

「先天性食道閉鎖症術後食道吻合部狭窄への自己由来口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」に関する説明文書

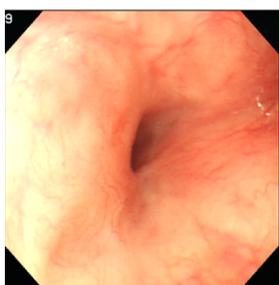
はじめに

この説明文書は、「先天性食道閉鎖症術後食道吻合部狭窄への自己由来口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」について説明したものです。

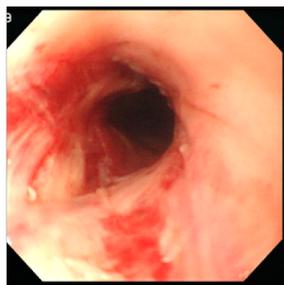
説明文書をお読みいただき、担当医師からの説明をお聞きになって、納得の上でこの研究にご協力いただける場合は、同意書にご署名をお願い致します。

(1) 本研究の目的と意義

先天性食道閉鎖症術後の約 1/3 に食道吻合部に狭窄がみられ、なかには多くの回数のバルーン拡張によるブジーやステロイドの局注にもかかわらず吻合部狭窄を繰り返す症例も少なくありません。食道が狭くなると、食物が通過しにくくなり、食事を取るのが大変になり、栄養不足や成長障害をきたすこともあります。このため患者さんの心身的負担が増し、生活の質（QOL）が著しく損なわれることもあります。



食道吻合部狭窄



食道ブジー後

これらの繰り返し起こる食道吻合部狭窄の治療には、痛みを伴う内視鏡的なバルーン拡張術（風船様の拡張機器で食道内腔を広げる治療）が頻回に必要になります。この治療には全身麻酔が必要です。このほかにも狭窄部切除再吻合術やステント挿入といった治療が行われますが、いずれの治療も再び狭窄する可能性があります。

東京女子医科大学では、成人の早期食道癌患者さんで、広範囲粘膜下層剥離術（ESD）という内視鏡的切除術の治療を行った後、患者さん自身の口腔粘膜から組織片を採取して、特殊な培養によって粘膜上皮細胞シートを作製し、その術部に内視鏡的に移植して狭窄を予防するという、治験を行っております。ESD後の患者さんでは、食物が通過しにくくなるという、食道閉鎖症術後の食道狭窄と同様の症状が現れます。こうした患者さんの剥離部に粘膜上皮細胞シートを移植し治療した結果、安全性と狭窄の予防効果が確認されました。そこで、現在、こうした患者さんを対象に、粘膜上皮細胞シートを移植する治療法の狭窄の予防効果と安全性を評価するために治験が行われています。

この治療法は、まだ開発中で、先天性食道閉鎖症術後の食道狭窄の患者さんに使用されたことはありません。また小児を対象とするのは、初めての研究です。そこで、我々は、粘膜上皮細胞シートを移植する治療法が、先天性食道閉鎖症術後の食道狭窄の患者さんに対して、安全に行えて、狭窄を予防できるかどうかを調べるためにこの研究を計画しました。

（2）研究で行う治療について

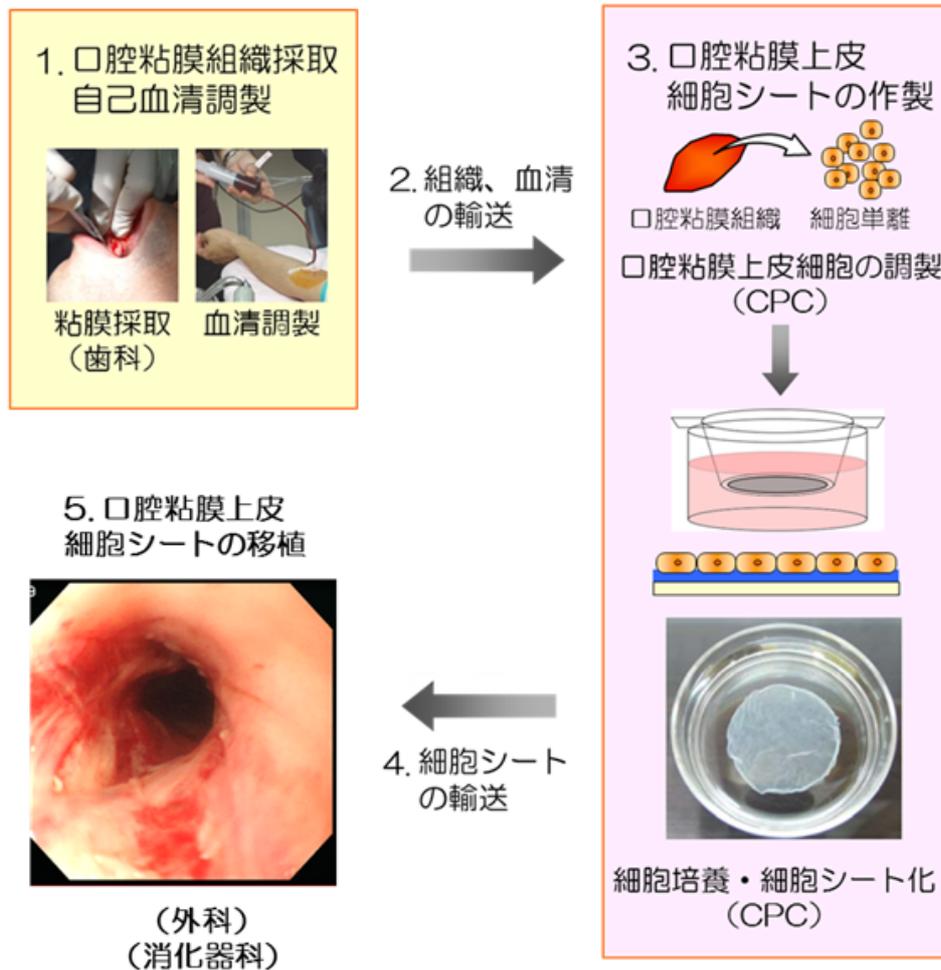
まず、国立成育医療研究センターにおいて、食道閉鎖症術後吻合部狭窄の患者さんの血液と口腔粘膜の一部を採取します。内視鏡的バルーン拡張術予定日の約2週間前に、口腔粘膜組織の一部を採取します。この採取には小さいお子さんの場合入院での鎮静または全身麻酔が必要です。血液は、口腔粘膜採取前後に約50mL採取します。これは自身の口腔粘膜細胞と血清で、細胞シートを作製するためです。

細胞シートの作製には医薬品の製造と同等の清浄度を保った細胞培養センター（CPF）

という設備と細胞シート作製技術を必要とします。現在成育医療研究センターにはその技術がありませんので、株式会社セルシード 細胞培養センター（CPF）へ採取された口腔粘膜の一部と血液を輸送して、細胞シートを作成します。株式会社セルシード 細胞培養センター（CPF）で品質試験に合格した細胞シートのみが国立成育医療研究センターに返送されます。国立成育医療研究センターで、この細胞シートを内視鏡的バルーン拡張術直後の食道壁剥離面に移植します。この細胞シートの移植には、約1週間以内の入院が必要です。

国立成育医療研究センター

株式会社セルシード
細胞培養センター



(4) この研究に参加されない場合の他の治療法

この研究に参加されない場合には、バルーンによる狭窄部拡張やステロイド局注療法、大量ステロイド静脈内投与療法などの方法があります。担当医師はあなたの病状や全身状態、あなたの希望を考慮して最善の治療を決定しますので、よく相談してください。

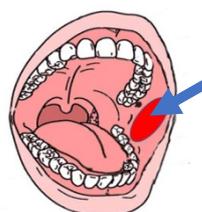
(5) 研究参加に伴う利益・不利益、危険性に対する対策

① 再狭窄を起こす可能性

細胞シートを移植することで、創傷治癒が促進され、食道狭窄が抑制されることが期待されます。しかしながら、この治療法は、先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対する有効性と安全性はまだ確立されておらず、必ずしも創傷治癒の促進や狭窄抑制を保証するものではありません。細胞シート移植後に狭窄が発生した場合は、内視鏡的バルーン拡張術を再度行うことにより対応可能です。

② 口腔粘膜組織の採取及び採血

口腔粘膜組織が必要なため、採取に伴って比較的強い痛みや出血などが予想されますが、歯科専門医



口腔内粘膜採取 1cm²

が採取するので、これらを最小限に抑えるよう努め、適切に対応いたします。また、あなた自身の血清で、細胞シートを作製するために、約 50mL の血液を採取しますので、気分不良、吐き気、めまい、失神などを起こす場合があります。また、針を刺すことによる皮下出血、神経損傷がまれに現れます。この場合も適切に対応いたします。

③ 細胞シート作製が困難な場合

血液の採取量は、株式会社セルシード 細胞培養センター（CPF）の細胞シート作製担当者と十分検討して、必要最低限量にしています。

菌や病原体の混入や細胞の増殖には個人差等が生じるため、予定通りに細胞シートが出来ないことがあります。このような場合、細胞シートの移植はせず、その他の治療法を選択することになります。またその結果を速やかに対象者にお知らせいたします。

④ 麻酔薬の副作用・拡張術に伴う出血

なお、細胞シート移植前に、食道吻合部狭窄部分の拡張を行います。この施術は麻酔を使用するので、使用する麻酔薬による副作用（吐気、頭痛、めまい、体温低下、震えなど）が起こる場合があります。その場合も適切に対応いたします。また、拡張の際にバルーンを用いて拡張するので、稀に、食道が切れてしまったり、多くの出血を伴うことがあります。出血は自然に止血する場合があります。また食道が切れて食道に孔が開いた場合は縦隔に炎症を起こすこともありますが、適切に対応させていただきます。

⑤ 移植に伴う過敏性またはアレルギー

また、自己の細胞を用い細胞シートを作成するため、移植による副作用はほとんどありませんが、微量に含まれる抗生物質に対する過敏症や口腔粘膜の細胞をばらばらに分離するために使用した試薬の原料である非常に微量なブタに由来する成分に対しアレルギーを引き起こす場合があります。そのような合併症を起こした際にも適切に対応いたします。

⑥ 細胞シートへの菌や病原体の混入

細胞シートを作成する際に、ごく稀に菌や病原体が混入することがあります。このようなことのないよう、使用する材料や細胞シート作成の過程において多くの検査を行い菌や病原体の混入が無いことを確認しています。しかし、一部の検査結果が移植後にわかるため、移植した細胞シートに菌や病原体の混入していることがわかる場合があります。このような場合にも、治療等適切な対応を致します。

⑦ その他・予期せぬ副作用

その他、現時点では移植後長期間におよぶ安全性は確認されていないため、移植後の経過において予期せぬ副作用等が現れる場合もあります。体調がすぐれない等何らかの症状や、気になることがある場合は、研究中、研究後に関わらず医師まで連絡をしてください。症状や治療部位の状態に応じて適切な観察、処置を行います。治療や、その後の経過などについてどのような事でも相談に応じますのでお問い合わせください。

(6) 個人情報の保護

個人情報の保護のため、個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号）等を削除し、独自の番号をつけた上で、当センターのコンピューターに保管し、個人情報分担当管理責任者が厳重に管理します。同意を撤回された場合には、個人情報はすべて匿名化されたまま廃棄します。

本研究で得られた成果を、学会や論文、倫理審査委員会等で発表することがありますが、

個人情報が出ることはありません。研究の成果により、新たに特許などの知的財産権が生み出される可能性はありません。細胞シートを作成する株式会社セルシード 細胞培養センター（CPF）とも、独自につけた番号をもちい、口腔粘膜、血液および感染情報を提出するので、研究に参加しているあなたを特定することはできません。

実験に用いた試料は研究期間終了後5年間厳重に保管し、目的以外には使用いたしません。対象者の臨床病理学的データ、実験結果、研究成果は学会発表・論文・倫理審査委員会等で公開されますが、個人情報の保護を遵守し、個人情報管理者により厳密に管理されます。

その他の個人情報についても「国立成育医療研究センターの保有する個人情報の保護に関する規程」に則り、厳密に管理します。

この研究が適切に行われているかどうかを確認するために、研究の関係者（病院の職員、倫理審査委員、厚生労働省の関係者）があなたのカルテなどの医療記録を閲覧して確認することがあります。本研究は、国立成育医療研究センター特定認定再生医療等委員会及び倫理審査委員会において厳重に審議され、承認されています。研究の結果を双方の機関（国立成育医療研究センター・株式会社セルシード）へ提供する可能性があります。ただし、その場合でもあなたの個人情報が関係者以外にもれることはありません。この研究への参加に同意をされた場合、あなたの医療記録を関係者が閲覧することにもご承諾をいただいたこととなります。

(7) 経済的負担、補償の有無

研究にかかる費用は、あなたをご負担することは一切ありません。血液採取、口腔粘膜採取、細胞処理・培養に関わる費用、ならびに細胞シート移植術と投薬を含めた術後のフォローアップは、国立成育医療研究センターの研究費で負担します。但し、本疾患の通常の治療にかかる再診、外来での各種臨床検査、入院治療費、手術料（麻酔と内視鏡的バルーン拡張術の費用）などの診療費は、通常通り自己負担があります。

また、本研究への研究参加に対する謝礼はありません。

(8) 本研究への自由意思による参加と撤回

本研究への参加の有無は、研究の目的、本治療法に伴う利益・不利益を十分に理解した上で、自由意思によって決定していただきます。この研究への参加を断っても、診療などで不利益を受けることは一切ありません。また、いかなる理由においても同意の撤回は自由であり、診療上の不利益を受けることはありません。同意を撤回する場合には研究責任者または担当者にご連絡下さい。同意を撤回した時点で研究は中止となります。なお、細胞シートは移植後自己の食道粘膜に同化して、置き換わりますので、移植後に同意を撤回された場合でも、再手術をして細胞シートを取り外すことはできません。なお、移植後に同意を撤回した場合、安全性を確保するために、被験者が望む限り、診察等でフォローアップを行い対応致します。

また、同意を撤回された場合、あなたの情報がこの研究の結果の発表に使用されることはありません。

(9) 研究に関する情報公開の方法

本研究は UMIN 臨床試験登録がなされており閲覧が可能です。

また研究の概要は当センターホームページに掲載されており閲覧が可能です。

(10) 研究計画書等の入手又は閲覧の方法

本研究について詳しく確認したい場合には、他の被験者等の個人情報等が保護される範囲で、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧できます。本説明書の項目 14 に記載されている研究責任者または担当者にご連絡下さい。

(11) 未承認（医薬・機器）の研究終了後における医療の提供について

本研究で行われる治療は未承認の治療です。本研究終了後には承認されるまでの間、研究に協力いただいた患者さん以外に対してはこの治療は行いません。

(12) 遺伝的特徴等に関する取り扱い

該当ありません。

(13) 健康被害に対する補償の有無等

本研究の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合の補償制度として、保険会社による臨床研究保険へ加入しており、本研究と因果関係のある健康被害のうち、医薬品副作用被害救済制度における後遺障害 2 級（必ずしも他人の助けを借りる必要はな

いが、日常生活は極めて困難で、労働により収入を得ることができない程度) 以上のもの
についての治療費用は保険によって支払われます。

(14) 被験者等からの相談への対応

本研究への参加にあたり、主治医・施行医への質問はあなたの意思で自由に行うことが
できます。研究、および研究成果に関する質問も自由に行うことができます。

本研究に関する問合せ先は以下の通りです。ご不明な点がございましたら、遠慮なく以
下の研究責任者または担当者までお尋ね下さい。

担当者 : 大野 暢通
所属 : 国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科
職名 : 医員
住所 : 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
電話 : 03-3416-0181(内 7076)
E-mail : ono-mc@ncchd.go.jp

担当者 : 湊本 康史
所属 : 国際医療福祉大学医学部
職名 : 小児外科主任教授
(国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科)
(非常勤医師)
住所 : 〒329-2763 栃木県那須塩原市井口 537-3
電話 : 0287-37-2221(代表)
E-mail : yfuchimoto@iuhw.ac.jp、fuchimoto-y@ncchd.go.jp

研究責任者 : 藤野 明浩
所属 : 国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科
職名 : 医長
住所 : 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
電話 : 03-3416-0181(内 7076)
E-mail : Fujiino-a@ncchd.go.jp

先天性食道閉鎖症術後食道吻合部狭窄への自己由来口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究
国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科 藤野 明浩

研究責任者または担当者には相談しにくい内容は以下まで問い合わせください。

名称：国立成育医療研究センター病院 患者相談窓口
連絡先：03-3416-0181（代表）
（「患者相談窓口」にまわしていただくようお願いください。）