

平成 25 年 4 月 18 日

広島大学病院から申請のあった
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

広島大学病院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：広島大学病院 病院長 茶山 一彰

申請日：平成 25 年 1 月 21 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。

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

1 回（平成 25 年 2 月）

1) 第 1 回審議

①開催日時： 平成 25 年 2 月 6 日（水）16:00～18:00

（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 25 年 1 月 21 日付けで広島大学病院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

○ 培養に用いるために必要に応じて 400ml の採血を 2 度行うことになっています。安全性等の問題点について説明してください。

- 「患者本人から末梢血 200～400ml の採血を行う前に血液検査を行い、Hb 値 11.0 g/dl 以上でないと採血しないことにします。」との返答を得た。

2. 品質・安全性について

○ 培養での継代は一回だけと推察されますが、その通りでしょうか？また培養の打ち切り条件を示してください。

- 「培養の継代は一回です。培養の打ち切り条件は以下の通りとします。」との返答を得た。

4. 品質・安全性について

○ 入退室手順書には CPC のセキュリティーに関する記載がない。具体的にどのような方法で保安管理をされているのか。

- 「CPC のセキュリティーに関しては、「細胞療法室利用者登録手順書」に従って細胞療法室利用登録者リストに登録された者だけが、IC カードを使って細胞療法室のロックを解除して入室でき、入退室の情報は自動的に記録されるシステムになっています。「HC-F-002 2.1 入室準備」に上記について追記しました。」との返答を得た。

2) 第2回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

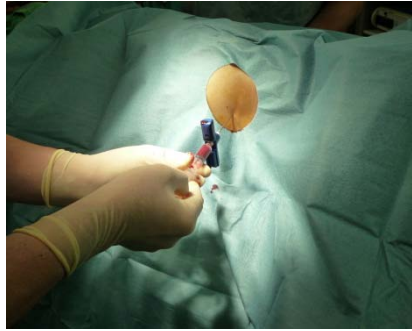
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、広島大学病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

広島大学病院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



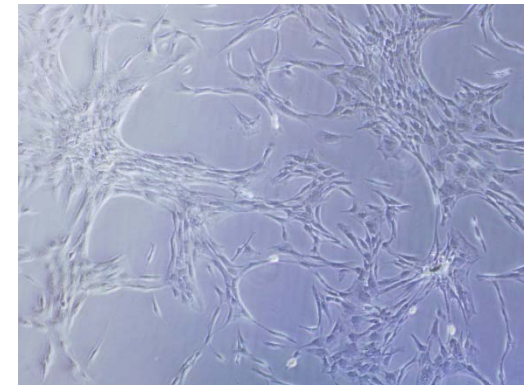
自己末梢血

細胞培養施設

搬送



CPCで細胞培養



搬送



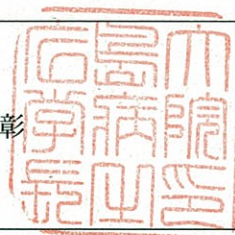
軟骨損傷患者に関節鏡視下に移植

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		
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		
	役職	教授		
	氏名	越智 光夫		
	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		
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		本研究の目的： 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。		

		本研究の意義： 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病患者的生活の質（QOL）の向上に大きく寄与することが期待される。
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。
被験者等の選定基準		選択基準 以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。 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 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 除外基準 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。 1) 本臨床研究への登録より2ヶ月以内に前十字靱帯、後十字靱帯いずれか、もしくは両方の靱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

		の患者及び本臨床研究中に妊娠を希望する患者 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） 5) 精神疾患を有する患者 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
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	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	1.自己末梢血液採取（細胞移植群のみ） 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。 <u>ただし、自己血採取を行う前に血液検査を行い、Hb値が11.0 g/dl未満であった場合には自己血採取を中止する。</u> 2.骨髄液の（細胞移植群のみ） 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。 3.細胞、血清の調製（細胞移植群のみ） 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。 <u>培養の打ち切りは以下の手順で細胞数の変化を基準にして判断する。</u> <u>なお、細胞数のカウントは、作業者が視覚的に行う。</u> <u>細胞増殖の判断は、継代培養後に実施するものとする。</u> <u>また、細胞カウントは、同じ作業者が行うものとする。</u> <u>1) 継代の翌日にフラスコ底面の任意の6点の写真を撮り、画面内の細胞数をカウントして平均値をとる。</u> <u>2) その5日後にも同様に同じフラスコから6点の写真を撮って、</u>

		<u>平均値を測定する。</u> <u>3) 平均値が前回よりも 1.5 倍以上になっていなければ、増殖を停止していると判断して培養を中止する。</u> <u>但し、写真を撮る場所は底面の同じような場所にする。</u> 4. 骨髄刺激法、及び骨髄間葉系細胞の移植手術（入院） 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。
	調製（加工）工程	有・無
	非自己由来材料使用	有・無 動物種（ ）
	複数機関での実施	有・無
	他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価	安全性評価項目 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 陽性細胞率を検査し、<u>一部の細胞で無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を再度実施する。</u> 非臨床安全性試験 1. 染色体検査 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。 2. 生体内での造腫瘍性について 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。	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	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。 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。 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。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、前十字靱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髓液を採取し、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、自己骨髓間葉系細胞 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色性の硝子軟骨様組織で埋められた。その後、骨髓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 週間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、骨髓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で維持されたと考えられる。家兎の実験系において骨髓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髓間葉系幹細胞による修復 (Nishimori M, et al., 2006) ラットを用いて、自己骨髓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（骨髓刺激）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1×10⁶個の骨髓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、前十字靱帯切断、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 陽性細胞は前十字靱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靱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。 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。
--	--

臨床研究の実施計画		試験デザイン 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。 目標登録被験者数、被験者登録期間 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) 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） 評価項目 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、局所単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、血清 KS 値、有害事象
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	1) 被験者の選定及び適格性判定 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。 2) 同意取得 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、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、本人及び代諾者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	以下の項目について説明する。(別添「同意説明文書参照」) - この臨床研究への参加について - 臨床研究の目的、意義 - 臨床研究の実施機関 - この臨床研究に参加していただける方の基準 - 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
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	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、前十字靱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。
	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		有害事象について 重篤な有害事象の定義 「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。 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

	有害事象の評価 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。 有害事象発現時の対応 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。 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とも合わせ、必要に応じて臨床研究を中止等の対応を行う。 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 6) <u>移植細胞の汚染</u> 有害事象への対応 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。 6) <u>移植細胞における無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験で陽性結果が出た場合は、直ちに血液検査、関節液細菌培養検査、MRIを施行し、抗生物質を投与する。感染が確認されれば、感受性のある抗生物質の投与を行う。場合によっては関節鏡視下手術により、感染巣の搔爬、洗浄を行う。</u> 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)		① 当該研究に係る研究資金の調達方法
		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。
		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
		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。

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（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いう問題がある。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、骨髄刺激法のための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保健学研究院 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 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科 教授 越智 光夫

1. この臨床研究の目的・意義

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になります。

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、脂肪等のもとなる細胞です。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大きな手術が必要であるという欠点がありました。そこで今回、関節鏡を使った手術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、従来の方法より小さな手術で済むため、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。

2. 臨床研究への参加同意の任意性について

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。③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。

3. 臨床研究への参加後の同意撤回の自由について

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

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になります。

5. 臨床研究におけるプロトコル治療の方法

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軟骨が欠損した部分の軟骨下骨（軟骨の下層にある骨）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、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、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、最終的には手術室に運ばれ、移植に用いられます。

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。

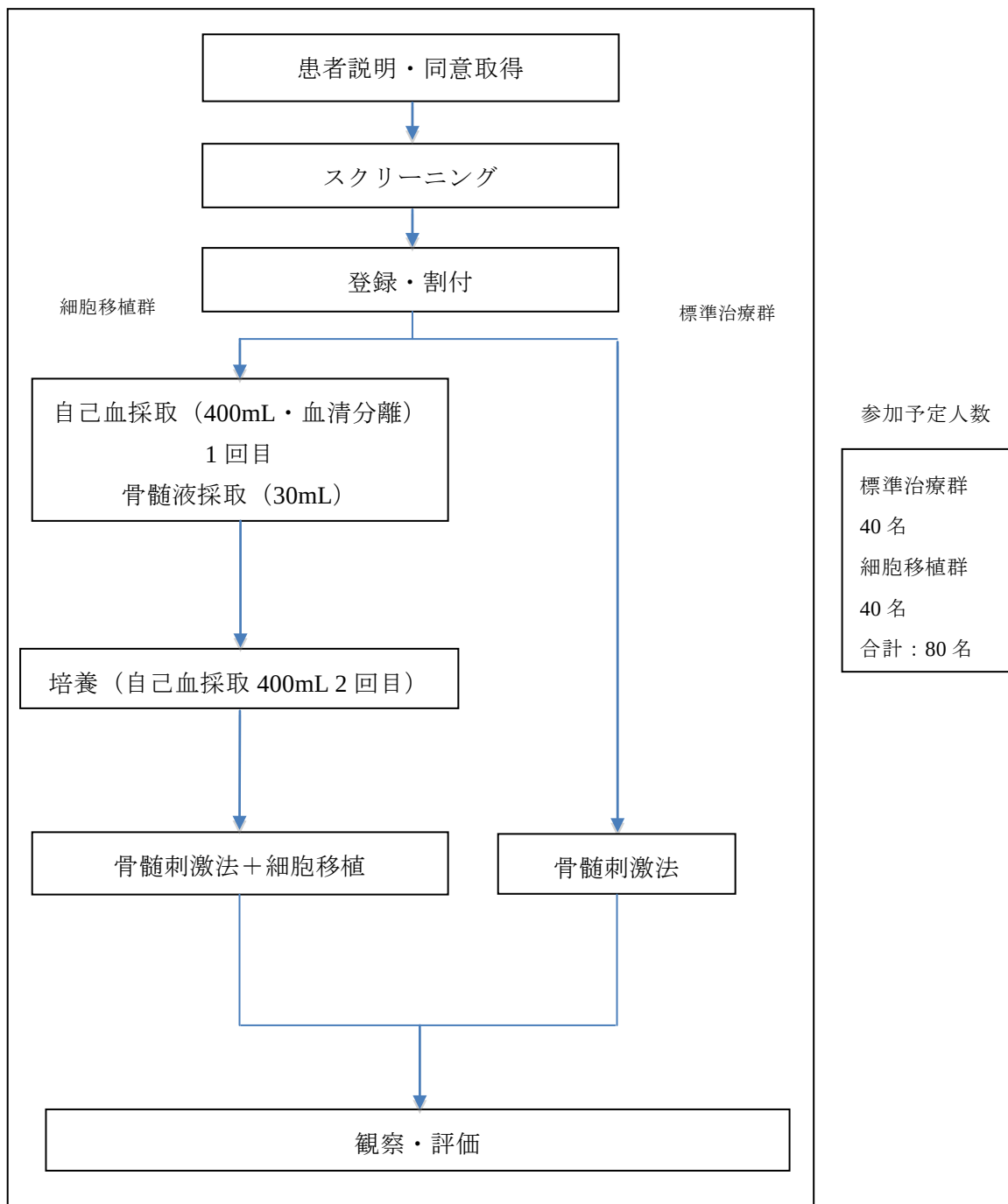
〔プロトコル治療後（2つの治療群共通）〕

「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



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	骨髄液採取日	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	バイタル サイン		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
臨床 症状 局所	局所感染 症状		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	局所皮膚 症状		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
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広島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) 関節軟骨を損傷し、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%以上の深さ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ヶ月以内に前十字靱帯、後十字靱帯、あるいはその両方の靱帯再建術を受けられた患者さん
- 2) 活動性の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適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になります。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になります。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

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・不利益に関わっています。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

参加された患者さんの研究にかかる費用は、広島大学病院が負担し、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

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

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、広島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

広島大学病院、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、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、広島大学病院にて参加手続きをいたしますので、広島大学病院整形外科による研究チームが、広島大学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。

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。

14. 健康被害が発生した場合の補償について

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。この臨床研究における治療が原因で、医療上あなたにとって好ましくない事が生じた場合の補償に関しては、責任をもって適切な治療にあたります。この際には、日常の治療の場合と同様に、あなたの主治医の属する医療機関において検査及び治療を行うことになり、別途補償制度はありません。また、障害、死亡など深刻な事態に対する特別な補償制度はありませんが、病院の規則に則り誠実に対処します。

15. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後も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広島大学病院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。

16. 試料の保存について

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年間は広島大学病院あるいは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広島大学病院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。

17. 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

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

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。

[担当医師]

広島大学病院	整形外科	越智光夫
広島大学病院	整形外科	安達伸生
広島大学病院	整形外科	中佐智幸

[相談窓口]

広島大学病院	再生医療部	亀井直輔	082-257-5470（整形外科外来）
--------	-------	------	----------------------

[緊急連絡先]

広島大学大学院整形外科学：	082-257-5233
---------------	--------------

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

広島大学病院整形外科 越智光夫 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。

- ☐ 1. この臨床研究の目的・意義
- ☐ 2. 臨床研究への参加同意の任意性について
- ☐ 3. 臨床研究への参加後の同意撤回の自由について
- ☐ 4. 代諾者からの同意取得の必要性について
- ☐ 5. 臨床研究におけるプロトコル治療の方法
- ☐ 6. プロトコル治療の考えられる効果と危険性・不都合
- ☐ 7. 他の治療方法について ☐ 8. 個人情報の保護
- ☐ 9. 臨床研究結果の開示・公表 ☐ 10. 臨床研究実施にあたっての費用について
- ☐ 11. 臨床研究の資金源について ☐ 12. 臨床研究から生じる知的財産権について
- ☐ 13. 臨床研究組織と研究期間について ☐ 14. 健康被害が発生した場合の補償について
- ☐ 15. 臨床研究期間終了後の対応
- ☐ 16. 試料の保存について
- ☐ 17. 参加に伴い守っていただきたい事項 ☐ 18. 臨床研究の開示
- ☐ 19. 担当医師への連絡

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名(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) _____

同意書

広島大学病院整形外科 越智光夫 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、骨髄液の採取を受け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。

- ☐ ①骨髄液採取の目的
- ☐ ②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
- ☐ ③代諾者からの同意取得の必要性
- ☐ ④骨髄液採取の方法
- ☐ ⑤骨髄液採取での期待される結果及び起こりうる危険性・不都合
- ☐ ⑥個人情報の取扱い
- ☐ ⑦試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法
- ☐ ⑧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 : _____ ㊞

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名(続柄) : _____ () ㊞

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 : _____ ㊞

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

*本研究は、広島大学ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた後に実施するものです。

同意書

広島大学病院整形外科 越智光夫 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、骨髄間葉系幹細胞移植に同意します。

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。

- ☐ ①骨髄間葉系幹細胞移植の目的
- ☐ ②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
- ☐ ③代諾者からの同意取得の必要性
- ☐ ④細胞移植の方法
- ☐ ⑤細胞移植で期待される結果及び起こりうる危険性・不都合
- ☐ ⑥個人情報の取扱い
- ☐ ⑦試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法
- ☐ ⑧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)

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) _____

*本研究は、広島大学ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会の承認を受けた後に実施するものです。