

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 竹内 勤 先生 技術委員： \_\_\_\_\_

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	自己細胞シートによる軟骨再生治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">           本治療法の適応となる症例の基準を明確にし、HTO+本治療が人工関節置換術などの他の標準的治療に対する優位性、医療経済学的な課題などを検討する必要がある。         </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 変形性膝関節症の標準的治療である高位脛骨骨切り術（HTO）でのアンメットニーズに応えるべく、この術式に追加して行う自己細胞シートを用いた軟骨再生治療です。外部対照群とされる「前向き臨床研究」に関する情報が十分とは言えないという点に関して、『スクリーニング期間が術前3ヶ月以内』という文言が追加され、外部対照群の評価に関しても論理的な説明がなされました。以上、指摘事項に対して適切に回答をいただきましたので「適」としました。

## 先進医療会議からの指摘事項

先進医療技術名：自己細胞シートによる軟骨再生治療

平成 30 年 12 月 28 日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療実施届出書等についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 外部対照群に対する「前向き臨床研究」に関する情報が十分とはいえません。例えば、試験実施計画書（p30～32）の記載では、登録を“治療前”としており、その期間が示されていません。HT0 手術前と理解されますが、1 週間なのか 6 ヶ月前でも良いのか判りません。この期間に差があれば、治療前の評価に大きな影響が及びますので、適切な対応が必要と考えます。p22、p31 の「検査、観察項目とスケジュール」の表の記載についても統一性を持たせるように修正してください。

また、参考資料として、外部対照群に対する「前向き臨床研究」の倫理委員会承認時の研究計画書などを提出してください。

### 【回答】

ご指摘の通り、術前評価の時期は有効性評価に与える重要な因子でありますので、術前検査の有効期限に合わせて「手術前 3 ヶ月以内に取得する」とことと致します。

当院で手術を受ける場合、術前検査（採血、採尿、心機能、肺機能等）の有効期限は 3 ヶ月となっており、通常、術前検査の時期（主に手術の約 1～2 ヶ月前）に合わせて MRI 及びレントゲン検査を施行しています。また、当科では紹介患者で前医の MRI 及びレントゲンを持参していても、当院の撮像条件で手術前に再度撮影しております。患者さんによっては、手術に踏み切る最終判断に時間を要する場合があります（全体の 1～2 割程度）、これまでに術前検査の 1～2 回前の外来時に MRI 及びレントゲン検査を施行した例もありますが、6 ヶ月以内には全例が施行しております。本研究が対象としている変形性膝関節症は、関節内に炎症が生じたり、関節が変形して緩徐に進行する難治性の関節の変性疾患であり、高位脛骨骨切り術が適応となる場合の軟骨欠損のグレードは中程度以上であることから、ご指摘頂いた 6 ヶ月間程度の期間における MRI 及びレントゲン検査の評価への影響は非常に小さいものと考えられます。また、主要評価項目の JKOOS の取得は、主に術前最後の外来時（術前の約 1 ヶ月前後）または入院時に全例取得しておりますので、評価に影響はないと考えます。

また、研究実施計画書 p22、p31 の「検査、観察項目とスケジュール」の表の記載も統一性を持たせ修正致しました。

- ・研究実施計画書：8.研究の方法 3) 研究観察期間および検査項目<検査・観察項目とスケジュール> (P.22)、13.統計学的事項 2) 解析対象集団<外部対照群として解析に用いる症例等の設定> (P.30)、13.統計学的事項 5) 外部対照群「前向き臨床研究：高位脛骨骨切り術の術後臨床成績調査」【検査項目およびデータ取得スケジュール】(P.31)
- ・同意説明文書：4.この研究の方法 3) 臨床研究期間のスケジュール<検査・観察項目とスケジュール> (P.7)
- ・先進医療実施届出書：6.治療計画<表 1：検査・観察項目とスケジュール> (P.13～14)、7-1. 有効性及び安全性の評価●主要エンドポイント〔統計学的解析〕2) 解析対象集団<外部対照群として解析に用いる症例等の設定> (P.15)

以上

## 「自己細胞シートによる軟骨再生治療（整理番号B087）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東海大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

### 1. 先進医療の概要

先進医療の名称：自己細胞シートによる軟骨再生治療
適応症：変形性膝関節症の軟骨欠損
内容： (先進性) 変形性膝関節症の軟骨欠損部が自己修復される可能性は極めて低く、長期的な予後の観点からも軟骨欠損部を硝子軟骨で修復再生させ、再び本来の関節機能を取り戻すことは非常に重要である。これまで変形性膝関節症の軟骨欠損は適応となる治療法がなく、放置されるか、外傷性軟骨欠損または離断性骨軟骨炎に適応のある骨軟骨移植術、骨髄刺激法、培養軟骨細胞移植などの治療法が適応外使用され、そのため線維性組織または線維軟骨が混在した状態で修復されてきた。本技術は、変形性膝関節症の軟骨欠損に対する新規治療法であり、また上皮系以外の組織の細胞シートを用いた世界初の関節軟骨の再生医療でもある。  (概要) 本技術は、変形性膝関節症（高位脛骨骨切り術適応患者）の軟骨欠損に対する治療法である。 ①一次登録後、関節鏡検査で軟骨欠損部の面積及びグレードについての適格基準を確認。 ②①の基準を満たした被験者を二次登録し、軟骨細胞シート作製のために必要な、膝関節大腿側の非荷重部より患者自身の軟骨組織、滑膜組織を採取する。 ③採取組織は、東海大学医学部附属病院からセルシート社 CPC へ運搬し、細胞を単離、3 - 4 週間の培養期間を経て、軟骨細胞シートが作製され、手術日に東海大学医学部附属病院へ運搬される。 ④高位脛骨骨切り術に併用して RMSC 法（※）により変形性膝関節症の軟骨欠損部を治療する。 ⑤検査スケジュールに従って軟骨欠損部の修復具合を定期的に確認する。

(※) RMSC 法

- ・ 不良組織の切除 (Resection of unhealthy tissue)
- ・ 骨髄刺激法で MSCs を誘導 (Marrow Stimulating = MSCs Recruitment)
- ・ 軟骨細胞シートで被覆 (covered by Chondrocyte sheets)

(効果)

膝関節機能の改善並びに本来の膝関節軟骨を構成する硝子軟骨で修復再生させるものである。これにより、再び膝関節の内側にも荷重を受けることが可能な状態となり、硝子軟骨の特性である優れた粘弾性や摺動性といった本来の関節機能を取り戻すことで、長期予後においてより良好な治療効果が期待できると考える。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 5,450,346 円で、そのうち先進医療にかかる費用は 4,045,186 円で全額患者負担である。

申請医療機関	東海大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 30 年 10 月 18 日 (木) 16:00~17:00

(第 76 回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

東海大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 76 回先進医療技術審査部会資料 1 - 2、1 - 3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 第 76 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる照会事項に対する回答 参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東海大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書

に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B087)

評価委員            主担当：松山             
副担当：掛江            副担当：柴田            技術専門委員：戸山           

先進医療の名称	自己細胞シートによる軟骨再生治療
申請医療機関の名称	東海大学医学部付属病院
医療技術の概要	<p>変形性膝関節症の軟骨欠損部が自己修復される可能性は極めて低く、長期的な予後の観点からも軟骨欠損部を硝子軟骨で修復再生させ、再び本来の関節機能を取り戻すことは非常に重要である。これまで変形性膝関節症の軟骨欠損は適応となる治療法がなく、放置されるか、外傷性軟骨欠損または離断性骨軟骨炎に適応のある骨軟骨移植術、骨髄刺激法、培養軟骨細胞移植などの治療法が適応外使用され、そのため線維性組織または線維軟骨が混在した状態で修復されてきた。</p> <p>本技術は、高位頸骨骨切り術の適応である、変形性膝関節症の軟骨欠損に対する新規治療法であり、また上皮系以外の組織で世界初の細胞シートを用いた関節軟骨の再生医療でもある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目：J-KOOS ( Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) による術前術後1年の臨床評価。</li> <li>・ 副次評価項目：術後1年時点で、軟骨組織が形成されていることを病理検査、関節鏡所見、MRI 画像評価、臨床評価で評価。</li> <li>・ 探索的評価項目 (術後5年時点)：有効性評価 (JKOOS、MRI)</li> <li>・ 予定試験期間：9年間 (症例登録期間4年、総観察期間5年 (主たる解析の観察期間1年))</li> <li>・ 予定症例数：20例</li> </ul>

### 【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
これまで当該疾患への細胞シートの移植経験を有しており、実施体制に問題はな		

い。広範な軟骨傷害への挑戦であり、実医療に展開されれば患者さんにとって医療選択が増えることとなり、有用と考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：戸山

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

技術専門委員としての立場から、倫理面等へのコメントではなく、あくまで申請されてきた本技術に関しての意見を以下に述べます。基本的に申請書から判断して、実施責任医師・医療機関の体制については「適」と判断致します。本技術は、整形外科の専門医で、特に膝関節外科を専門とし、ある程度以上の経験を有していれば実施可能な技術と判断致します。但し、シート状軟骨補填の方法のみは、どのように移植するか等を含めた手技を良く理解しておく必要はあるが、煩雑な手技ではなく技術的問題は少ないと思われます。加えて、申請してきた実施責任医師と施設は、以前から関節軟骨再生に関する十分な基礎実験と、先行の臨床研究も実施してきており、本術式を実施するだけの実績、準備等は出来ている、と判断致します。

さて、本術式の意義、有用性等に関して少し詳しく説明を加えます。ご存知のように、我が国では益々高齢化が進み、腰痛と膝痛を有する高齢者は増加の一途を辿っています。この腰痛・膝痛はADL、QOLを著しく障害し、健康寿命にも大きく影響致します。高齢者膝痛のほとんどは、いわゆる変形性膝関節症（OA）であり、特に日本人はO脚変形による膝内側型OAが多く、これらが進行して保存治療で対応出来ず、症状進行と共にOAや変形が強い場合には手術の適応となります。欧米では、人工膝関節の適応が一般的であり、「骨切り術」はほとんど行われていません（医療環境の差による）。しかし我が国では、以前より適応を厳選して「高位脛骨骨切り術」が行われてきました（最近では欧米並みに人工膝関節が増加し、骨切り術はかなり減少しています）。本術式は、適応を選べば一定以上の術後成績が得られると報告されており、人工膝関節が将来に亘って回避されている例も多々あります。この手術は脛骨高位（膝関節のやや下位）で骨切りを行い、O脚変形となって内側に加重軸があるものを、外側に加重軸を移行させて、変性の少ない外側部で加重させることにあります。よって、変性が進んだ内側部は加重軸から外れることから、痛みも和らぎ、変性ないし欠損した内側部軟骨面は線維軟骨で修復される症例が多いようです。しかし、残念ながら、本来の関節軟骨である硝子軟骨に再生されることはありません。本術式は、この欠損部にシート状軟骨（患者さん自身から採取し培養した硝子軟骨）を移植して、本来の関節軟骨（硝子軟骨）を再生させるものです。その意義は大きいと思われますが、やはり、従来の軟骨移植を併用しな



い「高位脛骨骨切り術」に比べて本当に生物学的、臨床的に将来に亘って有用であるのか否かをしっかり見極める必要があります。評価時が1年と5年となっていますが、可能であれば更なる長期成績も報告してもらう必要はあるかと思えます。また、成績評価に当たっては、硝子軟骨を移植・再生させたことによる本術式の真の臨床評価が十分に可能となる、しっかりした対照群を設定しておく必要もあるでしょう。本術式により本来の関節軟骨が再生され、長期的に安定して人工関節の適応が回避できれば、高齢社会を迎える中で、その意義は大きいと判断致します。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意の取得方法が、2段階に分けて同意を取得する方法であるのか、同意取得後の細胞移植前に同意の再確認をする方法であるのか、混乱していたため、整理をして頂いた。</li> <li>・ 同意を撤回した場合の対応が不明確であった。再生医療法上の保管義務により削除できない情報及び検体もあることから、それら同意の撤回権の制限があること等についての説明も含め、（特に細胞移植後に同意を撤回した場合の具体的な対応について）予め説明文書に記載した上で、同意を得るよう修正して頂きました。</li> <li>・ 患者相談等の対応、補償の対応については、適切に説明されていることを確認致しました。</li> </ul> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>登録に関わる手続きが不明瞭であったこと、主たる解析の方法が明示されていなかったこと、更に、外部対照データがどのような条件で収集されるのかが明らかにされていないこと、安全性情報の報告手順など、試験実施計画書・症例報告書・届出書等の不備・記載の不整合について事前の照会を経て修正されたため、いずれも適と判断した。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>①本試験はあくまで探索的な段階の試験であることから許容範囲内とも考えられるが、外部対照群の設定の妥当性、並びに、主たる解析時に比較可能性を損ねる原因となる要因・解析時に調整すべき変数の有無について、臨床的な観点から確認が必要と考える。</p> <p>②試験実施計画書の内容変更を行う際に、先進医療としての手続きと再生医療としての手続きの前後関係を明確にするための記載整備が必要である。</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20例		予定試験期間	9年間 (登録期間：4年間)
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>柴田構成員ご指摘の点に対応されれば適として評価する。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月3日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 試験実施計画書 13 章 統計学的事項に「外部対照群である HTO を実施した症例（前向き臨床研究）」を用いることが記されているが、この外部対照群に含まれる患者が比較対照として妥当であるか否かを説明する情報が一切提示されていない。当該前向き臨床研究の内容並びに患者選択基準（適格基準）を明記すること。

### 【回答】

試験実施計画書に、外部対照群（前向き臨床研究）の研究内容（目的、評価項目、データ取得スケジュール等）並びに患者選択基準を記載致しました。

・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29～31)

2. 対照群とする前向き臨床研究に登録される患者集団が、本試験に登録される患者集団と比較可能な対照であると考えられる理由について説明されたい。PMDA との相談記録によると原疾患や軟骨欠損に係わる規定を設けていない理由について「HTO が適応となる患者のほとんどは軟骨欠損を有する膝 OA 患者であるため」と説明されているが、逆にそうであればなぜ前向き臨床研究において原疾患や軟骨欠損に係わる規定を設けないのか、説明すること。

### 【回答】

当院における OA に対する HTO の選択基準（適格基準）は、前向き臨床研究と先進医療の選択基準は基本的には同じです。先進医療では、細胞シートを移植することから、細胞シートが覆える範囲として、術前に関節鏡を施行して軟骨欠損の大きさを確認するため規定を設けてあります。

前向き臨床研究において、通常の細胞シート移植を行わない HTO では、術前の関節鏡を行わないため、軟骨欠損の具体的な大きさやグレード評価は困難であることから規定は設けていません。

当院における HTO の適応は、9 割以上が OA であり、残りの 1 割未満が特発性骨壊死の患者です。前向き臨床研究の術後臨床成績調査により、原疾患の違いからも手術成績を蓄積し、そのデータにより明らかになると考えたため、原疾患に係わる規定を設けていませんが、先進医療の外部比較対象としては、OA 患者のみを抽出して比較致します。

3. PMDA との相談記録によると、本試験における併用薬・併用療法等が評価に影響を与える可能性について問われた際の回答として、「先進 B 研究及び対照臨床研究では、本品の移植以外は通常の治療が行われるが、併用薬の投与及び併用療法の実施に両研究で偏りが生じないように配慮する」と説明されている。「偏りが生じないように配慮」とは具体的にどのような手立てを講じることなのか説明すること（具体的な手立て、問題が生じないと考える妥当性のある理由の少なくとも一方は本試験計画書に記載されている必要がある）。

【回答】

例えば、併用薬で消炎鎮痛剤等を他の疾患の治療のために服用されている方は、適格性判断の段階で除外されています。また、血小板凝集抑制剤や抗凝固剤等を服用されている場合は、術前後の一定期間服用を中止して頂きます。

先進B 研究と対照群研究において、術後1 か月の入院期間の間、両者ともに高位脛骨骨切り術に対して通常実施される投薬やリハビリが行われますので、両者に偏りは生じないと考えます。術後の回復には個人差があり患者間によってリハビリの進み具合にバラツキが生じる可能性はありますが、最終的な治療成績（術後1 年時点）への影響は大きなものではないと考えます。

上記内容について試験実施計画書に追記致しました。

・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29～31)

4. 試験実施計画書 P16～p17 に「データ管理担当者は、結果について報告を受けて本登録された者について「症例報告書（登録）」を作成する。」と規定されているが、これは問題である。登録後に登録条件を確認するための情報の記録が作成される手順となっているためである。また、仮登録の手順についても、「(略) 仮登録する。データ管理担当者は、結果について報告を受けて被験者リストを作成する。」とされているが、どの部署の誰がどのタイミングで登録を受け付けるのかが曖昧であり問題である。

①「症例報告書（登録）」登録の条件を満たしているか否かを確認するために必要な情報と、登録後に実施される移植等に係わる情報とが混在しているため、これを切り分け別文書にすること。

②登録の条件を満たしているか否かを確認するために必要な情報を記す文書は、登録前に作成され、この書類を登録の業務を担う者に提出し適格基準を満たしていることを確認した上で本登録する、との手続きが取られるべきであり、それを明確に試験実施計画書に定めるべきである。また、どの部署の誰が登録を受け付けるのかも明記する必要がある。仮登録、本登録各々について明確に書き下すべきである。

(補足説明：これに伴い、また、別途指摘する説明・同意プロセスにおける誤解を回避するためにも、仮登録は一次登録等、現在の仮登録の時点で正式に臨床試験に参加することになる旨が明確になるよう呼称を変えた方が混乱しないと思われる。手術手技に関する臨床試験の一部では、術前に臨床試験に関する説明・同意を取得しておき適格基準確認後一次登録し、手術途中で二次登録の適格条件を満たしていることを確認した段階で二次登録を行うなどと言うことも現実に行われているが、本試験に関して二次登録の手続きを厳密に執り行うことが困難であるのならば、その理由を説明されたい。その場合であっても二次登録が速やかに取りこぼしなく行われることを担保する手順とするべきである。)

【回答】

仮登録は一次登録、本登録は二次登録と呼称を変更致しました。また、症例報告書は、登録の条件を満たしているかに係る文書「症例報告書（一次登録票、二次登録票）」と、細胞シート移植等に係る文書「症例報告書（移植）」に分け作成致しました。また、症例登録は、試験実施計画書 2.実施体制（P.7）に記載のデータ管理担当者が担当致しますので、症例登録の手続きの内容に含めて記載を追記致しました。また、登録手順については、一次登録と二次登録に分け、またご指摘を踏まえて登録手順の詳細を修正・追記致しました。

- ・ 研究実施計画書 7.同意取得と登録 2) 登録手順（P.18～19）
- ・ 先進医療実施届出書 6.治療計画（P.11～13）
- ・ 症例報告書（一次登録、二次登録、移植）

本試験に関しては、文書として二次登録の手続きを厳密に執り行うことは、関節鏡検査とは別の日に組織採取を行うことになり、患者への侵襲が大きいことから困難と考えます。そのため、関節鏡検査で研究責任者又は研究分担者により「症例報告書（二次登録票）」の適格性について手術室から電話での連絡により口頭でデータ管理担当者に説明することで、適格性の判定並びに被験者の二次登録を行う手順と致しました。

5. 本試験では、同意を2度取得することになっている。1度目は仮登録時、2度目は本登録「後」の移植手術前である（試験実施計画書 p17等）。この手順を取るのであれば、仮登録時の同意が本臨床試験に参加するためにまず必要な同意であり、2度目の同意は手術前の再確認と見なさざるを得ない。つまり、1度目の同意は仮登録の同意ではなく、本登録の同意として患者を含む関係者に認識され、実施される必要がある。もし、1度目の同意を単に仮登録するための同意と見なしているのであれば、2度目の同意前に本登録され、かつ、組織採取がなされる部分の同意が得られているのか否かが曖昧になるためである。この点について理解の齟齬が無いことを申請者に確認したい。

【回答】

仮登録（一次登録）時の同意取得が本臨床試験に参加頂くために必要な同意であり、2度目の同意取得は手術前の再確認の位置付けです。照会事項 4 でご指摘頂きました通り、説明・同意プロセスにおける誤解を回避するために、現在の仮登録の時点で正式に臨床試験に参加することになる旨が明確になるよう記載を追記し、仮登録は一次登録に呼称を変更致しました。

- ・ 研究実施計画書 7.同意取得と登録 (P.16～19)
- ・ 先進医療実施届出書 6.治療計画 (P.11～13)
- ・ 同意説明文書 4.この研究の方法 2) 臨床研究の方法 (P.4～6)

6. 届出書 p10「被験者への同意確認は、仮登録時および RMSC 法実施前の 2 度確認する。」、試験実施計画書 p17「軟骨細胞シートの移植手術前に、同意説明文書により十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を再度確認する。」とあるが 2 度目の同意説明文書は 1 度目の仮登録時の文書と同じものを使うのか？ 手術に関する説明内容は共通であっても、仮登録の役割等の話・本登録の手続き等の話は手術前には不要であるため別文書が必要なのではないか。また同意を確認するというのは口頭で確認するのか、文書で確認するのか、についても明確にする必要がある。そもそも、1 度目の同意の取得方法が問題なのでは無いかという懸念もあり、別項で問う。

【回答】

2 回目の同意取得は手術前の再確認の位置付けであるため、1 回目も 2 回目も同じ同意説明文書を使用致します。2 度の同意取得は、文書により同意を確認することを、届出書並びに試験実施計画書に明記致しました。同意説明文書については、仮登録（一次登録）前の 1 回目の同意取得が本臨床研究に参加頂くために必要な同意であり、2 回目の同意取得は手術前の同意の再確認であることの説明を追記致しました。

- ・ 研究実施計画書 7.同意取得と登録 (P.16～19)、8.研究の方法 2) 治療方法 (P.20)
- ・ 先進医療実施届出書 6.治療計画 (P.11～13)
- ・ 同意説明文書 4.この研究の方法 2) 臨床研究の方法 (P.4～6)

7. 先進医療の制度の下での、定期報告、安全性報告、健康危険情報に関する報告に関する規定が無いため、試験実施計画書に追加する必要がある。

特に、安全性報告・健康危険情報については、試験実施計画書 11 章に、事象の類型別に、再生医療等安全性確保法で求められる対応、先進医療の制度で求められる対応を整理し、対応すべき者を行うべきことが明確になるよう記載すること。

（補足説明： p23 に記載されている「医療機関の対応としては、施行規則に従う。」との部分も上述の記載方針に従い具体的なものとする事で問題発生時に関係者の混乱を避

けることが出来る)。

【回答】

試験実施計画書に、定期報告、安全性報告、健康危険情報に関する報告に関する規定について、先進医療と再生医療等安全性確保法で求められる対応を個別に明記致しました。

- ・試験実施計画書 4.倫理的事項 2) 倫理審査委員会 (P.12~13)、11.有害事象の取り扱い 8) 疾病等の報告 (P26~28)

8. 試験実施計画書 13 章の統計学的事項の「②解析方法」の項に、解析対象集団（欠損値を有する患者や脱落例をどのように扱うのか等、具体的な定義が必要）、検定の有意水準、J-KOOS の変化量を解析対象とする旨等、具体的に解析が再現出来るような記載を添え、更にどのような結論であった場合に本試験の目的が達成されたと判断するのかを明記すること（統計解析計画書ではなく試験実施計画書の中に記すこと）。

【回答】

試験実施計画書 13 章の統計学的事項に追記致しました。どのような結論であった場合に本試験の目的が達成されたと判断するのかについては、前向き臨床研究と二標本検定を行い、有意差があれば有効と判断致します。

- ・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29)

9. 試験実施計画書 13 章の統計学的事項の項に、主要エンドポイントの評価にあたって欠測が生じた場合の取り扱いを明記すること。

【回答】

主要エンドポイントの評価にあたって評価ポイントである術後 1 年時の欠測が生じた場合は、術後 1 カ月 (±4 週)、3 カ月 (±4 週)、6 カ月 (±8 週) で取得した J-KOOS スコアのうち、最終の J-KOOS スコアを使用して評価致します。患者が 1 年後に受診することができないことが予めわかっている場合は、なるべく 12 カ月に近いタイミングで受診してもらえように対応致します。不測の事態（例えば患者が亡くなってしまった等）で 1 年後に受診できない場合などは、最後に取得したデータを使用して評価致します。

- ・試験実施計画書 13 章 統計学的事項 5) 外部対照群 (P.29)

10. 試験実施計画書 11 章の「7)重篤な有害事象」の項に重篤な有害事象が生じた場合「また、臨床研究が 20 例に満たない場合でも、プロトコール治療は中止する」と記載されている点について。これは、それ以降の新たな患者登録を中止するという意味するのか、既に登録済みの患者のうち本登録後 RMSC 法による軟骨欠損部の治療施行直前までの過程にある者についてはその時点でそれ以降の治療を中止することまで意味する

のか、具体的なアクションが不明瞭である。患者毎にどのような対応を行うか、また、試験全体としてどのような対応を行うかを書き下し、明確に記載すること。そもそも「プロトコール治療」の定義がなされていないのでその点についても追記すること。

【回答】

重篤な有害事象が生じた場合について、試験実施計画書 11 章の 7)重篤な有害事象に下記を明記致しました。

プロトコール治療とは、「RMSC 法による細胞シート移植」を指します。

重篤な有害事象が生じた場合には、細胞シート移植直前の過程の者は予定されているプロトコール治療を中止し、新たな患者登録も中止致します。プロトコール治療が実施済の（細胞シート移植後）患者については、発生した有害事象について説明すると共に、フォローアップ及び有効性・安全性データの収集は可能な限り継続致します。

- ・試験実施計画書 11.有害事象の取り扱い 7) 重篤な有害事象 (P26)

1 1 . 試験実施計画書 P15 の「2) 被験者の選択、除外、中止基準」の「(3) 中止基準」に「下記に該当する場合、同意が得られていても直ちに臨床研究を中止する。」と記されているが、臨床研究はプロトコール治療部分に加え有効性・安全性の評価のための経過観察部分も含み、下記に該当する場合であっても大半はある患者に対する「臨床研究」下での対応を全て中止するのではないため、適切に修正すること。以下に続く括弧書きの内容を踏まえると「下記に該当する場合、同意が得られていても直ちにプロトコール治療を中止する。ただしフォローアップ及び有効性・安全性データの収集は可能な限り継続する」などという書きぶりになるものとする。

説明・同意文書の記載も上記対応を踏まえて（患者向けの表現で）書き換える必要がある。

【回答】

ご指摘の通り同意文書 (P.11) に追記・修正致しました。

- ・研究実施計画書 5.被験者の選択 (3) 中止基準 (P.15~16)
- ・同意説明文書 10.臨床研究が中止される場合 (P.11)

1 2 . 本試験実施計画書の内容を変更する場合（改訂・改正を行う場合）の具体的な手続きを書き下す必要がある（現在、p12 の倫理審査委員会の項に一部関連事項が記載されているが、科学的ないしは実務的な理由で本試験実施計画書の内容を変更する場合にどこにどのような形で報告なり承認を求めなければならないのかが明確になっていない点が問題である）。



【回答】

試験実施計画書の変更に関する報告・申請手続きについて追記致しました。

- ・試験実施計画書 4.倫理的事項 2) 倫理審査委員会 (P.12~13)

1 3. 試験実施計画書 16 章の資料・情報の保管の項 (P26) に「診療情報並びに再生医療等に関わる記録」の保管が定められているが、p13 プライバシーの保護の項の後半では「本臨床研究のデータ等については、臨床研究責任者により匿名化された符合が用いられ」とされている。「診療情報並びに再生医療等に関わる記録」に「本臨床研究のデータ等」が含まれるのか否かについて明らかにされたい。また、これは届出書 p23 の「再生医療等に係る記録」についても同様であり、p22 の「再生医療等に係る記録」は p22 の「診療情報」「有効性・安全性の評価等を行うための記録」を全て含むのか否かを明確にする必要がある。

もし含まれる場合、試験実施計画書 p13・届出書 p23 で規定されている「対応表等匿名化情報の管理」方法が、対応表が 30 年間保管される規定になっていることを確認したい。なお、資料の保管については、届出書 p22 「10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」欄の記載の方が情報の種類別に対応が明確に書かれており、試験実施計画書の記載と届出書の記載を揃えておく方が良いと考える。

【回答】

試験実施計画書に記載の「本臨床研究のデータ等」は「診療情報並びに再生医療等に関わる記録」に含まれます。「本臨床研究のデータ等」の文言は、術前・術後評価に関するデータ等を指しており、解析や学会発表時には患者の名前など個人情報に関することが外部に漏れないよう配慮する観点からの記載ですが、これらの評価データは全て電子カルテに取り込まれ「再生医療等に関わる記録」として扱われます。

また、届出書の「再生医療等に係る記録」は、p22 の「診療情報」「有効性・安全性の評価等を行うための記録」を含みます。

「対応表等匿名化情報の管理」については、再生医療等安全性確保法に従って対応表についても 30 年間保管される規定となっています。

資料の保管については、試験実施計画書の 16. 試料・情報の保管の項を修正し、届出書 p22 「10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」欄と記載を揃えました。

- ・研究実施計画書 16.試料・情報の保管 (P.32)

1 4. 届出書 p12<研究観察期間>に「探索的観察期間：手術日から 5 年（臨床研究観察期間終了後の探索的試験として全例経過観察）」と記されており、この探索的観察期間を本試験とは切り離して「探索的試験」として行う旨の説明がなされている。また、試験実施計画書 P25 にも探索的な検討を行う旨記されている。この点について、手術日から 5

年後までを本臨床試験の観察期間としその結果に関する最終解析までの期間を本試験の期間とする必要があると思われるので、そのように明確に記載すること（予定試験期間9年(ただし1年後の結果を主たる解析とし、その時点で一旦総括報告書を提出する)という形になるはずである)。また、再生医療等に係る記録の保管期限がいつから起算されることになるのかについても、明示しておくこと。

なお、これに伴い、経過観察の方法（頻度、内容、データ収集方法など）、解析方法・報告方法（主たる解析に関する総括報告書だけでなく、最終解析に関する総括報告書作成・提出に関する定め）等、試験実施計画書並びに届出書の改訂が必要であり、同意・説明文書の説明も変更も必要である。

**【回答】**

届出書並びに試験実施計画書、同意説明文書について、「予定試験期間：9年間（症例登録期間4年、総観察期間5年（主たる解析の観察期間1年））」と記載を修正致しました。

また、「再生医療等に係る記録」の保管期限は、症例毎に同意取得の時点から起算し、30年間保管されることを明記致しました。

- ・研究実施計画書 概要 (P.3)、6.実施期間と予定症例数 (P.16)、16.試料・情報の保管 (P.32)
- ・先進医療実施届出書 7-2. 予定の試験期間及び症例数 (P.20)、10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 (P.23～24)
- ・同意説明文書 5.この臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び参加期間 (P.7)

15. 届出書 p13 「7-1 有効性及び安全性の評価」の項に、主要エンドポイントの解析方法、解析結果と結論の導き方等について明記すること（別途、試験実施計画書に関する照会の中で問うている内容を含めること）

**【回答】**

照会事項8で回答させて頂いた内容を先進医療実施届出書に明記致しました。

- ・先進医療実施届出書 7-1.有効性及び安全性の評価 (P.14～15)

16. 試験実施計画書 p24 「本臨床研究の「先進医療に係る費用」は被験者の全額自己負担とする。その費用は、約400万円となる。」、説明・同意文書 p12 「別途先進医療に係る費用約400万円となります」とあるが、届出書 p23 によると「本治療に要する総費用は3,578,425円である。そのうち、先進医療に係る費用は2,173,265円（略）で全額自己負担とする。」となっており、かなりの乖離がある（届出書 p23 の3,578,425円は総費用であって患者さんが自己負担する額ではない）。どのような積算で400万円という数字が出てくるのか説明のうえ、各文書の整合性を取るための記載整備が必要。

【回答】

届出書 p23 の先進医療に係る費用 2,173,265 円は、様式第 3 号に記載の先行臨床研究における典型的な症例を選び出して記載する様式第 6 号と、その詳細を記載する様式第 7-1 号及び第 7-2 号により算出された東海大学医学部付属病院 CPC で細胞シート製造を行っていた時の費用の算定から記載しています。一方、先進医療では、細胞シート製造を株式会社セルシードに製造委託することから、製造に関わる費用が約 400 万円となるため、試験実施計画書並びに同意説明文書には「本臨床研究の「先進医療に係る費用」は被験者の全額自己負担とする。その費用は、約 400 万円となる。」との記載をしております。セルシード社との正式な契約は先進医療実施が承認された後となりますが、製造委託費用の概算について別紙を提出致します。また、先進医療実施届出書の記載を典型症例でセルシードに外注した場合を想定し修正致しました。

・先進医療実施届出書 11.患者負担について (P.24)、先進医療の内容 (P.29)、先進医療に係る費用の積算根拠 (P.32-34)

17. 届出書 p26 の「当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書」欄には定性的な表現で効果を説明する記述があるが、定量的な情報、少なくとも今回の試験の主要評価項目である術後 J-KOOS スコアの変化量の情報を追記すること。届出書 p19～21 も同様。

【回答】

術後 J-KOOS スコアの変化量について、記載を追記致しました。

・先進医療実施届出書 7-2. 予定の試験期間及び症例数 (P.20～22)、19. 文献情報「当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書」③ヒト幹細胞臨床研究総括報告書 (2014) (P.27)

18. 本臨床研究の同意取得は仮登録前の 1 回 (本同意) であり、手術前は意思が変わりがないことを再確認するものと理解した。

しかし、スケジュールの表の記載では、2 段階同意のような誤解を与える。また、仮に 2 段階同意とする場合、最初の同意は仮登録 (一次登録) の同意であり、2 回目の同意が本同意であるように読める可能性もあり、その場合は仮登録後 (本同意前に) 組織採取の同意を得ずに組織採取を行っているかのような誤解を与える可能性が危惧される。

そこで、本臨床研究についての本同意を仮登録前に得るのであれば、その旨を明記し、この同意によって、仮登録、本登録、組織採取、細胞シートの製造、細胞シートの移植、フォローアップまで、臨床研究全体への参加の同意を得たこととなることが明確にわかるように、説明文書を加筆修正願いたい。(同時に、指摘事項 4 の補足にもあるように、仮登録ではなく一次登録とし、最初の同意時点から臨床研究が始まることを患者にも誤

解なく認識して頂けるように配慮すべきと考える。)

また、手術前に意思の再確認を行うということについては、本同意から時間の経過もあることから丁寧な対応であるとは思いますが、その意思の再確認をどのように記録に残すのか、意思の再確認の手続きをプロトコルに記載して頂きたい。

さらに、同意書が2枚添付されているが、もし本同意と意思の再確認で同じ同意書に2回も署名を頂くということであれば患者に混乱を与えるようにも思うし、運用上一人の患者に日付違いで2枚の同意書が存在しなくてはならないという運用となり、その運用が適当であるのか疑問を感じる。もし、2度の意思確認を書面で残すと言うことであれば、少なくとも本同意の同意書と再度の意思確認の書面は別のものにすべきではないかと考える。なお、説明文書については、意思の変更がないことの確認であれば、本同意に用いた同じ説明文書を用いて意思確認をする事は許容できると考えるが、2段階同意であるならば、最初の同意の内容と次の同意の内容が異なることから、説明文書も別々に作成する必要があると考える。)

【回答】

照会事項4、5での回答の通り、仮登録（一次登録）前の1回目の同意取得が本臨床試験に参加頂くために必要な同意であり、2回目の同意取得は手術前の再確認の位置付けです。提出書類の同意説明文書は、1つの説明文書に同意書2枚（1回目：軟骨細胞シート**作製**、2回目：軟骨細胞シート**移植**）の構成となっています。実際の同意取得時は、1回目「説明文書+同意書（軟骨細胞シート**作製**）+同意撤回書」と、2回目「説明文書+同意書（軟骨細胞シート**移植**）+同意撤回書」を使用致します。

19. 以上の照会事項に対して、試験実施計画書等の改訂を行った場合は、他の関連する届出書、説明・同意文書等の文書の改訂も並行して行うこと。

【回答】

修正致しました。

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月5日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

評価時が主たる解析の観察期間1年と総観察期間が5年となっておりますが、出来れば10年時の評価も必要かと思えます。また、成績評価に当たっては、本術式の真の評価が十分に可能となる、しっかりした対照群をおく必要もあります。  
これらの点につきまして、再度ご検討ください。

### 【回答】

再生医療という観点からも、可能な限り長期的なフォローアップが必要と考えます。先行の臨床研究の被験者に対しても、通常術後に外来診療で実施される5年間のフォローアップ以降も臨床評価を継続しています。しかし、体制の維持や資金的な面からも、10年時の評価を本試験に含めることは現実的に困難であることから、試験期間は変更致しません。研究開発計画や再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付き承認制度）を踏まえると、本試験での短～中期で有効性が推定され、今後予定されている治験（第Ⅲ相試験）を含めて示すことができれば、承認申請に至ることができる可能性が高いと考えます。

また、対照群については、PMDA レギュラトリーサイエンス戦略相談において、対照群の設定、症例数の設定並びに主要評価項目について相談し、PMDA より異論はないとの意見を得ており、本試験において対照群を変更することはありませんが、次相の治験においては、本術式の真の評価が十分に可能となる設計となるように、PMDA との治験相談を進めます。

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月12日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 同意の取得方法について、2段階同意ではない（仮登録（一次登録）時の同意取得が本臨床試験に参加頂くために必要な同意であり、2度目の同意取得は手術前の再確認の位置付け）との回答が5に対する回答としてあり、また、プロトコル16頁にも「1回目の同意確認で同意された被験者は、臨床研究への参加（登録、細胞シート製造のための組織採取、軟骨細胞シートの移植、術後の経過観察）の同意をされたものとし、2回目の同意確認は同意の再確認とする。」とあります。それに合わせて、説明文書4頁以降でも「この1回目の同意の確認で同意された患者さんは、臨床研究への参加（参加の登録、関節鏡検査と細胞シート製造のための組織の採取、軟骨細胞シートの移植、術後の経過観察）の同意をされたこととなります。」と記載されております。

しかしながら、同意書については、1回目の同意書は「自己細胞シートによる軟骨再生治療（軟骨細胞シート作製）」の臨床研究に対する同意、2回目の同意書は「自己細胞シートによる軟骨再生治療（軟骨細胞シート移植）」の臨床研究に対する同意となっております。

つまり、同意書は2段階同意となっており、その他の説明では最初の同意が本同意であるとされており、ご説明に齟齬があるため、どちらかに統一する必要があります。

臨床研究の同意は原則として1回の本同意が得られれば、あとはその同意を撤回する意思がないかを確認するだけでよいように思います。仮に2回目の同意書に署名がもらえなかった場合、1回目の同意書に署名があるだけの状態になりますが、この場合どう取り扱うのでしょうか？（事務手続き上、1回目の同意書に対して同意の撤回書を出してもらうのでしょうか？）

何回も同意書に署名をさせるということの契約的手続きの必要性が不明ですし、患者さんの負担となる可能性もありますので、倫理的配慮として複数回意思を確認して頂く場合については、本同意を基準として、その同意を撤回する意思はない（研究参加を継続する意思である）ということを確認し、記録に残すことで十分ではないかと考えます。

2段階同意とするのであれば、同意書に合わせて、説明文書でも2段階同意について適切に説明を行うべきと考えます。

1回目の同意を本同意とするのであれば、2回目の同意取得はせずに、移植手術前に「研究への参加の意思に変わりがないことの確認」をして頂き、同意の意思に変更があれば同

意の撤回をお願いするように説明すべきではないでしょうか。(ただし、同意後に培養期間として3~4週間あるので、同意の意思に変更がないかを確認するという行為については、倫理的な配慮として評価されて良いと考えております。) また、この場合は、同意書は1回目のものの「軟骨細胞シート作製」の記載を削除して頂く必要があります。  
以上を踏まえ、ご修正ください。

【回答】

事前指摘事項1で回答致しました通り、1回目の同意取得を本同意とし、2回目の同意取得は「同意の意思に変更がないことの再確認」です。よって、移植手術前に「研究への参加の意思に変わりがないことの確認」をし、同意の意思に変更があれば同意の撤回について説明し、同意の再確認記録書として文書で記録を残します。ご指摘頂きました通り、同意書は1枚とさせていただきます、「軟骨細胞シート作製」の記載も削除致しました。

- ・研究実施計画書 8.研究の方法 2) 治療方法 (P.20)
- ・同意説明文書 4.この研究の方法 2) 臨床研究の方法 (P.4~6)、同意の再確認記録 (P.18)

2. 説明文書の9頁の中段「同意はいつでも取り消すことは可能ですが、移植した後の場合は、論文・学会発表等を含めて、臨床研究としては継続しますのでご了承下さい。」については、下線部分の意味が不明です。同意を撤回された後も、研究目的で1年後のJ-KOOSスコアの測定をされる予定なののでしょうか？また、その他にも同意を撤回したにも関わらず、臨床研究プロトコルにそって新たにデータを取得する予定なののでしょうか？プロトコルならびに説明文書に、同意の撤回後のデータ等の取扱い、撤回後も継続される検査等の有無等について、追記頂けますようお願い致します。

なお一般的な感覚からは、「同意はいつでも取り消すことは可能ですが、移植した後の場合は、あなたご自身の安全性の観点から経過観察は継続させていただきますのでご理解ください。また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」というのが本来意図されている表現ではないでしょうか？

上記の懸念から、1回目申請時の照会事項1-13 ([https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000125070\\_6.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000125070_6.pdf)) の区分に沿って同意撤回を分類し、対応を定め、試験実施計画書にその旨明記すべきと考えます。

以上を踏まえ、適切に修正をお願いします。

【回答】

ご指摘頂きました通り、「同意はいつでも取り消すことは可能ですが、移植した後の場合は、あなたご自身の安全性の観点から経過観察は継続させていただきますのでご理解ください。また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」というのが、私共が本来意

図する表現です。

細胞シート移植前に同意撤回された場合には、以降の検査やデータの取得は行いません。一方、細胞シート移植後に同意撤回された場合には、安全性の観点から経過観察は継続させて頂きたいと考えておりますので、経過観察に伴う検査や取得されたデータの取り扱いについて、実施計画書並びに同意説明文書に追記致しました。

- ・ 研究実施計画書 4.倫理的事項 6) 被験者の同意撤回への対応 (P.14)
- ・ 同意説明文書 8.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて (P.9)

以上



## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年10月15日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 前回指摘事項 2 におきまして「プロトコルならびに説明文書に、同意の撤回後のデータ等の取扱い、撤回後も継続される検査等の有無等について、追記頂けますようお願い致します。」とコメントさせて頂いておりますが、ご提出頂きました修正では、説明文書に具体的な記載がございません。

説明同意文書の p9 追加部分、「また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」については、患者さんへの倫理的配慮という観点では理解できますが、一方でこの説明のみでは、実施届出書・試験実施計画書の他の部分での規定との不整合が生じます。

具体的には、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の要求に対応するため本研究ではカルテ情報だけでなく、症例報告書なども保管するとの規定になっています(実施届出書 [10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 再生医療等に係る記録]、試験実施計画書 [16.資料・情報の保管 ④再生医療等に係る記録] でそう定められています)。そのため、「公表済みか解析が進んでいるもの」だけでなく、「再生医療法対応のために保管することとしているもの」も削除できないことになっています。つまり削除できる情報がないはずですが、従って患者さんにはその旨、すなわち、実施届出書や試験実施計画書の規定と齟齬が無いよう説明同意文書の中で説明が必要だと考えます。

以上の点について、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づく対応をご確認のうえ、各文書間の不整合を解消するための変更案をご提示下さい。

なお、現行の修正では、元々記載のあった「同意を取り消したときに研究結果が論文や学会などで公表されていた場合などのように、データなどを廃棄することができない場合もあります。」という文章と、加筆修正頂きました「また、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものからはあなたのデータを削除することができませんのでご了承下さい。」が内容として重複しているように思います。その点も含め、全体を再検討ください。

### 【回答】

ご指摘を踏まえ「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づくデータ保管の対応並びに東海大学医学部附属病院における診療情報の保管に関し追記いたしました。また、事

前照会事項 3-2 でご指摘頂きました、同意撤回後のデータ等の取扱いおよび撤回後も継続される検査等の有無等について説明文書にも明記いたしました。重複記載についても、修正いたしました。

- ・研究実施計画書 4.倫理的事項 6) 被験者の同意撤回への対応 (P.14)
- ・同意説明文書 8.臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて (P.9~10)

2. 事前照会事項 3 への回答に伴い、試験実施計画書および説明同意文書を修正されていますが、それに合わせて実施届出書も修正してください。今回の上記問 1 への回答に伴い生じた変更についても同様にご対応ください。

**【回答】**

事前照会事項 3 の回答並びに事前照会事項 4-1 について、先進医療実施届出書の記載を修正追記いたしました。

- ・先進医療実施届出書 6.治療計画 (P.11~14)

以上

## (別紙2)

### 第76回先進医療技術審査部会における 条件付き適にかかる照会事項に対する回答

技術名： 自己細胞シートによる軟骨再生治療

2018年11月2日

所属・氏名：東海大学医学部医学科外科学系整形外科学・佐藤正人

1. 外部対照群の設定の妥当性、並びに、主たる解析時に比較可能性を損ねる原因となる、背景因子の偏りなどの要因・解析時に調整すべき変数の有無について、臨床的な観点から確認が必要と考えられます。

本申請の臨床試験に登録される患者と外部対照群とされる臨床研究に登録される患者とで、患者背景に偏りが生じる可能性のある因子の洗い出し、及び、そのような因子が本医療技術の有効性・安全性評価に与える影響を検討し、必要に応じて当該要因を主たる解析時に調整するよう定めてください。開発ロードマップ上の本研究の位置づけに照らして解析方法を予め厳密に規定することまでは必要無いと考えますが、結果の解釈に影響を与える因子についてはその影響を考察できるよう症例報告書等に記録されていることの確認が必要です。

#### 【回答】

患者背景に偏りが生じる可能性及び本医療技術の有効性評価に影響を与えると考えられる因子は、外部対照群における原疾患の違いや関節軟骨の損傷範囲等が考えられます。そのため、外部対照群として本臨床試験の解析に用いる症例を、内側型のOAに限定すること、また本臨床試験の選択基準外となる8.4cm<sup>2</sup>以上の範囲の軟骨欠損を有す症例は除外することと設定致します。

本試験及び外部対照試験の両者において、重篤な合併症を有している場合や術前検査で問題となるような感染症を有している場合は除外されること、また高位脛骨骨切り術における感染等の合併症リスクは同等であることから、安全性に関し、大きな偏りは生じないと考えます。

本試験において、被験者の年齢及びBMI、軟骨欠損の範囲(1.0 cm<sup>2</sup>以上8.4cm<sup>2</sup>未満)及び欠損部位、細胞シート移植枚数(2-6枚を想定)等は、結果に影響を与える因子になり得ると予想されることから、症例報告書(移植)に移植患者概要として記録することと致しました。

- ・ 先進医療実施届出書 様式第3号 7-1 有効性及び安全性の評価 (P. 15)
- ・ 研究実施計画書 13. 統計学的事項 2) 解析対象集団 (P. 30)
- ・ 症例報告書 (一次登録) 被験者背景 (P. 1)、(移植) 移植患者概要 (P. 2)

2. 症例報告書(一次登録票)の中に再確認の日付を記載するようになっていますが、時系列を考えると症例報告書(移植)が適切ではないでしょうか。ご修正ください。

【回答】

再確認の日付の記載は、症例報告書(移植)に記載致しました。

・症例報告書(移植) 移植 (P. 1)

3. 同意説明文書の7ページに、「～5年間は当院で患者さんの膝の状態を定期的に診察いたします」と書かれていますが、手術日から5年後の探索的観察期間後も診療の中で経過を可能な限りフォローアップしていくことを説明文書の中に追記してください。

【回答】

同意説明文書に「手術日から5年後の探索的観察期間後も診療の中で経過を可能な限りフォローアップいたします。」と追記致しました。

・同意説明文書 5. この研究に参加していただく患者さんの人数及び参加期間 (P. 9～10)

4. 様式9号の医療機関の要件、実施診療科の医師数は、整形外科医師 常勤3名とありますが、常勤3名以上が適切と思われます。ご修正ください。

【回答】

修正致しました。

・先進医療実施届出書 様式第9号医療機関の要件 (P. 38)

5. 試験実施計画書の内容変更を行う際に、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく届け出に先んじて、先進医療としての計画変更の妥当性についての確認が必要になるため、試験実施計画書等にその旨の記載整備を行って下さい。

【回答】

「試験実施計画の変更を行う場合には、特定認定再生医療等委員会へ再生医療等提供計画の変更を申請し、委員会の意見を聴いた上で、先進医療としての計画変更の妥当性について医政局研究開発振興課へ変更に関する届出を行い、了承を得た後、地方厚生局に変更の届出を提出する」と追記致しました。

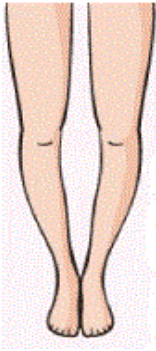
・研究実施計画書 4. 倫理的事項 2) 倫理審査委員会 (P. 12)

以上

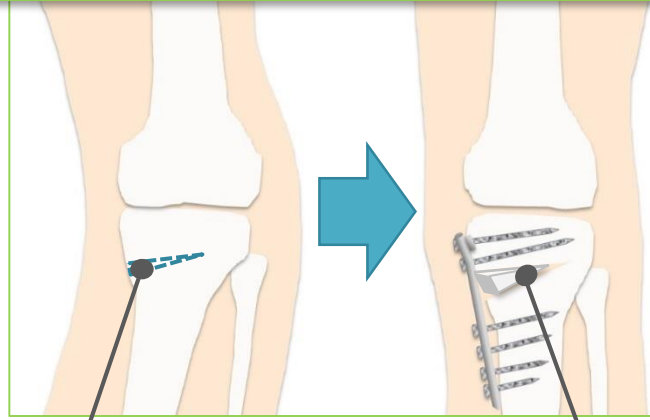
# 医療技術の概要図

変形性膝関節症 (OA) \* 高位脛骨骨切り術 (HTO) の適応に限る

術前 / O脚



## 高位脛骨骨切り術 (HTO)

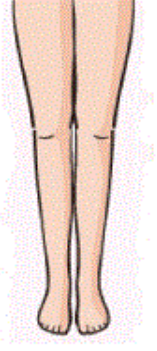
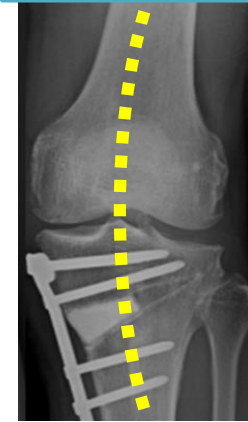


脛骨を切る部分

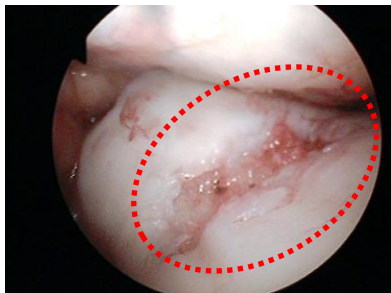
開いた部分に人工骨を入れ  
金属で固定する



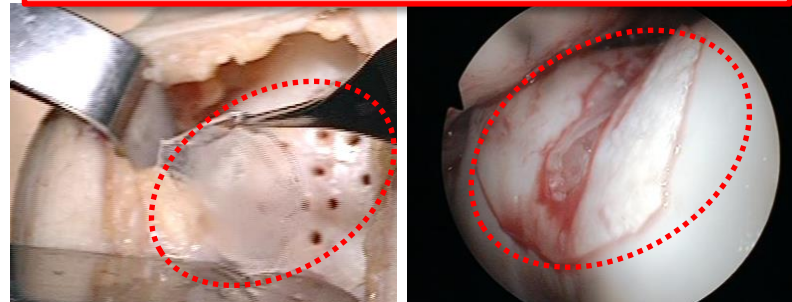
術後



## 細胞シート移植法 (RMSC)

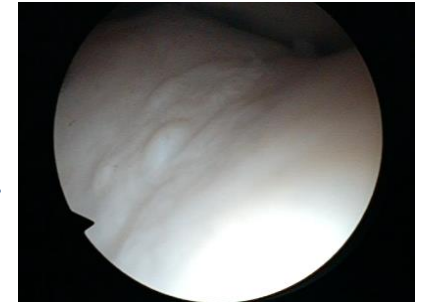


部分欠損と全層欠損  
の混在



不良組織の切除、骨髓刺激法施行後に  
軟骨細胞シートを移植

(先行の臨床研究例)



術後1年

# 薬事承認申請までのロードマップ

## 「自己細胞シートの薬事承認に至るまで」

先進医療での適応症：変形性膝関節症（高位脛骨骨切り術適応）の軟骨欠損

### ヒト幹細胞 臨床研究

「細胞シートによる関節治療  
を目指した臨床研究」

- ・試験デザイン: 単施設、非対照試験
- ・実施期間: 3年間
- ・実施症例数: 8例
- ・主要評価項目: 安全性評価  
(データ収集: 有効性評価)

製造拠点

東海大学医学部付属病院CPC

### 先進医療B

「自己細胞シートによる  
軟骨再生治療」

- ・試験デザイン: 単施設、非対照試験  
(対照臨床研究を外部対照として実施)
- ・期間: 承認後~9年間  
(症例登録期間4年、総観察期間5年(主たる解析の観察期間1年))
- ・被験者数: 20例
- 主要評価項目(術後1年時点): 有効性評価(JKOOS)
- 副次評価項目(術後1年時点): 有効性評価(組織学的評価、関節鏡所見、MRI、Lysholm score)、安全性評価
- 探索的評価項目(術後5年時点): 有効性評価(JKOOS、MRI)

P  
M  
D  
A  
と  
の  
各  
種  
相  
談

薬  
事  
戦  
略  
相  
談

製造拠点

株式会社セルシード細胞培養センター

### 企業治験

- ・試験デザイン: 非盲検
- ・被験者数: 未定
- ・評価項目: 有効性評価  
安全性評価

薬事承認申請

適応可能な欠損面積の大きさを拡大: 臨床的・技術的可能性を検証

### 軟骨欠損面積

1.0 cm<sup>2</sup>以上4.2 cm<sup>2</sup>未満  
(細胞シート1枚で覆える範囲)

### 軟骨欠損面積

1.0 cm<sup>2</sup>以上8.4cm<sup>2</sup>未満  
(細胞シート2枚分の面積)

先進医療における選択基準:

- ・20歳以上80歳未満、性別不問。
- ・変形性膝関節症(高位脛骨骨切り術適応)の患者。
- ・関節鏡所見Outerbridge分類評価Grade III以上。
- ・大腿骨顆部または大腿膝蓋関節部に1.0 cm<sup>2</sup>以上8.4cm<sup>2</sup>未満の軟骨欠損を有する。

【別添 1】「自己細胞シートによる軟骨再生治療」の申請医療機関等  
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・東海大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

## 【別添2】「自己細胞シートによる軟骨再生治療」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

### 3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：変形性膝関節症の軟骨欠損

効能・効果：関節機能の改善。軟骨欠損部の硝子軟骨による修復再生。

#### <本研究の背景・病因>

変形性膝関節症（以下、OA）をはじめとする運動器疾患は、日常生活動作（ADL）及び生活の質（QOL）の低下を招く。国民生活基礎調査でも、健康寿命を縮める原因（要支援となる原因）の第1位が関節疾患となっており、高齢化社会のなかで大きな問題となっている。

OAは、遺伝的素因や加齢・肥満・筋肉の衰えと共に生じるO脚などの下肢の変形による一次性OAと、外傷（膝周辺骨折、関節軟骨損傷、半月板損傷など）や、反復性膝蓋骨脱臼、重労働などによる二次性OAが要因となり、関節内に炎症が生じたり、関節が変形して徐々に進行する難治性の関節の変性疾患である。OAは、中高年の女性に多く、40歳以降に発症が多く見られる疾患で、終末期には人工関節置換が余儀なくされているのが現状である。

膝関節の軟骨欠損には、加齢等により一般的なOA（general OA）に進行した場合や、外傷後にOA（post-traumatic OA）へ進行した場合、あるいは外傷性軟骨欠損や離断性骨軟骨炎による場合がある。外傷性軟骨欠損や離断性骨軟骨炎による場合は、その病因、病態、既存の治療法がOAとは異なるものである。OAの有症病者は国内に800万人以上と推定され、極めて罹患率の高い疾病にもかかわらず、現在までに根治的な治療法は開発されていない。

#### <標準治療及びその問題点>

OAの治療法は、まず薬物療法や理学療法、患者教育などの保存療法が行われ、保存療法で効果が得られず痛みが緩和されずに生活に支障をきす場合には、最終的に外科的治療が選択される。外科的治療には、高位脛骨骨切り術（以下、HTO）や人工膝関節置換術等の選択肢があり、年齢、アライメント変化や軟骨変性の程度等に応じて治療法が選択される。

本臨床研究は、適格基準においてHTOが適応となる患者を対象とする。HTOは、O脚のアライメントを矯正し膝関節の外側に荷重をずらすことで症状を改善する治療法であり、国内で年間約7000件施行されているとの報告がある。術後に疼痛軽減や関節機能の改善が得られる良好な治療成績が期待できる治療法であるが、OAの軟骨欠損に対する治療法がないために、変性した軟骨欠損部は放置されるか、あるいは外傷性軟骨欠損または離断性骨軟骨炎等に適応のある骨軟骨移植術、骨髄刺激法、培養軟骨細胞移植などが適応外で併用されているのが現状である。これらの治療法では、OAの軟骨欠損部は、生体本来の硝子軟骨での修復は困難であり、線維性組織または線維軟骨が混在した状態で修復される。さらにHTOに併用してこれらの治療法を実施すると、保険適用外治療として減額査定され保険診療として計上できないという問題もある。

#### <細胞シート移植により期待される効果>

人工膝関節置換術はOAで選択される一般的な治療法であり、日本における人工膝関節置換術の年



間症例数は10年で2倍に増えているとの報告もある。一方で、人工股関節ほど人工膝関節の手術後の患者満足度は高いものではない。経年的に摩耗粉によるインプラントの緩みが生じ、耐久性が約15年とも言われているため、65歳未満で人工関節手術を行なうと、高齢での再置換術が必要となるケースもある。再置換術は手術の難易度が高く、高齢者にとっては体力的にも非常に負担が大きい。

本治療法の標準治療であるHTOは、60歳から70歳台の活動性の高い患者の適応が多く、人工関節とは異なり自分の関節を温存できるメリットがある。しかし現状では、変性した関節軟骨は瘢痕組織か線維軟骨で置換されるため、生体本来の硝子軟骨と比べて潤滑性、粘弾性が劣り、長期的には摩擦などにより力学的に破綻し、軟骨変性が再度進行することで痛みの再発や再アライメント不良など予後問題により人工関節へ進むケースがある。

軟骨細胞シート移植法(RMSC法\*)は、先行の臨床研究で、移植を実施した8例において、術後1年における関節機能の改善と硝子軟骨による修復再生を確認している。軟骨細胞シート移植法により、OAの軟骨欠損を硝子軟骨で修復再生させ、その特性である優れた粘弾性や摺動性といった本来の関節軟骨が果たす機能を再獲得することで、長期的に良好な臨床症状や膝関節機能が維持でき、関節軟骨の変性を根治的に治療することにより、将来的に人工関節に至ることなく生涯に渡り自分の関節を温存できることが期待される。

\*RMSC法 ・不良組織の切除 (Resection of unhealthy tissue)  
・骨髄刺激法でMSCsを誘導(Marrow Stimulating = MSCs Recruitment)  
・軟骨細胞シートで被覆 (covered by Chondrocyte sheets)

#### <対象疾患の設定根拠>

軟骨組織には、血管、神経、リンパ組織などは存在しないため、OAの軟骨欠損部が自然修復により元の硝子軟骨に修復されることはない。現在、OAの軟骨欠損に対する適切な治療法は確立されておらず、HTO適応患者におけるOAの軟骨欠損部は放置されるか、本来外傷性軟骨欠損または離断性骨軟骨炎等に適応のある骨軟骨移植術、骨髄刺激法、培養軟骨細胞移植などが適応外で併用されているのが現状であり、OAの根治的治療となり得る軟骨欠損に対する治療法の確立は重要であると考えられる。

HTOは、国内で年間約7000例の手術実績があり、一般的に術後1年で抜釘術を施行する治療法であることから、術後に関節鏡検査により軟骨欠損部の治療効果を直接確認でき、またバイオプシーによる構造学的な修復再生の程度も確認することが可能である。

#### <本臨床研究の目的・意義>

本臨床研究は、変形性膝関節症の軟骨欠損に対して、関節機能の改善並びに軟骨欠損を本来の関節軟骨を構成する硝子軟骨による修復再生を目的として、HTOに併用して、RMSC法により軟骨欠損部を治療して、その有効性及び安全性を確認するものである。

先行の臨床研究は、4.2cm<sup>2</sup>未満(細胞シート1枚分の面積)の膝関節軟骨欠損面積を対象として実施した。一方、症例登録段階で、欠損面積が4.2cm<sup>2</sup>以上あったために適応外となった症例もあり、またOAによる軟骨欠損面積は4.2cm<sup>2</sup>以上である場合も多い。

本臨床研究では、適応可能な欠損面積を8.4cm<sup>2</sup>未満(細胞シート2枚分の面積)まで拡大し、より大きな欠損面積を複数枚の細胞シートで治療することが臨床的(治療効果が得られるか)、技術的(製造枚数の確保、種々の形状の患部を十分に被覆できるか等)に可能かを検証する。先行の臨床研究8症

例では、各症例で現状の培養方法で細胞シートが 2 枚以上作製可能であったが、実施症例数も少なくデータが不十分であると考え。ただし、楕円形の欠損部に対し 2 枚のシートを使用した症例経験は 8 例中全例あり、複数枚のシートを使用することについての安全性は確認している。本臨床研究後の企業治験において、より多くの膝関節軟骨欠損患者への適応を可能とするため、対象となる欠損面積を 8.4cm<sup>2</sup> 未満まで拡大し、臨床的・技術的に複数枚の製造及び移植の可能性について検証したいと考える。

また、長期予後における効果の可能性を本臨床研究の探索的エンドポイントとして評価を継続し、治験に繋げていく予定である。

### 【別添3】「自己細胞シートによる軟骨再生治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

#### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

対象疾患：変形性膝関節症の軟骨欠損

#### 適格基準及び選定方法

両側が適応の者については、両側同時には実施せず片側のみに実施する。既に片側手術を施行された既往のある者で、対側が手術対象となる場合には登録可能とするが、対側の再登録には、有効性・安全性評価の影響を踏まえて移植後2年以上期間を空けることとする。

#### 1) 一次登録及び二次登録の適格基準

<一次登録時の適格基準>

以下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被験者を一次登録する。

#### 一次登録：選択基準

- ①同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満（性別を問わない）の患者。
- ②変形性膝関節症（高位脛骨骨切り術適応）の患者。
- ③臨床研究参加について、患者本人から文書で同意が得られていること。

#### \*HTO 適応基準

1. 内側型のOA。
2. 外側の半月板・軟骨が保たれている。
3. 膝蓋大腿関節のOAがないか、あっても軽度のもの。
4. 術前大腿脛骨角（FTA）が185度以下のもの。
5. 膝の拘縮がない。
6. 膝の靭帯損傷がない。

#### 一次登録：除外基準

- ①患者の特別な配慮が必要となり倫理的に困難な場合。
- ②重篤な心疾患、呼吸器疾患を有している場合。
- ③術前検査で、問題となるような感染症（HBV, HCV, HIV, HTLV-1, 梅毒）検査で陽性と判定された場合\*\*1-5。
- ④軟骨病変への外科的治療歴がある場合。
- ⑤妊娠中又は妊娠している可能性がある女性。授乳中である女性。
- ⑥その他、臨床研究責任者又は研究分担者が本臨床研究への施術に伴い重大な支障を生じると判断したもの。

<二次登録時の適格基準>

一次登録された被験者のうち、以下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被験者を適格とし、二次登録する。

#### 二次登録：選択基準

- ①関節鏡所見でOuterbridge分類評価がGrade III以上のもの。
- ②大腿骨顆部または大腿膝蓋関節部に1.0 cm<sup>2</sup>以上8.4cm<sup>2</sup>未満の軟骨欠損を有すもの。

二次登録：除外基準

除外基準の設定はない。

**\*\*1HBV 検査**：血清または血漿中の HBs 抗原の測定

(sysmex 体外診断用医薬品：B 型肝炎ウイルス表面抗原キット：HISCL® HBsAg 試薬)

判定：0.03IU/ml 未満の検体は陰性、0.03IU/ml 以上の検体は陽性

**\*\*2HCV 検査**：血清または血漿中の HCV 抗体の検出

(sysmex 体外診断用医薬品：C 型肝炎ウイルス抗体キット：HISCL® HCVAb 試薬)

判定：カットオフインデックスが 1.0 未満を示す検体は、陰性と判定

カットオフインデックスが 1.0 以上を示す検体は、陽性と判定

**\*\*3HIV 検査**：血清または血漿中の抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体および HIV-1p24 抗原の検出(sysmex

体外診断用医薬品：ヒト免疫不全症ウイルス 1p24 抗原・HIV 抗体キット：HISCL® HCVAb 試薬)

判定：カットオフインデックスが 1.0 未満を示す検体は、陰性と判定

カットオフインデックスが 1.0 以上を示す検体は、陽性と判定

**\*\*4HTLV-1 検査**：血清または血漿中の抗 HTLV-1 抗体の検出

(sysmex 体外診断用医薬品：ヒト T 細胞白血病ウイルス I 抗体キット：HISCL® HTLV-I Ab 試薬)

判定：カットオフインデックスが 1.0 未満を示す検体は、陰性と判定

カットオフインデックスが 1.0 以上を示す検体は、陽性と判定

**\*\*5梅毒検査**：血清または血漿中の梅毒トレポネーマ・パリーダム (TP) 抗体の検出 (sysmex 体外

診断用医薬品：トレポネーマ抗体キット：HISCL® TPAAb 試薬)

判定：カットオフインデックスが 1.0 未満を示す検体は、陰性と判定

カットオフインデックスが 1.0 以上を示す検体は、陽性と判定

【別添4】「自己細胞シートによる軟骨再生治療」の有効性及び安全性の評価  
(申請書類より抜粋)

7-1. 有効性及び安全性の評価

●主要エンドポイント

<有効性評価>

J-KOOS ( Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score : 別添1) による術前術後1年の臨床評価。

記録は、医師より記入方法の説明を行ったのち、原則患者が一人の時に記入する。

[設定根拠]

KOOSは、患者立脚型の臨床評価法として、膝関節の症状、痛み、スポーツまたはレクリエーション活動、ADL、QOLを総合的に評価でき、十分に検証された膝関節疾患に対する指標として世界的に定着している (<http://www.koos.nu/>)。また、臨床評価スコアとして国際的に評価の高い Western Ontario and McMaster Universities Index(WOMAC)を包含していることから、膝関節治療の評価方法として国際的に最も広く用いられているため採用した。

[評価]

「当院の前向き臨床研究で得られた HTO 単独施行例の J-KOOS 変化量 (術後1年時値-術前値)」と「HTO+RMSC 法施行例の J-KOOS 変化量 (術後1年時値-術前値)」について、2標本 t 検定により統計学的評価を行う。

[統計学的解析]

外部対照群である HTO を実施した症例 (前向き臨床研究) との二標本 t 検定により、有意差があった場合に本臨床研究を有効と判断する。

1) 予定症例数

20例: HTO と併用し RMSC 法により軟骨細胞シート移植を実施した患者とする。

2) 解析対象集団

HTOと併用しRMSC法を実施した症例 (本臨床研究)

外部対照群であるHTOを実施した症例 (前向き臨床研究)

<外部対照群として解析に用いる症例等の設定>

①内側型のOAに限る。

②手術時の所見で、大腿骨顆部または大腿膝蓋関節部に8.4cm<sup>2</sup>以上の軟骨欠損を有すものは除外する。

③術前評価を手術前3ヶ月以内に取得した症例に限定する。

3) 解析項目、方法

①解析項目:

主要エンドポイントに術後1年のJ-KOOS (Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) スコアを設定し、臨床症状の改善の観点から評価する。

② 解析方法：

「2) 解析対象集団」におけるJ-KOOS変化量（術後1年時値-術前値）について、二標本t検定により有意水準5%として解析する。

<欠測が生じた場合及び脱落例の取り扱い>

主要エンドポイントの評価にあたって評価ポイントである術後1年時の欠測及び術後1年未満での脱落が生じた場合は、術後1カ月（±4週）、3カ月（±4週）、6カ月（±8週）で取得したJ-KOOSスコアのうち、最終のJ-KOOSスコアを使用して評価する。

4) 中間解析

中間解析は実施しない。

●副次エンドポイント

軟骨組織が形成されていることを病理検査、関節鏡所見、MRI画像評価、臨床評価で評価し、主要評価項目との相関を総合的に判断する。軟骨組織の形成により患者のQOLの改善が期待されることから、企業治験における評価項目の参考とする。

<有効性に関する評価>

1) 病理検査：術後1年の抜釘時の関節鏡検査時における軟骨細胞シート移植部位のバイオプシーにより組織学的に評価する。

①軟骨のマトリックス評価に重要であるSafranin-OまたはToluidine Blueの組織染色によるMankin score（点数が低いほど正常に近い。0～14点：表2）及びOARSI histological score（点数が低いほど正常に近い。0～25点：表3）により、軟骨組織の修復程度を評価する。

②硝子軟骨と線維軟骨の鑑別に重要であるI型コラーゲン及びII型コラーゲンの免疫組織染色の評価は、軟骨下骨から表層までの全領域に対する軟骨組織のI型コラーゲン及びII型コラーゲンで染色された領域の割合から軟骨組織として構造上重要な硝子軟骨による修復程度を評価する。

評価は、整形外科の専門医が実施する。

【表2：Mankin score】

項目	評価	Grade
I. Structure	Normal	0
	Surface irregularities	1
	Pannus and surface irregularities	2
	Clefts to transitional zone	3
	Clefts to radial zone	4
	Clefts to calcified zone	5
	Complete disorganization	6
II. Cells	Normal	0
	Diffuse hypercellularity	1
	Cloning	2
	Hypocellularity	3

III. Safranin-O staining	Normal	0
	Slight reduction	1
	Moderate reduction	2
	Severe reduction	3
	No dye noted	4
IV. Tidemark integrity	Intact	0
	Crossed by blood vessels	1

【表 3 : OARSI histological score】

項目	評価	スコア
A: Structure (score the worst area in field of view)	Normal	0
	Slight surface irregularities (surface barely disturbed)	1
	Moderate surface irregularities (surface roughened)	2
	Severe surface irregularities (disruption, fissuring/ fibrillation to <10% depth)	3
	Fissures to transitional zone (1/3 depth)	4
	Fissures to radial zone (2/3 depth)	5
	Fissures to calcified zone (full depth)	6
	Erosion or severe fibrillation to mid zone (1/3 depth)	7
	Erosion or severe fibrillation to deep zone (2/3 depth)	8
	Erosion or severe fibrillation to calcified zone (full depth)	9
Erosion or severe fibrillation to subchondral bone	10	
B: Chondrocyte density ("average" score for whole field of view in non-calcified cartilage)	Normal	0
	Increase or slight decrease	1
	Moderate decrease	2
	Severe decrease	3
	No cells	4
C: Cell cloning (score the whole field of view)	Normal	0
	Several doublets	1
	Many doublets	2
	Doublets and triplets	3
	Multiple cell nests or no cells in section	4
D: Interterritorial Toluidine blue (score the worst area in field of view working from AC surface down)	Normal	0
	Decreased staining to mid zone (1/3 depth)	1
	Decreased staining to deep zone (2/3 depth)	2
	Decreased staining to calcified zone (full depth)	3
	No staining	4
E: Tidemark/calcified	Intact subchondral bone plate + single tidemark	0
	Intact subchondral bone plate + duplicated tidemark	1

cartilage/subchondral bone (score the worst area in field of view)	Blood vessels penetrate through subchondral bone plate to calcified cartilage	2
	Tidemark penetrated by blood vessels	3

2) 関節鏡所見：術前および術後 1 年の関節軟骨の状態について関節鏡を用いて、以下の項目で評価する。

関節軟骨の状態について **Outerbridge** 分類（グレードが低いほど正常に近い。I～IV：表 4）並びに、関節表面の軟骨性状（修復度合い、結合性、肉眼的外見等）について **ICRS Cartilage Repair Assessment I Protocol A**（グレードが高いほど正常に近い。I～IV：0～12 点：別添 2）を用いて、術前との比較により軟骨組織の修復程度を評価する。

評価は、整形外科の専門医が実施する。

また、軟骨欠損部に対する細胞シート移植の被覆率（覆える率）を記録する。

**【表 4：Outerbridge 分類】**

The Outerbridge classification is a grading system for joint cartilage breakdown	
Grade 0	normal
Grade I	cartilage with softening and swelling
Grade II	a partial-thickness defect with fissures on the surface that do not reach subchondral bone or exceed 1.5 cm in diameter
Grade III	fissuring to the level of subchondral bone in an area with a diameter more than 1.5 cm
Grade IV	exposed subchondral bone

3) MRI 画像評価：術前および術後 1 年の関節軟骨の状態について MRI を用いて、以下の項目を評価する。但し、術後は骨切り部分の固定材料によるアーチファクトにより MRI 評価が困難な為、抜釘後に実施する。

〔評価〕

経時的な軟骨の厚み、性状の変化について、**MOCART**（magnetic resonance observation of cartilage repair tissue：表 5）を用いて、術前との比較により軟骨組織の修復程度を評価する。

**【表 5：MOCART】**

Cartilage repair tissue grading scale
Variables
1. Degree of defect repair and filling of the defect Complete (on a level with adjacent cartilage) Hypertrophy (over the level of the adjacent cartilage) Incomplete (under the level of the adjacent cartilage; underfilling) > 50% of the adjacent cartilage < 50% of the adjacent cartilage Subchondral bone exposed (complete delamination or dislocation and/or loose body)
2. Integration to border zone Complete (complete integration with adjacent cartilage)



<p>Incomplete (incomplete integration with adjacent cartilage)</p> <p>Demarcating border visible (split-like)</p> <p>Defect visible</p> <p>&lt; 50% of the length of the repair tissue</p> <p>&gt; 50% of the length of the repair tissue</p>
<p>3. Surface of the repair tissue</p> <p>Surface intact (lamina splendens intact)</p> <p>Surface damaged (fibrillations, fissures and ulcerations)</p> <p>&lt; 50% of repair tissue depth</p> <p>&gt; 50% of repair tissue depth or total degeneration</p>
<p>4. Structure of the repair tissue</p> <p>Homogenous</p> <p>Inhomogenous or cleft formation</p>
<p>5. Signal intensity of the repair tissue</p> <p>Dual T2-FSE      Isointense</p> <p>                         Moderately hyperintense</p> <p>                         Markedly hyperintense</p> <p>3D-GE-FS        Isointense</p> <p>                         Moderately hypointense</p> <p>                         Markedly hypointense</p>
<p>6. Subchondral lamina</p> <p>Intact</p> <p>Not intact</p>
<p>7. Subchondral bone</p> <p>Intact</p> <p>Not intact (edema, granulation tissue, cysts, sclerosis)</p>
<p>8. Adhesions</p> <p>No</p> <p>Yes</p>
<p>9. Effusion</p> <p>No</p> <p>Yes</p>

4) 臨床評価：術前および術後 1 年の Lysholm Knee Score (表 6) による臨床評価。  
術前との比較により軟骨組織の修復程度を評価する。

【表 6 : Lysholm Knee Score】

項目	評価	スコア
Limp	None	5
	Slight or periodical	3

	Severe and constant	0
Support	None	5
	Stick or crutch	2
	Weight-bearing impossible	0
Locking	No locking and no catching sensations	15
	Catching sensation but no locking	10
	Locking Occasionally	6
	Locking Frequently	2
	Locked joint on examination	0
Instability	Never giving way	25
	Rarely during athletics or other severe exertion	20
	Frequently during athletics or other severe exertion (or incapable of participation)	15
	Occasionally in dairy activities	10
	Often in dairy activities	5
	Every step	0
Pain	None	25
	Inconstant and slight during severe exertion	20
	Marked during severe exertion	15
	Marked on or after walking more than 2km	10
	Marked on or after walking less than 2km	5
	Constant	0
Swelling	None	10
	On severe exertion	6
	On ordinary exertion	2
	Constant	0
Stair-climbing	No problems	10
	Slightly impaired	6
	One step at a time	2
	Impossible	0
Squatting	No problems	5
	Slightly impaired	4
	Not beyond 90°	2
	Impossible	0

〈安全性に関する評価〉 重篤な有害事象発生割合

有害事象のうち、重篤な有害事象の発生並びにその発生割合を確認し、治療の安全性を評価する。

・有害事象

治療中に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。なお、有効性評価指標の程度が悪化した場合は、有害事象として扱わない。

・有害事象の重篤度

①非重篤

②重篤

重篤な有害事象とは、有害事象で規定した有害事象のうち、下記に該当するものをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのある症例
- 3) 治療のために医療機関へ入院または入院期間の延長が必要となる症例
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある症例
- 6) 重篤である症例
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

●探索的エンドポイント

術後 5 年まで経時的に評価する。

①J-KOOS の臨床評価

②MRI 画像評価

**【別添5】「自己細胞シートによる軟骨再生治療」の予定の試験期間及び症例数  
(申請書類より抜粋)**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：9年間（症例登録期間4年、総観察期間5年（主たる解析の観察期間1年））

主たる解析が終わった時点で主たる総括報告書を提出し、全症例の観察期間5年を終了した時点で、最終の総括報告書を提出する。

予定症例数：20症例

既に実績のある症例数：8症例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	左膝変形性関節症、左大腿骨内側及び膝蓋大腿関節軟骨欠損	組織採取 (自) 平成25年1月11日 (至) 平成25年1月19日 細胞シート移植 (自) 平成25年2月5日 (至) 平成25年3月2日 評価(移植後1年) (自) 平成26年3月9日 (至) 平成26年3月12日	軽快	組織採取 平成25年1月15日  細胞シート移植法 平成25年2月6日  評価(移植後1年) 平成26年3月10日 *膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨(硝子軟骨)を認めた。  J-KOOS変化量:54.61 (術後1年時値-術前値)
年齢 50歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女				
整理番号2	左膝変形性関節症、左大腿骨内側軟骨欠損	組織採取 (自) 平成25年6月1日 (至) 平成25年6月6日 細胞シート移植 (自) 平成25年6月26日 (至) 平成25年7月21日 評価(移植後1年) (自) 平成26年7月2日 (至) 平成26年7月6日	軽快	組織採取 平成25年6月3日  細胞シート移植法 平成25年6月27日  評価(移植後1年) 平成26年7月3日 *膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨(硝子軟骨)を認めた。  J-KOOS変化量:33.01 (術後1年時値-術前値)
年齢 52歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女				
整理番号3	左膝変形性関節症、左大腿骨内側軟骨欠損	組織採取 (自) 平成25年7月6日 (至) 平成25年7月17日 細胞シート移植 (自) 平成25年7月31日 (至) 平成25年8月23日	軽快	組織採取 平成25年7月8日  細胞シート移植法 平成25年8月1日  評価(移植後1年) 平成26年9月8日 *膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨(硝子軟骨)
年齢 59歳 性別 <input type="checkbox"/> 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				

		評価（移植後1年） （自） 平成26年9月7日 （至） 平成26年9月12日		を認めた。 J-KOOS 変化量：65.85 （術後1年時値-術前値）
整理番号4	右膝変形性関節症、右大腿骨内側軟骨欠損	組織採取 （自） 平成25年8月17日 （至） 平成25年8月23日 細胞シート移植 （自） 平成25年9月11日 （至） 平成25年10月5日 評価（移植後1年） （自） 平成26年9月17日 （至） 平成26年9月20日	軽快	組織採取 平成25年8月19日  細胞シート移植法 平成25年9月12日  評価（移植後1年） 平成26年9月18日 * 膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨（硝子軟骨）を認めた。 J-KOOS 変化量：34.26 （術後1年時値-術前値）
年齢 55歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				
整理番号5	左膝変形性関節症、左大腿骨内側及び膝蓋大腿関節軟骨欠損	組織採取 （自） 平成25年10月25日 （至） 平成25年11月2日 細胞シート移植 （自） 平成25年11月20日 （至） 平成25年12月15日 評価（移植後1年） （自） 平成26年11月26日 （至） 平成26年12月12日	軽快	組織採取 平成25年10月28日  細胞シート移植法 平成25年11月21日  評価（移植後1年） 平成26年11月27日 * 膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨（硝子軟骨）を認めた。 J-KOOS 変化量：19.17 （術後1年時値-術前値）
年齢 54歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女				

他 3例（病名ごとに記載すること）

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	左膝変形性関節症、(陳旧性左前十字靭帯損傷)、内側半月板損傷、左大腿骨内側軟骨欠損	組織採取 （自） 平成23年11月28日 （至） 平成23年12月3日 細胞シート移植 （自） 平成23年12月20日 （至） 平成24年1月20日 評価（移植後1年） （自） 平成25年1月5日 （至） 平成25年1月10日	軽快	組織採取 平成23年11月29日  細胞シート移植法 平成23年12月21日  評価（移植後1年） 平成25年1月7日 * 膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨（硝子軟骨）を認めた。 J-KOOS 変化量：34.21 （術後1年時値-術前値）
年齢 42歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女				

整理番号 2	左膝変形性関節症、(陳旧性左前十字靭帯損傷)、左大腿骨内側及び膝蓋大腿関節軟骨欠損	組織採取 (自) 平成 24 年 2 月 13 日 (至) 平成 24 年 2 月 16 日 細胞シート移植 (自) 平成 24 年 3 月 6 日 (至) 平成 24 年 3 月 30 日 評価 (移植後 1 年) (自) 平成 25 年 3 月 17 日 (至) 平成 25 年 3 月 20 日	軽快	組織採取 平成 24 年 2 月 14 日  細胞シート移植法 平成 24 年 3 月 7 日  評価 (移植後 1 年) 平成 25 年 3 月 18 日 * 膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨 (硝子軟骨) を認めた。  J-KOOS 変化量 : 32.36 (術後 1 年時値-術前値)
年齢 45 歳 性別 男・女				
整理番号 3	右膝変形性関節症、(陳旧性右前十字靭帯損傷)、内側半月板損傷、右大腿骨内側軟骨欠損	組織採取 (自) 平成 24 年 11 月 25 日 (至) 平成 24 年 11 月 28 日 細胞シート移植 (自) 平成 24 年 12 月 18 日 (至) 平成 25 年 1 月 10 日 評価 (移植後 1 年) (自) 平成 25 年 12 月 25 日 (至) 平成 25 年 12 月 28 日	軽快	組織採取 平成 24 年 11 月 26 日  細胞シート移植法 平成 24 年 12 月 19 日  評価 (移植後 1 年) 平成 25 年 12 月 26 日 * 膝関節機能の改善、軟骨欠損部に再生軟骨 (硝子軟骨) を認めた。  J-KOOS 変化量 : 32.23 (術後 1 年時値-術前値)
年齢 30 歳 性別 男・女				

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 0 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

論文 (I.R McNamara. et al., The Knee 21,456-461, 2014) より“HTO”の治療成績を、ヒト幹細胞臨床研究 8 例の自験例より“プラス RMSC 法”の治療成績をそれぞれ引用し、2 群間比較試験（優越性試験）を想定し、2 群間の母平均の差の検定から設定した。HTO の文献値の術前と術後 1 年の KOOS スコア変化量の平均は 20.88、自験例は 38.21 であった。共通の分散は自験例より得られた KOOS スコア変化量の標準偏差を用い、有意水準 5%、検出力 90%で両側検定としたとき、統計的仮説検定を行なった際に必要な症例数は下表となる。

若干の脱落を考慮して、本試験の予定症例数を 20 例と設定した。

評価項目	平均値		平均値 の差	標準偏差	検出力	必要症例数 (各群)
	HTO	+RMSC 法				
KOOS-5	20.88	38.21	17.3	14.76	90%	17

東海大学での 1 年間の HTO 手術症例は約 20 例であるが、適格性および細胞シート製造施設の受入れ体制や細胞シート製造期間（約 3 週間）を考慮し、1 年で 4-5 例程度の実施が見込まれるため、症例登録期間は 4 年と設定した。

## 【別添6】「自己細胞シートによる軟骨再生治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

#### <同意取得>

登録は、一次登録と二次登録の二段階登録とする。

被験者への同意確認は、一次登録前に文書により同意を取得し、さらに RMSC 法実施前には、本臨床研究への参加の同意に変更がないことを再度確認し、同意再確認記録書を作成する。一次登録前の同意確認で同意された被験者は、臨床研究への参加（登録、細胞シート製造のための組織採取、軟骨細胞シートの移植、術後の経過観察）の同意をされたものとし、RMSC 法実施前の同意確認は同意の再確認とする。

#### <一次登録>

##### 1) 同意の取得

研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究の参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書により十分な説明を行なった後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。

##### 2) 被験者名簿の作成

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対し、被験者名簿に記載する。

##### 3) スクリーニング検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対し、「検査・観察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) 「症例報告書（一次登録票）」の作成

研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びブスクリーニング結果に基づいて、「一次登録時の適格基準」で規定する一次登録時の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例報告書（一次登録票）」に必要事項をすべて記載する。

##### 5) 「症例報告書（一次登録票）」の送付

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例報告書（一次登録票）」を複写して診療録と共に保管し、データ管理担当者に送付する。

##### 6) 適格性の判断

データ管理担当者は受領した「症例報告書（一次登録票）」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データ管理担当者は、この記入済み「症例報告書（一次登録票）」を保管する。

##### 7) 被験者の一次登録

データ管理担当者は、適格と判定した場合には「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「一次登録確認書」を研究責任者に送付する。この「一次登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として一次登録したものとする。不適格と判断した場合には、「一次登録不適格連絡書」を研究責任者に送付する。研究責任者又は研究分担者は、「一次登録確認書」に登録完了の記載を確認し、記載された登録番号を被験者名簿に記載する。研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「一次登録確認書」又は「一次登録不適格連絡書」を保管する。



#### <二次登録>

一次登録された被験者を、以下の手順に従い二次登録する。

##### 1) 関節鏡検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、一次登録された被験者に対し、「検査・観察項目とスケジュール」に規定した関節鏡検査を実施する。

##### 2) 二次登録基準の確認

研究責任者又は研究分担者は、「二次登録時の適格基準」で規定する二次登録時の選択基準をすべて満たしていることを確認し、手術室よりデータ管理担当者へ電話連絡し、「症例報告書（二次登録票）」の適格性について口頭で説明する。

##### 3) 適格性の判断

データ管理担当者は、研究責任者又は研究分担者の口頭説明により適格性を確認する。

##### 4) 被験者の二次登録

データ管理担当者は、適格・不適格を判定し、研究責任者又は研究分担者に口頭で回答する。適格と判定した場合には、本回答により「二次登録」したものとし、関節鏡検査に引続き組織採取が実施される。不適格と判定した場合には、組織採取は行わず、後日患者との相談により希望する治療を行うこととする。

研究責任者又は研究分担者は、関節鏡検査後に口頭で説明した内容が記載された「症例報告書（二次登録票）」をデータ管理担当者に送付し、データ管理担当者は送付された「症例報告書（二次登録票）」を保管すると共に、研究責任者へ「二次登録確認書」を送付する。不適格と判定した場合には、「二次登録不適格連絡書」を送付する。

#### <組織採取と細胞シート作製>

二次登録された被験者より、軟骨細胞シート作製のために必要な、膝関節大腿側の非荷重部より被験者自身の軟骨組織、滑膜組織を採取する。採取組織は、東海大学医学部付属病院よりセルシード社 CPC へ運搬され、細胞を単離、温度応答性培養皿を用いて 3 - 4 週間の培養期間を経て軟骨細胞シートが製造される。軟骨細胞シートは、手術日にセルシード社 CPC から東海大学医学部付属病へ運搬され、軟骨細胞シート移植法に使用される。

セルシード社 CPC は、厚生労働省に特定細胞加工物製造の許可を受けている施設である（施設番号：FA3160008）。

#### <細胞シート移植法（手術）>

組織採取を実施した被験者に対して、軟骨細胞シートの移植手術前に、同意説明文書により十分な説明を行なった後、本臨床研究への参加の同意に変更がないことを再度確認し、同意再確認記録書を作成する。

同意の確認できた被験者に対して、HTO に合わせて RMSC 法により軟骨欠損部を治療する。RMSC 法は、軟骨欠損部が不良組織で充填されている場合はこれを除去して病巣部を郭清し、骨髄刺激法により間葉系幹細胞（MSCs）を誘導した後、欠損部を軟骨細胞シートで被覆するものである（周囲と縫合するような操作は行わない）。

<入院期間>

入院期間は約1ヶ月であり、手術後のリハビリや安静度もHTOのみを受ける場合と同程度である。  
ーリハビリテーションの内容ー

術直後～術後2週までギプスシーネ固定とし、関節可動域訓練（ROM）不可とする。

荷重：完全免荷 術直後～術後2週まで

部分荷重 術後3週～術後4週まで 体重の1/3 荷重

術後4週～術後5週まで 体重の1/2 荷重

術後5週～全荷重

可動域訓練：術後2週間外固定の後に開始

非荷重下での筋力訓練：等尺性運動 術後翌日より、等張性運動 術後2週より

およそ3か月後より、運動が許可される。

回復には個人差があるため状態に応じ調整される。

<研究観察期間>

臨床研究観察期間：手術日から1年。

探索的観察期間：手術日から5年（臨床研究観察期間終了後の探索的試験として全例経過観察する。）

<表1：検査・観察項目とスケジュール>

	スクリーニング 期間		治療	臨床研究 観察期間				探索的 観察期間
	一次 登録	二次 登録		手術	1ヶ月 (±4 週)	3ヶ月 (±4 週)	6ヶ月 (±8 週)	
臨床評価 ・JKOOS ・Lysholme score	○			○	○	○	○	○
レントゲン	○			○	○	○	○	○
MRI	○			○	○	○	○	○
関節鏡検査		○					○	
病理検査							○	
有害事象		○	○	○	○	○	○	○

二次登録時に細胞シート作製のための組織を採取する。  
スクリーニング期間は術前3ヶ月以内とする。

<被験者の同意撤回への対応>

同意撤回されても、同意撤回までに蓄積されたデータは、既に論文・学会等に公表したもの、またはそのために解析が進んでいるものや、診療情報（検査データ、臨床評価記録、同意書等）として東海大学医学部附属病院の電子データに保存された情報は削除することができないこと、また「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に従って実施されることから、再生医療に関する記録（診療情報や細胞シートの製造に関する記録など）は法律の規定により30年間は破棄することができないことを、同意取得時に予め説明する。

被験者が同意を撤回した場合の対応は下記の通りとする。

① 細胞シート移植前

細胞シート移植は中止され、臨床研究の<表1:検査・観察項目とスケジュール>で定める検査並びに臨床評価データを同意撤回後に新たに取得することもない。

② 細胞シート移植後

・被験者が、同意撤回後もフォローアップを承諾する場合：

<検査・観察項目とスケジュール>で定めた各種検査並びに臨床評価を継続する。得られたデータは論文・学会等で公表する場合がある。

・被験者が、同意撤回以降のフォローアップの中止を希望するが、それまでに蓄積されたデータの利用を承諾する場合：

<検査・観察項目とスケジュール>で定めた各種検査並びに臨床評価は中止するが、再生医療を受けた被験者の安全性の観点から安全性に関わる有害事象等の経過観察は継続する。同意撤回までに蓄積したデータは論文・学会等で公表する場合がある。

・被験者が、同意撤回以降のフォローアップの中止を希望し、かつ一切のデータ利用を拒否する場合：  
<検査・観察項目とスケジュール>で定めた各種検査並びに臨床評価は中止するが、再生医療を受けた被験者の安全性の観点から安全性に関わる有害事象等の経過観察は継続する。同意撤回までに蓄積したデータおよび経過観察によりデータが得られた場合においても、論文・学会等で公表しない。ただし、既に、論文・学会発表等に公表したもの、またはそのために解析がされているものについては取り消すことができない。

【別添7】「自己細胞シートによる軟骨再生治療」の先進医療を実施可能とする  
 保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：自己細胞シートによる軟骨再生治療 変形性膝関節症の軟骨欠損	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（外科系または内科系の診療科（部））・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（外科専門医、内科認定医またはがん薬物療法専門医）
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要 10年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	胃癌に対する化学療法および手術の経験
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（外科系および内科系の診療科（部））・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（薬剤師）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（100床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要（10対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（外科系または内科系の診療科（部）の医師1名以上）
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： （臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。