

自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いた 変形性膝関節症の治療

細胞提供者・再生医療等を受ける者用への説明文書

【ちぐさクリニック】

第1版

2021/02/24

1. はじめに

自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いた治療（以下「本治療」と言います。）は、現在、研究段階にある新しい方法であり、安全性や治療効果において、まだ正確な実績が報告されていない治療法です。今回、あなたは変形性膝関節症に対して本治療を希望されていますが、医師からの説明に加えて、この説明文書をよくお読みになり、本治療の方法や期待される効果、予測される副作用などをご理解いただいた上で、あなたの自由な意思に基づき、本治療への同意を行ってください。また、本治療を実施しなくても今後の変形性膝関節症に対する治療においていかなる不利益を受けることはなく、あなたご希望される医療機関において、本治療以外の最善の治療を受けることができます。

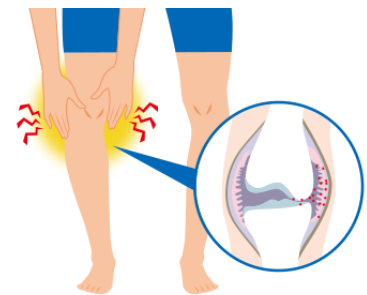
さらに、本治療の実施に同意した後や、開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつ

でも自由に中止することができます。中止した場合でも、いかなる不利益を受けることもなく、あなたが希望される医療機関において、本治療以外の治療を受けることができます。

なお、本治療の治療費については後述しますが、保険外診療となるため健康保険が適用されず、治療費の全額をあなたにご負担いただくこととなります。

2. 当該細胞の用途

今回、採取する脂肪由来間葉系幹細胞は変形性膝関節症の治療のために使用されます。変形性膝関節症とは、筋力低下、加齢、肥満などのきっかけにより膝関節の機能が低下して、膝軟骨や半月板のかみ合わせが緩んだり、変形や断裂を起こし多くが炎症などを伴う疾患です。日本国内での患者さんの数は毎年増え続けており、変形性膝関節症の患者さんは日本の場合、X線像により診断される患者さんの数は2,530万人（男性860万人、女性1,670万人）となり、変形性膝関節症の有症状患者さんの数は約800万人と推定されております。^{1, 2}



3. 自家脂肪由来間葉系幹細胞について

幹細胞とは、脂肪由来間葉系幹細胞、骨髄由来間葉系幹細胞、臍帯血由来間葉系幹細胞などが存在し、神経を含め様々な細胞に分化（形態や機能を獲得）することで、損傷した細胞や老化した細胞の修復など、様々な能力を持つ細胞です。また、幹細胞自身が産生するサイトカインと呼ばれる物質により、抗炎症作用や神経の再生などが促進されるとの報告もあり、多くの施設において研究が進められています。

治療に用いる同様の細胞において、「自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いた変形性膝関節症の治験」が韓国（第2b相）や米国（第1, 2, 2b相）で行われました。自家脂肪由来間葉系幹細胞を投与された患者から深刻な副作用は確認されていないことから安全性が確認します。また、それらの患者さんでは痛みの軽減や運動性の改善も確認しました。米国の治験では1回投与により2年間痛みが軽減される結果を確認しました。さらに、個人差はありますが、人によっては軟骨が再生する結果を確認しました。

特に、患者さんご自身の細胞を用いる自家脂肪由来間葉系幹細胞は他の組織由来幹細胞と比較し、安全かつ簡便に用いることができるため、国内外において自己免疫疾患やアルツハイマー病、顔面再建など、様々な疾患に対して研究や治療が行われています。

4. 従来の変形性膝関節症に対する治療法について

従来の治療法のメリットやデメリットについては以下の表を参考にしてください。

	メリット	デメリット
--	------	-------

¹ 吉村典子：一般住民における運動器障害の疫学—大規模疫学調査 ROAD より、THE BONE 24：39-42, 2010.

² 村木重之, 阿久根徹, 岡 敬之・他：腰椎圧迫骨折は他の慢性疾患よりも QOL を低下させる-ROAD study-. オステオポロシス・ジャパン 18：33-37, 2010.

運動療法	保険対象 初期から中程度では、消炎鎮痛剤よりも痛みが軽減される可能性がある。	重症の場合、効果が期待できない。 医療機関でリハビリが必要であり、通院も含めた時間の確保が必要。 継続しなければ、効果が維持されにくい。
ヒアルロン酸注射	保険対象 注射による負担の少ない治療。 変形性膝関節症の疑いがある患者には痛みが軽減が期待できる。	軽度以上の場合、効果が期待できない。 医療機関での治療が必要であり、通院も含めた時間の確保が必要。
人工膝関節置換術	保険対象。 失われた関節の機能の回復により、膝の痛みを感じない程度に回復する。 O脚などの変形が治る。	手術を行うため、一定期間の入院とリハビリが必要。 主に重症の方を対象としており、20年前後で、再び人工関節入替手術が必要となる場合がある。 手術後、血栓症、心血管閉塞、関節強直、感染などの副作用が起こる可能性がある。 膝の可動域に制限がある。

本治療のメリットやデメリットは以下の通りです。

	メリット	デメリット
自家脂肪由来間葉系幹細胞投与	関節腔内注射による負担の少ない治療。 1回の治療で痛みが軽減が期待できる。 場合によっては軟骨が再生することがある。	保険対象外のため、治療費が高額。 20~30ml程度の脂肪採取が必要。 20~40ml未満末梢血液の採血

本治療はあなたの自家脂肪由来間葉系幹細胞を体外で数多く培養し、体内に戻すことで、広範囲な炎症を抑える効果が期待されます。さらに、場合によっては失われた軟骨の再生により病態の改善効果が期待されます。あなた自身の細胞を用いるため、他の治療法よりも高い安全性を持つことが期待されています。

さらに、変形性膝関節症に対する新たな治療となるよう、単独で用いられるだけでなく、従来の治療法と併用して、あなたの生活の質（QOL）の向上も目指して実施されます。

5. 治療の流れについて

本治療は、本文を用いた説明後、同意書にあなたからご署名いただくことにより、始まりません。ご同意後、投与前の適格性検査を実施し、あなたが本治療を受ける条件に合っているかの確認を行います。適格性検査の結果によっては、本治療を受けられないことがありますので、ご了解ください。

① 適格性検査

治療を受けられる状態かどうかを判断するために、最大25mlの末梢血を採取して検査すると共に、必要に応じて心電図およびレントゲン画像などの検査を行います。

※ 必要に応じて、かかりつけ医にて検査を行っていただく場合があります。

さらに、治療にご参加いただける患者さんの条件は、下記を全て満たすことが必要です。

【治療を受けることができる患者さん】

以下の項目を満たす方を本治療の対象といたします。

- 1) ACR Global functional criteriaで変形性膝関節症患者である患者さん。
- 2) 12週間(約3か月)以上続く膝の痛みがあり、非手術的な治療で症状が改善されない患者さん。
- 3) 同意書に自分の意思で同意が可能である患者さん。
- 4) 必要量の脂肪採取が行える患者さん。

【治療を受けることができない患者さん】

- 1) 妊娠中の女性。また、婦人科系の疾患を治療中であつたり、適切な避妊法に同意できない女性患者さん。
- 2) 重篤な臓器障害を認める患者さん。
- 3) 悪性腫瘍の診断を受けた患者さん。ただし、治癒切除後あるいは標準治療等により完全寛解と診断された患者さんのうち、過去5年間、再発の兆候を認めない場合を除く。
- 4) 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。
- 5) ペニシリンの過剰反応がある患者さん。
- 6) その他、医師が不適切と認めた患者さん。

② 脂肪組織採取

脂肪採取は以下の医療機関及び担当医師により行います。

- 1) 医療機関名：ちぐさクリニック（千葉県市原市）
担当医師：関勝三、高岡千容
- 2) 医療法人社団弘道会 第2西原クリニック（兵庫県伊丹市）
担当医師：西原弘道

において、あなたの腹部または臀部などから20～30ml程の脂肪組織を採取します。

- ※ 医師の判断により、脂肪組織の採取日を延期することがあります。
- ※ 採取する脂肪組織量は人によって異なる場合があります。
- ※ 患部に局所麻酔を行うと共に、0.5～1cm程度の切開を行います。
- ※ 1回で十分な細胞が採取できない場合があります。その場合、再び脂肪組織の採取を実施することになりますが、2回目の採取を行った場合でも、十分な細胞が採取できない可能性があります。

③ 自家脂肪由来間葉系幹細胞の培養

得られた脂肪組織は酵素で処理を行い、幹細胞のみを抽出します。その幹細胞を、数週間～1か月程度かけて、投与に必要な細胞数になるまで増やします。その際、異物が混入しないよう配慮しつつ培養され、投与する自家脂肪由来間葉系幹細胞溶液中に、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質など、人体に害があるものが含まれていないことも確かめます。

これらが含まれていないことは無菌試験によって確認しますが、本治療の特性上、簡易的な無菌試験を行った段階であなたに投与し、その後に詳細な方法で無菌試験を行います。

なお、自家脂肪由来間葉系幹細胞の培養は、製造施設であるJASC京都幹細胞培養センター（所在地：京都府）で実施されます。そのため、採取した脂肪組織および投与に用いる自家脂肪由来間葉系幹細胞は、当院と製造施設の間において輸送されます。

※製造施設について

これらの製造施設は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年法律第85号）」や、関連する通知などに基づき、厚生労働省からの許可・認定を得たうえで、高い安全性と品質を確保しています。

④ 自家脂肪由来間葉系幹細胞の投与

自家脂肪由来間葉系幹細胞は、変形性膝関節症の症状がある膝の関節に直接投与（関節腔注射）を行います。また、以下の医師のにより投与が行われます。

医療機関名：ちぐさクリニック（千葉県市原市）

医師：関勝二（実施責任者、再生医療等を行う医師）、高岡千容（再生医療等を行う医師）

なお、一度の脂肪採取から分離・培養を行って、複数回投与が可能な細胞数が得られるため、再投与を行う際は、一定期間保管した当該細胞を用いて調製を行います。

投与中は、不用意に体を動かすと非常に危険なため、可能な限り安静にしてください。また、急な副作用（アレルギー症状など）が発生する可能性があるため、必要に応じて心電図モニターや血圧測定を行いながら投与します。なお、投与後の発熱などを予防するため、投与の数時間前に解熱鎮痛剤を服用いただく場合があります。

投与後、細胞を投与した部位の膝を安静にするため以下のようなサポーターを2週間着用してください。



<膝サポーター>

⑤ 評価（治療効果と安全性の確認）

本治療の効果と安全性を確認するため、下記のスケジュールの一例の通り、血液検査や全身状態などを定期的に確認します（医学的に必要と判断された場合、確認項目を追加する場合があります）。また、必要に応じて本治療実施終了後においても、あなたのご病状などの確認を行います（追跡調査）。

安全性：副作用の頻度などを評価します。

治療効果：痛みの評価としてVASおよびKOOS評価を行います。

[スケジュールの一例]

過程		患者登録	脂肪採取	細胞投与		追跡観察 (投与後)
				1回目		1回目
期間				投与前	0	6か月目
項目	患者背景等	○				
	全身状態等	○	○		○	○
	自覚症状等		○		○	○
	血液検査	○			△	△
	VAS評価			○		○
	KOOS評価			○		○

△：これらの検査は、主に紹介元医療機関にて実施された結果を参考にいたします。

効果の評価に用いるVAS評価とは長さ10cmの黒い線（左端が「痛みなし」、右端が「想像できる最大の痛み」）をあなたに見せて、現在の痛みが、どの程度かを指し示す視覚的なスケールです。

また、評価に用いるKOOS評価は変形性関節症に対してあなたの膝の状態を確認するアンケートです。5つのパート（症状、痛み、機能-日常生活、機能-スポーツおよびレクリエーション活動、生活の質）で計42の質問から構成されています。

これらの評価などを通じて、変形性膝関節症に対する何らかの反応（症状の進行を遅らせる・症状が改善する）が認められ、本治療の継続があなたにとっても有益であると医師が判断し、あなたとご家族などのご希望がある場合には、その後の継続治療の方針について、医師があなたとご家族と共に検討します。

6. 治療に対する効果（予想される臨床上的利益）について

本治療は、ご自身の自家脂肪由来間葉系幹細胞を体外で数多く培養し、体内に戻すことで、広範囲な炎症を抑えることが期待されます。さらに、失われた軟骨の再生により病態の改善効果が期待されます。また、あなたご自身の細胞を用いるため、他の治療法よりも高い安全性を持つことが期待されています。

さらに、変形性膝関節症に対する新たな治療となるよう、単独だけでなく、従来の治療法と併用して、あなたの生活の質（QOL）の向上も目指して実施されます。

7. 副作用および不利益について

多くの施設で行われた研究では、本治療の副作用は軽度であり、重篤な副作用は認められないことが報告されています。他のクリニックの1年間投与データでは「痛み（約4%）」、「浮腫（約0.9%）」、「水腫（約0.2%）」、「足がつる（約0.2%）」、「かゆみ（約0.2%）」の副作用が報告されています。また、関節腔内注射の一般的な副作用としては「感染症」や「出血」も予想されます。これらの副作用は一時的で軽度なものであり、鎮痛剤および自然治癒に

より完治します。もし、投与部位に異常が認められた場合は、適切な処置を行いますのでご安心ください。また、海外から来院した患者さんの場合、本治療後に母国に帰国してから痛みなどの異常が発生する可能性があります。投与部位からの痛みが発生した場合、当院から処方した鎮痛剤を飲んでください。もし、鎮痛剤でも痛みが軽減されない場合はあなたが通っている整形外科を受診してください。発生する症状が明らかに本治療に起因する場合、治療経費は当院が負担します。

以下に、起こりうる可能性のある副作用などについて例を示します。

【脂肪組織採取】

- 1) 切開した部位からの出血や脂肪採取部位からの皮下出血
創部の圧迫止血を行うと共に、皮下出血を認めた場合、自然消失するため経過を観察します。
- 2) 切開した部位の感染や痛み（縫合不全）
必要に応じて再縫合を行います。また、抗生物質や鎮痛剤などを内服いただきます。
- 3) 麻酔薬使用に伴う副作用
採取中に冷や汗や動悸、吐き気や嘔吐などの症状があれば、速やかに申し出ください。症状に応じて、適切な処置を行います。

【自家脂肪由来間葉系幹細胞の培養】

- 1) コンタミネーションについて
脂肪採取時や、自家脂肪由来間葉系幹細胞の培養中などに、細菌や真菌などが混入することを言います。混入した場合、培養している細胞はすべて廃棄するため、投与を行うことができません。このような場合、再度、脂肪組織採取を行うことについて検討します。

【自家脂肪由来間葉系幹細胞の投与】

- 1) アレルギー症状（発疹、めまい、呼吸困難、動悸など）
投与中に少しでも異常を感じた場合は、近くの医療スタッフへお申し出ください。症状に合わせて、適切な処置を行います。
- 2) 投与部位の炎症や痛み
必要に応じて、抗生物質や鎮痛剤などを内服いただきます。

8. 費用について

本治療費用は保険外診療になるため、全額ご負担いただくこととなります。本治療の概算は、脂肪採取費用として20万円、細胞培養・保管費用などを含め1投与あたり費用は以下の表を参考してください。また、あなたのご病状などにより異なるため、詳細は当院のスタッフよりご説明いたします。

細胞数（部位）	費用
1億セル（片膝）	70万円
2億セル（両膝）	140万円

本治療を開始する前、あるいは途中で中止される場合においても、脂肪組織採取後は、お支払いただいた費用の一部は返還できませんのであらかじめご了承ください（本治療では、脂肪組織採取後に直ちに移送および細胞の培養を行うため、以下の返金の規定に沿って対応いたします）。

また、脂肪由来間葉系幹細胞数が本治療に必要な細胞数に満たなかった場合などで、再度、脂肪採取を行った場合、新たに脂肪採取費用として10万円がかかりますので、あらかじめご了承ください。

※ 本治療は医療費控除の対象となりますので、詳しくは最寄りの税務署へお問い合わせください。

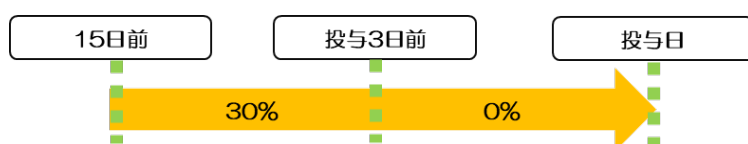
※ 返金について

培養途中でキャンセルされた場合や医師の判断により投与を中止した場合などにおいて、以下のとおり金額を返金します。

【初回投与の場合】



【1回目投与以降の場合】



9. 治療の同意について

本治療は変形性膝関節症に対して実施いたしますが、治療の実施にあたって、文書によりあなたにご同意いただきます。

やむを得ない事情がある場合は、当院の医師があなたのご自宅等に往診し、データ確認、治療説明、同意取得を行う場合があります。

10. 個人情報の保護について

あなたやご家族などの個人情報は、改正個人情報保護法（平成29年5月施行）および当院の個人情報の取り扱い規程により適切に保護されます。

なお、以下のような場合には、個人が特定されないように配慮された医療上の情報（匿名加工情報）が外部に公表される場合があります。

<使用する情報>

(a) 年齢 (b) 性別 (c) 病名（診断名や重症度など） (d) 既往歴（従来の疾患歴） (e) 治療、投薬および手術歴など、並びにその内容 (f) 血液および画像所見 (g) 治療経過（安全性や有効性）

<情報の使用目的>

(a) 特定細胞加工物製造施設 (b) 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



れた特定認定再生医療等委員会（c） 症例検討会（院内のみならず院外の医師、看護師などを行う症例情報に関する検討会を含みます）（d）患者さん向けセミナー

（1）特定細胞加工物製造施設への情報開示：

本治療に用いる細胞は、製造委受託契約および秘密保持契約を締結し、JASC京都幹細胞培養センター（所在地：京都府）へ、製造を委託し実施されます。その際、製造した細胞が基準を満たさなかった場合等、その原因を検討するため、前述したく使用する情報＞を提供する場合があります。なお、情報の提供は当院医師の責任のもと、閲覧者は守秘義務を負う者に限られ、個人情報漏洩されないよう取り扱われますので、皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

（2）特定認定再生医療等委員会への情報の開示

本治療を実施する際に、厚生労働省から認定された特定認定再生医療等委員会の意見を聴くことが義務付けられております。このような特定認定再生医療等委員会は複数の委員会に意見を聴く場合があるため、これらの委員会の審査を目的として、院内においてのみ識別可能な状態とし、病状などのような個人情報などを開示することについて皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

11. 補償について

本治療を実施する医師は、一般社団法人日本再生医療学会が推奨する「再生医療サポート保険」に加入いたします。本治療を受けている間、あるいは終了後において、お体の異変に気づきましたら、お申し出ください。適切な治療が行われるようにいたします。なお、明らかに本治療において発生した健康被害（因果関係が否定できない）に対して、当院もしくは他の医療機関において発生した医療費は全額負担いたします。詳しくは当院のスタッフからご説明いたします。

12. 知的財産権について

本治療を通じて得た患者さんの情報などを基にした治療の成果として、将来的に知的財産権などが生じる可能性があります。その際の権利などは、本治療や関連した新しい治療法をさらに発展させていくために、当院ならびに大学などの研究機関や研究開発企業が積極的に活用して行くことを想定しております。従って、本治療を通じて得られた治療の成果は個人に帰属させないこととしております。ご理解とご協力をお願いいたします。

13. 利益相反について

本治療で用いる自家脂肪由来間葉系幹細胞はJASC京都幹細胞培養センター（所在地：京都府）で培養されています。当院および脂肪組織採取機関に係る医師および職員は、これらの製造機関（製造施設）との利益相反はありません。治療や治療効果などの決定や判断などは当院の医師が行い、これらの関係者が治療や治療効果などの決定や判断などに関わることはありません。

なお、本治療のさらなる改善などを目的として、これらの関係者に対し細胞培養データや有害事象など臨床データの集積や分析などのため、関係者がカルテ・電子データなどを閲覧する場合がありますが、当院医師の責任のもと、カルテ・電子データなどの閲覧は、院内のみに限

定されます。前述同様に閲覧者は守秘義務を負う者に限られ、個人情報特定されないよう取り扱われます。

14. 免責事項について

①自家脂肪由来間葉系幹細胞の補償

製造施設の細胞調製室（CPC）内で培養された自家脂肪由来間葉系幹細胞が、当院の管理外で発生した天災、事情などにより、培養した細胞を本治療に用いることが困難になる場合があることを、あらかじめご了承ください。

②コンタミネーションによる自家脂肪由来間葉系幹細胞の破棄

自家脂肪由来間葉系幹細胞培養の際に、何らかの原因でコンタミネーション（7.副作用および不利益の項参照）を起こした場合、培養した細胞はすべて破棄することになります。当院もしくは製造施設に起因する場合には、無償で再度、脂肪組織採取についてあなたやご家族などと相談して決定します。

③自家脂肪由来間葉系幹細胞の投与

あなたのご病状などにより、投与が適さないと医師より判断され、投与を中止する場合があります。その際、治療費用は前述した返金の規定に沿って対応いたします。

15. 確認事項について

①同意はいつでも撤回可能なこと

本治療の実施については、あなたの自由な意思でお決めください。

治療途中でも同意を撤回することが可能です。その際、あなたに不利益は一切ありません

②治療を中止・中断する場合

以下の条件においては、本治療を中止・中断することがあります。なお、その場合、お支払いいただいた費用の一部は返還出来かねますので、あらかじめご了承ください。

- ・患者さんのご病状などにより、本治療を行うことが医師により困難と判断された場合。
- ・重い副作用が確認された場合。
- ・その他、医師が投与を中止すべきと判断した場合。

③治療の適応

以下の条件においては、本治療を受けることができません。

- ・患者さんのご病状などにより、本治療を受けることが困難と医師が判断した場合。

④治療の同意について

本治療は、安全性や治療効果などにおいて、まだ明確な実績が出ていない治療法であり、本治療に伴う副作用（合併症）の可能性を十分にご理解いただいたうえで、治療の同意についてお考えください。

16. 治療終了後の自家脂肪由来間葉系幹細胞などの保管および廃棄について

本治療終了後、30年の保管期間が経過した場合、当該自家脂肪由来間葉系幹細胞は医療用廃棄物として、適切に廃棄いたします。ただし、あなたやご家族などが希望する場合、引続き保管することも可能ですが保管期間中に新たなウイルス等の発見により、保管細胞を破棄する場合があります。

※細胞を保管する目的

1. 治療後に患者さんに感染症等何らかの疾病が発症した場合、本治療に起因するものかど

うかを確認できる体制を整えておくため。

2. 今後、実施可能となる新たな治療目的で、保管中の細胞を使用できる可能性があるため。なお、新たな治療目的で細胞を用いる場合は、今回と同様に、十分な説明を行い、改めてご同意いただきます。

17. 本治療に関する苦情およびお問い合わせがある場合について

本治療に対する苦情およびお問い合わせがある場合以下の連絡先まで連絡してくださいませ。

所属：ちぐさクリニック

名前：関 勝三（実施責任医師、再生医療等を行う医師）、高岡 千容（管理者）

住所：〒299-0109 千葉県市原市千種2-9-1

電話番号：0436-20-0336

受付時間：08時～18時45分

18. 本治療の審議を行う特定認定再生医療等委員会について

本治療は、実施の内容（再生医療等提供計画書）を厚生労働大臣に提出し、はじめて実施できます。提出にあたり、本治療の安全性および、科学的妥当性について十分に検討すると共に、本治療にかかわるスタッフも様々な研修を受け、さらに本治療が「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に適合しているかを、特定認定再生医療等委員会にて、審査を受ける必要があります。当院で実施する「自家脂肪由来間葉系幹細胞を用いた変形性膝関節症の治療」については、特定認定再生医療等委員会の審査を経て、厚生労働大臣へ再生医療等提供計画書を提出し実施しています。特定認定再生医療等委員会に関する情報は以下の通りです。

名称：特定非営利活動法人先端医療推進機構特定認定再生医療等委員会名古屋

認定番号：NA8150002

連絡先：052-745-6881

以上の説明でご不明な点がある場合には、医師におたずねください。

また、常用されている健康食品・おくすりなどがございましたら、医師もしくは看護スタッフまでお知らせください。