

説明文書
(患者さんへ)

じ か ばいようなんこつさいぼう
「自家培養軟骨細胞 (ACP) を用いた移植による

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
低侵襲膝関節軟骨再生治療の臨床研究」

実施責任者：中田 研
提供機関名：大阪大学医学部附属病院

目次

1. はじめに.....	3
2. 自家培養軟骨細胞による軟骨再生治療について.....	5
3. この臨床研究の目的.....	6
4. この臨床研究の意義.....	6
5. この臨床研究の方法.....	6
6. この臨床研究に参加することで考えられる利益と危険・不利益.....	19
7. 他の治療法について.....	23
8. この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について.....	25
9. 同意撤回後の自家培養軟骨細胞について.....	25
10. 個人情報の保護.....	25
11. 臨床研究結果の開示・公表.....	26
12. この臨床研究の費用について.....	26
13. この臨床研究の資金源と利益相反について.....	26
14. 健康被害が発生した場合の補償について.....	27
15. 試料・記録の保管及び廃棄の方法について.....	27
16. この臨床研究に関する情報公開の方法.....	28
17. この臨床研究に関する資料等の入手または閲覧について.....	28
18. この臨床研究から生じる知的財産権等について.....	28
19. 臨床研究期間終了後の対応.....	28
20. 参加に伴い守っていただきたい事項.....	28
21. 問い合わせ先.....	30

1. はじめに

この説明文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している再生医療等^{*}を用いる臨床研究「自家培養軟骨細胞（ACP）を用いた移植による低侵襲膝関節軟骨再生治療の臨床研究」について説明したものです。

大阪大学医学部附属病院では、最新の治療を提供するとともに、病気に対する新しい治療法の研究・開発に努めています。研究・開発している新しい治療法が安全で有効なものかを確認するために行われるのが「臨床研究」です。

※ 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) この臨床研究は、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) この臨床研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。したがっていつでも（臨床研究の途中でであっても）この臨床研究への参加を断ることができます。
- 3) この臨床研究に参加することによって、必ずしも個人的な利益が得られないかもしれませんが、しかし、あなたのご理解とご協力により、同じ疾患を抱えている人々やこれからの新しい医療に役立つ情報が得られることが期待できます。
- 4) この臨床研究に参加されなくても、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。

この臨床研究の目的、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臨床研究へ参加するかどうかを決めてください。なお、わかりにくい言葉や、この臨床研究についての疑問・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。

とくていにんていきいせいりょうとういいかい
〈特定認定再生医療等委員会について〉

この臨床研究は、国の定めた法律（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）に従って設置されている、大阪大学の第一特定認定再生医療等委員会（委員会）で、計画が科学的に妥当であるか、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて審査を受けています。委員会は、医師、医師以外の委員及び委員会の設置者と利害関係のない委員等により構成されています。委員会で審査を受けた後、厚生労働大臣に提出しています。

名 称：大阪大学 第一特定認定再生医療等委員会
設置者：大阪大学 総長
所在地：大阪府吹田市山田丘 2 番 2 号

第一特定認定再生医療等委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学 認定再生医療等委員会のインターネットホームページで公表しております。

大阪大学 認定再生医療等委員会
<http://www.dmi.med.osaka-u.ac.jp/nintei/index.html>

〈この臨床研究の治療を提供する施設の管理者について〉

この臨床研究の治療を提供する施設の管理者は、大阪大学医学部附属病院の病院長、木村 正です。

2. 自家培養軟骨細胞による軟骨再生治療について

2.1 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、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、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、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」などの骨髄刺激療法（軟骨の下の骨に穴をあけ、骨の中に存在する骨髄細胞を導入し、軟骨の再生を促す治療法）、あるいは、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されています。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。今回の臨床研究で行う自家軟骨細胞移植は、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 自家培養軟骨細胞移植の治療について

自家培養軟骨細胞は、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 [] 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。 []

は、この臨床研究に参加いただくために必要な条件と参加できない条件について説明します。参加できない条件に当てはまる方はこの臨床研究には参加することはできませんので、ご了承ください。

1) 参加できる条件

- ① 膝関節の疼痛の症状を有し、保存療法や薬物治療に対し疼痛の改善が十分な患者さま
- 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) 軟骨の欠損の深さが軟骨の厚みの 50%以上となっているまたは直径 1.5cm 以上の亀裂が軟骨の下の骨まで達している（ICRS 分類：Ⅲ、Ⅳ または Outerbridge-Brittberg 分類 Ⅲ、Ⅳ）患者さま
 - (イ) 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*が 2 cm² 以上 9 cm² 以下である患者さま（*軟骨欠損面積=長径×短径）
 - (ウ) 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（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臨床試験参加に同意し、同意書にご署名をいただいた患者さま

2) 参加できない条件

- ① 立位屈曲荷重下レントゲン撮影（ローゼンバーグ撮影）にて関節の間の空間が狭くなっている K-L 分類 II 度以上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と関連する炎症性関節炎の患者さま
- 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 治療に適していない関節アライメントの異常がある患者さま
- ⑥ 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のある患者さま
- ⑦ ゲンタマイシンに対して過敏症のある患者さま
- ⑧ 妊娠中または授乳中の女性、並びに臨床研究期間中に避妊をおこなえない女性および男性。52 週（Visit 7）の評価時まで避妊をしていただきます。

- ⑨ 悪性腫瘍を合併している患者さま
- ⑩ 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
- ⑪ 糖尿病の患者さま（ただし、インスリン療法を必要とせず、血糖値が治療でコントロールされていて、糖尿病に関する合併症を発症していない患者さまは、担当医師が臨床研究に参加することができると判断した場合に参加することができます）
- ⑫ 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
- ⑬ スクリーニング検査で、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体並びに梅毒血清反応のうち、少なくともひとつが陽性の患者さま
- ⑭ スクリーニング検査の前 2 週間以内に副腎皮質ステロイドによる治療を受けた患者さま、関節痛治療剤（コンドロイチン、ヒアルロン酸などの関節注射）の治療を受けた患者さま
- ⑮ 重篤^{じゅうとく}な心疾患、肝疾患、腎疾患の患者さま
- ⑯ 担当医師が、臨床研究に参加するのは不適格と判断した患者さま

5.2 臨床研究の流れ

臨床研究の流れを図 1 に示します。

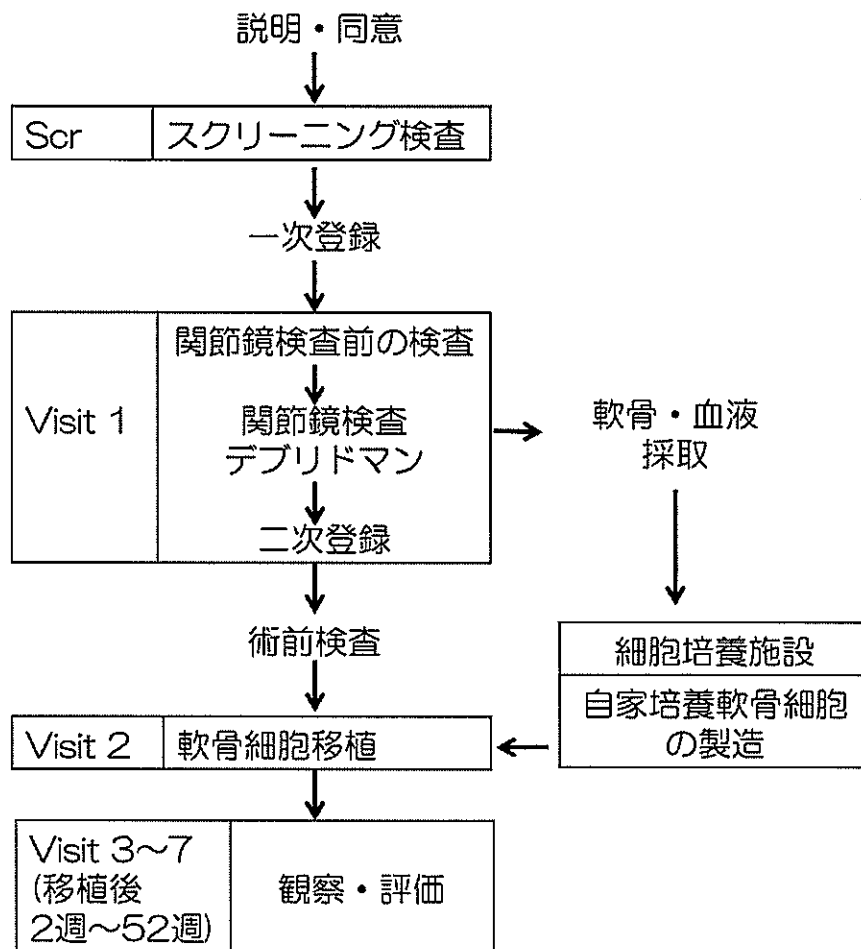


図 1 臨床研究の流れ

1) 説明・同意

臨床研究に参加し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) スクリーニング検査

臨床研究参加の同意をいただいた後、臨床研究に参加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、臨床研究に参加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。

3) 関節鏡検査・デブリドマン・軟骨採取

2) のスクリーニング検査で、臨床研究の参加が可能と判断（一次登録）された方は、病院の規定にしたがった方法で、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。

関節鏡検査の結果から臨床研究に参加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。

なお、関節鏡検査に先立って、検査を受けていただきます。(詳しくは 14 ページの表 1 のスケジュール表を見てください)

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。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、臨床研究実施に適していると医師が判断した場合、その場であなたが臨床研究に参加できることが決まります(2次登録)。

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 [] かきとらせていただきます。また、同時に 3 mL の採血をいたします。この血液は感染症の確認を目的とした検査に用いられ、適切な方法で移植後 1 年間以上保存されます。

医師があなたの軟骨組織を採取する際に、自家培養軟骨細胞の製造事業者であるオリンパス RMS 株式会社の職員が立ち会いを行う場合があります。立会いの目的は、軟骨組織の採取キットの使用状況の確認、および、安全でより適正に使用するために適宜医師を補助することです。

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、この臨床研究に参加することはできません。

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。また、担当医師の判断により適切な日数の入院(3日程度)が必要となります。

採取された軟骨組織は細胞培養センターに運ばれ、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が製造されます。

4) 自家培養軟骨細胞移植手術

(1) 移植前検査

あなたの軟骨を採取してから、 [] 自家培養軟骨細胞が製造され、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て、指定された日に入院していただき

ます。(術後 3 週間程度以上の入院の予定です)。

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 14 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、スクリーニング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(臨床研究に参加できない)と判断される場合もあるのでご注意ください。

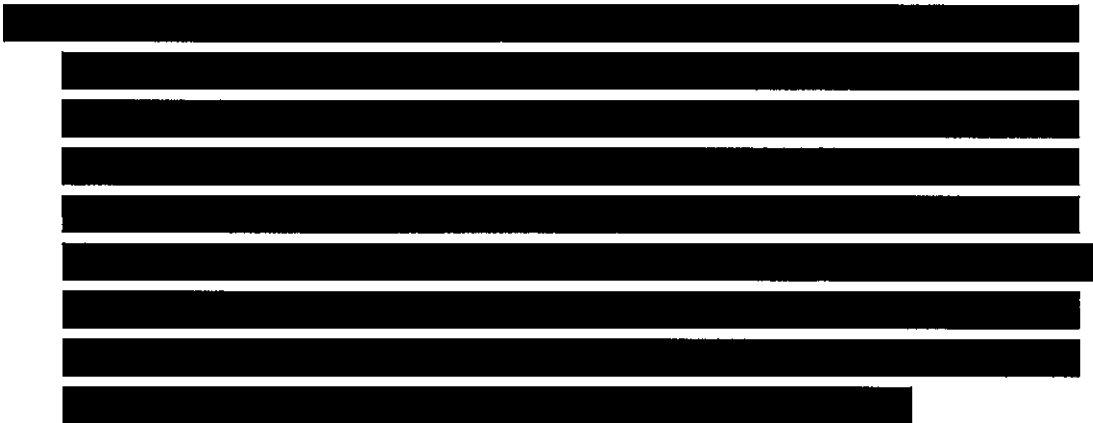
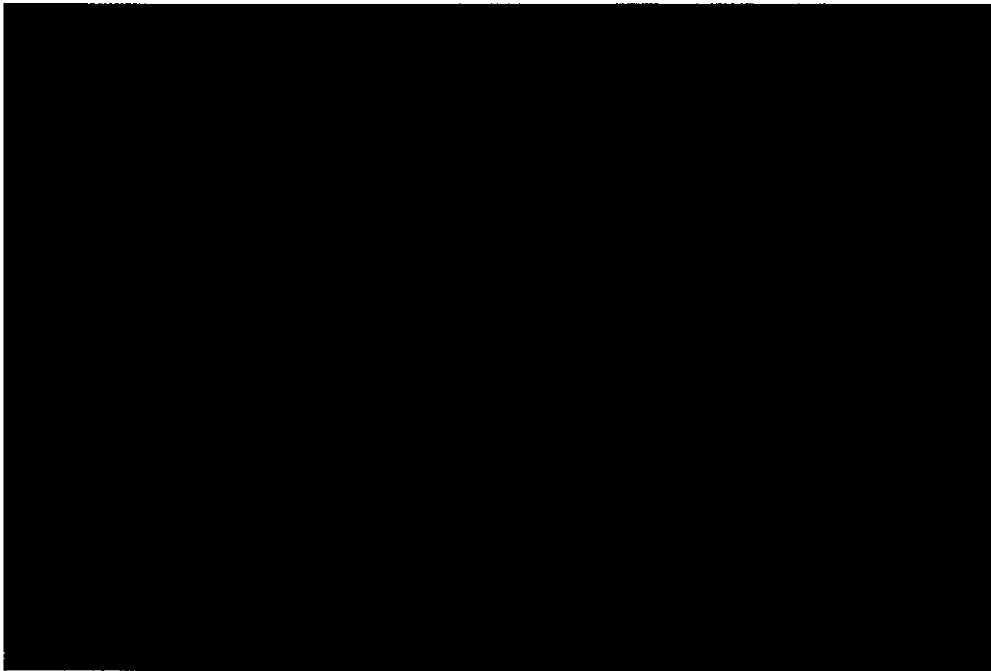
あなたが、移植をやめたいというときは、担当医師にあなたの意思をお伝えください。あなたの臨床研究参加に関する同意はいつでも撤回^{てっかい}することができ、それに対して不利益を受けることはありません。その場合は、培養されたあなたの細胞は、細胞培養センターに返送し、適切に廃棄いたします。

(2) 自家培養軟骨細胞移植手術

移植手術は関節鏡を使っておこないますが、軟骨欠損部位などの問題で、関節鏡での移植が難しいと担当医師が判断した場合は、切開手術に切り替える場合もあります。切開手術は関節を数 cm 切開しておこないます。

移植手術の際にも、自家培養軟骨細胞キットの使用状況の確認と、安全でより適正に使用するために適宜医師を補助することを目的として、自家培養軟骨細胞の製造事業者であるオリンパス RMS 株式会社の職員が立ち会いを行う場合があります。

[Redacted text block]



5) 術後

(1) リハビリテーション

関節鏡検査（Visit 1、軟骨採取日）の翌日から移植日（Visit 2）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。軟骨細胞移植日（Visit 2）の翌日から術後 13 週（Visit 4）までは、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



② 膝の関節可動域エクササイズ

(2) 観察・検査のための来院

軟骨細胞移植の日を 0 週 (Visit 2) として、規定日に来院していただき担当医師が様々な検査を実施します。Visit (ビジット) 番号とは、患者さまの来院を特定する番号または記号のことで、それぞれの番号または記号に従って、検査の内容などが決められています。主な検査は、KOOS などのアンケート調査、問診、血液検査、X 線検査、MRI 検査などです。(詳しくは 14 ページの表 1 のスケジュール表を見てください)

52 週後 (Visit 7) には、治療した軟骨欠損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います。この検査は病院の規定の方法でおこないますので入院が必要になる場合があります。なお、52 週後 (Visit 7) におこなう関節鏡検査の時に、再生した軟骨の状態を調べるために、再生軟骨組織を検査 (組織生検) させていただきます。

5.3 スケジュール

臨床研究期間中は、次ページのスケジュール表 (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。

【注釈】

- 1) 適格性の確認：この臨床研究に参加していただけるかどうか、患者さまの状態を確認することです。この臨床研究では、「スクリーニング検査」と「Visit 1 の関節鏡検査」で確認します。
- 2) 妊娠の可能性のある女性に限ります。
- 3) スクリーニング検査から 4 週間以内に関節鏡検査を実施する場合、スクリーニング時の検査値を使用することが可能です。
- 4) 副作用・不具合：副作用とは、自己培養軟骨細胞の移植により現れる、その目的とは異なる作用のことです。不具合とは自己培養軟骨細胞が目的通りにうまく働かないことや壊れていることを意味します。
- 5) 同意取得前、12 週以内の通常診療内で撮像された画像を使用することが可能です。

各検査項目の説明：

【背景調査】患者さまの以下の項目などについて、調査します。

- 1) 性別、生年月日、身長、体重、BMI
- 2) 合併症、既往歴、アレルギーの有無
- 3) 対象膝の細菌・真菌・ウイルスなどの感染症
- 4) 妊娠および授乳について（女性のみ）、臨床研究期間中の自らおよび性的伴侶の妊娠の希望について（男性・女性とも）
- 5) 本治療に関連する既治療法

【バイタルサイン測定】

血圧、脈拍数、体温について測定します。

【アンケート調査】

以下 1)～5)のアンケート用紙を来院時にお渡ししますので、その場でご回答ください。回答に必要な時間の目安は 20 分程度です。痛み、腫れやこわばりなどの症状、日常の生活動作の状態、スポーツやリクレーションをする時の状態、生活の質に与える影響、などに関する調査用紙です。書き方はそのつどお教えいたします。KOOS については、Visit 1 以降 Visit 7（52 週後）までの期間、来院時以外にも、来院する月を除いて、毎月 1 回、ご自宅でアンケートに答えていただきます。ご自宅での KOOS のアンケートは患者日誌につけていただきます。

- 1) KOOS

- 2) IKDC Score
- 3) Lysholm Score
- 4) Tegner Score
- 5) Marx Scale

【関節鏡検査】

関節鏡を対象膝関節の関節腔内に差し込んで検査します。全身麻酔、腰椎麻酔、または膝関節の局所麻酔でおこないます。

【X線検査、MRI 検査】

対象膝の X 線検査と MRI 検査を実施します。

同意取得前 12 週以内の通常の診療時に MRI 検査を受けており、この臨床研究に活用できる場合、スクリーニング検査の MRI 検査の代わりにすることが可能です。

【再生軟骨の組織学的検査】

再生した軟骨の状態を病理学的に検査するために、再生した軟骨をその下の骨とともに採取することです。この臨床研究では、52 週 (Visit 7) の関節鏡検査の際に採取します。採取する大きさは、直径約 2 mm、深さは 5 mm 程度で、少し太い針のような器具で採取します。

【日常生活活動度評価】

歩数や、スポーツなどの活動強度や活動時間を、ウェアラブルデバイスを装着して測定します。測定は患者さんの状態に合わせて可能な時期に実施いたします。

【膝の機能評価】

片足ドロップジャンプテスト（低い台の上から片足でジャンプして着地をするテスト）を行って、膝の機能を調べます。測定は患者さんの状態に合わせて可能な時期に実施いたします。

【臨床検査】

採血、採尿して検査します。採血量はだいたい 15 mL です。

1) 血液学的検査

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

2) 血液生化学的検査

糖化ヘモグロビン (HbA1c)、総コレステロール、血中尿素窒素、尿酸、

クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、アミラーゼ、ナトリウム、カリウム、クロル、クレアチンキナーゼ、C 反応性たん白質 (CRP)

3) 尿検査

蛋白定性、糖定性およびウロビリノーゲン

4) 感染症検査

HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体並びに梅毒血清反応

5) 血液凝固機能検査

プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

6) 妊娠検査

尿定性または定量検査、血清学的検査など

ただし、感染症検査は、スクリーニング検査時 (Visit Scr.) および 5 2 週時 (Visit 7)、または臨床研究を中止した時に実施し、妊娠検査は妊娠の可能性のある女性に対して、スクリーニング検査時 (Visit Scr.)・最初の関節鏡検査前 (Visit 1)・手術前 (Visit 2) に実施します。

【バイタルサイン測定】

血圧、脈拍数、体温を測定します。

【12 誘導心電図】

心臓に流れる電流を異なる 12 方向から記録します。

【併用薬および併用療法調査】

使っているくすりや、ほかの治療をおこなっている場合はその内容を調査します。

【リハビリテーションの記録】

Visit 2 から Visit 4 までの期間、実施していただいたリハビリテーションの内容と時間を記録していただきます。記録は患者日誌につけていただきます。

【患者日誌】

臨床研究期間中、患者日誌をつけていただきます。記録していただく内容は、痛み止めなどのくすりの服用記録、リハビリテーションの記録、KOOS のアンケート調査などです。

【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 この臨床研究の実施予定期間と参加予定人数

この研究は、2021年3月まで行われます。登録が可能な期間は、2019年12月までです。

この臨床研究に参加していただく方は、6人を予定しています。

5.5 この臨床研究に参加いただく期間

この臨床研究に参加いただく期間は、同意をいただいてから移植 52 週後までです。

5.6 併用禁止薬及び併用禁止療法

臨床研究中、培養細胞を移植し、その細胞生着効果を損なわないため、また自家培養軟骨細胞の効果と安全性を適正に評価するために、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。

【同意取得日から52週評価日（Visit 7）まで使用が禁止されているくすり】

- 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 関節痛治療剤：コンドロイチン・ヒアルロン酸などの関節注射剤

【スクリーニング日から52週評価日（Visit 7）まで使用が禁止されているくすり】

- ① インスリン

【スクリーニング日から26週（Visit 5）まで使用が禁止されているくすり】

- ① 凝固促進剤（レプチラーゼ）
- ② 抗線溶剤（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。）

【関節鏡検査 (Visit 1)、自家培養軟骨細胞移植日 (Visit 2)、13 週 (Visit 4)、26 週 (Visit 5)、39 週 (Visit 6)、52 週 (Visit 7) それぞれの評価前 14 日間、使用が禁止されているくすり (評価日を 0 日とする)】

- ① オピオイド系の鎮痛剤

【全臨床研究期間を通して禁止されている治療法】

- ① 対象膝への特定の療法 (例：靭帯の再再建術、高位脛骨骨切り術等)

5.7 臨床研究を中止する場合について

研究参加に同意をいただいた後でも、以下のような場合に研究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、中止時に検査を行います。

- ① あなたが臨床研究への参加をやめたいと思われた場合
- ② 臨床研究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、臨床研究を継続しない方がよいと判断した場合
- ③ 臨床研究開始後の検査などで、あなたがこの臨床研究に参加していただくための基準に当てはまっていなかった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、臨床研究のスケジュール通り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、臨床研究を中止・中断する場合
- ⑦ その他何らかの理由により、臨床研究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. この臨床研究に参加す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、自家培養細胞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、それらがもとになって起こる症状）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、この臨床研究における治療には、細胞培養期間や入院期間等が必要です。詳細は「2）治療期間」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、口または鼻から気管^{きかん}に管を通して人工呼吸します（気管挿管^{そつかん}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】

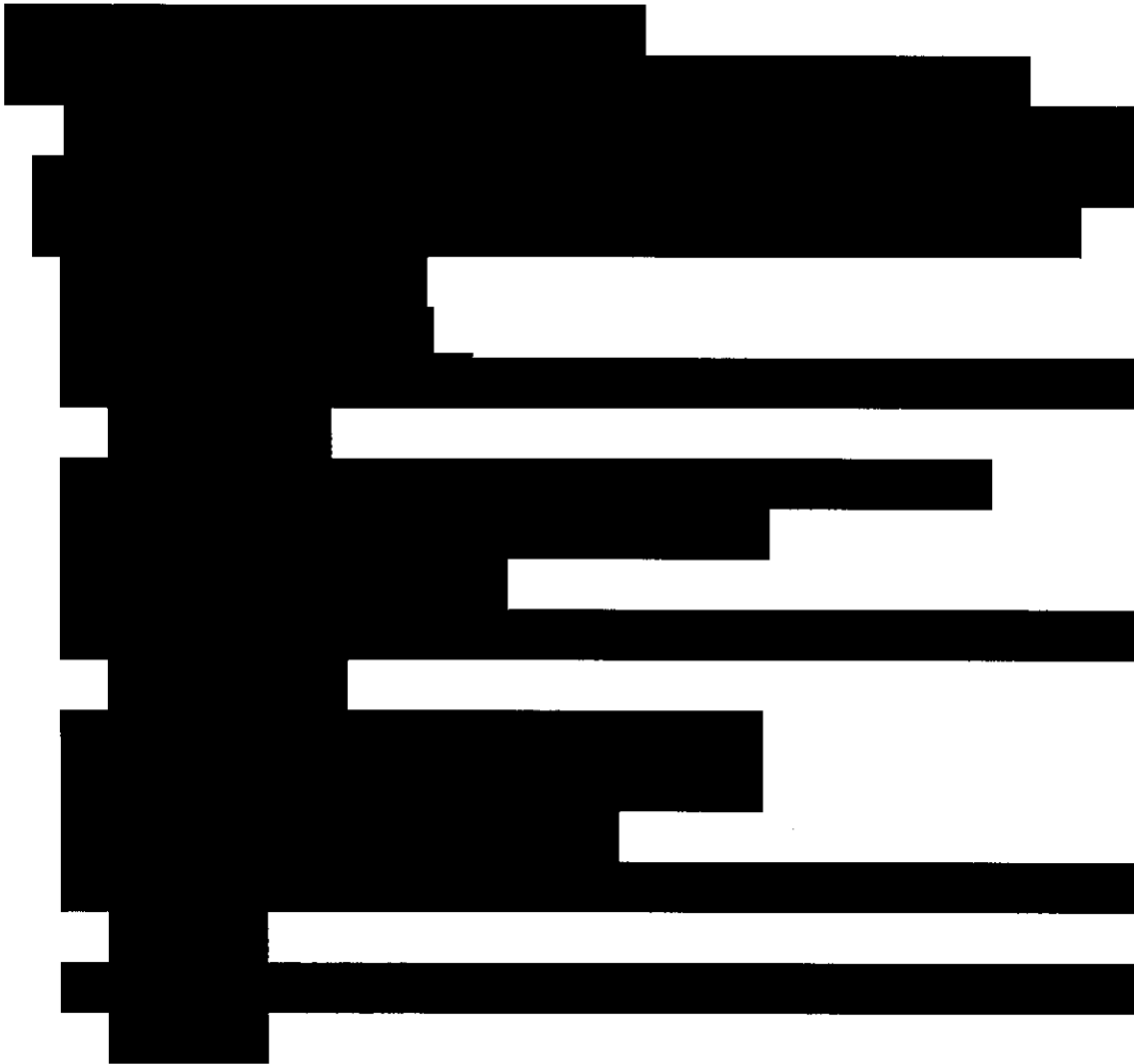
可能性は低いものの、以下のような合併症を起こすことがあります。

- 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^{えんしょう}、腫れ（腫脹^{しゅちやう}）、出血（血腫^{けっしゆ}）、瘢痕^{はんこん}（傷の後が残ること）
- ③ 関節内の感染

【軟骨組織生検の合併症】

以下のような合併症を起こすことがあります。

- ① 生検部位にあざや不快感
- ② 骨折
- ③ 生検部位からの出血
- ④ 生検部位の感染
- ⑤ 皮膚の神経の損傷によるしびれ



(2)「フィブリン糊」の調査結果から予測されるもの

フィブリン糊の市販後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) 自家培養軟骨細胞の原材料や製造方法、または同様な製品の報告などから予測されるもの

- ① 滑膜 (関節の内面を覆っている組織です) の異常
- ② 培養細胞の生着不全 (細胞が目的の部位で軟骨にならないこと)

- ④ 併用薬剤 (臨床研究期間中に使用するくすり) による体調不良および副作用
- ⑤ 細菌、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
- ⑥ 自家培養軟骨細胞の不具合 (移植がうまくできない、充てん物質の不足、移植物調製器具などの不具合、包装資材の破損、など)

自家培養軟骨細胞は生きていますので、製造されてから [] 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 (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自家培養軟骨細胞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。

自家培養軟骨細胞の製造に際しては、ウシ由来の血清を使用します。ウシ由来の血清は牛海綿状脳症 (BSE) が発生していない国において、日本の規制 (生物由来原料基準といいます) 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。



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が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、もしこの臨床研究中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

本臨床研究では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になります。

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^{ほぞんりょうほう}保存療法(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、⑤自家培養軟骨細胞移植術、とよばれるものがあります。それぞれの長所と短所を表 2. に示します。この臨床研究に参加される患者さまは「自家培養軟骨細胞移植術(⑤)」を受けることになります。

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 ^{たいしょう} 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、そこから出血する場合がある。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	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使われています。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、今回の臨床研究で行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、この臨床研究に参加されない場合には、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となります。

8. この臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの判断において決めてください。参加を拒否されても、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臨床研究に参加していただきます。なお、あなたが 16 歳以上 20 歳未満の場合は、あなた本人と代諾者の同意をいただきます。

また、この臨床研究の実施中に、新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究への参加が始まったあとでも、あなたが同意の撤回をしたい時（臨床研究の参加を中止したい、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、適切な治療を行います。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について

手術後に同意を撤回された場合、移植された自家培養軟骨細胞は取り出すことはできません。移植前の自家培養軟骨細胞につきましては、同意撤回後速やかに廃棄します。

10. 個人情報の保護

臨床研究の結果は、今後新しい治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元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、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結

果について確認するために、この臨床研究に関係する外部の人などが、あなたのカルテ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が外部に漏れる心配はありません。

この臨床研究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. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、研究結果（効果と危険や不利益）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの臨床研究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、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、臨床研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、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. この臨床研究の費用について

この臨床研究の費用は、大阪大学医学部附属病院が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費、^{さかく}差額ベッド代、^{きゅうぎょうほしゅう}休業補償や^{しきゅう}謝礼金などの支給はありません。

13. この臨床研究の資金源と利益相反について

臨床研究を行うときに、その研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視したりするのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます。）

この臨床研究は、オリンパス RMS 株式会社から臨床研究の実施に必要な資金と研究に用いられる自家培養軟骨細胞等の無償提供を受けて行われます。臨床研究のチームメンバーが個人的に利益を受けることはなく、この臨床研究の

実施や報告にあたり、個人や組織の利益のために公正な判断を曲げるようなことは一切ありません。

この臨床研究に係る利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受けており、本研究は、その審査結果に基づき利益相反を適切に管理した上で実施いたします。

14. 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。

臨床研究は慎重に進めていきますが、もしもこの臨床研究に参加している間に、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行い、適切に対処いたします。その際の医療費は、患者さんが加入している健康保険を使用していただき、通常の診療と同様に一部患者さんにもご負担していただくこととなります。

なお、入院を要する程度以上の未知の健康被害（6.2 考えられる危険・不利益に挙がっていない健康被害）を治療した場合は、その治療にかかった医療費のうち健康保険等からの給付を除く自己負担分、及び医療手当（交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費）について補償を受けることができます。入院を要する程度以上の既知の健康被害を当院で治療した場合は、その治療にかかった医療費のうち健康保険等からの給付を除く自己負担分について補償を受けることができます。

また、万が一、副作用などの健康被害の結果として死亡または高度な障害が残った場合は、補償金の支払いを受けることができます。ただし、患者さんの故意または重大な過失により発生した場合はこの限りではありません。

差額ベッド代や休業補償などの支給はありませんので、あらかじめご承知ください。

詳しくは別添の「臨床研究における健康被害補償の概要」をご覧ください。

15. 試料・記録の保管及び廃棄の方法について

今回の臨床研究で採取したあなたの血液の一部は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、移植後 1 年間以上は大阪大学医学部附属病院の保存施設に保存されます。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て、個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報

が漏れることはありませんし、お名前と試料の対照表は、鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

また、記録については、臨床研究を中止又は終了し総括報告書を提出した日から少なくとも 10 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。

16. この臨床研究に関する情報公開の方法

この臨床研究の詳細については、以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

17. この臨床研究に関する資料等の入手または閲覧について

あなたが希望される場合は、他の方の個人情報やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲で研究計画書やその他の資料をご覧になることができます。お気軽に担当医師までご連絡ください。

18. この臨床研究から生じる知的財産権等について

この臨床研究の成果として生じる知的財産権等（当該細胞を用いる再生医療に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益等）は、臨床研究に参加された患者さんではなく、大阪大学に属して臨床研究を行う者に帰属します。

19. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用等が起こっていないか及び有効性について観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡ください。他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の臨床研究とは関係のない病気で受診したとしてもこの臨床研究を大阪大学医学部附属病院で受けたことをその病院の主治医にお伝えください。

20. 参加に伴い守っていただきたい事項

臨床研究期間中は、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^{じゅんしゆ}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) 別の病院や医師による診察を受ける場合
別の病院への通院または他の医師の治療を受けなければならない場合は、この臨床研究に参加していることをその医師に連絡する必要がありますので、担当医師などに必ず事前に連絡してください。研究参加カード（患者さまが他の病院等を利用する時に必要な研究に関する情報を記載したもの）をお渡しいたしますので、他の医師にご提示ください。
- (4) くすりの使用
臨床研究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。使用したくすりについては、患者日誌に記載をお願いします。
- (5) 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、女性も男性も自家培養軟骨細胞の移植から 5 2 週評価時（Visit 7）までは、二重のバリア法（コンドームおよびペッサリー、コンドームおよび殺精子ゼリー、殺精子剤またはフィルム、ペッサリーおよび殺精子ゼリー、殺精子剤またはフィルム）または子宮内避妊用具などを使用するなど、必ず適切な避妊を実施いただくよう医師の指導を受けてください。
- (6) 患者日誌の記入
患者さまお一人お一人に患者日誌をお配りします。臨床研究期間中に悪化したり新たに現れた症状や、KOOS アンケート調査（1 か月に 1 回）、使用したくすり等を記入し、毎回来院時にご持参ください。記入の仕方は、臨床研究参加の同意をいただいたときにご説明いたしますが、わからないことは担当医師、看護師にお問い合わせください。

その他、臨床研究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。

21. 問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

再生医療等提供機関 名称：大阪大学医学部附属病院
所在地：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-
15

実施診療科 器官制御外科学（整形外科）
健康スポーツ科学講座スポーツ医学

研究責任医師 氏名 中田 研

担当医師 _____

連絡先電話番号 _____ <平日 8:30～17:00>
(時間外緊急連絡先) _____

相談窓口 担当コーディネーター 氏名 _____

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

同 意 書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究課題名：自家培養軟骨細胞（ACP）を用いた移植による低侵襲膝関節軟骨再生治療の臨床研究

私は、上記課題名における臨床研究に参加するにあたり、担当医から説明文書および口頭にて十分な説明を受け、内容を理解したうえで、私の自由意思により、この臨床研究に参加することに同意します。

同意日 ： 西暦 年 月 日

本人署名 ： _____

代諾者署名（続柄）： _____（ ）

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

説明日 ： 西暦 年 月 日

担当医署名 ： _____

補助説明者署名 ： _____

同意確認日： 西暦 年 月 日

担当医署名 ： _____

同 意 撤 回 書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究課題名 : 自家培養軟骨細胞 (ACP) を用いた移植による低侵襲膝関節軟骨再生治療の臨床研究

私は、上記研究課題名における臨床研究に参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この臨床研究参加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 : _____

代諾者署名 (続柄) : _____ ()

私は担当医として、今回の臨床研究について、同意が撤回されたことを認めます。

署名日 : 西暦 年 月 日

担当医署名 : _____