

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

た か アイピーエスさいぼう
他家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)細胞懸濁液移植

に関する臨床研究についてのご説明

第 1.8 版 2017 年 11 月 27 日

【医療機関名】_____病院

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

はじめに

この説明書は、神戸市立医療センター中央市民病院、大阪大学医学部附属病院ならびに神戸市立神戸アイセンター病院が実施している「滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液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。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

臨床研究への参加は、あなた自身の治療のためだけではなく、同じ病気に苦しむ方や、子供や孫やその先の世代のために役立つ情報が得られる可能性があることをご了解ください。

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、その治療法が安全であり、効き目が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」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

京都大学 iPS 細胞研究所で作製した、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)

(注1) から、神戸の理化学研究所で網膜色素上皮細胞 (RPE 細胞)

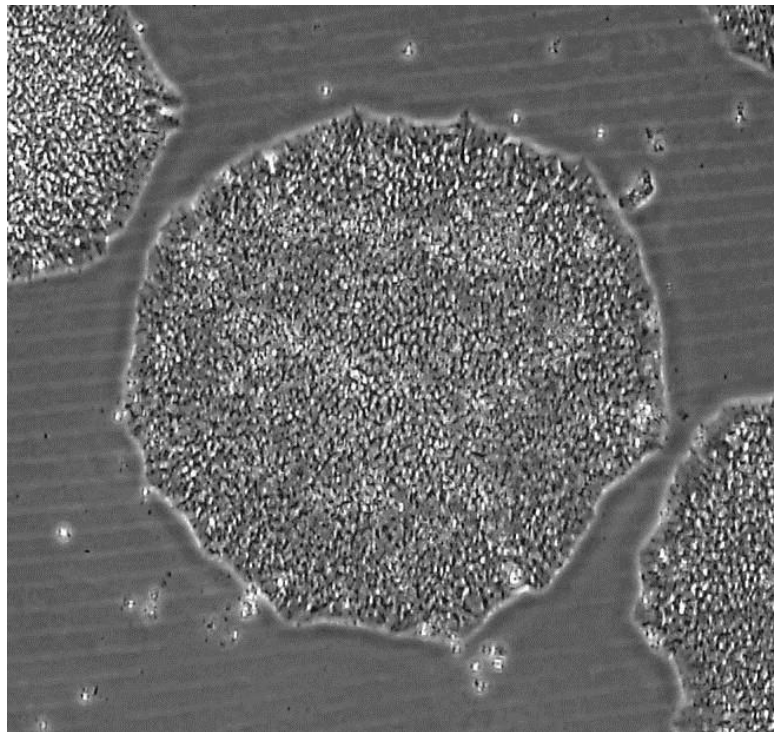
(注2) を作り、「滲出型加齢黄斑変性」の患者さんの網膜の真ん中 (黄斑)

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

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。

この研究では、患者さんご本人から iPS 細胞を作るのではなく、他の人の血液の細胞から作製した iPS 細胞を使用します。

(注1) **iPS 細胞**とは、皮膚や血液などの体細胞に、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

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

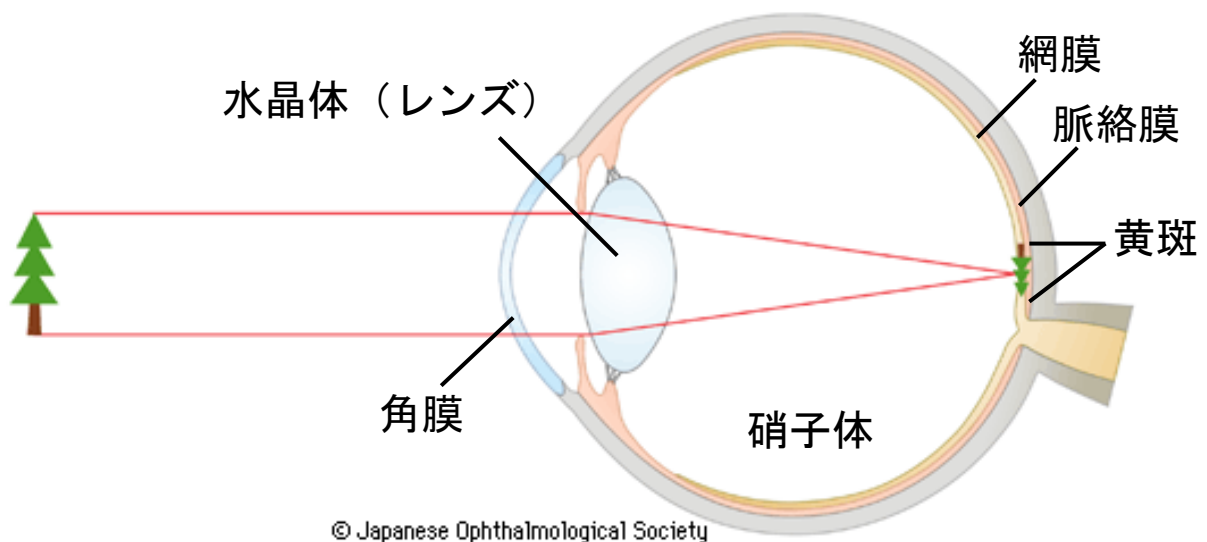
(注2) RPE細胞とは、網膜の外側にあり、網膜を保護する役目を持つ細胞です。網膜の細胞に栄養を与えたり、老廃物を処理したりして、網膜の細胞を元気に保つ働きがあります。また、RPE 細胞から腫瘍ができることはほとんどないことが知られています。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

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、ものを見る時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^{しさいぼう}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^{しんしゅつがた いしゅくがた}といいます。加齢黄斑変性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^{しんしゅつがた}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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

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、^{みやくらくまく}脈絡膜^{しんせいけっかん}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。

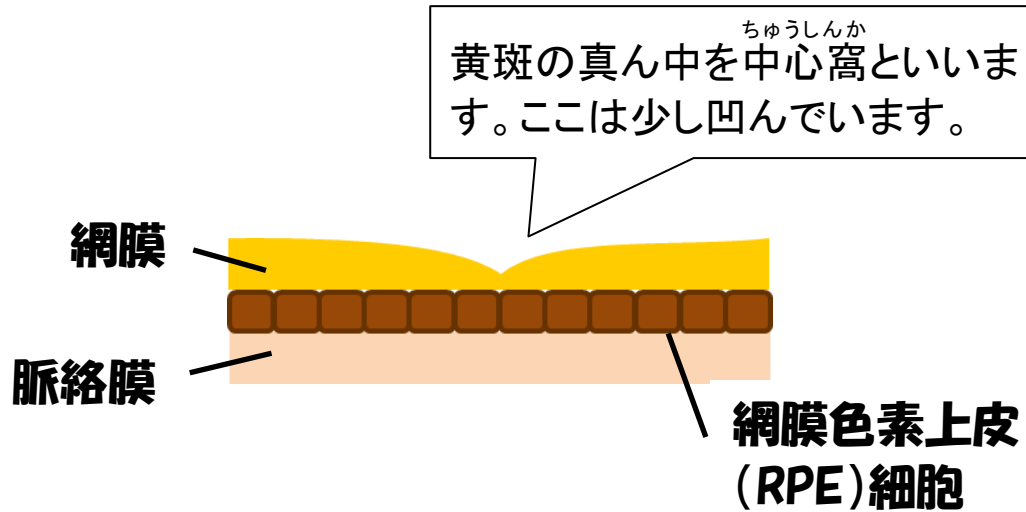
発症の詳しい原因はわかっていませんが、加齢により RPE 細胞が弱ってしまうことや、遺伝的な要因が関連している可能性があります。

この病気では、網膜の中心部が障害されますので、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。

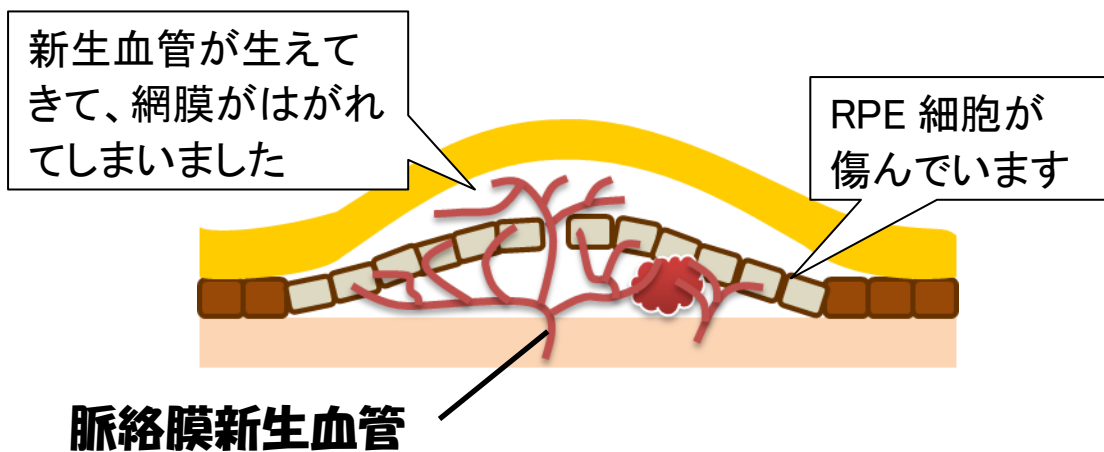
病気の進行度や重症度には個人差があります。新生血管からの出血や滲出が起こった後、出血や滲出が治まっても、RPE 細胞や周りの組織の傷は永久に残ります。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

☆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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

【現在の治療法】

新生血管が黄斑の真ん中(中心窩)^{ちゅうしんか}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眼球に注射します。日本では、ルセンチス[®]、マクジェン[®]、ビスダイン[®]、アイリーア[®]などの薬が承認されており、多くの場合には視力の低下を防ぐことができ、重大な副作用も数少ないことがわかっています。

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。また、薬の効果が持続せず、繰り返し注射の治療を行う必要があったり、薬の効果が不十分で新生血管が沈静化しない場合もあります。

【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、RPE 細胞を修復することで、原因である新生血管を沈静化^{注)} させることが必要になります。

注) 沈静化とは、病状が追加の治療を必要としない状態です。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

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)。

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。

また、2013 年に行った自家細胞シート移植については、手術を受けた患者さんは追加の治療を必要とせず、視力も維持されています。

一方で、患者さん自身の細胞から作った iPS 細胞を元にして RPE 細胞を作製する方法では、患者さん毎に細胞を作成するために、作成に時間がかかり、治療に使えるかどうかの判定に必要な複雑で高価な検査も繰り返し行う必要があるため、時間と費用の観点から、治療の普及が難しいと考えています。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

そこで我々は、京都大学 iPS 細胞研究所で、免疫拒絶反応を起こしにくいタイプの HLA(14 ページ参照)を持つ人の細胞から作製された iPS 細胞を使用し、それを RPE 細胞に変化させ、網膜の黄斑部に移植することで、傷んだ組織の再生を促し、視機能を維持する、全く新しい治療法を今回初めて患者さんに対して行います。自分以外の細胞を使用するため、拒絶反応が起きる可能性は否定できませんが、細胞を提供する側と治療を受ける側の HLA 型を合わせることで、その可能性は自分の細胞を使う場合と大きく変わらないと私たちは考えています。また、それらを裏付ける動物実験結果を様々な条件のもと確認しています。

この研究は、特定認定再生医療等委員会の審査を受けるなどの手続きを経て、研究の実施が認められています。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

【細胞移植の方法】

RPE 細胞を患者さんの網膜に移植するには 2 通りの方法があります。

今回、あなたの治療には①の細胞懸濁液の移植を行います。

①細胞懸濁液の移植手術

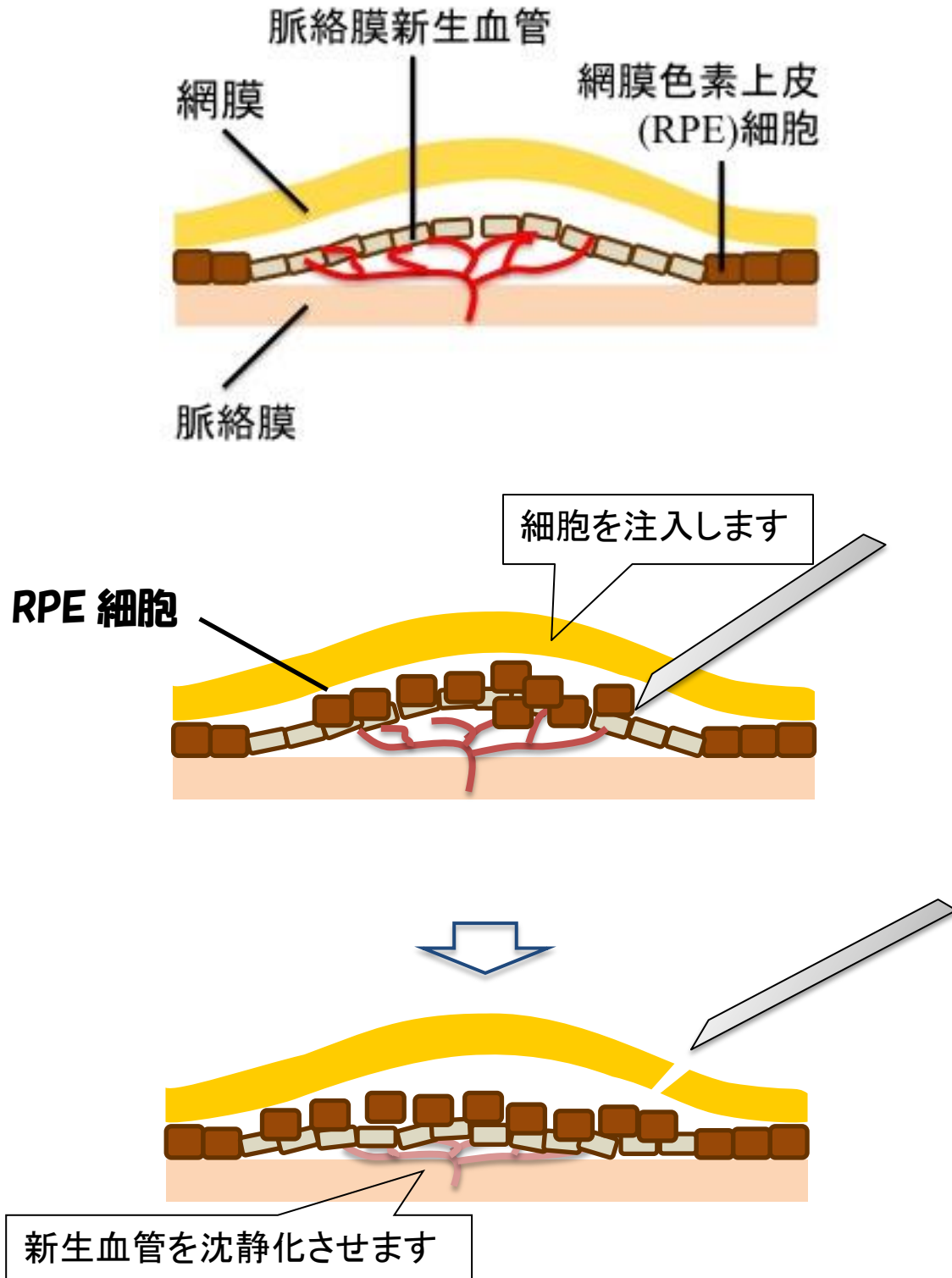
新生血管の発生や増殖を抑える薬を繰り返し注射しても新生血管が沈静化しないか、いったん沈静化しても再発を繰り返す場合には、RPE 細胞の働きが悪くなっていることが多く、注射の治療だけを繰り返しても網膜の細胞が弱っていくのを止めることが出来ず、徐々に視力が下がっていきます。iPS 細胞から作った RPE 細胞を移植して補充することで、網膜の細胞の働きを維持し、新生血管を沈静化して注射の治療が不要になるか治療の回数を減らすことができると考えられます。

②細胞シートの移植手術

同様に新生血管の発生や増殖を抑える薬の効果がない場合で、新生血管が網膜と RPE 細胞の間に広がってしまっている場合には RPE 細胞を補充するだけでは網膜の細胞を維持することが出来ず、新生血管や血管の名残(瘢痕組織といいます)を手術で取り除く必要があります。その場合、RPE 細胞も一緒に取り除かれてなくなるため、シート状にした RPE 細胞を移植する手術を行います。

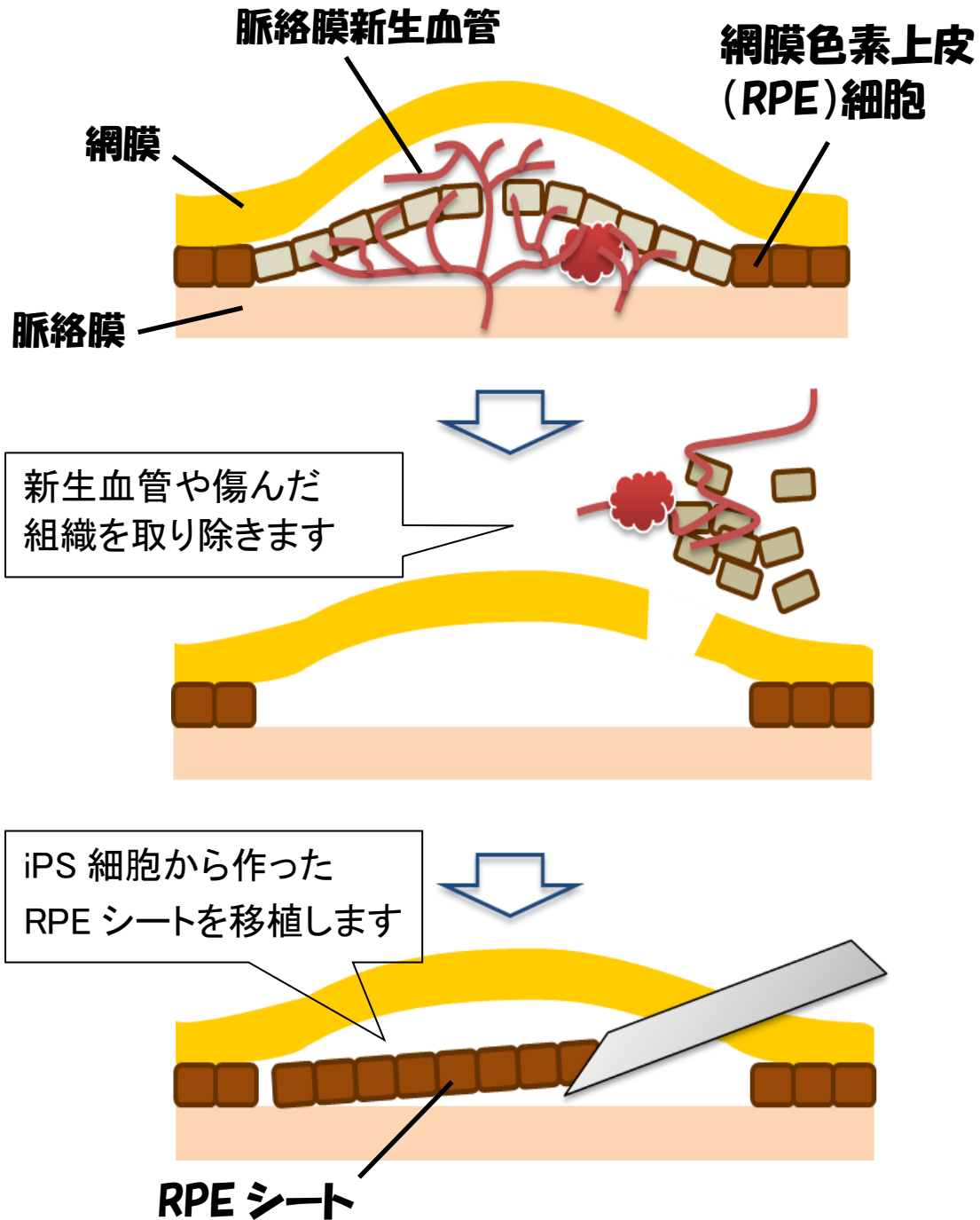
滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

① RPE 細胞懸濁液移植手術



滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

② RPE 細胞シート移植手術



滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

4. HLA について

赤血球に ABO 式の型があるように、赤血球以外の細胞にも「HLA (Human Leukocyte Antigen=ヒト白血球抗原)」と呼ばれる型があります。HLA は、体のすべての細胞に存在する蛋白質で、ヒトの免疫にかかわる「主要組織適合性抗原」として働いています。

組織適合性抗原とは、自分の細胞と、他人の細胞を見分けるための目印のようなもので、これが異なるヒトの間で細胞や臓器を移植すると、移植した細胞や臓器が障害を受け、機能しなくなったり、脱落したりします(拒絶といいます)。HLA には A、B、C、DR、DQ、DP などの細かい種類があり、この組み合わせで HLA 型が決まります。

HLA 型の例:A24-B52-C12-DR15-DQ06-DP09

A、B、C…の後の数字の組み合わせが HLA 型です。

HLA は、両親から受け継いだ 2 つの型が一对となって 1 つのセットを形成しています。つまり HLA 検査を行うと、2 つの型が判明します。それは、父親と母親の型を 1 つずつ受け継いでいるからです。

京都大学 iPS 細胞研究所では、父親と母親から偶然同じ型を受け継いだ人、つまり 1 つの型しか持たない人から作られた iPS 細胞を用いて、治療に使います (iPS 細胞ストック)。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

HLA 型がどの程度一致しているかという点は、非血縁者(他人)同士での臓器や組織の移植においては極めて重要であり、iPS 細胞から作った網膜細胞やその他の細胞を患者さんに移植して行う治療の場合には、iPS 細胞の HLA 型と患者さんの HLA 型が近いことが求められます。

5. 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4)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、85 歳以下である
- 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[®]等の治療を受けても効果がみられない

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

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

- 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
- 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3年以内に診断されたことがある (ただし、大腸等の上皮内がんは除きます)
- 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】 (P20. 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、HLA 検査*、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^{注)}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。これら基準にあてはまらないことがわかった場合には、移植治療が行われません。

注) がんの疑いがある場合にはさらに詳しい検査のため、大腸カメラや細胞診または生検 (がんの疑いがある箇所を針を刺して切り取り、がんであるかどうかを調べる検査) を行う可能性があります。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

【あなたの HLA 型】

	A	B	C	DR	DQ	DP
あなた						
iPS 細胞	■	■	■	■	■	■

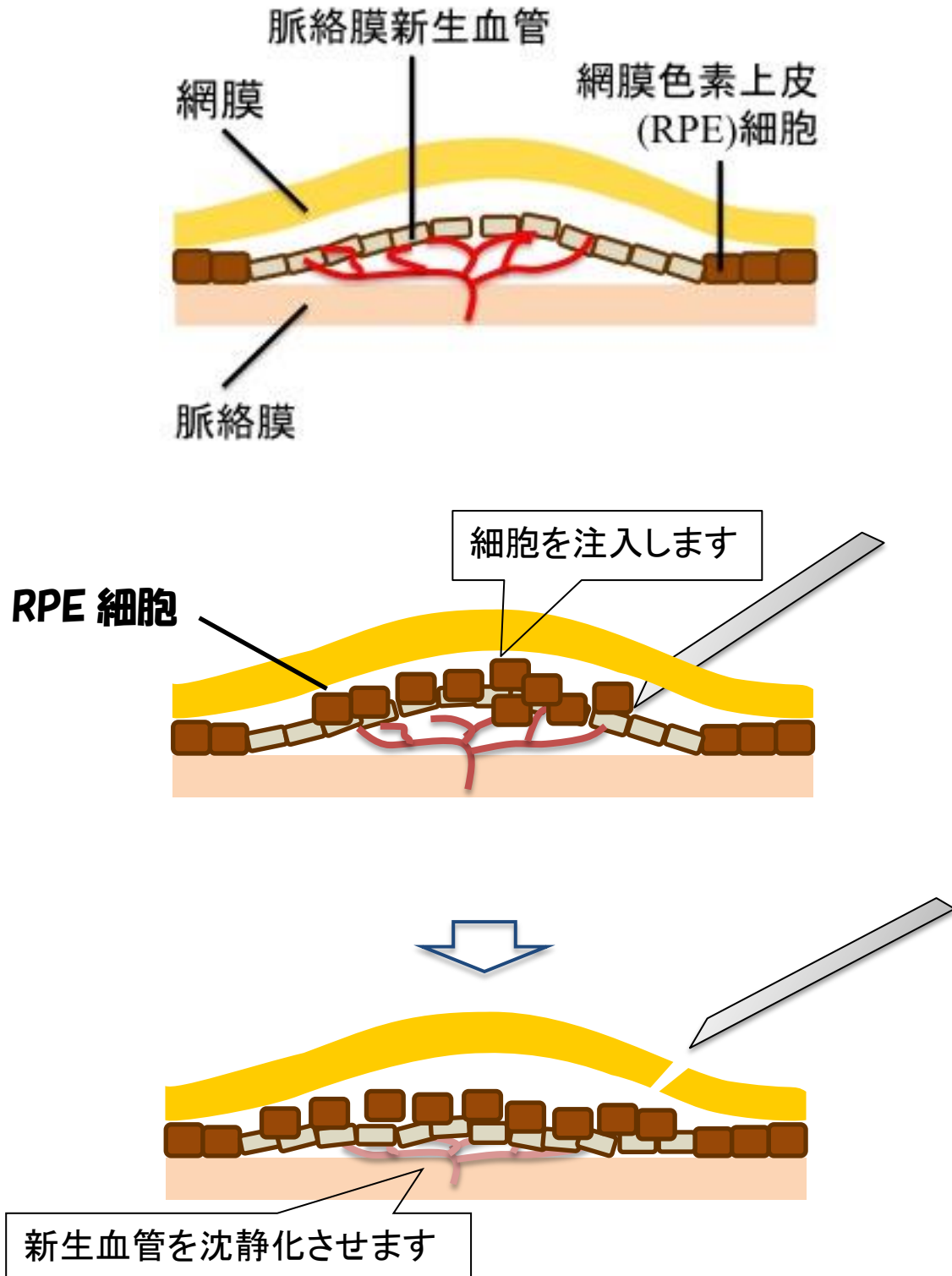
HLA 検査については、神戸市立医療センター中央市民病院にてあらかじめ検査した結果をこの研究で利用します。

この iPS 細胞の HLA 型は、日本人に最も多い型です。あなたはこれらすべてが一致しています。

この研究の対象となる HLA 型(上記の HLA 型と適合)である人の割合は、別の研究結果より全体の 17%程度です。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

移植手術



滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

【治療の方法】

RPE 細胞移植手術は、局所麻酔(場合によって全身麻酔^注)で、通常の網膜の手術と同じ手術法で行います。眼球の中の硝子体を切除後、ごく細い注射針を用いて RPE 細胞を網膜の下へ移植します。手術にかかる時間は1時間程度です。

注) 通常、眼科の手術は局所麻酔で行われる事が多いですが、患者さんの術中の安静を保つ事が難しい場合などでは全身麻酔で行います。今回の臨床研究でも、長時間の安静を保つ事が難しいなど患者さんの負担軽減のために全身麻酔がより望ましいと判断した場合に全身麻酔を選択する可能性があります。

手術後は、3～4 日間入院していただきます。

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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

治療と検査のスケジュール

検査の 時期	通院	入院	通院								判定
	移植前	手術	移植手術後（経過観察期間）								
検査の 内容	90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	○			○		○		○		○	

- * 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、微小視野計)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)、子宮頸管パピニコロー(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。

最後の年
(3年目)に実施

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

6. iPS 細胞と RPE 細胞の作製方法

iPS 細胞は、提供者の血液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、染色体にほとんど入り込まない「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。

iPS 細胞ができれば、それを RPE 細胞に変化させます。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 細胞を作る際には、生体内の RPE 細胞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。また、移植した細胞ががんになる危険性がないことを、これまでに動物実験を通して確認しています。ただし、患者さんの治療に使用された場合に、移植した細胞からがんができる可能性についてはわかっていないため、今回の臨床研究において確認することになります。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

細胞の作製は、高度に清潔を保たれた細胞培養センター (CPC) で、厳重な品質管理のもとに行います。iPS 細胞は京都大学 iPS 細胞研究所の CPC で作製し、その iPS 細胞から RPE 細胞を作るのは、理化学研究所の CPC で行います。

なお、RPE 細胞が汚染等の予期せぬ事情のため出荷基準に満たなかった場合、RPE 細胞を準備し直す可能性があります。

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。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

7. 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、2017 年 1 月から 2018 年 12 月までです。期間中に 5 名の患者さんに参加していただく予定です。

あなたの参加期間は、同意をいただいてからおよそ 1 年半となります。その後の年 1 回の追跡調査期間を含めると 3 年以上となります。

追跡調査期間の終了後も、年に 1 回の頻度で定期検診を行います。

8. 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の勢いを抑制し、既存の注射治療の回数を減らす可能性があります。網膜が、移植された新しい RPE 細胞と接して元気を取り戻し、視力の低下を抑えられることが期待されます。経過中、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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

9. 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。

【網膜の手術に伴う有害事象】

通常網膜の手術(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、今回の臨床研究でも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

これらは程度の差はありますが、手術後必ず起こります。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

②網膜・硝子体出血

少量の出血は頻度高く起こりますが 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ことがあります。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、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。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

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、眼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、出血の少ない滲出型加齢黄斑変性の場合で網膜剥離が 5.3%、硝子体出血が 1.8%でした。術前に大量の出血がある滲出型加齢黄斑変性では、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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

【iPS 細胞から作った RPE 細胞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

細胞を作るときに使用する抗生物質やウシ血清が、移植する細胞に残っていて、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 細胞を作製します。

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、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場合があります。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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

④腫瘍の発生

移植した RPE 細胞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、ラットにヒト iPS 細胞から作った RPE 細胞を移植し、半年以上観察して、腫瘍ができないことを確認しています。ただし、患者さんの治療に使用された場合に、移植した細胞からがんができる可能性についてはわかっていないため、今回の臨床研究において確認することになります。

また、移植後は定期的に検査を行いますので、万が一、目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になります)。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。

iPS 細胞から作った細胞を用いる治療はまだほとんど例がなく、培養の過程や動物実験では観察されなかった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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

10. 費用および研究に係る利益相反について

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大阪大学医学部附属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日本医療研究開発機構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)。

この臨床研究を行うときに、研究費・資金などの提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまう恐れがあります。(これを「利益相反」といいます)。この臨床研究における利益相反の状況については、臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ており、上記のようなバイアス(結果や解釈に歪みが生じること)がかからないように留意して、研究を実施します。

11. 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。その健康被害が RPE 細胞の移植に起因すると認められた場合には、その治療に要する費用は研究費で負担します。それ以外の治療については、治療費(健康保険による給

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

付を除いた自己負担分)をあなたにご負担いただきます。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)が生じた場合には神戸市立医療センター中央市民病院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。

- * 「効果が出なかった」「再発した」は健康被害とみなしません。
- * 健康被害と RPE 細胞移植治療の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。

12. 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、あらかじめ指名されたモニタリング担当者や監査担当者、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

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

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(_____病院、理化学研究所、京都大学 iPS 細胞研究所)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。

13. 記録及び試料の保存について

厚生労働省のきまりに従って、この臨床研究の記録は 30 年間、移植前のあなたの血液サンプルは 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。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

14. 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。

- * 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、あなたの健康に関する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。
- * 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。
- * この研究の概要などは、以下のウェブサイトで公開されます。
www.umin.ac.jp/ctr/
なお、患者さん個人の情報が本サイトに掲載されることはありません。
- * **個人情報**が**特定されない条件において、再生医療学会のレジストリへの情報登録を行います。**
- * この研究で得られたあなたの情報について、社会的・医学的に有益と思われる場合には、将来別の研究などで利用させていただくことがあります。ただし、試料(血液など)を利用する場合には、あな

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

たの同意をいただきます。なお、いずれの場合であっても、あなたのプライバシーは守られます

15. 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。

16. 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。

この研究に参加されない場合は、【現在の治療法】の項でご説明した治療法の中から実施可能な治療を行います。

17. 参加を決めた後でも、いつでもやめることができます

参加を決めて同意書に署名した後でも、参加を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。

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

18. 治療や研究の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意された後でも、治療の安全性に問題があると確認されたり、治療自体の意味がないことが明らかになったりした場合には、治療や研究が中止されることがあります。また、あなたが治療の継続を希望しない場合や担当医師があなたの治療をするべきでないと判断した場合にも治療や研究が中止されることがあります。なお、あなたが途中で研究を中止することになった場合には、その後、最善の診療を行います。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必要に応じて行います。

19. 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。他の病院で目の治療を受けると、RPE 細胞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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

20. 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。HLA 検査について不安に思うことや相談したいことがありましたら、遺伝カウンセラーを紹介することも可能です。

【遺伝カウンセラー】

所属：_____ 氏名：_____ 連絡先：_____

【研究調整医師(臨床研究全般の問合せ)】

【実施医療機関】 _____ 病院

住所：_____ 電話：_____

研究責任者： _____

担当コーディネーター： _____

(夜間休日緊急連絡先)

電話：_____

滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

- * この臨床研究は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

研究参加の同意書

_____ 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他家 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液移植に関する臨床研究」に参加し、細胞の移植を受けることに同意します。

◆1. 臨床研究とは
◆2. この研究の目的
◆3. 加齢黄斑変性 (AMD) について
◆4. HLA について
◆5. 今回の治療の方法 および 研究の内容
◆6. iPS 細胞と RPE 細胞の作製方法
◆7. 研究の実施予定期間と参加される患者さんの数
◆8. 予想される利益
◆9. 予想される不利益
◆10. 費用および研究に係る利益相反について
◆11. あなたの健康に被害が生じた場合
◆12. 個人情報の保護について
◆13. 記録及び試料の保存について
◆14. 研究の進行状態や発表について
◆15. 参加意思に影響を与える情報の伝達
◆16. 参加は自由で、参加しなくても不利益はありません
◆17. 参加を決めた後でも、いつでもやめることができます
◆18. 治療や研究の中止について
◆19. あなたに守っていただきたいこと
◆20. 問い合わせ

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他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植

同意撤回書

_____ 病院長 様

私は「滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来 RPE 細胞懸濁液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。

本人署名 : _____

同意撤回日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師署名 : _____

確認日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日