

平成 20 年度

次世代医療機器評価指標作成事業
再生医療（細胞シート）審査 WG 報告書

再生医療（細胞シート）審査 WG 座長

東北大学大学院医学系研究科

神経感覚器病態学講座・眼科視覚科学分野

西田 幸二

目 次

I. 次世代医療機器評価指標作成検討会再生医療審査WG委員名簿

II. 平成20年度WG会議議事概要

III. 細胞シート評価指標

角膜内皮細胞シート評価指標（案）

IV. 調査事項

1. 肝臓再生に関して

1-1. 肝疾患を対象とする細胞組織利用医薬品医療機器にかかるGL策定にむけて

松山晃文

1-2-1. 再生医療の現状

1-2-2. 再生医療関連規制政策にかかわるわが国の現状

1-2-3. 肝疾患を対象とする細胞組織利用医薬品医療機器にかかるGL策定についての基本的考え方について

松山晃文

1-3. 肝硬変症に対する自己骨髄由来細胞を用いた治療法の現状と今後の展望

寺井 崇二、坂井田 功

1-4. 肝細胞を用いた再生医療の現状と展望

大橋一夫

1-5. 現状における再生医療について

河田 純男

1-6. 肝臓の発生・分化機構

宮島 篤

2. CPC に関して

細胞プロセッシングセンターの管理と運用

ー その現状と課題 ー

笠井泰成

V. 参考資料

1. ヒト（自己・同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

1-1. 平成 20 年 3 月 12 日付「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係る Q&A について」

1-2. 平成 20 年 9 月 12 日付「平成 20 年 2 月 8 日付 ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保についての修正後の通知」

1-3. 平成 20 年 9 月 12 日付「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」

1-4. 平成 20 年 10 月 3 日付「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係る Q&A について」

2. 世界最高感度腫瘍細胞検出方法について

土屋利江

I. 次世代医療機器評価指標策定事業再生医療審査WG平成20年度委員名簿
(敬称略)

座長

西田幸二 東北大学大学院医科学系研究科 神経・感覚器病態学講座 教授

委員

篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長

岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授

菊池明彦 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 准教授

天野史郎 東京大学 医学部附属病院 角膜移植部 准教授

稲富 勉 京都府立医科大学 眼科学教室 講師

松山晃文 大阪大学 医学部附属病院未来医療センター 准教授(肝臓再生TF長)

大橋一夫 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 准教授(肝臓再生TF)

寺井崇二 山口大学 大学院医学系研究科消化器病態内科学 講師(肝臓再生TF)

厚生労働省

俵木登美子 厚生労働省 医療機器審査管理室 室長

柳沼 宏 厚生労働省 医療機器審査管理室 専門官

秋元朝行 厚生労働省 医療機器審査管理室

梅垣昌士 厚生労働省 医政局研究開発振興課 ヒト幹細胞臨床研究対策専門官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

鹿野真弓 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長

新見裕一 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 部長

オブザーバー

梅澤明弘 国立成育医療センター研究所 生殖医療研究部 部長

大河内仁志 国立国際医療センター研究所 細胞組織再生医学研究部 部長

本間一弘 産業技術総合研究所 人間福祉医工学部門 副部門長

田口隆久 産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 副部門長

国立医薬品食品衛生研究所 (事務局)

土屋利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長

澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

II. 平成 20 年度 WG 会議議事概要

次世代医療機器評価指標策定事業再生医療(細胞シート)審査 WG 平成 20 年度第一回会議議事録(概要)

1. 開催日時: 2008 年 11 月 12 日 (水) 14 時~16 時
2. 開催場所: オフィス東京 F 会議室
3. 出席者(敬称略)
 - 委員: 西田幸二(東北大学)、松山晃文(大阪大学)、菊池明彦(東京理科大学)、天野史郎(東京大学)、稲富勉(京都府立医科大学)、大橋一夫(東京女子医科大学)、寺井崇二(山口大学)
 - 厚生労働省: 柳沼宏、秋元朝行、梅垣昌士
 - 医薬品医療機器総合機構: 鹿野真弓、末岡明伯(新見裕一代理)
 - オブザーバー: 梅澤明弘(国立成育医療センター研究所)、大河内仁志(国立国際医療センター研究所)、本間一弘(産業技術総合研究所)、事務局(国立医薬品食品衛生研究所): 土屋利江、澤田留美、加藤玲子
4. 配布資料
 1. 平成 20 年度第一回委員会議事次第
 2. 平成 20 年度委員名簿
 3. 再生医療(細胞シート)審査 WG 平成 19 年度報告
 4. 重症心不全細胞治療用細胞シート評価指標(案)
 5. 角膜上皮細胞シート評価指標(案)
 6. 薬食発第 0208003 号「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」
 7. ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係る Q&A について
 8. 薬食発第 0208003 号の一部訂正について
 9. ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
 10. ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係る Q&A について

5. 議事内容

①平成 20 年度の座長及び委員が事務局より紹介された。委員は下記の通り。(敬称略)

座長:西田幸二 東北大学大学院医科学系研究科 神経・感覚器病態学講座 教授

委員:篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長

岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授

菊池明彦 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 准教授

天野史郎 東京大学 医学部附属病院 角膜移植部 准教授

稲富 勉 京都府立医科大学 眼科学教室 講師

松山晃文 大阪大学 医学部付属病院未来医療センター 准教授(肝臓再生 TF 長)

大橋一夫 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 准教授(肝臓再生 TF)

寺井崇二 山口大学 大学院医学系研究科消化器病態内科学 講師(肝臓再生 TF)

②平成17～19 年度における WG 活動内容についての説明が事務局より報告された。

③平成 20 年度の活動方針について

- ・今年度は、「角膜内皮」についての評価指標素案作成及び「肝臓再生」に関する調査を行う予定。
- ・角膜内皮細胞シートに関する現状把握と評価指標素案作成に関する方針について
天野委員と稲富委員より現状を踏まえた意見が述べられた後、西田座長を中心に検討を行い、「細胞懸濁液ではなく細胞シートの形状を基本」とし、「角膜内皮」そして「自己、同種とも対象とする」ことで合意した。
- ・肝臓再生に関するタスクフォース(TF)における活動方針について
松山 TF 長を中心に大橋委員、寺井委員より現状等の説明がなされ、「対象疾患を何にするのか」、「細胞シートのみか細胞懸濁液も討議内容に加えるのか」等について検討された。
- ・セルプロセッシングセンター (Cell Processing Center : CPC) の現状について把握するために、関連施設における現状について調査する必要性が指摘された。

④評価指標素案作成及び調査に関する作業分担について

- ・角膜内皮細胞シート — 西田座長、篠崎委員、天野委員、稲富委員
 - ・肝臓再生 — 松山委員、大橋委員、寺井委員
 - ・温度応答性培養皿 (NAIPPA_m) — 菊池委員
- } 岡野委員

⑤今後の会議日程

第二回会議 : 平成 20 年 12 月 3 日(水) 14 時～16 時 オフィス東京にて

第三回会議 : 平成 21 年 1 月 30 日(金) 16 時～18 時 オフィス東京にて

第四回会議 : 平成 21 年 2 月 25 日(水) 10 時～12 時 オフィス東京にて

次世代医療機器評価指標策定事業再生医療(細胞シート)審査WG
平成20年度第二回会議議事録(概要)

1. 開催日時: 2008年12月3日(水) 14時~16時

2. 開催場所: オフィス東京 L会議室

3. 出席者(敬称略)

委員: 西田幸二(東北大学)、松山晃文(大阪大学)、篠崎尚史(東京歯科大学)、菊池明彦(東京理科大学)、天野史郎(東京大学)、稲富勉(京都府立医科大学)、大橋一夫(東京女子医科大学)、寺井崇二(山口大学)

厚生労働省: 柳沼宏、秋元朝行

医薬品医療機器総合機構: 鹿野真弓

オブザーバー: 梅澤明弘(国立成育医療センター研究所)、大河内仁志(国立国際医療センター研究所)

事務局(国立医薬品食品衛生研究所): 土屋利江、澤田留美、加藤玲子

4. 配付資料

1. 平成20年度第二回委員会議事次第

2. 平成20年度第一回委員会議事録(概要)

当日配付: 角膜内皮疾患を対象とするヒト由来細胞・組織利用医薬品医療機器の評価指標作成のための議論すべき点(西田座長より)

当日配付: 肝疾患を対象とする細胞組織利用医薬品医療機器にかかる有用性GL策定についての基本的考え方について(松山委員より)

5. 議事内容

①平成20年度 第一回委員会会議議事録(概要)について事務局より報告された。

②西田座長提供の資料「角膜内皮疾患を対象とするヒト由来細胞・組織利用医薬品医療機器の評価指標作成のための議論すべき点」を基に評価指標素案作成に向けての今年度の作業内容及び分担について話し合われた。特に、1)製造方法について、2)非臨床試験について、3)臨床試験についての3項目について討議された。具体的には、細胞源としては「同種由来細胞」中心に、また非臨床試験に用いる動物種としてはウサギが現実的であろうとの指摘があった。また、製造方法に関わる基質と臨床試験の対象疾患の設定や目的とする効果等についての具体的な内容は、後日、西田座長、天野委員、稲富委員でのTFにて討議される事になった。

③資料「肝疾患を対象とする細胞組織利用医薬品医療機器にかかる有用性GL策定についての基本的考え方について」の内容を作成者である松山委員が説明し、今年度の調査内容について話し合われた。詳細については、後日、松山委員(肝臓 TF 長)、大橋委員、寺井委員によるTFで討議される事になった。さらに、肝臓の関連学会を通して、調査依頼を行う事になった。

④次回の会議において、角膜内皮については評価指標素案のたたき台を作成し提案する事と肝臓については調査内容について纏めたものを報告する事を確認した。また、会議内にCPCについて京都大学の笠井先生に講演していただく予定。

⑤今後の会議日程

第三回会議 : 平成 21 年 1 月 30 日(金) 16 時~18 時 オフィス東京にて

第四回会議 : 平成 21 年 2 月 25 日(水) 10 時~12 時 オフィス東京にて

次世代医療機器評価指標策定事業再生医療(細胞シート)審査WG
平成20年度第三回会議議事録(概要)

1. 開催日時: 2009年1月30日(金) 16時~18時

2. 開催場所: オフィス東京 C会議室

3. 出席者(敬称略)

委員: 西田幸二(東北大学)、松山晃文(大阪大学)、天野史郎(東京大学)、稲富勉(京都府立医科大学)、大橋一夫(東京女子医科大学)、寺井崇二(山口大学)

厚生労働省: 俵木登美子、秋元朝行

医薬品医療機器総合機構: 廣瀬志弘(鹿野真弓代理)、末岡明伯(新見裕一代理)

オブザーバー: 梅澤明弘(国立成育医療センター研究所)、大河内仁志(国立国際医療センター研究所)

招待講演者: 笠井泰成(京都大学医学部附属病院)

事務局(国立医薬品食品衛生研究所): 土屋利江、澤田留美、加藤玲子

4. 配付資料

1. 平成20年度第三回委員会議事次第

2. 平成20年度第二回委員会議事録(概要)

3. 厚生労働省「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」の策定について

4. 角膜内皮細胞シート評価指標(案)

5. 京大病院におけるCPCのパフレット(笠井先生ご提供)

6. CPCの運用フローチャート(笠井先生ご提供)

5. 議事内容

①平成20年度第二回委員会会議議事録(概要)について事務局より報告された。

②京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター笠井泰成先生より「細胞プロセッシングセンターの管理と運営—その現状と課題—」についてご講演頂いた。まずは背景として、CPCの基準が平成18年7月に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の中に具体的な記述があり、最終的には治験薬GMPの施設基準、製造管理や品質管理に準じた施設としてCPCを作っていくように定められているものの、現在国内に存在する80箇所程度の施設のうちこの指針に合致したCPCのレベルに達していない施設もいくつか存在する事を説明された。その後、CPCの運用における現状と課題について示された。京都大学医学部附属病院のCPCの現状として、バリデーション・マスタープランや基準書、教育訓練について、またそれらを基にして実際に行われる製造管理、品質管理や

自己点検、外部監査、CPCの維持経費について説明された。さらに、課題としてCPCの維持費の問題(設備費、人件費、運営費等非常に維持費が高いこと)、製品の安全性及び品質の評価や細胞や組織の機能評価等それぞれの評価方法をこれから開発していかなければならない点、また外部監査のシステムも未だ構築されていない点、さらに上記指針は対象が「ヒト幹細胞」であり、再生医療のためにCPCとして扱う細胞はそれ以外の細胞(今後はiPS細胞等も)も含まれるためそれらについて扱う場合の施設基準や運営基準についてこれから整備していかななくてはならない点等を指摘された。実際に各施設が現在抱えている課題を問い合わせする機関すら存在しないことが大きな問題であり、その解決策を見つけ出すためにも施設間の情報交換が重要であろうと述べられた。

その後、質疑応答が行われた。さらに、こちらでのご講演の際に用いられた資料を今年度の報告書へ掲載する旨、ご了承頂いた。

- ③西田座長より、天野委員、稲富委員とともに作成された資料4「角膜内皮細胞シート評価指標(案)」について説明された。その後、モデル動物や対象疾患、また機能評価法などの内容について精査された。これらの討議結果を踏まえ、次回会議までに修正を行い、最終版を作成することとなった。
- ④松山肝臓再生TF長より、肝臓再生に関する調査内容について平成20年12月25日に開催された肝臓再生TFでの討議内容を踏まえて報告された。大橋委員、寺井委員のそれぞれの分野における肝臓再生についての現状についてまとめて頂くこと、そして山形大学河田教授、東京大学宮島教授にも再生医療で期待できる点等を述べていただく旨、示された。そして、今年度は将来的に肝臓再生についてどのような治療効果を指標にしたら良いのかについて示す方向であると述べられた。
- ⑤事務局より、開発WGを通じてCPCの企業における現状についての調査をお願いしている件について、開発WG会議において「CPCの現状と問題点」について教えて頂きたい旨お願いしたところ、「より具体的な質問を。」との要望を頂いたため、菊池委員や松山委員にご尽力頂いたが、最終的には今年度は審査WGとしての調査依頼を見送る事になったと報告された。
- ⑥今後の会議日程

第四回会議：平成21年2月25日(水) 10時～12時 オフィス東京にて

次世代医療機器評価指標策定事業再生医療(細胞シート) 審査 WG
平成 20 年度第四回会議議事録(概要)

1. 開催日時: 2009 年 2 月 25 日(金) 10 時~12 時

2. 開催場所: オフィス東京 C 会議室

3. 出席者(敬称略)

委員: 西田幸二(東北大学)、岡野栄之(慶應義塾大学)、篠崎尚史(東京歯科大学)、菊池明彦(東京理科大学)、松山晃文(大阪大学)、天野史郎(東京大学)、大橋一夫(東京女子医科大学)、寺井崇二(山口大学)

厚生労働省: 柳沼宏、秋元朝行

医薬品医療機器総合機構: 柳健一(鹿野真弓代理)、末岡明伯(新見裕一代理)

オブザーバー: 大河内仁志(国立国際医療センター研究所)

事務局(国立医薬品食品衛生研究所): 土屋利江、澤田留美、加藤玲子

4. 配付資料

1. 平成 20 年度第四回委員会議事次第

2. 平成 20 年度第三回委員会議事録(概要)

(当日配付)角膜内皮細胞シート評価指標(最終案)

(当日配付)肝疾患を対象とする細胞組織利用医薬品医療機器にかかる有用性GL策定についての基本的考え方

5. 議事内容

①平成 20 年度 第三回委員会会議議事録(概要)について事務局より報告された。

②角膜内皮の評価指標素案作成に向けての最終検討を行った。西田座長、天野委員、稲富委員によって作成された「角膜内皮細胞シート評価指標(最終案)」について西田座長より説明され、表現方法や参考文献の内容等が精査された。その討議内容を含めて最終修正を施した後、本 WG の平成 20 年度報告書へ掲載することとなった。

③肝臓再生に関する調査については、平成 20 年度は本 WG 委員を含む専門家 5 名(松山委員、大橋委員、寺井委員、山形大学河田純男先生、東京大学分子細胞生物学研究所宮島篤先生)による調査を行いその内容を報告することを確認された。その後、松山委員より「肝疾患を対象とする細胞組織利用医薬品医療機器にかかる有用性GL策定についての基本的考え方」について説明され、その内容について議論された。

④事務局より今年度の報告書の内容についての最終確認が行われた。また、平成 21 年 3 月 17 日に第 8 回次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイド

ライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会が開催され、その合同検討会で本 WG の今年度の活動内容について報告する旨伝えられた。その後、来年度の活動内容に関する提案内容について討議された。

III. 細胞シート評価指標

角膜内皮細胞シート評価指標（案）

はじめに

1. 本ガイドラインの目的
2. 用語の定義
3. 最終製品の品質管理について
4. 効力または性能を裏付ける試験について
5. 臨床試験
6. 参考文献
7. Appendix

角膜内皮細胞シート評価指標（案）

はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的要件は、平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知別添2（以下「平成12年指針」という。）、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「自己由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）、平成20年9月12日付け薬食発第0912007号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「同種由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）に定められているところである。本ガイドラインは、細胞・組織加工医薬品等のうち特に角膜内皮障害等の治療を目的として適用されるもの（細胞シート製品を含む）について、基本的要件に加えて留意すべきものを示すものである。しかしながら、細胞・組織加工医薬品等の種類や特性は多種多様であり、また本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本ガイドラインが必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の細胞・組織加工医薬品等についての試験の実施や評価に際しては、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に対応することが必要である。

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、角膜内皮障害の治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等（細胞シート製品を含む）について、基本的要件に加えて品質・有効性・安全性の評価にあたって留意すべき要件を示すものである。

2. 用語の定義

本ガイドラインにおける用語の定義は平成12年指針及び自己・同種由来細胞・組織加工医薬品等の指針の定義による他、以下のとおりとする。

- (1) 角膜内皮：角膜は表面から、角膜上皮層、角膜実質層、角膜内皮層の3層構造をしている。角膜内皮層は角膜の内側にある1層の角膜内皮細胞から構成されている組織である。
- (2) 角膜内皮障害：角膜の角膜内皮細胞が、外傷や疾患によって障害され減少したために、角膜が混濁した状態（水疱性角膜症）をいう。
- (3) 細胞シート：細胞同士、または細胞と支持体が結合してシート状の形態を呈したものをいう。
- (4) ポンプ機能：角膜内皮細胞は角膜実質内のイオンを前房内へ能動輸送することによ

って浸透圧勾配を生じて、水の移動を生じる。この機能をポンプ機能という。

(5) バリア機能：角膜内皮細胞では細胞間が接着構造で結合しており、物質が自由に移動できない構造となっている。この機能をバリア機能という。

(6) 細隙灯顕微鏡（スリットランプ）検査：角膜を含めた眼の表面を拡大して観察する眼科臨床検査のひとつをいう。

3. 最終製品の品質管理について

最終製品について、確認試験、効能試験の例として、以下に挙げた試験項目が考えられる。しかしながら、Appendix 等で例示した試験項目又はマーカーが必要十分とは限らず、必要かつ適切であれば、別の試験項目又はマーカーを採用又は追加して設定を検討し、使用する妥当性を説明すること。

(1) 確認試験について

- ① 位相差顕微鏡観察等により、角膜内皮細胞特有の細胞形態（六角形を主体とする多角形細胞形態）を示す細胞が一層の細胞層として、培養皿の全面に確認されること。
- ② 組織切片の作製等により、細胞がシートを形成していることを確認すること。
- ③ 角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカー（Appendix 1 参照）に対する抗体等を用いてシートを構成している細胞が正常に分化していることを確認すること。
- ④ 細胞の分化状態および増殖性との相関が報告されている指標（六角形細胞の比率や、細胞密度など）を用いた試験を検討すること。

(2) 純度試験について

例えば角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカー（Appendix 1 参照）を用いた細胞シート内の細胞均一性の解析などが考えられる。

(3) 効能試験について

例えば、バリア機能との相関が報告されている適切なマーカー（Appendix 2）の発現解析、ポンプ機能との相関が報告されている適切なマーカー（Appendix 3）の発現・密度の解析、ポンプ機能の測定（例えばウッシングチャンバーを用いた short circuit current など）などにより、細胞シートに要求される機能の評価法について検討することが考えられる。

4. 効力または性能を裏付ける試験について

中大型動物を用いた角膜内皮機能不全モデル（例えば文献 1~6）の作製法を示し、そのモデルを使用する妥当性を説明した上で、効力または性能を説明する必要がある。有効性の検討には、適切な対照群を設定し、統計的手法を用いて評価することが望まし

い。

検査項目としては、例えば以下を検討することが考えられるが、必要かつ適切であれば試験項目の追加を検討すること。なお、有効性に加えて安全性の評価を実施する場合には、有害事象（眼感染症等）の発生等の適切な項目を設定すること。

(1) 細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価

細隙灯顕微鏡検査により、角膜の透明性を段階的にスコア化して評価を行うことが考えられる。この場合、スコア化の妥当性については混濁の程度や瞳孔の透見性を指標とし、合理的な説明が必要である。（文献 7）

(2) 角膜厚の評価

超音波パキメーター等を使用して移植後の角膜厚を測定して、移植された角膜内皮細胞がポンプ機能を有していることを評価する。

(3) スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞の密度・形態の評価

スペキュラーマイクロスコープにより、移植後の角膜内皮の密度、形態を生体内で評価する。

(4) 形態学的評価

移植後の角膜組織を採取し、アリザリン染色、免疫染色法などにより角膜内皮の状態を評価する。アリザリン染色により、角膜内皮の密度、形態、脱落の有無を確認する。移植した角膜内皮細胞の密度を数箇所測定する。角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカー（Appendix 1 参照）の免疫染色により、角膜内皮面に角膜内皮細胞が生着していることを確認する。

(5) 安全性の評価

安全性評価として、前房内の炎症反応、眼圧測定、感染症発生の有無など眼球の生理機能への影響や合併症の有無を評価する。

5. 臨床試験

臨床データパッケージおよび治験実施計画書は、対象疾患、目的とする効能および効果、当該治療法に期待される臨床上的位置づけ等に応じて、非臨床データ等も踏まえて適切に計画されるべきである。必要に応じて、医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用すること。

1) 対象疾患の設定：角膜内皮機能不全による水疱性角膜症

角膜内皮機能不全による水疱性角膜症で、内皮移植により効果が期待できる患者を対象とする。

2) 目的とする効果：

1. 移植角膜の生着（内皮スペキュラー像での評価。）
2. 角膜浮腫の軽減（スリットランプによる評価および角膜厚みを指標とし評価する）
3. 角膜厚みの減少（前眼部光干渉断層計、パキメーターによる評価）
4. 視力変化などの角膜内皮細胞の効力により改善される事項について客観的に評価する。

3) 臨床試験におけるエンドポイント

1. 角膜浮腫の消失と透明性の回復
2. 視力回復
3. 角膜内皮機能不全の回復に起因する臨床効果を考慮しエンドポイントを設定する。

4) 期間：

1. 短期観察期間（術後6か月間）とするが、長期的な効果および安全性については長期観察期間（術後2年から5年）を設定して追跡調査を行う。

6. 参考文献

1. Sumide T, Nishida K, Yamato M, Ide T, Hayashida Y, Watanabe K, Yang J, Kohno C, Kikuchi A, Maeda N, Watanabe H, Okano T, Tano Y. Functional human corneal endothelial cell sheets harvested from temperature-responsive culture surfaces. *FASEB J*. 2006;20(2):392-4.
2. Ide T, Nishida K, Yamato M, Sumide T, Utsumi M, Nozaki T, Kikuchi A, Okano T, Tano Y. Structural characterization of bioengineered human corneal endothelial cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes. *Biomaterials*. 2006;27(4):607-14.
3. Ishino Y, Sano Y, Nakamura T, Connon CJ, Rigby H, Fullwood NJ, Kinoshita S. Amniotic membrane as a carrier for cultivated human corneal endothelial cell transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(3):800-6.
4. Koizumi N, Sakamoto Y, Okumura N, Okahara N, Tsuchiya H, Torii R, Cooper LJ, Ban Y, Tanioka H, Kinoshita S. Cultivated corneal endothelial cell sheet transplantation in a primate model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(10):4519-26.
5. Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, Usui T, Tanaka K, Hattori S, Irie S, Miyata K, Araie M,

Amano S. Cultured human corneal endothelial cell transplantation with a collagen sheet in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 45(9):2992-7.

6. Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, Yanagi Y, Usui T, Ono K, Araie M, Amano S. Sphere therapy for corneal endothelium deficiency in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(9):3128-35.
7. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med.* 2004 16;351(12):1187-96.

7. Appendix

1. 角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカーとしては、例えば $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, ZO-1, N-cadherin, occludin などが知られている。
2. 角膜内皮細胞のバリア機能と関係しているマーカーとして、ZO-1, occludin などが知られている。
3. 角膜内皮細胞のポンプ機能と関係しているマーカーとして、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase などが知られている。