

「変形性膝関節症に対する自家脂肪組織由来細胞群投与の安全性に関する研究」

～ 説明文書 ～

この説明文書は、「変形性膝関節症に対する自家脂肪組織由来細胞群投与の安全性に関する研究」という研究について説明したものです。あなたの担当医師からこの研究の内容について説明がありますが、もし何かわからないことや心配なことがありましたらご遠慮なくお尋ねください。本研究は、厚生労働大臣により承認された委員会（金沢医科大学特定認定再生医療等委員会）において、審議され再生医療等の安全性の確保等に関する法律に適合していることが確認されています。また、厚生労働大臣に本研究計画を提出し受理され実施するものです。

この研究への参加に同意していただけるかどうかは、あなたの自由意思で決めて下さい。また参加されない場合でも、今後の診察や治療に不利益が生じたりすることは一切ありません。



1. はじめに

より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするために、医療は日々進歩・発展を続けています。そのためには多くの研究が必要です。

再生医療に使われる幹細胞は「体性幹細胞」と言い、血液の組織を作る造血幹細胞、粘膜や皮膚を作る上皮幹細胞をはじめいくつかの種類があります。本研究で使用する『脂肪幹細胞』は中胚葉由来の間葉系幹細胞で、脂肪組織の血管周辺に存在するものが『脂肪幹細胞』と呼ばれています。脂肪幹細胞は脂肪細胞になるのはもちろん、必要に応じて骨や軟骨、筋肉、血管、神経など特定の部位に分化することもできます。

脂肪細胞が注目されている第1の理由は、少ないダメージで量が確保できることです。第2に通常手術で廃棄する脂肪組織を使用するためコストが安いことが挙げられます。第3に脂肪幹細胞を使用する場合、遺伝子操作等を含まないために、iPS細胞等で懸念されている「がん化」の心配を考慮する必要がないということです。

本研究は、変形性膝関節症の患者さんに対し、自家脂肪組織由来細胞群を投与することの安全性を確認し、患部の疼痛の軽減や、損傷した組織の修復がなされているかを評価する研究です。本研究の有効性を示し、将来的に多くの変形性膝関節症の患者さんに対し、治療として提供することを目的として実施する臨床研究です。以下に、説明文書の中に出てくる用語の説明を記載します。

変形性膝関節症とは

「変形性膝関節症」は、男女比 1：4 の割合で女性の多くみられ、高齢者になるほど罹患率は高くなります。主な症状は膝の痛みと水がたまることです。

初期では立ち上がり、歩きはじめなど動作の開始時にのみに痛み、休めば痛みがとれますが、正座や階段の昇降が困難となり（中期）、末期になると、安静時にも痛みがとれず、変形が目立ち、膝がピンと伸びず歩行が困難になります。

脂肪組織由来幹細胞群とは

自家脂肪組織由来細胞群は、患者さん自身の脂肪組織を微小細断し、生理食塩水で洗浄したものをいいます。脂肪組織由来細胞群には、脂肪細胞をはじめ、筋細胞や軟骨細胞、骨芽細胞に分化する間葉系幹細胞やペリサイト（血管周皮細胞）、細胞外基質（コラーゲンと結合組織）が含まれており、本研究ではこれらの細胞や細胞が分泌するサイトカイン（タンパク質）が複合的に作用して、抗炎症作用、疼痛の緩和効果を発揮すると考えられており、現在研究が進んでいます。

組織を修復するために必要なもの

変形性膝関節症の痛みは、組織のダメージが修復されないために起こります。関節の組織、特に軟骨を修復することができれば変形性膝関節症による痛みは改善されます。組織を修復するためには、以下の3つの要素が揃う必要があります。

- ①細胞：組織を構成し、維持する働きを持つもの。
- ②足場：立体構造を作るもの。コラーゲン、ヒアルロン酸など。
- ③液性成分：細胞に刺激を与えるもの。成長因子、サイトカインなど。

この3つに加え、④物理的刺激を与えないと、正しい機能を持った関節、筋肉、腱などになりません。

2. 研究の背景および目的

関節軟膏は、関節においてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど大切な役割を持つ組織です。しかし、軟骨は血行に乏しい組織で自然治癒力が非常に低く、一度損傷すると修復されません。軟骨損傷の悪化が進むと軟骨下骨まで病変が広がり、高齢者に多くみられる関節の変形を伴う変形性関節症を発症します。変形性膝関節症の初期症状は朝起きたときの膝の違和感です。その後、症状が悪化すると痛みを自覚できるようになり、しゃがむ、階段の上り下り等の動作が苦痛になってきます。

変形性膝関節症の主な治療には、手術による治療と、手術以外（運動療法や内服薬など）の治療に分けられます。

（1）手術による治療

国内では、年間7万人程度の患者さんが、膝関節を全体的に置換する人工膝関節置換術を受けています。

また、失われた軟骨が膝関節の内側に限局している場合には、部分的に置換する人工膝関節単顆置換術や、スポーツを積極的に行うことを希望される患者さんには、膝関節を置換せずに温存する高位脛骨骨切り術などがあります。

（2）手術以外の治療

手術以外の治療には、筋力訓練や関節のストレッチなどの運動療法や、消炎鎮痛剤（内服薬や貼布剤）、ヒアルロン酸関節注射などがあります。また、近年、消炎鎮痛剤では改善できない痛みの存在が明らかとなり、従来の消炎鎮痛剤とは異なる鎮痛剤を使用する場合があります。

このように、変形性膝関節症には様々な治療法が確立されていますが、患者さん全員の症状を改善できる訳ではなく、症状の改善を認めない患者さんも多くいます。そのため、更なる症状の改善を期待し、多血小板血漿（PRP）注射など様々な研究が進められています（本研究も、変形性膝関節症の新たな治療法の選択肢として期待し行われるものです）。

本研究は、患者さん本人の皮下脂肪を採取し、洗浄、細分化して得られた自家脂肪組織由来細胞群（以下 Lipogems Products といいます）を患部に注射し、その安全性を評価するとともに、痛みの緩和を期待しています。Lipogems Products の投与による治療は海外では行われていますが、日本での実施は本研究が初めてとなります。変形性膝関節症に対し、期待される効果が得られる可能性があります。ない可能性もあるということをご理解していただき、本研究に参加するかどうかご検討ください。

3. 研究期間

研究期間は東海北陸厚生局受理日から2年間となっております。

4. 研究の方法

(1) 研究対象者

この研究では、金沢医科大学病院にて変形性膝関節症と診断された30歳～85歳の患者さんで、以下の選択基準を満たし、除外基準に当てはまらない方を対象としています。

《選択基準》

- 1.変形性膝関節症と診断された30歳～85歳の男女の患者さん
- 2.放射線 Kellgren Lawrence グレード II-IV の患者さん
- 3.インデックス膝の症状発症が6ヶ月以上経過した患者さん
- 4.研究指導、研究内容を理解できる能力があり、書面による同意が得られる患者さん
- 5.保存的治療による改善が見込めない患者さん
- 6.脂肪吸引が可能な患者さん
- 7.全身麻酔が可能な患者さん（関節鏡を使用するため全身麻酔で実施するため）

《除外基準》

- 1.登録時に癌や活動性の感染症に罹患しており加療中の患者さん
- 2.重度の脳梗塞や肺梗塞により有症状を認める患者さん
- 3.ステロイド等の免疫抑制剤を投与している患者さん
- 4.患部の膝関節に、細菌やウイルスにより炎症を認める患者さん
- 5.リウマチ、痛風に罹患している患者さん
- 6.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さん
- 7.プロトロンビンタイム (PT) が0.7未満の患者さん
- 8.血小板減少症ならびに血小板異常症の患者さん
- 9.凝固障害の患者さん
- 10.局所麻酔に対する過敏症の患者さん
- 11.他の臨床研究や治験に参加している患者さん
- 12.選択基準確認 12週間以内において、AIDS(Acquired Immunodeficiency Syndrome)、HBV(Hepatitis B Virus)、HCV(Hepatitis C Virus)、VDRL(Venereal Disease Research Laboratory：梅毒)、HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus 1) 検査の結果が陽性の患者さん
- 13.重度の糖尿病 (HbA1c 7.0%以上)、重度心不全 (NYHA Ⅲ度以上)、腎不全 (クレアチニンクリアランス 30ml/min 未満) の患者さん
- 14.その他責任医師が不適切と認めた患者さん

(2) 研究の方法

はじめに、担当医師が全身状態の確認（体温、血圧、脈拍、呼吸、必要に応じて心電図）を行うと共に、医師が総合的に本研究実施の判断をします。

本研究は、原則として全身麻酔下で脂肪組織採取に係る手術を実施します。手術に関する説明と同意は別途、専門医師からあなたにご説明させていただきます。ご理解いただいたうえで「手術に関する同意」を得て手術を実施します。

全身麻酔による手術にて脂肪吸引（腹部、臀部、大腿部）を行い、脂肪組織を50mL以上採取します。採取した脂肪組織を間葉系幹細胞の採取が可能なキット『Lipogems プロセスキット（以下 Lipogems といいます）』を用いて組織の分離、組織の細切、細胞の分離を行い、最終調整された Lipogems Products は5mL を膝関節へ投与します。なお、別途参考品として1mLが10

年間保管されます。取扱いについては後述「13. 研究終了後の試料の保管について」を参照してください。

投与後1泊入院し、翌日全身状態を実施医師が確認し退院を許可します。投与後は、経時的に外来で診察し、膝関節や全身の状態を観察します（歩行の程度、階段の昇降、朝夕の痛みの程度、冷え込み時の痛み等）。また、VAS、KOOS スコアやMRI 検査、関節鏡検査によって治療効果の判定を行います。時期は診察とVAS、KOOS スコアを登録時、投与後1週間、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、1年に行います。MRI 検査を投与後6ヵ月、1年に行い、関節鏡検査は、投与時、投与後1年に実施します。

また、診察時に関節液の採取が可能な場合、膝関節を穿刺して関節液を採取し、関節液の性状（炎症性サイトカインなど）を調べます。

期 間	登録時	脂肪採取 ・投与	投与後 1週間	投与後 1か月	投与後 3か月	投与後 6か月	投与後 1年
血液検査、生化学検査	○		○	○		○	
患者背景等	○						
全身状態等	○	○	○	○		○	
自覚症状等	○	○	○	○	○	○	○
脂肪組織採取	○	○					
画像検査 MRI	○					○	○
VAS,KOOS スコア測定		○	○	○	○	○	○
関節鏡検査		○					○

※Visual Analogue Scale (VAS)：①臥位、②立位、③動き出し、④歩行、⑤階段昇降動作の5項目における疼痛の強さを自己記入式に調査です。

※Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)：膝関節疾患において特異的に①疼痛、②症状、③日常生活の活動性（activities of daily living: ADL）、④スポーツ及びレクリエーション活動、⑤生活の質（quality of life: QOL）の5項目について評価する指標です。

5. 研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不利益

(1) 期待される効果

本研究により「Lipogems Products」の投与の安全性および、症状の改善効果が確認できれば、将来的に脂肪幹細胞治療としての再生医療が可能になります。本研究は、海外において報告がなされており、一定の効果を認めています。また、重篤な有害事象等の報告は認めていないため、新たな変形性膝関節症の治療方法として、患者さんに与える利益は大きいと考えます。

(2) 起こりうる危険性・不利益

起こりうる不利益として以下のことが考えられます。

- 1.全身麻酔に伴う副作用が生じる可能性があります。
- 2.脂肪組織採取に伴う傷、内出血、硬結などが生じる可能性があります。

また、脂肪吸引術に伴う主な副作用は下記の事象が考えられます。

【脂肪吸引術に伴う副作用】

以下の有害事象をはじめその他の有害事象発生時にもすみやかに対処します。

深部静脈血栓、肺塞栓、大量出血、過剰輸液（肺水腫）、脂肪塞栓、腹膜穿孔、リドカイン中毒、外科的ショック等

3.投与時に、ウイルスおよび細菌等の異物混入を完全に否定することはできません。

4.投与による副作用として、アレルギー症状（発疹、かゆみ、紫斑）、腫れ・発赤・熱感、発熱、関節痛が生じる可能性があります。

不利益の対処法としては、全身麻酔下での実施のため、モニタリングを十分に行うと共に、救命救急に必要な器具を常備し実施されます。投与による副作用においては、診療時毎に注視し、早期発見に努めると共に、何らかの症状を認めた場合は、必要に応じて適切な対応、処置を行います。

6. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加についてはあなたの自由ですので、その内容についてよく理解していただいた上で、参加するかしないかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ、参加に同意していたかなくても、あなたが今後の治療を受ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。

また、一度同意していただいた後でも、理由に関わらず、いつでも自由にこの研究への参加を取りやめることができます。この場合でも、あなたが今後の治療を受ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。

7. 個人情報、および研究データの取扱いについて

本研究は、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」を遵守し実施されます。

あなたの同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいてはすべて連結可能匿名化された被験者識別コードまたは登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管されます。また、本研究で知り得た個人情報および臨床情報等のプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に扱われるべきものと認識し、「個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第57号、平成28年改正）に準拠すると共に、当院において策定されている「個人情報取扱い規定」等に基づき適切に保護され、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにいたします。

8. 再生医療等を受ける者に対する健康被害の補償方法

本研究に関係する医師や看護師、施設等を対象に、賠償責任保険に加入すると共に、実施医師は再生医療学会が推奨している「再生医療サポート保険」に加入し実施されます。

なお、本研究に起因する健康被害が発生した場合は、速やかに中止することを検討し、適切な措置を講じます。その際の費用は、当該保険において賄います。

9. 研究に関する個人情報の保護と公開について

あなたのご希望に応じて、被験者の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究計画および研究方法についての資料を入手または閲覧することができます。ご希望がある場合は担当医師にその旨をお伝えください。

本研究の結果は、個人の特定ができる情報を含まないようにしたうえで、金沢医科大学特定認定再生医療等委員会での意見を伺い、学会や論文等で公表することがあります。

10. 費用負担について

この研究ご参加いただくにあたり、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。本研究に係る費用は研究で実施するため「金沢医科大学病院再生医療センター運営費」で負担します。また、ご参加いただくにあたっての謝礼金などのお支払いもありません。

11. 利益相反について

金沢医科大学病院は、本研究で用いる Lipogems プロセスキットについて、製造販売業者である株式会社アムコから購入します。本研究に関わる実施責任医師、実施医師（1名）と解析担当者（1名）は、Lipogems プロセスキットに関して、金沢医科大学と同社の適切な契約に基づく共同研究に参加しています。それ以外の医師および職員については、同社との利益相反に該当する関係は認められません。また、同社の関係者は選択基準など、本研究の運用や判断に関する関与は行わず、当院の実施医師の判断のもとに実施されます。なお、本研究は学校法人金沢医科大学利益相反マネジメント規程に則り適正に実施します。

※利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念される事態のこと。

12. 知的財産権の帰属について

本研究での成果により、画期的な発見等があった場合に生じる特許権等の知的財産権は、研究者や研究機関に属します。本研究では、その権利は金沢医科大学に帰属し、あなたには帰属しないことをご了承ください。

13. 研究終了後の試料の保管について

本研究では、Lipogems Products を調製した際に得られる細胞は、解析および参考品として 1mL 分注し、 -135°C 以下にて保管します。また、工程参考品として Lipogems Products 調整時の洗浄液 15mL を分注し、 -80°C 以下にて保管します。これらの試料の保管については、本研究終了後、もしくは最終観察日より 10 年間の保管期間経過後に、医療用廃棄物として適切に処理します。なお、医療用廃棄物として適切に処理する際は、その旨を記した書類を実施医師が作成し記録を残します。

もし、あなたのご同意がいただければ、貴重な試料として本研究終了後も保管させていただき将来の新しい研究に使用させていただきたいと思っております。その際には、該当する本学の倫理委員会や特定認定再生医療等委員会の承認を得たうえで改めてあなたにお知らせいたします。研究終了後の試料の保管についてご同意いただける場合は、別紙の同意書にその旨を記載してください。

14. 研究担当者と問い合わせ先（苦情等も含む）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【お問い合わせ先】

研究実施責任者：金沢医科大学病院 再生医療^① 教授・堤幹宏
再生医療等を行う医師（責任者）：金沢医科大学病院 整形外科学 教授 川原範夫
事務局窓口（問合せ担当者）：金沢医科大学病院 再生医療^① 榎田直美
住 所：〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1
TEL:076-218-8200

15. 研究実施機関と研究組織

【研究実施機関】金沢医科大学病院

【管理責任者】 病院長 北山 道彦

【研究組織】

- ◎ 金沢医科大学 再生医療^① 教授・堤 幹宏
- 金沢医科大学 再生医療学 教授・下平 滋隆
- 金沢医科大学 再生医療^① 特定教授・岩畔 英樹
- 金沢医科大学 整形外科学 教授・川原 範夫
- 金沢医科大学 整形外科学 臨床教授・市堰 徹
- 金沢医科大学 整形外科学 助教・舘 慶之
- 金沢医科大学 整形外科学 医員・平田 寛明
- 金沢医科大学 形成外科 教授・島田 賢一
- 金沢医科大学 形成外科 臨床准教授・岸邊 美幸
- 金沢医科大学 形成外科 助教・金子 貴芳
- 金沢医科大学 形成外科 助教・柳下 幹男
- 金沢医科大学 麻酔科学 教授・土田 英昭
- 金沢医科大学 麻酔科学 講師・小川 真生
- 金沢医科大学 川北^①再生医療学 教授・影近 謙治
- 金沢医科大学 総合医学研究所 教授・石垣 靖人
- 金沢医科大学 生化学Ⅱ 教授・米倉 秀人
- 金沢医科大学 臨床病理学 教授・山田 壮亮

(◎ 研究責任者)

同意書

金沢医科大学病院長 殿

私は、今回の研究（研究課題：変形性膝関節症に対する自家脂肪組織由来細胞群投与の安全性に関する研究）について、説明者 _____ から説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分に理解しました。

説明を受けた項目（□内にご自身で✓を付けてください）

- ①研究の背景および目的
- ②研究期間
- ③研究の方法
- ④研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不利益
- ⑤研究への参加とその撤回について
- ⑥個人情報およびデータの取扱いについて
- ⑦再生医療を受けるものに対する健康被害の補償方法について
- ⑧研究に関する資料の提供について
- ⑨費用負担について
- ⑩利益相反について
- ⑪知的財産権の帰属について
- ⑫研究終了後の試料の保管について

研究終了後も試料を保管することについて同意します。

はい • いいえ

- ⑬研究担当者と問い合わせ先
- ⑭研究実施機関と研究組織

説明を受け理解された項目の全てに✓を記入した方は、「はい」または「いいえ」に○をつけ、署名してください。

本研究に参加することに同意します。

はい いいえ

西暦 年 月 日

本人の署名又は記名・捺印 _____

同意書撤回書

金沢医科大学病院長 殿

このたび、「研究課題：変形性膝関節症に対する自家脂肪組織由来細胞群投与の安全性に関する研究」実施に際し説明を受け、研究参加に同意しましたが、その同意を撤回します。なお、私に関する試料、データ（資料）などは速やかに廃棄してください。

西暦 年 月 日

本人の署名又は記名・捺印

代理者の署名又は記名・捺印 (続柄：)

(患者さん本人が同意に関して判断ができない場合)