奈良県立医科大学から申請のあった ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する 審査委員会

委員長 永井良三

奈良県立医科大学から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

申請者:奈良県立医科大学 学長 吉岡 章

申請日:平成25年3月6日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨 欠損修復					
申請年月日	平成25年3月6日					
実施施設及び 研究責任者	実施施設:奈良県立医科大学 研究責任者:田中 康仁					
対象疾患	外傷性あるいは離断性骨軟骨炎による膝関節軟骨損傷					
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞					
実施期間及び 対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録期間とし、5年間を研究実施期間とする。対象症例数は細胞移植群40例、対照群40例。					
治療研究の概要	有効性の評価を行う。腸骨より骨髄液を採取し、骨髄間葉系細胞を培養する。必要細胞数まで増やしたら、細胞浮遊液としてヒアルロン酸を加えて、関節内に移植する。					
その他(外国での状況等)	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997 年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDA の認可を受け商品化した (Carticel®) が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。信州大学、東海大学、大阪大学からの臨床研究に大臣意見が発出されている。					
新規性について	関節鏡視下に投与するところに新規性がある。					

- 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要(○) と主な変 更内容(●)
- 0)審查回数

1回 (平成25年3月)

- 1) 第1回審議
- ①開催日時: 平成 25 年 3 月 27 日 (水) 17:00~19:30 (第 25 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成25年3月6日付けで奈良県立医科大学から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:関節軟骨損傷)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を 依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 2. 品質・安全性について
- 培養での継代は一回だけと推察されますが、その通りでよろしいでしょうか?また培養の打ち切り条件を示してください。
 - 「培養の継代は1回だけです。

培養の打ち切り条件:継代して五日間で1.5倍以上に増えなければ培養中止で、やり直しとします。確認方法は、継代の翌日にランダムに数視野で細胞数計測、5日後に再度計測して1.5倍になっているか確認する。継代して5日間で1.5倍以上に増え続けている限り培養は続行し手術予定日に回収して規定細胞数に達しなかったら、移植不可能と判断し手術は中止とする。」との返答を得た。

- 4. CPC について
- 奈良県立医科大学附属病院 CPC と他施設 CPC の記述が混在しているため、 内容を見直してください。
 - 「奈良県立医科大学附属病院 CPC を使うよう統一しました。」との返答を

得た。

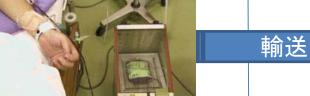
- 本研究では差し障りがないが、この CPC では脱衣室は陰圧に設定するべきである。
 - 「改装のための予算獲得を行っていくなど今後の検討課題とし、別研究 を実施する際は改めて CPC についても相談したい。」との返答を得た。
- 2) 第2回審議
- ①委員会の開催はなし
- ②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、奈良県立医科大学の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

奈良県立医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:関節軟骨損傷)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。





麻酔下に腸骨から 骨髄液30mlを採取

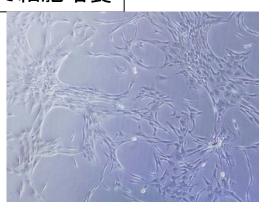
48

自己末梢血

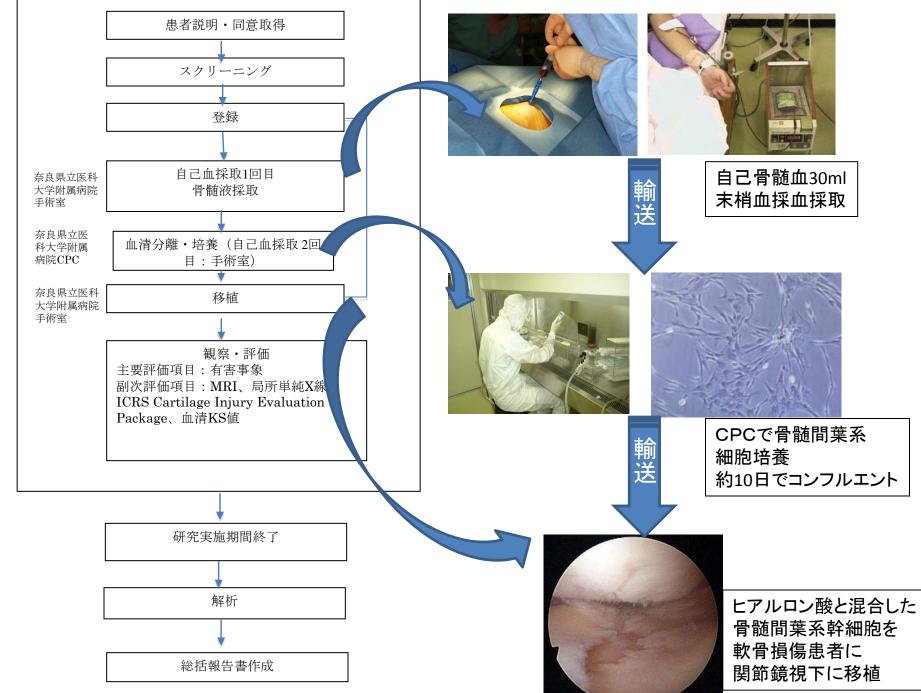


輸送

CPCで細胞培養



軟骨損傷患者に関節鏡視下に移植



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 3 月 6 日

厚生労働大臣 殿

	所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地
研究機関	名称	奈良県立医科大学
	研究機関の長役職名・氏名	学長吉岡章

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
関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復	整形外科学講座 教授 田 中 康 仁

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称			関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復							
研究機	後 関									
	名称		奈良県立医科大学							
			〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840 番地							
	電話番号	ļ-	0744-22-3051							
	FAX 番号	를	0744-25-6449							
研究機	後関の長		京島東京							
	役職		学長							
	氏名		吉岡章 印し川で県家							
研究責	責任者		写而而 · · · · · · · · · · · · · · · · · ·							
	所属		奈良県立医科大学 整形外科							
	役職		教授							
	氏名		田中康仁							
	連絡先	Tel/Fax	Tel: 0744-22 -3051/Fax: 0744-25-6449							
		E-mail	yatanaka@naramed-u.ac.jp							
	最終学歷	£.	昭和59年3月 奈良県立医科大学医学部卒業							
	専攻科目		整形外科学							
その他	也の研究者		別紙1参照							
共同研	开究機関(該	该当する場合の	み記載してください)							
	名称		広島大学							
	所在地		₹734-8553							
			広島市南区霞一丁目2番3号							
	電話番号	17	082-257-5233							
	FAX 番	号	082-257-5615							
共同研	开究機関の長	長(該当する場	合のみ記載してください)							
	役職		学長							
	氏名		浅 原 利 正							
臨床硕	研究の目的・	意義	本臨床研究の目的は、関節鏡下に、骨髄刺激法と自己骨髄間葉系細胞移植を併用した新たな関節軟骨欠損修復法の長期(48週)の安全性と有効性を、標準的治療である骨髄刺激療法単独と比較し、有効性において優れており、安全性において非劣性であると推定可能であるか否かを明らかにすることである。							

臨床研究の対	 							
名称	†	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷						
選定	至理由	一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨						
		炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では						
		外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳						
		細不明であるが小外傷の繰り返しが原因と考えられ、基本的に外傷						
		性軟骨損傷の病態と大きく異ならないためである。						
被験者等の選	建定基準	以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。						
		1) 対象疾患に対して骨髄刺激法の施行が予定されている患者						
		2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者						
		(International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage						
		injury classification(別添資料①)グレード3以上に相当)						
		3) MRIで損傷面積が2cm ² 以上と診断された患者						
		4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者。ただし、中間						
		評価が終了するまでは20歳未満の患者は登録しないことと						
		する。						
		5) 本人の文書による同意が得られている患者						
		6) 本人が未成年の場合、本人に加え、法定代理人(代諾者)の						
		文書による同意が得られている患者						
臨床研究に用	引いるヒト幹細胞							
種類	<u> </u>	自己培養骨髄間葉系細胞						
由来		(自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来						
採取	文、調製、移植又は	1) 採取						
投与	すの方法	奈良県立医科大学附属病院手術室で定められた手順書に従って						
		約 30mL の自己骨髄液の採取を行い、直ちに血液搬送用クーラー						
		ボックスに保存して奈良県立医科大学セルプロセッシングセンタ						
		一(CPC)に搬送する。						
		2) 調整						
		奈良県立医科大学 CPC の使用に関する教育訓練を受けた臨床研						
		究実施担当者が、CPC の試験物調製支援担当者と共同にて、施設						
		で定められた手順書に従い、細胞及び血清の調製を行う。培養液に						
		15%自己血清を加える。運び込まれた骨髄液約 30mL に培養液を						
		加え T-75 フラスコで培養する。3 日ごとに培養液を交換する、約						
		3日後に接着細胞が出現する。赤血球等の非接着細胞は培養液交換						
		の時に除去される。約10日後、培養細胞がサブコンフルエントに						
		達したところで継代培養して、T-75 フラスコに播種する。約 10 日						
		後、細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心						
		分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を						

		加え撹拌する。						
		3) 移植方法						
		2)で得られた試料を奈良県立医科大学へ搬送する。手術室で関節						
		鏡手術を施行し軟骨欠損部を確認、同部に骨髄刺激法を施行する。						
		試験物を関節内に注入し、創部を縫合し手術を終了する(標準治療						
		群では、骨髄刺激法の施行のみ)。						
	調製(加工)工程	⑥・無						
	非自己由来材料使用	有・靊 動物種()						
	複数機関での実施	⑥・無						
	他の医療機関への授与・販売	有・無						
安全性に	こついての評価	安全性の面に関しては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究						
		に関する指針」の施行以前に我々が行った臨床研究で、培養骨髄細						
		胞を搭載した人工足関節置換術を 100 例以上施行したが、有害事						
		象を認めず、安全であると判断した。						
臨床研究	究の実施が可能であると	自己骨髄間葉系細胞移植により、関節軟骨修復が促進されること						
判断した	た理由	が、前臨床試験で明らかになっている。臨床的には、共同研究者の						
		脇谷らが厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指						
		針」の施行以前に行った自己骨髄間葉系細胞移植に関する 2 つの						
		臨床研究により、移植に伴う有害事象が認められなかったのと同時						
		に、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が明らかになっている。						
		しかし従来の方法では、関節切開により関節を展開して自己骨髄間						
		葉系細胞移植するために、手術侵襲が大きい。臨床的に、より一般						
		的な治療法として確立することを目指すにあたっては、手術侵襲の						
		小さい方法により移植が行われることが望ましい。						
		関節鏡手術により関節軟骨欠損部を確認し同部に標準治療の一つ						
		である骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞を移植する						
		今回のプロトコル治療は、我々がこれまでに行った 2 つの臨床研						
		究におけるプロトコル治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい						
		(骨髄液採取、末梢血約400mL採血、及び関節内注射の侵襲のみ)。						
		また、ラットの実験系でも、自己骨髄間葉系細胞関節内注入+骨髄						
		刺激により、正常軟骨とほぼ同様の修復軟骨が得られ、組織学的ス						
		コアにおいても、骨髄刺激単独と比較して、有意な再生が得られて						
		いる。以上のようなことから、臨床研究で実施が可能であると判断						
		した。						

臨床研究の実施計画

1. 自己末梢血液採取(細胞移植群のみ)

プロトコル治療実施研究機関で約400mLの自己末梢血液採取を行い奈良県立医科大学セルプロッシングセンター(以下 CPC)に輸送する。必要に応じて、1回目の自己血採取の1週間後(細胞培養開始後)にも、同様の手順で2回目の自己血採取並びに奈良県立医科大学 CPC への輸送を行う。

2. 骨髄液の採取(細胞移植群のみ)

奈良県立医科大学附属病院で定められた手順書に従って約30mLの自己骨髄液の採取を行い、直ちに血液搬送用クーラーボックスに保存して CPC に搬送する。温度変化はクーラーボックスに設置された温度センサーでチェックして記録する。

3. 細胞、血清の調製(細胞移植群のみ)

奈良県立医科大学 CPC の使用に関する教育訓練を受けた臨床研究実施担当者が、CPC の試験物調製支援担当者と共同にて、施設で定められた手順書に従い、細胞及び血清の調製を行う。培養液に15%自己血清を加える。

運び込まれた骨髄液約30mLに培養液を加えT-75フラスコで培養する。3日ごとに培養液を交換する、約3日後に接着細胞が出現する。赤血球等の非接着細胞は培養液交換の時に除去される。約10日後、培養細胞がサブコンフルエントに達したところで継代培養して、T-75フラスコに播種する。約10日後、細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を加え撹拌する。

4. 試験物の搬送(細胞移植群のみ)

調製済みの試験物を搬送用クーラーボックスに入れて奈良県立 医科大学 CPC から手術室へ搬送する。温度変化はクーラーボック スに設置された温度センサーでチェックして記録する。

5. 骨髄刺激法、及び骨髄間葉系細胞の移植手術(入院)

搬送された細胞の品質管理成績をチェックし、定められた標準作業手順書に従って調製された細胞であることを確認する。関節鏡手術を施行し関節軟骨欠損部を確認、同部に骨髄刺激法を施行する。試験物を関節内に注入し、創部を縫合し手術を終了する(標準治療群では、骨髄刺激法の施行のみ)。術後は抗菌薬を投与して感染予防を行なう。

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続き

研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書を提供・使用し、口頭で十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。なお、

説明事項	被験者本人が未成年の場合は、本人に加えに対しても同意説明文書を使用し、口頭で本人及び法定代理人の本臨床研究への参加る。 ①臨床研究の目的 ②臨床研究の意義 ③同意が任意のものであり、同意しない場合と ④参加した後でも、撤回がいつでも可能でを受けないこと	・十分な説明を行った後、 加の同意を文書で取得す 合も不利益をうけないこ					
	⑤代諾者からの同意取得の必要性 ⑥治療の方法(研究対象者として選定され ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・	,					
単独でインフォームド・コンセントを研究が必要不可欠である 理由 代諾者の選定理由	①期待される結果及び起こりうる危険性・ ⑧他の治療方法 ⑩研究結果の提供 ⑫費用負担に関すること ⑭知的財産権等の帰属 ⑯研究終了後の対応 ⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方 ⑱臨床研究の開示 ⑲問い合わせ先(研究機関名・研究者等のを与えることが困難な者を被験者等とする臨	⑨個人情報の取扱い⑪研究成果の公表⑬臨床研究の資金源⑮補償の有無法氏名、職名・連絡先等)					
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	有害事象の発現に際しては、適切な処置を施し、被験者の安全確保に留意し、専門医師による診断を受けることにより原因究明努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上間となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療置を講じる。 当該参加研究機関の研究責任者は、症例報告書に有害事象名、発日、程度、重篤か否か、経過及び本臨床研究との因果関係等を記する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。 重篤な有害事象が認められた場合、当該症例の担当医師は、本路研究において別途定められた「重篤な有害事象発生時の報告・素						

臨床研究	究終了後の追跡調査の方法	手順書」(別添資料②)に従い、当該研究機関の研究責任者、研究機関の長及び関連部署、ならびに研究事務局(研究総括責任者、副総括責任者)に対し、発生を知った時点から72時間以内に一次報告を行い、7日以内に二次報告を行う。一次報告、二次報告、及びその他必要な報告を基に、効果安全性評価委員会が本臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議・勧告等を行い、また各研究機関の倫理審査委員会による意見などとも合わせ、必要に応じて臨床研究を中止等の対処を行う。 定期的に外来通院による診察、血液検査、レントゲン、MRI検査を行う。
臨床研究	 紀に伴う補償	
	補償の有無	⑥・無
	補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究責任者は医
		学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。また、本臨
		床研究は臨床研究補償保険に加入しており、本研究の実施に起因し
		て、過失によらず死亡または重篤な有害事象等の健康被害が生じた
		際には、その被害が被験者の責に帰すべき事由により引き起こされ
		た等の免責事由に相当する場合を除いて、臨床研究補償保険によっ
		て補償される。
個人情報	服保護の方法	
	連結可能匿名化の方法	1) 被験者名簿の作成
		研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、臨床研究参加に文書
		で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者
		名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。
		被験者識別コードは、プロトコル治療実施研究機関を特定する6
		桁の英数字、被験者を特定する 3 桁の数字から構成される。後者
		の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する。
		2) 症例登録票の作成
		研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びスクリーニング結果
		に基づいて、登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準
		のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必
		要事項をすべて記載する。
		3) 被験者の登録
		症例登録は、インターネット医学研究データセンター(UMIN)
		の web 登録システムにより行う。
		登録用 web サイト URL : http://indice.umin.ac.jp
		マニュアルに従って必要事項を入力し、被験者を登録する。

登録結果については、データセンターへもメールで送付され、登 録状況についてはデータセンターでも確認する。 4) 被験者の割付

登録された各被験者の標準治療群、あるいは細胞移植群のいずれ かへの割付は、症例登録とともに、インターネット医学研究データ センター (UMIN) において、関節軟骨の損傷面積 (2cm2 以上 4 cm2)未満、4cm2 以上)、施設、年齢(20 歳未満、20 歳~39 歳、40 歳 以上)を割付調整因子とした最小化法により無作為に割り付けられ る。各登録被験者の割付結果については、被験者を登録した研究者 及びデータセンターに通知される。

5) プロトコル治療の開始

研究責任者又は研究分担者は、web 登録システムからの登録の 完了ならびに割り付けられた治療群に従って、登録後の必要な検査 及び治療を開始する。

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例登録確認書」 又は「登録における不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」 に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

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ることがない等、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)

① 当該研究に係る研究資金の調達方法

本臨床研究で、奈良県立医科大学附属病院にて登録された症例の臨 床研究実施にかかる費用は、奈良県立医科大学附属病院が負担す る。

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:骨髄細胞も用いることや鏡視下手術とい う最少侵襲で手術が行われることである。また他施設で検討を行う ことで方法や効果が客観的に評価され、また再現性も同時に評価さ れる。

③ 本研究は共同研究体制で行われる。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

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

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 0 1 (資料内容: 奈良医大ポンチ)
- その他02(資料内容:実施計画書)
- その他03 (資料内容:試験物概要書)
- その他 0 4 (資料内容: ICRS 分類)
- その他05 (資料内容: koos-english)
- その他06(資料内容:重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル)
- その他07 (資料内容: 重篤な有害事象の報告書様式(1次報告・2次報告・最終報告))
- その他08 (資料内容:症例報告書(1・2・3・4・5))
- その他09 (資料内容:関節軟骨再生培養細胞製品標準書)
- その他10(資料内容:製造依頼受付に関する手順書)
- その他11 (資料内容:骨髄液の採取および採血に関する手順書)
- その他12(資料内容:骨髄細胞培養培地の調製に関する手順書)
- その他13 (資料内容:骨髄間葉系細胞の培養に関する手順書)
- その他14(資料内容:ヒアルロン酸の混合に関する手順書)
- その他15 (資料内容:間葉系細胞の表面マーカー検索に関する手順書)
- その他16(資料内容:試験物の搬送・受渡に関する手順書)
- その他17(資料内容: Anti-Anti COA)
- その他18(資料内容: Invitogen TrypLE Select COA)
- その他19 (資料内容: 培地 COA)
- その他20 (資料内容:医療安全管理指針)
- その他21(資料内容:医の倫理委員会要録)
- その他22(資料内容:医の倫理委員会規程)
- その他23 (資料内容:アルツ関節注添付文書)
- その他24 (資料内容:ノボヘパリン添付文書)
- □ その他25(資料内容:)

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>

関節軟骨損傷は、若年者のスポーツ障害として多くみられるが、数年程度の短期の経過では症状が出にくく、これまでは確実な修復方法がないこともあり、放置されることが多い疾患であった。しかし、最近は長期の経過で変形性関節症になる可能性が高いことが明らかになり、修復することが望まれる。

骨髄間葉系細胞移植の利点は細胞を採取し増殖させた状態で移植できる事、正常軟骨を 傷つける必要性がない事、また、軟骨だけでなく軟骨下骨の修復も期待できる事から従来 の方法に比してより良い骨軟骨修復を得られる可能性があるものと考えられる。しかし従 来の方法は関節を大きく展開するために手術侵襲が大きいという問題がある。

本研究の目的は、より手術侵襲の小さい方法の開発を計画した。関節鏡視下に骨髄刺激 法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞移植を行い、その関節軟骨修復への有効性・安全 性を評価する事をである。

<本研究の背景>

変形性膝関節症患者は、現在我が国に1000万人以上存在すると考えられ、今後の高齢化社会の進行とともにますます患者数の増加する重要な疾患である。近年、変形性関節症の多くは軟骨損傷に由来すると考えられるようになってきた。すなわち若年期のスポーツ障害などで軟骨損傷を生じた場合、10年程度の経過で変形性関節症になると考えられる。従って、関節軟骨損傷を修復する方法があれば、スポーツ障害の治療法となるのみならず変形性関節症患者を減らすことができ、有用である。

現在、我が国において、確実に関節軟骨損傷を修復する方法はない。従来、このような軟骨障害に対する手術方法としては骨髄刺激法が行われてきた。この方法は軟骨下骨を削り出血させることで骨髄中の間葉系細胞を動員し修復を得る方法である。骨髄刺激法は簡便な方法であるが、これにより再生されるのは線維軟骨(関節軟骨の本来の組織は硝子軟骨)である。そこで、近年は硝子軟骨による修復を目指して自家骨軟骨柱移植法であるモザイクプラスティー、あるいは自己の関節軟骨を採取して培養後に損傷軟骨部に移植する培養軟骨細胞移植法が行われるようになってきた。両方法とも正常軟骨組織を採取して移植するため新たな軟骨障害を惹起する可能性が生じるという矛盾がある。通常、軟骨の採取部位として利用される大腿骨遠位外側の関節面においても相応の膝関節圧がかかっていることが報告されている。さらに、モザイクプラスティーでは欠損部が大きいほど大量の骨軟骨柱を必要とし、対応できる欠損の大きさには限界がある。また、打ち込む骨軟骨柱の深さを一定にして関節表面の曲率を再現することの難しさ、骨軟骨柱の間隙は数年経過しても残存することが指摘されている。培養軟骨細胞移植法においては、移植した組織が

周囲の関節軟骨や軟骨下骨との間で強固に結合するかは不明である。

我が国において、いくつかの施設で細胞移植による関節軟骨修復の臨床研究が行われているが、一部組織での小さな研究である。

我々は14年前から自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復の臨床研究を開始し、 これまでに45関節に移植し、良好な臨床成績がえられ、しかも局所の腫瘍形成や感染を認 めず安全な方法であること報告した。しかしながら従来の方法では関節を切開するために 手術侵襲が大きいと言う問題がある。そこで関節鏡で行える方法の開発を計画した。

<本研究の目的・意義>

本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。

より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみのコントロール群を設定し比較する、 非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治 験をへて保険収載される道が開けやすいと考える。

この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。

<対象疾患・目標症例数>

外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷患者 対照群40例、細胞移植群40例(参加全施設合計)

<主要評価項目>

IKDC subjective score のプロトコル治療前と治療 48 週後における改善度

<副次評価項目>

MRI、単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、血清ケラタン硫酸値 本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

局所感染症状:局所感染症状の有無

局所皮膚症状局所皮膚症状:腫脹の有無、発赤の有無、疼痛の有無

血液学的、血液生化学的検査:血清KS値を含む

観察時期:スクリーニング、術前検査、手術1週後(±2日)、2週後(±2日)、4週後(±1週)、12週後(±1週)、24週後(±8週)、48週後(±8週)もしくは中止時

局所単純X線、MRI

観察時期:スクリーニング、6週後(±1週)、24週後(±8週)、48週後(±8週)もしくは中 止時

IKDC subjective score (IKDC subjective knee evaluation form)

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score: KOOS

観察時期:スクリーニング、2週後(\pm 2日)、6週後(\pm 1週)、12週後(\pm 1週)、24週後(\pm 8週)、48週後(\pm 8週)もしくは中止時

患者さんへ

臨床研究課題名

多施設共同臨床研究:

「関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復」

総括責任者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科 教授 越智 光夫 副総括責任者 武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部 教授 脇谷 滋之 実施分担者

奈良県立医科大学教授 田中 康仁、助教 上松 耕太(プロトコル治療実施機関) 大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科 橋本 祐介(プロトコル治療実施機関) 大阪大学医学部附属病院未来医療センター 澤 芳樹(試験物調製施設) 兵庫医科大学 整形外科教授 吉矢 晋一(プロトコル治療実施機関) 近畿大学医学部 整形外科教授 福田 寛二(プロトコル治療実施機関) 医療法人友愛会豊見城中央病院 整形外科 新垣 晃(プロトコル治療実施機関)

1. はじめに

私たち医師は患者さんに最善の治療を提供するととともに、さらに優れた治療法の研究に取り組んでいます。臨床研究はそのために必要なもので、新しく開発された治療法が人の病気に対して有効かどうか、また安全かどうか、患者さんにご協力いただいて試験することをいいます。この臨床研究を行うことによって、新しい治療法の有効性が明らかになった場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの治療に大きく役立つことになります。

この臨床研究は厚生労働省ヒト幹細胞指針審査委員会で承認され、奈良県立医科大学「医の倫理審査委員会」で審査され、奈良県立医科大学学長により承認されたものです。

2. この臨床研究の目的・意義①②

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

このため私たちは関節軟骨を修復する新たな方法の一つとして骨髄間葉系細胞を用いることを考えました。骨髄間葉系細胞は、骨髄の中に存在する細胞の一種で、骨や軟骨、筋肉、脂肪等の組織に分化する能力を持っています。骨髄間葉系細胞は、骨髄より採取した血液から容易に分離でき、10日間の培養で約2000倍にも増えるため臨床応用に適し、いくつかの組織の再生に応用が試みられています。この細胞を手術によって関節軟骨欠損部に移植すると、軟骨修復が促進されることを、私たちは動物実験および患者さんに対する臨床研究によって明らかにしました。しかし、この方法は関節を切開して行うため手術侵襲が大きいという欠点がありました。今回、関節鏡視下で自己骨髄間葉系細胞を移植する方法を開発しました。この関節鏡視下移植術は、従来の手術による方法より侵襲が小さく、よりよい機能回復が得られる可能性を、私たちは期待して

います。今回の臨床研究は、関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植という新しい方法を患者さんに はじめて応用するにあたり、その安全性と有効性の検討を目的としています。

なお、この臨床研究は、5つの研究機関で同じプロトコル治療(*2ページの「5.臨床研究におけるプロトコル治療の方法」を参照ください)で行う多施設共同臨床研究です。当院を含む

全参加研究機関の患者さんのデータは、一括して集計されて、統計解析を行い、プロトコル治療の安全性と有効性の評価に用いられます。

3. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について③④

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの<u>自由な意思で</u>®決めてください。たとえ<u>参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。</u>®あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみプロトコル治療を行います。また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、プロトコル治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。 ②さらに、試験物である細胞が移植された後に、プロトコル治療実施に対する同意のみを撤回し、可能な限り当初の観察スケジュールに従った観察・検査を継続することも可能です。また、<u>撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく</u>③、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

4. 代諾者からの同意取得の必要性について_⑤

この臨床研究が対象とする関節軟骨欠損は若年者にも起こりやすい病気で、しかも若年者の方が、軟骨再生が有効と考えられておりますので、このような病気をもった若年者の方に対する適切な治療法が現在ないことから、未成年の方を対象に含んだ臨床研究を計画しました。

この臨床研究において 16 歳以上 20 歳未満の方が臨床研究へ参加される際には、患者さんご自身と親権者など法定代理人の方(代諾者)の間で十分相談して、患者さんご自身が臨床研究の内容を十分理解していただいた上で、必ず患者さんご自身の同意による記名捺印、又は署名をいただきます。さらに、代諾者の方による記名捺印、又は署名もいただくことになります。

5. <u>臨床研究におけるプロトコル治療の方法</u>⑥

臨床研究参加の条件

関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると判断され、この疾患に対する標準的な治療法である「骨髄刺激法」とよばれる関節鏡を用いた治療を行うことが適当と診断された人が対象です。臨床研究への参加に文書により同意され、さらにレントゲン、MRI、関節鏡などの検査が行われ、研究への適格性がある(臨床研究参加への条件を満たしている)と判断された場合に初めてプロトコル治療を受ける対象となります。

2つのプロトコル治療群への振り分け

この臨床研究では、登録された患者さんは、骨髄刺激法のみによる治療を行う方(「標準治療群」とします)と、骨髄刺激法にご自分の骨髄から取り出した細胞を移植する細胞移植を組み合わせる方(「細胞移植群」とします)の2つのプロトコル治療群に振り分けられます。その際、患者さ

んの振り分けは、研究への参加登録後、第3者である登録センターにおいて無作為に(ばらばらに、偶然に基づいて)行われます。したがって、個々の患者さんがどちらの群に振り分けられるかは、患者さんご本人のご希望により決定することはできず、また医師も、患者さんがどちらの群に振り分けられるかはわからないことを、あらかじめご了承ください。

プロトコル治療の方法

[標準治療群の方に行われるプロトコル治療]

「標準治療群」に振り分けられた方は、「骨髄刺激法」による治療が行われます。この治療は関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれるというもので、関節軟骨欠損に対する治療としては、現在標準的に行われているものです。

[細胞治療群の方に行われるプロトコル治療]

「細胞移植群」に振り分けられた方は、手術の約4週間前に、奈良県立医科大学附属病院の手術室において、局所麻酔で骨盤の骨から患者さんご自身の骨髄液を30mL、および末梢血を400mL 採取します(末梢血からは血清を分離し骨髄細胞の培養に用います)。この骨髄液を奈良県立医科大附属病院セルプロセッシングセンターの移植用細胞培養施設に運び、骨髄間葉系細胞を分離、培養し増殖させます。プロトコル治療を行うために必要な細胞数を得るため、細胞培養中に、必要に応じて末梢血の採取(400mL)をさらにもう1回、同様の手順で行う場合があります。

増殖・調製された軟骨に分化する能力を持つ細胞は、奈良県立医科大附属病院セルプロセッシングセンターで厳重な品質管理検査が行われます。調製の完了した細胞は回収され、細心の注意を払い、最終的には奈良県立医科大学附属病院に運ばれ、移植に用いられます。

奈良県立医科大学附属病院手術室において、関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれ(骨髄刺激法)、関節内に細胞を注入します。関節鏡視下手術ですので通常の関節手術にくらべて切開が小さいという利点があります。

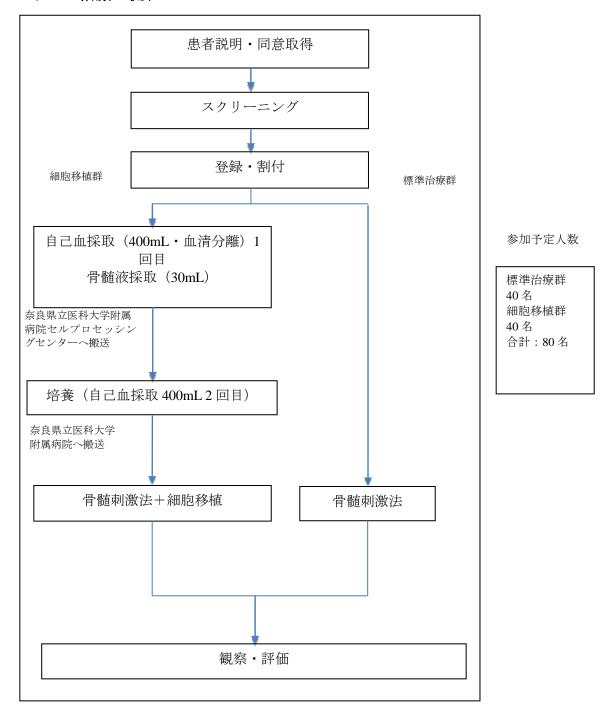
[プロトコル治療後(2つの治療群共通)]

「標準治療群」、「細胞移植群」いずれの方も、プロトコル治療を受けられた後は、手術直後から膝装具をあて安静にします。翌日、装具をはずし、両松葉杖を用いてプロトコル治療した膝に荷重がかからない歩行(完全免荷歩行)とします。持続的他動運動訓練を開始し、その後に退院となります。プロトコル治療後3週から1/3荷重、4週から1/2荷重、6週から全荷重とします。

[プロトコル治療の中間評価]

この臨床研究においては、2つの群のプロトコル治療が、全参加研究機関でそれぞれ合計 40 名ずつ行われるまで登録を行います。しかし、「細胞移植群」で行われる細胞移植の方法は、この臨床研究で初めて患者さんに対して適用される方法のため、「細胞移植群」に5名の方が登録された時点で、いったん新たな患者さんの登録を中断します。そして、これらの方々をプロトコル治療から6週間観察し、安全上問題がないことを確認した後、患者さんの登録を再開することとしております。

プロトコル治療の流れ



観察項目

有害な事がらの記録、MRI、IKDC subjective score、血清KS値、全身・局所の臨床症状、一般血液検査、レントゲン検査

観察・検査スケジュール

170	景・使宜ヘク		- /·													
街	見察・評価日	同意取得	スクリーニング	登 録	骨髄液 採取日	術前 検査	0 日	0 日	1 週 後	2週後	4 週 後	6週後	12 週後	24 週後	48週 後	中止時
許容範囲			登録前 4週 以内		採取前	手術前 4週 以内	術前	術後	±2 日		±1 週		±8 週			
	同意取得	0														
	登録			0												
患者	者さんの背景		0													
臨床 症状 全身	バイタル サイン		0		0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床	局所感染 症状		0				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症状 局所	局所皮膚 症状		0				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血液		0			0			0	0	0		0	0	0	0
臨床	血清 KS 値*					0							0	0	0	0
検査	尿		0			0										
	心電図		0			0										
画像	局所単純 X 線		0					0				0	0	0	0	0
診断	MRI		0									0		0	0	0
自覚評価	IKDC subjective		0							0		0	0	0	0	0
機能評価	KOOS		0							0		0	0	0	0	0
有	ī害な事がら		-													
	併用治療															

*血清KS値:軟骨損傷や変形性関節症の程度を示す指標

参加予定期間

この臨床研究に参加される患者さん、お一人お一人の観察期間は、手術後48週間とします。ただし、観察期間終了後も患者さんは奈良県立医科大学附属病院にて定期的に病状を観察します。

この臨床研究に参加できる方(選択基準)

以下に挙げたすべての項目を満たす患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 関節軟骨欠損に罹患し、この疾患の標準的な治療法である「骨髄刺激法」により治療することが適当であると診断された患者さん
- 2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者さん(International Cartilage Repair Society (ICRS)articular cartilage injury classificationグレード3以上に相当)
- 3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者さん
- 4) 年齢が16歳以上、70歳以下の患者さん。ただし、プロトコル治療の中間評価が終わるまでは、20歳未満の患者さんは登録しないこととします。
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている患者さん
- 6) 患者さん本人が未成年の場合は、患者さん本人と代諾者の方の文書による同意が得られて いる患者さん

この臨床研究に参加できない方 (除外基準)

以下のいずれかの項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) この臨床研究へ参加する2ヶ月以内に前十字靱帯、後十字靱帯、あるいはその両方の靱帯再 建術を受けられた患者さん
- 2) 活動性の重複癌を有する患者さん
- 3) 妊娠中又は妊娠が予想される患者さん、又は授乳中の患者さん及びこの臨床研究に参加されている間に妊娠を希望する患者さん
- 4) 感染症を有する患者さん(HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性)
- 5) 精神疾患を有する患者さん
- 6) その他、この臨床研究への参加を責任者又は分担者が不適当と判断した患者さん

参加予定人数

全研究機関合計 80名

うち標準治療群 40名、細胞移植群 40名

臨床研究参加の中止・中断について

患者さんが以下のいずれかの項目に当てはまった場合は、患者さんの臨床研究への参加を中止又は中断します。

- 1) 骨髄細胞から培養を2回行い、2回とも培養細胞の基準を満たさなかった場合
- 2) 上記 1)の他に、プロトコル治療が実施できなくなった場合
- 3) 患者さんより臨床研究への参加に対する同意撤回の申し出があった場合
- 4) 有害な事がらの発生を認め、研究責任者が患者さんの臨床研究への参加の継続が困難と判断した場合
- 5) 研究に参加された後に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかった ことが判明した場合

- 6) その他、研究責任者又は研究分担者が、臨床研究への参加の中止を適切と判断した場合
- 7) 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、患者さんの臨床研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開します。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

患者さんが半月板損傷を合併している場合については、プロトコル治療前、もしくは同時、 いずれの時期にも半月板損傷に対する治療を行うことが可能であるものとします。

6. プロトコル治療の考えられる効果と危険性・不都合_②

考えられる治療効果

この臨床研究における骨髄刺激法は約半世紀前に開発された方法ですが、関節軟骨欠損の修復を促進させる効果があります。保険適用も認められており、関節軟骨修復の最も標準的な治療法となっています。特殊な装置や高度の技術を用いずに実施することができますが、修復される組織が本来の関節軟骨の組織である硝子軟骨ではなく、線維軟骨という組織で修復されます。

一方、この臨床研究における自己骨髄間葉系細胞移植法を受けられた場合、その効果として、より本来の関節軟骨の組織に近い硝子軟骨による修復が期待されます。それに伴い、疾患により制限された日常生活動作が骨髄刺激法と比較して、より改善されることが予想されます。

考えられる危険性と不都合

プロトコル治療には、2日間の入院を必要とし、その間の生活が制限されることになります。 しかし、その入院は従来からある関節鏡視下骨髄刺激法のみを受ける場合と同じで、患者さん にとって特に大きな不利益とはなりません。

重大な有害な事がらとして感染症や修復軟骨の剥離が、その他の有害な事がらとして局所の 出血や採取部位の痛みなどが考えられ、その場合には通院、入院などによる処置が必要となる 場合があります。

7. <u>他の治療方法について</u>®

プロトコル治療以外で、現在ある方法は自己骨軟骨柱移植法、自己軟骨細胞移植などです。自己 骨軟骨柱移植法あるいは自己軟骨細胞移植法は、自分の正常軟骨から一部組織を採取して、関節軟 骨欠損に移植します。関節軟骨本来の硝子軟骨で修復されますが、小さいとはいえ採取したところ に軟骨欠損を作ってしまいます。

8. 個人情報の保護®

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、 医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明 らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる 心配は一切ありません。

また、あなたがプロトコル治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会(臨床研究の実施に関して決定する委員会)の人や厚生労働省の担当者などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたことになります。

これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. <u>臨床研究結果の開示・公表_{⑨⑩⑪}</u>

この臨床研究では、その性格上研究結果(効果と危険性や不都合)が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って<u>患者さんのプロトコル治療の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人や代諾者の方に対し説明します</u>が、<u>第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。</u>
ののただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。
その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 臨床研究実施にあたっての費用について®

奈良県立医科大学において参加された患者さんの研究にかかる費用は、奈良県立医科大学附属病院および奈良県立医科大学整形外科学教室が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

11. <u>臨床研究の資金源について</u>®

この臨床研究は公的研究費その他の競争的研究資金等、研究責任者のもつ資金により実施されます。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、奈良県立医科大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

13. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は多施設共同研究として、以下のような研究体制で行われます。

- ○参加予定研究機関
- 1) プロトコル治療実施研究機関

奈良県立医科大学整形外科、大阪市立大学大学院医学研究科、大阪大学医学部附属病院未来医療センター、兵庫医科大学整形外科、近畿大学医学部整形外科 広島大学大学院医歯薬学総合研究科、豊見城中央病院整形外科

2) その他の参加研究機関

あなたが、この臨床研究に参加される場合には、奈良県立医科大学整形外科にて参加手続きをいたしますので、奈良県立医科大学整形外科による研究チームが、奈良県立医科大学附属病院においてプロトコル治療を行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

また、採取されたあなたの骨髄液の調製は、奈良県立医科大学附属病院(セルプロセッシング

センター)が担当します。したがって、あなたの骨髄液と末梢血(血清)は、奈良県立医科大学 附属病院手術室で採取された後、付属のセルプロセッシングセンターで細胞の培養・調製が行われ、それらが完了した後に移植されます。

なお、この臨床研究は、当院において研究実施の承認が得られてから3年間、患者さんの参加 を受け付けます。

14. 健康被害が発生した場合の補償について®

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡下さい。最 善の治療を行います。

「補償」とは、臨床研究で起こった健康被害や不具合などの被害に対して医療費又は治療や その他必要な措置を受ける費用をこの研究グループが負担することです。研究グループや奈良 県立医科大学の過失による場合に発生する「賠償」とは異なります。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。この臨床研究による治療が原因で健康被害が起こった場合の補償制度は、別紙の内容です。

15. 臨床研究期間終了後の対応®

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないか について観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこの プロトコル治療を奈良県立医科大学整形外科で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてく ださい。

16. <u>試料の保存について</u>_®

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後 20 年間は奈良県立医科大学整形外科および奈良県立医科大学附属病院セルプロセッシングセンター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は奈良県立医科大学整形外科あるいは奈良県立医科大学附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 臨床研究の開示®

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)内の UMIN 臨床試験登録システム

(http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm)

19. 担当医師への連絡®

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 奈良県立医科大学整形外科

研究責任者 整形外科助教・上松 耕太

担当医師 職・氏名

担当医師 職・氏名

連絡先電話番号 0744-22-3051

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。