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。株式会社セルシード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　陽一　先端医療センター長之印

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　外園

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　　/Fax078-304-7317
	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。

	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。 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。
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
	以下に本臨床試験の被験者適格基準の抜粋を示す。 ＜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 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) ＜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 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適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	(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	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) 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) 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) 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) 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に装着する。(詳細は**別紙8「試験実施計画書」**を参照)
	調製(加工)工程	(有)・無
	非自己由来材料使用	(有)・無　　動物種(ヒト・ウシ・マウス)
	複数機関での実施	(有)・無
	他の医療機関への授与・販売	有・(無)
安全性についての評価		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。

	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・エンドト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	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） 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） 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） 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） 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。
臨床研究の実施計画	**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	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。 被験者の同意に関係しう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。 また、採取・移植の際はその都度説明を行い、同意を得る。
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。

		・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。
	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		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。 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。 （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）
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	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。 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㈱見積書」**を参照）

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
		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） 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。 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。 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。
		③総括責任者（複数機関における臨床試験実施のため）
		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）

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㈱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装着します。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	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	○											

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、眼表面の瘢痕化（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

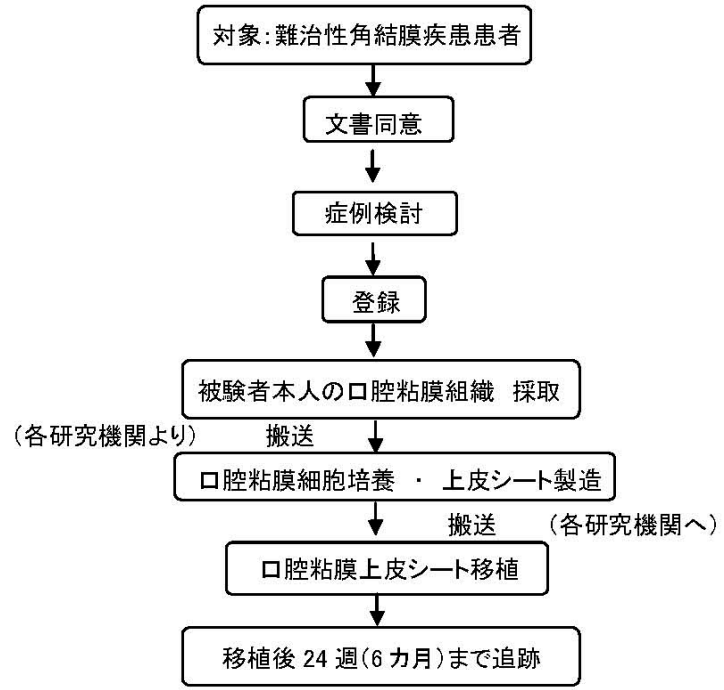
③ 移植前から移植後 24 週の結膜嚢癒着スコア（上下スコアの和）の変化

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、結膜嚢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
＜シェーマ＞



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）

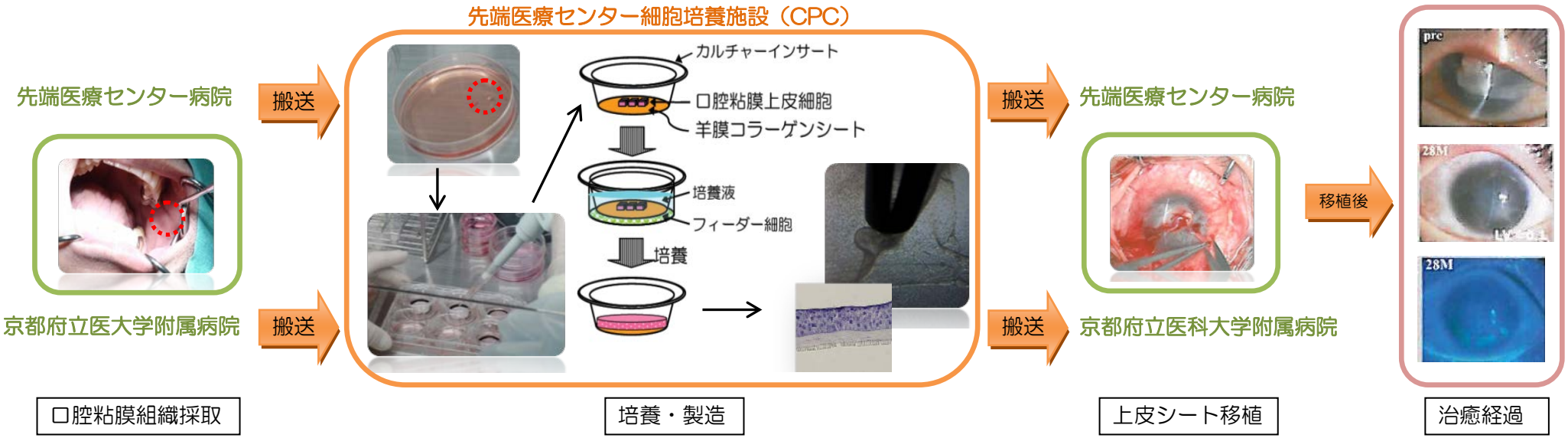
主要エンドポイント

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 における結膜嚢癒着スコア（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



説明文書及び同意文書様式

○●○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適当と考えられる方

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）抗がん剤の使用者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しであり、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たくなった場合

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。

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

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。

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

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：