

平成 25 年 7 月 12 日

公益財団法人先端医療振興財団先端医療センターから申請のあった  
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

公益財団法人先端医療振興財団先端医療センター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. 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

申請者：公益財団法人先端医療振興財団先端医療センター  
センター長 鍋島陽一

申請日：平成 25 年 2 月 28 日

## 1. 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：先端医療センター 研究責任者：栗本 康夫
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	理化学研究所との共同研究。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。

## 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

3回（平成25年3月、5月、6月）

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成25年3月27日（水）17:00～19:30

（第25回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

### ②議事概要

平成25年2月28日付けで公益財団法人先端医療振興財団先端医療センターから申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：加齢黄斑変性）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

### 1. プロトコールについて

- 造腫瘍性のフォローアップのスケジュールを立てる必要性はないでしょうか。
  - 眼内については、OCT（光干渉断層撮影）検査により高解像度での組織観察が可能であり、移植後半年間は1ヶ月に1回、その後の半年は2か月に1回の検査を行います。その後も年に1回程度の来院を促し、長期的に観察を続ける予定です。また他にも、スクリーニング検査として、全身の悪性腫瘍スクリーニングを実施します。
- 手術時に水晶体再建術を同時施行すると、視力に対する有効性評価の対象外とするとありますが、6例という限られた症例を対象とするなかであり、同時手術を実施することは避けていただけますか。
  - RPEシート移植時に同時に行うことは避け、2週間以上前までに実施するものとします。

- 抗 VEGF 薬が RPE シートに及ぼす影響は未知と思います。移植後の一定期間内は、抗 VEGF 薬の硝子体内注射は実施しない方がよいと考えられます。
- 移植後 6 カ月間を行わないことと致します。移植後 6 か月の眼底造影の結果をもって新生血管の再発および漏出が見られた場合には、実施する可能性があると考えます。
- RPE シートが万一腫瘍化した場合はレーザーで焼く計画があります。すなわち、安全性の確認の段階では、中心視力に影響しない場所に RPE シートを移植する予定であるとしてよろしいでしょうか。移植する場所についてさらに明確化してください。
- 移植部位については、黄斑部ですので、中心視力に影響する可能性はありますが、そもそもの対象が中心暗点があるような方ですので、レーザーで焼いたとしても、移植前と比べて著しく視力が下がるということにはならないと考えております。

### 3. 患者説明文書について

- 同意説明文書ではほぼ詳しく説明いただいておりますが、iPS 細胞の作成方法等にはあまり触れていません。たとえばレトロウイルスで作ると腫瘍ができることがあるなど患者さんもある程度知識をもっていると思われま。iPS 細胞の説明を追加していただけますか。
- 説明を追加しました。
- レーザーで腫瘍を焼くなどの治療を行った場合、治療を行った部分は暗点となるという説明ですが、暗点に対してもう少し患者さんがイメージできるように、追記していただけますか。
- 「治療を行った部分は暗点になり視野の一部が欠けることとなります」と記載致しました。

### 2) 第 2 回審議

- ①開催日時： 平成 25 年 5 月 27 日（水）17:00～19:30  
(第 26 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

## ②議事概要

平成 25 年 2 月 28 日付けで公益財団法人先端医療振興財団先端医療センターから申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：加齢黄斑変性）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

### 3. 患者説明文書について

- 説明の文章をやさしい口調にはしているが、用いている用語は難しいものが多い。基本的に医学の知識のほとんどない患者さんの立場に立って説明されていないように感じられます。
  - 科学のコミュニケーションにおいては、専門用語を使わず他の言葉におきかえることで、かえって真の姿が伝わりにくいことが多々あります。専門用語を用いた上で、その意味を説明することが重要と考えます。実際の説明の際には、医師とともに臨床研究コーディネーター（CRC）やカウンセラーが同席し、患者さんやそのご家族が内容を十分理解できるよう、難しい用語を噛み砕いて丁寧に説明します。
- 健康被害に関して、指針では補償の有無についても記載するよう求めています。ここでは、「補償」という言葉を用いていませんが、なぜでしょうか？また、「臨床保険に加入しています」とのみ記載しているが、患者さん側にとってどういう意味を持っているのでしょうか、説明を付加すべきです。
  - 「補償」という言葉を用いていないのは、医療行為に対し補償と言う言葉は馴染みが薄く誤解を招きやすいと考えたからです。保険の内容について記載するかどうかについては研究機関の倫理審査委員会においても議論になりました。結果、むしろ記載しない方がよいとなり、保険については、患者さんから質問を受けた場合には説明するというにしたいと考えます。
- EBNA-1 についての必要性・リスクも加えてご説明してください。

- 追記致しました。
- 患者さんの中には全ゲノム解析されることに不安を抱く方もあるかもしれませんが、説明文書にホールゲノム検査を実施すること、その他の目的には使用しないことを記載してください。
- 「iPS 細胞などの遺伝子解析についてのご説明」を追記致しました。
- 間質細胞様細胞についてのリスクもさらに説明してください。
- 有害事象に追記致しました。

### 3) 第3回審議

- ①開催日時： 平成 25 年 6 月 26 日（水）17:00～19:15  
 （第 27 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

#### ②議事概要

平成 25 年 2 月 28 日付けで公益財団法人先端医療振興財団先端医療センターから申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：加齢黄斑変性）について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

### 3. 患者説明文書について

- 同意説明文書「補償」について、記載例の最初の一文のみを記載していた  
 だくことでより正確な説明が可能になると考えます。

- 追記しました。

### 4) 第4回審議

- ①委員会の開催はなし
- ②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、公益財団法人先端医療振興財団先端医療センター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

公益財団法人先端医療振興財団先端医療センターからのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：加齢黄斑変性）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。

# 自家iPS細胞由来 網膜色素上皮シート

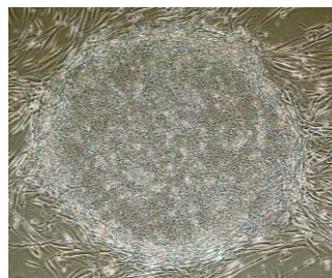
## Retinal Pigment Epithelium (RPE)

85



患者さん  
(加齢黄斑変性)

皮膚細胞より  
iPS細胞を樹立

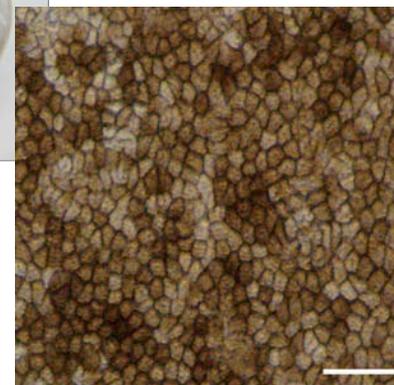


iPS細胞

網膜下へ移植



人工的な足場材を  
含まないシート



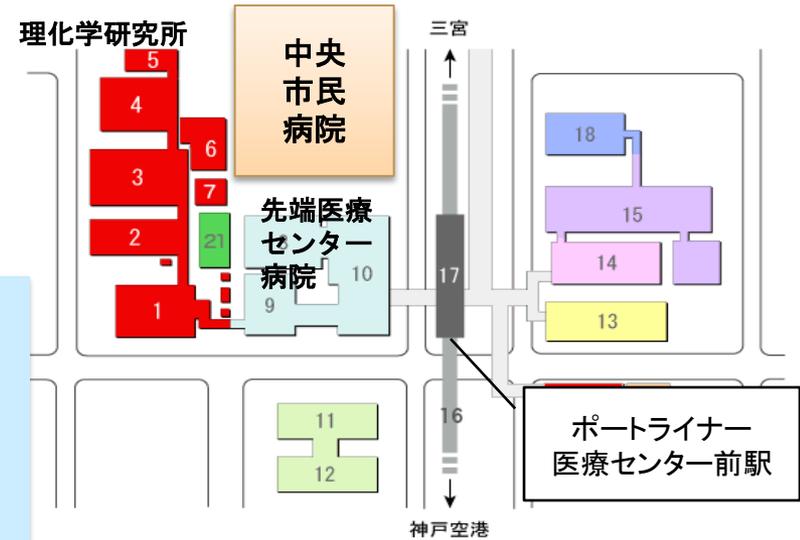
iPS細胞よりRPE細胞を  
分化誘導・純化・シート化

RPE細胞

# 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カ月

↓  
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

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	〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2
	名称	公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター
	研究機関の長 役職名・氏名	先端医療センター長 鍋島 陽 

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	先端医療センター病院 診療部 再生治療ユニット 眼科統括部長 栗本 康夫

## 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	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		
研究機関の長			
役職	センター長		
氏名	鍋島 陽一		
研究責任者			
所属	公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部 再生治療ユニット 眼科		
役職	眼科統括部長		
氏名	栗本 康夫		
連絡先	Tel/Fax	Tel : 078 - 304 - 5200 (代表)	
	E-mail	ykurimoto@mac.com	
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	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		
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	理事長		
氏名	野依 良治		
臨床研究の目的・意義	<p>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。</p> <p>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</p>		

	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	<p><b>選択基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 同意取得時の年齢が 50 歳以上の患者</li> <li>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</li> <li>4) 被験眼の矯正視力が手動弁以上 0.3 未満の患者</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol> <p><b>除外基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 眼感染症を合併している患者</li> <li>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</li> <li>3) 視神経萎縮の確認された患者</li> <li>4) 眼圧コントロールのできない緑内障の患者</li> <li>5) 重度の肝障害（AST または ALT が 100IU/L 以上）の患者</li> <li>6) 透析を要する重度の腎機能障害の患者</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>10) 全身麻酔に不適切と麻酔医が判断した患者</li> <li>11) 悪性腫瘍の合併または 5 年以内の既往のある患者</li> <li>12) インドシアニン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</li> <li>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</li> </ol>

	<p>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</p> <p>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</p> <p>15) その他研究責任者または研究分担医師が不相当と判断した患者</p> <p>※除外基準 1)-4)は被験眼においてとする</p>
--	--

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	<input checked="" type="radio"/> 自己・ <input type="radio"/> 非自己・ <input type="radio"/> 株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来 <input type="radio"/> 死体由来
採取、調製、移植 又は投与の方法	<p>詳細は別紙6「臨床研究実施計画書」参照。以下に概略を示す。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p>
調製(加工)工程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種(ブタ、ウシ)
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
他の医療機関への授 与・販売	有 <input checked="" type="radio"/> 無
安全性についての評価	<p>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。</p> <p>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」参照のこと。</p>

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  $1 \times 10^6$  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 ( $1 \times 10^6$  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無かった。

ただし、移植後約 6 ヶ月の時点で、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。

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）・カニ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。

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

\*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。

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

	<p>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思う。</p> <p>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。</p>
臨床研究の実施計画	<p>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。</p> <p>【目標症例数】 6 症例（RPE シート移植実施症例）</p> <p>【登録期間】 2 年 10 か月</p> <p>一次登録 201x 年 xx 月～201x 年 xx 月（開始から 2 年間）</p> <p>二次登録 201x 年 xx 月～201x 年 xx 月（一次登録から約 10 か月後）</p> <p>【観察期間】 移植後 1 年</p> <p>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）</p> <p>【主要評価項目】 プロトコル治療の安全性</p> <p>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</p> <p>○iPS 細胞由来 RPE シートに起因する有害事象</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 移植片の生着不全、免疫拒絶反応</li> <li>2. 腫瘍化</li> </ol> <p>○移植手術・手技に伴う有害事象</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 網膜・脈絡膜出血、硝子体出血</li> <li>2. 網膜裂孔及び網膜剥離</li> </ol> <p>【副次的評価項目】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 安全性（その他の有害事象の重症度および発現頻度）</li> <li>2. 有効性（移植後 12 週、24 週、52 週の時点で評価） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ QOL の変化。VFQ-25 スコアの変化量により評価する。</li> </ul> </li> </ol>

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	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本プロトコル治療が研究的な側面を有すること</li> <li>2) 臨床研究の目的、意義及び方法</li> <li>3) 臨床研究を実施する機関名</li> <li>4) 研究責任者の氏名、職名、連絡先</li> <li>5) 被験者の参加予定期間及び予定被験者数</li> <li>6) 予期される効果及び危険（従来研究成果を含む）</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>11) 健康被害の補償のための必要な措置</li> <li>12) その他被験者の個人情報保護等に関し必要な事項</li> </ol>
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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聴き、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</li> </ol>

	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）被験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)	<p>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</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 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。</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○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 倫理委員会（再生医療審査委員会）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

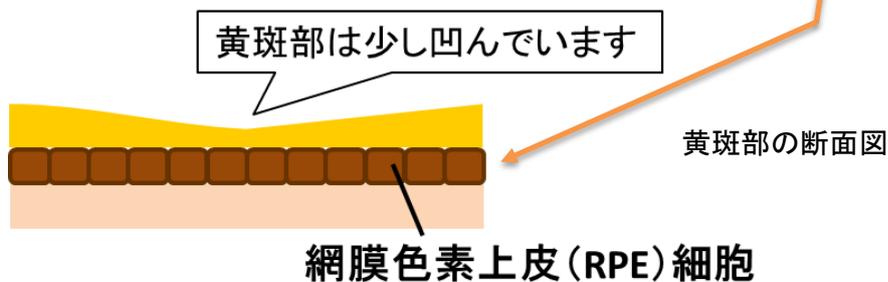
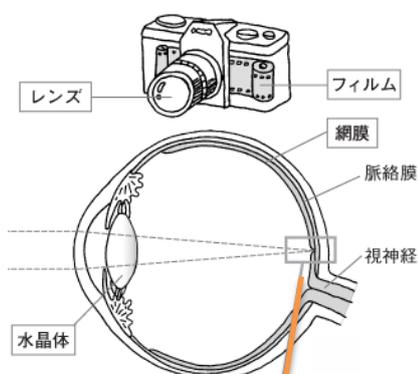
### 臨床研究の目的

「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。

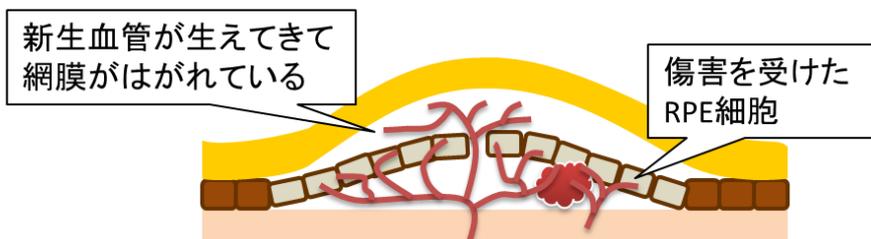
### 加齢黄斑変性 (AMD) について

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様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、網膜の下の脈絡膜から出てきた、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りませんが、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もあります。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が、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。

日本眼科学会 HP より



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。

## iPS 細胞由来 RPE シートの作製

iPS 細胞は、皮膚の細胞に何種類かの遺伝子を入れることで作ります。最初に iPS 細胞が作られた時は、「レトロウイルス」を使って細胞に遺伝子を入れていました。この方法は、導入された遺伝子が細胞の中の染色体(遺伝子の集まり)中に取り込まれてしまうことから、がんなどの異常を引き起こす可能性が高いことが報告されています。しかし現在は、染色体に入り込まない「プラスミド」を使って遺伝子を働かせることができるようになり、がん化する可能性は非常に低くなっています。ただし「プラスミド」を使用することにより、がん化する危険性が全くなくなるわけではありません。

この「プラスミド」には、EB ウイルスというウイルスの遺伝子の一部が入っています。これは iPS 細胞を作るために必要なので使用しており、ウイルスの一部分だけなので感染性はないと考えられますが、安全性を確認しながら使用しています。なお EB ウイルスはヘルペスウイルスの一種で、日本人では成人になるまでに 9 割以上が感染し、体の中に抗体を持っています。

iPS 細胞ができたなら、それを RPE 細胞に変化させ、RPE シートを作ります。RPE 細胞は茶色い色素を持っていることから、他の細胞と見分けが付きやすく、混ざり物の無い状態にすることができます。RPE シートを作る際には、生体内の RPE と同様の機能と安全性を持つことを確認するため、品質や機能を調べる様々な試験を行います。この製造工程は、高度に清潔を保たれた理化学研究所の細胞培養センター(CPC)で、厳重な品質管理のもとに行います。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。

## 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。RPE シートが完成するまで、約 10 ヶ月かかります。

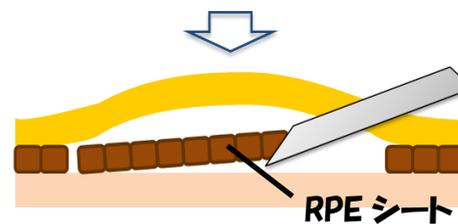
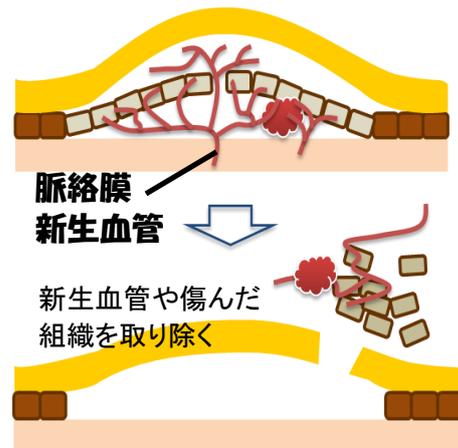
手術は全身麻酔下で行います。網膜下の新生血管を取り除いた後、移植用器具を用いて RPE シートを網膜の下へ移植します。手術後は数日間入院していただきます。退院後半年間は毎月、その後半年は 2 カ月毎に来院していただき、視力検査、眼底検査、画像診断などの検査を行い、1 年間観察を続けます。その後も年に 1 度、3 年以上経過をみます。

【対象疾患】 滲出型加齢黄斑変性

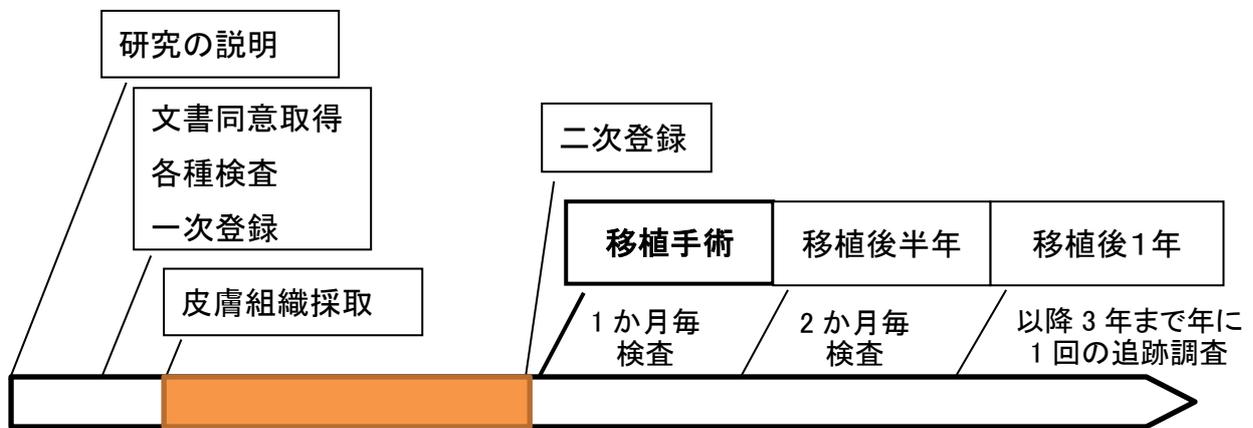
【目標症例数】 6 症例

【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(浮腫の改善、網膜感度、視力など)



患者本人の iPS 細胞から作った新しい RPE シートを移植



RPE シート作製期間(10 か月) 移植手術後の観察期間(1年)

## 予想される利益

この臨床研究は、iPS 細胞由来の細胞を用いた臨床研究の初期段階として、安全性を確認することを主な目的としており、視力の大幅な改善といった顕著な治療効果を期待するものではありません。

治療により、網膜下にあった新生血管と滲出液がなくなります。網膜が、移植された新しい RPE 細胞と接して元気を取り戻すため、視野の中心が明るくなり、視力の低下を抑えられることが期待されます。

## 予想される不利益

### 【皮膚の採取に伴う有害事象】

採取による痛み、出血、感染など

### 【全身麻酔に伴う有害事象】

- ① 麻酔薬に対するアレルギー（喘息・蕁麻疹・ショックなど）、麻酔薬中毒（けいれん・血圧低下など）、悪性高熱症（高熱・筋硬直など）など
- ② 気管内挿管にともなう歯・咽頭の損傷、嘔声、誤嚥性肺炎、気管支痙攣、喘息発作など

### 【網膜の手術に伴う有害事象】

通常の網膜の手術（網膜硝子体手術）で発生する可能性がある以下の有害事象は、同じように起こる可能性があります。その場合は、医師が判断した最善の治療を行います。が、重症の場合は手術が必要になったり、最悪の場合、失明や眼球摘出の可能性もあります。

- ① 手術後の眼のごろつきや軽い痛み、腫れ、白目の充血 など
- ② 網膜・硝子体出血
- ③ 網膜下出血（網膜の裏側の出血）
- ④ 眼圧の上昇
- ⑤ 網膜剥離
- ⑥ 眼内炎
- ⑦ 駆逐性出血
- ⑧ 視野欠損

【iPS 細胞から作った RPE シートを移植することにより起こるかもしれない有害事象】

- ① アレルギー： シートを作るときに使用する抗生物質やウシ血清が、移植するシートに残っていて、アレルギー反応が起きる可能性があります。
- ② 感染症： 何らかのウイルスや細菌などが混じって、感染症を起こす可能性が、全く無いとはいえません。しかし、そのようなことが起こらないよう、細心の注意を払って RPE シートを作製します。
- ③ 免疫拒絶反応・生着不全など： 移植した細胞が必ず生き残るとは限りません。また、ご自身の細胞から作った RPE シートなので、移植後に免疫拒絶反応が起こる可能性は低いと思われませんが、絶対に拒絶されないとは言いきれません。拒絶反応が起こった場合、免疫抑制剤やステロイドの投与、硝子体手術による移植片の除去が必要となることがあります。また、可能性は低いと思われませんが、移植した RPE 細胞が、他の細胞に変化してしまい、視力が前より低下するようなことがあるかもしれません。そのような場合には移植細胞をレーザーで焼くなどの治療を行う可能性があります。
- ④ 腫瘍の発生： 移植した RPE シートから腫瘍が発生する可能性が全く無いとは言えません。iPS 細胞は無限に増殖する能力を持っていますので、そのまま移植すると、腫瘍を形成します。ただし、研究段階ではヒトの iPS 細胞を RPE 細胞にしてから動物に移植した場合、腫瘍の発生は全く認められませんでした。私たちは 100 匹以上のマウスにヒト iPS 細胞から作った RPE 細胞を移植し、半年間観察して、腫瘍ができないことを確認しています。

また、移植後は定期的に検査を行いますので、万が一、眼に腫瘍ができたときは早期に発見することができ、レーザーで腫瘍を焼くなどの治療が可能です（ただしその場合、治療を行った部分は暗点になり視野の一部が欠けることとなります）。医師の判断により、それ以外の最善と考えられる治療を行う場合もあります。

なお、もし RPE シート移植後に、眼以外の場所に腫瘍が発生した場合、この RPE シート移植と関係があるかどうか、はっきりしない場合があると考えられます。

iPS 細胞から作った細胞を用いる治療は世界で初めてであり、予想外の有害事象が発生する可能性もあります。これらに十分注意して、長期間、経過を観察いたします。

# 研究参加のお願い

しんしゅつがた か れい おうはんへんせい  
**滲出型 加齢黄斑変性 に対する**

じ か アイピーエスさいぼう  
**自家i P S細胞由来**

もうまくしき そじょうひ アールピーイー  
**網膜色素上皮(R P E)シート移植**

**に関する臨床研究についてのご説明**

第 4.8 版： 2013 年 6 月 28 日

理化学研究所／先端医療センター病院／神戸市立医療センター中央市民病院

Confidential

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

## はじめに

この説明書は、先端医療センター病院と理化学研究所が実施している「**滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来 RPE シート移植に関する臨床研究**」について説明したものです。医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、内容を十分理解した上で、この研究に参加するかどうかを、あなたの自由意思で決めてください。

この研究に参加してもよいと考えた場合には「**研究参加の同意書**」に署名をお願いいたします。なお、この臨床研究に参加されなくても、今後の治療においてあなたの不利益になることはありません。また、この臨床研究への参加に同意した後でも、あなたのご要望があれば、いつでも自由に参加をとりやめることができます。

この臨床研究は、症状の重い患者さんを対象に治療法の安全性を確認することが主な目的であり、視力が大幅に良くなるというような治療効果を期待するものではありません。この研究により安全性が確認できれば、次の段階として、より多くの患者さんを対象として、治療の効果を確認する臨床研究を行うこととなります。

臨床研究への参加は、あなた自身の治療のためだけでなく、同じ病気に苦しむ方や、子供や孫やその先の世代のためであることをご了解ください。

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

## 1. 臨床研究とは

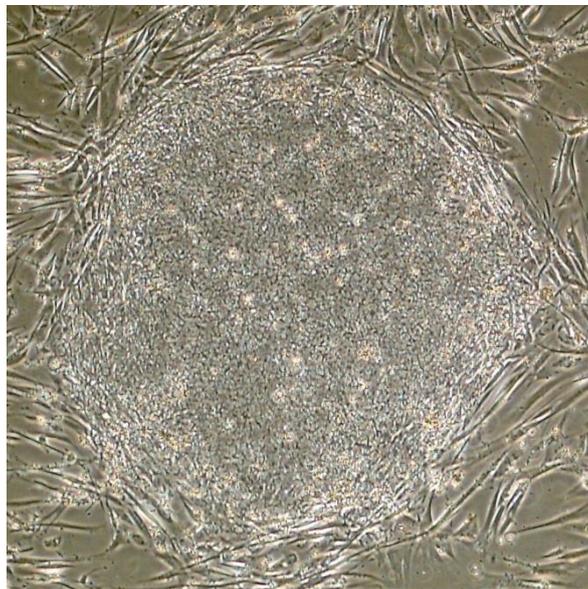
新しい治療法が一般的な治療法として認められるためには、その治療法に効き目があり、安全であることを確かめる必要があります。そのためにいろいろな試験をします。多くの場合は動物で試験を行った後に、人を対象とした試験へ、段階を踏んで進めていきます。このような、人を対象とする試験を「臨床研究」または臨床試験といい、新しい治療の効き目や安全性を調べる研究的な側面をもちます。現在、さまざまな治療を受けることが可能になっているのは、過去に行われた臨床研究に参加していただいた患者さんの協力によりもたらされたものです。

## 2. この研究の目的

「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  
たのうせいかんさいぼう アイピーエス 多能性幹細胞 (i P S 細胞) (注1) を作り、それを網膜色素上皮細胞  
もうまくしき そじょうひさいぼう  
アルピーイー (R P E 細胞) (注2) に変えて、RPE 細胞のシートを作り、網膜の真ん中  
 (黄斑) に移植することで、視機能の低下を防止する新しい治療法の安全性および有効性を確認することが、この臨床研究の目的です。

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

(注1) iPS 細胞とは、皮膚などの体細胞に、いくつかの因子(遺伝子)を入れ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。2006年に、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。



iPS 細胞の写真

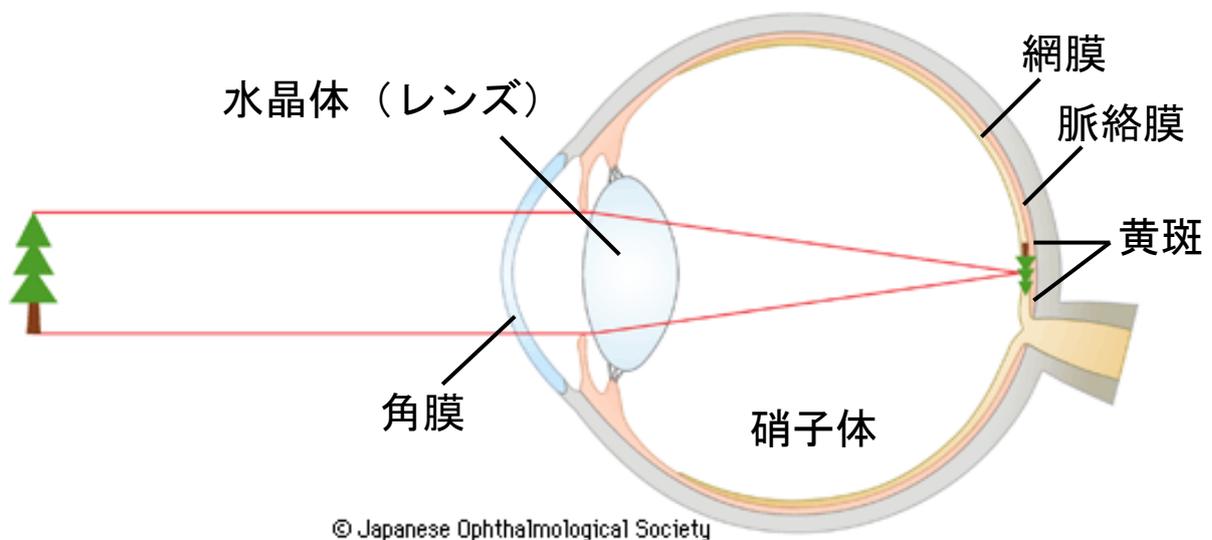
(注2) RPE細胞とは、網膜の外側にあり、網膜を保護する役目を持つ細胞です。網膜の細胞に栄養を与えたり、老廃物を食べたりして、網膜の細胞を元気に保つ働きがあります。

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

### 3. 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<sup>しさいぼう</sup>が多く集まっています。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。

この黄斑が加齢にともなって色々な異常をきたした状態を、加齢黄斑変性<sup>しんしゅつがた いしゆくがた</sup>といいます。加齢黄斑変性には滲出型<sup>しんしゅつがた</sup>と萎縮型<sup>いしゆくがた</sup>があります。今回の臨床研究の対象となるのは、滲出型<sup>しんしゅつがた</sup>加齢黄斑変性です。



## 目の構造

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

滲出型加齢黄斑変性は、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、出血することもあります。出血や滲出は、<sup>みやくらくまく</sup>脈絡膜<sup>しんせいけっかん</sup>新生血管(正常では存在せず、網膜の下の脈絡膜から新たに発生してくる異常な血管で、弱くて破れやすい血管)からおこります。

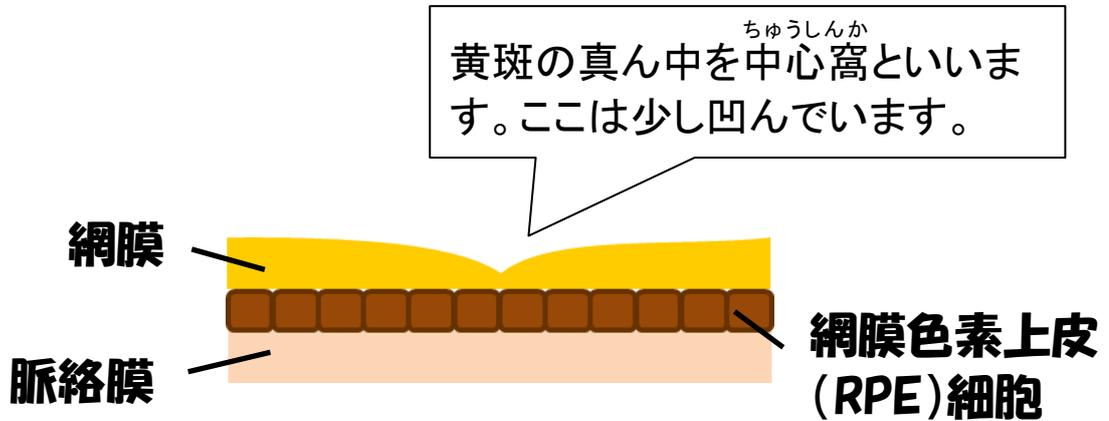
発症の詳しい原因はわかりませんが、加齢により RPE 細胞が弱ってしまうことや、遺伝的な要因が関連している可能性があります。

この病気では、網膜の中心部が傷害されますので、視野の真ん中、つまり最も見たいところに影響がでます。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。病気が黄斑部に限られていれば、見えない部分は中心部だけですが、重症化して大きな網膜剥離や出血がおこると、さらに広い範囲が見えなくなります。

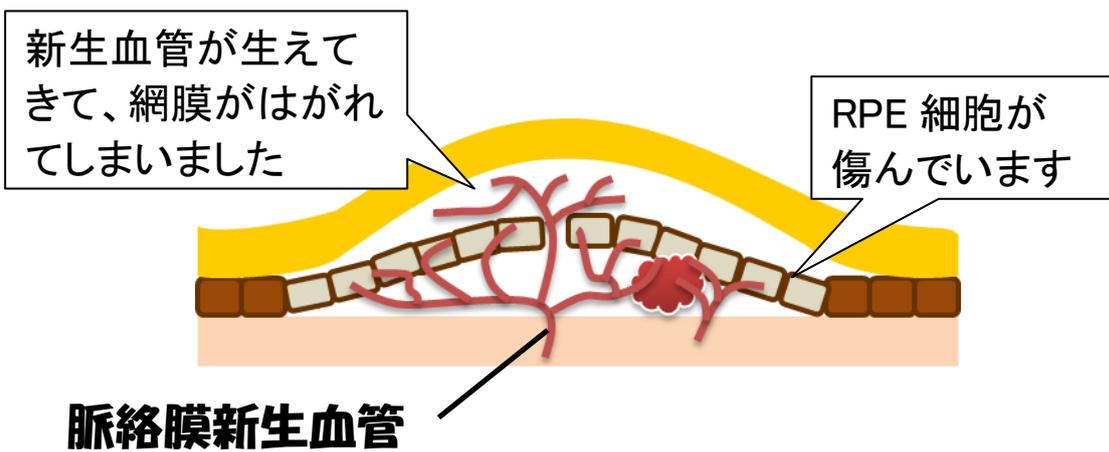
病気の進行度や重症度には個人差があります。新生血管からの出血や滲出が起こった後、出血や滲出が治まっても、RPE 細胞や周りの組織の傷は永久に残ります。

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

☆正常な状態の網膜



☆滲出型加齢黄斑変性の網膜



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

## 【これまでの治療法】

新生血管が黄斑の真ん中(中心窩)<sup>ちゅうしんか</sup>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。中心窩にある場合は、新生血管の発生や増殖を抑える薬を注射します。日本では、ルセンチス<sup>®</sup>、マクジェン<sup>®</sup>、ビスダイン<sup>®</sup>、アイリーア<sup>®</sup>などの薬が承認されています。

しかし、これらの治療では、傷んだ RPE 細胞や変性した組織を元通りに治すことはできません。

## 【RPE 細胞移植】

RPE 細胞のすぐ上の網膜には、視細胞があります。RPE 細胞には、視細胞から出る老廃物を食べて、視細胞を元気に保つ働きがありますので、RPE 細胞が傷むと、視細胞も悪くなってしまいます。よって、視力を維持・回復させるためには、原因である新生血管を取り除くとともに、RPE 細胞を元通りに治すことが必要になります。

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

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えられることが、20 年ほど前から報告されています。ヒトの場合は、亡くなった人の目から頂いた RPE 細胞の移植が行われたことがありました。しかし、RPE 細胞は免疫拒絶反応(移植された細胞に対して患者自身の細胞が排除または無効化しようとする仕組みにより攻撃する反応)が強く、他人の細胞はうまく生着しません(生着とは、移植された細胞が、新しい場所で身体の一部として生きて機能し始めることです)。

そこで海外では、患者さん本人の RPE 細胞を、網膜の端の方から採って、中心の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 細胞を作り、それを RPE 細胞に変化させ、シート状にした「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。

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

#### 4. 今回の治療の方法 および 研究の内容

この手術は片方の目だけに行います。

##### 【対象となる患者さん】

以下1)から5)の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 少なくとも一眼が滲出型加齢黄斑変性と診断されている
- 2) 同意取得時の年齢が 50 歳以上である
- 3) 対象となる眼の矯正視力が 0.3 未満である
- 4) ルセンチス<sup>®</sup>等の治療を受けても効果がみられない
- 5) 視野の中心部分が暗い

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象となりません。またこれ以外にも、担当医師が参加できないと判断することがあります。

- 1) 眼の感染症やその他の網膜疾患(糖尿病網膜症、高血圧網膜症、血管閉塞等)がある
- 2) 視神経が萎縮している
- 3) 眼圧が高い
- 4) 重度の肝障害や腎機能障害がある
- 5) B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、成人 T 細胞白血病、梅毒のいずれかに感染している
- 6) 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がある

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

- 7) インドシアニン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がある
- 8) がんと診断されている、または過去5年以内に診断されたことがある
- 9) 妊娠中もしくは授乳中、または妊娠している可能性がある。本人もしくはパートナーが妊娠を希望している
- 10) 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

#### 【検査と登録】 (P14. 治療と検査のスケジュール参照)

はじめに、眼の検査の他に、感染症などを調べる血液検査や、PET、MRI、内視鏡、マンモグラフィー・子宮頸管細胞診(女性のみ)などによるがんの検査などを行い、上に書いた基準にあてはまるかどうかを調べた上で、対象となる患者さんとして登録します(一次登録)。

#### 【治療の方法】

まず、患者さんの上腕(二の腕)の部分に局所麻酔をし、直径 4 ミリの皮膚を先端医療センター病院で採取します。傷跡は縫合し、1週間後に抜糸します。

## 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

iPS 細胞は、皮膚の細胞に何種類かの遺伝子を入れることで作ります。最初に iPS 細胞が作られた時は、「レトロウイルス」を使って細胞に遺伝子を入れていました。この方法は、導入された遺伝子が細胞の中の染色体(遺伝子の集まり)中に取り込まれてしまうことから、がんなどの異常を引き起こす可能性が高いことが報告されています。しかし現在は、染色体に入り込まない「プラスミド」を使って遺伝子を働かせることができるようになり、がん化する可能性は非常に低くなっています。ただし「プラスミド」を使用することにより、がん化する危険性が全くなくなるわけではありません。

この「プラスミド」には、EB ウイルスというウイルスの遺伝子の一部が入っています。これは iPS 細胞を作るために必要なので使用しており、ウイルスの一部分だけなので感染性はないと考えられますが、安全性を確認しながら使用しています。なお EB ウイルスはヘルペスウイルスの一種で、日本人では成人になるまでに 9 割以上が感染し、体の中に抗体を持っています。

iPS 細胞ができたら、それを RPE 細胞に変化させ、RPE シートを作ります。RPE 細胞は茶色い色素を持っていることから、他の細胞と見分けがつきやすく、混ざり物の無い状態にすることができます。RPE シートを作る

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  
際には、生体内の RPE と同様の機能と安全性を持つことを確認するため、  
品質や機能を調べる様々な試験を行います。

この製造工程は、高度に清潔を保たれた理化学研究所の細胞培養セ  
ンター (CPC) で、厳重な品質管理のもとに行います。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。

#### 培養中の RPE 細胞の写真



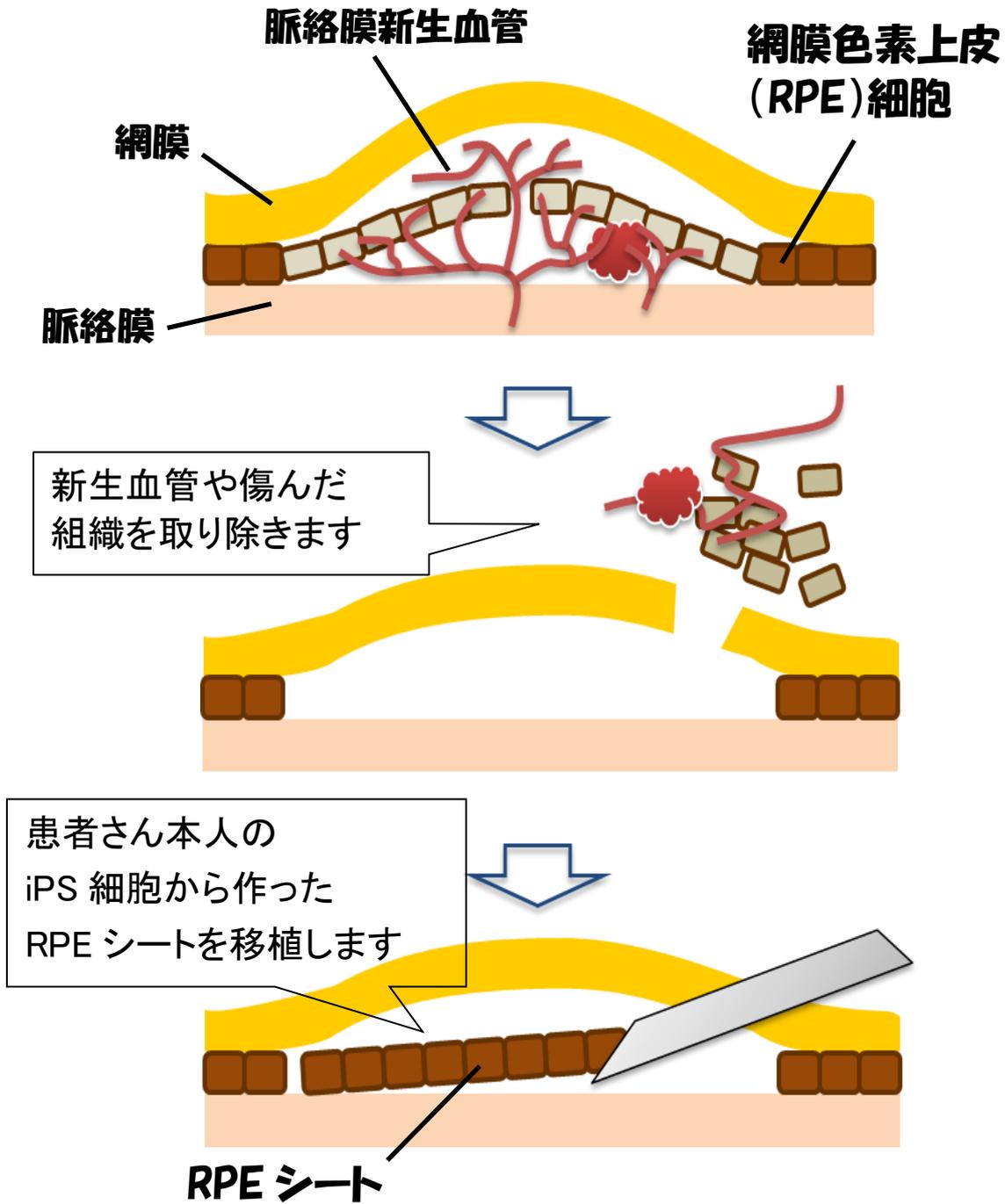
RPE 細胞は、プラスチック  
のお皿で、色々な栄養分が  
含まれた培養液の中で育  
てます。培養液には、細胞  
を育てるために必要なウシ

の血清や、余計なばい菌が増えないようにするための抗生物質  
(ペニシリン、ストレプトマイシン)などが含まれています。

RPE シート移植予定日の前に、もう一度基準を満たしているか検査し  
ます(二次登録)。

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

## 移植手術



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

RPE シート移植手術は、全身麻酔をして、通常の網膜の手術と同じ手術法で、先端医療センター病院で行います。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、傷口を押さえるため目の中にガス、シリコンオイルを入れます。手術にかかる時間は 3 時間程度です。

手術後は、先端医療センター病院に 3～7 日間入院していただきます。入院期間中はうつむき姿勢での安静が必要になります。



移植手術の時にシリコンオイルを入れた場合は、退院して 1～2 カ月後に、3 日間程度の入院でオイルを取り除く手術が必要になります。

退院後半年間は毎月、その後の半年は 2 カ月毎に来院していただいて、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 3 年以上、年に 1 回、経過をみます。

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

## 治療と検査のスケジュール

皮膚の採取

効果判定

検査の 時期  検査の 内容	通院		入院		通院									
	移植手術前		手術		移植手術後 (経過観察期間)									
	10ヶ月 前	28日 以内	当日	3日 1週 2週	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月 5ヶ月	6ヶ月	8ヶ月 10ヶ月	1年	年1回 (3年間)		
目の検査	◎	◎	○	○	○	○	◎	○	◎	○	◎	○		
その他の検査	◆△	◆△	△						△		◆△	(◆)		
アンケート	○	○			○		○		○		○			

最後の年  
(3年目)に実施

- \* 目の検査は、視力検査、眼圧検査、眼底検査、画像検査(OCT)などです。
- \* ◎の日は通常の目の検査に加え、**蛍光眼底造影**、視機能検査(ERG、MP-1)を行います。
- \* ◆はがんの検査として、全身PET、頭部MRI、上部消化管内視鏡、便中ヒトヘモグロビン(陽性の場合、**大腸内視鏡**を実施)、尿細胞診、PSA(男性のみ)、**乳房診察／マンモグラフィー(女性のみ)**、**子宮頸管パピロコー(女性のみ)**、CEA、CA19-9、CA125、CA15-3を行います。△は血液検査、尿検査を行います。
- \* アンケートは、目の見え方による日常生活のしやすさや不便さについてのアンケートです。

赤字の検査は中央  
市民病院で行います

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

## 5. 研究の実施予定期間と参加される患者さんの数

この臨床研究の実施予定期間は、201x 年〇月から 201x 年〇月までです。期間中に6名の患者さんに参加していただく予定です。そのうち最初の3名の患者さんにはシートを1枚移植し、後の3名の患者さんには複数枚(2~3枚)または大きいサイズのシートを移植します。

あなたの参加期間は、同意をいただいてからおおよそ2年間となります。

## 6. 予想される利益

この臨床研究は、iPS 細胞由来の細胞を用いた臨床研究の初期段階として、安全性を確認することを主な目的としており、視力の大幅な改善といった顕著な治療効果を期待するものではありません。

治療により、網膜下にあった新生血管と滲出液がなくなります。網膜が、移植された新しい RPE 細胞と接して元気を取り戻すため、視野の中心が明るくなり、視力の低下を抑えられることが期待されます。場合によっては、わずかに視力の改善が期待できます。長期経過では、新生血管の再発の可能性があります。その場合は再度、薬の注射による治療などを行います。

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

## 7. 予想される不利益

あらゆる好ましくない医療上の出来事(有害事象と呼びます)に関しても、担当医師は注意深く観察いたします。有害事象が起きた場合は一般的な治療法を行い、必要があれば臨床研究を中止することもあります。

この臨床研究に関連して発生する可能性のある有害事象は以下の通りです。なお、これらの有害事象は一部であり、異なる有害事象が起こる可能性もありますので、詳細については医師にお問合せください。

### 【皮膚の採取に伴う有害事象】

採取による痛み、出血、感染など

### 【全身麻酔に伴う有害事象】

- ①麻酔薬に対するアレルギー(喘息・蕁麻疹・ショックなど)、麻酔薬中毒(けいれん・血圧低下など)、悪性高熱症(高熱・筋硬直など)など
- ②気管内挿管にともなう歯・咽頭の損傷、嘔声、誤嚥性肺炎、気管支痙攣、喘息発作など

### 【網膜の手術に伴う有害事象】

通常の網膜の手術(網膜硝子体手術)で発生する可能性がある以下の有害事象は、同じように起こる可能性があります。その場合は、医師

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) シート移植が判断した最善の治療を行います。重症の場合は手術が必要になったり、最悪の場合、失明や眼球摘出の可能性もあります。

①手術後の眼のごろつきや軽い痛み、腫れ、白目の充血 など

②網膜・硝子体出血

一般的には 1～2 週間程度で自然に吸収されます。それ以降も吸収されない場合は出血を洗い流すための手術が必要となります。

③網膜下出血(網膜の裏側の出血)

頻度は低いですが、起こることがあります。少量の出血の場合は自然に吸収するのを待ちます。大量の出血の場合は洗浄する手術が必要な場合があります。

④眼圧の上昇

手術による炎症や、ガスを入れる場合はその影響で眼圧が高くなる場合があります。通常、点滴や薬で対応できますが、あまりに高い場合は手術が必要になることがあります。

⑤網膜剥離

硝子体手術の後に、網膜に穴ができて網膜が剥がれる網膜剥離が起こることがあります。放置すると失明に至るので手術が必要になりますが、

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  
治りにくい場合、何度か手術を繰り返す必要があります。その後の視力が悪くなることも多いです。

#### ⑥眼内炎

ばい菌が手術の傷から入り重い感染症を起こす可能性があります。

#### ⑦駆逐性出血

極めてまれですが、手術中に血圧の変動などにより、目の奥から急激な出血がおこることがあります。万一起こってしまった際は直ちに対処しますが、失明に至る可能性があります。

#### ⑧視野欠損

網膜に細胞シートを移植するための穴をあけることから、その部分に暗点(小さな見えない部分)が残ることになります。これは必ず起こりますが、見えないのは視野の中心ではない一部分のため、日常生活には特別な支障ありません。

(参考)1999 年から 2001 年に米国で行われた、滲出型加齢黄斑変性の網膜下手術の臨床研究で発生した有害事象は、出血の少ないタイプの場合で網膜剥離が 5.3%、硝子体出血が 1.8%でした。大量の出血があるタイプでは、網膜剥離 18%、硝子体出血 8%、網膜下・脈絡膜出血 4%、失明 2%などとなっています。

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

**【iPS 細胞から作った RPE シートを移植することにより起こるかもしれない有害事象】**

①アレルギー

シートを作るときに使用する抗生物質やウシ血清が、移植するシートに残っていて、アレルギー反応が起きる可能性があります。

②感染症

何らかのウイルスや細菌などが混じって、感染症を起こす可能性が、全く無いとはいえません。しかし、そのようなことが起こらないよう、細心の注意を払って RPE シートを作製します。

③免疫拒絶反応・生着不全など

移植した細胞が必ず生き残るとは限りません。また、ご自身の細胞から作った RPE シートなので、移植後に免疫拒絶反応が起こる可能性は低いと思われませんが、絶対に拒絶されないとは言いきれません。拒絶反応が起こった場合、免疫抑制剤やステロイドの投与、硝子体手術による移植片の除去が必要となることがあります。また、可能性は低いと思われませんが、移植した RPE 細胞が、他の細胞に変化してしまい、視力が前より低下するようなことがあるかもしれません。そのような場合には移植細胞をレーザーで焼くなどの治療を行う可能性があります。

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

#### ④腫瘍の発生

移植した RPE シートから腫瘍が発生する可能性が全く無いとは言えません。iPS 細胞は無限に増殖する能力を持っていますので、そのまま移植すると、腫瘍を形成します。ただし、研究段階ではヒトの iPS 細胞を RPE 細胞にしてから動物に移植した場合、腫瘍の発生は全く認められませんでした。私たちは 100 匹以上のマウスにヒト iPS 細胞から作った RPE 細胞を移植し、半年間観察して、腫瘍ができないことを確認しています。

また、移植後は定期的に検査を行いますので、万が一、眼に腫瘍ができたときは早期に発見することができ、レーザーで腫瘍を焼くなどの治療が可能です(ただしその場合、治療を行った部分は暗点になり視野の一部が欠けることとなります)。医師の判断により、それ以外の最善と考えられる治療を行う場合もあります。

なお、もし RPE シート移植後に、眼以外の場所に腫瘍が発生した場合、この RPE シート移植と関係があるかどうか、はっきりしない場合があると考えられます。

iPS 細胞から作った細胞を用いる治療は世界で初めてであり、予想外の有害事象が発生する可能性もあります。これらに十分注意して、長期間、経過を観察いたします。

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

## 8. 費用について

臨床研究への参加が決定した場合、研究参加の同意書に署名した後の先端医療センター病院と神戸市立医療センター中央市民病院で行う、この臨床研究に関わる治療や検査の費用は研究費から出ますので、費用はかかりません(交通費を除く)。細胞の採取、RPE シート移植との因果関係が否定できない有害事象の治療については、治療費(健康保険による給付を除いた自己負担分)と交通費等を負担します。

## 9. あなたの健康に被害が生じた場合

この臨床研究は、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が、もし、臨床研究の期間中あるいは終了時に、あなたの健康に被害が生じた場合には、速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。もしも RPE シートの移植との因果関係が否定できない健康被害が発生した場合は、治療にかかる費用のうち健康保険等からの給付を除いた自己負担額及び医療手当(病院往復の交通費、入院を必要とするような健康被害にあっては、入院に伴う諸雑費)を負担いたします。なおこの臨床研究は臨床研究保険に加入しています。万が一、この臨床研究への参加に起因して重い健康被害(後遺障害1級・2級、死亡)が生じた場合には理化学研究所の加入する保険から補償金の給付を受けることができます。

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

- ＊ 「効果が出なかった」「再発した」は健康被害とみなしません。
- ＊ 因果関係については、この臨床研究とは直接関係のない眼科専門医等からなる「独立データモニタリング委員会」が評価を行います。

## 10. 個人情報の保護について

あなたの名前、住所や症状など、個人情報の保護には配慮いたします。  
同意書などの研究に関わる書類やデータは厳重に保管します。

医師・看護師を含むすべての病院スタッフには、業務上知ったことについて秘密を守る義務があります。臨床研究への参加に同意されますと、病院スタッフなど、関係者があなたの診療記録を見ることがありますが、あなたやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

また、この臨床研究に関する記録は、要請があった時は、厚生労働省や関連の研究所、保健所などに開示する必要がありますが、その場合も患者さんのプライバシーは守られます。研究の結果は学術雑誌や学会発表で公表する予定ですが、この時にも個人を特定する情報が使用されることはありません。

この同意書に署名されますと、当院以外の共同研究機関(理化学研究所、神戸市立医療センター中央市民病院)への情報提供及び結果の公表についても同意していただいたこととなります。

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

## 11. 試料の保存について

この臨床研究の記録と、移植前のあなたの血液サンプルと、皮膚の細胞や製造した RPE シートは、厚生労働省のきまりに従って 10 年間保管されます。これらは、感染症が起きた場合などには、研究や感染症の原因究明のために使用される可能性があります。

## 12. 研究の進行状態や発表について

研究が進行中に、諸事情により研究を中止したり、新たな調査項目を追加したりすることがあります。そのときには再度説明いたします。

あなたの細胞をこの研究以外に使用させていただく可能性があります。その場合には、倫理審査委員会の承認を得てから、あなたにご説明し、同意を頂いた上で使用します。

- \* この研究は学術雑誌や学会での発表を予定しています。
- \* 研究について詳しく知りたい場合は、研究計画書を見ることができますので、問合せ先までご連絡ください。
- \* 今回の研究で予期しない発見があった場合には、その発見の意義、信頼性、対応可能性などに照らして、必要と判断される場合には、速やかにあなたにお知らせいたします。

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

- ＊ 今回の研究で新しい発見があった場合、その発見は特許などの知的財産として認められることがあります。そのときのすべての権利は研究者側が有することになりますので、ご理解ください。

### 13. 参加意思に影響を与える情報の伝達

本臨床研究の参加期間中に、この治療に関してあなたの研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかにお知らせします。その際、研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

### 14. 参加は自由で、参加しなくても不利益はありません

研究へ参加するかどうかはよくお考えのうえ、自由に決めてください。参加しないと主治医や研究者との関係が気まづくなるかと心配されるかもしれませんが、そのようなことはありませんのでご安心ください。

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

## 15. 参加を決めた後でも、いつでもやめることができます

参加を決めて皮膚採取を行った後でも、いつでもやめることができます。やめることで不利益はありませんのでご安心ください。

参加をやめる場合には、担当医師または問合せ先までご連絡ください。採取したあなたの血液や皮膚の細胞、作製した iPS 細胞や RPE シートは、ご希望により廃棄、または、シートの品質の研究のために使用させていただきます。ただし、シート移植後に関しては、作製した RPE シートは安全管理上保存する義務がありますので、研究への参加をやめても廃棄することはできません。

## 16. 治療の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、治療が開始された後で、担当医師からあなたに試験治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人に関するものと、この臨床研究全体に関するものがあります。なお、あなたが途中で試験を中止することになった場合には、その後、最善の治療を行います。なお、中止(同意の撤回を除く)した場合も、その後の経過観察については適宜行います。

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

**【患者さん個人に関する中止理由】**

- ① あなたに好ましくない症状が現れこの治療の継続が困難な場合
- ② 対象となる患者さんでないことが判明した場合
- ③ RPEシートが製造できなかった場合
- ④ その他、試験担当医師が継続不能と判断した場合

**【臨床研究全体に関する中止理由】**

- ① この治療の安全性に問題があると判断した場合
- ② 研究責任者が試験継続の意義が無くなったと判断した場合

**17. あなたに守っていただきたいこと**

この臨床研究に参加することに同意された場合は、期間中は次のことを守ってください。

- ① 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。来院できない場合は、すみやかに担当医師にお知らせください。
- ② 目薬、飲み薬などは医師の指示通りに使ってください。
- ③ 他の医師にかかる場合や、薬局等で買った薬を使う場合は、事前に担当医師にご相談ください。RPE シートの製造期間中に他の病院で目の治療を受けると、RPE シートの移植を受けられなくなる場合があります。

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

## 18. 問い合わせ

この臨床研究について、心配なこと、わからないこと、何か異常を感じられた時はいつでも担当医師または問合せ先に、何でも遠慮せずにご連絡ください。

### 総括責任者(研究全体の責任者)

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

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 (医師)

【電話】 078-306-\*\*\*\* (代表)

【Fax】 078-306-3303 【メール】 @cdb.riken.jp

**実施医療機関** 先端医療振興財団 先端医療センター病院

神戸市中央区港島南町2丁目2番 電話 078-304-5200 (代表)

**研究責任者 眼科統括部長 栗本 康夫**

先端医療センター病院 診療部 再生治療ユニット

臨床試験支援部 担当コーディネーター: \_\_\_\_\_

(平日:8:45-17:00)

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

**協力医療機関** 神戸市立医療センター 中央市民病院

神戸市中央区港島南町2丁目1-1 電話 078-302-4321(代表)

担当医師: \_\_\_\_\_

(平日: 8:45-17:00)

**夜間休日緊急連絡先** 先端医療振興財団 先端医療センター病院

電話 078-304-5200(代表)

- \* この臨床研究は、各機関の倫理委員会で承認され、厚生労働省による「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいた審査の結果、臨床研究の実施が許可されています。
- \* この臨床研究についてご理解いただき、参加していただける場合は「研究参加の同意書」にご署名をお願いいたします。この説明文書をよく読んでご検討ください。

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

### 【iPS 細胞などの遺伝子解析についてのご説明】

iPS 細胞は、同じ人から同じように作られた iPS 細胞であっても、細胞の性質が異なる場合があることが知られています。性質が異なる原因は、細胞ごとの「遺伝子」の働き方の違いによるものであると考えられることから、細胞の中でどのような遺伝子が働いているのかや、働き方の強弱などを、詳しく調べます。

＜遺伝子とは＞ 遺伝子は体を作る細胞の中にある「体の設計図」です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。一つ一つの細胞には体をつくるための全ての遺伝子が入っていて、それぞれ体の部分で必要な遺伝子が働いています。

＜遺伝子の解析について＞ iPS 細胞はあなたの皮膚の細胞にいくつかの遺伝子を入れることで作製しますが、できた細胞の中で、もともと含まれている遺伝子に異常が起きていないか、遺伝子全体を調べます(全ゲノム配列の解析)。得られた遺伝子の情報は、この臨床研究において、移植する RPE シートの品質と安全性の確認のために使用します。他の研究等に利用する場合は、倫理審査委員会の承認を受けた研究計画に基づき、再度ご説明いたします。

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

## 研究参加の同意書（皮膚採取）

理化学研究所 理事長 様  
 先端医療振興財団 先端医療センター長 様  
 先端医療振興財団 先端医療センター病院長 様

わたしは以下の項目について、説明文書による説明を受け、説明文書と同意書の写しを受け取りました。この臨床研究の内容を理解し、「滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来 RPE シート移植に関する臨床研究」に参加し、皮膚を採取することに同意します。

◆ 研究の目的
◆ 治療の方法と研究の内容、研究の期間
◆ 予想される利益と不利益
◆ 費用について
◆ 健康被害が生じた場合
◆ 個人情報の保護について
◆ 研究の進行状況や発表について
◆ 参加意思に影響を与える情報の伝達
◆ 研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと
◆ いつでも同意を撤回できること
◆ 治療の中止について
◆ あなたに守っていただきたいこと
◆ 問い合わせ先
◆ iPS 細胞などの遺伝子解析について

本人署名 : \_\_\_\_\_ 同意日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

説明者 : \_\_\_\_\_ 説明日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

協力者 : \_\_\_\_\_ 説明日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

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

## 研究参加の同意書 (RPE シート移植)

理化学研究所 理事長 様

先端医療振興財団 先端医療センター長 様

先端医療振興財団 先端医療センター病院長 様

説明を受け、「滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来 RPE シート移植に関する臨床研究」への参加を継続し、iPS 細胞由来 RPE シートの移植を受けることに同意します。また、同意書の写しを受け取りました。

対象眼 左目 ・ 右目 (どちらかに○)

本人署名: \_\_\_\_\_ 同意日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

説明者: \_\_\_\_\_ 説明日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

協力者: \_\_\_\_\_ 説明日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

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

## 同意撤回書

理化学研究所 理事長 様

先端医療振興財団 先端医療センター長 様

先端医療振興財団 先端医療センター病院長 様

私は「滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来 RPE シート移植に関する臨床研究」に参加することに同意しましたが、同意を撤回します。

採取した皮膚組織、血液、作製した細胞は

- 廃棄してください
- 研究用に使用しても差し支えありません

どちらかを  
選んでください

本人署名 : \_\_\_\_\_

同意撤回日 : \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

担当医師署名 : \_\_\_\_\_

確認日 : \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日