

ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート

指定再生医療等製品 **オキュラル[®]**
Ocural[®]

本品は、製造工程中にマウスの胚由来の細胞、ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシンを使用している。マウスの胚由来の細胞を用いて作製されたセルバンクに対する感染症関連の検査、ウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンの製造工程における一定の不活化処理などにより、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、製品中に残留するこれらの動物由来原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

- 1. 警告**

1.1 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、角膜上皮幹細胞病変に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞病変の治療に係る体制が整った医療機関において本品が適切と判断される症例についてのみ使用すること。

1.2 無菌試験の結果が不適合であったとの連絡を受けた場合は、移植部位及び患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。最終製品の無菌試験の結果は移植後に得られる。
- 2. 禁忌・禁止**

2.1 再使用禁止

2.2 本品中の口腔粘膜上皮細胞シートは自家移植用であり、原材料となる口腔粘膜組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。免疫反応により、口腔粘膜上皮細胞シートは生着しない。また、その患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。

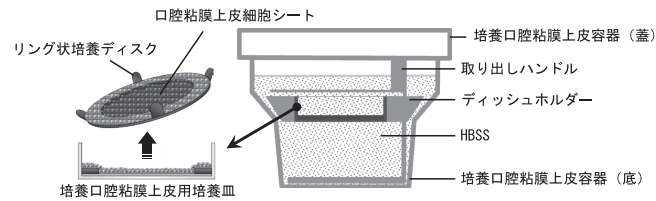
2.3 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 本品

本品は、口腔粘膜上皮細胞シートを含む3.1.1 培養口腔粘膜上皮パッケージを主構成体、3.1.2 組織運搬セットを副構成体とする。主構成体は、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培養口腔粘膜上皮パッケージである。また、副構成体は、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及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である。

3.1.1 培養口腔粘膜上皮パッケージ



培養口腔粘膜上皮パッケージは、1製品中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	口腔粘膜上皮細胞シート	1枚
副成分	HBSS	100%

口腔粘膜上皮細胞シートは、患者から採取した口腔粘膜組織より分離した口腔粘膜上皮細胞をシート状に培養したものである。口腔粘膜上皮細胞シートがHBSS（90 mL）を充填した培養口腔粘膜上皮容器に封入された状態を培養口腔粘膜上皮パッケージとする。

＜口腔粘膜上皮細胞シートの寸法＞

有効径
22 mm

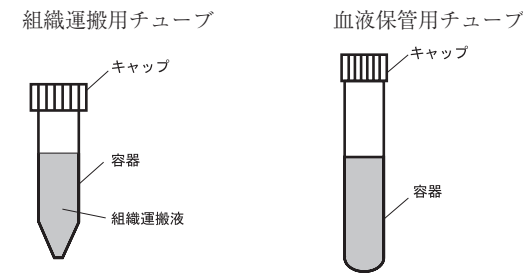
＜口腔粘膜上皮細胞シートの製造工程で使用する動物由来の成分及び抗生物質＞

患者由来の自己細胞以外の動物由来の成分は、以下のとおりである。

動物由来の成分	動物種・使用部位
マウス線維芽細胞	マウス胎児由来細胞株
ウシ胎児血清	ウシ・血液
仔ウシ血清又はウシ血清	
トリプシン	ブタ・膵臓

また、抗生物質として、アムホテリシンB、ベンジルペニシリンカリウム、カナマイシン硫酸塩及びストレプトマイシン硫酸塩を使用している。

3.1.2 組織運搬セット



組織運搬用チューブ2本と血液保管用チューブ1本からなる。組織運搬用チューブは、1製品中に下記成分を含有する組織運搬液（40 mL）が充填されている。

成分	含量
DMEM	89 (v/v)%
ウシ胎児血清	10 (v/v)%
アムホテリシンB	0.01 mg
ベンジルペニシリンカリウム	4000 U
カナマイシン硫酸塩	4 mg

4. 効能、効果又は性能

角膜上皮幹細胞疲弊症

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- 5.1 本品は以下の対象に使用すること。
「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」又は「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」
- 5.2 本品は角膜上皮幹細胞疲弊症の原因を治療するものではないことから、角膜上皮幹細胞疲弊症の原因となる疾患の管理又は原因の除去を行った上で本品を使用すること。

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 口腔粘膜上皮細胞シート製造時に行う事項

- 6.1.1 患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症、感染及び瘢痕等がないことが確認できる部位の口腔粘膜組織を10×5 mm程度採取する。採取した口腔粘膜組織は組織運搬用チューブに入れて、製造業者に輸送する。
- 6.1.2 通常の手技に従って、血液を採取する。採取した血液は、血液保管用チューブに入れて製造業者に輸送する。この血液は、保管サンプルとして用いる。

6.2 口腔粘膜上皮細胞シート移植時に行う事項

口腔粘膜上皮細胞シートを培養口腔粘膜上皮用培養皿からリング状培養ディスクごと剥離する。眼表面に存在する結膜瘢痕組織を可能な限り除去した後、角膜輪部領域を含む患者の眼表面に口腔粘膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて口腔粘膜上皮細胞シートの周縁部を縫合する。移植後に治療用コンタクトレンズを装着し、必要に応じて皰板縫合術等を実施する。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 口腔粘膜上皮細胞シート製造時の注意事項

- 7.1.1 製造販売業者が指定した所定の様式を用いて、組織採取日、移植予定日等の移植計画を策定すること。
- 7.1.2 口腔粘膜組織の採取及び組織運搬液への浸漬は、清潔な環境下で行うこと。
- 7.1.3 口腔粘膜組織の採取は健常部位で行い、組織片に基底層が確実に含まれるよう、粘膜固有層の深さで切離すること。
- 7.1.4 培養口腔粘膜上皮パッケージが出荷されない可能性及び移植された口腔粘膜上皮細胞シートが生着しない可能性もあるため、他の治療法への変更についてあらかじめ考慮しておくこと。

7.2 口腔粘膜上皮細胞シート移植時の注意事項

- 7.2.1 口腔粘膜上皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養口腔粘膜上皮用培養皿内でHBSS又は眼内灌流液に浸漬しておくこと。
- 7.2.2 皰球癒着を認める場合は、適切な処置を実施した上で移植すること。
- 7.2.3 口腔粘膜上皮細胞シートをのせる前に、眼表面の水分を除去しておくこと。
- 7.2.4 口腔粘膜上皮細胞シートは、裏表を間違えないよう、天地を維持したまま眼表面にのせること。
- 7.2.5 口腔粘膜上皮細胞シートを眼表面にのせた後は、乾燥を防ぐため、眼内灌流液等を口腔粘膜上皮細胞シート上にゆっくりと滴下すること。

- 7.2.6 口腔粘膜上皮細胞シートは、リング状培養ディスクの内径に沿ってメス等によって離脱させること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項、及び本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、動物由来の成分を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。なお、マウス由来細胞については、製造工程において無菌試験、マイコプラズマ否定試験、各種ウイルス試験が陰性であることを確認している。ウシ血清及びブタ脾臓由来トリプシンについては、製造工程においてγ線照射（25 kGy以上）が行われている。
- 8.2 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。[17.1 参照]
- 8.3 本品の使用に際しては、医療従事者向け手引書を参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アレルギー素因のある患者

慎重に適用すること。本品の製造工程で、動物由来の成分（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ脾臓由来トリプシン）、ペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン及びアムホテリシンBが用いられている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

9.6 授乳婦

授乳中の患者に使用する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがある¹⁾ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	50%以上	50%未満
口腔粘膜上皮細胞シート移植後の移植眼	角膜上皮欠損、角膜血管新生	角膜混濁

14. 適用上の注意

14.1 口腔粘膜上皮細胞シート製造時の注意事項

- 14.1.1 組織採取前に、組織運搬用チューブ及び血液保管用チューブが患者専用の容器であることをラベルの表示にて確認すること。

14.2 口腔粘膜上皮細胞シート移植時の注意事項

- 14.2.1 培養口腔粘膜上皮パッケージの納入時に輸送容器が封印されていることを確認すること。封印が解けている場合には開封せず、製造販売業者に連絡すること。

- 14.2.2 取り違えを防止するため、移植に用いる口腔粘膜上皮細胞シートが患者専用であることを培養口腔粘膜上皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
- 14.2.3 培養口腔粘膜上皮パッケージは、使用直前まで輸送容器に入れた状態、又は20～28℃の貯蔵条件で保管すること。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

角膜表面全体が結膜組織で被覆されている角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度StageⅢの患者を対象に、口腔粘膜上皮細胞シート移植後の有効性及び安全性の確認を目的に多施設共同非遮蔽非対照試験を実施した。¹⁾ 口腔粘膜組織は、全症例で頬粘膜部から採取された。

組織採取を実施した6例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者はいなかった。[8.2 参照]

有効性については、口腔粘膜上皮細胞シートが移植された6例のうち、全症例で口腔粘膜上皮細胞シート移植52週目の重症度がStageⅠへ改善し、主要評価項目である角膜上皮再建成功率（移植52週目に角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類においてStageⅠA～ⅠCと判定された患者の割合）は100.0%（両側95%信頼区間54.1～100.0）であった。

症例毎の背景情報は下表のとおりである。

症例	年齢	原因傷病名	スクリーニング日	移植52週目
			重症度分類*	
1	57歳	先天性無虹彩症	StageⅢ	StageⅠB
2	75歳	SJS**	StageⅢ	StageⅠA
3	28歳	SJS**	StageⅢ	StageⅠA
4	80歳	眼類天疱瘡	StageⅢ	StageⅠA
5	26歳	特発性	StageⅢ	StageⅠA
6	87歳	眼類天疱瘡	StageⅢ	StageⅠA

*角膜上皮幹細胞疲弊症重症度分類

StageⅠ：角膜中心部（直径5mm）に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。

A：結膜化<50%

B：50%≤結膜化<100%

C：100%結膜化

StageⅡ：角膜中心部（直径5mm）に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。

A：結膜化<50%

B：50%≤結膜化<100%

StageⅢ：角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

**ステイvens・ジョンソン症候群

安全性については、口腔粘膜上皮細胞シートが移植された6例中6例に副作用が認められた。いずれも口腔粘膜上皮細胞シート移植後の移植眼における副作用であり、主な副作用は角膜上皮欠損5例（83.3%）、角膜血管新生3例（50.0%）であった。

18. 原理・メカニズム

角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に存在する結膜瘢痕組織を除去後、口腔粘膜上皮細胞シートを移植することにより、移植された口腔粘膜上皮細胞が生着・上皮化し、欠損した角膜上皮が修復される。²⁾³⁾

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

19.1.1 培養口腔粘膜上皮パッケージ

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は20～28℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

19.1.2 組織運搬用チューブ

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は2～20℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

19.2 有効期間

19.2.1 培養口腔粘膜上皮パッケージ

培養口腔粘膜上皮容器への封入完了より60時間。

19.2.2 組織運搬用チューブ

組織運搬セットの出荷より168時間。

20. 取扱い上の注意

20.1 記録の保存

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、医療機関等において、販売名、製造番号又は製造記号、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を使用日から少なくとも30年間保存すること。

21. 承認条件及び期限

- 21.1 角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に係る体制が整った医療機関において「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
- 21.2 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。
- 21.3 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。

22. 主要文献

- 臨床試験成績（社内資料）
- Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. *N Engl J Med*. 2004;351:1187-1196.
- Hayashida Y, Nishida K, Yamato M, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1632-1639.

23. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1
電話番号：0533-66-2129（営業部）
FAX：0533-66-2018

また、本品に関する最新情報は、J-TECのホームページ（<https://www.jppte.co.jp/>）に掲載されている。

24. 製造販売業者等

24.1 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

〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1

24.2 販売業者

株式会社ニデック

〒443-0038 愛知県蒲郡市拾石町前浜34番地14