

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 5 月 14 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
	名称	東京慈恵会医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長 松藤 千弥 

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。

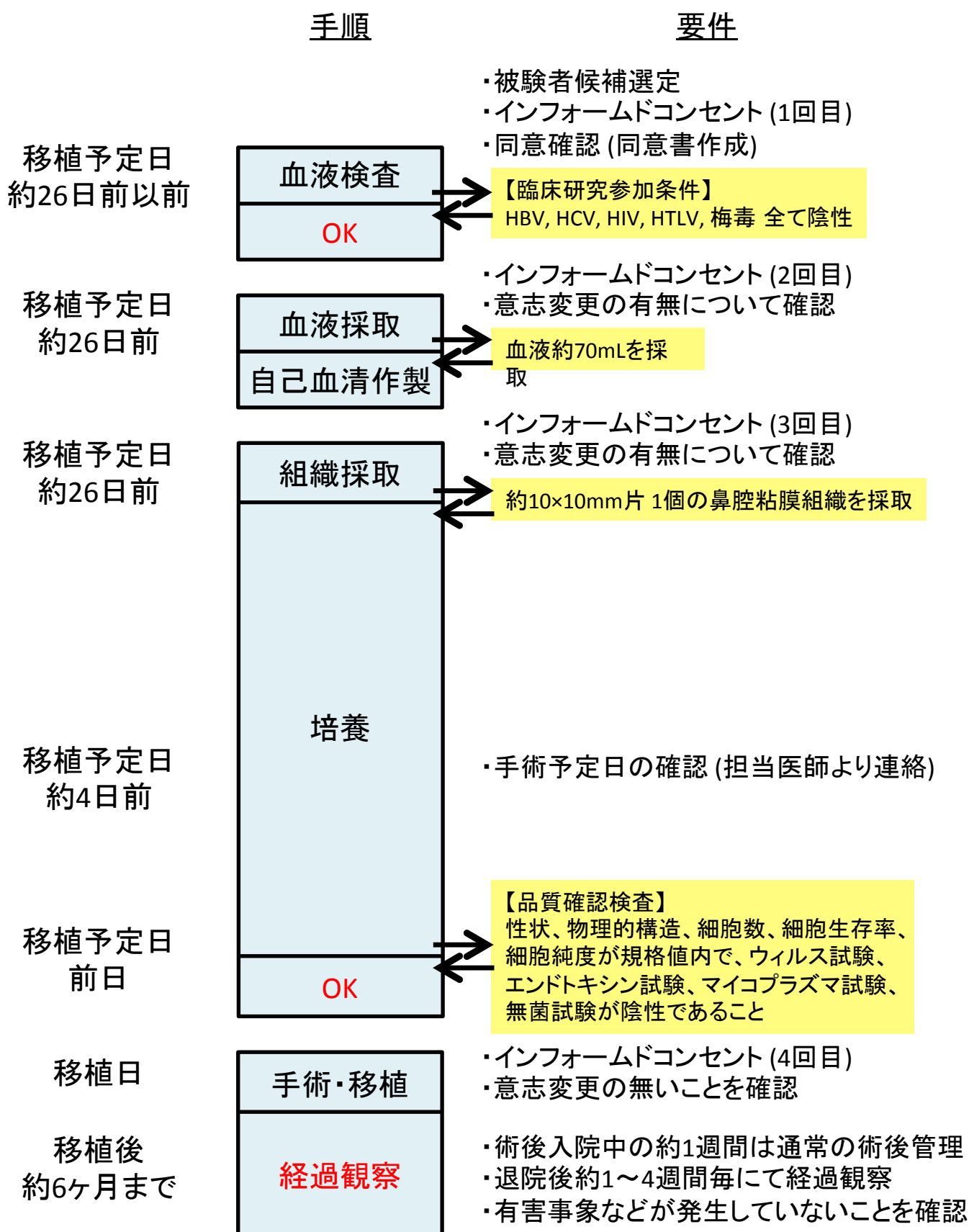
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
鼻腔粘膜上皮細胞シートを応用した 鼓室形成術	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 教授 小島 博巳 

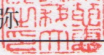
(別紙8) ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	鼻腔粘膜上皮細胞シートを応用した鼓室形成術
申請年月日	平成25年5月14日
実施施設及び 研究責任者	東京慈恵会医科大学 小島 博己
対象疾患	中耳真珠腫、癒着性中耳炎
ヒト幹細胞の種類	自己鼻腔粘膜上皮由来上皮幹細胞
実施期間及び 対象症例数	登実施期間：2年間。6症例。
治療研究の概要	鼻内視鏡下に鼻腔粘膜を採取し、CPCにて鼻腔粘膜上皮細胞シートを作製して、鼓室形成術時に病的粘膜を除去した中耳腔、乳突腔にシートを移植します。手術後、聴力検査やCT撮影にて経過を観察します。
その他（外国での状況等）	鼓室形成術において術後の粘膜再生は重視されており、鼻腔粘膜（1987年、鈴木ら）や乳突洞粘膜（1995年、牧野ら）の移植が行われてきたが、十分な成果が得られていない。
新規性について	鼓室形成術時に鼻腔粘膜上皮由来の細胞シートを移植するところに新規性がある。

臨床研究の概略フロー



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		鼻腔粘膜上皮細胞シートを応用した鼓室形成術		
研究機関				
	名称	東京慈恵会医科大学		
	所在地	〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8		
	電話番号	03-3433-1111		
	FAX 番号			
研究機関の長				
	役職	学長 		
	氏名	松藤 千弥  印		
研究責任者				
	所属	耳鼻咽喉科		
	役職	教授		
	氏名	小島 博巳  印		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-3433-1111 (内線 3601) /Fax : 03-3578-9208	
		E-mail	kojimah@jikei.ac.jp	
	最終学歴	昭和 62 年 東京慈恵会医科大学医学部医学科卒業		
	専攻科目	耳鼻咽喉科学		
その他の研究者		別紙 1 参照		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称			
	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			
臨床研究の目的・意義		本臨床研究では、中耳手術（鼓室形成術）において病的粘膜を除去した後の骨面に鼻腔粘膜上皮細胞シートを移植して正常な粘膜を再生させ、中耳腔とそれと連続する乳突腔が正常に機能するようにする。これにより真珠腫の再発や鼓膜の再癒着を防止し、手術成績の向上を期待する。この新規治療法の安全性を客観的に評価し、また、各種の臨床的評価を実施して、効果に関するデータを収集する。		

臨床研究の対象疾患		
	名称	中耳真珠腫、癒着性中耳炎
	選定理由	中耳真珠腫や癒着性中耳炎などの慢性中耳炎疾患においては、術後に中耳腔及び乳突腔の正常粘膜を保存することが困難な症例も多く、良好なガス換気能が失われ、術後鼓膜の再癒着や中耳真珠腫の再発が起こりやすい。このような症例に対して術後の露出した骨面上に早期に粘膜を再生させることが癒着や再発の予防になると考えられる。これまでの中耳手術においては、粘膜の再生を期待して鼻粘膜、頬粘膜移植やシリコン膜、ゼルフォームなどが使用されてきたが十分な結果は得られていない。自己培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植が可能となれば中耳粘膜の再生が促進され、これまでコントロールすることが困難であった肉芽増生や骨増生が抑制されることで鼓膜の再癒着や中耳真珠腫の再発の予防が期待できる。
被験者等の選定基準		(1) 鼓室形成術を必要とする次に挙げる疾患のいずれかが診断されていること。 (a) 癒着性中耳炎 (b) 真珠腫性中耳炎 (2) 年齢 20 歳以上 (3) 患者本人による署名および日付の記載入りの同意文書を得ていること。
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自己鼻腔粘膜上皮由来上皮幹細胞
	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	実施計画書本文参照
	調製（加工）工程	☒ 有・無
	非自己由来材料使用	☒ 有・無 動物種（ ウシ、ブタ ）
	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		自己鼻腔粘膜上皮細胞シート移植手術の臨床研究期間中における副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の 4 段階で判定する。 (1) 安全である（副作用なし、臨床検査値異常変動なし） (2) ほぼ安全である（使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） (3) 安全性に問題あり（使用中止すべき程度の副作用）

		(4) 安全でない（他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動） ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれかによるかが不明な場合は移植手術によるものとみなして判定する。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		移植用の鼻腔粘膜上皮細胞シートの作製には、東京女子医大先端生命医科学研究所で開発された温度応答性培養皿に着目した。この培養皿を用いた細胞シートによる再生医療は角膜、食道、歯根膜ではすでにヒト臨床応用に成功している。先行実験においてウサギを用いた動物実験を行い、温度応答性培養皿で作製した鼻腔粘膜上皮細胞シートの中耳への移植により非常に良好な粘膜再生がおり、骨や肉芽の増生は抑制されることを検証し、機能的にも良好な結果が得られた。ヒトにおける鼻腔粘膜上皮細胞シートの作製にも成功し、また東京慈恵会医科大学 GMP 対応施設においてもヒト自己培養鼻腔粘膜上皮細胞シートの作製を数例実施し、工程の指図・記録と品質検査が適切に行われ、作製した細胞シートが良好な品質を維持できることを確認した。このような理由から、ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した。
臨床研究の実施計画		実施計画書本文参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	研究概要について文書を用いて説明し、書面にて同意を得る（別紙 3）。インフォームド・コンセントは本研究担当医師が実施する予定である。
	説明事項	平文で記された説明文書にて説明（別紙 4）

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	該当なし
	代諾者の選定理由	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、研究被験者の安全確保に留意し、必要に応じ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。また研究被験者の試験参加期間およびその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対し、十分な医療措置を講じる。重大な事態が発生した場合、研究責任者は速やかに東京慈恵会医科大学学長に報告し、学長は倫理委員会の意見を受けた後、厚生労働大臣へ意見を求める。
臨床研究終了後の追跡調査の方法		臨床研究終了後も通常の中耳手術後と同様に定期的に外来で診察を行い、合併症の有無、及び有効性について評価を行い記録し、保存する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後 10 年以上とし、定期的な外来受診を促し、可能な限り外来で術後経過を観察する。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	○有・無
	補償が有る場合、その内容	本臨床研究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、研究責任医師等本臨床研究に携わるすべての者を被保険者とした保険会社による臨床研究保険に加入する。本臨床研究と、生じた健康被害との因果関係が否定されず、過失が認められない場合、臨床研究保険に規定された範囲内で補償が可能である。補償内容については加入保険の規定に準ずる。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	カルテ診療記録以外の個人情報とは全て検体識別番号に置き換えて、個人情報管理者（責任者および担当医師）が管理する。その他の事項に関しては、「学校法人慈恵大学 個人情報保護に関する規定」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、被験者のプライバシー保護に留意する。
	その他	なし

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	
	本研究に関する経費は東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科の研究費を使用する。	
	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	
	温度応答性培養皿上で作製された培養鼻腔粘膜上皮細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収できるので、ディスパーゼ、トリプシンなどの酵素を用いた従来法で回収された細胞シートと比較し、移植創への短時間かつ良好な生着が確認されている。これにより、本研究での移植は無縫合で行うことができ、従来法より短期間での創傷治癒も期待できる。	

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）
- ☒ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書（別紙2）
- ☒ 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3）
- ☒ 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4）
- ☒ 臨床研究の概要フローチャート（別紙5）
- ☒ 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6）
- ☒ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（別紙7）
- ☒ 製品標準書（別紙8）
- ☒ 製品手順書、製造記録書（別紙9）
- ☒ 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10）
- ☒ 倫理委員会関連資料（倫理委員会審査結果通知書、申請書、倫理委員会用研究実施計画書、ヒト幹細胞臨床研究倫理審査会内規、ヒト幹細胞臨床研究倫理審査会 委員一覧、ヒト幹細胞臨床研究倫理審査会議事録）（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〉

中耳炎症性疾患（真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎）の手術（鼓室形成術）の際に、炎症や真珠腫により病的になった粘膜を除去すると、中耳の骨面が露出し傷の治りが悪くなったり、真珠腫が再びできてしまったりすることが高頻度に生じます。また鼓膜の癒着している場所をはがした場合、そこに健康な粘膜が張らないと鼓膜の再癒着を起こす可能性が高くなります。これらのことを予防する方法として、今までさまざまな方法が試みられてきましたが、なかなか良い成績をおさめることはできませんでした。正常な粘膜を粘膜が欠損した所に移植する方法は真珠腫の再発や鼓膜の癒着などを防止する方法として期待されています。特に患者さんご自身の細胞からシート状になった粘膜を作り、粘膜が欠損した部位にそのシートを張ることは、術後に健康な粘膜の再生を促すことが可能になると考えられます。そして手術を行った中耳腔とそれに続く乳突腔に正常な粘膜が再生されれば、それらの場所を空気の入った空洞の状態に保つことができ、鼓膜の再癒着や真珠腫の再発を防ぐと考えられます。

近年、角膜移植では、口腔粘膜から作製した細胞シートを移植するという治療がすでに行われており、非常に良好な結果が得られています。その移植用の細胞シートの作製には、東京女子医科大学先端生命医科学研究所で開発された温度応答性培養皿という特別な機能を持つ培養皿を使用したおり、私たちもその温度応答性培養皿に着目しました。一般の培養皿を使用した従来の方法では、タンパク質を溶かす薬剤で培養皿と細胞との間の接着を切り離して培養した細胞を取り出してしたため、細胞は表面が溶かされ、かなりのダメージを受けていました。しかしながら、温度応答性培養皿を用いると、細胞の表面を溶かすことなく、温度を変化させることのみで培養皿からシート状の粘膜として取り出すことができるので、細胞はダメージがない元気な状態で、さらにはそのシート状の粘膜には細胞が培養皿とくっついていたのであるような成分が付着したまま取り出すことができます。そのため、傷の部分に貼付けると、シート状の粘膜は非常に短時間でくっつき、これまでの方法よりも早く治ることが期待できます。

私たちは、この温度応答性培養皿を用いて、ヒトの鼻腔粘膜から細胞シートを作製することに成功しており、また動物の移植実験による有効性もすでに確認しております。そのような経緯から私たちは、患者さんの鼻腔粘膜を少量採取して、細胞シートを作製した後、その細胞シートを手術（鼓室形成術）時に移植する方法を考えております。

治療の具体的な手順は次のとおりです。まず、移植する予定の患者様から約 70mL の血液を採り、その血液のなかの血清という成分を培養する時の栄養物質として用います。次に患者様の鼻の中の粘膜に局所麻酔を行った後に、約 10mm の大きさの鼻の正常な粘膜を採ります。その採った鼻の粘膜からの細胞を、約 26 日間培養を行い、シート状の粘膜にします。培養は東京慈恵会医科大学 GMP 対応施設という徹底的に管理され清潔な状態を保った特別な場所で行われ、手術の日に清潔な状態を保ったまま手術室に持ち込まれ、シートを貼ることで移植を行います。