

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成25年2月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1
	名称	独立行政法人理化学研究所
	研究機関の長 役職名・氏名	独立行政法人理化学研究所理事長 野依 良治

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
滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シート移植に関する臨床研究	神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター 再生医療開発推進プログラム 網膜再生医療研究開発プロジェクト プロジェクトリーダー 高橋 政代

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シート移植に関する臨床研究
申請年月日	平成 25 年 2 月 28 日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：理化学研究所 研究責任者：高橋 政代
対象疾患	滲出型加齢黄斑変性
ヒト幹細胞の種類	iPS 細胞（自家皮膚線維芽細胞から樹立）
実施期間及び 対象症例数	実施許可通知から 2 年 10 ヶ月を被験者登録期間とし、移植後 1 年を観察期間とする。対象症例数は 6 例。
治療研究の概要	先端医療センターとの共同研究。採取した皮膚組織から樹立した iPS 細胞より網膜色素上皮シートを作製し、全身麻酔下に脈絡膜新生血管を抜去後、網膜下にシートを移植する。まず安全性の評価を主に行う。iPS 細胞由来網膜色素上皮シート移植に起因する免疫拒絶反応や腫瘍化の程度を確認し、また移植手術手技より生ずる有害事象を調べる。
その他（外国での状況等）	海外では ES 細胞を用いた臨床研究が始まっているが、ヒト幹細胞臨床研究として、網膜細胞の移植が実施されたことはない。研究者は、免疫不全マウスを用い 3 度造腫瘍性試験を行い、またラットとカニクイザル網膜下へ網膜色素上皮細胞シート等を移植し、安全性を確認してきた。
新規性について	iPS 細胞由来細胞を用いた臨床研究であるところ。

自家iPS細胞由来 網膜色素上皮シート

Retinal Pigment Epithelium (RPE)

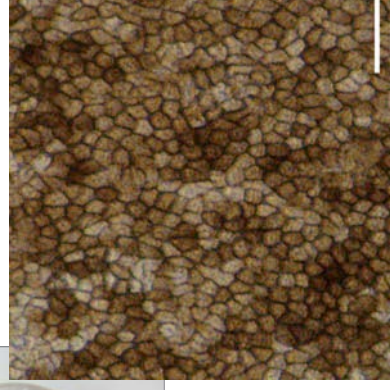


患者さん
(加齢黄斑変性)

網膜下へ移植

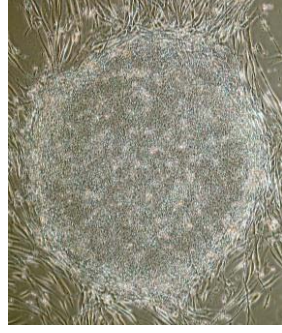


人工的な足場材を
含まないシート



RPE細胞

iPS細胞よりRPE細胞を
分化誘導・純化・シート化



iPS細胞

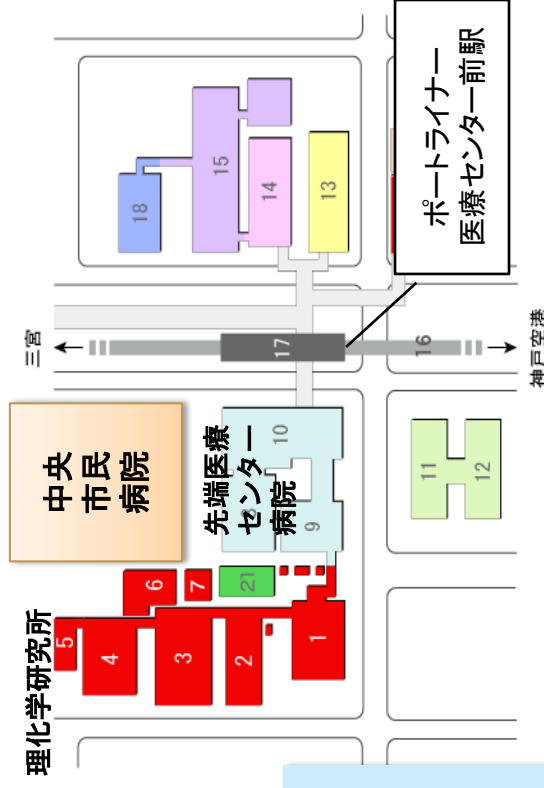
皮膚細胞より
iPS細胞を樹立



臨床研究の概要

神戸市立医療センター
中央市民病院

先端医療センター病院



患者リクルート
支援

一部の検査の
実施

臨床研究の説明・同意取得

適格性の検査・一次登録

上腕部より直径4mm
皮膚組織採取

約10ヵ月

適格性の検査・二次登録

RPEシート移植手術

予定症例数: 6症例
観察と評価: 移植後1年
移植後3年まで追跡調査

一部の検査の
実施
緊急時対応
看護体制支援

皮膚細胞の培養

患者由来iPS細胞の作製

iPS細胞からRPE細胞を作製

RPE細胞を増やして
RPEシートを作製

理化学研究所
細胞培養施設

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シート移植に関する臨床研究		
研究機関			
名称	独立行政法人理化学研究所		
所在地	〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2 - 1		
電話番号	048-462-1111		
FAX 番号	048-462-1554		
研究機関の長			
役職	理事長		
氏名	野依 良治		
研究責任者			
所属	神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター 再生医療開発推進プログラム 網膜再生医療研究開発プロジェクト		
役職	プロジェクトリーダー		
氏名	高橋 政代		
連絡先	Tel/Fax	Tel : 078-306-3305 /Fax : 078-306-3303	
	E-mail	mretina@cdb.riken.jp	
最終学歴	京都大学大学院医学研究科博士課程 (視覚病態学)		
専攻科目	眼科学		
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	公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター		
所在地	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2 - 2		
電話番号	078-304-7316		
FAX 番号	078-306-4616		
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	センター長		
氏名	鍋島 陽一		
臨床研究の目的・意義	本臨床研究の目的は、滲出型加齢黄斑変性 (AMD) の患者を対象に、本人の皮膚組織から樹立した人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) より分化誘導した RPE 細胞を用いて RPE 細胞シートを作製し、網膜下に移植することにより、網膜組織の修復、再生を促し視機能を改善する新しい治療法の、安全性を確認するとともに、視機能に対する有効性及びプロトコル治療の実施可能性を評価することである。 本臨床研究は、高齢化社会において患者数が増加しており、著しく QOL を阻害する疾患である AMD の治療法を開発するとともに、細胞移植による網膜再生により		

	難治性網膜疾患を治療可能な疾患にするための端緒を開くものとして、意義あるものとする。
臨床研究の対象疾患	
名称	滲出型加齢黄斑変性
選定理由	滲出性加齢黄斑変性においては、中心窩に活動性の脈絡膜新生血管／瘢痕形成が残存し、同部の RPE の欠損や萎縮が見られる場合には、これらの病巣を除去し、RPE 細胞を移植する以外に、中心窩の視細胞の変性を阻止する手段がない。
被験者等の選定基準	選択基準 1) 少なくとも一眼が滲出型 AMD（特殊型を含む）と診断されている患者 2) 同意取得時の年齢が 50 歳以上の患者 3) 中心窩下に CNV、瘢痕形成または網膜色素上皮裂孔を認める滲出型 AMD の患者 4) 被験眼の矯正視力が手動弁以上 0.3 未満の患者 5) 被験眼が標準治療（目安としてルセンティス®投与を、導入を含め合計 4 回以上実施）後も、滲出性変化が残存するもしくは再発を繰り返す患者 6) マイクロペリメトリー（MP-1）による視感度測定において、中心半径 4° 以内の平均感度が 5db 以下の患者 7) 本臨床研究について十分に理解したうえで、文書による同意が得られた患者 除外基準 1) 眼感染症を合併している患者 2) その他の網膜疾患（糖尿病網膜症、高血圧網膜症、血管閉塞等）を合併している患者 3) 視神経萎縮の確認された患者 4) 眼圧コントロールのできない緑内障の患者 5) 重度の肝障害（AST または ALT が 100IU/L 以上）の患者 6) 透析を要する重度の腎機能障害の患者 7) B 型肝炎ウイルス抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体、成人 T 細胞白血病ウイルス抗体、梅毒血清反応陽性の患者 8) 抗生物質（ペニシリン、ストレプトマイシン）、ウシ血清にアレルギーのある患者 9) 抗凝固薬または抗血小板薬を、移植前に中止できないと当該診療科の主治医が判断した患者 10) 全身麻酔に不適切と麻酔医が判断した患者 11) 悪性腫瘍の合併または 5 年以内の既往のある患者 12) インドシアニンググリーンおよびフルオレセインに対して薬剤アレルギーの既往を有する患者 13) 妊娠中もしくは授乳中の患者。妊娠している可能性のある患者（男性または

	閉経後 2 年以上経過している患者、不妊手術を受けているものを除く)。患者 本人もしくはパートナーが妊娠を希望している患者 14) 同意取得前 1 か月以内に他の治験または臨床研究に参加していた患者 15) その他研究責任者または研究分担医師が不適当と判断した患者 ※除外基準 1)-4)は被験眼においてとする
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自家皮膚線維芽細胞から樹立した iPS 細胞より分化誘導した網膜色素上皮 (RPE) 細胞をシート化したもの
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 又は投与の方法	詳細は別紙 6 「臨床研究実施計画書」および別紙 7 「製品標準書」参照。以下に概略を示す。 【採取】先端医療センター病院において患者上腕部より局所麻酔にて直径 4mm のトレパンを用いて皮膚組織を採取し、培地を入れたチューブに入れて専用輸送箱で梱包し、CPC に搬送する。 【調製】理化学研究所 CPC において皮膚組織より線維芽細胞を培養し、プラスミドベクターを用いて遺伝子を導入し iPS 細胞を樹立する。RPE 細胞を分化誘導し、純化、拡大培養の後、RPE シートを作製する。RPE シートを適切な大きさにカットし、専用輸送箱で梱包して手術室へ搬送する。 【移植】手術は先端医療センター病院において全身麻酔により実施する。硝子体切除、後部硝子体剥離作製の後、後極部に網膜切開を行い、脈絡膜新生血管を抜去する。人工的網膜剥離を作製し、RPE シートを網膜下へ移植後、液-空気置換を行い、硝子体内ガス注入またはシリコンオイル注入を行う。
調製 (加工) 工程	☒ 有 ☐ 無
非自己由来材料使用	☒ 有 ☐ 無 動物種 (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	RPE シートは理化学研究所の網膜細胞用 CPC において製造する。施設は GMP に準じた管理がなされており、製造については「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」等に則った製造管理、品質管理を行う。 また iPS 細胞由来細胞の移植において最も懸念される点である造腫瘍性に関しては、先端医療振興財団と国立医薬品食品衛生研究所の協力のもと、「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」(JST 科学技術戦略推進費)において、in vivo および in vitro の両面から評価を行っている。概要を以下に示す。詳細は別紙 3 「自家 iPS 細胞由来 RPE シート概要書」及び別紙 11 「iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞の造腫瘍性評価」参照のこと。

一次安全性試験（免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験）：

免疫不全マウス皮下にマトリゲルに懸濁した 1×10^6 個の iPS 細胞由来 RPE 細胞を移植し、6～7 か月後に剖検して移植細胞の造腫瘍性を評価した。ここで用いた iPS 細胞は主にレトロウイルスベクターまたはセンダイウイルスベクターで遺伝子導入することにより樹立した物である。計 57 匹への移植の結果、移植した RPE 細胞による腫瘍が観察された個体はなかった。この試験において移植した RPE を分化誘導した iPS 細胞の樹立方法は、現在の方法（プラスミドベクター）とは異なり、また細胞は CPC ではなく実験室で作製した物であるため、その製造工程は、実際の移植時に用いる RPE 細胞とは異なっている。しかし造腫瘍性に関しては、特に有利な点があるわけではなく、むしろレトロウイルスにより樹立されている点などの不利な点が多いと考えることができる。したがって、本品の造腫瘍性の評価として、参考データ以上の積極的な意味があると考ええる。

二次安全性試験（免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験）：

一次安全性試験の結果を踏まえ、二次安全性試験においては、被験細胞（ 1×10^6 個）を各種免疫不全マウスに、マトリゲル使用有りあるいは無しの条件で皮下移植することにより実施した。

被験細胞は、最終的な製造工程と極めて近い方法により製造され、そのほとんどの工程は CPC (fRect) において実施された。ただし、iPS 細胞樹立時に使用したプラスミドベクターは、最終製造工程時のプラスミドとは構成が一部異なる。

二次安全性試験の結果、プラスミドにより樹立した iPS 細胞由来の RPE 細胞に造腫瘍性は認められなかった。一方、分化誘導中の iPS 細胞（RPE 純化前の細胞）には造腫瘍性が認められたラインがあった。ただしその細胞ラインは、遺伝子導入のためのプラスミドベクターの残存が移植試験前に確認されており、実際の臨床研究の際は製造中の工程検査で廃棄される細胞ラインである。

三次安全性試験（免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験）：

これらの結果を受け、臨床研究で使用するのと同じ遺伝子導入ベクターを用いて樹立した iPS 細胞より作製した RPE 細胞の安全性試験を実施した。3 ラインの細胞について計 27 匹の免疫不全マウスへ移植を行い、6 か月以上の観察の結果、腫瘍形成が確認された個体はなかった。

ただし、移植後約 6 カ月の時点で、各群の各 2 匹から移植物（iPS 由来 RPE 細胞懸濁液をマトリゲルに混合した物）を摘出したところ、組織切片において間質細胞様細胞が観察された。なお腫瘍組織（テラトーマ）は観察されていない。この間質細胞様細胞が造腫瘍性を有する可能性は低いと考えられたが、iPS 細胞由来であることを考慮し、造腫瘍性試験実施の必要性があると判断した。そこで、これを含む RPE シート、および単離培養することで増幅したこの細胞（懸濁液）そのものに関して造腫瘍性試験を実施した。その結果、腫瘍形成を

	疑わせるような事象は観察されず、移植細胞の造腫瘍性が極めて低いことが確認された。 この間質細胞様細胞については RPE シートの製造過程および出荷試験の際に検出可能であり、混入があるシートを除去することが可能である。また前述のように、もしこれが最終製品に混入したとしても、移植細胞の造腫瘍性が高くなる可能性は極めて低いと考えられる。 安全性試験全般およびこの細胞に関する検討の詳細は、別紙 11「iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞の造腫瘍性評価」参照のこと。 POC 試験における安全性の確認 (ラット、サル網膜下への移植) : POC 試験として RPE 障害モデルラット (RCS ラット)・カンクイザル網膜下への RPE 移植を実施した。この試験においても、移植細胞の腫瘍化や過剰増殖といった安全性に関わる異常は見られなかった。結果を以下に示す。 <table><tr><th>動物</th><th>移植物</th><th>iPS 作製ベクター</th><th>匹数</th><th>観察期間 (月)</th><th>腫瘍形成</th></tr><tr><td rowspan="3">RCS ラット</td><td>RPE 細胞</td><td>レトロウイルス</td><td>数十匹</td><td>-</td><td>0</td></tr><tr><td>RPE シート</td><td>レトロウイルス</td><td>27</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>RPE シート</td><td>プラスミド</td><td>41</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>サル</td><td>RPE シート</td><td>レトロウイルス</td><td>4*</td><td>12</td><td>0</td></tr></table> *サルは自家移植 1、他家移植 3。他家移植は免疫拒絶が起きた。	動物	移植物	iPS 作製ベクター	匹数	観察期間 (月)	腫瘍形成	RCS ラット	RPE 細胞	レトロウイルス	数十匹	-	0	RPE シート	レトロウイルス	27	3	0	RPE シート	プラスミド	41	3	0	サル	RPE シート	レトロウイルス	4*	12	0
動物	移植物	iPS 作製ベクター	匹数	観察期間 (月)	腫瘍形成																								
RCS ラット	RPE 細胞	レトロウイルス	数十匹	-	0																								
	RPE シート	レトロウイルス	27	3	0																								
	RPE シート	プラスミド	41	3	0																								
サル	RPE シート	レトロウイルス	4*	12	0																								
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	我々は、iPS 細胞から、生体から得られるものと同等の機能を持つ RPE 細胞を分化誘導することに成功している。iPS 細胞からは、生体内での形態と全く同様の形態、すなわち色素を持ちタイトジャンクションを形成する多角形の RPE 細胞を得ることができる。この iPS 細胞由来の RPE 細胞は、遺伝子発現、分泌因子、食食機能の面からも、生体由来のものと比較して遜色がない。この細胞を RCS ラットの網膜下に移植したところ、移植部の視細胞が維持され、iPS 細胞由来 RPE 細胞が in vivo で機能することが確認された。さらに我々は、RPE 細胞を非生体由来の足場材などを用いずにシート化する技術の開発にも成功している。この方法によって作製した RPE シートをサル網膜下に移植する自家移植を行ったところ、半年以上経っても生着し続けることを確認している。 RPE が臨床応用に関して有利な点として、製造の面においては色素を持つ多角形の細胞という特徴的な形態により、細胞の純化が容易であることが挙げられる。またヒトへの投与の面からは、眼球の網膜という限定された部位への移植であることから必要な細胞は少量 (数万個程度) で充分であり、移植された細胞が全身へ及ぼす影響も小さいものと考えられる。さらに、万が一何らかの異常が起きた場合、目という外部から観察しやすい器官であることから、網膜																												

	断層画像検査（OCT）等による異常の早期発見が可能であり、速やかに対応することができる。と考える。 これらの研究および知見に基づき、患者本人の皮膚組織から樹立した iPS 細胞から RPE 細胞を分化誘導して RPE シートを作成し、滲出型加齢黄斑変性の患者に移植することにより、網膜組織の修復、再生を促し、視機能を改善する新しい治療法の開発を目指すことを目的として、本臨床研究を計画した。
臨床研究の実施計画	詳細は別紙 6 「滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮（RPE）シート移植に関する臨床研究実施計画書」を参照。以下に概略を記す。 【目標症例数】 6 症例（RPE シート移植実施症例） 【登録期間】 2 年 10 か月 一次登録 201x 年 xx 月～201x 年 xx 月（開始から 2 年間） 二次登録 201x 年 xx 月～201x 年 xx 月（一次登録から約 10 か月後） 【観察期間】 移植後 1 年 追跡調査期間：観察期間終了後 3 年（ただしその後も定期的な外来診察を行い、長期間にわたりデータを収集する） 【主要評価項目】 プロトコル治療の安全性 iPS 細胞由来 RPE シート移植術に起因する以下の有害事象の有無、重症度および発現頻度を評価する ○iPS 細胞由来 RPE シートに起因する有害事象 1. 移植片の生着不全、免疫拒絶反応 2. 腫瘍化 ○移植手術・手技に伴う有害事象 1. 網膜・脈絡膜出血、硝子体出血 2. 網膜裂孔及び網膜剥離 【副次的評価項目】 1. 安全性（その他の有害事象の重症度および発現頻度） 2. 有効性（移植後 12 週、24 週、52 週の時点で評価） ・ OCT による網膜色素上皮表層から網膜表面までの最大距離（厚み）。減少した場合、有効と判定する。 ・ 多局所 ERG, MP-1 による網膜感度。移植片上の感度が一点以上増加した場合、有効と判定する。 ・ 視力。LogMAR 換算し 0.2 以上の改善が見られた場合、有効と判定する。 ・ 蛍光眼底造影による新生血管の有無。新生血管が観察されない場合、有効と判定する。 ・ QOL の変化。VFQ-25 スコアの変化量により評価する。

被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	研究責任者は、研究の開始に先立って、対象となる被験者本人に対し、説明文書に書かれている事項について十分な理解が得られるよう、できるだけ平易な用語を用いて説明する。同意書は、説明を行った者と被験者が署名し、実施医療機関で保存する。被験者には説明文書および署名済みの同意書の写しを手渡す。
	説明事項	1) 本プロトコル治療が研究的な側面を有すること 2) 臨床研究の目的、意義及び方法 3) 臨床研究を実施する機関名 4) 研究責任者の氏名、職名、連絡先 5) 被験者の参加予定期間及び予定被験者数 6) 予期される効果及び危険（従来研究成果を含む） 7) 他の治療法の有無、内容、当該治療により予期される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較 8) 被験者となることを拒否することは自由であること、及び移植に同意しない場合であっても、なんら不利益を受けることはなく、また従来治療が継続されること 9) 移植に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること 10) 参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること 11) 健康被害の補償のための必要な措置 12) その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項
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	該当せず
	代諾者の選定理由	該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	1) 研究責任者、総括責任者は、被験者に対して重大な事態が発生した場合には、研究機関の長に速やかにその旨を報告する。また必要に応じ、当該臨床研究の中止又は暫定的な措置を講ずる。 2) 研究機関の長は、重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針について、速やかに、倫理審査委員会の意見を聴き、研究責任者、総括責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示をする。なお、必要に応じ、倫理審査委員会の意見を聴く前に、研究責任者、総括責任者に対し必要な措置を指示することができる。 3) 研究機関の長は、重大な事態が報告された場合には、速やかに、重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告する。また、重大な事態について、倫理審査委員会の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者、総括責任者に中止その他の必要な措置について指示を与えた上で、倫理審査委員会の意見、原因の分析結果及び指示した措置の内容を厚生労働大臣に報告する。さらに、中止その他の	

	必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法	臨床研究終了後もできるだけ長期間、毎年1回以上の診察を行い、本治療の安全性、有効性及び予後に関する情報を収集する。
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	本臨床研究に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合には、治療その他必要な措置を講ずるものとし、治療に要した医療費のうち（健康保険等からの給付を除く）被保険者の自己負担分と交通費等を負担する。また臨床研究保険に加入予定。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者毎に被験者識別コードを付与し、症例の取り扱いにおいては付与されたコードを使用することとする。
その他	研究者らが臨床研究により得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう、十分配慮する。
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 文部科学省・厚生労働省「再生医療の実現化ハイウェイ」等により充当 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 iPS 細胞由来細胞を用いた臨床研究がこれまでに実施されたという報告はない。 またヒト幹細胞臨床研究として、網膜細胞の移植が実施されたケースは無い。

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2）
- 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3 概要書に記載）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況（別紙3 概要書に記載）
- 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4）
- 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5）
- その他（資料内容： 別紙6 滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シート移植に関する臨床研究実施計画書）
- その他（資料内容： 別紙7 自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮シート製品標準書）
- その他（資料内容： 別紙8 原材料に関する資料）
- その他（資料内容： 別紙9 ヒト iPS 細胞作製用プラスミド DNA の品質に関して）
- その他（資料内容： 別紙10 臨床用 iPS 細胞作製時に用いるプラスミドに関する情報）
- その他（資料内容： 別紙11 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞の造腫瘍性評価）
- その他（資料内容： 別紙12 CPC 施設管理基準書、バリデーションに関する書類）
- その他（資料内容： 別紙13 トランスレーショナルリサーチ倫理審査委員会関連資料）

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

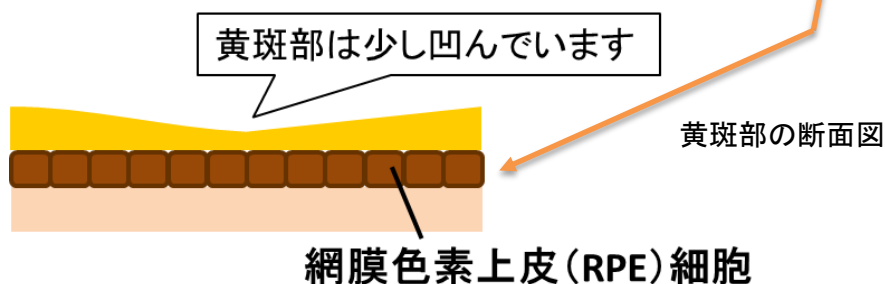
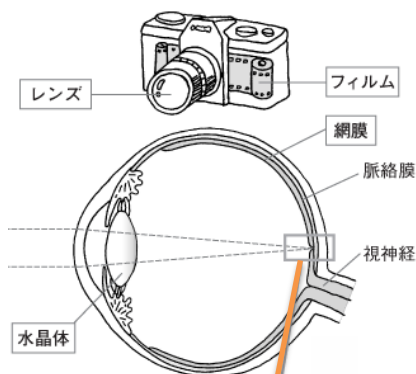
臨床研究の目的

「滲出型加齢黄斑変性」の患者さん本人の皮膚の細胞から、人工多能性幹細胞(iPS 細胞)を作り、それを網膜色素上皮細胞(RPE 細胞)に分化させて RPE のシートを作り、変性した網膜の黄斑部に移植することで、痛んだ組織の再生を促し視機能を回復させる新しい治療法の安全性と視機能に対する有効性を確認することが、この臨床研究の目的です。

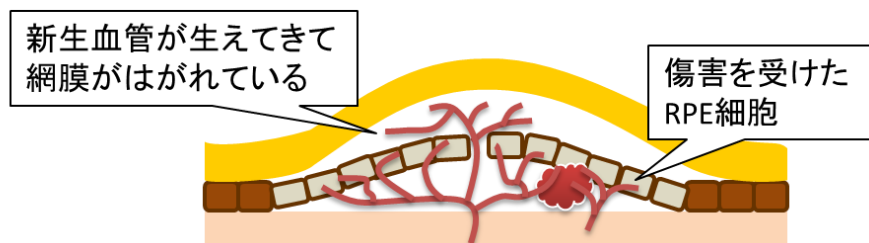
加齢黄斑変性(AMD)について

網膜の中心部(直径2mm)の範囲は黄斑とよばれ、ものを見るときに最も大切な働きをします。黄斑部には光を感じる細胞である視細胞が多く集まっていて、その働きによって私達は良い視力を維持したり、色の判別を行ったりしています。この黄斑が加齢とともに色々な異常をきたした状態を加齢黄斑変性(AMD)といいます。AMD には滲出型と萎縮型があります。今回の臨床研究の対象となるのは、**滲出型 AMD** です。

図1 目のしくみ 日本眼科医会 HP より



滲出型加齢黄斑変性(AMD)



滲出型 AMD は、網膜の下から水がにじみ出てきて、黄斑に障害が生じるタイプです。出血することもあります。出血や滲出は、**脈絡膜新生血管**と呼ばれる、網膜の下から出てきた、正常な血管とは異なる弱くて破れやすい血管からおこります。発症の詳しい原因はわかっていませんが、加齢や炎症、遺伝的要因との関係が指摘されています。

この病気では、網膜の中心部が傷害されますので、まず視野の真ん中すなわち最も見ようとするところに症状がでます。最初は物がゆがんだり小さく見えたり暗く見えたりします。また急に視力が低下する場合があります。黄斑部に病気が限局していれば通常見えない部分は中心部だけです。重症化して大きな網膜剥離や出血がおこればさらに広い範囲が見えなくなります。



病気の進行度や重症度には個人差があります。新生血管が発育し、出血や滲出が起こった後、やがて新生血管が枯れ、出血や滲出が治まっても、RPE 細胞や周りの組織の傷害は永久に残ります。

これまでの治療法

新生血管が黄斑の真ん中(中心窩)に無い場合は、新生血管をレーザーで焼き、障害がそれ以上広がらないようにします。中心窩にある場合には、抗 VEGF 薬の眼球への注射が行われることが多いです。VEGF は、新生血管の発生、発育を促進する因子で、それを阻害する抗 VEGF 薬として、ルセンティス、マクジェン、アイリーアなどの薬が承認されています。しかし、これらは新生血管の発生や増殖を抑えるための治療であり、新生血管がすでに存在している部位には、治療後も変性した組織や RPE 細胞の障害が残ります。

RPE シート移植

RPE 細胞層のすぐ上の感覚網膜には視細胞があります。RPE 細胞は、視細胞から出る老廃物を食べて、メンテナンスを行う働きがありますので、RPE 細胞がダメージを受けると、視細胞が変性してしまうことになります。よって、視力を維持／回復させるためには、原因となる新生血管を取り除くとともに、RPE 細胞を再建することが必要になります。

動物実験では、RPE 細胞を移植することで視細胞の変性が抑制されることが、20 年ほど前から報告されています。ヒトの場合は、海外では、胎児 RPE 細胞移植、提供眼の RPE 細胞の移植が行われています。しかし、日本ではそれらは倫理的・法律的に認められていません。また、RPE 細胞は拒絶反応が強く、他人の細胞はうまく生着しないことが報告されています。そこで海外では、患者本人の RPE 細胞を網膜の周辺部分から採って黄斑部に移植することも行われてきました。しかしこの方法は、拒絶反応は起こりませんが、手術が大変危険なため、日本ではほとんど行われていません。

そこで我々は、患者さん本人の皮膚の細胞から iPS 細胞(注 1)を作り、それを RPE 細胞に分化(注 2)させてシート化した「RPE シート」を、新生血管を取り除いた網膜の黄斑部に移植することで、痛んだ組織の再生を促し視機能を回復させる、新しい治療法を開発することを目指しています。

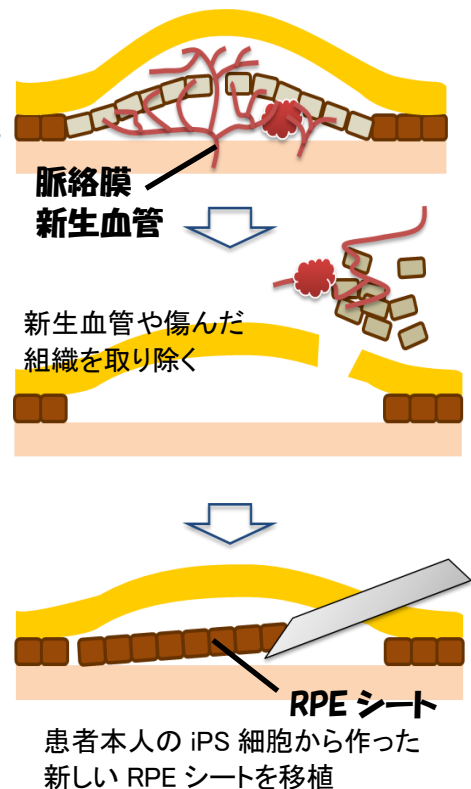
注 1) iPS 細胞とは、皮膚などの体細胞に、少数の遺伝子を導入することによって作り出された、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力(多能性)と、ほぼ無限に増殖する能力を持った、人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell)のことです。京都大学の山中伸弥教授が世界で初めて作製に成功しました。

注2) 分化とは、細胞が、眼の細胞、筋肉の細胞、骨の細胞などのように、ある機能と形態を持った細胞へ変化することです。

臨床研究の内容

この臨床研究は、これまでにルセンティスなどの抗 VEGF 薬等の治療を受けて効果がみられなかった、視力 0.3 未満の滲出型加齢黄斑変性の患者さんを対象とします。患者さんの上腕部から直径 4 ミリ程度の皮膚を採取し、高度に清潔を保たれた細胞培養センターで、皮膚組織から iPS 細胞を作ります。これを RPE 細胞に分化させ、RPE シートを作ります。皮膚を採取してから RPE シートが完成するまで、約 10 ヶ月かかります。

手術は全身麻酔下で行います。網膜下の新生血管を取り除いた後、移植用器具を用いて RPE シートを網膜の下へ移植します。手術後は数日間入院していただきます。退院後半年間は毎月、その後半年は 2 カ月毎に来院していただき、視力検査、眼底検査、画像診断などの検査を行い、1 年間観察を続けます。その後も年に 1 度、3 年以上経過をみます。



【対象疾患】 滲出型加齢黄斑変性

【目標症例数】 6 症例

【主要評価項目】 治療の安全性: iPS 細胞由来 RPE シート移植術に起因する有害事象のうち、特に拒絶反応、腫瘍化、手術に伴う有害事象を評価する

【副次的評価項目】 安全性(その他の有害事象)と有効性(浮腫、網膜感度、視力など)