

する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること）。

- 7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。染色体への挿入の可能性のあるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮すること。

- 8 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ临床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

第5章 ヒトES細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒトES細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 2 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 治験開始段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときは明らかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第6章 ヒトES細胞加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること（注：体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、AluPCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電

子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージングなどがある)。

- 2 ヒト ES 細胞加工医薬品等の用法(投与方法)について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること。特に、全身投与にあつては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること(注:投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される。しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、生着を期待する臓器以外への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定される。また、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定できる可能性がある。異所性分化による不利益とは、例えば当該細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合が想定され、それが不整脈を惹起したような場合である)。
- 3 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に直接適用又は到達して作用する場合には、その局在性を明らかにし、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

第7章 臨床試験

ヒト ES 細胞加工医薬品等の臨床試験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの段階においては、臨床上的有用性を勘案して評価されるものであり、ヒト ES 細胞加工医薬品等について予定されている国内の臨床試験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな医療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で臨床試験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することが望まれる。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方
- 3 ヒト ES 細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含めた、被験者に対して行われる治療内容(注:投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬剤の作用を *in vitro* あるいは *in vivo* で検証すること)。
- 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- 5 現在得られている情報から想定される製品並びに患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

なお、臨床試験は、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要があり、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法を踏まえて適切に

計画すること。

「自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標案」への
御意見の募集について

平成25年3月19日

厚生労働省医薬食品局
審査管理課医療機器審査管理室

次世代医療機器評価指標策定事業においては、平成17年度から厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」を設置し、新規技術を活用した医療機器開発の迅速化及び薬事法審査の円滑化に資する評価指標の検討、作成を行っています。

今般、本事業における審査ワーキンググループにおいて、「自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標案」を作成いたしましたので、広く国民の方々から御意見を募集いたします。この案に関して御意見のある場合には、下記の方法に従い提出してください。

なお、提出していただいた御意見に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨御了承願います。

記

1. 募集期限

平成25年4月17日（水）必着

2. 提出方法

御意見等は理由を付して、以下に掲げるいずれかの方法で提出して下さい。

- ・ 電子政府の総合窓口(e-Gov)の意見提出フォームを使用する場合
「パブリックコメント：意見募集中案件詳細」画面 [意見提出フォームへ](#)のボタンをクリックし、「パブリックコメント：意見提出フォーム」より提出を行ってください。
- ・ ファクシミリの場合
ファクシミリ番号：03-3597-0332
厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室宛て

・郵送の場合

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室あて

3. 御意見等の提出上の注意

御意見等は日本語に限ります。また、個人の場合は氏名、住所、職業及び連絡先を、法人の場合は法人名、所在地、担当者氏名、所属及び連絡先をそれぞれ記載してください。御提出いただいたご意見につきましては、氏名及び住所その他連絡先を除き、公開される可能性があることをあらかじめご承知おきください。また、ご意見中に個人に関する情報であって、特定の個人を識別しうる記述がある場合又は法人等の財産権等を害するおそれがあると判断される場合には、公開の際に当該箇所を伏せる場合があります。

自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標（案）

1. はじめに

ヒト由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）又は人工多能性幹細胞様細胞（iPS 様細胞）のうち、自己由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知「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ついて」に定められているところである。

本評価指標は、ヒト（自己）iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト（自己）iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しいヒト（自己）iPS 細胞加工医薬品等のうち医療機器を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は、平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知「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ついて」の定義による他、以下のとおりとする。

（1）網膜色素上皮細胞：網膜 10 層の最外層。単層上皮細胞で、視細胞貪食や視物質

(レチナールなど) 再生能を持ち、血液網膜関門を構成する。加齢黄斑変性の主病巣。

- (2) 視細胞：網膜を構成する細胞の1つ。光受容体と言われ、光エネルギーを電気エネルギーに変換する。神経網膜の最外層に位置し、外節と呼ばれる先端部は、網膜色素上皮に恒常的に貪食され、新しいものと入れ替わっている。
- (3) 貪食能：網膜色素上皮細胞はマクロファージ等と同様に、異物（細菌や細胞の残骸など）を自身の細胞体内に取り込み消化する能力を持っている。正常状態では視細胞の先端を恒常的に取り込んでいる。
- (4) バリア機能：網膜色素上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。
- (5) 細胞シート：細胞同士が結合してシート状の形態を呈しているものをいう。
- (6) 網膜下移植：網膜下腔（感覚網膜と網膜色素上皮細胞の間）に意図的にスペースを作成し、組織や器具などを挿入する手術治療をいう。
- (7) 滲出性病巣：加齢黄斑変性で脈絡膜新生血管が生じた病態。網膜下に貯留した浸出液や新生血管組織により、網膜の構造が乱れ、急速に高度な視力低下を呈する。
- (8) 眼底検査：眼球の前方から瞳孔を通して眼底に光を入れ、倒像鏡・直像鏡・前置レンズなどを用いて網膜・脈絡膜の変化を観察する検査。
- (9) 造影検査：静脈内に蛍光物質（フルオレセイン）を投与したのち、蛍光専用のカメラで眼底を観察、撮影する検査。眼底の血行動態やバリア機能の評価、新生血管の検出ができる。
- (10) 網膜断層検査：OCT (optical coherence tomography) と呼ばれる、生体網膜を断層面で観察できる検査。脈絡膜新生血管、網膜剥離などの検出に優れる。
- (11) 網膜感度検査：網膜上に小さな光を投射し、一点一点の明るさを変化させることで被検者が見える範囲を調べる検査。マイクロペリメトリーや静的量的視野測定などがある。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

①網膜色素上皮細胞としての品質規格設定のための特性解析項目

a) 形状確認

位相差顕微鏡観察等により、網膜色素上皮細胞特有の細胞形態（例えば茶褐色の色素、多角形・敷石状細胞形態など）が観察されることを確認する。

b) 網膜色素上皮細胞としての特異性の確認

網膜色素上皮関連遺伝子（RPE65, CRALBP, MERTK, BEST1 などのうちいずれか）が発現していることを確認する。

c) 純度確認

RPE65、ベストロフィン、PAX6などの複数抗体を用いた免疫染色により判断する。あるいは 関連遺伝子を確認して純化培養をしたもので、特徴的な形態をもつ細胞ではほぼ色素含有細胞は網膜色素上皮と考えられるため、画像処理などで客観的に数値化して有色素細胞数を判定し純度の確認を行うこともできる。

d) 未分化細胞が混在していないことの確認

未分化細胞の混在については、文献的には、未分化マーカーの免疫染色(Oct3/4, Sox2, TRA-1-60)によるフローサイトメトリーによる解析、定量PCRによるマーカー遺伝子の定量 (one step 45 サイクル定量等による OCT3/4, Nanog, Lin28 などの遺伝子発現量の評価) などが報告されている。この中で特に Lin28 の遺伝子定量解析は、未分化細胞に対する特異性が高くかつ高感度であり、一般的に評価方法として代表的に用いることができる (参考資料 1)。

なお、iPS 未分化細胞の混在と造腫瘍性については必ずしも一致しないものであり、造腫瘍性試験に関しては非臨床試験の項目を参照のこと。

e) 機能評価

治療用途に整合性のある網膜色素上皮細胞としての機能特性をもつことを、製造工程中に確認する。一般的な検査としては例えば以下のようなものがある。

- ・ 貪食能 (蛍光ラベルを行った視細胞外節や蛍光ビーズなどを培養液に添加して細胞のとりこみ状態をフローサイトメトリー等を用いて評価する)
- ・ 増殖因子分泌能 (VEGF (vascular endothelial growth factor), PEDF (Pigment epithelium-derived factor) などの分泌量を ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)で測定する)

②網膜色素上皮細胞シートとしての品質規格設定のための特性解析項目

網膜色素上皮細胞シートとしての特性を解析する場合は、以下のように形状確認、力学的適合性、機能特性について評価を行い、シート作製方法としての製造工程の妥当性についても明らかにしておく。

- a) 形状確認として、シートの組織切片の作製、または共焦点顕微鏡での3次元観察等により、細胞がシートを形成していることを確認する。
- b) 力学的適合性として、剥離、移植片としての準備まで行い、細胞シートとしての破損の有無などを確認する。
- c) 機能特性 (バリア機能) 評価として、免疫染色 (ZO-1 染色) などバリア機能との相関が報告されている適切なマーカーの発現解析、または経上皮電気抵抗値 (TEER:Trans Epithelial Electrical Resistance) の計測等を行う。

(2) 非臨床試験

①造腫瘍性試験

プロセスバリデーションとして、同じ方法で作製した同じ品質基準を満たす最終

製品について可能であれば別個体より得られた3ライン以上を用い、免疫不全動物を用いて、検出感度が既知の系を用いて一定数以上の局所（網膜下あるいは皮下）の造腫瘍性検査を行うことが有用である。必要に応じ、科学的妥当性があると考えられる場合は軟寒天でのコロニー形成や遺伝子核型解析などで総合的に解析する。ただし、これらの造腫瘍性の検討に関しては、今後の臨床応用でのデータの蓄積に応じ見直しが必要となる可能性もある。

なお、造腫瘍性試験を含む非臨床安全性に関する一般的な考え方として、最終製品の安全性と原材料（iPS細胞）の安全性は原則区別されるものである。自己iPS細胞などに由来する網膜色素上皮細胞の非臨床試験全般について、網膜色素上皮細胞は機能的に成熟したものをを用いるため、この評価指標に示す網膜色素上皮細胞の評価に当たって留意すべき事項を満たす最終製品であれば、個体やライン、製造方法の軽微な変更に関わらず、最終製品を同等とみなせる可能性がある。

②効力又は性能を裏付ける試験

網膜色素上皮移植については、ほぼ機能的に成熟した状態の細胞を移植することになるので、原則、RCSラット（Royal College of Surgeons rat）など網膜色素上皮機能不全動物モデル網膜下に移植を行い、網膜色素上皮細胞としての網膜保護効果を確認する。

③その他

シート挿入などで特別な手技を必要とする場合、手技的な安全性の確認、及びその手技を用いての移植後の局所における短期間での反応など、臨床応用において必要かつ科学的に妥当と思われる項目については、中、大型動物での確認を行う事が望ましい。

(3) 臨床試験（治験）

①適応

網膜色素上皮等の障害のある疾患

加齢黄斑変性、変性近視、スターガルト、外傷、網膜色素変性、など。

②全身モニタリング項目

移植後に眼以外に腫瘍が発見された時にそれが移植細胞に由来するものかどうか判断するために、術前に、必要と思われる悪性腫瘍の全身的なスクリーニングを行っておく事が望ましい。移植手術後妥当と思われる期間を設定し腫瘍発生などに注意する。

③移植治療の評価方法

本評価指標で対象とする疾患において、治療効果の評価項目としては、主に以下のa)及びb)に示す解剖学的評価及び視機能評価の2種類がある。どちらをどのタイミングで評価項目として用いるかについては、対象疾患と治療内容により妥当なものを検討する。対照（コントロール）については、従来の治療（加齢黄斑変性

における抗 VEGF 療法など)で効果が十分に得られない症例を対象とする場合、既存治療の効果を問わず一定基準の症例を対象とする場合等、それぞれの研究デザインに応じて、過去に報告されている治療成績及びその対照群などの中から比較に適切と思われる群と比較するのが妥当と思われる。また遺伝性変性疾患などで両眼がほぼ同様に進行するものについては反対眼を対照とするのが妥当と思われる。

以下、評価項目についての眼科該当専門領域での現在の流れをまとめるが、眼科領域における検査法の進歩は著しく、随時それぞれの試験に妥当、適切と思われる評価方法を用いるのが望ましい。

a) 解剖学的評価

眼底検査及び画像診断（造影検査、網膜光干渉断層像検査など）など。

近年の眼科検査において画像診断手法の進歩は著しく、例えば網膜光干渉断層像検査（OCT）は眼底の詳細な断層イメージを非侵襲的かつ高解像度で観察できるため、加齢黄斑変性のような滲出性病巣の活動性の有無、またドライタイプも含めて、治療後の実際の視細胞の定量的な残存状態など、網膜の保護効果を客観的、経時的に評価するにあたり、非常に有用かつ信頼性のある検査法の一つである。従って、移植細胞の生着、効果を判定する上で、OCTのような画像診断法を用いるのは評価法として最も妥当である。また安全性の評価についても、拒絶反応、腫瘍形成を含め、造影検査、及びOCTから判断するのがもっとも感度もよく妥当である。

b) 視機能検査

視力、網膜感度、視野検査、電気生理学的検査など。

黄斑部の色素上皮障害及びそこから派生する滲出性加齢黄斑変性にみられるような脈絡膜新生血管等の滲出性の病態発生は、それらが原因となって、徐々に上にある黄斑部の視細胞の変性を進行させる。視機能はこの視細胞の状態に依存するものであり、移植治療の主目的は、これらの疾患においては発症後不可避である黄斑部の視機能障害（視力低下）をなるべく早い時期に食い止めて、健全な色素上皮を黄斑部に補うことにより、残された視細胞機能を保護することである。基本的に失われた視細胞についてはそれを回復することは現状では不可能であり、本治療の目的とはならない。

視機能の代表としては中心視力というものが一般に用いられるが、これは厳密には中心部の健全な視細胞の残存位置に影響をうける。つまり一般的にはより中心部に近い視細胞が残存しているほど視力は良好となるが、加齢黄斑変性などでは同心円状に均一に視細胞が失われていく訳ではなく、ある意味で無作為、無秩序に失われる。そのため、黄斑部エリア内での視細胞残存範囲と視力とは必ずしも相関せず、また主観的な視機能の捉え方にもいずれに重点があるかは個人差がある。（主観的には、「視力検査で数字はでるけれども見えている気が

しない」又は、「視力は数値としては低いが案外不自由がない」といった解離が実際に生ずる。）

疾患早期に治療するほど、より中心部に近い視細胞がより多く保護され、一般的には良好な視力が維持される。

一方進行期に治療すると、既に中心部の視細胞は失われているため、視力の改善は望めないが、更にその周辺の視細胞が保護できれば、中心暗点（真ん中の見えない部分）の減少、といった改善が得られる。

従って、視機能の評価するにあたっては、対象疾患の進行時期に応じて、視力のみでの判定が不適切と思われる場合は、視力に加えて網膜感度の検査または中心視野など、黄斑部内のさらに局所での反応性、範囲に関する指標を含めて総合的に判断するのが望ましい。

対象疾患によっては局所解析が可能であれば電気生理学的検査なども客観的視機能検査として良い指標となる。

また、両眼性の患者において、視力優位眼に治療を行う場合は、QOL (quality of life) 試験として NEI VFQ-25 なども、視機能評価の一つの指標となりうる（参考資料 2）。

6. 参考資料

1. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. PLoS One. 2012;7(5):e37342.
2. Orr P, Rentz AM, Marfolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, Fine JT, Bressler NM. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2011; 52:3354-3359.

