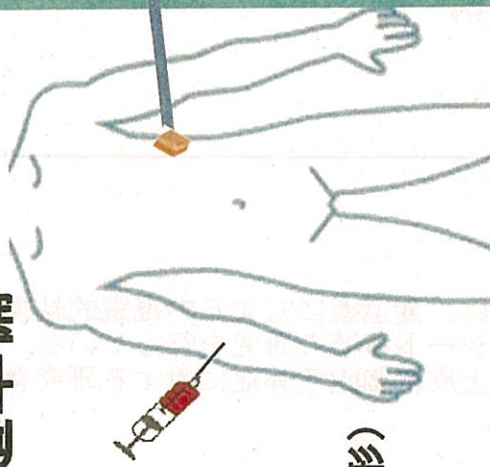


ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己由来培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖
新規申請年月日	平成 26 年 4 月 24 日
実施施設及び 研究責任者	東京女子医科大学 大貫 恭正
対象疾患	術中気漏を生じている胸膜-肺疾患：肺癌、肺気腫、気胸、肺嚢胞
ヒト幹細胞の種類	自己皮膚組織由来線維芽細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 3年6ヵ月間 平成 年 月 日 まで 10 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	<p>肺を切除する手術では肺を覆っている胸膜も同時に切除するため、胸膜の欠損した部位から空気が漏れる（肺気漏）。</p> <p>本研究では、自己の皮膚組織から得られた線維芽細胞を培養して作成したシートを術中に肺気漏部に貼付し、本治療法の安全性を評価する。</p>
その他（外国での状況等）	<p>本研究機関は、食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の食道潰瘍へのシート移植の研究を行っている。</p> <p>また、角膜上皮幹細胞疲弊症に対する研究を大阪大学眼科と実施している。</p>
新規性	培養細胞シートの技術を気漏閉鎖に用いるところ。

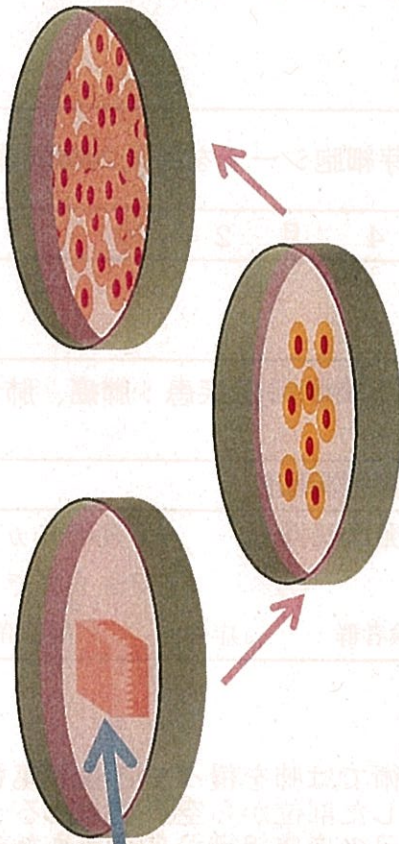
本臨床研究の流れ

①細胞シート製造準備



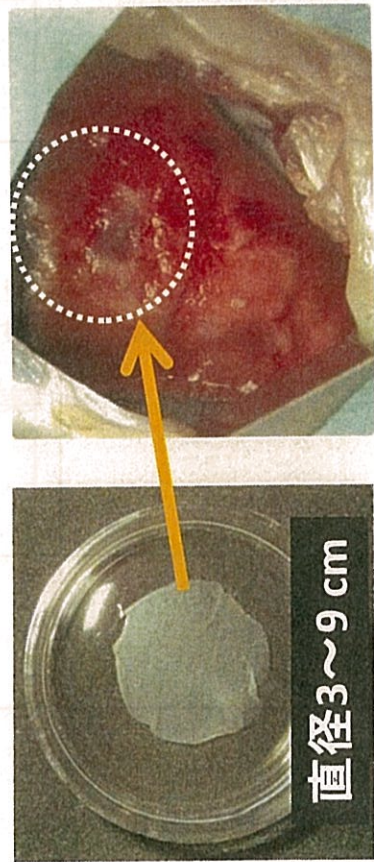
- 感染症検査
- 採血 (100~300mL)
- 皮膚採取 (短径1cm程度の楕円形)

②培養、細胞シート製造



皮膚細胞を約4~6週間培養し、細胞シートを製造

③肺手術後の細胞シート移植

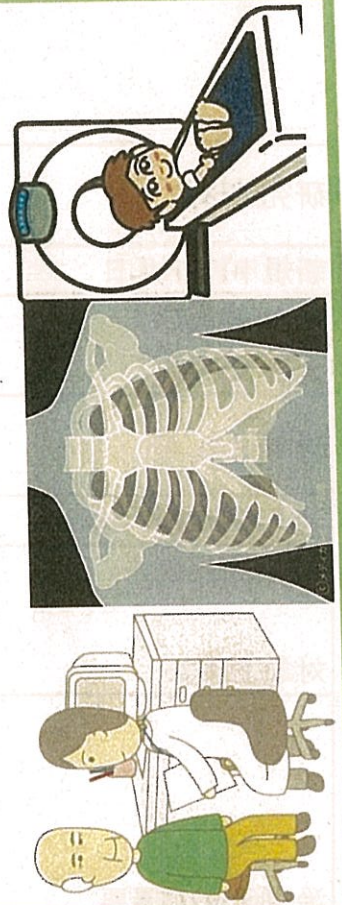


直径3~9 cm

培養皿から細胞シートを回収後、患部に貼付

④移植後経過観察 (6ヶ月)

診察 胸部X線 胸部CT撮影

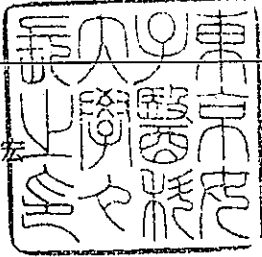


様式第1号

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成26年5月12日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
	名称	東京女子医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長・笠貫 宏 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己由来培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖	東京女子医科大学医学部第一外科学 主任教授 大貫 恭正 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己由来培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖		
研究機関				
	名称	東京女子医科大学		
	所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1		
	電話番号	03-3353-8111 (代表)		
	FAX 番号	03-5269-2367		
研究機関の長				
	役職	学長		
	氏名	笠貫 宏		
研究責任者				
	所属	第一外科学		
	役職	主任教授		
	氏名	大貫 恭正 (印)		
	連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-3353-8111 (内線) 37309 / Fax: 03-5269-7331	
		E-mail	tonuki@twmu.ac.jp	
	最終学歴	昭和 50 年 東北大学 医学部		
専攻科目	呼吸器外科学			
その他の研究者		別紙 1 参照		
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)				
	名称			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)				
	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		<p>本研究では、自己由来培養線維芽細胞シートの移植安全性、および術中に生じた肺気漏に対する本細胞シートの閉鎖効果を検証する。</p> <p>今回、移植に用いる細胞シートは温度応答性培養皿を用いて作製される。この細胞シート技術は酵素などで細胞膜上の機能性タンパク質を分解させることなく、温度を低下させるだけで細胞群をシート状で非侵襲的に回収することができる。そのため、細胞懸濁液による細胞移植に比べて、患部への有意な生着をもたらし、目的組織への再生、修復にも関係することを各種動物実験から明らかにしている。現在までに角膜上皮、食道粘膜、心筋、歯周組織、軟骨、中耳粘膜といった 6 つの再生治療臨床研究が本指針に遵守したかたちで承認、開始され、それらの移植に対する安全性を確認している。</p> <p>本研究においても、今まで呼吸器外科領域での報告がなされていないこの独創的なアプローチにより、術中気漏に対して、従来法より広範囲でより短期間の気漏閉鎖が期待できる。術中気漏は、気胸だけでも全国で年間およそ 13000 例が報告されており、当科においても本症状を呈する症例は年間 250 例以上にのぼる。本細胞シート</p>		

		移植はこれらほぼ全ての症例に適用するとみられ、本治療の確立は、胸腔ドレーンの抜去や退院などを早め、QOL 向上にも寄与するものと期待される。
臨床研究の対象疾患		
	名称	術中気漏を生じている胸膜-肺疾患：肺がん、肺気腫、気胸、肺嚢胞
	選定理由	<p>術中操作に伴う臓側胸膜、肺実質から空気が漏れる肺気漏に対しては、従来、術中には直接縫合閉鎖、自己組織による補填、術後には薬剤・自己血による胸膜癒着術など様々な手技、さらには術中にフィブリン糊をはじめとする組織修復接着剤による対策が行われてきた。</p> <p>しかし、これらの方法では、術中、十分に空気漏れを閉鎖しても、術直後から再度空気漏れが出現し、難治性の遷延性肺気漏になることが知られている。呼吸により伸縮する肺に貼付し理想的な気漏閉鎖を実現するには、肺の伸縮に耐えられる強力な接着力と柔軟性が要求される。接着力を優先すると柔軟性が低下し、柔軟性を優先すると接着力が低下することが避けられず、従来の技術では、再発した気漏の持続により入院期間が延長する、感染により膿胸に移行するほか、術後に発生する胸膜の癒着により術後疼痛や肺機能低下が生じ、結果的に生活の質の低下となっていた。</p> <p>そこで、自己由来培養線維芽細胞シートであれば、安全でかつ十分な気漏閉鎖が可能であると考えたため、上記疾患を対象とした。</p>
	被験者等の選定基準	<p>登録時において以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>【適格基準】</p> <p>次の条件をすべて満たす患者を被験者として選択する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肺切除、肺-胸膜切除を伴う手術を実施する患者 (2) 年齢 20 歳以上の患者 (3) 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者 (4) 機能的侵襲を伴わず自己皮膚組織の入手が可能であること <p>【除外基準】</p> <p>次のいずれかの条件に該当する者は除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 全身的な合併症を有する場合 (2) 肺気漏閉鎖に障害をきたすことが予想される疾患を有する場合（例えば胸膜炎、胸水） (3) 妊婦および妊娠の可能性のある場合 (4) 抗生物質（ゲンタシン、ファンギゾン）にアレルギーのある患者 (5) 精神病、または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断された場合 (6) その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己皮膚組織由来線維芽細胞
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>① 術前の検査</p> <p>1) 患者に処置前に口答にて十分な説明を行い、十分に理解した上で、書面にて同意を得る。</p> <p>2) 術前にスクリーニング検査を実施し、全ての試験項目で異常が認められないことを確認する。具体的な検査項目としては、一般検査、凝固系検査、感染症検査（B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV、梅毒）である。</p> <p>② 自己培養線維芽細胞シート作製</p> <p>1) 自己血清調製用の末梢血と局所麻酔下で採取された皮膚組織をセルプロセッシングセンターへ搬送する。</p> <p>2) 自己血清調製は末梢血を 37℃でインキュベートした後、遠心分離から上清を回収、無菌フィルターでシリンジ濾過し、細胞培養用培地に添加する。</p> <p>3) 皮膚組織表面をイソジンにて消毒、脂肪層を切除後、ディスペラーゼ処理を行い、上皮組織を除去する。真皮組織を細切後、培養皿に播種・接着させる。</p> <p>4) 細切組織から遊走、増殖された細胞群を回収、拡大培養後、必要細胞数に達したら温度応答性培養皿に播種、自己培養線維芽細胞シートを作製する。</p> <p>③ 自己培養線維芽細胞シートの移植</p> <p>1) 肺切除後に、止血を確認後、温生理用食塩水による空気漏れ試験を行う。</p> <p>2) 支持膜等を用いて自己培養線維芽細胞シートを回収し、分離肺換気下に、術側肺は虚脱の状態で気漏部位にシートを添付する。</p> <p>3) 同様に 2 枚目の本線維芽細胞シートを気漏部位に添付したシートに重ねる。</p> <p>4) 両側換気を行い、気道内圧 15 cmH2O にて気漏の有無を確認する。</p> <p>5) この段階で気漏がなければ閉胸し、あれば細胞シートを貼付する。</p>
調製（加工）工程	無・有
非自己由来材料使用	無・有 動物種（ ）
複数機関での実施	無・有
他の医療機関への授与・販売	無・有
安全性についての評価	<p>有害事象の有無、種類、重症度（軽度、中等度、高度）、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する。手術前後、術後 1、3、5 日後、1、2、4、12、24 週後、または治療中止・終了時に観察、検査を行う。重篤な有害事象とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、重篤か否かを判定する。</p> <p>1) 死に至るもの</p> <p>2) 生命を脅かすもの</p>

	<p>3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの</p> <p>4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの</p> <p>5) 後世代における先天性の疾病または異常を来すもの</p> <p>6) その他、患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由を以下にまとめた。</p> <p>1、移植細胞の選定として、比較的安全性が高く、採取可能な皮膚由来の線維芽細胞を採用していること。</p> <p>2、線維芽細胞の単離方法から培養、シート作製とその機能解析より移植に資する特性細胞加工物として、その安定的な製造が実現できたこと。</p> <p>3、本細胞シート製造は被験者由来の線維芽細胞と血清を用いることから、異種動物由来病原体の感染性や免疫拒絶反応が極めて低いこと。</p> <p>4、本細胞シートは肺胸膜を一部切除したラット気漏モデルに対して、速やかな生着と肺気漏を封鎖した。移植4週間後においても肺胸膜に生着、気漏の封鎖が認められ、肺損傷部への細胞外マトリックスの発現とそれに伴う胸膜肥厚が観察されたこと (Kanzaki et al. Biomaterials(2007))。</p> <p>5、中動物 (ウサギ、ブタ) 肺気漏モデルにおいても上記のような肺気漏封鎖と胸膜の再構築が確認されたこと (Kanzaki et al. Biomaterials(2007)、Kanzaki et al. European Journal of Cardio-thoracic Surgery(2008))。</p> <p>以上より、この新規肺気漏閉鎖術は従来法よりもより有用な気漏閉鎖が示されたため、臨床研究にてまずはその安全性を検証していきたい。</p>
臨床研究の実施計画	<p>【研究デザイン】単群、無対照、オープン試験</p> <p>【研究期間】承認日より3年6ヶ月(登録期間は承認日より3年間、経過観察は6ヶ月とする)</p> <p>【目標症例数】10症例</p> <p>【評価項目】</p> <p>(1) 主要評価項目 細胞シートの安全性を評価する。</p> <p>(2) 副次的評価項目</p> <p>①気漏閉鎖に関して従来法 (ヒストリカルコントロール) と比較</p> <p>②胸腔ドレーン留置期間</p> <p>③入院期間</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	<p>責任医師または分担医師は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への自由意思による参加の同意を文書で取得する。</p> <p>同意を得る前に、被験者および被験者の家族などが質問をする機</p>

		<p>会と、本研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、責任医師または分担医師および被験者が各自日付を記入し、記名捺印または署名し、保管する。同意説明文書は全ての被験者および被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用いて作成する。</p> <p>・また、同意書および同意撤回書の様式も準備されている。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。</p>
	<p>説明事項</p>	<p>以下の内容を「説明文書」において説明し、「同意書」にて確認を実施する。なお、被験者を意図的に誘導するような記載をしない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究の意義と目的と意義、および方法について ・臨床研究を実施する機関名について ・研究への参加に伴う利益および不利益について（予期される効果及び危険） ・研究に参加する期間について <ul style="list-style-type: none"> ・研究への参加は任意であり、参加しないことで不利益な対応を受けないこと ・いつでも同意を撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないこと ・個人情報の取り扱いについて ・研究終了後の対応・研究成果の公表について ・研究のための費用について ・補償の有無 ・研究にかかわる必要な事項 （術前における血液検査、血液採取、皮膚組織採取のご協力、及び、予期される危険について） ・問い合わせ先・苦情等の連絡先 ・本研究に関する質問が自由であること
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>		
	<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>該当しない</p>
	<p>代諾者の選定理由</p>	<p>該当しない</p>
	<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる有害事象に対して必要に応じて十分な医療措置を講じる。</p> <p>また、発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合には、臨床研究との関連性の有無に関わらず、速やかに研究責任者より東京女子医科大学学長に報</p>

	告、東京女子医科大学倫理委員会の意見を受けた後、厚生労働大臣へ報告し、意見を求める。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後 10 年間以上とし、定期的な外来受診を促す。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	無・㊦
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床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する。</p> <p>本治療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る。</p> <p>保険会社による臨床研究保険へ加入し、補償・賠償内容については加入保険の規定に準ずる。</p>
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	なし
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法 JST 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム
	② 既に行われているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 呼吸器外科学領域初の細胞治療臨床研究となる

備考 1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

備考 2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類 (添付した書類にチェックを入れること)

1) プロトコール関係書類

① 研究の流れを示した図やイラストなど (ポンチ絵)

② 研究者一覧

③ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況

④ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨

⑤ 研究計画書

2) 細胞品質関連書類

① ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果

②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類

3) 被験者説明文書・同意書

①インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います）

4) 研究施設基準

①研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（※参照）

②GCP 平面図

③GCP 文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等）

5) 倫理審査委員会関連書類

①委員名簿

②委員会規定

③議事録

④結果通知書

その他（資料内容：)

その他（資料内容：)

〈臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨〉

肺の表面は、胸膜という非常に薄い2枚の膜で覆われています。この胸膜が肺組織の収縮を絶妙に制御して、呼吸運動に重要な役目をしています。肺気漏とは、呼吸器外科手術の際に胸膜損傷部から肺組織内の空気が漏れ出す現象を言います。肺気漏の対応は、術中と術後の対応があります。術中には、胸膜損傷部周囲の胸膜を縫合し閉鎖する直接縫合閉鎖、筋肉、脂肪組織など自己組織を補填する方法、フィブリン糊をはじめとする生体組織接着剤、ポリグリコール酸などの高分子からなる組織修復材を貼付する方法があり、術後は、肺気漏閉鎖の手術、薬剤、自己血など胸腔ドレーンを介して肺の入っている胸腔内に注入する方法があります。気漏が持続すると、本来無菌である胸腔内に外気が漏れ出るため、膿胸と呼ばれる胸腔内感染が起きたり、逆に、胸腔内の内容物を肺に吸い込むことにより、肺炎が起きたりします。また、フィブリン糊には、献血製剤と動物（ウシ）由来の原料をしているため感染症が起こる可能性があります。また、再度の手術は施行時期や状況によっては不可能な場合があります。さらに、再手術の際も、その後に肺気漏が出現する可能性があります。患者さんご自身およびご家族の精神的苦痛、胸腔ドレーン留置期間の延長、入院期間の延長、治療費および入院費の負担増、などといった問題が起こります。

これらに対して、我々は、細胞シート工学を利用した新たな細胞再生医療と

して、患者様ご自身の皮膚組織から線維芽細胞を取り出し、培養してシート状にした線維芽細胞シートをこの肺気漏部に移植することで、安全かつ確実に気漏を閉鎖し、より短期間に胸膜面を再建する方法を確立しました。この革新的技術は、従来法による酵素処理を用いることなく、非侵襲的に機能的な細胞を回収するのみならず、細胞外マトリックスといった生着に寄与する各種因子も含有しているため、患部に安定的に細胞を移植できることが期待できます。

治療の具体的な手順は次のとおりです。まず、被験者様から細胞シート資材として、血清調製に必要な末梢血と線維芽細胞の入手のための健全な皮膚組織を採取します。その後、無菌環境が担保されたセルプロセッシングセンター内にて無菌的に細胞培養、温度応答性培養皿を用いて細胞シートを作製します。品質検査に合格した細胞シートのみ無菌の状態ですぐ手術場に搬送され、移植に供されます。この細胞シート再生医療では、患者様ご自身の細胞、血清を用いることから極めて安全性の高いこと、更に従来法と比べて、より自然で機能的な胸膜再構築の実現が期待され、患者様のQOLを飛躍的に向上させられるものと考えております。

(同様の臨床研究に関する内外の研究状況、参考文献)

術中操作に伴う臓側胸膜、肺実質から空気が漏れる肺気漏に対しては、従来、術中には直接縫合閉鎖、自己組織による補填、術後には薬剤・自己血による胸膜癒着術など様々な手技、さらには術中にフィブリン糊をはじめとする組織修復接着剤による対策が行われてきた¹⁻⁴⁾。しかし、これらの方法では、術中、十分に空気漏れを閉鎖しても、術直後から再度空気漏れが出現し、難治性の遷延性肺気漏になることが知られている。呼吸により伸縮する肺に貼付し理想的な気漏閉鎖を実現するには、肺の伸縮に耐えられる強力な接着力と柔軟性が要求される。接着力を優先すると柔軟性が低下し、柔軟性を優先すると接着力が低下することが避けられず、従来の技術では、再発した気漏の持続により入院期間が延長するほか、術後に発生する胸膜癒着により術後疼痛や肺機能低下が生じ、結果的に生活の質の低下となっていた。そこで、自己培養線維芽細胞シートであれば、安全でかつ十分な気漏閉鎖が可能であると考えたため、上記疾患を対象とした。

自己培養線維芽細胞シートは、ウシ血清や異種細胞を使用せず、被験者自身の組織由来細胞及び自己血清を用いて作製することにより免疫拒絶反応が生じない等、安全性が高い。また、温度応答性培養皿を用いて培養することで細胞を単一にすることがないため、従来の方法と比較し、より広範な部位でより短期間の気漏閉鎖が期待できる。このような新しい技術の確立は、早期の胸腔ドレーンの抜去や退院の可能性が見込め、大きな意義があると考えられる。

本学の岡野らが開発した温度応答性培養皿は、培養皿上で培養した細胞をシート状の組織（以下、培養細胞シート）として回収することができる。培養細胞シートは、細胞と培養皿を接着させていたのり（フィブロネクチン等）や足場（コラーゲン等）を豊富に有しているため、患部に貼付した場合、無縫合かつ短時間で患部に生着し一体化する⁵⁾。そのため、バラバラの細胞を移植するよりも効率良く細胞が患部に保持され、早期の治癒が期待できる。我々は、この技術を用いて共同研究先である大阪大学医学部眼科学教室の西田らと角膜上皮幹細胞疲弊症治療の臨床研究を、本学消化器外科の大木らと食道がんの内視鏡的粘膜切除術にともなう人工食道潰瘍の再生医療的治療の臨床研究を実施した⁶⁾。我々は、この培養細胞シートの技術を皮膚由来細胞に応用し、呼吸器領域における気漏閉鎖の研究を行っている。

細胞シートは、多数の細胞が細胞-細胞間接着で結合を有し、この結合により柔軟性を兼ね備えている。これらの特長に着目して、柔らかく呼吸により伸縮を繰り返す肺に対する組織修復材として、小動物から大動物による細胞シートを用いた新たな気漏閉鎖法では、細胞シートは移植直後から人工呼吸器に同期、肺の伸縮に追従して伸縮し、気漏を閉鎖した^{7,8)}。また、細胞シートは分時換気量を増量していく過程で気漏が再度発生しても細胞シートは再接着し、気漏を最終的に閉鎖した。移植4週後の再開胸時、細胞シートは肺-胸膜に強固に生着していた。移植4週後の細胞シートは、コラーゲン、エラスチンなどの膠原・弾性線維に富み、豊富な細胞外マトリックスを認め、貼付部の胸膜は肥厚し補強していた。細胞シート表面への中皮細胞の進展では、免疫組織染色では移植2週後より中皮細胞を認めた。走査型電子顕微鏡による観察では、移植後3ヵ月の走査型電子顕微鏡では、細胞シート上の中皮細胞は正常胸膜中皮細胞と遜色のない形態を呈していた⁹⁾。従って、本法を用いることで従来法よりも短期間で創傷治癒が可能であり、確実な気漏閉鎖が期待できると考える。すなわち、本臨床研究にて被験者のQOLが向上すると考察した。

参考：

- 1) Okur, E. et al. :Pleural tenting following upper lobectomies or bilobectomies of the lung to prevent residual air space and prolonged air leak. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1012-1015.
- 2) Hazelrigg, SR. et al. :Effect of bovine pericardial strips on air leak after stapled pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1573-1575.
- 3) Fleisher, AG. et al. :Effect of routine fibrin glue use on the duration of air leaks after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 1990;49:133-134.
- 4) Nomori, H. et al. :Gelatin-Resorcinol- Formaldehyde-Glutaraldehyde glue for sealing pulmonary air leaks during thoracoscopic operation. *Ann Thorac Surg* 1999;67:212-216.
- 5) Hirose M, Kwon OH, Yamato M, et al. 2000; Creation of designed shape cell sheets that are noninvasively harvested and moved onto another surface. *Biomacromolecules.* 1: 377-381.
- 6) Nishida *et al.* Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1187-1196.
- 7) 神崎正人、大貫恭正：肺手術時の気漏閉鎖および胸膜を肥厚・補強する細胞シート治療。 *医のあゆみ* 2007; 220:566-571.
- 8) Kanzaki M, Yamato M, Yang J, et al. 2008; Functional closure of visceral pleural defects by autologous tissue engineered cell sheets. *Eur J Cardiothorac Surg.* 34: 864-869.
- 9) Kanzaki M, Yamato M, Yang J, et al. 2007; Dynamic sealing of lung air leaks by the transplantation of tissue engineered cell sheets. *Biomaterials.* 28: 4294-4302.

患者さんへ

「自己培養線維芽細胞シートを用いた肺 気漏閉鎖」について

～ 説明文書および同意文書 ～

この冊子は、「自己培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖」という臨床研究について説明したものです。あなたの担当医師からこの研究の内容について説明がありますが、もし何かわからないことや心配なことがありましたらご遠慮なくお尋ねください。

この研究への参加に同意していただけるかどうかは、あなたご自身の自由意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。

この説明文書を読まれて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。

この研究への参加に同意していただけない場合や、途中で参加を取りやめた場合でも、気ますくなったり、今後の診察や治療に不利益が生じたりすることは一切ありませんので、ご安心ください。

1. 臨床研究について

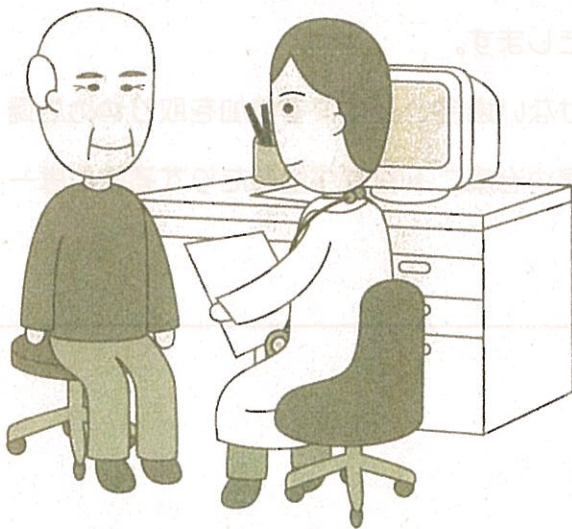
それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

東京女子医科大学では、大学病院としての使命である医療の発展に貢献するため、各診療科の医師が積極的に臨床研究に取り組んでいます。これを「自主臨床研究」といいます。しかし、これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。東京女子医科大学では「倫理委員会」を設置し、それぞれの臨床研究について倫理的観点および科学的観点からその妥当性を審査しています。この臨床研究は、倫理委員会の承認を受けたうえで実施するものです。

2. あなたの病気の治療法について

あなたが受けられる肺を切除する手術では、肺を覆っている胸膜も同時に切除するため、胸膜の欠損した場所から術中より肺から空気が漏れます(=肺気漏といえます)。

肺気漏の対応は、術中と術後の対応があります。術中には、胸膜欠損部周囲の胸膜を縫合閉鎖する直接縫合閉鎖、胸壁の筋肉、脂肪組織、心膜脂肪織など自己組織を補

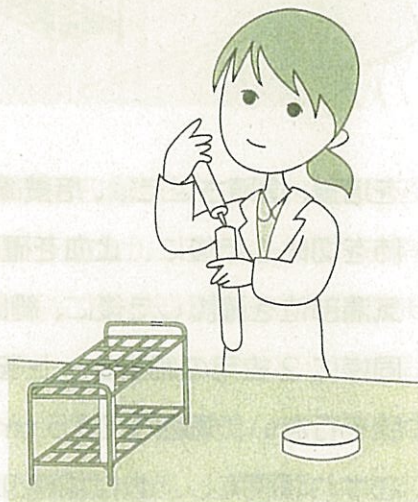


填する方法、フィブリン糊をはじめとする生体組織接着剤、ポリグリコール酸などの体の中で分解、吸収される高分子からなる組織修復材を貼付する方法があります。術後には、肺気漏閉鎖の手術、薬剤、自己血など胸腔ドレーンを介して肺の入っている胸腔内に注入する方法があります。気漏が持続すると、本来無菌である胸腔内に外気が漏れ出るため、

胸腔内感染（膿胸）が起きたり、逆に、胸腔内の内容物を肺に吸い込むことにより、肺炎が起きたりします。また、フィブリン糊には、献血製剤と動物（ウシ）由来の原料をしているため感染症が起こる可能性があります。また、再度の手術は施行時期や状況によっては不可能な場合があります。さらに、再手術の際も、その後に肺気漏が出現する可能性があります。ご自身およびご家族の精神的苦痛、胸腔ドレーン留置期間の延長、入院期間の延長、治療費および入院費の負担増、などといった問題が起こります。

3. 研究の目的

患者さんご自身の皮膚組織から線維芽細胞を取り出し、その細胞を培養、シート状にしたもの（培養線維芽細胞シート）を肺気漏部に移植することで、安全かつ確実に気漏を閉鎖、胸膜面を再生することを検証します。



4. 研究で使用するお薬について

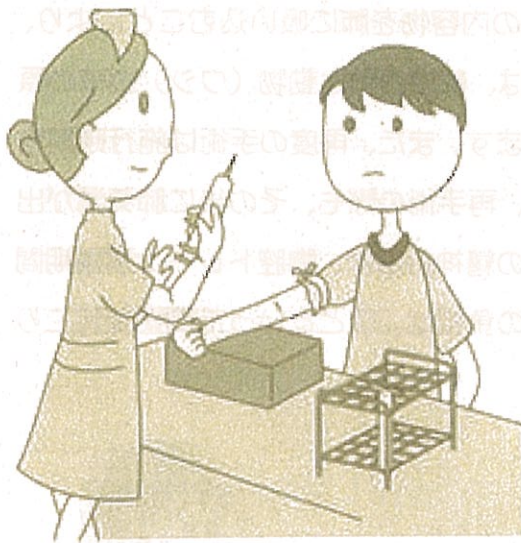
この研究では、厚生労働省の認可を受けていない未承認薬である培養線維芽細胞シートを使用します。これらのお薬の使用方法は「5.(2)この研究で行う治療方法」において、また副作用などについては「6.(2)予想される不利益」において説明します。

5. 研究の方法

(1) 対象となる患者さん

東京女子医科大学病院呼吸器外科に入院中の患者さんで、肺切除、肺-胸膜切除手術を受けられる20歳以上の方を対象とします。ただし、合併症や治療経過、検査結果により、担当医師が不適切と判断された患者さんは参加いただけません。

(2) この研究で行う治療方法（処置・検査の場合に適切な用語を選択）



まず、手術前に外来、または手術室にて局所麻酔を行い、直径 1cm 程度の楕円形の皮膚組織を手術で予定している皮膚切開線に沿って採取します。また、細胞培養に必要な血清を血液から精製するために、必要な細胞シートの枚数に応じて 100~300mL 採血します。採取した皮膚組織は、無菌で細胞培養可能な施設（セルプロセッシングセンター：CPC）に移され、そこで、皮膚組織から細胞シートの製造に必要な線維芽細胞を取り出します。線維芽細胞

を培養、増殖させた後、培養線維芽細胞シートを作製します。細胞シートは、手術中、肺を切除した後に、止血を確認後、温生理用食塩水による空気漏れ試験を行います。気漏部位を確認した後に、細胞シートを術側肺が虚脱の状態にて気漏部位に貼付します。同様に 2 枚目の細胞シートを気漏部位に添付したシートに重ねます。再度空気漏れ試験を行ない、気道内圧 15 cmH₂O にて気漏の有無を確認します。この段階で気漏がなければ閉胸し、あれば細胞シートを貼付し、同様に気漏の有無を確認します。

(3) 検査および観察項目

治療前および治療中、終了後には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この治療のデータとして活用します。

- ① 患者さんの背景情報（年齢、性別、病歴、診断名、治療歴など）
- ② 血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数）
- ③ 血液生化学的検査（ALP、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、総蛋白、LDH、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl、CRP）
- ④ 胸部レントゲン写真
- ⑤ 胸部 CT



期 間	術 前	手 術 時	術 直 後	術 後 1 日	術 後 3 日	術 後 5 日	術 後 1 週	術 後 2 週	術 後 1 月	術 後 3 月	術 後 6 月
自覚症状	○	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○
他覚的所見	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○
移植部写真	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
採血	○	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部X線写真撮影	○	-	○	○	○	○	-	○	-	-	-
胸部CT撮影	-	-	-	-	-	-	○	-	○	○	○

(4) 研究への参加期間

患者さんにご参加いただく期間は、細胞シートを貼付後の6ヶ月です。

(5) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

6. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

この治療で実施する治療により、術直後より肺気漏が消失し、胸腔ドレーン留置期間、術後入院日数の短縮が期待できます。

(2) 予想される不利益

この治療法によって起きる可能性がある副作用は、これまでの報告などから以下の懸念が予想されます。

- ① 細菌・真菌汚染で培養が上手くいかない、細胞が増殖しない等の理由で細胞シートができず、移植ができない。
- ② 細胞シートの脱落、破損による空気漏れの持続。
- ③ 細胞シート移植部の感染。
- ④ 瘢痕を生じる可能性。

そのような副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置、もしくは再手術を行います。

7. 他の治療法について

- ①自己組織（肋間筋、心膜脂肪織など胸腔内、胸部の組織）を用いた気漏閉鎖
- ②組織修復接着剤（フィブリン糊）の貼付
- ③組織補強材（吸収性組織補強材）の貼付
- ④自己血液や薬剤（抗癌剤（OK432）、抗生物質（テトラサイクリン系）、50%ブドウ糖液）の胸腔内投与による胸膜癒着術
- ⑤肺気漏閉鎖のための手術

があります。それぞれの処置に関しては、詳しい説明を担当医師が説明します。



8. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

- ① 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- ② 救急の場合を除き、他の病院を受診される際はあらかじめご連絡ください。
- ③ 市販薬を服用されたい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

9. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この研究は、平成26年10月から平成29年12月まで行われます。

(2) 参加予定者数

この研究では、10名の患者さんの参加を予定しております。

10. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

11. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加の中止を希望された場合
- ② あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- ③ この臨床研究全体が中止となった場合
- ④ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合
- ⑤ 何らかの理由で細胞培養が継続困難となった場合

12. この研究に関する情報の提供について

この研究の実施中に使用する細胞シートの副作用の情報や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。

この研究用で行った検査データのうち、あなたの診療に直接関係するものは、担当医師がご説明します。その他のあなたの診療には直接関係がないデータはお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたします。



また、この研究に関して、研究計画や研究方法に関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体の目的や進行に支障となる事項以外はお知らせすることができます。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

13. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体（血液、皮膚組織）や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理委員会の委員などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような

場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関するこ

とが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。

なお、この研究で得られたデータや検体（血液、皮膚組織）は、研究終了10年後にはすべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究への参加中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康障害が生じた場合には、医師が適切な診



察と治療を、誠意をもって行います。本研究中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、どんなことでも構いませんので、すぐに担当医師にお知らせください。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

また、この研究で使用する細胞シートが、あなたが医師の指示に従っていたにもかかわらず、本研究と因果関係のある一定水準を超える健康被害（入院を要する、入院期間が延長する、あるいは重度障害など）が生じた場合に対して、厚生労働省からの「臨床研究に関する倫理指針」に準じ、本研究が加入する「臨床研究賠償責任保険」にて補償が受けられます。

なお、以下の様な場合には、治療に要した医療費および医療手当の補償は御座いませんのでご注意ください。

- ・健康被害と試験との因果関係が明らかに否定できる場合
- ・担当医師に事実と違う報告をした場合
- ・あなたの故意または重大な過失によって被害が生じた場合
- ・症状が悪化して治療方針を変える必要がある場合
- ・細胞シートの効果が認められなかった場合

15. 費用負担、研究資金などについて

この研究に関する経費は、研究責任者が所属する診療科の研究費で賄われます。ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、ご参加いただくにあたっての負担軽減費などのお支払いもありません。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は東京女子医科大学に帰属します。

17. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【研究担当者】

◎ 大貫 恭正	第一外科学	主任教授
神崎 正人	第一外科学（兼）先端生命医科学研究所	講師
井坂 珠子	第一外科学	助教
吉川 拓磨	第一外科学	助教
岡野 光夫	先端生命医科学研究所	特任教授
大和 雅之	先端生命医科学研究所	教授
大脇 敏之	先端生命医科学研究所	特任講師
高木 亮	先端生命医科学研究所	博士研究員
長井 慈	先端生命医科学研究所	研究技師
高原 友美	先端生命医科学研究所	研究技師

（◎ 研究責任者）

【連絡先】

東京女子医科大学 呼吸器外科

住 所：東京都新宿区河田町 8-1

電 話：03-3353-8111 内線 35551・・・（中央病棟 5 階）

平成 26 年 4 月 9 日作成（第 1 版）

東京女子医科大学 呼吸器外科

主任教授 大貫 恭正

同意文書

東京女子医科大学 第一外科学 主任教授 大貫 恭正 殿

臨床研究課題名：「自己培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖」

担当医師から以下の本臨床研究の説明を受け、理解された項目に☑を入れてください。

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. 臨床研究について | <input type="checkbox"/> 11. 研究への参加を中止する場合について |
| <input type="checkbox"/> 2. あなたの病気の治療法について | <input type="checkbox"/> 12. この研究に関する情報の提供について |
| <input type="checkbox"/> 3. 研究の目的 | <input type="checkbox"/> 13. 個人情報の取扱いについて |
| <input type="checkbox"/> 4. 研究で使用する細胞シートについて | <input type="checkbox"/> 14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について |
| <input type="checkbox"/> 5. 研究の方法 | <input type="checkbox"/> 15. 費用負担、研究資金などについて |
| <input type="checkbox"/> 6. 予想される利益と不利益 | <input type="checkbox"/> 16. 知的財産権の帰属について |
| <input type="checkbox"/> 7. 他の治療法について | <input type="checkbox"/> 17. 研究担当者と連絡先 |
| <input type="checkbox"/> 8. お守りいただきたいこと | |
| <input type="checkbox"/> 9. 研究実施予定期間と参加予定者数 | <input type="checkbox"/> 全ての説明を受けて、理解した |
| <input type="checkbox"/> 10. 研究への参加とその撤回について | |

【患者さんの署名欄】

私は今回の臨床研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取りました。

同意日：平成 年 月 日

氏名： _____ (自署)

住所： _____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明したうえで同意を得ました。

説明日：平成 年 月 日

氏名： _____ (自署)

同意文書
—血液、皮膚組織採取への同意—

東京女子医科大学 第一外科学 主任教授 大貫 恭正 殿

臨床研究課題名：「自己培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖」

担当医師から以下の本臨床研究の説明を受け、理解された項目に☑を入れてください。

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. 臨床研究について | <input type="checkbox"/> 11. 研究への参加を中止する場合について |
| <input type="checkbox"/> 2. あなたの病気の治療法について | <input type="checkbox"/> 12. この研究に関する情報の提供について |
| <input type="checkbox"/> 3. 研究の目的 | <input type="checkbox"/> 13. 個人情報の取扱いについて |
| <input type="checkbox"/> 4. 研究で使用する細胞シートについて | <input type="checkbox"/> 14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について |
| <input type="checkbox"/> 5. 研究の方法 | <input type="checkbox"/> 15. 費用負担、研究資金などについて |
| <input type="checkbox"/> 6. 予想される利益と不利益 | <input type="checkbox"/> 16. 知的財産権の帰属について |
| <input type="checkbox"/> 7. 他の治療法について | <input type="checkbox"/> 17. 研究担当者と連絡先 |
| <input type="checkbox"/> 8. お守りいただきたいこと | |
| <input type="checkbox"/> 9. 研究実施予定期間と参加予定者数 | <input type="checkbox"/> 全ての説明を受けて、理解した |
| <input type="checkbox"/> 10. 研究への参加とその撤回について | |

【患者さんの署名欄】

私は今回の臨床研究に用いる細胞シートの作製について十分な説明を受け、理解いたしました。細胞シートを作製する目的で、血液と皮膚組織を提供することに同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取りました。

同意日：平成 年 月 日

氏名：_____ (自署)

住所：_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明したうえで同意を得ました。

説明日：平成 年 月 日

氏名：_____ (自署)

同意文書

—自己培養線維芽細胞シート移植への同意—

東京女子医科大学 第一外科学 主任教授 大貫 恭正 殿

臨床研究課題名：「自己培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖」

担当医師から以下の本臨床研究の説明を受け、理解された項目に☑を入れてください。

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. 臨床研究について | <input type="checkbox"/> 11. 研究への参加を中止する場合について |
| <input type="checkbox"/> 2. あなたの病気の治療法について | <input type="checkbox"/> 12. この研究に関する情報の提供について |
| <input type="checkbox"/> 3. 研究の目的 | <input type="checkbox"/> 13. 個人情報の取扱いについて |
| <input type="checkbox"/> 4. 研究で使用する細胞シートについて | <input type="checkbox"/> 14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について |
| <input type="checkbox"/> 5. 研究の方法 | <input type="checkbox"/> 15. 費用負担、研究資金などについて |
| <input type="checkbox"/> 6. 予想される利益と不利益 | <input type="checkbox"/> 16. 知的財産権の帰属について |
| <input type="checkbox"/> 7. 他の治療法について | <input type="checkbox"/> 17. 研究担当者と連絡先 |
| <input type="checkbox"/> 8. お守りいただきたいこと | |
| <input type="checkbox"/> 9. 研究実施予定期間と参加予定者数 | <input type="checkbox"/> 全ての説明を受けて、理解した |
| <input type="checkbox"/> 10. 研究への参加とその撤回について | |

【患者さんの署名欄】

以前、私は自分の細胞と血清から細胞シートを製造する同意をしました。今回、製造された細胞シートの移植とその経過観察について十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解いたしましたので、参加することに同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取りました。

同意日：平成 年 月 日

氏名： _____ (自署)

住所： _____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明したうえで同意を得ました。

説明日：平成 年 月 日

氏名： _____ (自署)

同意撤回書

東京女子医科大学 第一外科学 主任教授 大貫 恭正 殿

臨床研究課題名：「自己培養線維芽細胞シートを用いた肺気漏閉鎖」

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日

氏名： _____ (自署)

住所： _____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日

氏名： _____ (自署)