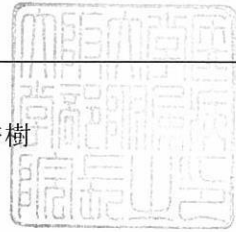


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 6 月 27 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	06-6879-5111 (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	吉川 秀樹



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。

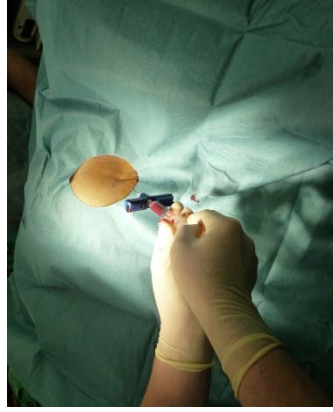
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復	大阪大学医学部附属病院未来医療センター・教授 澤 芳樹

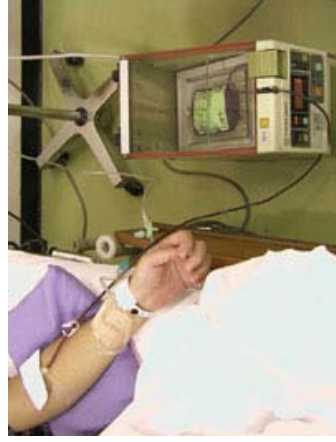
ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請年月日	平成24年6月27日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 研究責任者：澤 芳樹
対象疾患	外傷性あるいは離断性骨軟骨炎による膝関節軟骨損傷
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	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録期間とし、5年間を研究実施期間とする。対象症例数は細胞移植群40例、対照群40例。
治療研究の概要	有効性の評価を行う。腸骨より骨髄液を採取し、大阪大学CPCにて骨髄間葉系細胞を培養する。必要細胞数まで増やしたら、大阪市立大学あるいは兵庫医科大学にて細胞浮遊液としてヒアルロン酸を加えて、関節内に移植する。
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せていない。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。信州大学、東海大学、大阪大学からの臨床研究に大臣意見が発出されている。
新規性について	関節鏡視下に投与するところに新規性がある。

病院施設



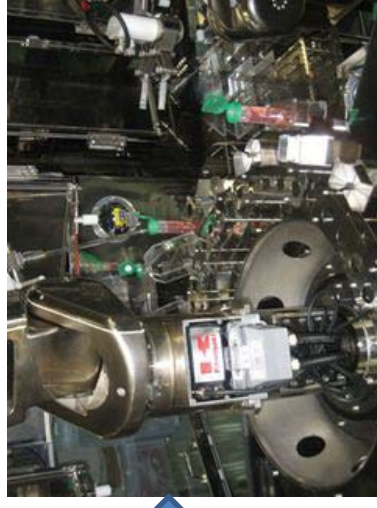
麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取



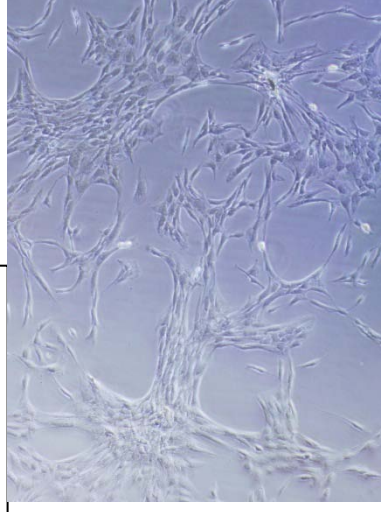
自己末梢血

輸送

細胞培養施設



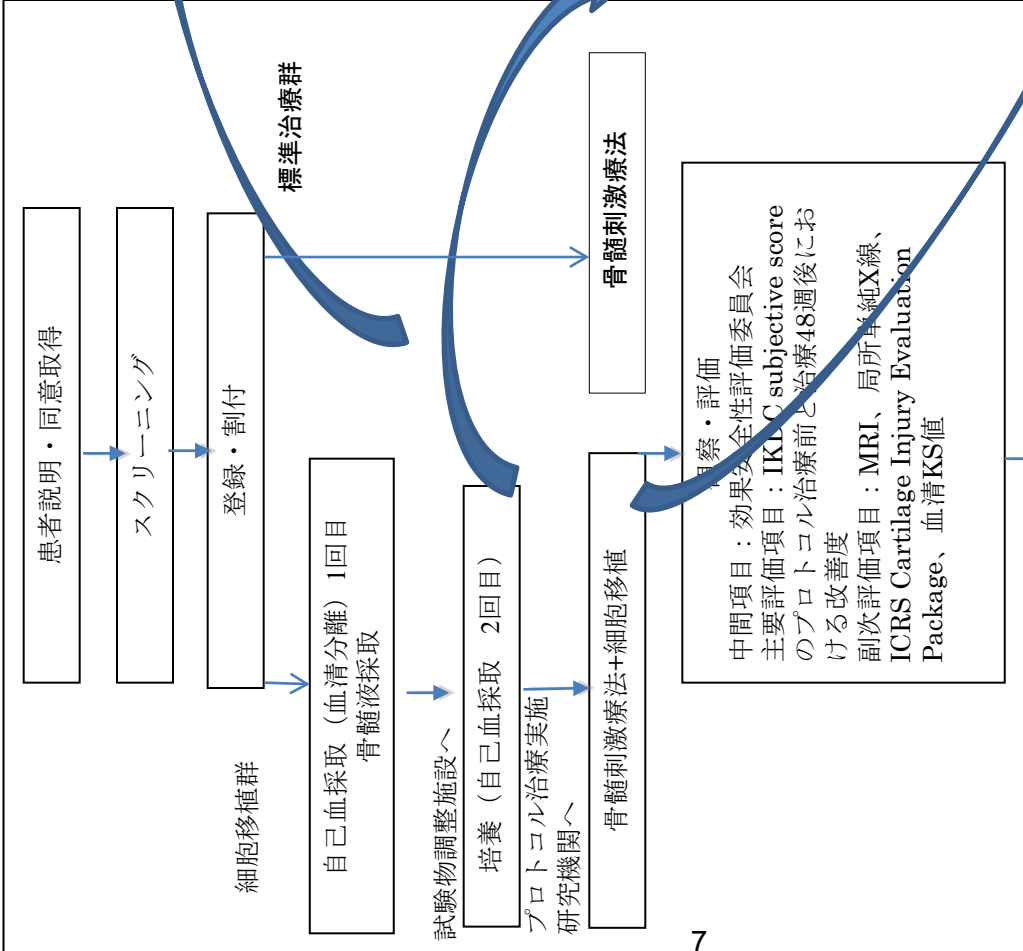
CPCで細胞培養



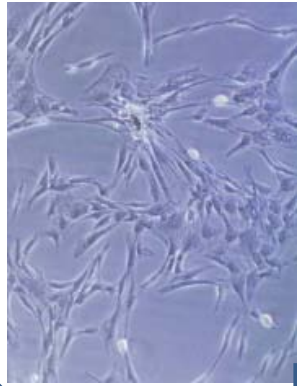
輸送



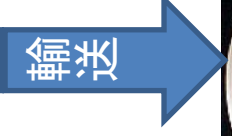
軟骨損傷患者に関節鏡視下に移植



自己骨髄血30ml
末梢血採血採取



CPCで骨髄間葉系
細胞培養
約10日でコンフルエント



ヒアルロン酸と混合した
骨髄間葉系幹細胞を
軟骨損傷患者に
関節鏡視下に移植

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復		
研究機関			
名称	大阪大学医学部附属病院		
所在地	〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-6549		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	吉川 秀樹		
研究責任者			
所属	大阪大学医学部附属病院未来医療センター		
役職	教授		
氏名	澤 芳樹		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-6551	/Fax: 06-6879-6549
	E-mail	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	
最終学歴	大阪大学医学部		
専攻科目	心臓血管外科学		
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	兵庫医科大学		
所在地	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号		
電話番号	0798-45-6111		
FAX番号	0798-45-6168		
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	学長		
氏名	中西 憲司		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>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修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。より高度な臨床研究を行うために、骨髓刺激法のみをコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治験をへて保険収載される道が開けやすいと考える。</p> <p>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。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	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
選定理由	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るためである。
被験者等の選定基準	<p>以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。</p> <p>1) 対象疾患に対して骨髓刺激法の施行が予定されている患者</p> <p>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)</p> <p>3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者</p> <p>4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者。ただし、中間評価が終了するまでは20歳未満の患者は登録しないこととする。</p> <p>5) 本人の文書による同意が得られている患者</p> <p>6) 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>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髓間葉系細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	<p>1) 患者本人からの血清採取・・・自己骨髓間葉系細胞培養に用いるためあらかじめ本人から血液400ml採取し、培養液に15%自己血清を加える。場合によっては細胞培養の経過でもう一度400ml採血し、血清を採取する。</p> <p>2) 患者からの骨髓液採取・・・患者本人から局所麻酔により腸骨より骨髓液約30ml採取する。</p> <p>3) 自己骨髓液から間葉系細胞の培養・・・未来医療センターセルプロセッシングアイソレーターにおいて、調整培養を行う。自己血清含αMEM培養液中で付着細胞を一回携帯にて必要細胞数に達するまで培養する。</p> <p>4) 関節内への自己骨髓間葉系細胞移植・・・細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清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し、移植する。</p>
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種()
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>被験者の血清、骨髓液採取さらに移植後から研究終了までの期間で被験者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。有害事象は臨床症状の有無、血液検査、X線にて評価する。</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。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」の施行以前に行っ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。しかし、我々がこれまで行った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。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髓刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞を移植する今回のプロトコル治療は、我々がこれまでに行った2つの臨床研究におけるプロトコル治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい(骨髓液採取、末梢血約400mL採血、及び関節内注射の侵襲のみ)。また、ラットおよびビーグル犬の実験系でも、自己骨髄間葉系細胞関節内注入+骨髓刺激により、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、骨髓刺激単独と比較して、有意な再生が得られている。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。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>I. デザインの型 標準治療を対照とする多施設共同、非盲検、無作為化、並行群デザイン of 早期探索試験である。</p> <p>II. 目標登録患者数、患者登録期間 1) 目標症例数: 細胞移植群40例、対照群40例(全参加施設合計) 2) 患者登録期間: 病院長による実施許可日から3年間</p> <p>III. 治療の定義 本研究における治療とは、「1) 骨髓液採取」から「2) 関節内への骨髄間葉系細胞注入手術」完了までとする。</p> <p>IV. 治療の方法 1) 被験者は移植前日までに入院し、2-3日間の入院にて治療を行う。 2) 関節鏡視下骨髓刺激法と自己骨髄間葉系細胞移植</p> <p>V. 併用療法 半月板損傷については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも治療を行うことが可能であるものとする。</p> <p>VI. 指示療法 支持治療は特に指定しない。</p> <p>VII. 後療法 骨髄間葉系細胞の移植手術後にリハビリテーションを行う。 1) 術直後から膝装具をきて安静とする。 2) 翌日、装具をはずし、両松葉杖にて患肢を完全免荷歩行とする。CPM訓練開始し、退院する。 3) 術後3週から1/3荷重、4週から1/2荷重、6週から全荷重とする。</p> <p>VIII. 主要評価項目 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</p> <p>IX. 副次評価項目 1) MRI MRI: 軟骨撮影シーケンス(3D-FLASH, Fast Spin Echoなど)による量的評価、及びT2-mappingあるいはT1 Low-mapping、dGEMRICなどの質的評価を行う(可能であれば3TのMRI使用)。欠損部周辺の正常軟骨との比較を行う。 施行時期は術後6週、24週、48週とする。 2) 局所単純X線 KL(Kellgren-Lawrence)グレードを測定する。 3) Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score: KOOS QOL、臨床症状、及び機能評価の評価を行う 4) 血清KS値 5) 有害事象 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</p> <p>X. 登録患者の研究参加期間 治療後観察期間(自己骨髄間葉系細胞移植術終了から最終検査終了まで): 48週間</p> <p>XI. 臨床研究登録期間・臨床研究実施期間 臨床研究登録期間は、研究機関長の実施許可が通知された日から3年とする。 臨床研究実施期間は、研究機関長の実施許可が通知された日からすべての登録症例の臨床研究が終了または中止するまでの期間とし、臨床研究実施期間の目標は5年とする。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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、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	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代諾者からの同意取得の必要性 ⑥治療の方法(研究対象者として選定された理由等) ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 ⑧他の治療方法 ⑨個人情報の取扱い ⑩研究結果の提供 ⑪研究成果の公表 ⑫費用負担に関すること ⑬臨床研究の資金源 ⑭知的財産権等の帰属 ⑮補償の有無 ⑯研究終了後の対応 ⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 ⑱臨床研究の開示 ⑲問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等)
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	本臨床研究の対象患者に16歳以上の未成年者を含める理由として、離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷が10代の男女に多くみられること、また、我々は過去に4症例の未成年の患者(平均年齢13.5歳)に対して自己骨髄間葉系幹細胞移植を臨床研究で実施した経験があり、本臨床研究での16歳以上の未成年患者への実施も可能であると判断したことが挙げられる。離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷については、明確な疫学データは得られなかったが、BJARNE LINDENによって男女共に10歳～19歳に多くみられ、0歳から49歳の年齢の総数の50%を占めることが示されている。また、整形外科領域の教科書「標準整形外科学」には、「離断性骨軟骨炎は、男性に多く女性の3～4倍であり、思春期あるいは20歳代に好発する。」と記載されている。以上のように、本臨床研究の対象疾患の「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」は、10代の患者が多く含まれることは客観的事実と判断できると考えられた。従って、本臨床研究の対象疾患には10代の患者が多く含まれており、そのため対象患者に16歳以上の未成年者を含める必要があると判断した。
代諾者の選定方針	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	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、臨床上一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。当該参加研究機関の研究責任者は、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、当該研究機関の研究責任者、研究機関の長及び関連部署、ならびに研究事務局(研究総括責任者、副総括責任者)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、また各研究機関の倫理審査委員会による意見なども合わせ、必要に応じて臨床研究を中止等の対処を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床研究参加者は臨床研究終了後も引き続き大阪市立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)および副次評価項目(有効性)について追跡調査を行う予定である。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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事により被験者の回復に努める。また、本臨床研究は臨床研究補償保険に加入しており、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	また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、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)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究における治療などにかかる費用は兵庫医科大学および大阪大学医学部付属病院が負担する。 本臨床研究に関しては特定の企業などの資金提供を受けていないため、利益相反に係わる事項は生じない。</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>信州大学で実施されている自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復は、細胞をコラーゲンの担体に包埋して、関節を大きく切開して行う手術であるため手術侵襲が大きい。本研究は関節鏡視下で行うため手術侵襲が遙かに低く、担体も使わず、画期的である。</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)

- 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
- 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
- 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(別紙参照))
- 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

<本研究の概要>

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。

本研究の目的は、より手術侵襲の小さい方法の開発を計画した。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移植を行い、その関節軟骨修復への有効性・安全性を評価する事である。

<本研究の背景>

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柱移植法であるモザイクプラスチック、あるいは自己の関節軟骨を採取して培養後に損傷軟骨部に移植する培養軟骨細胞移植法が行われるようになってきた。両方法とも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。培養軟骨細胞移植法においては、移植した組織が

周囲の関節軟骨や軟骨下骨との間で強固に結合するかは不明である。

我が国において、いくつかの施設で細胞移植による関節軟骨修復の臨床研究が行われているが、一部組織での小さな研究である。

我々は14年前から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を開始し、これまでに45関節に移植し、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報告した。しかしながら従来の方法では関節を切開するために手術侵襲が大きいと言う問題がある。そこで関節鏡で行え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修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。

より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治療をへて保険収載される道が開けやすいと考える。

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
対照群40例、細胞移植群40例（参加全施設合計）

<主要評価項目>

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

<副次評価項目>

MRI、単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、血清ケラタン硫酸値
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

<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：血清KS値を含む

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