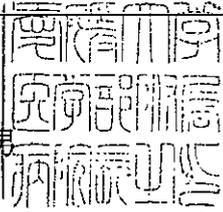


ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 4月 2日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	愛媛県東温市志津川（郵便番号 791-0295）
	名称	愛媛大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 檜垣 實男 

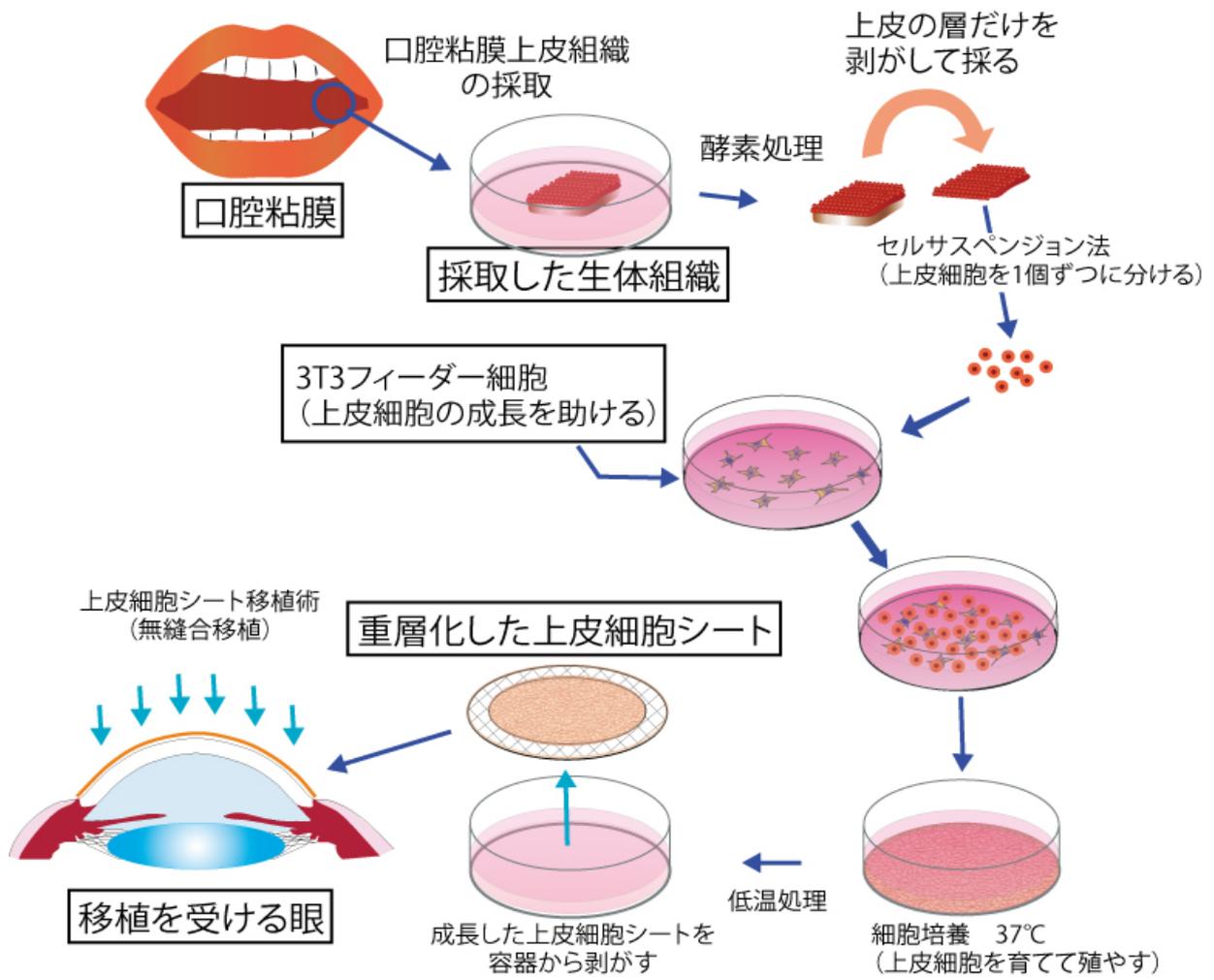
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

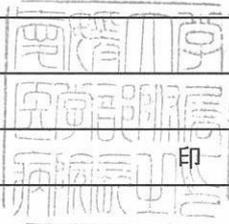
ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	愛媛大学大学院 医学系研究科視機能外科学 教授 大橋 裕一

## 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研究
申請年月日	平成24年4月2日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：愛媛大学医学部附属病院 大橋 裕一
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、愛媛大学へ空輸し移植する。術後1年における角膜上皮欠損のない面積を評価し、有効性を判定する。
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。



# 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	愛媛大学医学部附属病院		
所在地	〒791-0295 愛媛県東温市志津川		
電話番号	089-964-5111		
FAX番号	089-960-5364		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	檜垣 實男		
			
研究責任者			
所属	愛媛大学大学院医学系研究科視機能外科学		
役職	教授		
氏名	大橋 裕一		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 089-960-5361 / Fax: 089-960-5364	
	E-mail	ohashi@m.ehime-u.ac.jp	
最終学歴	大阪大学医学部		
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 of 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旨し、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。
<b>臨床研究の対象疾患</b>	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙15 臨床プロトールの5.適格規準参照
<b>臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
種類	口腔粘膜上皮細胞
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無      動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は別紙15 臨床プロトールの9.有害事象の評価と報告、11.1.2.副次エンドポイントを参照)

# 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、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を収めている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく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。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。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、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。</p>				
臨床研究の実施計画	別紙15臨床プロトコールおよび別紙16臨床研究申請書を参照				
被験者等に関するインフォームド・コンセント					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">手続</td> <td>別紙15臨床プロトコール13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照</td> </tr> <tr> <td>説明事項</td> <td>別紙7説明同意文章を参照</td> </tr> </table>	手続	別紙15臨床プロトコール13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照	説明事項	別紙7説明同意文章を参照	
手続	別紙15臨床プロトコール13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照				
説明事項	別紙7説明同意文章を参照				
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合					
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">研究が必要不可欠である理由</td> <td>該当しない</td> </tr> <tr> <td>代諾者の選定方針</td> <td>該当しない</td> </tr> </table>	研究が必要不可欠である理由	該当しない	代諾者の選定方針	該当しない	
研究が必要不可欠である理由	該当しない				
代諾者の選定方針	該当しない				
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙15臨床プロトコール「17.2.試験の早期中止」を参照				
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>				

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	別紙15臨床プロトコール「14.3.健康被害の補償及び保険への加入」を参照
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	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	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> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>本治療法はすでに西田幸二らによって臨床試験が行われており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。この治療法を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1-1,1-2)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙9-1,9-2,10,11-1,11-2,12-1~12-5,13,14-1~14-3)
- 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やイラストなど )
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書 )
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書 )
- その他(資料内容: 別紙6-1~6-4 原材料(試薬等)の品質保証書類 )
- その他(資料内容: 別紙8-1~8-4 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 )

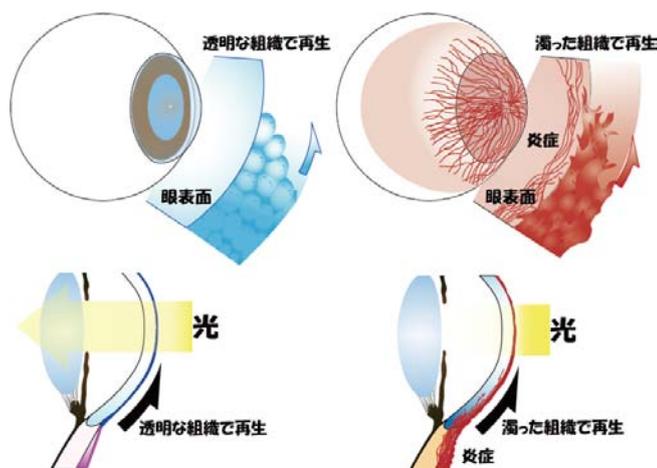
# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- その他(資料内容: 別紙16-1,16-2 臨床研究申請書 )
- その他(資料内容: 別紙17-1~17-42 SOP )
- その他(資料内容: 別紙18 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>

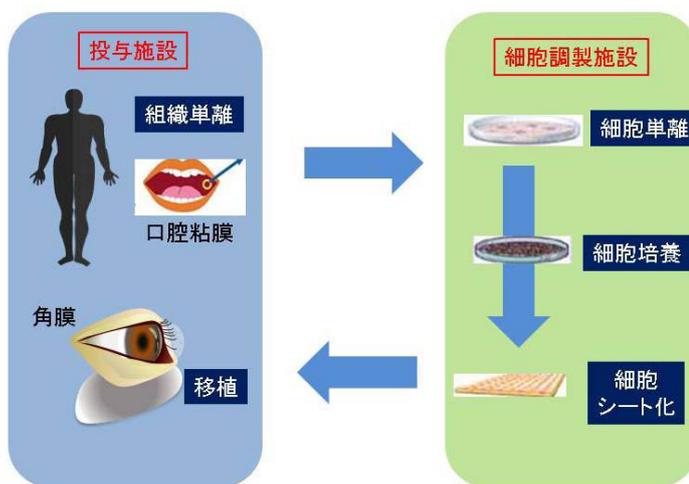
角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまう。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著名な視力低下を来す(図1)。



(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。

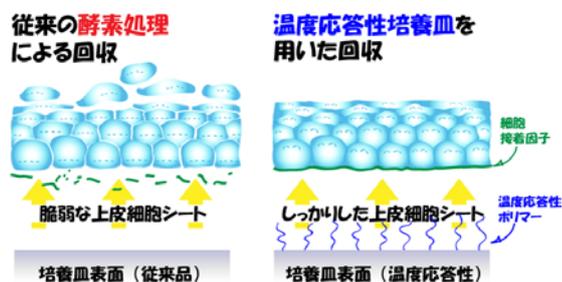


(図2)

<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。