

平成 23 年 8 月 26 日

東海大学医学部から申請のあった  
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

東海大学医学部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. 細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究

申請者：東海大学医学部 医学部長 今井 裕

申請日：平成 23 年 3 月 3 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究
申請年月日	平成23年3月3日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：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	軟骨細胞および滑膜細胞
実施期間、対象症例数	実施期間（試験開始から3年間）、10症例
治療研究の概要	膝関節軟骨損傷患者を対象として、関節内組織より単離した細胞を、温度応答性培養皿を用いて培養し、細胞シートを作製し、軟骨損傷が生じている部位へ移植する臨床研究。術前の関節鏡検査時に、上記診断を確定すると共に、滑膜と軟骨を少量採取し、セルプロセッシング室で細胞を単離後、温度応答性培養皿へ播種して細胞シートを作製する。安全性の評価を行うとともに、画像検査、病理検査にて軟骨再生の状態も評価する。
その他（外国での状況等）	自己細胞を使用した軟骨再生医療に関して、国外では既に20年近く前から研究が開始され、Genzyme社のAutologous Chondrocyte Implantation(ACI)は既に2万例近く世界で実施されている。国内では、広島大学で考案したアテロコラーゲンゲル包埋培養軟骨細胞移植法をJ-TEC社が治験をほぼ終了した段階にある。しかし、いずれも小さな軟骨欠損にのみ適用される問題点がある。
新規性について	細胞シートによる関節軟骨再生医療で、骨膜を使用しない新規性がある。変形性関節症で常に混在する全層欠損と部分損傷の両方での有効性を動物実験で確認している。

## 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

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成23年5月20日（金）16:00～19:00

（第15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23年3月3日付けで東海大学医学部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：膝関節軟骨損傷）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）

#### 1. プロトコールについて

- 変形性関節症（OA）を対象とした動物モデル実験は実施されていますか？  
モデルがない場合には、申請書に添付されたモデルの妥当性を示してください。

#### 3. 同意・説明文書について

- 患者への説明文書 P.3 の3. 臨床研究の目的では安全性と有効性をみるとありますが、その下の4. では安全性の評価に絞った表現になっています。また患者への説明文書 P.5 の「予想される効果及び副作用」で「軟骨損傷の修復が期待できます」と書いてあり有効性を強調しています。安全性メインでいくのか、有効性もある程度評価したいのか、しっかり決めて他の部分とも統一してください。

### 2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

#### ②議事概要

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

○ 「培養に抗生物質を用いていることから無菌試験ではその影響がないような対応をする必要があると考えられます(メンブランフィルター法)。」へのご回答が不十分と思われます。この点について、希釈により抗生物質の濃度が低下するように工夫されていますが、検体の希釈を行うことにより検出すべき菌も希釈されてしまうこととなります。局方のメンブランフィルター法は無菌試験を適用する場合に阻害物質がある場合にその阻害を避けるために工夫された方法であり、メンブランフィルター法を適用すべきと考えますが如何でしょうか？

## 3) 第3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、東海大学医学部の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

○ 「OAの原因、あるいは発症機序としては遺伝的要因、外傷、加齢、酸化ストレス、力学ストレス(肥満、労働)、サイトカインなど多岐にわたり、これら全てを統合してOAを模擬できるような動物実験モデルはありません。一般的には、外傷後にOAが進行することから、関節軟骨の修復・再生を検討する場合の動物モデルとしては、自然修復が生じない損傷モデルとして、骨軟骨欠損モデルや半月板損傷モデル、前十字靭帯損傷モデル、軟骨部分損傷モデルが使用されております。これらの動物モデルとしては家兎以上の大きさの動物を用いて、治療後の評価観察期間としては2-12か月が文献上一般的です。」との返答を得た。

(細胞品質関連書類)

○ 「ご指摘の通り、今後はメンブランフィルター法を従来法に加えて適用いたします。」との返答を得た。

(同意説明文書)

○ 「安全性の評価をメインに行います」との返答を得て、修正頂いた。

#### 4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東海大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：膝関節軟骨損傷）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23年 3月 3日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県伊勢原市下糟屋143 (郵便番号259-1193)	
	名称	東海大学 医学部	0463-93-1121 (代表電話番号) 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
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 准教授 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	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 整形外科学		
役職	准教授		
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	防衛医大学校 医学教育部 医学研究科		
専攻科目	整形外科学		
その他の研究者	別紙 1 参照		
臨床研究の目的・意義	<p>本研究の目的:                      膝関節軟骨損傷患者を対象として、関節内組織より単離した細胞を、温度応答性培養皿を用いて培養、細胞シートを作製し、軟骨損傷が生じている部位へ移植する。この新規治療法の安全性をプライマリーエンドポイントとして客観的に評価する。また、各種の臨床的評価を実施して、効果に関するデータを収集する。</p> <p>本研究の意義:                      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。OA は、関節の軟骨が変性・消失し痛みや機能障害を引き起こす疾患である。OA は直接生命を脅かす疾患ではないが、日常生活動作(ADL)に著しい障害を及ぼし健康寿命に多大な影響を与えている。また、日本では、膝関節だけでも OA を罹患している患者は 1000 万人以上と推定されており OA の克服は重要な課題である。疫学調査などから OA は遺伝的因子と環境因子の相互作用により発症する多因子遺</p>		

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

伝病、生活習慣病であることが明らかとなってきている。変形性膝関節症は加齢や膝関節への負担により軽度の軟骨損傷が生じ、この軟骨損傷が拡大していくことによって生じる。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。現在、中等度までの軟骨欠損に対しては、自己軟骨細胞移植が行われているが、正常部を2箇所犠牲にしなくてはならないこと、採取可能なドナー部位に限りがあること、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たれている。

我々は、以前より手術時に採取された軟骨組織・滑膜組織を用いて共培養することにより軟骨細胞シート作製に取り組み、軟骨細胞シートの特性やウサギ膝軟骨欠損に対する軟骨細胞シート・滑膜移植による研究を行っており有効性を確認してきた。細胞シートを積層化することにより、単層細胞シートと比べて Col2・fibronectin・SOX9・HAS2 などの軟骨再生に重要な遺伝子の発現が上昇することや、動物モデルにおいて軟骨欠損に積層化細胞シートを移植することで良好な修復再生が生じることを確認した。また、我々は軟骨細胞シート作製時に滑膜細胞との共培養を行うことで細胞増殖能が上昇することを見出し、細胞シート作製までの期間の短縮に成功した。一方、移植された細胞シートの異所への移動等を否定するために、ルシフェラーゼトランスジェニックラットの細胞で作製した細胞シートを軟骨欠損部へ移植し、経時的に体外より発光強度を IVIS system を用いて観察し、細胞シートが目的外組織へ、すなわち異所へ遊走することなく、移植された関節内に局在することを確認した。

軟骨細胞の培養には、温度応答性培養皿を用いる。温度応答性培養皿を用いると、温度降下のみで細胞を培養皿から回収できるため、細胞外マトリックス等を維持したままの高い機能を保持した細胞が回収でき、細胞をコンフルエントまで培養した場合、全細胞が連結した1枚の軟骨細胞シートとして回収することができる。得られた軟骨細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収されるため、容易に他の表面に接着することができる。既に、細胞シートは皮膚・角膜・心筋など様々な分野で臨床応用されているが、本研究で用いる軟骨細胞シートは上皮系以外の細胞では、はじめてのものであり日本発世界初の先端技術を動員して、難治性の関節軟骨治療に適用するものである。

### 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

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	<p>選択基準</p> <p>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。</p> <p>① 20歳から60歳までの性別を問わない患者。</p> <p>② 膝関節軟骨損傷を有するもの。</p> <p>③ 関節鏡所見で軟骨損傷が Outerbridge 分類(別添 2「研究実施計画書」17.臨床評価基準 参照)Grade III 以上のもの。</p> <p>④膝関節大腿骨内顆または外顆部のいずれかに1.0 cm<sup>2</sup>以上4.2cm<sup>2</sup>未満の軟骨欠損を有し、従来骨髄刺激法やモザイクプラスティなどが適応となる患者。</p> <p>除外基準</p> <p>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。</p> <p>① 患者や御家族への特別な配慮が必要となり倫理的に困難な場合。</p> <p>② 重大な合併症を有している場合。</p> <p>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。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	軟骨細胞および滑膜細胞
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>○組織の採取</p> <p>対象患者に対して、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インフォームドコンセントを行い、合計 2 回の同意書を取得して本臨床研究を行う。関節鏡検査時に軟骨損傷程度を確認し、その際に細胞シート作製のために必要な、滑膜(1 g 以上)と大腿側関節面非荷重部の軟骨(3 g 以上)を採取する。</p> <p>○細胞シート作製</p> <p>①細胞の単離</p> <p>軟骨細胞:50 mL 遠沈管①に生理食塩水を 10 mL 入れ、しっかりフタをする。遠沈管①の重量を精密に量る。ディスポピンセットを用いて軟骨組織片を遠沈管①に入れ、遠沈管①の重量を測定する。組織湿重量[総重量(mg) - 風袋重量(mg)]mg を計算する。液を取り除き、生理食塩水を 30 mL 入れ、よく振る(計 2 回繰り返す)。液を取り除き、生理食塩水を 10 mL 入れる。組織片の入った遠沈管から組織片を 10 cm ディッシュに液ごと移す。ディスポメスを用いて組織片を 5 mm 角程度まで細切する。25 mL ピペットと生理食塩水を用いて、50mL チューブに組織片を移す。</p>

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>50 mL 遠沈管 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、5mg/mL コラゲナーゼ溶液を 30 mL 入れ、10 回ピペッティングする。溶液を 125 mL ボトルに移し、フタをゆるめに閉め振蕩しながら 37°C でインキュベートする。インキュベート開始 2 時間後、酵素処理の進行度を確認する。融解が足りないようなら、引き続きインキュベートを行い、開始から 4 時間まで酵素処理を続ける。酵素処理終了後 100 <math>\mu</math>m セルストレイナーを通して、懸濁液を新しい遠沈管に入れ 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングする。1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングし 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を X mL 入れ、10 回ピペッティングする。細胞懸濁液を 10 <math>\mu</math>L 採取し、トリパンブルー液 90 <math>\mu</math>L とよく混ぜる。懸濁液を 10 <math>\mu</math>L 採取し血球計算盤で 4 区画の細胞数をカウントする。懸濁液の濃度 [4 区画の合計 <math>\times</math>2500 <math>\times</math> 10] cells/mL を計算する。細胞数 [懸濁液の濃度(cells/mL) <math>\times</math> X(mL)] cells を計算する。</p> <p>滑膜細胞:50 mL 遠沈管②に生理食塩水を 5 mL 入れ、しっかりフタをする。遠沈管②の重量を精密に量る。ディスポピンセットを用いて滑膜組織片を遠沈管②に入れ、遠沈管②の重量を測定する。組織湿重量[総重量(mg) - 風袋重量(mg)]mg を計算する。液を取り除き、生理食塩水を 30 mL 入れ、よく振る(計 2 回繰り返す)。液を取り除き、生理食塩水を 10 mL 入れる。組織片の入った遠沈管から組織片を 10 cm ディッシュに液ごと移す。ディスポメスを用いて組織片を 5 mm 角程度まで細切する。25 mL ピペットと生理食塩水を用いて、50mL チューブに組織片を移す。</p> <p>50 mL 遠沈管を 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、5mg/mL コラゲナーゼ溶液を 30 mL 入れ、10 回ピペッティングする。溶液を 125 mL ボトルに移し、フタをゆるめに閉め振蕩しながら 37°C でインキュベートする。インキュベート開始 1 時間後、酵素処理の進行度を確認する。融解が足りないようなら、引き続きインキュベートを行い、開始から 2 時間まで酵素処理を続ける。酵素処理終了後 100 <math>\mu</math>m セルストレイナーを通して、懸濁液を新しい遠沈管に入れ 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングする。1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を 20 mL 入れ、10 回ピペッティングし 1500rpm R.T.で 5 分間遠心する。上清を除き、生理食塩水を X mL 入れ、10 回ピペッティングする。細胞懸濁液を 10 <math>\mu</math>L 採取し、トリパンブルー液 90 <math>\mu</math>L とよく混ぜる。懸濁液を 10 <math>\mu</math>L 採取し血球計算盤で 4 区画の細胞数をカウントする。懸濁液の濃度 [4 区画の合計 <math>\times</math>2500 <math>\times</math>10] cells/mL を計算する。細胞数 [懸濁液の濃度(cells/mL) <math>\times</math> X(mL)] cells を計算する。</p>
--	--

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

		<p>②共培養(単層細胞シート作製) 軟骨組織の分離工程前に、予め初回軟骨細胞培養用培地(「+20%FBS+ABJ」)を温度 37±1℃にてプレインキュベートしておく。プレインキュベートした培地内に温度応答性インサートを介して軟骨細胞 5×10<sup>4</sup>/cm<sup>2</sup> および滑膜細胞 1×10<sup>4</sup>/cm<sup>2</sup> を播種し、軟骨細胞・滑膜細胞を共培養する。炭酸ガス培養装置にて、温度 37±1℃、炭酸ガス濃度 5±1%、湿度 95±5%環境下にて培養する。</p> <p>③積層化細胞シートの作製 プレート 1 枚を室温(R.T.)に 30 分間放置する。1 枚目のインサートから培地を全て吸い取らないように取り除き、静かに PVDF サポートメンブレンを載せる。シートの端を PVDF サポートメンブレン上にまくりあげる。2 枚目のインサートから培地を取り除く。1 枚目のプレートの中央に培地を 1000 μL マイクロピペットを用いて 1 滴垂らし、なじませる。1 枚目のインサートからシートを剥離し、静かに 2 枚目のインサートに載せる。シートの端を PVDF サポートメンブレン上にまくりあげる。インサート 1 枚をインキュベーターから取り出し培地を取り除く。2 枚目のインサートからシートを剥離し、静かに 3 枚目のインサートに載せる。シートの端を PVDF サポートメンブレン上にまくりあげる。3 枚目のインサートからシートを剥離し、静かに 10cm ディッシュに置く。シート中央にリング状ウェイトを載せる。培地を 10 mL 入れ、静かにインキュベーターに戻す。これを繰り返し、必要数の積層シートを作製する。</p> <p>○移植 作製された軟骨細胞シート(最終製品)を対象患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、損傷部の直上に損傷部が覆われるように細胞シートを移植する。細胞シートを周辺組織へ縫合する操作は行わない。</p>
調製(加工)行程		有・ <input checked="" type="radio"/> 無
非自己由来材料使用		有・ <input checked="" type="radio"/> 動物種( )
複数機関での実施		有・ <input checked="" type="radio"/>
他の医療機関への授与・販売		有・ <input checked="" type="radio"/>
安全性についての評価		<p>○細胞シートの安全性評価項目 患者由来細胞(自己細胞)から作製した細胞シートの移植前の安全性を確保するために、セルプロセッシング室(CPC)での製造前、製造中の中間試験、移植前日、及び最終製品の状態を評価するために、細胞形態観察、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</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>を検体提出日(検査日)に実施し、移植用組織としての安全性を確認する。(別添 2「研究実施計画書」8 研究の方法 5)評価項目の概要 参照。)</p> <p>○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)</p> <p>細胞シートは、被験者由来の細胞を加工して作製し、被験者本人の体内に移植することを想定している。当加工により目的外の形質転換を起こしてい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。</p> <p>1. CGH 解析 軟骨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 6 継代(P6)まで培養を行い第 2・4・6 継代(P2・P4・P6)での培養細胞の遺伝子レベルでの異常がないかを CGH 解析を用いて評価し、明らかなコピー数異常が生じないことを確認した。</p> <p>2. 生体内での造腫瘍性について 培養軟骨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、培養軟骨細胞シート由来の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。 ヌードマウス(BALB/cAJcl-nu/nu)の皮下に軟骨細胞シート(<math>1.6 \times 10^6</math> cells/匹)、軟骨細胞シート+滑膜細胞(<math>3.2 \times 10^6</math> cells/匹)を 200 <math>\mu</math>l の生理食塩水に懸濁した状態で 2 群に分けて注入した。評価は 9 週、12 週、及び経過観察群として 24 週の期間で移植部位を病理組織学的に観察した。9 週、12 週、24 週いずれの時期においても腫瘍形成は確認されなかったが、移植細胞自体も消失し確認されなかった。 そこで、WHO の基準に則りスキッドマウス(C.B-17/1cr-scid/scidJcl)の皮下に軟骨細胞(<math>1.0 \times 10^7</math> cells/匹)、軟骨細胞+滑膜細胞(<math>2.0 \times 10^7</math> cells/匹)を移植した。Sham 群も作製し計 3 群として 3 週、12 週、及び経過観察として 24 週で評価を行った。 WHO 基準では 12 週までの評価であるが、24 週まで長期的に経過観察を実施した。その結果、3 週及び 12 週では移植部へ軟骨細胞の残存が確認され、病理組織学的にも腫瘍化は否定された。24 週では移植細胞の残存を認められなかった。 (別添 8「製品標準書」6 非臨床安全性試験-6.2.1, 表 12,13 参照。)</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>私共は、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プタを用いて行ってきた。例えば、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<sup>1</sup>、至適細胞外環境の構築に関する研究<sup>2,3</sup>、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</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>研究<sup>6,7</sup>、並びに軟骨細胞シート移植による軟骨修復・再生に関する研究<sup>6-8,11</sup>などである。これらの研究から軟骨の修復・再生におけるホスト(レシピエント)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(レシピエント)側の細胞が主導的に修復促進することを見出した<sup>4,10</sup>。そして、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<sup>6</sup>、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<sup>7,12</sup>。また、ミニブタを用いた全層欠損モデルにおいても軟骨修復効果を確認し、積層化細胞シートは関節軟骨部分損傷と全層欠損の双方に効果があることを確認した<sup>13</sup>。</p> <p>以上の一連の研究により、変形性関節症において常に混在しながら存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、将来的には、変形性関節症の治療にまで踏み込んだ軟骨再生医療として期待できるものである。</p> <p>1) Sato M. et al, J Biomed Mater Res A 2003; 64(2):248-256. 2) Ishihara M. et al, Biomaterials 2002; 23(3):833-840. 3) Ishihara M. et al, J Biomed Mater Res 2001; 56(4):536-544. 4) Masuoka K. et al, J Biomed Mater Res B 2005; 75(1):177-84. 5) Sato M. et al, J Biomed Mater Res B 2007 Mar 23;83(1):181-8. 6) Kaneshiro K. et al. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Oct 20; 349(2): 723-31. 7) Kaneshiro N, et. Al. Eur Cell Mater. 2007 May 22; 13: 87-92. 8) 国際出願番号 : PCT/JP2006/303759 出願日: 2006年2月28日 出願人:(株)セルシード, 発明者 : 佐藤正人他 9) Nagai T. et al, Tissue Engineering - Part A. 2008; 14 (7), 1183-1193. 10) Nagai T. et al, Tissue Engineering - Part A 2008; 14 (7):1225-1235. 11) Sato, M. et al Med Biol Eng Comput. 2008; 46 (8):735-743. 12) Mitani, G. et al BMC Biotechnology 2009 9:17 13) Sato, M. et al J Jpn Orthop Assoc 2008 82(8) S930.</p> <p>動物を対象とした前臨床試験により細胞シートの有効性を確認でき、新規治療法となり得ることが期待されたため、平成21年10月以降、臨床研究審査委員会の承認の下、「細胞シートの安全性並びに性状評価に関する研究」を実施してきた(別添8「製品標準書参照」)。その結果、患者由来細胞を使用して作製した移植用培養組織としての細胞シートの安全性の確認と製造方法が確定できた。実際にセルプロセッシング室内でヒト培養軟骨細胞シートの試験製造を2度に渡り実施しており、医の倫理委員会の承認も得られた。</p> <p>よって、本臨床研究が実施可能であると判断した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>対象疾患:外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷</p> <p>方法:対象患者に対して、術前関節鏡検査時と細胞シート移植時に、それぞれ</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>れ事前に十分な時間をかけて患者本人と家族に対してインフォームドコンセントを行い、合計 2 回の同意書を取得して本臨床研究を行う。</p> <p>関節鏡検査時に軟骨損傷程度を確認し、その際に細胞シート作製のために必要な、滑膜(1g以上)と大腿側関節面非荷重部の軟骨(3g以上)を採取する。手術室からセルプロセッシング室へ採取した組織を運搬し、同室内で細胞を単離し、温度応答性培養皿を用いて細胞シートを作製する。</p> <p>作製された軟骨細胞シート(最終製品)を対象患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、損傷部の直上に損傷部が覆われるように細胞シートを移植する。</p> <p>評価項目:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.安全性:有害事象の発生の有無</li> <li>2.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、超音響法、病理検査による評価(別添 2「研究実施計画書」9 術後検査・評価項目とスケジュール参照)。</li> </ol> <p>エンドポイント:細胞シート移植後 1年まで</p> <p>研究実施予定期間:承認後~3年間</p> <p>予定症例数:10例</p> <p>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。</p>
--	---

## 被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
-----------	---

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>3)適格性判定 研究責任医師及び分担医師は、「選択規準」及び「除外規準」に基づく検査を実施し、適格性を判定する。</p> <p>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。</p>
<p>説明事項</p>	<p>以下の項目について説明する。(別添 3「同意書参照」)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.臨床研究とは</li> <li>2.細胞シートについて</li> <li>3.臨床研究の目的</li> <li>4.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</li> <li>5.臨床研究の方法</li> <li>6.あなたに守っていただきたいこと</li> <li>7.予想される効果(利益)及び副作用(不利益)</li> <li>8.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて</li> <li>9.他の治療方法について</li> <li>10.臨床研究が中止される場合</li> <li>11.細胞シートに関する新しい情報の提供について</li> <li>12.あなたの人権・プライバシーの保護について</li> <li>13.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</li> <li>14.費用の負担について</li> <li>15.利益相反について</li> <li>16.この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先</li> </ol>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>単独でインフォームドコンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない。</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>単独でインフォームドコンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない。</p>
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>有害事象取り扱い</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2)他覚所見 臨床研究開始前検査値*と比較し、最終検査日までに、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</li> </ol>

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>【重篤な有害事象】</p> <p>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 5)1)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</p> <p>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。</p>
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	④ 無
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、被験者を一人ずつ行うので、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かを知ってしまう事、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

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	プライバシーを保護する。
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な貴重なものであり、本研究終了後に余剰となった試料(軟骨細胞、滑膜細胞)は、被験者の同意を得た上で(同意書参照)、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研究資金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 社の Autologous Chondrocyte Implantation(ACI)が既に 2 万例近く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、広島大学で考案したアテロコラーゲンゲル包埋培養軟骨細胞移植法を J-TEC が治験をほぼ終了し、保険収載前段階にある。信州大学では、Type I collagen を担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復が臨床応用されている。しかしながら、いずれも骨膜を使用して、小さな軟骨欠損に適用されるもので従来の ACI と同様の問題点を抱えている。  当該研究の新規性は下記 4 点である。 ・細胞シートによる関節軟骨再生医療(上皮系以外の組織で世界初)である。 ・骨膜を使用しない。 ・変形性関節症で常に混在する 2 種類の軟骨損傷型(全層欠損と部分損傷)の両方での有効性を動物実験で確認している。 ・従来から行われている外傷性の軟骨損傷だけでなく、変性による軟骨損傷にも適用する。

## 添付書類

- 研究者の略歴及び研究業績(別紙 1、別紙 2)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(別添 12: CPC 概要、別添 13: 衛生管理基準書 - 改訂、別添 14: バリデーション基準書)
- 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 3)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況(別紙 4)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨(別紙 5 - 改訂版)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(別添 3: 同意書(説明文書) - Ver.2)

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- その他(資料内容:別紙 6:倫理委員会の承認書)
- その他(資料内容:別添 1:臨床研究等審査申請書 - 改訂版 )
- その他(資料内容:別添 2:研究実施計画書 - 改訂版 )
- その他(資料内容:別添 4:臨床研究責任者・分担者・協力者・履歴書 )
- その他(資料内容:別添 5:臨床研究業務分担リスト )
- その他(資料内容:別添 6:参考文献 )
- その他(資料内容:別添 7: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;臨床研究等に係る利益相反自己申告書 )
- その他(資料内容:別添 8:ヒト培養軟骨細胞シート製品標準書 - 改訂版-2 )
- その他(資料内容:別添 9:ヒト培養軟骨細胞シート作業標準書 -第 2 版 )
- その他(資料内容:別添 10:ヒト培養軟骨シート品質検査標準書・記録書 -第 2 版 )
- その他(資料内容:別添 11:細胞移植再生医療運営委員会活動報告・委員会名簿 )
- その他(資料内容:別添 15:逸脱管理手順書 )
- その他(資料内容:別添 16:東海大学医学部医の倫理委員会規程 )

## 研究の概要

### 1. 目的

膝関節軟骨損傷患者を対象として、関節内組織より単離した細胞を、温度応答性培養皿を用いて培養し、細胞シートを作製し、軟骨損傷が生じている部位へ移植する。この新規治療法の安全性をプライマリーエンドポイントとして客観的に評価する。また、各種の臨床的評価を実施して、効果に関するデータを収集する。

### 2. 研究対象

外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷

### 3. 研究方法

術前の関節鏡検査時に、上記診断を確定すると共に、滑膜と軟骨を少量採取する。採取した組織をセルプロセッシング室へ運搬し、そこで細胞を単離後、温度応答性培養皿へ播種して細胞シートを作製する（ヒト培養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）。軟骨損傷部の不良組織を切除し洗浄後、細胞シートを移植する。術後評価としては、臨床評価基準をもとに評価する。また、単純レントゲン写真、MRI、関節鏡、レーザー誘起光音響法、生検による病理検査などを術後プロトコールに従って実施し、術後の軟骨再生状態を評価する。

### 4. 研究期間および予定症例数

承認後から3年間

10症例

\*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。

### 5. 研究組織

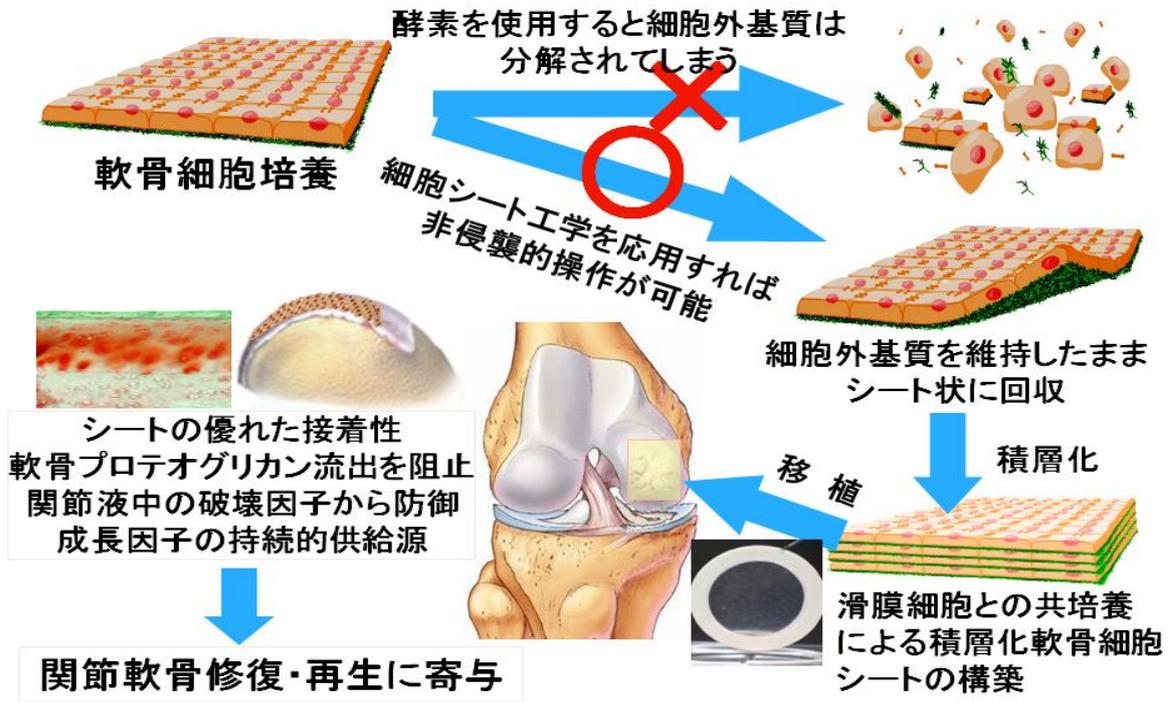
東海大学医学部外科学系整形外科学

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科

東海大学医学部附属病院整形外科

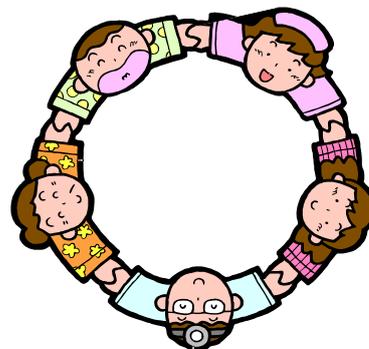
東海大学医学部附属病院診療協力部セルプロセッシング室

# 細胞シートによる関節軟骨修復・再生



## 患者さまへ

# 「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」 の参加に関する説明文書



### 《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、細胞シートの移植治療を行う目的で、患者様から手術の際に関節の組織を御提供頂くことのできる臨床研究について述べたものです。この臨床研究は手術の際に関節の組織を患者さまから御提供頂き、それから培養して移植用の細胞シートを作製後軟骨損傷部へ移植するものです。この説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究への参加を決めていただくために、患者さまに向けて書かれたものです。

- ① この臨床研究に参加するかどうかは患者さま本人の意思により決めていただくことで、決して強制されるものではありません。
- ② いったん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、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、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、あなたが不利益を受けることはありません。

これら3つのことをご理解のうえ、この臨床研究に参加するかどうかを、ご検討ください。



東海大学医学部附属病院 整形外科 ver.2  
2011年6月24日作成

## 目次

1. 臨床研究とは.....	3
2. 細胞シートについて.....	3
3. 臨床研究の目的.....	3
4. 臨床研究に参加していただく患者さまの人数及び臨床研究期間.....	3
5. 臨床研究の方法.....	4
6. あなたに守っていただきたいこと.....	5
7. 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）.....	5
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて.....	6
9. 他の治療方法について.....	6
10. 臨床研究が中止される場合.....	6
11. 細胞シートに関する新しい情報の提供について.....	7
12. あなたの人権・プライバシーの保護について.....	7
13. 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
14. 費用の負担について.....	7
15. 利益相反について.....	7
16. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先.....	7

## 1. 臨床研究とは

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。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有効性や副作用・合併症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“時代に即した新しい治療”を受けることが出来るようになるのです。

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「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年7月3日施行、平成22年11月1日全部改正 平成22年厚生労働省告示第380号）並びに薬食機発1215第1号「次世代医療機器評価指標の公表について」の別添1「関節軟骨再生に関する評価指標」（平成22年12月15日厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）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様に、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、本学の医の倫理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

この臨床研究で患者さまの軟骨損傷部に移植を行う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に有効であることが確認され、実際に患者さまへの移植も臨床応用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。ラットとウサギとミニブタを使った動物実験で確認してきました。細胞シートは患者さまから取り出した細胞を培養することにより作製しますが、培養により細胞の性質が失われてこないか、培養細胞の染色体に異常が出てこないか、あるいは腫瘍ができてこないかなどの確認も行っております。今回は、患者さまから頂く関節組織を用い細胞シートを作製し軟骨損傷部へ移植することが目的であります。

## 3. 臨床研究の目的

この臨床研究は、「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。この臨床研究の目的は、関節軟骨損傷の治療を行うために、患者さまから手術の際に関節組織（軟骨、滑膜等）の一部を御提供頂き、それから実際に移植で使う軟骨細胞シートを作製して、患者さまの軟骨損傷部へ移植します。この新規治療法の安全性をプライマリーエンドポイントとして客観的に評価します。また、各種の臨床的評価を実施して、効果に関するデータを収集します。

## 4. 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

この臨床研究は当院に入院する患者さまのうち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。

## 5. 臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者様は、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。臨床研究に参加され、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をお約束いたします。

### (1) 手術

対象となる手術は、骨切り術、靭帯再建術、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。その後関節内に存在する軟骨組織、滑膜組織などを一部採取し移植用軟骨細胞シートを作製します。軟骨細胞シートは後日軟骨損傷部へ移植を行い軟骨損傷の修復の具合を定期的に確認していく予定です。

### (2) 組織の御提供について

関節鏡手術の際に患者さまの関節内の組織の一部を御提供頂くことをお願い申し上げます。この組織の一部を用いて、培養して実際に移植で使う細胞シートを作製し、軟骨損傷部へ移植することが今回の研究です。

### (3) 細胞シートの移植

患者さまの関節内組織より作製した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。移植後の軟骨修復については定期的に評価していきます。

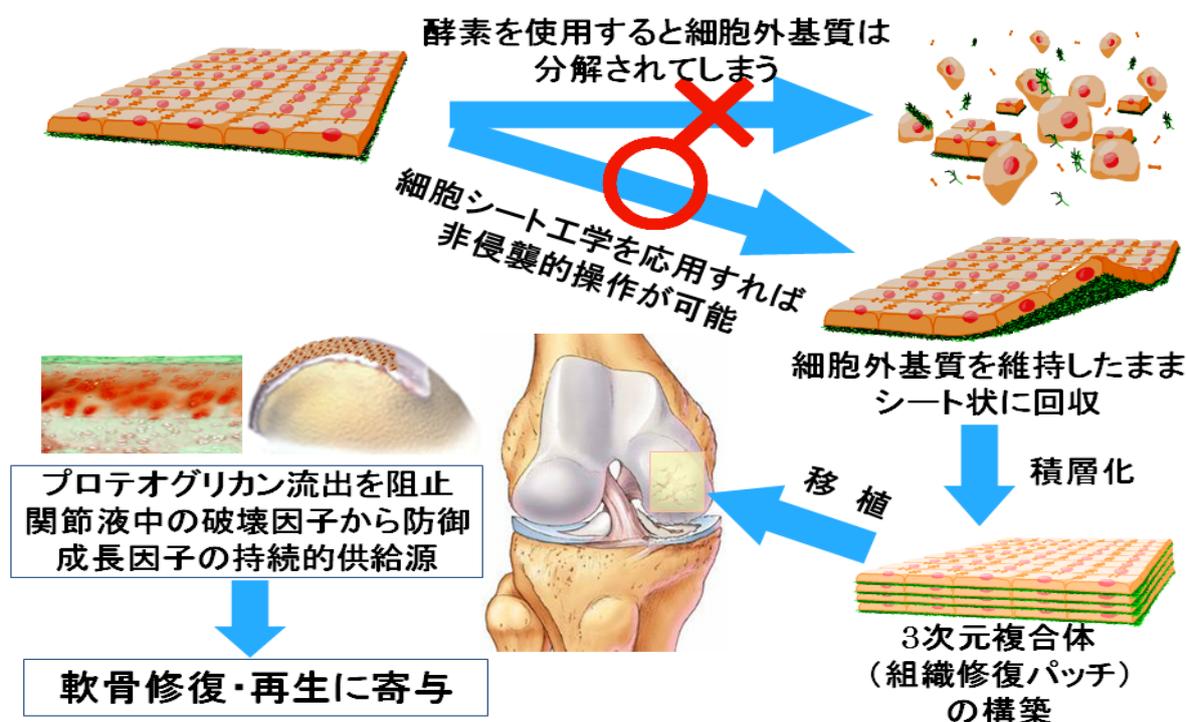
### (4) 術後評価

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。関節鏡は術後約1年後に施行し損傷軟骨の状態を評価します。

### (5) 実験終了後の試料の処理

本研究で得られた細胞は手術でしか得られない大変な貴重なものであり臨床研究終了後に余剰となった試料は連結不可能匿名化して、他の研究に用いることがあります。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。

## 細胞シート工学を応用した関節軟骨修復・再生



## 6. 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、患者さまが本来受ける手術に追加して行う処置は、関節鏡検査時に軟骨1gと滑膜3gを採取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。

## 7. 予想される効果及び副作用

この臨床研究は患者さまの関節内組織の一部を御提供いただき、細胞シートを作製後軟骨損傷部へ移植を行うものです。動物実験の結果からは、軟骨損傷の修復を確認しました。しかしながら、ヒトへの臨床応用は初めてなものであるため、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、効果に関するデータを収集します。細胞シートの組織は患者さま本人の組織であり移植による拒絶反応はないと考えられます。また、関節軟骨には血管、神経がありませんし、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、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) の発生していないニュージーランドを原産国とし、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。Gibco / Invitrogen cell culture社の動物血清は収集から最終的な製品まで、GMP基準を遵守して作製されています。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

イの $\gamma$ （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。

#### \* 抗生物質使用のリスク

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低いものであ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低いものですが、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（抗生物質投与、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。

## 8. 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様と同様、電子カルテ内にのみ残ります。

## 9. 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、これらの手術の詳細な内容は主治医からお話します。

## 10. 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) 患者様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良いと判断した場合
- (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 1. 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、患者様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（例えば、他の患者さんで合併症等の報告が新たに発生した）、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。

## 1 2. あなたの人権・プライバシーの保護について

当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、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に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となります。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があったり、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。

## 1 3. 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。

## 1 4. 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は、当方で負担いたします。

## 1 5. 利益相反について

臨床研究責任者は、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。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へ申請し、承認されております。この利益相反の状態の存在が、あなたに何ら危険を及ぼすものとは考えられません。また、今回の臨床研究の実施に関して影響を及ぼすようなことは一切ありません。

## 16. この臨床研究を担当する医師の氏名、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；准教授）

連絡先；0463-93-1121

2) 臨床研究分担(担当)医師；

氏名； 三谷 玄弥 （職名；講師）

連絡先；0463-93-1121

- 3) 臨床研究分担(担当)医師；  
氏名； 鶴養 拓 （職名；医師）  
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】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

(IDカード欄)

## 同意書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

・臨床研究後の細胞の取扱いに関して

あなたの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/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、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】

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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

- ・臨床研究後の細胞の取扱いに関して  
あなたの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/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、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)

## 同意書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

- ・ 臨床研究後の細胞の取扱いに関して  
あなたの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/臨床研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、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)

【患者様用】

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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

・臨床研究後の細胞の取扱いに関して

あなたの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/臨床研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究について、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】

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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、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】

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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、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】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

( I Dカード欄)

## 同意書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、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)

【患者様用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

( I Dカード欄)

# 同意書

私は「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の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「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」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）

- 臨床研究とは
- 細胞シートについて
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- 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
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 利益相反について
- この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先

同意日； 年 月 日

患者さま/臨床研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

整形外科の「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究について、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)