

# ネルテペンドセル使用要件等基準(第2版)

日本眼科学会, 日本角膜移植学会  
成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞使用要件等基準策定ワーキンググループ<sup>†</sup>

## 1. ネルテペンドセルの概要

### 1) 本品の特徴, 作用機序

ネルテペンドセル(以下, 本品)(販売名「ビズノバ」)は, 成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞を含む角膜内皮細胞剤を主構成体, 灌流液を副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は, ドナーより採取したヒト角膜から分離した角膜内皮細胞を培養して作製した成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞を構成細胞とする角膜内皮細胞剤である。また, 副構成体は, 角膜内皮細胞剤の移植前に前房内を灌流するために使用される灌流液である。

### 2) 臨床成績

#### (1) 国内第Ⅱ相試験(2017年7月~2018年11月)

水疱性角膜症(角膜内皮障害の重症度分類<sup>1)</sup>でGrade 4)と診断された患者〔目標症例数15例:低用量( $2 \times 10^5$ 個/眼), 中用量( $5 \times 10^5$ 個/眼), 高用量( $1 \times 10^6$ 個/眼)の3群各5例〕を対象に, 本品を対象眼の前房内に単回移植した際の安全性および有効性を確認することを目的とした二重遮蔽比較試験が, 国内3施設で実施された。主な選択・除外基準を表1に示す。本試験では, 同意取得日から移植前日までが「観察期」, 移植日から移植後52週までが「治療期」と設定された。

使用方法は以下のとおりとされた。

手術は原則として局所麻酔により行う。術前にピロカルピン塩酸塩2%点眼を行い, 術直前にオキシブプロカイン塩酸塩点眼液とアドレナリン液0.1%の点眼を行う。患者の角膜輪部に約1.6mmの切開創を作製し, 角膜内皮細胞を直径約8mm剥離する。角膜上皮障害や角膜浮腫により前房内操作が困難な場合は, 角膜上皮剥離を先に行う。角膜内皮の剥離範囲を確認する。また, 前房内を眼内灌流液で灌流する。その後, 100 $\mu$ MのY-27632を添加したOpti-MEM I(副構成体)で前房内を灌

表1 主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>●最良矯正視力が0.5未満の患者</li> <li>●角膜内皮スペキュラマイクロスコープで角膜内皮細胞が観察できないか, もしくは角膜内皮細胞密度が500個/mm<sup>2</sup>未満の患者</li> <li>●角膜厚が630<math>\mu</math>m以上, かつ角膜上皮浮腫の存在する患者</li> <li>●同意取得時の年齢が20歳以上90歳未満の患者, 性別は問わない</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>●活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者</li> <li>●眼圧のコントロールが不良と医師が判断した緑内障患者</li> <li>●全身性の自己免疫疾患を合併する患者(全身性エリテマトーデス, Behçet病など)</li> </ul>

流し, 創口を縫合後, 結膜下にデキサメタゾン1mgを投与する。培養ヒト角膜内皮細胞(cultured human corneal endothelial cell: CHCEC)として3~15 $\times 10^5$ 個を400 $\mu$ Lの100 $\mu$ M Y-27632添加Opti-MEM Iに懸濁し, 前房内に26G針を用いて本品300 $\mu$ Lを注入する。術後3時間はうつむき姿勢とする。

なお, 移植4週前までの白内障手術および瞳孔形成術の施行は可能とされた。

登録された症例16例中, 同意撤回があった1例を除いた15例(低用量群5例, 中用量群5例, 高用量群5例)に本品の移植が行われ, 安全性解析対象集団およびfull analysis set(FAS)とされ, FASが有効性解析対象集団とされた。

被験者の水疱性角膜症の要因は, Fuchs角膜内皮ジストロフィ5例(低用量群2例, 中用量群2例, 高用量群1例, 以下同順), 偽水晶体眼水疱性角膜症およびその他5例(2例, 2例, 1例), 偽水晶体眼水疱性角膜症およびレーザー虹彩切開術後水疱性角膜症4例(0例, 1例, 3

<sup>†</sup>: 日本眼科学会, 日本角膜移植学会成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞使用要件等基準策定ワーキンググループ

委員: 稲富 勉(国立長寿医療研究センター眼科)  
白井 智彦(国際医療福祉大学医学部眼科学)  
大家 義則(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学))  
小林 顕(金沢大学医薬保健研究域医学系眼科学教室)  
崎元 暢(杉浦眼科)  
山口 剛史(東京歯科大学市川総合病院眼科)

転載問合せ: 公益財団法人日本眼科学会 編集委員会  
〒101-8346 東京都千代田区神田猿樂町2-4-11-402  
E-mail: jos2@po.nichigan.or.jp

利益相反: 白井智彦(カテゴリーP), 山口剛史(カテゴリーP)

表 2 角膜内皮細胞密度, 角膜厚および最良矯正視力の推移 (CHCEC-201 試験, 対象眼, FAS)

	移植前	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	24 週	52 週
角膜内皮細胞密度 (個/mm <sup>2</sup> )								
低用量群	0	0	0	3 2,088.7±1,441.8 1,041, 3,733	4 1,889.3±835.2 983, 2,818	5 1,504.2±762.4 916, 2,831	5 1,494.6±693.8 808, 2,643	5 1,434.0±643.0 755, 2,434
中用量群	1 465.0	0	0	3 3,000.7±373.7 2,585, 3,309	3 3,247.3±150.7 3,082, 3,377	4 3,237.5±278.3 2,982, 3,495	4 2,996.3±5,131.1 2,368, 3,606	4 2,810.5±4,10.8 2,404, 3,296
高用量群	1 368.0	1 2,755.0	1 2,770.0	4 2,903.3±1,210.5 1,285, 3,978	5 2,397.6±993.3 1,307, 3,536	5 2,792.6±1,400.1 1,110, 4,338	5 2,513.2±1,470.6 822, 3,915	5 2,448.4±1,496.1 417, 3,600
角膜厚 (μm)								
低用量群	5 721.6±34.7 693, 781	5 749.0±69.4 667, 855	5 682.4±72.9 603, 801	5 578.6±121.9 429, 759	5 572.2±88.0 490, 712	5 559.4±89.9 449, 692	5 556.8±72.5 477, 671	5 560.6±65.9 502, 673
中用量群	5 728.4±85.9 655, 840	5 747.8±82.3 683, 874	5 691.8±76.5 634, 781	5 643.2±104.6 560, 795	5 619.6±117.4 504, 805	5 600.4±77.4 516, 701	5 598.8±70.1 512, 665	5 587.6±67.8 514, 676
高用量群	5 736.8±60.9 686, 826	5 677.0±74.3 567, 755	5 720.4±156.1 570, 928	5 615.0±118.1 489, 757	5 586.0±93.8 471, 729	5 540.4±57.8 461, 610	5 554.0±29.2 517, 587	5 552.6±37.3 491, 585
最良矯正視力 (logMAR)								
低用量群	5 1.080±0.522 0.40, 1.70	5 1.177±0.478 0.40, 1.52	5 1.128±0.530 0.22, 1.52	5 0.604±0.301 0.22, 1.00	5 0.413±0.246 0.10, 0.70	5 0.318±0.131 0.10, 0.40	5 0.438±0.280 0.05, 0.82	5 0.388±0.174 0.10, 0.52
中用量群	5 0.958±0.538 0.40, 1.52	5 1.019±0.563 0.70, 2.00	5 0.768±0.340 0.40, 1.22	5 0.561±0.449 0.15, 1.22	5 0.495±0.587 0.10, 1.52	5 0.485±0.596 0.05, 1.52	5 0.415±0.640 0.00, 1.52	5 0.398±0.579 0.00, 1.40
高用量群	5 1.229±0.366 0.70, 1.52	5 1.103±0.357 0.52, 1.40	5 1.023±0.581 0.22, 1.70	5 0.695±0.702 0.00, 1.70	5 0.520±0.551 0.00, 1.22	5 0.317±0.283 0.05, 0.70	5 0.283±0.297 -0.08, 0.70	5 0.229±0.229 -0.08, 0.52

上段：症例数，中段：平均値±標準偏差，下段：最小，最大。CHCEC：cultured human corneal endothelial cell (培養ヒト角膜内皮細胞)，FAS：full analysis set，logMAR：logarithmic minimum angle of resolution.

例)，偽水晶体眼水疱性角膜症 1 例 (1 例，0 例，0 例) であった。高用量群の 1 例で角膜移植の既往があり，中用量群の 1 例で CHCEC-01 試験での CHCEC 移植の既往があったが，いずれも本試験の非対象眼であった。また，角膜移植を除く眼手術は 15 例全例で既往があった。

有効性の主要評価項目として設定された「移植後 12 週における角膜内皮細胞密度 1,000 個/mm<sup>2</sup>以上を達成した被験者の割合」は，低用量群 80.0% (4/5 例)，中用量群

100.0% (4/4 例)<sup>A)</sup>，高用量群 100.0% (5/5 例) であった。また，角膜内皮細胞密度，角膜厚および最良矯正視力の推移は，表 2 のとおりであった。なお，角膜上皮浮腫は，移植後 12 週では全例で「なし」となり，移植後 52 週では中用量の 1 例を除き「なし」であった。

有害事象は，低用量群 4/5 例 (80.0%)，中用量群 5/5 例 (100.0%)，高用量群 5/5 例 (100.0%) に認められた (表 3)。

重篤な有害事象は，低用量群の 1 例で認められた胃癌，乳頭様甲状腺癌および消化管粘膜下腫瘍，ならびに中用量群の 1 例で認められた大腿骨頸部骨折であり，いずれも本品との因果関係は「なし」と判定された。死亡は報告されなかった。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (2018 年 10 月～2019 年 7 月)

水疱性角膜症 (角膜内皮障害の重症度分類で Grade 4) と診断された患者 (目標症例数 12 例<sup>B)</sup>) を対象に，CHCEC として 1×10<sup>6</sup> 個/眼を対象眼の前房内に単回移

<sup>A)</sup> 中用量群の 1 例は移植後 12 週の角膜内皮細胞密度が測定不可 (角膜実質浮腫が残存しており，角膜内皮細胞数の測定値が得られなかった) であったため，有効性解析対象集団から除外された。

<sup>B)</sup> 主要評価項目である「移植後 24 週における角膜内皮細胞密度 1,000 個/mm<sup>2</sup>以上を達成した被験者の割合」の本品群の期待割合を 70% と仮定し，閾値 10% に対して有意水準片側 2.5%，検出力 95% の下で単群の仮説検定を実施するために必要な例数として 9 例，解析除外例を考慮して 12 例と設定した。

表3 全体で2例以上に認められた有害事象

基本語 (PT)	低用量群 (n=5)	中用量群 (n=5)	高用量群 (n=5)
眼痛	20.0% (1/5)	40.0% (2/5)	40.0% (2/5)
上咽頭炎	20.0% (1/5)	40.0% (2/5)	0.0% (0/5)
眼瞼浮腫	0.0% (0/5)	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)
流涙増加	0.0% (0/5)	40.0% (2/5)	0.0% (0/5)
便秘	0.0% (0/5)	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)
眼圧上昇	20.0% (1/5)	0.0% (0/5)	20.0% (1/5)
筋骨格痛	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)	0.0% (0/5)
不眠症	20.0% (1/5)	0.0% (0/5)	20.0% (1/5)

表4 主な選択・除外基準

選択基準	●最良矯正視力が0.5未満の患者
	●角膜内皮スペキュラマイクロスコープで角膜内皮細胞が観察できないか、もしくは角膜内皮細胞密度が500個/mm <sup>2</sup> 未満の患者
除外基準	●角膜厚が630μm以上、かつ角膜上皮浮腫の存在する患者
	●同意取得時の年齢が20歳以上90歳未満の患者、性別は問わない
	●活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者
	●眼圧のコントロールが不良と医師が判断した緑内障患者
除外基準	●全身性の自己免疫疾患を合併する患者(全身性エリテマトーデス、Behçet病など)
	●CHCECを用いた臨床試験による他眼への細胞注入終了後52週未満の患者

表5 角膜内皮細胞密度、角膜厚および最良矯正視力の推移(CHCEC-301試験、対象眼、FAS)

	移植前	1週	2週	4週	8週	12週	24週
角膜内皮細胞密度 (個/mm <sup>2</sup> )	0	1 348.0	0	10 4,347.8±646.7 2,700, 4,998	9 4,280.9±872.6 2,516, 5,571	11 4,343.8±1,039.1 1,676, 5,379	12 4,081.8±1,080.0 1,726, 5,373
角膜厚(μm)	12 788.5±156.7 657, 1212	12 746.6±132.4 601, 1094	12 694.6±137.8 545, 1081	12 645.6±119.0 521, 979	12 632.5±99.4 520, 894	12 611.8±72.0 498, 743	12 599.3±68.6 493, 728
最良矯正視力 (logMAR)	12 0.817±0.492 0.40, 2.00	12 0.882±0.442 0.30, 1.52	12 0.625±0.396 0.15, 1.52	12 0.449±0.410 0.00, 1.40	12 0.275±0.242 0.00, 0.70	12 0.151±0.196 0.00, 0.70	12 0.086±0.222 -0.18, 0.70

上段：症例数，中段：平均値±標準偏差，下段：最小，最大。

植した際の有効性および安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が、国内3施設で実施された。主な選択・除外基準を表4に示す。本試験では、同意取得日から移植前日までが「観察期」、移植日から移植後24週までが「治療期」と設定された。

使用方法は以下のとおりとされた。

手術は原則として局所麻酔により行う。術前にピロカルピン塩酸塩2%点眼を行い、術直前にオキシプロカイン塩酸塩点眼液とアドレナリン液0.1%の点眼を行う。患者の角膜輪部に約1.6mmの切開創を作製し、角膜内皮細胞を直径約8mm剥離する。角膜上皮障害や角膜浮腫により前房内操作が困難な場合は、角膜上皮剥離を先に行う。前房内における角膜内皮の剥離範囲を確認する。また、前房内を眼内灌流液で灌流する。その後、100μMのY-27632を添加したOpti-MEM I(副構成体)で前房内を灌流し、創口を縫合後、結膜下にデキサメタゾン1mgを投与する。

CHCECとして1.33×10<sup>6</sup>個を400μLの100μM Y-27632添加Opti-MEM Iに懸濁し、前房内に26G針を用いて本品300μLを注入する。術後3時間はうつむき姿勢とする。

なお、移植4週間までの白内障手術および瞳孔形成術の施行は可能とされた。

登録された13例中、移植前に同意撤回があった1例を除いた12例に本品の移植が行われ、安全性解析対象集団およびFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

被験者の水疱性角膜症の要因は、Fuchs角膜内皮ジストロフィ5例、Fuchs角膜内皮ジストロフィおよびレーザー虹彩切開術後水疱性角膜症1例、偽水晶体眼水疱性角膜症およびレーザー虹彩切開術後水疱性角膜症1例、落屑症候群関連水疱性角膜症1例、落屑症候群関連水疱性角膜症および偽水晶体眼水疱性角膜症1例、その他3例であった。角膜移植の既往歴は、なし11例、あり(非対象眼)1例であった。角膜移植を除く眼手術の既往歴は、12例全例が「あり」で、全例で水晶体再建術が施行されていた。

有効性の主要評価項目として設定された「移植後24週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm<sup>2</sup>以上を達成した被験者の割合」は100.0%(12/12例)であり、事前に設定した閾値10%<sup>○</sup>に対して統計学的有意差が認められた(片側p値<0.001、有意水準片側2.5%、二項割合の正確

表 6 症例別対象眼有効性結果

症例結果	角膜内皮細胞密度(個/mm <sup>2</sup> )		角膜厚(μm)		最良矯正視力(logMAR)	
	登録時	24 週後	登録時	24 週後	登録時	24 週後
31-02	観察不可	3,476	931	624	0.52	-0.18
31-03	観察不可	4,600	690	542	0.70	0.15
31-04	観察不可	4,812	719	602	0.52	-0.08
31-05	観察不可	4,669	657	545	0.82	0.15
31-07	観察不可	4,246	700	620	0.40	0.05
31-08	観察不可	5,373	798	558	0.70	-0.08
31-09	観察不可	4,494	664	552	0.40	0.00
31-10	観察不可	4,181	794	685	0.40	0.15
31-11	観察不可	4,288	752	493	1.52	0.00
31-13	観察不可	2,273	1,212	728	2.00	0.15
32-01	観察不可	1,726	854	668	1.00	0.70
33-01	観察不可	4,843	691	574	0.82	0.00

な検定)。

また、角膜内皮細胞密度、角膜厚および最良矯正視力の推移は、表5のとおりであった。なお、角膜上皮浮腫は、24週時には12例全例で「なし」であった。

有効性に関する症例別の結果は、表6のとおりであった。

有害事象は、11/12例(91.7%)に発現した。2例以上に発現した有害事象は、眼痛および上咽頭炎が各4例(33.3%)、便秘3例(25.0%)、眼圧上昇および下痢が各2例(16.7%)であった。重篤な有害事象および死亡は認められなかった。

### (3) 国内臨床研究(2013年12月～実施中)

水疱性角膜症の患者(目標症例数45例)を対象に、CHCEC<sup>D)</sup>として0.5~1×10<sup>6</sup>個を前房内に移植した際の安全性などを確認することを目的とした非遮蔽非対照試験(臨床研究)が1施設で実施された。

CHCEC移植後2年(104週)までが治療期間とされた。

38例が登録され、全例にCHCECが移植された。水疱性角膜症の主な要因は、Fuchs角膜内皮ジストロフィ(11例)、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症(9例)、角膜移植後水疱性角膜症(6例)であった。

移植後2年以内に有害事象は16/38例(42.1%)で認められた。重篤な有害事象は3/38例(7.9%)に認められ、内訳は、眼圧上昇3例およびサイトメガロウイルス感染

1例であった。いずれも移植されたCHCECとの因果関係は否定された。死亡は認めなかった。

## 2. 対象疾患について

水疱性角膜症は、さまざまな角膜内皮疾患や手術的外傷(眼手術)などによって角膜内皮障害が進行した結果、角膜内皮細胞密度が測定不能になるまで減少し、角膜の浮腫、混濁により角膜透明性の維持が困難となることで、視力低下、眼痛などを生じる疾患である。

水疱性角膜症に対する既存治療法は障害された角膜組織を健全なドナー角膜組織で置換する角膜移植であるが、ドナー角膜が慢性的に不足していること、角膜移植は侵襲性が高く、高齢者やハイリスク眼の患者への負担が大きいことなどの課題があることから、本疾患に対する新たな治療法の開発が望まれている。

## 3. 適正使用基準

本品は、ヒト角膜由来の成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞を原材料として製造される角膜内皮細胞剤であり、水疱性角膜症患者における角膜内皮組織を再建し、角膜の透明性を回復させることを目的に使用される<sup>2)3)</sup>。

本品の使用にあたっては、その有効性および安全性を十分に理解し、水疱性角膜症患者の治療に対する十分な知識・経験を有する医師および施設において、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること、さらに製造販売後の一定期間は、本品の使用症例の全例を対象に使用成績調査を実施し、本品の有効性および安全性に関するデータを収集し、必要により適切な措置を講じることが義務づけられている。このため、日本眼科学会および日本角膜移植学会は、“ネルテベンドセ

<sup>C)</sup>無治療では、培養角膜内皮細胞密度が1,000個/mm<sup>2</sup>を超える可能性は医学的に考えられないことから、無治療時の達成割合は0%と考えられることから、本試験で定める閾値を10%と定めた。

<sup>D)</sup>本品との品質における同等性/同質性が確認されていない製品も使用された。

ル使用の実施施設基準および実施医基準”を策定した。本品は、本基準に基づいて使用されなければならないので、ここにその考え方と基準を示す。

#### 1) 実施施設基準

##### (1) 実施施設基準作成の考え方

ネルテペンドセルの使用目的は、水疱性角膜症における角膜内皮組織を再建し、角膜の透明性を回復させることである。本治療法が、本邦では眼科領域で4つ目の細胞・組織加工製品の一般臨床使用であり、本疾患で合併しやすい眼圧上昇や黄斑浮腫についても同時に加療が必要であることを勘案すると、本品を用いた治療においては適切な周術期管理が重要と考えられる。また本品によって角膜内皮機能を回復することができなかった症例においては角膜透明化のために角膜移植を施行する場合があることから、既存治療法である角膜移植の経験を持つ常勤医師が配置されており、定期的に角膜移植を行っている施設での使用が望ましいと考える。以上の観点から実施施設の基準を以下のように定める。

##### (2) 施設条件

以下のすべてを満たす施設であること。

- ① 眼科専門医で角膜移植の経験を有する常勤医師が配置されている施設
- ② 全例を対象とする使用成績調査に協力できる体制が整っている施設

#### 2) 実施医基準

##### (1) 実施医基準作成の考え方

実施医には、眼科専門医としての知識や経験に加えて、実施施設基準作成の考え方に記載のように既存治療である角膜移植の経験が必要と考えた。ネルテペンドセルを用いた治療法の特殊性を鑑みると、製造販売業者(合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン)の企画する講習会での研修を修了していることが必要であると考えた。

##### (2) 実施医条件

実施医は、以下のすべてを満たす医師であること。

- ① 日本角膜学会会員かつ日本角膜移植学会会員であり、眼科専門医を有すること。
- ② 角膜移植の術者としての経験を5例以上有すること。
- ③ 製造販売業者(合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン)の企画する講習会での研修を修了していること。

##### (3) 適応対象となる患者

水疱性角膜症

#### 4. 使用する際の留意事項

##### 1) 本品の導入時における治療上の位置づけ

水疱性角膜症に対して角膜移植を施行する場合、近年では角膜内皮移植〔Descemet stripping(automated) endothelial keratoplasty(DSEK/DSAEK), Descemet

membrane endothelial keratoplasty(DMEK)など〕が第一選択となり、それらに適さない場合に全層角膜移植を選択することが一般的である<sup>4)</sup>。ただし、角膜移植においても、長期的な経過における角膜内皮細胞密度の減少、ドナー角膜の世界的な不足による長い待機期間<sup>5)6)</sup>、拒絶反応、手術侵襲などの点は課題となっている。

水疱性角膜症患者を対象としたCHCEC-201試験およびCHCEC-301試験において、本品の移植により、角膜内皮細胞密度が1,000個/mm<sup>2</sup>以上まで回復増加し、視力などが改善することが確認されており、既存療法の課題を考慮すると、本品は水疱性角膜症患者に対する新たな治療選択肢になると考える。本品は健康人の角膜内皮細胞と同等の機能を有するCHCECを細胞レベルで移植し、既存療法である角膜内皮移植と同様に、角膜内皮組織が本来有している機能を生体内に再構築する治療法である。水疱性角膜症は、その原因によらず障害された角膜内皮組織を健全な角膜内皮組織で置換することで角膜の混濁と浮腫が改善されることが、先行する既存治療である角膜内皮移植(DSEK/DSAEK, DMEKなど)および全層角膜移植の成績により証明されている。そのため、既存療法である角膜移植と同様に、発症原因にかかわらず水疱性角膜症全般に本品の有効性は期待でき、使用可能であると考えられる。

なお上述したようにドナー角膜が慢性的に不足していること、本品の移植は従来の角膜移植よりも侵襲性が低いこと、一方で本品の供給量が限られていることを鑑みて、導入時の症例選択基準をフローチャート(図)のとおりとす。

##### 2) 適応患者の選択基準

水疱性角膜症。ただし本品導入時には、適応患者フローチャート(図)を満たす患者に実施する。

##### 3) 本品の使用法(併用薬を含む)

本品の基本的な使用方法については、添付文書に従うこと。角膜輪部に切開創を作製し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剝離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞および細胞外マトリックスを剝離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流(100μL/回、2回程度)する。作製した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤(300μL 1.0×10<sup>6</sup>個)を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3時間その姿勢を保持する。周術期管理において、適宜、副腎皮質ステロイドや抗菌薬などの投与を行う。

##### 4) 本品の主な副作用のマネジメントについて

臨床上的問題となる、本品の主な副作用に対するマネジメントは以下に挙げるとおりである

- ① 眼圧上昇については眼圧降下薬点眼や炭酸脱水酵

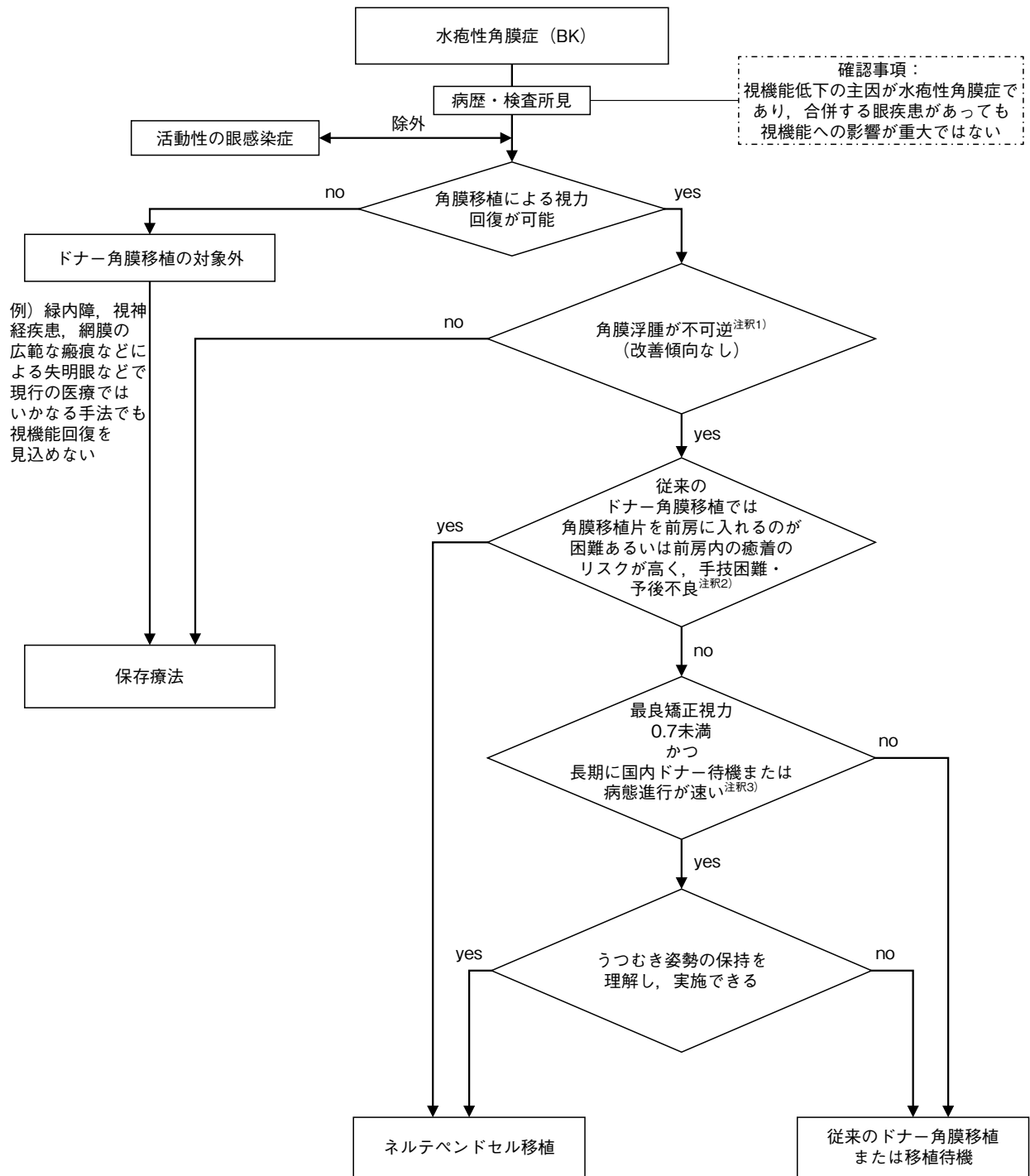


図 適応患者フローチャート.

注釈 1: 「細隙灯顕微鏡観察により上皮浮腫を伴う角膜浮腫が出現し、その後、6 か月以上にわたり改善傾向がない場合」を指す(眼内炎症などによる一過性の角膜浮腫を判断する)。

注釈 2: 従来のドナー角膜移植では角膜移植片を前房に入れるのが困難あるいは虹彩癒着などのリスクが高い症例である。具体的にはドナー角膜移植〔全層角膜移植(PKP), Descemet stripping automated endothelial keratoplasty(DSAEK)〕後例や小眼球症, 前眼部形成不全, 浅前房など。特に浅前房においては中でも緑内障術後, 緑内障発作後, 角膜移植後などの続発性の虹彩癒着例が該当する。

注釈 3: 長期の目安として6 か月以上。また, 病態進行が速いとは, 待機が6 か月未満だが角膜実質混濁が出現し, 手術を急ぐ必要がある場合を指す。

素阻害薬内服を検討し, 十分な効果が得られない場合には緑内障手術を検討する。

テロイド性抗炎症薬点眼や副腎皮質ステロイドによる加療を検討する。

② 嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫については, 非ス

③ 眼感染症を疑う場合には, 抗菌薬などの使用を検

- 討し、十分な効果が得られない場合には外科治療を検討する。
- ④ 拒絶反応を疑う場合には角膜内皮炎との鑑別を行い、副腎皮質ステロイドなどの点眼、全身投与を検討する。
  - ⑤ 角膜浮腫および角膜内皮機能不全が不可逆性の場合には本品の再注入療法や角膜内皮移植を検討する。
  - ⑥ 広範囲および遷延する角膜上皮欠損に対しては、抗菌薬治療による感染予防と治療用コンタクトレンズ装用や眼軟膏の使用を検討する。
  - ⑦ 前眼部炎症・虹彩炎は副腎皮質ステロイドなどの使用を検討し、フィブリン析出時や虹彩後癒着に対しては瞳孔管理を行う。

#### 文 献

- 1) 木下 茂, 天野史郎, 井上幸次, 大橋裕一, 高橋 浩, 坪田一男, 他: 角膜内皮障害の重症度分類. 日眼会誌 118 : 81-83, 2014.
- 2) **Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, Okumura N, Imai K, Tanaka H, et al** : Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med* 378 : 995-1003, 2018.
- 3) **Numa K, Imai K, Ueno M, Kitazawa K, Tanaka H, Bush JD, et al** : Five-year follow-up of first 11 patients undergoing injection of cultured corneal endothelial cells for corneal endothelial failure. *Ophthalmology* 128 : 504-514, 2021.
- 4) **Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S** : Corneal transplantation. *Lancet* 379 : 1749-1761, 2012.
- 5) 羽藤 晋, 山田昌和 : 角膜内皮機能不全の治療. *IRYO* 62 : 451-457, 2008.
- 6) 島崎 潤 : 角膜移植. 診断と治療 102 : 1521-1527, 2014.

- 1) 木下 茂, 天野史郎, 井上幸次, 大橋裕一, 高橋