令　和　２　年　２　月　２６　日
医　薬　・　生　活　衛　生　局
医　療　機　器　審　査　管　理　課

審議結果報告書

［類　　別］　ヒト細胞加工製品　二．ヒト体性幹細胞加工製品
［一般的名称］　ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
［販　売　名］　ネピック
［申　請　者］　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
［申　請　日］　平成 31 年 3 月 20 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和２年２月 26 日の再生医療等製品･生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

承認条件

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。

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。

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。

審査報告書

令和 2 年 2 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ネピック
［類　　別］　ヒト細胞加工製品　二．ヒト体性幹細胞加工製品
［一般的名称］　ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
［申　請　者］　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
［申請年月日］　平成 31 年 3 月 20 日
［形状、構造、成分、分量又は本質］
本品は、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、組織運搬セット及び前処理液ボトルを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、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培養角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角膜輪部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と、角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトルである。
［申 請 区 分］　（1 の 1）新再生医療等製品
［特 記 事 項］　希少疾病用再生医療等製品（指定番号：（27 再）第 2 号、平成 27 年 3 月 25 日付け薬食機参発 0325 第 8 号）
［審査担当部］　再生医療製品等審査部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の角膜上皮幹細胞疲弊症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

［効能、効果又は性能］

角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

- スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- 眼類天疱瘡の患者
- 移植片対宿主病の患者
- 無虹彩症等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
- 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

［用法及び用量又は使用方法］

＜角膜上皮細胞シート製造時に行う事項＞

1. 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取する。採取した角膜輪部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。
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。

＜角膜上皮細胞シート移植時に行う事項＞

前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角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角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角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、必要に応じて瞼板縫合術等を実施する。

［承認条件］

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。
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。
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。

別　紙

審査報告（1）

令和元年 11 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　ネピック
［類　　別］　ヒト細胞加工製品　二．ヒト体性幹細胞加工製品
［一般的名称］　ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
［申　請　者］　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
［申請年月日］　平成 31 年 3 月 20 日

［形状、構造、成分、分量又は本質］

本品は、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、組織運搬セット及び前処理液ボトルを副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、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培養角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角膜輪部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と、角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトルである。

［申請時の効能、効果又は性能］

重症の角膜上皮幹細胞疲弊症を適応対象とする。角膜上皮幹細胞を含む角膜上皮細胞を供給することにより、当該患者における角膜上皮を再建することを目的とする。

［申請時の用法及び用量又は使用方法］

＜角膜上皮細胞シート製造前に行う事項＞

1. 患者から角膜輪部組織を採取する。なお、採取する組織は角膜輪部の状態等を考慮し、適切な部位から採取する。採取した角膜輪部組織は組織運搬用チューブに入れて、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに輸送する。
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株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに輸送する。なお、この血液は、保管サンプルとして用いられる。

＜角膜上皮細胞シート移植時に行う事項＞

前処理液ボトルに充てんされた前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮用培養皿からリング状培養ディスクごと剥離し、角膜輪部領域を含む眼表面に移植する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略 4
3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略 9
4. 効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略 10
5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略 14
6. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略 15
7. 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略 17
8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略 46
9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 47
10. 審査報告（1）作成時における総合評価 47

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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。重症の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り、以下の主構成体及び副構成体から構成されるコンビネーション製品である。

主構成体：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角膜上皮細胞シートを含む培養角膜上皮パッケージ

副構成体：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、並びに角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトル

なお、本品は、「角膜上皮幹細胞疲弊症」を予定される効能、効果又は性能として、平成27年3月25日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：（27再）第2号）。

1.2 開発の経緯等

LSCDは、角膜と結膜の境界にある角膜輪部に存在している角膜上皮幹細胞が先天的又は後天的に減少又は消失し、周囲の結膜上皮が角膜上に侵入し角膜表面を覆うことで角膜混濁、視力低下等に至る疾患群である。LSCDの原因は、主に外部要因である熱傷、化学傷等、内部要因であるSJS、眼類天疱瘡、並びに発生異常である無虹彩症等である。

LSCDに対する根本的な治療は角膜上皮幹細胞を供給し角膜上皮を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及び同種角膜輪部移植があるが、これらの治療法には以下の問題点があることから、LSCDに対する新たな治療選択肢が望まれている。なお、眼表面の瘢痕組織を除去した部位に羊膜移植が行われることがあるが、角膜上皮を再建させるためには移植を受ける眼に角膜上皮幹細胞が残存している必要があり、羊膜移植は角膜輪部移植に対する補足的な併用療法という位置づけである。

- 自己角膜輪部移植では、移植片として患者自身の眼から広範囲の角膜輪部組織を採取する必要があるため侵襲性が高いことに加え、両眼性のLSCDには適応とならないこと。
- 同種角膜輪部移植では、移植後に継続的な免疫抑制剤の投与が必要となり長期的には拒絶反応により脱落することに加え、ドナーが不足しているため施行例が限定的であること。

1997年にイタリアのPellegriniらは、患者自身の角膜輪部組織より分離した角膜上皮細胞を用いて、フィブリンゲル製剤を足場として作製した自己培養角膜上皮をLSCD患者に移植することにより、角膜透明化、視力改善等をもたらしたことを報告した（Lancet 1997; 349: 990-3）。

申請者は、Pellegriniらの技術を基に、[redacted]して本品の開発を行った。

20[redacted]年[redacted]月からLSCD患者を対象とした国内臨床試験（EYE-01M試験）が実施され、今般、EYE-01M試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

本品は、2019年9月時点において、いずれの国及び地域においても承認・販売されていない。なお、Pellegriniらが開発した製品は、2014年に「Holoclar」として欧州で承認されている。

2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略

本品の主構成体は、患者自身の角膜輪部より採取した組織に由来する角膜上皮細胞を、マウス胚由来の 3T3-J2 細胞をフィーダーとして共培養・増殖し、シート状に培養して製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である。本品の副構成体は、採取した角膜輪部組織及び保管用血液の製造所への運搬に用いる組織運搬用チューブ及び血液保管用チューブからなる組織運搬セット、並びに角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトルからなる。

2.1 製造方法

2.1.1 製造工程

本品の製造工程は、主構成体である培養角膜上皮パッケージの製造及び副構成体の製造からなる。

2.1.1.1 主構成体の製造方法

主構成体である培養角膜上皮パッケージの製造工程は、フィーダー細胞の製造及び角膜上皮細胞シートの製造からなる。

2.1.1.1.1 3T3-J2 細胞の調製及び管理

フィーダー細胞として、マウス胚由来の 3T3-J2 細胞が使用されている。20[redacted]年に H.Green より分与された 3T3-J2 細胞（1963 年に H.Green により樹立されたマウス全胎児からのクローン分離株）を起源とし、MCB、MWCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び MCB 解凍播種時からの上限継代数を超えて培養された細胞（CAL）に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A（R1）ガイドライン及び Q5D ガイドラインに従って実施された。実施された外来性感染性物質に関する試験は表 1 のとおりである。これらの試験の結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB、MWCB 及び WCB は－[redacted]℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、MWCB 及び WCB は必要に応じて更新される。

表 1 外来性感染性物質に関する試験

無菌試験
マイコプラズマ否定試験
延長 $S^{+}L^{-}$アッセイ
延長 XC プラークアッセイ
電子顕微鏡観察
逆転写酵素活性試験
in vitro 試験（MRC-5 細胞、Vero 細胞及び NIH-3T3 細胞）
in vivo 試験（乳飲みマウス、マウス離乳仔、モルモット及び発育鶏卵）
マウス抗体産生試験
ウシ由来迷入ウイルス試験（ウシ精巣細胞、ウシ鼻甲介細胞及び Vero 細胞）

2.1.1.1.2 フィーダー細胞の製造工程

フィーダー細胞の製造工程は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の各工程からなる。

[redacted]が重要工程とされている。

2.1.1.1.3　角膜上皮細胞シートの製造工程

角膜上皮細胞シートの製造工程は、角膜輪部組織の受入れ、[redacted]、包装・表示、検査及び梱包・出荷の各工程からなる。

重要工程は、[redacted]の各工程とされている。

2.1.1.2　副構成体の製造方法

組織運搬セットの製造工程は、[redacted]、組織運搬セットの包装・表示及び組織運搬セットの梱包・出荷の各工程からなる。前処理液ボトルの製造工程は、[redacted]、前処理液ボトルの包装・表示・貯蔵及び前処理液ボトルの梱包・出荷の各工程からなる。

2.1.2　工程内管理試験

フィーダー細胞の製造工程における工程内管理試験は、表 2 のとおりである。

表 2　フィーダー細胞の製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
	[redacted]
[redacted]	[redacted]

主構成体である培養角膜上皮パッケージの製造工程における工程内管理試験は、表 3 のとおりである。

表 3　培養角膜上皮パッケージの製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目
[redacted]	[redacted]
	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]

副構成体である組織運搬セット及び前処理液ボトルの製造工程における工程内管理試験は、表 4 及び表 5 のとおりである。

表 4　組織運搬セットの製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目
[redacted]	[redacted]
	[redacted]
	無菌試験
	エンドトキシン試験

表 5　前処理液ボトルの製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目
[redacted]	[redacted]

2.2　外来性感染性物質の安全性評価

2.2.1　角膜輪部組織

本品の原料となる角膜輪部組織は、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）に適合している。

2.2.2　角膜輪部組織以外の生物由来原料等

本品の製造工程で使用する 3T3-J2 細胞、ブタトリプシン、ウシ胎児血清、仔ウシ血清及びウシ血清は、いずれも生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）に適合している。

2.3　製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

主構成体の治験[1] 時の製造方法から申請製法への主な変更点は、以下のとおりである。

- [redacted]に使用する[redacted]及び[redacted]として、[redacted]及び[redacted]を追加
- 最終製品の[redacted]の変更

いずれの変更についても、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後での同等性／同質性が確認されている。

[1] EYE-01M 試験

2.4 特性解析

主構成体について、表 6 に示す特性解析が実施された。

表 6 特性解析における評価項目

細胞種	[redacted]免疫染色評価*1 ([redacted])
免疫組織学的解析	[redacted]免疫染色評価*2 ([redacted])
サイトカイン分泌能	ELISA*3 ([redacted])
コロニー形成能	[redacted]*4

*1 : [redacted]
*2 : [redacted]
*3 : [redacted]
*4 : [redacted]

2.5 製造工程の評価

2.5.1 製造工程由来不純物の除去について

ウシ由来血清、フィーダー細胞、抗生物質（ベンジルペニシリンカリウム、硫酸ストレプトマイシン、アムホテリシン B 及び硫酸カナマイシン）、コレラトキシン及び 不純物 A＊
が製造工程由来不純物とされた。

ベンジルペニシリンカリウム、硫酸ストレプトマイシン、アムホテリシン B、硫酸カナマイシン、コレラトキシン及び 不純物 A＊ について、最終製品中の残存量の実測値又は推定残存量から算出された[redacted]に基づき、ヒトへの安全性上の懸念は低いとされ、これらに関する管理項目は設定されていない。一方、異種由来の不純物であるウシ由来血清及びフィーダー細胞の残存については、製品の規格（ウシ血清アルブミン残存量及びフィーダー細胞残存率）で管理される。

2.5.2 ベリフィケーションの実施について

本品に求められる品質特性は、生細胞数、生細胞率、[redacted]、[redacted]、[redacted]、無菌等とされた。

主構成体の製造方法に関して、現時点で工程の変動要因は明確に特定されていないものの、目的とする品質特性が製造毎に確保できるよう、角膜輪部組織の品質特性の変動により生じうる品質リスクを踏まえて、製造工程パラメータ及び工程内管理試験、並びに表 7 に示す主構成体の規格及び試験方法により構成されるベリフィケーションによる品質管理戦略が構築されている。

2.6 本品の管理

主構成体及び副構成体の規格及び試験方法は、表 7 及び表 8 のとおりである。主構成体の有効期間が 60 時間と限られていることから（3 参照）、無菌試験の検体には、出荷[redacted]日前の[redacted]を使用することとされた。規格及び試験方法に加え、出荷時に採取した[redacted]を用い

て無菌に係る確認検査（日本薬局方 無菌試験法（メンブランフィルター法））が実施される。確認試験の結果は患者への移植後に判明する。

表 7　主構成体の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
[redacted]	[redacted]
生細胞密度	[redacted]
生細胞率	[redacted]
[redacted]細胞含有率	免疫染色[redacted]
[redacted]細胞含有率	免疫染色[redacted]
フィーダー細胞残存率	免疫染色[redacted]
ウシ血清アルブミン残存量	ELISA
無菌試験*	メンブランフィルター法（日本薬局方）（培養期間[redacted]日）
マイコプラズマ否定試験	核酸増幅法（日本薬局方参考情報）
エンドトキシン試験	ゲル化法又は比濁法（日本薬局方）
物性試験	[redacted]

*：出荷[redacted]日前の[redacted]を用いる

表 8　副構成体の規格及び試験方法

副構成体	試験項目
組織運搬セット	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
前処理液ボトル	[redacted]
	[redacted]
	無菌試験
	[redacted]

2.R　機構における審査の概略

2.R.1　主構成体の管理について

2.R.1.1　無菌試験について

申請時には、主構成体の規格試験における無菌試験として、出荷[redacted]日前の[redacted]を検体とし、第十七改正日本薬局方（以下、「日局」）無菌試験法 メンブランフィルター法の培養期間を[redacted]日間に短縮した試験が設定されていた（2.6 参照）。

機構は、日局に準じてはいるものの培養期間が短縮されていたことから、[redacted]等の発育が遅い菌に対する検出能を検討した結果を提示するとともに、他の微生物迅速試験法との比較検討結果に基づき、設定された試験法の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、発育の遅い菌に対する当該試験法の検出能を提示するとともに、他の微生物迅速試験法と比較検討した結果、当該試験法の方が高い検出能を示したことから、設定した試験方法は適切であると説明した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

有効期間が 60 時間（3 参照）と限られている本品の無菌性確保のための戦略として、製造工程中の[redacted]を検体とした無菌試験の成績に基づき出荷判定を実施することはやむを得ず、また、追加の検討結果から、申請者が設定した試験方法を主構成体の規格試験に設定し出荷判定を行うことは可能と判断した。

2.R.1.2 [redacted]について

角膜上皮細胞により形成される角膜上皮は、[redacted]、申請時の主構成体の工程内管理試験、規格及び試験方法等において、[redacted]を評価する試験は設定されていなかった。

機構は、本品は角膜上皮細胞をシート状に培養し眼表面に移植する製品であることから、[redacted]は重要品質特性とすべきであり、出荷に際して、[redacted]を設定する必要があると判断した。申請者の対応内容及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2.R.1.3 ベリフィケーションについて

申請時には、ベリフィケーション項目として、工程内管理試験、規格及び試験方法の他には、工程パラメータのうち[redacted]工程の[redacted]が設定されていた。

機構は、ベリフィケーション項目として、製品の品質を担保する上で重要と考えられる培養条件等の製造パラメータ、[redacted]における[redacted]、[redacted]及び[redacted]における[redacted]を追加する必要があると判断した。申請者の対応内容及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

2.R.2 副構成体の管理について

副構成体である組織運搬用チューブ及び前処理液ボトルについて、申請時には、[redacted]の容器完全性試験が実施されていなかった。

機構は、組織運搬用チューブ及び前処理液ボトルについて、容器完全性を管理する必要があると判断した。

申請者の対応内容及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略

主構成体の安定性試験の概略は、表9のとおりである。

表9 主構成体の安定性試験

ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
3	治験時製法	20℃	60、[redacted]時間	一次容器 （ポリスチレン製容器、ポリエチレン製蓋、ポリエチレン製ディッシュホルダー、ポリスチレン製取り出しハンドル、ポリエチレンテレフタラート・[redacted]製リング状培養ディスク、ポリスチレン・[redacted]製培養皿）
		28℃		

安定性試験において、いずれの保存条件においても品質特性に明確な変化は認められなかった。以上より、主構成体の有効期間は、20～28℃で保存するとき、60時間と設定された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、主構成体の貯法及び有効期間の設定を了承した。

4.　効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効能、効果又は性能に関する資料として、本品の非臨床安全性試験として実施された「LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験」（添付資料 6-1）の成績から、有効性に関するデータを抽出して本品の性能について評価した報告書（添付資料 4-1）が提出された。

4.1　LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験における性能評価（添付資料 4-1 及び 6-1）

4.1.1　試験方法及び群構成

雄性ウサギ（Slc:NZW）の左眼の角膜輪部を含む角膜上皮を外科的に除去した後にアルカリ処理することで LSCD モデル[2)] が作製された（右眼は処置をせず、未処置眼とされた）。LSCD モデル作製時に採取した角膜輪部組織を用いて本品と同一の材料及び製造方法によりウサギ自家角膜上皮細胞シート（以下、「本品類似品」）が作製され、LSCD モデルウサギの角膜上に侵入した瘢痕組織を外科的に除去した後に移植された（以下、「移植群」）。対照群として、LSCD モデルの瘢痕組織の除去のみを行った群（以下、「非移植群」）が設定された。なお、本品類似品は、本品との品質における類似性が確認されている。

移植群と非移植群は、表 10 のとおり構成された。

表 10　群構成

群	処置	
	第 1 回	第 2 回 （第 1 回移植後 6 週目）
第 1 回移植群	移植	－
第 1 回非移植群	瘢痕除去のみ	－
第 2 回移植群	移植	移植
第 2 回非移植群	移植	瘢痕除去のみ

本品類似品が移植された個体のうち、移植後 4 週目において、Draize 法による判定基準（表 11）で「角膜混濁の程度の評点が 0 又は 1」もしくは「角膜混濁の程度の評点が 2 であり、かつ角膜混濁部が占める面積の割合の評点が 2 以下」のいずれかに該当し、移植細胞の生着率が 50%以上であると推測された個体が評価対象とされた（第 1 回移植群）。

本品類似品移植後 4 週目において、移植細胞の生着率が 50%未満であると推測された個体に対しては、再度瘢痕組織の除去が実施され、移植群と非移植群が設定された。移植群には本品類似品の移植が実施され、2 回目移植後 4 週目において、1 回目移植と同様に Draize 法による判定で移植細胞の生着率が 50%以上であると推測された個体が評価対象とされた（第 2 回移植群）（図 1）。

---

2)　外科処置及びアルカリ処理後約 3 週目にインプレッションサイトロジー（角膜、輪部及び結膜にまたがるように眼表面にメンブレンフィルターを密着させ、表面細胞を採取する手法）及び PAS 染色が行われ、本来であれば結膜に存在する杯細胞が角膜領域で陽性となった個体が LSCD モデルとして試験に使用された。

表 11　Draize 法による判定基準

評価項目	評価の内容	評点
角膜混濁の程度 （最も濃い領域を判定する）	透明、混濁なし 散在性及びびまん性の混濁、虹彩をはっきりと認める 半透明で容易に識別可能、虹彩やや不明瞭 乳濁、虹彩紋理認めず、瞳孔の大きさをやっと認める 白濁、虹彩は認めない	0 1 2 3 4
角膜混濁部が占める面積の割合	0 0～1/4 1/4～1/2 1/2～3/4 3/4～1	0 1 2 3 4

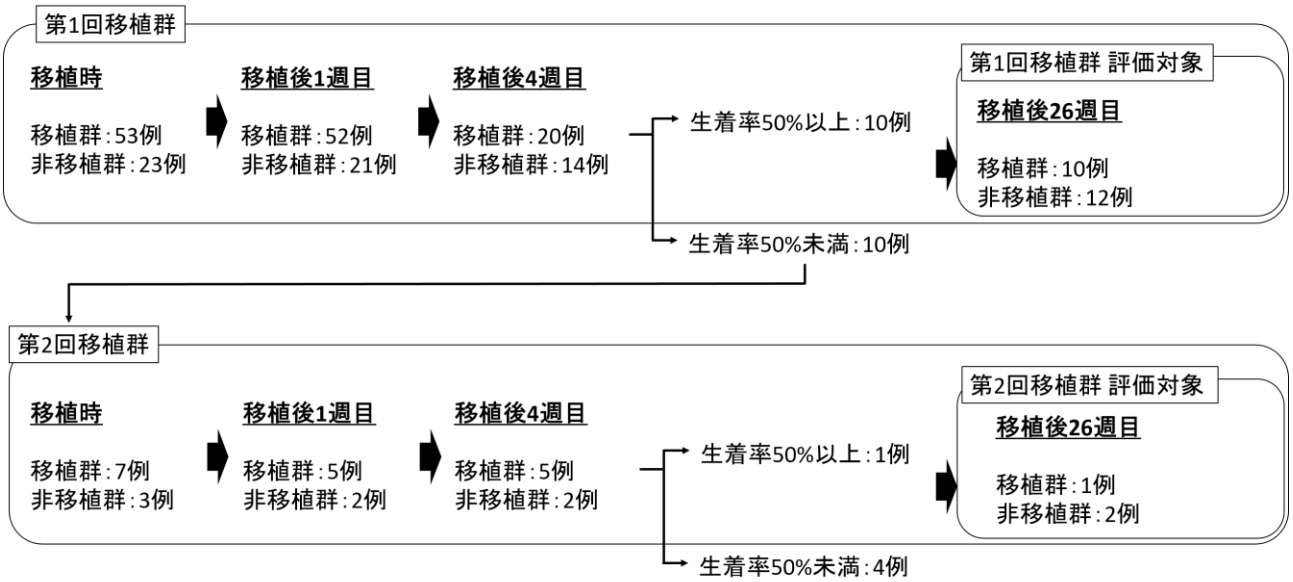


図 1　移植時及び各評価時点における動物数の推移

4.1.2　角膜透明化率

本品類似品移植後 1 週目、4 週目、8 週目、12 週目、16 週目、20 週目及び 26 週目に、前眼部の観察による角膜混濁の観察とフルオレセイン染色による角膜上皮障害性の確認が行われた。角膜混濁又はフルオレセイン溶液による染色のいずれかが認められた領域が角膜非透明化領域とされ、角膜透明化率[3)]が算出された。結果は表 12 のとおりであった。

表 12　移植群及び非移植群における角膜透明化率

試験群（N：個体数）	評価時期（移植後*）						
	1 週目	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	26 週目
第 1 回移植群（N=10） （平均値±標準偏差）	23.62± 26.11	71.16± 14.24	78.94± 15.63	64.48± 37.58	76.30± 28.21	79.70± 29.39	79.97± 29.59
第 1 回非移植群（N=12） （平均値±標準偏差）	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	8.99± 23.63	14.76± 28.83	11.36± 26.80
第 2 回移植群（N＝1）	21.79	67.28	78.30	69.31	68.85	75.55	78.89
第 2 回非移植群（N＝2） （平均値）	18.71	25.04	43.87	34.34	36.56	33.33	41.44

*：第 2 回移植群及び第 2 回非移植群は、本品類似品の 2 回目移植時を起点とした評価時期

3)　（角膜全体の面積－角膜非透明化領域の面積）÷角膜全体の面積×100

4.1.3 中間透光体及び眼底観察

移植 7 週前（外科処置及びアルカリ処理 2 週前）、移植 1 週前（外科処置及びアルカリ処理 4 週後）、移植後 1 週目、4 週目、8 週目、12 週目、16 週目、20 週目及び 26 週目に、倒像検眼鏡を用いて中間透光体及び眼底観察が行われた。中間透光体及び眼底が観察できた個体数の推移は表 13 のとおりであった。

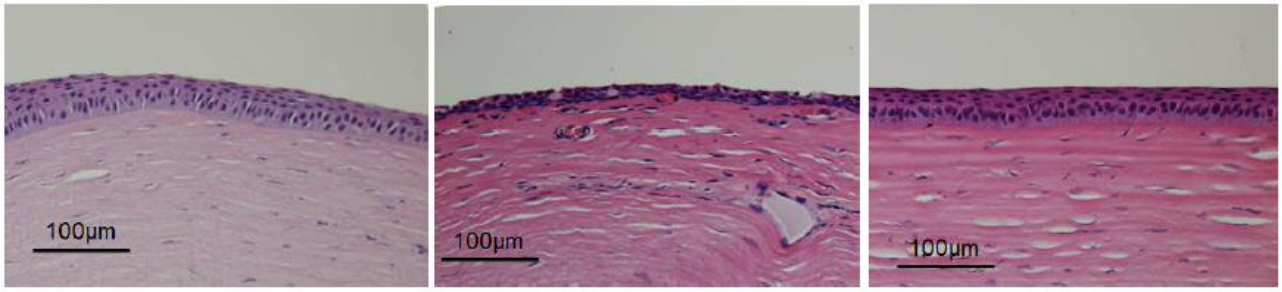
表 13　中間透光体及び眼底が観察できた個体数

試験群（N：個体数）	評価時期（移植前*）		評価時期（移植後*）						
	－7 週目	－1 週目	1 週目	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	26 週目
第 1 回移植群（N=10）	10	0	9	10	9	9	9	9	9
第 1 回非移植群（N=12）	12	0	0	0	0	2	3	3	4
第 2 回移植群（N＝1）	－	1	1	1	1	1	1	1	1
第 2 回非移植群（N＝2）	－	2	2	2	2	2	2	2	2

*：第 2 回移植群及び第 2 回非移植群は、本品類似品の 2 回目移植時を起点とした評価時期。

4.1.4 病理組織学的検査

移植後 26 週目に眼球を摘出し､HE 染色による病理組織学的検査が行われた｡染色像の典型例として、未処置眼では角膜上皮表層に扁平な細胞、基底に立方体状の整列した細胞が確認され、非移植眼では上皮層が薄く、本来であれば結膜に存在する杯細胞が角膜上に認められ、角膜実質への血管の侵入が確認された。一方、移植眼では未処置眼の角膜上皮層と類似した形態が確認された（図 2）。



未処置眼（右眼）　　非移植眼（非移植群の左眼）　　移植眼（移植群の左眼）

図 2　病理組織学的検査の HE 染色像

病理組織学的検査の染色像に基づき角膜上皮形成の程度を評価した結果は表 14 のとおりであった。

表 14　病理組織学的検査の結果

試験群（N：個体数）	評点*				
	－	±	＋	2＋	3＋
第 1 回移植群（N=10）	0	1	0	0	9
第 1 回非移植群（N=12）	3	0	6	2	1
第 2 回移植群（N＝1）	0	0	0	0	1
第 2 回非移植群（N＝2）	0	0	1	1	0

*：形態的に角膜に分化した上皮が、観察面の角膜領域に占める割合
±　：半分未満
＋　：半分程度
2 ＋：3/4 程度
3 ＋：ほぼ全域

4.R　機構における審査の概略

申請者は、本品の性能について以下のように説明している。

LSCD モデルは、角膜輪部を含む角膜上皮を外科的に除去し、さらにアルカリ処理することによって作製されていることから、外部から角膜上皮幹細胞が供給されない限り角膜上皮が再建される可能性は低い。LSCD モデルウサギに本品類似品を移植したところ、移植後 1 週目から 26 週目まで、第 1 回移植群の角膜透明化率は第 1 回非移植群に対して高い値を示した。また、中間透光体及び眼底観察の結果、第 1 回非移植群と比較して、第 1 回移植群では中間透光体及び眼底観察が可能であった個体の割合が高い傾向が確認されたことから、本品の移植により角膜の透明化が得られることが示唆された。加えて、病理組織学的検査の結果から本品の移植により角膜上皮が形成されることが示唆された。

以上より、本品の移植により、LSCD 患者の眼表面への本品の移植により角膜上皮が形成され、角膜領域への結膜、血管等の侵入を防ぐことにより、角膜の透明化が得られることが期待される。

機構は、本品類似品を移植した個体全体を移植群として評価するのではなく、移植後 4 週目の Draize 法のスコアに基づき角膜混濁の程度及び面積が一定以下であった個体のみを移植群の評価対象とし評価されていたことから、本品の性能が過大に評価されている懸念があると考えた。そのため、移植後 4 週目の Draize 法のスコアによる選別を行わず本品類似品の移植個体と非移植個体を比較したときの成績に基づき、本品の性能を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

移植後 4 週目の Draize 法のスコアによる選別を行わなかった場合の本品類似品の移植個体と非移植個体の角膜透明化率並びに中間透光体及び眼底観察の結果は、それぞれ表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15　移植個体及び非移植個体における角膜透明化率

試験群（N：個体数）	評価時期（1 回目移植後）	
	1 週	4 週
移植個体	13.3±22.1 （N=52）	35.6±37.8 （N=20）
非移植個体	0.00±0.00 （N=21）	1.9±7.0 （N=14）

（平均値±標準偏差）

表 16　移植個体及び非移植個体において中間透光体及び眼底が観察できた個体数

試験群（N：個体数）	評価時期（1 回目移植後）	
	1 週	4 週
移植個体	24 （N=52）	11 （N=20）
非移植個体	1 （N=21）	0 （N=13*）

*：14 例中 1 例でデータなし

本品類似品移植個体のうち、移植後 4 週目において、Draize 法のスコアに基づく評価により第 1 回移植群に含めなかった個体は、本品類似品の 2 回目移植の影響を評価する個体として利用し、1 回目移植後 6 週目に瘢痕組織の除去を実施した。そのため、本品類似品の移植個体と非移植個体の性能を評価する場合、比較評価が可能な項目は、移植後 1 週目及び 4 週目の角膜透明化率並びに中間透光体及び眼底観察に限られるが、以下に示す理由から、本品の性能は説明可能と考える。

- 移植後 1 週目及び 4 週目において、非移植個体では角膜の透明化がほとんど確認されない一方で、移植個体ではより高い角膜の透明化が確認されていること
- 評価対象とする個体の条件が両群で異なることから直接の比較評価は困難であるものの、4 週目以降、非移植個体における角膜透明化率は低く、中間透光体及び眼底が確認できた個体は一部に留まった一方で、移植個体では高い角膜透明化を示し、中間透光体及び眼底が多くの個体で確認できたこと（表 12 及び 13）

機構は、本品の性能に関する申請者の説明を了承した。

5.　製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の体内動態は、本品の非臨床安全性試験として実施された「LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験」（添付資料 6-1）の結果より、以下のとおり考察された。

5.1　LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験における体内動態評価（添付資料 6-1）

LSCD モデルウサギの角膜上に形成された瘢痕組織を外科的に除去した後、本品類似品が移植された。非移植群として、瘢痕組織の除去のみを実施した群が設定された（4.1 参照）。

申請者は、本品の体内動態について、以下のように説明している。

移植細胞の生着及び維持期間について直接評価した結果はないものの、非移植群と比較して、移植群では移植後 1 週目から 26 週目まで高い角膜透明化率が確認されたこと、移植後 26 週目に実施した病理組織学的検査において角膜上皮の形成が確認されたことから（4.1 参照）、本品類似品に含まれる細胞は移植後 26 週目まで生着・維持されたと判断した。なお、本品の移植部位が眼表面であること、眼表面に移植された本品中の細胞が瞬目等により脱落したとしても涙液とともに排出されると考えられること、さらに病理組織学的検査の実施範囲内ではあるものの移植物の角膜実質への侵入は認められていないことから、本品中の細胞が角膜以外の組織等に分布する可能性は低いと考える。

5.R　機構における審査の概略

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の移植部位の解剖学的特徴及び病理組織学的検査の結果から、眼表面に移植された本品中の細胞が角膜以外の組織等に広く分布する可能性は低いとの申請者の説明は、一定の理解が可能である。また、移植細胞の生着及び維持期間について直接評価した結果がないことから、提出された資料に基づき本品の生着及び維持期間を説明することには限界があるものの、角膜輪部を含む角膜上皮を除去した LSCD モデルにおいて、移植群で角膜の透明化及び角膜上皮と類似した形態が確認されていることから、移植された本品中の細胞が一定期間移植部位に生着することが示唆されると判断した。

6.　非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート（本品類似品）移植試験、本品を用いた造腫瘍性試験（核型分析試験、軟寒天コロニー形成試験及びヌードマウスを用いた造腫瘍性試験）、及び不純物の安全性に関する資料が提出された。

6.1　LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験（添付資料 6-1）

LSCD モデルウサギの角膜上に形成された瘢痕組織の外科的除去を行った後、本品類似品を 1 回移植、又は 1 回目の移植後 6 週目に本品類似品を再度移植し、最終移植後 26 週目に剖検する試験が実施された。その結果、非移植群と比較して、移植群で本品類似品に起因する全身及び移植部位（眼）への毒性学的変化は認められなかった（表 17）。なお、申請者は、被験製品は本品と同一の材料及び製造方法により製造され、性能及び製造工程由来不純物に関する特性を含め、本品との類似性が確認されたことから、本試験で本品のヒトへの安全性は評価可能と判断している。

表 17　ウサギ自家角膜上皮細胞シートを用いた移植試験

試験系	移植経路	観察期間	被験製品	用量	主な所見
LSCD モデルウサギ	角膜上皮	26 週	ウサギ自家角膜上皮細胞シート	1 枚/眼/body	全身：毒性学的変化なし 移植部位（眼）：眼科学的検査（前眼部刺激症状、中間透光体及び眼底検査、角膜上皮障害性、角膜透明化率）及び病理組織学的検査のいずれにおいても毒性学的変化なし

6.2　その他の安全性

6.2.1　造腫瘍性試験

in vitro 試験として核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験、*in vivo* 試験としてヌードマウスを用いた造腫瘍性試験が実施され、本品の造腫瘍性リスクは低いと申請者は説明している。

6.2.1.1　核型分析試験（添付資料 6-2）

核型分析試験において検体の一部に染色体異常が認められた（表 18）が、ISCN2009（11.1.1Definition of a Clone）では「染色体の消失は同一染色体の消失が 3 個以上の細胞に認められない場合は核型に記載すべきではない」及び「染色体の過剰及び構造異常は同一の異常が 2 個以上の細胞に認められない場合は核型に記載すべきではない」とされていることから、本品の遺伝学的安定性に懸念はないと申請者は説明している。

表 18　核型分析試験

ヒト角膜組織	結果
BWXA	培養初期*1 及び過培養*2 の角膜上皮細胞において、染色体異常なし。
JEKV	培養初期*1 の角膜上皮細胞において、20 細胞中 1 細胞で由来不明のマーカー染色体、及び別の 1 細胞で 18 番染色体トリソミーが認められた。過培養*2 の角膜上皮細胞において、20 細胞中 1 細胞で Y 染色体の消失が認められた。
UEHD	培養初期*1 の角膜上皮細胞において、20 細胞中 1 細胞で 18 番染色体トリソミー、別の 1 細胞で 5 番染色体トリソミー、15 番染色体及び 16 番染色体の転座、並びに由来不明のマーカー染色体 2 つが認められた。過培養*2 の角膜上皮細胞において、20 細胞中 1 細胞で 3 番染色体短腕の欠失が認められた。

*1：[redacted]フィーダー細胞上で培養して製造した角膜上皮細胞（[redacted]継代目）
*2：[redacted]フィーダー細胞上で培養・継代した角膜上皮細胞（[redacted]継代目）

6.2.1.2　軟寒天コロニー形成試験（添付資料 6-3）

ヒト角膜組織 3 検体（BWXA、JEKV 及び UEHD）由来の[redacted]、フィーダー細胞上で培養・継代した角膜上皮細胞（[redacted]継代目）を軟寒天層に播種し、[redacted]日間培養したところ、足場非依存性の増殖を示すコロニー形成は認められなかった。

6.2.1.3　ヌードマウスにおける造腫瘍性試験（添付資料 6-4）

ヒト角膜組織 3 検体（BWXA、JEKV 及び UEHD）由来の[redacted]、フィーダー細胞上で培養・継代した角膜上皮細胞（[redacted]継代目）をヌードマウスに皮下移植したところ、移植による腫瘍の発生頻度増加は認められなかった（表 19）。

表 19　ヌードマウスにおける造腫瘍性試験

試験系	投与経路	観察期間	被験細胞	用量（細胞数）	主な所見
ヌードマウス	皮下	23 日*1	3 検体（BWXA、JEKV 及び UEHD）由来の[redacted]フィーダー細胞上で培養・継代した角膜上皮細胞（[redacted]継代目）	1×10^7 cells/body*2	全身及び埋植部位（皮下）：角膜上皮細胞シートに起因する腫瘍性病変の発生頻度の増加なし

*1：[redacted]を踏まえて設定された。
*2：WHO ガイドライン（TRS878）B.2.3.7 Tests for tumorigenicity を参考に設定された。

6.2.2　不純物の安全性評価（添付資料 2-8、2-10、6-5、6-6、6-7）

最終製品に残存する可能性のある不純物は、ウシ由来血清、フィーダー細胞、抗生物質（ベンジルペニシリンカリウム、硫酸ストレプトマイシン、アムホテリシン B 及び硫酸カナマイシン）、コレラトキシン及び 不純物 A＊　　である。本品における残存量に基づく安全性評価の結果、これらの不純物がヒトに対し安全性上のリスクを与えるものではないと申請者は説明している。

6.R　機構における審査の概略

機構は、臨床適用部位である眼表面に本品を移植した造腫瘍性試験が実施されていない理由、及び本品の眼局所におけるがん化リスクについて説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

本品を免疫不全動物（マウス及びラット）の眼表面に移植することは技術的に困難であること、また、免疫抑制剤を投与したウサギでは死亡等が多発し、生存例においてもウサギ自身の掻爬等により移植物の破損等が生じるため、本品を眼表面に移植する *in vivo* 造腫瘍性試験の実施は困難と判断した。そのため、眼表面に本品を移植した際の眼局所でのがん化リスクを動物で評価することは困難であるが、以下の理由から、本品の眼局所におけるがん化リスクは低いと考える。

- 本品の出発原料は角膜上皮幹細胞を含む角膜上皮由来であり多能性を有する細胞ではないこと
- 本品の製造工程において遺伝子改変等を行わないこと
- *in vitro* 造腫瘍性試験の結果は陰性であったこと
- ヌードマウスを用いた皮下投与での造腫瘍性試験において腫瘍の発生頻度増加は認められなかったこと
- 本品を用いた臨床試験において角膜の腫瘍形成に関する有害事象は報告されていないこと

機構は、本品を眼表面に移植した造腫瘍性試験の実施可能性、及び本品の眼局所におけるがん化リスクに関する申請者の説明は受入れ可能であるが、ヒトの眼局所における悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

機構は、提示された資料から本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

7.　臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す国内臨床試験 2 試験の成績が提出された。

表 20　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	EYE-01M	Ⅲ	LSCD 患者	12	本品 1 枚を単回移植	有効性 安全性
		EYE-01M-FU	Ⅲ	LSCD 患者	10	－ （EYE-01M 試験を完了した患者の観察試験）	有効性 安全性

7.1　評価資料

7.1.1　国内臨床試験

7.1.1.1　EYE-01M 試験（添付資料 7-1　治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

図 3 に示す重症度分類に従い、治験担当医師及び適格性判定委員会[4] により Stage ⅡB[5] 又はⅢと判定された LSCD 患者[6] を対象（目標症例数：10 例[7]）に、本品を移植した際の有効性及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。

本品の有効性及び安全性評価への影響を考慮して、角膜移植術、角膜上の結膜上皮掻爬術、角膜上への羊膜移植術、自己血清点眼等の併用は禁止された。

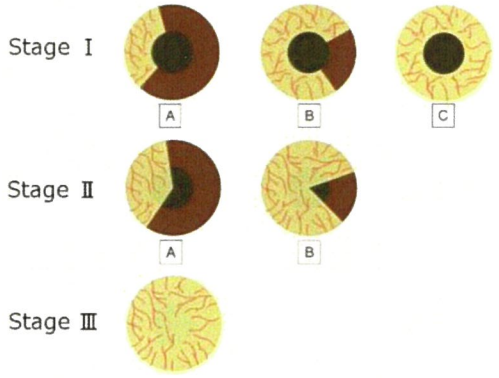
	Stage Ⅰ：角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在せず、かつ輪部が A～C の状態。 A：結膜化＜50% B：50%≦結膜化＜100% C：100%結膜化
	Stage Ⅱ：角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部が A 又は B の状態。 A：結膜化＜50% B：50%≦結膜化＜100%
	Stage Ⅲ：角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

図 3　**LSCD の重症度分類**

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、感染等が認められない正常な角膜輪部組織を 2×3 mm 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瘢痕組織を可能な限り除去した上で、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、必要に応じて瞼板縫合術等を実施して眼瞼を閉鎖固定することとされた。

---

4) 治験責任医師又は治験分担医師により適格な被験者が選択されていることを確認する目的で、第三者により構成された適格性判定委員会が移植眼の前眼部写真を用いて確認を行い、適格性判定委員会で適格と判定された場合に症例登録が行われた。

5) Stage ⅡB の場合は、過去 3 カ月間で結膜化の改善が認められない患者が対象とされた。

6) LSCD の原因傷病は問わないこととされた。

7) Stage ⅡB の患者は 1 例以上 4 例以下を組み入れる計画とされた。

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（症例番号 A-2 及び D-2）[8] を除き、本品が移植された 10 例が FAS[9] 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。各被験者の背景（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）は表 21 のとおりであった。

表 21　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
A-1	20	女	化学傷（アルカリ）	移植眼	角膜実質混濁（中等度）、前のう下白内障（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	超音波白内障手術及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	春季カタル及びその治療（ソフトコンタクトレンズ、角膜輪部冷凍凝固等）	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）	－	－

[8] A-2：組織採取前に認められた有害事象（右気胸及び中心静脈カテーテル感染）により試験の継続が不能と判断された。
D-2：治験担当医師により重症度が Stage Ⅲであると判定され登録されたが、適格性判定委員会により重症度が Stage ⅡB と判定されたことから、最終判定は Stage ⅡB となった。当該時点までに、Stage ⅡB の登録症例が 4 例に達していたことから、本試験への組入れが中止となった。

[9] FAS は、治験参加同意が得られた症例から以下の①～③に該当する症例を除いた集団とされた。
①治験実施施設の契約期間以外で組織採取、本品移植等が実施された狭義の GCP 違反例
②本品の移植が行われなかった症例
③本品の移植後、有効性評価項目に関する観察が一度も実施されなかった症例

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
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）	－	－

各被験者の角膜輪部組織の採取眼及び採取部位は、表 22 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。

表 22　各被験者の角膜輪部組織の採取眼及び採取部位

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

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（%）[10] とされ、移植後 52 週目に LSCD の重症度分類において Stage ＩA～ＩC と判定されることが、角膜上皮再建成功[11] と定義された。なお、評価の客観性及び独立性を確保するため、LSCD の重症度分類について、被験者及び評

[10] 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統計解析計画書において規定されていた。

[11] 角膜中心部に結膜化が存在すると視力に影響を及ぼすことから、角膜中心部に結膜化が存在しない状態である Stage ＩA～ＩC と判定されることが、角膜上皮再建成功と定義された。

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。

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 60.0%（6/10 例、95%CI [26.2, 87.8]）であり、95%CI の下限値は予め設定された閾値である 15%[12] を上回った。

各被験者の LSCD の重症度の推移及び角膜上皮再建成功の結果は、表 23 のとおりであった。

表 23　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	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	○
	中央判定	ⅡB／ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅡA	ⅠA	ⅠA	
A-3	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅡB	ⅡB	
	中央判定	Ⅲ／Ⅲ	ⅡB	ⅠA	ⅠB	ⅡB	ⅡB	
B-1	治験担当医師判定	ⅡB	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	○
	中央判定	ⅡB／ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	
B-2	治験担当医師判定	ⅡB	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	○
	中央判定	ⅡB／ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	
B-3	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅡB	ⅡB	
	中央判定	Ⅲ／ⅠB	ⅠA	ⅠB	ⅠB	ⅡB	ⅡB	
B-4	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠB	ⅡB	
	中央判定	Ⅲ／Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠB	ⅠB	ⅡB	
C-1	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	
	中央判定	ⅡB／ⅡB	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠB	ⅡA	
C-2	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠB	ⅠB	○
	中央判定	Ⅲ／Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	
E-1	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	○
	中央判定	Ⅲ／Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	
E-2	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	○
	中央判定	Ⅲ／ⅡA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	

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

有効性の副次評価項目として設定された矯正視力は、表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24　視力の推移（ランドルト環視力検査）

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

[12] LSCD に対する同種角膜輪部移植の治療成績を報告した文献のうち、「単回移植での有効性の比較が可能であること」、「観察期間が 1 年以上であること」、「角膜上皮再建成功の定義が明記されており、EYE-01M 試験で使用する LSCD 重症度分類を適用した場合の角膜上皮再建に関する評価が可能であること」を満たす報告（N Eng J Med 1999; 340: 1697-703）を参考に、本邦における同種角膜輪部移植の角膜上皮再建成功率を 14.3%（2/14 眼）と推測した。ただし、当該成功率は対象を化学傷又は熱傷を原因とした LSCD 患者に限定し、平均観察期間である 3 年の間に複数回の同種角膜輪部移植が実施された場合を「角膜上皮再建失敗」とみなした場合の成績であり、移植後 1 年時の角膜上皮再建成功率ではない。

症例番号		スクリーニング時	2 週	4 週	12 週	24 週	52 週
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

*：眼がか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。

表 25　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 メートル検査でも文字が全く見えない場合に、規定の距離から検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、規定の距離から検者の手の動きを認知できた際の視力

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、並びに本品移植後 52 週目における視力改善を目的とした追加治療適応の可否又は要否は、それぞれ表 26～表 29 のとおりであった。

表 26　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：虹彩及び瞳孔縁が観察できない

表 27　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：瞳孔縁を超える血管新生

表 28　瞼球癒着の程度の推移

症例番号	瞼球癒着の程度（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：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 未満に及び瞼球癒着
Grade 3：角膜表面の 1/2 以上に及び瞼球癒着

表 29　本品移植後 52 週目における視力改善を目的とした追加治療の可否又は要否

症例番号	視力改善を目的とした追加治療名*1	追加治療の可否又は要否
A-1	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮掻爬術	不要
A-3	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮掻爬術	可
	瞼球癒着解除のための羊膜移植術	可
	白内障手術	可
B-1	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	不要
	角膜上の結膜上皮掻爬術	不要
B-2	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	不要
	角膜上の結膜上皮掻爬術	不要
	白内障手術	可
B-3	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	不可*2
	角膜上の結膜上皮掻爬術	可
	白内障手術	可
B-4	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮掻爬術	可
C-1	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮掻爬術	不要
C-2	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	不要
	角膜上の結膜上皮掻爬術	不要
E-1	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮掻爬術	不要
E-2	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮掻爬術	不要
	白内障手術	可

*1：角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術及び角膜上の結膜上皮掻爬術については全症例共通の評価事項とされ、症例によってその他の追加治療が検討される場合には、当該治療の可否又は要否についても評価された。
*2：結膜炎が慢性化しており、角膜移植を実施した場合、拒絶反応の危険性が高くなるため、不可とされた。

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（60.0%）の採取眼に認められ、眼痛及び眼の異物感がそれぞれ 3 例であった。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（90.0%）の移植眼に認められ、角膜上皮欠損が 7 例、点状角膜炎が 6 例、角膜血管新生が 2 例、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、眼圧上昇及び処置による疼痛が各 1 例であった。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、ポート感染及び CV カテーテル感染が認められ、いずれも組織採取及び本品との因果関係は否定された。死亡は、観察期及び治療期のいずれでも認められなかった。

7.1.1.2　EYE-01M-FU 試験（添付資料 7-2、7-3　治験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

EYE-01M 試験を完了した患者を対象に、本品の長期の有効性及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。本試験には 10 例が登録され、全例が有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。なお、併用禁止薬剤及び併用禁止療法は設定されず、EYE-01M 試験での本品移植眼に対する追加処置（角膜移植術、結膜上皮掻爬術及び白内障手術）に関する情報を収集することとされた。

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（図 3）が用いられた。なお、EYE-01M 試験と同様に、評価の客観性及び独立性を確保するため、LSCD の重症度分類について、被験者及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。
LSCD の重症度の推移は、表 30 のとおりであった。

表 30　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	移植眼の重症度判定	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	ⅠB	ⅠB
	中央判定	ⅡB／ⅠA	ⅠA	ⅠA
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	ⅠA	ⅠA
	中央判定	ⅡB／ⅠA	ⅠA	ⅠA
B-2	治験担当医師判定	ⅡB	ⅠA	ⅠA
	中央判定	ⅡB／ⅠA	ⅠA	ⅠA
B-3	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅡB	ⅡB
	中央判定	Ⅲ／ⅠB	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	ⅠA	ⅠA
	中央判定	ⅡB／ⅡB	ⅠB	ⅠB
C-2	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠB	ⅠB
	中央判定	Ⅲ／Ⅲ	ⅠA	ⅠA
E-1	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA
	中央判定	Ⅲ／Ⅲ	ⅠA	ⅠA
E-2	治験担当医師判定	Ⅲ	ⅠA	ⅠA
	中央判定	Ⅲ／ⅡA	ⅠA	ⅠA

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、移植後は全て効果判定委員会の判定結果

副次評価項目として設定された矯正視力の結果は、表 31 及び表 32 のとおりであった。

表 31　視力の推移（ランドルト環視力検査）

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

症例番号		EYE-01M 試験のスクリーニング時	78 週	104 週
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 32　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	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

また、副次評価項目に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、並びに視力改善を目的とした追加治療の有無及び実施時期は、それぞれ表 33～表 36 のとおりであった。

表 33　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：虹彩及び瞳孔縁が観察できない

表 34　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 35　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

表 36　視力改善を目的とした追加治療の有無及び実施時期

症例番号	視力改善を目的とした追加治療名（追加治療を実施しなかった理由）	追加治療の実施時期
A-1	－*（角膜上皮の状態が不安定であると判断されたため）	－
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	－（追加治療不要と判断されたため）	－
B-2	白内障手術	79 週目
B-3	白内障手術	80 週目
B-4	－（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-1	－（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-2	－（追加治療不要と判断されたため）	－
E-1	角膜移植術	84 週目
E-2	白内障手術	59 週目

*：追加治療なし

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（30.0%）の移植眼に認められ、角膜上皮欠損が 2 例、点状角膜炎が 2 例であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、本申請において評価資料とされた EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験は、非遮蔽非対照試験であり、また LSCD を対象とした臨床試験における有効性の評価方法は定まっていないこと等から、以下の検討内容を考慮した上で、7.R.2 項において本品の有効性について検討する。

＜検討内容＞

- 非遮蔽非対照試験である EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験の結果から、本品の有効性を評価可能か否かについて。
- 有効性の評価方法（評価項目、評価時期及び閾値）の適切性について。
- 眼手術歴が本品の有効性に及ぼす影響について。
- スクリーニング時の重症度判定結果に治験担当医師と効果判定委員会の間で一部相違があったことについて。

7.R.2　有効性について

7.R.2.1　EYE-01M 試験を非遮蔽非対照試験として実施した理由について

申請者は、以下の理由等から、EYE-01M 試験を非遮蔽非対照試験として実施したと説明している。

＜非対照試験とした理由＞

以下の理由等から、LSCD に対する既存治療である同種又は自己角膜輪部移植を比較対照に設定することは困難である。

- 同種角膜輪部移植では、移植片のドナー不足が深刻であり、患者が移植まで献眼を待機し続ける必要があることから、治験への組入れが困難であること。
- 自己角膜輪部移植では、採取する角膜輪部組織が大きく採取眼への侵襲が高いことから、積極的に選択されず、ほとんど実施されていない治療法であること。

以下の理由等から、EYE-01M 試験の対象患者では結膜瘢痕組織の除去のみでは角膜上皮の再建は困難であり、角膜上皮の再建が確認されれば、非対照試験であっても本品の有効性を評価することは可能と考える。

- Stage Ⅲの患者では正常な角膜輪部が残存していないため、結膜瘢痕組織の除去のみでは角膜上皮の再建は不可能であること。
- Stage ⅡB の患者では自然経過として角膜上皮の再建が認められる可能性が否定できないため、正常な眼の角膜上皮が約 2 週間で新しい角膜上皮細胞に入れ替わるとの報告（東北医誌 2006; 118: 117-122）を考慮し、より長期である登録前 3 カ月にわたり結膜化の改善が認められないことを選択基準に設定したこと。

＜非遮蔽試験とした理由＞

本品の移植に伴う処置及び経過観察に際して、本品を移植したか否かの情報を医師及び被験者に遮蔽することは困難である。

機構は、上記の申請者の説明は理解可能であり、EYE-01M 試験を非遮蔽非対照試験として実施したことは受入れ可能と判断した。

7.R.2.2　EYE-01M 試験における有効性の評価項目、評価時期及び閾値について

申請者は、本品移植後 52 週目の角膜上皮再建成功率を主要評価項目に設定し、矯正視力等を副次評価項目に設定した理由、また、主要評価項目の有効性の閾値を 15%と設定した理由について、以下のように説明している。

LSCD の根本的な治療は角膜上皮の再建であり（1.2 参照）、EYE-01M 試験の対象患者は既存治療による角膜上皮再建が困難であることから、角膜上皮再建成功率を評価することで本品の有効性の確認が可能と考えた。

評価時期については、自己角膜輪部を移植した際の角膜上皮化に要する期間が 35.6±60.2 日であったとの報告（Eye 2004; 18: 241-8）を考慮すると、移植後 3 カ月程度の期間があれば培養角膜上皮による上皮化は完了すると想定される。一方で、移植された角膜上皮により移植部位が再建され、安定化するまでに要する期間は最長 1 年と考えられている（Invest Ophthalmol Vis Sci 1981; 21: 434-41, Surv Ophthalmol 1997; 41: 275-313）ことを考慮すると、本品により角膜上皮が正常に再建されていることを確認するためには約 1 年の観察期間が必要と考えられたこと等から、移植後 52 週目に角膜上皮再建成功率の評価を行うこととした。

加えて、臨床的な症状の改善等を確認するため、矯正視力等を副次評価項目に設定した。

また、同種角膜輪部移植の長期成績が示された国内外の文献のうち、EYE-01M 試験における主要な原因傷病として想定された熱傷及び化学傷を原因とする LSCD に対して、移植後 1 年以上の治療成績が示されている文献として、4 報（N Engl J Med 1999; 340: 1697-703、Ophthalmology 2002; 109: 1159-66, Ophthalmology 2002; 109: 1278-84, Ophthalmology 2004; 111: 38-44）が該当した。これらのうち 3 報（Ophthalmology 2002; 109: 1159-66, Ophthalmology 2002; 109: 1278-84, Ophthalmology 2004; 111: 38-44）には、複数回の移植を受けた症例や観察期間が 1 年未満の症例の成績が含まれるため、Tsubota らの報告（N Engl J Med 1999; 340: 1697-703）を参考に、同種角膜輪部移植の角膜上皮再建成功率を 14.3%と推測し、EYE-01M 試験の有効性の閾値を 15%と設定した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

有効性の評価項目及び評価時期については、受入れ可能と判断した。一方、以下に示す理由等から、有効性の閾値を 15%と設定することについては適切ではないと考える。

- Tsubota らの報告（N Engl J Med 1999; 340: 1697-703）を参考に申請者が推測した同種角膜輪部移植の角膜上皮再建成功率 14.3%（2/14 眼：化学傷又は熱傷を原因とした LSCD 患者で移植を受けた眼全体のうち、複数回移植を受けなかった眼を角膜上皮再建成功と推測）は、個々の患者の移植時期等の背景情報が明確ではなく、複数回移植が行われた場合を「角膜上皮再建失敗」とみなして移植 1 年時の有効性の閾値の根拠とすることの妥当性は不明であること。また、当該報告の成績は平均観察期間が 3 年の成績であり、同種角膜輪部移植後 1 年時の成績に基づく閾値設定ではないこと。
- 申請者が提示したその他の複数の論文（Ophthalmology 2002; 109: 1159-66, Ophthalmology 2002; 109: 1278-84, Ophthalmology 2004; 111: 38-44）で示された移植後 1 年時点の治療成績は約 40～75%であること。

そのため、機構は EYE-01M 試験における角膜上皮再建成功率だけでなく EYE-01M-FU 試験における移植後 2 年目の成績も重要と考え、評価することとした。

7.R.2.3　眼手術歴が本品の有効性評価に及ぼす影響について

機構は、EYE-01M 試験に登録された各被験者の眼手術歴が本品の有効性評価に及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

EYE-01M 試験に登録された各被験者の眼手術歴の詳細及び本品の有効性への影響がないと判断した理由は、表 37 のとおりであり、眼手術歴が本品の有効性評価に影響を及ぼした可能性はないと考える。

表 37　各被験者の眼手術歴の詳細及び本品の有効性評価への影響がないと判断した理由

症例番号	眼手術歴	実施箇所	実施目的	本品の有効性評価への影響がないと判断した理由
A-3	翼状片手術	移植眼	翼状片治療	スクリーニング時の 30 年以上前に実施された手術であること。
	超音波白内障手術 眼内レンズ挿入術	採取眼	白内障治療	採取眼に対して実施された手術であること。
B-1	水晶体再建術	移植眼	白内障治療	出生直後に実施された手術（試験登録時 23 歳）であり、その後、長期 HCL の装用によって LSCD を発症していること。
B-2	角膜輪部冷凍凝固	両眼	春季カタル治療	スクリーニング時の約 36 年前に実施された手術であること。
B-3	水晶体再建術	採取眼	白内障治療	採取眼に対して実施された手術であること。
C-1	羊膜移植術	移植眼	LSCD 治療	スクリーニング時の約 4 年前に、LSCD の治療のため 3 カ月にわたり計 3 回の羊膜パッチの移植が実施されたが、角膜上皮の結膜化の改善が認められていないこと。
C-2	角膜上皮移植	移植眼	LSCD 治療	スクリーニング時の約 6 及び 7 年前に、角膜上皮移植が計 2 回実施されたが、角膜上皮の結膜化の改善が認められていないこと。
	レーザー虹彩切開術	採取眼	緑内障治療	採取眼に対して実施された手術であること。
E-2	偽翼状片切除	移植眼	偽翼状片治療	スクリーニング時から約 4 年半前に実施された手術であること。

機構は、上記の申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7.R.2.4 スクリーニング時の LSCD の重症度判定結果に治験担当医師と効果判定委員会との間で相違が生じた理由について

機構は、スクリーニング時の LSCD の重症度判定において、治験担当医師と効果判定委員会との間で判定結果に一部相違が認められた原因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

LSCD の重症度判定では、結膜化の特徴である①上皮混濁、②新生血管及び③角膜表面の凹凸不整に基づき判定が行われた。

① EYE-01M 試験では角膜実質混濁が認められる患者も組み入れられていたが、角膜実質混濁が認められる患者では上皮混濁の判定が困難となること。

② 新生血管について、治験担当医師は細隙灯顕微鏡を用いて様々な方向からスリット光をあて深度に関する情報を得ることができる。一方で、効果判定委員会は前眼部写真を用いて判定しており治験責任医師と比較して深度の情報が限定的であったこと。さらに、担当医師は診療録に基づき本品の移植前からの新生血管の経時的な情報を得ることが可能であったが、効果判定委員会では当該情報を得ずに判定を行っていること。

③ 角膜表面の凹凸不整については、結膜化による角膜上皮の凹凸不整又は角膜実質の凹凸不整のいずれによって生じているのか、前眼部写真により評価を行う効果判定委員会では評価困難であること。

以上から、治験担当医師と効果判定委員会との間で判定結果に一部相違が認められたと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

上記の申請者の説明は一定の理解は可能であるものの、個々の被験者において相違が生じた明確な理由は不明であると考える。したがって、機構はスクリーニング時の判定に相違が認められた被験者については、効果判定委員会による判定結果も考慮し、本品の有効性評価について議論することとする。

なお、EYE-01M 試験では、スクリーニング時は適格性判定委員会による判定結果を用いることについて、本試験開始後に作成された統計解析計画書（1.0 版は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に作成）のみに規定され、治験実施計画書には規定されていなかった。本規定は本品の主要評価項目の結果に強く影響する重要な事項であったことから、本来であれば、当該規定については、試験開始前に治験実施計画書に記載しておくべきであったと考える。

7.R.2.5 有効性について

申請者は、LSCD に対する本品の有効性について、以下のように説明している。

LSCD に対する本品の有効性及び安全性を確認することを目的とした EYE-01M 試験では、以下の理由から、対象患者を重症度分類の Stage ⅡB 及びⅢとし、角膜上皮再建の成功を重症度分類の Stage ⅠA～ⅠC が得られることと設定した。

＜対象患者の設定について＞

LSCD の治療法は、正常角膜輪部の残存面積に応じて患者毎に医師が判断しているものの、明確な境界値はない。一般的には、角膜中心部に結膜化が存在する Stage Ⅱ又はⅢでは視力に影響が及ぶため積極的な治療が必要となる。正常な角膜輪部の残存面積が角膜輪部全体の 50%以上である場合（EYE-01M 試験の重症度分類の Stage ⅡA）には、角膜上の結膜瘢痕組織を除去することで角膜上皮再建が可能と考えられているが、正常な角膜輪部の残存面積が 50%未満である場合（EYE-01M 試験の重症度分類の

Stage ⅡB 又はⅢ）には、結膜瘢痕組織の除去のみでは角膜上皮再建は困難であり、角膜上皮幹細胞の供給が必要となる。しかしながら、Stage ⅡB 又はⅢの LSCD 患者に対して満足な成績が得られる治療法は現在存在しない。

＜角膜上皮再建成功の設定について＞

角膜中心部に結膜化が存在すると視力に影響を及ぼすことから、「角膜上皮再建成功」の基準として角膜中心部に結膜化が存在しない状態である Stage ⅠA～ⅠC と設定した。

上記設定により実施した EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験において以下に示す成績等が得られたことから、本品の有効性は示されたと考える。

- EYE-01M 試験の主要評価項目である本品移植後 52 週目の角膜上皮再建成功率は 60%（6/10 例、95%CI [26.2, 87.8]）であり、95%CI の下限値は同種角膜輪部移植の治療成績を参考に予め設定した閾値 15%を上回った。さらに、EYE-01M 試験において角膜上皮再建の成功が認められた 6 例全例で、移植後 104 週目においても角膜上皮再建が継続していることが確認されたことに加え、52 週時点では角膜上皮再建の成功を達成しなかった 1 例（症例番号 C-1）で移植後 104 週目に角膜上皮再建の成功が認められており、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 患者に対して自己培養角膜上皮を移植した場合に移植後 1 年間角膜上皮が安定していればその後も効果が持続するとの報告（N Engl J Med 2010; 363: 147-55）を考慮すると、本品の長期の有効性が期待できると考える。
- 矯正視力について、ETDRS 視力検査において LogMAR 換算値 0.2 以上（10 文字分に相当）の変化が得られた場合に、再現性よく視力の改善として検出可能とされている（Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 3278-81）ことを考慮すると、ETDRS 視力検査において、移植後 52 週目に 10 例中 5 例、移植後 104 週目に 10 例中 6 例で LogMAR 換算値 0.2 以上の改善が認められたことは臨床的意義のある結果が得られたと考える。また、ランドルト環視力検査において、移植後 52 週目に 10 例中 6 例、移植後 104 週目に 10 例中 5 例で LogMAR 換算値 0.2 以上の改善が認められたことは臨床的意義のある結果が得られたと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

非遮蔽非対照試験である EYE-01M 試験に基づき本品の有効性を検討することは可能と判断した（7.R.2.1 参照）。しかしながら、EYE-01M 試験の有効性の閾値の設定は適切ではないと考えることから（7.R.2.2 参照）、EYE-01M 試験の主要評価項目である本品移植後 52 週目の角膜上皮再建成功率が閾値を上回ったことを以て、本品の有効性が示されたとは判断できないと考える。

一方で、LSCD に対する既存治療である同種角膜輪部移植では免疫拒絶反応等により長期予後が不良であり、移植片の脱落等により複数回の移植が必要となること、また、自己角膜輪部移植では移植片の採取眼に対する侵襲が高いというデメリットがある。これらの点を考慮すると、角膜上皮幹細胞を供給しない限り角膜上皮の再建が期待できない LSCD 患者において、本品単回移植後に角膜上皮の再建が得られ、再建された角膜上皮の長期維持が確認されたことには、臨床的な意義があると考える。

さらに、ETDRS 視力検査における LogMAR 換算値 0.2 以上の改善については、その臨床的意義に係るコンセンサスは確立していないものの、0.2 以上の変化であれば視力の改善として再現性よく検出可

能と報告されていること等を考慮して、LogMAR 換算値 0.2 以上の改善に基づき本品の有効性を評価することは受入れ可能と判断した。

以上の点を踏まえ、機構は、EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験における本品の有効性を以下のとおり評価し、本品の有効性は期待できると考えた。なお、評価に際し、スクリーニング時の LSCD の重症度判定結果に治験担当医師と効果判定委員会との間で相違が生じていたことから、FAS（10 例）に加え、効果判定委員会によりスクリーニング時の重症度が Stage ⅡB 又はⅢと判定された被験者集団（症例番号 A-3、B-4、C-1、C-2 及び E-1（効果判定委員会の評価対象集団）での結果についても併せて確認した。

＜FAS＞

- 主要評価項目である本品移植後 52 週目の角膜上皮再建成功率は 60%（6/10 例、95%CI [26.2, 87.8]）であり、同種角膜輪部移植の長期成績に関する報告（Ophthalmology 2002; 109: 1159-66, Ophthalmology2002; 109: 1278-84, Ophthalmology 2004; 111: 38-44））における移植後 1 年時点での治療成績（約 40～75%）と遜色のない成績が本品の単回移植で得られていること。
- EYE-01M 試験の FAS において、角膜上皮再建の成功が認められた 6 例全例で、移植後 104 週目においても角膜上皮再建が確認されたこと。また、本品移植後 52 週目以降に、新たに 1 例（症例番号 C-1）で角膜上皮再建の成功が認められていることから、最終的に 70%（7/10 例）で角膜上皮再建の成功が認められたこと。
- ETDRS 視力検査において LogMAR 換算値 0.2 以上の改善が得られた被験者は、本品移植後 52 週目で 5/10 例（50%）、移植後 104 週目で 6/10 例（60%）であったこと。また、ランドルト環視力検査において同様の改善傾向が認められたこと。

＜効果判定委員会の評価対象集団＞

- 主要評価項目である本品移植後 52 週目の角膜上皮再建成功率は 40%（2/5 例）であり、104 週目までに角膜上皮再建の成功が認められた 1 例を加えると、角膜上皮再建成功率は 60%（3/5 例）となること。
- 本品移植後 52 週目に角膜上皮再建の成功が認められた 2 例のいずれにおいても、移植後 104 週目において角膜上皮再建が維持されていることが確認されたこと。
- ETDRS 視力検査において LogMAR 換算値 0.2 以上の改善が得られた被験者は、本品移植後 52 週目で 3/5 例（60%）、移植後 104 週目で 4/5 例（80%）であったこと。また、ランドルト環視力検査において同様の改善傾向が認められたこと。

7.R.3　安全性について

7.R.3.1　EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験における有害事象の発現状況について

申請者は、本品の安全性について以下のように説明している。

EYE-01M 試験の観察期、並びに EYE-01M 試験の治療期及び EYE-01M-FU 試験において認められた有害事象は、表 38～表 41 のとおりであり、本品移植後の発現時期別の有害事象は表 42 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又は症状、中等度：日常生活に支障を来す程度の徴候又は症状、重度：仕事又は日常生活ができない程度の徴候又は症状）、眼局所以外の有害事象は CTCAE v4.0（日本語訳）に基づき判定された。

表 38　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（60.0）	6（60.0）	0	0	
重篤な有害事象	0	0	0	0	
感染症および寄生虫症	1（10.0）	1（10.0）	0	0	
結膜炎	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
眼障害	6（60.0）	6（60.0）	0	0	
眼痛	3（30.0）	3（30.0）	0	0	いずれも採取眼
眼の異物感	3（30.0）	3（30.0）	0	0	いずれも採取眼

発現例数（%）、MedDRA/J ver21.0

表 38 のうち、眼痛及び眼の異物感各 3 例では組織採取との因果関係が否定されなかった。

表 39　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

発現例数（%）、MedDRA/J ver21.0

表 39 の発熱は組織採取との因果関係が否定された。

表 40　EYE-01M 試験の治療期及び EYE-01M-FU 試験において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	10（100）	10（100）	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	
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（70.0）	7（70.0）	1（10.0）	0	いずれも移植眼
点状角膜炎	6（60.0）	6（60.0）	0	0	採取眼 1 例、移植眼 6 例
眼痛	5（50.0）	5（50.0）	0	0	いずれも移植眼
眼乾燥	2（20.0）	2（20.0）	1（10.0）	0	採取眼 2 例、移植眼 2 例
角膜血管新生	2（20.0）	2（20.0）	0	0	いずれも移植眼
白内障	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
結膜びらん	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
眼瞼浮腫	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
緑内障	1（10.0）	0	1（10.0）	0	採取眼
流涙増加	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
高眼圧症	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
視力低下	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
眼の異物感	1（10.0）	1（10.0）	0	0	移植眼
臨床検査	2（20.0）	1（10.0）	2（20.0）	0	
眼圧上昇	2（20.0）	1（10.0）	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

発現例数（%）、MedDRA/J ver21.0

表 40 のうち、角膜上皮欠損 7 例（70.0%）、点状角膜炎 6 例（60.0%）、角膜血管新生 2 例（20.0%）、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、眼圧上昇及び処置による疼痛各 1 例（10.0%）では、本品との因果関係が否定されなかった。

表 41　EYE-01M 試験の治療期及び 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

発現例数（%）、MedDRA/J ver21.0

表 41 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。

表 42　EYE-01M 試験の治療期及び EYE-01M-FU 試験において認められた発現時期別の有害事象

有害事象（N=10）			
	発現時期		
	移植日～24 週目	25～52 週目	53 週目～
眼局所の有害事象	10（100）	5（50.0）	5（50.0）
感染症および寄生虫症	1（10.0）	1（10.0）	0
眼窩蜂巣炎	1（10.0）	0	0
結膜炎	0	1（10.0）	0
眼障害	10（100）	4（40.0）	5（50.0）
角膜上皮欠損	6（60.0）	1（10.0）	2（20.0）
点状角膜炎	4（40.0）	2（20.0）	3（30.0）
眼痛	5（50.0）	0	1（10.0）
眼乾燥	2（20.0）	0	1（10.0）
角膜血管新生	2（20.0）	0	0
白内障	0	1（10.0）	0
結膜びらん	1（10.0）	0	0

有害事象（N=10）			
	発現時期		
	移植日～24 週目	25～52 週目	53 週目～
眼瞼浮腫	1（10.0）	0	0
緑内障	1（10.0）	0	0
流涙増加	1（10.0）	0	0
高眼圧症	1（10.0）	0	0
視力低下	1（10.0）	0	0
眼の異物感	1（10.0）	0	0
臨床検査	1（10.0）	1（10.0）	1（10.0）
眼圧上昇	1（10.0）	1（10.0）	1（10.0）
傷害、中毒および処置合併症	1（10.0）	0	0
処置による疼痛	1（10.0）	0	0
眼局所以外の有害事象	4（40.0）	2（20.0）	6（60.0）
感染症および寄生虫症	0	1（10.0）	1（10.0）
インフルエンザ	0	0	1（10.0）
足部白癬	0	1（10.0）	0
代謝および栄養障害	0	0	1（10.0）
糖尿病	0	0	1（10.0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1（10.0）	0	0
上気道の炎症	1（10.0）	0	0
胃腸障害	2（20.0）	0	2（20.0）
便秘	0	0	1（10.0）
下痢	1（10.0）	0	0
胃ポリープ	0	0	1（10.0）
嘔吐	1（10.0）	0	0
皮膚および皮下組織障害	1（10.0）	1（10.0）	0
発疹	1（10.0）	1（10.0）	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2（20.0）
関節リウマチ	0	0	1（10.0）
椎間板突出	0	0	1（10.0）
腎および尿路障害	0	0	1（10.0）
腎機能障害	0	0	1（10.0）
傷害、中毒および処置合併症	2（20.0）	0	0
動物咬傷	1（10.0）	0	0
四肢損傷	1（10.0）	0	0

発現例数（%）、MedDRA/J ver21.0

7.R.3.2　注意が必要な有害事象について

機構は、採取眼において組織採取と因果関係が否定されない眼痛及び眼の異物感が認められていることから、組織採取後の採取眼の状態について注意が必要であると考える。したがって、本品の製造時に行う組織採取において眼痛及び眼の異物感が生じるリスクがあることを、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

加えて、「眼圧上昇、高眼圧症及び緑内障」、「角膜上皮欠損及び点状角膜炎」及び「角膜血管新生」の発現リスクについて以下のとおり考察した。なお、以下の項での発現時期（日）は、本品の移植日を起算日として記載した。

7.R.3.2.1　眼圧上昇、高眼圧症及び緑内障

EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験において、眼圧上昇、高眼圧症及び緑内障が発現した被験者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43　眼圧上昇、高眼圧症及び緑内障を発現した被験者一覧

症例番号	年齢	性別	MedDRA 基本語	重症度	眼圧（mmHg）	発現部位	緑内障の既往	発現時期（日）	原因傷病との関連	本品との因果関係	原因	転帰
B-2	52	女	高眼圧症	軽度	26.0	移植眼	あり	1	なし	なし	術後疼痛に伴う眼圧測定時の力みと手術時の麻酔薬投与に伴う眼窩内圧の上昇	回復
			眼圧上昇	軽度	31.8	移植眼	あり	289	なし	なし	副腎皮質ステロイドの点眼剤	回復
			眼圧上昇	軽度	25.5	移植眼	あり	506	なし	なし	副腎皮質ステロイドの点眼剤	回復
			眼圧上昇	中等度	39.0	移植眼	あり	549	なし	なし	白内障手術	回復
			眼圧上昇	軽度	28.4	移植眼	あり	716	なし	なし	併存疾患（緑内障）	未回復
B-3	83	男	緑内障	中等度	24.0	採取眼	あり	109	なし	なし	副腎皮質ステロイドの点眼剤	未回復
E-2	70	男	眼圧上昇	中等度	51.0	移植眼	あり	3	なし	あり	－	回復

EYE-01M 試験において、本品との因果関係が否定されない眼圧上昇が 1 例認められている。本品の移植時には術後炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドが投与されることも考慮すると、本品の移植に際しては眼圧上昇、高眼圧症及び緑内障の発現に注意が必要であると考える。したがって、本品の移植に際して眼圧上昇等が生じるリスクがあることを、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2.2　角膜上皮欠損及び点状角膜炎

EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験において、角膜上皮欠損及び点状角膜炎の発現が認められた被験者の詳細は、表 44 及び表 45 のとおりであった。

表 44　角膜上皮欠損を発現した被験者一覧

症例番号	年齢	性別	重症度	発現部位	発現時期（日）	原因傷病との関連	本品との因果関係	転帰
A-1	20	女	軽度	移植眼	7	なし	あり	回復
			軽度	移植眼	84	なし	あり	回復
A-3	79	男	軽度	移植眼	14	なし	あり	回復
B-3	83	男	軽度	移植眼	30	なし	あり	回復
C-1	37	男	軽度	移植眼	26	なし	あり	軽快
			軽度	移植眼	712	なし	あり	回復
C-2	67	男	軽度	移植眼	12	なし	あり	回復
E-1	42	男	軽度	移植眼	198	なし	あり	回復
			軽度	移植眼	338	なし	あり	未回復
			中等度	移植眼	398	なし	あり	回復
E-2	70	男	軽度	移植眼	30	なし	あり	回復
			軽度	移植眼	100	なし	あり	回復

表 45　点状角膜炎を発現した被験者一覧

症例番号	年齢	性別	重症度	発現部位	発現時期（日）	原因傷病との関連	本品との因果関係	転帰
A-1	20	女	軽度	移植眼	13	なし	あり	回復
			軽度	移植眼	182	なし	あり	回復
			軽度	移植眼	559	なし	あり	回復
B-2	52	女	軽度	移植眼	18	なし	あり	軽快
B-3	83	男	軽度	移植眼	16	なし	あり	回復
			軽度	採取眼	527	なし	なし	軽快
B-4	38	男	軽度	移植眼	16	なし	あり	回復
C-2	67	男	軽度	移植眼	243	なし	あり	軽快
E-1	42	男	軽度	移植眼	370	なし	あり	未回復

EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験では角膜上皮欠損及び点状角膜炎が多数の患者で認められていることから、本品の移植に際しては角膜上皮欠損及び点状角膜炎の発現に注意が必要である。したがって、本品の移植に際して角膜上皮欠損及び点状角膜炎が生じるリスクがあることを、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2.3　角膜血管新生

EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験において、角膜血管新生の発現が認められた被験者の詳細は、表 46 のとおりであった。

表 46　角膜血管新生を発現した被験者一覧

症例番号	年齢	性別	重症度	発現部位	発現時期（日）	原因傷病との関連	本品との因果関係	転帰
C-1	37	男	軽度	移植眼	30	なし	あり	未回復
C-2	67	男	軽度	移植眼	54	なし	あり	未回復

EYE-01M 試験において、角膜血管新生の発現が認められていることから、本品の製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4　臨床的位置づけについて

申請者は、LSCD の治療における本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。

角膜上皮再建を目的とした LSCD の既存の治療法である同種角膜輪部移植及び自己角膜輪部移植には、それぞれ以下の問題がある。

- 同種角膜輪部移植は、免疫拒絶反応が高率に生じ予後が不良であることに加え、ドナーの不足により移植を受けられない患者が存在すること。
- 自己角膜輪部移植では、移植に必要となる患者自身の対側眼の角膜輪部組織が大きいことから採取眼への侵襲が高く、局所角膜混濁、偽翼状片等の有害事象の発現が報告（Cornea 2008; 27: 730-3）されている。また、採取眼において角膜輪部組織が疲弊し、LSCD を発症する可能性が否定できないと報告（Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 1301-14）されており、重症例への適用は困難である。また、両眼性の LSCD には適用できない。

一方、本品は、同種角膜輪部移植及び自己角膜輪部移植と比較して、以下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。

- 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免疫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から、自己角膜輪部移植の適用が困難なLSCD 患者に対しても本品を用いた治療は適用可能であること。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.5　効能、効果又は性能について

本品の申請時の【効能、効果又は性能】は、「重症の角膜上皮幹細胞疲弊症を適応対象とする。角膜上皮幹細胞を含む角膜上皮細胞を供給することにより、当該患者における角膜上皮を再建することを目的とする。」と設定されていた。

機構は、①効能、効果又は性能の設定根拠、②対側眼にも患部を有する両眼性の LSCD 患者に対する適用の可否、③適応となる患者の原因傷病について説明を求め、申請者は、以下のとおり説明した。

①　効能、効果又は性能の設定根拠について

EYE-01M 試験において重症度分類の Stage ⅡB 及びⅢに対し目標とした角膜上皮再建成功率が得られており、既存の治療法の問題点を考慮すると（7.R.4 参照）、これらの患者を本品の適応とすることは適切と考えた。

なお、EYE-01M 試験では角膜中心部に結膜化が存在し角膜輪部の結膜化が 50%以上である患者（重症度分類の Stage ⅡB 及びⅢ）を対象としたが、通常、結膜瘢痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）の対象となる、角膜中心部に結膜化が存在し角膜輪部の結膜化が 50%未満の患者（重症度分類の Stage ⅡA）においても、結膜瘢痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行ったにもかかわらず角膜上皮の再建に至らない場合には、本品は治療選択肢となると考える。

②　対側眼にも患部を有する両眼性の LSCD 患者に対する適用の可否について

EYE-01M 試験には、対側眼にも角膜輪部への結膜進入が認められていたが本品の製造に必要な面積の角膜輪部が安定して残存している被験者 2 例（症例番号 A-3 及び B-2）が含まれていた。スクリーニング時における採取眼の写真及び治験担当医師の評価の一例を図 4 に示す。当該 2 例の採取眼に採取部位からの結膜化の伸展は認められなかったことから、両眼性の LSCD 患者であっても角膜輪部組織の採取は安全に施行可能であり、本品の適応となると考える。

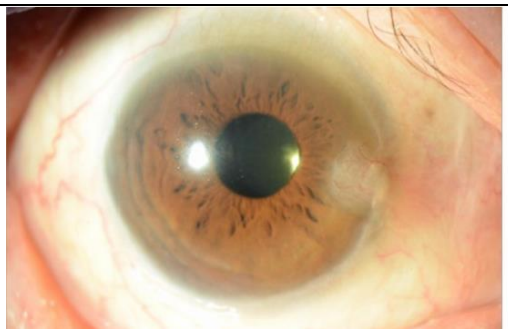
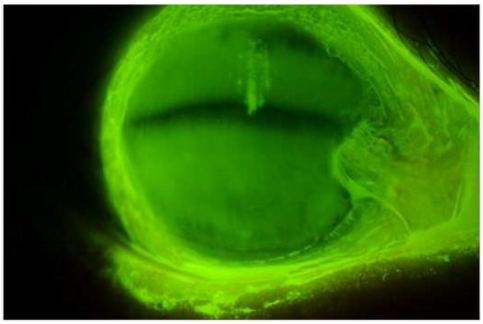
症例番号	左：ディフューザー撮影、右：ブルーフリーフィルター撮影
A-3	  （治験担当医師の評価） 鼻側に翼状片の侵入があるものの、組織採取箇所含めたその他の部位には結膜侵入は認められない

図 4　症例のスクリーニング時における採取眼の写真及び治験担当医師の評価

ただし、組織採取部位から結膜化が伸展し LSCD が新たに生じるリスクを完全に否定することはできず、また自己角膜輪部移植の際には、角膜輪部全周に対して 50%以上の角膜輪部組織を採取することは LSCD を誘発する可能性があるため避けるべきとの報告（Indian J Ophthalmol 2004; 52: 5-22）がある。したがって、組織採取に伴う安全性上のリスクを低減化するためには、少なくとも正常な角膜輪部の残存面積が角膜輪部全体の 50%以上であることを組織採取の可否の目安（本品製造時に採取する角膜輪部組織は 2×3 mm 程度の大きさであり、その面積は角膜輪部全周の約 8%に相当する）とすべきと考え、組織採取に伴い LSCD が新たに生じるリスクとともに、上記目安を医療機関に配布する情報提供資材に記載する。

③　適応となる患者の原因傷病について

LSCD の原因傷病は、外因性（化学傷、熱傷等）と内因性（SJS、眼類天疱瘡等）に大別され、角膜輪部からの組織の採取及び本品の製造の可否、並びに本品の有効性に対して原因傷病が影響を及ぼす可能性があると考えられる。EYE-01M 試験（FAS）の原因傷病別の本品移植 52 週目の角膜上皮再建成功率（%）は、化学傷（6 例）では 66.7%、長期 HCL 装用（1 例）及び「春季カタル及びその治療」（1 例）では各 100%であり、眼類天疱瘡（1 例）及び原因不明（1 例）では角膜上皮再建が達成されなかった。一方、角膜上皮の再建に至らなかった症例を含むいずれの原因による LSCD においても LSCD 重症度の改善傾向が認められており、採取した組織から本品を製造でき、採取部位において問題となる有害事象は認められなかった。したがって、炎症や疾患の管理が適切に行われている慢性期の原因傷病による LSCD であれば、本品を製造することが可能であり、本品の適応となると考える。

また、以下に示す理由から、以下の 1）～3）についても本品の適応となると考える。

1）　熱傷

熱傷による LSCD の病態は一般的に化学傷による LSCD に類似している（今日の眼疾患治療指針 第 3 版．医学書院；2016．p.364-5）。また、熱源等の除去後に感染症予防及び消炎を行うことにより傷害の伸展が停止した後であれば、本品の製造は可能であることから、本品の有効性が期待できると考える。

2）　原因が特定可能な SJS

SJS の原因となる薬剤や感染症が特定可能な場合には、早期に SJS の治療が可能であり、SJS による角膜輪部への障害は一過性のものとなる。さらに、SJS の患者でも、白内障手術等の治療成績は良好であ

ると報告されている（Ophthalmology 2000; 107: 1518-23, J Cataract Refract Surg 2005; 31: 860-2 等）ことから、組織採取及び移植に伴う侵襲は管理可能と考える。したがって、原因が特定可能で慢性期に移行した SJS では、本品の製造は可能であり、本品の有効性が期待できると考える。

3） 外傷、感染症

コンタクトレンズの長期装用等による外傷、アカントアメーバ等の感染症を原因とする外因性の LSCD の場合、治療により原因が除去され、角膜輪部及び患眼の状態が安定していれば、角膜輪部組織の採取及び本品の移植が可能と考える。

一方で、以下の 4）～7）が原因傷病の患者は、本品の適応とならないと考える。

4） 眼類天疱瘡

EYE-01M 試験では眼類天疱瘡を原因とする 1 例が組み入れられた。角膜上皮再建は達成されなかったものの、LSCD の重症度、角膜混濁の程度等において有効性が期待でき、安全性も確認されている。しかしながら、眼類天疱瘡の発症原因は明らかになっておらず、適切な処置が行われていたとしても、何らかの原因によって角膜輪部への障害が持続している可能性を否定することはできない。したがって、本品の原料である角膜輪部組織の品質を担保できない可能性があることから、本品の適応から除外する。

5） 無虹彩症

無虹彩症は、*pax6* 遺伝子変異により生じる遺伝性疾患であり、両眼性に角膜輪部が機能不全となって角膜上皮幹細胞が消失する。したがって、本品の製造は困難と考えられることから本品の適応から除外する。

6） 原因が特定できない SJS

何らかの原因によって角膜輪部への障害が持続している可能性を否定することはできず、本品の原料である角膜輪部組織の品質を担保できない可能性があることから、本品の適応から除外する。

7） 再発翼状片

再発翼状片の発生原因は、紫外線との関連が指摘されているほか、塵埃、機械的な慢性刺激等で角結膜境界部に異常を来して結膜下組織が異常増殖したものとされている。翼状片の増殖活性は病変部の Tenon 嚢における内因性の要因に起因すると考えられており（眼科プラクティス 3 オキュラーサーフェスのすべて 文光堂；2005 等）、本品を移植した場合でも翼状片の再発リスクがあり治癒に至らない場合が多いと想定されることから、本品の適応から除外する。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

EYE-01M 試験の対象患者である重症度分類で Stage ⅡB 又はⅢに該当する LSCD 患者に対して本品が推奨されるとの上記の申請者の説明は受入れ可能と考える。加えて、重症度分類の Stage ⅡA の患者であったとしても、結膜瘢痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行ったにもかかわらず角膜上皮の再建に至らない場合には、既存の治療法の問題点や（7.R.4 参照）、LSCD は患者の ADL 等に悪影響を及ぼす重篤な疾患であることを考慮すると、当該患者に対して本品を新たな治療選択肢として提供することの意義はあると考える。

また、両眼性の LSCD 患者については、本品の移植経験は極めて限られているものの、2 例で本品の製造が可能であったことが確認されており、有効性について 1 例（症例番号 B-2）で角膜上皮再建の成功が認められており、安全性についても特段の問題点は認められていない。したがって、両眼性の LSCD

患者に対しても本品の作製に必要な角膜輪部組織が採取可能であれば、本品を用いた移植の適応となると考える。ただし、両眼性の LSCD 患者から角膜輪部組織を採取した経験は極めて限られており、組織採取により採取眼に結膜化伸展等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等の背景について添付文書の【臨床成績】の項の内容を熟知した上で適応患者の選択を慎重に行うよう、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞に記載する必要があると考える。また、申請者が少なくとも正常な角膜輪部の残存面積が角膜輪部全体の 50%以上であることを組織採取の可否の目安とすべきとしている点については、現時点でその閾値の設定根拠が脆弱であることから、当該内容を医療機関に配布する情報提供資材に記載するのではなく、臨床試験に組み入れられた両眼性の LSCD 患者のスクリーニング時の採取眼の状態について、写真等を用いて情報提供することが適切と考える。

さらに、LSCD の原因傷病に伴う炎症や感染が管理できていることが前提となるが、LSCD の原因傷病に関する上記の 1）～7）の申請者の説明のうち、2）以外は受入れ可能である。2）の原因が特定可能な SJS への適応については、SJS は慢性期で安定しているようであっても年単位の経過で悪化する事例も報告されている（角膜カンファランス 2018）ことを考慮すると、本品の製造実績がなく、本品の有効性及び安全性が不明である SJS を本品の適応とすることは許容できないと考える。また、5）の無虹彩症を適応から除外することに関連して、無虹彩症以外にも先天的に角膜上皮幹細胞の形成異常を来す疾患の患者では本品の製造が困難となることから、本品の適応とならないと考える。加えて、特発性の LSCD については、臨床試験において 1 例（症例番号 A-3）組み入れられたものの、角膜上皮再建の成功が認められていないこと、LSCD に至った背景が不明であり、角膜輪部組織を原料とする本品の製造可能性並びに採取眼も含めた本品の有効性及び安全性に影響を与える可能性が否定できないことを考慮すると、特発性の LSCD 患者は本品の適応とならないと考える。

以上に加え、申請時の【効能、効果又は性能】に設定されていた「重症の」については医療現場で明確な定義が存在しないことから、【効能、効果又は性能】を角膜上皮幹細胞疲弊症とした上で、本品の適応が明確となるように対象患者を具体的に記載する必要があると判断した。

したがって、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞は以下のとおり設定することが適切であると判断した。

【効能、効果又は性能】

角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

- スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- 眼類天疱瘡の患者
- 無虹彩症等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
- 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 本品は以下の対象に使用すること。
  「患眼の正常角膜輪部の残存面積が角膜輪部全体の 50%未満の状態であり、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」
- 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。
- 両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者から角膜輪部組織を採取した経験は極めて限られており、組織採取により採取眼に結膜化伸展等を誘発するリスクがあることから、両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症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等の背景について【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を慎重に行うこと。

7.R.6　用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞は、EYE-01M 試験に基づき以下のように設定されていた。

【用法及び用量又は使用方法】

<角膜上皮細胞シート製造前に行う事項>

1. 患者から角膜輪部組織を採取する。なお、採取する組織は角膜輪部の状態等を考慮し、適切な部位から採取する。採取した角膜輪部組織は組織運搬用チューブに入れて、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに輸送する。
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株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに輸送する。なお、この血液は、保管サンプルとして用いられる。

<角膜上皮細胞シート移植時に行う事項>

前処理液ボトルに充てんされた前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮用培養皿からリング状培養ディスクごと剥離し、角膜輪部領域を含む眼表面に移植する。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

<角膜上皮細胞シート製造前の注意事項>

1. 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングから送付され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。
2. 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。
3. 角膜輪部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。
4. 採取する角膜輪部組織は、基底層を含む健常な組織とすること。

5. 培養角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角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。[13)]

<角膜上皮細胞シート移植時の注意事項>

1. 培養角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、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに連絡すること。
2. 取り違えを防止するため、移植に用いる角膜上皮細胞シートが患者専用であることを培養角膜上皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
3. 培養角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、または20～28℃の貯蔵条件で保管すること。
4. 角膜上皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養角膜上皮用培養皿内で前処理液に浸漬しておくこと。
5. 瞼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。
6. 眼表面に結膜瘢痕組織等が存在する場合は、角膜上皮細胞シートが生着しない可能性があるため、結膜瘢痕組織等を可能な限り除去した上で移植すること。
7. 角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。
8. 角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。
9. 眼表面にのせた後は、乾燥を防ぐため、眼内灌流液等を角膜上皮細胞シート上にゆっくりと滴下すること。
10. 角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。
11. 必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合すること。
12. 移植後、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等を実施すること。

機構は、角膜輪部組織の採取部位の決定方法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本品の製造販売後には、EYE-01M 試験の対象患者である Stage ⅡB 又はⅢの患者では、EYE-01M 試験の設定（患者の対側眼から治験責任医師又は治験分担医師が細隙灯顕微鏡を用いた観察により炎症・感染等の異常が認められないと判断された角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取すること）に基づき正常な角膜輪部組織を採取する。

また、Stage ⅡB 又はⅢの患者とは異なり、結膜瘢痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行ったにもかかわらず角膜上皮の再建に至らない重症度分類の Stage ⅡA の患者では、以下の理由等から角膜輪部組織採取を対側眼に限定する必要はなく、患眼からも採取することが可能と考える。

- Stage ⅡA の患者では患眼にも正常な角膜輪部が角膜輪部全体の 50%以上認められることから、患眼であっても、細隙灯顕微鏡を用いた観察により炎症・感染等がないことが確認できた部位から角膜輪部組織採取を行うことのリスクは高くないと考えること。

さらに、EYE-01M 試験では 12 時方向からの組織採取が多かったが、12 時方向である必要はなく、本品の【用法及び用量又は使用方法】において角膜輪部組織の採取を行う方向に関する規定を設ける必要はないと考える。

---

13) 当該事項は申請後に追加された。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の臨床的有用性が示された EYE-01M 試験の設定に基づき【用法及び用量又は使用方法】を設定することは可能と判断した。

また、結膜瘢痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行ったにもかかわらず角膜上皮の再建に至らない重症度分類の Stage ⅡA の患者の患眼から角膜輪部組織を採取することについては、本品の製造実績がなく、結膜瘢痕組織の除去等の処置を受けた眼への組織採取時の侵襲を含め、本品の有効性及び安全性が不明であることから、適切ではないと考える。したがって、対側眼から組織採取を行うことを【用法及び用量又は使用方法】において明確にする必要があると判断した。

また、角膜輪部組織の採取部位の決定方法について上記の申請者の説明は概ね理解可能であるが、EYE-01M 試験の全例で、角膜輪部組織は特段の理由がない限り 1 例を除きほぼ 12 時方向から採取されており、12 時方向以外から角膜輪部組織を採取した場合の本品の製造の成否等は明らかになっていないことから、臨床試験における角膜輪部組織の採取部位に関する情報を本品の添付文書の【臨床成績】の項に記載した上で、臨床試験での採取部位を参考にして角膜輪部組織の採取部位を決定することを＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞に記載する必要があると考える。

さらに、以下の点は本品を用いた移植において重要な情報であることから、＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞ではなく、【用法及び用量又は使用方法】において明確にする必要があると判断した。

- 採取眼に炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位から角膜輪部組織の採取を行うこと。
- 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に、本品の移植を行うこと。
- 必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合し、本品移植後に治療用ソフトコンタクトレンズを装着すること。また、必要に応じて瞼板縫合術等を実施すること。

機構は、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定することが適切であると判断した。

【用法及び用量又は使用方法】

<角膜上皮細胞シート製造時に行う事項>

1. 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取する。採取した角膜輪部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。
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。

＜角膜上皮細胞シート移植時に行う事項＞

前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角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移植する。必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合し、移植後に治療用ソフトコンタクトレンズを装着する。また、必要に応じて瞼板縫合術等を実施する。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

<角膜上皮細胞シート製造時の注意事項>

1. 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングから送付され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。
2. 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。
3. 角膜輪部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。
4. 採取する角膜輪部組織は、基底層を含む健常な組織とすること。
5. 【臨床成績】の項を参考に、角膜輪部組織の採取部位を決定すること。
6. 培養角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角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。

<角膜上皮細胞シート移植時の注意事項>

1. 培養角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、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに連絡すること。
2. 取り違えを防止するため、移植に用いる角膜上皮細胞シートが患者専用であることを培養角膜上皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
3. 培養角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、または 20～28℃の貯蔵条件で保管すること。
4. 角膜上皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養角膜上皮用培養皿内で前処理液に浸漬しておくこと。
5. 瞼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。
6. 角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. 角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。
8. 角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。
9. 角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、眼内灌流液等を角膜上皮細胞シート上にゆっくりと滴下すること。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本品の使用経験は非常に限られ、本品の安全性情報は十分に蓄積されていないことから、本品を用いた全患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項として、本品の使用に伴うすべての有害事象を収集する。

調査予定症例数については、製造販売後の本品の予想使用患者数を考慮し、40 例/年と設定した。

観察期間については、LSCD 患者を対象に自己培養角膜上皮を移植した場合に移植後 1 年間角膜上皮が安定していれば、その後も効果が持続するとの報告（N Engl J Med 2010; 363: 147-155）があること等を考慮し、本品の製造のために組織採取を実施した時点から本品の移植後 52 週目までとした。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の使用経験は非常に限られていることから、本品の安全性及び有効性に係る情報を迅速かつ偏りなく収集することを目的として、本品の製造販売後には本品を用いられた全症例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の計画（安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間）について、上記の申請者の説明を了承した。

なお、製造販売後調査においては、原因傷病、採取眼の眼表面の状態、角膜輪部組織の採取部位、採取眼に生じた有害事象、本品の製造の成否等について情報収集し、本品製造のための適切な組織の採取に関する情報が得られた場合には、適切かつ迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（7-1、7-2）に対してGCP実地調査[14)] を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

10. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「角膜上皮幹細胞疲弊症」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品は LSCD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品を承認して差し支えないと考える。

以上

14) 本品は再生医療等製品の区分で申請されたが、再生医療等製品 GCP 省令の施行前に実施された 7-1 に係る治験については、医療機器 GCP 省令が適用されている。

審査報告（2）

令和 2 年 2 月 7 日

申請品目

［販　売　名］　ネピック
［一般的名称］　ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
［申　請　者］　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
［申請年月日］　平成 31 年 3 月 20 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、LSCD に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 症例番号 B-2 では、本品移植後早期（本品移植後 2 週目）に視力低下を来し、白内障手術実施時点（本品移植後 79 週目）まで視力の改善が認められず、白内障手術実施後の視力もスクリーニング時と同程度に留まっている。LSCD の重症度は Stage ⅠA に改善したにもかかわらず視力の改善が伴わなかった理由とともに、当該症例に対する本品の有効性及び安全性について考察することが重要である。
- 治験担当医師と効果判定委員会との間で LSCD の重症度の判定結果に相違が認められていることから、製造販売後調査に際しては、重症度判定の標準化を行うための方策を検討することが重要である。

機構は、専門委員からの以上の指摘について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

- 症例番号 B-2 の視力の推移並びに当該症例に対する本品の有効性及び安全性について、以下のように考える。
  - ✓ 本品移植後 2 週目にスクリーニング時よりも視力が低下した理由として、当該症例では角膜表面の凹凸不整が存在したため、涙液の分布状態が光の屈折に影響することにより視力の変動を生じた可能性がある。また、本品移植後 2 週目には点状表層角膜症、流涙、羞明及び眼痛が認

められており、これらの複数の要因により本品移植後早期に一時的な視力低下が認められたと考える。

- ✓ 本品移植後 24 週目に白内障の進行による視力低下が認められ、その後も視力低下が継続したため移植後 79 週目に白内障手術を実施したものの、角膜表面の凹凸不整の影響により、白内障手術後の視力がスクリーニング時と同程度に留まったと考える。
- ✓ 以上に示すとおり、白内障の進行及び角膜表面の凹凸不整により、EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験の期間を通して、期待した視力改善を得ることはできなかった。一方で、本品移植後 52 週目及び 104 週目の LSCD の重症度はいずれも Stage ⅠA であり、EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験において問題となる有害事象は認められていないことから、当該症例に対する本品の有効性及び安全性は示されたと考える。

- LSCD の重症度判定の標準化を行うため、以下の対応を行う予定である。
  - ✓ 製造販売後調査においては、効果判定委員会による重症度判定は行わない。本品を使用する医師が過去の診察時の情報を踏まえて経時的に患眼の状態を確認しつつ、細隙灯顕微鏡により前眼部の広い範囲に様々な角度からスリット光を投射して、詳細な観察を行って LSCD の重症度を判定する。
  - ✓ 医師間における重症度判定のばらつきを低減化するため、本品を使用する医師向けの講習会を開催し、結膜化を判断する際の細隙灯顕微鏡を用いた検査での留意点等、LSCD の重症度判定方法に関するトレーニングを行うことで、重症度判定の標準化を行う。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

症例番号 B-2 の視力の推移について、治験で得られた情報は限られているものの、申請者の説明は一定の理解が可能である。また、当該症例に対する本品の有効性及び安全性については、申請者の説明を了承した。

加えて、製造販売後調査において本品を使用する医師が LSCD の重症度判定を行うこと、及び LSCD の重症度判定の標準化を行うため、本品を使用する医師に対して講習会を実施し LSCD の重症度判定方法に関するトレーニングを行うとの申請者の説明を了承した。本品の適応対象となるか否かの判断、及び製造販売後調査における本品の有効性評価に際して、LSCD の重症度判定の標準化を行うことは極めて重要である。そのため、本品の使用は LSCD に関する十分な知識と経験を有する医師が、本品の使用方法や LSCD の重症度判定に関する講習を受講した上で行うことが必要と判断した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品使用時に注意を有する有害事象は、「眼痛及び眼の異物感」（組織採取に伴い採取眼に発現した事象）、並びに「眼圧上昇、高眼圧症及び緑内障」、「角膜上皮欠損及び点状角膜炎」及び「角膜血管新生」であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置づけについて」及び「7.R.5 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切であると判断した。

【効能、効果又は性能】

角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

- スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- 眼類天疱瘡の患者
- 無虹彩症等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
- 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 本品は以下の対象に使用すること。
  「患眼の正常角膜輪部の残存面積が角膜輪部全体の 50%未満の状態であり、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」
- 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。
- 両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者から角膜輪部組織を採取した経験は極めて限られており、組織採取により採取眼に結膜化伸展等を誘発するリスクがあることから、両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症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等の背景について【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を慎重に行うこと。

これに対し、専門委員は以下の意見が出された。その他の事項については機構の判断は支持された。

- 以下の点を考慮すると、SJS は本品の適応に含まれると考える。
  - ✓ SJS においては、急性期に角膜輪部が障害を受けなかった場合は LSCD にはならず、その場合、片方の眼が角膜輪部に結膜化が認められない健常な眼（片眼性の LSCD）となる症例もある。また、角膜障害の程度に左右差があった場合には、軽症眼から本品の原料となる細胞を採取できる可能性がある。
  - ✓ 角膜を専門とする眼科医であれば、結膜化が認められない健常な眼であるか否かは容易に判別可能である。
  - ✓ 有効な治療法のない SJS の患者に対し治療選択肢を提供することには、臨床的な意義があると考える。
- ただし、SJS の患者では角膜輪部組織の採取に伴う侵襲により採取眼の状態が悪化するリスクがあることから、医師により適応患者の選択を慎重に行うとともに、採取眼の状態が悪化する可能性について患者に十分な説明を行うことを前提に、SJS に対する本品の使用は許容されると考える。

- 審査報告（1）p.42 で機構が引用した「角膜カンファランス 2018」は論文化されていない学会発表における報告であるため、SJS が本品の適応とならないと判断する根拠として適切ではない。
- GVHD も LSCD の原因となることがあるが、本品の適応に含めるか否か、検討が必要である。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

① SJS について

SJS において、軽症眼から本品の原料となる細胞を採取できる可能性があるとの意見、及び有効な治療法のない SJS の患者に対し治療選択肢を提供することには臨床的な意義があるとの意見は理解する。一方、以下の点を考慮すると、角膜輪部組織の採取眼の状態が悪化するリスクがあり、治験における本品の製造経験及び使用経験がない SJS を本品の適応に含めることは、リスク・ベネフィットの観点から困難と判断した。

- SJS は、発症機序について統一した見解はないものの、薬剤やマイコプラズマ感染、ウイルス感染等が契機となり、免疫学的な変化が生じていると推定されている（日眼会誌 2017; 121: 42-86）。LSCD の内的要因である SJS については、組織採取による侵襲が炎症を誘発することが懸念され、角膜の障害に左右差を有する SJS の患者は軽症眼の視力に頼って生活していると想定されることを考慮すると、角膜輪部組織の採取眼の状態が悪化するリスクに対してはより慎重に検討する必要があること。
- SJS の患者の眼の自然経過として、炎症及び進行性の結膜瘢痕化が認められない健常な角膜を有していても、慢性期に眼表面の状態が悪化していく症例があることが報告（Br J Ophthalmol 2007; 91: 1048-53）されていること。
- SJS の患者において安全に組織採取が可能と判断できる採取眼の定義について検討を行ったものの、定義するための情報が不足していること。

機構は以上の内容を専門委員に説明し、専門委員からは、安全に組織採取が可能と判断できる採取眼を定義することは困難であること、本品の製造経験がなく有効性及び安全性が不明であることから、リスク･ベネフィットの観点から SJS を本品の適応に含めることは困難との機構の判断は支持された。

② GVHD について

機構は、以下の理由から、GVHD は本品の適応にならないと判断した。

- 眼 GVHD 患者では、炎症により角膜輪部領域に線維化が生じ、角膜上皮幹細胞に悪影響を与えること、また、ドライアイにより慢性的な炎症過程を誘発することが報告（Cornea 2019; 83: 364-75）されていること。
- 眼 GVHD 患者に対する白内障手術後に、角膜穿孔、角膜融解等が複数例で生じたことが報告（Cornea 2015; 34: 506-11、J Cataract Refract Surg 2016; 42: 833-9）されていること。
- ドライアイ、マイボーム腺機能不全等の合併により、移植後の本品の生着に悪影響を与える懸念があること。

以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の本品の適応となる LSCD の重症度に関する記載は、以下のとおり、EYE-01M 試験及び EYE-01M-FU 試験で用いられた LSCD の重症度分類の定義に即した記載とするよう整備することが適切と判断し、機構の判断は専門委員に支持された。

- 「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」

以上より、本品の【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞は、以下のように設定することが適切と判断した。

【効能、効果又は性能】

角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

- スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- 眼類天疱瘡の患者
- 移植片対宿主病の患者
- 無虹彩症等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
- 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 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」
- 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。
- 両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者から角膜輪部組織を採取した経験は極めて限られており、組織採取により採取眼に結膜化伸展等を誘発するリスクがあることから、両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症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等の背景について【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を慎重に行うこと。

機構は、上記のように【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において機構の判断は専門委員により支持されたため、以下のように整備した上で設定することが適切と判断した。

【用法及び用量又は使用方法】

＜角膜上皮細胞シート製造時に行う事項＞

1. 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取する。採取した角膜輪部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。
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。

＜角膜上皮細胞シート移植時に行う事項＞

前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角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角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角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、必要に応じて瞼板縫合術等を実施する。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞

<角膜上皮細胞シート製造時の注意事項>

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。
2. 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。
3. 角膜輪部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。
4. 採取する角膜輪部組織は、基底層を含む健常な組織とすること。
5. 【臨床成績】の項を参考に、角膜輪部組織の採取部位を決定すること。
6. 培養角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角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。

<角膜上皮細胞シート移植時の注意事項>

1. 培養角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。
2. 取り違えを防止するため、移植に用いる角膜上皮細胞シートが患者専用であることを培養角膜上皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
3. 培養角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、または 20～28℃の貯蔵条件で保管すること。
4. 角膜上皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養角膜上皮用培養皿内で前処理液に浸漬しておくこと。
5. 瞼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。
6. 角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. 角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。

8. 角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、眼内灌流液等を角膜上皮細胞シート上にゆっくりと滴下すること。
9. 角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。

機構は、上記のように【用法及び用量又は使用方法】及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意＞の項を設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

申請時、製造販売後の使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、本品が投与された全例を対象とし、調査予定症例数 40 例/年、観察期間を本品の製造のために組織採取を実施した時点から本品の移植後 52 週目までとする製造販売後調査の計画が提示された。

機構は、審査報告（1）の「8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後調査の計画については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論に加え、以下に示す申請者から提示された修正を考慮し、表 47 に示す製造販売後調査を実施することが適切と判断した。
＜主な修正点＞

- 角膜移植術の待機患者数等を考慮し、本品を使用する可能性がある患者の数について再度調査した結果、調査予定症例数を約 120 例/年に修正した。

表 47 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	本品の安全性及び有効性の評価
調査方法	全例調査方式
観察期間	本品の製造のために組織採取を実施した時点から本品の移植後 52 週目まで
対象患者	LSCD 患者
調査予定症例数	約 120 例/年
主な調査項目	＜安全性検討事項＞ 本品の使用に伴うすべての有害事象 ＜有効性＞ LSCD の重症度、矯正視力等

1.6 その他

1.6.1 品質について

1.6.1.1 [redacted]について

申請者は、[redacted]を重要品質特性とし、最終製品の[redacted]をベリフィケーション項目に設定することとした（1.6.1.2 参照）。また、試験方法に関する検討の結果、角膜上皮細胞シートとしての[redacted]を[redacted]を採用した。

機構は、申請者の対応を了承した。

1.6.1.2 ベリフィケーションについて

申請者は、リスク評価に基づき、ベリフィケーション項目として、重要な製造工程パラメータ、工程内管理試験、並びに最終製品の規格及び試験方法に加え、表 48 に示す項目を設定した。

表 48 製造工程及び最終製品に対し実施されるベリフィケーション項目

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

*：[redacted]は工程内管理試験をベリフィケーション項目とする。

機構は、リスク評価に基づき製品の品質を確保する上で重要と考えられる項目が設定されていることから、申請者が設定した品質管理戦略を了承した。

1.6.1.3 副構成体の管理について

申請者は、副構成体の容器完全性について、以下のように説明した。

[redacted]を製造工程において規定することにより、組織運搬用チューブ及び前処理液ボトルの容器完全性を管理することとした。なお、上記の対応に伴い、組織運搬セット及び前処理液ボトルの工程内管理試験に設定した「[redacted]」、並びに規格及び試験方法に設定した[redacted]に対する「[redacted]」は実施しないこととした。

機構は、申請者の対応を了承した。

1.6.2 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号）に基づき、本品は自己の角膜輪部組織を原料とする製品ではあるものの、製造工程でマウスの細胞（3T3-J2 細胞）をフィーダー細胞として用いること、加えて本品の製造工程において病原体に対する不活化もしくは除去処理は行われないことから、本品を指定再生医療等製品に指定することが適切と判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は 10 年が適当であり、指定再生医療等製品に指定することが適切と判断する。

［効能、効果又は性能］

角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

- スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- 眼類天疱瘡の患者
- 移植片対宿主病の患者
- 無虹彩症等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
- 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

［用法及び用量又は使用方法］

＜角膜上皮細胞シート製造時に行う事項＞

1. 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取する。採取した角膜輪部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。
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。

＜角膜上皮細胞シート移植時に行う事項＞

前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角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角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角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、必要に応じて瞼板縫合術等を実施する。

［承 認 条 件］

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。
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。
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。

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADL	Activity of daily living	日常生活動作
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CI	Confidence interval	信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事項共通用語規準
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	糖尿病網膜症の早期治療研究
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
HCL	Hard contact lens	ハードコンタクトレンズ
HE	Hematoxylin-eosin	ヘマトキシリン・エオジン
ICH Q5A（R1）ガイドライン	－	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5D ガイドライン	－	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
LogMAR	Logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値
LSCD	Limbal Stem Cell Deficiency	角膜上皮幹細胞疲弊症
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MWCB	Master working cell bank	マスターワーキングセルバンク
PAS	Periodic acid-Schiff	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関

[redacted]	[redacted]	[redacted]
機構	―	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本品	―	ネピック