

平成 25 年 4 月 18 日

大阪市立大学大学院医学研究科から申請のあった
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

大阪市立大学大学院医学研究科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
申請者：大阪市立大学大学院医学研究科 研究科長 石河修
申請日：平成 24 年 1 月 26 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1月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪市立大学大学院医学研究科 研究責任者：石川 修
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、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。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成24年2月、平成25年2月）

1) 第1回審議

①開催日時：平成24年2月29日（水）15:30～18:00

（第19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24年1月26日付けで大阪市立大学大学院医学研究科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：関節軟骨欠損）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

○ 「MRIの損傷面積 2 cm^2 以上」の損傷の定義を明示ください、また 2 cm^2 以上とする根拠をご説明下さい。

- 「MRIの矢状断と冠状断像から2次元画像を想定し、その面積が 2 cm^2 以上とします。本来ならどのような関節軟骨損傷も修復すべきと考えます。現在の一般的認識では 2 cm^2 以下の軟骨損傷はマイクロフラクチャー法で治癒する可能性が高いとされております。本研究ではマイクロフラクチャー法をコントロールとして比較しますので、 2 cm^2 以下は除外いたしました。」との返答を得た。

○ 投与にあたってヒアルロン酸を添加する意味を説明してください。

- 「我々の以前報告ではコラーゲングルに包埋し欠損部に骨膜で縫い付けておりましたが手術侵襲が大きいため、今回、手術侵襲の小さい方法の開発めざし、ヒアルロン酸に包埋して注入する方法を選択しました。動物実験で、ヒアルロン酸単独より、ヒアルロン酸+細胞移植群の方が修復

が良いと報告があり、参考にしました。」との返答を得た。

- 対象年齢ですが、70歳までとじていただいておりますが、人工関節は60歳以上に適応であるならば、今回の臨床研究の対象者は60歳未満になるのではないのでしょうか。
- 「60歳代でも変形性関節症では無く小さな軟骨損傷で人工関節置換術の適応のない患者さんがおられます(年齢60才以上+軟骨欠損=人工関節、ではないと思います)。そのような患者さんには軟骨修復術が必要であると考えます。」との返答を得た。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成25年2月6日(水) 16:00~18:30
(第24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24年1月26日付けで大阪市立大学大学院医学研究科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:関節軟骨欠損)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

- 語句の定義のなかの変形性関節症について「その多くは若年期の軟骨損傷に由来すると考えられる」については一般的な記載とは異なります。「若年期の軟骨損傷」との関係は「若年期の軟骨損傷はその原因の1つになると考えられている」という表現が妥当ではないのでしょうか。
- 「この表記に修正します。」との返答を得た。

2. 品質・安全性について

- 前臨床研究で中大動物における検討を行っていますか。

- 「ビーグル犬でのデータを示しました。」との返答を得た。

3) 第3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、大阪市立大学大学院医学研究科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た。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪市立大学大学院医学研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：関節軟骨欠損）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。

病院施設



麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取

自己末梢血

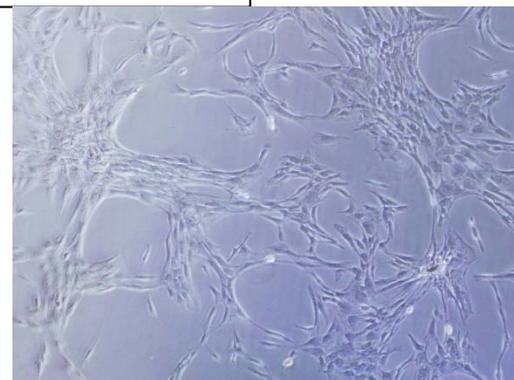
細胞培養施設

輸送



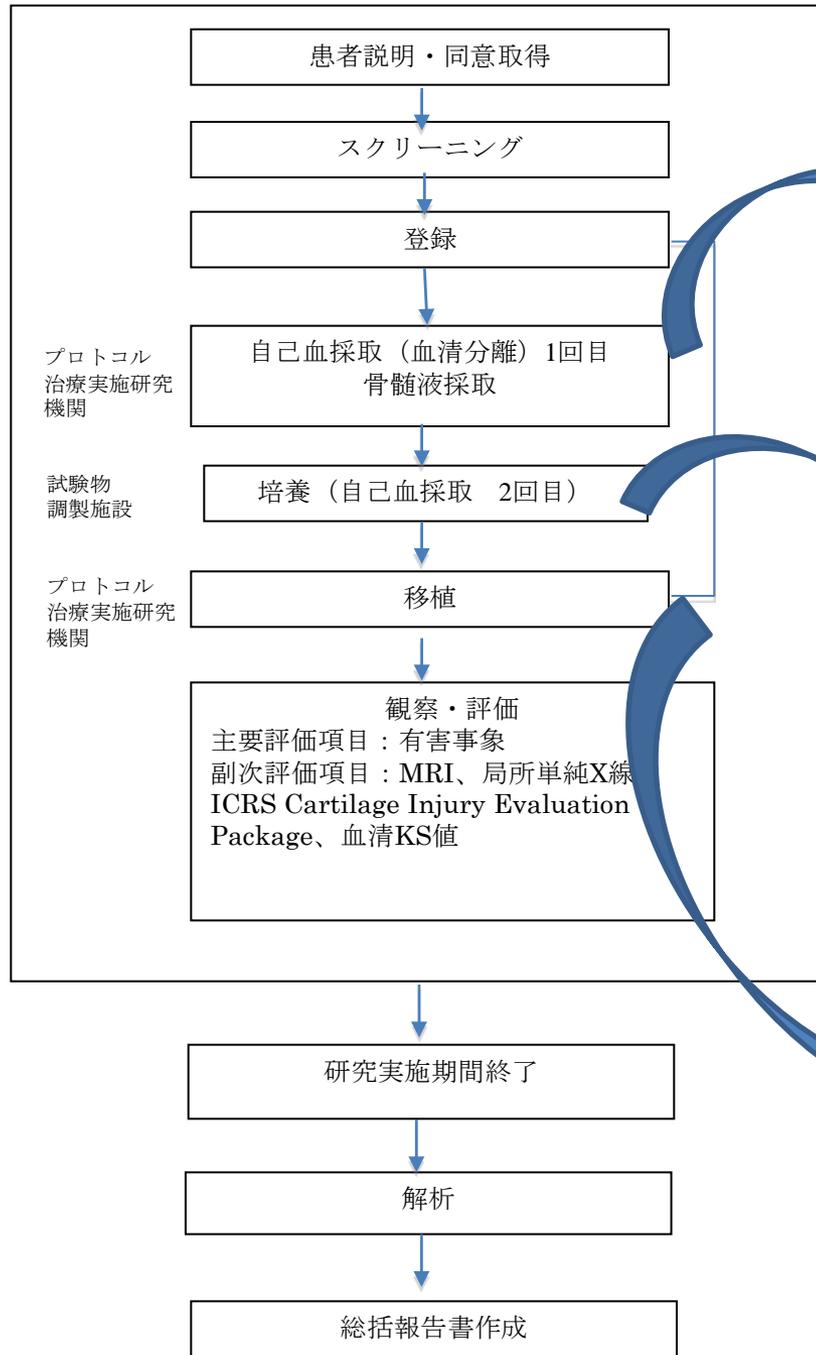
CPCで細胞培養

輸送



軟骨損傷患者に関節鏡視下に移植





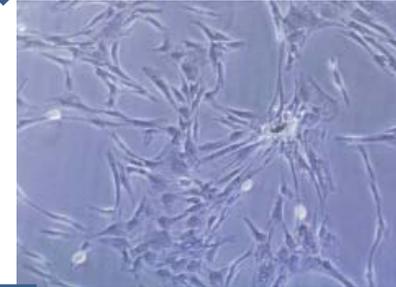
輸送

自己骨髄血30ml
末梢血採血採取



輸送

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申請書

平成 24 年 1 月 26 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3	
	名称	大阪市立大学大学院医学研究科	06-6645-2811 (電話番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪市立大学大学院医学研究科長	石河 修 

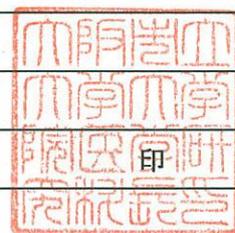
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

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	整形外科・講師・橋本祐介

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	大阪市立大学大学院医学研究科		
所在地	〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3		
電話番号	06-6645-2811		
FAX番号	06-6636-3463		
研究機関の長			
役職	医学研究科長		
氏名	石河 修		
研究責任者			
所属	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科		
役職	講師		
氏名	橋本 祐介		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06 - 6645 - 3651 /Fax: 06 - 6646 - 6260	
	E-mail	m1375526@med.osaka-cu.ac.jp	
最終学歴	大阪市立大学大学院医科研究科		
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		
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	病院長		
氏名	福澤 正洋		



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。</p> <p>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髄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	骨髄間葉系細胞
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・・・自己骨髄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) 患者からの骨髄液採取・・・患者本人から局所麻酔により腸骨より骨髄液約30ml採取する。</p> <p>3) 自己骨髄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) 関節内への自己骨髄間葉系細胞移植・・・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・無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有・無 動物種()
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有・無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価	被験者の血清、骨髓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。	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>自己骨髓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髓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髓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髓刺激法を施行し、同時に自己骨髓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、自己骨髓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>	
臨床研究の実施計画	<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 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) 関節内への骨髓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髓間葉系細胞移植</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 骨髓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あて安静とする。 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>	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>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。</p>
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	<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	①当該研究に係る研究資金の調達方法

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

(細則を確認してください)	<p>本臨床研究における治療などにかかる費用は大阪市立大学医学部附属病院および大阪大学医学部附属病院が負担する。 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

患者さんへ

臨床研究課題名

多施設共同臨床研究：

「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」

総括責任者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科 教授 越智 光夫

副総括責任者 武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部 教授 脇谷 滋之

研究責任者

大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科 橋本 祐介（プロトコル治療実施機関）

大阪大学医学部附属病院未来医療センター 澤 芳樹（試験物調製施設）

1. はじめに

私たち医師は患者さんに最善の治療を提供するとともに、さらに優れた治療法の研究に取り組んでいます。臨床研究はそのために必要なもので、新しく開発された治療法が人の病気に対して有効かどうか、また安全かどうか、患者さんにご協力いただいて試験することをいいます。この臨床研究を行うことによって、新しい治療法の有効性が明らかになった場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの治療に大きく役立つこととなります。

2. この臨床研究の目的・意義^{①②}

軟骨は関節面において骨の表面を被い、骨にかかる衝撃を分散・吸収する役割があります。この関節軟骨が損傷されると、骨同士が擦れ合い摩擦が大きくなり、また衝撃が直接骨に伝わるため骨が損傷しやすく将来的には変形性関節症に移行し痛みが生じると考えられます。しかし、軟骨の修復力は非常に弱く、いったん損傷されると元の状態に戻ることはありません。軟骨を修復するために様々な手術治療が行われていますが現段階で軟骨を完全に修復する方法はありません。

このため私たちは関節軟骨を修復する新たな方法の一つとして骨髄間葉系細胞を用いることを考えました。骨髄間葉系細胞は、骨髄の中に存在する細胞の一種で、骨や軟骨、筋肉、脂肪等の組織に分化する能力を持っています。骨髄間葉系細胞は、骨髄より採取した血液から容易に分離でき、10日間の培養で約2000倍にも増えるため臨床応用に適し、いくつかの組織の再生に応用が試みられています。この細胞を手術によって関節軟骨欠損部に移植すると、軟骨修復が促進されることを、私たちは動物実験および患者さんに対する臨床研究によって明らかにしました。しかし、この方法は関節を切開して行うため手術侵襲が大きいという欠点がありました。今回、関節鏡視下で自己骨髄間葉系細胞を移植する方法を開発しました。この関節鏡視下移植術は、従来の手術による方法より侵襲が小さく、よりよい機能回復が得られる可能性を、私たちは期待しています。今回の臨床研究は、関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植という新しい方法を患者さんにはじめて応用するにあたり、その安全性と有効性の検討を目的としています。

なお、この臨床研究は、5つの研究機関で同じプロトコル治療（*2 ページの「5.臨床研究におけるプロトコル治療の方法」を参照ください）で行う多施設共同臨床研究です。当院を含む

全参加研究機関の患者さんのデータは、一括して集計されて、統計解析を行い、プロトコル治療の安全性と有効性の評価に用いられます。

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あなたの自由な意思で^③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。^⑤あなた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プロトコル治療を行います。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、必ずあなたにお知らせします。

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、プロトコル治療が開始されてからでも、あなた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さらに、試験物である細胞が移植された後に、プロトコル治療実施に対する同意のみを撤回し、可能な限り当初の観察スケジュールに従った観察・検査を継続することも可能です。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、現在行わ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. 代諾者からの同意取得の必要性について^⑤

この臨床研究が対象とする関節軟骨欠損は若年者にも起こりやすい病気で、しかも若年者の方が、軟骨再生が有効と考えられておりますので、このような病気をもった若年者の方に対する適切な治療法が現在ないことから、未成年の方を対象に含んだ臨床研究を計画しました。

この臨床研究において16歳以上20歳未満の方が臨床研究へ参加される際には、患者さんご自身と代諾者の間で十分相談して、患者さんご自身が臨床研究の内容を十分理解していただいた上で、必ず患者さんご自身の同意による記名捺印、又は署名をいただきます。さらに、代諾者の方による記名捺印、又は署名もいただくこととなります。

5. 臨床研究におけるプロトコル治療の方法^⑥

臨床研究参加の条件

関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると判断され、この疾患に対する標準的な治療法である「骨髄刺激法」とよばれる関節鏡を用いた治療を行うことが適当と診断された人が対象です。臨床研究への参加に文書により同意され、さらにレントゲン、MRI、関節鏡などの検査が行われ、研究への適格性がある（臨床研究参加への条件を満たしている）と判断された場合に初めてプロトコル治療を受ける対象となります。

2つのプロトコル治療群への振り分け

この臨床研究では、登録された患者さんは、骨髄刺激法のみによる治療を行う方（「標準治療群」とします）と、骨髄刺激法にご自分の骨髄から取り出した細胞を移植する細胞移植を組み合わせる方（「細胞移植群」とします）の2つのプロトコル治療群に振り分けられます。その際、患者さんの振り分けは、研究への参加登録後、第3者である登録センターにおいて無作為に（ばらばらに、偶然に基づいて）行われます。したがって、個々の患者さんが

どちらの群に振り分けられるかは、患者さんご本人のご希望により決定することはできず、また医師も、患者さんがどちらの群に振り分けられるかはわからないことを、あらかじめご了承ください。

プロトコル治療の方法

[標準治療群の方に行われるプロトコル治療]

「標準治療群」に振り分けられた方は、「骨髄刺激法」による治療が行われます。この治療は関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれるというもので、関節軟骨欠損に対する治療としては、現在標準的に行われているものです。

[細胞治療群の方に行われるプロトコル治療]

「細胞移植群」に振り分けられた方は、手術の約 4 週間前に、大阪市立大学医学部附属病院の手術室において、局所麻酔で骨盤の骨から患者さんご自身の骨髄液を 30mL、および末梢血を 400mL 採取します（末梢血からは血清を分離し骨髄細胞の培養に用います）。この骨髄液を大阪大学医学部附属病院未来医療センターの移植用細胞培養施設に運び、骨髄間葉系細胞を分離、培養し増殖させます。プロトコル治療を行うために必要な細胞数を得るため、細胞培養中に、必要に応じて末梢血の採取（400mL）をさらにもう 1 回、同様の手順で行う場合があります。

増殖・調製された軟骨に分化する能力を持つ細胞は、大阪大学医学部附属病院未来医療センターで厳重な品質管理検査が行われます。調製の完了した細胞は回収され、細心の注意を払い、最終的には大阪市立大学医学部附属病院に運ばれ、移植に用いられます。

大阪市立大学医学部附属病院手術室において、関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれ（骨髄刺激法）、関節内に細胞を注入します。関節鏡視下手術ですので通常の関節手術にくらべて切開が小さいという利点があります。

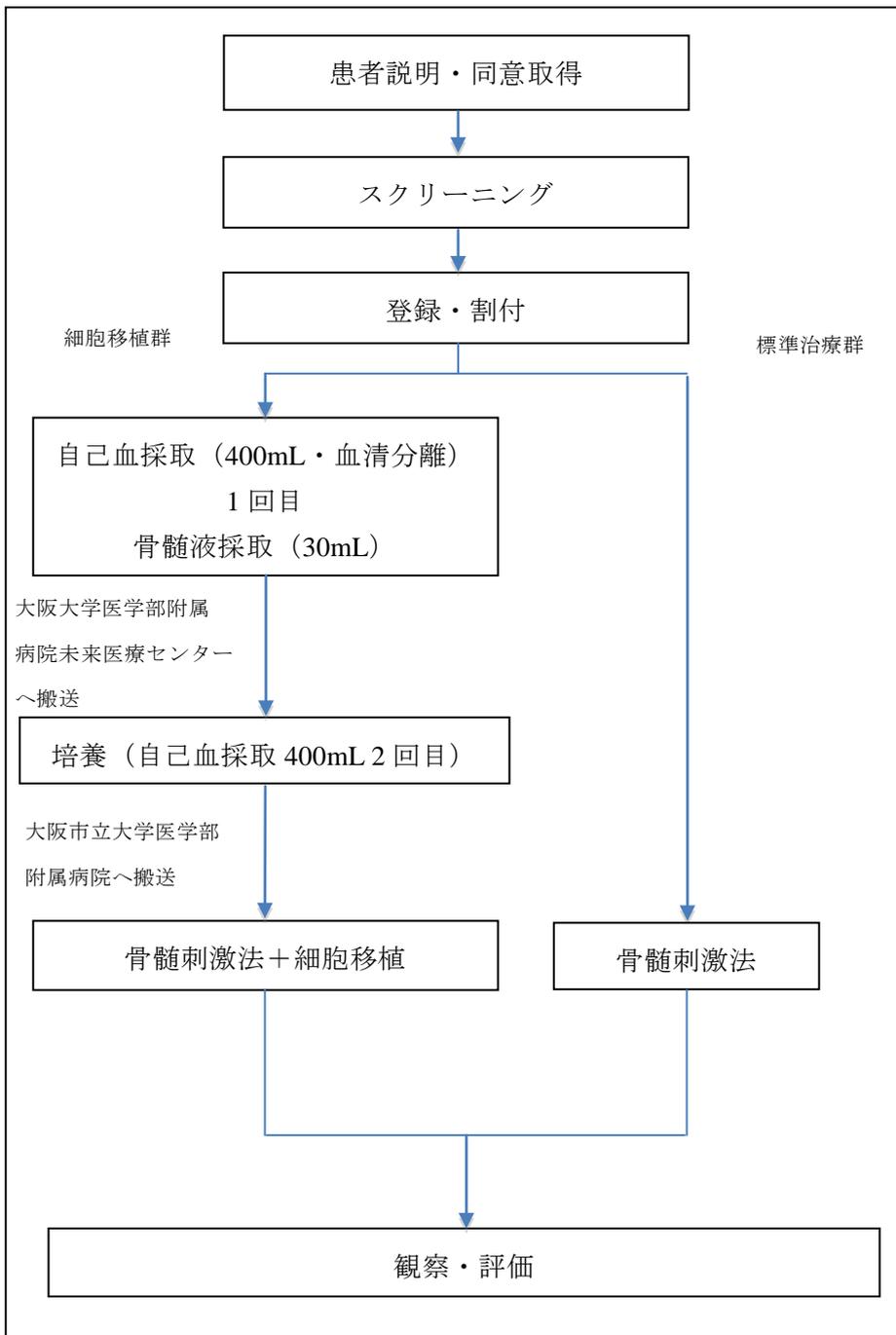
[プロトコル治療後（2つの治療群共通）]

「標準治療群」、「細胞移植群」いずれの方も、プロトコル治療を受けられた後は、手術直後から膝装具をあて安静にします。翌日、装具をはずし、両松葉杖を用いてプロトコル治療した膝に荷重がかからない歩行（完全免荷歩行）とします。持続的他動運動訓練を開始し、その後に退院となります。プロトコル治療後 3 週から 1/3 荷重、4 週から 1/2 荷重、6 週から全荷重とします。

[プロトコル治療の中間評価]

この臨床研究においては、2 つの群のプロトコル治療が、全参加研究機関でそれぞれ合計 40 名ずつ行われるまで登録を行います。しかし、「細胞移植群」で行われる細胞移植の方法は、この臨床研究で初めて患者さんに対して適用される方法のため、「細胞移植群」に 5 名の方が登録された時点で、いったん新たな患者さんの登録を中断します。そして、これらの方々をプロトコル治療から 6 週間観察し、安全上問題がないことを確認した後、患者さんの登録を再開することとしております。

プロトコル治療の流れ



参加予定人数

標準治療群	40名
細胞移植群	40名
合計	80名

観察項目

有害な事からの記録、MRI、IKDC subjective score、血清KS値、全身・局所の臨床症状、一般血液検査、レントゲン検査

観察・検査スケジュール

観察・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	骨髓液採取日	術前検査	0日	0日	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4週以内		採取前	手術前4週以内	術前	術後	±2日		±1週			±8週		
同意取得		○														
登録				○												
患者さんの背景			○													
臨床症状	全身		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	局所		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液		○			○			○	○	○		○	○	○	○
	血清KS値*					○							○	○	○	○
	尿		○			○										
	心電図		○			○										
画像診断	局所単純X線		○					○				○	○	○	○	○
	MRI		○									○	○	○	○	○
自覚評価 機能評価	IKDC subjective		○							○		○	○	○	○	○
	KOOS		○							○		○	○	○	○	○
有害な事から				→												
併用治療				→												

*血清KS値：軟骨損傷や変形性関節症の程度を示す指標

参加予定期間

この臨床研究に参加される患者さん、お一人お一人の観察期間は、手術後48週間とします。ただし、観察期間終了後も患者さんは大阪市立大学病院にて定期的に病状を観察します。

この臨床研究に参加できる方（選択基準）

以下に挙げたすべての項目を満たす患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 関節軟骨欠損に罹患し、この疾患の標準的な治療法である「骨髄刺激法」により治療することが適当であると診断された患者さん
- 2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者さん（International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification 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さん
- 4) 年齢が16歳以上、70歳以下の患者さん。ただし、プロトコル治療の中間評価が終わるまでは、20歳未満の患者さんは登録しないこととします。
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている患者さん
- 6) 患者さん本人が未成年の場合は、患者さん本人と代諾者の方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（除外基準）

以下のいずれかの項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) この臨床研究へ参加する2ヶ月以内に前十字靭帯、後十字靭帯、あるいはその両方の靭帯再建術を受けられた患者さん
- 2) 活動性の重複癌を有する患者さん
- 3) 妊娠中又は妊娠が予想される患者さん、又は授乳中の患者さん及びこの臨床研究に参加されている間に妊娠を希望する患者さん
- 4) 感染症を有する患者さん（HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性）
- 5) 精神疾患を有する患者さん
- 6) その他、この臨床研究への参加を責任者又は分担者が不相当と判断した患者さん

参加予定人数

全研究機関合計 80名

うち標準治療群 40名、細胞移植群 40名

臨床研究参加の中止・中断について

患者さんが以下のいずれかの項目に当てはまった場合は、患者さんの臨床研究への参加を中止又は中断します。

- 1) 骨髄細胞から培養を2回行い、2回とも培養細胞の基準を満たさなかった場合
- 2) 上記1)の他に、プロトコル治療が実施できなくなった場合
- 3) 患者さんより臨床研究への参加に対する同意撤回の申し出があった場合
- 4) 有害な事からの発生を認め、研究責任者が患者さんの臨床研究への参加の継続が困難と判

断した場合

- 5) 研究に参加された後に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 6) その他、研究責任者又は研究分担者が、臨床研究への参加の中止を適切と判断した場合
- 7) 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、患者さんの臨床研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開します。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

患者さんが半月板損傷を合併している場合については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも半月板損傷に対する治療を行うことが可能であるものとします。

6. プロトコル治療の考えられる効果と危険性・不都合

考えられる治療効果

この臨床研究における骨髄刺激法は約半世紀前に開発された方法ですが、関節軟骨欠損の修復を促進させる効果があります。保険適用も認められており、関節軟骨修復の最も標準的な治療法となっています。特殊な装置や高度の技術を用いずに実施することができますが、修復される組織が本来の関節軟骨の組織である硝子軟骨ではなく、線維軟骨という組織で修復されます。

一方、この臨床研究における自己骨髄間葉系細胞移植法を受けられた場合、その効果として、より本来の関節軟骨の組織に近い硝子軟骨による修復が期待されます。それに伴い、疾患により制限された日常生活動作が骨髄刺激法と比較して、より改善されることが予想されます。

考えられる危険性と不都合

プロトコル治療には、2日間の入院を必要とし、その間の生活が制限されることとなります。しかし、その入院は従来からある関節鏡視下骨髄刺激法のみを受ける場合と同じで、患者さんにとって特に大きな不利益とはなりません。

重大な有害な事がらとして感染症や修復軟骨の剥離が、その他の有害な事がらとして局所の出血や採取部位の痛みなどが考えられ、その場合には通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。

7. 他の治療方法について

プロトコル治療以外で、現在ある方法は自己骨軟骨柱移植法、自己軟骨細胞移植などです。自己骨軟骨柱移植法あるいは自己軟骨細胞移植法は、自分の正常軟骨から一部組織を採取して、関節軟骨欠損に移植します。関節軟骨本来の硝子軟骨で修復されますが、小さいとはいえ採取したところに軟骨欠損を作ってしまいます。

8. 個人情報保護

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外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがプロトコル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、あなた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、あなたやあなたのご家族の個人情報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^{⑨⑩⑪}

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。従って患者さんのプロトコル治療の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人や代諾者の方に対し説明します^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。^{⑨⑩}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、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。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外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 臨床研究実施にあたっての費用について^⑫

大阪市立大学において参加された患者さんの研究にかかる費用は、大阪市立大学医学部附属病院および大阪市立大学医学部整形外科学教室が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

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^⑬

この臨床研究は公的研究費その他の競争的研究資金等、研究責任者のもつ資金により実施されます。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について^⑭

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、大阪市立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

この臨床研究は多施設共同研究として、以下のような研究体制で行われます。

○参加予定研究機関

1) プロトコル治療実施研究機関

大阪市立大学大学院医学研究科、兵庫医科大学、近畿大学医学部 広島大学病院、豊見城中央病院

2) その他の参加研究機関

大阪大学医学部附属病院（患者さんから得られたデータのマネジメント／大阪市立大学大学

院医学研究科、兵庫医科大学において用いられる試験物の調製)

あなたが、この臨床研究に参加される場合には、大阪市立大学大学院医学研究科にて参加手続きをいたしますので、大阪市立大学大学院医学研究科整形外科による研究チームが、大阪市立大学医学部附属病院においてプロトコル治療を行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

また、採取されたあなたの骨髄液の調製は、大阪大学医学部附属病院（未来医療センター）が担当します。したがって、あなたの骨髄液と末梢血（血清）は、大阪市立大学大学院医学研究科で採取された後、大阪大学医学部附属病院に搬送され、細胞の培養・調製が行われ、それらが完了した後に、再び大阪市立大学大学院医学研究科へと運搬され、移植されます。

なお、この臨床研究は、当院において研究実施の承認が得られてから3年間、患者さんの参加を受け付けます。

1 4. 健康被害が発生した場合の補償について^⑩

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡下さい。最善の治療を行います。

「補償」とは、臨床研究で起こった健康被害や不具合などの被害に対して医療費又は治療やその他必要な措置を受ける費用をこの研究グループが負担することです。研究グループや大阪市立大学大学院医学研究科の過失による場合に発生する「賠償」とは異なります。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。この臨床研究による治療が原因で健康被害が起こった場合の補償制度は、別紙の内容です。

1 5. 臨床研究期間終了後の対応^⑪

臨床研究期間が終了した後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プロトコル治療を大阪市立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。

1 6. 試料の保存について^⑫

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、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、研究終了後20年間は大阪市立大学大学院医学研究科および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市立大学大学院医学研究科あるい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。

1 7. 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、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 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>)

19. 担当医師への連絡^⑪

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。

研究機関 大阪市立大学大学院医学研究科

研究責任者 整形外科講師・橋本祐介

担当医師 職・氏名

担当医師 職・氏名

連絡先電話番号 06-6645-3851

(時間外緊急連絡先) 06-6645-3851

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

同意書

大阪市立大学大学院医学研究科長 殿

研究題目 : 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

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名) _____ が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

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

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名(続柄) : _____ () (印)

立会人署名(続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____