

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

8.2. 有害事象の評価

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

8.3. 予想される有害事象、合併症

8.3.1. 血清採取に関連した有害事象、合併症

- 1) 採取部の疼痛、出血
- 2) 貧血

8.3.2. 骨髄液採取に関連した有害事象、合併症

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

8.3.3. 手術に関する有害事象、合併症

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

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

8.3.3.2. 細胞移植に関連性のある有害事象、合併症。

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

い).

8.3.4. 移植術後の治療に関する有害事象

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

8.4. 有害事象の緊急報告と対応

8.4.1. 報告義務のある重篤な有害事象

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

8.4.2. 報告手順

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

8.4.3. 対応手順

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

緊急時の連絡先

研究責任者：中村 孝志

京都大学医学部附属病院・整形外科・教授室

電話：075-751-3652 FAX：075-751-8409

副研究責任者：戸口田 淳也

京都大学再生医科学研究所・組織再生応用分野・教授室

電話：075-751-4134 FAX：075-751-4134

休日・夜間連絡

京都大学医学部附属病院時間外受付（事務当直）

電話：075-751-3093（24時間対応）

8.5. 臨床研究終了後の追跡調査

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

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

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報

9.1.1. 登録時(登録前2週間以内)

- 1) 患者背景情報：
生年月日、性別、既往歴、合併症、服用薬剤、喫煙歴、家族歴、職業歴、一日平均立位時間、患側、アレルギー歴(薬物を含む)、身長
- 2) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
- 3) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学検査：
GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血清クレアチニン、BUN、電解質 (Na、K、Cl)、CRP、CPK、BS、HbA1c
- 5) 凝固系：
PT、APTT、D-dimer
- 6) 感染症：
HBs-Ag、HCV-Ab、TPHA、STS、HTLV-1、HIV
- 7) 心電図
- 8) 局所X線検査：股関節2方向撮影(厚生労働省素案及びSteinberg分類)
- 9) 胸部X線検査：立位胸部前後及び右側面撮影

9.1.2. 自己血清採取日(採取前)

- 1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
- 2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

9.1.3. 骨髄液採取翌日

- 1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
- 2) 血液学的検査：
白血球数、好中球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

9.1.4. 手術前(手術前2週間以内)

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

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

9.1.5. 手術日(術前)

- 1) 身体所見：
血圧、脈拍数

9.1.6. 手術日(術後)

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

9.1.7. 術後1週目

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

9.1.8. 術後2週目

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

9.1.9. 術後4週目(術後3週～5週の間)

- 1) 身体所見：
体重、血圧、脈拍数
- 2) 血液学的検査：

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

9.1.10. 術後8週目（術後7週～9週の間）

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

9.1.11. 術後3ヶ月目（術後11週～13週の間）

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

9.1.12. 術後6ヶ月目（術後5ヶ月～7ヶ月の間）

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

9.1.13. 術後1年目（術後11ヶ月～術後13ヶ月の間）