

平成 23 年 2 月 7 日

東京大学大学院医学系研究科から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

東京大学大学院医学系研究科から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発ーアテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸 (PLLA) 多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作成するインプラント型再生軟骨
申請者：東京大学大学院医学系研究科 医学系研究科長 清水 孝雄
申請日：平成 22 年 9 月 29 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発 —アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸（PLLA）多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨
申請年月日	平成22年9月29日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科 高戸 毅
対象疾患	口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者
ヒト幹細胞の種類	ヒト培養耳介軟骨細胞
実施期間及び対象症例数	平成22年10月から2年間、3例
治療研究の概要	口唇口蓋裂における鼻変形（唇裂鼻変形）のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な高度な変形を有する、20歳以上、40歳未満の患者を対象として、インプラント型再生軟骨（アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸（PLLA）多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製）を移植する。安全性を確認することを主目的とする探索的臨床研究。
その他（外国での状況等）	海外で、最も普及している再生医療のひとつが関節軟骨欠損に対する自家軟骨細胞移植法（ACI法）であり、ACI法は米国 Genzyme 社で産業化され、製造された再生軟骨は Carticel™ として販売されている。しかし、足場素材を用いない細胞療法であるため性能や治療成績に課題が残る。 広島大学医学部整形外科の越智教授は、アテロコラーゲンの導入を図り、軟骨細胞の基質産生能を維持するとともに、軟骨細胞投与における操作性の向上を図っている。
新規性について	インプラント型再生軟骨は剛性のある足場素材、すなわち生分解性ポリマー多孔体を新規に導入する点で、これまでの軟骨再生医療にはない新規な研究である。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時： 平成22年11月22日(月)16:00～19:00
(第13回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成22年9月29日付けで 東京大学大学院医学系研究科から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコルについて

○ 今回の PLLA を基材として用いる耳介軟骨細胞投与療法は、既に報告された細胞注入単独の手技と比較して優位性はあるのか。また、そのことを示す根拠も説明が必要。

○ ビーグル犬では6ヶ月の経過で、インプラントサイズ、硬さとも維持され、軟骨量も保持されたとある。ポリ乳酸はどのくらいの期間で生体に吸収されると予測しているのか。最終的に吸収された後にも、十分な強度を保つことはわかっているのか。

○ 被検者は3名とあるが、その設定根拠は。既に被検者が特定されているか、推定される患者数から推定されたものか。

2. 品質・安全性について

○ 移植される細胞は、長期間にわたる培養を行われたもので、900倍の増幅が推計されている。染色体の安定性について検討されているか。

○ 移植されたインプラントは長期間留置されるものであり、基材から細胞への置換が長期間続くものと推定される。示されたデータよりも更に長期間の細胞増殖の効率のデータはあるか。

○ 培養上清中のグリア繊維酸性蛋白質を耳介軟骨細胞のマーカーとして測定し、目的外の細胞の混入を否定するための試験としているが、純度を示すための検査としては不適ではないか。

○ 実際にヒトに投与されるシリコンテンプレートは特定医療機器として定められているものか。

○ マイコプラズマ試験は、マイコアラートは感度が悪いことは既に知られているため不適である。

3. 同意説明文書について

○ 説明文書について、個人情報保護に関して、研究成果公表時のみでなく、研究中の個人情報保護措置を明記してほしい。

2) 第2回審議

①委員会の開催はなし。

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、東京大学大学院医学系研究科の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(研究計画書)

○ 従来の細胞注入法は、移植物が細胞懸濁液であり、そのため移植物の形態を維持するだけの実質的な強度はなく、治療対象は主に隆鼻術用シリコンインプラントの露出、転位例に対する再手術であり、空間補填が目的。そのため、細胞注入単独では、本臨床研究で対象とするような口唇口蓋裂の鼻変形に対応できない。それに対し、本臨床研究においては、力学強度を有するポリ乳酸(PLLA)を足場素材として用いるため、移植する組織に力学強度と3次元形状を付与することができます。そのため、口唇口蓋裂の鼻変形を力学的に矯正するような治療に使用することができる点で優位性があることを説明した。

○ PLLAを用いたインプラント型再生軟骨のビーグル自家移植では、移植後6ヶ月で再生軟骨は維持されていた一方、PLLAの残存も見られました。PLLAの生体内での吸収に関しては、動物実験や臨床研究の成績から、吸収までに約2-7年かかると報告されている。

われわれが用いるPLLA多孔体は、分子量が高く、おおよそ約200Kです。分子量の大きいわれわれのPLLA多孔体は、過去の動物実験を勘案すると、ヒトにおいては吸収に5年以上の期間を要するものと予測されます。一方、PLLAが最終的に吸収された後は、移植した軟骨細胞が分泌した軟骨基質が力学的な支持体になります。そのため、PLLAが最終的に吸収された後にも、十分な強度を保つことができると考えられる。

その根拠としては、ビーグルを用いたインプラント型再生軟骨の自家移植実験データで、PLLA多孔体に培養軟骨細胞を投与して移植した組織に比べ、細胞を投与しないで移植したPLLA多孔体は、移植後2ヵ月後ですでに圧迫強度が22分の1に、弾性率が12分の1に減弱しています。単独で移植したPLLA多孔体の力学強度と、再生組織内のPLLA多孔体の力学強度は同等と考えられるので、移植後2ヵ月の時点で、すでに、PLLAは再生組織の力学強度にほとんど貢献しておらず、代わりに再生した軟骨組織が力学強度を担っていると推察される。

上記の考察を、「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(第0.2版)」8. ビーグルを用いたインプラント型再生軟骨の自家移植実験データで追記した。

○ 本臨床研究は、PLLA を用いたインプラント型再生軟骨の first-in-man trial であり、本臨床研究終了後は、医師主導あるいは企業主導治験を実施し、製造販売承認を取る予定。本臨床研究は一連の研究開発計画の第一段階と位置づけられるため、安全な医療導入を期するため3例という少数例を慎重に実施し、安全性を確認したうえで、さらに規模を大きくして臨床試験を実施し、研究開発を進めてゆく予定。

(品質・安全性について)

○ 染色体検査(Gバンド分染法)を用いて、培養後の軟骨細胞について評価を行い、その結果、本研究のプロトコルよりさらに長期期間培養しても、いずれも核型46,XY[20]となっており、染色体異常が誘発されず、本研究のプロトコルが染色体異常を惹起するものではないことが示唆された。

○ ヒト耳介軟骨細胞は高い増殖能を示します。本臨床研究での目標値である約1000倍増はもちろんのこと、1億倍に増殖してもその増殖能は維持された。代表的な例では、ヒト耳介軟骨細胞を5%ヒト血清、100 ng/mL FGF-2、5 μg/ml insulin 含有 DMEM/F12 培養液で平面培養し、約1週間ごとに継代培養すると、60日程度で約1億倍まで旺盛に増殖した。

○ 耳介軟骨細胞の品質管理に関する研究から、グリア線維酸性蛋白質(GFAP)は耳介軟骨細胞に発現があるにもかかわらず周囲の軟骨膜に含まれる線維芽細胞には発現していないことを確認し、かつ、GFAPの耳介軟骨細胞における発現が継続培養に伴い減少することを新規に発見いたしました。

○ 今回の臨床研究で使用する特注品シリコンテンプレートは、薬事法に規定される特定医療機器、には該当しません。今回臨床研究で使用するシリコンテンプレートは、本研究に用いる再生軟骨と同型のドーム型シリコンを、株式会社高研において特注で製造したものです。

○ 日本薬局方に基づくマイコプラズマ検査は、培養法と指標細胞を用いたDNA染色法であり、培養法ならびにDNA染色法を実施することにした。

(同意説明文書)

○ 本研究の実施中における個人情報保護措置に関しては、説明文章に記載されていなかったため、「別紙8インフォームド・コンセントにおける説明文書」に、この研究をおこなうことによって、患者さんの身元が明らかになることはありませんと追記した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東京大学大学院医学系研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度


な変形を有する患者) に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年9月29日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区本郷7-3-1
	名称	国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	大学院医学系研究科長 清水 孝雄 

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
口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発 -アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨	医学部附属病院・教授 高戸 毅

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発 –アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨	
研究機関			
名称		国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科	
所在地		〒 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
電話番号		03(5800)9891 または 03(3815)5411 内線35851	
FAX番号		03(5800)9891	
研究機関の長			
役職		医学系研究科長	
氏名		清水 孝雄 印	
研究責任者			
所属		東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科・ティッシュエンジニアリング部	
役職		教授	
氏名		高戸 毅 印	
連絡先 Tel/Fax		Tel: 03(5800)9891 /Fax: 03(5800)9891	
E-mail		takato-ora@h.u-tokyo.ac.jp	
最終学歴		東京大学医学部	
専攻科目		口腔外科・再生医療	
その他の研究者		別紙1「研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割」、ならびに別紙1-1「研究者の略歴及び研究業績」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		/	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

氏名	
臨床研究の目的・意義	<p>口唇口蓋裂は顎、口唇、鼻などに変形を生じる先天性形態異常である。顎や口唇の変形に対しては骨移植、皮膚形成などの手術が必要となる。一方、鼻の重篤な変形(唇裂鼻変形)に対しては、患者からは適切なロッド状の軟骨組織が採取できないため、十分な修正が出来ない。姑息的に患者の腸骨を採骨し自家移植を行うこともあるが、腹腰部に大きな手術創がのこり侵襲が大きい上に、移植後は硬い鼻ができ、鼻がかめない、再骨折を起こしやすいなどの課題が残る。そのため、鼻形状を修正できる力学的強度と3次元形状を有する「インプラント(外科治療により移植される医療用具)型」再生軟骨の開発・導入が期待されている。しかし、従来の軟骨再生医療に用いられる再生軟骨は液状あるいはゲル状であるため、力学的な強度と3次元形状がないため鼻変形修正術には使用できない。申請者らは、アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨を開発した。このインプラント型再生軟骨を口唇口蓋裂患者に臨床応用し、鼻変形の治療を実施する。本研究の目的は、インプラント型再生軟骨を唇裂鼻変形に臨床応用して評価することにより、その安全性と、副次的に評価指標の探索を通じて有用性を確認することである。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	<p>口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者</p>
選定理由	<p>鼻は顔面の中心にあり、多彩な表情を作り、他人に与える印象を大きく規定するため、日常生活においてきわめて重要である。このような鼻が口唇口蓋裂に伴う鼻変形(唇裂鼻変形)、とくに鼻中隔変形を伴うような重篤な先天性形態異常により変形をきたすと、患者のQOLを著しく損ない、患者やその家族にとって大きな負担となっている。現在、鼻中隔変形を伴う唇裂鼻変形に対しては、自家軟骨や自家骨の移植を行って鼻形態の改善を図ることが多い。鼻の変形修復には、通常長さ約5-6 cm、幅6-10 mm、厚さ3-4 mmの直線的な軟骨が必要である。患者から軟骨が採取できるのは主に、耳介、肋軟骨、鼻中隔の3か所である。耳介から採取できる軟骨は極少量で、鼻尖(鼻の先端)の形成にようやく足る位で量的に全く足りない。また、多量に採取すると、耳の形態が破壊される危険性もある。肋軟骨に関しては、量的には十分に採取できるが、移植後に肋軟骨に特有の曲りを生じやすく、結果が良くないために余り用いられなくなっている。また、胸部に傷や変形も残る。肋軟骨採取時に気胸を生じる危険性もある。鼻中隔軟骨も良い軟骨採取部位となるが、唇裂鼻変形の患者の鼻中隔は、その病気の為にもともと低形成であり、高度に弯曲しているため、直線的で厚さがある軟骨を採取することは不可能である。また、鼻中隔軟骨は薄いため強度が足りず、極一部の鼻形成にしか用いることができない。このため、軟骨の低形成を修正するための軟骨が十分量採取できず、やむを得ず自家骨移植で代用しているのが現状である。しかし、自家腸骨移植は、緩やかな曲線を描いている腸骨から直線的な長さ5-6 cmの骨を切り出すためには、実際に移植する量より大きな骨を採取して、それを削って形態を作らなくてはならない。骨採取部の腰の変形や、痛み、まれには痺れの問題を生じる。また、最も大きな問題は、骨の硬さである。鼻は、もともと柔らかい必要がある。骨によって再建された鼻は、骨の硬さを反映した「硬い鼻」であり、鼻をかむ際の違和感や、スポーツにより移植した骨が骨折して、二次的変形を生じることもある。美容外科で用いられてきたシリコンは、長期にわたり使用すると露出の可能性があり、また現在は長期的な修復には使用を禁止されている。このため、唇裂鼻変形の修正においては自家再生軟骨の登場が、長年にわたり強く求められていた。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>これに対し、本研究における再生軟骨は長さ6 cm、幅6 mm、高さ3 mmのドーム型で直線的な形状をしており、臨床上必要な大きさや形状を満たしている。また、必要とされる強度も十分である。さらに、培養のために採取される耳介軟骨は、非常に少量であるにため、耳介の変形、疼痛などといった臨床症状が新たに発生する危険性が極めて低くなると考えられる。このように、自家再生軟骨は、移植物の大きさ、形状、採植部の低侵襲などの点において、従来の自家軟骨・骨移植よりも高い優位性を示すと考えられる。本研究では、疾患対象を口唇口蓋裂における鼻変形のうち、特に変形が強く、著しいQOLの低下を来す、隆鼻術および鼻尖形成が必要な高度な変形を有する患者に選定した。</p>						
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>以下の基準をすべて満たす患者を対象とする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・唇裂鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者で、両側性あるいは片側性鼻中隔変形を伴う患者。 ・年齢: 20歳以上、40歳未満 ・体重40 kg以上 <p>除外基準</p>						
	<p>以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米国麻酔学会による術前患者状態評価(ASA physical status) 3度あるいはそれより重症の患者。 ・悪性新生物を有する、あるいはその可能性があるとして判断された患者。 ・糖尿病の患者。 ・敗血症、菌血症の可能性があると判断された患者。 ・耳、鼻などの手術部位周囲に再発の恐れのある感染症を有する患者。 ・鼻、軟骨などの手術部位に、術前1年以内に外科的治療を行った患者。 ・妊娠または妊娠している可能性のある女性患者および授乳中の女性患者。 ・敗血症、菌血症の可能性があると判断された患者。 ・梅毒、B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染症、成人T細胞白血病の可能性があると判断された患者。 ・本人又は家族に関節リウマチ、乾癬関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、橋本甲状腺炎、バセドウ病、多発性動脈炎、強皮症、潰瘍性結腸炎、クローン病、シェーグレン症候群、ライター症候群、混合結合組織病等の自己免疫疾患を有するか、あるいはその既往歴のある患者。 ・アナフィラキシー反応の既往歴を持つ患者。 ・コラーゲン製剤あるいは乳酸系ポリマー製剤、線維芽細胞成長因子(FGF)製剤、インスリン製剤、ペニシリン、ストレプトマイシンに過敏症あるいはアレルギーの既往のある患者およびその恐れを有する患者。 ・FGF-2製剤、副甲状腺ホルモン(PTH)製剤、インスリン様成長因子-1(IGF-1)製剤、インスリン製剤、成長ホルモン製剤、女性ホルモン製剤(化粧品を除く)、男性ホルモン製剤、IL-1 受容体アンタゴニスト製剤、甲状腺ホルモン製剤、ビタミンD製剤(サプリメントを除く)、ステロイド製剤(外用薬を除く)を自己血採取前3ヶ月以内に使用した患者。 ・調査票に適確に自記できないような精神疾患を有する患者。 ・その他、臨床責任者・臨床分担医師ならびに移植適格性確認委員会が不適当と判断した患者。 						
<p>臨床研究に用いるヒト幹細胞</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">種類</td> <td style="padding: 5px;">ヒト培養耳介軟骨細胞</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">由来</td> <td style="padding: 5px;">(自己)非自己・株化細胞 (生体由来)死体由来</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">採取、調製、移植又は</td> <td style="padding: 5px;">(1)被験者からの組織採取と移植準備: 麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施する。細胞源となる耳介軟骨を採取する。また、培養液の原料となる血清を被</td> </tr> </table>	種類	ヒト培養耳介軟骨細胞	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	(1)被験者からの組織採取と移植準備: 麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施する。細胞源となる耳介軟骨を採取する。また、培養液の原料となる血清を被
種類	ヒト培養耳介軟骨細胞						
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	(1)被験者からの組織採取と移植準備: 麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施する。細胞源となる耳介軟骨を採取する。また、培養液の原料となる血清を被						

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

投与の方法	<p>験者から採取する。さらに、唇裂部の修正、彎曲鼻中隔の切除ならびに鼻翼修正、および、鼻梁部(再生軟骨移植予定部位)へのドーム型シリコンテンプレート(5 cm x 6 mm x 3 mm)挿入を行う。</p> <p>(2)再生軟骨の作製:耳介軟骨より軟骨細胞を単離する。自己血清添加培養液にて軟骨細胞を培養し、増殖させる。増殖後、細胞を回収し、アテロコラーゲンゲルと混和してPLLA多孔体(5 cm x 6 mm x 3 mm)へ投与し、インプラント型再生軟骨を作製する。</p> <p>(3)被験者への移植:麻酔医の管理の下、局所麻酔あるいは全身麻酔を実施する。局所麻酔下あるいは全身麻酔下にテンプレートとなるシリコンを観血的に抜去、十分な止血後に再生軟骨(5 cm x 6 mm x 3 mm)を移植し、創部を閉鎖する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。</p>
調製(加工)行程	有・無
非自己由来材料使用	有・無 動物種(ウシなど)
複数機関での実施	有・無
他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価	<p>本臨床研究の安全性に関しては、細胞の採取や移植の施設、再生軟骨を調製する施設、再生軟骨の特性、などを多角的に検討し、その安全性を確認した。詳細は施設については別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」、再生軟骨特性に関する安全性は別紙4「再生軟骨の安全性についての評価」参照。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>有効性に関する前臨床実験データを勘案し、さらに前項の安全性に関する評価も加えて総合的に判断すると、本研究で実施する方法が患者への使用においても有効かつ安全であると思われた。また、東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会においても実施が承認された。そのため、ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した。なお、有効性に関する動物実験データは別紙5「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」に詳細を記載した。また、ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会での審議内容に関しては、別紙6「倫理審査委員会関連書類」にて詳記。</p>
臨床研究の実施計画	<p>口唇口蓋裂に伴う鼻変形(唇裂鼻変形)は、病変部位が顔面の中心に存在するため、患者に著しい負担を強いる。軟骨組織は自己修復力に乏しいため、軟骨疾患に対する従来の治療法としては、自家組織移植や人工物(シリコンなど)の使用などが行われてきた。鼻の変形修復には、通常長さ約5-6 cmの直線的な軟骨が必要である。患者から軟骨が採取できるのは主に、耳介、肋軟骨、鼻中隔の3か所であるが、いずれの軟骨でも直線的で厚さがある軟骨組織を採取することは不可能である。このため、やむを得ず自家骨移植で代用しているが、採骨部の腰の変形や痛みの問題や、鼻をかむ際の違和感や、スポーツにより移植した骨が骨折して二次的変形を生じることもあり、課題が残る。また、美容外科で用いられてきたシリコンは、露出の危険性が高く、現在は使用を禁止されている。このため、唇裂鼻変形の修正においては再生軟骨への期待が高い。</p> <p>現在、軟骨の再生医療としては自家軟骨細胞移植(autologous chondrocyte implantation, ACI)が現実的な医療として世界的に普及している。しかし、ACIは培養軟骨細胞を懸濁液やゲル状の形で注入する方法を取っているため、軟骨の局所的欠損が治療対象であり、鼻変形を修正するのは困難である。</p> <p>申請者らは、軟骨再生医療を唇裂鼻変形の治療に応用するためには、本来の鼻形状に類似した3次元形状と力学強度を有する「インプラント型」再生軟骨を作製する必要があると考え、アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸(PLLA)多孔体によって構成される足場素材に自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨を開発した。本研究における再生軟骨は長さ5 cm、幅6 mm、高さ3 mmのドーム型で直線的な形状をしており、临床上必要な大きさや形状を満たしている。さらに、培養のために採取される耳介軟骨は、非常に少量(約1 x 0.5 x 0.2 cm)であるため、耳介の変形、疼痛などといった臨床症</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>状が新たに発生する危険性が極めて低くなると考えられる。このように、インプラント型再生軟骨は、これまで体から移植に適した軟骨を採取することができなかったために不可能であった鼻修正術を可能にする画期的な方法である。インプラント型再生軟骨は、その移植物の大きさ、形状、採植部の低侵襲などの点において、従来の治療に比べ、高い優位性を示すと考えられる。</p> <p>申請者らは前臨床の検討として、可能な限り安全性ならびに有効性に実証した(別紙2「安全性についての評価」ならびに添付書類「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」)。今後さらに研究を進展させるためには、現時点での臨床導入が不可欠と考えて、本臨床研究を計画した。従来の軟骨再生医療は、培養細胞を細胞懸濁液あるいはゲル状細胞塊で投与することが基本で、本研究のようなPLLA多孔体を含む足場素材を使用した例はない。このように、本臨床研究はヒト幹細胞臨床研究においても新規性が高い。そのため、主要評価項目として、再生軟骨移植後の痛み、感染、生着不全による再生軟骨除去に至るような有害事象の有無を指標として安全性を確認し、副次的評価項目として、再生軟骨移植後の患者満足度、日常生活動作、顔貌の改善、採植部位侵襲の軽減、再生軟骨の形成などの評価指標を探索的に用いて、有用性を評価する。</p> <p>研究の詳細は、別紙7「臨床研究の実施計画」参照</p>
--	--

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続</p> <p>説明事項</p>	<p>被験者各人に書面(説明文書)にて説明し、同意書を保管する。</p> <p>[説明の具体的内容(書面は別紙8「インフォームド・コンセントにおける説明文書」を参照)]</p> <p>以下の内容を書面で説明し、同意を得る。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに: 自主臨床研究について 2. この研究の目的 3. この研究の方法 4. この研究の予定参加期間 5. この研究への予定参加人数について 6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益 7. この研究に参加しない場合の他の治療方法 8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について 9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること 10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡すること 11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること 12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること 13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと 14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと 15. 患者さんの費用負担について 16. 知的財産権と利益相反について 17. 担当医師 18. 相談窓口
-----------------------	---

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>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>非該当</p>
<p>代諾者の選定方針</p>	<p>非該当</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<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>重大な事態が発生した場合は、診療に携わる研究分担者は研究責任者に事態を報告するとともに、東大病院顎口腔外科・歯科矯正歯科は救急部と密に連携し、速やかに最善かつ適切な対処を取る。診療に携わる研究分担者は有害事象に関する記載を齟齬なくカルテに記載する。研究責任者は情報を整理し、直ちに東京大学大学院医学系研究科長に報告し、重篤有害事象報告書の写しを東京大学医学部附属病院長に送付する。さらに、東京大学大学院医学系研究科長は厚生労働省に報告する。研究責任者または東京大学大学院医学系研究科長は、必要に応じて、他の患者の治療・移植あるいは新規の患者登録を中断あるいは中止する。中断の場合、研究代表者は、原因が究明され再発の可能性が否定されない限り再開しない。再開の際には、データモニタリング委員会に諮り研究継続の可否の確認を受ける。東京大学大学院医学系研究科長は、その後、厚生労働大臣に報告し、総括報告書の写しを提出する。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>臨床研究終了後、追跡調査の予定はないが、研究責任者は、臨床研究に関する記録を良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存し、必要に応じて患者への対応、処置を行う。なお、臨床研究終了後においても、患者に副作用などの健康被害が生じた場合には、研究責任者および研究分担者が適切な診察と治療を行う。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p style="text-align: center;">(有) 無</p>
<p>補償が有る場合、その内容</p>	<p>本臨床研究は、細心の注意をもって行われるが、この研究により万が一、死亡、障害1級、2級などの健康被害が生じた場合に備え、臨床研究保険(日本興和損保、取扱代理店:株式会社カイトー)に加入する。詳細に関しては、別紙9「補償・賠償制度の概要」を参照。</p>
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>インプラント型再生軟骨の製造に係わる資料、容器に関しては、東大病院内で管理され、検査の外注目的で院外に出るものでなければ、同細胞プロセッシングセンター・組織バンク内で管理される。同細胞プロセッシングセンター・組織バンクは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはない。製造中に必要な検査を外部に委託する場合にのみ、連結可能な匿名化を行い、患者の個人情報を守る。インプラント型再生軟骨の製造で用いる患者由来組織統合管理システムにおいて、患者の漢字氏名、カナ氏名、及びシステムを1文字毎にDESを使用して暗号化を行い、Base64にエンコードすることにより、連結可能な匿名化を行う。患者由来組織統合管理システムでは、暗号化した情報を暗号化されたままデータベースに登録し、且つネットワーク上でも暗号化されたまま送受信することで外部への情報漏洩を防止する。</p>
<p>その他</p>	<p>臨床研究に関する資料は、東大病院細胞プロセッシングセンターで管理される。東大病院細胞プロセッシングセンターは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはない。研究期間中に得られたデータや資料、解析結果は保管責任者が責任者となり厳重に管理する。資料は関係</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>者以外は立ち入り禁止の専用の鍵付冷蔵庫ならびにキャビネットで厳重に保管する。</p> <p>研究の成果は、将来医療機器としての許可を得るために使用され、また、学術雑誌などに発表されることがあるが、その際患者の名前や身分は明らかにしないようにする。総括報告者など、病院外に提出する書類には匿名化患者識別コードを用いる。研究責任者や研究分担者に患者のプライバシーに対する守秘義務を厳守すべく徹底する。臨床研究の目的以外に、データを使用することはない。</p> <p>なお、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)、および独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第59号)を遵守する。</p>
<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究に必要な費用に関しては、東京大学医学部附属病院研究医療費によってまかなう。</p> <p>②既に実施さ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</p>
	<p>現在、臨床応用がおこなわれている再生医療を俯瞰すると、足場素材を用いない細胞治療型の再生医療が主流であり、足場素材を用いた組織工学型の再生医療はきわめて限局的といわざるを得ない。本邦では現在、再生医療の臨床実施にあたり、厚生労働省から通知されている「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日)により厚生労働大臣の承認が必要である。これまで同指針に基づき、20件が厚生労働大臣承認を受けているが、そのほとんどが足場素材を含まない再生医療である。海外でも、最も普及している再生医療のひとつが関節軟骨欠損に対する自家軟骨細胞移植法(ACI法)であるが、やはり足場素材を用いない細胞療法である。ACI法は米国Genzyme社で産業化され、製造された再生軟骨はCarticelTMとして販売されている。しかし、性能や治療成績に課題が残されている。これらの問題を克服するため、各施設で足場素材の導入が検討されている。広島大学医学部整形外科の越智教授のグループは、アテロコラーゲンの導入を図った。アテロコラーゲンはウシ型コラーゲンを酵素処理し、コラーゲン分子両端のテロペプチドを除去することにより抗原性を低下させた材料である。越智教授は軟骨細胞培養をアテロコラーゲン内で行い、軟骨細胞の基質産生能を維持するとともに、軟骨細胞投与における操作性の向上を図った。その他、欧州では、骨膜パッチの代替としてコラーゲン膜(Chondro-GideTM)などを使用して、骨膜採取時の侵襲や骨膜肥厚を予防する方法が検討されている。また、骨膜パッチを使用せずに、細胞保持性の高いコラーゲン多孔体(MaixTM)やヒアルロン酸多孔体(Hyaff-11TM)などに細胞を浸透させてゲル状とし、関節欠損部に投与し、漏出予防のパッチを使用しない”all-in-one”方式の再生軟骨が開発されている。all-in-one方式の再生軟骨は、関節鏡視下でのアプローチが可能となるため、骨膜採取や直視下手術が必要な原法とくらべ、手術侵襲を著しく軽減できる。これらの一部はすでに臨床応用されており、治療成績の報告が待たれる。</p> <p>顎・顔面領域では福岡で美容外科を開業している矢永博子博士が、隆鼻術用シリコンインプラントが露出し抜去が必要になった患者に対し、抜去後のスペースに患者自身から採取した培養耳介軟骨細胞を注入する治療を行い、成果を得ている。しかし、いずれも細胞懸濁液あるいはゲル状の再生軟骨であり、軟骨組織の機能発現に必要な力学的強度の確保に課題が残る。そのため、インプラント型再生軟骨の臨床導入が待たれる。当方のインプラント型再生軟骨は剛性のある足場素材、すなわち生分解性ポリマー多孔体を新規に導入する点で、これまでの軟骨再生医療にはない新規な研究である。詳細は別紙10「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」参照。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

添付書類

- 別紙1 研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割
- 別紙1-1 研究者の略歴及び研究業績
- 別紙2 研究の流れを示した図
- 別紙3 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙4 再生軟骨の安全性についての評価
- 別紙5 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
- 別紙6 倫理審査委員会関連書類
- 別紙7 臨床研究の実施計画
- 別紙8 インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- 別紙9 補償・賠償制度の概要
- 別紙10 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 別紙11 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
- 別添論文集

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

別紙 1 1 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(第 0.2 版)

作成日・承認日・改訂日

2010年8月11日 計画書案 第0.1版作成

2010年9月17日 計画書案 第0.1版作成

2010年9月29日 東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会承認

口唇口蓋裂は顎、口唇、鼻などに変形を生じる先天性形態異常である。特に、鼻の重篤な変形（唇裂鼻変形）に対しては、患者からは適切なロッド状の軟骨組織が採取できないため、十分な修正が出来ない。姑息的に患者の腸骨を採骨し自家移植を行うこともあるが、腹腰部に大きな手術創がのこり侵襲が大きい上に、移植後は硬い鼻ができ、鼻がかめない、再骨折を起こしやすいなどの課題が残る。そのため、力学的強度と3次元形状を有する「インプラント（外科治療により移植される医療用具）型」再生軟骨の開発・導入が期待されている。しかし、従来の軟骨再生医療に用いられる再生軟骨は液状あるいはゲル状であるため鼻変形修正術には使用できない。申請者らは、アテロコラーゲンハイドロゲルとポリ乳酸多孔体によって構成される足場素材に培養自家耳介軟骨細胞を投与して作製するインプラント型再生軟骨を開発した。本臨床研究の目的は、インプラント型再生軟骨を少数例の口唇口蓋裂患者に臨床応用し、その安全性と、副次的に評価指標の探索を通じて有用性を確認することである。

被験者は、口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形を有する患者3名である。まず、被験者からの組織採取と移植準備を行う。麻酔医の管理の下、全身麻酔を実施し、細胞源となる耳介軟骨を採取し、同時に培養液の原料となる血清を被験者から採取する。さらに、唇裂部の修正、彎曲鼻中隔の切除ならびに鼻翼修正、および、鼻梁部（再生軟骨移植予定部位）へのドーム型シリコンテンプレート（5 cm x 6 mm x 3 mm）挿入を行う。ついで再生軟骨を作製する。耳介軟骨より軟骨細胞を単離し、自己血清添加培養液にて軟骨細胞を培養し、増殖させる。増殖後、細胞を回収し、アテロコラーゲンゲルと混和してポリ乳酸多孔体（5 cm x 6 mm x 3 mm）へ投与し、インプラン

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

ト型再生軟骨を作製する。そして、局所麻酔あるいは全身麻酔でシリコンを観血的に抜去、十分な止血後に再生軟骨（5 cm x 6 mm x 3 mm）を移植し、創部を閉鎖する。主要評価項目として、再生軟骨移植後の痛み、感染、生着不全による再生軟骨抜去に至るような有害事象の有無を指標として安全性を確認し、副次的評価項目として、再生軟骨移植後の患者満足度、日常生活動作、顔貌の改善、採植部位侵襲の軽減、再生軟骨の形成などの評価指標を探索的に用いて、有用性を評価する。観察期間は移植後1年とし、移植後5年まで追跡調査を行う。

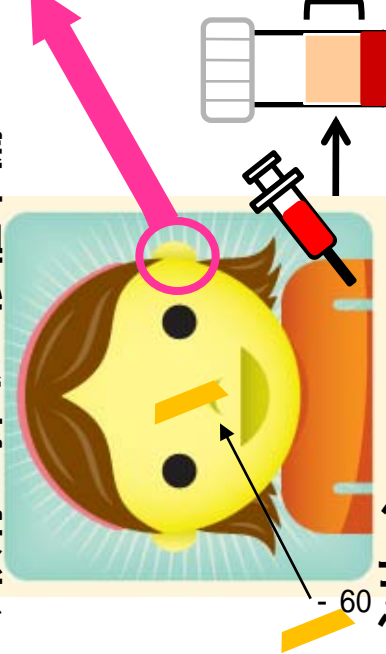
別紙2 研究の流れを示した図

(第0.1版平成22年8月11日)

治療対象

口唇口蓋裂の鼻変形

1) 軟骨の採取と移植準備



シリコン
テンプレート
(移植母床形成用)

自己血清

2) 再生軟骨の作製

CPC内作業

培養液:

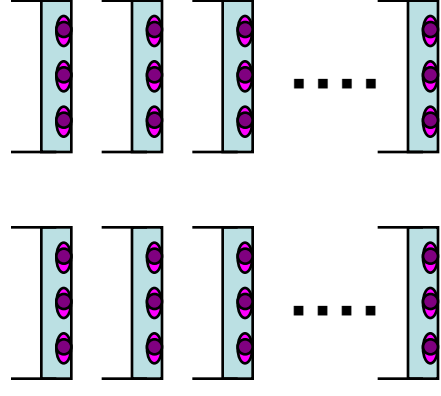
5%自己血清

耳介軟骨単離

100 ng/mL FGF-2

約60万細胞

5 μg/mL insulin



培養細胞
約3億

増殖

継代

増殖

回収

1日

21日

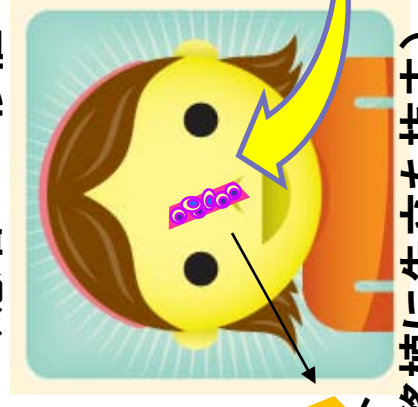
42日

術後経過



- 5年
 - 4年
 - 3年
 - 2年
 - 1年
 - 6ヶ月
 - 2ヶ月
 - 1ヶ月
- 血圧、脈拍、体温測定、臨床症状、疼痛評価、血液検査、顔面規格写真、頭部X線規格写真、レーザー3次元形態測定、患者満足度評価、MRI撮影(CT撮影) など

3) 患者への移植



再生軟骨

バックアップ

足場素材:
PLLA多孔体
コーラゲンゲル

シリコン
テンプレート
(再生軟骨移植に先立ち除去)

整理番号： _____

Ver. 04 (2010年9月17日作成)

別紙8 患者さんへ

ヒト幹細胞臨床研究：「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」についてのご説明

1. はじめに

- 臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。この研究の基礎技術は、おもに独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 健康安心イノベーションプログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」、独立行政法人科学技術振興機構 科学技術振興調整費 重要課題解決型研究「組織医工学における材料・組織評価法の確立」、厚生労働省 厚生労働科学費補助金事業「3次元再生軟骨・骨組織における安全性と有効性の確立」および富士ソフト株式会社からの寄付金といった研究助成をもとに開発されました。今回の臨床研究は東京大学医学部附属病院の研究助成（研究医療費）を得て実施します。この臨床研究は実施に際し、東京大学大学院医学系研究科「ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会」の審議にもとづき、厚生労働大臣の承認を経て、東京大学大学院医学系研究科長の承認を得ています。研究に参加されるかどうかは患者さんの自由意思で決めて下さい。参加されなくても患者さんが不利益を被ることはありません。

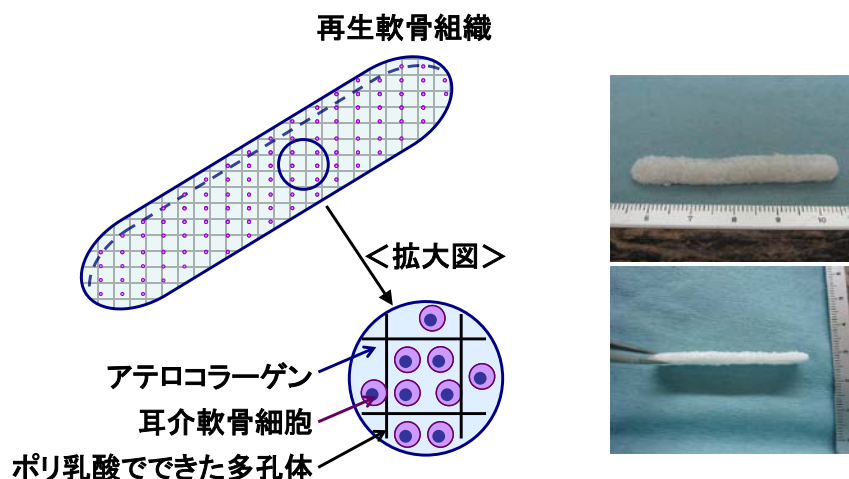
インフォームドコンセントにおける説明文書

- 口唇口蓋裂は唇や顎に裂け目を生じる先天的な病気で、鼻にも大きな変形が生じることがあります。日本では 400-500 人に 1 人の割合で発生するといわれています。患者さんは出生後成長に合わせて順次治療を受けることで、障害を軽減することが可能です。口唇口蓋裂の患者さんは、出生後より唇の手術、顎の手術などを受けますが、鼻変形の修正手術は、体の成長が落ち着く就学後期から受けることが多いのが現状です。
- 鼻は軟骨で出来ています。これまでは、鼻すじのところに移植できる十分な大きさの軟骨が体からとれなかったので、腰の骨（腸骨）から取ってきた硬い骨を移植していました。しかし、骨を手術に必要な長さ 5-6 cm に切り出すためには、実際に移植する量より大きな骨を採取して、削って作らなくてはなりません。そのため、腰の変形や、痛み、まれには痺れの問題を生じていました。さらに、骨によって再建された鼻は、骨の硬さを反映した「硬い鼻」なので、鼻をかむ際の違和感や、スポーツにより骨折して、変形を生じることもありました。このため、再生軟骨の使用が、長年にわたり強く求められていました。
- 再生軟骨は体の一部から少量の軟骨細胞を取ってきて、試験管のなかで培養して、人工的に作製する軟骨のことを指します。この研究で使用するインプラント型再生軟骨は、患者さんの耳の軟骨から採取した軟骨細胞を培養して増やし、アテロコラーゲン（注1）のゲルに混ぜ、薄く細長い形状の多孔体（注2）にとりこませて作製します（図1参照）。インプラントには硬さと形があります。鼻を修正するためには硬さと形が必要なので、私たちはこの「インプラント型再生軟骨」を開発しました。

（注1）アテロコラーゲンは皮膚のくぼみを治すことにも使用されています。

（注2）多孔体は骨折治療にも使用されるポリ乳酸を用いて作製しています。

図1 本臨床研究に使用するインプラント型再生軟骨の概要



- この方法では、腰から骨を採取する必要はありませんが、耳の軟骨（約 1 cm x 5 mm x 2 mm）の採取が必要です。
- アテロコラーゲンもポリ乳酸も体の中に移植されると、数ヶ月から数年で自然と体内に吸収され、移植した再生軟骨は徐々に自分自身の軟骨に変わってゆきます。
- この治療法は私たちが開発中の新しい医療技術です。したがって、インプラント型再生軟骨は厚生労働省から医療機器としての承認は受けていません。安全であることや治療に有効であることを証明するために、動物などを用いた基礎研究を行ってきました。イヌを用いた動物では、本品と全くおなじ方法でイヌの再生軟骨を作製し、同じイヌに移植しました。その結果、目的とした軟骨が再生されることを確認しています。また、そのほか、厚生労働省のガイドラインにのっとり、材料となるすべての物質についてこれまで安全に治療で使われてきたかどうか、この研究のために作製したポリ乳酸足場素材の毒性やアレルギーに関する試験、培養細胞の生きのよさや純度、などといった安全性と有効性に関する様々な研究を行い、安全性と有効性の確認を取っています。したがって、人でもインプラント型再生軟骨をもちいて鼻

インフォームドコンセントにおける説明文書

の修復ができると考えています。なお、研究結果の詳細をお知りになりたい方には、末尾に記載してある相談窓口にお問い合わせください。お知らせすることができます。

- 今回、患者さんにご協力いただき、新しいこの治療法を用いて、患者さんの鼻の変形を修正するとともに、本品が安全に使用可能であることを確認したいと考えています。将来的には、今回の研究をもとに、さらに治験を実施し厚生労働省から医療機器としての承認をうけて、たくさんの患者さんに、この新しい医療を提供できるようしたいと考えています。

2. この研究の目的

- この研究の目的は、患者さんにご協力いただき、新しいこの治療法を用いて、患者さんの鼻の変形を修正するとともに、インプラント型再生軟骨が安全に使用可能であることを確認することです。

3. この研究の方法

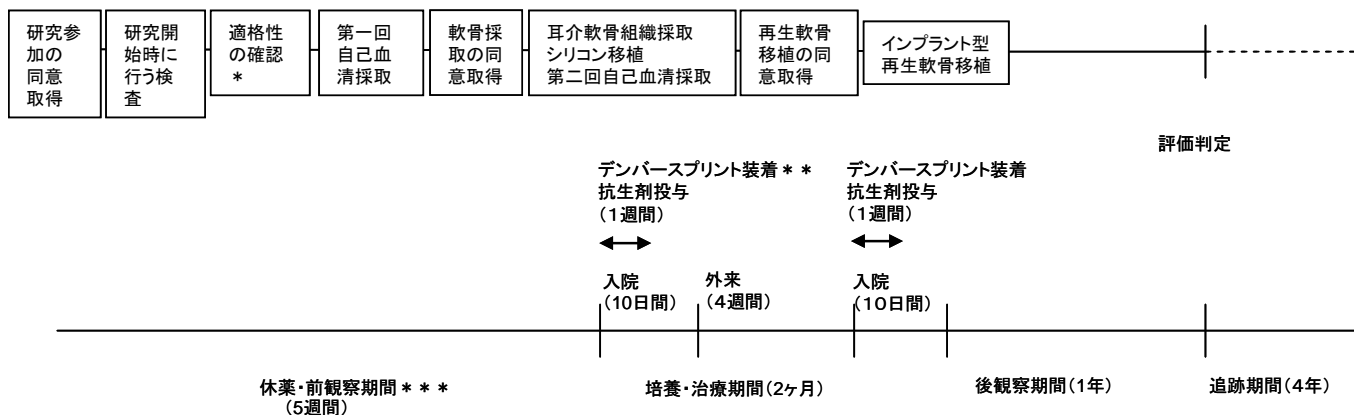
- この研究の対象は、口唇口蓋裂における鼻変形のうち、隆鼻術および鼻尖形成が必要な、高度な変形をもっている患者さんです。
- まず、研究に参加していただく前に、患者さんにご説明します。同意書（臨床研究参加時）にご署名いただき同意が得られれば、治療に必要な検査をします。なお、検査中に、以下のような状態であるため、この治療に適していないことがわかれば、治療は中止となります。
 - ・ 口唇口蓋裂以外の重篤な病気があり、麻酔をかけるのが危険である場

合

- ・ がんや悪性新生物がある場合、あるいはその可能性がある場合
- ・ 糖尿病を患っている場合
- ・ 全身や顔面に、手術に影響をおよぼすような感染がある場合、あるいはその危険性がある場合
- ・ 鼻、軟骨などに、術前1年以内に手術を行っている場合
- ・ 妊娠またはその可能性のある場合、および授乳中である場合
- ・ ご本人やご家族が膠原病を患っているか、あるいは過去に患ったことがある場合
- ・ 重篤なアレルギーになったことがある場合、あるいは原材料にアレルギーがある場合
- ・ 調査票にご自分で記載できないような場合

などです。患者さんがこの治療に適しているかどうかの最終的な判断は、この臨床研究とは利害関係のない、第三者的な専門の医師、科学者によって構成される委員会（移植適格性確認委員会）によってなされます。研究のながれを次のページに示します。

臨床研究のながれ



- * 移植適格性確認委員会が、研究開始時に行う検査の情報をもとに患者の適格性を確認する。
- ** 手術後に鼻にギブスを装着すること。
- *** 休薬を行う場合は、3ヶ月の休薬期間を置くこと。

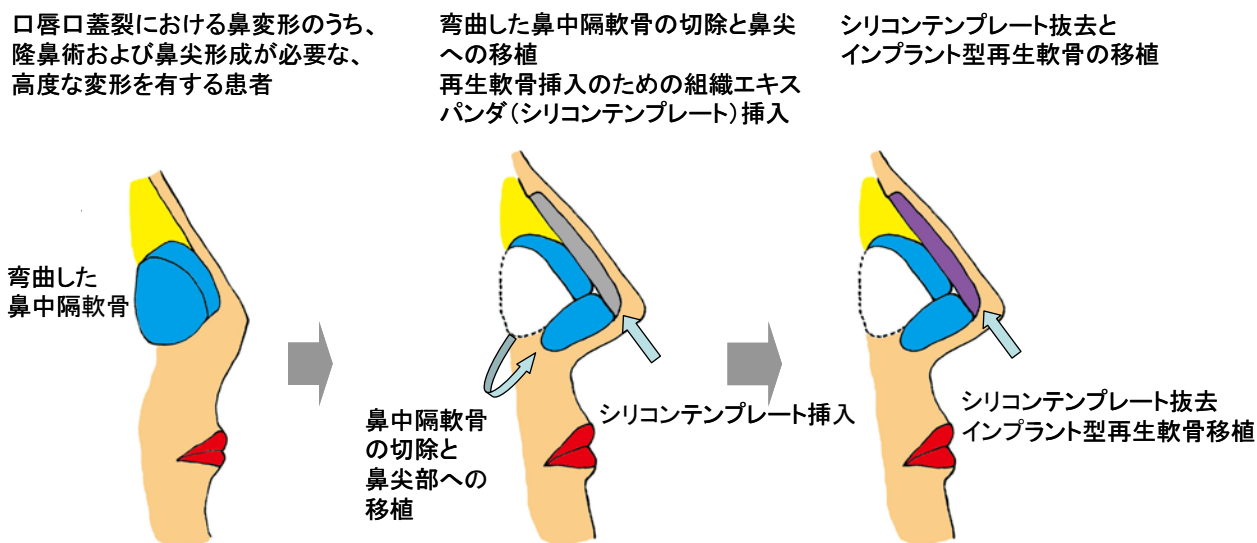
- 次いで、細胞の培養に必要な血清を患者さんの血液から採取します。外来で、第1回目の採血（395 mL）を行います。
- 手術の前に、同意書（軟骨採取時）にご署名いただきます。1回目の手術では、全身麻酔下に、再生軟骨の細胞源となる耳介軟骨（1 cm x 5 mm x 2 mm）を採取します。また唇を修正し、彎曲した鼻中隔軟骨を切除し、それを用いて鼻翼を修正します（図2参照）。さらに、鼻すじのところ（再生軟骨を移植する場所）にあらかじめスペース確保のためのドーム型シリコンテンプレート（5 cm x 6 mm x 3 mm）を挿入します。なお、この手術の最中に2回目の採血（395 mL）をします。採血は合計2回、790 mLとなります。
- その後、東京大学医学部附属病院細胞プロセッシングセンター・組織バンクで耳介軟骨から採取した軟骨細胞を培養します。培養には患者さんから採取

インフォームドコンセントにおける説明文書

した血清の他、創傷治癒促進剤の成分である線維芽細胞成長因子、糖尿病治療薬インスリン、および抗生剤（ペニシリン、ストレプトマイシン）を添加した培養液を使います。6週間かけて約1000倍に増殖させて、アテロコラーゲンのゲルに混ぜ、ポリ乳酸を加工して作った多孔体に取り込ませてインプラント型再生軟骨（5 cm x 6 mm x 3 mm）を作製します。

- 2回目の手術の際にも、同意書（再生軟骨移植時）にご署名いただきます。2回目の手術にて、患者さんにインプラント型再生軟骨を移植します。局所麻酔あるいは全身麻酔下にテンプレートとなるシリコンを抜去し、その隙間にインプラント型再生軟骨を移植します。

図2 インプラント型再生軟骨の使用法



インプラント型再生軟骨移植後5年間、検査をしながら経過を追います。検査のスケジュールは下記(表1. 観察・検査のスケジュール)のとおりです。

インフォームドコンセントにおける説明文書

表 観察・検査スケジュール

項目	同意取得	前観察期間				軟骨採取		採取後観察			移植		移植後観察									追跡				
		採取前5週	採取前4週	採取前3週	採取前2週	採取前1日	採取当日	採取後3日	7日	2週(移植前4週)	移植前1日	移植当日	移植後3日	7日	2週	1ヶ月	2ヶ月	2ヶ月	6ヶ月	1年	2年	3年	4年	5年		
受診	受診1	受診2	—	受診3	—	—	—	—	受診4	—	—	—	—	受診5	受診6	受診7	—	受診8	受診9	受診10	受診11	受診12	受診13			
入院	—	—	—	—	入院1	入院1	入院1	入院1	—	入院2	入院2	入院2	入院2	—	—	—	—	—	—	—						
同意取得	○				○					○																
患者背景の確認 ^a		○																								
手術の前に必要な検査 ^b		○						○																		
自己血清採取				○		○																				
シリコン移植						○																				
再生軟骨移植										○																
問診 ^c		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○				
血圧、脈拍、体温測定 ^d		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○				
血液検査 ^e		○				○	○	○		○	○	○	○	○	○	○		○	○			○				
有害事象の評価と確認 ^f		○			○		○	○	○	○		○	○	○	○	○		○	○			○				
患者満足度評価 ^g		○													○	○		○	○			○				
日常生活動作評価 ^h		○													○	○		○	○			○				
顔面状態評価 ⁱ		○							○						○	○	○		○	○		○				
採取骨の侵襲評価 ^j		○													○	○		○	○			○				
頭部MRI ^k		○												○		○				○			○			
頭部CT ^l		○														○				○						

インフォームドコンセントにおける説明文書

- a) 患者背景の確認
氏名、性別、生年月日、人種、既往歴、手術歴、合併症、アレルギー歴、身長、体重等の確認を行います。
 - b) 手術前に必要な検査
手術に先立ち、安全に手術ができるよう、全身状態をチェックします。そのため、血液型検査、感染症検査、凝固検査、糖尿病検査、尿検査、胸部レントゲン検査、腹部レントゲン撮影、心電図検査、呼吸機能検査(スパイログラム)、口腔内写真撮影を行います。
 - c) 問診
自覚症状、他覚所見を確認します。
 - d) 血圧、脈拍、体温測定
 - e) 血液検査
血球検査、生化学検査を行います。本研究の安全性を確認するために行います。
 - f) 有害事象の確認と評価
有害事象とは、副作用など好ましくないことすべてを指します。いたみ、かゆみ、アレルギー反応、感染などを中心に確認します。患者さんには、痛みとかゆみの度合いを記入していただきます。
 - g) 患者満足度評価
患者さんアンケートに答えていただき、治療にどれくらい満足しているかを評価してもらいます。
 - h) 日常生活動作評価
患者さんアンケートに答えていただき、日常生活の動作に不自由が生じていないかを評価してもらいます。
 - i) 顔面形態評価
患者さんの顔面写真やレントゲンの撮影、弱いレーザーを用いた顔面のかたちの測定を行います。
 - j) 採植部の侵襲評価
本研究では耳介から軟骨をとってきますので、それによりどれくらいの負担があるかということをアンケートで調べます。
 - k) 頭部 MRI
インプラントの生着状態や安全性を確認するために行います。
 - l) 頭部 CT
インプラントの状態を確認するために行います。
- 現在、患者さんが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬があ

インフォームドコンセントにおける説明文書

る場合もお知らせ下さい。これらは、研究を安全に行うために大切なことです。また、患者さんが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。特に線維芽細胞成長因子-2 (FGF-2) 製剤、副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤、インスリン様成長因子-I (IGF-I) 製剤、インスリン製剤、成長ホルモン製剤、女性ホルモン製剤（化粧品を除く）、男性ホルモン製剤、IL-1 受容体アンタゴニスト製剤、甲状腺ホルモン製剤、ビタミンD製剤（サプリメントを除く）、ステロイド製剤（外用剤を除く）、抗凝固剤、および創傷治癒や軟骨細胞の増殖・分化に強い影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用する際には予め担当医に相談して下さい。

4. この研究の予定参加期間

- この研究に参加された場合の予定参加期間は、前観察期間 5 週間、耳介軟骨採取のための入院約 2 週間、採取後の観察期間 4 週間、インプラント型再生軟骨移植のための入院約 2 週間、インプラント型再生軟骨移植後の観察期間 1 年、追跡期間 4 年間、合計 5 年 3 ヶ月となります。
- 移植後 1 年間は後観察期間（研究期間）とし、この期間で再生軟骨の安全性や有効性を確認します。その後 4 年間は、安全性や有効性が維持できるかどうかを調査のための追跡期間とします。

5. この研究の予定参加人数について

- 当院にて 3 人の患者さんに参加してもらう予定です。

6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益

<予想される利益>

- 従来の治療法では、鼻すじのところに移植できる十分な大きさの軟骨が体からとれなかったため、腰の骨（腸骨）から取ってきた骨を移植していました。しかし、骨を手術に必要な長さ5-6 cmに切り出すためには、実際に移植する量より大きな骨を採取して、削って作らなくてはなりません。今回の治療では、そのようなことをしなくても済むので、腰の変形や、痛み、まれに起こる痺れの問題はなくなります。また、「骨でつくられた硬い鼻」ではない鼻となる可能性があります。

<予想される/起こるかもしれない不利益>

- 患者さんの耳から約1 cm x 5 mm x 2 mmの軟骨をとって、軟骨細胞を培養し、これを使って再生軟骨を作製し、治療に使います。そのため、耳の裏に1 cm程度の手術の傷ができ、また手術の回数が1回増えます。また患者さんの血液を合計790 mL採取します。
- 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が、患者さんに使用した経験がないので、予期できない有害事象が起こる可能性も否定できません。患者さんにとってよくない有害事象のうち予期できるものは、表2のとおりです。

表 2. 予期できる有害事象

<p>頻度の高いことが予測されるもの</p> <p>移植部局所における疼痛、紅斑、腫脹、発赤、掻痒感（皮膚症状）</p> <p>発熱</p> <p>手術創や移植部局所における蕁麻疹（皮膚症状）</p> <p>採植部における疼痛、腫脹、発赤</p> <p>移植部位周囲の骨吸収（ポリ乳酸の副作用として報告）</p> <p>皮膚刺痛</p> <p>しびれ感</p> <p>自己血清採取に伴う意識喪失</p> <p>一過性疼痛</p> <p>自己血清採取に伴う気分不快</p> <p>頻度の低いことが予測されるもの</p> <p>アナフィラキシーショック（強いアレルギー反応）</p> <p>手術創の感染、膿瘍</p> <p>移植物の露出、突出</p> <p>多発性筋炎（アテロコラーゲンの副作用でまれに生じる）</p> <p>皮膚筋炎（アテロコラーゲンの副作用でまれに生じる）</p> <p>アレルギー反応</p> <p>遅発性無腐性腫瘍（注釈）（ポリ乳酸の副作用として報告）</p> <p>移植物の吸収、変形、肥大</p> <p>一過性視力障害（アテロコラーゲンの副作用として報告）</p> <p>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、アテロコラーゲンの副作用として報告）</p> <p>移植部局所における硬結（皮膚症状）</p> <p>過度な負荷や衝撃を受けた場合の移植物破損</p> <p>単純疱疹（皮膚症状）</p> <p>移植物周囲における足場素材の分解物貯留（ポリ乳酸の副作用として報告）</p> <p>手術創や移植部局所における蕁麻疹（皮膚症状）</p> <p>採植部における硬結（皮膚症状）</p> <p>一過性多発性関節痛（アテロコラーゲンの副作用として報告）</p>

（注釈）皮下にできるしこりのこと

有害事象が起こった時には、症状に応じて適切な処置または経過観察を行います。症状が重く、移植の継続が難しい場合には、移植した再生軟骨を抜去し、その他の方法で治療することもあります。

7. この研究に参加しない場合の他の治療方法

- 現在、口唇口蓋裂の鼻変形に対しては、自らの腰の骨を採取して鼻に移植する治療を実施しています。こちらを希望する場合はお申し出ください。

8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について

- この臨床研究は、これまでの研究や報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床研究の期間中あるいは終了後に患者さんに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。
- 【補償金】万が一、この研究への参加に起因して重い健康被害（障害1級・2級、死亡）が生じた場合には研究者が加入する保険（日本興和損保株式会社）から補償金の給付を受けることができます。補償金の内容は医薬品副作用被害救済制度（注釈）に準ずるものとなっています。ただし、その健康被害がこの研究と全く関係ない他の原因などで起こった場合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであったり、患者さんに故意または過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。
- 【その他の補償】一方、差額ベッド料金の補填、医療手当て、休業補償、その他の後遺障害に対する補償等その他の補償はありません。
- なお、本研究への参加の同意は患者さんが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

（注釈）独立行政法人医薬品医療機器総合機構

（<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>）が運営する国の補償制度

9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によるものです

- この「臨床研究」への参加に同意していただけるかどうかは、患者さん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「臨床研究」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。
- また、一旦ご同意していただいたあとでも、いつでも、理由を問われることなく、取りやめることができます。
- この「臨床研究」へ参加しない場合や、途中で参加を取りやめた場合でも、気まずくなるなど、今後の診察や治療に不利益が生じることは一切ありませんので、ご安心ください。

10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡します

- 当該インプラント型再生軟骨の使用に関して、患者さんの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかにお伝えいたします。

11. 本研究を中止させていただく場合があります

- 軟骨細胞が十分に得られない場合あるいは育たない場合、すなわち採取した軟骨組織から十分な細胞数が得られない場合や細胞の増えが悪い場合、軟骨細胞以外の混入が著しい場合、または、細胞培養中に細菌や真菌などに汚染された危険性がある場合、本研究を中止します。

インフォームドコンセントにおける説明文書

- そのほか、重大な事態が発生した場合、また、本臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、本臨床研究を中止します。患者さんから軟骨を採取した後に、研究が万が一、中止となった場合、状況を確認した上で、患者さんによく説明し、医療上の必要性や患者さんのご希望に応じて、シリコンテンプレートを抜去し、これまでの治療である腸骨骨移植、などといった追加治療を行います。なお、再生軟骨を移植する前に研究が中止になる例のうち、軟骨細胞が十分に得られなかったあるいは育たなかった、または、細胞培養中に細菌や真菌などに汚染された危険性があった、などといった理由から再生軟骨が出来なかった場合は、患者さんの希望により、耳介軟骨の採集を再度行い、再生軟骨の作製をもう一度だけ行い、研究を再開することもできます。

12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあります

- 患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会、厚生労働省の関係者、この研究の研究事務局担当者など）が患者さんのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、患者さんから得られたデータが、報告書などで患者さんのデータであると特定されることはありません。
- なお、患者さんが他院を受診された場合、当院より臨床研究に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院における患者さんの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承下さい。その際にはあらためて御連絡します。

インフォームドコンセントにおける説明文書

- 長期の安全性の確認のため、培養した細胞の一部が 10 年間保管されることをご了解ください。

13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはありません

- この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、患者さんの名前などの個人的情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。
- また、この研究で得られたデータが、本研究の目的以外に使用されることはありません。

14. この研究への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい

- 手術後、2 ヶ月間は、腹臥位での睡眠、強い鼻かみ、激しい運動や、移植部位への過度の衝撃および負荷等を与える行為は、行わないでください。
- 決められた期間に診察、手術、検査などを行いますのでご協力ください。
- 他科・他院を受診する際や薬局等で薬を購入する際は、必ず研究に参加していることを当該医師または薬剤師にお知らせください。
- そのような場合には、可能な限り事前に担当医に相談してください。また、事後に必ず担当医に報告してください。

15. 患者さんの費用負担について

- 本臨床研究で患者さんにかかる医療費は、本院の研究医療費等より支払われ、患者さんが負担することはありません。なお、これらの費用を支払うために手続きが必要な場合がありますので、ご協力をお願いします。
- その他の費用、たとえば病院への通院にかかる交通費や差額ベッド料金などは、患者さんの自己負担になります。

16. 知的財産権と利益相反について

- 本臨床研究の結果が特許権等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研究者もしくは所属する研究機関に帰属します。
- 研究者は、おもに、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 健康安心イノベーションプログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」、独立行政法人科学技術振興機構 科学技術振興調整費 重要課題解決型研究「組織医工学における材料・組織評価法の確立」、厚生労働省 厚生労働科学費補助金事業「3次元再生軟骨・骨組織における安全性と有効性の確立」および富士ソフト株式会社からの寄付金といった研究助成を受けて、本研究の基礎技術の開発を行っています。本研究はこの技術を基に、本院の研究医療費にて実施します。
- 本臨床研究の実施に際しての利益相反(起こりうる利害の衝突)については、東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会での検討や利益相反アドバイザー機関(当院の委員会)における審査により、適切に管理する措置が取られています。具体的には、患者さんの選定と治療の実施においては、患者さんの権利と安全性が守られるよう、第三者による委

員会（移植適格性確認委員会およびデータモニタリング委員会）を設置して
研究の監視を行っています。

17. この担当医が、患者さんを担当致します

- 研究代表者 顎口腔外科・歯科矯正歯科 教授 高戸 毅
(03-3815-5411 内線 33710)
- 担当医 _____
(- - 内線)
- 担当医 _____
(- - 内線)
- 担当医 _____
(- - 内線)

18. 相談窓口

患者さんが本研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく
担当医にご相談下さい。また、ご希望により本臨床研究の研究実施計画書を閲
覧することも可能です。

東京大学医学部附属病院（代表電話 03-3815-5411）
顎口腔外科・歯科矯正歯科 高戸 毅（研究責任者）
(内線 33714)
ティッシュエンジニアリング部 星 和人
(内線 35851)

注意事項： 同意書は2部用意する。それぞれ左上に、**患者さん用**、**医師用**と明記する。
代諾者が必要な場合や補足説明を行う者（責任医師、分担医師、または研究協力者）がいる場合には、それらの欄も設ける。

同意書（臨床研究参加時）

自主臨床研究課題名：口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発

<説明事項>

1. はじめに：自主臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究の予定参加人数について
6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法
8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. 患者さんの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（署名）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（署名）

注意事項： 同意書は2部用意する。それぞれ左上に、**患者さん用**、**医師用**と明記する。
代諾者が必要な場合や補足説明を行う者（責任医師、分担医師、または研究協力者）がいる場合には、それらの欄も設ける。

同意書（軟骨採取時）

自主臨床研究課題名：口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発

<説明事項>

1. はじめに：自主臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究の予定参加人数について
6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法
8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. 患者さんの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（署名）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（署名）

注意事項： 同意書は2部用意する。それぞれ左上に、**患者さん用**、**医師用**と明記する。
代諾者が必要な場合や補足説明を行う者（責任医師、分担医師、または研究協力者）がいる場合には、それらの欄も設ける。

同意書（再生軟骨移植時）

自主臨床研究課題名：口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発

<説明事項>

1. はじめに：自主臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究の予定参加人数について
6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法
8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. 患者さんの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（署名）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（署名）