

平成 25 年 3 月 5 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無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験
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 12 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験
申請年月日	平成24年12月6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 研究責任者：天野 史郎
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	自己角膜輪部上皮細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可から1年間を被験者登録期間とし、実施期間は3年とする。対象症例数は3例。
治療研究の概要	培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植を、動物の血清とフィーダー細胞という助け役をする細胞を用いずに行うことにより、動物に由来する未知の病原菌に感染する危険性を大きく低下させることに成功している。
その他（外国での状況等）	1997年に世界初の角膜上皮再生医療が行われ、2000年代には、キャリアや血清、フィーダー細胞に工夫がこらされるようになってきた。申請者は2008年に血清とフィーダー細胞を排除する方法を報告した。
新規性について	無血清・無フィーダー細胞下に角膜輪部上皮細胞シート移植を行うところ。

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

1回（平成25年2月）

1) 第1回審議

①開催日時：平成25年2月6日（水）16:00～18:00

（第24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12月28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）

2. 品質・安全性について

○ 培養期間の設定、培養の打ち切り条件、出荷判定基準等を示してください。

- 「培養期間をコンフルエントに達するまでの1-3週間に1週を加え、約3週間（2-4週間）と設定しました。また、培養の打ち切り条件としては、細胞播種後4週間としています。培養期間の延長を行わない理由は長期培養により細胞の分化がおこる恐れがあり、移植用細胞シートとして出荷するには不適合であると考えためです。なお、出荷判定基準としては下記の項目を確認いたします。

1. 無菌試験（一般細菌、真菌、マイコプラズマ）に適合すること
2. エンドトキシン試験に適合すること
3. 組織の形状評価

」との返答を得た。

○ 生物由来原料を使用しない培養方法を開発されていますが、ヒト羊膜は無菌化工程の難しい原材料であり、これまでの他の臨床研究では感染症の発症などは知られていないとされていますが、安全性が確立されているとは

いえないのでは。

- 「培養に使用する羊膜の安全性を確立するためには、羊膜を凍結保存する段階、すなわち、セルプロセッシング施設に搬入する段階での汚染の有無を確認することが適切であると考えられます。そこで、新たに、羊膜を保存する工程でマイコプラズマ検査・無菌検査用に羊膜を採取し、検査を実施することにいたしました。」との返答を得た。
- 羊膜の品質の確認（角膜細胞の増幅支持能の評価）が必要ではないでしょうか？ ドナー による差異はないと考えてよいのでしょうか？
- 「羊膜処理を行う際に、羊膜上皮細胞が羊膜基質に接着していないことが疑われた羊膜は角膜上皮細胞の培養に不適格である可能性が考えられるため、培養には用いない。」との返答を得た。

2) 第2回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、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。

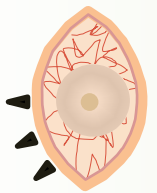
次回以降の科学技術部会に報告する。

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 無血清・無ファイダー細胞培養条件による 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

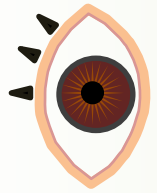
研究の流れ

【対象疾患】

角膜上皮幹細胞
疲弊症（片眼性）



角膜上皮幹細胞
に障害のない眼



【目的と意義】他者からの角膜移植で治すことができなかつた障害の克服を可能にする、患者様にとって「より安全・安定・安心」の再生医療を開発することを通じて、患者様に標準治療の確立という希望の光を提供する。

1 黒目の周りの
組織を切り取る



通常、角膜上皮は再生されるが、**上皮幹細胞**が障害されると...

- ・ 角膜の濁り
- ・ 血管の侵入
- ・ 視力の低下、失明

幹細胞の
機能回復が
必要

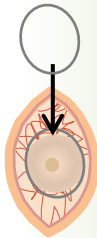
角膜移植しても治らない。
（上皮が再生されない）

2 組織から取り出した細胞を
羊膜の上で育てる（培養）



本研究の新規性
・無血清
・無ファイダー細胞

4 できた培養シートを移植する

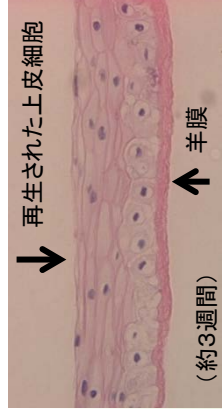


5 安全性・有効性を評価する

観察期間：術後1年

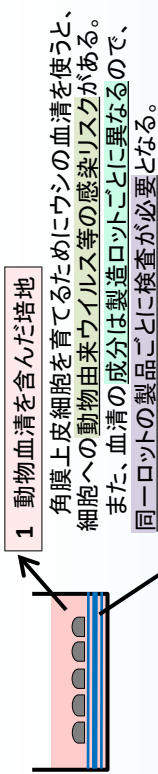
- 主要評価項目（安全性）：脱落の有無・予測される眼合併症の評価、すべての有害事象
- 副次評価項目（有効性）：眼表面の状態判定、視力、角膜混濁、角膜血管新生

3 細胞を増やしてシート状にする



先行ヒト幹細胞臨床研究*の培養法における問題点

* 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応用



2 ファイダー細胞の使用

目的の角膜上皮細胞を効率よく増やすために、ネズミのがん細胞をファイダー（助け役）として使うと、移植の時に除去できないので感染リスクとなる。ファイダー細胞の安全性を保証するためには品質検査に高額な費用と過大な期間がかかる。

無血清・無ファイダー細胞培養が患者様に与える利益

安全な原材料

・動物由来の未知成分を培地中に含まないので、異種動物由来感染症のリスクは、きわめて低く、安全性が高まる。

安定した品質

・組成の判明している材料だけを使用し、ファイダー細胞を必要としないので、期待された品質の細胞シートが得られ、治療の確実性が高まる。

安心の医療負担

・動物由来成分に対するウイルス検査が不要になるので、検査費用が低く抑えられ、結果として患者負担が軽減する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年12月6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

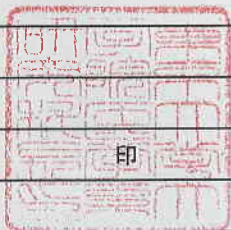


下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

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 無血清・無フィーダー細胞培養条件による 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート 移植の探索的臨床試験	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無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験		
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・外科学専攻感覚運動機能医学講座眼科学科		
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	東京大学医学部		
専攻科目	眼科		
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	/		
所在地	/		
電話番号	/		
FAX番号	/		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	/		
氏名	/		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>角膜上皮幹細胞を含まない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、無血清・無フィーダー細胞培養条件によって作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの移植を行い、その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安全性が示されれば、症例数を増やして有効性を確認し、さらに先進医療として普及させることを目指す。本研究による異種由来感染症のリスクを最小化した、より安全性の高い治療の提供は、角膜上皮幹細胞疲弊症による失明患者の社会復帰を可能とする点で極めて意義が高いと考えられる。</p>														
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>角膜上皮幹細胞疲弊症</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td> <p>角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家移植を行っても拒絶反応が強く、長期予後は不良である。一方、培養上皮細胞シート移植では動物血清やフィーダー細胞の使用による異種動物に由来する感染症のリスクが問題となっている。自己角膜輪部上皮組織を細胞源として、無血清・無フィーダー細胞培養条件により作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植することで、これらの問題が解決でき、より高い安全性が確保ができると考える。</p> </td> </tr> </table>	名称	角膜上皮幹細胞疲弊症	選定理由	<p>角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家移植を行っても拒絶反応が強く、長期予後は不良である。一方、培養上皮細胞シート移植では動物血清やフィーダー細胞の使用による異種動物に由来する感染症のリスクが問題となっている。自己角膜輪部上皮組織を細胞源として、無血清・無フィーダー細胞培養条件により作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植することで、これらの問題が解決でき、より高い安全性が確保ができると考える。</p>										
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症														
選定理由	<p>角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家移植を行っても拒絶反応が強く、長期予後は不良である。一方、培養上皮細胞シート移植では動物血清やフィーダー細胞の使用による異種動物に由来する感染症のリスクが問題となっている。自己角膜輪部上皮組織を細胞源として、無血清・無フィーダー細胞培養条件により作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植することで、これらの問題が解決でき、より高い安全性が確保ができると考える。</p>														
被験者等の選定基準	<p>適格基準は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・片方の眼のみ全周の角膜上皮幹細胞が消失している患者。 ・片方の眼のみ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。 ・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。 <p>(別紙7「臨床研究の実施計画」の「対象患者」参照)</p>														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>角膜輪部上皮細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td> <input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生由来・死体由来 </td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は投与の方法</td> <td> <p>(1) 被験者からの組織採取: 局所麻酔下にて、角膜上皮幹細胞の疲弊していない方の眼から細胞源となる角膜輪部上皮組織を採取する。</p> <p>(2) 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製: 角膜輪部上皮組織から細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて増殖させる。細胞シート基質にはヒト由来羊膜を使用する。増殖後、細胞シートを回収する。</p> <p>(3) 被験者への移植: 局所麻酔下あるいは全身麻酔下にて、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。 詳細は、別紙3-14「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート作製手順書」参照。</p> </td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 動物種(ヒト)</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無</td> </tr> </table>	種類	角膜輪部上皮細胞	由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生由来・死体由来	採取、調製、移植又は投与の方法	<p>(1) 被験者からの組織採取: 局所麻酔下にて、角膜上皮幹細胞の疲弊していない方の眼から細胞源となる角膜輪部上皮組織を採取する。</p> <p>(2) 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製: 角膜輪部上皮組織から細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて増殖させる。細胞シート基質にはヒト由来羊膜を使用する。増殖後、細胞シートを回収する。</p> <p>(3) 被験者への移植: 局所麻酔下あるいは全身麻酔下にて、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。 詳細は、別紙3-14「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート作製手順書」参照。</p>	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(ヒト)	複数機関での実施	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	他の医療機関への授与・販売	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
種類	角膜輪部上皮細胞														
由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="checkbox"/> 生由来・死体由来														
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>(1) 被験者からの組織採取: 局所麻酔下にて、角膜上皮幹細胞の疲弊していない方の眼から細胞源となる角膜輪部上皮組織を採取する。</p> <p>(2) 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製: 角膜輪部上皮組織から細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて増殖させる。細胞シート基質にはヒト由来羊膜を使用する。増殖後、細胞シートを回収する。</p> <p>(3) 被験者への移植: 局所麻酔下あるいは全身麻酔下にて、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。 詳細は、別紙3-14「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート作製手順書」参照。</p>														
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(ヒト)														
複数機関での実施	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無														
他の医療機関への授与・販売	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>本臨床研究の安全性に関しては、組織採取や細胞シート移植を行う施設、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを調製する施設、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの特性、などを多角的に検討し、その安全性を確認した。詳細は施設については、別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートに関する安全性は、別紙4「羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの安全性についての評価」参照。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>本治療法の元となる羊膜上培養自己角膜上皮細胞移植は、すでに国内外の臨床研究において良好な成績が報告されており、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。しかし、その細胞培養にはウシ血清や、マウス3T3細胞などのフィーダー細胞が使用されており、品質検査基準を厳しくしたとしても異種動物感染症のリスクを完全に除くことはできない。申請者らは、角膜再生治療および研究の豊富な経験があり、培養工程から動物血清およびフィーダー細胞を排除した無血清・無フィーダー細胞培養条件を開発し、これまでと同等以上の品質の羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを作製することに成功した。 (詳細は、別紙5「ヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」を参照)</p> <p>東京大学医学部附属病院は、本研究を実施するための医療機関として設備・体制が整っており、被験者の安全性と倫理性の確保にも万全の体制をとっている。また、羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの作製を行う細胞プロセッシングセンターは同じ附属病院内にあり、細胞調製施設としての設備体制が整っている。 (詳細は、別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」を参照)</p> <p>また、東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会においても厚生労働大臣に意見を求めることが承認された。ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会での審議内容に関しては、別紙6「倫理委員会関係書類」に詳記した。</p> <p>以上により、東京大学医学部附属病院において無血清・無フィーダー細胞培養条件にて羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを作製し、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した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>被験者は、片方の眼のみ全周に及び角膜上皮幹細胞が疲弊しており、その角膜表面全体が結膜組織で覆われている患者3名である。まず、局所麻酔にて被験者の障害のない方の眼から細胞培養シートの元となる角膜輪部上皮組織を採取する。角膜輪部上皮組織から角膜輪部上皮細胞を分離し、約3週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを作製する。そして、局所麻酔あるいは全身麻酔の下で、作製した羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植する。 観察期間は移植後1年とし、2週間後、1か月後、3か月後、6か月後、1年後に評価を行う。主要な評価項目は安全性として、細胞シート脱落の有無、予測される眼合併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象の有無を評価する。副次的な評価項目は有効性として、眼表面の状態判定(結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積が0%であるものをグレード0、100%であるものをグレード5とした6段階の等級付けを行い、等級の上昇により有効性を評価)、矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管を評価する。 研究の詳細は、別紙7「臨床研究の実施計画」参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>研究担当医師は患者本人に説明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(自署)を行う。参加するかどうかは自由な意思で決めてよいこと、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を明確に伝える。 被験者の同意に関係する新たな情報が得られた場合には速やかに当該情報に基づき関係書類を改訂し、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。また、組織採取、培養細胞シート移植の際はその都度説明を行い、再同意を得る。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	<p>〔説明の具体的内容(書面は別紙8「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」を参照)〕</p> <p>以下の内容を書面で説明し、同意を得る。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに: 自主臨床研究について 2. この研究の目的 3. この研究の方法 4. この研究の予定参加期間 5. この研究への予定参加人数について 6. この研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益 7. この研究に参加しない場合の他の治療方法 8. この研究中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について 9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること 10. 本研究に関する情報は、随時ご連絡すること 11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること 12. この研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること 13. この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと 14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと 15. 患者さんの費用負担について 16. 知的財産権と利益相反について 17. 担当医師 18. 相談窓口
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	
理由	研究が必要不可欠である
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>重大な事態が発生した場合は、診療に携わる研究分担者は研究責任者に事態を報告するとともに、東大病院眼科・視覚矯正科は救急部等と密に連携し、速やかに最善かつ適切な対処を取る。診療に携わる研究分担者は有害事象に関する記載を齟齬なくカルテに記載する。研究責任者は情報を整理し、直ちに東京大学大学院医学系研究科長に報告し、重篤有害事象報告書の写しを東京大学医学部附属病院長に送付する。さらに、東京大学大学院医学系研究科長は厚生労働省に報告する。</p> <p>研究責任者または東京大学大学院医学系研究科長は、必要に応じて、他の患者の治療・移植あるいは新規の患者登録を中断あるいは中止する。東京大学大学院医学系研究科長は、その後、厚生労働大臣に報告し、総括報告書の写しを提出する。中断の場合、再開の際には独立データモニタリング委員会に諮り研究継続の可否の確認を受ける。詳細に関しては、別紙7「臨床研究の実施計画」の「10. 有害事象発生時の取扱」および別紙7-2「有害事象発生時の対応マニュアル」を参照。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<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。</p> <p>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。</p>
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	① 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。</p> <p>詳細に関しては、別紙9「補償・賠償制度の概要」を参照。</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの製造に係わる資料、容器に関しては、東大病院内で管理され、検査の外部委託目的で院外に出るものを除き、同細胞プロセッシングセンター・組織バンク内で管理される。同細胞プロセッシングセンター・組織バンクは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはない。製造中に必要な検査を外部に委託する場合にのみ、連結可能な匿名化を行い、患者の個人情報を保護する。再生角膜の製造では、その製造上の特徴から細胞採取日を使用して記号化し、連結可能な匿名化を行う。
その他	臨床研究に関する資料は、東大病院細胞プロセッシングセンター、ならびに眼科教授室で管理される。東大病院細胞プロセッシングセンターは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはない。眼科教授室も限られた人員以外の入室が制限されている。研究期間中に得られたデータや資料、解析結果は保管責任者が責任者となり厳重に管理する。資料は関係者以外は立ち入り禁止の専用の鍵付冷蔵庫ならびにキャビネットに厳重に保管する。 研究の成果は、さらに臨床研究を推進するために使用され、また、学術雑誌などに発表されることがあるが、その際患者の名前や身分は明らかにしないようにする。総括報告者など、病院外に提出する書類には匿名化患者識別コードを用いる。研究責任者や研究分担者に患者のプライバシーに対する守秘義務を厳守すべく徹底する。臨床研究の目的以外に、データを使用することはない。
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 羊膜上培養自己角膜上皮細胞シート移植はすでに国内外におい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。この細胞シート作製工程を無血清・無フィーダー細胞培養条件で行うことによって、これまでと同等以上の品質を有する羊膜上培養自己角膜輪部上皮シートでありながら、異種動物に由来する感染症リスクを最小化した点で新規性が認められる。 詳細は別紙10「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」参照。

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

- 別紙1 研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割
 - 別紙1-1 研究者の略歴及び研究業績
- 別紙2 研究の流れを示した図
- 別紙3 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙4 羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シートの安全性についての評価
- 別紙5 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6 倫理審査委員会関連書類
- 別紙7 臨床研究の実施計画
- 別紙8 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9 補償・賠償制度の概要
- 別紙10 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11 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
- 別添論文集

別紙 1 1 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 (第 0.4 版)

作成日・承認日・改訂日

2012年 6月29日 書類案 第0.1版作成

2012年 7月11日 書類案 第0.2版作成

2012年 8月20日 書類案 第0.3版作成

2012年11月27日 書類案 第0.4版作成

2012年12月 5日 東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査
委員会承認

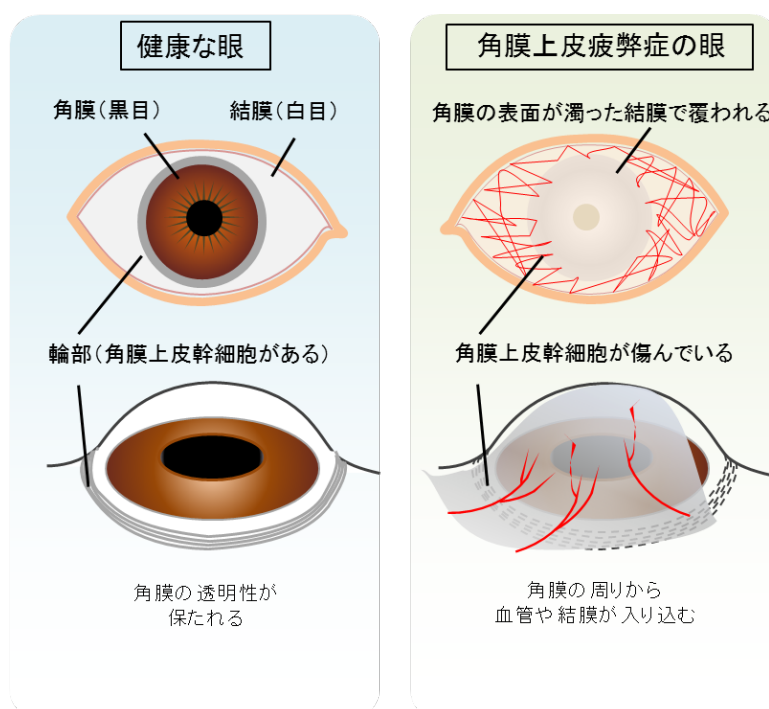
研究課題名

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による
羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

背景

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。

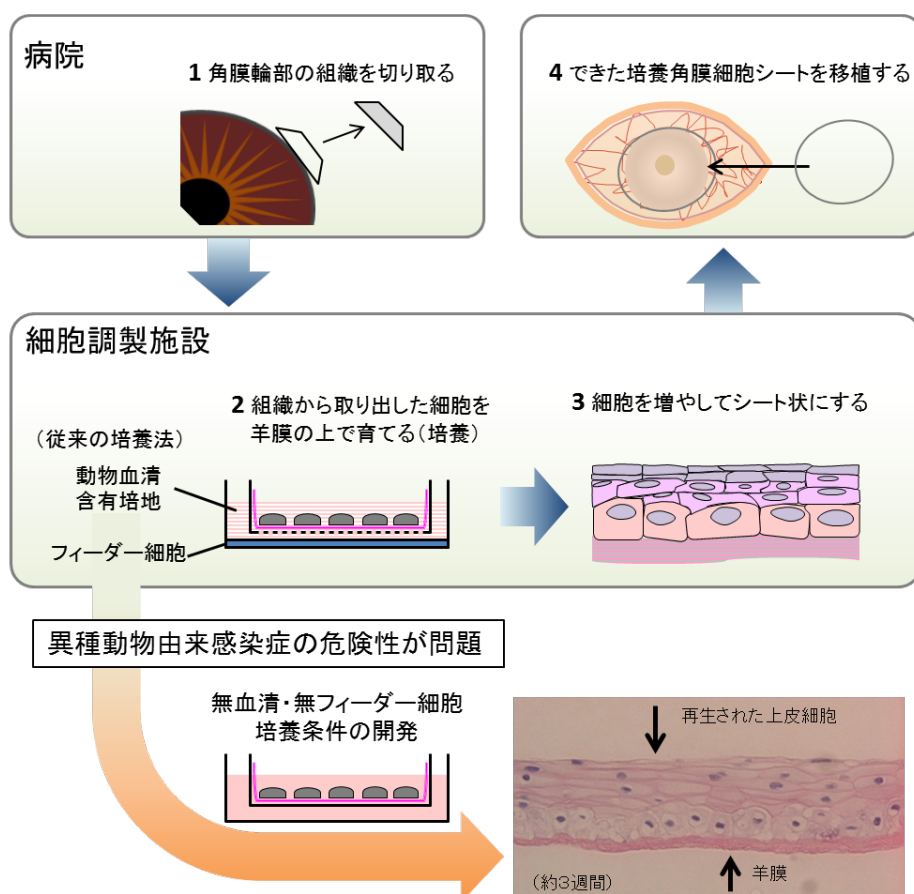
健康な眼では黒目と白目の境界部分で輪部(りんぶ)と呼ばれる部分に角膜上皮の幹細胞が存在する。角膜上皮幹細胞は角膜上皮(角膜の一番表面の層)細胞の供給元の細胞があるが、角膜上皮細胞疲弊症では、眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、角膜上皮幹細胞が広範囲に傷んでしまい、再生が起こらない状態となる。角膜上皮幹細胞の機能が失われると、その周囲の結膜から血管を含む異常組織が角膜上へ侵入し、角膜の透明性が失われ、ついには視力も失われる。



これまで、角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、有効な治療法がなかった。亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家(たか)角膜移植では、本人のものではない組織を移植したことによる拒絶反応が起こり、長期予後も良くないことが知られていた。一方、自分の健康な角膜を使う自家(じか)角膜移植では、拒絶反応は起こらないが、採取できる組織の量に制限があり、移植角膜輪部から角膜上皮細胞が供給されて角膜全体を覆うまでの期間に感染の危険性があること、などの問題があった。近年、これらの問題を解決する方法が開発された。**培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植**である。

培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植とは、患者さん自身の障害のない方の眼の角膜輪部上皮を採取し、細胞を調製する施設で人工的に増やして、角膜全体を覆うことのできる大きさの角膜輪部上皮細胞シートを作製し、移植する方法である。この細胞シート移植は良好な成績を収め、角膜上皮幹細胞疲弊症に対して有望な治療法になると考えられた。しかし、この治療における細胞培養では、目的の細胞を増やすために動物(ウシ)の血清と、助け役をするフィーダー細胞(ネズミ等)という、患者本人の細胞ではない別の細胞を使う必要があった。動物の血液の液体成分である血清には、まだ同定されていない成分も多く含まれており、作製される細胞シートに、動物に由来する未知の病原菌が感染する危険性があり得る。また、フィーダー細胞も培養工程で細胞シートに紛れる可能性が考えられ、こうした異種動物由来感染症のリスクが、この治療法を広く普及させる点で障害となっていた。

そこで申請者らは、動物の血清を使わず、また、助け役のフィーダー細胞も必要としない培養条件を開発し、これまでと同等以上の品質の細胞シートを作ることに成功した。今回、この無血清・無フィーダー細胞培養条件を、これまでの培養自己角膜輪部上皮シート作製に適用することで、異種動物由来の感染症の心配がなく、安定した品質の細胞シートの作製が可能であると考え、臨床応用するに至った。



目的と意義

この臨床研究の目的は、無血清・無フィーダー細胞培養条件によって作製した培養自己角膜輪部上皮細胞シートをごく少数の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者に移植し、第一に副作用や有害事象がないかどうか（安全性）を確認し、二次的に、角膜上皮が再生するかどうか（有効性）、視力の回復や角膜の透明性（有効性）などを確認することである。

この臨床研究によって、今回開発した治療法の安全性が示されれば、症例数を増やして有効性の確認を進める。そして、安全性と有効性が示されれば、視力障害・視覚障害のために極めて低い QOL（生活の質）に留まるしかなかった角膜上皮疲弊症の患者に標準治療*の確立という希望の光を与えることができる。さらに、無血清・無フィーダー細胞培養条件での再生角膜の実現は、従来の再生医療の認識を越えるものであり、他の再生組織研究の開発を促進する原動力になり得る。

*科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される治療

実施方法

被験者は、片方の眼のみ全周に及び角膜上皮幹細胞が疲弊しており、その角膜表面全体が結膜組織で覆われている患者 2 名である。まず、局所麻酔にて被験者の障害のない方の眼から細胞培養シートの元となる角膜輪部上皮組織を採取する。角膜輪部上皮組織から角膜上皮幹細胞を単離し、約 3 週間かけて無血清・無フィーダー細胞培養条件にて角膜輪部上皮細胞シートを作製する。そして、局所麻酔あるいは、全身麻酔で作製した細胞シートを移植する。

評価

観察期間は移植後 1 年とし、1 か月後、3 か月後、6 か月後、1 年後に評価を行う。主要な評価項目は安全性として、細胞シート脱落の有無、予測される眼合併症、および、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象の有無を評価する。副次的な評価項目は有効性として、角膜上皮再生率（結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積が 0%であるものをグレード 0、100%であるものをグレード 5 とした 6 段階の等級付けで評価し、等級の上昇による有効性）、矯正視力、角膜混濁、角膜新生血管、を評価する。

別紙8 インフォームドコンセントにおける説明文書（第0.4版）

作成日・承認日・改訂日

2012年 6月29日 計画書案 第0.1版作成

2012年 7月11日 計画書案 第0.2版作成

2012年 8月20日 計画書案 第0.3版作成

2012年11月27日 計画書案 第0.4版作成

2012年12月 5日 東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会
承認

ヒト幹細胞臨床研究：

かくまくしょうひかんさいぼうひへいしょう むけっせい むふいーだー
「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー

さいぼう ようまくしょう かくまくりんぶしょうひ
細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮

細胞シート移植の探索的臨床試験」

についてのご説明

1. はじめに

1-1 ヒト幹細胞臨床研究とは

臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“ヒト幹細胞臨床研究”と呼ばれるもので、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的として、ヒト体性幹細胞という、ヒトの体の中に元々ある幹細胞で、自己複製能（自分と同じ能力を持った細胞を複製する能力）と限局した多分化能（限られた系列の細胞に分化する能力）を持つ細胞を用いて、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。

この研究の基礎技術は、おもに文部科学省科学研究費補助金といった研究助成をもとに開発されました。今回の臨床研究は東京大学医学部附属病院眼科の研究費を使用して実施します。

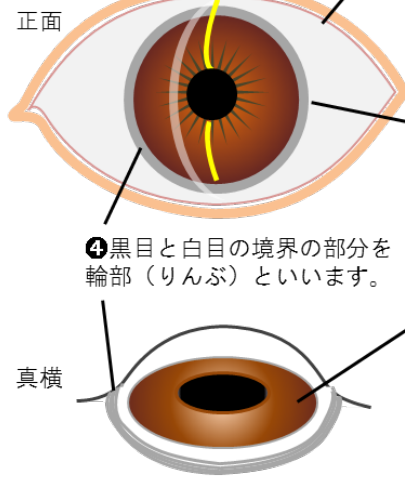
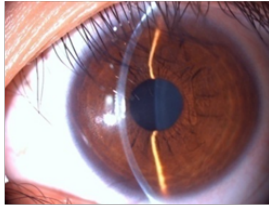
この臨床研究は実施に際し、東京大学大学院医学系研究科「ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会」の審議にもとづき、厚生労働大臣の意見照会を行い、東京大学大学院医学系研究科長の承認を得ています。参加されるかどうかは、あなたの自由な意思で決めてください。参加されなくてもあなたが不利益を被ることは一切ありません。

1-2 かくまくじょうひかんさいぼうひへいしょう 角膜上皮幹細胞疲弊症とは

角膜は がんきゅう 眼球の一番前方にある透明な膜であって、眼球の中に光を取り入れる窓として働き、また、光を屈折させるレンズとしても機能します。角膜は、0.5mmほどの厚さの膜ですが、表面から上皮、実質、内皮とおおまかに三層構造に分かれています。さらに、その角膜上皮層は、いくつもの細胞が層になっており、皮膚と同じように表面の細胞から順番に1-2週間ほどで新しく置き換わっていきます。その供給源にあたる細胞、すなわち かくまくじょうひかんさいぼう 角膜上皮幹細胞が、りんぶ 輪部と呼ばれる、黒目と白目の境界の部分にあることがわかりました。この きていそう 基底層（まく 膜に接している細胞の層）にある幹細胞が分裂して、この角膜全体の一番表面の上皮細胞が維持されているしくみになっています。

1-2 角膜上皮幹細胞疲弊症とは

眼の各部の名称



①白目の部分は結膜（けつまく）という半透明な膜で覆われています。結膜には細かい血管が多くあるので、結膜炎（けつまくえん）という病気にかかると充血がよく見られます。

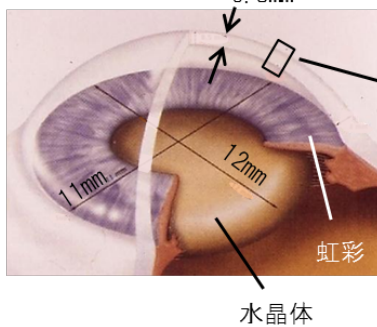
②黒目の部分は角膜（かくまく）という透明な膜で覆われています。角膜には血管がありません。

③細隙灯顕微鏡（さいげきとうけんびきょう）を使うと、角膜が黒目の上をドーム状に覆っている様子が観察できます。

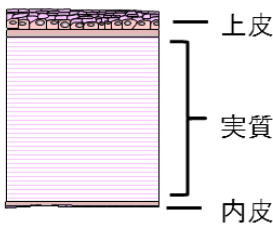
④黒目と白目の境界の部分を輪部（りんぶ）といいます。

⑤黒目の中の茶色の部分は虹彩（こうさい）といい、瞳孔（どうこう）の大きさを調節して、水晶体（すいしょうたい）を通る光の量を調整しています。

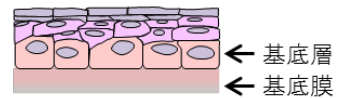
角膜の構造



角膜の3層構造

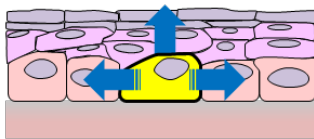


上皮の拡大図

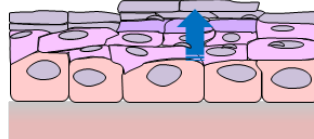


角膜上皮は基底膜（きていまく）の上に細胞が層状に並ぶ構造をしています。基底膜に接している細胞の層を基底層（きていそう）と呼びます。

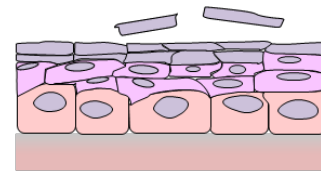
角膜上皮細胞の入れ替わりのしくみ（イメージ）



①基底層にある幹細胞が分裂する

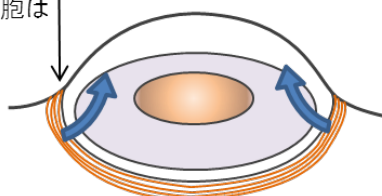


②新しい細胞が押しあがる

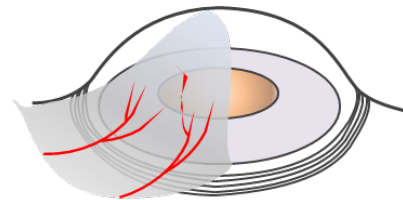


③表面の古い細胞が剥がれる

角膜上皮幹細胞は輪部に存在します。



細胞の入れ替わりが起こることによって、角膜の透明性が維持されます。



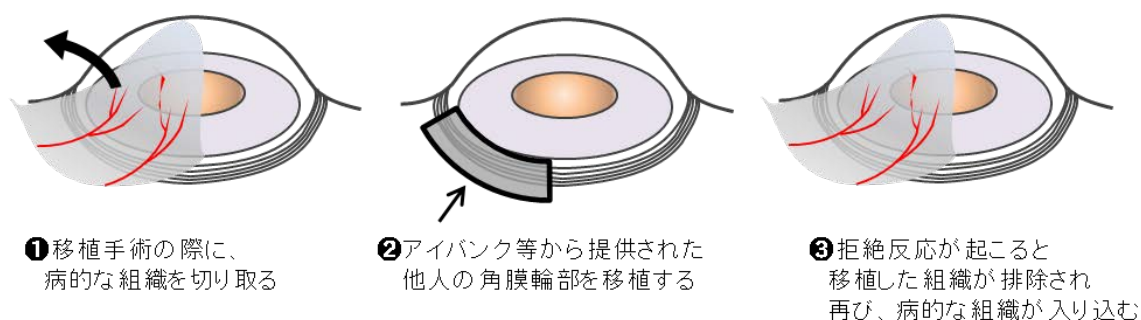
角膜幹細胞が障害を受けると、細胞の入れ替わりが起こらなくなり、角膜の周りから血管や結膜が入り込みます。

したがって、この角膜の上皮幹細胞が全滅してしまい、角膜上皮幹細胞疲弊症という状況になると、細胞の入れ替わりが起こらず、周りにから血管や結膜組織けつまくが入り込み、重い視力障害、視覚障害を引き起こします。角膜上皮幹細胞疲弊の原因や病気としては、アルカリ外傷、眼類天疱瘡がんるいてんぼうそう、スティーブンス・ジョンソン症候群、先天性無虹彩症むこうさいしょうなどがあります。

1-3 角膜上皮幹細胞疲弊症の治療法

角膜上皮幹細胞疲弊の状態にある病気では、アイバンク等を通じて得られた他人の角膜の移植を行っても状態が改善しない場合が多いことが知られていました。たとえば、上皮幹細胞のある角膜輪部を含む角膜移植術を行っても、他人の細胞を使うことから拒絶反応きよぜつはんのう（移植された角膜を排除しようとする体の働き）が起こるため、3年後には27%程度しか残らないという報告があります（ILari, 2000）。

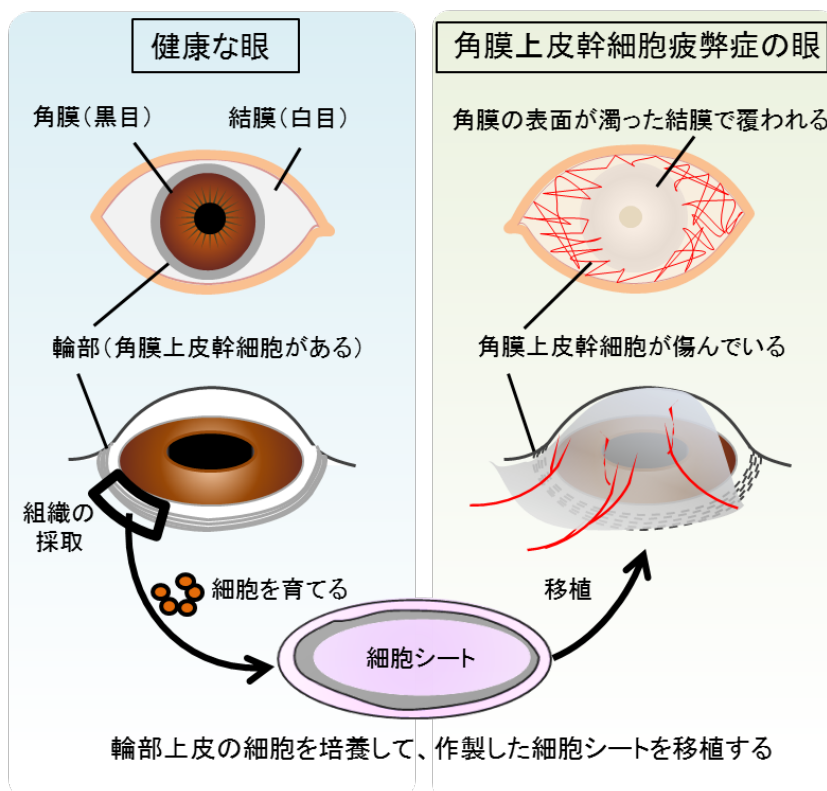
拒絶反応により移植治療の効果が得られない場合(イメージ)



したがって、自家移植^{じかいしょく}、すなわち、拒絶反応を起こさない自分の健康な方の眼の角膜輪部を移植することが理想的ですが、健康な眼の角膜輪部を大きく採取することはできないことが問題でした。

これらの問題を解決する方法として、自分の細胞を使った角膜上皮の再生医療が考え出されました。さらに、増やした細胞をシート状に回収できるようにするなど、移植しやすくするための培養法の改良が加えられていきました。これが、患者さん自身の障害のない方の眼から角膜輪部上皮を採取して、角膜上皮細胞を培養して移植^{ばいようじ こかくまくりんぷじょうひ}する方法、すなわち、培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植です。

培養自己角膜上皮細胞シート移植の概要



1-4 培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の治療成績

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の実施については、東京大学医学部附属病院眼科を含め、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方法です。

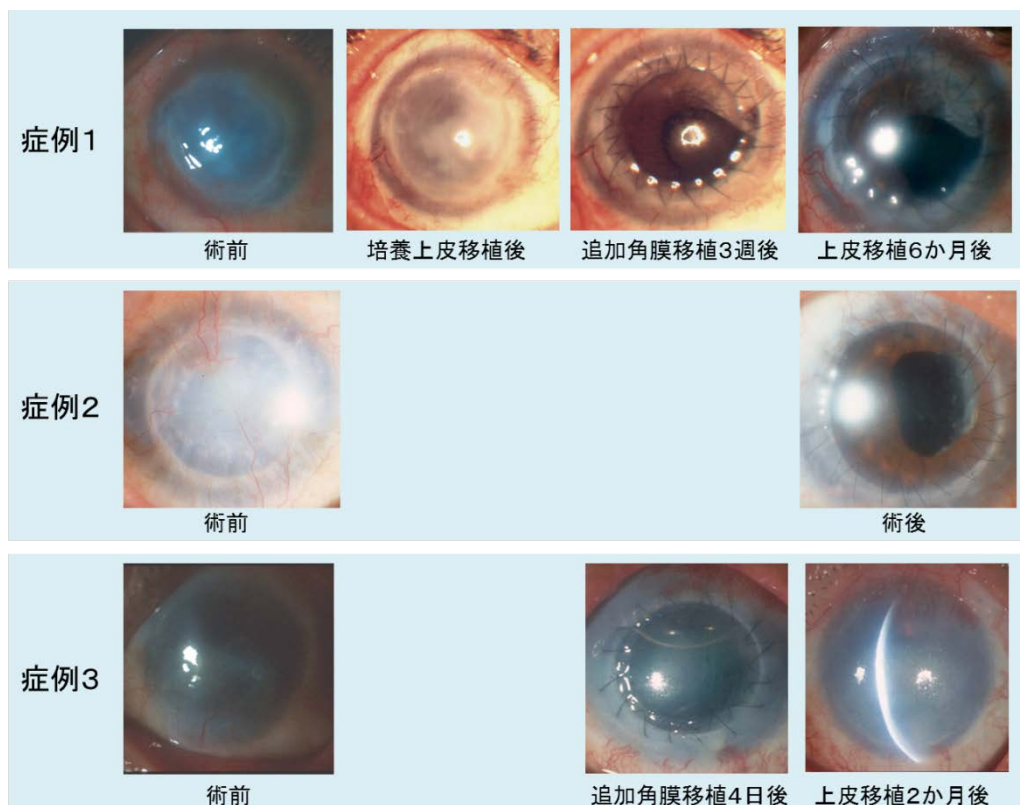
ただし、移植片（移植した組織、ここでは細胞シートを指す）が生着（移植された細胞が、新しい場所で身体の一部として生きて機能し続けること）するかどうか、視力が回復するかどうかといった治療の結果は、元々の眼の障害の重さ、合併する眼の病気の有無、全身の状態（他の病気の有無）などの要因により異なります。

1) 当病院眼科で行った移植例

報告論文*では、薬品やケガによって片方の眼だけに障害のある3名の方に対して、培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植を行った結果とその後の経過を紹介しています（培養法については後述します）。

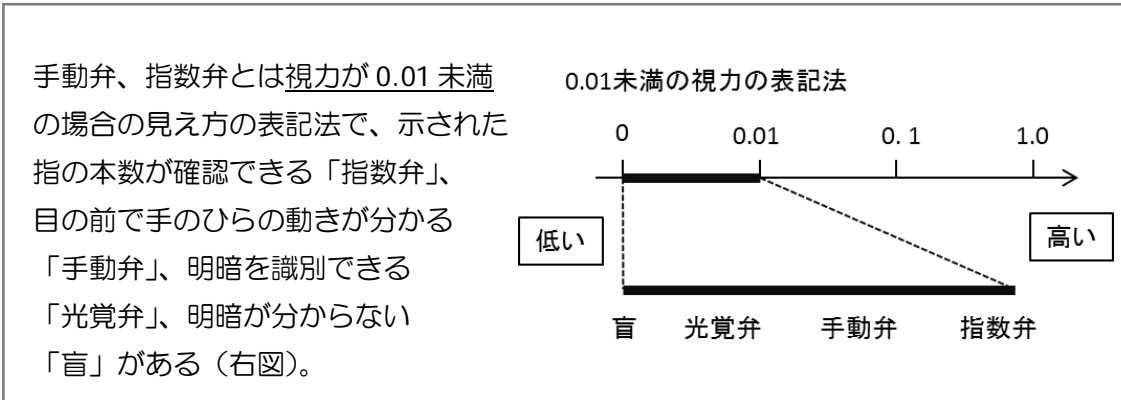
この例では、移植後に3名とも移植片の生着が認められました。眼の表面が再建（衰えたり、失われたりした体の形や機能を本来の正常な状態に回復させること）できた段階で、より深部にある角膜実質の移植手術**を行ったところ、2名の方は「手動弁：眼の前で手のひらの動きがわかる」程度であった視力が、0.01（症例1：シート移植後11か月）、0.15（症例2：シート移植後7か月）というように回復しましたが、もう1名の方は手術前に0.03であった視力が、追加の移植手術を行った後も0.02（症例3）と、期待して

いた視力の回復は得られませんでした。その原因としては、白内障（水晶体が濁る病気）が考えられました。そこで、追加の角膜手術と白内障手術を行ったところ、その1年後の視力が0.2に回復しました。

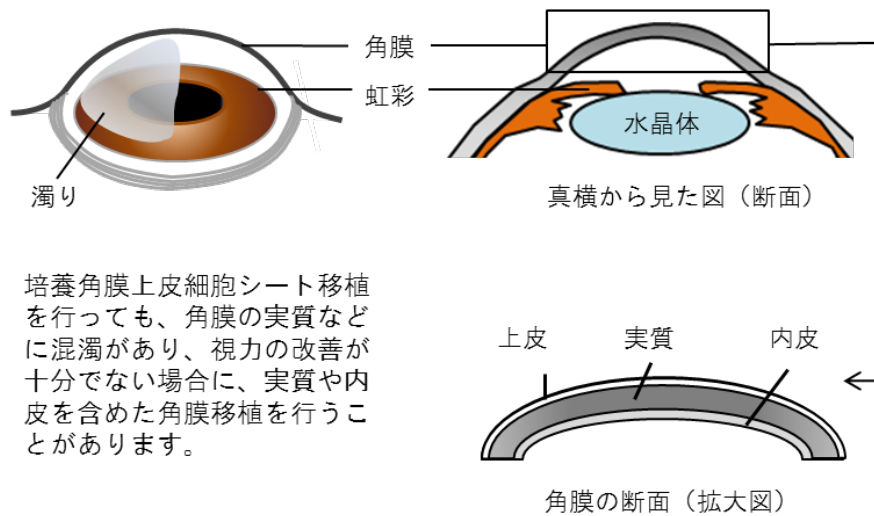


症例	原因	術前	術後
1	アルカリ外傷	手動弁 角膜混濁	移植片生着。術後3か月では手動弁。3か月後に追加の角膜移植を実施し、11か月後の視力0.01
2	外傷	手動弁 角膜表面は結膜組織で覆われている	移植片生着。術後4か月では手動弁。4か月後に追加の角膜移植を実施し、7か月後の視力0.15
3	アルカリ外傷	0.03（矯正不能） 角膜全面に欠陥を伴う結膜組織あり	移植片生着。術後2か月で矯正視力0.01。2か月後に追加の角膜移植を実施し、4か月後の視力0.02。1年2か月後に追加の角膜移植と白内障手術を行い、1年後の視力0.2

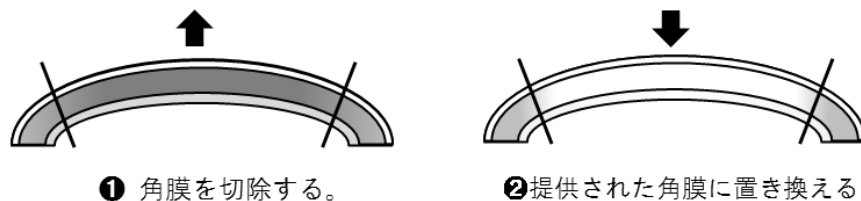
*論文（高本光子、山上聡、横尾誠一、濱田直紀、福嶋はるみ、天野史郎. 片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症眼に羊膜上培養自己角膜上皮移植を行った3症例. あたらしい眼科 22(4):521-524, 2005）をもとにカラー写真等で再構成した。



**追加の角膜移植とは



追加の角膜移植手術の方法（全層角膜移植）



2) 細胞シート移植に関する、より長期的な経過についての報告
 最近の論文 (Rama, 2010) では、移植術を行った 107 眼の予後 (平均: 移植後 2.9 年) を調べたところ、82 眼 (76%) について角膜上皮が維持されており、臨床的有効性が認められました。ただし、この論文における臨床的有効性とは、移植によって眼表面を再建 (衰えたり、失われたりした体の形や機能を本来の正常な状態に回復させること) するということを指しており、視力の回復ということではありません。一方、上皮欠損 (角膜の表面の上皮が部分的に取れた状態) が 31% の症例で、移植片不全 (移植片の機能がなくなる事) が 13% の症例で起きており、これらの望ましくない眼合併症がおこる場合は、移植手術後 1 年以内に起こっていることがわかりました。

培養自己角膜輪部上皮細胞移植の中長期予後に関する報告

(Rama, 2010, ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン*)

眼数	観察期間	結果
107	平均 2.91 ± 1.99 年、 中央値 1.93 年	82/107 (76%) で角膜上皮が維持され、 臨床的有効性が認められた。上皮欠損 (31%) や移植片不全 (13%) などの発生は術後 1 年以内に起きた。 46 眼では視力回復のために術後 1-2 年の時点で角膜移植が施行された。

*世界で最も広く読まれ、最もよく引用され、最も影響を与えている医学雑誌の 1 つ

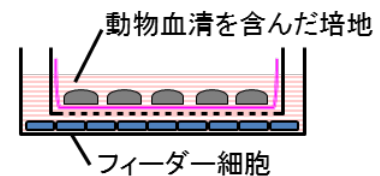
1-5 これまでの細胞シート移植の問題点

多くの報告によって、細胞シート移植の有効性は、ある程度確立してきましたが、これまでの細胞シートには、動物の血清*^{けっせい}やフィーダー細胞**といったヒト以外の動物から得られた原料が使われており、動物の感染症が細胞シートに持ち込まれる危険性がありました。

*血清：血液を容器にとって放置した時、細胞成分と凝固成分が除かれてできる上澄み。未知の物質も多く含まれている。

**フィーダー細胞：目的の細胞だけを増やすために使う、助け役の細胞。

(従来の培養法)



1-6 無血清・無フィーダー細胞培養条件とその利点

今回の臨床試験で用いる培養法は、これまでの方法と違って、動物血清とフィーダー細胞を全く使わない方法です。ヒトではない動物（異種動物）に由来する成分を使用していないため、異種動物に由来する感染症の危険性が極めて低くなっています（後述、「異種動物感染症とは」を参照）。

また、これまでの方法では、細胞シートを作るための培養を始める前にフィーダー細胞を増やしておく必要があり、そのフィーダー細胞が十分に育つような動物血清を選定しておく必要もありました。しかし、今回の方法（無血清・無フィーダー細胞培養条件）ではこれらの作業が不要になるため、作業工程数も少なく、期間も短くすることができました。さらに、動物血清を使わないことにより、血

清の品質に影響を受けない、安定した品質の細胞シートが作れるようになりました（表1）。異種由来成分を含まない培養条件により細胞シート作製の不確定要素を除外できることは患者さんにとって大きなベネフィット（利益）となります。

- いしゅどうぶつゆらいかんせんしょう 異種動物由来感染症とは

異種動物由来感染症には、ウシ伝達性海綿状脳症（BSE）からの新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）などが既に知られており、現時点では異種動物由来細胞・組織の移植により未知の感染症の発生及び伝播が起こらないことを保証できる段階にはありません。そのため、異種由来成分を含まない培養条件を採用することによる最大の利点は異種由来感染症のリスクを極めて低くできることにあります。

すなわち、動物に由来することが判明している病原体、および未知の病原体による感染の可能性、そして、移植を受けた患者さんに接触する家族など、体液に接触する可能性のあるものに感染する可能性などを否定できることは、患者さんにとって極めて大きいメリットであるといえます。これらの異種由来感染症の発生頻度は不明ですが、後天性免疫不全症候群（AIDS; エイズ）やvCJDのように一旦発生すると移植患者に対して致命的な影響を与える場合があるため、発生頻度が極めて低い場合であっても、異種由来感染症を回避できることの恩恵は大変大きいと考えられます。

(表1) 培養法の比較

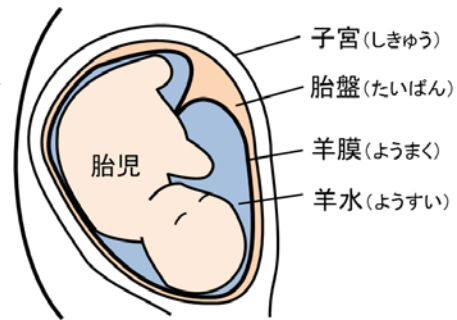
	今回の臨床試験で 用いる培養法	当科における これまでの培養法*
培養方法	角膜輪部上皮細胞を 無血清培地で培養する。	角膜輪部上皮細胞を フィーダー細胞とともに、 10%ウシ血清含有培地で 培養する。
羊膜	使う	使う
動物血清	使わない	使う
フィーダー 細胞	使わない	使う
動物感染症 の危険性	極めて低い	あり
培養工程	少ない	多い
工程期間	短い	長い
原料の品質 管理	易しい	難しい
細胞シート の品質	安定	血清の品質によって バラツキが生じる
実績	なし	3例中3例で 移植片の生着あり

*高本光子、山上聡、横尾誠一、濱田直紀、福嶋はるみ、天野史郎。

片眼性の角膜上皮幹細胞疫癘症眼に羊膜上培養自己角膜上皮移植を行った
3症例. あたらしい眼科 22(4):521-524, 2005

1-7 羊膜について

羊膜とは子宮内にある胎盤の一部で、胎児を包む薄い膜で、羊水を保持する役目をしています。羊膜が結膜（白目の部分）に非常によく似た構造をして



いることと、移植後に拒絶反応をほとんど起こさない*組織であることから、眼科では、羊膜を正常構造が破壊された結膜を保存羊膜に置き換えるという治療や、まぶたの裏側と眼の癒着を防止する処置などに広く利用してきました。

先端技術である羊膜移植術を実施する施設は東大病院を含め全国に19施設（平成24年7月現在）あり、その1つである京都府立医科大学眼科の最新報告（日野ら、2012）（手術眼数304、期間10年間）でも、羊膜に起因する感染症、拒絶反応などの合併症が認められていないなど、ほぼ安全性の確立した方法であるといえます。

今回の臨床試験では、研究的羊膜移植術のために採取・保存されている羊膜を加工し、その上に自分の角膜輪部上皮の細胞を培養する方法で細胞シートを作製します。羊膜を提供される方には、あらかじめ血液検査で感染症**にかかっていないことを確認し、計画的帝王切開分娩時に採取した羊膜を汚染がないような器具と方法を用いて洗浄・細断し、さらに滅菌された容器に密封して保存したものを使用することで羊膜の品質を管理しています。

*羊膜の細胞には自己と他者を区別する分子（HLAクラスI）がほとんどないため。

** B型肝炎・C型肝炎、エイズウイルス、梅毒、成人^{てい-さいぼろ}T細胞白血病ウイルス

1-8 これまでの研究結果と臨床試験での課題

今回の臨床試験で用いる培養法で作成した細胞シートの品質については、細胞シートの透明性、細胞の形態、細胞が産生するタンパク質の種類などが、これまでの方法で作られた細胞シートと同等であることを確認しています。また、ヒトの角膜輪部の細胞から無血清・無フィーダー細胞培養条件で作成した細胞シートをウサギの角膜に移植して2週間観察したところ、細胞シートが角膜に生着し、角膜の透明性が回復したという結果も得られています。

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。また、この培養条件に使用する研究試薬は本邦では医薬品として承認されておりません。

そこで今回この治療法の安全性と有効性を確かめるために本研究を行います。本研究によって安全性が確認されれば、さらに症例を増やして有効性を詳しく検討し、この治療法を国の先進医療*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。

*「先進医療」とは、日本の医療制度における用語で、「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」として、厚生労働大臣が定める「評価療養」の1つです。

先進医療として承認されると保険診療との併用が認められ、患者さんの負担が軽減されます。また、有効性や安全性が確認できれば、将来的に健康保険が適用されるようになります。

1-9 参考資料など

著者	Ilari L, Daya SM.
題名	Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. (重篤な眼表面障害の治療に対する他家角膜輪部移植の長期転帰)
雑誌名	Ophthalmology (オフサルモロジー；眼科). 109 巻：1278-1284 頁、2002 年
著者	<small>たかもとみつこ</small> 高本光子、山上聡、横尾誠一、濱田直紀、福嶋はるみ、天野史郎.
題名	片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症眼に羊膜上培養自己角膜上皮移植を行った3症例.
雑誌名	あたらしい眼科 22 巻 4 号：521-524 頁、2005 年
著者	Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G.
題名	Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. (角膜輪部幹細胞治療および長期的な角膜再生)
雑誌名	New England Journal of Medicine. (ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン) 363 巻 2 号: 147-155 頁、2010 年
著者	日野智之、外園千恵、稲富勉、福岡秀記、中村隆宏、永田真帆、小泉範子、森和彦、横井則彦、木下茂.
題名	羊膜移植の適応と効果
雑誌名	日本眼科学会雑誌、116 巻 4 号: 374-378 頁、2012 年

2.この研究の目的

この研究の目的は、少数の患者さんにご協力いただき、新しいこの培養条件のもとで作った培養自己角膜輪部上皮細胞シートを移植して、この角膜輪部上皮細胞シートが安全に使用できることを確認することです。さらに、視力の改善につながる角膜上皮が再生されているかについても確認します。

3.この研究の方法

3-1 この臨床研究の対象になる方

この臨床研究の対象となる方は、以下の^{せんたくきじゅん}選択基準すべてに当てはまる方です。

● 選択基準

- 1) 片眼のみ、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) 片眼のみ、角膜表面全体が^{けつまく}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文書が得られている方。

3-2 実施方法

1) 角膜輪部上皮組織の採取

局所麻酔をしてから、患者さんの角膜上皮幹細胞が疲弊していない方の眼の輪部（黒目と白目の境界部分）約2mm×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) 上皮細胞シートの作製

切り取った角膜輪部上皮組織を羊膜の上で約3週間培養し、上皮細胞シートを作製します。

3) 移植日の決定

細胞シートができるまで、すなわち、あなたの細胞が黒目を覆うことのできる大きさまで増えて、さらに何層も重なった状態になるまでの日数には幅があり、2週間から4週間となっています。細胞が十分な大きさに増えた段階で、移植する日を決定します。

4) 手術方法

①局所麻酔あるいは全身麻酔で行います。

②濁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。

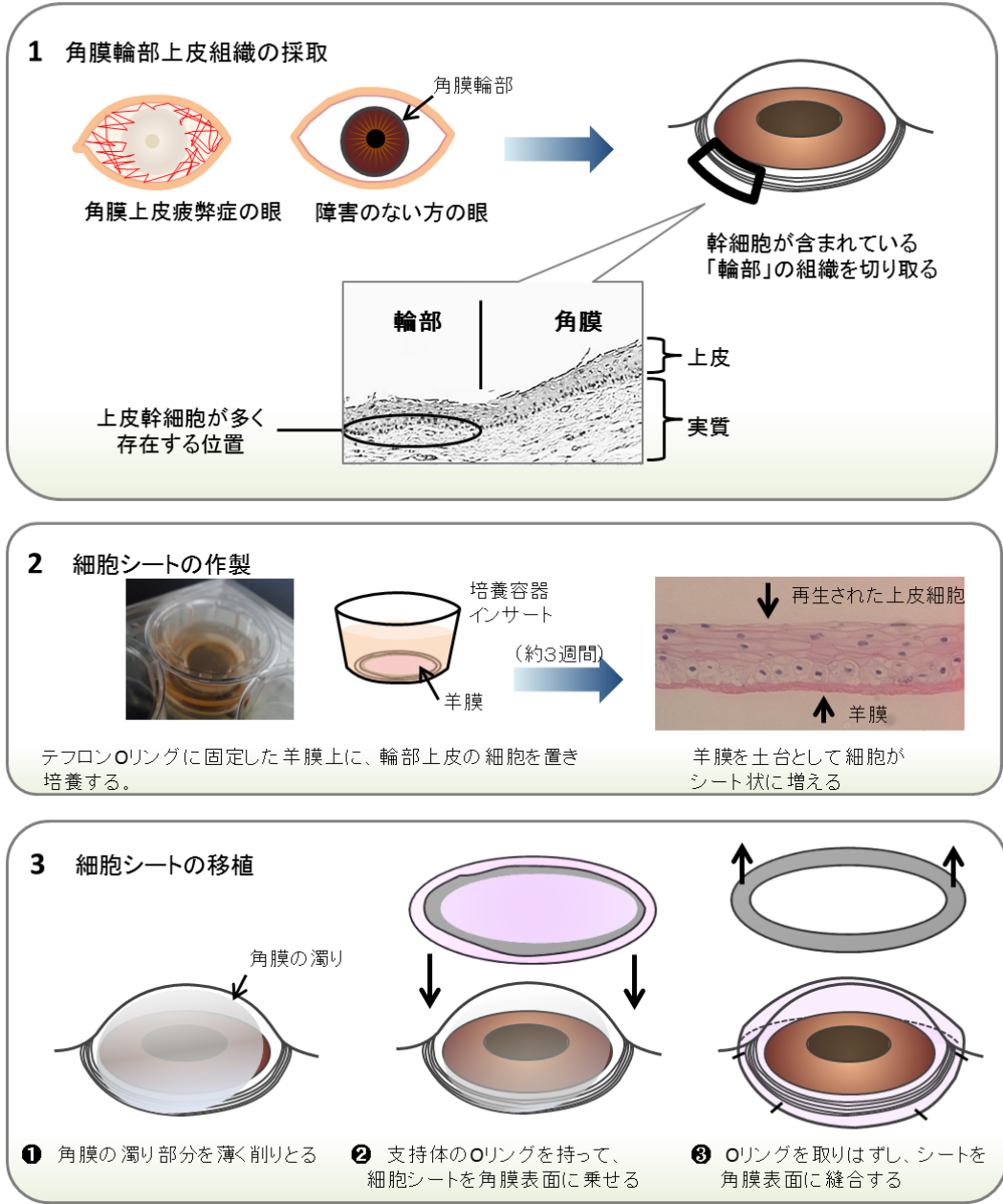
③通常の角膜移植と同様に、必要によって追加処置（^{けつまくせつじょ}結膜切除、^{がんけんほうごう}眼瞼縫合など）を行います。

5) 評価・判定

移植後1年間の、あらかじめ決められた時期（2週間後、1か月後、3か月後、6か月後、1年後）に検査を行い、移植した細胞シート、

および眼の状態を評価します。移植後 1 年間は、追加の角膜移植は行いません。

羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植(イメージ)



3-3 観察期間（1年）終了後の治療等について

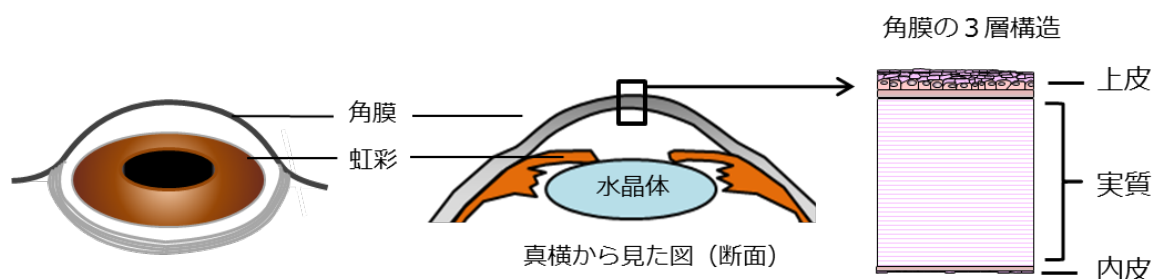
今回の臨床試験では細胞シート移植の安全性を確認するために、術後1年間は追加の角膜移植は行いません。1年経過後は患者さんの眼の状態に合わせて、角膜移植を含め、その段階で行なわれている最善の方法をもって対処いたします。

従って、角膜上皮のみならず、実質にまで障害が及んでいる患者さんの場合は、視力の回復が得られない状態で1年間過ごさなくてはならない可能性がでてきますので、今回の試験に参加していただく3名の患者さんは、角膜実質の障害が限局、あるいは比較的軽度の方の中から選ばせていただきたいと思います。

● 追加の角膜移植を行う場合

角膜は3層から成り立っており、外側から角膜上皮、実質、内皮となりますが、いずれの層が障害をうけても視力が損なわれます（下図）。

細胞シート移植では、眼表面が再建できることを期待していますが、シート移植によって再建されるのは角膜上皮のみであるため、視力がどの程度回復するかどうかは、もともとの角膜の実質層や内

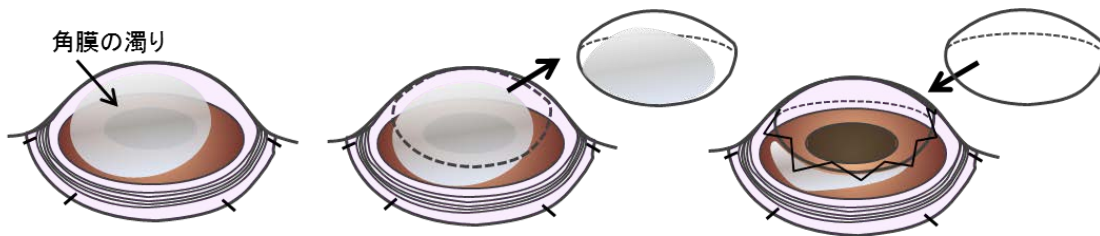


皮層の障害の程度によって大きく異なります。もともとの障害が角膜上皮のみである場合には、上皮細胞シート移植後に視力の回復が期待できますが、多くの場合、角膜障害は実質に及んでおり、上皮細胞シート移植しても十分な視力の回復が得られないことがあります。そのような場合には、角膜上皮層が再建できた後に、亡くなった方から提供された角膜を用いた角膜移植を追加して行い、実質層や内皮層の再建を行うことにより視力の回復が得られることがあります。実際に当科における患者さんの状態をみると、およそ2割の方は細胞シート移植のみで視力の回復が期待でき、残りの8割の方は細胞シート移植後に追加の角膜移植を必要とする可能性があると考えられます。

一方、角膜上皮幹細胞疲弊症の状態では、亡くなった方から提供された角膜移植を行っても、拒絶反応が非常に起きやすく、移植した角膜の透明性は3か月も維持できません。しかし、今回の方法により眼表面を再建した後であれば、角膜移植後の拒絶反応の発生する可能性を大きく低減させることができますので、追加の角膜移植を受ける必要がある患者さんにとっても、今回の方法で眼表面を再建するベネフィット（利点）があります。

- 追加の角膜移植の方法

細胞シート移植後に行う角膜移植では、黒目（直径 11mm）の外側（直径 15mm）まで覆っている細胞シートのうち、中心から直径 7、8mm を円状に切り取って移植します（下図）。そのため、はじめに移植した細胞シートは角膜輪部周囲に残っており、上皮細胞を供給する役割を続けます。

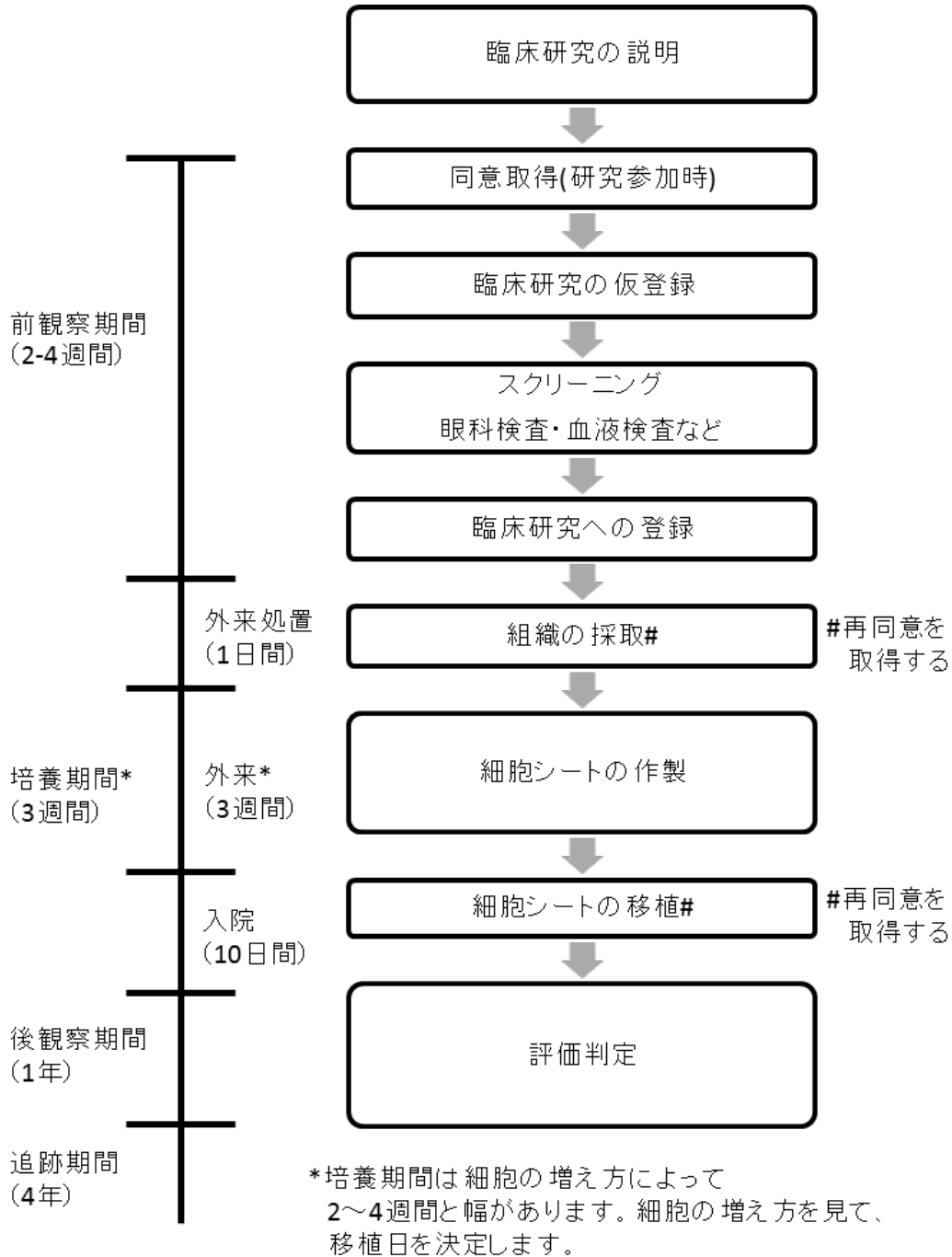


❶ 移植された細胞シートは角膜輪部の外側まで覆っている

❷ 黒目の内側（直径7,8mm）の角膜と細胞シートを切除する

❸ 他の人から提供された角膜の中心部分を同じ大きさに切って移植し、縫合する

3-4 臨床研究の流れ



まず、研究に参加していただく前に、患者さんにご説明します。同意書（臨床研究参加時）にご署名いただき、同意が得られれば、治療に必要な検査（スクリーニング）をします。なお、検査中に以下のような状態（除外基準）であるため、この治療に適してないことがわかれば、治療は中止となります。

● 除外基準

- 1) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある場合、および授乳中の場合
- 2) 感染症(肝炎ウイルス：B型肝炎（HBV）・C型肝炎（HCV）、エイズウイルス（HIV）、成人 T 細胞性 白血病ウイルス（HTLV-1）)に罹患している場合
- 3) 治療に抵抗する極端な涙液 減少 症 の場合
- 4) 移植予定の眼に手術を受けてから6か月経過していない患者
 - 結膜嚢形成術 *1
 - 強膜上への羊膜移植 *2
 - マイトマイシン処置 *3
- 5) その他、合併症等のため、担当医師が不相当と判断した場合

*1 瞼球癒着が認められる場合。結膜嚢を形成する術式である。

*2 眼表面の炎症や線維芽細胞の過剰増殖などが認められた場合、瞼球癒着を切除し、再癒着を防止するために強膜上に羊膜を縫着する術式である。

*3 結膜下の線維増殖が強い場合、結膜下の線維増殖を抑制するために、結膜下にマイトマイシンCを塗布し、その後、洗浄する。

- a) 背景情報：性別、生年月日、人種、既往歴、手術歴、合併症、
^{へいぞんしょう}併存症（角膜上皮幹細胞疲弊症に伴う疾患）、アレルギー歴、身長、体重などの確認を行います。
- b) ^{ゆうがいじしょう}有害事象の観察：この臨床研究との^{いんがかんけい}因果関係の有無にかかわらず、研究参加期間中に生じた全ての^{ずいはんしょうじょう}随伴症状および臨床検査値の異常を観察します。
- c) ^{さいげきとうけんびきょうけんさ}細隙灯顕微鏡検査：目の診察を行い、評価を行います。移植した細胞シートが生着しているかどうか、眼の炎症などの合併症がないかどうか、を調べます。そのほかの観察項目として眼表面の評価、角膜混濁、角膜血管新生を基準表により評価します。
- d) 血液学的検査は、貧血、炎症など血液の状態を調べます。血液生化学的検査は、肝機能、腎機能など全身状態を調べます。
- e) 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。



4.この研究の予定参加期間

この研究に参加された場合の予定参加期間は、前観察期間4週間、角膜輪部上皮組織採取のための外来手術 1 日、採取後の観察期間 3 週間（培養期間に相当）、培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植のための入院約 10 日間、移植後の観察期間 1 年、追跡期間4年間、合計5年2か月となります。

移植後 1 年間を後観察期間（研究期間）とし、この期間で新しい培養条件による角膜輪部上皮細胞シートの安全性や有効性を確認します。その後 4 年間は、安全性や有効性を維持できるかどうかを調査するための追跡期間とします。

5.この研究の予定参加人数について

この臨床研究は当院のみで実施し、3人の患者さんに参加していただく予定です。

6.この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益

●予想される効果

培養自己角膜輪部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。しかし自分自身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。したがって、拒絶反応を押さえるための免疫抑制剤を使用する必要がありません。

さらに、細胞シートを培養してつくる際に、動物血清やフィーダー細胞を使わないため、動物由来の感染症の可能性を極めて低く抑えることができます。

●起こるかもしれない不利益

- 1) 自分の眼の組織を用いる上皮細胞シート移植では、組織を採取する際に多少の危険性を伴います。角膜輪部上皮組織の採取は、ごくわずか（2mm x 5mm 程度）ですので、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。
- 2) 細胞シートを作製する過程で細菌や真菌（かび）感染が生じ、

作製した細胞シート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、培養した細胞シートに細菌、真菌感染が生じていないことを、複数回、培養検査を行って確認します。ただし、移植直前に行う検査の結果が判明するのは移植後となるため、検査結果から細菌等の混入が認められた場合には、抗生剤等の投与を行います。

3) 移植手術に伴い、発熱・結膜充血・異物感などの症状を生じますが、ほとんどは一過性です。抗生剤・抗炎症剤・鎮痛剤などを必要に応じて適宜処方し対応します。

4) 今回の異種動物由来成分を含まない培養条件によって細胞シートが作製できることは十分に確認していますが、患者さんに移植した実績はないため、移植した細胞シートが生着しないなどの問題を生じる可能性がないとは言い切れません。しかし、ヒト角膜細胞から作製した細胞シートをウサギに移植した実験で生着が認められていること、また、臨床試験で使用する細胞は自己組織由来であり、他人の角膜を移植した場合に発生する拒絶反応が起こらないことを勘案すると、細胞シートが生着しない等の問題を生じる可能性は低いものと考えられます。また、体外で増殖させた細胞を移植する

場合に懸念される移植細胞の腫瘍化（癌化）についても全くないとは言いきれませんが、従来の培養方法による角膜上皮細胞シートの移植において移植後に腫瘍化が起こったという報告はありません。さらに、今回の培養法では、従来の培養条件から動物血清やフィーダー細胞といった異種の成分を取り除くだけでなく、培地に加える成分として、もともと人体に存在している物質のみを選択していることから、移植細胞の腫瘍化の可能性は一層、低くなると考えられます。

- 5) 従来の角膜移植と同様に、今回の細胞シート移植後に合併症が発生することがあります。合併症が起こった時には担当医師は一般的な治療を行います。症状が重く、移植の継続が難しい場合には、試験を中止し、移植した細胞シートおよび角膜の一部を除去し、その他の方法で治療することもあります。以下は、患者さんにとってよくない有害事象のうち、予期できるものは下表のとおりです。実施症例数が多くないため、各症状の頻度を数値化することは困難であるが、いずれも高頻度ではないことが予想されます。

手術で起こりうるもの

- 麻酔や薬によるアレルギー
- 目の周囲、または目の中への出血、駆逐性出血
- 感染
- 傷口の付きが悪い
- 糸の緩みや断裂
- 眼圧の上昇
- 上皮の再生不良

手術後しばらくしてから起こりうるもの

- 眼圧上昇・緑内障（視力低下・霧視・充血・眼痛）
- 角膜上皮欠損（充血・視力低下）
- 角膜潰瘍（充血・視力低下）
- 縫合糸の緩み・切断等のトラブル
（異物感・充血・視力低下）
- 打撲後の傷口の離開（熱い流涙・視力低下）
- 眼内炎などの感染症（眼脂・眼痛・充血・視力低下）
- 眼底疾患（眼内出血・眼底出血等）
- 移植片不全
- ヘルペス・ブドウ膜炎の再発

7.この研究に参加しない場合の他の治療方法

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) 手術しないでそのまま経過をみる。

病気の症状は持続すると思われます。

2) 臨床研究である「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養

こうくうねんまく

口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床応用」に参加する。

口腔粘膜上皮細胞シート移植とは、角膜輪部上皮の代わりに、自分の口腔粘膜(口の中の粘膜)を使って、細胞シートを作製し、それを角膜に移植する方法です。大阪大学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。

しかし、口腔粘膜は角膜ほど透明ではないため、細胞シート移植後の透明性の回復は、輪部上皮細胞シート移植の場合ほど良くはありません。また、望ましくない角膜部分への血管侵入は、輪部上皮シート移植の場合よりも起こりやすいとされています。さらに、この口腔粘膜シートの作製には、ウシ血清や、フィーダー細胞が使われていることから、動物由来感染症の危険性があります。

8.この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床研究は、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。もし臨床研究の期間中あるいは終了後にあなた

に副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。

もしこの研究への参加に起因してあなたの健康に被害が生じ、当院にて治療した場合、移植手術後1年の研究期間内に起こった健康被害の治療に要する費用については研究費より支払います。

万が一、この研究への参加に起因して重い健康被害（障害1級・2級、死亡）が生じた場合には研究者の加入する保険の補償の給付を受けることができます。補償の内容は医薬品副作用被害救済制度*に準ずるものとなっています。ただし、その健康被害がこの研究と関係ない他の原因などで起こった場合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであった場合、患者さんに故意または過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。

一方、差額ベッド料金の補填、医療手当て、休業補償、その他の後遺障害に対する補償等その他の補償はありません。

なお、本研究への参加の同意は患者さんが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

*独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>) が運営する国の補償制度

9.この研究への参加は、患者さんの自由意思によるものです

この研究に参加するかどうかの判断は、あなたの自由な意思で決めてください。この説明文書を読まれて、参加してもよいと思われ

ましたら、この説明文書についている同意文書^{どういぶんしょ}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。

また、いったん、ご同意していただいた後でも、いつでも、取りやめることができます。その場合は患者さんに最適な治療を行います。

したがって、この臨床研究に参加しない場合や、途中で取りやめた場合でも気まずくなるなど、今後の診察や治療に不利益が生ずることは一切ありませんので、ご安心ください。

10.この研究に関する情報は、随時ご連絡します

この臨床研究は公的なデータベースに登録しますので、インターネットで研究の内容（名称、試験の骨格など）を確認することができます。また臨床研究の参加期間中に、あなたの研究参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、速やかにお知らせします。さらに、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究参加の継続に関して、もう一度あなたの意思を確認します。

11.この研究を中止させていただく場合があります

参加のご同意をいただいた後でも、次のような場合にはご参加いただけなかったり、治療を中止したりすることがあります。なお、治療を中止した場合も、担当医師が必要であると判断した場合には、検査を受けていただく場合があります。

- 細胞シートが計画どおり作製できなかった場合

角膜輪部上皮細胞が十分に得られない場合、あるいは育たない場合、角膜上皮細胞以外の細胞の混入が著しい場合、または、細胞培養中に細菌や真菌などに汚染された危険性がある場合、この研究を中止します。なお、角膜輪部上皮細胞シートを移植する前に研究が中止になる例のうち、角膜上皮細胞が十分に得られなかった、あるいは、育たなかった、または、細胞培養中に細菌や真菌などに汚染された危険性があったなどの理由から角膜輪部上皮細胞シートができなかった場合には、患者さんの希望により角膜輪部上皮組織を再度採取し、角膜輪部上皮細胞シートの作製を行って、研究を再開することもできます。

- 重大な事態が発生した場合

重篤な眼合併症の発生など、重大な事態が発生した場合、また、この臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、この臨床研究を中止します。

- その他の場合

治療の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合は、研究を中断、あるいは中止します。

12.この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが、
研究中あるいは研究終了後に調査されることがあります

- カルテなど

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会、厚生労働省の関係者、この研究の研究事務局担当者など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

なお、あなたが他院を受診された場合、当院より臨床研究に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院におけるあなたの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承下さい。その際にはあらためてご連絡します。

- 培養細胞について

作製した上皮細胞シートは患者さんの角膜の大きさに合わせて切

り抜かれて角膜の上に覆いかぶせます。このときに細胞シートの破片が生じる場合は、細胞シートの品質を調べるための検査（組織染色による形態観察や細胞に発現されるタンパク質の確認など）や、ウイルス混入を否定するための検査などに使わせていただきます。また、後日の安全性の確認のため、培養した細胞の一部が 10 年間保管されることをご了解ください。

13.この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはありません

この研究を行う間、患者さんから預かる組織や細胞、あるいは様々な情報は微生物の混入を否定する検査などで病院外に出る以外は、すべて東大病院の鍵のかかる部屋の中で厳重に管理され、関係者以外は見ることができません。これらの情報の一部は東大病院内のコンピュータで管理されますが、このコンピュータは、東大病院の外からは接続することができず、またコンピュータの中では患者さんの情報は暗号化されるため、情報が漏れることはないと考えています。微生物の混入を否定する検査などを院外で行う場合には、患者さんの情報を暗号化しますので、患者さんの名前や情報を院外の検査機関が知ることはありません。

この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報は一切わからないように

しますので、プライバシーは守られます。また、この研究で得られたデータがこの研究の目的以外に使用されることはありません。

14.この研究への参加に同意された場合は、次の点を守ってください

- 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。また、事後に必ず担当医に報告してください。
- 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。

15.患者さんの費用負担について

この臨床研究を行うためにかかる費用は、眼科の研究費より支払われ、患者さんが負担することはありません。ただし、そのほかの費用、たとえば、病院への通院にかかる交通費などは患者さんの自己負担になります。

● 研究費から支払う費用

- 細胞シートを作製するためにかかる費用
- 試験等のために追加となる検査等の費用
- 臨床試験参加期間中に必要な治療（外来診察と入院）
- 細胞シート移植後の決められた観察時期（2週間後、1か月後、3か月後、6か月後、1年後）の外来診察と検査の費用
- 研究への参加に起因して健康被害が生じ、当院にて治療した場合、移植手術後1年の研究期間内に起こった健康被害の治療に要する費用

（ただし、その健康被害がこの研究と関係ない他の原因などで起こった場合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであった場合、患者さんに故意または過失がある場合を除く）

- 患者さんが負担する費用（自己負担）
 - 病院への通院にかかる交通費
 - 初診料、再診料
 - 差額ベッド料金
 - （患者さんが差額ベッドを希望する場合のみ）
 - 臨床試験に参加する前（当日も含めて）の医療費
 - あらかじめ決められた観察時期以外の日に当院を受診された場合の医療費（この臨床研究と関わりがない場合）

16.知的財産権ちてきざいさんけんと利益相反りえきそうはんについて

● 知的財産権について

この臨床研究の結果が特許権とっきょけん等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関きそくに帰属（所有となること）します。

● 利益相反について

本試験の実施に関して、利益相反（起こりうる利害の衝突）を適切に管理されていることを本学の利益相反委員会*により確認しています。

*東京大学大学院医学系研究科・医学部及び医学部附属病院における利益相反
アドバイザー機関

17.この担当医師が、あなたを担当致します

研究代表者 眼科・視覚矯正科^{しかくきょうせい} 教授 あまの しろ^{あまの しろ} 天野 史郎^{天野 史郎}
(03-3815-5411 内線 33490)

- 担当医 _____
(- - 内線)
- 担当医 _____
(- - 内線)

18.相談窓口

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医にご相談ください。また、ご希望により、この臨床研究の研究実施計画書を読覧することも可能です。

東京大学医学部附属病院（代表電話 03-3815-5411）

眼科・視覚矯正科^{しかくきょうせい} あまの しろ^{あまの しろ} 天野 史郎^{天野 史郎}（研究責任者）

内線 33490

とうちやく^{とうちやく} 当直 医師PHS 30465

同意文書（臨床研究参加時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（組織採取時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（細胞シート移植時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（臨床研究参加時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（組織採取時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（細胞シート移植時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養
条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（臨床研究参加時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（組織採取時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）

同意文書（細胞シート移植時）

臨床研究課題名：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する無血清・無フィーダー細胞培養条件による羊膜上培養自己角膜輪部上皮細胞シート移植の探索的臨床試験

<説明事項>

1. はじめに：ヒト幹細胞臨床研究について
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者ID： _____

患者氏名： _____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： _____

氏名： _____（自署）