

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 22 年 10 月 14 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 (〒980 - 8575)	
	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 医学系研究科長	山本 雅之



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

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。

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	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
研究機関の長	
役職	医学系研究科長
氏名	山本 雅之 印
研究責任者	
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	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性及び安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性及び安全性がさらに示されれば、先進医療とすることを旨とし、さらに普及させることを目指す。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙19 臨床プロトールの5.選択規準参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	口腔粘膜上皮細胞
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 無 動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	有・ <input checked="" type="checkbox"/> (注)「臨床研究の実施計画」欄
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="checkbox"/>
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3T3.J2株及7β3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再牛

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>医療への指針」に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。</p> <p>本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、先行する2つの臨床研究における培養細胞シート作製とは異なり、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。</p>				
臨床研究の実施計画	<p>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</p> <p>(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</p>				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">手続</td> <td>別紙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</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>別紙6説明同意文章を参照</td> </tr> </table>	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	
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				
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td>該当しない</td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>該当しない</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	該当しない	代諾者の選定方針	該当しない	
研究が必要不可欠である理由	該当しない				
代諾者の選定方針	該当しない				
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙19臨床プロトコール「17.2.試験の早期中止」を参照				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>				
臨床研究に伴う補償					
補償の有無	④ 無				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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 (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>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。</p> <hr/> <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>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。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(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1 研究の流れを示した図やイラストなど)
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書)
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書)
- その他(資料内容: 別紙6 原材料(試薬等)の品質保証書類)
- その他(資料内容: 別紙8 倫理審査委員会関連書類)
- 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20 実施計画書(東北大学))

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

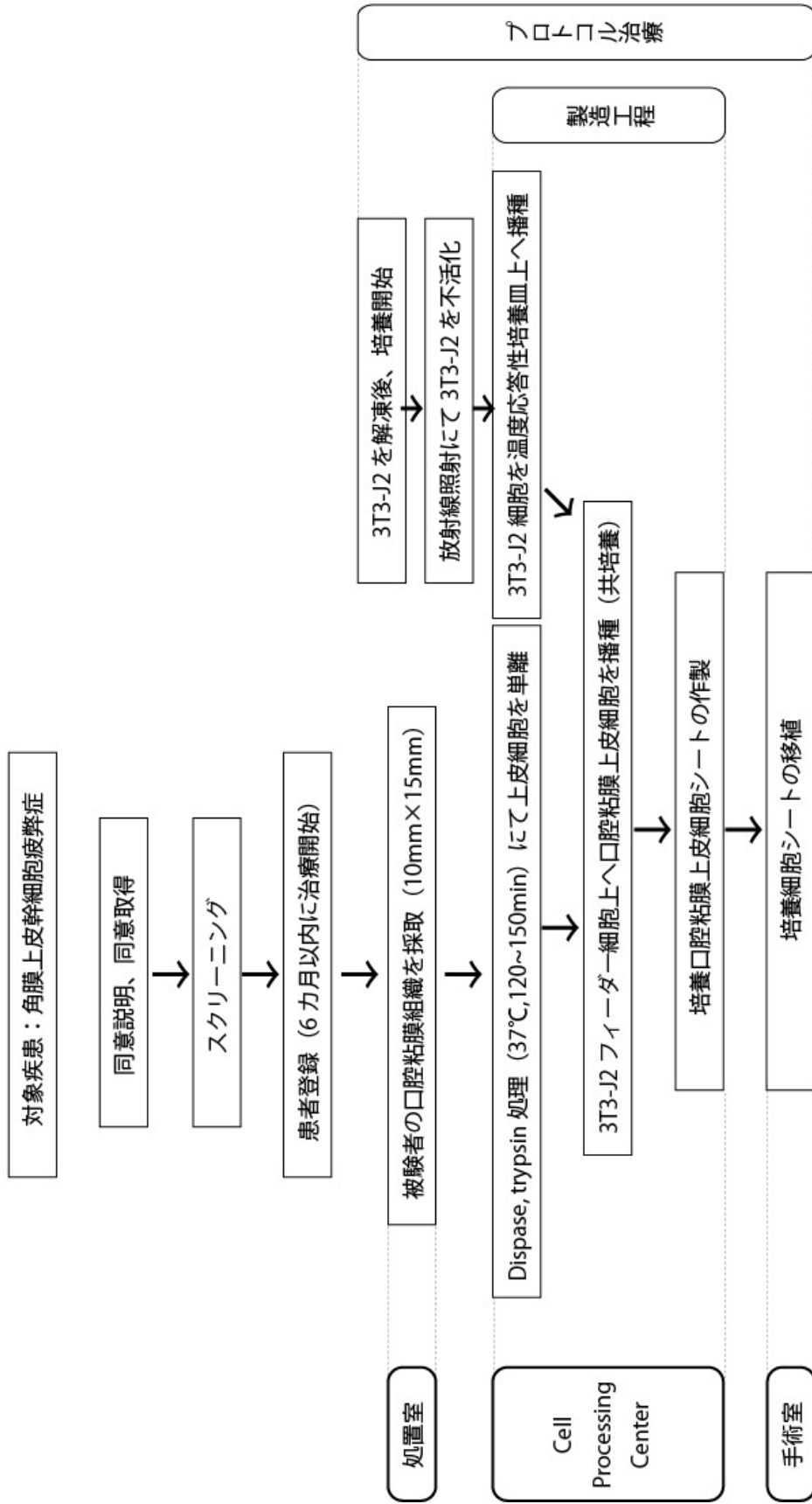
その他(資料内容: 別紙21 症例報告書)

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
実施期間および対象症例数	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。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。</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



主要評価項目：1年後の結膜化がなくかつ上皮欠損のない面積の6段階評価
 副次評価項目：①矯正視力②角膜混濁③角膜血管新生④予測される眼合併症
 の評価⑤臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象（安全性）