

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

### 【意見書・概要・申請書・計画書】

#### ○東京大学大学院医学系研究科

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究... P1

#### ○大阪大学医学部附属病院

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究... P51

#### ○愛媛大学医学部附属病院

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究... P61

#### ○社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院

生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究 P110

#### ○新潟大学医歯学総合病院

自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験 ..... P136

#### ○新潟大学医歯学総合病院

自己培養骨膜シートを用いた歯槽・顎骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験 ..... P173

#### ○独立行政法人国立長寿医療研究センター

自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発 ..... P210

#### ○愛知学院大学歯学部

自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発 ..... P281

平成 24 年 10 月 18 日

東京大学大学院医学系研究科から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

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

記

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究

申請者：東京大学大学院医学系研究科 研究科長 宮園浩平

申請日：平成 24 年 2 月 7 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成24年2月7日
実施施設及び 研究責任者	東京大学大学院医学系研究科 宮園 浩平
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間：平成23年10月から4年間 観察期間：術後1年間 10症例
治療研究の概要	培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、大阪大学未来医療センターへ空輸し、ディスパーゼ・トリプシン処理の後にCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製後、東京大学へ空輸し移植する。一年後に角膜上皮欠損のない面積を測定し有効性を評価する。
その他（外国での状況等）	大阪大学・東北大学は、自施設で温度応答性培養皿を用い口腔粘膜上皮細胞シートを培養し、移植するプロトコールで平成23年1月に大臣意見を受けている。株式会社セルシードは同様に作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、平成23年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。他にも羊膜を使用して作成した口腔粘膜上皮細胞シートを用いる臨床研究は、京都府立医科大学・先端医療センターに対して平成24年2月に大臣意見が発出されている。
新規性について	培養口腔粘膜上皮細胞シートを空輸して移植する。

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

### 0) 審査回数

2回 (平成24年5月、7月)

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成24年5月22日 (火) 10:00~12:30

(第20回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

### ②議事概要

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

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

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

#### 1. プロトコールについて

○ 有効性を確認するための症例数10例の設定根拠をご回答下さい。

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

○ 搬送のコールドランの結果を示してください。

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

#### 2. 品質・安全性について

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

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

## 2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成24年7月30日(月) 16:00～18:30  
(第21回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

### ②議事概要

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

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

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

## 3. 説明同意文書について

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

- 「確認する権限があり、また認められています。」と返答を得た。

## 3) 第3回審議

- ①委員会の開催はなし

### ②議事概要

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

### 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

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

次回以降の科学技術部会に報告する。

# 研究の流れを示した図・イラスト

対象疾患:角膜上皮幹細胞疲弊症

## 1) 口腔粘膜組織採取と移植準備



## 5) 口腔粘膜上皮シート移植

## 2) 口腔粘膜組織の輸送

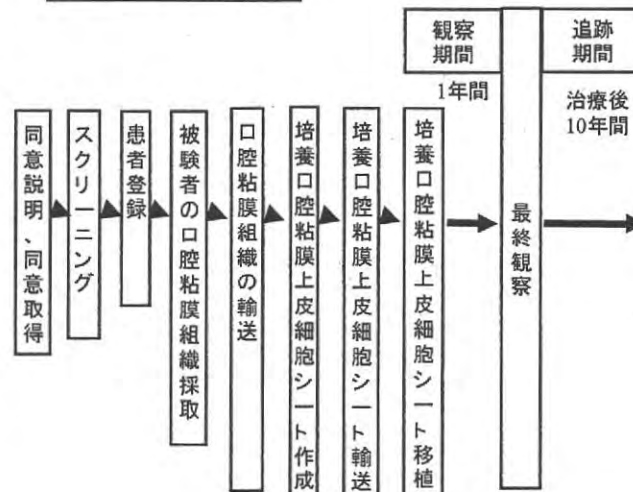


## 4) 口腔粘膜上皮シート輸送

## 3) 口腔粘膜上皮シート作製



## フローチャート



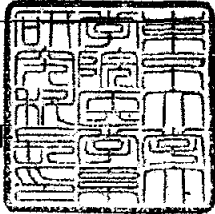
## 有効性・安全性の評価:

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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 2 月 7 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都文京区本郷7-3-1
	名称	国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	大学院医学系研究科長 宮園 浩平 

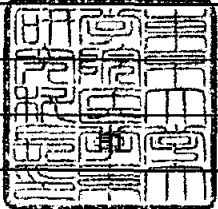

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座眼科学科 教授 天野史郎



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究		
研究機関			
名称	東京大学大学院医学系研究科・医学部		
所在地	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1		
電話番号	03-3815-5411		
FAX番号	03-3817-0798		
研究機関の長			
役職	大学院医学系研究科長		
氏名	宮園浩平		
			
研究責任者			
所属	東京大学大学院医学系研究科眼科学		
役職	教授		
氏名	天野 史郎 		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-5800-6415 /Fax: 03-3817-0798	
	E-mail	amanos-tky@umin.ac.jp	
最終学歴	東京大学大学院医学系研究科		
専攻科目	眼科		
その他の研究者	研究者一覧参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	大阪大学医学部附属病院		
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-5207		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	病院長		
氏名	福澤 正洋		

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞癒弊症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性および安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性および安全性がさらに示されれば、高度医療とすることを旨とし、さらに普及させることを目指す。また本研究においては異なる調製機関において調製した細胞を投与機関において用いる臨床研究としており、本治療法の標準化のために極めて意義が高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞癒弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞癒弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	<p>適格基準は</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全周の角膜上皮幹細胞が消失している患者。</li> <li>・ 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている患者。</li> <li>・ 同意取得時年齢が20歳以上の男女。</li> <li>・ 被験者本人の書面による同意書が得られている患者。</li> </ul> <p>除外規準は</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者。</li> <li>・ 感染症(HBV、HCV、HIV、HTLV-1)に罹患している患者。</li> <li>・ 治療に抵抗するシルマー試験1mm以下の涙液減少症の患者。</li> <li>・ 採取部位の口腔粘膜に明らかな癒痕化がある、或いは炎症所見があり採取が不可能な患者</li> <li>・ その他、合併症等のため、担当医師が不相当と判断した患者。</li> </ul>
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	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 無      動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="checkbox"/>
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する。重篤な有害事象としては、死亡、死亡につながる恐れのあるもの、有害事象の治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの、障害、障害につながるおそれのあるもの、上記に準じて重大なもの、後世代における先天性の疾病または異常がある。予期される有害事象としては、角膜角化、結膜充血、瞼球癒着、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜化、自覚症状(眼痛、異物感、流涙、羞明)、角膜感染症、眼内炎、腫瘍性増殖がある。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

説明事項	下記の内容について説明し、同意を得る。書面は別紙7を参照。 1.はじめに 2.臨床研究とは 3.この臨床研究の目的 4.この臨床研究の方法 5.この臨床研究への予定参加人数と実施機関 6.予想される効果と危険性 7.難治性角結膜疾患に対する他の治療法 8.同意しない場合でも不利益を受けないこと 9.同意した後、いつでも同意を撤回できること 10.あなたに守っていただきたいこと 11.プライバシーの保護について 12.この臨床研究の費用 13.この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達 14.研究治療の中止について 15.この臨床研究に関する資料の開覧 16.研究終了後の試料の再利用に関すること 17.研究結果の取り扱い 18.この臨床研究の資金源、起りうる利害の衝突などと研究者の関連組織との関わり 19.問い合わせ先 20.研究組織
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	新規エントリーに係わる中止基準に該当する中止の場合は、医学系研究科長に対し臨床研究の中断の申し出を行い、病院長にも申し出書の写しを提出する。また、効果・安全性評価委員会が報告をもとに審議を行い、本臨床研究の継続が可能かどうかの回答を得るまで新規エントリーを一旦中断する。継続可能との判定を受けた後、臨床研究を再開することができる。継続不可能な場合は、病院長に中止届けを提出し、本臨床研究を中止する。 被験者のみの中止基準に該当する中止の場合は、中止時の検査を行いプロトコル治療終了・中止時記録用紙を提出する。また、中止となった被験者に対し、現状の標準的な治療の中で最善な方法で治療を行う。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。 臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。 なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含まない。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合の補償制度として、保険会社による臨床研究保険へ加入する。本治療と因果関係のある健康被害のうち、医薬品副作用被害救済制度における後遺障害2級以上のものについての治療費用は保険によって支払われる。保険会社による臨床研究保険へ加入し、補償・賠償内容については加入保険の規定に準じる。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<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、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を取めている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、先行する2つの臨床研究における培養細胞シート作製とは異なり、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。また、口腔粘膜組織及び口腔粘膜上皮細胞シートの安全な輸送技術の開発に成功したため、本研究が可能であると考えた。</p>
<p>臨床研究の実実施計画</p>	<p>移植細胞ソースとなる口腔粘膜移植片は、東京大学医学部附属病院口腔外科外来で局所麻酔下にて、被験者自身の類粘膜から採取する。</p> <p>口腔粘膜組織の発送は東京大学の研究者が担当する。組織の輸送には、日立製作所・基礎研究所と共同で開発した航空機による細胞シート輸送が可能な輸送容器を用いて4～10℃の温度で輸送する。滅菌した包装容器によって密閉して細菌などによる生物学的汚染の可能性を排除する。さらに空輸時の気圧の低下に対応するために、この包装容器を気密容器に収納する。培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製は大学未来医療センターCPCで大阪大学の研究者が以下の手順で行う。①3T3/J2細胞を放射線処理し増殖活性を消失させる、②放射線処理した細胞を培養皿に播種する、③デイスパーゼを作用させて、採取した口腔粘膜組織の上皮層を基底膜から剥離する、④トリプシン・EDTA液で上皮細胞層を単一の細胞にし、これらを温度応答性培養皿に播種する、⑤培養口腔粘膜上皮細胞シートが作製でき次第(通常2週間程度)、培養上皮細胞シートの輸送を行う。</p> <p>細胞シートの発送は大阪大学の研究者が担当する。上皮細胞シートはCPCで作成した後、上述した細胞シート専用の輸送容器に入れてパッケージングを行い、32～37℃の温度で輸送する。これを東京大学へ輸送した後、移植手術に使用するまで開けないこととする。細胞シートの東京大学での受け入れ時には細胞輸送容器に破損がないことを確認し、手術室において保管して、移植直前に輸送容器から細胞シートを取り出す。位相差顕微鏡検査による細胞形態の観察および、手術用顕微鏡を用いた目視による観察を行うこととする。また内部のセンサーから温度・圧データを取り、輸送容器の破損を示すような急激な変化がないことを確認する。輸送の責任者は臨床研究責任者とし、搬送の制限時間は12時間以内とする。</p> <p>細胞シートの移植手術は東京大学医学部附属病院中央手術室にて下記の手順で行う。①局所麻酔あるいは全身麻酔下で行う、②角結膜の瘢痕性組織を可能な限り除去した後、培養口腔粘膜上皮細胞シートを移植する、③温度応答性培養皿からの培養口腔粘膜上皮細胞シートの剥離は、インキュベーターで低温処理を施した後に行う。</p> <p>術後は1年目まで、口腔内観察、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、血液検査を定められた時点で行う。主要評価項目は、1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積であり、6段階のグレーディング評価を用いる。副次評価項目は①矯正視力 ②角膜混濁 ③角膜血管新生 ④予測される眼合併症(安全性)情報 ⑤臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象(安全性)である。</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>被験者各人に書面(説明文書)にて説明し、同意書を保管する。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<b>個人情報保護の方法</b>	
連結可能匿名化の方法	患者の漢字氏名、カナ氏名を1文字ごとにDESを用いて暗号化を行い、Base64にエンコードする事で、連結可能な匿名化を行う。暗号化された情報を暗号化されたままデータベースに登録し、かつネットワーク上でも暗号化されたまま送信することで外部への情報漏洩を防止する。
その他	本研究に係わるものは被験者の個人情報の保護に最大限努めるものとする。さらに、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究にかかる費用は、研究費あるいは病院からの資金より支出する。</p> <p>②既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>本治療法はすでに西田幸二らによって臨床研究が行われており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。この治療法を細胞シートを細胞調製機関と実施機関の間を輸送することで行う点に新規性が認められる。</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。

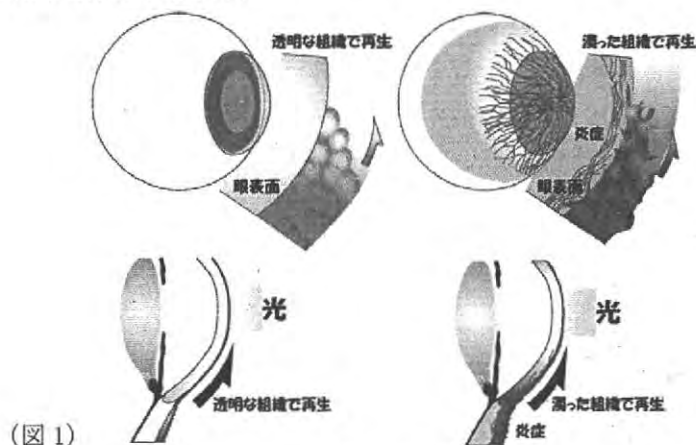
添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績 (別紙1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙9 - 別紙14)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 (別紙4に記載)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書および別紙4に記載)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (別紙3)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 (別紙7)
- その他(資料内容: 別紙2 研究の流れを示した図/イラスト )
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書 )
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書 )
- その他(資料内容: 別紙6 原材料(試薬等)の品質保証書類 )
- その他(資料内容: 別紙8 倫理審査委員会関連書類 )
- その他(資料内容: 別紙15 臨床プロトコール )
- その他(資料内容: 別紙16 SOP )
- その他(資料内容: 別紙17 CRF )

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

<本研究の概要>

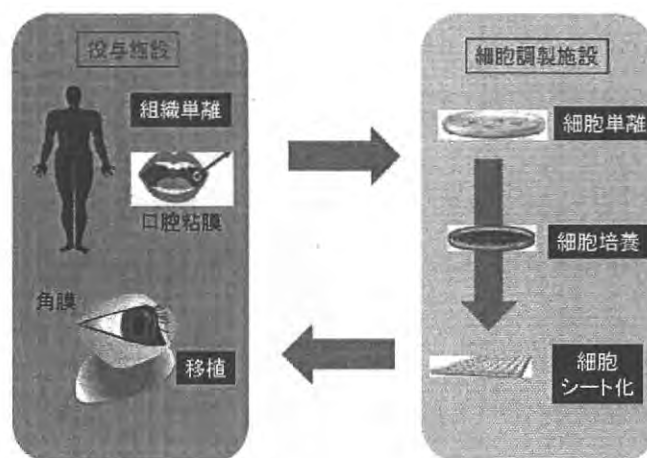
角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまう。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著名な視力低下を来す(図1)。



(図1)

角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、患者さん自身の口腔粘膜(口の粘膜)細胞を培養して作った培養細胞シートを用いて治療を行い、良好な成績を収めている。

この治療法をさらに広めるためには、セルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの治療のための細胞培養施設で調製した細胞シートを他の施設へ輸送して、治療ができるようにする必要があります。(図2)すなわち投与施設において採取した口腔粘膜組織を細胞調整施設へ送り、細胞を単離して培養し、培養細胞シートを作成する。これを投与機関へ輸送して、患者さんへ投与する治療が考えられる。

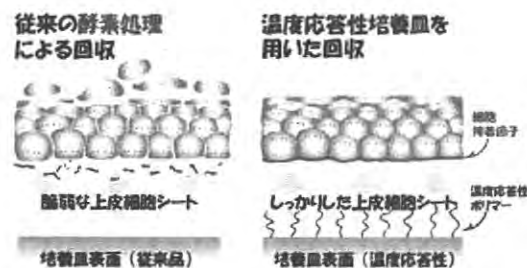


(図2)

### <本研究の背景>

現在、角膜疾患のための視覚障害者は国内に3万5千人以上いると言われているが、角膜移植自体は本邦で年間約4000~5000件行われている。そして、そのうちの5~10分の1にあたる500~1000件が本邦で年間に本疾患に対して行われている角膜移植術の数である。

上述のように、この角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、従来、亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家角膜移植以外には治療方法がなかった。当然、他家移植である（本人の組織ではない）ことから、拒絶反応は必発となる。長期予後も良くなく、経過観察中も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤などを全身及び局所に投与することも重要である。本疾患に対して、近年、国内外で自己培養細胞移植（自分自身の細胞を利用して組織を作りそれを移植する方法）が注目され、臨床研究が進んでいる。特に眼科領域では、角膜上皮細胞の培養移植だけでなく、両眼性の患者さんに対しては口の粘膜の表面細胞（口腔粘膜上皮細胞）を利用する方法も我々は開発した。しかしながら、培養細胞は培養され育っていく段階でその培養されるお皿の上に強く接着している。その作製した培養組織を手術の際に培養皿から取り出さなければならないが、接着力が強いためにそのまま取り出して移植することは不可能である。その為、予め、下敷きのように運ぶ台（キャリア）を敷いておき、その上に細胞を育て、出来上がったものをキャリアごと目の表面に移植するという方法が主体である。ただ、この方法では、本来存在しないはずのキャリアも一緒に移植されてしまうことと更にはキャリア自体が接着する力を持っていない為に、目の表面に縫い付けたりする必要がある。そこで我々は、細胞をシート状に回収することを可能にした温度応答性培養皿という特殊な培養皿を使用し、口腔粘膜上皮細胞を角膜上皮様に培養し、それをシート状に回収する技術を開発した。図3のように、本来、細胞を接着面から剥がす為には酵素によって接着因子を除去する必要があるが、この方法を用いることによって、培養皿の温度を下げるだけで、自然に細胞を剥がすことが可能で、さらに細胞が接着する為に必要な接着因子を温存することができる為、無縫合で細胞シート移植を行うことが可能になった。



(図3) 接着因子が破壊されてしまう。 接着因子は温存される。

また、前述のように現在までこの治療はセルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの細胞専用の細胞培養施設を持っている施設のみで治療を行ってきた。この治療を多くの患者さんに行うためには、セルプロセッシングセンターにて作成した培養細胞シートを輸送して、治療を行えるようにする必要がある。

#### <本研究の目的・意義>

本研究では、著明な視力低下を来たすような重症度の高い角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿で作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートを移植することで視力改善に必要な角膜上皮再生を主目的とする。さらに組織および細胞シートの施設間輸送を行うことで、より多くの患者に適応可能な治療法を確立することを目的とする。すなわち本治療法が確立されると、これらの角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できるものとする。加えて、米国や日本では既に皮膚領域において培養表皮細胞移植が産業化されている。これらを考え合わせると、将来的には本研究による成果も同様に産業化可能と考えられる。また、多くの難治性角結膜疾患患者の治療が可能になることが期待されることから、本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は極めて高いと言える。

#### <対象疾患・目標症例数>

角膜上皮幹細胞疲弊症：10例

#### <主要評価項目>

1年後の角膜上皮再生率（結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積）を6段階のGrading評価を用いて、有効性を評価する。

#### <副次評価項目>

矯正視力（有効性）、角膜混濁（有効性）、角膜新生血管（有効性）、予測される眼合併症（安全性）、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象（安全性）

#### <観察検査項目及びスケジュールの概要>

口腔内観察（スクリーニング時、術前（7日以内））：感染や著名な炎症の無いことを確認。細隙灯顕微鏡検査・視力検査（裸眼視力、矯正視力）・血液検査等；観察時期：スクリーニング時、術前（7日以内）、手術2週後（±3日）、1ヶ月後（±1週間）、3ヶ月後（±2週間）、6ヶ月後（±2週間）、1年後（±2週間）、中止・中断する場合は中止・中断時、追加処置する場合は追加処置時にそれぞれ評価を行うものとする。



**「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する  
自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」  
についてのご説明**

**説明文書・同意書**



**東京大学医学部附属病院 眼科**

**目次**

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

## 1.はじめに

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

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

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



## 2.臨床研究とは

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

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



## 3.この臨床研究の目的

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

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

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

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

#### 4.この臨床研究の方法

##### 4-1 選択基準、除外基準

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

##### 選択規準

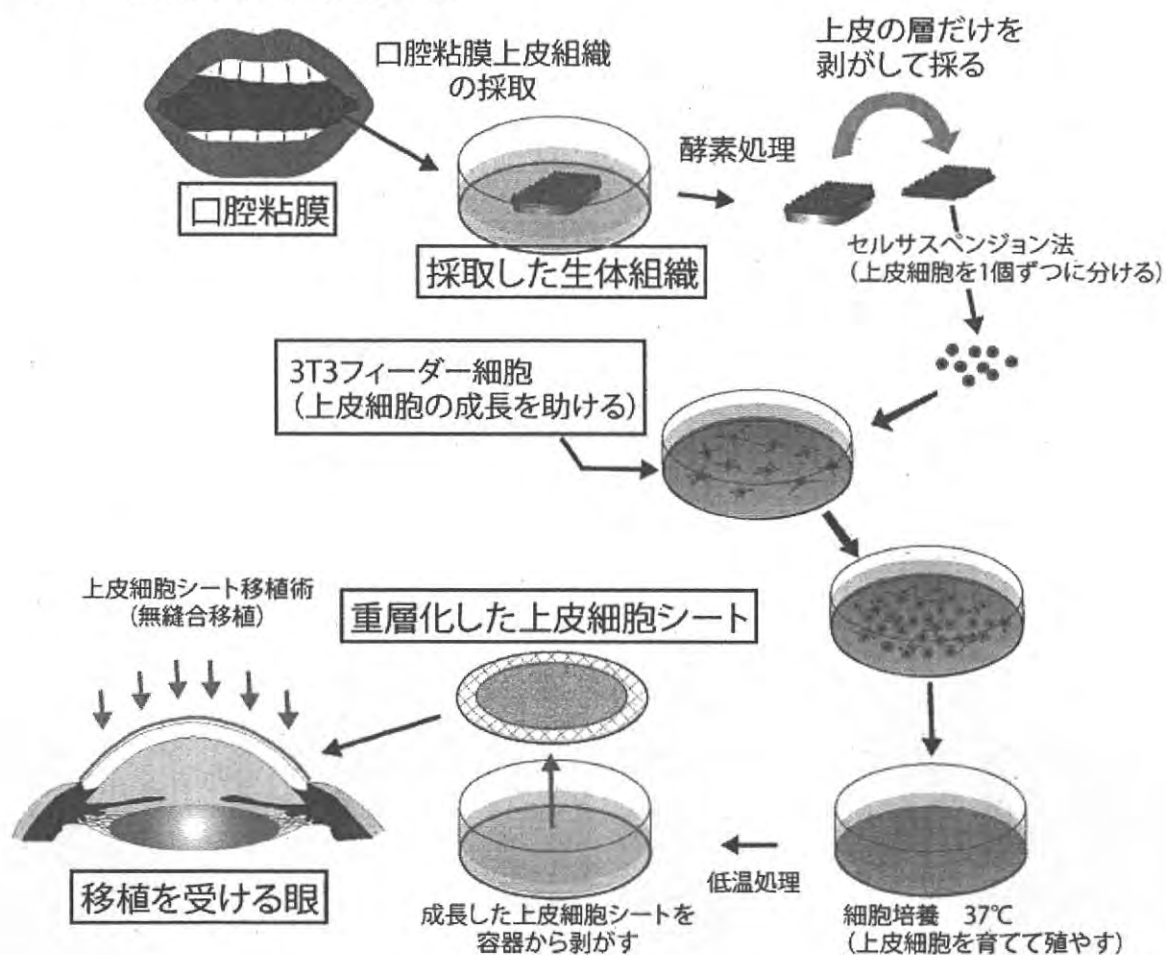
- 1) 全周に及び角膜上皮幹細胞（角膜上皮のもとになる細胞）が疲弊している方。
- 2) 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている方。
- 3) 同意取得時年齢が20歳以上の方。

4) 本人の書面による同意書が得られている方。

#### 除外基準

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

#### 4-2 実施方法 (図を参照)



#### 1) 組織の採取

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

## 2) 組織の輸送

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

## 3) 上皮細胞シートの作製

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

## 4) 上皮細胞シートの輸送

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

## 5) 手術方法

①局所麻酔あるいは全身麻酔で行います。

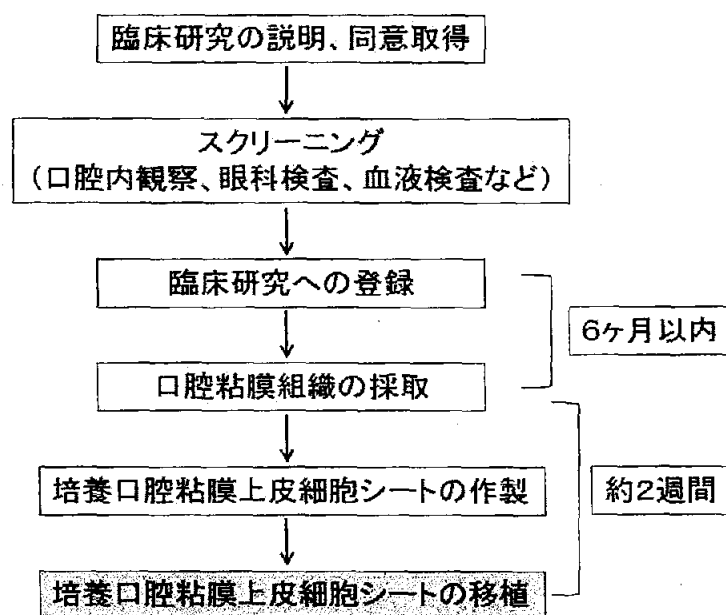
②にごった角結膜の組織をできるだけ取り除いた後、上皮細胞シートを移植します。

## 6) 術後の治療

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

対処いたします。また再度培養上皮細胞シート移植を行なうこともできます。

#### 4-3 臨床研究の手術までのスケジュール



#### 4-4 臨床研究の検査スケジュール

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



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

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

細隙灯顕微鏡検査：目の診察を行い、評価を行います。

血液学的検査：貧血、炎症など血液の状態を調べます。

血液生化学的検査：肝機能、腎機能など全身状態を調べます。

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

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

## 5.この臨床研究への予定参加人数と実施期間

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

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

## 6.予想される効果と危険性

### 予想される効果

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

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



#### 予想される危険性

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 7.角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他の治療法

この臨床研究に参加しない場合、下記のいずれかになります。

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

#### 8.同意しない場合でも不利益を受けないこと

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

#### 9.同意した後、いつでも同意を撤回できること

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

## 10.あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究参加期間中は、次の事項を守って下さい。

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

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

必要に応じて組織や血清を採取して検査を行います。

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

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

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

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

## 11. プライバシーの保護について

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床研究において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

また、この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理委員会（臨床研究の実施を決定する委員会）等がカルテや検査データを見ることがあります。これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

また、この臨床研究で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、共同研究機関である大阪大学および東北大学にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。また臨床研究において得られたデータは東北大学未来医工学治療開発センターのデータセンターで管理するため、匿名化したうえでデータを送って解析を行います。この臨床研究で得られた情報は厚生労働省に報告されますが、その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載されず、プライバシーは守られます。



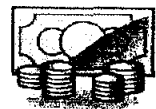
この臨床研究で得られた情報は、移植手術後 30 年間保管します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

このように個人情報厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人情報が第三者にもれる心配はありません。



## 12.この臨床研究の費用

本臨床研究では上皮シート移植の手術費用（移植のための前処理など）、治療費（外来、入院費用、および有害事象に対する処置に係る費用）や検査費などにつきましては、御負担いたしません。あなたに副作用などの健康被害が生じた場合にはすみやかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。その場合には、研究代表者の天野の研究費より診療への支払いをします。さらにこの臨床研究と因果関係のある健康被害のうち、医薬品副作用被害救済制度における後遺障害 2 級以上のものについては、研究者が加入する保険によって補償金が支払われます。その額は国の医薬品副作用被害救済制度の額に準じたものになっています。ただし、本移植により視力が回復しなかったことによるものや、患者さんの故意や重大な過失などによる場合は支払われません。組織やシートの輸送に際する費用は研究代表者の天野の研究費より支払われます。



なお、本臨床研究にご参加頂くに当たり、謝金の支払いはありません。

## 13.この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床研究の参加期間中に、この研究に関して、この臨床研究参加に対する

あなたの意思に影響を与える可能性のある情報等が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、臨床研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

#### 14. 研究治療の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し治療が開始された後で、担当医師からあなたに研究治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床研究全体に関するものがあります。

(あなた個人の状態に関する中止理由)

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

(臨床研究全体に関する中止理由)

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

る、又は継続が不可能であると判断した場合

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

#### 15.この臨床研究に関する資料の閲覧

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

- ・ 研究実施計画書
- ・ 症例報告書様式またはあなたの症例報告書



#### 16.研究終了後の試料の再利用に関すること

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

また、30年間保存した培養細胞は、こちらで適切に処分させていただきます。

#### 17.研究結果の取り扱い

この臨床研究の結果は、臨床研究終了後に公表される予定です。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

本臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。

その際に生じる特許、その他の知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。本臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、研究者に帰属します。

#### 18.この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などと研究者の関連組織との関わり

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

#### 19.問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師にご連絡ください。

担当診療科：眼科

責任医師：天野史郎

電話番号：03 (5800) 8660

担当CRC：

電話番号：

夜間休日緊急連絡先：

電話番号：

同意書① (研究参加)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

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



同意書① (研究参加)

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

説明を受け理解した項目 (口の中にご自分でチェックを付けてください)

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

と 〃 の関わり

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

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

\*立ち会い人 氏名 \_\_\_\_\_ 印

(患者との続柄)

住所 \_\_\_\_\_

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



東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

同意撤回書 (研究参加)

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

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： \_\_\_\_\_

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： \_\_\_\_\_

同意書② (口腔粘膜組織採取)

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

説明を受け理解した項目 (口の中にご自分でチェックを付けてください)

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

と

関わり

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

説明日：      平成      年      月      日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

同意説明文を受領いたしました。

同意日：      平成      年      月      日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

\*立ち会い人 氏名 \_\_\_\_\_ 印

(患者との続柄)

住所 \_\_\_\_\_

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

同意書② (口腔粘膜組織採取)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

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

と 〃 の関わり

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

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

\*立ち会い人 氏名 \_\_\_\_\_ 印

(患者との続柄)

住所 \_\_\_\_\_

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

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

同意撤回書 (口腔粘膜組織採取)

私は、口腔粘膜組織を採取することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： \_\_\_\_\_

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： \_\_\_\_\_

同意書③ (培養細胞シート移植術)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

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

と

関わり

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

説明日：      平成      年      月      日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

同意説明文を受領いたしました。

同意日：      平成      年      月      日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

\*立ち会い人 氏名 \_\_\_\_\_ 印

(患者との続柄)

住所 \_\_\_\_\_

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



同意書③ (培養細胞シート移植術)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

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

と 〃 の関わり

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

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

同意説明文を受領いたしました。

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

\*立ち会い人 氏名 \_\_\_\_\_ 印

(患者との続柄)

住所 \_\_\_\_\_

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

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

同意撤回書 (培養細胞シート移植術)

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

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： \_\_\_\_\_

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： \_\_\_\_\_

平成 24 年 10 月 18 日

大阪大学医学部附属病院から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

大阪大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究

申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 福澤 正洋

申請日：平成 24 年 3 月 13 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験
申請年月日	平成24年3月13日
実施施設及び 研究責任者	大阪大学医学部附属病院 西田 幸二
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間：平成23年10月から4年間 観察期間：術後1年間 それぞれ10症例ずつ
治療研究の概要	培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、大阪大学未来医療センターへ空輸し、ディスプレイ・トリプシン処理の後にCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製後、東京大学あるいは愛媛大学へ空輸し移植する。一年後に角膜上皮欠損のない面積を測定し有効性を評価する。
その他（外国での状況等）	大阪大学・東北大学は、自施設で温度応答性培養皿を用い口腔粘膜上皮細胞シートを培養し、移植するプロトコルで平成23年1月に大臣意見を受けている。株式会社セルシードは同様に作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、平成23年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。他にも羊膜を使用して作成した口腔粘膜上皮細胞シートを用いる臨床研究は、京都府立医科大学・先端医療センターに対して平成24年2月に大臣意見が発出されている。
新規性について	培養口腔粘膜上皮細胞シートを空輸して移植する。

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

### 0) 審査回数

2回（平成24年5月、7月）

### 1) 第1回審議

①開催日時：平成24年5月22日（火）10:00～12:30

（第20回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

### ②議事概要

平成24年3月13日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

#### 1. プロトコールについて

○ 本研究で阪大は細胞シートの作成を業務とするのみなので、同意書についての記載は不要ではないのでしょうか。

- 「本研究に不要な「12 同意取得」の記載を削除しました。」との返答を得た。

#### 5. 倫理審査委員会について

○ 未来医療センター長が倫理委員会の構成委員となっておりますが、本研究の研究協力者になっていることから、本臨床研究の審査に関しては、客観的な審議に基づく判断を確保するため、倫理審査にあたっては、未来医療センター長が委員会の開催される部屋から退室したうえで審議を実施し、その事実を明記してください。

- 「「研究協力者」として記載されていれば外部からみてその研究に利害関係があるように見えるというご指摘と理解いたします。今後は未来医療センター長に審議からの退席を求めるか、研究協力者として記載しない

ようにするかなど留意したいと思います。今回の審議に際しましては、発言はありませんでした。」との返答を得た。

## 2) 第2回審議

①開催日時： 平成24年7月30日(月) 16:00~18:30  
(第21回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

### ②議事概要

平成24年3月13日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:角膜上皮幹細胞疲弊症)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

## 3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

### ②議事概要

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

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

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

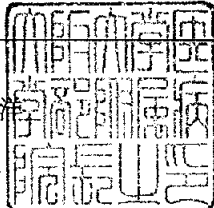
次回以降の科学技術部会に報告する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 3月 13日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	福澤 正洋 

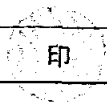

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の 臨床研究	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科 (眼科) 西田 幸二



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	
研究機関		
名称	大阪大学医学部附属病院	
所在地	〒 565-0871 吹田市山田丘2-15	
電話番号	06-6879-5111	
FAX番号	06-6879-5207	
研究機関の長		
役職	病院長	
氏名	吉川 秀樹	
研究責任者		
所属	大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科)	
役職	教授	
氏名	西田 幸二	
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-3456 /Fax: 06-6879-3458
	E-mail	knishida@ophthal.med.osaka-u.ac.jp
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科	
専攻科目	眼科	
その他の研究者	研究者一覧参照	
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)		
名称	東京大学大学院医学系研究科・医学部	愛媛大学医学部附属病院
所在地	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1	〒791-0295 愛媛県東温市志津川
電話番号	03-3815-5411	089-964-5111
FAX番号	03-3817-0798	089-960-5364
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	医学系研究科・医学部長	病院長
氏名	宮園浩平	横山雅好

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性及び安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性及び安全性がさらに示されれば、高度医療とすることを旨とし、さらに普及させることを目指す。また本研究においては異なる調製機関において調製した細胞を授与機関において用いる臨床研究としており、本治療法の標準化のために極めて意義が高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙15 臨床プロトコルの5.選択規準参照
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	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は授与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	<input type="checkbox"/> 無      動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有・ <input type="checkbox"/>
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は別紙15 臨床プロトコルの9.有害事象の評価と報告、11.1.2.副次エンドポイントを参照)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	本治療法は、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を収めている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>医療への指針」に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。</p> <p>本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、先行する2つの臨床研究における培養細胞シート作製とは異なり、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。また、口腔粘膜組織及び口腔粘膜上皮細胞シートの安全な輸送技術の開発に成功したため、本研究が可</p>
臨床研究の実施計画	別紙15臨床プロトコル及び別紙16自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(細胞治療用)(東京大学)、別紙16臨床研究申請書(愛媛大学)を参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙15臨床プロトコル13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照
説明事項	別紙7説明同意文章を参照
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙15臨床プロトコル「17.2.試験の早期中止」を参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>
臨床研究に伴う補償	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

補償の有無	⑤ 無
補償が有る場合、その内容	別紙15臨床プロトコール「14.3.健康被害の補償及び保険への加入」を参照
<b>個人情報保護の方法</b>	
連結可能匿名化の方法	別紙16自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(細胞治療用)(東大大学)を参照。愛媛大学分については、被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	本研究に係わるものは被験者の個人情報の保護に最大限努めるものとする。さらに、本研究に関与した者は原資料の直接閲覧などにより被験者の個人情報に関わる事項を知り得た場合にも、その内容をいかなる第三者に漏洩してはならない。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究にかかる費用は、研究費あるいは病院からの資金より支出する。
	②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 本治療法はすでに西田幸らによって臨床試験が行われており、有効性および安全性がある程度確立しているものである。この治療法を細胞シートを細胞調製機関と実施機関の間を輸送することで行う点に新規性が認められる。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績 (別紙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9-14)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 (別紙4に記載)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (実施計画書および別紙4に記載)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (別紙3)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 (別紙7)
- その他(資料内容: 別紙1 研究の流れを示した図やイラストなど )
- その他(資料内容: 別紙4 試験物概要書 )
- その他(資料内容: 別紙5 製品標準書 )
- その他(資料内容: 別紙6 原材料(試薬等)の品質保証書類 )
- その他(資料内容: 別紙8 倫理審査委員会関連書類 )

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- その他(資料内容: 別紙15 臨床プロトコール )
- その他(資料内容: 別紙16 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用申請書(東京大学)、臨床研究申請書(愛媛大学))
- その他(資料内容: 別紙17 SOP )
- その他(資料内容: 別紙18 CRF )

平成 24 年 10 月 18 日

愛媛大学医学部附属病院から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

愛媛大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究

申請者：愛媛大学医学部附属病院 病院長 檜垣 實男

申請日：平成 24 年 4 月 2 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞疲弊症に対する 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究
申請年月日	平成24年4月2日
実施施設及び 研究責任者	愛媛大学医学部附属病院 大橋 裕一
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
ヒト幹細胞の種類	口腔粘膜上皮細胞
実施期間及び 対象症例数	登録期間：平成24年10月から4年間 観察期間：術後1年間 10症例
治療研究の概要	培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。患者の口腔粘膜を採取して、大阪大学未来医療センターへ空輸し、デイスパーゼ・トリプシン処理の後にCPCにて上皮細胞を培養する。フィーダー細胞3T3-J2を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製後、愛媛大学へ空輸し移植する。術後1年における角膜上皮欠損のない面積を評価し、有効性を判定する。
その他（外国での状況等）	大阪大学・東北大学は、自施設で温度応答性培養皿を用い口腔粘膜上皮細胞シートを培養し、移植するプロトコールで平成23年1月に大臣意見を受けている。株式会社セルシードは同様に作成した上皮シートに関する治験をフランスで実施し、平成23年6月に欧州医薬品庁に販売承認申請を提出した。他にも羊膜を使用して作成した口腔粘膜上皮細胞シートを用いる臨床研究は、京都府立医科大学・先端医療センターに対して平成24年2月に大臣意見が発出されている。
新規性について	培養口腔粘膜上皮細胞シートを空輸して移植する。

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

### 0) 審査回数

2回（平成24年5月、7月）

### 1) 第1回審議

①開催日時：平成24年5月22日（火）10:00～12:30

（第20回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

### ②議事概要

平成24年4月2日付けで愛媛大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

### 1. プロトコールについて

○ 有効性を確認するための症例数10例の設定根拠をご回答下さい。

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

### 3. 同意説明文書について

○ 臨床研究の保険に加入していることを説明文書に明記してください。

- 「臨床研究損害保険に加入している事を明記しました。」との返答を得た。

○ 試料等は30年間保管して、診断、治療及び感染症の原因究明に用いるとあるが、別の疾患のために使用されることもあるのか。

- 「この疾患のための使用である事を明記しました。」との返答を得た。



## 2) 第2回審議

①開催日時： 平成24年7月30日(月) 16:00~18:30

(第21回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

### ②議事概要

平成24年4月2日付けで愛媛大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:角膜上皮幹細胞疲弊症)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

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

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

### 3. 同意説明文書について

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

- 「確認する権限があり、また認められています。」と返答を得た。

## 3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

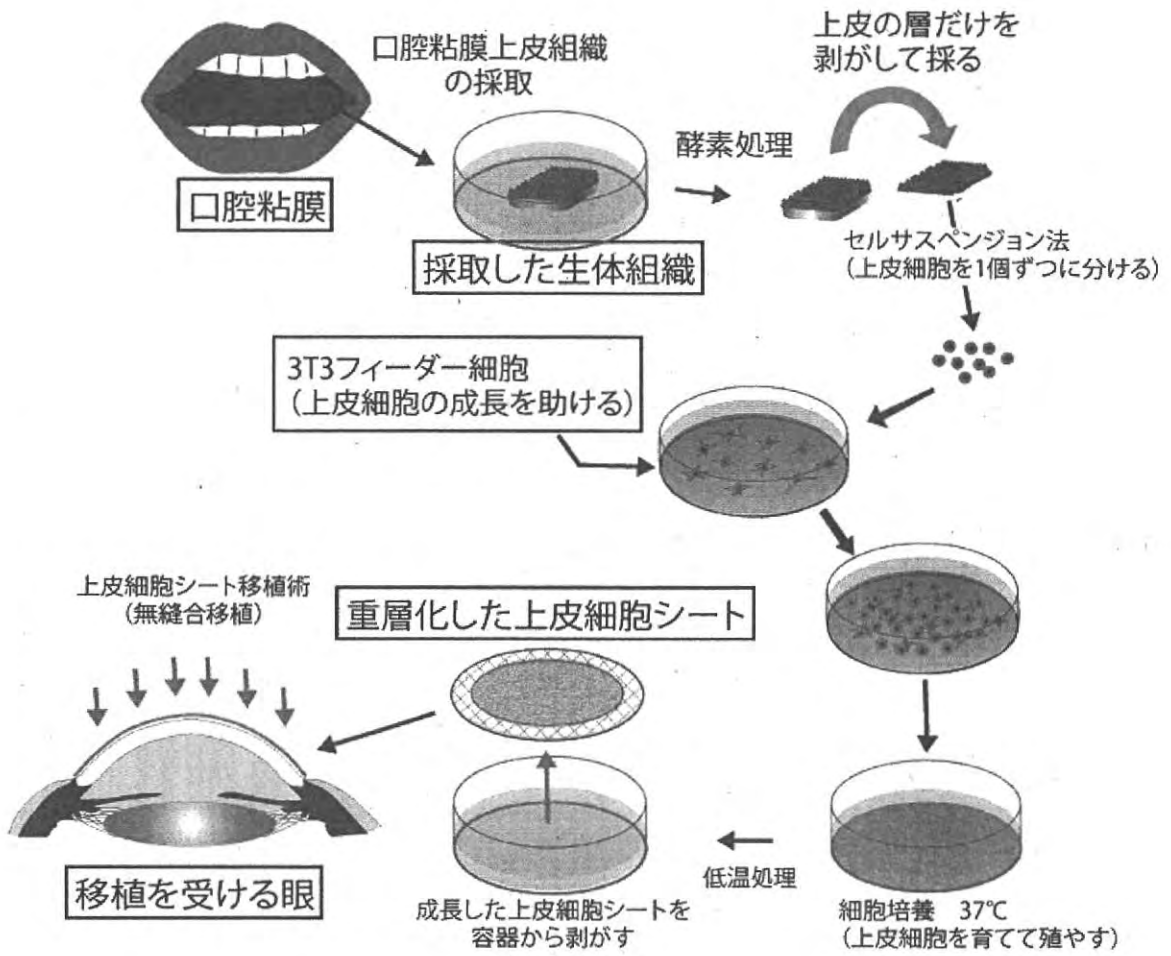
### ②議事概要

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

### 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

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

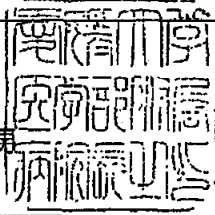
次回以降の科学技術部会に報告する。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 4月 2日

厚生労働大臣 殿

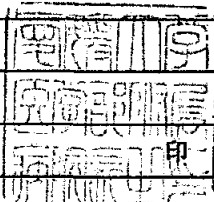

研究機関	所在地	愛媛県東温市志津川 (郵便番号 791-0295)
	名称	愛媛大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 檜垣 實男 

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

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究	愛媛大学大学院 医学系研究科視機能外科学 教授 大橋 裕一

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞癒着症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究		
研究機関			
名称	愛媛大学医学部附属病院		
所在地	〒791-0295 愛媛県東温市志津川		
電話番号	089-964-5111		
FAX番号	089-960-5364		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	檜垣 實男		
研究責任者			
所属	愛媛大学大学院医学系研究科視機能外科学		
役職	教授		
氏名	大橋 裕一 		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 089-960-5361 /Fax: 089-960-5364	
	E-mail	ohashi@m.ehime-u.ac.jp	
最終学歴	大阪大学医学部		
専攻科目	眼科		
その他の研究者	研究者一覧参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	大阪大学医学部附属病院		
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-5207		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	病院長		
氏名	福澤 正洋		

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	従来の角膜移植によっては難治であった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿を用いて作製した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートをもちいた自己培養細胞シート移植を行い、その有効性及び安全性について検討を行うことを目的とする。本臨床研究によって本治療法の有効性及び安全性がさらに示されれば、高度医療とすることを目指し、さらに普及させることを目指す。 また本研究においては異なる調製機関において調製した細胞を投与機関において用いる臨床研究としており、本治療法の標準化のために極めて意義が高いと考えられる。
臨床研究の対象疾患	
名称	角膜上皮幹細胞疲弊症
選定理由	角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては他家角膜移植以外に治療法がなく、角膜移植を行っても高率に拒絶反応を起こすことから、長期予後が極めて不良であることが知られている。そこで、自家細胞を培養して培養上皮細胞シートを作製し、移植することで、この問題を解決できると考えられる。
被験者等の選定基準	別紙15 臨床プロトールの5.適格規準参照
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	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞 <input type="checkbox"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	自己口腔粘膜からの口腔粘膜上皮細胞の採取及び培養 フィーダー細胞の培養 培養口腔粘膜上皮細胞シートの作製
調製(加工)行程	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無     動物種(マウス・ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間を評価する(詳細は別紙15 臨床プロトールの9.有害事象の評価と報告、11.1.2.副次エンドポイントを参照)

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>本治療法は、すでに臨床試験を実施して、良好な成績を取っている。また、培養上皮細胞シートの品質評価法の確立、造腫瘍性が陰性であることの確認をしている。また、本研究で使用する3T3J2細胞は培養表皮細胞ジェイス(J-TEC社)のフィーダー細胞として用いられているものであり、安全性が高いと考えられる。さらに「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針に定められた、細菌・真菌・マイコプラズマ・ウイルス否定試験に合格したものであり、感染症伝播の危険性は極めて低いと考えられる。</p> <p>また、使用する血清については3T3J2細胞との相性からウシ血清を使用することとしたが、眼科領域において3T3J2細胞及びウシ血清を用いて培養した角膜上皮細胞の多数(112例)の報告があり、その有効性及び安全性が立証されている。本臨床研究のデザインは、単群、非対照、非ランダム化、非盲検化、有効性・安全性確認のための臨床研究とする。従来の治療法である他家角膜移植の予後が極めて不良である対象疾患に対して、本治療における根治療法が示されれば、ドナー不足および拒絶反応の両方を同時に解決する極めて有力な治療法となるため、この臨床研究の意義は高い。ただし、フィーダー細胞を3T3J2細胞を用い、血清はウシ血清を用いることから、被験者の治療法に対する十分な理解が必要であるため、対象年齢を20歳以上とした。また、口腔粘膜組織及び口腔粘膜上皮細胞シートの安全な輸送技術の開発に成功したため、本研究が可能であると考えた。</p>
臨床研究の実施計画	別紙15臨床プロトコルおよび別紙16臨床研究申請書を参照
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	別紙15臨床プロトコル13.2.患者への説明と同意(インフォームド・コンセント)を参照
説明事項	別紙7説明同意文章を参照
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	該当しない
代諾者の選定方針	該当しない
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	別紙15臨床プロトコル「17.2.試験の早期中止」を参照
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>



## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

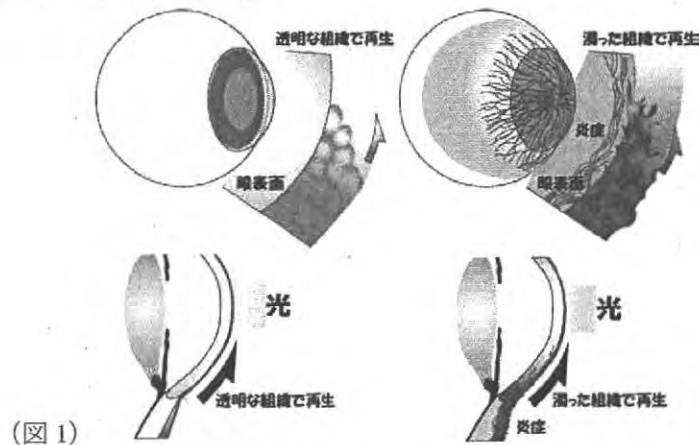
- その他(資料内容: 別紙16-1,16-2 臨床研究申請書 )
- その他(資料内容: 別紙17-1~17-42 SOP )
- その他(資料内容: 別紙18 CRF )



臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

<本研究の概要>

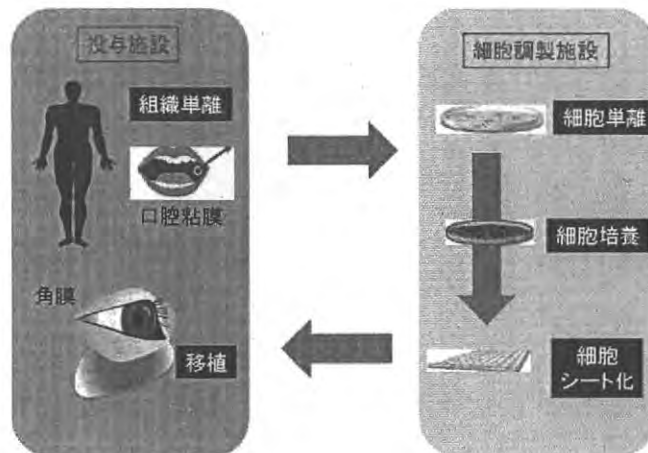
角膜上皮幹細胞疲弊症とは、角膜(黒目)の表面が濁った結膜組織(白目の表面)で覆われてしまい、視力が極端に低下する病気である。眼の外傷や持続する強い炎症などがきっかけとなって、透明な角膜の表面細胞の元となる細胞(幹細胞)が広範囲に傷んでしまい、再生されなくなってしまう。その結果、周囲の結膜から異常組織が角膜上へ侵入することによって、角膜の透明性が失われ著大な視力低下を来す(図1)。



(図1)

角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、患者さん自身の口腔粘膜(口の粘膜)細胞を培養して作った培養細胞シートを用いて治療を行い、良好な成績を収めている。

この治療法をさらに広めるためには、セルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの治療のための細胞培養施設で調製した細胞シートを他の施設へ輸送して、治療ができるようにする必要がある。(図2)すなわち投与施設において採取した口腔粘膜組織を細胞調整施設へ送り、細胞を単離して培養し、培養細胞シートを作成する。これを投与機関へ輸送して、患者さんへ投与する治療が考えられる。

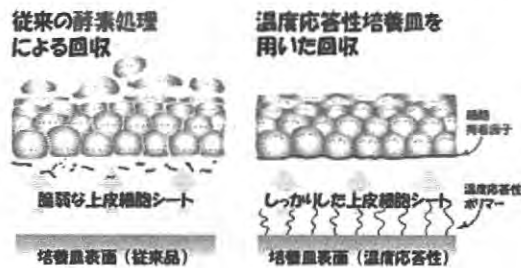


(図2)

<本研究の背景>

現在、角膜疾患のための視覚障害者は国内に3万5千人以上いると言われているが、角膜移植自体は本邦で年間約4000~5000件行われている。そして、そのうちの5~10分の1にあたる500~1000件が本邦で年間に本疾患に対して行われている角膜移植術の数である。

上述のように、この角膜上皮幹細胞疲弊症に対しては、従来、亡くなった方から提供を受けた角膜を用いる他家角膜移植以外には治療方法がなかった。当然、他家移植である（本人の組織ではない）ことから、拒絶反応は必発となる。長期予後も良くなく、経過観察中も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤などを全身及び局所に投与することも重要である。本疾患に対して、近年、国内外で自己培養細胞移植（自分自身の細胞を利用して組織を作りそれを移植する方法）が注目され、臨床研究が進んでいる。特に眼科領域では、角膜上皮細胞の培養移植だけでなく、両眼性の患者さんに対しては口の粘膜の表面細胞（口腔粘膜上皮細胞）を利用する方法も我々は開発した。しかしながら、培養細胞は培養され育っていく段階でその培養されるお皿の上に強く接着している。その作製した培養組織を手術の際に培養皿から取り出さなければならないが、接着力が強いためにそのまま取り出して移植することは不可能である。その為、予め、下敷きのように運ぶ台（キャリア）を敷いておき、その上に細胞を育て、出来上がったものをキャリアごと目の表面に移植するという方法が主体である。ただ、この方法では、本来存在しないはずのキャリアも一緒に移植されてしまうことと更にはキャリア自体が接着する力を持っていない為に、目の表面に縫い付けたりする必要がある。そこで我々は、細胞をシート状に回収することを可能にした温度応答性培養皿という特殊な培養皿を使用し、口腔粘膜上皮細胞を角膜上皮様に培養し、それをシート状に回収する技術を開発した。図3のように、本来、細胞を接着面から剥がす為には酵素によって接着因子を除去する必要があるが、この方法を用いることによって、培養皿の温度を下げるだけで、自然に細胞を剥がすことが可能で、さらに細胞が接着する為に必要な接着因子を温存することができる為、無縫合で細胞シート移植を行うことが可能になった。



(図3) 接着因子が破壊されてしまう。 接着因子は温存される。

また、前述のように現在までこの治療はセルプロセッシングセンターと呼ばれる、ヒトの細胞専用の細胞培養施設を持っている施設のみで治療を行ってきた。この治療を多くの患者さんに行うためには、セルプロセッシングセンターにて作成した培養細胞シートを輸送して、治療を行えるようにする必要がある。

<本研究の目的・意義>

本研究では、著明な視力低下を来すような重症度の高い角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、温度応答性培養皿で作製した自己口腔粘膜上皮細胞シートを移植することで視力改善に必要な角膜上皮再生を主目的とする。さらに組織および細胞シートの施設間輸送を行うことで、より多くの患者に適応可能な治療法を確立することを目的とする。すなわち本治療法が確立されると、これらの角膜上皮幹細胞疲弊症の視力回復が長期的に得られる可能性があり、失明予防に貢献できるものと考ええる。加えて、米国や日本では既に皮膚領域において培養表皮細胞移植が産業化されている。これらを考え合わせると、将来的には本研究による成果も同様に産業化可能と考えられる。また、多くの難治性角結膜疾患患者の治療が可能になることが期待されることから、本治療法が確立され、標準的な治療法となり得れば、本研究の意義は極めて高いと言える。

<対象疾患・目標症例数>

角膜上皮幹細胞疲弊症：10例

<主要評価項目>

1年後の角膜上皮再生率（結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積）を6段階の Grading 評価を用いて、有効性を評価する。

<副次評価項目>

矯正視力（有効性）、角膜混濁（有効性）、角膜新生血管（有効性）、予測される眼合併症（安全性）、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象（安全性）

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

口腔内観察（スクリーニング時、術前（7日以内））：感染や著名な炎症の無いことを確認。細隙灯顕微鏡検査・視力検査（裸眼視力、矯正視力）・血液検査等：観察時期：スクリーニング時、術前（7日以内）、手術2週後（±3日）、1ヶ月後（±1週間）、3ヶ月後（±2週間）、6ヶ月後（±2週間）、1年後（±2週間）、中止・中断する場合は中止・中断時、追加処置する場合は追加処置時にそれぞれ評価を行うものとする。

**「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する  
自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究」  
についてのご説明**

**説明文書・同意書**



**愛媛大学医学部附属病院 眼科**

## 目次

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

## 1.はじめに

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

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

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



## 2.臨床研究とは

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

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



## 3.この臨床研究の目的

角膜上皮幹細胞疫弊症では、角膜表面がにごった結膜（白目の組織）でおおわれるため、高度の視力障害が生じます。これまで、これらの病気に対して角膜移植術を行っても、拒絶反応が起こるため成功率は低いものでした。これらの問題を解決する方法として、患者さん自身の細胞を培養して移植する方法があります。すなわち自己培養上皮細胞シート移植です。角膜上皮幹細胞疫弊症に対する培養上皮細胞シート移植は世界中から多くの報告がされており、その有効性および安全性がある程度確立している状態です。本研究においては両眼の角膜上皮細胞がなくなってしまった患者さんにも治療を行えるように、口腔粘膜上皮細胞を培養することで治療を行います。

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

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

#### 4.この臨床研究の方法

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

##### 選択規準

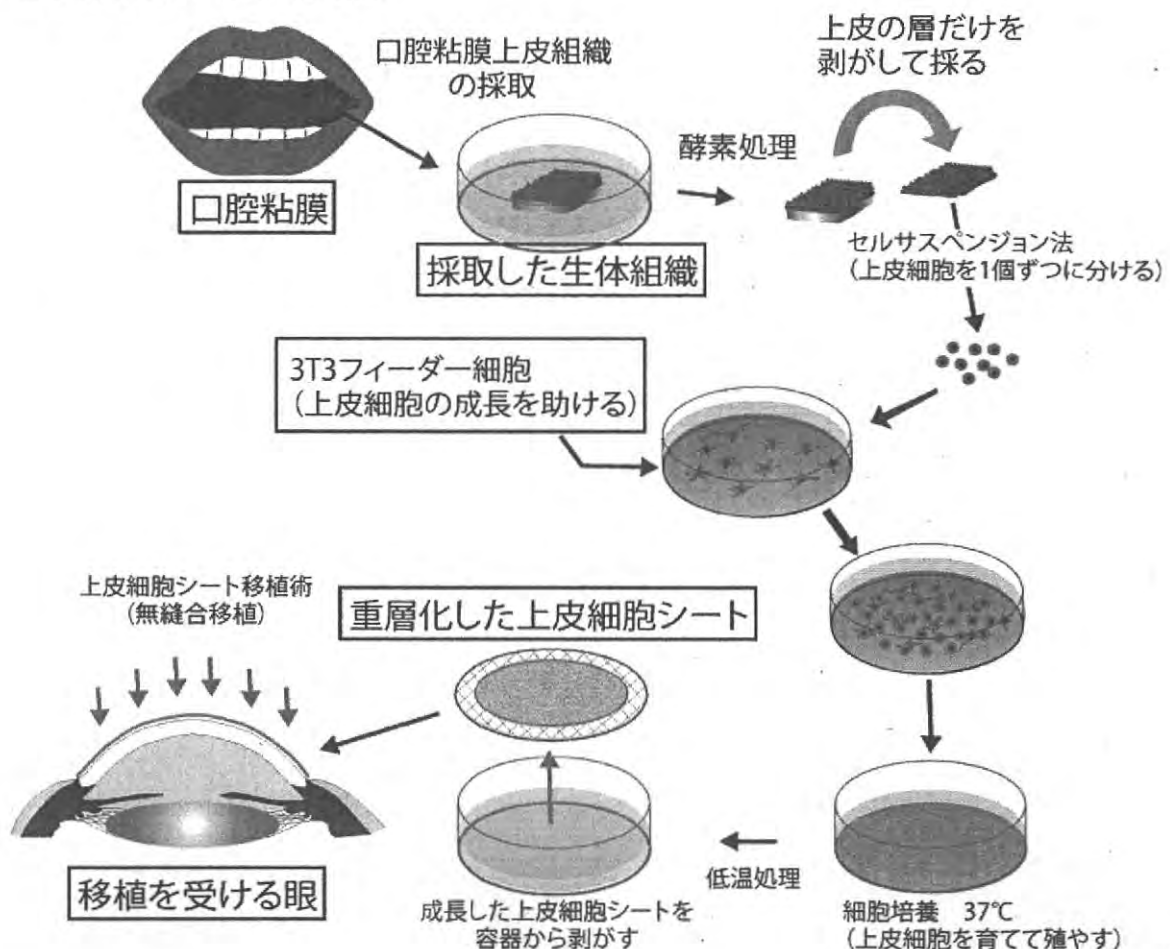
- 1) 全周に及び角膜上皮幹細胞（角膜上皮のもとになる細胞）が疲弊している方。
- 2) 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている方。
- 3) 同意取得時年齢が20歳以上の方。
- 4) 本人の書面による同意書が得られている方。

##### 除外基準



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

### #実施方法 (図を参照)



#### 1) 組織の採取

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

1 週間以内に治ります。

## 2) 組織の輸送

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

## 3) 上皮細胞シートの作成

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

## 4) 上皮細胞シートの輸送

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

## 5) 手術方法

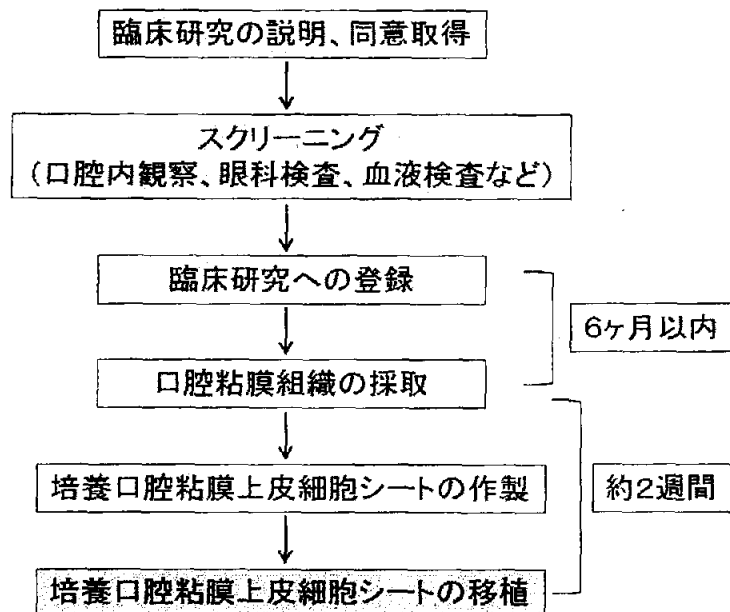
①局所麻酔あるいは全身麻酔で行います。

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

## 6) 術後の治療

術後の治療は基本的に通常の角膜移植と同じです。角膜の実質などに混濁があり視力の改善が十分ではない場合があります。そのため、患者さんによっては視力を改善させるために、後でもう一度上皮細胞シートあるいは角膜移植を追加する場合があります。培養上皮がうまく生着しなかった場合にも、たとえば、従来の角膜移植術を行うなど、その状態に合わせて現在行なわれている最善の方法をもって対処いたします。また再度培養上皮細胞シート移植を行なうこともできます。

## #臨床研究の手術までのスケジュール



## #臨床研究の検査スケジュール

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

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

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

細隙灯顕微鏡検査：目の診察を行い、評価を行います。

血液学的検査：貧血、炎症など血液の状態を調べます。

血液生化学的検査：肝機能、腎機能など全身状態を調べます。

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

尿検査：妊娠が疑われる、または可能な場合には妊娠反応検査を行います。

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

## 5.この臨床研究への予定参加人数と実施期間

この臨床研究は10人の患者さんに参加していただく予定です。

実施期間は、研究機関の長の承認から6年間です。ただし、本研究に参加される患者さんの集まり方によっては、期間を延長もしくは短縮する場合があります。

## 6.予想される効果と危険性

### 予想される効果

角膜上皮幹細胞疲弊症の治療は、これまでに角膜移植から培養上皮移植術に発展してきました。一般に、培養上皮移植術では、培養上皮細胞シートを角膜表面に移植することで、手術終了時には角膜表面がすでに上皮でおおいかぶさった状態になり、傷がない状態で手術を終了できます。そのことによって、角膜実質のにごりを最小限におさえることができます。さらに、温度応答性の培養皿を用いることによって、これまで行わ

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



#### 予想される危険性

- 1) 被験者の副作用として、これらの移植によってあなたに感染症が生じることがあるかもしれません。この危険性を最大限減らすため、培養した上皮細胞シートに細菌、真菌（かび）感染が生じていないことを、細菌、真菌の培養検査を行って確認します。さらに細胞を培養する時にウシ血清を加えた培養液を使います。このウシ血清は狂牛病が発生した（プリオンに感染している）という報告がこれまでにないオーストラ

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

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

また、この未知病原体は、移植された患者さんの接触により、他の方に感染する可能性もないとは言えません。性交渉、血液や体液に接触を伴

う行為、同じ注射針を用いての薬の使用や、妊娠してから発育する間、出産および授乳などによる感染が考えられます。

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

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



- 6) この臨床研究においては口腔粘膜組織および口腔粘膜上皮シートを愛媛大学と大阪大学の間で輸送します。組織および上皮シートの輸送には細心の注意を払って行いますが、輸送中のトラブルによって移植手術ができなくなる可能性があります。また、培養技術は確立されておりますが、まれに口腔粘膜上皮細胞がうまく培養できない可能性があります。その様な場合には、再手術のために再度口腔粘膜の採取が必要となります。
- 7) 患者さんの安全性については最大限の注意を払い、誠意を持って対応します。

#### 7.角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他の治療法

この臨床研究に参加しない場合、下記のいずれかになります。

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

#### 8.同意しない場合でも不利益を受けないこと

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

#### 9.同意した後、いつでも同意を撤回できること

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

## 10.あなたに守っていただきたいこと

この臨床研究参加期間中は、次の事項を守ってください。

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

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

必要に応じて組織や血清を採取して検査を行います。

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

移植による感染が疑われ、お亡くなりになってしまった場合は、ご遺体を解剖させていただくことがあります。その時は研究や感染症の原因究明を目的に臓器を採取し、使用させていただきます。ですから、こ

の解剖が必要であることをご家族の方にお話して下さい。

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

## 11. プライバシーの保護について

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床研究において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

しかし、この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理委員会（臨床研究の実施を決定する委員会）等がカルテや検査データを見ることがあります。これらの人達にも業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。

また、この臨床研究で得られた情報（検査データ、検査画像を含む）を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供する場合があります。その際には、あなたを特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。また臨床研究において得られたデータは東北大学未来医工学治療開発センターのデータセンターで管理するため、匿名化したうえでデータを送って解析を行います。

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

このように個人情報厳重に管理されていますので、この臨床研究に参加することにより、あなたやあなたのご家族の個人



情報が第三者にもれる心配はありません。

## 12.この臨床研究の費用

本臨床研究では上皮シート移植の手術費用（移植のための前処理など）、治療費（外来、入院費用、および有害事象に対する処置に係る費用）や検査費などにつきましては、御負担いたしません。あなたに副作用などの健康被害が生じた場合にはすみやかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。さらにこの臨床研究と因果関係のある健康被害のうち、医薬品副作用被害救済制度における後遺障害 2 級以上のものについての治療費用は保険によって支払われます。

なお、本臨床研究にご参加頂くに当たり、謝金の支払いはありません。



## 13.この臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達

臨床研究の参加期間中に、この研究に関して、この臨床研究参加に対するあなたの意思に影響を与える可能性のある情報等が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、臨床研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

## 14.研究治療の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し治療が開始された後で、担当医師からあなたに研究治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものとこの臨床研究全体に関するものがあります。

(あなた個人の状態に関する中止理由)

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

(臨床研究全体に関する中止理由)

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

また、あなたが途中で臨床研究を中止することになった場合には、その後最善の治療を行います。なお、中止（同意の撤回を除く）した場合も、その後の経過観察については継続して行います。

## 15.この臨床研究に関する資料の閲覧

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

- ・ 研究実施計画書
- ・ 症例報告書様式またはあなたの症例報告書



## 16. 研究終了後の試料の再利用に関すること

採取した細胞や培養した上皮シートについて余剰が生じた場合は、原則として破棄します。

また、有害事象等が生じた場合に調査する目的で、一部の上皮シートは30年間保存しますが、保存する培養細胞は、こちらで適切に処分させていただきます。

## 17. 研究結果の取り扱い

この臨床研究の結果は、臨床研究終了後に公表される予定です。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。

本臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他の知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。本臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、研究者に帰属します。

## 18. この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などと研究者の関連組織との関わり

本臨床研究でかかる費用は愛媛大学病院 眼科の研究費より補助されま

す。

なお、製品に関係する企業、愛媛大学ならびに本臨床研究に関係する研究者との間に開示すべき利害の衝突はありません。

## 19.問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師または臨床研究コーディネーター（CRC）にご連絡ください。

担当診療科：眼科

責任医師：大橋裕一

説明担当医師：白石敦

電話番号：089（960）5361

担当CRC：

電話番号：

夜間休日緊急連絡先：

電話番号：

## 20.研究組織

本臨床研究は愛媛大学病院が主体となり、以下の助成金を受けて実施します。

愛媛大学病院 眼科 研究費

・主任研究者： 所属 愛媛眼科  
氏名 大橋裕一

愛媛大学病院長 殿

愛媛大学病院 眼科科長 殿 (担当医師用)

同意書① (研究参加)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

臨床研究について

この臨床研究の目的

この臨床研究の方法

この臨床研究への予定参加人数と実施期間

予想される効果と危険性

他の治療法

同意しない場合でも不利益を受けないこと

同意した後、いつでも同意を撤回できること

この臨床研究の参加の意思に影響を与える情報の伝達



研究治療の中止について

この臨床研究に関する資料の閲覧

この臨床研究結果の取扱い

この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などと関連組織との関わり

あなたに守っていただきたいこと

プライバシーの保護について

この臨床研究の費用

健康被害が発生した場合

問い合わせ先

研究組織

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明補助CRC氏名： \_\_\_\_\_

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

愛媛大学病院長 殿

愛媛大学病院 眼科科長 殿 (患者さん用)

同意書① (研究参加)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

臨床研究について

この臨床研究の目的

この臨床研究の方法

この臨床研究への予定参加人数と実施期間

予想される効果と危険性

他の治療法

同意しない場合でも不利益を受けないこと

同意した後、いつでも同意を撤回できること

この臨床研究の参加の意思に影響を与える情報の伝達

研究治療の中止について

この臨床研究に関する資料の閲覧

この臨床研究結果の取扱い

この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などに関連組織との関わり

あなたに守っていただきたいこと

プライバシーの保護について

この臨床研究の費用

健康被害が発生した場合

問い合わせ先

研究組織

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明補助CRC氏名： \_\_\_\_\_

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

愛媛大学病院長 殿

愛媛大学病院 眼科科長 殿

同意撤回書① (研究参加)

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

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： \_\_\_\_\_

試験責任医師または試験分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： \_\_\_\_\_

愛媛大学病院長 殿 \_\_\_\_\_

愛媛大学病院 眼科科長 殿 \_\_\_\_\_ (担当医師用)

同意書② (口腔粘膜組織採取)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

臨床研究について

この臨床研究の目的

この臨床研究の方法

この臨床研究への予定参加人数と実施期間

予想される効果と危険性

他の治療法

同意しない場合でも不利益を受けないこと

同意した後、いつでも同意を撤回できること

この臨床研究の参加の意思に影響を与える情報の伝達

研究治療の中止について

この臨床研究に関する資料の閲覧

この臨床研究結果の取扱い

この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などに関連組織との関わり

あなたに守っていただきたいこと

プライバシーの保護について

この臨床研究の費用

健康被害が発生した場合

問い合わせ先

研究組織

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明補助CRC氏名： \_\_\_\_\_

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

愛媛大学医学部附属病院長 殿

愛媛大学医学部附属病院 眼科科長 殿 (患者さん用)

同意書② (口腔粘膜組織採取)

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

説明を受け理解した項目 (口の中にご自分でチェックを付けてください)

臨床研究について

この臨床研究の目的

この臨床研究の方法

この臨床研究への予定参加人数と実施期間

予想される効果と危険性

他の治療法

同意しない場合でも不利益を受けないこと

同意した後、いつでも同意を撤回できること

この臨床研究の参加の意思に影響を与える情報の伝達

研究治療の中止について

この臨床研究に関する資料の閲覧

この臨床研究結果の取扱い

この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などに関連組織との関わり

あなたに守っていただきたいこと

プライバシーの保護について

この臨床研究の費用

健康被害が発生した場合

問い合わせ先

研究組織

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明補助CRC氏名： \_\_\_\_\_

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_



愛媛大学病院長 殿 \_\_\_\_\_

愛媛大学病院 眼科科長 殿 \_\_\_\_\_

同意撤回書② (口腔粘膜組織採取)

私は、口腔粘膜組織を採取することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 本人署名： \_\_\_\_\_

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 確認医師署名： \_\_\_\_\_

愛媛大学病院長 殿

愛媛大学病院 眼科科長 殿 (担当医師用)

同意書③ (培養細胞シート移植術)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

臨床研究について

この臨床研究の目的

この臨床研究の方法

この臨床研究への予定参加人数と実施期間

予想される効果と危険性

他の治療法

同意しない場合でも不利益を受けないこと

同意した後、いつでも同意を撤回できること

この臨床研究の参加の意思に影響を与える情報の伝達

研究治療の中止について

この臨床研究に関する資料の閲覧

この臨床研究結果の取扱い

この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などに関連組織との関わり

あなたに守っていただきたいこと

プライバシーの保護について

この臨床研究の費用

健康被害が発生した場合

問い合わせ先

研究組織

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明補助CRC氏名： \_\_\_\_\_

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

愛媛大学医学部附属病院長 殿

愛媛大学医学部附属病院 眼科科長 殿 (患者さん用)

同意書③ (培養細胞シート移植術)

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

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェックを付けてください)

臨床研究について

この臨床研究の目的

この臨床研究の方法

この臨床研究への予定参加人数と実施期間

予想される効果と危険性

他の治療法

同意しない場合でも不利益を受けないこと

同意した後、いつでも同意を撤回できること

この臨床研究の参加の意思に影響を与える情報の伝達

研究治療の中止について

この臨床研究に関する資料の閲覧

この臨床研究結果の取扱い

この臨床研究の資金源、起こりうる利害の衝突などに関連組織との関わり

あなたに守っていただきたいこと

プライバシーの保護について

この臨床研究の費用

健康被害が発生した場合

問い合わせ先

研究組織

説明日： 平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明補助CRC氏名： \_\_\_\_\_

同意日： 平成 年 月 日

本人住所： \_\_\_\_\_

本人署名： \_\_\_\_\_

愛媛大学病院長 殿

愛媛大学病院 眼科科長 殿

同意撤回書③ (培養細胞シート移植術)

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

同意撤回日： 平成 年 月 日 本人署名： \_\_\_\_\_

研究責任医師または研究分担医師確認日：

平成 年 月 日 確認医師署名： \_\_\_\_\_

平成 24 年 10 月 18 日

ハートライフ病院から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

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

記

1. 生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究

申請者：ハートライフ病院 院長 奥島 憲彦

申請日：平成 24 年 4 月 11 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究
申請年月日	平成24年4月11日
実施施設及び研究責任者	実施施設：社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院 佐久川 廣
対象疾患	生活習慣病関連肝硬変症
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可を受けてから2年間、10症例
治療研究の概要	肝移植以外の治療法では改善が見込まれない生活習慣病に起因する肝硬変を有する20歳以上70歳以下の症例に対して、全身麻酔下で自己骨髄細胞採取・投与を行う。骨髄液400mLを採取後に血球分離装置を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた単核球を経静脈的に投与する。治療6カ月後にChild-Pughスコア、血液生化学検査、腹水量の推移等で治療効果を判定する。
その他（外国での状況等）	肝線維化モデルマウスによる実験で、骨髄より採取された細胞を経静脈投与することにより、肝機能の回復、生存率の上昇を示している。骨髄由来細胞が障害部に遊走し、コラゲナーゼ、MMP9等が産生され、線維化が改善することで肝機能が回復したと考えられている。臨床研究においては末梢静脈、経肝動脈的、経門脈的投与が報告され改善効果が認められている。
新規性について	対象疾患がアルコール性またはNASH関連肝硬変であるところに新規性がある。



## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

### 0) 審査回数

2回 (平成24年5月、7月)

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成24年5月22日 (火) 10:00～12:30

(第20回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

### ②議事概要

平成24年4月11日付けでハートライフ病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：肝硬変) 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

○ 対象疾患をアルコール性肝硬変患者やNASHに起因する肝硬変とした理由を示してください。今研究のように、過度の飲酒や不適切な食生活などの生活習慣に基づく疾患である場合、生活習慣を改善できずに臨床研究から脱落することも考えられますがその予防策についてご説明ください。

- 「沖縄県にアルコール性肝硬変患者やNASHに起因する肝硬変が多いためです。アルコール性肝硬変の場合、本研究に登録されるには6M以上の禁酒が必要です。また研究期間中は4W毎に保健師が面談を行い、生活習慣の改善を評価します。」との返答を得た。

○ 個人情報管理責任者 城間医長は研究分担者であり、個人情報管理者とするのは不適切ではないか。

- 「患者個人情報管理責任者を変更しました。」との返答を得た。

#### 4. 細胞調整施設について

- 山口大学ではアイソレータを使用していないが、今回アイソレータを使用しているのはどうしてでしょうか。
  - 「亜熱帯で高湿度の沖縄県で初めて CPC を運用するということもあり、より安全を期すためにアイソレータを採用することにしました。」との返答を得た。

#### 2) 第2回審議

- ①開催日時： 平成24年7月30日（月）16:00～18:30  
(第21回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

#### ②議事概要

平成24年4月11日付けでハートライフ病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：肝硬変）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

- 10症例で十分に安全性を評価することが可能なのか、ご回答ください。
  - 「これまで国内で実施された自己骨髄細胞投与療法の論文発表では有害事象はなかったと報告されています。しかしながら現時点では生活習慣病に起因した肝硬変を対象にした本療法の報告はないため、まずは3例実施したところで安全性・有効性について報告し、最終的に10例まで実施したいと考えています。」と返答を得た。

#### 3) 第3回審議

##### ①委員会の開催はなし

##### ②議事概要

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

### 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

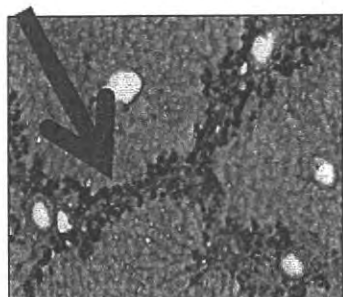
ハートライフ病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：肝硬変）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

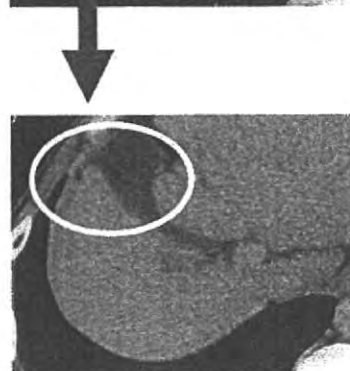
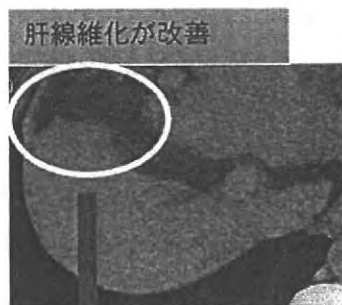
生活習慣病関連（アルコール性およびNASH 関連）肝硬変患者における安全性と有効性に関する研究



自己骨髄細胞採取（手術室）



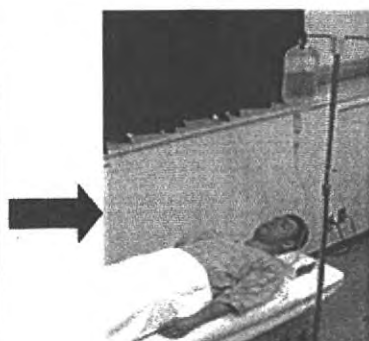
投与された細胞が肝臓に定着  
（写真はマウスでの実験結果：  
山口大学からの入手画像）



肝線維化が改善  
  
著効例の肝 CT 像の変化  
処置後（下の画像）に腹水が減少し肝臓の形態も正常近づいている（山口大学からの入手画像）



CPC 内設置アイソレーター内  
遠心機を用いて単核球分画の分離を施行




同日中に静脈から投与

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 6 月 27 日

厚生労働大臣 殿

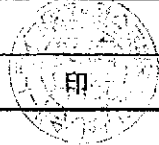

研究機関	所在地	〒901-2492 沖縄県中頭郡中城村字伊集 208 番地
	名称	社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院
	研究機関の長 役職名・氏名	院長 奥島憲彦 

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
生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究	消化器内科 副院長兼内科部長 佐久川 廣

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究		
研究機関			
名称	社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院		
所在地	〒901-2492 沖縄県中頭郡中城村字伊集208番地		
電話番号	098-895-3255		
FAX番号	098-870-3172		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	奥島憲彦 		
研究責任者			
所属	消化器内科		
役職	副院長兼内科部長		
氏名	佐久川 廣 		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 098 - 895 - 3255 /FAX: 098 - 870 - 3172	
	E-mail	h.sakugawa @ heartlife.or.jp	
最終学歴	新潟大学(1981年)		
専攻科目	消化器内科学、肝臓病学		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	山口大学医学部および附属病院		
所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1		
電話番号	0836-22-2239		
FAX番号	0836-22-2303		
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	医学部長		
氏名	佐々木 功典		

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	琉球大学医学部および附属病院
所在地	〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地
電話番号	098-895-3331
FAX番号	098-895-3086
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	医学部長
氏名	須加原一博
臨床研究の目的・意義	<p>非代償性肝硬変患者の肝線維化を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の、生活習慣病関連肝硬変患者における安全性と有効性の検討を目的とする。</p> <p>沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣病に起因するものが多く、さらに若年で非代償性肝硬変に進行している症例が多い。このような生活習慣病関連の肝硬変は、日本全体でも近年増加しており、今後も増加するものと予測される。非代償性肝硬変に進行すると食事制限や禁酒をしても効果なく、肝移植以外に有効な治療法がない。現在非代償性肝硬変に対する根本治療は肝移植のみであるが、肝移植を行う施設は都市部に限られており、沖縄県のような離島県や地方の患者の場合、県外の施設で行うため、患者および家族の経済的負担が大きい。非代償性肝硬変症例に対して自己骨髄細胞投与療法を一般病院で安全かつ有効に適用できることが明らかとなれば、自己骨髄細胞投与療法が広く普及し、非代償性肝硬変患者に大きな利益をもたらす。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	生活習慣病関連(アルコール性、NASH関連)肝硬変症
選定理由	当院を含めて沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣病に起因するものが多く、肝硬変の成因の50%以上をしめ、しかも、30代、40代で非代償性肝硬変に進行している症例が多い。非代償性に進行すると肝移植以外に有効な治療法がない。自己骨髄細胞投与療法はこのような症例に対して生命予後ならびに生活の質の改善をもたらす可能性がある。
被験者等の選定基準	Child-Pughスコア7点(Child-Pugh B)以上の肝硬変(アルコール性の場合禁酒していることが条件となる)の状態にある20歳から70歳の非代償性肝硬変患者で、肝移植以外の治療法では改善が見込まれない症例のうち、インフォームドコンセントを取得可能で、試験参加の意思を有する症例。詳細は別紙研究計画書を参照のこと。
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己骨髄細胞中に含まれると想定される幹細胞
由来	(自己)・非自己・株化細胞 (生体由来)・死体由来
採取、調製、移植又は	血液内科領域で行われている通常の骨髄移植と同様の手順で自己骨髄細胞を採取し投与する。すなわち、全身麻酔下に対象者の腸骨より骨髄液約400mLを採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、C

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

投与の方法	PC(細胞調整室)に設置してあるアイソレーター内の遠心分離機を用いて無菌的に単核球分離を行い、得られた細胞分画を経静脈的に投与する。
調製(加工)行程	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 動物種( )
複数機関での実施	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
他の医療機関への授与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
安全性についての評価	本研究で用いられる手法は、対象集団に対する適用実績を有するものの組み合わせである。すなわち骨髓液採取および投与は骨髓移植と同様の手法であり、全身麻酔は肝硬変例が肝細胞癌を発症し手術を行う際には必ず必要となる処置である。肝硬変患者に対する全身麻酔下の骨髓液採取は、共同研究機関である山口大学から技術指導を受け、山口大学等で実績のあるプロトコルで実施する。同種骨髓移植の際には細胞採取から投与までの間の保存・移送に関して安全性・安定性の問題があるが、本研究においては採取された自己骨髓細胞が当日中に同一施設内で投与されるため、このような問題が発生する可能性は骨髓移植よりむしろ小さいと考えられる。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	自己骨髓細胞投与療法は山口大学を中心とした複数の施設で既に臨床応用されており、非代償性肝硬変患者における効果と安全性が示されている。しかしながら、一般の病院ではこれまでに治療の経験がなく、臨床研究としての実施が妥当である。当院は非血縁者間の同種骨髓移植を実施できる施設として認定されており、平成21年以降15例の骨髓移植経験を有する。本研究の共同研究機関である山口大学の指導の許、非代償性肝硬変患者においても同様の処置を安全に行うことが可能であると判断した。また、共同研究機関である琉球大学とは距離的に近く、日常診療においても協力関係にあり、本研究においても琉球大学の後方支援が得られる体制ができている。
臨床研究の実施計画	生活習慣病関連肝硬変を有する20歳から70歳の非代償性肝硬変症例を対象とする。参加基準を満たす症例の受診時に研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があった場合には、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。試験への参加に同意が得られ、本試験への参加が適切でないと考えられる者を除いた症例を登録する。入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髓細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後第2週、第4週以降4週毎に第24週まで、第36週、第48週に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。詳細は研究計画書を参照のこと。
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	登録に先立って、担当医は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。
説明事項	研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治療方法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による診療録閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である	



## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

理由	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医は有害事象報告票を用いて研究事務局ならびに研究代表者に速やかに連絡する。研究代表者は必要に応じて症例登録の一時停止や他参加者の担当医への緊急連絡等の対応を行うとともに、効果・安全性評価委員会に報告する。効果・安全性評価委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	本研究に参加した症例については、研究期間終了後も定期的に当院外来で定期検査を行う。外来受診の際に研究期間終了後に発生した本研究との関連を否定できない事象に関しての情報を継続的に収集する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	(有) 無
補償が有る場合、その内容	臨床研究保険に加入して補償
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	登録患者の同定や照会は、基本的に症例登録の際に各症例に付与される登録番号を用いて行うこととし、登録患者の氏名およびカルテ番号は各回の症例報告票には記載しない。また、患者の同意の得て保存された血液検体についても登録番号を付け、個人情報管理者が厳重に保管する。
その他	研究成果の報告にあたっては、個人を特定できる情報を含まない形で行う。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法 本研究のために受給している沖縄県先端医療技術産業化研究事業の一環として行われる「細胞治療技術の臨床研究」の研究費等を充てる。</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 同様の研究は山口大学を中心とする複数施設で行われているが、生活習慣病関連肝硬変を対象としたものはない。今回の研究は生活習慣病関連肝硬変においても本治療法が同様の安全性と有効性を示すかを検討するものである。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績(別紙1)

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(病棟図面・衛生管理基準書・教育訓練の記録)
- 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(1. ハートライフ病院の採取実績)
- 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(2. 山口大学の治療実績)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- 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
- その他(資料内容: 倫理委員会関連資料(倫理委員会規定・委員名簿・議事録・判定通知書 )
- その他(資料内容: 研究計画書(Version 02 001) )
- その他(資料内容: 標準作業手順書(骨髄液採取・単核球分離・単核球分画製剤投与) )
- その他(資料内容: 製品標準書 )

## 【研究の概要】

本研究は非代償性肝硬変患者の肝線維化および肝機能を改善する可能性が示されている自己骨髄細胞投与療法の、生活習慣病関連（アルコール性および NASH 関連）肝硬変患者における安全性と有効性を検討することを目的とする。

沖縄県の肝硬変は肥満や飲酒等の生活習慣に起因するものが多く、肝硬変の成因の 50%以上を占め、しかも、30 代、40 代で非代償性肝硬変に進行している症例が多い。非代償性肝硬変に進行すると食事制限や禁酒をしても効果がなく、患者の生命予後は極めて不良である。このような進行した非代償性肝硬変に対する根本治療は、現在のところ肝移植のみであるが、肝移植を行う施設は都市部に限られており、沖縄県のような離島県や地方の患者の場合、県外の施設で行うため、患者および家族の経済的負担が大きい。

非代償性肝硬変症例に対して 2003 年から山口大学医学部附属病院を中心に自己骨髄細胞投与療法の臨床研究が開始されている。自己骨髄細胞投与療法は、肝硬変に対して患者自身の骨髄細胞を採取し、末梢の血管から点滴静注することで肝硬変状態の肝臓に線維化改善を誘導し、肝機能を回復させる治療法である。これまでに 30 例以上に自己骨髄細胞投与療法が実施され、肝機能の改善傾向が認められることが確認されており、この治療による重篤な有害事象の報告はない。

当院は 300 床の民間急性期病院であるが、非血縁者間の骨髄移植が施行できる施設として認定されており、平成 21 年以降に 15 例の骨髄移植の経験がある。自己骨髄細胞投与療法で行われる自己骨髄細胞採取は、骨髄移植と同様の方法で行われるため、当院は本臨床研究を安全に行うための条件が揃っている。自己骨髄細胞投与療法を一般病院で有効かつ安全に適用できることが明らかとなれば、自己骨髄細胞投与療法が広く普及し、非代償性肝硬変患者に大きな利益をもたらす。

実際の処置に先立って同意説明文書を用いて説明し、十分な理解のうえで同意書に署名の得られた症例を対象とする。自己骨髄細胞採取は、血液内科領域で行われる通常の骨髄移植と同様の手順で行う。すなわち、全身麻酔下に対象者の両側の腸骨より骨髄液約 400ml を採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、CPC（細胞調整室）に設置してあるアイソレーター内で無菌的に単核球分離・洗浄を行い、得られた細胞分画を 24 時間以内に患者の末梢静脈より点滴静注する。処置後 1 週間は原則として入院下で厳重に経過を観察し、問題がなければ外来で経過観察とする。その後 6 ヶ月間は少なくとも 1 ヶ月毎の経過を観察する。

有効性の判定は身体所見、血液所見ならびに画像所見に基づき行う。また、琉球大学医学部との共同研究として、超音波診断装置を用いての非侵襲的肝線維化診断法「VTIQ」で肝線維化の程度を評価し、さらに肝生検が可能な症例については生検を行い、肝線維化の改善程度を詳細に評価する。

## 「生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究」への参加のお願い

### 1. 自己骨髄細胞投与療法とは

ウイルス性慢性肝炎など様々な原因により肝臓の炎症が持続すると、肝細胞は破壊と再生を繰り返し、うち一部の方では線維化が進行し、肝硬変の状態となります。肝硬変の中でも病態が進行したのが非代償性肝硬変で、黄疸や腹水、肝性脳症などの肝不全症状を来します。非代償性肝硬変に進行すると、肝臓の機能を回復させるための根本的な治療は現在のところ肝移植以外にありません。しかし、肝移植には大きな手術侵襲や手術後に免疫抑制剤を長期に服用するという問題に加えて、適切なドナーが存在しない場合も多く、症例数が限られているのが現状です。肝移植以外の手段で肝臓の機能を回復させる研究がこれまでに多く行われてきましたが、その中で日本人におけるある程度の安全性と有効性が示されているのが自己骨髄細胞投与療法です。

2000年、男性ドナー由来の骨髄移植を受けた女性の肝臓内に男性のみが持っているY染色体が発見されました。骨髄は骨の内部にあり血液細胞を産生する臓器ですが、研究の結果、骨髄内に存在するいずれかの細胞が骨髄以外にも様々な臓器の機能を修復する可能性を有していることが明らかとなりました。実験的に肝硬変の状態にしたマウスに対して他のマウスの骨髄細胞を静脈から投与したところ、投与された骨髄細胞が肝臓の障害された部分に定着し線維化を改善させる物質を産生する結果、肝硬変の状態が改善することも示されました。

この動物実験の結果を踏まえ、平成15年11月から山口大学消化器内科を中心として、肝硬変の患者さんを対象とした自己骨髄細胞投与療法の臨床研究が開始されました。平成20年時点で30例以上の患者さんに自己骨髄細胞投与療法が行われていますが、現在のところ大きな合併症はなく、多くの例で肝機能のある程度の改善がみられたと報告されています。海外の他の施設でも、骨髄由来の細胞を肝臓に流れ込む血管（肝動脈、門脈）に直接投与する、あるいは山口大学と同様に静脈から投与する試みがなされており、それぞれある程度の肝機能の改善が得られたと報告されています。

ただし、自己骨髄細胞投与療法は標準的治療として保険適応を得る段階には至っておりません。症例数に限りがあり、長期間の効果ならびに有害事象については不明な部分があります。また、自己骨髄細胞投与療法は山口大学、山形大学、国立国際医療センターといった高次機能を有する病院で行われているのみで、一般病院での実績はありません。治療の方法は骨髄液を採取し、その骨髄液の中から単核球をCPC（細胞調整室）内で分離し、それを患者さんの静脈から点滴静注するというもので、①肝臓の専門医がおり、②十分な骨髄移植の経験があり、③CPCを有する施設であれば、実施可能な治療です。ハートライフ病院は民間病院ではありますが、平成21年以降に15例の骨髄移植を経験しており、自己骨髄細胞投与療法の実施が可能と判断しました。そして、平成23年3月にCPCを完成させ、これまでに安全性確認や専門スタッフの教育等、自己骨髄細胞投与療法の実施に向けて準備をしてきました。

肝硬変は一般に治癒することのない進行性の病気で、非代償性肝硬変になると更に病気

の進行は加速していきます。自己骨髄細胞投与療法は肝硬変を治癒させる治療法ではありませんが、肝硬変の進行を抑え、更には肝機能を回復させる効果があることが報告されています。しかしながら、本治療を受けても肝機能の改善が見られなかったり、非代償性肝硬変の一般的な経過と同様に病気が進行することもあります。また、今回の臨床研究の対象となる生活習慣病に関連した肝硬変、特に肥満、糖尿病に関連した肝硬変に対してはこれまでに治療成績の報告がなく、はたして自己骨髄細胞投与療法が有効かどうかは現時点では未知数です。

現在のところ非代償性肝硬変に対しては、肝移植を除き根本的な治療法がないことから、非代償性肝硬変患者に有効性が確認されている自己骨髄細胞投与療法を標準的な治療として普及させ、多くの肝硬変患者さんに恩恵をもたらせたいと考えて本研究を計画しました。

当院における自己骨髄細胞投与療法は、本研究の共同研究機関である山口大学消化器内科の本治療の経験が豊富な医師の指導の許に行います。また、琉球大学第一内科も共同研究機関として本臨床研究をバックアップすることになっています。

## 2. 自己骨髄細胞投与療法の対象となる患者さん

ハートライフ病院を受診している肝硬変患者のうち、以下を満たす患者さんとする。

- (1) 生活習慣病に関連した肝硬変（アルコール性または肥満・糖尿病関連）
- (2) 20歳以上70歳以下
- (3) 肝硬変の重症度基準が規定以上であることが確認されている
- (4) 本人から文書による同意が得られている

ただし、以下のいずれかに当てはまる方は対象となりません

- 1) 肝がんと診断された方（完治後の再発のない方は除く）
- 2) 肝がん以外の悪性新生物の既往を有する方
- 3) 総ビリルビン値が基準以上の方
- 4) ヘモグロビン値または血小板が基準を満たさない方
- 5) 破裂の危険性がある食道・胃静脈瘤を有している方
- 6) 基準以上クレアチニン値を示す腎機能障害を有している方
- 7) アルコール性において断酒後の経過が6ヶ月を満たさない方
- 8) 輸血の同意が得られない方
- 9) 妊娠中の女性
- 10) 全身状態が不良である方
- 11) 全身麻酔の実施が困難である方
- 12) その他担当医が不相当と判断した方

●一旦対象患者さんとして登録された場合でも、その後治療までの期間中に総ビリルビン上昇または血小板低下などがみられた場合は、担当医師の判断で治療の対象から除外されることがあります。

## 3. 研究の内容と予想される効果

自己骨髄細胞投与療法に用いる細胞の採取は、世界中で広く行われている骨髄移植の場合と同様に行います。すなわち、全身麻酔ののち、手術室で両側の腸骨（臀部の骨）から

治療に必要な量の骨髓液（約 400mL）を採取し、この目的に広く使用されている専用の器材を用いて骨のかけら等の除去を行います。その後血球分離装置を用いて今回の治療に必要な細胞成分である単核球を分離し、これを静脈から点滴で投与します。

投与された細胞（単核球）の一部が肝臓に定着し、局所で肝臓の線維化を改善させる物質を産生する結果、線維化が改善し、その結果として肝機能が改善することを期待しています。本研究において、自己骨髓細胞投与療法の有効性は自己骨髓細胞投与後 6 ヶ月の時点での臨床症状、肝機能検査、画像検査などの総合的評価により判定します。

#### 4. 研究参加に伴う危険性とその対処について

自己骨髓細胞投与療法は、ご自身の細胞を取り出した後、必要な細胞成分だけを選別してそのまま体に戻す方法であるため、投与する細胞自体が原因となる重篤な副作用はないものと予想しています。既に同様の研究を実施している他施設でも重篤な副作用は報告されておりません。しかし骨髓液採取および投与に関して、以下のような合併症が生じる可能性があります。

##### 【麻酔に伴う危険】

- ・全身麻酔に伴う肝機能の悪化、薬剤アレルギー、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞、脳出血、悪性高熱症（まれ）など。
- ・気管内挿管に伴う前歯損傷、尿道カテーテル留置に伴う尿道を損傷など。

##### 【骨髓液採取に伴う危険】

- ・骨髓液採取に伴う疼痛、出血、感染、貧血、肺脂肪塞栓（肺の血管に脂肪の塊が詰まる）、血栓症など
- ・穿刺部からの出血、穿刺針による他臓器の損傷など

- 骨髓液採取時に出血があった場合には医師の判断により輸血が行われる可能性がありますので、輸血に関する同意書をいただく必要があります。

※麻酔や骨髓液採取に際して合併症がみられた場合は、担当医師の判断で自己骨髓細胞投与療法を中止することがあります。

##### 【細胞投与に伴う危険】

- ・骨髓細胞投与に伴う合併症：注射部位の疼痛・発熱など。また、現在までの報において、重篤な副作用の報告はありませんが、細胞投与に伴う未知の副作用が発症する可能性があります。

このため、骨髓液採取・投与の処置後 1 週間は原則として入院していただき嚴重な経過観察を行います。さらに投与 2 週目、4 週目以降 6 ヶ月目までは月 1 回、12 ヶ月目までは少なくとも 3 ヶ月に 1 回受診していただき、診察ならびに血液検査を行う予定です。この研究はこれまでに行われた類似の研究結果に基づいて科学的に計画されており、また細心の注意を払って行われますが、もし研究期間（48 週）中あるいは終了後に副作用などの健康被害が生じた場合には、担当医師がその時点で最適と判断する対処を行います。

## 5. 肝生検の必要性和肝生検の合併症

自己骨髄細胞投与療法の治療効果を判定するため、自己骨髄細胞投与前と投与後 24 週の 2 ポイントで肝生検を行います。肝硬変の患者さんは出血傾向がみられることが多いため、出血傾向がないと判断された患者さんに対して本人の同意を得て行います（出血傾向があり担当医が肝生検を施行しないと判断した場合や、患者さんが肝生検を拒否した場合でも本研究に参加することは可能です）。

肝生検後に疼痛（穿刺部位、心窩部、右肩等）や出血、気胸（誤って肺を刺してしまい、肺の空気がもれること）、感染症などの合併症の可能性があります。なお、生検と同時に最新の技術である超音波装置で肝臓の線維化の程度を計測し、本治療による肝線維化の改善についても評価します。

## 6. 他の治療法に関して

本研究への参加の有無を問わず、肝硬変に対する通常の診療はこれまでどおり継続します。非代償性肝硬変に伴う腹水貯留、食道・胃静脈瘤、肝性脳症などの合併症に対しては、それぞれ対症的な処置を行います。

肝臓の機能を回復させるための治療法として確立したものに、肝移植（生体肝移植・脳死肝移植）があります。本研究への参加のいかんを問わず、肝移植のご希望がある場合には、適切な施設に御紹介させていただくことが可能です。

## 7. 自由意思による参加について

この研究への参加は、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、よく考えの上、ご自分の意思で決めて下さい。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の不利益を受けることはありません。

## 8. 今回の研究への参加中止に関して

いったんこの臨床研究への参加を同意した後でも、患者さんの希望によっていつでも同意を撤回することが可能です。また、同意の撤回によって、以後の診療で差別や不利益を受けることはありません。

## 9. 費用に関して

当院での本研究に参加された場合、研究期間中は、本研究に関わる費用、すなわち自己骨髄細胞採取・投与のための入院費用および薬剤費用、検査費用については、本研究に参加することで追加の費用負担が発生することはありません。但し、本研究の参加を途中で中止した場合は、中止以降の費用は自己負担となります。

## 10. 健康被害が生じた場合

また、本研究に関連して重篤な健康被害（身体障害）が生じた場合には、本研究について加入している臨床研究保険に基づいて補償します。

## 11. 検体保存について

本研究期間中に採血された検体は、後日の再検査に備えて血液検体を保存します。保存

したあなたの血液検体はハートライフ病院検査室に凍結して保存し、再検査が必要な場合の検査のために用いさせていただきます。また、もし、あなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後もハートライフ病院検査室で10年間にわたって保管させていただきます。その場合は、引き続き血液検体とともに新しく付けた番号や個人情報ハートライフ病院の個人情報管理者が厳重に保管致します。なお、将来、血液検体を別の研究に用いる場合は、あらためてハートライフ病院の倫理委員会に新たな研究計画書を提出して承認を得て、更にあなたから新たに文書による同意を得るように致します。血液検体を別の研究に用いることに対してあなたから同意が得られない場合や、あなたへの連絡が取れない場合でも、血液検体保存の同意が得られた検体は10年間保管させていただきます。血液検体を研究終了後も保存することに同意されない場合や、10年間の期間を過ぎた場合には、血液検体に付随した記号などを削除し、通常の医療検体と同様に破棄いたします。

## 12. 個人情報について

この臨床研究の結果は、医療記録として残されます。また、ハートライフ病院の倫理審査委員会が、研究が倫理的に問題なく実行されているかを確認するためにあなたの記録(氏名、住所を含む)を閲覧することがあります。当院の診療録は電子化されており、各種検査結果の参照にはIDとパスワードが必要であるほか、誰がいつ診療録を参照したかの記録が残されるようになっていきます。

この臨床研究で得られた情報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することがあります。その際にあなたの情報は、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく番号(管理番号)をつけ、誰のものかが分からないようにした上で提供されます。また、あなたの保存検体も同様に管理番号をつけて、個人が特定できない形で保管されます。

管理番号や個人情報はハートライフ病院において専属の個人情報管理者によって決して漏れないよう厳重に保管します。また、電子的な記録はパスワードで保護され、ネットワークに接続されない専用のコンピュータ内にそれぞれ保存され、研究関係者以外は参照できない仕組みとなっています。また普段の診療と同様に、すべての関係者には研究上知り得た秘密を守る義務(守秘義務)が課せられています。

この研究から得られた結果は学会や医学論文等の形で公表される予定ですが、その際には個人を特定できるような情報は一切公開されず、研究参加者のプライバシーは守られます。なお、あなたが本研究に一旦参加された後、後日同意を撤回された場合や研究が中止された場合でも、その時点までのデータは本法の安全性評価の目的で使用させていただきます。

## 13. 連絡先・相談窓口

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か体調の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下さい。

**医療機関**



ハートライフ病院

所在地：沖縄県中城村字伊集 208 番地

電 話：098-895-3255

**研究責任者**

氏 名：佐久川 廣

電 話：098-895-3255

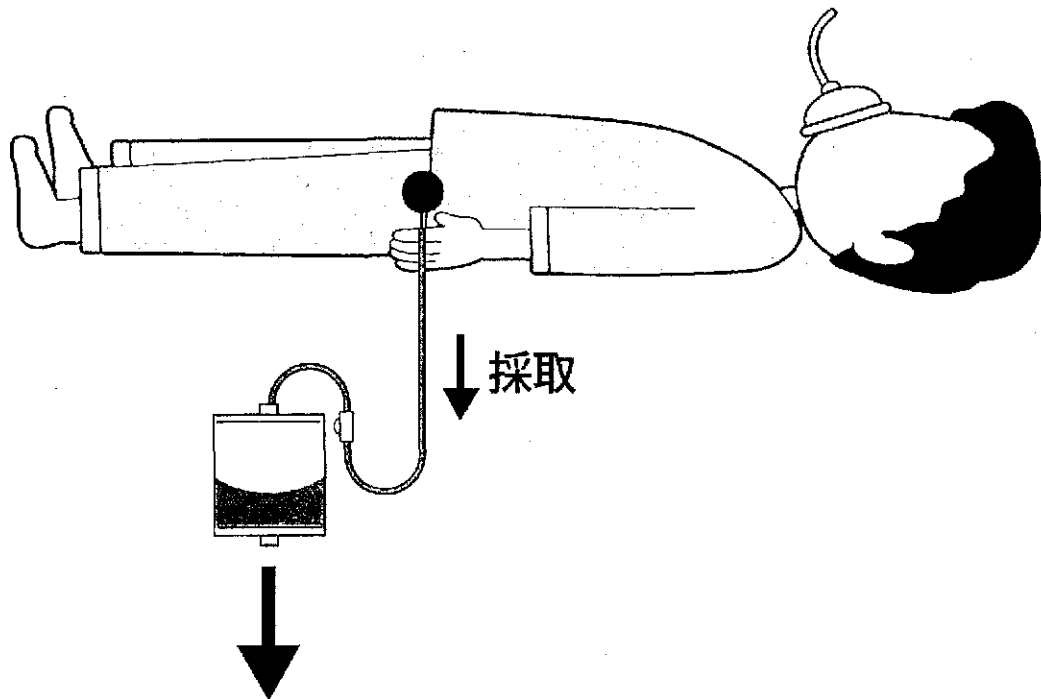
**夜間緊急連絡先**

ハートライフ病院

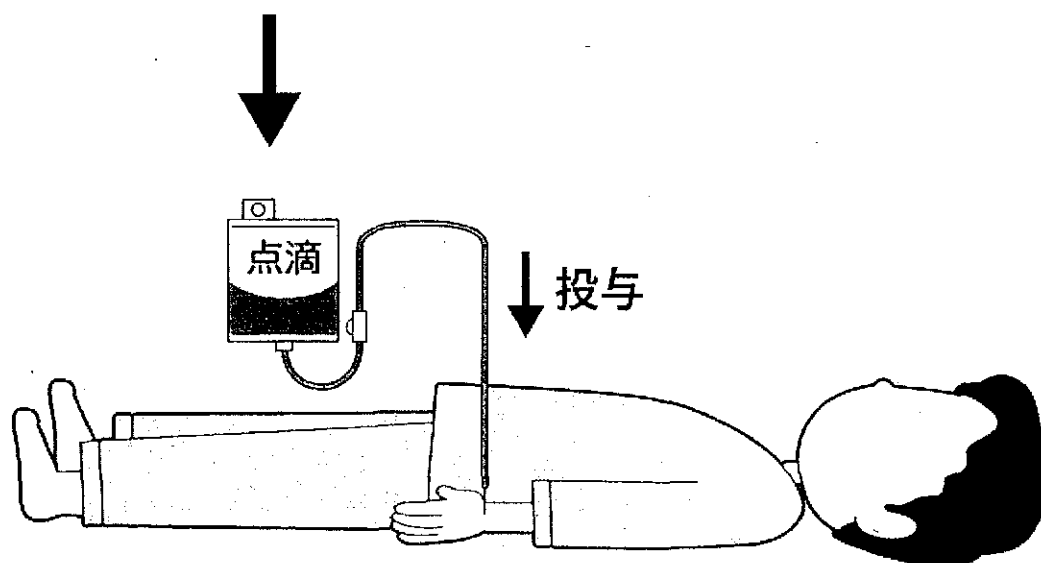
電 話：098-895-3255

# <骨髄細胞採取から投与まで>

■全身麻酔後、両側の腸骨から骨髄液(約400m l)採取

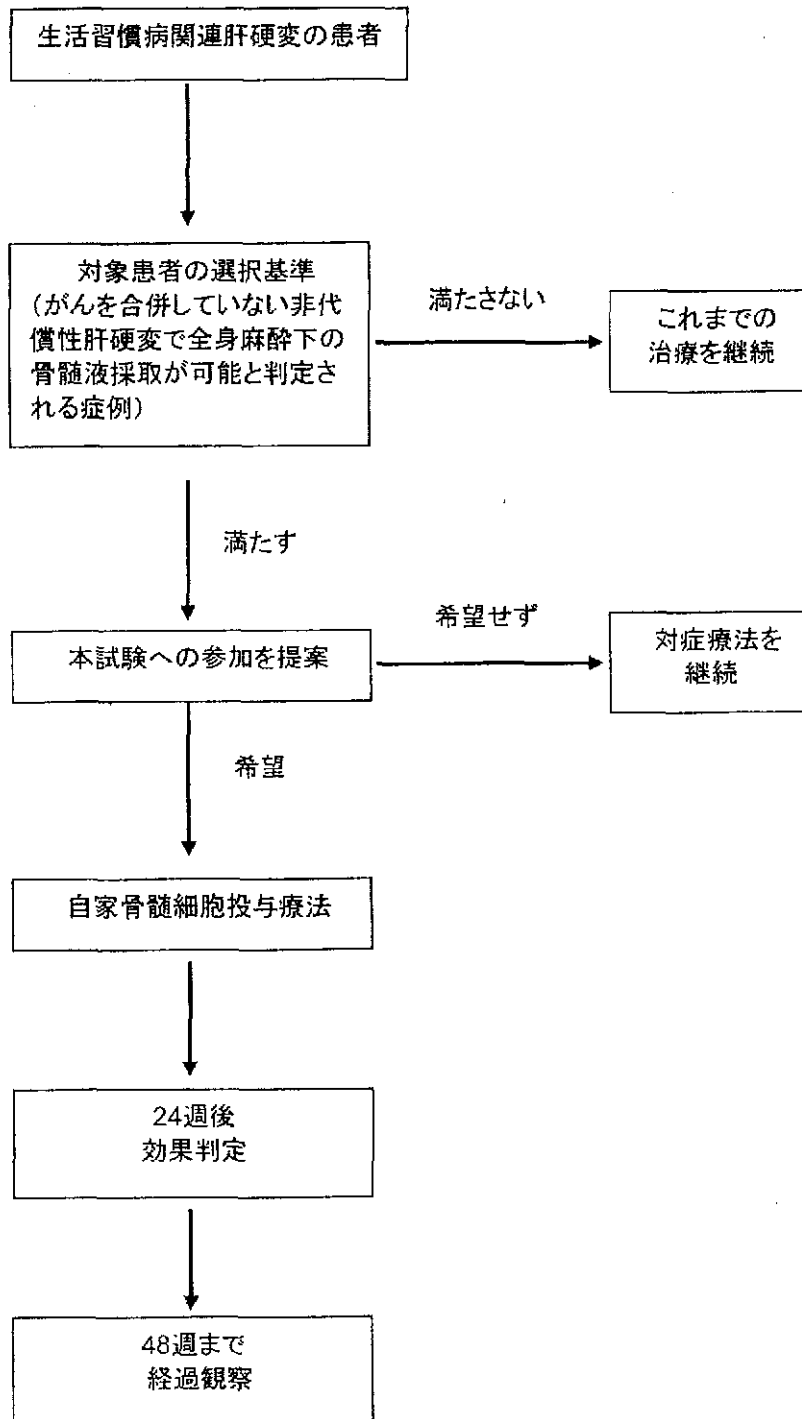


■CPC(細胞調整室)内で単核球を分離



■単核球を末梢の血管より点滴静注

付録：研究のながれ



## 研究参加同意書

社会医療法人かりゆし会ハートライフ病院  
院長 奥島憲彦 殿

私は、「生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究」の実施に際し、担当医から研究に関する説明を別紙説明書により受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

1. 研究の目的・方法
2. 研究の内容と予想される効果
3. 研究参加に伴う危険性について
4. 肝生検の必要性とその危険性について
5. 他の治療方法の有無・内容
6. 自由意思による参加と同意の撤回について
7. 研究の費用について
8. 健康被害が生じた場合の補償について
9. 血液検体保存について
10. プライバシーは最大限に尊重されること

平成 年 月 日

本人署名(または記名・押印) \_\_\_\_\_

本臨床試験に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

平成 年 月 日

診 療 科 \_\_\_\_\_

説 明 者 氏 名 \_\_\_\_\_

本同意書のコピーを2部作成し、本人が1部を保管、外来診療録に1部を保管する。  
本同意書の原本は、研究事務局が保管する。

## 自己骨髄細胞採取同意書

臨床試験名：生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床試験における自己骨髄細胞採取の必要性、危険性について、説明医師から以下の項目に関する十分な説明を受けました。

- 自己骨髄細胞採取の目的と方法
- 自己骨髄細胞採取に伴う以下のような危険性や不便について
  - ・ 自己骨髄細胞採取に伴う出血について
  - ・ 自己骨髄細胞採取に伴う疼痛について
  - ・ 自己骨髄細胞採取に伴う感染の危険性について
  - ・ 全身麻酔に関連した合併症の可能性について
  - ・ 処置に関連して輸血が必要となる可能性について
- 上記のことに対する対処法について

この自己骨髄細胞採取の内容説明を受け、理解した上で自己骨髄細胞採取を実施することに同意します。

平成 年 月 日

本人署名(または記名・押印) \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

診 療 科 \_\_\_\_\_

説 明 者 氏 名 \_\_\_\_\_

本同意書のコピーを2部作成し、本人が1部を保管、外来診療録に1部を保管する。  
本同意書の原本は、研究事務局が保管する。

## 自己骨髄細胞投与同意書

臨床試験名：生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床試験における自己骨髄細胞投与の必要性、危険性について、説明医師から以下の項目に関する十分な説明を受けました。

- 自己骨髄細胞投与の目的と方法
- 採取された骨髄液の量 [\_\_\_\_\_ mL]
- 自己骨髄細胞投与に伴う以下のような危険性や不便について
  - ・ 投与が原因と考えられる感染について
  - ・ 未知の副作用が発生する可能性について
- 上記のことを予防する検査項目について
- 上記のことに対する対処法について

この自己骨髄細胞投与の内容説明を受け、理解した上で自己骨髄細胞投与を実施することに同意します。

平成 年 月 日

本人署名(または記名・押印) \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

診 療 科 \_\_\_\_\_

説 明 者 氏 名 \_\_\_\_\_

本同意書のコピーを2部作成し、本人が1部を保管、外来診療録に1部を保管する。  
本同意書の原本は、研究事務局が保管する。

## 血液検体保存同意書

臨床研究名：生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床研究における血液検体保存の目的、検体の取り扱い、個人情報保護について、説明医師から以下の項目に関する十分な説明を受けました。

- 血液検体保存の目的と方法
- 検体を別の研究に用いる場合の手続きについて
- 検体の破棄について
- 個人情報保護について
  - ・ 新しく符号をつけて管理する（匿名化）について
  - ・ 研究関係者の守秘義務について
  - ・ 研究成果を公表する際の個人情報の取り扱いについて
- 自由意思による参加と同意の撤回について

この血液検体保存の内容説明を受け、理解した上で血液検体を保存することに同意します。

平成 年 月 日

本人署名(または記名・押印) \_\_\_\_\_

連絡先：住所 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

診療科 \_\_\_\_\_

説明者氏名 \_\_\_\_\_

本同意書のコピーを2部作成し、本人が1部を保管、外来診療録に1部を保管する。  
本同意書の原本は、研究事務局が保管する。

## 肝生検同意書

臨床試験名：生活習慣病関連肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究

私は上記の臨床試験における肝生検の必要性、危険性について、説明医師から以下の項目に関する十分な説明を受けました。

- 肝生検の目的と方法
- 肝生検に伴う以下のような危険性や不便について
  - ・ 肝生検に伴う疼痛について
  - ・ 肝生検に伴う出血について
  - ・ 肝生検に伴う気胸合併の危険性について
  - ・ 肝生検に伴う感染の危険性について
  - ・ 処置に関連して輸血が必要となる可能性について
- 上記のことに対する対処法について

この肝生検の内容説明を受け、理解した上で肝生検を実施することに同意します。

平成 年 月 日

本人署名(または記名・押印) \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

診 療 科 \_\_\_\_\_

説 明 者 氏 名 \_\_\_\_\_

本同意書のコピーを2部作成し、本人が1部を保管、外来診療録に1部を保管する。  
本同意書の原本は、研究事務局が保管する。



平成 24 年 10 月 18 日

新潟大学医歯学総合病院から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会  
委員長 永井良三

新潟大学医歯学総合病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験  
申請者：新潟大学医歯学総合病院 病院長 内山 聖  
申請日：平成 23 年 9 月 16 日

### 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究 第Ⅱ相臨床試験
申請年月日	平成23年9月16日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：新潟大学医歯学総合病院 吉江 弘正
対象疾患	従来の治療法では十分な歯槽骨欠損の回復が見込めない慢性歯周炎
ヒト幹細胞の種類	顎骨骨膜細胞
実施期間、対象症例数	平成28年3月31日まで、30症例
治療研究の概要	自己口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し、Cell Processing Centerで6週間培養し、シート状に成形する。骨欠損部に骨系細胞供給源として骨膜シートを、足場としてハイドロキシアパタイトおよび自家骨を、増殖因子として多血小板血漿を併用して移植する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、犬の骨欠損モデルを作製し、3者併用療法の歯周組織再生効果を確認している。 歯周組織を再生させる細胞療法として日本では、それぞれ歯根膜幹細胞、脂肪組織由来幹細胞、骨髄幹細胞を用いる方法が報告されている。
新規性について	自己顎骨骨膜細胞を用いた歯周組織再生療法の報告はなく、用いる幹細胞に新規性が高い。

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

### 0) 審査回数

3回 (平成23年10月、平成24年2月、9月)

### 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9月16日付けで新潟大学医歯学総合病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患：慢性歯周炎)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

##### ○ 自家骨の採取部位はどこか

- 「通常、口腔内の顎骨から採取します。しかし、移植材の総量が12gを超える場合には腸骨稜部から採取します。」との返答を得た。

#### 2. 品質・安全性について

##### ○ 骨膜由来細胞の培養の打ち切り基準を示してください。

- 培養過程において異常が生じている場合について打ち切ることとし、具体的に8項目を挙げた。

#### 4. CPCについて

##### ○ 改築後のモニタリングデータを提供してください。

- 「CPCは翌年春に改築を行う予定である。同設計のCPCのデータを参考に提出する。」との返答を得た。

## 2) 第2回審議

①開催日時： 平成24年2月29日(水) 15:30～18:00

(第19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9月16日付けで新潟大学医歯学総合病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:慢性歯周炎)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)

## 4. CPCについて

○改築後のモニタリングデータを提供してください。

- 空気清浄度評価(作業時・非作業時)と環境微生物評価(浮遊菌・表面付着菌)について結果を示された。

## 5. 倫理審査委員会について

○オブザーバーとして加わられた生命倫理の専門家を今後は倫理審査委員会に正式に加えてはかがか。

- 正式に加わっていただいた。

## 3) 第3回審議

①開催日時： 平成24年9月19日(水) 10:00～12:00

(第22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9月16日付けで新潟大学医歯学総合病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:慢性歯周炎)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。

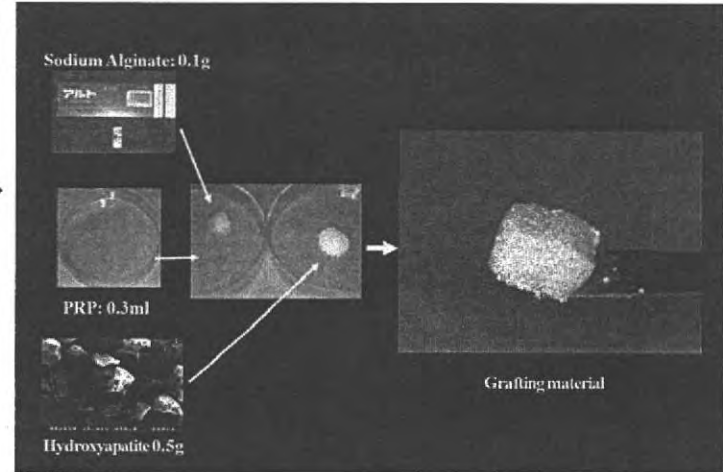
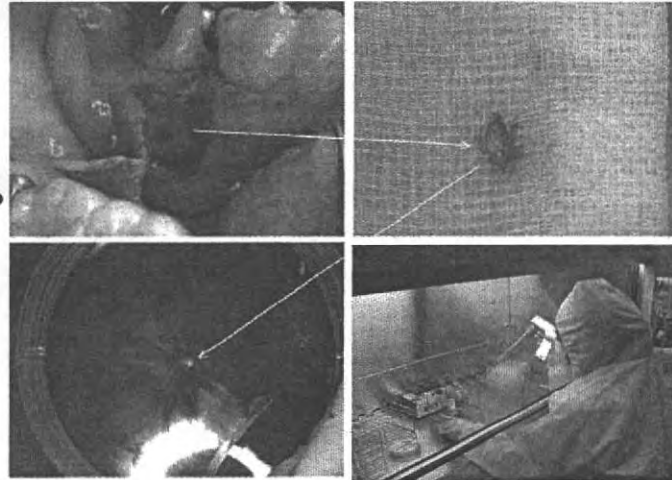
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、資料が適切に提出されたことを受けて、審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

### 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

新潟大学医歯学総合病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：慢性歯周炎）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

# 臨床試験の流れ(①歯槽骨再生)

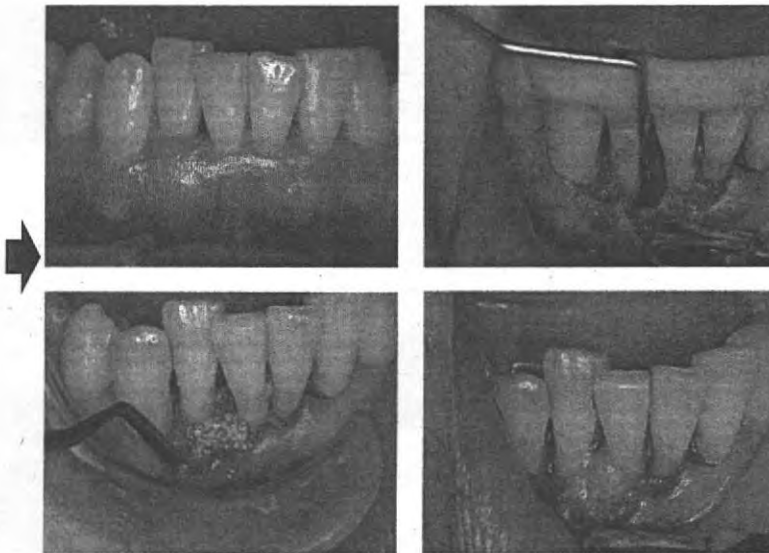


術前診査

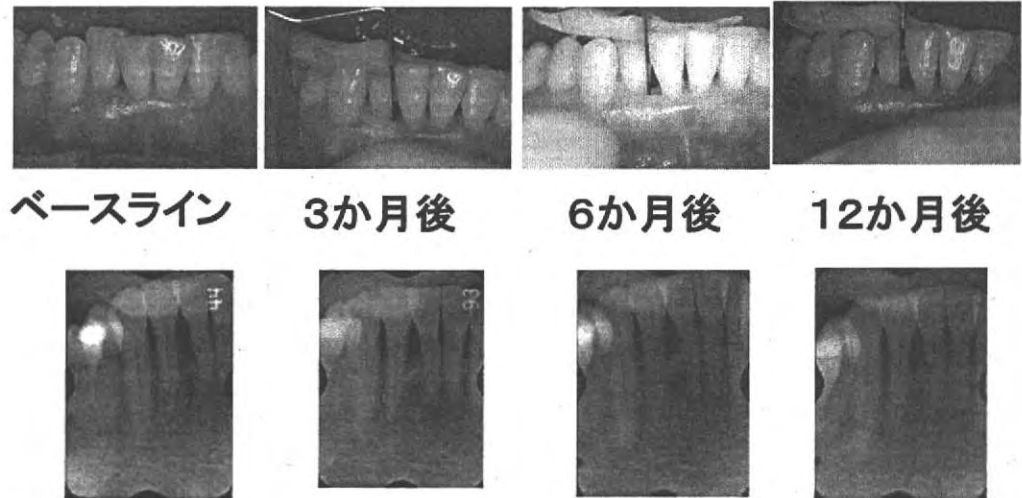
骨膜採取・培養

移植材の調整

141



骨膜シート移植手術



ベースライン

3か月後

6か月後

12か月後

予後診査

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 23 年 9 月 16 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1 番町 754 番地
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	研究機関の長 役職名・氏名	新潟大学医歯学総合病院長・ 内山 聖

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
自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究	新潟大学大学院 医歯学系 ・教授・ 吉江弘正

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究
研究機関	
名称	新潟大学医歯学総合病院
所在地	〒951-8520 新潟市中央区旭町通1番町754番地
電話番号	(代表)025-223-6161
FAX番号	
研究機関の長	
氏名	内山 聖
役職	新潟大学医歯学総合病院院長
研究責任者	
氏名	吉江 弘正
役職	教授
最終学歴	1981年新潟大学大学院歯学研究科修了
専攻科目	歯周病学
その他の研究者	別紙1参照
臨床研究の目的・意義	失われた歯槽顎顔面領域の骨欠損部に骨を再生させる方法として、骨系細胞供給源として自己培養骨膜シートを、足場として人工骨材料(ハイドロキシアパタイト)および自家骨、増殖因子として自己血液から調整された多血小板血漿を選択し、これら組織工学の3つの要素からなる混合物の投与による歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べることを目的とする。本治療法が確立されれば骨膜細胞の骨誘導効果を期待した細胞治療として画期的な突破口としての意義がある。
臨床研究の対象疾患	
名称	歯周病により喪失した歯槽骨欠損
選定理由	自家骨あるいは人工骨移植、歯周組織再生誘導法(GTR法、GBR法)、エナメルタンパクを用いたバイオ・リジェネレーション法による歯槽骨・顎骨欠損の骨再生量および骨質は不十分であった。患者由来の少量の骨膜片を培養してシート状に拡大することで細胞供給を可能とした本法は、人工骨または自家骨と多血小板血漿とを併せて用いることで従来法による臨床成績よりも格段の再生量を実現することが先立つ臨床試験の結果から期待される。
被験者等の選定基準	血液疾患、代謝性および循環器系の全身疾患が無く、HIV、HBV、HCV 梅毒検査に陰性を示す患者で、歯周炎、外傷、先天異常、腫瘍等により生じた重度の歯槽顎顔面骨欠損に対して、従来からの治療法では回復不可能な症例の骨再生を期待する患者を被験者として選定する。



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	顎骨骨膜細胞
採取、調製、移植又は投与の方法	患者の健全口腔内粘膜下から骨膜小片を採取し細胞調整センター(GPC)で6週間培養してシート状に成形する。骨欠損部に人工骨補填材、自家骨、多血小板血漿とともに骨膜シートを投与する。
安全性についての評価	感染症の無い被検者から骨膜片を採取し、GPCに搬入する。GMP基準に準拠して専属培養士により無菌環境下で培養操作が行われ、位走査顕微鏡観察により培養細胞の増殖性・変性・異型化とシートとしての形態について観察する。培養6週目にマニュアルに基づき出荷判定を行い、培養骨膜シートは手術室へ搬送される。手術室もしくは外来滅菌環境下で移植手術が行われる。(別紙)
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	被検者となる患者には、文書によるインフォームド・コンセントを行う。骨膜細胞および多血小板血漿は自己由来のものであり、安全性の高い材料である。培養操作においてはGPCを設置しており、専属の培養士がGMP基準を遵守した製造マニュアルに従って操作している。施設内の中央手術室に加えて、外来における移植のための手術室も完備されている。
臨床研究の実施計画	移植手術完了後、1週目に術直後の治癒状況、2週目に抜糸、その後は月1回の割合で被験部位のクリーニングを実施し、術後3か月、6か月、12か月目に臨床診査および規格エックス線診査、CT検査(大きな骨再生部位に対して、3か月目と2年目までに)を行い、ベースラインと治療後の間で画像解析を行い、骨再生量と再生骨の質的比較を行う。(別紙)
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	本試験の開始にあたり、試験担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、実施計画書の変更に対して本院の医薬品・医療機器臨床研究審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。
説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>①臨床試験の目的および方法参加予定者・期間</li> <li>②治療スケジュール(観察期間を含む)</li> <li>③自己培養骨膜シートの特徴(有害事象)</li> <li>④予期される効果およびその内容</li> <li>⑤重大な影響を与える情報</li> <li>⑥他の治療方法の有無およびその内容</li> <li>⑦医療側が被験者の安全のため中止する場合</li> <li>⑧臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと</li> <li>⑨臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること</li> <li>⑩人権の保護に関する配慮</li> <li>⑪薬剤及び検査に関わる費用について</li> <li>⑫予期せぬ有害事象に対する処置、健康被害が発生した場合の治療および補償について</li> </ul>

		⑬臨床試験担当医師の氏名および連絡先 ⑭研究目的の被験者検体の使用と保存
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である 理由	従来法では回復することが期待できないほど重度の歯槽骨・顎骨欠損あるいは骨同化能の低下状態に対して、本法の応用が臨床的に有効性が高く、安定した効果を期待できる。使用材料および培養環境、移植手術に際しては最大限の安全性を確保している。
	代諾者の選定方針	三親等以内の親族を第一代諾者として選定する。該当者が存在しない場合は法律的に被験者の権利を代表できる者を代諾者として選定する。
	被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	自家骨膜細胞の施用が原因である可能性がある移植部位の異常経過が確認された場合は、速やかに移植材を除去する。それに加えて、現行型の通常治療を追補的に施用することにより、現状において得られるレベルでの治療効果を確保する。この場合、再手術にかかる費用は、一切患者負担としない。責任医師は、医師賠償保険に加入済みである。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究終了後は1年に一回、最長5年まで術後経過を観察し、臨床評価とエックス線写真を撮影する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	⑦ 無
補償が有る場合、その内容	歯科医師賠償責任保険、対人1事故につき1億円、対人1年間に つき3億円、臨床研究責任保険に加入申請中(1事故・期間中1 億円)
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	試験実施に係わる生データ類および同意書を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告等では、イニシャル及び被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること、試験の目的以外に、試験で得られたデータを使用しないこととする。被験者の検体は、試験責任医師が骨膜小片採取時に匿名化し、新潟大学医歯学総合病院生命科学リサーチセンターバイオクリーンルームに移送し、ただちに培養操作に入る。6週目に培養骨膜シートを患者へ移植する。
その他	

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

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

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 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
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- 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
- その他(資料内容: 『自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究』第Ⅱ相臨床試験 実施計画書 )
- その他(資料内容: )
- その他(資料内容: )

## 研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	奥田一博
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科歯周診断・再建学分野
	略歴(最終学歴)	1982年新潟大学歯学部卒業
	専攻科目	歯周治療学、歯周病学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術、臨床データ解析
2	氏名	永田昌毅
	所属	新潟大学医歯学総合病院顎顔面外学分野
	略歴(最終学歴)	1987年新潟大学歯学部卒業 1991年新潟大学大学院歯学研究科修了
	専攻科目	口腔外科学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術、臨床データ解析
3	氏名	川瀬知之
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科歯科基礎移植・再生学分野
	略歴(最終学歴)	1985年新潟大学歯学部卒業
	専攻科目	薬理学、細胞生理学、組織工学
	臨床研究において果たす役割	培養骨膜細胞の異型性や増殖過程の管理
4	氏名	星名秀行
	所属	新潟大学医歯学総合病院インプラント診療部
	略歴(最終学歴)	1982年岩手医科大学歯学部卒業
	専攻科目	口腔外科学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術
5	氏名	高木律男
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学分野
	略歴(最終学歴)	1980年新潟大学歯学部卒業
	専攻科目	口腔外科学
	臨床研究において果たす役割	患者説明、患者登録、骨膜小片採取、骨膜移植手術

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること

## 研究者の氏名、所属、略歴(最終学歴)、専攻科目、臨床研究において果たす役割

6	氏名	布施一郎
	所属	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
	略歴(最終学歴)	1978年新潟大学医学部卒業
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において果たす役割	培養骨膜の品質管理、CPCの維持・管理、培養士の指導
7	氏名	中田 光
	所属	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
	略歴(最終学歴)	1983年京都大学医学部卒業
	専攻科目	呼吸器内科学
	臨床研究において果たす役割	CPCの運営、統括管理責任者 培養技術者教育
8	氏名	吉江弘正
	所属	新潟大学大学院医歯学総合研究科歯周診断・再建学分野
	略歴(最終学歴)	1981年新潟大学大学院歯学研究科修了
	専攻科目	歯周治療学、歯周病学
	臨床研究において果たす役割	研究統括責任者、臨床データ解析、研究結果考察
9	氏名	
	所属	
	略歴(最終学歴)	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	
10	氏名	
	所属	
	略歴(最終学歴)	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	

備考1 1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること

## ①自己培養骨膜シートを用いた歯槽骨再生研究

### 平易な用語を用いた要旨

#### 1) 目的

慢性歯周炎は国民の80%が罹患しているとされるまさに“国民病”ともいえる炎症性疾患である。中年期以降この慢性炎症を放置すると歯を支持している歯槽骨が吸収し、結果として歯の自然脱落を引き起こし、咀嚼障害を中心とする患者の日常生活のQOLを著しく低下させることにつながる。骨吸収が中等度程度の破壊までの間に歯周治療として介入し、失われた骨欠損を再生させることができれば歯の喪失を妨げることができ、歯の機能回復を図れることになる。

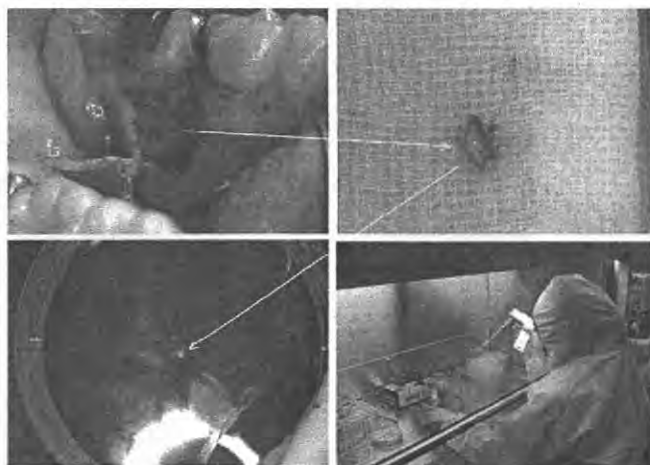
このたび慢性歯周炎により失われた歯槽骨欠損を再生させるために、患者自己の骨膜細胞および自己の血液と人工骨を組み合わせて歯周手術に応用する方法を開発した。これまでの研究から、患者から採取した骨膜片を培養した骨膜シートには骨を作る細胞の供給源がふくまれていること、血液を濃縮した血小板分画には骨膜細胞を増殖させる因子が含まれていることが明らかにされており、これに細胞の足場として従来から広く使われている人工骨を混合させることで骨再生を期待するものである。今回の目的は、歯槽骨再生に関する有効性と安全性を調べることにある。

#### 2) 対象

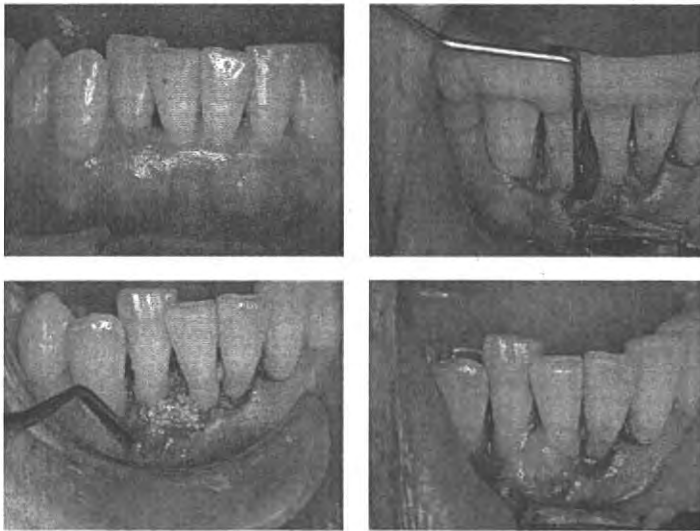
全身疾患を有せず、喫煙をしていない患者で、歯周基本治療終了後に歯周ポケット深さが6 mm以上、付着の喪失が6 mm以上、骨欠損が4 mm以上の部位を有する慢性歯周炎患者を対象とする。

#### 3) 治療

患者にインフォームドコンセントをとり、適応部位から離れたところ（原則として下顎大臼歯部頰側）から5x5 mmの骨膜片を採取し、きわめて清潔な環境下で6週間の培養を経てシャーレ全体にシート状膜構造が形成されるのを待つ。



手術の方法は、適応部位付近に歯肉溝切開を入れ歯肉を剥離して病的組織を徹底的に搔爬する。骨欠損部に手術当日に調整した自己多血小板血漿と人工骨（ハイドロキシアパタイト顆粒）の混合物を充填する。その上を被覆するように培養骨膜シートを設置し、歯肉弁を復位させ縫合する。



#### 4) 評価方法

術後2週目までに抜糸、3か月目、6か月目、12か月目目に臨床診査、エックス線検査を行い、組織付着効果、骨再生効果および安全性を判定する。



ベースライ

3か月

6か月

12か月



骨質はインプラント埋入トルクと再生骨の組織所見により評価する。

#### 5) 目標症例数

慢性歯周炎による歯槽骨欠損症例30例を目標とする。

6) 試験実施期間

平成23年10月1日～平成28年3月31日とする。