

患者さんへ

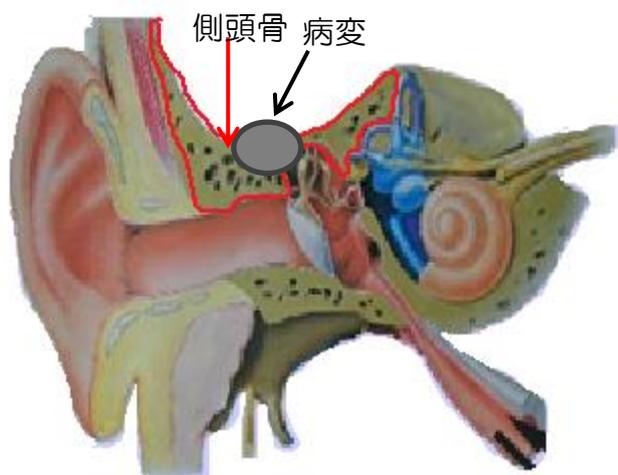
研究：「インプラント型再生軟骨を用いた適応外使用の臨床研究」
についてのご説明

□はじめに

「インプラント型再生軟骨を用いた適応外使用の臨床研究」への参加を依頼したく、その概要を説明いたします。この研究への参加について下記の項目に従い、十分な説明をいたしますので、この説明文書をよくお読みいただき、研究にご参加いただけるかどうかご検討ください。なお、研究に参加するかどうかはあなたの自由意思でお決め下さい。また、説明を受けたその場で決める必要はありません。この説明文書を持ち帰っていただき、ご家族の方と相談してから決めていただくこともできます。研究に参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。いつでも質問に応じますし、いったん決めた後でも取り消すこともできます。ただし、条件が合わない場合、こちらの方から参加をお断りさせていただく場合もございますので、ご了承ください。

□研究の目的・意義

中耳真珠腫とは、側頭骨の中に発生して腫瘍（できもの・はれもの）のように徐々に大きくなり、骨を破壊して進行する病気です。初期の症状としては耳から膿がでたり出血したり、音が聞こえにくくなったりします。進行するとめまいや顔の神経の麻痺を引き起こしたり、脳を覆う膜に炎症が広がったり、脳の中に膿が溜まったりしてしまいます。そのため、中耳真珠腫の方には病変摘出の手術を受けていただく必要があります。通常の手術



法では「Open 法」という方法があります。これは側頭骨の内側にある病変を摘出するために、側頭骨を大きく削ります。また、「Closed 法」という手術方法もあります。こちらは「Open 法」よりも削りおとす側頭骨の範囲が狭い手術方法です。どちらの手術方法にもそれぞれ長所と短所があります。大きく側頭骨を削り落とせば病変をうまく取り除くことができ、再発率が下がります。しかし、大きく骨を削ってしまった

ことにより、雑菌が耳内に入りやすくなります。削る範囲を狭くすることにより、雑菌が耳内へ入る可能性を低くすることはできますが、狭い視野で病変を取り除くことは難しいため、病変取り残す可能性が高く、再発率が高くなります。このような問題点を解決する方法としては、大きく削り落とした側頭骨を再建する方法があり、このような方法であれば手術の際の視野は確保され、術後の雑菌の進入についても最低限に抑えることができます。この再建に一番適した素材は手術を受ける方自身の軟骨組織です。しかしながら、手術の際に手術を受ける方自身から採取できる軟骨組織の大きさは限られており、採取した軟骨組織でそのまま再建を行っても、側頭骨を削り落とした部分を完全に塞ぐことはできません。

そこで、この研究では側頭骨を削り落とした部分をなるべく完全に近いかたちで塞ぐために、富士ソフト社製インプラント型再生軟骨（※この製品は現在、鼻形成用の治験が行われている治験製品です。）を再建の材料として使用することにより、これまでの治療よりも病変の除去の精度を上げるとともに、術後の耳内への雑菌の進入をより減らすということを目指します。

富士ソフト社製インプラント型再生軟骨とは、治療を必要とする方から軟骨組織を採取し、培養して増やした軟骨細胞より作製する再生医療等製品です。この製品は鼻の形成に関する研究で良好な成績を収め、すでに治験が開始されており、人に使用することができる品質が確保されている製品になります。しかし、真珠腫に関する手術では、移植によりどのような影響が出るのかはわかっていません。そのため、この研究では、真珠腫手術でのインプラント型再生軟骨の長期的な影響を観察することも目的に含まれています。

このような、通常の治療法の短所・長所やインプラント型再生軟骨を使用した手術の利点や、まだ十分に検証できていない点などをご理解いただき、研究への参加をご検討いただければと思います。

□研究の対象と方法

（1）対象となる患者さんについて

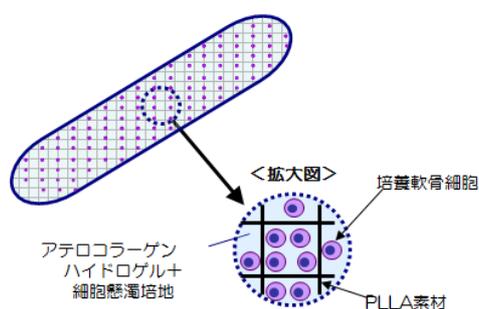
本治療は、中～高度真珠腫（真珠腫性中耳炎・先天性真珠腫）に罹患され、手術が実施可能な方が対象となります。対象となる患者さんの人数は3名です。

（2）インプラント型再生軟骨の作製方法

採血（200～400 mL）を2～3回行い、計600mLの血液を採血して血清（血液の液体成分）を分離します。採血は、手術前15週、11週時の2回を標準とします。採血の

時期を変更する場合、採血と採血の間隔については医師の判断に委ねることになります。ただし、最終採血から耳の軟骨組織の採取までは2週間以上の間隔をあけて処置を行います。また細胞の培養に必要な血清量が得られない場合には、さらに採血を行う可能性があります。手術の7週前にあなたの耳から軟骨組織を約1cm×1cmの大きさに採取します。あなたの血清を用いて採取した軟骨組織から軟骨細胞を分離培養して必要量まで増殖させます。増えた軟骨細胞と特殊なコラーゲン液（アテロコラーゲンハイドロゲル）を混合し、スポンジ様の素材（PLLA素材）へ注入しゲル状にして振とう培養する事で、インプラント型再生軟骨が完成します。

a)



b)



インプラント型再生軟骨の a) 概念図、及び b) 写真：上面（上）

（3）インプラント型再生軟骨の作製に関する注意事項

何らかの理由によりインプラント型再生軟骨が作製できなかった場合等には、大変恐れ入りますが、あなたの研究を中止させていただきます。また、以降の治療は通常診療となります。なお、あなたの希望があり可能であれば、他の部位の軟骨組織を採取してインプラント型再生軟骨を再作製する事があります。しかし、あなたの体調不良等により手術を行うことが不適當であると医師が判断した場合には、再作製が行えませんので、ご了承ください。

（4）治療方法と注意事項

このインプラント型再生軟骨を再建材料として用い、手術時に真珠腫病変部を除去するとともに、削り落とした骨の部分をしっかりと再建します。（インプラント型再生軟骨は、再建部に必要なサイズに合わせて切って使用します。また、再生軟骨同士および再生軟骨と組織の接着には原材料の一つであるアテロコラーゲンを使用します。他の部位の組織の接着が必要な場合にはフィブリン糊（接着剤）を使用することがあります。）ただし、あなたの体調不良等により真珠腫手術が規定通り実施できなかった場合、インプラント型再生軟

骨には使用期限があるため、あなたの研究を中止する事があります。また、以降の治療は通常診療となります。

(5) 治療スケジュール

		登録前	研究期間												経過観察			中止時		
			~-9 週	-7 週	-4 ~ -1 週	0 週	3 週	4 週	6 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	1 年	2 年	3 年			
診療日をずらすことのできる範囲							±3日	±6日		±13日						±2ヶ月				
処 置	血清分離用採血		○	○																
	軟骨組織採取			○																
	手術				○															
	入院*				○															
観 察 項 目	併用薬・併用療法	○	→															○		
	被験者背景確認(既往歴・合併症)	○																		
	アロケルゲソ皮内注射	○○																		
	麻酔薬皮内注射	○																		
	感染症検査	○		○																
	身長・体重測定	○			○									○				○		
	一般の身体所見	○	→															○		
	心電図	○		○						○				○				○		
	血液学的検査	○		○						○				○				○		
	血液生化学的検査	○		○						○				○				○		
	尿検査	○		○						○				○				○		
	妊娠検査(該当時)	○		○						○				○				○		
	呼吸機能検査	○		○																
	聴力検査(標準純音検査)			○						○				○				○		
	耳内所見	○		○	→															○
	一般細菌検査			○						○				○				○		
	側頭骨 CT 撮影			○						○				○				○		
	採血量		○	○																
軟骨組織採取部位所見			○																	
手術時の状況				○																
入院中の経過				○																
胸部レントゲン	○		○						○				○				○			

*標準的な入院期間は 11~13 日ですが術後の経過によって変動します。

(6) 治療効果の確認方法について

術前、術後 3 ヶ月及び術後 6 ヶ月の時点で側頭骨の CT 撮影を行い、3 ヶ月時点の結果をベースとして、6 ヶ月時点の結果から再建した軟骨部のへこみ具合を評価します。

□予測される効果について

通常の手術法よりも外耳道（耳の穴）の形を正常に近く保つことで、術後症（手術後長期にわたる感染）のリスクを下げるのが期待されます。

□起こるかもしれない不利益や副作用について

採血に関連するもの

疲労感や、手または口の回りの痛み、筋肉の痙攣^{けいれん}、悪寒や胸の痛み、血圧低下、めまい、不整脈が出る場合があります。このため、採血中は常に心電図や血圧測定を行うとともに、全身状態に注意を払い、副作用が出た場合は迅速に対応致します。

軟骨組織採取ならびに再生軟骨埋め込みに関連するもの

あなたの耳から長さ 1cm 程度、幅 1cm 程度の軟骨をとって、軟骨細胞を培養し、これを使ってインプラント型再生軟骨を作製し、治療に使います。そのため、軟骨組織を採取した部分に 1cm 程度の手術の傷ができます。

治験製品であるインプラント型再生軟骨は動物実験で安全性、有効性が確認されています。ラットを用いた動物実験などで、できる限り長期にわたり（6 ヶ月間）観察しましたが、その範囲では、大きさの変化や硬さの変化を含む老化のような現象などは見られませんでした。しかし、これらの実験動物よりはるかに長い寿命を持つ人において、どのような変化が起こるかについては確実に予見できる方法がないのが現状です。そのため、本研究においては移植後の経過を十分慎重に観察します。

手術に関連するもの

手術の際の有害事象のうち予期できるものは、下記のとおりです。

インプラント型再生軟骨の埋植に関連する有害事象	手術に関連する有害事象
頻度が高いと予測されるもの	
<p>□採取部における症状</p> <p> ^{とうつう}疼痛（鋭い痛み）</p> <p> 腫脹（はれ）</p> <p> 発赤（赤み）</p> <p>□移植部位周囲の骨吸収</p> <p>□発熱</p> <p>□移植部局所における症状</p> <p> ^{とうつう}疼痛（鋭い痛み）</p> <p> 紅斑・発赤（赤み）</p> <p> 腫脹（はれ）</p> <p> ^{そうよう}掻痒感（かゆみ）</p> <p> 皮膚刺痛</p> <p> しびれ感</p> <p> じんましん</p>	<p>□出血・感染・傷の痛み・痺れなど、外科手術一般の合併症</p> <p>□舌の一部（手術側の前半分）の味覚低下</p>
□頻度が低いと予測されるもの	
<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーショック（急激に起こる強いアレルギー反応） ・手術創の感染、膿瘍（膿が溜まること） ・移植物の露出、突出、吸収、変形、肥大、石灰化（硬くなること） ・多発性筋炎 ・皮膚筋炎 ・アレルギー反応 ・遅発性無腐性腫^{しゅりゅう}瘍（皮下にできるしこり） ・一過性視力障害 ・インフルエンザ様症候群（発熱、筋肉痛、神経痛、頭痛、悪心、倦怠感、めまいなど） ・移植部局所における硬結（皮膚が硬くなる） ・過度な負荷や衝撃を受けた場合の移植物破損 ・単純疱疹（皮膚にブツブツが出る） ・移植物周囲における足場素材の分解物貯留 ・採取部における硬結（皮膚が硬くなる） ・一過性多発性関節痛 	<ul style="list-style-type: none"> ・全身麻酔等に伴うもので、ショック・肺塞栓など命にかかわる合併症 ・頸椎の脱臼等、整形外科的問題 ・内耳障害（めまい・耳鳴り・感音難聴） ・顔面神経麻痺 ・外リンパの漏れ（内耳に穴が開いた場合にリンパ液がもれることがあります） ・髄液の漏れ（脳硬膜に穴が開いた場合に髄液が耳にもれることがあります） ・髄膜炎・脳膿瘍 ・静脈洞血栓症・敗血症（血液に菌が回る感染症） ・何らかの持病がある場合、その悪化

CT 撮影に関連するもの

CT 撮影は、X 線を利用した、被ばくする検査です。この画像検査は、通常の診察で使用するものと同じ機器を用いて行いません。これらの検査で受ける X 線の量は、身体に影響がある線量よりはるかに少なく、身体的症状が現れてくることはありません。

□この研究中に、あなたの健康被害が生じた場合について

重い副作用等の健康被害が起こらないよう注意深く研究を行いますが、もし何らかの副作用が起こった時には、私どもで最善の治療を行います。研究への参加が原因であなたの健康に被害が生じた場合、その治療に要する費用については病院が負担致します。また、金銭的な補償を行うために、保険に加入しております。なお、これらの補償は研究の対象となる手術後 3 年の観察をもって終了し、4 年目以降は通常診療となります。

以下のような場合においては通常の保険診療で治療し、保険診療で定められた患者さまの自己負担が生じます。

- 健康被害と研究との因果関係が明らかに否定できる場合
- 研究中でなくても発生したと考えられる事故による場合
- 真珠腫以外の持病等の症状が悪化して治療方針を変える必要がある場合
- 真珠腫の再発・再生軟骨による再建部以外の問題等
- あなたの故意または重大な過失によって健康被害が生じた場合

□この研究に参加しない場合の他の治療

この研究にご参加いただけない場合の治療は、通常当院で行われている手術法になります。

□研究中止の条件

研究参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には研究に参加していただけなかったり、中止することがありますのでご了承ください。

- 研究への参加条件に合わないことがわかった場合
- 健康状態が著しく悪化し、研究継続が不可能な場合
- 研究継続の中止を申し出た場合
- 研究全体が中止された場合
- 転居などの理由により、当院への通院ができなくなった場合

- ・ その他、担当医師が継続することが好ましくないと判断した場合

もしこの研究中あるいは終了後に、再生軟骨を使用したことが原因となる副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。その場合、再生軟骨を使用する本研究と関連がない場合を除き、治療に要する費用は、帝京大学が補償します。ただし、真珠腫の再発・再生軟骨による再建部以外の問題等は除かれます。その際の判定は医師が行いますので、あなたの方で健康被害と研究との関連性を証明することを要求するものではありません。

なお、あなたが担当医師の指示を守らなかった場合や、あなたの故意や重大な過失により健康被害が生じたと認められる場合には、補償が受けられないことがありますのでご注意ください。

この研究に関する重要な情報は、随時ご連絡します

この研究に参加されている間に、あなたが参加を継続されるかどうかの意思に影響を与えるような情報、例えば、治療法に関して新たに重要な情報が得られた場合や、治療の内容に何か変化が生じた場合は、速やかにお知らせいたします。その場合、研究参加を続けられるかどうかに関して、再度あなたの意思を確認させていただきます。

研究への自由意思参加・同意取消しの自由

研究に参加するかどうかはあなたご自身でお決め下さい。また、一旦同意された後も、いつでもやめることができます。参加されない場合でも、あるいは同意を撤回される場合でも、何ら不利益はありません。今まで通りの治療が受けられますのでご安心ください。この説明文書を読まれて、研究に参加してもよいと思われましたら、この説明文書についている同意文書にご署名をお願いいたします。同意を撤回される場合には、以下の連絡先に、同意撤回の旨をご連絡ください。

帝京大学医学部附属病院

試験責任医師 耳鼻咽喉科 主任教授 伊藤 健

TEL : 03-3964-1211 (内線 30335)

□研究の責任者・組織

(○実施責任者 ◎個人情報に係るデータ管理責任者)

主任研究者・試験責任医師

帝京大学医学部 耳鼻咽喉科学講座 ○主任教授 伊藤 健

試験担当医師

帝京大学医学部 耳鼻咽喉科学講座 ◎講師 安井 拓也

帝京大学医学部 耳鼻咽喉科学講座 臨床助手 平野 真希子

効果安全評価委員

帝京大学医学部 生化学講座 教授 飯塚 真由

再生医療臨床研究オブザーバー

帝京大学医学部 内科学講座 教授 冲永 寛子

研究支援

富士ソフト株式会社 常務執行役員 原井 基博

富士ソフト株式会社 再生医療研究部 室長 矢島 彩子

CRC 田川 絵理

特定細胞加工物製造事業者

富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社 施設管理者 西牧 淳一

□研究の場所・期間

帝京大学医学部附属病院

承認後から平成32年3月31日

(追跡調査期間平成35年3月31日まで)

□研究試料と情報の取り扱い

研究試料は特定細胞加工物製造事業者である富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社に保存させていただきますことをご了承ください。保存期間は研究終了後より1年です。保存場所のセキュリティは、ロック付きドアで保護されます。あなたから同意の

撤回があった場合、試料の取り違えや混入が起きるかまたはそれらが強く疑われる場合、その他廃棄の必要性を認めた場合には、匿名化番号などを削除したうえで廃棄いたします。

研究中の情報は、研究責任者の管理の下、帝京大学医学部耳鼻咽喉科学講座にて保管させていただきます。保存期間は研究終了後より 10 年です。

個人情報であるあなたの身元を明らかにする記録及び医療情報に関する機密の保全に留意いたします。登録患者様の同定や照会は、登録時に発行される被験者識別コードを用いて行い、患者名や生年月日など第三者が直接あなたを識別出来る情報は、使用いたしません。研究の目的以外に、研究で得られたあなたのデータを使用する場合は、再度あなたの意思を確認いたします。研究の結果を公表する際は、名前などあなたのデータであると特定できる情報を含まず、個人情報は分からないようにいたしますので、プライバシーは守られます。また、あらかじめあなたの同意を得ないで、説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱いません。あなたの秘密が保全されることを前提として、研究が適正に行われていることを確保するために行うモニタリング及び監査に従事するイーピーエス株式会社、並びに帝京大学の倫理委員会に従事する者が、必要な範囲内においてあなたに関する試料・情報を閲覧することをご了承ください。

研究結果の扱い

研究成果の発表は、症例登録後の観察期間が全例終了した段階で、学会発表及び学術誌への論文投稿を行います。主要目的に関する結果に対しては、それ以前に発表する可能性があります。

研究資金源

研究で発生するすべての資金源は、帝京大学のみとなります。

利益相反

研究をするために必要な資金をスポンサー（製薬会社等）から提供してもらうことにより、その結果の判断に利害が発生し、結果の判断にひずみが起こりかねない状態を利益相反状態といいます。この研究では学内研究費のみを使用し、評価には客観的指標を用い、さらに「モニタリング」等のチェック機構を働かせることで、このような問題が起こらないように配慮しています。

□研究参加者の負担や支払いの有無

本研究において、同意取得から手術後 6 ヶ月までに研究のためにかかる以下の費用は、帝京大学にて負担いたします。ただし、登録前観察項目等により真珠腫に付随しない疾患が明らかとなった場合、また当研究規定外の来院時は、通常診療にて治療を行います。あなたの体調不良等により真珠腫手術が規定どおり行えなかった場合には、使用期限のあるインプラント型再生軟骨が使用できなくなる可能性があります、あなたの研究を中止することがあります。その場合にも以降の治療は通常診療にて行います。

研究に参加していただけることになった場合、診察や検査のために、来院する回数が通常の診療より増え、それに伴い交通費などの負担が増えることがあります。この負担を減らすために、研究に規定された来院または入退院 1 回につき 7,000 円をお支払いします。

研究が終了する手術後 4 年目以降の（3 年を超えた）診療は通常診療となります。

本研究で帝京大学が負担する費用の内訳を下表に記載致します。

研究費 (帝京大学負担)	治療費
	検査費
	材料費
	負担軽減費 (1 回 7,000 円)

□質問への対応の仕方・連絡先

この研究について、わからないことや、心配なこと、疑問に思ったことがありましたら、遠慮なく下記の試験責任医師にご相談下さい。また、研究計画書および研究方法に関する資料は入手閲覧することが可能です。

帝京大学医学部附属病院

試験責任医師 耳鼻咽喉科 主任教授 伊藤 健

TEL : 03-3964-1211 (内線 30335)

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者：耳鼻咽喉科 _____