10.0g/dL未満あるいは収縮期血圧90mmHg未満であれば採取を延期し、1週後に再度採取を試みる．再び採取前に血球検査および血圧測定を行い、条件を満たしている場合は採取し、満たしていない場合は試験を中止する.

②第2回：第1回の採取日より1週間以上の間隔をあけ、かつ移植日の7～9週前の間に行う．採取当日に血球検査および血圧測定を行い男性で11.0g/dL未満、女性で10.0g/dL未満あるいは収縮期血圧90mmHg未満であれば採取を中止し、エスポー(24000単位)を皮下注射する.

③第3回：第2回が中止となった場合、1週間以上の間隔をあけ、かつ移植日の6～8週前の間に第3回の採取を行う．採取当日に血球検査および血圧測定を行い男性で11.0g/dL未満、女性で10.0g/dL未満あるいは収縮期血圧90mmHg未満であれば採取を中止し、試験を中止する.

2）採取方法

左右何れかの肘窩部皮静脈より、血液バッグを用いて400mlの採血を行い、200mlの血清を分離する.採取前のHb値が14.0g/dL 以下であれば､採血後はエスポー(24000単位）を皮下注射する。採取した血清はCCMTの冷凍保管庫において-20℃で冷凍保存する.

（詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.）

7.1.2. 骨髄液採取（外来）

1）採取時期・場所

移植術予定日の4週～8週前の間に、医学部附属病院デイ・サージャリー診療部の手術室において試験担当医師あるいは試験細胞作成者が採取する.

2）採取方法

① 麻酔科医により全身麻酔を施した後、腹臥位とする.

② 予め1mLのヘパリン(1,000U/mL)を入れた20mlのシリンジを用意する.

③ 腹臥位の患者の片側腸骨に骨髄採取針を刺入し、固定が得られた上で②のシリンジを取り付け、陰圧をかけて骨髄を10mL吸引採取する.

④ 約10ml採取後、シリンジを別のものに交換し、深さを変え、再度吸引採取を繰り返す．この操作を、陰圧をかけても骨髄が吸引できなくなるまで繰り返す.

⑤ 骨髄採取針を抜去し、他の部位より刺入し、同様の操作を行う.

⑥対側の腸骨稜から同様の操作を行い、合計100mlの骨髄液が採取された時点で終了する.

7.1.3. 細胞培養施設への運搬

7.1.2で採取した骨髄液は、滅菌袋に入れ、速やかに試験細胞作成者がCCMTに運搬する．運搬時の温度は常温（20℃～25℃）とする.

7.1.4. 移植細胞（MSC）の調製

細胞の調製・保存・運搬については製造管理者の監督の下、製造管理責任者または試験細胞作成者が行う.

1）細胞の分離・培養

CCMTに搬送後直ちに、骨髄液からMSCを単離し、培養を開始する．培養は骨髄液採取後20日まで※とし、6.0×10^7個以上の細胞が確保できた時点で、培養を終了する.

詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.

※この期間中に細胞数が必要細胞数まで達さない場合、細胞の品質を保証することが出来ないため.

2）細胞の凍結保存

予定数に到達後、培養皿よりMSCを回収、速やかに凍結する．凍結細胞は、 CCMT内の冷凍保管庫にある-150℃の超低温漕保存容器内にて保管する．細胞の取り違えがないように照合認識システム（メルコードシステム®）と台帳を用いて製造管理者が管理する.

詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.

3）凍結細胞の解凍・再培養

移植術予定日の7日前に、超低温漕保存容器内から凍結細胞を取り出し、37℃のヒートブロックで解凍する．解凍後、培養を再び開始する.

詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.

4）移植細胞の調製

手術当日、細胞移植術の施行30分前に、PBSにて細胞を洗浄後、リコンビナントトリプシン/EDTA混合液を加え、培養皿から細胞を回収する.細胞数を5.0×10^7個に調製し1.0mLの生理食塩水に懸濁し、滅菌チューブに移す.

5）細胞の品質確認

3.1に準じて細胞の品質を確認する.

6)余剰細胞の取り扱い

余剰細胞は手術延期時の移植用及び細胞の品質管理用にCCMT内で凍結保存する．保存にあたっては細胞の取り違えがないように照合認識システム（メルコードシステム®）と台帳を用いて製造管理者が管理する.

① 手術延期時の移植用

1）移植細胞の解凍・培養再開後に患者の理由により手術が延期された際には予定移植細胞は破棄する.

2）再度、設定された移植日に合わせて凍結時の余剰細胞を解凍し、移植に用いる.

② 細胞の品質管理用

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづいて、10年間 CCMT内で凍結保存し、何らかの理由により、解析が必要となった場合に備える.

保存期間を過ぎた余剰細胞については匿名のまま（誰の細胞か分からない状態で）密閉容器にいれて廃棄または焼却処分を行う。

7.1.5. 細胞移植施設への運搬

7.1.4.で調製した移植細胞入り滅菌チューブを滅菌袋に入れ、速やかに試験細胞作成者（CCMTスタッフ）が手術室に運搬する．運搬時の温度は常温（20ー25℃）とする.

7.1.6. 手術（入院）

1）病巣掻爬術

大腿骨頚部前方部に約40×20mmの開窓を行い、壊死骨を鋭匙、ドリルを用いて掻爬する.

2）血管柄付骨片作成

①深腸骨回旋動静脈を周囲組織から剥離する.

②深腸骨回旋動静脈の前上腸骨棘付着部を同定し、この付着部を含む約50×20mmの骨片を採取する.

③骨片からの出血を確認する.

④血管柄を付着させたまま骨片を回旋させ、血管周囲を剥離し大腿骨頚部までの可動性を確保する.

3）細胞移植

①術野において1mlの注射器に18G針をつけ、生理食塩水に懸濁した5×10^7個の移植細胞を吸引する.

②β-TCP(Osferion: 顆粒体、径0.5-8.0mm、気孔径100-500μm、1.0mg)を充填した間隙に移植細胞を注入する.

4）血管柄付骨片移植

①血管柄付きの遊離骨片のサイズをトリミングし開窓部に蓋をするように打ち込む.

②骨片の安定性を確認する.

7.1.7. 手術延期時の手術日再設定

患者理由により手術が延期される場合には4週以内に再度手術日を設定する.

7.1.8. 移植術後治療（入院及び外来治療）

①術後2週よりROM訓練を開始

②手術後6週までは完全免荷

③手術後6-8週の間は1/3荷重

④手術後8-12週の間は1/2荷重
⑤手術後12週以降で全荷重

7.2. プロトコル治療の中止

下記事項が認められた場合には、プロトコル治療を中止し、中止日および中止理由を症例報告書に記載する

1) 被験者が同意を撤回した場合.
2) 登録後に不適格症例であることが判明した場合.
3) 培養開始時、細胞凍結時、及び細胞解凍時のエンドトキシンが基準値(5EU/kg/dose)より上、細菌、真菌、マイコプラズマ検査で陽性の場合. なお細胞移植後に上記検査結果が陽性と判定された場合は、被験者にその旨説明し、試験継続の同意が得られた場合は支持療法として創感染に対処する。継続の同意が得られない場合は、移植部を掻爬し、プロトコル治療を中止する。
4) 併用療法で規定されている治療を行った場合.
5) 下記の事項に関連した何らかの理由により試験担当医師が試験続行不能と判断した場合.

①自己血清の採取・保存に関連して
- 血清採取の条件が満たせなかった場合. (収縮期血圧90mmHg未満、あるいは男性Hb11.0g/dL未満、女性Hb10.0g/mL未満)

②骨髄液採取に関連して
- 骨髄液が必要量採取できなかった場合

③細胞の培養・凍結・保存・解凍・解凍後培養・搬送に関連して
- 培養期間中に必要細胞数まで達しなかった場合.
- 解凍後の細胞の生存数が50%以下の場合.

④移植手術に関連して：血管柄付骨移植術が施行不能となった場合
- 培養期間中に必要細胞数まで達しなかった場合.
- 解凍後の細胞の生存数が50%以下の場合.

⑤移植手術に関連して：血管柄付骨移植術が施行不能となった場合
⑥細胞移植後、安全性試験の結果が陽性と判定された場合。ただし、被験者に内容を説明し、治療継続の同意が得られた場合は中止しない。

7.3. 併用療法・支持療法

7.3.1. 併用療法

1) 併用を制限する薬剤療法：治療の有効性に影響を与える可能性のある下記の治療薬は登録時以前より使用している場合にのみ、用法・用量（減量は可）を変更せずに継続使用可とする. 試験期間中に追加処方あるいは増量することを禁止する.
   ① 骨粗鬆治療薬：活性型ビタミンD_3製剤、ホルモン製剤、ビスフォスフォネート製剤、乳酸カルシウム製剤、及びその他の骨粗鬆症に対して薬効が認められている薬剤
   ②ステロイド剤
2) 物理的骨形成促進療法(局所に対する超音波刺激装置、磁場刺激装置の使用)は禁止

とする.

7.3.2. 支持療法

以下の予想される有害事象に対して、適切な治療を行う.

1) 採血部の疼痛・皮下出血：局所圧迫及び消炎鎮痛外用剤の投与
2) 採血後の貧血：鉄剤の投与
3) 骨髄液採取部の疼痛・皮下出血：局所圧迫及び消炎鎮痛外用剤の投与
4) 骨髄液採取後の後腹膜腔血腫、腰部皮下血腫：必要な場合は掻爬
5) 骨髄液採取部の感染：菌同定・抗生物質の投与、無効な場合は病巣洗浄・掻爬
6) 臀部皮神経損傷による知覚異常：末梢神経障害に対するビタミンB_{12}投与
7) 病巣掻爬中の骨折：外固定による保存的治療
8) 軟部組織損傷（神経、血管、伸筋腱など）：修復可能な場合は外科的修復を施行
9) 創感染：菌同定・抗生物質の投与、無効な場合は病巣洗浄・掻爬
10) 阻血性拘縮（フォルクマン拘縮等）：減圧術等の必要な外科的治療
11) 全身麻酔に関連した有害事象：
    ①アナフィラキシーショック：ステロイド剤等の投与
    ②肝機能検査異常：肝庇護剤の投与
    ③腎機能検査異常：輸液による電解質補正、重篤な場合は透析

7.4. 後治療

プロトコル治療後は一般的に大腿骨頭無腐性壊死患者に実施する標準治療を行う. つまり担当医が最善と判断する治療、すなわちリハビリテーション並びに合併症の防止を行い、特に制限を設けない.

8. 有害事象の評価・報告

8.1. 有害事象の定義

8.1.1. 有害事象（AE: Adverse Event）

有害事象とは、プロトコル治療の開始から術後 2 年の間に発生する、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、当該治療法との因果関係の有無は問わない. 手術侵襲に関連するものも含まれる.

8.1.2. 薬物有害反応（ADR: Adverse Drug Reaction）

薬物有害反応（ADR: Adverse Drug Reaction）とは、有害事象のうち、当該治療法との因果関係が否定できないもの（当該治療との因果関係で「否定できない」と判定されたもの）をいう.

8.1.3. 重篤な有害事象(SAE: Serious Adverse Event)

重篤な有害事象(SAE: Serious Adverse Event)とは、有害事象のうち以下のものをいう.

1) 死亡

2）死亡につながるおそれのあるもの
3）治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4）障害
5）障害につながるおそれのあるもの
6）その他、1ー5 に準じて重篤であるもの
7）後世代における先天性の疾病または異常

8.2. 有害事象の評価

有害事象は、「9. 観察・検査・報告項目とスケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する．なお、有害事象は転帰が確定するまで追跡調査する．

8.3. 予想される有害事象、合併症

8.3.1. 血清採取に関連した有害事象、合併症

1）採取部の疼痛、出血
2）貧血

8.3.2. 骨髄液採取に関連した有害事象、合併症

1）全身麻酔術に関連した有害事象：
①極めて稀であるが、死亡等の重篤な有害事象の発生の可能性がある．
②肝機能異常：GOT、GPT、ALP、LDH上昇など
③腎機能異常：血清クレアチニン上昇など
2）採取部の疼痛
3）採取部からの出血：後腹膜腔血腫、腰部皮下血腫
4）採取部の感染:稀であるが､治療が必要となる重篤な有害事象となる可能性がある．
5）臀部皮神経損傷による異常感覚

8.3.3. 手術に関する有害事象、合併症

8.3.3.1. 通常の病巣掻爬、血管柄付骨移植術の経過中に生じ得るもので、細胞移植によるものではない有害事象、合併症．

1）全身麻酔に関連する合併症
①極めて稀であるが、死亡等の重篤な有害事象の発生の可能性がある．
②肝機能異常：GOT、GPT、ALP、LDH上昇など
③腎機能異常：血清クレアチニン上昇など
2）病巣掻爬中の骨折
3）軟部組織損傷（神経、血管、伸筋腱など）
4）創感染

8.3.3.2. 細胞移植に関連性のある有害事象、合併症.

1）培養上清中に細菌が検出され、同一の細菌により術部感染が発生した場合．
2）細胞移植部からの腫瘍発生(間葉系幹細胞を体外で培養したのち、生体に投与した臨床試験はいくつか行われているが、現在のところ腫瘍発生は報告されていな

い).

8.3.4. 移植術後の治療に関する有害事象

1) 外固定に関連する有害事象： 阻血性拘縮（フォルクマン拘縮等)、神経麻痺等で、治療を必要とする重篤な有害事象となる可能性がある.

8.4. 有害事象の緊急報告と対応

8.4.1. 報告義務のある重篤な有害事象

報告義務のある有害事象は、「8.1.3. 重篤な有害事象の定義」で規定した重篤な有害事象のうち、初回の血清採取から移植手術後2年の間に発生したものとする.

8.4.2. 報告手順

試験責任／分担医師は、一次報告 (72時間以内)、二次報告 (7日以内)、詳細調査報告、最終報告を行う. 手順の詳細については、「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照とする.

8.4.3. 対応手順

研究責任者、研究事務局および独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う. 手順の詳細については、「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照.

緊急時の連絡先

研究責任者：中村 孝志

京都大学医学部附属病院・整形外科・教授室

電話：075-751-3652　　FAX：075-751-8409

副研究責任者：戸口田 淳也

京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授室

電話：075-751-4134　　FAX：075-751-4134

休日・夜間連絡

京都大学医学部附属病院時間外受付（事務当直）

電話：075-751-3093（24時間対応）

8.5. 臨床研究終了後の追跡調査

2年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。

重大な事態（重大な有害事象）が発生した場合は、「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添２「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、臨床試験を実施した研究機関の長および京都大学医学部医の倫理委員会に提出する. 研究機関の長は医療措置の指示を確認した上で、厚生労働大臣に報告する.

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報

9.1.1. 登録時(登録前2週間以内)

1) 患者背景情報：
生年月日、性別、既往歴、合併症、服用薬剤、喫煙歴、家族歴、職業歴、一日平均立位時間、患側、アレルギー歴(薬物を含む)、身長

2) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質 (Na、K、Cl)、CRP、CPK、BS、HbA1c

5) 凝固系：
PT、APTT、D-dimer

6) 感染症：
HBs-Ag、HCV-Ab、TPHA、STS、HTLV-1、HIV

7) 心電図

8) 局所X線検査：股関節2方向撮影 (厚生労働省素案及びSteinberg分類)

9) 胸部X線検査：立位胸部前後及び右側面撮影

9.1.2. 自己血清採取日(採取前)

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

9.1.3. 骨髄液採取翌日

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

9.1.4. 手術前(手術前2週間以内)

1) 身体所見:
体重、血圧、脈拍数

2) 臨床症状: 日本整形外科学会股関節機能判定基準

3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 凝固系：
PT、APTT、D-dimer
6) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）
7) 局所CT：大腿骨頭内海綿骨量(大腿骨頭遠位から近位端までの撮像を行う)

9.1.5. 手術日(術前)

1) 身体所見：
血圧、脈拍数

9.1.6. 手術日（術後）

1) 身体所見：
血圧、脈拍数
2) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

9.1.7. 術後1週目

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
3) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
4) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

9.1.8. 術後2週目

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
3) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
4) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

9.1.9. 術後4週目（術後3週ー5週の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) 血液学的検査：

白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

4) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

9.1.10. 術後8週目（術後7週ー9週の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

4) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

9.1.11. 術後3ヶ月目（術後11週ー13週の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 臨床症状: 日本整形外科学会股関節機能判定基準

3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

5) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

6) 局所CT検査:大腿骨頭内海綿骨量(大腿骨頭遠位から近位端までの撮像を行う)

9.1.12. 術後6ヶ月目（術後5ヶ月ー7ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 臨床症状: 日本整形外科学会股関節機能判定基準

3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

5) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

6) 局所CT検査:大腿骨頭内海綿骨量(大腿骨頭遠位から近位端までの撮像を行う)

9.1.13. 術後1年目（術後11ヶ月～術後13ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) 臨床症状: 日本整形外科学会股関節機能判定基準
3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 局所X線検査:股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）
6) 局所CT検査:大腿骨頭内海綿骨量(大腿骨頭遠位から近位端までの撮像を行う)

9.1.14. 術後1年6ヶ月目（術後17ヶ月～19ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) 臨床症状: 日本整形外科学会股関節機能判定基準
3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 局所X線検査：股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）

9.1.15. 術後2年（術後23ヶ月～術後25ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) 臨床症状: 日本整形外科学会股関節機能判定基準
3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 局所X線検査:股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）
6) 局所CT検査:大腿骨頭内海綿骨量(大腿骨頭遠位から近位端までの撮像を行う)
7) 患者背景情報：一日平均立位時間

9.1.16. プロトコル治療/試験中止時

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) 臨床症状: 日本整形外科学会股関節機能判定基準
3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 局所X線検査:股関節2方向撮影（厚生労働省素案及びSteinberg分類）
6) 局所CT検査:大腿骨頭内海綿骨量(大腿骨頭遠位から近位端までの撮像を行う)

9.2.観察・検査・報告スケジュール

評価項目		登録時	血清採取日（採取前）	骨髄液採取翌日	手術前（手術前２週間以内）	手術日（術前）	手術日（術後）	術後１週目	術後２週目	術後４週目	術後８週目	術後３ヶ月目	術後６ヶ月目	術後１年目	術後１年６ヶ月目	術後２年目	プロトコル治療／試験中止時
患者背景情報		○															
身体所見 1		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
股関節機能判定		○			●							○	○	●	○	●	●
臨床検査	血液 2	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学 3	○			○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学（BS,HbA1c）	○															
	凝固系 4	○			○												
	感染症 5	○															
	心電図	○															
画像検査	局所 X 線検査	○			●		○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●
	胸部 X 線検査	○															
	局所 CT 検査				●							○	○	●		●	●
有害事象			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
併用療法			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

1 身体所見：体重、血圧、脈拍数

2 血液：白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3 生化学：GOT、GPT、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン

血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl）、CRP、CPK

4 凝固系：PT、APTT、D-dimer

5 感染症： HBs-Ag、HCV-Ab、TPHA、STS、HTLV-1、HIV

●：エンドポイント　○：エンドポイント以外

10. 目標症例数と試験期間

10.1. 目標症例

10例（適格症例で、かつ骨髄液採取ができた症例）

10.2. 試験期間

10.2.1. 登録期間

登録期間は2007年8月より2009年7月までとする.

10.3. 治療期間

自己血清調製のための末梢血採取日より間葉系幹細胞移植後 2 年とする.

11. エンドポイントの定義

11.1. 主要エンドポイント

11.1.1.病期

手術前と術後2年目（術後23ヶ月～25ヶ月）のX線画像による厚生労働省素案及び Steinberg分類[21)]に基づく病期

11.2. 副次エンドポイント

11.2.1.大腿骨頭内海綿骨量

手術前と術後1年目（術後11ヶ月～13ヶ月）及び術後2年目（術後23ヶ月～25ヶ月）における罹患骨内海綿骨占有体積の比率（CT画像を三次元再構築して算出).

撮像方法

Aquillion 64 Toshiba medical systemを用いて撮影する.

① 患者を仰臥位にして撮影する.

② 撮影スライスは1mmで行う.

③ 大腿骨頭のROIを囲んでCT値総和/面積総和を求める.

④ これらを各スライスで実行し海綿骨占有体積を計算する.

11.2.2. 臨床症状

日本整形外科学会股関節機能判定基準に基づく点数評価を用いる[29)]

手術前と術後1年目（術後11ヶ月～13ヶ月）及び術後2年目（術後23ヶ月～25ヶ月）における点数.

日本整形外科学会股関節機能判定基準[28] 右左、各100点満点

評価項目	内容	点数
疼痛	股関節に関する愁訴が全くない	40
	不定愁訴（違和感、疲労感）があるが、痛みはない	35
	歩行時痛みはない（ただし歩行開始時あるいは長距離歩行後疼痛を伴うことがある）	30
	自発痛はない.歩行時疼痛はあるが、短時間の急速で消退する	20
	自発痛は時々ある.歩行時疼痛はあるが、短時間の急速で消退する	10
	持続的に自発痛または夜間痛がある	0
可動域—屈曲 (10°刻みに計測)	≧120°	12
	120°＞	角度×0.1
可動域—外転 (10°刻みに計測)	≧30°	8
	30＞	角度×0.1
歩行能力	長距離歩行、速歩が可能、歩容は正常	20
	長距離歩行、速歩は可能であるが、軽度の跛行を伴うことがある	18
	杖なしで、約30分または2km歩行可能である．跛行がある．日常の屋外活動にほとんど支障がない	10
	屋内活動は出来るが、屋外活動は困難である．屋外では2本杖を必用とする．	5
	ほとんど歩行不能	0
日常生活動作—腰かけ	容易	4
	困難	2
	不能	0
日常生活動作—立ち仕事	容易	4
	困難	2
	不能	0
日常生活動作—しゃがみこみ・立ち上がり	容易	4
	困難	2
	不能	0
日常生活動作—階段の昇り降り	容易	4
	困難	2
	不能	0
日常生活動作—車、バスなどの乗り降り	容易	4
	困難	2
	不能	0

11.2.2. 有害事象の発生

重篤な有害事象発生の有無

11.3. エンドポイントの評価

11.3.1主要エンドポイント：

患者背景を知らされていない試験外院内医師1名及び試験外院外医師2名により構成され、エンドポイント評価委員会により、盲検的に評価する.

11.3.2. 副次エンドポイント

1）**大腿骨頭内海綿骨量：**エンドポイント評価委員会が行う.

2）**臨床症状（日本整形外科学会股関節機能判定基準）：**試験担当医師が行う.

12. 統計学的考察

12.1. 目標症例数の設定根拠

大腿骨壊死は稀な疾患であり、研究責任者が統括する京都大学医学部附属病院整形外科外来における年間新患症例数は約10例と推定される. これらのうち、適格規準を満たし、かつ臨床試験への参画を同意して頂ける症例数として上記目標症例数を設定した.

12.2. 解析対象集団

手術が施行された全適格症例を解析対象とする.

12.3. 解析方法

12.3.1. 病期

手術前の病期と術後2年目あるいはプロトコル治療の中止時での病期を判定し、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.

12.3.2. 骨量判定

手術前と術後1年目及び術後2年目あるいはプロトコル治療の中止時でのCT画像を三次元再構築し、罹患骨内海綿骨占有体積の比率を算出し、改善度（術後2年時罹患骨内海綿骨占有率/登録時罹患骨内海綿骨占有率×100%）を算出する.

12.3.3. 臨床症状

手術前と術後1年目及び術後2年目での臨床症状を比較する.

12.3.4. 有害事象

有害事象の種類別に集計する.

12.4. 中間評価

治療法の安全性と有効性を確認するために、第3例が術後3ヶ月経過した段階で、独立

データモニタリング委員会により、有害事象の発生等を評価し、研究の続行に問題がない事が確認する.

13. 症例報告書の記入と提出

13.1. 症例報告書

症例報告書（以下、CRF）は、9 冊からなる分冊型である.各群の分冊タイトルと提出期限は次の通りである.

分冊タイトル	提出期限
① 登録時	症例登録から 4 週間以内
② 自己血清採取日～術後 3 ヶ月目	術後 3 ヶ月目から 4 週間以内
③ 術後 6 ヶ月目	術後 6 ヶ月目から 4 週間以内
④ 術後 1 年目	術後 1 年目から 4 週間以内
⑤ 術後 1 年 6 ヶ月目	術後 1 年 6 ヶ月目から 4 週間以内
⑥ 術後 2 年目	術後 2 年目から 4 週間以内
⑦ プロトコル治療/試験中止時	プロトコル治療/試験中止時から 4 週間以内
⑧ 有害事象	⑥または⑦から 4 週間以内
⑨ 併用薬	⑥または⑦から 4 週間以内

13.2. 症例報告書の記入方法

記入の際には以下の事項を遵守すること.

- 記入および訂正は試験責任／分担医師が行う．ただし、医学的判断を伴わない箇所については、試験責任／分担医師の監督のもと、その他の者が記入・訂正してもよい.
- 記入した試験責任／分担医師は、所定の欄に署名または記名捺印する.
- 訂正箇所は二重線で消し、訂正または訂正を確認した試験責任／分担医師は、訂正箇所に署名または捺印する.
- 黒または青色のボールペンまたはペンで記入する.
- 症例報告書の記入の際に用いる印鑑は、少なくとも症例単位で統一する.

記入方法に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせること.

13.3. 提出方法

試験責任／分担医師は、記入が完了した症例報告書分冊（原本）を提出期限内にデータセンターへ提出する.ただし、提出前にコピーを作成し、試験責任医師はデータセンターからデータベース固定の連絡があるまで保管する

症例報告書の送付先
データセンター
探索医療センター検証部

TEL：075-751-3397　FAX：075-751-3399

14. 独立データモニタリング委員会

14.1. 独立データモニタリング委員会の審議内容

独立データモニタリング委員長は、下記の項目と頻度で定期的に審議を行う.また、独立データモニタリング委員長は、研究責任者または試験責任医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる.委員会の審議形式については、審議内容の重要度に応じて委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取など委員長が決定する.

定期委員会では以下の事項について評価を行う.

1）研究責任者からの試験進捗報告（6ヶ月ごと）
2）統計解析責任者からの中間解析の結果報告(第3症例が術後3ヶ月経過した時点)
3）研究責任者から送付された重篤な有害事象報告(随時)
4）論文や学会発表など、当該試験以外からの関連報告(随時)
5）その他、研究責任者、試験責任医師、独立データモニタリング委員長が必要と判断したと

14.2. 独立データモニタリング委員会の審議内容

独立データモニタリング委員会は以下の事項について審議を行う.

＜進捗状況報告＞

1）臨床研究から得られた新たな重要な情報が、当該臨床研究全体の継続等に与える影響
2）臨床研究の進捗状況に関する評価
3）その他、研究責任者または独立データモニタリング委員会が必要と判断した事項

＜中間解析＞

1)有効性が、当初の予測より著しく高い場合あるいは低い場合、その原因とされる事項の評価
2）有害事象の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その原因とされる事項の評価
3）臨床研究の中間段階での有効性および安全性の総合的な評価

＜重篤な有害事象発生時＞

1）類似薬、その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が当該臨床研究全体の継続等に与える影響
2）臨床研究実施計画書の変更、または盲検性試験における開鍵や試験薬/試験製品のロット検査、医の倫理委員会による審査の必要性
3）その他、研究責任者または独立データモニタリング委員会が必要と判断した事項

14.3. 独立データモニタリング委員会による勧告

勧告すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を勧告する.審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数

派の意見と少数派の意見を併記した上で、委員長が委員会の意見をとりまとめ、勧告を行う．勧告内容がプロトコルの改訂を含む場合は「17.プロトコルの承認と改訂」を、試験の早期中止を含む場合は「18.2 試験の早期中止」を参照のこと．

15. 倫理的事項

15.1. 遵守すべき諸規則

本研究に携わるすべての者は、ヒトを対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」（1964年第18回世界医師会ヘルシンキ総会で起草、2004年10月第56回東京総会で最新改訂）や「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日厚生労働省公布、改正：平成16年厚生労働省告示第459号）の内容を遵守し、更に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日 厚生労働省公布）の内容に準じて施行する．

15.2. 説明文書・同意書の作成と改訂

説明文書・同意書および同意撤回文書はその様式を研究責任者が作成する．また、作成した説明文書・同意書および同意撤回文書（様式）は、試験開始前に京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委委員会（以下医の倫理委員会と略す）に提出し、承認を得る．

試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書および同意撤回文書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する．新たな知見とは、新たな有害事象情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報などを指す．なお、改訂の内容を重大と判断する場合は医の倫理委員会に提出し、その承認を得る．

説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない．ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない．

1) 試験が研究を伴うこと
2) 試験の目的
3) 試験の方法
4) 被験者の試験への参加予定期間
5) 試験へ参加する予定の被験者数
6) 予想される臨床上の利益および危険性又は不便
7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予想される重要な利益および不利益
8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は試験への参加を随時拒否又は撤回することができること．また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと．
10) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得

られた場合には速やかに被験者に伝えられること.

11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
12) 監査担当者、倫理審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること．その際、被験者の秘密は保全されること．また同意書に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること.
13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること.
14) 被験者が費用負担する場合にはその内容
15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
16) 試験責任意医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先
17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
18) 被験者が守るべき事項
19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があることおよび特許権等が生み出された場合の帰属先
20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり
21) 説明文書作成日、版

同意書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない.

1) 臨床試験名
2) 説明文書作成日、版
3) 説明日、試験責任/分担医師の記名捺印もしくは署名
4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名
5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
6) 実施医療機関名

15.3. 説明と同意（インフォームド・コンセント）

試験責任／分担医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る．文書による同意を得る際には、説明医師ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書（様式）に各自日付を記入し、記名捺印または署名する．試験責任／分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管するする.

説明文書に重大な改訂があった場合、説明医師は試験参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る.

試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任／分担医師はその旨をカルテに記載し、記録を残す．被験者は同意を撤回する場合、試験責任者に対し同意撤回文書（Appendix 4）の交付を要求し、必要事項を記入した後に、提出する．試験責任医師は同意撤回文書を独立データモニタリング委員会に提出報告する．独立データモニタ

リング委員会は同意撤回手続きが正しく行われたことを確認、担当の試験責任医師にこれを通知する．試験責任医師は被験者に通知し、同意撤回手続きが完了する．同時に試験責任医師は登録・データセンターに試験中止報告書を提出する．

15.4. 個人情報の保護

個人情報の保護については、独立法人京都大学に適用される法令、条例等を遵守する．

試験に係わる関係者は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする．職を退いた後も同様とする．

試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる．医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない．

登録・データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたは登録・データセンターが発行した登録番号を用いて行う．

研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する．

保有個人情報について、その利用目的を変更する場合には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得る。また、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合は、当該変更の内容について被験者等に通知または公表する。他の研究者等から研究を継承することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前において当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱わないようにする。また、利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つようにする。

保有個人情報の漏洩、紛失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講ずる。保有個人情報の取り扱いに関する被験者からの苦情又は問い合わせに対しては適切かつ迅速な対応を行う。

被験者の秘密保持の立場から、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は京都大学医学部附属病院整形外科において、また症例報告書およびそれに準ずる書類は京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部において、試験期間中は保管し、試験終了後は京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部臨床試験文書管理室において、少なくとも10年間保存される．またこれらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する義務がある．

16. 試験の費用負担

16.1. 資金源および財政上の関係

16.1.1. 資金源について

本試験は京都大学医学部附属病院、附属病院整形外科講座および京都大学再生医科学研究所の研究費で実施される．

16.1.2. 利害の衝突について

本研究に関与するいかなる研究者も、本研究の成果に関して利害の衝突が生じる可能性のある個人、団体、企業等と雇用、契約等の関連をもたない.

16.2. 試験治療に関する費用

本試験の費用は京都大学医学部附属病院、附属病院整形外科講座および京都大学再生医科学研究所の研究費で実施される．但し、先行の5例に結果が優れたものであり、先進医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続き踏まえて先進医療として申請する予定であり、認可された場合は、一部被験者負担となる.

16.3. 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時には、すみやかに適切な治療その他最善の措置を受けることが出来るように、研究責任者、試験分担医師と京都大学医学部附属病院が対応する. ただし、健康被害の治療費には健康保険を適用し、補償金、医療手当などの補償は行わない.

17. プロトコルの承認と改訂

プロトコルは、医の倫理審査委員会の承認を受けたうえで実施する.

試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、研究責任者はプロトコル作成委員の承認を得て改訂を行い、医の倫理審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する．改訂の内容が重大と判断される場合は、加えて、医の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得なければならない.

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、研究責任者は試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者、医療機関の長にその旨を連絡する.

改訂後、研究責任者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する. 試験責任医師はプロトコルの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する.

改訂内容が重大と判定される改訂の場合は、医の倫理委員会における再審査および承認を要する. 重大とは判断される改訂とは、以下のいずれかの項目が変更されることを言う.

1）試験デザイン
2）研究対象（適格基準）
3）治療計画
4）エンドポイント
5）目標症例数
6）予期される有害事象

18. 試験の早期中止と終了

18.1. 試験の終了

プロトコル治療の終了およびデータベースの固定をもって試験の終了とする．データセンターからデータベース固定の連絡を受けた研究責任者は、試験が終了したことを試験責任医師、統計解析責任者および独立データモニタリング委員に報告する．報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する．

18.2. 試験の早期中止

原則として上記終了の定義に至るまで試験を継続するが、以下の理由により予定より早期に試験を中止する場合がある．

1) 中間解析により試験治療の有効性における著しい劣性が確認された場合．
2) 予期せぬ重篤な有害事象の発生．
3) 明らかな治療関連死の発生．
4) その他、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合．

18.3. 試験の早期中止決定の手順

研究責任者は「14 独立データモニタリング委員会」の記載に従って、独立データモニタリング委員会の開催を依頼し、提言を受けなくてはならない．研究責任者はその提言を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の必要性を判断する．提言に従わない場合は、研究責任者はその理由を独立データモニタリング委員に報告する．

研究責任者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに試験責任医師、統計解析責任者、データセンターおよび独立データモニタリング委員に連絡する．連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う．加えて、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する．

19. 記録の保存

当該臨床試験の実施に係る記録（文書および電子記録）を試験終了後10年間保存する．保存場所は、試験期間中の研究責任者、試験責任／分担医師の担当する記録は、京都大学医学部附属病院整形外科において、データセンターの担当する記録は、京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部において、試験終了後は京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部臨床試験文書管理室で保存する．細胞の調製等に関する記録は、京都大学医学部附属病院分子細胞治療センターが保存する。保存すべき記録は、次の通りである．

記録の種類	研究 研究者	試験責任 /分担医師	データ センター	CCMT
試験実施計画書 同意書様式及び説明文書	○	○（写）	○（写）	
倫理審査委員会承認書	○	○		
施設登録関連記録		○（写）	○	

倫理審査委員会承認連絡書 試験分担医師一覧				
施設登録完了連絡書		○	○（写）	
記名捺印又は署名済み同意書		○		
症例登録票		○（写）	○	
症例登録確認書		○	○（写）	
原資料		○		
細胞培養記録や保存管理簿など 細胞に関連した資料				○
症例報告書		○（写）	○	
データ照会票		○（写）	○	
重篤な有害事象に関する報告書	○	○（写）	○（写）	
独立データモニタリング委員会に関する記録	○			
データベース固定の連絡書	○		○（写）	
試験終了／中止連絡書	○（写）	○		
最終報告書（総括報告書・論文）	○	○（写）	○（写）	○（写）

20. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた成果は京都大学医学部整形外科及び京都大学再生医科学研究所に帰属する．本研究で得られた成果の論文発表の際の筆頭著者、共著者及びその順に関しては、研究責任者、副研究責任者、試験責任医師、試験分担医師、細胞調製に関与した者および統計解析責任者が別途協議の上、決定するが中村孝志、前川平、青山朋樹及び戸口田淳也は、いずれの論文にも共著者として含めるものとする．なお本臨床試験により、提唱する新規治療法の優越性が実証された場合、本治療法を京都大学医学部附属病院にて施行される先進医療として申請する予定である．当該研究の実施計画書およびヒト肝細胞臨床研究の成果に対する開示請求があった場合、研究機関で定める所定の手続きを行ったうえで、情報を開示する。

21. 研究組織

研究機関：	京都大学医学部 附属病院	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3111　FAX:075-751-4228
研究機関の長：	内山 卓	京都大学医学部附属病院・病院長
研究責任者：	中村 孝志	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3652　FAX:075-751-8409

副研究責任者：	戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所・ 組織再生応用分野・教授 京都市左京区聖護院川原町 53 TEL:075-751-4134　FAX:075-751-4646
研究事務局		京都大学医学部整形外科教授室 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3652　FAX:075-751-8409
事務局担当者	安田 尚代	担当秘書
試験責任医師	中村 孝志	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授
試験分担医師	川那辺 圭一	医学研究科整形外科・准教授
	秋山 治彦	医学研究科整形外科・特任准教授
	後藤 公志	医学研究科整形外科・医員
	戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所・ 組織再生応用分野・教授
血清作成支援機関		京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部
血清作成支援者	前川 平	京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・ 教授
	木村晋也	京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・ 講師
	芦原 英司	京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・ 助教
細胞採取支援機関		京都大学医学部附属病院・ ﾃﾞｲ・ｻｰｼﾞｬﾘｰ診療部
細胞採取支援者	白神 豪太朗	京都大学医学部附属病院・ ﾃﾞｲ・ｻｰｼﾞｬﾘｰ診療部・副部長
試験細胞作成機関		京都大学医学部附属病院・分子細胞治療ｾﾝﾀｰ
製造管理責任者・ 試験細胞作成者	青山 朋樹	京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野・助教
	吹上 謙一	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	大塚 聖視	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	布留 守敏	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	伊藤錦哉	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	金　永輝	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	上田路子	京都大学再生医科学研究所・技術補助

試験細胞作成支援者	前川 平	京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・教授
製造責任者・品質管理責任者	笠井 泰成	京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部・主任臨床検査技師
統計解析責任者	手良向 聡	京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・検証部・准教授
データセンター	京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・検証部 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3397 FAX:075-751-3399	
ﾃﾞｰﾀﾏﾈｼﾞﾒﾝﾄ責任者	土居 恵美子	京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・検証部・助教
CRC	三浦 和美	京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・臨床部・特定薬剤師

各委員会

ﾌﾟﾛﾄｺﾙ作成委員会	中村 孝志(委員長)	京都大学大学院医学研究科・整形外科・教授
	戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授
	川那辺 圭一	医学研究科整形外科・准教授
	青山 朋樹	京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・助教

独立データモニタリング委員会

委員長	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科・発達小児科・准教授
委員	門脇 則光	京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科・講師
委員	中村 達雄	京都大学再生医科学研究所・臓器再建応用分野・准教授

ｴﾝﾄﾞﾎﾟｲﾝﾄ評価委員会	奥村 秀雄	洛陽病院・院長（試験外医師）
	田中 千晶	京都市立病院整形外科・部長（試験外医師）
	藤本 良太	京都大学大学院医学研究科・放射線科・（試験外医師）

22.文献

1. Pavelka, K. Osteonecrosis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.14:399-414, 2000.
2. Ohzono, K., Saito, M., Takaoka, K., Ono, K., Saito, S., Nishina, T., Kadowaki, T. Natural

history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. J. Bone Joint Surg Br. 73:68-72, 1991.

3. Kim, S.Y., Kim, Y.G., Kim, P.T., Ihn, J.C., Cho, B.C., Koo, K.H. Vascularized compared with nonvascularized fibular grafts for large osteonecrotic lesions of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 87A:2012-8, 2005.
4. Mont, M.A., Carbone, J.J., Fairbank, A.C. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. Clin Orthop Rel Res. 324:169 -78, 1996.
5. Sugioka, Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis: a new osteotomy operation. Clin Orthop Rel Res. 130:191-201, 1978.
6. Sugioka, Y., Katsuki, I., Hotokebuchi, T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Rel Res. 358:149-57, 1999.
7. Eyb, R., Kotz, R. The transtrochanteric anterior rotational osteotomy of Sugioka. Early and late results in idiopathic aseptic femoral head necrosis. Arch. Orthop. Trauma Surg. 106:161-7, 1987.
8. Sugano, N., Takaoka, K., Ohzono, K., Matsui, M., Saito, M., Saito, S. Rotational osteotomy for nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. J. Bone Joint Surg. [Br] 74B:734-9, 1992.
9. Camp, J.F., Colwell, Jr. C. W. Core decompression of he femoral head for osteonecrosis. J. Bone Joint Surg. [Am] 68A: 1313-9, 1986.
10. Bozic, K. J., Zurakowski, D., Thornhill, T. S. Survivorship analysis of hips treated with core decompression for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J. Bone Joint Surg. [Am] 81A: 200-9, 1999.
11. Urbaniak, J.R., Coogan, P.G., Gunneson, E.B., Nunley, J.A. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting: a long-term follow-up study of one hundred and three hips. J. Bone Joint Surg. [Am] 77A: 681-94, 1994.
12. Leung, P.C., Chow, Y.Y. Reconstruction of proximal femoral defects with a vascular-pedicled graft. J. Bone Joint Surg. [Br]. 66B: 32-7, 1984.
13. Ishizakia, M., Sofue, M., Dohmae, Y., Endo, N., Takahashi, H. E. Vascularized iliac bone graft for avascular necrosis of the femoral head. Clin. Orthop. Related Res., 337: 140-8, 1997.
14. 藤原正利、新林弘至、田村　清、池田　登、中村孝志．特発性大腿骨頭壊死症に対する腸骨鼠径進入法を利用した血管柄付き腸骨移植術．別冊整形外科35：163-9　1999.
15. Eisenschenk, A., Lauternbach, M., Schwetlick, G., Weber, U. Treatment of femoral head necrosis with vascularized iliac crest transplants. Clin. Orthop. Rel. Res., 386: 100-5, 2001.
16. Hasegawa, Y., Sakano, S., Iwase, T., Iwasada, S., Torii, S., Iwata, H. Pedicle bone grafting *versus* transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. J. Bone joint Surg. [Br] 85B: 191-8, 2003.
17. Judet, H., Gilbert, A. Long-term results of free vascularized fibular grafting for femoral

head necrosis. Clin. Orthop. Rel. Res. 386:114-9, 2001.
18. Soucacos, P. N., Beris, A. E., Malizos, K., Koropilias, A., Zalavras, H., Dailiana, Z.Treatment of avascular necrosis of the femoral head with vascularized fibular transplant. Clin. Orthop. Rel. Res. 386:120-30, 2001.
19. Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D.W., Craig, S., Marshak, D. R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 284: 143-7, 1999.
20. Caplan, A., Burder, S. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. Trend. Mol. Med. 7: 259-64, 2001.
21. Hernigou, P., Beaujean, F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop Relat. Res. 405: 14-23, 2002.
22. Steinberg, M. E., Hayen, G. D., Steinberg, D. A quantitative system for staging avascular necrosis. J. Bone Joint Surg. [Br] 77B:34--41, 1995.
23. Gangji, V., Hauzeur, J. P. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. J. Bone Joint Surg. [Am], 87A: 106-12, 2005.
24. Ikeguchi, R., Kakinoki, R., Aoyama, T., Shibata, K., Otsuka, S., Fukiage, K., Nishijo, K., Ishibe, T., Shima, Y., Otsuki, B., Azuma, T., Tsutsumi, S., Nakayama, T., Otsuka, T., Nakamura, T., Toguchida, J. Regeneration of osteonecrosis of canine scapho-lunate using bone marrow stromal cells: possible therapeutic approach for Kienböck disease. Cell transplantation 15:411-422, 2006.
25. Daniel, R., Javier, G-C., Maria, C. M., Ricardo, de la F., Juan, C. C., Alison, C.L., Antonio, B. Spontaneous human adult stem cell transformation. Cancer Res. 65: 3035-9, 2005.
26. Kraitchman, D.L., Tatsumi, M., Gilson, W.D., Ishimori, T., Kedziorek, D., Walczak, P., Segars W.P., Chen H.H., Fritzges D., Izbudak I., Young R.G., Marcelino M., Pittenger M.F., Solaiyappan, M., Boston, R.C., Tsui, B.M., Wahl, R.L., Bulte, J.W. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. Circulation. 112:1451-61, 2005.
27. Rochefort, G.Y., Vaudin, P., Bonnet, N., Pages, J.C., Domenech, J., Charbord, P., Eder, V. Influence of hypoxia on the domiciliation of mesenchymal stem cells after infusion into rats: possibilities of targeting pulmonary artery remodeling via cells therapies? Respir Res. 27:125, 2005.
28. Tatebe, M., Nakamura, R., Kagami, H., Okada, K., Ueda, M. Differentiation of transplanted mesenchymal stem cells in a large osteochondral defect in rabbit. Cytotherapy. 7:520-30, 2005.
29. 井村慎一ほか　日本整形外科学会股関節機能判定基準. 日整会誌、69 : 860-867、1995.

23. Appendix

Appendix 1　　重篤な有害事象に関する報告書等

Appendix 2　　**Invitrogen** 社製品の **cGMP** 品質に関する証明書

Appendix 3　　研究者の教育研修歴

重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル

1．報告手順

① 一次報告（72 時間以内）

重篤な有害事象が発生した場合、当該施設の試験責任／分担医師は、プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から 72 時間以内に研究責任者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会および関連部門に口頭または電話で報告し、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」（様式は別添 2、記載例は別添 3）にその時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX で提出する。

② 二次報告（7 日以内）

当該施設の試験責任／分担医師は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」（様式は別添 2）を完成させ、研究責任者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会および関連部門に直接または FAX で提出する。

③ 詳細調査報告

研究責任者から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合、試験責任／分担医師、データセンターおよび関連部門は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、研究責任者に「詳細調査報告書」を提出する。詳細調査報告書の様式については特に定めない。

④ 最終報告

試験責任／分担医師は、重篤な有害事象の転帰が確定した後、二次報告後の経過および転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書（最終報告）」（様式は別添 2）を作成し、研究責任者、研究事務局および所属する医療機関の長に提出する。

2．対応手順

① 一次報告後の対応

一次報告を受けた研究責任者（研究事務局）は、独立データモニタリング委員長と速やかに連絡を取り合い、登録中断、試験薬/試験製品のロット検査、盲検解除等の緊急対策の必要性を判断し、その方針を決定する。緊急対策を要する場合、全参加施設の試験責任医師およびデータセンターに緊急対策の内容とその理由を連絡する。

② 二次報告後の対応

二次報告を受けた研究責任者は、独立データモニタリング委員会およびデータセンターに、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付し、独立データモニタリング委員会に評価を依頼する。

③ 独立データモニタリング委員会による評価・勧告

評価を依頼された独立データモニタリング委員会は、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、研究責任者に詳細調査の依頼を行う。研究責任者は、当該施設の試験責任／分担医師、データセンターおよび関連部門に詳細な情報の提供を指示する。
独立データモニタリング委員会は、提供された全ての情報に基づき評価を行い、研究責任者（研究事務局）に対して対策の必要性およびその内容に関する勧告を、「重篤な有害事象に関する勧告書」を用いて行う。本勧告書には、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」、「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」および「詳細調査報告書」の写しを添付する。
勧告内容としては、試験の中止、登録の中断・再開、プロトコルの変更、試験薬/試験製品のロット検査、当該症例の盲検解除、全参加施設への有害事象情報の提供、研究機関の倫理審査委員会による審査などが考えられる。

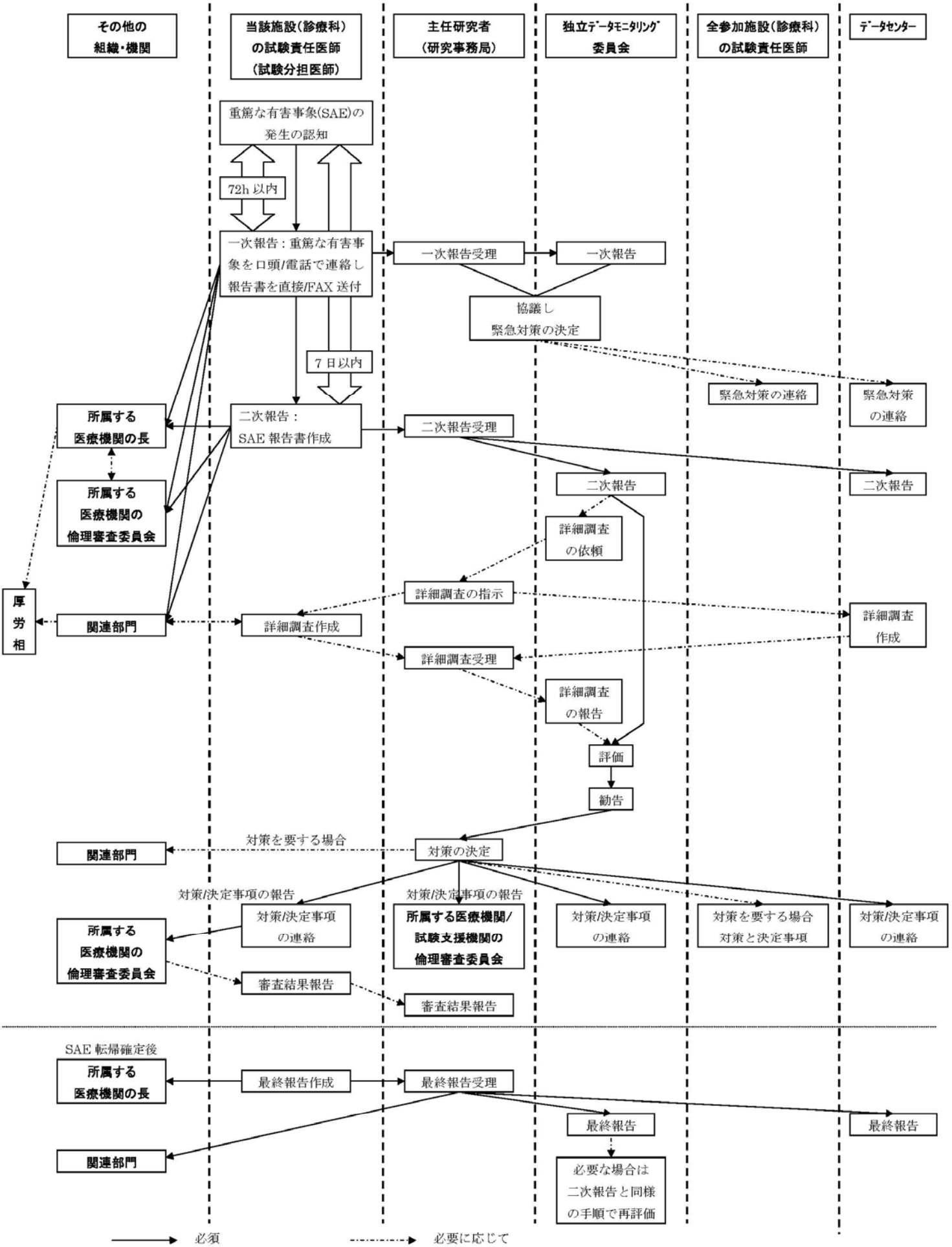
④ 対策の決定
研究責任者（研究事務局）は、独立データモニタリング委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性およびその内容について決定を行う。研究責任者は、決定事項を当該施設の試験責任医師、独立データモニタリング委員会、データセンター、研究責任者の所属する医療機関の長、倫理審査委員会（所属する機関および臨床試験支援機関）に連絡する。対策を要する場合、全参加施設の試験責任医師に対策の内容とその理由を連絡する。

⑤ 最終報告後の対応
最終報告を受けた研究責任者（研究事務局）は、独立データモニタリング委員会、データセンターに最終報告書を送付する。
また、最終報告の内容により、改めて評価を要すると研究責任者が判断した場合は、独立データモニタリング委員会に評価を依頼する。

緊急時の連絡先
研究責任者：中村 孝志
京都大学医学部附属病院・整形外科・教授室
電話：075-751-3652　　FAX：075-751-8409
副研究責任者：戸口田 淳也
京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授室
電話：075-751-4134　　FAX：075-751-4134
休日・夜間連絡
京都大学医学部附属病院時間外受付（事務当直）
電話：075-751-3093（24 時間対応）

病院長宛の資料提出先：
京都大学医学部附属病院医務課医務企画掛　臨床研究担当
担当者：　山本　啓
電話：075-751-4902　　FAX：075-751-3689

重篤な有害事象発生時の報告・対応フローチャート



研究責任者　：○○病院　○○科　教授　　○○　○○殿　　20　　年　　月　　日
研究事務局　：○○病院　○○科　　○○　○○殿　　○○病院　○○科
医療機関の長　：○○病院　院長　　○○　○○殿　試験責任/分担医師：　　印
倫理審査委員会　：　　○○　○○殿　施設住所：
関連部門　：　　○○　○○殿　Tel：

重篤な有害事象等に関する報告書（一次報告・二次報告・最終報告）

「○○○○○臨床試験」（臨床研究実施計画書コード：XXXXX）において下記の重篤な有害事象を認めたので報告します。

被験者ｲﾆｼｬﾙ：姓　　名	性別：□男　□女	被験者識別ｺｰﾄﾞ：XXXXX	生年月日：　　年　　月　　日	身長：　　cm	体重：　　kg
本試験の対象疾患名：			既往症：□無　□有（　　）		
合併症：□無　□有（　　）			薬物・食物アレルギーの既往：□無　□有（　　）		

重篤な有害事象の内容
事象名：
発現日時：20　　年　　月　　日　　時頃
事象発生時の入院外来区分：□入院　□外来
重篤と判断した理由：
□死亡　□死亡につながるおそれ
□入院または入院期間の延長
□障害　□障害につながるおそれ
□後世代における先天性の疾病・異常
□その他（　　）

試験薬/試験製品	1日投与量	経路	開始日	終了日	継続	
			20　年　月　日	20　年　月　日	□	

医薬品名	1日投与量	経路	開始日	前	終了日	継続	使用理由
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	

年月日	有害事象の発現状況（症状、程度、処置等の経過）

試験開始から有害事象発生までの上記以外の治療：　□無
□放射線療法（内容：　　期間：20　　年　　月　　日～20　　年　　月　　日）
□手術　（内容：　　手術日：20　　年　　月　　日）
□輸血　（内容：　　期間：20　　年　　月　　日～20　　年　　月　　日）
□その他　（　　）

有害事象に対する処置：□無　□有（内容：　　）

報告時点の重篤な有害事象の転帰：□回復（20　　年　　月　　日）　□軽快　□不変
□増悪　□後遺障害　□死亡（20　　年　　月　　日）（死因、剖検所見の有無を下に記載）

死因：　　剖検所見：□無　□有（有の場合は所見を添付）

試験薬/試験製品との因果関係：
□関連なし　□関連ないともいえない　□多分関連あり　□明らかに関連あり
因果関係の判断理由等：

P161

May 10, 2005

To Whom It May Concern:

Statement of Commitment

The Invitrogen Corporation Grand Island, New York site employs methods and controls used for the manufacturing, processing, packaging and holding of cell culture media, sera, and reagents that are in substantial compliance with requirements of the Quality System Regulations (cGMP) as described in 21 CFR, Part 820 of the Food and Drug Regulations. The site is registered with the United States Food and Drug Administration as a manufacturer of medical devices. In addition, Invitrogen's Quality System has been assessed and found to conform to ISO 9001:2000 requirements. Therefore, Invitrogen's Grand Island, New York site has been granted a Certificate of Registration by the British Standards Institute.

Sincerely,

Keith D. Gittermann

Keith D. Gittermann
Director, Regulatory Affairs

gmpltr04/compliance

Invitrogen Corporation
3175 Staley Road • Grand Island, NY 14072 • p: 716.774.6700 • f: 716.774.6682 • www.invitrogen.com

研究者の教育研修歴

氏名	研究責務	所属・身分	教育研修歴
中村孝志	研究責任者 試験責任医師	京都大学大学院 医学研究科 整形外科・教授	整形外科専門医として約 30 年の経歴を有する.
戸口田淳也	副研究責任者 試験分担医師	京都大学 再生医科学研究所・教授	整形外科専門医として約 25 年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約 20 年の経歴を有する.
川那辺圭一	試験分担医師	京都大学大学院 医学研究科整形外科・准教授	整形外科専門医として約 25 年の経歴を有し、骨頭壊死を始めとする股関節の病態に対して豊富な経験を有する.
秋山治彦	試験分担医師	京都大学大学院 医学研究科 特任准教授	整形外科専門医として約 15 年の経歴を有し、股関節の病態を専門とする.
後藤公志	試験分担医師	京都大学大学院 医学研究科 整形外科・医員	整形外科専門医として約 10 年の経歴を有し、股関節の病態を専門とする.
青山朋樹	試験細胞製造管理責任者	京都大学 再生医科学研究所・助教	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
吹上謙一	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 4 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
大塚聖視	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 3 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
布留守敏	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
伊藤錦哉	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 1 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
金永輝	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
上田路子	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・技術補佐員	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.

〈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〉

申請する研究は、現在確定した有効な治療法のない大腿骨頭無腐性骨壊死という病態に対して、骨髄に存在する間葉系幹細胞という多種類の細胞に分化できる能力をもった細胞を用いる新しい治療法を開発することを目的とします。
無腐性骨壊死は、感染によらず血流が途絶えること(血行不全)により骨細胞が死滅（＝骨壊死）する病態と定義されています。血行不全の原因は様々ですが、壊死が生じた部位の骨はつぶれ、骨全体の形が変形するため、強い痛みを伴います。とりわけ股関節を形成している大腿骨頭に壊死が発生した場合には歩行、立位動作で痛みを伴い、日常生活に大きな支障となります。現在の治療法は壊死した骨へのストレスを減らす手術や人工関節への置換手術が中心で、壊死した骨そのものを治す治療方法はありません。そこで骨を作る能力のある細胞である間葉系幹細胞を用いた治療法を計画しました。

間葉系幹細胞は成人においても骨の中に存在しており、骨折などの外傷の際には損傷部に集積し、骨組織を再生するとされています。骨髄より体外に取り出して、血清を用いた細胞培養という操作により、その数を増やすことが可能で、また薬剤を加える事で、骨、軟骨、脂肪、神経、筋肉を形成する細胞に変化（＝分化）させることができます。このさまざまな組織に分化できる性質を用いて、間葉系幹細胞を体外で大量に培養して、通常では治らない病気の治療に応用することが報告されています。これまで培養や移植により、治療を受けた人に大きな合併症が発生した報告はありません。
治療試験研究の具体的な手順は以下の如くです。まず治療の対象となる患者さんから約 800cc の血液を採血します。得られた血液を遠心により血球と血清に分離し、血清を間葉系幹細胞を培養する時の栄養物質として用います。次に患者さんの骨盤の骨から骨髄液を約 100cc 採取し、間葉系幹細胞を取り出し、プラスチック培養皿の上で培養を行います。間葉系幹細胞の培養はセルプロセッシングセンターという無菌性を保った特別の施設で行われ、移植に用いる予定の細胞数(5000 万個)に達するまで培養します（2〜3 週間の予定です)。予定細胞数にまで増えた細胞は品質を確認した後に、手術までの期間、一旦冷凍保存します。細胞の移植は骨壊死に対して現在行われている最も治療結果の良好な手術と組み合わせて行います。すなわち壊死した部分の骨を取り除き、途絶えた血流が再び流れるように別の箇所から血管を付けた骨を壊死部へ移植する手術です。壊死骨を取り除き、空洞となった部分に、まず骨に置換される人工骨をつめて、そこへ間葉系幹細胞を移植し、最後に血管を付けた骨を移植します。

つまり、現在もっとも治療結果の良い手術と骨を作る能力の高い間葉系幹細胞の移植を組み合わせる事で、壊死した骨を再生させる治療法で、治癒までの期間が早まることにより、関節の機能がよくなること、壊死が再発することが無いこと等が期待あされ、患者さんにとって大きな利益をもたらす治療法となることが期待されます。

患者さんとご家族の方へ

「大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」についてのご説明

京都大学医学部附属病院では、患者さん自身から得られた細胞を用いて大腿骨無腐性壊死の治療の研究をしています。

この臨床試験の説明を担当医師から聞いた上で、参加され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、今後の治療に不利になることや妨げになることはありません。

京都大学医学部附属病院

１．臨床試験とは

「新しい治療法」が一般的な治療法として認められるようになるまでには、「新しい治療法」に効き目があり安全であることを確かめる必要があります。そのために色々な試験をします。多くの場合は動物で試験を行った後に、人を対象とした試験が段階を踏んで進んでいきます。こういった試験を臨床試験といいます。

全ての京都大学医学部附属病院で行われる臨床試験は、試験に参加される方の人権や安全の保護及び科学性について問題がないかを「京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会」（臨床試験の実施に関して討議する京都大学の委員会）で検討された上で行われます。

２．ヒト幹細胞を用いる臨床試験とは

ヒトから採取された細胞で、体の外で増殖することができ、いろいろな細胞に変化することができる細胞をヒト幹細胞と呼びます。現在このヒト幹細胞を用いて様々な病気を治療する試みが進められており、今回の臨床試験で用いる細胞もヒト幹細胞の一つです。

ヒト幹細胞を用いる臨床試験は、平成 18 年９月１日に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に書かれてある規則に基づいて行われることになっており、試験の承認に関しても「京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会」での審査の後、更に「中央審査」として厚生労働大臣が依頼した審査委員会において検討されることが義務づけられています。今回の臨床試験は、この二重の審査により十分に検討された上で承認され、実施される試験です。

３．あなたの病気と今行われている治療法について

あなたが現在治療を受けておられる「大腿骨頭無腐性壊死」は、大腿骨頭内部の組織が壊死（骨を作る細胞が死滅してしまい、骨組織がなくなっていく状態）となる病気です。壊死に陥った骨は、強度が低下するため、しばしば陥没し、結果として変形性股関節症とよばれる関節の病気になります。「大腿骨頭無腐性壊死」の原因は様々であり、まだ完全には判っていませんが、骨頭への、または骨頭内の血管の閉塞によ

る血行不全が主たる原因であるとされています。一旦壊死に陥った骨組織を元に状態にもどす（再生させる）ことは非常に困難とされています。

これまでの「大腿骨頭無腐性壊死」に対する治療法と、その利点および問題点は以下の通りです。

１）　海綿骨移植術：壊死となった部位に自分の骨（通常は骨盤の骨）を移植する手術です。最も古くから行われていますが、しばしば移植した骨が生着せず、吸収されてしまうために成績は不良であるとされ、現在では殆ど行われていません。

２）　減圧術：血行改善を目的として、壊死部に向けてトンネル状の骨孔を作成すする方法です。比較的容易で手術侵襲が小さい点が利点ですが、有効性に関しては一定していません。

３）　大腿骨頭回転骨切り術：壊死に陥った部位が陥没変形を来す前に、大腿骨頚部で骨を切って骨頭を回転させ、壊死に陥っていない部位で体重を支えるようにする手術です。壊死病変が比較的小さな場合は有効であることが報告されています。体重負荷が減少することで壊死に陥った部分も骨が再生するとされていますが、長期間を必要とし、その効率も明らかではありません。また支えになる部分が無いほど進行した症例には適応がありません。

４）　血管柄付骨移植術：血管を付けたままの自分の骨を移植する手術です。1)と異なり、骨の細胞が生きたまま移植されるため吸収されず、骨の再生には優れた方法です。しかし再生には長い時間がかかり、その間体重をかけないようにしなければならず、壊死範囲が広い場合には、再生されない部位が残ることがあります。

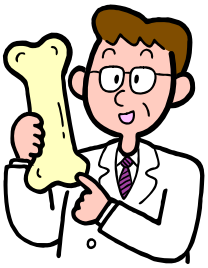
５）　人工股関節置換術：変形した骨頭を除去し、股関節を金属とプラスチックを用いた人工関節に作り替える手術です。疼痛を取る効果は優れていますが、脱臼、感染などについて一生注意する必要があり、将来、磨耗等の理由により、再び手術を受けなければならない可能性があります。

このようにそれぞれ一長一短があり、また病気の進行度（ステージといって、４段階に分類するものが用いられています）によって適切な治療法が変わります。あなたの進行度はステージ３であり、上記の３）あるいは４）の治療法が適応となる状態です。いずれの方法でも壊死骨内では骨再生能力が低いために骨組織再生には長い時間

がかかり、かつその範囲は限定されています。

４．新しい治療法の内容とこの臨床試験の目的について

今回計画した治療法は、この問題を改善するために、ステージ３の大腿骨頭壊死に対して現在、有効とされている血管柄付骨移植術に加えて、骨組織を造る能力のある細胞と人工骨（移植した細胞が骨になることを助ける医療材料で、1999 年より販売が開始され、既に多数の患者さんに使用されて良好な骨の再生と安全性が確認されている材料です）を移植する治療法です。移植する細胞は、間葉系幹細胞と呼ばれる細胞です。



間葉系幹細胞とは、骨髄に存在し、骨、軟骨、脂肪、神経、筋肉を形成する細胞に変化（＝分化）する能力をもつ細胞で、骨折などの外傷の際には損傷部に集積し、骨組織を再生するとされています。しかしながら、ごくわずかしか（骨髄中の細胞の 0.01％）存在していませんので、大腿骨頭壊死の治療に用いるためには、あらかじめあなたの骨髄から取り出して、体外で細胞培養という方法で数を増やすことが必要となります。

私たちは、この治療法に用いる細胞（間葉系幹細胞）の有効性と安全性を確認するために、十分な予備実験を行いました。まずヒト間葉系幹細胞の培養実験を行い、細胞を増殖させ保存することができ、かつ保存した細胞が骨を造る能力をもっていることを確認しました。続いて動物を用いてヒトの骨壊死と似た状態を作成し、間葉系幹細胞を用いて治療する実験（血管柄付骨移植＋人工骨充填＋間葉系幹細胞移植）を行い、良好に骨が再生されることを確認しました。この時、移植された動物には治療に関連した好ましくない事象（副作用）は認められませんでした。今回の臨床試験は、このような予備実験の結果に基づいて計画しました。この工夫により骨再生が促進され、短期間で体重負荷に耐えられる強度をもった骨の再生が得られることが期待されます

もちろん、この骨の再生を促す新しい治療方法はまだ研究段階であり、正式には認められていませんので、本当に有効であるのかについて調べることが、この臨床試験の目的です。

５．臨床試験への参加・辞退について

公平な立場で試験の内容を説明させていただくために、CRC（臨床試験コーディネーター）の同席のもと、試験についてのお話を聞いていただきます。

この臨床試験に参加することに同意された後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが辞退を申し出た時はいつでも自由に辞退することができます。辞退されてもあなたに最も適した治療を行いますし、あなたが不利な扱いを受けたりすることはありません。また、臨床試験に参加された後に新たに副作用などの情報が得られた場合は、あなたやご家族の方にお知らせします。その場合、この臨床試験を続けるかどうか、あなたの自由な意思で決めていただきます。

あなた自身が体調を崩された場合など、担当医師からあなたに移植手術の延期をお願いする場合があります。その場合は、あなたが臨床試験を継続するかどうかを担当医師が再度確認しますので、あなたの自由な意思で決めて下さい。

６．この臨床試験の対象者と臨床試験の予定期間と参加人数

この臨床試験は、京都大学医学部附属病院のみで行われ、実施予定期間は、2007 年８月から 2009 年７月です。期間中に 10 名の患者さんに参加していただく予定です。

この臨床試験の対象となる方：

20 才以上 60 才未満で、大腿骨頭壊死の進行の程度がステージ３（レントゲン所見で骨頭は陥没しているが、関節は保たれている状態）の方

上に書いた基準にあてはまる方でも、下のいずれかにあてはまる方は対象となりません

・過去に同じ部位に外科的治療を受けた方
・重度の喫煙歴（過去あるいは現在）を有する方
・ワーファリンを使用中の方
・コントロール不良の糖尿病の方

・閉塞性動脈硬化症の方
・妊娠中、授乳中および妊娠の可能性のある方
・現在治療中の悪性新生物を有する方
・心筋梗塞、脳梗塞発症後６ヶ月未満の方
・関節リウマチの方
・透析中の方
・血液疾患を合併する方
・活動性感染症の方
・収縮期血圧が 90mmHg 未満の低血圧症の方
・体重が 40kg 以下の方
・貧血の方
（男性でヘモグロビン値が 11.0g/dl 未満、女性でヘモグロビン値が 10.0g/dl 未満）

７．臨床試験の方法について

この臨床研究は、大腿骨頭壊死の治療に関して豊富な経験を持つ整形外科医と、ヒト幹細胞の培養に関して十分な知識・技術をもつ研究者の共同で行われ、細胞培養は京都大学医学部附属病院における専門施設である分子細胞医療センターにおいて厳密な管理のもとに以下の手順で行われます。臨床試験全体を添付した図に示し、以下その内容を説明します。

① 患者さんの同意書への署名
↓
② 登録前検査：患者さんの試験参加の決定
↓
③ 自己血清作成のための末梢血採血：骨髄液採取の 2~3 週間前

採血直前に貧血のチェックを行った後に、肘の静脈から血液を約 400cc 採血します。採取後、貧血を防ぐために

増血剤の注射を行います。１回目の採取の１週間後に２回目の採取（400cc）を行い、再び増血剤の注射を行います。いずれも採血後、血清と呼ばれる成分を検査室で取り出します。血清は細胞を培養する際に、必ず必要な成分です。分離された血清は細胞培養時まで保存します。この間に感染の危険性はありますが、検査を行い感染予防の対策を行います。

１回目の採取直前に貧血のチェックをして、基準値より低い場合は、採取を１週間延期します。２度目の採取日にも基準値より低い場合は、試験中止となります。２回目の採取の際も直前に貧血のチェックをして、基準値より低い場合は増血剤の注射のみを行い、採取を 1 週間延期します。1 週間後の採取日にも基準値より低い場合は、試験中止となります。

↓

④　骨髄液の採取（100cc）：移植手術 4～8 週間前

外来棟の中にある、日帰り手術室（ディ・サージャリー室）で全身麻酔のもとで骨盤骨に注射針を刺して採取します。1 ヶ所から 20cc 採取して、5 ヶ所から合計 100cc 採取します。採取後はガーゼで圧迫止血して骨髄採取は終了です。その後 2~3 時間、全身状態を観察させていただき、問題が無ければ帰宅していただきます。採取した骨髄液は、分子細胞治療センターへ運び、その中から間葉系幹細胞を取り出します。

↓

⑤　細胞培養：移植手術 4~8 週間前より

細胞培養とは、細胞をプラスチック容器の中で分裂させて増やす技術です。骨髄液から取り出された間葉系幹細胞は分子細胞医療センターで、あなたの血清を含む栄養液（培養液と呼びます）により、移植に必要な数になるまで培養します（約 3 週間）。必要な量の細胞を培養できたら、細胞を凍結させ、専用容器に管理責任者の管理のもと分子細胞医療センター内で保存します。ここで、細胞を凍結保存できる期間は 30 日間ですので、その期間内にあなたの体調に合わせて手術を行います。手術日の 7 日以上前に対応表に基づいてあなたの細胞を解凍し、細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断します。

※培養中に予期せぬ事が起こり、培養した細胞が移植に使えなくなった場合、試験を続けるためには再度骨髄液を採取することが必要となります。担当医師があなたの意思を確認しますので、その際に自由意思で同意するかどうかを決めて下さい。

↓

⑥　移植手術当日（壊死骨除去・血管柄付き骨移植・人工骨移植・細胞移植）

手術予定日の 3～4 日前に整形外科病棟に入院していただきます。手術は、全身麻酔のもとに、壊死した骨の中の組織を取り出し、その中に培養した間葉系幹細胞と人工骨材料を移植して、更に血管をつけたまま腸骨（ちょうこつ；骨盤の骨）の一部を移植します。この血管をつけたままでの腸骨の移植は通常の大腿骨頭無腐性壊死の治療で行われている手技です。移植に用いる腸骨は 50mm×20mm の大きさで、採取したために、大きな支障がでることはありません。また感染予防のための抗生物質の点滴を行います。

↓

⑦　移植手術翌日～退院

手術翌日に、手術部分の消毒と状態の観察を行います。術後 2 週目に縫合部位の抜糸を行います。手術した方の足に体重をかけることは、手術後 6 週たってから徐々に開始します。

これらの経過中、手術部位の感染が疑われた場合には抗生物質の点滴を再開する場合があります。予定される入院期間は、手術後およそ６週間です。

↓

⑧　移植手術後：経過観察及び検査

移植手術後、1、2、3、6 ヶ月、1 年、1 年 6 ヶ月、及び 2 年後に手術後の経過観察と検査のために来院していただきます。

※移植に用いられなかった細胞の取り扱いについて

細胞を調べなおす必要がでてきた時のために、移植に用いられなかった細胞は、分子細胞医療センターで、10 年間保管されます。保管期間がおわり細胞を廃棄する場合は、匿名のまま（誰の細胞か分からない状態で）密閉容器にいれて廃棄

または焼却処分をします。このことは、ヒト幹細胞を用いた研究では義務とされていますので、細胞を保存することに同意いただけない場合は、研究への参加をお断りすることもあります。

●検査のスケジュール

		登録時	血清採取日（採取前）	骨髄液採取日	手術前（手術前二週間以内	手術日（術前）	手術日（術後）	術後一週目	術後二週目	術後四週目	術後八週目	術後三ヶ月目	術後六ヶ月目	術後一年目	術後一年六ヶ月目	術後二年目	プロトコル治療・試験中止時
問診・診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液検査	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	心電図	○															
画像検査	X 線検査	○			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	CT 検査				○							○	○	○		○	○

※　感染症に関する検査について

通常の血液検査の他に、免疫血清学検査（梅毒定性や HIV 抗原抗体など）を行います。この検査を行う理由は、あなたから採取した骨髄液に含まれる細胞を培養するにあたり、他の患者さんの細胞との相互感染を防ぐためです。もし、いずれかの検査で陽性になった患者さんは細胞培養を行うことはできません。この場合、本臨床試験に参加することはできませんが、その検査結果についてのプライバシーは守られ、外部に伝わることはありません。

※　放射線学的検査について

病気の状態を正確に理解するために下記の検査を行います。

・ 大腿骨レントゲン検査
・ 大腿骨 CT 検査：壊死領域の範囲及び海綿骨の状態及び量を評価するために受けていただきます。

８．この治療法の予想される効果と副作用

〈予想される効果〉

この治療法により、細胞移植を行わない血管柄付き骨移植術より早く、かつ広い範囲の骨の再生が起きることが予想されます。

〈予想される副作用〉

治療中に以下の副作用がおきる可能性があります。

① 血清を得るための採血の際の副作用

a）めまい、吐き気など

安静にしていただきます。

めまい、吐き気が強いときには点滴をします。

② 骨髄液採取の際の副作用

a）全身麻酔に関連する副作用

・麻酔薬に対するアレルギー反応

麻酔科の医師が迅速に処置します。血圧調節、ステロイド投薬等のアレルギー反応に対する処置を行います。

・麻酔薬による術後の肝臓あるいは腎臓の機能障害

通常は軽度で治療を必要としません。

b）採取部位からの出血

安静にしていただきます。

c）採取部位の疼痛

消炎鎮痛薬を処方します

d）採取部位の感染

抗生物質の処方を行います。感染が治まらない場合には切開し洗浄することもあります。

③ 移植手術の際の副作用

a）全身麻酔に関連する副作用

骨髄採取の際のものと同じです。

b）手術手技に関連する副作用

これは細胞移植を行わない血管柄付き骨移植術において考えられる副作用と同じです。

・骨折：壊死病巣を掻爬する際の大腿骨骨折あるいは移植骨を採取する際の腸骨骨折が生じる可能性があります。大腿骨の場合は追加の処置（骨折固定術など）が必要となります。腸骨骨折は保存的に治療します。

・神経や血管の損傷

④ 移植手術後の副作用

a）移植した細胞による拒絶反応

あなた自身の細胞を使用しますので、移植した後に免疫抑制剤などを使用する必要はありません。しかし細胞培養という体の外で行われた操作により、細胞が変化したため、移植した細胞が拒絶され、そのための反応（発熱、悪寒、吐き気、疲労感、急激な血圧の変動など）が出る可能性はあります。

b）移植細胞が原因と考えられる感染

細胞を増やす操作は、無菌条件下で細心の注意を払って行われ、細胞が感染していないかについては、定期的に所定の検査法により確認します。しかし、培養終了時点において検出できなかった感染が、移植後に明らかになってくる可能性があります（発熱、手術部位に膿が溜まるなど）。抗生物質投与等の保存的治療法により、感染が制御できない場合は、研究から離脱し、追加手術が必要となる可能性があります。

c）移植細胞が原因と考えられる腫瘍の発生

現在、国内外のいろいろなところで、間葉系幹細胞を用いた治療が行われていますが、これまでのところ、間葉系幹細胞を移植してがんが発生したという報告はありません。しかし細胞を増やす間に、遺伝子に変化が起こってがんになりやすい細胞に変化してしまう可能性は考えられます。どのような変化が起きるとがんになるのかについては、よくわかっていませんが、今回の試験では移植細胞について染色体の検査をおこないます。また、マウスへ移植して造腫瘍性を調べる予定です。異常な結果が得られた時には、すぐにあなたにその内容を説明し、そのまま治療試験を継続するか、あるいは移植した組織を手術で

除去するかを協議し、最終的にはあなたの意思に基づいて決定します。但し、あなたが結果を知りたくなければ通知しませんので、同意書にあなたの意思を記入して下さい。またがんの発生は長期間にわたり、経過をみる必要がありますので、この試験が終了した後でも、診療として、出来る限り長い間、外来診察を続けさせて頂きたいと思いますので、ご協力をお願いします。

以上の症状が起こる可能性は滅多にないと考えられております。しかしながら、万が一発生した場合には、いかなる場合においても専門の医師が最善の処置を実施いたします。もしも気になることや気になる症状がある場合には、どんなことでもすぐに担当の医師にご相談してください。

９．臨床試験の中止について

以下のような場合、担当医師からあなたに中止をお願いする場合があります。

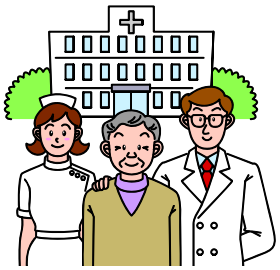
- 副作用が現れ、臨床試験の継続が困難になったとき
- 骨髄液採取が思うように出来なかったとき
- 細胞培養時に細胞が思うように発育しなかった場合
- 病気の状態が悪くなり治療方法を変える必要があるとき
- この細胞治療についての新しい情報により、この臨床試験を続けることが難しくなったとき
- 試験への参加を依頼する時点で、担当医が把握できていなかった理由で、本試験の対象とならないと判断された場合
- その他、担当医師が試験を中止すべきであると判断したとき

その場合は、２．で紹介しました１）から５）までの治療法のなかで、あなたの症状に応じた最適なものを、通常の保険診療として行うことになります。

１０．この試験に参加しない場合の他の治療方法は

２．で紹介しました１）から５）までの治療法のなかで、あなたの症状に応じた最適なものを受けることができます。

１１．プライバシーの保護について



試験に使用するあなたの血清、骨髄液及び間葉系幹細胞は、全て記号化したラベルを貼って管理されます（この処理を匿名化といいます）。記号とあなたを結びつける対応表は厳重に保管し、プライバシーの保護に努めます。またこの臨床試験の結果は新しい治療法の確立のために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの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。

あなたが臨床試験に参加されることを承諾されますと、臨床試験の内容を確認するために、「京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会」（臨床試験の実施に関して討議する京都大学の委員会）の人、この臨床試験の関係者（京大病院の職員や研究者など）や厚生労働省の担当者などがあなたのカルテや検査結果等をみることがありますが、これらの人達は業務上知りえたことに関して守秘義務があり、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配はありません。あなたが、この同意文書に署名されますと、この試験の効果や副作用について調べるため、上記の者がカルテ等の内容を見ることがありますが、これについても御了承いただいたものとして取り扱いさせていただきます。

１２．臨床試験の費用について

この臨床試験に関連する費用は、原則として全て試験を行う側で負担し、試験中（登録してから手術後２年まで）にあなたの負担はありません。しかし試験中に、試験の内容と無関係な病気に対して治療を受ける必要がある場合は、通常の保険診療となりますので、あなたには自己負担分をお支払いいただくことになります。

１３．健康被害が発生した場合は

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床試験が原因であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には医師が適切な診療と治療を行います。ただし、健康被害の治療には健康保険を適用した診療費

がかかり、この臨床試験からの特別の補償は行いません。

あなたが何か異常を感じた場合は、直ちに担当医師や看護師等にお知らせください。速やかに適切な治療を行います。

なお、この臨床試験で用いる間葉系幹細胞に関しては未知の部分もあり、移植後長期間、観察することが望まれますので、２年間の試験期間が終了後も、通常の保険診療として出来るだけ長期にわたり定期的な診察・検査を行わせて頂きたいと考えます。また場合によっては電話、はがき等で状態をお伺いすることもあると考えられますので、その際は、ご協力の程、お願い致します。

１４．参加に伴い守っていただきたいこと

この臨床試験に参加することに同意された場合は、次の事項を守ってください。

- 術後は、担当医の指示に従ってリハビリテーションを行って下さい
- 治療の効果を正確に把握するために、担当医の指示に従って術後の定期診察を受けて下さい
- 血管の閉塞の危険性を避けるために、試験期間を通じて、喫煙は控えて下さい

上記の事項が遵守されなかった場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

１５．試験実施計画書の開示について

あなたがこの臨床試験の内容をもっと詳しく知りたい場合には、試験実施計画書を閲覧することが出来ます。希望される場合には担当医師にその旨をお申し出下さい。

１６．試験終了後の結果の取り扱いは

あなたの臨床試験の結果については後日お知らせしますが、さらに詳しくお知りになりたい場合は、担当医師にご連絡下さい。

また、本臨床試験の結果により、何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供された血清や細胞に対してではなく、研究者の新しいアイデアに対するものです。ですから、特許

権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この試験の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、京都大学のものとなります。

１７．お問い合わせ先

あなたがこの臨床試験に参加することを検討される時、もし不明な点や不安なことがありましたら、いつでもご遠慮なく担当医師にご相談ください。また、後日になってこの治療の内容についてもっと詳しく知りたいときや、何か心配なことがありましたら、遠慮なく以下の窓口までご相談下さい。

連絡先・相談窓口

医療機関名：　京都大学医学部附属病院整形外科学教室

所在地：　〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話：　075-751-3652　Fax：075-751-8409

夜間・休日緊急連絡先：京都大学医学部附属病院時間外受付（事務当直）
電話：　075-751-3093

１８．この臨床試験に関する研究組織

本臨床試験は以下の研究責任者、分担研究者により、実施されます。

研究責任者(総括責任者)
　中村孝志（京都大学医学部附属病院・整形外科・教授）

副研究責任者
　戸口田淳也（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授）

分担研究者

治療担当
　川那辺圭一（京都大学医学部附属病院・整形外科・准教授）
　秋山治彦（京都大学医学部附属病院・整形外科・特任准教授）
　後藤公志（京都大学医学部附属病院・整形外科・医員）
　白神豪太朗（京都大学医学部附属病院・ﾃﾞｲ･ｻｰｼﾞｬﾘｰ診療部・副部長）

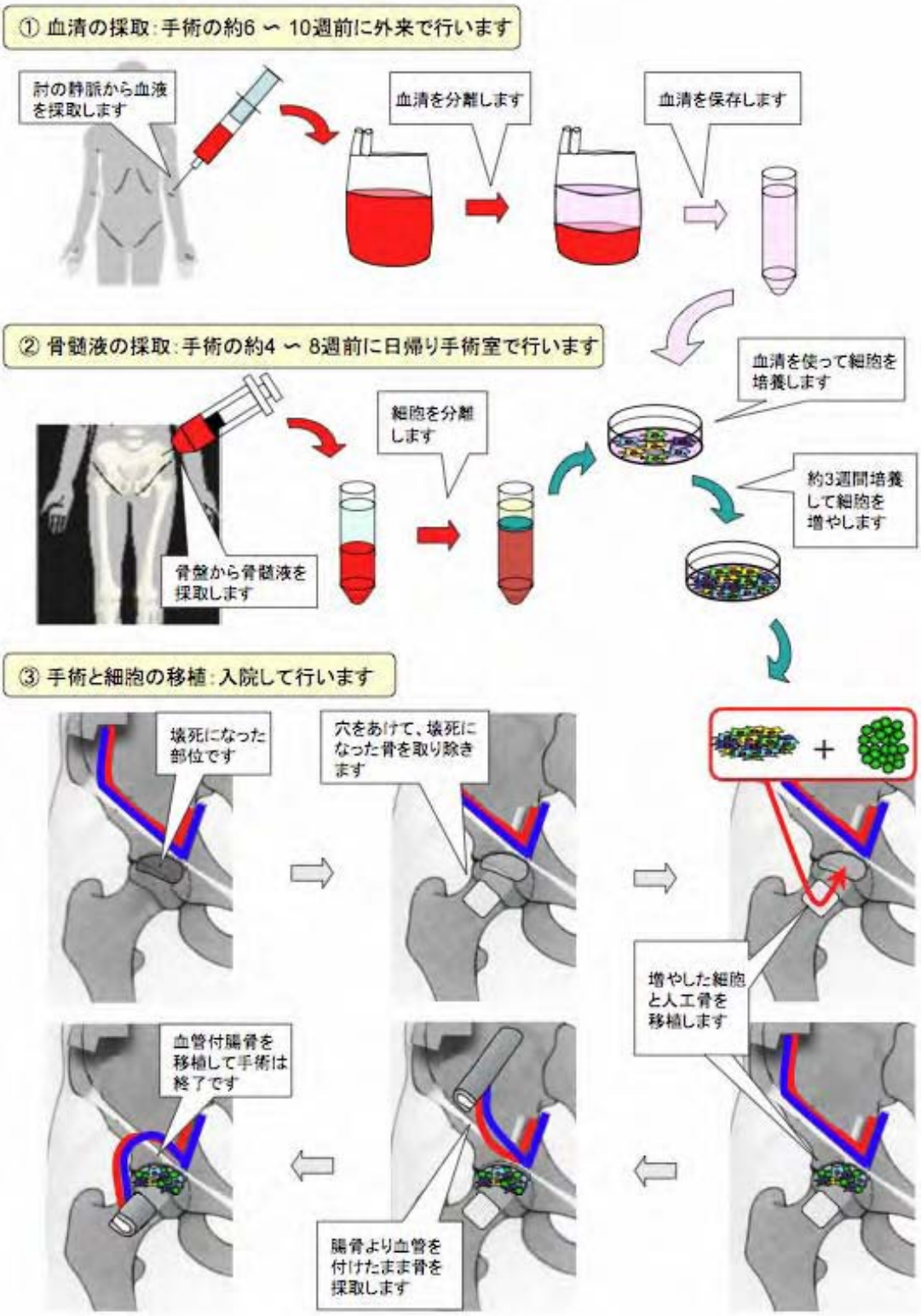
細胞培養担当
　前川平（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・教授）
　木村晋也（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・講師）

芦原英司（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・助教）
笠井泰成（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・主任臨床検査技師）
青山朋樹（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・助教）
吹上謙一（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
大塚聖視（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
布留守敏（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
伊藤錦哉（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
金永輝（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
上田路子（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・技術補佐員）

試験遂行補助担当
手良向聡（京都大学医学部附属病院・探索医療ｾﾝﾀｰ・検証部・准教授）
土居恵美子（京都大学医学部附属病院・探索医療ｾﾝﾀｰ・検証部・助教）
三浦和美（京都大学医学部附属病院・探索医療ｾﾝﾀｰ・臨床部・特定薬剤師）

以上のこの臨床試験に加わる研究者が、この臨床試験に関連して特定の利益を受けたり、不利益を受けたりすることはなく、また臨床試験の内容に係わる企業などの組織に関与していることはありません。

説明用の図


① 血清の採取：手術の約6 ～ 10週間前に外来で行います
肘の静脈から血液を採取します
血清を分離します
血清を保存します
② 骨髄液の採取：手術の約4 ～ 8週間前に日帰り手術室で行います
血清を使って細胞を培養します
細胞を分離します
約3週間培養して細胞を増やします
骨盤から骨髄液を採取します
③ 手術と細胞の移植：入院して行います
壊死になった部位です
穴をあけて、壊死になった骨を取り除きます
増やした細胞と人工骨を移植します
血管付腸骨を移植して手術は終了です
腸骨より血管を付けたまま骨を採取します

研究者の教育研修歴

氏名	研究責務	所属・身分	教育研修歴
中村孝志	研究責任者 試験責任医師	京都大学大学院 医学研究科 整形外科・教授	整形外科専門医として約 30 年の経歴を有する.
戸口田淳也	副研究責任者 試験分担医師	京都大学 再生医科学研究所・教授	整形外科専門医として約 25 年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約 20 年の経歴を有する.
川那辺圭一	試験分担医師	京都大学大学院 医学研究科整形外科・准教授	整形外科専門医として約 25 年の経歴を有し、骨頭壊死を始めとする股関節の病態に対して豊富な経験を有する.
秋山治彦	試験分担医師	京都大学大学院 医学研究科 特任准教授	整形外科専門医として約 15 年の経歴を有し、股関節の病態を専門とする.
後藤公志	試験分担医師	京都大学大学院 医学研究科 整形外科・医員	整形外科専門医として約 10 年の経歴を有し、股関節の病態を専門とする.
青山朋樹	試験細胞製造管理責任者	京都大学 再生医科学研究所・助教	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
吹上謙一	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 4 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
大塚聖視	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 3 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
布留守敏	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
伊藤錦哉	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 1 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
金永輝	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し、約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
上田路子	試験細胞作成者	京都大学 再生医科学研究所・技術補佐員	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.

骨髄間葉系幹細胞移植同意書

臨床試験名：大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討

私は上記の臨床試験における骨髄間葉系幹細胞移植の必要性、危険性を説明医師から以下の項目の十分な説明を受けました。

□　骨髄間葉系幹細胞移植の目的と方法
□　骨髄間葉系幹細胞移植を受けることによる以下のような危険性や不便について
　・移植した細胞による拒絶反応
　・移植細胞が原因と考えられる感染
　・移植細胞が原因と考えられる腫瘍の発生
□　上記の事を予防する検査項目について
　ただし移植細胞に対する染色体検査等の腫瘍発生に関する検査結果の通知を
　□　希望する
　□　希望しない
□　上記の事に対する対処法について

この骨髄間葉系幹細胞移植の内容説明を受け、理解した上で細胞移植を実施することに同意します。

同意日：平成　　年　　月　　日　ご本人：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

続柄（　　）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

説明文書を以って平成　年　　月　　日に説明を行いました。

説明医師　：＿＿＿＿＿＿＿＿科（部）　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

協力者　　：＿＿＿＿＿＿＿＿科（部）　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

協力者　　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

（本同意書は、本人と担当医師が一部づつ保管する。）

京都大学医学部附属病院の
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について２

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について・・・・・P185
（ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書（改訂後）・・・・・・P190

○ヒト幹細胞臨床研究のための説明と同意・・・・・・・・・ P237

平成 19 年 9 月 28 日

京都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

京都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．月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討
　申請者：京都大学医学部附属病院　病院長　内山　卓
　申請日：平成 19 年 6 月 5 日

１．ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討
申請受理年月日	平成　　19 年　6 月　5 日
審査委員会における 審議経過	第 1 回：平成 19 年 7 月 11 日 第 2 回：平成 19 年 8 月 29 日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：京都大学医学部附属病院 総括責任者：中村孝志
対象疾患	月状骨無腐性壊死
ヒト幹細胞の種類	骨髄間質由来間葉系幹細胞
実施期間及び 対象症例数	2 年間　10 症例
治療研究の概要	月状骨無腐性壊死は有効な治療法が確定されていない難治性骨疾患の一つである。本治療研究は、現行の優れた治療法である血管柄付骨移植術に、体外培養にて増殖させた自己骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する事で壊死骨の再生を図る新規治療法の開発を目指すものである。
その他（外国での状況等）	月状骨無腐性壊死に対する血管柄付骨移植術の治療成績は、国内外を通じて多数の報告があるが、細胞移植による治療法の成績は、体外培養行程を用いる用いないを問わず論文上は未だ報告されていない。従って本臨床研究のように両者を併用する治療法については、全く報告はない。

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 19 年 7 月 11 日（水）16:00～18:10

②議事概要

平成１９年 6 月 5 日付けで京都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：月状骨無腐性壊死）について第１回目の審議を行った。

申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性ならびに妥当性等についての審議を行った。

各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本審査委員会の意見）

a）出荷規格としての無菌性試験等の判定と、その結果が投与後に明らかになる場合の対処の仕方について記載いただきたい。

２）第 2 回審議

①　開催日時：　平成 19 年 8 月 29 日（水）13:00～15:00

②議事概要

前回の審議における本審査委員会の意見に対し、京都大学医学部附属病院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 回目の審議を行った。

申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性の有無について、ならびに倫理性および安全性等にかかる観点から妥当性についての審議を行った。

その結果、自己骨髄培養細胞による骨再生研究はすでに行われているが、月状骨無腐性壊死に対する血管柄付骨移植術に追加したヒト幹細胞臨床研究についての報告はなく、本臨床研究には新規性があると認められた。

また、当該実施計画を概ね了承することとしたが、各委員からの意見については、事務局で整理の上、本審査委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を委員長が確認した後に、持ち回りにて審議を行うこととし、平成 19 年 9 月 28 日了承した。

次回以降の科学技術部会に報告することとした。

（本審査委員会の意見）

a）全患者に核型試験や造腫瘍性試験を行い異常が指摘された場合、必ずしもすべての患者が説明を望むかは疑問である。見解如何。なお当該見解は説明文書中に反映されたい。

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）

- 概要書 3.2 品質管理において「無菌性に関しては下記に示した項目について品質管理を行い、無菌性の保証が得られた際に細胞を出荷する．無菌性を保証できない結果が、細胞出荷前に得られた場合には細胞出荷を取りやめ、原因究明のために保存する．細胞出荷後に得られた場合は、被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理（至適な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掻爬等の外科処置）を行う」と追記。
- 実施計画書 7.2 において「プロトコル治療の中止：なお細胞移植後に上記検査結果が陽性と判定された場合は、被験者にその旨説明し、試験継続の同意が得られた場合は支持療法として創感染に対処する．継続の同意が得られない場合は、移植部を掻爬し、プロトコル治療を中止する。」と追記。

（患者説明文書および同意文）

- 説明文書 8.④ C)「但し、あなたが結果を知りたくなければ通知しませんので、同意書にあなたの意思を記入して下さい。」と明記。
- 細胞移植同意書において、移植細胞に対する染色体検査等の腫瘍発生に関する検査結果の通知の希望、不希望を選択できるよう明記した。

上記のとおり研究実施計画書が適切に改められた。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

京都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：月状骨無腐性壊死）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１９年　６月　１日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所　在　地	京都府京都市左京区聖護院川原町 54　（郵便番号　606-8507）
	名　　称	京都大学医学部附属病院　075-751-3111（電話番号） 075-751-4228（FAX 番号）
	研究機関の長 役職名・氏名	京都大学医学部付属病院　病院長　内山　卓

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
月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討	京都大学大学院医学研究科・整形外科教授 中村　孝志

月状骨無腐性壊死患者に対する
骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討

臨床試験計画書

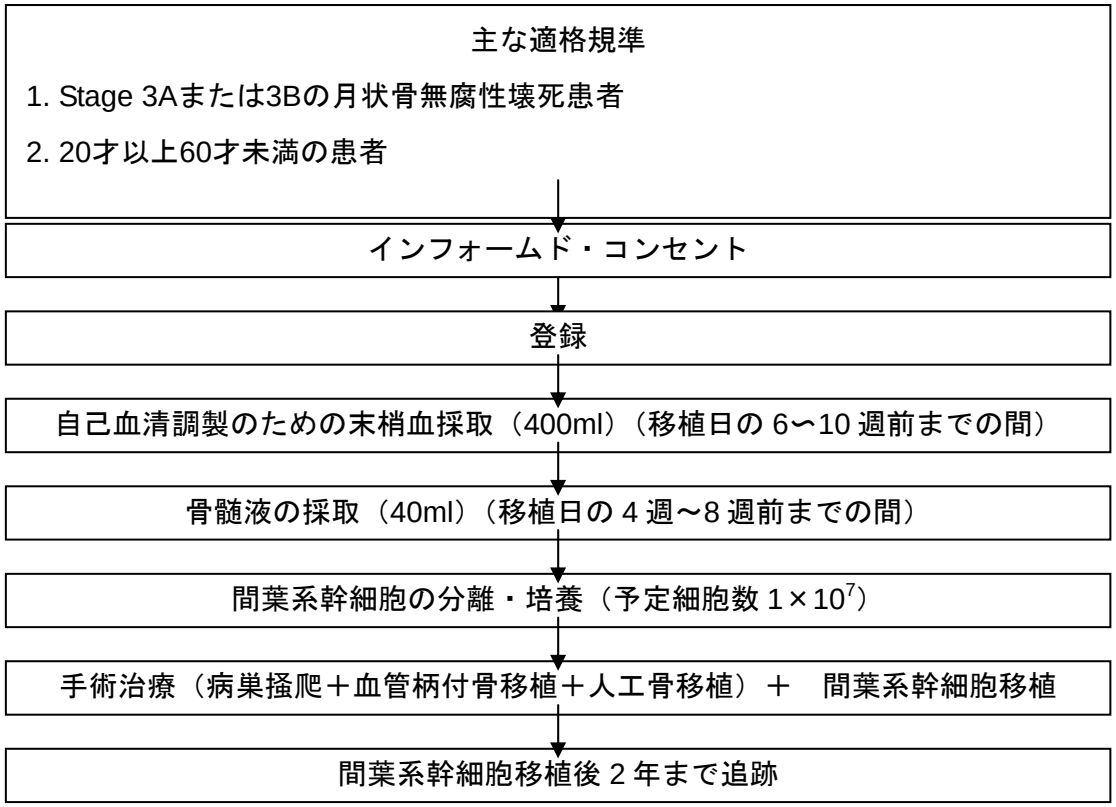
研究責任者　　：京都大学大学院医学研究科 整形外科学　　中村　孝志
副研究責任者　：京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野　　戸口田淳也

2007.09.14 初版作成

目次

0.　シェーマ 3
1.　目的 4
2.　背景と根拠 4
3.　移植細胞・薬剤・医療材料情報 7
4.　診断基準および病期・病型分類 10
5.　適格規準 10
6.　登録 11
7.　治療計画 12
8.　有害事象の評価・報告 17
9.　観察・検査・報告項目とスケジュール 19
10.　目標症例数と試験期間 25
11.　エンドポイントの定義 25
12.　統計学的考察 27
13.　症例報告書の記入と提出 27
14.　独立データモニタリング委員会 28
15.　倫理的事項 29
16.　試験の費用負担 32
17.　プロトコルの承認と改訂 33
18.　試験の早期中止と終了 33
19.　記録の保存 34
20.　研究成果の帰属と結果の公表 35
21.　研究組織 35
22.　文献 37
23.　Appendix 38

0. シェーマ



目標症例数：　10 例
登録期間：　2007 年 8 月〜2009 年 7 月
試験期間：　登録開始〜最終症例の移植後 2 年

試験デザインの概略

・試験の相：第I-II相	・ランダム化：無
・盲検化レベル：非盲検	

1. 目的

月状骨無腐性壊死に対して、従来の血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する骨再生治療の安全性および臨床効果を評価する．主要エンドポイントは手術前と術後2年目における病期、副次エンドポイントは手術前、術後1年目及び術後2年目における罹患骨内の海綿骨量とModified Mayo Wrist Scoreによる臨床評価とする．

2. 背景と根拠

2.1. 無腐性骨壊死について

無腐性骨壊死とは特定の部位の骨組織が、感染症以外の何らかの理由により壊死に陥り、そのため力学的に脆弱となり、圧潰陥没変形を生じ、更に二次的に軟骨病変が引き起こされ、関節症に至る疾患群をさす[1)]．原因としては薬剤あるいは外傷後の二次性傷害があげられるが、大半は原因不明である[1)]．全ての骨に発生しうるが、臨床上の疾患概念が確立されているものとしては、主として小児期に発生するものとして大腿骨近位骨端部（ペルテス病）、踵骨骨端部（シーバー病）、足舟状骨（ケーラー病）、中足骨骨頭（フライバーグあるいは第 2 ケーラー病）があり、成人発生部位としては、月状骨（キーンベック病）、手舟状骨、大腿骨骨頭、距骨が上げられる．小児期のものは、特発性と考えられるものが大部分であるが、成人の舟状骨や距骨に発生するものは何らかの外傷後に発症することが多い．このように病因は個々の疾患において異なるが、共通した病態としては、何らかの機械的ストレスあるいは全身的な要因により、局所微小血管内に塞栓が発生し骨髄内血行が阻害され、骨組織が壊死に至る機序が想定されている[1)]．月状骨無腐性壊死は、キーンベック病とも呼称され、20 才から 55 才までの成人に多く発症し、若年発症は稀な疾患である．治療されずに放置された場合、月状骨は変形圧潰し手根骨の配列異常を生じて変形性関節症に至る．強い疼痛のため職業復帰はもとより日常生活にも重大な支障をきたす疾患である[2)]．本疾患は骨壊死疾患群の中でも、臨床経過が把握され、画像判定による病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した．

2.2. 無腐性骨壊死の治療

無腐性骨壊死の自然経過は、局所の血行状態と壊死骨組織の再生能力により大きく異なる．例えば小児期のシーバー病やケーラー病では適切な保存治療で、全例が変形を残さず治癒するのに対し、大腿骨頚部骨折や距骨骨折後の骨壊死の自然治癒の可能性は著しく低く、本試験における対象疾患である月状骨壊死の場合も、自然治癒は極めて稀である．また自家骨移植術等の通常の骨再生を目指した治療法の成績は著しく不良である[3)]．このような理由から例えば大腿骨頭壊死症は、厚生労働省から難治性疾患に指定されており、研究班が構成され、病態解明及び治療法の開発が進められている．

2.3. 月状骨無腐性壊死に対する治療法

月状骨無腐性壊死に対する治療法としては、機械的ストレスを軽減するための橈骨遠位部短縮術、血行再建を目的とした血管柄付き橈骨移植術等が現在用いられている．橈骨遠位部短縮術のみでは保存的治療群よりは良好ではあるが、壊死の進行を防ぐ効果は

ないと報告されている[2,4]．骨組織再生を目指した後者の方法の成績としては、Moranらの26例の報告があり、平均観察期間31ヶ月で画像病期判定での進行率は約23%で、最終臨床成績（24例）はexcellent 6例、good 6例、fair 9例、poor 3例であったとしている[5]．自験例は8例で全て有頭骨か橈骨の短縮術を併用したもので、平均観察期間20.5ヶ月の成績でexcellent 4例、good 3例、fair 1例、poor 0例であった[6]．両者とも、特にstage 3の症例の成績が不良であり、術後長期間（ー16週）の固定を必要とするため可動域の回復が不良であること、経過観察中、圧潰が再進行してくる例があることなどが共通した問題点である[5,6]．

2.4. 骨髄間葉系幹細胞について

以上の骨壊死病態に対する現行治療法の共通した課題として、壊死骨組織内では骨組織の再生を担う細胞が不足しているため、再生まで長時間必要とし、かつ不十分であることが挙げられる．すなわち骨組織再生を促進する能力をもつ細胞を積極的に移植することが、この問題点を解決する有力な方法であると考えられる．そのような再生能力をもった細胞として臨床応用に向けて有力視されているのが骨髄間質に存在し、骨、軟骨、脂肪等の間葉系細胞に分化する能力をもつ間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell、MSC)である[7]． MSCは同じく骨髄に存在する造血幹細胞のような組織幹細胞として位置付けられている細胞であるが、造血幹細胞におけるCD34陽性かつCD38陰性というような特定の細胞表面マーカーが同定されておらず、その生物学的本態に関しては、未解明な点の多い細胞である．しかし既にその臨床応用は開始されており、安全性に問題があるとの報告は挙がっていない[8]．

2.5. 骨髄間葉系幹細胞を用いた骨壊死の治療について

骨壊死病態に対してMSCを用いた治療は、大腿骨頭壊死への応用が二つのグループより報告されている．但し、いずれも骨髄採取液から有核細胞分画を単離・濃縮したものを用いたものであり、ex vivoでの培養を経たものではない．Hernigouらは、1990年から1996年の間に189関節に対して、減圧術と同時に、濃縮骨髄液30mlを経皮的に壊死部に注入する治療法を行い、平均観察期間7年のデータを2002年に発表した[9]．それによれば術前にSteinberg分類[10]で、stage 3及び4であった44関節は全例病期が進行したが、stage 1及び2の145関節では進行率が29%であったと報告している．この報告では対照治療群は設置されていないため、厳密な比較は不可能であるが、血管柄付腸骨移植術でのstage 2の進行率が約50%であることを考慮すると優れたものであると評価できる[11-14]． 2005年にGangjiらは同様の手技を用いて減圧術のみを施行した関節（8関節）を対照群とした試験群10関節の前向き二重盲験比較試験の結果を報告した[15]、治療後2年の時点で病期進行率は対照群が63%（5/8関節）であったのに対し、試験群は10%（1/10関節）に留まっており、臨床成績も優れていたと報告した．症例数は少なく、観察期間も短期であるが、前向き試験でも有効性が示されたことは意義深いと考えられる．さらにHernigouらは移植した有核細胞のコロニー形成能（1個の細胞が増殖して細胞集簇を形成する能力．一定数の細胞をプラスティックディッシュに播種し、一定期間後に、形成されたコロニー数を計測し、コロニー形成単位として評価する．本試験では、骨髄間質細胞を標的としているので、繊維芽細胞コロニー形成単位(Colony

forming unit-fibroblast, CFU-F)として計測する）には、基礎病態により大きな相違があり、CFU-F と治療成績が相関していることを示しており、移植細胞が骨再生に寄与していると述べている[9]．この事実は、培養系を介さない濃縮骨髄液を用いた治療では含有される細胞数が不確定であり、一定の治療成績が得られないことを意味する．月状骨壊死に対する細胞治療の報告はない．

2.6. これまでの準備状況について

2.6.1. 前臨床試験におけるヒト骨髄間質細胞の培養

医学部医の倫理委員会の承認を得た実験として、脊椎固定術等の腸骨移植を必要とする手術を受ける予定の患者に対し、研究内容を説明し、協力の同意書を得た後に、採骨の際に骨髄液を採取し、MSC を分離、培養する実験を行った．現在まで約 40 例の培養実験を施行しており、実験開始当初 3 例において、培養継続が不能となったが、第 10 症例以降の培養不能例はなく、全て 4 週以上培養継続が可能であった．全例において骨分化能を有した細胞であることが確認されている．通常は胎仔血清を用いて実験を行っているが、臨床応用に向けて、ヒト血清でも培養可能なことを示すため、前臨床試験として成人ヒト O 型血清を用いた培養を行い、他家ヒト血清添加でも胎仔血清添加の場合と同様に、細胞は増殖し、かつ分化能は維持されていることを確認した．更に一旦凍結保存した細胞が、溶解後、再増殖可能であり、かつ分化能も維持していることも確認している．末梢血からの血清単離及び冷凍保存、更に溶解した血清を用いた培養が可能であることも確認している．

2.6.2. 大型動物モデルでの治療実験

大型動物で MSC を用いた治療法の有効性を検証するために、ビーグル犬を用いて壊死骨モデルを作成し、その治療実験を行った[16]．イヌ腸骨より骨髄液を採取し、有核細胞分画を単離し、約 3 週間の培養により 1×10^7 個の細胞を確保した後、ヒト月状骨に相当するイヌ月状舟状骨の骨髄内海綿骨を可及的に掻爬し、液体窒素処理を繰り返して残存する海綿骨を壊死状態とした後、壊死部に吸収性人工骨材料であるベータリン酸カルシウム(β-TCP)と間葉系幹細胞を混合移植し、最後に開窓部の骨皮質に橈骨遠位端より血管柄付き骨弁を移植した．対照とした細胞移植を施行しなかった群及び線維芽細胞を移植した群では、月状骨は圧潰変形を生じ、壊死部の骨組織再生も極めて乏しいものであったのに対し、MSC 移植群では、術後約 4 週の時点で、画像及び組織学的所見で、良好な骨組織の再生像が得られ、変形も認められなかった．移植細胞の採取・培養過程において、実験中止に至るような事象の発生はなく、移植後も最長 6 ヶ月間の観察期間中に局所の炎症、腫脹、その他特筆すべき全身症状の発生は認められなかった．最終時点での剖検所見においても、移植部には異常所見は検出されなかった．

2.7. これまでのヒト幹細胞臨床研究と比較した新規性について

申請者らは以上の実験により、ヒト骨髄より採取した MSC を含む細胞群が成人ヒト血清を用いて分化能を有したまま培養することが可能であること、MSC 移植を併用することで骨再生が著しく促進され、荷重骨であっても圧潰することなく、再生が生じることを確認した．これまで月状骨壊死に対して、MSC を用いた細胞治療を施行した報告はない．また

前項 2.5.に記載した大腿骨頭壊死に対する濃縮骨髄液移植術と比較して下記の利点があると考えられる.

1.体外細胞培養工程により移植細胞数を均一化することで、細胞移植の効果を正確に判定できること
2.直視下に細胞移植操作を行うことで、確実に細胞を病巣部に供給できること.
3.人工骨移植を併用することで、骨再生の足場を供給できること
4.血管柄付骨移植術を併用することで、骨形成細胞の増殖に必要な血流及び骨組織の改変に必要な破骨細胞系の細胞を供給できること.

したがって、本研究はヒト幹細胞を用いた臨床研究として新規性が認められるものと考え、大腿骨頭無腐性壊死と並んで骨壊死病態の代表的なものである月状骨無腐性壊死に対する MSC の移植を臨床試験として企画した.

3. 移植細胞・薬剤・医療材料情報

以下に本試験で用いる移植細胞及び使用薬剤に関する情報を示す. 詳細は概要書を参照のこと.

3.1. 間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell, MSC)

3.1.1. 概要

本研究で使用する MSC は、腸骨より採取した骨髄液より分離された有核細胞のうち、プラスチック基盤の培養皿でコロニーを形成して、付着増殖する細胞集団に含まれている細胞と定義する. 特定の培養条件で、in vitro で骨、軟骨及び脂肪細胞の特質を発現する細胞に誘導可能な細胞である. 骨髄機能が抑制されている場合を除けば、年齢、性差を特に問わず、平均 12 日の培養で骨髄液 1ml あたり約 1×10^7 個まで増殖可能であり、牛胎仔血清および成人ヒト由来血清で培養可能である. 培養後 4 週の時点までは骨、軟骨及び脂肪への分化能は維持されていることが確認されている. 最低 6 ヶ月間は凍結保存可能であり、解凍後も 90%以上の増殖能及び分化能は維持されている. 培養細胞の単離、凍結、解凍、出荷時に細菌検査、真菌検査、マイコプラズマ否定検査、エンドトキシン測定を実施し、これらが 5EU/kg/dose であることを保証し移植に用いる. (以上のデータは申請者らの研究に基づくもので、現在投稿準備中である.)

3.1.2. 毒性

本研究で使用する MSC は、自家細胞であり、免疫学的な毒性は発生しない. 培養工程を経ても、免疫原性には変化を認められていない. また培養液等の影響により、組織刺激性等の毒性を獲得したとの報告もない. 長期培養工程(4 ヶ月以上)を経ることにより、形質転換する可能性が報告されているが [17]、本試験での培養期間内に形質転換細胞が出現した報告はなく、これまで実際に移植細胞より腫瘍性病変が発生したとの報告はない.

3.1.3. 生体内動態

移植 MSC が移植後、どの程度の期間生存するのか、同等の分化能力をもつ MSC を娘細胞として産生するのか等の詳細な生体内動態は解明されていない. 標識細胞を用いた動物実験では、経静脈的に投与された場合、骨髄を始め種々の組織内に生着し、個々の組織細胞に変化していることが報告されている [18,19]. 局所に投与された場合、骨、軟骨等

の目的とする組織の形成に関与していることが報告されている[16,20].

3.1.4. 品質管理

骨髄細胞から分離された細胞が MSC の性質を有する細胞であることを確認するために、その指標として細胞の分化能、増殖能を確認する．分化能については、これまでに報告された分化誘導法に従い[7]、軟骨、骨、脂肪へ分化誘導し確認を行う．またプラスチックデイッシュへの付着能の判定を細胞分離後 2 週で CFU-F 測定[9]により行う．増殖能の確認は分離後 3 週間の通常培養を行い、3 週の時点で規定細胞数に達しない場合に、分離した有核細胞が増殖能を有しない細胞であると判断する．また凍結保存後、解凍を行った際に 50%以上の生存が確認されない場合に凍結された細胞の生存能がないものと判断する.

培養過程における細胞の感染の有無を培養開始時、細胞凍結時、細胞解凍時、細胞出荷時に細菌培養、真菌培養、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン測定によりチェックする.

3.1.5. 品質保証

分化能（骨、軟骨、脂肪)、CFU-F については現在 MSC の標準値が設定されていないため、定性的結果で品質保証を行う．増殖能については培養開始 3 週の時点で規定細胞数に増殖した事で品質保証を行う.

培養細胞の感染については各チェックポイントにおいて感染兆候を認められない事を確認し品質保証とする.

移植に用いる細胞の安全性保証として核型解析及び免疫不全マウスへの接種に造腫瘍性解析を症例ごとに行う。ただし、いずれの解析もその結果は移植後に判明するため、上記無菌性検証試験の如く、出荷判定には用いない。またいずれも陽性所見と発癌リスクとの関連性を明確に示す既存の報告はなく、直ちにプロトコル治療中止に結びつける科学的根拠はないと考えられる。従って陽性所見が得られた場合は、結果を被験者に説明し、その上でプロトコル治療の継続・中止を協議するものとする。

3.2. 医療材料

3.2.1 人工骨

β-リン酸三カルシウム(商品名：Osferion、オスフェリオン、オリンパス工業)

①概要：β-リン酸三カルシウムを材料とした人工骨補填材であり、壊死骨掻爬後の空隙に補填する．移植細胞を掻爬空間に均等に播種させるための足場となる．また骨再生の場も提供し、海綿骨再生に伴い、破骨細胞により吸収され自家骨組織に置換される．保険適応を受けた骨補填剤として、1999 年より販売が開始され、現在最も広く使用されている人工骨である。良性骨腫瘍の治療後の骨欠損部など、本試験研究で対象とする骨欠損部に類似した病態に広く臨床にて使用されており、標準的人工骨材料として評価されている.

②毒性：細胞毒性試験・急性毒性試験・発熱性物質試験・溶血性試験・皮膚感作試験・細菌による変異原性試験のいずれにおいても異常所見は認められていない.

3.3. 薬剤

3.3.1. 培地

αMEM (alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium、L-アラニル、 L-グルタミン含有、 Invitrogen Co.)

①概要：L-グルタミン含有の細胞培養用培地であり、間葉系幹細胞培養に用いる.

②毒性：液体培地については細胞障害毒性および増殖の試験を行っている. 微生物試験についてもバクテリアや菌類やマイコプラズマは存在しない. 浸透圧、pH についても製品仕様に違わないことを確認している. current good manufacturing practice（以下 cGMP）グレードの認可を米国 FDA から受けており、品質管理は CCMT で行う.

3.3.2. リコンビナントトリプシン/EDTA 混合液

TrypLE Select (Invitrogen Co.)

①概要：組換えプロテアーゼであり、接着性細胞の解離に用いる.

②毒性：cGMP グレードの認可を米国 FDA から受けており、品質管理は CCMT で行う.

3.3.3. 細胞凍結保存

CP-1（ヒト血清アルブミン含有, 極東製薬）

①概要：細胞凍害保護液であり、細胞冷凍保存に用いる. 医薬品と同等とされ、人体への投与が広く行われている.

②毒性：無菌性が保証されており、エンドトキシンなどの品質検査は CCMT で行う.

3.3.4. 細胞洗浄液

PBS (Phosphate Buffered Saline、リン酸緩衝化生理食塩水、 pH7.4、without calcium chloride、without magnesium chloride、Invitrogen Co.)

①概要：生理食塩水であり、細胞洗浄に用いる.

②毒性：cGMP グレードの認可を米国 FDA から受けており、品質管理は CCMT で行う.

3.3.5. 抗生剤

Penicillin-streptomycin (Invitrogen Co.)

①概要：細胞培養培地における哺乳類細胞に由来する広範な汚染菌の予防管理および除去に有用な抗生物質である. 適用範囲：グラム陽性菌、グラム陰性菌　組成：ペニシリン 5000 単位/mL、ストレプトマイシン 5000μg/mL、0.85%食塩水.

②毒性：薬剤として投与する場合、通常ベンジルペニシリンとして筋肉注射で 120 万単位/日以上、ストレプトマイシンとして筋肉注射で 1g/日である. 培養終了後ペニシリンやストレプトマイシンを含有した培養液はすべて廃棄するので体内にはほとんど入らない. そのため、本剤による有害事象の可能性は極めて低いと考える.

3.3.6. ヘパリン

ノボヘパリン(持田製薬)

①概要：通常、汎発性血管内血液凝固症候群の治療、体外循環装置使用時、血管カテーテル挿入時、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止に用いる. 本目的では骨髄液

採取時の骨髄液の凝固予防に用いる．組成 1000 単位/mL
②毒性：薬剤として投与する場合、通常ヘパリンナトリウムとして筋肉注射 5000 単位である．有核細胞の分離後ノボヘパリンを含有した骨髄液、培養液はすべて廃棄するので体内にはほとんど入らない．そのため、本剤による有害事象の可能性は極めて低いと考える．

3.3.7. 生理食塩水

生理食塩水(扶桑薬品)

① 概要：通常、注射用医薬品の希釈、溶解に用い、静脈内注射又は点滴静注する．移植細胞の懸濁に用いる．20mL スノープルを用いる．
②毒性：大量を急速投与すると血清電解質異常、うっ血性心不全、浮腫、アシドーシスがおこる．今回は少量の生理食塩水を移植の際の細胞懸濁に用いる．そのため、本剤による有害事象の可能性は極めて低いと考える．

4. 診断基準および病期・病型分類

4.1. 月状骨無腐性壊死の定義および診断基準

月状骨無腐性壊死とは、感染症以外の何らかの理由により月状骨内の海綿骨が壊死に陥った病態である．臨床所見としては手関節月状骨部に腫脹、圧痛を認め、手関節の可動域制限が認められる．単純 X 線像にて、月状骨の骨折像、骨硬化像、嚢腫様変化等を認め、MRI にて T1 及び T2 強調画像共に低信号を示す．いくつかの病期・病型分類が報告されているが、本試験では国際的に最も広く使用されている Lichtman 分類[20]を用いる．

4.2. Lichtman 分類

1982 年に Lichtman により提唱された分類法であり、その後国際的に広く使用され、現時点における最も一般的な病期分類法である．

Stage 1:　月状骨の圧痛のみ、X 線所見は正常．
Stage 2:　X 線像で月状骨に硬化像を認めるが圧潰像はない．
Stage 3A: X 線像で月状骨に圧潰像を認めるが､舟状骨の掌側回旋は 70 度未満である．
Stage 3B:　X 線像で月状骨に圧潰像を認め、舟状骨は 70 度以上掌側に回旋している．
Stage 4:　X 線像で橈骨手根骨関節あるいは手根骨関節の関節症変化があるもの．

なお、それぞれのＸ線所見は下記のように定義されている．

硬化像：X 線透過性が減少し、骨稜構造が不鮮明となった像
圧潰像：月状骨の形状が荷重方向において短縮変形をきたした像
掌側回旋：手関節正側面Ｘ線における、舟状骨の骨軸と橈骨の骨軸の成す角度で判定し、掌側を＋、背側を−とする．正常手関節では＋64±4 度である．
関節症変化：関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像あるいは嚢胞像、関節面の不整、骨棘形成等の変化

5. 適格規準

以下の選択規準をすべて満たし、かつ以下の除外規準のいずれにも該当しない患者を適

格として登録する.

5.1. 選択規準

1) Lichtman分類でStage 3A及び3Bの月状骨無腐性壊死の患者
2) 症例登録時において20才以上60才未満の患者
3) 本人より文書同意が得られている患者

5.2. 除外規準

1) 過去に当該骨に外科的治療を受けた患者
2) 重度の喫煙歴(Brinkman index>600)を過去あるいは/及び現在有する患者
(Brinkman index ＝1日の本数×年数)
3) ワーファリンの中断が不可能な患者
4) 登録前2週間以内のHbA1cが9.0%以上のコントロール不良の糖尿病患者
5) 閉塞性動脈硬化症の患者
6) 妊娠中、授乳中および妊娠の可能性のある患者
7) 現在治療中の悪性新生物を有する患者
8) 心筋梗塞、脳梗塞発症後6ヶ月未満の患者
9) 関節リウマチの患者
10) 透析中の患者
11) 血液疾患（白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形性症候群）を合併する患者
12) 合併疾患による余命が1年以内と考えられる患者
13) 活動性感染症患者（HBV、HCV、梅毒、HTLV-1、HIV陽性の患者を含む）
14) 登録前2週間以内の収縮期血圧が90mmHg未満である患者
15) 登録前2週間以内の体重が40kg未満である患者
16) 登録前2週間以内の下記臨床検査において骨髄機能の低下を認める患者
（好中球＜1,500/mm^3、Hb<11.0 g/dL（男性）、Hb<10.0 g/dL（女性）、Plt<10万/mm^3）
17) 登録時点より3ヶ月前以内に治療の有効性に影響を与える可能性のある下記の治療薬の処方変更（減量・中止を除く）があった患者.
① 骨粗鬆治療薬：活性型ビタミンD_3製剤、ホルモン製剤、ビスフォスフォネート製剤、乳酸カルシウム製剤、及びその他の骨粗鬆症に対して薬効が認められている薬剤
②ステロイド剤
18) その他、試験担当医師が不適当と判断した患者

6. 登録

6.1. 施設登録

1) 本研究は京都大学医学部附属病院の単施設で行う.試験責任医師は、京都大学医学部医の倫理審査委員会での承認が得られた後、「倫理審査委員会承認連絡書」および「試験担当医師一覧」をコピーし、必要事項を記入の上データセンターにFAXで送付する.
2) データセンターは施設登録を行い、「施設登録完了連絡書」を試験責任医師にFAXで

送付する.

6.2. 症例登録

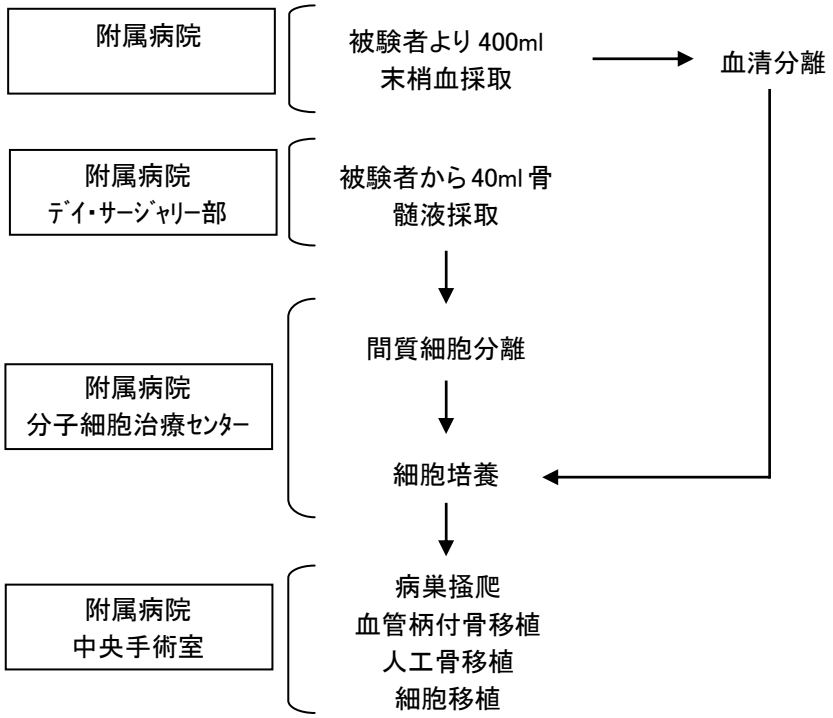
1) 試験責任/分担医師は、患者が適格基準を満たす場合、症例検討会に諮り、本治療の対象として適切であると判定された場合に、証人看護師と共にインフォームド・コンセント手続きに入る.
2) 試験責任／分担医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを取得し、適格性を判断するために必要な検査を実施する.
3) 試験責任／分担医師は「症例登録票」をコピーし、必要事項を記入の上データセンターにFAXで送付する.
4) データセンターは、症例登録票の記載内容に基づいて適格性を判定する.「症例登録確認書」または「不適格連絡書」を試験責任／分担医師にFAXし、適格性の結果を知らせる.
5) 適格と判定された場合、試験責任／分担医師はプロトコル治療を開始する.
6) 症例登録後、試験責任／分担医師は、送付した「症例登録票」および受領した「症例登録確認書」または「不適格連絡書」をカルテと共に保管する.

7. 治療計画

7.1. プロトコル治療

プロトコル治療は症例登録後2週間以内に開始する.

7.1.0. 治療のスキーム



7.1.1. 自己血清調製（外来）

1）採取時期・場所

移植術日の6ー10週前の間に、医学部附属病院輸血細胞治療部において行う．採取当日に血球検査および血圧測定を行い男性でHb11.0g/dL未満、女性で10.0g/dL未満あるいは収縮期血圧90mmHg未満であれば採取を延期し、1週後に再度採取を試みる．再び採取前に血球検査および血圧測定を行い、条件を満たしている場は採取し、満たしていない場合は、試験を中止する．

2）採取方法

左右何れかの肘窩部皮静脈より、輸血用バッグを用いて400mlの採血を行い、200mlの血清を分離する．採取した血清はCCMTの冷凍保管庫において-20℃で冷凍保存する．

（詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.）

7.1.2. 骨髄液採取（外来）

1）採取時期・場所

移植術予定日の4週～8週前の間に、医学部附属病院デイ・サージャリー診療部の手術室において試験担当医師あるいは試験細胞作成者が採取する．

2）採取方法

① 麻酔科医により全身麻酔を施した後、仰臥位とする．
② 予め1mLのヘパリン(1,000U/mL)を入れた20mLのシリンジを用意する．
③ 仰臥位の患者の片側腸骨に骨髄採取針(18G)を刺入し、固定が得られた上で②のシリンジを取り付け、陰圧をかけて骨髄を10mL吸引採取する．
④ 約10mL採取後、シリンジを別のものに交換し、深さを変え、再度吸引採取を繰り返す．この操作を、陰圧をかけても骨髄が吸引できなくなるまで繰り返す．
⑤ 骨髄採取針を抜去し、他の部位より刺入し、同様の操作を行う．
⑥ 対側の腸骨稜から同様の操作を行い、合計40mlの骨髄液が採取された時点で終了する．

7.1.3. 細胞培養施設への運搬

7.1.2.で採取した骨髄液は、滅菌袋に入れ、速やかに試験細胞作成者によりCCMTへ運搬される．運搬時の温度は常温（20℃ー25℃）とする．

7.1.4. 移植細胞（MSC）の調製

細胞の調製・保存・運搬については製造管理者の監督の下、製造管理責任者または試験細胞作成者が行う．

1）細胞の分離・培養

CCMTに搬送後直ちに、骨髄液からMSCを単離し、培養を開始する．培養は骨髄液採取

後20日まで※とし、2.0×10^7個以上の細胞が確保できた時点で、培養を終了する.
詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.
※この期間中に細胞数が必要細胞数まで達さない場合、細胞の品質を保証することが出来ないため.

2) 細胞の凍結保存

予定数に到達後、培養皿よりMSCを回収、速やかに凍結する. 凍結細胞は、 CCMT内の冷凍保管庫にある-150℃の超低温漕保存容器内にて保管する. 細胞の取り違えがないように照合認識システム（メルコードシステム®）と台帳を用いて製造管理者が管理する.
詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.

3) 凍結細胞の解凍・再培養

移植術予定日の7日前に、超低温漕保存容器内から凍結細胞を取り出し、37℃のヒートブロックで解凍する. 解凍後、培養を再び開始する.
詳細ついては「自己骨髄間葉系幹細胞に関する概要書」参照のこと.

4) 移植細胞の調製

手術当日、細胞移植術の施行30分前に、PBSにて細胞を洗浄後、リコンビナントトリプシン/EDTA混合液を加え、培養皿から細胞を回収する.細胞数を1.0×10^7個に調製し0.5mlの生理食塩水に懸濁し、滅菌チューブに移す.

5) 細胞の品質確認

3.1.に準じて細胞の品質を確認する.

6)余剰細胞の取り扱い

余剰細胞は手術延期時の移植用及び細胞の品質管理用にCCMT内で凍結保存する. 保存にあたっては細胞の取り違えがないように照合認識システム（メルコードシステム®）と台帳を用いて製造管理者が管理する.

① 手術延期時の移植用

1)移植細胞の解凍・培養再開後に患者の理由により手術が延期された際には予定移植細胞は破棄する.

2)再度、設定された移植日に合わせて凍結時の余剰細胞を解凍し、移植に用いる.

② 細胞の品質管理用

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづいて、10年間 CCMT内で凍結保存し、何らかの理由により、解析が必要となった場合に備える.

保存期間を過ぎた余剰細胞については匿名のまま（誰の細胞か分からない状態で,密閉容器にいれて廃棄または焼却処分を行う。

7.1.5.細胞移植施設への運搬

7.1.4.で調製した移植細胞入り滅菌チューブを滅菌袋に入れ、速やかに試験細胞作成者（CCMTスタッフ）が手術室に運搬する．運搬時の温度は常温（20ー25℃）とする．

7.1.6. 手術（入院）

1）病巣掻爬術

月状骨背側に約8×5mmの開窓を行い、壊死骨を鋭匙、ドリルを用いて掻爬する．

2）血管柄付骨片作成

① 4th and 5th extensor compartment arteryを周囲組織から剥離し、中枢側を結紮する．
② 4th extensor compartment arteryの橈骨付着部を同定し、この付着部を含む約10×6mmの骨片を採取する．
③ 骨片からの出血を確認する．
④ 血管柄を付着させたまま骨片を回旋させ、血管周囲を剥離し月状骨までの可動性を確保する．

3）細胞移植

① 術野において1mlの注射器に18G針をつけ、0.5mlの生理食塩水に懸濁した1×10^7個の培養細胞を吸引する．
② β-TCP(Osferion: 顆粒体、径0.5-8.0mm、気孔径100-500μm、0.2mg)を充填した間隙に培養細胞を注入する．

4）血管柄付骨片移植

① 血管柄付きの遊離骨片のサイズをトリミングし開窓部に蓋をするように打ち込む．
② 骨片の安定性を確認する．

5）舟状有頭骨間固定術

径1.8mmのキルシュナー鋼線で舟状有頭骨間を固定する．

7.1.7. 手術の延期

患者理由により手術が延期される場合には4週以内に再度手術日を設定する．

7.1.8. 移植術後治療（入院及び外来）

① 中手骨から前腕までのギプス固定を術後6週まで施行
② 同範囲の装具固定を術後12週まで施行

7.2. プロトコル治療の中止

下記事項が認められた場合には、プロトコル治療を中止し、中止日および中止理由を症例報告書に記載する

1）被験者が同意を撤回した場合．

2) 登録後に不適格症例であることが判明した場合.

3) 培養開始時、細胞凍結時、及び細胞解凍時のエンドトキシン、細菌、真菌、マイコプラズマ検査で陽性の場合. なお細胞移植後に上記検査結果が陽性と判定された場合は、被験者にその旨説明し、試験継続の同意が得られた場合は支持療法として創感染に対処する。継続の同意が得られない場合は、移植部を掻爬し、プロトコル治療を中止する。

4) 併用療法で規定されている治療を行った場合.

5) 下記の事項に関連した何らかの理由により試験担当医師が試験続行不能と判断した場合.

①自己血清の採取・保存に関連して

- 血清採取の条件が満たせなかった場合.（収縮期血圧90mmHg未満、あるいは男性Hb11.0g/dL未満、女性Hb10.0g/mL未満）

②骨髄液採取に関連して

- 骨髄液が必要量採取できなかった場合

③細胞の培養・凍結・保存・解凍・解凍後培養・搬送に関連して

- 培養期間中に必要細胞数まで達しなかった場合.
- 解凍後の細胞の生存数が50%以下の場合.

④移植手術に関連して：血管柄付骨移植術が施行不能となった場合

- 培養期間中に必要細胞数まで達しなかった場合.
- 解凍後の細胞の生存数が50%以下の場合.

⑤移植手術に関連して：血管柄付骨移植術が施行不能となった場合

⑥細胞移植後、安全性試験の結果が陽性と判定された場合。ただし、被験者に内容を説明し、治療継続の同意が得られた場合は中止しない。

7.3. 併用療法・支持療法

7.3.1. 併用療法

1) 併用を制限する薬剤療法：治療の有効性に影響を与える可能性のある下記の治療薬は登録時以前より使用している場合にのみ、用法・用量（減量は可）を変更せずに継続使用可とする. 試験期間中に追加処方あるいは増量することを禁止する.

① 骨粗鬆治療薬：活性型ビタミンD_3製剤、ホルモン製剤、ビスフォスフォネート製剤、乳酸カルシウム製剤、及びその他の骨粗鬆症に対して薬効が認められている薬剤

②ステロイド剤

2) 物理的骨形成促進療法(局所に対する超音波刺激装置、磁場刺激装置の使用)は禁止とする.

7.3.2. 支持療法

以下の予想される有害事象に対して、適切な治療を行う.

1) 採血部の疼痛・皮下出血：局所圧迫及び消炎鎮痛外用剤の投与

2) 採血後の貧血：鉄剤の投与

3) 骨髄液採取部の疼痛・皮下出血：局所圧迫及び消炎鎮痛外用剤の投与

4)　骨髄液採取後の後腹膜腔血腫、腰部皮下血腫：必要な場合は掻爬
5)　骨髄液採取部の感染：菌同定・抗生物質の投与、無効な場合は病巣洗浄・掻爬
6)　臀部皮神経損傷による知覚異常：末梢神経障害に対するビタミンB_{12}投与
7)　病巣掻爬中の骨折：外固定による保存的治療
8)　軟部組織損傷（神経、血管、伸筋腱など）：修復可能な場合は外科的修復を施行
9)　創感染：菌同定・抗生物質の投与、無効な場合は病巣洗浄・掻爬
10）阻血性拘縮（フォルクマン拘縮等）：減圧術等の必要な外科的治療
11）全身麻酔に関連した有害事象：
①アナフィラキシーショック：ステロイド剤等の投与
②肝機能検査異常：肝庇護剤の投与
③腎機能検査異常：輸液による電解質補正、重篤な場合は透析

7.4. 後治療

プロトコル治療後は一般的に月状骨無腐性壊死患者に実施する標準治療を行う．つまり担当医が最善と判断する治療、すなわちリハビリテーション並びに合併症の防止を行い、特に制限を設けない．

8. 有害事象の評価・報告

8.1. 有害事象の定義

8.1.1. 有害事象（AE：Adverse Event）

有害事象とは、プロトコル治療の開始から術後２年の間に発生する、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、当該治療法との因果関係の有無は問わない．有害事象には手術侵襲に関連するものも含まれる．

8.1.2. 薬物有害反応（ADR：Adverse Drug Reaction）

薬物有害反応（ADR：Adverse Drug Reaction）とは、有害事象のうち、当該治療法との因果関係が否定できないもの（当該治療との因果関係で「否定できない」と判定されたもの）をいう．

8.1.3. 重篤な有害事象(SAE：Serious Adverse Event)

重篤な有害事象(SAE：Serious Adverse Event)とは、有害事象のうち以下のものをいう．
1）死亡
2）死亡につながるおそれのあるもの
3）治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4）障害
5）障害につながるおそれのあるもの
6）その他、1ー5 に準じて重篤であるもの
7）後世代における先天性の疾病または異常

8.2. 有害事象の評価

有害事象は、「9. 観察・検査・報告項目とスケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する．なお、有害事象は転帰が確定するまで追跡調査する．

8.3. 予想される有害事象、合併症

8.3.1. 血清採取に関連した有害事象、合併症

1）採取部の疼痛、出血
2）貧血

8.3.2. 骨髄液採取に関連した有害事象、合併症

1）全身麻酔術に関連した有害事象：
①極めて稀であるが、死亡等の重篤な有害事象の発生の可能性がある．
②肝機能異常：GOT、GPT、ALP、LDH上昇など
③腎機能異常：血清クレアチニン上昇など
2）採取部の疼痛
3）採取部からの出血：後腹膜腔血腫、腰部皮下血腫
4）採取部の感染：稀であるが、治療が必要となる重篤な有害事象となる可能性がある．
5）臀部皮神経損傷による異常感覚

8.3.3. 手術に関する有害事象、合併症

8.3.3.1. 通常の病巣掻爬、血管柄付骨移植術の経過中に生じ得るもので、細胞移植によるものではない有害事象、合併症.

1）全身麻酔に関連する合併症
①極めて稀であるが、死亡等の重篤な有害事象の発生の可能性がある．
②肝機能異常：GOT、GPT、ALP、LDH上昇など
③腎機能異常：血清クレアチニン上昇など
2）病巣掻爬中の骨折
3）軟部組織損傷（神経、血管、伸筋腱など）
4）創感染

8.3.3.2. 細胞移植に関連性のある有害事象、合併症.

1）培養上清中に細菌が検出され、同一の細菌により術部感染が発生した場合．
2）細胞移植部からの腫瘍発生(間葉系幹細胞を体外で培養したのち、生体に投与した臨床試験はいくつか行われているが、現在のところ腫瘍発生は報告されていない)．

8.3.4. 移植術後の治療に関する有害事象

1）外固定に関連する有害事象： 阻血性拘縮（フォルクマン拘縮等)、神経麻痺等で、治療を必要とする重篤な有害事象となる可能性がある．

8.4. 有害事象の緊急報告と対応

8.4.1. 報告義務のある重篤な有害事象

報告義務のある有害事象は、「8.1.3. 重篤な有害事象の定義」で規定した重篤な有害事象のうち、初回の血清採取から移植手術後2年の間に発生したものとする.

8.4.2. 報告手順

試験責任／分担医師は、一次報告（72時間以内）、二次報告（7日以内）、詳細調査報告、最終報告を行う. 手順の詳細については、「付録⑦ 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照とする.

8.4.3. 対応手順

主任研究者、研究事務局および独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う. 手順の詳細については、「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照.

緊急時の連絡先

研究責任者：中村 孝志

京都大学医学部附属病院・整形外科・教授室

電話：075-751-3652　　FAX：075-751-8409

副研究責任者：戸口田 淳也

京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授室

電話：075-751-4134　　FAX：075-751-4134

休日・夜間連絡

京都大学医学部附属病院時間外受付（事務当直）

電話：075-751-3093（24時間対応）

8.5. 臨床研究終了後の追跡調査

2年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。

重大な事態（重大な有害事象）が発生した場合は、「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添２「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、臨床試験を実施した研究機関の長および京都大学医学部医の倫理委員会に提出する。研究機関の長は医療措置の指示を確認したうえで、厚生労働大臣に報告する。

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報

9.1.1. 登録時（登録前2週間以内）

1) 患者背景情報：

生年月日、性別、既往歴、合併症、服用薬剤、喫煙歴、家族歴、職業歴、利き手、

患側、アレルギー歴(薬物を含む)、身長

2) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

3) 臨床症状：
Modified Mayo Wrist Score

4) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

5) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質 (Na、K、Cl)、CRP、CPK、BS、HbA1c

6) 凝固系：
PT、APTT、D-dimer

7) 感染症：
HBs-Ag、HCV-Ab、TPHA、STS、HTLV-1、HIV

8) 心電図

9) 局所X線検査：手関節4方向撮影 (Lichtman分類)

10) 胸部X線検査：立位胸部前後及び右側面撮影

9.1.2. 自己血清採取日(採取前)

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

9.1.3. 骨髄液採取翌日

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

9.1.4. 手術前(手術前2週間以内)

1) 身体所見:
体重、血圧、脈拍数

2) 臨床症状：
Modified Mayo Wrist Score

3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質 (Na、K、Cl)、CRP、CPK

5) 凝固系：

PT、APTT、D-dimer

6) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

7) 局所CT：
罹患骨内海綿骨占有体積（橈骨遠位から遠位手根骨の範囲のaxial像及びその情報を元にした再構築coronal像）

9.1.5. 手術日(術前)

1) 身体所見：
血圧、脈拍数

9.1.6. 手術日（術後）

1) 身体所見：
血圧、脈拍数

2) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

9.1.7. 術後1週目

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

4) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

9.1.8. 術後2週目

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

4) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

9.1.9. 術後4週目（術後3ー5週の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3) 血液生化学検査：

GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

4) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

9.1.10. 術後8週目（術後7週ー9週の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

4) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

9.1.11. 術後3ヶ月目（術後11週ー13週の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) Modified Mayo Wrist Score

3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

5) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

6) 局所CT検査：
罹患骨内海綿骨占有体積（橈骨遠位から遠位手根骨の範囲のaxial像及びその情報を元にした再構築coronal像）

9.1.12. 術後6ヶ月目（術後5ヶ月ー7ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数

2) Modified Mayo Wrist Score

3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK

5) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

6) 局所CT検査：
罹患骨内海綿骨占有体積（橈骨遠位から遠位手根骨の範囲のaxial像及びその情報

を元にした再構築coronal像）

9.1.13. 術後1年目（術後11ヶ月～13ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
4) Modified Mayo Wrist Score
5) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
4) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）
6) 局所CT検査：
罹患骨内海綿骨占有体積（橈骨遠位から遠位手根骨の範囲のaxial像及びその情報を元にした再構築coronal像）

9.1.14. 術後1年6ヶ月目（術後17ヶ月～19ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) Modified Mayo Wrist Score
3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）

9.1.15. 術後2年（術後23ヶ月～術後25ヶ月の間）

1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
2) Modified Mayo Wrist Score
3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）
6) 局所CT検査：
罹患骨内海綿骨占有体積（橈骨遠位から遠位手根骨の範囲のaxial像及びその情報を元にした再構築coronal像）

9.1.16. プロトコル治療/試験中止時

1) 身体所見：
   体重、血圧、脈拍数
2) Modified Mayo Wrist Score
3) 血液学的検査：
   白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
4) 血液生化学検査：
   GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl)、CRP、CPK
5) 局所X線検査：手関節4方向撮影（Lichtman分類）
6) 局所CT検査：
   罹患骨内海綿骨占有体積（橈骨遠位から遠位手根骨の範囲のaxial像及びその情報を元にした再構築coronal像）

9.2. 観察・検査・報告スケジュール

評価項目		登録時	血清採取日（採取前）	骨髄液採取翌日	手術前（手術前２週間以内）	手術日（術前）	手術日（術後）	術後１週目	術後２週目	術後４週目	術後８週目	術後３ヶ月目	術後６ヶ月目	術後１年目	術後１年６ヶ月目	術後２年目	プロトコル治療／試験中止時
患者背景情報		○															
身体所見 1		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Modified Mayo Wrist Score		○			●							○	○	●	○	●	●
臨床検査	血液 2	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学 3	○			○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学（BS,HbA1c）	○															
	凝固系 4	○			○												
	感染症 5	○															
	心電図	○															
画像検査	局所 X 線検査	○			●		○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●
	胸部 X 線検査	○															
	局所 CT 検査				●							○	○	●		●	●
有害事象																	
併用療法			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

1 身体所見：体重、血圧、脈拍数
2 血液：白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

3 生化学：GOT、GPT、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン
血清クレアチニン、BUN、電解質（Na、K、Cl）、CRP、CPK
4 凝固系：PT、APTT、D-dimer
5 感染症： HBs-Ag、HCV-Ab、TPHA、STS、HTLV-1、HIV
●：エンドポイント　　○：エンドポイント以外

10. 目標症例数と試験期間

10.1. 目標症例

10例（適格症例で、かつ骨髄液採取ができた症例）

10.2. 試験期間

10.2.1. 登録期間

登録期間は2007年8月より2009年7月までとする.

10.3. 治療期間

自己血清調製のための末梢血採取日より間葉系幹細胞移植後 2 年とする.

11. エンドポイントの定義

11.1. 主要エンドポイント

11.1.1. 病期

手術前と術後2年目（術後23ヶ月～25ヶ月）における病期（X線画像によるLichtman分類）

Lichtman 分類[21)]

1982 年に Lichtman により提唱された分類法であり、その後国際的に広く使用され、現時点における最も一般的な病期分類法である.

Stage 1:　月状骨の圧痛のみ、X 線所見は正常.

Stage 2:　X 線像で月状骨に硬化像を認めるが圧潰像はない.

Stage 3A: X 線像で月状骨に圧潰像を認めるが､舟状骨の掌側回旋は 70 度未満である.

Stage 3B:　X 線像で月状骨に圧潰像を認め、舟状骨は 70 度以上掌側に回旋している.

Stage 4:　X 線像で橈骨手根骨関節あるいは手根骨関節の関節症変化があるもの.

なお、それぞれの X 線所見は下記のように定義されている.

硬化像：X 線透過性が減少し、骨稜構造が不鮮明となった像

圧潰像：月状骨の形状が荷重方向において短縮変形をきたした像

掌側回旋：手関節正側面Ｘ線における、舟状骨の骨軸と橈骨の骨軸の成す角度で判定し、掌側を＋、背側を−とする. 正常手関節では＋64±4 度である.

関節症変化：関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の硬化像あるいは嚢胞像、関節面の不整、骨棘形成等の変化

11.2. 副次エンドポイント

11.2.1. 月状骨内海綿骨量

手術前と術後1年目（術後11ヶ月～13ヶ月）及び術後2年目（術後23ヶ月～25ヶ月）における罹患骨内海綿骨占有体積の比率（CT画像を三次元再構築して算出）

撮像方法

Aquillion 64 Toshiba medical systemを用いて撮影する.

① 患者を腹臥位患肢挙上し、手掌をガントリー中心部にて台につけ中指を体軸と平行にして撮像する.

② 撮影スライスは0.5mmで行う.

③ 横断面で月状骨のROIを囲んでCT値総和/面積総和を求める.
④ これらを各スライスで実行し海綿骨占有体積を計算する.

11.2.2. 臨床症状

Modified Mayo Wrist Score

手術前と術後1年目（術後11ヶ月～13ヶ月）及び術後2年目（術後23ヶ月～25ヶ月）におけるModified Mayo Wrist Score (Final result) の差.

Modified Mayo Wrist Scoring Chart [22)]

Category	Findings	Score
Pain (25 points)	No pain	25
	Mild pain with vigourous activities	20
	Pain only with weather changes	20
	Moderate pain with vigourous activities	15
	Mild pain with activities of daily living	10
	Moderate pain with activities of daily living	5
	Pain at rest	0
Satisfaction (25 points)	Very satisfied	25
	Moderate satisfied	20
	Not satisfied, but working	10
	Not satisfied, unable to work	0
Range of motion (25 points)	100% of normal	25
	75-99% of normal	15
	50-74% of normal	10
	25-49% of normal	5
	0-24% of normal	0
Grip strength (25 points)	100% of normal	25
	75-99% of normal	15
	50-74% of normal	10
	25-49% of normal	5
	0-24% of normal	0
Final result (100 points)	Excellent	90-100
	Good	80-89
	Fair	65-79
	Poor	<65

11.2.3. 有害事象の発生

重篤な有害事象発生の有無

11.3. エンドポイントの評価

11.3.1主要エンドポイント：

患者背景を知らされていない試験外院内医師1名及び試験外院外医師2名により構成されたエンドポイント評価委員会により、盲検的に評価する.

11.3.2. 副次エンドポイント

1) **大腿骨頭内海綿骨量：**エンドポイント評価委員会が行う.
2) **臨床症状(Modified Mayo Wrist Score)：**試験担当医師が行う.

12. 統計学的考察

12.1. 目標症例数の設定根拠

月状骨壊死は稀な疾患であり、主任研究者が統括する京都大学医学部附属病院整形外科外来における年間新患症例数は約10例と推定される. これらのうち、適格規準を満たし、かつ臨床試験への参画を同意して頂ける症例数として上記目標症例数を設定した.

12.2. 解析対象集団

手術が施行された全適格症例を解析対象とする.

12.3. 解析方法

12.3.1. 病期

手術前の病期と術後2年目あるいはプロトコル治療の中止時での病期を判定し、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.

12.3.2. 骨量判定

手術前と術後1年目及び2年目あるいはプロトコル治療の中止時でのCT画像を三次元再構築し、罹患骨内海綿骨占有体積の比率を算出し、改善度（術後2年時罹患骨内海綿骨占有率/登録時罹患骨内海綿骨占有率×100%）を算出する.

12.3.3. Modified Mayo Wrist Score

術後1年目と術後2年目のFinal resultsについて集計する.

12.3.4. 有害事象

有害事象の種類別に集計する.

12.4. 中間評価

治療法の安全性と有効性を確認するために、第3例が術後3ヶ月経過した段階で、独立データモニタリング委員会により、有害事象の発生等を評価し、研究の続行に問題がない事を確認する.

13. 症例報告書の記入と提出

13.1. 症例報告書

症例報告書（以下、CRF）は、9冊からなる分冊型である.分冊タイトルと提出期限は次

の通りである.

分冊タイトル	提出期限
①登録時	症例登録から 4 週間以内
②自己血清採取日～術後 3 ヶ月目	術後 3 ヶ月目から 4 週間以内
③術後 6 ヶ月目	術後 6 ヶ月目から 4 週間以内
④術後 1 年目	術後 1 年目から 4 週間以内
⑤術後 1 年 6 ヶ月目	術後 1 年 6 ヶ月目から 4 週間以内
⑥術後 2 年目	術後 2 年目から 4 週間以内
⑦プロトコル治療/試験中止時	プロトコル治療/試験中止から 4 週間以内
⑧有害事象	⑥または⑦から 4 週間以内
⑨併用薬	⑥または⑦から 4 週間以内

13.2. 症例報告書の記入方法

記入の際には以下の事項を遵守すること.

- 記入および訂正は試験責任／分担医師が行う．ただし、医学的判断を伴わない箇所については、試験責任／分担医師の監督のもと、その他の者が記入・訂正してもよい.
- 記入した試験責任／分担医師は、所定の欄に署名または記名捺印する.
- 訂正箇所は二重線で消し、訂正または訂正を確認した試験責任／分担医師は、訂正箇所に署名または捺印する.
- 黒または青色のボールペンまたはペンで記入する.
- 症例報告書の記入の際に用いる印鑑は、少なくとも症例単位で統一する.

記入方法に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせること.

13.3. 提出方法

試験責任／分担医師は、記入が完了した症例報告書分冊（原本）を提出期限内にデータセンターへ提出する.ただし、提出前にコピーを作成し、試験責任医師はデータセンターからデータベース固定の連絡があるまで保管する

症例報告書の送付先
データセンター
探索医療センター検証部
TEL：075-751-3397　FAX：075-751-3399

14. 独立データモニタリング委員会

14.1. 独立データモニタリング委員会による審議

独立データモニタリング委員長は、下記の項目と頻度で定期的に審議を行う.また、独立データモニタリング委員長は、主任研究者または試験責任医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる.委員会の審議形式については、審議内容の重要度に応じて委員会の招集、稟議、電話・メール等に

よる意見の聴取など委員長が決定する.

定期委員会では以下の事項について評価を行う.

1) 主任研究者からの試験進捗報告（6ヶ月ごと）

2) 統計解析責任者からの中間解析の結果報告(第3症例が術後3ヶ月経過した時点)

3) 主任研究者から送付された重篤な有害事象報告(随時)

4) 論文や学会発表など、当該試験以外からの関連報告(随時)

5) その他、主任研究者、試験責任医師、独立データモニタリング委員長が必要と判断したとき

14.2. 独立データモニタリング委員会の審議内容

独立データモニタリング委員会は以下の事項について審議を行う.

＜進捗状況報告＞

1) 臨床研究から得られた新たな重要な情報が、当該臨床研究全体の継続等に与える影響

2) 臨床研究の進捗状況に関する評価

3) その他、主任研究者または独立データモニタリング委員会が必要と判断した事項

＜中間解析＞

1)有効性が、当初の予測より著しく高い場合あるいは低い場合、その原因とされる事項の評価

2) 有害事象の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その原因とされる事項の評価

3) 臨床研究の中間段階での有効性および安全性の総合的な評価

＜重篤な有害事象発生時＞

1) 類似薬、その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が当該臨床研究全体の継続等に与える影響

2) 臨床研究実施計画書の変更、または盲検性試験における開鍵や試験薬/試験製品のロット検査、医の倫理委員会による審査の必要性

3) その他、主任研究者または独立データモニタリング委員会が必要と判断した事項

14.3. 独立データモニタリング委員会による勧告

勧告すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を勧告する.審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で、委員長が委員会の意見をとりまとめ、勧告を行う. 勧告内容がプロトコルの改訂を含む場合は「17.プロトコルの承認と改訂」を、試験の早期中止を含む場合は「18.2 試験の早期中止」を参照のこと.

15. 倫理的事項

15.1. 遵守すべき諸規則

本研究に携わるすべての者は、ヒトを対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」(1964年第18回世界医師会ヘルシンキ総会で起草、2004年10月第56回東京総会で最新改訂）や「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日厚生労働省公布、改正：平成16年厚生労働省告示第459号）の内容を遵守し、更に「ヒト幹細胞

を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日 厚生労働省公布）の内容に準じて施行する．

15.2. 説明文書・同意書の作成と改訂

説明文書・同意書および同意撤回文書はその様式を主任研究者が作成する．また、作成した説明文書・同意書および同意撤回文書（様式）は、試験開始前に京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委委員会（以下医の倫理委員会と略す）に提出し、承認を得る．

試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書および同意撤回文書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する．新たな知見とは、新たな有害事象情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報などを指す．なお、改訂の内容を重大と判断する場合は医の倫理委員会に提出し、その承認を得る．

説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない．ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない．

1) 試験が研究を伴うこと
2) 試験の目的
3) 試験の方法
4) 被験者の試験への参加予定期間
5) 試験へ参加する予定の被験者数
6) 予想される臨床上の利益および危険性又は不便
7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予想される重要な利益および不利益
8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は試験への参加を随時拒否又は撤回することができること．また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと．
10) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること．
11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
12) 監査担当者、倫理審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること．その際、被験者の秘密は保全されること．また同意書に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること．
13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること．
14) 被験者が費用負担する場合にはその内容
15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
16) 試験責任意医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先
17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の

相談窓口

18) 被験者が守るべき事項

19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があることおよび特許権等が生み出された場合の帰属先

20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり

21) 説明文書作成日、版

同意書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない.

1) 臨床試験名
2) 説明文書作成日、版
3) 説明日、試験責任/分担医師の記名捺印もしくは署名
4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名
5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
6) 実施医療機関名

15.3. 説明と同意（インフォームド・コンセント）

試験責任／分担医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る．文書による同意を得る際には、説明医師ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書（様式）に各自日付を記入し、記名捺印または署名する．試験責任／分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管するする.

説明文書に重大な改訂があった場合、説明医師は試験参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る.

試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任／分担医師はその旨をカルテに記載し、記録を残す．被験者は同意を撤回する場合、試験責任者に対し同意撤回文書（Appendix 4）の交付を要求し、必要事項を記入した後に、提出する．試験責任医師は同意撤回文書を独立データモニタリング委員会に提出報告する．独立データモニタリング委員会は同意撤回手続きが正しく行われたことを確認、担当の試験責任医師にこれを通知する．試験責任医師は被験者に通知し、同意撤回手続きが完了する．同時に試験責任医師は登録・データセンターに試験中止報告書を提出する.

15.4. 個人情報の保護

個人情報の保護については、独立法人京都大学に適用される法令、条例等を遵守する.

試験に係わる関係者は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする.職を退いた後も同様とする.

試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる．医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は

記載しない.

登録・データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたは登録・データセンターが発行した登録番号を用いて行う.

主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する.

保有個人情報について、その利用目的を変更する場合には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得る. また、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合は、当該変更の内容について被験者等に通知または公表する. 他の研究者等から研究を継承することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前において当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱わないようにする. また、利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つようにする.

保有個人情報の漏洩、紛失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講ずる. 保有個人情報の取り扱いに関する被験者からの苦情又は問い合わせに対しては適切かつ迅速な対応を行う.

被験者の秘密保持の立場から、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は京都大学医学部附属病院整形外科において、また症例報告書およびそれに準ずる書類は京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部において、試験期間中は保管し、試験終了後は京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部臨床試験文書管理室において、少なくとも10年間保存される. またこれらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する義務がある.

16. 試験の費用負担

16.1. 資金源および財政上の関係

16.1.1. 資金源について

本試験は京都大学医学部附属病院、附属病院整形外科講座および京都大学再生医科学研究所の研究費で実施される.

16.1.2. 利害の衝突について

本研究に関与するいかなる研究者も、本研究の成果に関して利害の衝突が生じる可能性のある個人、団体、企業等と雇用、契約等の関連をもたない.

16.2. 試験治療に関する費用

本試験の費用は京都大学医学部附属病院、附属病院整形外科講座および京都大学再生医科学研究所の研究費で実施される. 但し、先行の5例に結果が優れたものであり、先進医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続き踏まえて先進医療として申請する予定であり、認可された場合は、一部被験者負担となる.

16.3. 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時には、すみやかに適切な治療その他最善の措置を受けることが出来るように、主任研究者、試験分担医師と京都大学医学部附属病院が対応する. ただし、健康被害の治療費には健康保険を適用し、補償金、医療手当などの補償は行わない.

17. プロトコルの承認と改訂

プロトコルは、医の倫理審査委員会の承認を受けたうえで実施する.

試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル作成委員の承認を得て改訂を行い、医の倫理審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する. 改訂の内容が重大と判断される場合は、加えて、医の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得なければならない.

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、主任研究者は試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者にその旨を連絡する.

改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者、医療機関の長に送付する. 試験責任医師はプロトコルの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する.

改訂内容が重大と判定される改訂の場合は、医の倫理委員会における再審査および承認を要する. 重大とは判断される改訂とは、以下のいずれかの項目が変更されることを言う.

1) 試験デザイン
2) 研究対象（適格基準）
3) 治療計画
4) エンドポイント
5) 目標症例数
6) 予期される有害事象

18. 試験の早期中止と終了

18.1. 試験の終了

追跡期間の終了およびデータベースの固定をもって試験の終了とする. データセンターからデータベース固定の連絡を受けた主任研究者は、試験が終了したことを試験責任医師、統計解析責任者および独立データモニタリング委員に報告する. 報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する.

18.2. 試験の早期中止

原則として上記終了の定義に至るまで試験を継続するが、以下の理由により予定より早期に試験を中止する場合がある.

1) 中間解析により試験治療の有効性における著しい劣性が確認された場合.
2) 予期せぬ重篤な有害事象の発生.
3) 明らかな治療関連死の発生.
4) その他、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が

困難と判断された場合.

18.3. 試験の早期中止決定の手順

主任研究者は「14. 独立データモニタリング委員会」の記載に従って、独立データモニタリング委員会の開催を依頼し、提言を受けなくてはならない．主任研究者はその提言を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の必要性を判断する．提言に従わない場合は、主任研究者はその理由を独立データモニタリング委員に報告する.

主任研究者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに試験責任医師、統計解析責任者、データセンターおよび独立データモニタリング委員に連絡する．連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う．加えて、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する.

19. 記録の保存

当該臨床試験の実施に係る記録（文書および電子記録）を試験終了後10年間保存する．保存場所は、試験期間中の主任研究者、試験責任／分担医師の担当する記録は、京都大学医学部附属病院整形外科において、データセンターの担当する記録は、京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部において、試験終了後は京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部臨床試験文書管理室で保存する．細胞の調製等に関する記録は、京都大学医学部附属病院分子細胞治療センターが保存する。保存すべき記録は、次の通りである.

記録の種類	主任 研究者	試験責任 /分担医師	データ センター	CCMT
試験実施計画書 同意書様式及び説明文書	○	○（写）	○（写）	
倫理審査委員会承認書	○	○		
施設登録関連記録 倫理審査委員会承認連絡書 試験分担医師一覧		○（写）	○	
施設登録完了連絡書		○	○（写）	
記名捺印又は署名済み同意書		○		
症例登録票		○（写）	○	
症例登録確認書		○	○（写）	
原資料		○		
細胞培養記録や保存管理簿など 細胞に関連した資料				○
症例報告書		○（写）	○	
データ照会票		○（写）	○	
重篤な有害事象に関する報告書	○	○（写）	○（写）	
独立データモニタリング委員会に関する記録	○			
データベース固定の連絡書	○		○（写）	
試験終了／中止連絡書	○（写）	○		
最終報告書（総括報告書・論文）	○	○（写）	○（写）	○（写）

20. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた成果は京都大学医学部整形外科及び京都大学再生医科学研究所に帰属する.本研究で得られた成果の論文発表の際の筆頭著者、共著者及びその順に関しては、研究責任者、副研究責任者、試験責任医師、試験分担医師、細胞調製に関与した者および統計解析責任者が別途協議の上、決定するが中村孝志、前川平、青山朋樹及び戸口田淳也は、いずれの論文にも共著者として含めるものとする.なお本臨床試験により、提唱する新規治療法の優越性が実証された場合、本治療法を京都大学医学部附属病院にて施行される先進医療として申請する予定である. 当該研究の実施計画書およびヒト肝細胞臨床研究の成果に対する開示請求があった場合、研究機関で定める所定の手続きを行ったうえで、情報を開示する.

21. 研究組織

研究機関：	京都大学医学部 附属病院	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3111 FAX:075-751-4288
研究機関の長：	内山 卓	京都大学医学部附属病院・病院長
研究責任者：	中村 孝志	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3652 FAX:075-751-8409
副研究責任者：	戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所・ 組織再生応用分野・教授 京都市左京区聖護院川原町 53 TEL:075-751-4134 FAX:075-751-4646
研究事務局		京都大学医学部整形外科教授室 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3652 FAX:075-751-8409
事務局担当者	安田 尚代	担当秘書
試験責任医師	中村 孝志	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授
試験分担医師	柿木 良介	京都大学大学院医学研究科 リハビリテーション科・准教授
	池口 良輔	京都大学大学院医学研究科整形外科・助教
	戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所・ 組織再生応用分野・教授
血清作成支援機関		京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部
血清作成支援者	前川 平	京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部・ 教授
	木村　晋也	京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部・ 講師
	芦原 英司	京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部・

		助教
細胞採取支援機関		京都大学医学部附属病院ﾃﾞｲｻｰｼﾞｬﾘｰ診療部
細胞採取支援者	白神 豪太朗	京都大学医学部附属病院 ﾃﾞｲ・ｻｰｼﾞｬﾘｰ診療部・副部長
試験細胞作成機関		京都大学医学部附属病院分子細胞治療ｾﾝﾀｰ
製造管理責任者・ 試験細胞作成者	青山 朋樹	京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野・助教
	吹上 謙一	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	大塚 聖視	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	布留 守敏	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	伊藤　錦哉	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	金　永輝	京都大学再生医科学研究所・大学院生
	上田路子	京都大学再生医科学研究所・技術補助
試験細胞作成支援者	前川 平	京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部・ 教授
製造責任者・ 品質管理責任者	笠井 泰成	京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部・ 主任臨床検査技師
統計解析責任者	手良向　聡	京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・ 検証部・准教授
データセンター		京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・ 検証部 京都市左京区聖護院川原町 54 TEL:075-751-3397 FAX:075-751-3399
ﾃﾞｰﾀﾏﾈｼﾞﾒﾝﾄ責任者	西村　勉	京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・ 検証部・看護技術補佐員
CRC	三浦　和美	京都大学医学部附属病院探索医療ｾﾝﾀｰ・ 臨床部・特定薬剤師
各委員会		
ﾌﾟﾛﾄｺﾙ作成委員会	中村 孝志(委員長)	京都大学大学院医学研究科・整形外科 ・教授
	戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所・ 組織再生応用分野・教授
	柿木 良介	京都大学大学院医学研究科・ リハビリテーション科・准教授
	青山 朋樹	京都大学再生医科学研究所・ 組織再生応用分野・助教
独立データモニタリング委員会		
委員長	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科・発達小児科・ 准教授

委員	門脇 則光	京都大学大学院医学研究科・ 血液腫瘍内科・講師
委員	中村 達雄	京都大学再生医科学研究所・ 臓器再建応用分野・准教授
ｴﾝﾄﾞﾎﾟｲﾝﾄ評価委員会	麻田　義之	日本赤十字和歌山医療センター・ 整形外科・副部長（試験外医師）
	村瀬　剛	大阪大学大学院医学系研究科・ 整形外科・助教（試験外医師）
	藤本　良太	京都大学大学院医学研究科・放射線科・ 助教・（試験外医師）

22.文献

Pavelka K. Osteonecrosis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 399-414; 2000.

2. Salmon, J., Stanley, J. K., Trail, I. A. Kienböck's disease: conservative management versus radial shortening. J. Bone Joint Surg. Br. 82: 820-3, 2000.
3. Kim, S.Y., Kim, Y.G., Kim, P.T., Ihn, J.C., Cho, B.C., Koo, K.H. Vascularized compared with nonvascularized fibular grafts for large osteonecrotic lesions of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 87A:2012-8, 2005.
4. De Smet, L., Verellen, K., D'Hoore, K., Buellens, C., Lysens, R., Fabry, G. Long-term results of radial shortening for Kienböck's disease. Acta Orthop. Belg. 61: 212-7, 1995.
5. Moran, S. L., Cooney, W. P., Berger, R. A., Bishop, A. T., Shin, A. Y. The use of the 4 + 5 extensor compartmental vascularized bone graft for the treatment of Kienböck's disease. J. Hand Surg.30: 50-8, 2005.
6. Kakinoki, R., Matsumoto, T., Suzuki, T., Funakoshi N., Okamoto, T., Nakamura, T. Lunate plasty for Kieböck's disease: Use of a pedicled vascularised radial bone graft combined with shor tening of the capitate and radius. Hand Surg. 6: 145-56, 2001.
7. Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D.W., Craig, S., Marshak, D. R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 284: 143-7, 1999.
8. Caplan, A., Burder, S. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. Trend. Mol. Med. 7: 259-64, 2001.
9. Hernigou, P., Beaujean, F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop Relat. Res. 405: 14-23, 2002.
10. Steinberg, M. E., Hayen, G. D., Steinberg, D. A quantitative system for staging avascular necrosis. J. Bone Joint Surg. [Br] 77B:34--41, 1995.
11. Ishizaki, M., Sofue, M., Dohmae, Y., Endo, N., Takahashi, H. E. Vascularized iliac bone graft for avascular necrosis of the femoral head. Clin. Orthop. Related Res., 337: 140-8, 1997.
12. 藤原正利、新林弘至、田村　清、池田　登、中村孝志．特発性大腿骨頭壊死症に対する腸骨鼠径進入法を利用した血管柄付き腸骨移植術．別冊整形外科35：163-9　1999.
13. Eisenschenk, A., Lauternbach, M., Schwetlick, G., Weber, U. Treatment of femoral head

necrosis with vascularized iliac crest transplants. Clin. Orthop. Rel. Res., 386: 100-5, 2001.

14. Hasegawa, Y., Sakano, S., Iwase, T., Iwasada, S., Torii, S., Iwata, H. Pedicle bone grafting *versus* transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. J. Bone joint Surg. [Br] 85B: 191-8, 2003.
15. Gangji, V., Hauzeur, J. P. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. J. Bone Joint Surg. [Am], 87A: 106-12, 2005.
16. Ikeguchi R., Kakinoki R., Aoyama T., Shibata K., Otsuka S., Fukiage K., Nishijo K., Ishibe T., Shima Y., Otsuki B., Azuma T., Tsutsumi S., Nakayama T., Otsuka T., Nakamura T., Toguchida J. Regeneration of osteonecrosis of canine scapho-lunate using bone marrow stromal cells: possible therapeutic approach for Kienböck disease. Cell transplantation 15:411-422, 2006.
17. Daniel R., Javier G-C., Maria C. M., Ricardo de la F., Juan C. C., Alison C.L., Antonio B. Spontaneous human adult stem cell transformation. Cancer Res. 65: 3035-9, 2005.
18. Kraitchman D.L., Tatsumi M., Gilson W.D., Ishimori T., Kedziorek D., Walczak P., Segars W.P., Chen H.H., Fritzges D., Izbudak I., Young R.G., Marcelino M., Pittenger M.F., Solaiyappan M., Boston R.C., Tsui B.M., Wahl R.L., Bulte J.W. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. Circulation. 112:1451-61, 2005.
19. Rochefort G.Y., Vaudin P., Bonnet N., Pages J.C., Domenech J., Charbord P., Eder V. Influence of hypoxia on the domiciliation of mesenchymal stem cells after infusion into rats: possibilities of targeting pulmonary artery remodeling via cells therapies? Respir Res. 27:125, 2005.
20. Tatebe M., Nakamura R., Kagami H., Okada K., Ueda M. Differentiation of transplanted mesenchymal stem cells in a large osteochondral defect in rabbit. Cytotherapy. 7:520-30, 2005.
21. Lichtman, D. M., Alexander, A. H., Mack, G. R., Gunther, S. F. Kienböck's disease-update on silicone replacement arthroplasty. J. Hand Surg. 7A:343–7,1982.
22. Smith B.S., Cooney W.P. Revision of failed bone grafting for nonunion of the scaphoid: treatment options and results. Clin Orthop 327:98–109, 1996.

23. Appendix

Appendix 1 重篤な有害事象に関する報告書等

Appendix 2 **Invitrogen**社製品の**cGMP**品質に関する証明書

Appendix 3 研究者の教育研修歴

APPENDIX 1.

重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル

１．報告手順

① 一次報告（72 時間以内）

重篤な有害事象が発生した場合、当該施設の試験責任／分担医師は、プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から 72 時間以内に研究責任者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会および関連部門に口頭または電話で報告し、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」（様式は別添 2、記載例は別添 3）にその時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX で提出する。

② 二次報告（7 日以内）

当該施設の試験責任／分担医師は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」（様式は別添 2）を完成させ、研究責任者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会および関連部門に直接または FAX で提出する。

③ 詳細調査報告

研究責任者から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合、試験責任／分担医師、データセンターおよび関連部門は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、研究責任者に「詳細調査報告書」を提出する。詳細調査報告書の様式については特に定めない。

④ 最終報告

試験責任／分担医師は、重篤な有害事象の転帰が確定した後、二次報告後の経過および転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書（最終報告）」（様式は別添 2）を作成し、研究責任者、研究事務局および所属する医療機関の長に提出する。

２．対応手順

① 一次報告後の対応

一次報告を受けた研究責任者（研究事務局）は、独立データモニタリング委員長と速やかに連絡を取り合い、登録中断、試験薬/試験製品のロット検査、盲検解除等の緊急対策の必要性を判断し、その方針を決定する。緊急対策を要する場合、全参加施設の試験責任医師およびデータセンターに緊急対策の内容とその理由を連絡する。

② 二次報告後の対応

二次報告を受けた研究責任者は、独立データモニタリング委員会およびデータセンターに、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付し、独立データモニタリング委員会に評価を依頼する。

③ 独立データモニタリング委員会による評価・勧告

評価を依頼された独立データモニタリング委員会は、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、研究責任者に詳細調査の依頼を行う。研究責任者は、当該施設の試験責任／分担

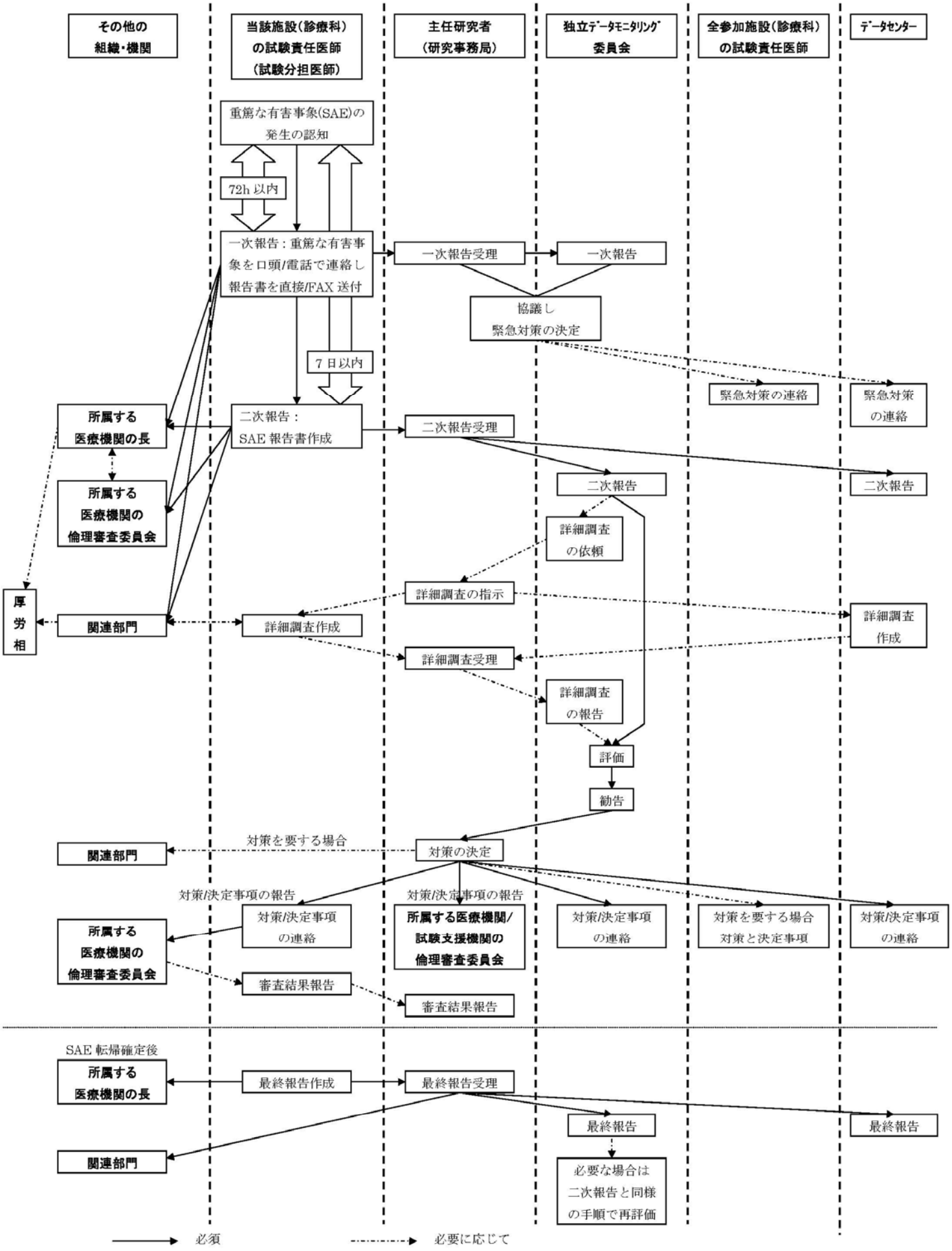
医師、データセンターおよび関連部門に詳細な情報の提供を指示する。
独立データモニタリング委員会は、提供された全ての情報に基づき評価を行い、研究責任者（研究事務局）に対して対策の必要性およびその内容に関する勧告を、「重篤な有害事象に関する勧告書」を用いて行う。本勧告書には、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」、「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」および「詳細調査報告書」の写しを添付する。
勧告内容としては、試験の中止、登録の中断・再開、プロトコルの変更、試験薬/試験製品のロット検査、当該症例の盲検解除、全参加施設への有害事象情報の提供、研究機関の倫理審査委員会による審査などが考えられる。

④ 対策の決定
研究責任者（研究事務局）は、独立データモニタリング委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性およびその内容について決定を行う。研究責任者は、決定事項を当該施設の試験責任医師、独立データモニタリング委員会、データセンター、研究責任者の所属する医療機関の長、倫理審査委員会（所属する機関および臨床試験支援機関）に連絡する。対策を要する場合、全参加施設の試験責任医師に対策の内容とその理由を連絡する。

⑤ 最終報告後の対応
最終報告を受けた研究責任者（研究事務局）は、独立データモニタリング委員会、データセンターに最終報告書を送付する。
また、最終報告の内容により、改めて評価を要すると研究責任者が判断した場合は、独立データモニタリング委員会に評価を依頼する。

緊急時の連絡先
研究責任者：中村 孝志
京都大学医学部附属病院・整形外科・教授室
電話：075-751-3652　　FAX：075-751-8409
副研究責任者：戸口田 淳也
京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授室
電話：075-751-4134　　FAX：075-751-4134
休日・夜間連絡
京都大学医学部附属病院時間外受付（事務当直）
電話：075-751-3093（24 時間対応）
病院長宛の資料提出先：
京都大学医学部附属病院医務課医務企画掛　臨床研究担当
担当者：　山本　啓
電話：075-751-4902　　FAX：075-751-3689

重篤な有害事象発生時の報告・対応フローチャート



研究責任者　：○○病院　○○科　教授　　20　　年　　月　　日

研究事務局　：○○病院　○○科　　○○　○○殿　　○○病院　○○科

医療機関の長　：○○病院　院長　　○○　○○殿　　試験責任/分担医師：　　印

倫理審査委員会　：　　○○　○○殿　　施設住所：

関連部門　：　　○○　○○殿　　Tel：

重篤な有害事象等に関する報告書（一次報告・二次報告・最終報告）

「○○○○○臨床試験」（臨床研究実施計画書コード：XXXXX）において下記の重篤な有害事象を認めたので報告します。

被験者ｲﾆｼｬﾙ：姓　　名	性別：□男　□女	被験者識別ｺｰﾄﾞ：XXXXX	生年月日：　　年　　月　　日	身長：　　cm	体重：　　kg
本試験の対象疾患名：			既往症：　□無　□有（　　）		
合併症：　□無　□有（　　）			薬物・食物アレルギーの既往：　□無　□有（　　）		

重篤な有害事象の内容

事象名：

発現日時：20　　年　　月　　日　　時頃

事象発生時の入院外来区分：□入院　□外来

重篤と判断した理由：

□死亡　□死亡につながるおそれ

□入院または入院期間の延長

□障害　□障害につながるおそれ

□後世代における先天性の疾病・異常

□その他（　　）

試験薬/試験製品	1日投与量	経路	開始日		終了日	継続	
			20　年　月　日		20　年　月　日	□	
医薬品名	1日投与量	経路	開始日	前	終了日	継続	使用理由
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	
			20　年　月　日	□	20　年　月　日	□	

年月日	有害事象の発現状況（症状、程度、処置等の経過）

試験開始から有害事象発生までの上記以外の治療：　□無

□放射線療法（内容：　　期間：20　　年　　月　　日～20　　年　　月　　日）

□手術　（内容：　　手術日：20　　年　　月　　日）

□輸血　（内容：　　期間：20　　年　　月　　日～20　　年　　月　　日）

□その他　（　　）

有害事象に対する処置：　□無　□有（内容：　　）

報告時点の重篤な有害事象の転帰：□回復（20　　年　　月　　日）　□軽快　□不変

□増悪　□後遺障害　□死亡（20　　年　　月　　日）（死因、剖検所見の有無を下に記載）

死因：　　剖検所見：　□無　□有（有の場合は所見を添付）

試験薬/試験製品との因果関係：

□関連なし　□関連ないともいえない　□多分関連あり　□明らかに関連あり

因果関係の判断理由等：

APPENDIX 2.

May 10, 2005

To Whom It May Concern:

Statement of Commitment

The Invitrogen Corporation Grand Island, New York site employs methods and controls used for the manufacturing, processing, packaging and holding of cell culture media, sera, and reagents that are in substantial compliance with requirements of the Quality System Regulations (cGMP) as described in 21 CFR, Part 820 of the Food and Drug Regulations. The site is registered with the United States Food and Drug Administration as a manufacturer of medical devices. In addition, Invitrogen's Quality System has been assessed and found to conform to ISO 9001:2000 requirements. Therefore, Invitrogen's Grand Island, New York site has been granted a Certificate of Registration by the British Standards Institute.

Sincerely,

Keith D. Gittermann

Keith D. Gittermann
Director, Regulatory Affairs

gmplu04/compliance

Invitrogen Corporation
3175 Staley Road • Grand Island, NY 14072 • p: 716.774.6700 • f: 716.774.6682 • www.invitrogen.com

APPENDIX 3.

研究者の教育研修歴

氏名	研究責務	所属・身分	教育研修歴
中村孝志	研究責任者 試験責任医師	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授	整形外科専門医として約 30 年の経歴を有する.
戸口田淳也	副研究責任者 試験分担医師	京都大学再生医科学研究所・教授	整形外科専門医として約 25 年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約 20 年の経歴を有する.
柿木良介	試験分担医師	京都大学大学院医学研究科ﾘﾊﾋﾞﾘﾃｰｼｮﾝ科・准教授	整形外科専門医として約 20 年の経歴を有し、月状骨壊死を始めとする手の外科領域の病態に対して豊富な経験を有する.
池口良輔	試験分担医師	京都大学大学院医学研究科整形外科・助教	整形外科専門医として約 15 年の経歴を有し、手の外科領域の病態に対して豊富な経験を有する. .
青山朋樹	試験細胞製造管理責任者	京都大学再生医科学研究所・助教	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
吹上謙一	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 4 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
大塚聖視	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 3 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
布留守敏	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
伊藤錦哉	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 1 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
金永輝	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
上田路子	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・技術補佐員	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.

〈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〉

申請する研究は、現在確定した有効な治療法のない月状骨無腐性骨壊死という病態に対して、骨髄に存在する間葉系幹細胞という多種類の細胞に分化できる能力をもった細胞を用いる新しい治療法を開発することを目的とします。
無腐性骨壊死は、感染によらず血流が途絶えること(血行不全)により骨細胞が死滅（＝骨壊死）する病態と定義されています。血行不全の原因は様々ですが、壊死が生じた部位の骨はつぶれ、骨全体の形が変形するため、強い痛みを伴います。とりわけ手関節を形成している月状骨に壊死が発生した場合（月状骨無腐性壊死またはキーンベック病）は手を使う作業で痛みを伴い、日常生活に大きな支障となります。現在の治療法は壊死した骨へのストレスを減らす手術や手関節を固定する手術が中心で、壊死した骨そのものを治す治療方法はありません。そこで骨を作る能力のある細胞である間葉系幹細胞を用いた治療法を計画しました。
　間葉系幹細胞は成人においても骨の中に存在しており、骨折などの外傷の際には損傷部に集積し、骨組織を再生するとされています。骨髄より体外に取り出して、血清を用いた細胞培養という操作により、その数を増やすことが可能で、また薬剤を加える事で、骨、軟骨、脂肪、神経、筋肉を形成する細胞に変化（＝分化）させることができます。このさまざまな組織に分化できる性質を用いて、間葉系幹細胞を体外で大量に培養して、通常では治らない病気の治療に応用することが報告されています。これまで培養や移植により、治療を受けた人に大きな合併症が発生した報告はありません。
治療試験研究の具体的な手順は以下の如くです。まず治療の対象となる患者さんから約 400cc の血液を採血します。得られた血液を遠心により血球と血清に分離し、血清を間葉系幹細胞を培養する時の栄養物質として用います。次に患者さんの骨盤の骨から骨髄液を約 40cc 採取し、間葉系幹細胞を取り出し、プラスチック培養皿の上で培養を行います。間葉系幹細胞の培養はセルプロセッシングセンターという無菌性を保った特別の施設で行われ、移植に用いる予定の細胞数(1000万個)に達するまで培養します（2ー3 週間の予定です)。予定細胞数にまで増えた細胞は品質を確認した後に、手術までの期間、一旦冷凍保存します。細胞の移植は骨壊死に対して現在行われている最も治療結果の良好な手術と組み合わせて行います。すなわち壊死した部分の骨を取り除き、途絶えた血流が再び流れるように別の箇所から血管を付けた骨を壊死部へ移植する手術です。壊死骨を取り除き、空洞となった部分に、まず骨に置換される人工骨をつめて、そこへ間葉系幹細胞を移植し、最後に血管を付けた骨を移植します。
　つまり、現在もっとも治療結果の良い手術と骨を作る能力の高い間葉系幹細胞の移植を組み合わせる事で、壊死した骨を再生させる治療法で、治癒までの期間が早まることにより、関節の機能がよくなること、壊死が再発することが無いこと等が期待あされ、患者さんにとって大きな利益をもたらす治療法となることが期待されます。

患者さんとご家族の方へ

「月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」についてのご説明

京都大学医学部附属病院では、患者さん自身から得られた細胞を用いて月状骨無腐性壊死の治療の研究をしています。

この臨床試験の説明を担当医師から聞いた上で、参加され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、今後の治療に不利になることや妨げになることはありません。

京都大学医学部附属病院

１．臨床試験とは

「新しい治療法」が一般的な治療法として認められるようになるまでには、「新しい治療法」に効き目があり安全であることを確かめる必要があります。そのために色々な試験をします。多くの場合は動物で試験を行った後に、人を対象とした試験が段階を踏んで進んでいきます。こういった試験を臨床試験といいます。

全ての京都大学医学部附属病院で行われる臨床試験は、試験に参加される方の人権や安全の保護及び科学性について問題がないかを「京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会」（臨床試験の実施に関して討議する京都大学の委員会）で検討された上で行われます。

２．ヒト幹細胞を用いる臨床試験とは

ヒトから採取された細胞で、体の外で増殖することができ、いろいろな細胞に変化することができる細胞をヒト幹細胞と呼びます。現在このヒト幹細胞を用いて様々な病気を治療する試みが進められており、今回の臨床試験で用いる細胞もヒト幹細胞の一つです。

ヒト幹細胞を用いる臨床試験は、平成 18 年９月１日に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に書かれてある規則に基づいて行われることになっており、試験の承認に関しても「京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会」での審査の後、更に「中央審査」として厚生労働大臣が依頼した審査委員会において検討されることが義務づけられています。今回の臨床試験は、この二重の審査により十分に検討された上で承認され、実施される試験です。

３．あなたの病気と今行われている治療法について

あなたが現在治療を受けておられる「月状骨無腐性壊死」は、月状骨内部の骨組織が壊死（骨を作る細胞が死滅してしまい、骨組織がなくなっていく状態）となる病気です。壊死に陥った骨は、強度が低下するため、しばしば陥没し、結果として変形性手関節症とよばれる関節の病気になります。「月状骨無腐性壊死」の原因は様々であり、まだ完全には判っていませんが、月状骨への、または月状骨内の血管の閉塞による血行不全が主たる原因であるとされています。一旦壊死に陥った骨組織を元に状態にもどす（再生させる）ことは非常に困難とされています。

これまでの「月状骨無腐性壊死」に対する治療法と、その利点および問題点は以下の通りです。

１）　骨切り術：前腕の骨には二つの骨がありますがこれらのどちらかが長い場合には、この長い方の骨が月状骨を突き上げる事により壊死が起こる事があります。このような場合には長い方の骨を切り、短くする事で月状骨を突き上げる力が弱める目的で行われます。しかし月状骨壊死の原因が長さの違いによるものでない場合には効果はありません。

２）　血管柄付骨移植術：血管を付けたままの自分の骨を移植する手術です。血流を促す事で骨の再生には優れた方法です。しかし再生には長い時間がかかり、その間手の動きを固定しなければならず、手関節が拘縮により動きにくくなる場合があります。

３）　シリコン人工物移植術：陥没変形が進行した場合に行われます。壊死となった月状骨取り除き人工物であるシリコンに置換する方法です。人工物に対する異物反応が強く現在あまり行われておりません

４）　腱球移植術：陥没変形が進行した場合に行われます。壊死となった月状骨を取り除き腱の一部を丸めて移植する手術です。陥没した月状骨の代わりに自分の

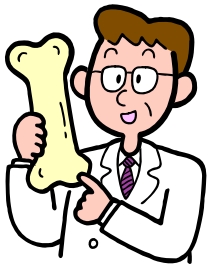
腱を移植する事で手の骨のバランスを維持する方法ですが移植腱がずれたり、吸収されたりするため現在はあまり行われておりません。

5）　手根骨固定術：陥没変形が進行した場合に行われます。壊死に陥った部位が陥没し手の骨のバランスが崩れる前に周囲の骨と固定し一つの骨にしてしまう方法です。痛みが取れるのが最大の利点ですが手の動きが悪くなるのが欠点です。

このようにそれぞれ一長一短があり、また病気の進行度（ステージといって、４段階に分類するものが用いられています）によって適切な治療法が変わります。あなたの進行度はステージ３であり、上記の 1)あるいは２）の治療法が適応となる状態です。いずれの方法でも壊死骨内では骨再生能力が低いために骨組織再生には長い時間がかかり、かつその範囲は限定されています。

４．新しい治療法の内容とこの臨床試験の目的について

今回計画した治療法は、この問題を改善するために、ステージ３の月状骨壊死に対して現在、有効とされている血管柄付骨移植術に加えて、骨組織を造る能力のある細胞と人工骨（移植した細胞が骨になることを助ける医療材料で、1999 年より販売が開始され、既に多数の患者さんに使用されて良好な骨の再生と安全性が確認されている材料です）を移植する治療法です。移植する細胞は、間葉系幹細胞と呼ばれる細胞です。



間葉系幹細胞とは、骨髄に存在し、骨、軟骨、脂肪、神経、筋肉を形成する細胞に変化（＝分化）する能力をもつ細胞で、骨折などの外傷の際には損傷部に集積し、骨組織を再生するとされています。しかしながら、ごくわずかしか（骨髄中の細胞の 0.01％）存在していませんので、月状骨壊死の治療に用いるためには、

あらかじめあなたの骨髄から取り出して、体外で細胞培養という方法で数を増やす事が必要になります。

私たちは、この治療法に用いる細胞（間葉系幹細胞）の有効性と安全性を確認するために、十分な予備実験を行いました。まずヒト間葉系幹細胞の培養実験を行い、細胞を増殖させ保存することができ、かつ保存した細胞が骨を造る能力をもっていることを確認しました。続いて動物を用いてヒトの骨壊死と似た状態を作成し、間葉系幹細胞を用いて治療する実験（血管柄付骨移植＋人工骨充填＋間葉系幹細胞移植）を行い、良好に骨が再生されることを確認しました。この時、移植された動物には治療に関連した好ましくない事象（副作用）は認められませんでした。今回の臨床試験は、このような予備実験の結果に基づいて計画しました。この工夫により骨再生が促進され、短期間で体重負荷に耐えられる強度をもった骨の再生が得られることが期待されます

もちろん、この骨の再生を促す新しい治療方法はまだ研究段階であり、正式には認められていませんので、本当に有効であるのかについて調べることが、この臨床試験の目的です。

５．臨床試験への参加・辞退について

公平な立場で試験の内容を説明させていただくために、CRC（臨床試験コーディネーター）の同席のもと、試験についてのお話を聞いていただきます。

この臨床試験に参加することに同意された後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが辞退を申し出た時はいつでも自由に辞退することができます。

辞退されてもあなたに最も適した治療を行いますし、あなたが不利な扱いを受けたりすることはありません。また、臨床試験に参加された後に新たに副作用などの情報が

得られた場合は、あなたやご家族の方にお知らせします。その場合、この臨床試験を続けるかどうか、あなたの自由な意思で決めていただきます。

あなた自身が体調を崩された場合など、担当医師からあなたに移植手術の延期をお願いする場合があります。その場合は、あなたが臨床試験を継続するかどうかを担当医師が再度確認しますので、あなたの自由な意思で決めて下さい。

６．この臨床試験の対象者と臨床試験の予定期間と参加人数

この臨床試験は、京都大学医学部附属病院のみで行われ、実施予定期間は、2007 年８月から 2009 年７月です。期間中に 10 名の患者さんに参加していただく予定です。

この臨床試験の対象となる方：

20 才以上 60 才未満で、月状骨壊死の進行の程度がステージ３（レントゲン所見で骨頭は陥没しているが、関節は保たれている状態）の方

上に書いた基準にあてはまる方でも、下のいずれかにあてはまる方は対象となりません

・過去に同じ部位に外科的治療を受けた方
・重度の喫煙歴（過去あるいは現在）を有する方
・ワーファリンを使用中の方
・コントロール不良の糖尿病の方
・閉塞性動脈硬化症の方
・妊娠中、授乳中および妊娠の可能性のある方
・現在治療中の悪性新生物を有する方

・心筋梗塞、脳梗塞発症後６ヶ月未満の方

・関節リウマチの方

・透析中の方

・血液疾患を合併する方

・活動性感染症の方

・収縮期血圧が 90mmHg 未満の低血圧症の方

・体重が 40kg 以下の方

・貧血の方

（男性でヘモグロビン値が 11.0g/dl 未満、女性でヘモグロビン値が 10.0g/dl 未満）

７．臨床試験の方法について

この臨床研究は、月状骨壊死の治療に関して豊富な経験を持つ整形外科医と、ヒト幹細胞の培養に関して十分な知識・技術をもつ研究者の共同で行われ、細胞培養は京都大学医学部附属病院における専門施設である分子細胞医療センターにおいて厳密な管理のもとに以下の手順で行われます。臨床試験全体を添付した図に示し、以下その内容を説明します。

① 患者さんの同意書への署名

↓

② 登録前検査：患者さんの試験参加の決定

↓

③ 自己血清作成のための末梢血採血：骨髄液採取の 2~3 週間前

採血直前に貧血のチェックを行った後に、肘の静脈から血液を約 400cc 採血します。採血後、血清と呼ばれる成分を検査室で取り出します。血清は細胞を培養する際に、必ず必要な成分です。分離された血清は細胞培養時まで保存します。この間に感染の危険性はありますが、検査を行い感染予防の対策を行います。

採取直前に貧血のチェックをして、基準値より低い場合は、採取を 1 週間延期します。2 度目の採取日にも基準値より低い場合は、試験中止となります。

↓

④　骨髄液の採取（40cc）：移植手術 4~8 週間前

外来棟の中にある、日帰り手術室（ディ・サージャリー室）で全身麻酔のもとで骨盤骨に注射針を刺して採取します。1 ヶ所から 20cc 採取して、2 ヶ所から合計 40cc 採取します。採取後はガーゼで圧迫止血して骨髄採取は終了です。その後 2~3 時間、全身状態を観察させていただき、問題が無ければ帰宅していただきます。採取した骨髄液は、分子細胞治療センターへ運び、その中から間葉系幹細胞を取り出します。

↓

⑤　細胞培養：移植手術 4～8 週間前より

細胞培養とは、細胞をプラスチック容器の中で分裂させて増やす技術です。骨髄液から取り出された間葉系幹細胞は分子細胞医療センターで、あなたの血清を含む栄養液（培養液と呼びます）により、移植に必要な数になるまで培養します（約 3 週間）。必要な量の細胞を培養できたら、細胞を凍結させ、専用容器に管理責任者の管理のもと分子細胞医療センター内で保存します。ここで、細胞を凍結保存できる期間は 30 日間ですので、その期間内にあなたの体調に合わせて手術を行います。手術日の 7 日以上前に対応表に基づいてあなたの細胞を解凍し、細胞の状態を確認して移植できるかどうかを判断します。

※培養中に予期せぬ事が起こり、培養した細胞が移植に使えなくなった場合、試験を続けるためには再度骨髄液を採取することが必要となります。担当医師があなたの意思を確認しますので、その際に自由意思で同意するかどうかを決めて下さい。

↓

⑥　移植手術当日（壊死骨除去・血管柄付き骨移植・人工骨移植・細胞移植）

手術予定日の 3～4 日前に整形外科病棟に入院していただきます。手術は、全身麻酔のもとに、壊死した骨の中の組織を取り出し、その中に培養した間葉系幹細胞と人工骨材料を移植して、更に血管をつけたまま橈骨（とうこつ；手首にある２本の骨の一つ）の一部を移植します。この血管をつけたままでの橈骨の移植は通常の月状骨壊死の治療で行われている手技です。移植に用いる橈骨は 10mm×6mm の大きさで、採取したために、大きな支障がでることはありません。月状骨に対する圧力を下げるために、周りの骨を一時的に鋼線で固定した後に、ギプス固定を行います。また感染予防のための抗生物質の点滴を行います。

↓

⑦　移植手術翌日～退院

手術翌日に、ギプスを除去し手術部分の消毒と状態の観察を行い、再びギプス固定を行います。術後 1 週目にギプスを除去し、再び手術部分の消毒と状態の観察を行い、ギプス固定を行います。術後２週目にギプスを除去し、縫合部位の抜糸を行い、再びギプス固定を行います。

これらの経過中、手術部位の感染が疑われた場合には抗生物質の点滴を再開する場合があります。予定される入院期間は、手術後およそ２週間です。

↓

⑧　移植手術後：経過観察及び検査

移植手術後、1、2、3、6ヶ月、1年、1年6ヶ月、及び2年後に手術後の経過観察と検査のために来院していただきます。ギプス固定は術後6週間行い、その後装具による固定を術後12週まで行います。

※移植に用いられなかった細胞の取り扱いについて

細胞を調べなおす必要がでてきた時のために、移植に用いられなかった細胞は、分子細胞医療センターで、10年間保管されます。保管期間がおわり細胞を廃棄する場合は、匿名のまま（誰の細胞か分からない状態で）密閉容器にいれて廃棄または焼却処分をします。このことは、ヒト幹細胞を用いた研究では義務とされていますので、細胞を保存することに同意いただけない場合は、研究への参加をお断りすることもあります。

●検査のスケジュール

		登録時	血清採取日（採取前）	骨髄液採取日	手術前（手術前二週間以内	手術日（術前）	手術日（術後）	術後一週目	術後二週目	術後四週目	術後八週目	術後三ヶ月目	術後六ヶ月目	術後一年目	術後一年六ヶ月目	術後二年目	プロトコル治療・試験中止時
問診・診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液検査	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	心電図	○															

画像検査	X 線検査	○			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	CT 検査				○							○	○	○		○	○

※　感染症に関する検査について

通常の血液検査の他に、免疫血清学検査（梅毒定性や HIV 抗原抗体など）を行います。この検査を行う理由は、あなたから採取した骨髄液に含まれる細胞を培養するにあたり、他の患者さんの細胞との相互感染を防ぐためです。もし、いずれかの検査で陽性になった患者さんは細胞培養を行うことはできません。この場合、本臨床試験に参加することはできませんが、その検査結果についてのプライバシーは守られ、外部に伝わることはありません。

※　放射線学的検査について

病気の状態を正確に理解するために下記の検査を行います。

・ 手根骨レントゲン検査

・ 手根骨 CT 検査：壊死領域の範囲及び海綿骨の状態及び量を評価するために受けていただきます。

8．この治療法の予想される効果と副作用

〈予想される効果〉

この治療法により、細胞移植を行わない血管柄付き骨移植術より早く、かつ広い範囲の骨の再生が起きることが予想されます。

〈予想される副作用〉

治療中に以下の副作用がおきる可能性があります。

① 血清を得るための採血の際の副作用

a) めまい、吐き気など

安静にしていただきます。

めまい、吐き気が強いときには点滴をします。

② 骨髄液採取の際の副作用

a) 全身麻酔に関連する副作用

・麻酔薬に対するアレルギー反応

麻酔科の医師が迅速に処置します。血圧調節、ステロイド投薬等のアレルギー反応に対する処置を行います。

・麻酔薬による術後の肝臓あるいは腎臓の機能障害

通常は軽度で治療を必要としません。

b) 採取部位からの出血

安静にしていただきます。

c) 採取部位の疼痛

消炎鎮痛薬を処方します。

d) 採取部位の感染

抗生物質の処方を行います。感染が治まらない場合には切開し洗浄することもあります。

③ 移植手術の際の副作用

a) 全身麻酔に関連する副作用

骨髄採取の際のものと同じです。

b) 手術手技に関連する副作用

これは細胞移植を行わない血管柄付き骨移植術において考えられる副作用と同じです。

・骨折：壊死病巣を掻爬する際の手根骨骨折あるいは移植骨を採取する際の腸

骨骨折が生じる可能性があります。手根骨の場合は追加の処置（骨折固定術など）が必要となります。

・神経や血管の損傷

④ 移植手術後の副作用

a) 移植した細胞による拒絶反応

あなた自身の細胞を使用しますので、移植した後に免疫抑制剤などを使用する必要はありません。しかし細胞培養という体の外で行われた操作により、細胞が変化したため、移植した細胞が拒絶され、そのための反応（発熱、悪寒、吐き気、疲労感、急激な血圧の変動など）が出る可能性はあります。

b) 移植細胞が原因と考えられる感染

細胞を増やす操作は、無菌条件下で細心の注意を払って行われ、細胞が感染していないかについては、定期的に所定の検査法により確認します。しかし、培養終了時点において検出できなかった感染が、移植後に明らかになってくる可能性があります（発熱、手術部位に膿が溜まるなど）。抗生物質投与等の保存的治療法により、感染が制御できない場合は、研究から離脱し、追加手術が必要となる可能性があります。

c) 移植細胞が原因と考えられる腫瘍の発生

現在、国内外のいろいろなところで、間葉系幹細胞を用いた治療が行われていますが、これまでのところ、間葉系幹細胞を移植してがんが発生したという報告はありません。しかし細胞を増やす間に、遺伝子に変化が起こってがんになりやすい細胞に変化してしまう可能性は考えられます。どのような変化が起きるとがんになるのかについては、よくわかっていませんが、今回の試験では移植細胞について染色体の検査をおこないます。また、マウスへ移植して造腫瘍性を調べる予定です。異常な結果が得られた時には、すぐにあなたにその内容を説明し、そのまま治療試験を継続するか、あるいは移植した組織を手術で

除去するかを協議し、最終的にはあなたの意思に基づいて決定します。但し、あなたが結果を知りたくなければ通知しませんので、同意書にあなたの意思を記入して下さい。またがんの発生は長期間にわたり、経過をみる必要がありますので、この試験が終了した後でも、診療として、出来る限り長い間、外来診察を続けさせて頂きたいと思いますので、ご協力をお願いします。

以上の症状が起こる可能性は滅多にないと考えられております。しかしながら、万が一発生した場合には、いかなる場合においても専門の医師が最善の処置を実施いたします。もしも気になることや気になる症状がある場合には、どんなことでもすぐに担当の医師にご相談してください。

９．臨床試験の中止について

以下のような場合、担当医師からあなたに中止をお願いする場合があります。

- 副作用が現れ、臨床試験の継続が困難になったとき
- 骨髄液採取が思うように出来なかったとき
- 細胞培養時に細胞が思うように発育しなかった場合
- 病気の状態が悪くなり治療方法を変える必要があるとき
- この細胞治療についての新しい情報により、この臨床試験を続けることが難しくなったとき
- 試験への参加を依頼する時点で、担当医が把握できていなかった理由で、本試験の対象とならないと判断された場合
- その他、担当医師が試験を中止すべきであると判断したとき

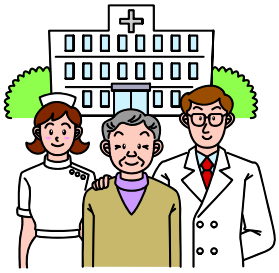
その場合は、２．で紹介しました１）から５）までの治療法のなかで、あなたの症状に応じた最適なものを、通常の保険診療として行うことになります。

１０．この試験に参加しない場合の他の治療方法は

２．で紹介しました１)から 5)までの治療法のなかで、あなたの症状に応じた最適なものを受けることができます。

１１．プライバシーの保護について

試験に使用するあなたの血清、骨髄液及び間葉系幹細胞は、全て記号化したラベルを貼って管理されます（この処理を匿名化といいます）。記号とあなたを結びつける対応表は厳重に保管し、プライバシーの保護に努めます。またこの臨床試験の結果は新しい治療法の確立のために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの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。



あなたが臨床試験に参加されることを承諾されますと、臨床試験の内容を確認するために、「京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会」（臨床試験の実施に関して討議する京都大学の委員会）の人、この臨床試験の関係者（京大病院の職員や研究者など）や厚生労働省の担当者などがあなたのカルテや検査結果等をみることがありますが、これらの人達は業務上知りえたことに関して守秘義務があり、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配はありません。あなたが、この同意文書に署名されますと、この試験の効果や副作用について調べるため、上記の者がカルテ等の内容を見ることがありますが、これについても御了承いただいたものとして取り扱いさせていただきます。

１２．臨床試験の費用について

この臨床試験に関連する費用は、原則として全て試験を行う側で負担し、試験中（登録してから手術後２年まで）にあなたの負担はありません。しかし試験中に、試験の内容と無関係な病気に対して治療を受ける必要がある場合は、通常の保険診療となりますので、あなたには自己負担分をお支払いいただくことになります。

１３．健康被害が発生した場合は

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もしこの臨床試験が原因であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には医師が適切な診療と治療を行います。ただし、健康被害の治療には健康保険を適用した診療費がかかり、この臨床試験からの特別の補償は行いません。

あなたが何か異常を感じた場合は、直ちに担当医師や看護師等にお知らせください。速やかに適切な治療を行います。

なお、この臨床試験で用いる間葉系幹細胞に関しては未知の部分もあり、移植後長期間、観察することが望まれますので、２年間の試験期間が終了後も、通常の保険診療として出来るだけ長期にわたり定期的な診察・検査を行わせて頂きたいと考えます。また場合によっては電話、はがき等で状態をお伺いすることもあると考えられますので、その際は、ご協力の程、お願い致します。

１４．参加に伴い守っていただきたいこと

この臨床試験に参加することに同意された場合は、次の事項を守ってください。

- 術後は、担当医の指示に従ってリハビリテーションを行って下さい。
- 治療成績を正確に把握するために、担当医の指示に従って術後の定期診察を受

けて下さい。

・ 血管の閉塞の危険性を避けるために、試験期間を通じて、喫煙は控えて下さい。

上記の事項が遵守されなかった場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

１５．試験実施計画書の開示について

あなたがこの臨床試験の内容をもっと詳しく知りたい場合には、試験実施計画書を閲覧することが出来ます。希望される場合には担当医師にその旨をお申し出下さい。

１６．試験終了後の結果の取り扱いは

あなたの臨床試験の結果については後日お知らせしますが、さらに詳しくお知りになりたい場合は、担当医師にご連絡下さい。

また、本臨床試験の結果により、何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供された血清や細胞に対してではなく、研究者の新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この試験の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、京都大学のものとなります。

１７．お問い合わせ先

あなたがこの臨床試験に参加することを検討される時、もし不明な点や不安なことがありましたら、いつでもご遠慮なく担当医師にご相談ください。また、後日になってこの治療の内容につい

てもっと詳しく知りたいときや、何か心配なことがありましたら、遠慮なく以下の窓口までご相談下さい。

連絡先・相談窓口

医療機関名：　京都大学医学部附属病院整形外科学教室

所在地：　〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話：　075-751-3652　Fax：075-751-8409

夜間・休日緊急連絡先：京都大学医学部付属病院時間外受付（事務当直）
電話：075-751-3093

１８．この臨床試験に関する研究組織

本臨床試験は以下の研究責任者、分担研究者により、実施されます。

研究責任者(総括責任者)
　中村孝志（京都大学医学部附属病院・整形外科・教授）

副研究責任者
　戸口田淳也（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授）

分担研究者

治療担当
　柿木良介（京都大学医学部附属病院・リハビリテーション科・准教授）
　池口良輔（京都大学医学部附属病院・整形外科・助教）
　白神豪太朗（京都大学医学部附属病院・ﾃﾞｲ･ｻｰｼﾞｬﾘｰ診療部・副部長）

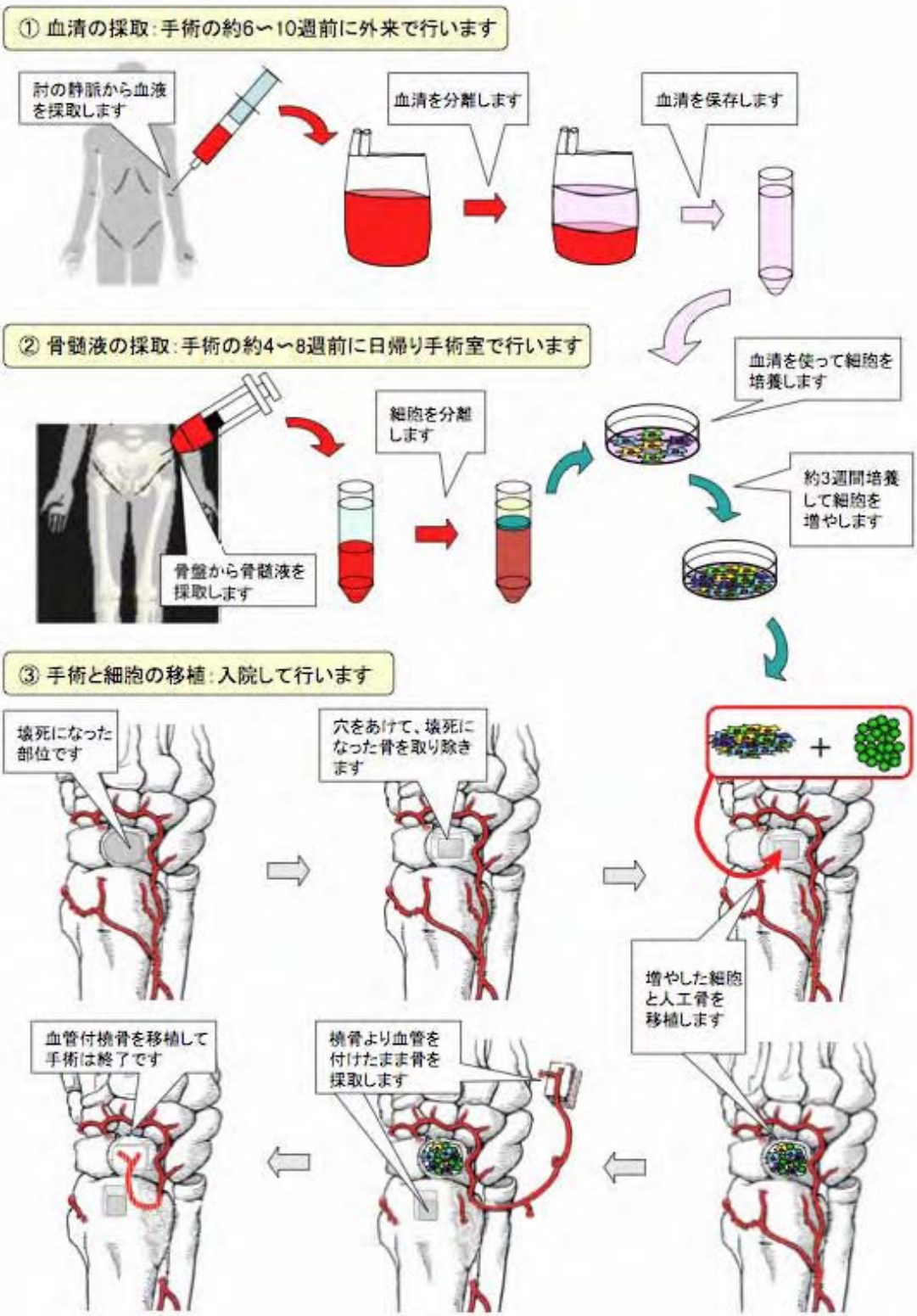
細胞培養担当
　前川平（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・教授）
　木村晋也（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・講師）
　芦原英司（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・助教）
　笠井泰成（京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・主任臨床検査技師）
　青山朋樹（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・助教）
　吹上謙一（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
　大塚聖視（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
　布留守敏（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）

伊藤錦哉（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
金永輝（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・大学院生）
上田路子（京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・技術補佐員）

試験遂行補助担当
手良向聡（京都大学医学部附属病院・探索医療ｾﾝﾀｰ・検証部・准教授）
西村勉（京都大学医学部附属病院・探索医療ｾﾝﾀｰ・検証部・看護技術補佐員）
三浦和美（京都大学医学部附属病院・探索医療ｾﾝﾀｰ・臨床部・特定薬剤師）

以上のこの臨床試験に加わる研究者が、この臨床試験に関連して特定の利益を受けたり、不利益を受けたりすることはなく、また臨床試験の内容に係わる企業などの組織に関与していることはありません。

説明用の図


① 血清の採取：手術の約6〜10週前に外来で行います
肘の静脈から血液を採取します
血清を分離します
血清を保存します
② 骨髄液の採取：手術の約4〜8週前に日帰り手術室で行います
血清を使って細胞を培養します
細胞を分離します
約3週間培養して細胞を増やします
骨盤から骨髄液を採取します
③ 手術と細胞の移植：入院して行います
壊死になった部位です
穴をあけて、壊死になった骨を取り除きます
増やした細胞と人工骨を移植します
血管付腓骨を移植して手術は終了です
腓骨より血管を付けたまま骨を採取します

研究者の教育研修歴

氏名	研究責務	所属・身分	教育研修歴
中村孝志	研究責任者 試験責任医師	京都大学大学院医学研究科整形外科・教授	整形外科専門医として約 30 年の経歴を有する.
戸口田淳也	副研究責任者 試験分担医師	京都大学再生医科学研究所・教授	整形外科専門医として約 25 年の経歴を有し、細胞培養研究に関しては、約 20 年の経歴を有する.
柿木良介	試験分担医師	京都大学大学院医学研究科ﾘﾊﾋﾞﾘﾃｰｼｮﾝ科・准教授	整形外科専門医として約 20 年の経歴を有し、月状骨壊死を始めとする手の外科領域の病態に対して豊富な経験を有する.
池口良輔	試験分担医師	京都大学大学院医学研究科整形外科・助教	整形外科専門医として約 15 年の経歴を有し、手の外科領域の病態に対して豊富な経験を有する. .
青山朋樹	試験細胞製造管理責任者	京都大学再生医科学研究所・助教	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
吹上謙一	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 4 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
大塚聖視	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 3 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
布留守敏	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
伊藤錦哉	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 1 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
金永輝	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・大学院生	細胞培養研究に関し､約 2 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.
上田路子	試験細胞作成者	京都大学再生医科学研究所・技術補佐員	細胞培養研究に関し、約 10 年の経歴を有し、分子細胞医療センターにおける GMP 基準培養技術の講習を受けている.

骨髄間葉系幹細胞移植同意書

臨床試験名：月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討

私は上記の臨床試験における骨髄間葉系幹細胞移植の必要性、危険性を説明医師から以下の項目の十分な説明を受けました。

☐　骨髄間葉系幹細胞移植の目的と方法
☐　骨髄間葉系幹細胞移植を受けることによる以下のような危険性や不便について
　・移植した細胞による拒絶反応
　・移植細胞が原因と考えられる感染
　・移植細胞が原因と考えられる腫瘍の発生
☐　上記の事を予防する検査項目について
　ただし移植細胞に対する染色体検査等の腫瘍発生に関する検査結果の通知を
　☐　希望する
　☐　希望しない
☐　上記の事に対する対処法について

この骨髄間葉系幹細胞移植の内容説明を受け、理解した上で細胞移植を実施することに同意します。

同意日：平成　　年　　月　　日　ご本人：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

続柄（　　）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

説明文書を以って平成　年　　月　　日に説明を行いました。

説明医師　：＿＿＿＿＿＿＿科（部）　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

協力者　　：＿＿＿＿＿＿＿科（部）　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

協力者　　：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

（本同意書は、本人と担当医師が一部づつ保管する。）

ヒト幹細胞臨床研究に関する指針等　参考資料

ページ

○ ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿……258

○ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づく審査の流れ… 259

○ ヒト幹細胞治療臨床研究に関する指針（本文）……260

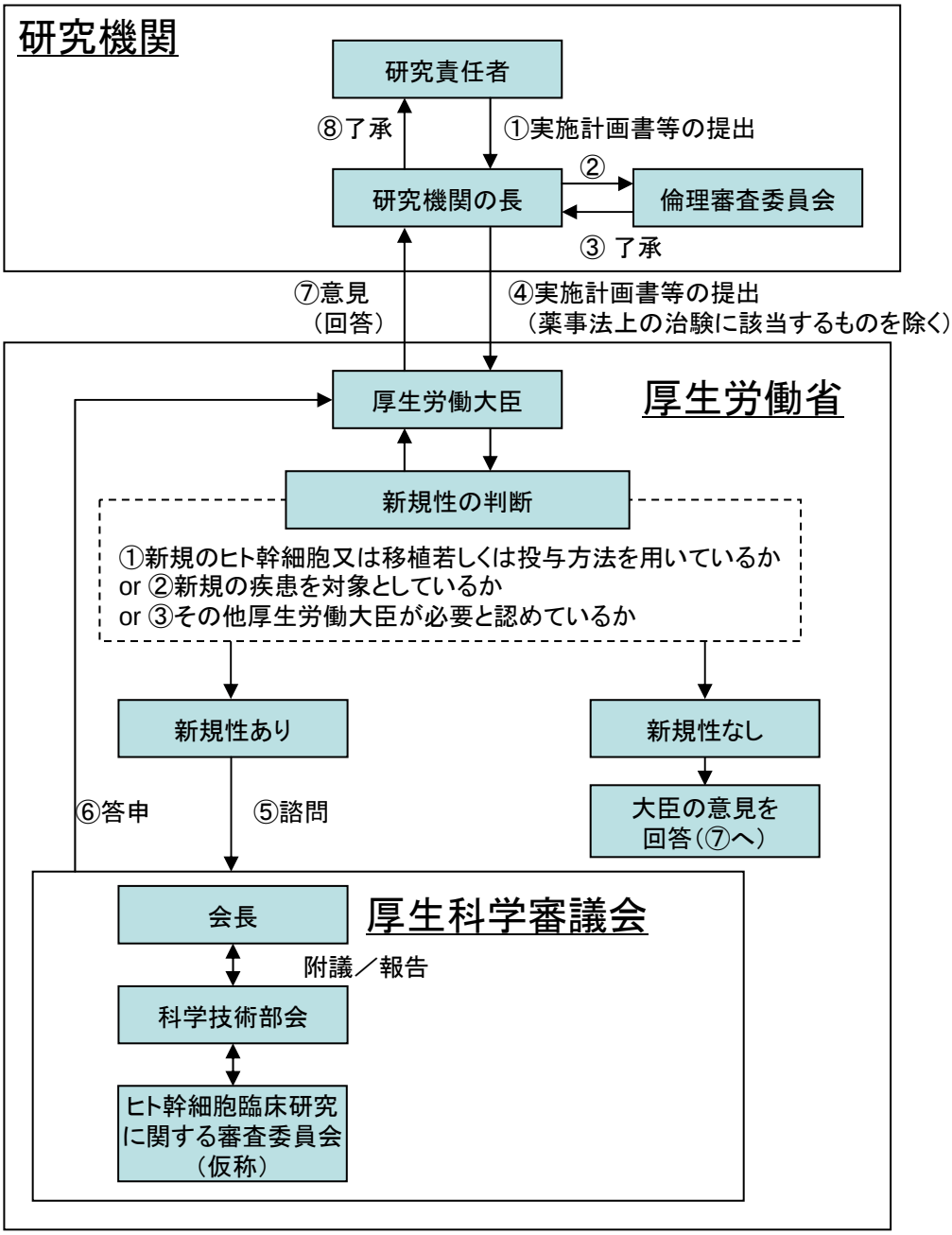
（参考）

厚生科学審議会科学技術部会
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿

氏　名	所　属　・　役　職
青木　　清	上智大学名誉教授
阿部　信二	日本医科大学呼吸器感染腫瘍内科部門講師
位田　隆一	京都大学公共政策大学院教授
掛江　直子	国立成育医療センター研究所成育保健政策科学研究室長
春日井　昇平	東京医科歯科大学インプラント・口腔再生医学教授
貴志　和生	慶應義塾大学医学部形成外科准教授
木下　　茂	京都府立医科大学眼科学教室教授
高坂　新一	国立精神・神経センター神経研究所長
小島　　至	群馬大学生体調節研究所所長
島崎　修次	杏林大学救急医学教室教授
高橋　政代	理化学研究所神戸研究所網膜再生医療研究チームチームリーダー
戸口田　淳也	京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野教授
○永井　良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授
中畑　龍俊	京都大学大学院医学研究科発達小児科学教授
中村　耕三	東京大学大学院医学研究科整形外科学教授
西川　伸一	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター 副センター長
前川　　平	京都大学医学部付属病院輸血部教授
水澤　英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学教授
湊口　信也	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学・呼吸病学教授
山口　照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

（○は委員長）
敬称略　50 音順

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく手続きの流れ



ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

平成１８年７月３日

厚　生　労　働　省

目次

第１章　総則 …… 1
第１　目的 …… 1
第２　用語の定義 …… 1
第３　適用範囲 …… 2
第４　対象疾患等 …… 3
第５　基本原則 …… 4
１　有効性及び安全性の確保 …… 4
２　倫理性の確保 …… 4
３　被験者等のインフォームド・コンセントの確保 …… 4
４　品質等の確認 …… 4
５　公衆衛生上の安全の配慮 …… 4
６　情報の公開 …… 4
７　個人情報の保護 …… 4
第２章　研究の体制等 …… 5
第１　研究の体制 …… 5
１　すべての研究者等の基本的な責務 …… 5
２　研究者の責務 …… 7
３　研究責任者の責務 …… 7
４　研究機関の長の責務 …… 12
５　組織の代表者等の責務 …… 15
６　研究機関の基準 …… 15
７　倫理審査委員会等 …… 16
第２　厚生労働大臣の意見等 …… 17
１　厚生労働大臣の意見 …… 17
２　重大な事態に係る厚生労働大臣の意見 …… 18
３　厚生労働大臣の調査 …… 18
第３章　ヒト幹細胞の採取 …… 18
第１　提供者の人権保護 …… 18
１　提供者の選定 …… 18
２　インフォームド・コンセント …… 18
３　提供者となるべき者に対する説明事項 …… 18
４　代諾者からのインフォームド・コンセント …… 19
５　提供者が死亡している場合 …… 19
６　手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合 …… 19
７　提供者に移植又は投与を行う場合 …… 19
第２　採取段階における安全対策等 …… 19
第４章　ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等 …… 20

1　品質管理システム …… 20
2　細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除 …… 20
3　その他 …… 21
第５章　ヒト幹細胞の移植又は投与 …… 21
第１　被験者の人権保護 …… 21
1　被験者の選定 …… 21
2　インフォームド・コンセント …… 21
3　被験者となるべき者に対する説明事項 …… 21
4　代諾者からのインフォームド・コンセント …… 22
第２　移植又は投与段階における安全対策等 …… 22
1　ヒト幹細胞に関する情報管理 …… 22
2　被験者の試料及び記録等の保存 …… 22
3　被験者に関する情報の把握 …… 22
第６章　雑則 …… 23
第１　見直し …… 23
第２　施行期日 …… 23

第１章　総則

第１　目的

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。

この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

第２　用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次に定めるところによる。

(1) ヒト幹細胞　ヒトから採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、別に厚生労働省健康局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定する細胞をいう。ただし、ヒトＥＳ細胞及びこれに由来する細胞を除く。

＜細則＞

(1)に規定する細則に規定する細胞は、組織幹細胞（例えば、造血系幹細胞、神経系幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む。）、角膜幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格筋幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

(2) 研究者　ヒト幹細胞臨床研究を実施する者をいう。ただし、研究責任者を除く。

(3) 研究責任者　研究機関において、研究者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する者をいう。

(4) 研究者等　研究者、研究責任者、研究機関の長その他のヒト幹細胞臨床研究に携わる者をいう。

(5) 研究機関　ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関（ヒト幹細胞の採取又は調製を行う機関を　含む。）をいう。

(6) 倫理審査委員会　ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞臨床研究に関する必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審議するため、ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。

(7) 重大な事態　被験者の死亡その他のヒト幹細胞臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及びヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報の提供を受けた事態をいう。

(8) 被験者　ヒト幹細胞臨床研究において投与又は移植の対象となる者をいう。
(9) 提供者　ヒト幹細胞臨床研究において自らのヒト幹細胞を提供する者をいう。
(10) インフォームド・コンセント　研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前にヒト幹細胞臨床研究に関する十分な説明を受け、当該臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて、被験者又は提供者となること及びヒト幹細胞の取扱いについて、当該研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者に対して与える同意をいう。
(11) 代諾者　被験者又は提供者となるべき者が単独で同意を与える能力を欠いている場合において、親権を行う者、配偶者、後見人その他の本人の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であって、本人に代わってインフォームド・コンセントを与え得るものをいう。
(12) 調製　提供者から採取されたヒト幹細胞を被験者に移植又は投与するために加工することをいう。
(13) 調製機関　ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞を調製する機関をいう。
(14) ロット　一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞の一群をいう。
(15) 最終調製物　被験者に移植又は投与する、最終的に調製されたヒト幹細胞をいう。
(16) 個人情報　生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。
なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人の情報となる。
(17) 保有個人情報　研究者等が実施するヒト幹細胞臨床研究に係る個人情報であって、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。
(18) 未成年者　満２０歳未満の者であって、婚姻をしたことがないものをいう。
(19) 代理人　未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有個人情報の利用目的の通知　、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止の求め（以下「開示等の求め」という。）をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

第３　適用範囲

１　この指針は、第４に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

＜細則＞

ヒト幹細胞臨床研究においては、採取、調製及び移植又は投与は基本的には同一機関内で実施されるものであるが、薬事法（昭和３５年法律第１４５号）における治験以外で採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施する場合が考えられ、これに対してはこの指針が適用される。例えば、医師である研究者が自らの患者への投与を目的として調製機関に赴いて調製する場合である。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

①　診断又は治療のみを目的とした医療行為

＜細則＞

①に規定する医療行為は、安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為を指す。

②　胎児（死胎を含む。）から採取されたヒト幹細胞を用いる臨床研究

２　この指針は、日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合は、日本国外において実施されるヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従ってヒト幹細胞臨床研究を実施しなければならない。

＜細則＞

１　この指針が施行される前にすでに着手され、現在実施中のヒト幹細胞臨床研究については、この指針は適用しないが、できる限り、この指針に沿って適正に実施しなければならない。

２　我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合において、この指針の基準が相手国の法令、指針等の基準よりも厳格な場合であって、かつ次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、当該相手国の基準に従って研究を行うことができる。

(1) 相手国においてこの指針の適用が困難であること。
(2) 次に掲げる事項が適切に措置されることについて、我が国の研究機関の倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会の審査を受け、研究機関の長が適当であると判断していること。
①　インフォームド・コンセントを受けられること。
②　被験者及び提供者の個人情報の保護について適切な措置が講じられること。
③　当該研究の実施計画が、倫理的及び科学的観点から相手国において承認されること、又は相手国が定める法令、指針等に基づいて相手国の研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

第４　対象疾患等

ヒト幹細胞臨床研究の対象は、次に掲げる要件に適合するものに限る。

(1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりＱＯＬ（生活の質）を著しく損なう疾

患であること。

⑵ ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。

⑶ 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

第５　基本原則

１　有効性及び安全性の確保

ヒト幹細胞臨床研究は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

２　倫理性の確保

研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。

３　被験者等のインフォームド・コンセントの確保

ヒト幹細胞臨床研究は、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）のインフォームド・コンセントが確保された上で実施されなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者（以下「説明者」という。）は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、医師でなければならない。

＜細則＞

３に規定する医師には、歯科医師を含む。

４　品質等の確認

ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。

５　公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

６　情報の公開

研究機関の長は、計画又は実施しているヒト幹細胞臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

７　個人情報の保護

⑴ 被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化（必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。）を行った上で取り扱うものとする。なお、個人情報の保護に関する法律（平成１５年法律第５７号）、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成１５年法律第５８号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成１５年法律第５９号）及び個人情報の保護に関する法律第１１条第１項の趣旨を踏まえて地方公共団体において制定される条例等が適用されるそれぞれの研究機関は、保有個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要があることに留意しなければならない。

⑵ 研究者等、倫理審査委員会の委員及び倫理審査委員会に準ずる委員会の委員は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を退いた後も同様とする。

第２章　研究の体制等

第１　研究の体制

１　すべての研究者等の基本的な責務

⑴ 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。

⑵ 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者又は提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

＜細則＞

１　採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。

２　説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。

⑶ 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。

⑷ 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのあるヒト幹細胞臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、当該臨床研究の実施に当たって十分な配慮をしなければならない。

⑸ 研究者等の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行わなければならない。

② あらかじめ被験者等の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、保有個人情報を取り扱ってはならない。

③ 保有個人情報について、その利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

＜細則＞

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

⑴ 法令に基づく場合

⑵ 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

④ 保有個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合は、当該変更の内容について被験者等に通知又は公表しなければならない。

⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。

⑥ 偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならない。

⑦ 利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

⑧ 保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。

また、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。

⑨ あらかじめ被験者等の同意を得ないで、保有個人情報を第三者に提供してはならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

1 ⑨に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 法令に基づく場合

(2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

2 次に掲げる場合において、当該保有個人情報の提供を受ける者は、⑨に規定する第三者に該当しないものとする。

(1) 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において保有個人情報の全部又は一部を委託する場合

(2) 保有個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される保有個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。ただし、当該保有個人情報を利用する者の利用目的又は保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合、研究者等は、変更する内容についてあらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が知り得る状態に置かなければならない。

⑩ 保有個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情又は問い合わせへの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

2 研究者の責務

(1) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者でなければならない。

(2) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために恒常的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努めなければならない。

(3) 研究者は、研究責任者を補助しヒト幹細胞臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、研究責任者に対し必要な報告を行わなければならない。

3 研究責任者の責務

(1) 研究責任者は、1件のヒト幹細胞臨床研究について1名とし、次に掲げる要件を満たす者でなければならない。

① ヒト幹細胞臨床研究の対象となる疾患及び関連する分野について、十分な科学的知見並びに医療上の経験及び知識を有していること。

<細則>

研究責任者が十分な医療上の経験及び知識を有していない場合は、十分な臨床経験を有する医師が当該ヒト幹細胞臨床研究に参加していなければならない。

② ヒト幹細胞臨床研究を行うことができる倫理観を十分に有していること。

③ (2)から(20)までに掲げる業務を的確に実施できる者であること。

(2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。

(3) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、当該臨床研究を実施してはならない。

<細則>

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握しておかなければならない。

(4) 研究責任者は、被験者等の選定に当たって、当該者の経済的事由をもって選定してはならない。

(5) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施、継続又は変更するに当たり、(2)の検討の結果を踏まえて、研究遂行に必要な体制を整え、あらかじめ当該臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

<細則>

1　(5)に規定するヒト幹細胞臨床研究の継続は、臨床研究の実施期間経過後においても引き続き当該臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究を何らかの理由により中止し、再開する場合等を指す。

2　(5)に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。

(1)　研究機関が病院の場合は、病院長

(2)　研究機関が大学医学部の場合は、医学部長

(6)　研究責任者は、実施計画書に次の事項を記載しなければならない。

①　ヒト幹細胞臨床研究の名称

②　研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該臨床研究において果たす役割

③　研究機関の名称及びその所在地

④　ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義

⑤　対象疾患及びその選定理由

⑥　被験者等の選定基準

⑦　ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法

⑧　安全性についての評価

⑨　ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由

⑩　ヒト幹細胞臨床研究の実施計画

⑪　被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続

⑫　インフォームド・コンセントにおける説明事項

⑬　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ヒト幹細胞臨床研究にあっては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針

⑭　被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法

⑮　ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法

⑯　ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑰　個人情報保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）

⑱　その他必要な事項

<細則>

⑱に規定するその他必要な事項は、例えば次に掲げる事項である。

(1)　ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法

(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

(7)　(6)の実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。

①　研究者の略歴及び研究業績

②　6に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況

③　ヒト幹細胞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

④　同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況

⑤　ヒト幹細胞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

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

⑦　その他必要な資料

(8)　研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究者に必要な指示を与えるとともに、恒常的に教育及び研修を行わなければならない。

<細則>

(8)に規定する研修は、例えば次に掲げる事項についての研修である。

(1)　この指針についての理解

(2)　ヒト幹細胞に関する知識（ヒト幹細胞の取扱いに関する倫理的考え方を含む。）

(3)　調製されるヒト幹細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術

(4)　施設・装置に関する知識及び技術

(5)　調製工程の安全性に関する知識及び技術

(6)　事故発生時の措置に関する知識及び技術

(9)　研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究が実施計画書に従い適正に実施されていることを随時確認しなければならない。

(10)　研究責任者は、研究機関の長に対して、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、随時報告するものとし、また、少なくとも１年に１回、定期的に文書で報告しなければならない。

(11)　研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長に対し、速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は、研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。

(12)　研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、当該臨床研究を中止しなければならない。また、ヒト幹細胞臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を終了しなければならない。

<細則>

1　研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、当該臨床研究に関する国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報」という。）について把握しておくとともに、把握した発表情報を研究機関の長に報告することが望ましい。

2　研究責任者は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該他の研究機関の研究者等に対し、把握した発表情報を報告することが望ましい。

3　研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を中止し、又は終了した場合は、その旨を研究機関の長に報告しなければならない。

(13)　研究責任者は、研究機関の長から指示があった場合には、適切かつ速やかに措置を講ずるとともに、その措置について研究機関の長に報告しなければなら

ない。

(14) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究の中止又は終了後速やかに総括報告書を作成し、研究機関の長に提出しなければならない。

(15) 研究責任者は、総括報告書に次の事項を記載しなければならない。

① ヒト幹細胞臨床研究の名称

② ヒト幹細胞臨床研究の目的及びその実施期間

③ 研究責任者及びその他の研究者の氏名

④ 研究機関の名称及びその所在地

⑤ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画

⑥ ヒト幹細胞臨床研究の結果及び考察

⑦ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法

⑧ その他必要な事項

<細則>

③に規定するその他必要な事項は、例えば重大な事態が発生した場合の対処方法等である。

(16) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長に報告しなければならない。

(17) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない。

(18) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録を良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも１０年間保存しなければならない。

(19) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務は、次のとおりとする。

① 保有個人情報の安全管理が図られるよう、当該保有個人情報を取り扱う研究者に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

研究責任者は、研究機関の長が保有個人情報を厳重に管理する手続、体制等を整備するに当たり、これに協力しなければならない。

② 保有個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、取扱いを委託された保有個人情報の安全管理が図られるよう、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

②に規定する必要かつ適切な監督は、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

③ 保有個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。

一 当該臨床研究に係る研究者等の氏名又は研究班の名称

二 すべての保有個人情報の利用目的。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

(1) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

(2) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

(3) 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

(4) 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

三 開示等の求めに応じる手続

四 苦情の申出先及び問い合わせ先

④ 被験者等又は代理人から、当該被験者等が識別される保有個人情報の開示を求められたときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者等が識別される保有個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

一 被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

二 研究者等の当該臨床研究に係る業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合

三 他の法令に違反することとなる場合

また、開示を求められた保有個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

なお、他の法令の規定により、保有個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

⑤ 保有個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」（平成１５年９月１２日付け医政発第０９１２００１号厚生労働省医政局長通知）の規定するところによるものとする。

⑥ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正、追加又は削除、利

用の停止、消去又は第三者への提供の停止（以下「内容の訂正等」という。）を求められた場合であって、当該求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。

ただし、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合など当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者等の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

⑦ 被験者等又は代理人からの保有個人情報の内容の訂正等の求めの全部又は一部について、その措置をとる旨、その措置をとらない旨又はその措置と異なる措置をとる旨を決定したときは、被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

⑧ 被験者等又は代理人に対し、保有個人情報の開示等の求めに関して、当該保有個人情報を特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、被験者等又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者等又は代理人の利便を考慮した措置をとらなければならない。

＜細則＞

研究責任者は、開示等の求めに対して、一元的に対応できるような手続等を定めるなど、被験者等及び代理人の負担をできるだけ軽減するような措置を講ずるよう努めなければならない。

(20) 研究責任者は、(2)から(19)までに定める業務のほか、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって必要な措置を講じなければならない。

4 研究機関の長の責務

(1) 倫理的配慮等の周知

研究機関の長は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないよう、当該研究機関の研究者等（研究機関の長を除く。）に対し、当該臨床研究を実施するに当たり、被験者等の個人の尊厳及び人権を尊重し、個人情報を保護しなければならないことを周知徹底しなければならない。

(2) 倫理審査委員会等の設置

ヒト幹細胞の移植又は投与を行う研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他ヒト幹細胞臨床研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。また、ヒト幹細胞の採取を行う研究機関又は調製機関の長にあっては、倫理審査委員会に準ずる委員会を設置しなければならない。

＜細則＞

(2)に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会及び倫理審査委員会に準ずる委員会に適合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

(3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、3(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合（以下「実施等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会又は倫理審査委員会に準ずる委員会（以下「倫理審査委員会等」という。）の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その実施等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会等又は厚生労働大臣から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定しなければならない。

＜細則＞

(3)に規定する重大な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法について変更する場合とする。

(4) ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、3(5)の規定により研究責任者からヒト幹細胞臨床研究の継続又は軽微な変更であって細則で規定する場合（以下「継続等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、その他当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会等から継続等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究については、その継続等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会等に報告し、再度、倫理審査委員会等の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定しなければならない。

＜細則＞

1 (3)に規定する軽微な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法に係る変更以外の事項について変更する場合とする。

2 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、当該

臨床研究の実施計画書について、それぞれの研究機関に設置された倫理審査委員会等の意見を聴いて、許可又は不許可を決定しなければならない。

3　研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、倫理審査委員会等の意見を聴くに当たっては、当該他の研究機関における審査の状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報を倫理審査委員会等に提供しなければならない。

(5)　重大な事態における措置

研究機関の長は、３(11)の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。

(6)　研究責任者からの報告等

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況、重大な事態及び総括報告について、研究責任者から適切に報告を受けるとともに、必要に応じ、聴取することができる。

(7)　倫理審査委員会等への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

①　ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、研究責任者から報告を受けた場合、速やかに倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。

②　７(2)②の規定により、倫理審査委員会等から留意事項、改善事項等について意見を述べられた場合、これについて講じた改善等の措置について、倫理審査委員会等に対し報告を行うこと。

③　研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに倫理審査委員会等に提出すること。

(8)　厚生労働大臣への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

①　ヒト幹細胞臨床研究における重大な事態について、倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、厚生労働大臣に速やかに報告すること。

②　研究責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。

(9)　研究責任者への指示

研究機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。

なお、倫理審査委員会等から当該臨床研究を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。

(10)　記録等の保存の体制整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、研究責任者が良好な状態で保存できるよう、必要な体制を整えなければならない。

(11)　実施計画書等の公開

研究機関の長は、実施計画書及びヒト幹細胞臨床研究の成果を公開するよう努めるものとする。

(12)　研究体制の整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり、適切な研究体制を整備しなければならない。

5　組織の代表者等の責務

(1)　個人情報の保護に関する責務

①　研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等（以下「組織の代表者等」という。）は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにしなければならない。

②　組織の代表者等は、個人情報の保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、監督上必要な指示をすることができる。

(2)　個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

(3)　苦情及び問い合わせへの対応

組織の代表者等は、苦情及び問い合わせに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問い合わせを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問い合わせの対応の手順の策定その他の必要な体制の整備に努めなければならない。

(4)　手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有個人情報の利用目的の通知又は保有個人情報の開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。手数料を徴収する場合には、実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その額を定めなければならない。

(5)　権限等の委任

組織の代表者等は、(2)から(4)までに規定する権限又は事務を、当該研究機関の長その他の当該研究機関の適当な者に委任することができる。

6　研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第１章第５に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければな

らない。

(1) ヒト幹細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① ヒト幹細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。

② 提供者の人権の保護のための措置がとられていること。

③ 採取が侵襲性を有する場合にあっては、医療機関であること。

④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成９年厚生省令第２８号）第１７条第１項に求められる水準に達していること。

② ヒト幹細胞の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。

③ ヒト幹細胞の取扱いに関して、機関内に専用の作業区域を有していること。

④ 7に規定する倫理審査委員会に準ずる委員会が設置されていること。

(3) ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関

ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① 医療機関であること。

② 十分な臨床的観察及び検査並びにこれらの結果をヒト幹細胞の移植又は投与と関連付けて分析及び評価を行う能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。

③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、そのために必要な機能を有する施設を備えていること。

④ 7に規定する倫理審査委員会が設置されていること。

7 倫理審査委員会等

(1) 倫理審査委員会は、次に掲げる要件を満たすものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究について、倫理的及び科学的観点から総合的に審査できるよう、次に掲げる者を含めて構成されること。ただし、研究者等は含まれないこと。

一 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家

二 ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医

三 法律に関する専門家

四 生命倫理に関する識見を有する者

② 男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員を含むこと。

③ 審査が適正かつ公正に行えるよう、その活動の自由及び独立が保障されていること。

④ その構成、組織及び運営その他ヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要な手続に関する規則が定められ、公表されていること。

(2) 倫理審査委員会等は、次の業務を行うものとする。

① 研究機関の長の意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

② ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究機関の長から報告を受け、留意事項、改善事項、中止等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

③ 上記①及び②に定める留意事項、改善事項等に関する意見に対する研究機関の長からの改善等の報告を受けた場合、速やかにこれを再審査し、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

④ 研究機関の長から４(5)に規定する重大な事態に係る報告を受けた場合、速やかにこの原因の分析を含む対処方針について、研究機関の長に対して意見を述べること。

⑤ 必要と認める場合は、実施している、又は終了したヒト幹細胞臨床研究について、研究機関の長に対して、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うよう求めること。

⑥ 倫理審査委員会等による審査の過程は、記録を作成し、これを総括報告書の写しの提出を受けた日から少なくとも１０年間保存するとともに、個人情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き公表すること。

第２ 厚生労働大臣の意見等

１ 厚生労働大臣の意見

(1) 厚生労働大臣は、第１の４(3)による研究機関の長からの意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

(2) 研究機関の長は、厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次に掲げる書類を提出しなければならない。

① 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料

② 倫理審査委員会等における審査の過程及び結果を示す書類

③ 第１の７(1)④に規定する規則

(3) 厚生労働大臣は、第１の４(3)に基づき意見を求められた場合、当該臨床研究が次に掲げる要件のいずれかに該当すると判断するときは、倫理的及び科学的観点から、厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

① 新規のヒト幹細胞又は移植若しくは投与方法を用いているとき。

② 過去にヒト幹細胞臨床研究の対象となったことがない新規の疾患を対象

としているとき。

③　その他厚生労働大臣が必要と認めるとき。

2　重大な事態に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第１の４(8)①に基づき研究機関の長から報告を受けた場合には、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

3　厚生労働大臣の調査

厚生労働大臣は、１(1)及び２の意見を述べるときその他必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、１(2)に規定する書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該研究機関の長の承諾を得て、当該研究機関の調査その他必要な調査を行うことができる。

第３章 ヒト幹細胞の採取

第１　提供者の人権保護

1　提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2　インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者となるべき者（代諾者を含む。３において同じ。）に対して、３に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師であるが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者とすることができる。

3　提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、２に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

①　ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法

②　ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名

③　ヒト幹細胞の採取により予期される危険

④　提供者となることを拒否することは自由であること及びヒト幹細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。

⑤　提供者となるべき者がヒト幹細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。

⑥　無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限りでない。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等である。

⑦　健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑧　その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

4　代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

①　ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者からヒト幹細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

②　代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③　提供者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が１６歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が１６歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

5　提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞を採取する場合には、遺族から２に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

<細則>

5に規定する遺族は、死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

6　手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合においては、１から４までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、ヒト幹細胞の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。

7　提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞の採取のための手術を行うことができる。

第２　採取段階における安全対策等

採取段階における安全対策等については、この指針に規定するほか、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保につい

て」（平成１２年１２月２６日付け医薬発第１３１４号厚生省医薬安全局長通知）の規定するところによるものとする。

第４章　ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等

１　品質管理システム

(1) 調製機関は、ヒト幹細胞の調製に当たり、ヒト幹細胞を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。

(2) 研究者等は、調製工程において、取違え又は細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるため、複数の提供者からのヒト幹細胞を同時に同一区域内で扱ってはならない。

＜細則＞

(2)に規定する区域は、一つの調製工程を行う作業空間とする。

２　細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

研究責任者は、調製するヒト幹細胞の特性に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

(1) 原料となるヒト幹細胞の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認

(2) 調製工程における汚染防止

(3) 調製の各段階での試験及び検査

(4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去の導入

(5) 異種移植及び血清の取扱いに関する記載

＜細則＞

培養に用いる血清は、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。（ただし自家血清を除く。）血清使用が避けられない場合には、次に掲げる点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入及び伝播を防止すること。なお、血清成分については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成１２年１２月２６日付け医薬発第１３１４号厚生省医薬安全局長通知）及び「生物由来原料基準」（平成１５年厚生労働省告示第２１０号）に準じて対応すること。

(1) 由来を明確にする。

(2) 牛海綿状脳症の発生が確認された地域からの血清を避ける等、感染症リスクの低減に努める。

(3) 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用する。

(4) 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌、ウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理、UV 処理等を組み合わせて行う。

(5) 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター、異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管する。

３　その他

その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成１２年１２月２６日付け医薬発第１３１４号厚生省医薬安全局長通知）の規定するところによるものとする。

第５章　ヒト幹細胞の移植又は投与

第１　被験者の人権保護

１　被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

２　インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。３において同じ。）に対して、３に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

３　被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、２に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法

② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名

③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来の研究成果を含む。）

④ 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並びにそれらの治療法との比較

⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。

⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。

⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）

⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

＜細則＞

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用

を含む。

4　代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

①　ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

②　代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③　被験者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が１６歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が１６歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

第２　移植又は投与段階における安全対策等

1　ヒト幹細胞に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終調製物の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞に関する情報を管理するものとする。

＜細則＞

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合においては、その危険性について十分に把握しなければならない。

2　被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物を適切な期間保存するとともに、ヒト幹細胞を移植又は投与する前の血清等の試料及び当該被験者にヒト幹細胞を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも１０年間保存するものとする。

3　被験者に関する情報の把握

(1)　研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、最終調製物に問題が生じた場合に被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。

(2)　研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、研究者等に対してあらかじめ指示しておくものとする。

＜細則＞

(1) に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞の内容、識別コード、調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

第６章　雑則

第１　見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後５年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。

第２　施行期日

この指針は、平成１８年９月１日から施行する。