


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成25年 1月21日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3	
	名称	広島大学病院	082-257-1551 (電話番号) 082-257-5909 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	広島大学病院長	茶山 一彰



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。

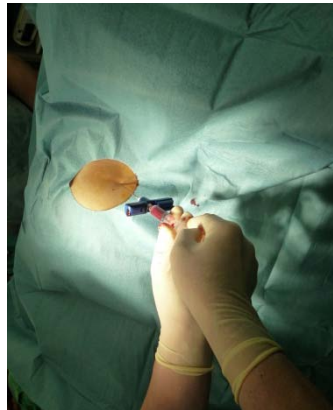
記

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	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科学・教授・越智光夫

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25年1月21日
実施施設及び研究責任者	実施施設：広島大学病院 研究責任者：越智光夫
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、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。

病院施設



麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取



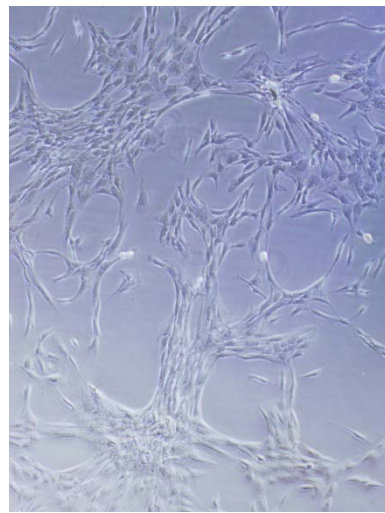
自己末梢血

細胞培養施設



搬送

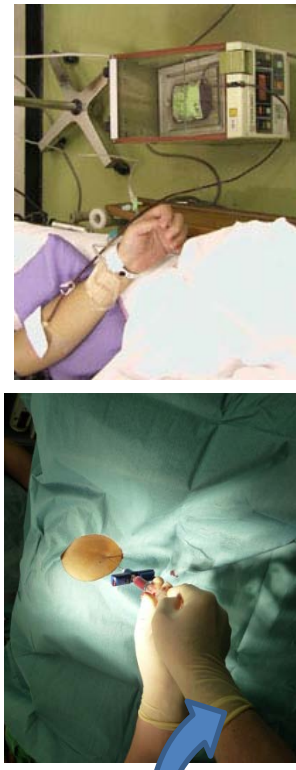
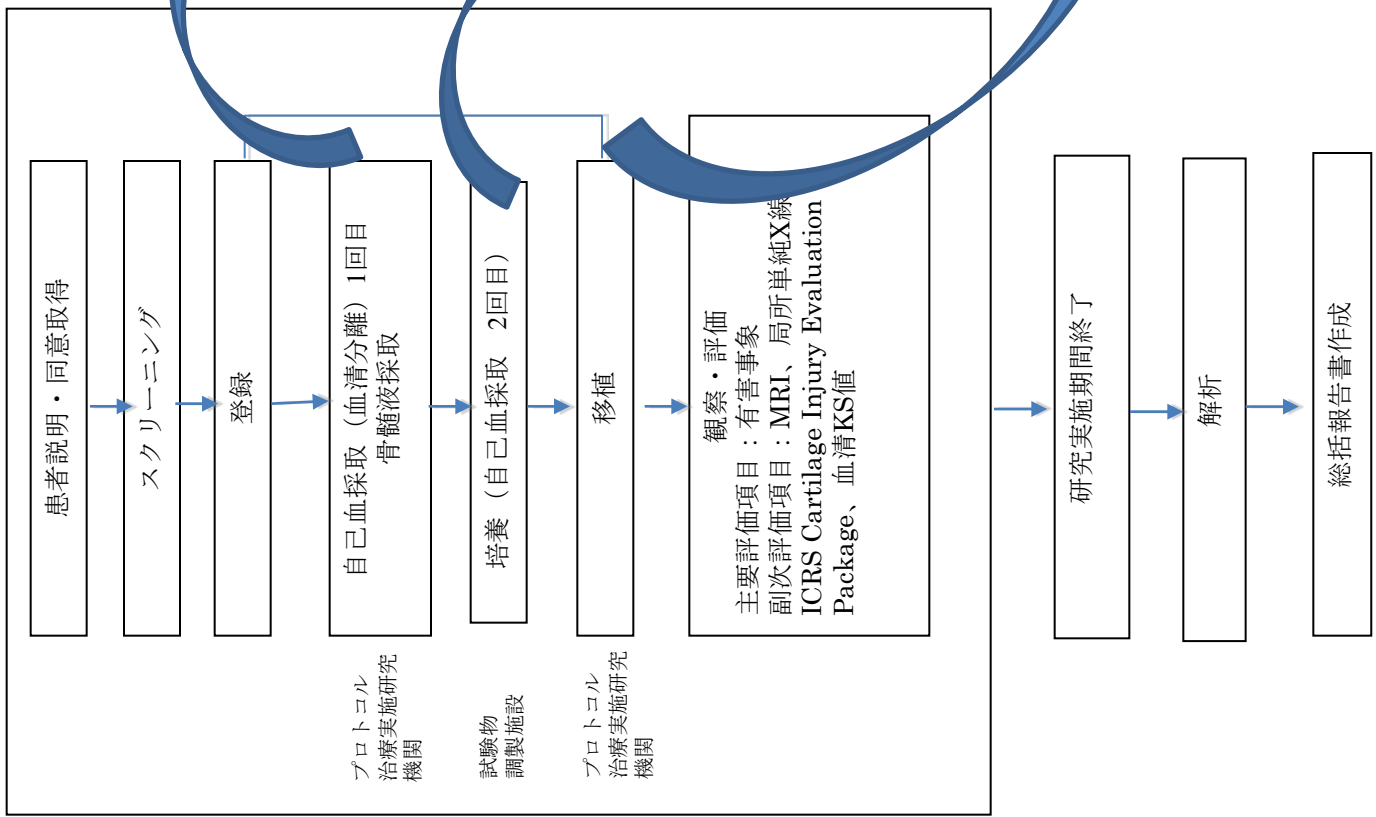
CPCで細胞培養



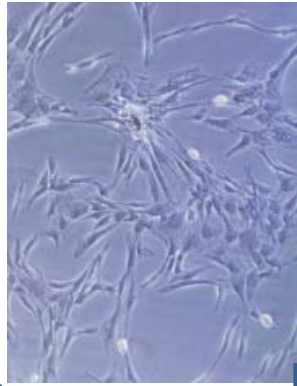
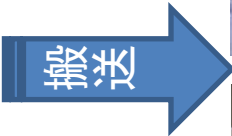
搬送



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	広島大学病院		
	所在地	〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3		
	電話番号	082-257-1551		
	FAX 番号	082-257-5909		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	茶山 一彰 印		
研究責任者				
	所属	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科学		
	役職	教授		
	氏名	越智 光夫 印		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 082-257-5233 /Fax : 082-257-5234	
		E-mail	ochim@hiroshima-u.ac.jp	
	最終学歴	広島大学医学部医学科		
	専攻科目	整形外科学		
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	大阪大学医学部附属病院 未来医療センター		
	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		
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	センター長		
	氏名	吉峰 俊樹		
臨床研究の目的・意義		<p>本研究の目的：</p> <p>本臨床研究の目的は、関節鏡下に、骨髄刺激法と自己骨髄間葉系細胞移植を併用した新たな関節軟骨欠損修復法の長期（48 週）の安全性と有効性を、標準的治療である骨髄刺激療法単独と比較し、有効性において優れており、安全性において非劣性であると推定可能であるか否かを明らかにすることである。</p>		

	<p>本研究の意義：</p> <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。このことは最終的には膝関節軟骨欠損症患者の生活の質（QOL）の向上に大きく寄与することが期待される。</p>
<p>臨床研究の対象疾患</p>	
<p>名称</p>	<p>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</p>
<p>選定理由</p>	<p>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らないためである。変形性関節症では関節内の環境が変化している可能性があるために本臨床研究の対象からは除外する。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>選択基準</p> <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"> 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 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) 3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者 4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者 5) 本人の文書による同意が得られている患者 <p>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> <p>除外基準</p> <p>以下のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本臨床研究への登録より2ヶ月以内に前十字靭帯、後十字靭帯いずれか、もしくは両方の靭帯再建術を施行された患者 2) 活動性の癌を有する患者 3) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある患者、又は授乳中

	<p>の患者及び本臨床研究中に妊娠を希望する患者</p> <p>4) 感染症を有する患者 (HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性)</p> <p>5) 精神疾患を有する患者</p> <p>その他、本臨床研究への参加を研究責任者又は研究分担者が不適当と判断した患者</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	自己骨髄間葉系細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 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>1.自己末梢血液採取 (細胞移植群のみ)</p> <p>プロトコル治療実施研究機関で約400mLの自己末梢血液採取を行い、血清を分離する。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を行う。</p> <p>2.骨髄液の (細胞移植群のみ)</p> <p>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う。</p> <p>3.細胞、血清の調製 (細胞移植群のみ)</p> <p>プロトコル治療実施研究機関調製担当者が、施設で定められた手順書に従い、細胞および血清の調製を行う。培養液に15%自己血清を加える。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製し、そこにヒアルロン酸を加え攪拌する。</p> <p>4.骨髄刺激法、及び骨髄間葉系細胞の移植手術 (入院)</p> <p>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>
調製 (加工) 工程	<input checked="" type="radio"/> 有・無
非自己由来材料使用	有・ <input checked="" type="radio"/> 無 動物種 ()
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有・無

	他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
安全性についての評価	<p>安全性評価項目</p> <p>培養で得られた自己骨髄間葉系細胞の安全性を確保するため、出荷 3～5 日前の培養上清を検体とした無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を実施する。また出荷時には、細胞生存率、および FACS 解析による CD44、CD105 陽性細胞率を検査する。</p> <p>非臨床安全性試験</p> <p>1. 染色体検査</p> <p>これまでに大阪市立大学にて患者由来で通常の培養期間を超えた骨髄間葉系幹細胞の染色体検査を行い、染色体異常がないことを確認している。</p> <p>2. 生体内での造腫瘍性について</p> <p>これまでに大阪大学において、WHO の基準に則り、免疫不全マウスの皮下にヒト骨髄間葉系幹細胞を移植して 3 週、12 週で評価を行い、腫瘍形成がないことを確認している。</p>	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<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¹⁻⁴⁾。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^{5, 6)}。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。</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、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（骨髄液採取、末梢血約400μL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>関節軟骨損傷は、治療をせずに放置すると変形性関節症への進行</p>	

が加速される。特に、未成年者は発症後の余命が長く、また活動性も高いために、関節軟骨損傷による変形性関節症進行への危険性が高いと考えられる。例えば、30歳前後で関節軟骨損傷から変形性膝関節症を発症した場合は、社会生活をしていく上で障害が大きくなると考えられる。その上、30歳前後の変形性膝関節症に対する治療法はほとんどないのが実情である。変形性関節症に対する人工関節置換術は、一般的には60歳以上が適応となる。そのため、未成年者の関節軟骨損傷は早いうちに修復しておくべきであり、治療の必要性は年齢が若いほど高いと考えられる。

また、スポーツ傷害としての関節軟骨損傷は、前十字靭帯患者の分布を参照すると、男女ともに10歳代後半に多いと考えられる。従って、比較対象の限られる本臨床研究において、10歳代後半を対象に含めることが症例集積の面からも重要である。

細胞治療を未成年者へ適用した際の安全性の面に関しては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に我々が行った臨床研究で、4例の未成年者への骨髄間葉系細胞移植を臨床研究として実施した経験があり（平均年齢13.5歳、平均経過期間5年）、これら実施症例全例において有害事象を認めていない。

一方、高齢者については人工関節置換術という確立された方法があるため、上限は70歳とした。

これまでに実施した前臨床試験、臨床試験及びその結果の要約

1) 家兎自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., 1994)

家兎の脛骨近位部より骨髄液を採取し、接着細胞を培養増殖した。家兎の膝関節大腿骨内顆荷重部に6×3×3mmの骨軟骨欠損を作成し、自己骨髄間葉系細胞1×10⁶個をコラーゲン・ゲルに包埋して欠損部に充填した。

移植2週間後、骨軟骨欠損部の全域がトルイジンブルー異染性の硝子軟骨様組織で埋められた。その後、骨髄側から軟骨細胞の肥大化、血管の侵入により骨に置換された。24週後には軟骨下骨は完全に修復され、関節腔に面した部分のみが修復軟骨として残った。その修復軟骨は周囲の正常軟骨と比べやや菲薄化していた。移植された細胞は移植部で軟骨に分化し、その後、骨髄に面した部分から肥大軟骨細胞化し吸収され、骨に置換された。関節腔に面した部分は、関節腔からの因子あるいは力学的要因により軟骨のまま維持されたと考えられる。家兎の実験系において骨髄間葉系細胞移植で骨軟骨欠損の修復が促進さ

れることが明らかになったため、この方法をヒトの関節軟骨欠損の治療に応用した。

2) ラットにおける関節軟骨欠損の骨髄間葉系幹細胞による修復 (Nishimori M, et al., 2006)

ラットを用いて、自己骨髄間葉系細胞を関節内注入し、関節軟骨欠損修復を検討した。60匹のラットに2mm×2.5mmの骨軟骨欠損を作成した。4週間後、18匹をコントロール群としPBSのみ関節内注射した。18匹をdrilling群とし、4週間前に作成した欠損部に直径1mmのdrilling (骨髄刺激) を施行した。18匹を細胞移植群とし、drilling施行後にGFPラットから採取した 1×10^6 個の骨髄間葉系細胞を移植した。残りの6匹は慢性欠損群とした。12週まで経過観察し、組織学的に比較した。細胞移植群の修復軟骨の表面はスムーズであり、外観は正常軟骨とほぼ同様であった。組織学的スコア評価においても、細胞移植群は他の2群に比較し有意に正常軟骨に近い組織による修復が得られた。また、細胞移植群では移植後4週までGFP陽性細胞が軟骨欠損部に確認された。

3) ミニブタモデルを用いた広範軟骨欠損に対する自己間葉系幹細胞移植療法 (Lee KB, et al., 2007)

軟骨欠損を作成したミニブタに対し、自己腸骨稜から採取した間葉系幹細胞 (MSC) を増殖培養し、欠損軟骨に移植し修復を検討した。対照群としてヒアルロン酸注入群、生理食塩水注入群を設けた。肉眼所見は、MSC移植群では、欠損部の著明な修復が認められた。修復組織はガラス軟骨様であり、周囲正常軟骨と一体化し、表面はなめらかで、十分な厚さを示した。ヒアルロン酸注入群では、欠損部はある程度、非ガラス軟骨により部分的に修復されたが、周囲との境界は明瞭で、表面が不均一であった。生理食塩水注入群では、欠損部の修復は認められなかった。MSC移植群では、組織学的にも欠損軟骨の修復が認められた。CFDA-SEで標識したMSCを移植した結果、移植したMSC細胞は新生軟骨に存在するのが確認された。Wakitani組織学的評価指数を用いた組織学的gradingでは、MSC移植群、ヒアルロン酸注入群、生理食塩水注入群の3群間に有意差が認められた ($p < 0.001$, Kruskal-Wallis test)。

4) 骨髄由来間葉系幹細胞関節内注入後の損傷組織への移動性及

び組織再生の検討 (Agung M, et al., 2006)

Green rat (GFP 遺伝子組み換え Sprague-Dawley (SD) ラット) の骨髄細胞を 1×10^6 個、または 1×10^7 個を、前十字靭帯切断、内顆軟骨欠損、及び内側半月板切除を作成した SD ラットの膝関節に注入し、損傷組織への移動性及び組織再生を検討した。注入後 4 週時点で、 1×10^6 個注入群では GFP 陽性細胞は前十字靭帯切断部のみに認められたが、 1×10^7 個注入群では前十字靭帯切断部のみならず、内顆軟骨欠損部及び内側半月板切除部にも GFP 陽性細胞が認められ、組織修復に寄与している像が認められた。このことから、関節内注射細胞数が多い方が、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が示唆された。

5) ヒト自己骨髄間葉系細胞移植による膝蓋骨軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., 2004)

2 例の膝蓋骨軟骨欠損患者に対して自己骨髄間葉系細胞移植を行った。対象症例は 44 才男性と 26 才女性であった。手術の約 3 週間前に腸骨稜から骨髄液を採取し、接着細胞を増殖させた。軟骨欠損部の軟骨下骨を薄く削除 (abrasion) したのちに、ゲルに包埋した細胞を置き、その上を自己骨膜の cambium layer を移植細胞側にして縫合した。2 例とも術後 7-8 週で関節鏡を施行し修復組織の再生を確認し、臨床症状の改善は顕著であった。移植前は杖なしには歩行困難であったが、移植後 12 年と 10 年の現在、疼痛なく杖なし歩行はもちろん、走ることも可能であり、両患者とも非常に満足している。

6) ヒト自己骨髄間葉系細胞移植による変形性膝関節症関節軟骨欠損修復 (Wakitani S, et al., 2002)

変形性膝関節症患者の関節軟骨欠損修復を試みた。24 例の内側型変形性膝関節症患者で高位脛骨骨切り術の適応のある患者を対象とした。女性 15 例、男性 9 例、手術時年齢は 49 歳から 70 歳、平均 63 歳であった。チャンレー型創外固定を用いた高位脛骨骨切り術を行い、同時に 12 例に対しては自己骨髄未分化間葉系細胞移植を行い、12 例に対しては細胞移植を行わずコントロール群とした。細胞移植群では、手術の約 3 週間前に本人の腸骨より骨髄液を採取し、接着細胞を増殖させた。高位脛骨骨切り術と同時に大腿骨内顆の軟骨欠損部の硬化した軟骨下骨を abrasion した後、培養した細胞を包埋したコラーゲン・ゲルを移植し、自己骨膜の cambium layer を移植細胞側にして縫合した。コントロール群では細胞の

	<p>入っていないコラーゲン・ゲルを入れる以外は同様の手術を施行した。術後3日目よりCPMを開始し、平均6.8週後に創外固定の抜去時、その後平均41.8週後のステイプル抜去時、関節鏡を施行し、修復組織の観察を行った。</p> <p>非荷重位平均大腿脛骨角は術前の181度を術後170度に矯正した。臨床成績はHospital for Special Surgery knee-rating scaleで評価し、術前と術後約16カ月で比較した。細胞移植群は術前65.0点が術後81.3点に、コントロール群は術前66.3点が術後79.2点に、いずれも有意に改善したが、両群間で改善度に有意差はなかった。抜釘時、同意が得られた症例で関節鏡を施行し、鏡視下及び組織学的に修復組織を評価した。移植後6.7週では、修復組織を覆った骨膜は残存していたが、一部剥がれている症例もあった。その下の修復組織は白色で柔らかく、組織学的には一部に異染性を認めるのみであった。42週では骨膜組織は認められず、修復組織は6.7週より固いものの周辺の正常関節軟骨よりは柔らかく、また組織学的には異染性を全体に認め、一部硝子軟骨様であった。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>試験デザイン</p> <p>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>目標登録被験者数、被験者登録期間</p> <p>目標登録被験者数：標準治療群 40例 細胞移植群 40例 計 80例 (中間評価は、細胞移植群5例登録後、6週間の観察終了時)。</p> <p>被験者登録期間：3年(本実施計画が承認され、研究機関の長の実施許可が通知された日をそれぞれの参加研究機関の研究開始日とし、それから3年間、患者登録を受理する)</p> <p>評価項目</p> <p>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>副次評価項目：MRI、局所単純X線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、血清KS値、有害事象</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続き</p>	<p>1) 被験者の選定及び適格性判定</p>

		<p>研究責任医師及び分担医師は、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を有する者を対象とし、「選択基準」及び「除外基準」に基づく検査を実施して、適格性を判定する。</p> <p>2) 同意取得</p> <p>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。</p>
説明事項		<p>以下の項目について説明する。（別添「同意説明文書参照」）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. この臨床研究への参加について 2. 臨床研究の目的、意義 3. 臨床研究の実施機関 4. この臨床研究に参加していただける方の基準 5. この臨床研究に参加していただけない方の基準 6. 臨床研究の方法 7. 予想される利益 8. 予想される不利益 9. 臨床研究の費用について 10. 健康被害に対する補償等 11. プライバシーの保護 12. 連絡先および相談窓口
<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>関節軟骨損傷は、治療をせずに放置すると変形性関節症への進行が加速される。特に、未成年者は発症後の余命が長く、また活動性も高いために、関節軟骨損傷による変形性関節症進行への危険性が高いと考えられる。変形性関節症に対する人工関節置換術は一般的には60歳以上が適応で、30歳前後の変形性膝関節症に対する治療法はほとんどないのが実情である。そのため、未成年者の関節軟骨損傷は早いうちに修復しておくべきであり、治療の必要性は年齢が若いほど高いと考えられる。また、スポーツ傷害としての関節軟骨損傷は、前十字靭帯患者の分布を参照すると、男女ともに10歳代後半に多いと考えられる。従って、比較対象の限られる本臨床研究において、10歳代後半を対象に含めることが症例集積の面からも重要である。</p> <p>細胞治療を未成年者へ適用した際の安全性の面に関しては、厚生</p>

		<p>労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に我々が行った臨床研究で、4例の未成年者への骨髄間葉系細胞移植を臨床研究として実施した経験があり（平均年齢13.5歳、平均経過期間5年）、これら実施症例全例において有害事象を認めていない。</p>
	<p>代諾者の選定理由</p>	<p>親権者</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>有害事象について</p> <p>重篤な有害事象の定義</p> <p>「重篤な有害事象」とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、重篤か否かを判定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡 2. 死亡につながる恐れのあるもの 3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの 4. 障害 5. 障害につながるおそれのあるもの 6. 1~5に準じて重篤なもの 7. 後世代における先天性の疾病または異常 <p>有害事象の評価</p> <p>臨床研究の実施中に観察された有害事象は、「9. 観察・検査項目とスケジュール」に定めたスケジュールに基づき評価する。有害事象の重症度は NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC-AE Ver4.0 日本語版) に基づいて決定する。</p> <p>有害事象発現時の対応</p> <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、</p>

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。

予想される有害事象

- 1) 感染
- 2) 関節内出血
- 3) 癒着による可動域制限
- 4) 骨軟骨腫の発生
- 5) 歩行障害

有害事象への対処

- 1) 必要に応じて、抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤にて治療を行う。場合によっては関節鏡視下洗浄術を施行する。
- 2) 必要に応じて止血処置を行う
- 3) リハビリテーションで可動域訓練を行い、改善が得られなければ関節鏡視下癒着剥離術を行う。
- 4) 歩行障害等が生じる場合には、必要に応じて関節鏡視下切除術を施行する。
- 5) リハビリテーションを行う。

重大な事態発生時の対応

重大な事態の定義

重大な事態を以下に定義する。

- 1) 重篤な有害事象のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床研究全体の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有害事象
- 2) 類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情報のうち、効果安全性評価委員会にて本臨床研究の継続に大きな影響を与えると判断された重大情報

重大な事態の報告と対処

- 1) 対象となる被験者
重大な事態が発生した場合に、厚生労働大臣への報告対象となる症例は、該当する重大な事態が発生した全症例とする

(全登録症例のうち、試験物の移植手術が未施行の症例は除く)。

2) 報告手順

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく。

(1) 当該研究機関の研究責任者

効果安全性評価委員会にて重大な事態と判断された事象及び情報につき、当該研究機関の長及び総括責任者(事務局)に対して速やかに報告しなければならない。また、研究機関の長または総括責任者の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。

(2) 総括責任者

各研究機関の研究責任者から重大な事態が報告された場合には、研究機関の長及びすべての研究責任者に対し速やかにその旨を報告しなければならない。

また、総括責任者は、研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床研究の中止又は暫定的な措置を講ずることができる。

(3) 研究機関の長

① 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、その発生及び内容を速やかに厚生労働大臣に報告するとともに、原因の分析を含む対処方針について、速やかに倫理審査委員会の意見を聞き、当該研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会の意見を聞く前に、研究機関の長は、当該研究責任者に対し、中止又は暫定的な措置を講ずるよう、指示することができる。

② 研究機関の長は、①に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他のすべての研究機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知するとともに、本臨床研究に参加するすべての研究機関の長と共同で、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置の内容を、厚生労働大臣に報告する。

③ ②に掲げる、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を、本臨床研究に参加するすべての研究機関の長と共同で、厚生労働大臣に報告する。

臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も定期的な外来受診を促す。定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行う。
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行うこと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	
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>本臨床研究で、広島大学にて登録された症例の臨床研究実施にかかる費用は運営費交付金および競争的研究資金を充てるものとする。</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>本研究は骨髄間葉系幹細胞の関節注入による細胞移植治療であり、従来の細胞移植治療のように関節を展開せず、すべて関節鏡視下に治療を行うことから、低侵襲な細胞移植治療法である点において新規性がある。</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○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（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（別紙 3, 別添 2-5 施設運用に関する手順書, 別添 2-6 衛生管理に関する手順書）
- 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 4）
- 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 5）
- 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 6）
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同文書様式（別紙 7, 別紙 8, 別紙 9）

- その他（資料内容： 別添 1－1 研究実施計画書）
- その他（資料内容： 別添 2－2 製品標準書）
- その他（資料内容： 別添 2－3 試験物製造の手順書）
- その他（資料内容： 別添 2－4 使用する製剤類の品質保証書類）
- その他（資料内容： 別添資料① ICRS 分類）
- その他（資料内容： 別添資料② 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル）
- その他（資料内容： 別添 重篤な有害事象の報告書様式）
- その他（資料内容： 別添資料③ KOOS）
- その他（資料内容： 別添 症例報告書）

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。

本研究では、より手術侵襲の小さい方法の開発を計画した。本研究の目的は、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