ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

【岡山大学病院】	
○ 機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第Ⅰ相臨床試験	. P1
【東京女子医科大学】	
〇 自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建	P26
【独立行政法人 国立国際医療研究センター】	
〇 肝硬変を有するHIV感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性	
に関する研究	P55
【大阪大学医学部附属病院】	
〇 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	. P73
【東北大学大学院医学系研究科】	
〇 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	
広計 段	D100

岡山大学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

岡山大学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とりまとめたので報告い たします。

記

1. 機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験

申請者:岡山大学病院 病院長 森田 潔

申請日: 平成22年5月13日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

11/1/1/40-04/11/11/2/2/40-11-01/11/2/2			
研究課題名	機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第Ⅰ相臨床試験		
申請年月日	平成22年5月13日		
実施施設及び 研究責任者	実施施設:岡山大学病院 王 英正		
対象疾患	機能的単心室症由来の小児心不全		
ヒト幹細胞の種類	心臓内幹細胞		
実施期間及び 対象症例数	登録期間(試験開始から1年間)、試験期間(最終症 例の移植後1年間) 7症例		
治療研究の概要	機能的単心室症の小児心不全患者に対して姑息的心修 復術を行う際に、心筋組織を採取する。細胞調節センタ 一にて心臓内幹細胞を精製、培養する。術後一カ月後に 心筋内幹細胞を心臓カテーテルにより冠動脈内に注入 し、移植する。安全性の評価を主要エンドポイントとす る第 I 相試験。		
その他(外国での状況等)	左室低形成症候群の小児を対象として骨髄幹細胞の冠動脈注入を施行した症例が、2009年にRuppらにより報告された。一方、成人の心筋梗塞に対する心臓内自家幹細胞の冠動脈内への移植療法について、米国ではCADUCEUS試験やSCIPIO試験において30~40例の第I相臨床試験が実施されている。		
新規性について	本研究は、小児心不全を対象として、心筋内幹細胞を培養し冠動脈内に注入する自家幹細胞治療の安全性を検証する臨床研究。 なお、本研究で安全性が判定された後に、第Ⅱ相試験で有効性の評価を行う計画も予定。		

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時: 平成22年7月6日(火)15:00~17:00

(第12回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成22年5月13日付けで岡山大学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:機能的単心室症由来の小児心不全)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)

- 心臓内幹細胞について京都府立大学と同一の幹細胞を用いるためには、既に開始されている京都府立大学の臨床研究のデータを示して、幹細胞の安全性または有効性を示すべきではないか。
- 単心室症と虚血性心不全は疾患の病態が異なるため、一律に前臨床研究の データを準用できない。治療効果を期待させる論理が不十分。
- 単心室症に対して、心筋幹細胞の投与が意義のあることなのか不明である。 内膜に障害がない時の幹細胞の接着率や効果はどの程度期待されるか説明をい ただきたい。
- 機能性単心室性心不全は症候群であり、患者のクライテリアを明確にすべき。
- 1 年間で 7 例の症例数は達成可能か。その根拠(貴施設の手術件数や成績 を示していただきたい。
- 各々のベースとなる手術術式に関して説明し、当該術式と心筋幹細胞投与を併用する科学的合理性を説明してほしい。また、手術の選択基準の記載を求める。
- 右心耳や右室流出路からの心臓組織の採取の必要性につき説明をお願いしたい。
- 疾患モデルが難しいことは了承するが、少なくとも前臨床研究で冠動注の 安全性を示す結果を示していただきたい。移植法が経冠動脈投与ではないため、 本申請の根拠とするには科学的合理性に欠ける。
- 冠動注することの安全性を動物実験で確認する必要がある。また、有効性 を示すための細胞数のデータは不十分。
- 移植した心筋内幹細胞が生着するのか、心機能を改善させるメカニズムが 動物実験で十分に説明されていない。
- バルーンの使用による評価はなされているか。治療により虚血が誘発されるのではないか? 手技の安全性についてお示しいただきたい。
- スフェアを細胞塊のまま投与するのか、あるいは単一細胞に解離させて投与するのか不明確。解離細胞を投与するとしても、投与時細胞凝集塊は形成しないか。梗塞等による PEA は起こさないか、冠動脈投与の安全性を示していた

だきたい。

- クロスワイヤーで細胞を投与する場合、非常に細いワイヤーを細胞が通過する。シェアストレスによる細胞の品質変化はどうか。
- 乳児の冠動注は技術的に可能か。その根拠を示してほしい。
- 細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ試験などを検査部に依頼し実施する 予定だが、検査の目的は汚染を否定することであり、日本薬局方に記載されて いる方法に準ずることを推奨する。または、判定までの培養期間を2週間まで 延長しては如何か。
- 試験結果が移植後に判明する場合には、各々の項目について「異常」となった場合の対処方法を予め定めておいて頂きたい。
- 使用する試薬類について、各試薬の品質および安全性を Lot 毎に COA (Certificate Of Analysis) を入手し確認する手順と記載がある。「詳細は添付文書を参照」とあるが、添付が見あたらない。
- ペニシリン・ストレプトマイシンを培養時に添加しているが、洗浄するため安全性上は問題ないとされている。しかし、感受性の高い患者の場合などで安全性が確保できているのか不明。
- 患者さんや代諾者に理解できるように、図を使うなど分かりやすくしてほ しい。
- 投与後に染色体解析試験及び造腫瘍性試験結果が陽性(異常)となった場合の対応(被験者への告知)が不明。
- 個人情報について、研究発表等の場合の対応に関する説明がない。
- 「危険性」や「副作用」等のリスクについての説明を詳細にしてほしい。
- 補償について、事故が起こった場合等についての説明を追加してほしい。

2) 第2回審議

①開催日時: 平成22年11月22日(月)16:00~19:00

(第13回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

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、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 心臓内幹細胞を用いるため、細胞が凝集し幹血管の閉塞が懸念事項であるが、十分に配慮して臨床研究を開始してほしい。
- 細胞数の設定根拠については、今後臨床研究をすすめていく過程で、本手技(心臓内幹細胞、冠動脈注入)を用いた用量設定試験は必須となる。第Ⅱ相試験の際には、中大型動物を用いた用量設定試験を是非検討いただきたい。
- 細胞培養に同種血清を使用することのリスクについて、インフォームドコンセントを得ることが必要。

- 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、岡山大学病院の資料が適切に提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

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

(研究計画書)

- 京都府立医科大学で最近行われた第 1 例目の臨床研究データを追記し、有効性と安全性について審査委員会で回答した。
- 機能的単心室症はほとんど全てが重篤症例であるため、本臨床試験においては、さらなる分類による適応症例の制限を行わないこととした。

(前臨床研究)

○ 岡山大学病院において、冠動脈注入法による細胞治療の安全性確認を Sprague Dawley ラットにおける右心室圧負荷モデルを用いて検証した。30 匹の ラットを用いて、肺動脈に狭窄病変を作成し移植検討を行った。ラットでの右 室圧負荷モデルを用いて、心臓内幹細胞を冠動脈内に注入・移植し、ドナー細 胞の生着性及び実質的な心筋細胞への分化、そして右室線維化領域の有意な縮 小効果を確認した。

(研究機関)

○ 岡山大学病院 心臓血管外科は、日本全国の病院から機能的単心室症の手術目的で紹介され、2009年1年間の手術成績は単心室症30例、左室低形成症候群23例と合計53例であり、7症例の安全性試験の登録実施は一年間で十分実施可能であることを示した。

(同意説明文書)

- 各手術の術式に関して、図式化し説明文書及び手術の選択基準を追加明記した。
- 「危険性」や「副作用」等のリスクについての説明、補償について事故が 起こった場合等についての説明を追記した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

岡山大学病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:機能的単心室 症由来の小児心不全)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、 主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、 本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 5 月 / 3 日

厚生労働大臣 殿

ज	所 在 地	岡山市北区鹿田町二丁目5番1号(〒700-8558)	
2	名 称	岡山大学病院	
幾男	ъ т	086-223-7151(電話番号)	
大 J	Tag.	086-235-7045(FAX 番号)	
	研究機関の長	岡山大学病院	
	役職名·氏名	病院長 森田 潔 二 5 十二	
	productions to the Control of the Co	西周月	

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添の通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	研究責任者の所属機関・職・氏名
機能的単心室症に対する	岡山大学病院
自己心臓内幹細胞移植療法の	循環器疾患集中治療部・准教授
第Ⅰ相臨床試験	王 英正

ヒト幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の名称	機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第I相 臨床試験
研究機関	
名称	岡山大学病院
所在地	〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号
電話番号	086-235-7359
FAX番号	086-235-7431
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	森田 潔
研究責任者	MAPICIDE)
所属	岡山大学病院 循環器疾患集中治療部
役職	准教授
氏名	王 英正 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 086-235-7359 / Fax:086-235-7431
E-mail	hidemasa@md.okayama-u.ac.jp
最終学歴	平成2年 弘前大学医学部 卒業
専攻科目	循環器内科学
その他の研究者	別紙1参照
臨床研究の目的・意義・	複雑心奇形である機能的単心室症に対する修復術後遠隔期における循環不全は、従来の治療法では救命が期待できない重篤な心疾患である。2009年7月に成立した改正臓器移植法により、国内での小児心臓移植の実施が可能となったが、外科的修復後に発症する心不全に対する小児心臓移植の成績が予後不良との国外からの報告から、小児心臓移植の実績がないわが国にとって、機能的単心室症に対する標準外科的治療以外に、中長期での生命予後を改善させる新たな治療法を開発することは、重要な研究課題である。 ①本臨床試験の目的は、機能的単心室症に対して、従来の外科的修復術に加え、冠動脈内注入法によって、体外培養で増幅させたヒト心臓内幹細胞の自家細胞移植を併用した複合手術の安全性に関して、第1相臨床試験を行うことで評価する。②さらに、第1相臨床試験の7例の結果が優れたものであり、高度医療に相当するものと考えられた場合は、所定の審査手続きを踏まえて高度医療として申請し、本治療法の安全性・有効性を検証するため、標準治療化を目標とした第11相多施設共同臨床試験(二重盲検対照比較試験)を計画している。
名称	機能的単心室症由来の小児心不全
選定理由	小児心臓移植を必要とする重度心不全の50%以上が単心室症であり、最終的に第3期手術(Fontan手術)まで到達しない症例や修復手術を受けても、心機能が改善しない症例(いわゆるFontan failure)などは、心臓移植を実施しても、その長期予後は心臓移植を必要とする他の先天性心疾患症例に比べ、予後が極めて不良であり、これまでに代替治療法が確立されていない。臨床試験プロトコル「2.背景と根拠」と「6.適格基準」を参照。

被験者等の選定基準 臨床研究に用いるヒト幹細胞	被験者は症例登録時において年齢0歳以上6歳以下で、心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第1期のMBTS/RVPA手術または第2期のGlenn手術適応例で、以下の基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない小児心不全を適格として登録する。臨床試験プロトコル「5.診断基準」と「6.適格基準」参照。主な除外基準 1) 心原性ショック 2) 致死性不整脈がコントロールできない症例 3) 循環不全などによって脳機能障害を合併する症例 4) 重篤な神経疾患合併の症例 5) 高度な肺塞栓症や肺高血圧症例 6) 高度腎不全症例 7) 多臓器不全疾患 8) 悪性新生物を有する症例
種類	心臓内幹細胞
作里发展	応臓内幹細胞 臨床試験プロトコル「4.試験幹細胞の情報」及び自己心臓内幹 細胞に関する概要書「2.要約」と「3.試験細胞情報」を参照。
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調整、移植又は投与の方法	①機能的単心室症に対して行う第I期またはII期の姑息的心修復術において、患者自身の心臓(右心耳または右室流出路)から、微量心筋組織(100-250mg)を採取する。②平成19年8月告示の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、GMP準拠の細胞調節センターである岡山大学病院内の遺伝子・細胞治療センターにおいて、無菌的に自己心臓内幹細胞を単離精製し、患者体重当たり30万個まで10%自己血清用いて体外増幅後、遺伝子・細胞治療センター内に保存する。 ③心修復術後1ヶ月目に、心臓カテーテルによる細胞移植を行う。保存した自己幹細胞は、無菌的に手術室に搬入し、プロトコル治療を開始する。細胞培養液単独または自己幹細胞を含む細胞培養液の合計3mlを3回に分けて、3分間ずつかけて冠動脈内に直接注入することで移植する。臨床試験プロトコル「0-1.臨床試験のデザイン、0-2細胞治療までの日程、0-3.フローチャート」と「8.治療計画と移植スケジュール変更基準」及び自己心臓内幹細胞に関する概要書「3-2.調整方法」を参照。
調整(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
世の医療機関への授与・販売安全性についての評価	細菌試験、真菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、培養工程における無菌性の検証を細胞調整の各工程において、細胞製剤標準書SOPに従い行う。また、長期継代株における核型異形発生の有無の確認、免疫不全マウス皮下へのヒト自家心臓幹細胞の移植実験における造腫瘍性の確認を全症例において行う。有害事象発現時・中間評価の際は、独立した専門家で構成される効果安全性評価委員会が研究責任者の依頼を受けて情報を評価する。自己心臓内幹細胞に関する概要書「4-1品質管理、品質保証」及び臨床試験プロトコル「有害事象の評価と報告」、「13-4中間評価」、「15.モニタリング」、別添「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を参照。

	研究の実施が可能であると判断 理由(別紙15参照)	①岡山大学病院・心臓血管外科では年間平均40例以上の機能的単心室症の外科的修復手術を行っている。その多くの症例が岡山大学病院・小児科によって術前診断が下され、心血管内圧測定や心室・血管造影といったカテーテル検査の臨床経験が豊富である。②自己心臓内幹細胞の精製及び大量培養は主任研究者である王英正が経験豊富であり、これまでに150例以上の先天性心疾患の心臓組織より、幹細胞の分離と移植検討の経験を積み重ねてきた。 ③患者自己血清をはじめ、対象患者への輸血用保存血を用いた培養経験から、30万個/kg当たりの小児心不全への移植目標細胞数は十分達成できる培養工程である。臨床試験プロトコル「8.治療計画と移植スケジュール変更基準」参照。
臨床	研究の実施計画	①目標症例数は第I相試験で7例とし、主要エンドポイントは安全性、すなわち、突然死、心不全の増悪、不整脈の惹起や心筋梗塞の発症といった心臓関連死の発生を検証する。副次エンドポイントは上記以外の全ての重篤な有害事象とする。評価基準として、心不全症状、血中BNP値、心駆出率、肺動脈圧、蛋白漏出性腸症、致死性不整の発症を検証する。②外科的修復術時に心臓組織(100mgから250mg)を採取し、自家心臓幹細胞株を樹立する。約2-3週間で移植に必要な細胞数まで幹細胞を増殖させ、心臓手術後評価のための心臓カテーテル検査時に、冠動脈内に直接注入することで移植する。③細胞移植後1年まで追跡調査し、安全性と有効性の評価を行う。臨床試験プロトコル「0.研究の対象及び方法」と「8.治療計画」参照。
被験	者等に関するインフォームド・コン	セント
	手続	担当医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人または代諾者から文書として得る。細胞の採取・移植、検査の実施については、試験参加の同意とは別にその都度、インフォームド・コンセントを行い、文書にて同意を取得する.プロトコル「16-3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。
	説明事項	「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定されている 内容に準じて施行する。臨床試験プロトコル「16-1. 遵守すべき 諸規則」「16-2. 説明文書・同意書の作成と改訂」を「16-3. 説明 と同意(インフォームド・コンセント)」を参照。
単独	でインフォーム・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
		機能的単心室症は、出生前より疾患病態は完成し、出生直後より重篤な心不全に陥いることが多いため、未成年の早期において心血管シャント術を実施する。本臨床試験は、このような臨床背景を踏まえ、0歳から6歳までの小児心不全症例を適応基準とする臨床試験デザインが不可欠である。
	代諾者の選定方針	代諾者とは父母、親権者、後見人、保佐人をいう。
	- 者等に対して重大な事態が生じ 合の対処方法	①研究責任者は下に定義する重篤な有害事象又は新たな重大情報において重大な事態の発生が予測される場合、もしくは発生した場合は、重篤な有害事象の場合は付録2「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」の別添2「重篤な有害事象に関する報告書」を、新たな重大情報の場合は「新たな重大情報に関する報告書」を作成し、所属する研究機関の長へ提出しなければならない。所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し試験の中止の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。

②必要に応じ、所属する研究機関の倫理審査委員会等の意見 を聴く前に、所属する研究機関の長は研究責任者に対し、試験 の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 ③所属する研究機関の長は、所属する研究機関の倫理審査委 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、試験の中止、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、所属する研 究機関の倫理審査委員会等から本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。 臨床試験プロトコル「19-2.試験の早期中止」を参照。 1) 重篤な有害事象のうち、独立データモニタリング委員会にて、 本臨床試験の継続に大きな影響を与えると判断された重篤な有 害事象。 2)類似治療、その他の研究報告等から得られた新たな重大情 報のうち、独立データモニタリング委員会にて、本臨床試験の継 |続に大きな影響を与えると判断された重大情報。 臨床試験プロトコル「9-1.重大な事態」を参照。また、臨床情報・ 細胞は試験終了後、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に 提出してから10年間保存する。 ④プロトコル開始から終了までに観察された有害事象は臨床試 験プロトコルの「10.観察、検査及び報告項目とスケジュール」で 定めたスケジュールに則り評価する。尚、有害事象は転帰が確 定するまで追跡調査する。 3年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者 臨床研究終了後の追跡調査の方法 の追跡を、10年以上を目安として行う。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.他の被験 者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。プロト コル「9.5. 臨床研究終了後の追跡調査」を参照。 臨床研究に伴う補償 有 無 |補償の有無 補償が有る場合、その内容 該当しない。 個人情報保護の方法 ①被験者の特定には被験者識別番号、登録番号を用いる。細 連結可匿名化の方法 胞の特定には照合認識システム(メルコードシステム)と台帳を 用いる。 ②個人情報保護の立場から、試験に係わる関係者は被験者の 個人情報保護に最大限の努力をはらう。主任研究者等が試験 で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう 十分配慮する。「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関す る倫理指針「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で規定 されている内容に準じて施行する。 臨床試験プロトコル「16-1. 遵守すべき諸規則」「16-4. 個人情報 の保護」を参照。

その他

①当該研究に係る研究資金の調達方法

申請者は、本臨床試験に関して、平成22年度から24年度までの厚生労働科学研究費補助金「成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業」のうち、「こどもの先天性・難治性疾患の新しい治療法開発に関する研究」に、研究代表者として採択されている。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

- 1)心臓内幹細胞は、最も心筋細胞再生のポテンシャルが高い組織幹細胞であること。
- 2) 小児心臓内には、成人心に比べ、約4倍の心臓内幹細胞量が存在し、かつ3倍以上の細胞増殖速度をもつこと。
- 3) 体外細胞培養工程により、移植する幹細胞の生物学的性質 及び細胞数を均一化することで、細胞移植効果を正確に判定で きること。
- 4)移植する必要幹細胞数は、成人症例に比べ約6分の1以下の細胞量で、かつ培養期間が極めて短いこと。
- 5) 冠動脈注入法による細胞移植法は、開胸直視下心筋内注入 法に比べ、心臓手術とは独立した時相において安全性及び有 効性を個別に評価できる。
- 6)心臓手術時に組織採取するため、心筋生検のような小児にとって、侵襲性の高い検査を必要としない。
- 7)複合手術となる心筋内移植法に比べ、手術リスクが低い。
- 8)試験症例当たりのコストが低いため、安全性確認後の有効性試験を統計学的に検討できる症例数まで行うことができる。
- ③期待される社会貢献

従来の単心室症に対する修復術と心筋再生医療を組み合わせることで、重篤な心不全を改善し、多くの心臓移植適応となる小児心不全症例を減少させる。また、小児心不全患者さんにおける生命予後の改善ならびにご両親を含む家庭生活におけるQOLの向上に大きな希望を与えることができる。

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 本様式中に書きされない場合は、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1)
- ☑ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(別紙2)
- ☑ 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3)
- ☑ 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4)
- ☑ 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とイラスト(別紙5)
- ☑ 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6)
- ☑ その他(資料内容: 別紙7:自己心臓内幹細胞に関する概要書)
- ☑ その他(資料内容: 別紙8:臨床試験実施計画書(第I相臨床試験プロトコル)
- ☑ その他(資料内容: 別紙9:岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会関係資料)
- ☑ その他(資料内容: 別紙10:大型動物モデルの治療実験結果)
- ☑ その他(資料内容: 別紙11:重篤な有害事象発生時の報告と対応マニュアル)
- ☑ その他(資料内容: 別紙12:管理体制、製造管理、品質管理、衛生管理、出荷、逸脱基準書)
- ☑ その他(資料内容: 別紙13:環境管理、構造設備、機器管理、自己点検規定)
- ☑ その他(資料内容: 別紙14:主要な参考文献9点)
- ☑ その他(資料内容: 別紙15:臨床研究の実施が可能であると判断した理由)

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. 研究の目的

本臨床研究は、機能的単心室症による小児心不全に対して、自分の心臓内に存在する心臓 内幹細胞という多種類の細胞に分化することができる細胞を患者さんに移植することで、新 たな心筋細胞を作り出すことができ、従来の解剖学的異常を修復する心臓手術と組み合わ せるによって、心筋再生に基づく細胞治療法を開発することを目的とします。

2. 機能的単心室症について

機能的単心室症は先天性複雑心奇形の一つで、左右二つの心室のうち、一つが正常な発育 形態を示さない心臓です。小児心臓移植の適応例の中で、機能的単心室は約50%以上を占 める先天性心疾患であることからも、その重症度がよくわかります。治療法として、外科手術 が中心であり、第1期から第3期(Fontan手術)までの複数回の心臓手術を行うことによって、 解剖学的な形態異常を段階的に修復していきます。しかしながら、最終的に Fontan手術まで に到達しない症例や Fontan手術による修復術を受けても、心機能が改善しない症例(いわゆる Fontan failure)などは、心臓移植を実施しても、その長期予後は極めて不良であることが 明らかとなってきました。最も重要なことは、Fontan手術を受けた症例の20歳以降の長期に おける心事故回避率は極めて不良で、30歳までの10年の間に約半数の症例で心不全や不 整脈などによる心関連事故が再び起こるといわれています。

3. これまでの治療法

機能的単心室症に対する治療法の進歩は、主として、外科的術式の改良であり、複数回にわたっての心臓手術によっても改善しない重度な心不全症例は、心臓移植でしか救命することができません。しかしながら、出生直後より適合するドナーの出現に期待することは現実的に困難であります。このような現状の中、2009年に世界で始めて、心臓移植適応と診断された機能的単心室症に対して、冠動脈内に骨髄単核球を自家細胞移植することで、無事月齢1ヶ月の小児を救命できたことが報告され、細胞治療法に対する期待が急速に高まっています。

4. 心臓内幹細胞

心臓内幹細胞は、出生直後の乳児期において、最もその存在数が多く、年齢とともに減少していくといわれています。普段は活動することなく眠っていて、自ら心筋細胞を再生することはありません。しかし、心臓の中から体外に取り出して、血清を用いた細胞培養という操作により、その数を増やすことが可能で、また薬剤を加える事で、心臓、血管、骨、軟骨、脂肪を形成する細胞に変化(=分化)させることができます。さらに、体外で培養した心臓幹細胞を心臓に移植することで、移植された心臓内に新たな心筋細胞を作り出すことができます。この心

筋細胞に分化できる性質を用いて、通常では治らない心臓の病気の治療に応用できることが様々な研究成果から報告されています。これまで培養や細胞移植により、治療を受けた人に大きな合併症が発生した報告はありません。

5. 心臓内幹細胞を用いた新たな自家細胞治療法

小児の心臓内幹細胞の特徴として、成人に比べ、幹細胞の絶対存在数が多いことと、幹細胞 自身の増える能力(自己複製能)が極めて高いことがあげられます。また、移植する細胞数 は体重当たりで補正しますので、体の小さい小児症例に移植するために必要とする細胞数ま で体外で培養する時間は2週間以内と非常に短いことです。

本臨床試験で計画された治療実施方法は、以下のように大きく2つに分けることができます。

- ① 標準治療である段階的心臓手術時に、心臓組織の一部(100-250mg)を採取します。
- ② 体外で患者体重あたり30万個/kgまで増やし、冠動脈カテーテル用いて、冠動脈内に注入することで移植します。

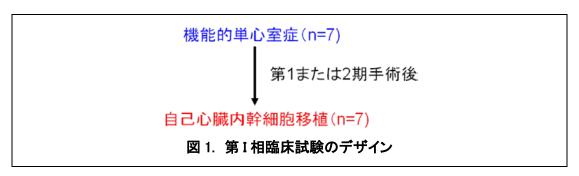
6. 適格基準と臨床試験のスケジュール

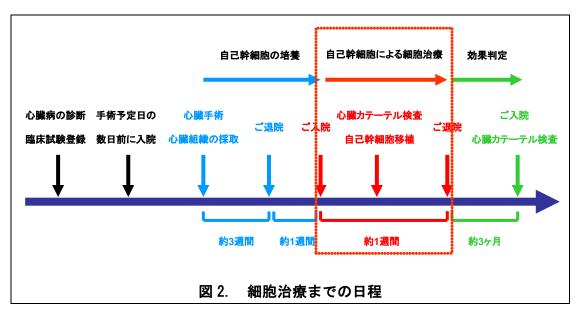
症例登録時において年齢が 0 歳以上 6 歳以下の心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第 1 期または第 2 期手術適応例で、試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた患者さんを対象とします。標準治療である外科手術や自己幹細胞の培養期間を除き、自家細胞移植に要する実質的な入院期間は約 1 週間となります。細胞治療の 3ヵ月後には、効果判定のため、約 1 週間の検査入院を必要とします。

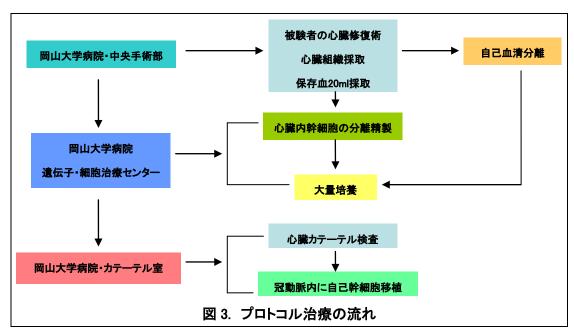
7. 臨床試験デザインと安全性評価

第 I 相臨床試験(7 症例)において、安全性について検証します。主要エンドポイントを主要心疾患関連イベント(心臓関連死を含む)とし、副次エンドポイントを本治療において発生した上記を除く全ての重篤な有害事象として検証します。

図説







「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験」 に関する説明書

研究責任者所属・職名・氏名 新医療研究開発センター・教授・王 英正 研究分担者所属・職名・氏名

心臓血管外科・教授・佐野俊二

この説明書は「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法の第 I 相臨床試験」の内容について説明したものです。この研究についてご理解、ご賛同いただける場合は、被験者(研究の対象者)として研究にご参加くださいますようお願い申し上げます。

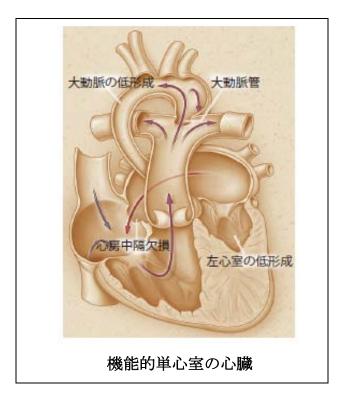
この研究に参加されない場合でも、参加された場合と同様の治療を受けることができます。 また、この研究に参加されなくても不利益を受けることは一切ありませんのでご安心ください。 なお、患者さまが未成年者で研究の内容がご自身で判断できない場合には、ご家族等(父母、 親権者、後見人、保佐人)の判断によります。もし、おわかりになりにくいことがありました ら、どうぞ遠慮なく担当者にお尋ねください。

1 研究実施計画

(1)研究の背景

こどもの心臓病については、赤ちゃんが子宮内にいるときから、心臓が 4 つの部屋にちゃんと分かれていないために、血液を送り出すポンプとしてうまく機能しないということが原因であるとわかっています。現在のところ、心臓手術を受けても、非常に状態の悪い心臓病の患者さんは心臓移植を受けることでしか直すことができません。しかしながら、これまでに日本国内では子供の心臓移植は行われたことがなく、心臓病をもつ多くの子供たちは、海外で移植を受けることしか助かる方法がなく、ほとんどの患者さんは国内で移植を待っている間に、お亡くなりになっています。最近の研究で、ヒトの心臓のなかには、心臓の細胞を新しく作り直す源となる幹細胞があることがわかってきました。うまく自分の体の中にあるこの幹細胞を使って、心臓の細胞を新たに作り出すことができたら、今まで助けることができなかった重い心臓病を持つ子供たちの状態を今まで以上によくすることができるかもしれないといわれています。

(2) 研究の目的



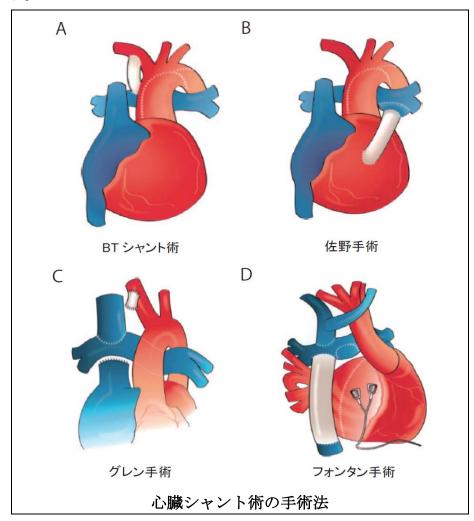
この研究の目的は、普通では4つある心臓の部屋が2つもしくは3つしかないような機能的単心室症が原因で、心臓の状態が生まれつき非常に悪い患者さんに対して、通常の心臓手術を行って、手術時に取り出した心臓の中にある幹細胞を体の外で、一旦培養して増やしたあと、心臓カテーテル使って患者さん本人に注射して戻すことで、今までの心臓手術だけの治療法と比べて、悪い心臓の機能をどこまでさらによくすることができるかを調べるための臨床研究です。

(3)研究の内容・方法

具体的な内容・方法は次の通りです。

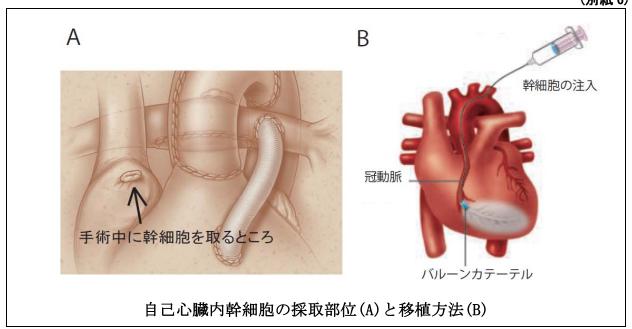
① 第 I 相臨床研究では、7 例の患者さんに通常の心臓手術に加え、自己幹細胞移植を合わせた 治療法の安全性について調べます。

- ② 患者さんがこの臨床研究へご同意いただけるならば、治療上必要とされる心臓手術を受けられる患者さんの心臓から、手術後に不要となって、これまで捨てられてきた心臓組織の一部(約100から250mg)をいただき、岡山大学病院内の遺伝子・細胞治療センター内で、これまですでに確立された細胞培養のやり方で、2から3週間かけて大量に培養します。なお、細胞培養のときに使う培養液には、心臓手術時に本人に輸血するための保存血から約20mL使って、血清を分離して培養します。
- ③ 通常の心臓手術と同じように手術後 3 週間目くらいに一旦、心臓血管外科よりご退院していただきます。

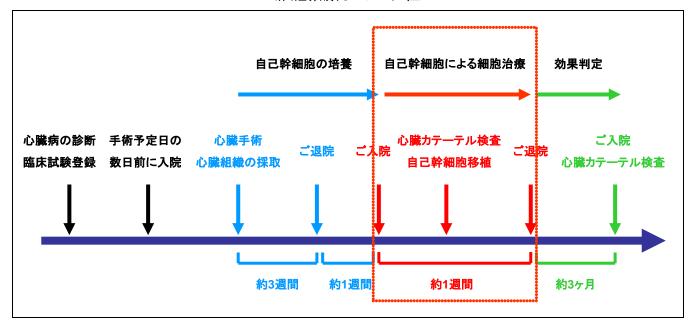


- ④ その後 1 から 2 週間後に、心臓手術後の評価をかねて、心臓カテーテル検査のため、小児 循環器科にご入院していただきます。
- ⑤ 心臓カテーテル検査のあと、同じ日に、遺伝子・細胞治療センター内で、あらかじめ培養して増やした自分の幹細胞を体重当たり 30 万個/kg の細胞数だけ、冠動脈カテーテル使って注入し移植します。細胞治療後、約1週間でご退院していただけます。
- ⑥ 約3ヵ月後に治療効果の判定のため、再度小児循環器科に心臓カテーテル検査のため、約1 週間検査入院していただきます。





細胞治療までの日程



(4) 予想される医学上の貢献

この細胞治療の臨床研究を行うことにより、通常の心臓手術だけ行っても、心臓の機能がなかなか回復しないような状態の非常に悪い単心室症の患者さんを助けることができるだけでなく、心臓移植でしか生きる望みのない患者さんにとっても、心不全に対する新たな治療法の選択ができ、医学上の大きな貢献があることが考えられます。

(5) 研究の対象者(被験者)

この研究は岡山大学病院に入院されている、手術を必要とされる機能的単心室のような先 天性心臓病の方を対象として実施させていただきます。岡山大学病院 心臓血管外科と小児循 環器科において、合計7人の患者さんを対象に実施させていただきます。 なお、未成年の患者さんに参加していただくのは、未成年に多い疾患であることと、出生後、手術を含めた早期の治療が必要であるため、未成年の患者さんのご協力が必要不可欠となります。是非ご協力をお願いいたします。

(6) 研究実施場所

この臨床研究は、岡山大学病院 心臓血管外科・手術部、小児循環器科・心臓カテーテル室で実施されます。移植する自己幹細胞は遺伝子・細胞治療センター内で培養します。なお、細胞移植後の効果判定のため、患者さんの診療情報を取り扱う際には、あなたの個人情報がわからない状態にします。

(7)研究実施期間

この臨床研究は、心不全に対する新たな治療法の開発研究のため、岡山大学倫理委員会の承認後、厚生労働省の科学審議会で認可承認されてから実施が可能となります。実施予定期間としては、平成23年1月1日から平成25年12月31日の期間で実施されます。平成24年3月31日頃には、第一段階の臨床研究結果が出る予定です。

(8)研究資金

この臨床研究は、すべて厚生労働省からの公的科学研究補助金で拠出される予定です。特定の民間企業による研究資金提供はなく、利害の衝突が起こることはありません。

2 研究に使用する資料

(1) 資料の収集

この研究では、患者さんのカルテ情報や心臓などの組織を使用します。研究期間中の組織 採取の回数は、心臓手術中の一回だけで、その量は約 100 から 250mg です。組織採取によって、 患者さまに新たな危険性が起こることはありません。

また、血液はあなたの病気の診断のためではなく、この臨床研究のためだけに採取します。研究期間中の採血の回数は3回です。1回当たりの採血量は1から2mlで,合計3から6mlの血液を研究のために採取させていただきます。採取する時期は、細胞移植の前に1回と細胞移植の後1週間と3ヶ月目の2回です。通常危険性はないと考えられますが、その時のあなたの体調にも十分配慮して採血します。

(2) 資料の保存と廃棄

組織は研究終了後,通常廃棄します。なお,この研究に参加する同意を撤回された場合(後述)には、組織とデータは直ちに廃棄します。

3 プライバシーおよび個人情報の保護

試料あるいはデータの管理はコード番号等で行い、患者さんの氏名など個人情報が外部に漏れることがないよう十分留意します。また、患者さんのプライバシー保護についても細心の注意を払います。また、研究結果を学会発表または論文発表する場合があります。その際には、あなたの名前や身元が明らかになるようなことはありません。

4 この研究に参加した場合に受ける利益,不利益,危険性

この研究に参加することによる利益として、心不全症状から回復することが期待されますが、すべての患者さんにおいて、心不全症状が必ず治るわけではありません。

この研究により、細胞移植療法が効かなかった場合には、不必要な心臓カテーテル検査によって、細胞治療を受けるといったような不利益が考えられます。

副作用などの危険性として、

- ① 移植した細胞が心臓の中に入ることで、不整脈と小さな心筋梗塞が起こることが考えられます。
- ② 移植した細胞そのものによる拒絶反応

移植する細胞はあなた自身のものであるので、免疫抑制剤を使う必要はありませんが、体の外で培養する間に変化して拒絶反応が出る可能性があります。

- ③ 移植した細胞による感染・アレルギー
 - あなたの細胞を体の外で培養する操作は、無菌条件下で細心の注意を払って行われ、細菌が感染しているかどうかは所定の検査法で確認しますが、培養終了時に検出できなかった細菌が、移植した後で明らかになることがあります。多くの場合は抗生剤の投与などにより治療できます。
 - 細胞をあなたに輸血するための血液から直接抽出した血清で培養しますが、この血清は 通常の輸血用血液と同じように、感染症検査や病原体の除去・不活化が行われています。 しかし、通常の輸血に伴う副作用である肝炎やエイズのウイルス、狂牛病のプリオンな どの感染症の危険性が非常に小さいながらも残っている可能性があります。また、免疫 反応により、発熱、悪寒、皮疹などのアレルギー症状が起こることがあります。血清の 使用量は必要最小限にとどめておきます。
- ④ 移植した細胞による腫瘍の発生

これまで自分の体から増やした心臓内幹細胞を培養し移植することで、がんが発生した報告はありません。しかし、細胞を培養している間に遺伝子に変化が起こり、がんになりやすい細胞に変わってしまう可能性はあります。今回の研究では、移植した細胞について染

色体の検査を行います。異常な結果が得られた時には、すぐにあなたにその結果を説明し、 そのまま試験を続けるか、中止するかをあなたに意思に基づいて決定します。ただし、あ なたが結果を知りたくなければ通知しませんので、同意書にあなたの意思をご記入くださ い。

5 利益相反

この研究に関して、利害関係が想定される企業等で研究責任者や分担者あるいはその家族が活動して収入を得ているようなことはありません。

6 被験者への健康被害の補償

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もし この臨床研究が原因で、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診療 と治療を行います。ただし、健康被害の治療には健康保険を適応した診療費がかかり、この臨 床研究から特別な補償は行いません。

7 研究結果のお知らせ

この臨床研究結果は、原則的にご本人及び父母、親権者、後見人、保佐人といった代諾者 に開示します。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお 尋ねください。ただし、臨床研究のため、結果がわかるまでに数か月を要する場合がありま す。

なお、この研究は患者さんのデータを個人情報がわからない形にして、学会や論文で発表 されることがありますので、ご了解ください。

8 費用

この臨床研究に関する費用は、原則として全て試験を行う側で負担し、試験中にあなたの 負担はありません。しかし試験期間中に、試験と無関係な病気に対して治療を受ける必要があ る場合は、通常の保険診療となりますので、あなたには自己負担分をお支払いしていただくこ とになります。また、研究に参加していただいても、謝礼や交通費などの支給がないことをご 了承ください。

9 研究利益

私たちはこの臨床研究によって,企業からの寄付などの経済的利益を得る可能性があります。 この利益は岡山大学病院心臓血管外科等に帰属し、患者個人には帰属しません。

10 同意及びその撤回

この研究についてご理解いただき、研究に参加していただける場合は別紙「同意書」に署名

をお願いします。一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます。その場合は担 当の医師に口頭で伝え、かつ、別紙「同意撤回書」に署名してください。なお、同意されなか ったり、同意を撤回されたりしても、それによって診療上不利になることはありません。

〈問い合わせ等の連絡先〉

岡山大学病院 新医療研究開発センター 医師 王 英正

電話:086-235-7359 Email:hidemasa@md.okayama-u.ac.jp

住所:〒700-8558 岡山市北区鹿田町二丁目5番1号

同 意 書

岡山大学病院長 殿

私は、	「機能的単心室症に対する自己心臓	内幹細胞移植療法の第	育Ⅰ相臨床試験	し、について、
岡山大学	心臓血管外科または小児循環器科	の担当医師	<u></u> から、	別紙説明書に
基づき、	次の項目について詳しい説明を受け	一、十分理解し納得でき	きましたので、	研究に参加す
ることに	同意します。			
2.3.4.5.6789.3.4.3.3.4.3.3.3.3.3.4.3.3.3.3.3.3.3.3.	究実施計画 究に使用する資料 ライバシーおよび個人情報の保護 の研究に参加した場合に受ける利益 胞移植を受けることによる感染や 検査や腫瘍発生に関する結果通知を 希望する。 希望しない。 益相反 験者への健康被害の補償 究結果のお知らせ 用 究利益 同意及びその撤回	腫瘍発生を予防するた	:めの検査項目	として、染色
(自:	罗)	平成 年	月 日	
	被験者(患者)氏名	印		
	生年月日 住所・連絡先			
•				
•	家族等氏名 生年月日 被験者(患者)との続柄	卸		
1	住所・連絡先	_		
本研究	に関して,私が説明し同意が得られ	たことを証します。		
•	担当医師名 所	卸		
•	リノト・一戸時			

(注) 家族等とは、父母、親権者、後見人、保佐人をいう。

同 意 撤 回 書

岡山大学病院長 殿

私は、「 機能的単心室症に対する自己心臓内 質	幹細胞移植療	法の第	I 相臨	床試験」	への参加	に
同意し同意書に署名しましたが、その同意を撤回	回することを	岡山大学	学 心脈	蔵血管外	科またはん	-[/
児循環器科の担当医師	_に伝え,こ	こに同意	意撤回	書を提出	します。	
	平成	年	月	日		
(自署)						
被験者(患者)氏名	印					
<u>生</u> 年月日						
住所・連絡先						
家族等氏名	卸					
被験者(患者)との続柄						
生年月日						
住所・連絡先						
本研究に関する同意撤回書を受領したことを証し	します。					
担当医師名	印	_				
所属						

(注) 家族等とは、父母、親権者、後見人、保佐人をいう。

東京女子医科大学から申請のあった ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する 審査委員会

委員長 永井良三

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

記

1. 自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建

申請者:東京女子医科大学 学長 宮﨑 俊一

申請日: 平成22年9月27日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名 自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建		
MI JUMNAS-H		
申請年月日	平成22年9月27日	
字状状乳など	実施施設:東京女子医科大学	
実施施設及び研究責任者	宮﨑 俊一	
対象疾患	中等度の歯周欠損(歯周ポケット 4~9 mm)を有する 歯周病	
ヒト幹細胞の種類	自己歯根膜組織由来細胞	
実施期間及び 対象症例数	大臣意見発出から2年間、10名	
治療研究の概要	本研究では、歯周病によって引き起こされた歯周組織の欠損に対して、自己培養歯根膜細胞シート移植法による、歯周組織再建技術の治療効果及び安全性を検討する。自己培養歯根膜細胞シートは、被験者の血清及び組織由来細胞を用いて作製し、また、温度応答性培養皿を用いて培養することで、広範な欠損に対して、より短期間の創傷治癒を期待する。術後最低6ヶ月間の観察を行い、自覚症状、各種歯周組織検査にて有効性を判定する。	
その他(外国での状況 等)	本研究機関では、歯根膜組織から分離した歯根膜細胞を培養増殖してシート化し、硬組織誘導した培養歯根膜細胞シートを用いることにより、より短期間で歯周組織を再建できることをラット移植モデルで確認した。さらに、イヌを用いた自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織再生モデルについても検討を行い、良好な結果を得ている。	
新規性について	温度応答性培養皿上で作製された自己培養細胞シートを用いた本研究は、歯周分野初の試みで、新規治療法として期待される。 また、今まで困難とされてきたセメント質様組織を誘導し、より強固な靭帯様組織を再建する。	

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

1) 第1回審議

①開催日時: 平成22年11月22日(月)16:00~19:00

(第13回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成22年9月27日付けで東京女子医科大学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:中等度の歯周欠損を有する歯周病)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、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 安全性を見る試験として10例の設定根拠はありますか。
- 細胞培養の期間が長期にわたるため、染色体の安定性についてのデータが あれば示してほしい。
- 歯周炎の悪化により治療が延期されることが想定されるが、その場合の対応方法を示して欲しい。
- 温度応答性培養皿に用いられる成分が移植組織に混入しないか説明してほ しい。

2) 第2回審議

①委員会の開催はなし。

②議事概要

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

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

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、東京女子医科大学から適切に説明がなされ、申請資料は変更なく了承された。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東京女子医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:中等度の 歯周欠損を有する歯周病)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会 は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。 次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年 9月27日

厚生労働大臣 殿

	所 7	生 地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1	TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-2367
研究機関	名	称	東京女子医科大学	
		関の長・氏名	東京女子医科大学 学長 宮崎 俊	カツ南 剣震市 や紫唇

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・役職名・氏名
自己培養歯根膜細胞シートを用いた 歯周組織の再建	歯科口腔外科学 主任教授 安藤 智博

(別 紙)

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の名称		自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建	
研究機関			
	名称	東京女子医科大学	
	所在地	〒162-8666	
		東京都新宿区河田町 8-1	
	電話番号	03-3353-8111	
	FAX 番号	03-5269-2367	
研	T究機関の長		
	氏名	宮﨑俊一	
	役職	学長	
研	究責任者		
	氏名	安藤智博	
	役職	歯科口腔外科学主任教授	
	最終学歴	東京歯科大学歯学部	
	専攻科目	口腔顎顔面外科学	
そ	の他の研究者とその役割	別紙1参照	
	床研究の目的・意義	本研究では、歯周病によって引き起こされた歯周組織(歯肉・歯槽骨・歯根膜・セメント質)の欠損に対して、新規に開発した自己培養歯根膜細胞シート移植法による、低侵襲な歯周組織再建技術の治療効果及び安全性を検討する。特に本研究では有効性について診査する。自己培養歯根膜細胞シートは、ウシ血清や異種細胞を使用せず、被験者自身の組織由来細胞及び自己血清を用いて作製することにより安全性が高い。また、温度応答性培養皿を用いて培養することで、従来の方法と比較し、より広範な欠損の、より短期間での創傷治癒が期待できる。日本国民の罹患率の高い歯周病において、このような新しい再生技術の確立は、大きな意義があると考えられる。	
臨	臨床研究の対象疾患 		
	名称	中等度の歯周欠損(歯周ポケット 4~9 mm) を有する歯周病	
	選定理由	中等度の歯周組織欠損は骨欠損を伴うため、従来行われているフラップ手術だけでは上皮性の付着を誘導してしまい再発することが知られている。現在臨床においては上皮細胞の深部への侵入を防ぐために遮断膜を用いる方法(Guided Tissue Regeneration法:GTR法)が保険適応されているが、術後に感染が起きやすい、膜を除去する2次手術が必要な場合がある、技術的に困難である、	

		勿嫌労的には古の正生がおとされた。 みじ甲暦とばを入せばとに
		組織学的には真の再生が起こらない、など問題点が多く指摘されている。そこで、自己培養歯根膜細胞シートならば、同様の再建が安全かつ短期間に実現することが可能であると考えたため上記疾患を対象とした。
被験者等の選定基準		【選択基準】 次の選択条件をすべて満たす患者を被験者として選択する。 (1) 初診診断にて歯周炎と診断され、初期治療終了後に4~9 mmの 歯周ポケットを有し、X線写真上において歯槽骨欠損が確認されている (2) 年齢20歳以上 (3) 患者本人による署名および日付が記入された同意文書を得ていること (4) 咬合に参画せずかつ健全な歯根膜組織を有する歯(例えば、第3 臼歯またはそれに準ずる歯)が存在し、機能的侵襲を伴わず自己歯根膜組織の入手が可能であること
		【除外基準】 次のいずれかの条件に該当する者は除外する (1)歯周外科手術時および従来の報告において歯周組織の再生に 障害をきたすことが示されている医学的要因を有するもの(例 えば、コントロールされていない高血圧症、心疾患、免疫機能 低下、糖尿病) (2) 妊婦および妊娠の可能性のある女性 (3) 重度の喫煙習慣(例えば、11 本以上/日)を有する者 (4) その他、何らかの理由により本研究を実施するのに不適当と考 えられる症例
 臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自己歯根膜組織由来細胞
	採取、調製、移植又は 投与の方法	【採取方法】 抜歯部位及びその周辺をヒビテンおよびポビドンヨードにて洗浄除菌し、局所麻酔下で挺子及び鉗子、その他必要器具を用いて抜歯し、輸送液の入った密封容器に入れセルプロセッシングセンターに移送する。 【調製方法】 抜去歯を洗浄し菌等の不活化を行い、#15メス等にて歯根中央部に付着している軟組織を採取する。抜去歯から採取した軟組織を、
		ろ過滅菌済のコラゲナーゼとディスパーゼの混合液へ浸漬し37℃で一定時間処理後に組織塊を除去し、得られた歯根膜細胞懸濁液を培養フラスコに播種する。歯根膜細胞を必要細胞数まで培養増

殖させた後、温度応答性培養皿に播種し、硬組織誘導を行いながら約14日間かけて自己培養歯根膜細胞シートを作製する。作製に要する期間は、培養増殖による個体差を含め、27~32日間である。

【移植方法】

手術開始前に写真を撮影し、歯周組織検査を実施する。ヒビテン綿球で術野を消毒後、局所麻酔下において患部周囲の歯周ポケット近傍を切開する。全層弁で剥離し、不良肉芽を含む軟組織を除去した後、歯周ポケットにさらされていた歯根面のスケーリング・ルートプレーニングを行う。歯周欠損のサイズを計測後、自己培養歯根膜細胞シートを生理食塩水にて洗浄し、転写支持膜上で3層に積層したのち、移植部位の欠損サイズに合わせてトリミングする。トリミングした自己培養歯根膜細胞シートを写支持膜とともに根面に移植した後、欠損の程度に応じて必要ならば、骨欠損部分にβ-トリリン酸カルシウム(オスフェリオン:オリンパス社)を充填し、歯肉弁を復位縫合する。

安全性についての評価

自己培養歯根膜細胞シート移植手術の臨床研究期間中における副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の4段階で判定する。

- (1) 安全である(副作用なし、臨床検査値異常変動なし)
- (2) ほぼ安全である (使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動)
- (3) 安全性に問題あり (使用中止すべき程度の副作用あるいは臨 床検査値異常変動)
- (4) 安全でない (他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動)

ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は移植手術によるものとみなして判定する。

臨床研究の実施が可能であると判断した理由

我々は、歯根膜組織から分離した歯根膜細胞を培養増殖してシート化、硬組織誘導をかけた培養歯根膜細胞シートを用いることにより、より短期間で歯周組織を再建できることをラット移植モデルで確認した。(Flores et al. J Clin Periodontol. 2008; 35:1066-72)さらに、イヌを用いた自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織再生モデルについて検討を行い、良好な結果を得ることができた。(Iwata et al. Biomaterials. 2009; 30:2716-23)

温度応答性培養皿にて作製された自己組織由来培養細胞シートの安全性は、大阪大学医学部眼科学教室における角膜上皮幹細胞 疲弊症治療の臨床研究、大阪大学外科学講座における拡張性心筋 症治療の臨床研究、及び、本学消化器外科における内視鏡的粘膜 切除術(EMR)にともなう人工食道潰瘍の再生医療的治療の臨床研 究より、既に確立されていると考える。

我々は、自己培養歯根膜細胞シートをセルプロセッシングセンターにて、ウシ胎児血清を使用しない培養条件で作製し、一定の品質と安全性を確保できることを確認した。(Washio et al. Cell Tissue Res. 2010; 341:397-404)また、作製した自己培養歯根膜細胞シートを象牙質片とともに移植した免疫不全マウス埋植モデルにて4週後にセメント質様組織が再生することを確認し、従来の歯周組織再生法よりも短期間で創傷治癒と歯周組織の再生が期待でき、本臨床研究にて被験者のOOLが向上すると考察した。

臨床研究の実施計画

本臨床試験は単群無対照オープン試験として、下記内容の試験 治療について実施する。

- (1) 被験者の登録 (スクリーニング検査)
- (2) 被験者からの血液採取および自己血清の調製
- (3) 被験者からの歯根膜組織採取(抜歯)
- (4) 歯根膜細胞の単離及び自己培養歯根膜細胞シート作製
- (5) 自己培養歯根膜細胞シート移植

試験期間は、厚生労働大臣からの意見発出から2年間。詳細は 臨床研究実施計画書本文参照。

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続

(1) 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言(東京、ベニス、香港、サマーセット・ウエスト、エジンバラ改訂)の精神を遵守し、また「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日 厚生労働省告示 第425号)を遵守して実施する。また、試験を安全に実施するために必要と判断される場合は、研究実施計画書の改訂を行う。

(2) 同意取得に関する基本手順

研究責任者または担当医師は、被験者に試験の目的、方法などを口頭および文書で説明し、文書にて研究参加への同意を得る。 「同意書」と「説明文書」は、研究責任者が倫理委員会の承認を得る。(「同意書」と「説明文書」の内容は別紙資料参照)

被験者の同意を得るにあたり、研究責任者または担当医師は、まず被験者に「説明文書」を手渡し、試験の目的・方法等についてわかりやすく説明する。次に、被験者から試験についての質疑を受け、試験内容について十分に理解したことを確認する。最後に、本研究への参加について、被験者の自由な判断に基づく同意の意思を確認し、これを被験者による「同意書」への日付・氏名の記載、および捺印または署名によって記録する。

「同意書」には、説明を行った研究責任者または担当医師、および被験者が、各自日付を記入したうえ、記名捺印または署名を

行い、原本を担当医師がカルテに添付する。同意取得後、担当医 師は、被験者が研究に参加する前に、日付が記載され記名捺印ま たは署名を得た同意説明文書の写しを被験者に交付し、交付日を 記録する。

研究責任者または担当医師は、被験者からの同意取得日を症例 報告書に記入する。

研究責任者および担当医師は、本研究への参加継続について被験 者の意思決定に影響を与える可能性のある情報を得た場合、当該 情報を直ちに被験者に伝え、被験者が参加を継続するか否かの意 思を確認する。その際、研究責任者および担当医師は、被験者の 意思を再確認した事実、伝えた内容、および被験者の自由な判断 に基づく参加継続への同意の意思を、日付とともに記録する。 研究責任者は、「同意書」および「説明文書」を改訂する必要が あると認められる情報を得た場合、速やかに当該情報およびそれ に基づく適切な「同意書」および「説明文書」の改訂案を、倫理 委員会へ提出し承認を得る。「同意書」および「説明文書」に改 訂が生じた場合、研究責任者および担当医師は、既に研究に参加

説明事項

(被験者の受ける利益と不利益を含む。) 実施する。

以下の内容を「説明文書」において説明し、「同意書」にて確認を

している被験者に対しても、改訂後の「同意書」および「説明文 書」を用い、再度研究への参加継続に対する同意を文書にて取得

- ・研究の意義と目的、および方法について
- ・臨床研究を実施する機関名について
- ・研究への参加に伴う利益および不利益について(予期される効 果及び危険)
- ・研究に参加する期間について

する。

- ・研究への参加の自由と同意撤回の自由について (研究への参加 は任意であり、参加しないことで不利益な対応を受けないこと。 また、いつでも同意を撤回でき、撤回しても何ら不利益を受け ないことについて)
- 個人情報の取り扱いについて
- ・研究終了後の対応・研究成果の公表について
- 研究のための費用について
- ・研究にかかわる必要な事項(術前における血液検査、血液採取、 歯根膜組織採取のご協力、及び、予期される危険について)
- ・問い合わせ先・苦情等の連絡先

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
本研究では想定していない。 理由

5/9

	代諾者の選定方針	
	トリップ (1997年)	有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全確保に留意し、必要に応じ専門医師の診断を受けることにより原因究明に努める。また被験者の試験参加中およびその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対し、十分な医療措置を講じる。 重篤な有害事象が認められた場合には、臨床研究との関連性の有無に関わらず、速やかに研究責任者より学長へ報告し、学長は倫理委員会へ報告する。学長は倫理委員会の意見を受けた後、厚生労働大臣へ報告し意見を求める。 試験期間中に新たな有害事象が発生した場合には、症例報告書の有害事象記入欄にその内容、程度、発現日、処置(試験治療の中止・継続・終了・一時休止、および有害事象に対する治療内容)、転帰(回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明)、転帰日を記入するとともに、試験薬との因果関係を規定に従って判定して記載する。 規定については臨床研究実施計画書を参照のこと。
の;	末研究終了後の追跡調査 方法 	定期的に外来で診察を行い、実施計画に記載してある基本検査 と画像を保存する。被験者観察期間は最低6ヵ月間とする。法令に 従い、記録は10年間保管する。
比品 /	本研究に任り価値 補償の有無	有無
	補償が有る場合、その内容	79
個	L 人情報保護の方法	
	連結可能匿名化の方法	カルテ診療記録以外の個人情報は全て検体認識番号に置き換えて、検体認識番号と氏名の対応表は個人情報管理者(責任者および担当医師)が厳重に保管をする。その他の事項に関しては、東京女子医科大学病院において講じられている「個人情報の取扱い」に従い、被験者のプライバシー保護に留意する。
	その他	被験者のプライバシー保護について、下記事項を遵守する。 (1) 研究への参加後、研究に関連して取得する情報に関する被験者の特定は、登録時に交付する被験者識別番号を用いて行う。 (2) 観察・検査・評価結果や症例報告書の作成・保管など取り扱いにおいては、被験者のプライバシー保護に最善の努力を行う。 (3) その他の事項に関しては、東京女子医科大学病院において講じられている「個人情報の取扱い」に従い、被験者のプライバシー保護に留意する。

その他必要な事項

(細部を確認して下さい)

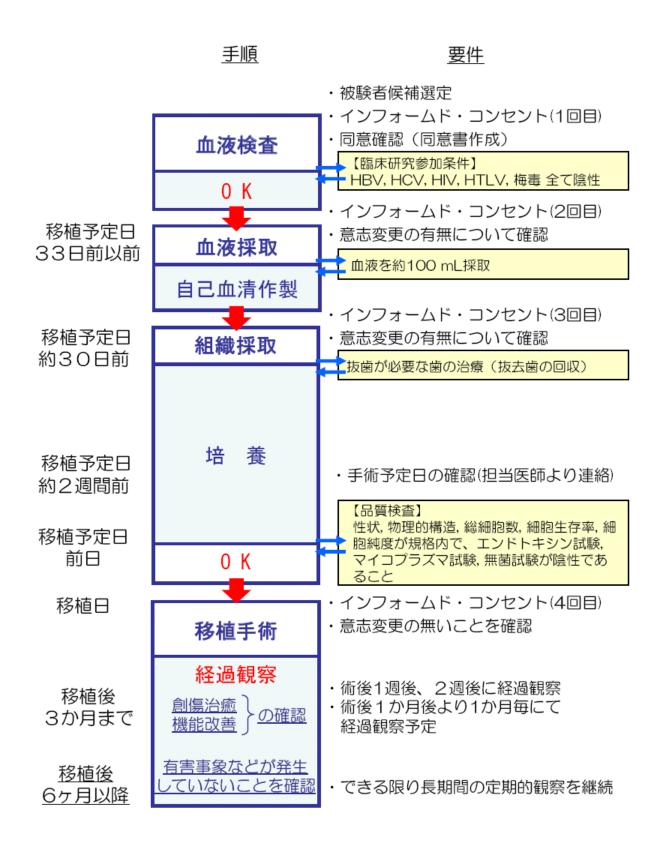
① 当該研究に係わる研究資金の調達方法

本研究の移植に関する項目(スクリーニング検査、血液採取および歯根膜組織採取、自己培養歯根膜細胞シートの作製、及び移植)ならびに術後観察に係る薬剤・検査費用は、東京女子医科大学本学先端生命医科学研究所の研究費を使用する。

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

自己培養細胞シートを用いた本臨床研究は、新規治療法として 期待されるのみならず、これまで実施されたヒト幹細胞臨床研究 では、歯周分野初の試みである。

温度応答性培養皿上で作製された自己培養歯根膜細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収できるので、ディスパーゼ、トリプシンなどの酵素を用いた従来法で回収された細胞シートと比べ、移植創への短時間かつ良好な生着が確認されている。また、硬組織誘導培地にて細胞に分化誘導をかけることにより、今まで困難とされてきたセメント質様組織を誘導することが動物実験より証明されており、より強固な靭帯様組織を歯根周囲に再建することが期待される。



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1)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意書様式 (別紙2)
- 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・臨床研究の概略フロー(別紙3)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況、参考文献 (別紙4)
- その他(臨床研究用製品の品質確認報告書(別紙5))
- その他(細胞・組織利用医療機器等の製造施設及び設備(別紙6))
- その他(資料内容: CPC バリデーション基準書(別紙7))
- その他(資料内容: CPC 環境菌(浮遊、付着菌)測定手順書(別紙8))
- その他(資料内容: CPC 週清掃、サニテーション依頼手順書(別紙9))
- その他(資料内容: 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート製品標準書 (別紙10))
- ■その他(資料内容: 重要資材規格一覧表・購入試薬規格一覧表(別紙11))
- ■その他(資料内容: 品質証明書 (Certificate of Analysis) サンプルコピー (別紙12))
- その他(資料内容: 逸脱管理手順書 (別紙13))
- 東京女子医科大学倫理委員会規定・委員名簿・審査結果(別紙14))

〈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〉

本研究は、歯周病によって引き起こされた歯周組織(歯ぐき、歯そう骨、セメント質)の 欠損に対して、安全かつこれまでの治療法よりも短期間で元に戻すことが可能な、新しい治療法の開発を目的とします。

歯は歯ぐきとぴったりつながっているかのように見えますが、実は歯と歯ぐきの間にはわずかな隙間があります。この歯と歯ぐきの境目の溝を歯周ポケットといいます。歯周ポケットは、2 mm以下の浅い溝ならよいのですが、深い溝になると口の中の汚れが溜まりやすくなり、放っておくと歯周病となってしまいます。歯周病が進行してしまうと、いずれは歯を支える骨(歯そう骨)がなくなって、歯は自然と抜け落ちてしまいます。あるいは、そうなる前に、歯周ポケットの深いところに炎症を起こして腫れあがってしまいます。

一般的な歯周病の治療は、この歯周ポケット内にある汚れ(歯垢や歯石)を取り除き、歯ぐきの炎症を抑えて引き締め、これ以上歯そう骨が溶けてなくなるのをくい止める治療であり、歯周病が完治しても歯周組織は元の形には戻らず、歯そう骨のなくなった歯ぐきはやせてしまい歯の表面が以前と比べ多く露出します。これに対して、GTR法とエムドゲイン法という再生療法があります。GTR法は、歯の周りに特殊な膜を張り、歯そう骨が吸収されてしまった部分に歯肉が入り込むのを阻止し、歯周組織の再生を待つ治療法です。エムドゲイン法は、歯そう骨が吸収されてしまった部分に直接、歯周組織の再生を促すような薬剤を充填する治療法です。これら2つの方法は、いずれも失った歯そう骨を再生し、歯周組織をもとに戻してくれますが、手術が難しい、手術後に感染が起きやすい、再手術が必要である(GTR法)、薬剤に動物(ブタ)由来の原材料を使用している(エムドゲイン法)、歯周組織(歯そう骨)の再生までに時間がかかる、などといった問題があります。

これらに対して、我々は、再生医療による新たな治療法として、患者様ご自身の歯に付着した組織から歯周組織を再生できる細胞を取り出し、培養してシート状にしたもの(培養細胞シート)を移植することで、安全かつより短期間に歯周組織を再建できる方法を開発しました。本研究では、温度応答性培養皿という特別な機能を持つ培養皿を使用して培養細胞シートを作ります。一般の培養皿を用いた従来の方法では、タンパク質を溶かす溶液で培養皿と細胞間の接着を切り離してシート状の細胞を回収していたため、細胞は表面が溶かされ、ダメージを受けていました。ところが、温度応答性培養皿を用いると、細胞表面のタンパク質を溶かすことなく温度の変化のみで培養皿からシート状の粘膜を回収することができるので、細胞はダメージが無い元気な状態で移植できます。さらにこの細胞には、培養皿と接着していた「のり」が付着したままであるため、培養細胞シートを傷の部分に貼り付けると、非常に短い時間で移植部と一体化し、速やかに歯と歯ぐきをつなぐ組織(セメント質等)を再生することが分かっています。したがって、これまでの方法よりも早く治ることが期待できます。

治療の具体的な手順は次のとおりです。まず、治療の対象となる患者様から約100 mLの血液を採血します。血液を遠心により血球と血清に分離したのち、得られた血清を、細胞を培養する時の栄養物質として用います。次に、患者様の健全な歯周組織を保持し、かつ咬合に参画しない別の歯を抜歯し、歯に付着する歯根膜組織から細胞を分離し、温度応答性培養皿を用いて培養細胞シートを作製いたします。約30日間の培養が必要ですが、培養はセルプロセッシングセンターという無菌性を保った特殊な施設で行われ、手術日に無菌性を保ったまま病院内に持ち込み、移植を行います。

この治療法では、治癒までの期間が短くなるため、患者様にとって大きな利益をもたらす ものになると期待されます。また、患者様ご自身の細胞を使用しているため安全性も高いと 考えております。

手順 要件 • 被験者候補選定 インフォームド・コンセント(1回目) ·同意確認(同意書作成) 血液検査 【臨床研究参加条件】 HBV, HCV, HIV, HTLV, 梅毒 全て陰性 0 Kインフォームド・コンセント(2回目) 移植予定日 ・意志変更の有無について確認 血液採取 33日前以前 → 血液を約100 mL採取 自己血清作製 ・インフォームド・コンセント(3回目) 移植予定日 ・意志変更の有無について確認 組織採取 約30日前 上抜歯が必要な歯の治療(抜去歯の回収) 培 養 移植予定日 ・手術予定日の確認(担当医師より連絡) 約2週間前 【品質検査】 性状, 物理的構造, 総細胞数, 細胞生存率, 細 移植予定日 胞純度が規格内で、エンドトキシン試験, 前日 マイコプラズマ試験、無菌試験が陰性であ 0 K ること インフォームド・コンセント(4回目) 移植日 ・意志変更の無いことを確認 移植手術 経過観察 ・ 術後1週後、2週後に経過観察 移植後 創傷治癒 ・ 術後1か月後より1か月毎にて 3か月まで 経過観察予定 有害事象などが発生 移植後 」ていないことを確認 ₄2·-できる限り長期間の定期的観察を継続 6ヶ月以降

「自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建」 へのご協力のお願い

私たち、東京女子医科大学歯科口腔外科ならびに先端生命医科学研究所では、現在、歯周病により失われた歯周組織(歯肉、歯根膜、セメント質、歯槽骨)を再生させる新しい治療法について研究しています。

歯周病が進行して歯周組織を失った歯はグラグラになってしまい、最終的には失われてしまいます。歯周組織を治すことができるようになれば、歯周病を持つ多くの患者様が恩恵を受けられると期待して研究を進めています。

この文書は、<u>この研究へのご協力をお願いしたい患者様に、</u> 歯周病の治療および研究内容についてご説明するものです。

この文書の内容をご理解いただき、研究協力にご同意いただける場合には「同意書」に署名をお願い申し上げます。

もちろん、<u>同意しないからといって患者様が不利益を被る</u> ことは一切ございません。

1964年に世界医師会で採択された「人を対象とする生物 医学的研究に携わる医師のための勧告(通称:ヘルシンキ宣言)に基づき、私たちの研究では「医師は患者の不利益になることは行わない」という大切な約束が守られています。こ



の勧告では「人を対象とする医学研究においては、被験者(=患者様)の福利に対する配慮が科学的および社会的利益よりも優先されなければならない」と患者様の利益を最優先とすることが記されているのです。

また、私たちの研究は、東京女子医科大学倫理委員会において倫理的観点からその妥当性について承認を得ており、厚生労働大臣からの意見も確認しております。

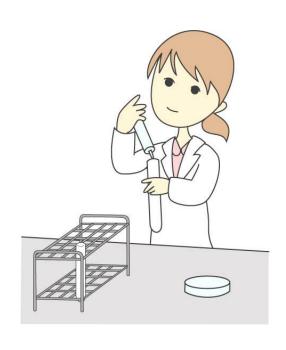
1.研究の目的。概要

これまでの研究で、歯周組織が再生する時には、歯の周囲に存在する軟らかい組織(軟組織)、特に、歯根膜組織由来の細胞が中心的な役割を果たしていることが明らかになってきました。

そしてこの歯根膜組織由来の細胞を培養

正常な歯の構造

し、歯周組織の失われた部分に供給することが歯周組織の再生に有効である ことも分かってきました。



患者様から頂いた組織片から歯根膜組織由来の細胞を取り出し、移植可能なシート状の構造(細胞シート)に培養することに成功しました。また、動物実験においてはこの細胞シートを歯周組織の失われた部分へ移植することにより、良好な歯周組織の再生を確認しております。

私たちは失われた歯周組織の再生を目的に、

私たちの研究では、歯周病で外科手術を受ける方を対象に、細胞シートの歯周組織再生

への治療効果を検討します。

細胞シート移植による歯周組織の再生治療は、この研究が世界でも初の試 みとなります。 現在、細胞シートを用いる治療は既に皮膚・眼の角膜などの 再生に応用されており、別の分野でも研究がすすめられています。

2. 研究の方法

私たちの研究にご協力いただける患者様には、4つの条件について確認させていただき、条件が満たされていた場合のみ、研究へのご参加をお願いしております。

【1つめの条件】

1つめの条件は、患者様に歯根膜細胞を採取できる歯があることです。



歯周病により失われた歯周組織を再生させる「細胞シート」を作製するには、材料として患者様ご自身の歯(歯に付着した歯根膜組織)が必要となります。したがいまして、今回の研究で治療しようとする部位とは別に、健全な歯周組織を保持し、かつ咬合に参画しない歯がございます患者様のみ、本研究にご参加をお願いしております。

この研究に利用可能な歯が存在する場合に限り、歯をご提供いただき、細胞シートの材料とさせていただきます。

【2つめの条件】

2つめの条件は、患者様にあらかじめ血液検査(感染症検査)を受けて頂くこと、また検査のすべての結果が陰性と確認されることです。

安全に研究を進めるためには、患者様が特定のウイルス(B型・C型肝炎ウイルス、T細胞白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス)および梅毒に感染していないことを確認させていただく必要がございます。

血液検査においてすべて陰性であることを確認できた場合、本研究での治療へと進めさせていただきます。

【3つめの条件】

この研究では、細胞シートの有効性を客観的に評価することのできるデー

タとするために、手術前、手術直前、術後の所定の時期に治療効果について 診察を行います。そのため患者様には、<u>最初の手続きから術後の経過観察を</u> **通して、必ずご来院頂けることを必須としております。**

この研究における患者様の参加期間は、術前の採血、抜歯を含め約7ヶ月半となります。術後には、1週後・2週後・1ヶ月後・2ヶ月後・3ヶ月後・6ヶ月後に診察と検査を受けて頂く必要がございます。

【4つめの条件】

患者様が、歯周病以外に重大な疾患(高血圧症、心疾患、糖尿病等)をお持ちの場合や、妊娠している場合(または妊娠の可能性のある場合)、重度の喫煙習慣がある場合は、この研究に参加することはできません。患者様ご自身の安全のため、ご理解いただけますようお願いいたします。

上記4つの条件を満たし、研究にご協力いただける患者様には、以下に示す手順に従いまして治療を実施させていただきます。

★抜歯に先立ち、患者様ご自身の血液を 100 mL 採取させていただきます。 この血液から、血清成分のみを抽出いたします。血清成分は、細胞を培養 するために必要なたんぱく質を含んでおり、細胞シートを作製するために 不可欠なもう1つの重要な材料となります。

★抜歯を行います。

患者様ご自身の歯を抜いた後、歯に付着する組織を採取し、その組織より 細胞を取り出します。

★取り出された細胞を培養します。

得られた細胞を、特殊な技術を用いることによりシート状に培養し、移植可能な細胞シートを作製します。

★移植を行います。

私たちは作製された細胞シートの安全性や品質について、厳密な検査を行っております。安全に使用できることが確認された後、歯周外科処置時に、組織の欠損部へ移植されます。

なお、歯周病の手術は通常の歯周外科処置の方法にて行われ、所要時間は 30~60分程度です。

★診察を行います。

手術前、手術直前、および術後の所定の時期には、患者様の全身状態と手術した部位の状態について診察をさせていただき、細胞シートの治療効果について検討します。



3. 研究協力の任意性と撤回の自由

<u>この研究に参加されるかどうかは、患者様の自由です。</u> 決して強制するものではありません。

たとえ参加されない場合でも、患者様への医療の質・内容が低下するよう なことは一切なく、既存の治療方法により最善の治療が受けられます。

<u>また、一旦同意された場合でも、</u> あとからいつでもそれを撤回することができます。

その時は研究責任者あるいは担当医師までご連絡ください。この場合も、 同意しなかったことや同意を撤回することで不利益を被ることは決してなく、 その後の治療についても私たちは最善を尽くします。

撤回された場合は、採取した細胞組織、またはそれに伴った実験結果はすべて廃棄され、診療記録などもそれ以降研究のために用いられることはありません。

移植後の撤回につきましては、患者様のご希望を 最優先に、移植部位の処置(現状保存、移植した領 域の全摘出など)について対応させていただきます。

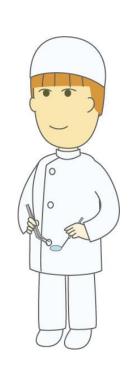


4. 予想される結果(別益と不利益)

この研究にご参加され、細胞シートを移植することによって、従来の歯周外科処置に比較して良好な歯周組織の再生が 期待でき、患者様の利益となると予想しております。

この研究にご参加されなかった場合は、現在行われている 歯周外科処置(GTR法、エムドゲイン法などを含)の中で、 患者様に最も適切な治療法を実施させていただきます。

もちろん、従来の歯周外科処置でも治療はできます。ですが、細胞シート移植とくらべて部分的な回復しか望めない可能性、ならびに再発の可能性がございます。



ただし、この研究での治療法は研究段階であり、まだ臨床での有効性は証明されておりません。このため、<u>細胞シートの移植によって必ず組織再生が</u>達成されるとは限りません。

また、この研究では患者様ご本人の歯根膜細胞の培養が必要です。<u>個々の</u> 細胞の成長には個体差が存在するために、予定通りに移植が出来ないことも ございます。

その他の不利益としては、通常の抜歯処置や歯周外科処置時に起こり得る 偶発症(術後感染、疼痛、組織壊死など)が考えられます。過去の報告によ ると、歯周外科後の術後感染、組織壊死がおこる頻度は極めて低いと考えら れますが、もし生じた場合は、適切な治療を行い健康回復に努めます。

私たちの研究で利用する細胞シートは、厚生労働省の指針に基づいた安全性(感染や腫瘍が発生しないこと)について確認されております。動物実験での有効性と安全性も確認しておりますが、患者様において実際にどれだけの効果が出るかは、よくわかっていない状態にあります。また、移植の危険性としては次のような点が挙げられます。

- ★移植した細胞がうまく生着せず脱離すること
- ★移植細胞が原因と考えられる予想外の感染
- ★移植細胞が原因と考えられる予想外の腫瘍の発生
- ★その他予知できない重篤な副作用の生じる可能性

万が一、本研究に参加したことに由来する健康被害が生じた場合には、適切な治療が受けられます。回復までに必要な治療費は、私たちで負担いたします。ただし、健康被害が患者様の故意または重大な過失によって生じた場合は、この対象となりませんのでご注意下さい。

5. 研究に参加する期間について

患者様がこの研究に参加された場合、予定されます参加期間は、

★準備期間(血液検査、血清作製用血液の採取、抜歯):約2週間

★細胞シート作製期間:約4週間

★移植手術後観察期間:6ヶ月間

以上、計約7ヶ月半となります。

研究にご参加いただく患者様には、移植手術日の約6週前に、研究の安全性を確認するための血液検査を受けていただきます。また移植手術日の5週前には、細胞シートを作製するために必要な血液(100 mL)を採取させていただきます。

抜歯は移植手術日の4週前に行います。

また術後の経過観察として、術後 1 週後、2 週後、1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後、および6 ヶ月後に外来にて診察を受けていただきます。

6. 個人情報の保護について

<u>患者様の個人情報は、担当者が厳重に管理し、その内容が外部に漏洩する</u> ことは絶対にありません。

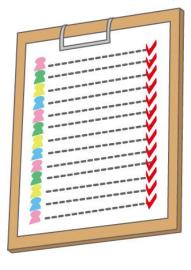
採取された組織・細胞は本研究目的以外には用いられず、匿名化されて関連研究機関内でのみ使用されます。

また、結果は全て匿名化されます ので、個人情報は一切公表されることはありません。



7. 研究成果の公表について

この研究の成績は学会などで使用されますが、研究成果は全て匿名化され 第三者により特定できないよう、厳重に配慮いたします。 患者様の個人情報 などプライバシーに関わる内容は、一切外部に漏洩することはありません。



研究から生じる知的財産権は、東京女子医科大学に帰属します。また、この研究のデータを別の目的の研究に二次的に利用する場合もあります。予めご了承ください。

しかしながら、その場合も患者様を識別できるよう な情報が漏れることはありません。

データの公表については患者様のご同意が必要とな

ります。ただし、<u>この同意書に患者様が自筆署名をすることによって、患者</u> 様の同意が得られたことになりますので、その旨をご了承下さい。

8. 費用について

患者様が費用をご負担することは一切ありません。

血液検査、抜歯、細胞処理・培養に関わる費用、ならびに細胞シート移植術と投薬を含めた術後のフォローアップは、全て私たちの研究費から支払われます。



9. 研究にかかわる必要な事項

研究にご参加いただく患者様には、決められた受診日には必ず診察・検査などを受けていただくこと、来院予定日に来院できない場合は必ずご連絡をいただけるよう、お願い申し上げます。



また、<u>研究期間中に他科や他院で治療を受けられる場合や、新たに薬を使用される場合は、</u> 事前にご連絡いただけるよう お願い申し上げます。

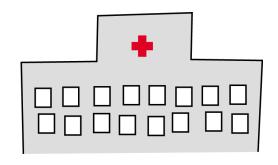
10. 周6合わせ。連絡先

東京女子医科大学歯科口腔外科

先端生命医科学研究所

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話:03-3353-8111 (大代表)



担当医

先端生命医科学研究所(兼)歯科口腔外科 講師

講師 岩田降紀

電話:03-5367-9945(内線6225)

* コンピュータ応答となりますので、着信後続けて内線番号をお押しください。 時間外でもつながりますが、個人の内線番号のため不在時につきましてはご了承願います。 担当医不在時にお急ぎのご用件がございます場合は、大代表より歯科口腔外科にお伝えください。

研究責任者

歯科□腔外科

主任教授 安藤 智博

研究分担者

先端生命医科学研究所

先端生命医科学研究所(兼)歯科口腔外科

先端生命医科学研究所

歯科口腔外科

先端生命医科学研究所(兼)歯科口腔外科

先端生命医科学研究所

先端生命医科学研究所

先端生命医科学研究所

教授 岡野 光夫

招待教授 石川 烈

教授 大和 雅之

准教授 岡本 俊宏

講師 岩田 隆紀

助教 鷲尾 薫

助教 葭田 敏之

研究技師 長井 慈

平成 22 年 7 月 1 日 東京女子医科大学 歯科口腔外科 主任教授 安藤 智博

国立国際医療研究センターから申請のあった 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

国立国際医療研究センターから申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施 計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまと めたので報告いたします。

記

1. 肝硬変を有する HIV 感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究

申請者:国立国際医療研究センター 総長 桐野 髙明

申請日: 平成22年9月28日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	肝硬変を有する HIV 感染者に対する自己骨髄細胞投 与療法の安全性と有効性に関する研究	
申請年月日	平成22年9月28日	
実施施設及び 研究責任者	実施施設:国立国際医療研究センター 岡 慎一	
対象疾患	HIV 感染症を合併している肝硬変症	
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	臨床試験実施予定期間(結果通知日から3年間) 10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肝硬変を有する 75 歳以下の HIV 感染者に対して、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、血液生化学検査で治療効果を判定する。	
その他(外国での状況 等)	共同研究者である坂井田(山口大学)らは、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た。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。この知見を参考に、平成15年11月より山口大学を中心に肝硬変症例に対して「自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法」の臨床応用が開始され、良好な治療成績が報告されている。	
新規性について	同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、HIV感染者を対象としたものはない。今回の研究はHIV感染者においても本治療法が同様の効果をもたらすかを検討するものである。	

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

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

②議事概要

平成22年9月28日付けで国立国際医療研究センター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:HIV感染症を合併している肝硬変症)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、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 臨床研究を通じて、有効性を示す機序を解明する努力を引き続き行ってほ しい。
- 課題名は、「有効性と安全性」より「安全性と有効性」の方が適切です。
- 説明の図(肝硬変を有する HIV 感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の概要説明図)の肝硬変から改善した図は正常肝ではないか?骨髄細胞投与により改善した腹腔鏡写真か。また、「肝臓が再生」の表現は適切か?誤解を与えることになろう。
- 肝硬変に対する幹細胞治療メカニズムの解析には長い歴史があり、それらの概要をまとめ、説明文書にもわかりやすく反映させて頂きたい。
- 同意説明文書の中に使用される「治療」の表現については適切に訂正されているが、今後とも、被検者の誤解や過剰な期待を与えないような配慮をお願いする。
- 有害事象の対応策について説明が不十分ではないか。
- 2) 第2回審議
- ①委員会の開催はなし。

②議事概要

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

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

(実施計画書)

○ 臨床研究の名称を修正し、計画書等に反映した。

(説明図)

○ 実施された臨床研究の結果を正確に反映して、説明図を被験者の誤解がされないように修正した。

(同意説明文書)

- 肝硬変に対する治療の歴史と経緯について追加した。
- 有害事象の説明を加え、その対応策も記載した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

国立国際医療研究センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患: HIV 感染症を合併している肝硬変症)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。

平成 22 年 9 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
	名称	独立行政法人 国立国際医療研究センター
	研究機関の長役職名・氏名	総長 桐野 高明無限に対して 一国の国際に係り 一国の国際には 一国の国際に 一国の 一国の 一国の 一国の 一国の 一国の 一国の 一国の

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
肝硬変を有する HIV 感染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	エイズ治療・研究開発センターセンター長

臨床研究の名称		肝硬変を有するHIV感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の安全 に関する研究	性と有用性
研究機関			
名称		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	
FAX番号		03-3207-1038	
研究機関の長			
役職		総長	
氏名		桐野 髙明	印
研究責任者			
所属		エイズ治療・研究開発センター	
役職		センター長	
氏名		岡 慎一	印
連絡先 T	el/Fax	Tel: 03 - 5273 - 5193 /FAX: 03 - 5273 -	5193
E-	-mail	oka @ acc.ncgm.go.jp	
最終学歴		徳島大学医学部(1982年)	
専攻科目		感染症学	
その他の研究者		別紙1参照	
共同研究機関(該当	省する場合のみ言	己載してください)	
名称		山口大学医学部および附属病院	
所在地		〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1	
電話番号		0836-22-2239	
FAX番号		0836-22-2303	
役職		医学部長	
氏名		佐々木 功典	

臨床研究の目的・意義	非代償性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、HIV感染者における安全性と有効性の検討を目的とする。 HIV感染の重複によりウィルス性肝炎の治療成績は悪化し肝線維化の進行が速くなることが知られており、特に重複感染者の大きな部分を占める血友病症例においては、20歳代で肝硬変に至っている症例も稀ではない。現在非代償性肝硬変に対する根本治療は肝移植のみであるが、本邦では脳死肝移植の症例数が少なく、このような症例の生命予後は極めて厳しい。このような症例に対して自己骨髄細胞投与療法を安全かつ有効に適用できることが明らかとなれば、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	HIV感染症を合併している肝硬変症
選定理由	当センター通院中のHIV感染例、特に非加熱凝固因子製剤により感染した血友病症例の予後規定因子として肝疾患は極めて重要な位置を占める。肝硬変自体を改善する確立された治療法は肝移植のみであるが、HIV感染者は移植の適応とならない場合も多く、自己骨髄細胞投与療法はこのような症例に対して劇的な生命予後ならびに生活の質の改善をもたらす可能性がある。
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点(Child-Pugh B)以上の肝硬変(アルコール性肝硬変を除く)の状態にある75歳以下の成人HIV感染者で、肝移植以外の治療法では改善が見込まれない症例のうち、インフォームドコンセントを取得可能で、試験参加の意思を有する症例。詳細は別紙研究計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
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腸骨より骨髄液約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、血球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経静脈的に投与する。
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、対象集団に対する適用実績を有するものの組み合わせである。すなわち骨髄液採取および投与は骨髄移植と同様の手法であり、全身麻酔は肝硬変例が肝細胞癌を発症し手術を行う際には必ず必要となる処置である。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された自己骨髄細胞が当日中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骨髄移植よりむしろ小さい。
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他に有効な治療法が存在しない肝硬変症例に大きな利益をもたらす可能性があるが、HIV感染者における有効性・有害事象については不明な点も多く、臨床研究としての実施が妥当である。本療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床応用されており、非HIV感染者における効果と安全性が示されている。血友病症例を含むHIV感染者の骨髄移植や全身麻酔に関して経験を有する当センターにおいては、HIV感染者においても同様の処置を安全に行うことが可能であると判断した。

・コンセント
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。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験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。
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、質問の自由について説明する。
 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
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事務局ならびに研究代表者に速やかに連絡する。 研究代表者は必要に応じて症例登録の一時停止や他参加者の担当医への緊 急連絡等の対応を行うとともに、効果・安全性委員会に報告する。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。
本研究に参加した症例については、研究期間終了後のHIV感染症管理を目的とした外来受診の際に、研究期間終了後に発生した本研究との関連を否定でき

臨床	塩床研究に伴う補償		
	補償の有無	有無	
	補償が有る場合、その内容		
個人	個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	登録患者の同定や照会は、基本的に症例登録の際に各症例に付与される登録番号を用いて行うこととし、登録患者の氏名およびカルテ番号は各回のCRFには記載しない。	
	その他	研究成果の報告にあたっては、個人を特定できる情報を含まない形で行う。	
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	
(細則を確認してください)		本研究のために受給している国際医療研究委託費を充てる。	
		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	
		同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、HIV感染者を対象としたものはない。今回の研究はHIV感染者においても本治療法が同様の効果をもたらすか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1)
- 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・教育訓練の記録)
- 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(1. 国立国際医療研究センター採取実績)
- 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(2. 山口大学の治療実績)
- 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・判定通知書)
 その他(資料内容: 研究計画書(Version 1.1.1)
- その他(資料内容: 標準作業手順書(骨髄液採取・単核球分離・単核球分画製剤投与))
- その他(資料内容: 製品標準書)
- その他(資料内容: 医療事故後のHIV感染防止のための予防服用マニュアル)

【研究の概要】

本研究は、他に確立した有効な治療法が存在しない肝硬変を合併した HIV 感染者に対して、全身麻酔下に自己骨髄細胞を採取し経静脈的に投与することにより、肝線維化の改善をはかるものである。

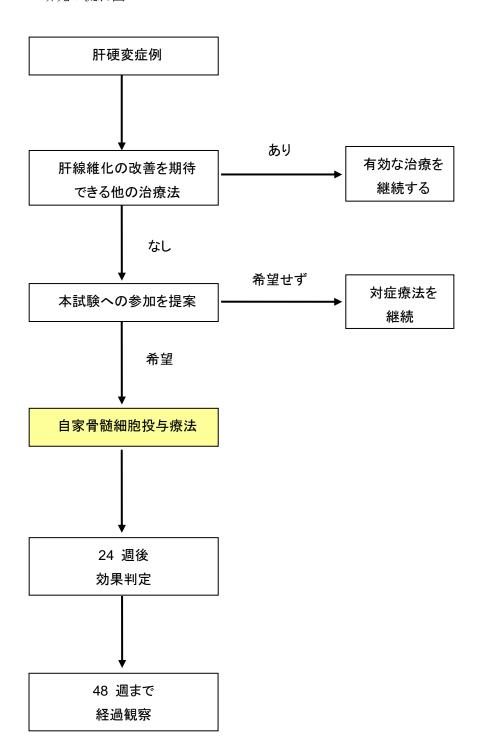
感染経路が共通することから、HIV 感染者は高率に他のウィルス性肝炎を合併する。新規抗ウィルス薬の開発やインターフェロン療法の進歩により、以前は根治が困難であった慢性ウィルス性肝炎も、一部の症例ではウィルス消失と肝炎の治癒を期待できるようになった。しかし、HIV 感染者においては非感染者と比較して治療成績が低いことが知られており、またこのような治療が可能となる前に既に肝硬変に至っている症例も多数存在する。特に非加熱凝固因子製剤により HIV に感染したいわゆる「薬害エイズ」例のほとんどがHCV に重複感染しており、感染から 30 年が経過した現在、C型肝硬変は薬害エイズ例の死因の最大の部分を占めるようになっている。この他にも HIV 感染者は薬剤性など様々な原因で肝硬変を来す場合がある。

肝硬変に対する現時点で唯一の根本治療は肝移植であるが、手術侵襲の大きさなど医学的問題から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存在し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なら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。

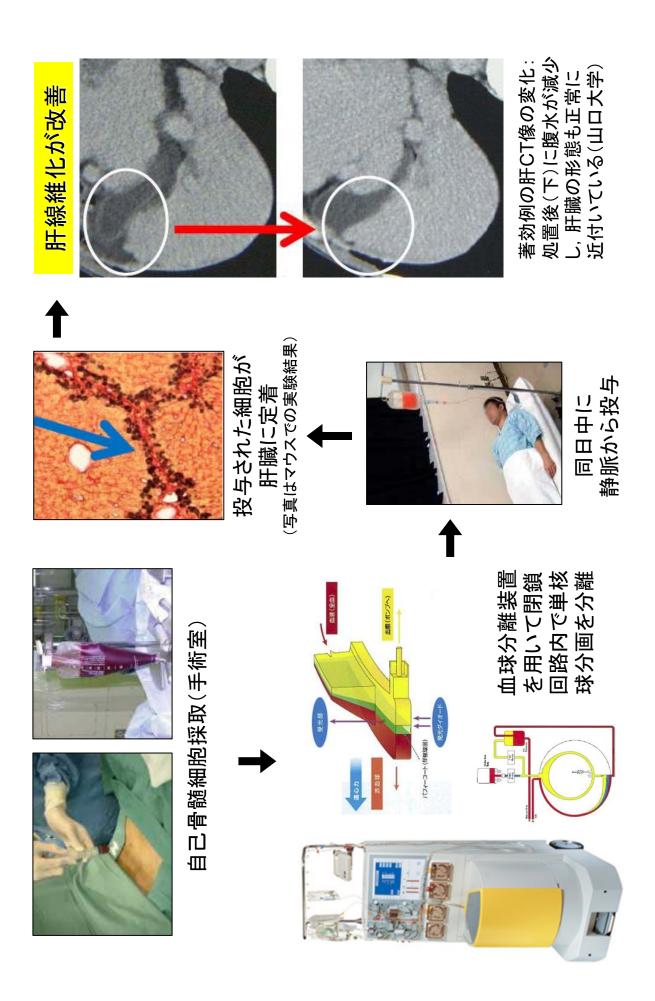
自家骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の自己骨髄細胞を採取し経静脈的に投与することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し肝機能を回復させる方法である。慢性肝炎モデルマウスでの有効性の証明を経て、平成 15 年より山口大学大学院消化器病態内科学教室を中心とした複数施設で臨床応用されており、肝移植以外に有効な治療法がない肝硬変症例に対する治療として大きく期待されている。しかし現在臨床応用が進められている施設において HIV 感染者は研究対象から除外されており、本法の HIV 感染者における安全性、および HIV 感染者においても非感染者と同等の効果が得られるかについては不明である。このため、本邦の HIV 感染症診療において最も大きな役割を有する当施設で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、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。すなわち、全身麻酔下に両腸骨より骨髄液約 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う。その後血球分離装置を用いて閉鎖回路内で単核球分離を行い、得られた単核球細胞分画を同日に経静脈的に投与する。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、問題がなければ以後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、以後も少なくとも 3 ヶ月毎に 1 年間の経過観察を行う。有効性の判定は身体所見、血液所見ならびに画像所見に基づき行う。

研究の流れ図



肝硬変を有するHIV感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の概要説明図



「肝硬変を有する HIV 感染者に対する自己骨髄細胞投与療法の

安全性と有効性に関する研究」への参加のお願い

1. 自己骨髄細胞投与療法とは

ウィルス性肝炎など様々な原因により肝臓の炎症が持続すると、肝細胞は破壊と再生を繰り返し、うち一部の方では線維化の進行により次第に肝臓の機能が低下していきます。肝臓はもともと余力の大きい臓器であるため、ある程度までは残った正常組織により肝臓の機能が維持されますが、線維化が進行すると肝硬変の状態となり、さらに進行して非代償性肝硬変となると、黄疸や腹水、食道静脈瘤などの合併症を来します。それぞれの合併症に対する対症療法はありますが、肝臓の機能を回復させるための根本的な治療は現在のところ肝移植以外にありません。しかし、肝移植には大きな手術侵襲や免疫抑制の問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、症例数が限られているのが現状です。肝移植以外の手段で肝臓の機能を回復させる研究がこれまでに多く行われてきましたが、その中で日本人におけるある程度の安全性と有効性が示されているのが自己骨髄細胞投与療法です。

2000 年、男性ドナー由来の骨髄移植を受けた女性の肝臓内に、男性のみが持っている Y 染色体が発見されました。骨髄は骨の内部にあり血液細胞を産生する主体となっている臓器ですが、研究の結果、骨髄内に存在するいずれかの細胞が、血液以外にも様々な臓器の機能を修復しうる可能性を有していることが明らかとなりました。実験的に肝硬変の状態としたマウスに対して他のマウスの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された部分に定着し線維化を改善させる物質を産生する結果、肝硬変の状態が改善することも示されました。

この動物実験の結果を踏まえ、平成 15 年 11 月から山口大学消化器内科を中心として、肝硬変の患者さんを対象とした自己骨髄細胞投与療法の臨床研究が開始されました。 平成 20 年時点で 30 例以上の患者さんに実際に自己骨髄細胞投与療法が行われていますが、現在のところ大きな合併症はなく、多くの例で肝機能のある程度の改善がみられたと報告されています。 海外の他の施設でも、骨髄由来の細胞を肝臓に流れ込む血管(肝動脈・門脈)に直接投与する、あるいは山口大学と同様に静脈から投与する試みがなされており、それぞれある程度の肝機能の改善が得られたと報告されています。

ただし、自己骨髄細胞投与療法は標準的治療として保険適応を得る段階には至っておりません。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ます。この方法を HIV 感染者に対して実施した経験はなく、本法の HIV 感染者における安全性は不明です。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、いまだ研究が進められている段階です。

しかし、現在のところ肝移植を除き非代償性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療法が大きな可能性を秘めた方法であることに変わりはありません。自己骨髄細胞投与療法により出来るだけ長い間肝機能を維持し、その間に肝硬変に対するより良い治療法が確立するのを期待したいと考えて本研究を計画しました。

2. 研究の内容と予想される効果

自己骨髄細胞投与療法に用いる細胞の採取は、世界中で広く行われている骨髄移植の場合と同様に行います。すなわち、全身麻酔ののち、手術室で両側の腸骨(臀部の骨)から治療に必要な量の骨髄液(約 400mL)を採取し、この目的に広く使用されている専用の器材(ボーンマロウコレクションシステム)を用いて骨のかけら等の除去を行います。その後血球分離装置を用いて単核球(今回の治療に必要な細胞成分)を分離し、これを静脈から点滴で投与します。

投与された細胞の一部が肝臓に定着し、局所で肝臓の線維化を改善させる物質を産生する結果、線維化が改善し、その結果として肝機能が改善することを期待しています。 ただし、HIV 感染者において、HIV 非感染者におけるこれまでの研究結果と同様の効果が得られるかは不明です。本研究において、有効性は自己骨髄細胞投与後 6 ヶ月の時点での肝機能の総合的評価により判定します。

3. 研究参加に伴う危険性とその対処について

自己骨髄細胞投与療法は、ご自身の細胞を取り出した後、必要な細胞成分だけを選別してそのまま体に戻す方法であるため、投与する細胞自体に関しては基本的に重篤な副作用はないものと予想しております。実際に既に同様の研究を実施している他施設でも重篤な副作用は報告されておりません。しかし骨髄の採取<u>および投与</u>に関して、以下のような合併症が生じる可能性があります。

・全身麻酔に伴う合併症:薬剤アレルギー・肝障害・肺炎・脳梗塞・心筋梗塞・脳出血・

<u>悪性高熱症(まれ)</u>など。<u>気管内挿管あるいは尿道カテーテル留置に伴い、前歯や尿道を損傷した例も報告されています。</u>

- ・骨髄採取に伴う合併症:疼痛・出血・感染・貧血など(貧血が高度の場合輸血が必要となります)。骨髄穿刺針が途中で折れ皮膚の一部を切開して取り出した例があるほか、 肺脂肪塞栓症や血栓症、術後の骨髄炎も報告されています。
- ・骨髄細胞投与に伴う合併症:注射部位の疼痛・発熱など
- ・その他予期せぬ合併症
- ・研究参加中に偶然起こる出血(血友病がある場合)

このため、骨髄採取・投与の処置後 1 週間は原則として入院していただき厳重な経過観察を行います。さらに投与 2 週目、4 週目以降 6 ヶ月目までは月 1 回、12 ヶ月目までは少なくとも 3 ヶ月に1回受診していただき、診察ならびに血液検査を行う予定です。この試験はこれまでに行われた類似の研究結果に基づいて科学的に計画されており、また細心の注意を払って行われますが、もし試験の期間中あるいは終了後に副作用などの健康被害が生じた場合には、担当医師がその時点で最適と判断する対処を行います。

自己骨髄細胞投与療法は肝硬変を改善させる可能性がありますが、肝硬変の原因になった疾患(B型・C型肝炎など)に対する治療法ではないため、原因疾患に対する治療は継続する必要があります。原因疾患が完治しない場合やアルコール摂取を継続した場合には、再び肝臓の線維化が進行する可能性があります。

4. 他の治療法に関して

本研究への参加の有無を問わず、肝硬変に対する通常の診療はこれまでどおり継続します。非代償性肝硬変に伴う腹水貯留、食道・胃静脈瘤、肝性脳症などの合併症に対しては、それぞれ対症的な処置を行います。しかしいずれの治療も肝臓自体に対する根本的治療ではありません。

肝臓の機能を回復させるための治療法として確立したものに、肝移植(生体肝移植・脳死肝移植)があります。本研究への参加のいかんを問わず、肝移植のご希望がある場合には、適切な施設に御紹介させていただくことが可能です(ただし他施設への紹介は肝移植という選択が適切かどうかの判断を目的としたものであり、移植が行えることをお約束するものではありません)。

5. 今回の研究への参加中止に関して

今回の研究への参加は、患者さんの自由意思によります。また一旦参加を決めた後でも、患者さんの希望によっていつでも中止することが可能です。中止により効果が十分に得られなくなる可能性はありますが、中止により重大な副作用が生じることはないと考えています。また、研究への参加の拒否や中止によって、以後の診療で差別や不利益を受けることはありません。

6. 費用に関して

本研究に関わる費用、すなわち自己骨髄細胞採取・投与のための入院費用および薬剤 費用、検査費用については、研究費をこれに充てます。すなわち、本研究に参加するこ とで追加の費用負担が発生することはありません。

7. 個人情報について

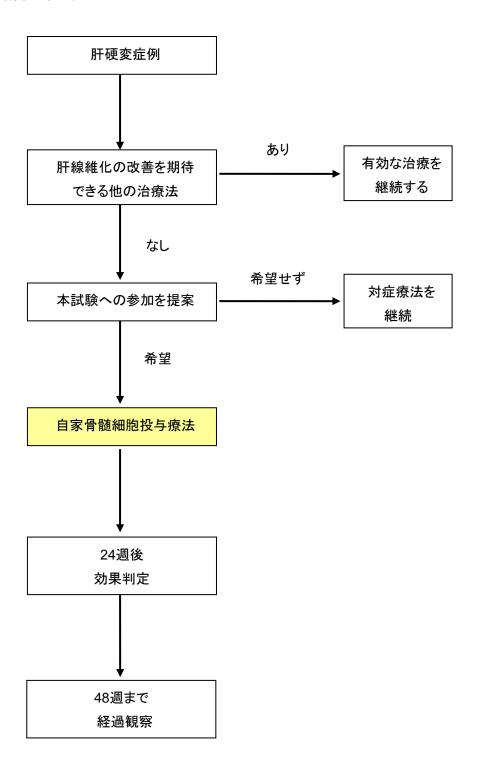
この臨床研究の結果は、医療記録として残されます。また、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会が、研究が倫理的に問題なく実行されているかを確認するためにあなたの記録(氏名,住所を含む)を閲覧することがあります。当院の診療録は電子化されており、各種検査結果の参照にはIDとパスワードが必要であるほか、誰がいつ診療録を参照したかの記録が残されるようになっています。

本研究に関する記録は氏名の代わりに番号(患者コード)を用いて管理されます。記録用紙はオートロックが備えられた部屋の中に設置された鍵のかかる棚に、電子的な記録はパスワードで保護されネットワークに接続されない専用のコンピュータ内にそれぞれ保存され、研究関係者以外は参照できない仕組みとなっています。また普段の診療と同様に、すべての関係者には研究上知り得た秘密を守る義務(守秘義務)が課せられています。

<u>この研究から得られた結果は学会や医学論文等の形で公表される予定ですが、その際には個人を特定できるような情報は一切公開されず、研究参加者のプライバシーは守られます。なお、あなたが本研究に一旦参加された後、後日同意を撤回された場合や研究が中止された場合でも、その時点までのデータは本法の安全性評価の目的で使用させていただきます。</u>

ご不明の点がありましたら担当医まで遠慮なくご質問下さい。

付録:研究のながれ



研究参加同意書

国立国際医療研究センター理事長 桐野 髙明 殿

私は、「肝硬変を有する HIV 感染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」の実施に際し、担当医から研究に関する説明を別紙説明書により受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

1. 研究の目的・方法

亚战 在

- 2. 研究の内容と予想される効果
- 3. 研究参加に伴う危険性について

B

- 4. 他の治療方法の有無・内容
- 5. 本研究の開始前・開始後に関わらず、本研究参加の同意をいつでも撤回でき、また撤回 しても何ら不利益を受けず、原疾患に対する最善の処置を受けられること
- 6. プライバシーは最大限に尊重されること

П

一次	1	7	,	1	Н									
本人	.署名	名(ま [*]	たは	記名	・押り	印)								
本臨	床記	代験に	2関ラ	ける記	说明	を行い、	自由意思	思による	る同意か	ぶ得られ	たこ	とをす	確認	します。
平成		年	J	1	日									
診		療		科	_									
説	明	者	氏	名										

本同意書のコピーを 2 部作成し、本人が 1 部を保管、外来診療録に 1 部を保管する。 本同意書の原本は、研究事務局が保管する。

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とりまとめ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 臨床試験

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22年10月12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22年10月12日				
実施施設及び 研究責任者	実施施設: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	試験許可日から3年間、10症例				
治療研究の概要	有効な治療法がない角膜上皮幹細胞疲弊症を対象にして、有効な治療法を確立することを目的。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、ディスパーゼ・トリプシン処理の後に未来医療センター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し、手術室にて移植する。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)	大阪大学では、2003 年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究を実施(単群無対照オープン試験)。自己脂肪組織由来細胞をフィーダー細胞として共培養した。4 例の結果、術後 13 から 15 ヶ月後においていずれも角膜は透明化し、視力も有意に改善し、特に大きな有害事象は発生せず安全性を確認した。さらに、両眼の角膜上皮幹細胞が完全に欠損している患者 6 例を対象として、顕著な改善を認めている。				
新規性について	本研究では、3T3-J2細胞をフィーダー細胞とするプロトコルに修正して実施。更に先進医療として治療法の確立を目指す。				

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時: 平成22年11月22日(月)16:00~19:00

(第13回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成22年10月12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、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 主要評価項目が、異常結膜上皮の有無とその面積を測定し有効性を評価する、となっているが、一年後の異常結膜上皮による評価は副次項目が適当であって、主要評価項目とするにはやや難があるのではないか。
- 有効性の評価が10例とする根拠を説明していただきたい。
- 平易な研究概要の説明がわかりにくいため、十分に平易な言葉で記載して ほしい。
- フィーダー細胞の 3T3 細胞は培養後には残存していないとしていますが、 残存していないことを証明すべき。あるいは残存の可能性ありと考えて、その 後の安全性の監視が必要である。
- ウシ血清を用いた培養が安全か否かについて、立証されていると言い切る ことは難しい。疾患のリスクと治療のベネフィットを勘案して使用を検討すべ きであり、表現を改めるべきである。
- 培地成分の残存性について、3回の HBSS による洗浄により極めて微量になると説明されているが、抗生物質や血清等の残存性についての評価を行っているか。
- 無菌検査法、エンドトキシン試験やマイコプラズマ否定試験などは、局方に準じた方法を採用しているか。
- 説明文書について、個人情報保護の記載は、研究成果公表時のみではなく、 研究中の個人情報保護措置を明記してほしい。

2) 第2回審議

①委員会の開催はなし。

②議事概要

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

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

(実施計画書)

- 主要評価項目及び対象症例数についての質問に対し、申請者から適切に回答がなされたため計画書の修正は行っていない。
- 試験物概要書について、フィーダー細胞、培地成分、感染症の評価に関する記載の修正を行った。

(概要)

○ 委員会の意見を正確に反映して、概要を修正した。

(同意説明文書)

○ 個人情報の保護についての記載を追加した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

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。

平成 22年 10月 12日

厚生労働大臣 殿

研	所在地	大阪府吹田市山田丘 2-15				
究機関	名称	大阪大学医学部附属病院				
	研究機関の長役職名・氏名	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	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科)
移植の臨床試験」	教授
	西田 幸二

臨身	F研究の名 称	ī	角膜. 自己:	上皮幹細胞疲弊症に 培養口腔粘膜上皮細	対する 胞シート移植の[臨床試験				
研究	兄機関		1							
	名称		大阪:	大学医学部附属病院						
	所在地		〒 565−0	〒 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	兄機関の長									
	役職		病院	長						
	氏名		福澤	正洋		印				
研究	R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	knish	ida@ophthal.med.osak	a−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	-	別紙1参照	摇						
共同	可研究機関(詞	該当する場合のみ	記載してくだ	ださい)						
	名称									
	所在地		₹							
	電話番号									
	FAX番号									
共同	同研究機関の	長(該当する場合	のみ記載し	てください)						
	役職									
	氏名									

臨床研究の目的・意義 (別紙 実施計画書内 「1.研究目的及び2.経緯」 参照)	これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、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。角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。本治療法が確立されると、これらの角結膜疾患患者の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できる。本治療法の有効性が確立され、先進医療として承認されれば、標準的な治療となる可能性があり本研究意義は極めて高いと言える。
 臨床研究の対象疾患	
名称	—————————————————————————————————————
選定理由	従来の治療法では角膜上皮幹細胞疲弊症に対する十分な治療効果はない。本療法では自己の口腔細胞を細胞源として使用するため、免疫学的問題、および、両眼性の病態における細胞供給源の問題を回避できる。また、使用する培養口腔粘膜上皮細胞シートは温度応答性培養皿の技術を使用することにより、強固で質の良いものが移植に使用できる。これらの特徴より、難治性である角膜上皮幹細胞疲弊症に対しても十分な治療効果があると期待できるため、本疾患を対象疾患として選定した。
被験者等の選定基準	(別紙 実施計画書内「3.対象疾患と適格基準」参照)
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	
由来	自己 非自己·株化細胞 生体由 · 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	有無
非自己由来材料使用	有無動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	有(無)
他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価	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「臨床研究の実施計画」の「7. 観察・検査・評価項目とスケジュール」、「9. エンドポイントの定義と評価」、「14. 統計的考察」を参照)詳細は「臨床研究の実施計画」の「6. 治療計画」を参照)

臨床研究の実施が可能であると	
判断した理由	(別紙 実施計画書内「5.治療計画」参照)
臨床研究の実施計画	(別紙 実施計画書「本文全文」参照)
被験者等に関するインフォームド・コ	コンセント
手続	別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。
説明事項	説明文書「患者さんへ」、「インフォームド・コンセントのチェックシート」及び 同意書、同意撤回書書式参照
L ↓ 単独でインフォームド・コンセントを↓	」 与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合
研究が必要不可欠である 理由	該当しない
代諾者の選定方針	別紙5「インフォームド・コンセントに関する手順書」を参照。
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 実施計画書内「8.被験者の安全性の確保」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合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。 臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。 なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。

補償の有無	有無無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究者は医学上最善の 処置を取る事により被験者の回復に努める。この際には、日常の治療の場 合と同様に、保険診療により検査及び治療を行うことになり、別途、補償制度 はない。
 固人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	症例の取り扱いにおいては、被験者識別コードを使用することとする。また、 データセンター独自の登録番号を有する為、同様に組み合わせて保管する。 プロジェクト番号: HM****+症例通し番号:001~ (大阪大学医学部附属病院)
その他	本研究に関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わなければならない。また、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	①当該研究に係る研究資金の調達方法
(細則を確認してください)	本臨床研究にかかる費用は、研究責任者(又は大阪大学医学部附属病院 が負担する。
	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具
	角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。近年、この疾患に対して、羊膜やフィブリングルを用いた培養細胞移植術はいくつかの国内外の施設において、臨床試験が開始されている。本研究では温度応答性培養皿を使用することで、移植の際にキャリアを必要としないことが、他に全くないところであり、また利点である。また、本臨床研究で使用する3T3-J2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承認を得ていることから、安全性について問題がないと考えられる。また、今回使用する3T3-J2細胞は、細菌・カビ・マーコプラズマ・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が極めて低いと考える(「「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医療への指針」厚生労働省医政局研究開発振興課長通知医政研発第0702001号 2004年7月2日)ことから、3T3-J2細胞をフィーダー細胞として用いて培養上皮細胞シートを作製する本臨床研究実施が可能であると判断した。 培養に使用する血清については、3T3-J2細胞との相性からウシ血清を用いて培養に使用する血清については、3T3-J2細胞およびウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数例(112例)の報告があり、その有効性および安全性が立証されている。

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。

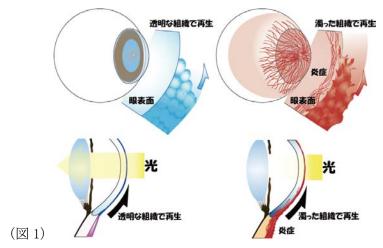
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ☑ 研究者の略歴及び研究業績 (別紙1)
- ☑ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙8~17)
- ☑ 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2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 (実施計画書及び別紙2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6)
- ☑ その他(資料内容: 別紙4 製品標準書)
- ☑ その他(資料内容: 別紙5 原材料(試薬等)の品質保証書)
- ☑ その他(資料内容: 別紙7 ヒト幹細胞臨床研究規定及び審査委員会名簿)
- ☑ その他(資料内容: 参考文献 New England Journal of Medicine 2004, Nishida et al.)
- ☑ その他(資料内容: 参考文献 第48回未来医療研究審査委員会報告資料 大阪大学)

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

<本研究の概要>

角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われて しまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、 透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってし まう。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失 われ著名な視力低下を来たす(図 1)。



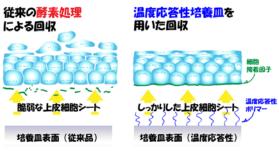
本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と 角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート 移植術の有効性と安全性を検討することである。

<本研究の背景>

現在、角膜疾患のための視覚障害者は国内に3万5千人以上いると言われているが、角膜移植 自体は本邦で年間約4000~5000件行われている。そして、そのうちの5~10分の1にあた る500~1000件が本邦で年間に本疾患に対して行われている角膜移植術の数である。

上述のように、この角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、従来、亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家角膜移植以外には治療方法がなかった。当然、他家移植である(本人の組織ではない)ことから、拒絶反応は必発となる。長期予後も良くなく、経過観察中も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤などを全身及び局所に投与することも重要である。本疾患に対して、近年、国内外で自己培養細胞移植(自分自身の細胞を利用して組織を作りそれを移植する方法)が注目され、臨床研究が進んでいる。特に眼科領域では、角膜上皮細胞の培養移植だけでなく、両眼性の患者さんに対しては口の粘膜の表面細胞(口腔粘膜上皮細胞)を利用する方法も我々は開発した。しかしながら、培養細胞は培養され育っていく段階でその培養されるお皿の上に強く接着している。その作製した培養組織を手術の際に培養皿から取り出さなければならないが、接着力が強いためにそのまま取り出して

移植することは不可能である。その為、予め、下敷きのように運ぶ台(キャリア)を敷いておき、その上に細胞を育て、出来上がったものをキャリアごと目の表面に移植するという方法が主体である。ただ、この方法では、本来存在しないはずのキャリアも一緒に移植されてしまうことと更にはキャリア自体が接着する力を持っていない為に、目の表面に縫い付けたりする必要性がある。そこで我々は、細胞をシート状に回収することを可能にした温度応答性培養皿という特殊な培養皿を使用し、口腔粘膜上皮細胞を角膜上皮様に培養し、それをシート状に回収する技術を開発した。図 2 のように、本来、細胞を接着面から剥がす為には酵素によって接着因子を除去する必要があるが、この方法を用いることによって、培養皿の温度を下げるだけで、自然に細胞を剥がすことが可能で、さらに細胞が接着する為に必要な接着因子を温存することができる為、無縫合で細胞シート移植を行うことが可能になった。



(図2) 接着因子が破壊されてしまう。 接着因子は温存される。

<本研究の目的・意義>

本研究では、著名な視力低下を来たすような重症度の高い角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿で作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートを移植することで視力改善に必要な角膜上皮再生を主目的とする。この方法を用いると、術直後から自分自身の組織による上皮被覆が可能となり、術後炎症が起こりにくいことで混濁を生じにくい、また自己の組織であることから拒絶が起こらないという利点がある。本治療法が確立されると、これらの角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できるものと考える。加えて、米国や日本では既に皮膚領域において培養表皮細胞移植が産業化されている。これらを考え合わせると、将来的には本研究による成果も同様に産業化可能と考えられる。また、多くの難治性角結膜疾患患者の治療が可能になることが期待されることから、本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は極めて高いと言える。

<対象疾患・目標症例数>

角膜上皮幹細胞疲弊症:10例

<主要評価項目>

1年後の角膜上皮再生率(結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積)を 6 段階の Grading 評価を用いて、有効性を評価する。

<副次評価項目>

矯正視力(有効性)、角膜混濁(有効性)、角膜新生血管(有効性)、予測される眼合併症(安全性)、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象(安全性)

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

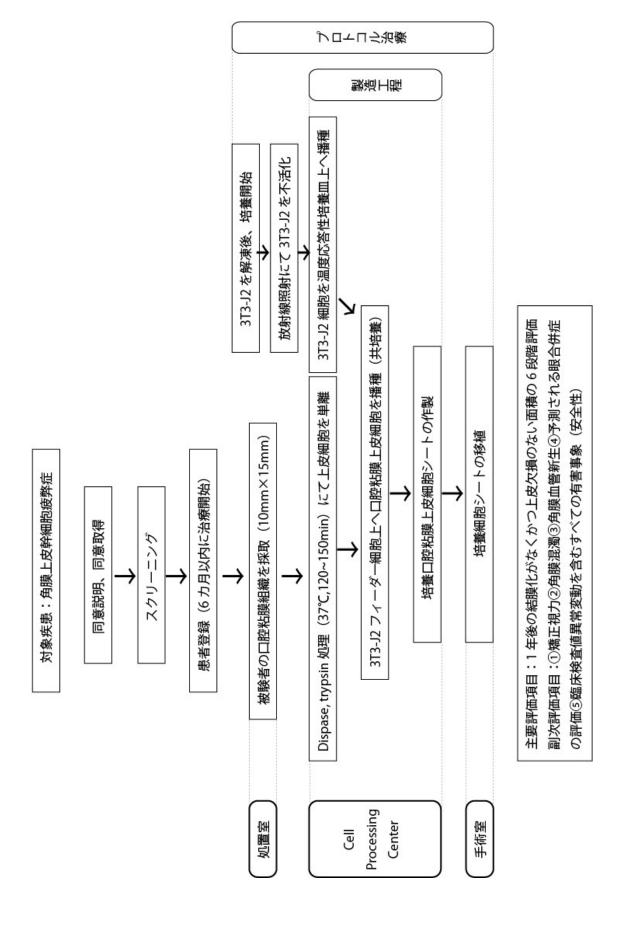
口腔内観察(スクリーニング時、術前(7日以内)): 感染や著名な炎症の無いことを確認。細隙灯顕微鏡検査・視力検査(裸眼視力、矯正視力)・血液検査等: 観察時期: スクリーニング時、術前(7日以内)、手術2週後(±3日)、1ヶ月後(±1週間)、3ヶ月後(±2週間、6ヶ月後(±2週間)、1年後(±2週間)、中止中止・中断する場合は中止中止・中断時、追加処置する場合は追加処置時にそれぞれ評価を行うものとする。

要約

項目	内容
研究課題	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
総括責任者	西田 幸二 (大阪大学大学院医学研究科脳神経感覚器外科学(眼科))
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
実施期間および対	症例登録期間を 3年(本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通
象症例数	知された日を研究開始とし、それから3年間、患者登録を受理する)と
	し、最終登録症例追跡完了までとする。目標登録症例数は10例とする。
治療研究の概要	本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞
	疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を
	確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を
	検討することである。角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由
	来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。本治療法が確
	立されると、これらの角結膜疾患患者の視力回復が長期的に得られる
	可能性があり、失明予防に貢献できる。今回、患者数を増やし有効性
	を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施すること
	を計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進
	めていくことをめざす。
その他(外国での	口腔粘膜上皮細胞を利用した培養上皮細胞移植術は、これまでにいく
状況や新規性につ	つか国内外の施設で施行されているが、上皮細胞をシート化して単独
いて)	で移植した報告は我々のグループのみである。これにより、細胞間結
	合や細胞外マトリックスを構成タンパク維持された、強固な接着性を
	良い細胞シートを得ることができる。我々は大阪大学医学部医学倫理
	委員会での承認を得て、2003年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植
	の単群無対照オープン試験を実施した。対象とした4例において有害事
	象は発生せず、角膜は透明化し、視力も有意に改善した。更に研究課
	題『難治性角膜疾患に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床
	試験』において、両眼の難治性角結膜上皮疾患により角膜上皮幹細胞
	が完全に欠損している6例に対して移植を行った。その結果、有害事象
	は術中血圧上昇など軽微なもので問題ないと考えられた。また、6ヶ月
	後では全例で眼表面の状態は改善した。今回、患者数を増やし有効性
	を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施し、その

	有効性と安全性を検証する。本試験の成果を基盤として、本方法が先
	進医療に認可されることをめざしている。
観察検査項目およ	細隙灯顕微鏡検査による結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積の6段
びスケジュールの	階評価。さらに、角膜混濁、角膜血管新生、安全性評価の各項目につ
概要	いてスクリーニング時、移植前、移植後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1
	年に評価する。視力検査も同様のスケジュールで実施する。口腔内観
	察は、スクリーニング時、移植前に実施し、血液検査はスクリーニン
	グ時、口腔粘膜組織採取時、移植前に実施し評価する。
	感染症検査についてはSHBs-AG、HCV-AB、HIV、HTLV-1をスクリー
	ニング時に実施し評価する。
主要評価項目およ	主要評価項目は 1 年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積(6
び副次的評価項目	段階の Grading 評価(有効性)を用いる)。
	副次評価項目は矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管、予測される眼合
	併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象とした。

臨床研究シェーマ



患者さんへ

臨床研究課題名「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」

研究責任者 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科) 西田 幸二

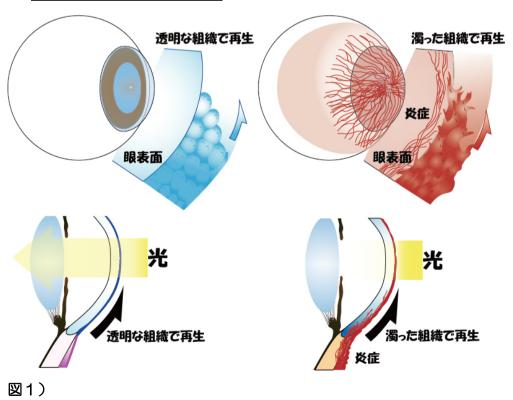
(注釈:本文中の①~⑪の番号は同意書の項目番号に一致しております)

1. はじめに

この文書は、大阪大学医学部附属病院で実施している「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験」について説明したものです。この臨床研究は、大阪大学医学部附属病院ヒト幹細胞臨床研究審査委員会で、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて検討され、承認されています。

私の説明や以下の文書の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しい点がありましたら、遠慮なくご質問下さい。

2. 臨床研究の目的・意義 ①②



角膜(黒目)の表面は上皮と呼ばれる透明な膜でおおわれています(図1-左側)。この上皮を作りだす細胞(幹細胞)が傷んでしまう角膜上皮幹細胞疲弊症では、黒目の表面がにごった結膜(白目の組織)でおおわれるため、視力が大きく下がります(図1-右側)。これまで、これらの病気に対しては角膜移植を行っても、拒絶反応が起こるため成功しませんでした。最近、この病気のうち、片目だけが病気の患者さんに対して、自分の健康な方の目の細胞を培養して病気の方の眼に移植する新しい治療法が行われて成功率は上がりました。しかし、この方法は両目が病気の方には行うことができません。

今回、行われる治療法は、口の粘膜の細胞を使うので、両目が病気の方にも行えます。その他、これまでの角膜移植と比べて以下の点ですぐれているため、よりよい手術の成績が期待できます。

- 1. 患者さん自身の細胞(口の粘膜)を使うため拒絶反応が起こらない。
- 2. 黒目の表面が健康な上皮でおおわれるため、黒目がにごるのを最小限に抑えることができる。
- 3. 手術を行った直後から、上皮細胞シート(4 項で説明)と患者さんの黒目が強く接着し安定する。(図2)

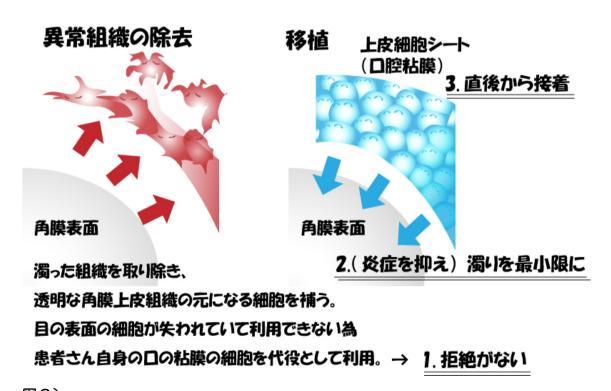


図2)

ただし、この治療法は研究段階ですので、効果がどの程度なのか、どこまで安全に使えるのかということはよくわかっていません。そこで今回この治療法の有効性と安全性を確かめるために本研究を行います。

3. 臨床研究への参加の同意と同意の撤回について39

この臨床研究の説明を担当医師からお聞きになり、研究内容を十分理解していただいた上で、この臨床研究に参加するかどうかをあなたの<u>自由な意思で</u>決めてください。あなたが臨床研究の参加に同意していただける場合には、「同意書」に署名をお願い致します。もちろん、同意いただけず参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。あなたの自由意思により、同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみこの治療を行います。

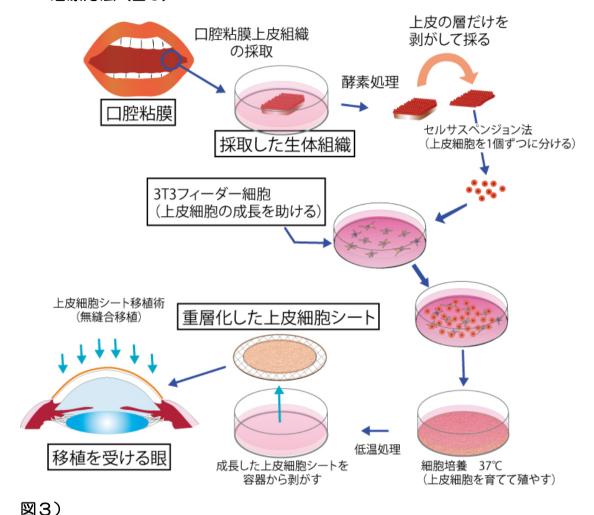
そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に同意の撤回をすることができます。

同意の撤回の時は、お渡ししている撤回書にご記名捺印またはご署名のうえ、担当医師に ご提出下さい。撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく、現在行われている最善 の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療 法などについて説明を受けるようにして下さい。

また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

4. 治療の方法^⑤

治療方法(図3)

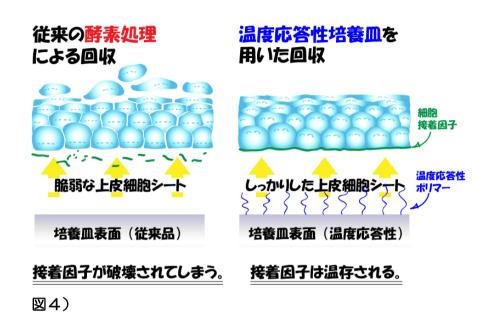


1)組織の採取

口の中に麻酔をしてから、患者さんの口腔粘膜(口の中の粘膜)から 1 つの断片を切り取ります。切り取った傷は縫い合わせ、鎮痛剤と抗菌剤と消炎剤を内服していただきます。傷は通常 1 週間以内に治ります。

2) 上皮細胞シートの作製

切り取った口腔粘膜を、フィーダー細胞(採取した口の細胞を増やすために必要な細胞。 今回は 3T3 細胞というマウス由来の細胞を使います。)を土台にして、約2週間、培養し 上皮細胞シートを作ります。私たちはこの際、独自の培養皿(温度応答性培養皿)※を使う ことにより、薬を使わずに温度を下げるだけで無傷の上皮細胞シートを取り出し、移植に用 いることができます。 ※(温度応答性培養皿):温度応答性ポリマー(ポリイソプロピルアクリルアミド: PIPAAm)を培養皿表面に固定化したもの。培養皿表面が32度を境に可逆的に疎水性(細胞接着表面)・親水性(細胞遊離表面)に変化する。従って、細胞を回収する為に本来使用すべき酵素を一切用いることなく、培養皿の温度を下げるだけで細胞に損傷を与えることなくシート状に回収することができる(図4)。



3) 手術方法

- ①局所麻酔あるいは全身麻酔で行います。
- ②濁った角膜・結膜の組織をできるだけ取り除いた後、上皮細胞シートを移植します。

4) 術後の治療

術後の治療は基本的に通常の角膜移植と同じです。上皮細胞シート移植の効果に個人差があり、術後の視力の回復が十分ではない場合があります。また、上皮細胞シートがうまく生着しないかもしれません。そのような場合は、従来の角膜移植術を行うなど、状態に合わせて現在行なわれている最善の方法をもって対処します。

観察項目

以下のスケジュールに従って、観察、検査、評価を行います。

1) スクリーニング

患者さんから同意をいただいたあと、研究参加の登録を行う前に、細隙灯顕微鏡検査(眼科用の顕微鏡を用いた目の診察)、視力検査、採血(血液の状態、全身の状態、感染症)、口腔内観察を行います。

2) 口腔組織採取前

口腔粘膜組織を採取する前 1 週間以内に採血(血液の状態、全身の状態)を行います。

3)移植手術前

上皮細胞シート移植手術の前、1 週間以内に細隙灯顕微鏡検査、視力検査、採血(血液の 状態、全身の状態)また採取後の口腔内観察を行います。

4)移植手術後

手術の2週間後、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後に細隙灯顕微鏡検査と視力検査を行います(2週間後は細隙灯顕微鏡検査のみ)。

5) 中止時または追加処置時

細隙灯顕微鏡検査、視力検査と血液検査を行います。

	検査実施日	スクリーニング	□腔組織採取前	術前			術後			中止 または 追加 処置時
=		7 日	7	2 週後	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後	1 年後		
	ータの採用期間		以 内	以 内	±3 ⊟	土1週間	±2週間	±2週間	±2週間	
	□腔内観察			0						
細	細隙灯顕微鏡検査			0	0	0	0	0	0	0
	視力検査	0		0		0	0	0	0	0
血	血液学的検査	0	0	0						0
液検	血液生化学的 検査	0	0	0						0
查	感染症検査	0								

血液学的検査:貧血、炎症など血液の状態を調べます。

生化学的検査:肝機能、腎機能など全身状態を調べます。

感染症検査: 肝炎ウイルス(B型肝炎・C型肝炎)、エイズウイルス、成人 T細胞性白

血病に感染しているかどうかを調べます。

参加予定期間

本臨床研究に参加いただいてから、上皮細胞シート移植の前に準備として最長 6 か月必要な場合があります。また、移植後 1 年間、大阪大学眼科の診察を上記のスケジュールに従って受けていただきます。また、移植手術の際には通常 2 - 4 週間程度の入院が必要です。な

お、臨床研究終了後も基本的には当院にて診療を続行します。

この臨床研究に参加できる方

- 1) 角膜上皮の幹細胞が傷んだ結果、角膜全体が結膜でおおわれている方
- 3)満20歳以上の方。
- 4) 書面による同意が得られている方。

この臨床研究に参加できない方

- 1)妊娠あるいは妊娠している可能性がある方。また、授乳中の方。
- 2) 感染症(肝炎ウイルス:B型肝炎・C型肝炎、エイズウイルス、成人 T細胞性白血病ウィルス)にかかっている方。
- 3)極端な涙液減少症(涙が少ない)の方。
- 4) 口腔粘膜に明らかな異常があり、口腔粘膜採取が不可能な方。
- 5) 責任医師が不適切と判断した方。

参加予定人数

この臨床研究は10人の患者さんに参加していただく予定です。

この治療の変更・中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し治療が開始された後で、研究治療を中止する場合があります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床研究全体に関するものがあります。

(あなた個人の状態に関する中止理由)

- ◆ あなたが同意を撤回した場合
- ◆ あなたが治療中止を希望した場合
- ◆ 重大な有害事象が発生した場合
- ◆ 合併症の悪化によって継続が困難な場合
- ◆ 治療開始後、参加の基準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ その他、担当医師が治療継続不能と判断した場合

(臨床研究全体に関する中止理由)

◆ 臨床研究の安全性に問題があると判定された場合

また、あなたが途中で臨床研究を中止することになった場合には、その後最善の治療を行います。なお、中止した場合も、その後の経過観察についてはあなたの希望に基づいて継続

して行います。

併用療法について

- ・結膜嚢形成術:まぶたと白目(結膜)の癒着が強い場合に、手術時に癒着を外す手術を併 用することがあります。
- ・羊膜移植:眼の表面の炎症や線維をつくる細胞の増殖が強い場合に行います。まぶたと白目(結膜)の癒着を外したあとに、再び癒着することを防止するために目の表面に羊膜※を縫合します。このための羊膜は大阪大学医学部附属病院で出産される妊婦さんからいただく事になります。
- ・マイトマイシン C 処理:白目の下にある線維をつくる細胞の増殖が強い場合に、その抑制を目的として手術中にマイトマイシン C とよばれる抗がん剤を塗布し、その後洗浄します。 この抗がん剤は緑内障手術や翼状片手術など、眼科臨床において一般的に使われています。

※羊膜とは、胎盤の内側の胎児をおおっている厚い膜で、これまで眼科以外の分野において も、皮膚熱傷(やけど)後の被覆や臍へルニアの修復、人工膣、腹部手術の際の癒着(ゆちゃ く)防止等に利用されてきました。羊膜の作用として、眼の表面の炎症を抑える働き、角膜の 濁りの原因となる線維芽細胞が増えることを抑える働き、拒絶反応の原因となる新しい血管が 作られるのをを抑える働きがあると考えられます。

5. 治療の考えられる効果と危険性・不都合®

考えられる治療効果

角膜上皮幹細胞疲弊症の治療は、角膜移植術から角膜上皮細胞シート移植術に発展してきました。一般に、上皮細胞シート移植術では、培養上皮細胞シートを角膜表面に移植することで、手術終了時には角膜表面がすでに上皮でおおいかぶさった状態になり、傷がない状態で手術を終了できます。そのことによって、角膜のにごりを最小限におさえることができます。さらに、我々は独自の温度応答性の培養皿を用いることによって、これまで行われている上皮細胞シート移植術の欠点を補います。これまでのシート移植術では、上皮細胞シートと患者さんの角膜がうまく接着しないことがあるのが大きな欠点でした。私たちの治療法では、温度応答性培養皿を用いることによって、強くて丈夫な上皮細胞シートをより良い状態で移植できることになり、移植した上皮細胞シートと患者さんの角膜とのより強い接着が手術直後から得られ良好な結果が期待できます。

また、目の表面にもともと免疫異常がある重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者さんでは、

他人の角膜をもちいた従来の角膜移植では、拒絶反応がおこる確率が高く、手術後の治療経 過はあまり良くありません。さらに、両目ともこの角膜上皮幹細胞疲弊症に侵されている方 の場合は、自分の角膜から上皮細胞シートにをつくることができません。今回の治療はその ような方でも口腔粘膜を用いて上皮細胞シートを作製するのでこの問題を克服できます。

本治療法では、口腔粘膜をもちいた上皮細胞シートと温度応答性皿の培養技術を組み合わせて行うことで、今まで治療の難しかった重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の治療が可能になると考えられます。

(本治療の限界)本治療によって、角膜の透明性が向上しても、角膜以外の他の部位(水晶体・網膜等)に障害がある場合は視力が十分に改善されない場合があります。

考えられる危険性と不都合

- 1)被検者の副作用として、これらの移植によってあなたに感染症が生じることがあるかもしれません。この危険性を最大限減らすため、培養した上皮細胞シートに細菌、真菌(かび)感染が生じていないことを培養検査により確認します。細胞を培養する時にウシ血清を加えた培養液を使います。このウシ血清は、これまでに狂牛病発生の報告がないオーストラリア産のものを使用します。さらに、トレイサビリティと言ってどの牧場のどの牛の血清を使ったのかがわかるようになっているものを使用します。このような厳重に選択されたウシ血清を用いて、すでに世界中で数千件以上の培養皮膚細胞シートの移植が行われておりますが、プリオン感染はこれまで全くありません。それでも現状では血清中のプリオンの有無を調べる有効な検査方法がありません。したがって、上皮細胞シートを使用する前に、血清を含まない液で十分に洗浄した後に移植を行いますが、プリオン感染の危険性について100%は否定できません。
- 2) 口腔粘膜上皮細胞をうまく培養するためには、成長に必要な成分をあたえてくれるフィーダー細胞が必要です。このフィーダー細胞として 3T3 細胞(マウス由来の細胞)を使用します。本研究では、3T3 細胞を使用する前に既知の病原体の感染がないことを確認していますが、未知の病原体に感染している可能性を 100%は否定することができません。使用する 3T3 細胞は事前に放射線で処理して増殖できなくしてあるため、3T3細胞は最終的には消失すると考えられています。

もし、未知病原体に感染した場合、他の方にも感染をひろげてしまう可能性もないとは言えません。たとえば性交渉、血液や体液に接触を伴う行為による感染、同じ注射針を用いての薬の使用による感染や、母親から子供への感染(授乳等による)が考えられます。

この治療を行った後、ご自分の血液、臓器などをヒトに使用するために提供する場合は、感染の危険性があることを医療従事者、移植を受ける方に伝え、その必要性と安全性について関係者と十分に検討して下さい。

またこの培養法は欧米やわが国において「表皮(皮膚)細胞シートの移植」、「角膜上皮細胞シートの移植」ですでに患者さんの治療に臨床応用されている実績があり、いまのところ問題になったことはありませんが、3T3 細胞がこれまで知られていない何らかの副作用をもたらすことは完全には否定できません。

- 3) 自分の組織を用いる上皮細胞シート移植では、自分の組織を採取する時に多少の危険性を伴います。口腔粘膜の採取は、頬粘膜(頬の内側の粘膜)から 1 断片のみを採取しますので、通常、1 週間以内に治ります。術後は抗菌剤および鎮痛剤と消炎剤を処方します。
- 4) 本治療を行っても、手術前と同じような角膜表面のにごりが生じてしまうことがあります。この原因としては炎症のために角膜が硬くなってしまうことや涙の減少や炎症により上皮がうまく治らないことが考えられます。この場合には、ステロイド剤や免疫抑制剤、人工の涙液を使用します。従来の角膜移植と同様に、術後に緑内障、眼内の感染症、眼底出血などの副作用が生じる可能性があります。
- 5) 患者さんの安全性については最大限の注意を払い、誠意を持って対応します。

6. 他の治療方法について⑦

この臨床研究に参加しない場合も、それにより不利益を受けることはなく、現在行われている 最善の治療を行います。

7. 個人情報の保護®

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんを特定できる情報はすべて暗号化した上で保管及び管理を行います。本研究を通じて、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会(臨床研究の実施に関して決定する委員会)の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたことになります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

8. 臨床研究結果の開示・公表9個

この臨床研究では、その性格上研究結果(効果と危険性や不都合)が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの治療結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明しますが、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上に公開したり、他の機関に結果を提供する場合があります。その際に、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 治療の費用について⑪

本臨床研究にかかる費用は、大阪大学医学部附属病院および大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)が負担します。なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

10. 臨床研究の資金源について®

この研究にかかる費用は大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)が負担します。特定の企業からの資金提供は一切受けておりません。

11. 臨床研究から生じる知的財産権について®

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

12. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)教授・西田幸 二を中心とするチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成22年から3年 間行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

13. 健康被害が発生した場合について[®]

この治療が原因で、研究に参加されている患者さんに健康被害が発生した場合、補償はありませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。この場合、通常の治療と同様に保険診療により治療や検査をおこないます。

14. 臨床研究期間終了後の対応®

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などが生じた場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしても この治療を大阪大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

15. 試料の保存について®

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後10年間は大阪大学医学部附属病院・未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前の記載はなく、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料から個人情報が漏れることはなく、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。上皮細胞シートは、予備も含め5-6枚程度作ります。移植後にあまったシートに関しては研究のために使用させていただきます。

16. 参加に伴い守っていただきたい事項

この臨床研究参加期間中は、次の事項を守って下さい。

- 1)できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 2)他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- 3) 臨床研究期間中、他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床研究に参加できません。

また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。

- 5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。
- 6) 移植の時にマウスの細胞である 3T3 細胞を使うため、3T3 細胞に感染しているかもしれない未知の病原体に感染していないかどうかを移植後 10 年間経過観察します。
- 移植された患者さん、またはその患者さんと接触された方に原因不明の症状がみられた時は、必ず担当医にお知らせください。必要に応じて組織や血清を採取して検査を行います。
- 住所、電話番号などの変更がありましたら、必ず担当医にお知らせ下さい。
- 移植による感染が疑われ、お亡くなりになってしまった場合は、ご遺体を解剖さていただくことがあります。その時は研究や感染症の原因究明を目的に臓器を採取することとなります。この解剖が必要であることをご家族の方にお話していて下さい。

なお、上記の内容を守っていただけない場合は、担当医師から治療の中止をお願いする 場合があります。

17. 担当医師への連絡®

この治療について、心配なことや、わからないことがある場合、また何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

実施診療科(部)	
_ 臨床研究責任者 職・氏名	教授・西田 幸二
担当医師 職・氏名	医員・相馬・剛至
連絡先電話番号	06-6879-3456
(時間外緊急連絡先)	06-6879-6280 (西7階眼科病棟)
_ 相談窓口 担当コーディネーター	- 氏名(*空欄、使用時に記入)_
未来医療センター 電話番号〈平	日 8:30~17:00〉 06-6879-5111 (代表)

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

18. 研究機関

名称:大阪大学医学部附属病院

所在地:大阪府吹田市山田丘 2-15

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

ヒト幹細胞臨床研究に関する 審査委員会

委員長 永井良三

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

記

1. 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

申請者:東北大学大学院医学系研究科 医学系研究科長 山本 雅之

申請日: 平成22年10月14日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

· 1				
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22年10月14日			
実施施設及び 研究責任者	実施施設:東北大学医学系研究科 布施 昇男			
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	試験許可日から3年間、10症例			
治療研究の概要	有効な治療法がない角膜上皮幹細胞疲弊症を対象にして、有効な治療法を確立することを目的。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、ディスパーゼ・トリプシン処理の後に東北大学未来医工学治療開発センターCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞上に培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し手術室で移植する。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)	大阪大学で、2003年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究を実施(単群無対照オープン試験)。自己脂肪組織由来細胞をフィーダー細胞として、培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製して移植した。4例の結果、術後13から15ヶ月後においていずれも角膜は透明化し、視力も有意に改善し、特に大きな有害事象は発生せず安全性を確認した。さらに、両眼の角膜上皮幹細胞が完全に欠損している患者6例を対象として、顕著な改善を認めている。			
新規性について	東北大学において新たに施行することに新規性が認められる。更に先進医療として治療法の確立を目指す。			

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時: 平成22年11月22日(月)16:00~19:00

(第13回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成22年10月14日付けで東北大学医学系研究科から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患: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、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

- 主要評価項目が、異常結膜上皮の有無とその面積を測定し有効性を評価する、となっているが、一年後の異常結膜上皮による評価は副次項目が適当であって、主要評価項目とするにはやや難があるのではないか。
- 有効性の評価が10例とする根拠を説明していただきたい。
- 平易な研究概要の説明がわかりにくいため、十分に平易な言葉で記載して ほしい。
- フィーダー細胞の 3T3 細胞は培養後には残存していないとしていますが、 残存していないことを証明すべき。あるいは残存の可能性ありと考えて、その 後の安全性の監視が必要である。
- ウシ血清を用いた培養が安全か否かについて、立証されていると言い切る ことは難しい。疾患のリスクと治療のベネフィットを勘案して使用を検討すべ きであり、表現を改めるべきである。
- 培地成分の残存性について、3回の HBSS による洗浄により極めて微量になると説明されているが、抗生物質や血清等の残存性についての評価を行っているか。
- 無菌検査法、エンドトキシン試験やマイコプラズマ否定試験などは、局方に準じた方法を採用しているか。
- 説明文書について、個人情報保護の記載は、研究成果公表時のみではなく、研究中の個人情報保護措置を明記してほしい。
- 倫理審査委員の構成について確認が必要。「対象疾患に係る臨床医」は含まれているか。
- 倫理委員会について、本研究計画の審査についての審議のやり取りがわからないので、補足してほしい。

2) 第2回審議

①委員会の開催はなし。

②議事概要

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

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

(実施計画書)

- 主要評価項目及び対象症例数についての質問に対し、申請者から適切に回答がなされたため計画書の修正は行っていない。
- 試験物概要書について、フィーダー細胞、培地成分、感染症の評価に関する記載の修正を行った。

(概要)

○ 委員会の意見を正確に反映して、概要を修正した。

(同意説明文書)

○ 個人情報の保護についての記載を追加した。

(倫理審査委員会文書)

○ 倫理審査委員の構成について、適切に説明がなされ、倫理審査委員会の開催議事概要が提出された。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東北大学医学系研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患: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。

平成 22 年 10 月 14 日

厚生労働大臣 殿

研	所在地	宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 (〒980 - 8575)
究機関	名称	東北大学大学院医学系研究科 022-717-8007 (電話番号) 022-717-7873 (FAX 番号)
	研究機関の長役職名・氏名	東北大学大学院医学系研究科 山本 雅之川道院正道 三田田田三

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
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	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座眼科学分野 准教授 布施 昇男

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 床試験	一ト移植の臨
研究	兄機関		
	名称	東北大学医学系研究科	
	所在地	〒980−8574	
		宮城県仙台市青葉区星陵町1-1	
	電話番号	022-717-7000	
	FAX番号	022-717-7298	
研究	に機関の長 -		
	役職	医学系研究科長	
	氏名	山本 雅之	印
研究	尼責任者		
	所属	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座眼科学分	·野
	役職	准教授	
	氏名	布施 昇男	印
	連絡先 Tel/Fax	Tel: 022-717-7294 /Fax: 022-717-7298	
	E-mail	fusen @ oph.med.tohoku.ac.jp	
	最終学歴	東北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		
	所在地	〒	
	電話番号		
	FAX番号		
共同	- 同研究機関の長(該当する場合 -	つのみ記載してください)	
	役職		
	氏名		
	•	•	

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、その有効性およ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および安 全性がさらに示されれば、先進医療とすることを目指し、さらに普及させること を目指す。
	, <u>I</u>
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19 臨床プロトールの5.選択規準参照
<u></u> 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 ① ·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	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	行 無
非自己由来材料使用	何 ・無 動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	有・無 (注)「臨床研究の実施計画」欄
他の医療機関への授与・販売	
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19 臨床プロトコールの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。 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。 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
協力	ド研究の実施計画	別紙19臨床プロトコール及び別紙20実施計画書(東北大学)を参照 (注)大阪大学とデータセンターを共有し、施設間の結果の違いを解析する可能性がある
被馬		コンセント
	手続	別紙19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6説明同意文章を参照
単独	虫でインフォームド・コンセントを	を与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合
	研究が必要不可欠である 理由	該当しない
	代諾者の選定方針	該当しない
	・ 検者等に対して重大な事態が こた場合の対処方法	別紙19臨床プロトコール「17.2.試験の早期中止」を参照
方法	ま研究終了後の追跡調査の 法	研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。 臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。 なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。
臨月	未研究に伴う補償	
	補償の有無	無 無

i		
	補償が有る場合、その内容	別紙19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20実施計画書(東北大学)Ⅳ-3<個人情報の取り扱いについて>を参照
	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		①当該研究に係る研究資金の調達方法
(細則を確認してください)		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
		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。この治療法を新規施設である東北大学においても施行すること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9-18)
- ☑ 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20 実施計画書(東北大学)

Ø	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)
Ø	その他(資料内容:	別紙5	製品標準書)
\square	その他(資料内容:	別紙6	原材料(試薬等)の品質保証書類)
\square	その他(資料内容:	別紙8	倫理審査委員会関連書類)
	その他(資料内容:	別紙19	臨床プロトコール)

)

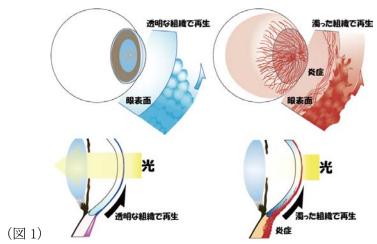
)

☑ その他(資料内容: 別紙21 症例報告書

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

<本研究の概要>

角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまう。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著名な視力低下を来たす(図 1)。



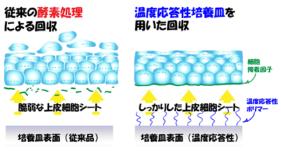
本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と 角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート 移植術の有効性と安全性を検討することである。

<本研究の背景>

現在、角膜疾患のための視覚障害者は国内に3万5千人以上いると言われているが、角膜移植自体は本邦で年間約 4000~5000 件行われている。そして、そのうちの 5~10 分の 1 にあたる 500~1000 件が本邦で年間に本疾患に対して行われている角膜移植術の数である。

上述のように、この角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、従来、亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家角膜移植以外には治療方法がなかった。当然、他家移植である(本人の組織ではない)ことから、拒絶反応は必発となる。長期予後も良くなく、経過観察中も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤などを全身及び局所に投与することも重要である。本疾患に対して、近年、国内外で自己培養細胞移植(自分自身の細胞を利用して組織を作りそれを移植する方法)が注目され、臨床研究が進んでいる。特に眼科領域では、角膜上皮細胞の培養移植だけでなく、両眼性の患者さんに対しては口の粘膜の表面細胞(口腔粘膜上皮細胞)を利用する方法も我々は開発した。しかしながら、培養細胞は培養され育っていく段階でその培養されるお皿の上に強く接着している。その作製した培養組織を手術の際に培養皿から取り出さなければならないが、接着力が強いためにそのまま取り出して

移植することは不可能である。その為、予め、下敷きのように運ぶ台(キャリア)を敷いておき、その上に細胞を育て、出来上がったものをキャリアごと目の表面に移植するという方法が主体である。ただ、この方法では、本来存在しないはずのキャリアも一緒に移植されてしまうことと更にはキャリア自体が接着する力を持っていない為に、目の表面に縫い付けたりする必要性がある。そこで我々は、細胞をシート状に回収することを可能にした温度応答性培養皿という特殊な培養皿を使用し、口腔粘膜上皮細胞を角膜上皮様に培養し、それをシート状に回収する技術を開発した。図 2 のように、本来、細胞を接着面から剥がす為には酵素によって接着因子を除去する必要があるが、この方法を用いることによって、培養皿の温度を下げるだけで、自然に細胞を剥がすことが可能で、さらに細胞が接着する為に必要な接着因子を温存することができる為、無縫合で細胞シート移植を行うことが可能になった。



(図2) 接着因子が破壊されてしまう。 接着因子は温存される。

<本研究の目的・意義>

本研究では、著名な視力低下を来たすような重症度の高い角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿で作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートを移植することで視力改善に必要な角膜上皮再生を主目的とする。この方法を用いると、術直後から自分自身の組織による上皮被覆が可能となり、術後炎症が起こりにくいことで混濁を生じにくい、また自己の組織であることから拒絶が起こらないという利点がある。本治療法が確立されると、これらの角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できるものと考える。加えて、米国や日本では既に皮膚領域において培養表皮細胞移植が産業化されている。これらを考え合わせると、将来的には本研究による成果も同様に産業化可能と考えられる。また、多くの難治性角結膜疾患患者の治療が可能になることが期待されることから、本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は極めて高いと言える。

<対象疾患・目標症例数>

角膜上皮幹細胞疲弊症:10例

<主要評価項目>

1年後の角膜上皮再生率(結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積)を 6 段階の Grading 評価を用いて、有効性を評価する。

<副次評価項目>

矯正視力(有効性)、角膜混濁(有効性)、角膜新生血管(有効性)、予測される眼合併症(安全性)、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象(安全性)

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

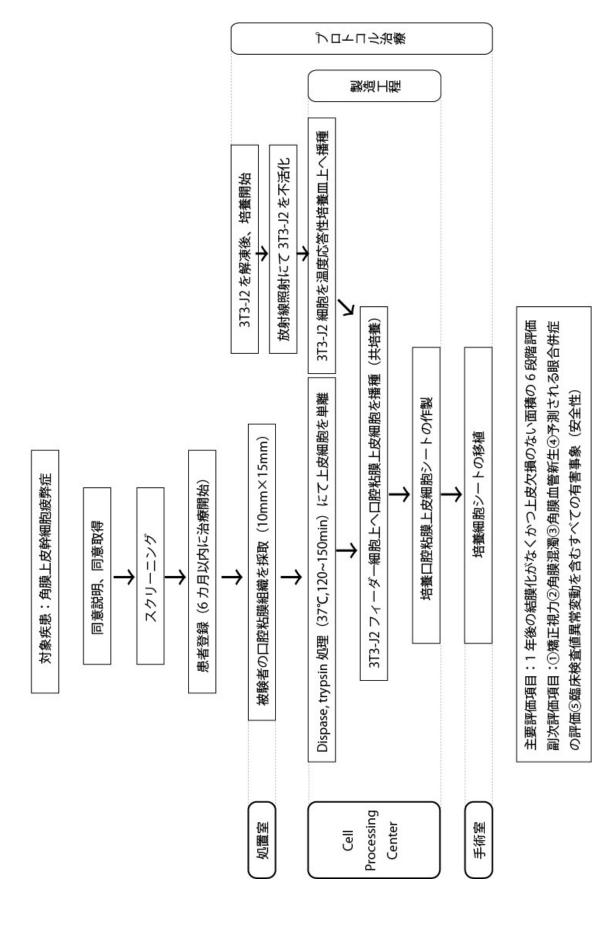
口腔内観察(スクリーニング時、術前(7日以内)): 感染や著名な炎症の無いことを確認。細隙灯顕微鏡検査・視力検査(裸眼視力、矯正視力)・血液検査等: 観察時期: スクリーニング時、術前(7日以内)、手術2週後(±3日)、1ヶ月後(±1週間)、3ヶ月後(±2週間、6ヶ月後(±2週間)、1年後(±2週間)、中止・中断する場合は中止・中断時、追加処置する場合は追加処置時にそれぞれ評価を行うものとする。

要約

項目	内容
研究課題	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
総括責任者	布施昇男 (東北大学大学院医学系研究科眼科学)
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
実施期間および対	症例登録期間を 4年(本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通
象症例数	知された日を研究開始とし、それから4年間、患者登録を受理する)と
	し、最終登録症例追跡完了までとする。目標登録症例数は10例とする。
治療研究の概要	本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞
	疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を
	確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を
	検討することである。角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、従来は他家由
	来角膜を用いる角膜移植以外には治療方法がなかった。本治療法が確
	立されると、これらの角結膜疾患患者の視力回復が長期的に得られる
	可能性があり、失明予防に貢献できる。今回、患者数を増やし有効性
	を主要評価項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施すること
	を計画した。本臨床試験を行うことにより、本治療を先進医療へと進
	めていくことをめざす。
その他(外国での	口腔粘膜上皮細胞を利用した培養上皮細胞移植術は、これまでにいく
状況や新規性につ	つか国内外の施設で施行されているが、上皮細胞をシート化して移植
いて)	した報告は我々のグループのみである。これにより、細胞間結合や細
	胞外マトリックスを構成タンパク維持された、強固な接着性を良い細
	胞シートを得ることができる。大阪大学医学部医学倫理委員会での承
	認を得て、2003年から培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の単群無対照
	オープン試験を実施した。対象とした4例において有害事象は発生せ
	ず、角膜は透明化し、視力も有意に改善した。更に研究課題『難治性
	角膜疾患に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験』にお
	いて、両眼の難治性角結膜上皮疾患により角膜上皮幹細胞が完全に欠
	損している6例に対して移植を行った。その結果、有害事象は術中血圧
	上昇など軽微なもので問題ないと考えられた。また、6ヶ月後では全例
	で眼表面の状態は改善した。今回、患者数を増やし有効性を主要評価
	項目として、ヒト幹指針に準じた臨床試験を実施し、その有効性と安

	全性を検証する。本試験の成果を基盤として、本方法が先進医療に認
	可されることをめざしている。
観察検査項目およ	細隙灯顕微鏡検査による結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積の6段
びスケジュールの	階評価。さらに、角膜混濁、角膜血管新生、安全性評価の各項目につ
概要	いてスクリーニング時、移植前、移植後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1
	年に評価する。視力検査も同様のスケジュールで実施する。口腔内観
	察は、スクリーニング時、移植前に実施し、血液検査はスクリーニン
	グ時、口腔粘膜組織採取時、移植前に実施し評価する。
	感染症検査については梅毒、S HBs-AG、HCV-AB、HIV、HTLV-1をス
	クリーニング時に実施し評価する。
主要評価項目およ	主要評価項目は 1 年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積(6
び副次的評価項目	段階の Grading 評価(有効性)を用いる)。
	副次評価項目は矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管、予測される眼合
	併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象とした。

臨床研究シェーマ



「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」 についてのご説明

説明文書・同意書



東北大学病院 眼科

目次

	1.はじめに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
	2. 臨床試験とは・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	3.この臨床試験の目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	4.この臨床試験の方法・・・・・・・・・・・・・・・・
	5.この臨床試験への予定参加人数と実施機関・・・・・・・・・・
	6.予想される効果と危険性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	7.難知性角結膜疾患に対する他の治療法・・・・・・・・・12
	8.同意しない場合でも不利益を受けないこと・・・・・・・12
	9.同意した後、いつでも同意を撤回できること・・・・・・・12
	10.あなたに守っていただきたいこと・・・・・・・・12
	11.プライバシーの保護について・・・・・・・・・14
	12.この臨床試験の費用・・・・・・・・・・・・15
	13.この臨床試験参加の意思に影響を与える情報の伝達・・・・・15
	14.試験治療の中止について・・・・・・・・・・・15
	15.この臨床試験に関する資料の閲覧・・・・・・・・・16
	16.試験終了後の資料の再利用に関すること・・・・・・・17
	17.試験結果の取り扱い・・・・・・・・・・・・17
	18.検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること・・・・17
	19.この臨床試験の資金源、起こりうる利害の衝突などと研究者の関連総
縋	はとの関り・・・・・・・・・・・・・・・・・・1 ⁻
	20.問合せ先・・・・・・・・・・・・・・・18
	21 研究組織・・・・・・・・・・・・・・・・18

1.はじめに

本文書は、当院で実施している「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」ついて説明したものです。この臨床試験は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会で、人権を守ることを含めその倫理性について検討を受け、承認されています。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、この臨床試験の内容を十分理解していただいた上で、同意していただける場合には、「同意書」に署名をお願いいたします。もちろん、同意いただけないからといって、そのことにより、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたには本試験治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

なお、私の説明や以下の文書の中でわかりづらい点、もっと説明して欲 しい点がありましたら、遠慮なくご質問下さい。

2. 臨床試験とは

私たち医師は、病気で苦しんでいる患者さんに最良の治療を提供するために、様々な研究に取り組んでいます。新しい治療法が使えるようになるまでには、その治療法がその病気に対して効果があることや安全であることを確かめるために、患者さんにご協力いただく必要があります。健康な方や患者さんにご協力いただいて行う試験を臨床試験といいます。臨床試験は、参加することに同意いただいた方にのみ行われる研究的な治療のことです。

臨床試験を行うことにより、新しい治療法の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。現在行われている様々な疾患の治療も、多くの方々のご協力により行われた過去の臨床試験の結果、その有効性や安全性が認められたものです。

3.この臨床試験の目的

角膜上皮幹細胞疲弊症では、角膜表面がにごった結膜(白目の組織)でおおわれるため、高度の視力障害が生じます。これまで、これらの病気に対して角膜移植術を行っても、拒絶反応が起こるため成功率は低いものでした。これらの問題を解決する方法として、患者さん自身の細胞を培養して移植する方法があります。すなわち自己培養上皮細胞シート移植です。角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養上皮細胞シート移植は世界中から多くの報告がされており、その有効性および安全性がある程度確立している状態です。本試験においては両眼の角膜上皮細胞がなくなってしまった患者さんにも治療を行えるように、口腔粘膜上皮細胞を培養することで治療を行います。

今回行われる治療法は従来の方法と比較して、上皮細胞シートと患者さんの角膜の強い接着が手術直後から得られること、手術終了時には角膜表面が元々の角膜上皮層に似た上皮細胞シートでおおわれているので角膜がにごるのを最小限に抑えることができること、より拒絶反応が起こりにくい組織を移植できること、新しい上皮細胞を作り出す源の細胞(幹細胞)を多く持ち込める可能性があることなどの長所があり、これまでの方法より良い手術成績が期待できます。

ただ現在はこの治療法は研究段階で、効果がどの位高いのか、どこまで安全に使えるのかということは完全にはわかっていません。そこで今回この治療法の有効性と安全性を確かめるために本試験を行います。また、本試験によってこれらが確認されれば、この治療法を国の先進医療として申請する予定です。さらに将来的には一般的な医療として普及させることも目標としています。

4.この臨床試験の方法

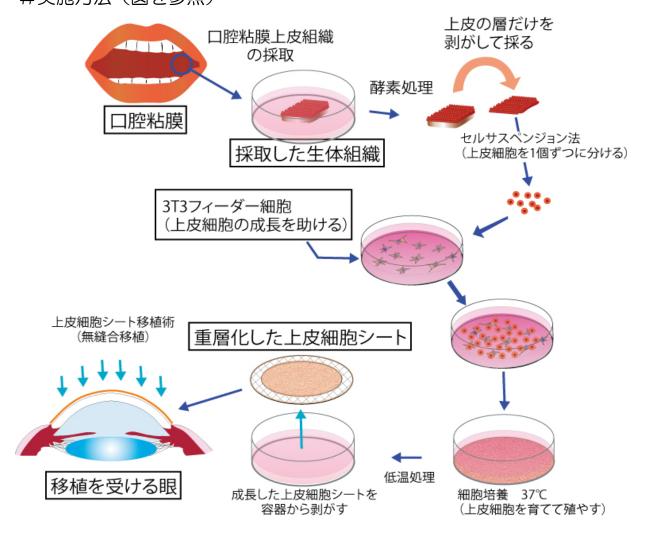
#この臨床試験の対象となる方は、 以下の選択規準すべてに当てはまり、 除外基準のすべてに当てはまらない方です。

選択規準

- 1) 全周に及び角膜上皮幹細胞(角膜上皮のもとになる細胞)が疲弊している方。
- 2) 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている方。
- 3) 同意取得時年齢が20歳以上の方。
- 4) 本人の書面による同意書が得られている方。

除外基準

- 1) 妊娠あるいは妊娠している可能性ある方、及び授乳中の方。
- 2) 感染症(梅毒、HBV、HCV、HIV、HTLV-1)に罹患している方。
- 3) 治療に抵抗する極端な涙液減少症の方。
- 4) 採取部位の口腔粘膜に明らかな瘢痕化がある、或いは炎症所見があり 採取が不可能な方。
- 5) その他、合併症等のため、担当医師が不適当と判断した方。 #実施方法(図を参照)



1)組織の採取

局所麻酔をしてから、患者さんの口腔粘膜(口の中の粘膜)1断片を切り取ります。術後は鎮痛剤と抗生物質、消炎剤を処方します。傷は通常

1週間以内に治ります。

2) 上皮細胞シートの作成

切り取った口腔粘膜を、フィーダー細胞(ヒトから採取した細胞を増やすために必要な細胞。今回は 3T3 細胞というマウスの細胞を使います。)を土台にして、温度応答性の培養皿で 2 週間培養し、上皮細胞シートを作成します。

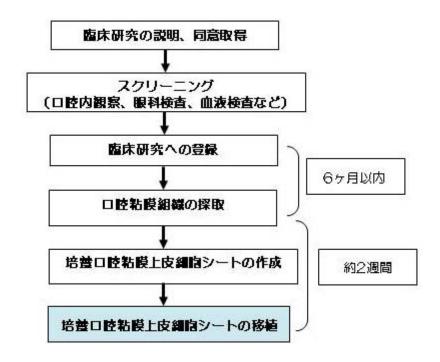
3) 手術方法

- ①局所麻酔あるいは全身麻酔で行います。
- ②にごった角結膜の組織をできるだけ取り除いた後、上皮細胞シートを 移植します。

4) 術後の治療

術後の治療は基本的に通常の角膜移植と同じです。角膜の実質などに混 濁があり視力の改善が十分ではない場合があります。そのため、患者さ んによっては視力を改善させるために、後でもう一度上皮細胞シートあ るいは角膜移植を追加する場合があります。培養上皮がうまく生着しな かった場合にも、たとえば、従来の角膜移植術を行うなど、その状態に 合わせて現在行なわれている最善の方法をもって対処いたします。また 再度培養上皮細胞シート移植を行なうこともできます。

#臨床試験の手術までのスケジュール



#臨床試験の検査スケジュール

検査は角膜移植の診療で行われる範囲で実施します。観察・検査のスケジュールは下記表のとおりです。

検査実施日	スク リー ニン グ	口腔 組織 採取 前	術前			術後			中断・中 止時 または 追加 処置時前
				2週	1ヶ	3ヶ	6ヶ	1年	
		7 ⊟	7日以	後	月後	月後	月後	後	
データの採		以内	内	±3	±1	±2	±2	±2	
用期間				\Box	週間	週間	週間	週間	
背景情報	0								
口腔内観察	0		0						
細隙灯顕微 鏡検査	0		0	0	0	0	0	0	0
視力検査	0		0		0	0	0	0	0
血 血液学的	0	0	0						0

液	検査						
検査	血液生化 学的検査	0	0	0			0
貨	感染症 検査	0					
有	害事象の						
	観察						

背景情報:性別、生年月日、併存症(角膜上皮幹細胞疲弊症に伴う疾患)などについてです。

細隙灯顕微鏡検査:目の診察を行い、評価を行います。

血液学的検査:貧血、炎症など血液の状態を調べます。

血液生化学的検査:肝機能、腎機能など全身状態を調べます。

感染症検査: 肝炎ウイルス: B型肝炎・C型肝炎、エイズウイルス、成人 T細胞性白血病、梅毒に感染しているかどうかを調べます。

有害事象の観察: この臨床試験との因果関係の有無にかかわらず、試験中に 生じた全ての随伴症状および臨床検査値の異常を観察します。

5.この臨床試験への予定参加人数と実施期間

この臨床試験は10人の患者さんに参加していただく予定です。

実施期間は、平成23年4月1日~平成28年3月31日の5年間です。 ただし、本試験に参加される患者さんの集まり方によっては、期間を延長も しくは短縮する場合があります。

6.予想される効果と危険性

予想される効果

角膜上皮幹細胞疲弊症の治療は、これまでに角膜移植から培養上皮移植 術に発展してきました。一般に、培養上皮移植術では、培養上皮細胞シ

ートを角膜表面に移植することで、手術終了時には角膜表面がすでに上 皮でおおいかぶさった状態になり、傷がない状態で手術を終了できます。 そのことによって、角膜実質のにごりを最小限におさえることができま す。さらに、温度応答性の培養皿を用いることによって、これまで行わ れている培養上皮移植術の方法の欠点を補います。これまでの術式では、 上皮シートと患者さんの角膜実質の接着がいつまでたっても不良であ ることが大きな欠点でした。そのため移植された上皮層がいつまでも感 染しやすく傷もつきやすい状態となって、短期間しか維持されない場合 も少なくありません。本治療法で使用する方法では、温度応答性培養皿 を用いることによって、強固な上皮細胞シートをより良い状態で移植で きることになり、移植した上皮細胞シートと患者さんの角膜実質の強い 接着が手術直後から得られ、感染症がおこりにくくなり、また傷もつき にくくなると考えられます。また、角膜上皮幹細胞疲弊症では、もとも と眼の表面に免疫異常がありますので、他人の組織を用いた移植では、 拒絶反応がおこる確率が高く、手術後の治療経過は不良です。また、両 眼の病気では、自分の角膜上皮は使用できません。したがって、自分の 角膜以外の組織の粘膜上皮を移植材料にすることが最良の治療法と考 えられます。本治療法では、口腔粘膜上皮細胞移植を上記の温度応答性 皿の培養技術を組み合わせて行うことで、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療 に効果があると期待されます。ただし、成功率は患者さんの病気の重さ により異なります。

予想される危険性

1) 被験者の副作用として、これらの移植によってあなたに感染症が生じることがあるかもしれません。この危険性を最大限減らすため、培養

した上皮細胞シートに細菌、真菌(かび)感染が生じていないことを、細菌、真菌の培養検査を行って確認します。さらに細胞を培養する時にウシ血清を加えた培養液を使います。このウシ血清は狂牛病が発生した(プリオンに感染している)という報告がこれまでにはないオーストラリア産もしくはニュージーランド産のものを使用します。さらに、トレイサビリティと言ってどこの牛の血清かがわかるようになっているものを使用します。このような厳重に選択されたウシ血清を用いて、すでに世界中で数千件以上の培養表皮の移植が行われており、プリオン感染は皆無であるといった実績があります。したがって、使用するウシ血清を介してプリオンが感染する可能性はほとんどない(〇%に近い)と考えられます。しかしながら、現状では血清中のプリオンの有無を調べる有効な検査方法がありませんので、プリオン感染の危険性について100%は否定できません。さらに培養上皮を使用する前には、ウシ血清の成分を除くために血清を含まない液で十分に洗浄した後に移植を行います。

2) ロ腔粘膜上皮細胞をうまく培養するためには成長に必要な成分をあたえてくれるフィーダー細胞とともに培養することが必要です。このフィーダー細胞として3T3細胞(マウスの細胞)を使用します。3T3細胞を用いる場合、3T3細胞に感染している可能性のある未知病原体などに対する危険性を100%は否定することができません。これは未知病原体に対する検査法は存在し得ないためです。しかし、使用する3T3細胞は事前に放射線で処理して増殖できなくしてあります。したがって、3T3細胞は増殖せずに徐々に死んで減少し、2~3週間以内に消失すると考えられています。またこの培養系はすでには欧米およびわが国においても培養表皮の移植や角膜上皮シートの移植ですでに患者さんの治

療に臨床応用されている実績があり、いまのところ問題になったことはありません。しかし、3T3 細胞がこれまで知られていない何らかの副作用をもたらすことは完全には否定できません。

また、この未知病原体は、移植された患者さんの接触により、他の方に 感染する可能性もないとは言えません。性交渉、血液や体液に接触を伴 う行為、同じ注射針を用いての薬の使用や、妊娠してから発育する間、 出産および授乳などによる感染が考えられます。

ご自分の血液、臓器などのヒトに使用するために提供する場合は、感染 の危険性があることを医療従事者、移植を受ける方に伝え、その必要性 と安全性について関係者と十分に検討して下さい。

- 3) 培養細胞を用いる移植では、培養細胞から腫瘍が発生する危険性が 否定できません。しかしながら本試験で用いる培養口腔粘膜上皮細胞シートは、ヌードマウスを用いた造腫瘍性試験(細胞が癌のような性質を もたないかどうかを試験する方法)によって腫瘍を作る能力がないこと を確認しています。また現在までに行われた培養口腔粘膜上皮移植の患 者さんにおいて、培養細胞が原因と考えられるような腫瘍が発生したと いう報告はありません。これらの事から、培養口腔粘膜上皮細胞シート が原因となる腫瘍が発生する危険性はほぼOであると考えられます。
- 4) 自分の組織を用いる上皮細胞シート移植では、自分の組織を採取する際には多少の危険性を伴います。口腔粘膜の採取は、頬粘膜から1断片のみを採取しますので、通常、1週間以内にその傷は傷あとを残さずに治ります。術後は鎮痛剤および感染を防ぐ抗生物質を処方します。
- 5) 手術を行っても、従来の角膜移植でうまくいかなかった時のように、 術後に傷あとができ、手術前と同じように角膜表面がにごってしまうこ とがあります。この傷あとができる主な原因は炎症による病的角化、涙

液減少や炎症による上皮欠損の遷延などです。術後傷あとができるのが進んできた時には、ステロイド剤や免疫抑制剤、人工涙液を使用してできる限り抑えるように努力します。また従来の角膜移植と同様に、術後に緑内障、眼内の感染症、眼底出血などの副作用が生じる可能性があります。

6) 患者さんの安全性については最大限の注意を払い、誠意を持って対 応します。

7.角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他の治療法

この臨床試験に参加しない場合、下記のいずれかになります。

- 1) 従来の角膜移植手術を行う。
- 2) 手術しないでそのまま経過をみる。

8.同意しない場合でも不利益を受けないこと

この臨床試験に参加するかどうかの判断は、あなたの自由です。したがって、臨床試験の参加に同意いただけない場合でも、今後の治療に不利益になることは一切ありません。

9.同意した後、いつでも同意を撤回できること

あなたの同意のもとに本臨床試験を始めても、申し出があればいつでも中 止できます。

10.あなたに守っていただきたいこと

この臨床試験参加期間中は、次の事項を守って下さい。

- 1) できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。 来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 2) 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- 3) 臨床試験期間中、他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師に利談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。
- 6) 移植の時に 3T3 細胞を使ったため、その未知病原体によって感染するかどうかを経過観察します。また、採取された試料および医学的記録は移植後 3O 年間保管し、診療、研究及び感染症の原因究明の目的での使用に備えます。

移植された患者さんまたはその患者さんと接触された方に原因不明の 症状がみられた時は、必ず担当医にお知らせください。

必要に応じて組織や血清を採取して検査を行います。

また、住所、電話番号などの変更がありましたら、必ず担当医にお知らせ下さい。

移植による感染が疑われ、お亡くなりになってしまった場合は、ご遺体を解剖さていただくことがあります。その時は研究や感染症の原因究明を目的に臓器を採取し、使用させていただきます。ですから、この解剖が必要であることをご家族の方にお話していて下さい。

なお、上記の内容を守っていただけない場合は、担当医師から治療の中止を お願いする場合があります。

11.プライバシーの保護について

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床試験において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

しかし、この臨床試験が正しく行われているかどうかを確認するために、 倫理委員会(臨床試験の実施を決定する委員会)等がカルテや検査データを 見ることがあります。これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を 守る義務があります。

また、この臨床試験で得られた情報(検査データ、検査画像を含む)を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供する場合があります。その際には、あなたを特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。

医学的記録は、移植手術後30年間保管します。データを破棄する場合は、 匿名のままで廃棄します。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床試験に参加 することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者にもれる心配 はありません。

12.この臨床試験の費用

本臨床試験では上皮シート移植の手術費用(移植のための前処理など)、 治療費(外来、入院費用、および有害事象に対する処置に係る費用)や検査 費などにつきましては、御負担いただきません。あなたに副作用などの健康 被害が生じた場合にはすみやかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適 切な診療と治療を行います。さらにこの臨床研究と因果関係のある健康被害 のうち、医薬品副作用被害救済制度における後遺障害 2 級以上のものにつ いての治療費用は保険によって支払われます。

13.この臨床試験参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、この試験に関して、この臨床試験参加に対する あなたの意思に影響を与える可能性のある情報等が得られたときには、速や かに担当医師からお知らせします。その際、臨床試験参加を継続するかどう かについてお考えいただき、辞退することもできます。

14 試験治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し治療が開始された後で、担当医師からあなたに試験治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床試験全体に関するものがあります。

(あなた個人の状態に関する中止理由)

- ◆ 事前の計画通りの治療が不可能となった場合
- ◆ 患者さんから同意撤回の申し出があった場合
- ◆ 重篤な合併症をみとめ、臨床試験の継続が困難な場合

- ◆ 治療開始後、患者さんが適格基準(4. の条件)を満たしていない ことが判明した場合
- ◆ その他、主任研究者あるいは副主任研究者が臨床試験の中止が適切 と判断した場合
- ◆ 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、臨床研究を中断し、回復を待って可能であれば再開します

(臨床試験全体に関する中止理由)

- ◆ 重篤な合併症等の重大な事態が発生した場合
- ◆ 新たな患者さんの安全又はこの臨床試験の実施に悪影響を及ぼす可能性がある重大な情報がわかったとき
- ◆ その他の理由により主任研究者あるいは副主任研究者がこの臨床試験を中止またはすべきである、又は継続が不可能であると判断した場合

また、あなたが途中で臨床試験を中止することになった場合には、その後 最善の治療を行います。なお、中止(同意の撤回を除く)した場合も、その 後の経過観察については継続して行います。

15.この臨床試験に関する資料の閲覧

あなたが、この臨床試験の内容をもっと詳しく知りたい場合には、以下の 資料を閲覧することが出来ます。希望される場合には担当医師にお申し出く ださい。

- · 試験実施計画書
- ・ 症例報告書様式またはあなたの症例報告書



16.試験終了後の試料の再利用に関すること

採取した細胞や培養した上皮シートについて余剰が生じた場合は、原則として破棄します。しかしながら、研究目的どの使用に、ご同意いただける場合には使用させていただきます。

また、30年間保存した培養細胞は、自動的にこちらで適切に処分させていただきます。

17.試験結果の取り扱い

この臨床試験の結果は、臨床試験終了後に公表される予定です。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

本臨床試験の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。 その際に生じる特許、その他の知的財産に関する権利(特許権)は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。本臨床試験の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、研究者に帰属します。

18.検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること

本臨床試験に用いた検査結果以外の検体に関する権利は放棄いたします

19.この臨床試験の資金源、起こりうる利害の衝突などと研究者の関連組織との関わり

本臨床試験でかかる費用は東北大学病院 眼科および東北大学未来医工

学治療開発センターの研究費より補助されます。

なお、製品に関係する企業、東北大学ならびに本臨床試験に関係する研究者との間に開示すべき利害の衝突はありません。

20.問い合わせ先

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師または臨床試験コーディネーター (CRC) にご連絡ください。

担当診療科:眼科

担当医師:大家義則

電話番号:022(717)7294

相談窓口: 未来医工学治療開発センター

担当CRC:阿部 圭子

電話番号: 022 (717) 7122

夜間休日緊急連絡先:東北大学眼科

電話番号:022(717)7294

責任医師: 布施 昇男

電話番号: 022(717)7294

21.研究組織

本臨床試験は東北大学病院が主体となり、以下の助成金を受けて実施します。

東北大学病院 眼科 研究費

東北大学未来医工学治療開発センターの研究費

・主任研究者:	所属	東北大学眼科 准教授
	氏名	布施 昇男
・副主任研究者:	所属	東北大学未来工学治療開発センター
	氏名	西田 幸二
	所属	東北大学眼科
	<u>氏名</u>	横倉 俊二
	<u>所属</u>	東北大学眼科
	氏名	大家の義則

(担当医師用)

同意書① (研究参加)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床 試験」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受 け、内容について十分理解しましたので、この臨床試験に参加することに同 意します。

彭	説明を受け理解した項目(口の中)	ここ	「自分でチェックを付けてください)
	臨床試験について		この臨床試験参加の意思に影響を与
	この臨床試験の目的		える情報の伝達
	この臨床試験の方法		プロトコル治療の中止について
	この臨床試験への予定参加人数		この臨床試験に関する資料の閲覧
وع	美施期間		研究終了後の試料の再利用
	予想される効果と危険性	余	剰細胞シートの研究目的の使用に
	他の治療法		(同意する・同意しない)
	同意しない場合でも不利益を受		この臨床試験結果の取り扱い
けな	まいこと		検査結果報告以外の検体に関する権
	同意した後、いつでも同意を撤		利を放棄すること
	できること		この臨床試験の資金源、起こりうる害
	あなたに守っていただきたいこ		の衝突などと研究者の関連組織との

۲	関わり	
ロ プライバシーの保護について	□ 問い合わせ先	
□ この臨床試験の費用	□ 研究組織	
□ 健康被害が発生した場合		
説明日: 平成 年	月 日	
担当医師氏名:		
説明補助CRC氏名:		
同意説明文を受領いた	しました。	
同意日: 平成 年	月日	
本人住所:		
<u>本人署名:</u>		

(患者さん用)

同意書① (研究参加)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床 試験」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受 け、内容について十分理解しましたので、この臨床試験に参加することに同 意します。

訡	説明を受け理解した項目(口の中)	ここ	「自分でチェックを付けてください)
	臨床試験について		この臨床試験参加の意思に影響を与
	この臨床試験の目的		える情報の伝達
	この臨床試験の方法		プロトコル治療の中止について
	この臨床試験への予定参加人数		この臨床試験に関する資料の閲覧
وع	美施期間		研究終了後の試料の再利用
	予想される効果と危険性	余	剰細胞シートの研究目的の使用に
	他の治療法		(同意する・同意しない)
	同意しない場合でも不利益を受		この臨床試験結果の取り扱い
けな	まいこと		検査結果報告以外の検体に関する権
	同意した後、いつでも同意を撤		利を放棄すること
	できること		この臨床試験の資金源、起こりうる利
	あなたに守っていただきたいこ		害の衝突などと研究者の関連組織と

ك				の関	わり	
	プライバシー	-の保護に1	ついて	□ 問い。		
	この臨床試験	剣の費用		□ 研究網		
□ <i>'</i>	健康被害が発	発生した場合	È			
	説明日:	平成	_年	月		
	担当医師氏名	₫:				
	説明補助CR	<u>C氏名:</u>				_
	同意説明文	文を受領いな	こしまし	た。		
	同意日:	平成	年	月	В	
	本人住所:					
	本人署名:					

同意撤回書 (研究参加)

私は、「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の 臨床試験」の参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日:	亚时	午		本人署名:	
	-		\mathcal{L}	47八一口・	

試験責任医師または試験分担医師確認日:

平成 年 月 日 確認医師署名:

(担当医師用)

同意書② (口腔粘膜組織採取)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床 試験」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受 け、内容について十分理解しましたので、口腔粘膜を採取することに同意し ます。

ます。		
説明を受け理解した	項目(口の中に	ご自分でチェックを付けてください)
□ 臨床試験について		この臨床試験参加の意思に影響を与
□ この臨床試験の目	的	える情報の伝達
□ この臨床試験の方	法 □	プロトコル治療の中止について
□ この臨床試験への)予定参加人数 🗆	この臨床試験に関する資料の閲覧
と実施期間		研究終了後の試料の再利用
□ 予想される効果と	:危険性 余	剰細胞シートの研究目的の使用に
□ 他の治療法		(同意する・同意しない)
□ 同意しない場合で	でも不利益を受 □	一この臨床試験結果の取り扱い
けないこと		検査結果報告以外の検体に関する権
□ 同意した後、いつ	でも同意を撤	利を放棄すること
回できること		この臨床試験の資金源、起こりうる害
□ あなたに守ってい	いただきたいこ	の衝突などと研究者の関連組織との

٤	関わり	
□ プライバシーの保護について	□ 問い合わせ先	
□ この臨床試験の費用	□ 研究組織	
□ 健康被害が発生した場合		
説明日: 平成 年	月 日	
担当医師氏名:		
説明補助CRC氏名:		
同意説明文を受領いた	しました。	
同意日: 平成 年	月日	
本人住所:		
本人署名:		

(患者さん用)

同意書② (口腔粘膜組織採取)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床 試験」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受 け、内容について十分理解しましたので、口腔粘膜組織を採取することに同 意します。

	説明を受け理解した項目(口の呼	中に	こご自分でチェックを付けてください)
	臨床試験について		この臨床試験参加の意思に影響を与
	この臨床試験の目的		える情報の伝達
	この臨床試験の方法		プロトコル治療の中止について
	この臨床試験への予定参加人数		この臨床試験に関する資料の閲覧
と	尾施期間		研究終了後の試料の再利用
	予想される効果と危険性	余	剰細胞シートの研究目的の使用に
	他の治療法		(同意する・同意しない)
	同意しない場合でも不利益を受		この臨床試験結果の取り扱い
けた	ないこと		検査結果報告以外の検体に関する権
	同意した後、いつでも同意を撤		利を放棄すること
	できること		この臨床試験の資金源、起こりうる利
	あなたに守っていただきたいこ		害の衝突などと研究者の関連組織と

لے						
	プライバシ	ーの保護に	ついて	□問い	合わせ先	
	この臨床試験	験の費用		口 研究	紀組織	
	健康被害が多	発生した場合	合			
	= 200 .	ਜ਼ ()	/ -			
	説明日:		•			-
	担当医師氏					-
	説明補助CF					_
	回意說明	文を受領い	たしまし	バこ。		
	同意日:	平成	年	<u>月</u>	<u> </u>	-
	本人住所:					
	本人署名:					_

同意撤回書 (口腔粘膜組織採取)

私は、口腔粘膜組織を採取することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日:	平成	/-		$\overline{}$	本人署名:
	11/ hV	<u>`</u>		\vdash	Λ Λ \neq Σ
	T		$\overline{}$		个八台 口:

試験責任医師または試験分担医師確認日:

平成 年 月 日 確認医師署名:

(担当医師用)

同意書③ (培養細胞シート移植術)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床 試験」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受 け、内容について十分理解しましたので、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート 移植術を受けることに同意します。

訡	納を受け理解した項目(口の中)	ここ	「自分でチェックを付けてください)
	臨床試験について		この臨床試験参加の意思に影響を与
	この臨床試験の目的		える情報の伝達
	この臨床試験の方法		プロトコル治療の中止について
	この臨床試験への予定参加人数		この臨床試験に関する資料の閲覧
3ع	美施期間		研究終了後の試料の再利用
	予想される効果と危険性	余	剰細胞シートの研究目的の使用に
	他の治療法		(同意する・同意しない)
	同意しない場合でも不利益を受		この臨床試験結果の取り扱い
けな	まいこと		検査結果報告以外の検体に関する権
	同意した後、いつでも同意を撤		利を放棄すること
	できること		この臨床試験の資金源、起こりうる害
	あなたに守っていただきたいこ		の衝突などと研究者の関連組織との

۲	関わり
□ プライバシーの保護について	□ 問い合わせ先
□ この臨床試験の費用	□ 研究組織
□ 健康被害が発生した場合	
説明日: 平成 年	月日
担当医師氏名:	
説明補助CRC氏名:	
同意説明文を受領いた	きしました。
同意日: 平成 年	月 日
本人住所:	
木 k 翠夕 ·	

(患者さん用)

同意書③ (培養細胞シート移植術)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床 試験」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受 け、内容について十分理解しましたので、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート 移植術を受けることに同意します。

訪	納を受け理解した項目(口の中)	ここ	「自分でチェックを付けてください)
	臨床試験について		この臨床試験参加の意思に影響を与
	この臨床試験の目的		える情報の伝達
	この臨床試験の方法		プロトコル治療の中止について
	この臨床試験への予定参加人数		この臨床試験に関する資料の閲覧
35	美施期間		研究終了後の試料の再利用
	予想される効果と危険性	余	剰細胞シートの研究目的の使用に
	他の治療法		(同意する・同意しない)
	同意しない場合でも不利益を受		この臨床試験結果の取り扱い
けた	まいこと		検査結果報告以外の検体に関する権
	同意した後、いつでも同意を撤		利を放棄すること
	できること		この臨床試験の資金源、起こりうる利
	あなたに守っていただきたいこ		害の衝突などと研究者の関連組織と

٢				の関	関わり		
	プライバシ	ーの保護に	こついて	□問い	合わせ先		
	この臨床試	験の費用		口 研究	紀組織		
	健康被害が多	発生した場	合				
				_	_		
	説明日:	平成	年	月			
	担当医師氏:	名:					
	説明補助CF	RC氏名:					
	同意説明	文を受領い	たしまし	た。			
	同意日:	平成	年	月	В	_	
	本人住所:						
	本人署名:						

同意撤回書 (培養細胞シート移植術)

私は、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術を受けることに同意しましたが、同意を撤回します。

|--|

試験責任医師または試験分担医師確認日:

平成 年 月 日 確認医師署名: