

平成 26 年 2 月 18 日

国立大学法人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

国立大学法人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. 角膜内皮細胞減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験

申請者：国立大学法人東京大学大学院医学系研究科長 宮園 浩平

申請日：平成 25 年 6 月 14 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜内皮細胞減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験
新規申請年月日	平成 25 年 6 月 14 日
実施施設及び 研究責任者	東京大学医学部附属病院 山上 聡
対象疾患	水疱性角膜症
ヒト幹細胞の種類	ヒト他家培養角膜内皮細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 3 年間 平成 年 月 日 まで 4 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)
治療研究の概要	安全性・有効性の評価を行う。従来他家角膜移植の他有効な治療法がなかった本疾患の治療を、培養した角膜内皮細胞シートの移植により行う。あらかじめ分離・培養・保存した角膜内皮細胞を用いる。
その他 (外国での状況等)	まだ培養ヒト角膜内皮細胞を用いた臨床研究の報告はない。培養ヒト角膜内皮細胞の懸濁液をROCK阻害剤とともに前房内に注入する方法が、平成25年3月末にヒト幹臨床研究として了承されている。
新規性	水疱性角膜症に培養角膜内皮細胞シート移植を行うところ。

## 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

1回（平成25年7月）

### 1) 第1回審議

開催日：平成25年7月31日

第28回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

#### ①投薬スケジュールについて

- 細胞シート移植後の投薬スケジュールについて、明確に（免疫抑制薬の有無やステロイド等投与期間など）記載してください。
- 各点眼薬、内服薬の投薬スケジュールの回答を得た。

#### ②ウイルス試験について

- 前房内は、免疫寛容が成立しているといわれます。その環境にウイルスが混じると、感染症が成立する恐れがあります。インビトロのウイルス試験を設定してください。もし、試験の実施が難しいようでしたら、移植に用いるものと同種の細胞シートを電子顕微鏡で検査して、ウイルスのパーティクルが存在しないことを確認してください。
- 「インビトロウイルス試験を実施し、すべての試験で陰性あった。また、電子顕微鏡にて細胞の観察を行い、レトロウイルス及び他のウイルス粒子が認められるか否かを確認した結果、ウイルス粒子は認められなかった。」との回答を得た。

#### ③エンドトキシン試験について

- エンドトキシンの許容量については、さらに厳しい基準を設定してください。
- 「移植する細胞シートのエンドトキシン許容残存量を測定可能な最も厳しい基準である検出限界以下とし、バリデーション試験において、1シートあたりのエンドトキシン濃度を測定したところ検出限界以下であった。」との回答を得た。

#### ④細胞シートについて

- 15ロットある中から培養後、ウサギモデルに移植して有効性が示され

たものを実際に使用することですが、どのような基準をクリアして有効と評価したのか、明記してください。

- 「培養角膜内皮細胞を15ロット作製したが、ウサギでの有効性試験を実施したロットは、ヒトに移植する予定の細胞ロット1ロットのみである。この1ロットから臨床研究での製造法に従い細胞シートを作製してウサギに移植した。移植4週後の角膜厚を測定し、コントロール群と比較し、細胞シート移植群において、有意に角膜厚が薄くなっていることから、本細胞シートが有効性を示すと判断した。」との回答を得た。

#### ⑤説明同意文書について

- 説明同意文書で、非臨床研究にて短期的な有効性は確認できたが、長期観察は実施できていない旨を記載してください。患者さんには、長期のデータは不明であるが、有効性が示唆される本研究に登録を希望されるか、よく説明のうえ判断してもらってください。
- 『『インフォームドコンセントにおける説明文書』に、動物実験において長期観察は実施できておらず、現在のところ長期での有効性については不明であることを記載し、患者さんには長期データがない旨は十分に説明した上で本研究への参加の同意の有無を確認する。』との回答を得た。

## 2) 第2回審議

委員会の開催はなし。

概要：

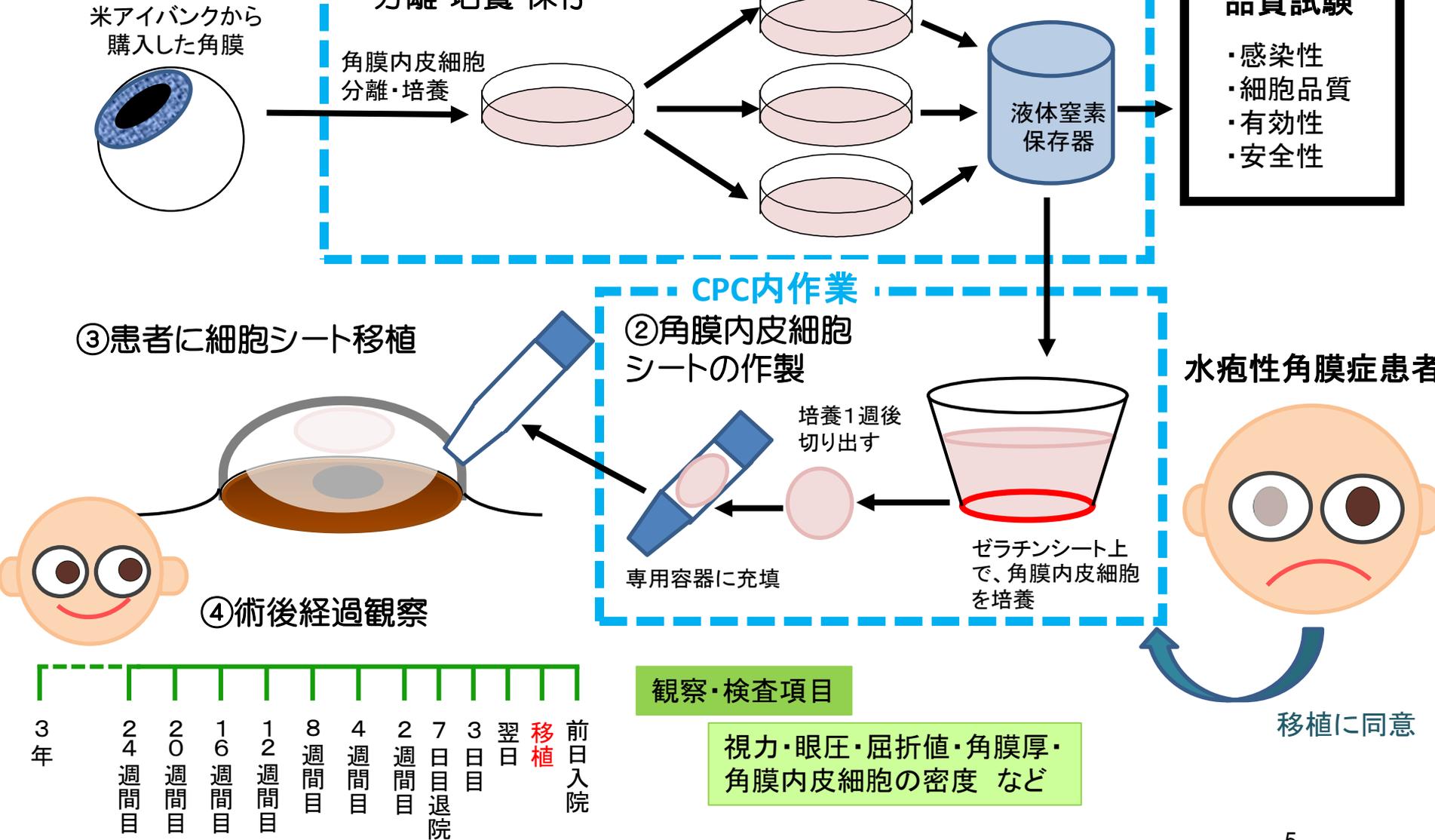
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、国立大学法人東京大学大学院医学系研究科の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

国立大学法人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：水疱性角膜症）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。

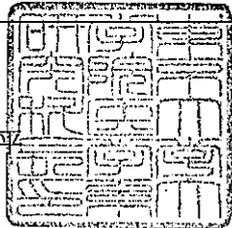
# 別紙2 研究の流れを示した図



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 25 年 6 月 14 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 

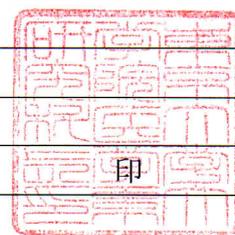
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

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
角膜内皮細胞減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験	東京大学大学院医学系研究科 東京大学医学部附属病院 角膜移植部 准教授・部長 山上 聡

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		角膜内皮細胞減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験		
研究機関				
	名称	東京大学医学部附属病院		
	所在地	〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1		
	電話番号	03-3815-5411		
	FAX 番号	同上		
研究機関の長				
	役職	東京大学大学院医学系研究科長		
	氏名	宮園 浩平		
研究責任者				
	所属	東京大学医学部附属病院 角膜移植部		
	役職	部長		
	氏名	山上 聡		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-5800-5109 /Fax : 03-3817-0798	
		E-mail	syamagami-tky@umin.ac.jp	
	最終学歴	昭和63年 金沢大学医学部医学科卒業		
専攻科目	眼科			
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			
	所在地			
	電話番号			
	FAX 番号			
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			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		<p>角膜移植が唯一の治療法である角膜内皮細胞減少症を対象とし、新規に開発した他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の術後の視機能に対する有効性と安全性を探索的に評価する。</p> <p>水疱性角膜症などの角膜内皮細胞減少症により角膜移植を受ける患者数は、角膜移植数全体の6割を占め、患者数は約1万人と推定される。これに対し、角膜移植実績は年間約2900例と圧倒的な角膜不足が常態化している。研究者らは、再生医療技術の応用によ</p>		



臨床研究の目的・意義		り、一個の角膜から多数の培養ヒト角膜内皮細胞シートを製造する技術の開発に成功した。本技術を臨床応用することにより、現在の我が国の海外輸入角膜依存状態を解消し、世界的な移植用角膜の供給不足を解決しうる可能性が広がる。
臨床研究の対象疾患		
	名称	水疱性角膜症（先天性角膜内皮変性症とフックス角膜内皮変性症を含む）、及び角膜移植後移植片不全の患者
	選定理由	従来の治療法は角膜移植のみであるが、本臨床研究では、より有効な治療法となることが期待できるため。
被験者等の選定基準		<p>(1) 選択基準</p> <p>以下の基準をすべて満たす患者を対象とする</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 上記対象疾患による角膜内皮細胞数減少症と診断されていること</li> <li>2) 角膜中央部の内皮細胞密度 500/mm<sup>2</sup> 以下</li> <li>3) 矯正視力 0.5 未満</li> <li>4) 眼圧 21mmHg 以下</li> <li>5) 同意取得時年齢が 20 歳以上</li> <li>6) 被験者本人の書面による同意書が得られている患者</li> </ol> <p>(2) 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 感染症（HBV、HCV、HIV、HTLV-1）に罹患している患者</li> <li>2) 治療に抵抗する涙液減少症の患者</li> <li>3) 角結膜に細菌、真菌、ウイルス感染症を有する症例</li> <li>4) 角膜上皮・実質に疾患のある症例</li> <li>5) 網膜黄斑部に異常があり、術後の視力向上が期待しにくい症例</li> <li>6) 抗生物質、ステロイド剤に過敏症のある症例</li> <li>7) ウシ血清、及びブタゼラチンに過敏症のある症例</li> <li>8) がん患者及び自己免疫疾患患者</li> <li>9) 妊婦および妊娠の可能性のある婦人</li> <li>10) その他研究責任医師が本研究実施に不相当と判断した症例</li> </ol>
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	角膜内皮細胞
	由来	自己・ <u>非自己</u> ・株化細胞 生体由来・ <u>死体由来</u>
	採取、調製、移植又は投与の方法	<p>①角膜内皮細胞製造法</p> <p>角膜からデスメ膜を剥離し、コラゲナーゼ処理、洗浄工程を経て初代培養し、1 回継代培養後に凍結保存（中間製品）。</p> <p>②ゼラチンシート製造法</p>

		<p>ゼラチンを鋳型に流し込み、冷蔵ゲル化後乾燥し、熱脱水架橋によりシート作製。</p> <p>③角膜内皮細胞シート製造法 凍結保存細胞を解凍し前培養後、ゼラチンシート上で培養。細胞シートを洗浄後、トレパンで打抜き、インジェクター内に充填（最終製品）。</p> <p>④移植法 インジェクターを前房内に挿入し、角膜内皮移植用セッションで細胞シートを前房内に引き込み、空気タンポナーデで移植する。</p> <p>全体の流れに関しては、別紙2「研究の流れを示した図」参照。 製造法の詳細は、別紙3-1 3「培養角膜内皮細胞シート作製手順書」参照。移植法の詳細は別紙7「臨床研究の実施計画」参照。</p>
調製（加工）工程		有・無
非自己由来材料使用		有・無 動物種（ヒト、ブタ、ウシ）
複数機関での実施		有・無
他の医療機関への授与・販売		有・無
安全性についての評価	<p>①原材料 原料となるヒト角膜は米国アイバンクより入手する。米国アイバンクでのドナー角膜の適格性の判断基準は、本邦での安全性に関する通知と本質的に同等であることを確認している。 ウシ胎児血清はBSE非発生国のウシ血液に由来し、動物由来原料基準に適合したものを使用する。またウイルスクリアランス試験で検証された方法で放射線滅菌して使用する。 その他の原材料については、安全性を製造・販売元に確認し、品質は保証されている。 詳細は、別紙4「培養角膜内皮シートの安全性についての評価」参照。</p> <p>②製造工程 製造は東大病院CPC内にてGMP準拠で実施する（別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」参照）。中間製品である凍結保存細胞の品質試験として、各種感染性否定試験、純度試験、核型解析試験を実施する。最終製品の細胞シートでは各種感染性否定試験に加え、細胞生存率及び機能試験を実施する（別紙5-1「製品概要書」参照）。</p> <p>③移植細胞の安全性 培養角膜内皮細胞を免疫不全マウスに移植した結果、造腫瘍性は認めなかった。また移植部に持続的な炎症も認めなかったことよ</p>	

	<p>り、移植細胞が産生するサイトカイン等による不都合な炎症は起きないと考えられた(別紙4-22「ヒト培養角膜内皮細胞の造腫瘍性試験」参照)。最終製品でのBSA残量は、安全性に問題がないと思われるレベルまで洗浄されていることを確認した(別紙4-25「角膜内皮細胞シートの残留BSAについて」参照)。最終製品をウサギ水疱性角膜症モデルに移植し、術後の投薬管理をヒト臨床での角膜移植と同様ステロイド局所投与を施し4週間経過観察した。その結果、角膜は透明性を回復し、拒絶反応等の重篤な炎症は認められなかった。(別紙4-24「角膜内皮細胞シートの生物学的安全性について」参照)。これらの結果より、培養角膜内皮細胞の安全性について問題はないと判断した(別紙4「培養角膜内皮シートの安全性についての評価」参照)。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>申請者らは、角膜再生治療及び研究に関して豊富な経験を有しており、培養角膜内皮細胞シートの製造法・品質管理法、安定性ならびに有効性・安全性に関する実験データを蓄積してきた(別紙5「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」参照)。</p> <p>これらのデータに加え、製造施設管理及び製造プロトコール関連資料(別紙3「研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況」参照)を勘案し、さらに上述の安全性に関する評価も加えて総合的に判断すると、本研究で実施する方法が患者への使用においても有効かつ安全であると思われた。そのため、ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>被験者は、片眼のみ角膜内皮細胞減少眼の患者4名とする。手順書に従って製造した細胞シートを専用の移植器具に充填し、角膜小切開部より専用移植器具を挿入する。術者の反対側にポートを作製し、角膜内皮移植用セッシで細胞シートを実質後面に移動する。前房内にシリンジで空気を満たすことにより細胞シートを角膜裏面に密着させる。</p> <p>観察は、術後3日目、1週間後、2週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後とする。半年間の観察期間終了後の追跡期間は2年6か月とする。主要な評価項目として、眼圧、細胞シートの脱落の有無、および、臨床検査値異常変動を含む全ての有害現象(感染・空気瞳孔ブロック・拒絶反応等)の有無を評価する。副次的な評価項目は、視力、角膜厚、角膜内皮細胞密度を評価する。詳細については、「臨床研究実施計画書」参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続き</p>	<p>説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行</p>

		<p>い、患者の自由意思による同意を文書で得る。ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に従い、臨床試験参加時に加え、細胞シート移植時にも説明を行い、再度、文書による同意を得る。</p> <p>患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性などの情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。</p>
	説明事項	<p>以下の内容を書面で説明し、同意を得る。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. はじめに：自主臨床研究について</li> <li>2. 本研究の目的</li> <li>3. 本研究の方法</li> <li>4. 本研究の予定参加期間</li> <li>5. 本研究への予定参加人数について</li> <li>6. 本研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益</li> <li>7. 本研究に参加しない場合の他の治療方法</li> <li>8. 本研究中に患者さんの健康に被害が生じた場合について</li> <li>9. 本研究への参加は患者さんの自由意思によること</li> <li>10. 本研究に関する情報は随時連絡すること</li> <li>11. 本研究の使用を中止させていただく場合があること</li> <li>12. 本研究に参加された場合、患者さんのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること</li> <li>13. 本研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはないこと</li> <li>14. 本研究への参加に同意された場合に守っていただくこと</li> <li>15. 患者さんの費用負担について</li> <li>16. 知的財産権と利益相反について</li> <li>17. 担当医師</li> <li>18. 相談窓口</li> </ol> <p>詳細は、別紙8「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」を参照。</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>		
	研究が必要不可欠である理由	該当しない
	代諾者の選定理由	該当しない

<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>重大な事態が発生した場合は、診療に携わる研究分担者は研究責任者に事態を報告するとともに、救急部等と密に連携し、速やかに最善かつ適切な対処を取る。診療に携わる研究分担者は有害事象に関する記載を齟齬なくカルテに記載する。研究責任者は情報を整理し、直ちに東京大学大学院医学系研究科長に報告し、重篤有害事象報告書の写しを同大学医学部附属病院長に送付する。さらに、同大学院医学系研究科長は厚生労働省に報告する。研究責任者または同大学院医学系研究科長は、必要に応じて、他の患者の治療・移植あるいは新規の患者登録を中断あるいは中止する。同大学院医学系研究科長は、その後、厚生労働大臣に報告し、総括報告書の写しを提出する。中断の場合、再開の際には独立データモニタリング委員会に諮り研究継続の可否の確認を受ける。詳細に関しては、別紙7「臨床研究の実施計画」の「10. 有害事象発生時の取扱」および別紙7-1「有害事象発生時の対応マニュアル」を参照。</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<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。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、解析には含まれない。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p style="text-align: center;">(有)・無</p>
<p>補償が有る場合、その内容</p>	<p>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に加入する。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。 詳細に関しては、別紙9「補償・賠償制度の概要」を参照。</p>
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>細胞シートの製造に係わる資料、容器に関しては、東大病院内で管理され、検査の外部委託目的で院外に出るものを除き、同C P C内で管理される。同C P Cは入退室の管理がされており、関係者以外が記入された情報を目にすることはない。製造中に必要な検査を外部に委託する場合にのみ、連結可能な匿名化を行い、患者の個人情報を保護する。</p>
<p>その他</p>	<p>臨床研究に関する資料は、東大病院C P C、ならびに角膜移植部長室で管理される。同C P Cは入退室の管理がされており、関係</p>

		<p>者以外が記入された情報を目にすることはない。角膜移植部長室も限られた人員以外の入室が制限されている。研究期間中に得られたデータや資料、解析結果は保管責任者が責任者となり厳重に管理する。試料は関係者以外立ち入り禁止の専用の鍵付冷蔵庫ならびにキャビネットで厳重に保管する。</p> <p>研究の成果は、さらに臨床研究を推進するために使用され、また、学術雑誌などに発表されることがあるが、その際患者の名前や身分は明らかにしないようにする。総括報告書など、病院外に提出する書類には匿名化患者識別コードを用いる。研究責任者や研究分担者に患者のプライバシーに対する守秘義務を厳守すべく徹底する。臨床研究の目的以外に、データを使用することはない。</p>
<p>その他必要な事項 (細則を確認してください)</p>		<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、研究費より支出する。</p> <p>② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>培養角膜上皮細胞シートに関しては、臨床応用例が数多く報告されてるが、培養角膜内皮細胞シートについては、これまでに臨床応用した例はない。</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

- 別紙 1 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
- 別紙 2 研究の流れを示した図
- 別紙 3 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 別紙 4 培養角膜内皮シートの安全性についての評価
- 別紙 5 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 6 倫理審査委員会関連書類
- 別紙 7 臨床研究の実施計画
- 別紙 8 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 9 補償・賠償制度の概要
- 別紙 10 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 別紙 11 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 12 別添論文集

別紙 1 1 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

## 研究課題名

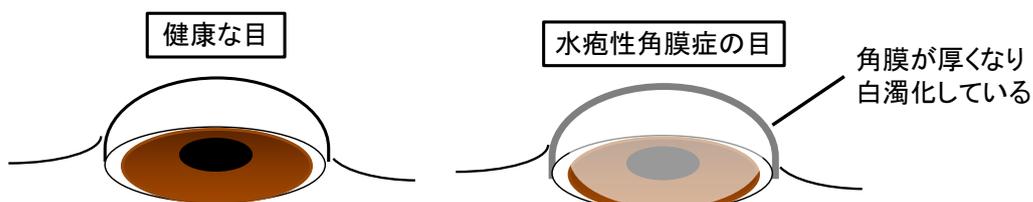
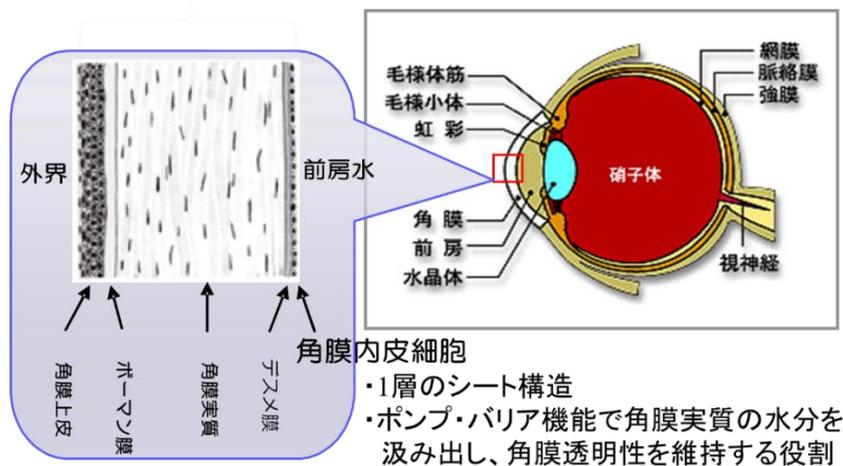
角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床研究

## 背景

角膜は目の一番外側にある透明な膜で、目の中に光を取り入れる窓として働くとともに光を屈折させるレンズの役割もしている。角膜は、表面から角膜上皮、角膜実質、角膜内皮とおおまかに三層構造に分かれている。

角膜内皮は一層の角膜内皮細胞から構成されており、角膜の余分な水分を汲み出す機能を持ち、角膜の透明性すなわち視力維持に最も重要な役割をしている。角膜内皮細胞は一度傷つくと生体内では増殖修復されない。それ故、手術やコンタクトレンズによる外傷や加齢に伴って角膜内皮細胞の数が減少すると、角膜実質の水分が排出されにくくなることにより、角膜が浮腫・混濁をきたして視力が極端に低下する。このように角膜内皮の機能の低下により視力が低下する疾患が水疱性角膜症である。

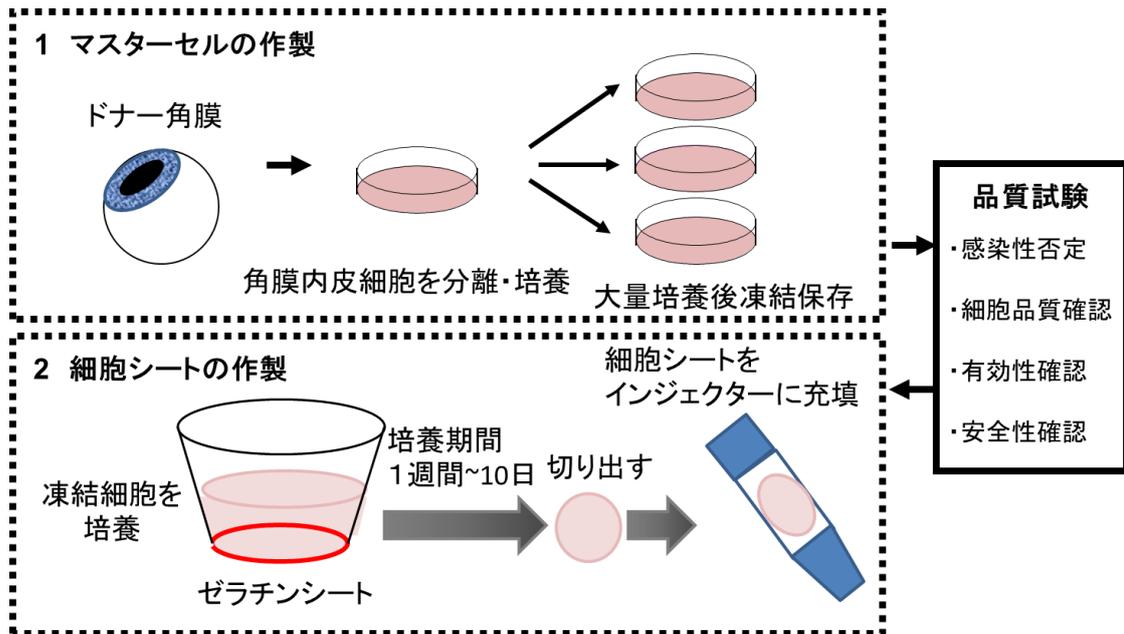
## 角膜の構造



現在のところ、水疱性角膜症の有効な治療方法は角膜移植のみである。わが国における潜在患者数は1万人とされるのに対し、角膜移植の実績は年間2500例と圧倒的な角膜不足が常態化している。

現在行われている角膜移植は、全層角膜移植または角膜内皮移植である。全層角膜移植術後は、移植角膜全周を糸で縫合することにより、術後強い乱視になり、実用視力が十分でないことが多いのが実状である。一方、角膜内皮移植術は最近開発された新しい術式であり、術後の乱視の程度を軽減できるメリットがある。しかし、移植する角膜内皮組織が $150\mu\text{m}$ と厚いため、光の透過性が悪くなり十分な視力が得られない場合があることが難点とされている。具体的には、眼鏡やコンタクトレンズ装着時の視力（矯正視力）は0.5程度であり、1.0に達する眼は全体の14%に留まっている。

これらの角膜移植における種々の問題を解決するために、他家培養ヒト角膜内皮細胞シートが開発された。本法は、厚さが約 $20\mu\text{m}$ と非常に薄いゼラチンシート上に、アメリカアイバンクより提供されるドナー角膜より分離したヒト角膜内皮細胞を培養したものを移植する方法である。本製造法により、1個のドナー角膜から1000個以上の高い品質と機能を有する角膜内皮細胞シートの製造が可能となる。また細胞を増幅培養後、分注して凍結保存できるため、患者に移植する前に細胞シートの感染性否定、有効性・安全性等の細胞品質の確認ができる。このように、他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植法は、極めて薄く光の透過性が良いため、高い視力の回復が期待される。また、角膜不足による患者の待機問題の解消にも貢献すると考えられる。



## 目的と意義

この臨床研究の目的は、他家培養ヒト角膜内皮細胞シートをごく少数の水疱性角膜症の患者に移植し、視力回復などの有効性を確認するとともに、拒絶反応の有無等の安全性を確認することである。

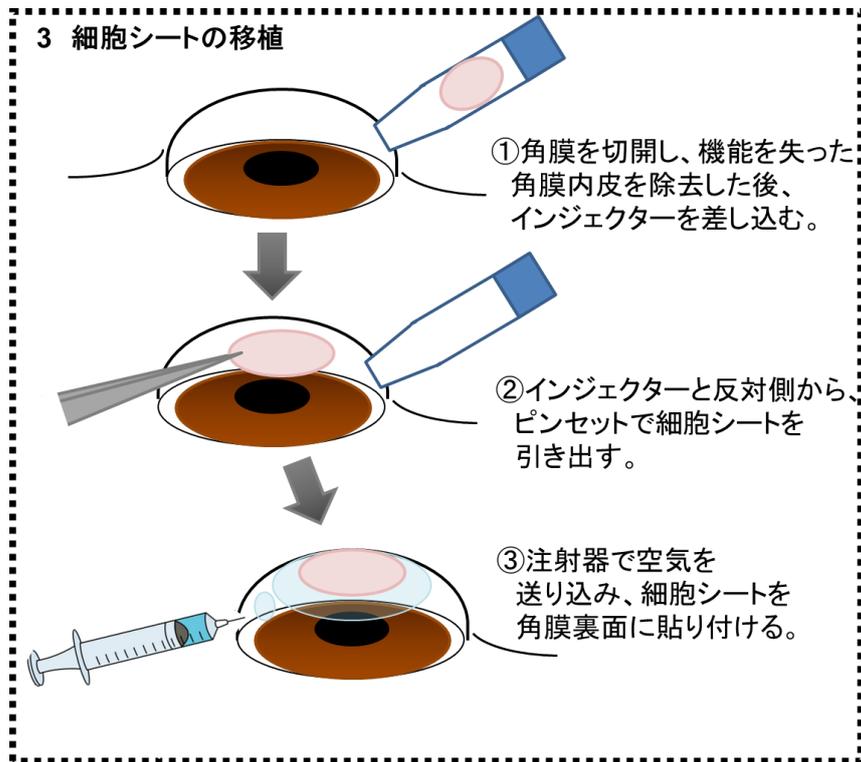
この臨床研究によって、今回開発された治療法の有効性・安全性が示されれば、症例数を増やしてさらに有効性の確認を進める予定である。そして、有効性と安全性が確認されれば、視力障害・視覚障害のために極めて低いQOL（生活の質）に留まるしかできなかった水疱性角膜症の患者に標準治療\*の確立という希望の光を与えることができる。

\*科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される治療

## 実施方法

対象患者は、片方の目のみ水疱性角膜症の患者4名とする。他家培養ヒト角膜内皮細胞シートを下図に示すような低侵襲な術式により患者に移植する。①本製造方法によって得られた他家培養ヒト角膜内皮細胞シートを、専用の移植器具に充填し、局所麻酔あるいは全身麻酔下で角膜小切開部より専用移植器具を挿入する。②術者の反対側にポートを作製し、角膜内皮移植用セッシで細胞シートを実質後面に移動する。

③前房内にシリンジで空気を満たすことにより細胞シートを角膜裏面に密着させる。



## 評価

観察は、術後3日目、1週間後、2週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後とする。細胞シートの生着（脱落の有無）を術後2週間までに評価し、生着が認められた場合に、術後の経過観察を行う。半年間の観察期間終了後の追跡期間は2年6ヶ月とする。主要な評価項目は安全性とし、眼圧、細胞シートの脱落の有無、および、臨床検査値異常変動を含む全ての有害現象（感染・空気瞳孔ブロック・拒絶反応）の有無を評価する。副次的な評価項目は有効性とし、視力（矯正視力）、角膜厚、角膜内皮細胞密度で評価する。

別紙 8 インフォームドコンセントにおける説明文書

かくまくないひげんしょうがん  
「角膜内皮減少眼に対する  
た か ばいよう  
他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の  
探索的臨床試験」についてのご説明

1. はじめに

1-1 本臨床試験の概要

新しい治療法を確立するために臨床試験を行うことは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により、成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床試験の目的は、すいほうせいかくまくしょう水疱性角膜症および角膜内皮細胞減少によって視力が低下した患者さんに、培養したヒト角膜内皮細胞を移植することにより、視力を回復させることができるかを確かめることです。

この臨床試験は、実際に治療に携わる医師が、医学的必要性・重要性を考慮して、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ちけんではありません。臨床試験にかかる費用は東京大学医学部附属病院角膜移植部の研究費を使用して実施します。

この臨床試験は、実施に際し、東京大学大学院医学系研究科「ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員会」の審議にもとづき、厚生労働大臣の意見照会を行い、東京大学大学院医学系研究科長の承認を得ています。今回の

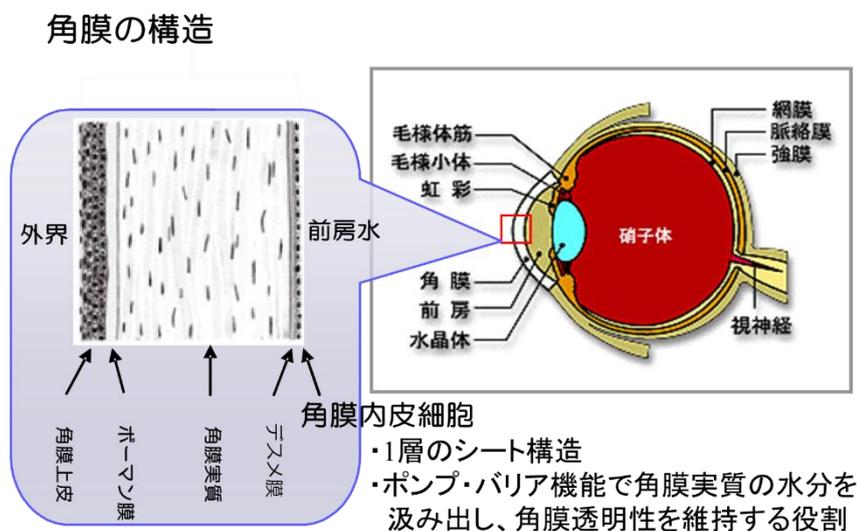
臨床試験に参加されるかどうかは、あなたの自由な意思で決めてください。参加されなくても、あなたが不利益を被ることは、一切ありません。

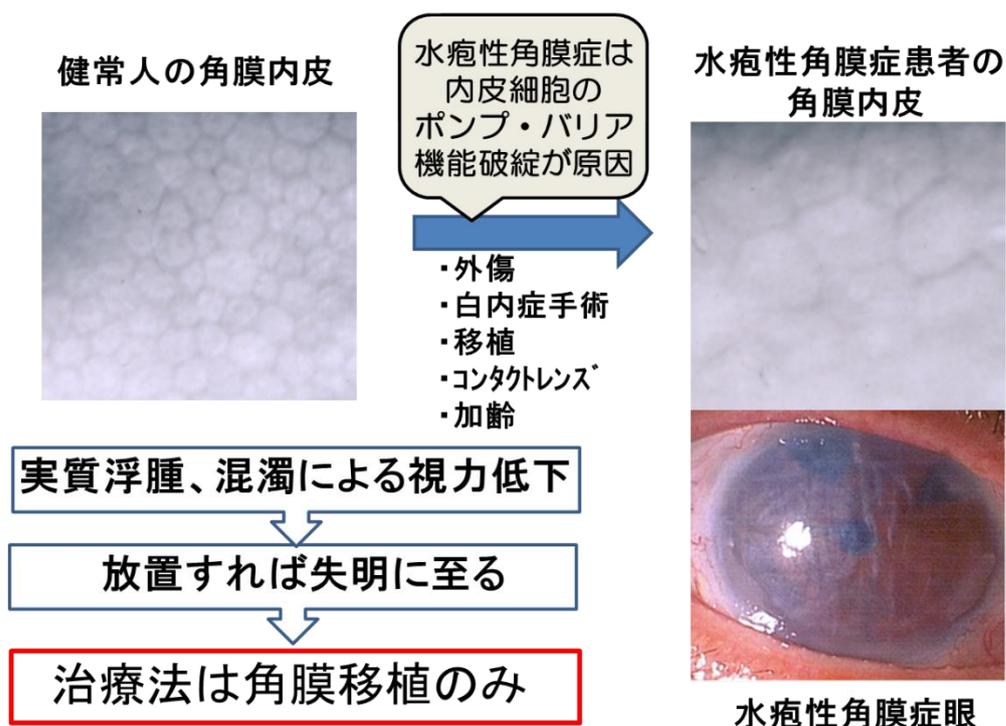
## 1-2 水疱性角膜症とは

角膜は眼球の一番外側にある透明な膜で、眼球の中に光を取り入れる窓として働き、また、光を屈折させるレンズの役割もしています。角膜は、0.5mmほどの厚さの膜で、表面から角膜上皮、角膜実質、角膜内皮とおおまかに三層構造に分かれています。

内皮は一層の角膜内皮細胞から構成されており、角膜の余分な水分を汲み出す機能を持ち、角膜の透明性すなわち視力維持に最も重要な役割をしています。角膜内皮細胞は一度傷つくと生体内では増殖修復されません。

したがって、手術やコンタクトレンズによる外傷や加齢に伴って角膜内皮細胞の数が減少すると、角膜実質の水分が排出されにくくなることによって、浮腫・混濁をきたして視力が極端に低下します。このような病気を水疱性角膜症といいます。





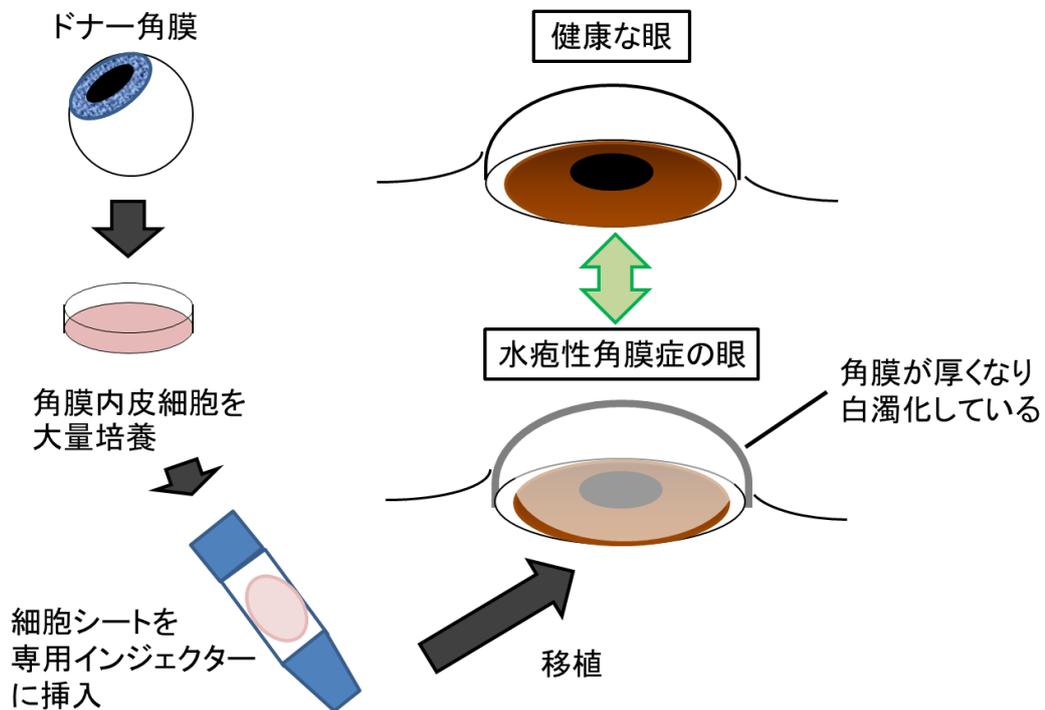
### 1-3 水疱性角膜症の新しい治療法

我国における水疱性角膜症の潜在患者数は1万人とされており、現在のところ、水疱性角膜症の有効な治療方法は角膜移植のみです。これに対し、角膜移植の実績は、年間2500例と圧倒的な角膜不足が常態化しており、日常生活に支障をきたしている患者が数年間も移植待機を余儀なくされています。

今回移植に用いる角膜内皮細胞シートは、再生医療技術を駆使し、1個のドナー角膜から1000個以上製造することができます。また、培養して増やした角膜内皮細胞は凍結保存しておき、あらかじめ動物に移植して安全性と有効性を確認しております。このような培養技術は、従来培養が困難とされていたヒト角膜内皮細胞培養の方法として、大変画期的なものであります。尚、今回のドナー角膜は米国アイバンクから提供を受けております。

さらに、細胞シート専用の移植容器を開発し、数ミリの切開のみで移植が可能となり、極めて患者さんに負担の少ない移植技術の確立に成功しました。

## 培養角膜内皮細胞シート移植の概要



### 1-4 既存治療法との比較

現在行われている水疱性角膜症の治療法は全層角膜移植または角膜内皮移植です。しかし、全層角膜移植術後は、移植角膜全周を糸で縫合することにより、術後強い乱視になり、視力が十分でないことが多いのが実状です。一方、角膜内皮移植術は最近開発された新しい術式であり、術後の乱視の程度を軽くできます。しかし、移植する角膜内皮組織が  $150 \mu\text{m}$  と厚いため、光の透過性が悪くなり十分な視力が得られない場合があることが難点とされています。具体的には、眼鏡やコンタクトレンズ装着時の視力(矯正視力)は良くても 0.5 程度であり、1.0 に達する眼は全体の 14% に留まっているとされています。これに対して、今回用いる細胞シートは、厚さが約  $20 \mu\text{m}$  の極めて薄い

シートであるため、高い視力回復が期待されます。また、大量生産が可能なため、患者さんの待機期間が短縮されます。

### 既存治療法との比較

	今回用いる 培養角膜内皮細胞シート移植	従来の 角膜内皮移植(DSAEK)
治療概要	厚さ約 20 $\mu$ m の透明なシート上でヒト角膜内皮細胞を培養して作製した細胞シートを専用器具で移植することにより治療する。	角膜内皮細胞、デスメ膜、及び角膜実質層の一部からなる厚さが約 150 $\mu$ m の角膜パーツを専用器具で移植することにより治療する。
患者待機	なし	あり
均質性	あり	なし
長所	<ul style="list-style-type: none"> <li>凍結保存、大量生産が可能であり、患者の待機問題は解消する。</li> <li>超薄シートで光学的ロスが最小限となり、高い視力回復が期待できる。</li> <li>角膜内皮移植と比べて切開創が小さいため術後乱視の程度が軽い。</li> <li>低抗原性のため、他家移植による拒絶反応リスクを最小限に抑えられる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>全層角膜移植と比べて低侵襲な術式。</li> <li>全層角膜移植と比べて乱視の程度が軽い。</li> </ul>
短所またはリスク	<ul style="list-style-type: none"> <li>培養加工されたことによる未知なる細胞変化の可能性が否定できない。</li> <li>長期間有効性を示すかどうかはわかっていない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>約 150 <math>\mu</math> m と厚いため光学的なロスがあり、十分な矯正視力が得られない(矯正視力 0.5 程度)。</li> </ul>

## 1-5 これまでの研究結果と臨床試験での課題

今回の臨床試験で用いる細胞シートは、安全性が十分に検証され臨床研究への応用が可能であると判断されたものです。

ただ現在はこの治療法は研究段階で、細胞シートの定着度や効果がどの位高いのか、完全には分かっていません。

特に有効性については、動物を用いた実験で1か月間の観察期間で有効性を示すことは確認しておりますが、長期間での動物実験が不可能なため、確認できておりません。

そこで今回この治療法の安全性と有効性を確かめるために、ヒトでは初めての細胞シート移植を行います。本研究によって安全性及び有効性が確認されれば、さらに症例を増やして詳しく検討し、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。

## 2. この研究の目的

この研究の目的は、少数の患者さんにご協力いただき、新しい再生医療法である他家培養ヒト角膜内皮細胞シートを対象患者に移植して、このシートの安全性および有効性を確認することです。

## 3. この研究の方法

### 3-1 この臨床試験の対象になる方

この臨床試験の対象になる方は、以下の選択基準すべてに当てはまる方です。

## ●選択基準

1) 次の各疾患による角膜内皮細胞減少眼と診断されている方。

水疱性角膜症

角膜移植後移植片不全

2) 角膜中央部の角膜内皮細胞密度が $500/\text{mm}^2$ 以下の方。

3) 矯正視力 0.5 未満の方。

4) 眼圧が $21\text{mmHg}$  以下の方。

5) 同意取得時年齢が 20 歳以上の方。

6) 被験者本人の書面による同意文書が得られている方。

## 3-2 実施方法

以下のスケジュールに従って、観察、検査、評価を行います。

### 1) スクリーニング

患者さんから同意をいただいたあと、研究参加の登録を行う前に、細隙灯顕微鏡検査(眼科用の顕微鏡を用いた眼の診察)、視力検査、採血(血液の状態、全身の状態、感染症)を移植1週間前に行います。

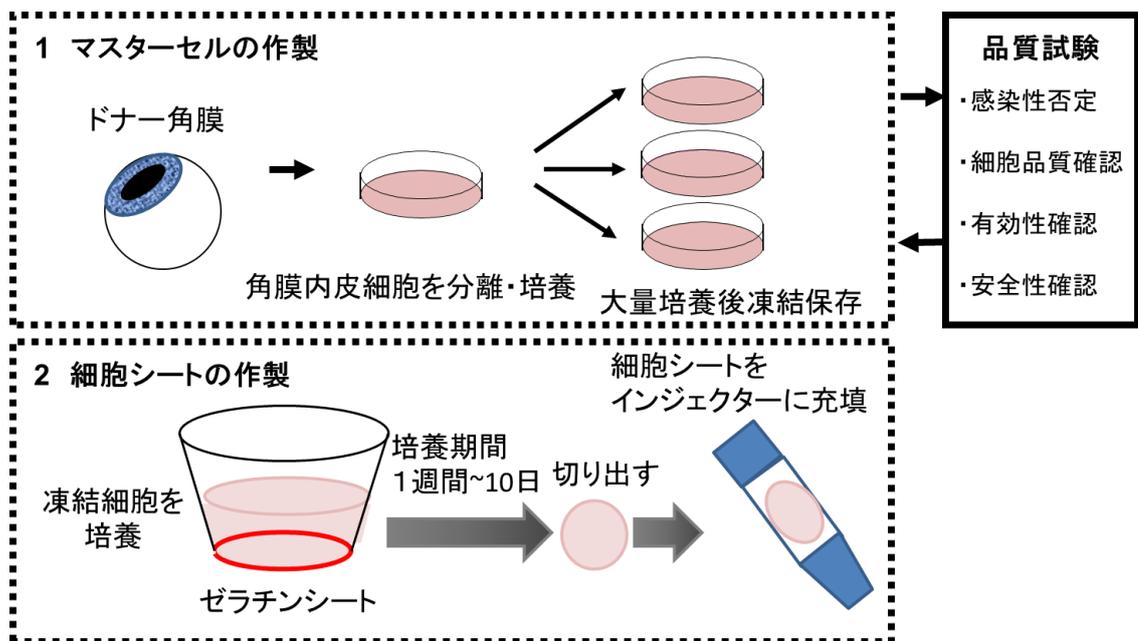
### 2) 角膜内皮細胞シートの作製

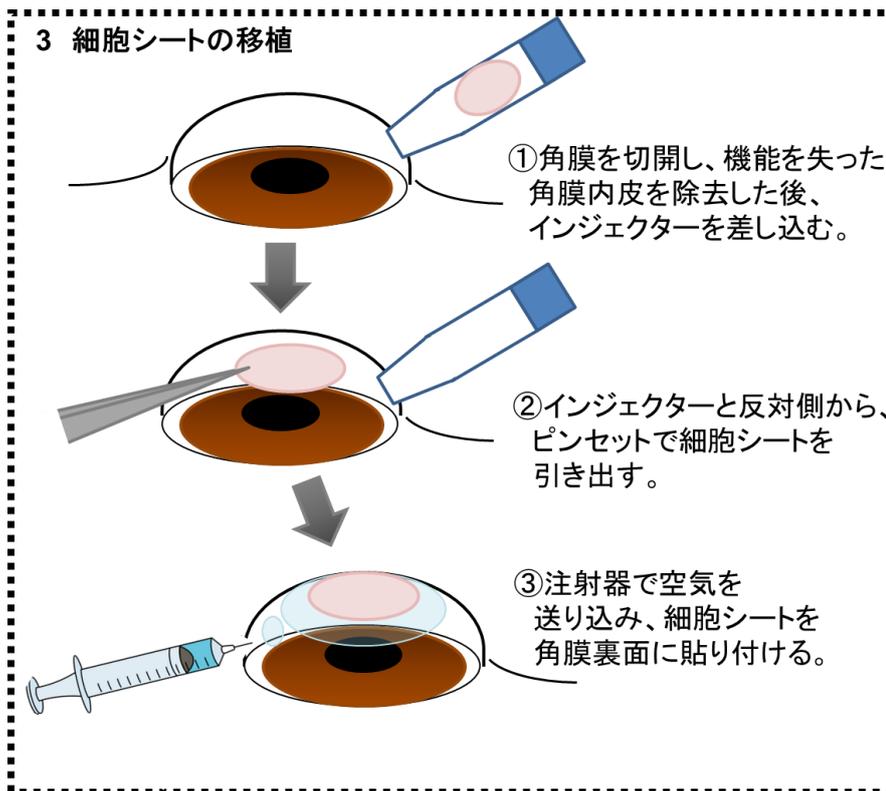
事前に品質試験を行い、有効性・安全性を確認し、凍結保存している角膜内皮細胞をゼラチン上で1週間~10日間培養し、角膜内皮細胞シートを作製します。

### 3) 手術方法

- ① 局所麻酔あるいは全身麻酔で行います。
- ② 角膜の左右両端を、小さく切開します。

- ③ 機能を失った角膜内皮細胞をデスメ膜ごと取り除きます。
- ④ 培養角膜内皮細胞シートを充填した移植器具を角膜に挿入します。
- ⑤ 反対側から、移植用のピンセットで細胞シートを引き出します。
- ⑥ 注射器で空気を送り込み、細胞シートを角膜裏面に貼り付けます。
- ⑦ 切開部分を、縫合します。





#### 4) 術後の治療

基本的に通常の角膜移植の場合と同じで、抗生剤と抗炎症剤を含む目薬と抗生剤の内服のみの治療で特段の追加治療はありません。万が一、術後3日以内に細胞シートが角膜裏面から剥離した場合には、剥離した細胞シートを回収し、再度新しい細胞シートを角膜裏面に貼り付けます。それでも角膜内皮細胞シートが角膜裏面にうまく<sup>せいちやく</sup>生着しなかった場合には、細胞シートを回収し、あらためて従来の角膜移植を行います。

### 3-3 臨床試験の流れ

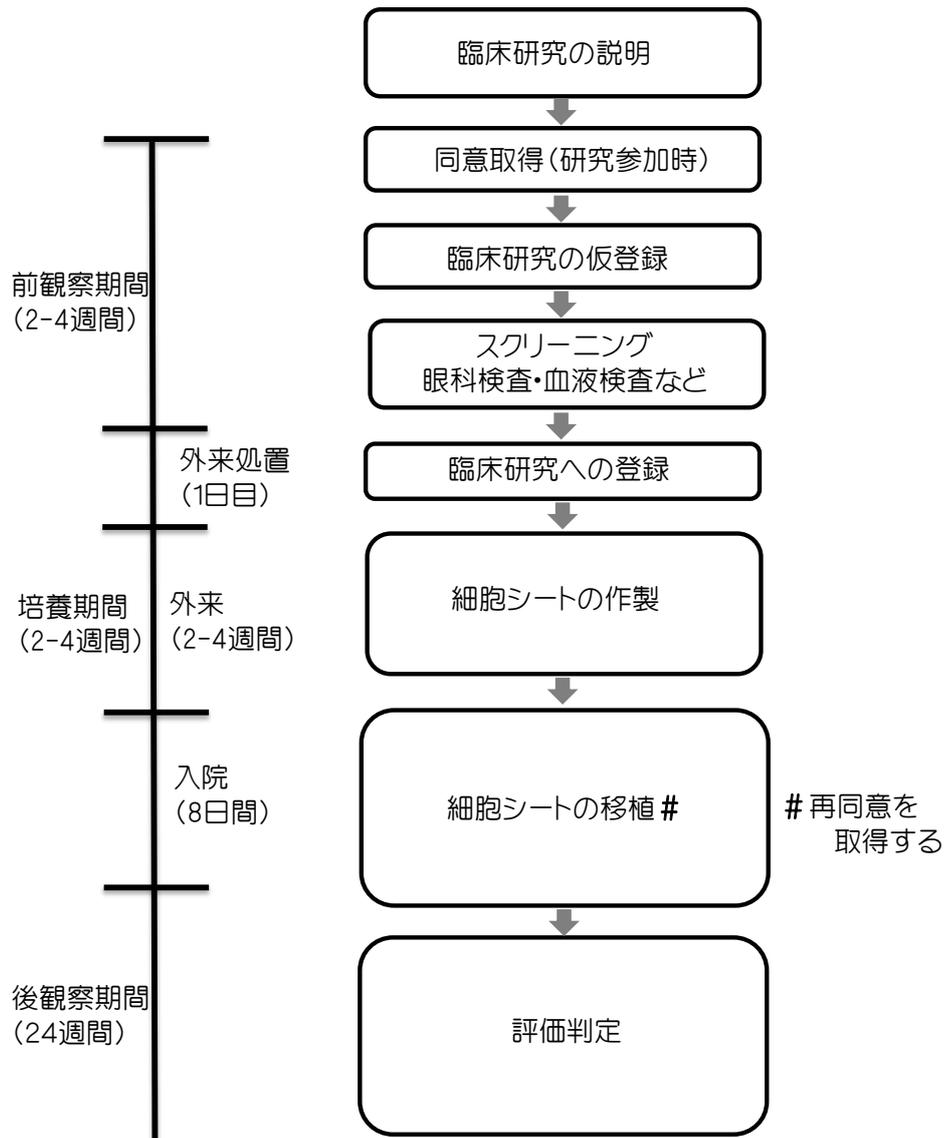
まず、研究に参加していただく前に、患者さんに説明いたします。同意書(臨

床試験参加時)にご署名いただき、同意が得られれば、治療に必要な検査(スクリーニング)をします。なお、検査中に以下のような状態じょがいきじゅん(除外基準)であるため、この治療に適していないことがわかれば、治療は中止します。

●除外基準

- 1) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある場合、および授乳中の場合
- 2) 以下の感染症に罹患している場合: B 型肝炎ウイルス(HBV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)、エイズウイルス(HIV)、成人 T 細胞性白血病ウイルス(HTLV-1)
- 3) 治療に抵抗するるいえきげんしょうしょう涙液減少症の場合
- 4) 角結膜に細菌、真菌、ウイルス感染症を有する場合
- 5) 角膜上皮・実質に疾患のある場合
- 6) 網膜の黄斑部に異常があり、術後の視力向上が期待しにくい場合
- 7) 抗生物質、ステロイド剤に過敏症のある場合
- 8) ウシ血清およびブタゼラチンに過敏症のある場合
- 9) がん患者及び自己免疫疾患患者
- 10) その他、研究責任医師が本研究を実施するのに不相当と判断した場合

## 臨床研究の流れ





- 1) 患者背景の確認:性別、生年月日、性別、既往歴、手術歴、合併症、併存症<sup>へいぞんしょう</sup>  
(水疱性角膜症に伴う疾患)、アレルギー歴、などの確認を行います。
- 2) 基本検査:視力、眼圧、屈折値、角膜の厚さを測定します。細隙灯顕微鏡<sup>さいげきとうけんびきょう</sup>  
検査<sup>けんさ</sup>で移植した細胞シートが生着しているかどうか、眼の炎症などの合併症がないかどうか、を調べます。そのほかの観察項目として角膜の厚さ、角膜内皮細胞の密度や形態を測定します。眼底検査、乱視・不正乱視の検査も行います。
- 3) 眼科所見 A:角膜に浮腫<sup>けっかんしんにゅう</sup>や血管侵入がないか確認します。また、角膜の混濁<sup>ぜんぼう</sup>、前房の所見を調べます。
- 4) 眼科所見 B:虹彩<sup>こうさい</sup>や網膜<sup>もうまく</sup>に疾患がないか調べます。眼内レンズまたは水晶体の状態を確認します。術後眼圧が高いことが続いた場合は視野の検査も行います。
- 5) 自覚症状・他覚所見:異物感、痛み、まぶしさを確認します。
- 6) 臨床検査:血液学的検査は、貧血、炎症等血液の状態を調べます。血液生化学的検査および尿検査は、肝機能、腎機能等全身状態を調べます。
- 7) 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。
- 8) 薬剤使用状況:問診により使用中の薬剤を確認します。
- 9) 前眼部写真:炎症の有無や透明性を確認するため写真を撮ります。
- 10) 有害事象<sup>ゆうがいじしょう</sup>の観察:この臨床試験<sup>いんがかんけい</sup>との因果関係の有無にかかわらず、研究参加期間中に生じた全ての随伴症状<sup>ずいはんしょうじょう</sup>および臨床検査値の異常を観察

します。

#### 4.この研究の予定参加期間

この研究に参加された場合の予定参加期間は、前観察期間2～4週間、培養角膜内皮細胞シート移植のための入院8日間、移植後の観察期間 24 週間、追跡期間2年 6 か月間、合計 3 年となります。

移植後2週目以降から 24 週間を後観察期間(研究期間)とし、この期間で培養角膜内皮細胞シートの安全性や有効性を確認します。その後の 2 年 6 か月間は、安全性や有効性を維持できるかどうかを調査するための追跡期間とします。追跡期間中は、特に異常が認められなくても定期的(2-3ヶ月に1度)に来院していただき、視力などの所定の検査を受けていただきます。

#### 5.この研究の予定参加人数について

この臨床試験は当院のみで実施し、4人の患者さんに参加していただく予定です。

#### 6.この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益

- 予想される効果

培養角膜内皮細胞シートを移植することで、肥厚化して白濁した角膜を、正常な厚さに近づけて透明化させることができます。その結果、視力の改善が期待できます。

- 起こるかもしれない不利益

1) 細胞シートを作製する過程で細菌や真菌(かび)感染が生じ、作製した細胞シート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、培養した細胞シートに細菌、真菌感染が生じていないことを、複数回、培養検査を行って確認します。ただし、移植直前に行う検査の結果が判明するのは移植後となるため、検査結果から細菌等の混入が認められた場合には、抗生剤等の投与を行います。

2) 移植手術に伴い、発熱・結膜充血・異物感などの症状を生じますが、ほとんどは一過性です。抗生剤・抗炎症剤・鎮痛剤などを必要に応じて適宜処方し対応します。

3) 従来 of 角膜移植と同様に、今回の細胞シート移植後に、頻度的には低いと考えられますが、合併症が発生することがあります。合併症が起こった時には担当医師は一般的な治療を行います。症状が重く、移植の継続が難しい場合には、試験を中止し、移植した細胞シートを除去し、従来 of 角膜移植法で治療することもあります。以下は、起こりうる合併症です。

- 細胞シートの接着不良(視力回復の遅れ、視力低下): 前例がなく頻度は不明ですが、動物実験では全例で接着していることより、頻度は低いと考えられます。
- 感染症(眼痛、充血、視力低下)(発生頻度 1%未満)
- 眼圧上昇(発生頻度 10%未満)
- 空気瞳孔ブロック(前房に入れた空気により起こる。術後数時間から翌日までの間の急な眼圧上昇に伴う眼痛で自覚される。)(発生頻度 5%未満)
- 拒絶反応: 前例がなく頻度は不明ですが、動物実験の結果によると

これまでの角膜移植による治療法の発生頻度(10~20%)よりも低い(1~5%以下)と予想されます。

- 再発: 動物実験では長期間の有効性試験ができないため、数年間にわたり有効性を示すかについては現在のところ不明です。

## 7.この研究に参加しない場合の他の治療方法

この臨床試験に参加しない場合、下記のいずれかになります。

- 1)手術しないでそのまま経過をみる。

病気の症状は持続すると思われる。

- 2)全層角膜移植術を行います。全層角膜移植とは、自分の白濁・肥厚化した角膜を摘出し、ドナー角膜を移植する方法です。移植角膜全周を糸で縫合することによる強い術後乱視により、術後の視力が十分でないことがあります。

- 3)角膜内皮移植術を行います。角膜内皮移植とは、ドナー角膜内皮を移植する方法です。術後乱視は少ないため矯正視力0.5まではおおむね得られ、回復するものの、移植角膜内皮が150 $\mu$ mと厚いため、矯正視力が1.0に達する眼は全体の14%に留まっています。

## 8.この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。

もしこの研究への参加に起因してあなたの健康に被害が生じ、当院にて治

療した場合、移植手術後3年の研究期間内に起こった健康被害の治療に要する費用については研究費より支払います。

万が一、この研究への参加に起因して重い健康被害(障害 1 級・2級、死亡)が生じた場合には研究者の加入する保険の補償の給付を受けることができます。補償の内容は医薬品副作用被害救済制度\* (別添表参照)に準ずるものとなっています。ただし、その健康被害がこの研究と関係ない他の原因などで起こった場合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであった場合、患者さんに故意または過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。

一方、差額ベッド料金の補填、医療手当て、休業補償、その他の後遺障害に対する補償等その他の補償はありません。

なお、本研究への参加の同意は患者さんが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。

\*独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>)が運営する国の補償制度

## 9.この研究への参加は、患者さんの自由意思によるものです

この研究に参加するかどうかの判断は、あなたの自由な意思で決めてください。この説明文書を読まれて、参加してもよいと思われれば、この説明文書について<sup>どういぶんしょ</sup>同意文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。

また、いったん、ご同意していただいた後でも、いつでも、取りやめることが

できます。その場合は患者さんに最適な治療を行います。

したがって、この臨床試験に参加しない場合や、途中で取りやめた場合でも気まずくなるなど、今後の診察や治療に不利益が生ずることは一切ありませんので、ご安心ください。

## 10.この研究に関する情報は、随時ご連絡します

この臨床試験は公的なデータベースに登録しますので、インターネットで研究の内容(名称、試験の骨格など)を確認することができます。また臨床試験の参加期間中に、あなたの研究参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、速やかにお知らせします。さらに、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究参加の継続に関して、もう一度あなたの意思を確認します。

## 11.この研究を中止させていただく場合があります

参加のご同意をいただいた後でも、次のような場合にはご参加いただけなかったり、治療を中止したりすることがあります。なお、治療を中止した場合も、担当医師が必要であると判断した場合には、検査を受けていただく場合があります。

- 細胞シートが計画どおり作製できなかった場合

移植に用いる細胞は凍結保存されており、その凍結細胞には感染性が認められないことが確認されております。しかし、移植用凍結細胞を解凍し、細胞シートを作製中に、新たに細菌、真菌、マイコプラズマなどに汚染されたこと

が判明した場合は移植を中止します。なお、患者さんの希望により再び細胞シートの作製を行って、研究を再開することもできます。

- 重大な事態が発生した場合

重篤な眼合併症の発生など、重大な事態が発生した場合、また、この臨床試験により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、この臨床試験を中止します。

- その他の場合

治療の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合は、研究を中断、あるいは中止します。

12.この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが、研究中あるいは研究終了後に調査されることがあります

- カルテなど

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床試験の関係者(東京大学大学院医学系研究科ヒト幹細胞を用いる臨床研究審査委員、厚生労働省の関係者、この研究の研究実務担当者)があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

なお、あなたが他院を受診された場合、当院より臨床試験に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院におけるあな

たの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承下さい。その際にはあらためてご連絡します。

### 13.この研究結果が公表される場合でも、患者さんの身元が明らかになることはありません

この研究を行う間、様々な情報は微生物の混入を否定する検査などで病院外に出る以外は、すべて東大病院の鍵のかかる部屋の中で厳重に管理され、関係者以外は見ることができません。これらの情報の一部は東大病院内のコンピュータで管理されますが、このコンピュータは、東大病院の外からは接続することができず、またコンピュータの中では患者さんの情報は暗号化されるため、情報が漏れることはないと考えています。微生物の混入を否定する検査などを院外で行う場合には、患者さんの情報を暗号化しますので、患者さんの名前や情報を院外の検査機関が知ることはありません。

この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。また、この研究で得られたデータがこの研究の目的以外に使用されることはありません。

### 14.この研究への参加に同意された場合は、次の点を守ってください

- 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) 臨床試験期間中、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。また、事後に必ず担当医に報告してください。

4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床試験に参加できません。また、この臨床試験に参加している間は、妊娠しないように注意して下さい。

5) 各種検査・処置を受けていただく際には指示を守ってください。

## 15.患者さんの費用負担について

この臨床試験を行うためにかかる費用は、本院角膜移植部の研究費より支払われ、患者さんが負担することはありません。ただし、そのほかの費用、たとえば、病院への通院にかかる交通費などは患者さんの自己負担になります。

### ● 病院が負担する費用

- ・ 細胞シートを作製するためにかかる費用
- ・ 試験等のために追加となる検査等の費用
- ・ 臨床試験参加期間中に必要な治療(外来診察と入院)
- ・ 細胞シート移植後の決められた観察時期(2週後、4週後、8週後、12週後、16週後、20週後、24週後)ならびに観察期間中(2-3ヶ月ごとに移植後3年間)の外来診察と検査の費用
- ・ 研究への参加に起因して健康被害が生じ、当院にて治療した場合、移植手術後3年の観察期間内に起こった健康被害の治療に要する費用(ただし、その健康被害がこの研究と関係ない他の原因などで起こった場合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであった場

合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであった場合、患者さんに故意または過失がある場合を除く)

- 患者さんが負担する費用(自己負担)
  - ・ 病院への通院にかかる交通費
  - ・ 初診料、再診料
  - ・ 差額ベッド料金(患者さんが差額ベッドを希望する場合のみ)
  - ・ 臨床試験に参加する前(当日も含めて)の医療費
  - ・ あらかじめ決められた観察時期以外の日に当院を受診された場合の医療費(この臨床試験と関わりがない場合)

## 16. 知的財産権<sup>ちてきざいさんけん</sup>と利益相反<sup>りえきそうはん</sup>について

- 知的財産権について

この臨床試験の結果が特許権<sup>とっきょけん</sup>等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関<sup>きぞく</sup>に帰属(所有となること)します。

- 利益相反について

本試験の実施に関して、利益相反(起こりうる利害の衝突)を適切に管理されていることを本学の利益相反委員会\*により確認しています。

\*東京大学大学院医学系研究科・医学部及び医学部附属病院における利益相反  
アドバイザー機関

## 17. この担当医師が、あなたを担当します

- 角膜移植部 部長・准教授 <sup>やまがみ さとる</sup> 山上 聡 (研究代表者)

(03-3815-5411 内線 33505)

● 眼科・視覚矯正科 \_\_\_\_\_ (分担研究者)  
( - - 内線 )

● 眼科・視覚矯正科 \_\_\_\_\_ (分担研究者)  
( - - 内線 )

## 18.相談窓口

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医にご相談ください。また、ご希望により、この臨床試験の研究実施計画書を閲覧することも可能です。

東京大学医学部附属病院(代表電話 03-3815-5411)

角膜移植部 やまがみ さとる  
山上 聡 (研究責任者)

内線 33505

PHS 30650

## 別添表

### 臨床研究保険 補償責任条項における後遺障害等級

(医薬品副作用被害救済制度基準)

等級	身体障害の態様
後遺障害 1級	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 両眼の視力の和が 0.04 以下のもの</li> <li>2. 両耳の聴力レベルが 100 デシベル以上のもの</li> <li>3. 両上肢の機能に著しい障害を有するもの</li> <li>4. 両下肢の機能に著しい障害を有するもの</li> <li>5. 体幹の機能に座っていることができない程度又は立ち上がることのできない程度の障害を有するもの</li> <li>6. 前各号に掲げるもののほか、身体の機能の障害又は長期にわたる安静を必要とする病状が前各号と同程度以上と認められる状態であって、日常生活の用を弁ずることを不能ならしめる程度のもの</li> <li>7. 精神の障害であって、前各号と同程度以上と認められる程度のもの</li> <li>8. 身体の機能の障害若しくは病状又は精神の障害が重複する場合であって、その状態が前各号と同程度以上と認められる程度のもの</li> </ol>
後遺障害 2級	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 両眼の視力の和が 0.08 以下のもの</li> <li>2. 両耳の聴力レベルが 90 デシベル以上のもの</li> <li>3. 平衡機能に著しい障害を有するもの</li> <li>4. 咀嚼の機能を欠くもの</li> <li>5. 音声又は言語機能に著しい障害を有するもの</li> <li>6. 一上肢の機能に著しい障害を有するもの</li> <li>7. 一下肢の機能に著しい障害を有するもの</li> <li>8. 体幹の機能に歩くことができない程度の障害を有するもの</li> <li>9. 前各号に掲げるもののほか、身体の機能の障害又は長期にわたる安静を必要とする病状が前各号と同程度以上と認められる状態であって、日常生活が著しい制限を受けるか、又は日常生活に著しい制限を加えることを必要とする程度のもの</li> <li>10. 精神の障害であって、前各号と同程度以上と認められる程度のもの</li> <li>11. 身体の機能の障害若しくは病状又は精神の障害が重複する場合であって、その状態が前各号と同程度以上と認められる程度のもの</li> </ol>

## 同意文書（臨床研究参加時）

### 臨床研究課題名：角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験

#### <説明事項>

1. はじめに：本試験の概要
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

#### 【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者ID： \_\_\_\_\_

患者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

#### 【代諾者の署名欄】

私は \_\_\_\_\_（患者ID: \_\_\_\_\_）さんが、この研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日  
署

代諾者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

本人との続柄： \_\_\_\_\_

#### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_（自署）

## 同意文書（細胞シート移植時）

### 臨床研究課題名：角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験

#### <説明事項>

1. はじめに：本試験の概要
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

#### 【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者ID： \_\_\_\_\_

患者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

#### 【代諾者の署名欄】

私は \_\_\_\_\_（患者ID: \_\_\_\_\_）さんが、この研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日  
署

代諾者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

本人との続柄： \_\_\_\_\_

#### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_（自署）

## 同意文書（臨床研究参加時）

### 臨床研究課題名：角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験

#### <説明事項>

1. はじめに：本試験の概要
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

#### 【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者ID： \_\_\_\_\_

患者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

#### 【代諾者の署名欄】

私は \_\_\_\_\_（患者ID: \_\_\_\_\_）さんが、この研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日  
署

代諾者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

本人との続柄： \_\_\_\_\_

#### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_（自署）

## 同意文書（細胞シート移植時）

### 臨床研究課題名：角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験

#### <説明事項>

1. はじめに：本試験の概要
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

#### 【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者ID： \_\_\_\_\_

患者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

#### 【代諾者の署名欄】

私は \_\_\_\_\_（患者ID: \_\_\_\_\_）さんが、この研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日  
署

代諾者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

本人との続柄： \_\_\_\_\_

#### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_（自署）

## 同意文書（臨床研究参加時）

### 臨床研究課題名：角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験

#### <説明事項>

1. はじめに：本試験の概要
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

#### 【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者ID： \_\_\_\_\_

患者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

#### 【代諾者の署名欄】

私は \_\_\_\_\_（患者ID: \_\_\_\_\_）さんが、この研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日  
署

代諾者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

本人との続柄： \_\_\_\_\_

#### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_（自署）

## 同意文書（細胞シート移植時）

### 臨床研究課題名：角膜内皮減少眼に対する他家培養ヒト角膜内皮細胞シート移植の探索的臨床試験

#### <説明事項>

1. はじめに：本試験の概要
2. この研究の目的
3. この研究の方法
4. この研究の予定参加期間
5. この研究への予定参加人数
6. この研究への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この研究に参加しない場合の、他の治療方法
8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この研究への参加は、患者さんの自由意思によること
10. この研究に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この研究を中止させていただく場合があること
12. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあること
13. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この研究への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

#### 【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

患者ID： \_\_\_\_\_

患者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

#### 【代諾者の署名欄】

私は \_\_\_\_\_（患者ID: \_\_\_\_\_）さんが、この研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日  
署

代諾者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

本人との続柄： \_\_\_\_\_

#### 【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_（自署）