

201442007A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業))

**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
医師主導治験**

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 西 田 幸 二

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）））による委託業務として、国立大学法人大阪大学が実施した平成 26 年度「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医師主導治験」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業))

**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
医師主導治験**

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 西 田 幸 二

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

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

医師主導治験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

西田 幸二

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. プロジェクトの総合推進・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

西田 幸二

2. 治験実施準備・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8

西田 幸二

岡田 潔

新谷 歩

山田 知美

3. 薬事規制対応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

西田 幸二

嶋澤 るみ子

4. 被験者候補リクルート・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13

西田 幸二

渡辺 仁

井上 幸次

III. 学会等発表実績・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18

委託業務成果報告（総括）

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 医師主導治験

業務主任者 西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養口腔粘膜上皮細胞シートの多施設共同医師主導治験を実施する準備を進めた。治験届提出のための書類準備として、治験プロトコル、症例報告書、治験製品概要書、各種 SOP 等の作成を進めた。また PMDA での薬事戦略相談を行い、細胞シートの品質および治験プロトコルに関する相談を行った。細胞シートの品質に関する相談においては、原材料の生物由来原材料基準への適合性、製造場所の変更に伴う品質の一貫性、輸送方法と製品安定性、不純物残留の評価について対面助言で確認し、これらについて現在の対応で治験を開始することについて問題ないことを確認した。治験プロトコルについての対面助言においては、対象疾患及び選択・除外基準の適切性、主要評価項目及び副次評価項目の適切性、症例数設計及び実施施設数の適切性等について確認を行い、治験内容の詳細を最終決定した。

業務項目担当責任者

①プロジェクトの総合推進

西田幸二 大阪大学大学院医学系研究科脳神経
感覚器外科学（眼科学）・教授

②治験実施準備

西田幸二 大阪大学大学院医学系研究科脳神経
感覚器外科学（眼科学）・教授

岡田潔 大阪大学医学部附属病院未来医療開発
部・特任講師

新谷歩 大阪大学大学院医学系研究科臨床統計
疫学寄附講座・寄附講座教授

山田知美 大阪大学大学院医学系研究科臨床統
計疫学寄附講座・寄附講座准教授

③薬事規制対応

西田幸二 大阪大学大学院医学系研究科脳神経
感覚器外科学（眼科学）・教授

嶋澤るみ子 大阪大学大学院医学系研究科最先
端医療イノベーションセンター・特任准教授

④被験者候補リクルート

西田幸二 大阪大学大学院医学系研究科脳神経
感覚器外科学（眼科学）・教授

渡辺仁 関西労災病院眼科・部長

井上幸次 鳥取大学医学部医学科視覚病態学分
野・教授

A. 研究目的

角膜上皮幹細胞疲弊症は角膜輪部に存在する
角膜上皮幹細胞が消失し、血管や混濁を伴った結

膜によって角膜が被覆されることで重篤な視力障害を引き起こす疾患である。本疾患に対して、従来献眼による他家由来角膜を用いた角膜移植が実施されてきたが、拒絶反応や術後感染性角膜炎の発症率が高く、治療成績は極めて不良である。また免疫抑制剤の長期投与が必要となる場合もあり、肝・腎臓機能等への全身的副作用も問題となっている。さらに本邦においては慢性的なドナー不足の状態であり、多くの待機患者が存在する。

これらの問題を解決するために、我々は自己口腔粘膜を細胞源とした培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法を開発した。本法は拒絶反応やドナー不足といった、他家角膜移植の問題点を一気に解決できる画期的な新規治療法であり、これまでの探索的臨床研究において良好な成績を収めている（N Engl J Med 2004 等）。また本細胞シートを用いた治療に関わる知的財産権も国内外で取得済である。

現在、本治療法の多施設共同臨床研究を行っており、細胞シートを移植施設外で製造・輸送した場合も含め、有効性・安全性を検証している段階であり、平成 26 年度中に新規患者登録を終了予定である。一方、本細胞シートの薬事承認には治験実施が必須であることから、現在 PMDA の薬事戦略相談を行うなど、治験開始への準備を進めている。既に対面助言にて追加の病態モデル家兎を用いた非臨床試験実施なしで、治験開始が可能であるとの見解を PMDA から得ており、さらに品質および治験プロトコルに関する相談をおのおの対面助言および事前面談で進めている段階である。

本研究期間 3 年間の目標は、医師主導治験を実施して総括報告書を完成することとする。この成果を元に、連携先企業より製造販売承認申請を行い、承認取得、保健医療化することを本研究の最

終目標とする。

B. 研究方法

1 年目終了時までには、薬事戦略相談（品質・治験プロトコル）を引き続き行い、治験プロトコルを確定する。さらに製造を委託する予定の培養口腔粘膜上皮細胞シート作製の技術移転を行い、非臨床試験も開始する。2 年目終了時までには全症例（6 例）の登録・治療を終了し、最終年終了時に全症例の経過観察を終え、総括報告書作成完了を目標とする。

（倫理面への配慮）

医師主導治験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則に留意して計画、実施する。また「医薬品医療機器等法」、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」及びその他の関連する指針等の規制要件を遵守するものとする。治験実施計画書及び同意説明文書等の作成にあたっては、PMDA 薬事戦略相談を実施し、関連する法令、指針の要件を全て満たすことを考慮して作成する。

C. 研究結果

平成 26 年度においては治験届提出のための書類準備として、治験プロトコル、症例報告書、治験製品概要書、各種 SOP 等の作成を進めた。また PMDA での薬事戦略相談を行い、細胞シートの品質および治験プロトコルに関する相談を行った。細胞シートの品質に関する相談においては、原材料の生物由来原材料基準への適合性、製造場所の変更に伴う品質の一貫性、輸送方法と製品安定性、不純物残留の評価について対面助言で確認し、これらについて現在の対応で治験を開始することについて問題ないことを確認した。治験プロトコルについての対面助言においては、対象疾患

及び選択・除外基準の適切性、主要評価項目及び副次評価項目の適切性、症例数設計及び実施施設数の適切性等について確認を行い、治験内容の詳細を最終決定した。

また治験製品である細胞シート製造を委託する J-TEC 社に対する製造および品質検査技術移転を行った。具体的には、製造 SOP の読み合わせ、大阪大学における細胞シート評価時の立ち会い、培養法についての合同会議を行った。非臨床試験の準備として、口腔粘膜上皮細胞の培養を行った。さらに治験での製造工程および品質評価方法が、大阪大学における臨床研究時のものから変更になることから、これらの同等性について培養口腔粘膜上皮細胞を用いて確認した。

D. 考察

治験届提出の準備を進めることができた。角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養口腔粘膜上皮細胞シートを承認・製品化した例は、国内外を通じてなく、本研究を基にした培養口腔粘膜上皮細胞シートの承認取得は、日本発のシーズによる世界に先駆けた製品化となるものである。

E. 結論

来年度開始予定の医師主導治験の準備を進めた。本研究事業における進捗は順調であり、予定通りに進んでいる。本年度の成果をもとにして、来年度には患者治療および経過観察を進める予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oie Y, Nishida K. Translational research on ocular surface reconstruction using oral mucosal epithelial cell sheets. *Cornea*. 2014;33 Suppl 11:S47-52.
- 2) Soma T, Hayashi R, Sugiyama H, Tsujikawa M, Kanayama S, Oie Y, Nishida K. Maintenance and distribution of epithelial stem/progenitor cells after corneal reconstruction using oral mucosal epithelial cell sheets. *PLoS One*. 2014;9(10):e110987
- 3) Sugiyama H, Yamato M, Nishida K, Okano T. Evidence of the survival of ectopically transplanted oral mucosal epithelial stem cells after repeated wounding of cornea. *Mol Ther*. 2014;22(8):1544-55.
- 4) Oie Y, Nozaki T, Takayanagi H, Hara S, Hayashi R, Takeda S, Mori K, Moriya N, Soma T, Tsujikawa M, Saito K, Nishida K. Development of a cell sheet transportation technique for regenerative medicine. *Tissue Eng Part C Methods*. 2014;20(5):373-82.

2. 学会発表

- 1) 西田幸二、眼の再生医療、日本臨床分子医学会、東京国際フォーラム、東京、2014年4月11日
- 2) 西田幸二、Stem Cell and Corneal Regenerative Medicine、2014 ISER Biennial Meeting セッション、Hyatt Regency in San Francisco、アメリカ、2014年7月24日
- 3) 西田幸二、眼の再生医療、第254回長野県眼科医会集談会、松本東急イン、長野、2014年9月14日
- 4) 西田幸二、Perspectives on stem cell therapy for ocular surface diseases、APGC-ISOHK 2014

Hong Kong、Hong Kong Convention and Exhibition Centre (HKCEC)、中国、2014年9月26日

- 5) 西田幸二、Regenerative medicine for cornea、APGC-ISOHK 2014 Hong Kong、Hong Kong Convention and Exhibition Centre (HKCEC)、中国、2014年9月27日
- 6) 西田幸二、眼の再生医療、第29回千葉県眼科手術懇話会、ホテルニューオータニ幕張、千葉、2014年10月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業））

委託業務成果報告（業務項目）

プロジェクトの総合推進

業務担当責任者

西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養口腔粘膜上皮細胞シートの多施設共同医師主導治験を実施する準備を進めた。プロジェクトの総合推進のために、本厚生労働科学研究委託費の分担研究者となっている、医学専門家（渡辺仁、井上幸次）、PMDA での職歴のある薬事専門家（岡田潔、嶋澤るみ子）、生物統計家（新谷歩、山田知美）、さらには細胞シート製造委託先である J-TEC 社と共同で以下の内容を進めた。治験届提出のための書類準備として、治験プロトコル等の作成を進めた。また PMDA での薬事戦略相談を行い、細胞シートの品質および治験プロトコルに関する相談を行った。シート作製を委託するに当たり、技術移転を行った。

A. 研究目的

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する新規治療として、我々は自己口腔粘膜を細胞源とした培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法を開発した。本法は拒絶反応やドナー不足といった、他家角膜移植の問題点を一気に解決できる画期的な新規治療法であり、これまでの探索的臨床研究において良好な成績を収めている（N Engl J Med 2004 等）。また本細胞シートを用いた治療に関わる知的財産権も国内外で取得済である。

本細胞シートの薬事承認には治験実施が必須であることから、現在 PMDA の薬事戦略相談を行うなど、治験開始への準備を進めている。既に対面助言にて追加の病態モデル家兎を用いた非臨床試験実施なしで、治験開始が可能であるとの見解を PMDA から得ており、さらに品質および

治験プロトコルに関する相談をおのおの対面助言および事前面談で進めている段階である。

本研究期間3年間の目標は、医師主導治験を実施して総括報告書を完成することとする。この成果を元に、連携先企業より製造販売承認申請を行い、承認取得、保健医療化することを本研究の最終目標とする。

B. 研究方法

1年目終了時までには、薬事戦略相談（品質・治験プロトコル）を引き続き行い、治験プロトコルを確定する。さらに製造を委託する予定の培養口腔粘膜上皮細胞シート作製の技術移転を行い、非臨床試験も開始する。2年目終了時までには全症例（6例）の登録・治療を終了し、最終年終了時に全症例の経過観察を終え、総括報告書作成完了

を目標とする。

(倫理面への配慮)

医師主導治験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則に留意して計画、実施する。また「医薬品医療機器等法」、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」及びその他の関連する指針等の規制要件を遵守するものとする。治験実施計画書及び同意説明文書等の作成にあたっては、PMDA 薬事戦略相談を実施し、関連する法令、指針の要件を全て満たすことを考慮して作成する。

C. 研究結果

平成 26 年度においては治験届提出のための書類準備として、治験プロトコル、症例報告書、治験製品概要書、各種 SOP 等の作成を進めた。これらは医学専門家および薬事専門家、生物統計家、J-TEC 社の助言を得て作成を進めた。

また嶋澤、J-TEC 社と共に PMDA での薬事戦略相談を行い、細胞シートの品質および治験プロトコルに関する相談を行った。細胞シートの品質に関する相談においては、原材料の生物由来原材料基準への適合性、製造場所の変更に伴う品質の一貫性、輸送方法と製品安定性、不純物残留の評価について対面助言で確認し、これらについて現在の対応で治験を開始することについて問題ないことを確認した。治験プロトコルについての対面助言においては、対象疾患及び選択・除外基準の適切性、主要評価項目及び副次評価項目の適切性、症例数設計及び実施施設数の適切性等について確認を行い、治験内容の詳細を最終決定した。

また治験製品である細胞シート製造を委託する J-TEC 社に対する製造および品質検査技術移転を行った。具体的には、製造 SOP の読み合わせ、大阪大学における細胞シート評価時の立ち会

い、培養法についての合同会議を行った。非臨床試験の準備として、口腔粘膜上皮細胞の培養を行った。さらに治験での製造工程および品質評価方法が、大阪大学における臨床研究時のものから変更になることから、これらの同等性について培養口腔粘膜上皮細胞を用いて確認した。

D. 考察

医学専門家、医薬品医療機器等法専門家、生物統計家、J-TEC 社と共同で治験届提出の準備を進めることができた。角膜上皮幹細胞疲弊症に対する培養口腔粘膜上皮細胞シートを承認・製品化した例は、国内外を通じてなく、本研究を基にした培養口腔粘膜上皮細胞シートの承認取得は、日本発のシーズによる世界に先駆けた製品化となるものである。

E. 結論

来年度開始予定の医師主導治験の準備を進めた。本研究事業における進捗は順調であり、予定通りに進んでいる。本年度の成果をもとにして、分担研究者および J-TEC 社と共に来年度もプロジェクトを推進し、患者治療および経過観察を進める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oie Y, Nishida K. Translational research on ocular surface reconstruction using oral mucosal epithelial cell sheets. *Cornea*. 2014;33 Suppl 11:S47-52.
- 2) Soma T, Hayashi R, Sugiyama H, Tsujikawa M, Kanayama S, Oie Y, Nishida K. Maintenance and distribution of epithelial stem/progenitor cells after corneal reconstruction using oral mucosal

epithelial cell sheets. PLoS One. 2014;9(10):e110987

科手術懇話会、ホテルニューオータニ幕張、千葉、2014年10月25日

3) Sugiyama H, Yamato M, Nishida K, Okano T. Evidence of the survival of ectopically transplanted oral mucosal epithelial stem cells after repeated wounding of cornea. Mol Ther. 2014;22(8):1544-55.

4) Oie Y, Nozaki T, Takayanagi H, Hara S, Hayashi R, Takeda S, Mori K, Moriya N, Soma T, Tsujikawa M, Saito K, Nishida K. Development of a cell sheet transportation technique for regenerative medicine. Tissue Eng Part C Methods. 2014;20(5):373-82.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 西田幸二、眼の再生医療、日本臨床分子医学会、東京国際フォーラム、東京、2014年4月11日
- 2) 西田幸二、Stem Cell and Corneal Regenerative Medicine、2014 ISER Biennial Meeting セッション、Hyatt Regency in San Francisco、アメリカ、2014年7月24日
- 3) 西田幸二、眼の再生医療、第254回長野県眼科医会集談会、松本東急イン、長野、2014年9月14日
- 4) 西田幸二、Perspectives on stem cell therapy for ocular surface diseases、APGC-ISOHK 2014 Hong Kong、Hong Kong Convention and Exhibition Centre (HKCEC)、中国、2014年9月26日
- 5) 西田幸二、Regenerative medicine for cornea、APGC-ISOHK 2014 Hong Kong、Hong Kong Convention and Exhibition Centre (HKCEC)、中国、2014年9月27日
- 6) 西田幸二、眼の再生医療、第29回千葉県眼

治験実施準備

業務担当責任者

西田 幸二	大阪大学大学院医学系研究科・教授
岡田 潔	大阪大学医学部附属病院・特任講師
新谷 歩	大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座教授
山田 知美	大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座准教授

研究要旨

本研究は自己培養口腔粘膜上皮細胞シートの医師主導治験開始に向けて、治験開始に必要な諸準備を進めることを目的とした。これまでに本細胞シートの製造販売承認申請を得ることを目的に医薬品医療機器総合機構（PMDA）における薬事戦略相談（対面助言3回、事前面談5回）を実施し、本治験を開始することは受入れ可能と考えるとの見解を得た。並行して各種手順書等の文書作成を行い、平成27年4月IRB申請を目指した最終準備段階まで進捗を認めた。また、治験製品製造委託先であるJ-TEC社（㈱ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）にこれまで大学で開発した製造技術の技術移転を行い、製造委託に伴い変更が生じる検査手法については同等の評価ができることを確認した。今後はこれらの結果に基づき試験製造を行った上で、委託施設における治験製品の製造を開始する。

A. 研究目的

再生医療等製品は平成26年11月に施行された薬機法によって新たに設けられた区分であり、これまで本区分に関する初回治験が実施された例はない。上記の背景を踏まえ、本研究は再生医療等製品である自己培養口腔粘膜上皮細胞シートの初回医師主導治験開始に向けて、治験開始に必要な諸準備を進めることを目的としている。準備として治験実施計画書、同意説明文書、各種標準業務手順書や開発業務受託機関との契約の準備を行うこととした。また、治験実施にあたり治験用製品製造はJ-TEC社への委託となるため、こ

れまで大阪大学で開発した製造技術をJ-TEC社へ技術移転を行うことが必要となった。製造施設変更に伴い、製造や検査方法に若干の変更が生じることとなったため、治験用製品の製造に先立ち製造技術の移管と変更した手順の同等性の確認を行うこととした。

B. 研究方法

治験実施に係る文書作成：

治験実施計画書については、これまで実施した臨床研究のデータを分析し、臨床仮説、試験デザイン、必要な症例数の算出、統計解析手法の検討

を行い、治験製品提供者予定の J-TEC 社とも打ち合わせし、策定する。並行して、治験製品概要書、同意説明文書、症例報告書等の文書作成を行う。また、医師主導治験に必要な標準業務手順書を作成し、IRB 申請に必要な書類も含めて検討を行う。

(倫理面への配慮)

治験実施計画書、同意説明文書の策定にあたり、再生医療等製品 GCP の考え方に基づき、被検者の利益の権利の保護について最大限の配慮を行った。

治験製品の製造委託先機関への技術移転及び同等性確認試験：

①技術移転

これまでに本治験製品に関して開発した製造技術について、J-TEC 担当者と共同で各種製造工程を実施して技術を指教した。

②同等性確認試験

大阪大学において、これまでの臨床研究と同様の手順で製造した製品(自己口腔粘膜上皮細胞シート)を用いて変更前後の両手法で検査を行い、同等の評価ができることを確認した。

C. 研究結果

治験実施に係る文書作成：

治験実施計画書については、試験デザイン、症例数、主要な解析方法を決定して策定し、同意説明文書の策定も併せて終了した。適格・除外基準、症例数、参加施設数、評価項目の考え方について、平成 27 年 2 月 25 日に PMDA と対面助言を実施した。また手順書についても、必要な手順書についてはほぼ策定を終了し、大阪大学大学院医学系研究科利益相反委員会へ各種書類の提出を行った。

治験製品の製造委託先機関への技術移転及び同等性確認試験：

①技術移転

本治験製品の製造・品質管理に関する製造及び検査作業を製造委託先担当者へ伝えた。各種操作を実演と演習を併せて直接に伝承し、担当者が正確に技術を習得出来たことまで確認した。

②同等性確認試験

大学で製造した製品に対して、下記 4 試験を変更前後の両方手法で実施した。

・総細胞密度測定試験

変更前の手法 (C-Chip による総細胞を計数) では、 $10\sim 19\times 10^4$ 個の測定値が得られた。変更後の手法 (トリパンブルー及びビルケルチュルク血球計算盤による総細胞を計数) では、 $9\sim 18\times 10^4$ 個の測定値が得られた。

・生存率測定試験

変更前の手法 (フローサイトメトリー解析による 7AAD 陰性率測定) では、60%後半～80%前半の測定値が得られた。変更後の手法 (トリパンブルー及びビルケルチュルク血球計算盤によるトリパンブルー染色陰性率を測定) では、70%前半～80%前半の測定値が得られた。

・上皮細胞純度試験

変更前の手法 (フローサイトメトリー解析による抗サイトケラチン抗体陽性率測定) では、90%以上の測定値が得られた。変更後の手法 (細胞単層標本に対する顕微鏡観察による抗サイトケラチン抗体陽性細胞の計数) では、90%以上の測定値が得られた。

・重層度確認試験

本試験は、上皮分化細胞確認試験 (抗上皮細胞の免疫染色) で併せて確認する様に変更する予定である。今回は、臨床研究の製造データを検証し、

上記試験で製品の細胞重層度を併せて観察できることを確認した。

D. 考察

治験の準備については、PMDA との対面助言も踏まえて、今年度中には実施の準備がほぼ完了する予定である。平成 26 年 11 月に薬機法が施行されたことに伴い、本開発製品は再生医療等製品に該当することとなったため、新たに発出された再生医療等製品 GCP に従って検討が必要であったことなどから、本年度中の治験の開始には至らなかったが、治験の準備としての達成度は 100% と考えられる。

また、技術移転に関しては、製造委託先担当者の技術習得まで確認した。移転した技術に基づき委託施設において引き続き製造委託先担当者が製造準備業務を進めている。同等性確認に関しては、各試験について、それぞれ変更前後の手法を並行して実施したところ、何れも近似した測定結果が得られた。このことから、これら試験は手法変更後でも同様に製品を評価できると判断された。また、生存率測定試験手法の変更前後で見られた測定値の差異は、本検査で発生し得る誤差の範囲内に収まると考えられた。これら測定値は、今後の規格値設定に加味し、適正な製品規格の策定に活用する方針である。

E. 結論

予定通り平成 27 年度中に、医師主導治験を実施できる準備ができ、本研究は目的をほぼ達成できたものと考えられる。本研究は、「再生医療等製品」として、日本初の初回医師主導治験となる可能性のある研究であり、本研究の成果は、今後の再生医療等製品治験のモデルケースになることが期待される。

治験製品の製造については、製造委託施設への技術移転が完了した。今後は製造施設での試験製造（コールドラン）を経て、治験用製品の製造を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Okada K. A New National Framework for Clinical Trials and Evaluation of Innovative Medical Care Technologies Using Living Cell Transplantation in Japan. Journal of Transplantation technologies & Research 4:2, e137, 2014

2. 学会発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

薬事規制対応

業務担当責任者

西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科・教授

嶋澤 るみ子 大阪大学大学院医学系研究科・特任准教授

研究要旨

平成 27 年の治験開始に向けて、治験実施計画書の作成等、規制当局との合意の上での各種対応が必要となる。平成 26 年度は治験開始に必要な治験製品の製造・品質管理、および治験実施計画書に関する薬事戦略相談を実施し、医薬品医療機器総合機構(PMDA)から、医師主導治験実施計画に関する合意・助言を得た。今後、薬事戦略相談の結果を踏まえた治験実施計画書による治験届提出を行う。

A. 研究目的

平成 27 年度の治験開始に向けて、PMDA の薬事戦略相談を実施し、相談結果を反映した治験実施計画書を作成する。

対応が必要な問題は発生しない。なお、薬事戦略相談の結果を反映した治験実施計画書及び添付資料により大阪大学 IRB への申請を行う。

B. 研究方法

薬事戦略相談は、平成 25 年度までに、治験開始に必要な非臨床試験に関する相談が対面助言まで終了し、治験製品の品質に関して事前面談を実施した段階であった。

平成 26 年度は、まず、品質に関する相談事項を決定し、対面助言を実施することとした。併行して治験実施計画書案を作成し、薬事戦略相談にて被験者の選択・除外基準、評価項目、症例数などの重要事項に関して PMDA と合意することとした。

(倫理面への配慮)

薬事規制に関する対応では、倫理面における対

C. 研究結果

1. 品質に関する薬事戦略相談

治験製品製造を外部委託する方針が決定したので、製造・品質管理に関する技術移転の方法など外部委託に伴う考慮点を含めた以下の相談事項とした。

- ・原材料の生物由来原材料基準への適合性
- ・製造場所の変更に伴う品質の一貫性
- ・輸送方法と品質安定性
- ・不純物残留の評価

上記事項に関して PMDA との合意が得られ、製造場所変更に伴う各種品質試験の実施、製品概要書等の文書作成等を行うことができた。

2. 治験実施計画書に関する薬事戦略相談

品質に関する薬事戦略相談と併行して、治験実施計画書案を作成し、以下の相談事項で対面助言を実施することとした。

- ・対象疾患と被験者の選択・除外基準
- ・主要及び副次評価項目
- ・症例数と実施施設数
- ・これまでの多施設臨床研究結果により治験を開始することの適切性

以上の事項に関して PMDA との合意が得られた。

D. 考察

品質に関する薬事戦略相談では、平成 25 年の事前面談時には、治験製品製造場所の決定をしていなかったため、製造の外部委託決定後に相談事項を練り直し、2 度目の事前面談を実施する必要があった。しかし、治験製品を既承認製品製造業者で製造する状況になり、今後、治験製品から承認製品への一貫性保持がより容易になったと考える。

当初、平成 26 年内に薬事戦略相談を終了し、平成 27 年 3 月までに治験届を提出する予定でいたが、対面助言実施までに予定より時間がかかり、治験届提出には至らなかった。治験実施計画書の内容は PMDA との合意に至っており、今後の IRB 審査、治験届提出等は、問題なく実行できると考えている。

E. 結論

2 つの薬事戦略相談を実施し、治験製品製造・品質管理、治験実施計画書に関して、PMDA と合意に至った。治験開始に向けて IRB 審査、治験届提出を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

被験者候補リクルート

業務担当責任者

西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科・教授

渡辺 仁 関西労災病院・部長

井上 幸次 鳥取大学医学部・教授

研究要旨

本厚生労働科学研究においては、難治性疾患である角膜上皮幹細胞疲弊症に対して培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の多施設共同医師主導治験を実施する予定である。本治験では特にスティーブンス・ジョンソン症候群及び眼類天疱瘡の患者が主たる対象となると考えられ、これらの患者について公表文献等を用いて本邦における新規患者数、Stage 別患者割合、角膜混濁を伴う患者割合について調査を行った。

A. 研究目的

本治験の対象疾患となっている角膜上皮幹細胞疲弊症は、角膜輪部に存在する角膜上皮幹細胞が消失し、血管や混濁を伴った結膜によって角膜が被覆されることで重篤な視力障害を引き起こす疾患である。本疾患の原因となる疾患には、先天性のものとして無虹彩症や強膜化角膜、外因性のものでアルカリ腐食や熱傷、内因性のものでスティーブンス・ジョンソン症候群や眼類天疱瘡、そのほか特発性ものが挙げられる。比較的希少疾患である本疾患の被験者候補リクルートを促進することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

本治験で主な適応疾患と考えられるスティーブンス・ジョンソン症候群及び眼類天疱瘡を原疾患とする角膜上皮幹細胞疲弊症につき、公表文献、

ホームページ等を検索することで、以下の項目について対象患者についての調査を行った。

（倫理面への配慮）

被験者候補リクルートにおいては、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則に留意する。また「医薬品医療機器等法」、「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）」及びその他の関連する指針等の規制要件を遵守するものとする。

C. 研究結果

	スティーブンス・ジョンソン症候群	眼類天疱瘡
①	新規発生患者数 約 230 例/年	新規発生患者数 約 50~100 例/年
②	Stage III : 83% Stage II A、II B : 不明	不明

③	68.8%	不明
---	-------	----

1) スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)

① 本邦における累積患者数または本邦における1年あたりの新規発生患者数

日本の人口を1億2千万人と設定した場合、以下に示す事項から、SJSを原疾患とする角膜上皮幹細胞疲弊症の新規患者数は、約230例/年であると考えられた。

- ・ 発症患者数¹⁾：年間2～6人/百万人
- ・ 死亡率²⁾：2.3%
- ・ 眼障害合併割合²⁾：50～70%
- ・ 眼障害合併SJS患者(患眼)のうち83%で角膜輪部が完全に消失している²⁾。

② 角膜上皮幹細胞疲弊症重症度分類における各Stageの患者の割合

眼障害合併SJS患者(患眼)のうち83%で角膜輪部が完全に消失している²⁾との報告がある。これらのSJS患者は、角膜上皮幹細胞疲弊症重症度分類のStage IIIに該当するが、それ以外の重症度の報告はなく、Stage IIの重症度の患者数は把握できなかった。

③ 当該疾患患者全体における角膜実質混濁を合併している患者の割合

眼障害合併SJS患者(患眼)のうち68.8%で実質混濁が認められた報告がある³⁾。

2) 眼類天疱瘡

① 本邦における累積患者数または本邦における1年あたりの新規発生患者数

当該疾患の確定診断には、抗基底膜抗体の検出か、もしくは基底膜にIgG等の沈着を証明する必要がある。しかし、そ

の病態から生検が困難なことから、生検が行われたとしても検出率が30%程度と低いいため、確定診断の実施は困難な状況にある。これらの理由から本邦での当該疾患の疫学的調査は実施されておらず、正確には把握できないのが現状である。海外では、複数の文献による報告があり、それらの数値から当該疾患の患者数を算出すると、眼疾患患者の20,000～46,000人に1人の割合で発生すると推定される^{4,5)}。また、当該疾患については、人種や、地域による影響をうけないとの報告があることから⁶⁾、本邦での平成23年10月時点での眼疾患総患者数が約207万人⁷⁾との調査結果より算出すると、眼類天疱瘡の年間の新規発生患者数は少なくとも約50人～100人程度以上になると推定される。

② 角膜上皮幹細胞疲弊症重症度分類における各Stageの患者の割合

眼類天疱瘡患者における重症度に関する疫学調査は実施されていないため、本邦における患者重症度は把握できなかった。

③ 当該疾患患者全体における角膜実質混濁を合併している患者の割合

眼類天疱瘡患者における角膜実質混濁に関する疫学調査は実施されていないため、本邦における角膜実質混濁症例割合は把握できなかった。

<参考文献>

- 1) 難病情報センターホームページ URL <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3253>
- 2) 木下茂：スティーブンス・ジョンソン症候群と