

平成 22 年 12 月 10 日

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

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

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

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	<a href="mailto:knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp">knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp</a>
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)
<b>被験者等に関するインフォームド・コンセント</b>	
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
<b>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</b>	
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 <span style="margin-left: 100px;">(無)</span>
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。</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

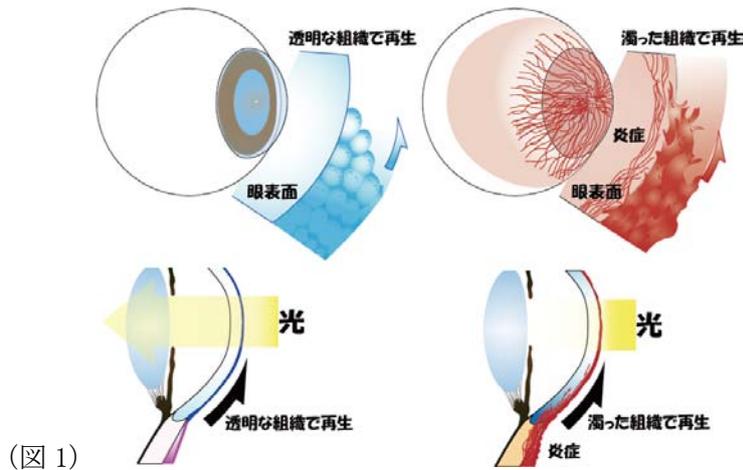
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 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 )

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す(図1)。



(図1)

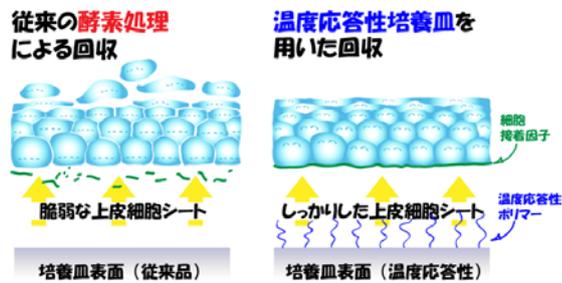
本研究の目的は、これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術の有効性と安全性を検討することである。

<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られる。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>

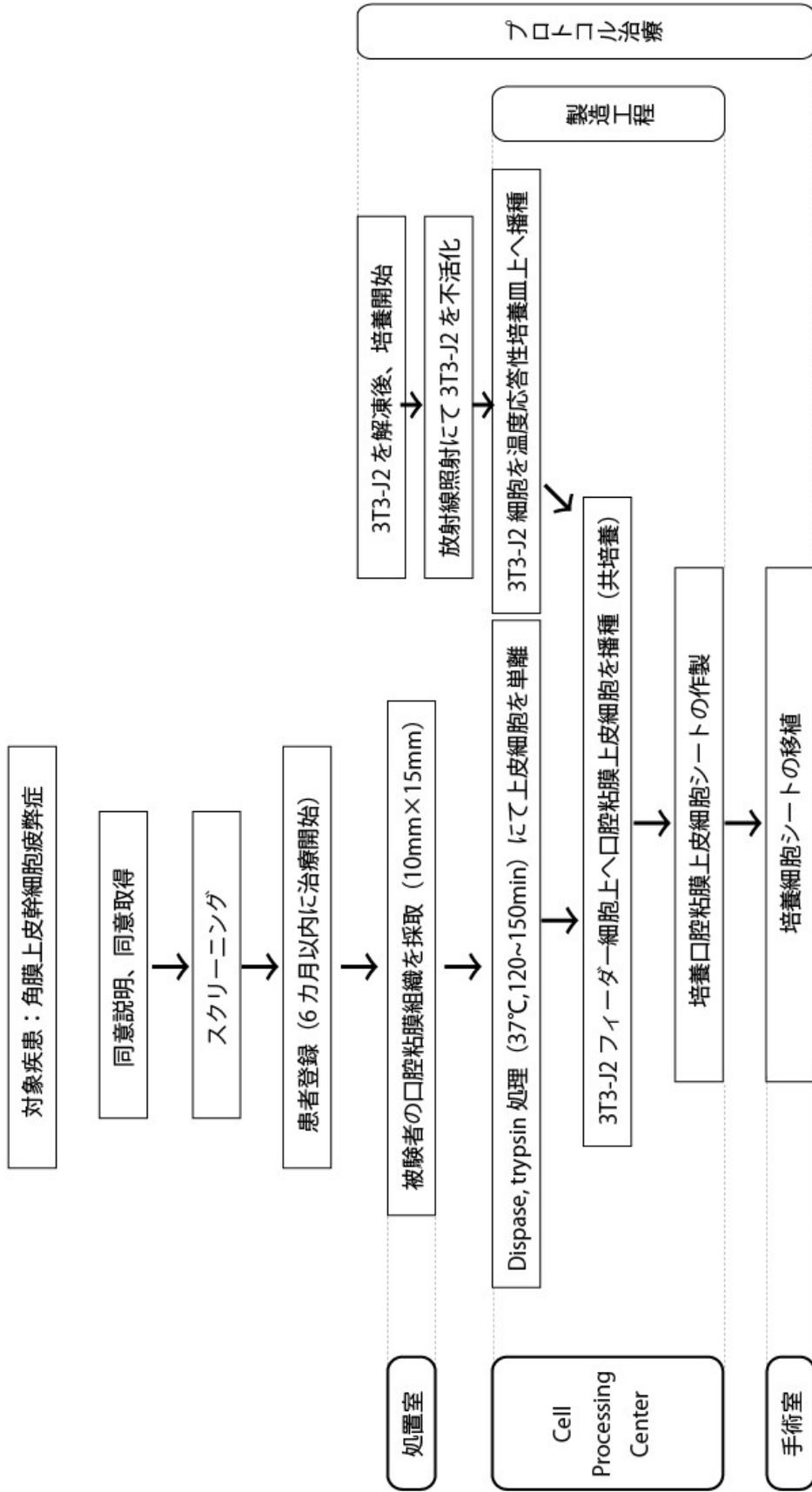
口腔内観察（スクリーニング時、術前（7日以内））：感染や著名な炎症の無いことを確認。細隙灯顕微鏡検査・視力検査（裸眼視力、矯正視力）・血液検査等：観察時期：スクリーニング時、術前（7日以内）、手術2週後（±3日）、1ヶ月後（±1週間）、3ヶ月後（±2週間）、6ヶ月後（±2週間）、1年後（±2週間）、~~中止中止・中断~~する場合は~~中止中止・中断~~時、追加処置する場合は追加処置時にそれぞれ評価を行うものとする。

## 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 <b>Grading</b> 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）

# 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①～⑰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細胞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

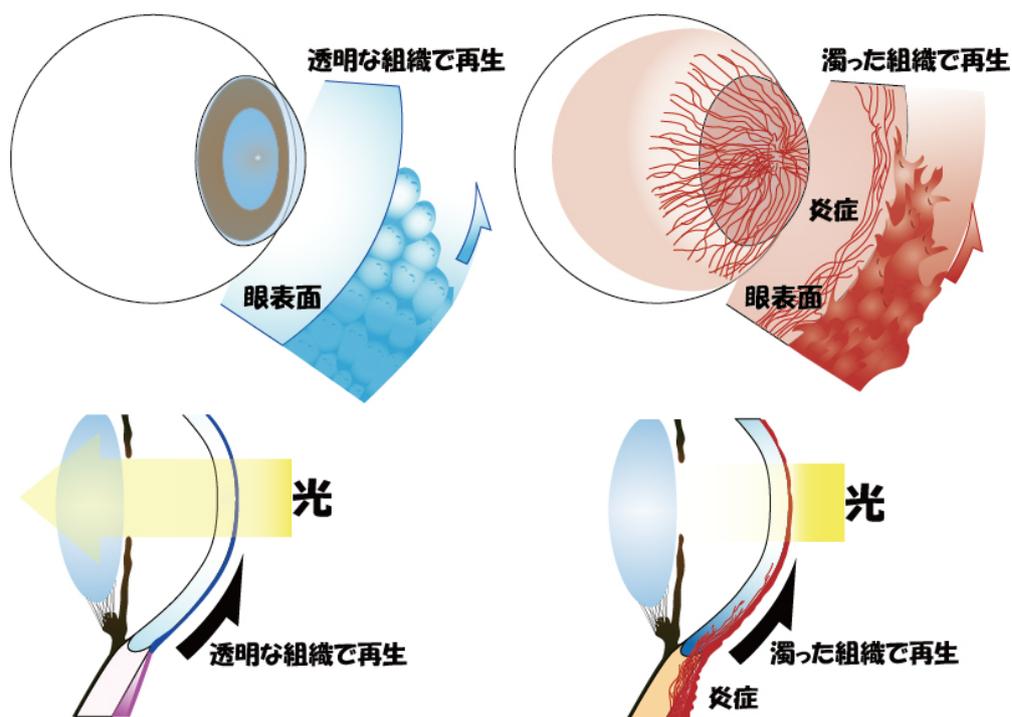


図1)

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）。この上皮を作り出す細胞（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）

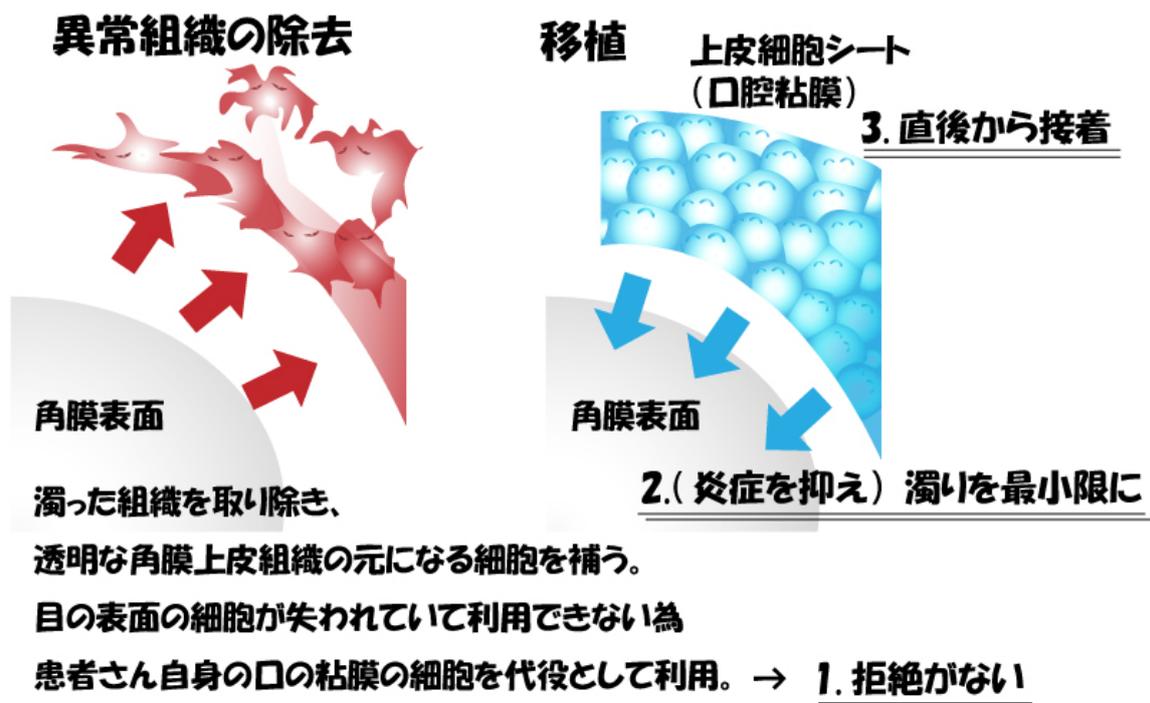


図2)

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<sup>③④</sup>

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自由な意思で決めてください。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<sup>⑤</sup>

### 治療方法（図3）

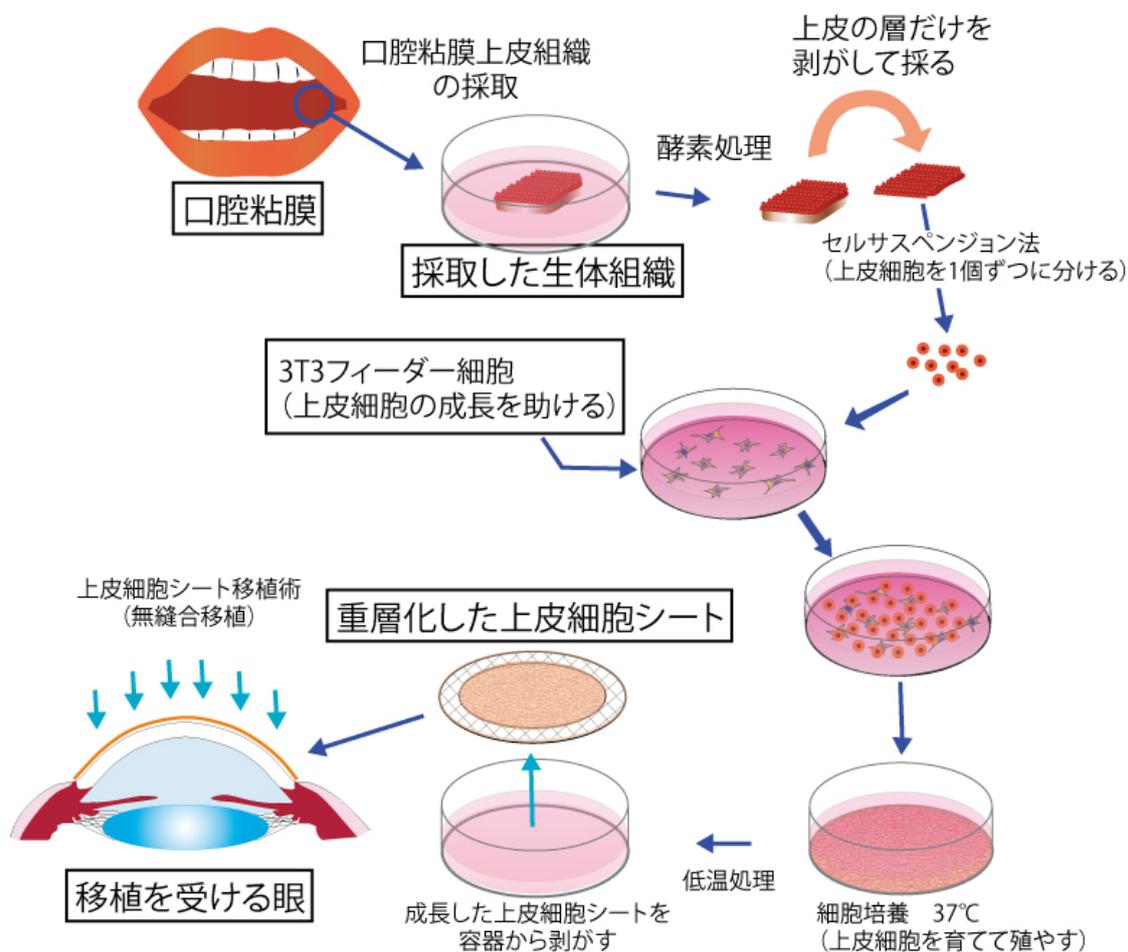


図3)

#### 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（おんどおうとうせいはいようざら温度応答性培養皿）※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）。

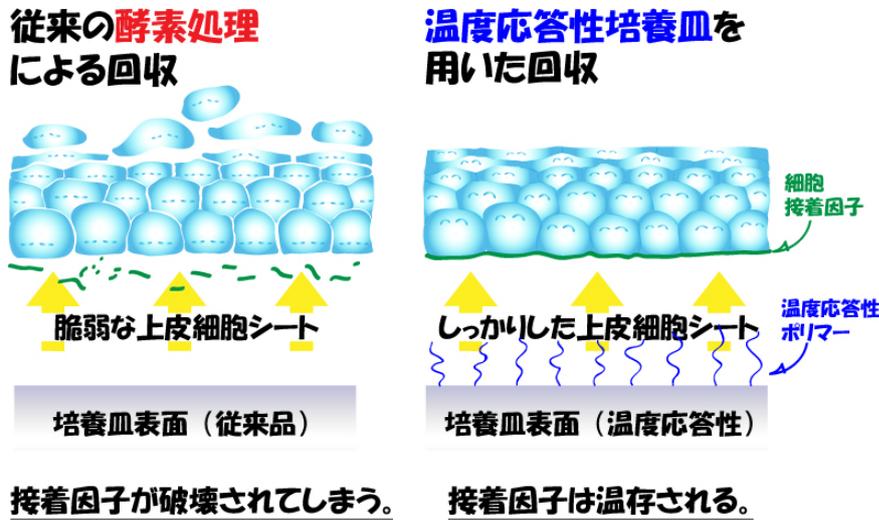


図4)

### 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	口腔組織採取前	術前	術後					中止または追加処置時
				2週間後	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後	1年後	
データの採用期間		7日以内	7日以内	±3日	±1週間	±2週間	±2週間	±2週間	
口腔内観察	○		○						
細隙灯顕微鏡検査	○		○	○	○	○	○	○	○
視力検査	○		○		○	○	○	○	○
血液検査	血液学的検査	○	○	○					○
	血液生化学的検査	○	○	○					○
	感染症検査	○							

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 細胞性白血病ウイルス）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）後の被覆や膈ヘルニアの修復、人工腔、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

角膜上皮幹細胞疫症の治療は、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疫症の患者さんでは、

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血管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、その必要性和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ったり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 of 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<sup>⑦</sup>

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. 個人情報保護<sup>⑧</sup>

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となります。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<sup>⑨⑩</sup>

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明らかにし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<sup>⑪</sup>

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<sup>⑫</sup>

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<sup>⑬</sup>

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<sup>⑭</sup>

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。

#### 1 4. 臨床研究期間終了後の対応<sup>⑩</sup>

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。

#### 1 5. 試料の保存について<sup>⑩</sup>

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。

#### 1 6. 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、ご遺体を解剖させていただきますことがあります。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して下さい。

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<sup>⑦</sup>

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）	眼科
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