

放射線性唾液腺萎縮症に対する
高機能細胞（E-MNC）を用いた治療に関する第Ⅰ相安全性試験
（初回投与試験）

説明同意文書



長崎大学病院

長崎県長崎市坂本 1-7-1, 852-8588

はじめに

長崎大学病院では、現在、^{こうくう}口腔がんの^{ほうしゃせん}放射線治療後に起こる^{こうくうかんそうしやう}口腔乾燥症を対象に、「^{ほう}放射線性^{だえき}唾液腺^{せいしゆくしやう}萎縮症に対する^{こうきのう}高機能細胞（E-MNC）を用いた治療に関する第I相^{だい}安全性試験」という^{りんしやうけんきゆう}臨床研究（人を対象とする^{いがく}医学の研究）をおこなっています。これから、この研究について説明をさせていただきます。

1. この研究の対象となる病気について

^{だえきせん}唾液腺（唾液をつくり、^{ぶんびつ}分泌する^{そうき}臓器）が障害され、^{だえき}唾液（つば）の量が減少する病気は「^{こうくう}口腔^{かんそうしやう}乾燥症」と呼ばれ、口が乾燥することで食事や会話がしにくくなるばかりか、^しむし歯や^{しゅうびやう}歯周病（^{しそろうろう}歯槽膿漏）がひどくなるなどの^{しやうじやう}症状が引き起こされます。特に、^{こうくう}口腔がん^{ほうしゃせん}で放射線治療を受けると、^{だえきせん}唾液腺に著しい^{いしゆく}萎縮（組織が縮み、正常な機能が失われる障害）が起こります。この状態は「^{ほうしゃせんせいだえきせんいしゆくしやう}放射線性唾液腺萎縮症」と呼ばれ、回復が困難な^{なんちせい}難治性（治りにくい）の^{こうくう}口腔乾燥症となります。現在、この病気に対して、^{だえき}唾液の^{ぶんびつ}分泌をうながす薬の服用や^{じんこうだえき}人工唾液中の^{ぶんむ}噴霧といった治療が行われますが、いずれもわずかに機能が残っている^{だえきせん}唾液腺に対する一時的な治療で、^{いしゆく}萎縮を治すものではありません。そのため、^{いしゆく}萎縮した^{だえきせん}唾液腺を^{さいせい}再生（^{いしゆく}萎縮した組織が復元すること）させ、機能を回復させる治療法の開発が強く望まれています。

2. 研究の内容について

● 本研究の目的

研究の目的は、^{こうくう}口腔がんの^{ほうしゃせん}放射線治療によって^{だえきせん}唾液腺が^{いしゆく}萎縮し、そのために生じた^{なんちせい}難治性の^{こうくうかんそうしやう}口腔乾燥症に対して、新しい治療法の安全性、および有効性の一部を調べることです。

● 本研究でおこなう新しい治療法

この研究でおこなう新しい治療法は、あなたの^{けつえき}血液から治療用の^{さいぼう}細胞（組織の不要物質を取り除き、^{えんしやう}炎症を抑える働きを持つ^{さいぼう}細胞：E-MNC）を作り、その細胞を放射線治療によって縮んで小さくなり、^{だえき}唾液がでにくくなった^{だえきせん}唾液腺に注射することで、^{だえき}唾液の^{ぶんびつ}分泌量を回復させようとするものです。

この治療用の細胞（E-MNC）は、あなたの血液（静脈の血液）中に存在する単核球と呼ばれる細胞群を、特殊な栄養液で5～7日間培養（細胞を人工的に育てること）すると得られます。このE-MNCを障害のある唾液腺に注射すると、組織中の不要な物質を除き、慢性的な炎症を抑えるよう働きます。そして、この働きにより障害を受けた組織中の血管が回復し、唾液をつくったり、分泌したりする細胞が増えることで、唾液腺の機能が回復することが期待できます。

● 研究の具体的な内容

（1）対象となる患者さん

以下の条件（基準）を満たすかたが対象となります。

- ① 口腔がん^{こうくうがん}で放射線治療^{ほうしやせん}を受けたことがあり、治療して5年を経過し、再発のないかた
- ② 口腔乾燥症^{こうくうかんそうしやう}があり、従来の治療法では対処が難しいかた（従来の治療で十分に効果が得られていないかた、もしくは既存治療^{きぞん}のメリット・デメリットを理解した上で、本研究への参加を希望されるかた）
- ③ CT/MRI検査で、唾液腺^{だえきせん}の萎縮^{いしゆく}を認めるかた
- ④ 20歳以上、75歳以下であるかた

その他、あなたの治療歴や現在の病状、服用されているお薬などを担当医が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。

（2）研究の方法

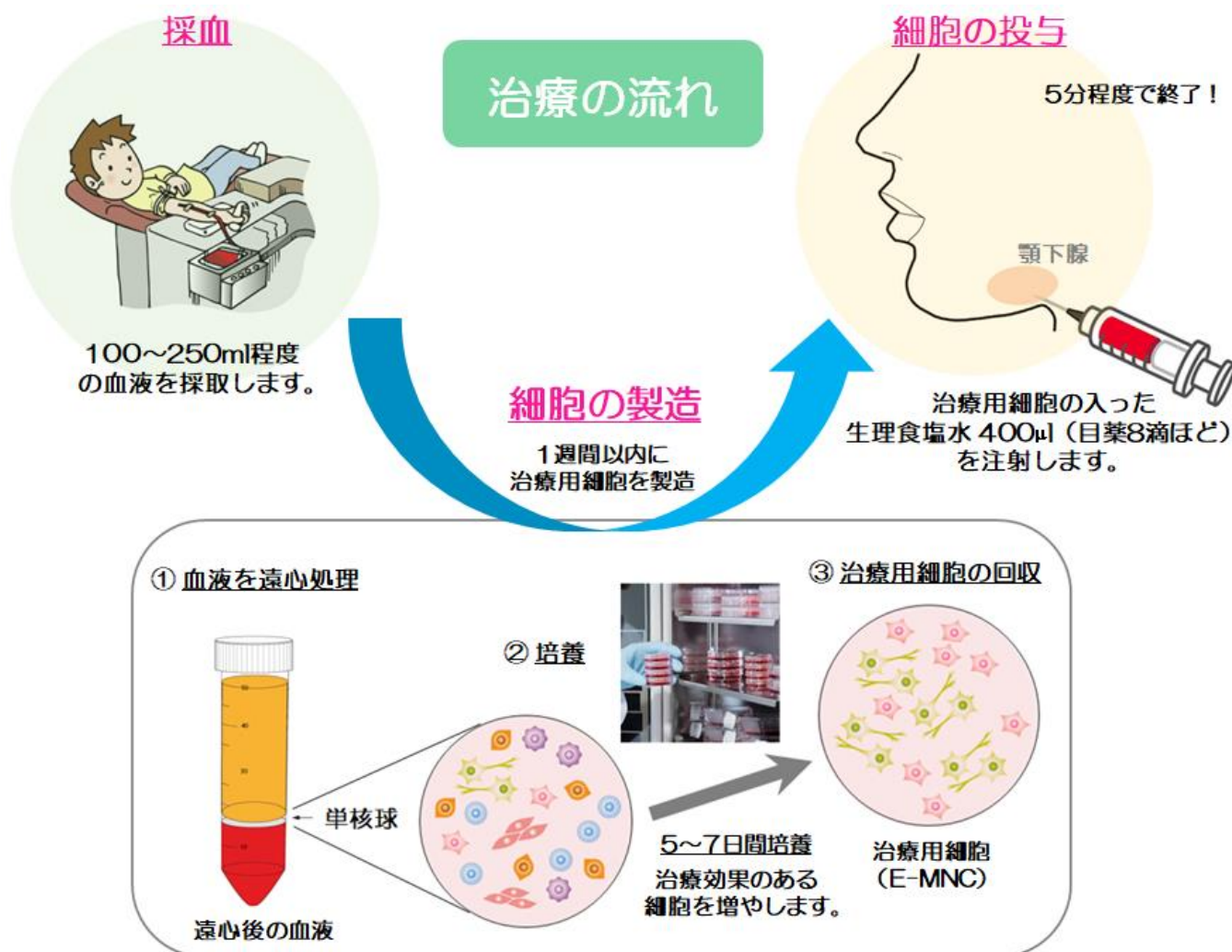
研究として行う治療は、以下の流れで実施します。

- ① 採血^{さいけつ}：
E-MNCをつくるのに必要な細胞^{さいぼう}（単核球^{たんかくきゆう}）を採取するため、あなたの腕の静脈^{じやうみやく}から血液^{けつえき}を採取します。採取量は100～250ml程度となりますが、体への負担は大きくありません（献血^{けんけつ}の場合、200～400ml程度）。また、採血量^{さいけつりやう}が100ml以上の場合で、体への負担に不安を感じられる方は、2回（別の日）に分けて採血^{さいけつ}することもできます。
- ② 高機能細胞^{こうきのうさいぼう}（E-MNC）の製造：
長崎大学病院^{さいぼうかこうしせつ}の細胞加工施設^{けつえき}で、血液^{えんしんりよく}から遠心力^{むきんてき}を利用して無菌的に細胞^{さいぼう}（単核球^{たんかくきゆう}）

を取り出します。その後、5～7日間の培養（細胞を人工的に育てること）でE-MNCが得られます。培養は、5種類のタンパク質が入った特殊な栄養液を使って無菌的に行われます。E-MNCは、培養4日目以降に顕微鏡で細胞の形を観察して、投与可能と判断された時点で、培養5～7日目の間で投与の日程を決め、あなたに連絡後、治療に使用します。

なお、製造したあなたのE-MNCの一部は、有害事象（好ましくない体の反応）が発生した場合や治療結果の解析に備えて10年間当院に保管します。保管は、当院の施設可能な冷凍庫で厳重に管理されます。10年経過後、検体は廃棄されます。また、有害事象発生時に、細胞の安全性に関して公平な検査や解析が必要となる場合に備え、第三者機関である「ヒト幹細胞アーカイブ」実施拠点にあなたのE-MNCの一部を寄託します。

【治療のフロー図】



③ 細胞の投与（注射）：

細胞の投与は、^{さいぼう} 細胞の投与は、^{じょうみやくないちんせいぼう} 静脈内鎮静法（くすりでウトウトと半分眠っている状態をつくる方法）を用いながら、^{きよくしよますい} 局所麻酔下で注射によりおこないます。このため、痛みなどの不快のない、ストレスを軽減した状態で投与を受けることができます。

投与には、 8×10^6 個～ 2×10^7 個の E-MNC を $400 \mu\text{l}$ の生理食塩水に懸濁（混ぜ込む）し、1ml のシリンジに入れて使用します。投与は、片方（右側か左側）の顎下腺という唾液腺に対して、^{ちょうおんば} 超音波で観察しながら、^{ひふ} 細い針を使って直接皮膚の上から注射します。この時、片方の^{いしゆく} 萎縮した^{がっかせん} 顎下腺に 4ヶ所（1ヶ所に $100 \mu\text{l}$ ずつ）に分けて注入します。^{さいぼう} 細胞の投与に要する時間は 5 分程度です。なお、 $100 \mu\text{l}$ は、^{めくすり} 目薬 2 滴分に相当する量で、 $400 \mu\text{l}$ を注射しても^{がいかん} 外観（見た目）に大きな変化は生じません。また、^{ちょうきけいか} 長期経過後においても、^{さいぼう} 細胞投与によって^{がいかん} 外観上大きな変化を生じることは、ほとんどありません。

④ 細胞投与部位の洗浄：

投与した翌日と投与後 1 週前後に注射した部分の消毒をします。

3. 予想される利益と不利益について

● 予想される利益

この研究でおこなう治療により、正常な機能を持った^{だえきせん} 唾液腺が回復できれば、^{だえき} 唾液の^{ぶんびつ} 分泌量が戻り、^{こうこうかんそうしやう} 口腔乾燥症の症状が軽くなると考えられます。

● 予想される不利益（合併症）

この研究で E-MNC を投与しても、期待された効果が発揮されない場合があります。また、^{さいけつ} 採血や^{さいぼう} 細胞投与時に、以下のような^{がっぺいしやう} 合併症がおこる可能性があります。

^{さいけつ} 採血や^{さいぼう} 細胞投与後に^は 腫れや痛みが起きることがあります。この場合、お薬（^{ちんつうざい} 鎮痛剤）の服用で改善します。出血も起り得ますが、この場合は血を止める^{しよち} 処置を行います。また、まれに^{かんせん} 感染や^{はつねつ} 発熱を起こすこともありますが、^{かんぶ} 患部の^{さいきん} 消毒や^{さいきん} 細菌を殺すお薬（^{こうきんやく} 抗菌薬）の服用などにより改善します。

さらに、^{さいけつ} 採血や^{さいぼう} 細胞投与中およびその前後に神経の^{はんしゃ} 反射によって、^{ふかい} 気分の不快が起きる可能性があります。この症状がでたときは直ちに適切な^{しよち} 処置をおこないます。また、ごくまれに

末梢^{まっしょうしんけい}神経の障害によるしびれや運動障害が起きることがあります。この場合、ステロイド剤や鎮痛剤^{ちんつうざい}、神経賦活剤^{しんけいふかつざい}（神経の働きを高める薬）などのお薬^{おぐすり}を服用することで、ほとんど改善します。

なお、この治療によって、予測できない重い副作用^{ふくさよう}が起る可能性はあります。細胞投与時の合併症^{ひんどう}に関して頻度^{ひんど}は不明ですが、報告^{ほうこく}されている採血^{さいけつ}時の合併症^{がっぺいしょう}は、発生率が0.97%で、そのうち皮下出血^{ひかしゅっけつ}が最も多く全合併症^{がっぺいしょう}の22.7%、神経障害はその1%程度となっています（厚生労働省医薬食品局資料より）。私たちは、これらの合併症^{がっぺいしょう}の可能性について十分に念頭に置いて治療を行います。また、合併症^{がっぺいしょう}が発生した場合、症状によっては内科専門医^{ねんとう}が迅速に対応し、治療にあたる体制^{たいせい}を構築^{こうちく}しています。

研究参加期間（12か月間）中の研究に関する医療費^{いりょうひ}は、口腔がん治療後の経過観察^{こうくう}を含めて私どもの研究費にて負担します。そのため、通常の検査^{けいかかんさつ}（採血^{さいけつ}や画像撮影^{がそう}など）を含めた治療費、およびE-MNCの製造や投与、投与後のお薬、検査に関わる医療費の負担はありません。ただし、本研究参加期間中でも、本研究と関係のない医療費については、あなたの負担になります。

5. 健康被害が発生した際の処置について

研究の参加中、または終了後に体の異常に気づかれた場合は、担当医に直ちに連絡して下さい。担当医が適切な治療を行います。治療の必要がでた場合には、健康被害^{けんこうひがい}の回復に関する医療費の負担については補償の給付を受けることができます。ただし、下記の場合は補償されないことがあります。

- ① 健康被害^{けんこうひがい}と本研究との因果関係^{いんがかんけい}が存在しない場合
- ② 健康被害^{けんこうひがい}があなたの故意^{こい}または重大な過失^{かしつ}によって生じた場合 など

6. 本研究に同意しなくても不利益を受けないこと

この研究への参加は、あなたの自由な意思でお決め下さい。同意されなくても不利益を受け

ることはありません。病院と担当医はあなたの意思を尊重し、あなたの状態を専門的に判断した上で、ご自身が選択された治療法に従って最善を尽くします。また、一度参加に同意をされても、いつでも同意を撤回することができ、不利益を受けることはありません。

7. 治療を中止する場合について

以下に当てはまる場合には、この研究の治療を中止することがあります。

- ① 採血量が不十分で十分な数の細胞が回収できない場合、E-MNC の品質が基準に満たさない場合や、あなたの状態が E-MNC を投与するのに適切でないと判断された場合
- ② 重い副作用の発生が確認された場合
- ③ その他、担当医が治療を中止すべきと判断した場合
- ④ あなたが治療の中止を求めた場合

8. 個人情報の保護と治療成果の公表について

研究に参加された場合、あなたの個人情報は保護されます。また、研究が正しくおこなわれているかを調べるため、あなたの医療記録を、本研究の実施に関わる学内の研究者や本院医師・職員（正副責任歯科医師、分担医師・歯科医師、独立安全性委員会・症例検討会の各委員・病院職員）をはじめとして、学外の共同研究者や研究を監督する官庁、本研究のモニタリング・監査の従事者、本臨床研究の審査を実施する特定認定再生医療等委員会関係者などが閲覧することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、あなたが同意文書に署名捺印することで、監督官庁などの閲覧を認めたこととなります。一方で、ご自身の治療内容の計画や方法に関する資料を、あなたが入手、閲覧することも可能です。また、あなたを特定できないようにした上で、研究の成果を医学雑誌や学会・市民講座・研究会などにおいて公表させて頂く可能性があります。

9. 利益相反について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係などによって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正で適切に行われていないと第三者から懸念される事態のことを指します。

この研究の責任者や分担者は、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有しておりません。

10. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は長崎大学に帰属し、患者さんには帰属しません。

11. 研究の実施体制について

<責任歯科医師> (研究責任者)

氏名： 朝比奈 泉 (教授)

部署： 長崎大学生命医科学域・顎口腔再生外科学分野

役割： 研究の統括・研究計画の策定・診療

<副責任歯科医師> (副研究責任者)

氏名： 住田 吉慶 (准教授)

部署： 長崎大学生命医科学域・硬組織疾患基盤研究センター

役割： 研究の統括補佐・研究計画の策定・細胞製造・品質管理・診療・データ管理

<分担医師> (分担研究者)

氏名： 長井 一浩 (准教授)

部署： 長崎大学病院・細胞療法部・細胞プロセッシングセンター (CPC)

役割： 緊急時を含めた内科的診療・CPC 責任者・細胞製造・品質管理・臨床検査

<分担歯科医師> (分担研究者)

氏名： 大場 誠悟 (准教授)

部署： 長崎大学生命医科学域・顎口腔再生外科学分野

役割： 研究の実行・診療

氏名： 佛坂 由可 (講師)

部署： 長崎大学病院・診断管理科・放射線科学

役割： 画像撮影・解析・診療

氏名： 黒嶋 伸一郎（准教授）
部署： 長崎大学生命医科学域・口腔インプラント学分野
役割： 研究の実行・診療

氏名： 井 隆司（助教）
部署： 長崎大学生命医科学域・顎口腔再生外科学分野
役割： 研究の実行・診療・データ解析

1 2. 研究のスケジュールと検査項目について

あなたに研究参加の意思がある場合、以下のスケジュールに従い、研究をおこないます。

- ① **治療開始 1ヶ月前**：
術前の検査（血液検査・唾液分泌量の計測・画像評価）
— **【評価】**： 症例検討会（研究責任者や分担研究者、および専門知識を有する医師や研究者から成る独立安全性委員会どくりつあんぜんせいいいんかいの委員で構成）で、あなたが被験者となる基準を満たしているか確認し、治療が安全におこなえるかを検討します。
- ② **治療開始 1～3週前**：
同意の取得（研究内容の説明後、あなたの同意を得ます）
- ③ **治療開始**：
採血・E-MNCの製造開始
- ④ **治療開始後 5～7日**：
E-MNCの投与
- ⑤ **投与後 1日・1週目**：
経過観察・投与部位の消毒
- ⑥ **投与後 2週目**：
経過観察・検査（唾液分泌量の測定）
- ⑦ **投与後 4週（1ヶ月）目**：
経過観察・検査（血液検査・唾液分泌量の測定・画像評価）
— **【評価】**： 独立安全性委員会にて治療経過の評価
- ⑧ **投与後 6週目**：
経過観察
- ⑨ **投与後 2、4ヶ月目**：
経過観察・検査（唾液分泌量の測定・画像評価）
- ⑩ **投与後 6、9ヶ月目**：
経過観察・検査（唾液分泌量の測定）
- ⑪ **投与後 1年**：
経過観察・検査（血液検査・唾液分泌量の測定・画像評価）
— **【研究参加期間終了】**
— **【評価】**： 独立安全性委員会にて治療経過の評価
- ⑫ **投与後 1年以降**：
通常の定期検査にて、経過観察を継続
— 投与後 1年以降の検査（唾液分泌量の測定・画像評価）は、定期検査時に同意があれば実施

1 3. 研究に関するお問い合わせ

この研究の実施中、治療に関する質問は下記の責任医師（研究責任者）がお受けします。

氏名： 朝比奈 泉 あさひな いずみ

住所： 〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1- 7-1

部署： 長崎大学病院 こうくうげか 口腔外科

電話： 095- 819- 7200（代表）、095- 819- 7745（口腔外科）

1 4. 研究に関する苦情などの相談窓口

この研究の実施中、治療に関する苦情などは下記の窓口にてお受け致します。

部署： 長崎大学病院 いりようしえんか 医療支援課

電話： 095- 819- 7610（代表）

以上の説明で不明な部分については、何なりと担当医にお尋ね下さい。納得した上で、同意を頂ける場合は、お手数ですが添付の説明同意文書に署名捺印をお願い致します。

説明同意文書・変更履歴

版 Version	日付 Date	記事 Item
第 1 版 Version 1.0	2017.09.23	新規作成 New
第 2 版 Version 2.0	2017.11.24	九州大学病院プレ審査での指摘により改訂
第 3 版 Version 3.0	2017.12.27	九州大学病院特定認定再生医療等委員会本審査での指摘により改訂
第 4 版 Version 4.0	2018.02.06	九州大学病院特定認定再生医療等委員会再審査での指摘により改訂

同意文書

長崎大学病院 口腔外科
研究責任者 朝比奈 泉 殿

研究課題名：

「放射線性唾液腺萎縮症に対する高機能細胞E-MNCを用いた治療に関する第Ⅰ相安全性試験」

説明を受け理解した項目：（ ___ の中に御自分で✓を付けて下さい）

- 1. この研究の対象となる病気について
- 2. 研究の内容について
- 3. 予想される利益と不利益について
- 4. 医療費の負担について
- 5. 健康被害が発生した際の処置について
- 6. 本研究に同意しなくても不利益を受けないこと
- 7. 治療を中止させる場合について
- 8. 個人情報の保護と治療成果の公表について
- 9. 利益相反について
- 10. 知的財産権の帰属について
- 11. 研究の実施体制について
- 12. 研究のスケジュールと検査項目について
- 13. 研究に関するお問い合わせ
- 14. 研究に関する苦情などの相談窓口

私は、上記研究課題の内容について、必要な説明を受け内容を理解し、自らの意思によりこの研究に参加することに同意します。

平成___年___月___日

住所：_____

氏名（自署）：_____ 印

説明者 氏名（自署）：_____

※本同意書は、研究参加者と担当医が一部ずつ保管するものとする。

同意撤回書

長崎大学病院 口腔外科
研究責任者 朝比奈 泉 殿

研究課題名：

「放射線性唾液腺萎縮症に対する高機能細胞E-MNCを用いた治療に関する第 I 相安全性試験」

私は、上記の研究について、この研究に参加することについて同意をしましたが、その同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____（自署）

研究責任者または分担研究者 確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____（自署）