患者さんへ

「自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）を用いた顎関節症治療に関する臨床研究」について

のご説明

１．はじめに：提供される再生医療等の内容と「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の下での臨床研究について

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“再生医療法の下での臨床研究”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・重要性を考慮して、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわ

ゆる治験ではありません。この研究は東京大学医学部附属病院で実施します。実施に際し、東京大学特定認定再生医療等専門委員会の審議・承認に基づき、病院長の許可を得ています。また、再生医療等提供計画は厚生労働大臣に提出し、臨床研究実施計画・研究概要公開システム；Japan Registry of Clinical Trials（jRCT）に登録し、ホームページに公開されています。（「20. 認定再生医療等委員会について」を参照下さい。）この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ください。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。

あなたが患っている顎関節症は、顎関節やその周囲の痛み、開口の障害、あるいは顎の運動異常をきたす病気です。この病気は、筋肉の障害（Ｉ型)、関節包や靭帯の障害（ＩＩ型)、顎関節円板の障害（ＩＩＩ型)、から、軟骨がすり減り、骨が変形する変形性関節症（ＩＶ型）に分類されます。

現行の治療としては、消炎鎮痛剤の投与や顎関節の運動療法などの保存的療法が行われますが、症状の改善が見られない患者さんもいます。そのような患者さん、特に、変形性関節症を呈するＩＶ型の患者さんにおいては、関節腔内洗浄療法などが行われます。

しかし、これらの治療に対しても反応せずに、痛みや開口の障害が残る難治性の患者さんもいます。このような患者さんは、食事をし、お話をするなど、日常生活の根本にかかわる障害に苦しむこととなります。

体の中の骨髄や筋肉、脂肪などには間葉系幹細胞という細胞が含まれています。この間葉系幹細胞は幹細胞の一種でいろいろな組織の細胞に分化することが知られていますが、炎症を抑える作用や損傷を受けた組織の修復を促す働きも報告されています。

難治性のＩＶ型顎関節症は、変形性膝関節症と似たような病像をしめします。変形性膝関節症をもつ膝の関節に対して間葉系幹細胞を注入する治療の試みは以前よりなされており、痛みや関節の動きに対して有効であったとする報告が多数あります。例えば痛みのスコアが約 4 割減、膝の動きなどを評価したスコアが約 3 割増

であったとする報告もあります（Jo CH ら、Stem Cells 2014)。また、これらの試験において治療に関連する重大な有害事象は報告されていません（Jo CH ら、Stem Cells 2014、Pers YM ら、 Transl Med. 2016、いずれも 18 人を 6 ヶ月観察)。そのため、間葉系幹細胞注入治療は難治性のＩＶ型顎関節症の痛みや顎関節の動きの改善、あるいは損傷した関節の修復、などにも効果があると予想されます。

間葉系幹細胞のうち、これまでによく用いられていたのは骨髄由来の間葉系幹細胞です。しかし、採取が難しい、細胞を増やすのが難しい、などの欠点があります。私たちは、採取が簡単で、細胞も増やしやすい脂肪由来の幹細胞（自己脂肪幹細胞「AUASC-TKY2017」*1 とよびます）に着眼し、難治性の顎関節症の治療に用いる研究を行ってきました。今回はじめて、自己由来脂肪幹細胞を顎関節症の患者さんに投与いたします。

*1 幹細胞には自分の体の細胞を用いて作製される自己由来の幹細胞とドナーの血液や組織から提供される他家（他の方）由来の幹細胞があります。今回われわれは自分の脂肪組織を用いて作製した幹細胞によって治療を行います。われわれが作製した自己由来の脂肪幹細胞は AUASC-TKY2017 とよばれます。

２．この研究の目的および方法

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、自己脂肪幹細胞が安全に使用可能であることを確認するとともに、この治療法の有効性を確認することです。

この研究は、以下のような患者さんが対象となります。

1） 顎関節症と診断された方のうち、変形性関節様症状（痛み及び痛みに伴う開口障害）がみられるＩＶ型であり、1回以上の関節腔内洗浄療法や保存的治療にもかかわらず、1ヶ月以上症状が完全には消失しない方

2） 20歳以上75歳未満の方（同意取得時）

3） 定められた観察・検査スケジュールに従うことができる方
4） 患者さん本人がこの研究の内容を理解し、文書による同意を取得できる方
5） 研究参加の登録時以降、外来で経過観察が可能な全身状態の方

また、以下のような患者さんは参加できませんので、ご注意ください。

1） 全身疾患が重度である方（米国麻酔学会による術前状態評価「ASA physical status」3度、あるいはそれより重症と判断された方）
2） 脂肪萎縮症*2、重篤な脂肪に関わる疾病を持つ方
3） 悪性新生物を有する、あるいはその可能性があると判断された方
4） コントロール不良な糖尿病の方（HbA1c 7.0%以上）
5） 敗血症の可能性があると判断された方
6） 顎関節周囲の組織に再発の恐れのある感染症を有する方
7） 顎関節に本治療前1年以内に外科的治療を行った、もしくは本治療後6ヶ月以内に行う予定のある方
8） スクリーニング検査開始1ヶ月前以降に顎関節内洗浄療法、または、局所麻酔剤、ヒアルロン酸製剤、特定細胞加工物の顎関節内注入を受けた方
9） スクリーニング検査開始から自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）注入日まで、クラス3抗不整脈剤（アミオダロンなど）の投与を中止できない方
10） スクリーニング検査開始１ヶ月前以降に副腎皮質ステロイド剤（外用薬を除く）の顎関節内注入および全身投与を受けた方
11） 自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）注入から注入後2ヶ月まで、大きく開口が必要となるような歯科治療を受ける予定あるいはその可能性が高い方
12） 妊娠又は妊娠している可能性のある女性の方および授乳中の女性の方、ならびに自己脂肪幹細胞投与後6ヶ月までの間、適切に避妊を行うことに同意できない女性の方
13） 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方

14）アナフィラキシー反応の既往歴を持つ方

15）キシロカインに過敏症あるいはアレルギーの既往のある方およびその恐れを有する方

16）同意取得日前90日以内に他の臨床研究または治験に参加していた方

17）調査票に的確に自記できないような精神疾患を有する方

18）その他、研究責任医師又は研究分担医師によって本研究へのご参加が難しいと判断された方

*2 先天性あるいは家族性に皮下や内臓の脂肪が減少あるいは消失する病気です。脂肪の減少によって体内で重要な代謝やホルモンの働きが弱められます。きわめてまれな疾患です。

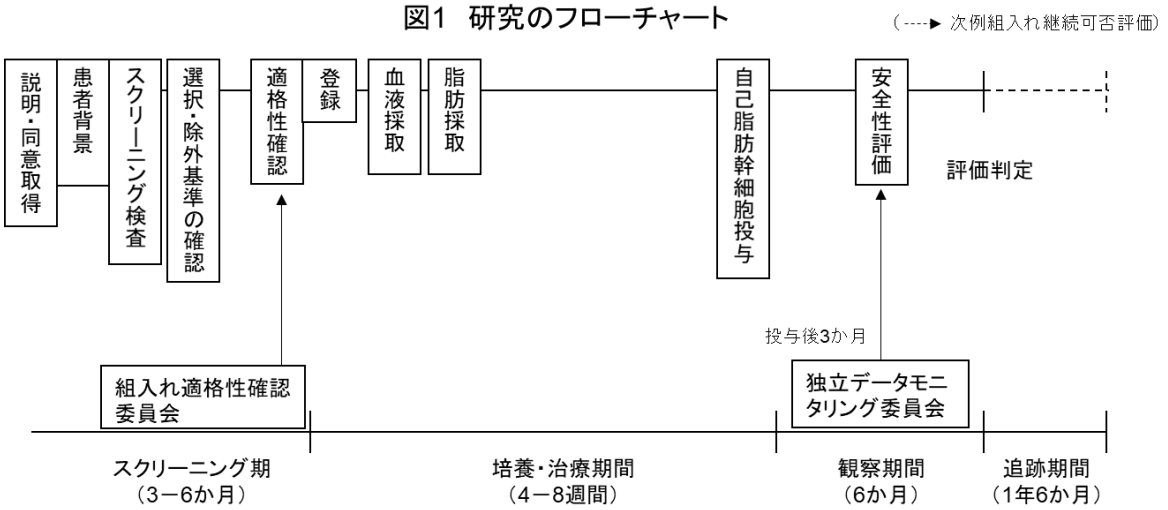
まず、研究に参加していただく前に、患者さんにこの研究についてご説明します。同意が得られ、同意文書（研究参加時）にご署名いただいた後に、研究に必要なスクリーニングを行います。スクリーニングには検査や上に説明した組み入れの基準のチェックを行います。スクリーニングで条件にあうことが確認された患者さんは研究に登録していただきますが、実際に細胞の投与に適しているかどうかの最終的な判断は、直前の検査や患者さんの状態を確認し、さらに、この研究とは利害関係のない、第三者的な専門の医師、科学者によって構成される委員会（＊組み入れ適格性確認委員会）によってなされます。

＊組み入れの適格性を判断する委員会であり、以下の 3 名からなります。

[redacted]

図 1 に、研究の流れを示します。

図1　研究のフローチャート



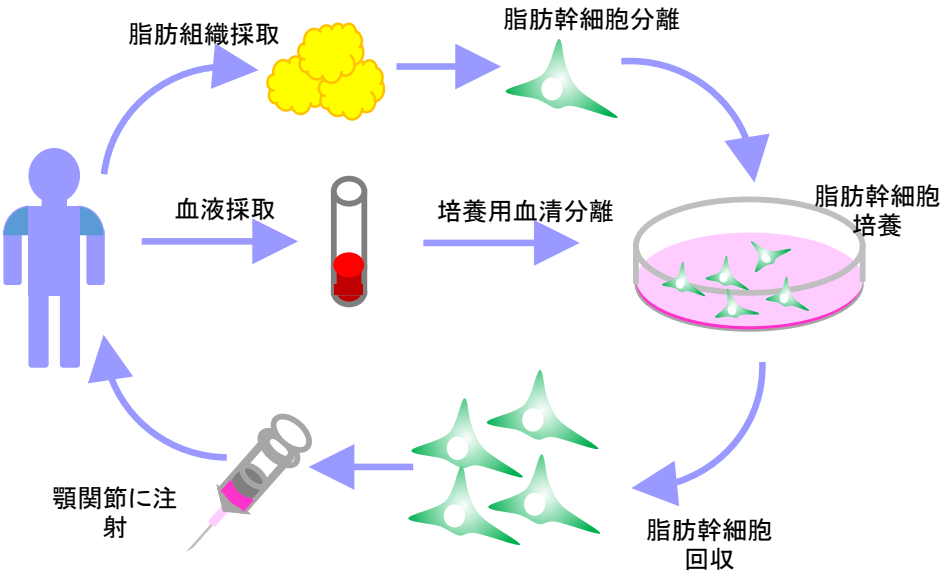
1）細胞の培養に必要な血清を患者さんの血液から採取します。当院輸血部外来で、採血（200 mL）を 1 回行います。ただし血液の量が足りない場合は 1 週間以上空けて複数回採取します。

2）その後、当院手術室で、局所麻酔下に、腹部あるいは腋窩（えきか）部より、脂肪組織（縦 x 横 x 厚さ約 15 mm x 15 mm x 15 mm 程度）を採取します。採取後 2－4 日間隔で 2－3 回来院してもらい、手術創の消毒および抜糸を行います。

3）お預かりした脂肪組織は、東京大学医学部附属病院中央診療棟Ⅱ 9 階 細胞培養加工施設に搬送し、製造手順にそって細胞を取り出したのち、培養を行います。培養開始から 2－4 週で増殖した細胞を回収し、細胞懸濁液（さいぼうけんだくえき）（自己脂肪幹細胞 1 x 10^6 個、1 mL 乳酸リンゲル液で構成された液状の製剤）を調製します。

4）細胞懸濁液（さいぼうけんだくえき）を当院口腔顎顔面外科・矯正歯科まで搬送し、患者さんの顎関節に上記の全量 1 mL を注入します。

5）自己脂肪幹細胞注入後 2 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表 1 のとおりです。



自己脂肪幹細胞を用いた顎関節症治療のイメージ

この治療は再生医療と呼ばれる医療に分類されます。今回は、ご自分の細胞を用いること、細胞を体外で培養すること、本来の場所と違うところにこの細胞を投与することから、法律上の区分では第二種再生医療*3に当たります。

*3「第二種再生医療」について：再生医療はそのリスクに応じで 3 つに分類されます（第１種、第２種、第３種)。第１種は他家の細胞を用いるものや ES 細胞及び iPS 細胞のように人への投与の実績が少なくリスクが高いと考えられる治療が、第２種には体の組織由来の細胞を用いるものの、培養などの加工を施したものや、本来の働きとはことなる働きを目的として用いる中等度のリスクのものが含まれます。第３種とは、これらに当てはまらない再生医療をすべて含むものとされています。

表 1 観察・検査スケジュール

時期	自己脂肪幹細胞投与前					自己脂肪幹細胞投与	自己脂肪幹細胞投与後評価・観察						追跡調査		中止時*c
	スクリーニング期		血液採取期	脂肪採取期		投与日	7 日	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	1 年	2 年	
受診	受診 1*a		受診 2 *b	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	
説明・同意取得	○														
患者背景	○														
スクリーニング検査	○														
選択・除外基準の確認	○														
症例登録		○													
適格性確認		○													
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液採取			○												
脂肪採取				○											
脂肪採取部消毒*d					○										
自己脂肪幹細胞注入						○									
血液検査	○		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○
患者の疼痛評価（VAS）	○						○	○	○	○	○	○	○	○	○
開口障害の評価	○						○	○	○	○	○	○	○	○	○
顎運動機能評価（K7）	○										○	○	○	○	○
顎関節症評価（DC-TMD）	○										○	○	○	○	○
日常生活評価（EQ-5D）	○										○	○	○	○	○
抑うつ評価（SDS）	○										○	○	○	○	○
顎関節レントゲン	○										○	○	○	○	○
顎関節 MRI	○										○	○	○	○	○
有害事象*e			◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	○
併用薬剤・併用療法	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

*a 受診 1 は、複数回の受診が可能。

*b 受診 2 は、合計 200 mL の血液が得られるまで複数回の受診が可能。ただし前回血液採取より 1 週間以上空けること。

*c 自己脂肪幹細胞投与前に中止した場合は中止時の顎運動機能評価、顎関節レントゲン・MRI は不要。投与後に中

止した場合は可能な限り中止時検査を実施する。
***d 複数回の受診が可能。**
***e 血液採取以降患者に生じたあらゆる好ましくない， あるいは意図しない徴候，症状，または病気を有害事象とする。受診時以外にも必要に応じて連絡を受け、情報を収集する。**

(1)説明・同意取得

患者さんに説明し、本研究参加の同意の意思を確認します。

(2)患者背景の確認

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・体重の確認を行います。

(3)スクリーニング検査

妊娠検査（女性の場合で、妊娠の可能性のある患者さん）

感染症検査※：STS 定性、HBs 抗原、HBs 抗体、HCV、HIV、HTLV

血糖検査：血糖、HbA1c

血液凝固検査： PT、APTT、出血時間

胸部Ｘ線検査

※脂肪幹細胞投与日前 3 ヶ月以内に行っている場合は不要とする。ただし 3 ヶ月を超えた場合は再度検査を行います。

(4)選択・除外基準の確認

患者さんの状態が、本研究の対象として適切かどうか確認します。

(5)症例登録・適格性確認

症例登録（仮登録）を行い、研究責任医師および研究分担医師の組み入れた症例について、患者さんの組み入れの適格性を組み入れ適格性確認委員会で確認して本登録を行います。

(6)血液採取

採血前の診察及び臨床検査において、血清ヘモグロビン値 10 g/dL 以上であることなど全身状態を確認したうえ、血液 200 mL を採血し、室温で 30 分振盪させたあと、遠心分離して血清を採ります。血清を、3 つの保存バッグにそれぞれ 2 mL、50 mL、残りに分別します。ただし、血液の量が足りない場合は 1 週間以上空けて複数回採取します。

(7)脂肪採取

手術室で局所麻酔下に腹部あるいは腋窩（えきか）部に 1～2 cm の皮切を加え、皮下脂肪組織（縦 x 横 x 厚さ約 15 mm x 15 mm x 15 mm 程度）を採取し、東京大学医学部附属病院中央診療棟Ⅱ 9 階 細胞培養加工施設へ搬入します。皮下脂肪組織を細かく切り、酵素処理、遠心して細胞を得ます。細胞をご自分の血清を含んだ培地で培養して増やします。

(8)脂肪採取部消毒

採取後 2－4 日間隔で 2－3 回来院して頂き、手術創の消毒および抜糸を行います。

(9)自己脂肪幹細胞注入

顎関節周囲を消毒薬で消毒した後、顎関節に注射針を刺し、局所麻酔薬（1%キシロカイン液）を 1 mL 注入し、注入分を再度吸引して、針がきちんと関節に入っていることを確認します。針はそのまま固定し、生理食塩水 1 mL を注入、吸引して洗浄します。自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）が入った注射器を装着し、1 分程度かけてゆっくり注入します。投与後に、関節内へ細胞懸濁液が注入されたことを確認するため、エコー検査にて関節包の膨化、液体の貯留などについて

観察します。

(10)血液検査

おおよそ10～15 mL程度採血して、以下の項目を検査します。

・血液学的検査：白血球数、赤血球数、血清ヘモグロビン濃度、
ヘマトクリット値、血小板数

・血液生化学的検査：総蛋白、AST、ALT、γ-GTP、ナトリウム、カリウム、クロール、BUN、クレアチニン、CRP

(11)疼痛評価（VAS）

顎関節の痛みを評価します。

(12)開口障害の評価（開口量測定）

口の開き具合を評価します。

(13)顎運動機能評価（K7）

あごの運動機能を評価します。

(14)顎機能ならびに身体・心理状態に関するQOL評価

調査票の質問に答えていただき、治療にどれくらい満足しているかを評価します。スクリーニング期、投与後3ヶ月、6ヶ月、1年、2年時に行います。おおよそ30分くらいかかります。

(15)顎関節レントゲン

顎関節を構成する骨の形を評価します。

(16)顎関節MRI

顎関節の形を確認します。

(17)有害事象の発生

本研究中に好ましくないことが起こっていないかどうか、チェックします。

(18) 併用薬剤・併用療法

併用している薬剤や治療方法をチェックします。

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ください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、この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、ご了解ください。特に、副腎皮質ステロイド剤(外用薬を除く)を使用する際には予め担当医師に相談してください。

３．この研究に用いる細胞に関する情報

この研究で用いる自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）は、患者さんの腹部あるいは腋の下から採取した脂肪組織から取り出した脂肪幹細胞で、同じく患者さんから採取した血清を使用して培養し、顎関節に 1 mL（1 x 10^6 細胞）投与します。

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、スクリーニング期間 3－6 ヶ月(スクリーニング検査より適格性確認まで)、培養・治療期間 4－8 週間（2－3 週間の脂肪幹細胞培養期間を含む)、自己脂肪幹細胞注入のための外来通院 1 日、自己脂

肪幹細胞注入後の観察期間 6 ヶ月、追跡期間 1 年 6 ヶ月、合計 2 年 8 ヶ月となります。

細胞注入後 6 ヶ月を観察期間とし、この期間で自己脂肪幹細胞の安全性や有効性を確認します。その後 1 年 6 ヶ月は、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

この研究は当院のみで実施し、3 名の患者さんに参加していただく予定です。

６．この研究に参加することにより予期される利益および不利益

＜予期される利益＞

消炎鎮痛剤や顎関節の運動療法などの従来の保存的治療法では、顎関節の痛みや動きの悪さが取れず、関節内洗浄療法でも効果が得られない患者さんに対して、この新しい治療方法は、痛みを和らげ、動きの悪さや傷んだ顎関節を改善させる可能性があります。

＜予期される不利益＞

1) 患者さんの腹部や腋窩（えきか）から縦 x 横 x 厚さ約 15 mm x 15 mm x 15 mm 程度の脂肪をとって、脂肪幹細胞を培養し、顎関節に注入します。そのため、腹部や腋窩（えきか）に 1－2 cm 程度の手術の傷ができます。また自己脂肪幹細胞培養のために患者さんの血液を約 200 mL 採取します。これに伴い、意識喪失、気分不快などが生じることがあります。

2) 自己脂肪幹細胞は、動物実験および人に対する治験で変形性膝関節症に対する安全性、有効性が確認されています。具体的には、動物実験では手術により膝

の不安定性を増すことで軟骨が傷むようなモデルを作り、膝関節に脂肪幹細胞を投与することで、軟骨の傷みを抑制できることが過去の論文で報告されています。我々も、マウスの脂肪幹細胞を用いて同様の確認を行っています。また、ヒト脂肪幹細胞についても、表面のたんぱく質のパターンを調べることで確かに脂肪幹細胞であることを確認しており、また炎症を生じる細胞と一緒に培養することで、その働きを抑制することも確認しています。人に対する治験では痛みや日常生活動作などを総合的に評価するスコアの改善が見られ、軟骨が修復されている所見も報告されています。また、重篤な疾病の発生は見られていません。膝におけるこれらの所見から、同様の変形性関節症を生じた顎関節症に対しても安全性、有効性が期待されます。しかし、動物実験で顎関節症を生じさせる方法（動物モデル）はその報告が非常に少なく、複数の論文で一般的に使用されるような方法はまだ確立していないため、動物実験において脂肪幹細胞が顎関節症に対する効果があるのかどうか十分な証明がなされていません。また自己脂肪幹細胞を患者さんの顎関節に使用した経験がないので、人においても有効性はまだ示されていません。さらに予期できない有害事象が起こる可能性も否定できないため、この研究において投与後の経過を十分慎重に観察します。

3） 本研究において予期される疾病等は、表 2 のとおりです。

表 2：予期される疾病等

①脂肪組織および血液採取に伴うもの

頻度の高いことが予測されるもの

脂肪採取部における疼痛、皮下出血、腫脹、発赤、掻痒感
採血部における疼痛、皮下出血、腫脹、発赤、掻痒感
発熱
一過性疼痛
しびれ感
血液採取に伴う意識喪失、気分不快

頻度の低いことが予測されるもの

ショック、アナフィラキシーショック（強いアレルギー反応）
アレルギー反応
単純疱疹（単純ヘルペスウイルスにより口唇周囲などの皮膚に水ぶくれや発疹などの症状が出現）
脂肪採取部の感染、膿瘍
脂肪採取部における瘢痕、硬結
採血部における瘢痕、硬結
過敏症：顔面紅潮、蕁麻疹、紅斑、発疹、浮腫（使用薬剤等に対する過敏症）
キシロカインの副作用：
意識障害、振戦（細かい震え）、痙攣、異常感覚、知覚障害、運動障害、悪性高熱（筋の硬直、頻脈等を伴う異常な高熱）、眠気、不安、興奮、霧視（目がかすんで見えること）、めまい、悪心・嘔吐

②顎関節注入に伴うもの

頻度の高いことが予測されるもの

細胞注入部周辺における疼痛、皮下出血、腫脹、発赤、掻痒感
発熱
一過性疼痛
しびれ感

頻度の低いことが予測されるもの

ショック、アナフィラキシーショック（強いアレルギー反応）
アレルギー反応
単純疱疹（単純ヘルペスウイルスにより口唇周囲などの皮膚に水ぶくれや発疹などの症状が出現）
細胞注入部の感染、膿瘍
細胞注入部周辺における瘢痕（傷あと）、硬結、変形、肥大、石灰化
過敏症：顔面紅潮、蕁麻疹、紅斑、発疹、浮腫（使用薬剤等に対する過敏症）
キシロカインの副作用：

意識障害、振戦（細かい震え）、痙攣、異常感覚、知覚障害、運動障害、悪性高熱（筋の硬直、頻脈等を伴う異常な高熱）、眠気、不安、興奮、霧視（目がかすんで見えること）、めまい、悪心・嘔吐

手技による有害事象*4

動脈・静脈・神経穿刺による出血、あるいは神経損傷
顔面神経麻痺
頭蓋底穿刺（頭蓋骨のうち脳の入った部分の下の骨に穴をあけてしまうこと）

疾病等が起こった時には、症状に応じて適切な処置または経過観察を行います。

*4 顎関節への注入の手技はステロイドなどの薬剤注入において確立されているものの、周囲には顔面神経、頭蓋、動静脈や神経などが多く位置しています。これらを誤って針で穿刺することにより出血や神経の損傷が起こることもあります。

７．この研究に参加しない場合の他の治療方法とそれにより予期される利益および不利益

これまでと同じく、消炎鎮痛剤の投与を続ける、顎関節の運動療法を続ける、などといった保存的治療を続ける方法があります。また、再度、関節内洗浄療法を行うという方法があります。こちらを希望する場合は、担当医師にお申し出ください。本研究以外の治療法を選択した場合の利益不利益は以下のとおりです。

【利益】

- 消炎鎮痛剤の投与や関節内洗浄療法は広く行われている治療であるため、一般的な安全性が確立されていること。
- 初めてではなく、これまでに経験した治療であること（個々の治療によります）

【不利益】

- 効果が不十分であった治療を継続することで、症状が改善しない可能性があること。
- あくまでも対症療法であり、根本的な治療にはつながらない可能性があること。
- 消炎鎮痛剤の副作用（胃腸障害など）や、関節内洗浄療法の合併症（感染など）

が生じる可能性があること。

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、担当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）が生じた場合には医師が加入する再生医療等臨床研究保険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[*5]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、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、医療手当、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。例えば後遺障害３級以下は補償の対象外となってしまいますが、保険診療にのっとって治療を行います。

なお、この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。

[*5] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（http://www.pmda.go.jp/relief-services/outline/0001.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この研究に参加してもよいと思われましたら、同意文書

にご署名をお願いいたします。

１０．この研究への参加を取りやめることは任意です

患者さんがこの研究への参加に同意されたあとでも、いつでも、理由を問われることなく、研究への参加を取りやめることができます。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。ただし、一度投与した細胞は取り出せないことをご了承ください。細胞が生存する期間については明らかでありませんが、人間の脂肪幹細胞をラットの変形性膝関節症モデルに注射した実験では 10 週後にも細胞が検出できたとの報告があります。我々はおおよそ 6 か月以内には消失するものと考えています。

この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、担当医師との関係が気まずくなるなど、今後の診察や治療に不利益な取り扱いが生じることは一切ありませんので、ご安心ください。同意撤回書は担当医師に提出してください。

同意撤回までに収集した患者さんのデータは解析に使用します。データの使用を望まない場合は担当医師にお申し出ください。

１１．この研究に関する情報は、随時ご連絡します

自己脂肪幹細胞の使用に関して、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。また、説明文書を改訂して、研究参加を継続するかどうかの意思を再度確認させていただきます。

スクリーニング期間中などに患者さんの健康に関する重要な知見が得られた場合にも速やかにお伝えいたします。その知見が除外基準に相当する場合は、研究への参加ができなくなります。

１２．この研究を中止させていただく場合があります

脂肪幹細胞が十分に得られない場合あるいは育たない場合、すなわち採取した脂肪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、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。

患者さんに起こった有害事象のため、治療の継続が難しくなった場合も、本研究を中止します。

また、先に述べたこの研究に参加していただける条件を満たさないことが分かった場合も、本研究を中止することがあります。

患者さんに起こった有害事象等のため中止する場合は、患者さんによく説明した上で研究を中止し、有害事象の治療に当たり、可能な限り元の状態に戻るまで治療や経過の観察を続けます。

なお、自己脂肪幹細胞を投与する前に研究が中止になる患者さんのうち、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注入に必要な自己脂肪幹細胞が出来なかった場合があります。原因が解明され、患者さんがご希望される場合は、血液や脂肪の採取、自己脂肪幹細胞の調製を再度行い、研究を再開することもできます。

そのほか、重大な事態が発生した場合、また、この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、本研究を中止します。また関係当局及び再生医療等専門委員会の指導等によって研究計画が変更される場合もあります。患者さんから細胞を採取した後に、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、これまでの治療である消炎鎮痛剤の投与や顎関節の運動療法、関節内洗浄療法、などといった追加治療を行います。

研究が中止になった場合、それまでに収集した患者さんのデータは解析に使用します。データの使用を望まない場合は担当医師にお申し出ください。

１３．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、この研究の関係者（再生医療等専門委員、厚生労働省の関係者、この研究の協力者など）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、当院より本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、ご了承ください。その際にはあらためて御連絡します。

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

１４．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（個人情報の保護について）

この研究を行う間、患者さんから預かる組織や細胞及びさまざまな情報や記録は、すべて当院の分子ライフイノベーション棟 4 階細胞プロセシング・バンキングセンターで、さまざまな情報や記録は、すべて当院の分子ライフイノベーション棟 4 階文書管理室の鍵のかかる部屋の中で厳重に管理され、関係者以外は見ることはできません。

これらの情報の一部は当院内のコンピュータで管理されますが、このコンピュータは、当院の外からは接続することができず、また、コンピュータの中では患者さ

んの情報は暗号化されるため、情報が漏れることはないと考えています。

微生物の混入を否定する検査などを院外で行う場合には、患者さんの情報を管理するシステムにおいて漢字氏名、カナ氏名などを 1 文字毎に暗号化しますので、患者さんの名前や情報を院外の検査機関が知ることはありません。

この研究で得られた成績は、学会で発表されることや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。

患者さんから得られた情報は試験についての論文公表後も 30 年間、試料は試験終了後 10 年間、研究責任医師が責任をもって保管します。保管期間終了後、個人情報を含む紙資料はシュレッダーにかけ廃棄し、対比表はパソコン上に情報が残らないような形で消去します。試料については医療性廃棄物として廃棄します。

１５．この研究への参加に同意された場合は、次の点を守ってください

- 感染症を予防するため、細胞注入後、1 週間抗生剤を投与します。
- スクリーニング検査開始 1 ヶ月前から細胞注入後 6 ヶ月間は、本治療以外の局所麻酔剤やヒアルロン酸製剤の顎関節内注入、他の培養細胞の関節内注入、関節内洗浄療法ならびに顎関節手術は、行うことはできません。
- スクリーニング検査開始 1 ヶ月前から細胞注入後 6 ヶ月間は、副腎皮質ステロイド剤（外用薬を除く）の顎関節内注入および全身投与は、原則できません。なお、炎症やアレルギー反応で副腎皮質ステロイド剤の投与が必要な場合は、必要最低限の利用は可能です。
- スクリーニング検査開始から細胞注入日までの、クラス 3 抗不整脈剤（アミオダロンなど）の使用はお控えください。

- 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他科・他院の担当医師または薬剤師にお知らせください。
- 他科・他院を受診する場合には、可能な限り事前に担当医師に相談してください。また、事後に必ず担当医師にお知らせください。

１６．患者さんの費用負担について

本研究で患者さんにかかる医療費について、スクリーニング検査、細胞調製、**細胞投与、**その後の各種検査にかかる費用など新規の医療に相当する部分は、本院の研究医療費より支払われ、患者さんが負担することはありません。

その他の費用、たとえば病院への通院にかかる交通費などは、患者さんの自己負担になります。

１７．知的財産権と利益相反について

本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が、その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する実施医療機関に帰属します。

本研究は当院の研究医療費にて実施します。

本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、利益相反アドバイザリー機関（本学の委員会）で確認、東京大学特定認定再生医療等専門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。また、1 年に一度、新たな利益相反が生じていないか継続的に確認します。

１８．実施体制および担当医師

この研究の実施医療機関

東京大学医学部附属病院

当院の研究担当医師

研究責任医師　口腔顎顔面外科・矯正歯科　教授　星　和人（内線 30500）

研究分担医師　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿＿（内線　　）

研究分担医師　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿＿（内線　　）

採血・血清調製を行う医師：輸血部　部長　黒川峰夫

細胞採取を行う医師：ティッシュ・エンジニアリング部　特任教授　疋田温彦

１９．相談窓口

患者さんや患者さんのご家族が、この研究について知りたいことや、心配なことや相談したいことがありましたら、遠慮なく研究責任医師・担当医師または臨床研究推進センターにご相談下さい。ご希望により担当医師と相談の上、他の患者さんの個人情報の保護と本研究の独創性の確保に支障のない範囲内で、本研究計画および研究の方法に関する資料の一部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）

口腔顎顔面外科・矯正歯科　　星　和人（研究責任医師）　（内線 30500）

臨床研究推進センター：月～金　8:30～17:00（内線 34291）

患者相談窓口・患者相談対応チーム（内線 32604、32608）

２０．認定再生医療等委員会について

この研究は以下の認定再生医療等委員会において審査され、承認を得ています。認定再生医療等委員会は医学、医療等の専門家および専門家以外の方や、東京大学と利害関係のない方にも委員となっていただき、医学的な立場および患者さんの立場になって、臨床研究の実施内容に問題がないかどうかを審査しています。

認定再生医療等委員会の名称：東京大学特定認定再生医療等専門委員会

認定再生医療等委員会の認定番号：NA8150016

認定再生医療等委員会の所在地：東京都文京区本郷 7-3-1

認定再生医療等委員会に関するお問い合わせ・苦情等の窓口：

東京大学再生医療等委員会

電話　　03-5841-1059

メール　saisei-iinkai.adm@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

この認定再生医療等委員会の情報（委員会名簿、会議の記録の概要）は、以下において一般に公開しており、自由に閲覧することができます。

- 東京大学再生医療等委員会ホームページ

http://lsres.adm.u-tokyo.ac.jp/saiseiiryo/

- jRCT ホームページ

https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCTb030190134

同意文書（患者さん用）

「自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）を用いた顎関節症治療に関する臨床研究」

東京大学医学部附属病院　病院長　殿

＜説明事項＞

1. はじめに:提供される再生医療等の内容と「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の下での臨床研究について
2. この研究の目的および方法
3. この研究に用いる細胞に関する情報
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期される利益および不利益
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法とそれにより予期される利益および不利益
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. 再生医療等を受けることを拒否すること及び同意を撤回することは任意であること
11. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
12. この研究を中止させていただく場合があること
13. 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
14. 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（個人情報保護について）
15. 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
16. 患者さんの費用負担について
17. 知的財産権と利益相反について
18. 実施体制および担当医師
19. 相談窓口
20. 認定再生医療等委員会について

【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：西暦　　年　　月　　日　患者さん氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この研究について十分に説明いたしました。

説明日：西暦　　年　　月　　日　　所属：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

同意文書（医師用）

「自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）を用いた顎関節症治療に関する臨床研究」

東京大学医学部附属病院　病院長　殿

＜説明事項＞

1. はじめに:提供される再生医療等の内容と「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の下での臨床研究について
2. この研究の目的および方法
3. この研究に用いる細胞に関する情報
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期される利益および不利益
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法とそれにより予期される利益および不利益
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. 再生医療等を受けることを拒否すること及び同意を撤回することは任意であること
11. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
12. この研究を中止させていただく場合があること
13. 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
14. 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（個人情報保護について）
15. 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
16. 患者さんの費用負担について
17. 知的財産権と利益相反について
18. 実施体制および担当医師
19. 相談窓口
20. 認定再生医療等委員会について

【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：西暦　　年　　月　　日　患者さん氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この研究について十分に説明いたしました。

説明日：西暦　　年　　月　　日　　所属：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

同意文書（臨床研究推進センター用）

「自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）を用いた顎関節症治療に関する臨床研究」

東京大学医学部附属病院　病院長　殿

＜説明事項＞

1. はじめに:提供される再生医療等の内容と「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の下での臨床研究について
2. この研究の目的および方法
3. この研究に用いる細胞に関する情報
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期される利益および不利益
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法とそれにより予期される利益および不利益
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. 再生医療等を受けることを拒否すること及び同意を撤回することは任意であること
11. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
12. この研究を中止させていただく場合があること
13. 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
14. 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（個人情報保護について）
15. 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
16. 患者さんの費用負担について
17. 知的財産権と利益相反について
18. 実施体制および担当医師
19. 相談窓口
20. 認定再生医療等委員会について

【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：西暦　　年　　月　　日　患者さん氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この研究について十分に説明いたしました。

説明日：西暦　　年　　月　　日　　所属：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（署名）

同意撤回文書

「自己脂肪幹細胞（AUASC-TKY2017）を用いた顎関節症治療に関する臨床研究」

東京大学医学部附属病院　病院長　殿

【患者さんの署名欄】

私は上記研究に参加することに同意しておりましたが、この度、自らの意思により前回の同意を撤回することにいたします。

撤回日：西暦　　年　　月　　日

患者さん氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記研究参加者が、研究の参加を撤回したことを確認しました。

確認日：西暦　　年　　月　　日

所属：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）