

平成 24 年 10 月 18 日

東京大学大学院医学系研究科から申請のあった
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

東京大学大学院医学系研究科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. 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

申請者：東京大学大学院医学系研究科 研究科長 宮園浩平

申請日：平成 24 年 2 月 7 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成24年2月7日
実施施設及び 研究責任者	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。株式会社セルシート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・先端医療センターに対して平成24年2月に大臣意見が発出されている。
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。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

2回（平成24年5月、7月）

1) 第1回審議

①開催日時： 平成24年5月22日（火）10:00～12:30

（第20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24年2月7日付けで東京大学大学院医学系研究科から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

○ 有効性を確認するための症例数10例の設定根拠をご回答下さい。

- 「従来治療法と本治療法における有効率の差を検出するために必要な症例数を計算した結果である。」との返答を得た。

○ 搬送のコールドランの結果を示してください。

- 「大阪大学と東京大学の間でヒト口腔粘膜上皮細胞シートの空輸試験を行い、輸送中の温度・圧変化ならびに輸送前後の細胞シートの評価を示した。」との返答を得た。

2. 品質・安全性について

○ フィーダー細胞はJ-TEC社より供与を受けるとされていますが、J-TEC社がジェイス製造に用いているフィーダー細胞を同じものであることを確認できる資料を提出してください。

- 「J-TEC 社からの「3T3-J2 細胞譲渡書」を提出いたします。」との返答を得た。

2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成24年7月30日（月）16:00～18:30
（第21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24年2月7日付けで東京大学大学院医学系研究科から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

3. 説明同意文書について

- 愛媛大学医学部附属病院では倫理委員会は臨床研究が正しく行われているかどうかを確認する権限があるでしょうか。またカルテや検査データを倫理委員会がみることも認められているのでしょうか。

- 「確認する権限があり、また認められています。」と返答を得た。

3) 第3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、東京大学大学院医学系研究科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た。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

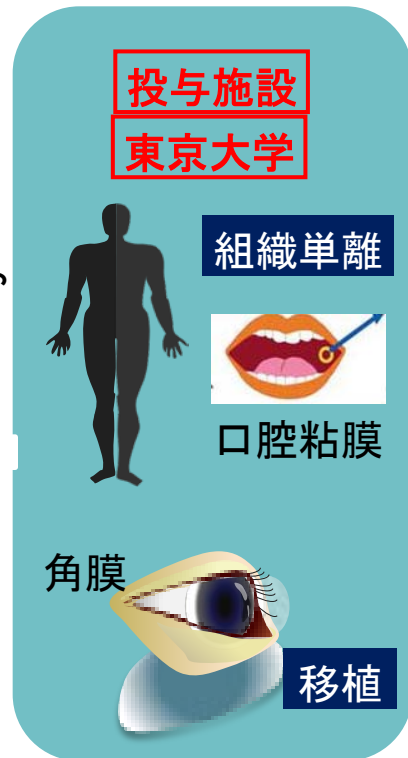
東京大学大学院医学系研究科からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

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

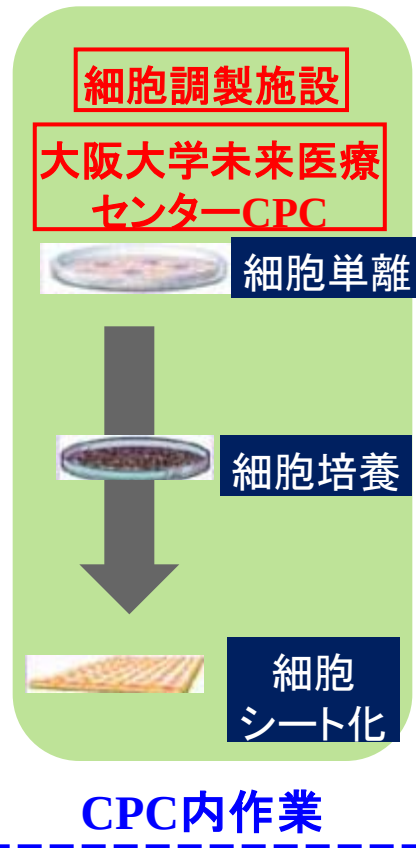


2) 口腔粘膜組織の輸送

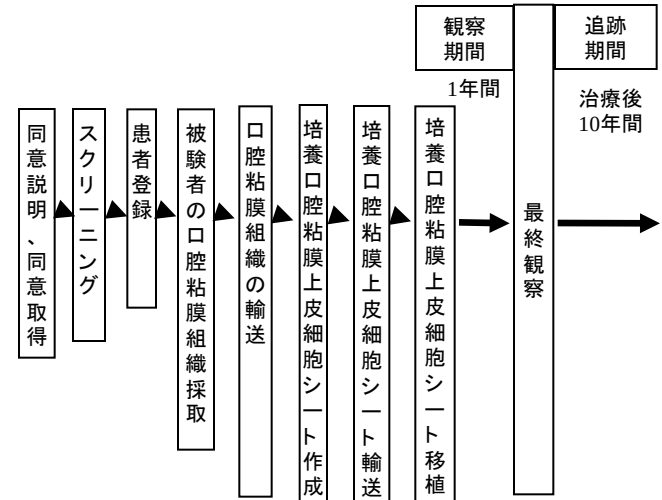


4) 口腔粘膜上皮シート輸送

3) 口腔粘膜上皮シート作製



フローチャート



有効性・安全性の評価：

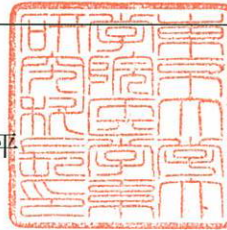
- (1) スケジュール：移植手術前、移植手術後2週、1、3、6、12カ月後に観察・検査を実施
- (2) 主要評価項目：1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積をグレーディングをもちいて評価する
- (3) 有効性副次的評価項目：視力（矯正視力：小数視力により評価）、角膜血管新生、角膜混濁
- (4) 安全性副次的評価項目：予測される眼合併症の評価、臨床検査値変動を含むすべての有害事象

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

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-ky@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	適格基準は ・ 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。 除外規準は ・ 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瘢痕化がある、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、担当医師が不適当と判断した患者。		
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	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。 - はじめに - 臨床研究とは - この臨床研究の目的 - この臨床研究の方法 - この臨床研究への予定参加人数と実施機関 - 予想される効果と危険性 - 難治性角結膜疾患に対する他の治療法 - 同意しない場合でも不利益を受けないこと - 同意した後、いつでも同意を撤回できること - あなたに守っていただきたいこと - プライバシーの保護について - この臨床研究の費用 - この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 - 研究治療の中止について - この臨床研究に関する資料の閲覧 - 研究終了後の試料の再利用に関すること - 研究結果の取り扱い - 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 - 問い合わせ先 - 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	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。 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。
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。 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。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	⑤ 無
補償が有る場合、その内容	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。

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角結膜の瘢痕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	

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漏洩を防止する。
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)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 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。 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 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。

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。

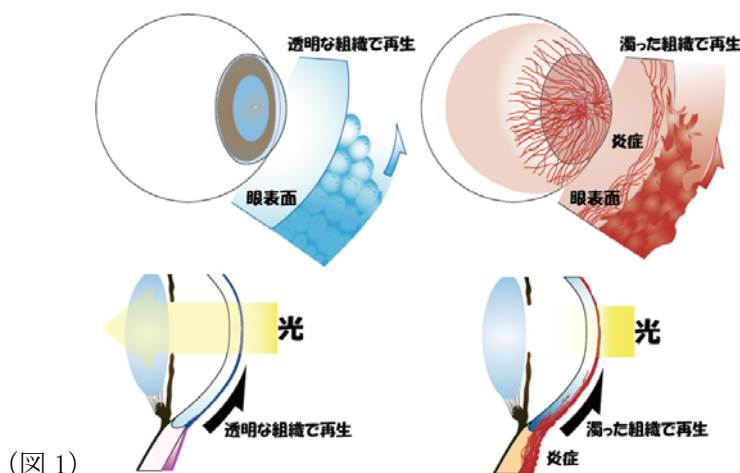
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- ☒ 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>

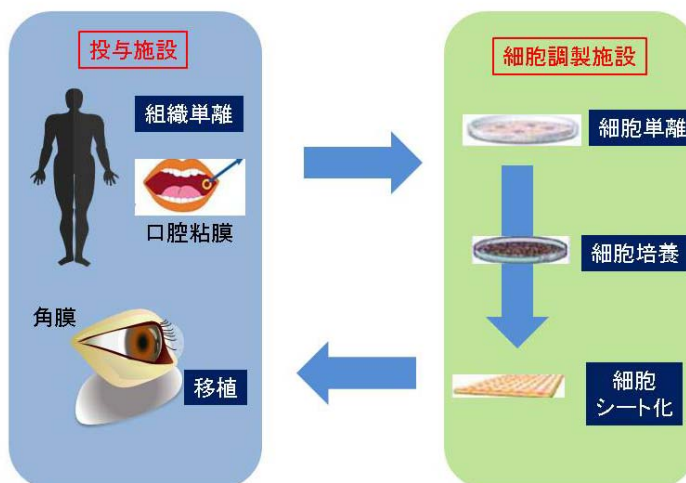
角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまう。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著名な視力低下を来す(図 1)。



(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。

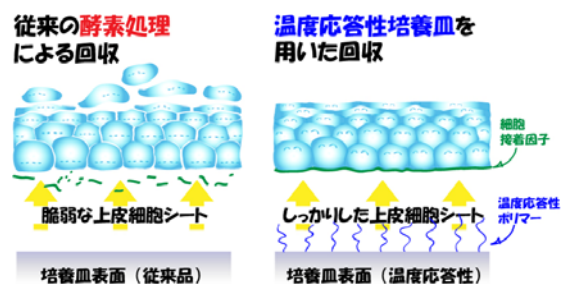


(図 2)

＜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。

「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」
についてのご説明

説明文書・同意書



東京大学医学部附属病院 眼科

目次

1.はじめに	2
2.臨床研究とは	3
3.この臨床研究の目的	3
4.この臨床研究の方法	4
5.この臨床研究への予定参加人数と実施機関	9
6.予想される効果と危険性	9
7.難治性角結膜疾患に対する他の治療法	13
8.同意しない場合でも不利益を受けないこと	13
9.同意した後、いつでも同意を撤回できること	13
10.あなたに守っていただきたいこと	14
11.プライバシーの保護について	15
12.この臨床研究の費用	16
13.この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達	16
14.研究治療の中止について	17
15.この臨床研究に関する資料の閲覧	18
16.研究終了後の試料の再利用に関すること	18
17.研究結果の取り扱い	18
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
19.問い合わせ先	19

1.はじめに

本文書は、当院で実施している「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」について説明したものです。この臨床研究は、東京大学倫理委員会で、人権を守ることを含めその倫理性について検討を受け、承認されています。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、この臨床研究の内容を十分理解していただいた上で、同意していただける場合には、「同意書」に署名をお願いいたします。もちろん、同意いただけないからといって、そのことにより、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

さらに、この臨床研究への参加に同意した後でも、臨床研究が開始されてからでも、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたには本研究治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

なお、私の説明や以下の文書の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しい点がありましたら、遠慮なくご質問下さい。



2.臨床研究とは

私たち医師は、病気で苦しんでいる患者さんに最良の治療を提供するために、様々な研究に取り組んでいます。新しい治療法が使えるようになるまでには、その治療法がその病気に対して効果があることや安全であることを確かめるために、患者さんにご協力いただく必要があります。健康な方や患者さんにご協力いただいて行う研究を臨床研究といいます。臨床研究は、参加することに同意いただいた方にのみ行われる研究的な治療のことです。

臨床研究を行うことにより、新しい治療法の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。現在行われている様々な疾患の治療も、多くの方々のご協力により行われた過去の臨床研究の結果、その有効性や安全性が認められたものです。



3.この臨床研究の目的

角膜上皮幹細胞疲弊症では、角膜表面がにごった結膜（白目の組織）でおおわれるため、高度の視力障害が生じます。これまで、これらの病気に対して角膜移植術を行っても、拒絶反応が起こるため成功率は低いものでした。これらの問題を解決する方法として、患者さん自身の口腔粘膜上皮細胞を培養して移植する方法があります。すなわち自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植です。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は世界中から多くの報告がされており、その有効性および安全性がある程度確立している状態です。大阪大学での臨床研究の実績として、術後1年の時点で14例中13例（92.9%）において視力が改善

しており、拒絶反応は起こっていません。本研究においては両眼の角膜上皮細胞がなくなってしまった患者さんにも治療を行えるように、口腔粘膜上皮細胞を培養することで治療を行います。

今回臨床研究として行われる治療法は従来の方法と比較して、上皮細胞シートと患者さんの角膜の強い接着が手術直後から得られること、手術終了時には角膜表面が元々の角膜上皮層に似た上皮細胞シートでおおわれているので角膜がにごるのを最小限に抑えることができること、より拒絶反応が起こりにくい組織を移植できることから、これまでの方法より良い手術成績が期待できます。

ただ現在はこの治療法は研究段階で、効果がどの位高いのか、どこまで安全に使えるのかということは完全にはわかっていません。そこで今回この治療法の有効性と安全性を確かめるために本研究を行います。また、本研究によってこれらが確認されれば、この治療法を国の高度医療として申請する予定です。さらに将来的には一般的な医療として普及させることも目標としています。

4.この臨床研究の方法

4-1 選択基準、除外基準

この臨床研究の対象となる方は、以下の選択規準すべてに当てはまり、除外基準のすべてに当てはまらない方です。

選択規準

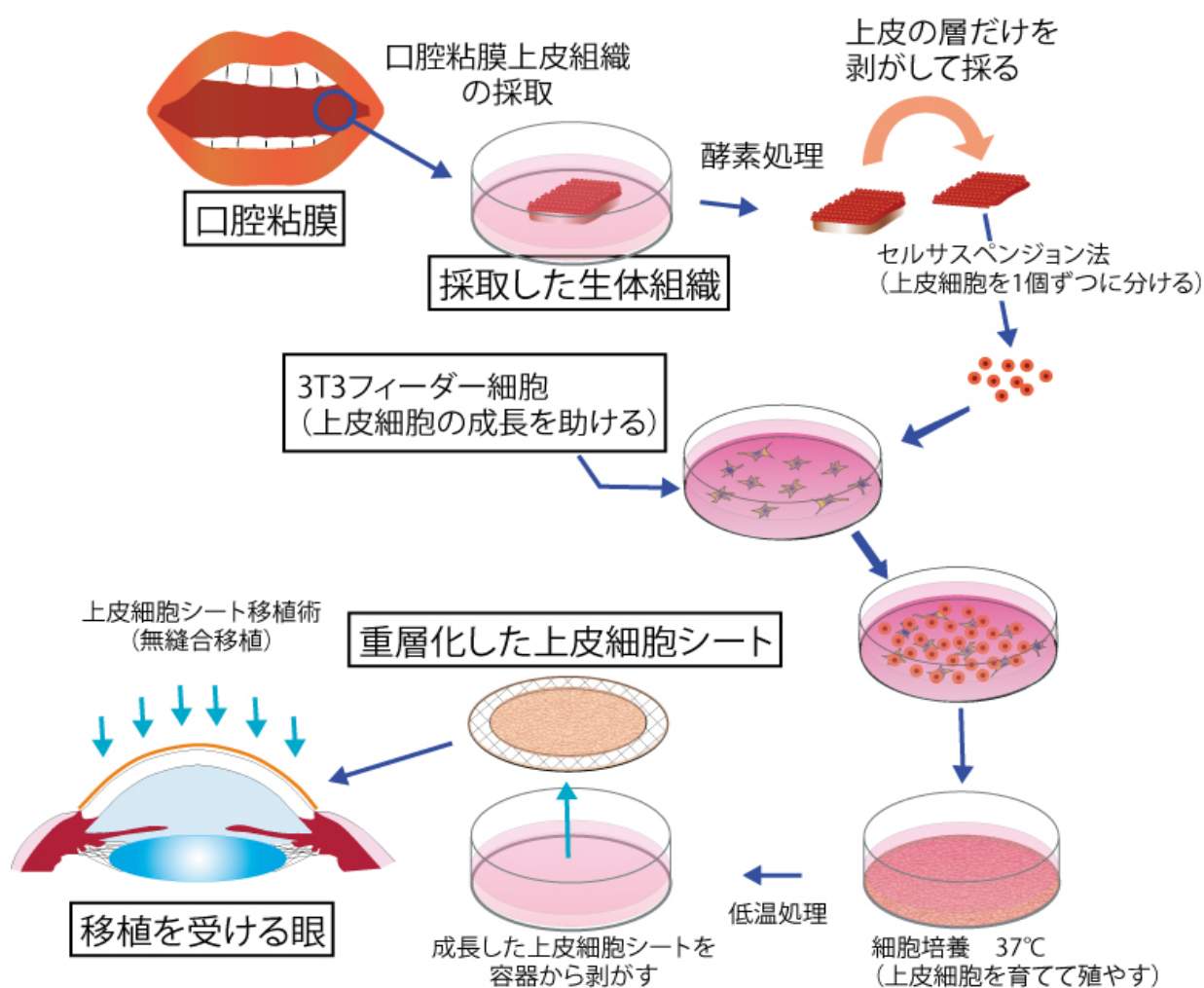
- 1) 全周に及び角膜上皮幹細胞（角膜上皮のもとになる細胞）が疲弊している方。
- 2) 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている方。
- 3) 同意取得時年齢が20歳以上の方。

4) 本人の書面による同意書が得られている方。

除外基準

- 1) 妊娠あるいは妊娠している可能性ある方、及び授乳中の方。
- 2) 感染症(HBV、HCV、HIV、HTLV-1)に罹患している方。
- 3) 治療に抵抗する極端な涙液減少症の方。
- 4) 採取部位の口腔粘膜に明らかな瘢痕化がある、或いは炎症所見があり採取が不可能な方。
- 5) その他、合併症等のため、担当医師が不適当と判断した方。

4-2 実施方法（図を参照）



1) 組織の採取

局所麻酔をしてから、患者さんの口腔粘膜（口の中の粘膜）約 5mm × 5mmを切り取ります。術後は鎮痛剤と抗生物質、消炎剤を処方します。傷は通常 1 週間以内に治ります。

2) 組織の輸送

口腔粘膜組織は東京大学の担当者が大阪大学未来医療センターへ輸送して、上皮細胞シートの作製のために使用します。

3) 上皮細胞シートの作製

大阪大学未来医療センターにおいて切り取った口腔粘膜を、フィーダー細胞（ヒトから採取した細胞を増やすために必要な細胞。今回は 3T3 細胞というマウスの細胞を使います。）を土台にして、温度応答性の培養皿で 2 週間培養し、上皮細胞シートを作製します。

4) 上皮細胞シートの輸送

大阪大学未来医療センターにおいて作製した上皮細胞シートを東京大学へ輸送して東京大学での手術に用います。

5) 手術方法

①局所麻酔あるいは全身麻酔で行います。

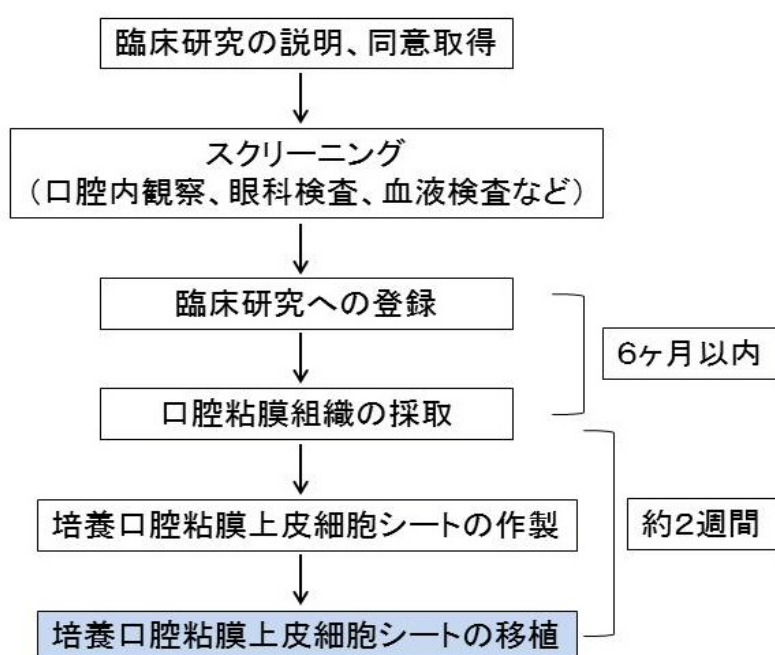
②にごった角結膜の組織をできるだけ取り除いた後、上皮細胞シートを移植します。

6) 術後の治療

術後の治療は基本的に通常の角膜移植と同じです。角膜の実質などに混濁があり視力の改善が十分ではない場合があります。そのため、患者さんによっては視力を改善させるために、角膜移植を追加する場合があります。ただし、手術後 1 年間は角膜移植を行わないこととします。培養上皮がうまく生着しなかった場合にも、たとえば、従来の角膜移植術を行うなど、その状態に合わせて現在行なわれている最善の方法をもって

対処いたします。また再度培養上皮細胞シート移植を行なうこともできます。

4-3 臨床研究の手術までのスケジュール



4-4 臨床研究の検査スケジュール

検査は角膜移植の診療で行われる範囲で実施します。観察・検査のスケジュールは下記表のとおりです。

	スクリーニング	口腔組織採取前検査	術前検査	術後検査							中断・中止時 または 追加 処置時前
				手術 2週 後	手術 1ヶ月 後	手術 3ヶ月 後	手術 6ヶ月 後	手術 1年 後	手術 1年 6ヶ月 後	手術 2年 後	
データの採用期間		採取前 7日以内	手術前 7日以内	±3 日	±1 週間	±2 週間	±2 週間	±2 週間	±2 週間	±2 週間	
	背景情報										
	口腔内観察		○								
細隙灯顕微鏡検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	視力検査		○		○	○	○	○	○	○	○
	血液学的検査	○	○								○
	血液生化学的検査	○	○								○
	感染症検査	○									
有害事象の観察											

背景情報：性別、生年月日、併存症（角膜上皮幹細胞疲弊症に伴う疾患）などについてです。

細隙灯顕微鏡検査：目の診察を行い、評価を行います。

血液学的検査：貧血、炎症など血液の状態を調べます。

血液生化学的検査：肝機能、腎機能など全身状態を調べます。

感染症検査：肝炎ウイルス：B型肝炎・C型肝炎、エイズウイルス、成人T細胞性白血病ウイルスに感染しているかどうかを調べます。

有害事象の観察：この臨床研究との因果関係の有無にかかわらず、研究中に生じた全ての随伴症状および臨床検査値の異常を観察します。

5.この臨床研究への予定参加人数と実施期間

この臨床研究は当院のみで実施し、10人の患者さんに参加していただく予定です。

臨床研究への登録期間は研究機関の長の承認から4年間、観察期間の2年間を含めた研究の実施期間は6年間です。ただし、本研究に参加される患者さんの集まり方によっては、期間を延長もしくは短縮する場合があります。

6.予想される効果と危険性

予想される効果

角膜上皮幹細胞疲弊症の治療は、これまでに角膜移植から培養上皮移植術に発展してきました。一般に、培養上皮移植術では、培養上皮細胞シートを角膜表面に移植することで、手術終了時には角膜表面がすでに上皮でおおいかぶさった状態になり、傷がない状態で手術を終了できます。

そのことによって、角膜実質のにごりを最小限におさえることができます。さらに、温度応答性の培養皿を用いることによって、これまで行われている培養上皮移植術の方法の欠点を補います。これまでの術式では、上皮シートと患者さんの角膜実質の接着がいつまでたっても不良であることが大きな欠点でした。そのため移植された上皮層がいつまでも感染しやすく傷もつきやすい状態となって、短期間しか維持されない場合も少なくありません。本治療法で使用する方法では、温度応答性培養皿を用いることによって、強固な上皮細胞シートをより良い状態で移植できることになり、移植した上皮細胞シートと患者さんの角膜実質の強い接着が手術直後から得られ、感染症がおこりにくくなり、また傷もつきにくくなると考えられます。また、角膜上皮幹細胞疲弊症では、もともと眼の表面に免疫異常がありますので、他人の組織を用いた移植では、拒絶反応がおこる確率が高く、手術後の治療経過は不良です。また、両眼の病気では、自分の角膜上皮は使用できません。したがって、自分の角膜以外の組織の粘膜上皮を移植材料にすることが最良の治療法と考えられます。本治療法では、口腔粘膜上皮細胞移植を上記の温度応答性皿の培養技術を組み合わせて行うことで、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に効果があると期待されます。ただし、成功率は患者さんの病気の重さにより異なります。



予想される危険性

- 1) 被験者の副作用として、これらの移植によってあなたに感染症が生じることがあるかもしれません。この危険性を最大限減らすため、培養した上皮細胞シートに細菌、真菌（かび）感染が生じていないことを、細菌、真菌の培養検査を行って確認します。さらに細胞を培養する時に

ウシ血清を加えた培養液を使います。このウシ血清は狂牛病が発生した（プリオンに感染している）という報告がこれまでにないオーストラリア産もしくはニュージーランド産のものを使用します。さらに、トレイサビリティと言ってどこの牛の血清かがわかるようになっているものを使用します。このような厳重に選択されたウシ血清を用いて、すでに世界中で数千件以上の培養表皮の移植が行われており、プリオン感染は皆無であるといった実績があります。したがって、使用するウシ血清を介してプリオンが感染する可能性はほとんどない（0%に近い）と考えられます。しかしながら、現状では血清中のプリオンの有無を調べる有効な検査方法がありませんので、プリオン感染の危険性について100%は否定できません。さらに培養上皮を使用する前には、ウシ血清の成分を除くために血清を含まない液で十分に洗浄した後に移植を行います。

- 2) 口腔粘膜上皮細胞をうまく培養するためには成長に必要な成分をあたえてくれるフィーダー細胞とともに培養することが必要です。このフィーダー細胞として3T3細胞（マウスの細胞）を使用します。3T3細胞を用いる場合、3T3細胞に感染している可能性のある未知病原体などに対する危険性を100%は否定することができません。これは未知病原体に対する検査法は存在し得ないためです。しかし、使用する3T3細胞は事前に放射線処理して増殖できなくしてあります。またこの培養系はすでには欧米およびわが国においても培養表皮の移植や角膜上皮シートの移植ですでに患者さんの治療に臨床応用されている実績があり、いまのところ問題になったことはありません。しかし、3T3細胞がこれまで知られていない何らかの副作用をもたらすことは完全には否定できません。

また、この未知病原体は、移植された患者さんの接触により、他の方に感染する可能性もないとは言えません。性交渉、血液や体液に接触を伴う行為、同じ注射針を用いての薬の使用や、妊娠してから発育する間、出産および授乳などによる感染が考えられます。

ご自分の血液、臓器などを、他の人に使用するために提供する場合は、感染の危険性があることを医療従事者、移植を受ける方に伝え、その必要性和安全性について関係者と十分に検討して下さい。

- 3) 培養細胞を用いる移植では、培養細胞から腫瘍が発生する危険性が否定できません。しかしながら本研究で用いる培養口腔粘膜上皮細胞シートは、マウスを用いた造腫瘍性試験（細胞が癌のような性質をもたないかどうかを試験する方法）によって腫瘍を作る能力がないことを確認しています。また現在までに行われた培養口腔粘膜上皮移植の患者さんにおいて、培養細胞が原因と考えられるような腫瘍が発生したという報告はありません。これらの事から、培養口腔粘膜上皮細胞シートが原因となる腫瘍が発生する危険性はほぼ0であると考えられます。
- 4) 自分の組織を用いる上皮細胞シート移植では、自分の組織を採取する際には多少の危険性を伴います。口腔粘膜の採取は、頬粘膜から1断片のみを採取しますので、通常、1週間以内にその傷は傷あとを残さずに治ります。術後は鎮痛剤および感染を防ぐ抗生物質を処方します。
- 5) 手術を行っても、従来の角膜移植でうまくいかなかった時のように、術後に傷あとができ、手術前と同じように角膜表面がにごってしまうことがあります（25%程度）。この傷あとができる主な原因は炎症による病的角化、涙液減少や炎症による上皮欠損の遷延などです。術後傷あとができるのが進んできた時には、ステロイド剤や免疫抑制剤、人工涙液を使用してできる限り抑えるように努力します。また従来の角膜移植と

同様に、術後に緑内障（20％程度）、眼内の感染症（0.1％程度）、眼底出血（0.1％程度）などの副作用が生じる可能性があります。

- 6) この臨床研究においては口腔粘膜組織および口腔粘膜上皮シートを東京大学と大阪大学の間で輸送します。組織および上皮シートの輸送には細心の注意を払って行いますが、輸送中のトラブルによって移植手術ができなくなる可能性があります。その場合には、再手術のために再度口腔粘膜の採取が必要となります。輸送中のトラブルが2回以上発生する場合は研究を中止することがあります。
- 7) 患者さんの安全性については最大限の注意を払い、誠意を持って対応します。

7.角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他の治療法

この臨床研究に参加しない場合、下記のいずれかになります。

- 1) 従来 of 角膜移植手術を行う。
- 2) 手術しないでそのまま経過をみる。

8.同意しない場合でも不利益を受けないこと

この臨床研究に参加するかどうかの判断は、あなたの自由です。したがって、臨床研究の参加に同意いただけない場合でも、今後の治療に不利益になることは一切ありません。

9.同意した後、いつでも同意を撤回できること

あなたの同意のもとに本臨床研究を始めても、申し出があればいつでも中止できます。

10.あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究参加期間中は、次の事項を守って下さい。

- 1) できるだけ予定されているスケジュールを守って来院してください。
来院できない場合には、すみやかに担当医師にお伝え下さい。
- 2) 他の病気などで担当医師以外の治療を受けている場合、そのことを必ず担当医師に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合もお知らせ下さい。
- 3) 臨床研究期間中、他の医師にかかる場合、できるだけ事前に担当医師にご相談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。
- 6) 移植の時に 3T3 細胞を使ったため、その未知病原体によって感染するかどうかを経過観察します。また、採取された試料および医学的記録は移植後 30 年間保管し、診療、研究及び感染症の原因究明の目的での使用に備えます。

移植された患者さんまたはその患者さんと接触された方に原因不明の症状がみられた時は、必ず担当医師にお知らせください。

必要に応じて組織や血清を採取して検査を行います。

また、住所、電話番号などの変更がありましたら、必ず担当医師にお知らせ下さい。

移植による感染が疑われ、お亡くなりになってしまった場合は、ご遺体を解剖させていただくことがあります。その時は感染症の原因究明を

目的に臓器を採取し、使用させていただきます。ですから、この解剖が必要であることをご家族の方にお話して下さい。

なお、上記の内容を守っていただけない場合は、担当医師から治療の中止をお願いする場合があります。

11. プライバシーの保護について

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、この臨床研究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。

また、この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理委員会（臨床研究の実施を決定する委員会）等がカルテや検査データを見ることがあります。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、この臨床研究で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、共同研究機関である大阪大学および東北大学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。また臨床研究において得られたデータは東北大学未来医工学治療開発センターのデータセンターで管理するため、匿名化したうえでデータを送って解析を行います。この臨床研究で得られた情報は厚生労働省に報告されますが、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）は記載されず、プライバシーは守られます。

この臨床研究で得られた情報は、移植手術後 30 年間保管します。データを破棄する場合は、匿名のままで廃棄します。

このように個人情報厳重に管理されていますので、この臨床研究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もれる心配はありません。



12.この臨床研究の費用

本臨床研究では上皮シート移植の手術費用（移植のための前処理など）、治療費（外来、入院費用、および有害事象に対する処置に係る費用）や検査費などにつきましては、御負担いたしません。あなたに副作用などの健康被害が生じた場合にはすみやかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。その場合には、研究代表者の天野の研究費より診療への支払いをします。さらにこの臨床研究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は、研究者が加入する保険によって補償金が支払われます。その額は国の医薬品副作用被害救済制度の額に準じたものになっています。ただし、本移植により視力が回復しなかったことによるものや、患者さんの故意や重大な過失などによる場合は支払われません。組織やシートの輸送に際する費用は研究代表者の天野の研究費より支払われます。



なお、本臨床研究にご参加頂くに当たり、謝金の支払いはありません。

13.この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床研究の参加期間中に、この研究に関して、この臨床研究参加に対する

あなたの意思に影響を与える可能性のある情報等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、臨床研究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。

14.研究治療の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し治療が開始された後で、担当医師からあなたに研究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研究全体に関するものがあります。

（あなた個人の状態に関する中止理由）

- ◆ 事前の計画通りの治療が不可能となった場合
- ◆ 患者さんから同意撤回の申し出があった場合
- ◆ 重篤な合併症をみとめ、臨床研究の継続が困難な場合
- ◆ 治療開始後、患者さんが適格基準（4. の条件）を満たしていないことが判明した場合
- ◆ その他、主任研究者あるいは副主任研究者が臨床研究の中止が適切と判断した場合
- ◆ 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、臨床研究を中断し、回復を待って可能であれば再開します

（臨床研究全体に関する中止理由）

- ◆ 重篤な合併症等の重大な事態が発生した場合
- ◆ 新たな患者さんの安全又はこの臨床研究の実施に悪影響を及ぼす可能性がある重大な情報がわかったとき
- ◆ その他の理由により研究者がこの臨床研究を中止またはすべきであ

る、又は継続が不可能であると判断した場合

また、あなたが途中で臨床研究を中止することになった場合には、その後最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合も、その後の経過観察については継続して行います。また、研究の適正な評価を行うために、データは利用させていただきますので、ご了解をお願いします。

15.この臨床研究に関する資料の閲覧

あなたが、この臨床研究の内容をもっと詳しく知りたい場合には、以下の資料を閲覧することが出来ます。希望される場合には担当医師にお申し出ください。

- ・ 研究実施計画書
- ・ 症例報告書様式またはあなたの症例報告書



16.研究終了後の試料の再利用に関すること

採取した細胞や培養した上皮シートについて余剰が生じた場合は、治療に用いなかったものは原則として破棄します。ただし、余剰が生じた場合に将来の研究に使用させていただく可能性があります。

また、30 年間保存した培養細胞は、こちらで適切に処分させていただきます。

17.研究結果の取り扱い

この臨床研究の結果は、臨床研究終了後に公表される予定です。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。

本臨床研究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、その他の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、あなたはその権利を主張できません。本臨床研究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、研究者に帰属します。

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

本臨床研究でかかる費用は東京大学医学部附属病院 眼科の研究費より補助されます。輸送容器は日立製作所製のものを用品です。なお、製品に関係する企業、東京大学ならびに本臨床研究に係る研究者との間に開示すべき利害の衝突はありません。

19.問い合わせ先

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ご連絡ください。

担当診療科：眼科

責任医師：天野史郎

電話番号：03（5800）8660

担当CRC：

電話番号：

夜間休日緊急連絡先：

電話番号：

同意書① (研究参加)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受け、内容について十分理解しましたので、この臨床研究に参加することに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックを付けてください）

- | | |
|---|---|
| ☐ 臨床研究について | ☐ この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床研究の目的 | |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床研究への予定参加人数 | ☐ この臨床研究に関する資料の閲覧と実施期間 |
| ☐ 予想される効果と危険性 | ☐ 研究終了後の試料の再利用 |
| ☐ 他の治療法 | ☐ 余剰細胞シートの研究目的の使用に（同意する・同意しない） |
| ☐ 同意しない場合でも不利益を受けないこと | ☐ この臨床研究結果の取り扱い |
| ☐ 同意した後、いつでも同意を撤回できること | ☐ 検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること |
| | ☐ この臨床研究の資金源、起こりうる害 |

☐ あなたに守っていただきたいことの衝突などと研究者の関連組織との
と 関わり

☐ プライバシーの保護について ☐ 問い合わせ先

☐ この臨床研究の費用 ☐ 研究組織

☐ 健康被害が発生した場合

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名：

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所：

本人署名：

*立ち会い人 氏名 _____ 印

(患者との続柄)

住所 _____

注) *印は患者が説明文書を読む事ができないあるいは署名記載不能の場合に記入してください。

同意書① (研究参加)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受け、内容について十分理解しましたので、この臨床研究に参加することに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックを付けてください）

- | | |
|---|--|
| ☐ 臨床研究について | ☐ この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床研究の目的 | ☐ この臨床研究の方法 |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床研究への予定参加人数 | ☐ この臨床研究に関する資料の閲覧と実施期間 |
| ☐ 予想される効果と危険性 | ☐ 研究終了後の試料の再利用 |
| ☐ 他の治療法 | ☐ 余剰細胞シートの研究目的の使用に（同意する・同意しない） |
| ☐ 同意しない場合でも不利益を受けないこと | ☐ この臨床研究結果の取り扱い |
| ☐ 同意した後、いつでも同意を撤回できること | ☐ 検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること |
| ☐ あなたに守っていただきたいこと | ☐ 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 |

と

の関わり

☐ プライバシーの保護について ☐ 問い合わせ先

☐ この臨床研究の費用 ☐ 研究組織

☐ 健康被害が発生した場合

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： _____

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： _____

本人署名： _____

* 立ち会い人 氏名 _____ 印

（患者との続柄）

住所 _____

注）＊印は患者が説明文書を読む事ができないあるいは署名記載不能の場合に記入してください。

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

同意撤回書 （研究参加）

私は、「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究」の参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： _____

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： _____

同意書② (口腔粘膜組織採取)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受け、内容について十分理解しましたので、口腔粘膜を採取することに同意します。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

- | | |
|---|--|
| ☐ 臨床研究について | ☐ この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床研究の目的 | |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床研究への予定参加人数 | ☐ この臨床研究に関する資料の閲覧と実施期間 |
| ☐ 予想される効果と危険性 | ☐ 研究終了後の試料の再利用 |
| ☐ 他の治療法 | ☐ 余剰細胞シートの研究目的の使用に (同意する・同意しない) |
| ☐ 同意しない場合でも不利益を受 | ☐ この臨床研究結果の取り扱い |
| けないこと | ☐ 検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること |
| ☐ 同意した後、いつでも同意を撤回できること | ☐ この臨床研究の資金源、起こりうる害 |
| ☐ あなたに守っていただきたいこと | ☐ の衝突などと研究者の関連組織との |

と

関わり

☐ プライバシーの保護について ☐ 問い合わせ先

☐ この臨床研究の費用 ☐ 研究組織

☐ 健康被害が発生した場合

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： _____

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： _____

本人署名： _____

*立ち会い人 氏名 _____ 印

(患者との続柄)

住所 _____

注) *印は患者が説明文書を読む事ができないあるいは署名記載不能の場合に記入してください。

同意書② (口腔粘膜組織採取)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受け、内容について十分理解しましたので、口腔粘膜組織を採取することに同意します。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

- | | |
|---|--|
| ☐ 臨床研究について | ☐ この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床研究の目的 | |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床研究への予定参加人数 | ☐ この臨床研究に関する資料の閲覧と実施期間 |
| ☐ 予想される効果と危険性 | ☐ 研究終了後の試料の再利用 |
| ☐ 他の治療法 | ☐ 余剰細胞シートの研究目的の使用に (同意する・同意しない) |
| ☐ 同意しない場合でも不利益を受けないこと | ☐ この臨床研究結果の取り扱い |
| ☐ 同意した後、いつでも同意を撤回できること | ☐ 検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること |
| ☐ あなたに守っていただきたいこと | ☐ 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 |

と

の関わり

☐ プライバシーの保護について ☐ 問い合わせ先

☐ この臨床研究の費用 ☐ 研究組織

☐ 健康被害が発生した場合

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： _____

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： _____

本人署名： _____

* 立ち会い人 氏名 _____ 印

(患者との続柄)

住所 _____

注) * 印は患者が説明文書を読む事ができないあるいは署名記載不能の場合に記入してください。

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

同意撤回書 （口腔粘膜組織採取）

私は、口腔粘膜組織を採取することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： _____

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： _____

同意書③ (培養細胞シート移植術)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受け、内容について十分理解しましたので、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術を受けることに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックを付けてください）

- | | |
|---|--|
| ☐ 臨床研究について | ☐ この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床研究の目的 | ☐ この臨床研究の方法 |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床研究への予定参加人数 | ☐ この臨床研究に関する資料の閲覧と実施期間 |
| ☐ 予想される効果と危険性 | ☐ 研究終了後の試料の再利用 |
| ☐ 他の治療法 | ☐ 余剰細胞シートの研究目的の使用に（同意する・同意しない） |
| ☐ 同意しない場合でも不利益を受けないこと | ☐ この臨床研究結果の取り扱い |
| ☐ 同意した後、いつでも同意を撤回できること | ☐ 検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること |
| ☐ あなたに守っていただきたいこと | ☐ この臨床研究の資金源、起こりうる害の衝突などと研究者の関連組織との |

と

関わり

- ☐ プライバシーの保護について ☐ 問い合わせ先
- ☐ この臨床研究の費用 ☐ 研究組織
- ☐ 健康被害が発生した場合

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： _____

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： _____

本人署名： _____

*立ち会い人 氏名 _____ 印

(患者との続柄)

住所 _____

注) *印は患者が説明文書を読む事ができないあるいは署名記載不能の場合に記入してください。

同意書③ (培養細胞シート移植術)

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床研究」について、目的、方法等に関する以下の説明を文書および口頭にて受け、内容について十分理解しましたので、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術を受けることに同意します。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

- | | |
|---|--|
| ☐ 臨床研究について | ☐ この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 |
| ☐ この臨床研究の目的 | ☐ この臨床研究の方法 |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 試験治療の中止について |
| ☐ この臨床研究への予定参加人数 | ☐ この臨床研究に関する資料の閲覧と実施期間 |
| ☐ 予想される効果と危険性 | ☐ 研究終了後の試料の再利用 |
| ☐ 他の治療法 | ☐ 余剰細胞シートの研究目的の使用に(同意する・同意しない) |
| ☐ 同意しない場合でも不利益を受けないこと | ☐ この臨床研究結果の取り扱い |
| ☐ 同意した後、いつでも同意を撤回できること | ☐ 検査結果報告以外の検体に関する権利を放棄すること |
| ☐ あなたに守っていただきたいこと | ☐ 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 |

と

の関わり

☐ プライバシーの保護について ☐ 問い合わせ先

☐ この臨床研究の費用 ☐ 研究組織

☐ 健康被害が発生した場合

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名：_____

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所：_____

本人署名：_____

* 立ち会い人 氏名 _____ 印

（患者との続柄）

住所 _____

注）＊印は患者が説明文書を読む事ができないあるいは署名記載不能の場合に記入してください。

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

同意撤回書 （培養細胞シート移植術）

私は、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植術を受けることに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： _____

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： _____