

患者さんへ

自家培養軟骨細胞（ACC）を用いた移植による
低侵襲膝関節軟骨再生治療の説明文書

提供機関および軟骨を採取する 医療機関名:	学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニ ック
施設管理者:	榛村 重人
実施責任者:	二木 康夫
再生医療をおこなう医師および 軟骨を採取する医師:	二木 康夫 金子 陽介

目次

1. はじめに.....	3
2. 自家培養軟骨細胞（ACC）による軟骨再生治療について	4
3. この治療の目的.....	5
4. この治療の意義.....	5
5. この治療の方法.....	5
6. この治療を受けることで考えられる利益と危険・不利益.....	15
7. 他の治療法について	18
8. この治療の同意の任意性と同意撤回の自由について	20
9. 同意撤回後の自家培養軟骨細胞（ACC）について	20
10. 個人情報の保護.....	20
11. 治療結果の開示・公表.....	21
12. この治療の費用について	21
13. 健康被害が発生した場合の補償について.....	22
14. 試料・記録の保管及び廃棄の方法について	22
15. 経過観察期間終了後の対応.....	22
16. 守っていただきたい事項	23
17. その他.....	23
18. 問い合わせ先.....	24

1. はじめに

この説明文書は、学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニックで実施している再生医療等^{*}を用いる治療「自家培養軟骨細胞（ACC）を用いた移植による低侵襲^{ていしんしゅうひざかんせつなんこつさいせいちりょう}膝関節軟骨再生治療」について説明したものです。この書類には、当院で自家培養軟骨細胞（ACC）治療を受けていただくに当たって、ご理解いただきたいこと、知っておいていただきたいこと、ご注意くださいことについての説明が書かれています。

※ 再生医療等とは…人の身体の構造や機能を再建・修復・形成するため、あるいは病気の治療や予防を目的として、細胞に加工を加えたものを用いる医療技術が使われる医療のことです。

- 1) この治療は、安全性・有効性が確立された治療法に基づくものではありません。
- 2) この治療は、保険適用外の診療（自由診療）です。本治療の再生医療等提供計画については、再生医療等の安全性の確保等に関する法律第 26 条第 1 項第 1 号に基づき、安全未来特定認定再生医療等委員会（番号：NA8160006）から再生医療等の提供が適切であることと提供に当たって留意すべき事項についての意見を頂き、厚生労働大臣に届出されています。
- 3) この治療を受けるかは、あなたの自由な意思で決めてください。したがって細胞を移植する前であればいつでもこの治療を中止することができます。ただし、軟骨組織の採取に使用した消耗品の費用、ならびに中止する時点までの製造および細胞の保管に費やした費用は請求させていただきます。（→12章「この治療の費用について」を参照。）
- 4) この治療を受けなくても、あなたが今後の治療で不利益をこうむることは一切ありません。

この治療の目的、意義、方法、予期される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項について、説明の内容を十分理解していただき、あなたの判断においてこの治療を受けるかどうかを決めてください。なお、わかりにくい言葉や、この治療についての疑問・質問などありましたら、どんなささいなことでも結構ですので、ご遠慮なくお尋ねください。

2. 自家培養軟骨細胞（ACC）による軟骨再生治療について

2.1 ^{なんこつけっそんしょう}軟骨欠損症とその治療について

関節軟骨の働きは、骨が擦り減らないよう、関節を動かした時に滑らかに動くことですが、軟骨には血管も神経もないため、ある面積以上の軟骨が欠けてしまった場合（軟骨欠損症といいます）は自然に治らないことが分かっています。傷ついて一部が欠けてしまった関節軟骨は、^{まさつ}摩擦が増え、次第にすり減り、痛みが出たり、関節が動きにくくなるなどの症状があらわれ、^{へんけいせいひざかんせつしょう}変形性膝関節症（関節が変形することによって起こる病気で、関節の痛み、^は腫れ、引っ掛かり感などの症状があります）へと進行します。

軟骨欠損症の治療法としては、「ドリリング」や「マイクロフラクチャー」などの^{こつすいしげき}骨髄刺激療法（軟骨の下に穴をあけ、骨の中に存在する骨髄細胞を導入し、軟骨の再生を^{うなが}促す治療法）、あるいは、^{こつなんこつちゅう}骨軟骨柱移植術（軟骨欠損部位に、別の場所から取ってきた軟骨と骨からなる円柱状の移植物を数個移植する治療法）といった治療法があります。これらの治療法は幅広く実施されている治療法ですが、軟骨欠損面積が大きい場合や長期的な治療の経過については、まだ解決できていない、いくつかの課題があると言われていいます。そのため、軟骨欠損症の治療法について、これらの課題を解決できる根本的で長期的な^{よこ}予後（予測される見通し）が良好な治療法の開発が世界で望まれています。

近年、元の軟骨組織に近い組織で修復できる方法として自家培養軟骨細胞移植術が注目されています。この治療法は、1987年に米国で最初に試みられて以来、現在では欧州や米国などで多くの実績があります。日本においても株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングのジャック®が平成24年に自家培養軟骨の承認を得て、実際の医療現場で使われています。上記のように、膝軟骨を再生するために、さまざまな再生医療の研究開発が活発におこなわれています。今回の治療でおこなう自家軟骨細胞（ACC）移植は、^{かんせつきょう}関節鏡を用いた低侵襲な移植方法（患者さまへの負担をできる限り少なくできるような、より簡便な移植方法）を用いています。

2.2 自家培養軟骨細胞（ACC）移植の治療について

自家培養軟骨細胞（ACC）は、患者さまご自身の膝から、大腿骨の体重がかからない、傷ついていない正常な軟骨を200 mg程度（米粒の大きさ程度のものを10個程度）かきとらせていただき、この「軟骨」から「軟骨細胞」を培

養（細胞を人工的な環境で育てること）して製造するものです。培養には最短で6週間程度の時間がかかります。培養した軟骨細胞は、生体内で糊の^{のり}ように接着する働きをするフィブリン糊と一緒に、軟骨がなくなった場所（軟骨欠損^{なんこつげっそん}部位^{ぶい}とよばれます）に移植します。

自家培養軟骨細胞をフィブリン糊と一緒に移植することにより、軟骨欠損部位を修復する働きは、動物実験でも確認されています。同じような製品（コンドロロン：CHONDRON™）は、韓国で2001年に承認され、8000名を超える多くの患者さまに対して使用されており、その有効性と安全性が確認されています。

3. この治療の目的

この治療の目的は、患者さまへの負担をできる限り少なくできるような、より簡便な移植方法によって、移植部の組織修復を促し、症状の改善を図ることです。

4. この治療の意義

この治療の対象は、外傷による軟骨欠損症だけでなく、変形性膝関節症も含みます。現在、変形性膝関節症に対する再生医療を用いた治療法については、未だ確立されていません。

また、軟骨欠損症に対する再生医療を用いた治療法については、これまでの方法では膝を大きく切開^{せつかい}するなど患者さまへの負担が大きいため、この負担をより少なくすることが求められます。この治療では、関節鏡または小切開による移植法を用いることで、患者さまへの負担をできる限り少なくした簡便な治療法を目指しています。

5. この治療の方法

5.1 治療の対象となる患者さま

この治療は、膝関節に痛みを持つ患者さまで、変形性膝関節症や怪我などの外傷により膝関節の軟骨が部分的になくなってしまった（欠損した）患者さまのうち、軟骨欠損の合計面積が2cm²以上の患者さまを対象としています。ここでは、この治療を受けていただくために必要な条件と受けられない条件について説明します。治療を受けられない条件に当てはまる方はこの治療を受けることはできませんので、ご了承ください。

1) 治療を受けるための条件

- ① 膝関節の疼痛^{とうつう}の症状を有し、保存療法や薬物治療に対し疼痛の改善が不十分な患者さま
- ② MRI 検査で部分的に軟骨が欠損していると診断された患者さま
- ③ 16 歳以上（同意取得時）の患者さま（性別は問いません）
- ④ 関節鏡検査にて以下の項目を満たしている患者さま
 - (ア) デブリドマン（軟骨が欠けている部位や周辺部位の洗浄など、傷ついた部分の外科的掃除）後の軟骨欠損面積合計^{*}が 2 cm² 以上の患者さま（*軟骨欠損面積=長径×短径）
 - (イ) 膝関節の体重負荷のかからない部位から正常な全層軟骨組織^{ぜんそう}（表面から骨の近くまでの軟骨）を採取することができる患者さま
- ⑤ ご本人の自由な意思により、治療を受けることに同意し、同意書にご署名をいただいた患者さま（未成年者の場合は、親権者（または代諾者）による同意が必要です。）

2) 治療を受けられない条件

- ① 立位屈曲荷重下レントゲン撮影（ローゼンバーク撮影）にて、骨の変形が進み、関節の間の空間が狭くなっている K-L 分類 IV 度の進行した変形性膝関節症と診断された患者さま
- ② 関節リウマチなどの自己免疫疾患^{じ こめんえきしつかん}と関連する炎症性関節炎^{えんしょうせいかんせつえん}の患者さま
- ③ 痛風などの炎症性関節炎の患者さま
- ④ 軟骨欠損部位に深さ 8 mm 以上の骨欠損を伴う患者さま
- ⑤ ウシ由来たん白質およびブタ由来たん白質に対して過敏症^{かびんしょう}のある患者さま
- ⑥ ゲンタマイシンに対して過敏症のある患者さま
- ⑦ 妊娠中または妊娠の可能性がある方、授乳中の方
- ⑧ 治療対象となる関節内に悪性腫瘍を合併している患者さま
- ⑨ 最近 2 年以内に、放射線治療、抗がん剤治療を受けたことがある患者さま
- ⑩ 抗生剤および抗菌剤などの注射投与又は服用が必要な感染症にかかっている患者さま
- ⑪ 事前検査で、HBs 抗原、HCV 抗体、HTLV-1 抗体、HIV 抗原・抗体並びに梅毒血清反応^{ばいとくけっせいはんのう}のうち、少なくともひとつが陽性の患者さま

- ⑫ 事前検査の前 2 週間以内に治療対象となる関節内に^{ふくじんひしつ}副腎皮質ステロイドによる治療を受けた患者さま
- ⑬ ^{しゅうとく}重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患の患者さま
- ⑭ 担当医師が、治療を受けるのは不適格と判断した患者さま

5.2 治療の流れ

治療の流れを図1に示します。

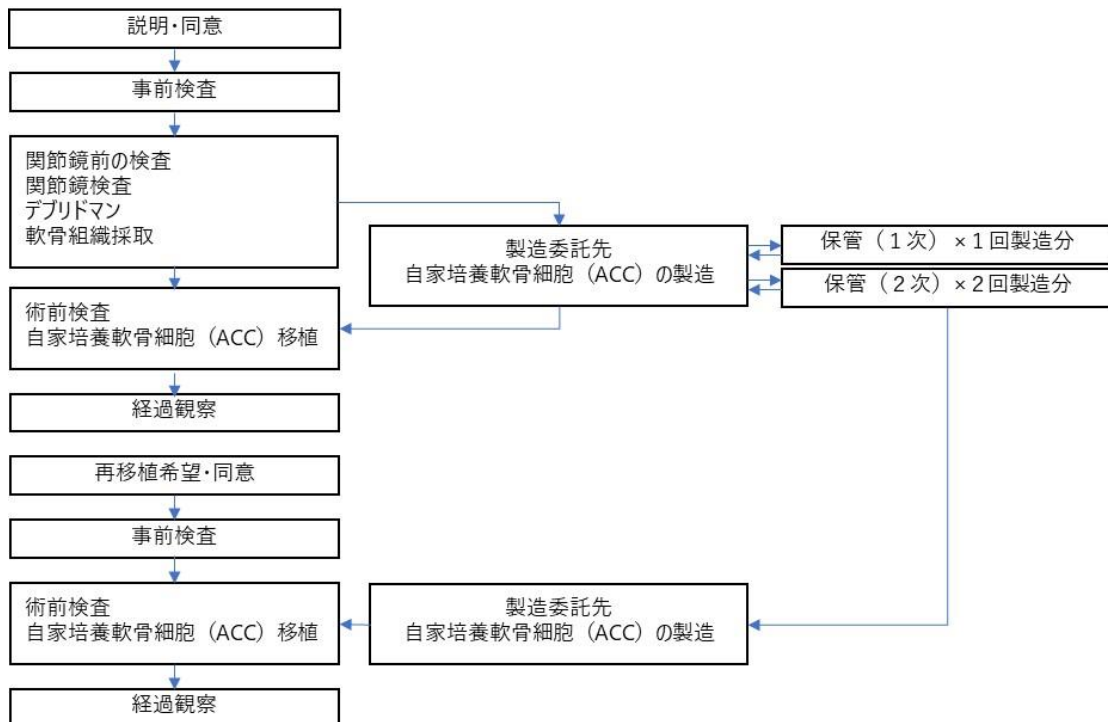


図1 治療の流れ

1) 説明・同意

治療を受けていただくためには、この説明文書の内容をご理解いただいたうえで、同意書に署名していただくことが必要です。

2) 事前検査

治療の同意をいただいた後、治療を受けることができるかを調べる目的で、各種の検査を受けていただきます。もし、この検査で、治療を受けることができないと判断された場合は、担当医師はあなたと相談したうえで適切な治療をおこないます。検査項目は13ページの表1を見てください。

3) 関節鏡検査・デブリドマン・軟骨採取

2) の事前検査で、治療を受けることが可能と判断された方は、膝関節鏡で軟骨損傷程度をみる検査（関節鏡検査）を受けていただきます。

関節鏡検査では、全身麻酔または腰椎麻酔をしたのち、関節鏡で軟骨欠損の状態を観察し、デブリドマンという処置をおこないます。全身麻酔は、麻酔薬を用いて意識をなくし、痛みを感じなくさせる方法です。腰椎麻酔は、背中から細い針を刺して脊髄の周りに麻酔薬を注入し、下半身だけ麻酔する方法です。下半身は痛みを感じませんが意識は残ります。麻酔の方法については、担当の医師並びに麻酔科の医師が決定します。

デブリドマンとは、傷ついた軟骨の部分やその周辺の掃除のことです。この時、傷ついた軟骨の面積と深さを測り、あなたの軟骨欠損状態や、健康な軟骨の状態などが、治療に適していると医師が判断した場合、その場であなたが治療を受けることができることが決まります。

その場であなたの健康な軟骨部分（大腿骨の体重負荷がかからない部分）から、軟骨組織を約 200 mg 程度（米粒の大きさ程度のものを 10 個程度）かきとらせていただきます。関節鏡および軟骨採取用の処置具を挿入した箇所を縫合して終了となります。挿入した箇所の傷の処置をおこないます（基本的には抜糸はしない方法をとります）。

軟骨欠損部分の状態や検査の結果などから、移植に不向きという判断がなされる場合もあり、その時は、この治療を受けることはできません。その時は、担当医師はあなたと相談したうえで適切な治療をおこないます。

この関節鏡検査、デブリドマン、軟骨採取では、膝の痛みを引き起こすことがありますので、痛みを感じたときは担当医師に連絡してください。

採取された軟骨組織は製造委託先に運ばれ、あなたの軟骨組織からあなたに使用する自家培養軟骨細胞（ACC）が製造されます。

当院があなたの軟骨組織を採取してから移植するまでの間、委託先を含め当院が責任をもって加工・製造・保管・廃棄いたします。

4) 自家培養軟骨細胞（ACC）移植手術

※こちらは、1 回目の治療を希望されるケースになりますので、2 回目の治療の場合には、6) 事前検査（再）および 7) 自家培養軟骨細胞（ACC）移植手術（再）にてご説明いたします。

(1) 移植前検査

あなたの軟骨組織を採取してから、最短で 6 週間には、自家培養軟骨細胞

(ACC)が製造され、移植が可能になります。軟骨細胞が問題なく培養され、あなたの健康状態などに問題がない場合、あらかじめ移植日を決めます。

移植手術の前日、又は当日の移植手術前に移植前の検査を受けていただきます。(詳しくは13ページの表1のスケジュール表を見てください)

担当医師は、検査結果から、移植ができる状況であるかどうかの最終判断をおこないます。あなたには、事前検査時からこの日に至るまでの症状などについて、担当医師から説明があります。この場合も状況によっては、移植できない(治療を受けることができない)と判断される場合があります。

あなたが、移植をやめたいというときは、担当医師にあなたの意思をお伝えください。あなたの治療を受ける同意はいつでも撤回することができ、それに対して不利益を受けることはありません。その場合は、培養されたあなたの細胞は、当院または製造委託先にて、適切に廃棄いたします。

(2) 自家培養軟骨細胞 (ACC) 移植手術

移植手術は関節鏡を使っておこなう予定でいます。ただし、軟骨欠損部位によっては、関節鏡での移植をおこなうことが難しい場合があり、担当医師の判断により、切開手術に切り替えることがあります。切開手術は関節を数 cm 切開しておこないます。

移植は、関節鏡を使う場合も切開手術でおこなう場合も、全身麻酔、または腰椎麻酔でおこないます。移植手術の詳細については、術前に再度詳しくご説明しますが、手順は以下のようになります。

- ① 関節鏡で観察しながら、欠損部位周辺の変性軟骨を取り除き欠損部位を整えます。
- ② 適切な部位に、軟骨細胞注入用の切開創^そを作成します。
- ③ この切開創を通して、「2液混合セット」の先端を挿入し、欠損部に対して十分な量の「培養軟骨細胞+フィブリン糊」の混合液を注入(移植)します。
- ④ 移植完了後5分間以上そのまま静置し、フィブリン糊が固まったことを確認した後、膝関節を数回屈伸させ、自家培養軟骨細胞+フィブリン糊が移植部位に接着していることを確認します。

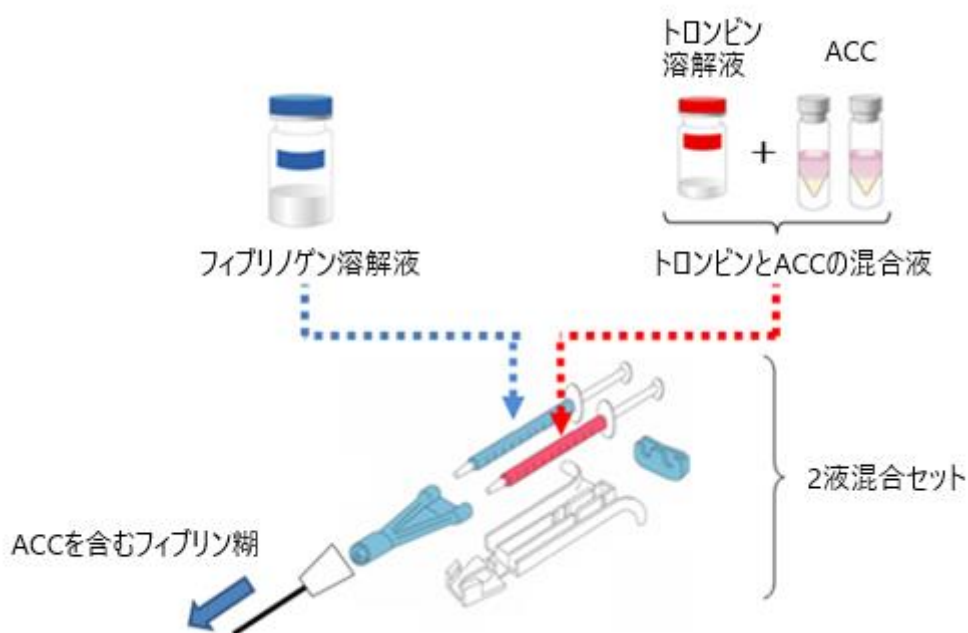


図2 自家培養軟骨細胞（ACC）の調製方法

※：「2液混合セット」の青色の注射筒にはフィブリン糊の原料（フィブリノゲン）を溶かした液を、赤色の注射筒にはACCを含むトロンピン溶液を充てんします。フィブリン糊の原料にトロンピンを加えると糊状の物質（生体糊とよばれます）に変化します。図2の「2液混合セット」の注射筒から内容物を同時に押し出すと、先端部分で両方が混じり合って、ACCを含むフィブリン糊に変化します。本治療ではこのようなフィブリン糊の形成を利用して、患者さまの軟骨欠損部位にACCを移植します。移植された「自家培養軟骨細胞（ACC）」は徐々に軟骨組織に変化し、軟骨欠損部位を修復すると考えられています。フィブリン糊は数か月のうちに移植部位からなくなります。

5) 再移植説明・同意

ご希望に応じて、細胞を1回分の再製造ができる中間製品を保管しております。この中間製品から製造することで、軟骨の採取を省略して、再治療を受けたいいただくことができます。この再治療のためには、再度この説明文書の内容をご理解いただいたうえで、同意書に署名していただくことが必要です。

6) 事前検査（再）

※こちらは、2回目の治療を希望されるケースになりますので、1回目の治療の場合には、省略ください。

1回目の検査から臨床検査（感染症検査）を除いて同じになります。

治療の同意をいただいた後、治療を受けることができるかを調べる目的で、各種の検査を受けていただきます。もし、この検査で、治療を受けることができないと判断された場合は、担当医師はあなたと相談したうえで適切な治療をおこないます。検査項目は13ページの表1を見てください。

7) 自家培養軟骨細胞（ACC）移植手術（再）

※こちらは、2回目の治療を希望されるケースになりますので、1回目の治療の場合には、省略ください。

（1）移植前検査

再度治療をご希望頂いてから、最短で2週間には、自家培養軟骨細胞（ACC）が製造され、移植が可能になります。あなたの健康状態などに問題がない場合、あらかじめ移植日を決めます。

移植手術前の検査は、1回目と同じになります。

移植手術の前日、又は当日の移植手術前に移植前の検査を受けていただきます。（詳しくは13ページの表1のスケジュール表を見てください）

担当医師は、検査結果から、移植ができる状況であるかどうかの最終判断をおこないます。あなたには、事前検査時からこの日に至るまでの症状などについて、担当医師から説明があります。この場合も状況によっては、移植できない（治療を受けることができない）と判断される場合があります。

あなたが、移植をやめたいというときは、担当医師にあなたの意思をお伝えください。あなたの治療を受ける同意はいつでも撤回^{てっかい}することができ、それに対して不利益を受けることはありません。その場合は、培養されたあなたの細胞は、当院または製造委託先にて、適切に廃棄いたします。

（2）自家培養軟骨細胞（ACC）移植手術

移植手術は、1回目と同じになります。

移植手術は関節鏡を使っておこなう予定でいます。ただし、軟骨欠損部位によっては、関節鏡での移植をおこなうことが難しい場合があります。担当医師の判断により、切開手術に切り替えることがあります。切開手術は関節を数 cm 切開しておこないます。

移植は、関節鏡を使う場合も切開手術でおこなう場合も、全身麻酔、または腰椎麻酔でおこないます。移植手術の詳細については、術前に再度詳しくご説明しますが、手順は以下のようになります。

- ① 関節鏡で観察しながら、欠損部位周辺の変性軟骨を取り除き欠損部位を整えます。
- ② 適切な部位に、軟骨細胞注入用の切開創^{そつ}を作成します。
- ③ この切開創を通して、「2液混合セット」の先端を挿入し、欠損部に対して十分な量の「培養軟骨細胞＋フィブリン糊」の混合液を注入（移植）します。
- ④ 移植完了後 5 分間以上そのまま静置し、フィブリン糊が固まったことを確認した後、膝関節を数回屈伸させ、自家培養軟骨細胞＋フィブリン糊が移植部位に接着していることを確認します。

8) 術後

(1) リハビリテーション

関節鏡検査（軟骨採取日）の翌日から移植日までは、担当医師の指導にしたがってリハビリテーションをおこなっていただきます。ACC 移植日の翌日からは、下に示す①、②のリハビリテーションのプログラムを実施していただきます。ただし、患者さまの状態によって担当医師の判断で変更される場合があります。

① 体重負荷

移植後 4 週まではおこなわず、移植後 4 週～8 週では部分体重負荷を開始し、移植後 8 週以降に状態に応じて適切な時期に完全体重負荷を開始します。担当医師の判断で車椅子または松葉杖を使用していただく場合があります。

② 膝の関節可動域エクササイズ

以下のプログラムを目安として 1 日 2 時間以上適宜実施していただきます。

- ▶ 移植後 2 週まで （膝を伸ばした状態から 60° まで曲げる）
- ▶ 移植後 2～4 週 （膝を伸ばした状態から 90° まで曲げる）
- ▶ 移植後 4 週以降 （膝を伸ばした状態から 120° まで曲げる）

(2) 観察・検査のための来院

治療後は経過観察のため、1 か月後、3 か月後、6 か月後、1 年後にご来院ください。

また、治療後に軟骨修復部位の状態をより詳しく診察するために、関節鏡検査をおこなう場合があります。検査を受けていただける場合には、改めて検査のための同意をいただきます。その他、必要に応じて画像検査をおこないます。

(3) 移植後の注意点

- ・ 痛みを強く感じている間に、安静にし過ぎてしまうと、治療部位が硬くなり長期的な痛みの元になる可能性があります。移植後より、状況を見ながら可能な限りストレッチをするなど、しっかりと動かすためのトレーニングが必須です。
- ・ 移植後、数日間は血流の良くなる行動（長時間の入浴、サウナ、運動、飲酒など）をすると、治療に伴う痛みが強くなる場合があります。ただし、この痛みが強くなったからと言って、治療効果に差はありません。
- ・ 関節は細菌に弱いので、清潔に保つよう心掛けてください。
- ・ 移植後は細菌感染を防ぐため、医師の指示にしたがって抗生物質を服用してください。
- ・ 違和感や不具合が生じた場合、自己判断での処置や他院で治療するのではなく直ちに当院にご連絡ください。
- ・ この他、何らかの不調や気になる症状がみられた時は、遠慮なくお申し出ください。必要に応じて、ご説明または医学的な対応をさせていただきます。また、何か新たな安全性の情報などが分かった場合は、すぐにお知らせします。

5.3 スケジュール

治療期間中は、スケジュール表（表 1）に従って、定期的にあなたの体の状態を調べさせていただきます。ただし、病状や副作用の確認のために追加の来院や検査をお願いする場合があります。その場合は、担当医師の指示に従ってください。

表 1. 治療スケジュール

検査項目	事前検査	軟骨組織採取*	細胞移植	移植後			
				1か月	3か月	6か月	1年
適格性の確認	■						
背景調査	■						
診察	■	■	■	■	■	■	■
アンケート調査（KOOS等）	■			■	■	■	■
バイタルサイン測定	■	■	■	■	■	■	■
臨床検査（血液検査）	■						
臨床検査（感染症検査）*	■						
X線検査	■						
MRI検査	■						
関節鏡検査		■	■				

※再移植の場合は、軟骨組織採取および臨床検査（感染症検査）が省略されま

す。

【追加の検査】

なお、担当医師があなたの体の状態をさらに詳しく検査する必要があると判断した場合などには、あなたにその理由を説明し了承をいただいたうえで、追加の検査を受けていただきます。検査の結果は、直接あなたにお知らせし、もしも重大な異常が認められた場合には、担当医師が適切な対応をおこないます。

5.4 併用禁止薬

治療中、培養細胞を移植し、その細胞生着^{せいちゃく}効果を損なわないために、一部のくすりの使用を禁止しています。

有害事象の治療のためなどやむを得ずくすりを使用する場合がありますが、やむを得ず併用禁止薬を使用する場合は必ず担当医師に申し出てください。

- ① ステロイド剤：副腎皮質ホルモン。ただし点眼、点鼻、対象膝以外への局所投与は除きます。
- ② 凝固促進剤^{きょうこそくしんざい}（レプチラーゼ）
- ③ 抗線溶剤^{こうせんようざい}（トランサミン）（歯磨き粉などの医薬部外品や化粧品は除きます。詳しくは担当医師にお尋ねください。）

5.5 治療を中止する場合について

治療を受けることに同意をいただいた後でも、以下のような場合に治療を中止することがあります。

その場合も、担当医師が最善の治療をおこないます。また、安全性を確認するため、中止時に検査をおこなうことがあります。

- ① あなたが治療を受けることをやめたいと思われた場合
- ② 治療中におこなわれる診察・検査で何らかの異常が認められ、担当医師があなたの健康上、治療を継続しない方がよいと判断した場合
- ③ 治療開始後の検査（事前検査、軟骨採取時の関節鏡検査、移植時の関節鏡検査）などで、あなたがこの治療を受けていただくための基準に当てはまらないことが分かった場合
- ④ 移植前に妊娠あるいは妊娠の疑いが生じた場合
- ⑤ 担当医師が説明したとおりにリハビリテーションを実施していただけなかった場合や、経過観察のために来院していただけなかった場合

- ⑥ 当病院の判断により、治療を中止・中断する場合
- ⑦ その他何らかの理由により、治療を続けることが困難であると担当医師が判断した場合

6. この治療を受けることで考えられる利益と危険・不利益

6.1 予測される利益

軟骨がなくなった部位（軟骨欠損部位）が修復し、膝の痛み、動かしにくさなどの機能障害などの症状が改善することが期待されます。

6.2 考えられる危険・不利益（副作用・不具合、合併症^{がっぺいしょう}など）

どのようなくすりでも副作用が起こる可能性があるように、自家培養軟骨細胞（ACC）を移植する場合にも、副作用や不具合が起こる可能性があります。麻酔や関節鏡検査でも、副作用や合併症（手術や検査などの後、それらがもたくなって起こる症状）が起こる可能性があります。詳細は、「1）予想される副作用・不具合、合併症」をご覧ください。

また、この治療には、細胞培養期間が必要です。詳細は「2）治療期間」をご覧ください。

また、この治療は社会保険や国民健康保険など、公的医療保険の適用を受けることができません。費用は、「12. この治療の費用について」をご覧ください。

1) 予想される副作用・不具合、合併症

【麻酔の副作用、合併症】

比較的頻度の高いものとして、以下のような副作用、合併症が報告されています。

- ① 吐き気・嘔吐^{おうと}
- ② 頭痛（腰椎麻酔のとき）
- ③ のどの痛み、声のかすれ（全身麻酔のとき、口または鼻から^{きかん}気管に管を通して人工呼吸します（^{そつかん}気管挿管といいます）。そのため、手術の後で一時的に、のどの痛みを感じたり、声がかすれたりすることがあります）
- ④ 歯の損傷^{そんしょう}、唇のきず・腫れ（気管挿管にともない、起こることがあります）
- ⑤ 寒気・発熱
- ⑥ のどの渇き^{かわ}

【麻酔以外で使う薬による副作用、合併症】

- ① 抗生物質による消化器症状
- ② イソジンなどの消毒薬による皮膚のかぶれ

【関節鏡検査の合併症】

可能性は低いものの、以下のような合併症を起こすことがあります。

- ① 関節の周りの皮膚、または関節内の組織の予期しない損傷
- ② 関節の痛み、炎症、腫れ（腫脹）、出血（血腫）、瘢痕（傷の痕が残ること）
- ③ 関節内の感染

【自家培養軟骨細胞（ACC）移植の副作用・不具合】

(1) 「CHONDRON™（コンドロロン）」の調査結果から予測されるもの

類似製品の「CHONDRON™」の韓国における市販後の調査（261例）の結果から、予測されるものを以下に示します。カッコ内の数字は「CHONDRON™」での発現率（261例に対する百分率）を示します。

- ① 関節の腫脹（5.0%）
- ② 手術後発熱（4.6%）
- ③ 痛み、および関節滲出液を伴う（関節の中に水がたまること）ひっかかり感（4.2%）
- ④ 軟骨過形成（軟骨が元の厚さよりも厚くなること）（2.7%）
- ⑤ 術後血腫（関節内や皮下での出血）（2.7%）
- ⑥ ケロイド（傷跡）（2.7%）
- ⑦ 肥厚性滑膜炎（関節の内面を覆う膜状の組織が炎症を起こして厚くなること）（1.5%）
- ⑧ 癒着による関節のこわばり（拘縮）（1.5%）
- ⑨ 痛みを伴う関節のこわばり（拘縮）（1.1%）
- ⑩ 手術跡の皮膚表面の感染（1.1%）
- ⑪ 膝蓋骨上部滑液包（膝のお皿の上あたりにある袋状の組織）の癒着（0.8%）
- ⑫ パンヌス（滑膜という組織が軟骨の表面などに伸びてきたもの）形成（0.8%）

(2) 「フィブリン糊」の調査結果から予測されるもの

フィブリン糊の日本における市販後の調査（1,452例）の結果から、予測されるものを以下に示します。カッコ内の数字は発現率（1,452例に対する百分率）を示します。

- ① 肝機能障害（0.21%）
- ② ALT（GPT）（肝臓の状態を反映する指標の一つです）上昇（0.07%）
- ③ 発熱（0.07%）
- ④ ショック（0.1%未満）

また、フィブリン糊の成分の一つ（トロンビン製剤といいます）では過敏症、発熱、嘔吐、頭痛などが報告されています。

(3) 自家培養軟骨細胞（ACC）の原材料や製造方法、移植に使うフィブリン糊、その他移植時に使用する併用薬、または同様の製品の報告などから予測されるもの

- ① 滑膜（かつまく関節の内面を覆っている組織です）の異常
- ② ACCの生着不全（せいちやくふぜん細胞が目的の部位で軟骨にならないこと）
- ③ ウシたん白質、ブタたん白質抗生物質によるアレルギー反応・過敏症（ACCの製造にはウシおよびブタ由来のもの、並びに抗生物質を使用します。これらはアレルギー反応を起こさない濃度になるように管理していますが、アレルギー反応や過敏症の発症を完全に除くことはできません）
- ④ ヒト血漿由来成分であるフィブリノゲン、トロンビン、血清アルブミン（移植に使うフィブリン糊に含まれる成分）によるアレルギー反応・過敏症
- ⑤ 併用薬剤（治療期間中に使用するくすり）による体調不良および副作用
- ⑥ さいきん細菌、しんきん真菌（カビのなかま）もしくはウイルスなどに起因する感染症
- ⑦ ACCの不具合（移植がうまくできない、充てん物質の不足、移植調製器具などの不具合、包装資材の破損、など）

ACCは生きていますので、製造されてから120時間以内に移植する必要があります。ところが、細菌や真菌に汚染されていないことを確認する試験（むきんしけん無菌試験といいます）の結果は製造してから2週間しないとわかりません。細菌や真菌に汚染されないように製造し、細菌や真菌による感染症のリスクをできるだけ低くしていますが、完全にゼロではありません。このように無菌試験の結果はACC移植後にわかることとなります。もし、試験結果が陽性で軟骨細胞が細菌や真菌に汚染されていた場合は、担当医師があなたにお

知らせし適切な対応をとります。

ACCの製造に際しては、ウシ由来の血清けっせいを使用します。ウシ由来の血清は牛海綿状脳症うしかいめんじょうのうしじょう（BSE）が発生していない国において、日本の規制せいびつ（生物由来原料基準ゆらいげんりょうきじゆんといいますが）に従って製造し、BSE のリスクをできるだけ低くするとともに、ウシからヒトに感染するウイルスによるリスクを低減するためにガンマ線（ウイルスを働かなくする作用があります）で処理していますが、これらのリスクは完全にゼロではありません。

また、ACCの移植の際に使用するフィブリン糊けんけつは献血由来の原料から製造されています。ウイルス除去・不活化処理（ウイルスが働かなくする処理）を施し、生物由来原料基準に従って感染症に対する安全対策を講じており、B型肝炎、C型肝炎、エイズのモデルウイルス（実際のウイルスと類似した研究用のウイルス）を10億分の1以下に低減できることを確認してあります。このように、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播でんぱ（感染症がうつること）のリスクをできるだけ低くしていますが、完全にゼロではありません。

また、患者さまよりいただきました軟骨組織からは、製造委託先にて治療に十分な軟骨細胞を培養できる手順で製造をおこないますが、細胞が増える能力には個人差があり、細胞が増えないケースは、ゼロではありません。その場合、担当医師はあなたと相談したうえで適切な治療をおこないます。

何か分からない点や心配な点がありましたら、担当医師、看護師にお尋ねください。なお、ここにあげられている症状以外に、予想できない症状が出てくることもあるかもしれません。担当医師が十分な観察をおこないますが、もしこの治療で体に何かいつもと違ったことがある場合には、遠慮なく担当医師、看護師にお問い合わせください。すぐに適切な処置をとります。

2) 治療期間

本治療では、軟骨組織採取から自家培養軟骨細胞（ACC）移植を受けるまで、細胞培養期間を待たなければならず、移植するときにも関節鏡による手術が必要になります。細胞を培養している期間は、運動機能の維持のためにリハビリテーションなどの保存療法をおこなうこととなります。

7. 他の治療法について

軟骨欠損症の治療法は、くすりなどを用いて手術せずに治療する保存療法ほぞんりょうほう（①）と手術による治療法（手術療法；②～⑤）に分けることができます。

手術療法には、②関節鏡視下洗浄およびデブリドマン、③骨髄刺激法、④自

家骨軟骨柱移植術、⑤ACCとは異なる自家培養軟骨細胞移植術があります。それぞれの長所と短所を表2.に示します。

詳しい治療方法・方針は患者さんの状態・ご希望によって変わりますので、担当医師にお尋ねください。

表2. 軟骨欠損症の治療法の長所と短所

	治療法	内容	長所	短所
①	保存療法	くすりなどによる治療法	手術が不要で、入院も不要か、短期間で済む。	症状を和らげるだけの対症療法で、軟骨の欠損は治らない。
②	関節鏡視下洗浄およびデブリドマン	関節鏡をもちいて、関節の中を洗浄したり、傷んだ軟骨をきれいに整える治療法	手術療法のなかでは体にかかる負担が少ない。	症状を和らげるだけの対症療法で、軟骨の欠損は治らない。
③	骨髄刺激法	軟骨の下の骨に穴をあけて、骨髄の細胞を導入し、欠損部位を治す治療法	手術方法が比較的簡単で、軟骨の欠損を治すことができる	いくつかの学術論文では2年から10年の長期経過後の軟骨修復成績が良くないと報告されており、また、大きな欠損を治療できない。
④	自家骨軟骨柱移植術	軟骨欠損部位に、別の場所から取ってきた軟骨と骨からなる円柱状の移植物を数個移植する治療法	軟骨の欠損を治すことが可能で、いくつかの学術論文では10年程度経過しても軟骨修復成績が良いと報告されている。	手術方法が難しい。移植物の採取部位の穴があいたままになり、そこから出血する可能性がある。移植物の採取量に限度があるため、大きな欠損を治療できない。
⑤	ACCとは異なる自家培養軟骨細胞移植術※	患者さま自身の軟骨組織から軟骨細胞を分離、培養して、欠損部位に移植する治療法	軟骨の欠損を治すことが可能で、いくつかの学術論文では5年から10年経過しても軟骨修復成績が良いと報告されている。	細胞を培養する手間と時間がかかる。新しい治療方法であるので、有効性と安全性に関する情報が少ない。

※自家培養軟骨細胞移植術として、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングのジャック®が既に承認を得て実際の医療現場でおこなわれています。

す。ジャック®は、通常の外科的手術で軟骨細胞を移植します。なお、移植した自家培養軟骨細胞を、採取した正常な骨膜で縫合することが必要です。一方、今回の治療でおこなう自家軟骨細胞移植は、低侵襲な移植方法を用いています。関節鏡を用いるなどして、フィブリン糊と混合した軟骨細胞を移植します。

患者さまが今回、この治療を受けられない場合には、保存療法、関節鏡視下洗浄およびデブリドマン、骨髄刺激法、自家骨軟骨柱移植術、ジャック®による治療のうち、患者さまにとって最も良いと考えられる治療をおこなうことになります。

8. この治療の同意の任意性と同意撤回の自由について

この治療の説明を担当医師から聞いた上で、治療を受けるかどうかをあなたの判断において決めてください。この治療を拒否されても、今後の治療に不利益になることはありません。あなたの判断において同意をいただき、同意書にご記名押印またはご署名いただいた場合にのみこの治療を受けていただきます。なお、あなたが16歳以上18歳未満の場合は、あなた本人と親権者（または代諾者）の同意をいただきます。

また、この治療の実施中に、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。

この治療を受けることに同意していただいたあとでも、細胞の移植が始まる前であれば、あなたが同意の撤回をしたい時（治療を中止したい、やめたい時）は、いつでも自由に撤回する事ができます。同意を撤回される時は、お渡ししている撤回書にご記名押印、またはご署名の上、担当医師にご提出下さい。

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、適切な治療をおこないます。なお、撤回される場合もできる限り、担当医師と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

9. 同意撤回後の自家培養軟骨細胞（ACC）について

手術後に同意を撤回された場合、移植されたACCは取り出すことはできません。移植前のACCにつきましては、同意撤回後速やかに廃棄します。

10. 個人情報の保護

治療の結果は、学会等での発表や、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を特定する事ができる情報（個人情報）が外部に漏れる心配はありません。

また、あなたがこの治療を受け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、この治療に関係する人などが、あなたのカルテ、診断・評価に用いられる医療画像等の内容を見ることについてもご了承いただいたこととなります。これらの人達には守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報外部に漏れる心配はありません。

この治療で取り扱う個人情報は法律によって保護されており、あなたは開示や訂正の請求をすることができます。

11. 治療結果の開示・公表

この治療では、患者さんの治療の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたしますが、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事はありません。ただし、治療の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、治療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うえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開したり、海外を含む他の機関に結果を提出したりする場合があります。その際に、患者さんや患者さんのご家族のお名前や身元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ありません。

12. この治療の費用について

この治療は公的保険の対象ではありませんので、当院の所定の施術料をお支払いいただきます。治療にかかる費用は以下の表をご参照ください。ご不明な点は医師・スタッフにお尋ねください。

膝関節に対する ACC 治療費用の例（税込）		
治療内容・回数	費用	備考
軟骨組織採取 ACC 移植	900万円	使用した細胞数にかかわらず、片膝あたりの価格
ACC 移植（再）	450万円	使用した細胞数にかかわらず、片膝あたりの価格

再診料に関しては、治療内容に応じて別途お支払いいただきます。

この治療を受けるか拒否するかは、ご自身の自由な意思でお決めください。説明を受けた後に同意されない場合でも、一切不利益を受けることはありません。治療を受けることに同意した場合であっても、移植までの間でしつらいつでも取りやめることができます。この場合でも、一切不利益を受けません。

ただし軟骨組織採取、ACC 移植手術をキャンセルされた場合、所定のキャンセル料をいただくことがあります。また、細胞が増える能力には個人差があるため、細胞が増えずに治療を中止する場合も同様といたします。

本治療をとりやめた場合には、その時点までに発生した施術および細胞培養にかかった費用をお支払いいただきます。その他、治療申し込み時には予期せぬ健康問題が患者さんに生じたと医師が判断した場合、もしくは患者さん病院どちらかに社会的な事情（災害への被災など）が生じ治療をとりやめざるをえなくなった場合も同様です。

キャンセル費用の例（税別）		
No.	キャンセル時期	キャンセル費用
①	軟骨組織採取後～ 細胞の凍結保管まで	細胞の採取にかかった費用と、製造費用相当をご負担いただきます。
②	細胞の凍結保管～ ACC 移植直前まで	①の費用と、凍結保管以降に要した製造費用相当をご負担いただきます。

細胞保管料が発生する場合は、別途お支払いいただきます。

13. 健康被害が発生した場合の補償について

補償とは、病院や医療者側の過失などによって生じる被害に対して支払われる「賠償」とは異なります。

治療は慎重に進めていきますが、もしもこの治療を受けた際、患者さんに副作用等の健康被害が生じた場合には、その時点で最善と思われる処置をおこない、適切に対処いたします。

補償については協議に応じます。

14. 試料・記録の保管及び廃棄の方法について

診療記録については、最終診療日から少なくとも 20 年間当院の規定に従い適切に保管され、その後適切に廃棄されます。

軟骨から分離した直後の軟骨細胞（保管期間は 0 日以上、最大 2 年間）および培養途中の細胞（保管期間は 1 日以上、最大 3 年間）は、委託先特定細胞加工物製造事業者にて凍結保管します。これらは、ご希望により再度 ACC を製造する際に使用させていただきます。また、これとは別に、ACC の一部は参考品として（何か起きた時の原因を解明するため）、委託先特定細胞加工物製造事業者にて 3 年間凍結保管（液体窒素・液相）します。

採取した軟骨組織は保管しません。保管期間終了後、試料は適切に廃棄されます。

15. 経過観察期間終了後の対応

5.2 項 8) (2) で示した経過観察期間が終了した後も、患者さまの状態によっては通院を続けていただき、経過を観察することがあります。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は、この治療

を受けたことをその病院の主治医にお伝えください。

16. 守っていただきたい事項

リハビリテーションも含めて、この治療の期間中は、以下のことを守っていただくようお願いいたします。

(1) スケジュールの^{じゆんしゆ}遵守

検査とリハビリテーションのスケジュールをお守りください。

(2) 症状が悪化したり新たな症状が出た場合

今までの症状が悪化したり、新たな症状が出た場合は、すぐに担当医師に連絡してください。

(3) くすりの使用

治療中にあらたに他のくすり（一般の薬局などで購入したくすりを含む）を使用しなければならない場合には、必ず担当医師などに連絡してください。

(4) 避妊について

妊婦および胚／胎児に対する安全性について、データがまだ収集できておらず、安全性が立証されておりませんので、必ず適切な避妊を実施してください。

その他、治療中にいつもと違うことが起きた場合には、どんなことでも構いませんので担当医師や看護師に連絡してください。

17. その他

- ・ 当院はチームで医療をおこなっております。担当医の他に医師、看護師など複数の医療スタッフが必要な処置を担当する事がありますのであらかじめご了承ください。
- ・ 当院では、この治療を受けられたすべての患者さんに、移植後の診察時に施術部位の撮影をおこなっております。ご協力を宜しくお願いいたします。
- ・ 臨床検査(血液検査)の結果、患者さんの健康に関する情報が得られた場合は、速やかに患者さんへお知らせいたします。
- ・ 治療に適した量のみACCを製造するため、患者さんから採取した軟骨組織や製造したACCが一連の治療後にわずかに残っても、医療廃棄物として当院の規定にそって廃棄し、保管はいたしません。ただし患者さんの治療キャンセルや早期の治療終了等の理由により試料が残された場合は、医学発展のための研究を目的として、大学、病院、企業等の研究機関への提供

をお願いすることがあります。その際は必ず患者さんの同意をいただき、同意なく試料が提供されることはありません。

- ・ 上記に同意された場合のみ、患者さんから取得した試料等（患者さんご自身から得られた軟骨組織、培養時に生じる培養上清等の副産物及び再生医療等に用いる情報）について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性または他の医療機関に提供する可能性があります。現時点では 自家培養軟骨に関連する研究が想定されています。
- ・ 患者さんから得られた細胞を用いて治療をおこなうにあたり、治療の経緯において偶然であっても、患者さんの健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等が明らかになる可能性はありません。
- ・ また、この説明書内に記載されている治療の経過や状態などはあくまで平均的なものであり、個人差があることをご了承ください。万一偶発的に緊急事態が起きた場合は、最善の処置をおこないます。
- ・ なお、治療に関して患者さんが当院及び医師の指示に従っていただけない場合、当院は責を負いかねますのでご了承ください。
- ・ 本治療の結果として、特許権や著作権などの財産権が生じる可能性があります。その権利はクリニックに帰属します。それらの権利を元に経済的利益が生じる可能性があります。患者様は利益を受ける権利がありません。
- ・ 自家培養軟骨細胞（ACC）の製造委託先の名称は以下のとおりです。
インターステム株式会社
〒192-0046 東京都八王子市明神町3-1-7 NTB八王子ビル4階

18. 問い合わせ先

この治療について、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。

同意を撤回される場合も下記担当医に連絡してください。

学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニック

担当医：二木 康夫

連絡先：東京都大田区羽田空港 1-1-4

電話番号：03-5708-7867

問合せ時間：8:45～17:00

※診察時間外の緊急の場合は事前にお知らせした緊急連絡先で対応いたします。

同意書

学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニック
院長 榛村重人 殿

提供する再生医療等の名称：自家培養軟骨細胞（ACC）を用いた移植による
低侵襲膝関節軟骨再生治療の治療

私は、上記治療を受けるにあたり、担当医から説明文書および口頭にて以下の点の十分な説明を受け、内容を理解したうえで、私の自由意思により、この治療を受けることに同意します。

- はじめに（厚生労働大臣に再生医療等提供計画が提出されていることを含む）
- 自家培養軟骨細胞（ACC）による軟骨再生治療について
- この治療の目的
- この治療の意義
- この治療の方法
- この治療を受けることで考えられる利益と危険・不利益
- 他の治療法について
- この治療の同意の任意性と同意撤回の自由について
- 同意撤回後の自家培養軟骨細胞（ACC）について
- 個人情報の保護
- 治療結果の開示・公表
- この治療の費用について
- 健康被害が発生した場合の補償について
- 試料・記録の保管及び廃棄の方法について
- 経過観察期間終了後の対応
- 守っていただきたい事項
- その他
- 問い合わせ先

同意日 ： 西暦 年 月 日

本人署名 ：

私は担当医として、今回の治療について説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

西暦 年 月 日

学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニック

担当医署名 ：

同意撤回書

学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニック
院長 榛村重人 殿

提供する再生医療等の名称：自家培養軟骨細胞（ACC）を用いた移植による
低侵襲膝関節軟骨再生治療の治療

私は、上記治療を受けるにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意
しましたが、この治療への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出しま
す。

署名日 : 西暦 年 月 日

本人署名 :

クリニック記入欄

私は担当医として、今回の治療について、同意が撤回されたことを認めます。

署名日 : 西暦 年 月 日

学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニック

担当医署名 :

検体提供に関する同意書

学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニック
院長 榛村重人 殿

提供する再生医療等の名称：自家培養軟骨細胞（ACC）を用いた移植による
低侵襲膝関節軟骨再生治療の治療

下記について説明を受けた内容を理解し、自由意志のもと、今回の手術で採取された軟骨組織及び製造された細胞、加工時に生じた培養上清が破棄される場合、検体として今後の医療の発展のために提供することに同意いたします。

記

- ・医療の発展のための研究を目的として、大学・病院・企業などの研究機関に提供される場合があること。
- ・医療の発展のための研究の目的は、疾病の診断・病態の解明・疫学研究・新たな薬の開発や再生医療等技術の開発・品質管理試験や安全性試験などの使用が挙げられるが、現時点で想定されない研究に使われる可能性もあること。
- ・同意および同意の撤回の判断はご自身の意思に基づいていること。
- ・個人情報外部に漏れることは一切ないこと。
- ・検体の提供は無償であること。
- ・知的財産権が発生した場合、検体提供に協力された方のものではないこと。

署名日 : 西暦 年 月 日

本人署名 :

クリニック記入欄

署名日 : 西暦 年 月 日

学校法人藤田学園 藤田医科大学 羽田クリニック
担当医署名 :