

平成 25 年 3 月 5 日

長崎大学病院から申請のあった  
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

長崎大学病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後食道潰瘍への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究  
申請者：長崎大学病院 病院長 河野茂  
申請日：平成 24 年 11 月 12 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後食道潰瘍への自家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11月12日
実施施設及び研究責任者	実施施設：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 研究責任者：江口 晋
対象疾患	早期食道扁平上皮癌
ヒト幹細胞の種類	自家口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 約1年半 目標症例数：10例
治療研究の概要	周在性2/3以上の早期食道癌に対してESD後に培養上皮細胞シートを移植し、術後狭窄の予防を行う。長崎大学で口腔粘膜組織・自己血液を採取し、東京女子医科大学に輸送して細胞シートを作製し、長崎大学に輸送してESD施術後の食道潰瘍面に移植する。
その他（外国での状況等）	温度応答性培養皿を用いた培養細胞シートは、角膜、心臓、歯周組織などの再生医療研究に用いられている。また、すでに東京女子医科大学でESD後の食道潰瘍に用いられており安全性及び効果を確認している。
新規性について	ESD後食道潰瘍に用いる細胞シートの輸送システムの確立を目指している。

## 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

1回（平成24年11月）

### 1) 第1回審議

①開催日時：平成24年11月26日（水）17:00～19:00

（第23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10月24日付けで長崎大学病院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：ESD後食道潰瘍）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

○ 両研究機関における共同研究体制についてもご説明ください。

- 「本臨床研究は東京女子医科大学先端生命医科学研究所が中心となって長崎大学移植消化器外科等と形成しているスーパー特区「細胞シートによる再生医療実現プロジェクト」の一貫として行われます。具体的には、まず、口腔粘膜および自己血清の採取は長崎大学病院で実施致します。次に、各々を東京女子医科大学先端生命医科学研究所に輸送し、東京女子医科大学先端生命医科学研究所で自家口腔粘膜上皮細胞シートを作成致します。その後、再度長崎大学病院へ自家口腔粘膜上皮細胞シートを輸送し、被験者に内視鏡的粘膜下層剥離術を行った後に移植します。」との返答を得た。

### 4. CPC について

○ 細胞の培養に使用する患者血清の調製は、長崎大学病院のCPCで行われるので、長崎大学病院のCPCに関する詳細な情報をご提示頂きたい。あるいはCPCを用いない計画を示して下さい。

- 「CPCに関する詳細な書類を提出します。」との返答を得た。
- 口腔粘膜組織や作成された上皮細胞シートなどの搬送について、梱包方法や搬送手順などが記載されている標準作業手順書をご提示頂きたい。
  - 「自己血清、口腔粘膜組織、培養上皮細胞シートの梱包、搬送、CPC搬入に関する標準作業手順書（製造指図兼製造記録書を含む）を作成致しました。」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

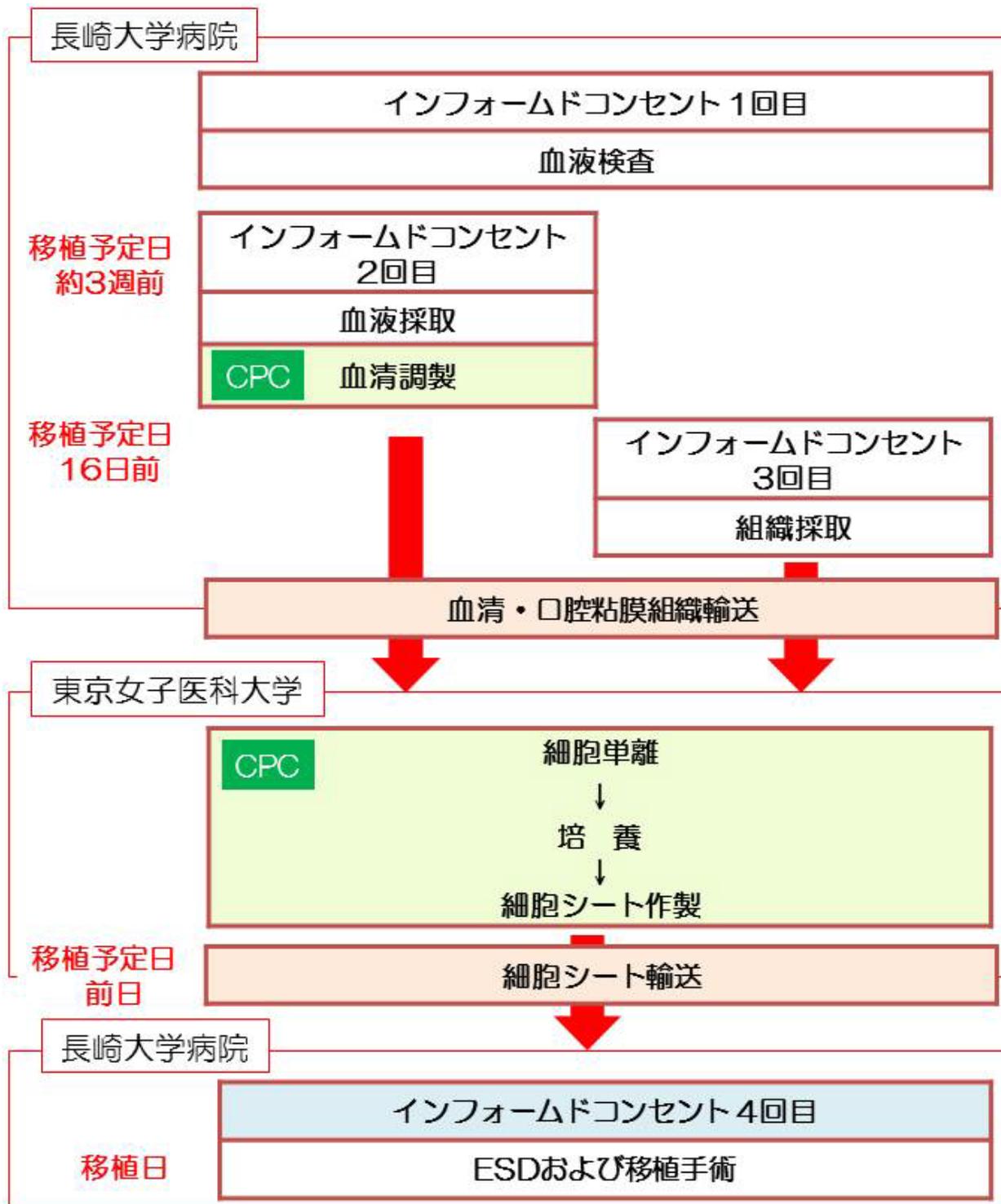
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、長崎大学病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

長崎大学病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:ESD後食道潰瘍)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。

# 臨床研究の概要



## 有効性・安全性評価

### 1) スケジュール

移植手術前、手術日、移植手術後1、2、3、4、5、12、24、48週後に観察・検査を実施

### 2) 主要評価項目

内視鏡による観察および食道狭窄、狭窄関連症状（嚥下困難など）の有無を評価

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年11月12日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒852-8102 長崎県長崎市坂本 1-7-1
	名称	長崎大学病院 長崎大学病院代表 095-819-7200 (電話番号) 総務課 095-819-7535 (FAX)
	研究機関の長 役職名・氏名	長崎大学病院長 河野 茂

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
早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 後食道潰瘍への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授 江口 晋

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後食道潰瘍への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究
研究機関	
名称	長崎大学病院
所在地	〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-7-1
電話番号	095-819-7200（長崎大学病院代表）
FAX 番号	095-819-7535（長崎大学病院総務課）
研究機関の長	
氏名	河野 茂
役職	長崎大学病院長
研究責任者	
所属	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科
役職	教授
氏名	江口 晋
連絡先 TEL / FAX	TEL 095-819-7316 / FAX 095-819-7319
E-mail	sueguchi@nagasaki-u.ac.jp
最終学歴	長崎大学大学院 博士（医学）
専攻科目	消化器外科
その他の研究者	別紙 1 参照
共同研究機関	
名称	東京女子医科大学
所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8 番 1 号
電話番号	03-3353-8111
FAX 番号	03-5269-2367
共同研究機関の長	
氏名	宮崎 俊一
役職	東京女子医科大学 学長
臨床研究の目的・意義	ESD (Endoscopic Submucosal Dissection, 内視鏡的粘膜下層剥離術) は病変直下の粘膜層を内視鏡下に直接剥離し病巣を切除する方法で、大きな表在癌でも一括切除が可能であるが、3/4 周以上の ESD を行った広範囲剥離例では術後狭窄が高頻度に起きる。東京女子医科大学の大木らは、自己の口腔粘膜から組織片を採取して温度応答性培養皿を用いて粘膜上皮細胞シート（以下、培養上皮細胞シート）を作製し、経内視鏡的に ESD 後の食道潰瘍面に移植することによって、その安全性及び狭窄予防効果を確認している（大木岳志ら、分子消化器病 6、347、2009、Ohki T et al. Gastroenterology. 2012）。本研究においては異なる調製機関において調製・シート化した細胞を、投与機関において用いる臨床研究であり、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。また、本臨床研究によって培養上皮細胞シートの輸送と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とし、さらに普及させることができる。
臨床研究の対象疾患	
名称	早期食道扁平上皮癌
選定理由	日本食道学会が定めた食道癌診断・治療ガイドラインでは、「上皮内癌或いは粘膜固有層内に限定した癌と診断され、かつ周在性 2/3 以下のもの」を内視鏡的治療の絶対適応としている。一方で、ESD は病変の大きさに制限なく根治切除を可能にした。しかしながら、3/4 周以上の ESD を行った広範囲剥離例では術後狭窄が高頻度に起きるため、患者の QOL が低下することが知られている。本研究では、周在性 2/3 以上で ESD 施術対象の早期食道癌に対し、培養上皮細胞シートの移植が術後狭窄を予防可能であるかを検討したい。また、本治療法の標準化のためにも本治療法を長崎大学において推進する意義が大きい。
被験者等の選定基準	登録時において以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。

	<p><b>適格基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) CT、エコーなどの画像診断で、臨床的に転移がない早期食道扁平上皮癌</li> <li>2) 内視鏡的に深達度が上皮内癌或いは粘膜固有層内に限定した早期食道扁平上皮癌</li> <li>3) 周在性約 2/3 以上の早期食道扁平上皮癌</li> <li>4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の男女で、本人から文書による同意が得られている患者</li> </ol> <p><b>除外規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 重篤な基礎疾患（心疾患・腎疾患・肝臓疾患など）</li> <li>2) 食道癌以外の悪性腫瘍を合併する患者</li> <li>3) 感染症（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HTLV、梅毒）に罹患している患者</li> <li>4) 血液検査の結果、白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 未満、AST (GOT) 100 IU/L 以上、ALT (GPT) 100 IU/L 以上のうち、いずれかに該当する患者</li> <li>5) コントロール困難な精神障害を合併する患者</li> <li>6) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある又は治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者</li> <li>7) 組織採取部位の口腔粘膜の疾患があり、採取不可能な患者</li> <li>8) 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</li> <li>9) 薬剤過敏症の既往、本試験に影響を及ぼすとされる薬剤の内服歴</li> <li>10) 頸部～上腹部の放射線療法または ESD に影響を及ぼす手術歴</li> </ol>
<b>臨床研究に用いるヒト幹細胞</b>	
<p><b>種類</b></p> <p><b>採取、調製、移植又は投与の方法</b></p>	<p><b>口腔粘膜上皮細胞（自己口腔粘膜組織由来）</b></p> <p><b>① 術前の検査</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 患者に処置前に口答にて十分な説明を行い、書面にて同意を得る。</li> <li>2) 術前検査として血液・一般検査および凝固系検査をスクリーニング検査として行い、血液、凝固系の異常の有無のチェックを行う。</li> <li>3) 対象患者が、B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、HTLV、梅毒において陰性であることを確認する。</li> </ol> <p><b>② 自己血清の調製</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 手術予定日の 16 日前以前（口腔粘膜組織採取前）に 100±10 mL の採血を行い、長崎大学病院の CPC に搬入する。</li> <li>2) 50 mL 円沈管に移して 37℃で 1～2 時間インキュベートし、血餅化を促進させる。</li> <li>3) 血餅を形成させた血液を遠心分離し、粗血清を回収する。</li> <li>4) 再度、遠心分離をして血清を回収し、無菌フィルターでシリンジ濾過する。</li> <li>5) 初留と血清を 15 mL 円沈管に回収し、冷凍保存する。</li> <li>6) 調製した血清は東京女子医科大学先端生命医科学研究所へ輸送する。</li> </ol> <p><b>③ 口腔粘膜組織の採取・培養上皮細胞シート作製</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 手術予定日の約 16 日前に患者から口腔粘膜組織を採取する。</li> <li>2) 組織採取領域に局所麻酔をかけ、ESD 切除範囲から想定される潰瘍面積から予測されるシート数に合わせてメスもしくは生検トレビンで口腔粘膜組織を採取する（シート 1 枚当たり約 20 mm<sup>2</sup>、通常 4～6 枚程度）。</li> <li>3) 圧迫による止血を行い、組織切除部を縫合する。</li> <li>4) 採取した組織を PBS に入れ、氷上で安全キャビネットに搬入する。</li> <li>5) イソジンで消毒し、抗生剤入り D-MEM で洗浄する工程を 2 回繰り返す。</li> <li>6) 消毒・洗浄した組織を抗生剤入り D-MEM が入った 50 mL 円沈管に浸漬・密封し（保冷剤で 4℃前後に保持）、空輸・陸輸を経て東京女子医科大学 CPC に輸送する。</li> </ol> <p><b>④ 口腔粘膜上皮細胞の単離・培養</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) KCM (5%HS) を温度応答性インサートにいれ、プレインキュベートする。 KCM: 71 v% DMEM, 24 v% F12, 5 v% HS (自己血清), 0.475 g/L L-グルタミン、5 μg/mL ヒューマリン、0.4 μg/mL サクシゾン、84 ng/mL (1 nM) CTL, 2 nM T3, 10 ng/mL EGF, 40 μg/mL ゲンタシン、0.141 μg/mL ファンギゾン</li> <li>2) CPC に搬入した組織片をイソジンで消毒し、抗生剤入り DMEM で洗浄する工程を 2 回繰り返す。</li> <li>3) ディスパーゼに洗浄した組織を移して上皮側を下にして浸漬させ、37℃で 2～4 時間、もしくは 4℃で一晩インキュベートする。</li> <li>4) 口腔粘膜上皮層を剥離し、0.25 %トリプシンで、37℃で 20 分間、インキュベ</li> </ol>

	<p>ートする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) KCM (5%HS) を加えてピペッティングして分離し、懸濁液をセルストレーナーに通して余分な組織を取り除く。</li> <li>6) 4 °C、1200 rpm、5 分間遠心し、上清を取り除き、KCM で再懸濁する。</li> <li>7) 細胞数をカウントし、4~8×10<sup>4</sup> cells/cm<sup>2</sup> で温度応答性セルカルチャーインサート上に播種する。</li> <li>8) 培養 5、8、10、12、13、14、15 日目、出荷日 (15 日目) に培地交換を行う。</li> </ol> <p>⑤ 培養上皮細胞シートの輸送</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 東京女子医科大学 CPC で、感染性・細胞マーカー・生存性などの品質管理とその検証を行った後に、専用の輸送容器 (37°C前後に保持可能) に保管して、空輸・陸輸を経て長崎大学病院に輸送する。</li> <li>2) 輸送後に長崎大学病院内 CPC で輸送容器から取り出し、37°C5%CO<sub>2</sub> インキュベーターで一晩静置する。</li> </ol> <p>⑥ ESD、術後食道潰瘍面への培養上皮細胞シート移植</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ヨード染色にて食道扁平上皮癌の側方進展範囲診断を行いその周囲にマーキングを施行する。</li> <li>2) 粘膜下局注にはヒアルロン酸ナトリウムを用い、マーキングの外側で周辺切開を加え、粘膜下層剥離を進めて病変を一括的に切除する。</li> <li>3) 手術終了を見計らい、温度応答性培養皿を 20°C で 30 分以上、インキュベートする。</li> <li>4) KCM を除去して HBSS で 3 回洗浄した後、培養上皮細胞シートを温度応答性培養皿から回収する。</li> <li>5) 通常食道癌の内視鏡的粘膜切除術時に使用している esophageal EMR (EEMR) チューブを用いて培養上皮細胞シートを運搬するためのワーキングスペースを確保する。</li> <li>6) 転写支持膜などの支持体を用い、培養上皮細胞シートを経内視鏡的にチューブの内蓋面に培養上皮細胞シートが付着しないように注意深く ESD 後の食道潰瘍面へ移送する。</li> <li>7) 培養上皮細胞シートを食道潰瘍面に移植 (付着) した後、約 10 分程度圧迫するのみで縫合や接着剤を使用せずに生着させる。</li> </ol> <p>⑦ 術後の評価</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 術後 1 から数週間毎に外来内視鏡にて観察する。</li> <li>2) 狭窄傾向なければ 12~24 週間後に観察する。(約 1 年経過観察)</li> </ol>
安全性についての評価	<p>有害事象の有無、種類、重症度 (軽度、中等度、高度)、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する。手術日、1、2、3、4、5、12、24、48 週間後、または治療中止・終了時に観察、検査を行う。重篤な有害事象とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、重篤か否かを判定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 死に至るもの</li> <li>2) 生命を脅かすもの</li> <li>3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの</li> <li>4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの</li> <li>5) 後世代における先天性の疾病または異常を来すもの</li> <li>6) その他、患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの</li> </ol>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>ESD 施術後の食道潰瘍面に培養上皮細胞シートを移植する本手法は、東京女子医科大学の大木らによって、その安全性及び狭窄予防効果が認められることが既に実証されている (大木 岳志ら、分子消化器病 6、347、2009, Ohki T et al. Gastroenterology. 2012)。自己組織由来の細胞シートであり、食道と口腔は同じ重層扁平上皮であるために、移植に伴う拒絶反応がないものと予想され、その生着が期待される。培養上皮細胞シートのなかには幹細胞また前駆細胞も多く含まれていると考えられ、炎症免疫反応も抑えられることで、食道潰瘍の創傷治癒を促進し結果的に食道狭窄が抑制されると考えている。</p> <p>東京女子医科大学では、培養上皮細胞シートの作製には GMP (good manufacturing practice) に準拠した CPC (cell processing center) が稼働している。口腔粘膜および培養上皮細胞シートの輸送予備実験では、長崎大学病院においてボランティアの口腔粘膜を採取して、東京女子医科大学 CPC へ輸送し、作製した培養上皮細胞シートを長崎大学病院へ輸送した。今回作製された細胞シートは、東京女子医科大学にて施行された臨床研究にて作製され、人工潰瘍部への移植に成功した規格を全て</p>

	<p>満たしたと同時に、その細胞シートが長崎大学病院に輸送されても、それら全ての規格から外れることはなかった。以上の結果から「早期食道癌に対する ESD 後食道潰瘍面への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植」が、長崎大学病院において施行し得るとの判断に至った。</p> <p>別紙 5 参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>臨床的に転移のない早期食道扁平上皮癌で、深達度が上皮内癌或いは粘膜固有層までである患者で、周在性 2/3 周以上とする。登録時において、被験者の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。試験期間は 2013 年 1 月～2014 年 6 月で、目標症例数は 10 人とする。最終症例登録後、1 年後には一斉調査を行い、10 年までは追跡調査を行う。</p> <p>本臨床試験は、輸送した培養上皮細胞シートを用いて、東京女子医科大学で実施された ESD 施術後の食道潰瘍面への移植に准じて行われる。長崎大学にて口腔粘膜組織・自己血液を採取し、東京女子医科大学に輸送して口腔粘膜上皮培養上皮細胞シートを作製後、さらに培養上皮細胞シートを長崎大学に輸送して ESD 施術後の食道潰瘍面へ移植する。具体的には、上述した「採取、調製、移植又は投与の方法」に従う。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	<p>責任医師または分担医師は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への自由意思による参加の同意を文書で取得する。同意を得る前に、被験者および被験者の家族などが質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。同意文書には、責任医師または分担医師および被験者が各自日付を記入し、記名捺印または署名し、保管する。同意説明文書は全ての被験者および被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用いて作成する。また、同意書および同意撤回書の様式も準備されている。</p> <p>なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。</p>
説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)	<p>説明文書・同意書、および同意撤回書は責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。被験者を意図的に誘導するような記載をしない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本研究の目的、意義、方法について</li> <li>2) 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと</li> <li>3) 参加した後でも撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと</li> <li>4) 他の治療法</li> <li>5) 期待される結果及び考えられる危険性・不都合</li> <li>6) プライバシーが守られること</li> <li>7) 研究終了後の対応・研究成果の公表</li> <li>8) 試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間（研究終了後の試料（資料）の取扱い）</li> <li>9) 費用負担、研究の資金源に関すること</li> <li>10) 補償の有無</li> <li>11) 関連組織との関わり</li> <li>12) 研究の開示</li> <li>13) 研究結果の提供</li> <li>14) 知的財産権等の帰属</li> <li>15) 問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等）</li> <li>16) 本研究に関する質問が自由であること</li> </ol>
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もの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	有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意

<p>が生じた場合の対処方法</p>	<p>し、必要に応じて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、臨床上問題となる有害事象に対して必要に応じて十分な医療措置を講じる。研究責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び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には、臨床研究との関連性の有無に関わらず、速やかに研究責任者より長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長へ報告し、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長は長崎大学倫理委員会へ報告する。長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長は長崎大学倫理委員会の意見を受けた後、厚生労働大臣へ報告し意見を求める。報告する情報は常に共同研究責任者を通じて東京女子医科大学学長と共有する。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<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>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p>④ 無</p>
<p>補償がある場合、その内容</p>	<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ずる。</p>
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>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。</p>
<p>その他</p>	<p>試験に携わる関係者は、個人情報の保護に最大限の努力をばらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などはそこで得られた情報を外部へ漏洩しない。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。</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○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）

- 研究者の略歴および研究業績（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 2）
- 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）
- 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 4）
- 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 5）
- インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式（別紙 6, 7）
- その他（資料内容：別紙 8 製品標準書）
- その他（資料内容：別紙 9 CPC バリデーション基準書）
- その他（資料内容：別紙 10 原材料の品質保証書類）

## 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

## (1) 本研究の概要

早期食道癌に対する治療には、内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、ESD; Endoscopic Submucosal Dissection）と外科手術がある。食道切除術は、侵襲の大きな手術であり、患者の心身的負担が大きいのが現状である。それに対してESDという方法は、腫瘍とその周辺の粘膜のみを内視鏡的に切除する局所的な治療方法であるため、患者の心身的負担を減らし、生活の質（QOL; Quality of Life）の向上につながる。

しかしながら、食道粘膜の3/4周以上の切除だと、治療後に食道が狭くなる食道狭窄が起こるために食物が通過しにくくなる問題点がある（図1）。その場合、頻回の内視鏡的なバルーン拡張術が必要になるため、結果として患者さんに過度の心身的負担を伴う。

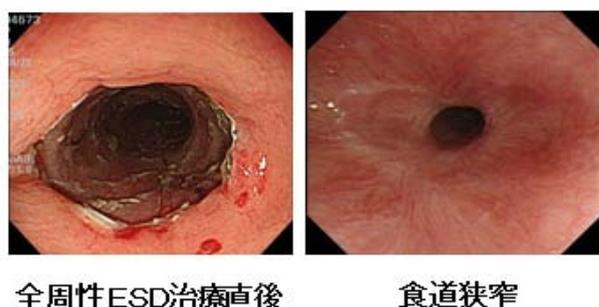


図1. ESDによる食道狭窄

東京女子医科大学消化器外科では、患者自身から採取した口腔粘膜組織より作製した培養上皮細胞シートをESD後の食道潰瘍面（食道粘膜を切除した部分）に内視鏡的に移植する治療を行うことによって、食道狭窄を予防する良好な治療成績を示した（図2）。食道再生治療に必要な培養上皮細胞シートは清浄度を厳密に管理されたクリーンルームを備えた、セルプロセッシングセンター（CPC; Cell Processing Center）と呼ばれる細胞培養施設内で作製されることになっている。この治療をさらに広めるためには、CPCで作製した細胞シートを他の施設に輸送して、治療ができるようにする必要がある。すなわち、長崎大学病院で採取した口腔粘膜組織を東京女子医科大学CPCへ輸送し、培養上皮細胞シートを作製する。その後、再び作製した培養上皮細胞シートを長崎大学病院へ輸送して、患者さんへ投与する治療が考えられる。細胞シート輸送を含めた本臨床研究は、患者が地域の医療機関で治療を受けられる利点があり、細胞シートなどの再生医療の普及に貢献するものと期待される。

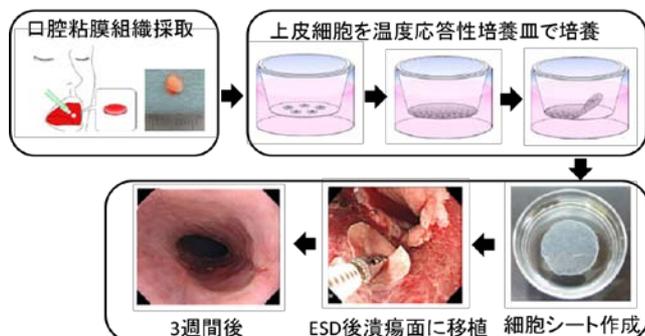


図2. 自家口腔粘膜上皮細胞シート治療の流れ（Ohki T et al. Gastroenterology. 2012 より引用改変）

## (2) 本研究の背景

日本食道学会が定めた食道癌診断・治療ガイドラインでは、「上皮内癌或いは粘膜固有層内に限定した癌と診断され、かつ周在性2/3以下のもの」を内視鏡的治療の絶対適応としているが、ESDは病変の大きさに制限なく根治切除を可能にした。ESDは腫瘍とその周辺の粘膜のみを内視鏡的に切除する局所的な治療方法であるため、患者の心身的負担を減らし、QOLを向上させることができる。一方、3/4周以上のESDを行った広範囲剥離例では、術後狭窄が高頻度に起きるために複数回の内視鏡的なバルーン拡張術が必要となり、結果として患者さんに過度の心身的負担をかけてしまう問題点がある。

近年では、国内外で培養細胞移植が注目され、臨床研究が進んでいる。東京女子医科大学先端生命医学研究所の岡野らは温度応答性培養皿と呼ばれる特殊な培養皿を使用することによって、バラバラに単離された細胞を培養してシート状に回収する細胞シート工学を提唱した。この方法は、トリプシンなどの分解酵素を用いることなく温度を下げるだけで非侵襲的に細胞を剥がして細胞シートとして回収できるため、細胞接着因子などの細胞外マトリックスを保持したまま、無縫合での細胞の生着が可能となった。

東京女子医科大学消化器外科では、細胞シート工学とESDを組み合わせた再生医療臨床研究を実施した。その結果、患者自身の口腔粘膜組織から作製した培養上皮細胞シートを用いてESD後の食道潰瘍面に内視鏡的に移植する治療を行い、食道狭窄を予防する良好な臨床成績を示した。この治療を行うためには、CPCと呼ばれる細胞培養施設内で作製される必要があるが、全ての医療機関にCPCおよび細胞シート作製技術があるわけではない。すなわち、この治療法を他の地域でも行い、普及させるためには、CPCで作製された細胞シートの輸送システムの確立と輸送先医療機関においてもシート移植を可能とする体制の構築が急務となる。

## (3) 本研究の目的・意義

本研究では、臨床的に転移のない早期食道癌（食道扁平上皮癌）で約2/3周以上のESDを必要とする症例に対し、自家口腔粘膜上皮組織から温度応答性培養皿で作製した培養上皮細胞シートを移植することによって、術後に起こる食道狭窄を予防することを主目的とする。さらに、組織、自己血清、および細胞シートの長崎大学病院と東京女子医科大学CPC間輸送を行うことが可能であれば、国内での多くの医療機関に細胞シートを供給でき、本再生医療の普及に繋がる。

細胞シート輸送システムを含めた本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は高いといえる。

## (4) 対象疾患・目標症例数

早期食道扁平上皮癌：10症例

## (5) 評価項目

食道シート治療後に定期的に上部消化管内視鏡スコープ（径11mm）による検査を施行し、患者の自覚症状を観察して、食道狭窄の有無を検討する。細胞シートの定着や上皮化を内視鏡観察する。スコープが通過しない場合、或いは、週1回以上の狭窄関連症状（嚥下困難、胸のつかえ）が認められれば、食道狭窄があるものと判断する。狭窄が改善しない場合には、内視鏡的バルーン拡張術など、最善の処置を行なう。また、再生粘膜など治療部に変化が認められた場合には、細胞診および生検などによる各種検査を行い、安全性を確認する。

また、定期的な担当医の診察や検査（血液、X線撮影）により、有害事象の有無、ある場合には程度（軽度、中等度、高度）を検討し、発現頻度及び発現期間を調べる。治療日、1、2、3、4、5、12、24、48週後、または経過観察中止・本試験終了時まで行う。有害事象が認められた場合は、必要とされる最善の処置を行なう。

## (6) 観察検査項目と及びスケジュールの概要

血液検査、採血（原則術前23日まで）：各種感染症等に罹患していないことを確認し、自己血清用の血液を採取。  
 自家口腔粘膜組織採取（術前16日）  
 経過観察：手術日、1、2、3、4、5、12、24、48週後、または治療中止・終了時

観察・評価日		治療前	手術日	1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	12週後	24週後	48週後	中止時
許容範囲		手術日より -4週	0日※	±2日	±4日	±1週	±1週	±1週	±4週	±4週	±4週	
臨床症状 (全身)	バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床症状 (狭窄)	嚥下困難 胸つかえ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液検査	○		○	○	(○)	○	(○)	○	○	○	○
	X線	○		○	○		○		○	○	○	○
内視鏡 検査	狭窄の有 無・スコー プの通過 性・シート の定着・上 皮化	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○

## 「早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）後食道潰瘍への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」に関する説明文書

### 本臨床研究の概要

早期食道癌に対する治療には内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、ESD）と外科手術がありますが、一般に外科手術の場合には患者さんの心身的負担が大きいのが現状です。私たちは臨床的に転移のない早期食道癌に対しては、ESD という内視鏡的切除術の治療を行っています。しかし、広範囲における ESD では、治療後に食道が狭くなり（食道狭窄）、食物が通過しにくくなるため、痛みを伴う内視鏡的なバルーン拡張術（風船様の拡張機器で食道内腔を広げる治療）が頻回に必要になります。したがって、患者様に過度の心身的負担をかけてしまうという問題点があります。

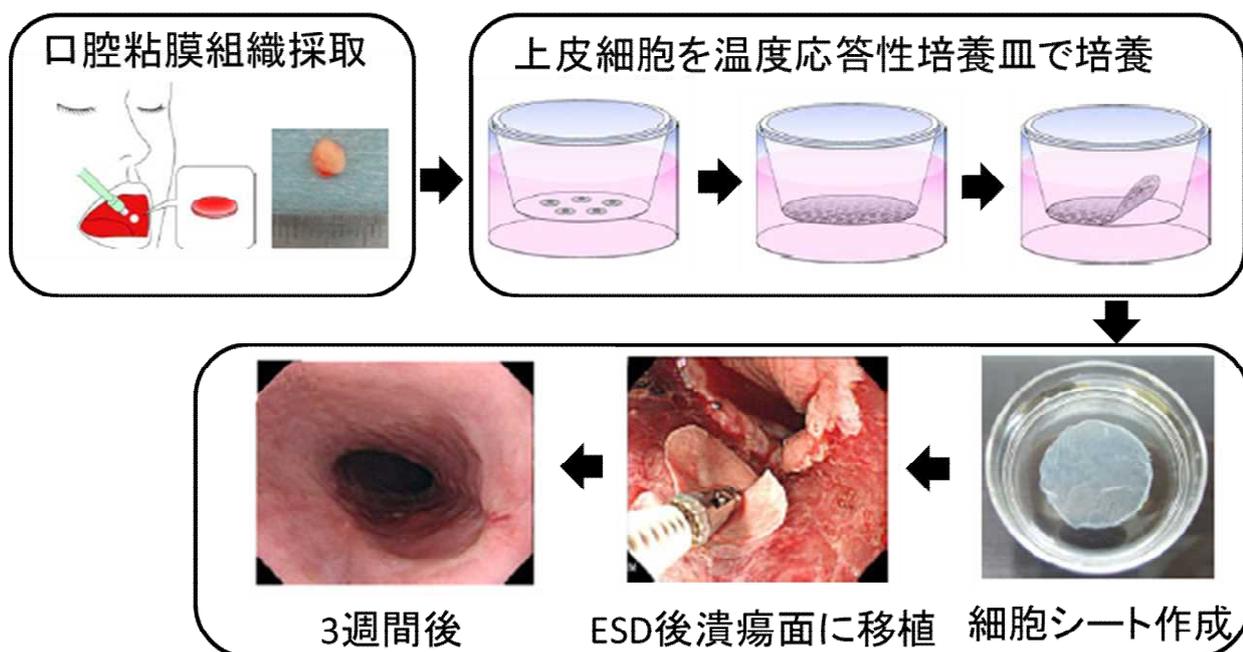


全周性ESD治療直後



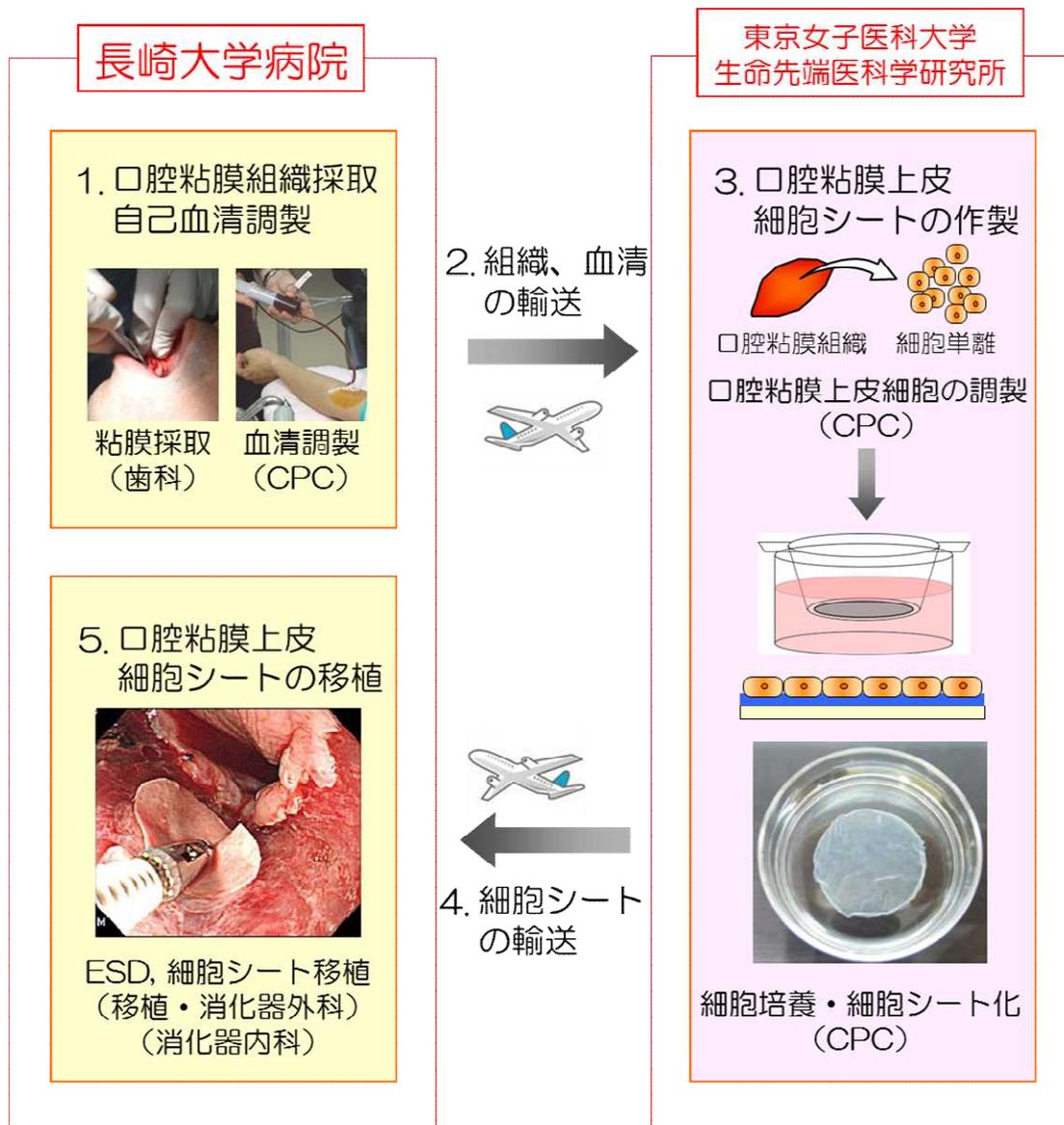
食道狭窄

東京女子医科大学では、患者様自身の口腔粘膜から組織片を採取して、特殊な培養によって粘膜上皮細胞シートを作製し、ESD 後の食道粘膜切除面に内視鏡的に移植するという、再生医療的治療法を開発しました。実際の食道癌患者様に応用してその安全性を確認しており、狭窄の予防に対しても良好な成果を挙げています。



長崎大学は、東京女子医科大学と協力し「早期食道癌に対する ESD 後食道潰瘍面への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植」による、広範囲の ESD 治療後の食道狭窄を予防する臨床研究に取り組んでいます。この細胞シートの作製には医薬品の製造と同等の清浄度を保った細胞培養施設（CPC）と細胞シート作製技術が必要です。東京女子医科大学の CPC では、細胞シートの作製と実際に患者様に治療した実績があります。そこでイラストのように長崎大学病院において ESD を行う早期食道癌患者の血液と口腔粘膜の一部を採取して、東京女子医科大学 CPC へ輸送し、同 CPC で作製した細胞シートを長崎大学病院へ再

度輸送して、ESD 後の食道粘膜切除面に移植するという流れになります。



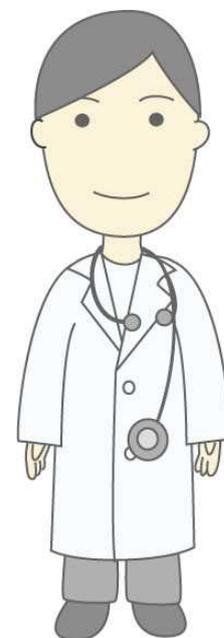
この研究によって「早期食道癌に対する ESD 後食道潰瘍面への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植」が普及出来れば、多くの地域で広範囲の食道 ESD による術後食道狭窄が改善され、患者さん自身の心身的な負担が軽減されるものと期待されます。

以下の説明文書をお読みいただき、十分に納得していただいた上で、研究に参加されるかの判断をいただければ幸いです。

説明文書を読まれて、納得の上でこの研究にご協力いただける場合は、同意書に署名をお願い致します。研究に参加されるかどうかは患者様ご自身の自由意思でお決め下さい。この研究に参加されない場合や同意を撤回される場合、いかなる理由においても自由で、診療などで不利益を受けることは一切ありません。

## (1) 本研究の目的と意義

長崎大学病院では、「早期食道癌に対する ESD 後食道潰瘍面への自家口腔粘膜上皮細胞シート移植」の実現を目指しています。私たちは、転移のない早期食道癌に対して ESD という内視鏡的切除術の治療を行っていますが、広範囲の ESD 治療を行った場合、治療後に食道が狭くなり（食道狭窄）、食物が通過しにくくなるという重篤な合併症が生じます。東京女子医科大学では、患者様の口腔粘膜から組織片を採取して特殊な培養によって口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、



ESD 後の食道潰瘍面に内視鏡的に移植するという、治療法を開発しました。実際の食道癌患者様に応用してその安全性を確認しており、食道狭窄を予防する良好な成績をあげています。私たちも食道狭窄を予防する臨床研究に取り組むために、その準備をすすめています。

この細胞シートの作製には医薬品の製造と同等の清浄度を保った細胞培養センター（CPC）という設備と細胞シート作製技術を必要とします。全国の病院にこのような施設や技術があるわけではありませんので、治療の普及のために細胞シートの輸送を行う必要

があります。そのため長崎大学病院において ESD を行う早期食道癌患者様の口腔粘膜を採取して、東京女子医科大学 CPC へ輸送し、そこで作製した細胞シートを長崎大学病院へ再度輸送して移植することで安全性を確認する必要があります。私たちはすでに予備実験として細胞シートの輸送に成功しており、輸送された細胞シートの安全性および実際に食道癌に対する広範囲におよぶ ESD 後の食道狭窄が予防出来るかを確認する必要があります。食道癌に対する広範囲におよぶ ESD による術後食道狭窄が改善されれば、痛みを伴う内視鏡的バルーン拡張術の必要がなくなり、心身的な負担を低減にするものと期待されます。

## (2) 本研究の方法、他の治療法

食道疾患（早期食道癌など）の ESD 施行予定の患者様で、術後に食道狭窄を生じる可能性のある方々を対象としています。

まず、口腔粘膜採取7日前までに約 100mL の血液を採取します。これは患者様自身の血清で、細胞シートを作製することに使用します。

ESD 予定日の約2週間前（16 日前）に患者様から、口腔粘膜組織の一部を採取します。



その後、採取した口腔粘膜組織片を専用培養液の入った専用容器に浸漬し、空輸・陸輸を経て東京女子医科大学 CPC に輸送します。そこで口腔粘膜組織から、温度応答性培養皿上で、口腔粘膜上皮細胞シートを作製します。

東京女子医科大学 CPC で品質試験に合格した細胞シートのみ専用の輸送容器を用いて、空輸・陸輸を経て長崎大学病院内 CPC に再度輸送します。長崎大学病院内 CPC に到着後も厳重に保管され、ESD 直後の切除面に移植されます。

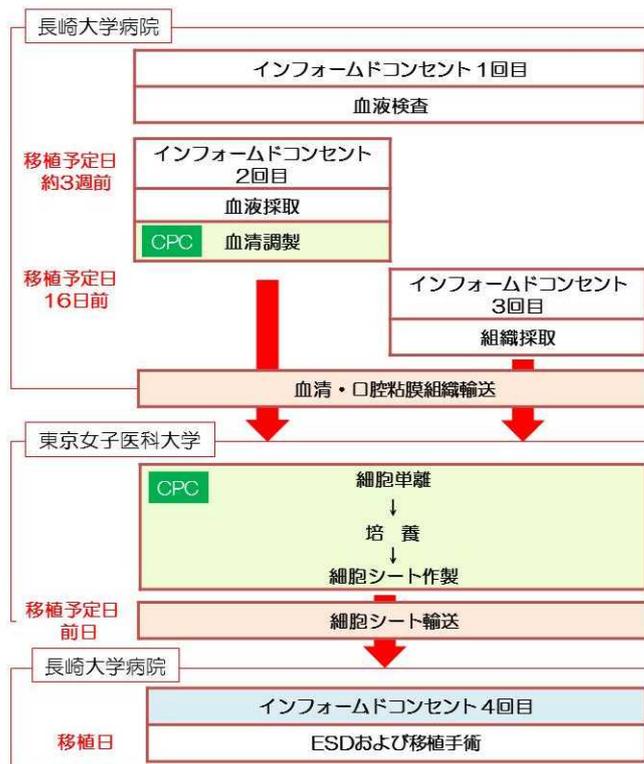
この臨床研究の他に代替となる方法はありません。

### (3) 参加予定期間と臨床研究全体の予定

患者様がこの研究に参加された場合、予定されます参加期間は、準備期間（血液検査、血清作製用血液の採取）に約2週間、細胞シート作製期間に約2週間、移植手術後観察期間に12ヶ月間の合計約13ヶ月となります。

また、今回は輸送したシートの安全性を主に確かめるための試験で、平成 25 年 1 月から平成 26 年 6 月までの 18 ヶ月の期間で 10 例の登録を予定しています。平成 27 年 6 月頃に臨床研究結果がすべて出る予定となっております。





### 術後経過観察予定スケジュール

観察・評価日		治療前	施術日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	12 週後	24 週後	48 週後
許容範囲		手術日より -4 週	0 日※	±2 日	±4 日	±1 週	±1 週	±1 週	±4 週	±4 週	±4 週
臨床 症状	バイタル サイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	嚥下困難 胸つかえ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 検査	血液検査	○		○	○	(○)	○	(○)	○	○	○
	X線	○		○	○		○		○	○	○
内視鏡 検査	狭窄の有 無・スコ ープの通 過性・シ ートの定 着・上皮 化	○		○	○	○	○	○	○	○	○

#### (4) 研究参加に伴う利益・不利益、危険性

細胞シートを移植することで、重傷熱傷（やけど）における皮膚移植と同様に早期に傷が治り、狭窄が抑制されることが期待されます。現在までに東京女子医科大学では早期食道癌患者様に対してこの治療法を行い、安全性とある程度の狭窄予防効果を確認されています。しかしながら、少数例のため、予期しない結果が生じる場合があります。さらに今回の臨床研究では、輸送した細胞シートを移植する新しい試みであるため有効性はまだ未確立です。必ずしも創傷治癒の促進や狭窄抑制を保証するものではなく、細胞シート移植後でも狭窄をきたす可能性もあります。発生した狭窄に対しては内視鏡的バルーン拡張術などの方法により対応致します。また、血液検査、内視鏡検査など各種検査で評価を実施し、安全性と効果に関するデータを収集します。

尚、臨床研究において、下記のような不具合や偶発症を来す可能性が予想されます。特に侵襲が大きい処置（血液採取、口腔粘膜採取、細胞シート移植）がある際には再度詳細にご説明致します。

##### ① 血液採取に伴う偶発症

細胞培養のために血清調整を行います。その際に 100ml ほどの採血を行います。事前に血液検査などで重度な貧血や凝固障害がないことを確認しています。医学的には重大な臨床症状が生じる量ではございませんが、採取後にめまいやふらつきがでることがごく稀にありますので、当日体調不良などある場合にはお知らせ下さい。

##### ② 口腔粘膜採取に伴う偶発症

細胞培養のための口腔粘膜組織の採取が必要となります。採取に伴って痛みや出血、切除部の違和感などが予想されますが、歯科専門医が採取するので、不利益を最小限に抑えられるものと考えています。

### ③ 細胞シート製造の不具合

細胞の増殖に個人差等が生じるため予定通りに細胞シートが出来ないことがあります。また、輸送時に細胞シートが変形したり、培養皿から剥離したりして移植できない可能性もゼロではありません。

### ④ 移植した細胞シートの生着不良および拒絶反応

移植した細胞シートが十分に生着しない可能性があります。また、移植する細胞は患者様自身のものであるため、免疫抑制剤を使う必要はありませんが、体の外で培養する間に変化して拒絶反応が出る可能性がゼロではありません。

### ⑤ 移植した細胞による感染・アレルギー

細胞を体の外で培養する操作は、無菌条件下で細心の注意を払って行われ、細胞が感染しているかどうかは所定の検査法で確認しますが、培養終了時に検出できなかった細菌が移植した後で明らかになることがあります。多くの場合は抗生剤の投与などにより治療できます。

採取した細胞は患者様の血液から直接抽出した血清を用いて培養しますが、事前に血液検査で肝炎、エイズなどの感染症に感染していないことを確認致します。今回の臨床研究では他人の血液を使用する予定はございませんので、他人からの感染の危険性はほとんどありません。

また、培養調整のため様々な試薬を使用しているため移植時に免疫反応により、発熱、悪寒、皮疹などのアレルギー症状が起こる可能性があります。

#### ⑥ 移植した細胞による腫瘍の発生

これまで自分の体から増やした口腔粘膜細胞を培養し移植することで、がんが発生した報告はありません。しかし、細胞を培養している間に遺伝子に変化が起こり、がんになりやすい細胞になってしまう可能性は完全に否定されていませんので、治療後も定期的に経過観察を行います。異常を認めた場合には組織の一部を採取し、検査する可能性があります。

#### ⑦ その他予期せぬ偶発症

細胞シート移植時の麻酔管理や内視鏡操作なども含め、予期せぬ偶発症が起き、研究に参加されている患者様に健康被害が発生した場合、最善を尽くして適切な処置と治療を行います。

## (5) 臨床研究成果の取り扱い、個人情報の保護

研究成果に関しては個人情報の保護のため、個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号）等を削除し、独自の番号をつけた上で、個人情報管理責任者のコンピューターに厳重に保管します。同意を撤回された場合には、個人情報はすべて匿名化されたまま廃棄されます。得られた成果は学会や論文等に発表されることがありますが、個人情報が出ることはありません。

研究に用いた試料は研究期間終了後 10 年間適切に保管し、目的以外には使用致しません。対象者の臨床病理学的データ、実験結果、研究成果の発表・論文・倫理審議会等で公開されますが、個人情報保護を遵守し、情報管理者により厳密に管理されます。



本研究は、東京女子医科大学、長崎大学の倫理委員会にて厳重に審議され、承認されています。研究の結果は双方の機関へ提供し検証を行いますが、個人情報の取り扱いに関しては双方の機関で厳密に管理されます。また、当該の臨床研究の検査、データの解析などのために、長崎大学や東京女子医科大学以外の機関へ提供する可能性もありますが、個人情報の取り扱い、提供先の機関、利用目的などについて倫理審査委員会で審査を行なった上で妥当性を判断致します。

この臨床研究は新たな細胞治療法開発研究のため、長崎大学および東京女子医科大学倫理委員会の承認後、厚生労働省の科学審議会で認可承認された臨床研究です。そのため、有効性、安全性の確認のために厚生労働省の担当者が結果を確認する可能性がありますが、個人情報の保護を遵守し、厳密に管理いたします。

## (6) 利害の衝突

この研究に関して、特定の民間企業による研究資金提供はなく、利害の衝突がおきることはありません。また、研究責任者および研究分担者は、各々所属の長崎大学および東京

女子医科大学内の利益相反に関わる審査を受けており、研究の信頼性を損なうような利害関係を有していないことが確認されています。

この研究より研究知的財産権が生じた場合には、東京女子医科大学および長崎大学に帰属します。また、この研究の結果を別の目的の研究に二次的に利用する場合があります。予めご了承ください。

## (7) 経済的負担、補償の有無

研究にかかる費用は、患者様のご負担することは一切ありません。血液採取、口腔粘膜採取、細胞処理・培養に関わる費用、ならびに細胞シート移植術と投薬を含めた術後のフォローアップは、東京女子医科大学先端生命医科学研究所及び長崎大学病院各研究室の研究費と長崎大学病院からの支出致します。また、本研究に伴う研究参加に対する謝礼や交通費の支給はありません。

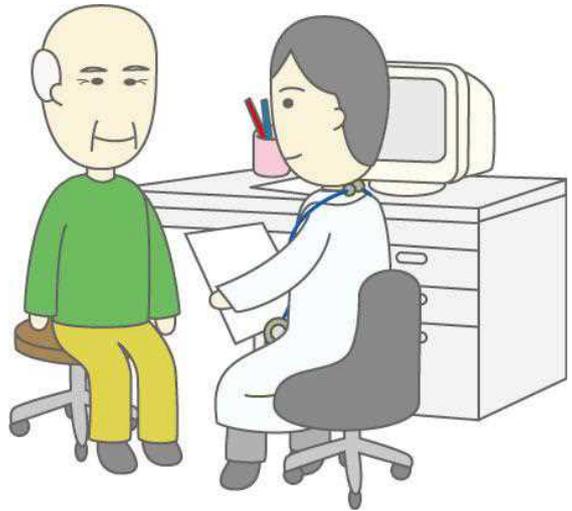


研究費と長崎大学病院からの支出致します。また、本研究に伴う研究参加に対する謝礼や交通費の支給はありません。

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しており、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ます。

## (8) 本研究への自由意思による参加と撤回

本研究への参加の有無は、研究の目的、本治療法に伴う利益・不利益を十分に理解した上で、自由意思によって決定していただきます。この研究への参加を断っても、診療などで不利益を受けることは一切ありません。また、いかなる理由においても同意の撤回は自由であり、診療上の不利益を受けることはありません。



本臨床研究の諾否にあたり、主治医・施行医への質問は患者様の意思で自由に行うことができます。研究、および研究成果に関する質問も自由に行うことができます。

## (9) 問い合わせ先

本研究に関する問い合わせ、連絡先は以下の通りです。ご不明な点がございましたら、遠慮なく担当医までお尋ね下さい。

### 連絡先

長崎大学病院

住所：〒852-8501 長崎市坂本 1 丁目 7-1

担当者 : 金高賢悟  
所属 : 長崎大学病院 移植消化器外科  
職名 : 講師  
電話 : 095-819-7316

担当者 : 磯本 一  
所属 : 長崎大学病院 光学医療診療部  
職名 : 准教授  
電話 : 095-819-7489

責任者 : 江口 晋  
所属 : 長崎大学病院 移植消化器外科  
職名 : 教授  
電話 : 095-819-7316