

平成 24 年 10 月 18 日

大阪大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

大阪大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究

申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 福澤 正洋

申請日：平成 24 年 3 月 13 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成24年3月13日
実施施設及び 研究責任者	大阪大学医学部附属病院 西田 幸二
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
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	登録期間：平成23年10月から4年間 観察期間：術後1年間 それぞれ10症例ずつ
治療研究の概要	培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、大阪大学未来医療センターへ空輸し、ディスパーゼ・トリプシン処理の後にCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製後、東京大学あるいは愛媛大学へ空輸し移植する。一年後に角膜上皮欠損のない面積を測定し有効性を評価する。
その他（外国での状況等）	大阪大学・東北大学は、自施設で温度応答性培養皿を用い口腔粘膜上皮細胞シートを培養し、移植するプロトコルで平成23年1月に大臣意見を受けている。株式会社セルシートは同様に作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、平成23年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。他にも羊膜を使用して作成した口腔粘膜上皮細胞シートを用いる臨床研究は、京都府立医科大学・先端医療センターに対して平成24年2月に大臣意見が発出されている。
新規性について	培養口腔粘膜上皮細胞シートを空輸して移植する。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成24年5月、7月）

1) 第1回審議

①開催日時：平成24年5月22日（火）10:00～12:30

（第20回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

平成24年3月13日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

○ 本研究で阪大は細胞シートの作成を業務とするのみなので、同意書についての記載は不要ではないのでしょうか。

- 「本研究に不要な「12 同意取得」の記載を削除しました。」との返答を得た。

5. 倫理審査委員会について

○ 未来医療センター長が倫理委員会の構成委員となっておりますが、本研究の研究協力者になっていることから、本臨床研究の審査に関しては、客観的な審議に基づく判断を確保するため、倫理審査にあたっては、未来医療センター長が委員会の開催される部屋から退室したうえで審議を実施し、その事実を明記してください。

- 「「研究協力者」として記載されていれば外部からみてその研究に利害関係があるように見えるというご指摘と理解いたします。今後は未来医療センター長に審議からの退席を求めるか、研究協力者として記載しない

ようにするかなど留意したいと思います。今回の審議に際しましては、発言はありませんでした。」との返答を得た。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成24年7月30日(月) 16:00～18:30
(第21回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成24年3月13日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:角膜上皮幹細胞疲弊症)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、大阪大学医学部附属病院等の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:角膜上皮幹細胞疲弊症)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 3月 13日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
	名称	大阪大学医学部附属病院 06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長 福澤 正洋 

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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の 臨床研究	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科（眼科） 西田 幸二

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	
研究機関		
名称	大阪大学医学部附属病院	
所在地	〒 565-0871 吹田市山田丘2-15	
電話番号	06-6879-5111	
FAX番号	06-6879-5207	
研究機関の長		
役職	病院長	
氏名	吉川 秀樹	 印
研究責任者		
所属	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)	
役職	教授	
氏名	西田 幸二	 印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-3456 /Fax: 06-6879-3458
	E-mail	knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科	
専攻科目	眼科	
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	東京大学大学院医学系研究科・医学部	愛媛大学医学部附属病院
所在地	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1	〒791-0295 愛媛県東温市志津川
電話番号	03-3815-5411	089-964-5111
FAX番号	03-3817-0798	089-960-5364
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	医学系研究科・医学部長	病院長
氏名	宮園浩平	横山雅好

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性及び安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性及び安全性がさらに示されれば、高度医療とすることを旨とし、さらに普及させることを目指す。 また本研究においては異なる調製機関において調製した細胞を投与機関において用いる臨床研究としており、本治療法の標準化のために極めて意義が高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙15 臨床プロトールの5.選択規準参照
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	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は別紙15 臨床プロトールの9.有害事象の評価と報告、11.1.2.副次エンドポイントを参照)
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、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を収めている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>医療への指針」に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。</p> <p>本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、先行する2つの臨床研究における培養細胞シート作製とは異なり、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。また、口腔粘膜組織及び口腔粘膜上皮細胞シートの安全な輸送技術の開発に成功したため、本研究が可</p>				
臨床研究の実施計画	別紙15臨床プロトコール及び別紙16自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(細胞治療用)(東京大学)、別紙16臨床研究申請書(愛媛大学)を参照				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">手続</td> <td>別紙15臨床プロトコール13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>別紙7説明同意文章を参照</td> </tr> </table>	手続	別紙15臨床プロトコール13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照	説明事項	別紙7説明同意文章を参照	
手続	別紙15臨床プロトコール13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照				
説明事項	別紙7説明同意文章を参照				
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					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td>該当しない</td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>該当しない</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	該当しない	代諾者の選定方針	該当しない	
研究が必要不可欠である理由	該当しない				
代諾者の選定方針	該当しない				
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙15臨床プロトコール「17.2.試験の早期中止」を参照				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>				
臨床研究に伴う補償					

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

補償の有無	① 無
補償が有る場合、その内容	別紙15臨床プロトコール「14.3.健康被害の補償及び保険への加入」を参照
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	別紙16自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(細胞治療用)(東大大学)を参照。愛媛大学分については、被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	本研究に係わるものは被験者の個人情報の保護に最大限努めるものとする。さらに、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
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 本臨床研究にかかる費用は、研究費あるいは病院からの資金より支出する。
	②既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 本治療法はすでに西田幸二らによって臨床試験が行われており、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。この治療法を細胞シートを細胞調製機関と実施機関の間を輸送することで行う点に新規性が認められる。

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)

- 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9-14)
- 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に記載)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書および別紙4に記載)
- 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3)
- 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: 別紙1 研究の流れを示した図やイラストなど)
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書)
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書)
- その他(資料内容: 別紙6 原材料(試薬等)の品質保証書類)
- その他(資料内容: 別紙8 倫理審査委員会関連書類)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- その他(資料内容: 別紙15 臨床プロトコール)
- その他(資料内容: 別紙16 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(東京大学)、臨床研究申請書(愛媛大学))
- その他(資料内容: 別紙17 SOP)
- その他(資料内容: 別紙18 CRF)