

ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート使用要件等基準

I ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シートの概要

1. 本品の特徴, 作用機序

ネピック(以下, 本品)は, 患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角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, 角膜上皮細胞が生着・上皮化し, 角膜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角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製造した角膜上皮細胞シートを含む培養角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角膜輪部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, ならびに本品を培養皿から剝離するために用いる前処理液ボトルを副構成体とする。

2. 臨床成績

1) 有効性

(1) EYE-01M 試験

表1示すLSCDの重症度分類に従い¹⁾, 治験担当医師および適格性判定委員会により Stage II B または III と判定されたLSCD患者を対象(目標症例数: 10例)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第III相試験が5施設で実施された。本試験では, 同意取得から本品移植までの期間を「観察期」, 本品移植から52週目までの期間を「治療期」とされた。

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, 角膜上への羊膜移植, 自己血清点眼などの併用は禁止された。

本品の製造に用いる角膜輪部組織は, 移植眼の対側の眼(採取眼)から, 細隙灯顕微鏡での観察により炎症, 感染などが認められない正常な角膜輪部組織を2×3mm程度採取することとされた。また本品の移植に際しては, 移植眼の角膜上に存在する結膜痕組織を可能な限り除去したうえで本品1枚を単回移植し, 移植後には治療用ソフトコンタクトレンズを装着し, 必要に応じて鍵盤縫合術後等を実施して眼瞼を閉鎖固定することとされた。

12例の患者が登録され, 角膜輪部組織の採取前に中止に至った2例を除き, 本品が移植された10例が有効性および安全性解析対象集団とされた。

各被験者の背景は表2に, 角膜輪部組織の採取眼および採取部位は表3に示すとおりであり, いずれの症例においても角膜輪部組織の採取は1度のみ行われ, 再採取が行われた症例はなかった。なお, 特段の理由がない限り整容性を考慮して上眼瞼によって採取部位が隠れて目立ちにくい12時方向から組織採取が行われた。

有効性の主要評価項目は, 本品移植後52週目における角膜上皮再建成功率(%)^{註1)}とされ, 移植後52週目にLSCDの重症度分類において Stage I A~I C と判定されることが, 角膜上皮再建成功と定義された。なお, 評価の客観性および独立性を確保するため, LSCDの重症度分類について, 被験者および評価時点(スクリーニング時点を含む)に関する情報をマスクし, 無作為化した画像記録を用いて効果判定委員会による判定が実施された。

各被験者のLSCDの重症度の推移を表4に示す。有効性について, 主要評価項目である本品移植後52週目における角膜上皮再建成功率(%)は60%(6/10例, 95% CI [26.2, 87.8])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は, 表5および表6のとおりであった。

また, 副次評価項目として設定された, 角膜混濁の程

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5mm)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5mm)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

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 2 各被験者の背景

症例番号	年齢	性別	LSCD の原因傷病	登録時に認められた眼所見等		既往症	眼手術歴
				移植眼	採取眼		
A-1	20	女	化学傷 (アルカリ)	移植眼	角膜実質混濁(中等度), 前嚢下白内障(中等度)	—	—
				採取眼	—	—	—
				両眼	—	—	—
A-3	79	男	原因不明	移植眼	点状表層角膜症(軽度), 角膜実質混濁(重度), 睫毛乱生(軽度), 瞼球癒着(軽度), 白内障(中等度)	翼状片	翼状片手術
				採取眼	翼状片(軽度)	白内障	超音波白内障手術および眼内レンズ挿入術
				両眼	ドライアイ(軽度), マイボーム腺機能不全(中等度)	—	—
B-1	23	女	長期 HCL 装用	移植眼	人工無水晶体眼, 角膜内皮細胞減少症(軽度), 水疱性角膜症(軽度), 小角膜(軽度), 角膜実質混濁(軽度), 点状表層角膜症(軽度)	—	水晶体再建術
				採取眼	白内障(軽度), 角膜後面沈着物(軽度)	—	—
				両眼	—	虹彩炎	—
B-2	52	女	春季カタルおよびその治療 (ソフトコンタクトレンズ, 角膜輪部冷凍凝固など)	移植眼	眼瞼下垂(軽度)	角膜上皮びらん	—
				採取眼	—	—	—
				両眼	春季カタル(軽度), マイボーム腺梗塞(軽度), 緑内障(軽度), 白内障(軽度), ドライアイ(軽度)	—	角膜輪部冷凍凝固
B-3	83	男	眼類天疱瘡	移植眼	眼類天疱瘡(中等度), 角膜実質混濁(中等度), 瞼球癒着(軽度), 白内障(中等度), 不正乱視(軽度), 角膜菲薄(中等度)	角膜ヘルペスヘルペス性ぶどう膜炎	—
				採取眼	人工水晶体眼, マイボーム腺機能不全(軽度)	結膜炎	水晶体再建術
				両眼	緑内障(中等度)	—	—
B-4	38	男	化学傷 (酸)	移植眼	角膜実質混濁(中等度), 不正乱視(中等度)	—	—
				採取眼	近視性乱視(軽度)	—	—
				両眼	ドライアイ(軽度), アレルギー性結膜炎(軽度)	—	—
C-1	37	男	化学傷 (アルカリ)	移植眼	角膜ヘルペス(軽度), 点状表層角膜症(軽度), 角膜上皮欠損(軽度), 角膜実質混濁(軽度)	—	羊膜移植術
				採取眼	—	—	—
				両眼	ドライアイ疑い(軽度)	—	—
C-2	67	男	化学傷 (アルカリ)	移植眼	—	—	角膜上皮移植
				採取眼	—	狭隅角	レーザー虹彩切開術
				両眼	白内障(軽度)	—	—
E-1	42	男	化学傷 (アルカリ)	移植眼	遷延性角膜上皮びらん(軽度), 続発緑内障(軽度), 角膜実質混濁(重度)	—	—
				採取眼	—	—	—
				両眼	—	—	—
E-2	70	男	化学傷 (アルカリ)	移植眼	角膜混濁(中等度), 不正乱視(軽度)	偽翼状片 マイボーム腺機能不全	偽翼状片切除
				採取眼	—	—	—
				両眼	白内障(中等度), 緑内障(中等度)	—	—

度, 角膜血管新生の程度および瞼球癒着の程度は, それぞれ表7, 表8, 表9のとおりであった。

(2) EYE-01M-FU 試験

EYE-01M 試験を完了した患者を対象に, 本品の長期

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試験が4施設で実施された。観察期間は本品移植後53週目から104週目の52週間とされた。EYE-01M-FU 試験には10例が登録され, 全例が有効性および

表 3 各被験者の角膜輪部組織の採取眼および採取部位

症例番号	採取眼	採取部位
A-1	右	12 時方向
A-3	右	12 時方向
B-1	右	12 時方向
B-2	左	7 時方向 ^{*1}
B-3	右	1 時方向 ^{*2}
B-4	左	1 時方向 ^{*3}
C-1	左	12 時方向
C-2	右	12 時方向
E-1	左	12 時方向
E-2	左	12 時方向

*1: 12 時方向に輪部疲弊が多少含まれていたため。

*2: 将来、緑内障手術を実施する可能性があるため。

*3: 12 時方向からの採取を目指したが、結果的に 1 時方向となった。

び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は本品移植後 104 週目における LSCD の重症度とされ、重症度の判定基準は EYE-01M 試験と同一の基準が用いられた。なお、EYE-01M 試験と同様に、評価の客観性および独立性を確保するため、LSCD の重症度分類について、被験者および評価時点に関する情報をマスクし、無作為化した画像記録を用いて効果判定委員会による判定が実施された。

EYE-01M 試験において角膜上皮再建が認められた 6 例全例で、移植 104 週目においても角膜上皮再建が維持していることが確認され、最終的に 70% (7/10 例) で角膜上皮再建の成功が認められた。LSCD の重症度の推移は、表 10 のとおりであった。

副次評価項目として設定された矯正視力の結果は、表 11 および表 12 のとおりであった。

また、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、瞼球癒着の程度ならびに視力改善を目的とした追加治療の有無および実施時期は、それぞれ表 13、表 14、表 15、表 16 のとおりであった。

表 4 各被験者の LSCD の重症度の推移

症例番号	移植眼重症度判定	重症度						52 週目における角膜上皮再建成功
		スクリーニング時	移植後					
			2 週	4 週	12 週	24 週	52 週	
A-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	I A	I A	○
	中央判定	ⅡB/I A	I A	I A	ⅡA	I A	I A	
A-3	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	ⅡB	ⅡB	
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	ⅡB	I A	I B	ⅡB	ⅡB	
B-1	治験担当医師判定	ⅡB	I A	I A	I A	I A	I A	○
	中央判定	ⅡB/I A	I A	I A	I A	I A	I A	
B-2	治験担当医師判定	ⅡB	I A	I A	I A	I A	I A	○
	中央判定	ⅡB/I A	I A	I A	I A	I A	I A	
B-3	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	ⅡB	ⅡB	
	中央判定	Ⅲ/I B	I A	I B	I B	ⅡB	ⅡB	
B-4	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	I B	ⅡB	
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	I A	I B	I B	ⅡB	
C-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	I A	I A	
	中央判定	ⅡB/ⅡB	I A	I A	I A	I B	ⅡA	
C-2	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	I B	I B	○
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	I A	I A	I A	I A	
E-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	I A	I A	○
	中央判定	Ⅲ/Ⅲ	I A	I A	I A	I A	I A	
E-2	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A	I A	I A	I A	○
	中央判定	Ⅲ/ⅡA	I A	I A	I A	I A	I A	

中央判定：スクリーニング時のみ適格性判定委員会(左)/効果判定委員会(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 視力の推移(Landolt 環視力検査)

症例番号		スクリーニング時	2 週	4 週	12 週	24 週	52 週
A-1	小数視力	0.01	0.01	0.02	0.01	0.06	0.04
	LogMAR 換算*	+2.00	+2.00	+1.70	+2.00	+1.22	+1.40
A-3	小数視力	0.01	0.03	0.01	0.02	0.03	0.02
	LogMAR 換算	+2.00	+1.52	+2.00	+1.70	+1.52	+1.70
B-1	小数視力	0.20	0.15	0.15	0.15	0.15	0.20
	LogMAR 換算	+0.70	+0.82	+0.82	+0.82	+0.82	+0.70
B-2	小数視力	0.40	0.15	0.50	0.50	0.20	0.10
	LogMAR 換算	+0.40	+0.82	+0.30	+0.30	+0.70	+1.00
B-3	小数視力	0.06	0.01	0.02	0.04	0.06	0.03
	LogMAR 換算	+1.22	+2.00	+1.70	+1.40	+1.22	+1.52
B-4	小数視力	0.08	0.10	0.10	0.08	0.15	0.15
	LogMAR 換算	+1.10	+1.00	+1.00	+1.10	+0.82	+0.82
C-1	小数視力	0.01	0.05	0.05	0.07	0.09	0.08
	LogMAR 換算	+2.00	+1.30	+1.30	+1.15	+1.05	+1.10
C-2	小数視力	0.01	0.10	0.15	0.10	0.06	0.07
	LogMAR 換算	+2.00	+1.00	+0.82	+1.00	+1.22	+1.15
E-1	小数視力	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01
	LogMAR 換算	+2.00	+1.70	+1.70	+1.70	+1.70	+2.00
E-2	小数視力	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04	0.05
	LogMAR 換算	+2.00	+2.00	+2.00	+2.00	+1.40	+1.30

*：眼がろうじて判別できる2点が眼に対してなす角θを最小視角(分)，最小視角の対数を取った値がLogMAR。認識できる視標が小さいほど，視力はよく，LogMAR値はより小さい値となる。

2) 安全性

EYE-01M 試験の観察期，ならびに EYE-01M 試験の治療期および EYE-01M-FU 試験において認められた有害事象は表 17, 表 18, 表 19, 表 20 のとおりであった。なお，眼局所の有害事象については，3 段階(軽度：容易に耐え得る程度の徴候または症状，中程度：日常生活に支障を来す程度の徴候または症状，重症：仕事または日常生活ができない程度の徴候または症状)，眼局所以外の有害事象は CTCAEv4.0(日本語版)に基づき判別された。

眼局所の有害事象の組織採取および本品との因果関係については，以下に示すとおりである。また，眼局所以外の有害事象については，表 18 の発熱は組織採取との因果関係が否定され，表 20 の眼局所以外の有害事象は，いずれも本品との因果関係が否定された。

(1) EYE-01M 試験

EYE-01M 試験の安全性について，観察期においては，組織採取との因果関係が否定されなかった有害事象は 6 例(60%)の採取眼に認められ，眼痛 3 例(30%)，眼の異物感 3 例(30%)であった。また，治療期においては，組織採取との因果関係が否定されなかった有害事象は認

められず，本品との因果関係が否定されなかった有害事象は 9 例(90%)の移植眼に認められ，角膜上皮欠損が 7 例(70%)，点状角膜炎が 6 例(60%)，角膜血管新生が 2 例(20%)，眼窩蜂巣炎，結膜炎，結膜びらん，眼乾燥，眼痛，視力低下，眼の異物感，眼圧上昇，処置による疼痛が各 1 例(10%)であった。

重篤な有害事象は，観察期の組織採取前に，1 例(症例番号 A-2)で右気胸，ポート感染および CV カテーテル感染が認められ，いずれも組織採取および本品との因果関係は否定された。死亡は，観察期および治療期のいずれでも認められなかった。

(2) EYE-01M-FU 試験

EYE-01M-FU 試験の安全性について，組織採取との因果関係が否定されなかった有害事象は認められず，本品との因果関係が否定されなかった有害事象は 3 例(30%)の移植眼に認められ，角膜上皮欠損，点状角膜炎が各 2 例であった。死亡および重篤な有害事象は認められなかった。

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

表 6 視力の推移(ETDRS 視力検査)

症例番号		スクリーニング時	2 週	4 週	12 週	24 週	52 週
A-1	文字数	指数弁* ²	指数弁	指数弁	指数弁	17	16
	LogMAR* ¹ 換算	+2.00	+2.00	+2.00	+2.00	+1.36	+1.38
A-3	文字数	手動弁* ³	指数弁	指数弁	指数弁	指数弁	指数弁
	LogMAR 換算	+3.00	+2.00	+2.00	+2.00	+2.00	+2.00
B-1	文字数	45	37	44	47	52	52
	LogMAR 換算	+0.80	+0.96	+0.82	+0.76	+0.66	+0.66
B-2	文字数	52	33	54	57	29	28
	LogMAR 換算	+0.66	+1.04	+0.62	+0.56	+1.12	+1.14
B-3	文字数	32	指数弁	指数弁	8	21	4
	LogMAR 換算	+1.06	+2.00	+2.00	+1.54	+1.28	+1.62
B-4	文字数	18	15	28	22	42	24
	LogMAR 換算	+1.34	+1.40	+1.14	+1.26	+0.86	+1.22
C-1	文字数	指数弁	22	15	23	25	28
	LogMAR 換算	+2.00	+1.26	+1.40	+1.24	+1.20	+1.14
C-2	文字数	指数弁	44	33	24	28	27
	LogMAR 換算	+2.00	+0.82	+1.04	+1.22	+1.14	+1.16
E-1	文字数	1	指数弁	29	19	17	10
	LogMAR 換算	+1.68	+2.00	+1.12	+1.32	+1.36	+1.50
E-2	文字数	指数弁	指数弁	指数弁	指数弁	27	28
	LogMAR 換算	+2.00	+2.00	+2.00	+2.00	+1.16	+1.14

*¹: ETDRS 視力検査表においては、5 文字分が LogMAR 0.1 に相当する。なお、指数弁は LogMAR 換算値 + 2.00、手動弁は LogMAR 換算値 + 3.00 と扱うこととされた。

*²: 1 m 検査でも文字が全く見えない場合に、規定の距離から検査者の指を数えることができた際の視力。

*³: 検査の指を識別できない場合に、規定の距離から検査者の手の動きを認知できた際の視力。

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

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もしくは低下して 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および同種角膜輪部移植がある^{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。

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おり、自己細胞を用いた角膜の再生治療が発展してきた。すなわち患者自身の細胞を培養して増やし、治療に用いる手法である。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、ドナー不足の問題を解決することができる。培養上皮を用いた初めての臨床応用の報告はイタリアの Pellegrini らによるものである¹³⁾。彼らは片眼性 LSCD 患者の健常眼輪部に存在する角膜上皮幹細胞を培養して移植し、良好な治療成績を得た。この手法によって、健眼から大きな角膜輪部組織を採取する必要があった従来の移植法と比較して、少量の自家組織から移植用の角膜上皮細胞を用意することが可能となり、大きな進歩となった。さらに

表 7 角膜混濁の程度の推移

症例番号	角膜混濁の程度(Grade)*					
	スクリーニング日	移植後				
		2週目	4週目	12週目	24週目	52週目
A-1	3	2	2	2	2	2
A-3	3	3	2	2	2	3
B-1	2	1	1	1	1	1
B-2	1	1	1	1	1	1
B-3	2	1	1	1	1	1
B-4	3	1	1	1	1	1
C-1	2	1	1	1	1	1
C-2	2	0	1	0	1	1
E-1	2	1	1	1	1	1
E-2	2	1	1	1	1	1

* : Grade 0 : 虹彩が詳細に観察できる。
 Grade 1 : 虹彩が詳細に観察できるが部分的に混濁を伴う。
 Grade 2 : 虹彩が詳細に観察できず瞳孔縁がわずかに観察できる。
 Grade 3 : 虹彩および瞳孔縁が観察できない。

表 8 角膜血管新生の程度の推移

症例番号	角膜血管新生の程度(Grade)*					
	スクリーニング日	移植後				
		2週目	4週目	12週目	24週目	52週目
A-1	3	3	3	3	3	3
A-3	3	2	2	2	2	2
B-1	0	0	0	0	0	0
B-2	1	1	1	1	1	1
B-3	3	1	1	1	1	2
B-4	3	2	2	2	2	2
C-1	3	0	1	1	1	2
C-2	3	0	0	1	1	2
E-1	3	0	0	0	0	1
E-2	0	0	0	0	0	0

* : Grade 0 : 血管新生なし。
 Grade 1 : 角膜周辺の血管新生。
 Grade 2 : 瞳孔縁までの血管新生。
 Grade 3 : 瞳孔縁を越える血管新生。

彼らは100例以上の多数例での臨床成績についても発表しており、76.6%の症例で長期的な角膜上皮化が得られると報告している¹⁴⁾。また温度応答性培養皿を用いることで培養上皮細胞シートを作製して移植する方法も報告されており、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¹⁵⁾。

また本疾患患者では慢性炎症、重症ドライアイ、眼瞼異常、睫毛乱生、瞼球癒着を合併することが多く、これらの眼表面環境を適切に管理しなければ幹細胞移植を

行ってもその機能を長期的に保つことができない。

Ⅲ 適正使用基準

本品は、LSCD患者由来の角膜輪部組織を原材料として製造される自家培養角膜上皮であり、角膜上皮再建および臨床症状(自覚症状および視力障害)の改善を目的に使用される^{13)~15)}。

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・

表 9 眼球癒着の程度の推移

症例番号	眼球癒着の程度(Grade)*					
	スクリーニング日	移植後				
		2 週目	4 週目	12 週目	24 週目	52 週目
A-1	0	0	0	0	0	0
A-3	1	1	1	2	2	2
B-1	0	0	0	0	0	0
B-2	0	0	0	0	0	0
B-3	2	1	1	1	1	1
B-4	0	0	0	0	0	0
C-1	0	0	0	0	0	0
C-2	0	0	0	0	0	0
E-1	0	0	0	0	0	0
E-2	0	0	0	0	0	0

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

表 10 EYE-01M 試験の観察期間終了時点からの各被験者の LSCD の重症度の推移

症例番号	移植眼重症度判定	重症度		
		EYE-01M 試験のスクリーニング時	移植後	
			78 週	104 週
A-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I B	I B
	中央判定	ⅡB / I A	I A	I A
A-3	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅡB	ⅡB
	中央判定	Ⅲ / Ⅲ	ⅡB	ⅡB
B-1	治験担当医師判定	ⅡB	I A	I A
	中央判定	ⅡB / I A	I A	I A
B-2	治験担当医師判定	ⅡB	I A	I A
	中央判定	ⅡB / I A	I A	I A
B-3	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅡB	ⅡB
	中央判定	Ⅲ / I B	ⅡB	ⅡB
B-4	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅡB	ⅡB
	中央判定	Ⅲ / Ⅲ	ⅡB	ⅡB
C-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	ⅡB / ⅡB	I B	I B
C-2	治験担当医師判定	Ⅲ	I B	I B
	中央判定	Ⅲ / Ⅲ	I A	I A
E-1	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	Ⅲ / Ⅲ	I A	I A
E-2	治験担当医師判定	Ⅲ	I A	I A
	中央判定	Ⅲ / ⅡA	I A	I A

中央判定 : EYE-01M 試験のスクリーニング時のみ適格性判定委員会(左)/効果判定委員会(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 視力の推移(Landolt 環視力検査)

症例番号		EYE-01M 試験のスクリーニング時	78 週	104 週
A-1	小数視力	0.01	0.06	0.04
	LogMAR 換算	+2.00	+1.22	+1.40
A-3	小数視力	0.01	0.01	0.01
	LogMAR 換算	+2.00	+2.00	+2.00
B-1	小数視力	0.20	0.30	0.20
	LogMAR 換算	+0.70	+0.52	+0.70
B-2* ¹	小数視力	0.40	0.02	0.40
	LogMAR 換算	+0.40	+1.70	+0.40
B-3* ²	小数視力	0.06	0.01	0.04
	LogMAR 換算	+1.22	+2.00	+1.40
B-4	小数視力	0.08	0.15	0.15
	LogMAR 換算	+1.10	+0.82	+0.82
C-1	小数視力	0.01	0.05	0.06
	LogMAR 換算	+2.00	+1.30	+1.22
C-2	小数視力	0.01	0.09	0.05
	LogMAR 換算	+2.00	+1.05	+1.30
E-1* ³	小数視力	0.01	0.02	0.01
	LogMAR 換算	+2.00	+1.70	+2.00
E-2* ⁴	小数視力	0.01	0.40	0.03
	LogMAR 換算	+2.00	+0.40	+1.52

*¹ : 79 週目に白内障手術実施.

*² : 80 週目に白内障手術実施.

*³ : 84 週目に角膜移植術実施.

*⁴ : 59 週目に白内障手術実施.

表 12 視力の推移(ETDRS 視力検査)

症例番号	EYE-01M 試験のスクリーニング時			
	文字数	指数弁	78 週	104 週
A-1	文字数	指数弁	10	4
	LogMAR 換算	+2.00	+1.50	+1.62
A-3	文字数	手動弁	指数弁	指数弁
	LogMAR 換算	+3.00	+2.00	+2.00
B-1	文字数	45	53	53
	LogMAR 換算	+0.80	+0.64	+0.64
B-2*1	文字数	52	指数弁	56
	LogMAR 換算	+0.66	+2.00	+0.58
B-3*2	文字数	32	指数弁	16
	LogMAR 換算	+1.06	+2.00	+1.38
B-4	文字数	18	47	39
	LogMAR 換算	+1.34	+0.76	+0.92
C-1	文字数	指数弁	19	28
	LogMAR 換算	+2.00	+1.32	+1.14
C-2	文字数	指数弁	24	26
	LogMAR 換算	+2.00	+1.22	+1.18
E-1*3	文字数	1	26	8
	LogMAR 換算	+1.68	+1.18	+1.54
E-2*4	文字数	指数弁	40	18
	LogMAR 換算	+2.00	+0.90	+1.34

*1: 79 週目に白内障手術実施。
 *2: 80 週目に白内障手術実施。
 *3: 84 週目に角膜移植術実施。
 *4: 59 週目に白内障手術実施。

表 14 角膜血管新生の程度の推移

症例番号	角膜血管新生の程度*(Grade)		
	EYE-01M 試験のスクリーニング時	78 週目	104 週目
A-1	3	3	3
A-3	3	3	3
B-1	0	0	0
B-2	1	1	1
B-3	3	3	3
B-4	3	1	1
C-1	3	2	2
C-2	3	1	2
E-1	3	1	1
E-2	0	0	0

*: Grade 0: 血管新生なし。
 Grade 1: 角膜周辺の血管新生。
 Grade 2: 瞳孔縁までの血管新生。
 Grade 3: 瞳孔縁を超える血管新生。

表 13 角膜混濁の程度の推移

症例番号	角膜混濁の程度*(Grade)		
	EYE-01M 試験のスクリーニング時	78 週目	104 週目
A-1	3	3	2
A-3	3	2	3
B-1	2	1	1
B-2	1	1	1
B-3	2	1	1
B-4	3	1	1
C-1	2	2	1
C-2	2	1	1
E-1	2	1	1
E-2	2	1	1

*: Grade 0: 虹彩が詳細に観察できる。
 Grade 1: 虹彩が詳細に観察できるが部分的に混濁を伴う。
 Grade 2: 虹彩が詳細に観察できず瞳孔縁がわずかに観察できる。
 Grade 3: 虹彩および瞳孔縁が観察できない。

表 15 瞼球癒着の程度の推移

症例番号	瞼球癒着の程度*(Grade)		
	EYE-01M 試験のスクリーニング時	78 週目	104 週目
A-1	0	0	0
A-3	1	2	2
B-1	0	0	0
B-2	0	0	0
B-3	2	1	1
B-4	0	0	0
C-1	0	0	0
C-2	0	0	0
E-1	0	0	0
E-2	0	0	0

*: 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。

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、“ネピック® 使用の実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

ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シートの使用目的は、LSCD 患者における角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初の細胞・組織加工製品の一般臨床使用であること、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、瞼球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再建の後に角膜実質透明化のための角膜移植を施行する可能性があることから、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 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。

2. 実施医基準

1) 実施医基準作成の考え方

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

表 16 視力改善を目的とした追加治療の有無および実施時期

症例番号	追加治療名	追加治療の実施時期
A-1	なし	—
A-3	なし	—
B-1	なし	—
B-2	白内障手術	79 週目
B-3	白内障手術	80 週目
B-4	なし	—
C-1	なし	—
C-2	なし	—
E-1	角膜移植術	84 週目
E-2	白内障手術	59 週目

表 17 EYE-01M 試験の観察期(組織採取後)に認められた眼局所の有害事象

有害事象 (n=10)					
事象名	合計	重症度			発現部位
		軽度	中等度	重度	
すべての有害事象	6(60)	6(60)	0(0)	0(0)	
重篤な有害事象	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
感染症および寄生虫症	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
結膜炎	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	
眼障害	6(60)	6(60)	0(0)	0(0)	いずれも採取眼
眼痛	3(30)	3(30)	0(0)	0(0)	
眼の異物感	3(30)	3(30)	0(0)	0(0)	いずれも採取眼

表 18 EYE-01M 試験の観察期(組織採取後)に認められた眼局所以外の有害事象

有害事象 (n=10)				
事象名	合計	重症度		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3 以上
すべての有害事象	1(10.0)	1(10.0)	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(10.0)	1(10.0)	0	0
発熱	1(10.0)	1(10.0)	0	0

表 19 EYE-01M 試験の治療期および EYE-01M-FU 試験において認められた眼局所の有害事象

事象名	合計	有害事象 (n=10)			発現部位
		重症度			
		軽度	中等度	重度	
すべての有害事象	10(100)	10(100)	5(50)	0(0)	
重篤な有害事象	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
感染症および寄生虫症	2(20)	0(0)	2(20)	0(0)	
眼窩蜂巣炎	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	移植眼
結膜炎	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	移植眼
眼障害	10(100)	10(100)	2(20)	0(0)	
角膜上皮欠損	7(70)	7(70)	1(10)	0(0)	いずれも移植眼
点状角膜炎	6(60)	6(60)	0(0)	0(0)	採取眼 1 例, 移植眼 6 例
眼痛	5(50)	5(50)	0(0)	0(0)	いずれも移植眼
眼乾燥	2(20)	2(20)	1(10)	0(0)	採取眼 2 例, 移植眼 2 例
角膜血管新生	2(20)	2(20)	0(0)	0(0)	いずれも移植眼
白内障	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
結膜びらん	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
眼瞼浮腫	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
緑内障	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	採取眼
流涙増加	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
高眼圧症	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
視力低下	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
眼の異物感	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	移植眼
臨床検査	2(20)	1(10)	2(20)	0(0)	
眼圧上昇	2(20)	1(10)	2(20)	0(0)	いずれも移植眼
傷害, 中毒および処置合併症	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	
処置による疼痛	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	移植眼

の経験が必要と考えた。また角膜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。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

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。

3. 適応対象となる患者

LSCD 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 5 mm 以内の領域まで結膜化が伸展している場合」または「患眼に対して結膜瘢痕組織の除去(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 5 mm 以内の領域まで結膜化が伸展した場合」

ただし、以下の患者は除く。

- ・ Stevens-Johnson 症候群の患者
- ・ 眼類天疱瘡の患者
- ・ 移植片対宿主病の患者
- ・ 無虹彩症などの先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者
- ・ 再発翼状片の患者
- ・ 特発性の LSCD 患者

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および自己角膜輪部移植があげられ

表 20 EYE-01M 試験の治療期およびEYE-01M-FU 試験において認められた
眼局所以外の有害事象

有害事象 (n=10)				
事象名	合計	重症度		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3 以上
すべての有害事象	6(60.0)	3(30.0)	5(50.0)	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2(20.0)	0	2(20.0)	0
インフルエンザ	1(10.0)	0	1(10.0)	0
足部白癬	1(10.0)	0	1(10.0)	0
代謝および栄養障害	1(10.0)	0	1(10.0)	0
糖尿病	1(10.0)	0	1(10.0)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1(10.0)	0	1(10.0)	0
上気道の炎症	1(10.0)	0	1(10.0)	0
胃腸障害	2(20.0)	2(20.0)	0	0
便秘	1(10.0)	1(10.0)	0	0
下痢	1(10.0)	1(10.0)	0	0
胃ポリープ	1(10.0)	1(10.0)	0	0
嘔吐	1(10.0)	1(10.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2(20.0)	2(20.0)	0	0
発疹	2(20.0)	2(20.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2(20.0)	0	2(20.0)	0
関節リウマチ	1(10.0)	0	1(10.0)	0
椎間板突出	1(10.0)	0	1(10.0)	0
腎および尿路障害	1(10.0)	0	1(10.0)	0
腎機能障害	1(10.0)	0	1(10.0)	0
傷害, 中毒および処置合併症	2(20.0)	1(10.0)	1(10.0)	0
動物咬傷	1(10.0)	0	1(10.0)	0
四肢損傷	1(10.0)	1(10.0)	0	0

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, 健常な角膜輪部組織への侵襲はあるものの自己角膜輪部移植と比較して少量の角膜輪部組織(2×3 mm 程度)で角膜上皮の再建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 5 mm 以内の領域まで結膜化が伸展している場合」または「患眼に対して結膜瘢痕組織の除去(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 5 mm 以内の領域まで結膜化が進展した場合」。

両眼性の LSCD 患者から角膜輪部組織を採取した経験はきわめて限られており, 組織採取により採取眼に結膜化伸展などを誘発するリスクがあることから, 両眼性の LSCD 患者への本品の適用に際しては, 臨床試験に組み入れられた患者の採取眼の状態などの背景について【臨床成績】の項の内容を熟知したうえで, 適応患者の選択を慎重に行うこと。

3. 本品の製造時における角膜輪部組織の採取眼に関する留意事項

幹細胞を含むと考えられる輪部領域から, 2×3 mm 程度の大きさの組織を清潔感環境下にて基底層を含んで採取する。特段の理由がない限り 12 時方向から採取する。

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 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。
- ② 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。
- ③ 感染性角膜炎については、日本眼感染症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、診断および治療を行う。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。

文 献

- 1) **Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, et al; 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(7 Suppl) : S28-S34, 2003.
- 4) **Oie Y, Nishida K** : Translational research on ocular surface reconstruction using oral mucosal epithelial cell sheets. *Cornea* 33(Suppl 11) : S47-S52, 2014.
- 5) **Kenyon KR, Tseng SC** : Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 96 : 709-722, 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, Prabhasawat 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, et al** : 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.