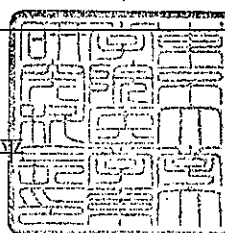


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 6 月 14 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 宮園 浩平



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。

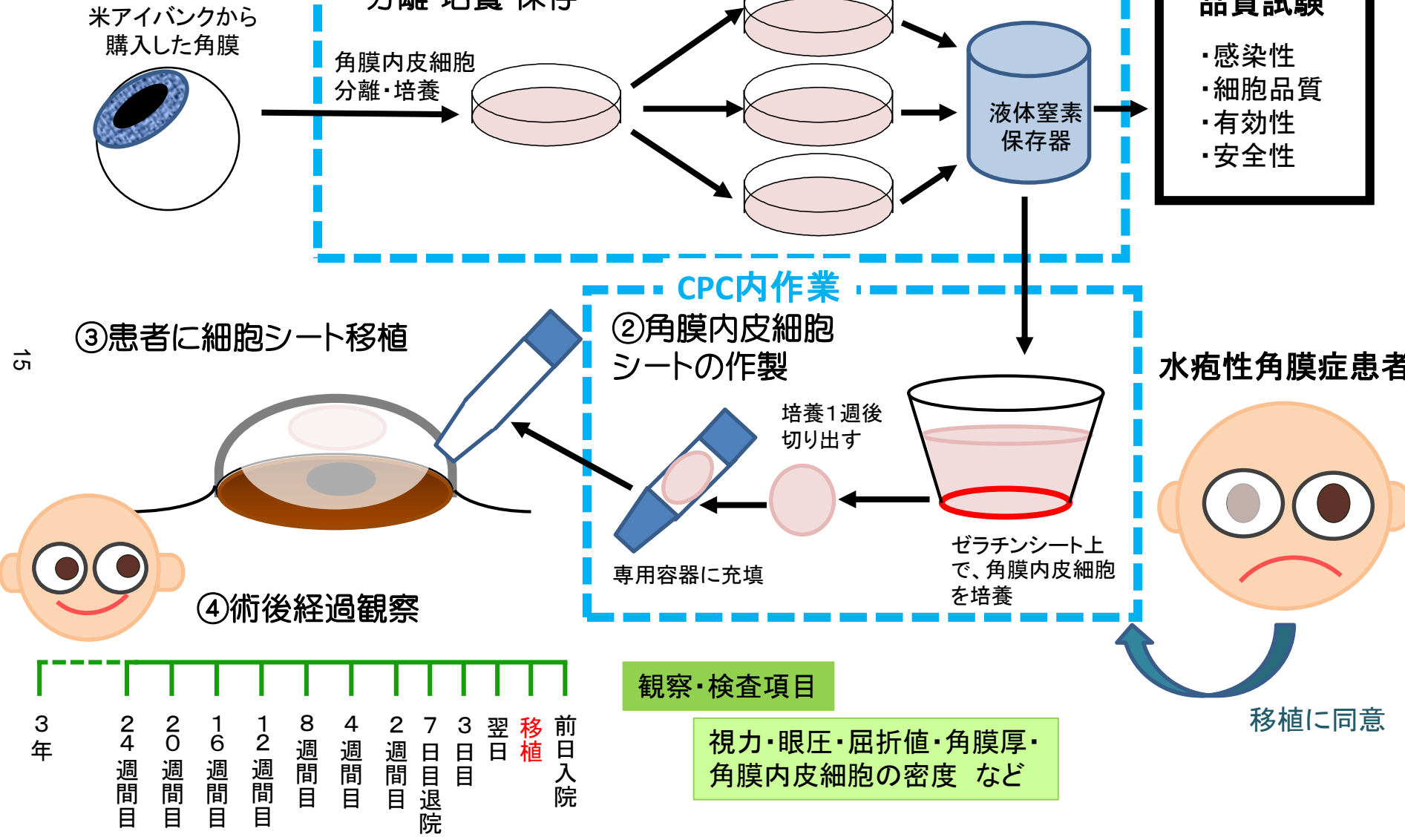
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜内皮細胞減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験	東京大学大学院医学系研究科 東京大学医学部附属病院 角膜移植部 准教授・部長 山上 聡

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜内皮細胞減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験
申請年月日	平成25年6月14日
実施施設及び研究責任者	実施施設：東京大学医学部附属病院 研究責任者：山上 聡
対象疾患	水疱性角膜症
ヒト幹細胞の種類	ヒト他家培養角膜内皮細胞
実施期間及び対象症例数	3年間 4症例
治療研究の概要	安全性・有効性の評価を行う。従来他家角膜移植の他有効な治療法がなかった本疾患の治療を、培養した角膜内皮細胞シートの移植により行う。あらかじめ分離・培養・保存した角膜内皮細胞を用いる。
その他（外国での状況等）	まだ培養ヒト角膜内皮細胞を用いた臨床研究の報告はない。培養ヒト角膜内皮細胞の懸濁液を ROCK 阻害剤とともに前房内に注入する方法が、本年3月末にヒト幹臨床研究として了承されている。
新規性について	水疱性角膜症に培養角膜内皮細胞シート移植を行うところ。

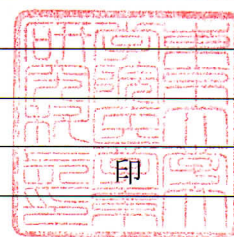
別紙2 研究の流れを示した図



15

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		角膜内皮細胞減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験		
研究機関				
	名称	東京大学医学部附属病院		
	所在地	〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1		
	電話番号	03-3815-5411		
	FAX 番号	同上		
研究機関の長				
	役職	東京大学大学院医学系研究科長		
	氏名	宮園 浩平		
研究責任者				
	所属	東京大学医学部附属病院 角膜移植部		
	役職	部長		
	氏名	山上 聡		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-5800-5109 /Fax : 03-3817-0798	
		E-mail	syamagami-tky@umin.ac.jp	
	最終学歴	昭和63年 金沢大学医学部医学科卒業		
専攻科目	眼科			
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>角膜移植が唯一の治療法である角膜内皮細胞減少症を対象とし、新規に開発した他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の術後の視機能に対する有効性と安全性を探索的に評価する。</p> <p>水疱性角膜症などの角膜内皮細胞減少症により角膜移植を受ける患者数は、角膜移植数全体の6割を占め、患者数は約1万人と推定される。これに対し、角膜移植実績は年間約2900例と圧倒的な角膜不足が常態化している。研究者らは、再生医療技術の応用によ</p>		



臨床研究の目的・意義		り、一個の角膜から多数の培養ヒト角膜内皮細胞シートを製造する技術の開発に成功した。本技術を臨床応用することにより、現在の我が国の海外輸入角膜依存状態を解消し、世界的な移植用角膜の供給不足を解決しうる可能性が広がる。
臨床研究の対象疾患		
	名称	水疱性角膜症（先天性角膜内皮変性症とフックス角膜内皮変性症を含む）、及び角膜移植後移植片不全の患者
	選定理由	従来の治療法は角膜移植のみであるが、本臨床研究では、より有効な治療法となることが期待できるため。
被験者等の選定基準		<p>(1) 選択基準</p> <p>以下の基準をすべて満たす患者を対象とする</p> <p>1) 上記対象疾患による角膜内皮細胞数減少症と診断されていること</p> <p>2) 角膜中央部の内皮細胞密度 500/mm² 以下</p> <p>3) 矯正視力 0.5 未満</p> <p>4) 眼圧 21mmHg 以下</p> <p>5) 同意取得時年齢が 20 歳以上</p> <p>6) 被験者本人の書面による同意書が得られている患者</p> <p>(2) 除外基準</p> <p>1) 感染症（HBV、HCV、HIV、HTLV-1）に罹患している患者</p> <p>2) 治療に抵抗する涙液減少症の患者</p> <p>3) 角結膜に細菌、真菌、ウイルス感染症を有する症例</p> <p>4) 角膜上皮・実質に疾患のある症例</p> <p>5) 網膜黄斑部に異常があり、術後の視力向上が期待しにくい症例</p> <p>6) 抗生物質、ステロイド剤に過敏症のある症例</p> <p>7) ウシ血清、及びブタゼラチンに過敏症のある症例</p> <p>8) がん患者及び自己免疫疾患患者</p> <p>9) 妊婦および妊娠の可能性のある婦人</p> <p>10) その他研究責任医師が本研究実施に不相当と判断した症例</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	角膜内皮細胞
	由来	自己・ <u>非自己</u> ・株化細胞 生体由来・ <u>死体由来</u>
	採取、調製、移植又は投与の方法	<p>①角膜内皮細胞製造法</p> <p>角膜からデスメ膜を剥離し、コラゲナーゼ処理、洗浄工程を経て初代培養し、1回継代培養後に凍結保存（中間製品）。</p> <p>②ゼラチンシート製造法</p>

		<p>ゼラチンを鋳型に流し込み、冷蔵ゲル化後乾燥し、熱脱水架橋によりシート作製。</p> <p>③角膜内皮細胞シート製造法 凍結保存細胞を解凍し前培養後、ゼラチンシート上で培養。細胞シートを洗浄後、トレパンで打抜き、インジェクター内に充填（最終製品）。</p> <p>④移植法 インジェクターを前房内に挿入し、角膜内皮移植用セッションで細胞シートを前房内に引き込み、空気タンポナーデで移植する。</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。製造法の詳細は、別紙3-1 3「培養角膜内皮細胞シート作製手順書」参照。移植法の詳細は別紙7「臨床研究の実施計画」参照。</p>
調製（加工）工程		有・無
非自己由来材料使用		有・無 動物種（ヒト、ブタ、ウシ）
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>①原材料 原料となるヒト角膜は米国アイバンクより入手する。米国アイバンクでのドナー角膜の適格性の判断基準は、本邦での安全性に関する通知と本質的に同等であることを確認している。 ウシ胎児血清はBSE非発生国のウシ血液に由来し、動物由来原料基準に適合したものを使用する。またウイルスクリアランス試験で検証された方法で放射線滅菌して使用する。 その他の原材料については、安全性を製造・販売元に確認し、品質は保証されている。 詳細は、別紙4「培養角膜内皮シートの安全性についての評価」参照。</p> <p>②製造工程 製造は東大病院CPC内にてGMP準拠で実施する（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」参照）。中間製品である凍結保存細胞の品質試験として、各種感染性否定試験、純度試験、核型解析試験を実施する。最終製品の細胞シートでは各種感染性否定試験に加え、細胞生存率及び機能試験を実施する（別紙5-1「製品概要書」参照）。</p> <p>③移植細胞の安全性 培養角膜内皮細胞を免疫不全マウスに移植した結果、造腫瘍性は認めなかった。また移植部に持続的な炎症も認めなかったことよ</p>	

	<p>り、移植細胞が産生するサイトカイン等による不都合な炎症は起きないと考えられた(別紙4-22「ヒト培養角膜内皮細胞の造腫瘍性試験」参照)。最終製品でのBSA残量は、安全性に問題がないと思われるレベルまで洗浄されていることを確認した(別紙4-25「角膜内皮細胞シートの残留BSAについて」参照)。最終製品をウサギ水疱性角膜症モデルに移植し、術後の投薬管理をヒト臨床での角膜移植と同様ステロイド局所投与を施し4週間経過観察した。その結果、角膜は透明性を回復し、拒絶反応等の重篤な炎症は認められなかった。(別紙4-24「角膜内皮細胞シートの生物学的安全性について」参照)。これらの結果より、培養角膜内皮細胞の安全性について問題はないと判断した(別紙4「培養角膜内皮シートの安全性についての評価」参照)。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>申請者らは、角膜再生治療及び研究に関して豊富な経験を有しており、培養角膜内皮細胞シートの製造法・品質管理法、安定性ならびに有効性・安全性に関する実験データを蓄積してきた(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」参照)。</p> <p>これらのデータに加え、製造施設管理及び製造プロトコール関連資料(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」参照)を勘案し、さらに上述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。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。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>被験者は、片眼のみ角膜内皮細胞減少眼の患者4名とする。手順書に従って製造した細胞シートを専用の移植器具に充填し、角膜小切開部より専用移植器具を挿入する。術者の反対側にポートを作製し、角膜内皮移植用セッシで細胞シートを実質後面に移動する。前房内にシリンジで空気を満たすことにより細胞シートを角膜裏面に密着させる。</p> <p>観察は、術後3日目、1週間後、2週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後とする。半年間の観察期間終了後の追跡期間は2年6か月とする。主要な評価項目として、眼圧、細胞シートの脱落の有無、および、臨床検査値異常変動を含む全ての有害現象(感染・空気瞳孔ブロック・拒絶反応等)の有無を評価する。副次的な評価項目は、視力、角膜厚、角膜内皮細胞密度を評価する。詳細については、「臨床研究実施計画書」参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続き</p>	<p>説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行</p>

		<p>い、患者の自由意思による同意を文書で得る。ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に従い、臨床試験参加時に加え、細胞シート移植時にも説明を行い、再度、文書による同意を得る。</p> <p>患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性などの情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。</p>
	説明事項	<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. 本研究の目的 3. 本研究の方法 4. 本研究の予定参加期間 5. 本研究への予定参加人数について 6. 本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. 本研究に参加しない場合の他の治療方法 8. 本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. 本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. 本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. 本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. 本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 <p>詳細は、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」を参照。</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		
	研究が必要不可欠である理由	該当しない
	代諾者の選定理由	該当しない

<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、救急部等と密に連携し、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同大学医学部附属病院長に送付する。さらに、同大学院医学系研究科長は厚生労働省に報告する。研究責任者または同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。同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。中断の場合、再開の際には独立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。詳細に関しては、別紙7「臨床研究の実施計画」の「10. 有害事象発生時の取扱」および別紙7-1「有害事象発生時の対応マニュアル」を参照。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>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。なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含まれない。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p>①・無</p>
<p>補償が有る場合、その内容</p>	<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に加入する。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。 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>細胞シート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、検査の外部委託目的で院外に出るものを除き、同C P C内で管理される。同C P C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、患者の個人情報を保護する。</p>
<p>その他</p>	<p>臨床研究に関する資料は、東大病院C P C、ならびに角膜移植部長室で管理される。同C P Cは入退室の管理がされており、関係</p>

		<p>者以外が記入された情報を目にすることはない。角膜移植部長室も限られた人員以外の入室が制限されている。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。試料は関係者以外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、さらに臨床研究を推進するために使用され、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。総括報告書など、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>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>本臨床研究にかかる費用は、研究費より支出する。</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>培養角膜上皮細胞シートに関しては、臨床応用例が数多く報告されてるが、培養角膜内皮細胞シートについては、これまでに臨床応用した例はない。</p>

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

- 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 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 培養角膜内皮シート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
- 別紙 12 別添論文集

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

研究課題名

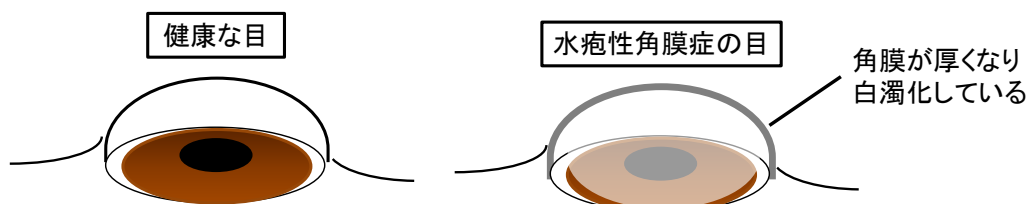
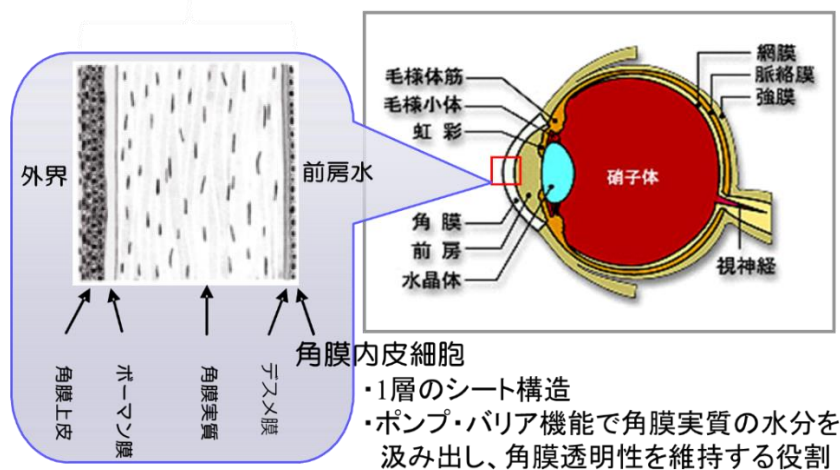
角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床研究

背景

角膜は目の一番外側にある透明な膜で、目の中に光を取り入れる窓として働くとともに光を屈折させるレンズの役割もしている。角膜は、表面から角膜上皮、角膜実質、角膜内皮とおおまかに三層構造に分かれている。

角膜内皮は一層の角膜内皮細胞から構成されており、角膜の余分な水分を汲み出す機能を持ち、角膜の透明性すなわち視力維持に最も重要な役割をしている。角膜内皮細胞は一度傷つくと生体内では増殖修復されない。それ故、手術やコンタクトレンズによる外傷や加齢に伴って角膜内皮細胞の数が減少すると、角膜実質の水分が排出されにくくなることにより、角膜が浮腫・混濁をきたして視力が極端に低下する。このように角膜内皮の機能の低下により視力が低下する疾患が水疱性角膜症である。

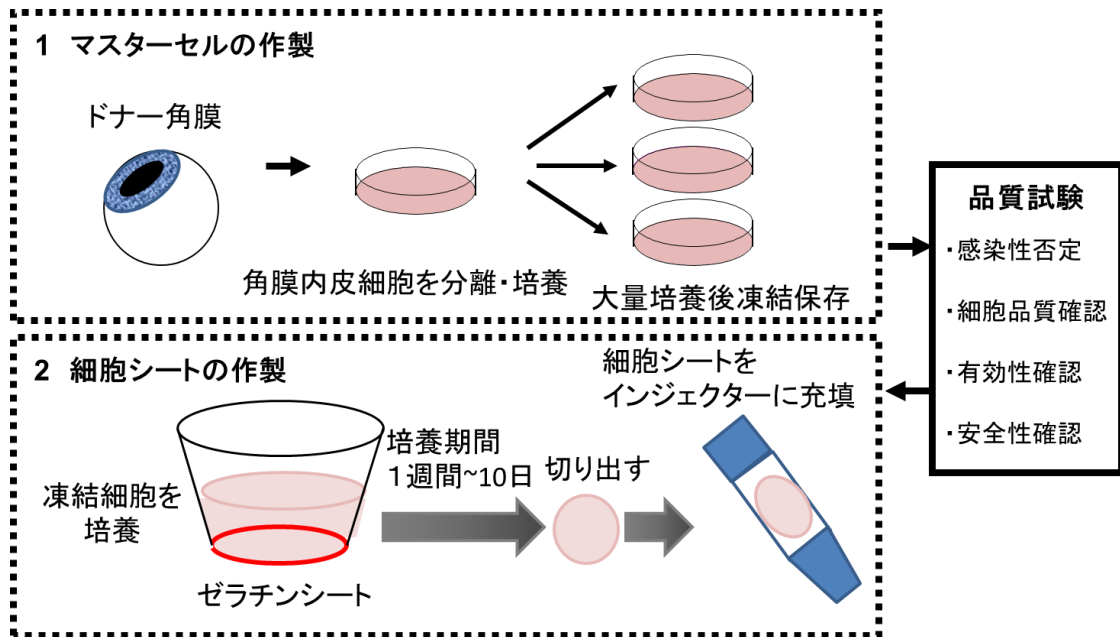
角膜の構造



現在のところ、水疱性角膜症の有効な治療方法は角膜移植のみである。わが国における潜在患者数は1万人とされるのに対し、角膜移植の実績は年間2500例と圧倒的な角膜不足が常態化している。

現在行われている角膜移植は、全層角膜移植または角膜内皮移植である。全層角膜移植術後は、移植角膜全周を糸で縫合することにより、術後強い乱視になり、実用視力が十分でないことが多いのが実状である。一方、角膜内皮移植術は最近開発された新しい術式であり、術後の乱視の程度を軽減できるメリットがある。しかし、移植する角膜内皮組織が $150\mu\text{m}$ と厚いため、光の透過性が悪くなり十分な視力が得られない場合があることが難点とされている。具体的には、眼鏡やコンタクトレンズ装着時の視力（矯正視力）は0.5程度であり、1.0に達する眼は全体の14%に留まっている。

これらの角膜移植における種々の問題を解決するために、他家培養ヒト角膜内皮細胞シートが開発された。本法は、厚さが約 $20\mu\text{m}$ と非常に薄いゼラチンシート上に、アメリカアイバンクより提供されるドナー角膜より分離したヒト角膜内皮細胞を培養したものを移植する方法である。本製造法により、1個のドナー角膜から1000個以上の高い品質と機能を有する角膜内皮細胞シートの製造が可能となる。また細胞を増幅培養後、分注して凍結保存できるため、患者に移植する前に細胞シートの感染性否定、有効性・安全性等の細胞品質の確認ができる。このように、他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植法は、極めて薄く光の透過性が良いため、高い視力の回復が期待される。また、角膜不足による患者の待機問題の解消にも貢献すると考えられる。



目的と意義

この臨床研究の目的は、他家培養ヒト角膜内皮細胞シートをごく少数の水疱性角膜症の患者に移植し、視力回復などの有効性を確認するとともに、拒絶反応の有無等の安全性を確認することである。

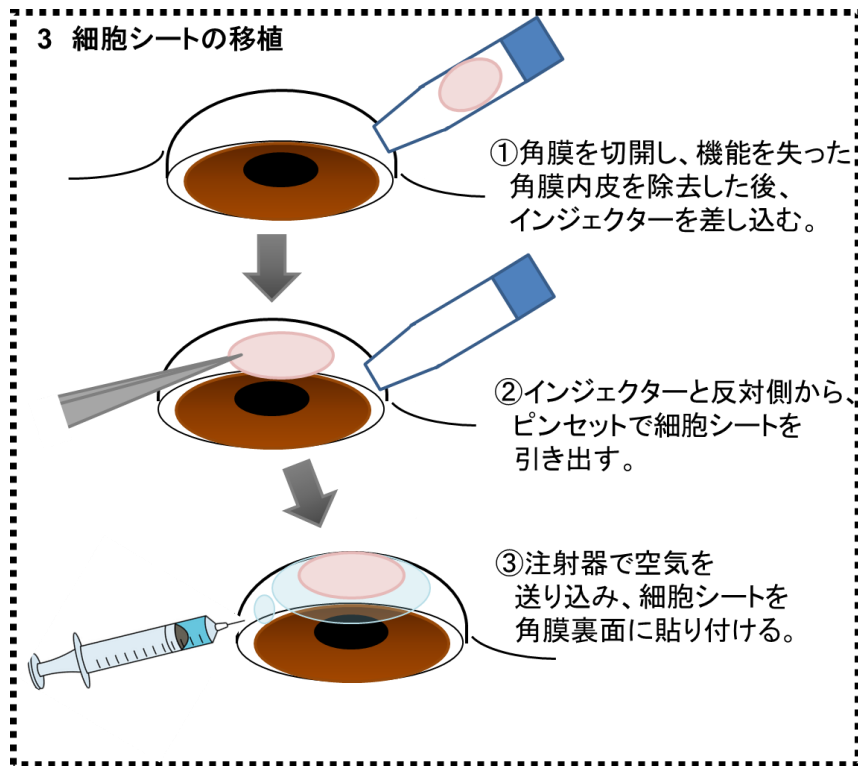
この臨床研究によって、今回開発された治療法の有効性・安全性が示されれば、症例数を増やしてさらに有効性の確認を進める予定である。そして、有効性と安全性が確認されれば、視力障害・視覚障害のために極めて低いQOL（生活の質）に留まるしかできなかった水疱性角膜症の患者に標準治療*の確立という希望の光を与えることができる。

*科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される治療

実施方法

対象患者は、片方の目のみ水疱性角膜症の患者4名とする。他家培養ヒト角膜内皮細胞シートを下図に示すような低侵襲な術式により患者に移植する。①本製造方法によって得られた他家培養ヒト角膜内皮細胞シートを、専用の移植器具に充填し、局所麻酔あるいは全身麻酔下で角膜小切開部より専用移植器具を挿入する。②術者の反対側にポートを作製し、角膜内皮移植用セッシで細胞シートを実質後面に移動する。

③前房内にシリンジで空気を満たすことにより細胞シートを角膜裏面に密着させる。



評価

観察は、術後3日目、1週間後、2週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後とする。細胞シートの生着（脱落の有無）を術後2週間までに評価し、生着が認められた場合に、術後の経過観察を行う。半年間の観察期間終了後の追跡期間は2年6ヶ月とする。主要な評価項目は有効性とし、視力（矯正視力）、角膜厚、角膜内皮細胞密度で評価する。副次的な評価項目は安全性とし、眼圧、細胞シートの脱落の有無、および、臨床検査値異常変動を含む全ての有害現象（感染・空気瞳孔ブロック・拒絶反応）の有無を評価する。