

患者さんへ

変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射について

(臨床研究実施計画書番号：PB30160032)

説明文書と同意文書

この冊子は、変形性膝関節症に対する新しい治療である自家滑膜*
幹細胞の関節内注射の臨床研究についての説明文書と同意文書です。

この説明文書をお読みにになり、この臨床研究の内容を十分に理解して
いただいた上で、臨床研究に参加するかどうかを、あなたの意思でお
決めください。

臨床研究を始めた後でも、いつでも自由に止めることができます。
参加をおことわりになっても、あなたが不利な扱いを受けたりするこ
とは一切ありません。

もし、わからないことや心配なことがありましたら、担当医師や臨床
研究の相談窓口にご遠慮なくお申し出ください。

この臨床研究の担当医師および連絡先

実施施設	国立大学法人 東京医科歯科大学医学部附属病院 代表：03-3813-6111
責任医師	整形外科：関矢一郎 職名：教授
担当医師	整形外科：
連絡先	東京都文京区湯島1-5-45 [REDACTED]

相談窓口（平日 8：30～17：00）

実施施設	国立大学法人 東京医科歯科大学医学部附属病院
相談窓口	臨床試験管理センター
連絡先	東京都文京区湯島1-5-45 TEL：03-5803-5612

緊急時連絡先（夜間・土・日・休日）

名 称	救命救急センター
連絡先	東京都文京区湯島1-5-45 TEL：03-5803-4554

臨床研究審査委員会*

名 称	国立大学法人 東京医科歯科大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会
設置者	国立大学法人 東京医科歯科大学医学部附属病院 病院長
所在地	東京都文京区湯島1-5-45
その他	審査委員会に関する手順書や会議の記録を確認したい場合はこちらまでお問い合わせ下さい。 【問い合わせ先】 03-5803-5612 尚、以下のホームページでも確認する事ができます。 【ホームページアドレス】 http://www.tmd.ac.jp/med/crc/index.html

特定認定再生医療等委員会*

名 称	国立大学法人東京医科歯科大学特定認定再生医療等委員会
設置者	国立大学法人 東京医科歯科大学 学長
所在地	東京都文京区湯島1-5-45

その他	特定認定再生医療等委員会に関する手順書や会議の記録を確認したい場合はこちらまでお問い合わせ下さい。 【問い合わせ先】 03-5803-4162 尚、以下のホームページでも確認する事ができます。 【ホームページアドレス】 http://www.tmd.ac.jp/tmd-research/saiseiiryō/index.html
-----	--

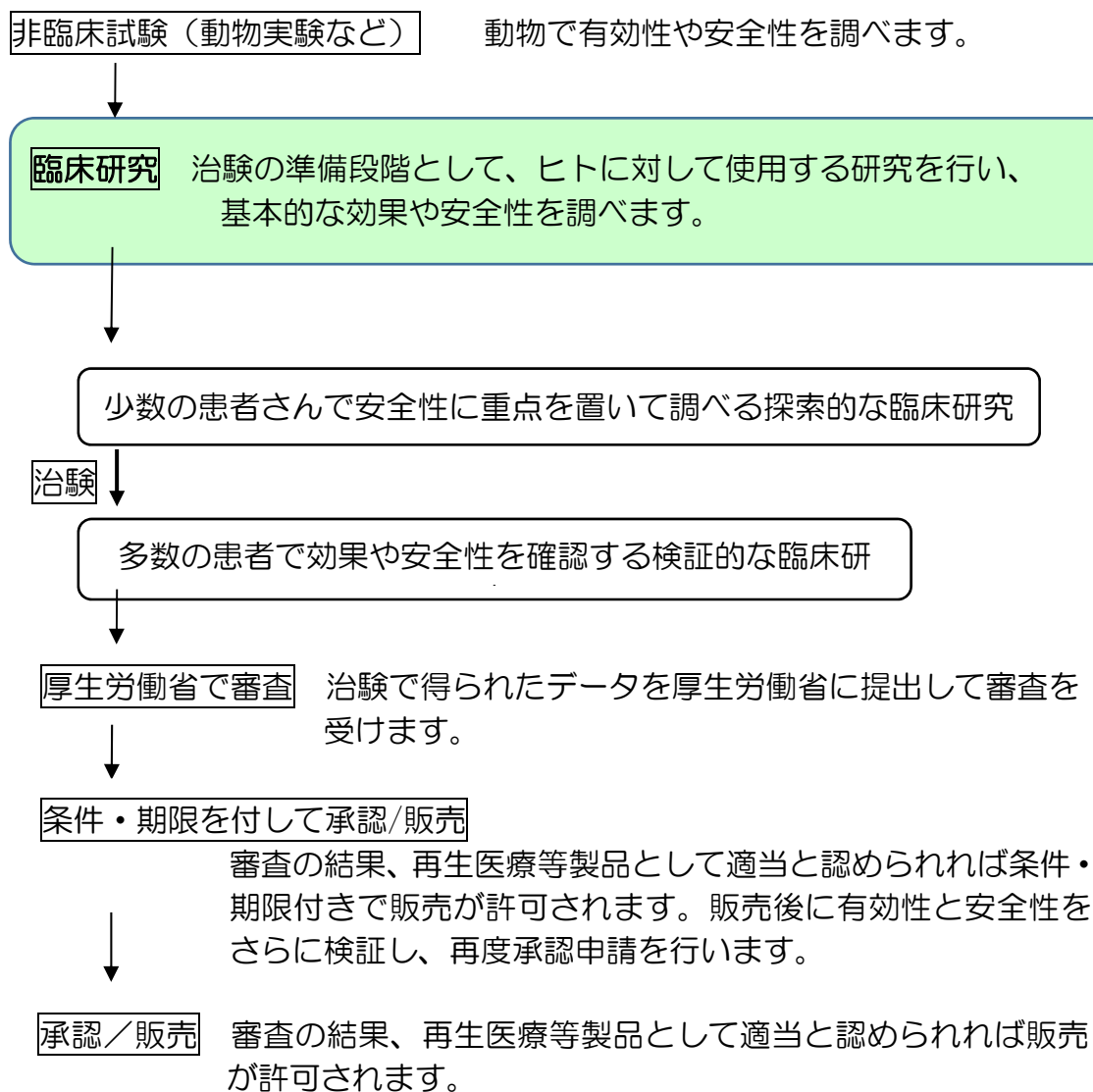
(*の付いている用語は、本冊子の最後に用語集がありますのでご参照ください)

目次

1. はじめに（再生医療製品の臨床研究とは）	4
2. この研究の目的	5
3. この研究に至った経緯および背景	5
4. この研究の方法	6
5. この研究への参加予定期間	14
6. この研究へ参加する予定人数	14
7. この研究薬によって予測される利益と不利益について	15
8. この研究に参加されない場合の他の治療方法について	18
9. 健康被害が起きた場合の補償と治療について	18
10. この研究への参加は自由意思であること	19
11. 同意はいつでも撤回できること	19
12. この研究に関する新たな情報の提供について	20
13. この研究への参加を中止させていただく場合の条件	20
14. 個人情報の保護について	21
15. この研究の結果が公表される場合もプライバシーは守られること	21
16. 研究のために医療記録を閲覧することについて	22
17. この研究へ参加していただく場合の費用負担について	22
18. この研究に関連して起こりうる利害の衝突に関して	23
19. この研究中に守っていただくこと	23
20. この研究の責任医師 相談窓口の連絡先	25

1. はじめに（再生医療製品の臨床研究とは）

再生医療等製品とは、人又は動物の生きた細胞や組織を培養等の加工を施し作成されたもので、体の構造・機能の再建・修復・形成や疾病の治療・予防、遺伝子治療を目的として使用されます。金属などの材料でできた製品よりも人のからだに馴染みやすいなどの理由から、医薬品や医療機器のように用いることができます。しかし再生医療等製品を医療に用いることを目的として世に出すためには、医薬品や医療機器と同じように次に示した順序で、いろいろなことを調べなければなりません。



「治験」というのは、参加される方々の安全性や倫理性を守るために、国（厚生労働省）が決めた規則（再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令：GCPと います）に従って行われる試験で、治験を実施する前に、臨床研究の計画内容が臨床研究に参加される方の人権の保護や安全性の確保および科学性において問題がないかどうかについて、治験審査委員会で審査をしています

この研究は、治験の準備段階にある「臨床研究」で、治験とは異なりますが、治験と同じように当院の臨床研究審査委員会によって研究計画が審査され、この研究に参加される方々の人権保護や安全性の確保、研究の科学性において問題ないと確認してもらい、当院の病院長の許可を得てから実施します。さらに、この臨床研究で提供する再生医療が、国の定める「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に適合するものであるか、東京医科歯科大学特定認定再生医療等委員会の意見を聴き、「研究を実施して差し支えありません」という意見書を受け、この臨床研究の内容を記載した再生医療等提供計画を、厚生労働大臣に提出してから実施します。

2. この研究の目的

[Redacted text block]

3. この研究に至った経緯および背景

変形性膝関節症は主に加齢が原因で、関節軟骨が摩耗し、痛みにより歩行能力が低下する病態です。超高齢化社会を迎えた日本には 2,500 万人の有病者がいます。関節軟骨は細胞密度が低く、血管がないため、再生しにくい組織であり、再生させるには、細胞を移植することが戦略の 1 つになります。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text in a light green box]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

■ [Redacted text block]

[Redacted text block]

■ [Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

【その他】

後療法について

本臨床研究終了後は、担当医師があなたと相談し現存の治療法のなかであなたにとって最善と思われるものを選択し、治療を行います。

[Redacted text block]

5. この研究への参加予定期間

[Redacted text block]

6. この研究へ参加する予定人数

[Redacted text block]

7. この治療によって予測される利益と不利益について

<予想される利益について>

今までに実施されてきた研究の結果から [REDACTED]、変形性膝関節症の進行予防効果や痛みなどの臨床症状が緩和する可能性があります。しかし期待する結果が得られない可能性もあります。

<予想される副作用*やリスクについて>

[REDACTED] 臨床研究中の処置によって、副作用が起こる可能性があります。副作用は軽度なものから非常に重篤なものまであり、また人によって副作用が起こったり起こらなかったりします。また、すべての副作用が明らかになっているわけではありません。さらに、移植細胞は、生着（せいちゃく）、すなわち、体の一部となって細胞の機能を発揮することを期待するものであるため、いったん移植すると、その細胞を元の体の組織や細胞と分けて取り出すことができません。移植するということには、移植した細胞に将来、不利益なことが起こるかも知れない、というリスクが含まれています。

また、1 回目の細胞移植後に研究を中止し、2 回目の移植を行わない場合は、複数回の移植によって期待できる効果が得られないため、予想される利益が少なくなるというデメリットがあります。

この臨床研究に参加したことにより副作用などの健康被害が生じた場合には、すみやかに担当医師または CRC にご連絡ください。適切な処置や治療によって対応させていただきます。

過去の臨床研究等から予測される副作用

[REDACTED] 臨床研究の結果から、主な副作用として以下のものが予想されます。

有害事象は、2名の患者さんで3件でした。1名の患者さんに「CRP 高値」が発現しましたが、処置なし、重症度は軽度と判断される有害事象でした。もう1名の患者さんには、「関節水腫」*と「関節熱感」の2件が発現し、いずれも処置なし、重症度は軽度と判断される有害事象でした。結論として、再生医療等は安全であると評価されました。

有害事象は、2名の患者さんで3件でした。1名の患者さんに「CRP 高値」が発現しましたが、処置なし、重症度は軽度と判断される有害事象でした。もう1名の患者さんには、「CRP 高値」と「リンパ球高値」の2件が発現し、いずれも処置なし、重症度は軽度と判断される有害事象でした。結論として、再生医療等は安全であると評価されました。

また動物試験では、全身毒性は観察されませんでした。その他の動物試験でも全身性や局所の毒性は認められていません。なお、この特定細胞加工物については、メスの動物に対する毒性を確認する試験は行われていません。ただし、現在までに実施した患者さんを対象とした臨床試験では、性別の違いによって引き起こされる有害事象や生殖器系などに対する有害事象は報告されていません。

感染のリスクについて

各製造過程で、これらの問題がないことを確認しながら進めていますが、万が一、問題が報告され、患者さんに感染の症状が認められた場合には、速やかに適切な治療をいたします。

製造工程におけるリスクについて

ご自身の血清を用いた培地で特定細胞加工物を製造するため採血が必要になります。採血の際に、フラフラしたり気分が悪くなったりする可能性がありますので、異常を感じたら速やかに医療スタッフにお声掛けください。

特定細胞加工物の製造工程で、動物由来原料（ウシ）を一部使用した酵素を使用します。この原料について、「生物由来原料基準」（平成 15 年 5 月 20 日付け厚生労働省告示第 210 号）に適合することを確認し、安全性が確保されたものを使用しています。しかし、動物由来原材料に起因する感染症及びアレルギー反応の発現を完全には否定できないことから、原料の動物（ウシ）に対するアレルギーの有無を確認し、アレルギーを持つ患者さんには安全性の観点から移植を行うことができません。

また、同様に特定細胞加工物の製造工程には、抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン、アムホテリシン B）が使用されています。これら抗生物質にアレルギーの既往のある患者さんにも安全性の観点から移植を行うことができません。

腫瘍化リスクについて

がん細胞では染色体異常が高頻度に検出されるため、染色体異常は腫瘍化のリスクと考えられていますが、染色体異常があっても、がんが発生する確率はとても低いことが報告されています。私たちは染色体異常の有無で移植の可否の判断をしているのではなく、安全性評価の 1 つとして活用するためにこれまでの臨床研究において、染色体検査を実施してきました。

私たちは過去に実施した臨床研究で、染色体検査を 10 例で行いましたが、染色体異常を生

じたことはありませんでした。しかし、半月板再生の臨床研究では、7番染色体の数が通常より多く検出される染色体異常を認める例がありました。今回行う私たちの培養は、1回目は2週間で終了し、細胞を剥がして巻き替える操作も1回しか実施しません。従って、この染色体異常は過去の報告と同様、元々の疾患に起因するものであり、培養中に生じた可能性は低いと考えています。私たちは本研究の観察期間が終了したのちも長期フォローアップを続け、万一、移植した細胞が腫瘍化するようなことがあっても、MRIによる早期診断および腫瘍摘出の処置を講じ、責任を持って対応いたします。

ご不明な点や、もっと詳しくお話をお聞きになりたい時は、担当医師や臨床研究相談窓口まで遠慮なくおたずねください。

8. この研究に参加されない場合の他の治療方法について

対症療法として以下のものがあります。

- ・ 膝に負担をかけないよう可能な範囲で膝を安静に保つ。
- ・ 痛みや炎症を抑えるために、シップや塗り薬、飲み薬を使用する。
- ・ 膝に多量の水がたまった場合には、針を刺して水を取り除く。
- ・ 関節の潤滑性を高め、炎症を鎮める効果のあるヒアルロン酸などの薬剤を関節内に注入する。

9. 健康被害が起きた場合の補償と治療について

この臨床研究中に、からだの具合がいつもと違うと感じた場合や他の病気にかかった場合など、何かありましたら、すぐに担当医師あるいは臨床研究の相談窓口にお申し出ください。必要に応じて、適切な治療や処置などを行います。場合によっては、臨床研究への参加を中止することもあります。

研究中または研究が終了した後でも、この臨床研究が原因で、あなたに障害や病気などの異常が起こった場合には、適切な治療や処置を行います。また、臨床研究に起因してあなたに健康被害が生じた場合には、この研究の責任医師が加入する医師賠償責任保険または東京医科歯科大学附属病院が加入する再生医療等臨床研究保険によ

る補償が可能です。

「賠償」という法律用語は一般の方には馴染みがないかも知れませんが、再生医療等を提供する私たちに過失責任がある場合の補償のことを「賠償」といいます。健康被害の原因が医師の医療行為の過誤による場合は、医師賠償責任保険で賠償いたします。医師の医療行為には過誤がないものの、本臨床研究が原因で健康被害を被ったと、再生医療学会の設置する第三者機関が判定した場合は、再生医療等臨床研究保険で補償が可能です。また健康被害に対する診療費用の立替を補償とする場合もあり、その判断や内容については、再生医療研究を審査する委員会や病院の臨床研究を監視する委員会の意見を聴いた上でご相談の上で決定いたします。

場合によっては、診療行為自体に過失責任はないものの、健康被害と臨床研究の因果関係が合理的に否定できない場合もあります。そのような場合には、「再生医療等臨床研究における健康被害補償に関するガイドライン」に規定されている範囲内で、再生医療等臨床研究保険から補償することが可能です。

ただし、その健康被害が臨床研究と関連性のないことが証明された場合や、あなたが、当院の担当医師の指示・指導を守らなかった場合などには、その補償が制限されたり、対象とならないことがあります。

10. この研究への参加は自由意思であること

この研究に参加するかどうかは、よくお考えの上、あなた自身の意思でお決めください。あなたが研究に参加することをおことわりになった場合でも、不利な扱いを受けたりすることはありません。これまでどおり、担当医師が適切な治療を行います。

11. 同意はいつでも撤回できること

研究への参加に同意された後でも、参加をやめたいと思えば、参加前・参加後いつでも研究への参加を取りやめることができますので、遠慮なく担当医師へお申し出ください。

この場合でも、これまでどおり、適切な治療が受けられます。ただし、研究の参加を取りやめた場合、あなたの健康状態を確認するために、診察や検査をさせていただくことがありますので、ご協力をお願いいたします。

止後に診察や検査などをさせていただくことがありますので、ご協力をお願いいたします。

臨床研究を中止した場合でも、不利な扱いを受けることはありませんのでご安心ください。また、臨床研究に参加された患者さんより得られたデータは、この特定細胞加工物の効果および安全性を正しく評価するために重要なものです。そのため、臨床研究を取り止める場合でも、それまでに得られたデータは使わせて頂く事をお願いしております。その場合でも、あなたを特定できる内容はわからないようになっています。

14. 個人情報の保護について

あなたの個人情報は、各種法令に基づいた院内規定を守った上で、当院であなたがお受けになる医療サービス、医療保険事務業務、入退院等の病棟管理、検体検査の業務委託、紹介元医療機関に対する診療情報の提供、外部監査機関への情報提供、症例に基づく研究の目的にのみ利用させていただきたいと思っておりますので、ご理解とご協力をお願いいたします。

この研究では、あなたの滑膜を採取し、体外で幹細胞を分離・増殖させ、あなたに移植するという手順になりますが、採取した滑膜や培養した細胞はあなたのお名前ではなく番号で管理されます。しかし、必要な場合にあなたを識別できるよう、あなたのお名前と細胞の番号の対応表を残す方法をとります。ですから、培養の担当者にはあなたの個人情報（氏名、住所、電話番号、生年月日、新規および今までの来院診療記録など）は一切わからないようにします。培養終了後の細胞が医療機関の担当医師に手渡されると、担当医師は保管する対応表をもとにその細胞が誰のものであるか識別し、あなたのお名前を確認してから移植します。

15. この研究の結果が公表される場合もプライバシーは守られること

この臨床研究に参加された場合、この臨床研究の結果を国（厚生労働省）へ提出する資料として使用したり、医学会・医学雑誌に公表することがあります。しかし、いずれの場合においても、あなたのお名前など個人を特定する内容はわからないようになっています。

だきます。

- 5) 滑膜幹細胞は、胎児に対する安全性は確立していません。女性の患者さんは臨床研究期間中は適切な避妊をしてください。治験製品移植前に妊娠が判明した場合、臨床研究は中止となります。特定細胞加工物移植後に妊娠が判明した場合は、可能な範囲で移植後の規定の検査・評価に協力いただけますようお願いいたします。

20. この研究の責任医師 相談窓口の連絡先

責任医師

整形外科：関矢一郎 職名：教授

担当医師

整形外科

連絡先

相談窓口（平日 8：30～17：00）

臨床試験管理センター

連絡先：03-5803-5612

<休日・夜間連絡先>

TEL：03-3813-6111（代表）にご連絡いただき、医学部附属病院
整形外科当直医につなぐよう、お伝えください。整形外科当直医が対
応させていただいたうえで、必要に応じて責任医師（関矢）に連絡い
たします。

《例：用語集》

ページ	用語	説明
表紙	滑膜	滑膜（かつまく）とは、関節を包む膜のことで、関節液を分泌することにより、関節をスムーズに動かしたり、関節にある関節軟骨と呼ばれる部位に栄養を与えたりする役割があります。
表紙	幹細胞	体のなかにあって、体をつくる様々な細胞を作り出す能力（分化能）と、自分とまったく同じ能力を持った細胞に分裂することができる能力（自己複製能）を持った細胞。再生医療は「幹細胞」の性質を利用して、細胞そのものを薬としてケガや病気を治そうとする新しい治療法です。
P1	臨床研究審査委員会	国が定めた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、医師に加え法律家などの医療以外の方や当院と利害関係のない方も参加する委員会です。この臨床研究が始まる前に、本当に臨床研究を行っても良いか、臨床研究の計画の安全性、倫理性、科学性など、さまざまな面から厳密に審査します。また、重い副作用が出た場合なども、治験を続けてもいいのかどうかについて審査します。
P1	特定認定再生医療等委員会	再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成二十五年法律第八十五号）施行に伴い、再生医療等を提供しようとする者は再生医療等提供計画について、あらかじめ厚生労働省の認定を受けた認定再生医療等委員会の意見書を添えて厚生労働大臣に提出してから実施することになりました。この委員会には、再生医療等提供計画の安全性、科学的妥当性、倫理性などを法に照らして厳密に審査します。
P7	細胞加工物	細胞に培養その他の加工を施した物。本臨床研究に用いられる細胞加工物は、法律上の分類で「特定細胞加工物」とよばれます。
P8	有害事象	特定細胞加工物との因果関係がはっきりしないものを含

		め、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、 症状、または病気のこと。
--	--	---

P10	BUN	尿素窒素 (Blood urea nitrogen)。からだの中の老廃物 で腎臓の機能をみるときに用いられます。
P10	ALT	[L-alanine (2-oxoglutarate) aminotransferase (アラ ニンアミノトランスフェラーゼ)、Glutamic Pyruvic Transaminase (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミ ナーゼ) の略]肝臓の働きを示す酵素
P10	AST	[L-aspartate (2-oxaloglutarate) aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、Glutamic Oxaloacetic Transaminase (グルタミン酸オキサロ酢 酸トランスアミナーゼ) の略]肝臓の働きを示す酵素
P10	ALP	[Alkaline Phosphatase (アルカリホスファターゼ) の 略] 肝臓の働きを示す酵素
P10	CRP	C-反応性蛋白 (C-reactive protein)。体内に炎症反応 などが起きているときに上昇します。
P12	関節水腫	関節内にある「関節液 (滑液)」の量が異常に増えてたま ってしまう病状、いわゆる“膝に水がたまる”状態のことを 関節水腫といいます。
P12	副作用	有害事象のうち、少なくとも合理的な可能性が有り、当 該製品との因果関係が否定できないもの
P18	利益相反委員会	研究者個人や大学が企業や他の研究機関などと連携して 臨床研究を行う際に、その研究活動に伴って得る利益 (研究費 未公開株式など)と、研究者個人や大学の社 会的責務の相反する状況について問題がないかを審査す る委員会

研究対象者用

同意書

私は、臨床研究「変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射」について、以下の内容について説明を受け、十分に理解した上で、自らの自由意思により、本臨床研究に参加することに同意します。

説明を受け理解した項目の口の中に、ご自分でチェック（レ印）をつけてください。

（説明事項）

- 1. はじめに
- 2. この研究の目的
- 3. この研究に至った経緯および背景
- 4. この研究の方法
- 5. この研究への参加予定期間
- 6. この研究へ参加する予定人数
- 7. この治療によって予測される利益と不利益について
- 8. この研究に参加されない場合の他の治療方法について
- 9. 健康被害が起きた場合の補償と治療について
- 10. この研究への参加は自由意思であること
- 11. 同意はいつでも撤回できること
- 12. この研究に関する新たな情報の提供について
- 13. この研究への参加を中止させていただく場合の条件
- 14. 個人情報の保護について
- 15. この研究の結果が公表される場合もプライバシーは守られること
- 16. 研究のために医療記録を閲覧することについて
- 17. この研究へ参加していただく場合の費用負担について
- 18. この研究に関連して起こりうる利害の衝突に関して
- 19. この研究中に守っていただくこと
- 20. この研究の責任医師 相談窓口の連絡先

同意日：平成 年 月 日

研究対象者住所： _____

研究対象者署名： _____

説明日：平成 年 月 日

説明医師署名： _____

医師用

同意書

私は、臨床研究「変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射」について、以下の内容について説明を受け、十分に理解した上で、自らの自由意思により、本臨床研究に参加することに同意します。

説明を受け理解した項目の口の中に、ご自分でチェック（レ印）をつけてください。

（説明事項）

- 1. はじめに
- 2. この研究の目的
- 3. この研究に至った経緯および背景
- 4. この研究の方法
- 5. この研究への参加予定期間
- 6. この研究へ参加する予定人数
- 7. この治療によって予測される利益と不利益について
- 8. この研究に参加されない場合の他の治療方法について
- 9. 健康被害が起きた場合の補償と治療について
- 10. この研究への参加は自由意思であること
- 11. 同意はいつでも撤回できること
- 12. この研究に関する新たな情報の提供について
- 13. この研究への参加を中止させていただく場合の条件
- 14. 個人情報の保護について
- 15. この研究の結果が公表される場合もプライバシーは守られること
- 16. 研究のために医療記録を閲覧することについて
- 17. この研究へ参加していただく場合の費用負担について
- 18. この研究に関連して起こりうる利害の衝突に関して
- 19. この研究中に守っていただくこと
- 20. この研究の責任医師 相談窓口の連絡先

同意日：平成 年 月 日

研究対象者住所： _____

研究対象者署名： _____

説明日：平成 年 月 日

説明医師署名： _____

研究責任医師 整形外科
教授 関矢 一郎 殿

同意撤回書

私は、臨床研究「変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射」への参加を同意しましたが、同意を撤回します。
今後、私の医療情報を本臨床研究のために使用しないようにお願いします。

同意撤回日：平成 年 月 日

研究対象者住所： _____

研究対象者署名： _____

医師確認日：平成 年 月 日

確認医師署名： _____