

膝蓋大腿関節不安定症：

習慣性膝蓋骨脱臼など膝蓋骨が不安定な状態のことであり、3次元的な下肢のアライメント異常がその原因の一つとされている。

HE染色（Hematoxylin-Eosin）：

組織薄片をみるのによく使われている染色法

Safranin O染色：

軟骨組織に局在するプロテオグリカンを染色する染色法

プローブ：

関節鏡検査において、軟骨を触診する道具

目次

1. 研究目的	1
2. 経緯	1
3. 対象疾患と適格基準	4
4. 同意取得	6
5. 登録	7
6. 試験物	7
7. 臨床研究実施計画	9
8. 主要評価項目及び副次評価項目	11
9. 観察・検査項目とスケジュール	12
10. 被験者の安全性の確保及び有害事象の評価とその対応	16
11. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順	18
12. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更	18
13. 臨床研究の終了又は中止及び中断	18
14. 症例報告書	19
15. 統計学的考察	20
16. 臨床研究の品質管理	22
17. 臨床研究の倫理的実施	23
18. 記録等の保存	23
19. 臨床研究総括報告書の作成	23
20. 臨床研究終了後の追跡調査の方法	24
21. 臨床研究費用並びに健康被害の補償	24
22. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め	24
23. 臨床研究実施体制	25
24. 文献	28

1. 研究目的

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。

2. 経緯

2.1. 対象疾患

外傷性膝関節軟骨損傷

2.1.1. 概念・定義・病因・病態

関節構成成分である関節軟骨は荷重衝撃の緩衝、関節滑動性の獲得など重要な役割を担っているが、血行に乏しく難治性の組織である。膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはない。このように膝関節の軟骨が障害された状態が膝関節軟骨疾患であり、その代表的なものが外傷性軟骨損傷である。外傷性軟骨損傷は、スポーツ活動時や交通事故など過剰な外力が軟骨に直接かかることにより発生する。軟骨損傷は関節内に滑膜炎を発症させ膝の疼痛の原因となりうる。また、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる¹⁾。

2.1.2. 疫学

我が国における軟骨損傷の発生頻度の報告はないが、米国における報告では、重度軟骨損傷は年間100万例が発生し、その罹患率は0.3%である。また40歳以下の若年層における軟骨損傷の発生頻度は全関節鏡手術症例の中の4-11%と報告されている^{2) 3) 4)}。我が国においても同等の発生頻度、傾向を持つものと推測される。一方、軟骨損傷の進展と共に発症するとされる変形性関節症は、厚生労働省平成19年我が国の保健統計⁵⁾によると総患者数は99.3万人で、1日当たり、人口10万人に対して161人が通院しており、外来受診率は全疾患の第5位であると報告されており、その数値はさらに年々増加傾向にある。また矢野経済研究所のデータ⁶⁾によると2008年現在、変形性関節症の標準的治療として施行される人工関節置換術は我が国で年間10万件を超えると報告されている。

2.1.3. 標準治療と予後

膝関節軟骨損傷の治療は一般には困難であり、損傷軟骨、損傷靭帯、損傷半月の除去が関節鏡視下に行われることが多い。関節鏡手術は関節鏡視、及び病巣部の治療を目的に関節に2-4個程度の約1cmの小切開を加え、関節内の観察及び治療を行うため、低侵襲治療が可能であり、後療法の開始も従来の直視下手術に比して格段に早い。そのため、現在では軟骨治療に加え、靭帯修復、再建手術、半月損傷に対する切除、修復などに関節鏡手術が応用されている。しかし、軟骨は修復することがないためこれらの治療によっても荷重による疼痛や活動性の低下を残す。一方、近年では膝関節軟骨損傷の治療として骨髄刺激法（マイクロフラクチャーやドリリング）あるいは自家軟骨移植も標準的治療として行われているが、前者では修復組織の経時的な劣化（線維組織化）、また後者ではドナーサイトの修復不全などの問題が報告され、その有効性は見解の一致を見ていない^{7) 8) 9)}。

2.1.4. 併存疾患及び合併症

靭帯損傷、半月損傷

2.1.5. 対象疾患の設定根拠

膝関節軟骨疾患を来たす病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。

2.2. 試験物名及びその概要

2.2.1. 試験物名

自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織

2.2.2. 試験物の概要

試験物である自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、膝関節の滑膜から分離した間葉系幹細胞を継代培養して増殖させた後、さらにアスコルビン酸添加下に培養して得た単層培養物をピペティング操作により浮遊化させ、自己収縮を誘導して作製した三次元人工組織 (Tissue Engineered Construct; TEC) である。

滑膜間葉系幹細胞は、他の組織由来の間葉系幹細胞に比べ強い軟骨分化能を有する^{10) 11)}が、この滑膜間葉系幹細胞から作製された自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、生体内で強い軟骨分化能を示し、かつ、組織接着性と強度に優れる。さらに、自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、スキャフォールド (生体基盤材料) を用いない。軟骨組織を対象とした組織修復・再生を目的とする細胞治療では、細胞の集積の維持、細胞増殖、分化機能の安定化、治療部位での強度確保のためにスキャフォールドが使用されてきた。しかし、スキャフォールドの多くは生物 (動物) 材料、高分子化学材料等を含有し、それらの材料の長期間使用の生体に及ぼす影響は予測しきれない問題があった¹²⁾。自己滑膜細胞由来三次元人工組織により、スキャフォールドのもつ長期間使用の生体への影響の問題解消が期待できる。

2.2.3. これまでの前臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果の要約

- 1) ヒト滑膜間葉系幹細胞より調製した、スキャフォールドフリーの三次元人工組織の作製 (in vitro) の検討：生物学的特性、物理的特性、及び軟骨治療への可能性¹³⁾
 - (1) TEC の作製
軟骨損傷患者男性から得た滑膜を 0.4% コラゲナーゼで処理し滑膜細胞を分離し DMEM High Glucose 液体培地で継代培養を行った。継代培養して得た滑膜細胞を、培養皿 1cm² あたり 4×10⁵ 個の細胞密度となるように調製し、0.2mM アスコルビン酸添加培地で単層培養を行った。単層細胞と細胞外基質の複合体 (単層複合体) をピペティング操作により浮遊させ、自己収縮を誘発させ三次元人工組織 (TEC) を作製した。
 - (2) TEC の力学的性質及び軟骨組織への分化能
シート状の硬い単層複合体には、コラーゲンの有意な増殖が認められた。TEC の破断強度、硬さ、引っ張り強度は、培養日数に比例して有意な強度増加が認められた。軟骨組織への分化能については、グルコサミノグリカンの産生量の有意な増加が認められ、軟骨特異マーカーである Type II コラーゲン (Col2a1)、Aggrecan、SOX9 の mRNA が検出された。
 - (3) 結論
以上の結果から、滑膜組織由来幹細胞より作製された TEC は軟骨損傷治療法としての有用性が高いと考えられた。
- 2) ブタ滑膜間葉系幹細胞より調製した (in vitro) スキャフォールドフリーの三次元人工組織による軟骨再生の検討¹⁴⁾

(1) 方法

生後3~4カ月の雄のブタから滑膜組織を採取し、滑膜細胞を分離し、継代培養して作製した TEC を、生後4カ月の雌のブタ軟骨欠損モデル（直径8.5mm、深さ2.0mmの軟骨欠損。n=9）に移植した。

(2) 結果・結論

移植7日後、TECは損傷軟骨表層部に生着していることが肉眼的にも組織学的にも損傷軟骨表層部と密接に生着していることが認められた。移植6カ月後、軟骨欠損部は修復組織で埋められ、隣接した軟骨と一体化し、表層部は極めて滑らかであった。修復組織表層部には紡錘状のフィブロブラスト様細胞が多く存在し、サフラニンO陽性の箇所はTypeIIコラーゲンが陽性であった。移植したTECの中心壊死や異常な炎症反応等の組織学的所見は認められなかった。滑膜組織由来幹細胞から作製したTECを生体内に移植することにより、軟骨欠損部の組織が修復される可能性が示された。

3) 大動物（ブタ）における、自己滑膜間葉系幹細胞を用いた軟骨再生に対する骨格成熟度の影響¹⁵⁾

(1) 方法

生後3~4カ月の未成熟ブタ（n=3）と生後12カ月の成熟ブタ（n=3）から滑膜組織を採取し、前項の同じ方法でTECを作製した。作製したTECを、生後4カ月の未成熟ブタの8カ所の膝（軟骨欠損部）、生後12カ月の成熟ブタの6カ所の膝（軟骨欠損部）に移植した。

(2) 結果・結論

成熟ブタ、未成熟ブタともに、TEC移植群では修復組織による軟骨欠損部の被覆が認められた（非移植群では認められず）。組織学的には、成熟ブタ、未成熟ブタともにTEC移植により欠損部は軟骨様組織で修復され、修復組織は軟骨と一体化していたが、非移植群では軟骨欠損・軟骨下骨の浸食がみられた。修復組織の表層部は紡錘状のフィブロブラスト様細胞を多く含む線維性組織であったが、修復マトリックスのほとんどの領域はlacunaを伴う円形の軟骨様細胞を含む硝子軟骨様組織であった。圧縮試験の結果、移植したTECにより修復した軟骨の粘弾性特性は、骨格の成熟度に関わらず、健常軟骨と同程度であることが示された。滑膜組織由来幹細胞を培養して作製されたTECは、移植相手の年齢に関わらず、軟骨修復への有用性が示唆された。

4) 臨床適応

本研究で用いる試験物「自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織」の臨床適用の事例はない。

2.2.4. 臨床研究実施が可能であると判断した理由

in vitro 試験で、滑膜細胞由来三次元人工組織は、軟骨組織への分化能を有することが認められた¹³⁾。

ブタの膝関節軟骨欠損モデルに滑膜細胞由来三次元人工組織を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認された。さらに修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健常軟骨と同程度であることが示された¹⁴⁾。これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められた¹⁵⁾。すなわち、滑膜細胞由来三次元人工組織は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆された。さらに、移植した滑膜細胞由来三次元人工組織に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象も認められなかった。

以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した滑膜細胞由来三次元人工組織の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断された。

2.3. 登録被験者の予想される利益と不利益

2.3.1. 予想される利益

これまで、血行に乏しい難治性の軟骨組織に対する有効な治療法はなく、軟骨損傷の修復は極めて困難であったが、本研究の有効性が対象被験者に対して得られれば、変形性関節症の発症及び進行を予防し、変形性関節症により制限され得る QOL が大きく改善される可能性がある。

なお、本臨床研究に参加することにより被験者が報酬などの金銭的利益を受けることは無い。また、本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとし、それにより被験者が利益を受けることはない。以上、被験者は本研究における治療効果以外の利益を受けることはない。

2.3.2. 予想される不利益

本研究におけるプロトコル治療に約8週間の入院を必要とし、その間の生活が制限されることとなる。また、「10.5.1.予想される有害事象」に挙げる有害事象及びその他の有害事象が生じる可能性があり、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る。また、予期せぬ有害事象により障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できない。

本研究におけるプロトコル治療が原因での有害事象が生じた場合の補償に関しては「21.3. 健康被害の補償等」に定める。

2.4. 本研究の意義

本研究のプロトコル治療の安全性と有効性が確認されれば、これまで明らかに有効な治療が無かった膝関節軟骨損傷患者の生活の質（QOL）の向上に大きく寄与することが期待される。また変形性関節症患者の発生頻度を抑え、その結果現在国内に限っても10万症例ある人工関節手術⁶⁾を大幅に減少させる可能性がある。これにより医療費の低減に結びつくと考えられる。また、この技術の確立は関節疾患に対する再生医療の実用化に直結し、また、三次元人工組織を応用することによって他領域における再生医療の実用化にもつながる可能性があり、新規産業の創出が期待され、その社会的意義は大きい。さらに、本人工組織は、軟骨再生への臨床応用だけでなく人工骨との複合化によりバイオ人工関節の作製の可能性をはらんでおり、これまでその大多数が金属性であった人工関節をバイオ人工関節へと変換させることにより年間1000億円といわれる¹⁶⁾人工関節市場を劇的に変換できる可能性も期待される。

3. 対象疾患と適格基準

3.1. 対象疾患

外傷性膝関節軟骨損傷

3.2. 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 $175^{\circ} \pm 5^{\circ}$ 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、登録時までには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

3.3. 選択基準の設定根拠

- 1) 軟骨に器質的損傷を来す最も頻度の高い疾患であり、本研究の対象となるものである。
- 2) 本疾患の罹患年齢は、スポーツなど活動性の高い20歳前後と想定される。そのため、20歳以上とした。また加齢による疾患への影響を考慮し上限を60歳と設定した。
- 3) 複数箇所の軟骨が損傷している場合、それぞれが他の損傷部位の修復過程に影響を及ぼすことが考えられるので単一箇所と設定した。
- 4) 軟骨損傷の臨床症状として典型的なものを記載し、現在の軟骨損傷に対する世界での細胞治療研究に基づき設定した^{17) 18)}。
- 5) 世界で最も広く用いられている膝関節機能評価スコア¹⁹⁾を用い設定した。
- 6) 治療部位の力学的環境の異常は軟骨修復に悪影響を及ぼすことがこれまでの研究で実証されているため⁷⁾。
- 7) 5cm^2 のサイズは関節荷重面の半分を超え、それを超えるサイズの損傷は外傷ではその頻度が限られる。したがって、探索研究である本研究では 5cm^2 以下のサイズを対象とした。病巣のサイズは最終的に関節鏡にて同定できるものである。
- 8) 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織作製に必要な細胞数を得るために、必要な組織量の下限として設定した。
- 9) 靭帯、半月不全状態では軟骨修復に悪影響を及ぼすことがこれまでの研究で実証されているため⁷⁾ 設定した。
- 10) 倫理性を考慮した上で、研究を理解し期間を通じて研究に協力できる患者を組み入れるため設定した。

3.4. 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

3.5. 除外基準の設定根拠

- 1) 間葉系幹細胞培養中の作業者の安全性、および感染が移植組織に及ぼす影響があるため設定した。
- 2) 転移等により重篤な全身状態により治療評価判定に支障の出る可能性があるため設定した。
- 3) 臨床研究の内容を理解し、正しい意思決定ができないあるいはスケジュールを全うできない可能性があるため設定した。
- 4) 関節炎が本プロトコル治療の公正な評価（安全性、有効性）に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- 5) 治療部位の力学的環境の異常は軟骨修復に悪影響を及ぼすことがこれまでの研究で実証されているため⁷⁾ 設定した。
- 6) X 線（二次元レベル）では判定されにくい三次元レベルでの下肢アライメント異常を呈している可能性があるため設定した。
- 7) 術後感染症発生頻度が高く、本プロトコル治療の公正な評価（安全性、有効性）に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- 8) 関節内にアミロイド沈着等病理的变化を来す可能性があり、本プロトコル治療の公正な評価（安全性、有効性）に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- 9) 間葉系幹細胞培養中の作業者の安全を考慮し設定した。
- 10) 妊娠中の女性、胎児、授乳児への幹細胞移植術に関する安全性が確立されていないため設定した。
- 11) ステロイドホルモンは軟骨代謝に影響をあたえる可能性があるため設定した。
- 12) 患者の倫理性に配慮するとともに他の治療が予期できぬ影響を本プロトコル治療に与える可能性があるために設定した。
- 13) 除外基準 1)～12)で設定した理由以外で、研究の実施に影響のある患者を除くために設定した。その他、研究責任者及び分担者が実施計画書を遵守した研究が実施できないと考える患者を除外するため設定した。

4. 同意取得

4.1. 同意説明文書及び同意書の作成

同意説明文書は、全ての被験者及び被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用いて作成する。（添付文書「患者さんへ」参照）

また、同意書及び同意撤回書の様式も作成されている。（添付文書「同意書」「同意撤回書」参照）

4.2. 同意説明文書及び同意書の改訂

同意説明文書及び同意書が改訂された場合は、既に臨床研究に参加している被験者においても改訂された同意説明文書により再び説明を行い、再同意を文書により取得する。なお、すでに研究が終了している被験者にはその限りではない。

4.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。

研究責任者又は分担者は、本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（添付文書「患者さんへ」参照）を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。（「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照）

被験者本人の自由意思に基づく文書による同意を得る。
同意取得にあたり研究責任者等は被験者に強制するなど不当な影響を及ぼすことの無いよう留意する。

5. 登録

以下の手順に従い被験者を登録する。

- 1) 同意の取得
研究責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。
〔4. 同意取得〕を参照)
- 2) 被験者名簿の作成
研究責任者、分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。
被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する。
- 3) スクリーニング検査の実施
研究責任者又は分担者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、「9. 観察・検査項目とスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。
- 4) 症例登録票の作成
研究責任者又は分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「3. 対象疾患と適格基準」で規定する登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要な事項をすべて記載する。
- 5) 症例登録票の送付
研究責任者、分担者又は研究協力者は、「症例登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。
- 6) 適格性の判定
データセンターは受領した「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管する。
- 7) 被験者の登録
データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。
- 8) プロトコル治療の開始
研究責任者又は分担者は、受領した「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、登録後の必要な検査及びプロトコル治療を開始する。
研究責任者、分担者又は研究協力者は、「症例登録確認書」又は「登録における不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

6. 試験物

6.1. 試験物名

自己滑膜細胞由来三次元人工組織

6.2. 成分・構造・特性・製造方法など

6.2.1. 規格

- 1) 性能検査（出荷前日）
 - (1) DNA 量： $1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上
 - (2) 細胞総数： 1.0×10^4 個以上/ディッシュ 1cm^2
 - (3) 細胞生存率：70%以上
- 2) 品質検査
 - (1) 体積（出荷前日）：ディッシュ底面積 1cm^2 あたり 1.5mm^3 以上
 - (2) 肉眼的色調（出荷直前）：黄土色
- 3) 純度検査（アスコルビン酸添加培養開始前）
 - (1) CD13 陽性：80%以上
 - (2) CD34 陽性：20%以下
 - (3) CD44 陽性：40%以上
- 4) 感染症検査（出荷3～5日前の培養上清）
 - (1) 無菌試験：陰性
 - (2) マイコプラズマ否定試験：陰性
 - (3) エンドトキシン試験：1.0EU/mL未満

6.2.2. 滑膜組織

関節鏡視下滑膜切除手術によるスクリーニングにおいて生じた余剰滑膜組織を用いる。滑膜組織は大阪大学医学部附属病院手術部手術室より未来医療センターCPCに直接搬送される。

6.2.3. 製造方法（以下の手順は未来医療センターCPC内で行う）

- 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% 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。単相培養終了 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。

6.3. 感染症検査・規格検査・出荷判定

- 1) 出荷3～5日前の培養上清を用いて感染症検査を行い、一部は凍結保存する。
- 2) 出荷当日の培養上清を用いて、感染症検査を行い、一部は凍結保存する。
- 3) 出荷前日のサンプルを用いて規格試験を行う。
- 4) 出荷判定者は移植当日に規格試験の各項目が基準を満たしていることを確認し、出荷判定を行う。

6.4. 容器・包装・保存条件など

研究責任者又は分担者は TEC を入れた 50mL コニカルチューブを 1 本ずつアルコール消毒済のポリ袋に入れ、クリップシーラー（テクノインパルス、Z-1）にて密封した後、ラベルを貼付し、出荷する。

ラベル記載事項は、被験者識別コード・品名・製造年月日・使用期限とする。

6.5. 交付・搬送

研究責任者又は分担者は TEC を密封した 50 mL コニカルチューブを搬送ボックスに入れて室温（20度から37度以内）の状態に保ったまま出荷後速やかに大阪大学医学部附属病院手術部に移送する。

6.6. 管理・保管

研究責任者又は分担者は手術室で症例登録確認書の被験者識別コードと試験物のラベルの被験者識別コードが一致していることを確認し、品質保証書とともに予め定められた受け取り担当者に手渡しする。試験物は、手術室内において室温で保管する。

6.7. 参考品の保存

将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物の一部を10年間、未来医療センターにおいて凍結保存する。また、試験物を投与する前の培養上清の一部も同様に保存する。

これらの保存試料は本臨床研究の被験者の安全に関わる確認の目的にのみ使用され、他の研究等に使用されることはない。また、これらの保存試料は連結匿名化のもとに管理される。

7. 臨床研究実施計画

7.1. デザインの型

単施設、非対照試験

7.2. デザインの設定根拠

本研究における試験物「自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織」は大阪大学医学部附属病院未来医療センターCPCにおいて製造し、大阪大学医学部附属病院手術部にて被験者に移植する。よって本臨床研究は大阪大学医学部附属病院においてのみ行う。

また、本研究は世界初の試みであり、安全性の評価を主要な目的とするため、全被験者に同一の治療を実施する非対照試験が適切と考えられるので、ランダム化、治療法の遮蔽は該当しない。

7.3. 目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間

目標登録被験者数：6例

なお、目標登録被験者数に満たずとも移植完了症例数が5症例になった時点で終了する。また、目標登録被験者数まで症例登録が行われても移植完了症例数が5症例に満たない場合には、移植完了症例数が5症例集積できるまで症例登録を継続する。

被験者登録期間：3年

(本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから3年間、被験者登録を受理する)

研究実施期間：5年

7.4. プロトコル治療計画

7.4.1. プロトコル治療の定義

滑膜組織よりの細胞培養、それに引き続くTECの作製、さらにTECの移植までをプロトコル治療と定義する。

7.4.2. 方法

1) TECの作製

「6.2.3. 製造方法」の項に示した。

2) TECの移植

- (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。
- (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。

7.4.3. 併用禁止治療、併用禁止薬

ステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内投与は禁止する。

7.4.4. 後治療

プロトコル治療完了後は、大阪大学医学部附属病院理学療法部にてリハビリテーションを行う。手術後1週間は膝装具をつけて膝関節を固定し、手術後2週間目より膝を曲げ伸ばしする訓練を行う。手術後4-6週以降に部分荷重歩行訓練を開始し、手術後2-3カ月で歩行可とする。手術後8か月以降に、スポーツなど活動性の高い活動への参加を許可する。

7.4.5. プロトコル治療計画の設定根拠

軟骨疾患に対する組織再生的治療法として多分化能を有する間葉系幹細胞を用いた再生療法の確立が期待されている。このような状況において、滑膜間葉系幹細胞を 10^7 - 10^8 個含

む TEC を、実験的軟骨欠損大動物モデル（ブタ）に単回移植することにより、著明な軟骨再生効果が得られた。また、安全性にも問題は認められなかった。このことから、本プロトコル治療計画においては、移植細胞として培養自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織（試験物；TEC）を軟骨損傷部へ単回移植することで効果が期待できると考えた。移植人工組織作製には、ブタの実験データでは $4 \times 10^5 / \text{cm}^2$ の細胞密度において有害事象が認められることもなく有効な軟骨修復効果を得ることができたため、本計画においても同様の条件で行うことが適切であると考えた。

また、安全性については移植する培養間葉系幹細胞は自己滑膜組織由来であり、培養過程で用いるウシ胎児血清などの動物由来原材料等もこれまで大阪大学医学部附属病院未来医療センターCPCで用いられ安全性が確認されたものであり、その使用に問題はないと考えられる。また万一これら動物由来原材料による重篤なアレルギー反応等の有害事象が発生した場合あるいは疑われる場合は臨床研究を中止する。

7.5. 登録被験者の研究参加期間

前観察期間とプロトコル治療期間	12週以内
プロトコル治療後の観察期間	48週

8. 主要評価項目及び副次評価項目

8.1. 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

8.2. 主要評価項目の設定根拠

ブタを用いた前臨床試験で本プロトコル治療の有効性、安全性が確認されているが、ヒトへの適用は初めてであることから、安全性の確認を主要評価項目として設定した。

8.3. 副次評価項目

1) 経時的臨床症状評価（Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score（KOOS）、Visual Analogue Scale（VAS））

患肢の自覚症状評価について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score（KOOS）²¹⁾、Visual Analogue Scale（VAS）²²⁾ を用いて（前観察、2 週後、6 週後、12 週後、24 週後、48 週後）に評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす（バイアスの混入）ことの無いよう、十分に配慮する。

2) International Cartilage Repair Society（ICRS）関節鏡評価

術後 48 週後において関節鏡検査を行い、軟骨修復を International Cartilage Repair Society（ICRS）関節鏡評価²³⁾ を用いて術後 48 週後に評価する。関節鏡検査についての説明と同意取得は、登録前に当該被験者担当の研究責任者または分担者が行う。

3) 画像評価

(1) MRI 画像診断

軟骨修復の程度について、MRI を用いて経時的（前観察、6 週後、24 週後、48 週後）に評価する。

T1 強調、T2 強調撮像法にて修復部の T1、T2 値を、またプロトンデンシティー強調撮像法にて修復部のサイズを計測する。軟骨損傷部、あるいは病巣部中心部を中心とした連続切片の各スライスにおける修復組織の T1、T2 値、さらに病変部内における修復組織の占有率を計算し、その総スライスにおける平均を各々、修復組織の T1、T2 値、修復率とし、術後 48 週で算出、評価する。画像解析の詳細な方法は別途手順書に定める。

- (2) 局所単純 X 線検査
軟骨下骨の状態について、局所単純 X 線を用いて経時的（前観察、手術日、1 週後、2 週後、4 週後、6 週後、12 週後、24 週後、48 週後）に評価する。
- 4) 組織学的評価（ICRS II 組織評価）
術後 48 週時の関節鏡検査時に患部の組織を 2.5mm 径の生検針にて一部採取し、HE 染色及び Safranin O 染色を行い、ICRS II 組織評価²⁴⁾（別添 1）を用いて評価する。
- 5) 活動性評価（Lysholm score、Tegner score）
患者の活動性評価について Lysholm score および Tegner score^{25) 26)}（別添 2、3）を用いて前観察、術後 48 週の成績を対比させて評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす（バイアスの混入）ことの無いよう、十分に配慮する。

8.4. 副次評価項目の設定根拠

- 1) 経時的臨床症状評価（Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、Visual Analogue Scale (VAS)）
FDA や EMA においても有効性評価としての第一選択として患者の自覚評価を用いるとされており、本研究に於いても選択した。^{27) 28)}
- 2) International Cartilage Repair Society (ICRS) 関節鏡評価
軟骨修復の状態を GRADING を付けて評価する上で、世界で最も一般的に用いられる方法であるので選択した。
- 3) 局所単純 X 線、MRI による画像評価
非侵襲的に軟骨再生の過程、あるいは軟骨下骨の状態を追跡できる有用な画像診断であり設定した。
- 4) 組織学的評価（ICRS II 組織評価）
再生組織の質を診断する最も直接的な方法であり、設定した。
- 5) 活動性評価（Lysholm score、Tegner score）
自覚評価と並んでプロトコル治療の効果を判定する有用な評価法であり、設定した。

9. 観察・検査項目とスケジュール

9.1. 観察・検査スケジュール

実施は表 1 の観察・検査スケジュールに従うこととする。被験者に対する臨床検査は大阪大学医学部附属病院臨床検査部、画像検査は放射線部にて実施する。

表1 臨床研究検査・観察スケジュール

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は、International Cartilage Repair Society (ICRS) 関節鏡評価及びICRS II組織評価は実施しない。

9.2. スクリーニング

以下に挙げる項目を実施・確認する。

- 1) 局所単純X線
- 2) MRI(登録前12週以内に大阪大学医学部附属病院放射線科で撮影されたデータであれば代用可能とする)
- 3) 血液検査
 - (1) 感染症検査
HIV、HBV、HCV、HTLV抗体検査
 - (2) 末梢血Hb検査
- 4) 局所感染症状：以下の5段階で評価し記録する。
Grade 0 なし
Grade 1 表層の感染、処置のみ必要、抗生剤不要
Grade 2 表層の感染、抗生剤要（経口、注射）
Grade 3 深部感染、排膿処置（ドレーン挿入）要
Grade 4 深部感染、外科的治療要
- 5) 被験者背景
生年月日、性別、診断名、損傷部位（右膝・左膝）、発症日、合併症（靭帯損傷・半月損傷）、併存症、過去の膝関節に関する治療歴を確認し、症例報告書に記載する。
- 6) 関節鏡評価
滑膜採取日、滑膜採取量、滑膜採取時の有害事象、併施手術の有無及び術式名、病変部位、損傷サイズの結果を症例報告書に記載する。

9.3. 観察・検査項目

- 1) 臨床症状（全身）
観察項目：血圧、脈拍数、呼吸数、体温
時期：前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48 週後もしくは中止時
体位：測定時の体位は問わない
- 2) 臨床症状（局所）観察項目
 - (1) 局所感染：以下の5段階で評価し記録する。
Grade 0 なし
Grade 1 表層の感染、処置のみ必要、抗生剤不要
Grade 2 表層の感染、抗生剤要（経口、注射）
Grade 3 深部感染、排膿処置（ドレーン挿入）要
Grade 4 深部感染、外科的治療要
 - (2) 局所皮膚症状（非感染性）：発赤、圧痛、浮腫、炎症（熱感）、潰瘍
各項目について、次の3段階で評価し記録する。
あり：肉眼的に症状を有し、自覚症状を伴う。
軽度あり：肉眼的に症状を有するが、自覚症状は認められない。
なし：症状が認められない。
観察時期：前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48 週後もしくは中止時
方法：上記2項目ともに前観察では手術前の皮膚状態、手術後は創部の皮膚状態を観察する。

- 3) 臨床検査項目（大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う）
 血液学的検査：白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数
 生化学的検査：AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血糖、UN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、CRP
 尿検査：蛋白（定性）、糖（定性）、潜血
 検査時期：前観察、1、2、4、12、24、48 週後もしくは中止時
- 4) 12 誘導心電図
 測定時期：前観察
 方法：検査技師が院内臨床検査部にて 12 誘導心電図を記録する。
- 5) 経時的患肢機能評価（患肢自覚の評価）
 評価時期：前観察、2、6、12、24、48 週後もしくは中止時
 方法：患肢の自覚症状について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score(KOOS)²¹⁾、Visual Analogue Scale(VAS)²²⁾を用いて評価する。
- 6) 関節鏡検査（ICRS 関節鏡評価）
 検査時期：48 週後もしくは中止時
 （但し、移植手術を行わなかった場合は関節鏡検査を実施しない。）
 方法：軟骨治療部の位置を確認し、その大きさをプローブにて計測し、その状態を ICRS 分類に基づいて評価する。
- 7) 画像診断（大阪大学医学部附属病院放射線部にて放射線技師にて撮影を行う）
 (1) MRI
 測定時期：前観察、6、24、48 週後もしくは中止時
 方法：患肢に応じて撮影し、臨床研究中は条件を同じにする。
 T1 強調、T2 強調、プロトンデンシティー強調撮像法にて軟骨損傷部、あるいは修復部の T1, T2 値およびサイズを、病巣部中心部を中心とした連続切片により計測する。
 (2) 単純 X 線 2 方向
 測定時期：前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48 週後もしくは中止時
 方法：病巣部中心（2 方向）の単純レントゲンを撮影する。
- 8) 組織検査（ICRS II 組織評価）
 評価時期：48 週後もしくは中止時
 （但し、移植手術を行わなかった場合は組織検査を実施しない。）
 方法：バイオプシーパンチによって得られた骨軟骨片を HE 染色および SO 染色し、ICRS II 組織評価（別添 1）に基づき評価する。
- 9) 活動性評価
 評価時期：前観察、48 週後、もしくは中止時
 方法：Lysholm score および Tegner score^{25) 26)}（別添 2、3）を用いて評価する。
 評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす（バイアスの混入）ことの無いよう、十分に配慮する。
- 10) 有害事象
 観察項目：登録後から研究参加期間終了までに被験者に起きた有害事象を記録する。

記録事項：有害事象名、発現日、Grade、重篤度、処置、転帰/判定日、因果関係、コメント（継続判断、因果関係、経過等の詳細）
※有害事象名は診断名で記録する。但し、診断名を付けられない症状、徴候については症状名、徴候名で記録する。

11) 併用治療

観察項目：登録後から研究参加期間終了までに、被験者に行われた併用治療を記録する。

記録事項：(1) 薬剤を用いない場合

治療名、治療部位、治療日、併用理由

(2) 薬剤を使用した場合

治療名、投与経路、投与量、治療期間、併用理由

10. 被験者の安全性の確保及び有害事象の評価とその対応

10.1. 基本的事項

被験者の安全性を確保するために、研究責任者及び分担者は、以下の基本的事項を遵守する。

- 1) 研究責任者又は分担者は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。
- 2) 被験者が本研究の研究責任者と分担者以外の医師の治療を受ける場合には、本研究に参加していること及び本研究の内容を当該医師に通知するように被験者に説明する。また、研究責任者又は研究分担者は、必要時には当該医師に臨床研究に関する情報を提供する。
- 3) 本研究終了後も出来る限り長期にわたって診察を行い、有害事象の発現の有無について注意を払う。
- 4) 被験者が健康状態の異常を感じた場合には直ちに研究責任者又は分担者に連絡するよう指導する。
- 5) 研究責任者又は分担者は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該被験者に伝え、適切な医療を提供する。

10.2. 有害事象の定義

「有害事象」とは、被験者が臨床研究へ参加している間に起きる、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。

重篤な有害事象

「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定義する。

- 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
- 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

10.3. 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の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE Ver4.0 日本語版)²⁰⁾ に基づいて評価する。

10.4. 有害事象発現時の対応

有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師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、必要に応じて十分な医療措置を講じる。

発生した有害事象、特に本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は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い病院長に報告し、当該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を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。

10.5. 予想される有害事象とその対応

10.5.1. 予想される有害事象

- 1) 重大な有害事象
 - (1) 肝障害
 - (2) 腎障害
 - (3) 感染症
 - (4) 筋挫滅症候群
 - (5) 深部静脈血栓症
 - (6) 肺塞栓
 - (7) 麻酔薬、抗生物質、培養過程で使用する動物由来原材料などの培養液含有物等による重篤なアレルギー反応
 - (8) 血管、神経損傷による合併症
 - (9) 癒着による可動域制限、歩行障害
 - (10) 骨軟骨腫の発生
- 2) その他の有害事象
 - (1) 局所の出血
 - (2) 局所の術後疼痛
 - (3) 局所の知覚神経の異常

10.5.2. 有害事象への対処

- 1) 重大な有害事象
 - (1)(2) 必要に応じ薬物治療及び一般的な対処を行う。
 - (3) 必要に応じて抗生剤の投与などを行う。場合によっては関節鏡視下に病巣部の洗浄、あるいは病巣部の搔破を施行する。試験物移植後に試験物の培養上清の感染症検査結果が陽性となった場合は次のように対処する。検査結果がエンドトキシン陽性又は細菌試験陽性であった場合には、発熱の有無、血液検査などモニタリングを密に行い、感受性を調べた上で必要に応じて抗生剤の全身投与を行う。また、マイコプラズマ試験陽性であれば、頻回の血液検査により感染の有無について検索し、必要に応じて軟骨周辺組織の生検培養を行い、感染症が強く疑われる場合、感受性試験の結果も鑑み、マクロライド系抗生剤などの全身投与を行う。
 - (4) 入院にて輸液、腎保護などの対処を行う。
 - (5)(6) 必要に応じ、抗凝固療法、血栓融解剤などによる治療を行う。
 - (7) 必要に応じて副腎皮質ステロイド、昇圧剤などにより対処する。場合によっては関

- 節鏡視下に病巣部の洗浄、あるいは病巣部の搔破を施行する。
- (8) 止血、輸血などの処置を行う。神経損傷の場合は神経縫合等の対処を行うが、障害を残す可能性もある。
 - (9) 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関節授動術を行う。
 - (10) 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。
- 2) その他の有害事象
- (1)(2)(3) 必要に応じて薬物治療及び一般的な対症療法を行う。

11. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順

11.1. 被験者毎の中止の基準

研究責任者は、以下の項目のいずれかに当該する場合には、臨床研究中止する。

- 1) 被験者が臨床研究中止を希望する場合
- 2) 人工組織の作製中に滑膜由来間葉系細胞の増殖が不十分な場合や培養細胞に感染が生じた場合
- 3) 培養過程で使用する動物由来原材料などの培養液含有物等による重篤なアレルギー反応等の有害事象が発生した場合あるいは疑われる場合は臨床研究中止する。
- 4) その他、研究責任者または分担者が中止を必要と判断した場合

11.2. 被験者毎の中止の手順

研究責任者は、当該被験者の臨床研究中止する場合には、被験者に対して速やかにその旨を通知し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。

12. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更

12.1. 臨床研究実施計画書の遵守

本臨床研究は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない場合を除き、本実施計画書を遵守して実施する。

12.2. 実施計画書からの逸脱又は変更

研究責任者又は分担者は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情があれば、本実施計画書からの逸脱を行うことができる。その際には、研究責任者は、内容及び理由を、可能な限り早急に病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。また、研究責任者又は分担者は、本実施計画書から逸脱した場合は理由の如何によらずすべてこれを記録する。

また、本実施計画書の変更・改訂が適切な場合には、その案を、病院長を経てヒト幹細胞臨床研究審査委員会に提出してその承認を得る。変更に際しては変更することの倫理的、科学的、及び医学的妥当性について十分検討する。逸脱・変更に際しての手続きは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」第7条、第19条に従う。

13. 臨床研究の終了又は中止及び中断

13.1. 研究の終了

目標症例の登録が予定期間内に終了した場合、登録症例の最終研究期間終了日を研究の終了とし、以下の手順をふむ。

13.1.1. 臨床研究の終了の手順

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」第11条及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究の中止、中断又は終了に関する手順書」に従う。