

ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

【意見書・概要・申請書・計画書】

○大阪大学医学部附属病院

関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法. P1

○田附興風会医学研究所北野病院

骨髄由来単核細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I - II 相試験. P33

○京都府立医科大学

難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験. . . P66

○先端医療振興財団先端医療センター

難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験. . . P100

平成 24 年 1 月 25 日

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

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

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

記

1. 関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法
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 23 年 6 月 9 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法
申請年月日	平成23年6月9日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学大学院医学系研究科 研究責任者：吉川 秀樹
対象疾患	外傷性膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	滑膜由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録機関とし、5年間を研究実施期間とする。対象症例数は6例。
治療研究の概要	滑膜切除術により取り除いた滑膜組織をCPCにてまず単層培養し、1~2週間後ピペッティングによる物理的刺激により立体的な人工組織片を得る。この組織片の形を整えながら軟骨損傷部位に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997 年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDA の認可を受け商品化した (Carticel®) が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。
新規性について	滑膜由来間葉系細胞を使っているところと、立体的な組織片の作成法に新規性がある。

大阪大学医学部附属病院申請課題「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」について

1. 申請日：平成 23 年 6 月 9 日
2. 研究機関の長 病院長 福澤 正洋
3. 研究責任者 大阪大学大学院医学系研究科 吉川 秀樹
4. 研究の概要（当初）

外傷性膝関節軟骨損傷患者を対象として、関節内組織より単離した滑膜細胞を培養し、物理的刺激を与えて立体的な組織片を得て、軟骨損傷部位へ移植する。主要評価は安全性、副次評価は有効性を画像を用いて、また関節鏡検査及び病理診断により判定する。

5. 審査委員会の経過

H23.7.26 第 16 回審査委員会

三次元人工組織は、使用予定の試薬等を持ちいて、あらかじめ作成しているかとの疑義に対し、実際に組織作成を行いましたとの返答を得た。また、細胞培養で継代中に増殖特性の変化はないのか、との問いに、この継代の中では、増殖特性は変わりなしと答えていただいている。同意説明文書についても分かりやすいように変更いただいた。

H24.1 月

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。

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23年7月26日(火) 13:00~16:00

(第16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23年6月9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:外傷性膝関節軟骨損傷)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

○人工組織作成にあたりウシ血清を用いたコールドランは行っていたかどうか。また、血清等の培地成分の残存性についての評価を行ってください。

2. 品質・安全性について

○培養の継代は最大4回までとなっていますが、理論的に何PDLまで行く可能性があるのでしょうか?その間の細胞の増殖特性の変化がないのか説明してください。

3. 同意・説明文書について

○この臨床研究に参加できる方(計画書、同意説明文書3ページ)

4. 軟骨の傷が膝関節内に1か所存在する患者さん

7. 病巣サイズが5cm²以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者

9. 治療を必要とする靭帯損傷、半月損傷が合併・・・・・・・・

の表現について、半月損傷や靭帯損傷などの「合併損傷」があることは除外基準ではないことと、「単独の」軟骨損傷であることが分かりにくいのではないか?

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、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、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、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)

「コールドランは、牛血清を用いて Cell Processing Center (CPC) 内で実施しました。その結果、三次元人工組織は、出荷判定条件 (DNA 量: $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、総細胞数: 1×10^4 cells 以上/培養皿底面積 cm^2 、細胞生存率: 70%以上) を満たすことを確認いたしました。全細胞集団のうち、CD13 陽性細胞率は 83.6%、CD34 陽性細胞率 0.2%、CD44 陽性細胞率 83.6%でした。これらの値は、標準作業書に定めている間葉系幹細胞の純度評価基準「全細胞数に対する CD13 陽性細胞率 (80%以上)、CD34 陽性細胞率 (20%以下)、CD44 陽性細胞率 (40%以上) を純度として算出する」を満たしていました」「培地成分の残存性の評価に関しましては、組織を 6well プレートで培養し各回 5ml の PBS で洗浄、洗浄液中のアルブミン含有量を測定し、7 回以上の洗浄で 10ng/ml 以下の結果を得ました。このデータから培地成分の残存性については 7 回以上の PBS による洗浄手技を追加することにより人体に影響を与えない程度まで減少させることが可能と考えております。従いまして、上記のデータをもとに組織移植前の洗浄手技を複数回実施し (7 回以上)、安全に配慮させていただきたいと考えております。」との返答を得た。

(細胞品質関連書類)

理論的には約 7 PDL まで行く可能性があります。初回の継代をのぞき、第 10 回継代までは継代時間はほぼ一定であり、増殖特性の大きな変化はないと思われれます。

(同意説明文書)

「「単独の」という表現は合併損傷がないと誤解を招くおそれがあります。本研究では 1 か所に限局された軟骨損傷を治療いたしますので、“7. 病巣サイズが 5cm^2 以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者”の単独の軟骨損傷とは膝関節内に 1 か所のみ存在するとの意味合いで記載しておりました。「単独の」という表記から「単一の」に修正いたしました。」との返答を得て、修正頂い

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：外傷性膝関節軟骨損傷）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。

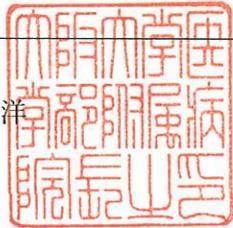
次回以降の科学技術部会に報告する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年6月9日

厚生労働大臣 殿

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

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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授 吉川秀樹 



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法		
研究機関			
名称	大阪大学医学部付属病院		
所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-6551		
FAX番号	06-6879-6549		
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 器官制御外科学(整形外科)		
役職	教授		
氏名	吉川 秀樹		印
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-3552 /Fax: 06-6879-3559	
	E-mail	yhideki@ort.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	整形外科		
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	<p>本研究の目的は、自己滑膜間葉系幹細胞を用いた三次元人工組織の技術を従来の整形外科手術に応用し、これまで有効な治療法の無かった膝関節難治性軟骨損傷を克服するための技術を確立し、その安全性、有効性を検討することである。本研究のプロトコル治療の安全性と有効性が確認されれば、これまで明らかに有効な治療が無かった膝関節軟骨損傷患者の生活の質(QOL)の向上に大きく寄与することが期待される。また変形性関節症患者の発生頻度を抑え、その結果現在国内に限っても10万症例ある人工関節手術を大幅に減少させる可能性があり、医療費の低減に結びつくと考えられる。また、この技術の確立は関節疾患に対する再生医療の実用化に直結し、また、三次元人工組織を応用することによって他領域における再生医療の実用化にもつながる可能性があり、新規産業の創出が期待され、その</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	外傷性膝関節軟骨損傷
選定理由	<p>膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。</p>
被験者等の選定基準	<p>選択基準 以下の基準をすべて満たす患者。 1) 外傷性膝関節軟骨損傷と診断された患者 2) 年齢20歳以上60歳未満の患者 3) 軟骨損傷が膝関節内に単一箇所存在する患者 4) 臨床症状(疼痛、ひっかかり、ロッキング、水腫のうち一つ以上)を呈して日常生活に支障を来している患者 5) International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form自覚膝機能評価で6点以下と判定される患者 6) 下肢のアライメントが正常の患者 7) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて病巣サイズが5cm²以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者 8) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて1g以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者 9) 治療を必要とする靭帯損傷、半月損傷が合併している場合、登録時までこれら外科的治療が適切になされている患者 10) 患者本人の文書による同意が得られている患者</p> <p>除外基準 以下のいずれかの項目に抵触する患者。 1) 患部に活動性の感染がある患者 2) 悪性腫瘍など重篤な合併症がある患者 3) アルコール、薬物依存症のある患者 4) リウマチ、痛風、偽痛風に罹患している患者 5) Xp上、大腿脛骨角(FTA角)が反対側に比較して5度以上の内反あるいは外反アライメント異常を呈する患者 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する患者 7) 糖尿病と診断を受けている患者 8) 腎機能不全のために透析を受けている患者 9) 感染症(HIV、HBV、HCV、HTLV)のある患者 10) 妊娠中の患者、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者 12) 他の臨床研究に参加中の患者 13) その他、研究責任者又は分担者が対象として不適当と判断した患者</p>

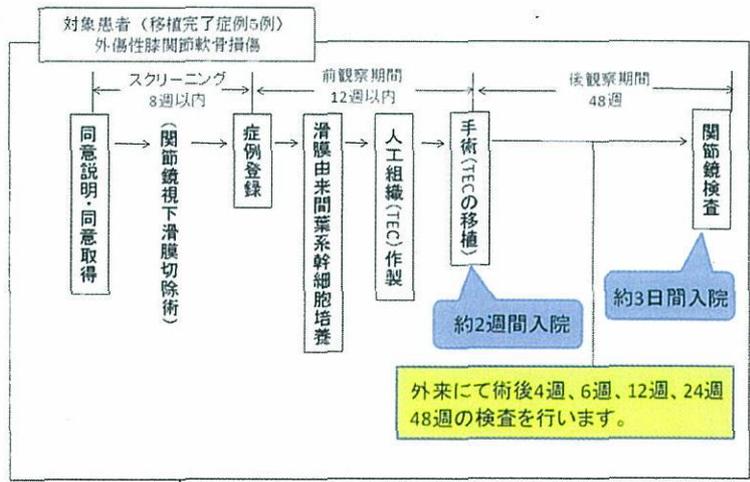
ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	滑膜間葉系幹細胞
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	<p>1) 滑膜組織の採取 本研究に先立ち治療として行われる関節鏡視下滑膜切除手術において生じた余剰滑膜組織を用いる。但し、予め本研究での使用に対する同意を術前に得る。滑膜組織は手術室より未来医療センターCPCIに直接搬送される。</p> <p>2) 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織(TEC)の作成 (1) 滑膜組織はコラゲナーゼにより分解し細胞単位まで分離する。 (2) 分離した滑膜細胞を、FBS(fetal bovine serum)を10%含有した液体培地(Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM)に懸濁し、カルチャーディッシュ内で底面積1cm²あたり3×10³個の細胞数となるように播種する。 (3) 37°C、5%CO₂の条件で培養する。 (4) 浮遊細胞を除き、底面に固着する細胞(滑膜由来間葉系幹細胞)を約2週間培養する。 (5) 底面全体をほぼ覆い尽くすように増殖した後、トリプシンを用いて剥離、継代する。必要細胞数(1×10⁷個以上)に達するまで継代を最大4回まで繰り返す。 (6) 得られた細胞の一部(9.0×10⁵個)は純度検査に用いる。 (7) 純度検査に用いた以外の細胞を0.2mM アスコルビン酸(ビタミンC)を添加した培地中に1cm²あたり4×10⁵個の細胞密度となるよう1~2週間単層培養を行う。単層培養終了3~5日前の培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。また、このうちカルチャーディッシュ1枚の培養細胞は規格試験(性能検査、体積測定)のためのサンプルとして用いる。 (8) 培養皿上に張り付いたシート状の細胞を、タンパク分解酵素を用いずピペッティングのみによる物理的操作で培養皿より剥離し、培養液中に浮遊させる。ピペッティングによる物理的刺激により細胞シートは自動的に自己収縮をおこし、厚みを増して立体的(三次元)な人工組織片(TEC)が作製される(剥離操作後5分以内)。この際、シート培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。 (9) (8)により生じたTECは撮子で容易に把持可能であり、また変形が可能である。このTECを培養液とともに50mLのコニカルチューブにいれ、試験物として出荷する。</p> <p>3) TECの移植 (1) 移植手術は全身麻酔下に関節鏡の補助下に行われる。移植部位、病巣部のサイズによっては関節切開を加えて直視下に移植する場合も考慮する。 (2) 手術室に搬送されたTECを手術直前に生理的食塩水により洗浄して軟骨損傷部と同等量に切断する。 (3) 病巣部の軟骨表面を専用の器具(Cartilage curette, Smith & Nephew社製)を用いて搔破し平滑にした後に、自作の人工組織移植用プローベを介して病巣部上に人工組織を移植する。 (4) 金属棒を用いて人工組織が病巣部を三次元的に密着して被覆するように形状を調節する。 (5) 引き続き5分から10分放置し、その後に関節切開を加えた場合には閉創する。 (6) 関節鏡視下に移植した人工組織の母床への接着性を関節運動(膝の屈曲、進展、内外反、内外旋動作)下に確認する。組織の生着が不安定な場合は、不安定な部分を一部切除し、関節運動下にも安定して母床に生着が維持</p>
投与の方法	
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(ウシ)
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>患者滑膜採取より研究機関終了までにおきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。</p> <p>観察・検査項目 1) 臨床症状(全身) 観察項目: 血圧、脈拍数、呼吸数、体温 時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 体位: 測定時の体位は問わない</p> <p>2) 臨床症状(局所)観察項目 (1) 局所感染: 以下の5段階で評価し記録する。 Grade 0 なし Grade 1 表層の感染、処置のみ必要、抗生剤不要 Grade 2 表層の感染、抗生剤要(経口、注射) Grade 3 深部感染、排膿処置(ドレーン挿入)要 Grade 4 深部感染、外科的治療要 (2) 局所皮膚症状(非感染性): 発赤、圧痛、浮腫、炎症(熱感)、潰瘍 各項目について、次の3段階で評価し記録する。 あり: 肉眼的に症状を有し、自覚症状を伴う。 軽度あり: 肉眼的に症状を有するが、自覚症状は認められない。 なし: 症状が認められない。 観察時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 上記2項目ともに前観察では手術前の皮膚状態、手術後は創部の皮膚状態を観察する。</p> <p>3) 臨床検査項目(大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う) 血液学的検査: 白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数 生化学的検査: AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血糖、UN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、CRP 尿検査: 蛋白(定性)、糖(定性)、潜血 検査時期: 前観察、1、2、4、12、24、48週後もしくは中止時</p> <p>4) 12誘導心電図 測定時期: 前観察 方法: 検査技師が院内臨床検査部にて12誘導心電図を記録する。</p> <p>5) 経時的患肢機能評価(患肢自覚の評価) 評価時期: 前観察、2、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢の自覚症状について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score(KOOS)、Visual Analogue Scale(VAS)を用いて評価する。</p> <p>6) 関節鏡検査(ICRS関節鏡評価) 検査時期: 48週後もしくは中止時 方法: 軟骨治療部の位置を確認し、その大きさをプローブにて計測し、その状態をICRS分類に基づいて評価する。</p> <p>7) 画像診断(大阪大学医学部附属病院放射線部にて放射線技師にて撮影を行う) (1) MRI 測定時期: 前観察、6、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢に応じて撮影し、臨床研究中は条件を同じにする。 T1強調、T2強調、プロトンデンシティー強調撮像法にて軟骨損傷部、あるいは修復部のT1、T2値およびサイズを、病巣部中心部を中心とした連続切片により計測する。 (2) 単純X線2方向 測定時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 病巣部中心(2方向)の単純レントゲンを撮影する。</p> <p>8) 組織検査(ICRS II 組織評価) 評価時期: 48週後もしくは中止時 方法: バイオプシーパンチによって得られた骨軟骨片をHE染色およびSO染色し、ICRS II 組織評価に基づき評価する。</p> <p>9) 活動性評価 評価時期: 前観察、48週後、もしくは中止時 方法: Lysholm scoreおよびTegner scoreを用いて評価する。 評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p>
-------------------	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>in vitro試験で、滑膜細胞由来三次元人工組織は、軟骨組織への分化能を有することが認められた。 ブタの膝関節軟骨欠損モデルに滑膜細胞由来三次元人工組織を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認された。さらに修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健全軟骨と同程度であることが示された。これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められた。すなわち、滑膜細胞由来三次元人工組織は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆された。さらに、移植した滑膜細胞由来三次元人工組織に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象も認められなかった。 以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した滑膜細胞由来三次元人工組織の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断し、その安全性と有効性を検討するために本臨床研究を立案した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>I. デザインの型 単施設、非対照試験</p> <p>II. 目標登録被験者数:6例 なお、目標登録被験者数に満たずとも移植完了症例数が5症例になった時点で終了する。また、目標登録被験者数まで症例登録が行われても移植完了症例数が5症例に満たない場合には、移植完了症例数が5症例集積できるまで症例登録を継続する。 被験者登録期間: 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、被験者登録を受理する) 研究実施期間: 5年</p> <p>III. 滑膜組織よりの細胞培養、それに引き続くTECの作製、さらにTECの移植までをプロトコル治療と定義する。</p> <p>IV.</p>  <p>主要評価項目 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間</p> <p>副次的評価項目 1) 経時的臨床症状評価・・・前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後 2) 関節鏡検査による評価・・・前観察、術後48週 3) 画像診断による評価 (1) MRI検査・・・前観察、6週後、24週後、48週後 (2) 局所単純X線検査・・・前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後 4) 組織学的評価・・・前観察、術後48週 5) 活動性評価・・・前観察、術後48週</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>V. 併用禁止治療 ステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内投与</p> <p>VI. 後治療 プロトコル治療完了後は、大阪大学医学部附属病院理学療法部にてリハビリを行う。手術後1週間は膝装具をつけて膝関節を固定し、手術後2週間目より膝を曲げ伸ばしする訓練を行う。手術後4-6週以降に部分荷重歩行訓練を開始し、手術後2-3カ月で歩行可とする。手術後8か月以降に、スポーツなど活動性の高い活動への参加を許可する。</p> <p>VII. 主要評価項目 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間</p>
	<p>VIII. 副次的評価項目</p> <p>1) 経時的臨床症状評価 患肢の自覚症状評価について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)21)、Visual Analogue Scale (VAS)22)を用いて(前観察、2週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p> <p>2) 関節鏡検査による評価 術後48週後において関節鏡検査を行い、軟骨修復をInternational Cartilage Repair Society (ICRS)関節鏡評価23)を用いて術後48週後に評価する。関節鏡検査についての説明と同意取得は、登録前に当該被験者担当の研究責任者または分担者が行う。</p> <p>3) 画像診断による評価</p> <p>(1) MRI画像診断 軟骨修復の程度について、MRIを用いて経時的(前観察、6週後、24週後、48週後)に評価する。 T1強調、T2強調撮像法にて修復部のT1、T2値を、またプロトンデンシティー強調撮像法にて修復部のサイズを計測する。軟骨損傷部、あるいは病巣部中心部を中心とした連続切片の各スライスにおける修復組織のT1、T2値、さらに病変部内における修復組織の占有率を計算し、その総スライスにおける平均を各々、修復組織のT1、T2値、修復率とし、術後48週で算出、評価する。画像解析の詳細な方法は別途手順書に定める。</p> <p>(2) 局所単純X線検査 軟骨下骨の状態について、局所単純X線を用いて経時的(前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。</p>
	<p>4) 組織学的評価 術後48週時の関節鏡検査時に患部の組織を2.5mm径の生検針にて一部採取し、HE染色及びSafranin O染色を行い、ICRS II 組織評価24) (別添1)を用いて評価する。</p> <p>5) 活動性評価 患者の活動性評価についてLysholm scoreおよびTegner score25)26) (別添2、3)を用いて前観察、術後48週の成績を対比させて評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p>
	<p>IX. 登録被験者の研究参加期間 前観察期間とプロトコル治療期間 12週以内 プロトコル治療後の観察期間 48週</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。 研究責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書(添付文書「患者さんへ」参照)を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意を得る。 同意取得にあたり研究責任者等は被験者に強制するなど不当な影響を及ぼすことの無いよう留意する。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
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責任者(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科(整形外科))また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>滑膜間葉系幹細胞は、他の組織由来の間葉系幹細胞に比べ強い軟骨分化能を有するが、この滑膜間葉系幹細胞から作製された自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、生体内で強い軟骨分化能を示し、かつ、組織接着性と強度に優れる。さらに、自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、スキャフォールド(生体基盤材料)を用いない。軟骨組織を対象とした組織修復・再生を目的とする細胞治療では、細胞の集積の維持、細胞増殖、分化機能の安定化、治療部位での強度確保のためにスキャフォールドが使用されてきた。しかし、スキャフォールドの多くは生物(動物)材料、高分子化学材料等を含有し、それらの材料の長期間使用の生体に及ぼす影響は予測しきれない問題があった。自己滑膜細胞由来三次元人工組織により、スキャフォールドのもつ長期間使用の生体への影響の問題解消が期待でき、これらの点より本研究はこれまでになく、画期的治療法といえる。</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
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(GPC関連書類)
- 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(試験物概要書)
- 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
- その他(資料内容:参考文献 28報)

その他(資料内容:)

その他(資料内容:)

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

研究課題名：関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

研究機関：大阪大学医学部附属病院

研究代表者：大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授
吉川秀樹

研究の概要：関節軟骨は、関節に於いてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど大切な役割を持つ組織です。しかし、軟骨は血行に乏しい組織で自然治癒力が非常に低く、一度損傷されると修復されません。軟骨損傷の悪化が進むと軟骨下骨にまで病変が広がり、高齢者に多くみられる関節の変形を伴う変形性関節症を若くして発症させる危険性があります。そこで、我々はこれまで有効な治療方法がなかった、関節軟骨損傷を対象に、患者さん本人の滑膜組織から分離した、増殖させた間葉系幹細胞より作成した人工的な組織（自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織、Tissue Engineered Construct; TEC）を、損傷軟骨に移植しその修復を期待する治療方法を開発しました。今回の臨床研究は、この人工組織の有効性と安全性を検討するために行います。

研究の背景：これまでの動物、ヒト細胞を用いた研究で、TECは、軟骨組織への分化能を有することが認められました。さらにブタの膝関節軟骨欠損モデルに TEC を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認されました。修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健康軟骨と同程度であることが明らかとなりました。また、これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められました。すなわち、TECは、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆されました。さらに、移植した TEC に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象もありませんでした。

以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した TEC の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断しました。

研究の内容：本申請研究の内容を以下に簡潔にまとめます。

以下の項目にすべて該当する患者を対象とします。

- 1) 外傷により膝関節軟骨の損傷と診断された患者さん
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の患者さん
- 3) 軟骨の傷が膝関節内に 1 か所存在する患者さん
- 4) 痛み、ひっかかり、膝が動かなくなる、あるいは膝が腫れて水がたまる、などの症状により日常生活に支障を来たしうる患者さん、
- 5) 「International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form」という膝の自覚機能の評価する基準で、評価で 6 点以下と判定される患者さん
- 6) 下肢が X 脚、O 脚などでない患者さん

- 7) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、病巣サイズが 5cm^2 以下かつ単独の軟骨の傷が確認された患者さん
- 8) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、1g 以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者さん
- 9) 軟骨の他に膝関節の靭帯や半月が傷んでいる場合に、登録時までにはそれらの治療が手術により適切になされている患者さん
- 10) 患者さん自身の文書による同意が得られている患者さん
また、以下のいずれかに該当する患者は除外します。
 - 1) 膝関節に活動性の感染（細菌やウイルスなどが入り込んで症状を起こしている状態）がある患者さん
 - 2) 悪性腫瘍（がん）など重い病気を合併している患者さん
 - 3) アルコール、薬物依存症のある患者さん
 - 4) リウマチ、痛風、偽痛風にかかっている患者さん
 - 5) レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が反対側に比較して 5 度以上内向きあるいは外向きに傾いている患者さん
 - 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する（お皿の骨が大腿骨となす関節が不安定で、お皿の骨が外れやすくなっている）患者さん
 - 7) 糖尿病と診断を受けている患者さん
 - 8) 腎機能が悪いために透析を受けている患者さん
 - 9) 感染症（エイズ、B、C 型肝炎、成人型 T 細胞白血病）にかかっている患者さん
 - 10) 妊娠中の患者さん、授乳中の患者さん、妊娠している可能性のある患者さん
 - 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者さん
 - 12) 他の臨床研究に参加中の患者さん
 - 13) その他、研究責任医師等が対象として不相当と判断した患者さん

上記の条件を満たす患者さんで、かつ本研究への参加を希望する方に同意説明文書を提供し、口頭で十分な説明を行ったあと、文章で同意を得た方をエントリーします。

エントリー後の TEC の作成、移植の概要は以下の通りです。

1. TEC の作成

登録前に行います滑膜切除術において取り除いた滑膜組織を、ただちに大阪大学附属病院未来医療センター細胞調製施設に運び、培養を開始します。膝の関節に靭帯損傷など合併する病変が存在する場合、関節鏡検査と同時に病変の治療を行う場合もあります。培養することにより細胞が十分量増えたら（約 1~2 ヶ月）、ビタミン C を添加した培養をさらに約 1-2 週間程度行い人工組織を作成します。

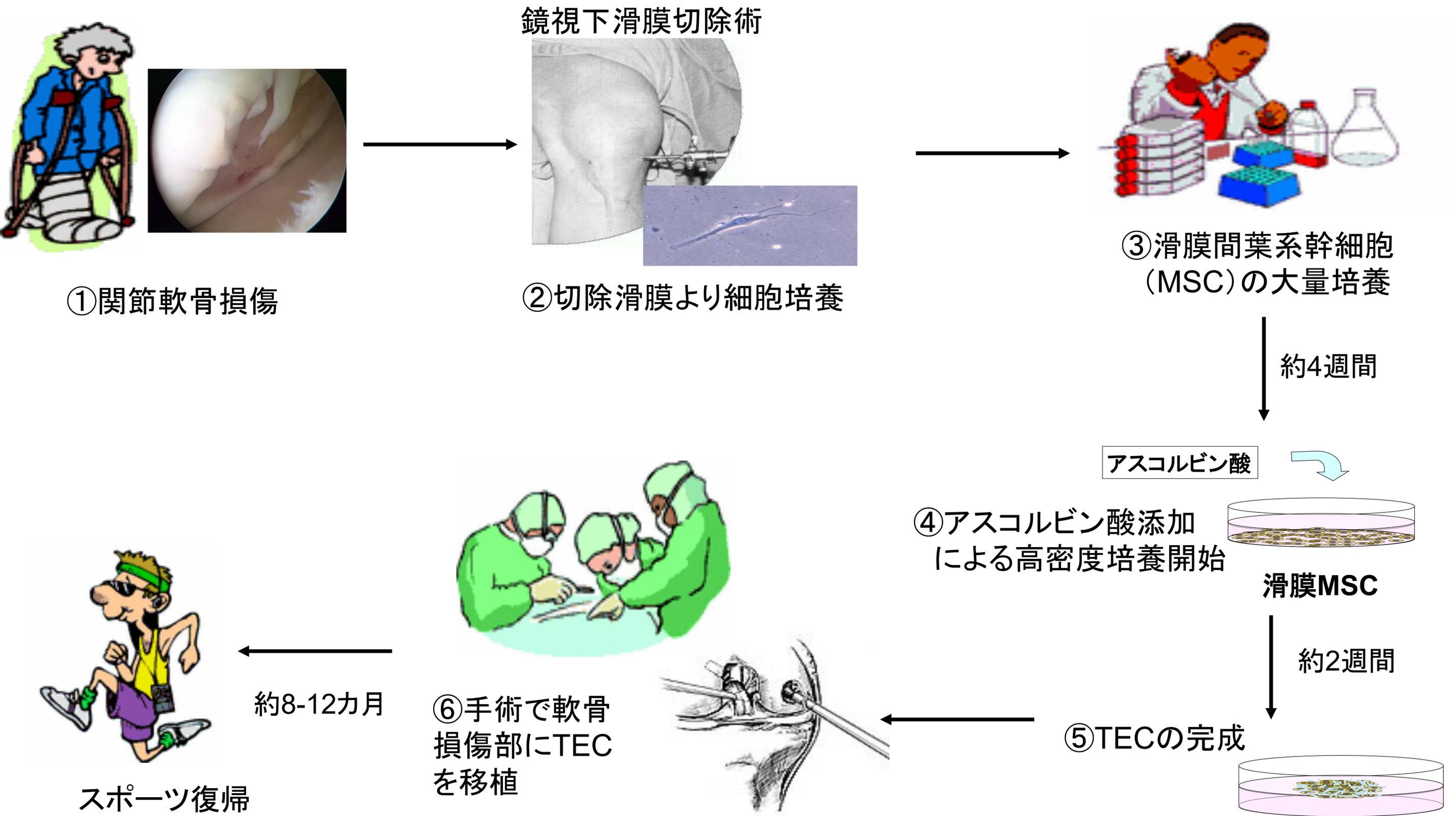
2. TEC の移植の方法

人工組織の移植は全身麻酔で行います。移植は、関節鏡で可能な場合は関節鏡視下に行います。また、関節鏡視下では困難な場合には、関節鏡用の 1 センチメートル程度の皮膚の切開とは別に、膝部分の皮膚を約 4-8 センチメートル切開し、軟骨損傷部を露出します。必要最小限の大きさで損傷部周辺を平滑な状態にして、作成した人工組織を移植します。移植はおおよそ 30 分程度で完了し、移植後に特別な固定のための処置は行いま

せん。人工組織は移植前に感染の有無のチェックを行い、万全を期します。手術終了後は関節を安静に保つために膝の装具を装着して病棟へ帰室します。

移植後、経時的に外来で診察し、膝関節や全身における異常出現の有無を詳細に検査して、TEC移植法の安全性を確認します。またMRI検査、また関節鏡検査、さらに修復組織の組織学的検査により軟骨修復効果を判定します。

滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織 (TEC) による 関節軟骨損傷の治療計画



患者さんへ

臨床研究課題名

「関節軟骨病変に対する 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」

研究責任者 大阪大学医学部医学系研究科 器官制御外科学（整形外科）

主任教授 吉川 秀樹

1. はじめに

今回皆さんに参加をお願いする臨床研究は、膝関節の傷ついた軟骨に対して、我々が開発した新しい治療方法が、安全にまた有効に行うことが出来るかを検討することを目的としております。

先ず、関節について簡単に御説明いたします。

関節は皆さんもご存知の通り、肘や膝、肩など体のあらゆるところにあり、体が円滑に動くために大切な構造物です。関節は、骨、骨と骨の間でクッションの働きをする軟骨、骨と骨をつなぐ靭帯から構成されています。中でも、軟骨や半月は、関節に於いてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど、とても大切な役割を持つ組織です。しかし、これらの組織、特に軟骨は残念ながら自然に治ろうとする力が非常に低く、一度傷を負うとお薬や注射や健康食品などでは元通りに戻ることが出来ません。それどころか、できた傷は徐々に悪化していってしまいます。悪化が進むと軟骨の下にある骨にまで病変が広がり、高齢者に多くみられる膝の関節の変形を伴う変形性関節症を発症させる危険性があります。そこで、我々はこれまで有効な治療方法がなかった、関節の軟骨を損傷された患者さんを対象に、患者さん本人の組織（滑膜という、膝の関節の内部の表面にある組織）から作成した人工的な組織（自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織）を、傷ついた軟骨に移植しその修復を期待する治療方法を研究しています。

滑膜には軟骨や骨、脂肪などいろいろな組織に分化する能力のある間葉系幹細胞という細胞が含まれており、作成した人工組織の中には間葉系幹細胞が豊富に含まれています。今回の臨床研究は、この人工組織の有効性と安全性を検討するために行います。

以下をお読みいただきご理解いただいた上、この臨床研究にご参加頂ければ幸いです。

2. 臨床研究の目的・意義^{①②}

現在、膝の関節の軟骨に傷がついた場合、手術での治療に関しては以下の2つの方法が主に行われています。

- ① 傷ついた軟骨の下にある骨組織にドリルなどで穴を開け、骨髄から出血させ、骨髄に含まれる間葉系幹細胞（軟骨や骨、脂肪などいろいろな組織に分化する能力のある細胞）が傷ついた部分損傷部へ運ばれて軟骨に類似した組織（II型コラーゲンが主な成分）が再生するのを期待する（骨穿孔術）。
- ② 健康な骨と軟骨を一塊に取り出して、軟骨の傷ついた部分に移植する（自家骨軟骨移植術）。

①の方法は、現在世界で広く行われている手法ですが、時間が経つにつれて治療した部分の組織が、軟骨とは違うコラーゲン線維（I型）からなる組織に変化して組織が傷みやすくなるとの報告もあり、その有効性について再検証の余地があります。②の方法は健康な部分から軟骨と骨を取るために、その部分が傷つくことを避けられないという問題、さらに中高年の方では健康な軟骨組織に限られ、損傷部分の治療をするために十分な量の軟骨が得られないという問題が世界から報告されています。

これまでの治療法と比較し、私たちが開発した「滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織」には以下の2つの特徴があります。

1. 人工組織の材料となる滑膜由来の細胞は非常に再生する力が高い
この特徴があるために、人工組織を作る為に滑膜を取り出したところは自然に元通りになります。また、滑膜の一部が一時的に傷ついても、機能的にはまったく問題にはなりません。この点が健康な軟骨を傷つけてしまう②の方法とは大きく異なります。
2. 人工組織は移植した部分の環境に変化する能力があります。すなわち、この人工組織を軟骨の傷ついた場所に移植すると軟骨に類似した組織に変化します。

私たちが開発した「滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織」は、これまで治療が困難であった軟骨損傷（傷ついた軟骨）に対する新たな治療方法になる可能性があります。

以上のようなことを踏まえて、この臨床研究は、自分の膝関節から採取した滑膜を用いて作成した間葉系幹細胞由来三次元人工組織を、軟骨修復（傷ついた軟骨を直す）の治療に用いた場合の有効性と安全性を明らかとすることを目的として計画しました。

3. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について③④

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかを患者さん自身の自由な意思で決めてください。たとえ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。③患者さんの自由意思により、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、この臨床研究に参加していただくことができます。

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、必ず患者さんにお知らせします。

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、患者さんが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。④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。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく④、現在治療法として認めら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。

4. 臨床研究参加のための前評価

この臨床研究に参加できる方

以下の項目にすべて該当する患者さんがご参加いただけます。

- 1) 外傷により膝関節軟骨の損傷と診断された患者さん
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の患者さん
- 3) 軟骨の傷が膝関節内に 1 か所存在する患者さん
- 4) 痛み、ひっかかり、膝が動かなくなる、あるいは膝が腫れて水がたまる、などの症状により日常生活に支障を来たしる患者さん、
- 5) 「International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form」という膝の自覚機能を評価する基準で、評価で 6 点以下と判定される患者さん
- 6) 下肢が X 脚、O 脚などでない患者さん（レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が 170°～180°までの患者さん）
- 7) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、病巣サイズが 5cm² 以下かつ単一の軟骨の傷が確認された患者さん
- 8) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、1g 以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者さん
- 9) 軟骨の他に膝関節の靭帯や半月が傷んでいる場合に、登録時までにはそれらの治療が手術により適切になされている患者さん
- 10) 患者さん自身の文書による同意が得られている患者さん

この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかに該当する患者さんはご参加いただくことができません。

- 1) 膝関節に活動性の感染（細菌やウイルスなどが入り込んで症状を起こしている状態）がある患者さん
- 2) 悪性腫瘍（がん）など重い病気を合併している患者さん
- 3) アルコール、薬物依存症のある患者さん
- 4) リウマチ、痛風、偽痛風にかかっている患者さん
- 5) レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が反対側に比較して 5 度以上内向きあるいは外向きに傾いている患者さん
- 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する（お皿の骨が大腿骨となす関節が不安定で、お皿の骨が外れやすくなっている）患者さん
- 7) 糖尿病と診断を受けている患者さん
- 8) 腎機能が悪いために透析を受けている患者さん
- 9) 感染症（エイズ、B、C 型肝炎、成人型 T 細胞白血病）にかかっている患者さん
- 10) 妊娠中の患者さん、授乳中の患者さん、妊娠している可能性のある患者さん
- 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者さん
- 12) 他の臨床研究に参加中の患者さん
- 13) その他、研究責任医師等が対象として不適当と判断した患者さん

登録の方法

この臨床研究への参加に同意していただいたあと、軟骨損傷に伴う痛み、腫れなどの症状を軽快させる目的で、関節鏡という内視鏡を使って、滑膜（関節内部の表面にある膜組

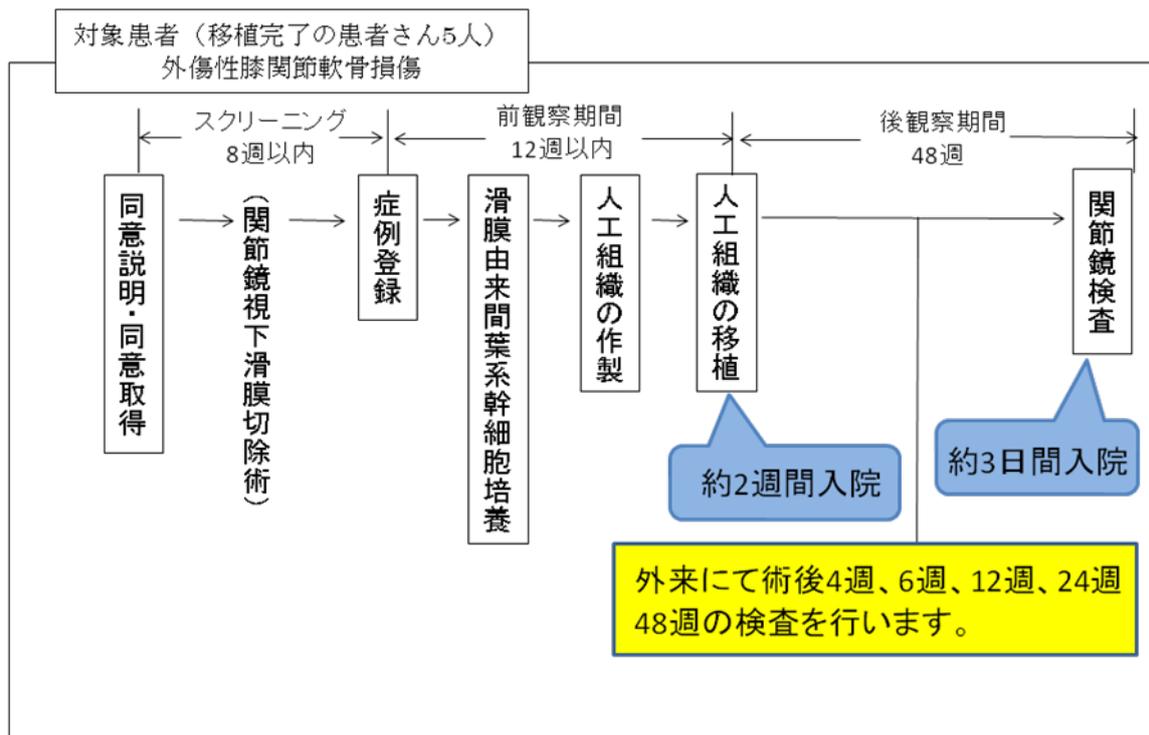
織で、軟骨に傷がつくとこの膜組織は大きくなり、関節の腫れを悪化させることが知られています）を切除する治療（関節鏡視下滑膜切除術）を通常の保険診療としてまずさせていただきます。関節鏡視下による滑膜切除術の際、靭帯、半月などが傷んでいることが確認された場合にはそれらの手術治療も行います。関節鏡視下による滑膜切除術は、通常は1cm程度の小さな傷を2、3か所、膝の周りに作成するだけで行えます。関節鏡手術の合併症として、感染（ばい菌やウイルスが関節内に入り、膿が出たり、発熱、関節の痛みを来す病気）がありますが、その発生率は1%以下と、他の整形外科手術と比べても数分の1程度と低く、安全性の高い治療法です。

この滑膜切除術の手術中に、関節の中の傷んだ軟骨の数と大きさを確認し、軟骨の傷がこの臨床研究に参加可能な条件を満たしているか（5cm²以下のサイズの傷が一つ）を最終的に確認します。また、通常ですと切除された滑膜は廃棄されますが、この滑膜からこの臨床研究で用いる三次元人工組織を作成します。従って、臨床研究への参加を希望される患者さんに対してはこの切除した滑膜組織をすべて、後に行う培養用に使用させていただきます。（この使用に関しましては別途説明書、承諾書を用意させていただきます。）

軟骨の状態（病巣のサイズや数）や切除された滑膜の量がこの臨床研究参加のための条件を満たさないことが明らかとなった場合、この臨床研究による治療を行うことはできないと判断され、この臨床研究には登録されません。しかし、その場合も引き続き、軟骨損傷に対しては骨穿孔術、自家骨軟骨移植など、従来から行われてきている治療法の中から最適な治療法を選択して（下記の「7. 他の治療方法について」の項をご参照下さい）、治療させて頂く予定です。この臨床研究の登録の判断は、患者さんに麻酔のかかった関節鏡手術中に行いますので、その決定内容に関しましては関節鏡検査の前に御承諾を頂くことにさせていただきます。

5. 研究治療の方法^⑥

この臨床研究では、患者さんの病気に対し以下に示す研究治療を行い、手術前後合わせて60週（1年2ヶ月）の間、診察、血液・尿検査、画像検査（X線、MRI）、関節鏡検査（手術後48週）により、この臨床研究の治療法の安全性を評価します。また、これらの検査の結果から治療法の有効性についても評価します。



治療方法

1.人工組織の作成

登録前に行います滑膜切除術において取り除いた滑膜組織を、ただちに大阪大学附属病院未来医療センター細胞調製施設に運び、培養を開始します。膝の関節に靭帯損傷など合併する病変が存在する場合、関節鏡検査と同時に病変の治療を行う場合もあります。培養することにより細胞が十分量増えたら（約 1~2 ヶ月）、ビタミン C を添加した培養をさらに約 1-2 週間程度行い人工組織を作成します。

2.人工組織の移植の方法

人工組織の移植は全身麻酔で行います。移植は、関節鏡で可能な場合は関節鏡視下に行います。また、関節鏡視下では困難な場合には、関節鏡用の 1 センチ程度の皮膚の切開とは別に、膝部分の皮膚を約 4-8 センチメートル切開し、軟骨損傷部を露出します。必要最小限の大きさで損傷部周辺を平滑な状態にして、作成した人工組織を移植します。移植はおおよそ 30 分程度で完了し、移植後に特別な固定のための処置は行いません。人工組織は移植前に感染の有無のチェックを行い、万全を期します。手術終了後は関節を安静に保つために膝の装具を装着して病棟へ帰室します。

観察項目

各観察時期における、検査の内容は以下の表に示すようになります。

観察・評価日		スクリーニング	前観察	手術日(術後)	1週後	2週後	4週後	6週後	12週後	24週後	48週後	中止時
許容範囲		登録前 8週 以内	手術前 12週 以内	0日	±2日		±1週			±4週	±8週	
臨床症状 (全身)	バイタルサイン		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	局所感染症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床症状 (局所)	局所皮膚症状		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血液	○	○		○	○	○		○	○	○	○
臨床検査	尿		○		○	○	○		○	○	○	○
	心電図		○									
自覚評価	KOOS		○			○		○	○	○	○	○
	VAS		○			○		○	○	○	○	○
関節鏡検査	ICRS 関節鏡評価										○	○
画像診断	MRI	○	○					○		○	○	○
	局所単純X線	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
組織検査	ICRS II 組織評価										○	○
活動性評価	Lysholm score		○								○	○
	Tegner score		○								○	○
有害事象			→									
併用治療			→									

※1 バイタルサイン：体温・脈拍・血圧等の値。

- ※2 KOOS : VAS : Lysholm score : Tegner score : 患者さんの自覚評価や活動性評価を総合的に行うスコアです。患者さん自身につけていただくことがあります。
- ※3 関節鏡検査：関節鏡で滑膜を取り出したり、軟骨の傷ついた部分の確認をしたり、修復部の治癒の具合を検査します。この臨床研究に参加した患者さんには必ず受けていただきます。
- ※4 ICRS 関節鏡評価：軟骨の損傷・修復状況を評価するスコアです。医師がつけます。
- ※5 組織検査：修復した軟骨の一部を取り出し、顕微鏡で検査します。
- ※6 ICRS 組織評価：軟骨の治り具合を総合的に判断する国際的な評価方法です。医師がつけます。

参加予定期間

初回関節鏡検査時より 60 週間（1 年 2 ヶ月）の予定です。

参加予定人数

この臨床研究の参加予定人数は 6 人です。

しかし、人工組織の移植が完了した方が 5 人に達した場合は、登録を終了します。

（6 人に参加していただいても、人工組織の移植が完了した方が 5 人に達しなかった場合は、完了された方が 5 人になるまで登録を続ける予定です。）

この研究治療の変更・中止について

患者さんに同意を頂いてこの臨床研究の治療が始まった場合でも、細胞が培養中に感染してしまった時や、何らかの理由でこの治療を行うために必要なだけの細胞培養ができなかった時は、人工組織を用いた治療を行うことができません。

また、この臨床研究の経過の中で、患者さんにとって有害と思われる事が生じたときには臨床研究を中止する場合があります、必要に応じ適切な対処・治療を行います。この場合も、軟骨損傷に対しては骨穿孔術、自家骨軟骨移植術など、従来から行われてきている治療法（下記の「7. 他の治療方法について」の項をご参照下さい）の中から最適な治療法を選択、施行させて頂く予定です。

併用禁止薬・併用禁止療法について

他の医療機関などでのステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内注射は、必ず控えてください。

6. 治療の期待される効果と危険性・不都合⑥

期待される治療効果

傷ついた軟骨が自然に治らない一番の原因として、組織を修復する（治す）際の主役である細胞が傷ついた部位にほとんど存在しないことがあげられます。この臨床研究での治療では、軟骨に分化する能力のある間葉系幹細胞と線維（コラーゲン）に富む人工組織を損傷部に移植するため、人工組織が移植された部位の環境に適応し、軟骨様組織が再生されます。細胞を取り出す組織である滑膜は自然に治る能力が高く、また組織を取り出すことによる不利な点は一時的な痛み、関節の腫れなどを除けば原則としてありません。大動

物（ブタ）での手術例でも良好な結果が得られております。正常な軟骨を傷つけないといった点でも、従来の治療方法よりも優れていると私たちは考えています。

考えられる危険性と不都合

細胞の培養は、大阪大学医学部附属病院未来医療センター細胞調製施設にて無菌的に行われます。培養期間中や移植手術直前の感染の検査で、細菌などの感染が明らかになった場合は、細胞または人工組織を使用することが出来なくなります。

人工組織を作るためには、かなりの数の細胞が必要になり、その大きさは細胞の個数で決定されます。必要な人工組織の大きさ、すなわち細胞の個数は、関節鏡視下滑膜切除術時に傷ついた軟骨の大きさを評価するときに決定されますが、必要な個数まで細胞が増えない可能性や、必要細胞数で培養しても人工組織が小さくなってしまい、移植する部位に大きさが足りない可能性はゼロではありません。培養中に培養している細胞が感染（細菌やウイルスにうつること）してしまった場合や、必要な個数まで細胞が増えなかった場合、人工組織が小さくなってしまった場合などは、この臨床研究による治療法を行わず、従来から行われている他の治療法へ変更する可能性について検討させていただきます。その場合、軟骨損傷に対しては骨穿孔術、自家骨軟骨移植術など、従来から行われてきている治療法（下記の「7. 他の治療方法について」の項をご参照下さい）の中から最適な治療法を選択して、治療させて頂く予定です。

移植の手術を行う際には約 2 週間の入院を要します。また、移植及び関節鏡手術における合併症として以下の事が考えられます。

○肝障害、腎障害

これらは、抗生剤や麻酔薬など手術時に使用する薬剤によって起こる可能性があります。手術後、血液検査などにより十分モニターしながら早期に薬物等により対処いたします。

○感染症

移植する細胞は、十分清潔な環境で培養され、培養の途中に感染症検査も行っておりますが、移植する人工組織の移植直前の感染症検査の結果については、結果を待たずに移植せざるを得ません。万が一移植後に人工組織が感染していることが判明した場合には、移植後の移植部位の状態や全身状態、血液検査の結果などにより患者さん自身が感染していないか綿密にモニターし、必要に応じて抗生剤の投与などを行います。

また、手術の際にも清潔な操作を行うよう細心の注意を払っていますが、手術した部分から感染を起こす可能性はゼロでは有りません。その場合も抗生剤の投与など必要な処置を行います。お薬が効かない場合には、関節鏡視を用いて関節を洗浄したり、感染した組織を掻き出して取り除いたりすることが必要となる場合もあります。

○筋挫滅症候群^{きんざめつ}

手術の際に血液を止めるために止血帯を使います。これは手術で一般に使われているものですが、この止血帯によりまれに筋肉が壊れて、筋肉の細胞の中にある物質が血液中に大量に流れ込むことから、不整脈や意識障害、腎不全などの重篤な障害を起こすことがあります。別名クラッシュ症候群ともいいます。今回の手術は長時間に及ぶ可能性が低いことからこのような事が起こる可能性は非常に低いと考えますが、万が一起こった場合、必要に応じて、水分補給などにより対処します。

○深部静脈血栓症、肺塞栓

手術の際に止血帯を使って血液を止めている間に、血栓ができることがあります。そのようなことの無いように長時間の止血はさけるなどの細心の注意を払って手術を行います。現在でも人工膝関節置換手術では半分近くの患者さんで深部静脈血栓症が起こると言われています。また、できた血栓が肺静脈に移動して肺塞栓症となると肺での酸素交換ができなくなり、命に関わることもあります。このような症状が起こった場合、血栓を溶かすお薬や血を固まりにくくするお薬を投与することにより、血栓を取り除く処置を行います。

○麻酔薬、抗生物質による重篤な過敏反応

移植の手術の際に又は、終わった後に、麻酔薬や抗生剤を行います。これらの薬物に対して重篤な過敏反応が起こる場合があります。ひどい場合は、血圧が低下してショック状態になったり、気道が狭くなって呼吸困難になったりする場合があります。そのような場合には副腎皮質ステロイドや血圧を上げるお薬の投与等を行い、対処します。

また、移植用の人工組織を作成する際に抗生剤を用いますが、手術室に運んだ後に生理的食塩水でしっかりと洗浄してから移植されますので、抗生剤は移植用の人工組織にほとんど残らないものと考えられます。しかし、万が一人工組織に残った抗生剤で重篤な過敏反応が起こった場合には副腎皮質ステロイドや血圧を上げるお薬の投与等を行い、対処します。

○膝関節手術時の血管、神経損傷による合併症

移植の手術の際には、細心の注意をはらって行いますが、大きな血管を損傷し、出血が大量になる場合も有ります。その場合には輸血を行います。また、神経を損傷した場合には神経縫合等の対処を行います。障害を残す可能性が有ります。

○人工組織の癒着による可動域制限、歩行障害

手術後のリハビリテーションを怠ると関節内に人工組織と骨との癒着が生じ、膝関節の可動域が制限され、歩行障害を来します。リハビリテーションで効果がみられない場合には関節鏡視下に癒着した部分を剥がす手術が必要となる場合があります。

○骨軟骨種の発生

移植後、膝関節内に骨と軟骨からなる腫瘍が発生することがあります。通常は良性の腫瘍なので経過観察を行います。歩行障害や関節の可動域に障害が生じた場合には関節鏡を用いて腫瘍を切除します。

移植手術後のリハビリテーションとしては、手術後1週間は膝を曲げる訓練は行わず安静にさせていただきます。膝の装具をつけた状態で車いすに乗っていただくことはできます。松葉杖を使って上手に手術した足を地面につくことなく歩けるようになったら退院することができます。実際に体重を足にかけはじめるのは、手術後4週以降になります。その間外来通院にてリハビリをしていただきます。松葉杖なしで歩行できるのは、手術後2カ月以上たってからです。スポーツなど活動性の高い活動に参加できるのは手術後8か月以上たってからです。

7. 他の治療方法⑦について

軟骨疾患に対する治療

現在の医学では、損傷（傷つくこと）したり磨耗（すり減ること）した軟骨を元通りにすることはできません。軟骨損傷があり、強い痛みを示す、あるいは関節水腫（関節に水が貯まる状態）を繰り返すような患者さんには、痛み止めの飲み薬の投与や、ヒアルロン酸の関節内注射などが行われてきましたが、これらはいずれも症状を和らげる治療でしかなく、軟骨疾患に対する根本的な治療ではありません。

軟骨疾患を手術で治そうという試みは今までもなされており、以下の2つがおもな治療法です。

- ① 軟骨損傷部の骨にドリルで穴をあけ、骨髄から出血させ、骨髄に含まれる間葉系幹細胞（軟骨や骨、脂肪などいろいろな組織に分化する能力のある細胞）が損傷部へ運ばれて軟骨に類似した組織が再生するのを期待する方法（骨穿孔術）。
- ② 健常部（多くの場合、あまり体重のかからない、大腿骨の前面でお皿の骨に面している部位、が選ばれます）から骨と軟骨を円柱状に一塊にくりぬき、損傷部に移植するなどの方法（自家骨軟骨移植術）。

上の①と②の治療法は、保険診療で治療を受けることができます。①と②の治療法について、下により詳しく説明します。

①の治療法は、自分の組織を犠牲にせず、また関節鏡を用いてごく小さい傷で（体に負担が少ない）で行える治療です。そのために、これまで軟骨損傷の治療の第一選択として世界で広く行われてきました。しかし、最近の報告では、時間が経つにつれて治療した部分の組織が、軟骨（II型コラーゲンが主となる成分）とは違うコラーゲン線維（I型）からなる組織に変化して組織が傷みやすくなること、また患者さんの自覚評価によると、治療の後2年程度は、成績は良いのですが5年以上経過すると痛みなどが再発し、患者さんの活動性が低くなる場合もあることが明らかとなり、治療の長期間における有効性については確実性に欠けると指摘されています。また、骨髄に出血させた部分の骨が治療後に盛り上がり硬くなり、痛みの原因となることも報告されており、この治療法の有用性に関しては現在世界で再検討されているところです。

②の治療法は、安定した治療効果が世界から報告されています。一方、これらの治療は傷んでいない軟骨組織を犠牲にしなければならないというデメリットがあります。骨や軟骨を取り出した部分が手術後に時間と共に傷んでいくという報告もあります。さらに、中高齢者の患者さんを対象とした場合、いわゆる軟骨の老化現象のために健康な軟骨の範囲が少なくなってきました。そのために、傷んだ軟骨を直すために必要な量の軟骨を取ることが出来ないという問題も世界から報告されています。

また、我が国に於いては保険診療として認められておらず、当院では受けることはできませんが、健常部の軟骨を取り出し、軟骨の細胞を培養した上で損傷部に移植する（培養軟骨細胞移植術）方法が研究されています。

8. 個人情報の保護⑧

この臨床研究の結果は、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、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

また、患者さん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・評価委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、患者さん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、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. 臨床研究結果の開示・公表^{⑧⑨⑩}

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いたします^⑧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。^{⑧⑨}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、臨床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、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。^⑩

10. 臨床研究の費用について^⑩

この臨床研究の過程における滑膜細胞の培養から移植手術までは原則的に患者さんの自己負担は生じません。ただし、この臨床研究の前に行われる関節鏡視下滑膜切除手術および、その時に併せて行う靭帯や半月などに対する手術治療を行う場合は、通常の保険診療をいたしますので自己負担分が生じます。

初診、再診、外来での各種臨床検査は患者さんの公的保険の個人負担率に応じて請求されます。

それ以外の治療費（細胞の培養から移植手術まで）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器官制御外科学（整形外科）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。

11. 臨床研究の資金源について^⑩

この臨床研究は特定の資金援助を受けずに実施されます。この臨床研究にかかる費用は研究責任者（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科））または大阪大学医学部附属病院が負担いたします。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について^⑩

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。

13. 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器官制御外科学（整形外科）教授 吉川秀樹を中心とするこの研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、5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。

14. 健康被害が発生した場合について^⑭

この臨床研究は補償保険が設定できません。この臨床研究が原因で患者さんに健康上不都合なこと（健康被害）がおこった場合は、適切な治療を受けることができるようにこの研究グループ及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応いたします。

なお、研究グループ及び大阪大学医学部附属病院は、この臨床研究を実施することによって一切の利益を受けていず、臨床研究の費用は校費によってまかなわれています。そのため、この臨床研究におこった患者さんの健康被害に対しての医療費・医療手当をお支払いすることが困難です。健康被害に対する治療や検査などは、通常の治療とおなじように健康保険の中でおこなわれます。また、後遺障害に対する補償、療養による休業補償、その他の金銭的な補償が無いことをご了承ください。

15. 臨床研究期間終了後の対応^⑮

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、体調の不良などの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。

16. 試料の保存について^⑯

今回の治療に使った患者さんの細胞や血液などの試料の一部は、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、臨床研究終了後 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は記載されておりませんし、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。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、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。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、必ずこの臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 担当医師への連絡^⑰

この臨床研究について、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に申し出てください。

同意を撤回される場合も下記担当医師に連絡して下さい。

- 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

- 実施診療科（部）：整形外科
- 臨床研究責任者：教授 吉川 秀樹
- 担当医師：招聘教授 中村 憲正
連絡先電話番号：06-6879-3552
時間外緊急連絡先： 06-6879-6200 （整形外科病棟（西 5 階））
- 相談窓口：担当コーディネーター _____
連絡先電話番号：06-6879-5111(代表) 【内線 6552】（未来医療センター）
<平日 8:30～17:00>

19. 臨床研究の開示^⑩

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

平成 24 年 1 月 25 日

財団法人田附興風会医学研究所北野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

財団法人田附興風会医学研究所北野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. 骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験
申請者：北野病院 病院長 藤井信吾
申請日：平成 23 年 6 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	骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験
申請年月日	平成 23 年 6 月 28 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：財団法人田附興風会医学研究所北野病院 鈴木 義久
対象疾患	受傷後 3 週～1 年の脊髄損傷
ヒト幹細胞の種類	自家骨髄単核球
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から 2 年間）、10 症例
治療研究の概要	6 ヶ月間の観察期間で治療の安全性、有効性を評価することを目的とする。局所麻酔下に、腸骨より骨髄液を 100ml 採取し、比重遠心法にて単核球を分離する。腰椎穿刺の手技にて脳脊髄液を 2ml 吸引後、骨髄単核球を含む液を髄液腔に注入する。
その他（外国での状況等）	ヒトに対して嗅球由来細胞、骨髄由来細胞等を脊髄損傷部位へ移植し機能回復を得たとする報告がある。2010 年には米国で ES 細胞を用いた臨床試験が開始された。当グループにより急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生治療の検討が 2005 年より実施され、2010 年 6 月までに 5 例に実施されている。
新規性について	本研究は、骨髄単核球を用いている点で新規性がある。

北野病院申請課題「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第 I-II 相試験」について

1. 申請日：平成 23 年 6 月 28 日

2. 研究機関の長 病院長 藤井信吾

3. 研究責任者 北野病院形成外科 鈴木 義久

4. 研究の概要（当初）

受傷後亜急性期脊髄損傷患者を対象として、骨髄液より分離した単核球を、腰椎穿刺の手技にて髄液腔に注入する。主要評価は安全性を、副次評価は有効性を運動・知覚機能得点、ASIA 機能障害尺度により検討する。培養自家骨髄間質細胞移植はこのグループですでに 5 例行われているが、今回の手技が有望であれば、培養の手間がない分治療を実施しやすくなると考えられる。

5. 審査委員会の経過

H23.7.26 第 16 回審査委員会

投与部位を損傷部位に関わらず一律でよいのか、また治療メカニズムについてなどの考察を求めた。

H23.10.12 第 17 回審査委員会

自然経過と比較して、すでに行われた培養自家骨髄間質細胞移植による治療の経過が優れていたのか等、疑義を返した。

H23.12.19 第 18 回審査委員会

治療期間の設定が適切であるか等を論じた。

H24.1 月

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。

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23年7月26日（火）13:00～16:00

（第16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23年6月28日付けで北野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：脊髄損傷）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- 投与部位が一律に規定されているように思います。脊髄損傷部位に応じて投与部位を変える必要があるのではないのでしょうか？
- 骨髄単核球の損傷脊髄に対する作用メカニズムは？

5. 倫理委員会について

- 倫理委員会では、委員に整形外科の専門家に入っていただいて、審理する必要があるのではないのでしょうか。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年10月12日（水）10:00～12:30

（第1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、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

- ヒトにおいて急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による脊髄再生実験は5例に実施され、運動機能の回復が認められた、とあります。自

然回復との関連を考えると、その結果が移植による効果と判定できる結果だったのでしょうか？

○ ヒトに対する急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植の結果が良好とすると、新たな方法を考える論理的理由は十分でしょうか？

3) 第3回審議

①開催日時： 平成23年12月19日(月) 13:00~15:00

(第18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、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

○ 貴施設における培養自家骨髄間質細胞移植は、受傷後早期に治療を行っている。また他研究機関においても、脊髄損傷の治療時期として受傷後早期の治療が効果的であるように発表しているところがある。今回の治療期間の設定は異なっているが、その妥当性につき論じていただけるでしょうか。

4) 第4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、北野病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、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)

○ 「ラットを用いた研究で第4脳室の脳脊髄液中に投与した細胞が拡散して脊髄損傷部位に到達することが分かり、イヌでも脊髄液中に投与することで効果が得られることが分かっています。海外の同様の臨床試験も腰椎穿刺で

実施されました。」との返答を得た。

- 「骨髄由来単核細胞は、細胞から分泌される機能因子が脊髄の再生に関与している。また、損傷部へ遊走した細胞が宿主の細胞と直接コンタクトして何らかのシグナルを伝達する事による作用も考えている。」と返答を得た。
- 症例の経過を一例ずつ示していただき、保存治療経過より経過が良好な場合があると示していただいた。
- 「骨髄間質細胞を得るためには、細胞培養をする必要があります、培養施設（細胞プロセッシングセンター）の設置とその維持経費が大きな問題点となっています。これに対して、単核細胞の場合は、細胞培養は必要ありません。骨髄から採取した骨髄液から単核球を手術室で分離し投与することができ、経費等が格段に軽減されるという実際的な効用があります。有効性が確認された後、本治療法が広く普及することにもつながると思われれます。」と返答いただいた。
- 神経幹細胞移植を行う治療時期についても論じた後、「本研究は、培養骨髄間質細胞をはじめとする異なる幹細胞や薬物を用いた研究結果ではなく、骨髄液由来単核球を用いた非臨床試験並びに骨髄液由来単核球を用いた他の臨床研究を基に考案したものでありますので、設定した受傷後 3 週から 1 年の患者を対象として実施が可能と判断しております。」との返答を得た。

（倫理委員会）

- 再度、整形外科の専門家に入って頂いて倫理委員会を開催いただいた。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

北野病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：脊髄損傷）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23年 6月28日

厚生労働大臣殿

研究機関	所在地	大阪市北区扇町2丁目4番20号	(郵便番号 〒530-8480)
	名称	財団法人田附興風会医学研究所 北野病院	06-6312-1221 (電話番号) 06-6361-0588 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長・藤井信吾	

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
骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験	形成外科・部長・鈴木義久

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	
研究機関	
名称	
所在地	
電話番号	
FAX番号	
研究機関の長	
氏名	
役職	
研究責任者	
氏名	
役職	
最終学歴	
専攻科目	
その他の研究者	
臨床研究の目的・意義	
臨床研究の対象疾患	
名称	
選定理由	
被験者等の選定基準	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	
採取、調製、移植又は 投与の方法	
安全性についての評価	
臨床研究の実施が可能であると 判断した理由	
臨床研究の実施計画	
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	
説明事項 <small>(被験者の受ける利益と不利益を含む。)</small>	
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	/
代諾者の選定方針	/
被験者等に対して重大な事態が 生じた場合の対処方法	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	有 (無) 別紙7:試験実施計画書18.3参照
補償が有る場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	
その他	

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。

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.....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: 試験実施計画書.....別紙7
- その他(資料内容:)
- その他(資料内容:)

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. この臨床試験の必要性

1) 脊髄損傷について

脊髄(せきずい)は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部分から下方へ伸びています。脊髄は背骨(椎骨)に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫(骨折、骨の腫れ、出血などによる)が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると、腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。通常は受傷後3ヶ月まではある程度の自然回復が期待でき、歩けなかったヒトが歩けるようになる場合もあります。しかし、18ヶ月を過ぎると回復はほとんど期待できません。

2) これまでの治療法

受傷直後の処置として、外傷周辺部の腫れを抑えるため、メチルプレドニゾロンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は、動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し、脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他の外科的処置等が施行され症状が安定した後に、筋肉の機能維持等のためリハビリテーション(理学療法・作業療法)が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。

3) 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これは、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させる等の効果を期待

して実施されています。

これまでのラットやマウス、イヌを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。また、海外ではヒトで臨床試験が実施され、回復可能な小さな副作用以外副作用はなく、すべてのヒトに改善は得られなかったが改善した例も多くあったと報告されています。そのメカニズムは、単核球細胞が脊髄を構成する細胞に変化して再生させるのではなく、有効な物質を分泌することで脊髄損傷の程度を軽減させたり再生を促したりして役立っていると考えています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。

2. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損傷患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

3. この臨床試験の方法

1) 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

- (1)脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A～C
- (2)受傷後 3 週から 1 年
- (3)部分的な脊髄損傷
- (4)臨床試験での評価が可能な状態である
- (5)同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6)本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1)脊髄が完全に離断している
- (2)神経の中心部のみの脊髄損傷
- (3)重い臓器障害がある
- (4)B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (5)がん（血液がん・固形がん）と診断された, または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない
- (6)骨髄系の疾患, 重い心臓病, 自己免疫疾患, 脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺, 肝機能障害, 腎機能障害, 重い精神障害を有する

- (7)他の臨床研究に参加中、又は参加終了から6ヵ月以上経過していない
- (8)妊婦又は妊娠している可能性のある

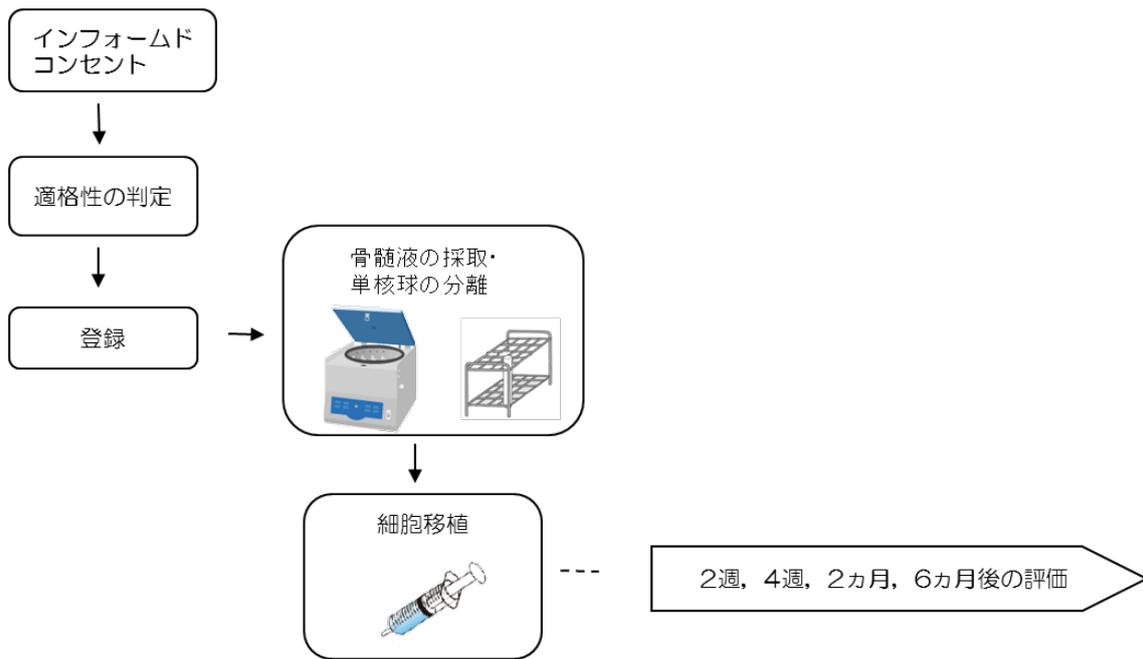
2) 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入する処置の2つに大きく分けることができます。

(1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10ml程度を採取し、最終的に計約100～120mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

- (2) 分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って注入します。目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、患者さんに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。



患者さんへ

「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する 第Ⅰ-Ⅱ相試験」の説明文書

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

この文書は、当院で実施している「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第Ⅰ-Ⅱ相試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

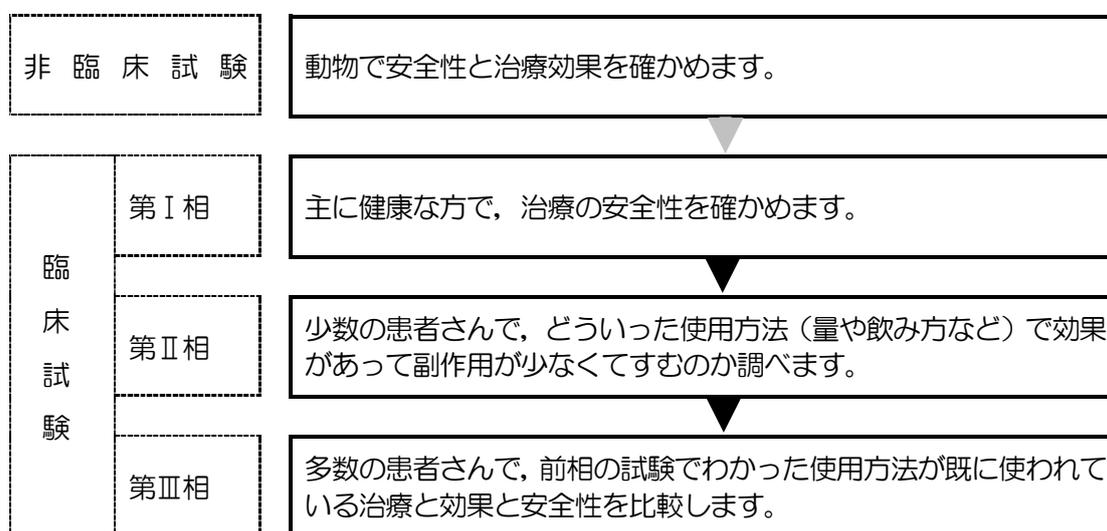
たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。

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、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を辞退することができます。辞退した場合でも、あなたには他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。

1. 臨床試験について

医学における治療の技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。治療技術には治療効果に優れ、副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、次のようなステップを経ています。まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究が行われます。これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます。その後、病気や症状に対して“どれだけ効くか”という「有効性」と、有害事象・副作用がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により試験を行います。これを臨床試験といいます。



一般に臨床試験は、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程を経て進められていきますが、この臨床試験では細胞治療の「安全性」だけでなく「有効性（効力）」についても検討しますので、第Ⅰ・Ⅱ相試験になります。（この臨床試験において予想される効果と危険性については「6

予想される効果と副作用」を参照してください。)

さらに、この臨床試験の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか、実施する医療機関の倫理委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長からの許可を得た後に開始されます。

2. この臨床試験の必要性

2.1 脊髄損傷について

脊髄^{せきすい}は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部から下方へ伸びています。脊髄は背骨（椎骨）に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫（骨折、骨の腫れ、出血などによる）が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると、腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。また、損傷した部位やその程度にもよりますが、これらの機能回復が期待できない場合もあります。

2.2 これまでの治療法

受傷直後の処置として、外傷周辺部の腫れを抑えるため、メチルプレドニゾロンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は、動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し、脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他の外科的処置等が施行され症状が安定した後に、筋肉の機能維持等のためリハビリテーション（理学療法・作業療法）が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。

2.3 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまう病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これは、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させるとう効果を期待して実施されています。

これまでのラットやマウスを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄

損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。

3. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損症患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

4. この臨床試験の方法

4.1 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

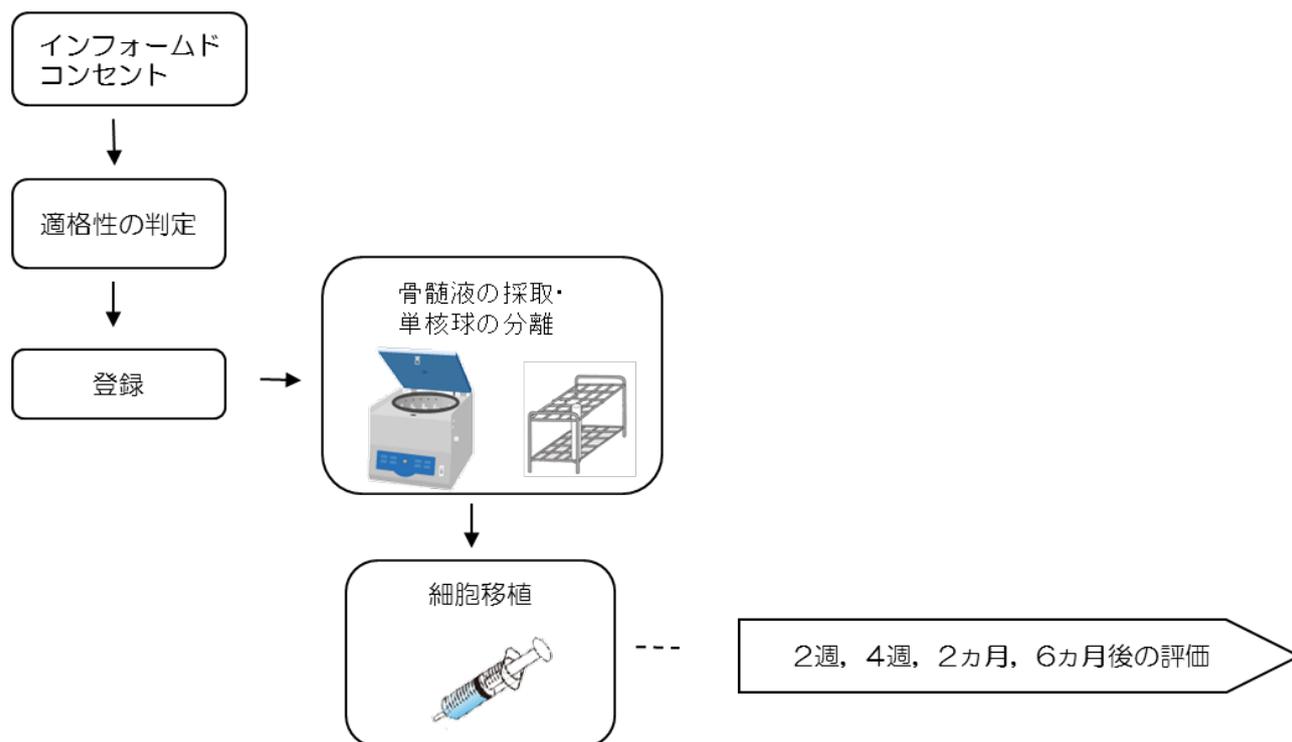
- (1) 脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A～C
- (2) 受傷後 3 週から 1 年
- (3) 部分的な脊髄損傷
- (4) 臨床試験での評価が可能な状態である
- (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1) 脊髄が完全に離断している
- (2) 神経の中心部のみの脊髄損傷
- (3) 重い臓器障害がある
- (4) B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (5) がん（血液がん・固形がん）と診断された, または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない
- (6) 骨髄系の疾患, 重い心臓病, 自己免疫疾患, 脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺, 肝機能障害, 腎機能障害, 重い精神障害を有する
- (7) 他の臨床研究に参加中, 又は参加終了から 6 ヶ月以上経過していない
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある

4.2 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入する処置の2つに大きく分けることができます。



4.2.1 髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10ml程度を採取し、最終的に計110mL程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

4.2.2 単核球細胞を注入する処置

分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って注入します。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただけた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思います。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。なお、移植後に報告される検査結果から、移植した細胞液に感染症を起す危険性が少しでも疑われた場合には、その時点の状況に応じた適切な治療を行います。

4.3 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。あてはまると判断された場合には、プロトコル治療の開始が可能となります。

予定参加期間は、同意をいただいた日から細胞注入後6ヵ月間となります。

そのうち、入院して検査・治療を受けていただく期間は、骨髄液の採取、単核球の分離及び注入の前後を予定しています。なお、この入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。

診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。

	登録時	移植	移植後 2週	移植後 4週	移植後 2ヵ月	移植後 6ヵ月	中止時
診察・問診※1	○		○	○	○	○	○
脊髄損傷の評価※2	○		○	○	○	○	○
MRI※3	○				○	○	○
血液検査※4	○	○	○	○			

※1：性別，生年月日，身長・体重，治療歴，合併症・既往歴，全身所見

※2：ASIA 機能障害尺度の評価，神経学的評価

※3：脊髄損傷の画像評価

※4：赤血球，白血球，血小板及び肝臓や腎臓の機能等に関連する検査

4.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状が現れたときにはその治療を優先し、その際に使用するお薬や治療は制限されません。

(1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、この臨床試験に参加されている間は使用や実施はしません。

- 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- この臨床試験で規定しない細胞治療法

(2) 併用制限薬

以下のお薬は、医師の指導により手術前後の期間における使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

(3) 併用療法

あなたの症状にあわせて実施されます。

- リハビリテーション（理学療法・作業療法）

5. 試験への参加予定人数

この臨床試験は、2011年10月01日から2013年09月30日を登録期間とする予定です。上記期間中に、約10名の患者さんに参加していただく予定です。

6. 予想される効果と副作用

6.1 予想される効果

運動機能や感覚機能の回復

6.2 予想される副作用

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、あなたの担当医師は、有害事象に対する一般的な治療法を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの副作用は一部であり、異なる副作用が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

- (1) 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡
- (2) 骨髄液採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化、血圧上昇による脳出血、疼痛による不穏、外傷
- (3) 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷
- (4) 採取針の破損による障害
- (5) 片麻痺や軽度の知覚低下
- (6) 採取部位の皮膚炎
- (7) 菌血症/化膿性仙腸関節炎
- (8) 筋膜性腰痛症
- (9) 細胞投与に伴う感染症
- (10) 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症

アルブミン製剤は、今日の医学水準で考えられるできる限りの安全対策を実施しています。しかし、ウイルス感染やプリオン病の危険性を100%否定することはできません。人の血漿を原料とするため、理論的なウイルス感染等のリスクが残っているからです。ただし、アルブミン製剤は、1940年代から世界で使用され、今日までウイルスに感染したという報告はありません。また、これまでにアルブミンを含む血漿分画製剤でプリオン病に感染した例も報告されておられません。

（参照；社団法人日本血液製剤協会ホームページ

http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/albmen/alb_05.html）

7. 他の治療法

運動機能の維持を目的としたリハビリテーションは実施可能ですが、脊髄損傷に対

する根本治療は存在しません。また、他の臨床試験が開始される可能性もあります。

8. 個人情報の保護

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、倫理審査委員会（臨床試験の実施を決定する委員会）の委員、厚生労働省の担当者などがあなたのカルテを見ることがありますが、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します。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。

症例報告書などのデータは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10年間保存し、その後、期間経過以降に廃棄します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

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漏れる心配はありません。

この同意書に署名されますと、倫理審査委員等によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

9. 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について

目標の細胞数より多くの細胞が採取できた場合、効果の有無に関連して細胞の生物学的および免疫学的検討を行うために、注入後に余った細胞を凍結保存します。ただし、遺伝子解析は行いません。試験のあと、生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存細胞を破棄します。また、患者様からの同意取得後に保存細胞の破棄を求められた場合にも細胞を破棄します。

本臨床研究に参加して下さった皆様の同意に関する記録等は、本臨床試験の最終成績報告書の提出から10年間保管され、その後機密文書として廃棄されます。また、患者様の安全対策の一環として、血清も同じ期間保存します。

10. 臨床試験の費用

細胞移植治療に関連する費用（骨髄液採取、単核球分離・注入等）は、研究費より負担いたします。ただし、入院や細胞移植治療に関連しない費用に関しては自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費や食費などの費用に対する支払いは行われません。

臨床試験への参加が中止となった場合（「13 プロトコル治療の中止について」を参照してください）、以降の費用については通常の保険診療となります。

11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、当院で、医療費の負担なしに適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する補償は致しません。

また、健康被害と臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、臨床試験中であっても発生したと考えられる事故による場合、細胞注入の効果が不十分であることによって症状が悪化し治療方法を変える必要がある場合、あなたの故意または重大な過失によって生じた場合などは、通常の保険診療となります。

12. この臨床試験への参加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、プロトコル治療に関して、あなたの試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報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、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。

13. プロトコル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プロトコル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。なお、あなたが途中で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、その後の経過観察については継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れプロトコル治療の継続が困難な場合

- (3) プロトコル治療開始後、対象となる患者さんでないことが判明した場合
- (4) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (5) その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- (1) 試験治療の安全性に問題があると判断した場合

14. 自由意思による参加について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなどし、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。

15. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

16. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、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) 試験期間中、風邪などで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。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

17. 試験結果の取扱い

この臨床試験結果を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。

この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。この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、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

18. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報や秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。

データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書によって、あなたの同意が得られたこととなります。

19. 研究計画書等の開示について

この研究の実施計画書の閲覧を希望される方は遠慮なくお申し出ください。

20. 研究結果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

21. 連絡先・相談窓口

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相談窓口にご連絡ください。

医療機関

財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

所在地：大阪市北区扇町2丁目4番20号

電話：06-6312-1221

研究責任者

氏名：鈴木義久（財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科部長）

電話：06-6312-1221

夜間休日緊急連絡先

財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

電話：06-6312-1221

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

臨床試験参加の同意書①

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液を採取することに同意します。ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 自由意思による参加について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 | <input type="checkbox"/> 研究結果の開示について |
| | <input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口 |

また、採取された細胞が余った場合、細胞を生物学的・免疫学的検索のため凍結保存することに 同意します。 / 同意しません。

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____
 説明文書を受け取りました

説明日： _____年____月____日

担当医師： _____科(部) 署名： _____

説明日： _____年____月____日

協力者： _____科(部) 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書(写)をお渡しする。
同意書(正)を当院保管用とする。

臨床試験参加の同意書②

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液から分離した単核球の注入を受けることに同意します。

ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床試験について | <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性 | <input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の目的 | <input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について |
| <input type="checkbox"/> この臨床試験の方法 | <input type="checkbox"/> 自由意思による参加について |
| <input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用 | <input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項 |
| <input type="checkbox"/> 他の治療法 | <input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について | <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について |
| <input type="checkbox"/> 臨床試験の費用 | <input type="checkbox"/> 研究結果の開示について |
| | <input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口 |

同意日： _____年____月____日 本人署名： _____

説明文書を受け取りました

説明日： _____年____月____日

担当医師： _____科（部） 署名： _____

説明日： _____年____月____日

協力者： _____科（部） 署名： _____

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。
同意書（正）を当院保管用とする。

財団法人田附興風会医学研究所北野病院
病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

平成 24 年 1 月 25 日

京都府立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

京都府立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. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

申請者：京都府立医科大学 学長 吉川 敏一

申請日：平成 23 年 8 月 31 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
申請年月日	平成23年8月31日
実施施設及び研究責任者	実施施設：京都府立医科大学 木下 茂
対象疾患	難治性角結膜疾患
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	平成26年9月30日まで、30症例
治療研究の概要	患者の口腔粘膜を採取して、先端医療センターに移送後、CPCにてディスパーゼ・トリプシン処理の後に羊膜基質上で上皮細胞を培養する。フィーダー細胞 NIH3T3 を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、京都府立医大に移送し、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。先端医療センターとの共同研究。
その他（外国での状況等）	本治療法は京都府立医科大学において2002年から72症例以上の実績があり、有効性、安全性についてある程度確立している。大阪大学と東北大学は温度応答性培養皿を用いた培養にて2011年に自家口腔粘膜上皮シート移植の幹細胞指針の承認を受けている。株式会社セルシートは同様の温度応答性培養皿を用いて作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、2011年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。
新規性について	培養自家口腔粘膜上皮シートの作成方法、搬送のスキームに新規性がある。更に高度医療を目指す。

京都府立医科大学申請課題「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について

1. 申請日：平成 23 年 8 月 31 日

2. 研究機関の長 学長 吉川 敏一

3. 研究責任者 京都府立医科大学眼科学教室 木下 茂

4. 研究の概要（当初）

先端医療センターとの共同研究。難治性角結膜疾患患者の口腔粘膜を採取して、先端医療センターに移送後、羊膜基質上で培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。細胞シートを京都府立医大に送り返し、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。

5. 審査委員会の経過

H23.10.12 第 17 回審査委員会

搬送のシミュレーションを行っていただきたいとの疑義に対し、宅配便により神戸ー東京間を輸送した上皮シートで異常がおきていないことを確認している。また今回のルートである京都ー神戸間の移動においても封入容器や内容物等に異常がなかった、との返答を得ている。

また、羊膜の安全性の疑義については、採取と品質管理は関連指針および基準に準拠していて、必要な検査は組織バンクにて実施される、との返答を得た。

培養に用いられている試薬は、より臨床研究に適した試薬に変更いただいた。

H23.12.19 第 18 回審査委員会

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。

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23年10月12日（水）10:00～12:30
（第17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23年8月31日付けで京都府立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：難治性角結膜疾患）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

○ 搬送について、運搬のシミュレーションを実際に実施した結果を示していただきたい。神戸で加工したものを京都に運んでも全く問題がでないでしょうか。たとえば温度管理がしっかりできているのか、振動の問題で細胞が損傷を受けないか、pHに変化が出ていないかなどを検討いただけますか。また、京都で採取した口腔粘膜を神戸に送った場合についても併せて検討してください。

2. 品質・安全性について

○ 羊膜の安全性について：加熱やγ線照射処理などのウイルス不活性化工程を実施する必要性はないでしょうか？また、計画されているウイルス試験のみならず、羊膜洗浄液等を用いてインビトロウイルス試験の実施する必要性はないでしょうか？マイコプラズマ否定試験の実施の必要性についてはいかがですか。

○ 角膜上皮細胞の培養に用いられる試薬等（デスパーゼやトリプシン等）について、より臨床研究に最適化されている製品がある場合にはそちらを用いるべきではないでしょうか？あるいはウイルスの混入があるとしても行程の中で十分なクリアランスがあると考えられるのでしょうか。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年12月19日（月）13:00～15:00
（第18回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

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、京都府立医科大学の資料が適切に提出されたことを受け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

(別紙3「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」)

「口腔粘膜上皮シート運搬時の安全性・安定性については、宅配便により神戸ー東京間を輸送した上皮シートと冷蔵保存した上皮シートを比較し、輸送による影響を評価した。細胞数、細胞生存率、細胞増殖率を主な評価項目としたが、試験前後にシートの外観試験も実施しており、異物混入、細胞欠損、変色の有無に関して異常が起きていないことが確認されている。輸送液のpH変化等については調べていないが、輸送時の温度は平均として6.0℃以下に維持管理されており、細胞の代謝活性は極めて低く抑えられていることから、顕著なpH変化が起きる可能性は極めて低いと考えられる。輸送の結果として、シートの形態、細胞生存率、増殖率に悪影響がないことを確認することが重要であるので、最終製品（口腔粘膜上皮シート）輸送時の安定性については十分な検証がなされているものとする。」「また、搬送の影響を検討する目的で、作製した角膜上皮シート（2個）を口腔粘膜上皮シートと同一の方法で封入し、先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間を往復する搬送シミュレーションを実施した。細胞生存率（%）は90%以上であり、異物混入・細胞欠損・変色の有無や封入容器の破損・液漏れ、pH、温度管理には問題なかった。」「口腔粘膜組織については、先端医療センター病院で実施した口腔粘膜上皮シート製造・品質管理（cold run）において、冷蔵状態で60時間以上安定であることが確認されている。そこで、口腔粘膜組織の搬送シミュレーションについて口腔粘膜保存液を用いて行った。搬送終了時に、保存容器の亀裂あるいは破損、保存液の漏れ、保存液の濁り・凍結等は認められず、その他の異常も無かった。搬送時の温度はほぼ1-9℃の範囲内であった。」との返答を得た。

(別紙3「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」)

「本品製造に使用する羊膜に関しては、その採取と品質管理に関して、関連指針および基準に準拠している。また、羊膜を加熱処理あるいはγ線処理すると、タンパク質の変性・切断等が起きることで品質に大きな影響があるこ

とから、羊膜基質の性能の観点からは望ましくない。なお、各種ウイルス等検査、マイコプラズマ否定試験に関しては、組織バンクにおいて実施される。」との返答を得た。

(別紙3「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」等)

「トリプシンについて：TrypLE™Select (12563-011) は、動物またはヒトに由来する成分が含まれておらず、様々な細胞に対して血清の有無に関係なく安定した効果を得られること、他のトリプシンを直接置き換えて使用できることとなっている。そこで、ご指摘の通り、将来的な薬事開発を見据えてTrypLE™Selectに変更する」「ディスパーゼについて：動物由来原料としての安全性基準に適合しているものと判断する。」との返答を得た。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

京都府立医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：難治性角結膜疾患）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23年8月31日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒602-8566 京都府京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465 TEL: 075-251-5578 FAX: 075-251-5663
	名称	京都府立医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長 吉川 敏一 

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
難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔 粘膜上皮シート移植に関する臨床試験	京都府立医科大学 眼科学教室 教授 木下 茂

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
研究機関	
名称	京都府立医科大学
所在地	〒 602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
電話番号	075-251-5578
FAX番号	075-251-5663
研究機関の長	
役職	学長
氏名	吉川 敏一 印
研究責任者	
所属	京都府立医科大学眼科学教室
役職	教授
氏名	木下 茂 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 075-251-5577 / Fax 075-251-5663
E-mail	shigeruk@koto.kpu-m.ac.jp
最終学歴	1974年 大阪大学医学部 卒業
専攻科目	眼科学
その他の研究者	別紙1研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等」に記載のとおり
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター
所在地	〒 650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番
電話番号	078-304-7316 (先端医療センター病院 臨床開発推進部)
FAX番号	078-304-7317
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	先端医療センター長
氏名	鍋島 陽一
臨床研究の目的・意義	従来型の角膜移植の適応外であり、他のいかなる方法でも治療困難である最重症の難治性角結膜疾患のうち、重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性を確認するとともに、眼表面の異常(角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着)を改善し、眼表面再建における有効性を検討することを目的とする。 本試験では重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食である患者を対象とする。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>また、患者の症状に応じて、治療目的を視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除群に分ける。今回用いる治療において、これまでに報告された培養上皮シート移植による治療効果よりも優れ、安全性において容認可能であれば、次期に本治療による保険適応を申請するための治験に移行する予定である。</p> <p>本臨床研究は、先端医療振興財団と京都府立医科大学の2機関での共同実施とする。先端医療センターCPCにおいて、治験GMPにほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、その後の治験に円滑に移行できるようにする。またオープン利用型TRセンターとしての先端医療センター病院においても移植手術を実施する本臨床研究のスキームは、複数の医療機関による連携と、単一の製造施設からの細胞製剤の出荷という、今後の再生医療の実用化と普及を促進するモデルケースとも考えられ、本研究を実施する意義は高いと考えられる。</p>
<p>臨床研究の対象疾患</p>	
<p>名称</p>	<p>難治性角結膜疾患 (原疾患が、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食の患者)</p>
<p>選定理由</p>	<p>難治性角結膜疾患は、従来の角膜移植の適応外であり、他のいかなる治療法でも治療困難であるが、自己細胞を培養して上皮シートを作製し移植することで、十分な治療効果があると期待できるため。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	
<p>別紙8「試験実施計画書 6. 適格規準」に記載のとおり</p> <p>以下に本臨床試験の被験者適格基準の抜粋を示す。</p> <p><選択規準> 下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食) 2) 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患 3) 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者 4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者(各目的のスコア・値は別紙8「試験実施計画書」の「12.7.2眼科所見A、B、C」を参照) 5) 本人ないし代諾者(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た患者(本研究における代諾者の資格については、別紙8「試験実施計画書」の「6. 適格規準」を参照) <p><除外規準> 下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者 2) 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者 3) HBV, HCV, HIV, HTLVまたは梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者 4) 血糖コントロール不良な糖尿病患者 5) シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる患者 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること (瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症) 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する患者(SLE、ベーチェット病等) 10) 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者 11) 既に本プロトコル治療を実施した患者 12) 抗がん剤の使用者および使用を予定された者 13) 心疾患(心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等)、脳血管障害(脳卒中)の既往を有する(及び/又は合併する)患者 14) 目的が角膜再建(視力回復目的あるいは上皮修復目的)の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者 15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者 	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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="radio"/> 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	<p>1)羊膜の調製 原料として使用するヒト由来羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクより入手し、受け入れ検査にて適合したものを使用する。原料羊膜が未処理の場合は、羊膜に付着した血液や絨毛膜を除去し約3.5cm×3.5cmの大きさに裁断する。その後、羊膜上皮細胞を除去し保存する。また、一部の羊膜を採取して細菌・真菌についての試験を実施し、陰性であることを確認する。また、実体顕微鏡により外観試験を行い、上皮側に血管跡や微孔が無いこと、絨毛膜側に繊維状組織や血管跡、微孔が無いことを確認する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>2)フィーダー細胞の調製 フィーダー細胞としては、NIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。調製工程としては、マスターセルバンク(MCB)を回復培養した後、拡大培養してワーキングセルバンク(WCB)を調製する。さらに、このWCBを拡大培養し、MMC処理で細胞増殖を止めることによりフィーダー細胞を調製する。MCBとWCBの樹立時には、それぞれ指針に規定された無菌試験、安全性試験等を実施する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>3)自己口腔粘膜の採取 被験者から、口腔粘膜を採取する。局所麻酔の後、消毒した頬部口腔粘膜から径5～6mmの組織を2箇所採取する。採取部位は炭酸レーザーあるいは縫合による止血を行う。縫合した場合には、抜糸処置を行う。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p> <p>4)培養自家口腔粘膜上皮シートの作製 口腔粘膜より血液および結合組織を除去し、上皮細胞層を得る。分離した上皮細胞層を洗浄した後、酵素処理(トリプシン)を行う。浸漬後、セツンを用いて口腔粘膜上皮基底細胞を剥離・単離した後、遠心機にかけ、細胞懸濁液を調製する。細胞生存率は60%以上の必要がある。 細胞培養基材は、フィーダー細胞を培養したプレートに羊膜基質を貼付したカルチャーインサートを装着することにより作製する。細胞培養基材は使用時まで炭酸ガス培養器で保存する。培地は、カルチャーインサートおよびウェル内ともに1、2日毎に交換する。培養終了後、直径19mmの大きさにシートを打ち抜き、洗浄を行う。出荷まで、一次包装容器に充填・密栓し冷蔵保存する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>5)培養自家口腔粘膜上皮シートの移植 移植手術は、原則として全身麻酔を行う。まずグレーフェエ刃を用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを10-0ナイロン糸にて12-16箇所の端々縫合(移植)する。その後、移植したシートが定着するまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上装着する。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p>
調製(加工)工程	<input checked="" type="radio"/> 有・無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有・無 動物種(ヒト・ウシ・マウス)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有・無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
安全性についての評価	先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートの安全性について、1)原材料、2)製造・品質管理工程、3)最終製品の安全性試験、4)臨床実績、のそれぞれに関して、以下に簡単にまとめる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

1) 原材料

本品の主要な原料のひとつである口腔粘膜組織は被験者本人から採取する。またヒト羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクが採取・調製・検査し、適合したものを入手・使用する。検査内容は、感染症検査と無菌検査等である。また羊膜から調製した羊膜基質に関して、外部検査会社に委託することで遺伝毒性試験と細胞毒性試験を実施した。その結果、いずれも毒性は認められなかった。

製造関連物質として、フィーダー細胞のNIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。すなわち、ウイルス・微生物汚染に関する検査に適合した細胞を使用する。またフィーダー細胞の混入がないことは製造工程中に確認する。また培地には、ウシ胎児血清(FBS)を添加する。FBSは、BSEの非産生国のウシ由来の製品であり、動物由来原料基準に適合したものを使用する。最終製品の出荷時には、BSAの濃度を測定することでFBSの残留濃度を評価する。

他の原材料に含まれる動物由来因子等については、その安全性を製造・販売元に確認しており、特に安全性に関して大きな問題のある因子は使用していない。

(詳細は、別紙3「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」及び別紙11「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」参照)

2) 製造・品質管理工程

口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理は、先端医療センターCPCにおいて治験GMPに準じて実施される。また各原材料の受入れ検査を実施し、工程内品質管理試験と出荷試験における安全性検査として、無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドキシン試験を実施し、適合したものが出荷される。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)

3) 最終製品の安全性試験

本品の製造工程中に、口腔粘膜上皮細胞に何らかの有害な変異が生じ、細胞の癌化が起きる可能性を検討するために、最終製品から単離した口腔粘膜上皮細胞の造腫瘍性を検討する試験として、軟寒天コロニー形成試験を実施し、また併せて核型分析試験を実施した。上皮シートを構成する口腔粘膜上皮細胞についての核型分析では、5例中2例で核型異常が認められたが、同じ細胞についての軟寒天コロニー形成試験ではすべて陰性であり、細胞が癌化している可能性は無視できるほど小さいと考えられた。

また本品は眼表面の患部に適用されるものであるが、免疫系への影響あるいは分泌される生理活性物質が全身の正常細胞または組織に与える影響等も考えられる。そこで、口腔粘膜上皮シートのウサギ同等品の眼表面移植後および背部皮下への埋植後の全身毒性試験を実施した。病理組織学的検査および血液生化学的検査を実施した結果、背部皮下への投与部における拒絶反応と考えられる細胞浸潤以外には、ウサギ同等品の移植に起因すると考えられる毒性学的に意味のある検査結果は認められなかった。

(詳細は、別紙3「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」を参照)

4) 臨床実績

本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。レトロスペクティブ調査の解析結果によると、多くの重篤な有害事象の発現が記録されているが、これは、遠方の患者のために検査目的の再入院が必要になった場合がほとんどであり、その他は原疾患の悪性腫瘍の再発等である。研究担当医師が、本移植治療に起因すると考える重篤な有害事象は発生していない。本臨床研究においては、検査入院を予定する場合を重篤な有害事象としないこととし、また悪性腫瘍の治療中の患者については被験者としないこととした。その他、有害事象が発現する可能性のある疾患を有する患者についても被験者としない。

(詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)

以上より、先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートは、本臨床試験における移植手術に使用するうえで、十分な安全性が確保されているものと判断する。

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	<p>本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。木下らは、世界に先駆けて自家の培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、術後に拒絶反応が生じないため、安定した術後の眼表面が得られることを報告している。さらに培養口腔粘膜上皮シート移植術は、培養角膜上皮移植では予後不良な角化や高度癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症にも効果を示すことが明らかとなっている。(詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)</p> <p>本臨床研究を実施する研究者は、上述の木下・外園をはじめとして角膜再生治療および研究の豊富な経験がある。また、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院は、本臨床研究を実施するための医療機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、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」を参照)</p> <p>今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を先端医療センターCPCで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うスキームを採用しているが、先端医療センターCPCは調製機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、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」を参照)</p> <p>具体的には、先端医療センターCPCにおいて、本品の製造・品質管理工程を治験GMPに準じたレベルで実施するための体制を整備した。また、10名以上の健常者ボランティアから採取した口腔粘膜組織を使用して、本品の製造及び品質管理工程検討のための臨床研究を既に実施した。試料の梱包、及び先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院間の搬送に関する連絡方法等の手順についても整備を行った。口腔粘膜組織については、冷蔵状態でおよそ60時間まで安定であることを確認済みである。最終製品の細胞生存率・細胞増殖能・シートの形態に関しては、冷蔵状態でおよそ72時間まで安定であることを確認済みである。先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間の搬送時間は数時間程度であり、現在予定している輸送方法で、冷蔵状態(1-10℃)を24時間以上維持できることは確認済みである。以上のことから、輸送における安全性は確保されているものと判断する。(詳細は、別紙3「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」を参照)</p> <p>以上より、先端医療センターCPCにおいて培養自家口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理を実施し、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院の両医療機関において移植手術を実施する本臨床研究の計画は実施可能であると判断する。</p>
臨床研究の実実施計画	別紙8「試験実施計画書」に記載のとおり
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>研究担当医師は、患者本人に説明・同意文書を用いて口頭で本臨床試験の詳細について十分な説明を行い、同意を得る。同意文書には、説明を行った医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。参加に同意できない場合には無理に本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただく。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。ただし患者本人が理解、判断困難の場合は家族に、また15歳以上20歳未満の場合は代諾者にも同様の説明を行い、同意を得ることとする。また、同意を得る前に患者または代諾者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、研究者又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が理解し満足するように回答する。</p> <p>被験者の同意に関係する新たな情報が得られた場合、また説明・同意文書等の変更がある場合には、速やかに当該情報に基づき関係書類を改定し、各医療機関の倫理委員会等の承認を得て変更するとともに、研究への継続参加について改めて患者の同意を文書により得る。被験者が同意の撤回を申し出た場合は、同意撤回書に医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。</p> <p>また、採取・移植の際はその都度説明を行い、同意を得る。</p>
説明事項	別紙7「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」に記載のとおり
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	・15歳以上20歳未満の患者:スチーブンス・ジョンソン症候群の発症年齢にあたり、早期治療することが有益であると考えられるため。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>・高齢のため医師の説明を十分に理解することが困難な患者：本治療の対象となる眼類天疱瘡は60歳以降の高齢者に発症するが、高齢での中途失明はリハビリテーションが極めて困難であり高度の介護を要するほか、認知症の進行、うつ病の発症を助長するため。</p>
代諾者の選定方針	別紙7「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」の「3. 1<この試験の対象となる方>」に記載のとおり
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>1) 総括責任者および研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、総括責任者および研究機関の長に対して速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は総括責任者または研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止またはその他の暫定的な措置を講ずることができる。 総括責任者は、重大な事態が発生した場合には、研究機関の長およびすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告する。また、総括責任者は、研究機関長の指示を受ける前に、必要に応じ当該臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。</p> <p>2) 研究機関の長の責務 a) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、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る。 b) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果および研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に速やかに報告する。 c) 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、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、倫理審査委員会等から当該臨床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。研究責任者が総括責任者と異なる場合、研究責任者は速やかに総括責任者に指示の内容を伝達する。 d) 報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他の全ての研究機関の長に対して、重大な事態および講じられた措置等について周知する。なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で報告等の責務を行う。 e) 研究機関の長は、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。</p> <p>(詳細は、別紙8「試験実施計画書」の「11. 有害事象・重大な事態の評価・報告」および付録28. 4「重大な事態の報告・対応マニュアル」を参照)</p>
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、安全性および有効性について確認をおこない、カルテに記載する。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。なお、臨床試験終了後の定期的外来で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。
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	<p>本臨床試験に起因して有害事象が発生し、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、実施医療機関は適切な治療その他必要な措置を講ずる。提供される治療等に要した医療費は、実施両機関の研究費で負担する。ただし金銭的な補償は行わない。</p> <p>また、1)本臨床試験との関連性を否定された場合、2)被験者の故意もしくは過失により生じた場合、3)効能不発揮の場合については、上記の健康被害とは見做さない。なお、臨床試験に対応する保険については、賠償責任部分に加入する予定である。 (詳細は別紙16「臨床試験保険三井住友海上火災保険簡見積書」を参照)</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者識別コードを使用する。 被験者識別コードは、個人情報を含まず一意となる任意のコードを付ける。例えば、被験者の生年月日、イニシャル、カルテ番号、電話番号などは使用しない。
	(詳細は別紙8「試験実施計画書」の28. 3付録「匿名化番号対照表」を参照)
その他	本臨床試験にかかわるものは、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	
この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用(細胞採取、手術費用等)は、各実施機関の研究費より負担する。 ただし、高度医療評価制度に採択・承認された場合には、プロトコル治療に関わる費用は、承認された内容に従って保険療養と評価療養の併用により実施されるものとする。	
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	
<p>角膜再生を目的とした上皮シート移植治療法にはいくつか報告されているが、それぞれ特徴があり、一長一短がある。また、口腔粘膜を用いた上皮シート移植治療法についても同様であり、確立した治療法はまだない。(詳細は別紙4「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」を参照)</p> <p>本治療法は、羊膜基質を上皮シートの製造に用いることに特徴がある。羊膜は、移植後に拒絶反応が起こりにくいという特徴を持ち、上皮細胞増殖の足場として適していることが知られている。また、眼表面を安定化する効果が認められることから、眼表面疾患に対する治療効果が注目されている。</p> <p>本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を治験GMPIにほぼ準拠したレベルで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うことにより、将来的な普及を目指した研究スキームを計画した。</p> <p>以上より、羊膜の使用、治験GMPレベルでの製造・品質管理工程の実施、搬送のスキームという特徴において本研究の新規性が認められる。</p>	
③総括責任者(複数機関における臨床試験実施のため)	
<p>木下 茂 京都府立医科大学 眼科学教室 教授 (京都府立医科大学 研究責任者)</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。

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)

- 別紙1 : 研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等
 - 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3 : 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 : 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5 : 培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績
 - 別紙6 : 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7 : 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8 : 試験実施計画書(重大な事態対応マニュアルを含む)
 - 別紙9 : 研究の流れを示した図やイラストなど
 - 別紙10 : 製品標準書・基準書・指図書・手順書
 - 別紙11 : 製造に係る原材料等の品質保証関係書類
 - 別紙12 : CPC設備バリデーション文書一覧
 - 別紙13 : 倫理委員会関係書類(規定・名簿)
 - 別紙14 : 倫理委員会関係書類(決定通知書・議事録・専門医略歴)
 - 別紙15 : 様式13 共同研究機関の指針への適合について
 - 別紙16 : 臨床試験保険 三井住友海上火災保険(株)見積書
- (多機関臨床試験として、京都府立医科大学分もまとめて先端医療振興財団が契約)

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. 本臨床試験の目的

本臨床試験では、被験者自身の口腔粘膜組織を培養して作製した口腔粘膜上皮シートを、眼中央にある角膜表面の上皮が傷ついた眼に移植します。その移植治療により、視力の改善、上皮欠損の修復、眼表面の癒着の解除ができるかどうか、また望ましくない症状が起きないかどうかについて調べます。

2. 角膜疾患（対象疾患）について

眼の表面にある角膜には、角膜上皮という細胞層が存在し、良好な視力を得るためには、角膜表面が透明な角膜上皮で覆われていることが必要です。しかし、外傷や疾患によって角膜上皮周辺部にある幹細胞が損傷を受けると、角膜表面が濁ったり覆われたりして視力が著しく障害されることがあり、このような疾患を“角膜上皮幹細胞疲弊症”と呼びます。

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とし、30例を目標症例数とします。スチーブンス・ジョンソン症候群は、全身の皮膚と粘膜に発疹などを生じる病気で、ほとんどが薬剤の服用により発症します。眼類天疱瘡は、自己免疫疾患のひとつで、60歳以上の高齢者に発症します。熱・化学腐食は、熱あるいは酸・アルカリなどの薬品に曝されることで眼表面が傷害を受けて生ずる疾患です。いずれも症状が進行すると失明に至る疾患です。

3. これまでの治療法

一般的な角膜移植は角膜の中心部を移植する方法で、角膜とその周辺の結膜の境界にある角膜上皮幹細胞を移植しないため、角膜上皮幹細胞疲弊症には効果がありません。角膜上皮幹細胞疲弊症を治療するには角膜上皮移植を行う必要がありますが、ドナー眼が不足しているとともに、一般的な角膜移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題があります。

また、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食等の難治性角結膜疾患は、角膜上皮移植後の治療経過があまり良くなく、視力改善のための有効な治療法がありませんでした。また研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

4. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

口腔粘膜にある上皮細胞は、培養してシート状にすることで角膜上皮細胞に近い透明性と機能をもつ細胞になると考えられています。京都府立医科大学では既に口腔粘膜上皮シート移植による72症例以上の治療実績があり、安全性および有効性についてある程度の実績が確認されています。

(1) 本治療の概要

本治療方法は、①口の中の細胞（口腔粘膜組織）の採取、②培養による口腔粘膜上皮シートの作製、③作製したシートの眼への移植、の大きく3つに分けることができます。この臨床試験では、これら①及び③、それらにかかわる検査、診療等を先端医療センター病院および京都府立医科大学附属病院で実施し、②については先端医療センターの細胞培養施設（CPC：Cell Processing Center）で実施します。

(2) 被験者の適格基準

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とします。被験者の主な適格基準としては、自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない患者であること、角膜感染症の症状がみられないことなどがあげられます。また上皮シートを細胞培養施設（CPC）で製造することから、感染症検査が陽性であった患者は対象となりません。

(3) 治療の方法

- 1) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後に少量（径 5～6 mm、深さ 3～4 mm を 2 箇所）の口腔粘膜組織を 2 か所採取します。
- 2) 採取した口腔粘膜組織を先端医療センターCPC に搬送し、口腔粘膜細胞を分離して取り出した後、ヒト羊膜から調製した基質上で、フィーダー細胞（3T3NIH 細胞：マウス由来）やウシ胎児血清などを含む培地を与えて細胞を培養します。およそ 2 週間後に「口腔粘膜上皮シート」ができ、製造した口腔粘膜上皮シートの品質を確認するための様々な検査・試験を実施した後に出荷します。
- 3) 眼への移植手術は、原則として全身麻酔下で行います。まず角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりに口腔粘膜上皮シートを移植・縫合します。その後、移植したシートがきちんと着くまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上に着着します。この治療用コンタクトレンズは2～4週間毎に交換し、最低3カ月間は装着が必要です。

5. 臨床試験のスケジュール

移植から約 17 日前に口腔粘膜採取を実施し、移植後は、2, 7, 14 日, 4, 8, 12, 16, 24 週に診察を実施します。また、長期の有効性・安全性を確認するため、その後も経過観察をさせていただきます。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	採口腔粘膜取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査	○											

6. 投与する薬剤について

口腔粘膜上皮シート移植は自分の細胞を使った移植（自家移植）であることから、拒絶反応を制御する目的での免疫抑制剤の使用は必要ありませんが、重症の難治性角結膜疾患、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡においては移植手術により著しい炎症がひきおこされ、高度の炎症は上皮障害、眼表面の癒着（癒着、結膜侵入など）を誘導することがあります。そのため、手術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することが極めて重要です。

ステロイド剤単独では眼表面炎症を制御することが困難なことが多いため、免疫抑制剤（シクロスポリン）の全身投与を併用します。特に眼類天疱瘡は慢性、進行性、かつ難治性の自己免疫疾患ですが、抗がん剤（シクロフォスファミド）によって症状の進行を抑制することができます。また、ほぼ全例が涙液の減少と蒸発によるドライアイを合併しているので、人工涙液の頻回点眼を行います。

7. 有効性及び安全性評価

(1) 有効性評価（主要評価項目）

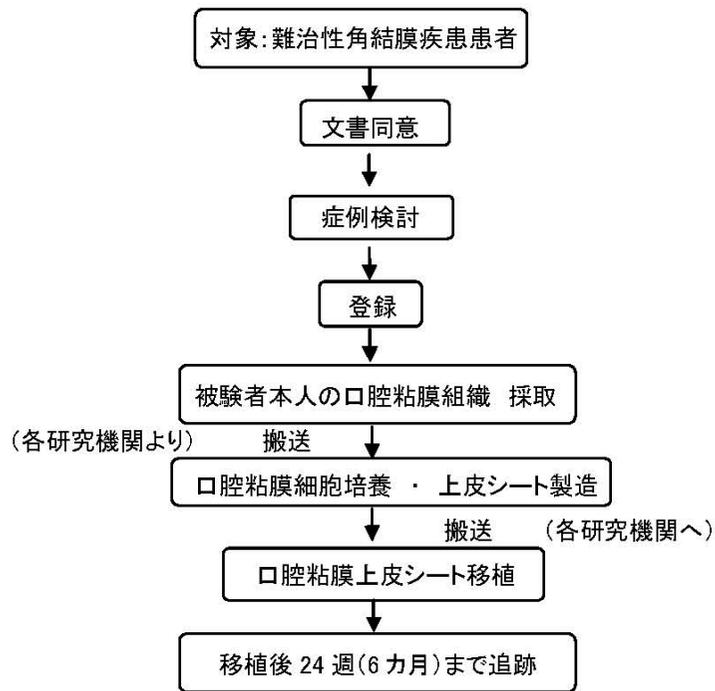
- ① 移植前から移植後 24 週の遠見（5 m）視力の変化
- ② 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコアの和）の変化
- ③ 移植前から移植後 24 週の結膜囊癒着スコア（上下スコアの和）の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかを目的としており、それぞれの目的に対応して視力、上皮異常総合スコア、結膜囊癒着スコアの変化を主な評価項目とします。

(2) 安全性評価

臨床試験期間内に発現した望ましくない症状の発現頻度と重症度を評価します。

研究の流れを示した図やイラストなど
 <シエーマ>



対象疾患

角膜上皮幹細胞疲弊症
 (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)

症例数 30 例

視力回復目標群 18 例(各疾患群 6 例)
 上皮修復目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)
 癒着解除目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)

治療及び観察期間

移植終了後 24 週(6ヶ月)

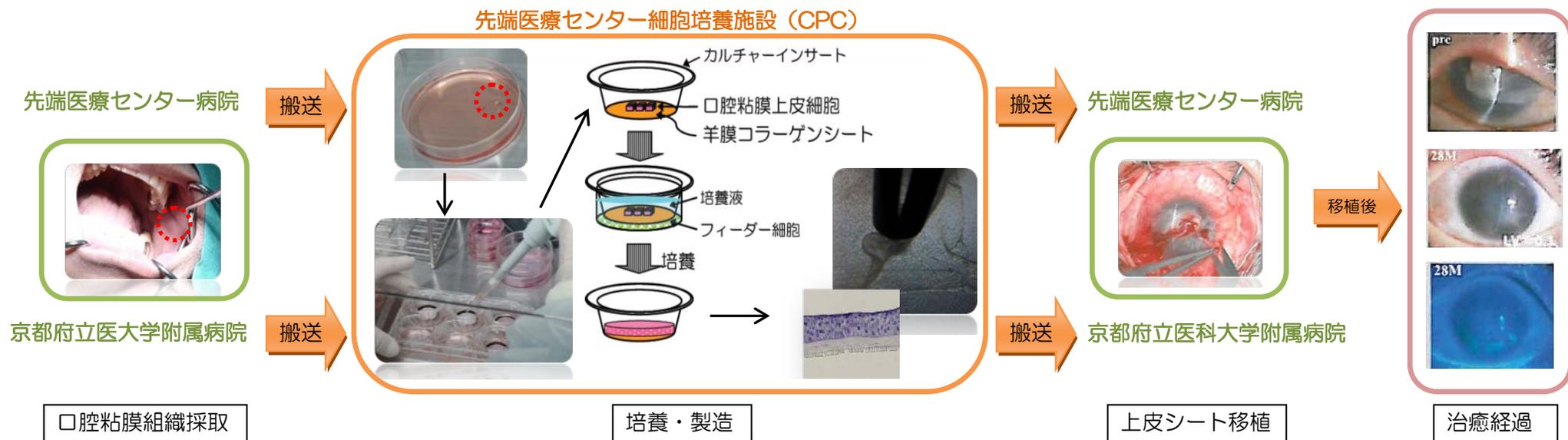
主要エンドポイント

①有効性

- 1) 移植前から移植後 24 週の遠見(5m)視力の変化
- 2) 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア(眼科所見 A におけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和)の変化
- 3) 移植前から移植後 24 週の眼科所見 A における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

②安全性

移植後から移植後 24 週までのあらゆる有害事象の発現頻度と重症度



○●○患者さまとご家族の方へ○●○

難治性角結膜疾患に対する

培養自家口腔粘膜上皮シート移植

臨床試験についてのご説明

はじめに

この説明書は、当院で実施している「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について説明したものです。医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、内容を十分理解した上で、この試験に参加するかどうかを、あなたの自由意思でご判断ください。この試験に参加してもよいと考えた場合には「同意書」に署名または記名捺印をお願いいたします。

なお、この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。また、いったんこの臨床試験への参加に同意した後でも、あなたのご要望があれば、自由に参加をとりやめることができます。

京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 3 月 15 日承認
先端医療振興財団再生医療審査委員会 平成 23 年 6 月 9 日承認
(京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 7 月修正報告済み)

1. 臨床試験とは

まず、「臨床試験」という言葉について説明します。

医学は常に進歩して、新しい治療法やお薬が開発されますが、それがどれくらいの病状の患者さまにどの程度役立つか、また、安全性に問題はないかなどを患者さまにご協力いただきながら確かめることを「臨床試験」と言います。臨床試験にはいくつかのステップがあります。まず、新しい治療法にすぐれた効果があることや安全面で問題がないことを確認するステップがあります。それが確認されると新しい治療法として、効果や安全性が確認されている従来の治療法と比べる臨床試験が行われます。そして、新しい治療法が従来の治療法より優れていることが確かめられれば、今度はそれが新しい標準的な治療となります。

医学は過去何十年の間に急速に進歩して、人類の受ける恩恵は計り知れないものがあります。そうした恩恵はこれまでに臨床試験に参加していただいた多くの患者さまのご協力によりもたらされたものです。

2. 研究の目的

あなたは「 （診断名記入） 」と診断されています。

この病気は角膜（黒目の部分）の表面に障害が起こり、角膜が濁って眼が見えなくなる病気です。あなたの病気は、通常行われる、他人の角膜を移植する手術ではうまく治すことができません。

最近では角膜の上皮（表面の皮）だけを移植する手術方法や、他人の角膜の細胞を使って新たに角膜のような膜（角膜上皮シート）を作り、これを患者さまの眼に移植する方法が行われるようになってきています。一方、アイバンクから手に入る角膜は数が不足しており、また、他人の角膜を使うと、手術後に拒絶反応が起こることがあります。さらに拒絶反応を防ぐための薬を長い間飲むと、その副作用が起こることもあります。

そこで、これらの問題を解決するために、自分の口の中の細胞（口腔粘膜細胞）を使って角膜のような膜を作り移植する治療方法が開発されました。この「培養自家口腔粘膜上皮シート」を眼の表面に移植して、角膜表面の代わりにすることで、視力を改善することができるということが、わかってきました。このシートは自分の細胞を使って作るので、拒絶反応の起こる心配がありません。

この新しい治療方法はまだ研究段階にあります。今までに臨床研究として 100 例近くこの治療方法が行われてきていますが、この治療方法が本当に有効で安全であるのかについてさらに検討することが必要です。今回の臨床試験は、この治療方法が、将来、広く患者さまの治療として用いられ保険適応の治療となることを目指して、より正確に有効性と安全性を検討することを、目的としています。

3. 研究の方法

3. 1. <この試験の対象となる方>

以下のすべてに該当する患者さまが対象となります。

- 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されている方
(スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)
- 2) 自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない方
- 3) 同意をされるときの年齢が、15歳以上85歳未満の方
- 4) 移植目的が視力回復、角膜の上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である方
- 5) 参加する患者さまご自身、またはあなたの代わりに承諾できる方(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た方

なお、本研究であなたの代わりに臨床試験の参加の承諾をできる方(代諾者)は次の方です。

[a] 任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその方

[b] 配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる方

また、本研究で代諾者により承諾できる場合は次の場合です。

[a] 患者さまが認知症等により承諾することが難しい場合

[b] 未成年者の場合。ただしこの場合、患者さまにわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めます。また、代諾者とともに、患者さま本人からの文書同意も必要です。

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象となりません。

- 1) 角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)の症状がみられる方
- 2) 眼圧のコントロールが難しい緑内障の方
- 3) B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、梅毒感染症又は成人T細胞白血病のいずれかを合併する、又はキャリアと診断された方
- 4) 血糖のコントロールが難しい糖尿病の方
- 5) 本研究で使用する薬剤に対する過敏症を有する方
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある方、または授乳中の方
- 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる方
- 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の各疾患のいずれかと診断されていること
(瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症)
- 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する方(SLE、ベーチェット病等)
- 10) 他の原因によって、視力障害が起きていると強く疑われる方
- 11) 既に本プロトコル治療を実施した方
- 12) 抗がん剤の使用をおよび使用を予定された方

- 13) 心疾患（心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等）、脳血管障害（脳卒中）にこれまでにかかったことがある方
- 14) 治療の目的が角膜再建（視力回復あるいは上皮修復）の場合には、眼瞼機能障害によって、まぶたが閉じにくくなっている方
- 15) 上皮シートを製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された方
- 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が治験の参加に支障があると判断した方

3. 2. <治療の方法（概要）>

患者さまの口の中の皮膚（口腔粘膜）を少量取り、これをヒトの羊膜（お母さんのおなかの中で赤ちゃんを包んでいる膜）の上に置いて、プラスチックの入れ物に入れ、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします（細胞を増やすことを培養といいます）。

羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

3. 3. <治療の方法（詳細）>

- 1) あなたから本試験への同意をいただいた後、検査（採血）を行います。この検査（採血）は感染症検査で、その検査結果で本臨床試験の対象者にあてはまると判断された場合には、口腔内管理（クリーニングなど）を行います。
- 2) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後、トレパン（打ち抜き器）を用いて少量（径5~6mm、深さ3~4mmを2箇所）の口腔粘膜組織を取ります。傷口は炭酸ガスレーザーにより、また必要に応じて縫うことにより止血します。
- 3) 取られた口腔粘膜を細胞培養施設に運び、口腔粘膜細胞をヒトの羊膜の上に置いて、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします。羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。
- 4) 移植の際には、約2週間の入院を予定していますが、症状の程度に応じて入院期間は増減することがあります。移植手術は、原則として全身麻酔を行います。まず濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植（縫合）します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

感染症の予防や炎症をおさえるための点滴・注射・点眼・内服薬の処方も合わせて実施します。炎症をおさえるために、ステロイド剤を用います。重症の場合には、免疫抑制剤（免疫拒絶反応を抑える薬）のシクロスポリンというお薬や抗がん剤（がん

細胞が増えるのを抑える薬)のシクロフォスファミドというお薬を使用する場合があります。

この治療にあわせて、異常な組織が増えるのを抑えるために、移植の際に眼の表面に抗がん剤のマイトマイシンCというお薬を塗る場合もあります。

また、この上皮シートで眼全体を覆うことができない場合は、足りない部分を補うために口腔粘膜の培養には使っていない、別の羊膜を移植することがあります。羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、きれいな状態のものを使用します。

3. 4. <治療のスケジュールと主な検査項目>

各時点の診察・検査項目およびスケジュールは、以下表の「○」で示しました。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	口腔粘膜採取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査※	○											

感染症検査※ : B型・C型肝炎ウイルス (HBV, HCV)、エイズウイルス (HIV)、成人T細胞白血病 (HTLV)、梅毒に感染していないことを確認する検査

あなたの参加期間は、同意をいただいてからおよそ半年間となります。移植手術の前に、検査と採血を行います。移植手術のおよそ17日前に口腔粘膜を採取します。

退院後は、検査のために上記表に基づいて、京都府立医科大学附属病院または先端医療センター病院に、6ヶ月間通院していただきます。

4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数

この臨床試験の実施予定期間は、平成26年9月30日までです。この臨床試験は、先端医療振興財団と京都府立医科大学との共同研究として行われます。

上記期間中に、先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院であわせて30名の患者さまに参加していただく予定です。

5. 予想される利益と危険性

【予想される効果】

口腔粘膜上皮シートを移植することで、眼表面に生じた上皮欠損や癒着を修復することができます。また眼表面が安定化することで、角膜のにごりを最小限におさえることができ、炎症が起こりにくくなり、また傷もつきにくくなると考えられます。その結果、視力の改善も期待できます。

また、他人の角膜を移植した場合は、拒絶反応が起こる確率が高く手術後の治療経過があまり良くないことがあります。しかし患者さまの細胞を用いたこの治療法は、拒絶反応が起こることはありません。

【予想される危険性】

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。あなたの担当医師は、好ましくない事象が起こった場合は一般的な治療を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性がある好ましくない症状や徴候は以下の通りです。なお、これらの症状や徴候は一部であり、異なる症状が発現することもありますので、詳細については医師がご説明いたします。

- 1) 口の中の粘膜を採取する際には、痛み・出血があり、口内炎などの感染症をひき起こす可能性があります。しかし採取する量は少く、また口の中は傷の治りが早いため、通常1週間程度で傷は治ります。また症状に応じて鎮痛剤および感染を防ぐ抗生物質を処方します。
- 2) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、ボランティアから入手したヒト羊膜を用います。そのため、感染の可能性があります。ただし、ヒト羊膜はいろいろな移植手術に使われていて、角膜の他に、血管や皮膚や鼓膜の代わりとしても用いられています。本治療では、感染症検査（B型肝炎、C型肝炎、梅毒、HIVなど）を行ってウイルスなどが見つからないことを確認している羊膜のみを使います。
- 3) 使用する薬剤によるアレルギーや、免疫抑制剤・全身麻酔による副作用などが起こる可能性があります。
- 4) 従来の角膜移植と同様に、移植手術に伴い、発熱・出血・移植部の腫脹疼痛を生

じますが、ほとんどは一過性です。抗生剤・鎮痛剤・解熱剤などを、必要に応じて適宜処方ご対応します。

5) 移植時に、もとの組織や細胞に傷がついたり、眼の機能が低下する場合があります。

6) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、動物由来の細胞や栄養分を用います。そのため、動物由来の感染症の可能性は皆無ではありません。これについては少し詳しく説明します。

【動物由来感染症の危険性】

口腔粘膜細胞を培養する時、マウス（ハツカネズミ）由来の細胞およびウシの胎児から調製した血清を、培養液の中に一緒に入れます。

1) マウス由来の細胞（3T3細胞）には、口腔粘膜細胞が育つために必要な物質を出して、増殖を助ける作用があります。このマウス由来の細胞が口腔粘膜細胞に混ざったり、口腔粘膜上皮シートに触れたりすることはありません。また、ウイルスや細菌等が見つからないことを確認し、わが国で決められている安全性の基準に合格している細胞を使用します。マウス由来の細胞を使った培養は、上皮シートの移植などで、欧米およびわが国において患者さまの治療に使われている多くの実績があります。

2) ウシ胎児血清は、細胞の培養のために使います。この血清は、狂牛病が発生したという報告がない国（オーストラリアまたはニュージーランド）の牛からつくられたもので、どこの牛かわかっているものを使用します。また放射線により滅菌（菌を殺すこと）された後に様々な検査を行っており、わが国で決められている安全性の基準に合格しているものを使用します。さらに、移植をする前には十分な洗浄を行います。このようなウシ血清を用いて、世界中で数え切れないほど多くの移植が行われている実績があります。

しかし、このような方法で作った口腔粘膜上皮シートを移植した場合、あなたが何らかの病原体などに感染する可能性が全く無いとは言えません。もしあなたが感染した場合には、あなたに接する家族やまわりの人などにも、あるいは将来妊娠した場合には、お子さんにも、血液や体液を介して感染する可能性があります。また、あなたが、血液・骨髄・臍帯血・その他の臓器・卵子・精子などの提供を行う場合は、感染の可能性について、医師と提供を受ける相手と十分に相談した上で、提供の判断をしてください。

もし、あなたやあなたと接触した人に原因不明の症状が見られた場合は、いつでもどんなことでも遠慮なく担当医師に申し出て下さい。必要に応じて、あなたの血液や体の組織の一部を採って、検査をすることになります。移植による感染が疑われる場合には、可能な限りの検査・治療をさせていただきます。その際は、原因究明のため

にご協力をお願いすることもありますのであらかじめご了承ください。

ただし、本治療は、2002年から京都府立医科大学附属病院において臨床研究を実施しており、既に100例近い実績があります。今までにウイルス感染などの深刻な問題が起きたことはありません。

6. 他の治療法について

通常の角膜移植ではうまく治りません。

角膜の上皮だけを移植する方法がありますが、提供される角膜が少なく、拒絶反応が起こることが多いため、あまり行われません。また、他人の角膜の細胞から作った「培養角膜上皮シート」移植を行うこともできますが、これも拒絶反応が起こる可能性があります。

7. 健康被害が起きた場合

この臨床試験は、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、この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、先端医療センター病院あるいは京都府立医科大学附属病院で、適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する金銭的な補償は致しません。

また、1)本臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、2)あなたの故意もしくは過失により生じた場合、3)臨床試験の効果が不十分で治療方法を変える必要がある場合については、上記の健康被害には含みません。

8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合

この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、開始されてからでも、あなたのご要望があれば、自由に参加をやめることができます。やめた場合でも、あなたにはこの臨床試験の治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益をこうむることはありません。

9. この研究に関する新しい情報が得られた場合について

臨床試験の参加期間中に、この治療法に関して、あなた（またはその代諾者）の試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等が新たに得られた時には、すみやかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかもう一度お考え頂き、参加をやめることもできます。

10. 臨床試験の中止について

あなたがこの臨床試験への参加に同意し、臨床試験が開始された後に、担当医師の判断により、参加をやめていただくことがあります。たとえば次のような場合です。

- 1) この臨床試験に参加できる条件に合わないことがわかったとき
- 2) 病気の状態が悪くなり参加を継続できないと医師が判断したとき
- 3) 口腔粘膜細胞の培養がうまくいかなかったとき
- 4) この治療についての新しい情報により、臨床試験を続けることが難しくなったとき

11. 個人情報について

11. 1. <個人情報の保護>

医師・看護師を含むすべての病院スタッフには、業務上知ったことについて秘密を守る義務があります。臨床試験への参加に同意されますと、病院スタッフなど、関係者が患者さまの診療記録および臨床試験で得られた情報を見ることがありますが、あなたやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

臨床試験で得られた情報は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。もし将来、この臨床試験で得られたデータおよび問診・検査結果等を他の研究に用いる場合には、データから患者さまが特定できない方法で用います。

11.2. <採取した細胞（試料）の取り扱い>

また、口腔粘膜試料は、連結可能匿名化の処理（必要な場合には、個人を識別できるようにして匿名化する方法）が施された上で、番号で管理され細胞培養施設に受け渡されます。この口腔粘膜上皮シートの保管用サンプルと製造記録は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。この口腔粘膜上皮シートを廃棄する場合は、感染性廃棄物として処理します。

これらは、感染症が起きた場合などには、研究や感染症の原因究明のために使用される可能性があります。また、これらの臨床研究に関する記録は、要請があった時は、厚生労働省や関連の研究所、保健所などに開示する必要がありますが、その場合も患者さまのプライバシーは最大限守られます。

12. 結果の公表について

この臨床試験の結果は、培養口腔粘膜上皮シート移植術の効果や安全性を決めるために使われ、また、学会や医学雑誌などで発表されることがありますが、その際に患者さまの名前や身元が明らかになるようなことはありません。

13. 費用について

この臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」からの助成を受けています。この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用（細胞採取、手術費用等）は、各実施機関の研究費より負担いたします。

ただし、高度医療評価制度*という制度に申請し、承認された場合には、移植手術にかかる費用の一部をご負担いただくことになります。なお、移植治療に関連しない費用に関しては、自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費に対する支払いは行われません。

高度医療評価制度*

先進的な医療技術については、一般的な治療ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていません。これらの医療技術を安全かつ、負担を少なく受けたいという患者さまのニーズに対応するため、一定の要件の下に行われるものについて、国が『高度医療』として認める制度があります。この制度に承認されると保険診療と併用が可能となります。

14. あなたに守っていただきたいこと

この臨床試験に参加することに同意された場合は、期間中、次のことを守ってください。

- 1) 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。来院できない場合は、すみやかに担当医師にお知らせください
- 2) 他の医師にかかる場合や、薬局等で買った薬を使う場合は、事前に担当医師にご相談ください
- 3) 目薬、飲み薬などは医師の指示通りに使ってください。
- 4) 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。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

15. 特許権について

この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知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または研究責任者に帰属します。

16. お問い合わせ

この臨床試験について、もっと詳しく知りたい時や、心配なこと、わからないことがあれば、遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

研究責任者・担当医師

氏 名：木下 茂（京都府立医科大学附属病院）

電話番号：075-251-5577

氏 名：外園 千恵（先端医療センター病院）

電話番号：078-304-5200

医療機関・相談窓口

名 称：先端医療センター病院

所 在 地：神戸市中央区港島南町1丁目5番地4

電話番号：078-304-5200（代表）

名 称：京都府立医科大学附属病院

所 在 地：京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

電話番号：075-251-5578（眼科直通）

夜間休日緊急連絡先

名 称：先端医療センター病院

電話番号：078-304-5200

名 称：京都府立医科大学附属病院

電話番号：070-6507-4689（当直医）

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

同意書

先端医療センター病院長 殿

京都府立医科大学附属病院長 殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、口腔内の細胞を採取することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら□にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： _____
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： _____ 続柄： _____

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： _____

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： _____

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿
京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、培養自家口腔粘膜上皮シートを移植することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら□にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： _____
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： _____ 続柄： _____

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： _____

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： _____

同意撤回書

先端医療センター病院 病院長 殿

京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

同意撤回書

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」に関する臨床試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 年 月 日

氏名： _____ :

(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意撤回日： 年 月 日

氏名： _____ 続柄： _____ :

(親族などの署名)

臨床研究責任医師または分担医師 確認日： 年 月 日

確認者： _____ :

(署名)

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿
京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

羊膜移植術についてのご説明

培養口腔粘膜上皮シート移植を行う時、上皮シートだけでは小さすぎて眼全体を覆うことができない場合があります。足りない部分を補うためには、口腔粘膜の培養を行っていない羊膜を移植します。

羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、無菌の状態のものを使用します。

同意書

私は「難治性角結膜疾患に対する羊膜移植」について十分な説明を受けました。

羊膜移植手術に同意します。

同意日： 年 月 日 氏名： _____
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： _____ 続柄： _____

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： _____

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： _____

平成 24 年 1 月 25 日

先端医療振興財団先端医療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

先端医療振興財団先端医療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. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

申請者：先端医療振興財団先端医療センター長 鍋島 陽一

申請日：平成 23 年 8 月 26 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
申請年月日	平成23年8月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：先端医療センター 外園 千恵
対象疾患	難治性角結膜疾患
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	平成26年9月30日まで、30症例
治療研究の概要	患者の口腔粘膜を採取して、CPCにてディスパーゼ・トリプシン処理の後に羊膜基質上で上皮細胞を培養する。フィーダー細胞NIH3T3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。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。京都府立医科大学との共同研究。
その他（外国での状況等）	本治療法は京都府立医科大学において2002年から72症例以上の実績があり、有効性、安全性についてある程度確立している。大阪大学と東北大学は温度応答性培養皿を用いた培養にて2011年に自家口腔粘膜上皮シート移植の幹細胞指針の承認を受けている。株式会社セルシートは同様の温度応答性培養皿を用いて作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、2011年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。
新規性について	培養自家口腔粘膜上皮シートの作成方法に新規性がある。更に高度医療を目指す。

先端医療振興財団先端医療センター申請課題「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について

1. 申請日：平成 23 年 8 月 26 日
2. 研究機関の長 先端医療センター長 鍋島 陽一
3. 研究責任者 先端医療センター 外園 千恵

4. 研究の概要（当初）

京都府立医科大学との共同研究。難治性角結膜疾患患者の口腔粘膜を採取して、羊膜基質上で培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。細胞シートを、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。

5. 審査委員会の経過

H23.10.12 第 17 回審査委員会

搬送を除くプロトコールについては、京都府立医科大学と共通であり、同様に審査が行われた。施設要件については別途審査を受けた。

H23.12.19 第 18 回審査委員会

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。

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23年10月12日（水）10:00～12:30
（第17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23年8月31日付けで先端医療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：難治性角結膜疾患）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）

2. 品質・安全性について

- 羊膜の安全性について：加熱やγ線照射処理などのウイルス不活性化工程を実施する必要性はないでしょうか？また、計画されているウイルス試験のみならず、羊膜洗浄液等を用いてインビトロウイルス試験の実施する必要性はないでしょうか？マイコプラズマ否定試験の実施の必要性についてはいかがですか。
- 角膜上皮細胞の培養に用いられる試薬等（デスパーゼやトリプシン等）について、より臨床研究に最適化されている製品がある場合にはそちらを用いるべきではないでしょうか？あるいはウイルスの混入があるとしても行程の中で十分なクリアランスがあると考えられるのでしょうか。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年12月19日（月）13:00～15:00
（第18回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

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、先端医療センターの資料が適切に提出されたことを受け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

(別紙3「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」)

「本品製造に使用する羊膜に関しては、その採取と品質管理に関して、関連指針および基準に準拠している。また、羊膜を加熱処理あるいは γ 線処理すると、タンパク質の変性・切断等が起きることで品質に大きな影響があることから、羊膜基質の性能の観点からは望ましくない。なお、各種ウイルス等検査、マイコプラズマ否定試験に関しては、組織バンクにおいて実施される。」との返答を得た。

(別紙3「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」等)

「トリプシンについて：TrypLE™Select (12563-011) は、動物またはヒトに由来する成分が含まれておらず、様々な細胞に対して血清の有無に関係なく安定した効果を得られること、他のトリプシンを直接置き換えて使用できることとなっている。そこで、ご指摘の通り、将来的な薬事開発を見据えてTrypLE™Selectに変更する」「ディスパーゼについて：動物由来原料としての安全性基準に適合しているものと判断する。」との返答を得た。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

先端医療センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：難治性角結膜疾患）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23年8月26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-7316 FAX: 078-304-7317
	名称	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽 

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
難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔 粘膜上皮シート移植に関する臨床試験	先端医療センター病院 診療部 眼科 角膜再生担当部長 外園 千恵 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
研究機関	
名称	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター
所在地	〒 650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番
電話番号	078-304-7316 (先端医療センター病院 臨床開発推進部)
FAX番号	078-304-7317
研究機関の長	
役職	先端医療センター長
氏名	鍋島 陽一 印
研究責任者	
所属	先端医療センター病院 診療部 眼科
役職	角膜再生担当部長
氏名	外園 千恵 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-7316 / Fax 078-304-7317
E-mail	csotozon@koto.kpu-m.ac.jp
最終学歴	1986年 京都府立医科大学 卒業
専攻科目	眼科学
その他の研究者	別紙1研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等」に記載のとおり
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	京都府立医科大学
所在地	〒 602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
電話番号	075-251-5578
FAX番号	075-251-5663
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	学長
氏名	吉川 敏一
臨床研究の目的・意義	従来型の角膜移植の適応外であり、他のいかなる方法でも治療困難である最重症の難治性角結膜疾患のうち、重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性を確認するとともに、眼表面の異常(角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着)を改善し、眼表面再建における有効性を検討することを目的とする。 本試験では重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食である患者を対象とする。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>また、患者の症状に応じて、治療目的を視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除群に分ける。今回用いる治療において、これまでに報告された培養上皮シート移植による治療効果よりも優れ、安全性において容認可能であれば、次期に本治療による保険適応を申請するための治験に移行する予定である。</p> <p>本臨床研究は、先端医療振興財団と京都府立医科大学の2機関での共同実施とする。先端医療センターCPCにおいて、治験GMPにほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、その後の治験に円滑に移行できるようにする。またオープン利用型TRセンターとしての先端医療センター病院においても移植手術を実施する本臨床研究のスキームは、複数の医療機関による連携と、単一の製造施設からの細胞製剤の出荷という、今後の再生医療の実用化と普及を促進するモデルケースとも考えられ、本研究を実施する意義は高いと考えられる。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	難治性角結膜疾患 (原疾患が、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食の患者)
選定理由	難治性角結膜疾患は、従来の角膜移植の適応外であり、他のいかなる治療法でも治療困難であるが、自己細胞を培養して上皮シートを作製し移植することで、十分な治療効果があると期待できるため。
被験者等の選定基準	
別紙8「試験実施計画書 6. 適格規準」に記載のとおり	
<p>以下に本臨床試験の被験者適格基準の抜粋を示す。</p> <p><選択規準></p> <p>下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食) 2) 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患 3) 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者 4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者(各目的のスコア・値は別紙8「試験実施計画書」の「12.7.2眼科所見A、B、C」を参照) 5) 本人ないし代諾者(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た患者(本研究における代諾者の資格については、別紙8「試験実施計画書」の「6. 適格規準」を参照) <p><除外規準></p> <p>下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者 2) 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者 3) HBV, HCV, HIV, HTLVまたは梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者 4) 血糖コントロール不良な糖尿病患者 5) シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる患者 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること (瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症) 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する患者(SLE、ベーチェット病等) 10) 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者 11) 既に本プロトコル治療を実施した患者 12) 抗がん剤の使用および使用を予定された者 13) 心疾患(心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等)、脳血管障害(脳卒中)の既往を有する(及び/又は合併する)患者 14) 目的が角膜再建(視力回復目的あるいは上皮修復目的)の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者 15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者 	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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="radio"/> 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	<p>1)羊膜の調製 原料として使用するヒト由来羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクより入手し、受け入れ検査にて適合したものを使用する。原料羊膜が未処理の場合は、羊膜に付着した血液や絨毛膜を除去し約3.5cm×3.5cmの大きさに裁断する。その後、羊膜上皮細胞を除去し保存する。また、一部の羊膜を採取して細菌・真菌についての試験を実施し、陰性であることを確認する。また、実体顕微鏡により外観試験を行い、上皮側に血管跡や微孔が無いこと、絨毛膜側に繊維状組織や血管跡、微孔が無いことを確認する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>2)フィーダー細胞の調製 フィーダー細胞としては、NIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。調製工程としては、マスターセルバンク(MCB)を回復培養した後、拡大培養してワーキングセルバンク(WCB)を調製する。さらに、このWCBを拡大培養し、MMC処理で細胞増殖を止めることによりフィーダー細胞を調製する。MCBとWCBの樹立時には、それぞれ指針に規定された無菌試験、安全性試験等を実施する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>3)自己口腔粘膜の採取 被験者から、口腔粘膜を採取する。局所麻酔の後、消毒した頬部口腔粘膜から径5～6mmの組織を2箇所採取する。採取部位は炭酸レーザーあるいは縫合による止血を行う。縫合した場合には、抜糸処置を行う。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p> <p>4)培養自家口腔粘膜上皮シートの作製 口腔粘膜より血液および結合組織を除去し、上皮細胞層を得る。分離した上皮細胞層を洗浄した後、酵素処理(トリプシン)を行う。浸漬後、セッシンを用いて口腔粘膜上皮基底細胞を剥離・単離した後、遠心機にかけ、細胞懸濁液を調製する。細胞生存率は60%以上の必要がある。 細胞培養基材は、フィーダー細胞を培養したプレートに羊膜基質を貼付したカルチャーインサートを装着することにより作製する。細胞培養基材は使用時まで炭酸ガス培養器で保存する。培地は、カルチャーインサートおよびウェル内ともに1、2日毎に交換する。培養終了後、直径19mmの大きさにシートを打ち抜き、洗浄を行う。出荷まで、一次包装容器に充填・密栓し冷蔵保存する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>5)培養自家口腔粘膜上皮シートの移植 移植手術は、原則として全身麻酔を行う。まずグレーフエ刃を用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを10-0ナイロン糸にて12-16箇所の端々縫合(移植)する。その後、移植したシートが定着するまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上装着する。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p>
調製(加工)工程	<input checked="" type="radio"/> 有 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 無 動物種(ヒト・ウシ・マウス)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
安全性についての評価	先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートの安全性について、1) 原材料、2) 製造・品質管理工程、3) 最終製品の安全性試験、4) 臨床実績、のそれぞれに関して、以下に簡単にまとめる。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

1) 原材料

本品の主要な原料のひとつである口腔粘膜組織は被験者本人から採取する。またヒト羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクが採取・調製・検査し、適合したものを入手・使用する。検査内容は、感染症検査と無菌検査等である。また羊膜から調製した羊膜基質に関して、外部検査会社に委託することで遺伝毒性試験と細胞毒性試験を実施した。その結果、いずれも毒性は認められなかった。

製造関連物質として、フィーダー細胞のNIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。すなわち、ウイルス・微生物汚染に関する検査に適合した細胞を使用する。またフィーダー細胞の混入がないことは製造工程中に確認する。また培地には、ウシ胎児血清(FBS)を添加する。FBSは、BSEの非産生国のウシ由来の製品であり、動物由来原料基準に適合したものを使用する。最終製品の出荷時には、BSAの濃度を測定することでFBSの残留濃度を評価する。

他の原材料に含まれる動物由来因子等については、その安全性を製造・販売元に確認しており、特に安全性に関して大きな問題のある因子は使用していない。

(詳細は、別紙3「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」及び別紙11「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」参照)

2) 製造・品質管理工程

口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理は、先端医療センターCPCにおいて治験GMPに準じて実施される。また各原材料の受入れ検査を実施し、工程内品質管理試験と出荷試験における安全性検査として、無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドキシン試験を実施し、適合したものだけが出荷される。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)

3) 最終製品の安全性試験

本品の製造工程中に、口腔粘膜上皮細胞に何らかの有害な変異が生じ、細胞の癌化が起きる可能性を検討するために、最終製品から単離した口腔粘膜上皮細胞の造腫瘍性を検討する試験として、軟寒天コロニー形成試験を実施し、また併せて核型分析試験を実施した。上皮シートを構成する口腔粘膜上皮細胞についての核型分析では、5例中2例で核型異常が認められたが、同じ細胞についての軟寒天コロニー形成試験ではすべて陰性であり、細胞が癌化している可能性は無視できるほど小さいと考えられた。

また本品は眼表面の患部に適用されるものであるが、免疫系への影響あるいは分泌される生理活性物質が全身の正常細胞または組織に与える影響等も考えられる。そこで、口腔粘膜上皮シートのウサギ同等品の眼表面移植後および背部皮下への埋植後の全身毒性試験を実施した。病理組織学的検査および血液生化学的検査を実施した結果、背部皮下への投与部における拒絶反応と考えられる細胞浸潤以外には、ウサギ同等品の移植に起因すると考えられる毒性学的に意味のある検査結果は認められなかった。

(詳細は、別紙3「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」を参照)

4) 臨床実績

本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。レトロスペクティブ調査の解析結果によると、多くの重篤な有害事象の発現が記録されているが、これは、遠方の患者のために検査目的の再入院が必要になった場合がほとんどであり、その他は原疾患の悪性腫瘍の再発等である。研究担当医師が、本移植治療に起因すると考える重篤な有害事象は発生していない。本臨床研究においては、検査入院を予定する場合は重篤な有害事象としないこととし、また悪性腫瘍の治療中の患者については被験者としないこととした。その他、有害事象が発現する可能性のある疾患を有する患者についても被験者としない。

(詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)

以上より、先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートは、本臨床試験における移植手術に使用するうえで、十分な安全性が確保されているものと判断する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。木下らは、世界に先駆けて自家の培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、術後に拒絶反応が生じないため、安定した術後の眼表面が得られることを報告している。さらに培養口腔粘膜上皮シート移植術は、培養角膜上皮移植では予後不良な角化や高度癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症にも効果を示すことが明らかとなっている。(詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)</p> <p>本臨床研究を実施する研究者は、上述の木下・外園をはじめとして角膜再生治療および研究の豊富な経験がある。また、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院は、本臨床研究を実施するための医療機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、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」を参照)</p> <p>今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を先端医療センターCPCで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うスキームを採用しているが、先端医療センターCPCは調製機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、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」を参照)</p> <p>具体的には、先端医療センターCPCにおいて、本品の製造・品質管理工程を治験GMPに準じたレベルで実施するための体制を整備した。また、10名以上の健常者ボランティアから採取した口腔粘膜組織を使用して、本品の製造及び品質管理工程検討のための臨床研究を既に実施した。試料の梱包、及び先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院間の搬送に関する連絡方法等の手順についても整備を行った。口腔粘膜組織については、冷蔵状態でおよそ60時間まで安定であることを確認済みである。最終製品の細胞生存率・細胞増殖能・シートの形態に関しては、冷蔵状態でおよそ72時間まで安定であることを確認済みである。先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間の搬送時間は数時間程度であり、現在予定している輸送方法で、冷蔵状態(1-10℃)を24時間以上維持できることは確認済みである。以上のことから、輸送における安全性は確保されているものと判断する。(詳細は、別紙3「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」を参照)</p> <p>以上より、先端医療センターCPCにおいて培養自家口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理を実施し、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院の両医療機関において移植手術を実施する本臨床研究の計画は実施可能であると判断する。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙8「試験実施計画書」に記載のとおり</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>研究担当医師は、患者本人に説明・同意文書を用いて口頭で本臨床試験の詳細について十分な説明を行い、同意を得る。同意文書には、説明を行った医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。参加に同意できない場合には無理に本臨床試験に参加する必要のないこと、また参加を拒否しても何ら不利益を被ることはないことを理解していただく。また同意の意思はいつでも撤回できることも明確に伝える。ただし患者本人が理解、判断困難の場合は家族に、また15歳以上20歳未満の場合は代諾者にも同様の説明を行い、同意を得ることとする。また、同意を得る前に患者または代諾者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、研究者又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が理解し満足するように回答する。</p> <p>被験者の同意に関係する新たな情報が得られた場合、また説明・同意文書等の変更がある場合には、速やかに当該情報に基づき関係書類を改定し、各医療機関の倫理委員会等の承認を得て変更するとともに、研究への継続参加について改めて患者の同意を文書により得る。被験者が同意の撤回を申し出た場合は、同意撤回書に医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。</p> <p>また、採取・移植の際はその都度説明を行い、同意を得る。</p>
<p>説明事項</p>	<p>別紙7「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」に記載のとおり</p>
<p>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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>・15歳以上20歳未満の患者：スチーブンス・ジョンソン症候群の発症年齢にあたり、早期治療することが有益であると考えられるため。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者識別コードを使用する。 被験者識別コードは、個人情報を含まず一意となる任意のコードを付ける。例えば、被験者の生年月日、イニシャル、カルテ番号、電話番号などは使用しない。
	(詳細は別紙8「試験実施計画書」の28. 3付録「匿名化番号対照表」を参照)
その他	本臨床試験にかかわるものは、被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。
その他必要な事項	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用(細胞採取、手術費用等)は、各実施機関の研究費より負担する。 ただし、高度医療評価制度に採択・承認された場合には、プロトコル治療に関わる費用は、承認された内容に従って保険療養と評価療養の併用により実施されるものとする。</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>角膜再生を目的とした上皮シート移植治療法にはいくつか報告されているが、それぞれ特徴があり、一長一短がある。また、口腔粘膜を用いた上皮シート移植治療法についても同様であり、確立した治療法はまだない。(詳細は別紙4「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」を参照)</p> <p>本治療法は、羊膜基質を上皮シートの製造に用いることに特徴がある。羊膜は、移植後に拒絶反応が起こりにくいという特徴を持ち、上皮細胞増殖の足場として適していることが知られている。また、眼表面を安定化する効果が認められることから、眼表面疾患に対する治療効果が注目されている。</p> <p>本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を治験GMPにほぼ準拠したレベルで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うことにより、将来的な普及を目指した研究スキームを計画した。</p> <p>以上より、羊膜の使用、治験GMPレベルでの製造・品質管理工程の実施、搬送のスキームという特徴において本研究の新規性が認められる。</p> <p>③総括責任者(複数機関における臨床試験実施のため)</p> <p>木下 茂 京都府立医科大学 眼科学教室 教授 (京都府立医科大学 研究責任者)</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。

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)

- 別紙1 : 研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等
 - 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3 : 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 : 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5 : 培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績
 - 別紙6 : 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7 : 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8 : 試験実施計画書(重大な事態対応マニュアルを含む)
 - 別紙9 : 研究の流れを示した図やイラストなど
 - 別紙10 : 製品標準書・基準書・指図書・手順書
 - 別紙11 : 製造に係る原材料等の品質保証関係書類
 - 別紙12 : CPC設備バリデーション文書一覧
 - 別紙13 : 倫理委員会関係書類(規定・名簿)
 - 別紙14 : 倫理委員会関係書類(決定通知書・議事録・専門医略歴)
 - 別紙15 : 様式13 共同研究機関の指針への適合について
 - 別紙16 : 臨床試験保険 三井住友海上火災保険(株)見積書
- (多機関臨床試験として、京都府立医科大学分もまとめて先端医療振興財団が契約)

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. 本臨床試験の目的

本臨床試験では、被験者自身の口腔粘膜組織を培養して作製した口腔粘膜上皮シートを、眼中央にある角膜表面の上皮が傷ついた眼に移植します。その移植治療により、視力の改善、上皮欠損の修復、眼表面の癒着の解除ができるかどうか、また望ましくない症状が起きないかどうかについて調べます。

2. 角膜疾患（対象疾患）について

眼の表面にある角膜には、角膜上皮という細胞層が存在し、良好な視力を得るためには、角膜表面が透明な角膜上皮で覆われていることが必要です。しかし、外傷や疾患によって角膜上皮周辺部にある幹細胞が損傷を受けると、角膜表面が濁ったり覆われたりして視力が著しく障害されることがあり、このような疾患を“角膜上皮幹細胞疲弊症”と呼びます。

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とし、30例を目標症例数とします。スチーブンス・ジョンソン症候群は、全身の皮膚と粘膜に発疹などを生じる病気で、ほとんどが薬剤の服用により発症します。眼類天疱瘡は、自己免疫疾患のひとつで、60歳以上の高齢者に発症します。熱・化学腐食は、熱あるいは酸・アルカリなどの薬品に曝されることで眼表面が傷害を受けて生ずる疾患です。いずれも症状が進行すると失明に至る疾患です。

3. これまでの治療法

一般的な角膜移植は角膜の中心部を移植する方法で、角膜とその周辺の結膜の境界にある角膜上皮幹細胞を移植しないため、角膜上皮幹細胞疲弊症には効果がありません。角膜上皮幹細胞疲弊症を治療するには角膜上皮移植を行う必要がありますが、ドナー眼が不足しているとともに、一般的な角膜移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題があります。

また、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食等の難治性角結膜疾患は、角膜上皮移植後の治療経過があまり良くなく、視力改善のための有効な治療法がありませんでした。また研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

4. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

口腔粘膜にある上皮細胞は、培養してシート状にすることで角膜上皮細胞に近い透明性と機能をもつ細胞になると考えられています。京都府立医科大学では既に口腔粘膜上皮シート移植による72症例以上の治療実績があり、安全性および有効性についてある程度の実績が確認されています。

(1) 本治療の概要

本治療方法は、①口の中の細胞（口腔粘膜組織）の採取、②培養による口腔粘膜上皮シートの作製、③作製したシートの眼への移植、の大きく3つに分けることができます。この臨床試験では、これら①及び③、それらにかかわる検査、診療等を先端医療センター病院および京都府立医科大学附属病院で実施し、②については先端医療センターの細胞培養施設（CPC：Cell Processing Center）で実施します。

(2) 被験者の適格基準

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とします。被験者の主な適格基準としては、自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない患者であること、角膜感染症の症状がみられないことなどがあげられます。また上皮シートを細胞培養施設（CPC）で製造することから、感染症検査が陽性であった患者は対象となりません。

(3) 治療の方法

- 1) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後に少量（径 5～6 mm、深さ 3～4 mm を 2 箇所）の口腔粘膜組織を 2 か所採取します。
- 2) 採取した口腔粘膜組織を先端医療センターCPC に搬送し、口腔粘膜細胞を分離して取り出した後、ヒト羊膜から調製した基質上で、フィーダー細胞（3T3NIH 細胞：マウス由来）やウシ胎児血清などを含む培地を与えて細胞を培養します。およそ 2 週間後に「口腔粘膜上皮シート」ができ、製造した口腔粘膜上皮シートの品質を確認するための様々な検査・試験を実施した後に出荷します。
- 3) 眼への移植手術は、原則として全身麻酔下で行います。まず角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりに口腔粘膜上皮シートを移植・縫合します。その後、移植したシートがきちんと着くまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上に着着します。この治療用コンタクトレンズは 2～4 週間毎に交換し、最低 3 カ月間は装着が必要です。

5. 臨床試験のスケジュール

移植から約 17 日前に口腔粘膜採取を実施し、移植後は、2, 7, 14 日, 4, 8, 12, 16, 24 週に診察を実施します。また、長期の有効性・安全性を確認するため、その後も経過観察をさせていただきます。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	採口腔粘膜取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査	○											

6. 投与する薬剤について

口腔粘膜上皮シート移植は自分の細胞を使った移植（自家移植）であることから、拒絶反応を制御する目的での免疫抑制剤の使用は必要ありませんが、重症の難治性角結膜疾患、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡においては移植手術により著しい炎症がひきおこされ、高度の炎症は上皮障害、眼表面の癒着（癒着、結膜侵入など）を誘導することがあります。そのため、手術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することが極めて重要です。

ステロイド剤単独では眼表面炎症を制御することが困難なことが多いため、免疫抑制剤（シクロスポリン）の全身投与を併用します。特に眼類天疱瘡は慢性、進行性、かつ難治性の自己免疫疾患ですが、抗がん剤（シクロフォスファミド）によって症状の進行を抑制することができます。また、ほぼ全例が涙液の減少と蒸発によるドライアイを合併しているので、人工涙液の頻回点眼を行います。

7. 有効性及び安全性評価

(1) 有効性評価（主要評価項目）

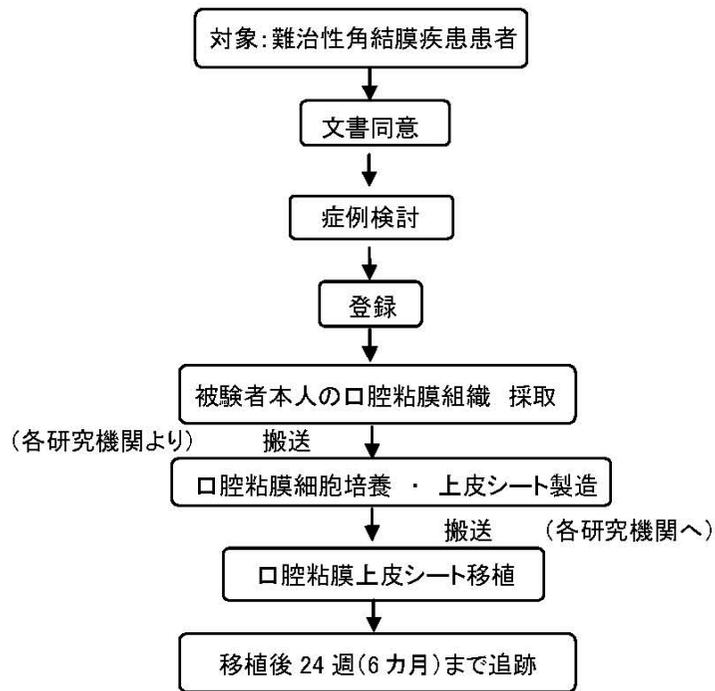
- ① 移植前から移植後 24 週の遠見（5 m）視力の変化
- ② 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコアの和）の変化
- ③ 移植前から移植後 24 週の結膜囊癒着スコア（上下スコアの和）の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかを目的としており、それぞれの目的に対応して視力、上皮異常総合スコア、結膜囊癒着スコアの変化を主な評価項目とします。

(2) 安全性評価

臨床試験期間内に発現した望ましくない症状の発現頻度と重症度を評価します。

研究の流れを示した図やイラストなど
 <シエーマ>



対象疾患

角膜上皮幹細胞疲弊症
 (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)

症例数 30 例

視力回復目標群 18 例(各疾患群 6 例)
 上皮修復目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)
 癒着解除目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)

治療及び観察期間

移植終了後 24 週(6ヶ月)

主要エンドポイント

①有効性

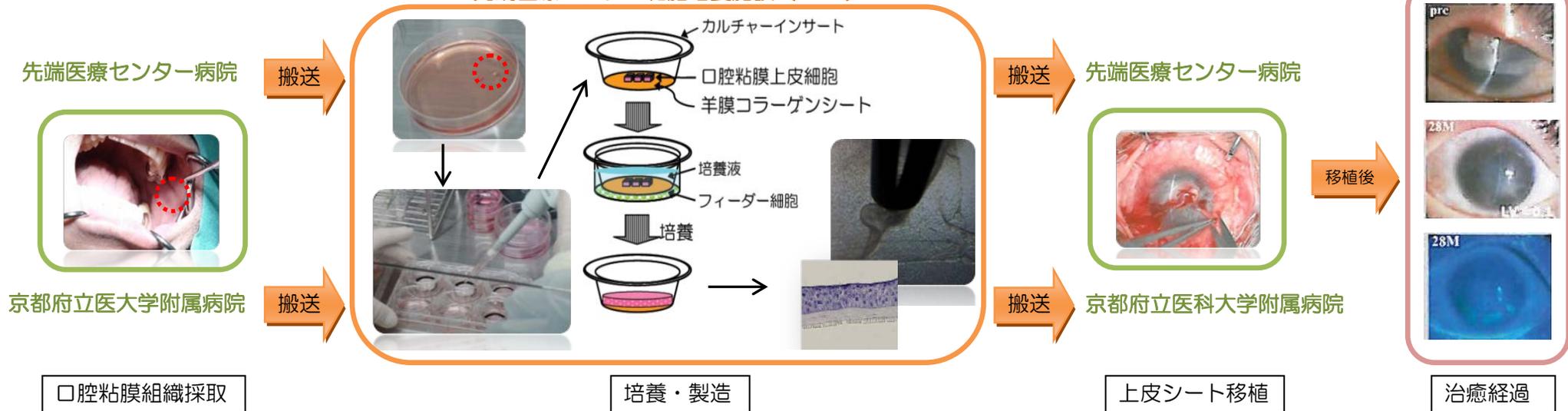
- 1) 移植前から移植後 24 週の遠見(5m)視力の変化
- 2) 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア(眼科所見 A におけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和)の変化
- 3) 移植前から移植後 24 週的眼科所見 A における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

②安全性

移植後から移植後 24 週までのあらゆる有害事象の発現頻度と重症度

117

先端医療センター細胞培養施設 (CPC)



○●○患者さまとご家族の方へ○●○

難治性角結膜疾患に対する

培養自家口腔粘膜上皮シート移植

臨床試験についてのご説明

はじめに

この説明書は、当院で実施している「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について説明したものです。医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、内容を十分理解した上で、この試験に参加するかどうかを、あなたの自由意思でご判断ください。この試験に参加してもよいと考えた場合には「同意書」に署名または記名捺印をお願いいたします。

なお、この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。また、いったんこの臨床試験への参加に同意した後でも、あなたのご要望があれば、自由に参加をとりやめることができます。

京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 3 月 15 日承認
先端医療振興財団再生医療審査委員会 平成 23 年 6 月 9 日承認
(京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 7 月修正報告済み)

1. 臨床試験とは

まず、「臨床試験」という言葉について説明します。

医学は常に進歩して、新しい治療法やお薬が開発されますが、それがどれくらいの病状の患者さまにどの程度役立つか、また、安全性に問題はないかなどを患者さまにご協力いただきながら確かめることを「臨床試験」と言います。臨床試験にはいくつかのステップがあります。まず、新しい治療法にすぐれた効果があることや安全面で問題がないことを確認するステップがあります。それが確認されると新しい治療法として、効果や安全性が確認されている従来の治療法と比べる臨床試験が行われます。そして、新しい治療法が従来の治療法より優れていることが確かめられれば、今度はそれが新しい標準的な治療となります。

医学は過去何十年の間に急速に進歩して、人類の受ける恩恵は計り知れないものがあります。そうした恩恵はこれまでに臨床試験に参加していただいた多くの患者さまのご協力によりもたらされたものです。

2. 研究の目的

あなたは「 （診断名記入） 」と診断されています。

この病気は角膜（黒目の部分）の表面に障害が起こり、角膜が濁って眼が見えなくなる病気です。あなたの病気は、通常行われる、他人の角膜を移植する手術ではうまく治すことができません。

最近では角膜の上皮（表面の皮）だけを移植する手術方法や、他人の角膜の細胞を使って新たに角膜のような膜（角膜上皮シート）を作り、これを患者さまの眼に移植する方法が行われるようになってきています。一方、アイバンクから手に入る角膜は数が不足しており、また、他人の角膜を使うと、手術後に拒絶反応が起こることがあります。さらに拒絶反応を防ぐための薬を長い間飲むと、その副作用が起こることもあります。

そこで、これらの問題を解決するために、自分の口の中の細胞（口腔粘膜細胞）を使って角膜のような膜を作り移植する治療方法が開発されました。この「培養自家口腔粘膜上皮シート」を眼の表面に移植して、角膜表面の代わりにすることで、視力を改善することができるということが、わかってきました。このシートは自分の細胞を使って作るので、拒絶反応の起こる心配がありません。

この新しい治療方法はまだ研究段階にあります。今までに臨床研究として 100 例近くこの治療方法が行われてきていますが、この治療方法が本当に有効で安全であるのかについてさらに検討することが必要です。今回の臨床試験は、この治療方法が、将来、広く患者さまの治療として用いられ保険適応の治療となることを目指して、より正確に有効性と安全性を検討することを、目的としています。

3. 研究の方法

3. 1. <この試験の対象となる方>

以下のすべてに該当する患者さまが対象となります。

- 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されている方
(スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)
- 2) 自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない方
- 3) 同意をされるときの年齢が、15歳以上85歳未満の方
- 4) 移植目的が視力回復、角膜の上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である方
- 5) 参加する患者さまご自身、またはあなたの代わりに承諾できる方(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た方

なお、本研究であなたの代わりに臨床試験の参加の承諾をできる方(代諾者)は次の方です。

[a] 任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその方

[b] 配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる方

また、本研究で代諾者により承諾できる場合は次の場合です。

[a] 患者さまが認知症等により承諾することが難しい場合

[b] 未成年者の場合。ただしこの場合、患者さまにわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めます。また、代諾者とともに、患者さま本人からの文書同意も必要です。

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象となりません。

- 1) 角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)の症状がみられる方
- 2) 眼圧のコントロールが難しい緑内障の方
- 3) B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、梅毒感染症又は成人T細胞白血病のいずれかを合併する、又はキャリアと診断された方
- 4) 血糖のコントロールが難しい糖尿病の方
- 5) 本研究で使用する薬剤に対する過敏症を有する方
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある方、または授乳中の方
- 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる方
- 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の各疾患のいずれかと診断されていること
(瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症)
- 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する方(SLE、ベーチェット病等)
- 10) 他の原因によって、視力障害が起きていると強く疑われる方
- 11) 既に本プロトコル治療を実施した方
- 12) 抗がん剤の使用をおよび使用を予定された方

- 13) 心疾患（心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等）、脳血管障害（脳卒中）にこれまでにかかったことがある方
- 14) 治療の目的が角膜再建（視力回復あるいは上皮修復）の場合には、眼瞼機能障害によって、まぶたが閉じにくくなっている方
- 15) 上皮シートを製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された方
- 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が治験の参加に支障があると判断した方

3. 2. <治療の方法（概要）>

患者さまの口の中の皮膚（口腔粘膜）を少量取り、これをヒトの羊膜（お母さんのおなかの中で赤ちゃんを包んでいる膜）の上に置いて、プラスチックの入れ物に入れ、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします（細胞を増やすことを培養といいます）。

羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

3. 3. <治療の方法（詳細）>

- 1) あなたから本試験への同意をいただいた後、検査（採血）を行います。この検査（採血）は感染症検査で、その検査結果で本臨床試験の対象者にあてはまると判断された場合には、口腔内管理（クリーニングなど）を行います。
- 2) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後、トレパン（打ち抜き器）を用いて少量（径5～6mm、深さ3～4mmを2箇所）の口腔粘膜組織を取ります。傷口は炭酸ガスレーザーにより、また必要に応じて縫うことにより止血します。
- 3) 取られた口腔粘膜を細胞培養施設に運び、口腔粘膜細胞をヒトの羊膜の上に置いて、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします。羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。
- 4) 移植の際には、約2週間の入院を予定していますが、症状の程度に応じて入院期間は増減することがあります。移植手術は、原則として全身麻酔を行います。まず濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植（縫合）します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

感染症の予防や炎症をおさえるための点滴・注射・点眼・内服薬の処方も合わせて実施します。炎症をおさえるために、ステロイド剤を用います。重症の場合には、免疫抑制剤（免疫拒絶反応を抑える薬）のシクロスポリンというお薬や抗がん剤（がん

細胞が増えるのを抑える薬)のシクロフォスファミドというお薬を使用する場合があります。

この治療にあわせて、異常な組織が増えるのを抑えるために、移植の際に眼の表面に抗がん剤のマイトマイシンCというお薬を塗る場合もあります。

また、この上皮シートで眼全体を覆うことができない場合は、足りない部分を補うために口腔粘膜の培養には使っていない、別の羊膜を移植することがあります。羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、きれいな状態のものを使用します。

3. 4. <治療のスケジュールと主な検査項目>

各時点の診察・検査項目およびスケジュールは、以下表の「○」で示しました。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	口腔粘膜採取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査※	○											

感染症検査※ : B型・C型肝炎ウイルス (HBV, HCV)、エイズウイルス (HIV)、成人T細胞白血病 (HTLV)、梅毒に感染していないことを確認する検査

あなたの参加期間は、同意をいただいてからおよそ半年間となります。移植手術の前に、検査と採血を行います。移植手術のおよそ17日前に口腔粘膜を採取します。

退院後は、検査のために上記表に基づいて、京都府立医科大学附属病院または先端医療センター病院に、6ヶ月間通院していただきます。

4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数

この臨床試験の実施予定期間は、平成26年9月30日までです。この臨床試験は、先端医療振興財団と京都府立医科大学との共同研究として行われます。

上記期間中に、先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院であわせて30名の患者さまに参加していただく予定です。

5. 予想される利益と危険性

【予想される効果】

口腔粘膜上皮シートを移植することで、眼表面に生じた上皮欠損や癒着を修復することができます。また眼表面が安定化することで、角膜のにごりを最小限におさえることができ、炎症が起こりにくくなり、また傷もつきにくくなると考えられます。その結果、視力の改善も期待できます。

また、他人の角膜を移植した場合は、拒絶反応が起こる確率が高く手術後の治療経過があまり良くないことがあります。しかし患者さまの細胞を用いたこの治療法は、拒絶反応が起こることはありません。

【予想される危険性】

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。あなたの担当医師は、好ましくない事象が起こった場合は一般的な治療を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性がある好ましくない症状や徴候は以下の通りです。なお、これらの症状や徴候は一部であり、異なる症状が発現することもありますので、詳細については医師がご説明いたします。

- 1) 口の中の粘膜を採取する際には、痛み・出血があり、口内炎などの感染症をひき起こす可能性があります。しかし採取する量は少く、また口の中は傷の治りが早いため、通常1週間程度で傷は治ります。また症状に応じて鎮痛剤および感染を防ぐ抗生物質を処方します。
- 2) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、ボランティアから入手したヒト羊膜を用います。そのため、感染の可能性があります。ただし、ヒト羊膜はいろいろな移植手術に使われていて、角膜の他に、血管や皮膚や鼓膜の代わりとしても用いられています。本治療では、感染症検査（B型肝炎、C型肝炎、梅毒、HIVなど）を行ってウイルスなどが見つからないことを確認している羊膜のみを使います。
- 3) 使用する薬剤によるアレルギーや、免疫抑制剤・全身麻酔による副作用などが起こる可能性があります。
- 4) 従来の角膜移植と同様に、移植手術に伴い、発熱・出血・移植部の腫脹疼痛を生

じますが、ほとんどは一過性です。抗生剤・鎮痛剤・解熱剤などを、必要に応じて適宜処方ご対応します。

5) 移植時に、もとの組織や細胞に傷がついたり、眼の機能が低下する場合があります。

6) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、動物由来の細胞や栄養分を用います。そのため、動物由来の感染症の可能性は皆無ではありません。これについては少し詳しく説明します。

【動物由来感染症の危険性】

口腔粘膜細胞を培養する時、マウス（ハツカネズミ）由来の細胞およびウシの胎児から調製した血清を、培養液の中に一緒に入れます。

1) マウス由来の細胞（3T3細胞）には、口腔粘膜細胞が育つために必要な物質を出して、増殖を助ける作用があります。このマウス由来の細胞が口腔粘膜細胞に混ざったり、口腔粘膜上皮シートに触れたりすることはありません。また、ウイルスや細菌等が見つからないことを確認し、わが国で決められている安全性の基準に合格している細胞を使用します。マウス由来の細胞を使った培養は、上皮シートの移植などで、欧米およびわが国において患者さまの治療に使われている多くの実績があります。

2) ウシ胎児血清は、細胞の培養のために使います。この血清は、狂牛病が発生したという報告がない国（オーストラリアまたはニュージーランド）の牛からつくられたもので、どこの牛かわかっているものを使用します。また放射線により滅菌（菌を殺すこと）された後に様々な検査を行っており、わが国で決められている安全性の基準に合格しているものを使用します。さらに、移植をする前には十分な洗浄を行います。このようなウシ血清を用いて、世界中で数え切れないほど多くの移植が行われている実績があります。

しかし、このような方法で作った口腔粘膜上皮シートを移植した場合、あなたが何らかの病原体などに感染する可能性が全く無いとは言えません。もしあなたが感染した場合には、あなたに接する家族やまわりの人などにも、あるいは将来妊娠した場合には、お子さんにも、血液や体液を介して感染する可能性があります。また、あなたが、血液・骨髄・臍帯血・その他の臓器・卵子・精子などの提供を行う場合は、感染の可能性について、医師と提供を受ける相手と十分に相談した上で、提供の判断をしてください。

もし、あなたやあなたと接触した人に原因不明の症状が見られた場合は、いつでもどんなことでも遠慮なく担当医師に申し出て下さい。必要に応じて、あなたの血液や体の組織の一部を採って、検査をすることになります。移植による感染が疑われる場合には、可能な限りの検査・治療をさせていただきます。その際は、原因究明のため

にご協力をお願いすることもありますのであらかじめご了承ください。

ただし、本治療は、2002年から京都府立医科大学附属病院において臨床研究を実施しており、既に100例近い実績があります。今までにウイルス感染などの深刻な問題が起きたことはありません。

6. 他の治療法について

通常の角膜移植ではうまく治りません。

角膜の上皮だけを移植する方法がありますが、提供される角膜が少なく、拒絶反応が起こることが多いため、あまり行われません。また、他人の角膜の細胞から作った「培養角膜上皮シート」移植を行うこともできますが、これも拒絶反応が起こる可能性があります。

7. 健康被害が起きた場合

この臨床試験は、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、この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、先端医療センター病院あるいは京都府立医科大学附属病院で、適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する金銭的な補償は致しません。

また、1)本臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、2)あなたの故意もしくは過失により生じた場合、3)臨床試験の効果が不十分で治療方法を変える必要がある場合については、上記の健康被害には含みません。

8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合

この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、開始されてからでも、あなたのご要望があれば、自由に参加をやめることができます。やめた場合でも、あなたにはこの臨床試験の治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益をこうむることはありません。

9. この研究に関する新しい情報が得られた場合について

臨床試験の参加期間中に、この治療法に関して、あなた（またはその代諾者）の試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等が新たに得られた時には、すみやかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかもう一度お考え頂き、参加をやめることもできます。

10. 臨床試験の中止について

あなたがこの臨床試験への参加に同意し、臨床試験が開始された後に、担当医師の判断により、参加をやめていただくことがあります。たとえば次のような場合です。

- 1) この臨床試験に参加できる条件に合わないことがわかったとき
- 2) 病気の状態が悪くなり参加を継続できないと医師が判断したとき
- 3) 口腔粘膜細胞の培養がうまくいかなかったとき
- 4) この治療についての新しい情報により、臨床試験を続けることが難しくなったとき

11. 個人情報について

11. 1. <個人情報の保護>

医師・看護師を含むすべての病院スタッフには、業務上知ったことについて秘密を守る義務があります。臨床試験への参加に同意されますと、病院スタッフなど、関係者が患者さまの診療記録および臨床試験で得られた情報を見ることがありますが、あなたやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

臨床試験で得られた情報は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。もし将来、この臨床試験で得られたデータおよび問診・検査結果等を他の研究に用いる場合には、データから患者さまが特定できない方法で用います。

11.2. <採取した細胞（試料）の取り扱い>

また、口腔粘膜試料は、連結可能匿名化の処理（必要な場合には、個人を識別できるようにして匿名化する方法）が施された上で、番号で管理され細胞培養施設に受け渡されます。この口腔粘膜上皮シートの保管用サンプルと製造記録は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。この口腔粘膜上皮シートを廃棄する場合は、感染性廃棄物として処理します。

これらは、感染症が起きた場合などには、研究や感染症の原因究明のために使用される可能性があります。また、これらの臨床研究に関する記録は、要請があった時は、厚生労働省や関連の研究所、保健所などに開示する必要がありますが、その場合も患者さまのプライバシーは最大限守られます。

12. 結果の公表について

この臨床試験の結果は、培養口腔粘膜上皮シート移植術の効果や安全性を決めるために使われ、また、学会や医学雑誌などで発表されることがありますが、その際に患者さまの名前や身元が明らかになるようなことはありません。

13. 費用について

この臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」からの助成を受けています。この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用（細胞採取、手術費用等）は、各実施機関の研究費より負担いたします。

ただし、高度医療評価制度*という制度に申請し、承認された場合には、移植手術にかかる費用の一部をご負担いただくことになります。なお、移植治療に関連しない費用に関しては、自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費に対する支払いは行われません。

高度医療評価制度*

先進的な医療技術については、一般的な治療ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていません。これらの医療技術を安全かつ、負担を少なく受けたいという患者さまのニーズに対応するため、一定の要件の下に行われるものについて、国が『高度医療』として認める制度があります。この制度に承認されると保険診療と併用が可能となります。

14. あなたに守っていただきたいこと

この臨床試験に参加することに同意された場合は、期間中、次のことを守ってください。

- 1) 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。来院できない場合は、すみやかに担当医師にお知らせください
- 2) 他の医師にかかる場合や、薬局等で買った薬を使う場合は、事前に担当医師にご相談ください
- 3) 目薬、飲み薬などは医師の指示通りに使ってください。
- 4) 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。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

15. 特許権について

この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知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または研究責任者に帰属します。

16. お問い合わせ

この臨床試験について、もっと詳しく知りたい時や、心配なこと、わからないことがあれば、遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

研究責任者・担当医師

氏 名：木下 茂（京都府立医科大学附属病院）

電話番号：075-251-5577

氏 名：外園 千恵（先端医療センター病院）

電話番号：078-304-5200

医療機関・相談窓口

名 称：先端医療センター病院

所 在 地：神戸市中央区港島南町1丁目5番地4

電話番号：078-304-5200（代表）

名 称：京都府立医科大学附属病院

所 在 地：京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

電話番号：075-251-5578（眼科直通）

夜間休日緊急連絡先

名 称：先端医療センター病院

電話番号：078-304-5200

名 称：京都府立医科大学附属病院

電話番号：070-6507-4689（当直医）

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

同意書

先端医療センター病院長 殿

京都府立医科大学附属病院長 殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、口腔内の細胞を採取することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら□にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： _____
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： _____ 続柄： _____

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： _____

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： _____

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿

京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、培養自家口腔粘膜上皮シートを移植することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら□にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： _____
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： _____ 続柄： _____

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： _____

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： _____

同意撤回書

先端医療センター病院 病院長 殿

京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

同意撤回書

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」に関する臨床試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 年 月 日

氏名： _____ :

(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意撤回日： 年 月 日

氏名： _____ 続柄： _____ :

(親族などの署名)

臨床研究責任医師または分担医師 確認日： 年 月 日

確認者： _____ :

(署名)

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿
京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

羊膜移植術についてのご説明

培養口腔粘膜上皮シート移植を行う時、上皮シートだけでは小さすぎて眼全体を覆うことができない場合があります。足りない部分を補うためには、口腔粘膜の培養を行っていない羊膜を移植します。

羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、無菌の状態のものを使用します。

同意書

私は「難治性角結膜疾患に対する羊膜移植」について十分な説明を受けました。

羊膜移植手術に同意します。

同意日： 年 月 日 氏名： _____
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： _____ 続柄： _____

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： _____

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： _____