

「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による 関節軟骨損傷の再生」

説明文書・同意書

京都大学 iPS 細胞研究所および京都大学医学部附属病院では、ヒト iPS 細胞から iPS 細胞由来軟骨を作製して膝関節軟骨損傷を治すことを目標に、再生医療の研究を進めています。

今回の臨床研究では、iPS 細胞由来軟骨を移植した時の安全性を確かめることを目的としています。この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利になることや妨げになることは一切ありません。

この説明文書には、難しい言葉や情報が含まれているかもしれませんので、ご不明な点は遠慮なくおたずねください。この臨床研究への参加について、ご家族や友人、その他の方々と相談される場合は、この説明文書と同意書をご自宅にお持ち帰りいただいてもかまいません。



国立大学法人 京都大学医学部附属病院

連絡先および相談窓口

臨床研究について、心配なことやわからないことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師や臨床研究コーディネーター（CRC）にご相談ください。

<連絡先>

京都大学医学部附属病院 整形外科

実施責任医師：松田 秀一（教授）

担当医師： _____

電話番号： [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]

京都大学医学部附属病院 [REDACTED]

電話番号： [REDACTED] [REDACTED]

<相談窓口>

京都大学医学部附属病院 [REDACTED]

電話番号 [REDACTED]

*臨床研究コーディネーター（CRC）とは？

臨床研究をサポートする専門スタッフ（看護師、薬剤師または臨床検査技師など）です。

臨床研究に参加している患者さんと医師との間に立って、臨床研究が安全にそしてスムーズに行えるように調整を行います。臨床研究に関するわからないこと、心配なこと、不安に思われていることなどがありましたら、遠慮なくご相談ください。

1. 臨床研究とは

「新しい治療法」が一般的な治療法として認められるようになるまでには、いくつかの段階を踏む必要があります。基礎研究や非臨床試験を行い、「新しい治療法」の候補に効き目があり安全であることを確かめたあと、人を対象とした臨床研究へと進んでいきます。そのため、臨床研究には通常の治療とは異なり、研究的な側面が伴います。

現在使われている一般的な治療は、これまでに多くの患者さんのご理解とご協力のもとに行われた、さまざまな臨床研究の成果から生みだされています。

<一般的な医薬品・再生医療等製品の開発の流れ>

基礎研究	基礎的な実験により治療法を選びだす研究
非臨床試験	動物実験などにより効果が期待できる方法を確認する試験



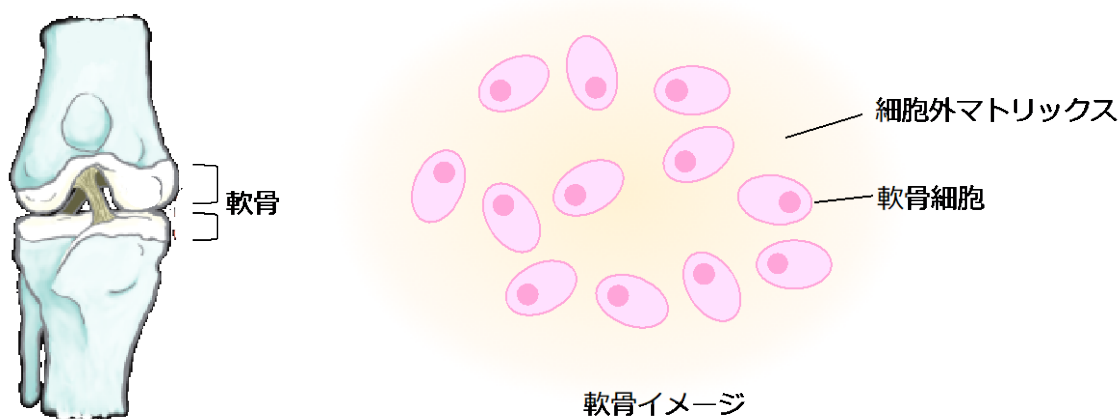
臨床研究	安全性の確認	少数の健康な成人もしくは患者さんを対象に安全性を確かめる試験
	有効性の確認	少数の患者さんに、どういった方法が最も効果が高く、また副作用が少ないかを調べる試験
	検証	多数の患者さんに、前段階の試験でわかった方法でさらに有効性と安全性などを確かめる試験

今回の臨床研究は、人にはじめて iPS 細胞由来軟骨を移植する試験で、「安全性の確認」を主目的としています。



2. 膝関節軟骨損傷について

膝関節は2つの骨が擦り合わさって動くところです。骨が擦り合わされる部分は関節軟骨で覆われています。軟骨は豊富な軟骨マトリックスの中に軟骨細胞が散在する構造をしており、また、軟骨細胞が軟骨マトリックスを作ります。この特有の構造から関節軟骨は滑らかとなり、私たちは関節をスムーズに痛み無く動かすことができます。また、膝関節は体を支えて立ったり、歩行により体を移動させるのに重要ですが、軟骨は一度損傷を受けると自然には治らない組織です。



膝関節軟骨損傷とは、けがなどにより膝の関節軟骨が^{いた}傷んだ病態をいい、膝

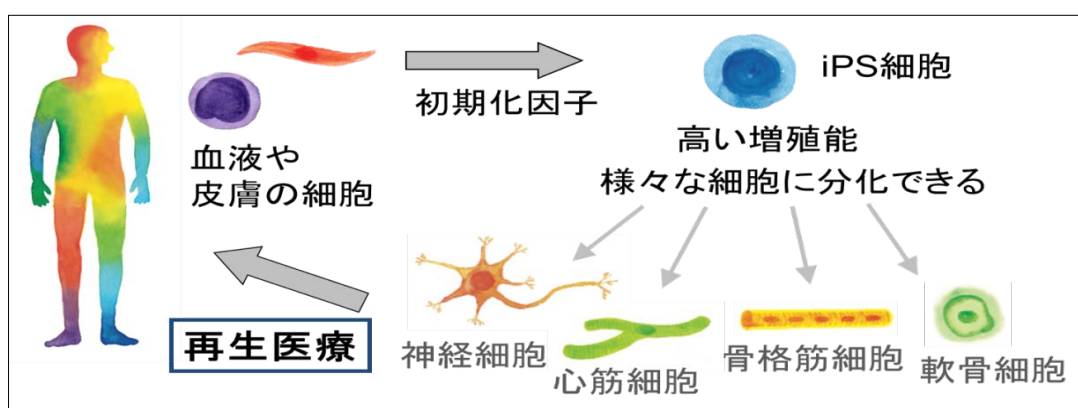
を動かしたり歩いたりしたときに違和感や痛みをとまいません。関節軟骨が^{いた}傷むと、軟骨細胞と軟骨マトリックスの両方が失われます。傷んだところに軟骨細胞だけがあっても、軟骨マトリックスが無い状態では、軟骨細胞はうまく働くことが出来ないため、軟骨を作ることが出来ません。

膝関節軟骨損傷を治すためには、軟骨細胞と軟骨マトリックスの両方の供給が必要です。

3. 特定細胞加工物（iPS 細胞由来軟骨）について

1) ヒト iPS 細胞とは？

iPS 細胞は、induced Pluripotent Stem cell の略で、日本語では「人工多能性幹細胞」といいます。培養皿の中で無限に増やすことができ、身体のあらゆる臓器の細胞を作ることができるので、再生医療の担い手として期待されています。同じ性質をもつ細胞に ES 細胞（胚性幹細胞）がありますが、ES 細胞は受精卵からつくられるのに対し、ヒト iPS 細胞は皮膚や血液など身体の細胞からつくられます。



2) ヒト iPS 細胞の作製方法

ヒト iPS 細胞は血液の細胞から作製します。まず血液を採取し、血液の中の単核球と呼ばれる細胞を集めます。その細胞に初期化因子といういくつかの遺伝子を加えると、血液の細胞が受精卵に近い状態にまで若返ってヒト iPS 細胞になります。通常、神経細胞では神経に関する遺伝子だけが、血液細胞では血液に関する遺伝子だけが働いており、それ以外の遺伝子の働きは強く抑えられています。ヒト iPS 細胞では、初期化因子を働かせることによってこれらの抑制が取れ、あらゆる臓器に関する遺伝子が働けるようになります。

3) 細胞移植治療とは

細胞移植には自分自身の細胞を移植する方法（自家移植）と他人の細胞から前もって作っておいた細胞を移植する方法（他家移植）があります。

自家移植は、患者さん自身の細胞ですので免疫拒絶反応が起こらないため免疫抑制剤を飲む必要がない、ウイルスなどを介して他人の病気が感染することがありま

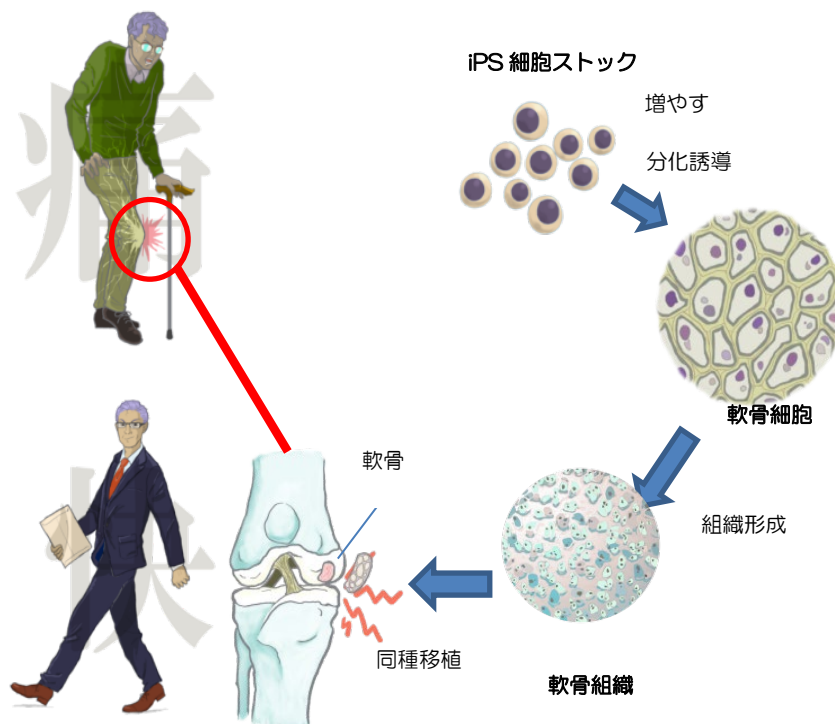
せん。しかし、患者さんひとりひとりのためにヒト iPS 細胞を作る必要があるので時間と費用がかかり、一般的な治療となることが難しいと考えられています。

他家移植は、事前に安全性や有効性が確認されたヒト iPS 細胞由来製品を準備して移植に用いることができます。しかし、他人の細胞を使用しているため、臓器移植と同じように免疫拒絶反応が起こる可能性があり、そのため免疫抑制剤を使用する場合があります。

今回の臨床研究では、ボランティアの方々からいただいた血液からヒト iPS 細胞を作り、それから同種 iPS 細胞由来軟骨を作製し、膝関節軟骨損傷の患者さんに移植する、「他家移植」で行います。軟骨の移植に関しては他家移植であっても免疫拒絶を起こしにくいことが知られており、今回の臨床研究では免疫抑制剤を使いません。また、今回使用する iPS 細胞は現在の技術で調べられるウイルスについては感染していないことを確認していますが、未知のウイルスなどを介して他人の病気が感染する可能性は否定できません。

4) iPS 細胞由来軟骨について

現在行われている膝関節軟骨損傷の治療では、損傷部に正常な軟骨細胞と軟骨細胞外マトリックスを十分量供給することができないという問題があります。しかし、iPS 細胞は自己複製能を持ち細胞老化しないため、理論上は無限量の軟骨を作ることができます。ボランティアの方々からいただいた血液からヒト iPS 細胞を作り、保存しています。我々は、その iPS 細胞ストックより分化誘導にて軟骨細胞を増やし、組織形成された軟骨細胞と軟骨細胞外マトリックスからなる軟骨組織である『iPS 細胞由来軟骨』を作製することに成功しました。



一方 iPS 細胞に特有の危険性として、腫瘍を作る可能性が考えられます。iPS 細胞に伴い発生しうる腫瘍には2つの種類が考えられます。一つは、iPS 細胞をそのまま移植すると奇形腫と呼ばれる腫瘍を作ります。奇形腫は人体のいろいろな組織からなる腫瘍で、iPS 細胞が持つ無限に増やすことができ、身体のあらゆる臓器の細胞を作ることができるという能力に伴うものです。iPS 細胞を体の特定の細胞に変えると、もはや奇形腫は作りません。また、動物の膝関節に相当数の iPS 細胞を移植しても腫瘍を作らないことを確認しました。作製された iPS 細胞由来軟骨の中に奇形腫を作り得るほどの iPS 細胞が残っていないことは確認しており、移植直前にも再確認して、移植に用います。もう一つは、軟骨細胞から腫瘍が発生する可能性は低いことが知られているものの、培養を長期間行う中で腫瘍を作るような細胞に変異してしまう可能性を完全には否定できないことです。

これまでに iPS 細胞由来軟骨を動物に移植して1年以上観察してきましたが、腫瘍ができた例はありませんでした。また、相当の荷重をかけた状態でも移植部位に

生着して修復軟骨組織になることを確認しました。これらの結果から、ヒトを対象とする段階に至る、安全性は確保されていると判断しました。

一方、この技術は近年に開発されたものであり、まだ長期間にわたる安全性は確認出来ていません。そのため、長期にフォローアップさせて頂きたいと考えており、この研究終了後も追跡調査研究の参加をお願いします。

4. 臨床研究の目的

この臨床研究は、膝関節軟骨損傷をかかえる患者さんを対象として、ヒト iPS 細胞からつくった iPS 細胞由来軟骨を膝関節軟骨損傷部に移植し、手術後 1 年間の iPS 細胞由来軟骨の安全性（腫瘍性増大の有無など）を確かめることを目的としています。

5. 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数

4名の患者さんに参加していただく予定です。経過観察期間は移植から1年間となります。移植時の入院期間が約6週間必要となります。移植までの期間は、患者さんによって異なり、1年以上お待ちいただくこともあります。

6. 臨床研究の方法

1) 臨床研究への参加基準

＜臨床研究への参加ができる方＞

以下の基準をすべて満たす膝関節軟骨損傷と診断された患者さんが参加できます。

なお、本研究の手術は片方の膝のみに行います。

1. 関節鏡検査または MRI で関節軟骨の損傷が International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification グレード 3 に相当する方
2. 関節鏡検査または MRI で全損傷面積が 1 cm^2 以上、 5 cm^2 以下と診断された方
3. 同意取得時年齢が 20 歳以上、70 歳以下の方
4. 本人の文書による同意が得られている方
5. スクリーニングで撮像した MRI で軟骨の評価が可能な方

＜臨床研究への参加ができない方＞

以下のいずれかに該当する場合はご参加いただけません。

1. 悪性腫瘍を合併または既往のある方
2. スクリーニング検査時に、対象関節の受傷または先行手術の後 6 週間経過していない方
3. 本研究の同意から観察終了までに、対象関節の先行手術・本研究の同種 iPS 細胞由来軟骨の移植手術以外の下肢の手術予定がある、もしくは手術が必要と想定される方
4. 反対側の下肢に異常があり、予定される術後リハビリが不可能と判断される方
5. iPS 細胞由来軟骨細胞の製造に使用される成分（ウシ血清、ロスバスタチン）に重篤なアレルギーのある方
6. 活動性の感染症がある方
7. 重篤な合併症（心疾患、慢性呼吸器疾患、肝・腎不全、コントロール不良の糖尿病、高血圧など）のある方
8. 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある方、または授乳中の患者および本研究中に妊娠を希望する方
9. 精神疾患があり、臨床研究のスケジュールを守ることが難しい方

上記の基準を満たしている場合でも、検査の結果や臨床研究の担当医師の判断により参加いただけないことがありますのでご了承下さい。

2) 臨床研究の流れ

今回の臨床研究への参加に同意いただきましたら、臨床研究に参加していただくかどうかを確認するための検査などを受けていただきます。その診察と検査の結果、問題なければあなたをこの臨床研究の被験者として登録します。事前の診療で必要な検査をすでに受けられている場合には、同意をいただく前の検査の結果の一部を代用させていただくことがあります。また、この研究に参加する前に膝関節手術が行われていた場合、手術までに一定期間をあける必要があります。

COVID-19(新型コロナウイルス)が蔓延している間は、すべての入院患者さんが安心して治療が受けられるようにするため、手術の数日前に PCR 検査を行います。PCR 検査が陰性であることが確認できたら、iPS 細胞由来軟骨を膝関節軟骨損傷部位へ移植します。PCR 検査が陽性だった場合には、移植手術を延期もしくは中止することになりますので、ご了承ください。

移植する iPS 細胞由来軟骨は、ボランティアの方々から提供された血液から作製したヒト iPS 細胞を用いて、公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団細胞調製施設で製造したものです。術後は少なくとも6週間は入院していただきます。

3) 同種 iPS 細胞由来軟骨の移植手術について

手術当日、手術室に入ったあと全身麻酔または腰椎麻酔をかけます。まず関節鏡を用いて膝関節の中を観察します。関節鏡は鉛筆ほどの太さのカメラで、膝の皮膚に1 cmの皮膚切開を2か所ほど加えて膝関節の袋の中に関節鏡を入れます。この時、観察しやすくするために^{かんりゅうえき}灌流液を関節の袋の中に入れます。そして軟骨損傷部の状態を確認します。この時、軟骨損傷以外にも術前にはわからなかった軽い病変が見つかる場合があります。その病変に対しても適切な処置を行います。関節鏡と^{かんりゅうえき}灌流液を抜いて関節鏡手術を終了します。

次いで、移植手術を行います。軟骨損傷部の直上に5~10 cmの皮膚切開を加え、損傷部を露出します。軟骨の損傷部の傷んだ組織を取り除くと欠損ができます。そこに欠損が埋まるくらいの iPS 細胞由来軟骨を敷き詰めます。iPS 細胞由来軟骨は脱落しないようにフィブリン糊で固定します。フィブリン糊は血液が固まってかさぶたが出来るときと同じ成分を抽出したもので、すでに広く医療に使われています。それでも iPS 細胞由来軟骨の脱落が懸念される場合には、骨膜で覆います。骨膜は骨の表面を覆っている膜状の組織です。すねの前方に5 cm程度の皮膚切開を加え、骨を露出し、欠損とほぼ同じ大きさの骨膜を採取します。採取した骨膜で移植した iPS 細胞由来軟骨に蓋をするようにして骨膜を骨や軟骨へ縫い付けます。骨膜で覆う手技は、すでに自家培養軟骨移植術で行われています。

これらの手術は大量出血がないように、脚の付け根に駆血帯をまいて一時的に脚の血流を止めて行います。関節鏡の皮膚切開、移植術の皮膚切開、骨膜を採取した場合はその皮膚切開をそれぞれ縫合して手術を終了します。

術後は約6週間、入院下でリハビリを行います。術直後より2週間は膝装具で固定し、手術当日はベッド上で安静にさせていただきます。術翌日から離床が可能で、松葉杖歩行訓練を開始します。術後2週より膝装具を除去して筋力維持と膝関節を曲げる訓練を始め、術後3週から部分的に膝に体重をかける訓練を行います。術後

6 週間で松葉杖なし歩行が可能になる予定です。退院後しばらくは歩行や階段昇降程度の運動に留めます。術後 1 年以降より、膝関節の状態を確認の上、スポーツ実施が可能となります。

4) 検査スケジュールについて

iPS 細胞由来軟骨の移植日を起点に、移植後 12 ヶ月間は定期的に血液検査、CT、MRI、全身状態や創部の確認をします。試験スケジュールの詳細は、観察項目とスケジュール表を参照ください。

<生検について>

術後 12 ヶ月の関節鏡検査時に、iPS 細胞由来軟骨移植部位の生検（組織を一部採取して調べること）を行い、関節軟骨の状態を評価します。生検は全身麻酔または腰椎麻酔をかけて行い、生検後は 1 泊程度の入院が必要になります。

提出された検体は本研究の終了まで保管します。主任研究者および実施責任医師の判断で、それより長く保管される場合もあります。廃棄が決定した場合、検体は個人が特定できないよう適切な措置を講じ、廃棄されます。

<将来の研究用採血について>

臨床研究の実施中に、将来の研究用に血液検体を集めさせていただきたいと考えています。

検体を分析して得た結果と本臨床研究で得られるデータを比較、解析することが想定されます。例えば、免疫反応や、軟骨破壊に関係する血液中の因子について提供いただいた検体を解析することで、特定細胞加工物移植におけるからだの反応について探索的に研究することなどが挙げられます。

これらは iPS 細胞由来軟骨移植や、その他の移植治療の安全性、有効性を今後さらに高めていくために必要な研究です。

具体的な研究内容が決まるなど、本臨床研究以外で利用する場合は、倫理委員会の承認を得て行います。

将来的な研究用として、血清保管用の採血を〈観察項目とスケジュール表〉に記載のタイミングで行います。

提供いただいた検体は規制または倫理的要件による制限がない限り、京都大学 iPS 細胞研究所で永続的に保存します。京都大学医学部附属病院から提出する際に、あなたのお名前など個人が特定できる情報は別のコードに置き換えて提出しますので、あなたのプライバシーは守られます。また、京都大学 iPS 細胞研究所では、あなたのプライバシーを保護するための安全対策を実施しています。

あなたの検体を使用した研究から得られた情報が、新しい発見や製品の開発につながるかもしれませんが、その場合でもあなたやあなたの家族が利益を得ることはありません。

本臨床研究の参加に同意された場合、本研究目的の採血にも同意いただいたこととなります。もし、将来的な研究用血液検体の保存について同意を撤回される場合には、研究担当医師にお知らせください。当該検体は廃棄します。しかし、同意撤回の時点で既にデータ化されている場合には、引き続き使用させていただきますのでご了承ください。

5) 追跡調査研究について

術後 12 ヶ月経過後は、別の追跡調査研究への参加をお願いします。追跡調査研究は本研究の観察終了後 5 年間実施するものであり、この調査は今回の臨床研究の 12 ヶ月間の観察終了後に継続して行います。

追跡調査研究では少なくとも 1 年毎に問診、X 線、MRI 検査などを行い、長期的に健康状態を確認する予定です。もし手術をした膝に不具合を生じた場合は、適宜受診が可能です。詳細は、追跡調査研究の説明文書に基づき説明します。追跡調査に参加いただける場合には、別途ご同意をいただきます。

追跡調査研究終了後も可能な限り、定期的に当院にて経過観察の診察・検査を受けていただくようお願いします。

観察項目とスケジュール表

観察・評価日	同意	スクリーニング*1	ベースライン*2	術前検査*3	プロトコル治療日			観 察 期						中止時
					術前	術中	術後	1W	2W	4W	6W	3M	6M	
許容範囲		登録前 4 週以内		術前 4 週以内	術前	術中	術後	±2 日	±1 週	11~15 週	24~28 週	48~56 週		
入院期間				移植前日より 6 週間後まで										
同意取得	●													
身体所見		●												
血圧、脈拍、体温		●	●		●		●	●	●	●	●	●	●	
感染症状/炎症・皮膚症状		●	●		●		●	●	●	●	●	●	●	
臨床検査	血液・血液生化学	●	●	●				●	●	●		●	●	●
	尿	●	●	●										
	心電図	●	●	●										
	感染症	●	●	●										
	ウシアレルギー	●												
	HLA 型			●										
	抗 HLA 抗体			●								●	必要時	必要時
将来的な研究用採血			●						●		●	●	●*4	
画像	局所単純 X 線	●	●			●		●		●	●	●	●	
	MRI	●	●					●		●	●	●	●	
	局所 CT	●	●					●				●		
	全身 CT	●										●	必要時	
	FDG-PET	●												
関節鏡		必要時			●							●		
生検												●		
膝関節機能評価		●	●					●		●	●	●	●	
他覚所見・臨床所見		●	●					●	●	●	●	●	●	
自覚症状/有害事象		●						●						
併用治療		●						●						

*1 先行手術をした場合は、先行手術から 6 週以上あけてスクリーニング検査を行う

*2 スクリーニング検査が手術（プロトコル治療）の前 3 ヶ月以内に実施されている場合は、ベースライン検査として HLA 検査のみ実施する

*3 手術前 4 週以内にスクリーニング検査またはベースライン検査を実施している場合、術前検査の実施は不要

*4 手術後に将来の研究用採血を一度も採取していない場合のみ実施

7. 併用禁止薬・併用禁止療法

次のお薬や治療法は、同意いただいてから観察期間の終了まで使用することはできません。

- 手術をする膝に対する局所麻酔薬、ヒアルロン酸、ステロイド、多血小板血漿（Platelet Rich Plasma: PRP）療法等の関節内注射
- 両側の下肢に対するマイクロフラクチャー、モザイクプラスティ、自家培養軟骨移植術の実施

8. 予想される利益と不利益

1) 予想される利益

動物への移植では、正常な軟骨による良好な修復再生が確認されており、これらの成果に基づいて、実際の臨床症例でも既存療法と比較して、より良好な膝関節機能の獲得と変形性関節症への移行可能性の低減が期待されます。

ただし、この臨床研究で用いる iPS 細胞由来軟骨は、これまで一度も人に移植されたことがなく、治療効果はまだ確認されていません。

2) 予想される不利益

薬は、病気の症状に対して効果がある反面、好ましくない作用も持っており、この作用を副作用といいます。細胞移植でも薬と同様に、副作用があります。

これまでの同種若年者由来軟骨片移植や動物実験の結果の副作用情報などから、考えられる主な副作用は以下の通りです。

• 感染

術後創部の感染を起こす可能性があります。

• 関節内出血

手術中に十分止血を確認しますが、術後膝関節の袋の中に血液が貯留して膝関節に腫れを生じることがあります。

・可動域制限（癒着、移植物の過形成を含む）

移植した iPS 細胞由来軟骨が成長して関節の表面から盛り上がる可能性があります。これを過形成といいます。関節を動かしたときに引っかかったり、痛みを生じたり、関節が動く範囲が狭まったりする可能性があります。また、関節内で癒着する可能性もあります。これらの程度が強いようだと、盛り上がった部分を削ったり癒着を剥がしたりする手術が必要になります。

・腫瘍の発生

移植した iPS 細胞由来軟骨が、膝の中で増えて腫瘍を形成する可能性があります。腫瘍が周囲の組織に影響を与えるほど大きくなりすぎると、関節可動域の制限、傷み、腫れなどが生じる可能性があります。その場合には、腫瘍摘出術が必要になる可能性があります。

また、もし悪性腫瘍が発生した場合、からだの他の部位に転移し、生命に影響を及ぼす可能性があります。

なお、ヒトの iPS 細胞から作った iPS 細胞由来軟骨を動物へ移植して 1 年以上観察してきましたが、腫瘍ができた例はありませんでした。

・移植物（骨膜を含む）の変性（骨化）または脱落

移植した iPS 細胞由来軟骨や骨膜が変化して骨になってしまう可能性があります。この場合も関節を動かしたときに引っかかったり、痛みを生じたり、関節が動く範囲が狭まったりする可能性があります。これらの程度が強いようだと、盛り上がった部分を削る手術が必要になります。

移植した iPS 細胞由来軟骨が脱落する可能性が考えられます。脱落が少ない場合は治療効果をそれほど損なわないと考えられますが、ある程度よりたくさん脱落した場合は治療効果を見込めません。その場合は、既存の治療方法を行います。

一方、脱落した iPS 細胞由来軟骨が移動し、関節を動かしたときに引っかかって関節の運動を妨げたり痛みを引き起こす可能性があります。これらの程度が強いようだと、脱落した軟骨を除去する手術が必要になります。

・その他

アレルギーを起こす可能性があります。

これまでの実験では iPS 細胞由来軟骨の移植による危険性はみられていませんが、これらはいくまでも動物実験であり、ヒト iPS 細胞から作った iPS 細胞由来軟骨を患者さんに使用したことはありません。したがって、細胞を移植した後は MRI を定期的（本研究期間中は、移植後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月後に実施します。以降は追跡調査により実施します）などの検査を行って、移植した iPS 細胞由来軟骨が腫瘍をつくっていないか、過形成や脱落していないかなどを注意深く観察します。もし、症状や MRI 検査など総合的な判断でこれらを疑われた場合、大きさや症状の程度によっては、関節鏡を用いて関節内を観察し、過形成や脱落の場合は症状が出現している部位を部分的に切除します（過形成と考えられる場合も、念のため組織検査で確認いたします）。また、腫瘍を疑う場合は、まず関節鏡で生検を行い、組織検査で詳しく調べます。その結果をみて、腫瘍細胞の性質から摘出範囲などの治療方針を決定し、後日あらためて腫瘍部位の摘出術を行います。追加で放射線治療や薬物療法も必要になるかもしれません。

他にも何か問題が生じた際には、適切な方法で対処いたします。

9. 他の治療方法について

この臨床研究に参加されない場合や途中でやめられた場合には、あなたに最も適した治療を行います。以下に、現在行われている治療法の概略を記載します。

一般に、軟骨の損傷面積が 1～2cm² の場合にはマイクロフラクチャー、2～4cm² の場合にはモザイクプラスティ、4cm² を超える場合には自家培養軟骨移植術が既存治療として挙げられ、それぞれ一定の有効性が示されています。

1) マイクロフラクチャー

軟骨の傷んだところの床に穴を開けて骨の中にある細胞を軟骨の傷んだところに誘導します。しかし、この治療法では軟骨マトリックスがないところに細胞だけが存在する状態のため、正常な硝子軟骨ではなく線維性組織を

含む線維軟骨で修復されます。線維軟骨は正常な軟骨と比べて耐久性や滑らかさに劣るため、症状が完全には治らなかつたりしばらくすると再び傷んできます。

2) モザイクプラスティ（自家骨軟骨柱移植術）

同じ膝関節内の関節軟骨の中であまり体重がかからない周辺の部分から円柱状の軟骨を数個採取して、モザイク細工のように損傷部位にはめ込む移植術です。良好な臨床成績を得ておりますが、軟骨を採取した部分を痛める可能性があり、また修復できる欠損部の大きさに制限があります。

3) 自家培養軟骨移植術

同じ膝関節内の関節軟骨の中であまり体重がかからない周辺の部分から軟骨を少しだけ手術で採取します。採取した軟骨のマトリックスを分解して軟骨細胞だけを取り出し、約1か月かけて培養して増やします。そして培養した細胞を損傷したところに再び手術で移植します。痛みが軽快するなどの効果が得られますが、軟骨マトリックスが無い状態で培養した軟骨細胞は変質してしまいます。変質した軟骨細胞を置くので、損傷部には線維軟骨が作られ正常な軟骨による修復には至っていません。

4) 同種若年者由来軟骨片移植術 [DeNovo® NT Natural Tissue Graft (Zimmer Biomet 社)]

この治療法は、アメリカで行われており、亡くなった小児の軟骨を採取して小片化し、同種移植（自分ではなく他人の細胞や組織を移植すること）するものです。大人より小児のほうが、軟骨代謝が活発で高い治療効果が望めるため、ドナー（軟骨を提供する者）には小児が選ばれています。軟骨は移植しても免疫拒絶を起こしにくいことが知られており、この移植治療はヒト白血球抗原（human leukocyte antigen；HLA）タイプを合わせず、免疫抑制剤を使用せずに行われています。2007年より7,000件以上の手術が行われており、小児の健全な軟骨を移植することから修復が期待されています。しかし、ドナー数が少なく移植用軟骨の供給が足りていません。また、ドナーによって軟骨の質にばらつきがあることが指摘

されています。ただし、この治療は日本では行われていません。

このように、関節軟骨の傷んだところには代謝の活発な正常な軟骨を移植することが望ましい方法の一つですが、その供給は、質・量ともに不足しているのが現状です。

10. 守っていただきたいこと

臨床研究に参加している間は、次のことを守ってください。健康状態や臨床研究の効果を正しく評価するために大切なことです。

- 担当医師の指示にしたがって、定期的に来院してください。都合が悪くなった場合には、日程を調整いたしますので、なるべく早めにご連絡をお願いします。
- 臨床研究に参加している間は、ご自身の判断で薬の変更はせず、変更が必要な場合には、事前に担当医師にご相談ください。
- 新たに他の医療機関や診療科を受診される場合は、担当の先生に臨床研究に参加していることをお伝えください。
- 臨床研究に参加している間は、避妊してください。避妊方法は担当医師にご相談下さい。妊娠を希望される場合は、担当医師にご相談ください。
- 万一、臨床研究参加中に妊娠された場合には、担当医師にお伝えください。妊娠の経過を確認させていただきますのでご協力ください。
- 臨床研究データの正確性と信頼性を保つために、この臨床研究が終わるまで（他の全ての参加者の臨床研究参加期間が終わるまで）は、この臨床研究の資料、臨床研究期間中に改善あるいは発生した症状、個人的な感想など、この臨床研究に関するあらゆる情報について、SNS やソーシャルメディアなどへの投稿（発信）は控えてください。臨床研究期間中に、臨床研究に関する断片的な情報や参加者の個人的な感想などの情報が SNS などでも共有された場合、情報の内容がポジティブ（肯定的）であるかネガティブ（否定的）であるかに関わらず、臨床研究の評価に影響する可能性があります。臨床研究は、新しい治療法を開発するためのとても重要な段階ですので、ご協力をお願いします。

これらの事項を守っていただくことができない場合は、臨床研究の中止をお願いすることもありますので、ご了承ください。

11. 臨床研究への参加と取りやめについて

臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、参加するかどうかを自由な意思で決めてください。参加を辞退することもできますし、同意書に署名された後いつでも参加をとりやめることもできます。その場合にも不利益を受けることはなく、これまで通り最善の治療をおこないます。ただし、移植後に iPS 細胞由来軟骨を取り出すことはできません。臨床研究の途中で参加を取りやめた場合でも、患者さんの健康状態を確認するために必要な検査を受けていただきます。また、臨床研究の参加を途中で取りやめる場合も、同意をいただいた後の検査などの結果を使用させていただいております。それらを使用してほしくない場合は、その旨をお申し出下さい。

12. 臨床研究の中止について

患者さんに臨床研究継続の意思があったとしても、担当医師の判断で臨床研究への参加を途中で中止させていただくことがあります。その場合も、最善の治療をおこないます。

- 本研究の同種 iPS 細胞由来軟骨の移植手術が不可能となった場合
- 有害事象などにより臨床研究の継続が困難となった場合
- 臨床研究の参加できる基準を満たしていない場合
- 患者さんが来院せず、継続が困難となった場合
- その他、担当医師が手術できないと判断した場合
- この臨床研究全体が中止になった時

13. プライバシーの保護について

臨床研究の結果は、学会や医学雑誌などで公表されたり、企業^{注 1)}が厚生労働省や米国食品医薬品局（FDA）などの国内外の行政機関に再生医療等製品と医薬品の承認を得るための資料として提出したりすることがありますが、その際に患者さん

のお名前や住所などの個人情報明らかになることはありません。

臨床研究の内容を確認するために、臨床研究の関係者^{注2)}がカルテなどを確認することがありますが、関係者には守秘義務があり、患者さんのプライバシーは保護されます。また、他の医療機関で治療を受けている場合、担当医師より他の医療機関の医師に臨床研究に参加していることをお知らせし、医療情報を求めることがあります。同意書に署名をいただくことで、臨床研究の関係者がカルテなどを確認することや、医療情報の提供に関しても、ご承諾いただいたものとしてお取り扱いさせていただきます。また、他病院で得られた関節鏡の所見や写真も選択基準の判定に使用させていただくこともあります。

注1) 企業とは：臨床研究を支援する旭化成株式会社とその会社のグループ会社や提携先など

注2) 臨床研究の関係者とは：病院職員、研究者、臨床研究がルールにそって行われているかを確認する人、特定認定再生医療等委員会、厚生労働省や米国食品医薬品局(FDA)などの国内外の規制当局とその関連職員など

14. 臨床研究と結果に関する追加情報について

この臨床研究の内容と結果の概要を厚生労働省が整備するデータベース(jRCT:Japan Registry of Clinical Trials)に掲載します。

ホームページ：<https://jrct.niph.go.jp>

このウェブサイトには、結果の概要が掲載されますが、あなたを特定する可能性のある情報は含まれません。あなたはこのウェブサイトをいつでも閲覧することができます。

また、この臨床研究の計画書あるいはその他の資料の閲覧を希望される場合には、担当医師または相談窓口にご相談ください。

15. 臨床研究の実施について

今回の臨床研究は、京都大学に設置された「特定認定再生医療等委員会」の承認を受けています。「特定認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、決められた手続きにより厚生労働大臣の認定を受けています。この臨床研究の内容や方法、この説明文書の内容は、以下の委員会により審査され、承認を受けています。

- (1) 名称：京都大学特定認定再生医療等委員会
 - (2) 種類：特定認定再生医療等委員会
 - (3) 設置者の名称：国立大学法人京都大学（京都大学総長）
 - (4) 所在地：京都府京都市左京区吉田本町 36 番の1
 - (5) ホームページ：<http://www.med.kyoto-u.ac.jp/nintei/>
- また、厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出しています。

16. 臨床研究にかかる費用について

この臨床研究の実施に関するすべての費用は、研究費と旭化成株式会社から提供される資金で負担します。なお、この臨床研究の実施期間中であっても、この臨床研究の対象疾病以外の疾病について診療を受けた場合の費用については、あなたの自己負担分をお支払いいただきます。

また、臨床研究に参加されることに伴う交通費などの負担を軽減するため、負担軽減費として、この臨床研究のための来院 1 回（この臨床研究のための入院の場合は、入退院で 1 回となります）につき 7,000 円を受け取ることができます。負担軽減費の受け取りを希望される場合、同意書の該当箇所にチェックしてください。

17. 健康被害が発生した場合

1) 好ましくない症状、普段見られない症状が現れた場合や、状態が悪化した場合には、ご連絡ください。担当医師が迅速かつ適切な診療と治療を行います。

2) この臨床研究は細心の注意をもって行われますが、iPS 細胞由来軟骨の副作用など、この研究期間中および観察期間終了後 5 年間にあなたに万が一死亡や後遺障害が生じた場合は、この臨床研究に起因するものと判断されれば、その健康被害の状況に応じて補償を受けることができます。この臨床研究では、そのための保険に加入しています。ただし、この臨床研究と直接関係なく生じた場合は、補償の対象となりません。

3) この臨床研究では以下のような保険契約を締結しています。その内容は次の通りです。

(ア) 賠償責任の支払い限度額：3 億円

(イ)補償責任支払額：死亡 2340 万円

	39 歳以下	40 歳以上、59 歳以下	60 歳以上
障害 1 級	3,100 万	2,700 万	1,700 万
障害 2 級	2,500 万	2,100 万	1,400 万
障害 3 級	1,900 万	1,600 万	1,000 万

補償：医師、医療機関などに過失等がなくても、研究によって患者さんに生じた不利益を補填することを言います。

賠償：医師、医療機関などの過失等によって生じた不利益に対して損害を補填することです。上記(ア)に記載しているのは、本研究の計画書あるいは本説明文書の不備による賠償が発生した場合の支払い限度額です。

18. 新しい情報を入手した場合

これまで説明しました内容以外で、あなたがこの臨床研究を続けるかどうかの判断に影響を与えるような情報（新たに判明した重大な有害事象情報など）が得られた場合は、速やかにあなたにお伝えします。その際は、あらためてこの臨床研究への参加又は継続について、あなたの意思を確認させていただきます。

19. あなたから得た診療情報の保存・保管について

本臨床研究への参加によって得られた記録（画像データ、関節鏡による記録映像含む）は、膝関節軟骨損傷に対する将来の治験等のための貴重な資料として、臨床研究終了後も 30 年間以上保存します。この同意書にあなたの署名をいただくことで、資料の長期保管についても同意をいただいたこととなりますので、ご了承ください。

なお、本臨床研究で得られた記録が新たな別の研究で利用される場合（二次利用といいます）は、倫理委員会の承認を得て使用します。二次利用する場合も、プライバシーは保護されます。二次利用の可否については、同意書で選択をお願いします。また、臨床研究の結果によって生まれる特許などの知的財産に関する権利は、京都大学のものとなります。

20. 臨床研究に関する研究組織

京都大学 iPS 細胞研究所および京都大学医学部附属病院 整形外科が主体となり、放射線診断科と共同で臨床研究を行います。

- 主任研究者：大阪大学大学院 医学系研究科・生命機能研究科 組織生化学 教授

京都大学 iPS 細胞研究所 基盤技術研究部門 研究員(非常勤)

妻木 範行

- 実施責任医師：京都大学医学部附属病院 整形外科 教授 松田 秀一

- 実施分担医師：

京都大学医学部附属病院 整形外科 助教 栗山 新一

京都大学大学院医学研究科・リウマチ性疾患先進医療学講座 特定助教 西谷 江平

京都大学医学研究科 医学教育・国際化推進センター 講師 山本 憲

京都大学医学部附属病院 放射線診断科 特定病院助教 柿木 崇秀

- 研究実施機関（再生医療等提供機関）

京都大学医学部附属病院（管理者 病院長 宮本 享）

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

- 特定細胞加工物製造施設

公益財団法人 京都大学 iPS 細胞研究財団細胞調製施設 (FiT)

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53

21. 利益相反について

研究者が、企業などから、研究をするために必要な資金や経済的な利益を提供されることによって、研究データの公正性が失われたり、研究結果に疑問が生じかねないと思われる状態を、利益相反と呼びます。

この臨床研究に必要な費用は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) から交付された公的な研究費および旭化成株式会社から提供された資金で行います。本臨床研究に参加する医師と旭化成株式会社との間には以下の利害関係があります。

- ・旭化成株式会社より資金を受けて別の医学研究を実施している研究者が関与しています。

加えて、本臨床研究に用いる特定細胞加工物（iPS 細胞由来軟骨）の製法に主任研究者の発明^{注1)}（知的財産）^{注2)}が一部使用されています。その発明は、京都大学が iPS アカデミアジャパンを通じて旭化成株式会社に独占実施許諾^{注3)}を与えています。それにより京都大学と主任研究者は旭化成株式会社から収入を得る可能性があります。

上記の旭化成株式会社と医師との間に存在する利益相反については「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において両者の関係について審査しています。

注1) 発明とは：技術的なアイデアを具体化したものであり、医療に関連する発明の一般的な例としては、風邪薬の成分、移植用細胞シート、小型化された胃カメラ等があります。

注2) 知的財産とは：財産的価値のある発明等であり、権利保護の対象となるものです。そのため、特許庁の審査官が発明の価値（新しい発明か？先行発明から容易に想定できない改良発明か？等）を厳密に審査し、審査によって発明の価値が認められた発明等が、知的財産権すなわち、特許権（発明）、実用新案権（容易な発明）、意匠権（デザイン等）、商標権（ブランドロゴ等）として登録されます。

注3) 独占的実施許諾とは：登録された知的財産権は知的財産権者（例えば特許権者）の許諾がなければ、その実施（発明の利用）ができません。独占的実施許諾の場合、特許権者からの実施許諾が特定の企業等に限られますので、1社のみがその発明の利用ができることとなります。

【医師保管用】

同意書

京都大学医学部附属病院長 殿

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

私は、上記臨床研究について、担当医師から説明文書により十分な説明を受けました。臨床研究の内容をよく理解し、納得したうえで、自分の意思によって臨床研究に参加することに同意します。但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。また、説明文書、署名した臨床研究参加に関する同意文書の写しを受け取りました。

- ・二次利用について 同意します 同意しません
- ・負担軽減費の受け取りを 希望します 希望しません

同意日：西暦 年 月 日

本人署名： _____

説明文書に基づいて説明を行いました。

説明日：西暦 年 月 日

実施責任医師または分担医師： _____

<臨床研究協力者が補足説明を行なった場合>

説明日：西暦 年 月 日

協力者： _____

【臨床研究支援部保管用】

同意書

京都大学医学部附属病院長 殿

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

私は、上記臨床研究について、担当医師から説明文書により十分な説明を受けました。臨床研究の内容をよく理解し、納得したうえで、自分の意思によって臨床研究に参加することに同意します。但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。また、説明文書、署名した臨床研究参加に関する同意文書の写しを受け取りました。

- ・二次利用について 同意します 同意しません
- ・負担軽減費の受け取りを 希望します 希望しません

同意日：西暦 年 月 日

本人署名： _____

説明文書に基づいて説明を行いました。

説明日：西暦 年 月 日

実施責任医師または分担医師： _____

<臨床研究協力者が補足説明を行なった場合>

説明日：西暦 年 月 日

協力者： _____

【患者さん控え用】

同 意 書

京都大学医学部附属病院長 殿

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

私は、上記臨床研究について、担当医師から説明文書により十分な説明を受けました。臨床研究の内容をよく理解し、納得したうえで、自分の意思によって臨床研究に参加することに同意します。但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。また、説明文書、署名した臨床研究参加に関する同意文書の写しを受け取りました。

- ・二次利用について 同意します 同意しません
- ・負担軽減費の受け取りを 希望します 希望しません

同 意 日： 西曆 年 月 日

本人署名： _____

説明文書に基づいて説明を行いました。

説 明 日： 西曆 年 月 日

実施責任医師または分担医師： _____

<臨床研究協力者が補足説明を行なった場合>

説 明 日： 西曆 年 月 日

協力者： _____

【医師保管用】

同意撤回手続きの請求

京都大学医学部附属病院長 殿

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

私は、京都大学医学部附属病院が実施する上記の臨床研究への参加に同意いたしましたが、同意を撤回いたします。検査情報も含めて今後使用しないようお願いいたします。

【署名欄】

同意撤回日： 年 月 日

ご本人： (自署)

ご住所：

お電話番号：

同意撤回手続き請求書受領書

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

京都大学医学部附属病院および京都大学 iPS 細胞研究所が実施する上記臨床研究への参加の同意撤回手続き請求書を確認に受け取りました。

受領日： 年 月 日

担当者氏名： (自署)

【臨床研究支援部保管用】

同意撤回手続きの請求

京都大学医学部附属病院長 殿

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

私は、京都大学医学部附属病院が実施する上記の臨床研究への参加に同意いたしましたが、同意を撤回いたします。検査情報も含めて今後使用しないようお願いいたします。

【署名欄】

同意撤回日： 年 月 日

ご本人： (自署)

ご住所：

お電話番号：

同意撤回手続き請求書受領書

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

京都大学医学部附属病院および京都大学 iPS 細胞研究所が実施する上記臨床研究への参加の同意撤回手続き請求書を確認に受け取りました。

受領日： 年 月 日

担当者氏名： (自署)

【患者さん控え用】

同意撤回手続きの請求

京都大学医学部附属病院長 殿

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

私は、京都大学医学部附属病院が実施する上記の臨床研究への参加に同意いたしましたが、同意を撤回いたします。検査情報も含めて今後使用しないようお願いいたします。

【署名欄】

同意撤回日： 年 月 日

ご本人： (自署)

ご住所：

お電話番号：

同意撤回手続き請求書受領書

研究課題名：「同種 iPS 細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生」

京都大学医学部附属病院および京都大学 iPS 細胞研究所が実施する上記臨床研究への参加の同意撤回手続き請求書を確認に受け取りました。

受領日： 年 月 日

担当者氏名： (自署)