

第 83 回 科学技術部会	資料 2-1
平成 26 年 4 月 9 日	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

### 【諮問・付議】

P. 1

### 【申請書・概要・計画書】

#### ○ 広島大学病院

自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復

P. 3

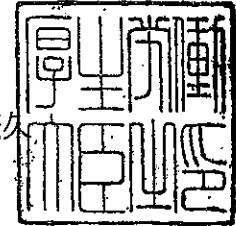




厚生労働省発医政0307第3号  
平成26年3月7日

厚生科学審議会会長  
永井 良三 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



### 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項第1号イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成25年厚生労働省告示第317号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

### 記

平成26年2月24日に広島大学病院長から提出された「自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復」計画



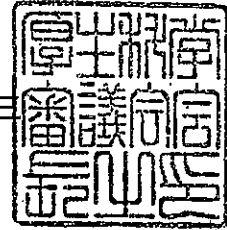
厚 科 審 第 9 号  
平成 26 年 3 月 11 日

科学技術部会部会長

永 井 良 三 殿

厚生科学審議会会長

永 井 良 三



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 26 年 3 月 7 日付け厚生労働省発医政 0307 第 3 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。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

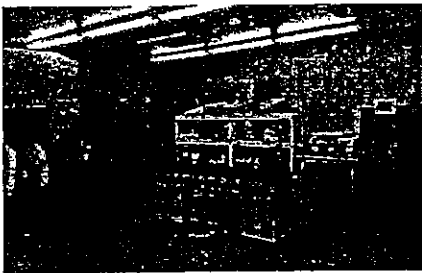
研究課題名	自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復
新規申請年月日	平成 26 年 2 月 24 日
大臣意見発出日	平成 年 月 日
変更申請年月日	平成 年 月 日
実施施設及び 研究責任者	広島大学病院 越智 光夫
対象疾患	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 3年間 平成 年 月 日 まで 5 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	膝関節軟骨欠損に対して、従来の骨髄刺激法に加えて、磁性化した自己骨髄間葉系細胞を関節鏡下に注入し、磁場発生装置によって、注入した細胞を軟骨欠損部へ集積させる磁気ターゲティングを併用した治療法の安全性を確認する。
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 <sup>®</sup> ) が、従来の治療法を超える有用性は示していない。国内では自家培養軟骨ジャック <sup>®</sup> が平成25年4月に保険適用となった。 自己骨髄間葉系細胞を用いた関節軟骨の臨床研究は、広島大、近畿大、兵庫医大、大阪市大、大阪大、奈良県立医大で実施されている。 自己滑膜間葉系幹細胞を用いた関節軟骨の臨床研究は、東海大、大阪大、東京医科歯科大で実施されている。
新規性	関節内に注入した自己骨髄間葉系細胞を磁気ターゲティングという手法で軟骨欠損部へ集積させるところ。

整形外科外来処置室（診療棟2階）



局所麻酔下に脛骨から  
骨髓液30mlを採取

広島大学病院未来医療センター内CPC（診療棟2階）



CPCで骨髓細胞を培養  
約3週間で $1 \times 10^7$ 個以上  
の間葉系細胞を樹立



フェルカルボトラン

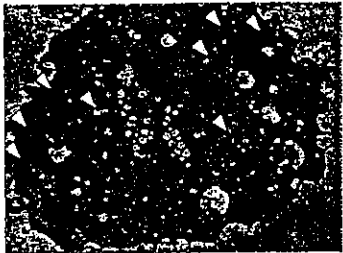


間葉系細胞



磁性化細胞

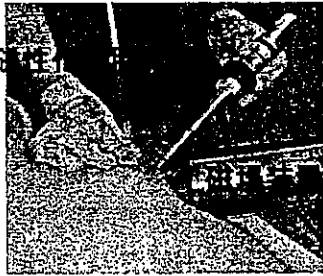
培養の最終段階で  
フェルカルボトラン  
を添加し、約12時間で  
間葉系細胞を磁性化



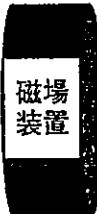
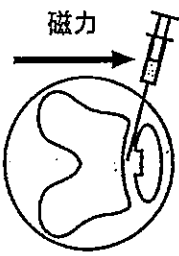
手術室（診療棟4階）



骨髓刺激法



磁気ターゲティング



関節軟骨欠損患者に  
関節鏡視下に骨髓刺  
激法を行った直後に  
磁気ターゲティング  
による細胞移植を行  
う



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 26 年 2 月 24 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
	名称	広島大学病院    082-257-1551 (電話番号) 082-257-5909 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	広島大学病院長 茶 山 一 彰

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
自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科学・教授・越智 光夫

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる 関節軟骨欠損修復		
研究機関				
	名称	広島大学病院		
	所在地	〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3		
	電話番号	082-257-1551		
	FAX 番号	082-257-5909		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	茶 山 一 彰		
研究責任者				
	所属	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科学		
	役職	教授		
	氏名	越 智 光 夫		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 082-257-5233 /Fax : 082-257-5234	
		E-mail	ochim@hiroshima-u.ac.jp	
	最終学歴	広島大学医学部医学科		
専攻科目	整形外科学			
その他の研究者		別紙 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		<p>本研究の目的：</p> <p>本臨床研究の目的は、関節軟骨欠損に対して、従来の骨髄刺激法に加えて、磁性化した自己骨髄間葉系細胞を関節鏡下に注入し、さらに磁場発生装置によって注入した間葉系幹細胞を関節軟骨欠損部へ集積させる磁気ターゲティングを併用した治療法の安全性を確認することである。</p> <p>本研究の意義：</p>		

	<p>我が国における膝関節軟骨損傷の有病率に関する報告はないが、米国において、膝関節軟骨損傷に対する培養軟骨移植 (Carticel®) が年間約 1000 例に施行されていることから、人口比や国民皆保険制度を考慮すると、我が国では年間 500 例以上の患者が治療を受けることが見込まれる。本臨床研究の意義は、膝関節軟骨損傷患者を対象とした骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングの安全性を明らかにし、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。本臨床研究で骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングの安全性が確認されれば、今後、さらに有効性を評価する臨床試験を計画する。</p> <p>この治療は最終的には膝関節軟骨欠損症病患者的の生活の質 (QOL) の向上に大きく寄与することが期待される。</p>				
<p><b>臨床研究の対象疾患</b></p>					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="276 768 619 824"> <p>名称</p> </td> <td data-bbox="619 768 1439 824"> <p>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</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="276 824 619 1146"> <p>選定理由</p> </td> <td data-bbox="619 824 1439 1146"> <p>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。変形性関節症では関節内の環境が変化している可能性があるために本臨床研究の対象からは除外する。</p> </td> </tr> </table>	<p>名称</p>	<p>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</p>	<p>選定理由</p>	<p>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。変形性関節症では関節内の環境が変化している可能性があるために本臨床研究の対象からは除外する。</p>
<p>名称</p>	<p>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</p>				
<p>選定理由</p>	<p>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。変形性関節症では関節内の環境が変化している可能性があるために本臨床研究の対象からは除外する。</p>				
<p><b>被験者等の選定基準</b></p>	<p><b>選択基準</b></p> <p>以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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)</li> <li>3) MRIで損傷面積が2cm<sup>2</sup>以上と診断された患者</li> <li>4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者</li> <li>5) 本人の文書による同意が得られている患者</li> </ol> <p>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</p> <p><b>除外基準</b></p> <p>以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本臨床研究への登録より2ヶ月以内に前十字靭帯、後十字靭帯いずれか、もしくは両方の靭帯再建術を施行された患者</li> <li>2) 活動性の癌を有する患者</li> </ol>				

	<p>3) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある患者、又は授乳中の患者及び本臨床研究中に妊娠を希望する患者</p> <p>4) 感染症を有する患者 (HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性)</p> <p>5) 精神疾患を有する患者</p> <p>その他、本臨床研究への参加を研究責任者又は研究分担者が不適当と判断した患者</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	自己骨髄間葉系細胞
由来	自己・非自己・株化細胞      生体由来 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. 骨髄液の採取 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う。</p> <p>2. 細胞の調製 調製担当者が、定められた手順書に従い、細胞の調製を行う。培養液にウシ胎児血清 (FBS) を加える。骨髄液約 30mL に培養液を加えて培養する。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培地中にフェルカルボトラン (リゾビスト®) を添加し、約 12 時間反応させる。その後、細胞を剥離、生理食塩水で 2 回洗浄後、さらに生理食塩水を加え細胞浮遊液を作成し、そこにヒアルロン酸を加え攪拌する。</p> <p>培養の打ち切りは以下の手順で細胞数の変化を基準にして判断する。</p> <p>なお、細胞数のカウントは、作業者が視覚的に行う。細胞増殖の判断は、継代培養後に実施するものとする。また、細胞カウントは、同じ作業者が行うものとする。</p> <p>1) 継代の翌日にフラスコ底面の任意の 6 点の写真を撮り、画面内の細胞数をカウントして平均値をとる。</p> <p>2) その 5 日後にも同様に同じフラスコから 6 点の写真を撮って、平均値を測定する。</p> <p>3) 平均値が前回よりも 1.5 倍以上になっていなければ、増殖を停止していると判断して培養を中止する。</p> <p>但し、写真を撮る場所は底面の同じような場所にする。</p> <p>3. 骨髄刺激法、及び骨髄間葉系細胞の移植手術 (入院) 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</p>

		し関節軟骨欠損部を確認、同部に骨髄刺激法を施行する。軟骨欠損部の反対側に磁場発生装置を設置し、試験物を関節内に注入し、磁場に暴露したまま 10 分間静置した後、創部を縫合し手術を終了する。術後は抗菌薬を投与して感染予防を行う。
	調製（加工）工程	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	安全性評価項目	<p>培養で得られた自己骨髄間葉系細胞の安全性を確保するため、出荷 3～5 日前の培養上清を検体とした無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を実施する。また出荷時には、細胞生存率、およびフローサイトメトリー解析による CD44、CD105（間葉系細胞の表面マーカー）陽性細胞率を検査し、一部の細胞で無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を再度実施する。</p> <p><b>非臨床安全性試験</b></p> <p>1. 磁性化間葉系細胞の染色体検査</p> <p>これまでに購入した骨髄間葉系幹細胞の 3 種類のロットで骨髄間葉系細胞を磁性化し、通常の培養期間を超えた培養後に染色体検査を行った（① P2 細胞で磁性化なし、② P5 細胞で磁性化なし、③ P2 細胞を磁性化後、3 継代した P5 細胞、④ P5 細胞を磁性化した細胞）。それぞれの群で 20 細胞を用いて染色体の検査を行ったところ、1 ロットで、P5 細胞を磁性化した細胞においてのみ、20 細胞中 2 細胞で 13 番染色体から X 染色体への均衡型相互転座を認めた。その他には染色体異常がなかった。13 番染色体から X 染色体への均衡型相互転座に関して病的意義の報告は無く、Fisher の確率計算法を用いた検定で <math>p=0.24</math> であったことから、P5 細胞を磁性化した細胞で染色体異常が確認されたのは偶然であり、リソビストによる磁性化で異常が引き起こされたとは考えにくい。</p> <p>さらに均衡型相互転座を認めたロットの間葉系細胞を用いて、染色体の再検査を行った（① P5 細胞で磁性化なし、② P5 細胞を磁性化した細胞、③ P10 細胞で磁性化なし、④ P5 細胞を磁性化した細胞を 5 継代した P10 細胞）。再検査では各群で 50 細胞の染色体検査を行ったが、いずれの群においても染色体異常は確認されなかったことから、前回見られた相互転座は、確率的に生じた異常であり、磁性化によって生じたものではないと考えられる。</p> <p>2. 磁性化間葉系細胞の造腫瘍性について</p>

#### 1) 軟寒天コロニー形成試験

染色体検査と同じ骨髄間葉系細胞の3種類のロットを磁性化し、通常の培養期間を超えた培養後に軟寒天コロニー形成試験を行った(① P2 細胞で磁性化なし、② P5 細胞で磁性化なし、③ P2 細胞を磁性化後、3 継代した P5 細胞、④ P5 細胞を磁性化した細胞)。いずれの細胞でもコロニー形成は認めなかった。

#### 2) 細胞増殖能試験

染色体検査及び軟寒天コロニー形成試験と同じ骨髄間葉系細胞の3種類のロットを磁性化して、細胞増殖が横ばいになるまで長期間培養し、磁性化によって細胞増殖が変化しないか確認した(①磁性化なし、②手順書通りに磁性化した細胞、③手順書の倍量のリゾピストで磁性化した細胞、④手順書の倍の時間をかけて磁性化した細胞)。いずれの細胞でも、異常増殖能の獲得は認められなかった。

#### 3) 磁性体の残留

上記の細胞増殖能試験における継代時に余剰細胞で単層標本作製し、ベルリン青染色で磁性体の残留の推移を確認した。いずれの細胞においても磁性化後 10~14 日で磁性体が激減し、約 3 週間でほぼ消失した。

また、ミニプタを用いた前臨床試験でも組織切片のベルリン青染色で磁性体の残留を確認したところ、磁性化間葉系細胞の関節内投与後 1 週では関節欠損部にベルリン青で染色される細胞を数多く認めたが(Kamei G et al. Am J Sports Med 2013)、投与後 6 か月において、膝関節の切片はベルリン青で染色されず、肺・肝臓・腎臓などの主要臓器切片でも同様に染色されず(論文未発表データ)、磁性体はすでに代謝・排泄されたものと考えられる。

#### 4) 残留 FBS 定量試験

FBS 中のウシ血清アルブミン (BSA) を指標に、磁性化間葉系細胞の懸濁液中に残留する FBS の量を酵素免疫定量 (ELISA) 法で定量した。

2 回洗浄後に磁性化間葉系細胞  $1 \times 10^7$  個の懸濁液中に含まれる BSA 量は、保険収載されている自家培養軟骨 (ジャック®) における残留 BSA の基準未満であり、臨床で使用可能な残留量であると考えられる。

#### 5) 残留抗生剤定量試験

磁性化間葉系細胞の懸濁液中に残留する抗生剤 (ゲンタマイシン、アムホテリシン) を定量した。

2 回洗浄後に間葉系細胞  $1 \times 10^7$  個の懸濁液中に含まれる抗生剤は臨床におけるこれらの抗生剤の最低 1 回投与量 (静脈注射・体重

	<p>50kg換算)の1万分の1未満であり、非常に微量と考えられる。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>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が、前臨床試験で明らかになっている<sup>1-4)</sup>。臨床的には、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」の施行以前に行われ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<sup>5, 6)</sup>。しかし、これまで行われた2つの臨床研究の方法は、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。</p> <p>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治療は、これまでの2つの臨床研究における治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい(骨髄液採取、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<sup>2)</sup>。ただし、あまりに大量の間葉系幹細胞を関節内に注射すると、関節内に癒痕組織が形成され、関節拘縮が起こるリスクについても動物実験で明らかになり<sup>4)</sup>、安全性と有効性を両立した治療法の確立には、少ない細胞を効率よく軟骨損傷部に集積させる方法が必要であると考えられた。そこで、すでに臨床で用いられているMRI用造影剤であるフェルカルボトランを用いて磁性化した間葉系幹細胞を関節内に注射し、磁場発生装置で体外から注入した細胞をコントロールして、軟骨欠損部へ集積・接着させる磁気ターゲティングを開発した。ラビットの実験系で、磁気ターゲティングによって注入した細胞を関節軟骨部へと効率的に集積可能であることを明らかにした<sup>7)</sup>。また、人工膝関節置換術を行う際に切除されるヒトの骨軟骨片を用いて、フラスコ内で磁気ターゲティングを再現したところ、ヒト変性骨軟骨片の表面に新たな軟骨層が形成されるのを確認した<sup>8)</sup>。さらに前臨床試験として、ミニブタの膝蓋骨軟骨欠損モデルを用いて、関節鏡下に骨髄間葉系幹細胞を注入し、欠損部で重力のみで骨髄間葉系幹細胞10分間静置した群と、10分間磁場に暴露した群で比較したところ、磁場に暴露した群の方</p>

で、より良い軟骨修復が得られることを明らかにした<sup>9)</sup>。

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。

関節軟骨損傷は、治療をせずに放置すると変形性関節症への進行が加速される。特に、未成年者は発症後の余命が長く、また活動性も高いために、関節軟骨損傷による変形性関節症進行への危険性が高いと考えられる。例えば、30歳前後で関節軟骨損傷から変形性膝関節症を発症した場合は、社会生活をしていく上で障害が大きくなると考えられる。その上、30歳前後の変形性膝関節症に対する治療法はほとんどないのが実情である。変形性関節症に対する人工関節置換術は、一般的には60歳以上が適応となる。そのため、未成年者の関節軟骨損傷は早いうちに修復しておくべきであり、治療の必要性は年齢が若いほど高いと考えられる。

また、スポーツ傷害としての関節軟骨損傷は、前十字靭帯患者の分布を参照すると、男女ともに10歳代後半に多いと考えられる。従って、比較対象の限られる本臨床研究において、10歳代後半を対象に含めることが症例集積の面からも重要である。

細胞治療を未成年者へ適用した際の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、4例の未成年者への骨髄間葉系細胞移植を臨床研究として実施した報告があり（平均年齢13.5歳、平均経過期間5年）、これら実施症例全例において有害事象を認めていない。

一方、高齢者については人工関節置換術という確立された方法があるため、上限は70歳とした。

これまでに実施した前臨床試験、臨床試験及びその結果の要約

1) 家兎自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., J Bone Joint Surg Am 1994) (国内)

家兎の脛骨近位部より骨髄液を採取し、接着細胞を培養増殖した。家兎の膝関節大腿骨内顆荷重部に 6×3×3mm の骨軟骨欠損を作成し、自己骨髄間葉系細胞 1×10<sup>6</sup> 個をコラーゲン・ゲルに包埋して欠損部に充填した。

移植 2 週間後、骨軟骨欠損部の全域がトルイジンブルー異染性の硝子軟骨様組織で埋められた。その後、骨髄側から軟骨細胞の肥大化、血管の侵入により骨に置換された。24 週間には軟骨下骨は完全に修復され、関節腔に面した部分のみが修復軟骨として残った。その修復軟骨は、周囲の正常軟骨と比べやや菲薄化していた。移植された細胞は、移植部で軟骨に分化し、そ



の後、骨髄に面した部分から肥大軟骨細胞化し吸収され、骨に置換された。関節腔に面した部分は、関節腔からの因子あるいは力学的要因により軟骨のまま維持されたと考えられる。家兎の実験系において骨髄間葉系細胞移植で骨軟骨欠損の修復が促進されることが明らかになったため、この方法をヒトの関節軟骨欠損の治療に応用した。

2) ラットにおける関節軟骨欠損の骨髄間葉系幹細胞による修復 (Nishimori M. et al., J Bone Joint Surg Br 2006)

(国内、自施設研究)

ラットを用いて、自己骨髄間葉系細胞を関節内注入し、関節軟骨欠損修復を検討した。60匹のラットに2mm×2.5mmの骨軟骨欠損を作成した。4週間後、18匹をコントロール群としPBSのみ関節内注射した。18匹をdrilling群とし、4週間前に作成した欠損部に直径1mmのdrilling (骨髄刺激) を施行した。18匹を細胞移植群とし、drilling施行後にGFPラットから採取した $1 \times 10^6$ 個の骨髄間葉系細胞を移植した。残りの6匹は慢性欠損群とした。12週まで経過観察し、組織学的に比較した。細胞移植群の修復軟骨の表面はスムーズであり、外観は正常軟骨とほぼ同様であった。組織学的スコア評価においても、細胞移植群は他の2群と比較し有意に正常軟骨に近い組織による修復が得られた。また、細胞移植群では移植後4週までGFP陽性細胞が軟骨欠損部に確認された。

3) ミニブタモデルを用いた広範軟骨欠損に対する自己間葉系幹細胞移植療法 (Lee KB, et al., Stem Cells 2007) (国外)

軟骨欠損を作成したミニブタに対し、自己腸骨稜から採取した間葉系幹細胞 (MSC) を増殖培養し、欠損軟骨に移植し修復を検討した。対照群としてヒアルロン酸注入群、生理食塩水注入群を設けた。肉眼所見は、MSC移植群では、欠損部の著明な修復が認められた。修復組織はガラス軟骨様であり、周囲正常軟骨と一体化し、表面はなめらかで、十分な厚さを示した。ヒアルロン酸注入群では、欠損部はある程度、非ガラス軟骨により部分的に修復されたが、周囲との境界は明瞭で、表面が不均一であった。生理食塩水注入群では、欠損部の修復は認められなかった。MSC移植群では、組織学的にも欠損軟骨の修復が認められた。CFDA-SEで標識したMSCを移植した結果、移植したMSC細胞は新生軟骨に存在するのが確認された。Wakitani 組織学的評

価指数を用いた組織学的 grading では、MSC 移植群、ヒアルロン酸注入群、生理食塩水注入群の 3 群間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ , Kruskal-Wallis-test)。

- 4) 骨髄由来間葉系幹細胞関節内注入後の損傷組織への移動性及び組織再生の検討 (Agung M, et al., Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006) (国内、自施設研究)

Green rat (GFP 遺伝子組み換え Sprague-Dawley (SD) ラット) の骨髄細胞を  $1 \times 10^6$  個、または  $1 \times 10^7$  個を、前十字靭帯切断、内顆軟骨欠損、及び内側半月板切除を作成した SD ラットの膝関節に注入し、損傷組織への移動性及び組織再生を検討した。注入後 4 週時点で、 $1 \times 10^6$  個注入群では GFP 陽性細胞は前十字靭帯切断部のみに認められたが、 $1 \times 10^7$  個注入群では前十字靭帯切断部のみならず、内顆軟骨欠損部及び内側半月板切除部にも GFP 陽性細胞が認められ、組織修復に寄与している像が認められた。このことから、関節内注射細胞数が多い方が、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が示唆された。ただし、 $1 \times 10^7$  個注入群では、関節内の瘢痕形成も認められた。

- 5) ヒト自己骨髄間葉系細胞移植による膝蓋骨軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., Cell Transplant 2004) (国内)

2 例の膝蓋骨軟骨欠損患者に対して自己骨髄間葉系細胞移植を行った。対象症例は 44 才男性と 26 才女性であった。手術の約 3 週間前に腸骨稜から骨髄液を採取し、接着細胞を増殖させた。軟骨欠損部の軟骨下骨を薄く削除 (abrasion) したのちに、ゲルに包埋した細胞を置き、その上を自己骨膜の cambium layer を移植細胞側にして縫合した。2 例とも術後 7-8 週で関節鏡を施行し修復組織の再生を確認し、臨床症状の改善は顕著であった。移植前は杖なしには歩行困難であったが、移植後 12 年と 10 年の現在、疼痛なく杖なし歩行はもちろん、走ることも可能であり、両患者とも非常に満足している。

- 6) ヒト自己骨髄間葉系細胞移植による変形性膝関節症関節軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., Osteoarthritis Cartilage 2002) (国内)

変形性膝関節症患者の関節軟骨欠損修復を試みた。24 例の内側型変形性膝関節症患者で高位脛骨骨切術の適応のある患者を対象とした。女性 15 例、男性 9 例、手術時年齢は 49 歳から 70 歳、平

均 63 歳であった。チャンレー型創外固定を用いた高位脛骨骨切り術を行い、同時に 12 例に対しては自己骨髄未分化間葉系細胞移植を行い、12 例に対しては細胞移植を行わずコントロール群とした。細胞移植群では、手術の約 3 週間前に本人の腸骨より骨髄液を採取し、接着細胞を増殖させた。高位脛骨骨切り術と同時に大腿骨内顆の軟骨欠損部の硬化した軟骨下骨を abrasion した後、培養した細胞を包埋したコラーゲン・ゲルを移植し、自己骨膜の cambium layer を移植細胞側にして縫合した。コントロール群では細胞が入っていないコラーゲン・ゲルを入れる以外は同様の手術を施行した。術後 3 日目より CPM を開始し、平均 6.8 週後に創外固定の抜去時、その後平均 41.8 週後のステイブル抜去時、関節鏡を施行し、修復組織の観察を行った。

非荷重位平均大腿脛骨角は術前の 181 度を術後 170 度に矯正した。臨床成績は Hospital for Special Surgery knee-rating scale で評価し、術前と術後約 16 カ月で比較した。細胞移植群は術前 65.0 点が術後 81.3 点に、コントロール群は術前 66.3 点が術後 79.2 点に、いずれも有意に改善したが、両群間で改善度に有意差はなかった。抜釘時、同意が得られた症例で関節鏡を施行し、鏡視下及び組織学的に修復組織を評価した。移植後 6.7 週では、修復組織を覆った骨膜は残存していたが、一部剥がれている症例もあった。その下の修復組織は白色で柔らかく、組織学的には一部に異染性を認めるのみであった。42 週では骨膜組織は認められず、修復組織は 6.7 週より固いものの周辺の正常関節軟骨よりは柔らかく、また組織学的には異染性を全体に認め、一部硝子軟骨様であった。

7) ラビットの膝関節軟骨欠損に対する骨髄間葉系幹細胞の磁気ターゲティング (Kobayashi T, et al., Arthroscopy 2008)  
(国内、自施設研究)

MRI 造影剤を用いて骨髄間葉系幹細胞を磁性化し、ラビットの膝蓋骨軟骨欠損モデルに対して、0.5T の外磁場装置を用いた磁性化間葉系幹細胞の磁気ターゲティングを行った。対照群として、磁場の無い状態で磁性化間葉系幹細胞を注入した群を作製した。組織学的評価で、磁気ターゲティングを行った群では、軟骨欠損部に細胞層が形成されていたのに対して対照群では細胞層は認められなかった。

8) ヒト変性骨軟骨片を用いた骨髄間葉系幹細胞の磁気ターゲッ

	<p>ディング (Kobayashi T, et al., Arthroscopy 2009) (国内、自施設研究)</p> <p>人工関節置換術の際に採取可能なヒト変性軟骨をフラスコ内の壁に接着させ、培地を充填して、ヒト変性軟骨を貼り付けた壁に0.5Tの外磁場装置を設置した状態で培地内へ磁性化間葉系幹細胞の懸濁液を滴下したところ、細胞はヒト変性軟骨片へと集積し、組織学的評価で変性軟骨片の表層に新しい軟骨層が形成されていた。</p> <p>9) ミニブタの膝蓋骨軟骨欠損に対する骨髄間葉系幹細胞の磁気ターゲティング (Kamei G, et al., Am J Sports Med 2013) (国内、自施設研究)</p> <p>ミニブタの膝蓋骨軟骨欠損モデルを作製し、約5Tの超伝導バルク磁石システムを使った外磁場装置で磁性化間葉系幹細胞の磁気ターゲティングを行った(磁気ターゲティング群)。対照群として、PBSのみを注入した群と、細胞懸濁液を軟骨欠損部へ滴下し、重力のみで10分間静置した群(MSC群)を作製した。磁気ターゲティング群では他の2群と比較して、組織学的評価や超音波による評価で有意に良好な軟骨が形成されていた。</p>
臨床研究の実施計画	<p><b>試験デザイン</b></p> <p>単施設非盲検非対照試験</p> <p>研究期間、目標被験者数、被験者登録期間</p> <p>研究期間：承認日から3年間 (登録期間2年および経過観察期間1年)</p> <p>目標被験者数：5例</p> <p>被験者登録期間：2年(本実施計画が承認され、研究機関の長の実施許可が通知された日を研究開始日とし、それから2年間、患者登録を受理する)</p> <p><b>評価項目</b></p> <p>主要評価項目：有害事象(種類、重症度、発現頻度、発現期間、本研究との因果関係)</p> <p>副次評価項目：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、MRI、局所単純X線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>1) 被験者の選定及び適格性判定</p> <p>研究責任医師及び分担医師は、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を有する者を対象とし、「選択基準」</p>

		及び「除外基準」に基づく検査を実施して、適格性を判定する。 2) 同意取得 スクリーニングを行う前に、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、被験者本人が未成年の場合は、本人に加え、法定代理人（代諾者）に対しても同意説明文書を使用し、口頭で十分な説明を行った後、本人及び法定代理人の本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。
	説明事項	以下の項目について説明する。（別添「同意説明文書参照」） 1. この臨床研究の目的・意義 2. 臨床研究への参加同意の任意性について 3. 臨床研究への参加後の同意撤回の自由について 4. 代諾者からの同意取得の必要性について 5. 臨床研究における治療の方法 6. 臨床研究治療の考えられる効果と危険性・不都合 7. 他の治療方法について 8. 個人情報の保護 9. 臨床研究結果の開示・公表 10. 臨床研究実施にあたっての費用について 11. 臨床研究の資金源について 12. 臨床研究から生じる知的財産権について 13. 臨床研究組織と研究期間について 14. 健康被害が発生した場合の補償について 15. 臨床研究期間終了後の対応 16. 試料の保存について 17. 参加に伴い守っていただきたい事項 18. 臨床研究の開示 19. 担当医師への連絡
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	関節軟骨損傷は、治療をせずに放置すると変形性関節症への進行が加速される。特に、未成年者は発症後の余命が長く、また活動性も高いために、関節軟骨損傷による変形性関節症進行への危険性が高いと考えられる。変形性関節症に対する人工関節置換術は一般的には60歳以上が適応で、30歳前後の変形性膝関節症に対する治療法はほとんどないのが実情である。そのため、未成年者の関節軟骨損傷は早いうちに修復しておくべきであり、治療の必要性は年齢が若いほど高いと考えられる。また、スポーツ傷害としての関節軟骨損

		<p>傷は、前十字靭帯患者の分布を参照すると、男女ともに10歳代後半に多いと考えられる。従って、比較対象の限られる本臨床研究において、10歳代後半を対象に含めることが症例集積の面からも重要である。</p> <p>細胞治療を未成年者へ適用した際の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」の施行以前に行われている臨床研究で、4例の未成年者への骨髄間葉系細胞移植を臨床研究として実施されているが（平均年齢13.5歳、平均経過期間5年）、これら実施症例全例において有害事象を認めていない。</p>
	代諾者の選定理由	親権者
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><b>有害事象について</b></p> <p><b>重篤な有害事象の定義</b></p> <p>「重篤な有害事象」とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、重篤か否かを判定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 死亡</li> <li>2. 死亡につながる恐れのあるもの</li> <li>3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの</li> <li>4. 障害</li> <li>5. 障害につながるおそれのあるもの</li> <li>6. 1～5 に準じて重篤なもの</li> <li>7. 後世代における先天性の疾病または異常</li> </ol> <p><b>有害事象の評価</b></p> <p>臨床研究の実施中に観察された有害事象は、「9. 観察・検査項目とスケジュール」（別紙5参照、P16）に定めたスケジュールに基づき評価する。有害事象の重症度は NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC-AE Ver4.0 日本語版) に基づいて決定する。</p> <p><b>有害事象発現時の対応</b></p> <p>有害事象の発現に際しては、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題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措置を講じる。</p> <p>研究責任者は、症例報告書に有害事象名、発現日、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載する。また、発生</p>	

した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否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、本臨床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・対応手順書」(別添資料②)に従い、研究責任者、研究機関の長及び関連部署に対し、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、研究責任者は必要に応じて臨床研究を中止等の対処を行う。

#### 予想される有害事象

- 1) 感染
- 2) 関節内出血
- 3) 癒着による可動域制限
- 4) 骨軟骨腫の発生
- 5) 歩行障害
- 6) 移植細胞の汚染

#### 有害事象への対処

- 1) 必要に応じて、抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤にて治療を行う。場合によっては関節鏡視下洗浄術を施行する。
- 2) 必要に応じて止血処置を行う
- 3) リハビリテーションで可動域訓練を行い、改善が得られなければ関節鏡視下癒着剥離術を行う。
- 4) 歩行障害等が生じる場合には、必要に応じて関節鏡視下切除術を施行する。
- 5) リハビリテーションを行う。
- 6) 移植細胞における無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験で陽性結果が出た場合は、直ちに血液検査、関節液細菌培養検査、MRIを施行し、抗生物質を投与する。感染が確認されれば、感受性のある抗生物質の投与を行う。場合によっては関節鏡視下手術により、感染巣の搔爬、洗浄を行う。

#### 重大な事態発生時の対応

##### 重大な事態の定義

重大な事態を以下に定義する。

- 1) 重篤な有害事象のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床研究全体の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象
- 2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床研究の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報

#### 重大な事態の報告と対処

##### 1) 対象となる被験者

重大な事態が発生した場合に、厚生労働大臣への報告対象となる症例は、該当する重大な事態が発生した全症例とする。

##### 2) 報告手順

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく。

##### (1) 研究責任者

効果安全性評価委員会にて重大な事態と判断された事象及び情報につき、研究機関の長に対して速やかに報告しなければならない。

また、研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。

##### (2) 研究機関の長

① 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、その発生及び内容を速やかに厚生労働大臣に報告するとともに、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聞き、当該研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会の意見を聞く前に、研究機関の長は、当該研究責任者に対し、中止又は暫定的な措置を講ずるよう、指示することができる。

② 研究機関の長は、①に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他のすべての研究機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知するとともに、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に報告する。

③ ②に掲げる、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。



臨床研究終了後の追跡調査の方法		研究終了後も定期的な外来受診を促す。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う。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有・無
	補償が有る場合、その内容	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ことにより被験者の回復に努める。また、本臨床研究は、病院長からの許可後に臨床研究補償保険に加入する予定であり、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。
	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>本臨床研究で、広島大学にて登録された症例の臨床研究実施にかかる費用は、運営費交付金および競争的研究資金を充てるものとする。</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>本研究は、磁場発生装置によって関節内へ注入した骨髄間葉系幹細胞を軟骨欠損部へ集積させる磁気ターゲティングという新しい手法を用いた細胞移植治療であり、従来の細胞移植治療のように関節を展開しないことから低侵襲であり、単に細胞を関節内に注入する治療に比べて移植細胞を軟骨欠損部へと集積させることができ、さらに軟骨欠損部への細胞接着も促すことから有効性が高い点において新規性がある。</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。

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（ボンチ絵）（別紙1）

■②研究者一覧（別紙2）

■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（別紙3）

- 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（別紙4）
- ⑤研究計画書（別紙5）
- 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（別紙6）
  - ②製品概要書（別紙7-1）・製品標準書（別紙7-2）・原材料（試薬等）の品質保証書類（別紙7-3）
- 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（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います）
    - ・説明文書（別紙8-1）・同意書（別紙8-2、8-3、8-4）・同意撤回書（別紙8-5）
- 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（別紙9-1、9-2）
  - ②CPC平面図（別紙10）
  - 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）（別紙11）
- 5) 倫理審査委員会関連書類
  - ①委員名簿（別紙12）
  - ②委員会規則（別紙13）
  - ③議事録（別紙14）
  - ④結果通知書（別紙15）

## 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

## &lt;本研究の概要&gt;

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、最近で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。

本研究では、より手術侵襲の小さい治療法を計画した。この治療法は、すでに臨床で使用されているMRI用造影剤を骨髄間葉系細胞に取り込ませることで、磁力に引きつけられる性質を細胞に持たせて、関節の外から磁場をあてながら細胞を関節に注射するだけで軟骨欠損部へ集めることができる方法で（磁気ターゲティング）、手術侵襲が小さくても、効率良く細胞移植治療ができる利点がある。本研究の目的は、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の磁気ターゲティングによる移植を行い、その関節軟骨修復への安全性を評価する事である。

## &lt;本研究の背景&gt;

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移植法（モザイクプラスチック）が行われるようになってきた。しかしこの方法では、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、モザイクプラスチック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。さらに我々は、自己の関節軟骨を一部採取してアテロコラーゲン内で培養することによって体外で形成した軟骨様組織を損傷軟骨部に移植する自家培養軟骨細胞移植法を開発した。この方法はジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに技術移転されて、自家培養軟骨（ジャック®）として平成25年4月に保険収載され、一般の保険診療での実用化に成功した。この方法は採取する軟骨が少量で良く、本来の硝子軟骨を再生できる点で優れているが、細胞採取時と移植時の2回の手術が必要であり、移植時に関節を大きく展開する必要があるなど、改善すべき点も存在する。

骨髄間葉系細胞は培養によって軟骨細胞よりも多く増殖させることが可能であり、軟骨修復に有効であることが数々の動物実験で報告されている。さらに、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は14年前からを開始されており、これまでに45関節に移植され、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が報告されている。しかしながら従来の間葉系細胞移植の方法では、自家培養軟骨細胞移植と同様に関節を切開するために手術侵襲が大きいという問題がある。そこで関節鏡手術で細胞移植ができ、さらに移植細胞を無駄なく軟骨欠損部へ集めることのでき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に対する新しい治療方法であり、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で、効率良く細胞移植を行える方法である自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングの安全性を確認することが目的である。

この臨床研究で治療の安全性が確認されれば、その後、有用性が明らかにするための臨床試験を計画して、この治療法の普及を目指す。

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 5例

#### <主要評価項目>

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

#### <副次評価項目>

IKDC subjective score の治療前と治療 48 週後における改善度

## MRI、単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score

### <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

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（±2日）、6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

