

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Multicenter Investigator-initiated clinical trial using cultivated
autologous oral mucosal epithelial cell sheet transplantation for
patients with limbal stem-cell deficiency
- 研究開発担当者 (日本語) 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・西田幸二
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of
Medicine, Professor, Kohji Nishida
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 治験実施
開発課題名： (英語) Implementation of clinical trial
- 研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 (眼科学)・教授・中
澤徹
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Ophthalmology, Tohoku University Graduate School of
Medicine, Professor, Toru Nakazawa
- 分担研究 (日本語) 治験実施
開発課題名： (英語) Implementation of clinical trial
- 研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座 (眼科学)・
准教授・臼井智彦

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Ophthalmology, Tokyo University Graduate School of
Medicine, Associate Professor, Tomohiko Usui

分担研究 (日本語) 治験のプロジェクトマネジメント
開発課題名 : (英 語) Project Management of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部・講師・岡田潔
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital, Associate
Professor, Kiyoshi Okada

分担研究 (日本語) 薬事規制対応
開発課題名 : (英 語) Compliance with regulations under the Pharmaceutical Affairs Law

研究開発分担者 (日本語) 東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学・教授・嶋澤るみ子
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Clinical Pharmacology, Tokai University School of
Medicine, Professor, Rumiko Shimazawa

分担研究 (日本語) 治験評価
開発課題名 : (英 語) Evaluation of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 鳥取大学医学部医学科視覚病態学分野・教授・井上幸次
所属 役職 氏名 : (英 語) Division of Ophthalmology and Visual Science, Department of Sensory
and Motor Organs, Tottori University Faculty of Medicine, Professor,
Yoshitsugu Inoue

分担研究 (日本語) 治験評価
開発課題名 : (英 語) Evaluation of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 関西労災病院眼科・部長・渡辺仁
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of ophthalmology, Kansai Rosai Hospital, Department manager,
Hitoshi Watanabe

分担研究 (日本語) 統計解析
開発課題名 : (英 語) Statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学・教授・新谷歩
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Medical Statistics, Osaka City University Graduate
School of Medicine, Professor, Ayumi Shintani

分担研究 (日本語) 統計解析
開発課題名: (英語) Statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部・准教授・山田知美
所属 役職 氏名: (英語) Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital, Associate Professor, Tomomi Yamada

II. 成果の概要 (総括研究報告)

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する治療として、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。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、本研究にて医師主導治験を計画した。

研究計画の3年目にあたる平成28年度は、最終症例の組入れ・治験製品移植を完了した。前年度に移植を実施した5例については全例経過観察を完了した。治験評価として第1回効果判定委員会を開催した。

治験実施については、大阪大学において最終症例の組入れ・治験製品移植を行い、前年度に移植を実施した3例の経過観察を完了した。東北大学・東京大学においても各1例の経過観察を完了した。また、医師主導治験終了後1年間の経過を観察するフォローアップ治験についてPMDAと内容を相談し、実施計画書骨子について合意を得た。治験調整医師、各施設治験責任医師等にて研究班会議を実施し被験者の経過観察情報を共有するとともに、フォローアップ期間における患者への追加処置の方針を検討した。

また、治験実施と同時に治験製品の安全性情報を収集し、PMDAに年次報告を提出した。類似製品の安全性情報についても前年度に引き続き3つのデータベースを用いて6ヶ月毎に収集することとし、調査を2回行った。厚生労働省へ報告すべき外国症例情報、措置報告(外国)、研究報告はないことを確認した。

治験評価として第三者評価委員会である効果判定委員会により第1回効果判定委員会を開催し、3症例について有効性の調査項目である角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度の判定を行った。

統計解析については、統計解析計画書及び解析結果出力レイアウト表、派生データセット定義書を固定し、解析実施に備えた業務を進めた。解析業務に関連するデータマネジメント関連文書の確認を行い、症例報告書を固定した症例についてはデータ仮固定まで進めた。

平成28年度は予定症例数6例中5例の経過観察を完了した。次年度は最終症例の経過観察終了後にデータ固定・統計解析を行い、総括報告書を作成する。なお、医師主導治験における経過観察を終了した被験者については、さらに1年間の経過を観察するフォローアップ治験を企業治験として実施している。

As a treatment for limbal stem-cell deficiency, allogenic keratoplasty has been performed, but the incidence of rejection and postoperative infectious keratitis is high, and the treatment outcomes are poor. In some cases, long-term administration of immunosuppressive agents is required, and systemic side effects on liver / kidney function etc. are also a problem. Furthermore, it is a state of chronic donor shortage, and there are many waiting patients in Japan. In order to solve these problems, we developed a treatment of cultivated autologous oral mucosal epithelial cell sheet transplantation. Currently, we are conducting multicenter clinical research of this treatment to validate the efficacy and safety including cell sheet production and transportation outside the transplant institutions. Meanwhile, we planned to conduct an investigator-initiated clinical trial in this project because it is essential for pharmaceutical approval of this cell sheet.

In FY 2016 which is the third year of this project, we completed last patient-in and transplantation of the investigational product. All 5 patients whom transplantation was performed in the previous year have been completed follow-up period. The 1st Effectiveness Evaluation Committee was held for clinical trial evaluation.

Regarding the clinical trial, we completed last patient-in and transplantation of the cell sheet, and follow-up of 3 patients whose transplantation was performed in the previous year in Osaka University Hospital. Tohoku University Hospital and University of Tokyo Hospital also completed observation of each subject. In addition, consultation with the PMDA on the follow up clinical trial observing the course of one year after the completion of the investigator-initiated clinical trial got an agreement on the framework of the implementation plan. The Coordinating Investigator and Investigators held a research group meeting to share follow-up information of the subjects, and the policy of additional treatment to patients in the follow-up period.

We gathered safety information on the investigational product and submitted an annual report to the PMDA. Safety information on similar products was also collected every 6 months using three databases, and the survey was conducted twice. We confirmed that there is no foreign case information, foreign safety information, research report that must be reported to the Ministry of Health, Labor and Welfare.

As the trial evaluation, the 1st Effectiveness Evaluation Committee was held. And the severity of limbal stem-cell deficiency for 3 cases was judged.

For statistical analysis, we fixed the statistical analysis plan, the analysis result output layout table, and the derivative data set definition. We confirmed the data management documents related to analysis work and proceeded to temporary data fixing of case report form.

In FY 2016, follow-up observation of 5 out of 6 cases was completed. In the next fiscal year, data fixing / statistical analysis will be performed after completion of follow-up of the final subject, and a clinical study report will be prepared. For subjects who completed follow-up observation in the investigator-initiated clinical trial, the follow up clinical trial observing additional one year is conducted by sponsor.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 1件）

1. Oshika T, Nishida K, Sotozono C, Saika S, Fukushima A, Hori Y. "Toward a Bright Future for Corneal Research and Practice in Japan and Abroad," 21st Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club, November 27 and 28, 2015. *Cornea*. 2016;35 Suppl 1:S1-S2.
2. 大家義則, 西田幸二. 【外眼部、前眼部、眼付属器 診断治療アップデート】 眼表面(オキュラーサーフェス)最新情報と診断概論. *日本の眼科*. 2016, 87, 9, 1205-8.
3. 大家義則, 西田幸二. 再生医療の進歩と臨床応用 角膜. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 2016, 25, 11, 1088-91.
4. 大家義則, 西田幸二. 患者まで届いている 再生医療 培養上皮細胞シートを用いた角膜上皮の再生医療. *再生医療*. 2016, 15, 4, 362-66.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development of stem cell-based therapy for corneal diseases-from tissue stem cell to iPS cell, 口頭, 西田幸二, 人工角膜学会, 2016/4/22, 国内.
2. Current and Future Corneal Stem Cell-Based Therapy, 口頭, 西田幸二, Chinese Cornea Society Congress Plenary Lecture, 2016/5/13, 国外.
3. 角膜再生医療～体性幹細胞から iPS 細胞へ～, 口頭, 西田幸二, 第2回南多摩3大学合同眼科研究会, 2016/5/21, 国内.
4. 角膜再生～体性幹細胞から iPS 細胞へ～, 口頭, 西田幸二, 次世代医療システム産業化フォーラム, 2016/6/29, 国内.
5. 眼と再生医療, 口頭, 西田幸二, 木内教授就任10周年記念祝賀会, 2016/7/10, 国内.
6. 角膜再生医療の最先端, 口頭, 西田幸二, 眼科臨床実践講座2016, 2016/7/18, 国内.
7. 角膜再生～体性幹細胞から iPS 細胞へ～, 口頭, 西田幸二, 第12回めざせ! コルニアの鉄人, 2016/8/26, 国内.
8. Current and Future Corneal Stem Cell-Based Therapy, 口頭, 西田幸二, Congress of Chinese Ophthalmological Society, 2016/9/8, 国外.
9. Development of Stem Cell-based Therapy for Corneal Diseases-from Tissue Stem Cell to iPS Cell, 口頭, 西田幸二, ISER2016, 2016/9/28, 国外.
10. 角膜再生～体性幹細胞から iPS 細胞へ～, 口頭, 西田幸二, 第129回佐賀大学眼科臨床懇話会, 2016/10/29, 国内.
11. 角膜再生～体性幹細胞から iPS 細胞へ～, 口頭, 西田幸二, 平成28年度豊中市女医会秋の例会, 2016/12/3, 国内.
12. 角膜再生医療の可能性, 口頭, 西田幸二, 第33回京都・滋賀・奈良地区アイバンクシンポジウム, 2017/2/5, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 角膜再生～体性幹細胞から iPS 細胞へ～, 西田幸二, 健康セミナーin 大阪, 2017/2/18, 国内.

(4) 特許出願

なし