

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

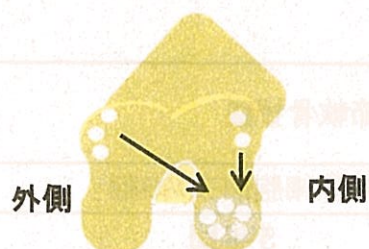
研究課題名	同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究
新規申請年月日	平成 26 年 4 月 25 日
実施施設及び 研究責任者	東海大学医学部 佐藤 正人
対象疾患	外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	多指症由来関節組織より単離した軟骨細胞由来の細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 5 年間 平成 年 月 日 まで 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	多指症の患者の手術時に廃棄される軟骨組織から細胞を単離して冷凍保存する。 対象患者が決まると、手術の約3週間前から細胞シートを作製し、膝関節軟骨損傷に対する予定手術（骨切り術、靱帯再建術、関節鏡視下手術等）の際に軟骨損傷部に細胞シートを移植し、その安全性を評価する。
その他（外国での状況等）	自己軟骨細胞を用いた「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」が本研究責任者によって8例実施され、有害事象は報告されていない。
新規性	同種軟骨細胞を用いて細胞シートを作製するところ。

1. 骨髓刺激法



作業	修復
欠損軟骨部を骨髓から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて3~4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる	骨髓の未分化間葉系幹細胞由来を動員し線維軟骨で修復

2. 自家骨軟骨柱移植



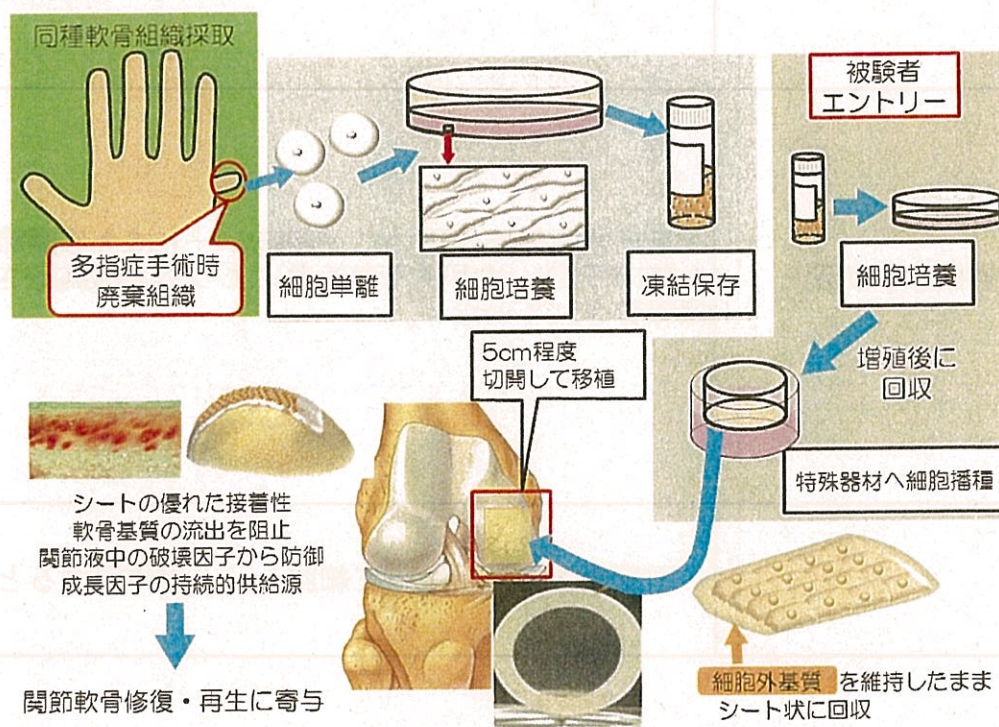
作業	修復
膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で荷重部位の軟骨欠損部へ移植	移植された自家硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨の複合体により修復

3. 自家培養軟骨移植(ジャック)



作業	修復
患者から採取した健全な骨膜と軟骨を利用。単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆し、その隙間に培養細胞を移植	骨膜と自家培養軟骨細胞により修復

4. 細胞シート移植(同種)



様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成26年4月25日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143	
	名称	東海大学医学部 0463-93-1121 (代表番号) 0463-96-4404 (FAX 番号)	
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学医学部 医学部長 今井 裕	

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
同種細胞シートによる関節治療を 目指した臨床研究	東海大学医学部外科学系整形外科学 教授 佐藤 正人 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究		
研究機関			
名称	東海大学医学部		
所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143		
電話番号	0463-93-1121 (内線 2320)		
FAX 番号	0463-96-4404		
研究機関の長			
役職	医学部長		
氏名	今井 裕		
研究責任者			
所属	外科学系 整形外科		
役職	教授		
氏名	佐藤 正人		
連絡先	Tel/Fax	Tel : 0463-93-1121 (内線 2320) / Fax : 0463-96-4404	
	E-mail	sato-m@is.icc.u-tokai.ac.jp	
最終学歴	防衛医科大学校 医学教育部 医学研究科		
専攻科目	整形外科		
その他の研究者	1) - ②参照		
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	本研究の目的: 多指症手術時の廃棄組織より単離した軟骨細胞を同種細胞として継代培養し、凍結保存する。凍結保存された細胞の中から、予め安全性と細胞シート化した状態での特性が確認できた細胞を用いて、培養により同種細胞シートを作製し、外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷を有する患者を対象として、軟骨損傷が生じている部位へ移植して、関節軟骨の修復再生を確認する。この新規治療法の安全性をエンドポイントとして客観的に評価する。また、副次的に有効性を評価する。 本研究の意義: 変形性関節症をはじめとする運動器疾患は、生命を直接脅かすものではないために、癌や心臓疾患など生命に直接関わる疾患と比べるとやや軽視されてきた。しかし、日常生活動作 (ADL) を下げるばかりか、生活の質 (QOL) の低下も招き、人的社会的損失は計り知れないものがある。平成 25 年度版高齢社会白書によると、我が国の 65 歳以上の高齢者人口は過去最高の 3,079 万人となり、総人口に占める割合 (高齢化率) も 24.1% となり、未曾有の超高齢化社会が到来した。そして健康寿命を縮める原因 (要支援となる原		

因)の第1位が関節疾患 19.4%(平成22年国民生活基礎調査)となっている。関節軟骨欠損を放置すると10年から20年の経過で変形性関節症(以下OA)へ進行するとの見方が一般的である。軽度の軟骨損傷では自覚症状がない事が多いが、関節軟骨表面のけば立ち(fibrillation)程度の場合でも、粘弾性と潤滑に重要な役割を担っている軟骨細胞の細胞外基質(細胞外マトリックス)の変性が確認されており、軽度の軟骨損傷に対しても早期治療が望まれる。また、軟骨損傷が拡大して、高度の軟骨損傷となる場合、人工関節置換などの侵襲の大きな手術が必要となり、患者自身への負担は計り知れない。

国内の主な修復方法のうち、骨髄刺激法は欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて3~4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる方法で、骨髄中の未分化間葉系幹細胞由来の線維性軟骨で欠損を修復される。関節鏡視下で簡単に行えるが、若い年齢(30~40歳)、受傷後1年以内大きさ2cm²以下、過去の手術歴がないことなどに向いている。限局性の骨軟骨欠損の治療の標準的方法となっている自家骨軟骨柱移植は、膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で比較的大きな荷重部位の軟骨欠損を修復可能とする方法である。移植された自家の硝子軟骨とその隙間から再生した線維性軟骨との複合体により軟骨欠損部位が修復される。したがって、移植硝子軟骨と再生線維性軟骨同士の結合が得られるか否かが手術成績を左右する。膝関節の離断性骨軟骨炎、膝蓋骨軟骨欠損、靱帯や半月損傷にともなう軟骨欠損、初期関節症、骨壊死、外傷に続発した軟骨損傷などをはじめ、肘や足関節の離断性骨軟骨炎に適している。また、軟骨欠損は1~4cm²、40歳以下が望ましい。

方法	適応年齢	対象損傷	作業	修復
骨髄刺激法	35~40歳が望ましい*	受傷後1年以内、大きさ2cm ² 以下	欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて3~4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる	骨髄の未分化間葉系幹細胞を動員し線維軟骨で修復
自家骨軟骨柱移植	40歳以下が望ましい*	軟骨欠損は1~4cm ² 膝関節の離断性骨軟骨炎、膝蓋骨軟骨欠損、靱帯や半月損傷にともなう軟骨欠損、初期関節症、骨壊死、外傷に続発した軟骨損傷などをはじめ、肘や足関節の離断性骨軟骨炎	膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で荷重部位の軟骨欠損部へ移植	移植された自家硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨の複合体により修復
自家培養軟骨移植(ジャック)	臨床試験では14~45歳で実施*	膝関節症における外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨炎(変形性膝関節症は除く) ほかに治療法がなくかつ軟骨欠損面積が4cm ² 以上	患者から採取した健全な骨膜と軟骨を利用。単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆し、その間隙に培養細胞を移植	骨膜と自家培養軟骨細胞により修復
細胞シート移植(自己)	外傷または変性に伴う軟骨損傷20~60歳	外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷4.2cm ² 以下	患者から採取した軟骨組織と滑膜組織との共培養法で細胞シートを作製し、骨髄穿刺法を行い移植	細胞シートからの液性因子および骨髄からの未分化間葉系幹細胞由来の軟骨細胞により硝子軟骨での修復

	細胞シート移植(同種)	外傷または変性に伴う軟骨損傷 20~60 歳	外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷	組織提供患者の手術時廃棄組織から採取した軟骨組織で細胞シートを作製し、骨髓穿刺法を行い移植	細胞シートからの液性因子および骨髓からの未分化間葉系幹細胞由来の軟骨細胞により硝子軟骨での修復を期待
*:自家培養軟骨使用要件等基準策定ワーキンググループ報告書、平成 25(2013)年 3 月、公益社団法人 日本整形外科学会 現在、中等度までの軟骨欠損に対しては、骨膜移植を併用した自家培養軟骨移植(ジャック)が行われているが、健康部を 2 箇所犠牲にしないことはならないこと、採取可能な部位に限りがあり、再度増悪した場合等の複数回手術には適さないこと、高齢者では軟骨増殖能力が低いことなどの問題も指摘されており、新規の治療法の開発が待望されている。 我々は平成 23 年 10 月 3 日に厚生労働大臣の意見書の発布をもって「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」より、患者の自己細胞から作製した軟骨細胞シート移植を実施した。細胞シート移植時には骨膜を使用せず、縫合もせず実施でき、現在までに 8 例の患者に移植して重篤な有害事象はなく、いずれも経過良好である。 一方、軟骨は免疫抑制剤を用いずとも免疫拒絶されずに同種移植が可能であることは周知である。既に海外では、若年者の新鮮軟骨組織をチップ状にした同種組織が臨床で使用されている(米国 Zimmer 社 DeNovo®NT)。我々は、同種軟骨細胞を用いることで自己細胞を用いる場合の問題点を解決することが可能であり、さらに細胞の活性が高く十分な細胞数を確保でき、ロット化して管理することで安全性の評価も十分に実施できると考え、多指症手術時の廃棄組織から軟骨細胞を単離して細胞シートを作製することを考案した。同一施設内の手術時に採取される組織から単離した細胞を用いるためトレーサビリティの観点からも問題ないと考えます。 十分に安全性の担保された同種細胞シートを使用することで、より低侵襲な治療となり、自己細胞シートと同等の効果が期待できると考え、ヒト幹細胞臨床研究を申請する。					
臨床研究の対象疾患					
	名称	外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷			
	選定理由	膝関節の軟骨損傷を有する疾患で、軟骨変性度の異なる患者に適用し、安全性を評価するために選定した。			
	被験者等の選定基準	選択基準(被験者) 下記の選択基準を全て満たし、かつ同意能力を有する患者を対象とする。 ① 20 歳から 60 歳までの性別を問わない患者。 ② 膝関節軟骨損傷を有するもの。 ③ 関節鏡所見で軟骨損傷が Outerbridge 分類(別添 1「研究実施計画書」17.臨床評価基準 参照)Grade III 以上のもの。 ④ 膝関節大腿骨内顆または外顆部のいずれかに軟骨欠損を有し、作製された細胞シートで被える範囲のもので、従来骨髓刺激法や自家軟骨移植等が適応となる患者。 除外基準(被験者) 下記の除外基準に 1 つでも当てはまる患者は対象としない。 ① 患者又は家族のインフォームド・コンセントの取得が難しい場合。 ② 全身麻酔手術に支障をきたすような合併症あるいは膝手術に影響を及ぼすような合併症を有している場合。			

③ 問題となるような感染症(HBV,HCV,HIV,HTLV, FTA-ABS 等の陽性を含む)を有している場合。 ④ 関節リウマチ等の全身性炎症疾患を有している場合。 選択基準(組織提供者) 下記の選択基準を全て満たし、かつ代諾者である家族の同意を得られた患者を対象とする。 ① 0歳から5歳までの性別を問わない患者。 ② 多指症を有するもの。 除外基準(組織提供者) 下記の除外基準に1つでも当てはまる患者は対象としない。 ① 代諾者である家族のインフォームド・コンセントの取得が難しい場合。 ② 重大な合併症を有している場合。 ③ 問題となるような感染症 (HBV, HCV, HIV, HTLV, FTA-ABS 等の陽性を含む) を有している場合。	
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	多指症由来関節組織より単離した軟骨細胞由来の細胞
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	○組織の採取 感染症を保有しておらず、多指症以外に重篤な合併症を有していない患者を対象とし、手術時に廃棄する指関節の軟骨組織から細胞を単離して本臨床研究に用いる。組織提供対象患者は、多くは生後1年前後であるため十分な時間をかけて代諾者である家族に対してインフォームド・コンセントを行い、同意書を取得したのちに検体採取を行う。細胞は、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウィルス否定試験、無菌性試験に適合した細胞を選択し、細胞の核型解析及び細胞形態観察や安定性試験により適した細胞を選択する。 ○細胞シート作製 多指症由来組織は、手術室からセルプロセッシング室へ運搬し、同室内で細胞を単離し、細胞の特性と安全性を評価して凍結保存を行う。対象患者がエントリーされたら、移植日の約3週間より細胞シートの作製を開始する。温度応答性培養皿へ播種して同種軟骨細胞シートを作製する。 ○移植 作製された細胞シート(最終製品)を被験者に対して計画された予定手術時に軟骨損傷部へ移植する。軟骨損傷部の大きさに合わせて、複数枚を移植する事もある。軟骨損傷部が不良組織で充填されている場合はこれを切除して、病巣部を洗浄した後、骨髓刺激法を行い、損傷部の直上に細胞シートを移植する。細胞シートを周辺組織に縫合する操作は行わない。 (別添 1「研究計画書」及び別添 7「同種軟骨細胞シート製品標準書」参照)
調製(加工)工程	無・有
非自己由来材料使用	無・有 動物種 (ヒト、ウシ)
複数機関での実施	無・有
他の医療機関への授与・販	無・有

売	
安全性についての評価	○細胞シートの安全性評価項目 細胞シートの作製工程において、実施する以下の試験で1つでも不適合になった場合は、その細胞は使用しない。軟骨細胞の前処理、播種及び凍結保存工程時に、セルプロセッシング室(CPC)内でエンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウィルス否定試験、無菌性試験のサンプリングを実施し、検査する。次に、この試験に適合した細胞を用いて、バリデーション試験時に、細胞の核型解析及び安定性試験を実施し、異常の有無を確認する。最後に、これらの試験に適合した細胞を用いてシート作製工程時に、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウィルス否定試験、無菌性試験を実施し、移植用組織としての安全性を確認する。(別添 1「研究計画書」8 研究の方法 3)細胞シートの安全性評価項目の概要 参照。) ○非臨床安全性試験 (薬食発第0208003号 第4章「細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験」に係る項目) 本製品は、多指症軟骨組織由来細胞を加工して作製し、被験者の体内に移植することを想定している。加工等により目的外の形質転換を生じないことを明らかにするため、培養期間を超えて培養した細胞について、以下のような試験を実施し、安全性を確認した。(別添 8「同種軟骨細胞シート製品標準書」参照) 1. アレイ CGH 解析 単離した多指症軟骨組織由来細胞を培養し、通常の培養期間を超えても細胞に変化が認められないことを確認するため第 12 継代(P12)まで培養を行い第 2・4・6・12 継代(P2・P4・P6・P12)での培養細胞の遺伝子レベルでの異常がないかをアレイ CGH 解析を用いて評価した。稀にコピー数異常が生じても本法で検知でき、細胞ソースとして除外できることを確認した。 2. 核型解析 単離した多指症軟骨組織由来細胞を培養し、通常の培養期間を超えても染色体に変化が認められないことを確認するため P12 まで培養を行い P2、P6、P12 それぞれの培養細胞の染色体核型を G バンド分染法により解析して、染色体異常が生じないことを確認した。 3. 生体内での造腫瘍性について 最終製品(同種細胞シート)が生体内で腫瘍化しないことを確認するため、多指症軟骨組織由来細胞をマウス皮下に移植し、腫瘍形成について観察を行った。 WHO の基準に則ればスキッドマウスで検討できるが、さらに超免疫不全である NOG マウス(NOD/Shi-scid,IL-2Rnull)の皮下に 3 名の異なる患者から提供された多指症軟骨組織由来細胞を 1 匹当たり 1.0×10^7 cells 移植した。Sham 群も作製し計 4 群として 3 週、12 週で評価を行った。 その結果、3 週及び 12 週では移植部に軟骨細胞の残存が確認され、病理組織学的に腫瘍化は否定された。 4. 体内動態について ホタルルシフェラーゼ遺伝子を導入したトランスジェニックラットより軟骨組織、滑膜組織を採取し、ルシフェラーゼ遺伝子を発現する細胞シートを作製した。同種移植モデルとして、野生型ルイスラットの右膝大腿骨膝蓋面に直径 3 mm の軟骨欠損を作製後、細胞シート(軟骨細胞シート群、滑膜細胞シート群、軟骨細胞シート群+滑膜細胞シート群)を移植した。移植後 21 ヶ月以上経過しても発光を認め、移植グラフトは他へ転移せず膝関節内に限局していることが確認された。

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	我々は、これまでに関節軟骨の修復・再生に関して基礎的研究を主に家兎並びにミニブタを用いて実施した。 ・組織工学的手法による軟骨再生に適した担体作製に関する研究 ウサギ(Sato M. et al. <i>J Biomed Mater Res A</i> (2003) 国内共同研究) ・至適細胞外環境の構築に関する研究 マウス(Ishihara M. et al. <i>Biomaterials</i> (2002) 国内共同研究) ヒト細胞(Ishihara M. et al. <i>J Biomed Mater Res</i> (2001) 国内共同研究) ウサギ(Ono K. et al. <i>Surgery</i> (2001) 国内共同研究) マウス(Ishihara M. et al. <i>Wound Repair Regen</i> (2001) 国内共同研究) ・組織工学的に作製した軟骨の同種移植による修復・再生に関する研究 ウサギ(Masuoka K. et al. <i>J Biomed Mater Res B</i> (2005) 国内共同研究) ウサギ(Sato M. et al. <i>J Biomed Mater Res B</i> (2007) 学内実施) ウサギ(Sato M. et al. <i>Spine</i> (2003) 学内実施) ウサギ(Sato M. et al. <i>Med Biol Eng Comput</i> (2003) 学内実施) ・軟骨細胞シート移植による軟骨修復・再生に関する研究 ウサギ(Masuoka K. et al. <i>J Biomed Mater Res B</i> (2005) 国内共同研究) ウサギ(Sato M. et al. <i>J Biomed Mater Res B</i> (2007) 国内共同研究) ウサギ(Sato M. et al. <i>Spine</i> (2003) 国内共同研究) ウサギ(Sato M. et al. <i>Med Biol Eng Comput</i> (2003) 国内共同研究) ウサギ、ヒト細胞(Sato M. et al. <i>Med Biol Eng Comput</i> (2008) 学内実施) ・軟骨の修復・再生におけるホスト(患者)側の細胞とドナー側の細胞との相互作用の重要性を確認し、組織修復・再生に必要な最小限の軟骨誘導イニシエーター(組織工学的軟骨)があれば、ホスト(患者)側の細胞が主導的に修復促進することを見出した。 ウサギ(Masuoka K. et al. <i>J Biomed Mater Res B</i> (2005) 国内共同研究) ウサギ(Nagai T. et al. <i>Tissue Engineering - Part A</i> (2008) 学内実施) ・従来修復困難と考えられてきた関節軟骨部分損傷に対して、温度応答性培養皿で作製した積層化軟骨細胞シートによる関節軟骨修復再生効果を世界で初めて報告し、修復能力に富んだ積層化軟骨細胞シートの特性を明らかにした。 ウサギ、ヒト細胞(Kaneshiro K. et al. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> (2006) 学内実施) ヒト細胞(Kaneshiro N. et al. <i>Eur Cell Mater.</i> (2007) 学内実施) ヒト細胞(Mitani G. et al. <i>BMC Biotechnology</i> (2009) 学内実施) 特許(国際出願番号:PCT/JP2006/303759, 国際出日:2006年2月28日, 国際公開番号:WO2006/093151, 国際公開日:2006年9月8日, 出願人:(株)セルシード, 発明者:佐藤正人他) ・関節軟骨全層欠損(骨軟骨損傷)モデルにおいても軟骨修復効果を確認した。 ブタ(Ebihara G. et al. <i>Biomaterials</i> (2012) 学内実施) ウサギ(Ito S. et al. <i>Biomaterials</i> (2012) 学内実施) ・軟骨細胞シートはヒト細胞では作製が困難であったが、温度応答性インサートを
-----------------------------	--

	使用した共培養法を開発し短期間で安定した細胞シートの作製が可能となった。 ヒト細胞 (Kokubo M. et al. <i>J Tissue Eng Regen Med.</i> (2013) 学内実施) ・積層化軟骨細胞シートは TGFβ をはじめとした多くのサイトカインを高濃度に分泌していることも確認した。細胞シートは、損傷部に長期間留まり、損傷部からプロテオグリカン等のマトリックス流出を阻止し、関節液中のカタボリックファクターから損傷部を保護し、さらに自らも液性因子を持続的に供給しながら、修復細胞そのものも動員する。 ヒト細胞 (Hamahashi K. et al. <i>J Tissue Eng Regen Med</i> (2012) 学内実施) ・移植した細胞シートが長期間関節内に留まり、他の臓器等へ転移しないことを、ルシフェラーゼを発現するトランスジェニックラットから細胞シートを作製し、移植後 IVIS を用いてセルトレーシングを移植後 21 ヶ月以上実施して確認した。 ラット (Takaku Y. et al. <i>Biomaterials</i> (2013) 国内共同研究) 以上の一連の研究により、変形性関節症において、しばしば混在する両タイプの軟骨損傷に対して、細胞シートによる治療効果を示したもので、細胞シート工学という日本オリジナルな技術により、変形性膝関節症も対象に含め、ヒト幹細胞臨床研究として承認された軟骨再生治療として斬新なものである。平成 23 年 10 月 3 日に厚生労働大臣通知 (厚生労働省発医政 1003 第 3 号) により、ヒト幹細胞臨床研究の実施が認められ、自己細胞を使用した「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」を実施している。現在までに 11 例をエントリーし、8 症例に実施した。第 1-4 症例は移植後 1 年を経過し臨床研究を終了した。臨床研究中に重篤な有害事象の発生も認めず、軟骨細胞シート移植による安全で有効な関節治療効果が得られており、細胞シート移植による関節治療効果の検討を進めている。自己細胞シートに関しては、8 症例の臨床研究の結果をまとめ、先進医療への申請を予定している。 今回、自己細胞シート移植の臨床研究実績並びに、上述の同種細胞の安全性評価や動物実験による同種細胞シート移植の結果から安全性は十分担保されると判断し、同種細胞ソースとして多指症手術時の廃棄組織から細胞を単離し作製した細胞シートを用いる本臨床研究は、実施可能であると判断した。同種細胞シートに関しては、将来的な医療コスト削減と多くの患者を同時に治せることを目指して検討を進める。 医の倫理委員会の承認後に、実際に CPC 内でヒト同種軟骨細胞シートを作製し、その製造工程について検証する。
臨床研究の実施計画	「試験デザイン」 ・単施設 ・非盲検試験 ・非対照試験 「対象疾患」 ・外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷 「研究期間」 ・承認日～5 年 移植用細胞を収集して保存し、評価してバリデーションを実施するために 1～2 年要し、その後に患者へ移植する臨床研究を行い 1 年後フォローまで実施するための期間である。

	「目標症例数」 ・10 症例 東海大学医学部付属病院における年間の関節軟骨損傷に対する手術件数は 30 例程度であるが、選択基準等を鑑み、また培養期間に約 3 週間を要し、この間クロスコンタミネーションの防止からセルプロセッシング室には他の被験者の細胞を持ちこまないように実施するため、当該実施期間で適当と思われる症例数を予定症例数とした。なお、プライマリーエンドポイントである安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、本臨床研究は、予定症例数に達しなくても終了することがある。 「被験者登録期間」 ・同意日～細胞シート移植後 1 年まで 「主要評価項目」 ・安全性 - 有害事象の発生の有無 「副次評価項目」 ・有効性 術前、術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年における臨床評価、単純レントゲン写真、MRI 検査。術後 1 年の時点での関節鏡、超音波法、病理検査による評価（別添 1「研究計画書」9 術後検査・評価項目とスケジュール参照）。 「方法」 ・検体採取 感染症を保有せず、多指症以外に重篤な合併症を有さない患者の手術時に廃棄する指関節の軟骨組織から細胞を単離して本臨床研究に用いる。 組織提供対象患者の多くは生後 1 年前後であるため十分な時間をかけて代諾者である家族に対してインフォームド・コンセントを行い、同意書を取得したのちに検体採取を行う。 ・細胞の選択 エンドキシン試験、マイコプラズマ否定試験、ウィルス否定試験、無菌性試験に適合した細胞を選択し、細胞の核型解析及び細胞形態観察や安定性試験により適した細胞を選択する。 ・被験者の選択 術前関節鏡検査時と細胞シート移植時に、それぞれ事前に十分な時間をかけて患者本人と家族に対して合計 2 回のインフォームド・コンセントを行い、各々の同意書を取得して本臨床研究を行う。被験者に対して関節鏡検査時に軟骨損傷程度を評価し、選択基準に合致することを確認する。 ・多指症由来組織の処置およびシート作製 手術室からセルプロセッシング室へ搬入し、同室内で細胞を単離し、細胞の特性と安全性を評価して凍結保存を行う。対象患者がエントリーされたら、移植日の約 3 週間より温度応答性培養皿へ播種して細胞シートの作製を開始する。（同種軟骨細胞シート製品標準書及び品質管理標準書・記録書参照）。
--	--

	・細胞シートの移植 被験者に対して計画された予定手術時に軟骨損傷部へ移植する。軟骨損傷部の大きさに合わせて、複数枚を移植することもある。軟骨損傷部が不良組織で充填されている場合はこれを切除して、病巣部を洗浄した後、骨髓刺激法を行い損傷部の直上に細胞シートを移植する。同種軟骨細胞シートを周辺組織に縫合する操作は行わない。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	1)被験者の選定 研究責任医師及び分担医師は、被験者の健康状態、症状、年齢、同意能力等を考慮し、被験者を本臨床試験の対象とすることの適否を慎重に検討する。 2)同意取得 研究責任医師及び分担医師は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対して、本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。 3)適格性判定 研究責任医師及び分担医師は、「選択基準」及び「除外基準」に基づく検査を実施し、適格性を判定する。 諸検査の結果、対象者となりえると判断された場合、入院後、病棟において、本人並びに家族へ説明書と各種画像並びに動画等を用いたコンピュータプレゼンテーションを併用して、術前関節鏡検査施行前と細胞シート移植前に、十分なインフォームド・コンセントを実施し、2回の同意を確認する。 なお、組織対象者に対しても選定し、代諾者の同意を得る。安全性の試験から不適合と判断される割合を考慮して20例を予定している。
説明事項	以下の項目について説明する。(別添2-2「患者さまへ」参照) 1.臨床研究について 2.細胞シートについて 3.臨床研究の目的 4.臨床研究の方法 5.臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間 6.研究終了後の対応 7.あなたに守っていただきたいこと 8.予想される効果(利益)及び副作用(不利益) 9.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて 10.他の治療方法について 11.臨床研究が中止される場合 12.細胞シートに関する新しい情報の提供について 13.個人情報の保護について 14.臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について 15.費用の負担について 16.公開すべき研究者の情報 17.知的財産権の帰属について 18.この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない。

代諾者の選 定理由	単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	有害事象取り扱い 1) 症状または疾患 手術後に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。合併症の程度が悪化した場合も、有害事象として取り扱う。なお、有効性評価指標の程度が悪化した場合は、有害事象として扱わない。 2) 他覚所見 臨床研究開始前検査値*と比較し、最終検査日まで、異常化(正常→異常、異常→さらに異常)を示した場合は、有害事象として取り扱う。また、臨床研究開始前検査値*が欠測しており、細胞移植投与後に異常値となった場合は、有害事象として取り扱う。ただし、欠測している場合は、同意取得日の30日前までの値を判断の参考値として利用する。 *:同意取得後、観察期に実施された検査値(複数回実施されたものは、治療期開始時に近い値とする) 本研究実施計画書に規定された項目、規定されていない項目を問わず、有害事象とされたものについては、発現時、最大悪化時、転帰判定時及び関連性の判定に必要と考えられたデータについてカルテに記載する。 3) 有害事象の記録と調査 有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由をカルテに記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。 治療中に観察された症状または疾患、他覚所見において、有害事象が認められた場合は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、原則として正常化または有害事象として促えないレベルに回復するまで追跡調査を行う。ただし、研究責任医師または分担医師が回復と判断した場合はその限りではない。その場合は回復と判断した根拠をカルテに記載するものとする。器質的な障害(脳梗塞・心筋梗塞など)で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定または固定するまで追跡調査を行うこととする。 4) 有害事象の分類 有害事象の程度は、以下の基準で分類する。 ①軽度: 患者の日常生活を損なわない程度 ②中等度: 患者の日常生活に支障があるが、かなり我慢すれば活動が行える程度 ③高度: 患者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度 有害事象の転帰は、以下の基準で分類する。 ①回復: 正常化または有害事象として促えないレベルまでに回復したもの ②継続: その時点で回復に至っていないもの ③不明(死亡): 患者死亡のため転帰が不明だったもの 5) 有害事象と本臨床研究との関連性の判定 本臨床研究との関連性は、被験者の状態、治療との時間関係、その他の要因による可能性等を勘案し、以下の関連性の判定基準に従い判定する。 ①明らかに関連あり ②おそらく関連あり ③関連があるかもしれない ④関連なし

	有害事象については、本臨床研究との関連性が①～③と判定されたものを本臨床研究との関連性が否定できない有害事象、本臨床研究との関連性が④と判定されたものを本研究との関連性が否定できる有害事象とする。 6) 重篤な有害事象 治療中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。研究責任医師は、速やかに医学部長、病院長及び医の倫理委員長に報告する。また、本臨床研究が 10 例に満たなくても、研究を中止する。 【重篤な有害事象】 ①死亡 ②死亡につながる恐れのある症例 ③障害 ④障害につながる恐れのある症例 ⑤①から④に掲げる症例に準じて重篤である症例 ⑥後世代における先天性疾病または異常 7) 新たな情報の提供 実施者は本臨床研究の安全性に関する新たな情報を得た場合には、速やかに病院長、医学部長、臨床研究責任医師および分担医師に文書で報告する。臨床研究責任医師および分担医師は被験者へ追加説明し、必要に応じて説明文書・同意文書の改定を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	通常の手術療法の術後経過観察と同様に、外来診療にて、原則として 5 年以上のフォローアップを実施する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無・有
補償が有る場合、その内容	臨床研究賠償責任保険に加入しており、その補償範囲内での補償が可能である。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	細胞シートの作製は、被験者ごとに実施するため、臨床研究責任者及び研究分担者を含めて整形外科に所属する医師は全て被験者が誰であることを認知してしまうこと、また、臨床データ(カルテ情報や術前術後の検査データ、画像データ)は全て電子カルテに保存されるので、患者情報に関しては、東海大学医学部付属病院に勤務している医師であれば、業務上アクセス可能なものである為、本臨床研究に特化した匿名化は行わない。しかし、一般の入院患者と同様の匿名性は維持されており、個人情報の管理は患者 ID によって管理される。また、臨床試験終了後のデータ等は連結可能匿名化し、臨床データの解析や学会発表時などには、個人情報の保護に努め、被験者のプライバシーを保護する。
連結可能匿名化の方法(組織提供者)	組織提供者の個人情報は、個人情報管理者により割り当てられた符号に置き換えられる。その際、個人情報管理者は個人情報と符号との対応表を作成する。組織提供者由来の組織及び細胞はこの符号によって管理する。
その他	本研究で得られた細胞は、手術でしか得られない大変貴重なものであり、本研究終了後に余剰となった試料(多指症軟骨細胞)は、代諾者である家族の同意を得た上で(別添 2-「患者さまへ」参照)、連結不可能匿名化して他の研究に用いることがある。

その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究は、厚生労働省科学研究補助金再生医療実用化研究事業からの補助金並びに本学特別学術研究費を充てるものとする。
	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 自己細胞を使用した軟骨再生医療に関しては、国外では既に 20 年近く前から、Genzyme 社(仏国 現 genzyme A SANOFI COMPANY)の Autologous Chondrocyte Implantation (ACI)が既に 2 万例以上世界で実施されているが、小さな軟骨欠損にのみ適用されている。この手法では骨膜を使用するため、その石灰化や肥厚がしばしば問題になっている。さらに健常部を 2 箇所犠牲にするなど手術的側面からも問題が多く、治療成績も骨髄刺激法と有意差がないとする報告もあり、評価は分かれている。 国内では、ヒト幹細胞臨床研究で関節軟骨の再生に関するものは、大阪大学で 1 件、信州大学で 1 件、東海大学で 1 件の計 3 件の個別テーマと、広島大学、大阪市立大学、大阪大学、兵庫医科大学、近畿大学が同一テーマで多施設共同研究を実施中である。 大阪大学では自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法による臨床研究を、信州大学では I 型コラーゲンを担体とした自己骨髄間葉系細胞移植による臨床研究を、東海大学では、滑膜細胞との共培養法で作製した軟骨細胞シート移植による臨床研究をそれぞれ実施している。上述の多施設共同研究は関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による臨床研究である。 一方、ヒト幹細胞臨床研究指針制定以前より、東京医科歯科大学では滑膜由来の幹細胞を単離して高密度浮遊液にして関節鏡視下に移植する臨床研究を実施しており、これらを合わせると、現在国内では 5 件の臨床研究が行われていることになる。 これら全ての臨床研究の疾患対象は外傷による軟骨損傷であるが、変性した軟骨にも適用が認められているのは我々が本学で実施している自己細胞シートの臨床研究だけである。これは前臨床研究の動物実験で軟骨部分損傷と骨軟骨損傷(全層欠損)という変形性膝関節症でしばしば混在する軟骨損傷型の両方に治療効果を認めたためである。 軟骨が免疫拒絶されないことは周知であり、同種細胞に関しては既に米国では新鮮軟骨組織をチップ状にした同種組織が臨床で使用されており(Zimmer 社 DeNovo [®] NT、FDA Phase IV、2013)、韓国では遺伝子導入した同種多指症由来軟骨細胞で実施している(KOLON LIFE SCIENCE 社、TissueGene-C、KFDA Phase II、2011)。これらは、免疫拒絶されないことの証左である。そのため、同種軟骨細胞シートが免疫拒絶される可能性は極めて低いと推察され、自己細胞シートと同様の効果が得られれば、患者への手術侵襲は小さく、待機期間も短縮され、複数回の手術にも対応可能などメリットは大きい。 当該研究の新規性は以下である。 ・同種細胞シートによる関節軟骨再生医療の臨床研究である。

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）

1) プロトコル関係書類

- ☒ ①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）：1) -①参照
- ☒ ②研究者一覧：1) -②参照
- ☒ ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況：1) -③参照
- ☒ ④臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨：1) -④
- ☒ ⑤研究計画書：別添 1 研究計画書参照

2) 細胞品質関連書類

- ☒ ①ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果：2) -①
- ☒ ②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類：別添 7 同種軟骨細胞シート製品標準書参照

3) 被験者説明文書・同意書

- ☒ ①インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式：別添 2-1、別添 2-2 参照

4) 研究施設基準

- ☒ ①研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（※参照）：4) -①参照
- ☒ ②CPC 平面図：別添 12 Cell Processing Center 概要 4 頁参照
- ☒ ③CPC 文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等）：別添 14 細胞調整システム（CPC）バリデーション基準書、別添 9 同種軟骨細胞シートの品質検査標準書・記録書、別添 13 衛生管理基準書、別添 8 同種軟骨細胞シート標準作業手順書、別添 12 Cell Processing Center 概要、別添 15 製造管理基準書参照

5) 倫理審査委員会関連書類

- ☒ ①委員名簿
- ☒ ②委員会規定
- ☒ ③議事録
- ☒ ④結果通知書

- ☒ その他（資料内容：別添 臨床研究審査申請書（疫学研究・臨床研究））
- ☒ その他（資料内容：別添 3 臨床研究業務分担者リスト）
- ☒ その他（別添 4 履歴書）
- ☒ その他（別添 5 参考文献）
- ☒ その他（別添 6 東海大学伊勢原校舎利益相反マネジメント委員会審査結果通知書）
- ☒ その他（別添 10 細胞移植再生委員会議事録及び名簿）
- ☒ その他（別添 11 医療安全・感染防止セミナー受講者一覧）

臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨

○臨床研究の目的

この臨床研究は、「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」といいます。同種細胞とは他人の細胞のことです。軟骨細胞は免疫拒絶されないことが分かっております。平成 25 年度版高齢社会白書によると、我が国の 65 歳以上の高齢者人口は過去最高の 3,079 万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）も 24.1% となり、未曾有の超高齢化社会が到来してきました。そして健康寿命を縮める原因（要支援となる原因）の第 1 位が関節疾患 19.4%（平成 22 年国民生活基礎調査）となっています。また、東京大学 22 世紀医療センターの調査によると、日本では、膝関節だけでも変形性関節症（以下 OA）を罹患している患者は 2,530 万人と推定されており OA の克服は重要な課題です。自己細胞シートによるヒト幹細胞臨床研究では、健常部の軟骨を犠牲にしなくてはならないこと、採取可能な部位に限りがあること、高齢者では増殖能力が低いことなどの問題も指摘されており、同種細胞シートを用いた新規の治療法の開発が待望されています。この臨床研究では、細胞シート移植治療を行う前段階で、多指症の患者さまの手術の際に廃棄される余剰指の組織の一部をご提供頂き、それから実際に細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性と性状を評価した後に、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植して安全性と副次的に有効性を検討するものです。軟骨は免疫抑制剤を必要としない数少ない臓器（組織）の 1 つであるため、今回、多指症の患者さまから頂く組織から取り出した細胞を用いて作製した細胞シートを移植した場合、既に実施している自己細胞シートと同様の安全性と治療効果が得られるかどうかを検討するという研究段階の臨床研究です。

○細胞シートについて

この臨床研究で安全性と副次的に有効性を確認するのは細胞シートというものです。既に角膜の再生や心筋の再生では安全性と有効性が確認され、実際に患者さまへの移植も実施されているものです。私共は、傷んだ関節軟骨の治療にも、この細胞シートの移植が有効であると見込んで、関節を損傷した動物モデルを用いて研究を重ねてきました。その結果、細胞シートを移植すると軟骨損傷が治ったり、それ以上悪くなるのを防いだりする効果があることを見出しました。既に厚生労働省承認のもと、2011 年から東海大学医学部附属病院で自己細胞シート（患者さまご自身の細胞から細胞シートを作製するもの）の移植による臨床研究は開始されており、現在までに 8 名の患者さまに移植いたしました。いずれも大きな有害事象はなく患者さまの臨床症状は軽快しております。

○臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は、膝の軟骨疾患のため痛みを抱える患者さまのうち、適応基準に合致した 10 名の患者さまに参加していただく予定です。患者さまがこの臨床研究への参加に同意した日から、細胞シート移植後約 1 年の期間が臨床研究参加期間となります。なお、安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、目標症例数に達しなくても終了することがあります。

○臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者さまは、関節の病気または怪我のために、膝の手術の適応となった方に限ります。この臨床研究に参加され、手術を受ける場合は、患者さまへの治療と安全が最優先に考慮されるものであることをお約束いたします。

(1) 対象となる患者さま

20歳～60歳で膝手術の適応となり、軟骨損傷（Outerbridge 分類 grade III 以上）を有する方

(2) 術前検査

通常の全身麻酔手術を実施するうえで必要な術前検査並びに適応であることを確認するために関節鏡の検査を実施いたします。

(3) 手術

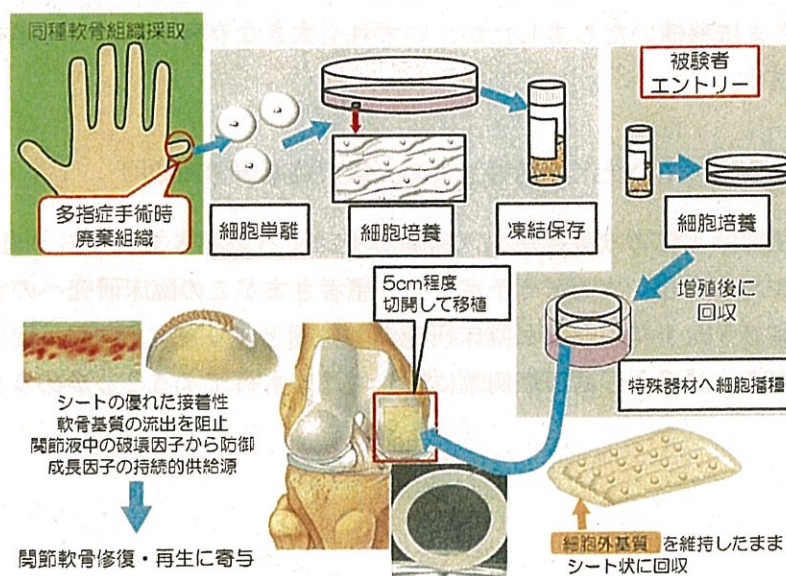
対象となる手術は、骨切り術、靱帯再建術、関節鏡視下手術などです。手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。まず関節鏡を用いて関節内を確認し軟骨の損傷の程度を確認します。後日、軟骨細胞シート移植を軟骨損傷部へ行い、修復の具合を定期的に確認いたします。

(4) 細胞シートの移植

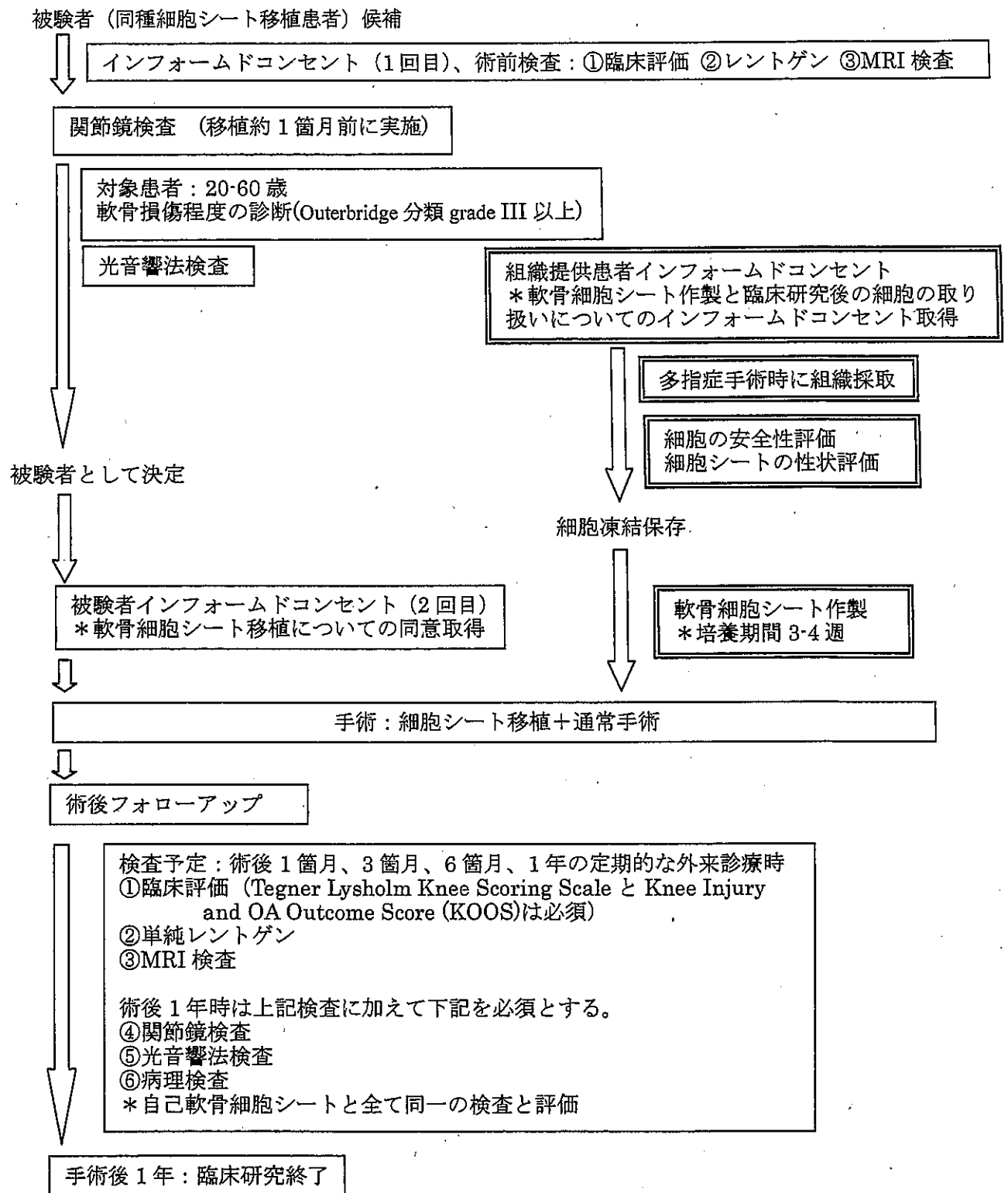
当院のセルプロセッシング室という無菌状態の部屋で作製された同種細胞シートを軟骨損傷部に移植します。関節包を切開、または関節鏡を用いて軟骨損傷部を確認し、損傷部を覆うように作製した細胞シートを移植します。

(5) 術後評価

術後の評価は、臨床評価基準に従って評価します。レントゲン、MRI、関節鏡、超音波法などを用いて定期的に評価を行います。関節鏡は移植手術の約1年後に施行して、超音波法検査と病理検査により損傷軟骨の状態を評価します。



「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究のフロー図」



同様のヒト幹細胞に関する内外の研究状況

自己細胞を使用した軟骨再生医療に関しては、国外では既に 20 年近く前から、Genzyme 社（仏国、現 genzyme A SANOFI COMPANY）の Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) が既に 2 万例以上世界で実施されているが、小さな軟骨欠損にのみ適用されている。この手法では骨膜を使用するため、その石灰化や肥厚がしばしば問題になっている。さらに健常部を 2 箇所犠牲にするなど手術的側面からも問題が多く、治療成績も骨髄刺激法と有意差がないとする報告もあり、評価は分かれている。国内では、ヒト幹細胞臨床研究で関節軟骨の再生に関するものは、大阪大学で 1 件、信州大学で 1 件、東海大学で 1 件の計 3 件の個別テーマと、広島大学、大阪市立大学、大阪大学、兵庫医科大学、近畿大学が同一テーマで多施設共同研究を実施中である。大阪大学では自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法による臨床研究を、信州大学では I 型コラーゲンを担体とした自己骨髄間葉系細胞移植による臨床研究を、東海大学では、滑膜細胞との共培養法で作製した軟骨細胞シート移植による臨床研究をそれぞれ実施している。上述の多施設共同研究は関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による臨床研究である。一方、ヒト幹細胞臨床研究指針制定以前より、東京医科歯科大学では滑膜由来の幹細胞を単離して高密度浮遊液にして関節鏡視下に移植する臨床研究を実施しており、これらを合わせると、現在国内では 5 件の臨床研究が行われていることになる。これら全ての臨床研究の疾患対象は外傷による軟骨損傷であるが、変性した軟骨にも適用が認められているのは我々が本学で実施している自己細胞シートの臨床研究だけである。これは前臨床研究の動物実験で軟骨部分損傷と骨軟骨損傷（全層欠損）という変形性膝関節症でしばしば混在する軟骨損傷型の両方に治療効果を認めたためである。

軟骨が免疫拒絶されないことは周知であり、同種細胞に関しては既に米国で新鮮軟骨組織をチップ状にした同種組織が臨床で使用されており（Zimmer 社 DeNovo[®] NT、FDA Phase IV、2013）、韓国でも遺伝子導入した同種多指症由来軟骨細胞の関節内投与で実施している（KOLON LIFE SCIENCE 社 TissueGene-C、KFDA Phase II、2011）。これらは、免疫拒絶されないことの証左である。そのため、同種軟骨細胞シートが免疫拒絶される可能性は極めて低いと推察され、自己細胞シートと同様の効果が得られれば、患者への手術侵襲は小さく、待機期間も短縮され、複数回の手術にも対応可能などメリットは大きい。

当該研究の新規性は同種細胞シートによる関節軟骨再生医療の臨床研究である。

患者さまへ

「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」 の臨床研究参加についての説明文書（組織提供家族様用）



《はじめに》

この説明文書は変形性関節症や骨軟骨損傷などの病気で、関節の痛みがある患者さまに対して、同種細胞シートの移植治療が安全かどうかを調べる目的で、多指症の手術の際に廃棄される余剰指の関節の組織をご提供頂くことで行う臨床研究について述べたものです。この臨床研究は、ご提供いただいた組織から取り出した細胞で作製した細胞シートを、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植することにより、軟骨を修復・再生させる新しい治療法の開発を目的とし、まず少数の患者さまに適用して、安全性を評価し、副次的に有効性を評価する臨床研究であり、研究段階のものです。この「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究について説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究に参加するかどうかをご判断いただくための資料です。

- ① この臨床研究に参加するかどうかはあくまで患者さまご本人のご意思によります。この説明は、決して参加を強制するものではありません。
- ② いったん研究への参加に同意されても、いつでも同意を取り消すことができます。
- ③ この臨床研究に参加されない場合でも、我々は患者さまに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、研究に参加しないからと言って、患者さまが不利益を受けることはありません。また、臨床研究の途中で同意を取り消された場合も同様に患者さまが不利益を受けることはありません。

この説明文書の内容をよくご理解いただき、この臨床研究に参加するかどうかご判断ください。わからないことは遠慮なく聞いてください。

患者さまご本人が十分な理解の上で判断をすることが難しい場合や患者さまが未成年の場合には、患者さまの意思を代弁するのに、最も適当と思われる方にも説明を聞いていただき、代わって同意をいただくことがあります。これを代諾と言います。



目次

1. 臨床研究について	3
2. 細胞シートについて	3
3. 臨床研究の目的	4
4. 臨床研究の方法	5
5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間	5
6. 研究終了後の対応	6
7. あなたに守っていただきたいこと	6
8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）	6
9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて	6
10. 他の治療方法について	6
11. 臨床研究が中止される場合	7
12. 細胞シートに関する新しい情報の提供について	7
13. 個人情報の保護について	7
14. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について	7
15. 費用の負担について	8
16. 公開すべき研究者の情報	8
17. 知的財産権の帰属について	8
18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先	8

1. 臨床研究について

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さまへの治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れ副作用・合併症の少ないことが望まれます。最善と認められた予防方法、治療方法であっても、医学の進歩に対応して、その治療効果、副作用・合併症に関して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さまを対象として治療方法の副作用・合併症、および副次的に有効性を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さまが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

新しい治療法が世の中に出て、患者さまに一般的な治療として使われるようになるには、厚生労働省で審査を受けて承認される必要があります。そのために新しい治療法が病気に対して有効であるか、患者さまにとって安全であるかについて科学的に調べる必要があります。その試験のことを「治験」といい、製薬会社（あるいは医療機器メーカー）が計画して行われます。この臨床研究は、「治験」とは異なる性質を持つものです。

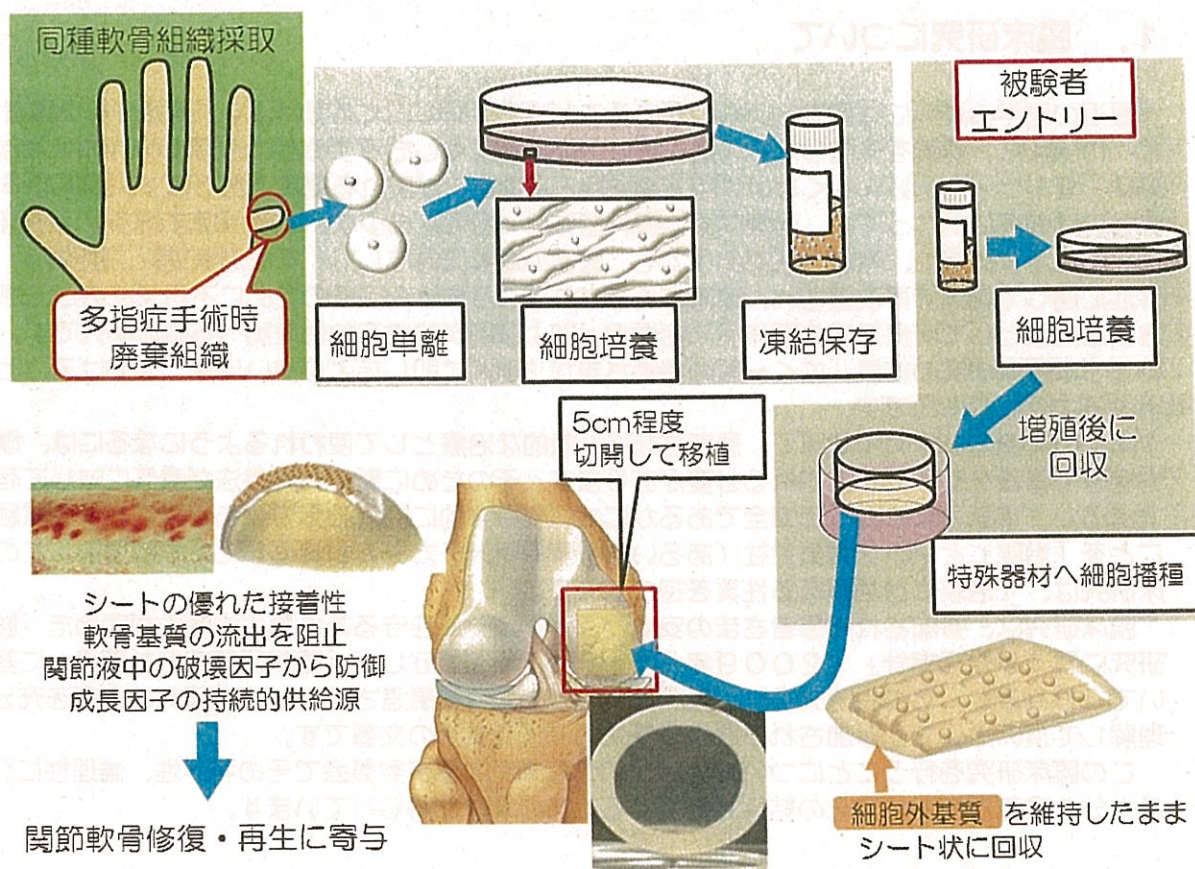
臨床研究は、参加される患者さまの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月1日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者さまに、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

この臨床研究を行うことについては、当院の臨床研究審査委員会でのその科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果、実施することの承認が得られています。

2. 細胞シートについて

この臨床研究で安全性と副次的に有効性を確認するのは細胞シートというものです。既に角膜の再生や心筋の再生では安全性と有効性が確認され、実際に患者さまへの移植も実施されているものです。

私共は、傷んだ関節軟骨の治療にも、この細胞シートの移植が有効であると見込んで、関節を損傷した動物モデルを用いて研究を重ねてきました。その結果、細胞シートを移植すると軟骨損傷が治ったり、それ以上悪くなるのを防いだりする効果があることを見出しました。既に厚生労働省承認のもと、2011年から東海大学医学部付属病院で自己細胞シート（患者さま自身の細胞から細胞シートを作製するもの）の移植による臨床研究は開始されており、現在までに8名の患者さまに移植いたしました。いずれも大きな有害事象はなく患者さまの痛みは軽快しております。



3. 臨床研究の目的

この臨床研究は、「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」といいます。同種細胞とは他人の細胞のことです。軟骨細胞は免疫拒絶されないことが分かっていますので、他人の細胞が使えます。

平成25年度版高齢社会白書によると、我が国の65歳以上の高齢者人口は過去最高の3,079万人、総人口に占める割合（高齢化率）は24.1%となり、超高齢化社会が到来してきました。健康寿命を縮める原因（要支援となる原因）の第1位が関節疾患19.4%（平成22年国民生活基礎調査）となっています。また、東京大学22世紀医療センターの調査によると、日本では、膝関節だけでも変形性関節症（以下OA）を罹患している患者は2,530万人と推定されておりOAの克服は重要な課題です。私共は同種細胞シートにより、膝関節の軟骨を再生させようと考えております。

<国内の主な修復方法>

「骨髄刺激法」

欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端のとがった器具を用いて小さな骨孔を複数つくる方法で、骨髄の未分化間葉系幹細胞由来の線維軟骨で修復されます。

「自家骨軟骨移植」

膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱を荷重部位に移植し、この硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨との複合体により修復されます。

「自家培養軟骨移植（ジャック）」

健全な骨膜と軟骨を利用したもので、単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆した後に、その隙間に培養細胞を移植し、骨膜と自家培養軟骨で修復されます。変形性関節症には適応外です。

「自己細胞シート移植」

ヒト幹細胞臨床研究として承認を得て実施している方法ですが、健常部の軟骨を犠牲にしなければならないこと、採取可能な部位に限りがあること、高齢者では増殖能力が低いことなどの問題も指摘されており、同種細胞シートを用いた新規の治療法の開発が待望されています。

この臨床研究では、細胞シート移植治療を行うための前段階で、多指症の患者さまの手術の際に破棄される余剰指の組織の一部をご提供頂き、それから実際に細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性と性状を評価した後に、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植して安全性と副次的に有効性を検討するものです。

軟骨は免疫抑制剤を必要としない数少ない臓器（組織）の1つであるため、今回、多指症の患者さまから頂く組織から取り出した細胞を用いて作製した細胞シートを移植した場合、既に実施している自己細胞シートと同様の安全性と治療効果が得られるかどうかを検討するという研究段階の臨床研究です。

多指症の患者さまの本来の治療以外に特別な処置を伴うものではありません。

4. 臨床研究の方法

この臨床研究に参加され、多指症の手術をお受けになるにあたって、患者さまの治療と安全が最優先に行われるものであることとお約束いたします。作製した細胞シートで治療対象となる患者さまは、関節の病気または怪我のために、手術の適応となった方に限ります。

(1) 対象となる患者さま

対象年齢0歳～5歳

(2) 手術

対象となる手術は、多指症の手術です。手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。手術にあたって追加する処置などは全くありません。手術は全く通常通り実施されます。患者さまは、通常通りに手術を受けていただくのみです。

(3) 組織の御提供について

患者さまの余剰指の組織で、手術の際に通常廃棄される、いらなくなった組織を臨床研究のためにご提供頂くことをお願い申し上げます。

この組織から取り出した細胞を培養して細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性ならびに性状を評価して、適合と判断されたのちに膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへの移植が計画されます。多指症の患者さまの本来の治療以外に特別な処置を伴うものではありません。また、移植用組織として使用されずに廃棄されることもあります。

5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は、膝軟骨疾患のため痛みを抱える患者さまのうち、細胞シートの適応基準に合致した10名の患者さまに参加していただく予定です。多指症の患者さま20名からは、細胞シートの作製に必要な余剰指をご提供いただきます。この臨床研究への参加に同意した日から、多指症の手術が終わる日までの期間が臨床研究参加期間となります。

6. 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も勘案し、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

また、研究終了後の試料は、誰にも患者さまご本人のものであることが分からなくなるように連結不可能匿名化した上で、今後の軟骨再生医療のために保存させていただきます。また、残った試料に関しては、廃棄させていただくことがあります。

7. あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究に参加された場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。

- (1) 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- (2) 決められた来院日には必ず来院してください。予約日に来院できなくなった場合には、ご連絡（P.7の連絡先）ください。予約日に不都合がある場合には可能な範囲で調整いたしますので、お知らせください。
- (3) 他の病院を受診する場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

なお、患者さまがこの臨床研究に参加され、手術をお受けになるにあたって特別なことは全くありません。患者さまは、通常通りに手術を受けていただくのみです。

8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）

この臨床研究に参加され、多指症の手術をお受けになるにあたって特別なことは全くありません。多指症の患者さまに対して通常の手術以上の特別な治療や処置がおこなわれることはないため、この臨床研究による効果（利益）や副作用（不利益）はありません。通常の手術が行われますので合併症、副作用の発生頻度は同じです。多指症の手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。

9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかは代諾者であるご家族の方々の自由意志によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、いつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは、健康管理に万全の注意をはらうためです。なお、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、患者さまにとって何ら不利益を受けることはありません。ただし、同意を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、データなどを廃棄することができない場合もあります。

参加を取りやめる場合は担当医師に申し出て、書面による同意の撤回をしてください。

代諾者の方は、患者さまの意思を代弁して、同意を撤回したり、中止の申し入れをすることができます。

10. 他の治療方法について

「臨床研究」の参加を希望しない場合も、予定されていた治療（手術を含む）が変わることはありません。

1 1. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- (1) ご家族より参加取りやめの申し出があった場合
- (2) 手術中の所見により組織の採取が不相当であると考えられた場合
- (3) 手術中に不測の合併症等が生じた場合
- (4) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうがいいと判断した場合
- (5) 何らかの理由により臨床研究実施を中止した場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合にも、通常の治療が最優先されることに変わりありません。

1 2. 細胞シートに関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後に、代諾者であるご家族のご意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にお知らせした方がよいか、お知らせしない方がよいのか臨床研究の前に代諾者であるご家族の意思を確認いたします（例えば、将来御提供いただいた細胞の解析から、病気になる可能性がわかった場合などです。）。お知らせした方がよいとのご意思の場合にはすみやかに代諾者であるご家族にご連絡します。特に重要な情報の場合は、文書でもお知らせいたします。その場合には、担当医師による説明の後に、この臨床研究を継続していただけるか代諾者であるご家族の意思を確認させていただきます

1 3. 個人情報の保護について

この研究にご参加いただいた場合、患者さまから提供された検体や検査結果などの診療情報は、個人を特定できないように割り当てられた符号により管理されます。（連結可能匿名化といいます）この符号が患者さまのものであることを示す対応表は、患者さまの個人情報が外部に漏れないよう個人情報管理者によって厳重に管理されます。

この臨床研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当病院の臨床研究審査委員会の指定した機関の調査者が、患者さまのカルテやレントゲン写真などの医療記録を閲覧することがあります。その他、当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、厚生労働省や学会等の第三者機関の医師が、画像診断フィルム（X線やCTのフィルムなど）を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関する患者さまの個人情報は厳重に保護されます。なお、同意文書に署名又は記名捺印されることによって、医療記録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいたことになります。

さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されることや医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関する患者さまの個人情報は厳重に保護されます。

1 4. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

通常の手術を行うため、臨床研究に関連して健康被害が発生することはなく、そのための治療や補償はありません。

15. 費用の負担について

臨床研究に参加している間、保険給付の適応となる医療費は、健康保険から給付されます。そのため、この臨床研究に参加された場合、当病院の窓口で支払う医療費の負担額が変わることはありません。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いはありません。

16. 公開すべき研究者の情報

この研究は、厚生労働省の科学研究費を利用して行います。臨床研究者は、株式会社セルシードから研究費を受領し、細胞シート製造方法の最適化や培養器材の改良等の共同研究を実施しておりますが、提供された資金をこの臨床研究のために使用することはありません。また東海大学伊勢原キャンパス利益相反マネジメント委員会で、利益相反がこの臨床研究に影響を及ぼす可能性はきわめて低いと判断されております。利益相反とは、外部との経済的な利害関係により研究における「公正」かつ「適正」な判断が損なわれる可能性があるとして第三者に懸念が生じかねない状態のことを言います。

17. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権等の知的財産が生じる可能性があります。知的財産権は研究グループと東海大学に帰属します。

18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

この臨床研究について分からないことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

- 1) 臨床研究責任医師；
氏名；佐藤 正人（職名；教授）
連絡先；0463-93-1121
- 2) 臨床研究分担医師；
氏名；宮坂 宗男（職名；教授）
連絡先；0463-93-1121
- 3) 臨床研究分担医師；
氏名；高垣 智紀（職名；講師）
連絡先；0463-93-1121
- 4) 臨床研究分担医師；
氏名；今川 孝太郎（職名；講師）
連絡先；0463-93-1121
- 5) 臨床研究分担医師；
氏名；浜橋 恒介（職名；助教）
連絡先；0463-93-1121

6)臨床研究分担医師；

氏名；伊藤 聡 （職名；助教）

連絡先；0463-93-1121

7)臨床研究分担医師；

氏名；鶴養 拓 （職名；助教）

連絡先；0463-93-1121

8)臨床研究分担医師；

氏名；横山 美由希 （職名；医師）

連絡先；0463-93-1121

9)臨床研究分担医師；

氏名；横山 宗昂 （職名；医師）

連絡先；0463-93-1121

10)臨床研究分担医師；

氏名；谷 良樹 （職名；医師）

連絡先；0463-93-1121

11)臨床研究コーディネーター；

氏名；千葉 裕子 （職名；看護師）

連絡先；0463-93-1121

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師又は臨床研究コーディネーターまでご遠慮なくおたずねください。

《MEMO欄》

【カルテ保管用】

東海大学医学部

医学部長 殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は、患者 _____ の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
- ☐ 細胞を破棄する場合があること

同意日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さまご家族代表者（続柄）； _____ （ ）

・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して

細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者（続柄）； _____ （ ）

東海大学医学部

医学部長 殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者氏名（自筆署名）； _____ （責任医師・分担医師）

【責任医師保管用】

東海大学医学部

医学部長殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は、患者_____の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
- ☐ 細胞を破棄する場合があること

同意日：_____年_____月_____日

患者さまご家族代表者（続柄）：_____（_____）

- ・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して
細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者（続柄）：_____（_____）

東海大学医学部

医学部長殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日：_____年_____月_____日

説明者氏名（自筆署名）：_____（責任医師・分担医師）

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部

医学部長 殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は、患者 _____ の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
- ☐ 細胞を破棄する場合があること

同意日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

- ・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して
細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

東海大学医学部

医学部長 殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者氏名(自筆署名)； _____ (責任医師・分担医師)

【患者さま用】

東海大学医学部

医学部長殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は、患者_____の代諾者として「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、家族の意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先
- ☐ 細胞を破棄する場合があること

同意日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

- ・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して
細胞を医学の発展のために他の研究に使用することに同意します。

患者さまご家族代表者(続柄)； _____ ()

東海大学医学部

医学部長殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者氏名(自筆署名)； _____ (責任医師・分担医師)

患者さまへ

「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」 の臨床研究参加についての説明文書（移植患者さま用）



《はじめに》

この説明文書は変形性関節症や骨軟骨損傷などの病気で、関節の痛みがある患者さまに対して、同種細胞シートの移植治療が安全かどうかを調べる目的で、多指症の手術の際に廃棄される余剰指の関節の組織をご提供頂くことで行う臨床研究について述べたものです。この臨床研究は、ご提供いただいた組織から取り出した細胞で作製した細胞シートを、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植することにより、軟骨を修復・再生させる新しい治療法の開発を目的とし、まず少数の患者さまに適用して、安全性を評価し、副次的に有効性を評価する臨床研究であり、研究段階のものです。この「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究について説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究に参加するかどうかをご判断いただくための資料です。

- ① この臨床研究に参加するかどうかはあくまで患者さまご本人のご意思によります。この説明は、決して参加を強制するものではありません。
- ② いったん研究への参加に同意されても、いつでも同意を取り消すことができます。
- ③ この臨床研究に参加されない場合でも、我々は患者さまに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、研究に参加しないからと言って、あなたが不利益を受けることはありません。また、臨床研究の途中で同意を取り消された場合も同様にあなたが不利益を受けることはありません。

この説明文書の内容をよくご理解いただき、この臨床研究に参加するかどうかご判断ください。わからないことは遠慮なく聞いてください。



目次

1. 臨床研究について.....	3
2. 細胞シートについて.....	3
3. 臨床研究の目的.....	3
4. 臨床研究の方法.....	4
5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間.....	6
6. 研究終了後の対応.....	6
7. あなたに守っていただきたいこと.....	6
8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）.....	8
9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて.....	8
10. 他の治療方法について.....	8
11. 臨床研究が中止される場合.....	8
12. 細胞シートに関する新しい情報の提供について.....	8
13. 個人情報の保護について.....	8
14. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について.....	8
15. 費用の負担について.....	9
16. 公開すべき研究者の情報.....	9
17. 知的財産権の帰属について.....	9
18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先.....	9

1. 臨床研究について

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さまへの治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れ副作用・合併症の少ないことが望まれます。最善と認められた予防方法、治療方法であっても、医学の進歩に対応して、その治療効果、副作用・合併症に関して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さまを対象として治療方法の副作用・合併症、および副次的に有効性を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さまが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

新しい治療法が世の中に出て、患者さまに一般的な治療として使われるようになるには、厚生労働省で審査を受けて承認される必要があります。そのために新しい治療法が病気に対して有効であるか、患者さまにとって安全であるかについて科学的に調べる必要があります。その試験のことを「治験」といい、製薬会社（あるいは医療機器メーカー）が計画して行われます。この臨床研究は、「治験」とは異なる性質を持つものです。

臨床研究は、参加される患者さまの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2009年4月1日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者さまに、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

この臨床研究を行うことについては、当院の臨床研究審査委員会でその科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果実施することの承認が得られています。

2. 細胞シートについて

この臨床研究で安全性と副次的に有効性を確認するのは細胞シートというものです。既に角膜の再生や心筋の再生では安全性と有効性が確認され、実際に患者さまへの移植も実施されているものです。

私共は、傷んだ関節軟骨の治療にも、この細胞シートの移植が有効であると見込んで、関節を損傷した動物モデルを用いて研究を重ねてきました。その結果、細胞シートを移植すると軟骨損傷が治ったり、それ以上悪くなるのを防いだりする効果があることを見出しました。既に厚生労働省承認のもと、2011年から東海大学医学部付属病院で自己細胞シート（患者さまご自身の細胞から細胞シートを作製するもの）の移植による臨床研究は開始されており、現在までに8名の患者さまに移植いたしました。何れも大きな有害事象はなく患者さまの臨床症状は軽快しております。

3. 臨床研究の目的

この臨床研究は、「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」といいます。同種細胞とは他人の細胞のことです。軟骨細胞は免疫拒絶されないことが分かっておりますので、他人の細胞が使えます。

自己細胞シート移植は、ヒト幹細胞臨床研究の承認を得て、私共の研究グループが実施している方法ですが、以下のような問題も指摘されており、同種細胞シートを用いた新規の治療法の開発が待望されています。

「自己細胞シート移植」の問題点

- ・ 健常部の軟骨を犠牲にしなくてはならない
- ・ 採取可能なドナー部位に限りがある
- ・ 高齢者では軟骨増殖能力が低い

この臨床研究では、細胞シート移植治療を行うための前段階となります。

多指症の患者さまの手術の際に破棄される余剰指の組織の一部をご提供頂き、それから実際に細胞シートを作製し、移植用組織としての安全性と性状を評価した後に、膝軟骨疾患で痛みを抱える患者さまへ移植して安全性と副次的に有効性を検討するものです。

軟骨は免疫抑制剤を必要としない数少ない臓器（組織）の1つであるため、今回、多指症の患者さまから頂く組織から取り出した細胞を用いて作製した細胞シートを移植した場合、既に実施している自己細胞シート移植と同様の安全性と治療効果が得られるかどうかを検討するという研究段階の臨床研究です。

<国内の主な修復方法>

「骨髄刺激法」

欠損軟骨部を骨髄から出血する程度に薄く削り、先端の尖った器具を用いて3～4mm間隔で小さな骨孔を複数つくる方法で、骨髄から未分化間葉系幹細胞由来の線維軟骨で欠損は修復されます。関節鏡視下で簡単に行えます。

※考慮する点：若い年齢（30～40歳）、受傷後1年以内大きさ2cm²以下、過去の手術歴がない場合に向いています。

「自家骨軟骨柱移植」

膝関節の非荷重部位から採取した複数の円柱状の骨軟骨柱で比較的大きな荷重部位の軟骨欠損を修復可能する方法で、限局性の骨軟骨欠損の治療の標準的方法となっています。

※考慮する点：移植された自家の硝子軟骨とその隙間から再生した線維軟骨との複合体により軟骨欠損部位が修復されます。したがって、移植硝子軟骨と再生線維軟骨同士の結合が得られるか否かが手術成績を左右することになります。また、軟骨欠損は1～4cm²、40歳以下が望ましいとされています。

「細胞組織加工製品のジャックによる移植」

健全な骨膜と軟骨を利用したもので、単離した軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、骨膜で欠損部を被覆した後に、その隙間に培養細胞を移植する方法で、保険収載されています。

※考慮する点：4cm²以上の外傷性の軟骨欠損に適応があり、変形性関節症には適応外です。

4. 臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者さまは、関節の病気または怪我のために、膝の手術の適応となった方に限ります。この臨床研究に参加され、手術を受ける場合は、患者さまへの治療と安全が最優先に考慮されるものであることとお約束いたします。

（１）対象となる患者さま

20歳～60歳で膝手術の適応となり、軟骨損傷（Outerbridge分類gradeⅢ以上）を有する方

（２）術前検査

通常の全身麻酔手術を実施するうえで必要な術前検査並びに適応であることを確認するために関節鏡の検査を実施いたします

（３）手術

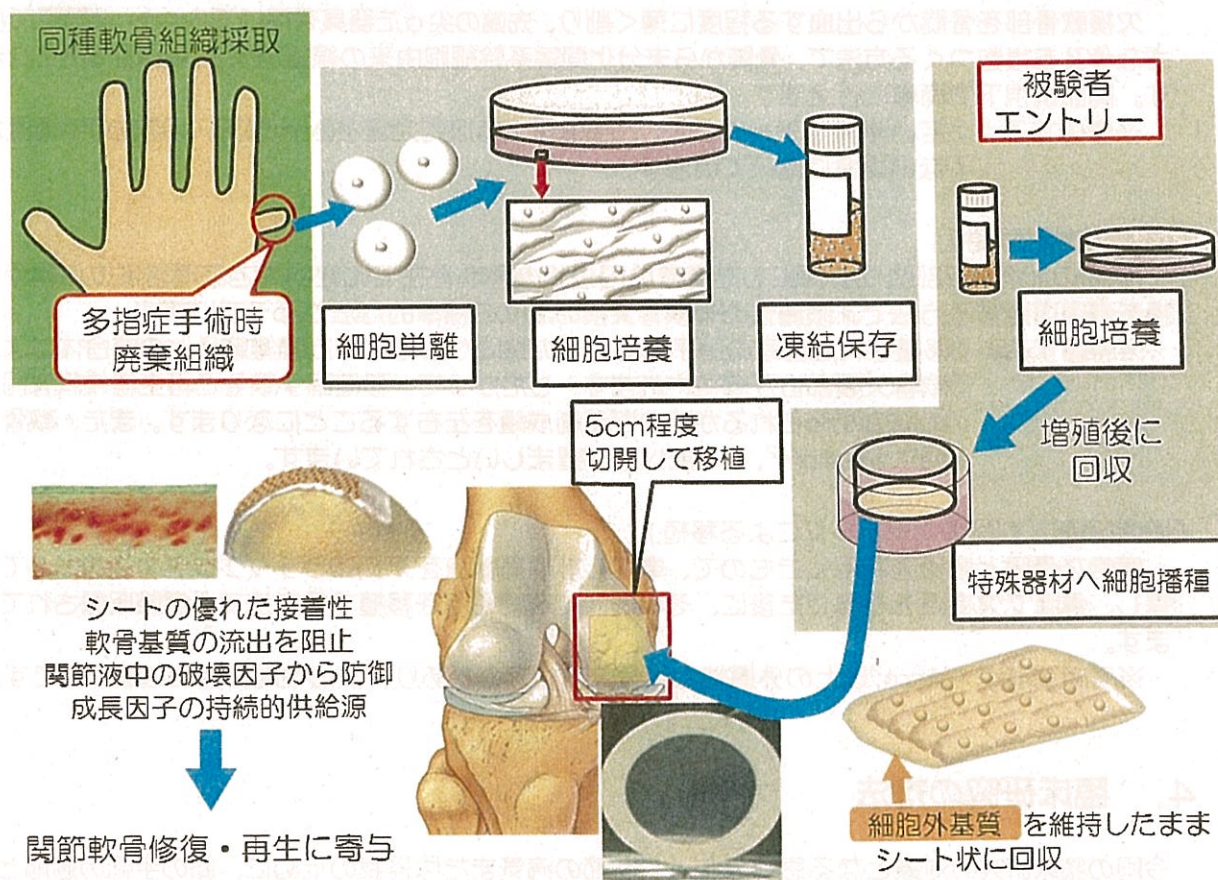
対象となる手術は、骨切り術、靱帯再建術、関節鏡視下で行う手術などです。手術そのものに関する詳しい説明は主治医より別にお話いたします。まず関節鏡を用いて関節内を確認し軟骨の損傷の程度を確認します。後日、軟骨細胞シート移植を軟骨損傷部へ行い、修復の具合を定期的に確認いたします。

(4) 細胞シートの移植

当院のセルプロセッシング室という無菌状態の部屋で作製された同種細胞シートを軟骨損傷部に移植します。関節包を切開、または関節鏡を用いて軟骨損傷部を確認し、損傷部を覆うように作製した細胞シートを移植します。

(5) 術後評価

術後の評価は、臨床評価基準に従って評価します。レントゲン、MRI、関節鏡、超音波法などを用いて定期的に評価を行います。関節鏡は移植手術の約1年後に施行して、超音波法検査と病理検査により損傷軟骨の状態を評価します。



診察・検査などのスケジュール予定

	移植前			入院 (移植)	1 ヶ月 後	3 ヶ月 後	6 ヶ月 後	1 年後	中止 時
	外来	入院 (検査)	外来						
同意取得	◎		◎						
適格性確認	○	◎							
通常手術				◎					
臨床評価	◎				◎	◎	◎	◎	
単純レントゲン検査(下肢)	◎				◎	◎	◎	◎	
MRI検査	◎				◎	◎	◎	◎	
関節鏡検査		◎						◎	
超音波法検査		◎						◎	
病理検査								◎	
有害事象の確認*				◎	◎	◎	◎	◎	△

◎: 必ず実施

○: 可能な限り実施

△: 必要に応じて

*: 移植に至らなかった場合は必要としない

5. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は、膝軟骨疾患のため痛みを抱える患者さまのうち、細胞シートの適応基準に合致した10名の患者さまに参加していただく予定です。あなたがこの臨床研究への参加に同意した日から、細胞シート移植後約1年の期間が臨床研究参加期間となります。なお、安全性の評価が十分に達成できたと判断した場合、目標症例数に達しなくても終了することがあります。

6. 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も勘案し、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

7. あなたに守っていただきたいこと

あなたがこの臨床研究に参加された場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。

(1) 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。

(2) 決められた来院日には必ず来院してください。予約日に来院できなくなった場合には、ご連絡(P.9の連絡先)ください。予約日に不都合がある場合には可能な範囲で調整いたしますので、お知らせください。

(3) 他の病院を受診する場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

なお、患者さまが本来受ける手術に追加して行う処置は、関節鏡検査させていただくことと、作製した細胞シートを手術時に軟骨損傷部へ移植するということ、及び評価のための超音波法検査と病理検査です。これらの処置は通常の検査や手術の時に短時間に実施可能なものです。患者さまは、通常通りに手術を受けていただくのみとなります。手術後の安静度も入院期間も通常の手術の場合と同様になりますので、特別なことは全くありません。

8. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）

この臨床研究は多指症の患者さまからいただいた組織から取り出した細胞を用いて細胞シートを作製後、軟骨損傷部へ移植を行うものです。動物実験の結果でも自己細胞シートのヒト臨床研究でも、軟骨損傷の修復・再生を確認しました。しかしながら、同種細胞シートの臨床応用は初めてのなものであるため、予期しない結果が生じる場合があります。各種の臨床的評価を実施することで、効果に関してのデータを収集します。関節軟骨には血管、神経がありませんし、同種細胞シートの設置時に縫合等の特別な処置をするわけでもありません。したがって、同種細胞シート移植時に通常の手術以上に大きな副作用が生じることは考えにくいものです。感染や血栓症などの発生の可能性が考えられますが、やはり通常の手術と比べて頻度は変わらないものと考えられます。予期せぬ合併症が生じた場合は速やかに適切な対応をさせていただきます。

*ウシ胎児血清（FBS）使用のリスク

細胞シートを作製する培養時にFBSを使用しております。このFBSは、狂牛病（BSE）の発生していない国を原産国とし、すべて厳格な輸入基準に基づいて製造されています。分析証明書も発行されています。本臨床研究では、軟骨細胞の増殖性能が良好であることを確認できたFBSの同一ロットのものを全て使用し、さらに輸入後、国内で35グレイのγ（ガンマ）線照射を実施してFBSを滅菌しており、安全性の高いものを使用しております。しかしながら、異種の動物由来製品であるために、BSEや現状では認知されていない感染症等の将来的な発症が全くゼロになるとは言い切れません。

*抗生剤使用のリスク

細胞シートを作製する培養時に抗生物質を使用しております。これは約3週間の培養期間中に細菌から細胞を守るために使用しております。これにより、感染症のない細胞シートの作製が可能となります。抗生物質の一般的な副作用には、胃のむかつき、下痢、さらに場合によっては、腎臓、肝臓などの器官の機能を障害するような重い副作用を起こすこともあります。血液検査でこのような有害反応が出ていないか調べることができます。移植時の細胞シートに残っている抗生物質は、通常の内服や点滴で投与する場合よりも極めて濃度が低いことがわかっております。しかしながら、どんなにわずかな量であっても抗生物質がアレルギー反応を起こすこともあります。軽いものでは、かゆみのある発疹や軽い喘鳴（ぜいめい）、重いものにはアナフィラキシーショックと呼ばれる命にかかわるアレルギー反応があり、これはのどの腫れ、呼吸困難、血圧低下などを起こします。移植時の細胞シートに残っている抗生物質は極めて少ないものですが、これらの副作用のリスクをゼロにすることはできません。

*感染のリスク

移植する細胞シートはセルプロセッシング室という衛生管理が厳重にチェックされた部屋で作製されており、細菌やマイコプラズマ等が混入する確率は低いものです。細胞シートの品質管理は厳重にチェックされておりますが、万が一、細胞シートに問題があることが移植後に判明した場合は、速やかに患者さまへお知らせするとともに、必要な処置（抗生剤投与、関節鏡での洗浄、移植細胞シートの除去、経過観察など）を行います。

9. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは、あなたの健康管理に万全の注意をはらうためです。なお、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたにとって何ら不利益を受けることはありません。あなたのデータは他の患者さまと同様、電子カルテ内にもみ残ります。

10. 他の治療方法について

軟骨損傷に対する他の治療法としては、ヒアルロン酸やステロイドの関節内注射があります。また、関節鏡視下手術や骨髄刺激法、骨切り術等があります。「臨床研究」の参加を希望しない場合、これらの手術の詳しい内容は主治医からお話します。

11. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- (1) 患者さまやご家族より参加取りやめの申し出があった場合
- (2) 手術中に不測の合併症等が生じた場合
- (3) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうが良いと判断した場合
- (4) 何らかの理由により臨床研究実施を中止した場合
- (5) 細胞シートの作製が予定通りにできなかった場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合にも、通常の治療が最優先されることに変わりありません。

また、この臨床研究への参加・継続を中止した場合には、特に体の不調を自覚されなくとも中止時点であなたの体に変調をきたしていないか詳しくみるために検査を受けていただきますので、ご了承ください。

12. 細胞シートに関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後、患者さまやご家族の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にお知らせした方がよいが、お知らせしない方がよいのか臨床研究の前に患者さまやご家族の意思を確認いたします（例えば、他の患者さまで合併症等の報告が新たに発生したなど）。お知らせした方がよいとの意思の場合にはできる限り早くお伝えし、臨床研究への参加継続の意思の確認をいたします。特に重要な情報の場合は、文書でお知らせいたします。

13. 個人情報の保護について

当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、厚生労働省や学会等の第三者機関の医師が、あなたの画像診断フィルム（X線やMRIのフィルムなど）を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。なお、同意文書に署名又は記名捺印されることによって、あなたの医療記録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいたことになります。この臨床研究に特化した匿名化は行いませんが、一般の入院患者さまと同様の匿名性は維持されており、記録書等の文書はすべて患者IDによって管理されます。さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されることや医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関するあなたの個人情報は厳重に保護されます。

14. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

この臨床研究が原因と考えられる何らかの健康被害が発生した場合、すぐに担当医師にご連絡ください。また、この臨床研究に伴う合併症により入院が長期化した場合の治療費については、今回

の研究の場合、国が定めた医薬品副作用被害救済制度の適応にはなりません。臨床研究賠償責任保険には加入しておりますので、その補償範囲内での補償が可能です。

15. 費用の負担について

保険給付の適応となる医療費は、あなたの健康保険から給付されます。この臨床研究に参加された場合、細胞シート作製と細胞シート移植に関しての諸費用（入院費用含む）は、当方で負担いたします。患者さまがレンタルされる松葉つえや患者さまご自身の装具代は患者さまの負担となります。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いはありません。

16. 公開すべき研究者の情報

この研究は、厚生労働省の科学研究費を利用して行います。臨床研究者は、株式会社セルシードから研究費を受領し、細胞シート製造方法の最適化や培養器材の改良等の共同研究を実施しておりますが、提供された資金をこの臨床研究のために使用することはありません。また東海大学伊勢原キャンパス利益相反マネジメント委員会で、利益相反がこの臨床研究に影響を及ぼす可能性はきわめて低いと判断されております。利益相反とは、外部との経済的な利害関係により研究における「公正」かつ「適正」な判断が損なわれる可能性があることと第三者に懸念が生じかねない状態のことを言います。

17. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権等の知的財産が生じる可能性があります。知的財産権は研究グループと東海大学に帰属します。

18. この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

この臨床研究について分からないことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

- 1) 臨床研究責任医師；
氏名；佐藤 正人 （職名；教授）
連絡先；0463-93-1121
- 2) 臨床研究分担医師；
氏名；高垣 智紀 （職名；講師）
連絡先；0463-93-1121
- 3) 臨床研究分担医師；
氏名；浜橋 恒介 （職名；助教）
連絡先；0463-93-1121
- 4) 臨床研究分担医師；
氏名；伊藤 聡 （職名；助教）
連絡先；0463-93-1121

5)臨床研究分担医師；

氏名；鵜養 拓 （職名；助教）

連絡先；0463-93-1121

6)臨床研究分担医師；

氏名；横山 美由希 （職名；医師）

連絡先；0463-93-1121

7)臨床研究分担医師；

氏名；横山 宗昂 （職名；医師）

連絡先；0463-93-1121

8)臨床研究分担医師；

氏名；谷 良樹 （職名；医師）

連絡先；0463-93-1121

9)臨床研究コーディネーター；

氏名；千葉 裕子 （職名；看護師）

連絡先；0463-93-1121

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただきましたでしょうか。

この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師又は臨床研究コーディネーターまでご連絡なくおたずねください。

《MEMO欄》

【カルテ保管用】（1回目）

東海大学医学部

医学部長 殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部

医学部長 殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【責任医師保管用】（1回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【臨床研究事務局保管用】（1回目）

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日： 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者さま用】（1回目）

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【カルテ保管用】(2回目)

東海大学医学部

医学部長殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】(□の中にご自分で“✓”をつけてください)

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日： 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)： (本人)

東海大学医学部

医学部長殿

東海大学医学部付属病院

病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)： (責任医師・分担医師)

【責任医師保管用】(2回目)

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(IDカード欄)

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】(□の中にご自分で“✓”をつけてください)

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果(利益)及び副作用(不利益)
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【臨床研究事務局保管用】（2回目）
 東海大学医学部 医学部長 殿
 東海大学医学部付属病院 病院長 殿

（IDカード欄）

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長 殿
 東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日； 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

【患者さま用】（2回目）

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

同意書

私は「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で“✓”をつけてください）

- ☐ 臨床研究について
- ☐ 細胞シートについて
- ☐ 臨床研究の目的
- ☐ 臨床研究の方法
- ☐ 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間
- ☐ 研究終了後の対応
- ☐ あなたに守っていただきたいこと
- ☐ 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- ☐ 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- ☐ 他の治療方法について
- ☐ 臨床研究が中止される場合
- ☐ 細胞シートに関する新しい情報の提供について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について
- ☐ 費用の負担について
- ☐ 公開すべき研究者の情報
- ☐ 知的財産権の帰属について
- ☐ この臨床研究を担当する医師等の氏名、連絡先

同意日： 年 月 日

患者さま/研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部 医学部長 殿
東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」について、患者さまに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日： 年 月 日

説明者名(自筆署名)； (責任医師・分担医師)

