

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

難治性角結膜疾患に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による 角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験

研究分担者 前田 直之 大阪大学

研究要旨

自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は、これまでに極めて難治であり治療が困難であった難治性角結膜疾患に対する新規治療法として報告され、良好な治療成績を収めている。本研究においては、この治療法による多施設共同臨床試験を行って、その有効性、安全性についてさらなる評価を行うこととする。3年計画の1年目に当たる本年度は、臨床プロトコールの作成、輸送容器の開発、倫理委員会提出書類の準備を行った。

A.研究目的

アルカリ腐蝕、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡などの難治性角結膜疾患に対して、これまで有効な治療法がなかった。献眼による角膜移植のみが行われてきたが、拒絶反応のため長期余後は極めて不良であることが知られている。この疾患に対して自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植が行われ、良好な長期余後が報告されている。本研究においては、この治療の多施設共同臨床試験を行い、培養口腔粘膜上皮シート移植の有効性と安全性について、さらなる検証を行うことを目的とする。

B.研究方法

まず本研究の臨床プロトコールの作成を西田、大橋、天野、山口、嶋澤と行った。Primary endpoint, secondary endpoint、予想される有害事象などの項目について共同研究者と議論を行った。

細胞シートを培養期間から、実施機関へと輸送する必要があることから、輸送装置についての開発も開始した。さらに本研究の実施について、大阪大学における倫理委員会への提出書類の準備を行った。

（倫理面への配慮）

研究プロトコール作成及び試験の実施にあたっては、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 18 年 7 月 3 日厚生労働省告示第 425 号）、「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」（平成 16 年 7 月 2 日医政研発第 0702001 号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日厚生労働省告示第 415 号）「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。

C.研究結果

臨床プロトコールを作成した。Primary endpoint、secondary endpoint および予想される有害事象について下記のように設定することとした。

Primary endpoint

・結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積の6段階評価

Secondary endpoint

- ・視力
- ・角膜混濁
- ・角膜血管新生

予期される有害事象

- ・角膜角化
- ・結膜充血
- ・眼球癒着
- ・眼痛
- ・異物感
- ・流涙
- ・羞明
- ・角膜感染症
- ・眼内炎
- ・点状表層角膜症
- ・角膜上皮欠損
- ・結膜化

輸送容器については、輸送中に温度、気圧のモニタリングが必要である点、輸送時間として36時間程度が想定される点が確認された。温度、気圧変化については36時間の時間設定内において内部に培養細胞シートを入れて、その影響を検討する必要があると考

えられた。また、輸送時の輸送液に関しても、検討を行う必要がある。

また、臨床試験を開始するための準備として倫理委員会への提出書類の準備を開始した。

D.考察

共同研究者と共に臨床プロトコールを作成した。本治療に対する培養移植後の評価方法に関しては現在までのところ統一された評価法がない。今回我々は角膜の上皮化をprimary endpointとし、さらに6段階評価とすることで、客観的な評価指標とすることとした。この指標によって多施設研究を行うに当たり、手術効果についてより適切な評価ができるものと考えられた。

輸送容器については、その概要が決定された。今後の臨床研究においても貴重な経験となると考えられた。

さらに IRB への書類提出を経てヒト幹細胞指針への申請を行う予定である。

E.結論

3年計画の1年目に当たる本年は、臨床プロトコール、輸送容器、倫理委員会への書類提出の準備を行うことができた。来年度以降は、これらの成果をもとにして多施設共同臨床試験の準備を進める予定である。

F.研究発表

1.論文発表

1)Ryo Kosaki, Naoyuki maeda, Hitoshi Hayashi, Takashi Fujikado, Shigeki Okamoto: Effect of NIDEK optimized aspheric transition zone ablation profile on higher order aberrations during LASIK for myopia. J Refract

Surg. 25:331-338, 2009

2)Tomoya Nakagawa, Naoyuki Maeda, Ryo Kosaki, Yuichi Hori, Tomoyuki Inoue, Makoto Saika, Toshifumi Mihashi, Takashi Fujikado, Yasuo Tano:

Higher-Order Aberrations due to the Posterior Corneal Surface in Patients with Keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 50:2660-2665, 2009.

3)Takeshi Soma, Kohji Nishida, Masayuki Yamato, Seiichi Kosaka, Joseph Yang, Ryuhei Hayashi, Hiroaki Sugiyama, Naoyuki Maeda, Teruo Okano, Yasuo Tano: Histological evaluation of mechanical epithelial separation in epithelial laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 35:1251-1259, 2009.

4)Michiko Kandori, Tomoyuki Inoue, Fumihiko Takamatsu, Yoshinao Kojima, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda, Yasuo Tano: Two cases of acanthamoeba keratitis diagnosed only by real-time polymerase chain reaction. Cornea. 29:228-31, 2010 .

5)Michiko Kandori, Tomoyuki Inoue, Fumihiko Takamatsu, Yoshinao Kojima, Yuichi Hori, Naoyuki Maeda, Yasuo Tano: Prevalence and Features of Keratitis with Quantitative Polymerase Chain Reaction Positive for Cytomegalovirus. Ophthalmology. 117:216-222, 2010.

2.学会発表

1)Naoyuki Maeda, Tomoyuki Inoue, Yuichi Hori: Direct visualization of the interface during lamellar corneal surgery with slit illumination.

XXVII Congress of the European Society of Cataract & Refractive Surgeons, Barcelona, Spain, 2009.9.12.

2)Naoyuki Maeda: Corneal lamellar surgery with slit illumination. 2009 Korea-Japan Joint Cornea Conference, Kyoto, Japan, 2009.10.17.

3)Naoyuki Maeda, Ritsuko Higashiura, Tomoyuki Inoue, Yuichi Hori: Slit illuminator for direct visualization of interface during lamellar corneal transplantation. The federated symposium on eye banking and cornea, San Francisco, U.S.A., 2009.10.23.

4)Naoyuki Maeda: Invited speaker: OCT imaging in corneal diseases, APAO-AAO Joint congress, Bali, Indonesia, 2009. 5. 18.

5)Naoyuki Maeda: Symposium: Preoperative screening with corneal topography for the selection of new technology IOLs , The 22nd APACRS annual meeting, Tokyo, Japan, 2009. 6. 26.

6)Naoyuki Maeda: Symposium: Corneal topographic analysis with anterior OCT, The 22nd APACRS annual meeting, Tokyo, Japan, 2009. 6. 26.

7)Naoyuki Maeda: Symposium: Keratoconus screening with rotating Scheimpflug corneal topographer. The 5th International Meeting on Advanced Cataract and Refractive Surgery, Seoul, Korea, 2009. 9. 26.

8)Naoyuki Maeda: Symposium: Screening of candidates for new technology IOLs with corneal topographic analysis. The 5th International Meeting on Advanced Cataract and Refractive Surgery, Seoul, Korea, 2009. 9. 27.

9)Naoyuki Maeda: Symposium: Screening with corneal topography for selection of new technology IOL. The 4th TSCRS Cataract and Refractive Surgery Symposium, Taipei, Taiwan,

2009. 11. 14.

10)Naoyuki Maeda: Symposium: Corneal topographic analysis using anterior optical coherence tomography, The 6th Taiwan-Japan Joint Meeting, Taipei, Taiwan, 2009. 11. 14.

11)Naoyuki Maeda: Symposium: Optical coherence tomography in corneal diseases, International symposium in Yamaguchi 2010, Ube, Japan, 2010.

3. 20.

G.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

自家培養口腔粘膜上皮シート移植による 角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験

研究分担者 山口 拓洋 東京大学医学部附属病院

研究要旨

自己培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験に関するプロトコール及び実施体制について、主として統計学及びデータ管理学（品質管理）の側面から検討した。

A.研究目的

自己培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験に関するプロトコール及び実施体制について、統計学及びデータ管理学（品質管理）の側面から検討を行い、来年度以降の具体的なプロトコール作成及び試験の実施の準備を行う。

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」（平成 16 年 7 月 2 日医政研発第 0702001 号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日厚生労働省告示第 415 号）「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意する。

B.研究方法

主任研究者や他の臨床試験専門家、CRC などと議論しながら、主として統計学的事項及びデータ管理（品質管理）の部分についてプロトコール案に沿って具体的な項目を挙げて検討した。

（倫理面への配慮）

研究プロトコール作成及び試験の実施にあたっては、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 18 年 7 月 3 日厚生労働省告示第 425 号）、「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

C.研究結果

以下が予定される試験のプロトコールの概要であり、

0. 概要
1. 目的
2. 背景
3. 薬剤や器具等の情報
4. 本試験で用いる規準・定義
5. 選択規準
6. 登録
7. 治療計画
8. 観察・検査項目とスケジュール

9. 有害事象の評価と報告

10. データ収集
11. エンドポイント（評価項目）
12. 統計学的事項
13. 倫理的事項
14. 費用負担と補償
15. モニタリングと監査
16. プロトコールの内容変更
17. 試験の終了と早期中止
18. 記録の保存
19. 研究結果の帰属と発表
20. 研究組織
21. 文献
22. 付録

多施設共同試験として特に考慮しなければならない点は、以下であった

7. 治療計画

実際には東北大学で培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、各実施施設に細胞シートの搬送を行うため、出荷時の品質保証試験、搬送時の温度、湿度管理、培養液を含めた輸送技術等が問題となる。データセンターとしてシートの品質保証をどう担保するかどうか。

9. 有害事象の評価と報告

多施設における安全性情報の管理を研究組織全体としてどのように行うか。

14. 費用負担と補償

臨床試験保険をどうするか。各施設対応か、包括契約にするのか。

15. モニタリングと監査

施設モニタリングを実施するとすれば、どのように行うのか。

D. 考察

本治療法を標準医療として普及させるために、東北大学の細胞プロセッシングセンターで細胞シートを製造し、多施設で臨床試験を実施する計画とした。多施設臨床試験を施行することにより、組織採取から細胞シート作製、出荷、手術、経過観察の一連の過程をトータルに評価し、自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法の有効性と安全性を検証することが必要であるが、試験の品質管理・品質保証をどのように行うか、試験の重要な要素である。本試験結果を踏まえて、先進医療への申請など、標準医療への定着を目指すことから、製造過程から手術、経過観察までの一連の過程を高度に管理し、円滑な試験の運営がデータセンターには求められる。

E. 結論

自己培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験に関するプロトコール及び実施体制について、統計学及びデータ管理学（品質管理）の側面から検討を行い、来年度以降の具体的なプロトコール作成及び試験の実施の準備を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

臨床試験のプロジェクトマネジメント －多施設共同試験に向けた準備－

研究分担者

嶋澤 るみ子 東北大学未来医工学治療開発センター 准教授

研究要旨

本多施設共同試験は、ヒト幹細胞の調整を東北大未来医工学治療開発センター1施設で行うことを予定しており、試験開始前に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への対応が必要になる。試験開始前の準備を計画的に行うため、本年度はスケジュール作成等をおこない、22年度の各実施施設倫理審査委員会申請に向けた準備を進めた。

A.研究目的

本研究班で実施する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮再生治療法の多施設共同試験は、一定品質の自家培養口腔粘膜上皮細胞シートを製造し、同一プロトコールによる多施設共同試験を実現することを目標としており、研究の円滑な進行に対してプロジェクトマネジメントが欠かせない。

3年計画の1年目にあたる本年は、来年度以降の臨床試験開始に向けた準備とスケジュール作成を行った。

B.研究方法

今回の多施設臨床試験は、初めて自家培養口腔粘膜上皮細胞シート（以下、培養上皮細胞シート）移植を行う施設が含まれているだけでなく、培養上皮細胞シートを東北大セルプロセッシングセンター（以下、CPC）で製造し、移植施設に輸送する予定のため、培養上皮細胞シートの輸送に関する標準作業手順書（以下、SOP）を新たに作成する必要がある。

ある。また、多施設共同試験に関しては、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への対応を終了しなくては臨床試験が開始できない。臨床試験開始までの準備を最短で終えるために準備をおこなった。

C.研究結果

1.輸送に関する SOP の作成

輸送容器を確保し、輸送 SOP の作成を開始した。次回コールドラン時に輸送に関する試験を実施する予定である。

2.「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への対応

多施設共同試験プロトコールを各施設の倫理審査委員会に申請した場合、厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞倫理研究に関する審査委員会での審査を受けることになる。24年度からは、症例組み入れを開始するため、22年度前半中に、輸送に関する SOP やプロトコール作成

を終了させ、各実施施設の倫理審査委員会に申請することとした。

D. 考察

製造部分の SOP の作成、輸送部分の SOP 作成、多施設共同試験のプロトコール準備と、各施設倫理審査委員会申請までの予定を立てることができた。

E. 結論

今回の多施設臨床試験を実施するにあたり、開始までに必要な検討事項を洗い出した。各実施施設の倫理審査委員会申請に向けて準備を進めていく予定である。

F. 研究発表

10. 論文発表

なし

11. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

知的財産に関する一覧表

発明の名称	出願場号	出願日	発明者	出願人
皮膚真皮透明化による 角膜移植材料調整法	特願2009-287890	2009年12月18日	西田幸二 田中佑治 久保田享	国立大学法人東北大学
ドナー角膜内皮をゼラ チンハイドロゲルシー ト上で培養して得られ る移植用角膜内皮細胞 シート及び製造方法	特願2009-190415	2009年8月19日	西田幸二 林竜平 渡邊亮 田畑泰彦 木村祐	国立大学法人東北大学 国立大学法人京都大学

研究班会議に関する報告書

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

「自家培養口腔粘膜上皮シート移植による
角膜上皮再生治療法の新施設共同臨床試験」班

(H21-臨床研究-一般-014)

平成 21 年度第 1 回班会議
プログラム

日時：平成 21 年 12 月 22 日（火） 14：00 － 16：30

場所：ホテルメトロポリタン仙台 5 階竹の間

研究代表者

西田 幸二

(東北大学大学院医学系研究科

神経・感覚器病態学講座・眼科視覚科学分野)

事務局（大家義則、田中知佳）

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL：022-717-7294（医局）

FAX：022-717-7298

プログラム

- 14 : 00-14 : 10 開会挨拶
座長：西田 幸二（東北大学眼科）
進行：大家 義則（東北大学眼科）
- 14 : 10-14 : 30 自己紹介
- 14 : 30-15 : 30 発表および質疑応答
・多施設共同臨床試験の概要
西田 幸二（東北大学眼科）
・ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針への対応
嶋澤 るみ子（東北大学未来医工学治療開発センター 審査・評価部門）
・データセンター紹介
山口 拓洋（東京大学医学部附属病院・臨床試験データ管理学）
- 15:30-16:25 多施設共同臨床試験についてのディスカッション
- 16:25-16:30 閉会挨拶

出席者名簿

西田 幸二（東北大学 眼科学 教授）
天野 史郎（東京大学 眼科学 准教授）
白石 敦（愛媛大学 眼科学 准教授）
井上 智之（大阪大学 眼科学 助教）
山口 拓洋（東京大学医学部附属病院・臨床試験データ管理学 特任准教授）
嶋澤 るみ子（東北大学未来医工学治療開発センター 審査・評価部門 准教授）
横倉 俊二（東北大学 眼科学 助教）
上松 聖典（東北大学 眼科学 助教）
林 竜平（東北大学 眼科学 助教）
高柳 泰（東北大学未来医工学治療開発センター 臨床応用部門 助手）
井上 恵美（東北大学未来医工学治療開発センター 審査・評価部門 データマネージャー）
大家 義則（東北大学 眼科学 大学院生）

「自家培養口腔粘膜上皮シート移植による
角膜上皮再生治療法の多施設共同臨床試験」班
(H21-臨床研究-一般-014)
平成 21 年度第 1 回班会議
議事録

出席者：東北大学：西田幸二、嶋澤るみ子、横倉俊二、上松聖典、林竜平、
高柳泰、井上恵美、大家義則

東京大学：天野史郎、山口拓洋

愛媛大学：白石敦

大阪大学：井上智之（敬称略）

日時：平成 21 年 12 月 22 日（火） 14：00～16：30

場所：ホテルメトロポリタン仙台

書記：大家義則

発表

- ・多施設共同臨床試験の概要

西田幸二（東北大学眼科）

- ・ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針への対応

嶋澤るみ子（東北大学未来医工学治療開発センター 審査・評価部門）

- ・データセンター紹介

山口拓洋（東京大学医学部附属病院・臨床試験データ管理学）

・本研究では西田らによって有効性が報告されている自家培養口腔粘膜上皮シート移植による角膜上皮再生治療法を多施設共同臨床試験として東北大、大阪大、東京大、愛媛大で行う予定としている。

・本臨床研究は 3 年間（平成 23 年度まで）の予定であるが、平成 22 年度までにヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づいた許可を得たのちに、平成 23 年度から多施設共同臨床試験を開始する予定である。

・東北大学では一施設での臨床研究としては幹細胞指針が施行される前に承認を受けているが、今回は多施設臨床研究として行う予定であるため、多施設研究として書類を再作成して東北大学第二倫理委員会へ書類を 1 月に提出する。3 月の倫理委員会での審査を受け承認されたのちに、5 月頃に大阪大、東京大、愛媛大で倫理委員会へ書類を提出して、全機関で倫理委員会の承認を受

ける。その後 9 月をめどにヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づいた許可のための書類を提出する。これが承認されたのちに多施設共同臨床試験を行う。

・多施設臨床研究を行うにあたって輸送方法が問題となるが、日立物流が制作している輸送容器を用いて上皮培養用の培地を用いた輸送条件の検討をヒト幹細胞指針の書類提出前までに行う。輸送後の上皮細胞シートについて東北大学で決めている validation 項目（HE 染色による組織学的検討、免疫染色による K3、p63、ZO-1、MUC16 の発現、生細胞率、上皮細胞純度についての検討）によって輸送後の細胞シートの評価を行う。

- ・東京大学へは新幹線、大阪大学、愛媛大学へは飛行機を使って培養細胞シートを輸送する。
- ・輸送についての SOP を作成する必要がある。
- ・採取した口腔粘膜上皮は 4℃の宅急便で各分担施設から培養のため東北大学へ送ってもらう。
- ・培養細胞シートは東北大学の CPC から出荷後 1 日半以内に手術で使用することとする。（とくに愛媛大学が遠方であるため、輸送に時間を要し、東北大学の CPC から出荷したのと同じ日に手術を行うことが不可能である可能性があるため。）
- ・口腔粘膜上皮組織の採取は、必ずしも手術室でなくてもよく、外来でもよいものとする。
- ・データ管理のため、各施設へ実際に行ってカルテを閲覧し、monitoring を行う。
- ・手術のときに、温度応答性培養皿上の上皮細胞シートの剥離に用いる 20℃と 37℃に設定できる CO2 インキュベーターを今年度予算を用いて東北大学で購入して、愛媛大学、東京大学へ 2 台ずつ郵送する。実際に手術を行う際には、1 台を手術室へ入れてもらって用いることとする。
- ・移植手術に用いる手術器具は東北大学で購入して各施設へ配布する。

研究成果の刊行に関する一覧表

論文タイトル (雑誌名、巻頁数)	刊行年	刊行書店名	執筆者氏名
スーパー特区への期待 (治療学 Vol. 43)	2009	ライフサイエンス出版	岡野光夫、澤芳樹、 西田幸二、梅澤明弘
角膜疾患に対する再生治療 (臨床評価, 36巻)	2009	臨床評価刊行会	西田幸二