

## 患者さんへ

### 「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する 第Ⅰ-Ⅱ相試験」の説明文書

- はじめに、担当医師が説明しますので、その後この説明文書をよくお読みください。

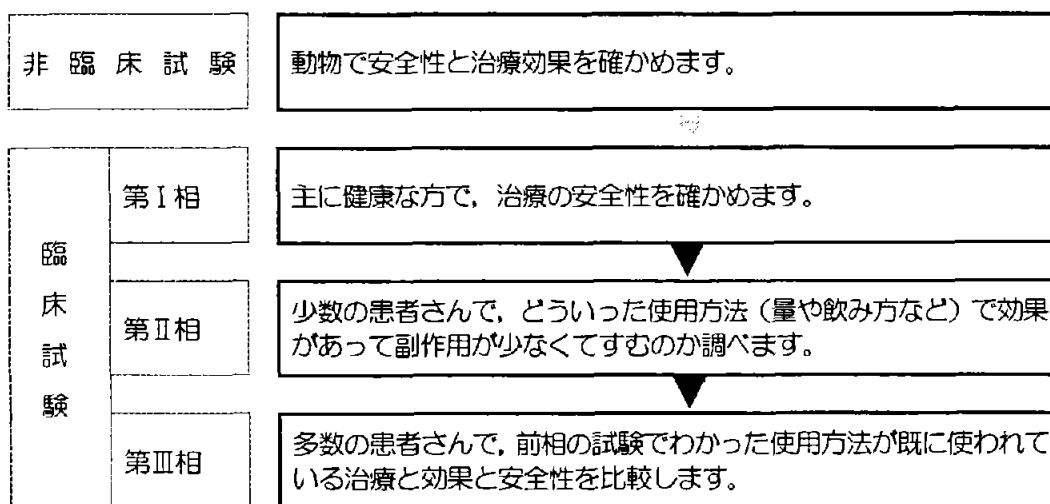
この文書は、当院で実施している「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第Ⅰ-Ⅱ相試験」という臨床試験について説明したものです。担当医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、試験の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床試験に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、臨床試験が開始されてからでも、あなたが希望されれば、いつでも自由に参加を辞退することができます。辞退した場合でも、あなたには他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。

## 1. 臨床試験について

医学における治療の技術は、病気を治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（有害事象・副作用）が現れる場合もあります。治療技術には治療効果に優れ、副作用の少ないことが望まれます。

新しい技術が患者さんの治療に使われるようになるまでに、次のようなステップを経ています。まず、動物を用いた好ましい作用、好ましくない作用等の研究や、技術の完成度に関する研究が行われます。これを非臨床試験（または前臨床試験）といいます。その後、病気や症状に対して“どれだけ効くか”という「有効性」と、有害事象・副作用がどれくらい現れるか”という「安全性」について患者さんの協力により試験を行います。これを臨床試験といいます。



一般に臨床試験は、第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までの過程を経て進められていきますが、この臨床試験では細胞治療の「安全性」だけでなく「有効性（効力）」についても検討しますので、第Ⅰ・Ⅱ相試験になります。（この臨床試験において予想される効果と危険性については「6

**予想される効果と副作用**」を参照してください。)

さらに、この臨床試験の計画の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針）等に基づいて、参加される方の人権や安全の保護および科学性等において問題がないかどうか、実施する医療機関の倫理委員会及び厚生労働省で十分に検討された上で承認を受け、さらに実施医療機関の長からの許可を得た後に開始されます。

## 2. この臨床試験の必要性

### 2.1 脊髄損傷について

脊髄は、脳と体の他の部分の情報を伝達する主要経路で長いチューブ状の構造をしており、脳の基底部分から下方へ伸びています。脊髄は背骨（椎骨）に守られており、椎骨は軟骨でできた椎間板に分離され衝撃を和らげています。脊髄の長軸方向に沿って31対の脊髄神経が椎骨の間のすき間から出て、全身の神経とつながっています。そして、同様の機能をもつ神経経路はグループ化されており、情報を筋肉に伝えて運動を起こさせる運動神経グループと、感覚情報を脳へ伝える感覚神経グループに分かれます。

このような重要な機能を担う脊髄が事故等の外的要因で断裂、鈍的損傷、圧迫（骨折、骨の腫れ、出血などによる）が起こることがあり、これを脊髄損傷といいます。脊髄が損傷すると常に損傷部位より下方の神経機能に影響が現れます。たとえば背中の真ん中の脊髄が重く損傷すると、腕は正常に動きますが脚が麻痺します。このように、侵された領域の感覚と筋肉の運動機能が失われます。また、損傷した部位やその程度にもよりますが、これらの機能回復が期待できない場合もあります。

### 2.2 これまでの治療法

受傷直後の処置として、外傷周辺部の腫れを抑えるため、メチルプレドニソロンなどのコルチコステロイドを注射する場合があります。また、脊椎骨折等がある場合は、動かすと新たな損傷を招くため、脊椎を固定し、脊髄周辺にたまった血液や骨の断片を取り除きます。その他の外科的処置等が施行され症状が安定した後、筋肉の機能維持等のためリハビリテーション（理学療法・作業療法）が開始されます。しかし、現時点で失われた機能を回復させる根本的な治療法はありません。

### 2.3 新しい治療法

脊髄損傷に対する新しい治療法として、「骨髄由来単核球細胞を用いた治療」を検討しています。

単核球細胞を用いた治療法は、下肢の閉塞性動脈硬化症という血管が詰まってしまふ病気に対して、いくつかの医療機関で既に施行されています。これは、詰まった血管の周辺血管を新生し血流を回復させる治療法です。他に、研究段階ではありますが、単核球細胞を用いた脳梗塞に対する治療も検討されています。これは、脳梗塞部位の周辺の血流を回復させ、神経再生を促進させるとう効果を期待して実施されています。

これまでのラットやマウスを用いた動物実験で、単核球細胞を注入することで脊髄

損傷による運動機能麻痺の改善が確認されています。

以上のことから、骨髄由来単核球を用いた治療法は、脊髄損傷に対しても有効な治療法になる可能性があります。

### 3. この臨床試験の目的

この臨床試験では受傷後一定期間経過した脊髄損症患者さんを対象に、ご自身の骨髄単核球移植による脊髄再生治療の安全性と有効性を調べます。

### 4. この臨床試験の方法

#### 4.1 対象となる患者さん

以下(1)から(4)の全てにあてはまる方が対象となります。

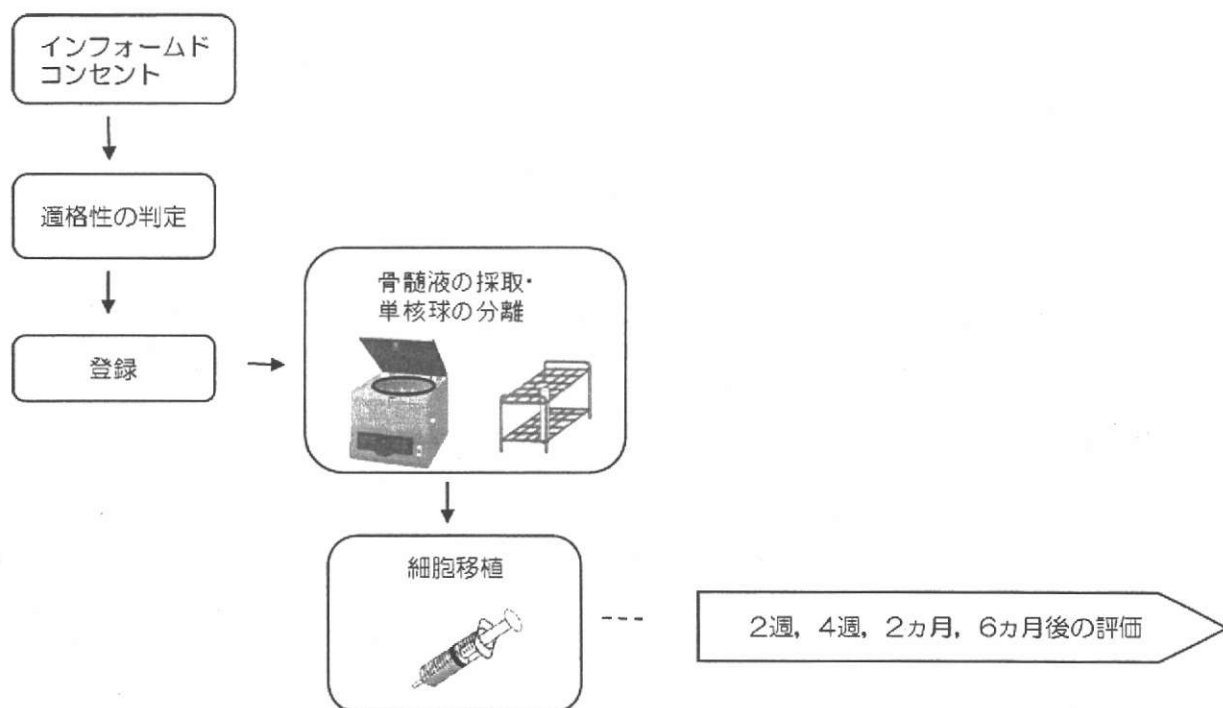
- (1) 脊髄損傷の程度が ASIA 機能障害尺度（麻痺の程度で分類する基準）の A～C
- (2) 受傷後 3 週から 1 年
- (3) 部分的な脊髄損傷
- (4) 臨床試験での評価が可能な状態である
- (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- (6) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。これ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- (1) 脊髄が完全に離断している
- (2) 神経の中心部のみの脊髄損傷
- (3) 重い臓器障害がある
- (4) B 型肝炎, C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス感染症, 成人 T 細胞白血病, パルボウイルス B19 感染症が否定できない
- (5) がん（血液がん・固形がん）と診断された, または過去にがん完治と診断されてから無再発期間が 5 年以上経過していない
- (6) 骨髄系の疾患, 重い心臓病, 自己免疫疾患, 脊髄損傷を原因としない中枢神経障害による四肢運動麻痺, 肝機能障害, 腎機能障害, 重い精神障害を有する
- (7) 他の臨床研究に参加中, 又は参加終了から 6 ヶ月以上経過していない
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある

## 4.2 治療方法

この臨床試験で計画された治療（以下「プロトコル治療」とします）の実施方法は、  
1) 骨髄液の採取／単核球細胞を分離する処置と、2) 単核球細胞を注入する処置の  
2つに大きく分けることができます。



### 4.2.1 髄液の採取／単核球細胞を分離する処置

局所麻酔を行なった後に、腰の骨(腸骨)に専用の針を刺して注射器を使って骨髄液を採取します。左右各数箇所から、骨髄穿刺針と吸引用注射器を用いて1回に10ml程度を採取し、最終的に計110ml程度を採取します。その後、手術室で単核球細胞を分離します。この方法は、一般的に実施される骨髄移植時の方法と同様です。

## 4.2.2 単核球細胞を注入する処置

分離した単核球細胞を専用の液体と混ぜて、腰の骨（腸骨）に専用の針を刺して注射器を使って注入します。

目標とする細胞数よりも多くの細胞が採取され、患者さんから同意をいただいた場合には、後日に細胞の機能と治療効果との関連をFACS解析・PCRなどといった細胞の性質を検査する手法を用いて生物学的・免疫学的に調べるため、余った細胞を凍結保存させていただきたいと思えます。今後の医学の発展にとって、これらの調査は非常に重要なものとなりますので、ご協力いただけますようお願いいたします。ただし、患者さんの遺伝子解析は行いません。また、上記の生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意されるかどうかはあなたの自由です。細胞の保存にいったん同意していただいた後に、同意を撤回することもできますし、その場合は保存された細胞を破棄致します。細胞の保存に同意いただけなかった場合でも、あなたに何の不利益も生じませんし、同じように治療を受けることができます。なお、移植後に報告される検査結果から、移植した細胞液に感染症を起す危険性が少しでも疑われた場合には、その時点の状況に応じた適切な治療を行います。

### 4.3 臨床試験のスケジュール

はじめに、この臨床試験の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。あてはまると判断された場合には、プロトコル治療の開始が可能となります。

予定参加期間は、同意をいただいた日から細胞注入後6ヵ月間となります。

そのうち、入院して検査・治療を受けていただく期間は、骨髄液の採取、単核球の分離及び注入の前後を予定しています。なお、この入院期間は患者さんの状態に合わせて担当医師が判断します。

診察・検査項目およびスケジュールは、以下のとおりです。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がありましたら、担当医師までお問合せください。

	登録時	移植	移植後 2週	移植後 4週	移植後 2ヵ月	移植後 6ヵ月	中止時
診察・問診※1	○		○	○	○	○	○
脊髄損傷の評価※2	○		○	○	○	○	○
MRI※3	○				○	○	○
血液検査※4	○	○	○	○			

※1：性別、生年月日、身長・体重、治療歴、合併症・既往歴、全身所見

※2：ASIA 機能障害尺度の評価、神経学的評価

※3：脊髄損傷の画像評価

※4：赤血球、白血球、血小板及び肝臓や腎臓の機能等に関連する検査



## 4.4 併用治療

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは臨床試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。

なお、あなたに好ましくない症状が現れたときにはその治療を優先し、その際に使用するお薬や治療は制限されません。

### (1) 併用禁止薬・禁止療法

以下のお薬及び治療は、この臨床試験の評価に影響しますので、この臨床試験に参加されている間は使用や実施はしません。

- 他の臨床試験薬／治験薬の使用
- この臨床試験で規定しない細胞治療法

### (2) 併用制限薬

以下のお薬は、医師の指導により手術前後の期間における使用が制限されます。

- 抗血小板薬及び抗凝固薬

### (3) 併用療法

あなたの症状にあわせて実施されます。

- リハビリテーション（理学療法・作業療法）

## 5. 試験への参加予定人数

この臨床試験は、2011年10月01日から2013年09月30日を登録期間とする予定です。上記期間中に、約10名の患者さんに参加していただく予定です。

## 6. 予想される効果と副作用

### 6.1 予想される効果

運動機能や感覚機能の回復

### 6.2 予想される副作用

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。さらに、あなたの担当医師は、有害事象に対する一般的な治療法を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの副作用は一部であり、異なる副作用が発現する可能性がありますので、詳細については医師にお問合せください。

- (1) 麻酔に伴うアレルギー反応、ショック、死亡
- (2) 骨髄液採取に伴う、血圧低下、不整脈による症状悪化、血圧上昇による脳出血、疼痛による不穏、外傷
- (3) 穿刺部よりの出血、穿刺針による他臓器の損傷
- (4) 採取針の破損による障害
- (5) 片麻痺や軽度の知覚低下
- (6) 採取部位の皮膚炎
- (7) 菌血症/化膿性仙腸関節炎
- (8) 筋膜性腰痛症
- (9) 細胞投与に伴う感染症
- (10) 特定生物由来製品（ヒトアルブミン）使用による感染症

アルブミン製剤は、今日の医学水準で考えられるできる限りの安全対策を実施しています。しかし、ウイルス感染やプリオン病の危険性を100%否定することはできません。人の血漿を原料とするため、理論的なウイルス感染等のリスクが残っているからです。ただし、アルブミン製剤は、1940年代から世界で使用され、今日までウイルスに感染したという報告はありません。また、これまでにアルブミンを含む血漿分画製剤でプリオン病に感染した例も報告されておられません。

（参照：社団法人日本血液製剤協会ホームページ

[http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/albmen/alb\\_05.html](http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/albmen/alb_05.html)）

## 7. 他の治療法

運動機能の維持を目的としたリハビリテーションは実施可能ですが、脊髄損傷に対

する根本治療は存在しません。また、他の臨床試験が開始される可能性もあります。

## 8. 個人情報の保護

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、この臨床試験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。

しかし、この臨床試験が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会（臨床試験の実施を決定する委員会）の委員、厚生労働省の担当者などがあなたのカルテを見ることがありますが、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、この臨床試験で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関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。

症例報告書などのデータは、この臨床試験の最終試験報告書の作成後、10年間保存し、その後、期間経過以降に廃棄します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

このように個人情報は厳重に管理されていますので、この臨床試験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漏れる心配はありません。

この同意書に署名されますと、倫理審査委員等によるカルテの閲覧、当院以外の機関への情報提供および結果の公表について同意して頂いたこととなります。

## 9. 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について

目標の細胞数より多くの細胞が採取できた場合、効果の有無に関連して細胞の生物学的および免疫学的検討を行うために、注入後に余った細胞を凍結保存します。ただし、遺伝子解析は行いません。試験のあと、生物学的・免疫学的検討が終了すれば、保存細胞を破棄します。また、患者様からの同意取得後に保存細胞の破棄を求められた場合にも細胞を破棄します。

本臨床研究に参加して下さった皆様の同意に関する記録等は、本臨床試験の最終成績報告書の提出から10年間保管され、その後機密文書として廃棄されます。また、患者様の安全対策の一環として、血清も同じ期間保存します。

## 10. 臨床試験の費用

細胞移植治療に関連する費用（骨髄液採取、単核球分離・注入等）は、研究費より負担いたします。ただし、入院や細胞移植治療に関連しない費用に関しては自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費や食費などの費用に対する支払いは行われません。

臨床試験への参加が中止となった場合（「13 プロトコル治療の中止について」を参照してください）、以降の費用については通常の保険診療となります。

## 11. 健康被害が発生した場合

この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、当院で、医療費の負担なしに適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する補償は致しません。

また、健康被害と臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、臨床試験中であっても発生したと考えられる事故による場合、細胞注入の効果が不十分であることによって症状が悪化し治療方法を変える必要がある場合、あなたの故意または重大な過失によって生じた場合などは、通常の保険診療となります。

## 12. この臨床試験への参加意思に影響を与える情報の伝達

臨床試験の参加期間中に、プロトコル治療に関して、あなたの試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報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、試験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。

## 13. プロトコル治療の中止について

あなたがこの臨床試験の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたにプロトコル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試験全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で試験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、その後の経過観察については継続して行います。

【患者さん個人の状態に関する中止理由】

- (1) あなたが同意を撤回した場合
- (2) あなたに好ましくない症状が現れプロトコル治療の継続が困難な場合

- (3) プロトコル治療開始後、対象となる患者さんでないことが判明した場合
- (4) 転院等の理由により、あなたの追跡調査が継続できない場合
- (5) その他、試験担当医師が治療継続不能と判断した場合

【試験全体に関する中止理由】

- (1) 試験治療の安全性に問題があると判断した場合

## 14. 自由意思による参加について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している人に相談されるなどし、よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。

## 15. 同意の撤回について

いったんこの臨床試験への参加に同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けることはありません。

## 16. 試験期間中あなたに守っていただきたい事項

この臨床試験に参加することに同意された場合は、試験期間中、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) 試験期間中、風邪などで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、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験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。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

## 17. 試験結果の取扱い

この臨床試験結果を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。

この臨床試験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も、あなたはその権利を主張できません。この臨床試験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、この臨床試験に参加した医療機関または試験担当医師に帰属します。

## 18. 研究成果の公表

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報や秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。

データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書によって、あなたの同意が得られたこととなります。

## 19. 研究計画書等の開示について

この研究の実施計画書の閲覧を希望される方は遠慮なくお申し出ください。

## 20. 研究結果の開示について

この研究において得られた結果について、ご希望があれば開示いたします。

## 21. 連絡先・相談窓口

この臨床試験について、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または相談窓口にご連絡ください。

### 医療機関

財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

所在地：大阪市北区扇町2丁目4番20号

電話：06-6312-1221

### 研究責任者

氏名：鈴木義久（財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科部長）

電話：06-6312-1221

### 夜間休日緊急連絡先

財団法人田附興風会医学研究所北野病院 形成外科

電話：06-6312-1221

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。



## 臨床試験参加の同意書①

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液を採取することに同意します。ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

<input type="checkbox"/> 臨床試験について	<input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合
<input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性	<input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達
<input type="checkbox"/> この臨床試験の目的	<input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について
<input type="checkbox"/> この臨床試験の方法	<input type="checkbox"/> 自由意思による参加について
<input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数	<input type="checkbox"/> 同意の撤回について
<input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用	<input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項
<input type="checkbox"/> 他の治療法	<input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い
<input type="checkbox"/> 個人情報の保護	<input type="checkbox"/> 研究成果の公表
<input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について	<input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について
<input type="checkbox"/> 臨床試験の費用	<input type="checkbox"/> 研究結果の開示について
	<input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口

また、採取された細胞が余った場合、細胞を生物学的・免疫学的検索のため凍結保存することに  同意します。 /  同意しません。

同意日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 本人署名： \_\_\_\_\_  
 説明文書を受け取りました

説明日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

担当医師： \_\_\_\_\_科(部) 署名： \_\_\_\_\_

説明日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

協力者： \_\_\_\_\_科(部) 署名： \_\_\_\_\_

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書(写)をお渡しする。  
同意書(正)を当院保管用とする。

## 臨床試験参加の同意書②

臨床試験課題名：「骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第II相試験」

私は以下項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、骨髄液から分離した単核球の注入を受けることに同意します。

ただし、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

<input type="checkbox"/> 臨床試験について	<input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合
<input type="checkbox"/> この臨床試験の必要性	<input type="checkbox"/> 試験参加の意思に影響を与える情報の伝達
<input type="checkbox"/> この臨床試験の目的	<input type="checkbox"/> プロトコル治療の中止について
<input type="checkbox"/> この臨床試験の方法	<input type="checkbox"/> 自由意思による参加について
<input type="checkbox"/> 試験への予定参加人数	<input type="checkbox"/> 同意の撤回について
<input type="checkbox"/> 予想される効果と副作用	<input type="checkbox"/> 試験期間中あなたに守っていただきたい事項
<input type="checkbox"/> 他の治療法	<input type="checkbox"/> 試験結果の取扱い
<input type="checkbox"/> 個人情報の保護	<input type="checkbox"/> 研究成果の公表
<input type="checkbox"/> 研究期間中及び終了後の試料・資料等の取扱い方針について	<input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示について
<input type="checkbox"/> 臨床試験の費用	<input type="checkbox"/> 研究結果の開示について
	<input type="checkbox"/> 連絡先・相談窓口

同意日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 本人署名： \_\_\_\_\_

説明文書を受け取りました

説明日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

担当医師： \_\_\_\_\_科（部） 署名： \_\_\_\_\_

説明日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

協力者： \_\_\_\_\_科（部） 署名： \_\_\_\_\_

同意に関する必要事項を記入後、患者さんに説明文書と共に同意書（写）をお渡しする。  
同意書（正）を当院保管用とする。

財団法人田附興風会医学研究所北野病院  
病院長 殿

## 同意撤回書

臨床試験課題名：「骨髓由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験」

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

本人署名： \_\_\_\_\_

---

試験責任医師または分担医師確認日：

\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

確認者署名： \_\_\_\_\_

平成 24 年 1 月 25 日

京都府立医科大学から申請のあった  
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

京都府立医科大学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. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

申請者：京都府立医科大学 学長 吉川 敏一

申請日：平成 23 年 8 月 31 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
申請年月日	平成23年8月31日
実施施設及び研究責任者	実施施設：京都府立医科大学 木下 茂
対象疾患	難治性角結膜疾患
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	平成26年9月30日まで、30症例
治療研究の概要	患者の口腔粘膜を採取して、先端医療センターに移送後、CPCにてディスパーゼ・トリプシン処理の後に羊膜基質上で上皮細胞を培養する。フィーダー細胞 NIH3T3 を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、京都府立医大に移送し、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。先端医療センターとの共同研究。
その他（外国での状況等）	本治療法は京都府立医科大学において2002年から72症例以上の実績があり、有効性、安全性についてある程度確立している。大阪大学と東北大学は温度応答性培養皿を用いた培養にて2011年に自家口腔粘膜上皮シート移植の幹細胞指針の承認を受けている。株式会社セルシードは同様の温度応答性培養皿を用いて作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、2011年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。
新規性について	培養自家口腔粘膜上皮シートの作成方法、搬送のスキームに新規性がある。更に高度医療を目指す。

## 京都府立医科大学申請課題「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について

1. 申請日：平成 23 年 8 月 31 日

2. 研究機関の長 学長 吉川 敏一

3. 研究責任者 京都府立医科大学眼科学教室 木下 茂

### 4. 研究の概要（当初）

先端医療センターとの共同研究。難治性角結膜疾患患者の口腔粘膜を採取して、先端医療センターに移送後、羊膜基質上で培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。細胞シートを京都府立医大に送り返し、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。

### 5. 審査委員会の経過

#### H23.10.12 第 17 回審査委員会

搬送のシミュレーションを行っていただきたいとの疑義に対し、宅配便により神戸ー東京間を輸送した上皮シートで異常がおきていないことを確認している。また今回のルートである京都ー神戸間の移動においても封入容器や内容物等に異常がなかった、との返答を得ている。

また、羊膜の安全性の疑義については、採取と品質管理は関連指針および基準に準拠していて、必要な検査は組織バンクにて実施される、との返答を得た。

培養に用いられている試薬は、より臨床研究に適した試薬に変更いただいた。

#### H23.12.19 第 18 回審査委員会

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。

## 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

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成23年10月12日(水) 10:00~12:30

(第17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23年8月31日付けで京都府立医科大学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:難治性角結膜疾患)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

○ 搬送について、運搬のシミュレーションを実際に実施した結果を示していただきたい。神戸で加工したものを京都に運んでも全く問題がでないでしょうか。たとえば温度管理がしっかりできているのか、振動の問題で細胞が損傷を受けないか、pHに変化が出ていないかなどを検討いただけますか。また、京都で採取した口腔粘膜を神戸に送った場合についても併せて検討してください。

#### 2. 品質・安全性について

○ 羊膜の安全性について:加熱やγ線照射処理などのウイルス不活化工程を実施する必要性はないでしょうか?また、計画されているウイルス試験のみならず、羊膜洗浄液等を用いてインビトロウイルス試験の実施する必要性はないでしょうか?マイコプラズマ否定試験の実施の必要性についてはいかがですか。

○ 角膜上皮細胞の培養に用いられる試薬等(デスパーゼやトリプシン等)について、より臨床研究に最適化されている製品がある場合にはそちらを用いるべきではないでしょうか?あるいはウイルスの混入があるとしても行程の中で十分なクリアランスがあると考えられるのでしょうか。

### 2) 第2回審議

①開催日時： 平成23年12月19日(月) 13:00~15:00

(第18回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

## 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、京都府立医科大学の資料が適切に提出されたことを受けて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

### 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」)

「口腔粘膜上皮シート運搬時の安全性・安定性については、宅配便により神戸ー東京間を輸送した上皮シートと冷蔵保存した上皮シートを比較し、輸送による影響を評価した。細胞数、細胞生存率、細胞増殖率を主な評価項目としたが、試験前後にシートの外観試験も実施しており、異物混入、細胞欠損、変色の有無に関して異常が起きていないことが確認されている。輸送液のpH変化等については調べていないが、輸送時の温度は平均として6.0℃以下に維持管理されており、細胞の代謝活性は極めて低く抑えられていることから、顕著なpH変化が起きる可能性は極めて低いと考えられる。輸送の結果として、シートの形態、細胞生存率、増殖率に悪影響がないことを確認することが重要であるので、最終製品（口腔粘膜上皮シート）輸送時の安定性については十分な検証がなされているものとする。」「また、搬送の影響を検討する目的で、作製した角膜上皮シート（2個）を口腔粘膜上皮シートと同一の方法で封入し、先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間を往復する搬送シミュレーションを実施した。細胞生存率（%）は90%以上であり、異物混入・細胞欠損・変色の有無や封入容器の破損・液漏れ、pH、温度管理には問題なかった。」「口腔粘膜組織については、先端医療センター病院で実施した口腔粘膜上皮シート製造・品質管理（cold run）において、冷蔵状態で60時間以上安定であることが確認されている。そこで、口腔粘膜組織の搬送シミュレーションについて口腔粘膜保存液を用いて行った。搬送終了時に、保存容器の亀裂あるいは破損、保存液の漏れ、保存液の濁り・凍結等は認められず、その他の異常も無かった。搬送時の温度はほぼ1-9℃の範囲内であった。」との返答を得た。

(別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」)

「本品製造に使用する羊膜に関しては、その採取と品質管理に関して、関連指針および基準に準拠している。また、羊膜を加熱処理あるいはγ線処理すると、タンパク質の変性・切断等が起きることで品質に大きな影響があるこ



とから、羊膜基質の性能の観点からは望ましくない。なお、各種ウイルス等検査、マイコプラズマ否定試験に関しては、組織バンクにおいて実施される。」との返答を得た。

(別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」等)

「トリプシンについて：TrypLE™Select (12563-011) は、動物またはヒトに由来する成分が含まれておらず、様々な細胞に対して血清の有無に関係なく安定した効果を得られること、他のトリプシンを直接置き換えて使用できることとなっている。そこで、ご指摘の通り、将来的な薬事開発を見据えてTrypLE™Selectに変更する」「ディスパーゼについて：動物由来原料としての安全性基準に適合しているものと判断する。」との返答を得た。

#### 4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

京都府立医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：難治性角結膜疾患）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年8月31日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒602-8566 京都府京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465 TEL: 075-251-5578 FAX: 075-251-5663
	名称	京都府立医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	学長 吉川 敏一

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
難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔 粘膜上皮シート移植に関する臨床試験	京都府立医科大学 眼科学教室 教授 木下 茂

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
研究機関	
名称	京都府立医科大学
所在地	〒 602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
電話番号	075-251-5578
FAX番号	075-251-5663
研究機関の長	
役職	学長
氏名	吉川 敏一 印
研究責任者	
所属	京都府立医科大学眼科学教室
役職	教授
氏名	木下 茂 印
連絡先 Tel/Fax	Tel: 075-251-5577 / Fax 075-251-5663
E-mail	shigeruk@koto.kpu-m.ac.jp
最終学歴	1974年 大阪大学医学部 卒業
専攻科目	眼科学
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	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター
所在地	〒 650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番
電話番号	078-304-7316 (先端医療センター病院 臨床開発推進部)
FAX番号	078-304-7317
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	先端医療センター長
氏名	鍋島 陽一
臨床研究の目的・意義	従来型の角膜移植の適応外であり、他のいかなる方法でも治療困難である最重症の難治性角結膜疾患のうち、重症の角膜上皮幹細胞疫症の患者を対象に、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性を確認するとともに、眼表面の異常(角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着)を改善し、眼表面再建における有効性を検討することを目的とする。 本試験では重症の角膜上皮幹細胞疫症の中でも、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食である患者を対象とする。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>また、患者の症状に応じて、治療目的を視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除群に分ける。今回用いる治療において、これまでに報告された培養上皮シート移植による治療効果よりも優れ、安全性において容認可能であれば、次期に本治療による保険適応を申請するための治験に移行する予定である。</p> <p>本臨床研究は、先端医療振興財団と京都府立医科大学の2機関での共同実施とする。先端医療センターOPCにおいて、治験GMPにほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、その後の治験に円滑に移行できるようにする。またオープン利用型TRセンターとしての先端医療センター病院においても移植手術を実施する本臨床研究のスキームは、複数の医療機関による連携と、単一の製造施設からの細胞製剤の出荷という、今後の再生医療の実用化と普及を促進するモデルケースとも考えられ、本研究を実施する意義は高いと考えられる。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	難治性角結膜疾患 (原疾患が、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食の患者)
選定理由	難治性角結膜疾患は、従来の角膜移植の適応外であり、他のいかなる治療法でも治療困難であるが、自己細胞を培養して上皮シートを作製し移植することで、十分な治療効果があると期待できるため。
被験者等の選定基準	
	<p>別紙8「試験実施計画書 6. 適格規準」に記載のとおり</p> <p>以下に本臨床試験の被験者適格基準の抜粋を示す。</p> <p>&lt;選択規準&gt;</p> <p>下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)</li> <li>2) 自家組織移植として微眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患</li> <li>3) 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者</li> <li>4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者(各目的のスコア・値は別紙8「試験実施計画書」の「12.7.2眼科所見A、B、C」を参照)</li> <li>5) 本人ないし代諾者(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た患者(本研究における代諾者の資格については、別紙8「試験実施計画書」の「6. 適格規準」を参照)</li> </ol> <p>&lt;除外規準&gt;</p> <p>下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者</li> <li>2) 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者</li> <li>3) HBV、HCV、HIV、HTLVまたは梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者</li> <li>4) 血糖コントロール不良な糖尿病患者</li> <li>5) シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者</li> <li>6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者</li> <li>7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる患者</li> <li>8) 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること (瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症)</li> <li>9) 全身性の自己免疫疾患を合併する患者(SLE、ベーチェット病等)</li> <li>10) 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者</li> <li>11) 既に本プロトコル治療を実施した患者</li> <li>12) 抗がん剤の使用および使用を予定された者</li> <li>13) 心疾患(心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等)、脳血管障害(脳卒中)の既往を有する(及び/又は合併する)患者</li> <li>14) 目的が角膜再建(視力回復目的あるいは上皮修復目的)の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者</li> <li>15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者</li> <li>16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者</li> </ol>

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	①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	<p>1)羊膜の調製 原料として使用するヒト由来羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクより入手し、受け入れ検査にて適合したものを使用する。原料羊膜が未処理の場合は、羊膜に付着した血液や絨毛膜を除去し約3.5cm×3.5cmの大きさに裁断する。その後、羊膜上皮細胞を除去し保存する。また、一部の羊膜を採取して細菌・真菌についての試験を実施し、陰性であることを確認する。また、実体顕微鏡により外観試験を行い、上皮側に血管跡や微孔が無いこと、絨毛膜側に繊維状組織や血管跡、微孔が無いことを確認する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>2)フィーダー細胞の調製 フィーダー細胞としては、NIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。調製工程としては、マスターセルバンク(MCB)を回復培養した後、拡大培養してワーキングセルバンク(WCB)を調製する。さらに、このWCBを拡大培養し、MMC処理で細胞増殖を止めることによりフィーダー細胞を調製する。MCBとWCBの樹立時には、それぞれ指針に規定された無菌試験、安全性試験等を実施する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>3)自己口腔粘膜の採取 被験者から、口腔粘膜を採取する。局所麻酔の後、消毒した頬部口腔粘膜から径5～6mmの組織を2箇所採取する。採取部位は炭酸レーザーあるいは縫合による止血を行う。縫合した場合には、抜糸処置を行う。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p> <p>4)培養自家口腔粘膜上皮シートの作製 口腔粘膜より血液および結合組織を除去し、上皮細胞層を得る。分離した上皮細胞層を洗浄した後、酵素処理(トリプシン)を行う。浸漬後、セツシを用いて口腔粘膜上皮基底細胞を剥離・単離した後、遠心機にかけ、細胞懸濁液を調製する。細胞生存率は60%以上の必要がある。 細胞培養基材は、フィーダー細胞を培養したプレートに羊膜基質を貼付したカルチャーインサートを装着することにより作製する。細胞培養基材は使用時まで炭酸ガス培養器で保存する。培地は、カルチャーインサートおよびウェル内ともに1、2日毎に交換する。培養終了後、直径19mmの大きさにシートを打ち抜き、洗浄を行う。出荷まで、一次包装容器に充填・密栓し冷蔵保存する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>5)培養自家口腔粘膜上皮シートの移植 移植手術は、原則として全身麻酔を行う。まずグレーフェエツを用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを10-0ナイロン糸にて12-16箇所の端々縫合(移植)する。その後、移植したシートが定着するまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上装着する。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p>
調製(加工)工程	①有・無
非自己由来材料使用	①有・無      動物種(ヒト・ウシ・マウス)
複数機関での実施	①有・無
他の医療機関への授与・販売	有①無
安全性についての評価	先端医療センターCPGで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートの安全性について、1)原材料、2)製造・品質管理工程、3)最終製品の安全性試験、4)臨床実績、のそれぞれに関して、以下に簡単にまとめる。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>1) 原材料 本品の主要な原料のひとつである口腔粘膜組織は被験者本人から採取する。またヒト羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクが採取・調製・検査し、適合したものを入手・使用する。検査内容は、感染症検査と無菌検査等である。また羊膜から調製した羊膜基質に関して、外部検査会社に委託することで遺伝毒性試験と細胞毒性試験を実施した。その結果、いずれも毒性は認められなかった。 製造関連物質として、フィーダー細胞のNIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。すなわち、ウイルス・微生物汚染に関する検査に適合した細胞を使用する。またフィーダー細胞の混入がないことは製造工程中に確認する。また培地には、ウシ胎児血清(FBS)を添加する。FBSは、BSEの非産生国のウシ由来の製品であり、動物由来原料基準に適合したものを使用する。最終製品の出荷時には、BSAの濃度を測定することでFBSの残留濃度を評価する。 他の原材料に含まれる動物由来因子等については、その安全性を製造・販売元に確認しており、特に安全性に関して大きな問題のある因子は使用していない。 (詳細は、別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」及び別紙11「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」参照)</p> <p>2) 製造・品質管理工程 口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理は、先端医療センターCPCにおいて治験GMPに準じて実施される。また各原材料の受入れ検査を実施し、工程内品質管理試験と出荷試験における安全性検査として、無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドキシン試験を実施し、適合したものだけが出荷される。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>3) 最終製品の安全性試験 本品の製造工程中に、口腔粘膜上皮細胞に何らかの有害な変異が生じ、細胞の癌化が起きる可能性を検討するために、最終製品から単離した口腔粘膜上皮細胞の造腫瘍性を検討する試験として、軟寒天コロニー形成試験を実施し、また併せて核型分析試験を実施した。上皮シートを構成する口腔粘膜上皮細胞についての核型分析では、5例中2例で核型異常が認められたが、同じ細胞についての軟寒天コロニー形成試験ではすべて陰性であり、細胞が癌化している可能性は無視できるほど小さいと考えられた。 また本品は眼表面の患部に適用されるものであるが、免疫系への影響あるいは分泌される生理活性物質が全身の正常細胞または組織に与える影響等も考えられる。そこで、口腔粘膜上皮シートのウサギ同等品の眼表面移植後および背部皮下への移植後の全身毒性試験を実施した。病理組織学的検査および血液生化学的検査を実施した結果、背部皮下への投与部における拒絶反応と考えられる細胞浸潤以外には、ウサギ同等品の移植に起因すると考えられる毒性学的に意味のある検査結果は認められなかった。 (詳細は、別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」を参照)</p> <p>4) 臨床実績 本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。レトロスペクティブ調査の解析結果によると、多くの重篤な有害事象の発現が記録されているが、これは、遠方の患者のために検査目的の再入院が必要になった場合がほとんどであり、その他は原疾患の悪性腫瘍の再発等である。研究担当医師が、本移植治療に起因すると考える重篤な有害事象は発生していない。本臨床研究においては、検査入院を予定する場合を重篤な有害事象としないこととし、また悪性腫瘍の治療中の患者については被験者としていないこととした。その他、有害事象が発現する可能性のある疾患を有する患者についても被験者としていない。 (詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)</p> <p>以上より、先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートは、本臨床試験における移植手術に使用するうえで、十分な安全性が確保されているものと判断する。</p>
--	---

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。木下らは、世界に先駆けて自家の培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、術後に拒絶反応が生じないため、安定した術後の眼表面が得られることを報告している。さらに培養口腔粘膜上皮シート移植術は、培養角膜上皮移植では予後不良な角化や高度癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症にも効果を示すことが明らかとなっている。(詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)</p> <p>本臨床研究を実施する研究者は、上述の木下・外園をはじめとして角膜再生治療および研究の豊富な経験がある。また、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院は、本臨床研究を実施するための医療機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、別紙2「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>今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を先端医療センターCPCで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うスキームを採用しているが、先端医療センターCPCは調製機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、別紙2「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>具体的には、先端医療センターCPCにおいて、本品の製造・品質管理工程を治験GMPに準じたレベルで実施するための体制を整備した。また、10名以上の健康者ボランティアから採取した口腔粘膜組織を使用して、本品の製造及び品質管理工程検討のための臨床研究を既に実施した。試料の梱包、及び先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院間の搬送に関する連絡方法等の手順についても整備を行った。口腔粘膜組織については、冷蔵状態でおよそ60時間まで安定であることを確認済みである。最終製品の細胞生存率・細胞増殖能・シートの形態に関しては、冷蔵状態でおよそ72時間まで安定であることを確認済みである。先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間の搬送時間は数時間程度であり、現在予定している輸送方法で、冷蔵状態(1-10℃)を24時間以上維持できることは確認済みである。以上のことから、輸送における安全性は確保されているものと判断する。(詳細は、別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」を参照)</p> <p>以上より、先端医療センターCPCにおいて培養自家口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理を実施し、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院の両医療機関において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する。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙8「試験実施計画書」に記載のとおり</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・同意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、記名捺印又は署名する。参加に同意できない場合には無理に本臨床試験に参加する必要のないこと、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も明確に伝える。ただし患者本人が理解、判断困難の場合は家族に、また15歳以上20歳未満の場合は代諾者にも同様の説明を行い、同意を得ることとする。また、同意を得る前に患者または代諾者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。その際、研究者又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が理解し満足するように回答する。</p> <p>被験者の同意に関係する新たな情報が得られた場合、また説明・同意文書等の変更がある場合には、速やかに当該情報に基づき関係書類を改定し、各医療機関の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。被験者が同意の撤回を申し出た場合は、同意撤回書に医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。</p> <p>また、採取・移植の際はその都度説明を行い、同意を得る。</p>
<p>説明事項</p>	<p>別紙7「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」に記載のとおり</p>
<p>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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>・15歳以上20歳未満の患者:スチーブンス・ジョンソン症候群の発症年齢にあたり、早期治療することが有益であると考えられるため。</p>

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>・高齢のため医師の説明を十分に理解することが困難な患者：本治療の対象となる眼類天疱瘡は60歳以降の高齢者に発症するが、高齢での中途失明はリハビリテーションが極めて困難であり高度の介護を要するほか、認知症の進行、うつ病の発症を助長するため。</p>
代諾者の選定方針	別紙7「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」の「3. 1<この試験の対象となる方>」に記載のとおり
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>1) 総括責任者および研究責任者の責務 研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、総括責任者および研究機関の長に対して速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は総括責任者または研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止またはその他の暫定的な措置を講ずることができる。 総括責任者は、重大な事態が発生した場合には、研究機関の長およびすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告する。また、総括責任者は、研究機関長の指示を受ける前に、必要に応じ当該臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。</p> <p>2) 研究機関の長の責務 a) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講じるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講じるよう、指示することができる。 b) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果および研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に速やかに報告する。 c) 倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け(又は必要に応じ)、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講じるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。研究責任者が総括責任者と異なる場合、研究責任者は速やかに総括責任者に指示の内容を伝達する。 d) 報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他の全ての研究機関の長に対して、重大な事態および講じられた措置等について周知する。なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で報告等の責務を行う。 e) 研究機関の長は、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。</p> <p>(詳細は、別紙8「試験実施計画書」の「11. 有害事象・重大な事態の評価・報告」および付録28. 4「重大な事態の報告・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	研究終了後も定期的外来診療により、安全性および有効性について確認をおこない、カルテに記載する。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。なお、臨床試験終了後の定期的外来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	有 <span style="margin-left: 100px;">(無)</span>
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床試験に起因して有害事象が発生し、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、実施医療機関は適切な治療その他必要な措置を講ずる。提供される治療等に要した医療費は、実施両機関の研究費で負担する。ただし金銭的な補償は行わない。</p> <p>また、1)本臨床試験との関連性を否定された場合、2)被験者の故意もしくは過失により生じた場合、3)効能不発揮の場合については、上記の健康被害とは見做さない。なお、臨床試験に対応する保険については、賠償責任部分に加入する予定である。 (詳細は別紙16「臨床試験保険三井住友海上火災保険株式会社」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	被験者識別コードを使用する。 被験者識別コードは、個人情報を含まず一意となる任意のコードを付ける。例えば、被験者の生年月日、イニシャル、カルテ番号、電話番号などは使用しない。
	(詳細は別紙8「試験実施計画書」の28. 3付録「匿名化番号対照表」を参照)
その他	本臨床試験にかかわるものは、被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。
その他必要な事項	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用(細胞採取、手術費用等)は、各実施機関の研究費より負担する。 ただし、高度医療評価制度に採択・承認された場合には、プロトコル治療に関わる費用は、承認された内容に従って保険療養と評価療養の併用により実施されるものとする。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>角膜再生を目的とした上皮シート移植治療法にはいくつか報告されているが、それぞれ特徴があり、一長一短がある。また、口腔粘膜を用いた上皮シート移植治療法についても同様であり、確立した治療法はまだない。(詳細は別紙4「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」を参照)</p> <p>本治療法は、羊膜基質を上皮シートの製造に用いることに特徴がある。羊膜は、移植後に拒絶反応が起こりにくいという特徴を持ち、上皮細胞増殖の足場として適していることが知られている。また、眼表面を安定化する効果が認められることから、眼表面疾患に対する治療効果が注目されている。</p> <p>本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を治験GMPにほぼ準拠したレベルで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うことにより、将来的な普及を目指した研究スキームを計画した。</p> <p>以上より、羊膜の使用、治験GMPレベルでの製造・品質管理工程の実施、搬送のスキームという特徴において本研究の新規性が認められる。</p> <p>③総括責任者(複数機関における臨床試験実施のため)</p> <p>木下 茂 京都府立医科大学 眼科学教室 教授 (京都府立医科大学 研究責任者)</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 別紙1 : 研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等
- 別紙2 : 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙3 : 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 別紙4 : 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5 : 培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績
- 別紙6 : 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7 : 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8 : 試験実施計画書(重大な事態対応マニュアルを含む)
- 別紙9 : 研究の流れを示した図やイラストなど
- 別紙10 : 製品標準書・基準書・指図書・手順書
- 別紙11 : 製造に係る原材料等の品質保証関係書類
- 別紙12 : CPC設備バリデーション文書一覧
- 別紙13 : 倫理委員会関係書類(規定・名簿)
- 別紙14 : 倫理委員会関係書類(決定通知書・議事録・専門医略歴)
- 別紙15 : 様式13 共同研究機関の指針への適合について
- 別紙16 : 臨床試験保険 三井住友海上火災保険株見積書  
(多機関臨床試験として、京都府立医科大学分もまとめて先端医療振興財団が契約)

## 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. 本臨床試験の目的

本臨床試験では、被験者自身の口腔粘膜組織を培養して作製した口腔粘膜上皮シートを、眼中央にある角膜表面の上皮が傷ついた眼に移植します。その移植治療により、視力の改善、上皮欠損の修復、眼表面の癒着の解除ができるかどうか、また望ましくない症状が起きないかどうかについて調べます。

### 2. 角膜疾患（対象疾患）について

眼の表面にある角膜には、角膜上皮という細胞層が存在し、良好な視力を得るためには、角膜表面が透明な角膜上皮で覆われていることが必要です。しかし、外傷や疾患によって角膜上皮周辺部にある幹細胞が損傷を受けると、角膜表面が濁ったり覆われたりして視力が著しく障害されることがあり、このような疾患を“角膜上皮幹細胞疲弊症”と呼びます。

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とし、30例を目標症例数とします。スチーブンス・ジョンソン症候群は、全身の皮膚と粘膜に発疹などを生じる病気で、ほとんどが薬剤の服用により発症します。眼類天疱瘡は、自己免疫疾患のひとつで、60歳以上の高齢者に発症します。熱・化学腐食は、熱あるいは酸・アルカリなどの薬品に曝されることで眼表面が傷害を受けて生ずる疾患です。いずれも症状が進行すると失明に至る疾患です。

### 3. これまでの治療法

一般的な角膜移植は角膜の中心部を移植する方法で、角膜とその周辺の結膜の境界にある角膜上皮幹細胞を移植しないため、角膜上皮幹細胞疲弊症には効果がありません。角膜上皮幹細胞疲弊症を治療するには角膜上皮移植を行う必要がありますが、ドナー眼が不足しているとともに、一般的な角膜移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題があります。

また、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食等の難治性角結膜疾患は、角膜上皮移植後の治療経過があまり良くなく、視力改善のための有効な治療法がありませんでした。また研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

### 4. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

口腔粘膜にある上皮細胞は、培養してシート状にすることで角膜上皮細胞に近い透明性と機能をもつ細胞になると考えられています。京都府立医科大学では既に口腔粘膜上皮シート移植による72症例以上の治療実績があり、安全性および有効性についてある程度の実績が確認されています。

(1) 本治療の概要

本治療方法は、①口の中の細胞（口腔粘膜組織）の採取、②培養による口腔粘膜上皮シートの作製、③作製したシートの眼への移植、の大きく3つに分けることができます。この臨床試験では、これら①及び③、それらにかかわる検査、診療等を先端医療センター病院および京都府立医科大学附属病院で実施し、②については先端医療センターの細胞培養施設（CPC：Cell Processing Center）で実施します。

(2) 被験者の適格基準

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とします。被験者の主な適格基準としては、自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない患者であること、角膜感染症の症状がみられないことなどがあげられます。また上皮シートを細胞培養施設（CPC）で製造することから、感染症検査が陽性であった患者は対象となりません。

(3)治療の方法

- 1) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後に少量（径5～6 mm、深さ3～4 mmを2箇所）の口腔粘膜組織を2か所採取します。
- 2) 採取した口腔粘膜組織を先端医療センターCPCに搬送し、口腔粘膜細胞を分離して取り出した後、ヒト羊膜から調製した基質上で、フィーダー細胞（3T3NIH細胞：マウス由来）やウシ胎児血清などを含む培地を与えて細胞を培養します。およそ2週間後に「口腔粘膜上皮シート」ができ、製造した口腔粘膜上皮シートの品質を確認するための様々な検査・試験を実施した後に出荷します。
- 3) 眼への移植手術は、原則として全身麻酔下で行います。まず角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりに口腔粘膜上皮シートを移植・縫合します。その後、移植したシートがきちんと着くまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上装着します。この治療用コンタクトレンズは2～4週間毎に交換し、最低3か月間は装着が必要です。

5. 臨床試験のスケジュール

移植から約17日前に口腔粘膜採取を実施し、移植後は、2, 7, 14日, 4, 8, 12, 16, 24週に診察を実施します。また、長期の有効性・安全性を確認するため、その後も経過観察をさせていただきます。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	採 取 口 腔 粘 膜	移植 当日	2 日	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査	○											

## 6. 投与する薬剤について

口腔粘膜上皮シート移植は自分の細胞を使った移植（自家移植）であることから、拒絶反応を制御する目的での免疫抑制剤の使用は必要ありませんが、重症の難治性角結膜疾患、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡においては移植手術により著しい炎症がひきおこされ、高度の炎症は上皮障害、眼表面の癒着（癒着、結膜侵入など）を誘導することがあります。そのため、手術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することが極めて重要です。

ステロイド剤単独では眼表面炎症を制御することが困難なことが多いため、免疫抑制剤（シクロスポリン）の全身投与を併用します。特に眼類天疱瘡は慢性、進行性、かつ難治性の自己免疫疾患ですが、抗がん剤（シクロフォスファミド）によって症状の進行を抑制することができます。また、ほぼ全例が涙液の減少と蒸発によるドライアイを合併しているので、人工涙液の頻回点眼を行います。

## 7. 有効性及び安全性評価

### (1) 有効性評価（主要評価項目）

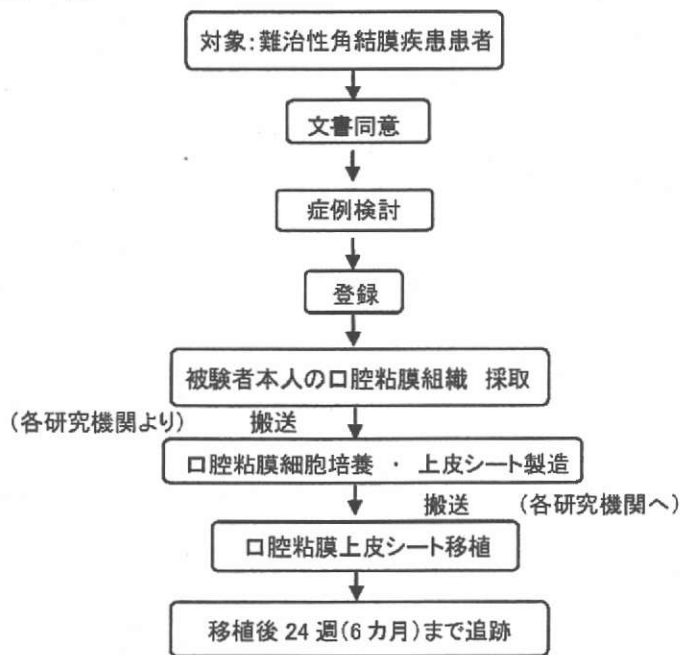
- ① 移植前から移植後 24 週の遠見（5 m）視力の変化
- ② 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア  
（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコアの和）の変化
- ③ 移植前から移植後 24 週の結膜囊癒着スコア（上下スコアの和）の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかを目的としており、それぞれの目的に対応して視力、上皮異常総合スコア、結膜囊癒着スコアの変化を主な評価項目とします。

### (2) 安全性評価

臨床試験期間内に発現した望ましくない症状の発現頻度と重症度を評価します。

研究の流れを示した図やイラストなど  
 <シエーマ>



対象疾患

角膜上皮幹細胞疲弊症

(スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)

症例数 30 例

視力回復目標群 18 例(各疾患群 6 例)

上皮修復目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)

癒着解除目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)

治療及び観察期間

移植終了後 24 週(6 ヶ月)

主要エンドポイント

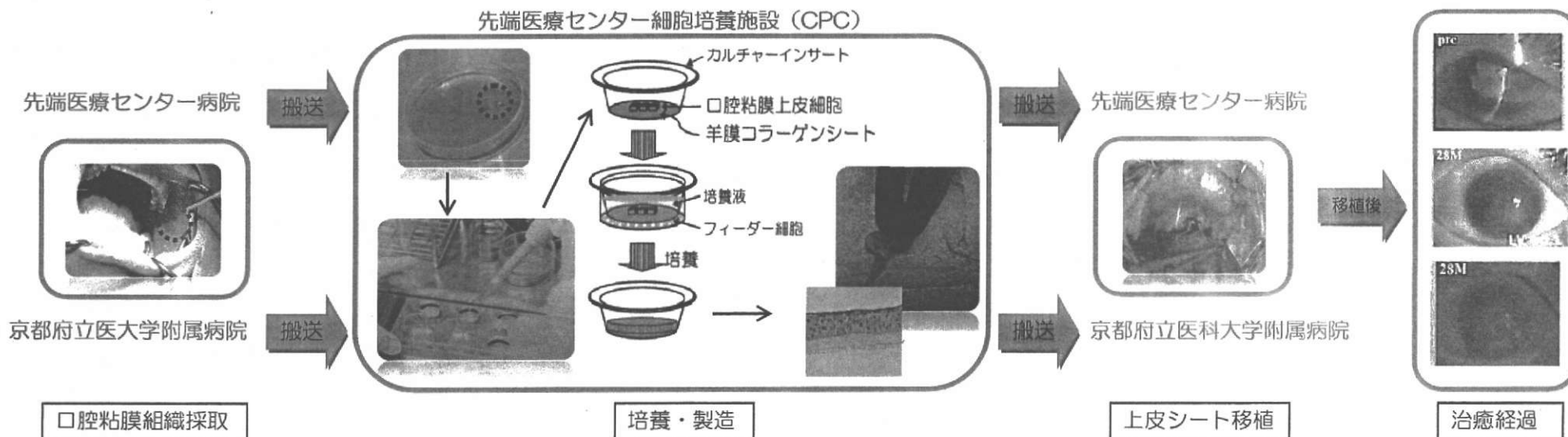
①有効性

- 1) 移植前から移植後 24 週の遠見(5m)視力の変化
- 2) 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア(眼科所見 A におけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和)の変化
- 3) 移植前から移植後 24 週の眼科所見 A における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

②安全性

移植後から移植後 24 週までのあらゆる有害事象の発現頻度と重症度

84



○●○患者さまとご家族の方へ○●○

難治性角結膜疾患に対する

培養自家口腔粘膜上皮シート移植

臨床試験についてのご説明

#### はじめに

この説明書は、当院で実施している「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について説明したものです。医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、内容を十分理解した上で、この試験に参加するかどうかを、あなたの自由意思でご判断ください。この試験に参加してもよいと考えた場合には「同意書」に署名または記名捺印をお願いいたします。

なお、この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。また、いったんこの臨床試験への参加に同意した後でも、あなたのご要望があれば、自由に参加をとりやめることができます。

京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 3 月 15 日承認  
先端医療振興財団再生医療審査委員会 平成 23 年 6 月 9 日承認  
(京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 7 月修正報告済み)

## 1. 臨床試験とは

まず、「臨床試験」という言葉について説明します。

医学は常に進歩して、新しい治療法やお薬が開発されますが、それがどれくらいの病状の患者さまにどの程度役立つか、また、安全性に問題はないかなどを患者さまにご協力いただきながら確かめることを「臨床試験」と言います。臨床試験にはいくつかのステップがあります。まず、新しい治療法にすぐれた効果があることや安全面で問題がないことを確認するステップがあります。それが確認されると新しい治療法として、効果や安全性が確認されている従来の治療法と比べる臨床試験が行われます。そして、新しい治療法が従来の治療法より優れていることが確かめられれば、今度はそれが新しい標準的な治療となります。

医学は過去何十年の間に急速に進歩して、人類の受ける恩恵は計り知れないものがあります。そうした恩恵はこれまでに臨床試験に参加していただいた多くの患者さまのご協力によりもたらされたものです。

## 2. 研究の目的

あなたは「（診断名記入）」と診断されています。

この病気は角膜（黒目の部分）の表面に障害が起こり、角膜が濁って眼が見えなくなる病気です。あなたの病気は、通常行われる、他人の角膜を移植する手術ではうまく治すことができません。

最近では角膜の上皮（表面の皮）だけを移植する手術方法や、他人の角膜の細胞を使って新たに角膜のような膜（角膜上皮シート）を作り、これを患者さまの眼に移植する方法が行われるようになってきています。一方、アイバンクから手に入る角膜は数が不足しており、また、他人の角膜を使うと、手術後に拒絶反応が起こることがあります。さらに拒絶反応を防ぐための薬を長い間飲むと、その副作用が起こることもあります。

そこで、これらの問題を解決するために、自分の口の中の細胞（口腔粘膜細胞）を使って角膜のような膜を作り移植する治療方法が開発されました。この「培養自家口腔粘膜上皮シート」を眼の表面に移植して、角膜表面の代わりにすることで、視力を改善することができるということが、わかってきました。このシートは自分の細胞を使って作るので、拒絶反応の起こる心配がありません。

この新しい治療方法はまだ研究段階にあります。今までに臨床研究として100例近くこの治療方法が行われてきていますが、この治療方法が本当に有効で安全であるのかについてさらに検討することが必要です。今回の臨床試験は、この治療方法が、将来、広く患者さまの治療として用いられ保険適応の治療となることを目指して、より正確に有効性と安全性を検討することを、目的としています。



### 3. 研究の方法

#### 3. 1. <この試験の対象となる方>

以下のすべてに該当する患者さまが対象となります。

- 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されている方  
(スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)
- 2) 自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない方
- 3) 同意をされるときの年齢が、15歳以上85歳未満の方
- 4) 移植目的が視力回復、角膜の上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である方
- 5) 参加する患者さまご自身、またはあなたの代わりに承諾できる方(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た方

なお、本研究であなたの代わりに臨床試験の参加の承諾をできる方(代諾者)は次の方です。

[a] 任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその方

[b] 配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる方

また、本研究で代諾者により承諾できる場合は次の場合です。

[a] 患者さまが認知症等により承諾することが難しい場合

[b] 未成年者の場合。ただしこの場合、患者さまにわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めます。また、代諾者とともに、患者さま本人からの文書同意も必要です。

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象となりません。

- 1) 角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)の症状がみられる方
- 2) 眼圧のコントロールが難しい緑内障の方
- 3) B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、梅毒感染症又は成人T細胞白血病のいずれかを合併する、又はキャリアと診断された方
- 4) 血糖のコントロールが難しい糖尿病の方
- 5) 本研究で使用する薬剤に対する過敏症を有する方
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある方、または授乳中の方
- 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる方
- 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の各疾患のいずれかと診断されていること  
(眼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症)
- 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する方(SLE、ベーチェット病等)
- 10) 他の原因によって、視力障害が起きていると強く疑われる方
- 11) 既に本プロトコル治療を実施した方
- 12) 抗がん剤の使用者および使用を予定された方

- 13) 心疾患（心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等）、脳血管障害（脳卒中）にこれまでににかかったことがある方
- 14) 治療の目的が角膜再建（視力回復あるいは上皮修復）の場合には、眼瞼機能障害によって、まぶたが閉じにくくなっている方
- 15) 上皮シートを製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された方
- 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が治験の参加に支障があると判断した方

### 3. 2. <治療の方法（概要）>

患者さまの口の中の皮膚（口腔粘膜）を少量取り、これをヒトの羊膜（お母さんのおなかの中で赤ちゃんを包んでいる膜）の上に置いて、プラスチックの入れ物に入れ、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします（細胞を増やすことを培養といいます）。

羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

### 3. 3. <治療の方法（詳細）>

- 1) あなたから本試験への同意をいただいた後、検査（採血）を行います。この検査（採血）は感染症検査で、その検査結果で本臨床試験の対象者にあてはまると判断された場合には、口腔内管理（クリーニングなど）を行います。
- 2) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後、トレパン（打ち抜き器）を用いて少量（径5~6mm、深さ3~4mmを2箇所）の口腔粘膜組織を取ります。傷口は炭酸ガスレーザーにより、また必要に応じて縫うことにより止血します。
- 3) 取られた口腔粘膜を細胞培養施設に運び、口腔粘膜細胞をヒトの羊膜の上に置いて、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします。羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。
- 4) 移植の際には、約2週間の入院を予定していますが、症状の程度に応じて入院期間は増減することがあります。移植手術は、原則として全身麻酔を行います。まず濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植（縫合）します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

感染症の予防や炎症をおさえるための点滴・注射・点眼・内服薬の処方も合わせて実施します。炎症をおさえるために、ステロイド剤を用います。重症の場合には、免疫抑制剤（免疫拒絶反応を抑える薬）のシクロスポリンというお薬や抗がん剤（がん

細胞が増えるのを抑える薬)のシクロフォスファミドというお薬を使用する場合があります。

この治療にあわせて、異常な組織が増えるのを抑えるために、移植の際に眼の表面に抗がん剤のマイトマイシンCというお薬を塗る場合もあります。

また、この上皮シートで眼全体を覆うことができない場合は、足りない部分を補うために口腔粘膜の培養には使っていない、別の羊膜を移植することがあります。羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、きれいな状態のものを使用します。

### 3. 4. <治療のスケジュールと主な検査項目>

各時点の診察・検査項目およびスケジュールは、以下表の「○」で示しました。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がございましたら、担当医師までお問合せください。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	口腔粘膜採取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査*	○											

感染症検査\* : B型・C型肝炎ウイルス (HBV, HCV)、エイズウイルス (HIV)、成人T細胞白血病 (HTLV)、梅毒に感染していないことを確認する検査

あなたの参加期間は、同意をいただいてからおよそ半年間となります。移植手術の前に、検査と採血を行います。移植手術のおよそ17日前に口腔粘膜を採取します。

退院後は、検査のために上記表に基づいて、京都府立医科大学附属病院または先端医療センター病院に、6ヶ月間通院していただきます。

#### 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数

この臨床試験の実施予定期間は、平成26年9月30日までです。この臨床試験は、先端医療振興財団と京都府立医科大学との共同研究として行われます。

上記期間中に、先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院であわせて30名の患者さまに参加していただく予定です。

#### 5. 予想される利益と危険性

##### 【予想される効果】

口腔粘膜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。しかし患者さま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。

##### 【予想される危険性】

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。あなたの担当医師は、好ましくない事象が起こった場合は一般的な治療を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性がある好ましくない症状や徴候は以下の通りです。なお、これらの症状や徴候は一部であり、異なる症状が発現することもありますので、詳細については医師がご説明いたします。

- 1) 口の中の粘膜を採取する際には、痛み・出血があり、口内炎などの感染症をひき起こす可能性があります。しかし採取する量は少く、また口の中は傷の治りが早いため、通常1週間程度で傷は治ります。また症状に応じて鎮痛剤および感染を防ぐ抗生物質を処方します。
- 2) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、ボランティアから入手したヒト羊膜を用います。そのため、感染の可能性があります。ただし、ヒト羊膜はいろいろな移植手術に使われていて、角膜の他に、血管や皮膚や鼓膜の代わりとしても用いられています。本治療では、感染症検査（B型肝炎、C型肝炎、梅毒、HIVなど）を行ってウイルスなどが見つからないことを確認している羊膜のみを使用します。
- 3) 使用する薬剤によるアレルギーや、免疫抑制剤・全身麻酔による副作用などが起こる可能性があります。
- 4) 従来 of 角膜移植と同様に、移植手術に伴い、発熱・出血・移植部の腫脹疼痛を生

じますが、ほとんどは一過性です。抗生剤・鎮痛剤・解熱剤などを、必要に応じて適宜処方ご対応します。

- 5) 移植時に、もとの組織や細胞に傷がついたり、眼の機能が低下する場合があります。
- 6) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、動物由来の細胞や栄養分を用います。そのため、動物由来の感染症の可能性は皆無ではありません。これについては少し詳しく説明します。

#### 【動物由来感染症の危険性】

口腔粘膜細胞を培養する時、マウス（ハツカネズミ）由来の細胞およびウシの胎児から調製した血清を、培養液の中に一緒に入れます。

- 1) マウス由来の細胞（3T3細胞）には、口腔粘膜細胞が育つために必要な物質を出して、増殖を助ける作用があります。このマウス由来の細胞が口腔粘膜細胞に混ざったり、口腔粘膜上皮シートに触れたりすることはありません。また、ウイルスや細菌等が見つからないことを確認し、わが国で決められている安全性の基準に合格している細胞を使用します。マウス由来の細胞を使った培養は、上皮シートの移植などで、欧米およびわが国において患者さまの治療に使われている多くの実績があります。
- 2) ウシ胎児血清は、細胞の培養のために使います。この血清は、狂牛病が発生したという報告がない国（オーストラリアまたはニュージーランド）の牛からつくられたもので、どこの牛かわかっているものを使用します。また放射線により滅菌（菌を殺すこと）された後に様々な検査を行っており、わが国で決められている安全性の基準に合格しているものを使用します。さらに、移植をする前には十分な洗浄を行います。このようなウシ血清を用いて、世界中で数え切れないほど多くの移植が行われている実績があります。

しかし、このような方法で作った口腔粘膜上皮シートを移植した場合、あなたが何らかの病原体などに感染する可能性が全く無いとは言えません。もしあなたが感染した場合には、あなたに接する家族やまわりの人などにも、あるいは将来妊娠した場合には、お子さんにも、血液や体液を介して感染する可能性があります。また、あなたが、血液・骨髄・臍帯血・その他の臓器・卵子・精子などの提供を行う場合は、感染の可能性について、医師と提供を受ける相手と十分に相談した上で、提供の判断をしてください。

もし、あなたやあなたと接触した人に原因不明の症状が見られた場合は、いつでもどんなことでも遠慮なく担当医師に申し出て下さい。必要に応じて、あなたの血液や体の組織の一部を採って、検査をすることになります。移植による感染が疑われる場合には、可能な限りの検査・治療をさせていただきます。その際は、原因究明のため

にご協力をお願いすることもありますのであらかじめご了承ください。

ただし、本治療は、2002年から京都府立医科大学附属病院において臨床研究を実施しており、既に100例近い実績があります。今までにウイルス感染などの深刻な問題が起きたことはありません。

## 6. 他の治療法について

通常の角膜移植ではうまく治りません。

角膜の上皮だけを移植する方法がありますが、提供される角膜が少なく、拒絶反応が起こることが多いため、あまり行われません。また、他人の角膜の細胞から作った「培養角膜上皮シート」移植を行うこともできますが、これも拒絶反応が起こる可能性があります。

## 7. 健康被害が起きた場合

この臨床試験は、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が、この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、先端医療センター病院あるいは京都府立医科大学附属病院で、適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する金銭的な補償は致しません。

また、1) 本臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、2) あなたの故意もしくは過失により生じた場合、3) 臨床試験の効果が不十分で治療方法を変える必要がある場合については、上記の健康被害には含みません。

## 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合

この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、開始されてからでも、あなたのご要望があれば、自由に参加をやめることができます。やめた場合でも、あなたにはこの臨床試験の治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益をこうむることはありません。

## 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合について

臨床試験の参加期間中に、この治療法に関して、あなた（またはその代諾者）の試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等が新たに得られた時には、すみやかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかもう一度お考え頂き、参加をやめることもできます。

## 10. 臨床試験の中止について

あなたがこの臨床試験への参加に同意し、臨床試験が開始された後に、担当医師の判断により、参加をやめていただくことがあります。たとえば次のような場合です。

- 1) この臨床試験に参加できる条件に合わないことがわかったとき
- 2) 病気の状態が悪くなり参加を継続できないと医師が判断したとき
- 3) 口腔粘膜細胞の培養がうまくいかなかったとき
- 4) この治療についての新しい情報により、臨床試験を続けることが難しくなったとき

## 11. 個人情報について

### 11. 1. <個人情報の保護>

医師・看護師を含むすべての病院スタッフには、業務上知ったことについて秘密を守る義務があります。臨床試験への参加に同意されますと、病院スタッフなど、関係者が患者さまの診療記録および臨床試験で得られた情報を見ることがありますが、あなたやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

臨床試験で得られた情報は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。もし将来、この臨床試験で得られたデータおよび問診・検査結果等を他の研究に用いる場合には、データから患者さまが特定できない方法で用います。

### 11.2. <採取した細胞（試料）の取り扱い>

また、口腔粘膜試料は、連結可能匿名化の処理（必要な場合には、個人を識別できるようにして匿名化する方法）が施された上で、番号で管理され細胞培養施設に受け渡されます。この口腔粘膜上皮シートの保管用サンプルと製造記録は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。この口腔粘膜上皮シートを廃棄する場合は、感染性廃棄物として処理します。

これらは、感染症が起きた場合などには、研究や感染症の原因究明のために使用される可能性があります。また、これらの臨床研究に関する記録は、要請があった時は、厚生労働省や関連の研究所、保健所などに開示する必要がありますが、その場合も患者さまのプライバシーは最大限守られます。

## 12. 結果の公表について

この臨床試験の結果は、培養口腔粘膜上皮シート移植術の効果や安全性を決めるために使われ、また、学会や医学雑誌などで発表されることがありますが、その際に患者さまの名前や身元が明らかになるようなことはありません。

### 13. 費用について

この臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」からの助成を受けています。この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用（細胞採取、手術費用等）は、各実施機関の研究費より負担いたします。

ただし、高度医療評価制度\*という制度に申請し、承認された場合には、移植手術にかかる費用の一部をご負担いただくこととなります。なお、移植治療に関連しない費用に関しては、自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費に対する支払いは行われません。

#### 高度医療評価制度\*

先進的な医療技術については、一般的な治療ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていません。これらの医療技術を安全かつ、負担を少なく受けたいという患者さまのニーズに対応するため、一定の要件の下に行われるものについて、国が『高度医療』として認める制度があります。この制度に承認されると保険診療と併用が可能となります。

### 14. あなたに守っていただきたいこと

この臨床試験に参加することに同意された場合は、期間中、次のことを守ってください。

- 1) 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。来院できない場合は、すみやかに担当医師にお知らせください
- 2) 他の医師にかかる場合や、薬局等で買った薬を使う場合は、事前に担当医師にご相談ください
- 3) 目薬、飲み薬などは医師の指示通りに使ってください。
- 4) 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。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

### 15. 特許権について

この臨床試験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知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または研究責任者に帰属します。



## 16. お問い合わせ

この臨床試験について、もっと詳しく知りたい時や、心配なこと、わからないことがあれば、遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

### 研究責任者・担当医師

氏名：木下 茂（京都府立医科大学附属病院）

電話番号：075-251-5577

氏名：外園 千恵（先端医療センター病院）

電話番号：078-304-5200

### 医療機関・相談窓口

名称：先端医療センター病院

所在地：神戸市中央区港島南町1丁目5番地4

電話番号：078-304-5200（代表）

名称：京都府立医科大学附属病院

所在地：京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

電話番号：075-251-5578（眼科直通）

### 夜間休日緊急連絡先

名称：先端医療センター病院

電話番号：078-304-5200

名称：京都府立医科大学附属病院

電話番号：070-6507-4689（当直医）

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

同意書

先端医療センター病院長 殿

京都府立医科大学附属病院長 殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、口腔内の細胞を採取することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら□にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_

(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： \_\_\_\_\_

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿

京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、培養自家口腔粘膜上皮シートを移植することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら口にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_

(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： \_\_\_\_\_

同意撤回書

先端医療センター病院 病院長 殿  
京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

## 同意撤回書

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」  
に関する臨床試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 年 月 日

氏名： \_\_\_\_\_ :  
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意撤回日： 年 月 日

氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_ :  
(親族などの署名)

臨床研究責任医師または分担医師 確認日： 年 月 日

確認者： \_\_\_\_\_ :  
(署名)

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿  
京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

羊膜移植術についてのご説明

培養口腔粘膜上皮シート移植を行う時、上皮シートだけでは小さすぎて眼全体を覆うことができない場合があります。足りない部分を補うためには、口腔粘膜の培養を行っていない羊膜を移植します。

羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、無菌の状態のものを使用します。

同意書

私は「難治性角結膜疾患に対する羊膜移植」について十分な説明を受けました。

羊膜移植手術に同意します。

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_  
(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： \_\_\_\_\_

平成 24 年 1 月 25 日

先端医療振興財団先端医療センターから申請のあった  
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

先端医療振興財団先端医療センター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. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

申請者：先端医療振興財団先端医療センター長 鍋島 陽一

申請日：平成 23 年 8 月 26 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
申請年月日	平成23年8月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：先端医療センター 外園 千恵
対象疾患	難治性角結膜疾患
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	平成26年9月30日まで、30症例
治療研究の概要	患者の口腔粘膜を採取して、CPCにてディスパーゼ・トリプシン処理の後に羊膜基質上で上皮細胞を培養する。フィーダー細胞NIH3T3を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。京都府立医科大学との共同研究。
その他（外国での状況等）	本治療法は京都府立医科大学において2002年から72症例以上の実績があり、有効性、安全性についてある程度確立している。大阪大学と東北大学は温度応答性培養皿を用いた培養にて2011年に自家口腔粘膜上皮シート移植の幹細胞指針の承認を受けている。株式会社セルシードは同様の温度応答性培養皿を用いて作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、2011年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。
新規性について	培養自家口腔粘膜上皮シートの作成方法に新規性がある。更に高度医療を目指す。

## 先端医療振興財団先端医療センター申請課題「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について

1. 申請日：平成 23 年 8 月 26 日
2. 研究機関の長 先端医療センター長 鍋島 陽一
3. 研究責任者 先端医療センター 外園 千恵

### 4. 研究の概要（当初）

京都府立医科大学との共同研究。難治性角結膜疾患患者の口腔粘膜を採取して、羊膜基質上で培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。細胞シートを、手術室にて移植する。半年後に視力改善あるいは上皮欠損の修復あるいは眼表面癒着解除の程度をみて有効性を評価する。

### 5. 審査委員会の経過

#### H23.10.12 第 17 回審査委員会

搬送を除くプロトコールについては、京都府立医科大学と共通であり、同様に審査が行われた。施設要件については別途審査を受けた。

#### H23.12.19 第 18 回審査委員会

疑義に対し、適切に返答が得られ、計画を了承した。



## 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

### 1) 第1回審議

①開催日時：平成23年10月12日（水）10:00～12:30

（第17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23年8月31日付けで先端医療センター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：難治性角結膜疾患）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

- 羊膜の安全性について：加熱やγ線照射処理などのウイルス不活性化工程を実施する必要性はないでしょうか？また、計画されているウイルス試験のみならず、羊膜洗浄液等を用いてインビトロウイルス試験の実施する必要性はないでしょうか？マイコプラズマ否定試験の実施の必要性についてはいかがですか。
- 角膜上皮細胞の培養に用いられる試薬等（デスパーゼやトリプシン等）について、より臨床研究に最適化されている製品がある場合にはそちらを用いるべきではないでしょうか？あるいはウイルスの混入があるとしても行程の中で十分なクリアランスがあると考えられるのでしょうか。

### 2) 第2回審議

①開催日時：平成23年12月19日（月）13:00～15:00

（第18回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

#### 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、先端医療センターの資料が適切に提出されたことを受けて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」)

「本品製造に使用する羊膜に関しては、その採取と品質管理に関して、関連指針および基準に準拠している。また、羊膜を加熱処理あるいはγ線処理すると、タンパク質の変性・切断等が起きることで品質に大きな影響があることから、羊膜基質の性能の観点からは望ましくない。なお、各種ウイルス等検査、マイコプラズマ否定試験に関しては、組織バンクにおいて実施される。」との返答を得た。

(別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」等)

「トリプシンについて：TrypLE™Select (12563-011) は、動物またはヒトに由来する成分が含まれておらず、様々な細胞に対して血清の有無に関係なく安定した効果を得られること、他のトリプシンを直接置き換えて使用できることとなっている。そこで、ご指摘の通り、将来的な薬事開発を見据えてTrypLE™Selectに変更する」「ディスパーゼについて：動物由来原料としての安全性基準に適合しているものと判断する。」との返答を得た。

#### 4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果


先端医療センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：難治性角結膜疾患）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。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成23年8月26日

厚生労働大臣 殿

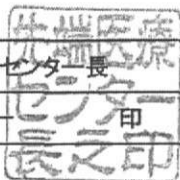

研究機関	所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番 TEL: 078-304-7316 FAX: 078-304-7317
	名称	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽 

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
難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔 粘膜上皮シート移植に関する臨床試験	先端医療センター病院 診療部 眼科 角膜再生担当部長  外園 千恵 

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験
研究機関	
名称	財団法人先端医療振興財団 先端医療センター
所在地	〒 650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番
電話番号	078-304-7316 (先端医療センター病院 臨床開発推進部)
FAX番号	078-304-7317
研究機関の長	
役職	先端医療センター長 
氏名	鍋島 陽 印
研究責任者	
所属	先端医療センター病院 診療部 眼科
役職	角膜再生担当部長
氏名	外園 千恵 印 
連絡先 Tel/Fax	Tel: 078-304-7316 / Fax 078-304-7317
E-mail	csotozon@koto.kpu-m.ac.jp
最終学歴	1986年 京都府立医科大学 卒業
専攻科目	眼科学
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	京都府立医科大学
所在地	〒 602-8566 京都市上京区河原町広小路 上ル梶井町465
電話番号	075-251-5578
FAX番号	075-251-5663
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	学長
氏名	吉川 敏一
臨床研究の目的・意義	従来型の角膜移植の適応外であり、他のいかなる方法でも治療困難である最重症の難治性角結膜疾患のうち、重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性を確認するとともに、眼表面の異常(角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着)を改善し、眼表面再建における有効性を検討することを目的とする。 本試験では重症の角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食である患者を対象とする。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>また、患者の症状に応じて、治療目的を視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除群に分ける。今回用いる治療において、これまでに報告された培養上皮シート移植による治療効果よりも優れ、安全性において容認可能であれば、次期に本治療による保険適応を申請するための治験に移行する予定である。</p> <p>本臨床研究は、先端医療振興財団と京都府立医科大学の2機関での共同実施とする。先端医療センターCPCにおいて、治験GMPにほぼ準拠した上皮シートの製造・品質管理を実施することで、その後の治験に円滑に移行できるようにする。またオープン利用型TRセンターとしての先端医療センター病院においても移植手術を実施する本臨床研究のスキームは、複数の医療機関による連携と、単一の製造施設からの細胞製剤の出荷という、今後の再生医療の実用化と普及を促進するモデルケースとも考えられ、本研究を実施する意義は高いと考えられる。</p>
臨床研究の対象疾患	
<p>名称</p>	<p>難治性角結膜疾患 (原疾患が、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食の患者)</p>
<p>選定理由</p>	<p>難治性角結膜疾患は、従来の角膜移植の適応外であり、他のいかなる治療法でも治療困難であるが、自己細胞を培養して上皮シートを作製し移植することで、十分な治療効果があると期待できるため。</p>
被験者等の選定基準	
<p>別紙B「試験実施計画書 6. 適格規準」に記載のとおり</p> <p>以下に本臨床試験の被験者適格基準の抜粋を示す。          &lt;選択規準&gt;          下記の選択規準をすべて満たす患者を対象とする          1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること          (スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重傷熱・化学腐食)          2) 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患          3) 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者          4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者(各目的のスコア・値は別紙B「試験実施計画書」の「12.7.2眼科所見A、B、C」を参照)          5) 本人ないし代諾者(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た患者(本研究における代諾者の資格については、別紙B「試験実施計画書」の「6. 適格規準」を参照)</p> <p>&lt;除外規準&gt;          下記の除外規準に一つでも当てはまる患者は対象としない          1) 活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者          2) 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者          3) HBV, HCV, HIV, HTLVまたは梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者          4) 血糖コントロール不良な糖尿病患者          5) シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者          6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者          7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる患者          8) 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること          (瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、癩痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症)</p> <p>9) 全身性の自己免疫疾患を合併する患者(SLE、ベーテット病等)          10) 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者          11) 既に本プロトコル治療を実施した患者          12) 抗がん剤の使用者および使用を予定された者          13) 心疾患(心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等)、脳血管障害(脳卒中)の既往を有する(及び/又は合併する)患者          14) 目的が角膜再建(視力回復目的あるいは上皮修復目的)の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者          15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者          16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者</p>	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

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	<p>1)羊膜の調製 原料として使用するヒト由来羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクより入手し、受け入れ検査にて適合したものを使用する。原料羊膜が未処理の場合は、羊膜に付着した血液や絨毛膜を除去し約3.5cm×3.5cmの大きさに裁断する。その後、羊膜上皮細胞を除去し保存する。また、一部の羊膜を採取して細菌・真菌についての試験を実施し、陰性であることを確認する。また、実体顕微鏡により外観試験を行い、上皮側に血管跡や微孔が無いこと、絨毛膜側に繊維状組織や血管跡、微孔が無いことを確認する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>2)フィーダー細胞の調製 フィーダー細胞としては、NIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。調製工程としては、マスターセルバンク(MCB)を回復培養した後、拡大培養してワーキングセルバンク(WCB)を調製する。さらに、このWCBを拡大培養し、MMC処理で細胞増殖を止めることによりフィーダー細胞を調製する。MCBとWCBの樹立時には、それぞれ指針に規定された無菌試験、安全性試験等を実施する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>3)自己口腔粘膜の採取 被験者から、口腔粘膜を採取する。局所麻酔の後、消毒した頬部口腔粘膜から径5～6mmの組織を2箇所採取する。採取部位は炭酸レーザーあるいは縫合による止血を行う。縫合した場合には、抜糸処置を行う。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p> <p>4)培養自家口腔粘膜上皮シートの作製 口腔粘膜より血液および結合組織を除去し、上皮細胞層を得る。分離した上皮細胞層を洗浄した後、酵素処理(トリプシン)を行う。浸漬後、セッシンを用いて口腔粘膜上皮基底細胞を剥離・単離した後、遠心機にかけ、細胞懸濁液を調製する。細胞生存率は60%以上の必要がある。 細胞培養基材は、フィーダー細胞を培養したプレートに羊膜基質を貼付したカルチャーインサートを装着することにより作製する。細胞培養基材は使用時まで炭酸ガス培養器で保存する。培地は、カルチャーインサートおよびウェル内ともに1、2日毎に交換する。培養終了後、直径19mmの大きさにシートを打ち抜き、洗浄を行う。出荷まで、一次包装容器に充填・密栓し冷蔵保存する。(詳細は別紙10「製品標準書」を参照)</p> <p>5)培養自家口腔粘膜上皮シートの移植 移植手術は、原則として全身麻酔を行う。まずグレーフエ刃を用いて角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを10-0ナイロン糸にて12-16箇所の端々縫合(移植)する。その後、移植したシートが定着するまで、上皮細胞の脱落を抑えるために治療用のソフトコンタクトレンズを上 に装着する。(詳細は別紙8「試験実施計画書」を参照)</p>
調製(加工)工程	有(無)
非自己由来材料使用	有(無)      動物種(ヒト・ウシ・マウス)
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	先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートの安全性について、1)原材料、2)製造・品質管理工程、3)最終製品の安全性試験、4)臨床実績、のそれぞれに関して、以下に簡単にまとめる。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

## 1) 原材料

本品の主要な原料のひとつである口腔粘膜組織は被験者本人から採取する。またヒト羊膜は、日本組織移植学会が認定する組織バンクが採取・調製・検査し、適合したものを入手・使用する。検査内容は、感染症検査と無菌検査等である。また羊膜から調製した羊膜基質に関して、外部検査会社に委託することで遺伝毒性試験と細胞毒性試験を実施した。その結果、いずれも毒性は認められなかった。

製造関連物質として、フィーダー細胞のNIH3T3細胞を使用する。NIH3T3細胞は異種動物(マウス)由来であることから、その特性と適格性が関係の指針に適合したものを使用する。すなわち、ウイルス・微生物汚染に関する検査に適合した細胞を使用する。またフィーダー細胞の混入がないことは製造工程中に確認する。また培地には、ウシ胎児血清(FBS)を添加する。FBSは、BSEの非産生国のウシ由来の製品であり、動物由来原料基準に適合したものを使用する。最終製品の出荷時には、BSAの濃度を測定することでFBSの残留濃度を評価する。

他の原材料に含まれる動物由来因子等については、その安全性を製造・販売元に確認しており、特に安全性に関して大きな問題のある因子は使用していない。

(詳細は、別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」及び別紙11「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」参照)

## 2) 製造・品質管理工程

口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理は、先端医療センターCPCにおいて治験GMPに準じて実施される。また各原材料の受入れ検査を実施し、工程内品質管理試験と出荷試験における安全性検査として、軟寒天コロニー形成試験を実施し、また併せて核型分析試験を実施した。上皮シートを構成する口腔粘膜上皮細胞についての核型分析では、5例中2例で核型異常が認められたが、同じ細胞についての軟寒天コロニー形成試験ではすべて陰性であり、細胞が癌化している可能性は無視できるほど小さいと考えられた。

## 3) 最終製品の安全性試験

本品の製造工程中に、口腔粘膜上皮細胞に何らかの有害な変異が生じ、細胞の癌化が起きる可能性を検討するために、最終製品から単離した口腔粘膜上皮細胞の造腫瘍性を検討する試験として、軟寒天コロニー形成試験を実施し、また併せて核型分析試験を実施した。上皮シートを構成する口腔粘膜上皮細胞についての核型分析では、5例中2例で核型異常が認められたが、同じ細胞についての軟寒天コロニー形成試験ではすべて陰性であり、細胞が癌化している可能性は無視できるほど小さいと考えられた。

また本品は眼表面の患部に適用されるものであるが、免疫系への影響あるいは分泌される生理活性物質が全身の正常細胞または組織に与える影響等も考えられる。そこで、口腔粘膜上皮シートのウサギ同等品の眼表面移植後および背部皮下への埋植後の全身毒性試験を実施した。病理組織学的検査および血液生化学的検査を実施した結果、背部皮下への投与部における拒絶反応と考えられる細胞浸潤以外には、ウサギ同等品の移植に起因すると考えられる毒性学的に意味のある検査結果は認められなかった。

(詳細は、別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」を参照)

## 4) 臨床実績

本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。レトロスペクティブ調査の解析結果によると、多くの重篤な有害事象の発現が記録されているが、これは、遠方の患者のために検査目的の再入院が必要になった場合がほとんどであり、その他は原疾患の悪性腫瘍の再発等である。研究担当医師が、本移植治療に起因すると考える重篤な有害事象は発生していない。本臨床研究においては、検査入院を予定する場合を重篤な有害事象としないこととし、また悪性腫瘍の治療中の患者については被験者としなかった。その他、有害事象が発現する可能性のある疾患を有する患者についても被験者としなかった。

(詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)

以上より、先端医療センターCPCで製造する培養自家口腔粘膜上皮シートは、本臨床試験における移植手術に使用するうえで、十分な安全性が確保されているものと判断する。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。木下らは、世界に先駆けて自家の培養口腔粘膜上皮シート移植を施行し、術後に拒絶反応が生じないため、安定した術後の眼表面が得られることを報告している。さらに培養口腔粘膜上皮シート移植術は、培養角膜上皮移植では予後不良な角化や高度癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症にも効果を示すことが明らかとなっている。(詳細は、別紙5「培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績」を参照)</p> <p>本臨床研究を実施する研究者は、上述の木下・外園をはじめとして角膜再生治療および研究の豊富な経験がある。また、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院は、本臨床研究を実施するための医療機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、別紙2「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>今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を先端医療センターCPCで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うスキームを採用しているが、先端医療センターCPCは調製機関としての設備・体制が整っている。(詳細は、別紙2「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>具体的には、先端医療センターCPCにおいて、本品の製造・品質管理工程を治験GMPに準じたレベルで実施するための体制を整備した。また、10名以上の健康者ボランティアから採取した口腔粘膜組織を使用して、本品の製造及び品質管理工程検討のための臨床研究を既に実施した。試料の梱包、及び先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院間の搬送に関する連絡方法等の手順についても整備を行った。口腔粘膜組織については、冷蔵状態でおよそ60時間まで安定であることを確認済みである。最終製品の細胞生存率・細胞増殖能・シートの形態に関しては、冷蔵状態でおよそ72時間まで安定であることを確認済みである。先端医療センターと京都府立医科大学附属病院間の搬送時間は数時間程度であり、現在予定している輸送方法で、冷蔵状態(1-10℃)を24時間以上維持できることは確認済みである。以上のことから、輸送における安全性は確保されているものと判断する。(詳細は、別紙3「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」を参照)</p> <p>以上より、先端医療センターCPCにおいて培養自家口腔粘膜上皮シートの製造・品質管理を実施し、京都府立医科大学附属病院と先端医療センター病院の両医療機関において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する。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>別紙8「試験実施計画書」に記載のとおり</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・同意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、記名捺印又は署名する。参加に同意できない場合には無理に本臨床試験に参加する必要のないこと、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も明確に伝える。ただし患者本人が理解、判断困難の場合は家族に、また15歳以上20歳未満の場合は代諾者にも同様の説明を行い、同意を得ることとする。また、同意を得る前に患者または代諾者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。その際、研究者又は補足説明者としての研究協力者は、全ての質問に対して被験者が理解し満足するように回答する。</p> <p>被験者の同意に関係する新たな情報が得られた場合、また説明・同意文書等の変更がある場合には、速やかに当該情報に基づき関係書類を改定し、各医療機関の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。被験者が同意の撤回を申し出た場合は、同意撤回書に医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。</p> <p>また、採取・移植の際はその都度説明を行い、同意を得る。</p>
<p>説明事項</p>	<p>別紙7「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」に記載のとおり</p>
<p>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</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>・15歳以上20歳未満の患者：スチーブンス・ジョンソン症候群の発症年齢にあたり、早期治療することが有益であると考えられるため。</p>



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>・高齢のため医師の説明を十分に理解することが困難な患者: 本治療の対象となる眼類天疱瘡は60歳以降の高齢者に発症するが、高齢での中途失明はリハビリテーションが極めて困難であり高度の介護を要するほか、認知症の進行、うつ病の発症を助長するため。</p>
代諾者の選定方針	別紙7「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」の「3. 1 <この試験の対象となる方>」に記載のとおり
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>1) 総括責任者および研究責任者の責務                  研究責任者は重大な事態と判断した事象又は情報について、総括責任者および研究機関の長に対して速やかに報告しなければならない。また、研究責任者は総括責任者または研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、本臨床試験の中止またはその他の暫定的な措置を講ずることができる。                  総括責任者は、重大な事態が発生した場合には、研究機関の長およびすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告する。また、総括責任者は、研究機関長の指示を受ける前に、必要に応じ当該臨床研究の中止または暫定的な措置を講ずることができる。</p> <p>2) 研究機関の長の責務                  a) 研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針につき、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会等の意見を聴く前に、研究機関の長は、研究責任者に対し、中止その他の暫定的な措置を講ずるよう、指示することができる。                  b) 倫理審査委員会等の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置の指示を与えた上で、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果および研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に速やかに報告する。                  c) 倫理審査委員会等若しくは厚生労働大臣の意見を受け(又は必要に応じ)、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講ずるよう、指示するものとする。なお、倫理審査委員会等から当該臨床試験を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。研究責任者が総括責任者と異なる場合、研究責任者は速やかに総括責任者に指示の内容を伝達する。                  d) 報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他の全ての研究機関の長に対して、重大な事態および講じられた措置等について周知する。なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で報告等の責務を行う。                  e) 研究機関の長は、中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。</p> <p>(詳細は、別紙8「試験実施計画書」の「11. 有害事象・重大な事態の評価・報告」および付録28. 4「重大な事態の報告・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	研究終了後も定期的外来診療により、安全性および有効性について確認をおこない、カルテに記載する。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。なお、臨床試験終了後の定期的外来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	有                      無
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床試験に起因して有害事象が発生し、被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、実施医療機関は適切な治療その他必要な措置を講ずる。提供される治療等に要した医療費は、実施両機関の研究費で負担する。ただし金銭的な補償は行わない。</p> <p>また、1) 本臨床試験との関連性を否定された場合、2) 被験者の故意もしくは過失により生じた場合、3) 効能不発揮の場合については、上記の健康被害とは見做さない。なお、臨床試験に対応する保険については、賠償責任部分に加入する予定である。                  (詳細は別紙16「臨床試験保険三井住友海上火災保険特約書」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	被験者識別コードを使用する。 被験者識別コードは、個人情報を含まず一意となる任意のコードを付ける。例えば、被験者の生年月日、イニシャル、カルテ番号、電話番号などは使用しない。
	(詳細は別紙8「試験実施計画書」の28. 3付録「匿名化番号対照表」を参照)
その他	本臨床試験にかかわるものは、被験者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。
その他必要な事項	
	①当該研究に係る研究資金の調達方法
	この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用(細胞採取、手術費用等)は、各実施機関の研究費より負担する。 ただし、高度医療評価制度に採択・承認された場合には、プロトコル治療に関わる費用は、承認された内容に従って保険療養と評価療養の併用により実施されるものとする。
	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
	角膜再生を目的とした上皮シート移植治療法にはいくつか報告されているが、それぞれ特徴があり、一長一短がある。また、口腔粘膜を用いた上皮シート移植治療法についても同様であり、確立した治療法はまだない。(詳細は別紙4「同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況」を参照) 本治療法は、羊膜基質を上皮シートの製造に用いることに特徴がある。羊膜は、移植後に拒絶反応が起こりにくいという特徴を持ち、上皮細胞増殖の足場として適していることが知られている。また、眼表面を安定化する効果が認められることから、眼表面疾患に対する治療効果が注目されている。 本治療法は、本臨床試験の研究責任医師である木下茂・外園千恵らによって、京都府立医科大学附属病院にて既に多くの臨床研究の実績を積み重ねており(72症例以上)、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。今回の臨床試験においては、上皮シートの製造及び品質管理工程を治験GMPIにほぼ準拠したレベルで実施し、製造施設から移植施設への搬送を行うことにより、将来的な普及を目指した研究スキームを計画した。 以上より、羊膜の使用、治験GMPレベルでの製造・品質管理工程の実施、搬送のスキームという特徴において本研究の新規性が認められる。
	③総括責任者(複数機関における臨床試験実施のため)
	木下 茂 京都府立医科大学 眼科学教室 教授 (京都府立医科大学 研究責任者)

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。

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 別紙1 : 研究者の氏名、所属、略歴及び研究業績等
- 別紙2 : 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙3 : 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 別紙4 : 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5 : 培養自家口腔粘膜上皮シートの臨床実績
- 別紙6 : 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7 : 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8 : 試験実施計画書(重大な事態対応マニュアルを含む)
- 別紙9 : 研究の流れを示した図やイラストなど
- 別紙10 : 製品標準書・基準書・指図書・手順書
- 別紙11 : 製造に係る原材料等の品質保証関係書類
- 別紙12 : CPC設備バリデーション文書一覧
- 別紙13 : 倫理委員会関係書類(規定・名簿)
- 別紙14 : 倫理委員会関係書類(決定通知書・議事録・専門医略歴)
- 別紙15 : 様式13 共同研究機関の指針への適合について
- 別紙16 : 臨床試験保険 三井住友海上火災保険(株)見積書  
(多機関臨床試験として、京都府立医科大学分もまとめて先端医療振興財団が契約)

## 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. 本臨床試験の目的

本臨床試験では、被験者自身の口腔粘膜組織を培養して作製した口腔粘膜上皮シートを、眼中央にある角膜表面の上皮が傷ついた眼に移植します。その移植治療により、視力の改善、上皮欠損の修復、眼表面の癒着の解除ができるかどうか、また望ましくない症状が起きないかどうかについて調べます。

### 2. 角膜疾患（対象疾患）について

眼の表面にある角膜には、角膜上皮という細胞層が存在し、良好な視力を得るためには、角膜表面が透明な角膜上皮で覆われている必要があります。しかし、外傷や疾患によって角膜上皮周辺部にある幹細胞が損傷を受けると、角膜表面が濁ったり覆われたりして視力が著しく障害されることがあり、このような疾患を“角膜上皮幹細胞疲弊症”と呼びます。

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とし、30例を目標症例数とします。スチーブンス・ジョンソン症候群は、全身の皮膚と粘膜に発疹などを生じる病気で、ほとんどが薬剤の服用により発症します。眼類天疱瘡は、自己免疫疾患のひとつで、60歳以上の高齢者に発症します。熱・化学腐食は、熱あるいは酸・アルカリなどの薬品に曝されることで眼表面が傷害を受けて生ずる疾患です。いずれも症状が進行すると失明に至る疾患です。

### 3. これまでの治療法

一般的な角膜移植は角膜の中心部を移植する方法で、角膜とその周辺の結膜の境界にある角膜上皮幹細胞を移植しないため、角膜上皮幹細胞疲弊症には効果がありません。角膜上皮幹細胞疲弊症を治療するには角膜上皮移植を行う必要がありますが、ドナー眼が不足しているとともに、一般的な角膜移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題があります。

また、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食等の難治性角結膜疾患は、角膜上皮移植後の治療経過があまり良くなく、視力改善のための有効な治療法がありませんでした。また研究段階の治療法もいくつか報告されていますが、いずれも確立された治療法ではありません。

### 4. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

口腔粘膜にある上皮細胞は、培養してシート状にすることで角膜上皮細胞に近い透明性と機能をもつ細胞になると考えられています。京都府立医科大学では既に口腔粘膜上皮シート移植による72症例以上の治療実績があり、安全性および有効性についてある程度の実績が確認されています。

## (1) 本治療の概要

本治療方法は、①口の中の細胞（口腔粘膜組織）の採取、②培養による口腔粘膜上皮シートの作製、③作製したシートの眼への移植、の大きく3つに分けることができます。この臨床試験では、これら①及び③、それらにかかわる検査、診療等を先端医療センター病院および京都府立医科大学附属病院で実施し、②については先端医療センターの細胞培養施設（CPC：Cell Processing Center）で実施します。

## (2) 被験者の適格基準

本臨床試験では、角膜上皮幹細胞疲弊症のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症の熱・化学腐食のいずれかであるものを対象とします。被験者の主な適格基準としては、自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない患者であること、角膜感染症の症状がみられないことなどがあげられます。また上皮シートを細胞培養施設（CPC）で製造することから、感染症検査が陽性であった患者は対象となりません。

## (3) 治療の方法

- 1) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後に少量（径5～6 mm、深さ3～4 mmを2箇所）の口腔粘膜組織を2か所採取します。
- 2) 採取した口腔粘膜組織を先端医療センターCPCに搬送し、口腔粘膜細胞を分離して取り出した後、ヒト羊膜から調製した基質上で、フィーダー細胞（3T3NIH細胞：マウス由来）やウシ胎児血清などを含む培地を与えて細胞を培養します。およそ2週間後に「口腔粘膜上皮シート」ができ、製造した口腔粘膜上皮シートの品質を確認するための様々な検査・試験を実施した後に出荷します。
- 3) 眼への移植手術は、原則として全身麻酔下で行います。まず角膜表面から濁った組織を取り除き、代わりに口腔粘膜上皮シートを移植・縫合します。その後、移植したシートがきちんと着くまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上に着着します。この治療用コンタクトレンズは2～4週間毎に交換し、最低3か月間は装着が必要です。

## 5. 臨床試験のスケジュール

移植から約17日前に口腔粘膜採取を実施し、移植後は、2, 7, 14日, 4, 8, 12, 16, 24週に診察を実施します。また、長期の有効性・安全性を確認するため、その後も経過観察をさせていただきます。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	採口腔粘膜取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査	○											

## 6. 投与する薬剤について

口腔粘膜上皮シート移植は自分の細胞を使った移植（自家移植）であることから、拒絶反応を制御する目的での免疫抑制剤の使用は必要ありませんが、重症の難治性角結膜疾患、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡においては移植手術により著しい炎症がひきおこされ、高度の炎症は上皮障害、眼表面の癒着（癒着、結膜侵入など）を誘導することがあります。そのため、手術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することが極めて重要です。

ステロイド剤単独では眼表面炎症を制御することが困難なことが多いため、免疫抑制剤（シクロスポリン）の全身投与を併用します。特に眼類天疱瘡は慢性、進行性、かつ難治性の自己免疫疾患ですが、抗がん剤（シクロフォスファミド）によって症状の進行を抑制することができます。また、ほぼ全例が涙液の減少と蒸発によるドライアイを合併しているので、人工涙液の頻回点眼を行います。

## 7. 有効性及び安全性評価

### (1) 有効性評価（主要評価項目）

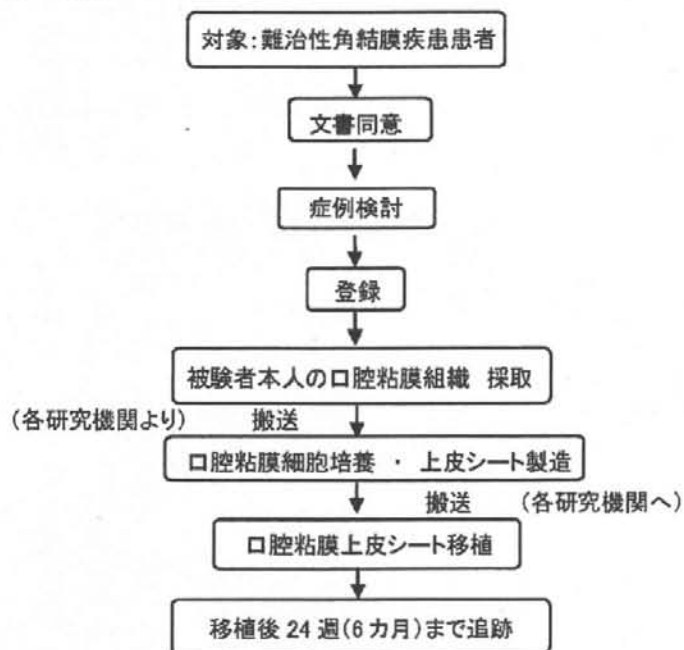
- ① 移植前から移植後 24 週の遠見（5 m）視力の変化
- ② 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコアの和）の変化
- ③ 移植前から移植後 24 週の結膜囊癒着スコア（上下スコアの和）の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかを目的としており、それぞれの目的に対応して視力、上皮異常総合スコア、結膜囊癒着スコアの変化を主な評価項目とします。

### (2) 安全性評価

臨床試験期間内に発現した望ましくない症状の発現頻度と重症度を評価します。

研究の流れを示した図やイラストなど  
 <シエーマ>



対象疾患

角膜上皮幹細胞疲弊症

(スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)

症例数 30 例

視力回復目標群 18 例(各疾患群 6 例)

上皮修復目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)

癒着解除目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)

治療及び観察期間

移植終了後 24 週(6ヶ月)

主要エンドポイント

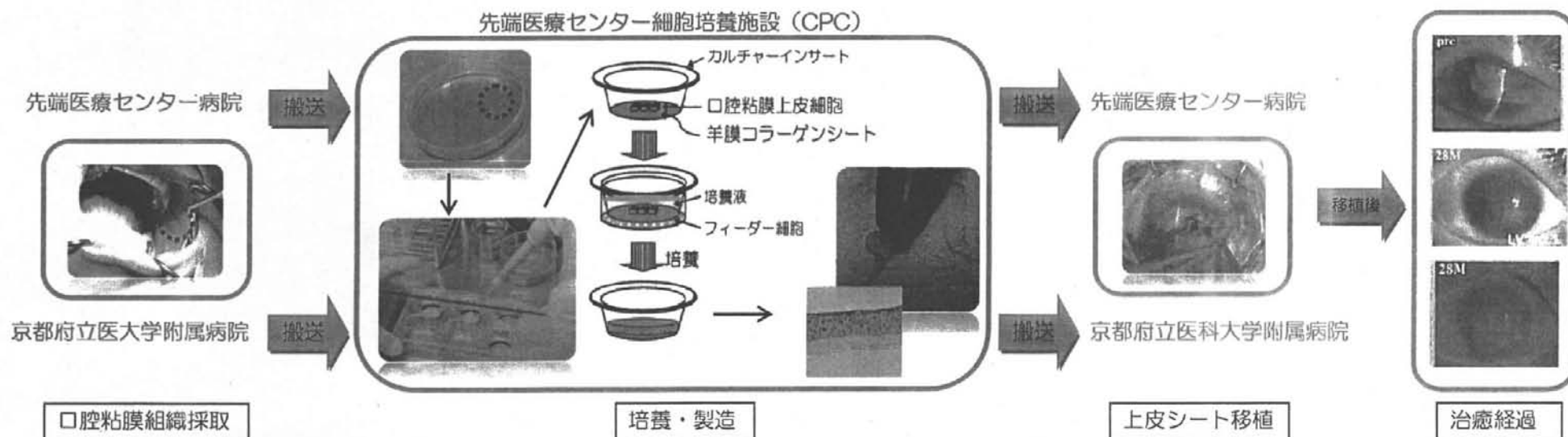
①有効性

- 1) 移植前から移植後 24 週の遠見(5m)視力の変化
- 2) 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア(眼科所見 A におけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和)の変化
- 3) 移植前から移植後 24 週的眼科所見 A における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

②安全性

移植後から移植後 24 週までのあらゆる有害事象の発現頻度と重症度

117



○●○患者さまとご家族の方へ○●○

難治性角結膜疾患に対する

培養自家口腔粘膜上皮シート移植

臨床試験についてのご説明

#### はじめに

この説明書は、当院で実施している「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」について説明したものです。医師からこの臨床試験の説明をお聞きになり、内容を十分理解した上で、この試験に参加するかどうかを、あなたの自由意思でご判断ください。この試験に参加してもよいと考えた場合には「同意書」に署名または記名捺印をお願いいたします。

なお、この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。また、いったんこの臨床試験への参加に同意した後でも、あなたのご要望があれば、自由に参加をとりやめることができます。

京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 3 月 15 日承認  
先端医療振興財団再生医療審査委員会 平成 23 年 6 月 9 日承認  
(京都府立医科大学医学倫理審査委員会 平成 23 年 7 月修正報告済み)



## 1. 臨床試験とは

まず、「臨床試験」という言葉について説明します。

医学は常に進歩して、新しい治療法やお薬が開発されますが、それがどれくらいの病状の患者さまにどの程度役立つか、また、安全性に問題はないかなどを患者さまにご協力いただきながら確かめることを「臨床試験」と言います。臨床試験にはいくつかのステップがあります。まず、新しい治療法にすぐれた効果があることや安全面で問題がないことを確認するステップがあります。それが確認されると新しい治療法として、効果や安全性が確認されている従来の治療法と比べる臨床試験が行われます。そして、新しい治療法が従来の治療法より優れていることが確かめられれば、今度はそれが新しい標準的な治療となります。

医学は過去何十年の間に急速に進歩して、人類の受ける恩恵は計り知れないものがあります。そうした恩恵はこれまでに臨床試験に参加していただいた多くの患者さまのご協力によりもたらされたものです。

## 2. 研究の目的

あなたは「（診断名記入）」と診断されています。

この病気は角膜（黒目の部分）の表面に障害が起こり、角膜が濁って眼が見えなくなる病気です。あなたの病気は、通常行われる、他人の角膜を移植する手術ではうまく治すことができません。

最近では角膜の上皮（表面の皮）だけを移植する手術方法や、他人の角膜の細胞を使って新たに角膜のような膜（角膜上皮シート）を作り、これを患者さまの眼に移植する方法が行われるようになってきています。一方、アイバンクから手に入る角膜は数が不足しており、また、他人の角膜を使うと、手術後に拒絶反応が起こることがあります。さらに拒絶反応を防ぐための薬を長い間飲むと、その副作用が起こることもあります。

そこで、これらの問題を解決するために、自分の口の中の細胞（口腔粘膜細胞）を使って角膜のような膜を作り移植する治療方法が開発されました。この「培養自家口腔粘膜上皮シート」を眼の表面に移植して、角膜表面の代わりにすることで、視力を改善することができるということが、わかってきました。このシートは自分の細胞を使って作るので、拒絶反応の起こる心配がありません。

この新しい治療方法はまだ研究段階にあります。今までに臨床研究として100例近くこの治療方法が行われてきていますが、この治療方法が本当に有効で安全であるのかについてさらに検討することが必要です。今回の臨床試験は、この治療方法が、将来、広く患者さまの治療として用いられ保険適応の治療となることを目指して、より正確に有効性と安全性を検討することを、目的としています。

### 3. 研究の方法

#### 3. 1. <この試験の対象となる方>

以下のすべてに該当する患者さまが対象となります。

- 1) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されている方  
(スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)
- 2) 自分の眼から組織を採取して移植する治療法が選択できない方
- 3) 同意をされる時の年齢が、15歳以上85歳未満の方
- 4) 移植目的が視力回復、角膜の上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である方
- 5) 参加する患者さまご自身、またはあなたの代わりに承諾できる方(15歳以上20歳未満の場合はその両者)から文書同意を得た方

なお、本研究であなたの代わりに臨床試験の参加の承諾をできる方(代諾者)は次の方です。

- [a] 任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその方
- [b] 配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる方

また、本研究で代諾者により承諾できる場合は次の場合です。

- [a] 患者さまが認知症等により承諾することが難しい場合
- [b] 未成年者の場合。ただしこの場合、患者さまにわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めます。また、代諾者とともに、患者さま本人からの文書同意も必要です。

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象となりません。

- 1) 角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)の症状がみられる方
- 2) 眼圧のコントロールが難しい緑内障の方
- 3) B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、梅毒感染症又は成人T細胞白血病のいずれかを合併する、又はキャリアと診断された方
- 4) 血糖のコントロールが難しい糖尿病の方
- 5) 本研究で使用する薬剤に対する過敏症を有する方
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある方、または授乳中の方
- 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不相当と考えられる方
- 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の各疾患のいずれかと診断されていること  
(瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、癒痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症)
- 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する方(SLE、ベーチェット病等)
- 10) 他の原因によって、視力障害が起きていると強く疑われる方
- 11) 既に本プロトコル治療を実施した方
- 12) 抗がん剤の使用者および使用を予定された方

- 13) 心疾患（心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等）、脳血管障害（脳卒中）にこれまでにかかったことがある方
- 14) 治療の目的が角膜再建（視力回復あるいは上皮修復）の場合には、眼瞼機能障害によって、まぶたが閉じにくくなっている方
- 15) 上皮シートを製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された方
- 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が治験の参加に支障があると判断した方

### 3. 2. <治療の方法（概要）>

患者さまの口の中の皮膚（口腔粘膜）を少量取り、これをヒトの羊膜（お母さんのおなかの中で赤ちゃんを包んでいる膜）の上に置いて、プラスチックの入れ物に入れ、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします（細胞を増やすことを培養といいます）。

羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

### 3. 3. <治療の方法（詳細）>

- 1) あなたから本試験への同意をいただいた後、検査（採血）を行います。この検査（採血）は感染症検査で、その検査結果で本臨床試験の対象者にあてはまると判断された場合には、口腔内管理（クリーニングなど）を行います。
- 2) 口腔粘膜の採取は、局所麻酔をした後、トレパン（打ち抜き器）を用いて少量（径5~6mm、深さ3~4mmを2箇所）の口腔粘膜組織を取ります。傷口は炭酸ガスレーザーにより、また必要に応じて縫うことにより止血します。
- 3) 取られた口腔粘膜を細胞培養施設に運び、口腔粘膜細胞をヒトの羊膜の上に置いて、栄養分を含む培地を与えて細胞を増やします。羊膜の上で培養すると、細胞はその上で増えて「口腔粘膜上皮シート」ができます。シートが十分な大きさになるにはおよそ2週間かかります。
- 4) 移植の際には、約2週間の入院を予定していますが、症状の程度に応じて入院期間は増減することがあります。移植手術は、原則として全身麻酔を行います。まず濁った組織を取り除き、代わりにこの培養口腔粘膜上皮シートを眼に移植（縫合）します。その後、移植したシートがきちんとくっつくまで、治療用のソフトコンタクトレンズを上にかぶせます。

感染症の予防や炎症をおさえるための点滴・注射・点眼・内服薬の処方も合わせて実施します。炎症をおさえるために、ステロイド剤を用います。重症の場合には、免疫抑制剤（免疫拒絶反応を抑える薬）のシクロスポリンというお薬や抗がん剤（がん

細胞が増えるのを抑える薬)のシクロフォスファミドというお薬を使用する場合があります。

この治療にあわせて、異常な組織が増えるのを抑えるために、移植の際に眼の表面に抗がん剤のマイトマイシンCというお薬を塗る場合もあります。

また、この上皮シートで眼全体を覆うことができない場合は、足りない部分を補うために口腔粘膜の培養には使っていない、別の羊膜を移植することがあります。羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、きれいな状態のものを使用します。

### 3. 4. <治療のスケジュールと主な検査項目>

各時点の診察・検査項目およびスケジュールは、以下表の「○」で示しました。なお、医師の判断により、これらの項目以外の検査を実施する場合があります。また、検査内容について不明な点がございましたら、担当医師までお問合せください。

検査実施時期 検査項目	移植前		移植後									
	登録前	口腔粘膜採取	移植当日	2日	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
診察・問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○					
視力検査	○				○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧検査	○				○		○		○			○
感染症検査*	○											

感染症検査\* : B型・C型肝炎ウイルス (HBV, HCV)、エイズウイルス (HIV)、成人T細胞白血病 (HTLV)、梅毒に感染していないことを確認する検査

あなたの参加期間は、同意をいただいてからおおよそ半年間となります。移植手術の前に、検査と採血を行います。移植手術のおよそ17日前に口腔粘膜を採取します。

退院後は、検査のために上記表に基づいて、京都府立医科大学附属病院または先端医療センター病院に、6ヶ月間通院していただきます。

#### 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数

この臨床試験の実施予定期間は、平成26年9月30日までです。この臨床試験は、先端医療振興財団と京都府立医科大学との共同研究として行われます。

上記期間中に、先端医療センター病院と京都府立医科大学附属病院であわせて30名の患者さまに参加していただく予定です。

#### 5. 予想される利益と危険性

##### 【予想される効果】

口腔粘膜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。しかし患者さま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。

##### 【予想される危険性】

いかなる症状や徴候（有害事象や副作用と呼びます）に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。あなたの担当医師は、好ましくない事象が起こった場合は一般的な治療を行い、必要があれば臨床試験を中止することもあります。

この臨床試験に関連して発生する可能性がある好ましくない症状や徴候は以下の通りです。なお、これらの症状や徴候は一部であり、異なる症状が発現することもありますので、詳細については医師がご説明いたします。

- 1) 口の中の粘膜を採取する際には、痛み・出血があり、口内炎などの感染症をひき起こす可能性があります。しかし採取する量は少く、また口の中は傷の治りが早いため、通常1週間程度で傷は治ります。また症状に応じて鎮痛剤および感染を防ぐ抗生物質を処方します。
- 2) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、ボランティアから入手したヒト羊膜を用います。そのため、感染の可能性があります。ただし、ヒト羊膜はいろいろな移植手術に使われていて、角膜の他に、血管や皮膚や鼓膜の代わりとしても用いられています。本治療では、感染症検査（B型肝炎、C型肝炎、梅毒、HIVなど）を行ってウイルスなどが見つからないことを確認している羊膜のみを使います。
- 3) 使用する薬剤によるアレルギーや、免疫抑制剤・全身麻酔による副作用などが起こる可能性があります。
- 4) 従来 of 角膜移植と同様に、移植手術に伴い、発熱・出血・移植部の腫脹疼痛を生

じますが、ほとんどは一過性です。抗生剤・鎮痛剤・解熱剤などを、必要に応じて適宜処方ご対応します。

- 5) 移植時に、もとの組織や細胞に傷がついたり、眼の機能が低下する場合があります。
- 6) 口腔粘膜上皮シートを培養してつくる際に、動物由来の細胞や栄養分を用います。そのため、動物由来の感染症の可能性は皆無ではありません。これについては少し詳しく説明します。

#### 【動物由来感染症の危険性】

口腔粘膜細胞を培養する時、マウス（ハツカネズミ）由来の細胞およびウシの胎児から調製した血清を、培養液の中に一緒に入れます。

- 1) マウス由来の細胞（3T3細胞）には、口腔粘膜細胞が育つために必要な物質を出して、増殖を助ける作用があります。このマウス由来の細胞が口腔粘膜細胞に混ざったり、口腔粘膜上皮シートに触れたりすることはありません。また、ウイルスや細菌等が見つからないことを確認し、わが国で決められている安全性の基準に合格している細胞を使用します。マウス由来の細胞を使った培養は、上皮シートの移植などで、欧米およびわが国において患者さまの治療に使われている多くの実績があります。
- 2) ウシ胎児血清は、細胞の培養のために使います。この血清は、狂牛病が発生したという報告がない国（オーストラリアまたはニュージーランド）の牛からつくられたもので、どこの牛かわかっているものを使用します。また放射線により滅菌（菌を殺すこと）された後に様々な検査を行っており、わが国で決められている安全性の基準に合格しているものを使用します。さらに、移植をする前には十分な洗浄を行います。このようなウシ血清を用いて、世界中で数え切れないほど多くの移植が行われている実績があります。

しかし、このような方法で作った口腔粘膜上皮シートを移植した場合、あなたが何らかの病原体などに感染する可能性が全く無いとは言えません。もしあなたが感染した場合には、あなたに接する家族やまわりの人などにも、あるいは将来妊娠した場合には、お子さんにも、血液や体液を介して感染する可能性があります。また、あなたが、血液・骨髄・臍帯血・その他の臓器・卵子・精子などの提供を行う場合は、感染の可能性について、医師と提供を受ける相手と十分に相談した上で、提供の判断をしてください。

もし、あなたやあなたと接触した人に原因不明の症状が見られた場合は、いつでもどんなことでも遠慮なく担当医師に申し出て下さい。必要に応じて、あなたの血液や体の組織の一部を採って、検査をすることになります。移植による感染が疑われる場合には、可能な限りの検査・治療をさせていただきます。その際は、原因究明のため

にご協力をお願いすることもありますのであらかじめご了承ください。

ただし、本治療は、2002年から京都府立医科大学附属病院において臨床研究を実施しており、既に100例近い実績があります。今までにウイルス感染などの深刻な問題が起きたことはありません。

## 6. 他の治療法について

通常の角膜移植ではうまく治りません。

角膜の上皮だけを移植する方法がありますが、提供される角膜が少なく、拒絶反応が起こることが多いため、あまり行われません。また、他人の角膜の細胞から作った「培養角膜上皮シート」移植を行うこともできますが、これも拒絶反応が起こる可能性があります。

## 7. 健康被害が起きた場合

この臨床試験は、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が、この臨床試験に関連して、臨床試験期間中にあなたに何らかの健康被害が起きた際には、先端医療センター病院あるいは京都府立医科大学附属病院で、適切な治療が受けられます。但し、健康被害に対する金銭的な補償は致しません。

また、1) 本臨床試験との因果関係が明らかに否定できる場合、2) あなたの故意もしくは過失により生じた場合、3) 臨床試験の効果が不十分で治療方法を変える必要がある場合については、上記の健康被害には含みません。

## 8. 臨床試験への参加をやめたくなくなった場合

この臨床試験に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。さらに、この臨床試験への参加に同意した後でも、開始されてからでも、あなたのご要望があれば、自由に参加をやめることができます。やめた場合でも、あなたにはこの臨床試験の治療以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益をこうむることはありません。

## 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合について

臨床試験の参加期間中に、この治療法に関して、あなた（またはその代諾者）の試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報等が新たに得られた時には、すみやかに担当医師からお知らせします。その際、試験参加を継続するかどうかもう一度お考え頂き、参加をやめることもできます。

## 10. 臨床試験の中止について

あなたがこの臨床試験への参加に同意し、臨床試験が開始された後に、担当医師の判断により、参加をやめていただくことがあります。たとえば次のような場合です。

- 1) この臨床試験に参加できる条件に合わないことがわかったとき
- 2) 病気の状態が悪くなり参加を継続できないと医師が判断したとき
- 3) 口腔粘膜細胞の培養がうまくいかなかったとき
- 4) この治療についての新しい情報により、臨床試験を続けることが難しくなったとき

## 11. 個人情報について

### 11. 1. <個人情報の保護>

医師・看護師を含むすべての病院スタッフには、業務上知ったことについて秘密を守る義務があります。臨床試験への参加に同意されますと、病院スタッフなど、関係者が患者さまの診療記録および臨床試験で得られた情報を見ることがありますが、あなたやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

臨床試験で得られた情報は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。もし将来、この臨床試験で得られたデータおよび問診・検査結果等を他の研究に用いる場合には、データから患者さまが特定できない方法で用います。

### 11.2. <採取した細胞（試料）の取り扱い>

また、口腔粘膜試料は、連結可能匿名化の処理（必要な場合には、個人を識別できるようにして匿名化する方法）が施された上で、番号で管理され細胞培養施設に受け渡されます。この口腔粘膜上皮シートの保管用サンプルと製造記録は厚生労働省のきまりに従って30年間保管されます。この口腔粘膜上皮シートを廃棄する場合は、感染性廃棄物として処理します。

これらは、感染症が起きた場合などには、研究や感染症の原因究明のために使用される可能性があります。また、これらの臨床研究に関する記録は、要請があった時は、厚生労働省や関連の研究所、保健所などに開示する必要がありますが、その場合も患者さまのプライバシーは最大限守られます。

## 12. 結果の公表について

この臨床試験の結果は、培養口腔粘膜上皮シート移植術の効果や安全性を決めるために使われ、また、学会や医学雑誌などで発表されることがありますが、その際に患者さまの名前や身元が明らかになるようなことはありません。



### 13. 費用について

この臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」からの助成を受けています。この臨床試験で行われる移植治療に関わる費用（細胞採取、手術費用等）は、各実施機関の研究費より負担いたします。

ただし、高度医療評価制度\*という制度に申請し、承認された場合には、移植手術にかかる費用の一部をご負担いただくことになります。なお、移植治療に関連しない費用に関しては、自己負担（健康保険診療）となります。また、臨床試験参加にあたって必要になった交通費に対する支払いは行われません。

#### 高度医療評価制度\*

先進的な医療技術については、一般的な治療ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていません。これらの医療技術を安全かつ、負担を少なく受けたいという患者さまのニーズに対応するため、一定の要件の下に行われるものについて、国が『高度医療』として認める制度があります。この制度に承認されると保険診療と併用が可能となります。

### 14. あなたに守っていただきたいこと

この臨床試験に参加することに同意された場合は、期間中、次のことを守ってください。

- 1) 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。来院できない場合は、すみやかに担当医師にお知らせください
- 2) 他の医師にかかる場合や、薬局等で買った薬を使う場合は、事前に担当医師にご相談ください
- 3) 目薬、飲み薬などは医師の指示通りに使ってください。
- 4) 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。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験治療の中止をお願いする場合があります。

### 15. 特許権について

この臨床試験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知的財産に関する権利は、この臨床試験に参加した医療機関または研究責任者に帰属します。

## 16. お問い合わせ

この臨床試験について、もっと詳しく知りたい時や、心配なこと、わからないことがあれば、遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

### 研究責任者・担当医師

氏名：木下 茂（京都府立医科大学附属病院）

電話番号：075-251-5577

氏名：外園 千恵（先端医療センター病院）

電話番号：078-304-5200

### 医療機関・相談窓口

名称：先端医療センター病院

所在地：神戸市中央区港島南町1丁目5番地4

電話番号：078-304-5200（代表）

名称：京都府立医科大学附属病院

所在地：京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

電話番号：075-251-5578（眼科直通）

### 夜間休日緊急連絡先

名称：先端医療センター病院

電話番号：078-304-5200

名称：京都府立医科大学附属病院

電話番号：070-6507-4689（当直医）

以上、この臨床試験の内容と細胞治療について説明させていただきました。ご理解、納得していただいた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、次の同意文書にご署名をお願いいたします。

同意書

先端医療センター病院長 殿

京都府立医科大学附属病院長 殿

臨床試験参加の同意書①（採取用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、口腔内の細胞を採取することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら口にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_

(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： \_\_\_\_\_

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿  
京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

臨床試験参加の同意書②（移植用）

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」について説明文書および口頭による十分な説明を受けました。

この臨床試験の内容を理解しましたので、臨床試験に参加し、培養自家口腔粘膜上皮シートを移植することに同意します。

<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/> 9. この研究に関する新しい情報が得られた場合
<input type="checkbox"/> 1. 臨床試験とは	<input type="checkbox"/> 10. 臨床試験の中止について
<input type="checkbox"/> 2. 研究の目的	<input type="checkbox"/> 11. 個人情報について
<input type="checkbox"/> 3. 研究の方法	<input type="checkbox"/> 12. 結果の公表について
<input type="checkbox"/> 4. 臨床試験の実施予定期間と参加される患者さまの数	<input type="checkbox"/> 13. 費用について
<input type="checkbox"/> 5. 予想される利益と危険性	<input type="checkbox"/> 14. あなたに守っていただきたいこと
<input type="checkbox"/> 6. 他の治療法について	<input type="checkbox"/> 15. 特許権について
<input type="checkbox"/> 7. 健康被害が起きた場合	<input type="checkbox"/> 16. お問い合わせ
<input type="checkbox"/> 8. 臨床試験への参加をやめなくなった場合	

ご理解されましたら□にチェックをお願いします

また説明文書と同意文書の写しを受け取りました。

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_  
(本人署名または記名捺印)

代諾人  
同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： \_\_\_\_\_

同意撤回書

先端医療センター病院 病院長 殿

京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

## 同意撤回書

私は「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」  
に関する臨床試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 年 月 日

氏名： \_\_\_\_\_ :

(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意撤回日： 年 月 日

氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_ :

(親族などの署名)

臨床研究責任医師または分担医師 確認日： 年 月 日

確認者： \_\_\_\_\_ :

(署名)

同意書

先端医療センター病院 病院長 殿  
京都府立医科大学附属病院 病院長 殿

羊膜移植術についてのご説明

培養口腔粘膜上皮シート移植を行う時、上皮シートだけでは小さすぎて眼全体を覆うことができない場合があります。足りない部分を補うためには、口腔粘膜の培養を行っていない羊膜を移植します。

羊膜を使う理由は、羊膜には炎症を抑え、傷を治りやすくする作用があるためです。羊膜は、健康で感染症の無い妊婦さんから帝王切開の際に取り出したものをいただいて、無菌の状態のものを使用します。

同意書

私は「難治性角結膜疾患に対する羊膜移植」について十分な説明を受けました。

羊膜移植手術に同意します。

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_

(本人署名または記名捺印)

代諾人

同意日： 年 月 日 氏名： \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明医師の署名： \_\_\_\_\_

説明日： 年 月 日 説明補助者の署名： \_\_\_\_\_

**遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び  
遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請について**

**【 千葉大学医学部附属病院 】**

課題名 : 切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型  
アデノウイルスベクターによる臨床研究

**遺伝子治療臨床研究実施計画の申請**

- 諮問 及び付議 . . . . . P. 1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書 及び概要書 . . . P. 3
- 同意説明文書 . . . . . P. 11

**遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請**

- 諮問 及び付議 . . . . . P. 43
- 第一種使用規程承認申請書 . . . . . P. 47
- 生物多様性影響評価書 . . . . . P. 49
- 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する  
作業委員会 名簿 . . . . . P. 83

厚 科 審 第 1 号

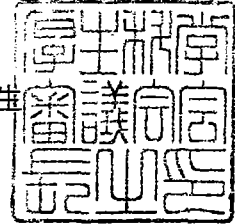
平成 24 年 1 月 4 日

科学技術部会部会長

永井 良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添 忠生



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成 24 年 1 月 4 日付厚生労働省発科 0104 第 1 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

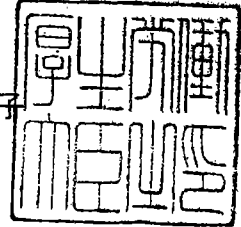


厚生労働省発科 0104 第 1 号  
平成 24 年 1 月 4 日

厚生科学審議会会長

垣添 忠生 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮 問 書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成 11 年法律第 97 号）第 8 条第 1 項第 1 号イ及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 申請日 平成 23 年 10 月 27 日

申請者 千葉大学医学部附属病院 病院長 宮崎 勝

遺伝子治療臨床研究の名称

切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究

2. 申請日 平成 23 年 11 月 14 日

申請者 岡山大学病院 病院長 榎野 博史

遺伝子治療臨床研究の名称

頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysin を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究



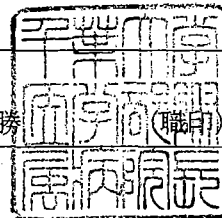
別紙様式第 1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 10 月 27 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所在地	〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
	名 称	千葉大学医学部附属病院 (電話番号) 043-222-7171 (FAX 番号) 043-224-3830
	代表者 役職名・氏名	千葉大学医学部附属病院長 宮 崎 勝



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画書に対する意見を求めます。

記


遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子 発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授 巽 浩一郎




## 遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

平成23年10月27日

研究の名称	切除不能悪性胸膜中皮腫を対象としたNK4遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究
研究実施期間	厚生労働大臣による了承の日より3年間

総括責任者	所属部局の所在地	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670)	
	所属機関・部局・職	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学・教授	
	氏名	巽 浩一郎 	
実施の場所	所在地	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670)	
	名称	千葉大学医学部附属病院	
	連絡先	千葉市中央区亥鼻1-8-1 (郵便番号260-8670) 千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学 (電話番号043-222-7171 内線5471)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	廣島 健三	東京女子医科大学大学院医学研究院 診断病理学 教授	病理学的診断、治療効果判定
	多田 裕司	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床試験の実施
	由佐 俊和	千葉労災病院 副院長 呼吸器外科部長 アスベスト疾患センター長	患者の選定、治療効果判定
	滝口 裕一	千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学 教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床試験の実施
	北村 淳史	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科学 医師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床試験の実施
	北園 美弥子	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科学 医師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床試験の実施
北園 聡	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科学 医師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床試験の実施	

総括責任者以外の研究者	岩澤俊一郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科学 医師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床試験の実施
	芦沼 宏典	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科学 医師	患者への説明及び同意の取得、患者の選定、臨床試験の実施
	田川 雅敏	千葉県がんセンター がん治療開発グループ 部長、 千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍生物学 客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
	新行内雅斗	千葉県がんセンター 呼吸器内科 医長	患者の選定、治療効果判定
	島田 英昭	東邦大学大森病院 一般消化器外科 教授 千葉大学附属病院 疾患プロテオミクス研究部門 客員教授	生物学的反応の検討、治療効果判定
	松下 一之	千葉大学附属病院 疾患プロテオミクス研究部門 講師	ベクターの作製・保存・調製、生物学的反応の検討、治療効果判定
	白川 利朗	神戸大学大学院医学系研究科感染症センター 准教授	ベクターの作製・保存
	北田 光一	千葉大学医学部附属病院 薬剤部 教授	ベクターの保存・調製
	今井 千晶	千葉大学医学部附属病院 薬剤部 薬剤師	ベクターの保存・調製
松本 邦夫	金沢大学がん研究所 腫瘍動態制御研究分野 教授	生物学的反応の検討	

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	別紙のとおり	
	審査委員会の長の職名 千葉大学医学部附属病院 遺伝子治療臨床研究 審査委員会委員長	氏 名 松原 久裕 

研究区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究
研究の目的	HGF (hepatocyte growth factor) は癌-間質相互作用のメディエーター等として様々な癌の浸潤・転移に関わり、また VEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor) などとともに腫瘍血管新生因子として同定さ	

	<p>れている。NK4 は HGF<math>\alpha</math>鎖由来の分子で、HGF とその受容体である c-Met との結合を阻害する。その結果 NK4 は HGF/c-Met のシグナル伝達を阻害し、当該分子の機能を阻害する。さらに NK4 は VEGF, bFGF による血管新生作用も阻害することが知られている。本研究は、HGF/c-Met のシグナル伝達や血管新生がその進展に關与している悪性胸膜中皮腫に対して、NK4 遺伝子を発現するアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を使用し、当該疾患に対する当該遺伝子治療の安全性及び有用性を検討することを目標としている。すなわち本臨床研究は、切除不能で化学療法無効あるいは化学療法拒否の悪性胸膜中皮腫症例に対する、Ad5CMV-NK4 胸腔内投与の臨床研究であり、当該遺伝子治療の安全性を検討し、さらに局所の抗腫瘍効果を検討することにある。また、癌に伴う病的状態に対して QOL (Quality of Life) の評価、疼痛の評価、Performance Status の評価をおこない、その改善効果も評価する。さらに、治療群の病理標本及び試料が採取可能であれば、病理組織学的及び分子生物学的解析を行う。</p>
<p>対象疾患及びその選定理由</p>	<p>悪性胸膜中皮腫は体腔内面を広く覆う漿膜に発生する腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜や稀に精巣鞘膜からも発生する。疫学的研究から悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露が主因であり、曝露から平均 38 年にわたる長期の潜伏期間を経て発症する。多くの場合患者は高齢者であり呼吸機能が低下している例も多い。また典型的な症状を欠くこともあって、早期発見が困難な疾患である。過去のアスベスト使用量と悪性胸膜中皮腫の潜伏期を考慮すると、米国では患者発生ピークを過ぎたと推測されるが、欧州諸国、豪州、及び日本では、今後も症例数の増加が継続することが考えられ、欧州と日本では 2025 年頃をピークに累計死亡者数がそれぞれ、25 万人及び 10 万人と予測されている (New Engl J. Med., 353: 1591-1603, 2005)。さらにアスベストが現在も使用され、しかもその使用量が増加している経済新興国 (中国、インドなど) では今後とも患者数が増加する事が予想されている。このように悪性胸膜中皮腫は今後、重要性を増す疾患でありながら、アスベスト曝露後の悪性胸膜中皮腫発症の予防法が知られておらず、簡便かつ有用な診断法に乏しく早期発見が困難であり、さらに本疾患は有効な治療法が確立されておらず、現実の臨床症例の多くは進行例であり治療の選択肢が非常に限られている。</p> <p>悪性胸膜中皮腫は、びまん性に胸腔内に進展するため、外科的切除や放射線療法にはおのずと限界がある。手術は腫瘍の進展が一側の胸腔内に留まりリンパ節転移、遠隔転移を有さない早期症例が適応とされるが、切除境界が決定し難く胸膜肺全摘術という侵襲の強い術式となり、このため術後の呼吸不全などが起こりやすく患者の QOL が著しく低下する。また、術後の局所再発も高頻度で外科療法のみでの根治性を期待することは困難である。放射線治療に関しても、悪性胸膜中皮腫自体が放射線抵抗性であり、腫瘍の進展形式から照射野が広範になるため、呼吸機能の低下を伴う上に、放射線性肺臓炎や心膜炎なども危惧される。したがって放射線治療は術後療法又は疼痛緩和等の目的で施行されるにすぎない。以上のように上記の治療法には限界があることから、大半の症例では化学療法が施行されている。これまでもアンスラサイクリン系を初め多くの薬剤が検討されてきたが、単剤で 10%以上の奏効率を示すものは数少なく、比較的有効とされた薬剤も少数例での第 II 相臨床試験であるために、エビデンスレベルは必ずしも高くない。しかし、その中においてシスプラチン+ペメトレキセド併用とシスプラチン単独の第 III 相比較試験の結果、併用群が単独使用群に比べて、奏効率、無増悪期間中央値、生存期間中間値とも優れており (H3EMCJMCH 試験, J. Clin. Oncol., 21: 2636-2644, 2003)、シスプラチン+ペメトレキセドが化学療法における第一選択薬剤となっている。</p> <p>現在、この両剤を用いた化学療法に放射線、手術を含めた multimodality treatment の有効性が検討されているが、それ以外の治療法の開発も当該疾患の治療選択肢を広げることに大いに貢献できるはずである。悪性胸膜中皮腫は幸いに</p>

	<p>も遠隔転移が少なく、胸腔内に浸潤をきたすために、本研究で使用するウイルスベクターによる遺伝子治療の利点を生かしやすい。すなわち胸腔内投与したウイルスベクター製剤は、拡散せずに閉鎖空間である胸腔内に留まり、その結果腫瘍との接触時間が増加し遺伝子導入効率が上昇する。しかも胸腔内は陰圧のためウイルスベクターは胸腔内全域に行き渡り、播種病変に対してもじゅうぶんに接触が可能である。またウイルスベクターに対する抗体産生は通常の投与経路と比較しても大差なく、このためウイルスの全身への拡散を阻害でき、さらに胸腔内投与ではアデノウイルスベクターの特性である肝への過剰な集積が起りにくく、肝障害が少ないと想定される。また、悪性胸膜中皮腫の進展には血管新生が深く関与しており、この阻害が当該疾患に対して抗腫瘍効果を発揮できると想定している。</p>
<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>本遺伝子治療で用いる NK4 遺伝子はシグナル配列を含めて 473 残基のアミノ酸をコードしている。NK4 蛋白質は HGF/c-Met 系のシグナル伝達の活性化に拮抗し、VEGF 等を介した血管新生阻害活性も有しており、がんの増殖と進展を阻害して抗腫瘍作用を発揮する。本遺伝子治療では、サイトメガロウイルス (CMV) の転写調節領域で NK4 cDNA を発現させるタイプ 5 型アデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を用いる。Ad5CMV-NK4 では、アデノウイルスの初期転写因子である E1A/E1B をコードする遺伝子を欠損させて、その欠損領域に CMV 転写調節領域、ヒト NK4 cDNA、SV40 ウイルスのポリアデニレーションシグナルが組み込まれている。その結果、Ad5CMV-NK4 はそれ自体では増殖能を持たず非増殖性であるが、E1A/E1B 遺伝子産物が持続的に発現する細胞内では増殖し、この性質を利用してウイルスの増幅と調製が可能である。本臨床研究では Ad5CMV-NK4 ウイルスを胸腔内に投与することにより、NK4 遺伝子の腫瘍内導入を行う。アデノウイルスは染色体への組み込み機構を有しておらず、導入遺伝子の発現も細胞の分裂や細胞死によって一過性となり、遺伝子発現による有害事象が継続する可能性は低い。また、ヒト正常線維芽細胞株に当該ウイルスを感染させた場合は、細胞毒性を示さず、その増殖にも影響を与えなかった。さらにヒト悪性胸膜中皮腫培養細胞を用いた結果から、遺伝子導入効率は細胞によっても異なるが、多くの細胞で plaque forming unit (pfu)=30 のウイルス量で 60%以上の細胞に遺伝子が導入される。実際の臨床例では、タイプ 5 型ウイルスの受容体発現が異なり遺伝子導入効率も同じではないが、アデノウイルスは高力値のベクターとして調整可能であるため、高効率の遺伝子発現が期待できる。また、NK4 蛋白質は分泌蛋白で、細胞表面に存在する c-Met に結合して生物学的活性が惹起されるため、遺伝子が導入されなかった腫瘍細胞に対しても抗腫瘍効果の誘導が期待できる。また本疾患においては、通常の抗がん剤治療の方法を変更することはなく、その効果の上に当該ベクターによる効果が付加されると考えられる。</p>
<p>これまでの研究成果</p>	<p>NK4 蛋白質を投与することにより、肺がん、乳がん、前立腺がんにおいて浸潤・転移能が抑制され、腫瘍血管新生阻害等による腫瘍の増殖阻害が認められる。さらに Ad5CMV-NK4 投与により、ヒト腫瘍の浸潤・転移の阻害、増殖抑制が生じる。悪性胸膜中皮腫細胞を使用した場合、Ad5CMV-NK4 の投与によって、ヌードマウスの皮下に生着した当該腫瘍の増殖が阻害された。上記のいずれにおいても NK4 蛋白質投与、Ad5CMV-NK4 投与による目立った副作用は観察されなかった。Ad5CMV-NK4 を用いた遺伝子治療は、その遺伝子産物の性質からしても有害事象の少ない、比較的安全性が確保されている方法ではないかと考えられる。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>Ad5CMV-NK4 ウイルスはヒトアデノウイルス 5 型から作成されている。ヒトアデノウイルス 5 型は、多くの疫学調査等からヒトに対するがん原性が認められておらず、一般的には幼児期において気道感染によりいわゆる「かぜ」症状をおこすウイルスの 1 つである。Ad5CMV-NK4 は E1 領域遺伝子を欠損させた非増殖性ウイルスベクターである。Ad5CMV-NK4 を正常気道上皮細胞、ヒト線維芽細胞に</p>

	<p>感染させた結果、正常細胞の増殖に影響を与えない。Ad5CMV-NK4をマウス尾静脈から単回投与した毒性試験の結果、<math>6.5 \times 10^9</math> pfu/kg (体重) までの用量において、重篤な毒性症状は認められなかった。この用量は本試験で使用する最高用量 (<math>1 \times 10^{12}</math> virus particle(vp)で <math>1 \times 10^{11}</math> pfu に相当) の約3倍量 (ヒト体重を 50 kg を仮定) に相当する Ad5CMV-NK4 を静脈経路で投与した場合に相当している。実際の臨床研究では、より毒性の低い投与方法として、Ad5CMV-NK4 を 100 ml に希釈して胸腔内に注入する。アデノウイルスは遺伝的に安定な二重鎖 DNA ウイルスであり、生体内で突然変異が起きる可能性は低い。また宿主細胞のゲノムに組み込まれる可能性は極めて少なく、Ad5CMV-NK4 ウイルスを患者に投与しても、体内で野生型ウイルス等との組換えにより増殖性ウイルスが出現する可能性も極めて低い。本研究に用いられる Ad5CMV-NK4 は、cGMP 基準に従ってマスターセルバンク、マスターウイルスシードストックなど原材料から製造工程、最終製品に至るまで一貫した品質管理のもとに、神戸バイオメディカル創造センター-Biologics Laboratory を運営管理している神戸大学発ベンチャーのジ GMJ (旧株式会社ジーンメディスンジャパン) 社において生産されている。最終製品については、無菌試験、エンドトキシン検出試験、Replication-competent adenoviruses (RCA) 検出試験などが施行され、当該ウイルスの安全性が確認されている。なお、ウイルスを cGMP 基準で生産する際に、ウイルス産生細胞として PER.C6 細胞を使用しており相同組換えによって生ずる RCA 混入の可能性は理論的にはない。臨床試験の対象となった患者に野生型アデノウイルスが同時に感染しても上記のように RCA が出現する確率は極めて低い。しかし臨床研究の実施にあたって、当該研究に係る規定の遵守、患者に対するじゅうぶんな観察、検査などにより RCA の出現を検出し、RCA の施設外への拡散を防止する。なお千葉大学において、すでに p53 がん抑制遺伝子発現アデノウイルス (タイプ 5 型) を用いた食道がんに対する臨床研究が実施され、10 症例に対して 51 回のウイルス投与が施行されているが、当該臨床試験においてアデノウイルスによる重篤な副作用は見られなかった。</p> <p>胸腔内に非増殖性アデノウイルス (HSV-TK 遺伝子あるいは interferon-<math>\beta</math> 遺伝子を有する) を投与した症例は米国の 42 例があるが、いずれにおいて重篤な有害事象は報告されていない (Clin. Cancer Res., 11:7444-7453, 2005, Clin. Cancer Res., 13:4456-4466, 2007)。ただし、NK4 遺伝子を発現するアデノウイルスをヒトに投与した例はない。</p>
<p>遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する理由</p>	<p>切除不能悪性胸膜中皮腫症例に対する標準的治療は、シスプラチンとペメトレキセドの併用が主体であるが、生存期間中央値は 12.1 箇月にすぎない。また高齢者の患者が比較的多く、侵襲の少ない治療が望まれるが、実際に上記抗がん剤に加えてさらなる治療効果を求める場合に有用な手段に乏しい。またシスプラチンとペメトレキセドの第一選択薬剤に抵抗性となった症例に対して、第二選択薬として有用な薬剤は知られていない。そこで本臨床研究は、アデノウイルスベクターの胸腔内投与によって血管新生阻害剤を腫瘍局所で作用させようとするものである。化学療法無効あるいは拒否の悪性胸膜中皮腫患者を対象として、病名の告知、本研究のじゅうぶんな説明によって患者の同意が得られている場合、当該遺伝子医薬の臨床効果は不明であるものの、ウイルス製剤の安全性が確保され、しかも胸腔内投与は通常の治療手技であることから、倫理的に許容できると考えられる。当該施設では、ウイルスベクターを用いた基礎的な研究も豊富であり、各種腫瘍における遺伝子治療の基礎的なデータを多くの学会にて報告してきている。さらに、千葉大学病院では、10 例の食道癌症例に p53 遺伝子発現アデノウイルスベクターを合計 51 回の治療を実施した実績があり、またじゅうぶんにウイルスベクターの拡散を防止できる施設を有している。アデノウイルスベクター投与による有害事象は、局所の疼痛や一時的な発熱など特段重篤なものがないことが知られており、胸腔内投与例は少ないとはいえ、従来知見を大きくこえて危険性が高まるとは想定し難い。また治療中の患者のバイオハザードの解析結果</p>

	から、水平感染の危険性がほとんどないことが確認されている。
実施計画	<p>対象は切除不能の悪性胸膜中皮腫症例である。文書により同意を得た被験者に、胸腔内に穿刺針を用いて腫瘍部位に近い部位より Ad5CMV-NK4 の調製液を生理食塩水 100 ml に混和し投与する。試験期間は 28 日 (4 週間) とし、第 1 日目に Ad5CMV-NK4 を 1 回投与し、4 週間後 (試験期間終了時) まで安全性について、また 4 週間後並びに試験終了 1 箇月後に抗腫瘍効果を判定する。合計 9 例で投与量増量試験 (低用量: <math>1 \times 10^{10}</math> vp、中用量: <math>1 \times 10^{11}</math> vp、高用量: <math>1 \times 10^{12}</math> vp) を行う。主要評価項目は安全性の評価であり、理学所見、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、心電図等の各種検査及び、アデノウイルスベクターの排泄調査、抗アデノウイルス抗体の検出を行う。さらに、Positron emission tomography-CT あるいは CT 画像による腫瘍量の測定、血清中からは NK4 及び HGF 蛋白質、抗 NK4 抗体、抗 HGF 抗体、抗アデノウイルス抗体、胸水採取が可能であれば胸水中の NK4 及び HGF 蛋白質量、胸水中細胞における NK4 遺伝子の導入及び発現量の検討及び HGF シグナル経路の活性化を評価する。上記の検討項目は、通常の化学療法を受ける悪性胸膜中皮腫患者の治療経過観察に要する検査と大差なく、身体的負担は同等であると考えられる。効果判定の判断として、上記の画像診断による抗腫瘍効果に加えて、癌に伴う病的状態 (QOL 評価、疼痛評価、Performance Status) に対する効果を検討する。</p> <p>全患者について、Ad5CMV-NK4 投与終了後上記の期間まで安全性を確認する。さらに重篤な副作用は回復するまで追跡調査する。フォローアップは、死亡ないしは投与開始後 1 年が経過するまで 2 箇月毎に行う。将来における解析及び研究のため被験者の血清等の検体は可能な限り保管する。</p>
備考	1) 被験者の同意取得について: 被験者は本臨床研究について文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される治療効果及び危険性をじゅうぶんに理解し、自主的に同意した上で同意書に署名した者とする。なお、被験者はその申し出により同意を撤回し、本臨床研究への参加を中止することができる。



## 臨床研究課題名

切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発  
現型アデノウイルスベクターによる臨床研究

説明同意文書

よくお読みください

## 臨床研究参加の説明書

### 「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する遺伝子治療」

この説明書は、「切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究」に参加される予定の患者さんに、具体的な内容をご説明するためのものです。

この説明書の内容について、わからないことやお聞きになりたいことがありましたら、いつでもご遠慮なくお申し出ください。

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

## 目次

1. はじめに -臨床研究とは-	3
2. 悪性胸膜中皮腫の治療法と課題について	3
3. この臨床研究の概要と目的	5
4. この臨床研究の特色と背景	5
5. この臨床研究に参加していただくための条件	8
6. 臨床研究の具体的な方法	10
7. 臨床研究中の検査について	12
8. 臨床研究を中止させていただく場合があります	15
9. この臨床研究に際して予想される危険性について	16
10. 予想される効果	18
11. 悪性胸膜中皮腫の治療法の選択について	18
12. 治療にかかわる費用について	20
13. 健康被害の治療とその医療費について	21
14. この臨床研究に関連した新しい情報についてはすぐにご説明 いたします。	22
15. この臨床研究に参加しなくても不利益は受けません。 参加していただいた場合でも、いつでもやめることができます。	22
16. プライバシーの保護について	23
17. 守っていただきたいことについて	24
18. 臨床研究担当医師について	25
19. 患者さんからの質問ならびに臨床研究担当医師からの説明	26

# NK4 遺伝子治療に関するご説明文書

## 1. はじめに -臨床研究とは-

千葉大学医学部附属病院では、悪性胸膜中皮腫の患者さんに最善の治療を提供するとともに、より優れた新しい治療法の開発を目指した研究を行っております。私たちは現在、悪性胸膜中皮腫に有効と思われる薬を開発していますが、今回の臨床研究の治療方法に関して、その期待される効果と安全性についてご説明し、あなたに治療にご協力いただきたいと考えています。もちろん、この臨床研究への参加に際しては、あなたの自由な意志が尊重されます。

臨床研究とは、ある病気の患者さんに新しい治療法を試みて、それが安全であるかどうか、あるいは効果があるかどうかを判定するために医師が行う研究です。その治療法は、患者さんで行う前に動物実験をはじめとする様々な基礎的な研究を行って、少なくとも動物実験レベルでは安全であること、効果があることが確認されたものです。

この臨床研究については、国の定めた指針に基づいて計画され、実施する病院の倫理委員会と国の審議会の審議を受けた後に行われます。私たちの研究もこのような審査を受けた後に実施するものです。ただし、動物で安全で効果があったからといって、人でも同じように安全で効果があるとは言い切れません。したがって多くの患者さんに応用する前に、少ない患者さんで治療を行ってみて、安全性と効果を確かめる必要があります。このように、臨床研究には文字通り研究的な一面があることを十分ご理解ください。それでは、以下の文章を読み、説明をお聞きください。

## 2. 悪性胸膜中皮腫の治療法と課題について

悪性胸膜中皮腫は肺の外側の胸膜にできる悪性腫瘍(がん)の一種で、胸壁の内部にそっ

て広がり、心臓を包む心膜なども巻き込んでいく性質をもっています。現在その標準的な治療法には手術、放射線治療、化学療法があります。

手術は病巣が片方の胸腔に限局した、ごく早期の方がその治療の対象となります。しかし広域にわたって胸膜・胸壁を切除したり、片方の肺を丸ごと一緒に切除したりと、手術後の呼吸機能が低下したり、手術によって体に与える影響（侵襲）としてはかなり大きなものがあります。また手術で完全に切りきったと判断される場合でも、実際には手術後の再発も比較的高くみられ、完全に治癒することはなかなか難しいと考えられています。

また悪性胸膜中皮腫には、あまり放射線治療の効果も期待できません。がんが胸腔内を這うように拡がるために、放射線照射の目標を定めにくく、また照射範囲が広がるため、照射ががん組織の周囲の正常な組織（肺、せき髄など）にも及び、これらの組織に与える放射線障害（副作用）を無視できないからです。したがって放射線治療だけでは、悪性胸膜中皮腫の治癒は期待できず、現在では疼痛コントロールなど症状の緩和目的で行われています。

したがって、手術で切除不可能な悪性胸膜中皮腫に対しては、現在は抗がん剤による化学療法が主に行われています。これまで悪性胸膜中皮腫に対する標準的な化学療法がありませんでしたが、ここ最近、シスプラチンとペメトレキセドという2つの抗癌剤を併用して点滴投与することで、生命予後（治療後の生存率）が改善する事が明らかになっています。しかし、この組み合わせをもってしても、生存期間中央値（治療開始から半分の患者さんが亡くなるまでの期間）は12.1ヵ月です。最近では、化学療法、放射線治療、手術を組み合わせた集学的治療についての臨床試験が行われ始めていますが、患者さんに与える侵襲も大きく、また生命予後に与える結果に関してはまだ明確ではありません。

このような治療の状況で、手術、放射線、化学療法による治療成績は良好ではなく、長期の生存はあまり期待できず、特に再発の場合実際には3年間生存できた方はほとんどいないのが現状です。したがって今までの治療法以外の新しい治療法の開発が必要となってきました。

### 3. この臨床研究の概要と目的

この臨床研究では、悪性胸膜中皮腫の患者さんの中で、手術を実施するのが困難あるいは不可能で、①抗がん剤による治療を行ったもののあまり効果が認められなかった患者さんや、②抗がん剤による治療を望まない患者さんに対して、NK4 という遺伝子を有するアデノウイルスを用いる遺伝子治療を行います。NK4 遺伝子を有するアデノウイルスは、すでに基礎的な研究で抗がん剤としての治療効果が認められています。しかし、悪性胸膜中皮腫に対する遺伝子治療に限らず、遺伝子治療そのものに関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行って本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうかわからないところもたくさんあります。今回の臨床研究の主たる目的は、この治療法の安全性の確認であり、どのような副作用が起こるのか、ということ調べます。次に、がんが進行するのを抑えたりすることがすこしでもできるのか、症状がすこしでも軽快するのか、そして可能であればがん細胞にどのような作用があるのか、ということを検討することです。

なお、この臨床研究では、1 回だけアデノウイルスを投与します。その後 1 ヶ月の間、アデノウイルスによる効果や影響を観察させていただきます。したがって、アデノウイルス投与後 1 ヶ月の間は、特別の理由がなければ、抗がん剤の投与は致しません。またアデノウイルス投与は、これまで受けられた抗がん剤投与が終わってから少なくとも 1 ヶ月の間をおいてからになります。アデノウイルス投与は 1 日で終了いたしますので、ウイルス投与前後 2 ヶ月は抗がん剤の投与はないということになります。なお、患者さんの診察や治療は、アデノウイルス投与後 1 ヶ月の観察期間を過ぎても継続して行います。

### 4. この臨床研究の特色と背景

この臨床研究の大きな特色は、従来の治療法とは異なり、遺伝子を治療に使用することです。遺伝子が体内の細胞に入ると蛋白質を作り、作り出された蛋白質がその効果を発揮することを期待しているものです。この臨床研究で私たちは、NK4 と呼ばれる遺伝子を使

用します。NK4 はもともと体内に存在する HGF（肝細胞増殖因子）という蛋白質が分解されてできる蛋白質です。動物実験の結果、この NK4 遺伝子をがん細胞に導入すると、NK4 蛋白質が作られて、その結果がんの増殖が止まる、がん細胞が死滅する、がんの他の臓器への浸潤が抑制される、がんの転移を防ぐ等の効果があることがわかっています（図 1）。しかし、ヒトに対して臨床研究が実施され、同様な効果があると証明されたわけではありません。そもそも今回の NK4 遺伝子を用いた臨床研究は、世界で最初のもので、また遺伝子治療による悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床研究も、これまで報告された限りにおいて、米国を中心に 54 例（このうち、アデノウイルスによる治療は 42 例です）の患者さんに対して実施された以外はありません。

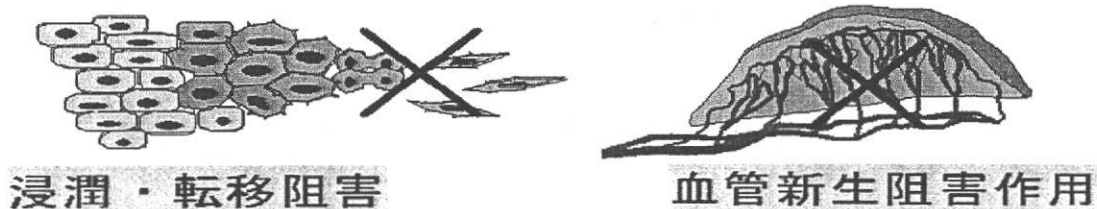
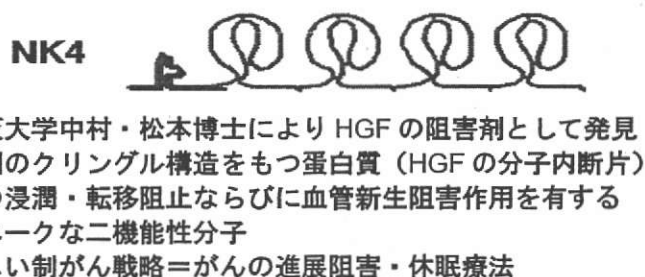


図 1. NK4 の構造と機能の概略

NK4 遺伝子をがん細胞に導入するには、アデノウイルスというウイルスを使用します。天然のアデノウイルスは、風邪などの呼吸器障害を起こすことが多いウイルスですが、大部分の方は自然に治ってしまいます。遺伝子をがん細胞に導入する運び屋（ベクター）として用いるアデノウイルスは、ヒトの体内で増殖できないようにウイルスを変化させて、いわば無毒化させています。この変化させたウイルスは、「アデノウイルスベクター」（図 2）と呼ばれています。

あなたの悪性胸膜中皮腫に注射するアデノウイルスベクターは、共同研究者である神戸

大学の関連施設で作られています。このアデノウイルスベクターの基本的な構造は、すでに千葉大学先端応用外科が、食道がんを対象に行った遺伝子治療の臨床研究で用いたベクターと同じものです。今回用いるベクターは、食道がんで用いた p53 遺伝子の代わりに NK4 という遺伝子を組み込んだものです（使用する医薬としては Ad5CMV-NK4 という名称です）。今回の臨床研究は、主にこのアデノウイルスベクターを投与した場合の安全性および身体での反応を検討し、さらに有効性を検討するものです。この臨床研究には、合計で9人の患者さんに参加していただく予定です。NK4 遺伝子を投与する臨床研究は今回が世界で初めてであり、ヒトにおける安全性については確認されていませんが、ネズミを用いた試験では、重大な副作用は認められませんでした。また、米国では、今回用いるアデノウイルスベクターとほぼ同様の構造をした2種類のアデノウイルスベクターを使って、合わせて42人の悪性胸膜中皮腫の患者さんの胸腔内に投与された経験（臨床研究）がありますが、その結果から、今回の治療に使う予定のベクターの量では重症な副作用がないことが予想されます。

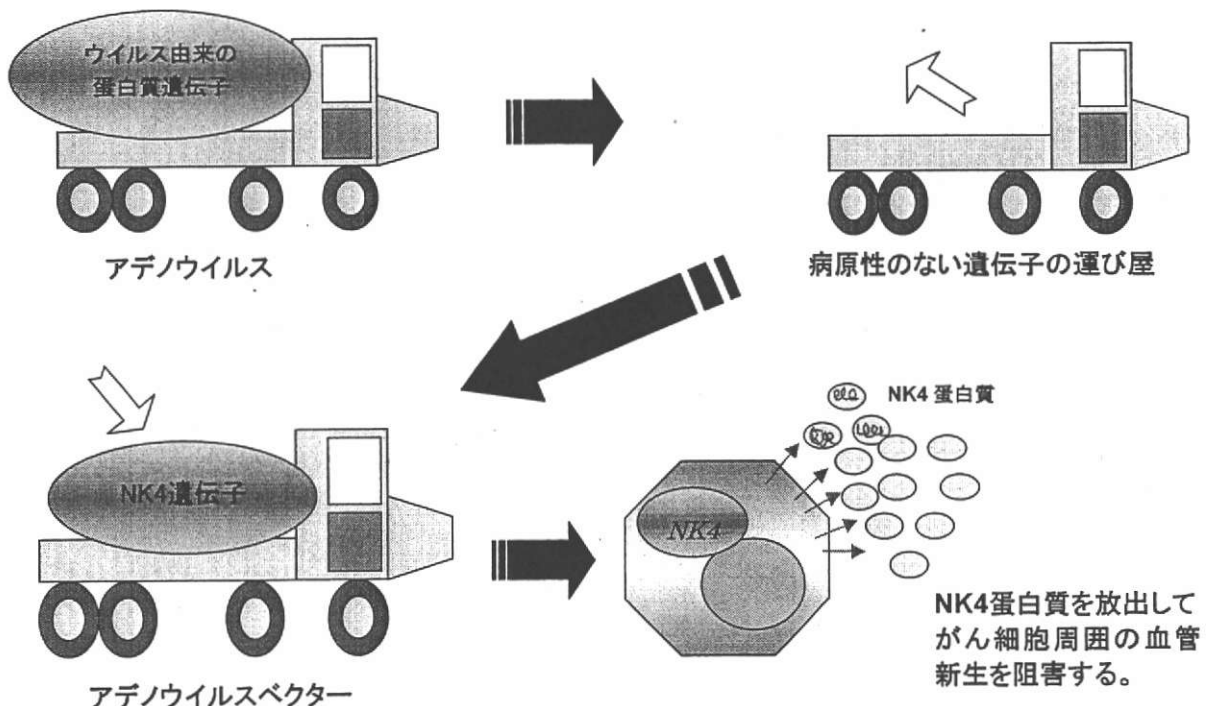


図2. アデノウイルスベクターの構造とその作用



## 5. この臨床研究に参加していただくための条件

この臨床研究に参加していただく患者さんは、悪性胸膜中皮腫と診断された方で、がんの状況から外科的な手術によりがんを完全に除去するのは難しいと判断された患者さん（切除に伴う危険性の高い方、切除しても生命の延長が期待できない方）が対象となります。

悪性胸膜中皮腫はその進行度に応じて4つのステージに分けられており、あなたの現在の病期はステージ（ ）です。

投与に先立ち、投与可能であるか否かを確認するためにいくつか検査を行います。実施するのは、理学検査（聴診や体温、脈拍測定等）、血液検査（エイズウイルス、肝炎ウイルスの検査を含む）、血圧測定、唾液・血液及び尿におけるアデノウイルスベクターの有無（試料を集め、後日の検査の対照に使用します）、心電図、尿検査、疼痛評価（痛みの状況をお尋ねする検査）またはがんの大きさを測定するための画像診断（X線撮影、CTスキャン、可能であればPET-CT）などです。なお、臓器または組織移植歴のある方（腎臓移植や骨髄移植など）は、この臨床研究に参加することはできません。以下にこの臨床研究への参加できる方の条件と参加できない方の条件についてご説明いたします。

### この臨床研究に参加できる方

- 1) 切除手術不能な悪性胸膜中皮腫を有しており、放射線による治療を受けたことがない方。
- 2) 以下のいずれかに当てはまる方。
  - A) 抗がん剤による治療を受けたものの、あまり効果がなかった方。
  - B) 抗がん剤による治療を望まない方。なお、以前抗がん剤による治療を受けたことがある方は、治療用アデノウイルスベクターの投与を受けるまで4週間以上の間をおく必要があります。
- 3) 患者さん本人が、文書を用いて十分な説明を受けたうえで臨床研究の参加に同意し、同意書に署名した方。
- 4) 胸腔内に治療用アデノウイルスベクターが直接投与できる方。

- 5) 年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男性及び女性
- 6) 現在、日常生活が制限なく行えるか、あるいは歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできず、ベッド上で過ごす時間が一日の半分以下である方。
- 7) 女性の場合は妊娠・授乳をしていない方。コンドームを用いた避妊に同意された方。
- 8) 骨髄機能や肝機能、腎機能等が適切である方。

#### この臨床研究に参加できない方

- 1) コントロール不可能な活動性感染症等、がん以外の重い疾患がある方。
- 2) 悪性胸膜中皮腫以外の他のがんの治療をうけた方あるいはうけている方。ただし、すでに完治して 2 年以上経っている方は参加できます。
- 3) 脳への転移がある方。
- 4) 胸腔内に治療用アデノウイルスベクターが直接投与できない方。
- 5) 本臨床研究登録前 4 週間以内に、他の未承認試験薬の臨床試験に参加したことのある方。
- 6) 本臨床研究登録から試験期間終了までの間（1 ヶ月半から 2 ヶ月）に本臨床研究以外の抗がん剤治療等の中皮腫の治療を受ける予定のある方。
- 7) すでに胸膜癒着術という手術を受けたことがある方。
- 8) 中程度以上の末梢神経障害のある方。
- 9) 間質性肺炎や肺線維症にかかっている方。
- 10) 研究計画書に従った治療や経過観察が難しい事情がある方。
- 11) 過去にアデノウイルスベクターを用いた遺伝子の導入療法を受けたことがある方。
- 12) 骨髄移植や臓器移植の治療を受けたことがある方。
- 13) 妊娠されている方、妊娠の可能性のある方、授乳中の方。また避妊に同意頂けない方。
- 14) 血清検査により、エイズウイルス又は肝炎ウイルスに感染していると判断される方。
- 15) その他、臨床研究担当医師が本研究の対象として不相当と判断した方。

## 6. 臨床研究の具体的な方法

参加することが決まった時点で、NK4 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを以下の方法により投与いたします。

試験期間は 28 日間(4 週間)です。試験開始第 1 日目にアデノウイルスベクターを胸腔内に投与します。その後安全性を検討する検査を行い、試験期間終了時とその後も治療効果の判定をします(図 3)。

投与量は、ウイルス量として低用量( $1 \times 10^{10}$  vp)、中用量( $1 \times 10^{11}$  vp)、高用量( $1 \times 10^{12}$  vp)の 3 群を設定します(vp はウイルス量を示す単位で viral particle の略称で、ウイルス粒子の数量を示します)。

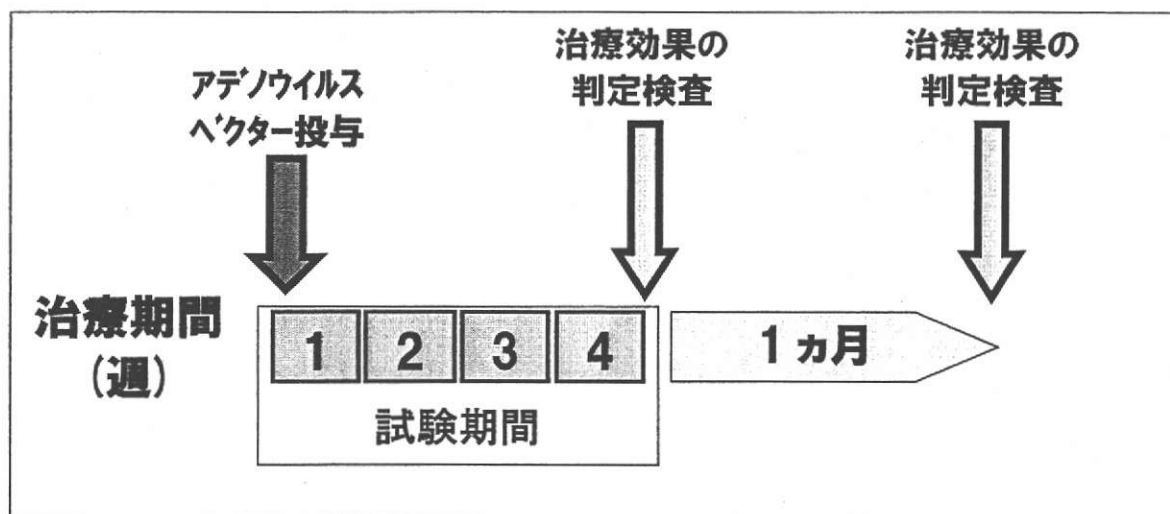


図 3. 臨床研究のスケジュール

- アデノウイルス投与による遺伝子治療は、試験開始第 1 日目に行います。
- 治療開始後安全性を検討する検査をほぼ毎週行い、試験期間終了時とその後も治療効果を判定する検査を行います。
- アデノウイルスベクターの投与は 1 回でその投与量は、低用量 ( $1 \times 10^{10}$  vp)、中用量 ( $1 \times 10^{11}$  vp)、高用量 ( $1 \times 10^{12}$  vp) の 3 通りです。それぞれ 3 名の方の治療を行って徐々に投与量を増やしていきます。
- 現在までに、\_\_\_\_\_ 名の方が治療を受けていらっしゃいます。

- あなたは、（低・中・高）用量で、 \_\_\_\_\_ vp の投与量です。

投与は超音波によって投与する部位の位置を確認しつつ、がんに近い肋骨の間から細い注射針を用いて、胸腔内にゆっくりと注入します。ウイルスは生理的食塩水に溶かして 100 ミリリットルになっています。（図 4）。注射針を刺す箇所の不快感緩和のため、臨床研究担当医師が局所麻酔を行う場合があります。またウイルスを投与後一定の時間、ウイルスとがん組織との接触を高めるため、体の位置を決めてその姿勢を取って戴くことがあります。これは、胸腔内は液体の移動が可能な空間であるため、一度注入されたウイルスを広く行き渡らせるためです。また、胸腔内に 100 ミリリットルの液体を注入しますが、この胸腔内に 100 ミリリットルの液体が貯留することによって、痛みが生じることはありません。

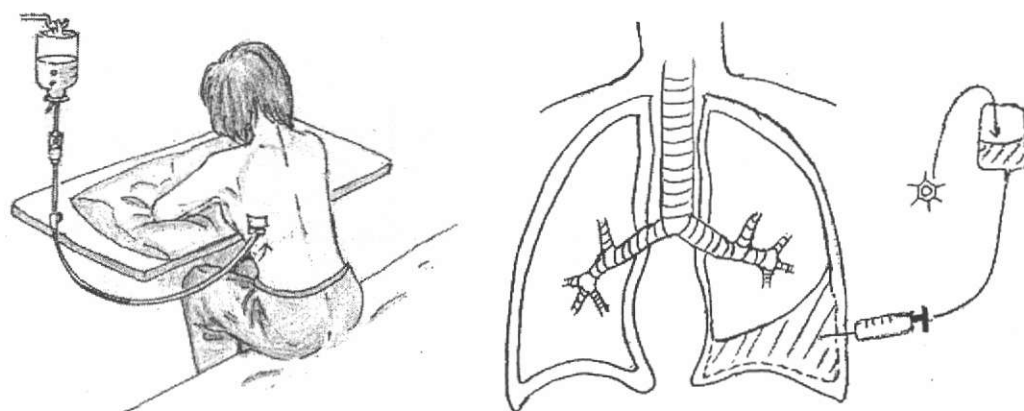


図 4. アデノウイルスベクターの注入方法

入院期間はあなたの健康状態により異なります。治療に使われたウイルスベクターのうち尿を介して体外に出るものはごく一部分とされますが、仮に体外に出た場合にそのウイルスベクターが他人に感染する可能性が全くないとはいえません。そこで、アデノウイルスベクターを投与した後、ある期間（下記）隔離された個室（東棟 3 階の感染症管理治療部：面会は可能です）で過ごしていただきます。また、1 週間は、排泄物や個室から持ち出すものについて、医療スタッフが決められた消毒作業を行います。また、必要と判断された場合に、アデノウイルスベクターの排泄があるかどうかを確認し、ウイルスの排泄

がなくなるまでの間は排泄物の消毒作業を行います。ウイルスが体外に排泄されると考えられるのは、尿を介してです。アデノウイルスベクターが排泄されないことが証明されるまでは退院することができません（通常は投与から7～10日間程度と推測されます）。この排泄の有無の検査は、唾液、血液、尿の一部を採取して行います。また、アデノウイルスベクターが排泄されないことが確認されれば退院可能となります。

## 7. 臨床研究中の検査について

この臨床研究に参加されている期間の種々の検査につきましては、表1に示します。まず悪性胸膜中皮腫かどうか診断を確定するためがん組織の一部を採取し病理検査が行われておりますが、この際に採取された組織の一部を用いて検査をさせていただきます。この目的は、NK4 遺伝子を注入前に、がん組織中のNK4 遺伝子の状態を記録するためです。また体内のアデノウイルスベクター分布・排泄を検査するために、当初は週2回、その後は週1回、血液、尿、唾液を採取させていただきます（必要と判断された場合は追加して実施します）。採取したサンプルは、将来における分析・解析・研究のために超低温フリーザーにて保管されます。この臨床研究にご同意いただくことは、このサンプル採取と保存にご了解をいただくことを含んでおります。

あなたの身体が今回投与されたアデノウイルスにより有害な影響を受けていないかをチェックするため、定期的にくいつかの検査を行います。実施するのは、理学検査、血圧測定、血液検査、心電図及び尿検査などです。またがんに対する効果も検討するため、X線撮影、CT スキャン（可能であれば PET-CT）、血液検査（腫瘍マーカーの検査）、疼痛評価などを行います。また、胸水などが蓄積してくれば、胸水を採取し、そこに含まれている細胞の検査も可能であれば行います。

投与終了後は、臨床研究担当医師が定期的に経過を診察させていただきます。この臨床研究の治療が開始された日から1年間は、がんの状況と疼痛評価などの把握にご協力をお願いします。また、この臨床研究に参加している間は、他の臨床試験には参加できませんのでご了解お願いいたします。なお、アデノウイルス投与後1ヵ月を過ぎれば、患者さん

の状況や希望に応じて適切な治療を行います。

この臨床研究には、3年間の研究期間内に合計で9名の患者さんに参加していただく予定です。



- 1) 試験開始前 3 日以内に実施します。
- 2) 他の抗がん治療を行う場合や、試験の中止を希望された場合、試験を中止します。
- 3) 入院していた場合はこの検査を実施します。
- 4) 治療開始後は診療時に実施します。
- 5) 投与の前後に実施します。
- 6) 臨床研究期間を通じて、同一の測定方法を用います。
- 7) 投与後は 48 時間の間モニターを装着して頂きます。
- 8) 女性の方のみ実施します。
- 9) 実施が可能な場合だけ実施します。
- 10) 実施が可能な時点で実施します。
- 11) 実施が可能な時点で実施します。
- 12) 実施可能な方のみ実施します。
- 13) 実施可能な方のみ実施します。
- 14) 唾液、血液および尿について、ウイルス排泄がなくなるまで PCR 検査を実施します。

## 8. 臨床研究を中止させていただく場合があります。

以下の場合はこの臨床研究の実施を中止いたします。

1. 対症療法でも対処できないほどの重い副作用が、アデノウイルス投与中に認められたとき。
2. アデノウイルス投与後 1 カ月以内に、この臨床研究以外の抗がん剤投与など臨床試験の評価に影響を与える治療を行ったとき。
3. あなたが妊娠しているなど、上記の臨床試験に参加できない条件に当てはまることが明らかになったとき。
4. あなたが臨床研究への参加の辞退を申し出たとき。
5. 臨床研究担当医師が医学上中止の必要があると判断したとき。
6. 臨床試験の実施に関して承認をうけた計画書に従っていないことが判明し、これが計画書に対する重大な違反と判断されるとき。

この臨床研究が中止となった場合には、その時点でご相談の上で、あなたにとって適切な治療方法へ変更いたします。



## 9. この臨床研究に際して予想される危険性について

NK4 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを人の体内に注入する遺伝子治療はこれまで行われておらず、その危険性を正しく評価することは困難です。しかし、小動物（マウス）を用いた安全性試験の結果から、この臨床研究を安全に行うことがおそらく可能であると現在判断しています。また、このアデノウイルスを人体に投与する臨床研究は、米国を中心に少なくとも 500 名を越える方を対象に行われており、中国では実際ががん治療に医師がアデノウイルスを使用しております（少なくとも 3,000 人以上の方に使用されています）。したがってこれまでの経験から、アデノウイルスベクターの副作用について、かなりのことが明らかになっております。アデノウイルスは注射で投与しますので、最も多く認められた副作用は、注射した部位の痛みです。この痛みは、鎮痛剤を必要とする強い痛みではなく、いずれも投与後半日程度のうちに消失しています。また、発熱が多くの方に見られましたが、いずれも 39-40 °C 以下の発熱で、時間経過とともにあるいは解熱剤を使用して消失しています。そのほかには、注射部位の腫れや出血、発疹、精神的な不安、さむけ、場合によっては頭痛などインフルエンザのような上気道感染症の症状、悪心、軽度の浮腫などがあります。ただし、これらはアデノウイルスをどの部位に、どの程度の量を投与するかによって異なってきます。

遺伝子を運ぶアデノウイルスベクターは改良されており、このままで感染症を起こすことはありませんが、まれにウイルスが変化し、感染症がおきる可能性を否定できません。しかしこのアデノウイルスは、通常かぜ以外の疾患を起こさないため、たとえばアデノウイルスベクターが感染力を持っても、重い合併症の心配はないと考えられます。しかし、生体防禦の担い手である免疫系（リンパ球、抗体など）が、アデノウイルスベクターそのものに強く反応して、急性アレルギー反応やそれによるアデノウイルスベクターの急速な破壊により、かゆみ、発疹、息苦しさ、喘鳴、低血圧等の症状が発現する場合があります。この臨床研究とは別の遺伝子を用いた研究で、オルチニントランスカルバミラーゼという肝臓の重要な酵素を生まれつき作ることができない患者さんに、その酵素を作る遺伝子をアデノウイルスベクターに組み込んで、肝臓の動脈内に直接注入するという遺伝子治療の臨床研究が米国の大学で行われました。この研究で、初めの 17 例までは特に重い副作用

は認められませんでした。18 例目の患者さんが投与 1 日後に黄疸が認められ、その 3 日後に多臓器不全のため亡くなりました(1999 年)。今回の臨床研究では、(1) ベクターを肝臓の動脈内に直接投与するのではなく胸腔内に投与すること(アデノウイルスベクターは肝臓に集積をして、大量に投与すると肝障害をおこすことが知られています)、(2) 今回使用するベクターの量が米国死亡例の 10 分の 1 程度であること、の 2 点が異なっています。

胸腔内にアデノウイルスを投与した臨床研究については、米国でアデノウイルスベクターを用いた 2 つの遺伝子治療研究の報告があり、合計 42 名の患者さんに投与が行われました。このうち、今回の臨床研究で使用する最高用量(すなわち高用量、 $1 \times 10^{12}$  vp の群)を超えるウイルスの投与を受けた患者さんは 30 名です。これらの患者さんに生じた副作用には、血液中のリンパ球の減少、肝機能の障害などがありましたが、いずれも自然に回復しています。その他、低血圧と低酸素、低ナトリウムや低カリウム血症にともなう心室性期外収縮と頻脈が観察されましたが、いずれも酸素吸入、輸液にて改善しております。さらに胸痛、鼻炎、一時的な発熱、貧血も報告されていますが、これも症状はあまり重くありませんでした。以上の米国での研究結果から、今回の臨床試験でも、特に重い副作用は出ないと予想しておりますが、慎重な投与を心がけるように致します。

また今回の胸腔内へのウイルスの投与の場合において頻度の高い危険性は、疼痛、出血、気胸です。さらに可能であれば、胸腔内での組織または細胞採取、胸水の採取を行いますが、これらの処置での危険性も疼痛、出血、気胸です。しかし、これらの危険性は、がんの患者さんで通常の診断・治療目的で実施される組織、胸水の採取等の場合と変わりありません。また、今回の遺伝子治療に限らず胸腔内に針を刺し入れる操作により、胸腔内の腫瘍細胞が体表面に出て腫瘍を形成することがありますが、放射線をその部位に照射することによって事前にこれを予防するなど、適切に処置を行います。

NK4 蛋白質自体の作用から推測される副作用としては、NK4 が HGF の生理作用を抑えることによる軽度の肝障害、創傷治癒の遅延などがあります。特に、肝障害あるいは組織障害の発生時には、肝再生の抑制・遅延、障害を受けて組織の創傷治癒の遅延が考えられます。NK4 ががん組織の血管新生を阻害することによって懸念される副作用としては、す

でにがん治療に利用されている Bevacizumab (商品名：アバスチン)と同様に、胃腸穿孔、出血、血栓症、高血圧などがあります。また、NK4 遺伝子を有するアデノウイルスベクターによる、想定外の副作用もあり得ます。

いずれにしましても、これらの副作用が予期された時点で、あるいはそれが生じた時点で、適切な処置を講じて副作用の悪化を防ぎ、またその軽減を図るようにいたします。

## 10. 予想される効果

このウイルスベクター投与によって、がんの増殖が停止したり、縮小したりする可能性があります。またがんに関連する症状（たとえば痛み、食欲低下）が緩和される可能性もあります。しかしながら、本治療法の有用性を証明する臨床のデータはなく、あなたにとってこのウイルスベクターが有用かどうかはわかりません。今までに行われた種々の基礎研究の結果では、この治療用ベクターに組み込まれた NK4 遺伝子のがん細胞に導入すると、がんの増殖が止まったり、抗がん剤の効果が高まる可能性があることがわかってきています。これらの作用は、ヒトの悪性胸膜中皮腫の培養細胞を用いた研究や、実験動物を用いた研究でも観察されております。しかし、あなたにとって一体どのような効果があるかどうかは全く不明です。

## 11. 悪性胸膜中皮腫の治療法の選択について

この遺伝子治療法は、現在のがんに対する治療にとって代わるものではありません。本臨床研究では、抗がん剤による化学療法が有効でなかった患者さん、化学療法を受けないと決められた患者さんに、アデノウイルスを投与する遺伝子治療を行います。

悪性胸膜中皮腫の通常の治療は手術療法、放射線治療、抗がん剤による化学療法があり、またこれらを組み合わせた治療も行われています。どの治療法を選択するかは、患者さんの病状、体力などによってほぼ決まってくることになります。

- 1) 手術療法は、もし実施可能な状況であれば、治療効果が最も期待できる治療法です。ただしがんが広範に広がり周囲の組織に拡がっている場合、手術に耐えられる体力がない場合は行えません。悪性胸膜中皮腫の手術は胸壁を切除するため、高度な技術が必要で熟練した胸部外科医のもとでしか行う事ができず、それでも数%の確率で手術によって生命を落とす危険もあります。さらにがんが局所にとどまらず、他の臓器等への転移があきらかな場合も治療効果は期待できません。
- 2) 放射線治療はがんの部位を中心に放射線をあてる治療法です。手術に比べ臓器を切除しないため機能が温存されます。ただし現在までのところ完全に治癒させる方法とは言えません。照射部位によって副作用は異なりますが、肺臓炎、心、脊髄などの障害を起こすことがあります。悪性胸膜中皮腫は胸腔内をほうように拡大するため、照射の範囲を広く取らざるを得ず、他のがんと比べて副作用が強くなる可能性があります。すでに放射線治療を行っている場合には同じ部位に繰り返し放射線治療を行うことはできません。
- 3) 抗がん剤による治療として、幾つかの薬剤が認められていますが、単独の薬剤で効果が期待できる（がんが小さくなる）割合は 25%以下であることから、単一薬剤での効果はあまり期待できません。悪性胸膜中皮腫は症例数が少ないため、肺がんのような大きな規模な臨床試験が行えず、限られた人数による結果しか明らかになっていません。その中で現在ではシスプラチンとペメトレキセドという 2 剤の組み合わせによる治療が最も治療成績がよく、一般的に行われています。この組み合わせでは部分的にがんが小さくなる確率（部分奏効率 Partial Response）は 41%で、必ずしも満足できるものではありません。その他の薬剤の組み合わせについても各国で臨床試験がされていますが、シスプラチンとペメトレキセドの組み合わせ治療とほとんど効果が変わりません。また、上記化学療法で効果がない場合、次に有効な抗がん剤（組み合わせを含みます）は、残念ながらこれまでのところ知られておりません。
  - あなたの場合は、上記の化学療法を行った結果、残念ながらあまり効果がなかったことが分かっています。
  - あなたの場合は、化学療法を受けることを望まないという意思表示がなされてい

ます。

- 4) その他、症状を緩和する対症療法のみを行い、積極的な治療（がんを小さくしたり生存期間をなるべく延長したりする目的での治療）を受けないという選択肢もあります。特にごく早期で手術が可能である一部の方を除いて、完全に治癒を目指すということが困難であるという事が残念ながら分かっています。そこで、いろいろな条件を考慮して、症状の緩和や苦痛を除くことを最大の目的として、あえて積極的な治療を受けないという選択をとる方もおられます。この場合でも、体力を消耗しない程度にがんに対する治療を併用することも可能です。なお、積極的な治療を行う場合も、苦痛を除去するためには最大の措置を行います。

なお、あなたの場合、手術療法、放射線治療はすでに困難であることが判っております。

## 12. 治療にかかわる費用について

通常の診療では、費用は患者さんの医療保険で支払われ、その費用の一部を定められた割合にしたがって患者さんが負担しています。したがって、あなたが悪性胸膜中皮腫と診断され、入院されていた場合、通常の診療にかかる費用については、あなたの医療保険でまかなわれ、個室料金などの自己負担分の医療費についてもご負担いただくこととなります。一方臨床試験に関わる医療費は、患者さんの医療保険でまかなわれる部分と研究者が自らの研究費でお支払いする部分とに分かれます。しかし、今回本臨床試験に参加される場合、入院から退院まで基本的に遺伝子治療に関わることで、臨床試験実施に必要な費用、たとえば使用する感染症管理治療部の個室に関わる費用、遺伝子治療に必要な薬剤や、これに関連する特殊な検査などについては、基本的には私たちの研究費から支払われ、患者さんにご負担頂く費用はありません。

しかし、本臨床試験に参加された場合でも、あなたの医療保険でまかなわれることがあり、それは次のような通常の診療にかかわる費用です。

- 悪性胸膜中皮腫以外の疾患（たとえば糖尿病など）があり、その疾患に関する検査・治療を行う必要があり、本臨床試験実施期間中にそれを実施した場合の費用

一方研究グループの研究費で負担するのは、次のような遺伝子治療に関連するものと、それに関わる検査の費用です。

- 遺伝子治療のために使用する病室の費用
- 遺伝子治療に使用する薬剤（アデノウイルス製剤）の費用
- 遺伝子治療を実施する手技（胸腔内投与）やそれに使用する物品に関する費用
- アデノウイルスベクターの排泄状況、抗アデノウイルス抗体検査など遺伝子治療の安全性に関わる検査の費用
- がん組織や胸水を調べ、治療効果を検討するための特殊検査の費用

もし、詳しい費用の内容をお知りになりたいというご希望があれば臨床研究担当医師等ご連絡下さい。

### 1 3. 健康被害の治療とその医療費について

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、その実施にあたっては慎重に行われます。重い副作用などの健康被害がおこらないように注意深く行ってまいりますが、もし臨床研究の期間中あるいは終了後に遺伝子治療に由来するなんらかの副作用が起こった場合には、現在の医療水準で私たちが行うことができる最善の治療を行います。もしこの臨床研究への参加によってあなたの健康に被害が生じた場合、健康被害の治療に要する費用については病院が負担しますので、患者さんの負担はありません。一方、医療費以外の実費や休業補償、後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て等その他の補償は受けられません。なお、本臨床試験への参加の同意は、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。例えば、遺伝子治療に由来するなんらかの重い副作用が起こって、幸いにも一旦助かったとしても、治療の継続が困難となり、最終的にはお亡くなりになる可能性もあります。このような場合には、遺伝子治療の副作用に由来する急性期と回復期の医療費について、病院が負担いたします。しかし、症状が固定した後の医療費は補償されません。また、急性期と回復期の医療費にかかる医療費以外の費用として、例えばお見舞いなどでご家族が病院においでになる時の交通費や食事代なども補償されません。

さらに、あなたやご家族がこの治療に関係して仕事を休んだりしたために収入が減ったとしても、それも補償されません。

この臨床研究では、アデノウイルスベクターを胸腔内へ注入するという治療を行います。この治療には現時点では予測できない副作用が起こる可能性もありますが、いかなる状況においても私たち研究グループは、患者さんの状況の応じて適切な処置を行います。

#### 14. この臨床研究に関連した新しい情報はすぐにご説明いたします。

臨床研究への参加を続けるかどうかに関して、あなたの意志決定に影響するような重大な所見が新たに得られた場合、あるいは臨床研究の内容の大幅な変更（スケジュールや投与方法の変更など）があった場合には、その内容を速やかにお知らせいたします。その場合には、この臨床研究への参加を続けられるかどうかについて、あなたの意思をお尋ねします。

#### 15. この臨床研究に参加しなくても不利益は受けません。 参加していただいた場合でも、いつでもやめることができます。

この臨床研究への参加は、あなたの自由な意思が尊重されます。したがって、あなたがこの臨床研究への参加に同意されない場合でも、今後の治療において不利益を受けることは一切ありません。病状に応じた治療法によって、最善の努力をいたします。また、いったんこの臨床研究への参加に同意された後でも、いつでもあなたのご希望によりこの臨床研究への参加を取りやめることができます。臨床研究参加を取り消しても、これまでと同様の治療を受けることができ、取り消したことにより不利益を受けることは一切ありません。そのほかの治療法については、11. 悪性胸膜中皮腫の治療法の選択についての内容を参考にしてください

い。

化学療法を希望されなかった方が、遺伝子治療を受けた後に化学療法を希望された時は、化学療法を受けられる状態かどうかを確認した後で、化学療法を受けることもできます。あるいは、遺伝子治療を受けず、その後に化学療法を希望された場合も、同様に状況を確認の上、化学療法を受けることも可能です。遺伝子治療を受けられた場合、その1ヵ月間は基本的には化学療法を受けることはできません。遺伝子治療終了後1ヵ月間たった後の治療については、病状等に応じてさらにご相談の上、適切な治療法を選択致します。

ただし、アデノウイルスベクターを胸腔内へ注入した後は、アデノウイルスベクターを取り除くことができませんので、たとえあなたが臨床研究の中止を希望されたとしても、あなたの体からアデノウイルスベクターが排泄されないことが証明されるまでは、退院することができません。この期間はアデノウイルスベクターの注入後、7~10日間程度と予想していますが、状況によってその期間は前後します。退院後は、希望される治療等を受けることができます。

## 16. プライバシーの保護について

この臨床研究の結果は、医学関係の専門の学会、医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの名前や身元などが明らかになるようなことはありません。しかし、研究へのあなたの参加はマスメディア等の関心を引くかもしれません。臨床研究担当医師はできる限り秘密を守る努力をします。

また、あなたが、遺伝子治療臨床研究に参加されることを承諾されますと、遺伝子治療の内容を確認するため、もしくは適切に実施されていることを確認するために、学内の臨床研究審査委員会の人や厚生労働省や文部科学省の人のほか、千葉大学が確認依頼をした医療に携わる資格（医師や薬剤師など）をもつ学外の人が、あなたのカルテをみるがありますが、こういった方は法律上の守秘義務がありますので、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配はありません。臨床研究の結果の整理を専門の企業が請け負うことがあるかもしれませんが、この場合においても、個人を特定できるような事柄は伏せて行わ



れますので、あなたの名前や身元などが明らかになるようなことはありません。

なお、この遺伝子治療臨床研究に参加されることを承諾される日以前の通常診療において実施された検査の結果も、この遺伝子治療臨床研究のために使用されることがありますが、その場合も同様にあなたのプライバシーは保護されます。

また、このアデノウイルスベクターを、将来一般の治療薬としてあなたと同じ病気で悩む患者さんに使用するためには、厚生労働省で定められた基準に従って、さらに詳細な臨床試験を行い、より多くの患者さんの有効性と安全性のデータを集めなければなりません。そのためには、大学病院だけではなく、アデノウイルスベクターを開発する企業（製薬会社）にも臨床研究の企画・立案に参加してもらう必要がでてくるかも知れません。その際、この臨床研究の結果は、アデノウイルスベクターを開発するための資料として、当該企業に開示されるかもしれません。もちろん、企業に開示する情報は今回の臨床研究結果に限定したもので、参加していただいたあなたの個人情報（名前など）は記号などに置き換え、プライバシー保護を厳守致します。ただ、現時点において、このような企業はなく、またそれを希望している企業もありません。

また、個人情報の開示、訂正、利用停止等に関しては、患者さんのお申し出に応じて手続きすることが可能です。手続き方法につきましては、このご説明文書の最後に添付した参考資料：国立大学法人千葉大学個人情報開示請求等取扱規程をご参照ください。

## 17. 守っていただきたいことについて

妊娠する可能性がある女性は、臨床研究開始前に妊娠検査（尿検査）を行って妊娠していないことを確認する必要があります。現在のところ、この治療法の胎児に対する長期の影響は確認されていないため、臨床研究参加中は医学的に確立された避妊法を実施していただくようお願いいたします。もし妊娠された場合は本臨床研究を中止していただくこととなります。また、あなたとあなたの配偶者には、臨床研究参加中は障壁法による避妊を行うようお願いいたします。あなたかあなたの配偶者が妊娠された場合は、その旨を臨床研究担当医師にお

申し出ください。なお、この臨床研究に参加中あるいは終了後に、他の診療科や他の病院・医院などを受診する際、可能なかぎり本臨床研究担当医師にご相談ないしはご連絡下さい。

## 18. 臨床研究担当医師について

総括責任者 : 巽 浩一郎

臨床研究担当医師 : 多田 裕司

連絡先 : 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科

〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

(TEL) 043-222-7171 (内線 5471)

(FAX) 043-226-2176

## 19. 患者さんからの質問ならびに担当医からの説明

この臨床研究について十分に理解していただきましたでしょうか？もし、この臨床研究に参加してもよいとお考えでしたら、次のページにある「臨床研究への参加に関する同意書」という用紙にご署名いただきたいと思います。また、わからないこと、心配なことがありましたら、どうぞ遠慮なく総括責任者あるいは臨床研究担当医師にご質問ください。

医療機関名	:	千葉大学医学部附属病院
診療科名	:	呼吸器内科
電話番号	:	043-222-7171（内線 5471）
総括責任者	:	巽 浩一郎
臨床研究担当医師	:	多田 裕司

—ご質問事項ならびにご説明—

(同意者保存用)

## 臨床研究への参加に関する同意書

私は、切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究の目的、方法及び期間、予想される利点及び不都合について説明を受け、この臨床研究に参加することに同意します。また、この臨床研究に必要な検査・処置・麻酔を受けること、採取された検体の保存についても同意します。

私はこれら情報の説明書をもらい、その内容について質問することができました。私は本臨床研究への参加を拒否すること、いつでも同意を取り消すことができ、また、それにより不利益を受けることがないことを知っています。同意を取り消す場合、私は\_\_\_\_\_医師にその旨通知し、他の治療法について助言してもらいます。

私は、他の臨床研究に参加しないことに同意します。また私は、遺伝子治療の内容を確認するため、もしくは適切に実施されていることを確認するために、学内の臨床研究審査委員会の人や厚生労働省や文部科学省の人のほか、千葉大学が確認依頼した医療に携わる資格(医師や薬剤師など)をもつ学外の人が私の医療記録を閲覧する可能性があることに同意しますが、その場合私のプライバシーは保護されるものと理解します。さらに、このアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を一般の治療薬として私と同じ病気で悩む患者さんに使用する目的で開発を希望する企業(製薬会社)がある場合には、その企業の人でも私の医療記録を閲覧する可能性があることに同意しますが、その場合も私のプライバシーは保護されるものと理解します。いずれの時点であれ、本臨床研究に基づいて作成されたいかなる発表文献または報告書においても、私個人が識別できるような記載がなされることはないと理解しました。

また本臨床研究中に疑問が生じた場合、私は\_\_\_\_\_医師に質問することができます。私は本同意書のコピーを受領し、これを保管します。

患者署名 : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

家族署名(患者との関係 : \_\_\_\_\_) : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

立会人(職名 : \_\_\_\_\_) : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

臨床研究担当医師署名 : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

(カルテ保存用)

## 臨床研究への参加に関する同意書

私は、切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究の目的、方法及び期間、予想される利点及び不都合について説明を受け、この臨床研究に参加することに同意します。また、この臨床研究に必要な検査・処置・麻酔を受けること、採取された検体の保存についても同意します。

私はこれら情報の説明書をもらい、その内容について質問することができました。私は本臨床研究への参加を拒否すること、いつでも同意を取り消すことができ、また、それにより不利益を受けることがないことを知っています。同意を取り消す場合、私は\_\_\_\_\_医師にその旨通知し、他の治療法について助言してもらいます。

私は、他の臨床研究に参加しないことに同意します。また私は、遺伝子治療の内容を確認するため、もしくは適切に実施されていることを確認するために、学内の臨床研究審査委員会の人や厚生労働省や文部科学省の人のほか、千葉大学が確認依頼した医療に携わる資格(医師や薬剤師など)をもつ学外の人が私の医療記録を閲覧する可能性があることに同意しますが、その場合私のプライバシーは保護されるものと理解します。さらに、このアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を一般の治療薬として私と同じ病気で悩む患者さんに使用する目的で開発を希望する企業(製薬会社)がある場合には、その企業の人私の医療記録を閲覧する可能性があることに同意しますが、その場合も私のプライバシーは保護されるものと理解します。いずれの時点であれ、本臨床研究に基づいて作成されたいかなる発表文献または報告書においても、私個人が識別できるような記載がなされることはないと理解しました。

また本臨床研究中に疑問が生じた場合、私は\_\_\_\_\_医師に質問することができます。私は本同意書のコピーを受領し、これを保管します。

患者署名 : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

家族署名(患者との関係 : \_\_\_\_\_) : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

立会人(職名 : \_\_\_\_\_) : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

臨床研究担当医師署名 : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

(医師保存用)

## 臨床研究への参加に関する同意書

私は、切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究の目的、方法及び期間、予想される利点及び不都合について説明を受け、この臨床研究に参加することに同意します。また、この臨床研究に必要な検査・処置・麻酔を受けること、採取された検体の保存についても同意します。

私はこれら情報の説明書をもらい、その内容について質問することができました。私は本臨床研究への参加を拒否すること、いつでも同意を取り消すことができ、また、それにより不利益を受けることがないことを知っています。同意を取り消す場合、私は\_\_\_\_\_医師にその旨通知し、他の治療法について助言してもらいます。

私は、他の臨床研究に参加しないことに同意します。また私は、遺伝子治療の内容を確認するため、もしくは適切に実施されていることを確認するために、学内の臨床研究審査委員会の人や厚生労働省や文部科学省の人のほか、千葉大学が確認依頼した医療に携わる資格(医師や薬剤師など)をもつ学外の人が私の医療記録を閲覧する可能性があることに同意しますが、その場合私のプライバシーは保護されるものと理解します。さらに、このアデノウイルスベクター (Ad5CMV-NK4) を一般の治療薬として私と同じ病気で悩む患者さんに使用する目的で開発を希望する企業(製薬会社)がある場合には、その企業の人私の医療記録を閲覧する可能性があることに同意しますが、その場合も私のプライバシーは保護されるものと理解します。いずれの時点であれ、本臨床研究に基づいて作成されたいかなる発表文献または報告書においても、私個人が識別できるような記載がなされることはないかと理解しました。

また本臨床研究中に疑問が生じた場合、私は\_\_\_\_\_医師に質問することができます。私は本同意書のコピーを受領し、これを保管します。

患者署名 : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

家族署名(患者との関係: ) : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

立会人(職名 ) : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

臨床研究担当医師署名 : \_\_\_\_\_ 平成 年 月 日

## 参考資料

### 国立大学法人千葉大学個人情報開示請求等取扱規程

制 定 平成17年 4月 1日

改 正 平成17年10月 1日

平成17年10月26日

#### (趣旨)

第1条 国立大学法人千葉大学（以下「本学」という。）における保有個人情報の開示請求、訂正請求及び利用停止請求（以下「開示請求等」という。）の取扱いについては、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号。以下「法」という。）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律施行令（平成15年政令第549号。以下「施行令」という。）その他の法令等に定めるもののほか、この規程の定めるところによる。

#### (定義)

第2条 この規程において「個人情報」、「保有個人情報」、「個人情報ファイル」及び「本人」とは、法第2条に規定する個人情報、保有個人情報、個人情報ファイル及び本人をいう。

2 この規程において「部局等」とは、各学部、各大学院研究科、各大学院研究院、大学院医学薬学府、附属図書館、医学部附属病院、各全国共同利用施設、各学内共同教育研究施設、事務局、知的財産本部、総合安全衛生管理機構、キャンパス整備企画室、防災危機対策室及び情報・広報室をいう。

#### (個人情報ファイル簿)

第3条 法第11条の規定により作成し、公表しなければならない帳簿は、別表のとおりとする。

#### (請求書等の様式)

第4条 法及び施行令に基づく保有個人情報の開示請求等に係る請求書等の様式は、別紙第1号から第3号までのとおりとする。

#### (開示請求等の受付)

第5条 本学の保有個人情報に係る開示請求等は、企画総務部総務課において受け付けるものとする。

2 開示請求等の請求書を受理したときは、開示請求等をした者及び開示請求等のあった個人情報を保有する部局等の長に対し、当該請求書の写しを送付するものとする。

#### (手数料)

第6条 法第26条第1項の規定により納付しなければならない手数料の額は、開示請求に係る保有個人情報が記録されている法人文書1件につき300円とする。

2 前項の手数料は開示請求書を提出するときに、前項の手数料は開示を実施するときに、次の各号のいずれかの方法により納めなければならない。

- 一 銀行振込
- 二 郵便小為替
- 三 現金

3 保有個人情報の開示を受ける者は、手数料のほか郵送料を納付して、法人文書の写しの送付を求める

ことができる。この場合においては、当該郵送料は、郵便切手で納付しなければならない。

(開示等の審査)

第7条 開示請求等に係る保有個人情報の開示又は不開示、訂正又は不訂正及び利用停止又は不停止の審査は、国立大学法人千葉大学情報公開・個人情報保護委員会（以下「委員会」という。）が、当該個人情報を保有する部局等の長の意見を聴いて行う。

(開示の実施方法)

第8条 保有個人情報の開示の実施方法については、国立大学法人千葉大学情報公開実施規程第5条の規定を準用する。この場合において、同条第3項中「法第15条第2項」とあるのは「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律第24条第2項」と読み替えるものとする。

(開示請求及び開示の特例)

第9条 第4条及び第5条第1項の規定にかかわらず、本学が行う入学試験のうち一般選抜に係る個人情報は、本学が別に定めるところにより、開示請求を行うことができる。

2 前項の規定により開示請求があったときは、第7条の規定にかかわらず、当該開示請求に係る個人情報の開示又は不開示の決定をしないで、直ちに開示するものとする。

3 前項の開示は、前条の規定にかかわらず、本学が別に定める方法により行うものとし、この場合において、第6条第1項の手数料は徴収しないものとする。

(異議申立て)

第10条 開示等の決定、訂正等の決定、利用停止等の決定又は開示請求等に係る不作為について、行政不服審査法（昭和37年法律第160号）による異議申立てがあったときの審査は、委員会が行う。

(個人情報相談窓口)

第11条 企画総務部総務課に個人情報相談窓口を置く。

2 個人情報相談窓口では、開示請求等をしようとする者に対し、個人情報ファイル管理簿その他関連資料等を用いて、保有個人情報の特定に資する情報の提供その他開示請求等をしようとする者の利便を考慮した適切な措置を講ずるとともに、本学における個人情報の取扱いに関する苦情の処理を行うものとする。

(補則)

第12条 この規程に定めるもののほか、保有個人情報の開示請求等の取扱いに関し必要な事項は、委員会が別に定める。

附 則

この規程は、平成17年4月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成17年10月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成17年10月26日から施行する。



厚 科 審 第 2 号

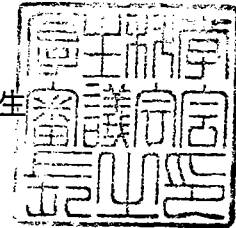
平成 24 年 1 月 4 日

科学技術部会部会長

永井 良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添 忠生



遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価について（付議）

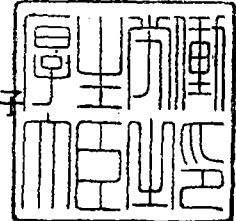
標記について、平成 24 年 1 月 4 日付厚生労働省発科 0104 第 2 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

厚生労働省発科 0104 第 2 号  
平成 24 年 1 月 4 日

厚生科学審議会会長

垣添 忠生 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮 問 書

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）第 4 条第 1 項に基づく第一種使用規程等の主務大臣承認に関し、下記の遺伝子治療臨床研究について、厚生労働省設置法（平成 11 年法律第 97 号）第 8 条第 1 項第 1 号イの規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 申請日 平成 23 年 10 月 27 日

申請者 千葉大学医学部附属病院 病院長 宮崎 勝

遺伝子治療臨床研究の名称

切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる臨床研究

遺伝子組換え生物等の名称

HGF の競合的アンタゴニストである NK4 を発現する非増殖性の遺伝子組換えアデノウイルス 5 型ベクター (Ad5CMV-NK4)

2. 申請日 平成 23 年 11 月 14 日

申請者 岡山大学病院 病院長 榎野 博史

遺伝子治療臨床研究の名称

頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysin  
を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究

遺伝子組換え生物等の名称

ヒトアデノウイルス5型を基本骨格としてテロメラーゼ活性依存性に  
制限増殖する腫瘍融解ウイルス (Telomelysin)

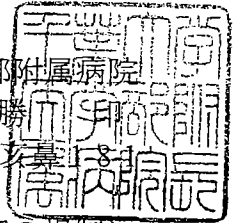


第一種使用規程承認申請書

2011 年 10 月 27 日

主務大臣 殿

氏名 千葉大学医学部附属病院  
 申請者 病院長 宮崎 勝  
 住所 千葉市中央区



第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項（同法第9条第4項において準用する場合を含む。）の規定により、次のとおり申請します。

遺伝子組換え生物等の種類 の名称	HGF の競合的アンタゴニストである NK4 を発現する非増殖性の遺伝子組換えアデノウイルス 5 型ベクター (Ad5CMV-NK4)
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内	治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為
遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法	所在地：千葉市中央区亥鼻 1-8-1 名称：千葉大学医学部附属病院 (1) Ad5CMV-NK4 溶液は、ガラスバイアルに密封後、凍結状態で治療施設に輸送し、凍結状態のまま施設内のベクター調製室内の冷凍庫に保管する。 (2) 凍結状態の Ad5CMV-NK4 溶液の融解、バイアルの開封並びに Ad5CMV-NK4 溶液の希釈は、上記ベクター調製室内の P2 レベル設備内の安全キャビネット内で行う。なお、この希釈溶液を、解放系区域を通して他の P2 レベル相当区域に運搬する必要がある場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。 (3) Ad5CMV-NK4 溶液（希釈液も含む）を廃棄する際には、本施設で定められた感染性廃棄物処理規程により行う。 (4) 被験者に対する Ad5CMV-NK4 の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った室内において Ad5CMV-NK4 希釈溶液を胸腔内に局所投与することにより行う。投与後 48 時間まで、被験者に心電図モニターを装着して管理する。 (5) 個室管理期間中の被験者の排泄物（唾液、血液、及び尿）は、臨床検体として使用する物を除き、投与後 7 日間あるいはウイルスの排泄がなくなるまで、バイオハザードとして取り扱う。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物の取扱いは、上記 Ad5CMV-NK4 溶液の取扱いに準じる。 (6) 個室管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物に接触した器具等は、環境中への拡散防止措置を適切に執った室内で高圧蒸気滅菌処理または次亜塩素酸処理を実施した後、本施設で定められた感染性廃棄物処理規程に従い廃棄するか、もしくは環境中への拡散防止措置を適切に執った室内で十分洗浄する。