

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 12月 4日

厚生労働大臣 殿

|      |                  |   |
|------|------------------|---|
| 研究機関 | 所在地              | 大阪府大阪狭山市大野東 377 番の 1  |
|      | 名称               | 近畿大学医学部   |
|      | 研究機関の長<br>役職名・氏名 | 近畿大学医学部長・楠 進  |

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 | 近畿大学医学部整形外科・教授<br>・赤木 将男  |

## 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12月4日   |
| 実施施設及び研究責任者  | 実施施設：近畿大学医学部<br>研究責任者：赤木 将男  |
| 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年間の被験者登録期間とし、5年間の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、骨髄間葉系細胞を培養する。必要細胞数まで増やしたら、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。  |

近畿大学医学部付属病院



麻酔下に腸骨から  
骨髓液30mlを採取



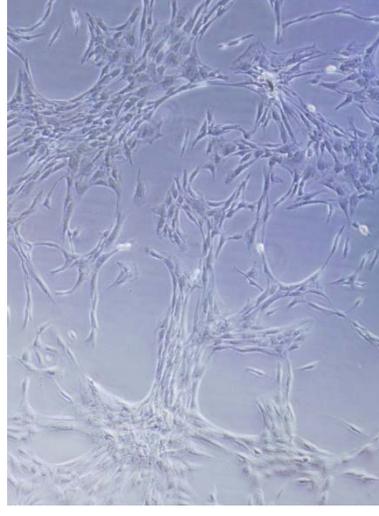
自己末梢血

近畿大学高度先端総合医療センター  
細胞培養施設



輸送

無菌環境(CPC)での細胞培養

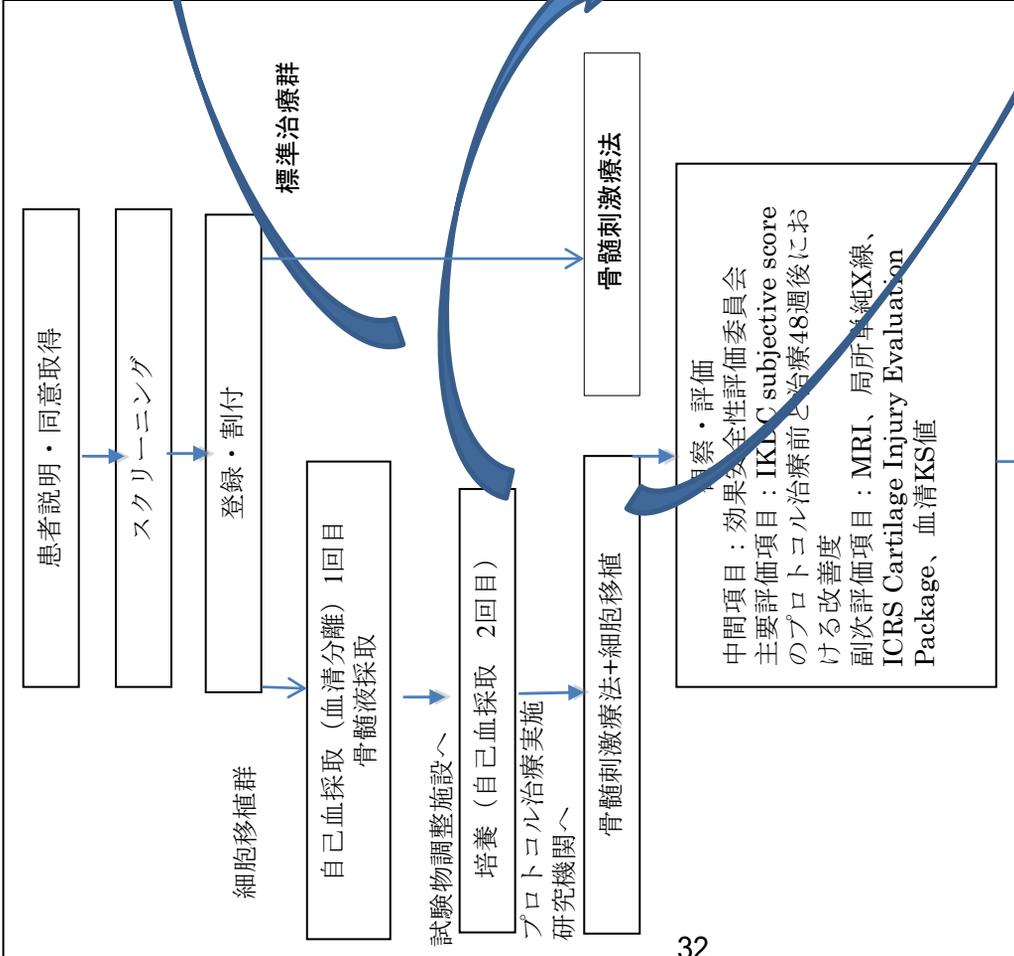


患者さんの骨髄から取り出した細胞

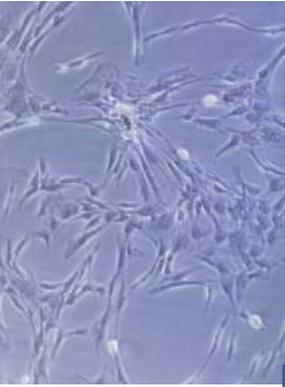
輸送



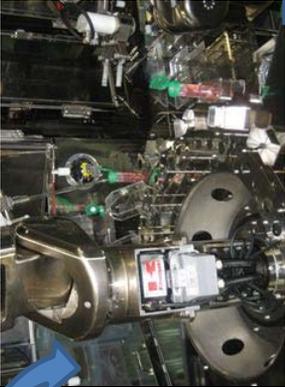
関節鏡視下に、傷んだ部分へ細胞を移植



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20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     | 近畿大学医学部  |  |  |
|                            | 所在地    | 〒589-8511<br>大阪府大阪狭山市大野東 377 番の 1  |  |  |
|                            | 電話番号   | 072-366-0221   |  |  |
|                            | FAX 番号 | 072-366-0206   |  |  |
| 研究機関の長                     |        |  |  |  |
|                            | 役職     | 近畿大学医学部長   |  |  |
|                            | 氏名     | 楠 進  |  |  |
| 研究責任者                      |        |  |  |  |
|                            | 所属     | 近畿大学医学部整形外科  |  |  |
|                            | 役職     | 教授   |  |  |
|                            | 氏名     | 赤木 将男  |  |  |
|                            | 連絡先    | Tel/Fax  | Tel : 072- 366 - 0221 /Fax : 072-366 -0206 |  |
|                            |        | E-mail   | makagi @ med.kindai.ac.jp                  |  |
|                            | 最終学歴   | 京都大学医学部  |  |  |
|                            | 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     |  |  |  |
| 臨床研究の目的・意義                 |        | <p>本臨床研究の意義は、膝関節軟骨欠損症患者を対象とした骨髄刺激法+自己骨髄間葉系細胞関節内注入法の安全性と、骨髄刺激法単独と比較した有効性を明らかにし、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。この治療法の確立により本治療法が先進医療（もしくは高度医療）として承認され、これまで有効な治療法が無かった本疾患に悩まされる患者全てに適応されることを目標とする。</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> <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<br/>(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。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。</li> <li>5) 担当者自身が文書を用いて説明し、本人の文書による同意が得られている患者</li> <li>6) 本人が未成年の場合、本人に加え、親権者(両親)の文書による同意が得られている患者</li> </ol> |
| 臨床研究に用いるヒト幹細胞   |   |
| 種類              | 間葉系幹細胞を含むと考えられる間葉系細胞群   |
| 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 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自己末梢血液採取(細胞移植群のみ)<br/>プロトコル治療実施研究機関(近畿大学医学部附属病院整形外科)で約400mLの自己末梢血液採取を行い、血清を分離凍結後、試験物調製施設に輸送する。必要に応じて、1回目の自己血採取の1週間後(細胞培養開始後)にも、同様の手順で2回目の自己血清採取並びに試験物調製施設への輸送を行う。</li> <li>2. 骨髄液の採取(細胞移植群のみ)<br/>プロトコル治療実施研究機関で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い、直ちに血液搬送用クーラーボックスに保存して試験物調製施設に搬送する。温度変化はクーラーボックスに設置された温度計でチェックして記録する。</li> <li>3. 細胞、血清の調製(細胞移植群のみ)<br/>試験物調製施設(近畿大学医学部高度先端総合医療センタ</li> </ol>  |

|            |  |   |
|------------|--|---|
|            |  | <p>一再生医療部)の使用に関する教育訓練を受けたプロトコル治療実施研究機関調製担当者が、試験物調製施設の試験物調製担当者と共に、施設で定められた手順書に従い、細胞及び血清の調製を行う。培養液に15%自己血清を加える。</p> <p>運び込まれた骨髄液約30mLに培養液を加えT-75フラスコで培養する。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して、T-75フラスコに播種する。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する。</p> <p>4. 試験物の搬送 (細胞移植群のみ)</p> <p>調製済みの試験物を搬送用クーラーボックスに入れて試験物調製施設からプロトコル治療実施研究機関に搬送する。温度変化はクーラーボックスに設置された温度計でチェックして記録する。</p> <p>5. 骨髄刺激法、及び骨髄間葉系細胞の移植手術 (入院)</p> <p>搬送された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。関節鏡手術を施行し関節軟骨欠損部を確認、同部に骨髄刺激法を施行する。試験物を関節内に注入し、創部を縫合し手術を終了する (標準治療群では、骨髄刺激法の施行のみ)。術後は抗菌薬を投与して感染予防を行なう。</p> <p>詳細は別紙記載。</p> |
|            | 調製 (加工) 工程   | 有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>  |
|            | 非自己由来材料使用  | 有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/> 動物種 ( )  |
|            | 複数機関での実施   | 有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>  |
|            | 他の医療機関への授与・販売  | 有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>  |
| 安全性についての評価 | <p>最終製造物 (培養細胞) の中間培養液を検体とし、無菌検査、エンドトキシン否定試験、マイコプラズマ否定試験を実施する。</p> <p>被験者については、血清、骨髄血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、本研究計画副統括責任者である脇谷らがこれまで行った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。</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今回のプロトコル治療は、これまでに行われた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（骨髄液採取、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。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<br/>標準治療を対照とする多施設共同、非盲検、無作為化、並行群デザインの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<br/>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）<br/>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<br/>本研究における治療とは、「1) 骨髄液採取」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<br/>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。<br/>2) 関節鏡視下骨髄刺激法と自己骨髄間葉系細胞移植</p> <p>V. 併用療法<br/>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</p>   |

|                       |  |
|-----------------------|--|
|                       | <p>支持治療は特に指定しない。</p> <p>VII. 後療法</p> <p>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。</p> <p>1) 術直後から膝装具をあて安静とする。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>1) MRI</p> <p>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。</p> <p>施行時期は術後 6 週、24 週、48 週とする。</p> <p>2) 局所単純 X 線</p> <p>KL (Kellgren-Lawrence) グレードを測定する。</p> <p>3) Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score : KOOS</p> <p>QOL、臨床症状、及び機能評価の評価を行う</p> <p>4) 血清 KS 値</p> <p>5) 有害事象</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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> |
| 被験者等に関するインフォームド・コンセント |  |
| 手続き                   | 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  |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | <p>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。</p>   |
| 説明事項  |  | <p>①臨床研究の目的<br/>②臨床研究の意義<br/>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<br/>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<br/>⑤代諾者からの同意取得の必要性<br/>⑥治療の方法（研究対象者として選定された理由 等）<br/>⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合<br/>⑧他の治療方法<br/>⑨個人情報の取扱い<br/>⑩研究結果の提供<br/>⑪研究成果の公表<br/>⑫費用負担に関すること<br/>⑬臨床研究の資金源<br/>⑭知的財産権等の帰属<br/>⑮補償の有無<br/>⑯研究終了後の対応<br/>⑰試料（資料）の保存・保存期間及び使用方法<br/>⑱臨床研究の開示<br/>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）</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等とする臨床研究の場合</p> |  |  |
| 研究が必要不可欠である理由                                     |  | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p> |

|                          |              |  |
|--------------------------|--------------|--|
|                          |              | 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>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>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。</p> <p>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とも合わせ、必要に応じて臨床研究を中止等の対処を行う。</p> |
| 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。  |
| 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賠償責任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、臨床研究賠償責任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   |

|                           |                                     |  |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
|                           |                                     | 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<br>(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                  | 本研究に必要な経費は奨励寄付金、校費より支出する。当該臨床研究に関与する者と、資金を提供する者又は試験物提供者との間に開示すべき利益相反はない。   |
|                           | ② 既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 | 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。 |
|                           |                                     |  |

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○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：倫理審査委員会議事録および倫理審査委員名簿）
- 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い。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、近年、長期的に評価すると、変形性関節症の原因と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しいと考えられる。

骨髄間葉系細胞移植の利点は、1)細胞を採取し増殖させた状態で移植できること、2)正常軟骨を傷つける必要性がないこと、3)軟骨だけでなく軟骨下骨の修復も期待できることから、正常自家軟骨組織あるいは軟骨細胞を用いる方法に比して良好な骨軟骨修復が期待できる。しかし従来の方法では、関節を大きく切開しなければならず、手術侵襲が大きいという問題があった。

本研究の意義は、より手術侵襲の小さい方法を開発し、その有効性を証明することにある。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、関節軟骨修復への有効性と、手技および方法の安全性を評価することを研究の目的としている。

#### <本研究の背景>

変形性膝関節症を有する患者は、現在我が国に1000万人以上存在すると考えられており、高齢社会の進行に伴ってさらに患者数の増加が予期される、社会的に重要な疾患である。近年の研究により、変形性関節症の多くは、前段階として生じた軟骨損傷に由来すると考えられるようになってきた。例えば、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至ると考えられている。すなわち、関節軟骨損傷の修復に有効な方法があれば、長期的、間接的に変形性関節症患者の削減につながると考えられる。

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存在しない。従来、軟骨損傷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、軟骨下骨の一部を削り出血を誘引することで、骨髄中の間葉系細胞を軟骨損傷部に動員し、修復を期待する方法である。しかし、骨髄刺激法により再生されるのは線維性軟骨（正常な関節軟骨は硝子軟骨）であり、本来の軟骨組織とは物性が異なる。そこで近年では、硝子軟骨による修復を目指して、関節軟骨組織の非荷重領域より、骨軟骨組織を採取して損傷部を補うモザイクプラスチック、あるいは培養軟骨細胞移植法が行われるようになってきた。しかしながら、両法ともに正常軟骨組織の採取を要するため、新たな軟骨障害を惹起する可能性を否定できない。実際、軟骨の採取部位として頻用される大腿骨遠位外側の関節面においても、荷重部相応の膝関節圧が生じているという報告がある。さらに、モザイクプラスチックでは欠損部の拡大に伴い大量の骨軟骨柱を必要とするため、同法で対応できる欠損の

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技術的な難しさに加え、骨軟骨柱の間隙は数年経過しても残存するという問題も指摘されている。培養軟骨細胞移植法においては、移植組織と周囲の関節軟骨あるいは軟骨下骨との間との結合性が不明である。

これらに代わる方法として、自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復が提案され、既に複数例の臨床研究が開始されている。しかしながら、従来の方法では関節を大きく切開しなければならないという手術侵襲の問題があった。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>

本研究の目的は、手術侵襲の小さい、新規の関節軟骨欠損修復治療法を開発し、その有効性を実証することである。

正確かつ客観的な臨床研究を行うため、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。

本法の有用性が明らかになれば、企業治験を経ていずれ保険収載されるという、新規治療法の普及につながると考える。多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現時点で有効な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の福音となるだけでなく、将来の変形性関節症患者の削減にもつながるため、本研究の意義はきわめて大きいと考えられる。

#### <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