

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22年 10月 12日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府吹田市山田丘 2-15
	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移植の臨床試験」	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

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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
研究機関	
名称	大阪大学医学部附属病院
所在地	〒 565-0871 吹田市山田丘2-15
電話番号	06-6879-5111
FAX番号	06-6879-5207
研究機関の長	
役職	病院長
氏名	福澤 正洋 印
研究責任者	
所属	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)
役職	教授
氏名	西田 幸二 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 06-6879-3456 /Fax: 06-6879-3458
E-mail	knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科
専攻科目	眼科
その他の研究者	別紙1参照
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	
所在地	〒
電話番号	
FAX番号	
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	
氏名	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	角膜上皮幹細胞疲弊症
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	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 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)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	(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
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	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無)
補償が有る場合、その内容	本臨床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。
個人情報保護の方法	
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 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p style="margin-left: 20px;">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。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>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、羊膜やフィブリンゲ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。</p> <p>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ることとしたが、眼科領域においても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。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 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)

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
実施期間および対象症例数	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（外国での状況や新規性について）	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。
観察検査項目およびスケジュールの概要	<p>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。</p> <p>感染症検査については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。</p>
主要評価項目および副次的評価項目	<p>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段階の Grading 評価（有効性）を用いる）。</p> <p>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。</p>

臨床研究シエーマ

