

ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準(改訂第2版)

日本眼科学会，日本角膜移植学会ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準策定ワーキンググループ[†]

I ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シートの概要

1. 本品の特徴，作用機序

オキュラル(以下，本品)は，患者自身より採取した口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をシート状に培養して製したヒト体性幹細胞加工製品である。角膜上皮幹細胞疲弊症(limbal stem cell deficiency : LSCD)患者の眼表面に移植することにより，上皮を再建することを目的として使用される製品である。患者自身より採取した口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をシート状に培養して製造した口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養口腔粘膜上皮パッケージを主構成体とし，医療機関において採取した口腔粘膜組織を運搬するための組織運搬用チューブおよび保管用血液を運搬するための血液保管用チューブからなる組織運搬セットを副構成体とする。

2. 臨床成績

1) 有効性

(1) COMET01 試験

表1に示すLSCD重症度分類に従って治験担当医師および適格性判定委員会によりStage IIIと判定されたLSCD患者(目標症例数:6例)を対象に，本品を移植した際の有効性および安全性を確認することを目的とした非遮蔽非対照国内Ⅲ相試験が3施設で実施された。主な選択・除外基準は，表2のとおりであった。

COMET01試験では，同意取得から本品移植までの期間が「観察期」，本品移植から52週目までの期間が「治療期」と設定された。

本品の有効性および安全性評価への影響を考慮して，角膜移植術，角膜上の結膜上皮搔爬術，角膜上への羊膜

表 1 角膜上皮幹細胞疲弊症(LSCD)の重症度分類

Stage I	角膜中央部(直径5 mm)に結膜化が存在せず，かつ輪部がA~Cの状態。 A : 結膜化<50% B : 50% ≤結膜化<100% C : 100% 結膜化
Stage II	角膜中央部(直径5 mm)に結膜化が存在し，かつ輪部がAまたはBの状態。 A : 結膜化<50% B : 50% ≤結膜化<100%
Stage III	角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

表 2 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 ・角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類がStage IIIであること ・口腔粘膜に癒着や炎症所見がなく，採取可能な部位を有していること
除外基準	以下の基準のいずれかを満たす患者 ・悪性腫瘍既往5年未満の患者，または悪性腫瘍を有する疑いのある患者 ・眼圧コントロールが不良な緑内障患者 ・血糖コントロールが不良な糖尿病患者 ・移植眼の中心視野が欠損している患者 ・治療抵抗性の極端な涙液減少症を認める患者 ・治験期間中に内眼手術を受ける予定の患者 ・移植眼に高度の眼瞼異常を認める患者

移植術，自己血清点眼などの併用は禁止された。

使用方法は以下のとおりとされた。

明らかな癒着や炎症所見が認められない被験者の口腔粘膜組織を10×5 mm程度採取し，採取した口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をシート状に培養し

[†]：日本眼科学会，日本角膜移植学会ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート使用要件等基準策定ワーキンググループ
委員：稲富 勉(京都府立医科大学眼科学教室)

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(日本大学医学部視覚科学系眼科学分野)

山口 剛史(東京歯科大学市川総合病院眼科)

転載問合せ先：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)

表 3 各被験者の背景

症例番号	年齢性別	原因傷病	登録時に認められた眼所見等		眼既往症	眼手術歴
			移植眼	対側眼		
A-3	57 歳女性	先天性無虹彩症	移植眼	眼瞼下垂	—	—
			対側眼	—	—	—
			両眼	角膜実質混濁, 角膜血管新生, 白内障, 点状表層角膜症, 結膜充血, 先天性小眼球, アレルギー性結膜炎	—	—
B-1	75 歳女性	SJS	移植眼	—	—	—
			対側眼	角膜角化	—	—
			両眼	角膜混濁, 角膜血管新生, 瞼球癒着, 結膜充血, 点状表層角膜症, 睫毛乱生	—	—
C-1	28 歳男性	SJS	移植眼	—	—	—
			対側眼	高眼圧症	—	—
			両眼	ドライアイ疑い, 睫毛乱生, 眼瞼炎, 点状表層角膜症, 結膜充血, 結膜炎	—	—
C-2	80 歳女性	OCP	移植眼	白内障, 瞼球癒着	—	—
			対側眼	—	白内障	羊膜移植術, LKP, 白内障手術, 同種角膜輪部移植術
			両眼	ドライアイ, 角膜実質混濁, 点状表層角膜症, 結膜充血	—	—
C-3	26 歳男性	特発性 LSCD	移植眼	—	—	—
			対側眼	—	—	—
			両眼	眼瞼炎, 春季カタル, 緑内障, 点状表層角膜症, 結膜充血	—	—
C-5	87 歳男性	OCP	移植眼	—	白内障	白内障手術*
			対側眼	白内障	BRVO	網膜光凝固術
			両眼	ドライアイ, OCP, 瞼球癒着, 点状表層角膜症, 結膜充血, 結膜炎	トラコーマ	—

* : スクリーニング時の 2 年 8 か月前に実施された。

SJS : Stevens-Johnson 症候群, OCP : 眼類天庖瘡, BRVO : 網膜静脈分枝閉塞症, LKP : 表層角膜移植術。

て本品を作製する。移植眼の角膜上に存在する結膜癒着組織を可能な限り除去した上で本品を 1 枚移植する。移植後は治療用ソフトコンタクトレンズを装着し、必要に応じて瞼板縫合術などを実施して眼瞼を閉鎖固定する。

評価期間は、本品移植から 52 週間と設定された。

登録を開始した症例 9 例のうち、3 例は適格性判定委員会にて重症度が Stage III 未満と判定されたため不適格となり、6 例が COMET01 試験に登録された。組織採取および本品移植が行われた 6 例全例が有効性および安全性解析対象集団とされた。本品移植後に中止した症例はなく、全例が本品移植後 52 週間の評価を完了した。

6 例の原因傷病の内訳は、Stevens-Johnson 症候群 2 例、眼類天庖瘡 2 例、先天性無虹彩症 1 例、特発性 LSCD 1 例であり、各被験者の背景は表 3 のとおりであった。

有効性の主要評価項目は本品移植後 52 週目の角膜上皮再建成功率^{註 1)}とされた。判定は治験担当医師と効果判定委員会(スクリーニング時のみ適格性判定委員会による判定も行われた¹⁾が別々に行い、重症度分類 Stage

I (Stage I A ~ I C) と判定された場合に角膜上皮再建成功率と判断された。

各被験者の LSCD の重症度の推移を表 4 に示す。移植 52 週目では治験担当医師および効果判定委員会いずれの判定においても 6 例全例で Stage I に該当し、角膜上皮再建成功率は 100.0% (95% CI [54.1, 100.0]) であった。

有効性の副次評価項目として設定された自覚症状の変化は、表 5 および表 6 のとおりであった。

有効性の副次評価項目として設定された矯正視力の変化は、表 7 のとおりであった。

有効性の副次評価項目として設定された、The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) 日本語版 (v1.4) を用いた quality of life (QOL) 評価は、表 8 のとおりであった。

註 1) スクリーニング時は適格性判定委員会、移植後は効果判定委員会による判定結果を用いることが予め規定されていた。

表 4 各被験者の LSCD の重症度 (Stage) の推移

症例番号	移植眼重症度判定	重症度		52 週目の角膜上皮再建成功
		スクリーニング時	移植後 52 週目	
A-3	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	○
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I B	
B-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	○
	中央判定	I A/Ⅲ	I A	
C-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	○
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	
C-2	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	○
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	
C-3	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	○
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	
C-5	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	○
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	

中央判定：スクリーニング時のみ効果判定委員会(左)/適格性判定委員会(右)の判定結果、移植後はすべて効果判定委員会の判定結果

表 5 スクリーニング時と比較したときの移植後 52 週目の自覚症状の変化

症例番号	眼痛	異物感	流涙	羞明	乾燥感	不快感
A-3	不変	不変	不変	不変	不変	不変
B-1	不変	不変	不変	不変	不変	不変
C-1	不変	改善	不変	改善	不変	改善
C-2	改善	改善	不変	改善	悪化	悪化
C-3	改善	改善	改善	改善	改善	改善
C-5	不変	悪化	不変	悪化	悪化	改善

表 6 スクリーニング時と比較したときの移植後 52 週目の自覚症状の変化の集計

	眼痛	異物感	流涙	羞明	乾燥感	不快感
評価例数	6	6	6	6	6	6
改善	2(33.3)	3(50.0)	1(16.7)	3(50.0)	1(16.7)	3(50.0)
不変	4(66.7)	2(33.3)	5(83.3)	2(33.3)	3(50.0)	2(33.3)
悪化	0	1(16.7)	0	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)

発現例数(発現割合(%))

有効性の副次評価項目として設定された、角膜混濁の程度、角膜血管新生の程度および眼瞼癒着の程度は、表 9 のとおりであった。

(2) COMET01-FU 試験

COMET01 試験を完了した患者を対象に、本品の長期的な有効性および安全性を確認することを目的とした非遮蔽非対照試験が 3 施設で実施された。観察期間は COMET01 試験における本品移植後 52 週目の検査・観察終了日から本品移植後 104 週目までの 52 週間とされた。COMET01-FU 試験に登録された 6 例全例が有効性および安全性解析対象集団とされた。COMET01-FU 試

験開始後に中止した症例はなく、全例が COMET01-FU 試験を完遂した。治験実施計画書から逸脱した症例もなかった。

有効性評価項目である、本品移植後 104 週目の角膜上皮再建成功率は 66.7% (4/6 例) (95% CI [22.3, 95.7]) であり、再建成功と判定されなかった 2 例 (A-3 症例および C-1 症例) の重症度は、それぞれ Stage Ⅲ および Stage Ⅱ B であった。COMET01 試験のスクリーニング時からの各被験者の LSCD の重症度の推移は表 10 のとおりであった。

各症例のスクリーニング時と比較した場合の自覚症状

表 7 視力の推移

症例番号	スクリーニング時			移植後 52 週目		
	Landolt 環		ETDRS	Landolt 環		ETDRS
	小数視力	logMAR 換算		小数視力	logMAR 換算	
A-3	0.001	+3.00	+3.00	0.001	+3.00	+3.00
B-1	0.001	+3.00	+3.00	0.001	+3.00	+3.00
C-1	0.03	+1.52	+1.50	0.1	+1.00	+1.16
C-2	0.02	+1.70	+1.60	0.01	+2.00	+2.00
C-3	0.01	+2.00	+2.00	0.3	+0.52	+1.24
C-5	0.01	+2.00	+2.00	0.04	+1.40	+1.50
平均値±標準偏差	—	+2.20±0.64	+2.18±0.66	—	+1.82±1.04	+1.98±0.84

指数弁は小数視力 0.01 (logMAR +2.00), 手動弁は小数視力 0.001 (logMAR +3.00) として扱われた.
ETDRS : Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study.

表 8 スクリーニング時と比較したときの移植後 52 週目の NEI VFQ-25 の変化

症例番号	スクリーニング時	移植後 52 週目
A-3	38.1	50.0
B-1	34.5	45.4
C-1	42.0	65.4
C-2	37.4	39.6
C-3	53.8	69.6
C-5	81.4	28.5
平均値±標準偏差	47.9±17.8	49.8±15.6
中央値	40.1	47.7

NEI VFQ-25 : The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire.

表 9 COMET01 試験のスクリーニング時から移植後 52 週目までの角膜混濁, 角膜血管新生, 瞼球癒着の Grade の推移

症例番号	角膜混濁*		角膜血管新生**		瞼球癒着***	
	スクリーニング時	移植後 52 週目	スクリーニング時	移植後 52 週目	スクリーニング時	移植後 52 週目
A-3	3	3	3	3	0	0
B-1	3	2	3	3	1	1
C-1	2	2	3	3	0	0
C-2	2	2	3	1	1	1
C-3	2	0	3	1	0	0
C-5	2	1	3	1	1	1

* : Grade 0 : 角膜が透明で, 虹彩が詳細に観察できる.
Grade 1 : 虹彩の詳細が部分的に観察できない.
Grade 2 : 虹彩の詳細はほぼ分からず瞳孔縁がようやく視認できる.
Grade 3 : 虹彩および瞳孔縁の詳細がまったく分からない.

** : Grade 0 : 血管新生なし.
Grade 1 : 角膜周辺部に限局した血管新生.
Grade 2 : 瞳孔縁まで伸びた血管新生.
Grade 3 : 瞳孔縁を超えて角膜中央まで伸展した血管新生.

*** : Grade 0 : 瞼球癒着なし.
Grade 1 : 結膜表面のみに及ぶ瞼球癒着.
Grade 2 : 角膜表面の 1/2 未満に及ぶ瞼球癒着.
Grade 3 : 角膜表面の 1/2 以上に及ぶ瞼球癒着.

の変化は表 11 および表 12 のとおりであった.

各症例の矯正視力の推移は, 表 13 のとおりであった.
各症例の NEI VFQ-25 日本語版 (v1.4) を用いた QOL

評価は, 表 14 のとおりであった.

各症例の角膜混濁の程度, 角膜血管新生の程度および瞼球癒着の程度は, 表 15 のとおりであった.

表 10 各被験者の LSCD の重症度 (Stage) の推移

症例番号	移植眼重症度判定	重症度		
		COMET01 試験のスクリーニング時	移植後 52 週目	移植後 104 週目
A-3	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I B	Ⅲ
B-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	I A/Ⅲ	I A	I A
C-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	ⅡB
C-2	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	I B
C-3	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	I A
C-5	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	I A

中央判定：スクリーニング時のみ効果判定委員会(左)/適格性判定委員会(右)の判定結果、移植後はすべて効果判定委員会の判定結果。

表 11 COMET01 試験のスクリーニング時と比較したときの移植後 104 週目の自覚症状の変化

症例番号	眼痛	異物感	流涙	羞明	乾燥感	不快感
A-3	不変	不変	不変	不変	不変	不変
B-1	不変	不変	不変	不変	不変	不変
C-1	悪化	改善	不変	改善	不変	改善
C-2	不変	改善	不変	改善	不変	悪化
C-3	不変	改善	改善	改善	改善	改善
C-5	悪化	悪化	不変	悪化	悪化	悪化

表 12 COMET01 試験のスクリーニング時と比較したときの移植後 104 週目の自覚症状の変化の集計

	眼痛	異物感	流涙	羞明	乾燥感	不快感
評価例数	6	6	6	6	6	6
改善	0	3(50.0)	1(16.7)	3(50.0)	1(16.7)	2(33.3)
不変	4(66.7)	2(33.3)	5(83.3)	2(33.3)	4(66.7)	2(33.3)
悪化	2(33.3)	1(16.7)	0	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)

発現例数(発現割合(%))

視力改善を目的とした追加治療の実施状況は表 16 のとおりであり、いずれの症例においても追加治療は実施されなかった。

2) 安全性

(1) COMET01 試験

有害事象は観察期に 1 例、治療期には 6 例全例に認められた。観察期において、死亡、その他の重篤な有害事象および組織採取との因果関係が否定できない有害事象

はいずれも認められなかった。治療期において、死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 2 例(蜂巣炎、涙嚢炎各 1 例)に認められたが、いずれも本品との因果関係は否定された。また、治療期において本品との因果関係が否定されない有害事象は 6 例全例に認められ、角膜上皮欠損 5 例、角膜血管新生 3 例および角膜混濁 1 例であった。

表 13 矯正視力の推移

症例番号	COMET01 試験のスクリーニング時			移植後 104 週目		
	Landolt 環		ETDRS	Landolt 環		ETDRS
	小数視力	logMAR 換算		小数視力	logMAR 換算	
A-3	0.001	+3.00	+3.00	0.001	+3.00	+3.00
B-1	0.001	+3.00	+3.00	0.001	+3.00	+3.00
C-1	0.03	+1.52	+1.50	0.06	+1.22	+1.44
C-2	0.02	+1.70	+1.60	0.001	+3.00	+3.00
C-3	0.01	+2.00	+2.00	0.1	+1.00	+1.04
C-5	0.01	+2.00	+2.00	0.03	+1.52	+1.50
平均値±標準偏差	—	+2.20±0.64	+2.18±0.66	—	+2.12±0.97	+2.16±0.93

指数弁は小数視力 0.01 (logMAR+2.00), 手動弁は小数視力 0.001 (logMAR+3.00) として扱われた。

表 14 COMET01 試験のスクリーニング時と比較したときの移植後 104 週目の NEI VFQ-25 の変化

症例番号	スクリーニング時	移植後 104 週目
A-3	38.1	37.7
B-1	34.5	31.7
C-1	42.0	78.0
C-2	37.4	44.3
C-3	53.8	59.1
C-5	81.4	61.3
平均値±標準偏差	47.9±17.8	52.0±17.3
中央値	40.1	51.7

表 15 COMET01 試験のスクリーニング時から移植後 104 週目までの角膜混濁, 角膜血管新生, 瞼球癒着の Grade の推移

症例番号	角膜混濁*		角膜血管新生**		瞼球癒着***	
	スクリーニング時	移植後 104 週目	スクリーニング時	移植後 104 週目	スクリーニング時	移植後 104 週目
A-3	3	2	3	3	0	0
B-1	3	2	3	3	1	1
C-1	2	2	3	3	0	0
C-2	2	2	3	1	1	1
C-3	2	0	3	0	0	0
C-5	2	2	3	2	1	1

* : Grade 0 : 角膜が透明で, 虹彩が詳細に観察できる.
Grade 1 : 虹彩の詳細が部分的に観察できない.
Grade 2 : 虹彩の詳細はほぼ判らず瞳孔縁がようやく視認できる.
Grade 3 : 虹彩および瞳孔縁の詳細がまったく分からない.

** : Grade 0 : 血管新生なし.
Grade 1 : 角膜周辺部に限局した血管新生.
Grade 2 : 瞳孔縁まで伸びた血管新生.
Grade 3 : 瞳孔縁を超えて角膜中央まで伸展した血管新生.

*** : Grade 0 : 瞼球癒着なし.
Grade 1 : 結膜表面のみに及ぶ瞼球癒着.
Grade 2 : 角膜表面の 1/2 未満に及ぶ瞼球癒着.
Grade 3 : 角膜表面の 1/2 以上に及ぶ瞼球癒着.

(2) COMET01-FU 試験

本品移植後 52 週目以降, 有害事象は 6 例全例に認められた。死亡は認められず, 死亡以外の重篤な有害事象は

1 例(白内障 1 例)に認められたが, 本品との因果関係は否定された。本品との因果関係が否定されない有害事象は 2 例(角膜上皮欠損・点状角膜炎, 角膜上皮欠損各 1

表 16 視力改善を目的とした追加治療の実施状況

症例番号	視力改善を目的とした追加治療名(追加処置を実施しなかった理由)	追加治療実施時期
A-3	—*(被験者都合により入院スケジュールの調整ができなかったため)	—
B-1	—(実質血管侵入が著明で全層角膜移植しても拒絶される可能性が高いため)	—
C-1	—(不要)	—
C-2	—(被験者都合により入院スケジュールの調整ができなかったため)	—
C-3	—(不要)	—
C-5	—(不要)	—

*：追加治療なし。

例)に認められた。

II 対象疾患について

角膜は上皮、実質、内皮の3層構造である。角膜上皮の恒常性維持に重要な角膜上皮幹細胞は、角膜と結膜の境界にある角膜輪部に存在していると考えられている²⁾。幹細胞から分化した transit amplifying(TA)細胞が早い速度で分化増殖することで、大量の分化細胞を作り出し、絶えず中央部で脱落しながら turn over を繰り返している。角膜上皮の幹細胞機能が消失または低下して LSCD を発症すると、血管を伴う混濁した結膜上皮が角膜上に周辺から侵入することで角膜混濁や視力低下を来す。LSCD の原因は、無虹彩症などの先天性疾患、熱傷、化学外傷などの外因性疾患、Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡などの内因性疾患、原因不明の特発性に分類される³⁾⁴⁾。

LSCD に対する角膜上皮再建治療は消失した角膜上皮幹細胞を外部から供給し、角膜表面を透明上皮で再建することである。既存の治療法として自己角膜輪部移植、同種角膜輪部移植およびヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植がある^{5)~8)}。しかしながら自己角膜輪部移植では、移植片として患者自身の僚眼から広範囲の正常角膜輪部組織を採取する必要があり高侵襲であることに加え、両眼性 LSCD では採取する正常角膜輪部組織が存在しないことから適応とならない。また同種角膜輪部移植では、移植後に高頻度で発生する感染性角膜炎や拒絶反応のために長期成績は不良である^{9)~12)}。さらに日本を含む多くの国において深刻なドナー不足の状態に陥っており、同種角膜輪部移植が施行しにくい状況にある。ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植については、患者自身の僚眼からごく少量の正常角膜輪部組織を採取することができれば治療することが可能だが、原料となる角膜輪部組織の採取が困難な患者や角膜輪部への侵襲を回避したい患者に対して使用できない^{13)~15)}。

これらの背景から LSCD に対する新たな治療選択肢の開発が望まれていた。口腔内表面を覆う口腔粘膜上皮細胞は重層扁平上皮に分類されるが、皮膚の表皮角化細胞とは異なり最終分化で角化することのない、角膜上皮細

胞と同様の非角化重層扁平上皮である。これらのことから、口腔粘膜上皮細胞を温度応答性培養皿上で培養することにより、組織工学的に口腔粘膜上皮細胞シートを作製する技術が開発された。この方法では、広く行われてきた同種輪部移植における拒絶反応の問題、ドナー不足の問題、採取可能な角膜輪部が残存する必要性の問題を解決することができる。両眼性の LSCD を含む難治性の角結膜上皮疾患に対して、患者由来の口腔粘膜組織から当該技術を用いて作製した自家培養口腔粘膜上皮を臨床応用し、良好な臨床成績を得た¹⁶⁾。この手法によって、角膜輪部組織を採取する必要があった従来の移植法とは異なり、角膜輪部ではない口腔粘膜組織から移植用の上皮細胞を用意することが可能となった。ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植とともに角膜移植に代わる標準治療として定着することが期待される。

III 適正使用基準

本品は、LSCD 患者由来の口腔粘膜組織を原材料として製造される自家培養口腔粘膜上皮であり、角膜上皮の修復および臨床症状(自覚症状および視力障害)の改善を目的に使用される。

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、LSCD 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、“オキュラル® 使用の実施設基準及び実施医基準”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. 実施設基準

1) 実施設基準作成の考え方

ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シートの使用目的は、LSCD 患者における口腔粘膜上皮細胞による眼表面

再建である。本治療法が、本邦では眼科領域で2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慢性炎症、重症ドライアイ、眼瞼異常、睫毛乱生、眼瞼癒着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。また角膜実質混濁を伴う症例においては本品による上皮修復の後に角膜実質透明化のための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。角膜移植の経験を持つ医師が、口腔粘膜組織採取について必ずしも十分な知識や経験を持っているとは限らないため、実施施設以外の施設で口腔粘膜組織採取を行ってもよいと考える。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 角膜移植の術者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
- ※実施施設以外の施設で口腔粘膜組織採取を行う場合、当該施設は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であること。

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。ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シートを用いた治療法の特殊性を鑑みると、製造販売業者(株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)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。

また口腔粘膜組織採取は眼科専門医が行うことを基本とする。それ以外に耳鼻科医や形成外科医などの医師が施行することも想定され、組織採取の術式や術後管理についての十分な知識が必要であることから、口腔粘膜組織採取を実施する医師についても、製造販売業者(株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)の企画する組織採取に関する研修を修了していることが必要であると考えた。以上の観点から実施医の基準を以下のように定める。

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、日本眼科学会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(株式会社ジャパン・ティッシュ・エ

ンジニアリング)の企画する講習会での研修を修了していること。

※眼科専門医以外の医師が口腔粘膜組織採取を施行する場合、口腔粘膜組織採取を実施する医師は、製造販売業者(株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)の企画する組織採取に関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

角膜上皮幹細胞疲弊症で以下の条件を満たす患者。

「患眼の角膜輪部の結膜化が角膜輪部全体の50%以上に及んでいる状態であり、かつ患眼の角膜中心を含む直径5mm以内の領域まで結膜化が伸展している場合」または「患眼に対して結膜癒痕組織の除去(必要に応じて羊膜移植)を行ったものの効果不十分であり、患眼の角膜中心を含む直径5mm以内の領域まで結膜化が伸展した場合。」

IV 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

角膜上皮再建を目的としたLSCDの既存治療法として同種角膜輪部移植、自己角膜輪部移植およびヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植があげられる。同種角膜輪部移植には術後高率に発生する拒絶反応や感染性角膜炎、自己角膜輪部移植には高侵襲、ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植は、自己角膜輪部移植よりは少量ではあるものの、患者自身の眼から角膜輪部を採取する必要があり、採取可能な角膜輪部が残存していない場合は適応とならないといった問題がある。

一方本品は、これらの治療法と比較して患者自身の口腔粘膜組織由来の細胞を用いて治療を行うことから同種角膜輪部移植で問題となる拒絶反応の発生リスクがないこと、健全な口腔粘膜組織への侵襲はあるものの、自己角膜輪部移植及びヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植で必要となる角膜輪部組織が得られない場合においても角膜上皮の修復が可能となることの利点を有しており、LSCDに対する新たな治療選択肢に位置づけられると考える。

2. 適応患者の選択基準(重症度の判定)

「患眼の角膜輪部の結膜化が角膜輪部全体の50%以上に及んでいる状態であり、かつ患眼の角膜中心を含む直径5mm以内の領域まで結膜化が伸展している場合」または「患眼に対して結膜癒痕組織の除去(必要に応じて羊膜移植)を行ったものの効果不十分であり、患眼の角膜中心を含む直径5mm以内の領域まで結膜化が進展した場合。」

3. 本品の製造時における口腔粘膜組織の採取に関する留意事項

事前に口腔内の観察を行い、組織採取前の適切な口腔内清拭に十分留意する。10×5 mm 程度の大きさの組織を、清潔環境下にて頬粘膜から口腔粘膜上皮幹細胞が存在する基底層を含んで採取する。

4. 本品の主な副作用のマネジメントについて

臨床上問題となる、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

- ・角膜上皮欠損に対しては、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。
- ・高眼圧、緑内障については眼圧降下点眼、内服使用や場合によっては緑内障手術を検討する。
- ・感染性角膜炎については、日本眼科学会の感染性角膜炎診療ガイドライン(第2版)を参考にして、診断および治療を行う。
- ・角膜穿孔については、治療用コンタクトレンズ装用などの内科的治療を行い、治癒しない場合は角膜移植などの外科的治療を検討する。
- ・前眼部炎症については副腎皮質ステロイドなどの抗炎症点眼、内服の使用を検討する。
- ・眼乾燥感、ドライアイに対しては人工涙液やドライアイ点眼、涙点プラグの使用を検討する。

口腔粘膜組織採取後の口腔内観察においては、感染、炎症、創離開などに注意し、有害事象が発現した場合には適切な処置を行う。

文 献

- 1) **Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, et al ; the International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group** : Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea* 38 : 364-375, 2019.
- 2) **Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM** : Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate : implications on epithelial stem cells. *Cell* 57 : 201-209, 1989.
- 3) **Nishida K** : Tissue engineering of the cornea. *Cornea* 22 : S28-S34, 2003.
- 4) **Oie Y, Nishida K** : Translational research on ocular surface reconstruction using oral mucosal epithelial cell sheets. *Cornea* 33 : S47-S52, 2014.
- 5) **Kenyon KR, Tseng SC** : Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 96 : 709-723, 1989.
- 6) **Tsai RJ, Tseng SC** : Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 13 : 389-400, 1994.
- 7) **Tsubota K, Toda I, Saito H, Shinozaki N, Shimazaki J** : Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 102 : 1486-1496, 1995.
- 8) **Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al** : Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 340 : 1697-1703, 1999.
- 9) **Tseng SC, Prabhawat P, Barton K, Gray T, Meller D** : Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 116 : 431-441, 1998.
- 10) **Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al** : Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 109 : 1159-1166, 2002.
- 11) **Ilari L, Daya SM** : Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 109 : 1278-1284, 2002.
- 12) **Shi W, Gao H, Wang T, Xie L** : Combined penetrating keratoplasty and keratolimbal allograft transplantation in comparison with corneoscleral transplantation in the treatment of severe eye burns. *Clin Exp Ophthalmol* 36 : 501-507, 2008.
- 13) **Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, Zingirian M, Cancedda R, De Luca M** : Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 349 : 990-993, 1997.
- 14) **Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G** : Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 363 : 147-155, 2010.
- 15) **Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Maeda N, Watanabe H** : Functional bioengineered corneal epithelial sheet grafts from corneal stem cells expanded ex vivo on a temperature-responsive cell culture surface. *Transplantation* 77 : 379-385, 2004.
- 16) **Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E, et al** : Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 351 : 1187-1196, 2004.