

平成 24 年 1 月 25 日

大阪大学医学部附属病院から申請のあった
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

大阪大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法
申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 福澤 正洋
申請日：平成 23 年 6 月 9 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法
申請年月日	平成23年6月9日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学大学院医学系研究科 研究責任者：吉川 秀樹
対象疾患	外傷性膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	滑膜由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録機関とし、5年間を研究実施期間とする。対象症例数は6例。
治療研究の概要	滑膜切除術により取り除いた滑膜組織をCPCにてまず単層培養し、1～2週間後ピペッティングによる物理的刺激により立体的な人工組織片を得る。この組織片の形を整えながら軟骨損傷部位に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997 年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDA の認可を受け商品化した（Carticel®）が、従来の治療法を超える有用性は示していない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。
新規性について	滑膜由来間葉系細胞を使っているところと、立体的な組織片の作成法に新規性がある。

大阪大学医学部附属病院申請課題「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」について

1. 申請日：平成 23 年 6 月 9 日

2. 研究機関の長 病院長 福澤 正洋

3. 研究責任者 大阪大学大学院医学系研究科 吉川 秀樹

4. 研究の概要（当初）

外傷性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滑膜細胞を培養し、物理的刺激を与えて立体的な組織片を得て、軟骨損傷部位へ移植する。主要評価は安全性、副次評価は有効性を画像を用いて、また関節鏡検査及び病理診断により判定する。

5. 審査委員会の経過

H23.7.26 第 16 回審査委員会

三次元人工組織は、使用予定の試薬等をもちいて、あらかじめ作成しているかとの疑義に対し、実際に組織作成を行いましたとの返答を得た。また、細胞培養で継代中に増殖特性の変化はないのか、との問いに、この継代の中では、増殖特性は変わりなしと答えていただいている。同意説明文書についても分かりやすいように変更いただいた。

H24.1 月

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。

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

平成23年6月9日付けで大阪大学医学部附属病院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：外傷性膝関節軟骨損傷）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

- 人工組織作成にあたりウシ血清を用いたコールドランは行っているのでしょうか。また、血清等の培地成分の残存性についての評価を行ってください。

2. 品質・安全性について

- 培養の継代は最大4回までとなっていますが、理論的に何PDLまで行く可能性があるのでしょうか？その間の細胞の増殖特性の変化がないのか説明してください。

3. 同意・説明文書について

- この臨床研究に参加できる方（計画書、同意説明文書3ページ）
- 4. 軟骨の傷が膝関節内に1か所存在する患者さん
 - 7. 病巣サイズが5cm²以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者
 - 9. 治療を必要とする靱帯損傷、半月損傷が合併・・・・・・・・・・
- の表現について、半月損傷や靱帯損傷などの「合併損傷」があることは除外基準ではないことと、「単独の」軟骨損傷であることが分かりにくいのではないかと？

2) 第2回審議

- ①委員会の開催はなし
②議事概要

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

「コールドランは、牛血清を用いて Cell Processing Center (CPC) 内で実施しました。その結果、三次元人工組織は、出荷判定条件 (DNA 量: $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、総細胞数: 1×10^4 cells 以上/培養皿底面積 cm^2 、細胞生存率: 70%以上) を満たすことを確認いたしました。全細胞集団のうち、CD13 陽性細胞率は 83.6%、CD34 陽性細胞率 0.2%、CD44 陽性細胞率 83.6%でした。これらの値は、標準作業書に定めている間葉系幹細胞の純度評価基準「全細胞数に対する CD13 陽性細胞率 (80%以上)、CD34 陽性細胞率 (20%以下)、CD44 陽性細胞率 (40%以上) を純度として算出する」を満たしていました」「培地成分の残存性の評価に関しましては、組織を 6well プレートで培養し各回 5ml の PBS で洗浄、洗浄液中のアルブミン含有量を測定し、7 回以上の洗浄で $10\text{ng}/\text{ml}$ 以下の結果を得ました。このデータから培地成分の残存性については 7 回以上の PBS による洗浄手技を追加することにより人体に影響を与えない程度まで減少させることが可能と考えております。従いまして、上記のデータをもとに組織移植前の洗浄手技を複数回実施し (7 回以上)、安全に配慮させていただきたいと考えております。」との返答を得た。

(細胞品質関連書類)

理論的には約 7 PDL まで行く可能性があります。初回の継代をのぞき、第 10 回継代までは継代時間はほぼ一定であり、増殖特性の大きな変化はないと思われれます。

(同意説明文書)

「「単独の」という表現は合併損傷がないと誤解を招くおそれがあります。本研究では 1 か所に限局された軟骨損傷を治療いたしますので、“7. 病巣サイズが 5cm^2 以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者”の単独の軟骨損傷とは膝関節内に 1 か所のみ存在するとの意味合いで記載しておりました。「単独の」という表記から「単一の」に修正いたしました。」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

大阪大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：外傷性膝関節軟骨損傷）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 6 月 9 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 - 1 5		
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)	
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	福澤 正洋	

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系 幹細胞由来三次元人工組織移植法	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授 吉川秀樹 



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法		
研究機関			
名称	大阪大学医学部付属病院		
所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-6551		
FAX番号	06-6879-6549		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	福澤 正洋 印		
研究責任者			
所属	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学(整形外科)		
役職	教授		
氏名	吉川 秀樹 印		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-3552 / Fax: 06-6879-3559	
	E-mail	yhideki@ort.med.osaka-u.ac.jp @	
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科		
専攻科目	整形外科		
その他の研究者	別紙1参照		
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			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	本研究の目的は、自己滑膜間葉系幹細胞を用いた三次元人工組織の技術を従来の整形外科手術に応用し、これまで有効な治療法の無かった膝関節難治性軟骨損傷を克服するための技術を確立し、その安全性、有効性を検討することである。本研究のプロトコル治療の安全性と有効性が確認されれば、これまで明らかに有効な治療が無かった膝関節軟骨損傷患者の生活の質(QOL)の向上に大きく寄与することが期待される。また変形性関節症患者の発生頻度を抑え、その結果現在国内に限っても10万症例ある人工関節手術を大幅に減少させる可能性があり、医療費の低減に結びつくと考えられる。また、この技術の確立は関節疾患に対する再生医療の実用化に直結し、また、三次元人工組織を応用することによって他領域における再生医療の実用化にもつながる可能性があり、新規産業の創出が期待され、その
臨床研究の対象疾患	
名称	外傷性膝関節軟骨損傷
選定理由	膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。
被験者等の選定基準	選択基準 以下の基準をすべて満たす患者。 1) 外傷性膝関節軟骨損傷と診断された患者 2) 年齢20歳以上60歳未満の患者 3) 軟骨損傷が膝関節内に単一箇所存在する患者 4) 臨床症状(疼痛、ひっかかり、ロッキング、水腫のうち一つ以上)を呈して日常生活に支障を来している患者 5) International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form 自覚膝機能評価で6点以下と判定される患者 6) 下肢のアライメントが正常の患者 7) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて病巣サイズが5cm²以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者 8) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて1g以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者 9) 治療を必要とする靱帯損傷、半月損傷が合併している場合、登録時までにはそれらの外科的治療が適切になされている患者 10) 患者本人の文書による同意が得られている患者 除外基準 以下のいずれかの項目に抵触する患者。 1) 患部に活動性の感染がある患者 2) 悪性腫瘍など重篤な合併症がある患者 3) アルコール、薬物依存症のある患者 4) リウマチ、痛風、偽痛風に罹患している患者 5) Xp上、大腿脛骨角(FTA角)が反対側に比較して5度以上の内反あるいは外反アライメント異常を呈する患者 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する患者 7) 糖尿病と診断を受けている患者 8) 腎機能不全のために透析を受けている患者 9) 感染症(HIV、HBV、HCV、HTLV)のある患者 10) 妊娠中の患者、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者 12) 他の臨床研究に参加中の患者 13) その他、研究責任者又は分担者が対象として不適当と判断した患者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	滑膜間葉系幹細胞
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	1) 滑膜組織の採取 本研究に先立ち治療として行われる関節鏡視下滑膜切除手術において生じた余剰滑膜組織を用いる。但し、予め本研究での使用に対する同意を術前に得る。滑膜組織は手術室より未来医療センターCPCに直接搬送される。 2) 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織(TEC)の作成 (1) 滑膜組織はコラゲナーゼにより分解し細胞単位まで分離する。 (2) 分離した滑膜細胞を、FBS(fetal bovine serum)を10%含有した液体培地(Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM)に懸濁し、カルチャーディッシュ内で底面積1cm²あたり3×10³個の細胞数となるように播種する。 (3) 37℃、5%CO₂の条件で培養する。 (4) 浮遊細胞を除き、底面に固着する細胞(滑膜由来間葉系幹細胞)を約2週間培養する。 (5) 底面全体をほぼ覆い尽くすように増殖した後、トリプシンを用いて剥離、継代する。必要細胞数(1×10⁷個以上)に達するまで継代を最大4回まで繰り返す。 (6) 得られた細胞の一部(9.0×10⁵個)は純度検査に用いる。 (7) 純度検査に用いた以外の細胞を0.2mM アスコルビン酸(ビタミンC)を添加した培地中に1cm²あたり4×10⁵個の細胞密度となるよう1~2週間単層培養を行う。単層培養終了3~5日前の培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。また、このうちカルチャーディッシュ1枚の培養細胞は規格試験(性能検査、体積測定)のためのサンプルとして用いる。 (8) 培養皿上に張り付いたシート状の細胞を、タンパク分解酵素を用いずピペッティングのみによる物理的操作で培養皿より剥離し、培養液中に浮遊させる。ピペッティングによる物理的刺激により細胞シートは自動的に自己収縮をおこし、厚みを増して立体的(三次元)な人工組織片(TEC)が作製される(剥離操作後5分以内)。この際、シート培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。 (9) (8)により生じたTECは撮子で容易に把持可能であり、また変形が可能である。このTECを培養液とともに50mLのコニカルチューブにいれ、試験物として出荷する。 3) TECの移植 (1) 移植手術は全身麻酔下に関節鏡の補助下に行われる。移植部位、病巣部のサイズによっては関節切開を加えて直視下に移植する場合も考慮する。 (2) 手術室に搬送されたTECを手術直前に生理的食塩水により洗浄して軟骨損傷部と同等量に切断する。 (3) 病巣部の軟骨表面を専用の器具(Cartilage curette, Smith & Nephew社製)を用いて搔破し平滑にした後に、自作の人工組織移植用プローベを介して病巣部上に人工組織を移植する。 (4) 金属棒を用いて人工組織が病巣部を三次元的に密着して被覆するように形状を調節する。 (5) 引き続き5分から10分放置し、その後に関節切開を加えた場合には閉創する。 (6) 関節鏡視下に移植した人工組織の母床への接着性を関節運動(膝の屈曲、進展、内外反、内外旋動作)下に確認する。組織の生着が不安定な場合は、不安定な部分を一部切除し、関節運動下にも安定して母床に生着が維持
投与の方法	
調製(加工)行程	☒ 有 ☐ 無
非自己由来材料使用	☒ 有 ☐ 無 動物種(ウシ)
複数機関での実施	有 ☒ 無
他の医療機関への授与・販売	有 ☒ 無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

安全性についての評価	患者滑膜採取より研究機関終了までにおきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。 観察・検査項目 1) 臨床症状(全身) 観察項目: 血圧、脈拍数、呼吸数、体温 時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 体位: 測定時の体位は問わない 2) 臨床症状(局所)観察項目 (1) 局所感染: 以下の5段階で評価し記録する。 Grade 0 なし Grade 1 表層の感染、処置のみ必要、抗生剤不要 Grade 2 表層の感染、抗生剤要(経口、注射) Grade 3 深部感染、排膿処置(ドレーン挿入)要 Grade 4 深部感染、外科的治療要 (2) 局所皮膚症状(非感染性): 発赤、圧痛、浮腫、炎症(熱感)、潰瘍 各項目について、次の3段階で評価し記録する。 あり: 肉眼的に症状を有し、自覚症状を伴う。 軽度あり: 肉眼的に症状を有するが、自覚症状は認められない。 なし: 症状が認められない。 観察時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 上記2項目ともに前観察では手術前の皮膚状態、手術後は創部の皮膚状態を観察する。 3) 臨床検査項目(大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う) 血液学的検査: 白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数 生化学的検査: AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血糖、UN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、CRP 尿検査: 蛋白(定性)、糖(定性)、潜血 検査時期: 前観察、1、2、4、12、24、48週後もしくは中止時 4) 12誘導心電図 測定時期: 前観察 方法: 検査技師が院内臨床検査部にて12誘導心電図を記録する。 5) 経時的患肢機能評価(患肢自覚の評価) 評価時期: 前観察、2、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢の自覚症状について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score(KOOS)、Visual Analogue Scale(VAS)を用いて評価する。 6) 関節鏡検査(ICRS関節鏡評価) 検査時期: 48週後もしくは中止時 方法: 軟骨治療部の位置を確認し、その大きさをプローブにて計測し、その状態をICRS分類に基づいて評価する。 7) 画像診断(大阪大学医学部附属病院放射線部にて放射線技師にて撮影を行う) (1) MRI 測定時期: 前観察、6、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢に応じて撮影し、臨床研究中は条件を同じにする。 T1強調、T2強調、プロトンデンシティー強調撮像法にて軟骨損傷部、あるいは修復部のT1、T2値およびサイズを、病巣部中心部を中心とした連続切片により計測する。 (2) 単純X線2方向 測定時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 病巣部中心(2方向)の単純レントゲンを撮影する。 8) 組織検査(ICRS II 組織評価) 評価時期: 48週後もしくは中止時 方法: バイオプシーパンチによって得られた骨軟骨片をHE染色およびSO染色し、ICRS II 組織評価に基づき評価する。 9) 活動性評価 評価時期: 前観察、48週後、もしくは中止時 方法: Lysholm scoreおよびTegner scoreを用いて評価する。 評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(パイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。
-------------------	--

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると

判断した理由

in vitro試験で、滑膜細胞由来三次元人工組織は、軟骨組織への分化能を有することが認められた。
 ブタの膝関節軟骨欠損モデルに滑膜細胞由来三次元人工組織を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認された。さらに修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健康軟骨と同程度であることが示された。これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められた。すなわち、滑膜細胞由来三次元人工組織は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆された。さらに、移植した滑膜細胞由来三次元人工組織に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象も認められなかった。
 以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した滑膜細胞由来三次元人工組織の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断し、その安全性と有効性を検討するために本臨床研究を立案した。

臨床研究の実施計画

I. デザインの型

単施設、非対照試験

II. 目標登録被験者数:6例

なお、目標登録被験者数に満たずとも移植完了症例数が5症例になった時点で終了する。また、目標登録被験者数まで症例登録が行われても移植完了症例数が5症例に満たない場合には、移植完了症例数が5症例集積できるまで症例登録を継続する。

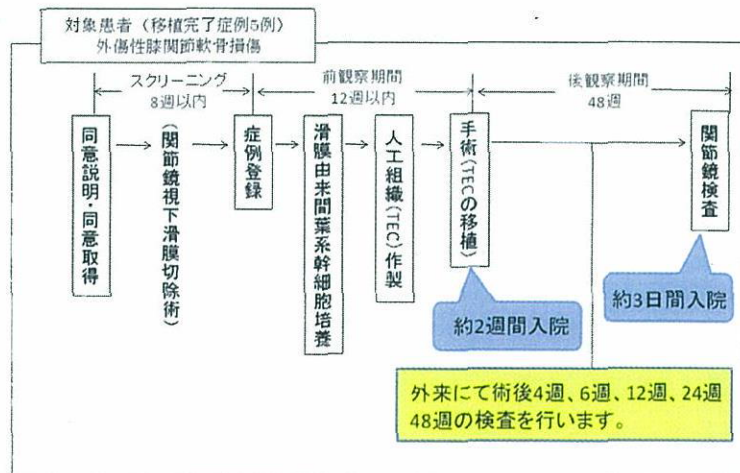
被験者登録期間: 3年

(本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから3年間、被験者登録を受理する)

研究実施期間: 5年

III. 滑膜組織よりの細胞培養、それに引き続くTECの作製、さらにTECの移植までをプロトコル治療と定義する。

IV.



主要評価項目
 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間

副次的評価項目

- 1) 経時的臨床症状評価…前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後
- 2) 関節鏡検査による評価…前観察、術後48週
- 3) 画像診断による評価
 - (1) MRI検査…前観察、6週後、24週後、48週後
 - (2) 局所単純X線検査…前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後
- 4) 組織学的評価…前観察、術後48週
- 5) 活動性評価…前観察、術後48週

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	V. 併用禁止治療 ステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内投与 VI. 後治療 プロトコル治療完了後は、大阪大学医学部附属病院理学療法部にリハビリを行う。手術後1週間は膝装具をつけて膝関節を固定し、手術後2週間目より膝を曲げ伸ばしする訓練を行う。手術後4-6週以降に部分荷重歩行訓練を開始し、手術後2-3カ月で歩行可とする。手術後8か月以降に、スポーツなど活動性の高い活動への参加を許可する。 VII. 主要評価項目 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間 VIII. 副次的評価項目 1) 経時的臨床症状評価 患肢の自覚症状評価について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) 21)、Visual Analogue Scale (VAS) 22)を用いて(前観察、2週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。 2) 関節鏡検査による評価 術後48週後において関節鏡検査を行い、軟骨修復をInternational Cartilage Repair Society (ICRS) 関節鏡評価23)を用いて術後48週後に評価する。関節鏡検査についての説明と同意取得は、登録前に当該被験者担当の研究責任者または分担者が行う。 3) 画像診断による評価 (1) MRI画像診断 軟骨修復の程度について、MRIを用いて経時的(前観察、6週後、24週後、48週後)に評価する。 T1強調、T2強調撮像法にて修復部のT1、T2値を、またプロトン密度強調撮像法にて修復部のサイズを計測する。軟骨損傷部、あるいは病巣部中心部を中心とした連続切片の各スライスにおける修復組織のT1、T2値、さらに病変部内における修復組織の占有率を計算し、その総スライスにおける平均を各々、修復組織のT1、T2値、修復率とし、術後48週で算出、評価する。画像解析の詳細な方法は別途手順書に定める。 (2) 局所単純X線検査 軟骨下骨の状態について、局所単純X線を用いて経時的(前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。 4) 組織学的評価 術後48週時の関節鏡検査時に患部の組織を2.5mm径の生検針にて一部採取し、HE染色及びSafranin O染色を行い、ICRS II 組織評価24) (別添1)を用いて評価する。 5) 活動性評価 患者の活動性評価についてLysholm scoreおよびTegner score25) 26) (別添2、3)を用いて前観察、術後48週の成績を対比させて評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。 IX. 登録被験者の研究参加期間 前観察期間とプロトコル治療期間 12週以内 プロトコル治療後の観察期間 48週
被験者等に関するインフォームド・コンセント	手続 スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。 研究責任者又は分担者は、本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(添付文書「患者さんへ」参照)を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意を得る。 同意取得にあたり研究責任者等は被験者に強制するなど不当な影響を及ぼすことの無いよう留意する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	①臨床研究の目的 ②臨床研究の意義 ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと ⑤治療の方法(研究対象者として選定された理由等) ⑥期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 ⑦他の治療方法 ⑧個人情報の取扱い ⑨研究結果の提供 ⑩研究成果の公表 ⑪費用負担に関すること ⑫臨床研究の資金源 ⑬知的財産権等の帰属 ⑭補償の有無 ⑮研究終了後の対応 ⑯試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 ⑰問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等) ⑱臨床研究の開示 別紙「患者さんへ」「同意書様式」「同意撤回書様式」参照
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	該当なし
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて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、臨床上前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、必要に応じて十分な医療措置を講じる。 発生した有害事象、特に本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は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該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を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床研究の参加者は、本研究申請者が開設している大阪大学医学部附属病院整形外科外来を受診している外傷性膝軟骨損傷患者である。それ故、本臨床研究参加者は臨床研究終了後も引き続き大阪大学附属病院整形外科外来を定期受診して頂き、主要評価項目(安全性評価)、副次評価項目(有効性)および有害事象の有無について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。
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	本臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。 なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も校費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害についての医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他必要な事項 (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 本臨床研究にかかる費用は研究責任者(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科(整形外科))または大阪大学医学部附属病院が負担する。 ②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 滑膜間葉系幹細胞は、他の組織由来の間葉系幹細胞に比べ強い軟骨分化能を有するが、この滑膜間葉系幹細胞から作製された自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、生体内で強い軟骨分化能を示し、かつ、組織接着性と強度に優れる。さらに、自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、スキャフォールド(生体基盤材料)を用いない。軟骨組織を対象とした組織修復・再生を目的とする細胞治療では、細胞の集積の維持、細胞増殖、分化機能の安定化、治療部位での強度確保のためにスキャフォールドが使用されてきた。しかし、スキャフォールドの多くは生物(動物)材料、高分子化学材料等を含有し、それらの材料の長期間使用の生体に及ぼす影響は予測しきれない問題があった。自己滑膜細胞由来三次元人工組織により、スキャフォールドのもつ長期間使用の生体への影響の問題解消が期待でき、これらの点より本研究はこれまでになく、画期的治療法といえる。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(CPC関連書類)
- 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(試験物概要書)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容:参考文献 28報)

☐ その他(資料内容:)

☐ その他(資料内容:)

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

研究課題名：関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

研究機関：大阪大学医学部附属病院

研究代表者：大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授
吉川秀樹

研究の概要：関節軟骨は、関節に於いてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど大切な役割を持つ組織です。しかし、軟骨は血行に乏しい組織で自然治癒力が非常に低く、一度損傷されると修復されません。軟骨損傷の悪化が進むと軟骨下骨にまで病変が広がり、高齢者に多くみられる関節の変形を伴う変形性関節症を若くして発症させる危険性があります。そこで、我々はこれまで有効な治療方法がなかった、関節軟骨損傷を対象に、患者さん本人の滑膜組織から分離した、増殖させた間葉系幹細胞より作成した人工的な組織（自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織、Tissue Engineered Construct; TEC）を、損傷軟骨に移植しその修復を期待する治療方法を開発しました。今回の臨床研究は、この人工組織の有効性と安全性を検討するために行います。

研究の背景：これまでの動物、ヒト細胞を用いた研究で、TEC は、軟骨組織への分化能を有することが認められました。さらにブタの膝関節軟骨欠損モデルに TEC を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認されました。修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健康軟骨と同程度であることが明らかとなりました。また、これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められました。すなわち、TEC は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆されました。さらに、移植した TEC に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象もありませんでした。

以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した TEC の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断しました。

研究の内容：本申請研究の内容を以下に簡潔にまとめます。

以下の項目にすべて該当する患者を対象とします。

- 1) 外傷により膝関節軟骨の損傷と診断された患者さん
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の患者さん
- 3) 軟骨の傷が膝関節内に 1 か所存在する患者さん
- 4) 痛み、ひっかかり、膝が動かなくなる、あるいは膝が腫れて水がたまる、などの症状により日常生活に支障を来たしうる患者さん、
- 5) 「International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form」という膝の自覚機能の評価する基準で、評価で 6 点以下と判定される患者さん
- 6) 下肢が X 脚、O 脚などでない患者さん

- 7) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、病巣サイズが 5cm^2 以下かつ単独の軟骨の傷が確認された患者さん
- 8) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、1g 以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者さん
- 9) 軟骨の他に膝関節の靱帯や半月が傷んでいる場合に、登録時までにはそれらの治療が手術により適切になされている患者さん
- 10) 患者さん自身の文書による同意が得られている患者さん
また、以下のいずれかに該当する患者は除外します。
 - 1) 膝関節に活動性の感染（細菌やウイルスなどが入り込んで症状を起こしている状態）がある患者さん
 - 2) 悪性腫瘍（がん）など重い病気を合併している患者さん
 - 3) アルコール、薬物依存症のある患者さん
 - 4) リウマチ、痛風、偽痛風にかかっている患者さん
 - 5) レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が反対側に比較して 5 度以上内向きあるいは外向きに傾いている患者さん
 - 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する（お皿の骨が大腿骨となす関節が不安定で、お皿の骨が外れやすくなっている）患者さん
 - 7) 糖尿病と診断を受けている患者さん
 - 8) 腎機能が悪いために透析を受けている患者さん
 - 9) 感染症（エイズ、B、C 型肝炎、成人型 T 細胞白血病）にかかっている患者さん
 - 10) 妊娠中の患者さん、授乳中の患者さん、妊娠している可能性のある患者さん
 - 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者さん
 - 12) 他の臨床研究に参加中の患者さん
 - 13) その他、研究責任医師等が対象として不適当と判断した患者さん

上記の条件を満たす患者さんで、かつ本研究への参加を希望する方に同意説明文書を提供し、口頭で十分な説明を行ったあと、文章で同意を得た方をエントリーします。

エントリー後の TEC の作成、移植の概要は以下の通りです。

1.TEC の作成

登録前に行います滑膜切除術において取り除いた滑膜組織を、ただちに大阪大学附属病院未来医療センター細胞調製施設に運び、培養を開始します。膝の関節に靱帯損傷など合併する病変が存在する場合、関節鏡検査と同時に病変の治療を行う場合もあります。培養することにより細胞が十分量増えたら（約 1~2 ヶ月）、ビタミン C を添加した培養をさらに約 1-2 週間程度行い人工組織を作成します。

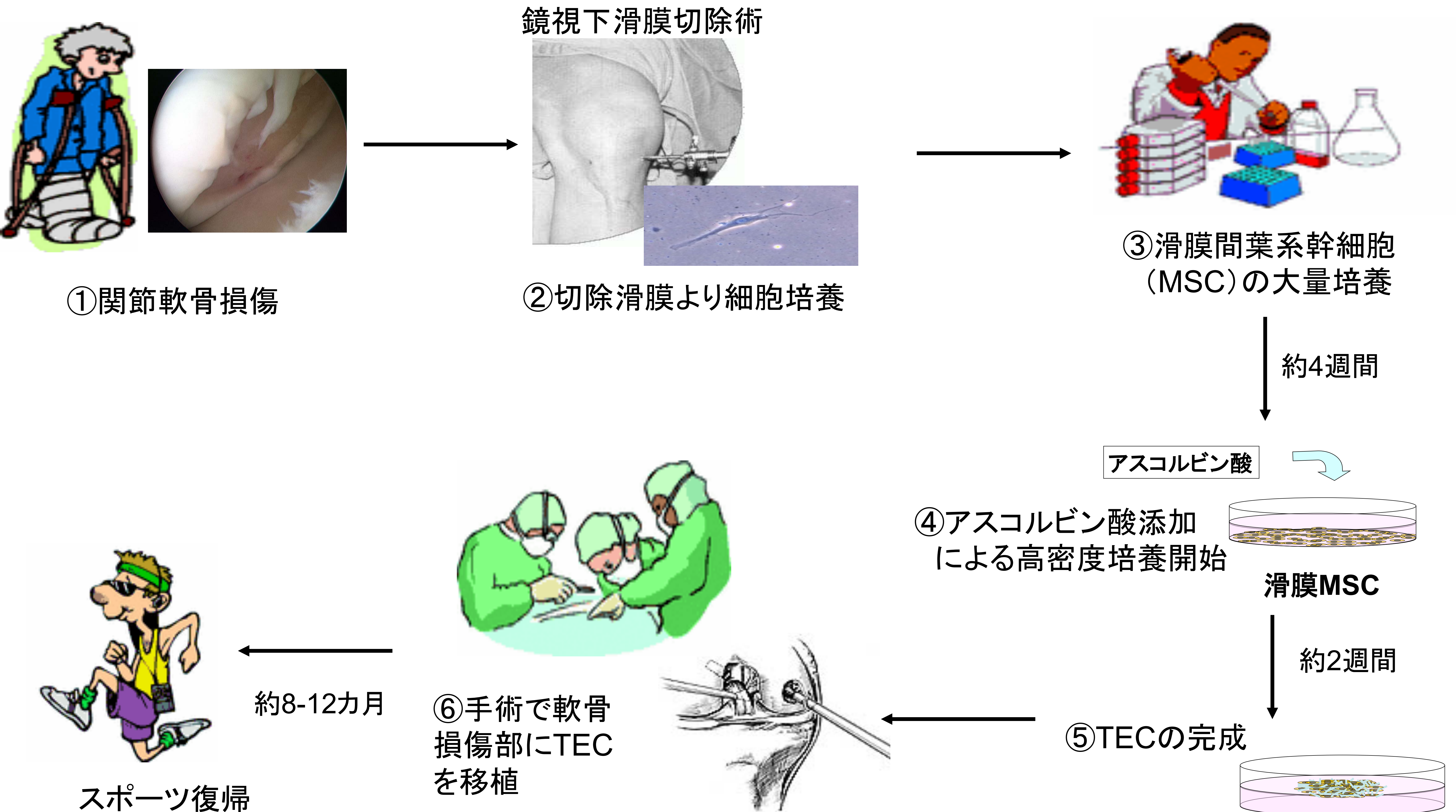
2.TEC の移植の方法

人工組織の移植は全身麻酔で行います。移植は、関節鏡で可能な場合は関節鏡視下に行います。また、関節鏡視下では困難な場合には、関節鏡用の 1 センチメートル程度の皮膚の切開とは別に、膝部分の皮膚を約 4-8 センチメートル切開し、軟骨損傷部を露出します。必要最小限の大きさで損傷部周辺を平滑な状態にして、作成した人工組織を移植します。移植はおおよそ 30 分程度で完了し、移植後に特別な固定のための処置は行いま

せん。人工組織は移植前に感染の有無のチェックを行い、万全を期します。手術終了後は関節を安静に保つために膝の装具を装着して病棟へ帰室します。

移植後、経時的に外来で診察し、膝関節や全身における異常出現の有無を詳細に検査して、TEC移植法の安全性を確認します。またMRI検査、また関節鏡検査、さらに修復組織の組織学的検査により軟骨修復効果を判定します。

滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織 (TEC) による 関節軟骨損傷の治療計画



患者さんへ

臨床研究課題名

「関節軟骨病変に対する 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」

研究責任者 大阪大学医学部医学系研究科 器官制御外科学（整形外科）

主任教授 吉川 秀樹

1. はじめに

今回皆さんに参加をお願いする臨床研究は、膝関節の傷ついた軟骨に対して、我々が開発した新しい治療方法が、安全にまた有効に行うことが出来るかを検討することを目的としております。

まず、関節について簡単に御説明いたします。

関節は皆さんもご存知の通り、肘や膝、肩など体のあらゆるところにあり、体が円滑に動くために大切な構造物です。関節は、骨、骨と骨の間でクッションの働きをする軟骨、骨と骨をつなぐ靭帯から構成されています。中でも、軟骨や半月は、関節に於いてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど、とても大切な役割を持つ組織です。しかし、これらの組織、特に軟骨は残念ながら自然に治ろうとする力が非常に低く、一度傷を負うとお薬や注射や健康食品などでは元通りに戻ることが出来ません。それどころか、できた傷は徐々に悪化していってしまいます。悪化が進むと軟骨の下にある骨にまで病変が広がり、高齢者に多くみられる膝の関節の変形を伴う変形性関節症を発症させる危険性があります。そこで、我々はこれまで有効な治療方法がなかった、関節の軟骨を損傷された患者さんを対象に、患者さん本人の組織（滑膜という、膝の関節の内部の表面にある組織）から作成した人工的な組織（自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織）を、傷ついた軟骨に移植しその修復を期待する治療方法を研究しています。

滑膜には軟骨や骨、脂肪などいろいろな組織に分化する能力のある間葉系幹細胞という細胞が含まれており、作成した人工組織の中には間葉系幹細胞が豊富に含まれています。今回の臨床研究は、この人工組織の有効性と安全性を検討するために行います。

以下をお読みいただきご理解いただいた上、この臨床研究にご参加頂ければ幸いです。

2. 臨床研究の目的・意義^{①②}

現在、膝の関節の軟骨に傷がついた場合、手術での治療に関しては以下の 2 つの方法が主に行われています。

- ① 傷ついた軟骨の下にある骨組織にドリルなどで穴を開け、骨髓から出血させ、骨髓に含まれる間葉系幹細胞（軟骨や骨、脂肪などいろいろな組織に分化する能力のある細胞）が傷ついた部分損傷部へ運ばれて軟骨に類似した組織（II 型コラーゲンが主な成分）が再生するのを期待する（骨穿孔術）。
- ② 健康な骨と軟骨を一塊に取り出して、軟骨の傷ついた部分に移植する（自家骨軟骨移植術）。

①の方法は、現在世界で広く行われている手法ですが、時間が経つにつれて治療した部分の組織が、軟骨とは違うコラーゲン線維（I 型）からなる組織に変化して組織が傷みやすくなるとの報告もあり、その有効性について再検証の余地があります。②の方法は健康な部分から軟骨と骨を取るために、その部分が傷つくことを避けられないという問題、さらに中高年の方では健康な軟骨組織に限られ、損傷部分の治療をするために十分な量の軟骨が得られないという問題が世界から報告されています。

これまでの治療法と比較し、私たちが開発した「滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織」には以下の2つの特徴があります。

1. 人工組織の材料となる滑膜由来の細胞は非常に再生する力が高い
この特徴があるために、人工組織を作る為に滑膜を取り出したところは自然に元通りになります。また、滑膜の一部が一時的に傷ついても、機能的にはまったく問題にはなりません。この点が健康な軟骨を傷つけてしまう②の方法とは大きく異なります。
2. 人工組織は移植した部分の環境に変化する能力があります。すなわち、この人工組織を軟骨の傷ついた場所に移植すると軟骨に類似した組織に変化します。

私たちが開発した「滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織」は、これまで治療が困難であった軟骨損傷（傷ついた軟骨）に対する新たな治療方法になる可能性があります。

以上のようなことを踏まえて、この臨床研究は、自分の膝関節から採取した滑膜を用いて作成した間葉系幹細胞由来三次元人工組織を、軟骨修復（傷ついた軟骨を直す）の治療に用いた場合の有効性と安全性を明らかにすることを目的として計画しました。

3. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について③④

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかを患者さん自身の自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。③患者さんの自由意思により、同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみ、この臨床研究に参加していただくことができます。

また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ず患者さんにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、治療が開始されてからでも、患者さんが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。④同意の撤回の時は、お渡ししている撤回書にご記名捺印またはご署名のうえ、担当医師にご提出下さい。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく④、現在治療法として認められている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

4. 臨床研究参加のための前評価

この臨床研究に参加できる方

以下の項目にすべて該当する患者さんがご参加いただけます。

- 1) 外傷により膝関節軟骨の損傷と診断された患者さん
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の患者さん
- 3) 軟骨の傷が膝関節内に 1 か所存在する患者さん
- 4) 痛み、ひっかかり、膝が動かなくなる、あるいは膝が腫れて水がたまる、などの症状により日常生活に支障を来たしる患者さん、
- 5) 「International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form」という膝の自覚機能を評価する基準で、評価で 6 点以下と判定される患者さん
- 6) 下肢が X 脚、O 脚などでない患者さん（レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が $170^{\circ}\sim 180^{\circ}$ までの患者さん）
- 7) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、病巣サイズが 5cm^2 以下かつ単一の軟骨の傷が確認された患者さん
- 8) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、1g 以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者さん
- 9) 軟骨の他に膝関節の靱帯や半月が傷んでいる場合に、登録時までにはそれらの治療が手術により適切になされている患者さん
- 10) 患者さん自身の文書による同意が得られている患者さん

この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかに該当する患者さんはご参加いただくことができません。

- 1) 膝関節に活動性の感染（細菌やウイルスなどが入り込んで症状を起こしている状態）がある患者さん
- 2) 悪性腫瘍（がん）など重い病気を合併している患者さん
- 3) アルコール、薬物依存症のある患者さん
- 4) リウマチ、痛風、偽痛風にかかっている患者さん
- 5) レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が反対側に比較して 5 度以上内向きあるいは外向きに傾いている患者さん
- 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する（お皿の骨が大腿骨となす関節が不安定で、お皿の骨が外れやすくなっている）患者さん
- 7) 糖尿病と診断を受けている患者さん
- 8) 腎機能が悪いために透析を受けている患者さん
- 9) 感染症（エイズ、B、C 型肝炎、成人型 T 細胞白血病）にかかっている患者さん
- 10) 妊娠中の患者さん、授乳中の患者さん、妊娠している可能性のある患者さん
- 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者さん
- 12) 他の臨床研究に参加中の患者さん
- 13) その他、研究責任医師等が対象として不適当と判断した患者さん

登録の方法

この臨床研究への参加に同意していただいたあと、軟骨損傷に伴う痛み、腫れなどの症状を軽快させる目的で、関節鏡という内視鏡を使って、滑膜（関節内部の表面にある膜組

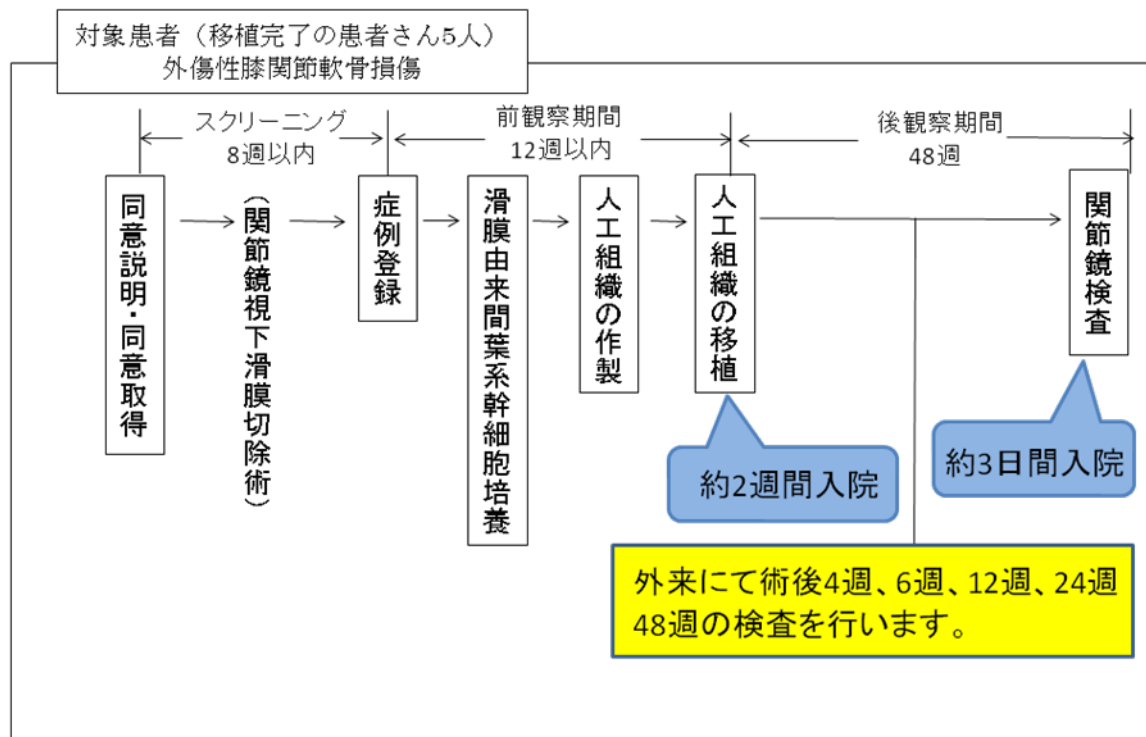
織で、軟骨に傷がつくとこの膜組織は大きくなり、関節の腫れを悪化させることが知られています）を切除する治療（関節鏡視下滑膜切除術）を通常の保険診療としてまずさせていただきます。関節鏡視下による滑膜切除術の際、靱帯、半月などが傷んでいることが確認された場合にはそれらの手術治療も行います。関節鏡視下による滑膜切除術は、通常は1cm程度の小さな傷を2、3か所、膝の周りに作成するだけで行えます。関節鏡手術の合併症として、感染（ばい菌やウイルスが関節内に入り、膿が出たり、発熱、関節の痛みを来す病気）がありますが、その発生率は1%以下と、他の整形外科手術と比べても数分の1程度と低く、安全性の高い治療法です。

この滑膜切除術の手術中に、関節の中の傷んだ軟骨の数と大きさを確認し、軟骨の傷がこの臨床研究に参加可能な条件を満たしているか（5cm²以下のサイズの傷が一つ）を最終的に確認します。また、通常ですと切除された滑膜は廃棄されますが、この滑膜からこの臨床研究で用いる三次元人工組織を作成します。従って、臨床研究への参加を希望される患者さんに対してはこの切除した滑膜組織をすべて、後に行う培養用に使用させていただきます。（この使用に関しましては別途説明書、承諾書を用意させていただきます。）

軟骨の状態（病巣のサイズや数）や切除された滑膜の量がこの臨床研究参加のための条件を満たさないことが明らかとなった場合、この臨床研究による治療を行うことはできないと判断され、この臨床研究には登録されません。しかし、その場合も引き続き、軟骨損傷に対しては骨穿孔術、自家骨軟骨移植など、従来から行われてきている治療法の中から最適な治療法を選択して（下記の「7. 他の治療方法について」の項をご参照下さい）、治療させて頂く予定です。この臨床研究の登録の判断は、患者さんに麻酔のかかった関節鏡手術中に行いますので、その決定内容に関しましては関節鏡検査の前に御承諾を頂くことにさせていただきます。

5. 研究治療の方法⑥

この臨床研究では、患者さんの病気に対し以下に示す研究治療を行い、手術前後合わせて60週（1年2ヶ月）の間、診察、血液・尿検査、画像検査（X線、MRI）、関節鏡検査（手術後48週）により、この臨床研究の治療法の安全性を評価します。また、これらの検査の結果から治療法の有効性についても評価します。



治療方法

1.人工組織の作成

登録前に行います滑膜切除術において取り除いた滑膜組織を、ただちに大阪大学附属病院未来医療センター細胞調製施設に運び、培養を開始します。膝の関節に靱帯損傷など合併する病変が存在する場合、関節鏡検査と同時に病変の治療を行う場合もあります。培養することにより細胞が十分量増えたら（約 1~2 ヶ月）、ビタミン C を添加した培養をさらに約 1-2 週間程度行い人工組織を作成します。

2.人工組織の移植の方法

人工組織の移植は全身麻酔で行います。移植は、関節鏡で可能な場合は関節鏡視下に行います。また、関節鏡視下では困難な場合には、関節鏡用の 1 センチ程度の皮膚の切開とは別に、膝部分の皮膚を約 4-8 センチメートル切開し、軟骨損傷部を露出します。必要最小限の大きさで損傷部周辺を平滑な状態にして、作成した人工組織を移植します。移植はおおよそ 30 分程度で完了し、移植後に特別な固定のための処置は行いません。人工組織は移植前に感染の有無のチェックを行い、万全を期します。手術終了後は関節を安静に保つために膝の装具を装着して病棟へ帰室します。

観察項目

各観察時期における、検査の内容は以下の表に示すようになります。

観察・評価日		スクリーニング	前観察	手術日 (術後)	1 週 後	2 週 後	4 週 後	6 週 後	12 週 後	24 週 後	48 週 後	中止 時
許容範囲		登録前 8 週 以内	手術前 12 週 以内	0 日	±2 日		±1 週			±4 週	±8 週	
臨床 症状 (全身)	バイタル サイン		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 症状 (局所)	局所 感染症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	局所 皮膚症状		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 検査	血液	○	○		○	○	○		○	○	○	○
	尿		○		○	○	○		○	○	○	○
	心電図		○									
自覚 評価	KOOS		○			○		○	○	○	○	○
	VAS		○			○		○	○	○	○	○
関節 鏡検査	ICRS 関節鏡評価										○	○
画像 診断	MRI	○	○					○		○	○	○
	局所単純 X 線	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
組織 検査	ICRS II 組織評価										○	○
活動性 評価	Lysholm score		○								○	○
	Tegner score		○								○	○
有害 事象												
併用 治療												

※ 1 バイタルサイン：体温・脈拍・血圧等の値。

- ※2 KOOS : VAS : Lysholm score : Tegner score : 患者さんの自覚評価や活動性評価を総合的に行うスコアです。患者さん自身につけていただくことがあります。
- ※3 関節鏡検査：関節鏡で滑膜を取り出したり、軟骨の傷ついた部分の確認をしたり、修復部の治癒の具合を検査します。この臨床研究に参加した患者さんには必ず受けていただきます。
- ※4 ICRS 関節鏡評価：軟骨の損傷・修復状況を評価するスコアです。医師がつけます。
- ※5 組織検査：修復した軟骨の一部を取り出し、顕微鏡で検査します。
- ※6 ICRS 組織評価：軟骨の治り具合を総合的に判断する国際的な評価方法です。医師がつけます。

参加予定期間

初回関節鏡検査時より 60 週間（1 年 2 ヶ月）の予定です。

参加予定人数

この臨床研究の参加予定人数は 6 人です。

しかし、人工組織の移植が完了した方が 5 人に達した場合は、登録を終了します。

（6 人に参加していただいても、人工組織の移植が完了した方が 5 人に達しなかった場合は、完了された方が 5 人になるまで登録を続ける予定です。）

この研究治療の変更・中止について

患者さんに同意を頂いてこの臨床研究の治療が始まった場合でも、細胞が培養中に感染してしまった時や、何らかの理由でこの治療を行うために必要なだけの細胞培養ができなかった時は、人工組織を用いた治療を行うことができません。

また、この臨床研究の経過の中で、患者さんにとって有害と思われる事が生じたときには臨床研究を中止する場合があります、必要に応じ適切な対処・治療を行います。この場合も、軟骨損傷に対しては骨穿孔術、自家骨軟骨移植術など、従来から行われてきている治療法（下記の「7. 他の治療方法について」の項をご参照下さい）の中から最適な治療法を選択、施行させて頂く予定です。

併用禁止薬・併用禁止療法について

他の医療機関などでのステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内注射は、必ず控えてください。

6. 治療の期待される効果と危険性・不都合⑥

期待される治療効果

傷ついた軟骨が自然に治らない一番の原因として、組織を修復する（治す）際の主役である細胞が傷ついた部位にほとんど存在しないことがあげられます。この臨床研究での治療では、軟骨に分化する能力のある間葉系幹細胞と線維（コラーゲン）に富む人工組織を損傷部に移植するため、人工組織が移植された部位の環境に適応し、軟骨様組織が再生されます。細胞を取り出す組織である滑膜は自然に治る能力が高く、また組織を取り出すことによる不利な点は一時的な痛み、関節の腫れなどを除けば原則としてありません。大動

物（ブタ）での手術例でも良好な結果が得られております。正常な軟骨を傷つけないといった点でも、従来の治療方法よりも優れていると私たちは考えています。

考えられる危険性と不都合

細胞の培養は、大阪大学医学部附属病院未来医療センター細胞調製施設にて無菌的に行われます。培養期間中や移植手術直前の感染の検査で、細菌などの感染が明らかになった場合は、細胞または人工組織を使用することが出来なくなります。

人工組織を作るためには、かなりの数の細胞が必要になり、その大きさは細胞の個数で決定されます。必要な人工組織の大きさ、すなわち細胞の個数は、関節鏡視下滑膜切除術時に傷ついた軟骨の大きさを評価するときに決定されますが、必要な個数まで細胞が増えない可能性や、必要細胞数で培養しても人工組織が小さくなってしまい、移植する部位に大きさが足りない可能性はゼロではありません。培養中に培養している細胞が感染（細菌やウイルスにうつること）してしまった場合や、必要な個数まで細胞が増えなかった場合、人工組織が小さくなってしまった場合などは、この臨床研究による治療法を行わず、従来から行われている他の治療法へ変更する可能性について検討させていただきます。その場合、軟骨損傷に対しては骨穿孔術、自家骨軟骨移植術など、従来から行われてきている治療法（下記の「7. 他の治療方法について」の項をご参照下さい）の中から最適な治療法を選択して、治療させて頂く予定です。

移植の手術を行う際には約 2 週間の入院を要します。また、移植及び関節鏡手術における合併症として以下の事が考えられます。

○肝障害、腎障害

これらは、抗生剤や麻酔薬など手術時に使用する薬剤によって起こる可能性があります。手術後、血液検査などにより十分モニターしながら早期に薬物等により対処いたします。

○感染症

移植する細胞は、十分清潔な環境で培養され、培養の途中に感染症検査も行っておりますが、移植する人工組織の移植直前の感染症検査の結果については、結果を待たずに移植せざるを得ません。万が一移植後に人工組織が感染していることが判明した場合には、移植後の移植部位の状態や全身状態、血液検査の結果などにより患者さん自身が感染していないか綿密にモニターし、必要に応じて抗生剤の投与などを行います。

また、手術の際にも清潔な操作を行うよう細心の注意を払っていますが、手術した部分から感染を起こす可能性はゼロでは有りません。その場合も抗生剤の投与など必要な処置を行います。お薬が効かない場合には、関節鏡視を用いて関節を洗浄したり、感染した組織を掻き出して取り除いたりすることが必要となる場合もあります。

○きんざめつ筋挫滅症候群

手術の際に血液を止めるために止血帯を使います。これは手術で一般に使われているものですが、この止血帯によりまれに筋肉が壊れて、筋肉の細胞の中にある物質が血液中に大量に流れ込むことから、不整脈や意識障害、腎不全などの重篤な障害を起こすことがあります。別名クラッシュ症候群ともいいます。今回の手術は長時間に及ぶ可能性が低いことからこのような事が起こる可能性は非常に低いと考えますが、万が一一起こった場合、必要に応じて、水分補給などにより対処します。

○深部静脈血栓症、肺塞栓

手術の際に止血帯を使って血液を止めている間に、血栓ができることがあります。そのようなことの無いように長時間の止血はさけるなどの細心の注意を払って手術を行います。また、できた血栓が肺静脈に移動して肺塞栓症となると肺での酸素交換ができなくなり、命に関わることもあります。このような症状が起こった場合、血栓を溶かすお薬や血を固まりにくくするお薬を投与することにより、血栓を取り除く処置を行います。

○麻酔薬、抗生物質による重篤な過敏反応

移植の手術の際に又は、終わった後に、麻酔薬や抗生剤を行います。これらの薬物に対して重篤な過敏反応が起こる場合があります。ひどい場合は、血圧が低下してショック状態になったり、気道が狭くなって呼吸困難になったりする場合も有ります。そのような場合には副腎皮質ステロイドや血圧を上げるお薬の投与等を行い、対処します。

また、移植用の人工組織を作成する際に抗生剤を用いますが、手術室に運んだ後に生理的食塩水でしっかりと洗浄してから移植されますので、抗生剤は移植用の人工組織にほとんど残らないものと考えられます。しかし、万が一人工組織に残った抗生剤で重篤な過敏反応が起こった場合には副腎皮質ステロイドや血圧を上げるお薬の投与等を行い、対処します。

○膝関節手術時の血管、神経損傷による合併症

移植の手術の際には、細心の注意をはらって行いますが、大きな血管を損傷し、出血が大量になる場合も有ります。その場合には輸血を行います。また、神経を損傷した場合には神経縫合等の対処を行います。障害を残す可能性が有ります。

○人工組織の癒着による可動域制限、歩行障害

手術後のリハビリテーションを怠ると関節内に人工組織と骨との癒着が生じ、膝関節の可動域が制限され、歩行障害を来します。リハビリテーションで効果がみられない場合には関節鏡視下に癒着した部分を剥がす手術が必要となることがあります。

○骨軟骨種の発生

移植後、膝関節内に骨と軟骨からなる腫瘍が発生することがあります。通常は良性の腫瘍なので経過観察を行います。歩行障害や関節の可動域に障害が生じた場合には関節鏡を用いて腫瘍を切除します。

移植手術後のリハビリテーションとしては、手術後1週間は膝を曲げる訓練は行わず安静にさせていただきます。膝の装具をつけた状態で車いすに乗っていただくことはできます。松葉杖を使って上手に手術した足を地面につくことなく歩けるようになったら退院することができます。実際に体重を足にかけはじめるのは、手術後4週以降になります。その間外来通院にてリハビリをしていただきます。松葉杖なしで歩行できるのは、手術後2カ月以上たってからです。スポーツなど活動性の高い活動に参加できるのは手術後8か月以上たってからです。

7. 他の治療方法⑦について

軟骨疾患に対する治療

現在の医学では、損傷（傷つくこと）したり磨耗（すり減ること）した軟骨を元通りにすることはできません。軟骨損傷があり、強い痛みを示す、あるいは関節水腫（関節に水が貯まる状態）を繰り返すような患者さんには、痛み止めの飲み薬の投与や、ヒアルロン酸の関節内注射などが行われてきましたが、これらはいずれも症状を和らげる治療でしかなく、軟骨疾患に対する根本的な治療ではありません。

軟骨疾患を手術で治そうという試みは今までにもなされており、以下の2つがおもな治療法です。

- ① 軟骨損傷部の骨にドリルで穴をあけ、骨髓から出血させ、骨髓に含まれる間葉系幹細胞（軟骨や骨、脂肪などいろいろな組織に分化する能力のある細胞）が損傷部へ運ばれて軟骨に類似した組織が再生するのを期待する方法（骨穿孔術）。
- ② 健常部（多くの場合、あまり体重のかからない、大腿骨の前面でお皿の骨に面している部位、が選ばれます）から骨と軟骨を円柱状に一塊にくりぬき、損傷部に移植するなどの方法（自家骨軟骨移植術）。

上の①と②の治療法は、保険診療で治療を受けることができます。①と②の治療法について、下により詳しく説明します。

①の治療法は、自分の組織を犠牲にせず、また関節鏡を用いてごく小さい傷で（体に負担が少ない）で行える治療です。そのために、これまで軟骨損傷の治療の第一選択として世界で広く行われてきました。しかし、最近の報告では、時間が経つにつれて治療した部分の組織が、軟骨（Ⅱ型コラーゲンが主となる成分）とは違うコラーゲン線維（Ⅰ型）からなる組織に変化して組織が傷みやすくなること、また患者さんの自覚評価によると、治療の後2年程度は、成績は良いのですが5年以上経過すると痛みなどが再発し、患者さんの活動性が低くなる場合もあることが明らかとなり、治療の長期間における有効性については確実性に欠けると指摘されています。また、骨髓に出血させた部分の骨が治療後に盛り上がり硬くなり、痛みの原因となることも報告されており、この治療法の有用性に関しては現在世界で再検討されているところです。

②の治療法は、安定した治療効果が世界から報告されています。一方、これらの治療は傷んでいない軟骨組織を犠牲にしなければならないというデメリットがあります。骨や軟骨を取り出した部分が手術後に時間と共に傷んでいくという報告もあります。さらに、中高齢者の患者さんを対象とした場合、いわゆる軟骨の老化現象のために健康な軟骨の範囲が少なくなってきます。そのために、傷んだ軟骨を直すために必要な量の軟骨を取ることが出来ないという問題も世界から報告されています。

また、我が国に於いては保険診療として認められておらず、当院では受けることはできませんが、健常部の軟骨を取り出し、軟骨の細胞を培養した上で損傷部に移植する（培養軟骨細胞移植術）方法が研究されています。

8. 個人情報保護⑧

この臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお

名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、患者さんがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査・評価委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、患者さんのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 臨床研究結果の開示・公表^{⑧⑨⑩}

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの治療結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたします^⑨が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。^{⑧⑨}ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、臨床研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります^⑩。

10. 臨床研究の費用について^⑩

この臨床研究の過程における滑膜細胞の培養から移植手術までは原則的に患者さんの自己負担は生じません。ただし、この臨床研究の前に行われる関節鏡視下滑膜切除手術および、その時に併せて行う靱帯や半月などに対する手術治療を行う場合は、通常の保険診療を用いますので自己負担分が生じます。

初診、再診、外来での各種臨床検査は患者さんの公的保険の個人負担率に応じて請求されます。

それ以外の治療費（細胞の培養から移植手術まで）は大阪大学医学部附属病院および大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）が負担します。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

11. 臨床研究の資金源について^⑩

この臨床研究は特定の資金援助を受けずに実施されます。この臨床研究にかかる費用は研究責任者（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科（整形外科））または大阪大学医学部附属病院が負担いたします。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について^⑩

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

13. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）教授 吉川秀樹を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、5年間

行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

14. 健康被害が発生した場合について^⑭

この臨床研究は補償保険が設定できません。この臨床研究が原因で患者さんに健康上不都合なこと（健康被害）がおこった場合は、適切な治療を受けることができるようにこの研究グループ及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応いたします。

なお、研究グループ及び大阪大学医学部附属病院は、この臨床研究を実施することによって一切の利益を受けていず、臨床研究の費用は校費によってまかなわれています。そのため、この臨床研究におこった患者さんの健康被害に対しての医療費・医療手当をお支払いすることが困難です。健康被害に対する治療や検査などは、通常の治療とおなじように健康保険の中でおこなわれます。また、後遺障害に対する補償、療養による休業補償、その他の金銭的な補償が無いことをご了承ください。

15. 臨床研究期間終了後の対応^⑮

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

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこの治療を大阪大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

16. 試料の保存について^⑯

今回の治療に使った患者さんの細胞や血液などの試料の一部は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、臨床研究終了後 10 年間は大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

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

18. 担当医師への連絡^⑰

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

同意を撤回される場合も下記担当医師に連絡して下さい。

■ 研究機関 名称：大阪大学医学部附属病院
所在地：大阪府吹田市山田丘 2-15

- ☐ 実施診療科（部）：整形外科
- ☐ 臨床研究責任者：教授 吉川 秀樹
- ☐ 担当医師：招聘教授 中村 憲正
連絡先電話番号：06-6879-3552
時間外緊急連絡先： 06-6879-6200 （整形外科病棟（西 5 階））
- ☐ 相談窓口：担当コーディネーター _____
連絡先電話番号：06-6879-5111(代表) 【内線 6552】（未来医療センター）
<平日 8:30～17:00>

19. 臨床研究の開示^⑩

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

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)