

201306022A

厚生労働科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木 下 茂

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 班員構成-----	1
II. 総括研究報告	
培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化-----	3
木下 茂	
III. 分担研究報告	
1. 木下 茂-----	7
2. 上野 盛夫-----	9
3. 羽室 淳爾-----	11
4. 外園 千恵-----	13
5. 小泉 範子-----	15
6. 奥村 直毅-----	17
7. 川上 浩司-----	19
IV. 資料、研究成果の刊行物・別刷-----	23

I. 班 員 構 成

I. 班 員 構 成

研究者名		所属等	職名
研究代表者	木下 茂	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	教授
研究分担者	上野 盛夫	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	助教
	羽室 淳爾	京都府立医科大学大学院 医学研究科	特任教授
	外園 千恵	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	講師
	小泉 範子	同志社大学 生命医科学部	教授
	奥村 直毅	同志社大学 生命医科学部	助教
	川上 浩司	京都大学大学院 薬剂疫学	教授
研究協力者	萩屋 道雄	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	特任教授
	稲富 勉	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	講師
	中村 隆宏	同志社大学 生命医科学部	准教授
	戸田 宗豊	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	研究員
	浅田 和子	京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学	研究員

Ⅱ. 統括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
統括研究報告書

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

研究代表者：木下 茂

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

研究要旨

我々は、「再生医療の実現化ハイウェイ」の支援を受け、霊長類モデルを用いた前臨床研究等により水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞(cHCEC)移植の有効性と安全性に係る概念実証（POC）を獲得した。本課題では、水疱性角膜症患者を対象に cHCEC 移植のヒト幹対応臨床研究を実施した。角膜内皮障害による角膜混濁は重篤な視覚障害を生じる。cHCEC $5.0\sim 10.0\times 10^5$ 個と Rho キナーゼ（ROCK）阻害剤を含む懸濁液を前房内に注入し、角膜裏面に一層の角膜内皮細胞層の再構築を図った。本医療概念は、角膜移植が唯一の治療法であった水疱性角膜症に対して、角膜移植医療の抱える多くの問題点を克服できる世界初の革新的再生医療として、国際的に大きな期待をされている。

平成 25 年度には移植を 3 例実施し、短期間の観察期間であるが有害事象と安全性、主要・副次的有用性の偵察的評価、科学的妥当性を超える品質上の問題の有無などを確認した。この結果をもとに今後本研究過程で臨床課題の早期抽出と基礎科学的ソリューションを行う。さらに早期の臨床治験開始を目指し、連携企業と緊密に協力し、CPC 生產品と保管品の G L P 対応品質管理法の実践的評価と改善、マスター細胞作成の試行、品質規格を投射する臨床評価指標の設定を行う。

本臨床研究は平成 25 年 3 月 29 日ヒト幹指針に基づく臨床研究として実施が認められた。本臨床研究は、臨床研究・治験デザインや生物統計の専門家と共同で実施する。本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、患者の倫理面に十分に配慮して実施した。

A. 研究目的

本研究の目的は、水疱性角膜症患者に対する培養ヒト角膜内皮細胞移植の臨床試験を実施し、有効性・安全性・安定性を確認し、最終的に我が国発の新医療技術として定着化させることである。

角膜内皮細胞は角膜の透明性の維持に必須の細胞で、傷害されると角膜は混濁し水疱性角膜症と呼ばれる病態に陥り、重篤な視覚障害を生じる。現在、水疱性角膜症に対する唯一の治療法はドナー角膜を用いた角膜移植術であり、水疱性角膜症は角膜移植の原因疾患の 60%以上を占めている。しかしドナー角膜の不足や移植後の角膜内皮の再傷害による不良な長期予後などの問題があり、新規治療法の開発が切望されている。

我々は生体外で培養したヒト角膜内皮細胞を、細胞の基質接着を促進する ROCK 阻害剤とともに眼内に注入することでキャリアを用いない細胞移植が可能であることを発見した。本技術は低侵襲で、さらに正常な解剖学的構造の再建を可能とする。培養角膜内皮細胞の前房内注入により角膜内皮組織を再生する概念は、世界をリードする先駆的技術であり角膜内皮再生医療のパラダイムシフトをもたらす独創的なものである。

平成 25 年度にはヒト幹臨床研究を 3 例実施した。有害事象と安全性の評価、主要・副次的有用性の評価、ヒト検体の採取と基礎研究との連携、科学的妥当性を超える品質・安全性上の明らかな問題の有無を検討した

B. 研究方法

水疱性角膜症患者に対して、「再生医療の実現化ハイウェイ」の支援により開発した ROCK 阻害剤を併用した培養ヒト角膜内皮細胞移植を実施した。局所麻酔下で、角膜内皮剥離用シリコンニードルにてレシピエントの角膜内皮細胞を剥離した。次いで培養ヒト角膜内皮細胞 5.0 ないし 10.0×10^5 個を ROCK 阻害剤 (Y-27632) を最終濃度 $100 \mu\text{M}$ で添加して懸濁液 $200 \mu\text{L}$ を前房内に注入した。手術終了直後より 3 時間以上のうつむき姿勢をとった。角膜移植における薬剤投与レジメンに準じて、術後炎症の制御と拒絶反応予防の目的でステロイド剤等を投与した。

臨床研究計画として、平成 25 年度には、ヒト幹臨床研究を京都府立医科大学附属病院において 3 例実施した。有害事象と安全性の評価、主要・副次的有用性の評価、ヒト検体の採取と基礎研究との連携を行った。本臨床研究は平成 25

年3月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されている。

C. 研究結果

1. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って培養ヒト角膜内皮細胞を生産・出荷した。
2. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って患者選定を行い、3例の培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を実施した。
3. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における有効性を確認した。
4. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における安全性を確認した。
5. 臨床研究の患者検体を用いてサイトカインプロファイル測定および血液生化学的検査を実施した本臨床試験の安全性を裏付けた。
6. 培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の手術手技を最適化した。
7. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究の同意説明における補助資料の作成を行い研究協力者の理解促進を進めた。

D. 考察

培養細胞の眼内への注入による角膜内皮再生医療は、キャリアを用いないために正常な解剖学的構造の再構築による高い視機能回復を低侵襲に行うことが可能である。また、ドナー角膜不足の解決、若年者由来のドナー角膜を用いることで得られる良好な長期予後など、既存の角膜移植に対して優位性を有することが期待されていた。平成25年度に3例の臨床研究を実施し、少数例かつ短期間のかんさつではあるが、その有効性と安全性を確認出できた。

企業との開発早期よりの連携、知財戦略、出口戦略の設定により、開発した細胞培養生産方法により採算性が担保できることを確認しており、本邦発のシーズの世界市場をターゲットとした産業化のモデルケースとすることで厚生労働行政の施策への活用が期待される。将来的にはアイバンクにCPCを併設することでアイバンクの有する医療機関へのネットワークを活用することが可能となり、世界的に培養角膜内皮移植が普及することが予測される。

眼科領域は再生医療の臨床応用が迅速に行われる分野であり、難治性疾患に対

する既存治療を超える再生医療の有用性を臨床で実証することは、再生医療研究開発に関する政策形成の過程に直結するものである。さらには、iPS 細胞・ES 細胞による角膜およびその他の組織の再生医療を実現するために、有効性、安全性評価、臨床研究デザイン、産業化への橋渡し、知財管理など全てのノウハウを共有しそれらを普遍化することは厚生労働行政の課題の一つである、安全性の担保された新しい医療技術の迅速な開発に貢献すると考える。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を3例実施し、短期間の観察期間であるが有害事象と安全性、主要・副次的有用性の偵察的評価、科学的妥当性を超える品質上の問題の有無などを確認した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

Ⅲ. 分担研究報告書

培養ヒト角膜内皮細胞移植の有効性の検討

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

研究代表者：木下 茂（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の実施後の3例の経過を報告する。

A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を3例施行した。その主要評価項目、副次的評価項目の途中報告を行うことを目的とする。

B. 研究方法

細胞移植後24週に主要評価項目、副次的評価項目、安全性評価について検討する予定であり、以下の検討項目についてその途中経過を評価する。

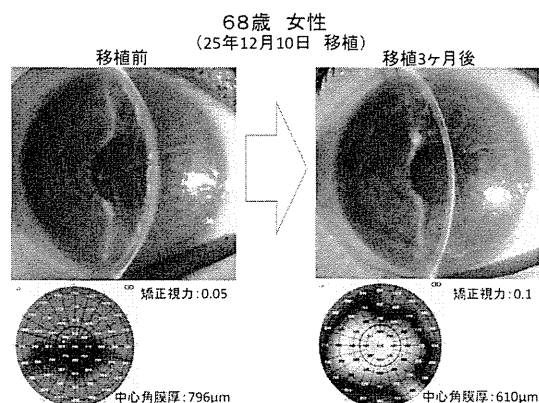
1. 主要評価項目：1) 角膜内皮密度が500cells/mm²以上であること。2) 角膜厚が650μm以下であること。
2. 副次的評価項目：移植前から2段階以上の視力改善をみとめること。

C. 研究結果

症例1)

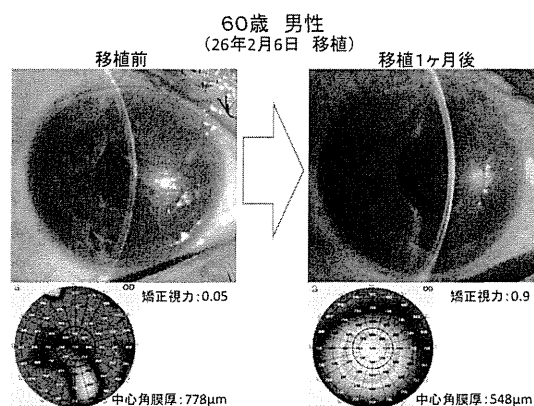
68歳女性、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：796μm、内皮スペキュラ：測定不可能。

移植後3ヶ月 矯正視力：0.1、角膜厚：610μmであり、主要評価項目のうち1項目をみたしている。



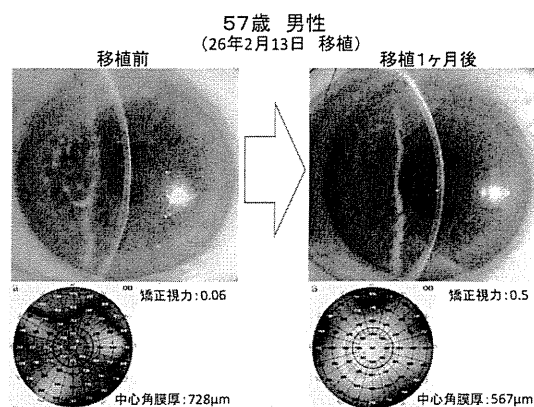
症例 2)

60歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：778 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後1ヶ月 矯正視力：0.9、角膜厚：548 μ mであり、主要評価項目、副次的評価項目の1項目ずつをみている。



症例 3)

58歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.06、角膜厚：728 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後1ヶ月 矯正視力：0.5、角膜厚：567 μ mであり主要評価項目、副次的評価項目の1項目ずつをみている。



D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った3例の途中経過では2例において2段階以上の視力改善と全例主要評価項目をみたとす角膜厚の軽減が得られ、短期の有効性が認められた。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における有効性が認められた。今後同症例の長期経過、また予定する対象者の有効性についても同様に調査、報告を行う。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

臨床研究を円滑に実施するための説明補助資料の作成

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：上野盛夫（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 助教）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するために研究協力者（対象患者）の理解をすすめるために説明補助資料を作成した。

A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するにあたり、京都府立医科大学医学倫理審査委員会規定の説明文書は文字数が多く、研究協力者が本臨床研究についての正確な理解が困難な可能性がある。そのため本学医学倫理審査委員会規定の説明文書に基づき、イラストや簡潔かつ平易な文章によるナレーションを有する説明補助資料を作成し、視機能障害を有する研究協力者およびその家族の臨床試験内容に対する理解を向上することを目的とする。

B. 研究方法

1. 説明同意補助スライドの作成：視機能障害を有する研究協力者のため、スライドの文字フォントを大きくし、また理解しやすいようにイラストを

多く使用しスライドを作成した。またより良い理解のため医療広報専門家によるスライドの校正を行った。

2. ナレーションの追加：簡潔かつ平易な原稿文章を用い、プロのナレーターによるリズムが安定し、抑揚の効いたナレーションを追加した。

3. 研究協力者への説明：本臨床試験への適格症例の選択後、研究協力者とその家族に対し口頭および文章に加え説明補助資料を用いて説明を行った。

C. 研究結果


1. 説明同意補助資料の作成：説明同意文章から要素を抜粋し、スライドを作成した後、再生医療の実現化ハイウェイ課題Dグループ（倫理担当）の指導を受け修正を行った。医療広報専門家のスライド校正、ナレーターによるナレーションの追加を行い、所用時間が約10分と適切な長さである説明補

助資料が完成した。本学医学倫理委員会とヒト幹委員会へ変更申請を行った。


2. 研究協力者の理解：分かり易く理解が深まった、と意見を頂いた。

**水疱性角膜症の臨床試験への
ご参加をお考えの患者さまへ**

-水疱性角膜症に対する培養角膜内皮細胞移植に関する臨床試験-




京都府立医科大学眼科
研究責任者：木下 茂



細胞注入療法

- ① 悪くなった角膜内皮をはがし洗浄する
- ② 培養した角膜内皮細胞と「ROCK阻害剤」を注入
- ③ うつぶせで横になり安静に3時間過ごす



培養ヒト角膜内皮細胞 + ROCK阻害剤 → うつぶせ姿勢 → 角膜内皮細胞の生着

予想される合併症

従来の角膜移植と 同等の合併症	細胞注入療法 による合併症		
<ul style="list-style-type: none"> ・炎症 ・お薬によるによる <ul style="list-style-type: none"> - 肝障害 - 腎障害 - アレルギー ・眼感染症 <ul style="list-style-type: none"> - 結膜炎 - 角膜炎 - 眼内炎 	注入した細胞 が生着しない ↓ 視力低下 ↑ 角膜移植	眼の中への 細胞の蓄積 ↓ 眼圧上昇 ↑ 緑内障 の治療	多くの細胞 を注入 ↓ 拒絶反応 ↑ 消炎剤 免疫抑制剤
↑ 従来の角膜移植の 合併症と同じ対応			

予想される患者様の利益(メリット)

	従来の角膜移植	細胞注入療法
手術の時間	約1時間	約5分
治療後の 角膜の形	歪みが大きい	歪みが小さい
治療後の 見え方	乱視やかすみが残る	乱視が少なく、 自然な見え方になる

D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究の同意説明における補助資料の作成により、研究協力者の研究内容への理解がすすんでいる。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究の同意説明における補助資料の作成は研究協力者の理解促進に重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

培養ヒト角膜内皮細胞の生産と品質検定・臨床検体の解析

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：羽室淳爾（京都府立医科大学 特任教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するために、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されているプロトコールに従って移植用細胞の調整を実施した。また移植手術前後に採取した患者血清の解析を実施した。

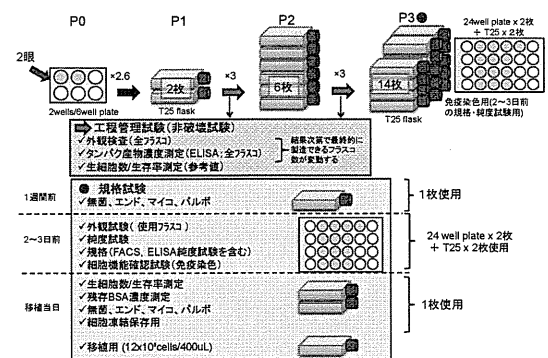
A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究を実施するにあたり、移植用細胞の生産と規格試験を実施する。さらに実施および移植手術前後に採取した患者血清)の解析を実施する。

2. 移植手術前後に採取した患者血清を用いて血液生化学的検査およびサイトカインプロファイルの測定を実施した。血液生化学的検査は京都府立医科大学附属病院臨床検査室のプロトコールに従って実施した。サイトカインプロファイルは Bio-Plex 200（バイオラッド社）を用いて測定した。

B. 研究方法

1. 臨床研究に使用する培養ヒト角膜内皮細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って、京都府立医科大学細胞プロセッシングセンターにて生産し、品質管理室にて規格試験を実施した。原則的な手順を下図に示す。



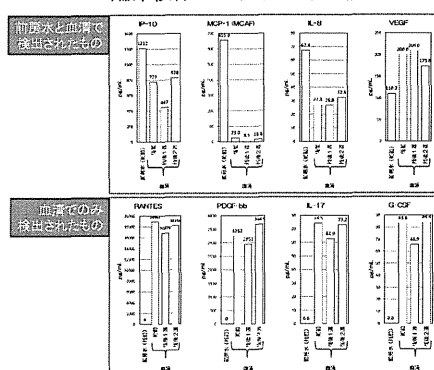
C. 研究結果

1. 臨床研究に使用する培養ヒト角膜内皮細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って生産した。細胞の出荷にあたっては、出荷可否判定項目（下表）に適合することを確認し、出荷指図書に従って出荷した。

試験項目名	試験試料	試験方法	規格値/出荷判定基準
外観試験	培養終了時のプレート	位相差顕微鏡による観察	形質転換細胞を認めない、異物の混入、細胞の欠損、変色等の異常が認められないこと
純度試験	培養上清	ELISA法によるCollagen Iの測定	15 ng/mL以下
細胞数および細胞生存率	最終製品の細胞懸濁液	細胞計測器による観察と測定	細胞数は1.0 ¹⁰ 個/400 μL、細胞生存率は70%以上
BSA残留試験	最終製品の洗浄液	ELISA法によるBSA量の測定	125 ng/mL以下
細胞機能確認試験	培養終了予定日の前日の細胞	免疫抗体染色 (Na ⁺ /K ⁺ -ATPase)	陽性
		免疫抗体染色 (ZO-1)	陽性
無菌試験*		日本薬局方無菌試験法に準拠	増殖せず
マイコプラズマ試験*		PCR法	陰性
エンドキシン試験*	培養終了予定日の7日前の細胞懸濁液	日本薬局方エンドキシン試験法(比色法)	1.67 EU/mL未満
Parvovirus B19*		PCR法	陰性

2. 細胞移植時に採取した前房水および術前術後の血清に含有されるサイトカインプロファイルを明らかにした。ファーストインマン試験では、前房中と血清の両者に含まれるサイトカインとしてIP-10、MCP-1、IL-8、VEGFを検出した。血清にのみ含まれるサイトカインとしてRANTES、PDGF-bb、IL-17、G-CSFを認めた。

臨床検体でのサイトカイン動態



ファーストインマン試験の血液生化学的検査結果を下図に示す。

血液生化学的検査

血液学的検査		血液生化学的検査	
項目	11/01	11/02	11/11
赤血球 (x10 ¹² /L)	4.55	4.06	89
白血球 (x10 ⁹ /L)	6.0	6.2	253
ヘモグロビン (g/dL)	14.4	13.5	154
ヘマトクリット (%)	42.6	39.1	7.5
血小板数 (x10 ⁹ /L)	240	206	4.2
白血球分類 (%)			
好中球	52.9	45.0	0.65
リンパ球	39.7	41.1	26
好酸球	1.0	0.8	20
好塩球	3.2	3.5	21
血小板	6.2	9.8	172
血液生化学的検査		11/14	11/28
赤血球沈降速度 (1時間) (mm)	30	8	
赤血球沈降速度 (2時間) (mm)	25	23	
AST (U/L)			20
ALT (U/L)			20
γ-GTP (U/L)			21
LDH (U/L)			172
ALP (U/L)			212
CRP (mg/dL)			0.06

D. 考察

水疱性角膜炎に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究に使用する移植用細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って生産・出荷した。これは本臨床研究の礎となったとともに、安定で安全な移植用細胞

の生産を実証した。

さらに臨床研究の患者検体を用いてサイトカインプロファイル測定および血液生化学的検査を実施した。これらの結果により本臨床試験の安全性を確認できたのみならず、再生医療実現化ハイウェイプロジェクトで実施している基礎研究と連携し、今後の臨床研究の変更管理に繋がる。

E. 結論

水疱性角膜炎に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の臨床研究に使用する移植用細胞を「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って生産・出荷した。また臨床研究の患者検体を用いてサイトカインプロファイル測定および血液生化学的検査を実施した。これらの結果により本臨床試験の安全性を確認できた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

培養ヒト角膜内皮細胞移植の安全性の検討

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：外園千恵（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 講師）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の実施後の3例の安全性を評価し報告する。

A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を3例施行し、その安全性評価の途中経過を報告することを目的とする。

B. 研究方法

有害事象の発現頻度と重症度を評価することにより安全性評価を行い、細胞注入療法術後に事前に想定される有害事象を以下の2群に分け、症例毎に途中経過における有害事象の有無について検討する。

従来 of 角膜移植と同次元の事象：

- 前眼部炎症
- 全身薬投与による肝・腎機能障害、
- 薬剤アレルギー
- 局所投与薬による薬剤アレルギー
- 眼感染症

細胞注入療法に起因する事象

- 眼圧上昇
- 拒絶反応

C. 研究結果

症例1) 68歳女性、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：796 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後3ヶ月 矯正視力：0.1、角膜厚：610 μ m。

症例2) 60歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：778 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例3) 58歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.06、角膜厚：728 μ m、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後1ヶ月 矯正視力：0.5、角膜厚：567 μ m。

<安全性評価>

従来 of 角膜移植と同次元の事象の発生；前眼部炎症、全身・局所投与薬に

よる副作用、眼感染症：全例なし
細胞注入療法に起因する事象の発生；眼圧上昇、拒絶反応：全例なし

事前想定有害事象の検証

従来の角膜移植と同次元の事象の発生		細胞注入療法に起因する事象の発生	
前眼部炎症	なし	眼圧上昇	
全身投与薬による - 肝機能障害 - 腎機能障害 - 薬剤アレルギー	なし	↑ 隅角・線維柱帯への細胞成分の蓄積	なし
局所投与薬による - 薬剤アレルギー	なし	拒絶反応	
眼感染症 - 結膜炎 - 角膜炎 - 角膜炎	なし	↑ 前房内における大量の細胞の存在	なし

22

D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った3例の途中経過において全例で事前に想定される有害事象は認められず、短期においては安全な治療であると考えられる。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った3例についてはプロトコールに従い安全性を確認し、全例基準をみたしていた。また今後予定する対象者も同様に調査・報告を行う。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

研究協力者（対象患者）の選定

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：小泉範子（同志社大学生命医科学部 教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の対象者を適格基準に基づいて選定する。

A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を3例施行した。その対象者の適格基準について詳細に検討することを目的とする。

B. 研究方法

臨床試験の対象者において以下の適格基準をみたしており、除外基準から外れていることを確認する。

1. 選択基準：①水疱性角膜症と診断されており、以下の3基準を満たすこと。1) 最良矯正視力が0.5未満。2) 角膜内皮スペキュラで角膜内皮細胞が観察できないか、もしくは内皮細胞密度が1平方ミリあたり500未満。3) 角膜実質浮腫が存在し、角膜厚が700 μ m以上。②同意取得時の年齢が、20歳以上90歳未満の患者③文書同意を得た患者

2. 除外基準：次ページの表に示す13項目のうち1項目も満たしていないこと。

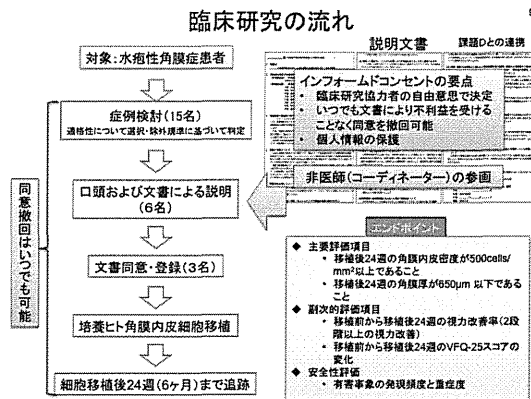
C. 研究結果

症例1) 選択基準；年齢：68歳、疾患：レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症、術前 矯正視力：0.05、内皮スペキュラ：測定不可能、角膜厚：796 μ m、同意取得は本人から得た。除外基準；1つも当てはまらない。

症例2) 選択基準；年齢：60歳、疾患：フックス角膜内皮ジストロフィ続発水疱性角膜症、術前 矯正視力：0.05、内皮スペキュラ：測定不可能、角膜厚：778 μ m、同意取得は本人から得た。除外基準；1つも当てはまらない。

症例3) 選択基準；58歳、疾患：フックス角膜内皮ジストロフィ続発水疱性角膜症、術前 矯正視力：0.06、内皮スペキュラ：測定不可能、角膜厚：728 μ m、同意取得は本人から得た。除

外基準；1つも当てはまらない。
 以上より3症例とも適格基準をみた
 しており、除外基準の1項目にあては
 まることはなかった。



適格基準

① 下記の選択基準をすべて満たす患者を対象とする。水疱性角膜炎と診断されており、以下の基準を満たすこと。

- 1) 最良矯正視力が0.5未満
- 2) 角膜内皮スベキュラーで角膜内皮細胞数が観察できないか、もしくは内皮細胞密度が1平方ミリメートルあたり9500未満
- 3) 角膜実質厚度が存在し、角膜厚が700μm以上

② 同意取得時の年齢が、20歳以上90歳未満の患者

③ 文書同意を得た患者

なお、本研究において、代理者の資格は次のように定める。

- 1) 任意後見人、後見人、後見人申請人であること
- 2) 配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、孫父母、同居の親族又はこれらの近親者に準ずると考えられる人

除外基準

下記の除外基準に一つでも当てはまる患者は対象としない

- 1) 活動性の角膜炎(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者
- 2) 妊産婦またはその可能性のある患者、授乳中の患者
- 3) 出血性の疾患を有する患者
- 4) 精神的機能が中等度および重度の認知症(を含む)のため、提出書類に十分な理解と協力が得られないと判断された患者
- 5) 重症のコントロールが不良な緑内障患者
- 6) 血糖コントロール不良な糖尿病患者
- 7) ステロイド剤に対する過敏症を有する患者
- 8) 全身性の自己免疫疾患を合併する患者(LE、ベーセツト病等)
- 9) 他の原因による視力障害の疑いが強く疑われる患者
- 10) 既に本プロトコル治療を実施した患者
- 11) 治験前の使用済み培養液が使用を予定された者
- 12) 心疾患(心臓病)、心不全、コントロール不良の不整脈等、脳血管障害(脳卒中)の既往を有する(及び/又は合併する)患者
- 13) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不適当と考えられる患者など、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者

D. 考察

水疱性角膜炎に対する培養ヒト角膜
 内皮細胞注入療法を行った3例の対
 象者においては全て適格基準をみた
 しており、術後の安全性、有効性の検

討に大きな影響を与える要素を排除
 することが可能であった。

E. 結論

水疱性角膜炎に対する培養ヒト角膜
 内皮細胞注入療法の適格基準を症例
 毎に確認、検討をおこなった。今後の
 対象者についても同様に適格基準の
 に基づいて選定を行う。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし