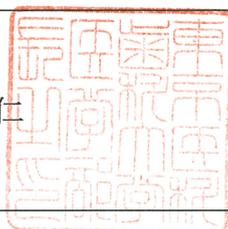


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 12 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
	名称	東京医科歯科大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 湯浅保仁



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
半月板縫合後の滑膜幹細胞による 治癒促進	大学院医歯学総合研究科 軟骨再生学 寄附講座教授 関矢一郎

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進
申請年月日	平成24年12月28日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東京医科歯科大学 医学部 研究責任者：関矢 一郎
対象疾患	膝半月板損傷
ヒト幹細胞の種類	自己滑膜由来間葉幹細胞
実施期間及び 対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録期間とし、対象症例数は5例。
治療研究の概要	安全性と有効性の評価を行う。関節鏡視下で半月板損傷に対し縫合術を行い、その際に滑膜を少量採取し、2週間培養する。関節鏡で観察しながら半月板縫合部に細胞浮遊液を10分間静置し、修復部に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Osiris Therapeutics 社は、2005 年より、半月板切除後の骨髄間葉系幹細胞を関節内注射する第 I / II 相臨床試験を行っていると言われるが、ほかには半月板障害に対する細胞治療の報告は承知していない。半月板全切除後に半月板の同種移植が欧米及び韓国で行われている。
新規性について	半月板損傷に対する細胞治療は日本では初めての試み。

研究の流れを示した図

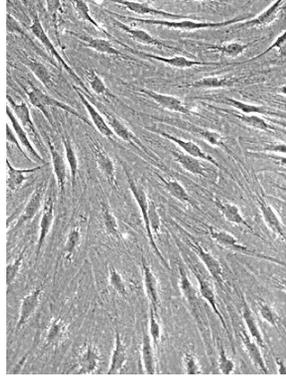
(2008年に開始した軟骨欠損・変性に対する再生医療)



外来手術で
滑膜採取



滑膜を
酵素処理



自己血清で
14日間培養



細胞浮遊液の静置



自己血採取



—本学細胞治療センター—

研究の流れを示した図

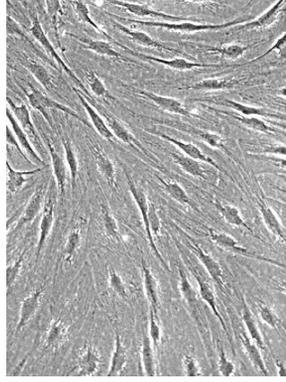
半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進



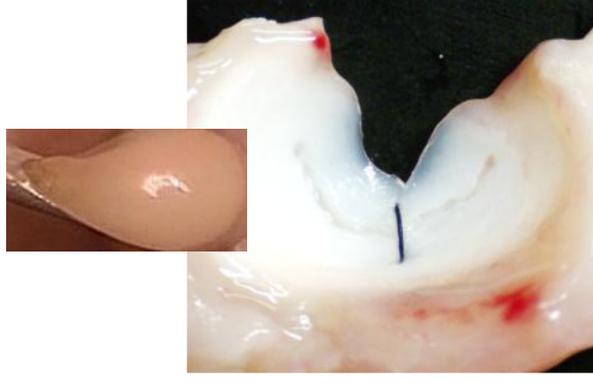
半月板縫合術
滑膜採取



滑膜を
酵素処理



自己血清で
14日間培養



半月板縫合部に
細胞浮遊液を静置



自己血採取



—本学細胞治療センター—

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進		
研究機関				
	名称	東京医科歯科大学医学部		
	所在地	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45		
	電話番号	03-3813-6111		
	FAX 番号	03-5803-4020(運動器外科学 研究室)		
研究機関の長				
	役職	医学部長		
	氏名	湯浅保仁		
研究責任者				
	所属	大学院医歯学総合研究科 軟骨再生学		
	役職	寄附講座教授		
	氏名	関矢一郎		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-5803-4020 /Fax : 03-5803-4020	
		E-mail	sekiya.orj@tmd.ac.jp	
	最終学歴	平成 12 年 東京医科歯科大学 大学院 医学研究科 卒業		
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		半月板損傷に対する半月板修復術の治療成績を向上させるために、自己滑膜間葉系幹細胞を移植する治療法の安全性と有効性を検討する。		

臨床研究の対象疾患		
	名称	膝半月板損傷
	選定理由	<p>半月板は膝関節の大腿骨と脛骨の間にある三日月状の線維軟骨であり、関節軟骨の衝撃吸収と荷重運動の安定性を保つ機能を有する。半月板を損傷すると、膝の不安定感、可動域障害、疼痛などの症状を呈し、労働、運動、日常生活動作に支障をきたす。半月板損傷に対する日本での唯一の温存術は修復術であるが、再断裂のリスクが高いため、修復術の適用は 10%以下である。また修復術の適応が限定されているにも関わらず、約 30%は再断裂する。半月板修復術の適応でない半月板損傷に対しては切除術が行なわれる。半月板損傷を長期間放置した場合や、半月板切除術が施行された場合では、失われた半月板機能を取り戻すことは既存の医療技術のもとでは不可能であり、早期に関節軟骨の変性をきたし不可逆的な膝機能障害を生じる。半月板機能不全は、変形性膝関節症のひとつの原因であり、日本では有症状の変形性膝関節症患者が約 1000 万人と推定されている。以上のことから、損傷した半月板を温存することは重要である。</p>
	被験者等の選定基準	<p>以下の基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> # 半月板損傷と診断される。 # 横断裂、水平断裂、複合断裂、変性断裂等で、一般的に半月板切除術の適応となるような断裂形態のもの。 # 半月板損傷の臨床症状(不安定感、可動域障害、関節水腫、疼痛)を呈している。 # 臨床症状に対し手術治療の適応がある。 # 半月板修復術が技術的に可能と考えられる。 # 本人の文書による同意が得られている。 <p>除外基準。</p> <p>以下のいずれかの項目に抵触する患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> # 活動性の感染がある。 # HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれかが陽性。 # 活動性の悪性腫瘍を有する。 # 抗生物質に過敏。 # 妊婦・授乳中。 # 糖尿病がある。 # 全身状態が悪い # その他、本臨床研究への参加を責任者又は分担者が不相当と判断される。

臨床研究に用いるヒト幹細胞																																																																																																																																																																
種類	自己滑膜由来の間葉幹細胞																																																																																																																																																															
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生体由来・死体由来																																																																																																																																																															
採取、調製、移植又は投与の方法	事前に自己血を採取し血清を分離・保存する。鏡視下で滑膜組織を採取し、酵素処理後、有核細胞を培養用ディッシュ上に播種し、自己血清を用いて接着細胞を14日間培養する。回収した細胞を輸液中に浮遊させ、鏡視下で半月板縫合部に細胞浮遊液を10分間静置する。細胞培養は本学細胞治療センターで、組織採取と細胞移植は手術室で行なう。																																																																																																																																																															
調製（加工）工程	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無																																																																																																																																																															
非自己由来材料使用	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無 動物種（ ）																																																																																																																																																															
複数機関での実施	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無																																																																																																																																																															
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無																																																																																																																																																															
安全性についての評価	<p>滑膜からの細胞調製に関して、採取日に無菌試験とPCRによるウイルス・マイコプラズマ検査、8日目に無菌試験、12日目にウイルス・マイコプラズマ検査、培養終了の14日目にエンドトキシン試験を行なう。さらに最終調整した細胞浮遊液の無菌試験、ウイルス・マイコプラズマ検査、エンドトキシン試験、染色体検査を行ない、一部を凍結保存することにより、問題が生じる場合の原因を明らかにする体制を整える。</p> <p>観察・評価・検査に関するスケジュールは下記の通りである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">観察・評価・検査日</th> <th>前観察</th> <th colspan="2">0日</th> <th>13日後</th> <th>2週後</th> <th>4週後</th> <th>6週後</th> <th>3か月後</th> <th>6か月後</th> </tr> <tr> <th>30日以内</th> <th>半月板縫合</th> <th>滑膜採取</th> <th></th> <th>細胞移植</th> <th>±1週</th> <th>±1週</th> <th>±1月</th> <th>±1月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全身所見</td> <td>血圧</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>脈拍数</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>体温</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">臨床検査</td> <td>血液</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>心電図</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">局所症状</td> <td>胸部X線</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>発赤</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>水腫</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>熱感</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">自覚症状</td> <td>可動域</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>VAS</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>KOOS</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">画像検査</td> <td>膝X線</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>膝MRI</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>	観察・評価・検査日	前観察	0日		13日後	2週後	4週後	6週後	3か月後	6か月後	30日以内	半月板縫合	滑膜採取		細胞移植	±1週	±1週	±1月	±1月	全身所見	血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	体温	○	○	○	○	○	○	○	○	臨床検査	血液	○		○		○	○	○	○	尿	○							○	心電図	○								局所症状	胸部X線	○								発赤	○		○		○	○	○	○	水腫	○		○		○	○	○	○	熱感	○		○		○	○	○	○	自覚症状	可動域	○		○		○	○	○	○	VAS	○				○	○	○	○	KOOS	○				○	○	○	○	画像検査	膝X線	○						○	○	膝MRI	○						○	○
観察・評価・検査日	前観察		0日		13日後	2週後	4週後	6週後	3か月後	6か月後																																																																																																																																																						
	30日以内	半月板縫合	滑膜採取		細胞移植	±1週	±1週	±1月	±1月																																																																																																																																																							
全身所見	血圧	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																							
	脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																							
	体温	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																																							
臨床検査	血液	○		○		○	○	○	○																																																																																																																																																							
	尿	○							○																																																																																																																																																							
	心電図	○																																																																																																																																																														
局所症状	胸部X線	○																																																																																																																																																														
	発赤	○		○		○	○	○	○																																																																																																																																																							
	水腫	○		○		○	○	○	○																																																																																																																																																							
	熱感	○		○		○	○	○	○																																																																																																																																																							
自覚症状	可動域	○		○		○	○	○	○																																																																																																																																																							
	VAS	○				○	○	○	○																																																																																																																																																							
	KOOS	○				○	○	○	○																																																																																																																																																							
画像検査	膝X線	○						○	○																																																																																																																																																							
	膝MRI	○						○	○																																																																																																																																																							

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p># 半月板を切除した野生型ラットの関節内に、ルシフェラーゼ遺伝子を導入したラット由来の滑膜間葉系幹細胞を移植して、3ヶ月観察した。細胞投与により半月板再生が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。</p> <p># 半月板を切除したウサギの関節内に、ウサギ滑膜間葉系幹細胞を移植して、6ヶ月観察した。細胞投与により半月板再生が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。</p> <p># 半月板を切除したブタの関節内に、ブタ滑膜間葉系幹細胞を移植して、3ヶ月観察した。細胞投与により半月板再生が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。</p> <p># 半月板断裂作成後縫合したブタの関節内に、ブタ滑膜間葉系幹細胞を移植して、2週後に観察した。細胞投与により半月板損傷の治癒が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。</p> <p># ノードマウスの皮下に 1000 万のヒト滑膜間葉系幹細胞を移植し、6ヶ月観察し、腫瘍化しないことを確認した。</p> <p># 2008 年より同様の方法で滑膜間葉系幹細胞を調整し、軟骨欠損部に移植する臨床研究を開始している。移植後 2 年以上経過した 10 例で、腫瘍化、ウイルス感染等の問題を生じていない。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p># 細胞調整に関して</p> <p>滑膜を採取する 1-3 日前に約 300mL 採血し、JMS 社製閉鎖式血清分離バッグを使用し、自己血清を約 80-120mL 用意する。</p> <p>手術室で半月修復術の際に、滑膜組織約 0.5g を採取する。</p> <p>本学細胞治療センターで Liberase 処理後、10% 自己血清添加 α MEM を使用して 14 日間培養する。TrypLE で滑膜間葉系幹細胞を回収し、アセトキープ 3G に浮遊させる。</p> <p>手術室で、関節鏡視下に、注射器を使用して半月板修復部に細胞浮遊液を 10 分間静置する。</p>

	<p># 臨床研究に関して</p> <ul style="list-style-type: none"> ・デザインの型 単施設、非対照試験 ・目標登録数 5例 ・登録期間 3年 <p>・滑膜細胞培養開始から滑膜間葉系幹細胞移植までをプロトコル治療と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後療法 従来の半月板修復術と同等とする。 <p>術後 可動域訓練。大腿四頭筋収縮運動。 下肢伸展挙上が可能であることを確認後、knee brace を使用して免荷歩行。疼痛のない範囲で荷重許可。</p> <p>2-4週 十分なROMの回復、大腿四頭筋の収縮が良好であること、疼痛が軽減していることを確認後、全荷重歩行。</p> <p>その後、両足ハーフスクワット訓練を開始し、30分のバランスのとれた歩行が可能となれば、片足ハーフスクワット訓練を行なう。10秒維持 x10回が可能となればジョギング開始。その後徐々に走力のレベルを高める。</p> <p>術後3か月は90度を超える屈曲位からの立ち上がり動作を禁止する。</p> <p>5-6ヶ月 スポーツ復帰。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> i. 経時的臨床症状項目
--	--

		<p>患肢の自覚的症狀評価について Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、Visual Analogue Scale (VAS)、IKDC subjective score を用いて、前観察、4 週、6 週、3 ヶ月、6 ヶ月に評価する。</p> <p>ii. MRI 画像診断による評価 半月板修復の程度に関して 3T の MRI を用いて前観察、3 ヶ月、6 ヶ月時に評価する。</p> <p>iii. 膝関節単純 X 線検査 関節裂隙、軟骨下骨、局所骨密度等に関して、前観察、3 ヶ月、6 ヶ月時に評価する。</p> <p>・ 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 6 週以内 プロトコル治療後の観察期間 6 ヶ月</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	担当医師は、被験者が試験に参加する前に説明文書を用いて十分に説明し、試験への参加について自由意志による同意書を本人から文書として得る。
	説明事項	研究の目的・方法について、試料等の保管と他の研究への利用について、予想される結果（利益・不利益）について、研究協力の任意性と撤回の自由について、個人情報の保護について、研究成果の公表について、及び費用についての説明をそれぞれ行なう。
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	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しなない。
	代諾者の選定理由	
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>有害事象発生の際には、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師の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。発生した有害事象に対しては、可能な限り追跡調査を行なう。</p> <p>研究者が重大な事態に遭遇する場合、直ちに研究責任者に報告をする。研究責任者は事態の全容を把握するとともに、すみやかに医</p>

		学部長に報告する。また適切かつ速やかに措置を講ずるとともに、その措置について医学部長に報告する。医学部長は厚生労働大臣に可及的早期に、事態の概要と措置について報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法		研究責任者は、臨床研究終了後も、安全性及び臨床効果判定の観点から、術後10年間は追跡調査を行なう。被験者に毎年1回は外来受診していただき、必要に応じてレントゲン・MRI・血液検査を行なう。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
	補償が有る場合、その内容	臨床試験中あるいは終了後に起こった本臨床試験と因果関係のない有害事象については、被験者に保険診療分（3割負担）の負担をお願いする。健康被害が臨床研究に関連しない医療行為に際しての過失等に起因すると判定される場合は、試験責任医師が加入する医師賠償責任保険による賠償を行う。健康被害が投与した細胞もしくはその投与方法など予見のできず、試験業務に起因すると判定される場合の患者に対する補償、および医療行為に相当しない試験業務に起因すると判定される場合の賠償は臨床研究保険により行う。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者から組織を採取し、体外で幹細胞を分離・増殖させ、同一被験者に幹細胞を戻す手順となるが、組織採取及び細胞移植を担当する者と、幹細胞を分離・増殖させる担当者を異なるように配置する。採取した組織は連結可能匿名化を行い、細胞培養者には被験者の名前、性別、年齢を知らせず、番号で細胞を管理する。番号のついた細胞は、細胞移植する担当者に渡され、保管するファイルをもとに、患者名を確認し、被験者に移植する。
	その他	①集積データ・解析データ これらのデータには、被験者のプライバシーに関連する個人情報は記載しない。 ②データの保管方法 データは施錠の上、保管する。
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 「再生医療の実現化プロジェクト 再生医療の実現化ハイウェイ」 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

	半月板損傷に対する細胞治療は初めての試みである。
--	--------------------------

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。

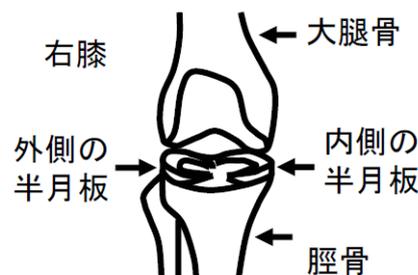
添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- 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： _____）
- その他（資料内容： _____）
- その他（資料内容： _____）

ヒト幹細胞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

研究題名：半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進

実施責任者： 東京医科歯科大学医学部
 大学院医歯学総合研究科
 寄附講座教授 関矢 一郎



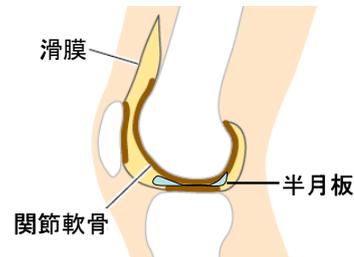
半月板は膝関節の大腿骨と脛骨の間にある三日月形の軟骨です。血行が周囲の 30%に限られ、細胞の密度が低く、体重によるストレスにさらされるため、損傷するとなおりにくい組織です。

半月板が損傷すると、膝の不安定な感じ、曲げ伸ばしの制限、痛みなどの原因となります。半月板損傷部の条件がよい場合は修復術を行い、半月板を残すことを目指します。しかし、修復術の適応となる損傷は限られ、また再断裂の問題があります。損傷を受けた半月板を切除すると半月板の症状は軽快しますが、関節の軟骨に負担がかかりやすくなるため長期間経過すると変形性関節症を生じる可能性が高くなります。



半月板損傷

関節の空間を裏打ちする膜を滑膜と呼びます。滑膜のなかには軟骨になりやすい幹細胞が存在します。私たちは半月板損傷に対する半月板修復術の適応を広げ、半月板修復術後に滑膜由来の幹細胞を移植する臨床研究を計画しています。この研究の目的はこの治療の安全性と、有効性を検討することです。



はじめに採血をしてご自身の血清成分を用意します。関節鏡視下で半月板損傷に対して修復術を行ない、同時に滑膜を約 0.5g採取します。酵素でばらばらにした後に、14 日間本学の細胞治療センターで培養を行ないます。約 5000 万細胞を回収し、細胞浮遊液にして、関節鏡で観察しながら修復部に 10 分間静置し、幹細胞を修復部に移植します。定期的に膝関節や全身の診察、血液や膝の MRI 検査を行ない、この治療法の安全性と有効性を検討します。

