

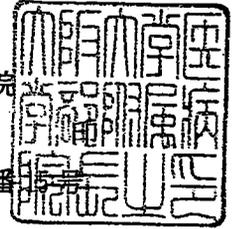


第一種使用規程承認申請書

平成 23 年 7 月 5 日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿
環境大臣 江田 五月 殿

氏名 大阪大学医学部附属病院
申請者 病院長 福澤 正洋
住所 大阪府吹田市山田丘 2 番



第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項（同法第9条第4項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

<p>遺伝子組換え生物等の種類の名称</p>	<p>HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p>治療施設の所在地 大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号 治療施設の名称 大阪大学医学部附属病院</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) MS-bPa 導入細胞は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に運搬し、施設内の施錠可能な冷凍庫に保管する。 (2) MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通過して運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。 (3) MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理、0.5%以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液への浸漬処理又は消毒用アルコール処理による。以下同じ。）を行った後、大阪大学医学部附属病院で定められた感染性医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。 (4) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具等は使い捨てとし、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (5) 投与後 3 日まで、被験者を個室で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。 (6) 個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 導入細胞の取扱いに準ずる。 (7) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。なお、これらのウイルス不活化又は洗浄を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて

	<p>運搬する。</p> <p>(8) 個室内における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（以下「PBMC」という。）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が検出されたときは、個室内における管理を継続する。</p> <p>(9) 個室内における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合は、直ちに被験者を個室内における管理下に移し、上記（5）から（8）までと同様の措置を執る。</p>
--	---

「HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)」

生物多様性影響評価書

大阪大学医学部附属病院

生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

1 分類学上の位置づけ及び自然環境における分布状況

HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー白血病ウイルス MS-bPa (以下、本遺伝子組換え生物という) は増殖能欠損型レトロウイルスベクターである。本遺伝子組換え生物の宿主はモロニーマウス白血病ウイルス (Moloney murine leukemia virus: MoMLV) である。

レトロウイルス科はアルファ～イプシロンレトロウイルス及びレンチウイルス (以上はオルソレトロウイルス亜科) 並びにスプーマウイルス (スプーマレトロウイルス亜科) の 7 つの属に分類される。マウス白血病ウイルス (Murine leukemia virus: MLV) はガンマレトロウイルス属に属する種である (文献1)。MLV は AKR や C58 系マウスの自然発症白血病の病原ウイルスとして発見された。MoMLV は、実験室内で MLV を継代することにより、病原性の高いウイルス株として Sarcoma 37 細胞から単離されたエコトロピック (同種指向性) レトロウイルスである。MoMLV は発がん遺伝子を持たず、マウスの年齢及び系統にかかわらず感染し、長期間感染したマウスのほぼすべてがリンパ性白血病を発症することが報告されている (文献2)。MoMLV はマウスやラット等のげっ歯類にのみ感染し、ヒトを含む他の動物に対する感染性や病原性の報告はない。

文献1: ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/>

文献2: Moloney JB. Biological studies on a lymphoid-leukemia virus extracted from sarcoma 37. I. Origin and introductory investigations. J Natl Cancer Inst 24:933-951 (1960).

2 使用等の歴史及び現状

レトロウイルスは、医学生物学領域において遺伝子導入ベクターとしての応用が最も早く進んだウイルスであり、米国で行われた遺伝子治療の最初の臨床例もレトロウイルスベクターを用いたものであった (文献3)。遺伝子治療/遺伝子マーキングの臨床プロトコールでは、レトロウイルスベクター法を用いたものが 20.7% を占める (文献4)。レトロウイルスの中でも MoMLV は遺伝子導入用ベクターとして広く使われている。

文献3: Blaese RM, et al. T Lymphocyte-directed Gene Therapy for ADA-SCID: Initial Trial Results after 4 Years. Science 270:475-480 (1995).

文献4: <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical>

3 生理・生態学的特性

(1) 基本的特性 (文献5)

MoMLV 粒子は直径約 100 nm の球形の C 型粒子であり、ウイルスゲノムを内包するコアとそれを取り囲むエンベロープ (外被) からなる。コアは主としてカプシド蛋白質 (CA) により構築されており、その中に 2 分子の RNA ゲノムを有する。そのほか、逆転写酵素 (RT)、インテグラーゼ (IN)、プロテアーゼ (PR)、核酸結合蛋白質 (NC) もコア内部に存在する。コアの周囲にはウイルス産生細胞の細胞膜に由来する脂質二重膜のエンベロープが存在する。エンベロープとコアの間にはマトリックス蛋白質 (MA) が存在する。エンベロープには膜貫通蛋白質 (TM) が突き刺さっており、それに表面蛋白質 (SU) が弱く結合している。SU と TM の複合体はウイルス粒子のエンベロープ上で多量体 (おそらくは三量体) を形成する。

(2) 生息又は生育可能な環境の条件

他のウイルスと同様に、MoMLV は宿主細胞に感染した場合にのみ増殖が可能である (I-3-(4)「繁殖又は増殖の様式」参照)。レトロウイルスは比較的不安定なウイルスであり、体液中、培地中等の限られた環境中でしか感染性を保持できない。なお、ショ糖とゼラチンを添加して凍結乾燥を行うと安定に保存できるとの報告がある (文献6)。

(3) 捕食性又は寄生性

MoMLV はマウス及びラットの細胞に感染し、ウイルスゲノムは逆転写により DNA に変換された後、細胞の染色体に組み込まれる (プロウイルス)。他の生物を捕食することはない。

(4) 繁殖又は増殖の様式

レトロウイルスはキャリアーである動物の血液中や体液中に存在し、他の個体がそれに接触することにより感染する。レトロウイルスが細胞に感染し増殖するときは、1) 吸着、2) 侵入、3) 逆転写、4) 宿主染色体への組み込み、5) RNA 合成、6) 蛋白質合成、7) アセンブリー・放出、8) 成熟といった各段階を経る。一方、レトロウイルスのゲノム配列が生殖系細胞の染色体中にプロウイルスとして組み込まれている場合には、動物の繁殖によって子孫に受け継がれる。

野生型 MoMLV がヒト細胞に感染することはない。ヒト細胞に感染可能なエンベロープ蛋白質 (env 蛋白質) [例えば、4070A アンフトロピック env 蛋白質、gibbon ape leukemia virus (GaLV) env 蛋白質] を持つ MoMLV を人為的に作製した場合にはヒトへの感染が可能である。

(5) 病原性

MoMLV の病原性に関して、下記のことが報告されている。

- 1) MoMLV は、マウスに悪性腫瘍を含む多様な疾患を発生させる。
マウスで起こる疾病・病態としては、白血病、リンパ腫、貧血、免疫不全、腫瘍及び神経変性が知られている。
- 2) レトロウイルスはランダムに宿主染色体に挿入されるため、細胞機能に重要な遺伝子を活性化又は不活化し、がん性の変化をもたらす危険性がある。
- 3) 内在性ウイルスとの組換えにより増殖性レトロウイルス (replication competent retrovirus: RCR) が出現する可能性がある。
- 4) MoMLV はマウスやラットにのみ感染するので、ヒトに対する感染性及び病原性はない。
- 5) 感染により宿主細胞が破壊されることはない。

(6) 有害物質の産生性

MoMLV が有害物質を産生することはない。また、MoMLV に感染したことにより細胞が有害物質の産生能を獲得するとの情報はない。

(7) その他の情報

1) MoMLV の不活化条件

MoMLV と同じレトロウイルス科に属するヒト免疫不全ウイルス (HIV) の滅菌、消毒法として、①121℃、20 分間の高圧蒸気滅菌、②170℃、2 時間の乾熱滅菌、③20~30 分間の煮沸消毒、④有効塩素濃度 0.1~1.0%の次亜塩素酸ナトリウム、⑤70%エタノール又は70%イソプロピルアルコール、⑥3.5~4%ホルマリン、⑦2%グルタラル、が有効である (文献7)。また、10%及び 1%ポピドンヨード液 (文献8)、0.3%過酸化水素水 (文献9) で不活化が可能との報告がある。

紫外線及び熱による液体中の MoMLV 及び HIV の不活化を比較した研究によると (文献10)、MoMLV を 1/10 まで不活化するのに必要な紫外線照射量 (D_{10}) は 2,800 erg/mm² であり、熱処理時間 (T_{10}) は 50℃では 50 秒、55℃では 20 秒、70℃では 8 秒である。したがって、55℃、2 分間又は 70℃、50 秒間の熱処理により、MoMLV の感染価を 1/10⁶ に低下させることができると考えられる。また、50℃における T_{10} が 80~90 秒であるとの報告もある (文献11)。

マウス由来のウイルス産生細胞により産生されたレトロウイルスベクターが仮にヒト体内に侵入したとしても、ヒト血清 (補体) により速やかに不活化される (文献12)。抗 α -galactosyl 自然抗体を有する旧世界ザル (文献13) の体内に侵入したときにも同様のメカニズムにより不活化される (文献14) と考えられる。

2) MoMLV からの、増殖能欠損型レトロウイルスベクターの構築

本遺伝子組換え生物は増殖能欠損型レトロウイルスベクターである。野生型 MoMLV のゲノムから gag-pol 遺伝子及び env 遺伝子の蛋白質コード領域のすべてを除去した増殖能欠

損型レトロウイルスベクターMT (文献15, 16) が構築された。MTのプロウイルス配列 (MT DNA) 中の3'-long terminal repeat (LTR) を murine stem cell virus (MSCV) 由来の配列で置換したものが MS DNA であり、gag-pol 遺伝子及び env 遺伝子を発現する細胞に MS DNA を導入することによりレトロウイルスベクターMS が産生される。本遺伝子組換え生物のゲノムは、HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) β 鎖遺伝子、マウスホスホグリセリン酸キナーゼ遺伝子プロモーター (P_{PGK}) 及び TCR α 鎖遺伝子が MS のゲノムに挿入された構造を有する。

- 文献5 : 遺伝子治療開発研究ハンドブック 第3章、第2節、1.1レトロウイルスの増殖サイクル (p. 322)
- 文献6 : Levy JA, et al. Freeze-drying is an effective method for preserving infectious type C retroviruses. *J Virol Methods* 5:165-171 (1982).
- 文献7 : 日本ウイルス学会. ウイルス研究におけるバイオセーフティ指針. *ウイルス* 43:199-232 (1993).
- 文献8 : 加藤真吾, 他. プラーク法を用いた各種消毒剤による HIV-1 不活化の検討. *基礎と臨床* 30:3615-3620 (1996).
- 文献9 : Martin LS, et al. Disinfection and inactivation of the human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *J Infect Dis* 152:400-403 (1985).
- 文献10 : Yoshikura H. Thermostability of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) in a liquid matrix is far higher than of an ecotropic murine leukemia virus. *Jpn J Cancer Res* 80:1-5 (1989).
- 文献11 : Yoshikura H. Ultraviolet sensitivity of helper function of murine leukemia virus. *Arch Biochem Biophys* 154:76-83 (1973).
- 文献12 : Takeuchi Y, et al. Type C retrovirus inactivation by human complement is determined by both the viral genome and the producer cell. *J Virol* 68:8001-8007 (1994).
- 文献13 : Galili Uri, et al. Significance of α -Gal (Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R) Epitopes and α 1,3 Galactosyltransferase in Xenotransplantation. *Trends Glycosci Glycotechnol* 11:317-327 (1999).
- 文献14 : Rother RP, et al. A novel mechanism of retrovirus inactivation in human serum mediated by anti- α -galactosyl natural antibody. *J Exp Med* 182:1345-1355 (1995).
- 文献15 : Yu SS, et al. High efficiency retroviral vectors that contain no viral coding sequences. *Gene Therapy* 7:797-804 (2000).

文献16 : Lee J-T, et al. Engineering the splice acceptor for improved gene expression and viral titer in an MLV-based retroviral vector. Gene Therapy 11:94-99 (2004).

II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

1 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

本遺伝子組換え生物のゲノムを構成する供与核酸はTCR β 鎖遺伝子、 P_{PGK} 、TCR α 鎖遺伝子、3'-LTRのU3領域及び制限酵素認識部位等の人工配列である。本遺伝子組換え生物のゲノムの構成と、その配列をDNA配列に変換したものの制限酵素地図を別紙1に示す。また、供与核酸の塩基配列及び蛋白質をコードするものについてはそのアミノ酸配列を別紙2に示す。

1) TCR β 鎖遺伝子

本遺伝子は、HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチド特異的なヒト由来細胞傷害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) クローン #2-28 (文献17) から、TCR β 鎖遺伝子に特異的なプライマーを用いた RT-PCR 法により単離された cDNA である。本遺伝子は 313 アミノ酸からなるポリペプチドをコードする 939 塩基対と終止コドン TAG より成り立っており、コードされる蛋白質は 116 アミノ酸からなる V7-9 領域、15 アミノ酸からなる J2-5 領域及び 179 アミノ酸からなる C2 領域からなっている。TCR β 鎖遺伝子は 7 番染色体に存在し、多数の亜型から構成される。

2) P_{PGK}

P_{PGK} は 513 bp からなるマウスゲノム由来の DNA 断片に含まれる。

3) TCR α 鎖遺伝子

本遺伝子は、クローン #2-28 (文献 17) から TCR β 鎖遺伝子と同様の方法により単離された cDNA である。本遺伝子は 272 アミノ酸からなるポリペプチドをコードする 816 塩基対と終止コドン TGA より成り立っており、コードされる蛋白は 111 アミノ酸からなる V8-1 領域、20 アミノ酸からなる J10 領域及び 141 アミノ酸からなる C 領域からなっている。TCR α 鎖遺伝子は 14 番染色体上に存在し、多数の亜型から構成される。

4) 3'-LTR の U3 領域

本遺伝子組換え生物の 5'-LTR の全域及び 3'-LTR の R 領域は MoMLV 由来であり、3'-LTR の U3 領域は MSCV 由来である。本遺伝子組換え生物を作製するために用いた MS-bPa DNA (II-3-(2)「宿主内に移入された核酸の移入方法」参照) の 5'-LTR は MoMLV 由来、3'-LTR は MSCV 由来であるが、I-3-(7)-2「MoMLV からの、増殖能欠損型レトロウイルスベクターの構築」に記載したとおり、産生細胞から産生される本遺伝子組換え生物の 3'-LTR の U3 領域は MSCV 由来、LTR のそれ以外の領域は MoMLV 由来となる。

MSCV は人工的に作製されたレトロウイルスベクターであり、その LTR は PCC4-cell-passaged myeloproliferative sarcoma virus (PCMV) 由来である。Myeloproliferative sarcoma virus (MPSV) は、MoMLV に由来するモロニーマウス肉腫ウイルス (Moloney murine sarcoma virus: MoMSV) を実験室で継代することにより得られた変異株であり、マウス胚性がん細胞株である PCC4 細胞で MPSV を継代することにより、PCMV が得られた。

5) 制限酵素認識部位等の人工配列

MS-bPa DNA 構築の過程で挿入された制限酵素認識部位等の人工配列は別紙 2-5 に示すとおりである。

(2) 構成要素の機能

1) TCR α 鎖及び β 鎖遺伝子

TCR は T 細胞及び NKT 細胞に特異的に発現する抗原認識レセプターであり、免疫系における T 細胞、NKT 細胞の抗原特異性を決定している。機能的 TCR 分子は抗原認識を行う TCR α β 鎖又は γ δ 鎖のヘテロダイマーからなり、細胞内へのシグナル伝達を担う CD3 分子群と会合し、TCR-CD3 複合体を形成している。

TCR 分子は主要組織適合抗原 (MHC) 拘束性に、標的細胞の MHC 分子と抗原ペプチドの複合体を認識する。このことにより、T 細胞や NKT 細胞は抗原特異性を示す。抗原認識の際の結合力の強弱や補助レセプターからのシグナルの有無により、T 細胞や NKT 細胞の活性化、アナジーの誘導、分化、生存、細胞死等を司る。

TCR 鎖は免疫グロブリンスーパーファミリー分子に属し、2つの Ig ドメインからなる細胞外領域、20 アミノ酸からなる膜貫通領域、数個のアミノ酸からなる細胞内領域で構成される。2つの Ig ドメインのうち、N 末端側が可変領域、C 末端側が定常領域に相当する。 α 鎖が 45-60 kDa、 β 鎖が 40-50 kDa で α 鎖と β 鎖は S-S 結合でヘテロ 2 量体を形成し、2つの Ig ドメインをもって MHC・ペプチド複合体との接合面を構成している。細胞外領域に存在する CDR1、CDR2 領域は MHC との結合に貢献し、CDR3 領域は主としてペプチドを認識するのに必要とされる。

TCR の発現とシグナル伝達には TCR と複合体を形成する 4 種類の CD3 鎖が重要である。抗原認識の際に TCR-CD3 複合体と CD4 又は CD8 が会合することにより Lck や Fyn 分子が複合体に近づき、CD3 の活性化モチーフ ITAM のチロシンをリン酸化することにより TCR のシグナルが伝達され、T 細胞や NKT 細胞の抗原特異的な生理活性が発現される。

2) P_{PGK}

ホスホグリセリン酸キナーゼ (PGK) は解糖系の酵素であり、ほとんどの組織において構成的に発現している。マウス P_{PGK} はヒトを含む広範囲の哺乳類細胞において、細胞が増殖中であるか否かを問わずに機能するプロモーターである。本遺伝子組換え生物により遺伝子導入された細胞において、TCR α 鎖遺伝子の転写を行う。

3) 3'-LTR の U3 領域

LTR 中の MoMLV 由来の他の部分とともにプロウイルスの 5'-LTR 及び 3'-LTR を形成し、これらは細胞染色体への組込みに必須である。また、MoMLV 由来の相同配列と同様に、強いプロモーター活性とエンハンサー活性を有する。MSCV LTR は MoMLV LTR に比べて、胚性幹細胞、胎児がん細胞及びその他の哺乳動物細胞において高い発現レベルを持続的に保持することが可能である。本遺伝子組換え生物により遺伝子導入された細胞において、TCR β 鎖遺伝子の転写を行う。

4) 制限酵素認識部位等の人工配列

本遺伝子組換え生物の生物学的機能には影響を及ぼさないと考えられる。

5) MS-bPa DNA 中の有害配列の有無

MS-bPa DNA の全塩基配列中の有害配列（がん遺伝子、有害物質、トキシン）の有無について相同性の検索を行ったところ、有害配列は見当たらなかった。

文献17 : Miyahara Y, et al. Determination of cellularly processed HLA-A2402-restricted novel CTL epitopes derived from two cancer germ line genes, MAGE-A4 and SAGE. Clin Cancer Res 11(15):5581-5589 (2005).

2 ベクターに関する情報

(空欄)

3 遺伝子組換え生物等の調製方法

(1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

本遺伝子組換え生物のゲノムの構成と制限酵素地図を別紙1に示す。本遺伝子組換え生物のゲノムは1本鎖RNAであるが、別紙1の制限酵素認識部位はDNA配列に変換したときのものである。本遺伝子組換え生物のゲノムの構成成分は、5'末端側から順に、5'-LTR、 Ψ 、TCR β 鎖遺伝子、 P_{PGK} 、TCR α 鎖遺伝子及び3'-LTRである（詳細はII-1-(1)「構成及び構成要素の由来」及びII-1-(2)「構成要素の機能」を参照）。

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法

本遺伝子組換え生物は、MS-bPa 産生細胞から産生される。この産生細胞は、本遺伝子組換え生物のプロウイルス配列をパッケージング細胞の染色体に挿入することにより作製された。本遺伝子組換え生物のプロウイルスDNA（但し、5'-LTRはMoMLV由来、3'-LTRはMSCV由来；MS-bPa DNAと呼ぶ）を挿入したプラスミドであるpMS-bPaは、標準的な遺伝子工学的手法を用いて構築された。以下にその概要を、別紙3に詳細及びフローチャートを示す。

MTベクターはMoMLVプロウイルスの5'-LTR及び3'-LTRを含み、ウイルス蛋白質をコ

ードする配列を全く含まないレトロウイルスベクターである(文献15,16)。pMTはMTベクターのプロウイルス配列を含むプラスミドであり、pMTの3'-LTRをMSCVプロウイルスの3'-LTRで置換したものがpMSである。pMSの3'-LTRの上流に、TCR β 鎖cDNAのコード域、マウスP_{PGK}及びTCR α 鎖cDNAのコード域を組み込んだものがpMS-bPaである。

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

1) パッケージング細胞株

pMS-bPaは、ウイルス粒子形成に必要なgag-pol遺伝子及びenv遺伝子を欠いているため、このDNAを通常の細胞に導入してもウイルス粒子を産生することはない。したがって、ウイルス粒子の産生にはパッケージング細胞が必要となる。本遺伝子組換え生物の産生に使用するパッケージング細胞株は、PG13(ATCC CRL-10686)(文献18)で、パッケージングに必要なウイルス遺伝子を2種類のプラスミド(1つはgag-pol遺伝子、もう1つはenv遺伝子)で別々に導入した細胞株である。古い世代のパッケージング細胞株と比較して、この第3世代のパッケージング細胞を使用した場合にはRCR出現のリスクが極めて少ないことが知られている。

2) ウイルス産生細胞株の作製

gag-pol遺伝子発現プラスミドであるpGP、エクトロピックenv遺伝子発現プラスミドであるpE-eco及びMS-bPa DNAベクターを293T細胞にコトランスフェクトした。培養上清中には、マウス由来のパッケージング細胞であるPG13に効率よく感染するエクトロピックレトロウイルスベクターMS-bPaが一過性に産生される。この培養上清をPG13細胞に感染させ、限界希釈法により細胞をクローニングした。こうして得られたクローンから産生されるレトロウイルスベクターMS-bPaの力価をリアルタイムRT-PCRにより測定し、高力価なウイルスを産生するクローンMS-bPa #20を得た。これをマスターセルバンク(MCB)用シードセルとして樹立し、これを培養してMCBを作製した。MCBの作製のフローチャートを別紙4に、MCBの品質試験項目と結果を別紙5に示す。

3) 本遺伝子組換え生物の最終製品の製造

本遺伝子組換え生物の製造は、本遺伝子治療臨床研究の共同実施施設である三重大学医学部の研究者が製造管理責任者となり、タカラバイオ株式会社草津センター(滋賀県草津市野路東七丁目2番62号)の細胞・遺伝子治療センターの製造エリアにてGMP遵守下で行われる。

MCBを解凍後、拡大培養及び生産培養を行うことにより本遺伝子組換え生物を含む培養上清を得る。これを無菌ろ過した後、小分け分注を行い、使用時まで凍結保存する。本遺伝子組換え生物の製造方法のフローチャートを別紙6に示す。こうして製造された本遺伝子組換え生物の最終製品の各ロットについて品質試験を行う(別紙7)。

文献18: Miller AD, et al. Construction and properties of retrovirus packaging cells

based on gibbon ape leukemia virus. J Virol 65:2220-2224 (1991).

4 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

移入した核酸は本遺伝子組換え生物のゲノム RNA の一部として存在する。凍結保管中は安定である。感染する動植物の種類及び感染様式が保管中に変化することはない。

本遺伝子組換え生物が細胞に感染すると、移入した核酸を含むウイルスゲノム RNA は逆転写され、プロウイルスとして細胞染色体に組み込まれる。プロウイルスは細胞染色体の複製に伴って複製されるので、移入された核酸は細胞が生きているかぎり安定に保持される。

TCR β 鎖遺伝子は MSCV 由来 LTR の U3 領域により、TCR α 鎖遺伝子は P_{PCR} により転写される。これらのプロモーターは持続的に機能するので、両遺伝子の発現は構成的である。

本遺伝子組換え生物を製造する際に、ウイルス産生細胞の細胞内で本遺伝子組換え生物のゲノム、gag-pol 遺伝子断片及び env 遺伝子断片が相同組換えを起こし、RCR が出現する可能性がある。RCR の出現機構から、その大部分は gag-pol 遺伝子及び env 遺伝子を持ち、TCR α 鎖遺伝子及び β 鎖遺伝子を持たないものである。しかし、TCR α 鎖遺伝子又は β 鎖遺伝子を持つ RCR の出現する可能性は否定できない。なお、これらの RCR は遺伝子組換え生物等に該当する。

5 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

1) MS-bPa の検出方法

本遺伝子組換え生物は、宿主である MoMLV にはない TCR α 鎖遺伝子及び β 鎖遺伝子を持つので、これらの遺伝子のいずれかを RT-PCR 法で増幅することにより本遺伝子組換え生物の検出が可能である。

2) MS-bPa により遺伝子導入された細胞の検出方法

細胞から調製したゲノム DNA を鋳型に、パッケージングシグナルに相当する配列をリアルタイム PCR で定量することにより検出可能である。

3) RCR の検出方法

・ 293 細胞増幅法

293 細胞に検体を添加し、5 回の継代培養を行う。この培養上清を PG-4 細胞に接種し、S+L-アッセイを行う。この方法は増殖能を持つレトロウイルスを検出する方法であり、本遺伝子組換え生物に由来する RCR を特異的に検出するものではない。検出感度は 1 RCR/接種物であることを確認している。100 mL あたり 1 RCR が含まれる検体から 300 mL の被検試料をサンプリングして接種した場合、95%の確率で被検試料中に RCR が含まれ、検出される。

・ RT-PCR 法

被検試料から RNA を調製し、GaLV env 遺伝子に特異的なプライマーを用いて RT-PCR を行った後、アガロースゲル電気泳動を行って増幅産物を検出する。本試験の感度は、パッケージング細胞の末梢血リンパ球中の希釈率として 10^{-4} ~ 10^{-5} であることを確認している。

6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

宿主である MoMLV と本遺伝子組換え生物の間には以下の相違点がある。

・本遺伝子組換え生物は gag-pol 遺伝子及び env 遺伝子を欠損しているため、本遺伝子組換え生物が感染した通常の細胞はウイルス粒子形成に必要な蛋白質を合成できない。したがって、本遺伝子組換え生物は gag-pol 遺伝子及び env 遺伝子を発現する細胞においてのみ増殖できる。

・本遺伝子組換え生物は TCR α 鎖遺伝子及び β 鎖遺伝子を持つ。したがって、本遺伝子組換え生物が感染した細胞は TCR α 鎖及び β 鎖を発現する。

・MoMLV がマウス、ラット等のげっ歯類にだけ感染しうるのに対して、GaLV はラット、ハムスター、ウサギ、ミンク、ウシ、ネコ、イヌ、サル、ヒト及びニワトリの細胞に感染するとの報告がある（文献19）。本遺伝子組換え生物はウイルス粒子表面に GaLV env 蛋白質を持つ。したがって、本遺伝子組換え生物はヒト、サル、イヌ等、幅広い動物種の細胞に本遺伝子組換え生物の核酸を伝達しうる。

本遺伝子組換え生物が自立的増殖能を欠損している点を除いて、I-3「生理・生態学的特性」に記載した性質は同等である。

本遺伝子組換え生物由来の RCR が感染可能な生物種は宿主である MoMLV のそれと異なっているものの、感染様式、病原性及び挿入変異の可能性などの、生物多様性に影響を及ぼす程度に大きな違いはないと考えられる。

文献19：Miller AD. Cell-surface receptors for retroviruses and implications for gene transfer. Proc Natl Acad Sci USA 93:11407-11413 (1996).

III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

1 使用等の内容

治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為。

2 使用等の方法

治療施設の所在地 大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号

治療施設の名称 大阪大学医学部附属病院

- (1) MS-bPa 導入細胞は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に運搬し、施設内の施設可能な冷凍庫に保管する。
- (2) MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通過して運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。
- (3) MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理、0.5%以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液への浸漬処理又は消毒用アルコール処理による。以下同じ。）を行った後、大阪大学医学部附属病院で定められた感染性医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。
- (4) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具等は使い捨てとし、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。
- (5) 投与後3日まで、被験者を個室で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。
- (6) 個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 導入細胞の取扱いに準ずる。
- (7) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。なお、これらのウイルス不活化又は洗浄を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。
- (8) 個室における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（以下「PBMC」という。）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が検出されたときは、個室における管理を継続する。
- (9) 個室における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合直ちに被験者を個室における管理下に移し、上記（5）から（8）までと同様の

措置を執る。

別紙 8：治療施設の地図及び見取り図

別紙 9：大阪大学医学部附属病院医療廃棄物管理規程

3 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

遺伝子導入細胞を患者に投与した後、患者の PBMC 及び血漿を試料として、GaLV env 遺伝子に対する RT-PCR 法により RCR のモニタリングを実施する。RCR のモニタリングは、個室における管理解除前、投与 35±3 日後及び 63±3 日後並びに生存中にわたり実施する。

4 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

本遺伝子組換え生物を用いた遺伝子導入細胞は、本遺伝子治療臨床研究の共同実施施設である三重大学医学部において調製され、適切な拡散防止措置を執って大阪大学医学部附属病院（以下、当院という）に運搬される。当該遺伝子導入細胞は、当院内の適切に拡散防止措置を執った冷凍庫に保管され、第一種使用規程に従って患者に投与される。

個室における管理解除後の患者の PBMC 又は血漿において RCR が検出された場合には、第一種使用規程に従い患者を直ちに個室における管理下に移すとともに、血液及び体液の消毒等、第一種使用規程に定められた措置を執る。

5 実験室等での使用又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

(1) 本遺伝子組換え生物の産生細胞及び最終製品の RCR 試験

本遺伝子組換え生物産生細胞の MCB、本遺伝子組換え生物最終製品及び end of production cell (EPC) について品質試験を実施した。その結果、いずれも RCR 陰性であった（別紙 5、別紙 7）。

(2) 遺伝子導入リンパ球の RCR 試験

本遺伝子組換え生物を用いて健常人由来 PBMC に遺伝子導入を行い、7 日間培養後の遺伝子導入細胞について品質試験を実施した。その結果、RCR 陰性であった（別紙 10）。

(3) 遺伝子導入リンパ球の毒性

本遺伝子組換え生物及び健常人由来 PBMC を用いて調製した遺伝子導入リンパ球 (GMC) 又は遺伝子導入を行わずに GMC と同様に培養したリンパ球 (NGMC) を免疫不全マウスである NOD/SCID/ γc^{null} (NOG) マウスに静脈内投与した。GMC 群と NGMC 群の間で、投与後 7 日目及び 14 日目における生存率、体重及び一般症状、剖検時の臓器重量並びに肝臓、腎臓、脾臓及び肺の病理組織学的所見に差は認められなかった（別紙 11）。

(4) 本遺伝子組換え生物がヒトに投与され、感染する可能性

遺伝子治療用の遺伝子導入細胞を調製する際には、本遺伝子組換え生物を固相化したバッグ内でPBMCに遺伝子導入を行い、培養後に細胞を濃縮・洗浄する。このため、細胞調製に使用される本遺伝子組換え生物のほとんどは患者に投与される細胞懸濁液から除去されるが、最大0.7個程度の本遺伝子組換え生物が患者に投与されると推定できる。しかし、マウス由来の産生細胞により製造された本遺伝子組換え生物は、ヒト血清（補体）により速やかに不活化され、患者体内で遺伝子導入が起きる可能性は低いと考えられる。

6 国外における使用等により得られた情報

米国国立衛生研究所のRosenbergらのグループは、レトロウイルスベクターを用いて腫瘍抗原MART-1特異的TCR遺伝子を患者自己リンパ球に導入し、悪性黒色腫患者に輸注する臨床試験を実施した（文献20）。この試験は、TCR遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究として現在まで唯一の論文報告である。17名の患者に対して遺伝子導入細胞が輸注され、いずれの患者にも遺伝子導入細胞輸注による毒性はみられなかった。しかし、その後行われたMART-1抗原に対する反応性がより強いTCR遺伝子を使用した臨床試験では、正常色素細胞への傷害性が報告された（文献21）。なお、国外において、ヒトに対する本遺伝子組換え生物の使用経験はない。

文献20: Morgan RA, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314:126-129 (2006).

文献21: Johnson LA, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 114(3):535-546 (2009).

IV 生物多様性影響評価

1 他の微生物を減少させる性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

本遺伝子組換え生物及びRCRはGaLV env蛋白質を持つので、広範囲の動物に感染しうるが、微生物への感染性は知られていない。したがって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

該当せず。

(3) 影響の生じやすさの評価

該当せず。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、他の微生物を減少させる性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

2 病原性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

本遺伝子組換え生物及びRCRはGaLV env蛋白質を持つので、患者体外に排出された場合には野生型GaLVと同様、ラット、ハムスター、ウサギ、ミンク、ウシ、ネコ、イヌ、サル、ヒト及びニワトリを含む広範囲の動物に感染しうる。したがって、これらの生物種は本遺伝子組換え生物の核酸を伝達されることにより影響を受ける可能性がある。

(2) 影響の具体的内容の評価

本遺伝子組換え生物はヒト、イヌ、サル等の細胞への挿入変異によってがん化を引き起こす可能性がある。マウス、ラットに対する病原性は宿主と同等であると考えられる。

本遺伝子組換え生物からの発現産物であるTCR α 鎖及び β 鎖がTリンパ球において発現した場合、このTリンパ球はHLA-A2402拘束性にMAGE-A4発現細胞特異的な細胞傷害活性を獲得する。このTリンパ球の影響を受ける可能性のある生物はHLA-A2402陽性のヒトに限られ、MAGE-A4を発現する正常組織である精巣においてHLAは発現していないので、導入遺伝子が発現することにより、本遺伝子組換え生物がヒトに病原性を示す可能性は非常に低いと考えられる。

本遺伝子組換え生物が有害物質を産生することはなく、本遺伝子組換え生物により遺伝子導入された細胞が有害物質の産生能を獲得するとの情報もない。したがって、有害物質の産生により病原性を示すことはないと考えられる。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、本遺伝子組換え生物が患者Tリンパ球とともに患者に投与されることによって当該施設外に出る可能性は極めて低く、出たとしてもごく微量である。また、I-3-(7)「その他の情報」に記載したように、マウス由来の産生細胞により産生された本遺伝子組換え生物はヒト血清により速やかに不活化される(文献12)。さらに、本遺伝子組換え生物は増殖能を欠損しているため、通常の細胞に感染してもウイルス粒子を産生することはない。

一方、本遺伝子組換え生物の製造工程中に出現したRCRが患者Tリンパ球に混入して患

者に輸注された場合には患者体内で RCR が産生される可能性がある。しかし、本遺伝子組換え生物は RCR 出現の可能性が極めて低い第3世代のパッケージング細胞を使用して製造されているうえに、本遺伝子組換え生物の最終製品及び遺伝子導入細胞の RCR 陰性を確認してから使用するの、患者体内に RCR が侵入する可能性は極めて低い。また、RCR 試験で検出されなかった RCR が万一患者体内に侵入したとしても、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、RCR が環境中に放出される可能性は極めて低い。

(4) 生物多様性影響が生ずる可能性の有無等の判断

よって、病原性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

3 有害物質の産生性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動物等の特定

本遺伝子組換え生物及び RCR の有害物質の産生性は知られていない。したがって、影響を受ける可能性のある野生動物等は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

該当せず。

(3) 影響の生じやすさの評価

該当せず。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、有害物質の産生性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

4 核酸を水平伝達する性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動物の特定

本遺伝子組換え生物及び RCR は GaLV env 蛋白質を持つので、患者体外に排出された場合には野生型 GaLV と同様、ラット、ハムスター、ウサギ、ミンク、ウシ、ネコ、イヌ、サル、ヒト及びニワトリを含む広範囲の動物に感染しうる。したがって、これらの生物種は本遺伝子組換え生物の核酸を伝達されることにより影響を受ける可能性がある。

(2) 影響の具体的内容の評価

本遺伝子組換え生物又は RCR によってこれらの遺伝子組換え生物の核酸が野生動物のゲノム中に組み込まれる可能性がある。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、本遺伝子組換え生物が患者 T リンパ球とともに患者に投与されることによって当該施設外に出たとしてもごく微量である。ごく微量の本遺伝子組換え生物によって野生動物に核酸が伝達される可能性は非常に低い。

遺伝子組換え生物等に該当する RCR が多量に出現した場合には、血液、体液等を通じて他の個体に RCR が感染し、その核酸が伝達される可能性が否定できないが、RCR 出現の可能性は極めて低い。

(4) 生物多様性影響が生ずる可能性の有無

よって、核酸を水平伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

5 その他の性質

核酸を垂直伝達する性質

本遺伝子組換え生物が感染可能な野生動物等の生殖系細胞のゲノム中に組み込まれて、核酸を垂直伝達する可能性は完全には否定できない。しかし、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、本遺伝子組換え生物によりその核酸が野生動物に伝達される可能性は非常に低い。RCR が出現しないかぎり、本遺伝子組換え生物の核酸が伝達される細胞は本遺伝子組換え生物が最初に感染した細胞に限られ、その細胞が生殖系細胞である確率は低いと考えられる。また、RCR が出現する可能性は極めて低い。以上から、本遺伝子組換え生物又は RCR の核酸が生殖系細胞に伝達される可能性は極めて低い。よって、核酸を垂直伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

V 総合的評価

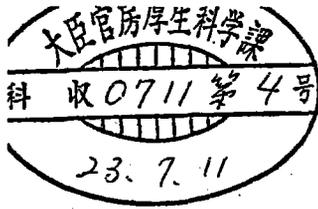
本遺伝子組換え生物が感染する動物種は GaLV env 蛋白質によって規定されるため、げっ歯類及びヒトを含む広範囲の動物であり、野生型 GaLV と同じである。自然界で植物及び微生物に感染することはないと考えられる。

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によ

るかぎり、本遺伝子組換え生物の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。導入された TCR α 鎖遺伝子及び β 鎖遺伝子が発現することにより、本遺伝子組換え生物がヒトに病原性を示す可能性は非常に低い。さらに、本遺伝子組換え生物は増殖能を欠損しているため、MLV の感染等により gag、pol 及び env 遺伝子を発現している細胞に感染した場合を除いて増殖することはない。MLV に感染しているマウスに本遺伝子組換え生物が感染すれば、MLV がヘルパーとなって増殖する可能性がある。しかしその場合でも、MoMLV は血液を介してのみ感染するので、本遺伝子組換え生物の感染が他個体に広がる可能性はほとんどない。ヘルパーを必要とする本遺伝子組換え生物が野生型 MoMLV と同等に増殖することはないので、やがて環境中から消滅すると考えられる。

環境中でマウスに感染し、MLV ゲノムとの相同組換えによって RCR が出現する可能性や、当該第一種使用によって極めて微量の本遺伝子組換え生物由来 RCR が環境中に放出される可能性は完全には否定できないが、RCR の感染性、増殖性、病原性及び核酸を水平伝達する性質は MLV と同等である。ヒトに MLV が感染しても病原性は報告されておらず、RCR がヒト体内に侵入しても、血清中の補体により急速に失活することを考慮すると、ヒト及び他の哺乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられる。

したがって、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、本遺伝子組換え生物による生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。



第一種使用規程承認申請書

平成 23 年 7 月 6 日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿
環境大臣 江田 五月 殿

氏名 財団法人 田附興風
北野病院
申請者 病院長 藤井信吾
住所 大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号



第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第 4 条第 2 項（同法第 9 条第 4 項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

<p>遺伝子組換え生物等の種類 の名称</p>	<p>HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p>治療施設の所在地 大阪市北区扇町 2 丁目 4 番 20 号 治療施設の名称 財団法人 田附興風会医学研究所 北野病院</p> <p>(1) MS-bPa 導入細胞は、容器に密閉され、凍結状態で治療施設に運搬し、施設内の施設可能な冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) MS-bPa 導入細胞を、開放系区域を通して運搬する場合には、密閉した容器に入れ、容器の落下や破損を防止するために当該容器を箱等に入れ運搬する。</p> <p>(3) MS-bPa 導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活化（高圧蒸気滅菌処理、0.5%以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液への浸漬処理又は消毒用アルコール処理による。以下同じ。）を行った後、北野病院で定められた医療廃棄物管理規程（以下「医療廃棄物管理規程」という。）に従い廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対する MS-bPa 導入細胞の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った陽圧でない個室（以下「個室」という。）内において輸注により行う。なお、投与時に MS-bPa 導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具等は使い捨てとし、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(5) 投与後 3 日まで、被験者を個室内で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。</p> <p>(6) 個室における管理期間中の被験者の血液及び体液は、その都度適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。また、被験者の尿及び糞便等の排泄物は、投与翌日以降に行われる被験者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応法試験にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という。）の存在が否定されるまで、適切にウイルス不活化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、これらのウイルス不活化を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。また、臨床検体として使用する被験者の排泄物等の取扱いは、MS-bPa 導入細胞の取扱いに準ずる。</p> <p>(7) 個室における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物等に接触した器具等は、適切にウイルス不活化を実施した後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。なお、これらのウイルス不活化又は洗浄</p>

	<p>を個室外の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(8) 個室における被験者の管理を解除する前に、RCR が被験者の末梢血単核球（以下「PBMC」という。）及び血漿において陰性であることを確認する。RCR が検出されたときは、個室における管理を継続する。</p> <p>(9) 個室における管理解除後に被験者の PBMC 又は血漿から RCR が検出された場合は、直ちに被験者を個室における管理下に移し、上記（5）から（8）までと同様の措置を執る。</p>
--	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

【諮問・付議】.....	P1
【申請書・概要・計画書】	
○大阪大学医学部附属病院 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究...	P3
○愛媛大学医学部附属病院 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究...	P14
○国家公務員共済連合会横須賀共済病院 末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療の ランダム化比較試験.....	P25
○社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院 生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性 に関する研究.....	P41
【変更報告書・概要・計画書】	
○島根大学医学部附属病院 重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植.....	P50
○大阪大学大学院歯学研究科 自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発.....	P61

厚科審第13号

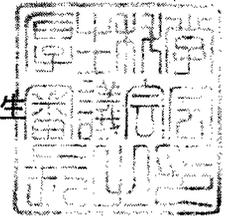
平成24年5月10日

科学技術部会部会長

永井良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添 忠



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成24年5月9日付け厚生労働省発医政0509第1号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

厚生労働省発医政 0509 第 1 号
平成 24 年 5 月 9 日

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

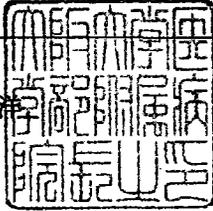
1. 平成24年3月13日に大阪大学医学部附属病院、病院長から提出された「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」計画
2. 平成24年4月2日に愛媛大学医学部附属病院、病院長から提出された「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」計画
3. 平成24年4月11日に社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院、院長から提出された「生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」計画
4. 平成24年4月16日に国家公務員共済連合会横須賀共済病院、病院長から提出された「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」計画



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 3月 13日

厚生労働大臣 殿

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

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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の 臨床研究	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科（眼科） 西田 幸二

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成24年3月13日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：大阪大学大学院医学系研究科 西田 幸二
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間：平成23年10月から4年間 観察期間：術後1年間、それぞれ10症例ずつ
治療研究の概要	培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、大阪大学未来医療センターへ空輸し、デイスパーゼ・トリプシン処理の後にCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製後、東京大学あるいは愛媛大学へ空輸し移植する。一年後に角膜上皮欠損のない面積を測定し有効性を評価する。
その他（外国での状況等）	大阪大学・東北大学は、自施設で温度応答性培養皿を用い口腔粘膜上皮細胞シートを培養し、移植するプロトコールで平成23年1月に大臣意見を受けている。株式会社セルシードは同様に作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、平成23年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。他にも羊膜を使用して作成した口腔粘膜上皮細胞シートを用いる臨床研究は、京都府立医科大学・先端医療センターが平成24年2月に大臣意見を発出されている。
新規性について	培養口腔粘膜上皮細胞シートを空輸して移植する。

研究の流れを示した図・イラスト

対象疾患: 角膜上皮幹細胞疲弊症

1) 口腔粘膜組織採取と移植準備



2) 口腔粘膜組織の輸送



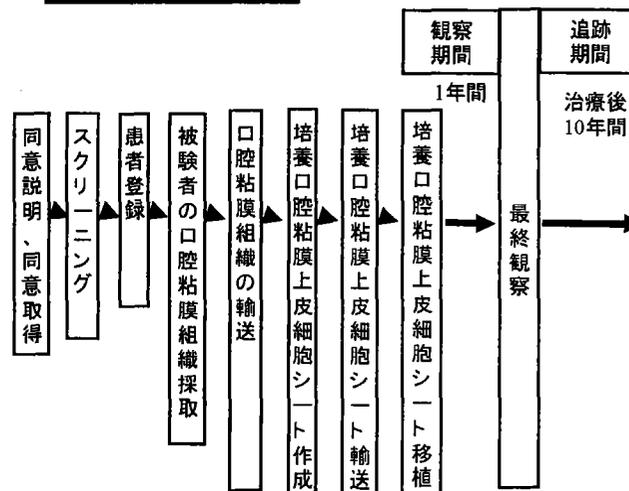
4) 口腔粘膜上皮シート輸送

3) 口腔粘膜上皮シート作製



5) 口腔粘膜上皮シート移植

フローチャート



有効性・安全性の評価:

- (1) スケジュール: 移植手術前、移植手術後2週、1、3、6、12カ月後に観察・検査を実施
- (2) 主要評価項目: 1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積をグレーディングをもちいて評価する
- (3) 有効性副次的評価項目: 視力(矯正視力: 小数視力により評価)、角膜血管新生、角膜混濁
- (4) 安全性副次的評価項目: 予測される眼合併症の評価、臨床検査値変動を含むすべての有害事象

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	
研究機関		
名称	大阪大学医学部附属病院	
所在地	〒 565-0871 吹田市山田丘2-15	
電話番号	06-6879-5111	
FAX番号	06-6879-5207	
研究機関の長		
役職	病院長	
氏名	吉川 秀樹 印	
研究責任者		
所属	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)	
役職	教授	
氏名	西田 幸二 印	
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-3456 /Fax: 06-6879-3458
	E-mail	knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科	
専攻科目	眼科	
その他の研究者	研究者一覧参照	
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)		
名称	東京大学大学院医学系研究科・医学部	愛媛大学医学部附属病院
所在地	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1	〒791-0295 愛媛県東温市志津川
電話番号	03-3815-5411	089-964-5111
FAX番号	03-3817-0798	089-960-5364
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	医学系研究科・医学部長	病院長
氏名	宮園浩平	横山雅好

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞変性症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性及び安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性及び安全性がさらに示されれば、高度医療とすることを目指し、さらに普及させることを目指す。 また本研究においては異なる調製機関において調製した細胞を授与機関において用いる臨床研究としており、本治療法の標準化のために極めて意義が高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞変性症
選定理由	角膜上皮幹細胞変性症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙15 臨床プロトールの5.選択規準参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	口腔粘膜上皮細胞
由来	自 己 ・非自己・株化細胞 生 体 由来・死体由来
採取、調製、移植又は授与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
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・ウシ)
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	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は別紙15 臨床プロトールの9.有害事象の評価と報告、11.1.2.副次エンドポイントを参照)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	本治療法は、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を取めている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針II」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>の再生医療への指針」に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、先行する2つの臨床研究における培養細胞シート作製とは異なり、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。また、口腔粘膜組織及び口腔粘膜上皮細胞シートの安全な輸送技術の開発に成功したため、本研究が可能であると考えた。</p>
臨床研究の実施計画	別紙15臨床プロトコル及び別紙16自主臨床試験および承認薬等の臨床使用申請書(細胞治療用)(東京大学)、別紙16臨床研究申請書(愛媛大学)を参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙15臨床プロトコル13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照
説明事項	別紙7説明同意文章を参照
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙15臨床プロトコル「17.2.試験の早期中止」を参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。
臨床研究に伴う補償	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

補償の有無	① 無
補償が有る場合、その内容	別紙15臨床プロトコール「14.3.健康被害の補償及び保険への加入」を参照
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	別紙16自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(細胞治療用)(東大大学)を参照。愛媛大学分については、被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	本研究に係わるものは被験者の個人情報の保護に最大限努めるものとする。さらに、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究にかかる費用は、研究費あるいは病院からの資金より支出する。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 本治療法はすでに西田幸らによって臨床試験が行われており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。この治療法を細胞シートを細胞調製機関と実施機関の間を輸送することで行う点に新規性が認められる。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績 (別紙2)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙9-14)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 (別紙4に記載)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書および別紙4に記載)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (別紙3)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 (別紙7)
- その他(資料内容: 別紙1 研究の流れを示した図やイラストなど)
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書)
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書)
- その他(資料内容: 別紙6 原材料(試薬等)の品質保証書類)
- その他(資料内容: 別紙8 倫理審査委員会関連書類)

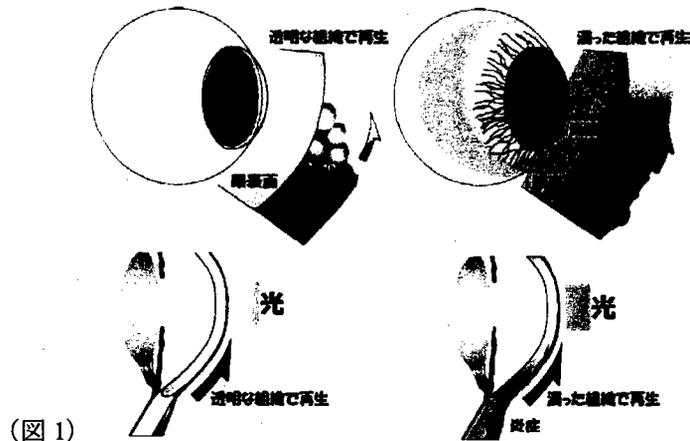
ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- その他(資料内容: 別紙15 臨床プロトコール)
- その他(資料内容: 別紙16自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(東京大学)、
臨床研究申請書(愛媛大学))
- その他(資料内容: 別紙17 SOP)
- その他(資料内容: 別紙18 CRF)

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

<本研究の概要>

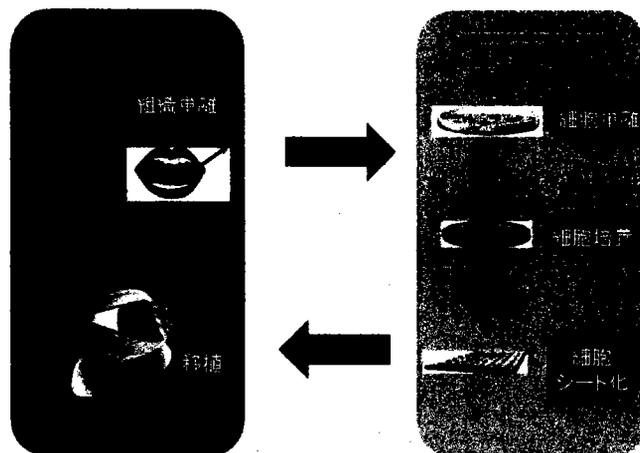
角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまふ。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著名な視力低下を来す(図1)。



(図1)

角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、患者さん自身の口腔粘膜(口の粘膜)細胞を培養して作った培養細胞シートを用いて治療を行い、良好な成績を収めている。

この治療法をさらに広めるためには、セルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの治療のための細胞培養施設で調製した細胞シートを他の施設へ輸送して、治療ができるようにする必要がある。(図2)すなわち投与施設において採取した口腔粘膜組織を細胞調整施設へ送り、細胞を単離して培養し、培養細胞シートを作成する。これを投与機関へ輸送して、患者さんへ投与する治療が考えられる。

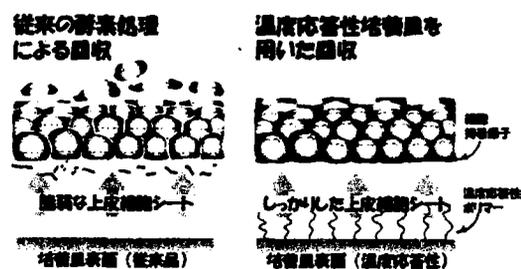


(図2)

<本研究の背景>

現在、角膜疾患のための視覚障害者は国内に3万5千人以上いると言われているが、角膜移植自体は本邦で年間約4000~5000件行われている。そして、そのうちの5~10分の1にあたる500~1000件が本邦で年間に本疾患に対して行われている角膜移植術の数である。

上述のように、この角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、従来、亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家角膜移植以外には治療方法がなかった。当然、他家移植である（本人の組織ではない）ことから、拒絶反応は必発となる。長期予後も良くなく、経過観察中も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤などを全身及び局所に投与することも重要である。本疾患に対して、近年、国内外で自己培養細胞移植（自分自身の細胞を利用して組織を作りそれを移植する方法）が注目され、臨床研究が進んでいる。特に眼科領域では、角膜上皮細胞の培養移植だけでなく、両眼性の患者さんに対しては口の粘膜の表面細胞（口腔粘膜上皮細胞）を利用する方法も我々は開発した。しかしながら、培養細胞は培養され育っていく段階でその培養されるお皿の上に強く接着している。その作製した培養組織を手術の際に培養皿から取り出さなければならないが、接着力が強いためにそのまま取り出して移植することは不可能である。その為、予め、下敷きのように運ぶ台（キャリア）を敷いておき、その上に細胞を育て、出来上がったものをキャリアごと目の表面に移植するという方法が主体である。ただ、この方法では、本来存在しないはずのキャリアも一緒に移植されてしまうことと更にはキャリア自体が接着する力を持っていない為に、目の表面に縫い付けたりする必要がある。そこで我々は、細胞をシート状に回収することを可能にした温度応答性培養皿という特殊な培養皿を使用し、口腔粘膜上皮細胞を角膜上皮様に培養し、それをシート状に回収する技術を開発した。図3のように、本来、細胞を接着面から剥がす為には酵素によって接着因子を除去する必要があるが、この方法を用いることによって、培養皿の温度を下げるだけで、自然に細胞を剥がすことが可能で、さらに細胞が接着する為に必要な接着因子を温存することができる為、無縫合で細胞シート移植を行うことが可能になった。



(図3) 接着因子が破壊されてしまう。 接着因子は温存される。

また、前述のように現在までこの治療はセルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの細胞専用の細胞培養施設を持っている施設のみで治療を行ってきた。この治療を多くの患者さんに行うためには、セルプロセッシングセンターにて作成した培養細胞シートを輸送して、治療を行えるようにする必要がある。

<本研究の目的・意義>

本研究では、著明な視力低下を来たすような重症度の高い角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿で作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートを移植することで視力改善に必要な角膜上皮再生を主目的とする。さらに組織および細胞シートの施設間輸送を行うことで、より多くの患者に適応可能な治療法を確立することを目的とする。すなわち本治療法が確立されると、これらの角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できるものとする。加えて、米国や日本では既に皮膚領域において培養表皮細胞移植が産業化されている。これらを考え合わせると、将来的には本研究による成果も同様に産業化可能と考えられる。また、多くの難治性角結膜疾患患者の治療が可能になることが期待されることから、本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は極めて高いと言える。

<対象疾患・目標症例数>

角膜上皮幹細胞疲弊症：10例

<主要評価項目>

1年後の角膜上皮再生率（結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積）を6段階の Grading 評価を用いて、有効性を評価する。

<副次評価項目>

矯正視力（有効性）、角膜混濁（有効性）、角膜新生血管（有効性）、予測される眼合併症（安全性）、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象（安全性）

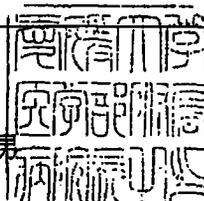
<観察検査項目及びスケジュールの概要>

口腔内観察（スクリーニング時、術前（7日以内））：感染や著名な炎症の無いことを確認。細隙灯顕微鏡検査・視力検査（裸眼視力、矯正視力）・血液検査等：観察時期：スクリーニング時、術前（7日以内）、手術2週後（±3日）、1ヶ月後（±1週間）、3ヶ月後（±2週間）、6ヶ月後（±2週間）、1年後（±2週間）、中止・中断する場合は中止・中断時、追加処置する場合は追加処置時にそれぞれ評価を行うものとする。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 4月 2日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	愛媛県東温市志津川（郵便番号 791-0295）
	名称	愛媛大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 檜垣 實男 

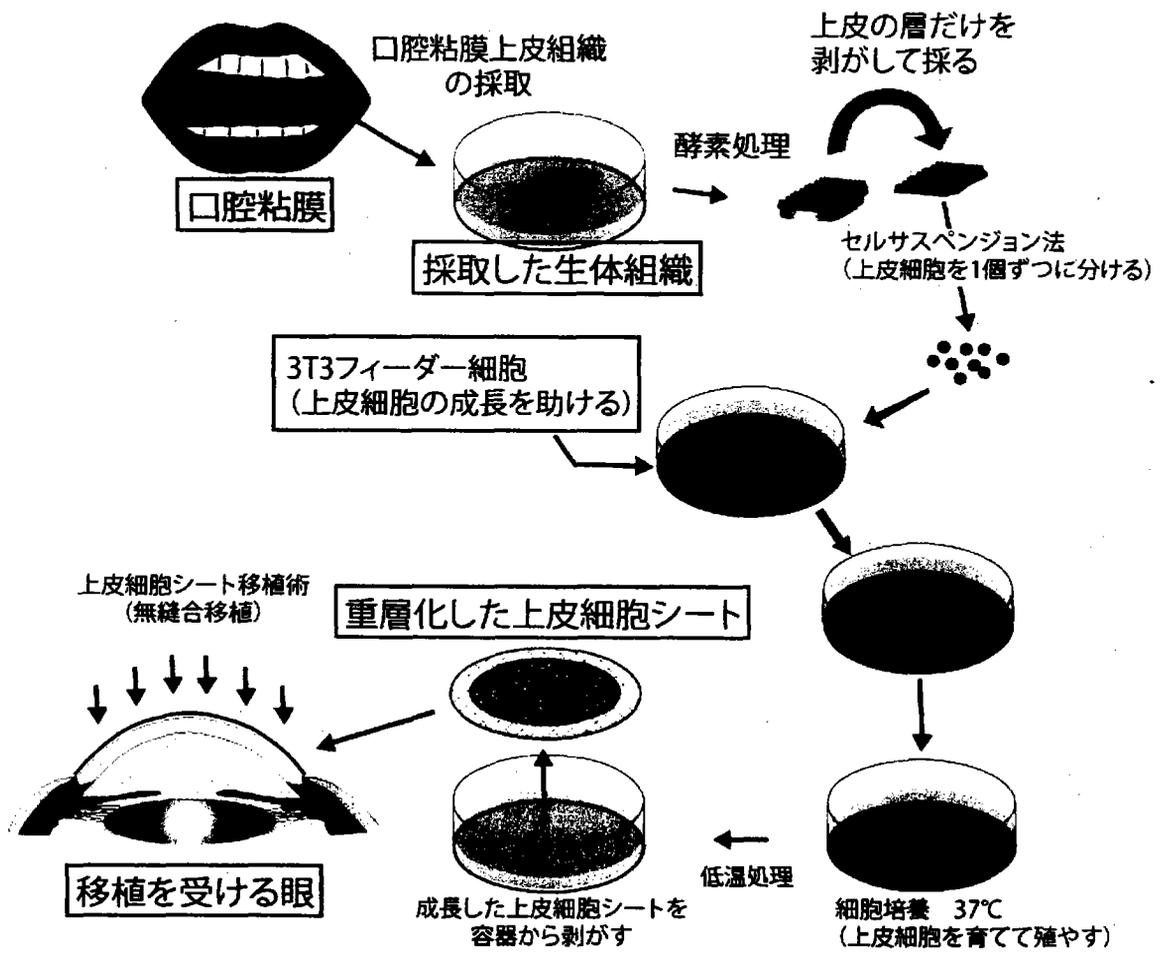
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	愛媛大学大学院 医学系研究科視機能外科学 教授 大橋 裕一

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究
申請年月日	平成24年4月2日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：愛媛大学医学部附属病院 大橋 裕一
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間：平成23年10月から4年間 観察期間：術後1年間、10症例
治療研究の概要	培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、大阪大学未来医療センターへ空輸し、ディスパーゼ・トリプシン処理の後にCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製後、愛媛大学へ空輸し移植する。術後1年における角膜上皮欠損のない面積を評価し、有効性を判定する。
その他（外国での状況等）	大阪大学・東北大学は、自施設で温度応答性培養皿を用い口腔粘膜上皮細胞シートを培養し、移植するプロトコールで平成23年1月に大臣意見を受けている。株式会社セルシードは同様に作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、平成23年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。他にも羊膜を使用して作成した口腔粘膜上皮細胞シートを用いる臨床研究は、京都府立医科大学・先端医療センターが平成24年2月に大臣意見を発出されている。
新規性について	培養口腔粘膜上皮細胞シートを空輸して移植する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究		
研究機関			
名称	愛媛大学医学部附属病院		
所在地	〒791-0295 愛媛県東温市志津川		
電話番号	089-964-5111		
FAX番号	089-960-5364		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	檜垣 實男		
			
研究責任者			
所属	愛媛大学大学院医学系研究科視機能外科学		
役職	教授		
氏名	大橋 裕一		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 089-960-5361 /Fax: 089-960-5364	
	E-mail	ohashi@m.ehime-u.ac.jp	
最終学歴	大阪大学医学部		
専攻科目	眼科		
その他の研究者	研究者一覧参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	大阪大学医学部附属病院		
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-5207		
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	病院長		
氏名	福澤 正洋		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疾患に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性及び安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性及び安全性がさらに示されれば、高度医療とすることを目指し、さらに普及させることを目指す。 また本研究においては異なる調製機関において調製した細胞を投与機関において用いる臨床研究としており、本治療法の標準化のために極めて意義が高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疾患
選定理由	角膜上皮幹細胞疾患に対しては他家角膜移植以外に治療がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙15 臨床プロトールの5.適格規準参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	口腔粘膜上皮細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は別紙15 臨床プロトールの9.有害事象の評価と報告、11.1.2.副次エンドポイントを参照)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>本治療法は、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を取っている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。また、口腔粘膜組織及び口腔粘膜上皮細胞シートの安全な輸送技術の開発に成功したため、本研究が可能であると考えた。</p>
臨床研究の実施計画	別紙15臨床プロトコールおよび別紙16臨床研究申請書を参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙15臨床プロトコール13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照
説明事項	別紙7説明同意文章を参照
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙15臨床プロトコール「17.2.試験の早期中止」を参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>

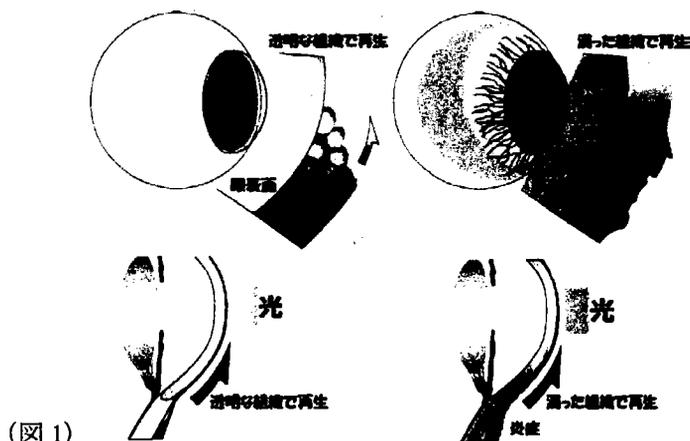
ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- その他(資料内容: 別紙16-1,16-2 臨床研究申請書)
- その他(資料内容: 別紙17-1~17-42 SOP)
- その他(資料内容: 別紙18 CRF)

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

<本研究の概要>

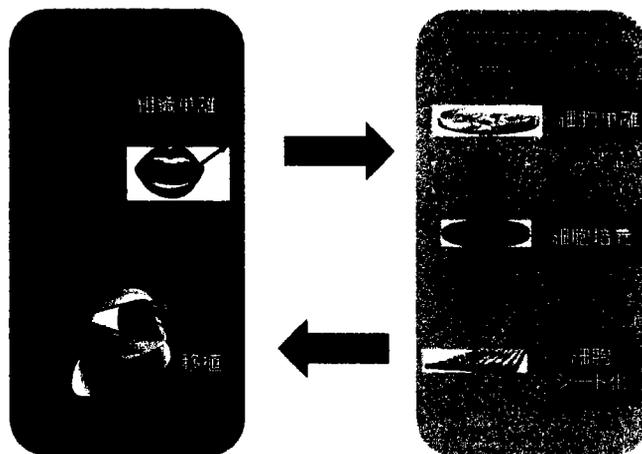
角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまふ。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著名な視力低下を来す(図1)。



(図1)

角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、患者さん自身の口腔粘膜(口の粘膜)細胞を培養して作った培養細胞シートを用いて治療を行い、良好な成績を収めている。

この治療法をさらに広めるためには、セルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの治療のための細胞培養施設で調製した細胞シートを他の施設へ輸送して、治療ができるようにする必要がある。(図2)すなわち投与施設において採取した口腔粘膜組織を細胞調整施設へ送り、細胞を単離して培養し、培養細胞シートを作成する。これを投与機関へ輸送して、患者さんへ投与する治療が考えられる。

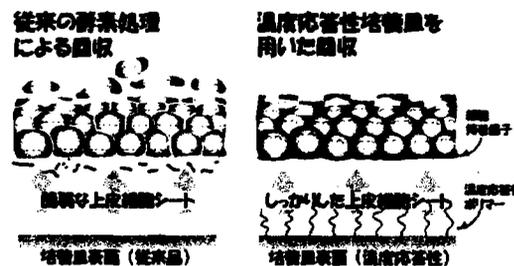


(図2)

<本研究の背景>

現在、角膜疾患のための視覚障害者は国内に3万5千人以上いると言われているが、角膜移植自体は本邦で年間約4000~5000件行われている。そして、そのうちの5~10分の1にあたる500~1000件が本邦で年間に本疾患に対して行われている角膜移植術の数である。

上述のように、この角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、従来、亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家角膜移植以外には治療方法がなかった。当然、他家移植である（本人の組織ではない）ことから、拒絶反応は必発となる。長期予後も良くなく、経過観察中も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤などを全身及び局所に投与することも重要である。本疾患に対して、近年、国内外で自己培養細胞移植（自分自身の細胞を利用して組織を作りそれを移植する方法）が注目され、臨床研究が進んでいる。特に眼科領域では、角膜上皮細胞の培養移植だけでなく、両眼性の患者さんに対しては口の粘膜の表面細胞（口腔粘膜上皮細胞）を利用する方法も我々は開発した。しかしながら、培養細胞は培養され育っていく段階でその培養されるお皿の上に強く接着している。その作製した培養組織を手術の際に培養皿から取り出さなければならないが、接着力が強いためにそのまま取り出して移植することは不可能である。その為、予め、下敷きのように運ぶ台（キャリア）を敷いておき、その上に細胞を育て、出来上がったものをキャリアごと目の表面に移植するという方法が主体である。ただ、この方法では、本来存在しないはずのキャリアも一緒に移植されてしまうことと更にはキャリア自体が接着する力を持っていない為に、目の表面に縫い付けたりする必要がある。そこで我々は、細胞をシート状に回収することを可能にした温度応答性培養皿という特殊な培養皿を使用し、口腔粘膜上皮細胞を角膜上皮様に培養し、それをシート状に回収する技術を開発した。図3のように、本来、細胞を接着面から剥がす為には酵素によって接着因子を除去する必要があるが、この方法を用いることによって、培養皿の温度を下げるだけで、自然に細胞を剥がすことが可能で、さらに細胞が接着する為に必要な接着因子を温存することができる為、無縫合で細胞シート移植を行うことが可能になった。



(図3) 接着因子が破壊されてしまう。 接着因子は温存される。

また、前述のように現在までこの治療はセルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの細胞専用の細胞培養施設を持っている施設のみで治療を行ってきた。この治療を多くの患者さんに行うためには、セルプロセッシングセンターにて作成した培養細胞シートを輸送して、治療を行えるようにする必要がある。

<本研究の目的・意義>

本研究では、著明な視力低下を来すような重症度の高い角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿で作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートを移植することで視力改善に必要な角膜上皮再生を主目的とする。さらに組織および細胞シートの施設間輸送を行うことで、より多くの患者に適応可能な治療法を確立することを目的とする。すなわち本治療法が確立されると、これらの角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できるものと考ええる。加えて、米国や日本では既に皮膚領域において培養表皮細胞移植が産業化されている。これらを考え合わせると、将来的には本研究による成果も同様に産業化可能と考えられる。また、多くの難治性角結膜疾患患者の治療が可能になることが期待されることから、本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は極めて高いと言える。

<対象疾患・目標症例数>

角膜上皮幹細胞疲弊症：10例

<主要評価項目>

1年後の角膜上皮再生率（結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積）を6段階の Grading 評価を用いて、有効性を評価する。

<副次評価項目>

矯正視力（有効性）、角膜混濁（有効性）、角膜新生血管（有効性）、予測される眼合併症（安全性）、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象（安全性）

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

口腔内観察（スクリーニング時、術前（7日以内））：感染や著名な炎症の無いことを確認。細隙灯顕微鏡検査・視力検査（裸眼視力、矯正視力）・血液検査等：観察時期：スクリーニング時、術前（7日以内）、手術2週後（±3日）、1ヶ月後（±1週間）、3ヶ月後（±2週間）、6ヶ月後（±2週間）、1年後（±2週間）、中止・中断する場合は中止・中断時、追加処置する場合は追加処置時にそれぞれ評価を行うものとする。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 4 月 16 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県横須賀市米が浜通 1 丁目 16 番地 (〒238-8558)
	名称	国家公務員共済連合会 横須賀共済病院 046-822-2710 (電話番号) 046-825-2103 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	国家公務員共済連合会 横須賀共済病院 病院長 岸 洋 

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

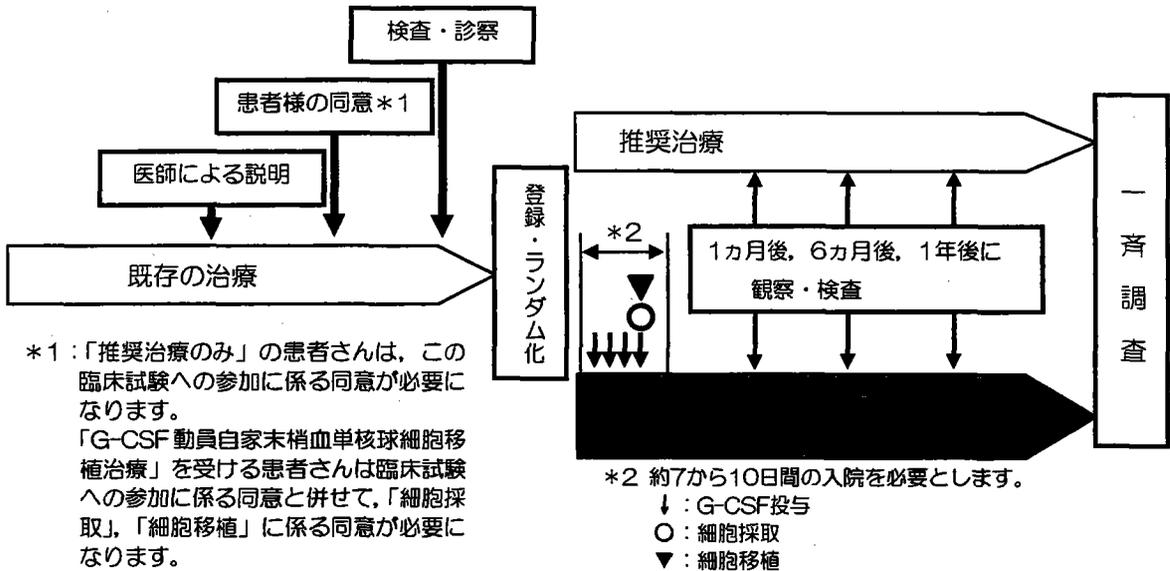
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動 員自家末梢血単核球細胞移植治療の ランダム化比較試験	国家公務員共済連合会 横須賀共済病院 血液内科、輸血科 部長 豊田茂雄

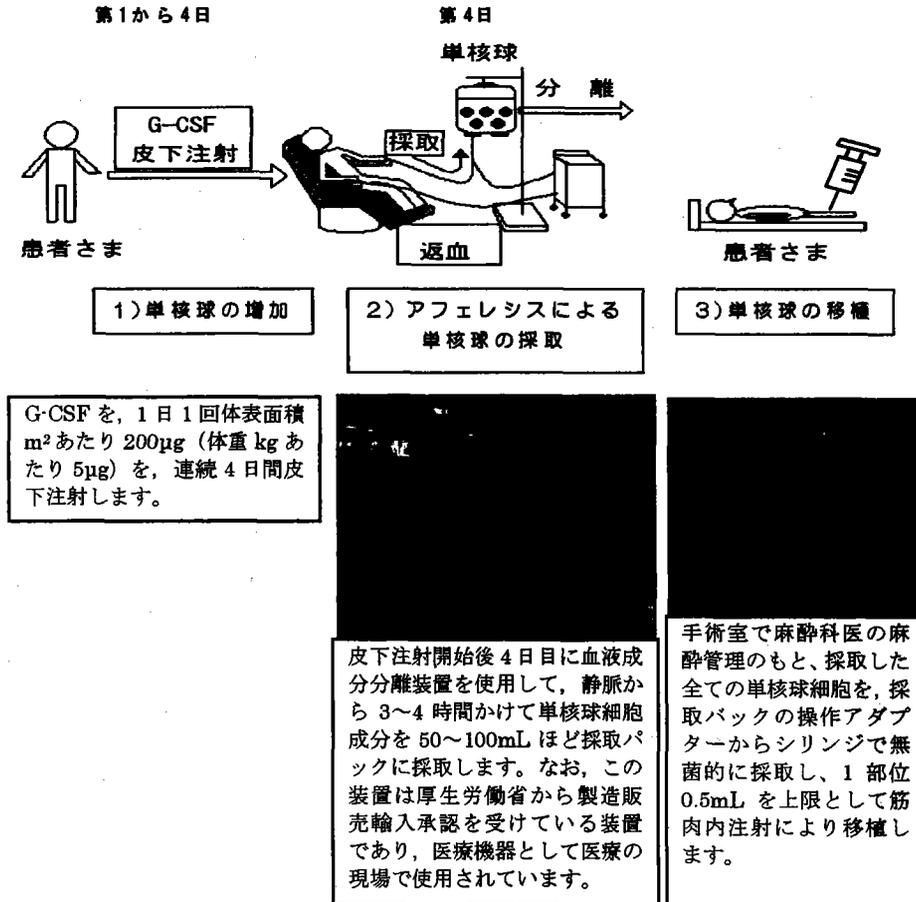
ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成 24 年 4 月 16 日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国家公務員共催連合会 横須賀共済病院 豊田 茂雄
対象疾患	末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
実施期間、対象症例数	試験予定期間（2009 年 1 月から 5 年間）、10 症例
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射後にアフエレスिसにより自己末梢血単核球を採取し、下肢へ筋肉内注射を行う。有害事象発生の有無などによる安全性評価に加え、下肢虚血重症度の推移、潰瘍サイズ、下肢虚血性疼痛、生理学的検査などにより治療効果を評価する。
その他（外国での状況等）	Horie らは、「下肢虚血患者を対象とした <u>G-CSF 動員自家末梢血単核球移植</u> の臨床効果と安全性に対する多施設後ろ向き調査」を実施した。全国 162 例を検討し、本治療の安全性を示している。 Inaba らや Asahara らは、「慢性重症下肢虚血患者を対象とした <u>G-CSF 動員自家末梢血 CD34 陽性細胞移植</u> による下肢血管再生治療」を開始し、その臨床効果が示されている。
新規性について	本研究は多施設共同研究であり、当該施設では 10 例の末梢動脈疾患患者を対象に、TASCII 及び日本脈管学会編の診断・治療指針に準じて行われる「推奨療法」あるいは「推奨療法及び <u>G-CSF 動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療</u> 」のいずれかをランダムに割り付け、本併用療法の推奨療法に比した有効性を検討し、また同等の安全性を有しているかを検証する。

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験																																						
研究機関	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td colspan="3">国家公務員共済連合会 横須賀共済病院</td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td colspan="3">〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通 1 丁目 16 番地</td> </tr> <tr> <td>電話番号</td> <td colspan="3">046-822-2710</td> </tr> <tr> <td>FAX 番号</td> <td colspan="3">046-825-2103</td> </tr> </table>			名称	国家公務員共済連合会 横須賀共済病院			所在地	〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通 1 丁目 16 番地			電話番号	046-822-2710			FAX 番号	046-825-2103																						
名称	国家公務員共済連合会 横須賀共済病院																																						
所在地	〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通 1 丁目 16 番地																																						
電話番号	046-822-2710																																						
FAX 番号	046-825-2103																																						
研究機関の長	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>役職</td> <td colspan="3">病院長</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td colspan="3">岸 洋一</td> </tr> </table>			役職	病院長			氏名	岸 洋一																														
役職	病院長																																						
氏名	岸 洋一																																						
研究責任者	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>所属</td> <td colspan="3">血液内科、輸血科</td> </tr> <tr> <td>役職</td> <td colspan="3">血液内科、輸血科 部長</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td colspan="3">豊田 茂雄</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">連絡先</td> <td>Tel/Fax</td> <td colspan="2">Tel: 046-822-2710 / Fax: 046-825-2103</td> </tr> <tr> <td>E-mail</td> <td colspan="2">s-toyota@ykh.gr.jp</td> </tr> <tr> <td>最終学歴</td> <td colspan="3">平成 6 年 3 月 東京医科歯科大学大学院卒</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">専攻科目</td> <td colspan="3">血液内科学</td> </tr> <tr> <td>専門医・指導医資格</td> <td colspan="2">日本内科学会認定内科専門医・指導医、日本血液学会認定専門医・指導医、日本輸血・細胞治療学会認定医 評議員</td> </tr> <tr> <td>臨床経験歴</td> <td colspan="2">25 年</td> </tr> <tr> <td>細胞治療研究歴</td> <td colspan="2">19 年</td> </tr> </table>			所属	血液内科、輸血科			役職	血液内科、輸血科 部長			氏名	豊田 茂雄			連絡先	Tel/Fax	Tel: 046-822-2710 / Fax: 046-825-2103		E-mail	s-toyota@ykh.gr.jp		最終学歴	平成 6 年 3 月 東京医科歯科大学大学院卒			専攻科目	血液内科学			専門医・指導医資格	日本内科学会認定内科専門医・指導医、日本血液学会認定専門医・指導医、日本輸血・細胞治療学会認定医 評議員		臨床経験歴	25 年		細胞治療研究歴	19 年	
所属	血液内科、輸血科																																						
役職	血液内科、輸血科 部長																																						
氏名	豊田 茂雄																																						
連絡先	Tel/Fax	Tel: 046-822-2710 / Fax: 046-825-2103																																					
	E-mail	s-toyota@ykh.gr.jp																																					
最終学歴	平成 6 年 3 月 東京医科歯科大学大学院卒																																						
専攻科目	血液内科学																																						
	専門医・指導医資格	日本内科学会認定内科専門医・指導医、日本血液学会認定専門医・指導医、日本輸血・細胞治療学会認定医 評議員																																					
	臨床経験歴	25 年																																					
	細胞治療研究歴	19 年																																					
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）																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>電話番号/FAX 番号</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>				名称				所在地				電話番号/FAX 番号																											
名称																																							
所在地																																							
電話番号/FAX 番号																																							
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>役職</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>				役職				氏名																															
役職																																							
氏名																																							
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パーチェー病）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへ無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温存生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・瘻疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 22 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p>【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5~10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。</p>																																						
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td colspan="3">末梢動脈疾患</td> </tr> </table>			名称	末梢動脈疾患																																		
名称	末梢動脈疾患																																						

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine II、慢性重症下肢虚血が Fontaine III 及び IV となる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加しづらい患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼ III 阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ 2 拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験において QOL の向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を 26% 延長した。また、最近の 3 つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及び QOL に対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3. 根拠と背景（4 頁 14 行～5 頁 2 行）参照</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者 2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、いずれかの足肢が Rutherford 重症度分類の 1 から 5 群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者

	<p>8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり、これらの疾患に対して追加治療を要し、Fontaine IV度に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 BI から BV）を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する、又は3年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果、白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 未満、AST(GOT)100 IU/L 以上、ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち、いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある、又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状、安静時疼痛、皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の、又は以前に参加した臨床試験の終了から6ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある又は治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16頁）参照</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
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	<p>1. G-CSF 投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200μg/m² (5μg/kg 相当)の用量で、1日1回4日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100μg/m² (2.5μg/kg 相当)に減量し、75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4あるいは5日目に血液成分分離装置を用いてアフエレンスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：独国フレゼニウス社製 AS.TEC204 を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100～200ml (体重 50kg の場合 5L～10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも30分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p>

	<p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数（目安として70～150カ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23～27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製（加工）行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種（——）
複数機関での実施	×存 ・ ○無
他の医療機関への授受・販売	×存 ・ ○無
安全性についての評価	<p>末梢血管再生治療研究会への参加6施設を対象に、2001年12月1日から2006年12月31日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へG-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した162症例のレトロスペクティブ調査（PAD-CT Retro）を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良のRutherford分類6群21例、Fontaine分類不能7例、糖尿病性壊疽4例及びSLE7例の計39例を除外した123例の解析結果から、予後因子はFontaine分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後1ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1年以内の死亡は15症例（12.2%）で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が9例（60%）、脳血管障害の既往がある透析患者が2例（13%）含まれおり、死因は心不全4例、心筋梗塞3例、脳梗塞2例、肺炎2例、不整脈1例、胆嚢炎1例、呼吸不全1例、自殺1例であった（自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照）。日本透析学会の統計データでは、2005年末には全透析患者は257,765症例、2006年の死亡患者数は24,034症例（9.3%）で、死亡原因は心不全24.9%、脳血管障害9.4%、感染症19.9%、悪性腫瘍9.2%、カリウム中毒/頓死5.1%、心筋梗塞4.4%、悪液質/尿毒症3.1%、慢性肝炎/肝硬変1.3%、腸閉塞1.1%、自殺/拒否0.9%、災害死0.7%、肺血栓/肺梗塞0.3%、脳症0.1%、その他9.5%、不明8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retroの1年以内死亡例15例は全て不適格であった。また、全症例中、ASOで糖尿病を合併している93例の患者（既往歴平均20.8年）で、G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huangら、Ishidaら、Hoshinoら、もほぼ同様にG-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4 患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約（7～10頁）、2.5 エンドポイントの解析（11～17頁）、2.6 追加解析結果（18～24頁）参照 別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（6頁3～20行）参照</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子（VEGF）や、線維芽細胞増殖因子（FGF）などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。</p>

IsnerらはVEGFの遺伝子治療を、MorishitaらはHGFの遺伝子治療を実施し、一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では、これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間17,000件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来るG-CSFが利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元、別の面からのアプローチとして、AsaharaらがヒトのCD34陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で2002年、Matsubaraらは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubaraらの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに10施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、InabaらやAsaharaら(データ未発表)は、G-CSFで動員された末梢血単核球からCD34陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からのCD34陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方、KawamuraらはCD34陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時にG-CSF、アフェレシス、あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のためのG-CSFの投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF(フィルグラスチム)は1991年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当)を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asaharaらの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中にはMinatoguchiらの様に単核球細胞を採取することなしにG-CSFによる動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確認したという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSFを投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hillらは彼らの臨床研究からG-CSFの $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を5日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSFと心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。また、Kangらは、心筋梗塞発症後の患者にG-CSFの $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を4日間投与し、狭窄血管部にステントを挿置したところ、その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし、その後KangらはG-CSFの投与量を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与日数を3日間とし、さらに挿置するステントを通常のbare metalから、薬剤が塗布されたDES(Drug Eluting Stent)とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに、Kuethら、Inceら、Zohnhoferら、Ripaら、Jorgensenら、Susukiらにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSFを投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究でG-CSFに起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対するG-CSF投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、またG-CSFの投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんどで、投与期間は4から7日であった。また、

	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino ら、は G-CSF を 5μg/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら (データ未発表)、Huang ら、Ishida らは 10μg/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常 400μg/m² (10μg/kg 相当) を 5 日間 (4~6 日間) であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から 200μg/m² (5μg/kg 相当) を 5 日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験における G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記 Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らの臨床研究において 200μg/m² (5μg/kg 相当) の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF (フィルグラスチム) 投与量・投与期間を、200μg/m² (5μg/kg 相当) 4 日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにされていない。</p> <p>これらを鑑み、軽症~中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者 (具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パージャージャー病患者で、Fontaine 重症度分類の II・III・IV、かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の分類の 3・4 群又は 5 群に属する患者) を対象に、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及び G-CSF 動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙 6: 臨床試験実施計画書; 3.根拠と背景 (5 頁 9 行~6 頁 1 行、6 頁 20 行~7 頁) 参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・パージャージャー病) 患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで 144 例 (推奨療法群 72 例、推奨療法+細胞移植治療群 72 例) が目標症例数であり、このうちの一部 (約 10 例) を担当する。試験期間は 2009 年 1 月~2014 年 1 月で、プロトコル治療は登録から 1 年間、最終症例登録後 1 年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙 6: 試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日</p>

	<p>付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力が者補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15頁）参照</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 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及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 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及び治療 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（又はその代諾者）は、被験者の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（又はその代諾者）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（又はその代諾者）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) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及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（様式）に被験者（又はその代諾者）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) 被験者が試験及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及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及び研究者等の関連組織との関わり 21) 説明文書作成日、版 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄

	<p>4) 同意日, 被験者の記名捺印もしくは署名欄 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 同意撤回書には, 以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名 2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 3) 同意撤回日, 被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 5) 実施医療機関名</p> <p>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(様式)の改訂が必要と判断した場合には, それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは, 例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報, あるいは当該疾患に係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所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し, その承認を得る。</p> <p>別紙5: 説明同意文書; 参照 別紙6: 臨床試験実施計画書; 19.倫理的事項(41~42頁)参照</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難なものを被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	
<p>代諾者の選定方針</p>	
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>主任研究者, 研究事務局及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, 臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙6: 臨床試験実施計画書; 12.有害事象・重大な事態の評価・報告(23~25頁), 18.独立データモニタリング委員会(41頁), 22.試験の終了と早期中止(45頁), 27.9.重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル(82~85頁)参照</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>最終症例登録から1年後に, 一斉調査(転帰と細胞移植治療実施の有無)を行う。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験のG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療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実施医療機関, 試験責任医師, 主任研究者が対応し, 提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし, 被験者への金銭での補償は行わない。</p>
<p>補償がある場合, その内容</p>	
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>試験責任医師及び試験分担医師は, 症例登録票及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, 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。</p> <p>別紙6: 臨床試験実施計画書; 27.7.匿名化番号対照表(78頁)参照</p>
<p>その他</p>	<p>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ばらう。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, 試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者, 監査担当者, 規制当局の担当者などは, そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られ</p>

	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。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係わる研究資金の調達方法 本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。 別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照
	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 本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。 ①当該治療を2005年6月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した2006年10月からは先進医療として当該治療を実施。 北楡会 札幌北楡病院 ②当該治療を2006年10月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 ③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成18年9月1日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター 本臨床試験は下記の22施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病）患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。 主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 研究参加予定施設及び試験責任医師 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 市立函館病院 心臓血管外科 森下 清文 青森県立中央病院 血液内科 久保 恒明 国立病院機構千葉東病院 外科 岩下 力 板橋中央総合病院 血液浄化療法部 赤松 眞 東邦大学医療センター大森病院 腎センター 水入 苑生 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 金子 英司 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター 星野 純一 慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 尾原 秀明 神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科 市川 由紀夫 東海大学医学部 外科学系 形成外科学 田中 理佳 横須賀共済病院 血液内科 豊田 茂雄 湘南鎌倉総合病院 腎臓内科 小林 修三 田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター 塚本 達雄 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科 久傳 康史 島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 織田 楨二 徳島赤十字病院 外科 阪田 章聖 天神会 新古賀病院 古賀 伸彦 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部 錦戸 雅春 有隣厚生会 東部病院 血管外科 花田 明香 財団法人 住友病院 腎センター 阪口 勝彦 近畿大学医学部附属病院 心臓血管外科 鷹羽 浄頭

添付資料

- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・別紙 3
- ㊦ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7

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

1. この臨床試験の必要性

1). 慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病について

慢性閉塞性動脈硬化症は、動脈硬化その他の原因のために血液の流れが悪くなり慢性の血流障害を起こすことで、足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛み、さらには足先の潰瘍（皮膚の一部がただれてくずれた状態）、壊死（組織の一部が死んだ状態）を起こし、下肢切断に至ることもあります。

バージャー病は閉塞性血栓性血管炎と呼ばれることもあり、血栓による動脈閉塞のために血流障害を起こすことが原因で、慢性閉塞性動脈硬化症と似た症状を示します。

日本では、慢性閉塞性動脈硬化症患者は約 500 万人、バージャー病患者は約 1 万人いるといわれています。現在、生活環境の欧米化・高齢化に伴い、慢性閉塞性動脈硬化症患者が急速に増加しています。

2). 従来の治療

慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病に対して、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合にはこれらに対する治療を行われ、合わせて血流改善を目的として抗血小板薬が使用されます。

さらに、症状に応じて歩行等の運動療法や局所保温・炭酸泉療法、血管拡張薬などの薬物療法も実施され、喫煙者には禁煙の指導が行われます。

また、膝から上の比較的太い動脈に狭窄部位がある重症患者に対しては、カテーテルによる血管拡張術や血管バイパス術などの手術が実施されます。薬物治療で十分な効果が得られず外科的治療が困難な場合には、動脈硬化の原因の一つとされる血漿中の LDL コレステロールなどを除去する目的で血漿交換療法が用いられます。

しかし、これらの薬を服用しても足先の冷たい感じやしびれ、歩行時の痛み、安静時でも感じる痛みおよび足先の潰瘍の改善効果が得られない場合や、病変部位や範囲によって手術の対象とならない、または手術をしても症状が再発する場合があります、下肢の切断を余儀なくされる患者が年間 1 万人以上いるのが現状です。

よって、これら難治性状態を克服するような新たな治療が望まれています。

2. 新しい治療

慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する新しい治療として、「顆粒球増殖因子（G-CSF）動員自家末梢血単核球細胞移植」（以下、『自己血中細胞移植治療』と呼びます）があります。

これは、G-CSF を使って、自己血中の血管発生を促す可能性がある細胞を集め、集めた細胞を下肢の病変部位の筋肉内に一定の間隔で注射することで、血流を改善させ、患者の症状を軽減させることを目標とした治療が提案されています。この治療は、これまでのいくつかの臨床研究結果から有用性が示唆されており、従来治療で効果が得られない、または手術の適応が困難な部位に病変がある患者に対する治療になる可能性があります。

その他の血管再生療法として、肝細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子などの人工的遺伝子を注入する方法や、自分の骨髄細胞を用いた細胞移植法が報告されています。しかし遺伝子物質による治療法は倫理面、骨髄細胞移植法は長時間全身麻酔による体力面の問題があり、我々は自己血中細胞移植治療が低侵襲で優れた治療法であると考えています。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では、慢性閉塞性動脈硬化症またはパージャー病の患者に、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従った「推奨治療のみ」、あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれかを受けていただき、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の有効性と安全性を調べます。

4. この臨床試験の方法

対象となる患者

- 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者であること。
- 2) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、患者本人から文書同意が得られていること。
- 4) 病態進行性の患者ではないこと。
- 5) 大切断が予定されている患者ではないこと。
- 6) G-CSF製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者ではないこと。

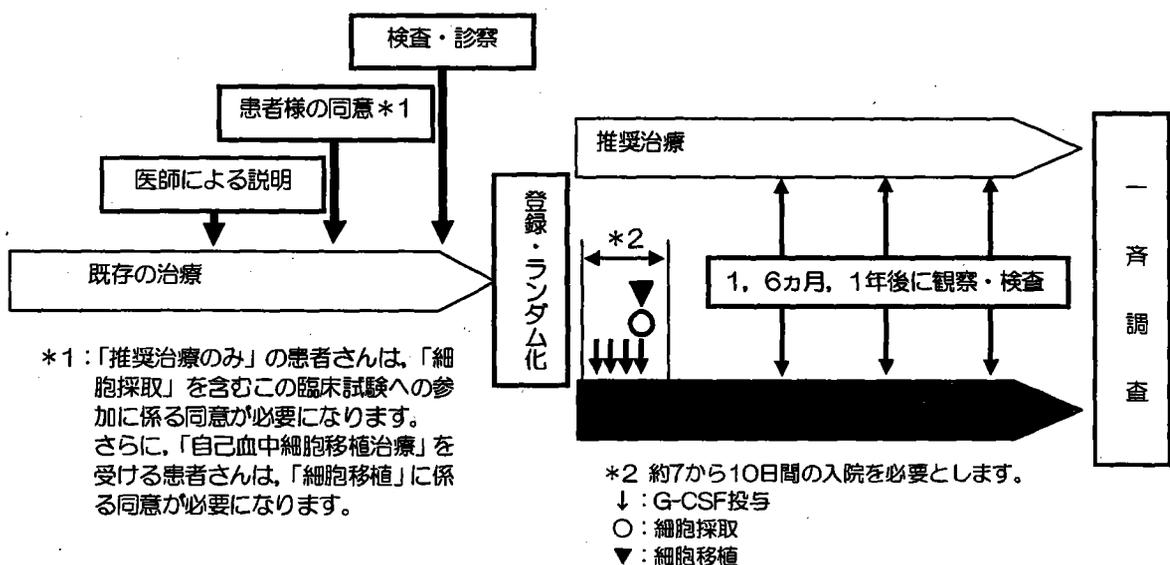
5. 治療の方法

この臨床試験で計画された治療（以下『プロトコール治療』と呼びます）のうち、被験者が「推奨治療のみ」あるいは「推奨治療+自己血中細胞移植治療」のいずれの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って、第三者が決定します。このような方法をランダム化と言います。ランダム化によりそれぞれの治療を受ける患者のグループの特徴が似たようになり、治療の違いによる効果や安全性を正確に評価できます。この臨床試験ではそれぞれの治療をうける確率は2分の1です。

一般的に、ある治療の有効性と安全性を調べるには、別の治療と比較する必要があります。調べたい治療（以下、『試験治療』と呼びます）のみの臨床試験を行った場合、効果が認められたとしても、その効果が治療によるものなのかどうかを判別することができません。

そこでこの臨床試験では、「推奨治療+自己血中細胞移植治療」の効果や副作用を確認するために、「推奨治療のみ」と比較します。

通常、比較対照の治療として、その時点で最も優れていると考えられている薬や治療が採用されます。この臨床試験では、日本の学会や国際的に推奨される治療指針に従い、抗血小板薬やその他の危険因子に対する薬などを使用します。



6. 推奨治療

血流改善を目的として、抗血小板薬が頻繁に使用されます。また、危険因子として考えられている高血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併する場合には、これらに対する治療が行われます。なお、これらの薬の使用方法および使用量は、被験者の状態に合わせて、医師により判断されます。

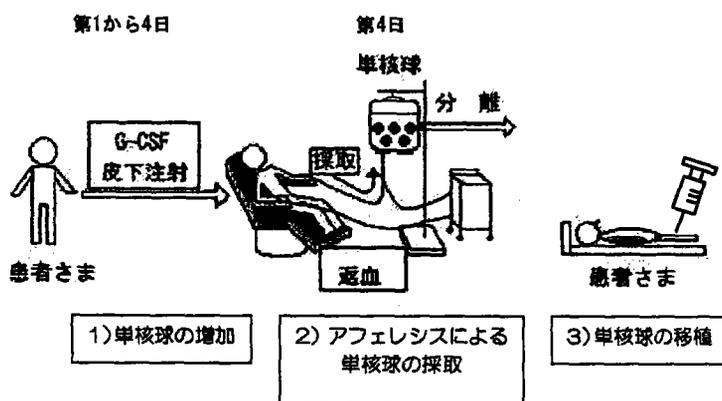
7. 推奨治療+自己血中細胞移植治療

上記の薬物治療に加え、被験者の血液中の単核球細胞という成分を病変部位に移植する治療を行います。両方の下肢に病変部位がある場合は両方の下肢に移植します。

移植のステップとして、

- 1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ
- 2) 増加させた単核球細胞を採り出すステップ
- 3) 採り出した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

の、大きく3つのステップからなります。同意に関して、「細胞採取」、「細胞移植」に係る同意が必要になります。なお、この治療では、厚生労働省より承認を受けている薬剤および医療機器を使用します。



1) 自己血液中の単核球細胞を増加させるステップ

G-CSF を、1日1回体表面積 m^2 あたり $200\mu g$ (体重 kg あたり $5\mu g$) を、連続4日間皮下注射します。

2) 増加させた単核球細胞を採取するステップ

皮下注射開始後4日目に血液成分分離装置を使用して、静脈から3~4時間かけて単核球細胞成分を50~100mLほど採取します。なお、この装置は厚生労働省から製造販売輸入承認を受けている装置であり、医療機器として医療の現場で使用されています。

3) 採取した単核球細胞を病変部位へ移植するステップ

手術室で麻酔科医の麻酔管理のもと、採取した全ての単核球細胞を、1部位0.5mLを上限として筋肉内注射により移植します。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 4 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒901-2492 沖縄県中頭郡中城村字伊集 208 番地
	名称	社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院
	研究機関の長 役職名・氏名	院長 奥島 憲彦 

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
生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究	消化器内科 副院長兼内科部長 佐久川 廣

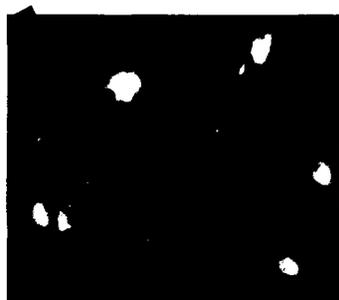
ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
申請年月日	平成24年4月11日
実施施設及び研究責任者	実施施設：社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院 佐久川 廣
対象疾患	生活習慣病関連肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可を受けてから2年間、10症例
治療研究の概要	肝移植以外の治療法では改善が見込まれない生活習慣病に起因する肝硬変を有する20歳以上70歳以下の症例に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞採取・投与を行う。骨髄液400mLを採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた単核球を経静脈的に投与する。治療6カ月後にChild-Pughスコア、血液生化学検査、腹水量の推移等で治療効果を判定する。
その他（外国での状況等）	肝線維化モデルマウスによる実験で、骨髄より採取された細胞を経静脈投与することにより、肝機能の回復、生存率の上昇を示している。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP9等が産生され、線維化が改善することで肝機能が回復したと考えられている。臨床研究においては末梢静脈、経肝動脈的、経門脈的投与が報告され改善効果が認められている。
新規性について	対象疾患がアルコール性またはNASH関連肝硬変であるところに新規性がある。

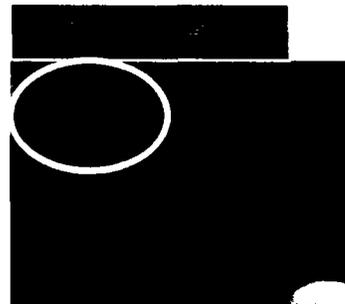
生活習慣病関連（アルコール性および NASH 関連）肝硬変患者における有効性と安全性に関する研究



自己骨髄細胞採取（手術室）



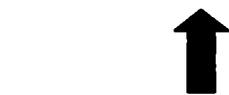
投与された細胞が肝臓に定着
（写真はマウスでの実験結果：
山口大学からの入手画像）



著効例の肝 CT 像の変化
処置後（下の画像）に腹水が減少し肝臓の形態も正常近づいている（山口大学からの入手画像）



CPC 内設置アイソレーター内
遠心機を用いて単核球分画の分離を施行



同日中に静脈から投与

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究		
研究機関			
名称	社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院		
所在地	〒901-2492 沖縄県中頭郡中城村字伊集208番地		
電話番号	098-895-3255		
FAX番号	098-870-3172		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	奥島憲彦		
			
研究責任者			
所属	消化器内科		
役職	副院長兼内科部長		
氏名	佐久川 廣		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 098 - 895 - 3255 /FAX: 098 - 870 - 3172	
	E-mail	h.sakugawa @ heartlife.or.jp	
最終学歴	新潟大学(1981年)		
専攻科目	消化器内科学、肝臓病学		
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	山口大学医学部および附属病院		
所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1		
電話番号	0836-22-2239		
FAX番号	0836-22-2303		
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	医学部長		
氏名	佐々木 功典		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	琉球大学医学部および附属病院
所在地	〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地
電話番号	098-895-3331
FAX番号	098-895-3086
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	医学部長
氏名	須加原一博
臨床研究の目的・意義	<p>非代償性肝硬変患者の肝線維化を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の、生活習慣病関連肝硬変患者における有効性と安全性の検討を目的とする。</p> <p>沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣病に起因するものが多く、さらに若年で非代償期肝硬変に進行している症例が多い。このような生活習慣病関連の肝硬変は、日本全体でも近年増加しており、今後も増加するものと予測される。非代償性肝硬変に進行すると食事制限や禁酒をしても効果なく、肝移植以外に有効な治療法がない。現在非代償性肝硬変に対する根本治療は肝移植のみであるが、肝移植を行う施設は都市部に限られており、沖縄県のような離島県や地方の患者の場合、県外の施設で行うため、患者および家族の経済的負担が大きい。非代償性肝硬変症例に対して自己骨髄細胞投与療法を一般病院で有効かつ安全に適用できることが明らかとなれば、自己骨髄細胞投与療法が広く普及し、非代償期肝硬変患者に大きな利益をもたらす。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	生活習慣病関連(アルコール性、NASH関連)肝硬変症
選定理由	当院を含めて沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣病に起因するものが多く、肝硬変の成因の50%以上をしめ、しかも、30代、40代で非代償期肝硬変に進行している症例が多い。非代償期に進行すると肝移植以外に有効な治療法がない。自己骨髄細胞投与療法はこのような症例に対して生命予後ならびに生活の質の改善をもたらす可能性がある。
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点(Child-Pugh B)以上の肝硬変(アルコール性の場合禁酒していることが条件となる)の状態にある20歳から70歳の非代償性肝硬変患者で、肝移植以外の治療法では改善が見込まれない症例のうち、インフォームドコンセントを取得可能で、試験参加の意思を有する症例。詳細は別紙研究計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
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	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の腸骨より骨髄液約400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、CPC(細胞調整室)に設置してあるアイソレーター内の遠心分離機を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を経静脈的に投与する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

調製(加工)行程	有(無)
非自己由来材料使用	有(無) 動物種()
複数機関での実施	有(無)
他の医療機関への授与・販売	有(無)
安全性についての評価	<p>本研究で用いられる手法は、対象集団に対する適用実績を有するものの組み合わせである。すなわち骨髄液採取および投与は骨髄移植と同様の手法であり、全身麻酔は肝硬変例が肝細胞癌を発症し手術を行う際には必ず必要となる処置である。肝硬変患者に対する全身麻酔下の骨髄液採取は、共同研究機関である山口大学から技術指導を受け、山口大学等で実績のあるプロトコルで実施する。同種骨髄移植の際には細胞採取から投与までの間の保存・移送に関して安全性・安定性の問題があるが、本研究においては採取された自己骨髄細胞が当日中に同一施設内で投与されるため、このような問題が発生する可能性は骨髄移植よりむしろ小さいと考えられる。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>自己骨髄細胞投与療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床応用されており、非代償性肝硬変患者における効果と安全性が示されている。しかしながら、一般の病院ではこれまでに治療の経験がなく、臨床研究としての実施が妥当である。当院は非血縁者間の同種骨髄移植を実施できる施設として認定されており、平成21年以降15例の骨髄移植経験を有する。本研究の共同研究機関である山口大学の指導の許、非代償性肝硬変患者においても同様の処置を安全に行うことが可能であると判断した。また、共同研究機関である琉球大学とは距離的に近く、日常診療においても協力関係にあり、本研究においても琉球大学の後方支援が得られる体制ができている。</p>
臨床研究の実施計画	<p>生活習慣病関連肝硬変を有する20歳から70歳の非代償性肝硬変症例を対象とする。参加基準を満たす症例の受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。試験への参加に同意が得られ、本試験への参加が適切でないと考えられる者を除いた症例を登録する。入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後第2週、第4週以降4週毎に第24週まで、第36週、第48週に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。詳細は研究計画書を参照のこと。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	登録に先立って、担当医は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。
説明事項	研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療方法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による診療録閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。
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	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

理由	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医は有害事象報告票を用いて研究事務局ならびに研究代表者に速やかに連絡する。研究代表者は必要に応じて症例登録の一時停止や他参加者の担当医への緊急連絡等の対応を行うとともに、効果・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性評価委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本研究に参加した症例については、研究期間終了後も定期的に当院外来で定期検査を行う。外来受診の際に研究期間終了後に発生した本研究との関連を否定できない事象に関しての情報を継続的に収集する。
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	臨床研究保険に加入して補償
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	登録患者の同定や照会は、基本的に症例登録の際に各症例に付与される登録番号を用いて行うこととし、登録患者の氏名およびカルテ番号は各回の症例報告票には記載しない。また、患者の同意の得て保存された血液検体についても登録番号を付け、個人情報管理者が厳重に保管する。
その他	研究成果の報告にあたっては、個人を特定できる情報を含まない形で行う。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 本研究のために受給している沖縄県先端医療技術産業化研究事業の一環として行われる「細胞治療技術の臨床研究」の研究費等を充てる。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、生活習慣病関連肝硬変を対象としたものはない。今回の研究は生活習慣病関連肝硬変においても本治療法が同様の有効性と安全性を示すかを検討するものである。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績(別紙1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(病棟図面・衛生管理基準書・教育訓練の記録)
- 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(1. ハートライフ病院の採取実績)
- 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(2. 山口大学の治療実績)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容: 倫理委員会関連資料(倫理委員会規定・委員名簿・議事録・判定通知書)
- その他(資料内容: 研究計画書(Version 02 001))
- その他(資料内容: 標準作業手順書(骨髄液採取・単核球分離・単核球分画製剤投与))
- その他(資料内容: 製品標準書)

【研究の概要】

本研究は非代償性肝硬変患者の肝線維化および肝機能を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の、生活習慣病関連（アルコール性および NASH 関連）肝硬変患者における有効性と安全性を検討することを目的とする。

沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣に起因するものが多く、肝硬変の成因の 50%以上を占め、しかも、30 代、40 代で非代償性肝硬変に進行している症例が多い。非代償性肝硬変に進行すると食事制限や禁酒をしても効果がなく、患者の生命予後は極めて不良である。このような進行した非代償性肝硬変に対する根本治療は、現在のところ肝移植のみであるが、肝移植を行う施設は都市部に限られており、沖縄県のような離島県や地方の患者の場合、県外の施設で行うため、患者および家族の経済的負担が大きい。

非代償性肝硬変症例に対して 2003 年から山口大学医学部附属病院を中心に自己骨髄細胞投与療法の臨床研究が開始されている。自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の骨髄細胞を採取し、末梢の血管から点滴静注することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し、肝機能を回復させる治療法である。これまでに 30 例以上に自己骨髄細胞投与療法が実施され、肝機能の改善傾向が認められることが確認されており、この治療による重篤な有害事象の報告はない。

当院は 300 床の民間急性期病院であるが、非血縁者間の骨髄移植が施行できる施設として認定されており、平成 21 年以降に 15 例の骨髄移植の経験がある。自己骨髄細胞投与療法で行われる自己骨髄細胞採取は、骨髄移植と同様の方法で行われるため、当院は本臨床研究を安全に行うための有利な条件が揃っている。自己骨髄細胞投与療法を一般病院で有効かつ安全に適用できることが明らかとなれば、自己骨髄細胞投与療法が広く普及し、非代償性肝硬変患者に大きな利益をもたらす。

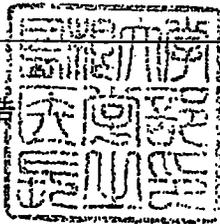
実際の処置に先立って同意説明文書を用いて説明し、十分な理解のうえで同意書に署名の得られた症例を対象とする。自己骨髄細胞採取は、血液内科領域で行われる通常の骨髄移植と同様の手順で行う。すなわち、全身麻酔下に対象者の両側の腸骨より骨髄液約 400ml を採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、CPC（細胞調整室）に設置してあるアイソレーター内で無菌的に単核球分離・洗浄を行い、得られた細胞分画を 24 時間以内に患者の末梢静脈より点滴静注する。処置後 1 週間は原則として入院下で厳重に経過を観察し、問題がなければ外来で経過観察とする。その後 6 ヶ月間は少なくとも 1 ヶ月毎の経過を観察する。

有効性の判定は身体所見、血液所見ならびに画像所見に基づき行う。また、琉球大学医学部との共同研究として、超音波診断装置を用いての非侵襲的肝線維化診断法「VTTQ」で肝線維化の程度を評価し、さらに肝生検が可能な症例については生検を行い、肝線維化の改善程度を詳細に評価する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

平成24年 3月23日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	島根県出雲市塩冶町 89-1
	名称	島根大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 大谷 浩 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり変更事項を報告致します。

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
重症低ホスファターゼ症に対する 骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移 植	島根大学医学部附属病院輸血部・講師 竹谷 健 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要 (大臣意見平成22年6月10日発出)

研究課題名	重症低ホスファターゼ症に対する可及的早期に行う同種間葉系幹細胞移植
申請年月日	平成21年8月27日
実施施設及び研究責任者	実施施設：島根大学医学部附属病院 研究責任者：竹谷 健
対象疾患	重症低ホスファターゼ症
ヒト幹細胞の種類	同種骨髄由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 意見発出日から平成25年3月31日まで 10症例
治療研究の概要	本研究は、アルカリホスファターゼ欠損により骨を作ることが障害される低ホスファターゼ症の中で、致死的な経過をとる乳幼児の患者に対して、同種骨髄間葉系幹細胞を移植するものである。ドナーは、患者の家族(2親等以内)の中でこの病気ではない人から選定する。間葉系幹細胞は、HLAクラス1の発現がないため拒絶反応が起きにくい、造血幹細胞移植および臓器移植に準じて、免疫抑制剤を6か月間使用する。
その他(外国での状況等)	この疾患の重症型は、現在の段階では、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などの対症療法が行われる。これまで、同施設の経験症例を含めて3人の患者が骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行され救命された。なお、2008年からアメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっている。
新規性について	本研究では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、同種間葉系幹細胞のみを用いた比較的低侵襲な移植をすることに新規性が認められる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

臨床研究の名称	重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植		
研究機関			
名称	島根大学医学部		
所在地	(〒693-8501) 島根県出雲市塩冶町89-1		
連絡先	Tel/Fax	Tel:0853-23-2111	/Fax:0853-20-2215
研究責任者			
役職	島根大学医学部附属病院 輸血部		
氏名	竹谷 健 		
連絡先	Tel/Fax	Tel:0853-20-2409	/Fax:0853-20-2409
	E-mail	ttaketani@med.shimane-u.ac.jp	
変更時期	承認が得られた日から、平成28年3月31日まで		
変更内容			
実施計画書における事項	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床研究実施期間の延長 2. 細胞搬送者の追加 		
変更前	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成25年3月31日(終了日) 2. 細胞搬送者は医師 		
変更後	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成28年3月31日(終了日) 2. 医師あるいは医学部病院、医学部に勤務している職員 		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

変更理由	<ol style="list-style-type: none">1. 現在までに3例の患者さんに臨床研究を遂行しています。これまでの経過から、骨髄移植後2～3年間、間葉系幹細胞を繰り返し投与する必要性が明らかになりつつあります。したがって、登録症例数が5例のため、残りの患者さんに骨髄移植を今年度(H25年3月31日まで)行った場合、それらの患者さんへ間葉系幹細胞移植を今年度から2～3年の間、行う必要があるため、臨床研究実施期間の延長を申請させていただきます。2. 搬送業務を円滑かつ適切に行うため、医師だけでなく医学部病院、医学部に勤務している職員に搬送業務を拡大して行いたいと思っております。骨髄バンクでも医師以外の医学部病院、医学部に勤務している職員の搬送が可能となっておりますので、搬送者の追加を申請させていただきます。
------	--

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植		
研究機関			
名称	島根大学医学部		
所在地	〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1		
電話番号	0853-23-2111		
FAX番号	0853-20-2215		
研究機関の長			
役職	島根大学医学部 医学部長		
氏名	大谷 浩		
研究責任者			
所属	島根大学医学部附属病院 輸血部		
役職	講師		
氏名	竹谷 健		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0853-20-2409 /Fax: 0853-20-2409	
E-mail	ttaketani@med.shimane-u.ac.jp		
最終学歴	平成8年3月 島根医科大学医学部医学科 卒業		
専攻科目	小児科学、血液学、腫瘍学、分子生物学		
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	独立行政法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 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)			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

役職	独立行政法人産業技術総合研究所理事長
氏名	野間口 有
臨床研究の目的・意義	<p>低ホスファターゼ症とは、骨を作るのに必要なアルカリホスファターゼ(ALP)という酵素が生まれつき正常に働かないことにより、骨を作ることが障害される遺伝性の病気である。この病気の重症の患者は、全身の骨が徐々に菲薄化して骨折しやすくなり、特に呼吸筋を支える肋骨などが骨折するために呼吸不全で乳幼児期に死亡する。この病気に対して、これまで有効な治療法がなかった。しかし、近年、致死型の低ホスファターゼ症の患者に、健康人(提供者)の骨髄および骨、骨をつくる骨芽細胞や骨芽細胞のもと(起源)の細胞である間葉系幹細胞を移植することによりその提供者の細胞が患者の骨に到達(生着)して骨を作り、患者が救命されていることが報告されている。このことから、我々は2004年に同じ疾患の患者に骨髄移植、骨移植、間葉系幹細胞移植を行い、救命することができた。したがって、この臨床研究の目的として、根治療法のない重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、骨髄移植と間葉系幹細胞移植を行う。また、この臨床研究の意義は、本疾患に対する根治的治療法がないため、この治療が成功した場合、同じ病気で苦しんでいる子供たちへの応用が進み、生命予後の改善に大きく寄与することが期待される。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	重症低ホスファターゼ症
選定理由	この疾患の重症型は、現在の段階では、細胞治療でしか救命できた患者がないため。現在は対症療法のみで、具体的には、呼吸障害に対する人工呼吸管理、痙攣に対する抗けいれん薬などである。2008年から、アメリカで骨へ移行しやすく改良されたリコンビナントALP製剤の治験が始まっており、ある程度の効果が出ている。
被験者等の選定基準	<p>被験者は以下の4つすべてを満たすこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生後6か月以内の発症 2. 呼吸障害を合併 3. ALP活性の低いALP遺伝子変異を有している 4. 骨髄間葉系幹細胞の骨形成能低下
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄由来間葉系幹細胞
由来	自己(非自己)・株化細胞 (生体由来)・死体由来
	<p>1. 骨髄採取 まず、適切な骨髄提供者を決定する。その際、①正常な骨形成していること、②ALP活性が正常であること、③ALP遺伝子が正常である、または、異常であってもALP活性が正常に近い ④HLAが一致している、または、一致していなくても骨髄の生着や重篤な移植後合併症が起きる可能性が低い、という条件を満たしたご家族を提供者とするため、両親(成人)あるいは同胞(未成年)が提供者になる。骨髄提供者の優先順位は、両親がALP遺伝子異常を認めてもその表現型が正常であり、患者とのHLA不一致の程度が骨髄移植に耐えうる場合、両親のどちらかをドナーとする。しかし、両親のどちらも、ALPタンパクの機能を著しく低下させるALP遺伝子変異を有していたり、HLA不一致の程度が高く骨髄移植の合併症であるGVHDや拒絶反応などの重篤な有害事象を発生する可能性が高い場合のみ、未成年である同胞をドナーとする。適切な骨髄提供者骨髄提供者からの腸骨から100-120mLの骨髄を骨髄針を用いて採取す</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

採取、調製、
移植又は投与の方法

2. 骨髄移植
採取された骨髄(80-100mL)を経静脈的に患者に投与する。移植する前に、患者に対して、抗がん剤(ブスルファン、シクロフォスファミド、抗胸腺グロブリン)を用いて患者の骨髄を排除しておく。移植後は、GVHD予防のため、免疫抑制剤(メントレキセートおよびタクロリムス)を使用する。

3. 間葉系幹細胞の採取、調整、移植
細胞培養作業は、医師法に準拠して、島根大学の医師が培養して、産総研のスタッフがサポートする。採取された骨髄(10-20mL)をヘパリンを添加したPBS(Phosphate buffered saline)を含む滅菌試験管に加える。採取には無菌での操作が必要であるため、手術室あるいは無菌室で担当医師が行う。採取された骨髄は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され培養操作を行う。産業技術総合研究所における作業においては培養担当医師がその責任を負う。製造指示記録書に培養を担当した医師名およびスタッフ名を記載する。培養は20mg/mL硫酸ゲンタマイシンと15%牛胎児血清を含んでいる液体培地(a-MEM: GIBCO カタログ番号12571)に採取した骨髄を混和し、培養容器を用いて炭酸ガス培養器(5%CO₂, 37°C)内で行う。培養容器底面に間葉系幹細胞が接着し細胞が増殖する。移植に必要な細胞数を得るために、培養細胞をプロテアーゼ(トリプシンに代わる動物由来成分不含の細胞解離剤: GIBCO recombinant Protease)を用いて培養容器より剥がし、あらたな培養容器で継代培養(2次培養)する。培養期間および継代回数は安全性を考え、1ヶ月以内で継代回数3回(3次培養)までとする。その後、細胞を剥離しPBSで懸濁し細胞数および生存率を測定を行なう。細胞生存率が80%以上あり移植必要細胞数(体重あたり106個/kg以上を目標とする)が確保できていれば、細胞を新たなPBSで懸濁し滅菌試験管に移す。移植用の間葉系幹細胞は、クーラーボックスを使用して島根大学付属病院に搬送される。搬送された間葉系幹細胞は島根大学付属病院で、注射器により経静脈的に全身投与される。また、移植免疫を回避し間葉系幹細胞の機能を長期間維持するために、免疫抑制剤(タクロリムス)を投与する。呼吸状態の悪化、骨折、体重増加不良など症状の悪化がみられた場合には、間葉系幹細胞移植を複数回行うことがある。

4. 骨髄および移植細胞の輸送
採取・移植施設(島根大学)と調整施設(産総研)が異なるため、骨髄および移植細胞を輸送する必要がある。島根大学⇄出雲空港 30分(車)、出雲空港⇄大阪空港 50分(飛行機(客室内))、大阪空港⇄産総研 30分(車)で行い、なお、空路が使用出来なかった場合、島根大学⇄出雲駅 5分(車)、出雲⇄尼崎4時間30分(JR)、尼崎⇄産総研10分(車)で対応する。なお、骨髄ならびに移植細胞の輸送は医師あるいは医学部病院、医学部に勤務している職員が行う。

調製(加工)行程	有(無)
非自己由来材料使用	有(無) 動物種(ウシ:血清・ブタ:ヘパリン)
複数機関での実施	有(無)
他の医療機関への授与・販売	有(無)

各培養段階において、安全性検査を実施する。培養のための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。骨髄は滅菌処理が出来ないため、滅菌チューブを二重梱包し、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。搬送にあたっては、保冷剤を入れた運搬用クーラーボックスを用いる。1つのクーラーボックスで、複数の症例の骨髄を運搬することはない。運搬中、ボックス内は、ほぼ一定の温度(10~30°C)に保たれていることを確認する。また、本方法にて搬送した骨髄の安全性および有効性を確認している。培養に用いる牛胎児血清は牛海綿状脳症の発生していない地域原産(ニュージーランドあるいはオーストラリア)で放射線照射処理されたものを使用する。調整した液体培地は、0.22umフィルターによりフィルター滅菌を行った後、細菌・真菌検査、エンドトキシン検査を行う。骨髄は培養開始時に細菌・真菌検査を行い、搬送時の汚染を否定する。培養過程において培養操作時の汚染を否定するため、細菌・真菌検査を行う。さらに

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

安全性についての評価	<p>取附地又探附に培養し得た、細胞培養液、マウスの血清、トキシソロジー検査を行い、汚染の最終確認を行う。移植手術予定日にはこれらの検査結果を踏まえて、主治医がその使用の可否を判断する。両試験で汚染が確認された場合は、細胞培養を中止する。</p> <p>現在までに産業技術総合研究所は、大学病院または国立研究機関と共同で80症例以上の自己骨髄由来間葉系細胞培養及び移植を行っているが、すべての症例で細菌、真菌検査の最終判定は陰性であり、術後感染症等の問題は発生していない。また、骨髄の搬送方法は全ての症例で本法と同様の手法を用いており、安全性と有効性が確認されている。動物由来成分を含有する試薬は骨髄採取に用いるヘパリン(ブタ)と液体培地の牛胎児血清だけである。ヘパリンは日本薬局方のものを採用し安全性を確保する。牛胎児血清は牛海綿状脳症との関連が危惧されているが、これまで牛胎児血清を含んでいる液体培地で培養された間葉系幹細胞を投与された患者はすべて、牛海綿状脳症の発症は報告されていない。また、牛海綿状脳症の発生していない地域の血清で、放射線処理済みのものを使用することなど、可能な限りの対処を行う。細胞剥離剤は動物由来成分を含まない、トリプシン様酵素(TrypLE Select: GIBCO カタログ番号12563)を採用する。液体培地に添加する抗菌剤である硫酸ゲンタマイシンは日本薬局方のものを採用する。また移植細胞は、剥離後PBSで複数回洗浄されるため、薬剤の残留は低減する。移植細胞の搬送にはクーラーボックスを使用し一定の温度(10~30℃)に保たれ、12時間以内に島根大学付属病院手術場に搬入移植する。使用した細胞、液体培地は、その一部を後証品として冷凍保存する。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<ol style="list-style-type: none"> 1. これまで細胞治療を行われた3例は全例骨髄移植が行われている。これは、間葉系幹細胞が拒絶されないために、免疫細胞である骨髄も間葉系幹細胞の提供者と同一とする必要があると考えられているからである。 2. 骨髄移植後の間葉系幹細胞は患者由来であることが証明されている。そのため、骨髄移植だけでは間葉系幹細胞が提供者由来に変わらないため、骨髄移植と間葉系幹細胞移植を併用する必要がある。 3. ラットの実験において、同種の間葉系幹細胞移植は免疫抑制剤を用いることで間葉系幹細胞移植は生存して、骨を形成することが明らかとなっている。 4. 間葉系幹細胞移植は海外では造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)、クローン病、1型糖尿病、心血管障害、骨形成不全、先天性代謝疾患などの疾患に臨床応用されている。有効性は各疾患でばらつきがあるが、間葉系幹細胞を投与することの副作用はほとんどなく、安全に行われている。 5. 研究分担者である産業技術総合研究所・健康工学研究部門は、骨髄から間葉系幹細胞を培養増殖する経験を有している。約80例のさまざまな疾患を有した患者に対して、培養した間葉系幹細胞を移植している。 6. 骨髄移植は治療の方法や安全性が明らかとなっている。 7. 骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行った後に、症状が再燃した症例について、その後間葉系幹細胞のみを投与して症状が改善している。そのため、骨髄移植および間葉系幹細胞移植を行った後に、呼吸状態の悪化、骨折、体重増加不良などの臨床症状の悪化がみられた場合に、間葉系幹細胞のみを再移植する。
臨床研究の実施計画	別紙参照

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続	<p>担当医は患者本人と親権者(法定代理人)への添付の説明文に沿って内容を説明する。ただし、今回の患者は幼少のため理解できないため、親権者(法定代理人)に対する説明となる。さらに、今回は骨髄提供者または骨髄提供者が未成年の場合、提供者または提供者の親権者(法定代理人)に対する説明も要する。</p> <p>説明を行った後に、内容の理解を確認した上で、添付書類の同意書を用いて、説明医師と、説明を受けた親権者および骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)が日付を記載し、署名する。同意文書は2部複写し、1部は親権者および骨髄提供者または提供者の親権者(法定代理人)に手渡し、1部は研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。</p>
説明事項	<p>1) 被験者用</p> <p>①臨床研究の目的、意義及び方法 ②予期される効果及び危険性とその対処方法 ③費用負担とその補償 ④他の治療法の有無及びその方法 ⑤研究への協力に同意した後であっても、自らの自由意思でいつでも同意を撤回でき、また、そのことによって不利益を受けないこと。⑥個人情報の保護の方法及び、研究成果が匿名化の上公表されること。⑦知的財産権に関して ⑧問い合わせ・苦情の受付先</p> <p>2) 骨髄提供者用</p> <p>①対象疾患に対する説明 ②臨床研究の目的 ③骨髄採取方法 ④予期される効果 ⑤危険性とその対処方法 ⑥他の治療法の有無及びその方法 ⑦個人情報の保護の方法及び、研究成果が匿名化の上公表されること。⑧知的財産権に関して ⑨問い合わせ・苦情の受付先</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	
理由	<p>研究が必要不可欠である</p> <p>本臨床研究の対象疾患は致死的な重症低ホスファターゼ症であり、先天性疾患であることから被験者は全て乳幼児である。</p>
代諾者の選定方針	<p>被験者の親権者または養育責任者</p>
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>1. 抗がん剤の副作用は、食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状、脱毛、骨髄抑制(貧血、血小板減少、白血球減少)が挙げられる。消化器症状に対して、高カロリー輸液、制吐剤、骨髄抑制に対して、輸血、感染予防(無菌室、抗菌薬投与など)で対応する。</p> <p>2. 骨髄移植後の副作用として、感染症とGVHDなどが挙げられる。感染症に対して、抗菌薬投与などで対応する。GVHDに対しては、免疫抑制剤を予防的に投与(メトトレキサートおよびタクロリムス)して、もしGVHDが発症した場合、ステロイドなどの他の免疫抑制剤の投与を検討する。</p> <p>2. 間葉系幹細胞を投与することで起こる副作用は、アレルギー反応が挙げられる。それに対しては、抗ヒスタミン剤およびステロイドを前投与して、予防する。</p> <p>3. 今回使用する免疫抑制剤であるタクロリムス(プログラフ®)の副作用は、腎障害、高血糖、中枢神経障害(頭痛、けいれんなど)、心不全、高血圧、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、腹部膨満、下痢、多毛、手指の振戦、感染症などが挙げられる。これらの副作用は、血中濃度</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>例するものが多いことから、血中濃度測定を定期的に行い、至適濃度内に管理する。また、症状を観察し、定期的な検査を行うことで、もし副作用が生じた場合、早期に副作用を発見し、対処する。感染症に関しては、抗菌薬内服などで予防に努める。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究が終了後も、救命された場合、骨の発達を観察する必要があるため、成人になるまで、経過観察する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	研究責任者の責任のもと、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな登録番号をつけ、個人を特定できなくする。具体的には、氏名・生年月日などの個人を特定できる情報をコード化して、患者に関する情報は情報管理者の責任の下で、書類・データベース等に厳重に保管する。
その他	研究結果の公表に際しては、個人情報保護法に則り、個人情報の保護に十分配慮する。公表される個人に関する情報としては年齢、疾患名、性別のみである。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>骨髄穿刺及び細胞培養にかかる費用は、すべて島根大学と産業技術総合研究所 健康工学研究部門 組織・再生工学研究グループが負担をする。骨髄穿刺等の島根大学でかかる費用は、文部科学省・委託研究「平成20年度再生医療実現化プロジェクト」の1つである「重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発」の研究費より、細胞培養に掛かる費用は産業技術総合研究所 健康工学研究部門 組織・再生工学研究グループの運営交付金より資金を調達する。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>これまで、我々が経験した患者さんを含めて、3人の患者さんが骨髄移植、骨移植および骨芽細胞・間葉系幹細胞移植を施行して救命された。本疾患に対してこれらの治療を行った報告は3例しかないが、これらの治療以外で救命された例はない。現在のところ、他の方法では治療では期待できない。そこで、本計画では重症低ホスファターゼ症の患者を救命するために、骨髄移植と間葉系幹細胞を用いた移植治療研究を行う。以上より、骨髄移植と間葉系幹細胞のみを移植することに新規性が認められる。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

研究者の略歴及び研究業績

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更申請書

平成24年 4月20日

厚生労働大臣 殿

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

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

記

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要（大臣意見：平成23年8月22日発出）

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

臨床研究の名称	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発
研究機関	
名称	大阪大学大学院歯学研究科
所在地	(〒565-0871) 大阪府吹田市山田丘1-8
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-2932 /Fax: 06-6879-2934
研究責任者	
役職	教授
氏名	村上 伸也 
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-2930 /Fax: 06-6879-2934
E-mail	ipshinya @ dent.osaka-u.ac.jp
変更時期	研究登録前
変更内容	
実施計画書における事項	試験物の概要 研究登録期間 その他、誤記等の修正
変更前	試験物の概要: 細胞数: 3×10^8 個以上 フィブリンゲルの含有量 50% 研究登録期間: 大阪大学歯学部附属病院長による実施の許可から2年間 誤記等の箇所については、新旧対照表のとおり
変更後	試験物の概要: 細胞数: 6.7×10^8 個以上 フィブリンゲルの含有量 16.25% 研究登録期間: 大阪大学歯学部附属病院長による実施の許可から3年間 誤記等の修正内容については、新旧対照表のとおり
変更理由	フィブリンゲルに混和する細胞数について前臨床試験にて見直しを行い、安定した再生効果と安全性が確認された試験物作製方法に変更したため。現時点で被験者の登録はまだ行われておらず、本研究実施計画の変更に伴い、研究登録期間の延長が必要であるため。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の対象疾患	
名称	従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎
選定理由	現在の辺縁性歯周炎治療の原則は、原因であるデンタルプラークを歯根表面の壊死セメント質とともに機械的に除去することであるが、それだけでは辺縁性歯周炎の進行により失われた歯周組織の再生は達成できない。GTR法、エムドゲインゲルを用いた歯周組織再生療法が現在臨床応用されているが、それらは全て歯根膜に内在する「歯周組織幹細胞」を活用したものである。このような内在性歯根膜由来幹細胞の活用だけでは十分な再生量が期待することができず、重度な症例に対しては多分化能を有する間葉系幹細胞を移入する再生療法の確立が期待されている。そこで今回、自己脂肪組織由来幹細胞移植術の歯周組織再生効果が期待できる辺縁性歯周炎を対象疾患と選定した。
被験者等の選定基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 初診時にプロービングデプス7mm以上の歯周ポケットが認められる患者。 2) X線写真により、深さ4mm以上かつ幅2mm以上の垂直性骨欠損が歯間部(被験歯の近心または遠心のいずれかを含む位置)に認められる患者。 3) 被験者の選択に至る再評価において、初期治療内容が達成されている患者 4) 被験歯の動揺度が2度以下で、かつフラップ手術が適応と判断される角化歯肉が存在する患者。 5) 口腔衛生が確立しており、幹細胞移植術後も研究責任者又は分担者の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると研究責任者又は分担者が判断した患者。 6) 同意取得時に20歳以上の男女。 7) 本臨床研究の参加について文書により同意が得られている患者。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	培養自己脂肪組織由来幹細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> ①自己血清の採取 自己脂肪組織採取前30日以内に400mLの血液を採取、遠心分離し、血清成分を凍結保存する。 ②自己脂肪組織の採取 局所麻酔下にて腹部脂肪採取部位にメスで1cm程度の切り口を開け、カニューレを挿入する。シリンジを引き陰圧の状態にして固定し、皮下に針を巡らしながら脂肪組織を吸引する。脂肪採取終了後、切開部の消毒・縫合を行う。 ③自己脂肪組織からの幹細胞の単離および培養 採取した脂肪組織より幹細胞を単離し、移植細胞数に達するまで、1—2週間程度の継代培養を行い凍結する。凍結した幹細胞は、移植術の10±2日前に解凍する。 ④培養自己脂肪組織由来幹細胞移植術 継代培養した自己脂肪組織由来幹細胞を回収し、フィブリンゲルに懸濁し、移植術を施行する。その際、フィブリン懸濁物を患部歯槽骨欠損部の形態に合わせて填入、移植する。
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無 動物種()
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有・ <input type="radio"/> 無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

臨床研究の実施計画

以下のスケジュール表に従って、観察・検査・評価を実施する。

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 無
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究にかかる費用は、研究責任者又は大阪大学歯学部附属病院が負担する。</p> <hr/> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法の臨床研究結果は報告されていない。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

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

国立感染症研究所の評価報告書等について

- 機関評価に対する対処方針 P. 1
- 機関評価報告書 P. 9
- 研究課題評価報告書 P. 15

平成22年度 国立感染症研究所機関評価に係る対処方針

国立感染症研究所
所長 渡邊 治雄

平成23年8月31日付けをもって国立感染症研究所研究評価委員会委員長から提出された「平成22年度 国立感染症研究所機関評価報告書」において、当研究所の業務活動に関してのご意見等をいただいた。ご意見等を反映させ今後、下記の方針により対処することとする。

1. 研究、開発、検定、検査及び調査等の状況と成果 (意見等)

研究所の活動(研究、開発、検定、検査及び調査等)自体は、その研究条件や研究環境の厳しさを考慮に入れると非常に良くやっているといつて良い。研究所の業務として、米国のNIH、CDC、FDAの3つの役割を行っているが、感染症に係わる国の研究業務全般を担う我が国唯一の国立機関としての責務が求められている所以と考えられる。しかしながら米国のそれらと比べ業務に係わる人員数および予算額においては雲泥の差がある。研究所では、限られた人材・資源で非常に多くの業務・研究を行っているが、これは研究所職員の努力によって維持されているものと考えられる。人員や経費が削減される中、研究所の業務や研究の範囲は拡大し続けており、個々の職員の努力に依存した運営には限界がきているものと考えられ、規模に合った機能の特化および他の機関、他の省庁との連携を考慮した予算措置・人員配置の在り方を考える時期である。

(対処方針)

国立感染症研究所(感染研)のミッションは、大きく①、国内外の感染症の発生動向を把握し、その分析を行い、公衆衛生学的対策のための科学的助言と国民への情報の還元を行うこと、②感染症の予防に必要な、安全で有効なワクチン等の生物学的製剤を国民に提供できるようにするためそれらの品質管理を科学的証拠に基づき行うこと、③上記①②の目的を達成するために必要な科学的基盤に基づく調査・研究を行うこと、である。

これらに必要な業務は、感染症の脅威から国民の健康を守るためには国として行うことは不可欠であるとともに、業務が相互に関連し、補完しあう関係にあるため、現在の「規模に合った機能の特化」を実現することは困難である。また、「他の機関」との連携については、感染研だけでは対応が十分でない点は、国外の研究機関との連携、国内の地方衛生研究所、保健所をはじめとする研究機関との連携によるネットワークを構築し、補ってきている。一方で、新しい感染症(SARS、新型インフルエンザ、NDM-1薬剤耐性菌等)が毎年のように国内外で問題となってきた。また、厚生労働省の新しいワクチン政策により、新規のワクチンの導入頻度が高まっており、HPV、Hib、肺炎球菌ワクチン等の導入、およびその他IPVなどの多くのワクチンの導入が控えている。そのような状況において、昨今の国の経済状況等により、定員削減(年12人程度)が行われてきており、感染研としては必然的に内部での重点事項への優先順位をつけ、人材、予算の年度要求を行ってき

ている。また、ワクチン等の検定においては、製造・試験記録等要約書（SLP という）を導入することにより、実際の試験項目の削減を図り、効率化を行ってきている。日常的な感染症および予期することが難しい新興感染症の脅威から国民の健康を守るために必要な機能維持のためには、感染研の予算・定員削減について十分配慮いただくことを切に希望する。

2. 研究開発分野・課題の選定

〈意見等〉

各部の研究課題は詳細に練られていて、感染症の殆どをカバーしており、我が国の感染症の課題に対応した研究テーマが適切に選定されている。特に、病原体の分野別の研究領域での成果はかなり高いものがあるので、今後は公衆衛生、疫学に資する研究分野における更なる強化が重要である。また、基盤的研究の上に立って、社会医療現場との関わりを重んじての社会還元できる研究課題をも重視してほしい。

〈対処方針〉

部等の研究成果発表会を所と運営しており、研究成果の部を超えての共有化を図ってきている。それにより、部間での連携、特に疫学部門とラボ部門の連携強化を目指している。疫学部門（感染症情報センター）の歴史は、ラボ部門（60年以上の歴史）に比べるとまだ浅く（14年程度）、今後さらに強化すべき事項と認識している。我が国における疾患構造の変化により（例えば、高齢化に伴う院内での感染の頻度が増加）、特に社会医学および臨床医学現場との連携が重要になっている。研究テーマの選定においても臨床現場との連携強化を図っていききたい。また、各担当部で研究の指導的立場にある新規部長の選出においてもそのような点を一つの検討事項として加えたい。

3. 公的研究資金・競争的資金及び民間資金の導入状況

〈意見等〉

厚生労働省の厚生科学研究費補助金を主とした競争的資金の割合が近年多くなりつつあり、競争的資金は十分に獲得されているものと考えるが、それに反比例して基盤的研究費、研究事業費の額が研究所の規模からみるとかなり少なく、かつ次第に減少しているのは本末転倒であり、これは研究所側の問題ということではなく、国の感染症に対する姿勢の問題で今後の課題と考える。国の研究機関（日本版CDC）としての基盤経費を競争的外部資金（厚労科研）に依存するのはおかしく、内部予算として確保されるべきである。なお、文部科学省の科学研究費補助金が厚生科学研究費補助金と比べ、厚生行政の重要な一翼を担うとは言え、少なすぎるように思われる。また、民間からの研究費は国の機関として立場上受け入れ難いという状況もあり、研究者個人が財団等の助成金を若干獲得しているだけである。

〈対処方針〉

評価委員会の指摘は重要と考えている。例えば、米国のCDCは内部予算だけで研究費を賄えるようになってきていること等にかんがみ、感染研としても基盤的研究費の十分なる確保を強

く望んでいる。また、感染研としては評価委員の指摘のように、外部資金（特に文部科学省の科学研究費補助金等）の確保に向けてもさらに努力したい。

4. 研究等の遂行上の基盤組織、研究補助、施設設備、情報基盤及び知的財産権取得支援等の体制

〈意見等〉

全ての感染症に対応するには研究者が圧倒的に足りない。日本の感染症対策の中核機関であるにもかかわらず、毎年定員合理化（削減）がかかっていることは問題であり、研究所の国民に対する使命の質と大きさに鑑み、定員合理化計画からの除外対象とするべきである。また、研究所の業務及び使命を鑑みると一般会計に適しているとは言えず何らかの特別措置を講ずるべきである。なお、施設整備に関しては、研究所にはBSL 4施設が絶対に必要であること、また、情報基盤に関しては、感染対策に関する情報は全て研究所に集約されるべきであることから、人的、資金的措置を講ずるべきである。共同研究も多く行われているので特に企業等の共同研究は利益相反の面からも更なる管理が必要とされる。

〈対処方針〉

感染研としては、業務の優先事項の選定等による人員、予算の効率化への努力を図っていく予定であるが、感染研の予算・定員削減について十分配慮いただくことを切に希望する。

BSL 4の稼働の必要性は十分に認識しており、安全面等に関する地域住民への説明、広報活動は毎年根気強く続けている。また、必要時にはいつでも稼働できるような準備を整えている。

情報基盤に関しては、感染症情報センター等において、研究所に必要な情報を集約することができるよう配慮しているところである。

企業との共同研究に関しては、国家検定も持っているという立場からも利益相反にならないように十分に考慮して行っている。この点に関しては更に注意を払いたい。

5. 疫学・生物統計学の専門家が関与する組織の支援体制

〈意見等〉

疫学や生物統計学分野については、組織的には整えられてはいるものの、この分野の専門家が少なく、研究所に唯一足りない基盤は、この疫学に関する強力なグループとその機動的な活動と言える。本来は米国CDCのようにそれぞれの部門に疫学の専門家が必要である。平常時のサーベイランスはもちろん重要であるが、緊急時すなわちアウトブレイク発生時や特にパンデミック時の情報収集、解析提供の強化は必要であり、健康危機発生時の積極的疫学調査の体制づくりも含め重要な課題と言える。

〈対処方針〉

疫学研究者の確保は常々考えてきていることである。大学等の公衆衛生学部門の衰退により、感染研になかなか良い人材が集まりにくい状況である。海外で疫学研究を行ってきている人材の登用を図っているところでもあるが、感染研周囲における国内での基盤が弱いので、十分に活躍する場が与えられていないのも事実である。そのような状況下においても国

内での種々の危機的状況に対応していくためにも疫学者を育成していくことは感染研の一つの使命である。感染研としては、現在、FETP(実地疫学者)養成コースを設置し(毎年5名前後入所している。)、臨床経験を積んでから感染症の疫学を習得したいという医療従事者の意思を育成すべく努力しているところである。我が国に、FETP コースを卒業した疫学者ネットワークを構築し、彼らに平常時及び危機対応時に現場での疫学解析等の一翼を担ってもらいたいと考えている。が、2年間のコース中の経済的援助を現在の制度では確保できないという矛盾を抱えている。このため厚生労働本省にこのような組織を維持する予算・人員等の確保の要求をしているが非常に厳しい状況にある。今後とも感染症情報センターともども首脳部としても努力をしていきたい。米国 CDC のように各担当部に疫学の専門家をつけられるのが理想であるが、現状ではまずは感染症情報センターの機能の強化を図りたい。

6. 共同研究・民間資金の導入状況、産学官の連携及び国際協力等外部との交流 (意見等)

国際協力は研究所の重要なミッションであり、WHO などへの国際貢献は高く評価でき、今後とも積極的な推進が望まれる。また、産学官の連携については、これまでの複数の大学に加え早稲田大学との連携を始めるなどの発展が見られる。アジア、ASEAN を中心に海外の関係機関との連携も十分に図られている。ただ、文部科学省の感染症海外拠点プロジェクトや文部科学省が所管する大学の感染症関連の研究者との有機的連携にはやや問題がある。これは研究所側だけの問題と言うよりもお互いの問題であろうと思われる。むしろ、我が国唯一の感染症研究センターとして、他組織からのレスペクトが足りないように思われる。今後は、他組織から自動的に感染症に関する情報が研究所に集まるような仕組みが必要なのであろう。

(対処方針)

感染症は一国の問題にとどまらず、国を超えて拡大していくため、多くの組織、国々との連携のもとに、そのコントロールを図ることが不可欠である。このため、感染研としては、WHO をはじめとする国際機関との連携および特にアジアの国々における感染研と同じような機能を持つ国立研究機関との組織間での連携強化を促進してきている。特に中国 CDC、韓国 CDC と感染研との間で定期的に行われる感染症情報・研究交換会は年々充実してきており、相互に有益との認識である。当事国で発生し、または、問題となっている感染症の正確な疫学情報、病原体情報が得られている。また、それら感染症についての検査手法及び解析に向けての共同研究も開始しており、相互理解を深めてきている。今後は、ベトナム、インドにおける同様な連携を強化していく予定である。

文部科学省の感染症海外拠点プロジェクトとの連携を深めたいと希望しており、今後、大学との有機的連携の在り方について検討するとともに、関係者とも十分に協議を行ってまいりたい。また、厚生労働本省及び文部科学本省との間における協議等について、御協力をお願いしたい。

7. 研究者の育成及び確保 (意見等)

国内の研究者及びアジアを中心とする海外の研究者の育成に貢献している。特に連携大学院などの人材育成の活動は評価できる。なお、疫学や公衆衛生分野での日本の専門家は絶対的に不足しており、FETPだけでなく、連携大学院、ポストドクの採用等などを利用した人材育成を積極的に行うべきである。研究者の確保という面では、研究所の職員は、国家公務員の身分であるために様々な行動に対する規制があるにも関わらず、使命に燃えた若者達が良く集まってくれていると思う。しかし、これからの人材確保とその育成には益々困難が伴うと考えられるので、何らかのインセンティブを考慮しないといけないと思われる。感染症に対応できる機関であることを期待するが、定割によりその機能が損なわれることが懸念される。

〈対処方針〉

連携大学院は10大学以上と結んできており、大学院生の指導、学位審査権も与えられている場合がある。その中で優秀な人材が感染研に職員として入所もしている（公募、その後の審査採用である）。感染研にはPhD、MDを持つ職員が320名近くいるので、感染症研究の大学院生の指導にも適している。各大学が、感染研を大学院生等の指導の場として利用してくれることを望むところであるし、またそのように働きかけていきたい。

8. 専門研究分野の成果に基づく社会貢献

〈意見等〉

危機管理への対応について、積極的な取り組みがなされており、特に新型インフルエンザへの対応など新たな感染症への対応を含めて、社会の要請に適切に応えており、社会的貢献についての大きさは言うまでもない。ただ、貢献の割にはそれが表に見えにくいところがあるので、一層の情報発信に向けた制度作りが必要である。また、研究所は我が国の新興・再興感染症の広報機関としても重要であるので、厚生労働本省とのコミュニケーションを強化し、一本化した広報、教育を行ってほしい。

〈対処方針〉

国立感染症研究所新型インフルエンザ対策行動計画、国立感染症研究所大規模感染症発生時行動計画等を作成し、迅速に危機対応できる体制を構築してきている。例えば、今回の東日本大震災時における疫学調査、地方衛生研究所支援に関しては、その概要を病原微生物検出情報誌(IASRI)に和文、英文(サマリーのみ)にてweb上で発信している。また、感染症情報センターが中心となりメディア情報交換会をおこない、メディアに現在問題となっている、また問題となることが予想される正確な感染症情報を流すように努めている。ただし、公的な広報室を作るべく要求を行ったが、同要求が認められなかったことは非常に残念である。ご指摘のある厚生労働本省とのコミュニケーションの強化、一本化した広報、教育に関しては、今後もさらに充実を図っていきたい。

9. 倫理規定、倫理審査会及び利益相反管理委員会等の整備状況

〈意見等〉

倫理規定、倫理審査会及び利益相反管理委員会等については整備され、所内で十分な配慮

がなされており、特に問題はないと考える。ただ、恐らく最大の倫理的な問題は、自分達が作成に関係したワクチンの審査に自分達が関わらざるを得ないことであろう。これは、現在の研究所の問題と言うよりも、このシステムが生まれた歴史的経緯に基づく問題点であるので、厚生労働本省の責任で解決すべき問題である。

〈対処方針〉

感染症のコントロールにはワクチンが大きな貢献をしており、感染症の研究を行っている感染研としてはワクチン開発でも責務を果たしたいと思っている。ワクチン開発の仕切りとしては臨床試験前の基礎的、基盤的研究を担うとなっている。感染研はワクチンの国家検定を行っているので、世間から誤解を受けないようにワクチンの開発にかかわる人と検定を行う人の分離を行い、利益相反に抵触しないように十分に考慮してきている。評価委員会の指摘のように、感染研（当時、国立予防衛生研究所）の創立がワクチンの国家検定を主な任務としていたわけであるが、その後、感染症の検査、情報解析等の任務が時代の流れとともに付加されてきており、我が国の状況からすると混合型にせざるをえなかった点もある。今後、機能的分離を図るべきか（米国のように NIH, CDC, FDA 機能として分離するか）どうか、厚生労働本省の検討をお願いしたい。

10. バイオセキュリティ及び情報管理セキュリティ等の整備及び運営

〈意見等〉

感染症研究という業務上、バイオセキュリティの問題は最重要課題であり、安全管理体制も整備されており、感染性物質の搬入、搬出については非常に良く管理されている。ただ、国際的な潮流からみて、BSL 4 施設の指定が受けられていないことが心配である。また、NIH-NET の組織体制も整備されており、十分な配慮がなされているが、研究所からの情報は一般人には重く受け止められるので、更なる管理に努める必要がある。

〈対処方針〉

BSL 4 の稼働の必要性は十分に認識しており、安全面等に関する地域住民への説明、広報活動は毎年根気強く続けている。また、必要時にはいつでも稼働できるような準備を整えている。厚生労働省も BSL4 指定に向けての努力を重ねている。

評価委員の指摘のように、国家検定及び感染症情報等の管理に関しては更なる強化を努めたい。

11. その他

〈意見等〉

平成 23 年 3 月の東日本大震災にみられるように生物資源の喪失が問題となってきている。研究所は貴重な病原体等を多く保有しており、今後の危機管理及びバックアップ体制を早急に整えるべきである。

〈対処方針〉

病原体等のバックアップに関しては、今年度の補正予算からディープフリーザーの購入が

認められ、保管場所について、今後、関係機関とも十分協議してまいりたい。

12. 総合評価および意見

〈意見等〉

- (1) 感染症の予防や対策に関して、国の中枢としての役割を担う国立機関が必須であることは万人の認めるところであり、研究所は、その設立の経過や予算等の縛りの中で、極めて高い成果を上げてきている。研究所そのものの評価というより、国との関係について提言したい。20世紀末頃から新たな感染症問題が突発することが多く、研究所の運営も、それら新興感染症の情勢により振り回されてきた歴史があるなかで、国は国としての感染症対策の全体像を明示し、国の感染症対策の中核機関としての研究所の位置づけと役割をもっと明確にし、予算・人員の裏付けをつけることが重要であり、研究所は、その国民に対する使命の質と大きさに鑑み、「国家公務員削減計画」からの除外対象とするべきである。
- (2) 疫学や公衆衛生に関わる部門の拡充は必要であり、この分野の日本の専門家の数が絶対的に不足している現状からは、FETPの育成だけでなく、連携大学院などを利用した公衆衛生部門の人材育成が研究所でも積極的に行われるべきである。また、研究所は、日本のCDC機能を持つ機関として、本気で疫学のセンター機能を担うべきと考える。
- (3) 感染症のレファレンス業務については、地方衛生研究所(地研)における全般的な機能の低下や、地研間格差の拡大が進行する中でその重要性は増している。現在、衛生微生物技術協議会のレファレンス委員会が、研究所と地方衛生研究所でのレファレンス業務の振り分けや分担を行っている。しかし、これはあくまでも非公式かつ暫定的な体制であり、公的に制度化されたものではない。できる限り早急にレファレンス業務に公的な枠組みを付与し、国の事業としての位置づけを明確にする必要がある。
- (4) 研究所は感染症の世界のレファレンスセンターの役割が期待され、今後さらにその業務が増大することが予想される。このことが世界(特にアジア)での我が国の存在意義が問われるところであり、今後も研究所はその機能を強化してほしい。感染症はボーダーが無く特にアジア各国との連携とともにアジアに拠点を置くぐらいの政策が必要となるので、厚労省等との検討が期待される。
- (5) 多くの部がワクチン開発に関わっているが、微生物の基礎研究を含むワクチンの評価系の研究開発は一層期待される。しかし、業界との直接の実用化研究開発は将来その検定を研究所が行うために利益相反にも関わり注意を要するところである。

〈対処方針〉

- (1) 評価委員の指摘どおり、感染研の任務を遂行するために、予算・人員に関して十分配慮いただくことを切に希望する。
- (2) 上記5の対処方針に記載した通り、疫学部門の強化は感染研としても重要事項として考えている。
- (3) 感染症の把握には病原体診断が重要である。その機能を担う地方衛生研究所(地研)の法的位置づけ、およびレファレンス業務の国の事業としての位置づけを厚生労働省には是非お願いしたい。
- (4) 上記6の対処方針に記載したように、感染研としてアジアとの連携の強化を推し進めて

きている。厚生労働省の更なるバックアップを期待する。

- (5) 上記9の対処方針に記載したように、国家検定にかかわる利益相反には十分に注意を払いたい。ワクチンの品質管理に関する評価系の研究として遺伝子発現系を用いた応用研究を行ってきており、促進したい。

最後に、感染研に対する適切で前向きな評価、提言をいただきましたことに対して、評価委員長をはじめ委員の諸先生方に感謝を申し上げます。

以 上

国立感染症研究所機関評価報告書

1. はじめに

国立感染症研究所（以下「研究所」という。）における業務の目的は、感染症を制圧し、国民の保健医療の向上を図る予防医学の立場から、広く感染症に関する研究を先導的・独創的かつ総合的に行い、国の保健医療行政の科学的根拠を明らかにし、また、これを支援することにある。この機能を整理すると、（１）研究業務、（２）感染症のレファレンス業務、（３）感染症のサーベイランス業務、（４）国家検定・検査業務、（５）国際協力関係業務、（６）研修業務等に整理され、その役割は、あらゆる感染症の情報掌握とそれらが発生した時の対策というCDC（米国疾病予防管理センター）的な役割、それらに対する絶え間ない研究の積み重ねというNIH（米国国立衛生研究所）的な役割、そしてさらに、ワクチンの品質評価というFDA（米国食品医薬品局）的な役割という３つの重要な役割を持っている。しかし、このことにより、現在の体制が多くの特で問題を含んでいると考えざるを得ない。これは、決して研究所側に原因のある問題ではなく、研究所を管理する国の責任に関わる問題であると考えられる。以下に記した機関評価は、基本的にこのような考えの下で述べるものであることをあらかじめお断りしておきたい。

2. 機関評価の目的

研究所の研究開発機関評価は、「国立感染症研究所所内研究開発評価マニュアル」により、機関活動全般を評価の対象として行うこととされている。厳しい財政事情の下、限られた国の財政資金の重点的・効率的配分と研究者の創造性が十分に発揮されるよう、業務活動全般に関して、問題点や疑問点を抽出し、改善の方向性を示すことが研究開発機関評価の目的である。

3. 機関評価の対象

今回の具体的機関評価の評定事項は、「国立感染症研究所所内研究開発評価マニュアル」に基づき、以下の事項を対象とした。

- (1) 研究、開発、検定、検査及び調査等の状況と成果
- (2) 研究開発分野・課題の選定
- (3) 公的研究資金・競争的資金及び民間資金の導入状況
- (4) 研究等の遂行上の基盤組織、研究補助、施設設備、情報基盤及び知的財産権取得支援等の体制
- (5) 疫学・生物統計学の専門家が関与する組織の支援体制
- (6) 共同研究・民間資金の導入状況、産学官の連携及び国際協力等外部との交流
- (7) 研究者の育成及び確保
- (8) 専門研究分野の成果に基づく社会貢献
- (9) 倫理規定、倫理審査会及び利益相反管理委員会等の整備状況
- (10) バイオセキュリティ及び情報管理セキュリティ等の整備及び運営
- (11) その他



4. 評価の方法

評価は研究所所長から委嘱された11名の委員(資料)で構成される国立感染症研究所研究評価委員会(以下「委員会」という。)において、次により実施した。

- (1) 各委員に研究機関評価資料を送付(平成22年12月27日)。
- (2) 委員会を平成23年2月15日(火)東京都新宿区の研究所戸山庁舎において開催。
- (3) 委員会の具体的な進め方は、研究所からの説明、質疑応答、全体討論及び委員のみによる審議。
- (4) 委員会当日配布した機関評価票に各委員の評価結果を記載し、後日送付されたものを報告書としてまとめ研究所所長に提出。

5. 機関評価の結果

(1) 研究、開発、検定、検査及び調査等の状況と成果

研究所の活動(研究、開発、検定、検査及び調査等)自体は、その研究条件や研究環境の厳しさを考慮に入れると非常に良くやっているといつて良い。研究所の業務として、米国のNIH、CDC、FDAの3つの役割を行っているが、感染症に係わる国の研究業務全般を担う我が国唯一の国立機関としての責務が求められている所以と考えられる。しかしながら米国のそれらと比べ業務に係わる人員数および予算額においては雲泥の差がある。研究所では、限られた人材・資源で非常に多くの業務・研究を行っているが、これは研究所職員の努力によって維持されているものと考えられる。人員や経費が削減される中、研究所の業務や研究の範囲は拡大し続けており、個々の職員の努力に依存した運営には限界がきているものと考えられ、規模に合った機能の特化および他の機関、他の省庁との連携を考慮した予算措置・人員配置の在り方を考える時期である。

(2) 研究開発分野・課題の選定

各部の研究課題は詳細に練られていて、感染症の殆どをカバーしており、我が国の感染症の課題に対応した研究テーマが適切に選定されている。特に、病原体の分野別の研究領域での成果はかなり高いものがあるので、今後は公衆衛生、疫学に資する研究分野における更なる強化が重要である。また、基盤的研究の上に立って、社会医療現場との関わりを重んじての社会還元できる研究課題をも重視してほしい。

(3) 公的研究資金・競争的資金及び民間資金の導入状況

厚生労働省の厚生科学研究費補助金を主とした競争的資金の割合が近年多くなりつつあり、競争的資金は十分に獲得されているものとするが、それに反比例して基盤的研究費、研究事業費の額が研究所の規模からみるとかなり少なく、かつ次第に減少しているのは本末転倒であり、これは研究所側の問題ということではなく、国の感染症に対する姿勢の問題で今後の課題と考える。国の研究機関(日本版CDC)としての基盤経費を競争的的外部資金(厚労科研)に依存するのはおかしく、内部予算として確保されるべきである。なお、文部科学省の科学研究費補助金が厚生科学研究費補助金と比べ、厚生行政の重要な一翼を担うとは言え、少なすぎるように思われる。また、民間からの研究費は国の機関として立

場受け入れ難いという状況もあり、研究者個人が財団等の助成金を若干獲得しているだけである。

(4) 研究等の遂行上の基盤組織、研究補助、施設設備、情報基盤及び知的財産権取得支援等の体制

全ての感染症に対応するには研究者が圧倒的に足りない。日本の感染症対策の中核機関であるにもかかわらず、毎年定員合理化（削減）がかかっていることは問題であり、研究所の国民に対する使命の質と大きさに鑑み、定員合理化計画からの除外対象とするべきである。また、研究所の業務及び使命を鑑みると一般会計に適しているとは言えず何らかの特別措置を講ずるべきである。なお、施設整備に関しては、研究所にはBSL4施設が絶対に必要であること、また、情報基盤に関しては、感染対策に関する情報は全て研究所に集約されるべきであることから、人的、資金的措置を講ずるべきである。共同研究も多く行われているので特に企業等の共同研究は利益相反の面からも更なる管理が必要とされる。

(5) 疫学・生物統計学の専門家が関与する組織の支援体制

疫学や生物統計学分野については、組織的には整えられてはいるものの、この分野の専門家が少なく、研究所に唯一足りない基盤は、この疫学に関する強力なグループとその機動的な活動と言える。本来は米国CDCのようにそれぞれの部門に疫学の専門家が必要である。平常時のサーベイランスはもちろん重要であるが、緊急時すなわちアウトブレイク発生時や特にパンデミック時の情報収集、解析提供の強化は必要であり、健康危機発生時の積極的疫学調査の体制づくりも含め重要な課題と言える。

(6) 共同研究・民間資金の導入状況、産学官の連携及び国際協力等外部との交流

国際協力は研究所の重要なミッションであり、WHOなどへの国際貢献は高く評価でき、今後とも積極的な推進が望まれる。また、産学官の連携については、これまでの複数の大学に加え早稲田大学との連携を始めるなどの発展が見られる。アジア、ASEANを中心に海外の関係機関との連携も十分に図られている。ただ、文部科学省の感染症海外拠点プロジェクトや文部科学省が所管する大学の感染症関連の研究者との有機的連携にはやや問題がある。これは研究所側だけの問題と言うよりもお互いの問題であろうと思われる。むしろ、我が国唯一の感染症研究センターとして、他組織からのレスポンスが足りないように思われる。今後は、他組織から自動的に感染症に関する情報が研究所に集まるような仕組みが必要なのであろう。

(7) 研究者の育成及び確保

国内の研究者及びアジアを中心とする海外の研究者の育成に貢献している。特に連携大学院などの人材育成の活動は評価できる。なお、疫学や公衆衛生分野での日本の専門家は絶対的に不足しており、FETPだけでなく、連携大学院、ポストドックの採用等などを利用した人材育成を積極的に行うべきである。研究者の確保という面では、研究所の職員は、国家公務員の身分であるために様々な行動に対する規制があるにも関わらず、使命に燃えた若者達が良く集まってくれていると思う。しかし、これからの人材確保とその育成には益々困難

が伴うと考えられるので、何らかのインセンティブを考慮しないといけないと思われる。感染症に対応できる機関であることを期待するが、定削によりその機能が損なわれることが懸念される。

(8) 専門研究分野の成果に基づく社会貢献

危機管理への対応について、積極的な取り組みがなされており、特に新型インフルエンザへの対応など新たな感染症への対応を含めて、社会の要請に適切に対応しており、社会的貢献についての大きさは言うまでもない。ただ、貢献の割にはそれが表に見えにくいところがあるので、一層の情報発信に向けた制度作りが必要である。また、研究所は我が国の新興・再興感染症の広報機関としても重要であるので、厚生労働本省とのコミュニケーションを強化し、一本化した広報、教育を行ってほしい。

(9) 倫理規定、倫理審査会及び利益相反管理委員会等の整備状況

倫理規定、倫理審査会及び利益相反管理委員会等については整備され、所内で十分な配慮がなされており、特に問題はないと考える。ただ、恐らく最大の倫理的な問題は、自分達が作成に関係したワクチンの審査に自分達が関わらざるを得ないことであろう。これは、現在の研究所の問題と言うよりも、このシステムが生まれた歴史的経緯に基づく問題点であるので、厚生労働本省の責任で解決するべき問題である。

(10) バイオセキュリティ及び情報管理セキュリティ等の整備及び運営

感染症研究という業務上、バイオセキュリティの問題は最重要課題であり、安全管理体制も整備されており、感染性物質の搬入、搬出については非常に良く管理されている。ただ、国際的な潮流からみて、BSL4施設の指定が受けられていないことが心配である。また、NIH-NETの組織体制も整備されており、十分な配慮がなされているが、研究所からの情報は一般人には重く受け止められるので、更なる管理に努める必要がある。

(11) その他

平成23年3月の東日本大震災にみられるように生物資源の喪失が問題となってきている。研究所は貴重な病原体等を多く保有しており、今後の危機管理及びバックアップ体制を早急に整えるべきである。

(12) 総合評価および意見

1. 感染症の予防や対策に関して、国の中枢としての役割を担う国立機関が必須であることは万人の認めるところであり、研究所は、その設立の経過や予算等の縛りの中で、極めて高い成果を上げてきている。研究所そのものの評価というより、国との関係について提言したい。20世紀末頃から新たな感染症問題が突発することが多く、研究所の運営も、それら新興感染症の情勢により振り回されてきた歴史があるなかで、国は国としての感染症対策の全体像を明示し、国の感染症対策の中枢機関としての研究所の位置づけと役割をもっと明確にし、予算・人員の裏付けをつけることが重要であり、研究所は、その国民に対する使命の質と大きさに鑑み、

「国家公務員削減計画」からの除外対象とするべきである。

2. 疫学や公衆衛生に関わる部門の拡充は必要であり、この分野の日本の専門家の数が絶対的に不足している現状からは、FETPの育成だけでなく、連携大学院などを利用した公衆衛生部門の人材育成が研究所でも積極的に行われるべきである。また、研究所は、日本のCDC機能を持つ機関として、本気で疫学のセンター機能を担うべきと考える。
3. 感染症のレファレンス業務については、地方衛生研究所(地研)における全般的な機能の低下や、地研間格差の拡大が進行する中でその重要性は増している。現在、衛生微生物技術協議会のレファレンス委員会が、研究所と地方衛生研究所でのレファレンス業務の振り分けや分担を行っている。しかし、これはあくまでも非公式かつ暫定的な体制であり、公的に制度化されたものではない。できる限り早急にレファレンス業務に公的な枠組みを付与し、国の事業としての位置づけを明確にする必要がある。
4. 研究所は感染症の世界のレファレンスセンターの役割が期待され、今後もさらにその業務が増大することが予想される。このことが世界(特にアジア)での我が国の存在意義が問われるところであり、今後も研究所はその機能を強化してほしい。感染症はボーダーが無く特にアジア各国との連携とともにアジアに拠点を置くぐらいの政策が必要となるので、厚労省等との検討が期待される。
5. 多くの部がワクチン開発に関わっているが、微生物の基礎研究を含むワクチンの評価系の研究開発は一層期待される。しかし、業界との直接の実用化研究開発は将来その検定を研究所が行うために利益相反にも関わり注意を要するところである。

以上

平成23年8月31日

国立感染症研究所長 殿

国立感染症研究所研究評価委員会

委員長 金澤 一郎



国立感染症研究所研究評価委員会委員名簿

氏名	所属・職名
岩本 愛吉	東京大学医科学研究所・教授
遠藤 弘良	東京女子医科大学大学院医学研究科・主任教授
押谷 仁	東北大学大学院医学系研究科・教授
○委員長 金澤 一郎	日本学術会議・会長
亀井 美登里	厚生労働省健康局・結核感染症課長
神奈木 真理	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授
北島 智子	(独) 国立国際医療研究センター・国際医療協力部長
小澤 邦壽	群馬県衛生環境研究所・所長
野田 公俊	千葉大学大学院医学研究院・教授
平山 謙二	長崎大学熱帯医学研究所・所長
山西 弘一	(独) 医薬基盤研究所・理事長

※五十音順、敬称略