

第69回科学技術部会	資料4
平成24年2月29日	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

【諮問・付議】..... P1

【申請書・概要・計画書】

○大阪市立大学大学院医学研究科

関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復..... P3

○国立大学法人山口大学医学部附属病院

低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用

に関する臨床研究(第I相試験)..... P16

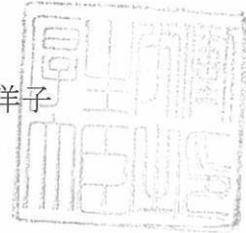
○国立大学法人東京大学大学院医学系研究科

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究... P26

厚生労働省発医政 0221 第 1 号
平成 24 年 2 月 21 日

厚生科学審議会会長
垣添 忠生 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成24年1月26日に大阪市立大学大学院医学研究科、研究科長から提出された「関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復」計画
2. 平成24年1月26日に山口大学医学部附属病院、病院長から提出された「低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第I相試験）」計画
3. 平成24年2月7日に東京大学大学院医学系研究科、研究科長から提出された「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」計画

厚 科 審 第 5 号
平成 24 年 2 月 22 日

科学技術部会部会長

永 井 良 三 殿

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成 24 年 2 月 21 日付け厚生労働省発医政 0221 第 1 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 1 月 26 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3	
	名称	大阪市立大学大学院医学研究科	06-6645-2811 (電話番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪市立大学大学院医学研究科長	石河 修 

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
関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復	整形外科・講師・橋本祐介

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請年月日	平成23年1月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪市立大学大学院医学研究科 研究責任者：石川 修
対象疾患	外傷性あるいは離断性骨軟骨炎による膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録期間とし、5年間を研究実施期間とする。対象症例数は細胞移植群40例、対照群40例。
治療研究の概要	有効性の評価を行う。腸骨より骨髄液を採取し、大阪大学CPCにて骨髄間葉系細胞を培養する。必要細胞数まで増やしたら、細胞浮遊液としてヒアルロン酸を加えて、関節内に移植する。
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。信州大学、東海大学、大阪大学からの臨床研究に大臣意見が発出されている。
新規性について	関節鏡視下に投与するところに新規性がある。

病院施設



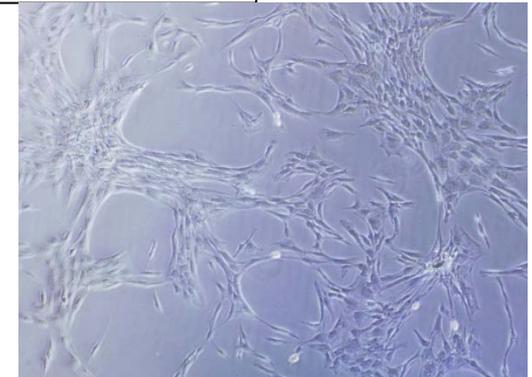
麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取

自己末梢血

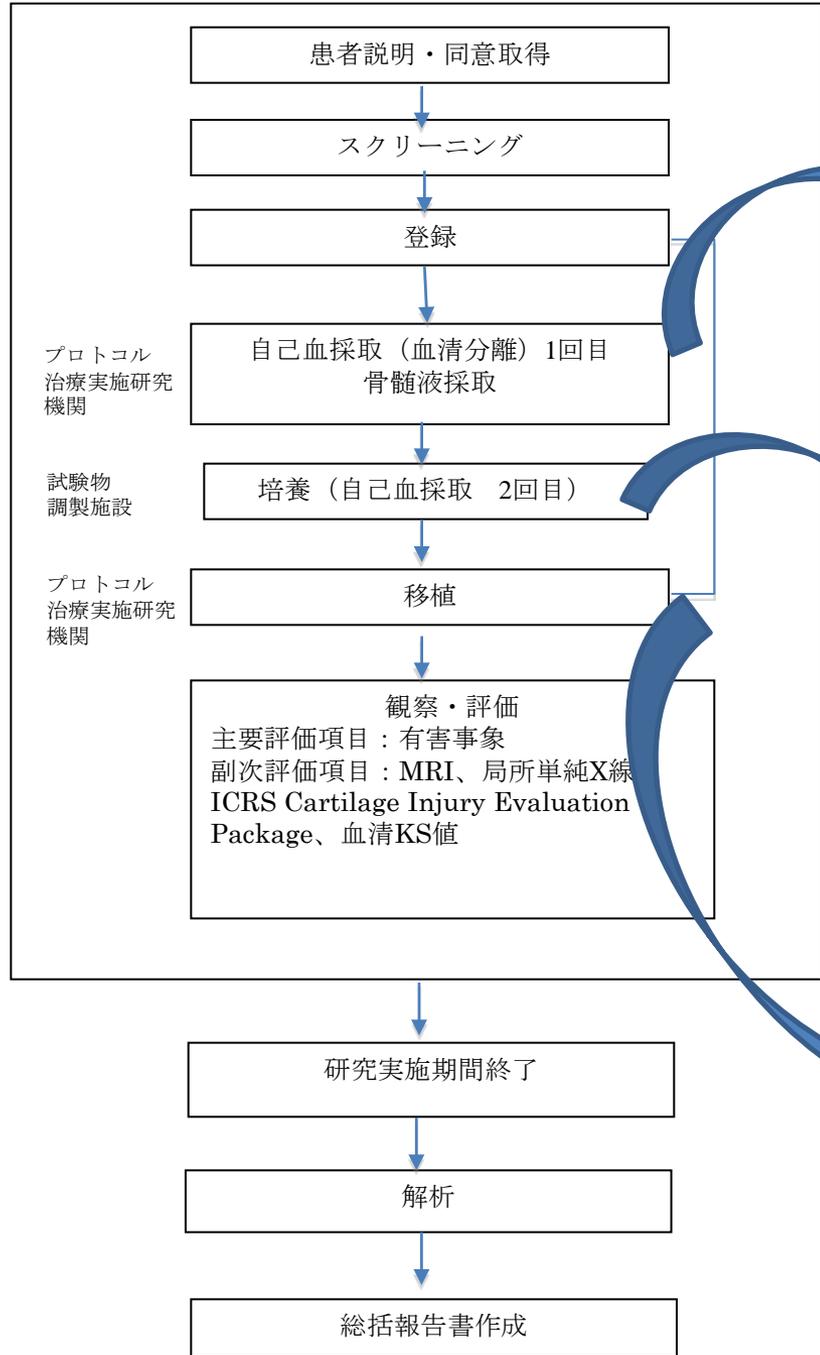
細胞培養施設



CPCで細胞培養

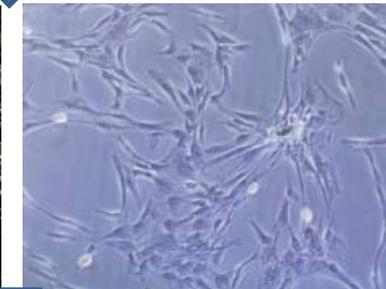
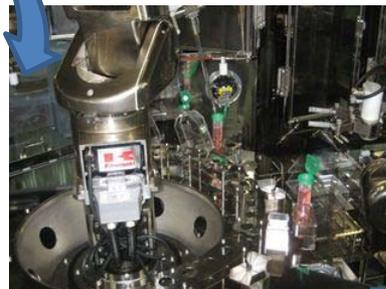


軟骨損傷患者に関節鏡視下に移植



輸送

自己骨髓血30ml
末梢血採血採取



輸送

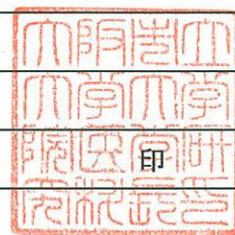
CPCで骨髓間葉系
細胞培養
約10日でコンフルエント



ヒアルロン酸と混合した
骨髓間葉系幹細胞を
軟骨損傷患者に
関節鏡視下に移植

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復		
研究機関			
名称	大阪市立大学大学院医学研究科		
所在地	〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3		
電話番号	06-6645-2811		
FAX番号	06-6636-3463		
研究機関の長			
役職	医学研究科長		
氏名	石河 修		
研究責任者			
所属	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科		
役職	講師		
氏名	橋本 祐介		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06 - 6645 - 3651 /Fax: 06 - 6646 - 6260	
	E-mail	m1375526@med.osaka-cu.ac.jp	
最終学歴	大阪市立大学大学院医科研究科		
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	大阪大学		
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		
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	病院長		
氏名	福澤 正洋		



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。</p> <p>より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治験をへて保険収載される道が開けやすいと考える。</p> <p>この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷
選定理由	一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳細不明であるが小外傷の繰り返し原因と考えられ、基本的に外傷性軟骨損傷の病態と大きく異なるためである。
被験者等の選定基準	<p>以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。</p> <p>1) 対象疾患に対して骨髄刺激法の施行が予定されている患者</p> <p>2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者 (International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification (別添資料①)グレード3以上に相当)</p> <p>3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者</p> <p>4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者。ただし、中間評価が終了するまでは20歳未満の患者は登録しないこととする。</p> <p>5) 本人の文書による同意が得られている患者</p> <p>6) 本人が未成年の場合、本人に加え、法定代理人(代諾者)の文書による同意が得られている患者</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄間葉系細胞
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	<p>1) 患者本人からの血清採取・・・自己骨髄間葉系細胞培養に用いるためあらかじめ本人から血液400ml採取し、培養液に15%自己血清を加える。場合によっては細胞培養の経過でもう一度400ml採血し、血清を採取する。</p> <p>2) 患者からの骨髄液採取・・・患者本人から局所麻酔により腸骨より骨髄液約30ml採取する。</p> <p>3) 自己骨髄液から間葉系細胞の培養・・・未来医療センターセルプロセッシングアイソレーターにおいて、調整培養を行う。自己血清含αMEM培養液中で付着細胞を一回携帯にて必要細胞数に達するまで培養する。</p> <p>4) 関節内への自己骨髄間葉系細胞移植・・・細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を加え攪拌し、移植する。</p>
調製(加工)行程	(有)・無
非自己由来材料使用	(有)・無 動物種()
複数機関での実施	(有)・無

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	他の医療機関への授与・販売	有・無
安全性についての評価	被験者の血清、骨髓血採取さらに移植後から研究終了までの期間で被験者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。有害事象は臨床症状の有無、血液検査、X線にて評価する。	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>自己骨髓間葉系細胞移植により、関節軟骨修復が促進されることが、前臨床試験で明らかになっている。臨床的には、厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に行った自己骨髓間葉系細胞移植に関する2つの臨床研究により、移植に伴う有害事象が認められなかったのと同時に、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が明らかになっている。しかし、我々がこれまで行った2つの臨床研究の方法は、関節切開により関節を展開して自己骨髓間葉系細胞移植するために、手術侵襲が大きい。臨床的に、より一般的な治療法として確立することを目指すにあたっては、手術侵襲の小さい方法により移植が行われることが望ましい。</p> <p>関節鏡手術により関節軟骨欠損部を確認し同部に標準治療の一つである骨髓刺激法を施行し、同時に自己骨髓間葉系細胞を移植する今回のプロトコル治療は、我々がこれまでに行った2つの臨床研究におけるプロトコル治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい(骨髓液採取、末梢血約400mL採血、及び関節内注射の侵襲のみ)。また、ラットおよびビーグル犬の実験系でも、自己骨髓間葉系細胞関節内注入+骨髓刺激により、正常軟骨とほぼ同様の修復軟骨が得られ、組織学的スコアにおいても、骨髓刺激単独と比較して、有意な再生が得られている。以上のようなことから、臨床研究で実施が可能であると判断した。</p>	
臨床研究の実施計画	<p>I. デザインの型 標準治療を対照とする多施設共同、非盲検、無作為化、並行群デザインの早期探索試験である。</p> <p>II. 目標登録患者数。患者登録期間 1) 目標症例数:細胞移植群40例、対照群40例(全参加施設合計) 2) 患者登録期間: 病院長による実施許可日から3年間</p> <p>III. 治療の定義 本研究における治療とは、「1) 骨髓液採取」から「2) 関節内への骨髓間葉系細胞注入手術」完了までとする。</p> <p>IV. 治療の方法 1) 被験者は移植前日までに入院し、2-3日間の入院にて治療を行う。 2) 関節鏡視下骨髓刺激法と自己骨髓間葉系細胞移植</p> <p>V. 併用療法 半月板損傷については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも治療を行うことが可能であるものとする。</p> <p>VI. 指示療法 支持治療は特に指定しない。</p> <p>VII. 後療法 骨髓間葉系細胞の移植手術後にリハビリテーションを行う。 1) 術直後から膝装具をあて安静とする。 2) 翌日、装具をはずし、両松葉杖にて患肢を完全免荷歩行とする。CPM訓練開始し、退院する。 3) 術後3週から1/3荷重、4週から1/2荷重、6週から全荷重とする。</p> <p>VIII. 主要評価項目 IKDC subjective scoreのプロトコル治療前と治療48週後における改善度</p>	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>られ、0歳から49歳の年齢の総数の50%を占めることが示されているまた、整形外科領域の教科書「標準整形外科学」には、「離断性骨軟骨炎は、男性に多く女性の3～4倍であり、思春期あるいは20歳代に好発する。」と記載されている。</p> <p>以上のように、本臨床研究の対象疾患の「外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷」は、10代の患者が多く含まれることは客観的事実と判断できると考えられた。従って、本臨床研究の対象疾患には10代の患者が多く含まれており、そのため対象患者に16歳以上の未成年者を含める必要があると判断した。</p>
代諾者の選定方針	親権者
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>有害事象の発現に際しては、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。</p> <p>当該参加研究機関の研究責任者は、症例報告書に有害事象名、発現日、程度、重篤か否か、経過及び本臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合、当該症例の担当医師は、本臨床研究において別途定められた「重篤な有害事象発生時の報告・対応手順書」(別添資料②)に従い、当該研究機関の研究責任者、研究機関の長及び関連部署、ならびに研究事務局(研究総括責任者、副総括責任者)に対し、発生を知った時点から72時間以内に一次報告を行い、7日以内に二次報告を行う。一次報告、二次報告、及びその他必要な報告を基に、効果安全性評価委員会が本臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議・勧告等を行い、また各研究機関の倫理審査委員会による意見などとも合わせ、必要に応じて臨床研究を中止等の対処を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床研究参加者は臨床研究終了後も引き続き大阪市立大学附属病院整形外科外来を定期受診して頂き、主要評価項目(安全性評価)および副次評価項目(有効性)について追跡調査を行う予定である。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	(有) 無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究責任者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。また、本臨床研究は臨床研究補償保険に加入しており、本研究の実施に起因して、過失によらず死亡または重篤な有害事象等の健康被害が生じた際には、その被害が被験者の責に帰すべき事由により引き起こされた等の免責事由に相当する場合を除いて、臨床研究補償保険によって補償される。
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ことがない等、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	①当該研究に係る研究資金の調達方法

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

(細則を確認してください)	<p>本臨床研究における治療などにかかる費用は大阪市立大学医学部附属病院および大阪大学医学部附属病院が負担する。 本臨床研究に関しては特定の企業などの資金提供を受けていないため、利益相反に係わる事項は生じない。</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>信州大学で実施されている自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復は、細胞をコラーゲンの担体に包埋して、関節を大きく切開して行う手術であるため手術侵襲が大きい。本研究は関節鏡視下で行うため手術侵襲が遙かに低く、担体も使わず、画期的である。</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
- 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
- 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(別紙参照))
- 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

<本研究の概要>

関節軟骨損傷は、若年者のスポーツ障害として多くみられるが、数年程度の短期の経過では症状が出にくく、これまでは確実な修復方法がないこともあり、放置されることが多い疾患であった。しかし、最近では長期の経過で変形性関節症になる可能性が高いことが明らかになり、修復することが望まれる。

骨髄間葉系細胞移植の利点は細胞を採取し増殖させた状態で移植できる事、正常軟骨を傷つける必要性がない事、また、軟骨だけでなく軟骨下骨の修復も期待できる事から従来の方法に比してより良い骨軟骨修復を得られる可能性があるものと考えられる。しかし従来の方法は関節を大きく展開するために手術侵襲が大きいという問題がある。

本研究の目的は、より手術侵襲の小さい方法の開発を計画した。関節鏡視下に骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞移植を行い、その関節軟骨修復への有効性・安全性を評価する事である。

<本研究の背景>

変形性膝関節症患者は、現在我が国に1000万人以上存在すると考えられ、今後の高齢化社会の進行とともにますます患者数の増加する重要な疾患である。近年、変形性関節症の多くは軟骨損傷に由来すると考えられるようになってきた。すなわち若年期のスポーツ障害などで軟骨損傷を生じた場合、10年程度の経過で変形性関節症になると考えられる。従って、関節軟骨損傷を修復する方法があれば、スポーツ障害の治療法となるのみならず変形性関節症患者を減らすことができ、有用である。

現在、我が国において、確実に関節軟骨損傷を修復する方法はない。従来、このような軟骨障害に対する手術方法としては骨髄刺激法が行われてきた。この方法は軟骨下骨を削り出血させることで骨髄中の間葉系細胞を動員し修復を得る方法である。骨髄刺激法は簡便な方法であるが、これにより再生されるのは線維軟骨（関節軟骨の本来の組織は硝子軟骨）である。そこで、近年は硝子軟骨による修復を目指して自家骨軟骨柱移植法であるモザイクプラスチック、あるいは自己の関節軟骨を採取して培養後に損傷軟骨部に移植する培養軟骨細胞移植法が行われるようになってきた。両方法とも正常軟骨組織を採取して移植するため新たな軟骨障害を惹起する可能性が生じるという矛盾がある。通常、軟骨の採取部位として利用される大腿骨遠位外側の関節面においても相応の膝関節圧がかかっていることが報告されている。さらに、モザイクプラスチックでは欠損部が大きいほど大量の骨軟骨柱を必要とし、対応できる欠損の大きさには限界がある。また、打ち込む骨軟骨柱の深さを一定にして関節表面の曲率を再現することの難しさ、骨軟骨柱の間隙は数年経過しても残存することが指摘されている。培養軟骨細胞移植法においては、移植した組織が

周囲の関節軟骨や軟骨下骨との間で強固に結合するかは不明である。

我が国において、いくつかの施設で細胞移植による関節軟骨修復の臨床研究が行われているが、一部組織での小さな研究である。

我々は14年前から自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復の臨床研究を開始し、これまでに45関節に移植し、良好な臨床成績がえられ、しかも局所の腫瘍形成や感染を認めず安全な方法であること報告した。しかしながら従来の方法では関節を切開するために手術侵襲が大きいと言う問題がある。そこで関節鏡で行える方法の開発を計画した。

<本研究の目的・意義>

本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。

より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治療をへて保険収載される道が開けやすいと考える。

この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。

<対象疾患・目標症例数>

外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷患者
対照群40例、細胞移植群40例（参加全施設合計）

<主要評価項目>

IKDC subjective score のプロトコル治療前と治療 48 週後における改善度

<副次評価項目>

MRI、単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、血清ケラタン硫酸値
本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

局所感染症状：局所感染症状の有無

局所皮膚症状局所皮膚症状：腫脹の有無、発赤の有無、疼痛の有無

血液学的、血液生化学的検査：血清KS値を含む

観察時期：スクリーニング、術前検査、手術1週後（±2日）、2週後（±2日）、4週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

局所単純X線、MRI

観察時期：スクリーニング、6週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

IKDC subjective score (IKDC subjective knee evaluation form)

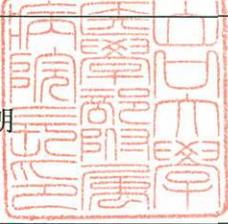
Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score : KOOS

観察時期：スクリーニング、2週後（±2日）、6週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 1 月 26 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串一丁目1番1号
	名称	国立大学法人 山口大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 岡 正朗 

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
低酸素プレコンディショニングによる 単核球の機能増強と血管再生療法への 応用に関する臨床研究 (第 I 相試験)	山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学 (第一外科) 教授 濱野公一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究 (第 I 相試験)
申請年月日	平成 24 年 1 月 26 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：山口大学医学部附属病院 岡 正朗
対象疾患	末梢動脈閉塞性疾患
ヒト幹細胞の種類	機能増強された自己末梢血単核球
実施期間及び 対象症例数	登録期間：許可を得てから平成 26 年 3 月 31 日 観察期間：平成 27 年 3 月 31 日まで、 7 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を評価することが目的。血液成分分離装置を用いて被験者の末梢血単核球を採取する。採取した末梢血単核球に低酸素プレコンディショニング (2% O ₂ 、24 時間) を行い、取り出した細胞を血流の悪い下肢へ筋肉内注射にて移植します。
その他 (外国での状況等)	幹細胞移植による虚血下肢血管再生療法の有用性は、無作為ランダム化臨床比較試験 (2002 年、Lancet) 等において既にある程度、認められている。低酸素プレコンディショニング後の幹細胞は様々な細胞機能が増強されていることが示されており、マウスやラットでは下肢虚血改善効果を挙げているが、まだ臨床応用を行った報告はない。
新規性について	用いる細胞に新規性あり。

研究の概略図

治療法の概要

① 対象患者

慢性重症虚血下肢疾患を有する患者



虚血により壊死に陥った下肢。

② 単核球採取

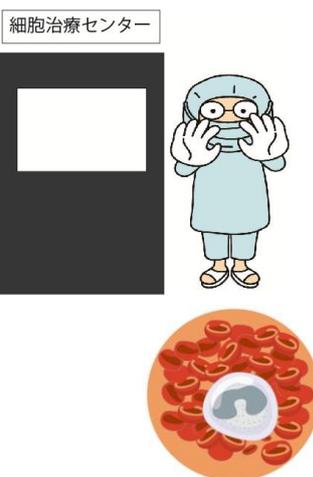
患者の末梢血から単核球を採取する。



成分採血装置で患者の末梢血中の単核球を採取（3～4時間）。

③ 単核球の機能増強

細胞治療センターで幹細胞の機能を増強する。



低酸素培養を 24 時間行う（低酸素プレコンディショニング）。

④ 単核球移植

低酸素プレコンディショニングした単核球を患者の虚血下肢に注入する。

治療前

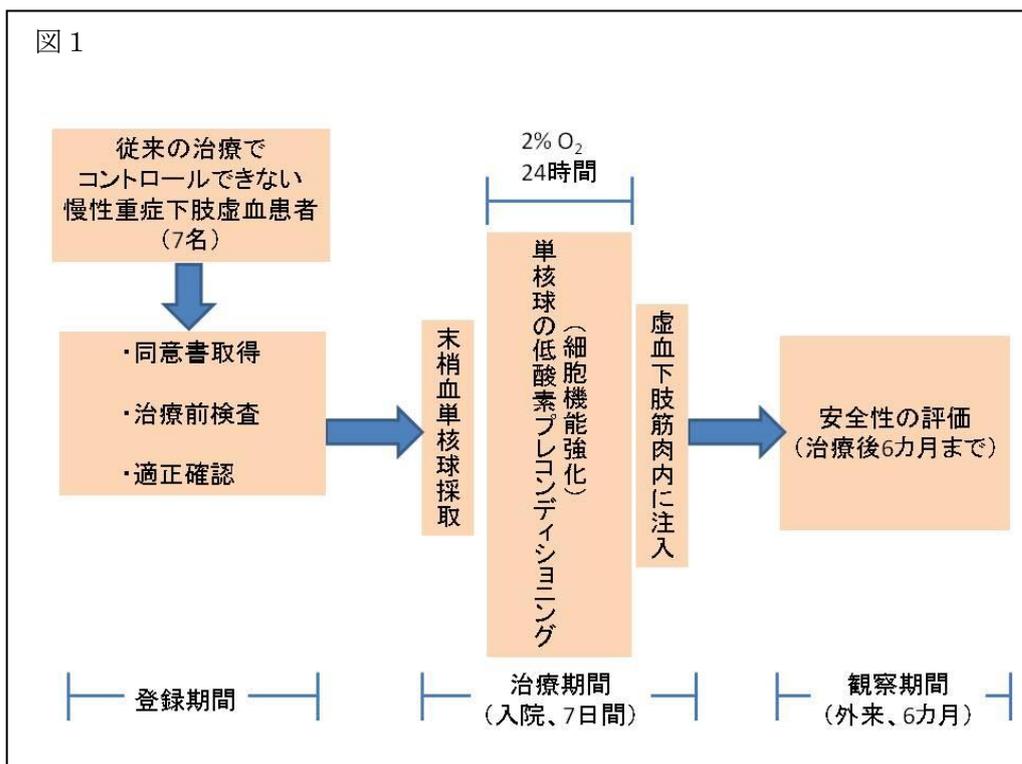


毛細血管の発達により、血流の改善が期待される。

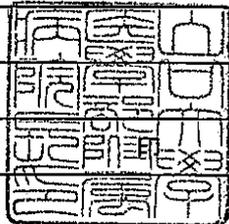
研究計画の概要

【目的】

上記治療の安全性を評価する（図1）。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	低酸素プレコンディショニングによる 単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究 (第 I 相試験)		
研究機関			
名称	山口大学医学部附属病院		
所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串一丁目1番1号		
電話番号	0836-22-2111		
FAX番号	0836-22-2113		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	岡 正朗		
			
研究責任者			
所属	山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学(第一外科)		
役職	教授		
氏名	濱野 公一 		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0836-22-2261 /Fax: 0836-22-2423	
	E-mail	kimikazu @ yamaguchi-u.ac.jp	
最終学歴	山口大学大学院医学研究科博士課程修了		
専攻科目	心臓血管外科、再生医療		
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	該当せず		
所在地	該当せず		
電話番号	該当せず		
FAX番号	該当せず		
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	該当せず		
氏名	該当せず		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義

末梢動脈閉塞性疾患(閉塞性動脈硬化症、Buerger病)とは、四肢を灌流する末梢動脈に、何らかの原因で内腔狭窄および閉塞が生じ、患肢に虚血症状が出現する疾患である。

これらの疾患は、軽症のうちは無症状で経過することが多いが、病状が進行するにつれて、患肢の安静時疼痛、潰瘍、壊疽などが出現し、最重症例においては四肢切断などの治療が必要となり、患者のquality of life (QOL)は著しく低下する。治療法には、薬物療法、経皮的血管形成術、バイパス術などがあるが、これら既存の治療法では治療効果が不十分であり、四肢切断を余儀なくされる症例が散見され、新たな治療が待ち望まれている。近年、末梢動脈閉塞性疾患に対する新たな治療法として、幹細胞移植による血管再生療法が注目され、大きな期待が寄せられている。

我々は自己骨髄由来幹細胞を用いた心血管再生治療に関する基礎ならびに臨床研究に長年に渡り携わっており、1999年から難治性虚血性心疾患および虚血肢疾患患者を対象に世界初の血管再生療法の臨床応用を行ってきた。

現在、骨髄幹細胞を含め、様々な自己組織(末梢血、脂肪、心筋など)由来の幹細胞を用いた心血管再生治療は世界中の多くの施設で臨床応用がなされ、本治療による虚血組織の血流増加や臨床症状の改善など本治療の有効性が多く報告されている。これら自己組織由来幹細胞を用いた心血管再生治療法には免疫拒絶や倫理的問題が存在しないため、次世代の難治性重症虚血性疾患患者に対する有用な治療法として大きな期待が寄せられている。

しかし、これまでの臨床研究の結果、骨髄を含めた自己組織由来幹細胞移植による心血管再生治療の治療効果は必ずしも十分とは言えない。その原因の一つとして、加齢、糖尿病、腎不全の併発などによる患者の幹細胞自体の機能低下や虚血組織への移植後の幹細胞の生着率が非常に低い(移植後24時間の生着率<10%)ことが考えられる。心血管再生療法の治療効果を向上させるためにはこれらの問題を解決することが不可欠であり、その方策を探すために我々は基礎研究を重ねてきた。

動物実験において、移植前の幹細胞を低酸素に短時間暴露すること(低酸素プレコンディショニング)により、血管成長因子産生の亢進、酸化ストレス抵抗性の獲得、および細胞接着分子発現の増加などにより細胞機能の向上と生着率の改善が認められ、心血管再生治療の効果が有意に向上することが、明らかとなった。以上の結果に基づき、幹細胞移植による心血管再生治療の効果を向上させる方策として、我々は低酸素プレコンディショニングを行うこととした。

過去の我々の基礎研究の成果から、末梢血より分離した単核球に対する低酸素プレコンディショニング処理を行った後に、虚血下肢筋肉内に単核球を直接注入する細胞療法は、従来の細胞治療と比べ、その治療効果が向上する可能性がある。

本研究の目的は「低酸素プレコンディショニングを行った末梢血単核球を用いた、虚血下肢に

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>対する細胞治療は安全であるか」を検討することである。</p> <p>本研究により、「低酸素プレコンディショニングを行った末梢血単核球を用いた、虚血下肢に対する細胞治療」の安全性が確認されヒトへの臨床応用が進めば、虚血下肢に対する血管再生療法の治療効果の向上の寄与する可能性がある。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	末梢動脈閉塞性疾患(閉塞性動脈硬化症、Buerger病)
選定理由	<p>末梢動脈閉塞性疾患重症例においては、下肢切断が必要となり患者のQOL(生活の質)が著しく阻害される。</p> <p>また、これまでの基礎研究の結果より「低酸素プレコンディショニングを行った末梢血単核球を用いた、虚血下肢に対する細胞治療」十分に臨床応用が可能で、また安全性ならびに有効性も期待できると判断した。</p>
被験者等の選定基準	<p>山口大学医学部附属病院 第一外科で診療を受ける末梢動脈閉塞性疾患(閉塞性動脈硬化症または Buerger病)で、下記条件を満たす患者。性別、基礎疾患は問わない。</p> <p>① 同意取得時において年齢が20歳以上85歳以下の患者。</p> <p>② Fontaine分類Ⅲ～Ⅳ度の症状を有する患者。</p> <p>③ 本疾患に対する推奨療法(禁煙、運動、薬物)に対して抵抗性がある患者。</p> <p>④ 血管内治療およびバイパス術など従来の治療が困難と判断された患者。</p> <p>(詳細は別添の研究計画書を参照のこと)。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	末梢血単核球
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己 <input type="radio"/> 非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	患者本人の末梢血単核球を成分採血装置で採取する。採取した末梢血単核球を低酸素(2% O ₂)で24時間培養し、細胞機能を増強した低酸素培養後の単核球を精製後に虚血下肢に直接注入する(詳細は別添の研究計画書を参照のこと)。
調製(加工)工程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 動物種()
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
安全性についての評価	本研究の中で用いられる手法はすべて、これまでの臨床現場において既に実績を有するものの組み合わせである。すなわち、末梢血単核球採取は末梢血幹細胞移植の際に用いられる

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>ものと同様であり、筋肉内注入による細胞移植は、虚血下肢疾患に対する細胞移植療法の際に用いられるものと同様である。移植に用いる末梢血単核球は、山口大学医学部附属病院細胞処理センター(CPC)において厳密な管理のもとで低酸素プレコンディショニングを行う。</p> <p>細胞処理の工程は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」を満たすものであり、移植細胞への細菌の混入や汚染などの危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、これまでの動物実験において、低酸素プレコンディショニングした細胞からの腫瘍形成は報告されていない。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>同様の細胞を用いたこれまでの動物実験において、本細胞の投与による重篤な合併症や腫瘍形成が認められた報告はなく、臨床においても安全に投与でき、有用性も期待できると考えられる。</p>
臨床研究の実施計画	<p>研究デザイン:単施設、安全性確認試験</p> <p>選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない患者に対し、研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があれば、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られた患者を対象に本研究への登録を行う。被験者は入院のうえ治療前評価と末梢血幹細胞採取を行う。採取した末梢血単核球をCPCで低酸素プレコンディショニングした後、虚血下肢に注射針とシリンジを用いて直接注入する。以後、定期的に経過を追跡し、本治療の安全性を評価する。</p> <p>(研究計画の詳細は別添の研究計画書を参照のこと。)</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>登録に先立って、担当医は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が研究内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。</p>
説明事項	<p>研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による病歴閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。</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	
研究が必要不可欠である理由	<p>該当せず</p>
代諾者の選定方針	<p>該当せず</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間、定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医は研究責任者に速やかに連絡する。研究責任者は必要に応じて症例登録の一時停止や研究者への緊急連絡の対応を行うとともに、研究機関の長および倫理委員会に報告する。研究機関の長および倫理委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究責任者の責任の下、本臨床研究終了から少なくとも1年間は定期的に診察を行い、本治療の安全性及び有効性に係る情報を収集し、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。 臨床研究終了後も有効性・安全性の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間(通常は治療後6カ月間、副作用発生時は、発生前の状態に回復するまで)の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。
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	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	担当医は被験者から研究参加への同意取得後、匿名化番号対応表に必要事項を記入する。研究者が研究データを取り扱う際は、匿名化番号対応表に記載された登録番号に基づいてデータを取り扱い、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は取り扱わない。
その他	研究責任者および研究者は個人情報の保護および取り扱いに十分配慮する。
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>文部科学省科学研究費または山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学(第一外科)の委任経理金を用いて実施する。</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>移植前の単核球に対して、前処置(低酸素プレコンディショニング)を行う事により、幹細胞機能の増強を促し、治療効果を向上させるという点。</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)

1)プロトコール関連書類

- 研究計画書
- 臨床研究の概要図
- 研究者一覧
- 研究者の略歴及び研究業績
- 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

2)細胞品質関連資料

- 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
- 製品標準書

3)被験者説明文書等・倫理委員会関連資料

- 説明および同意文書様式
- 倫理委員会議事録

4)GPC関連書類

- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- GPC平面図
- ヒト幹細胞に関する調整保存管理基準書
- ヒト幹細胞に関する衛星管理基準書

5)その他

- その他(資料内容: 幹細胞治療に関する教育訓練の記録)

研究の概要

【臨床研究名】

低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究
(第 I 相試験)

【研究の背景】

末梢動脈閉塞性疾患とは、四肢を灌流する末梢動脈に何らかの原因で、内腔狭窄および閉塞が生じ、患肢に虚血症状が出現する疾患である。これらの疾患は、軽症のうちは無症状で経過することが多いが、病状が進行するにつれて、患肢の安静時疼痛、潰瘍、壊疽などが出現し、最重症例においては四肢切断などの治療が必要となり、患者の QOL（生活の質）は著しく低下する。末梢動脈閉塞性疾患に対する治療法には、薬物療法、経皮的血管形成術、バイパス術などがあるが、これら既存の治療法では治療効果が不十分であり、四肢切断を余儀なくされる症例が散見され、新たな治療が待ち望まれている。近年、末梢動脈閉塞性疾患に対する新たな治療法として、幹細胞移植による血管再生療法へ大きな期待が寄せられている。しかしながら大きな期待とは裏腹に、幹細胞を用いた血管再生療法の治療効果は非常に限定的であるため、治療効果を向上させるための研究が様々な施設で行われている。

我々は、幹細胞移植による心血管再生治療による効果を向上させる方策として、移植前の幹細胞を低酸素に短時間暴露すること（低酸素プレコンディショニング）を考案した。これまでの研究成果から、低酸素プレコンディショニング後の幹細胞は様々な細胞機能が増強されており、心血管再生治療の効果が有意に向上することが明らかとなった。この低酸素プレコンディショニングが臨床応用されれば、今後の再生医療が大きく発展する可能性がある。しかしながら、ヒトにおいて低酸素プレコンディショニングした細胞を用いて血管再生療法を行った報告は存在せず、臨床応用に向けて、その安全性を評価する必要がある。

【研究の目的】

低酸素プレコンディショニングした自己末梢血単核球を用いた、血管再生療法の安全性を検討すること。

【対象患者】 現行の内科的・外科的治療によっても回復の認められない、難治性の末梢動脈閉塞性疾患患者。

【研究方法】

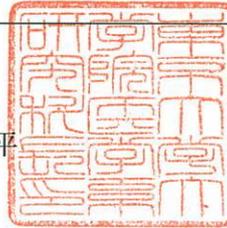
成分献血装置を用いて被験者の末梢血単核球を採取する。採取した末梢血単核球に低酸素プレコンディショニング（2% O₂、24 時間）を行い、その後虚血下肢に末梢血単核球を直接注入する。治療後 6 カ月の追跡調査を行い、本治療の安全性を確認する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 2 月 7 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区本郷 7-3-1
	名称	国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	大学院医学系研究科長 宮園 浩平



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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座眼科学科 教授 天野史郎

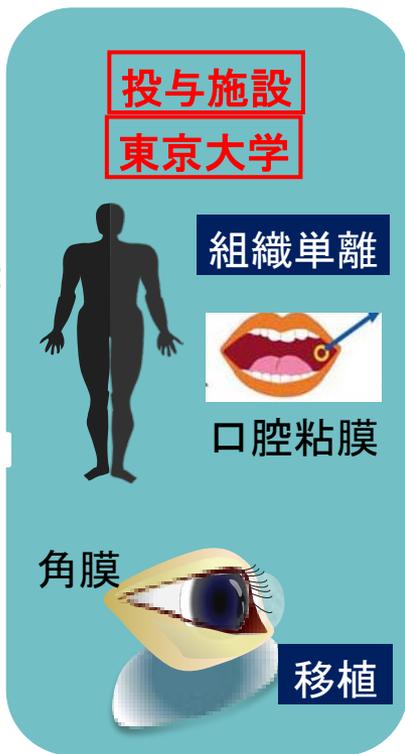
1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成24年2月7日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東京大学大学院医学系研究科 宮園 浩平
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間：平成23年10月から4年間 観察期間：術後1年間、10症例
治療研究の概要	培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、大阪大学未来医療センターへ空輸し、ディスパーゼ・トリプシン処理の後にCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製後、東京大学へ空輸し移植する。一年後に角膜上皮欠損のない面積を測定し有効性を評価する。
その他（外国での状況等）	大阪大学・東北大学は、自施設で温度応答性培養皿を用い口腔粘膜上皮細胞シートを培養し、移植するプロトコルで平成23年1月に大臣意見を受けている。株式会社セルシードは同様に作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、平成23年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。他にも羊膜を使用して作成した口腔粘膜上皮細胞シートを用いる臨床研究は、京都府立医科大学・先端医療センターが平成24年2月に大臣意見を発出されている。
新規性について	培養口腔粘膜上皮細胞シートを空輸して移植する。

研究の流れを示した図・イラスト

対象疾患: 角膜上皮幹細胞疲弊症

1) 口腔粘膜組織採取と移植準備



2) 口腔粘膜組織の輸送

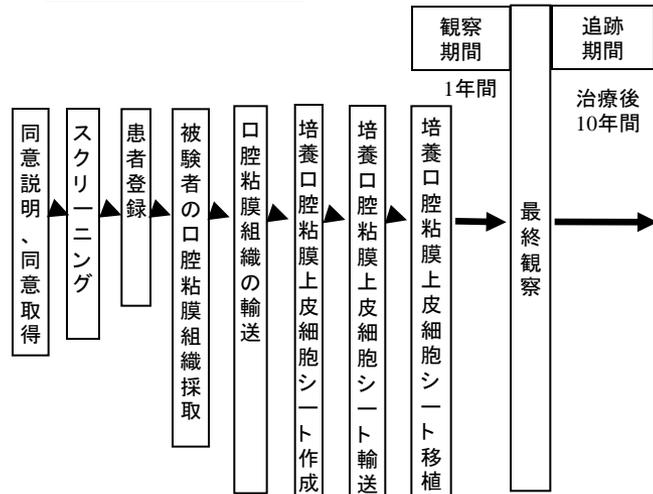


4) 口腔粘膜上皮シート輸送



5) 口腔粘膜上皮シート移植

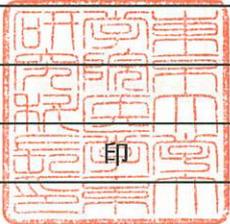
フローチャート



有効性・安全性の評価:

- (1) スケジュール: 移植手術前、移植手術後2週、1、3、6、12カ月後に観察・検査を実施
- (2) 主要評価項目: 1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積をグレーディングをもちいて評価する
- (3) 有効性副次的評価項目: 視力(矯正視力: 小数視力により評価)、角膜血管新生、角膜混濁
- (4) 安全性副次的評価項目: 予測される眼合併症の評価、臨床検査値変動を含むすべての有害事象

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究		
研究機関			
名称	東京大学大学院医学系研究科・医学部		
所在地	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1		
電話番号	03-3815-5411		
FAX番号	03-3817-0798		
研究機関の長			
役職	大学院医学系研究科長		
氏名	宮園浩平		
			
研究責任者			
所属	東京大学大学院医学系研究科眼科学		
役職	教授		
氏名	天野 史郎 		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-5800-6415 /Fax: 03-3817-0798	
	E-mail	amanos-tky@umin.ac.jp	
最終学歴	東京大学大学院医学系研究科		
専攻科目	眼科		
その他の研究者	研究者一覧参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	大阪大学医学部附属病院		
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-5207		
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	病院長		
氏名	福澤 正洋		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性および安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性および安全性がさらに示されれば、高度医療とすることを目指し、さらに普及させることを目指す。また本研究においては異なる調製機関において調製した細胞を投与機関において用いる臨床研究としており、本治療法の標準化のために極めて意義が高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	<p>適格基準は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全周の角膜上皮幹細胞が消失している患者。 ・ 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている患者。 ・ 同意取得時年齢が20歳以上の男女。 ・ 被験者本人の書面による同意書が得られている患者。 <p>除外規準は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者。 ・ 感染症(HBV、HCV、HIV、HTLV-1)に罹患している患者。 ・ 治療に抵抗するシルマー試験1mm以下の涙液減少症の患者。 ・ 採取部位の口腔粘膜に明らかな癒痕化がある、或いは炎症所見があり採取が不可能な患者 ・ その他、合併症等のため、担当医師が不相当と判断した患者。
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	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	有・無
非自己由来材料使用	有・無 動物種(マウス・ウシ)
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	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する。重篤な有害事象としては、死亡、死亡につながる恐れのあるもの、有害事象の治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの、障害、障害につながるおそれのあるもの、上記に準じて重大なもの、後世代における先天性の疾病または異常がある。予期される有害事象としては、角膜角化、結膜充血、瞼球癒着、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜化、自覚症状(眼痛、異物感、流涙、羞明)、角膜感染症、眼内炎、腫瘍性増殖がある。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<p>下記の内容について説明し、同意を得る。書面は別紙7を参照。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.はじめに 2.臨床研究とは 3.この臨床研究の目的 4.この臨床研究の方法 5.この臨床研究への予定参加人数と実施機関 6.予想される効果と危険性 7.難治性角結膜疾患に対する他の治療法 8.同意しない場合でも不利益を受けないこと 9.同意した後、いつでも同意を撤回できること 10.あなたに守っていただきたいこと 11.プライバシーの保護について 12.この臨床研究の費用 13.この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 14.研究治療の中止について 15.この臨床研究に関する資料の閲覧 16.研究終了後の試料の再利用に関する事 17.研究結果の取り扱い 18.この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などと研究者の関連組織との関わり 19.問い合わせ先 20.研究組織
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>新規エントリーに係わる中止基準に該当する中止の場合は、医学系研究科長に対し臨床研究の中断の申し出を行い、病院長にも申し出書の写しを提出する。また、効果・安全性評価委員会が報告をもとに審議を行い、本臨床研究の継続が可能かどうかの回答を得るまで新規エントリーを一旦中断する。継続可能との判定を受けた後、臨床研究を再開することができる。継続不可能な場合は、病院長に中止届けを提出し、本臨床研究を中止する。</p> <p>被験者のみの中止基準に該当する中止の場合は、中止時の検査を行いプロトコール治療終了・中止時記録用紙を提出する。また、中止となった被験者に対し、現状の標準的な治療の中で最善な方法で治療を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合の補償制度として、保険会社による臨床研究保険へ加入する。本治療と因果関係のある健康被害のうち、医薬品副作用被害救済制度における後遺障害2級以上のものについての治療費用は保険によって支払われる。保険会社による臨床研究保険へ加入し、補償・賠償内容については加入保険の規定に準じる。</p>

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、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を取めている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、先行する2つの臨床研究における培養細胞シート作製とは異なり、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。また、口腔粘膜組織及び口腔粘膜上皮細胞シートの安全な輸送技術の開発に成功したため、本研究が可能であると考えた。
臨床研究の実実施計画	移植細胞ソースとなる口腔粘膜移植片は、東京大学医学部附属病院口腔外科外来で局所麻酔下にて、被験者自身の頬粘膜から採取する。 口腔粘膜組織の発送は東京大学の研究者が担当する。組織の輸送には、日立製作所・基礎研究所と共同で開発した航空機による細胞シート輸送が可能な輸送容器を用いて4~10℃の温度で輸送する。滅菌した包装容器によって密閉して細菌などによる生物学的汚染の可能性を排除する。さらに空輸時の気圧の低下に対応するために、この包装容器を気密容器に収納する。培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製は大学未来医療センターCPCで大阪大学の研究者が以下の手順で行う。①3T3 / J2細胞を放射線処理し増殖活性を消失させる、②放射線処理した細胞を培養皿に播種する、③デイスパーゼを作用させて、採取した口腔粘膜組織の上皮層を基底膜から剥離する、④トリプシン・EDTA液で上皮細胞層を単一の細胞にし、これらを温度応答性培養皿に播種する、⑤ 培養口腔粘膜上皮細胞シートが作製でき次第(通常2週間程度)、培養上皮細胞シートの輸送を行う。 細胞シートの発送は大阪大学の研究者が担当する。上皮細胞シートはCPCで作成した後、上述した細胞シート専用の輸送容器に入れてパッケージングを行い、32~37℃の温度で輸送する。これを東京大学へ輸送した後、移植手術に使用するまで開けないこととする。細胞シートの東京大学での受け入れ時には細胞輸送容器に破損がないことを確認し、手術室において保管して、移植直前に輸送容器から細胞シートを取り出す。位相差顕微鏡検査による細胞形態の観察および、手術用顕微鏡を用いた目視による観察を行うこととする。また内部のセンサーから温度・圧データを取り、輸送容器の破損を示すような急激な変化がないことを確認する。輸送の責任者は臨床研究責任者とし、搬送の制限時間は12時間以内とする。 細胞シートの移植手術は東京大学医学部附属病院中央手術室にて下記の手順で行う。①局所麻酔あるいは全身麻酔下で行う、②角結膜の癒着性組織を可能な限り除去した後、培養口腔粘膜上皮細胞シートを移植する、③温度応答性培養皿からの培養口腔粘膜上皮細胞シートの剥離は、インキュベーターで低温処理を施した後に行う。 術後は1年目まで、口腔内観察、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、血液検査を定められた時点で行う。主要評価項目は、1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積であり、6段階のグレーディング評価を用いる。副次評価項目は①矯正視力 ②角膜混濁 ③角膜血管新生 ④予測される眼合併症(安全性)情報 ⑤臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象(安全性)である。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	被検者各人に書面(説明文書)にて説明し、同意書を保管する。
手続	被検者各人に書面(説明文書)にて説明し、同意書を保管する。

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	患者の漢字氏名、カナ氏名を1文字ごとにDESを用いて暗号化を行い、Base64にエンコードする事で、連結可能な匿名化を行う。暗号化された情報を暗号化されたままデータベースに登録し、かつネットワーク上でも暗号化されたまま送受信することで外部への情報遺漏を防止する。
その他	本研究に係わるものは被験者の個人情報の保護に最大限努めるものとする。さらに、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究にかかる費用は、研究費あるいは病院からの資金より支出する。</p> <hr/> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>本治療法はすでに西田幸二らによって臨床研究が行われており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。この治療法を細胞シートを細胞調製機関と実施機関の間を輸送することで行う点に新規性が認められる。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

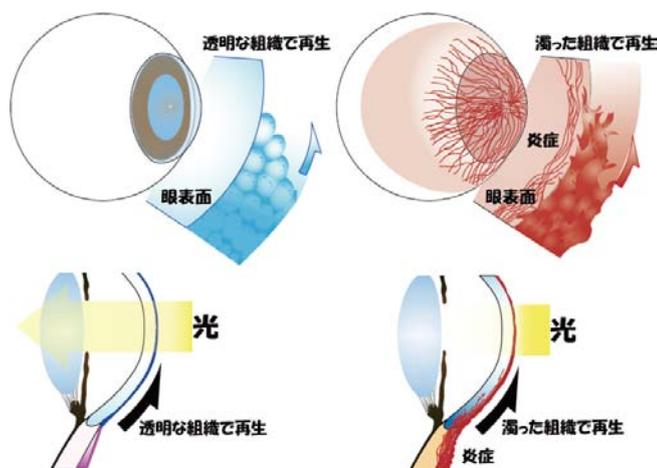
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績 (別紙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9 - 別紙14)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 (別紙4に記載)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書および別紙4に記載)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (別紙3)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 (別紙7)
- その他(資料内容: 別紙2 研究の流れを示した図/イラスト)
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書)
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書)
- その他(資料内容: 別紙6 原材料(試薬等)の品質保証書類)
- その他(資料内容: 別紙8 倫理審査委員会関連書類)
- その他(資料内容: 別紙15 臨床プロトコール)
- その他(資料内容: 別紙16 SOP)
- その他(資料内容: 別紙17 CRF)

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

<本研究の概要>

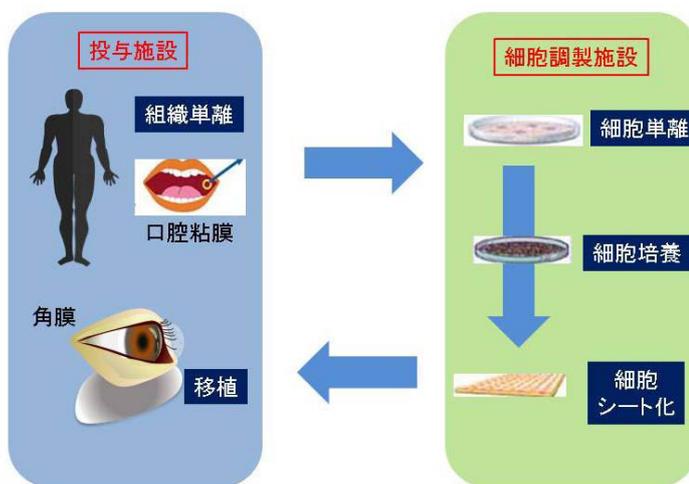
角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまう。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著名な視力低下を来す(図1)。



(図1)

角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、患者さん自身の口腔粘膜(口の粘膜)細胞を培養して作った培養細胞シートを用いて治療を行い、良好な成績を収めている。

この治療法をさらに広めるためには、セルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの治療のための細胞培養施設で調製した細胞シートを他の施設へ輸送して、治療ができるようにする必要がある。(図2)すなわち投与施設において採取した口腔粘膜組織を細胞調整施設へ送り、細胞を単離して培養し、培養細胞シートを作成する。これを投与機関へ輸送して、患者さんへ投与する治療が考えられる。

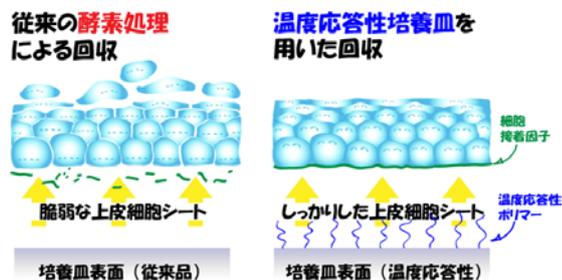


(図2)

＜本研究の背景＞

現在、角膜疾患のための視覚障害者は国内に3万5千人以上いると言われているが、角膜移植自体は本邦で年間約4000~5000件行われている。そして、そのうちの5~10分の1にあたる500~1000件が本邦で年間に本疾患に対して行われている角膜移植術の数である。

上述のように、この角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、従来、亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家角膜移植以外には治療方法がなかった。当然、他家移植である（本人の組織ではない）ことから、拒絶反応は必発となる。長期予後も良くなく、経過観察中も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤などを全身及び局所に投与することも重要である。本疾患に対して、近年、国内外で自己培養細胞移植（自分自身の細胞を利用して組織を作りそれを移植する方法）が注目され、臨床研究が進んでいる。特に眼科領域では、角膜上皮細胞の培養移植だけでなく、両眼性の患者さんに対しては口の粘膜の表面細胞（口腔粘膜上皮細胞）を利用する方法も我々は開発した。しかしながら、培養細胞は培養され育っていく段階でその培養されるお皿の上に強く接着している。その作製した培養組織を手術の際に培養皿から取り出さなければならないが、接着力が強いためにそのまま取り出して移植することは不可能である。その為、予め、下敷きのように運ぶ台（キャリア）を敷いておき、その上に細胞を育て、出来上がったものをキャリアごと目の表面に移植するという方法が主体である。ただ、この方法では、本来存在しないはずのキャリアも一緒に移植されてしまうことと更にはキャリア自体が接着する力を持っていない為に、目の表面に縫い付けたりする必要がある。そこで我々は、細胞をシート状に回収することを可能にした温度応答性培養皿という特殊な培養皿を使用し、口腔粘膜上皮細胞を角膜上皮様に培養し、それをシート状に回収する技術を開発した。図3のように、本来、細胞を接着面から剥がす為には酵素によって接着因子を除去する必要があるが、この方法を用いることによって、培養皿の温度を下げるだけで、自然に細胞を剥がすことが可能で、さらに細胞が接着する為に必要な接着因子を温存することができる為、無縫合で細胞シート移植を行うことが可能になった。



(図3) 接着因子が破壊されてしまう。 接着因子は温存される。

また、前述のように現在までこの治療はセルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの細胞専用の細胞培養施設を持っている施設のみで治療を行ってきた。この治療を多くの患者さんに行うためには、セルプロセッシングセンターにて作成した培養細胞シートを輸送して、治療を行えるようにする必要がある。

<本研究の目的・意義>

本研究では、著明な視力低下を来たすような重症度の高い角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿で作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートを移植することで視力改善に必要な角膜上皮再生を主目的とする。さらに組織および細胞シートの施設間輸送を行うことで、より多くの患者に適応可能な治療法を確立することを目的とする。すなわち本治療法が確立されると、これらの角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できるものとする。加えて、米国や日本では既に皮膚領域において培養表皮細胞移植が産業化されている。これらを考え合わせると、将来的には本研究による成果も同様に産業化可能と考えられる。また、多くの難治性角結膜疾患患者の治療が可能になることが期待されることから、本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は極めて高いと言える。

<対象疾患・目標症例数>

角膜上皮幹細胞疲弊症：10例

<主要評価項目>

1年後の角膜上皮再生率（結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積）を6段階の Grading 評価を用いて、有効性を評価する。

<副次評価項目>

矯正視力（有効性）、角膜混濁（有効性）、角膜新生血管（有効性）、予測される眼合併症（安全性）、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象（安全性）

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

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