

患 者 様 へ

治療を受けていただくにあたって

提供する再生医療等の研究名称

「培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現」

患者様の担当の医師から、この治療について説明がありますが、わからないことや心配なことがありましたら遠慮なくおたずね下さい。

東京慈恵会医科大学附属病院 耳鼻咽喉科

聖マリアンナ医科大学病院 耳鼻咽喉科

研究開発代表者：東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科 主任教授 小島 博己

同意説明書（患者様用）

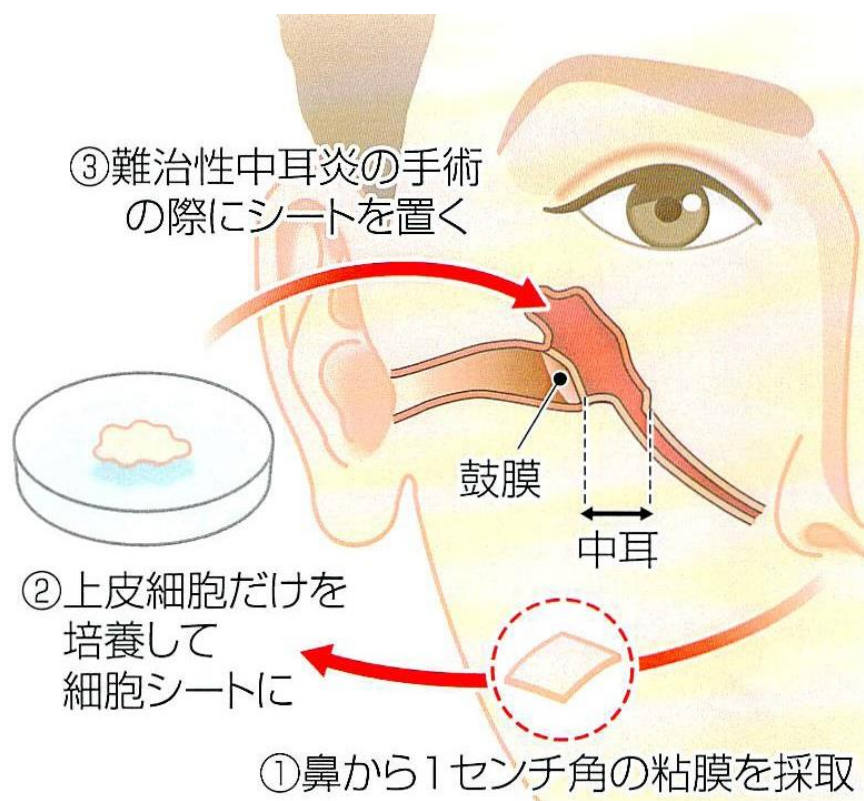
1. 研究の目的について

- 1) 課題：培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現
- 2) 目的：手術中に中耳腔の粘膜が欠損した部位に粘膜を移植して、術後の真珠腫の再発や鼓膜が癒着することを予防します。移植する粘膜は患者様ご自身の鼻腔粘膜を少量採取して、鼻腔粘膜細胞を培養し、シート状の粘膜を作製し、これを用います。世界で初めて行う治療で、その治療が安全に行えることを確かめることを目的とし、さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることも目的としています。

この臨床研究を行い、真珠腫の再発や鼓膜の再癒着を防ぐという再生医療の新たなこの治療法を確立することで、患者様の生活の質の向上に役立てたいと考えています。

- 3) 背景：中耳炎症性疾患（真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎）の手術（鼓室形成術）の際に、炎症や真珠腫により病的になった粘膜を除去すると、中耳の骨面が露出し傷の治りが悪くなったり、真珠腫が再びできてしまったりすることが高頻度に生じます。また癒着している場所をはがした場合、そこに健康な粘膜がはらないと鼓膜の再癒着を起す可能性が高くなります。これらのことを予防する方法として、これまで鼻の粘膜をそのまま移植する方法や人工素材で覆う方法が試みられてきましたが、良い成績をおさめることはできませんでした。正常な粘膜を粘膜が欠損した所に移植する方法は真珠腫の再発や鼓膜の癒着などを防止する方法として期待されています。特に

患者様ご自身の細胞からシート状になった粘膜を作り、粘膜が欠損した部位にシートをはることで、術後に健康な粘膜の再生を促すことが可能になると考えられます。そして中耳腔とそれに続く乳突腔に正常な粘膜が再生されれば、それらの場所を空気の入った空洞に保つことができ、滲出液の貯留や鼓膜の再癒着および真珠腫の再発を防止すると思われます。近年、角膜移植では、口腔粘膜から採取した口腔粘膜上皮細胞シートを移植するという治療がすでに行われており、非常に良好な結果が得られています。東京慈恵会医科大学附属病院 耳鼻咽喉科では、同様な方法でヒトの鼻腔粘膜上皮細胞シートの作製に成功し、先行する臨床研究で、5名の患者様を対象に、患者様の鼻腔粘膜から細胞のシートを作製した後、そのシートを中耳手術（鼓室形成術）時に移植する治療を実施し、良好な結果を得ています。



なお、この研究は、東京慈恵会医科大学付属病院と聖マリアンナ医科大学病院との共同研究として実施いたします。研究内容については、聖マリアンナ医科大学の特定認定再生医療等委員会へ申請を行い、厚生労働省関東信越厚生局を通じて厚生労働大臣に受理された再生医療等提供計画に基づいて実施いたします。

2. 特定認定再生医療等委員会について

聖マリアンナ医科大学内には、国の定めた法律「再生医療等の安全性の確保に関する法律（平成26年11月25日施行）」に従って厚生労働大臣の認定を受けた、特定認定再生医療等委員会が設置されています。

特定認定再生医療等委員会は、医師・医師以外の委員・病院及び病院長と利害関係のない委員により構成されています。この臨床研究は、特定認定再生医療等委員会で研究計画が科学的に正しくなされているか、患者様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等について検討され、承認されています。

名称：聖マリアンナ医科大学特定認定再生医療部会

設置者：学校法人 聖マリアンナ医科大学

所在地：神奈川県川崎市宮前区菅生二丁目16番1号

3. 研究の方法について

1) この研究に参加いただける方

(1) 鼓室形成術を必要とする次に挙げる疾患のいずれかが診断されている方

(a)癒着性中耳炎 (b)真珠腫性中耳炎

(2) 年齢 20 歳以上の方

(3) 患者様ご本人による署名および日付の記載入りの同意文書を得られた方

2) この研究に参加いただけない方

(1) 真珠腫性中耳炎 **Stage I** の方

(2) 重篤な基礎疾患（免疫不全、心疾患、腎疾患、肝疾患、糖尿病など）がある方

(3) 感染症（HBV、HCV、HIV、HTLV、梅毒など）がある方

(4) 活動性の感染症（細菌、真菌、ウイルスなど）に罹患している方

(5) 悪性腫瘍を合併する方

(6) 副鼻腔疾患に罹患している方

(7) 喘息を合併している方

(8) 統合失調症又は発達障害等、手術後のフォローアップが困難であると判断される方

(9) 抗血小板薬、抗凝固剤を内服している方

(10) 妊婦、授乳婦、妊娠の可能性がある方

(11) ペニシリン、アミノグリコシド系抗菌薬にアレルギーがある方

(12) その他、血液検査での異常や合併症等、何らかの理由により、担当医師が本研究を実施するのに不相当と判断した方

3) 方法：あらかじめ外来にて局所麻酔で、患者様ご自身の健康な鼻の粘膜を少量採取し、血清を添加した培養液を用いて培養皿上で約 2 週間培養し、増殖した鼻腔粘膜上皮細胞を採取します。その細胞を温度応答性培養皿という特殊な培養皿を用いて約 10 日間培養した後に、低温処理により移植可能な細胞シートとして回収します。これらの操作は厚生労働大臣の許可を受けている東京慈恵会医科大学総合医科学研究センターGMP 対応施設内細胞産生施設という徹底的に管理された場所で清潔にかつ安全に行います。作製したシートは中耳手術時に粘膜が欠損した部位に移植します。

4) 患者様にご協力いただく事項

- ① 鼻腔粘膜採取：あらかじめ手術のおよそ 24 日前に外来にて行います。鼻の中を麻酔（局所麻酔）した後に内視鏡下に直径約 5 mmの大きさの粘膜を採取します。痛みや出血はほとんどなく、時間も麻酔をいれて 10 分くらいですみます。
- ② 採血：培養液に添加するのに必要な血清を得るために、あらかじめ血液を約 70mL 採取します。
- ③ 細胞シートの移植：実際の手術の際に、病的粘膜を除去した中耳腔、乳突腔に作製したシートを移植します。手術をのぞき、移植に要する手術時間は約 20 分ほどです。
- ④ 術後経過の観察：通常の中耳手術でも術後経過を確認するために、術後 CT撮影を定期的（およそ 3 ヶ月、6 ヶ月）に行います。移植をした場合も CT撮影を術後定期的に施行して、再発がないかどうかを確認します。

⑤ 移植部位の解析（東京慈恵会医科大学附属病院で段階手術を行う場合）：
真珠腫性中耳炎の治療で段階手術を行う方を対象とします。段階手術とは、再発がないことを確認するために2回にわけて手術を行う方法です。具体的には、1回目の手術で真珠腫の除去のみを行い、2回目の手術で病変部位の確認、耳小骨再建を行います。進行した真珠腫性中耳炎の方が対象となる術式であり、現在も広く普及している方法です。本研究では、東京慈恵会医科大学附属病院で真珠腫性中耳炎の進行例に対して、1回目の手術で病変部位の除去と細胞シートの移植を行い、2回目の手術の際に通常行う病変部位の確認、耳小骨再建に加え、移植部位の評価を行います。移植部位の評価として、2回目の手術（通常の手術操作で行うトリミング処理）の際に、移植部位から採取した粘膜組織を解析します。

5) 研究参加期間：この研究に参加された場合の予定参加期間は、準備期間（血液検査、自己血清作製用血液採取、鼻腔粘膜採取、および細胞シート作製期間）の約4週間、および移植手術後観察期間12ヶ月間の、計約13ヶ月間となります。

研究参加期間終了後も、通常の中耳手術後と同様に、定期的に外来に通院していただき、鼓膜所見を観察し、聴力検査やCT撮影を施行いたします。同様に、粘膜を採取した鼻のチェックも行います。

6) 再生医療等提供機関：東京慈恵会医科大学附属病院及び聖マリアンナ医科大学病院

4. 研究への参加の自由と同意撤回の自由について

研究への参加は任意です。参加するかどうかは患者様の自由意思で決めてください。参加しないことで不利益な対応を受けることはありません。いったん同意し、同意書にサインした場合でも、いつでも同意を撤回できます。その場合は、同意撤回書に必要事項を記載のうえ、担当医師にお渡しください。撤回しても何ら不利益を受けることはありません。研究に参加しないと十分な治療をしてもらえないのではないかと、気まづくなるのではないかと、ご心配されるかもしれませんが、決してそんなことはありません。細胞シートを移植しない場合、従来行われている中耳手術を行います。そのため、従来の中耳手術の経過と同様となり、大きな不利益はありません。

5. この研究で予想される効果と不利益について

- 1) 効果：中耳真珠腫の再発や鼓膜の再癒着の原因は、術後に中耳腔、乳突腔内に健康な粘膜が再生しないことが原因と考えられます。真珠腫が再発した場合は手術を再度行わなくてはならず、患者様への負担も大きいですが、この作成した細胞シートを移植することによって健康な粘膜を再生できれば、術後の真珠腫の再発や鼓膜の再癒着を防ぐことが可能と考えられます。鼻腔粘膜を採取することにより、本来の中耳粘膜上皮に非常に似た構造をもつシート状の粘膜細胞を作製することができます。これを、骨面が露出して正常粘膜がはっていない場所に移植すると、創部が正常粘膜で覆われることが期待され、中耳腔、乳突腔が空洞を形成して治癒するので、術後の真珠腫の再発や鼓膜の癒着を予防できると考えられます。シートを移植し粘膜が再生す

ることで真珠腫の再発を予防することができれば、これまで段階手術が必要であった患者様の2回目の手術が不要となり、患者様の負担を軽減することが期待できます。この研究が確立されれば、術後の真珠腫の再発や鼓膜の再癒着の予防の新たな治療法となり、患者様のクオリティー・オブ・ライフ（生活の質）が向上すると考えられます。しかし、この治療法は、まだ研究段階であり、必ずしも真珠腫の再発や鼓膜の再癒着の予防を保証するものではありません。

2) 予想される不利益：

採取時のリスク：鼻腔粘膜採取後に鼻内の創部にかさぶたができますが、外来での何回かの通常の鼻処置で正常な鼻腔粘膜が再生されます。帰宅後などに鼻出血した場合は、安静にしていればほとんどは数分で自然に止血します。

移植時・移植後のリスク：移植の危険性として、極めて稀ではありますが、移植細胞が原因と考えられる感染、移植細胞が原因と考えられる腫瘍の発生、および、その他の予知できない重篤な有害事象の生じる可能性が挙げられます。

万一、本研究に参加したことに由来する健康被害が生じた場合には、適切な治療と補償が受けられ、適切かつ最大限の対処をいたします。

本研究では、鼻腔粘膜細胞の培養が必要なため、研究に使用できる健康な粘膜が十分量採取できない場合や、細胞の成長に個体差等が存在するため培養しても細胞シートを作るための十分な細胞が増えない可能性があります。予定通りに移植ができないことがあります。鼻腔粘膜や細胞シートの

輸送時に、破損や汚染等が生じるリスクも否定できません。その場合はシートを作製することができないので移植は中止し、従来の中耳手術（鼓室形成術）を行います。

この研究で利用する細胞シートは、動物実験及び臨床での有効性は確認しておりますが、実際にどれだけ生着して効果が出るのかはよく分かっていない状態です。また、移植した細胞シートがうまく生着せず脱離することが考えられますが、この場合は、従来行われている中耳手術後の経過と同様になると思われ、特別な有害事象はありません。このような場合も含め、本研究による手術後の経過が良好でない場合においては、必要に応じて通常治療を実施いたします。

段階手術時のリスク：段階手術では 2 回の手術が必要となることが患者様の負担となってしまいますが、2 回目の手術で真珠腫の取り残しがあれば、それを除去することで再発を予防できます。さらに、移植部位の観察、評価を行うことで、安全性がより高まることが期待されます。真珠腫の取り残しがみられた場合は、再度細胞シートの移植は行わず、従来の中耳手術（鼓室形成術）を行います。

6. 他の一般的な治療法について

癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎の治療として、病変部をとりのぞく鼓室形成術が広く普及しております。しかしながら、病変部が進行している場合、正常な中耳粘膜を温存することができず、鼓膜の再癒着や真珠腫再発を確実に防止するこ

とはできません。

中耳手術（鼓室形成術）を行うにあたり最も重要なのは、手術で失われた中耳粘膜が早く元に戻ることでありと考えられています。しかし、未だ良い治療法が確立されていないのが現状です。

我々は動物実験により、人工中耳粘膜の移植により粘膜再生が促進されることを確認しています。しかし、臨床応用を考えた場合、中耳では十分な量の組織の採取が困難であり、外来で採取できないため、2 期的手術が必要となってしまいます。また、患者様の耳では正常な組織の採取が困難であるなどの問題点が存在します。これらの問題点を解決するために、外来での採取が容易であり、患者様の負担が軽い鼻粘膜の上皮細胞を、中耳粘膜に変わる移植原料として応用しました。

また、中耳へ粘膜等を移植する場合、移植する場所が狭く、移植材料を縫合するためのスペースを確保することが困難です。本研究では、温度応答性培養皿という特殊な道具を用いることにより、培養細胞全体を一枚のシートとして作製します。この培養皿で作製した培養鼻腔粘膜上皮細胞シートは、容易に組織等に再接着するので、縫合せずに移植できるというメリットがあります。

本研究では、鼓室形成術の際に、培養鼻腔粘膜上皮細胞シートの移植を容易に行うことができます。その移植によって、術後に失われた中耳粘膜を早く再生させることが可能で、鼓膜の再癒着、真珠腫の再発を予防することが期待できます。

7. 補償について

本研究の実施に伴い、患者様に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を実施します。また、健康被害に対して、臨床研究倫理指針に従って補償

いたします。すなわち死亡及び重度障害（一級及び二級）に対しては、損害保険会社による保険を設定し、補償金を準備いたします。本臨床研究の実施に起因して患者様に何らかの健康被害が発生した場合の補償制度として、研究責任医師等本臨床研究に携わるすべての者を被保険者とした保険会社による臨床研究保険に加入しております。補償内容については加入保険の規定に準じます。これ以外の健康被害に対しては、被験者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行います。ただし、健康被害が患者様の故意または重大な過失によって生じた場合は補償の対象となりません。

8. 費用について

この研究の治療で用いる鼻腔粘膜上皮細胞シートの移植に関する項目（スクリーニング検査、血液採取および鼻腔粘膜採取、鼻腔粘膜細胞の培養）については、私どもの研究費から支払われますので患者様のご負担は一切ありません。初診、再診、外来での各種臨床検査、入院治療費、手術料などについては、患者様の保険の個人負担率に応じて請求されます。そのため、研究に参加するか否かで患者様の費用負担に従来の治療と違いはなく、研究に参加いただくことで生じる特別な経済上の利益や不利益はありません。

また、研究に参加したことに対しての謝礼や報酬はありません。

9. 検体やデータの取り扱いについて

いただいた検体で細胞シートを複数枚作製し、一部の細胞シートを一定期間保存いたします。また、細胞シートはすべて今回の研究にのみ使用し、他の研究に使用することは一切ありません。

10. 個人情報の取り扱い・人権・プライバシーの保護について

この研究に関しての患者様の人権と個人情報は、下記の各大学の規則等を遵守して保護につとめ、細心の注意をもって取り扱います。この研究では患者様の個人情報を外部の機関等に提供することはありません。

東京慈恵会医科大学：「学校法人慈恵大学 個人情報保護に関する規定」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」および「臨床研究に関する倫理指針」
聖マリアンナ医科大学：「聖マリアンナ医科大学 個人情報保護規定」

この研究で採取した検体（鼻腔粘膜）の管理は、識別記号等をつけて行います。従ってプライバシーが守られ、患者様の氏名など個人情報が外部に漏れることはないように十分注意して行います。移植の際は識別番号と本人との識別を行い、ご本人のものであることを確認したのち、ご本人から作製した細胞シートを移植します。

また、患者様がこの臨床研究に参加されることを承諾されますと、細胞移植治療の内容を確認するために、厚生労働省の担当者が、患者様のカルテや個人情報を見ることがあるかもしれません。しかし、患者様や患者様の家族の個人情報が外部に漏れる心配は全くありません。

患者様の個人情報の開示等の請求、苦情およびお問い合わせ先は、以下の通りです。

東京慈恵会医科大学附属病院

個人情報保護相談窓口 03-5400-1272

同意説明書 13/16

午前 9 時から午後 5 時／休診日を除く

聖マリアンナ医科大学病院

事務部管理課 044-977-8111

午前 9 時から午後 5 時／休診日を除く

11. 利益相反について

この臨床研究を施行することにより、研究者・研究機関ならびにその家族が利益関係にある企業・団体はありません。本臨床研究は、企業と団体との利害関係はないため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じません。なお、研究者は本臨床研究の実施にあたり学内の利益相反管理規定を遵守し、利益相反管理委員会に手続きを行っています。

12. 研究成果の公表について

最終的な研究成果は学術目的のために学術雑誌、学会やデータベース上で公表される場合があります。その場合には患者様の氏名や個人を特定できないような個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は学校法人東京慈恵会医科大学に帰属し、患者様には帰属しません。また、その特許権により経済的利益が生じる可能性があります。これについても権利

はありません。

13. 臨床研究の開示について

希望があれば、他の患者様の個人情報^の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲で研究計画および研究方法についての資料を入手または閲覧することができます。

14. 研究にかかわる必要な事項

研究にご参加いただく患者様には、決められた受診日には必ず診察・検査などを受けていただくこと、来院予定日に来院できない場合は必ずご連絡いただけるようお願い申し上げます。

研究期間中に他科や他院で治療を受けられる場合や、新たに薬を使用される場合は、事前にご連絡いただけるようお願い申し上げます。

15. 緊急時の連絡先について

研究に参加中に、研究に関連して具合が悪くなる事がある場合、研究への参加をとりやめたい場合又は、疑問・不安などがある場合には、下記担当者へご連絡をお願い申し上げます。

連絡先：東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科学教室

研究担当者：小島 博己（こじま ひろみ）

山本 和央（やまもと かずひさ）

電話：03-3433-1111 内線3601

連絡先：聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科学教室

研究担当者：谷口 雄一郎（やぐち ゆういちろう）

電話：044-977-8111 内線3261

担当医師氏名： _____ 印

説明年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日