

患者さんへ

臨床研究課題名

「自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復」

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 安達 伸生

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となります。

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、脂肪等のもとになる細胞です。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関節内へ注射し、さらに磁力で注射した細胞を軟骨欠損部へ集める治療法（磁気ターゲティング）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、その安全性の検討を目的としています。

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。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臨床研究治療を行います。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、臨床研究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。さらに、試験物である細胞が移植された後に、臨床研究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、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ください。

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、患者さんご自身と親権者など法定代理人の方（代諾者）の間で十分相談して内容をご理解いただいた上で、患者さんご自身と代諾者の署名、捺印をいただきます。

5. 臨床研究における治療の方法

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臨床研究治療を受ける対象となります。

臨床研究治療の方法

[臨床研究治療]

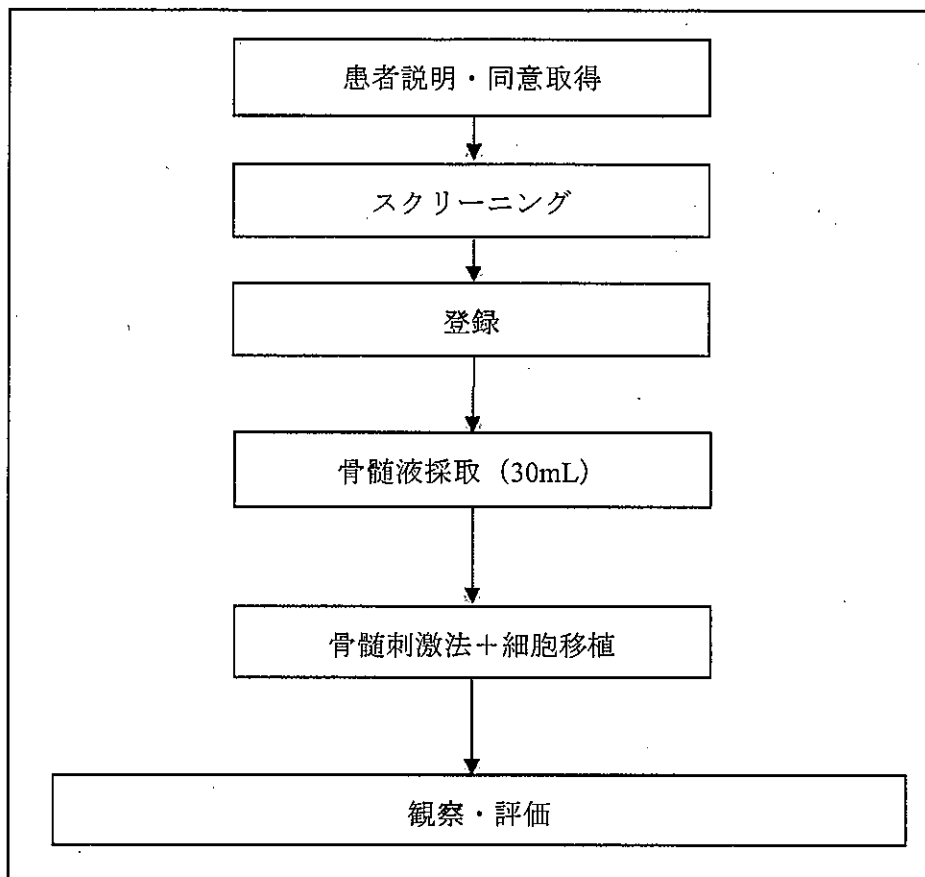
手術の約3週間前に、外来処置室において、局所麻酔で骨盤の骨から患者さんご自身の骨髄液を30mL採取します。この骨髄液を細胞培養施設に運び、骨髄間葉系細胞を分離、培養し増殖させます。さらに培養の最終段階でリゾピスト®を細胞に取り込ませて磁性化します。リゾピスト®はMRI用の造影剤として臨床で使用されている医薬品です。増殖・調製された軟骨に分化する能力を持つ細胞は、厳重な品質管理検査が行われます。調製の完了した細胞は回収され、細心の注意を払い、最終的には手術室に運ばれ、移植に用いられます。

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）、さらに磁場発生装置を体外に設置した状態で関節内に細胞を注入し、磁力で注入した細胞を軟骨欠損部へと磁力で集めます。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。

[臨床研究治療後]

臨床研究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、両松葉杖を用いて臨床研究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。臨床研究治療後 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。

臨床研究治療の流れ



参加予定人数
5名

観察項目

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

観察・検査スケジュール

観察・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	骨髓液採取日	術前検査	0日	0日	1週後	2週後	4週後	6週後	12週後	24週後	48週後	中止時
許容範囲			登録前 4週 以内		採取前	手術前 4週 以内	術前	術後	±2日		±1週			±8週		
同意取得		○			○		○									
登録				○												
患者さんの背景			○													
臨床 症状 全身	バイタル サイン		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	局所感染 症状		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 症状 局所	局所皮膚 症状		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血液		○			○			○	○	○		○	○	○	○
臨床 検査	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				→												

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。
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている患者さん
- 6) 患者さん本人が未成年の場合は、患者さん本人と代諾者の方の文書による同意が得られている患者さん

この臨床研究に参加できない方（除外基準）

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

- 1) この臨床研究へ参加する2ヶ月以内に前十字靭帯、後十字靭帯、あるいはその両方の靭帯再建術を受けられた患者さん
- 2) 活動性の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) リゾピストの成分または鉄注射剤に対して過敏症の既往がある患者さん
- 7) ヘモクロマトーシス等鉄過剰症の患者さん
- 8) 出血している患者さん
- 9) 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

5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、臨床研究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、臨床研究治療前、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. 臨床研究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

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して骨髄刺激法があります。この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。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るため、長期間の治療効果の維持に問題があり、治療後2年程度しか治療効果が維持できないと言われていています。

一方、この臨床研究における骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる治療を受けられた場合、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や、治療効果が長期間維持できることなどが予想されます。

考えられる危険性と不都合

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

重大な有害な事がらとして感染症や修復軟骨の剥離が起こる可能性が考えられ、その場合には治療した関節の熱感、腫れ、痛み、運動制限などが生じます。その他の有害な事がらとして骨髄採取部（骨盤）や治療した関節からの出血や骨髄採取部位の痛みなどが考えられ、その程度によっては通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。その他に細胞移植に対するアレルギー反応が起こった場合には、皮膚のじんましん、発赤、かゆみや呼吸障害などの出現が考えられ、ひどい場合には血圧低下や意識障害などのいわゆるショック症状が出現する可能性が考えられます。

また、細胞を磁性化するために使用するリゾビストにして以下の副作用が報告されています。

肝臓の機能の障害【AST (GOT)増加, ALT (GPT)増加】 (各0.25%)

嘔気, 白血球数減少, 背部痛 (各0.15%)

熱感, 倦怠感, 頭痛, 鼻出血, 発疹 (各0.10%)

ショック, アナフィラキシー (頻度不明)

7. 他の治療方法について

臨床研究治療以外で現在ある方法として、前述の骨髄刺激法以外に、自己骨軟骨柱移植法、自己軟骨細胞移植などがあります。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うます。また、自己軟骨細胞移植法では培養した軟骨細胞を移植する際に、関節を大きく開ける手術が必要になります。

他の治療法との比較

治療名	骨髄刺激法	自己軟骨骨柱移植	自己軟骨細胞移植	本臨床試験治療法
方法	軟骨欠損部に骨髄まで通じる小孔を開けて、骨髄から軟骨修復のための細胞や液性因子を誘導する治療	自分の正常軟骨から一部組織（骨軟骨柱）を採取して、関節軟骨欠損に移植	自分の正常軟骨から一部組織を少量採取し、培養して体外で軟骨様組織を形成し、関節軟骨欠損に移植	自己骨髄間葉系細胞を関節内へ注射し、さらに磁力で注射した細胞を軟骨欠損部へ集める治療法
利点	関節鏡による侵襲の少ない手術	硝子軟骨での修復が可能	硝子軟骨での修復が可能 少量の正常軟骨の採取で治療可能	関節鏡による侵襲の少ない手術 硝子軟骨での修復が期待できる
欠点	繊維軟骨での修復効果の維持期間に限界（2年程度）	欠損部と同じ大きさの正常軟骨を採取	移植のために関節を大きく開く手術が必要	骨髄穿刺を行う必要がある 使用する薬剤（リゾピスト）の副作用の可能性

8. 個人情報の保護

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が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたが臨床研究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場合があることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が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・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究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。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上で、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。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が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、以下のような研究体制で行われます。

臨床研究治療実施研究機関 広島大学病院

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臨床研究治療を行います。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許可が得られてから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ください。責任をもって最善の治療を行います。また、この臨床研究は臨床研究保険に加入しており、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には保険による補償の対象になります。

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。少なくとも1年間（治療後2年間）は定期的な観察をさせていただきます。また、体調の不良などの場合はご連絡ください。

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

の臨床研究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伝えてください。

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10年間は広島大学病院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]

広島大学大学院医歯薬保健学研究院	整形外科学	安達伸生
広島大学病院	未来医療センター	亀井直輔
広島大学大学院医歯薬保健学研究院	整形外科学	石川正和
広島大学大学院医歯薬保健学研究院	整形外科学	中前敦雄

[相談窓口]

平日時間内(午前8時30分から午後5時)

広島大学病院 整形外科外来： 082-257-5470

平日時間外、休日

広島大学病院時間外受付： 082-257-5092

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡してください。

