第66回科学技術部会	資料2－1
平成23年10月17日	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

【諮問・付議】. P1

【申請書・概要・計画書】

〇山口大学医学部附属病院

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法
の有効性と安全性に関する研究. P4

〇財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター

難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験. . . P12

〇京都府立医科大学

難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験. . . P29

〇東海大学医学部

急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）
冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験. P46

〇財団法人倉敷中央病院

急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）
冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験. P60

〇神戸市立医療センター中央市民病院

急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）
冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験. P76

〇新潟大学医歯学総合病院

自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究　第Ⅱ相臨床試験. P90

〇新潟大学医歯学総合病院

自己培養骨膜シートを用いた歯槽・顎骨再生研究　第Ⅱ相臨床試験. P99

口大医管第　３８　号
平成２３年 ８ 月２６日

厚 生 労 働 大 臣　　殿

山口大学医学部附属病院長
岡　　正朗

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書の提出について

下記課題にかかる、ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書一式を、別紙のとおり提出いたしますので、よろしくお取り計らいのほどお願い申し上げます。

記

研究課題名：Ｃ型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する
自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究

【本件に関する問い合わせ先】
〒755-8505
山口県宇部市南小串一丁目１番１号
〈研究内容について〉
山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学
寺井　崇二
TEL：0836-22-2243
e-mail：terais@yamaguchi-u.ac.jp
〈事務手続きについて〉
山口大学医学部附属病院臨床試験支援センター
濱田　淑恵
TEL：0836-22-2428
e-mail：me223@yamaguchi-u.ac.jp

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 8 月 26 日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串１－１－１
	名称	国立大学法人 山口大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長　　岡　正朗

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
C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究	山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学　教授 坂井田　功

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	Ｃ型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
申請年月日	平成２３年８月２６日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：国立大学法人　山口大学医学部附属病院 坂井田　功
対象疾患	Ｃ型肝炎ウイルスによる肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び 対象症例数	実施許可を受けてから２０１５年３月３１日まで ３４例：細胞投与群１７例、標準的治療群１７例
治療研究の概要	肝移植以外の治療法では改善が見込まれないＣ型肝炎ウイルスに起因する肝硬変を有する 20 歳以上 75 歳以下の症例に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞採取・投与を行う。骨髄液 400mL を採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた単核球を経静脈的に投与する。治療６カ月後に Child -Pugh スコア、血液生化学検査、腹水量の推移等で治療効果を判定する。
その他（外国での状況等）	肝線維化モデルマウスによる実験で、骨髄より採取された細胞を経静脈投与することにより、肝機能の回復、生存率の上昇を示している。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP9 等が産生され、線維化が改善することで肝機能が回復したと考えられている。臨床研究においては末梢静脈、経肝動脈的、経門脈的投与が報告され改善効果が認められている。
新規性について	ランダム化比較試験を原因を絞った肝硬変に行うところに新規性がある。また高度医療申請を目指している。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究
研究機関		
	名称	山口大学医学部附属病院
	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1－1－1
	電話番号	0836-22-2111
	FAX番号	0836-22-2113
研究機関の長		
	役職	病院長
	氏名	岡　正朗
研究責任者		
	所属	山口大学大学院医学系研究科　消化器病態内科学
	役職	教授
	氏名	坂井田　功
	連絡先　Tel/Fax	Tel: 0836 - 22 - 2238 /FAX: 0836 - 22 - 2303
	E-mail	sakaida @ yamaguchi-u.ac.jp
	最終学歴	山口大学医学部(1984年)
	専攻科目	消化器内科学、肝臓病学
その他の研究者		研究者一覧参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)		
	名称	独立行政法人国立国際医療研究センター
	所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
	電話番号	03-3202-7181(代表)
	FAX番号	03-3207-1038
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	理事長
	氏名	桐野　高明
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)		
	名称	山形大学医学部
	所在地	〒990-9585 山形市飯田西2-2-2
	電話番号	023-633-1122(代表)
	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	医学部長
	氏名	山下　英俊
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)		
	名称	財団法人先端医療振興財団　臨床研究情報センター
	所在地	〒 650-0047 神戸市中央区港島南町 2 丁目 2 番
	電話番号	078-303-9116
	FAX番号	078-303-9117
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	理事長
	氏名	井村　裕夫

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義		C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者の肝線維化を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性の検討を目的とする。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性C型ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーがみつからない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝庇護療法並びに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。このような症例に対して、自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性が明らかとなれば、対象者に大きな利益をもたらす。
臨床研究の対象疾患		
	名称	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症
	選定理由	本邦での肝硬変症の多くはC型肝炎ウイルスに起因したものであるため、今回は対象をC型肝炎ウイルスに起因する現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症とした。
被験者等の選定基準		Child-Pughスコア7点（Child-Pugh B）以上のC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変の状態にある20歳以上75歳以下の成人で、現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例のうち、インフォームド・コンセントを取得可能で、臨床研究参加の意思を有する症例。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自己骨髄細胞
	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	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の両腸骨より骨髄液400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血液成分分離装置を用いて閉鎖回路内で無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を末梢静脈より投与する。
	調製（加工）行程	有・(無)
	非自己由来材料使用	有・(無)　　動物種（　　）
	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		本研究で用いられる手法は、対象集団に対してこれまでに既に適用された実績を有するものの組み合わせである。骨髄液採取および投与は同種骨髄移植の際に用いられるものと同様の手法であり、全身麻酔は肝硬変症例で肝細胞癌を発症し、全身麻酔下の手術が行われる際には必要となる手法である。ただし、肝硬変症例では、凝固能障害・血小板数低下等を伴っており、出血の頻度・程度に関するリスクが増加すると考えられるため，厳重な経過観察が必要となる。同種骨髄移植の際には細胞採取から投与までの間の保存・移送に関して安全性・安定性の問題があるが、本研究においては採取・調整された自己骨髄細胞が24時間以内に同一施設内で投与されるため、このような問題が発生する可能性は同種骨髄移植よりむしろ小さいと考えられる。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		自己骨髄細胞投与療法は現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症例に大きな利益をもたらす可能性がある。本療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床研究が行われており、重篤な有害事象の発生を認めず、有効性の再現性が多施設で報告されていることから、より科学的に有効性・安全性を検討するために、ランダム化比較試験を計画することが妥当であると判断した。
臨床研究の実施計画		多施設による以下のランダム化比較試験を行う。 肝硬変を有する20歳から75歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めないC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例を対象とする。選択基準を満たす症例に対し、受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。また、標準的治療群では、登録から24週後まで標準的治療を実施し、その後、別途設けた基準を満たすことが確認された場合には、細胞投与治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には，投与後24週時までの安全性を確認する。詳細は別添の研究実施計画書を参照のこと。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続	登録に先立って、担当医は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。
	説明事項	研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療方法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による病歴閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。
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	
	代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間、定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医は有害事象報告票を用いて研究責任者ならびに総括責任者に速やかに連絡する。総括責任者は必要に応じて症例登録の一時停止や他施設の研究責任者や研究者への緊急連絡等の対応を行うとともに、研究機関の長及び効果・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法		研究責任者の責任の下，本臨床研究終了から少なくとも1年間は定期的に診察を行い，プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集し，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。 臨床研究終了後も有効性・安全性の観点から，治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有　(無)
	補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	研究者等は，症例登録票及び症例報告書等を当該研究機関外に提供する際には，連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し，それを用いる。研究機関外の者が，被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。 データセンターが研究機関へ照会する際の被験者の特定は，研究者等が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。
	その他	研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できる情報を含まない形で行う。
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
		公的競争資金等を充てる。
		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
		同様の手法を用いた臨床研究は山口大学を中心とする複数施設で行われている。今回の研究は、ランダム化比較試験を多施設において計画し、本治療法の有効性と安全性を検討するものである。

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○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）

- ☐ 研究者の略歴及び研究業績
- ☐ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（病棟図面・医療機器の概要・教育訓練の記
- ☐ 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
- ☐ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ☐ 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
- ☐ 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（研究参加時・採取時・投与時）
- ☐ その他（資料内容:　倫理委員会関連資料（倫理委員会規定・委員名簿・議事録・判定通知）
- ☐ その他（資料内容:　研究実施計画書　）
- ☐ その他（資料内容:　製品標準書　）
- ☐ その他（資料内容:　）

【研究の概要】

本研究は、C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する新しい治療法として，「自己骨髄細胞を用いた治療」を検討するものである。新規抗ウイルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性 C 型ウイルス性肝炎も、一部の症例ではウイルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、このような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在し問題になっている。肝硬変に対する現時点で唯一の根治治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなどにより適応が限られている。さらに本邦では脳死移植の症例数が極めて少なく、適切な生体ドナーがみつからない場合にはそもそも肝移植を受けることはできない。このような症例に対しては以前から肝庇護療法並びに合併症に対する対症療法が行われてきたが、その効果は限定的である。

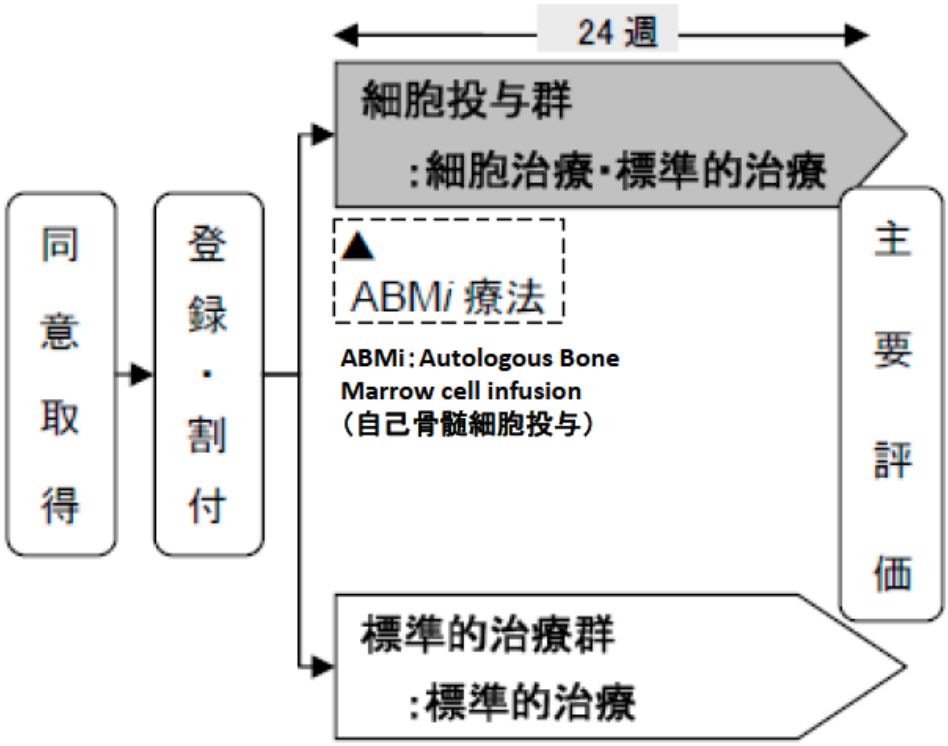
これまで実施した非臨床研究で，実験的に肝硬変の状態としたマウスに対して骨髄細胞を静脈から投与したところ，投与された骨髄細胞が肝臓の障害部分に定着し線維化を改善させる物質を産生した結果，肝硬変の状態が改善することが示された。

この結果を踏まえ，平成 15 年から山口大学医学部附属病院（当院）を中心として、肝硬変を対象とした自己骨髄細胞投与に係る臨床研究を開始されている。現時点で国内では 27 例に自己骨髄細胞投与を実施しているが，現在のところ重大な有害事象は確認されておらず，肝機能の改善傾向が認められている。また，当院と類似する治療法が海外でも検証されており，肝機能の改善が認められているとの報告もある。

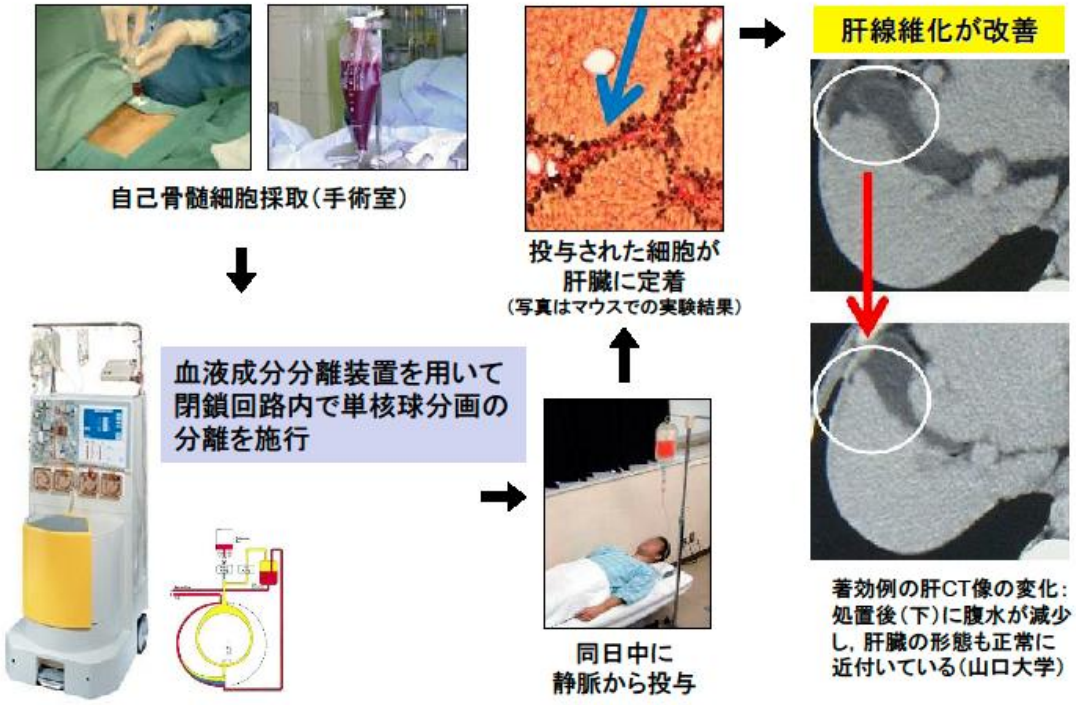
ただし，症例数には限りがあり，長期間の効果ならびに有害事象については不明な部分があり，投与された骨髄細胞のうち「どの細胞が」「どのように」肝臓の線維化を改善するかについても現時点で様々な意見があり，研究が進められている。

しかし，現在のところ肝移植を除き、内科的な治療法で改善が見込めない肝硬変に対する根本的な治療法がないことから，この自己骨髄細胞投与の有効性および安全性を科学的に検討することは新たな肝硬変治療確立のために重要であり、この臨床研究を計画した。

実際の処置に先立って同意説明文書を用いて説明し、十分な理解のうえで同意書に署名を得られた症例を対象とする。自己骨髄細胞の採取は、過去に実施した方法と同様に、血液内科領域で広く行われている骨髄移植と同様の方法で行う。全身麻酔下に両腸骨より骨髄液を 400mL 採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去等を行う。次に、細胞準備室で血液成分分離装置を用い、閉鎖回路内で単核球分離洗浄を行い、得られた単核球細胞分画を 24 時間以内に末梢静脈より投与する。処置後 1 週間は原則として入院下で厳重な経過観察を行い、問題がなければ外来での経過観察とする。半年間にわたり少なくとも 1 ヶ月毎の経過観察を行う。有効性の判定は Child-Pugh score を用いて行う。



C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成２３年8月26日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町２丁目２番 TEL: 078-304-7316　　FAX: 078-304-7317
	名称	財団法人先端医療振興財団　先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長　　鍋島　陽一　先端医療センター長之印

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
難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験	先端医療センター病院　診療部　眼科 角膜再生担当部長 外園　千恵　外園

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
申請年月日	平成２３年８月２６日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：先端医療センター 外園　千恵
対象疾患	難治性角結膜疾患
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	平成２６年９月３０日まで、３０症例
治療研究の概要	患者の口腔粘膜を採取して、CPC にてディスパーゼ・トリプシン処理の後に羊膜基質上で上皮細胞を培養する。フィーダー細胞 NIH3T3 を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。京都府立医科大学との共同研究。
その他（外国での状況等）	本治療法は京都府立医科大学において 2002 年から 72 症例以上の実績があり、有効性、安全性についてある程度確立している。大阪大学と東北大学は温度応答性培養皿を用いた培養にて 2011 年に自家口腔粘膜上皮シート移植の幹細胞指針の承認を受けている。株式会社セルシードは同様の温度応答性培養皿を用いて作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、2011 年 6 月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。
新規性について	培養自家口腔粘膜上皮シートの作成方法に新規性がある。更に高度医療を目指す。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
研究機関		
	名称	財団法人先端医療振興財団　先端医療センター
	所在地	〒　650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番
	電話番号	078-304-7316（先端医療センター病院　臨床開発推進部）
	FAX番号	078-304-7317
研究機関の長		
	役職	先端医療センター長
	氏名	鍋島　陽一　　印
研究責任者		
	所属	先端医療センター病院　診療部　眼科
	役職	角膜再生担当部長
	氏名	外園　千恵　　印
	連絡先　Tel/Fax	Tel:078-304-7316　　/Fax078-304-7317
	E-mail	csotozon@koto.kpu-m.ac.jp
	最終学歴	1986年　京都府立医科大学　卒業
	専攻科目	眼科学
その他の研究者		**別紙1研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等」**に記載のとおり
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）		
	名称	京都府立医科大学
	所在地	〒　602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
	電話番号	075-251-5578
	FAX番号	075-251-5663
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	学長
	氏名	吉川　敏一
臨床研究の目的・意義		従来型の角膜移植の適応外であり、他のいかなる方法でも治療困難である最重症の難治性角結膜疾患のうち、重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性を確認するとともに、眼表面の異常（角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着）を改善し、眼表面再建における有効性を検討することを目的とする。 本試験では重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食である患者を対象とする。

	また、患者の症状に応じて、治療目的を視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除群に分ける。今回用いる治療において、これまでに報告された培養上皮シート移植による治療効果よりも優れ、安全性において容認可能であれば、次期に本治療による保険適応を申請するための治験に移行する予定である。 本臨床研究は、先端医療振興財団と京都府立医科大学の2機関での共同実施とする。先端医療センターCPCにおいて、治験GMPにほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、その後の治験に円滑に移行できるようにする。またオープン利用型TRセンターとしての先端医療センター病院においても移植手術を実施する本臨床研究のスキームは、複数の医療機関による連携と、単一の製造施設からの細胞製剤の出荷という、今後の再生医療の実用化と普及を促進するモデルケースとも考えられ、本研究を実施する意義は高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	難治性角結膜疾患 (原疾患が、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食の患者)
選定理由	難治性角結膜疾患は、従来の角膜移植の適応外であり、他のいかなる治療法でも治療困難であるが、自己細胞を培養して上皮シートを作製し移植することで、十分な治療効果があると期待できるため。
被験者等の選定基準	**別紙8「試験実施計画書　6. 適格規準」**に記載のとおり
	以下に本臨床試験の被験者適格基準の抜粋を示す。 ＜選択規準＞ 下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食) 2) 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患 3) 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者 4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者(各目的のスコア・値は**別紙8「試験実施計画書」の「12.7.2眼科所見A、B、C」**を参照) 5) 本人ないし代諾者(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た患者(本研究における代諾者の資格については、**別紙8「試験実施計画書」の「6. 適格規準」**を参照) ＜除外規準＞ 下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない 1)活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者 2)眼圧のコントロールが不良な緑内障患者 3)HBV, HCV, HIV, HTLVまたは梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者 4)血糖コントロール不良な糖尿病患者 5)シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者 6)妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者 7)その他、合併症等のために本研究を実施するのに不適当と考えられる患者 8)難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること (瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症) 9)全身性の自己免疫疾患を合併する患者(SLE、ベーチェット病等) 10)他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者 11)既に本プロトコル治療を実施した患者 12)抗がん剤の使用者および使用を予定された者 13)心疾患(心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等)、脳血管障害(脳卒中)の既往を有する(及び／又は合併する)患者 14)目的が角膜再建(視力回復目的あるいは上皮修復目的)の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者 15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	口腔粘膜上皮細胞
	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	1)羊膜の調製 原料として使用するヒト由来羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクより入手し、受け入れ検査にて適合したものを使用する。原料羊膜が未処理の場合は、羊膜に付着した血液や絨毛膜を除去し約3.5cm×3.5cmの大きさに裁断する。その後、羊膜上皮細胞を除去し保存する。また、一部の羊膜を採取して細菌・真菌についての試験を実施し、陰性であることを確認する。また、実体顕微鏡により外観試験を行い、上皮側に血管跡や微孔が無いこと、絨毛膜側に繊維状組織や血管跡、微孔が無いことを確認する。(詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照) 2)フィーダー細胞の調製 フィーダー細胞としては、NIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。調製工程としては、マスターセルバンク(MCB)を回復培養した後、拡大培養してワーキングセルバンク(WCB)を調製する。さらに、このWCBを拡大培養し、MMC処理で細胞増殖を止めることによりフィーダー細胞を調製する。MCBとWCBの樹立時には、それぞれ指針に規定された無菌試験、安全性試験等を実施する。(詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照) 3)自己口腔粘膜の採取 被験者から、口腔粘膜を採取する。局所麻酔の後、消毒した頬部口腔粘膜から径5～6mmの組織を2箇所採取する。採取部位は炭酸レーザーあるいは縫合による止血を行う。縫合した場合には、抜糸処置を行う。(詳細は**別紙8「試験実施計画書」**を参照) 4)培養自家口腔粘膜上皮シートの作製 口腔粘膜より血液および結合組織を除去し、上皮細胞層を得る。分離した上皮細胞層を洗浄した後、酵素処理(トリプシン)を行う。浸漬後、セッシを用いて口腔粘膜上皮基底細胞を剥離・単離した後、遠心機にかけ、細胞懸濁液を調製する。細胞生存率は60%以上の必要がある。 細胞培養基材は、フィーダー細胞を培養したプレートに羊膜基質を貼付したカルチャーインサートを装着することにより作製する。細胞培養基材は使用時まで炭酸ガス培養器で保存する。培地は、カルチャーインサートおよびウェル内ともに1, 2日毎に交換する。培養終了後、直径19mmの大きさにシートを打ち抜き、洗浄を行う。出荷まで、一次包装容器に充填・密栓し冷蔵保存する。(詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照) 5)培養自家口腔粘膜上皮シートの移植 移植手術は、原則として全身麻酔を行う。まずグレーフエ刃を用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを10-0ナイロン糸にて12－16箇所の端々縫合(移植)する。その後、移植したシートが定着するまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上に装着する。(詳細は**別紙8「試験実施計画書」**を参照)
	調製(加工)工程	(有)・無
	非自己由来材料使用	(有)・無　　動物種(ヒト・ウシ・マウス)
	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		先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートの安全性について、1)原材料、2)製造・品質管理工程、3) 最終製品の安全性試験、4) 臨床実績、のそれぞれに関して、以下に簡単にまとめる。

	1） 原材料 本品の主要な原料のひとつである口腔粘膜組織は被験者本人から採取する。またヒト羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクが採取・調製・検査し、適合したものを入手・使用する。検査内容は、感染症検査と無菌検査等である。また羊膜から調製した羊膜基質に関して、外部検査会社に委託することで遺伝毒性試験と細胞毒性試験を実施した。その結果、いずれも毒性は認められなかった。 製造関連物質として、フィーダー細胞のNIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物（マウス）由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。すなわち、ウイルス・微生物汚染に関する検査に適合した細胞を使用する。またフィーダー細胞の混入がないことは製造工程中に確認する。また培地には、ウシ胎児血清（FBS）を添加する。FBSは、BSEの非産生国のウシ由来の製品であり、動物由来原料基準に適合したものを使用する。最終製品の出荷時には、BSAの濃度を測定することでFBSの残留濃度を評価する。 他の原材料に含まれる動物由来因子等については、その安全性を製造・販売元に確認しており、特に安全性に関して大きな問題のある因子は使用していない。 （詳細は、**別紙3「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」**及び**別紙11「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」**参照） 2） 製造・品質管理工程 口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理は、先端医療センターCPCにおいて治験GMPに準じて実施される。また各原材料の受入れ検査を実施し、工程内品質管理試験と出荷試験における安全性検査として、無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドトキシン試験を実施し、適合したものだけが出荷される。（詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照） 3） 最終製品の安全性試験 本品の製造工程中に、口腔粘膜上皮細胞に何らかの有害な変異が生じ、細胞の癌化が起きる可能性を検討するために、最終製品から単離した口腔粘膜上皮細胞の造腫瘍性を検討する試験として、軟寒天コロニー形成試験を実施し、また併せて核型分析試験を実施した。上皮シートを構成する口腔粘膜上皮細胞についての核型分析では、5 例中 2 例で核型異常が認められたが、同じ細胞についての軟寒天コロニー形成試験ではすべて陰性であり。細胞が癌化している可能性は無視できるほど小さいと考えられた。 また本品は眼表面の患部に適用されるものであるが、免疫系への影響あるいは分泌される生理活性物質が全身の正常細胞または組織に与える影響等も考えられる。そこで、口腔粘膜上皮シートのウサギ同等品の眼表面移植後および背部皮下への埋植後の全身毒性試験を実施した。病理組織学的検査および血液生化学的検査を実施した結果、背部皮下への投与部における拒絶反応と考えられる細胞浸潤以外には、ウサギ同等品の移植に起因すると考えられる毒性学的に意味のある検査結果は認められなかった。 （詳細は、**別紙3「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」を**参照） 4） 臨床実績 本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており（72症例以上）、有効性および安全性がある程度確立しているものである。レトロスペクティブ調査の解析結果によると、多くの重篤な有害事象の発現が記録されているが、これは、遠方の患者のために検査目的の再入院が必要になった場合がほとんどであり、その他は原疾患の悪性腫瘍の再発等である。研究担当医師が、本移植治療に起因すると考える重篤な有害事象は発生していない。本臨床研究においては、検査入院を予定する場合を重篤な有害事象としないこととし、また悪性腫瘍の治療中の患者については被験者としないこととした。その他、有害事象が発現する可能性のある疾患を有する患者についても被験者としない。 （詳細は、**別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を**参照） 以上より、先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートは、本臨床試験における移植手術に使用するうえで、十分な安全性が確保されているものと判断する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており（72症例以上）、有効性および安全性がある程度確立しているものである。木下らは、世界に先駆けて自家の培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、術後に拒絶反応が生じないため、安定した術後の眼表面が得られることを報告している。さらに培養口腔粘膜上皮シート移植術は、培養角膜上皮移植では予後不良な角化や高度癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症にも効果を示すことが明らかとなっている。（詳細は、**別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を**参照） 本臨床研究を実施する研究者は、上述の木下・外園をはじめとして角膜再生治療および研究の豊富な経験がある。また、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院は、本臨床研究を実施するための医療機関としての設備・体制が整っている。（詳細は、別紙2「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」を参照） 今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を先端医療センターCPCで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うスキームを採用しているが、先端医療センターCPCは調製機関としての設備・体制が整っている。（詳細は、**別紙2「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」を**参照） 具体的には、先端医療センターCPCにおいて、本品の製造・品質管理工程を治験GMPに準じたレベルで実施するための体制を整備した。また、10名以上の健常者ボランティアから採取した口腔粘膜組織を使用して、本品の製造及び品質管理工程検討のための臨床研究を既に実施した。試料の梱包、及び先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院間の搬送に関する連絡方法等の手順についても整備を行った。口腔粘膜組織については、冷蔵状態でおよそ60時間まで安定であることを確認済みである。最終製品の細胞生存率・細胞増殖能・シートの形態に関しては、冷蔵状態でおよそ72時間まで安定であることを確認済みである。先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間の搬送時間は数時間程度であり、現在予定している輸送方法で、冷蔵状態（1－10℃）を24時間以上維持できることは確認済みである。以上のことから、輸送における安全性は確保されているものと判断する。（詳細は、**別紙3「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」を**参照） 以上より、先端医療センターCPCにおいて培養自家口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理を実施し、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院の両医療機関において移植手術を実施する本臨床研究の計画は実施可能であると判断する。
臨床研究の実施計画	**別紙8「試験実施計画書」**に記載のとおり
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究担当医師は、患者本人に説明・同意文書を用いて口頭で本臨床試験の詳細について十分な説明を行い、同意を得る。同意文書には、説明を行った医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。参加に同意できない場合には無理に本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただく。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。ただし患者本人が理解、判断困難の場合は家族に、また15歳以上20歳未満の場合は代諾者にも同様の説明を行い、同意を得ることとする。また、同意を得る前に患者または代諾者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、研究者又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が理解し満足するように回答する。 被験者の同意に関係しうる新たな情報が得られた場合、また説明・同意文書等の変更がある場合には、速やかに当該情報に基づき関係書類を改定し、各医療機関の倫理委員会等の承認を得て変更するとともに、研究への継続参加について改めて患者の同意を文書により得る。被験者が同意の撤回を申し出た場合は、同意撤回書に医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。 また、採取・移植の際はその都度説明を行い、同意を得る。
説明事項	別紙7「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」に記載のとおり
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	・15歳以上20歳未満の患者：スチーブンス・ジョンソン症候群の発症年齢にあたり、早期治療することが有益であると考えられるため。

	・高齢のため医師の説明を十分に理解することが困難な患者：本治療の対象となる眼類天疱瘡は60歳以降の高齢者に発症するが、高齢での中途失明はリハビリテーションが極めて困難であり高度の介護を要するほか、認知症の進行、うつ病の発症を助長するため。
代諾者の選定方針	**別紙7「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」の「3．1＜この試験の対象となる方＞」に記載**のとおり
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	1) 総括責任者および研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、総括責任者および研究機関の長に対して速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は総括責任者または研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止またはその他の暫定的な措置を講ずることができる。 総括責任者は、重大な事態が発生した場合には、研究機関の長およびすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告する。また、総括責任者は、研究機関長の指示を受ける前に、必要に応じ当該臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。 2) 研究機関の長の責務 a) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。 b) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果および研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に速やかに報告する。 c) 倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け（又は必要に応じ）、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。研究責任者が総括責任者と異なる場合、研究責任者は速やかに総括責任者に指示の内容を伝達する。 d) 報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他の全ての研究機関の長に対して、重大な事態および講じられた措置等について周知する。なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で報告等の責務を行う。 e) 研究機関の長は、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。 （詳細は、**別紙8「試験実施計画書」の「11．有害事象・重大な事態の評価・報告」**および**付録28．4「重大な事態の報告・対応マニュアル」**を参照）
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も定期的外来診療により、安全性および有効性について確認をおこない、カルテに記載する。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。なお、臨床試験終了後の定期的外来で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有　　(無)
補償が有る場合、その内容	本臨床試験に起因して有害事象が発生し、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、実施医療機関は適切な治療その他必要な措置を講ずる。提供される治療等に要した医療費は、実施両機関の研究費で負担する。ただし金銭的な補償は行わない。 また、1)本臨床試験との関連性を否定された場合、2)被験者の故意もしくは過失により生じた場合、3)効能不発揮の場合については、上記の健康被害とは見做さない。なお、臨床試験に対応する保険については、賠償責任部分に加入する予定である。 （詳細は**別紙16「臨床試験保険三井住友海上火災保険㈱見積書」**を参照）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者識別コードを使用する。 被験者識別コードは、個人情報を含まず一意となる任意のコードを付ける。例えば、被験者の生年月日、イニシャル、カルテ番号、電話番号などは使用しない。
		（詳細は**別紙8「試験実施計画書」の28．3付録「匿名化番号対照表」**を参照）
	その他	本臨床試験にかかわるものは、被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。
その他必要な事項		①当該研究に係る研究資金の調達方法
		この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用（細胞採取、手術費用等）は、各実施機関の研究費より負担する。 ただし、高度医療評価制度に採択・承認された場合には、プロトコル治療に関わる費用は、承認された内容に従って保険療養と評価療養の併用により実施されるものとする。
		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
		角膜再生を目的とした上皮シート移植治療法にはいくつか報告されているが、それぞれ特徴があり、一長一短がある。また、口腔粘膜を用いた上皮シート移植治療法についても同様であり、確立した治療法はまだない。（詳細は**別紙4「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」**を参照） 本治療法は、羊膜基質を上皮シートの製造に用いることに特徴がある。羊膜は、移植後に拒絶反応が起こりにくいという特徴を持ち、上皮細胞増殖の足場として適していることが知られている。また、眼表面を安定化する効果が認められることから、眼表面疾患に対する治療効果が注目されている。 本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており（72症例以上）、有効性および安全性がある程度確立しているものである。今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を治験GMPにほぼ準拠したレベルで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うことにより、将来的な普及を目指した研究スキームを計画した。 以上より、羊膜の使用、治験GMPレベルでの製造・品質管理工程の実施、搬送のスキームという特徴において本研究の新規性が認められる。
		③総括責任者（複数機関における臨床試験実施のため）
		木下　茂 京都府立医科大学　眼科学教室　教授 （京都府立医科大学　研究責任者）

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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- ☑ 別紙1　：　研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等
- ☑ 別紙2　：　研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☑ 別紙3　：　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4　：　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5　：　培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績
- ☑ 別紙6　：　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7　：　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8　：　試験実施計画書（重大な事態対応マニュアルを含む）
- ☑ 別紙9　：　研究の流れを示した図やイラストなど
- ☑ 別紙10　：　製品標準書・基準書・指図書・手順書
- ☑ 別紙11　：　製造に係る原材料等の品質保証関係書類
- ☑ 別紙12　：　CPC設備バリデーション文書一覧
- ☑ 別紙13　：　倫理委員会関係書類（規定・名簿）
- ☑ 別紙14　：　倫理委員会関係書類（決定通知書・議事録・専門医略歴）
- ☑ 別紙15　：　様式13　共同研究機関の指針への適合について
- ☑ 別紙16　：　臨床試験保険　三井住友海上火災保険㈱見積書

（多機関臨床試験として、京都府立医科大学分もまとめて先端医療振興財団が契約）

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

1. 本臨床試験の目的

本臨床試験では、試験参加基準を満たす被験者に対して、自身の口腔粘膜組織から分離して取り出した上皮細胞を、羊膜上で培養することにより、培養自家口腔粘膜上皮シートを作製する。作製した上皮シートを角膜表面が傷ついた眼に移植することにより、視力の改善、上皮欠損の修復、眼表面の癒着の解除ができるかどうかについて、及び移植治療の安全性について調べる。

2. 角膜疾患について

眼の表面にある角膜には、角膜上皮という細胞層が存在し、良好な視力を得るためには、角膜表面が透明な角膜上皮で覆われていることが必要である。しかし、外傷や疾患によって角膜上皮輪部（周辺部）にある幹細胞が損傷を受けると、角膜表面が濁ったり覆われたりして視力が著しく障害されることがあり、このような疾患を“角膜上皮幹細胞疲弊症”と呼ぶ。

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とする。スチーブンス・ジョンソン症候群は、突然の高熱で発症して全身の皮膚と粘膜に発疹やびらんを生じる病気であり、ほとんどが薬剤の投与を契機に発症することから重症薬疹のひとつとされる。多くの場合に眼の合併症を伴い、高度の角膜混濁による両眼性の視力障害が生涯続く後遺症となる。眼類天疱瘡は、自己免疫疾患のひとつで、60 歳以上の高齢者に発症する。ドライアイ、逆まつ毛といった症状で発症し、次第に眼表面の癒着が進行して、最終的には高度の角膜混濁を生じて失明に至る。熱・化学腐食は、熱あるいは酸・アルカリなどの薬品に曝されることで眼表面が傷害を受けて生ずる疾患である。仕事中の事故で起きることが多く、眼表面が広範囲にただれることにより強い充血を伴って眼が見えなくなる。ひどい場合は角膜の強い混濁が残り、眼表面の癒着を伴って失明に至る。

3. これまでの治療法

一般的な全層（あるいは表層）角膜移植は角膜の中心部を移植する方法であり、角膜と結膜の境界（輪部）にある角膜上皮幹細胞を移植しないため、角膜上皮幹細胞疲弊症には効果がない。角膜上皮幹細胞疲弊症を治療するには上皮移植を行う必要があるが、上皮移植は全層移植に比べて新鮮なドナーを要することからドナー眼が圧倒的に不足し、また全層移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題がある。しかもスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食等の難治性角結膜疾患は、角膜上皮移植の予後が極めて不良であり、視力改善のために有効な治療法がなかった。また、研究段階の治療法もいくつか報告されているが、いずれも確立された治療法ではない。

4. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

口腔粘膜にある上皮細胞は、培養してシート状にすることで角膜上皮細胞に近い透明性と機能をもつ細胞になると考えられている。これまでに、木下らは世界に先駆けて培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、京都府立医科大学ではすでに 72 症例以上の治療実績があり、安全性および有効性についてある程度の実績が確認されている。こうした臨床研究の結果をもとにして、この培養自家口腔粘膜上皮シート移植の保険医療化を目標に据えて、移植を含めた医療技術体系の確立と、その有効性と安全性を検討することを目的として本臨床研究を行う。

(1) 本治療の概要

本臨床研究では、角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも有効な治療方法のない、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食である患者を対象とする。実施方法は、(1)口の中の細胞（口腔粘膜細胞）の採取、(2)培養自家口腔粘膜上皮シートの製造、(3)製造したシートの眼への移植、の大きく３つに分けることができる。

この臨床試験では、これら(1)及び(3)の行為、それらにかかわる検査、診療等を先端医療センター病院および京都府立医科大学附属病院で実施し、(2)については先端医療センターの細胞培養施設（CPC：Cell Processing Center）で実施する。京都府立医大で開発された上皮シート移植を、オープン利用型の臨床研究センターとしての先端医療センター病院においても実施することで、本治療の実用化と普及を促進するとともに、先端医療センターCPC において、治験 GMP にほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、次の高度医療・治験に繋げ、将来的な保険医療化を目指す。

(2) 被験者の適格基準

本臨床試験における被験者の主な適格基準は以下である。詳細については、「試験実施計画書」を参照のこと。

1) 選択規準

下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする

① 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること
（スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食）

② 自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない患者

③ 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者

④ 同意取得時の年齢が、年齢 15 歳以上 85 歳未満の患者であり、文書により同意を得た患者（未成年者の場合は、本人と代諾者から同意を得る）

2) 除外規準

下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない

① 角膜感染症（細菌・真菌・ウイルスなど）の症状がみられる患者
② 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者
③ 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること
（瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症）
④ 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者
⑤ B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、梅毒感染症、成人 T 細胞白血病のいずれかに感染していると診断された患者
⑥ 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者
⑦ 研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者

(3) 口の中の細胞（口腔粘膜細胞）の採取
1) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後、トレパン（打ち抜き器）を用いて少量（径 5～6 mm、深さ 3～4 mm を 2 箇所）の口腔粘膜組織を 2 か所採取する。傷口は炭酸ガスレーザーにより、また必要に応じて縫うことにより止血する。
2) 術後は、被験者の希望および医師の判断により抗生剤の内服投与や消炎鎮痛剤の投与を行う。採取箇所の炎症、ひきつり・痛み等神経症状等の確認、二次感染等の異常所見の確認を行う。縫合した場合は抜糸処置および経過観察を行う。

(4) 培養自家口腔粘膜上皮シートの製造
採取した口腔粘膜組織を先端医療センターCPC に搬送し、口腔粘膜細胞を分離して取り出した後、ヒト羊膜から調製した基質上で、フィーダー細胞（3T3NIH 細胞：マウス由来）やウシ胎児血清などを含む培地を与えて細胞を培養する。羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増殖し、およそ 2 週間後に「口腔粘膜上皮シート」ができる。製造した口腔粘膜上皮シートの品質保証をするために、下記の項目を出荷試験として確認する。
1）総細胞数：0.7×10^6 cells/細胞シート以上
2）細胞生存率：75%以上
3）無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験に適合すること
4）組織の状態
① 外観試験：実体顕微鏡観察（倍率 10 倍）を行い、細胞欠損、異物の混入および変色が認められないかどうかを確認する。
② 確認試験：組織染色を行い、羊膜があり、核のある上皮細胞層が重層化して、最表層に扁平細胞が観察されることを確認する。
③ 免疫抗体染色を行い、上皮細胞にケラチン 3 と 4 が、上皮細胞間に Occludin が存在することを確認する（それぞれ上皮細胞及び上皮細胞が接着していることを示すマーカー）。

(5) 製造したシートの眼への移植

移植手術は、原則として全身麻酔下で行う。まずグレーフエ刃を用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりに口腔粘膜上皮シートを 10-0 ナイロン糸にて 12－16 箇所の端々を縫合（移植）する。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上に装着する。この治療用コンタクトレンズは 2～4 週間毎に交換し、最低 3 カ月間は装着が必要である。

5. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて口頭で十分に詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得する。

そして，本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には本臨床試験に登録し、プロトコル治療を開始する。

移植から約 17 日前に口腔粘膜採取を実施し、移植後は、2，7，14 日，4，8，12，16，24 週に診察を実施する。

検査実施時期 ＼ 検査項目	移植前		移　植　後									
	登録前	口腔粘膜採取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査	○											

6. 薬剤投与レジメン

培養口腔粘膜上皮移植は自分の細胞を使った移植（自家移植）であることから、拒絶反応を制御する目的での免疫抑制剤の使用は必要ないが、重症の難治性角結膜疾患、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡においては移植手術により著しい炎症がひきおこされ、高度の炎症は上皮障害、眼表面の瘢痕化（癒着、結膜侵入など）を誘導することがある。そのため、手術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することが極めて重要である。

ステロイド単独では眼表面炎症を制御することが困難なことが多いため、免疫抑制剤（シクロスポリン)の全身投与を併用する。特に眼類天疱瘡は慢性、進行性、かつ難治性の

自己免疫疾患であるが、抗がん剤（シクロフォスファミド）によって症状の進行を抑制することができる。また、ほぼ全例が涙液の減少と蒸発によるドライアイを合併しているので、人工涙液の頻回点眼を行う。

以上をふまえて、局所点眼薬および点滴・内服による全身投与を行う。以下に治療における推奨レジメンを示す。

＜全身投与＞

1）移植当日および術後 2 日にメチルプレドニゾロン（ソル・メドロール®）125 mg の静脈内投与（注射）を行う。

2）翌日から 2 日まで、ベタメタゾン（リンデロン®）2 mg/日点滴を行い、その後に内服 1 mg/日を、2 週間を目安に投与する。その後は、プレドニゾロン 10 mg/日（プレドニン内服®）内服を 4 週まで継続する。炎症所見が強い場合にはプレドニゾロン内服を継続する。

感染予防のために抗菌薬の全身投与を、手術日を含めて 3 日間行う（予防投与であるため、薬疹による疾患であるスチーブンス・ジョンソン症候群においては、必須ではない）。

注）シクロスポリン（ネオーラル®）、シクロフォスファミド（エンドキサン®）の投与は必要に応じて重症例のみに実施する。

＜局所投与＞

1）移植終了時に、抗菌眼軟膏を点入する。

0.1%ベタメタゾン点眼（リンデロン®など；リンデロン A ではないことに注意）4 回／日を移植後 4 週間行う。ただし眼圧上昇時には適宜変更してよい。その後は炎症の状態、涙液ターンオーバー（新陳代謝）の程度によって適宜減量し、0.1%フルオロメトロン点眼 2－4 回／日に移行する。

2）感染予防のために、移植翌日より 24 週までガチフロキサシン（ガチフロ®）の点眼を行う。

3）涙液分泌減少症の患者では、涙液補充のために防腐剤を含まない人工涙液またはヒアルロン製剤を頻回点眼する。

4）状況によっては抗菌眼軟膏を使用する。

＊2 剤以上を点眼使用する際には、点眼間隔を 5 分以上あける。

7. 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼす可能性があるため、試験期間中は使用や実施を禁止する。

1） スチーブンス・ジョンソン症候群において、発症の誘因となったと考えられる薬

2） 非ステロイド系抗炎症点眼薬

3） 悪性腫瘍治療目的の抗がん剤

4) 抗緑内障薬のうち上皮毒性の強い以下の点眼薬：マレイン酸チモロール（0.25 ないし 0.5%チモプトール®点眼液)、塩酸ベタキソロール（0.5%ベトプティック®)、イソプロピルウノストロン（レスキュラ®）

5) 防腐剤を含む人工涙液

6) 硝子体内投与等、移植眼に侵襲的に投与される薬剤全般

ただし、プロトコル治療期間に、新規の発がんが確認された場合には、この時点でプロトコル治療を中止し、後治療に移行する。

8. 併用制限薬

1) 上記以外の抗緑内障薬

2) バンコマイシン眼軟膏

9. 有効性及び安全性評価

(1) 有効性評価

1) 主要評価項目

① 移植前から移植後 24 週の遠見（5 m）視力の変化

② 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和）の変化

③ 移植前から移植後 24 週の結膜嚢癒着スコア(上下の和)の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかを目的としており、それぞれの目的に対応して視力の変化、上皮異常総合スコアの変化、結膜嚢癒着のスコアを主な評価項目とする。

2) 副次評価項目

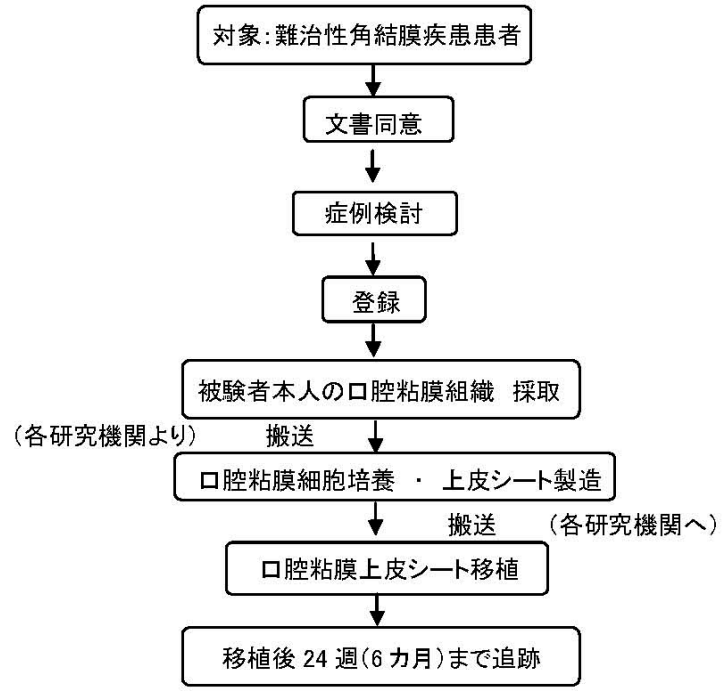
他覚所見：結膜所見、角膜所見、涙液所見により評価する。

（癒着や細胞の欠損、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁、涙液検査など）

(2) 安全性評価

臨床試験期間内に発現した有害事象の発現頻度と重症度を評価する。

研究の流れを示した図やイラストなど
＜シェーマ＞



対象疾患　角膜上皮幹細胞疲弊症
（スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食）

症例数　30 例　視力回復目標群　18 例（各疾患群 6 例）
上皮修復目標群　6 例（疾患を問わず 6 例）
癒着解除目標群　6 例（疾患を問わず 6 例）

治療及び観察期間　移植終了後　24 週（6 ヶ月）

主要エンドポイント

①有効性

1）移植前から移植後 24 週の遠見（5m）視力の変化
2）移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（眼科所見 A におけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和）の変化
3）移植前から移植後 24 週の眼科所見 A における結膜嚢癒着スコア（上下の和）の変化

②安全性

移植後から移植後 24 週までのあらゆる有害事象の発現頻度と重症度

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成２３年 8 月 31 日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	〒602-8566 京都府京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465 TEL: 075-251-5578　　FAX: 075-251-5663
	名称	京都府立医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長　　吉川　敏一

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
難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験	京都府立医科大学 眼科学教室 教授 木下　茂

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
申請年月日	平成２３年８月３１日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：京都府立医科大学 木下　茂
対象疾患	難治性角結膜疾患
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	平成２６年９月３０日まで、３０症例
治療研究の概要	患者の口腔粘膜を採取して、先端医療センターに移送後、CPC にてディスパーゼ・トリプシン処理の後に羊膜基質上で上皮細胞を培養する。フィーダー細胞 NIH3T3 を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、京都府立医大に移送し、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。先端医療センターとの共同研究。
その他（外国での状況等）	本治療法は京都府立医科大学において 2002 年から 72 症例以上の実績があり、有効性、安全性についてある程度確立している。大阪大学と東北大学は温度応答性培養皿を用いた培養にて 2011 年に自家口腔粘膜上皮シート移植の幹細胞指針の承認を受けている。株式会社セルシードは同様の温度応答性培養皿を用いて作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、2011 年 6 月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。
新規性について	培養自家口腔粘膜上皮シートの作成方法、搬送のスキームに新規性がある。更に高度医療を目指す。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
研究機関		
	名称	京都府立医科大学
	所在地	〒　602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
	電話番号	075-251-5578
	FAX番号	075-251-5663
研究機関の長		
	役職	学長
	氏名	吉川　敏一　　印
研究責任者		
	所属	京都府立医科大学眼科学教室
	役職	教授
	氏名	木下　茂　　印
	連絡先　Tel/Fax	Tel:075-251-5577　　/Fax075-251-5663
	E-mail	shigeruk@koto.kpu-m.ac.jp
	最終学歴	1974年　　大阪大学医学部　卒業
	専攻科目	眼科学
その他の研究者		**別紙1研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等」**に記載のとおり
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）		
	名称	財団法人先端医療振興財団　先端医療センター
	所在地	〒　650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番
	電話番号	078-304-7316　（先端医療センター病院　臨床開発推進部）
	FAX番号	078-304-7317
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	先端医療センター長
	氏名	鍋島　陽一
臨床研究の目的・意義		従来型の角膜移植の適応外であり、他のいかなる方法でも治療困難である最重症の難治性角結膜疾患のうち、重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性を確認するとともに、眼表面の異常（角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着）を改善し、眼表面再建における有効性を検討することを目的とする。 本試験では重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食である患者を対象とする。

	また、患者の症状に応じて、治療目的を視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除群に分ける。今回用いる治療において、これまでに報告された培養上皮シート移植による治療効果よりも優れ、安全性において容認可能であれば、次期に本治療による保険適応を申請するための治験に移行する予定である。 本臨床研究は、先端医療振興財団と京都府立医科大学の2機関での共同実施とする。先端医療センターCPCにおいて、治験GMPにほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、その後の治験に円滑に移行できるようにする。またオープン利用型TRセンターとしての先端医療センター病院においても移植手術を実施する本臨床研究のスキームは、複数の医療機関による連携と、単一の製造施設からの細胞製剤の出荷という、今後の再生医療の実用化と普及を促進するモデルケースとも考えられ、本研究を実施する意義は高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	難治性角結膜疾患 (原疾患が、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食の患者)
選定理由	難治性角結膜疾患は、従来の角膜移植の適応外であり、他のいかなる治療法でも治療困難であるが、自己細胞を培養して上皮シートを作製し移植することで、十分な治療効果があると期待できるため。
被験者等の選定基準	**別紙8「試験実施計画書　6. 適格規準」**に記載のとおり
	以下に本臨床試験の被験者適格基準の抜粋を示す。 ＜選択規準＞ 下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食) 2) 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患 3) 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者 4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者(各目的のスコア・値は**別紙8「試験実施計画書」の「12.7.2眼科所見A、B、C」**を参照) 5) 本人ないし代諾者(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た患者(本研究における代諾者の資格については、**別紙8「試験実施計画書」の「6. 適格規準」**を参照) ＜除外規準＞ 下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない 1)活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者 2)眼圧のコントロールが不良な緑内障患者 3)HBV, HCV, HIV, HTLVまたは梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者 4)血糖コントロール不良な糖尿病患者 5)シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者 6)妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者 7)その他、合併症等のために本研究を実施するのに不適当と考えられる患者 8)難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること (瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症) 9)全身性の自己免疫疾患を合併する患者(SLE、ベーチェット病等) 10)他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者 11)既に本プロトコル治療を実施した患者 12)抗がん剤の使用者および使用を予定された者 13)心疾患(心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等)、脳血管障害(脳卒中)の既往を有する(及び／又は合併する)患者 14)目的が角膜再建(視力回復目的あるいは上皮修復目的)の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者 15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	口腔粘膜上皮細胞
	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	1)羊膜の調製 原料として使用するヒト由来羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクより入手し、受け入れ検査にて適合したものを使用する。原料羊膜が未処理の場合は、羊膜に付着した血液や絨毛膜を除去し約3.5cm×3.5cmの大きさに裁断する。その後、羊膜上皮細胞を除去し保存する。また、一部の羊膜を採取して細菌・真菌についての試験を実施し、陰性であることを確認する。また、実体顕微鏡により外観試験を行い、上皮側に血管跡や微孔が無いこと、絨毛膜側に繊維状組織や血管跡、微孔が無いことを確認する。(詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照) 2)フィーダー細胞の調製 フィーダー細胞としては、NIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。調製工程としては、マスターセルバンク(MCB)を回復培養した後、拡大培養してワーキングセルバンク(WCB)を調製する。さらに、このWCBを拡大培養し、MMC処理で細胞増殖を止めることによりフィーダー細胞を調製する。MCBとWCBの樹立時には、それぞれ指針に規定された無菌試験、安全性試験等を実施する。(詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照) 3)自己口腔粘膜の採取 被験者から、口腔粘膜を採取する。局所麻酔の後、消毒した頬部口腔粘膜から径5～6mmの組織を2箇所採取する。採取部位は炭酸レーザーあるいは縫合による止血を行う。縫合した場合には、抜糸処置を行う。(詳細は**別紙8「試験実施計画書」**を参照) 4)培養自家口腔粘膜上皮シートの作製 口腔粘膜より血液および結合組織を除去し、上皮細胞層を得る。分離した上皮細胞層を洗浄した後、酵素処理(トリプシン)を行う。浸漬後、セッシを用いて口腔粘膜上皮基底細胞を剥離・単離した後、遠心機にかけ、細胞懸濁液を調製する。細胞生存率は60%以上の必要がある。 細胞培養基材は、フィーダー細胞を培養したプレートに羊膜基質を貼付したカルチャーインサートを装着することにより作製する。細胞培養基材は使用時まで炭酸ガス培養器で保存する。培地は、カルチャーインサートおよびウェル内ともに1, 2日毎に交換する。培養終了後、直径19mmの大きさにシートを打ち抜き、洗浄を行う。出荷まで、一次包装容器に充填・密栓し冷蔵保存する。(詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照) 5)培養自家口腔粘膜上皮シートの移植 移植手術は、原則として全身麻酔を行う。まずグレーフエ刃を用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを10-0ナイロン糸にて12－16箇所の端々縫合(移植)する。その後、移植したシートが定着するまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上に装着する。(詳細は**別紙8「試験実施計画書」**を参照)
	調製(加工)工程	(有)・無
	非自己由来材料使用	(有)・無　　動物種(ヒト・ウシ・マウス)
	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		先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートの安全性について、1)原材料、2)製造・品質管理工程、3) 最終製品の安全性試験、4) 臨床実績、のそれぞれに関して、以下に簡単にまとめる。

	1） 原材料 本品の主要な原料のひとつである口腔粘膜組織は被験者本人から採取する。またヒト羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクが採取・調製・検査し、適合したものを入手・使用する。検査内容は、感染症検査と無菌検査等である。また羊膜から調製した羊膜基質に関して、外部検査会社に委託することで遺伝毒性試験と細胞毒性試験を実施した。その結果、いずれも毒性は認められなかった。 製造関連物質として、フィーダー細胞のNIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物（マウス）由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。すなわち、ウイルス・微生物汚染に関する検査に適合した細胞を使用する。またフィーダー細胞の混入がないことは製造工程中に確認する。また培地には、ウシ胎児血清（FBS）を添加する。FBSは、BSEの非産生国のウシ由来の製品であり、動物由来原料基準に適合したものを使用する。最終製品の出荷時には、BSAの濃度を測定することでFBSの残留濃度を評価する。 他の原材料に含まれる動物由来因子等については、その安全性を製造・販売元に確認しており、特に安全性に関して大きな問題のある因子は使用していない。 （詳細は、**別紙3「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」**及び**別紙11「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」**参照） 2） 製造・品質管理工程 口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理は、先端医療センターCPCにおいて治験GMPに準じて実施される。また各原材料の受入れ検査を実施し、工程内品質管理試験と出荷試験における安全性検査として、無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドトキシン試験を実施し、適合したものだけが出荷される。（詳細は**別紙10「製品標準書」**を参照） 3） 最終製品の安全性試験 本品の製造工程中に、口腔粘膜上皮細胞に何らかの有害な変異が生じ、細胞の癌化が起きる可能性を検討するために、最終製品から単離した口腔粘膜上皮細胞の造腫瘍性を検討する試験として、軟寒天コロニー形成試験を実施し、また併せて核型分析試験を実施した。上皮シートを構成する口腔粘膜上皮細胞についての核型分析では、5 例中 2 例で核型異常が認められたが、同じ細胞についての軟寒天コロニー形成試験ではすべて陰性であり。細胞が癌化している可能性は無視できるほど小さいと考えられた。 また本品は眼表面の患部に適用されるものであるが、免疫系への影響あるいは分泌される生理活性物質が全身の正常細胞または組織に与える影響等も考えられる。そこで、口腔粘膜上皮シートのウサギ同等品の眼表面移植後および背部皮下への埋植後の全身毒性試験を実施した。病理組織学的検査および血液生化学的検査を実施した結果、背部皮下への投与部における拒絶反応と考えられる細胞浸潤以外には、ウサギ同等品の移植に起因すると考えられる毒性学的に意味のある検査結果は認められなかった。 （詳細は、**別紙3「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」を**参照） 4） 臨床実績 本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており（72症例以上）、有効性および安全性がある程度確立しているものである。レトロスペクティブ調査の解析結果によると、多くの重篤な有害事象の発現が記録されているが、これは、遠方の患者のために検査目的の再入院が必要になった場合がほとんどであり、その他は原疾患の悪性腫瘍の再発等である。研究担当医師が、本移植治療に起因すると考える重篤な有害事象は発生していない。本臨床研究においては、検査入院を予定する場合を重篤な有害事象としないこととし、また悪性腫瘍の治療中の患者については被験者としないこととした。その他、有害事象が発現する可能性のある疾患を有する患者についても被験者としない。 （詳細は、**別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を**参照） 以上より、先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートは、本臨床試験における移植手術に使用するうえで、十分な安全性が確保されているものと判断する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており（72症例以上）、有効性および安全性がある程度確立しているものである。木下らは、世界に先駆けて自家の培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、術後に拒絶反応が生じないため、安定した術後の眼表面が得られることを報告している。さらに培養口腔粘膜上皮シート移植術は、培養角膜上皮移植では予後不良な角化や高度癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症にも効果を示すことが明らかとなっている。（詳細は、**別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を**参照） 本臨床研究を実施する研究者は、上述の木下・外園をはじめとして角膜再生治療および研究の豊富な経験がある。また、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院は、本臨床研究を実施するための医療機関としての設備・体制が整っている。（詳細は、別紙2「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」を参照） 今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を先端医療センターCPCで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うスキームを採用しているが、先端医療センターCPCは調製機関としての設備・体制が整っている。（詳細は、**別紙2「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」を**参照） 具体的には、先端医療センターCPCにおいて、本品の製造・品質管理工程を治験GMPに準じたレベルで実施するための体制を整備した。また、10名以上の健常者ボランティアから採取した口腔粘膜組織を使用して、本品の製造及び品質管理工程検討のための臨床研究を既に実施した。試料の梱包、及び先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院間の搬送に関する連絡方法等の手順についても整備を行った。口腔粘膜組織については、冷蔵状態でおよそ60時間まで安定であることを確認済みである。最終製品の細胞生存率・細胞増殖能・シートの形態に関しては、冷蔵状態でおよそ72時間まで安定であることを確認済みである。先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間の搬送時間は数時間程度であり、現在予定している輸送方法で、冷蔵状態（1－10℃）を24時間以上維持できることは確認済みである。以上のことから、輸送における安全性は確保されているものと判断する。（詳細は、**別紙3「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」を**参照） 以上より、先端医療センターCPCにおいて培養自家口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理を実施し、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院の両医療機関において移植手術を実施する本臨床研究の計画は実施可能であると判断する。
臨床研究の実施計画	**別紙8「試験実施計画書」**に記載のとおり
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	研究担当医師は、患者本人に説明・同意文書を用いて口頭で本臨床試験の詳細について十分な説明を行い、同意を得る。同意文書には、説明を行った医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。参加に同意できない場合には無理に本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただく。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。ただし患者本人が理解、判断困難の場合は家族に、また15歳以上20歳未満の場合は代諾者にも同様の説明を行い、同意を得ることとする。また、同意を得る前に患者または代諾者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、研究者又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が理解し満足するように回答する。 被験者の同意に関係しうる新たな情報が得られた場合、また説明・同意文書等の変更がある場合には、速やかに当該情報に基づき関係書類を改定し、各医療機関の倫理委員会等の承認を得て変更するとともに、研究への継続参加について改めて患者の同意を文書により得る。被験者が同意の撤回を申し出た場合は、同意撤回書に医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。 また、採取・移植の際はその都度説明を行い、同意を得る。
説明事項	**別紙7「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」に記載**のとおり
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	・15歳以上20歳未満の患者：スチーブンス・ジョンソン症候群の発症年齢にあたり、早期治療することが有益であると考えられるため。

		・高齢のため医師の説明を十分に理解することが困難な患者：本治療の対象となる眼類天疱瘡は60歳以降の高齢者に発症するが、高齢での中途失明はリハビリテーションが極めて困難であり高度の介護を要するほか、認知症の進行、うつ病の発症を助長するため。
	代諾者の選定方針	**別紙7「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」の「3．1＜この試験の対象となる方＞」に記載**のとおり
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		1) 総括責任者および研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、総括責任者および研究機関の長に対して速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は総括責任者または研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止またはその他の暫定的な措置を講ずることができる。 総括責任者は、重大な事態が発生した場合には、研究機関の長およびすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告する。また、総括責任者は、研究機関長の指示を受ける前に、必要に応じ当該臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。 2) 研究機関の長の責務 a) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。 b) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果および研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に速やかに報告する。 c) 倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け（又は必要に応じ）、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。研究責任者が総括責任者と異なる場合、研究責任者は速やかに総括責任者に指示の内容を伝達する。 d) 報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他の全ての研究機関の長に対して、重大な事態および講じられた措置等について周知する。なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で報告等の責務を行う。 e) 研究機関の長は、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。 （詳細は、**別紙8「試験実施計画書」の「11．有害事象・重大な事態の評価・報告」**および**付録28．4「重大な事態の報告・対応マニュアル」**を参照）
臨床研究終了後の追跡調査の方法		研究終了後も定期的外来診療により、安全性および有効性について確認をおこない、カルテに記載する。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。なお、臨床試験終了後の定期的外来で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有　　(無)
	補償が有る場合、その内容	本臨床試験に起因して有害事象が発生し、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、実施医療機関は適切な治療その他必要な措置を講ずる。提供される治療等に要した医療費は、実施両機関の研究費で負担する。ただし金銭的な補償は行わない。 また、1）本臨床試験との関連性を否定された場合、2)被験者の故意もしくは過失により生じた場合、3)効能不発揮の場合については、上記の健康被害とは見做さない。なお、臨床試験に対応する保険については、賠償責任部分に加入する予定である。 （詳細は**別紙16「臨床試験保険三井住友海上火災保険㈱見積書」**を参照）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者識別コードを使用する。 被験者識別コードは、個人情報を含まず一意となる任意のコードを付ける。例えば、被験者の生年月日、イニシャル、カルテ番号、電話番号などは使用しない。
		（詳細は**別紙8「試験実施計画書」の28．3付録「匿名化番号対照表」**を参照）
	その他	本臨床試験にかかわるものは、被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。
その他必要な事項		①当該研究に係る研究資金の調達方法
		この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用（細胞採取、手術費用等）は、各実施機関の研究費より負担する。 ただし、高度医療評価制度に採択・承認された場合には、プロトコル治療に関わる費用は、承認された内容に従って保険療養と評価療養の併用により実施されるものとする。
		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
		角膜再生を目的とした上皮シート移植治療法にはいくつか報告されているが、それぞれ特徴があり、一長一短がある。また、口腔粘膜を用いた上皮シート移植治療法についても同様であり、確立した治療法はまだない。（詳細は**別紙4「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」**を参照） 本治療法は、羊膜基質を上皮シートの製造に用いることに特徴がある。羊膜は、移植後に拒絶反応が起こりにくいという特徴を持ち、上皮細胞増殖の足場として適していることが知られている。また、眼表面を安定化する効果が認められることから、眼表面疾患に対する治療効果が注目されている。 本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており（72症例以上）、有効性および安全性がある程度確立しているものである。今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を治験GMPにほぼ準拠したレベルで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うことにより、将来的な普及を目指した研究スキームを計画した。 以上より、羊膜の使用、治験GMPレベルでの製造・品質管理工程の実施、搬送のスキームという特徴において本研究の新規性が認められる。
		③総括責任者（複数機関における臨床試験実施のため）
		木下　茂 京都府立医科大学　眼科学教室　教授 （京都府立医科大学　研究責任者）

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○参照」と記載すること。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- ☑ 別紙1 ： 研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等
- ☑ 別紙2 ： 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☑ 別紙3 ： 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4 ： 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5 ： 培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績
- ☑ 別紙6 ： 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7 ： 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8 ： 試験実施計画書（重大な事態対応マニュアルを含む）
- ☑ 別紙9 ： 研究の流れを示した図やイラストなど
- ☑ 別紙10 ： 製品標準書・基準書・指図書・手順書
- ☑ 別紙11 ： 製造に係る原材料等の品質保証関係書類
- ☑ 別紙12 ： CPC設備バリデーション文書一覧
- ☑ 別紙13 ： 倫理委員会関係書類（規定・名簿）
- ☑ 別紙14 ： 倫理委員会関係書類（決定通知書・議事録・専門医略歴）
- ☑ 別紙15 ： 様式13　共同研究機関の指針への適合について
- ☑ 別紙16 ： 臨床試験保険　三井住友海上火災保険㈱見積書
  （多機関臨床試験として、京都府立医科大学分もまとめて先端医療振興財団が契約）

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

1. 本臨床試験の目的

本臨床試験では、試験参加基準を満たす被験者に対して、自身の口腔粘膜組織から分離して取り出した上皮細胞を、羊膜上で培養することにより、培養自家口腔粘膜上皮シートを作製する。作製した上皮シートを角膜表面が傷ついた眼に移植することにより、視力の改善、上皮欠損の修復、眼表面の癒着の解除ができるかどうかについて、及び移植治療の安全性について調べる。

2. 角膜疾患について

眼の表面にある角膜には、角膜上皮という細胞層が存在し、良好な視力を得るためには、角膜表面が透明な角膜上皮で覆われていることが必要である。しかし、外傷や疾患によって角膜上皮輪部（周辺部）にある幹細胞が損傷を受けると、角膜表面が濁ったり覆われたりして視力が著しく障害されることがあり、このような疾患を“角膜上皮幹細胞疲弊症”と呼ぶ。

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とする。スチーブンス・ジョンソン症候群は、突然の高熱で発症して全身の皮膚と粘膜に発疹やびらんを生じる病気であり、ほとんどが薬剤の投与を契機に発症することから重症薬疹のひとつとされる。多くの場合に眼の合併症を伴い、高度の角膜混濁による両眼性の視力障害が生涯続く後遺症となる。眼類天疱瘡は、自己免疫疾患のひとつで、60 歳以上の高齢者に発症する。ドライアイ、逆まつ毛といった症状で発症し、次第に眼表面の癒着が進行して、最終的には高度の角膜混濁を生じて失明に至る。熱・化学腐食は、熱あるいは酸・アルカリなどの薬品に曝されることで眼表面が傷害を受けて生ずる疾患である。仕事中の事故で起きることが多く、眼表面が広範囲にただれることにより強い充血を伴って眼が見えなくなる。ひどい場合は角膜の強い混濁が残り、眼表面の癒着を伴って失明に至る。

3. これまでの治療法

一般的な全層（あるいは表層）角膜移植は角膜の中心部を移植する方法であり、角膜と結膜の境界（輪部）にある角膜上皮幹細胞を移植しないため、角膜上皮幹細胞疲弊症には効果がない。角膜上皮幹細胞疲弊症を治療するには上皮移植を行う必要があるが、上皮移植は全層移植に比べて新鮮なドナーを要することからドナー眼が圧倒的に不足し、また全層移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題がある。しかもスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食等の難治性角結膜疾患は、角膜上皮移植の予後が極めて不良であり、視力改善のために有効な治療法がなかった。また、研究段階の治療法もいくつか報告されているが、いずれも確立された治療法ではない。

4. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

口腔粘膜にある上皮細胞は、培養してシート状にすることで角膜上皮細胞に近い透明性と機能をもつ細胞になると考えられている。これまでに、木下らは世界に先駆けて培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、京都府立医科大学ではすでに 72 症例以上の治療実績があり、安全性および有効性についてある程度の実績が確認されている。こうした臨床研究の結果をもとにして、この培養自家口腔粘膜上皮シート移植の保険医療化を目標に据えて、移植を含めた医療技術体系の確立と、その有効性と安全性を検討することを目的として本臨床研究を行う。

(1) 本治療の概要

本臨床研究では、角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも有効な治療方法のない、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食である患者を対象とする。実施方法は、(1)口の中の細胞（口腔粘膜細胞）の採取、(2)培養自家口腔粘膜上皮シートの製造、(3)製造したシートの眼への移植、の大きく３つに分けることができる。

この臨床試験では、これら(1)及び(3)の行為、それらにかかわる検査、診療等を先端医療センター病院および京都府立医科大学附属病院で実施し、(2)については先端医療センターの細胞培養施設（CPC：Cell Processing Center）で実施する。京都府立医大で開発された上皮シート移植を、オープン利用型の臨床研究センターとしての先端医療センター病院においても実施することで、本治療の実用化と普及を促進するとともに、先端医療センターCPC において、治験 GMP にほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、次の高度医療・治験に繋げ、将来的な保険医療化を目指す。

(2) 被験者の適格基準

本臨床試験における被験者の主な適格基準は以下である。詳細については、「試験実施計画書」を参照のこと。

1) 選択規準

下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする

① 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること
（スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食）

② 自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない患者

③ 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者

④ 同意取得時の年齢が、年齢 15 歳以上 85 歳未満の患者であり、文書により同意を得た患者（未成年者の場合は、本人と代諾者から同意を得る）

2) 除外規準

下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない

① 角膜感染症（細菌・真菌・ウイルスなど）の症状がみられる患者
② 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者
③ 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること
（瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症）
④ 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者
⑤ B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、梅毒感染症、成人 T 細胞白血病のいずれかに感染していると診断された患者
⑥ 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者
⑦ 研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者

(3) 口の中の細胞（口腔粘膜細胞）の採取
1) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後、トレパン（打ち抜き器）を用いて少量（径 5～6 mm、深さ 3～4 mm を 2 箇所）の口腔粘膜組織を 2 か所採取する。傷口は炭酸ガスレーザーにより、また必要に応じて縫うことにより止血する。
2) 術後は、被験者の希望および医師の判断により抗生剤の内服投与や消炎鎮痛剤の投与を行う。採取箇所の炎症、ひきつり・痛み等神経症状等の確認、二次感染等の異常所見の確認を行う。縫合した場合は抜糸処置および経過観察を行う。

(4) 培養自家口腔粘膜上皮シートの製造
採取した口腔粘膜組織を先端医療センターCPC に搬送し、口腔粘膜細胞を分離して取り出した後、ヒト羊膜から調製した基質上で、フィーダー細胞（3T3NIH 細胞：マウス由来）やウシ胎児血清などを含む培地を与えて細胞を培養する。羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増殖し、およそ 2 週間後に「口腔粘膜上皮シート」ができる。製造した口腔粘膜上皮シートの品質保証をするために、下記の項目を出荷試験として確認する。
1）総細胞数：0.7×10^6 cells/細胞シート以上
2）細胞生存率：75%以上
3）無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験に適合すること
4）組織の状態
① 外観試験：実体顕微鏡観察（倍率 10 倍）を行い、細胞欠損、異物の混入および変色が認められないかどうかを確認する。
② 確認試験：組織染色を行い、羊膜があり、核のある上皮細胞層が重層化して、最表層に扁平細胞が観察されることを確認する。
③ 免疫抗体染色を行い、上皮細胞にケラチン 3 と 4 が、上皮細胞間に Occludin が存在することを確認する（それぞれ上皮細胞及び上皮細胞が接着していることを示すマーカー）。

(5) 製造したシートの眼への移植

移植手術は、原則として全身麻酔下で行う。まずグレーフエ刃を用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりに口腔粘膜上皮シートを 10-0 ナイロン糸にて 12－16 箇所の端々を縫合（移植）する。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上に装着する。この治療用コンタクトレンズは 2～4 週間毎に交換し、最低 3 カ月間は装着が必要である。

5. 臨床試験のスケジュール

はじめに、本臨床試験に参加する前に、医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて口頭で十分に詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得する。

そして，本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には本臨床試験に登録し、プロトコル治療を開始する。

移植から約 17 日前に口腔粘膜採取を実施し、移植後は、2，7，14 日，4，8，12，16，24 週に診察を実施する。

検査実施時期 ＼ 検査項目	移植前		移　植　後									
	登録前	口腔粘膜採取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査	○											

6. 薬剤投与レジメン

培養口腔粘膜上皮移植は自分の細胞を使った移植（自家移植）であることから、拒絶反応を制御する目的での免疫抑制剤の使用は必要ないが、重症の難治性角結膜疾患、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡においては移植手術により著しい炎症がひきおこされ、高度の炎症は上皮障害、眼表面の瘢痕化（癒着、結膜侵入など）を誘導することがある。そのため、手術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することが極めて重要である。

ステロイド単独では眼表面炎症を制御することが困難なことが多いため、免疫抑制剤（シクロスポリン)の全身投与を併用する。特に眼類天疱瘡は慢性、進行性、かつ難治性の

自己免疫疾患であるが、抗がん剤（シクロフォスファミド）によって症状の進行を抑制することができる。また、ほぼ全例が涙液の減少と蒸発によるドライアイを合併しているので、人工涙液の頻回点眼を行う。

以上をふまえて、局所点眼薬および点滴・内服による全身投与を行う。以下に治療における推奨レジメンを示す。

＜全身投与＞

1）移植当日および術後 2 日にメチルプレドニゾロン（ソル・メドロール®）125 mg の静脈内投与（注射）を行う。

2）翌日から 2 日まで、ベタメタゾン（リンデロン®）2 mg/日点滴を行い、その後に内服 1 mg/日を、2 週間を目安に投与する。その後は、プレドニゾロン 10 mg/日（プレドニン内服®）内服を 4 週まで継続する。炎症所見が強い場合にはプレドニゾロン内服を継続する。

感染予防のために抗菌薬の全身投与を、手術日を含めて 3 日間行う（予防投与であるため、薬疹による疾患であるスチーブンス・ジョンソン症候群においては、必須ではない）。

注）シクロスポリン（ネオーラル®）、シクロフォスファミド（エンドキサン®）の投与は必要に応じて重症例のみに実施する。

＜局所投与＞

1）移植終了時に、抗菌眼軟膏を点入する。

0.1%ベタメタゾン点眼（リンデロン®など；リンデロン A ではないことに注意）4 回／日を移植後 4 週間行う。ただし眼圧上昇時には適宜変更してよい。その後は炎症の状態、涙液ターンオーバー（新陳代謝）の程度によって適宜減量し、0.1%フルオロメトロン点眼 2－4 回／日に移行する。

2）感染予防のために、移植翌日より 24 週までガチフロキサシン（ガチフロ®）の点眼を行う。

3）涙液分泌減少症の患者では、涙液補充のために防腐剤を含まない人工涙液またはヒアルロン製剤を頻回点眼する。

4）状況によっては抗菌眼軟膏を使用する。

＊2 剤以上を点眼使用する際には、点眼間隔を 5 分以上あける。

7. 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤や治療は本臨床試験の評価に影響を及ぼす可能性があるため、試験期間中は使用や実施を禁止する。

1） スチーブンス・ジョンソン症候群において、発症の誘因となったと考えられる薬

2） 非ステロイド系抗炎症点眼薬

3） 悪性腫瘍治療目的の抗がん剤

4) 抗緑内障薬のうち上皮毒性の強い以下の点眼薬：マレイン酸チモロール（0.25 ないし 0.5%チモプトール®点眼液)、塩酸ベタキソロール（0.5%ベトプティック®)、イソプロピルウノストロン（レスキュラ®）

5) 防腐剤を含む人工涙液

6) 硝子体内投与等、移植眼に侵襲的に投与される薬剤全般

ただし、プロトコル治療期間に、新規の発がんが確認された場合には、この時点でプロトコル治療を中止し、後治療に移行する。

8. 併用制限薬

1) 上記以外の抗緑内障薬

2) バンコマイシン眼軟膏

9. 有効性及び安全性評価

(1) 有効性評価

1) 主要評価項目

① 移植前から移植後 24 週の遠見（5 m）視力の変化

② 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和）の変化

③ 移植前から移植後 24 週の結膜嚢癒着スコア(上下の和)の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかを目的としており、それぞれの目的に対応して視力の変化、上皮異常総合スコアの変化、結膜嚢癒着のスコアを主な評価項目とする。

2) 副次評価項目

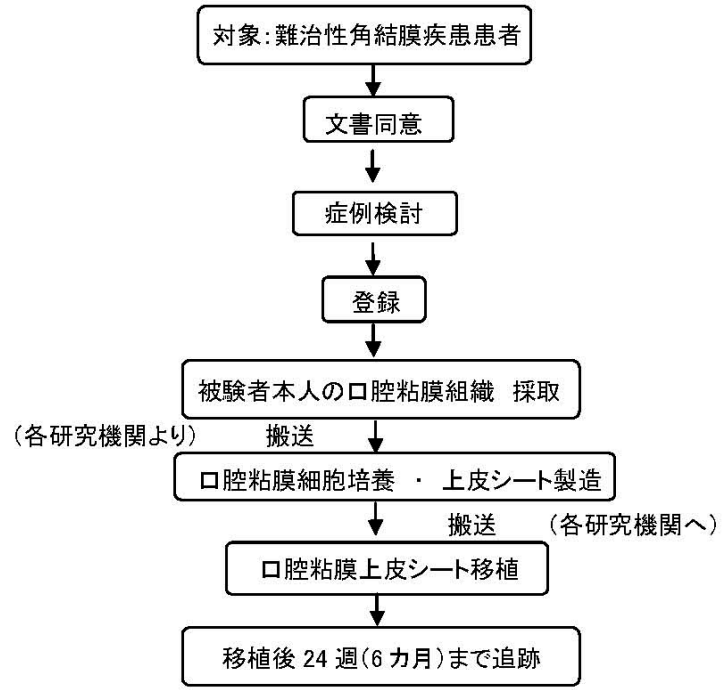
他覚所見：結膜所見、角膜所見、涙液所見により評価する。

（癒着や細胞の欠損、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁、涙液検査など）

(2) 安全性評価

臨床試験期間内に発現した有害事象の発現頻度と重症度を評価する。

研究の流れを示した図やイラストなど
＜シェーマ＞



対象疾患　角膜上皮幹細胞疲弊症
（スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食）

症例数　30 例　視力回復目標群　18 例（各疾患群 6 例）
上皮修復目標群　6 例（疾患を問わず 6 例）
癒着解除目標群　6 例（疾患を問わず 6 例）

治療及び観察期間　移植終了後　24 週（6 ヶ月）

主要エンドポイント

①有効性

1）移植前から移植後 24 週の遠見（5m）視力の変化
2）移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（眼科所見 A におけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和）の変化
3）移植前から移植後 24 週の眼科所見 A における結膜嚢癒着スコア（上下の和）の変化

②安全性

移植後から移植後 24 週までのあらゆる有害事象の発現頻度と重症度

別紙9

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 9 月 15 日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	〒259-1143 神奈川県伊勢原市下糟屋１４３
	名称	東海大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学　医学部 医学部長　今井　裕　印

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
急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第 I/II 相試験	東海大学医学部 基盤診療学系　再生医療科学 教授　浅原　孝之

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第 I/II 相試験
申請年月日	平成２３年９月１５日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東海大学医学部附属病院 浅原　孝之
対象疾患	急性前壁心筋梗塞
ヒト幹細胞の種類	ヒト末梢血 CD34 陽性細胞
実施期間、対象症例数	登録期間は 2013 年 12 月 31 日まで、20 症例
治療研究の概要	１２ヶ月間の観察期間で治療の安全性および有効性を評価することが目的。心筋梗塞発症 5～10 日目より顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を 4 日間皮下注射し、その後、アフェレシスにて静脈から単核球を取り出し、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を分離する。取り出した細胞を冠動脈内に注入する。3 施設合同研究で、低用量群（2 または 4 例）をおこない安全性を確認した後、標準治療群と高容量群（9 または 8 例ずつ）に無作為割り付けを行う。
その他（外国での状況等）	本研究室では、ヌードラット急性心筋梗塞モデルにヒト CD34 陽性細胞移植を行い、有効性を認め、2003 年に発表している。急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球または末梢血単核球を注入した臨床研究では、少なくとも安全性に問題は指摘されていない。共同研究として慢性心筋梗塞患者への自家末梢血 CD34 陽性細胞移植をアメリカで 200 例程度行っている。
新規性について	用いる細胞に新規性あり。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験

研究機関

名称	東海大学 医学部
所在地	〒259-1143 神奈川県伊勢原市下糟屋143
電話番号	0463－93－1121　内線）2521
FAX番号	0463－95－0961

研究機関の長

役職	東海大学　医学部　医学部長
氏名	今井　裕　　印

研究責任者

所属	基盤診療学系　再生医療科学
役職	再生医療科学　教授
氏名	浅原　孝之　　印
連絡先　Tel/Fax	Tel: 0463-93-1121 ext)252 Fax:0463-95-0961
E-mail	asa777@is.icc.u-tokai.ac.jp /a10426@is.icc.u-tokai.ac.jp
最終学歴	東京医科大学卒
専攻科目	再生医療、幹細胞生物学、循環器内科
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	財団法人　倉敷中央病院
所在地	〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1番1号
電話番号	086-422-0210
FAX番号	086-421-3424

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	常務理事　院長
氏名	小笠原　敬三

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)

名称	神戸市立医療センター中央病院
所在地	〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島南町4-6
電話番号	078-302-4321
FAX番号	078-302-4321

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	病院長
氏名	北　徹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	目的：Primary stenting施行後も左室機能低下が遷延するST上昇型急性前壁心筋梗塞患者を対象に、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療の安全性・臨床効果を検討する。意義：急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。そこで注目されているのが分化能・増殖能に富んだ幹細胞・前駆細胞移植を用いた血管再生療法である。血管内皮前駆細胞は骨髄に豊富に存在するが、組織虚血状態では骨髄から末梢血へ動員された後に虚血部位へ辿り着き、血管再生に寄与する。急性心筋梗塞に対するヒト血管内皮前駆細胞の移植効果は、種々の動物実験で証明されている。 本研究の目的は、基礎研究成果を踏まえ、血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）移植による急性心筋梗塞に対する血管再生療法の安全性と臨床効果を明らかにすることである。

臨床研究の対象疾患

名称	（primary stenting 後も左室機能低下が遷延するST上昇型）急性前壁心筋梗塞
選定理由	急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。以上のような再疎通成功にもかかわらず予後不良と考えられる症例に対して、心機能改善をなし得る新たな治療法を開発することは、医学的急務である。その新たな治療法として、これまでの基礎・臨床試験成績から自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されるため。
被験者等の選定基準	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照。 選択基準 下記の選択規準を全て満たす急性心筋梗塞患者を対象とする。 1) 発症6時間以降24時間以内にprimary stentingを施行したST上昇型急性前壁心筋梗塞患者（ステントの種類はbare metal stentとするが、PCIに関するその他の方法については特に規定を設けない）。 2) 試験治療の開始（初回フィルグラスチム投与）見込み時期が、急性心筋梗塞発症後5～10日である患者。 3) 緊急冠動脈造影で梗塞責任病変（左前下行枝）以外の他枝にAHA分類50%以上の有意狭窄を認めない患者 4) 心筋梗塞発症後3～7日目におけるQGSによる左室駆出率が30%以上50%未満の患者 5) 年齢：20歳以上70歳未満の患者（同意取得時の年齢） 6) 文書により本人からインフォームド・コンセントの得られた患者 除外基準 下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。 1) 心筋梗塞の既往のある患者 2) 心筋梗塞後狭心症を有する患者 3) 冠動脈形成術が不成功に終わった患者 4) 非虚血性の弁膜症または心筋症を合併している患者 5) Primary stentingに成功48時間後においてもカテコラミン投与を必要とする患者 6) 慢性心房細動の患者 7) Primary stentingに成功24時間後においても持続性心室頻拍を認める患者 8) 悪性腫瘍を合併している、あるいは過去5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者 9) 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類BIIからBⅤ）を合併している患者 10) G-CSF製剤およびアフェレーシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 11) 血液疾患（白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群）を合併している患者 12) 胸部単純CTで間質性肺炎の合併を指摘された患者、あるいは間質性肺炎の既往のある患者 13) 腹部単純CTで脾腫が確認された患者 14) 重篤な肝障害（肝硬変患者、またはGPT > 100 IU/L）、腎障害（血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/ dl）を合併している患者 15) 便潜血・便ヒトヘモグロビン検査が陽性の患者 16) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者 17) その他、研究責任医師または分担医師が本研究の対象として不適当と判断した患者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	自家末梢血CD34陽性細胞
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	詳細については，別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。 冠動脈内注入
調製(加工)行程	有・(無)
非自己由来材料使用	有・(無)　動物種(　　)
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	使用する医薬品(G-CSF製剤等)は，薬事承認に基づく用法用量である。さらに，使用する医療機器(血液成分分離装置)も薬事承認済みであり、従来とは異なる疾患を対象にするが、同じ用途(末梢血幹細胞採取)で使用される。また，使用するCD34陽性細胞分離機器は、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作で使用され，コンタミネーションの可能性が極めて低い。 【参考】指針に定められている安全性の事項 第5 基本原則(p.4) 4.品質等の確認 ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。 採取段階における安全対策等(p.19) ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等(p.20) 1.品質管理システム 2.細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除 移植又は投与段階における安全対策等(p.22) 1.ヒト幹細胞に関する情報管理 2.被験者の試料及び記録等の保存 3.被験者に関する情報の把握
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	ヌードラット急性心筋梗塞モデルを用いた多くの基礎研究で、ヒトCD34陽性細胞移植による血管再生効果・左室リモデリング抑制効果・左室機能温存効果が証明されている(本研究室:Kawamoto, Circulation, 2003)。さらに、同モデルで骨髄由来単核球移植に比して、CD34陽性細胞移植では、出血性梗塞・炎症細胞浸潤が軽減され、心機能温存効果にも優れることが知られている(本研究室:Kawamoto, Circulation, 2006)。以上の前臨床研究成果から、CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されている。 また本研究グループでは、急性心筋梗塞の投与方法などの前臨床検討に関して、ラットモデルでの血管内投与で効果を確認し、発表している(本研究室:Ii, Circulation. 2008;118:S_420.)。 近年の、血管再生治療に関する各種臨床試験報告も、本研究の安全性を示唆している。すなわち、急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球またはアフェレーシスで採取した末梢血単核球を注入した臨床試験では、その有効性の有無に関して見解が分かれているが、治療の安全性に特記する問題は指摘されていない。急性心筋梗塞患者に対するG-CSF製剤投与(プラセボ対照試験)では、有効性(左室機能改善効果)が否定的であったが、同薬物の安全性が報告されている。当研究グループでは、慢性重症下肢虚血患者17例(高度動脈硬化患者を含む)に対して自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生治療を行い、高い安全性と有効性を報告した(Kawamoto, Stem Cells, 2010)。また、共同研究として、慢性心筋梗塞患者への自家末梢血CD34陽性細胞移植をアメリカで展開しており、初期臨床報告(Losordo, Circulation, 2007)を含め200例近くの臨床試験が進んでいる。 本試験で計画しているG-CSFおよびアフェレシスの使用にあたっては、骨髄細胞採取で必須の全身麻酔と骨髄穿刺を要さず、より非侵襲的に細胞を採取できる。また、血管内皮前駆細胞移植では、患者自身の細胞を移植するため、心臓移植で問題となる拒絶反応、倫理的問題、ドナー確保を考慮する必要がない。造血幹細胞移植ドナーにおけるG-CSF製剤の投与およびアフェレーシスに伴う重篤な有害事象の報告はあるがその頻度は低く、入院のうえ臨床症状や血液学的検査所見を慎重に観察することで未然に防止し得ると考えられる。 以上の理由から、本臨床試験は実施可能であると判断した。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施計画	対象：primary stenting に成功後も左室機能低下が遷延するST上昇型急性前壁心筋梗塞患者 試験治療：心筋梗塞発症5~10日目よりG-CSF(5 μg/kg/d × 4d)を投与。 G-CSF最終日にアフェレーシスを行い、翌日磁気分離およびCD34陽性細胞冠動脈内注入。 主要評価項目： 安全性：試験治療開始後から細胞移植後30日までの試験治療との関連が否定できない重篤な有害事象の発症の有無 副次評価項目： 安全性：主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無 有効性： 1)試験治療開始前、開始後4週、24週、1年におけるQuantitative gated SPECT (QGS)による左室駆出率 2)試験治療開始前、24週後における左室造影・冠動脈造影・心エコー図検査による左室機能諸指標 研究期間：同意取得日から細胞移植後1年まで 目標症例数：20例 低用量群（2または4例）：5×104個/kgのCD34陽性細胞を移植 高用量群（9または8例）：2×105個/kgのCD34陽性細胞を移植 標準治療群（9または8例） 本試験は急性心筋梗塞患者に対するCD34陽性細胞の冠動脈内注入治療に関する初めての系統的臨床試験であり、治療効果を予測しうる過去の臨床データが存在しない。また、単核球治療の有効性についても一定の見解が得られていない現状を考慮すると、本試験は治療の安全性を主要評価項目として探索的に実施するのが妥当であると考えられる。このような目的の第I/II相試験として、標準治療群9または8例、低用量群2または4例、高用量群9または8例、合計20例の設定は妥当と考えられる。 割付方法と割付調節因子： 低用量2例でスタートし、試験治療開始後から細胞移植後4週までの試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が発生しなければ、高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が1例発生した場合、低用量をさらに2例追加し、細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発生が無ければ高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が2例発生した場合は、一旦登録を中止し、独立データモニタリング委員会に意見を聞く。意見を基に研究責任者が試験続行の可否を決定する。低用量コホート2例で試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が発生せず高用量コホートへ移行した場合は、標準治療群と高用量群 各9例を登録センターで無作為割り付けを行う。低用量コホート2例で試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が1例発生し、低用量をさらに2例追加し細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発生が無く高用量コホートへ移行した場合は、標準治療群と高用量群各8例を登録センターで無作為割り付けを行う。 1)性別 2)年齢（60歳未満、60歳以上） 3)QGSにおけるEF（40%未満、40%以上） 登録期間：承認後 ～ 2013年12月31日 研究実施予定期間：承認後～ 2015年12月

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続	1)被験者の選定 研究責任医師及び分担医師は、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を考慮し、被験者を本臨床試験の対象とすることの適否を慎重に検討する。 2)同意取得 研究責任医師及び分担医師は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対して、本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。 3)適格性判定 研究責任医師及び分担医師は、「選択規準」及び「除外規準」に基づく検査を実施し、症例検討会にて当該被験者の適格性を判定する。 4)登録 研究責任医師及び分担医師は、「症例登録票」に必要な情報を記入し、データセンターへFAXする。適格と判定された場合、プロトコル治療を開始する。 試験の開始に先立って、各参加施設における研究責任医師あるいは研究分担医師が被験者本人に説明文書を手渡して試験の内容を客観的な立場から説明する。患者への説明は、患者のプライバシーを十分保持した上で、各患者当たり1時間以上かけて詳細に研究内容・患者の利益・危険・権利等について説明する。同意文書には、説明を行った医師と被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。補足的な説明を行った他の医師、研究協力者も同意文書へ記名捺印または署名し、日付を記入する。被験者には同意説明文書の写しおよび説明文書を手渡し、切り取った同意文書は実施医療機関で保存する。
説明事項	同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。 1. 研究のデザインおよび根拠(治療の目的) 2. 治療に使用するお薬、細胞について 3. 予想される利益と可能性のある不利益について 4. 治療の方法 予想される効果と副作用 5. 検査について 6. 他の治療法の有無および内容 7. 同意しない場合であっても不利益を受けないこと 8. 同意した場合でも随時これを撤回できること 9. 重大な副作用が生じた時 10. 費用負担について 11. 個人情報の管理 12. 病院における連絡先

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	(1) 研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態に該当する事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告しなければならない。 また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。 (2) 医療機関の長の責務 1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。 2) 原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し中止その他の必要な措置を講じるよう指示を与えた上で、厚生労働大臣に、倫理委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置を報告すること。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。 3) 他の医療機関と共同で本臨床試験を実施している場合、研究責任者に対し、2)に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該他の実施医療機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知すること。 4) 2)の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。 医療機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後から2年間、定期的に診察を行い，プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。

臨床研究に伴う補償

補償の有無	(有)　　無
補償が有る場合、その内容	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合，その治療費を負担する。 なお，金銭での補償は行わない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法

連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し，個人の特定を不能とする。
その他	症例報告書および狭心症・心不全症状調査票の作成・取り扱い、ビデオ・写真等の医療記録、医学雑誌への発表等においては被験者の秘密を保全する。なお、ビデオ・写真等の撮影は、被験者の同意を書面で得たうえで行う。被験者の秘密保持の立場から、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は医療機関において、また、症例報告書およびそれに準ずる書類はデータセンターにおいて、それぞれ保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。また、これらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する。
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
	本臨床試験は，NPO法人血管医学研究推進機構からの研究資金等を充てるものとする。 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
	これまでに，国内外で骨髄単核球移植の臨床試験が多数行われているが，必ずしも十分な治療効果が得られている状況とは言えない。 これまでの非臨床試験の結果から、純化したCD34陽性細胞移植移植は、単核球移植に比して高い治療効果が期待されるので本試験を計画した。なお、海外では急性心筋梗塞患者に対するCD34陽性細胞またはAC133陽性細胞移植の臨床試験が少数行われており、その効力・安全性が確認されているが、本邦では初の試みとなる。
	③本研究の実施機関および体制
	本臨床試験は下記の3施設による共同研究である。 総括研究責任者　浅原孝之（東海大学医学部） 実施医療機関および研究責任者 倉敷中央病院　光藤 和明 神戸市立医療センター中央市民病院　古川 裕 東海大学医学部　浅原 孝之 試験協力施設 先端医療センター 神戸市立医療センター中央市民病院で本研究に参加した患者のCD34陽性細胞分離及び、心臓MRI検査を行う。

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○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）

- ☑ 別紙1：研究者の略歴及び研究業績
- ☑ 別紙2：研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☑ 別紙3：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4：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5：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6：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7：その他（資料内容：試験実施計画書）
- ☑ 別紙8：その他（資料内容：自家末梢血単核球の採取と移植の標準作業手順書）

別紙6: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

1. この臨床試験の目的について

この臨床研究の目的は、血液から採りだした血管の幹細胞（CD34 陽性細胞）を、急性心筋梗塞の際に閉塞した心臓の血管に注射することにより、新しい血管をつくりだす（血管再生）ことができるかどうか、また新しくできた血管により、心臓の機能が改善するかどうかを検討することです。

2. これまでの治療法

急性心筋梗塞に対するこれまでの治療法には、次のようなものがあります。

③ 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬、βブロッカー
④ 血管形成術：バルーンによる拡張術やステント留置術
⑤ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術
⑥ 心臓移植、補助的人工心臓の装着など

3. 自家末梢血 CD34 陽性細胞（血管の幹細胞）移植による血管再生治療法

CD34 陽性細胞という細胞は，骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で，血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する能力があります。これまでの研究で，血管の閉塞したマウスやラットの心臓（急性心筋梗塞の状態）に対して、ヒトの CD34 陽性細胞を血管内または筋肉内へ注射（細胞移植）することによって，新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます），血流が改善することが示されています。また，大動物（ブタ）における実験でも、血管の幹細胞移植により、心臓の血流が改善し、その機能の改善が示されています。

以上の研究成果により，ヒト CD34 陽性細胞を用いた心臓血管再生治療法は，急性心筋梗塞に対する新しい有効な治療法になると期待されています。

4. 治療方法

(1) 血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は，通常は骨髄中に多数あり，血液中にはごく少数しか存在していません。そこで，治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために，骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を 1 日に体重 1 kg 当たり 5 μg の用量で，４日間皮下注射いたします。

さらに，効率よく細胞を採り出すため，注射開始 5 日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレーシスといいます）。以上の細胞の採り出し方は，既に一般的な治療法として確立されています。

また，アフェレーシスで採り出した血液細胞には、移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく，他の種類の細胞も含まれるため，磁気細胞分離装置の使用により，CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について，本邦では医療機器として未承認ですが，海外では多くの国（アメリカ合衆国，ヨーロッパ・アジア諸国など）で承認され、実際に使用されています。

(2) 心臓の血管に細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された幹細胞を心臓の血管内に注入します。この処置は心臓カテーテル室でおこないます。足の付け根の動脈からカテーテルという管を心臓の血管の中までとおします。そして心臓の血管内に 4 回に分けて注射します。ただし、予定された細胞数を採取できなかった場

合は、１箇所あたりの細胞数を減らして注射します。注射中は一時的に血管内の血流を遮断しますので、その間に胸の痛みを感じることがありますが、血流を再開すれば痛みはなくなります。これまでに国内外で使用された経験の中で、心臓の血管内への細胞注入に関連して発生した有害事象（副作用）の報告はありません。

5. 臨床試験のスケジュール

はじめに，本臨床試験に参加する前に，医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し，本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして，本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い，適格と判断された場合には登録を行い，プロトコル治療を開始します。

この臨床研究へのあなたの参加期間は、同意をいただいた日から細胞を投与後（細胞移植日の検査後）１年までとなります。副作用の発現の有無を注意深く観察するため、細胞を投与後（細胞移植日の検査後）も入院を約2～4週間入院していただきます。また、G-CSF製剤投与中の毎日、細胞投与日および翌日、３～５日目、6～9日目、治療後４週目、２４週目、１年目に血液検査、心電図、心エコー検査などを行います。この臨床研究におけるその他の診察、検査等のスケジュールは次のとおりです（表参照）。なお、第2段階で標準治療を実施することになった場合、登録前検査および細胞移植日と同じ検査項目を行い、以降は細胞移植と同時期に同じ検査を行います。

表．標準的な細胞移植の治療スケジュール

時　期	**細胞移植前観察期**（約1週間）	**細胞移植期**					**治療後観察期**（細胞移植翌日、3～5日目、6～9日目、4週目、24週目、1年目）
		1日目	2日目	3日目	4日目	移植日	
G-CSFの投与		●	●	●	●		
アフェレーシス					●		
細胞移植						●	
入院	●	●	●	●	●	●	●（移植後2～4週間）
検査	●	●	●	●	●	●	●

6. 併用療法・支持療法について

(1) 治療期開始前、治療期および治療後観察期に禁止される薬剤はありません。心筋梗塞に対する薬剤（硝酸薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬、スタチン製剤、抗血小板剤、血管拡張剤、血液凝固阻止剤など）は、薬剤による副作用が出現しない限り、標準的な急性心筋梗塞の治療に基づいて投与します。

(2) 心筋梗塞に対する運動療法は、一般的な心筋梗塞後リハビリテーション計画に準じて、治療前観察期から治療期、治療後観察期を通じて継続します。

７．安全性および有効性の評価

本臨床試験における細胞治療の安全性・有効性について、下記の項目で評価します。

(1) 主要評価項目

試験治療開始後から細胞移植後 30 日までの細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発症の有無

(2) 副次評価項目

安全性：主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無

有効性：1) 試験治療開始前、開始後 4 週、24 週、1 年における Quantitative gated SPECT (QGS)による左室駆出率

2) 試験治療開始前、24 週後における心臓 MRI（または左室造影＋心エコー図)・冠動脈造影による左室機能諸指標

関連して発生した有害事象（副作用）の報告はありません。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に以下の項目を検討するため、余った細胞を凍結保存させていただきます。

1） 移植された細胞の安全性の確認

2） 本細胞治療を今後さらに改善するための基礎研究（今回のあなたへの治療とは関係のない別の研究です。）

また、上記１）２）の検討が終了すれば、保存された細胞を廃棄いたします。また2）において別の研究を行う場合、研究目的が適切であるか倫理委員会で審議され承認された場合のみ使用します。細胞の保存に同意するかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を廃棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

細胞を心臓の血管内に注入する際は、心臓カテーテル室で血管形成術用カテーテルを用いて注射いたしますので外科手術や全身麻酔を受ける必要はありません。

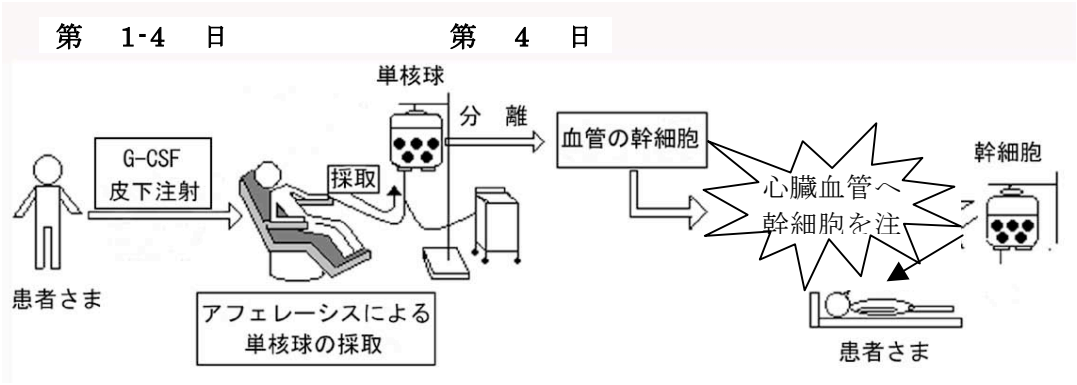


図 1．本臨床研究における細胞の採取方法と移植方法

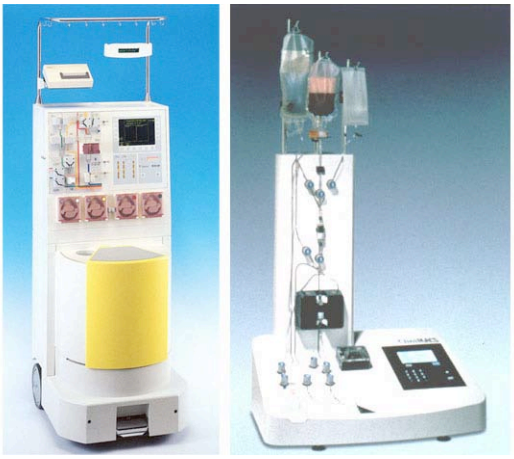


図 2．単核球を採取するために使用する血液成分分離装置（左）と血管の幹細胞を分離するための磁気細胞分離装置（右）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成　23年　9月　16日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1番1号
	名称	財団法人　倉敷中央病院
	研究機関の長 役職名・氏名	常務理事　院長　小笠原　敬三

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
急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験	循環器内科 副院長　心臓病センター長 光藤　和明

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第 I/II 相試験
申請年月日	平成２３年９月１６日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：倉敷中央病院 光藤 和明
対象疾患	急性前壁心筋梗塞
ヒト幹細胞の種類	ヒト末梢血 CD34 陽性細胞
実施期間、対象症例数	登録期間は 2013 年 12 月 31 日まで、20 症例
治療研究の概要	１２ヶ月間の観察期間で治療の安全性および有効性を評価することが目的。心筋梗塞発症 5～10 日目より顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を 4 日間皮下注射し、その後、アフェレシスにて静脈から単核球を取り出し、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を分離する。取り出した細胞を冠動脈内に注入する。3 施設合同研究で、低用量群（2 または 4 例）をおこない安全性を確認した後、標準治療群と高容量群（9 または 8 例ずつ）に無作為割り付けを行う。
その他（外国での状況等）	本研究室では、ヌードラット急性心筋梗塞モデルにヒト CD34 陽性細胞移植を行い、有効性を認め、2003 年に発表している。急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球または末梢血単核球を注入した臨床研究では、少なくとも安全性に問題は指摘されていない。共同研究として慢性心筋梗塞患者への自家末梢血 CD34 陽性細胞移植をアメリカで 200 例程度行っている。
新規性について	用いる細胞に新規性あり。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験
研究機関		
	名称	財団法人　倉敷中央病院
	所在地	〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1番1号
	電話番号	086-422-0210
	FAX番号	086-421-3424
研究機関の長		
	役職	常務理事　院長
	氏名	小笠原　敬三　　印
研究責任者		
	所属	循環器内科
	役職	副院長　心臓病センター長
	氏名	光藤　和明　　印
	連絡先　Tel/Fax	Tel: 086-422-0210　／　Fax:086-421-3424
	E-mail	km2131@kchnet.or.jp
	最終学歴	京都大学医学部卒業
	専攻科目	循環器内科学
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	東海大学医学部附属病院
	所在地	〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台
	電話番号	0463-93-1121
	FAX番号	0463-95-0961
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	病院長

氏名	猪口　貞樹
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）	
名称	神戸市立医療センター中央病院
所在地	〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島南町4-6
電話番号	078-302-4321
FAX番号	078-302-4321
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	病院長
氏名	北　徹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	目的：Primary stenting施行後も左室機能低下が遷延するST上昇型急性前壁心筋梗塞患者を対象に、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療の安全性・臨床効果を検討する。意義：急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。そこで注目されているのが分化能・増殖能に富んだ幹細胞・前駆細胞移植を用いた血管再生療法である。血管内皮前駆細胞は骨髄に豊富に存在するが、組織虚血状態では骨髄から末梢血へ動員された後に虚血部位へ辿り着き、血管再生に寄与する。急性心筋梗塞に対するヒト血管内皮前駆細胞の移植効果は、種々の動物実験で証明されている。 本研究の目的は、基礎研究成果を踏まえ、血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）移植による急性心筋梗塞に対する血管再生療法の安全性と臨床効果を明らかにすることである。
臨床研究の対象疾患	
名称	（primary stenting 後も左室機能低下が遷延するST上昇型）急性前壁心筋梗塞
選定理由	急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後6時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。以上のような再疎通成功にもかかわらず予後不良と考えられる症例に対して、心機能改善をなし得る新たな治療法を開発することは、医学的急務である。その新たな治療法として、これまでの基礎・臨床試験成績から自家末梢血CD34陽性細胞移植の有用性が示唆されるため。
被験者等の選定基準	詳細については、別紙7「試験実施計画書」を参照。 選択基準 下記の選択規準を全て満たす急性心筋梗塞患者を対象とする。 1) 発症6時間以降24時間以内にprimary stentingを施行したST上昇型急性前壁心筋梗塞患者（ステントの種類はbare metal stentとするが、PCIに関するその他の方法については特に規定を設けない）。 2) 試験治療の開始（初回フィルグラスチム投与）見込み時期が、急性心筋梗塞発症後5～10日である患者。 3) 緊急冠動脈造影で梗塞責任病変（左前下行枝）以外の他枝にAHA分類50%以上の有意狭窄を認めない患者 4) 心筋梗塞発症後3～7日目におけるQGSによる左室駆出率が30%以上50%未満の患者 5) 年齢：20歳以上70歳未満の患者（同意取得時の年齢） 6) 文書により本人からインフォームド・コンセントの得られた患者 除外基準 下記の除外規準に1つでも当てはまる患者は対象としない。 1) 心筋梗塞の既往のある患者 2) 心筋梗塞後狭心症を有する患者 3) 冠動脈形成術が不成功に終わった患者 4) 非虚血性の弁膜症または心筋症を合併している患者 5) Primary stentingに成功48時間後においてもカテコラミン投与を必要とする患者

	6) 慢性心房細動の患者 7) Primary stentingに成功24時間後においても持続性心室頻拍を認める患者 8) 悪性腫瘍を合併している、あるいは過去5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者 9) 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類BIIからBⅤ）を合併している患者 10) G-CSF製剤およびアフェレーシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 11) 血液疾患（白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群）を合併している患者 12) 胸部単純CTで間質性肺炎の合併を指摘された患者、あるいは間質性肺炎の既往のある患者 13) 腹部単純CTで脾腫が確認された患者 14) 重篤な肝障害（肝硬変患者、またはGPT > 100 IU/L）、腎障害（血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/ dl）を合併している患者 15) 便潜血・便ヒトヘモグロビン検査が陽性の患者 16) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者 17) その他、研究責任医師または分担医師が本研究の対象として不適当と判断した患者

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自家末梢血CD34陽性細胞
	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	詳細については，別紙7「試験実施計画書」を参照されたい。 冠動脈内注入
	調製（加工）行程	有・(無)
	非自己由来材料使用	有・(無)　動物種（　　）
	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		使用する医薬品（G-CSF製剤等）は，薬事承認に基づく用法用量である。さらに，使用する医療機器（血液成分分離装置）も薬事承認済みであり、従来とは異なる疾患を対象にするが、同じ用途（末梢血幹細胞採取）で使用される。また，使用するCD34陽性細胞分離機器は、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作で使用され，コンタミネーションの可能性が極めて低い。 【参考】指針に定められている安全性の事項 第５ 基本原則(p.4) 4.品質等の確認 ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。 採取段階における安全対策等(p.19) ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等(p.20) 1.品質管理システム 2.細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除 移植又は投与段階における安全対策等(p.22) 1.ヒト幹細胞に関する情報管理 2.被験者の試料及び記録等の保存 3.被験者に関する情報の把握
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		ヌードラット急性心筋梗塞モデルを用いた多くの基礎研究で、ヒトCD34陽性細胞移植による血管再生効果・左室リモデリング抑制効果・左室機能温存効果が証明されている。さらに、同モデルで骨髄由来単核球移植に比して、CD34陽性細胞移植では、出血性梗塞・炎症細胞浸潤が軽減され、心機能温存効果にも優れ

	ることが知られている。以上の前臨床研究成果から、CD34陽性細胞移植の有用性が示唆される。 また、最近の各種臨床試験報告も、本研究の安全性を示唆している。すなわち、急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球またはアフェレーシスで採取した末梢血単核球を注入した臨床試験では、その有効性の有無に関して見解が分かれているが、治療の安全性に特記する問題は指摘されていない。急性心筋梗塞患者に対するG-CSF製剤投与（プラセボ対照試験）では、有効性（左室機能改善効果）が否定的であったが、同薬物の安全性が報告されている。当研究グループでは、慢性重症下肢虚血患者17例（高度動脈硬化患者を含む）に対して自家末梢血CD34陽性細胞移植による血管再生治療を行い、高い安全性と有効性を報告した（Stem Cells. 2010 Feb;28(2):365-75）。 本試験で計画しているG-CSFおよびアフェレシスの使用にあたっては、骨髄細胞採取で必須の全身麻酔と骨髄穿刺を要さず、より非侵襲的に細胞を採取できる。また、血管内皮前駆細胞移植では、患者自身の細胞を移植するため、心臓移植で問題となる拒絶反応、倫理的問題、ドナー確保を考慮する必要がない。造血幹細胞移植ドナーにおけるG-CSF製剤の投与およびアフェレーシスに伴う重篤な有害事象の報告はあるがその頻度は低く、入院のうえ臨床症状や血液学的検査所見を慎重に観察することで未然に防止し得ると考えられる。 以上の理由から、本臨床試験は実施可能であると判断した。
臨床研究の実施計画	対象：primary stenting に成功後も左室機能低下が遷延するST上昇型急性前壁心筋梗塞患者 試験治療：心筋梗塞発症5-10日目よりG-CSF(5 μg/kg/d × 4d)を投与。 G-CSF最終日にアフェレーシスを行い、翌日磁気分離およびCD34陽性細胞冠動脈内注入。 主要評価項目： 安全性：試験治療開始後から細胞移植後30日までの試験治療との関連が否定できない重篤な有害事象の発症の有無 副次評価項目： 安全性：主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無 有効性： 1)試験治療開始前、開始後4週、24週、1年におけるQuantitative gated SPECT (QGS)による左室駆出率 2)試験治療開始前、24週後における左室造影・冠動脈造影・心エコー図検査による左室機能諸指標 研究期間：同意取得日から細胞移植後1年まで 目標症例数：20例 低用量群（2または4例）：5×104個/kgのCD34陽性細胞を移植 高用量群（9または8例）：2×105個/kgのCD34陽性細胞を移植 標準治療群（9または8例） 本試験は急性心筋梗塞患者に対するCD34陽性細胞の冠動脈内注入治療に関する初めての系統的臨床試験であり、治療効果を予測しうる過去の臨床データが存在しない。また、単核球治療の有効性についても一定の見解が得られていない現状を考慮すると、本試験は治療の安全性を主要評価項目として探索的に実施するのが妥当であると考えられる。このような目的の第I/II相試験として、標準治療群9または8例、低用量群2または4例、高用量群9または8例、合計20例の設定は妥当と考えられる。 割付方法と割付調節因子： 低用量2例でスタートし、試験治療開始後から細胞移植後4週までの試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が発生しなければ、高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が1例発生した場合、低用量をさらに2例追加し、細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発生が無ければ高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定でき

	ない重篤な有害事象が2例発生した場合は、一旦登録を中止し、独立データモニタリング委員会に意見を聞く。意見を基に研究責任者が試験続行の可否を決定する。低用量コホート2例で試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が発生せず高用量コホートへ移行した場合は、標準治療群と高用量群 各9例を登録センターで無作為割り付けを行う。低用量コホート2例で試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が1例発生し、低用量をさらに2例追加し細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発生が無く高用量コホートへ移行した場合は、標準治療群と高用量群各8例を登録センターで無作為割り付けを行う。 1)性別 2)年齢(60歳未満、60歳以上) 3)QGSにおけるEF(40%未満、40%以上) 登録期間:承認後 ～ 2013年12月31日 研究実施予定期間:承認後～ 2015年1月
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	1)被験者の選定 研究責任医師及び分担医師は、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を考慮し、被験者を本臨床試験の対象とすることの適否を慎重に検討する。 2)同意取得 研究責任医師及び分担医師は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対して、本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。 3)適格性判定 研究責任医師及び分担医師は、「選択規準」及び「除外規準」に基づく検査を実施し、症例検討会にて当該被験者の適格性を判定する。 4)登録 研究責任医師及び分担医師は、「症例登録票」に必要な情報を記入し、データセンターへFAXする。適格と判定された場合、プロトコル治療を開始する。 試験の開始に先立って、各参加施設における研究責任医師あるいは研究分担医師が被験者本人に説明文書を手渡して試験の内容を客観的な立場から説明する。患者への説明は、患者のプライバシーを十分保持した上で、各患者当たり1時間以上かけて詳細に研究内容・患者の利益・危険・権利等について説明する。同意文書には、説明を行った医師と被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。補足的な説明を行った他の医師、研究協力者も同意文書へ記名捺印または署名し、日付を記入する。被験者には同意説明文書の写しおよび説明文書を手渡し、切り取った同意文書は実施医療機関で保存する。

説明事項	同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。 1. 研究のデザインおよび根拠(治療の目的) 2. 治療に使用するお薬、細胞について 3. 予想される利益と可能性のある不利益について 4. 治療の方法 予想される効果と副作用 5. 検査について 6. 他の治療法の有無および内容 7. 同意しない場合であっても不利益を受けないこと 8. 同意した場合でも随時これを撤回できること 9. 重大な副作用が生じた時 10. 費用負担について 11. 個人情報の管理 12. 病院における連絡先
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	該当せず
代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	(1) 研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態に該当する事象又は情報について、医療機関の長に対して速やかに報告しなければならない。 また、医療機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止その他の暫定的な措置を講じることができる。 (2) 医療機関の長の責務 1) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。 2) 原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し中止その他の必要な措置を講じるよう指示を与えた上で、厚生労働大臣に、倫理委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置を報告すること。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、医療機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。 3) 他の医療機関と共同で本臨床試験を実施している場合、研究責任者に対し、2)に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該他の実施医療機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知すること。 4) 2)の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。 医療機関の長は、倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後から2年間、定期的に診察を行い，プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	(有)　　無
	補償が有る場合、その内容	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合，その治療費を負担する。 なお，金銭での補償は行わない。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し，個人の特定を不能とする。
	その他	症例報告書および狭心症・心不全症状調査票の作成・取り扱い、ビデオ・写真等の医療記録、医学雑誌への発表等においては被験者の秘密を保全する。なお、ビデオ・写真等の撮影は、被験者の同意を書面で得たうえで行う。 被験者の秘密保持の立場から、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は医療機関において、また、症例報告書およびそれに準ずる書類はデータセンターにおいて、それぞれ保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。また、これらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する。
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
		本臨床試験は，NPO法人血管医学研究推進機構からの研究資金等を充てるものとする。
		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
		これまでに，国内外で骨髄単核球移植の臨床試験が多数行われているが，必ずしも十分な治療効果が得られている状況とは言えない。 これまでの非臨床試験の結果から、純化したCD34陽性細胞移植移植は、単核球移植に比して高い治療効果が期待されるので本試験を計画した。なお、海外では急性心筋梗塞患者に対するCD34陽性細胞またはAC133陽性細胞移植の臨床試験が少数行われており、その効力・安全性が確認されているが、本邦では初の試みとなる。

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）

- ☑ 別紙１：研究者の略歴及び研究業績
- ☑ 別紙２：研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☑ 別紙３：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４：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５：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６：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７：その他（資料内容：試験実施計画書）
- ☑ 別紙８：その他（資料内容：自家末梢血単核球の採取と移植の標準作業手順書）
- ☑ 別紙９：その他（資料内容：「末梢血CD34陽性細胞移植」と「末梢血単核球移植」の異同）

別紙6: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

1. この臨床試験の目的について

この臨床研究の目的は、血液から採りだした血管の幹細胞（CD34 陽性細胞）を、急性心筋梗塞の際に閉塞した心臓の血管に注射することにより、新しい血管をつくりだす（血管再生）ことができるかどうか、また新しくできた血管により、心臓の機能が改善するかどうかを検討することです。

2. これまでの治療法

急性心筋梗塞に対するこれまでの治療法には、次のようなものがあります。

③ 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬、βブロッカー
④ 血管形成術：バルーンによる拡張術やステント留置術
⑤ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術
⑥ 心臓移植、補助的人工心臓の装着など

3. 自家末梢血 CD34 陽性細胞（血管の幹細胞）移植による血管再生治療法

CD34 陽性細胞という細胞は，骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で，血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する能力があります。これまでの研究で，血管の閉塞したマウスやラットの心臓（急性心筋梗塞の状態）に対して、ヒトの CD34 陽性細胞を血管内または筋肉内へ注射（細胞移植）することによって，新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます），血流が改善することが示されています。また，大動物（ブタ）における実験でも、血管の幹細胞移植により、心臓の血流が改善し、その機能の改善が示されています。

以上の研究成果により，ヒト CD34 陽性細胞を用いた心臓血管再生治療法は，急性心筋梗塞に対する新しい有効な治療法になると期待されています。

4. 治療方法

(1) 血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は，通常は骨髄中に多数あり，血液中にはごく少数しか存在していません。そこで，治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために，骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を 1 日に体重 1 kg 当たり 5 μg の用量で，４日間皮下注射いたします。

さらに，効率よく細胞を採り出すため，注射開始 5 日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレーシスといいます）。以上の細胞の採り出し方は，既に一般的な治療法として確立されています。

また，アフェレーシスで採り出した血液細胞には、移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく，他の種類の細胞も含まれるため，磁気細胞分離装置の使用により，CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について，本邦では医療機器として未承認ですが，海外では多くの国（アメリカ合衆国，ヨーロッパ・アジア諸国など）で承認され、実際に使用されています。

(2) 心臓の血管に細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された幹細胞を心臓の血管内に注入します。この処置は心臓カテーテル室でおこないます。足の付け根の動脈からカテーテルという管を心臓の血管の中までとおします。そして心臓の血管内に 4 回に分けて注射します。ただし、予定された細胞数を採取できなかった場

合は、１箇所あたりの細胞数を減らして注射します。注射中は一時的に血管内の血流を遮断しますので、その間に胸の痛みを感じることがありますが、血流を再開すれば痛みはなくなります。これまでに国内外で使用された経験の中で、心臓の血管内への細胞注入に関連して発生した有害事象（副作用）の報告はありません。

5. 臨床試験のスケジュール

はじめに，本臨床試験に参加する前に，医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し，本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして，本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い，適格と判断された場合には登録を行い，プロトコル治療を開始します。

この臨床研究へのあなたの参加期間は、同意をいただいた日から細胞を投与後（細胞移植日の検査後）１年までとなります。副作用の発現の有無を注意深く観察するため、細胞を投与後（細胞移植日の検査後）も入院を約2～4週間入院していただきます。また、G-CSF製剤投与中の毎日、細胞投与日および翌日、３～５日目、6～9日目、治療後４週目、２４週目、１年目に血液検査、心電図、心エコー検査などを行います。この臨床研究におけるその他の診察、検査等のスケジュールは次のとおりです（表参照）。なお、第2段階で標準治療を実施することになった場合、登録前検査および細胞移植日と同じ検査項目を行い、以降は細胞移植と同時期に同じ検査を行います。

表．標準的な細胞移植の治療スケジュール

時　期	**細胞移植前観察期**（約1週間）	**細胞移植期**					**治療後観察期**（細胞移植翌日、3～5日目、6～9日目、4週目、24週目、1年目）
		1日目	2日目	3日目	4日目	移植日	
G-CSFの投与		●	●	●	●		
アフェレーシス					●		
細胞移植						●	
入院	●	●	●	●	●	●	●（移植後2～4週間）
検査	●	●	●	●	●	●	●

6. 併用療法・支持療法について

(1) 治療期開始前、治療期および治療後観察期に禁止される薬剤はありません。心筋梗塞に対する薬剤（硝酸薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬、スタチン製剤、抗血小板剤、血管拡張剤、血液凝固阻止剤など）は、薬剤による副作用が出現しない限り、標準的な急性心筋梗塞の治療に基づいて投与します。

(2) 心筋梗塞に対する運動療法は、一般的な心筋梗塞後リハビリテーション計画に準じて、治療前観察期から治療期、治療後観察期を通じて継続します。

７．安全性および有効性の評価

本臨床試験における細胞治療の安全性・有効性について、下記の項目で評価します。

(1) 主要評価項目

試験治療開始後から細胞移植後 30 日までの細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発症の有無

(2) 副次評価項目

安全性：主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無

有効性：1) 試験治療開始前、開始後 4 週、24 週、1 年における Quantitative gated SPECT (QGS)による左室駆出率

2) 試験治療開始前、24 週後における心臓 MRI（または左室造影＋心エコー図)・冠動脈造影による左室機能諸指標

関連して発生した有害事象（副作用）の報告はありません。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に以下の項目を検討するため、余った細胞を凍結保存させていただきます。

1） 移植された細胞の安全性の確認

2） 本細胞治療を今後さらに改善するための基礎研究（今回のあなたへの治療とは関係のない別の研究です。）

また、上記１）２）の検討が終了すれば、保存された細胞を廃棄いたします。また2）において別の研究を行う場合、研究目的が適切であるか倫理委員会で審議され承認された場合のみ使用します。細胞の保存に同意するかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を廃棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

細胞を心臓の血管内に注入する際は、心臓カテーテル室で血管形成術用カテーテルを用いて注射いたしますので外科手術や全身麻酔を受ける必要はありません。

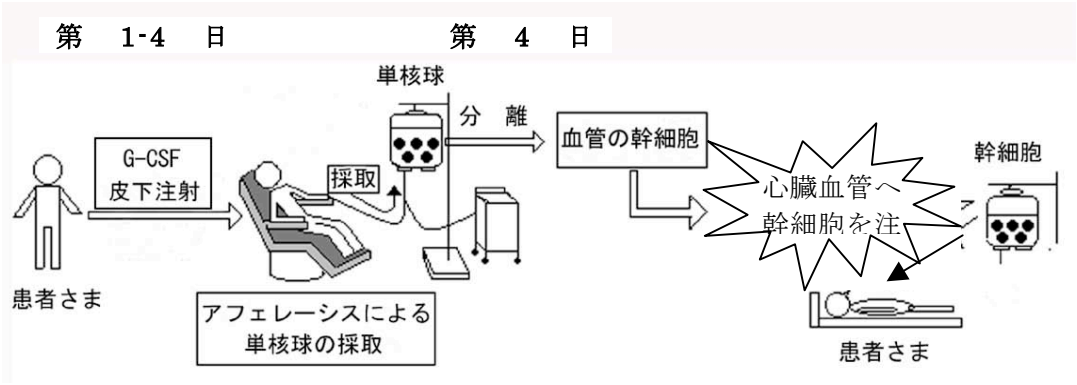


図 1．本臨床研究における細胞の採取方法と移植方法

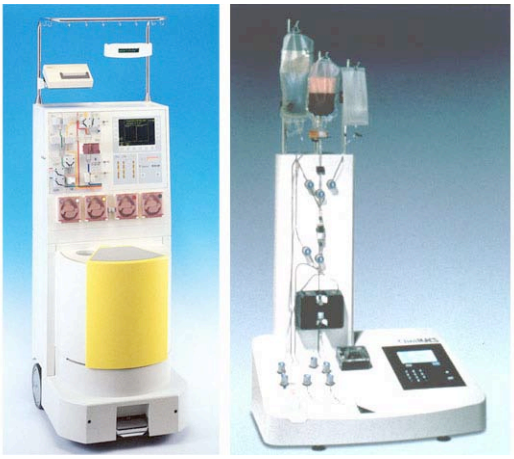


図 2．単核球を採取するために使用する血液成分分離装置（左）と血管の幹細胞を分離するための磁気細胞分離装置（右）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年9月20日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	神戸市中央区港島南町2-1-1
	名称	神戸市立医療センター中央市民病院
	研究機関の長 役職名・氏名	院長　　北　徹　神戸市立医療センター中央市民病院長之印(2)　北

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
急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第I/II相試験	神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科部長 古川　裕

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第 I/II 相試験
申請年月日	平成２３年９月２０日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：神戸市立医療センター中央市民病院 古川 裕
対象疾患	急性前壁心筋梗塞
ヒト幹細胞の種類	ヒト末梢血 CD34 陽性細胞
実施期間、対象症例数	登録期間は 2013 年 12 月 31 日まで、20 症例
治療研究の概要	１２ヶ月間の観察期間で治療の安全性および有効性を評価することが目的。心筋梗塞発症 5～10 日目より顆粒球コロニー刺激因子製剤(G-CSF)を 4 日間皮下注射し、その後、アフェレシスにて静脈から単核球を取り出し、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を分離する。取り出した細胞を冠動脈内に注入する。3 施設合同研究で、低用量群（2 または 4 例）をおこない安全性を確認した後、標準治療群と高容量群（9 または 8 例ずつ）に無作為割り付けを行う。
その他（外国での状況等）	本研究室では、ヌードラット急性心筋梗塞モデルにヒト CD34 陽性細胞移植を行い、有効性を認め、2003 年に発表している。急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球または末梢血単核球を注入した臨床研究では、少なくとも安全性に問題は指摘されていない。共同研究として慢性心筋梗塞患者への自家末梢血 CD34 陽性細胞移植をアメリカで 200 例程度行っている。
新規性について	用いる細胞に新規性あり。

別 紙

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の名称		急性心筋梗塞患者を対象とした、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療に関する第 I/II 相試験
研究機関		
	名称	神戸市立医療センター中央市民病院
	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町２－１－１
	電話番号	078-302-4321
	FAX 番号	078-302-7537
研究機関の長		
	氏名	北　徹
	役職	院長
研究責任者		
	氏名	古川　裕
	役職	循環器内科　部長
	最終学歴	京都大学大学院
	専攻科目	循環器内科学
その他の研究者		別紙１参照
臨床研究の目的・意義		**目的**：Primary stenting に成功したにもかかわらず左室機能低下が遷延する ST 上昇型急性前壁心筋梗塞患者を対象に、自家末梢血血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）冠動脈内注入による血管再生治療の安全性・臨床効果を検討する。 **意義**：急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後 6 時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。そこで注目されているのが分化能・増殖能に富んだ幹細胞・前駆細胞移植を用いた血管再生療法である。血管内皮前駆細胞は骨髄に豊富に存在するが、組織虚血状態では骨髄から末梢血へ動員された後に虚血部位へ辿り着き、血管再生に寄与する。急性心筋梗塞に対するヒト血管内皮前駆細胞の移植効果は、種々の動物実験で証明されている。 本研究の目的は、基礎研究成果を踏まえ、血管内皮前駆細胞（CD34 陽性細胞）移植による急性心筋梗塞に対する血管再生療法の安全性と臨床効果を明らかにすることである。
臨床研究の対象疾患		
	名称	primary stenting に成功後も左室機能低下が遷延する ST 上昇型急性前壁心筋梗塞患者
	選定理由	急性心筋梗塞に対する従来の治療であるステント留置による早期再疎通療法は、心筋梗塞範囲を縮小させ、左室機能の改善に寄与することは周知の事実である。しかし、再疎通時間が心筋梗塞発症後 6 時間以降に遷延した場合は心機能改善効果が乏しく、再灌流療法にも限界がある。同様に左室駆出率が低下している症例では、再疎通に成功しても死亡等の予後不良なイベント発生率が高いことが知られている。以上のような再疎通成功にもかかわらず予後不良と考えられる症例に対して、心機能改善をなし得る新たな治療法を開発すること

	は、医学的急務である。その新たな治療法として、これまでの基礎・臨床試験成績から自家末梢血 CD34 陽性細胞移植の有用性が示唆されるため。
被験者等の選定基準	詳細については、別紙７「試験実施計画書」を参照。 **選択基準** 下記の選択規準を全て満たす急性心筋梗塞患者を対象とする。 1) 発症 6 時間以降 24 時間以内に primary stentingに成功した ST 上昇型急性前壁心筋梗塞患者（ステントの種類は bare metal stent とするが、PCI に関するその他の方法については特に規定を設けない）。 2) 試験治療の開始（初回フィルグラスチム投与）見込み時期が、急性心筋梗塞発症後 5～10 日である患者。 3) 緊急冠動脈造影で梗塞責任病変（左前下行枝）以外の他枝に AHA 分類 50%以上の有意狭窄を認めない患者 4) 心筋梗塞発症後 3～7 日目における QGS による左室駆出率が 30%以上 50%未満の患者 5) 年齢：20 歳以上 70 歳未満の患者（同意取得時の年齢） 6) 文書により本人からインフォームド・コンセントの得られた患者 **除外基準** 下記の除外規準に 1 つでも当てはまる患者は対象としない。 1) 心筋梗塞の既往のある患者 2) 心筋梗塞後狭心症を有する患者 3) 冠動脈形成術が不成功に終わった患者 4) 非虚血性の弁膜症または心筋症を合併している患者 5) Primary stenting に成功 48 時間後においてもカテコラミン投与を必要とする患者 6) 慢性心房細動の患者 7) Primary stenting に成功 24 時間後においても持続性心室頻拍を認める患者 8) 悪性腫瘍を合併している、あるいは過去５年以内に悪性腫瘍の既往のある患者 9) 糖尿病性増殖性網膜症（新福田分類 BII から BV）を合併している患者 10) G-CSF 製剤およびアフェレーシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 11) 血液疾患（白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群）を合併している患者 12) 胸部単純 CT で間質性肺炎の合併を指摘された患者、あるいは間質性肺炎の既往のある患者 13) 腹部単純 CT で脾腫が確認された患者 14) 重篤な肝障害（肝硬変患者、または GPT > 100 IU/L)、腎障害（血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/ dl）を合併している患者 15) 便潜血・便ヒトヘモグロビン検査が陽性の患者 16) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者 17) その他、研究責任医師または分担医師が本研究の対象として不適当と判断した患者

別 紙

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自家末梢血 CD34 陽性細胞
	採取，調整，移植又は投与の方法	別紙７「試験実施計画書」11.3.治療法(P.13-)の採取方法、分離方法、移植方法を参照。
安全性についての評価		使用する医薬品（G-CSF 製剤等）は，薬事承認に基づく用法用量である。さらに，使用する医療機器（血液成分分離装置）も薬事承認済みであり、従来とは異なる疾患を対象にするが、同じ用途（末梢血幹細胞採取）で使用される。また，使用する CD34 陽性細胞分離機器は、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作で使用され，コンタミネーションの可能性が極めて低い。 【参考】指針に定められている安全性の事項 第５ 基本原則(p.4) 4.品質等の確認 ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞は、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。 採取段階における安全対策等(p.19) ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等(p.20) 1.品質管理システム 2.細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除 移植又は投与段階における安全対策等(p.22) 1.ヒト幹細胞に関する情報管理 2.被験者の試料及び記録等の保存 3.被験者に関する情報の把握
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		ヌードラット急性心筋梗塞モデルを用いた多くの基礎研究で、ヒト CD34 陽性細胞移植による血管再生効果・左室リモデリング抑制効果・左室機能温存効果が証明されている。さらに、同モデルで骨髄由来単核球移植に比して、CD34 陽性細胞移植では、出血性梗塞・炎症細胞浸潤が軽減され、心機能温存効果にも優れることが知られている。以上の前臨床研究成果から、CD34 陽性細胞移植の有用性が示唆される。 また、最近の各種臨床試験報告も、本研究の安全性を示唆している。すなわち、急性心筋梗塞患者の冠動脈内に骨髄単核球またはアフェレーシスで採取した末梢血単核球を注入した臨床試験では、その有効性の有無に関して見解が分かれているが、治療の安全性に特記する問題は指摘されていない。急性心筋梗塞患者に対する G-CSF 製剤投与（プラセボ対照試験）では、有効性（左室機能改善効果）が否定的であったが、同薬物の安全性が報告されている。当研究グループでは、慢性重症下肢虚血患者 17 例（高度動脈硬化患者を含む）に対して自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による血管再生治療を行い、高い安全性と有効性を報告した（Stem Cells. 2010 Feb;28(2):365-75）。 本試験で計画している G-CSF およびアフェレシスの使用にあたっては、骨髄細胞採取で必須の全身麻酔と骨髄穿刺を要さず、より非侵襲的に細胞を採取できる。また、血管内皮前駆細胞移植では、患者自身の細胞を移植するため、心臓移植で問題となる拒絶反応、倫理的問題、ドナー確保を考慮する必要がない。造血幹細胞移植ドナーにおける G-CSF 製剤の投与およびアフェレーシスに伴う重篤な有害事象の報告はあるがその頻度は低く、入院のうえ臨床症状や血液学的検査所見を慎重に観察することで未然に防止し得ると考えられる。

	以上の理由から、本臨床試験は実施可能であると判断した。
臨床研究の実施計画	**対象**：primary stenting に成功後も左室機能低下が遷延する ST 上昇型急性前壁心筋梗塞患者 **試験治療**：心筋梗塞発症 5-10 日目より G-CSF(5 μg/kg/d × 4d)を投与。 G-CSF 最終日にアフェレーシスを行い、翌日磁気分離および CD34 陽性細胞冠動脈内注入。 **主要評価項目**： 安全性：試験治療開始後から細胞移植後 30 日までの試験治療との関連が否定できない重篤な有害事象の発症の有無 **副次評価項目**： 安全性：主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無 有効性： 1)試験治療開始前、開始後 4 週、24 週、1 年における Quantitative gated SPECT (QGS)による左室駆出率 2)試験治療開始前、24 週後における左室造影・冠動脈造影・心エコー図検査による左室機能諸指標 **研究期間**：同意取得日から細胞移植後 1 年まで **目標症例数**：23～26 例 低用量群（3～6 例）：5×10^4個/kg の CD34 陽性細胞を移植 高用量群（10 例）：2×10^5個/kg の CD34 陽性細胞を移植 標準治療群（10 例） 本試験は急性心筋梗塞患者に対する CD34 陽性細胞の冠動脈内注入治療に関する初めての系統的臨床試験であり、治療効果を予測しうる過去の臨床データが存在しない。また、単核球治療の有効性についても一定の見解が得られていない現状を考慮すると、本試験は治療の安全性を主要評価項目として探索的に実施するのが妥当であると考えられる。このような目的の第 I/II 相試験として、標準治療群 10 例、低用量群 3～6 例、高用量群 10 例、合計 23～26 例の設定は妥当と考えられる。 **割付方法と割付調節因子**： 低用量 3 例でスタートし、試験治療開始後から細胞移植後 4 週までの試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が発生しなければ、高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が 1 例発生した場合、低用量をさらに 3 例追加し、細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発生が無ければ高用量コホートへ移行する。試験治療との関連を否定できない重篤な有害事象が 2 例発生した場合は、一旦登録を中止し、独立データモニタリング委員会に意見を聞く。意見を基に研究責任者が試験続行の可否を決定する。高用量コホートへ移行した場合は、標準治療群 10 例と高用量群 10 例を Minimization 法を用い、以下の割付因子により標準治療群及び高用量群の 2 群に 1:1 で無作為割付を行う。 1)性別 2)年齢（60 歳未満、60 歳以上） 3)QGS における EF（40%未満、40%以上） **登録期間**：承認後 ～ 2011 年 12 月 31 日 **研究実施予定期間**：承認後～ 2012 年 12 月
被験者等に関するインフォームド・コンセント	

	手続	1)被験者の選定 研究責任医師及び分担医師は、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を考慮し、被験者を本臨床試験の対象とすることの適否を慎重に検討する。 2)同意取得 研究責任医師及び分担医師は、本臨床試験の対象として適切と判断した被験者に対して、本臨床試験の説明を十分に行い、文書による同意を取得する。 3)適格性判定 研究責任医師及び分担医師は、「選択規準」及び「除外規準」に基づく検査を実施し、症例検討会にて当該被験者の適格性を判定する。 4)登録 研究責任医師及び分担医師は、「症例登録票」に必要な情報を記入し、データセンターへFAXする。適格と判定された場合、プロトコル治療を開始する。 試験の開始に先立って、各参加施設における研究責任医師あるいは研究分担医師が被験者本人に説明文書を手渡して試験の内容を客観的な立場から説明する。患者への説明は、患者のプライバシーを十分保持した上で、各患者当たり1時間以上かけて詳細に研究内容・患者の利益・危険・権利等について説明する。同意文書には、説明を行った医師と被験者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。補足的な説明を行った他の医師、研究協力者も同意文書へ記名捺印または署名し、日付を記入する。被験者には同意説明文書の写しおよび説明文書を手渡し、切り取った同意文書は実施医療機関で保存する。
	説明事項	同意説明文書には以下項目に係る内容が含まれる。 1. 研究のデザインおよび根拠（治療の目的） 2. 治療に使用するお薬、細胞について 3. 予想される利益と可能性のある不利益について 4. 治療の方法 予想される効果と副作用 5. 検査について 6. 他の治療法の有無および内容 7. 同意しない場合であっても不利益を受けないこと 8. 同意した場合でも随時これを撤回できること 9. 重大な副作用が生じた時 10. 費用負担について 11. 個人情報の管理 12. 病院における連絡先
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もの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	該当せず
	代諾者の選定方針	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		**報告手順：** ①一次報告（72時間以内） 重篤な有害事象が発現した場合，当該症例の担当医師、研究責任医師は，被験薬との因果関係の有無に関わらず，発現を知った時点から72時間以内に研究責任者（または副研究責任者），所属する医療機関の長，所属する医療機関の倫理審査委員会及び関連部門に口頭又は電話で報告し，「重篤な有害事象に関

	する報告書（一次報告）」にその時点までに把握できている情報を記載して，直接又はFAX 又は電子メールで提出する。 ②二次報告（7 日以内） 当該症例の担当医師、研究責任医師は，重篤な有害事象の発現を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」（様式は別添）を完成させ，研究責任者，所属する医療機関の長，所属する医療機関の倫理審査委員会及び関連部門に直接又はFAX 又は電子メールで提出する。 ③詳細調査報告 研究責任者から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合，当該症例の担当医師，データセンター及び関連部門は，指示に従って必要かつ十分な調査を行い，研究責任者に「詳細調査報告書」を提出する。詳細調査報告書の様式については特に定めない。 ④最終報告 当該症例の担当医師、研究責任医師は，重篤な有害事象の転帰が確定した後，二次報告後の経過及び転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書（最終報告）」を作成し，研究責任者及び所属する医療機関の長に提出する。 **対応手順：** ①一次報告後の対応 一次報告を受けた研究責任者は，独立データモニタリング委員長と速やかに連絡を取り合い，登録中断を含む緊急対策の必要性を判断し，その方針を決定する。緊急対策を要する場合，全参加施設の研究責任医師，連絡担当医師及びデータセンターに緊急対策の内容とその理由を連絡する。 ②二次報告後の対応 二次報告を受けた研究責任者は，独立データモニタリング委員会及びデータセンターに，受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付する。また，研究責任者は，独立データモニタリング委員長にその評価を依頼する。独立データモニタリング委員長は，審議方法（委員会の招集，稟議，電話・メール等による意見の聴取など）を決定し，各独立データモニタリング委員と連絡を取る。 ③独立データモニタリング委員会による評価・勧告 独立データモニタリング委員会は，受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」の内容を検討し，追加の詳細情報が必要と判断した場合には，研究責任者に詳細調査の依頼を行う。研究責任者は，当該症例の担当医師，データセンター及び関連部門に詳細な情報の提供を指示する。 独立データモニタリング委員会は，提供された全ての情報に基づき評価を行い，研究責任者に対して対策の必要性及びその内容について勧告する。勧告する際には，「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」，「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」及び「詳細調査報告書」（書式は自由）の写しを添付する。 勧告内容としては，試験の継続，登録の中断・再開，試験の中止，プロトコルの変更，試験薬のロット検査，全参加施設への有害事象情報の提供，研究機関の倫理審査委員会による審査などが考えられる。 ④対策の決定 研究責任者は，独立データモニタリング委員会からの勧告を踏まえて，対策の必要性及びその内容について決定を行う。研究責任者は，決定事項を当該症例

	の担当医師，独立データモニタリング委員会，データセンター，研究責任者の所属する医療機関の長，倫理審査委員会（所属する機関及び臨床試験支援機関）に連絡する。なお，研究責任者の判断により，研究責任者の所属する医療機関の長，倫理審査委員会（所属する機関及び臨床試験支援機関）への報告は，定期報告としてもよい。 ⑤最終報告後の対応 最終報告を受けた研究責任者は，独立データモニタリング委員会，データセンターに最終報告書を送付する。 また，最終報告の内容により，改めて評価を要すると研究責任者が判断した場合は，独立データモニタリング委員会に評価を依頼する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	試験治療から1年間、定期的に診察を行い，プロトコル治療の安全性及び有効性に係る情報を収集する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有　　~~無~~
補償がある場合，その内容	本臨床試験期間中に副作用が発現した場合，その治療費を負担する。 なお，金銭での補償は行わない。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付し，個人の特定を不能とする。
その他	症例報告書および狭心症・心不全症状調査票の作成・取り扱い、ビデオ・写真等の医療記録、医学雑誌への発表等においては被験者の秘密を保全する。なお、ビデオ・写真等の撮影は、被験者の同意を書面で得たうえで行う。 被験者の秘密保持の立場から、診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は医療機関において、また、症例報告書およびそれに準ずる書類はデータセンターにおいて、それぞれ保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。また、これらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する。
その他必要な事項（細則を確認してください）	
当該研究に係わる研究資金の調達方法	本臨床試験は，NPO 法人血管医学研究推進機構からの研究資金等を充てるものとする。
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	これまでに，骨髄単核球細胞移植の臨床試験が行われているが，必ずしも十分な治療効果が得られている状況ではなく，さらに骨髄からの細胞採取の侵襲性に関する問題点も指摘されている。 本臨床研究で検討する治療法は低侵襲であり，かつ，これまでの非臨床試験の結果から高い治療効果が期待されることから，新規性を具備する研究であると考えられる。
実施医療機関及び体制	実施医療機関および研究責任医師 倉敷中央病院　　光藤 和明 神戸市立医療センター中央市民病院　　古川 裕 東海大学医学部 内科学系 循環器内科学　伊苅 裕二 試験協力施設 先端医療センター 神戸市立医療センター中央市民病院で本研究に参加した患者の CD34 陽性細胞分離及び、心臓 MRI 検査を行う。

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。

別 紙

添付書類

別紙１　：　研究者の略歴および研究業績

別紙２　：　研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況

別紙３　：　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４　：　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５　：　インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式

別紙６　：　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７　：　試験実施計画書

別紙８　：　自家末梢血 CD34 陽性細胞の採取と移植の標準作業手順書

別紙6: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

1. この臨床試験の目的について

この臨床研究の目的は、血液から採りだした血管の幹細胞（CD34 陽性細胞）を、急性心筋梗塞の際に閉塞した心臓の血管に注射することにより、新しい血管をつくりだす（血管再生）ことができるかどうか、また新しくできた血管により、心臓の機能が改善するかどうかを検討することです。

2. これまでの治療法

急性心筋梗塞に対するこれまでの治療法には、次のようなものがあります。

③ 内科的な薬物治療：血管拡張薬や抗血小板薬、βブロッカー
④ 血管形成術：バルーンによる拡張術やステント留置術
⑤ 外科的なバイパス手術：動脈・静脈グラフトを用いた手術
⑥ 心臓移植、補助的人工心臓の装着など

3. 自家末梢血 CD34 陽性細胞（血管の幹細胞）移植による血管再生治療法

CD34 陽性細胞という細胞は，骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で，血管の閉塞した臓器や組織に注入されると血管を形成する能力があります。これまでの研究で，血管の閉塞したマウスやラットの心臓（急性心筋梗塞の状態）に対して、ヒトの CD34 陽性細胞を血管内または筋肉内へ注射（細胞移植）することによって，新しい血管がつくりだされ（これを血管再生と呼んでいます），血流が改善することが示されています。また，大動物（ブタ）における実験でも、血管の幹細胞移植により、心臓の血流が改善し、その機能の改善が示されています。

以上の研究成果により，ヒト CD34 陽性細胞を用いた心臓血管再生治療法は，急性心筋梗塞に対する新しい有効な治療法になると期待されています。

4. 治療方法

(1) 血液から血管の幹細胞を採り出す処置

血管の幹細胞は，通常は骨髄中に多数あり，血液中にはごく少数しか存在していません。そこで，治療に必要な数の細胞を自己の血液中から得るために，骨髄にある細胞を血液中に送り出す効果のあるお薬（顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF））を 1 日に体重 1 kg 当たり 5 μg の用量で，４日間皮下注射いたします。

さらに，効率よく細胞を採り出すため，注射開始 5 日後に静脈から必要な成分を血液成分分離装置の使用により採り出します（この作業をアフェレーシスといいます）。以上の細胞の採り出し方は，既に一般的な治療法として確立されています。

また，アフェレーシスで採り出した血液細胞には、移植に用いる CD34 陽性細胞だけではなく，他の種類の細胞も含まれるため，磁気細胞分離装置の使用により，CD34 陽性細胞を分離します。使用する磁気細胞分離装置について，本邦では医療機器として未承認ですが，海外では多くの国（アメリカ合衆国，ヨーロッパ・アジア諸国など）で承認され、実際に使用されています。

(2) 心臓の血管に細胞を注入する処置

以上のような方法で抽出された幹細胞を心臓の血管内に注入します。この処置は心臓カテーテル室でおこないます。足の付け根の動脈からカテーテルという管を心臓の血管の中までとおします。そして心臓の血管内に 4 回に分けて注射します。ただし、予定された細胞数を採取できなかった場

合は、１箇所あたりの細胞数を減らして注射します。注射中は一時的に血管内の血流を遮断しますので、その間に胸の痛みを感じることがありますが、血流を再開すれば痛みはなくなります。これまでに国内外で使用された経験の中で、心臓の血管内への細胞注入に関連して発生した有害事象（副作用）の報告はありません。

5. 臨床試験のスケジュール

はじめに，本臨床試験に参加する前に，医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し，本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして，本臨床試験の対象者としての適格性を判断する検査を行い，適格と判断された場合には登録を行い，プロトコル治療を開始します。

この臨床研究へのあなたの参加期間は、同意をいただいた日から細胞を投与後（細胞移植日の検査後）１年までとなります。副作用の発現の有無を注意深く観察するため、細胞を投与後（細胞移植日の検査後）も入院を約2～4週間入院していただきます。また、G-CSF製剤投与中の毎日、細胞投与日および翌日、３～５日目、6～9日目、治療後４週目、２４週目、１年目に血液検査、心電図、心エコー検査などを行います。この臨床研究におけるその他の診察、検査等のスケジュールは次のとおりです（表参照）。なお、第2段階で標準治療を実施することになった場合、登録前検査および細胞移植日と同じ検査項目を行い、以降は細胞移植と同時期に同じ検査を行います。

表．標準的な細胞移植の治療スケジュール

時　期	細胞移植前観察期（約1週間）	細胞移植期					治療後観察期（細胞移植翌日、3～5日目、6～9日目、4週目、24週目、1年目）
		1日目	2日目	3日目	4日目	移植日	
G-CSFの投与		●	●	●	●		
アフェレーシス					●		
細胞移植						●	
入院	●	●	●	●	●	●	●（移植後2～4週間）
検査	●	●	●	●	●	●	●

6. 併用療法・支持療法について

(1) 治療期開始前、治療期および治療後観察期に禁止される薬剤はありません。心筋梗塞に対する薬剤（硝酸薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬、スタチン製剤、抗血小板剤、血管拡張剤、血液凝固阻止剤など）は、薬剤による副作用が出現しない限り、標準的な急性心筋梗塞の治療に基づいて投与します。

(2) 心筋梗塞に対する運動療法は、一般的な心筋梗塞後リハビリテーション計画に準じて、治療前観察期から治療期、治療後観察期を通じて継続します。

７．安全性および有効性の評価

本臨床試験における細胞治療の安全性・有効性について、下記の項目で評価します。

(1) 主要評価項目

試験治療開始後から細胞移植後 30 日までの細胞治療との関連を否定できない重篤な有害事象の発症の有無

(2) 副次評価項目

安全性：主要評価項目以外の全ての有害事象発症の有無

有効性：1) 試験治療開始前、開始後 4 週、24 週、1 年における Quantitative gated SPECT (QGS)による左室駆出率

2) 試験治療開始前、24 週後における心臓 MRI（または左室造影＋心エコー図)・冠動脈造影による左室機能諸指標

関連して発生した有害事象（副作用）の報告はありません。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に以下の項目を検討するため、余った細胞を凍結保存させていただきます。

1） 移植された細胞の安全性の確認

2） 本細胞治療を今後さらに改善するための基礎研究（今回のあなたへの治療とは関係のない別の研究です。）

また、上記１）２）の検討が終了すれば、保存された細胞を廃棄いたします。また2）において別の研究を行う場合、研究目的が適切であるか倫理委員会で審議され承認された場合のみ使用します。細胞の保存に同意するかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を廃棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。

細胞を心臓の血管内に注入する際は、心臓カテーテル室で血管形成術用カテーテルを用いて注射いたしますので外科手術や全身麻酔を受ける必要はありません。

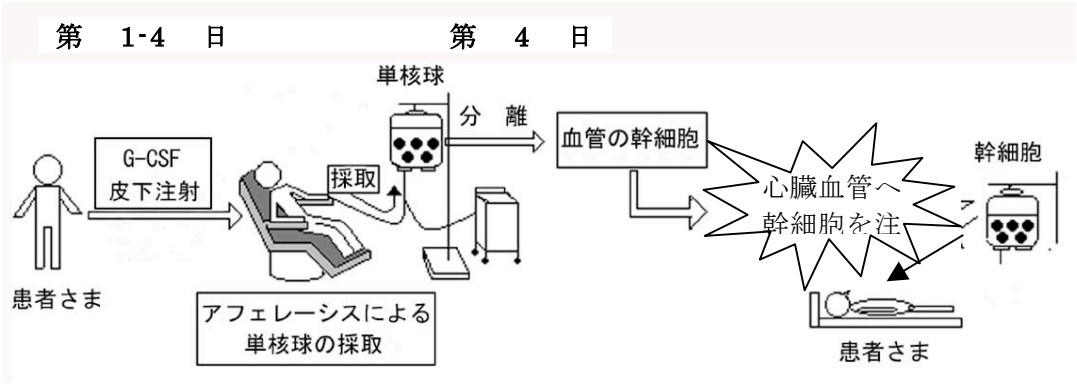


図 1．本臨床研究における細胞の採取方法と移植方法

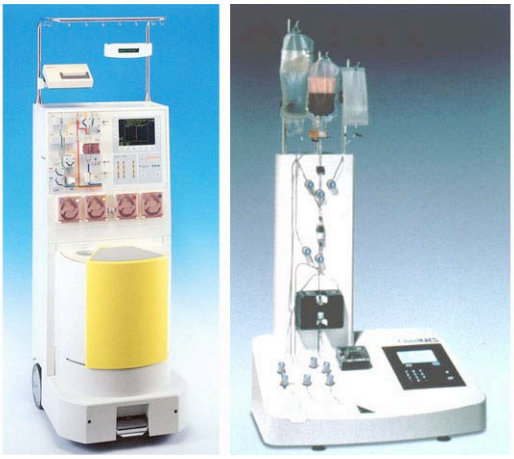


図 2．単核球を採取するために使用する血液成分分離装置（左）と血管の幹細胞を分離するための磁気細胞分離装置（右）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 9月 16 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通１番町 754 番地
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	新潟大学医歯学総合病院長 内山 聖

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
自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究	新潟大学大学院 医歯学系 ・教授・ 吉江弘正

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験
申請年月日	平成２３年９月１６日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：新潟大学医歯学総合病院 吉江　弘正
対象疾患	従来の治療法では十分な歯槽骨欠損の回復が見込めない慢性歯周炎
ヒト幹細胞の種類	顎骨骨膜細胞
実施期間、対象症例数	平成２８年３月３１日まで、３０症例
治療研究の概要	自己口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し、Cell Processing Center で６週間培養し、シート状に成形する。骨欠損部に骨系細胞供給源として骨膜シートを、足場としてハイドロキシアパタイトおよび自家骨を、増殖因子として多血小板血漿を併用して移植する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、犬の骨欠損モデルを作製し、３者併用療法の歯周組織再生効果を確認している。 歯周組織を再生させる細胞療法として日本では、それぞれ歯根膜幹細胞を、脂肪組織由来幹細胞を、骨髄幹細胞を用いる方法が報告されている。
新規性について	自己顎骨骨膜細胞を用いた歯周組織再生療法の報告はなく、用いる幹細胞に新規性が高い。

（別 紙）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究
研究機関		
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通1番町 754 番地
	電話番号	(代表)025-223-6161
	FAX 番号	
研究機関の長		
	氏名	内山 聖
	役職	新潟大学医歯学総合病院長
研究責任者		
	氏名	吉江 弘正
	役職	教授
	最終学歴	1981 年新潟大学大学院歯学研究科修了
	専攻科目	歯周病学
その他の研究者		別紙1参照
臨床研究の目的・意義		失われた歯槽顎顔面領域の骨欠損部に骨を再生させる方法として、骨系細胞供給源として自己培養骨膜シートを、足場として人工骨材料(ハイドロキシアパタイト)および自家骨、増殖因子として自己血液から調整された多血小板血漿を選択し、これら組織工学の3つの要素からなる混合物の投与による歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べることを目的とする。本治療法が確立されれば骨膜細胞の骨誘導効果を期待した細胞治療として画期的な突破口としての意義がある。
臨床研究の対象疾患		
	名称	歯周病により喪失した歯槽骨欠損
	選定理由	自家骨あるいは人工骨移植、歯周組織再生誘導法(GTR法、GBR法)、エナメルタンパクを用いたバイオ・リジェネレーション法による歯槽骨・顎骨欠損の骨再生量および骨質は不十分であった。患者由来の少量の骨膜片を培養してシート状に拡大することで細胞供給を可能とした本法は、人工骨または自家骨と多血小板血漿とを併せて用いることで従来法による臨床成績よりも格段の再生量を実現することが先立つ臨床試験の結果から期待される。
被験者等の選定基準		血液疾患、代謝性および循環器系の全身疾患が無く、HIV,HBV, HCV 梅毒検査に陰性を示す患者で、歯周炎、外傷、先天異常、腫瘍等により生じた重度の歯槽顎顔面骨欠損に対して、従来からの治療法では回復不可能な症例の骨再生を期待する患者を被険者として選定する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	顎骨骨膜細胞
	採取、調製、移植又は投与の方法	患者の健全口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し細胞調整センター(CPC)で6週間培養してシート状に成形する。骨欠損部に人工骨補填材、自家骨、多血小板血漿とともに骨膜シートを投与する。
安全性についての評価		感染症の無い被検者から骨膜片を採取し、CPC に搬入する。GMP 基準に準拠して専属培養士により無菌環境下で培養操作が行われ、位走査顕微鏡観察により培養細胞の増殖性・変性・異型化とシートとしての形態について観察する。培養 6 週目にマニュアルに基づき出荷判定を行い、培養骨膜シートは手術室へ搬送される。手術室もしくは外来滅菌環境下で移植手術が行われる。(別紙)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		被検者となる患者には、文書によるインフォームド・コンセントを行う。骨膜細胞および多血小板血漿は自己由来のものであり、安全性の高い材料である。培養操作においてはCPCを設置しており、専属の培養士がGMP基準を遵守した製造マニュアルに従って操作している。施設内の中央手術室に加えて、外来における移植のための手術室も完備されている。
臨床研究の実施計画		移植手術完了後、1週目に術直後の治癒状況、2週目に抜糸、その後は月1回の割で被験部位のクリーニングを実施し、術後3か月、6か月、12か月目に臨床診査および規格エックス線診査、CT検査(大きな骨再生部位に対して、3 か月目と 2 年目までに)を行い、ベースラインと治療後の間で画像解析行い、骨再生量と再生骨の質的比較を行う。(別紙)
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続	本試験の開始にあたり、試験担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、実施計画書の変更に対して本院の医薬品・医療機器臨床研究審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。
	説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)	①臨床試験の目的および方法参加予定者・期間 ②治療スケジュール(観察期間を含む) ③自己培養骨膜シートの特徴(有害事象) ④予期される効果およびその内容 ⑤重大な影響を与える情報 ⑥他の治療方法の有無およびその内容 ⑦医療側が被験者の安全のため中止する場合 ⑧臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと ⑨臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること ⑩人権の保護に関する配慮 ⑪薬剤及び検査に関わる費用について ⑫予期せぬ有害事象に対する処置、健康被害が発生した場合の治療および補償について

		⑬臨床試験担当医師の氏名および連絡先 ⑭研究目的の被験者検体の使用と保存
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	従来法では回復することが期待できないほど重度の歯槽骨・顎骨欠損あるいは骨同化能の低下状態に対して、本法の応用が臨床的に有効性が高く、安定した効果を期待できる。使用材料および培養環境、移植手術に際しては最大限の安全性を確保している。
	代諾者の選定方針	三親等以内の親族を第一代諾者として選定する。該当者が存在しない場合は法律的に被験者の権利を代表できる者を代諾者として選定する。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		自家骨膜細胞の施用が原因である可能性がある移植部位の異常経過が確認された場合は、速やかに移植材を除去する。それに加えて、現行型の通常治療を追補的に施用することにより、現状において得られるレベルでの治療効果を確保する。この場合、再手術にかかる費用は、一切患者負担としない。責任医師は、医師賠償保険に加入済みである。

臨床研究終了後の追跡調査の方法		臨床研究終了後は1年に一回、最長5年まで術後経過を観察し、臨床評価とエックス線写真を撮影する。
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	歯科医師賠償責任保険、対人１事故につき１億円、対人１年間につき 3 億円、臨床研究責任保険に加入申請中（1 事故・期間中 1 億円）
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	試験実施に係わる生データ類および同意書を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告等では、イニシャル及び被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること、試験の目的以外に、試験で得られたデータを使用しないこととする。被験者の検体は、試験責任医師が骨膜小片採取時に匿名化し、新潟大学医歯学総合病院生命科学リサーチセンターバイオクリーンルームに移送し、ただちに培養操作に入る。6週目に培養骨膜シートを患者へ移植する。
	その他	

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）

☑ 研究者の略歴及び研究業績

☐ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況

☐ 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

☑ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況

☑ 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

☑ 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

☑ その他（資料内容：『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』第Ⅱ相臨床試験　実施計画書 ）

☐ その他（資料内容：　　）

☐ その他（資料内容：　　）

試験実施計画書の概要

１）目的

慢性歯周炎により失われた歯槽骨欠損あるいは低歯槽堤を再生するには、骨を作る細胞と細胞が増殖できる足場、加えて細胞が分化できる増殖因子が必要である。このたび、骨を作る細胞の供給源として骨膜細胞を、細胞の足場として人工骨（ハイドロキシアパタイト）を、増殖因子として患者自己血由来の多血小板血漿を組み合わせた新しい治療法を開発し、歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べる。

２）対象

全身疾患を有せず、喫煙をしていない患者で、歯周基本治療終了後に歯周ポケット深さが 6 ㎜ 以上、付着の喪失が 6 ㎜以上、骨欠損が 4 ㎜ 以上の部位を有する慢性歯周炎患者を対象とする。

３）治療

慢性歯周炎による歯槽骨および歯列欠損の治療を希望する患者に、歯周基本治療（プラークコントロール、スケーリング、咬合調整、固定）を行い、再評価後に歯周ポケット深さ 6 ㎜ 以上、付着の喪失 6 ㎜ 以上、骨欠損 4 ㎜ 以上を有する部位を適応とする。

患者にインフォームドコンセントをとり、適応部位から離れたところ（原則として下顎大臼歯部頬側）から 5x5 ㍉の骨膜片を採取し、きわめて清潔な環境下で６週間の培養を経てシャーレ全体にシート状膜構造が形成されるのを待つ。

手術の方法は、適応部位付近に歯肉溝切開を入れ歯肉を剥離して病的組織を徹底的に掻爬する。骨欠損部に手術当日に調整した自己多血小板血漿と人工骨（ハイドロキシアパタイト顆粒）の混合物を充填する。その上を被覆するように培養骨膜シートを設置し、歯肉弁を復位させ縫合する。

術後２週目までに抜糸、３か月目、６か月目、12 か月目目に臨床診査、エックス線検査を行い骨再生効果および安全性を判定する。

４）目標症例数

慢性歯周炎による歯槽骨欠損症例３０例を目標とする。

５）主たる評価項目と評価方法

歯槽骨再生をともなう付着回復量および骨質を評価項目とする。すなわち

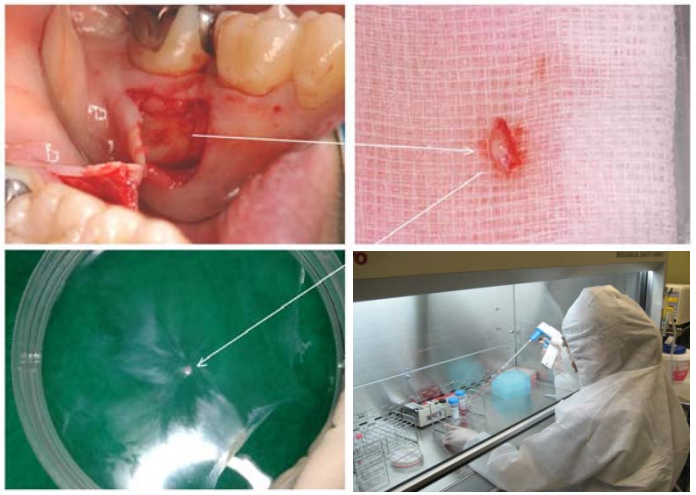
①定期的（術後３か月、６か月、１２か月）にプラーク指数、歯肉炎指数、歯周ポケット深さ、付着の喪失、プロービング時の出血、角化歯肉幅、歯の動揺度、規格エックス線的骨欠損、口腔内写真により、ベースラインと治療期間の間で比較を行う。併せて安全性の評価を行う。

②骨質はインプラント埋入トルクと再生骨の組織所見により評価する。

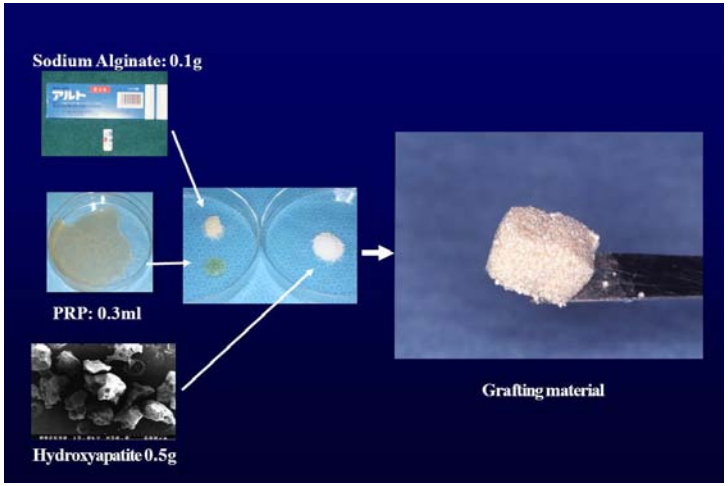
６）試験実施期間

平成 23 年 10 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日とする。

術前診査



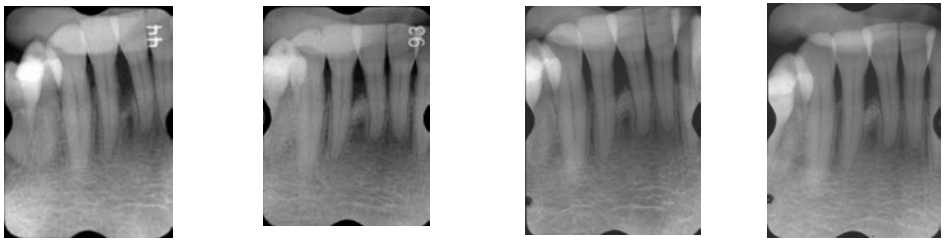
骨膜採取・培養



移植材の調整

骨膜シート移植手術

ベースライン　3か月後　6か月後　12か月後



予後診査

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 9月 16 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通１番町 754 番地
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	新潟大学医歯学総合病院長 内山 聖

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
培養骨膜シートを用いた歯槽骨・顎骨欠損の再生療法	新潟大学大学院 医歯学系 ・教授・ 高木律男

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養骨膜シートを用いた歯槽・顎骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験
申請年月日	平成２３年９月１６日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：新潟大学医歯学総合病院 高木　律男
対象疾患	従来法では回復することが期待できない重度の歯槽骨・顎骨欠損
ヒト幹細胞の種類	顎骨骨膜細胞
実施期間、対象症例数	平成２８年３月３１日、３０症例
治療研究の概要	自己口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し、Cell Processing Center で６週間培養し、シート状に成形する。骨欠損部に骨系細胞供給源として骨膜シートを、足場としてハイドロキシアパタイトおよび自家骨を、増殖因子として多血小板血漿を併用して移植する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、犬の骨欠損モデルを作製し、３者併用療法の歯周組織再生効果を確認している。 歯周組織を再生させる細胞療法として日本では、それぞれ歯根膜幹細胞を、脂肪組織由来幹細胞を、骨髄幹細胞を用いる方法が報告されている。
新規性について	自己顎骨骨膜細胞を用いた歯槽骨・顎骨再生療法の報告はなく、用いる幹細胞に新規性が高い。

（別 紙）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		培養骨膜シートを用いた歯槽骨・顎骨欠損の再生療法
研究機関		
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通1番町 754 番地
	電話番号	(代表)025-223-6161
	FAX 番号	
研究機関の長		
	氏名	内山 聖
	役職	新潟大学医歯学総合病院長
研究責任者		
	氏名	高木律男
	役職	教授
	最終学歴	1980 年新潟大学歯学部卒業
	専攻科目	口腔外科学
その他の研究者		別紙1参照
臨床研究の目的・意義		これまでに申請者らが実施した培養自家骨膜シートによる歯槽骨に限局した小範囲の骨再生細胞療法から派生し、顎顔面領域の炎症、外傷、腫瘍、腫瘍類似疾患、先天疾患に伴うさらに広範囲の歯槽骨・顎骨欠損を対象に、同一の自己培養骨膜シート＋自己多血小板血漿＋自家骨(および人工骨補填材)による骨再生療法の安全性と有効性を検証する。 本試験は再生細胞療法の実践例の一つとして、将来の再生医療において多方面に知見をもたらす意義がある。
臨床研究の対象疾患		
	名称	歯槽骨・顎骨欠損
	選定理由	これまで申請者らが培養骨膜投与の対象としてきた歯槽骨に限局した骨欠損の半数は適切な移植術式を選択すれば自家骨単独移植でも実用上許容できる骨再生を得ることができるものであった。 しかし、それ以外の重度の歯槽骨欠損や土台をなす顎骨体そのものを失うような広範囲の顎骨欠損の骨再生の実現には、自家骨単独移植では再生骨に十分な量と形態の付与は非常に困難である。同時に、多量の自家骨移植は、採骨部位に大きな手術侵襲と組織欠損による障害を結果する。 これまでの私達の研究成果において、培養自家骨膜の投与は移植部に活発な骨形成と骨リモデリングの活性化を同時的にもたらし、臨床的には複雑な歯槽骨の形態の再生を自在にすることが示されている。さらに、良質な機能骨の形成と長期的な骨量の維持の点からも満足する結果であった。 これらの経緯から培養骨膜を用いた骨再生療法を顎骨体を含む広範囲の骨再生に適用することは本療法において本質的な意義を実現する。

被験者等の選定基準	血液疾患、代謝性および循環器系疾患、主要臓器疾患が無く、HIV,HBV, HCV 梅毒検査に陰性を示す。移植部の骨膜あるいは骨面が喪失した歯槽骨・顎骨の広範囲におよぶ骨欠損で、骨単独移植では骨再生が難しい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	顎骨骨膜細胞
	採取、調製、移植又は投与の方法	患者の口腔内粘膜下・顎骨表面から骨膜小片を採取し細胞調製センター（CPC）のバイオクリーンルーム（BCR）で6週間培養し、培養骨膜シートを製造する。骨欠損に人工骨補填材あるいは自家骨の細片、多血小板血漿とともに骨膜シートを投与する。
安全性についての評価		感染症の無い被検者から骨膜片を採取し、CPC に搬入する。GMP 基準に準拠した標準プロトコールに従い、専属培養士が無菌環境下で培養操作を行う。位相差顕微鏡観察により培養細胞の増殖性・変性・異型化とシートとしての形態について観察する。培養 6 週目に出荷判定を行い、培養骨膜シートは手術室へ搬送される。手術室もしくは外来手術室で移植手術が行われる。（別紙）
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		①骨膜細胞の有する骨形成能は多くの研究が示しているように、安定した強いものである。 ②自家骨膜細胞は多能性では幹細胞に劣るが、分化の進んだ骨原性細胞や血管内皮細胞などに分化する細胞要素を含んでおり、骨再生の目的において最も優れた自家由来細胞の一つである。 ③多能性を有するが幹細胞の施用においては分化誘導という細胞にストレスを与えることが想定される過程が必須であり、癌化などのリスクを増す要因である。骨膜細胞は既に骨原生細胞としての方向を獲得しており、細胞にストレスのかかる特別な培養行程が不要である＝安全性が高い。 ④骨膜細胞は生涯のいかなる時期においても、低侵襲に自家採取が可能であり、比較的高齢を特徴とする歯槽骨・顎骨再生を必要とする患者においても好都合である。臨床実用上現実的である。 ⑤自家骨膜細胞、自家骨および多血小板血漿は自己由来のものであり、非常に多数の潜在的対象患者を有する歯科適応において安全性の高い材料である。 ⑤リン酸カルシウム系骨補填材は代用骨として現時点で一般的に臨床使用されている。 ⑥培養操作においてはCPCを設置しており、専属の培養士がGMP基準に配慮した標準プロトコールに従って培養操作の実施と培養環境の維持を行っている。 ⑦施設内には中央手術室と外来手術室が設備されており、安全に移植を行う環境が完備されている。 ⑧組織としては生命科学医療センターのもと医薬品・医療機器臨床研究審査委員会などの監視体制、移植部門にCPC・BCRの設置と専属の専門家職員を有し、内科学（免疫学、移植学、血液内科学、呼吸器内科学）、歯科学（口腔外科学、歯周病学、補綴学、インプラント学、等）の多数の専門領域からの共同参画の環境が整っている。
臨床研究の実施計画		移植手術完了後、1週目に術直後の治癒状況、2週目に抜糸、その後は月1回の割で被験部位のクリーニングを実施し、術後3か月、6か月、12か月目に臨床診査および規格エックス線診査、CT検査および MR!（大きな骨再生部位に対して、3 か月目と 2 年目までに）を行い、ベースラインと治療後の間で画像解析行い、骨再生量と再生骨の質的比較を行う。（別紙）

被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続	本試験の開始にあたり、試験担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、実施計画書の変更に対して本院の医薬品・医療機器臨床研究審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。
	説明事項 （被験者の受ける利益と不利益を含む。）	①臨床試験の目的および方法、参加予定者・期間 ②治療スケジュール（観察期間を含む） ③自己培養骨膜シートの特徴（有害事象） ④予期される効果およびその内容 ⑤重大な影響を与える情報 ⑥他の治療方法の有無およびその内容 ⑦医療側が被験者の安全のため中止する場合 ⑧臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと ⑨臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること ⑩人権の保護に関する配慮 ⑪薬剤及び検査に関わる費用について ⑫予期せぬ有害事象に対する処置、健康被害が発生した場合の治療および補償について ⑬臨床試験担当医師の氏名および連絡先 ⑭研究目的の被験者検体の使用と保存
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	従来法では回復することが期待できない重度の歯槽骨・顎骨欠損あるいは骨同化能の低下状態に対して、本法の応用は臨床的に有効性が高く、安定した効果を期待できる。使用材料および培養環境、移植手術については最大限の安全性を確保している。
	代諾者の選定方針	三親等以内の親族を第一代諾者として選定する。該当者が存在しない場合は法律的に被験者の権利を代表できる者を代諾者として選定する。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		自家骨膜細胞の施用が原因である可能性がある移植部位の異常経過が確認された場合は、速やかに移植材を除去する。それに加えて、現行型の通常治療を追補的に施用することにより、現状において得られるレベルでの治療効果を確保する。この場合、再手術にかかる費用は、一切患者負担としない。

臨床研究終了後の追跡調査の方法		臨床研究終了後は1年に1～3回、最長5年まで術後経過を観察し、臨床評価とエックス線写真を撮影する。
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	歯科医師賠償責任保険、対人１事故につき１億円、対人１年間につき 3 億円、臨床研究責任保険に加入申請中（1 事故・期間中 1 億円）
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	試験実施に係わる生データ類および同意書を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告等では、イニシャル及び被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること、試験の目的以外に、試験で得られたデータを使用しないこととする。被験者の検体は、試験責任医師が骨膜小片採取時に匿名化し、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターバイオクリーンルームに移送し、ただちに培養操作に入る。6週目に培養骨膜シートを患者へ移植する。
	その他	

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）

☑ 研究者の略歴及び研究業績

☐ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況

☐ 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

☑ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況

☑ 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

☑ 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

☑ その他（資料内容：『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』第Ⅱ相臨床試験　実施計画書 ）

☑ その他（資料内容：　永田先生申請分　　）

☐ その他（資料内容：　　）

試験実施計画書の概要

１）目的

慢性歯周炎により失われた歯槽骨欠損あるいは低歯槽堤を再生するには、骨を作る細胞と細胞が増殖できる足場、加えて細胞が分化できる増殖因子が必要である。このたび、骨を作る細胞の供給源として骨膜細胞を、細胞の足場として人工骨（ハイドロキシアパタイト）を、増殖因子として患者自己血由来の多血小板血漿を組み合わせた新しい治療法を開発し、歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べる。

２）対象

全身疾患を有せず、喫煙をしていない患者で、歯周基本治療終了後に歯周ポケット深さが 6 ㎜ 以上、付着の喪失が 6 ㎜以上、骨欠損が 4 ㎜ 以上の部位を有する慢性歯周炎患者を対象とする。

３）治療

慢性歯周炎による歯槽骨および歯列欠損の治療を希望する患者に、歯周基本治療（プラークコントロール、スケーリング、咬合調整、固定）を行い、再評価後に歯周ポケット深さ 6 ㎜ 以上、付着の喪失 6 ㎜ 以上、骨欠損 4 ㎜ 以上を有する部位を適応とする。

患者にインフォームドコンセントをとり、適応部位から離れたところ（原則として下顎大臼歯部頬側）から 5x5 ㍉の骨膜片を採取し、きわめて清潔な環境下で６週間の培養を経てシャーレ全体にシート状膜構造が形成されるのを待つ。

手術の方法は、適応部位付近に歯肉溝切開を入れ歯肉を剥離して病的組織を徹底的に掻爬する。骨欠損部に手術当日に調整した自己多血小板血漿と人工骨（ハイドロキシアパタイト顆粒）の混合物を充填する。その上を被覆するように培養骨膜シートを設置し、歯肉弁を復位させ縫合する。

術後２週目までに抜糸、３か月目、６か月目、12 か月目目に臨床診査、エックス線検査を行い骨再生効果および安全性を判定する。

４）目標症例数

慢性歯周炎による歯槽骨欠損症例３０例を目標とする。

５）主たる評価項目と評価方法

歯槽骨再生をともなう付着回復量および骨質を評価項目とする。すなわち

①定期的（術後３か月、６か月、１２か月）にプラーク指数、歯肉炎指数、歯周ポケット深さ、付着の喪失、プロービング時の出血、角化歯肉幅、歯の動揺度、規格エックス線的骨欠損、口腔内写真により、ベースラインと治療期間の間で比較を行う。併せて安全性の評価を行う。

②骨質はインプラント埋入トルクと再生骨の組織所見により評価する。

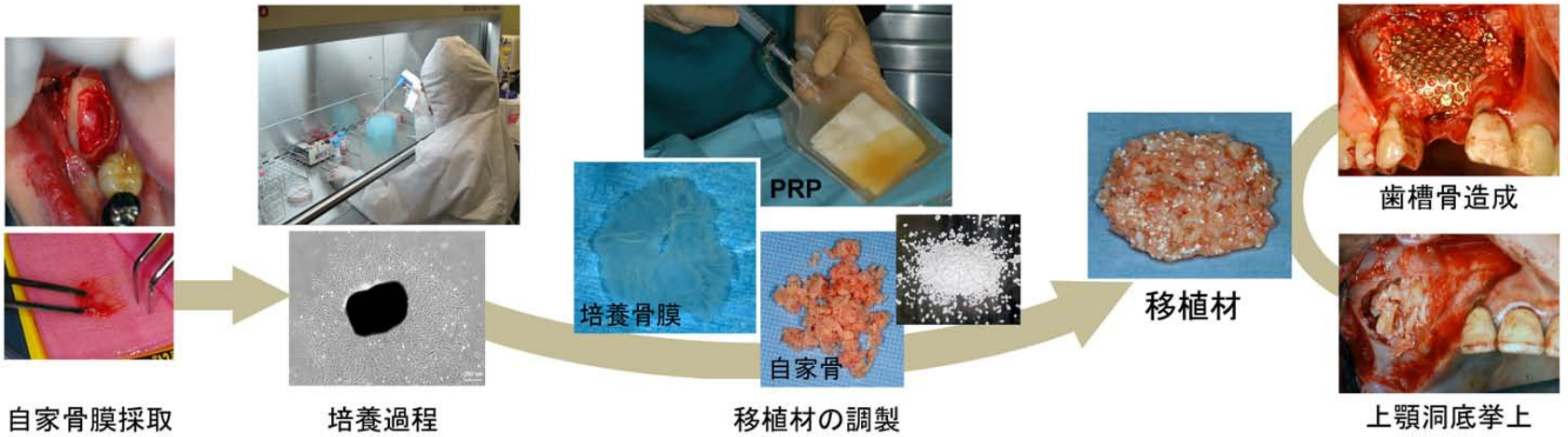
６）試験実施期間

平成 23 年 10 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日とする。

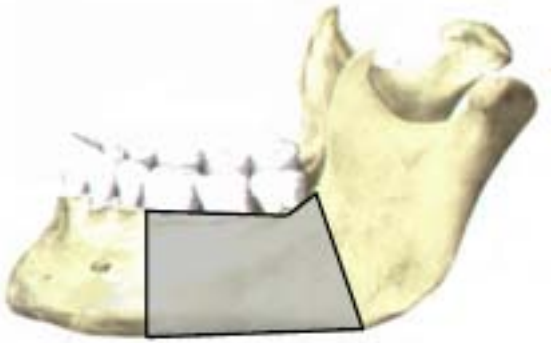
臨床試験の流れ

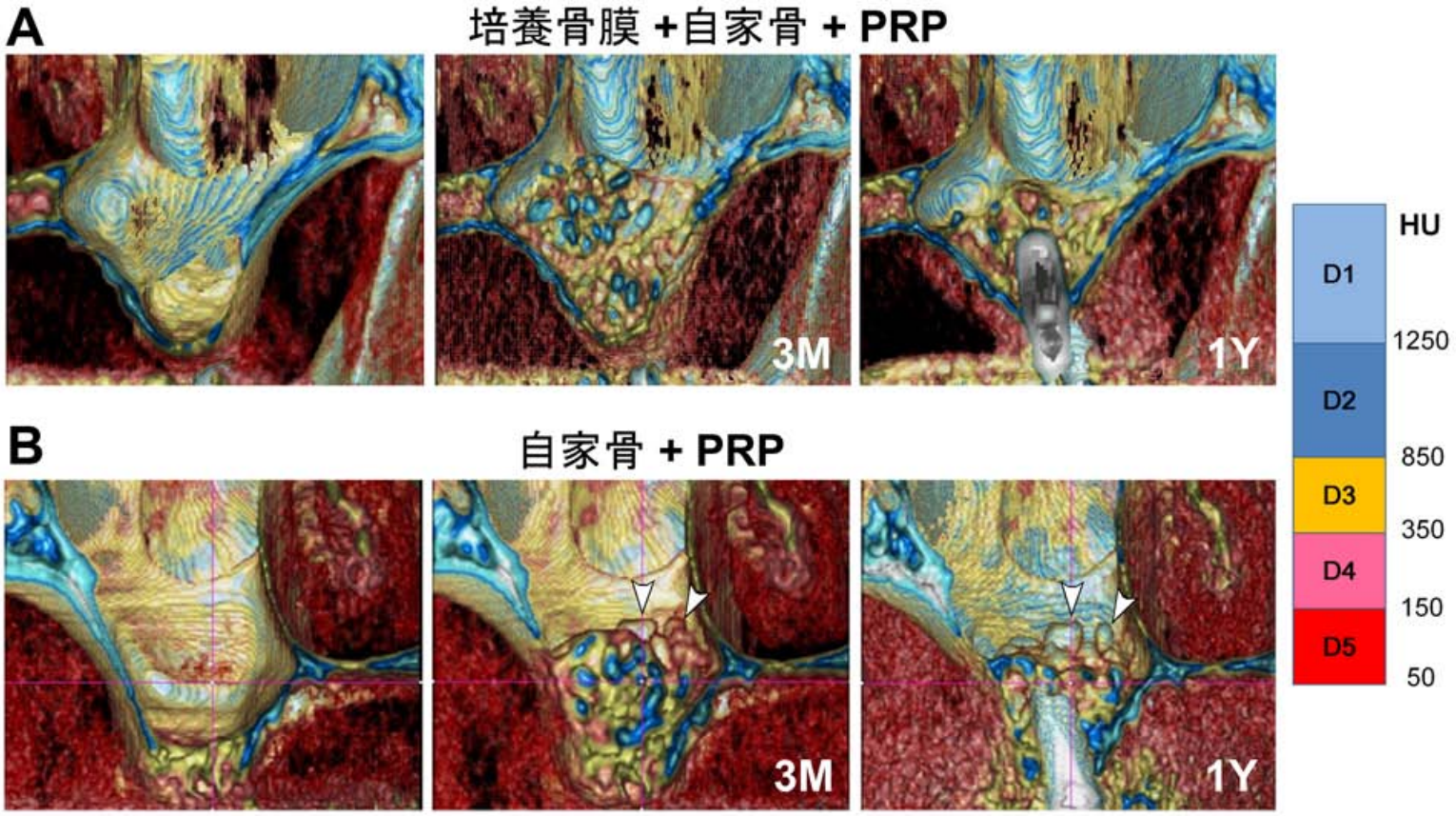
★ これまでの成果をもとに細胞療法の利点を生かした広範囲の骨再生へ

小範囲の歯槽骨再生
での有効性



広範囲の顎骨再生へ





細胞投与は機能骨の形成をもたらす

骨再生部位の3D CT画像　≪移植前・骨移植後3か月(3M)・骨移植後1年(1Y)の画像比較≫
CT値（HU：エックス線吸収度）による色分けをしている。HU値が高いほど硬い骨を表している。

A に示す培養骨膜を投与した再生骨では移植後1年の段階で移植した自家骨がほとんど代謝されて生骨に置き換わっている。

一方、**B** に示す細胞を投与しない自家骨単独移植では1年経過後にも移植した自家骨がそのまま残っており（白矢頭）、代謝されない死骨によって構成されている様子を示している。