

膝関節軟骨損傷に対する
自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法
(第 I 相試験)
実施計画書

研究責任医師 板東 太郎
丸の内大学医学部附属病院 整形外科学教室 教授

連絡先

住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03)1234-9999 (Ext. 52466)

2020年3月2日作成 第0.99版

目次

1. 臨床研究の概要	6
2. 目的及び意義	9
3. 背景	9
3.1. 対象疾患に関する情報	9
3.1.1. 膝関節障害	9
3.1.2. 膝関節障害の治療法の現状	10
3.2. 投与製剤の製造	11
3.2.1. 製造	11
3.2.2. 安全性・品質評価検査	13
3.3. 非臨床試験について	13
3.3.1. 動物実験における有効性の検証	13
3.3.2. 安全性の根拠	14
3.3.3. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験	14
3.3.4. 本試験で用いる培養液、増殖因子について	14
3.3.5. 臨床研究もしくは類似製品での有害事象	14
3.3.6. 予想される不具合（副作用）	15
3.3.6.1. MSC を培養するための末梢血の採血	15
3.3.6.2. 骨髄液の採取	15
3.3.6.3. 軟骨細胞の投与	16
3.3.6.4. 軟骨細胞の移植	17
3.3.6.5. その他の有害事象	17
3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由	17
3.5. ゲノム解析の実施	18
3.6. 公衆衛生上の配慮	18
4. 投与製品に関する情報	19
4.1. 投与製品の概要	19
4.2. 調製細胞の管理方法	19
5. 試験のデザイン	19
5.1. 試験の種類およびデザイン	19
5.2. 投与量	19
6. 被験者の選定	19
6.1. 選択基準	19
6.2. 除外基準	20
7. 試験の方法、スケジュール	21
7.1. 各被験者の試験手順・概略	21
7.2. 被験者の登録	21

7.3.	培養のための採血	22
7.4.	軟骨細胞の移植	22
7.5.	細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置	23
7.6.	リハビリテーション	23
7.7.	感染症予防	23
7.8.	疼痛対策	23
7.9.	疼痛対策	23
7.10.	臨床評価 (別添スケジュール参照)	23
7.11.	検査	24
7.11.1.	血液検査	24
7.11.2.	尿一般検査	24
7.11.3.	感染症検査	24
7.11.4.	心電図	24
7.11.5.	呼吸機能検査	24
7.11.6.	画像検査	24
7.11.7.	関節鏡検査	25
7.11.8.	スケジュール表	25
8.	併用薬・併用療法	25
8.1.	併用薬・併用療法	25
8.2.	併用禁止薬・療法	26
9.	被験者の中止基準	26
9.1.	各被験者に対する試験の中止基準	26
9.2.	中止時の対応	26
10.	評価項目および評価基準	26
10.1.	評価項目	26
10.1.1.	主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)	26
10.1.2.	副次的評価項目 (センカンダリーエンドポイント)	27
11.	疾病等の発生・有害事象	27
11.1.	有害事象の定義	27
11.2.	副作用	27
11.3.	予測できない有害事象	28
11.4.	有害事象の重症度	28
11.5.	疾病等の報告と対応	28
12.	統計学的事項	28
12.1.	実施期間および目標被験者数	28
12.1.1.	実施予定期間	28
12.1.2.	目標被験者数	29
12.2.	統計学的解析	29

12.2.1	被験者の取扱	29
12.2.2	解析対象被験者	29
12.2.3	データの取扱	30
12.2.4	統計解析計画	30
13.	実施計画書の改訂または逸脱	30
13.1.	実施計画書の改訂	30
13.2.	不適合の管理	31
14.	臨床研究の終了および中止・中断	31
14.1	臨床研究の終了	31
14.2	臨床研究の中止・中断	31
15.	データの取扱と記録の保存	31
15.1	症例報告書の構成	31
15.2	症例報告書の作成	31
16.	記録の保存	32
16.1.	研究責任医師が保存する記録類	32
16.2.	医療機関が保存する記録類	32
16.3.	試料の保存	32
17.	原データの特定および原資料等の直接閲覧	32
17.1	原データの特定	32
17.2	原資料の直接閲覧	32
17.3.	記録の開示	33
18.	倫理的配慮	33
18.1.	遵守すべき諸規則	33
18.2.	被験者の人権保護	33
18.3.	同意の取得	33
18.3.1	説明文書および同意文書の作成	33
18.3.2	説明文書に記載する項目	33
18.3.3.	同意取得の時期と方法	34
18.4.4	説明文書・同意文書の改訂	34
18.5.	個人情報およびプライバシーの保護	34
18.6.	補償・賠償	35
18.7.	匿名化の方法	36
18.8.	データの管理・保管方法	36
18.9.	個人情報開示に関する窓口	36
19.	審査委員会	36
19.1.	審査委員会	36
19.2.	定期報告	36
20.	臨床研究の品質の管理および保証	37

20.1.	モニタリング	37
20.2.	監査	37
20.3.	効果安全性評価委員会	38
21.	臨床研究の費用	38
21.1.	臨床研究の資金源	38
21.1.1.	資金源	38
21.1.2.	利益相反 (conflict of interest) について	38
21.2.	被験者の費用負担	38
21.3.	知的財産権の帰属	38
23.	研究成果の公表	39
24.	研究組織	39
24.1.	実施施設	39
24.2.	研究体制	39
24.3.	被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口	39
24.3.1.	被験者からの問い合わせの窓口	39
24.3.2.	被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口	39
	参考文献	40

1. 臨床研究の概要

項目	内容
投与製剤名	自己骨髄 MSC 由来軟骨
臨床研究名	膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法(第 I 相試験)
臨床研究概要・目的	今回、自己骨髄由来間葉系細胞(Mesenchymal Stem Cell: MSC)を軟骨細胞に分化させる新たな培養方法を開発し、非臨床試験段階では従来の方法と比してより効率的で安定的に軟骨細胞に分化した細胞を得ることができた有望な結果を得た。そして、この軟骨細胞を若年者の膝関節軟骨障害に対して、障害部位を骨膜にてパッチし、その間隙に軟骨細胞を移植し軟骨を再生する治療方法を考案した。本試験では従来試みられてきた他の再生療法に比べて、膝関節の炎症等がより進行していない、より早期の段階から患者に再生医療を行い、本軟骨再生療法が安全に実施でき、そして有効性を検証する次の段階の臨床研究に進むことが妥当と判断される有効性に関するデータを得ることを目的として実施する。より進行の進んでいない段階から軟骨再生が実施可能であれば、安静による筋力低下防止やリハビリテーション期間の短縮につながり、患者にとって大きなメリットがあると考えられる。
観察期間	同意取得日から最終観察終了日(最終投与 3 年間または中止日)
主要評価項目	安全性
副次評価項目	有効性 ① 臨床症状 ② 活動性評価 ③ 関節鏡での評価 ④ 画像評価
選択基準	被験者は下記の全ての基準を満たすものとする ① 外傷性膝関節軟骨欠損であること ② 軟骨損傷が片側の膝関節のみであり、損傷が一箇所に限定的されていること ③ 下肢に変形がないこと ④ 鎮痛剤の恒常的使用、膝関節の可動域制限、歩行障害等継続する日常生活への支障を呈していること ⑤ 保存的治療では改善が見込めず外科的処置が必要であり、かつ損傷範囲が 7cm ² 以下であること ⑥ 同意取得時の年齢は、20 歳以上 40 歳以下であること

	<p>⑦ 全身状態が全身麻酔下手術と関節手術を実施するに十分であり、かつ危険性が増大する因子が無いこと。</p> <p>⑧ 移植後少なくとも 3 年間経過観察が可能であること。</p> <p>⑨ 本人から文書による同意が得られること。(代諾は認めない)</p>
除外基準	<p>被験者は下記のいずれかに該当する場合不適当とする</p> <p>① 加齢あるいは体重過多に起因する変形性膝関節炎の場合</p> <p>② 痛風あるいは偽痛風の合併</p> <p>③ 下肢に神経障害を有する場合</p> <p>④ 治療対象膝関節に活動性感染症を有する場合</p> <p>⑤ 軟骨移植あるいは再生医療の既往を有する場合</p> <p>⑥ 術後 12 週間以内の患側膝関節の靭帯再建、半月板切除術の既往を有する場合</p> <p>⑦ 糖尿病または自己免疫疾患に罹患している場合。糖尿病は生活習慣の改善ではコントロールが困難であり投薬の既往を有する場合に除外とする</p> <p>⑧ B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HTLV-1、HIV の感染あるいは感染歴を有する場合</p> <p>⑨ 肝機能障害のある場合(以下の施設基準値を外れる場合)</p> <p>⑩ GOT (AST): 10~40 IU/L</p> <p>⑪ GPT (ALT): 5~45 IU/L</p> <p>⑫ 末梢血ヘモグロビン濃度が 12g/dl 以下、血小板 10 万/μl 未満である場合。</p> <p>⑬ 血中クレアチニンが施設基準の 1.5 倍以上である腎機能障害を有する場合</p> <p>⑭ 同意取得より5年以内の悪性腫瘍の既往がある場合、あるいは 5 年以上経過していても治癒していない場合</p> <p>⑮ 本臨床研究で使用される薬剤に対してアレルギーの既往のあるもの、もしくは継続的な全身投与の治療を要するアレルギー疾患を有する場合。</p> <p>⑯ 薬物・アルコール依存を有する場合。</p> <p>⑰ 全身的な抗凝固療法を必要とする場合。</p> <p>⑱ 妊娠中もしくは授乳中である場合。妊娠の可能性のある場合(避妊の有無を問わない)。</p> <p>⑲ 3 ヶ月以内にその他の治験、臨床研究に参加していた場合</p> <p>⑳ 他の再生医療あるいは細胞療法を受けていた場合</p> <p>㉑ 術後 52 週の関節鏡検査を拒否する場合</p> <p>㉒ 責任医師が不適と認めた場合</p>

投与量・投与方法	手術にて膝関節を開放し、欠損部を骨膜でパッチし、そこに培養細胞を注入する
併用禁止薬・療法	① 新規免疫抑制剤の全身投与 ② 他の治験薬、未承認薬、サプリメントの使用
各被験者の試験参加期間	各被験者の参加期間は、同意取得日から最終観察終了日（最終投与後3年）までとする。被験者が中止を希望した場合、中止基準に該当する事項が発生した場合、転院等により観察・調査が困難になった場合には、その当該日の当日を中止日とし最終観察終了日とする。なお、追跡調査は、参加期間には含めない。
中止基準	① 被験者がプロトコル実施の中止を申し出た場合 ② 「4.4. 予想される副作用とその対応に記載された対応」でもコントロール不能な有害事象が発現した場合 ③ 骨髄液の採取が不良で、MSC の増殖培養が困難と判断される場合。 ④ 軟骨細胞の増殖が不良な場合。再採取および再細胞調製は実施しない。 ⑤ 軟骨細胞培養中に、無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験のいずれか一つでも陽性であった場合 ⑥ 手術の合併症により、本臨床研究の継続が困難と判断された場合。 ⑦ その他、責任医師が中止すべきであると判断した場合
目標症例数	5 例
試験実施期間	jRCT での公表日～2025 年 3 月
実施医療機関	丸の内大学医学部附属病院
研究責任医師	丸の内大学医学部附属病院整形外科学教室 板東 太郎 教授
製品製造者	丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部 井下 時子 准教授

2. 目的及び意義

スポーツの普及や事故あるいは肥満により、若年者の膝軟骨損傷、すなわち膝関節症は増加している。重症化した場合には痛みによる歩行障害を呈し、日常生活にも支障をきたすようになる。重症化すると症状及び関節破壊は進行性となり、通常自然治癒は期待できない。重症化した場合、治療法としては関節損傷部のデブリード、軟骨新生促進を期待したドリリングあるいは自己軟骨移植等が試みられるが効果は限定的である場合が多く、人工関節置換術が最終的に実施されることとなる。しかし、人工関節は、特に接着面での骨の変形あるいは緩みから 15 年から 20 年を経過すると再置換術を考慮しなければならないことが多く、若年者では生涯で複数の人工関節置換術が行われることとなり、身体的に非常な負担となるだけでなく、骨の変形を来すことから手術手技としても非常に困難となることが多い。

今回、我々は整形外科学講座の基礎研究の結果から自己骨髄由来間葉系細胞 (Mesenchymal Stem Cell: MSC) を軟骨細胞に分化させる新たな培養方法を開発し、非臨床試験段階では従来の方法と比してより効率的で安定的に軟骨細胞に分化した細胞を得ることができた有望な結果を得た。そして、この軟骨細胞を若年者の膝関節軟骨障害に対して、障害部位を骨膜にてパッチし、その間隙に軟骨細胞を移植し軟骨を再生する治療方法を考案した。近年、関節軟骨再生医療は多くの手法が導入されているが、特に自己 MSC を用いた治療法では、腫瘍化等の重大な副作用の懸念がほとんど無いことが報告されている、そのため、本試験では従来試みられてきた他の再生療法に比べて、膝関節の炎症等がより進行していない、より早期の段階から患者に再生医療を行い、本軟骨再生療法が安全に実施でき、そして有効性を検証する次の段階の臨床研究に進むことが妥当と判断される有効性に関するデータを得ることを目的として実施する。より進行の進んでいない段階から軟骨再生が実施可能であれば、安静による筋力低下防止やリハビリテーション期間の短縮につながり、患者にとって大きなメリットがあると考えられる。

3. 背景

3.1. 対象疾患に関する情報

3.1.1. 膝関節障害

筋力低下や加齢あるいは体重過多により、膝関節の軟骨・半月板が損傷をきたす変形性膝関節症が膝関節の障害の中では最も多く、患者数は国内で 700 万人を超えるとの報告もある。変形性膝関節症は加齢が発症の原因の 1 つでもあるため高齢者に多く、病態としては、関節軟骨の変性、磨耗および荒廃と、それに伴う慢性かつ進行性の変形を関節にきたした状態である。一方、スポーツの普及、なかでもサッカー、ラグビー、バレーボール、バスケットボール等の膝に負担がかかったり接触プレーの多いものでは軟骨を損傷するケースが増えている。また、若年者の肥満の増加に伴い軟骨損傷をきたす例も増えている。軟骨損傷が病的状態となると、炎症を伴い関節液の貯留をきたすこともあり、また、疼痛が生じ歩行困難による ADL の低下を招くこともある。軟骨損傷を放置すると、損傷は拡大し、軟骨の変形や骨に至る欠損を生じ、この段階にいたると人工関節置換術が一般に考慮さ

れる。

3.1.2. 膝関節障害の治療法の現状

内科的治療法

安静、関節固定に加えて、非ステロイド性抗炎症剤の内服による疼痛対策が行われる。また、関節内にヒアルロン酸ナトリウムあるいはステロイド剤の注入も行われるが、有効性のエビデンスは不十分という指摘もある。進行した場合には無効であるため、早期の治療として行われることが多い。

外科的治療法

病態が進行し、内科的治療が無効となった場合には、関節鏡下での損傷部位の洗浄や損傷により他の部位に物理的に刺激を与える部位の形成術が行われ、また、関節鏡下で軟骨下骨を削る骨髄刺激法(ドリリング、マイクロフラクチャー)が骨髄からの細胞遊離等の機序による軟骨再生を期待して行われる。あるいは、損傷のない膝関節軟骨を一部採取し損傷部位へ移植する自家移植(モザイクプラスティ)も行われる。骨髄刺激法は侵襲性が比較的 low、かつ簡便な方法ではあるが、軟骨再生は充分ではなく、また再生される軟骨は繊維軟骨であり、期待していた硝子軟骨ではなかったと報告されている。そのため、硝子軟骨の修復を目指して、自己軟骨移植、あるいは自己軟骨を培養した軟骨細胞移植が実施されるようになってきた。本邦でも自己軟骨由来細胞の軟骨再生療法が試みられ、「ジャック」が承認を得ていることに加え、同様の自己軟骨あるいは自己骨髄 MSC による再生医療が旧ヒト幹細胞臨床研究に関する指針に基づき施行されてきた他、医師主導治験あるいは再生医療等の安全性の確保等に関する法律下で実施が計画されている。これらの他の方法は、損傷部位が限局かつ小規模の場合には有効であるが、進行した場合には人工関節置換術を行わざるを得ない。人工関節置換術は、術式や術中・術後管理の進歩により手術自体の合併症は減少したが、骨の変化や耐用年数により 15 年から 20 年で再置換術を要し、その際は初回よりも手術が困難となる問題が存在している。

3.1.3. 骨髄由来 MSC

MSC は、軟骨、骨、脂肪、靭帯、腱などの中胚葉系細胞に分化可能な組織幹細胞の一つで、骨髄、脂肪組織、臍帯などに存在する。特に、骨髄細胞から培養された MSC は、種々の接着分子、サイトカインレセプターなどの種々の細胞表面マーカーを発現しており、CD105 (endoglin)、CD166 (ALCAM: activated leukocyte adhesion molecule) などが MSC に特異的マーカーとしてよく使用される。また、その分化能は、それぞれ特異的な *in vitro* 分化誘導法により、軟骨細胞、骨芽細胞、脂肪細胞に分化誘導することによって確認される。

骨髄には、MSC が豊富に含まれている。MSC は軟骨、骨、脂肪、靭帯、腱などの中胚葉系細胞に分化可能な組織幹細胞の一つで、骨髄、脂肪組織、臍帯などに存在する。分化・再生能に加え、炎症部位・組織障害部位に集積して抗炎症・免疫抑制能と組織修復能を呈する特性を有している。このため有望な細胞療法ソースとして、骨髄由来 MSC を中心とした臨床試験が国内外で行われ、承認を得ている製品も存在し臨床への応用が広く期待されている。従来は間葉系幹細胞と言われていたが、最近では「間葉系細胞」と呼称されるようになってきている。

3.1.4. 自己骨髄由来 MSC を用いた軟骨細胞への分化

自己健全軟骨組織を採取し、軟骨細胞を分離・増殖させた再生医療製品あるいは同種細胞を用いた再生医療等製品は、米国 (BioDRestore、MACI、Carticel) あるいは日本 (ジャック: 自己軟骨) 等において承認されている。我々は、採取が容易であり、採取に伴う有害事象が希である骨髄液から MSC を分離、増殖し、軟骨細胞に分化させる新規手法を確立した。分化および増殖効率において従来の手法よりも人においても優れているものと考え、新たに臨床研究を実施する。

3.2. 投与製剤の製造

3.2.1. 製造

1. 採血

(培養用血清採取のための採血手順 参照)

1) 場所 附属病院・外来処置室

2) 責任者 責任医師または分担医師

3) 方法

①骨髄採取の1週間前に実施する。

②ベッド上で背臥位となった被験者の上腕より末梢血 400mL を、血清採取用バッグ (ハプロ社 AB-400) を用いて採取する (30 分から 1 時間、静置法)。

③採取後、主治医は、迷走神経反射等の発生について、患者を注意深く観察する。

④血清採取用バッグに採取された被験者末梢血を震盪しながら、附属病院・細胞調製センターに搬入する。

⑤細胞培養に必要な血清が不足する場合は、適宜追加採血を計 200mL まで行う。必要な場合には鉄剤経口投与を適宜行う。

2. 培養血清の分離

(培養用血清分離手順 参照)

1) 場所 附属病院・細胞調製センター

2) 責任者 細胞調製センター長

3) 方法

①血清採取バッグを室温 (16~37℃) で 30 分間震盪した後、遠心器にセットし、3000rpm で 10 分重遠心する。

②分離された血清を、血清分離板を用いて、3 個の血清保存バッグに分注する。

③3 個の血清保存バッグを 4℃冷蔵保存する。

3. 骨髄液の採取

(骨髄液採取手順 参照)

1) 場所 附属病院・外来処置室

2) 責任者 血液腫瘍内科の分担医師

3) 方法

- ①移植予定日の 30 日前に実施する。
- ②骨髄採取者は、左右いずれかの後上腸骨陵の骨髄液採取部およびその周囲をイソジン綿球で消毒した後、局所麻酔(ニチケン 1%キシロカイン)を行う。
- ③骨髄採取部に穿刺針(ビスコム ディスポーザブル BMAN-15G411)を刺入し、内筒をヘパリン(ダイニワ)で濡らした 20ml(テルヨ)のシリンジを用いて、骨髄液を 10ml 採取する。さらにもう 1 回、深さや方向を変えて骨髄液を 10ml 採取する(10ml x 2 回、計 20ml を採取)。
- ④採取後、採取者以外の分担医師は、シリンジにキャップ付の注射針を清潔に装着する。
- ⑤患者の気分不良の有無を確認した後、反対側の後上腸骨陵から、同様の操作で、骨髄液 20ml を採取する。
- ⑥骨髄液採取後、主治医は、出血などの有害事象の発生について、患者を注意深く観察する。
- ⑦採取した骨髄液が凝固しないように注意しながら、骨髄液を採取した 4 本の 20ml シリンジを附属病院・細胞調製センターに搬入する。

4. 培養液の調製

(培養液調製手順 参照)

- 1) 場所 附属病院細胞調製センター
- 2) 責任者 細胞調製センター長
- 3) 方法: 以下、省略

5. V 骨髄由来 MSC の初代培養

(骨髄 MSC 継代培養手順 参照) 以下、省略

6. 培養液の交換

(培養液交換手順 参照) 以下、省略

7. 骨髄 MSC の継代培養

(骨髄 MSC 継代培養手順 参照) 以下、省略

8. 軟骨細胞への分化培養

(軟骨細胞への分化培養手順 参照) 以下、省略

9. 軟骨細胞の回収

(軟骨細胞の回収手順 参照)

培養軟骨細胞を遠心分離し、2 回 PBS を用いて攪拌・遠心分離による洗浄を行う。次に別に定めたフローサイトメトリーによる軟骨細胞の割合と細胞数を確認する。出庫の基準としては、細胞数 1.5×10^6 細胞以上かつ細胞純度 90%以上とする。また、グラム染色を迅速で実施する。出庫の基準を満たさない場合、またはグラム染色にて菌体を確認した場合には移植

を中止する。

3.2.2. 安全性・品質評価検査

培養液交換や継代培養の際には、倒立顕微鏡下で培養細胞の増殖状態を確認する。また、厚生労働省通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(平成 12 年 12 月 26 日医薬初第 1314 号)」及び「第 3 回厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会(平成 14 年 5 月 2 日開催)」議事録などを参考にして、細胞培養実施前の培養液(実施頻度は、日本薬局方「培地充てん試験法」の規定に準拠する)、細胞培養中の培養液交換時および移植前日の MSC 回収時に回収された培養液について、以下のような試験項目を実施する。

1) 無菌試験

ステリテストを行う(丸の内大学医学部附属病院・検査部)。

2) マイコプラズマ試験

DNA 免疫染色法(株式会社ティーエスピー)および PCR 法、酵素検出法(丸の内大学附属病院・検査部)によりマイコプラズマ汚染の有無を調べる。

3) エンドトキシン試験

培養液中のエンドトキシン活性を、リムルス ES-II テストワコー(299-51201、和光純薬工業製)を用いて、トキシノメーター ET-2000 にて判定し、1 EU/mL 以下であることを確認する(丸の内大学医学部附属病院・検査部)。

上記のいずれかの項目で陽性と判定された場合は、9.1.各被験者に対する試験の中止基準に記載したように、当該被験者の臨床研究は中止する。

3.3. 非臨床試験について

3.3.1. 動物実験における有効性の検証

本臨床研究で用いられる骨髄由来 MSC の、増殖および軟骨細胞への分化は、増殖の速度が早く、また、高い割合で分化細胞を得られることが特徴であり(データは割愛)、このため増殖効率と分化効率において優れている。ラビットとミニブタの膝関節軟骨欠損モデルにおいても、今回の細胞調製方法により軟骨の再生を認めることができた(非臨床試験の結果詳細については省略)。また、健康ボランティアを対象として骨髄液と末梢血の提供を受けて実施した臨床研究においても(丸の内大学 倫理審査委員会 承認番号 11-0067)(詳細略)という結果であり、従来の報告よりも増殖および分化効率が優れていることを証明できた。得られた軟骨細胞をどのように移植するかが問題である。コラーゲングルあるいはヒアルロン酸と混合し移植する方法等を試みたが、骨膜でのパッチ下にヒアルロン酸と混合して注入する手法が非臨床試験からは最も効率がよく、米国で承認されている Carticel でも使用されている方法であることから、本試験においても用いることとした。

3.3.2. 安全性の根拠

非臨床試験をラビットとミニブタの膝関節軟骨欠損モデルにおいて軟骨組織を欠損部位に形成したが、他の組織での異所性の軟骨形成は認めなかった。(詳細略)

本臨床研究に使用予定の継代回数は2回であるが、健常ボランティアから提供を受けた検体では、3 回まで継代し分化させた軟骨細胞において、染色体異常は認められなかった。また、細胞の性状も均一であり、90%が軟骨細胞に分化しているという優れた成績を示した。

3.3.3. 細胞増殖、細胞の異所性増殖、腫瘍形成、遺伝的安定性に関する試験

非臨床安全性試験において、病理検査にて異所性の増殖、腫瘍形成は確認したが、特に認めなかった。P10 まで増殖曲線と染色体検査を実施し、問題のないロットを用いることとしている。

3.3.4 本試験で用いる培養液、増殖因子について

本臨床研究で用いる培養液、増殖因子等については、生物由来原材料基準に従い検討をおこなっている(資料別添)。本臨床研究では自己血清を用いて培養を行うためウシ胎児由来血清等の動物由来原料は用いることはない。ただし、自己血清は基礎的検討では、同量ウシ胎児由来血清に比べ増殖能が劣っているため、自己血採取量が比較的多くなることに留意が必要である。

3.3.5. 臨床研究もしくは類似製品での有害事象

軟骨細胞移植では Carticel の添付文書に治験の成績が記載されているが、重篤な有害事象の結果は以下の通りである。本臨床研究では、軟骨細胞の分化が優れており早期に軟骨化するの頻度は少なくなると想定されるが、同様の有害事象の発生は起こりえる。

重篤な有害事象	154 被験者での割合 (%)
関節線維化・関節癒着	16% (25/154)
移植細胞増殖過多	15% (23/154)
軟骨骨軟化症・軟骨形成不全	12% (18/254)
軟骨損傷	11% (17/154)
半月板障害	8% (12/154)
移植細胞剥離	6% (9/154)
骨関節炎	5% (7/154)

また、国内で承認された、自己採取軟骨を用いた膝関節軟骨再生療法である「ジャック」の添付文書によると、33 名の患者で認められた有害事象は下記のように報告されている。

事象名	有害事象
手術部位疼痛 (重篤)	3 名

移植細胞剥離（重篤）	2 名
関節可動域制限（重篤）	2 名
手術部腫脹（重篤）	2 名
移植細胞過増殖（重篤）	1 名
手術部熱感（非重篤）	1 名

3.3.6. 予想される不具合（副作用）

投与する細胞、添加物により発生する可能性がある事象

3.3.6.1. MSC を培養するための末梢血の採血

通常の輸血用献血と同様の配慮を行うため、比較的安全性の高い処置と考えられるが、考えられる副作用に対しては、以下のように対応する。

- 1) 採取部位からの出血
- 2) 圧迫による十分な止血を行う。また、注意深く臨床的な観察を行う。
- 3) 貧血
- 4) 採血後、軽度の貧血を生じる可能性があるが、数週間で改善すると予測される。貧血が長引く場合には、鉄剤を投与する。
- 5) 採血部位の腫脹・疼痛
- 6) 採血部位に多少の腫脹・疼痛が生じる可能性があるが、数日で自然消退すると予測される。これらの症状が長引く場合は、抗炎症剤・鎮痛剤を投与する。
- 7) 採血部位の出血斑
- 8) 採血部位周辺に出血斑を生じる可能性があるが、1-2 週間程度で消失する。
- 9) 感染
- 10) まれに、採血部位より感染を起こす可能性があるが、そのような場合は、患部の洗浄処置、抗生剤投与を行う。
- 11) ショック・迷走神経反射
- 1 2) まれに、採血時にショック・迷走神経反射により、血圧低下・めまい・意識消失を起こす可能性がある。注意深く観察し、そのような場合は、即時採血を中止し、輸液などの必要な処置を講ずる。

3.3.6.2. 骨髄液の採取

十分に経験を積んだ血液専門医が実施すれば、比較的安全性の高い処置と考えられる。しかし、考えられる副作用に対しては、以下のように対応する。

- 1) 採取部位からの出血
圧迫による十分な止血を行う。また、注意深く臨床的観察を行う。
- 2) 貧血
採血後、軽度の貧血を生じる可能性があるが、数週間で改善すると予測される。貧血が長引く場合には、鉄剤を投与する。

3) 採取時の疼痛

採取時の疼痛を緩和するために、局所麻酔を行うため、採取時の疼痛は大きくないと予測される。

4) 採取部位の腫脹・疼痛

採取部位に多少の腫脹・疼痛が生じる可能性があるが、数日で自然消退すると予測される。これらの症状が長引く場合は、抗炎症剤・鎮痛剤を適宜投与する。

5) 採取部位の出血斑

採血部位周辺に出血斑を生じる可能性があるが、1-2 週間程度で吸収される。

5) 感染

まれに、採取部位より感染を起こす可能性があるが、前述の症状が認められた場合は、必要に応じて患部の外科的処置処置、あるいは抗生剤投与を行う。本実施計画書では処置については予め定めない。

6) ショック・迷走神経反射

まれに、採血時にショック・迷走神経反射により、血圧低下・めまい・意識消失を起こす可能性がある。注意深く観察し、そのような場合は、即時採取を中止し、輸液などの必要な処置を講ずる。

7) 腹腔内出血

穿刺針が腹腔まで達した場合、血圧低下、ショック、腹痛等の症状を伴う腹腔内出血を呈することがある。疑わしい症状が出現した場合には、腹部 CT 等の必要な検査を速やかに行い、診断が確定した場合には輸血等の必要な処置を行う。

3.3.6.3. 軟骨細胞の投与

1) 軟骨細胞の毒性・副作用

現在までに軟骨細胞の再生医療における、調製細胞由来の腫瘍化や異所成増殖等の重大な事象は報告されておらず、また、本調製方法での非臨床試験では毒性、異所増殖、腫瘍形成は認められなかった。

2) 培養時に混入する微生物による感染

MSC の培養中に微生物が混入・増殖を防止するために、細胞培養手順書に記載されたように、培養液中に抗生剤、抗真菌剤を混入し、「4. 2. 品質コントロール」に記載したように、厳重に品質管理を行うが、微生物の混入が確認された場合は、当該患者に対する臨床研究を中止する。移植直前の培養液の回収では、培養液を遠心し、沈査をグラム染色し、菌の混入が無いかを確認する。移植後に移植部位に感染症を発症した場合には、抗生剤の投与あるいは外科的除去等の適切な処置を講ずる。

3) 培養液に含まれる薬剤の毒性

培養液および含まれる薬剤は、組成・品質の明らかなものを使用する。また、回収された培養自己骨髄 MSC を十分に洗浄し、培養液および培養液に含まれる薬剤が被験者の体内に投与される量は最小限にとどめる。推定される残留量は細胞培養に手順書に記載されている。

3.3.6.4. 軟骨細胞の移植

1) 軟骨細胞移植に伴う有害事象

パッチに用いる骨膜採取は、骨そのものへの侵襲はなく、一般的な術後疼痛、腫脹、感染が考えられるが、特に本臨床研究において、調製細胞移植に伴う危険性が高まることはない。

既承認再生医療等製品の有害事象については、「3.3.5. 臨床研究もしくは類似製品での有害事象」に記載している。

軟骨欠損部周囲のクリーニング、骨膜パッチの縫合および軟骨細胞の投与は全身麻酔下で、膝関節を切開して実施する。全身麻酔に伴う有害事象と、膝関節部の切開、骨膜パッチ縫合は通常の手法に比して危険性が高まることはないと考えられる。

軟骨細胞投与に伴うと考えられる感染症が発生し、抗生剤投与ではコントロール出来ない場合には移植細胞の除去を考慮する。また、保存検体あるいは除去した細胞について検索を行い、病原体の同定、混入経路の特定に努める。

2) ヒアルロン酸ナトリウムの毒性

軟骨細胞の溶媒として用いられるヒアルロン酸ナトリウムは、すでに変形性関節症や関節リウマチの関節機能の改善薬として広く一般診療として使用されており、本臨床研究に使用してもその毒性が増すことはないと考えられる。添付文書上の主な有害事象としては、投与関節での疼痛 41 件 (1.29%)、ALT (GPT) 上昇 12 件 (0.38%)、アルカリホスファターゼ上昇 10 件 (0.31%)、AST (GOT) 上昇 9 件 (0.28%)、LDH 上昇 8 件 (0.25%) 等が報告されている。

3.3.6.5. その他の有害事象

本臨床研究中に上記以外の副作用と考えられる症状が認められた場合は、主治医が迅速に対応する。被験者にも異常を感じたら、直ぐに病院スタッフに連絡することを説明する

3.4. 本臨床研究実施が妥当であると判断した理由

「膝関節症の治療法の現状」に記載したように、関節症に対する欠損軟骨の治療法としては、骨髄刺激法、自己軟骨移植、自己軟骨細胞移植、そして研究的ではあるが自己骨髄 MSC 移植が行われている。骨髄刺激法は、軟骨再生は充分ではなく、また再生される軟骨は線維軟骨であり機能的に十分ではない欠点を有している。また、ある程度の硝子軟骨の再生が見込まれる自己軟骨移植、軟骨細胞移植は、いずれも正常軟骨の切除を伴うため、軟骨の損傷が広範囲な場合には、採取による侵襲を考慮すると実施は困難であり、また、関節鏡下での手術を伴うこと、細胞調製の具合によっては関節鏡下での採取を再度必要とする場合が想定されることが不利な点である。自己骨髄 MSC 移植は、完全な硝子軟骨の再生は困難であるものの、一定の硝子軟骨を含む軟骨再生が見込まれるが再生可能な範囲は限られており、広範囲の欠損には適していない欠点がある。

我々の開発した手法は、自己血清を比較的多く使用するが、骨髄由来 MSC から効率かつ

迅速に必要な軟骨細胞を得ることができる。骨膜のパッチを使用する事で比較的広範囲な欠損にも対応することができる。米国では Genzyme Biosurgery 社の Carticel が承認されているが、従来の治療法を超える有効性は示せていないとされている。我々の培養法では動物実験の結果から、Carticel よりも有意に高い培養効率を示しており人においても有用性が高いものと推測される。ただし、高齢者になると分化・増殖効率は劣り、また、人工関節の生涯の実施回数を踏まえて、患者の臨床的ベネフィットとしての人工関節置換術の実施回数低減を考慮して適応の年齢は 40 歳以下とする。

近年、自己 MSC を用いた再生医療では、腫瘍化の懸念がほとんど払拭され、安全性の点で懸念の少ない細胞ソースであることが認識されており、また、軟骨細胞由来軟骨の再生医療でも安全性の懸念を示す報告は認められず、本治療法でも安全の懸念は少ないと考えられる。また、上記の Carticel は従来の治療法と比して明らかな有用性は認められないとされているが、細胞分化の効率に加え、より早期で関節内の炎症がより軽度であり、リハビリによる負荷も少ない段階で培養軟骨を移植すると成績が向上する可能性もある。このため、他の再生医療でよく用いられる IKDC (International Knee Documentation Committee) スコア : 2000 IKDC Knee Forms による選定基準は本試験では用いず、より早期の段階の患者もエントリーできることを目指す。これにより、スポーツ選手、あるいは下肢に負担のかかる業務に従事している患者では、筋力低下の防止、あるいは早期の復帰の可能性が高まることから実用化を期待することができる。

3.5. ゲノム解析の実施

MSC は、腫瘍化を起こさず安全性が高いと言われている。一方、細胞調製時の増殖あるいは分化能には大きな個人差が生じている。本臨床研究においては、細胞調製時に最初に張り付いた細胞と、移植前軟骨細胞の全ゲノム解析を実施し、安全性の検証と有効性の個人差を遺伝子レベルで検証する。なお、このゲノム解析の実施は任意とし、ゲノム解析を拒否しても本臨床研究への登録は可能とする。

ゲノム解析に伴い、偶発的に疾患や遺伝に係わる遺伝子異常が見つかる場合がある。本解析は臨床に用いることを考慮していないが、予め被験者に偶発的所見の結果を開示して欲しいかどうかを同意文書で確認し、開示を希望する場合には責任医師は必要な専門家と協議・確認したうえで本人に説明を行う。

ゲノム解析は、丸の内大学医学部遺伝子解析センターの機器で行い、情報処理は整形外科のスタンド・アローンのコンピュータにて行う。情報・保管に関しては丸の内大学医学部遺伝情報取扱規則に則って実施する。

3.6. 公衆衛生上の配慮

本試験で用いられる細胞は、細胞調製の段階では廃液等は全てオートクレーブが行われ、また、移植時は軟骨と骨膜で仕切られた空間に投与され、手術に用いた機器等は医療ゴミとしての廃棄あるいはオートクレーブが行われるので環境中に流出することはない。

4. 投与製品に関する情報

4.1. 投与製品の概要

- ① 使用細胞名： 自己骨髄 MSC 由来軟骨
- ② 使用細胞の材料： 自己骨髄由来 MSC を培養・増幅した細胞
- ③ 使用細胞の採取場所：板東大学医学部附属病院中央手術室・外来用手術スペースにて当院血液腫瘍医師により採取された骨髄液を用いる
- ④ 使用細胞の細胞培養加工施設：板東大学医学部附属病院セルプロセッシング輸血部細胞プロセッシングセンター 住所 〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
- ⑤ 細胞の特性： 骨髄 MSC 由来軟骨細胞として被験製品概要書に準じる
- ⑥ 細胞の純度： 90%以上（フローサイトメトリー解析の結果）
- ⑦ 体内での予想される働き： 軟骨組織としての定着
- ⑧ 寿命： ヒト体内での寿命は不明だが、*in vitro* 試験では少なくとも数ヶ月にわたって、継代培養が可能であった
- ⑨ 他の細胞への影響： 自己細胞であるため免疫学的反応を惹起することはないと推測される。免疫不全マウスを用いた非臨床試験では他器官への浸潤あるいは組織の変性は認めなかった。
- ⑩ 細胞の安全性： 動物実験および核型検査より、異所性軟骨形成、他組織への分化、あるいは核型異常を認めず、試験製剤の安全性は高いと考えられる。
- ⑪ 本細胞製品は、細胞工程中に、アンフォテリシン B、ゲンタマイシン硫酸塩を使用している。

4.2. 調製細胞の管理方法

丸の内大学医学部附属病院セルプロセッシング・輸血部にて製造され凍結保存された製品は、別途定められる手順書に従い液体窒素換下で使用時まで保管する。

5. 試験のデザイン

5.1. 試験の種類およびデザイン

第一相、単群、用量固定、非盲検、単一施設、**First-in-Human** 試験

5.2 投与量

欠損部位の容積に応じて基準細胞数(1×10^7 細胞/mL)をヒアルロン酸に混注し投与を行う。

6. 被験者の選定

6.1. 選択基準

- ① 外傷性膝関節軟骨欠損であること
- ② 軟骨損傷が片側の膝関節のみであり、損傷が一箇所に限定的されていること
- ③ 下肢に変形がないこと

- ④ 鎮痛剤の恒常的使用、膝関節の可動域制限、歩行障害等継続する日常生活への支障を呈していること
- ⑤ 保存的治療では改善が見込めず外科的処置が必要であり、かつ損傷範囲が 7cm² 以下であること
- ⑥ 同意取得時の年齢は、20 歳以上 40 歳以下であること
- ⑦ 全身状態が全身麻酔下手術と関節手術を実施するに十分であり、かつ危険性が増大する因子が無いこと。
- ⑧ 移植後少なくとも 3 年間経過観察が可能であること。
- ⑨ 本人から文書による同意が得られること。(代諾は認めない)

6.2. 除外基準

被験者は下記のいずれかに該当する場合不相当とする

- ① 加齢あるいは体重過多に起因する変形性膝関節炎の場合
- ② 痛風あるいは偽痛風の合併
- ③ 下肢に神経障害を有する場合
- ④ 治療対象膝関節に活動性感染症を有する場合
- ⑤ 軟骨移植あるいは再生医療の既往を有する場合
- ⑥ 術後 12 週間以内の患側膝関節の靭帯再建、半月板切除術の既往を有する場合
- ⑦ 糖尿病または自己免疫疾患に罹患している場合。糖尿病は生活習慣の改善ではコントロールが困難であり投薬の既往を有する場合に除外とする
- ⑧ B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HTLV-1、HIV の感染あるいは感染歴を有する場合
- ⑨ 肝機能障害のある場合(以下の施設基準値を外れる場合)
GOT (AST): 10~40 IU/L
GPT (ALT): 5~45 IU/L
- ⑩ 末梢血ヘモグロビン濃度が 12g/dl 以下、血小板 10 万/ μ l 未満である場合
- ⑪ 血中クレアチニンが施設基準の 1.5 倍以上である腎機能障害を有する場合
- ⑫ 同意取得より 5 年以内の悪性腫瘍の既往がある場合、あるいは 5 年以上経過していても治癒していない場合
- ⑬ 本臨床研究で使用される薬剤に対してアレルギーの既往のあるもの、もしくは継続的な全身投与の治療を要するアレルギー疾患を有する場合
- ⑭ 薬物・アルコール依存を有する場合
- ⑮ 全身的な抗凝固療法を必要とする場合
- ⑯ 妊娠中もしくは授乳中である場合。妊娠の可能性のある場合(避妊の有無を問わない)
- ⑰ 3 ヶ月以内にその他の治験、臨床研究に参加していた場合
- ⑱ 他の再生医療あるいは細胞療法を受けていた場合
- ⑲ 術後 52 週の関節鏡検査を拒否する場合
- ⑳ 責任医師が不適と認めた場合

7. 試験の方法、スケジュール

7.1. 各被験者の試験手順・概略

丸の内大学附属病院整形外科に通院中の患者、および他病院の整形外科から紹介された患者、整形外科ホームページ（被験者の募集手順（広告等）に関する資料）を見て連絡してきた患者を対象として、本臨床研究の被験者の募集を行う。本臨床研究への参加の申し出があった患者について、まず責任医師がその適応を検討した後、適格性について整形外科カンファレンスで確認する。その後、責任医師・分担医師または説明内容について責任医師から教育を受けた臨床研究コーディネーターが、被験者候補者に、本臨床研究について文書により説明する。検討時間を設けるため、説明の翌日以降に、本臨床研究への参加のための同意を文書にて取得した後に、スクリーニング検査を実施する。スクリーニングの結果を再度整形外科カンファレンスで確認する。同意取得に際しては、候補者に文書により説明を行い、採取について同意を文書で得る。この際、被験者に十分な検討時間を与えるために、文書による同意の取得は説明日の翌日以降とする。

培養細胞移植前に再度責任医師または分担医師が全身麻酔、膝関節の手術および本臨床研究について各々文書により説明し、本臨床研究への参加について、文書による同意を得る。文書による同意を取得した後に臨床試験センターに登録する。

- ① 移植の約 30 日前：培養用血清確保のための末梢血の採取、および採取された末梢血からの血清の分離と保存。
- ② 移植の約 30 日前：骨髓液の採取、および骨髓由来 MSC の培養開始。
- ③ 移植日（培養開始後約 30 日目）：骨膜採取術および関節部切開による骨膜パッチ縫合と培養細胞の移植を行う。
- ④ 移植後 3 年まで：経過観察。

7.2. 被験者の登録

- ① 丸の内大学附属病院整形外科に通院中の患者、および他病院の整形外科から紹介された患者、整形外科ホームページ（被験者の募集手順（広告等）に関する資料）を見て連絡してきた患者を対象として、本臨床研究の被験者の募集を行い、本臨床研究への参加の申し出があった患者について、まず責任医師がその適応を検討した後、適格性について整形外科カンファレンスで確認する。
- ② 本臨床研究への参加の申し出があった患者について、責任医師または分担医師が、被験者候補者に、本臨床研究について文書により説明し、一定期間をおいて、本臨床研究への参加のための同意を文書にて取得した後に、スクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査の有効期間は登録前 8 週間とする。

（ア）血液検査（HCV 抗体、HBs 抗原、HTLV-I 抗体、HIV 抗体については、検査実施前に、被験者候補者に検査実施に関する承諾をとり、結果の被験者候補者への報告は、被験者候補者の担当医が行なう。また、結果については一切公表しない。）

- （イ）尿検査
- （ウ）心電図

(エ) レントゲン写真

(オ) MRI 検査

- ③ スクリーニング検査の結果を責任医師または分担医師は確認し、本臨床研究の被験者としての適応を、整形外科カンファレンスで確認する。
- ④ 責任医師は、適格と確認された場合は臨床試験センターに症例の登録を行う。
- ⑤ 登録後直ちに責任医師は手術、入院の日程を調整し、移植 30 日前に骨髄採取と採血がおこなえるようにする。

7.3. 培養のための採血

(培養用血清採取のための採血手順 参照)

1) 場所 附属病院・外来処置室

2) 責任者 責任医師または分担医師

3) 方法

- ① 骨髄採取の 1 週間前に実施する。
- ② ベッド上で背臥位となった被験者の上腕より末梢血 400mL を、血清採取用バッグ(ハプロ社 AB-400)を用いて採取する(30 分から 1 時間、静置法)。
- ③ 採取後、主治医は、迷走神経反射等の発生について、患者を注意深く観察する。
- ④ 血清採取用バッグに採取された被験者末梢血を震盪しながら、附属病院・細胞調製センターに搬入する。
- ⑤ 細胞培養に必要な血清が不足する場合は、適宜追加採血を計 200mL まで行う。必要な場合には鉄剤経口投与を適宜行う。

7.4. 軟骨細胞の移植

(培養細胞移植手順 参照)

1) 場所 丸の内大学医学部附属病院・中央手術室

2) 責任者 板東 太郎

3) 方法

- ① 全身麻酔を行い、患側の頸骨前面より、予め計測した軟骨の欠損部位を覆うことのできる範囲の骨膜を採取する。
- ② 患側の膝関節を、軟骨の欠損部位を露出できるように切開し、軟骨欠損部位のクリーニングを行う。
- ③ 先に採取した骨膜にて欠損部位を被覆・縫合を行う。
- ④ 培養した軟骨細胞を、ヒアルロン酸と混合する。ヒアルロン酸の量は、予め計測した欠損部の体積に対して、培養細胞と混合した際に同等となるように調整する。
- ⑤ 混合したヒアルロン酸を 18G 針にて 5mL のシリンジに吸引する。
- ⑥ 21G 針に取り替え、骨膜でパッチした欠損部に軟骨細胞を緩序に注入する。
- ⑦ ドレーンを留置、洗浄後、通常の術式で術創を縫合する。

7.5. 細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置

- ① 細胞調製に伴う無菌性の担保ができなくなった場合には、被験者に適切な抗生剤投与、手術による移植細胞の除去等の対応を行い、細胞調製過程の検証と対応ができるまでは臨床研究を中断する。
- ② 過増殖、異所性増殖、腫瘍化を認めた場合には臨床研究を中断し、原因あるいは問題点を検討し、必要な対応策を講じる。対応策を立案した場合には実施計画書を改訂し特定認定再生医療等委員会の承認および病院長の許可が得られた後に再会する。
- ③ 責任医師は、「10.2.1. 報告義務のある有害事象」に該当するかを判断して適切な対応を行う。

7.6. リハビリテーション

- ① 術後 48 時間は移植を実施した関節を装具にて固定する。
- ② 回復具合によるが 4-6 週間入院し、理学療法士と責任医師が作成したリハビリテーション・プログラムによって段階的に負荷を上げていく。
- ③ 退院後、約半年は外来にて理学療法を行い関節への負荷を上げ、日常生活への復帰を目指す。

7.7. 感染症予防

術後感染症の予防のため、術前・術後に抗生剤を静脈投与する。抗生剤に対するアレルギーを考慮し、使用する抗生剤は医師の判断とする。また、術後も、創部の観察（発赤、腫脹、疼痛）と体温の変化、さらに必要に応じて採血を行い、CRP や末梢血白血球数の変化に注意する。感染兆候を発見した時には、速やかに抗生剤の投与を行う。

7.8. 疼痛対策

術後の疼痛に対しては、鎮痛剤として非ステロイド性抗炎症剤を適宜投与する。使用する薬剤は医師の判断とする。

7.9. 疼痛対策

7.10. 臨床評価（別添スケジュール参照）

①全身状態：

（ア）顔色、意識状態、血圧、心拍数、呼吸数、体温。

スクリーニング時、採取時、移植時、1 週、2 週、4 週、8 週、12 週、24 週、36 週、52 週、2 年、3 年

②局所状態：

（イ）移植関節の腫脹、発赤、疼痛。

スクリーニング時、移植時 1 週、2 週、4 週、8 週、12 週、24 週、36 週、52 週、2 年、3 年

③機能評価：

(ア) IKDC (International Knee Documentation Committee)スコア：2000 IKDC Knee Forms に基づく

(イ) VAS (Visual Analogue Scale) 22：被験者が記入。

(ウ) Lysholm スコア：膝関節靭帯損傷患者の総合評価を 100 点満点で行う。評価項目は跛行、支持装具、階段昇降、しゃがみこみ、歩行・走行・ジャンプ、大腿四頭筋の萎縮
スクリーニング時、2 週、4 週、8 週、12 週、24 週、36 週、52 週、2 年、3 年

7.11. 検査

7.11.1. 血液検査

① 末梢血液検査：白血球数(WBC)および白血球分画、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、血小板数(PLT)、PT、APTT、フィブリノーゲン(Fib)。
スクリーニング時、採取時、移植時、1 週、2 週、4 週、8 週、24 週、52 週、2 年、3 年。

② 血液生化学検査：TP、GOT(AST)、GPT(ALT)、 γ -GTP、アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T-Bil)、直接ビリルビン(D-Bil)、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、尿酸、電解質(Ca、Na、K、Cl)、総コレステロール(T-Chol)、グルコース、HbA1c*、CPK、CRP。
スクリーニング時、採取時、移植時、1 週、2 週、4 週、8 週、24 週、52 週、2 年、3 年。
*HbA1c は、被験者としての適応決定時（移植前 3 ヶ月以内）のみ

7.11.2. 尿一般検査

スクリーニング時

7.11.3. 感染症検査

HBs 抗原・抗体、HCV 抗体、HTLV-1 抗体、HIV 抗体

スクリーニング時、擬陽性が疑われる場合には適宜検査を追加することができる

7.11.4. 心電図

スクリーニング時

7.11.5. 呼吸機能検査

スクリーニング時

7.11.6. 画像検査

① 単純 X 線検査

(ア) 胸部 X 線検査（正面、必要に応じて側面）

スクリーニング時。

(イ) 膝関節 X 線検査（立位正面、側臥位側面）

スクリーニング時、移植時、1 週、2 週、12 週、24 週、52 週、2 年、3 年

② MRI 検査：軟骨修復過程を経時的に評価する。

スクリーニング時、2 週、12 週、24 週、52 週、2 年、3 年

7.11.7. 関節鏡検査

関節鏡にて治療部位を観察し、大きさおよび International Cartilage Repair Society (ICRS) 23 分類による状態の評価を行う。また、可能であれば移植部位から生検をバイオプシーパンチによって実施し、ICRS II 分類によって評価する。

52 週 本療法の移植細胞の状態の観察の安全性の確認および硝子軟骨への分化等の有用性を検証するため本検査を同意取得時に拒否する場合には除外基準に該当するものとして取り扱う。

7.11.8. スケジュール表

(別添スケジュール表参照)

原則として、本臨床研究はスケジュール表にしたがって実施するが、実施の許容範囲はスケジュール表に示した通りである。別添として (今回省略) リハビリテーションを含めた術後管理のスケジュールを示す。

PS (ECOG)

ECOG の Performance Status (PS) の日本語訳

スコア	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ps.html>)

8. 併用薬・併用療法

8.1. 併用薬・併用療法

一般的な補助療法を行う。

8.2 併用禁止薬・療法

下記の薬剤・療法の併用は認めない。临床上使用する必要がある場合には、緊急回避の逸脱として取り扱う。

- ① 新規免疫抑制剤の全身投与
- ② 他の治験薬、未承認薬、サプリメントの使用

9. 被験者の中止基準

9.1 各被験者に対する試験の中止基準

- ① 被験者がプロトコル実施の中止を申し出た場合
- ② 「3.3.6. 予想される副作用とその対応に記載された対応」でもコントロール不能な有害事象が発現した場合
- ③ 骨髄液の採取が不良で、MSC の増殖培養が困難と判断される場合。
- ④ 軟骨細胞の増殖が不良な場合。再採取および再細胞調製は実施しない。
- ⑤ 軟骨細胞培養中に、無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験のいずれか一つでも陽性であった場合
- ⑥ 手術の合併症により、本臨床研究の継続が困難と判断された場合。
- ⑦ その他、責任医師が中止すべきであると判断した場合

9.2 中止時の対応

- ① 責任医師は、中止理由の如何にかかわらず、理由及び日付について、症例報告書に記載する。
- ② 有害事象については、プロトコル中止後も、回復もしくは症状が安定または固定するまで追跡調査を行う。
- ③ プロトコル中止後は、適切な治療を行う。

10. 評価項目および評価基準

10.1. 評価項目

10.1.1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

安全性の評価:

本臨床研究における安全性(有害事象の出現頻度、種類、グレード、持続期間、回復度)

調査項目：以下の項目を調査項目とする

- 1) 有害事象：細胞投与に伴う有害事象を CTCAE ver. 4.0-JCOG で評価する。
- 2) 臨床検査値：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査にて得られた結果。
- 3) 臨床的に重要な変化：身体所見、バイタルサイン、心電図。

10.1.2. 副次的評価項目（センカンダリーエンドポイント）

有効性の評価：

1) 臨床症状

VAS (Visual Analogue Scale) 22:被検者が黒色ボールペンで記入し、医療スタッフは記載時、席をはずす等の配慮を行い、被験者への不当な圧力を含めたバイアスの原因とならないようにする。

2) 活動性評価

被験者の活動性は Lysholm スコアで評価する検者が黒色ボールペンで記入し、医療スタッフは記載時、席をはずす等の配慮を行い、被験者への不当な圧力とならないようにする。

3) 関節鏡での評価

関節鏡検査にて軟骨修復程度を International Cartilage Repair Society (ICRS) 23 分類を用いて評価する。なお関節鏡実施については実施前に文書にて同意を取得する。

また、可能であれば 2.5mm 生検針にて生検を行い、ICRS II 分類にて病理的評価を行う。

4) 画像評価

① MRI 画像診断

T1 強調、T2 強調にて修復部の値を測定し、プロトンデンシティー強調画像にて欠損部位の大きさを測定する。評価方法の詳細は別途手順書にて定める。

② 膝関節 X 線検査(立位正面、側臥位側面)

移植部位の状況を経時的に評価する。

11. 疾病等の発生・有害事象

11.1. 有害事象の定義

有害事象の定義は下記とする。

臨床研究中に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または疾病のことであり、当該臨床研究との因果関係の有無は問わない。有害事象の中にはカテーテル手技による事象も含まれる。

重篤な有害事象の定義は下記とする

- 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なるもの
- ④ 永続する障害
- ⑤ 永続する障害につながる恐れのあるもの
- ⑥ その他、①～⑤に準じて重篤であるもの

11.2. 副作用

有害事象のうち、臨床研究との因果関係が否定できないものをいう。

11.3. 予測できない有害事象

有害事象のうち、製品概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていても、その特異度や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

11.4. 有害事象の重症度

有害事象の重症度については CTCAE ver.4.1 による。(添付 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.1 参照)

Grade 1 軽度の有害事象

Grade 2 中等度の有害事象

Grade 3 高度の有害事象

Grade 4 生命を脅かす、または活動不能とする有害事象

Grade 5 有害事象による死亡

11.5. 疾病等の報告と対応

特定認定再生医療等審査委員会への報告

病院長は、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内に当該事項を、特定認定再生医療等委員会に報告する。

- 1) 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：7日以内
 - イ) 死亡
 - ロ) 死亡につながるおそれのある症例
- ① 本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：15日以内
 - イ) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となった場合
 - ロ) 障害
 - ハ) 障害につながるおそれのある症例
 - ニ) 重篤である症例
 - ホ) 後世代における先天性の疾病又は異常
- ② 前二号に掲げるものを除く、本臨床研究によるものと疑われるもの又は本臨床研究によるものと疑われる感染症によるもの：再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して60日ごとに当該期間満了後10日以内

12. 統計学的事項

12.1 実施期間および目標被験者数

12.1.1 実施予定期間

2020年4月～2025年3月

移植後3年を追跡期間とするが、長期の安全性の確認を目的として可能な限り経過を追う。

12.1.2 目標被験者数

5 例（軟骨細胞移植を受け最低 1 年間観察された被験者とする。1 年間に達しない場合には被験者の追加を行う）。本臨床研究は安全性の評価を主目的とした探索的段階であり、過去の同様の試験を参考に被験者数は 5 例とする。

- ① 5 名の被験者の追跡期間の終了をもって、本臨床研究の終了とする。
- ② 5 名の被験者については、追跡期間終了後も、可能な限り経過観察する。

12.2 統計学的解析

12.2.1 被験者の取扱

被験者の取扱い基準を以下に示す。データベース固定までに、責任医師は、必要に応じて統計解析責任者と協議の上、以下の基準に従い被験者の取扱いを決定する。

- 1) 重大不遵守例: 同意取得または試験手続き上の重大な違反症例。
- 2) 未投与例: 被験者登録後に何らかの理由により、製剤が投与されなかった症例。
- 3) 不適格例: 選択基準に合致しない症例、または除外基準に抵触する症例。
- 4) 不完全例。
 - ① 中止例。
 - ② 製剤投与開始後の実施計画書からの逸脱例: 以下の理由などにより、有効性評価項目の各評価を行う上で、実施計画書の規定から逸脱している症例。
 - ・検査・観察時期のずれや欠測値を生じた。
 - ・製剤の投与規定に違反した。記載

12.2.2 解析対象被験者

初回投与を実施した被験者を解析対象被験者とする。何らかの理由で投与が行われず、あるいは必要な検査が実施できない場合には解析対象からは除き、新たな被験者を当該の投与レベルに追加する。

12.2.2.1 安全性評価に関する解析対象集団（安全性解析対象集団）

試験へ登録された被験者のうち、製剤が 1 回も投与されなかった症例、製剤投与開始後の有害事象の調査・観察を全く行うことができなかった症例を除外した症例を安全性解析対象集団とする。ただし、重大不遵守例は安全性解析対象集団から除外する。また、4 サイクルの投与を完遂した被験者および初回投与以降最終投与後 28 日までの時点で DLT を発現した被験者を「DLT 評価の対象集団」とする。DLT を発現せず、初回投与以降最終投与後 28 日までの間に原病の進行等により投与中止となった症例、何らかの理由により追跡不能となった症例については DLT 評価の対象としない。解析対象から除外された対象者が発生した場合には新たな被験者を当該の投与レベルに追加する。

12.2.2.2. 最大の解析対象集団 (FAS)

臨床研究に登録された被験者のうち、製剤が 1 回も投与されなかった症例、製剤投与開始後のデータがない被験者を除外した全ての症例を最大の解析対象集団 (FAS) とする。

12.2.2.3. 実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)

臨床研究へ登録された被験者のうち、実施計画書に定めた項目に違反していない被験者を治験実施計画書に適合した対象集団とする。

12.2.3 データの取扱

統計解析責任者は、症例報告書から得られるデータの取扱い(欠測値を補完する場合、データが存在する場合でも欠測値として扱う場合等)はあらかじめ作成する統計解析に関する標準業務手順書に拠る。この標準業務手順書に規定されていない取扱を検討する必要がある場合には、責任医師と協議する。

12.2.4 統計解析計画

12.2.4.1 主要評価項目

安全性解析対象集団における全有害事象について、一覧表を作成する。掲載項目は、登録番号のほか、有害事象に関する症例報告書の全記載項目とする。さらに、コーディング後の各有害事象項目の頻度(各グレードの小計および全グレードの総計)、発現割合を算出する。発現割合については、安全性解析対象集団の人数を分母とし、分子は、1度でも該当する有害事象を発現した者の人数とする。また、安全性に関連する検査項目の要約統計量を算出する。その他の項目および詳細については統計解析計画書に記載する。

12.2.4.2 副次評価項目

定められた項目の要約統計量を算出するほか、必要に応じ統計学的検定および統計モデル等を利用した解析を行う。本試験は探索的試験であるため、統計解析により得られる仮説検定の P 値および信頼区間は、意味のある変動を把握し推定することを意図するものであり、効果の有無等を結論づけられるものではない。その他の項目および詳細については統計解析計画書に記載する。

13. 実施計画書の改訂または逸脱

13.1. 実施計画書の改訂

1) 以下の場合、責任医師は、実施計画書を改訂する。

- ① 試験治療の品質、有効性、安全性に関する事項など、臨床研究を適正に行ううえで重要な情報を得たとき。
- ② 被験者の緊急の危険を回避するためなど、医療上やむを得ない事情により実施計画や変更があった場合で、実施計画書の改訂が適切であると判断したとき。
- ③ 研究者が移動などで変更になった場合は、前任者の役割は確実に引き継がれるよう配慮する。

2) 実施計画書を改訂する場合は、特定認定再生医療等委員会に申請を行う。

13. 2. 不適合の管理

研究分担医師は、本臨床研究が再生医療等の安全性の確保等に関する法律あるいは省令、または実施計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、研究責任医師と附属病院長に対し、速やかにその旨を報告する。

2 研究責任医師は、前項（の報告により知った場合を除き、臨床研究が不適合であると知ったときは、病院長に報告する。

3 病院長は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに特定認定再生医療等委員会に意見を求める。

14. 臨床研究の終了および中止・中断

14. 1 臨床研究の終了

全ての被験者で、本実施計画書で規定された観察、検査、調査が終了した後に研究責任医師は病院長に臨床研究が終了した旨および試験結果の概要を文書で報告する。病院長は、報告を受領したら本臨床研究の終了を速やかに特定認定再生医療等委員会に文書で通知する。

14. 2 臨床研究の中止・中断

以下のいずれかの条件に該当し、研究責任医師が臨床研究の継続は困難と判断した場合、研究責任医師はその時点で臨床研究の一部または全体を中断する。その上で、臨床研究の一部または全体を中止するか否かを決定し、その旨を文書に記録する。

- 1) 調製細胞に関する新たな安全性情報または重篤な有害事象の情報が得られた場合。
- 2) 細胞の採取、軟骨細胞投与にともなうグレード 3 以上の有害事象を示した被験者が 2 名出現した場合
- 3) 研究責任医師または実施医療機関のいずれかが、重大な再生医療等の安全性の確保等に関する法律違反、実施計画書からの重大な逸脱を行った場合。
- 4) その他、臨床研究実施中に中止・中断が必要と考えられる新たな情報が得られた場合。

15 データの取扱と記録の保存

15. 1 症例報告書の構成

症例報告書は臨床試験センターで導入している ClearBase を EDC(Electric Data Capture) として使用し、作成は臨床試験センターが行う。

15. 2 症例報告書の作成

研究責任医師又は研究分担医師及び試験協力者は、手順書に従い、全ての被験者について症例報告書を EDC に入力することにより作成する。ただし、研究協力者の入力範囲は、医学的判断を伴わない原資料からの転記にとどめる。EDC の入力期限は、手順書に従う。記入された内容を訂正する際は、EDC 上で手順書に従い修正を行う。その際に監査証跡が残され

る。研究責任医師は症例報告書が正確、完全に記載されていることを確認し、症例報告書の承認を行う。研究責任医師は症例報告書に入力される全てのデータの正確性と信頼性について責任を負う。症例報告書の受領、レビュー、問い合わせ、症例報告書の固定等は手順書に従う。

16. 記録の保存

16.1. 研究責任医師が保存する記録類

研究責任医師は、本臨床研究において得られた記録および再生医療等の安全性の確保等に関する法律で規定された保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の文書保存内規の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも 30 年間保存する。

16.2. 医療機関が保存する記録類

丸の内大学医学部附属病院が定めた保管責任者は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律において実施医療機関が保存すべき資料とされたものおよびその他必要な資料など同法に規定する実施医療機関において保存すべき文書を丸の内大学医学部附属病院の定めるところに基づき保存する。これらの記録は、総括報告書提出日より少なくとも 30 年間保存する。

16.3. 試料の保存

1) 被験者の試料（臨床研究のために調製された細胞）の一部は、試験の安全性検証が将来必要な場合に備え、整形外科研究室の施錠される冷凍庫に匿名化された状態で凍結保存される。

2) 試料は、最低限 30 年間保管する。

17. 原データの特定制および原資料等の直接閲覧

17.1 原データの特定制

原資料とは、丸の内大学医学部附属病院に保存されている被験者に関する全ての医療記録である。症例報告書に記録する情報はこれらの記録と一致していなければならない。

17.2 原資料の直接閲覧

研究責任医師および丸の内大学医学部附属病院長は、研究責任医師が指名したモニターによるモニタリング、特定認定再生医療等委員会および規制当局による調査時には、原資料等の全ての臨床研究間連記録をモニター、特定認定再生医療等委員会委員、規制当局の調査官に供し、これに協力するものとする。

なお、臨床試験センター事務局は、研究責任医師と協議し、直接閲覧の方法、実施時期、原資料の特定制および閲覧項目等を決定する。

17.3. 記録の開示

被験者または代理人から臨床研究に関する情報の開示を求められた場合、研究責任医師は丸の内大学の情報公開制度に拠るべきか否かを判断し、該当する場合にはその手続きについて被験者または代理人に説明する。

18. 倫理的配慮

18.1. 遵守すべき諸規則

本臨床研究は、「ヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ総会改訂）」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」および関連法規・通知に従って行われる。また、本実施計画書および関連する標準手順書を遵守して施行される。

18.2. 被験者の人権保護

研究責任医師および研究分担医師は、被験者の選定にあたって、人権保護の観点ならびに選択基準と除外基準に基づいて被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任医師等との依存関係、他の治験を含む臨床研究への参加の有無を十分に考慮したうえで、臨床研究への参加を求めることの適否を慎重に検討する。

18.3. 同意の取得

18.3.1 説明文書および同意文書の作成

- 1) 研究責任医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書および同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。なお、同意文書および説明文書は一体化した文書として取り扱う。
- 2) 作成または改訂した説明文書および同意文書は、特定認定再生医療等委員会に諮られ、承認を得るものとする。

18.3.2 説明文書に記載する項目

説明文書には下記の項目を記載し作成する

- ① 本臨床研究の名称及び厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出している旨
- ② 当院の名称及び研究責任医師、病院長の氏名
- ③ 再生医療の目的及び内容
- ④ 細胞提供者あるいは本再生医療を受ける者として選定された理由
- ⑤ 当該細胞の提供・調製細胞の移植により予期される利益及び不利益
- ⑥ 細胞提供者となること、及び本臨床研究を受けるは任意であること。
- ⑦ 同意の撤回に関する事項
- ⑧ 本臨床研究への参加の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法。
- ⑩ 被験者の個人情報の保護に関する事項
- ⑪ 試料等の保管及び廃棄の方法

- ⑫ 利益相反に関する事項
- ⑬ 当該細胞を用いる再生医療等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
- ⑭ 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- ⑮ 臨床研究参加に係る費用に関する事項
- ⑯ 臨床研究参加による健康被害に対する補償に関する事項
- ⑰ 被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該細胞提供者に係るその知見（偶発的所見を含む。）の取扱い
- ⑱ 特定認定再生医療等委員会における審査事項その他当該再生医療等に係る特定認定再生医療等委員会に関する事項
- ⑲ その他当該細胞を用いる再生医療等の内容に応じ必要な事項

18.3.3. 同意取得の時期と方法

- 1) 研究責任医師、または研究医師は、臨床研究の開始に先立って、対象となる被験者本人に説明文書を手渡し、十分に説明する。被験者への説明については、プライバシーを十分に配慮したうえ、詳細に研究内容、被験者の利益・危険・権利について行うものとする。
- 2) 同意文書には、説明を行った医師と被験者が署名し、各自日付を記入する。
- 3) 研究協力者が補足的な説明を行う際は、研究協力者は同意文書へ署名し、日付を記入する。
- 4) 同意文書に必要事項が記入された後、2部コピーし、1部は被験者本人に、1部は研究責任医師が保管し、原本は臨床試験センターに保管する。
- 5) 本臨床研究の説明および参加の同意の取得は、試験登録前と細胞の移植前に行なう。

18.4.4 説明文書・同意文書の改訂

- 1) 被験者の同意に影響を与えうる新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、研究責任医師は、特定認定再生医療等委員会の承認後に使用する。
- 2) 上記 1) に従い説明文書が改訂された場合、研究責任医師または分担医師は、既に臨床研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、研究に継続して参加するか否かについて、改訂された説明文書を用いて説明し、研究への参加の継続について同意文書を用いて被験者から自由意思による同意を得る。
- 3) 研究責任医師または研究分担医師は、同意を得た日付を記録し、新たに記名捺印または署名と日付を記載した同意文書の写しおよび説明同意文書を被験者に渡す。

18.5. 個人情報およびプライバシーの保護

症例報告書、臨床研究実施に関わる原資料、同意文書等の取り扱いに関し、被験者の個人情報およびプライバシー保護については十分配慮する。症例報告書の作成にあたっては、被験者の特定は被験者識別番号等にて行う。なお、研究責任医師は、作成された症例報告書を

本臨床研究の目的以外には使用しない。

18.6. 補償・賠償

健康被害に対しては、本臨床研究終了後を含め、細胞の採取および調製細胞の投与が原因で起こった場合には、丸の内大学医学部附属病院で最善の治療を提供する。その場合、被験者の健康保険を使用する。また、医療過誤の場合の賠償を含め保険に加入する。概要は下記のとおりであるが、対応について別途手順書で規定する。

1) 補償の内容：臨床研究が原因で、治療を必要とする健康被害が発生した場合は、その治療にかかった医療費※1 や医療手当※2 が、保険会社の補償制度に基づき支払われる。

※1 医療費：本補償制度に基づき支払はれる医療費とは、健康保険などからの給付を除く自己負担に相当する費用である。ただし、差額ベッド代は、空きベッドがないなど特別の場合を除き、支払いがなされない。

※2 医療手当：臨床研究に起因した健康被害が発生して、その治療に入院を必要とする場合に、交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費として支払われる手当です。金額は、加入する保険の定める給付額により、入院日数（やむを得ず通院している場合には通院日数）に応じて、月額（定額）で算出される。

<参考>医療手当の給付額は以下の通り。

① 通院の場合

(ア) 1 ヶ月のうち 3 日以上通院の場合：36,300 円（月額）

(イ) 1 ヶ月のうち 3 日未満通院の場合：34,300 円（月額）

② 入院の場合

(ア) 1 ヶ月のうち 8 日以上入院の場合：36,300 円（月額）

(イ) 1 ヶ月のうち 8 日未満入院の場合：34,300 円（月額）

③ 入院と通院がある場合：36,300 円（月額）

※上記いずれも事故発見日より最大支払月数 12 ヶ月

補償の原則

補償を受けることができるのは、臨床研究に起因した説明文書や試験製品概要書に記載されていない未知の副作用による健康被害に限られる。医師または当院に過失があり、賠償責任が判明した場合には、損害賠償請求訴訟を起こすことができるものとする。ただし、賠償と補償を同時には支給されることは無くどちらか一方に限られる。

2) 補償が受けられないもしくは制限される健康被害

臨床研究自体に直接関係しない健康被害については、補償を受けられない。臨床研究以外の原因が明確に説明できる場合や細胞投与の使用と健康被害発生との間で時間的整合性が無い場合など、臨床研究との因果関係が否定される健康被害については、補償は受けられない。また、効能不発揮の申し出も補償の対象とはならない。虚偽の申告を含め被験者に故意また

は過失がある場合には、補償が受けられない、もしくは補償金が減額されることがある。

3) 補償が受けられるかどうかの判定

研究責任医師の意見を参考に、当院の医療安全管部が組織するアクシデント対応会議が判定し、保険会社と協議することとなっている。関係を否定する責任は研究責任医師にあり。上記の判定に不服がある場合には、あなたまたはご家族等の同意を得た上で、日本再生医療学会が設立する中立的な第三者に判定委員をお願いすることがあります。

18.7. 匿名化の方法

被験者が登録された段階で臨床試験センターから登録番号が付与される。個人情報保護管理者は登録番号と被験者名の対象表を作成する。この匿名化及び番号は紙台帳にて管理される。保存検体への記載あるいはデータの解析は登録番号を使用する。検査等を外部へ委託する場合には、番号のみでやり取りされるため、検査等によって得られた結果と特定の個人とが第三者により結びつけられることはない。

18.8. データの管理・保管方法

研究責任医師が保管する同意書のコピー、診療録、画像などの資料は、丸の内大学・臨床試験センター・研究室内の鍵のかかる保管庫にて管理される。細胞に関するデータは、セルプロセッシング輸血部の鍵のかかる保管庫にて管理される。被験者と匿名のための被験者 ID の対照表は、専用の台帳で作成し、臨床試験センターの鍵のかかるデータ保管室の施錠できるロッカー（二重に施錠）内に保管する。

18.9. 個人情報開示に関する窓口

丸の内大学医学部附属病院医事課

開示の手続きは丸の内大学の個人情報開示手続きによる。

19. 審査委員会

19.1. 審査委員会

本臨床研究は、丸の内大学が設置する「丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等審査委員会」（設置者：丸の内大学学長）の承認を得て、jRCT に登録後に実施される。

審査委員会の連絡先：丸の内大学医学部附属病院特定認定再生医療等委員会

19.2. 定期報告

研究責任医師は、厚生労働大臣に提供計画を提出してから 1 年ごとに、当該機関満了後 90 日以内に特定認定再生医療等審査委員会と厚生労働大臣に定期報告を行う。なお、下記の最新版を特定認定再生医療等委員会、厚生労働大臣が有していない場合には最新の資料を添付する。

- ① 研究計画書
- ② 研究責任医師および研究分担医師の氏名、所属、役職及び略歴（研究に関する実績がある場合には、当該実績を含む。）を記載した書類
- ③ 再生医療等提供計画に記載された再生医療等と同種又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況を記載した書類
- ④ 再生医療等提供計画に記載された再生医療等に用いる細胞に関連する研究を記載した書類
- ⑤ 特定細胞加工物概要書、特定細胞加工物標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書及び品質管理基準書
- ⑥ 個人情報取扱実施規程
- ⑦ モニタリング実施手順書
- ⑧ 利益相反管理基準及び利益相反管理計画
- ⑨ 統計解析計画書

特定認定再生医療等審査委員会への報告事項

- ① 本臨床研究の被験者の、登録状況、実施された数
- ② 疾病等の発生状況とその後の経過
- ③ 不適合事案の発生状況及びその後の対応
- ④ 安全性及び科学的妥当性についての評価
- ⑤ 利益相反管理に関する事項

厚生労働大臣への報告事項

- ① 特定認定再生医療等審査委員会の名称
- ② 本臨床研究の投与をうけた患者の数
- ③ 本臨床研究の継続の適否

20. 臨床研究の品質の管理および保証

20.1. モニタリング

本臨床研究の品質の管理および保証のため、「丸の内大学医学部附属病院臨床試験センターモニタリング標準業務手順書」（別添）にしたがい、臨床試験センターの担当者がモニタリングを実施する。モニタリングの担当者については臨床試験センターにて指名書を作成して業務に従事させる。責任医師は、モニタリングが実施手順書に定められた計画の通りに適切に履行されていることを確認する。

20.2. 監査

本臨床研究は探索的な第一相試験であり、企業との関連性を有さないことから、監査は実施しない。

20.3. 効果安全性評価委員会

本臨床研究の安全性あるいは有効性に関して懸念が生じ第三者的な検討が必要な場合、エンドポイントに関連する実施計画書の変更を行う場合、次のコホートへの以降が妥当であるか、について意見を求めるために研究責任医師は効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会は諮問に対して答申を行い、委員会の運営は研究責任医師が行う。

効果安全性委員会 委員

加藤 秀雄 上越大学医学部整形外科教授

武藤 哲二 国立トランスレーショナルリサーチセンター 臨床評価部 部長

佐藤 俊雄 利根川大学医学部附属病院セルセラピーセンター センター長

21. 臨床研究の費用

21.1. 臨床研究の資金源

21.1.1. 資金源

本臨床研究に必要とされる資金は、研究責任者が代表を務める日本医療研究開発機構の研究費（代表者：板東 太郎、課題名：膝関節軟骨損傷に対する自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法(第I相試験)）及び整形外科大学運営費（教育研究経費）によりまかなわれる。

21.1.2. 利益相反（conflict of interest）について

本臨床研究にかかわる特許出願は丸の内大学よりなされている。帰属割合は学内の規定による。研究代表者は、関連特許の発明人となっている。利益相反管理は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律および関連法令の定めるところにより、研究責任医師は、利益相反管理基準を作成し、病院長に提出。病院長は利益相反管理基準および作成した利益相反管理計画について特定認定再生医療等委員会に意見を求める。企業との関わりは、本臨床研究においては、研究費を含め一切の提供・関連性はない。

21.2. 被験者の費用負担

本臨床研究において、臨床研究の実施に係わる費用は研究者負担もしくは校費負担とし、被験者には金銭的な負担を求める事はない。また、本臨床研究参加にかかわる負担軽減費等の金銭の支払いは行わない。

21.3. 知的財産権の帰属

本臨床研究の成果により生じた知的財産権は、丸の内大学に帰属する。

22. 臨床研究のデータベース登録

臨床研究開始前に、jRCT (Japan Registry of Clinical Trial) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム (<https://jrct.niph.go.jp/>) に登録する。

23. 研究成果の公表

本臨床研究により医学的に有用と考えられる成果が得られた場合は、その成果を学会、専門雑誌等に公表し、社会に還元する。但し、そのような場合にも、個々の被験者が特定できないように取り計らい、被験者の個人情報やプライバシーを保護する。研究の総括報告は、jRCT に登録・公開とする。

24. 研究組織

24.1. 実施施設

丸の内大学医学部附属病院は、基礎研究の成果を臨床応用するトランスレーショナルリサーチを積極に進めており、再生医療等の安全性の確保等の法律及び関連法令に準拠して細胞調製を行うことのできる細胞プロセッシングセンターが設置されている。また、臨床研究の実施件数も豊富である。

当院整形外科は、自己骨髄間葉系細胞由来軟骨細胞移植療法の被験者の確保には問題がないと考えられる。

病院としては、救急指定病院であり、ICU（集中治療室）、CT/MRI/エックス線装置、心電計、輸血及び輸液のための設備等を備えている。また、緊急でエックス線装置、心電計、輸血及び輸液のための設備等を備えており、ICU（集中治療部）にて重度の有害事象発生時にも速やかに対応を行う事ができる。本臨床研究の実施に先立ち、救急治療部と被験者の担送・受け入れに関する演習を実施することとする。が可能である。

24.2. 研究体制

別紙 1 参照

24.3. 被験者からの問い合わせ・苦情の窓口・個人情報開示窓口

24.3.1. 被験者からの問い合わせの窓口

丸の内大学医学部附属病院臨床試験センター 担当臨床研究コーディネーター

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話：(03)1334-5678（ダイヤルイン） 平日 9時から 17時

24.3.2. 被験者からの苦情の窓口、個人情報開示請求窓口

丸の内大学医学部附属病院・病院課・患者相談窓口

〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1

電話番号 (03)1224-5678（ダイヤルイン）

個人情報の開示手続き、料金は丸の内大学の定めるところによる

参考文献

1. 以下、略

別紙 1 研究実施体制

1. 再生医療を行う医療機関の管理者
丸の内大学医学部附属病院
病院長 三光 長太郎
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03)1234-9999
2. 研究責任医師：本臨床研究を責任をもって統括する医師
板東 太郎、丸の内大学医学部・附属病院・整形外科 教授
〒100-9999 東京都臨海区黒銀 4-6-1
電話番号 (03)1234-9999 (内線 52466)
3. 再生医療等を行う医師または歯科医師
分担医師：省略
4. データマネジメント責任者
省略
5. 統計解析責任者
省略
6. モニタリング担当者
省略
7. 研究・開発計画支援担当責任者
省略
8. 細胞調製責任者
責任者・施設管理者：井下 時子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング
輸血部 准教授
製造部門責任者：佐藤 紀子 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸血
部 助教
品質部門責任者：田中 敦美 丸の内大学医学部・附属病院・セルプロセッシング輸血
部 学術支援専門職員
9. 個人情報保護管理者
五反田 登 丸の内大学医学部附属病院・医療情報部 准教授