

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）口腔粘膜由来上皮細胞シート
[販 売 名] オキュラル
[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] 令和 2 年 9 月 14 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 3 年 5 月 24 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。

なお、次の条件を付すことが適当である。

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3年4月27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] オキュラル

[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）口腔粘膜由来上皮細胞シート

[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] 令和2年9月14日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養口腔粘膜上皮パッケージを主構成体、組織運搬セット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。

[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：(R2再)第15号、令和2年3月19日付け薬生機審発0319第2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

[用法及び用量又は使用方法]

<口腔粘膜上皮細胞シート製造時に行う事項>

1. 患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症、感染及び癒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。
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。

<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癒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。

審査報告(1)

令和3年3月17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] オキュラル
[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)口腔粘膜由来上皮細胞シート
[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] 令和2年9月14日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養口腔粘膜上皮パッケージを主構成体、組織運搬セット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。

[申請時の効能、効果又は性能]

角膜上皮幹細胞疲弊症

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

＜口腔粘膜上皮細胞シート製造時に行う事項＞

1. 患者の口腔内から、炎症、感染及び癒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。
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。

＜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癒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、必要に応じて瞼板縫合術等を実施する。

[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	8
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	9
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	11
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	12
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	15
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	39
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	40
10. 審査報告（1）作成時における総合評価	40

[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口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をシート状に培養して製したヒト体性幹細胞加工製品である。LSCD 患者の眼表面に移植することにより、口腔粘膜上皮細胞が生着・上皮化し、欠損した角膜上皮を修復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口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養口腔粘膜上皮パッケージ

副構成体：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

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、令和2年3月19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：（R2再）第15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及び化学傷、内部要因である SJS 及び OCP、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、並びに令和2年3月に製造販売承認を取得したヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植があるが、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、眼表面の癒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。
- ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植では、原料採取のために、自己角膜輪部移植よりは少量ではあるものの、患者自身の眼から角膜輪部組織を採取する必要があり、採取可能な角膜輪部が残存していない場合には適応とならないこと。

本品は、角膜上皮幹細胞を供給する製品ではなく、口腔粘膜上皮幹細胞を含む口腔粘膜上皮細胞からなる細胞シートであるが、以下の特徴及び利点を有することから、LSCD に対する新たな治療選択肢となることが期待される。

- 口腔粘膜上皮細胞は角膜上皮細胞と同様に非角化重層扁平上皮であること。
- 患者自身の眼から角膜輪部組織を採取する必要がなく、採取可能な角膜輪部の残存の有無を問わず両眼性の LSCD にも適用できること。
- 患者自身の組織を原料とするため拒絶反応を生じる可能性が低いこと。

国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）の西田らによって、LSCD 患者を対象に本品の国内臨床試験（COMET01 試験）が実施され、今般、COMET01 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。なお、COMET01 試験は、厚生労働省及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業による医師主導治験として 2015 年 8 月から実施された。

本品は、2021 年 2 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。

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、患者自身の口腔粘膜より採取した組織に由来する口腔粘膜上皮細胞を、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口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養口腔粘膜上皮パッケージである。本品の副構成体は、採取した口腔粘膜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である。

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口腔粘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口腔粘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口腔粘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。2000 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）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 -80°C 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
<i>in vitro</i> 試験（MRC-5 細胞、Vero 細胞及び NIH-3T3 細胞）
<i>in vivo</i> 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 口腔粘膜上皮細胞シートの製造工程

口腔粘膜上皮細胞シートの製造工程は、口腔粘膜組織の受入れ、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[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]、[redacted]、[redacted]の各工程とされている。

2.1.1.2 組織運搬セットの製造方法

組織運搬セットの製造工程は、[redacted]、[redacted]、[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。

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]

主構成体である培養口腔粘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 培養口腔粘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]

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、*in vitro* 試験の口腔粘膜上皮細胞シートに対する免疫組織学的解析結果（添付資料 3-2）と、*in vivo* 試験の LSCD モデルウサギへの移植試験の公表論文 2 報（参考資料 2 及び 33）が提出された。

4.1 *in vitro* 試験

4.1.1 口腔粘膜上皮細胞シートの免疫組織学的解析（添付資料 3-2）

COMET01 試験の被験者から得られた口腔粘膜組織を用いて作製した口腔粘膜上皮細胞シートに対して、口腔粘膜上皮細胞及び角膜上皮細胞に共通する細胞マーカー（マーカー_{1*}）、角膜バリア機能に関連するマーカー（マーカー_{2*} 及びマーカー_{3*}）及び未分化細胞マーカー（マーカー_{4*}）のタンパク質の発現が、蛍光免疫染色によって評価された。口腔粘膜上皮細胞シートの全体にマーカー_{1*}陽性細胞が認められ、マーカー_{2*} 及びマーカー_{3*}が表層に、マーカー_{4*}が基底層に発現していた。

4.2 *in vivo* 試験

4.2.1 LSCD モデルウサギを用いたウサギ自己口腔粘膜上皮細胞シート移植試験における性能評価 1（参考資料 2）

4.2.1.1 試験方法

NZW ウサギの角膜輪部を外科的に除去した後、眼表面を細胞傷害性のある██████████で処理し、角膜上皮全体を外科的に除去することにより LSCD モデルが作製された。モデル作製を行った同一個体から採取した口腔粘膜組織を用いて、本品と概ね同じ製造方法によりウサギ自己口腔粘膜上皮細胞シート（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移植された（以下、「移植群」）。対照群として、LSCD モデルウサギの角膜上に侵入した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（Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1632-9）。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。

4.2.1.2 本品類似品における未分化細胞の存在及び局在

本品類似品における未分化の細胞の存在及び局在性が、コロニーフォーミングアッセイ及び未分化マーカー（p63）を用いた蛍光免疫染色によって評価された。本品類似品の作製過程で得られる初代培養時の細胞及び本品類似品から得た細胞を培養したとき、増殖性を有する細胞が存在し、コロニーを形成することが確認された。また、本品類似品の蛍光免疫染色の結果、基底部に p63 を発現する細胞が局在することが確認された。

4.2.1.3 角膜上皮傷害性の評価

本品類似品移植後 1、2 及び 4 週目に、前眼部の細隙灯顕微鏡による観察及びフルオレセイン染色（上皮細胞の欠損等によりバリア機能が失われている部分を染色する方法）による角膜上皮傷害性の評価が行われた。非移植群と比較して、移植群では移植直後から移植後 4 週目まで角膜表面に透明性を有する組織が確認され、フルオレセインにより染色されるバリア機能が失われた領域は認められなかった。

*承認情報提供時に置き換えた

4.2.1.4 病理組織学的検査

本品類似品移植後 4 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。移植群の移植部位では正常な角膜上皮層と類似した形態が確認された。一方、非移植群では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、また角膜実質への血管の侵入が確認された。

4.2.2 LSCD モデルウサギを用いたウサギ自己口腔粘膜上皮細胞シート移植試験における性能評価 2 (参考資料 33)

4.2.2.1 試験方法

NZW ウサギの角膜輪部及び角膜上皮全体を外科的に除去した後、眼表面を細胞傷害性のある n-ヘプタノールで処理することにより LSCD モデルが作製された。モデル作製を行った同一個体から採取した口腔粘膜組織を用いて、本品と概ね同じ製造方法により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癒痕組織を外科的に除去した後に移植された。本品類似品の移植後 4 週目以降 2 週毎に移植後 22 週まで、同一個体の角膜中心部 (直径 5 mm) の上皮細胞を繰り返し物理的に除去 (計 10 回除去) し、10 回目の除去後 2 週目に当たる移植後 24 週目まで上皮の再建を評価することにより、角膜輪部における未分化の口腔粘膜上皮細胞の存在が検討された (Repeat wound-healing assay) (Mol Ther 2014; 22: 1544-55)。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。

4.2.2.2 本品類似品における未分化細胞の局在

本品類似品における未分化細胞の局在性を評価するため、粘膜上皮の分化マーカー (CK4)、基底細胞マーカー (CK14) 及び未分化細胞マーカー (p63) を用いた免疫組織学的評価が実施され、基底層を除く細胞シート全体に CK4 陽性細胞が認められ、基底層には CK14 及び p63 の発現が認められた。

4.2.2.3 角膜上皮傷害性の評価及び免疫組織学的評価

本品類似品移植前、移植直後、移植後 1 週目、2 週目及び 3 週目、4 週目の角膜中心部の上皮細胞を物理的に除去する前後 (1 回目除去の前後)、30 日目、32 日目、34 日目及び 5 週目、並びに 6 週目、8 週目、10 週目、12 週目、14 週目、16 週目、18 週目、20 週目及び 22 週目の角膜中心部の上皮細胞を物理的に除去する前後 (2 回目～10 回目の各回の除去の前後)、並びに 24 週目において、前眼部の観察及びフルオレセイン染色による角膜上皮傷害性の評価が行われた (図 1)。

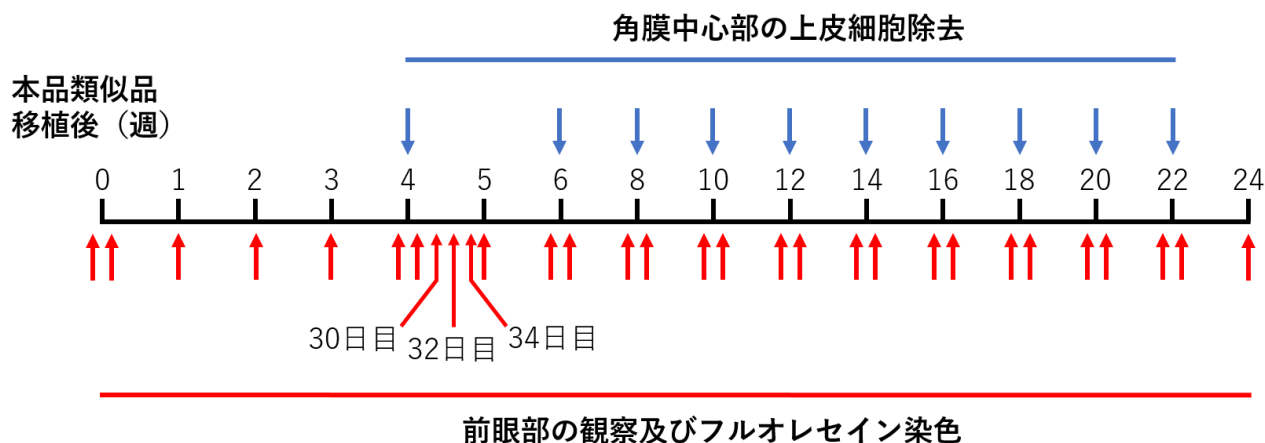


図 1 角膜中心部の上皮細胞除去及び評価スケジュール

本品類似品移植後 4 週目に透明性を有する組織が角膜表面に確認され、フルオレセインにより染色されるバリア機能が失われた領域は認められなかった。さらに、本品類似品移植後 4 週目以降 2 週毎に上皮細胞が除去された部分においても、フルオレセインで染色される上皮欠損部の面積は経時的に縮小し、再度透明性を有する組織が確認された。移植後 24 週目の観察時にも眼表面の透明性が保持されており、フルオレセインにより染色される領域は認められなかった。

また、本品類似品移植後 24 週目に摘出した眼球に対し免疫組織学的評価が実施され、再建された角膜上皮の表層において粘膜上皮の分化マーカーである CK4 の発現が確認された一方で、結膜に存在する杯細胞マーカーである MUC5 の発現は確認されなかった。

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。

口腔粘膜上皮細胞シートの免疫組織学的解析の結果（添付資料 3-2）から、本品は基底層に幹細胞を保持する重層化した口腔粘膜上皮細胞から構成されバリア機能を有すると考えられた。

また、LSCD モデルウサギを用いた性能評価試験（参考資料 2、33）において、未分化細胞を含む本品類似品移植後に、観察期間にわたって角膜表面に透明性を有する組織が確認され、フルオレセインにより染色されないことが認められた。したがって、LSCD モデルウサギに移植された本品類似品に含まれる口腔粘膜上皮の幹細胞が生着し、増殖することで口腔粘膜上皮細胞を供給し、角膜上皮が再建及び維持されたと考えられた。

以上を考慮すると、角膜上皮幹細胞が消失した LSCD 患者の眼表面に本品を移植することで、本品が有するバリア機能が外部環境から内部を保護しつつ、本品中に含まれる幹細胞が角膜輪部に生着し、増殖することにより口腔粘膜上皮細胞が供給され、角膜上皮を再建するとともに、その後の恒常性を維持することが期待される。

機構は、LSCD モデルに対して本品を移植した結果が提示されていないことから、本品の性能に関する評価には限界があるものの、本品の性能に関する申請者の説明は一定の理解ができると判断した。

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

申請者は、本品の体内動態について、LSCD モデルウサギへの本品類似品の移植試験（参考資料 2、33）、並びに LSCD 患者を対象とした本品の治験である COMET01 試験及び継続観察試験である COMET01-FU 試験（添付資料 7-1、7-2）の結果に基づき、以下のように説明している。

本品の生着期間について、LSCD モデルウサギへの本品類似品の移植試験の結果、移植後 24 週にわたって角膜表面の透明性が維持され、フルオレセインにより染色されなかったことから、角膜上皮の再建が確認された（4.2 参照）。LSCD モデルは、角膜輪部を含む角膜上皮を外科的に除去し、さらに眼表面を細胞傷害性のある XXXXXXXXXX 又は n-ヘプタノールにより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。以上を考慮すると、被験物質に由来する細胞が一定期間移植部位に生着した結果、角膜上皮の再建及び維持が得られたと考える。

また、角膜表面全体が結膜組織で被覆されている重症度 Stage III の LSCD 患者を対象とした COMET01 試験において、本品移植後 52 週目に本品を移植された 6 例全例で角膜上皮再建が認められ、さらに COMET01-FU 試験において、本品移植後 104 週目に 4/6 例で角膜上皮再建が認められた（7.1 及び 7.2 参

照)。COMET01 試験で対象とした StageIII の LSCD 患者では健常な角膜輪部が消失していることを考慮すると、移植した本品中の細胞が一定期間移植部位に生着したことにより、角膜上皮の再建及び維持が得られたと考える。なお、ヒトの角膜上皮及び口腔粘膜上皮のターンオーバー期間は、それぞれ 14 日程度 (Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31:1957-62) 及び 14~24 日程度 (Exp Cell Res 2014; 325: 111-29) と報告されていることから、当該ターンオーバー期間を超えても結膜上皮の侵入がない領域では、口腔粘膜上皮の幹細胞が角膜に生着して恒常的に口腔粘膜上皮細胞を供給していると考えられる。

本品の生体内分布について、眼表面に移植された本品中の細胞は、最終的に瞬目等により脱落し主として涙道を通して鼻から喉に排出されると考えられる。したがって、角膜に移植された細胞が移植部位以外の生体内に広く分布する可能性は極めて低いと考える。

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評価することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、移植された本品中の細胞は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。

- 外部から上皮幹細胞が供給されない限り角膜上皮の再建が困難と考えられる LSCD モデルウサギを用いた性能評価試験において、本品類似品移植後に口腔粘膜上皮による角膜上皮の再建及び維持が確認されたこと。
- 健常な角膜輪部が消失している StageIII の LSCD 患者を対象とした COMET01 試験及び COMET01-FU 試験において、本品移植後に口腔粘膜上皮による角膜上皮の再建及び維持が確認されたこと。

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、ヌードラットを用いた一般毒性試験、造腫瘍性試験（核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験）及び不純物の安全性に関する資料が提出された。

6.1 ヌードラットを用いた一般毒性試験（添付資料 6-1）

ヌードラットの皮下に本品を [REDACTED] を単回投与し、投与後 28 日目に剖検する試験が実施された。その結果、非投与群と比較して、投与群で本品に起因する全身及び移植部位（皮下）における毒性学的変化は認められなかった（表 10）。

表 10 ヌードラットを用いた一般毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	被験製品	用量	主な所見
ヌードラット	皮下	28 日	本品を [REDACTED]	雄：248.5×10 ⁴ cells/body 雌：217×10 ⁴ cells/body	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

核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験が実施された。これらの *in vitro* 試験結果及びヌードラットを用いた一般毒性試験において造腫瘍性を示唆する増殖性病変、細胞異型等は認められなかったことから、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培養初期の検体の一部に染色体異常が認められた（表 11）。このうち症例 CMT-1 の 1 細胞のみで観察された核型異常については、ISCN2016 において「同一染色体の消失が 3 細胞以上に認められた場合にクローン性の細胞とみなし核型に表記し、2 細胞以下の場合には表記しない」とされていることから、染色体異常とはみなされなかった。また、症例 CMT-1 の 2 細胞で観察された 7 番染色体のトリソミーは、培養初期の細胞で認められたものの培養後期では認められなかったことから、製造工程中で核型異常が維持・増加したものではないとして、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 11 核型分析試験

症例 ^{*1}	結果
CMT-1	培養初期 ^{*2} 及び過培養 ^{*3} の細胞において、染色体異常なし
CMT-1	培養初期 ^{*2} 及び過培養 ^{*3} の細胞において、染色体異常なし
CMT-1	培養初期 ^{*2} 及び過培養 ^{*3} の細胞において、染色体異常なし
CMT-1	培養初期 ^{*2} 及び過培養 ^{*3} の細胞において、染色体異常なし
CMT-1	培養初期 ^{*2} 及び過培養 ^{*3} の細胞において、染色体異常なし
CMT-1	<ul style="list-style-type: none">培養初期^{*2}の細胞において 20 細胞中 2 細胞に 7 番染色体のトリソミーが認められ、1 細胞に核型 45,X,-Y が認められた。過培養^{*3}の細胞において、染色体異常なし

*1：6 例由来のヒト口腔粘膜上皮細胞を検体に用いた。

*2：の口腔粘膜上皮細胞（継代目）

*3：本品のした過培養の口腔粘膜上皮細胞（継代目）

6.2.1.2 軟寒天コロニー形成試験（添付資料 6-3）

ヒト口腔粘膜上皮細胞 6 検体（CMT-1、CMT-1、CMT-1、CMT-1、CMT-1 及び CMT-1）のの細胞（継代目）及び本品をのした過培養の細胞（継代目）を軟寒天層に播種し、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。

6.2.2 不純物の安全性評価（添付資料 2-7、6-4、6-5、6-6）

最終製品に残存する可能性のある不純物は、ウシ血清、フィーダー細胞、抗生物質（ベンジルペニシリンカリウム、ストレプトマイシン硫酸塩、アムホテリシン B 及びカナマイシン硫酸塩）、不純物 A* 及び不純物 B* 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。

*承認情報提供時に置き換えた

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本品の眼局所での一般毒性評価について

機構は、臨床適用部位である眼表面に本品を移植した一般毒性試験が実施されていない理由、及び本品の眼局所での一般毒性評価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、免疫抑制剤を投与したウサギを用いる場合は免疫抑制剤による死亡等が多発し、生存例においてもウサギ自身の搔爬等により移植物の脱落等が生じることから、本品を眼表面に移植する *in vivo* 一般毒性試験の実施は困難と判断した。また、ウサギ由来の類似製品をウサギの眼表面に移植するためには、移植前に角膜輪部の除去及び角膜実質層間剥離を行って病態モデルを作製する必要があるが、動物実験施設では当該病態モデルの作製及び本品類似品の移植操作並びに安全性評価に必要な例数での試験実施が技術的に困難であった。以上より、一般毒性試験として、眼表面に本品又は本品類似品を移植し眼局所での一般毒性を評価する試験は実施しなかったが、以下の理由から、本品の眼局所における一般毒性の懸念は低いと考える。

- ヌードラットを用いた皮下投与での一般毒性試験の病理組織学的検査において毒性所見は認められなかったこと。
- 本品と概ね同じ製造方法により作製され、本品と品質における類似性が確認された本品類似品であるウサギ自己口腔粘膜上皮細胞シートをウサギの眼に移植した試験の移植眼の病理組織学的検査において、眼局所の毒性所見は認められていないこと（Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1632-9、Mol Ther 2014; 22: 1544-55）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 本品の造腫瘍性評価について

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造腫瘍性の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。

6.R.1 で述べた理由により、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。眼表面に本品を移植した際の眼局所での造腫瘍性のリスクを動物で評価できていないが、以下の理由から、本品の眼局所における造腫瘍性のリスクは低いと考える。

- 本品の出発原料は口腔粘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* 造腫瘍性試験において造腫瘍性が示唆される結果は認められなかったこと。
- ヌードラットを用いた皮下投与での一般毒性試験の病理組織学的検査において造腫瘍性を示唆する増殖性病変、細胞異型等の所見は認められなかったこと。
- 本品類似品であるウサギ自己口腔粘膜上皮細胞シートをウサギの眼に移植した試験において、移植後 24 週間時点まで移植部位に造腫瘍性を示唆する増殖性病変、細胞異型等は認められていないこと（Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1632-9、Mol Ther 2014; 22: 1544-55）
- 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する造腫瘍性試験の実施可能性、及び本品の眼局所における造腫瘍性の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。

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 12 に示す臨床試験 2 試験の成績が提出された。

表 12 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	COMET01	Ⅲ	LSCD 患者	6	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、本品を 1 枚移植	有効性 安全性
	国内	COMET01-FU	Ⅲ	LSCD 患者	6	— (COMET01 試験を完了した患者の観察試験)	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（添付資料 7-1: COMET01 試験<2015 年 8 月～2017 年 9 月>）

図 2 に示す重症度分類に従って治験担当医師及び適格性判定委員会¹⁾により Stage Ⅲと判定された LSCD 患者（目標症例数: 6 例²⁾）を対象に、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 3 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 13 のとおりであった。

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

本品の有効性及び安全性評価への影響を考慮して、角膜移植術、角膜上の結膜上皮搔爬術、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、本品移植後 52 週目において、角膜移植術、角膜上の結膜上皮搔爬術、白内障手術それぞれに対する可否又は要否に関する情報が収集された。

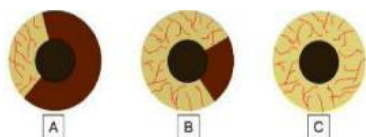
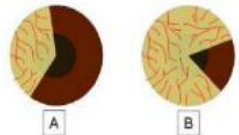

Stage I		Stage I : 角膜中心部 (直径 5 mm) に結膜化が存在せず、かつ輪部が A～C の状態。 A : 結膜化 < 50% B : 50% ≤ 結膜化 < 100% C : 100% 結膜化
Stage II		Stage II : 角膜中心部 (直径 5 mm) に結膜化が存在し、かつ輪部が A 又は B の状態。 A : 結膜化 < 50% B : 50% ≤ 結膜化 < 100%
Stage III		Stage III : 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている状態。

図 2 LSCD の重症度分類

1) 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。

2) 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の期待値を 80%、閾値を 10%としたとき、有意水準両側 5%、検出力 90%以上で閾値に対する 1 標本割合の正確検定を実施するために必要な被験者数は 5 例と算出され、脱落等の可能性を考慮し、目標症例数は 6 例と設定された。

表 13 主な選択・除外基準

選択基準	以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類が Stage III であること 口腔粘膜に癒痕化や炎症所見がなく、採取可能な部位を有していること
除外基準	以下の基準のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍既往 5 年未満の患者、又は悪性腫瘍を有する疑いのある患者 眼圧コントロールが不良な緑内障患者 血糖コントロールが不良な糖尿病患者 移植眼の中心視野が欠損している患者 治療抵抗性の極端な涙液減少症を認める患者 治験期間中に内眼手術を受ける予定の患者 移植眼に高度の眼瞼異常を認める患者

使用方法は以下のとおりとされた。

明らかな癒痕化や炎症所見が認められない被験者の口腔粘膜組織を 10 mm×5 mm 程度採取し、採取した口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をシート状に培養して製品を作製する。移植眼の角膜上に存在する結膜癒痕組織を可能な限り除去した上で製品を 1 枚移植する。移植後は治療用ソフトコンタクトレンズを装着し、必要に応じて瞼板縫合術等を実施して眼瞼を閉鎖固定する。

評価期間は、本品移植から 52 週間と設定された。

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

6 例の原因傷病の内訳は、SJS 2 例、OCP 2 例、先天性無虹彩症 1 例、特発性 LSCD 1 例であり、各被験者の背景は表 14 のとおりであった。

表 14 各被験者の背景

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

症例番号	年齢性別	原因傷病	登録時に認められた眼所見等		眼既往症	眼手術歴
			移植眼	対側眼		
C-5	87歳男性	OCP	移植眼	—	白内障	白内障手術*
			対側眼	白内障	BRVO	網膜光凝固術
			両眼	ドライアイ、眼類天疱瘡、瞼球癒着、点状表層角膜症、結膜充血、結膜炎	トラコーマ	—

*：スクリーニング時の2年8カ月前に実施された。

有効性の主要評価項目は本品移植後52週目の角膜上皮再建成功率³⁾とされた。判定は治験担当医師と効果判定委員会⁴⁾（スクリーニング時のみ適格性判定委員会による判定も行なわれた）が別々に行い、重症度分類でStage I（Stage IA～IC）と判定された場合に角膜上皮再建成功⁵⁾例と判断された。その結果、効果判定委員会による中央判定の結果は、移植52週目ではいずれの判定においても6例全例でStage Iに該当し、角膜上皮再建成功率は100.0%（95%CI[54.1, 100.0]）であり、閾値10%⁶⁾に対して統計的に有意な差が認められた（ $p \leq 0.0001$ 、有意水準両側5%、一標本割合の正確検定）。また治験担当医師による判定の結果でも同様の結果が認められた。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15のとおりであった。

表15 各被験者のLSCDの重症度（Stage）の推移

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

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

有効性の副次評価項目として設定された自覚症状の変化は、表16及び表17のとおりであった。

表16 スクリーニング時と比較したときの移植後52週目の自覚症状の変化

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

- 3) 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。
- 4) 効果判定委員会での判定は、被験者情報及び評価時点が遮蔽され、移植眼か対側眼かの情報が無作為化された状態で実施された。
- 5) 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。
- 6) 既存治療である同種角膜輪部移植の治療成績を参考に設定された（詳細は7.R.2.2項参照）。

表 17 スクリーニング時と比較したときの移植後 52 週目の自覚症状の変化の集計

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

例数 (割合 (%))

有効性の副次評価項目として設定された矯正視力の推移は、表 18 のとおりであった⁷⁾。

表 18 視力の推移

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

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

有効性の副次評価項目として設定された、NEI VFQ-25 日本語版 (v1.4) を用いた QOL 評価の結果は、表 19 のとおりであった。

表 19 スクリーニング時と比較したときの移植後 52 週目の NEI VFQ-25 の変化

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

有効性の副次評価項目として設定された、角膜混濁の程度、角膜血管新生の程度及び瞼球癒着の程度は、表 20 のとおりであった。

⁷⁾ ETDRS の定義は、以下のとおり。

測定距離 4 m において視力矯正下で ETDRS 視力検査 (以下、「4 m 検査」) を行い、正読した文字数を A とする。A が 20 以上の場合は、A+30 を総合スコア S とする。A が 19 以下の場合は、測定距離 1 m において、4 m 検査の際の矯正度数に +0.75 Diopters の球面度数を付加した視力矯正下で ETDRS 視力検査の 1 行目から 6 行目までを追加で行い、正読した文字数を B とし、A+B を総合スコア S とする。以上のとおり求めた S を $X = -0.02S + 1.70$ の計算式に代入して得られた値 X を、COMET01 試験及び COMET01-FU 試験における「ETDRS」と定義する。ただし、指数弁の場合 X=2.00、手動弁の場合 X=3.00、光覚弁の場合 X=4.00、光覚弁なしの場合 X=5.00 とする。

表 20 COMET01 試験のスクリーニング時から移植後 52 週目までの
角膜混濁、角膜血管新生、瞼球癒着の Grade の推移

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

* : Grade 0 : 角膜が透明で、虹彩が詳細に観察できる
Grade 1 : 虹彩の詳細が部分的に観察できない
Grade 2 : 虹彩の詳細はほぼ判らず瞳孔縁がようやく視認できる
Grade 3 : 虹彩及び瞳孔縁の詳細が全く判らない

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

*** : Grade 0 : 瞼球癒着なし
Grade 1 : 結膜表面のみに及び瞼球癒着
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

有効性の副次評価項目として設定された、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、表 21 のとおりであった。

表 21 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*	追加治療の可否又は要否
A-3	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮搔爬術	不要
	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	可
	角膜上の結膜上皮搔爬術	否
C-1	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	不要
	角膜上の結膜上皮搔爬術	不要
C-2	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	可
	角膜上の結膜上皮搔爬術	不要
	白内障手術	可
C-3	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	不要
	角膜上の結膜上皮搔爬術	不要
C-5	角膜実質混濁除去を目的とした角膜移植術	不要
	角膜上の結膜上皮搔爬術	不要

* : 視力改善を目的とした角膜移植術及び角膜上の結膜上皮搔爬術等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、当該治療の可否についても評価された。

有害事象⁸⁾ は観察期に 1 例、治療期には 6 例全例に認められた。観察期において、死亡、その他の重篤な有害事象及び組織採取との因果関係が否定できない有害事象はいずれも認められなかった。治療期において、死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 2 例（蜂巣炎、涙囊炎各 1 例）に認められたが、いずれも本品との因果関係は否定された。また、治療期において本品との因果関係が否定されない有害事象は 6 例全例に認められ、角膜上皮欠損 5 例、角膜血管新生 3 例及び角膜混濁 1 例であった。

⁸⁾ MedDRA/J Ver 20.1

7.2 国内第Ⅲ相試験（添付資料 7-2: COMET01-FU 試験<2016年11月～2018年8月>）

COMET01 試験を完了した患者を対象に、本品の長期的な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3施設で実施された。観察期間はCOMET01 試験における本品移植後52週目の検査・観察終了日から本品移植後104週目までの52週間とされた。本試験に登録された6例全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。本試験開始後に中止した症例はなく、全例が本試験を完遂した。治験実施計画書から逸脱した症例もなかった。

本試験では併用禁止薬剤及び併用禁止療法は設定されなかった。

有効性評価項目である、本品移植後104週目の角膜上皮再建成功率は66.7% (4/6例) (95%CI [22.3,95.7]) であり、再建成功と判定されなかった2例（A-3 症例及びC-1 症例）の重症度は、それぞれ Stage III 及び Stage II B であった。COMET01 試験のスクリーニング時からの各被験者のLSCDの重症度の推移は表22のとおりであった。

表 22 各被験者のLSCDの重症度（Stage）の推移

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

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

各症例のスクリーニング時と比較した場合の自覚症状の変化は表23及び表24のとおりであった。

表 23 COMET01 試験のスクリーニング時と比較したときの移植後104週目の自覚症状の変化

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

表 24 COMET01 試験のスクリーニング時と比較したときの移植後104週目の自覚症状の変化の集計

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

例数（割合（%））

各症例の矯正視力の推移は、表 25 のとおりであった⁷⁾。

表 25 矯正視力の推移

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

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

各症例の NEI VFQ-25 日本語版 (v1.4) を用いた QOL 評価の結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 COMET01 試験のスクリーニング時と比較したときの移植後 104 週目の NEI VFQ-25 の変化

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

各症例の角膜混濁の程度、角膜血管新生の程度及び瞼球癒着の程度は、表 27 のとおりであった。

表 27 COMET01 試験のスクリーニング時から移植後 104 週目までの角膜混濁、角膜血管新生、瞼球癒着の Grade の推移

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

* : Grade 0 : 角膜が透明で、虹彩が詳細に観察できる
 Grade 1 : 虹彩の詳細が部分的に観察できない
 Grade 2 : 虹彩の詳細はほぼ判らず瞳孔縁がようやく視認できる
 Grade 3 : 虹彩及び瞳孔縁の詳細が全く判らない

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

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

視力改善を目的とした追加治療の実施状況は表 28 のとおりであり、いずれの症例においても追加治療は実施されなかった。

表 28 視力改善を目的とした追加治療の実施状況

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

*：追加治療なし

安全性について、本品移植後 52 週目以降、有害事象⁹⁾ は 6 例全例に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（白内障 1 例）に認められたが、本品との因果関係は否定された。本品との因果関係が否定されない有害事象は 2 例（角膜上皮欠損・点状角膜炎、角膜上皮欠損各 1 例）に認められた。

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 COMET01 試験及び COMET01-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した。

<検討内容>

- 非遮蔽非対照試験である COMET01 試験及び COMET01-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
- 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 COMET01 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、COMET01 試験が計画された当時、LSCD に対して本邦で確立された既存治療は、同種角膜輪部移植及び自己角膜輪部移植のみであり、以下の理由等から、COMET01 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>

- 同種角膜輪部移植は、移植片のドナーが慢性的に不足しており、移植片が得られるまで献眼を待機し続ける必要があることから、患者の治験への組入れが困難であること。また、LSCD に対する同種角膜輪部移植後には拒絶反応が高率に発生し、その長期予後は不良であり、特に両眼性に LSCD を引き起こす SJS 及び OCP では慢性炎症や涙液減少の影響のため治療成績が不良であること（N Engl J Med 1999; 340: 1697-1703）。

⁹⁾ MedDRA/J Ver 20.1

- 自己角膜輪部移植は、採取する角膜輪部組織が大きく採取眼への侵襲リスクが高いことから、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。

なお、Stage III の患者では正常な角膜輪部が残存しておらず、結膜癒痕組織の除去のみでは角膜上皮の再建は困難であることから、本品移植後に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。

<非遮蔽試験とした理由>

- 本品を用いた LSCD の処置及び経過観察においては、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が困難であること。

機構は、上記の申請者の説明は理解可能であり、COMET01 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 COMET01 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とした理由、また主要評価項目の有効性の閾値を 10% とした理由について、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ることから、角膜上皮再建率を評価することで本品の有効性を確認することが可能と考えた。

評価時期については、自己角膜輪部移植における角膜上皮化に要する時間が 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口腔粘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上皮化し、安定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) を考慮すると、本品の移植により欠損した角膜上皮が培養口腔粘膜上皮で正常に修復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、主要評価項目の有効性の閾値について、以下の 4 つの条件を満たす文献を検索した結果、2 つの公表論文 (Ophthalmology 2002; 109: 1278-84、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249: 1697-704) が抽出された。当該 2 報の成績に基づき同種角膜輪部移植の角膜上皮再建成功率を 8.3% (1/12 眼)¹⁰⁾ と推測し、臨床的意義のある奏効割合として有効性の閾値を 10% と設定した。ただし、公表論文から推測した値は、移植後 1 年ではなく、移植後数年を経過した長期成績によるものである。

- LSCD の代表的な原因傷病であり、LSCD 重症度で Stage III に至ることが多い SJS 及び OCP に対する同種角膜輪部移植後の角膜上皮再建率が判断できること
- 1 回の移植での有効性評価が可能であること
- 同時に実質混濁を除去する角膜移植を施行していないこと
- 経過観察期間が 1 年以上であること

¹⁰⁾ Ilari らの論文 (Ophthalmology 2002; 109: 1278-84) において抽出条件を満たした治療眼で 1/6 眼が角膜上皮再建成功と算出、Han らの論文 (Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249: 1697-704) において抽出条件を満たした治療眼で 0/6 例が角膜上皮再建成功と算出され、同種角膜輪部移植の角膜上皮再建成功率は 8.3% (1/12 眼) と推測された。

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、主要評価項目の有効性の閾値を10%と設定することについては適切ではないと考える。

- 申請者が閾値設定の根拠に用いた同種角膜輪部移植の2つの既報の成績は、移植後数年を経過した長期成績であり、移植後1年時の成績に基づく閾値設定ではないこと。
- 同種角膜輪部移植後1年時点での治療成績は約75%であったとの報告（Ophthalmology 2002; 109: 1159-66）もあること。

そのため、機構はCOMET01試験における角膜上皮再建成功率における閾値との比較結果だけでなく、角膜上皮再建成功率の推定値、副次評価項目の結果、さらにCOMET01-FU試験における移植後の2年目の成績も含めて有効性を評価することとした。

7.R.2.3 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

B-1症例のLSCDのスクリーニング時の重症度について、治験担当医師はStage IIIと判定したのに対し、効果判定委員会はStage IAと判定しており、判定結果に相違が生じたことについて、申請者は以下のように説明している。

判定結果が異なった理由として以下の2点が考えられる。

- 治験担当医師と効果判定委員会とで重症度判定結果が異なった件数（対側眼も含む）は、評価総数6症例96件のうち5症例16件¹¹⁾であった。B-1症例を含む該当症例では共通して角膜実質混濁や炎症が顕著であり、重症度評価の際に重要となる前眼部表面の凹凸不整が判定しにくく、被験者の前眼部状態に依存して評価が困難となった可能性があること。
- 治験担当医師は、前回診察時の情報も踏まえた経時的評価に基づき、細隙灯顕微鏡を用いた詳細な観察を行って被験眼の状態を評価していた一方、効果判定委員会は、一時点の画像のみの限定的な情報によって評価を行っており、各評価者間の情報量の差が評価に影響した可能性が考えられること。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

個々の被験者に対する重症度評価に相違が生じた明確な理由は不明と考えざるを得ないが、上記の申請者の説明は一定の理解は可能である。なお、スクリーニング時に結果の相違が認められたB-1症例の結果を除外して有効性を解析した場合でも残りの5例全例で角膜上皮再建が得られ、その再建率は100.0%（95%CI [47.8, 100.0]）であることから、B-1症例におけるスクリーニング時の判定結果の相違が本品の有効性評価の結論に与える影響は小さいと判断した。

なお、COMET01試験では、スクリーニング時の適格性評価に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、本治験開始後に作成された統計解析計画書（1.0版は20●●年●月●日）のみに規定され、治験実施計画書に規定されていなかった。本規定は本品の主要評価項目に影響する事項であり、

¹¹⁾ 5症例16件の内訳は、A-3症例（移植眼4件、対側眼1件）、B-1症例（移植眼1件、対側眼5件）、C-1症例（移植眼2件）、C-2症例（移植眼1件）、C-3症例（対側眼2件）。移植眼で判定結果が異なったのは、B-1症例のスクリーニング時（治験担当医師：Stage III、効果判定委員会：Stage IA）、A-3症例の移植後2週目、52週目、78週目及び104週目（治験担当医師：いずれもStage IA、効果判定委員会：それぞれStage IB、IB、IB及びIII）、C-1症例の移植後78週目及び104週目（治験担当医師：いずれもStage IA、効果判定委員会：いずれもStage IB）、C-2症例の移植後104週目（治験担当医師：Stage IA、効果判定委員会：Stage IB）であった。

本試験が非遮蔽非対照で実施されたことを踏まえると、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.2.4 有効性について

7.R.2.4.1 角膜上皮再建について

申請者は、COMET01 試験及び COMET01-FU 試験において以下に示す成績が得られたことから、本品の有効性は示されたと説明している。

主要評価項目である本品移植後 52 週目の角膜上皮再建率は 100.0% (6/6 例、95%CI [54.1, 100.0]) であり、予め設定した閾値 10% に対して統計的に有意な差が認められた ($p \leq 0.0001$ 、有意水準両側 5%、一標本割合の正確検定)。さらに、本品移植後 104 週目において 66.7% (4/6 例、95%CI [22.3, 95.7]) で角膜上皮再建が継続していることが確認された。

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 COMET01 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、COMET01 試験の主要評価項目の有効性の閾値設定は適切ではないと考えることから (7.R.2.2 参照)、COMET01 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について閾値に対して統計的に有意な差が認められたことを以て、本品の有効性が示されたと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を考慮すると、COMET01 試験において本品単回移植後に 6 例全例で角膜上皮再建に成功し、COMET01-FU 試験において再建された上皮の長期維持が 4/6 例で確認されたことには臨床的意義があり、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.4.2 視力

申請者は、視力の結果について以下のように説明している。

COMET01 試験及び COMET01-FU 試験における各症例の視力の推移は表 29 のとおりである。

表 29 矯正視力の推移 (ランドルト環視力検査)

症例番号	スクリーニング時		移植後 52 週目		移植 104 週目	
	小数視力	LogMAR 換算	小数視力	LogMAR 換算	小数視力	LogMAR 換算
A-3	0.001	+3.00	0.001	+3.00	0.001	+3.00
B-1	0.001	+3.00	0.001	+3.00	0.001	+3.00
C-1	0.03	+1.52	0.1	+1.00	0.06	+1.22
C-2	0.02	+1.70	0.01	+2.00	0.001	+3.00
C-3	0.01	+2.00	0.3	+0.52	0.1	+1.00
C-5	0.01	+2.00	0.04	+1.40	0.03	+1.52
平均値±標準偏差	—	+2.20±0.64	—	+1.82±1.04	—	+2.12±0.97

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

スクリーニング時と比較し、移植後 52 週目における視力の改善症例数は 3 例、不変症例数は 2 例、悪化症例数は 1 例であった。また、視力の LogMAR 換算値の変化量 (平均値±標準偏差) は、 -0.383 ± 0.637 であり、改善傾向が認められた。

スクリーニング時と比較し、移植後 104 週目における視力の改善症例数は 3 例、不変症例数は 2 例、悪化症例数は 1 例であった。移植後 52 週目と移植後 104 週目の比較では、改善症例はなく、不変症例数は 2 例、悪化症例数は 4 例であった。LogMAR 換算値の変化量（平均値±標準偏差）は、移植後 104 週目ではスクリーニング時と比較すると -0.080 ± 0.771 でありわずかに改善傾向であったものの、52 週目との比較では $+0.303 \pm 0.385$ であり悪化傾向であった。

機構は、52 週目と比較して 104 週目に視力が低下する傾向を示した理由について、症例毎に説明するよう求め、申請者は、以下のように説明した。

52 週目と比較して 104 週目で視力が低下した症例は、C-1、C-2、C-3 及び C-5 症例である。C-1 症例では 24 週目に角膜混濁の程度が Grade 1 であったのに対して 52 週目以降に Grade 2 へ悪化しており、角膜混濁の影響を受けた視力低下と考えられる。C-2 症例は、COMET01 試験への登録時点で移植眼に白内障が認められており、スクリーニング時には水晶体混濁の程度を示す Emery-Little 分類が Grade 2 であったのに対して 104 週目には Grade 4 へ悪化しており、白内障の進行による視力低下と考えられる。C-3 及び C-5 症例は、小数視力では悪化傾向を示した一方、表 30 に示すとおり ETDRS 視力では悪化傾向を示しておらず、LSCD における日内変動の範囲内と考えられる。

表 30 移植後 104 週目の視力が移植後 52 週目と比較して悪化傾向を示した症例の矯正視力結果

症例番号		スクリーニング時	24 週目	52 週目	78 週目	104 週目
C-1	小数視力	0.03	0.3	0.1	0.2	0.06
	LogMAR 換算	+1.52	+0.52	+1.00	+0.70	+1.22
	ETDRS	+1.50	+0.46	+1.16	+1.04	+1.44
C-2	小数視力	0.02	0.02	0.01	0.01	0.001
	LogMAR 換算	+1.70	+1.70	+2.00	+2.00	+3.00
	ETDRS	+1.60	+2.00	+2.00	+2.00	+3.00
C-3	小数視力	0.01	0.15	0.3	0.1	0.1
	LogMAR 換算	+2.00	+0.82	+0.52	+1.00	+1.00
	ETDRS	+2.00	+1.18	+1.24	+2.00	+1.04
C-5	小数視力	0.01	0.03	0.04	0.04	0.03
	LogMAR 換算	+2.00	+1.52	+1.40	+1.40	+1.52
	ETDRS	+2.00	+1.52	+1.50	+1.54	+1.50

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

機構が考察した内容は以下のとおりである。

スクリーニング時と比較して、移植後 52 週目において 3/6 例 (C-1、C-3 及び C-5 症例) で視力の改善が認められ、2/6 例 (A-3 及び B-1 症例) で視力が維持されたことについて、意義のある結果が得られたと考える。

一方、52 週目と比較して、104 週目において 4/6 例 (C-1、C-2、C-3 及び C-5 症例) に視力低下が認められ、特に C-2 症例ではスクリーニング時と比較して 52 週目及び 104 週目のいずれにおいても視力低下が認められたことについて、以下のように考える。

- C-1 症例での視力低下は角膜混濁の悪化から説明でき、本品移植による眼表面の状態の改善が限定的であった可能性がある。
- C-2 症例での視力低下は白内障の進行から説明できる。
- C-3 及び C-5 症例での視力低下は日内変動の範囲内として説明できる。

白内障の進行が認められた C-2 症例を除き、COMET01 試験及び COMET01-FU 試験において視力の改善又は維持が認められていることから、視力に対する本品の一定の効果は確認されたと考える。

7.R.2.4.3 追加治療としての角膜移植術について

機構は、実質混濁等を有し視力改善のために角膜移植術を必要とする患者に対し、事前に本品移植を行うことの意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

角膜実質血管侵入や角膜実質混濁を合併する LSCD に対し、培養自己口腔粘膜上皮移植による角膜上皮再建と十分な消炎治療を行った後に二次的な全層角膜移植や表層角膜移植を行うことで、上皮型拒絶反応のリスクが低減され、良好な視力改善が得られたという報告がある（Ophthalmology 2013; 120: 193-200、Am J Ophthalmol 2006; 142: 757-764 等）。以上を踏まえると、角膜実質への血管侵入が著明な症例において、本品移植後に追加治療として角膜移植を行うことで、視力改善が期待できると考える。

機構は、本品を使用した LSCD の治療後に視力改善を目的とした角膜移植を行うことで視機能改善が見込まれることについて一定の理解はできる。しかしながら、治験において本品移植後に角膜移植が行われた症例はなく、本品使用後の角膜移植の成績が不明であるため、現段階では視力改善のために角膜移植術を必要とする患者に対し、事前に本品移植を行うことの意義について議論することには限界があると考えられる。製造販売後調査において、本品移植後に角膜移植が行われた症例を把握した場合には、収集した視力等に関する情報に基づき角膜移植に先立って本品移植を行うことの意義について考察することが望ましく、本品の有用性を検討していく上で有益と考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 COMET01 試験及び COMET01-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。

COMET01 試験の観察期、並びに COMET01 試験の治療期及び COMET01-FU 試験において認められた有害事象は、以下のとおりであった。

COMET01 試験の観察期には関節痛が 1 例に認められたが、非重篤であり組織採取との因果関係は否定された。

COMET01 試験の治療期及び COMET01-FU 試験において認められた眼局所の有害事象は、表 31 に示すとおりである。

表 31 COMET01 試験の治療期及び COMET01-FU 試験において認められた眼局所の有害事象

	移植眼	対側眼
すべての有害事象	6 (100.0)	5 (83.3)
重篤な有害事象	0	2 (33.3)
主な有害事象		
角膜上皮欠損	6 (100.0)	4 (66.7)
眼痛	3 (50.0)	1 (16.7)
角膜血管新生	3 (50.0)	0
角膜混濁	1 (16.7)	0
点状角膜炎	1 (16.7)	0
霰粒腫	1 (16.7)	0
高眼圧症	1 (16.7)	0
白内障	0	1 (16.7)
涙囊炎	0	1 (16.7)

発現例数（発現割合（%））

MedDRA/J Ver 20.1

表 31 に示す事象のうち、移植眼における角膜上皮欠損、角膜血管新生、角膜混濁及び点状角膜炎は、いずれの症例においても本品との因果関係は否定されなかった。

COMET01 試験の治療期及び COMET01-FU 試験において認められた眼局所以外の有害事象は、発疹 2 例、足部白癬、蜂巣炎、带状疱疹、糖尿病、ALT 増加、骨密度減少、嘔吐、頭痛、胃腸障害、便秘、そう痒症、直腸炎、歯痛及び上咽頭炎各 1 例であった。いずれも本品との因果関係は否定された（重篤症例については 7.1 参照）。

7.R.3.2 主要な安全性評価項目

申請者は、COMET01 試験において安全性評価項目として設定された、点状表層角膜炎、角膜上皮欠損、角膜角化、結膜充血、角膜感染症及び眼内炎の発現状況は表 32 及び表 33 のとおりであったとし、各事象に係る安全性について以下のように説明している。

表 32 スクリーニング時と比較したときの移植後 52 週目の安全性評価項目の変化（移植眼）

症例番号	点状表層角膜炎	角膜上皮欠損	角膜角化	結膜充血	角膜感染症	眼内炎
A-3	改善	不変	不変	不変	不変	不変
B-1	不変	悪化	不変	改善	不変	不変
C-1	改善	悪化	不変	不変	不変	不変
C-2	改善	不変	不変	改善	不変	不変
C-3	改善	不変	不変	改善	不変	不変
C-5	不変	不変	不変	改善	不変	不変

表 33 スクリーニング時と比較したときの移植後 52 週目の安全性評価項目の変化の集計（移植眼）

	点状表層角膜炎	角膜上皮欠損	角膜角化	結膜充血	角膜感染症	眼内炎
評価例数	6	6	6	6	6	6
改善	4 (66.7)	0	0	4 (66.7)	0	0
不変	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	6 (100.0)
悪化	0	2 (33.3)	0	0	0	0

例数（割合（%））
MedDRA/J Ver 20.1

① 点状表層角膜炎

移植眼では術前全例で点状表層角膜炎が認められた。術後は本品移植後 52 週目に回復（点状表層角膜炎を認めない）又は改善した症例が 4 例、不変であった症例が 2 例であり、悪化した症例はなかった。

② 角膜上皮欠損

移植眼では術前全例で角膜上皮欠損は認められなかった。経過中に一度以上角膜上皮欠損が発現した症例は 5 例、本品移植後 52 週目に角膜上皮欠損が認められた症例は 2 例であったが、いずれも軽度¹²⁾であった。

③ 結膜充血

移植眼では術前全例で結膜出血が認められた。術後は本品移植後 52 週目に回復（結膜充血を認めない）又は改善した症例が 4 例、不変であった症例が 2 例であり、悪化した症例はなかった。

¹²⁾ 眼局所の有害事象は、以下の基準により判定された。

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

④ 角膜角化、角膜感染症、眼内炎

移植眼では治験を通じて角膜角化、角膜感染症、眼内炎の発症は認められなかった。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

COMET01 試験及び COMET01-FU 試験において、本品使用によって発現が特に懸念される有害事象は認められなかったことに加え、COMET01 試験において安全性評価項目として設定された項目について、本品移植後に多くが改善傾向にあったこと、悪化した症例でもその程度が軽度であったことから、安全性プロファイルに特段の懸念はないと判断した。一方、臨床試験における症例数が極めて限られていることから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 有害事象を過小評価した可能性について

機構は、本品に角膜知覚神経が分布していないことから、点状角膜炎、角膜感染症等の自覚症状を伴う異常所見が過小評価された可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- COMET01 試験及び COMET01-FU 試験において、入院期間中は毎日、退院後は 2～4 週に 1 回の頻度で治験担当医師が点状角膜炎や角膜感染症等の異常所見の有無を確認しており、これらの異常所見が見逃された可能性はないと考える。
- 点状角膜炎については、COMET01 試験において「点状表層角膜炎」として安全性評価項目に設定され、規定来院毎に発現状況が確認された。COMET01-FU 試験においては、有害事象として 1 例に点状角膜炎が認められたことが報告された。以上に示すとおり、治験担当医師は被験者の来院毎に点状角膜炎等の異常所見の有無を確認し、有害事象が発現している場合には適切に報告された。
- 角膜感染症についても COMET01 試験において安全性評価項目に設定され、規定来院毎に発現状況が確認されたが、スクリーニング時から本品移植後 52 週目までの期間で症状が認められた症例はなく、COMET01-FU 試験においても角膜感染症が認められた症例はなかった。

機構は、治験における申請者の説明は受入れ可能と考えるが、本来自覚症状を伴う角膜疾患の異常所見が本品移植後に現れず疾患の発見が遅れる可能性が否定できないことから、リスク最小化のために本品使用後には術後の経過観察を継続的に行う必要があることを、情報提供資材等を用いて注意喚起すべきと考える。

7.R.3.4 感染症のリスクについて

機構は、本品移植後の感染症のリスクとして、角膜感染症及び眼内炎が臨床上問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

- 本品移植に伴う眼表面への侵襲により角膜感染症が生じる可能性があるが、術後の抗菌薬使用によって予防が可能である。また、眼表面のみに侵襲が限定される本品移植の手術により眼内炎が生じる可能性は低いと考える。
- 通常の眼科治療を実施することで感染症への対応は可能であり、本品特有の対応は不要と考えられるため、角膜感染症及び眼内炎に対する注意喚起の必要はないと考える。

機構は、本品使用による角膜感染症の発症について、慎重な観察を行う必要はあると考えるものの、通常の眼科手術後と同様の対策によって予防可能であるとする申請者の説明は理解可能である。また、眼表面のみの侵襲である本品移植に伴い眼内炎が生じる可能性は低いとする申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 移植片の不具合について

機構は、本品移植片の不具合発現リスクとして、移植片の生着不良、移植片の破損及び偏移、並びに移植片の腫瘍化が臨床上問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

① 移植片の生着不良

移植片の生着不良が起こる原因として本品移植後の角膜感染症や炎症が考えられる。これらは他の眼科手術と同様に、術後に抗菌薬及びステロイド等の抗炎症薬を使用することで予防可能と考える。

② 移植片の破損及び偏移

移植片偏移や破損が起こる原因として、本品移植後の眼表面に対する強い物理刺激が考えられる。これらは、必要に応じて本品周縁部の縫合、治療用コンタクトレンズの装着、及び必要に応じて瞼板縫合を行うことによって予防可能であると考えられる。

③ 移植片の腫瘍化

非臨床試験において、本品の造腫瘍性リスクは低いことが示唆されている。加えて、COMET01 試験及び COMET01-FU 試験において本品移植部位の腫瘍性病変は確認されておらず、本品移植後の移植片の腫瘍化が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、術後の適切な処置により移植片の生着不良、破損及び偏移のリスク低減が可能との申請者の説明は受入れ可能と考える。移植片の腫瘍化については、非臨床試験及び臨床試験において腫瘍化に関連する事象は認められていないものの、潜在的なリスクと考えられるため、製造販売後調査において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ている。

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、並びに令和 2 年 3 月に LSCD を適応として製造販売承認を取得したヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シートには、それぞれ以下の課題がある。

- 同種角膜輪部移植は、感染性角膜炎や拒絶反応のため予後が不良であることに加えて、ドナーの不足が深刻である。
- 自己角膜輪部移植では、患者自身の対側眼から広範囲の移植片採取が必要となることから採取眼への侵襲が高く、本邦では積極的に選択されていない。また、両眼性の LSCD には適用できない。
- ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シートは、患者自身の角膜上皮細胞を用いて角膜上皮再建を行うことが可能であるが、原料となる角膜輪部組織の採取が困難な患者や角膜輪部への侵襲を回避したい患者に対して使用できない。加えて、一部の原因傷病は適応外となっている。

これに対し、本品は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。

- 角膜輪部組織の採取が不要であることから、採取可能な角膜輪部がない自己角膜輪部移植又はヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シートの適用が困難な LSCD 患者、並びに正常な角膜輪部への侵襲を回避したい LSCD 患者に対して治療が可能となること。

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「角膜上皮幹細胞疲弊症」とされ、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞は設定されていなかった。

申請者は、LSCD 患者を対象とした COMET01 試験において、本品移植後に LSCD の重症度が改善し角膜上皮再建が認められたこと、また、本品は LSCD に対する新たな治療選択肢に位置づけられると考えたことから（7.R.4 参照）、本品の【効能、効果又は性能】を角膜上皮幹細胞疲弊症と設定したと説明している。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置づけについて」の項、並びに以下に示す検討の結果、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＞は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

＜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「患眼に対して結膜癒痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行ったものの効果不十分であり、患眼の角膜中心を含む直径 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。

7.R.5.1 LSCD の重症度について

機構は、本品の適応となる LSCD の重症度について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

重症度分類 Stage III の LSCD 患者を対象とした COMET01 試験において本品の有効性及び安全性が確認されたことから、Stage III の患者を本品の適応とすることは適切と考える。

また、COMET01 試験では角膜表面全体が結膜組織で被覆された Stage III の患者のみを対象としたが、角膜中心部に結膜化が存在し角膜輪部全体の 50%以上が結膜化している状態である Stage II B の患者に対する既存治療は、同種角膜輪部移植及び自己角膜輪部移植、若しくはヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植に限られており、これらの治療は 7.R.4 に示した課題等を有する。本品移植により口腔粘膜上皮の幹細胞を含む口腔粘膜上皮細胞の供給により欠損した角膜上皮が修復されるとの本品の想定作用機序を踏まえると、Stage II B に対しても本品の効果は期待でき、治療の選択肢となると考える。

加えて、通常、結膜癒痕組織の除去（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 II A）においても、結膜癒痕組織の除去（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、本品は治療の選択肢となると考える。

なお、角膜中心部に結膜化が存在しない Stage I A～I C の患眼に対しては、経過観察等が行われるため、本品の使用は不要と考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

LSCD の重症度について、COMET01 試験の対象患者である重症度分類で Stage 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 II B の患者、並びに重症度分類の Stage II A の患者であったとしても、結膜癒痕組織（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、既存の治療法に課題があること（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。なお、本品の適用対象となる LSCD の重症度については、＜効能、効果又は性能に関する使用上の注意＞にて注意喚起する必要があると考える。

7.R.5.2 LSCD の原因傷病について

機構は、本品の適応を、原因傷病によらず「角膜上皮幹細胞疲弊症」とすることの適切性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本品は患者自身の口腔粘膜組織を原料とする口腔粘膜上皮細胞シートであり、主な治療対象は LSCD の原因の中でも重症例が多い SJS、OCP 等の難治性角結膜上皮疾患である。なお、健常眼への侵襲を避ける必要がある症例や、患眼の治療に用いるための健常な角膜輪部が十分に存在しない症例についても本品の対象となる。

COMET01 試験に組み入れられた LSCD の原因傷病は、SJS、OCP、先天性無虹彩症及び特発性 LSCD であり、治験においてこれらを原因とする LSCD に対し本品の有効性及び安全性は確認された。上記以外の原因傷病による LSCD に対する本品の有効性及び安全性について、公表論文（Cornea 2019; 38: 364-75）で示された LSCD の原因傷病の分類に基づき、以下のとおり考察した。いずれの原因傷病においても、眼表面の状態、併存疾患及び全身状態について本品移植前に可能な限り治療を行い、疾患がコントロールされていれば、本品の適応となると考える。

① 後天性非免疫原性 LSCD

後天性非免疫原性 LSCD の原因傷病として、化学傷（アルカリ・酸）、熱傷、重症翼状片等が挙げられ、主に外的要因により角膜輪部に存在する角膜上皮幹細胞が障害されることで発症する。角膜上皮の結膜化に加え、原因傷病によっては涙液減少や瞼球癒着、患者によっては慢性炎症を生じる可能性がある。本品移植に際し、眼表面の状態の安定化に加え、緑内障、糖尿病等の眼表面に影響を及ぼす可能性のある併存疾患のコントロールを行う必要があるが、いずれも適切にコントロールされていれば本品の移植は可能と考える。

また、後天性非免疫原性 LSCD では、本品の原料となる口腔粘膜に原因傷病特有の異常はない。視診時に感染、炎症及び癒痕化が認められない正常部位から口腔粘膜組織を採取することにより、適正な品質を有する製品を製造可能と考える。

本品移植により、主に外的要因により欠損した角膜上皮が培養口腔粘膜上皮により再建・維持されることで本品の有効性は期待でき、適切な加療により原因傷病による症状が沈静化されていれば、本品使用に伴う安全性上のリスクは回避できると考える。

② 後天性原発性免疫原性 LSCD

COMET01 試験に組み入れられた原因傷病（SJS 及び OCP）以外に、後天性原発性免疫原性 LSCD の原因傷病として、アレルギー（春季カタル及びアトピー性角結膜炎）及び移植片対宿主病が挙げられ、免疫反応に伴う炎症により角膜輪部に存在する角膜上皮幹細胞が障害されることで発症する。

後天性原発性免疫原性 LSCD では、第一に原因傷病に対する適切な治療による全身状態（特に炎症反応）の安定化が必須となる。角膜上皮の結膜化に加え、原因傷病によっては涙液減少や瞼球癒着、睫毛乱生を生じ、患者によっては慢性炎症が生じる可能性もあることから、全身状態の安定化を行った後に、眼表面の状態を安定化させる必要がある。本品移植に際し、全身状態及び眼表面の安定化を行い、緑内障、糖尿病等の眼表面に影響を及ぼす可能性のある併存疾患のコントロールを行う必要があるが、いずれも適切にコントロールされていれば本品の移植は可能と考える。

また、移植片対宿主病では口腔粘膜に特有の異常が存在する可能性があるが、視診時に異常部位の有無を確認し、正常部位から口腔粘膜組織を採取することで、適正な品質を有する製品を製造可能と考える。

本品移植により、免疫反応に伴う炎症により欠損した角膜上皮が培養口腔粘膜上皮により再建・維持されることで本品の有効性は期待でき、適切な加療により原因傷病による症状が適切に安定化されていれば、本品使用に伴う局所（眼及び口腔内）並びに全身への安全性上のリスクは回避できると考える。

③ 遺伝性 LSCD

COMET01 試験に組み入れられた原因傷病（先天性無虹彩症）以外に、遺伝性 LSCD の原因傷病として、自己免疫性多分泌腺症候群、色素性乾皮症、表皮水疱症等において LSCD を呈したとの報告（Cornea 2006; 25: 112-4、Eye (Lond) 2004; 18: 741-3、Cornea 2010; 29: 462-4 等）があるが、いずれも症例報告であり LSCD に至る経緯は不明瞭である。遺伝性 LSCD 患者では、第一に原因傷病に対する適切な治療による全身状態の安定化が必須であり、全身状態の安定化を行った上で、本品の移植を検討する。

自己免疫性多分泌腺症候群、表皮水疱症等では、口腔粘膜において原因傷病特有の異常（紅斑、水疱、瘢痕化等）が生じる可能性があるものの、視診にて異常部位の有無を確認し、正常部位から口腔粘膜組織を採取することにより、適正な品質を有する製品を製造可能と考える。

遺伝性 LSCD 患者における LSCD の発症機序に関するエビデンスは少ないものの、本品移植により、遺伝性疾患においても欠損した角膜上皮が培養口腔粘膜上皮により再建・維持されることで本品の有効性は期待でき、加療により原因疾患による症状が適切に安定化されていれば、本品使用に伴う局所（眼及び口腔内）並びに全身への安全性上のリスクは回避できると考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明は受入れ可能であり、本品は角膜の細胞を使用しないことから、正常部位から口腔粘膜組織を採取する限り、原因疾患によらず LSCD を本品の適応とすることは可能と判断した。ただし、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞において、LSCD 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よう、注意喚起を行う必要があると考える。また、本品の使用経験は極

めて限られていることから、臨床試験に組み入れられた患者の原因傷病等の背景について添付文書の【臨床成績】の項に記載するとともに、製造販売後においては、本品を適用した LSCD の原因傷病、本品の製造の成否等について情報収集する必要があると考える。

7.R.5.3 著明な角膜実質血管侵入又は角膜実質混濁を有する患者に対する本品の使用について

COMET01 試験及び COMET01-FU 試験における B-1 症例について、角膜実質血管侵入が著明であり全層角膜移植を行っても拒絶される可能性が高いとの判断により角膜移植術が実施されなかった（7.2 項、表 28 参照）。機構は、当該事例を踏まえ、著明な角膜実質血管侵入又は角膜実質混濁を有する症例に対し本品を使用することの意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 角膜実質血管侵入が著明な患者に対して角膜移植は治療選択肢のひとつであり、必要に応じステロイド等による消炎やシクロスポリンによる免疫抑制を行うことで角膜移植の実施が可能である。
- B-1 症例の移植眼は、角膜が結膜癒痕組織により覆われており、本品移植前に実質血管侵入の程度を確認できなかったものの、免疫抑制治療を行った上で角膜移植の実施が可能と考え、本品移植後 52 週時点では角膜移植を行う方向での検討が進められ、104 週時点においても同様の判断であった。
- しかしながら、本症例では対側眼に治験開始時から角化が認められ、治験期間中に LSCD の悪化が認められた等、移植眼よりも重症な状態に陥っていた。比較的良好な状態にある移植眼に角膜移植術を行うことで拒絶反応等が生じて視力が低下する危険を冒すよりは、移植眼の状態を温存することが有益であるとの結論となった。

その上で申請者は、追加治療として角膜実質の透明性向上による視力改善を目的とした角膜移植術を実施しない場合であっても、本品の移植には以下の臨床的な利点があることから、本品を使用する意義は大きいと説明した。

- B-1 症例における対側眼の経過のように、無治療では時間とともに悪化の一途を辿る。本品を移植することで、LSCD の悪化を防ぐことができる。
- 本品の移植により低視力の患者における角膜上皮の混濁の程度を改善させることは、小数視力に現れない場合であっても視機能の改善につながると予想される。
- 本品移植により眼痛、異物感、流涙、羞明、乾燥感、不快感等の自覚症状の改善が期待できる。

機構は、著明な角膜実質血管侵入又は角膜実質混濁を有する患者に対する本品の使用について、角膜混濁のない患者に対して本品を使用した場合と比較すると、本品単独での有用性は劣ると考えられるものの、一定の意義があるとする申請者の説明は理解可能であり、受入れ可能と判断した。

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、COMET01 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】

＜口腔粘膜上皮細胞シート製造時に行う事項＞

1. 患者の口腔内から、炎症、感染及び癒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。

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。

<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>

<口腔粘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. 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。
4. 採取する口腔粘膜組織は、基底層を含む健全な組織とすること。
5. 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。

<口腔粘膜上皮細胞シート移植時の注意事項>

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。
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。
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、または 20～28℃の貯蔵条件で保管すること。
4. 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。
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. 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. 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。
8. 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。
9. 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。

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 COMET01 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。機構は、口腔粘膜組織採取、本品移植後の対応、並びに本品再移植の可

能性について以下のとおり検討した結果、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＞を以下のように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】（下線部追加、取消線部削除）

＜口腔粘膜上皮細胞シート製造時に行う事項＞

1. 患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症、感染及び癒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。
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。

＜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癒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＞

＜口腔粘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. 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。
4. 採取する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を含む健常な組織とすること。
5. 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。

＜口腔粘膜上皮細胞シート移植時の注意事項＞

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。
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。
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。
4. 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。
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. 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. 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。

8. 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。
9. 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。

7.R.6.1 口腔粘膜組織採取について

機構は、申請時の【用法及び用量又は使用方法】において、口腔粘膜組織の採取部位が規定されていないことから、製造販売後に想定する口腔粘膜組織の採取部位を説明するとともに、申請時の口腔粘膜組織の採取部位に関する設定の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、COMET01 試験での口腔粘膜組織の採取部位とともに、以下のように説明した。

- COMET01 試験においては、口腔粘膜組織の採取部位は肉眼的に癒痕化や炎症所見を認めない箇所と規定され、採取部位の詳細は設定されていなかったが、口腔粘膜組織が採取された部位はいずれも採取が容易な頬粘膜部であった。
- 頬粘膜と同じ被覆粘膜である口唇粘膜及び舌下粘膜、並びに咀嚼粘膜である歯肉粘膜は、頬粘膜と比較して組織採取や組織採取後の管理が困難な部位であることから、製造販売後においては頬粘膜部から口腔粘膜組織を採取することが適切と考える。
- 以上を踏まえ、本品の【用法及び用量又は使用方法】において、「患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症、感染及び癒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。」と規定することとする。

機構は、口腔内の手技は多くの眼科医が経験したことのない手技であることを考慮し、以下の点について申請者に説明を求めた。

- 口腔粘膜組織採取の手順及び手技
- 口腔粘膜組織採取に関連する注意事項
- 口腔粘膜組織採取の手順及び手技並びに組織採取に関連する注意事項の採取者への説明方法
- 歯科口腔外科等との連携の必要性

申請者は、以下のように説明した。

<口腔粘膜組織採取の手順及び手技>

- 口腔内のクリーニング、口周辺部及び採取部位の消毒を行った後、局所麻酔下でメス又は剪刀にて患者の頬粘膜部から口腔粘膜組織片を採取し、採取部位を縫合する。
- 組織運搬液で満たされた組織運搬用チューブに口腔粘膜組織を入れ、組織運搬液に浸漬したことを確認する。
- 口腔粘膜採取部位の切開創の治癒について視診を行う。

<口腔粘膜組織採取に関連する注意事項>

粘膜上皮の基底層に幹細胞が存在するため、口腔粘膜組織は粘膜上皮層の全てを含むよう粘膜固有層まで採取する必要がある。

< 口腔粘膜組織採取の手順及び手技並びに組織採取に関連する注意事項の採取者への説明方法 >

以上を示す口腔粘膜組織の採取手技については眼科医による施行が可能であり、歯科口腔外科等との連携は必須ではないと考えるが、一般の眼科医は口腔内の手技の経験が乏しいことを踏まえ、製造販売後には口腔粘膜組織採取の手順及び手技並びに組織採取に関連する注意事項について申請者が開催するトレーニングで十分な説明を行う予定である。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

口腔内の頬粘膜部から口腔粘膜組織を採取することを【用法及び用量又は使用方法】に規定するとの申請者の対応は適切と考える。ただし、粘膜上皮の基底層に幹細胞が存在するため、口腔粘膜組織は粘膜上皮層の全てを含むよう粘膜固有層まで採取する必要があるとの注意事項は、適正な原料特性を有する口腔粘膜を採取する観点から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 >において、採取する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旨を注意喚起する必要があると考える。

本品の製造に必要となる口腔粘膜組織が適切に採取されるよう、口腔粘膜組織採取の手順及び手技並びに関連注意事項について、情報提供資材等での注意喚起及び医師へのトレーニングの実施が必要と考える。加えて、歯科口腔外科等との連携ができる体制の整備が推奨されると考える。

7.R.6.2 本品移植後の対応について

機構は、本品移植後に必要な対応に関する注意事項について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

- 本品移植後は、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。
- 治験時は角膜上皮の保護に加え、適切な有効性及び安全性評価のために可能な限り治療用コンタクトレンズの装着を継続する方針とした。製造販売後は、角膜の上皮化が完了すると考えられる本品移植後 3 カ月程度を目安に患者の状態に応じコンタクトレンズを外す時期を検討することになると考える。
- 瞼板縫合術を実施した場合は、術後 1 週間程度で縫合を一旦緩め、角膜上皮再建の程度を確認する。上皮再建が確認され、上皮欠損等が認められなければ瞼板縫合を解除する。
- 本品移植後に治療用コンタクトレンズを外す時期、瞼板縫合術を解除する時期等について、添付文書等による注意喚起は不要と考えるものの、製造販売業者が開催するトレーニングにおいて、事前に十分な説明を行う予定である。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

臨床試験において治療用コンタクトレンズを外した後の有効性及び安全性の知見は得られていないものの、3 カ月程度を目安に外すことを検討するとの申請者の説明は一定の理解が可能であり、受入れ可能と考える。加えて、瞼板縫合を解除する時期等に関する申請者の説明、並びに本品移植後の注意事項について製造販売業者が開催するトレーニングにおいて十分な説明を行うとの申請者の対応についても受入れ可能と考える。

7.R.6.3 再移植の可能性について

機構は、本品移植後に LSCD が再燃又は再発することが考えられるか、またその場合の再移植の可否について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

- COMET01 試験及び COMET01-FU 試験では確認されなかったが、本品移植後に後天性原発性免疫原性 LSCD 及び遺伝性 LSCD が再燃又は再発する可能性は否定できない。
- 原因傷病に伴う LSCD の再燃又は再発、若しくは物理的刺激による本品の生着不全等が発現した場合には、本品の再移植を検討する可能性がある。

その上で申請者は、原因傷病に伴い LSCD が再燃又は再発した場合、本品再移植実施の判断基準として以下を満たすべきであると説明した。

- LSCD の発症原因が特定可能であり、患眼の涙液減少や瞼球癒着、慢性炎症に対する適切な治療を行い前眼部が安定化していること。
- LSCD の重症度が「Stage III」、「Stage II B」又は「Stage II A で結膜癒痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行っても奏効しない場合」のいずれかであること。
- 患眼に炎症や感染がないことを確認した後、結膜化の改善が 3 カ月間認められないこと（Stage II A の場合は、結膜癒痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行っても奏効しないことも確認する）。

機構は、臨床試験において本品を再移植した経験はなく、本品再移植の実施に関する上記の判断条件の適切性を判断することは困難であるものの、本品使用後に LSCD が再燃又は再発し、本品の再移植を必要とする症例が存在する可能性があることは理解可能であり、本品を再移植した際の安全性及び有効性について、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

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、200 例/年と設定した。

観察期間については、培養自己口腔粘膜上皮を移植した際に、結膜化、角膜混濁、角膜血管新生の発現状況は術後 1 年以降では安定しており、変化が少ないとの報告（Br J Ophthalmol 2011; 95: 942-6）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。なお、本品が再移植された際の安全性及び有効性に係る情報を収集するため、移植後 52 週以内に再移植が行われた患者については、本品の最終移植後 52 週目まで観察する。

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が使用さ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、本品の製造の成否等についても情報収集し、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適合性書面調査を実施した。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（添付資料7-1）、添付資料7-2）に対してGCP実地調査を実施した。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。

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。

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

審査報告 (2)

令和3年4月27日

申請品目

[販売名] オキュラル
[一般名] ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート
[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] 令和2年9月14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。

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、本品の安全性プロファイルに特段の懸念はないと判断した。

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。

1.3 臨床的意義づけ及び効能、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

< 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。

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 >を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】（下線部追加、取消線部削除）

< 口腔粘膜上皮細胞シート製造時に行う事項 >

1. 患者の口腔内の類粘膜部から、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。
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。

< 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 >

< 口腔粘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. 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。

4. 採取する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ことを含む健常な組織とすること。
5. 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。

＜口腔粘膜上皮細胞シート移植時の注意事項＞

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。
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。
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。
4. 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。
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. 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. 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。
8. 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。
9. 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。

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、本品が使用された全例を対象とし、調査予定症例数200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（移植後52週以内に再移植が行われた患者については、本品の最終移植後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 34 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。

<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 300 例/年に修正した。

表 34 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
調査の登録期間	承認日から再審査期間終了の 108 週間まで
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 (移植後 52 週以内に再移植が行われた患者については、本品の最終移植後 52 週目まで)
対象患者	LSCD 患者
調査予定症例数	約 300 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 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、本品は自己の口腔粘膜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

[用法及び用量又は使用方法]

<口腔粘膜上皮細胞シート製造時に行う事項>

1. 患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症、感染及び癒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。

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。

<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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BRVO	Branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CD	Cluster of differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Cytokeratin	サイトケラチン
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
HE	Hematoxylin-eosin	ヘマトキシリン・エオジン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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）
ISCN	An International System for Human Cytogenetic Nomenclature	—
LKP	Lamellar keratoplasty	表層角膜移植術
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
MRC-5 細胞	—	ヒト胎児肺線維芽細胞
MUC	Mucin	ムチン
MWCB	Master working cell bank	マスターワーキングセルバンク
NEI VFQ-25	The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire	—
NIH-3T3 細胞	—	マウス胎児由来細胞
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
OCP	Ocular cicatricial pemphigoid	（瘢痕性）眼類天疱瘡
QOL	Quality of life	生活の質
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）

WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
3T3-J2 細胞	—	マウス胎児由来細胞
Vero 細胞	—	アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
●	●	●
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	製造販売承認申請
本品	—	オキュラル