

<一般臨床検査>

① 血液・生化学検査

検査項目	検査単位	検査結果		異常変動※1	
		48 週後又は中止時			
		□欠測 採取日(年/月/日) 2 0			
血液学的検査	白血球数	10 ³ /mm ³		<input type="checkbox"/>	
	赤血球数	10 ⁶ /mm ³		<input type="checkbox"/>	
	ヘモグロビン	g/dL		<input type="checkbox"/>	
	血小板数	10 ³ /mm ³		<input type="checkbox"/>	
	白血球分画	好中球	%		<input type="checkbox"/>
		リンパ球	%		<input type="checkbox"/>
		単球	%		<input type="checkbox"/>
		好酸球	%		<input type="checkbox"/>
好塩基球		%		<input type="checkbox"/>	
検査項目	検査単位	□欠測 採取日(年/月/日) 2 0		異常変動※1	
生化学的検査	Na	meq/L		<input type="checkbox"/>	
	K	meq/L		<input type="checkbox"/>	
	Cl	meq/L		<input type="checkbox"/>	
	Ca	mg/dL		<input type="checkbox"/>	
	P	mg/dL		<input type="checkbox"/>	
	UN	mg/dL		<input type="checkbox"/>	
	クレアチニン	mg/dL		<input type="checkbox"/>	
	AST	U/L		<input type="checkbox"/>	
	ALT	U/L		<input type="checkbox"/>	
	ALP	mg/dL		<input type="checkbox"/>	
	LDH	U/L		<input type="checkbox"/>	
	総ビリルビン	mg/dL		<input type="checkbox"/>	
	グルコース	mg/dL		<input type="checkbox"/>	
	総タンパク	g/dL		<input type="checkbox"/>	
	アルブミン	g/dL		<input type="checkbox"/>	
CRP	mg/dL		<input type="checkbox"/>		

※1. 正常値から異常値、または異常値の増強がみられた場合に、その臨床的意義を考慮して、異常変動の有無を判定する。異常変動「有」と判定した場合には□にレ印または×印を記入する。異常変動「有」の項目はその詳細を<有害事象>に記入する。

<一般臨床検査>

② 尿検査

検査項目	検査結果					異常変動※1										
	48 週後又は中止時															
	□欠測															
	採取日(年/月/日)															
	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>					2	0									
2	0															
尿検査	蛋白	□-	□±	□+	□++	□+++	□									
	糖	□-	□±	□+	□++	□+++	□									
	潜血	□-	□±	□+	□++	□+++	□									

※1. 正常値から異常値, または異常値の増強がみられた場合に, その臨床的意義を考慮して, 異常変動の有無を判定する. 異常変動「有」と判定した場合には□にレ印または×印を記入する. 異常変動「有」の項目はその詳細を<有害事象>に記入する.

<評価項目>

① 単純 X-p 検査

評価項目	48 週後又は中止時										
	検査日(年/月/日)	所見									
単純 X-p 検査	□欠測	□異常なし □異常あり→(□異常変動なし □異常変動あり)									
	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>	2	0								
2	0										

② MRI 検査

評価項目	48 週後又は中止時													
	検査日(年/月/日)	欠損部の平均T1値, T2値※1												
MRI 検査	□欠測		T1値	T2値										
	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table>	2	0									浅層		
	2	0												
		中層												
		深層												
	修復率※2	%												

※1.T1強調, T2強調撮像法にて修復部内の平均T1, T2値をそれぞれ浅層、中層、深層の3層に分けて計測する. 各スライスにおけるT1, T2値を計算し, その総スライスにおける平均をT1, T2値とする.

※2.プロトン密度強調撮像法にて軟骨病変部, あるいは修復部のサイズを, 病巣部中心部を中心とした連続切片により計測する. 各スライスにおける修復組織の病変部内における占有率を計算し, 総スライスにおける平均を修復率とする.

<評価項目(つづき)>

③ 自覚評価

評価項目	48 週後又は中止時		
	検査日(年/月/日)	所見	
患肢自覚評価	<input type="checkbox"/> 欠測 2 0	KOOS	点
	<input type="checkbox"/> 欠測 2 0	VAS	点

④ 活動性評価

評価項目	48 週後又は中止時		
	検査日(年/月/日)	所見	
活動性評価	<input type="checkbox"/> 欠測 2 0	Lysholm score	点
	<input type="checkbox"/> 欠測 2 0	Tegner score	点

⑤ 関節鏡検査

評価項目	48 週後又は中止時		
	検査日(年/月/日)	所見	
関節鏡検査	<input type="checkbox"/> 欠測 2 0	ICRS	等級

⑥ 組織検査

評価項目	48 週後又は中止時		
	検査日(年/月/日)	所見	
組織検査	<input type="checkbox"/> 欠測 2 0	ICRS II	

関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

症例報告書⑤ (再同意・併用治療・有害事象)

被験者識別コード	登録番号
-	

所属機関名	大阪大学大学院医学系研究科		
所属科・部署	器官制御外科学(整形外科)		
症例報告書作成者名	<input type="checkbox"/> 責任者 <input type="checkbox"/> 分担者 <input type="checkbox"/> 協力者	印	
	<input type="checkbox"/> 責任者 <input type="checkbox"/> 分担者 <input type="checkbox"/> 協力者	印	
	<input type="checkbox"/> 責任者 <input type="checkbox"/> 分担者 <input type="checkbox"/> 協力者	印	
症例報告書確認者名 (責任者名)	印		
症例報告書 確認年月日	確認日 1	2 0 年 月 日	印
	確認日 2 ^{*1}	2 0 年 月 日	印
	確認日 3 ^{*1}	2 0 年 月 日	印

症例報告書の作成・変更・修正における注意点

- 責任者又は分担者は、登録した被験者について症例報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。
- 分担者が症例報告書を作成した場合には、責任者は、症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名し、データセンターに提出する。
- 責任者は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。
- 臨床研究コーディネーターが症例報告書の作成補助を行う場合には、責任者又は分担者の監督のもと、原資料からの転記に留める。
- 黒色のボールペン又は黒インクのペンで記載する。□は該当するものにレ印または×印を記載し、観察・検査未実施でデータがない場合には、記載欄に(/)を入れる。また、原資料との整合性を確認する。
- 症例報告書の変更又は修正の際には、変更又は修正箇所を二重線(=)で消し、変更又は修正箇所の近隣に正しい内容を記載し、変更又は修正日を併記の上、捺印又は署名する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消しゴム等は使用しない。
- 重要事項[同意、エンドポイントの評価(有害事象名、重症度、重篤性、転帰、治療との因果関係、コメント、異常変動の判定)]に関する変更又は修正の理由を記載し、捺印又は署名する。
- データセンター提出後の症例報告書の変更又は修正は、データセンターが指定する DCF(Data Clarification Form)を介して行う。
- 責任者又は分担者は、当該症例の最終観察後 6 週以内に、症例報告書を作成してデータセンターへ提出する。

※1. 「確認日 1」以降で、症例報告書の変更又は修正を行った場合には、責任者は、その確認日を追記し、捺印する。

--	--	--	--

<再同意>

無

再同意取得 年月日	被験者本人	2 0 年 月 日
再同意取得 年月日	被験者本人	2 0 年 月 日
再同意取得 年月日	被験者本人	2 0 年 月 日









<入院期間・研究参加期間>

入院期間 (TEC 移植時)	入院	2 0 年 月 日	退院	2 0 年 月 日
研究参加期間	開始	2 0 年 月 日	終了	2 0 年 月 日

<併用治療※1>

【薬剤を用いない場合】

無

No.	治療名※2	治療部位	治療日※3	併用理由※4
1			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()
2			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()
3			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()
4			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()
5			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()
6			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()
7			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()
8			 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的治療 その他 ()

※1. 併用治療とは登録後からプロトコル治療終了又はプロトコル治療中止までに併用した全ての治療法をいう。

※2. 外科的治療の場合は術式名を記入する。

※3. 外科的治療の場合は手術日を記入する。年・月・日のいずれの情報も得られない場合にのみ「不明」を選択する。

※4. 「併存症治療」、「有害事象治療」、「予防的投与」、「その他」のいずれの項目を選択した場合であっても、その詳細（例えば、併存症治療を選択した場合には併存症の名称、有害事象治療を選択した場合には有害事象の名称、予防的投与を選択した場合には薬剤名）を「その他」の括弧内に記入する。有害事象に関する詳細は<有害事象>に記入する。

<併用治療※1>

【薬剤を使用した場合】

無

No.	治療名※2	投与経路	投与量※3	治療期間	併用理由※4
1		<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 外用 <input type="checkbox"/> 直腸 その他 ()			<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的投与 その他 ()
2		<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 外用 <input type="checkbox"/> 直腸 その他 ()			<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的投与 その他 ()
3		<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 外用 <input type="checkbox"/> 直腸 その他 ()			<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的投与 その他 ()
4		<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 外用 <input type="checkbox"/> 直腸 その他 ()			<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的投与 その他 ()
5		<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 外用 <input type="checkbox"/> 直腸 その他 ()			<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的投与 その他 ()
6		<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 外用 <input type="checkbox"/> 直腸 その他 ()			<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的投与 その他 ()
7		<input type="checkbox"/> 経口 <input type="checkbox"/> 静脈内 <input type="checkbox"/> 皮下 <input type="checkbox"/> 外用 <input type="checkbox"/> 直腸 その他 ()			<input type="checkbox"/> 併存症治療 <input type="checkbox"/> 有害事象治療 <input type="checkbox"/> 予防的投与 その他 ()

※1. 併用治療とは登録後からプロトコル治療終了又はプロトコル治療中止までに併用した全ての治療法をいう。

※2. 薬剤名の場合は商品名, 含量, 剤形を記入する。

※3. 1回投与量を記入する。

※4. 「併存症治療」, 「有害事象治療」, 「予防的投与」, 「その他」のいずれの項目を選択した場合であっても, その詳細(例えば, 併存症治療を選択した場合には併存症の名称, 有害事象治療を選択した場合には有害事象の名称, 予防的投与を選択した場合には薬剤名)を「その他」の括弧内に記入する。有害事象に関する詳細は<有害事象>に記入する。

<有害事象※1>

- ※1. 「有害事象」とは、被験者が治療を開始してから起きる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（一般臨床検査値の異常変動を含む）、症状、または病気のことであり、プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。プロトコル治療前に存在していた症状の臨床的に有意な悪化もまた有害事象である。頻度や程度において臨床的意義がないと考えられる生理的変動は有害事象として考えない。一度回復した事象が再度発現した場合には発現ごとに記入する。
- ※2. 症例登録前より存在していた事象が症例登録後に増悪した場合は「発現日」ではなく「増悪日」を記入する。
- ※3. NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI-CTC-AE Ver4.0 日本語版)に示された5段階で評価する。
「Grade 1」とは軽度の有害事象であり、軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常/検査値異常であるもの。「Grade 2」とは中等度の有害事象であり、最低限の治療/局所的治療/非侵襲的治療を要するもの。「Grade 3」とは高度の有害事象であり、入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有するもの。「Grade 4」とは生命を脅かす、または活動不能/動作不能となる有害事象であり、急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など、集中治療や緊急処置（緊急IVR/治療的内視鏡/手術など）を要するもの。「Grade 5」とは、有害事象による死亡を指す。
- ※4. 重篤と判定した理由を、「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」、「⑥①~⑤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」から選び、該当する番号の□にレ印または×印を記入する。
- ※5. 「関連あり」とはプロトコル治療の実施と時間的に明白な関係があり、そのプロトコル治療に既知の反応を示す場合、「おそらく関連あり」とはプロトコル治療の実施と時間的に明白な関係があり、そのプロトコル治療の作用機構から予想される反応を示し、かつ被験者の既往などの要因が否定され、プロトコル治療との関連性が否定できない場合、「関連あるかもしれない」とはプロトコル治療の実施と時間的に明白な関係があり、被験者の既往等の本プロトコル治療以外の要因も推定されるが、プロトコル治療による可能性も除外できない場合、「関連なし」とはプロトコル治療の実施と時間的に関係がないと判断される場合、又はプロトコル治療に関係ないとする情報がある場合を指す。

□無

No.	詳細				
1	有害事象名			発現日(年/月/日)※2	
				2 0	
	Grade※3	重篤度※4	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係※5
	□1 □2 □3 □4 □5	□非重篤 重篤 □① □② □③ □④ □⑤ □⑥ □⑦	□無 □有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	□回復 □軽快 □未回復 □後遺症 □死亡 2 0	□関連あり □おそらく関連あり □関連あるかもしれない □関連なし
	コメント				
2	有害事象名			発現日(年/月/日)※2	
				2 0	
	Grade※3	重篤度※4	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係※5
	□1 □2 □3 □4 □5	□非重篤 重篤 □① □② □③ □④ □⑤ □⑥ □⑦	□無 □有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	□回復 □軽快 □未回復 □後遺症 □死亡 2 0	□関連あり □おそらく関連あり □関連あるかもしれない □関連なし
	コメント				

--	--	--	--	--	--	--	--

No.	詳細				
3	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					
4	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					
5	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					
6	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					

--	--	--	--	--	--	--	--

No.	詳細				
7	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					
8	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					
9	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					
10	有害事象名			発現日(年/月/日) ^{※2}	
				2 0	
	Grade ^{※3}	重篤度 ^{※4}	処置	転帰/判定日(年/月/日)	因果関係 ^{※5}
	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 非重篤 <input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有(併用治療欄に詳細を 記入する。)	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
	2 0				
コメント					

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

データセンター立ち上げに伴う体制整備

研究分担者 濱崎俊光 大阪大学大学院医学系研究科 医学統計学 准教授

研究要旨

質の高い臨床試験を遂行するために必要なデータセンターを立ち上げ、それに伴う体制整備を行う。同時に業務遂行に必要な知識等獲得のための教育の機会を得る。

A. 研究目的

本事業の研究課題である臨床試験を科学的に実施し、質の高いエビデンスを得るためには、データマネジメントが必須であり、さらにその後の適切な統計解析が重要である。そこでそれらの業務を効率よく遂行するため、データセンターを立ち上げる。本年度は立ち上げに際して必要な各種標準業務手順書（SOP）の整備、及び適切なデータマネジメント・統計解析を遂行するために必要な教育を行うことを目的とする。

B. 研究方法

質の高いデータマネジメント及び統計解析業務を行う際に必要なSOPを作成する上で、すでに体制が整備された他施設のデータセンターなどへ視察に行き、情報収集に努める。また、医薬品開発業務受託機関（CRO）へのインターンシップを通して、当該データセンターで業務を行う上で必要な知識・スキル等を得る。また、これらと並行して本事業の研究課題におけるプロトコルや必要関連文書等の作成を行う。

C. 研究結果

平成24年8月1日付で大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターが発足した。これにあわせてデータマネジメント業務及び統計解析業務に関するSO

Pを制定した。さらにそれらと本研究課題のプロトコル及び必要関連文書との整合性もチェックし、文書整備を行った。また、CROである(株)ベルメディカルソリューションズにおけるインターンシップを通してデータマネジメント等に必要な知識・スキルを得た。

D. 考察

データマネジメント及び統計解析業務を行うための必要最低限の体制整備は構築されたが、実務を行う上でのさらなる効率化やシステムの構築が必要であると認識した。翌年度以降これらの課題に取り組む。

E. 結論

目的とするデータセンターの立ち上げには成功し、必要最低限の体制整備は完了した。また業務遂行のために必要な知識・スキルの獲得も一定の成果を得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Tetsuo Minamino et al. (2012). Design and rationale of low-dose erythropoietin patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II study): A randomized controlled clinical trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 26, 409-416.

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

再生組織の製造管理・支援

研究分担者 齋藤 充弘 大阪大学医学部附属病院未来医療センター 助教

研究要旨

T E Cを用いたヒト幹細胞臨床研究実施と安全で確実な医療体系構築のために関係書類、工程管理システム等の整備を行った。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的

T E Cを用いた臨床研究を円滑に実施するために、関係書類、工程管理システム等を整備することである。

B. 研究方法

臨床研究の実施を規定する書類の不備を修正し、それに基づいて工程管理システムの修正を行った。その後実際システムのみを稼働させるdry runを行い、生じた不具合を修正するという過程を繰り返し行った。その後、実際の臨床研究の際と同条件でヒトMSCの培養を工程管理システムを用いて行うことにより最終確認を行うとともに、MSCが工程管理システムを使用して正常に培養できることの確認をおこなった。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守した。

C. 研究結果

関係書類の修正、工程管理システムの修正が完了し、修正した工程管理システムで、MSCが正常に培養できることを確認した。それに伴い、臨床研究を開始することができた。

D. 考察

一連の体制の整備により、臨床研究における各工程、特に細胞培養の工程がより円滑にかつ安全に行えるようになった。

E. 結論

今後、臨床研究を行っていく中で、さら微修正を行い、臨床研究の安全で確実な実施に努める。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shudo Y, Miyagawa S, Saito A, et.al.: Myocardial Layer-Specific Effect of Myoblast Cell-Sheet Implantation Evaluated by Tissue Strain Imaging. *Circ J.* 2012
- Miki K, Uenaka H, Saito A, et.al. : Bioengineered myocardium derived from induced pluripotent stem cells improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling following chronic myocardial infarction in rats. *Stem Cells Translate. Med.* 1(5) 430-437 (2012)
- Kawamura M, Miyagawa S, Saito A, et.al.: Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation.* 126(11 Suppl 1):S29-37 (2012)
- Uchinaka A, Kawaguchi N, S, Saito A, et.al. Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart. *Mol Cell Biochem.* 368(1-2) 203-14 (2012)
- Saito S, Miyagawa S, Saito A, et.al. Myoblast sheet can prevent the impairment of cardiac diastolic function and late remodeling after left ventricular restoration in ischemic cardiomyopathy. *Transplantation.* 93(11) 1108-15 (2012)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

関節軟骨病変に対する 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

研究責任者	名井 陽
研究分担者(主任)	中村 憲正
所属機関名	大阪大学大学院医学系研究科
所属科・部署	器官制御外科学(整形外科学)

第4版 承認年月日:2013年1月10日

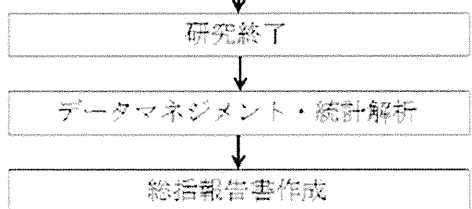
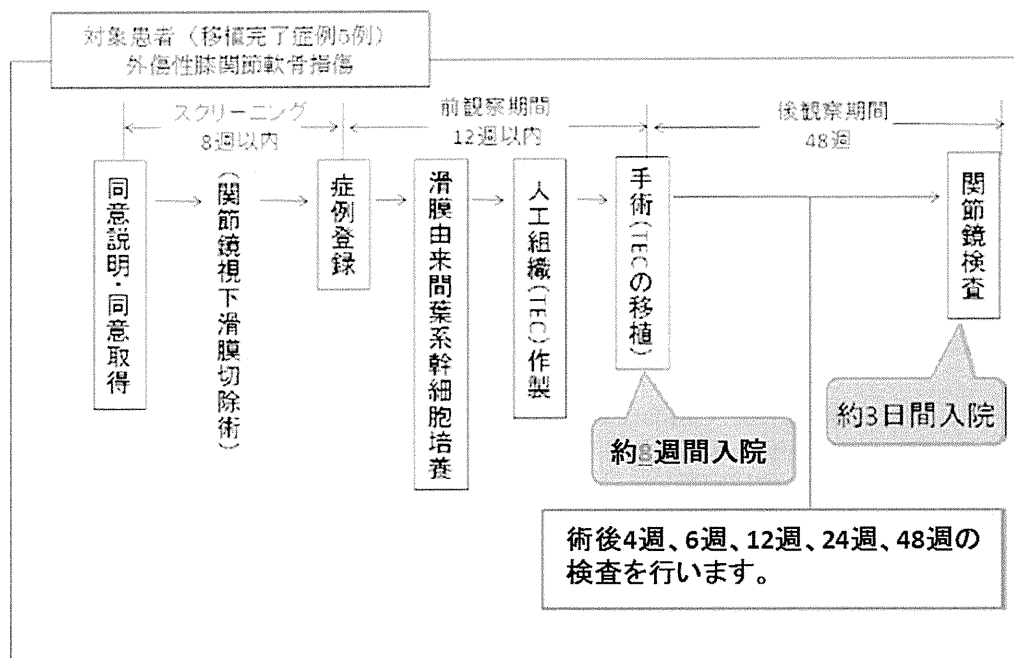
概要

項目	内容
目的	本研究の目的は、自己滑膜間葉系幹細胞を用いた三次元人工組織の技術を従来の整形外科手術に応用し、これまで有効な治療法の無かった膝関節難治性軟骨損傷を克服するための技術を確立し、その安全性、有効性を検討することである。
対象疾患	外傷性膝関節軟骨損傷
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 1) 外傷性膝関節軟骨損傷と診断された患者 2) 年齢 20 歳以上 60 歳未満の患者 3) 軟骨損傷が膝関節内に単一箇所存在する患者 4) 臨床症状（疼痛、ひっかかり、ロッキング、水腫のうち一つ以上）を呈して日常生活に支障を来している患者 5) International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form 自覚膝機能評価で 6 点以下と判定される患者 6) 下肢のアライメントが正常の患者 (FTA 175°±5°以内) 7) スクリーニング検査の一つである関節鏡視下手術にて病巣サイズが 5cm ² 以下かつ単一の軟骨損傷が確認された患者 8) スクリーニング検査の一つである関節鏡視下手術にて 1g 以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者 9) 治療を必要とする靭帯損傷、半月損傷が合併している場合、登録時までにそれらの外科的治療が適切になされている患者 10) 患者本人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抵触する患者 1) 患部に活動性の感染がある患者 2) 悪性腫瘍など重篤な合併症がある患者 3) アルコール、薬物依存症のある患者 4) リウマチ、痛風、偽痛風に罹患している患者 5) Xp 上、大腿脛骨角 (FTA 角) が反対側に比較して 5 度以上の内反あるいは外反アライメント異常を呈する患者 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する患者 7) 糖尿病と診断を受けている患者 8) 腎機能不全のために透析を受けている患者 9) 感染症 (HIV、HBV、HCV、HTLV) のある患者 10) 妊娠中の患者、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者 12) 他の臨床研究に参加中の患者 13) その他、研究責任者又は分担者が対象として不相当と判断した患者
被験者の同意	被験者に対し、同意説明文書に基づき説明を行った上で、被験者本人の文書による同意を得る。
試験物	自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織
研究方法	1) 滑膜組織の採取

<p>(プロトコル治療スケジュール)</p>	<p>スクリーニングとして行った関節鏡視下滑膜切除手術において得られた滑膜組織を用いる。滑膜組織は手術室より未来医療センターCPCに直接搬送される。</p> <p>2) TEC の作製</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 滑膜組織はコラゲナーゼにより分解し細胞単位まで分離する。 (2) 分離した滑膜細胞を、FBS (fetal bovine serum) を 10%と抗生物質を 1%含有した液体培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium High Glucose ; DMEM-HG) に懸濁し、カルチャーディッシュ内で底面積 1cm^2 あたり $1\sim 3\times 10^3$ 個の細胞数となるように播種する。 (3) 37°C、$5\%\text{CO}_2$ の条件で培養する。 (4) 浮遊細胞を除き、底面に固着する細胞 (滑膜由来間葉系幹細胞) を約 2 週間培養する。 (5) 底面全体をほぼ覆い尽くすように増殖した後、トリプシンを用いて剥離、継代する。必要細胞数に達するまで継代を最大 4 回まで繰り返す。 (6) 得られた細胞の一部 (4.0×10^5 個以上) は純度検査に用いる。 (7) 純度検査に用いた以外の細胞を 0.2mM アスコルビン酸 (ビタミン C) を添加した培地中に 1cm^2 あたり 4×10^5 個の細胞密度となるよう 1~2 週間単層培養を行う。単層培養終了 3~5 日前の培養上清の一部 (10mL) を感染症検査に用いる。また、このうちカルチャーディッシュ 1 枚の培養細胞は規格試験 (性能検査、体積測定) のためのサンプルとして用いる。 (8) 培養皿上に張り付いたシート状の細胞を、タンパク分解酵素を用いずピペッティングのみによる物理的操作で培養皿より剥離し、培養液中に浮遊させる。ピペッティングによる物理的刺激により細胞シートは自動的に自己収縮をおこし、厚みを増して立体的 (三次元) な人工組織片 (TEC) が作製される (剥離操作後 5 分以内)。この際、シート培養上清の一部 (10mL) を感染症検査に用いる。 (9) (8) により生じた TEC は摂子で容易に把持可能であり、また変形が可能である。この TEC を培養液とともに 50mL のコニカルチューブにいれ、試験物として出荷する。 <p>3) TEC の移植</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 移植手術は全身麻酔下に関節鏡の補助下に行われる。移植部位、病巣部のサイズによっては関節切開を加えて直視下に移植する場合も考慮する。 (2) 手術室に搬送された TEC を手術直前に生理的食塩水により 7 回以上洗浄して軟骨損傷部と同等量に切断する。 (3) 病巣部の軟骨表面を専用の器具 (Cartilage curette, Smith & Nephew 社製) を用いて搔破し平滑にした後に、自作の人工組織移植用プローベを介して病巣部上に人工組織を移植する。 (4) 金属棒を用いて人工組織が病巣部を三次元的に密着して被覆するように形状を調節する。 (5) 引き続き 5 分から 10 分放置し、その後に関節切開を加えた場合には閉創する。 (6) 関節鏡視下に移植した人工組織の母床への接着性を関節運動 (膝の屈曲、進展、内外反、内外旋動作) 下に確認する。組織の生着
------------------------	---

	<p>が不安定な場合は、不安定な部分を一部切除し、関節運動下にも安定して母床に生着が維持できるようにする。</p> <p>(7) 最後に関節鏡の小切開を最後閉創し、関節安静のために膝装具を装着した後に麻酔を終了させ、移植操作を完了する。</p>
併用治療	併用禁止治療 ステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内投与
観察・検査スケジュールの概略	観察・検査スケジュール表参照
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
副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1) 経時的臨床症状評価 (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、Visual Analogue Scale (VAS)) 2) International Cartilage Repair Society (ICRS) 関節鏡評価 3) 画像評価 <ol style="list-style-type: none"> (1) MRI 画像診断 (2) 局所単純 X 線検査 4) 組織学的評価 (ICRS II 組織評価) 5) 活動性評価 (Lysholm score、Tegner score)
目標登録被験者数	外傷性膝関節軟骨損傷患者 6 例 (移植完了症例数 5 例)
被験者登録期間	研究実施許可日から 3 年間
研究実施期間	研究実施許可日から 5 年間
研究実施許可日	2012 年 5 月 2 日

シエーマ



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**
- 1) 経時的臨床症状評価 (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、Visual Analogue Scale (VAS))
 - 2) International Cartilage Repair Society (ICRS) 関節鏡評価
 - 3) 画像評価
 - (1) MRI画像診断
 - (2) 局所単純X線検査
 - 4) 組織学的評価 (ICRS II 組織評価)
 - 5) 活動性評価 (Lysholm score、Tegner score)

観察・検査スケジュール

観察・評価日		スクリーニング	前観察*1	手術日(術後)	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8週以内	手術前12週以内	0日	±2日		±1週			±4週	±8週	
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	○	○		○	○	○		○	○	○	○
	尿		○		○	○	○		○	○	○	○
	心電図		○									
自覚評価	KOOS		○			○		○	○	○	○	○
	VAS		○			○		○	○	○	○	○
関節鏡検査	ICRS 関節鏡評価										○	○*3
画像診断	MRI	○*2	○					○		○	○	○
	局所単純X線	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
組織検査	ICRS II 組織評価										○	○*3
活動性評価	Lysholm score		○								○	○
	Tegner score		○								○	○
有害事象					→							
併用治療					→							

*1：前観察のデータは手術日の12週以内であれば、スクリーニングの結果を用いることができる。

*2：スクリーニングのMRIは、登録前12週以内のデータを用いることができる。

*3：移植手術を行わなかった場合、International Cartilage Repair Society (ICRS) 関節鏡評価及びICRS II 組織評価は実施しない。

語句の定義

International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form

KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) :

両者とも、膝関節の怪我に対して患者さんが主観的に評価するスコアであり、最も世界で使われている評価方法である。

VAS (Visual Analogue Scale) :

患者主観の疼痛の評価の手段として、痛みの強さや経過を把握するために用いられる。

Lysholm score :

KOOSと同じく、膝の怪我に対して世界中で使用されている患者さんの主観的評価の一つ

Tegner score :

患者さんの日常の活動性（スポーツ活動や就業など）を10段階に評価するスコア

ICRS (International Cartilage Repair Society) :

軟骨研究における世界で最も権威のある学会の一つ

QOL :

Quality of life

軟骨下骨 :

軟骨の土台になる部分の骨のこと

滑膜 :

関節は関節包に包まれており、この内膜に存在する組織

大腿骨内顆 :

大腿骨の遠位端（膝関節面）にある二つの隆起のうち、内側の隆起のこと。

膝のロッキング :

何らかの原因（軟骨や半月板などがはさまり）により、膝関節を自発的に動かせなくなること

水腫 :

軟骨損傷によって炎症を起こした関節内に関節液が過剰に産生され、関節内にたまった状態

下肢アライメント :

下肢がO脚かX脚かなど骨、関節の並びや骨の形のこと。大腿脛骨角とはほぼ同義である。

大腿脛骨角 (FTA角) (Femur- tibia angle) :

大腿骨軸と脛骨軸のなす角度。約175度が正常とされている。