

関節の軟骨全層欠損部位への自家培養軟骨移植術 に関する説明・同意文書

はじめに

この説明・同意文書は、〈関節の軟骨全層欠損部位への自家培養軟骨移植術〉（以下「本治療」とします。）の内容や対象となるあなたの利益、権利及びその他の必要な事項を説明しています。

この説明・同意文書をお読みになり、そして担当医からの説明を聞かれた後、十分に考えてから、ご自身の自由な意思で本治療を受けるかどうかを決めてください。

たとえ同意されなくても、それを理由に今後の治療に不利益になることは全くありません。また、本治療を受けることに同意した後であっても、原則として自家培養軟骨の製造が開始されるまでの間、いつでも本治療の研究の参加を取り消すことができます。たとえ同意を取り消されても、それを理由に今後の治療に不利益になることは全くありません。

これから説明する内容について、分かりにくい点があれば、どんなことでも遠慮なくご質問ください。

1. 本治療の実施体制などについて

本邦において、再生医療は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（以下「法律」とします。）にもとづき、医師の責任のもと計画・実施される必要があります。

本治療に関する計画も、医療法人鉄蕉会 亀田総合病院（以下「当院」とします。）において行われるものとして、法律にもとづいて厚生労働省に認定された「認定再生医療等委員会」での審査を経て、厚生労働大臣へ提出されています。

当院における本治療の体制

本治療を提供する医療機関(当院)の名称	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院*
医療機関(当院)の管理者	院長 亀田俊明
組織採取及び移植を行う医師	スポーツ医学科 加藤 有紀(実施責任者) 大内 洋 山田 慎 服部 惣一 高澤 修三 岡田 拓也
本治療の審査等を行う認定再生医療等委員会	蒲郡市民病院特定認定再生医療等委員会**

* 本治療に関する当院への苦情及びお問い合わせについては、当院のカスタマーコンタクトセンター（千葉県鴨川市東町 929 電話番号 04-7092-2211）にお気軽にご連絡ください。

** 本治療の審査等を行う認定再生医療等委員会に対する苦情及びお問い合わせについては、委員会の設置する窓口（電話番号 0533-66-2226）までご連絡ください。

2. 本治療の目的及び内容について

2.1 ジャック®について

正常な関節の表面を覆っている軟骨は、関節の動きを滑らかにしたり、クッションとなって衝撃を和らげたりする役割があります。しかし、交通事故など外から衝撃が加わって軟骨の一部が欠けたり、激しいスポーツなどで関節に繰り返し力が加わって軟骨がその下の骨とともに剥がれてしまったりすることがあります。軟骨組織には血管がなく、軟骨細胞もまばらにしか存在しないため、軟骨が欠けると自然に治癒することは難しいと考えられています。

近年、従来では修復困難であった膝関節・広範囲軟骨欠損に対して自家培養軟骨移植術が行われつつあります。本邦でも、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（以下「J-TEC」とします。）の開発した自家培養軟骨「ジャック®」が平成24年7月27日に再生医療等製品として承認され、平成25年4月1日に保険収載されました。

ジャック®を用いた保険診療は、軟骨欠損面積が4 cm²以上の膝関節の軟骨欠損（外傷性軟骨欠損症、離断性骨軟骨炎）を対象としています。ただし、変形性膝関節症は適応対象に含まれていません。現時点で、ジャック®を用いた保険診療は既に日本中で1,000例以上行われています。

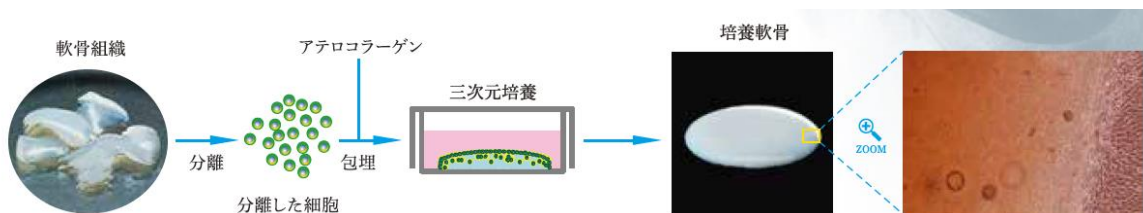


図1) 培養軟骨の製造法の概略

図2) 培養軟骨中の軟骨細胞
(位相差顕微鏡像100倍率)

患者自身の軟骨から取り出した軟骨細胞を培養して増やしたのち、懸濁液（液体中に細胞が浮遊しているもの）の状態を細胞を移植する方法（自家培養軟骨細胞移植）は、1994年にスウェーデンのBrittbergらによって軟骨欠損の治療にはじめて使用されました。この技術により、少量の軟骨組織から大量の自家培養軟骨細胞を得ることができるようになりました。Brittbergらの技術を用いた自家培養軟骨細胞製品は、米国では1997年に、欧州では2009年に承認されています。

ただし、この方法は懸濁液の状態を移植するため、移植部位から漏れやすいなどの問題が指摘されていました。一方、越智らは、アテロコラーゲンゲル*内で軟骨細胞を三次元で培養する技術を開発し、1996年に臨床研究を開始しました。その後、この技術を用いて開発され、2012年に承認された自家培養軟骨がジャック®です。

ジャック®は、軟骨欠損部に移植されジャック用コラーゲン膜又は骨膜で覆われますが、アテロコラーゲンに包埋されているため、軟骨細胞が漏出・脱落することなく移植部に留置されます。移植部では、移植された軟骨細胞がⅡ型コラーゲンとプロテオグリカン等の軟骨基質を産生することによって、軟骨組織が形成され修復が進行すると推測されます。

*アテロコラーゲンゲル：アテロコラーゲン（アレルギーや拒否反応を低減させるために、コラーゲンの抗原部位であるテロペプチドを酵素処理で除いたもの）が固まった状態のもの

2.2 ジャック®を用いた本治療の対象について

一方、本治療は、保険診療の対象となっていない軟骨欠損に対してジャック®を移植する自由診療（保険外診療）です。

具体的には、外傷性軟骨欠損、離断性骨軟骨炎、変形性膝関節症などによる関節（膝、肘、手首、くるぶし、肩、股関節）の軟骨欠損を対象とします。

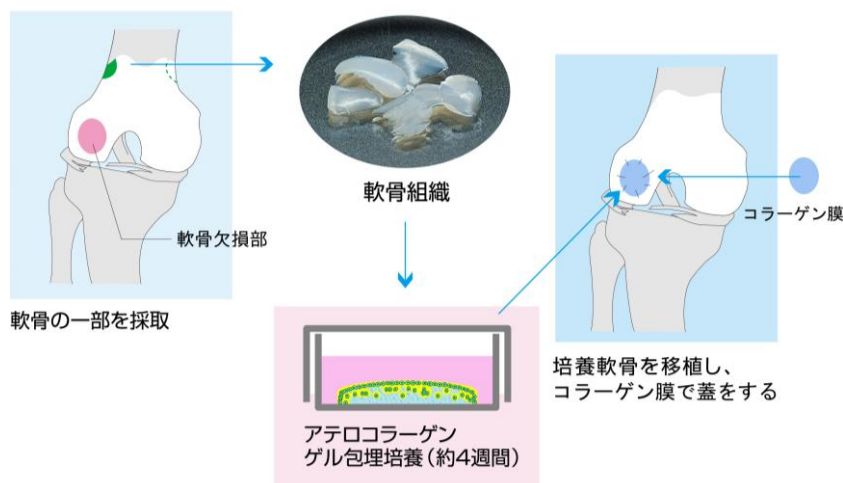
ただし、以下に該当する方には、ジャック®を移植することができません。

- 1) ジャック®の製造には、抗生物質（ゲンタマイシン、アムホテリシン B）が使用されています。これらの抗生物質及びアミノグリコシド系抗生物質に対して過敏症をもつ方、あるいは過敏症の既往歴のある方には移植できません。
- 2) ウシ真皮由来アテロコラーゲンの皮内テストで陽性、又は牛肉アレルギー検査で陽性の方には移植できません。
- 3) ジャック®及びジャック用コラーゲン膜の製造には動物由来の原料（ウシ真皮由来アテロコラーゲン）が使用されています。これらの動物に過敏症をもつ方には移植できません。
- 4) 関節リウマチ、乾癬関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、自己免疫性甲状腺疾患、多発性動脈炎、強皮症、潰瘍性大腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患をもつ方、又はその既往歴のある方には移植できません。
- 6) アナフィラキシー反応の既往歴をもつ方には移植できません。
- 7) アテロコラーゲンに対し過敏症の既往歴をもつ方には移植できません。

2.3 本治療の流れについて

2.3.1 全体

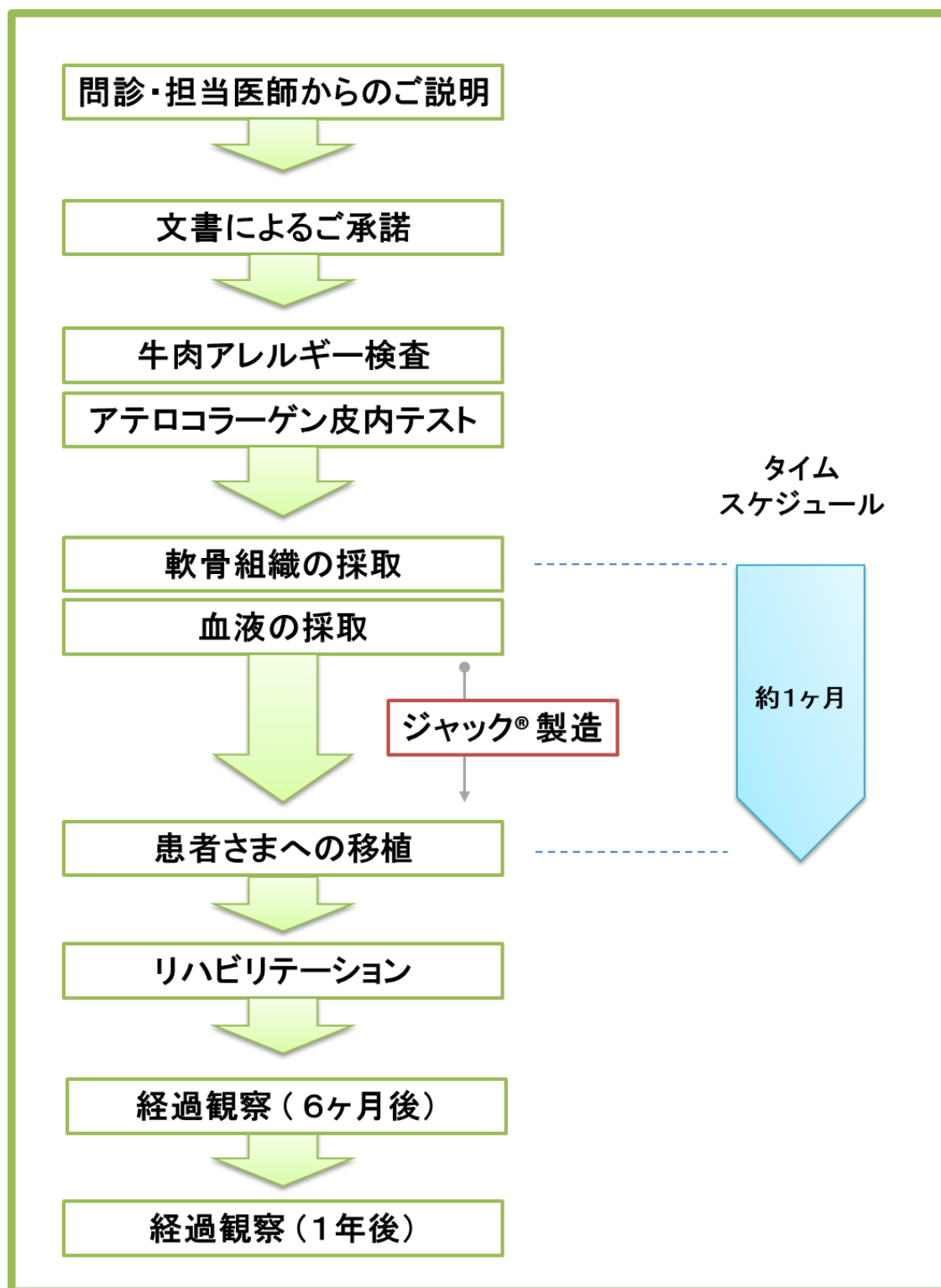
本治療では、あなたの膝関節から軟骨組織の一部を採取して、そこから回収した軟骨細胞を培養して製造（約4週間）されたジャック[®]を、あなたの関節の軟骨欠損部位に移植します。なお、移植時には、ジャック用コラーゲン膜又はあなた自身の骨膜を使って蓋をします。



ジャック[®]の製造以外は、すべて当院にて行います。事前の問診・アレルギー検査、保管試料のための採血及び膝関節からの軟骨組織の採取は、ジャック[®]の保険診療において行われる方法と同一の方法を行います。ジャック[®]の移植手技に関しても、対象となる部位にあわせて、ジャック[®]の移植手技に準じて行います。

ジャック[®]の製造は、再生医療等製品の製造所として認められた J-TEC の製造施設で行われます。保険診療で使用されるものと同一の方法で製造され、規格に適合することが確認されたのち出荷されます。

移植までの全体スケジュールを次ページにお示しします。ただし、一般的なスケジュールのため患者さまごとに前後する可能性があります。



2.3.2 事前検査など

ジャック[®]を安全に使用していただくため、いくつかの事前の確認や検査を行います。

抗生物質（ゲンタマイシン、アムホテリシンBに対するアレルギーを過去に起こしたことがあるかどうかを事前に確認させていただきます。これらに対しアレルギー又は重篤な中毒症状の既往のある方は、本治療を受けることはできません。

事前にウシ血清に対するアレルギーの有無を確認する目的で、牛肉アレルギー検査を行います。このアレルギー検査で陽性の方は、本治療を受けることはできません。

移植4週間前までにアテロコラーゲンに対するアレルギー検査を行い、4週間観察します。このアレルギー検査で陽性の方は、本治療を受けることはできません。

2.3.3 組織採取及び血液の採取

移植の4週間前に、膝軟骨の荷重がかからない部分から少量（約0.4 g）の軟骨組織を採取し、ジャック[®]を製造します。組織採取は、全身麻酔下又は脊椎麻酔下で関節内に内視鏡を入れて行いますので、短期間（数日間）の入院が必要となります。軟骨組織の採取時に、関節鏡及び手術器具を挿入するための通常2箇所（箇所）の切開の跡ができません。

また、移植後に感染症等が生じた場合の原因究明のため、血液（約3 mL）を採取し、10年間保管させていただきます。

2.3.4 移植

ジャック[®]の移植手術は、腰椎麻酔下又は全身麻酔下で行います。関節部位の皮膚を切開し、軟骨欠損部位を直接処置できるようにします。軟骨欠損部位にジャック[®]を移植し、ジャック用コラーゲン膜、あるいは別に皮膚を数センチ切開して脛骨（むこうずねの骨）などから切り取った骨膜（骨の表面の膜）で蓋をして、ジャック[®]を固定した後、切開部を縫い合わせます。手術は、通常数時間で終了します。ジャック[®]の移植のための切開の跡、及び骨膜で蓋をする場合は追加で骨膜採取のための切開の跡ができます。

2.3.5 入院

軟骨組織の採取時に短期間（数日間）及びジャック[®]移植時に約5週間、入院させていただきます。

2.3.6 経過観察

移植後の安全性などの経過観察も行います。具体的には、移植後6ヶ月及び1年の時点で、移植部位の状態(MRIなどの画像診断)、再生医療等に起因する疾病等の発生の有無、移植部位に応じた臨床症状に関するスコア(点数)を確認します。術後の経過が良い悪いにかかわらず、担当医の指示に従い定期的に来院していただけますようお願い申し上げます。

2.4 本治療の安全性と期待される効果について

膝関節以外の関節や、膝関節の外傷性軟骨欠損及び離断性骨軟骨炎以外の原因による軟骨欠損については、ジャック[®]の保険診療の適応対象ではありません。

しかし、以下の臨床実績から、本治療は安全な医療であり、同様のメカニズムを期待した治療が可能であると考えられます。

- ・ 本治療に用いるジャック[®]は、再生医療等製品として承認されており、一定の品質及び安全性が十分に担保された自家培養軟骨です。膝関節の軟骨欠損(外傷性軟骨欠損及び離断性骨軟骨炎)への移植については、本邦において既に1,000例を超える実績があり、ジャック[®]の販売開始後の調査においてアレルギー症状及び原因不明の未知の感染症、並びに安全性について大きな問題となる不具合及び有害事象は観察されていません。
- ・ ジャック[®]の承認前に行われた臨床試験(J-TEC002 試験)では、肘関節の軟骨欠損や変形性膝関節症にも移植されています。具体的には、33例(外傷性軟骨欠損症20例、離断性骨軟骨炎6例(膝4例、肘2例)、変形性膝関節症6例、組織採取のみで移植を実施しなかった1例)が安全性評価対象とされ、本品との関連が強く示唆される重大な不具合は認められていません。
- ・ J-TEC002 試験の被験者のうち、外傷性軟骨欠損症11例及び変形性膝関節症3例に対する移植後の長期観察では、移植後1年及び6年時点において、症状の改善は維持されており、再手術を必要とせず、重篤な有害事象も認められていません(Takazawa *et al.*, 2012)。
- ・ J-TEC002 試験の被験者のうち、肘関節への移植例に対する移植後の長期観察では、移植後4年時点において、わずかな移植片肥大(1例)が認められているものの、軟骨修復は維持されており、肘の痛みは認められませんでした(Iwasaki *et al.*, 2010)。移植片肥大の原因は明らかになっていませんが、移植後に骨膜で被覆することとの関係性が示唆されています。

- ・ ジャック®の承認前において、ジャック®と同様の技術を用いて製造された自家培養軟骨（ジャック類似品）が膝関節（外傷性軟骨欠損症 16 膝、離断性骨軟骨炎 9 膝、変形性関節症 2 膝及び膝蓋骨軟骨軟化症 1 膝）に移植された報告では、移植片肥大（3 膝）、骨膜の部分的な剥離（3 膝）及び移植片の部分的な骨化（1 膝）が認められているものの、感染例はなく、ほとんどの症例で症状が改善されています（Ochi *et al.*, 2002）。また、足関節（くるぶし）（離断性骨軟骨炎 1 例）に対するジャック類似品の移植についても、症状の改善が報告されています（Agung *et al.*, 2004）。

3. 他の治療法の有無・内容、他の治療法により予期される利益及び不利益との比較

3.1 保存治療

関節の軟骨欠損に対する保存治療として、温熱療法、冷療法及び両療法に併用して薬物療法が実施されますが、これら是对症療法であり、その効果には限界があります。

3.2 外科的治療

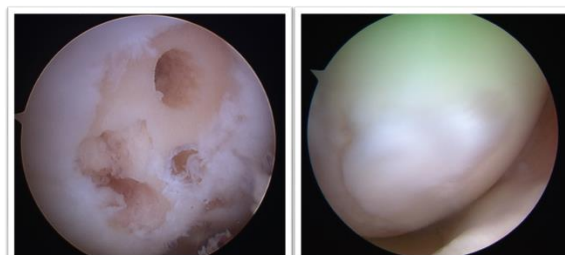
外科的治療法としては、以下の治療法が行われます。

① 関節デブリドマン

対面の軟骨の保護を目的として、関節鏡手術で欠損部周辺を滑らかにする方法であり、欠損自体を修復するものではありません。

② 骨穿孔法（マイクロフラクチャー）

小さな欠損に対しては軟骨下骨に孔をあけて出血させることで、血液内に存在する幹細胞や成長因子を動員して欠損部を充填する方法です。この方法で欠損部を充填する組織は I 型コラーゲンを主体とする線維軟骨であり、正常の関節軟骨を構成する硝子軟骨と比べて耐久性が低く、長期的に成績が悪化することが課題です。

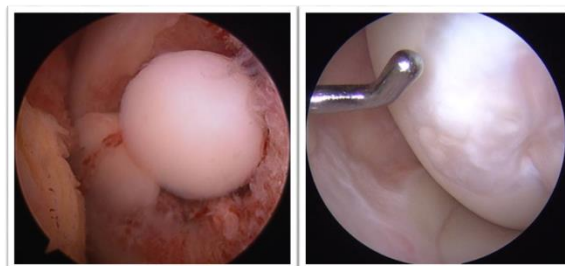


骨髄刺激直後

術後1年

③ 自家骨軟骨柱移植術(モザイクプラスティ)

中等度の大きさの欠損には関節内の正常部位から関節軟骨を骨軟骨柱として採取し、損傷部に移植する方法です。この方法には、軟骨表面を正常の硝子軟骨で再建することができる利点がある一方、正常部位に新たな軟骨欠損を生じてしまうため修復できる大きさに限界があること、一部の症例で骨軟骨柱採取部の疼痛を遺残することがあるなどの課題があります。



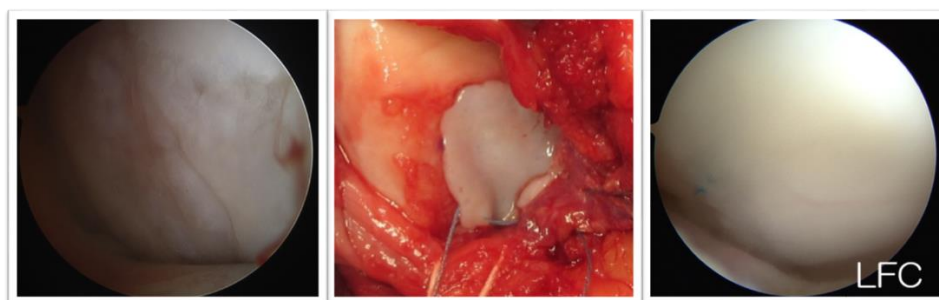
骨軟骨柱移植直後

術後1年

3.3 本治療

本治療では、わずかな量の患者自身の細胞を培養した自家培養軟骨(ジャック®)を関節の軟骨全層欠損部位に移植することで、骨穿孔法(マイクロフラクチャー)での脆弱な線維軟骨による修復に伴う長期予後不良の問題やドナー部位不足で自家骨軟骨柱移植術(モザイクプラスティ)が困難である等の問題を解決できる新たな治療法です。

また、わずかな量の患者自身の細胞を用いるため低侵襲で行うことができ、かつ免疫拒絶反応が生じる可能性が極めて低いこと、三次元培養法によって製造された再生医療等製品であるため、細胞懸濁液のように移植部から漏出する可能性がないことといった利点もあります。一方、培養細胞を用いるという点で培地成分等の材料に起因するリスクは否定できません(4. 参照)。



広範囲軟骨欠損

自家培養軟骨移植直後

移植後1年

4. 本治療を受けることによって予期される利益及び不利益について

本治療を受けることによる利益として、移植された軟骨細胞がⅡ型コラーゲンとプロテオグリカン等の軟骨基質を産生することによって、軟骨組織が形成され修復が進行すると推測され、痛みなどの臨床症状を緩和することが期待できます。

本治療を受けることによる不利益としては、以下の点が予期されます。

- ・ 材料が原因の感染症が起きるおそれがあります。

ジャック[®]及びジャック用コラーゲン膜は動物由来の材料（ウシ真皮由来アテロコラーゲン、ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ由来アテロコラーゲン）が製造に使用されています。十分に管理された材料が使用されていますが、材料に由来する感染症の危険性は完全に否定することはできません。

- ・ 原料が原因のアレルギーなどが起きるおそれがあります。

ジャック[®]及びジャック用コラーゲン膜の製造には、抗生物質（ゲンタマイシン、アムホテリシンB）、動物由来の材料（ウシ真皮由来アテロコラーゲン、ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ由来アテロコラーゲン）、コラゲナーゼ（微生物由来）といった成分が使用されています。これらに対してアナフィラキシー反応などの過敏症状を起こすおそれがあります。移植後は担当医師がアレルギーやアナフィラキシー反応を慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行います。

以上のリスクをふまえて、2. 2に記載したとおり、患者さまによって本治療を受けられない場合があります。これ以外にも以下のリスクにもご留意いただく必要があります。

4. 1 無菌性に関するリスク

ジャック[®]は生きた細胞を利用したものであるという性質上、製造後80時間以内に移植しなければいけません。製造工程中で無菌性が確認されていますが、最終製品の無菌性が確認されるのは移植後となるため、微生物感染の危険性が完全には否定できません。万が一、移植後に無菌性が否定された場合には、移植したジャック[®]を取り出すなどの処置を行う可能性があります。

4.2 軟骨組織の運搬に関するリスク

軟骨組織がダメージを受けると、十分な数の細胞を得ることができなくなります。このような場合、ジャック[®]の製造ができなくなったり、再度軟骨組織を採取しなければならなくなったりすることがあります。

4.3 ジャック[®]が製造できなくなるリスク

軟骨組織の採取時、又は製造時に外部から菌が混入する可能性があります。ジャック[®]は十分に管理された製造施設で製造され、製造工程では消毒剤や抗生物質を使用して菌の混入や増殖への対策がとられています。製造中に菌が混入及び増殖し、ジャック[®]を製造できなくなる可能性は否定できません。このような場合、再度軟骨組織を採取しなければならなくなったり、治療計画を変更したりすることがあります。

4.4 ジャック[®]が出荷されないリスク

治療の計画が変更されて移植が中止になったり、製造中や出荷時の検査で不適合となり、ジャック[®]が出荷できなくなることがあります。その際には、今後の治療計画について改めて担当医より詳しく説明させていただきます。

なお、このような場合、軟骨組織、製造途中の製品、最終製品等は、J-TECにより、オートクレーブ処理（高圧蒸気による滅菌処理）などを行い適切に廃棄処理されます。

5. 本治療を受けることに関する同意の拒否又は撤回について

本治療を受けることは患者さんの自由意思によるものです。理由の有無にかかわらず、本治療を受けることを拒否することができます。また、本治療を受けることに同意した後でも、原則として自家培養軟骨の製造を開始するまでは同意を撤回することができます。同意を拒否すること、撤回することにより、今後の治療において不利益な取扱いを受けることはありません。ただし、同意の撤回のタイミングによっては、必要な治療費が発生する可能性がありますので、ご注意ください。

6. 個人情報の保護について

本治療で得られた情報については、当院の「個人情報保護取扱細則」などに従い、人権及び個人情報の保護に十分配慮して取り扱います。学会発表での症例報告等に使用する可能性があります。あなた自身のプライバシーに関することは全て厳守します。

氏名などの個人を特定する情報は、一切使用しません。

7. 試料等の保管及び廃棄について

本治療の提供後に感染症などが起きた場合の原因の究明のために、移植前に採血した血液及び培養した軟骨細胞の一部を、J-TECにて10年間保管します。

いずれも保管期間の終了後に廃棄する場合には、オートクレーブ処理（高圧蒸気による滅菌処理）などにより、J-TECにて適切に処理して廃棄します。

8. 本治療の提供に係る費用について

本治療は自由診療であり、健康保険は適用されません。原則として、全額自己負担となります。また、本治療を受けることの同意を撤回した場合においても、そのタイミングによって費用が発生する可能性があります。本治療は自家の再生医療であるため、患者さんごとに費用が異なるため、担当医からご説明いたします。

9. 本治療に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項などについて

当該細胞を用いる再生医療等を行うことによって特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益が生じた場合、それらの権利や利益は、あなたに帰属しません。

なお、採取した軟骨組織から得られる軟骨細胞の数は患者さまによってばらつきがあります。そこでJ-TECにて、ジャック[®]の製造に使われなかった軟骨細胞を、今後の品質管理のためのデータ収集に使わせていただく可能性がありますが、これを望まれない場合は、この説明時に担当医にお知らせください。それにより治療において不利益を被ることは一切ありません。

10. その他

移植後はリハビリを行います。移植する時にはゼリー程の硬さだった自家培養軟骨はゆっくりと、硬くなっていき、軟骨欠損部が修復されます。約1年後にはスポーツができるよう目指しますが、個人差はあります。移植後少なくとも6ヶ月間は移植した関節に無理な力が加わるような姿勢はしないでください。移植後1年間は移植した関節に負担のかかるような激しいスポーツや重労働などはしないでください。

説明日： 年 月 日

説明医： _____

関節の軟骨全層欠損部位への自家培養軟骨移植術
同意書

説明年月日：____年__月__日

説明医師：医療法人鉄蕉会 亀田総合病院

（署名）_____

私は、本治療を受けるにあたり、下記項目すべての説明を受け、十分理解しました。
本治療を受けることに同意します。

説明を受け、理解した項目すべてに✓を入れてください。

- 本治療の実施体制などについて
- 本治療の目的及び内容について
- 本治療を受けることによって予期される利益及び不利益について
- 他の治療法の有無・内容、他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- 本治療を受けることに関する同意の拒否又は撤回について
- 個人情報保護について
- 試料等の保管及び廃棄について
- 本治療の提供に係る費用について
- 本治療に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項などについて
- その他

本人署名欄

同意年月日：____年__月__日

氏名（署名）：_____

代諾者署名欄（未成年の場合）

同意年月日：____年__月__日

氏名（署名）：_____ 本人との続柄：_____

代諾者同意理由：_____

関節の軟骨全層欠損部位への自家培養軟骨移植術
同意撤回書

私は、本治療を受けることについて、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同意の撤回も自由意思であることから、本治療を受けることに対する同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名欄

同意年月日：_____年 月 日

撤回年月日：_____年 月 日

氏名(自署)：_____

代諾者署名欄(未成年の場合)

撤回年月日：_____年 月 日

氏名(自署)：_____ 本人との続柄：_____

私は担当医として、同意が撤回されたことを認めます。

年月日：_____年 月 日

医 師：医療法人鉄蕉会 亀田総合病院

(署名)_____