

令和3年12月6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] ヒト羊膜基質使用ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート
[販売名] サクラシー[®]
[申請者] ひろさき LI 株式会社
[申請日] 令和3年3月31日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和3年12月6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

- 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。
- 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。

審査報告書

令和3年11月18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] サクラシー

[類別] ヒト細胞加工製品 ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト羊膜基質使用ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート

[申請者] ひろさき LI 株式会社

[申請年月日] 令和3年3月31日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、羊膜基質及び口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージを主構成体、口腔粘膜組織輸送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ヒト同種羊膜から作製した羊膜基質上に播種・培養して製した口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージである。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口腔粘膜組織輸送セットである。

[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20号、令和2年6月23日付け薬生機審発0623第5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おける眼表面の癒着軽減に対する有効性は示され、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における眼表面の癒着軽減

[用法及び用量又は使用方法]

1. 本品の製造

患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症等の病変がないことが確認できる部位の口腔粘膜組織を直径 6 mm、2~4 箇所から採取する。採取した口腔粘膜組織は、口腔粘膜組織輸送セットを用いて製造業者に輸送する。

2. 本品の移植

眼表面の癒着を解除し、結膜瘢痕組織を可能な限り除去した後、口腔粘膜上皮細胞シートを露出した眼表面に縫合して移植する。癒着の程度や範囲に応じて、口腔粘膜上皮細胞シートを裁断した上で角膜部以外にも移植する。露出した眼表面が口腔粘膜上皮細胞シートより大きい場合は、羊膜移植を行った後に口腔粘膜上皮細胞シートを移植する。

3. 本品の移植後

必要に応じて、以下を行う。

- ・ 治療用コンタクトレンズを装用する。
- ・ 原疾患が眼類天疱瘡以外の場合には、シクロスボリンとして 1 日量 2~3 mg/kg を術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
- ・ 原疾患が眼類天疱瘡の場合には、シクロスボリンとして 1 日量 2~3 mg/kg を術翌日から経口投与及びシクロホスファミド(無水物換算)として 50 mg を 1 日 1 回、術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

[承認条件]

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞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。

審査報告 (1)

令和3年9月22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] サクラシー

[類別] ヒト細胞加工製品 ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト羊膜基質使用ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート

[申請者] ひろさき LI 株式会社

[申請年月日] 令和3年3月31日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、羊膜基質及び口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージを主構成体、口腔粘膜組織輸送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ヒト同種羊膜から作製した羊膜基質上に播種・培養して製した口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージである。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口腔粘膜組織輸送セットである。

[申請時の効能、効果又は性能]

スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学外傷を含む難治性眼表面疾患

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

1. 本製品の製造

患者から口腔粘膜組織を採取する。採取した口腔粘膜組織は、製造販売業者の指定する細胞培養加工施設に輸送する。細胞培養加工施設で本シートが製造される。

2. 本製品の移植

瞼球癒着を解除し、結膜下増殖組織を除去して、眼表面を整える。露出した角膜あるいは強膜に本シートを移植する。移植後は必要に応じて治療用ソフトコンタクトレンズを装用する。

3. 本製品の移植後

必要に応じてシクロスボリンとして1日量2~3 mg/kgを術翌日から約2~4週間経口投与する。患者の症状に合わせて適宜増減する。原疾患が眼類天疱瘡の場合には、必要に応じてシクロホスファミドとして50 mgを1日1回、術翌日から約4週間経口投与する。患者の症状に合わせて適宜増減する。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	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.....	3
3.	安定性に関する資料及び機構における審査の概略	7
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	8
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	9
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	10
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	12
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	35
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.....	35
10.	審査報告 (1) 作成時における総合評価	36

[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等に関する資料

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ヒト同種羊膜から作製した羊膜基質上に播種・培養して製したヒト体性幹細胞加工製品である。LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患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、眼表面の異常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ヒト同種羊膜から採取した羊膜基質上に播種・培養して製した口腔粘膜上皮細胞シートを含む培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージ

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口腔粘膜組織輸送セット

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 6 月 23 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 20 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す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。主な LSCD の原因是、外部要因である熱傷及び化学外傷、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増殖可能な上皮細胞を供給し角膜上皮を再建・修復することである。LSCD に対する既存の治療法として角膜の再建・修復を目的とした自己角膜輪部移植、同種角膜輪部移植、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及び令和 3 年 6 月に製造販売承認を取得したヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート移植があるが、LSCD において結膜下結合組織の線維化を伴う眼表面の癒着が認められる場合があり、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、羊膜は上皮細胞を含まないため、角膜上皮の再建を得る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、眼表面の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。

本品については、京都府立医科大学附属病院眼科の外園らによって、LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患患者を対象に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の橋渡し研究戦略的推進プログラム事業による医師主導第Ⅲ相試験（170901 試験）が 2018 年 10 月から実施された。今般、170901 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、2021 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。

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、ヒト同種羊膜由来の羊膜基質上で増殖、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自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージである。本品の副構成体は、医療機関において採取した口腔粘膜組織を

運搬するための口腔粘膜組織輸送セットである。

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自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージの製造及び副構成体である口腔粘膜組織輸送セットの製造からなる。

2.1.1.1 主構成体の製造方法

主構成体である培養自己口腔粘膜上皮シートパッケージの製造工程は、羊膜基質

の製造及び培養自己口腔粘膜上皮細胞シートの製造からなる。

2.1.1.1.1 羊膜基質 [REDACTED] の製造

羊膜基質の原料として、ヒト同種羊膜が使用されている。羊膜基質

■の製造工程は、■、■、■、■、■
■、■、■、■、■
■、■、■、■
■、■、■、■の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

の各工程とされている。

2.1.1.1.2 培養自己口腔粘膜上皮細胞シートの製造

培養自己口腔粘膜上皮細胞シートの製造工程は、
[REDACTED]、
[REDACTED]、

、保管の各工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]の各工程とされている

2.1.2 副構成体の製造方法

副構成体である口腔粘膜組織輸送セットの製造工程は、[REDACTED]、輸送セットの包装、保管の各工程からなる。

2.1.2 工程内管理試験

主構成体である培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージの製造について、羊膜基質 [REDACTED] の製造工程及び培養自己口腔粘膜上皮細胞シートの製造工程における工程内管理試験は、表 1 及び表 2 のとおりである。

表 1 羊膜基質 [REDACTED] の製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目
[REDACTED]	[REDACTED]
	血清学的検査又は核酸増幅検査によるドナーに対する感染症検査 (HBV、HCV、HIV、HTLV-1、PVB19、梅毒、淋病、クラミジア)
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] ^{*1} 、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] ^{*2}
[REDACTED]	[REDACTED] ^{*3}

*1 [REDACTED]

*2 [REDACTED]

*3 [REDACTED]

表 2 培養自己口腔粘膜上皮細胞シー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]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.2 外来性感染性物質の安全性評価

2.2.1 口腔粘膜組織

本品の原料となる口腔粘膜組織は、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 ヒト同種羊膜

本品の原料となるヒト同種羊膜は、ドナーに対し診察及び問診（既往歴、移植・輸血歴、ドナー及び胎児（新生児）の健康状態）に加え、羊膜採取前に血清学的検査又は核酸増幅検査による感染症検査 (HBV、HCV、HIV、HTLV-1、PVB19、梅毒トレポネーマ、淋病、クラミジア) 、[REDACTED]

[REDACTED] が実施されたものであり、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。

2.2.3 口腔粘膜組織及びヒト同種羊膜以外の生物由来原料等

本品の製造工程で使用される口腔粘膜組織及びヒト同種羊膜以外の生物由来原料等は、ヒトトランスフェリン Holo 型、ヒトトランスフェリン Apo 型、ブタ腸由来ヘパリン、スーパーオキシドジスムターゼ、BSA 及びカタラーゼであり、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）

本品の開発工程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A 及び申請製法とする）。

製法 A から申請製法： [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] の変更

170901 試験には製法 A で製造した本品が使用された。製法 A から申請製法への変更時に培養自己口腔粘膜上皮細胞シートの製造に大きな変更はなく、製法変更前後での品質の同等性／同質性が確認されている。

2.4 特性解析

培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージについて、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における評価項目

形態学的性質	[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]
生物学的性質	遺伝子発現解析 ([REDACTED] [REDACTED])
	[REDACTED]
	免疫染色 ([REDACTED] [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

製造工程で使用される [REDACTED]、[REDACTED]、BSA、[REDACTED]、ペニシリン、ストレプトマイシン及びゲンタマイシンについて、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、安全性評価が実施された。その結果、ヒトへの安全性上の懸念は低いとされ、これら製造工程由来不純物に関する管理項目は設定されていない。

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]、無菌等とされた。

主構成体の製造方法に関して、目的とする品質特性が製造毎に確保できるよう、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。主なベリフィケーション項目は以下のとおりである。

- 原料及び材料の受入検査結果
- 表 4 に示す製造工程パラメータ及び検査項目
- 工程内管理試験（表 1 及び表 2）
- 規格及び試験方法（表 5 及び表 6）
- 無菌に係る確認検査（[REDACTED]）

表4 製造工程において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]

2.6 製品の管理

主構成体である培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージ及び副構成体である口腔粘膜組織輸送セットの規格及び試験方法は、表5及び6のとおりである。主構成体の有効期間が55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、[REDACTED]～[REDACTED]日目の[REDACTED]を使用することとされた。出荷時の規格及び試験方法に加え、培養工程の[REDACTED]日間の[REDACTED]並びに出荷時に採取した[REDACTED]を用いて無菌に係る確認検査([REDACTED])が実施される。確認検査の結果は患者への移植後に判明する。

表5 培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージの規格及び試験方法

試験項目	試験方法
外観	目視
生細胞数、生細胞率	[REDACTED]
[REDACTED]免疫染色	免疫染色 ([REDACTED])
エンドトキシン試験	日本薬局方
マイコプラズマ否定試験*1	核酸増幅法(日本薬局方参考情報)
無菌試験*2	[REDACTED]
遺伝子発現解析*3	[REDACTED]

*1 [REDACTED]日間の[REDACTED]を用いる。判定結果は[REDACTED]に得られる。

*2 [REDACTED]～[REDACTED]日目の[REDACTED]を用いる。

*3 [REDACTED]を用いる。判定結果は[REDACTED]
[REDACTED]に得られる。

表6 口腔粘膜組織輸送セットの規格及び試験方法

試験項目	試験方法
外観	目視
無菌検査	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]*1

*1 [REDACTED]

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本品の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略

培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージの安定性試験の概略は、表7のとおりである。

表7 培養自己口腔粘膜上皮細胞シートパッケージの安定性試験

ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
2	製法A	[REDACTED]～[REDACTED]℃	[REDACTED]時間	一次容器 ([REDACTED]製容器及びキャップ、 [REDACTED]製O-リング、[REDACTED]製O-リング)
3	製法A	[REDACTED]～[REDACTED]℃	[REDACTED]時間	
1	製法A	[REDACTED]～[REDACTED]℃	[REDACTED]時間	
3	申請製法	[REDACTED]～[REDACTED]℃	[REDACTED]時間	
1	申請製法	[REDACTED]～[REDACTED]℃	[REDACTED]時間	

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つたことから、主構成体の有効期間は、15~20°Cで保存するとき、55 時間と設定された。また、口腔粘膜組織輸送セットの安定性について、2~8°Cの温度条件において、市販用製品に用いられるポリエチレン製の蓋及びポリプロピレン製の一次容器で ■ 日間の無菌性が担保できることが確認されていることから、副構成体の有効期間は、2~8°Cで保存するとき、20 日間と設定された。

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、主構成体の及び副構成体の貯法及び有効期間は適切に設定されていると判断した。

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は、*in vitro* 試験として免疫組織学的解析及び遺伝子発現解析、並びに *in vivo* 試験としてウサギ角結膜傷害モデルへの本品の眼表面移植による一般毒性試験の成績が提出された。また、参考資料として、ウサギ LSCD モデルを用いたウサギ自己口腔粘膜上皮細胞シート移植試験の成績が提出された。

4.1 *in vitro* 試験

4.1.1 免疫組織学的解析（評価資料 2-5、評価資料 2-40、評価資料 2-42）

本品に対して、ヒト細胞特異的タンパク質 (■)、上皮細胞の細胞質マーカー (■及び■)、扁平細胞表面マーカー (■)、細胞接着に関連する ■ (■)、■ のマーカー (■及び■)、上皮前駆細胞／幹細胞のマーカー (■及び■)、細胞増殖マーカー (■) 及び細胞外基質構成タンパク質 (■、■、■及び■) の発現が、蛍光免疫染色によってそれぞれ評価された。その結果、本品の口腔粘膜上皮細胞層においては、■、■、■、■、■、■、■及び■の陽性細胞が認められ、羊膜基質層においては、■、■、■及び■の発現が認められた。

4.1.2 遺伝子発現解析（評価資料 2-8）

本品に対して、上皮細胞に発現する ■ (■、■、■、■、■、■) 及び ■ の遺伝子、細胞増殖活性に関連する上皮前駆細胞／幹細胞マーカー (■、■、■ 及び ■) の遺伝子、並びに粘液（粘性物質）に関連するマーカー (■ 及び ■) の遺伝子について、■ を用いて発現解析が実施された。その結果、■、■、■、■、■、■及び■の遺伝子発現が認められた。

4.2 *in vivo* 試験

4.2.1 ウサギ角結膜障害モデルを用いた本品移植試験（評価資料 6-3）

ヘプタノール曝露により角結膜上皮を除去した Kbl:JW ウサギの左眼表面に本品が移植され、移植後 3 日目及び 15 日目に摘出した左眼球に対し、[REDACTED] ([REDACTED]) [REDACTED] [REDACTED] により本品の生着が評価された。その結果、[REDACTED] 本品由来のヒト細胞が [REDACTED] のウサギ細胞と混在して [REDACTED] が認められた。

4.2.2 ウサギ LSCD モデルを用いたウサギ自己口腔粘膜上皮細胞シート移植試験（参考資料 4-3）

Kbl:JW ウサギの角膜輪部付近を含めた角結膜上皮を外科的に除去した後、角膜輪部付近を含めた角結膜上皮を除去することにより、ウサギ LSCD モデルが作製された。ウサギ LSCD モデルの角膜の結膜瘢痕組織を外科的に除去した後に、同一個体から採取した口腔粘膜組織を用いて作製されたウサギ類似品が移植された。対照群として、ウサギ LSCD モデルの角膜の結膜瘢痕組織の除去のみを行った群が設定された。結膜瘢痕組織除去後 2 日目、1 週目、2 週目、1 カ月目、2 カ月目及び 3 カ月目に実施したフルオレセイン染色（上皮細胞欠損領域を染色する方法）による角膜上皮損傷の評価の結果、ウサギ類似品を移植した群では上皮細胞欠損領域が対照群より小さい傾向が認められた。

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。

in vitro 試験の免疫組織学的解析及び遺伝子発現解析の結果から、口腔粘膜上皮細胞シート部分に [REDACTED] を発現した上皮細胞が認められ、上皮細胞には増殖能を有する幹細胞が含まれることが示された。

また、ウサギ角結膜傷害モデルに対する本品移植後の眼球の病理組織学的検査では、宿主由来の細胞と本品由来の口腔粘膜上皮細胞が混在して羊膜基質上に重層化した染色像が認められた。加えて、ウサギ LSCD モデルの結膜瘢痕組織除去後の角膜にウサギ類似品を移植した結果、上皮細胞欠損領域は結膜瘢痕組織の除去のみを行った場合より小さい傾向が認められた。

以上を考慮すると、LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患患者の眼表面に本品を移植することで、本品中に含まれる口腔粘膜上皮細胞が生着し増殖することにより、安定的に口腔粘膜上皮細胞が供給されることが期待される。また、口腔粘膜上皮細胞の生着及び増殖により眼表面が再上皮化されれば、癒着解除の維持又は再癒着の防止が可能となると考えられる。

機構は、眼表面に癒着を有する疾患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、癒着解除に係る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、ウサギ角結膜傷害モデルへの本品移植試験（評価資料 6-3）、及び LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患患者を対象に本品を移植した 170901 試験（評価資料

7-1) のフォローアップ¹⁾ 結果に基づき、以下のように説明している。

ウサギ角結膜傷害モデルの左眼表面に本品を移植した際の各組織²⁾における分布を、[REDACTED] ([REDACTED]) [REDACTED]により検討した。その結果、ウサギ眼球の移植部位に本品に由来するヒト細胞が移植後 3 日で 2/2 例、15 日では 2/10 例に認められた。移植後 15 日におけるヒト細胞の観察数は移植後 3 日よりも減少していた。一方、移植部位である角結膜以外の組織には、いずれの時点においてもヒト細胞は検出されなかった。以上より、眼表面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。

また、LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患患者を対象に本品を移植した 170901 試験のフォローアップにおいて、本品移植後 52 週目まで眼表面の癒着解除の維持が認められた。170901 試験の対象患者は角膜上皮幹細胞が消失しており、外科的に眼表面の癒着を解除しても外部から上皮細胞が供給されない限り癒着解除が維持される可能性が低いことを考慮すると、本品に由来する細胞は 52 週にわたり眼表面において生着し、口腔粘膜上皮細胞を供給していると考える。

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。

ウサギ角結膜傷害モデルへの本品移植試験の結果から、眼表面に移植された本品中の細胞が角結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、受入れ可能である。

また、提出された資料から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、角膜上皮幹細胞が消失している眼表面疾患患者を対象に本品を移植した 170901 試験のフォローアップにおいて、本品移植後 52 週目まで癒着解除の維持が確認されたことを考慮すると、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。

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、ウサギ角結膜傷害モデルに本品を移植した一般毒性試験、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）、羊膜基質の生物学的安全性試験（ヌードラットを用いた羊膜基質の皮下埋植試験等）、口腔粘膜上皮細胞シート [REDACTED] 及び [REDACTED] の安全性に関する試験（全身毒性試験、皮内投与試験及び眼刺激性試験）等の成績が提出された。

6.1 ウサギ角結膜傷害モデルを用いた本品の眼表面移植の一般毒性試験（評価資料 6-3）

ヘプタノール曝露により角結膜上皮を除去した Kbl:JW ウサギの左眼表面に本品が移植され、移植後 15 日に剖検する試験が実施された。眼局所において、角結膜炎、角膜のびらん、潰瘍等の所見が認められた（表 8）。

¹⁾ 170901 試験を完了した全ての患者を対象とした観察研究

²⁾ 心臓、胸部大動脈、肺、気管、肝臓、脾臓、胆嚢、舌、唾液腺（耳下腺及び頸下腺）、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）、胸腺、脾臓、頸下リンパ節、腸間膜リンパ節、腎臓、膀胱、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精囊）、雌性生殖器（膣、子宮、卵巣）、皮膚、乳腺、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、脳（大脳、小脳及び延髄）、脊髄、眼球、付属腺（涙腺及び副涙腺）、坐骨神経、大腿直筋、骨及び骨髄（胸骨及び大腿骨）

表8 本品の眼表面投与の一般毒性試験

試験系	移植経路	観察期間	被験製品	用量	主な所見
ウサギ角結膜損傷モデル(雌雄)	眼表面	15日間	本品	1枚/眼 /body	移植部位(眼) : [REDACTED]法による眼反応評価及び病理組織学的検査において、非移植群及び移植群で角膜の透明度の消失、血管新生、結膜の充血、浮腫、分泌物、角膜のびらん、潰瘍及び角結膜炎が認められ、移植群で頻度及び重篤度が高い傾向(軽度から中等度)であった。 全身: 毒性学的变化なし

6.2 その他の安全性

6.2.1 造腫瘍性試験（参考資料6-9）

本品から単離した上皮細胞について、核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験が実施され、以下の結果から、本品の造腫瘍性を示唆する所見は認められないと判断された。なお、臨床試験においても腫瘍化を疑う所見は認められていないものの、眼局所における悪性腫瘍の発現については、製造販売後に情報収集すると申請者は説明している。

- 核型分析では、2ロット（TR9-CR-A* 及び TR9-CR-B*）について通常の培養期間（■週間）と長期間（■週間）培養した場合で検討された。1ロット（TR9-CR-A*）では通常培養期間の検体で核型異常が認められたが、長期間培養した検体では異常は認められなかった。もう1ロット（TR9-CR-B*）では、長期間培養した検体で核型異常が認められた。また、別の1ロット（TR9-CR-C*）については、培養により細胞が増殖しなかったため、核型分析は実施できなかった。
- 長期間培養で核型異常が認められたロット（TR9-CR-B*）について、軟寒天コロニー形成試験が実施された。足場非依存性の細胞増殖は検出されなかったことから、形質転換等により細胞増殖が亢進されている可能性は否定された。
- 核型分析が実施できなかったロット（TR9-CR-C*）について、長期間培養した検体を用いて軟寒天コロニー形成試験が実施され、足場非依存性の細胞増殖は認められなかった。

6.2.2 ヌードラットを用いた羊膜基質の皮下埋植試験（評価資料6-5）

雄性ヌードラットの背部皮下に[REDACTED]mmの円状シートの羊膜基質が埋植され、埋植■及び■週間後に剖検する試験が実施された。一般状態、体重測定、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、剖検、埋植部位の肉眼及び病理組織学的検査等が実施された。移植部位(皮下)では、埋植■及び■週後に炎症及び肉芽組織が認められたが、組織傷害性は認められなかった。その他の異常所見は認められなかった。

6.2.3 口腔粘膜上皮細胞シート[REDACTED]及び[REDACTED]の安全性評価（評価資料6-11～13）

最終製品中に残留する[REDACTED]及び[REDACTED]([REDACTED])の安全性評価のために、全身毒性試験、皮内投与試験及び眼刺激性試験が実施され、全身毒性や刺激性は認められなかった。なお、いずれの試験においても、[REDACTED]で■倍希釈した本品の[REDACTED]が被験物質として用いられた。

*承認情報提供時に置き換えた

6.2.3.1 ラットを用いた口腔粘膜上皮細胞シート [REDACTED] の全身毒性試験（評価資料 6-11）

SD ラットに本品の [REDACTED] 又は [REDACTED] ([REDACTED]) が [REDACTED] mL/kg 単回静脈内投与され、[REDACTED] 時間まで観察された。いずれの被験物質の群においても、被験物質投与に関連した所見は認められなかった。

6.2.3.2 ウサギを用いた口腔粘膜上皮細胞シート [REDACTED] の皮内反応試験（評価資料 6-12）

Kbl:JW ウサギに本品の [REDACTED] 、 [REDACTED] ([REDACTED]) 及び生理食塩水が背部皮内に 1 力所あたり [REDACTED] mL、被験物質ごとに [REDACTED] 力所（計 [REDACTED] 力所）に単回投与され、[REDACTED] 時間まで観察された。いずれの被験物質の投与部位においても、刺激性を示唆する所見は認められなかった。

6.2.3.3 ウサギを用いた口腔粘膜上皮細胞シート [REDACTED] の眼刺激性試験（評価資料 6-13）

Kbl:JW ウサギの結膜囊に本品の [REDACTED] 又は [REDACTED] ([REDACTED]) が [REDACTED] mL 単回投与され、[REDACTED] 時間まで観察された。いずれの被験物質の投与群においても、眼粘膜に対する刺激性を示唆する所見は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討により、本品の臨床使用に際し、毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

- 全身に対する安全性について、眼局所投与時には、眼以外に分布する可能性は極めて低く（5 参照）、眼以外の器官・組織における毒性所見は認められなかった（6.1 参照）ことから、特段の懸念は示唆されていない。
- 眼局所に対する安全性について、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では、観察期間終了時である移植後 15 日に、眼表面に本品の生着が認められた動物は 2/10 例でのみであった（5 参照）ことから、当該試験から得られる眼局所の安全性の情報は限定的であるものの、得られた所見からは眼に対する忍容性は示唆されている。眼局所における造腫瘍性については、本品の出発原料である口腔粘膜上皮は多能性を有する細胞ではなく、本品の製造工程において遺伝子改変等が行われないことから、リスクは低く、*in vitro* 造腫瘍性試験で造腫瘍性が示唆される結果が認められなかった（6.2.1 参照）ことを踏まえると、特段の安全性上の懸念は示唆されていない。

なお、ヒトにおける眼局所の安全性については、「7.R.3 安全性について」にて引き続き議論する。

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、臨床試験 1 試験の成績が提出され、参考資料として、表 9 に示す先進医療 B 臨床研究の成績が提出された。

表 9 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	170901 試験	III	LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患患者	7	移植眼の瞼球癒着解除、並びに結膜下及び角膜上の増殖組織除去後、本品 1 枚を単回移植	有効性 安全性
参考	国内	先進医療 B 臨床研究	—	重症の LSCD を伴う難治性の眼表面疾患患者	27	移植眼の瞼球癒着解除、並びに結膜下及び角膜上の増殖組織除去後、本品類似品*1 枚を単回移植	有効性 安全性

*羊膜基質の調製方法、自己口腔粘膜上皮細胞培養に用いる培地成分、培養条件等が本品と異なる製品

7.1 国内第Ⅲ相試験（評価資料 7-1：170901 試験<2018年10月～2019年9月>）

LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患患者（目標症例数:7 例³⁾）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 2 施設で実施された。主な選択・除外基準は、表 10 のとおりであった。

表 10 主な選択・除外基準

選択基準	<p>以下の基準をすべて満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 角膜上皮移植では予後不良、又は羊膜移植のみでは予後が期待できない、重症の LSCD を伴う難治性の眼表面疾患（SJS、OCP 又は熱・化学外傷）を有する患者 スクリーニング検査時の移植対象眼の癒着スコア合計が 4 以上の高度の癒着を有する患者 対側眼の自己由来の組織移植による治療の選択肢がない患者
除外基準	<p>以下の基準のいずれかに該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 活動性の角膜感染症を有する、又は眼圧コントロールが不良な緑内障を有する患者 口腔粘膜組織の採取が困難と判断された患者 コントロール不良（スクリーニング検査時に HbA1c7.0%以上）の糖尿病を有する患者 HIV 感染、HCV 感染、HBV 感染、HTLV 感染又は梅毒感染を有する患者 移植対象眼に培養自己口腔粘膜上皮細胞シート（本治療）の移植が実施された、他の治験薬もしくは再生医療等製品等の試験に参加している、又は非移植対象眼に本治療を受けて 52 週未満の患者

使用方法は以下のとおりとされた。

移植実施 3 週間前に患者本人の頬部口腔粘膜より径 6 mm 程度の組織を 2～4 箇所から採取し、採取した組織を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。移植眼の瞼球癒着解除及び結膜下増殖組織の除去と、角膜上に増殖組織がある場合は異常増殖組織除去を行い角膜実質と強膜を露出する。必要に応じ 0.04%MMC を染み込ませたマイクロスポンジを癒着解除部の結膜下に 4 分間留置し、生理食塩液による術野洗浄後、同部位に製品を移植する。広範囲な組織欠損症例では羊膜移植を併用し、白内障に対する白内障手術の併用も可能とする。移植後は治療用 SCL を装用する。

また、術直後より眼表面の炎症を十分に抑制することを目的に、ステロイドの全身投与及び局所投与に加えて、必要に応じて以下の用法・用量で免疫抑制剤の全身投与を行う。さらに、涙液補充療法として人工涙液又はヒアルロン酸製剤の局所投与、感染予防として抗菌薬の局所投与及び／又は全身投与を行い、状況に応じて抗菌眼軟膏を併用可能とする。

- シクロスボリンとして 1 日量 2～3 mg/kg を術翌日から約 4 週間経口投与する。症状により、適宜増減する。また、原疾患が眼類天疱瘡の場合には、シクロスボリンの経口投与に加え、シクロホスファミド（無水物換算）として 50 mg を 1 日 1 回、術翌日から約 4 週間経口投与する。

本試験では、口腔粘膜採取日までが「口腔粘膜採取前」、口腔粘膜採取日から移植前日までが「上皮シート培養期間」、移植当日から移植後 24 週までが「評価期間」と設定され、評価期間中では表 11 に示す判定基準を用いた評価が行われた。

³⁾ 主要評価項目である本品移植後 24 週の癒着スコアの変化量の期待値を 3、標準偏差を 1.7 としたとき、有意水準両側 5%、検出力 80%以上で 1 標本 t 検定を実施するために必要な患者数は 6 例と算出され、脱落等の可能性を考慮し、目標症例数は 7 例と設定された。

表 11 眼表面の評価項目とスコアの判定基準

	項目	スコア
結膜 所見	結膜囊癒着・上	0：正常 1：癒着 1/4 未満 3：癒着 1/2 以上
	結膜囊癒着・下	2：癒着 1/4 以上 1/2 未満 3：癒着 1/2 以上
角膜 所見	瞼球癒着	0：なし 1：結膜囊短縮又は strand 形成 2：角膜への癒着 1/2 未満 3：角膜への癒着 1/2 以上
	角膜角化	0：なし又は結膜囊のみ 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
	上皮欠損	0：なし 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
	結膜侵入（結合組織 を伴うもの）	0：なし 1：角膜面積の 1/4 未満 2：角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 3：角膜面積の 1/2 以上
	血管侵入	0：なし 1：軽度（周辺のみ） 2：瞳孔縁にかかる 3：瞳孔を覆う
	角膜混濁	0：なし 1：軽度（瞳孔・水晶体が見える） 2：中等度（瞳孔は見えるが水晶体詳細不明） 3：重度（瞳孔が見えない）

登録された症例 7 例全例で組織採取及び本品移植が行われ、7 例全例が安全性解析対象集団及び FAS 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 24 週間の評価を完了した。

7 例の原因傷病の内訳は、SJS 5 例、OCP 1 例及び熱・化学外傷 1 例であり、各患者の背景は表 12 のとおりであった。

表 12 各患者の背景

症例 番号	年齢	性別	移植眼	原因傷病	罹病期間	眼合併症	眼手術歴（移植眼）
1*	42 歳	男性	左眼	熱・化学外傷	1 年 7 カ月	—	表層角膜移植、羊膜移植 2 回 眼瞼内反症手術 2 回
2*	54 歳	男性	右眼	OCP	1 年	ステロイド緑内障 (両眼)	—
3*	77 歳	男性	右眼	SJS	37 年	白内障（移植眼）	—
4*	59 歳	女性	左眼	SJS	8 年 2 カ月	白内障（移植眼）	眼瞼内反症手術、羊膜移植
5*	50 歳	女性	左眼	SJS	42 年	—	—
6*	49 歳	女性	右眼	SJS	27 年	—	羊膜移植 培養角膜上皮シート移植
7*	28 歳	女性	右眼	SJS	1 年 9 カ月	—	—

有効性の主要評価項目として設定された、独立評価委員会判定（以下、「中央判定」）による本品移植後 24 週における移植前（移植前 7 日から移植日）からの癒着スコア⁴⁾の変化量は表 13 のとおりであり、癒着スコアについて統計的に有意な低下（改善）が認められた（p=0.017、1 標本 t 検定）。

*承認情報提供時に置き換えた

⁴⁾ 表 11 に示す瞼球癒着及び結膜囊癒着（上・下）のスコアの合計。中央判定は、癒着スコアに関するトレーニングを受けた角膜診療を専門とする医師 3 名の合議制により、被験者情報や検査時期（移植前、移植後の時期）を削除した上で実施された。

表 13 癒着スコアの変化量（中央判定）

症例番号	移植前	移植後 24 週	移植前からの変化量
1*	6	2	-4
2*	8	7	-1
3*	8	2	-6
4*	8	5	-3
5*	8	8	0
6*	7	4	-3
7*	9	8	-1
平均値±標準偏差	7.7±1.0	5.1±2.6	
移植前からの変化量の平均値 [95% CI]			-2.6 [-4.5, -0.7]

また、主な副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

治験担当医師判定（以下、「医師判定」）による本品移植後 24 週における移植前からの癒着スコアの変化量は表 14 のとおりであった。

表 14 癒着スコアの変化量（医師判定）

症例番号	移植前	移植後 24 週	移植前からの変化量
1*	7	0	-7
2*	8	5	-3
3*	6	0	-6
4*	6	1	-5
5*	8	8	0
6*	6	4	-2
7*	9	8	-1
平均値±標準偏差	7.1±1.2	3.7±3.5	
移植前からの変化量の平均値 [95% CI]			-3.4 [-5.9, -1.0]

移植後 24 週における癒着スコア 3 点以下達成割合は、中央判定では 28.6% (2/7 例)、医師判定では 42.9% (3/7 例) であった。

移植前から移植後 24 週の眼表面スコア⁵⁾ の変化量は表 15 のとおりであった。

表 15 眼表面スコアの変化量

		移植前 a)	移植後 24 週 a)	移植前からの変化量 [95% CI]
眼表面 スコア	中央判定	15.6±2.2	13.1±4.3	-2.4 [-4.9, 0.0]
	医師判定	15.9±2.2	11.0±4.5	-4.9 [-7.4, -2.3]

a) 平均値±標準偏差

*承認情報提供時に置き換えた

⁵⁾ 表 11 に示す瞼球癒着、結膜囊癒着（上・下）、角膜角化、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入及び角膜混濁の計 8 項目のスコアの合計

移植眼における移植前から移植後 24 週の視力⁶⁾ の変化量は、表 16 のとおりであった。

表 16 移植眼における LogMAR 視力の変化量

		移植前 ^{a)}	移植後 24 週 ^{a)}	移植前からの変化量 [95% CI]
LogMAR 視力	遠見視力	+1.78±0.71	+1.61±0.88	-0.17 [-0.59, 0.26]
	近見視力	+1.84±0.63	+1.77±0.90	-0.07 [-0.51, 0.37]

a) 平均値±標準偏差

NEI VFQ-25 日本語版 v.1.4（面接用）を用いた QOL 評価における移植前から移植後 24 週の自覚症状の総合得点の変化量の平均値±標準偏差は -0.34 ± 4.77 であった。また、各下位尺度の移植前と移植後 24 週の平均値のレーダーチャートは図 1 のとおりであった。

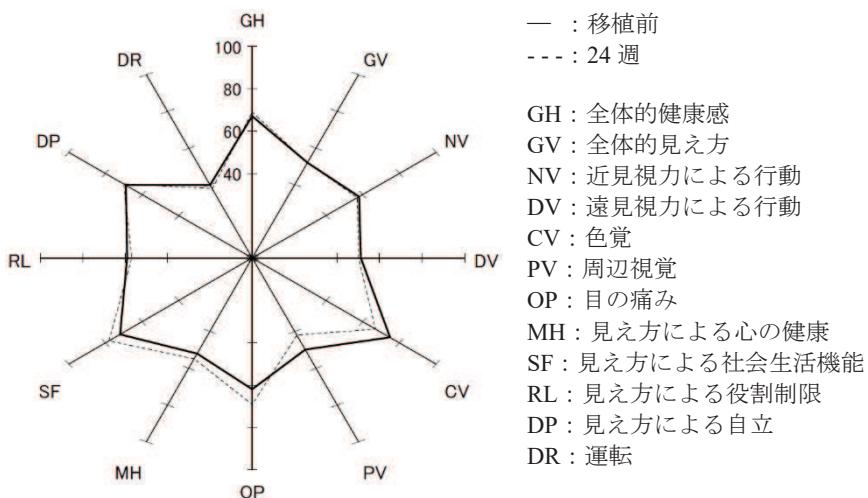


図1 NEI VFQ-25スコアの各下位尺度の移植前と移植後24週の平均値のレーダーチャート

有害事象⁷⁾ は7/7例 (100%) に認められ、主な有害事象は、角膜上皮欠損4例 (57%) 及び眼痛2例 (29%) であった。いずれも本品との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び不具合の発生は認められなかった。

7.2 先進医療 B 臨床研究 (参考資料 7-2<2014年7月～2017年9月>)

重症の LSCD を伴う難治性の眼表面疾患患者（目標症例数：30 例）を対象として、本品類似品⁸⁾ を移植した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照の臨床研究が国内 2 施設で実施された。

使用方法は以下のとおりとされた。

患者本人の頬部口腔粘膜より採取した組織を用いて培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。移植眼の瞼球癒着解除及び異常増殖組織除去を行った後、同部位に製品を移植する。必要に応じ、MMC 及び／又は羊膜移植を併用する。移植後は治療用 SCL を装用する。また、術直後よりステロイドの全身投与

⁶⁾ 遠見視力は 5 m の距離で 5 m 視力表を用い、近見視力は 30 cm の距離で近見視力表を用いて測定した。視力 0.01 未満の場合、指数弁を 0.004、手動弁を 0.002 と定義した（小切開創白内障手術、医学書院、1994；161-173）。

⁷⁾ MedDRA/J Ver 22.1

⁸⁾ 羊膜基質の調製方法、自己口腔粘膜上皮細胞培養に用いる培地成分、培養条件等が本品と異なる製品

及び局所投与に加えて、必要に応じて以下の用法・用量で免疫抑制剤の全身投与を行う。さらに、涙液補充療法、感染予防として抗菌薬の局所投与及び／又は全身投与を行う。

- シクロスボリンとして1日量2～3mg/kgを術翌日から経口投与する。症状により、適宜増減する。
また、原疾患がOCPの場合には、シクロスボリンの経口投与に加え、シクロホスファミド（無水物換算）として50mgを1日1回、術翌日から経口投与する。

登録された27例のうち、5例（製造失敗等）を除く22例に本品が投与された。

安全性について、本品類似品移植後24週までに、有害事象が19/22例（86.4%）に認められ、主な有害事象は角膜上皮欠損6例（27.3%）、眼痛、瞼球癒着、便秘及び頭痛が各3例（13.6%）、眼瞼浮腫、上腹部痛、嘔吐及び処置による疼痛が各2例（9.1%）であった。死亡は認められず、重篤な有害事象として角膜上皮欠損及び脳出血が各1例で認められたが、本品類似品との関連性は否定された。

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170901試験は、非遮蔽非対照試験であり、またLSCDに伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患を対象とした臨床試験における有効性の評価方法としてコンセンサスの得られた指標はないこと等から、本品の有効性評価にあたっては以下の検討内容を踏まえて審査を行った。

＜検討内容＞

- 170901試験を非遮蔽非対照試験として実施したことの適切性について
- 主要評価項目の適切性について
- 癒着スコア等の有効性評価項目の結果について

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、LSCDに伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患に対して、本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 170901試験を非遮蔽非対照試験として実施した理由について

機構は、170901試験を非遮蔽非対照試験として実施した理由及び非対照試験の結果から有効性評価を行う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。

＜非対照試験とした理由＞

- LSCDに伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患に対する治療法として①同種角膜輪部移植、②自己角膜輪部移植又は自己角膜輪部由来角膜上皮シート移植及び③羊膜移植があるが、いずれも対照治療として適切ではないと判断した。
 - 同種角膜輪部移植は、ドナー眼不足に加え、拒絶反応の発生率が高いこと（Ophthalmology 2002; 109: 1278-84）、移植後に遷延性上皮欠損を来しやすく、上皮化が得られた場合でも長期経過で瘢痕性変化が進行し再び視力不良に陥るため当該治療自体を禁忌とする報告があること（Clin Ophthalmol 2016; 10: 593-602）。
 - 自己角膜輪部移植及び自己角膜輪部由来角膜上皮シート移植は、正常な自己角膜輪部の採取を必要とするため、主に片眼性のLSCDが対象とされている。170901試験では対側眼の自己由来

の組織を用いた治療選択肢のない患者を組み入れることとしたこと。

- 羊膜移植は、LSCD や癒着を有する患者に単独で施行した場合に上皮化遅延を生じやすく (Br J Ophthalmol 2007; 91: 1042-47)、瞼球癒着に対する羊膜移植後には一定数に再癒着が生じております (Eye 2004; 18: 1251-57)、十分な癒着解除を得るには上皮移植の併用が必要とされていること (Ocular Surf 2019; 17: 221-9)。

<非対照試験の結果から有効性評価を行うことの適切性>

- LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患では、慢性期には無治療での視力及び癒着の改善が期待できないため (Acta Ophthalmol 2014; 92: 447-53、Eye 2009; 23: 1954-61 等)、本品移植前後で癒着の程度等の評価項目を比較することで、有効性評価が可能と考えられた。

<非遮蔽試験とした理由>

- 本品を手術により移植したか否かの情報を医師及び患者に遮蔽することは困難であるため。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、170901 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 主要評価項目の適切性について

申請者は、本品移植後 24 週目の癒着スコアを主要評価項目に設定した理由、及び癒着スコアが改善することの臨床的意義について、以下のように説明している。

<癒着スコアを主要評価項目に設定した理由>

- 本品移植の目的は、異常な眼表面を健常な上皮に置換して癒着解除した眼表面を安定化させることであり、癒着解除は予後改善や視力改善に寄与すると考える。
- 瞼球癒着スコアは SJS の慢性期の眼病変の解析結果を元に設定された指標であり、SJS においては瞼球癒着の形成が最良矯正視力と相關する因子の 1 つと報告されている (Ophthalmology. 2007; 114: 1294-302)。また、難治性の角結膜疾患患者に羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シートを移植した臨床研究において、移植後 24 週時の最良矯正視力の改善と相關する因子の 1 つが瞼球癒着スコアであることが報告されている (Ophthalmology. 2013; 120: 193-200)。
- 上瞼及び下瞼における結膜囊癒着に対し、それぞれの癒着解除（結膜囊再建）の効果を判定することを目的に結膜囊癒着（上・下）スコアを設定した。結膜囊再建により輪部支持型 HCL の装用が可能になる。
- 以上より、170901 試験では、瞼球癒着スコア及び結膜囊癒着（上・下）スコアを合計した癒着スコアを評価することで本品の有効性を確認できると考えた。

<有効性評価時期の適切性>

難治性の角結膜疾患患者に羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シート⁹⁾ を移植した臨床研究において、24 週以降に眼表面及び瞼球癒着スコアが安定し、24 週までの眼表面の状態が長期予後に関連していたこと、及び 24 週以降に特異的に発現する有害事象は認められていないこと (Br J Ophthalmol 2011; 95: 942-6、Br J of Ophthalmol 2021; 0: 1-8) を踏まえ、有効性評価時期を移植後 24 週時と設定した。

⁹⁾ 医師主導治験を実施した医師らが開発初期に調製したものであり、製造方法が本品と異なる製品

＜癒着スコアが改善することの臨床的意義＞

重症 LSCD で生じる結膜囊癒着及び瞼球癒着に対して、本品移植を行うことで癒着解除が得られれば、眼表面の安定化が期待できる。本品移植後には白内障手術が可能となり、角膜実質の混濁が強い患者に対しては表層角膜移植が可能となる（Ophthalmology 2013; 120: 193-200、Am J Ophthalmol 2006; 142: 757-64）。また、癒着スコアが 3 以下となった場合には輪部支持型 HCL の装用が可能となることから、間接的に視力改善が期待できる（Cornea 2020; 39: S19-S27）。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植の目的は、異常な眼表面を健常な上皮に置換して癒着解除した眼表面を安定化させることである。羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シートの臨床研究等において得られた知見から、LSCD に伴う癒着を有する眼表面疾患に対して本品移植を行った際の有効性の主要評価項目として癒着スコアを設定することについては一定の理解が可能であり、その評価時期についても受入れ可能と判断した。一方、以下に示す理由等から、癒着スコアの結果だけでなく、癒着解除及び追加治療により改善が期待される矯正視力及び自覚症状の結果を含めた有効性評価も重要であると考えた。

- ・ 癒着スコアは LSCD における有効性評価項目としての妥当性が検証されておらず、汎用されている指標ではないこと。
- ・ 本品移植による癒着スコアの改善に加え、癒着解除及び癒着解除後の追加治療によって矯正視力及び自覚症状の改善がもたらされ、予後が改善されることが臨床的意義を持つと考えられること。

以下の項では、癒着スコアについて評価した上で、その他の有効性評価項目（視力、自覚症状）についても確認を行い、総合的に評価を行った。

7.R.2.3 癒着スコアについて

申請者は、癒着スコアの結果について以下のように説明している。

170901試験における各症例の癒着スコアの推移は表17のとおりである。移植前から移植後24週の癒着スコアの変化量の平均値 [95% CI] は、中央判定及び医師判定において、それぞれ-2.6 [-4.5, -0.7] 及び-3.4 [-5.9, -1.0] であり、いずれの判定においても改善傾向が認められた。なお、170901試験を完了した全ての患者を対象とした観察研究において、移植前から移植後52週の癒着スコアの変化量の平均値 [95% CI] は、中央判定及び医師判定において、それぞれ-2.1 [-4.0, -0.3] 及び-3.0 [-5.6, -0.4] であり、いずれの判定においても改善傾向が維持されていた。

表 17 癒着スコアの推移

症例番号	中央判定		移植前	医師判定						
	移植前	移植後 24週		移植後						
				2日	4週	8週	12週	18週	24週	
1*	6	2	7	0	0	0	0	0	0	
2*	8	7	8	3	4	4	4	4	5	
3*	8	2	6	3	0	0	0	0	0	
4*	8	5	6	1	1	1	1	1	1	
5*	8	8	8	0	0	7	7	7	8	
6*	7	4	6	0	0	0	1	2	4	
7*	9	8	9	0	1	1	1	8	8	
平均値 土標準偏差	7.7±1.0	5.1±2.6	7.1±1.2	1.0±1.4	0.9±1.5	1.9±2.7	2.0±2.6	3.1±3.3	3.7±3.5	

一方で、癒着スコアの推移について、本品移植後 2 日から移植後 4 週までは癒着スコアの改善が維持されていたものの、移植後 8 週以降は経時に悪化していた。症例番号5*及び症例番号7*では移植後 2 日と比較して 24 週時点での癒着スコアが 8 ポイント悪化しており、これら 2 例の結果が平均値の悪化に寄与したと考えられた。これら 2 例と、癒着スコアの改善が維持された 5 例との違いを検討した結果、以下の点が関係した可能性があり、本品の有効性を否定するものではないと考えられた。

- 症例番号5*及び症例番号7*では、本品は角膜部にのみ移植され、結膜部分の癒着解除及び異常組織切除部位への結膜囊再建に際しては、羊膜移植のみが行われた。
- 癒着スコアの改善が維持された 5 例では、癒着解除及び異常組織切除部位への結膜囊再建に際し、結膜部分を含めて羊膜だけでなく本品も移植され、一部の症例では本品が裁断された上で複数箇所に移植されていた。

以上より、本品の使用に際しては、結膜囊再建が必要な患者等では癒着の程度や範囲に応じて本品を裁断した上で角膜部以外にも移植することが必要と考えられることから、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することとした。

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 170901 試験に基づき本品の有効性を検討することは可能であり（7.R.2.1 参照）、主要評価項目である癒着スコアについて統計的に有意な改善が認められた。また、24 週時点での癒着スコアの悪化が認められた症例番号5*及び症例番号7*と、癒着スコアの改善が維持された 5 例とを比較検討した結果に基づき、癒着解除には癒着の範囲に応じて結膜部分も含めた本品の移植が重要であるとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。LSCD に伴う癒着に対する既存治療には限界があり、再癒着を生じやすいことを考慮すると、170901 試験において本品単回移植後 24 週時点での癒着スコアの改善が確認されることには一定の臨床的意義があり、本品の一定の有効性は示されたと判断した。なお、本品移植による癒着解除を効果的に行う観点から、癒着の程度や範囲に応じて、本品を裁断した上で角膜部以外にも移植することは、本品の使用方法に関する重要な情報であることから、「7.R.6 用法及び用量又は使用方法について」にて引き続き議論する。

7.R.2.4 癒着スコアの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

170901 試験での移植後 24 週時点において、半数以上の症例で中央判定と医師判定の癒着スコアに相違が生じ、特に症例番号4*では相違が大きかったこと、及び中央判定と比較して医師判定では癒着スコ

*承認情報提供時に置き換えた

アが低い傾向にあったことについて、申請者は以下のように説明している。

医師判定では、1名の医師が被験者を診察し細隙灯顕微鏡を用いた立体的な評価により判定しているのに対し、中央判定では3名の医師が写真及び動画をもとに評価し合議制で最終判断が行われた。医師判定では、本品移植後に明らかな癒着の改善が得られた場合に、残存する小さな癒着が有意と判断されず低い癒着スコアとなった可能性がある一方、中央判定では、3名のうち1名でも癒着変化を指摘した際に当該所見が有意とされ、癒着スコアに算定される場合があった。

症例番号4^{*}では、上耳側を中心に高度の角膜への癒着が認められ、同部位に対する本品移植後に癒着の改善が得られた。移植後24週では、正面視では癒着が認められなかつたものの、鼻側注視時に上耳側の周辺部に癒着が認められていた。医師判定では上耳側に残存する癒着は本品移植の限界と判断され、下耳側の癒着のみが1点と算定された。これに対し、中央判定では、下耳側の癒着が結膜囊の深さの1/2を超えたため瞼球癒着があると判断されたことに加え、上耳側の癒着も有意とされたため、5点と算定された。上記の理由から両者の判定結果に差が付いたと考えられる。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

細隙灯顕微鏡を用いた診察による所見から評価する医師判定と、静止画及び動画所見を複数名で事後評価する中央判定とで、癒着スコアの判定結果に相違が生じたことについては一定の理解が可能である。その上で、医師判定及び中央判定のいずれにおいても全体として癒着スコアの改善傾向が認められたこと（7.1 参照）を踏まえると、症例番号4^{*}を含む個々の症例における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。

7.R.2.5 視力について

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。

170901 試験における各症例の視力の推移は表18のとおりである。

表18 遠見矯正視力の推移（ランドルト環視力検査）

症例番号	移植前		移植後 12 週		移植後 24 週	
	小数視力	LogMAR	小数視力	LogMAR	小数視力	LogMAR
1*	0.01	+2.00	手動弁	+2.70	手動弁	+2.70
2*	0.1	+1.00	0.2	+0.70	0.3	+0.52
3*	0.2	+0.70	0.4	+0.40	0.4	+0.40
4*	0.03	+1.52	0.04	+1.40	0.03	+1.52
5*	20 cm 指数弁	+2.40	0.01	+2.00	0.01	+2.00
6*	30 cm 指数弁	+2.40	5 cm 指数弁	+2.40	20 cm 指数弁	+2.40
7*	20 cm 指数弁	+2.40	0.1	+1.00	0.02	+1.70
平均値±標準偏差	—	+1.78±0.71	—	+1.51±0.88	—	+1.61±0.88

指数弁は小数視力 0.004 (LogMAR +2.40)、手動弁は小数視力 0.002 (LogMAR +2.70) として扱われた。

全体的な矯正視力の推移について、本品の移植後には改善傾向を示した。本品移植後に僅かに視力低下が認められた症例番号1^{*}は、熱・化学外傷後のLSCDを伴う癒着に対して2回の羊膜移植歴と1回の表層角膜移植歴を有し、また、症例番号5^{*}はSJSの罹病期間が42年と、いずれも疾患の病態及び予後が良好ではなかった。その他の5症例では本品移植後に矯正視力が不变又は改善が認められた。

機構は、癒着スコアの推移と矯正視力の推移との間に一貫性が認められない症例についてその理由を

*承認情報提供時に置き換えた

症例毎に考察するよう求め、申請者は、以下のように説明した。

- 視力と関連する因子の 1 つが癒着スコアであるとの報告はあるものの (Ophthalmology 2007; 114: 1294-302、Ophthalmology 2013; 120: 193-200)、矯正視力は眼表面の混濁の他、水晶体混濁や黄斑・視神経疾患の有無等の影響を受けるため、本品移植による癒着スコアの改善が直ちに矯正視力の向上に繋がるとは限らない。
- 症例番号1^{*}では、移植後 24 週目に癒着スコアの改善が認められたものの矯正視力改善が認められていない。本症例では癒着が瞳孔領にまで達しておらず、本品による直接的な矯正視力向上効果は得られなかつたが、本品移植後に眼表面が安定化し、上皮欠損の繰返しを生じなくなった。
- 症例番号4^{*}では、移植後 24 週目に癒着スコアの改善が認められたものの矯正視力改善が認められていない。本症例では、角膜中央に近い部位に瞼球癒着が認められたが、中央が完全には覆われておらず、本品の移植による直接的な矯正視力向上効果は得られなかつた。
- 症例番号7^{*}では、本品移植後に癒着スコアの改善が認められなかつたものの、矯正視力の改善が認められた。本症例では、角膜上の上皮組織に対して本品の移植が行われ、周辺部癒着に対しては羊膜移植のみが行われ本品が移植されなかつた。その結果、瞳孔領の混濁軽減によって矯正視力が改善した一方、癒着スコアについては移植後一時的に改善した後、移植後 24 週時に再び悪化した。

さらに申請者は、170901 試験を完了した全症例の観察研究における本品移植後 52 週時の各症例の矯正視力を示し（表 19）、本品移植後の追加治療による間接的な視力改善に関して、以下のように説明した。

表 19 遠見矯正視力の推移（ランドルト環視力検査）

症例番号	移植前		移植後 52 週			
			眼鏡矯正視力		輪部支持型 HCL	
	小数視力	LogMAR	小数視力	LogMAR	小数視力	LogMAR
1*	0.01	+2.00	手動弁	+2.70	—	—
2*	0.1	+1.00	0.1	+1.00	—	—
3*	0.2	+0.70	0.15	+0.82	0.8	+0.10
4*	0.03	+1.52	0.04	+1.40	0.3	+0.52
5*	20 cm 指数弁	+2.40	手動弁	+2.70	手動弁	+2.70
6*	30 cm 指数弁	+2.40	5 cm 指数弁	+2.40	5 cm 指数弁	+2.40
7*	20 cm 指数弁	+2.40	0.02	+1.70	—	—

- 本品移植後、眼表面が健常に近い状態に再建され、SJS を原因傷病とする患者 4/5 例で輪部支持型 HCL の装用が可能となった。移植前と移植後 52 週での移植眼の最良矯正視力（小数視力）は、症例番号3^{*}では 0.2 から 0.8 に、症例番号4^{*}では 0.03 から 0.3 となり、改善が認められた。
- 羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シート¹⁰⁾において、以下の事例が報告されている。
 - 羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シート移植による癒着スコアの改善後に涙液の蒸発防止や保持を可能とする輪部支持型 HCL を装用することで、矯正視力が向上した症例が報告されている（Cornea 2020; 39: S19-S27）。
 - LSCD に伴う癒着に加えて角膜実質混濁を有し矯正視力が手動弁の 2 症例に対し、羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シート移植により癒着解除を行った後に角膜移植及び白内障手術を

¹⁰⁾ 医師主導治験を実施した医師らが開発初期に調製したものであり、製造方法が本品と異なる製品

*承認情報提供時に置き換えた

施行することで、角膜透明化と小数視力0.2程度までの視力改善が得られたとの報告がある(Am J Ophthalmol 2006; 142: 757-64)。

以上より、瞼球癒着が高度で瞳孔領に癒着が及ぶ場合には、本品の移植による癒着解除により直接的な矯正視力向上や矯正視力低下の回避が期待できること、癒着が高度でない場合は癒着悪化を抑制できること、また、癒着解除後に輪部支持型HCLを装用するか、眼表面の安定化後に角膜実質混濁に対する角膜移植等を行うことで、矯正視力向上の機会が得られると考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の主な使用目的は、異常な眼表面を健常な上皮に置換して癒着解除した眼表面を安定化させることであり、170901試験後のフォローアップで本品移植後52週に輪部支持型HCLを装用し矯正視力の改善が認められた症例があったことに加え、羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シート移植後に二期的な角膜移植及び白内障手術を行った角膜混濁の症例で矯正視力が改善したとの報告があることを踏まえると、本品移植により眼表面が安定することで追加治療が可能となり、視力改善の機会が得られるとする申請者の説明は受け入れ可能である。ただし、170901試験では本品移植後に二期的な手術を行った症例が集積されていないことから、二期的な手術を行った際の経過については製造販売後に情報収集する必要がある。

7.R.2.6 自覚症状（NEI VFQ-25 調査）について

申請者は、自覚症状の評価の結果について以下のように説明している。

170901試験では、NEI VFQ-25スコアの総合得点及び下位尺度に特段の変動は認められなかつたが、視力に関連しない下位尺度である「全体的健康感」及び「目の痛み」、並びに視力に関連する「見え方による社会生活機能」、「見え方による心の健康」及び「見え方による自立」において改善傾向が認められたことから、本品移植に伴う自覚症状の改善は期待できると考える。

NEI VFQ-25スコアに特段の変動が認められなかつた理由として、癒着解除を主目的とする患者が組み入れられたため、視力改善は限定的であったこと、対側眼の視力が良好であった症例ではNEI VFQ-25スコアの変化が小さかつたこと、及び症例数が7例と少數であったことが考えられる。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

170901試験では、本品移植による癒着解除の効果が検証され（7.R.2.3参照）、本品移植及び本品移植後の追加治療による視力改善効果が示唆された（7.R.2.5参照）。本品移植が自覚症状の改善に与える影響は明確ではないものの、有効性評価の結論に影響するものではなく、また癒着解除及び視力改善により自覚症状の改善が期待できるとの申請者の考えは受け入れ可能と考える。

7.R.3 安全性について

機構は、本品の安全性について以下のとおり検討した結果、臨床試験における症例数は限られるものの、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つたことから、本品の安全性プロファイルに特段の懸念はなく、170901試験で認められた事象に関して資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することで、安全性は管理可能と判断した。

7.R.3.1 170901 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。

170901試験において、有害事象は7例全例に計15件発現し、眼局所の有害事象の内訳は表20のとおりであった。眼局所以外では、嘔吐、肝機能異常及び浮動性めまい各1例（14.3%）が認められた。

副作用、不具合、死亡、重篤な有害事象、口腔粘膜組織を採取した部位の有害事象及び有害事象として報告された臨床検査値の異常変動は認められず、安全性に特段の問題はないと考える。

表 20 170901 試験で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	7 (100.0)	2 (28.6)
重篤な有害事象	0	0
主な有害事象		
角膜上皮欠損	3 (42.9)	1 (14.3)
眼痛	1 (14.3)	1 (14.3)
石灰沈着症	1 (14.3)	0
アレルギー性眼瞼炎	1 (14.3)	0
眼部不快感	1 (14.3)	0
眼瞼痛	1 (14.3)	0
潰瘍性角膜炎	1 (14.3)	0
緑内障	1 (14.3)	1 (14.3)

発現例数（発現割合（%））

MedDRA/J Ver 22.1

機構は、角膜上皮欠損が3例の移植眼及び1例の対側眼に認められていることを考慮し、角膜上皮欠損を含む角膜に関連する有害事象のリスクを中心に、本品による治療において発現する可能性のある事象について以下の項でさらなる検討を行った。

7.R.3.2 角膜上皮欠損を含む角膜に関連する有害事象のリスクについて

機構は、170901 試験において角膜上皮欠損が認められた4例の臨床経過について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

<角膜上皮欠損が認められた各症例の臨床経過について>

- 症例番号1^{*}では、移植眼に中等度の角膜上皮欠損が認められた。本品の移植は癒着解除を目的に行われたため、術前から認められた角膜上皮欠損部には本品は移植されず、術後も同部位に角膜上皮欠損が認められた。なお、本品移植後に最終的には角膜上皮欠損は治癒し、再発なく安定化が得られた。
- 症例番号3^{*}では、対側眼に軽度の角膜上皮欠損が認められた。対側眼に装用しているハードコンタクトレンズへのタンパク質付着部位に一致した点状染色が観察され、再発は認められていない。
- 症例番号5^{*}では、移植眼に中等度の角膜上皮欠損及び続発する軽度の潰瘍性角膜炎が認められた。原疾患はSJSで、LSCD Stage III、角化及び高度の涙液分泌減少を伴っており、術後の角膜上皮欠損を生じることが予見されていた。本品移植後角膜上皮欠損が生じ、拡大傾向を示した時点（術後2週）で、高度ドライアイを背景とした薬剤毒性が疑われ、点眼治療の回数を低減した後に改善と治癒が得られた。

*承認情報提供時に置き換えた

- 症例番号7^{*}では、移植眼に中等度の角膜上皮欠損が認められた。原疾患は重症 SJS であり、術後に眼表面の炎症が遷延しており、複数薬剤の点眼による影響とドライアイによる角膜上皮障害が重複して角膜上皮欠損に至ったと推測され、点眼治療の回数を低減した後に改善と治癒が得られた。

さらに申請者は、角膜に関する有害事象のリスクについて以下のように説明した上で、添付文書上で有害事象に関する注意喚起を行い、術者講習会において原疾患に関する情報提供を行うとともに、全例調査による有害事象情報の収集を行うことを説明した。

<角膜に関する有害事象のリスクについて>

- 170901 試験で規定された移植後の観察・検査時期は、移植後 2 日、1 週、2 週、4 週、8 週、12 週、18 週及び 24 週であり、移植後 2 週間は入院下で角膜の観察・検査が実施された。退院後に自覚症状等が発現した場合は、随時来院により安全性確認を行った。なお、点状角膜炎は認められていない。
- 170901 試験で認められた角膜上皮欠損等の事象については、いずれも本品移植との因果関係が否定されており、その多くが原疾患に起因するものと考えられる。
- 角膜上皮障害に続発する角膜融解、角膜潰瘍及び角膜穿孔について、170901 試験では 1 例（症例番号5^{*}）の移植眼に潰瘍性角膜炎が認められたが、本品と因果関係は否定され、上記のとおり回復している。
- 感染性角膜炎及び角膜浸潤は、170901 試験では認められていない。いずれも抗菌薬、角膜保護薬等による管理が可能である（7.R.3.3 参照）。
- 口腔粘膜上皮は増殖性が高く上皮脱落を生じにくくこと、口腔内は外的刺激を受けやすいため粘膜上皮には強度があること等から、本品の移植後に遷延性角膜上皮欠損を生じるリスクは低いと考えられる。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

角膜上皮欠損が認められた全ての症例で本品との因果関係が否定され、いずれも回復していることから、適切な情報提供が行われることを前提とすれば、角膜上皮欠損に関するリスクは管理可能であると考える。本品使用に伴う角膜に関する有害事象のリスクに関する申請者の説明は受け入れ可能であるが、本品移植のみならず原疾患に起因して角膜に関する有害事象が生じる可能性があることから、原疾患の特徴を踏まえた患者の管理方法等について詳細かつ適切に情報提供を行う必要があると考える。また、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 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、角結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だけでなく、併用薬（免疫抑制剤、ステロイド剤等）及び眼表面の乾燥等、対象疾患にも起因して角結膜感染症が生じる可能性があるが、術前の眼表面保菌の確認、術前後の抗菌薬投与及び併用薬の使用方法の変更等により管理が可能である。

- ・ 本品移植に伴う侵襲は主に眼表面に対するものであり、眼内炎発現の可能性はないが、白内障手術を併用した場合には、術後眼内炎のリスクが通常の白内障手術と同程度に存在する。
- ・ OCP や SJS に対して長期にステロイド点眼が行われている場合や充血・眼脂が認められる場合には、170901 試験と同様に術前に耐性菌保菌の有無を確認することを推奨する。
- ・ 通常の安全性監視活動に加え、本品が使用された全ての患者を対象とした製造販売後調査による有害事象情報の収集等を行う。

機構は、感染症のリスクに関する申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 併用薬に起因する有害事象について

機構は、併用薬に起因する有害事象に関する説明を求め、申請者は以下のように説明した。

- ・ 170901試験では、眼表面の炎症抑制を目的とした併用薬が治験実施計画書に定めた用法・用量に従って使用され、臨床上問題となる有害事象は認められなかった。
- ・ 症例番号2^{*}では、本品移植前から肝機能異常が認められており、併用薬である全身投与のシクロスボリン及びシクロホスファミドとの因果関係は否定されなかつたものの、当該異常は処置なしで軽快した。
- ・ 症例番号2^{*}では、本品移植前から移植眼及び対側眼に局所ステロイドに起因する眼圧上昇が認められ、本品移植後に緑内障として集計されたが、いずれも薬剤の変更等により軽快した。
- ・ 眼表面の炎症を抑制することを目的として、本品移植時に用いる併用薬（免疫抑制剤、ステロイド剤等）について、添付文書及び資材を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本品が使用された全ての患者を対象とした製造販売後調査等による有害事象情報の収集を行う。

機構は、併用薬に起因する有害事象は一定の割合で生じる可能性があるものの、適切な情報提供が行われることを前提とすれば管理可能であると考えられることから、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、本品の不具合として、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、本品移植後の炎症抑制が不十分な場合や治療用 SCL の脱落が考えられるが、術後の抗菌薬及びステロイド等の抗炎症薬投与で管理可能と考える。

② 移植片の破損及び偏移

移植片の破損及び偏移については、本品移植時の癒着解除部分に対する 10-0 ナイロンによる縫合及び治療用 SCL の装用によって管理可能と考える。

③ 移植片の腫瘍化

非臨床試験において本品の造腫瘍性は認められず、臨床試験においても腫瘍化を疑わせる事象は認められていない。ただし、移植片の腫瘍化が認められた場合には本品の除去が必要となる等、臨床上問題となる可能性はあるため、潜在的なリスクである移植片の腫瘍化について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本品が使用された全ての患者を対象とした製造販売後調査等による情報収

*承認情報提供時に置き換えた

集を行う。

機構は、移植片の不具合に係るリスクについての申請者の説明を了承した。

7.R.4 本品移植後の免疫抑制剤の投与について

170901 試験では、本品移植後に、必要に応じて以下の用法・用量で免疫抑制剤を全身投与することが可能とされていた（7.1 参照）。

- シクロスボリンとして 1 日量 2～3 mg/kg を術翌日から約 4 週間経口投与する。症状により、適宜増減する。また、原疾患が眼類天疱瘡の場合には、シクロスボリンの経口投与に加え、シクロホスファミド（無水物換算）として 50 mg を 1 日 1 回、術翌日から約 4 週間経口投与する。

申請者は、本品移植後の免疫抑制剤の投与について、以下のように説明している。

- 先進医療 B 臨床研究での経験等に基づき、170901 試験におけるシクロスボリン及びシクロホスファミドの用法・用量を設定した。
- 本品は自己細胞から作製されるため、免疫拒絶反応による炎症は惹起されないものの、原疾患が SJS、OCP 等の場合には手術侵襲により高度の炎症が惹起され、上皮障害及び眼表面の瘢痕化を誘導する可能性が懸念されるため、術直後よりシクロスボリン及び／又はシクロホスファミドの全身投与により眼表面の炎症を抑制することが治療上重要である。
- シクロスボリンの投与の要否は、術前の眼表面全体の炎症（充血）の有無によって医師が判断する。ステロイドを增量し、シクロスボリンを投与しない選択も可能であるが、シクロスボリンを投与しステロイドを減量した方が、ステロイドの副作用を低減でき、術後の癒着回避にも寄与する可能性がある。170901 試験では、全例でシクロスボリン 1 日量 2～3 mg/kg を術翌日から 39（28～195）日（7 例の中央値（範囲））、適宜増減して投与されたが、先進医療 B 臨床研究では術後 4 週より前に投与を終了している症例も認められた。
- シクロホスファミドは、原疾患が OCP の場合に医師の判断で投与を考慮する。OCP は上皮基底膜に対する自己免疫疾患であり、免疫反応を十分に抑制するためには、術直後からのシクロスボリン投与に加えシクロホスファミドを併用投与する必要がある。ただし、一般的には高齢の患者が多い疾患であるため、移植後の炎症が十分にコントロールできた場合には、副作用を考慮して投与中止を検討することが望ましい。170901 試験では、原疾患が OCP である患者は 1 例（KP-03 症例）のみであった。シクロスボリン 1 日量 2～3 mg/kg を術翌日から移植後 187 日まで¹¹⁾、シクロホスファミド（無水物換算）50 mg を 1 日 1 回、術翌日から移植後 195 日まで¹²⁾ 適宜増減して投与された。
- シクロスボリン及びシクロホスファミドの有効性について、検討した用法・用量での投与は、移植部位の過剰な炎症を抑制し、癒着解除の維持に寄与したと考えられる（7.R.2 参照）。
- シクロスボリン及びシクロホスファミドの安全性について、170901 試験において臨床上問題となる有害事象は認められなかった（7.R.3.4 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹¹⁾ 眼表面全体の炎症反応が継続したため 4 週を超えて併用された。

¹²⁾ 眼表面全体の炎症反応が継続したため 4 週を超えて併用された。

SJS、OCP 等を原疾患とする LSCD に伴う癒着を有する難治性の眼表面疾患に対して本品移植後に想定される高度の炎症は、免疫抑制剤の投与により抑制することが重要であるとの申請者の説明は受入れ可能である。本品移植後に免疫抑制剤を投与した 170901 試験の成績から、免疫抑制剤の投与を含めた本品移植治療全体の有効性は期待でき、安全性も忍容可能と考えられることを考慮すると、本品移植後に 170901 試験と同様の用法・用量で必要に応じて免疫抑制剤の投与を行うことに問題はないと考える。ただし、170901 試験では全例で免疫抑制剤が術翌日から 4 週間以上投与されていたため、本品移植後に想定される眼表面の炎症抑制を目的とした免疫抑制剤の投与期間を術翌日から約 4 週間に限定することの必要性について、「7.R.6 用法及び用量又は使用方法について」にて引き続き議論する。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能、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「スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学外傷を含む難治性眼表面疾患」と設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示すとおり検討した結果、本品の【効能、効果又は性能】を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】(下線部追加、取消線部削除)

~~角膜上皮幹細胞疲弊症における眼表面の癒着解除スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学外傷を含む難治性眼表面疾患~~

7.R.5.1 本品の臨床的位置づけ及び治療対象について

申請者は、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。

LSCD に対する既存の治療法であり、増殖可能な上皮細胞の供給を目的とした同種角膜輪部移植、自己角膜輪部移植、ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植及びヒト（自己）口腔粘膜由来上皮シート移植、並びに LSCD に対する既存治療の移植成績向上のため補助的に併用される瘢痕組織の除去及び羊膜移植については、それぞれ以下の課題がある。

<LSCD に対する既存治療の課題について>

- 同種角膜輪部移植は、ドナー眼の不足に加え、移植後の拒絶反応の発生率が高いため、生着には免疫抑制が必要となり、SJS や重症の熱・化学外傷では予後が極めて不良である (Ophthalmology 2002; 109: 1159-66、Ophthalmology 2002; 109: 1278-84)。治療成績を悪化させる予後因子として瞼球癒着が報告されている (Ophthalmology 2011; 249: 1697-704)。移植後に角膜上皮欠損が遷延しやすく、長期経過の中で瘢痕性変化が進行して再び視力不良に陥る等、治療効果に限界がある。
- 自己角膜輪部移植は、30~40%の角膜輪部採取を要するため健常眼への侵襲性が高く (BMJ Open Ophthalmol 2018; 3: e000164)、片眼性の疾患に対してのみ施行可能である。また、自己角膜輪部移植の癒着解除に対する効果には限界があるとの報告がある (Br J Ophthalmology 2016; 100: 1416-20)。
- ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート移植は、患者本人の角膜輪部の細胞を使用するため、片眼性の LSCD が主な適応となり、SJS、OCP には適用されない（ネピック添付文書）。また、ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シートの癒着解除に対する効果は検証されていない。
- 眼表面の癒着を有する LSCD に対して角膜上皮のみを移植（角膜輪部移植、角膜上皮形成術等）したとしても、上皮伸展不良に伴う遷延性角膜上皮欠損や角膜穿孔をきたしやすく、角膜上皮再建が

得られた場合でも移植片の機能不全を来す。遷延性角膜上皮欠損や角膜穿孔に対し自然経過による改善は期待できず、現時点では有効性及び安全性が確立した治療法はない（Acta Ophthalmol 2014; 92: e447-53、Eye 2009; 23: 1954-61 等）。

- ・ 結膜囊の癒着に対し、羊膜を基質として用いないヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート移植を行った場合に、露出した強膜上に細胞が生着及び分化する際の基質となる羊膜が存在しない（Br J Ophthalmology 2001;85: 567-75）ことから、上皮細胞の生着が困難と考えられ、癒着解除効果は限定的と推察される。

<LSCDに対する既存治療施行時に併用される治療の課題について>

- ・ 痢痕組織の除去は、眼表面の癒着を有する LSCD に対して単独で施行した場合には炎症等による眼表面の悪化や再発のリスクがあるため、上皮移植を伴わない外科的手術は原則行われない。
- ・ 羊膜移植について、羊膜には上皮細胞が含まれないため、羊膜移植を癒着解除目的に単独で実施する際は、移植した羊膜周囲の上皮細胞の羊膜上への伸展を待つ必要がある。そのため、角膜上皮幹細胞を消失した患者では羊膜移植単独では角膜の上皮化が得られず、再癒着を生じうる（Eye 2004; 18: 1251-7）ため、羊膜移植と上皮移植の併用が必要とされている（Ocul Surf 2019; 17: 221-9）。なお、OCP では結膜囊癒着が存在しているにもかかわらず明らかな角膜異常が認められない場合がある（Exp Ther Med 2020; 20: 3379-82）が、半年から 1 年以内に LSCD の Stage 分類（Cornea 2019; 38: 364-75）における Stage II 以上に至るため、羊膜移植単独での有効性は期待できない。

一方、本品は既存治療とは異なる以下の利点等を有し、既存治療の適応とはならない癒着等を有する疾患に対して使用可能であることから、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。

<LSCDに対する本品移植の特徴と利点について>

- ・ 本品の製造には自己口腔粘膜組織を使用するため、健常眼からの角膜輪部組織の採取が不要であることに加え、拒絶反応が生じない。
- ・ 本品の基質である羊膜は、抗炎症作用及び抗瘢痕化作用を有し、正常な角結膜上皮の生着を促進する作用があり（Curr Eye Res 2000; 20: 173-7、Biosci Rep 2001; 21: 481-9）、羊膜の厚い基底膜が強度を持った支持組織として作用することで着実な粘膜上皮供給が期待でき、免疫寛容により拒絶反応をほとんど生じない。したがって、本品は、眼表面に強い炎症があり、高度のドライアイ及び角化を伴う重症患者に対しても適応可能であり、高度の瞼球癒着に対する癒着解除に用いることができる。
- ・ 角膜実質の混濁が強い患者では、本品の移植により眼表面を安定化させることで二期的な表層角膜移植を行うことが可能であり、白内障を合併する患者では、本品の移植により癒着解除及び必要に応じて結膜切除を行うことで術野を確保し、安全に白内障手術を行うことが可能となる（Am J Ophthalmol 2006; 142: 757-64）。さらに、本品の移植による癒着解除後に、輪部支持型 HCL 装用による視力改善が期待できる。

申請者はさらに、以上の点を踏まえると、本品の治療対象について、本品の申請時には【効能、効果又は性能】を「スティープンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学外傷を含む難治性眼表面疾患」と設定していたが、以下の理由から「SJS、OCP、熱・化学外傷以外の難治性眼表面疾患（GVHD、

無虹彩症、特発性 LSCD、再発翼状片、結膜悪性腫瘍)」を原因とする LSCD にも本品が適応可能と考えられると説明した。

<本品移植が有効と考えられる病態について>

- 170901 試験では、癒着スコア 4 以上の癒着を有する 7 例の重症 LSCD (SJS、OCP 及び熱・化学外傷) が対象とされ、本品移植後 24 週に癒着スコアの有意な改善が認められた。
- 難治性の角結膜疾患患者に羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シート¹³⁾ を移植した臨床研究 (2002 年～2008 年) では、SJS、OCP、熱・化学外傷に加え、GVHD 1 例、無虹彩症 1 例、特発性 LSCD 4 例、悪性腫瘍 4 例、再発翼状片 2 例等を含む LSCD 患者に対して移植が行われ、該当する 72 例 81 眼に対する後方視的な解析の結果、SJS、OCP、熱・化学外傷以外の疾患で視力改善及び癒着スコアの改善が認められている (Ophthalmology 2013; 120: 193–200、Br J Ophthalmol 2021; 0: 1–8)。
- 本品の治療対象は、LSCD のうち眼表面全体の広範囲の障害、結膜下結合組織の線維化による結膜囊癒着及び／又は瞼球癒着を伴う難治性の眼表面疾患である。当該眼表面疾患では、原因傷病によらず、正常な角膜輪部に認められるはずの POV が消失しており、角膜上皮障害及び眼表面の症状を有する (Ophthalmology 2014; 121: 2053-8)。本品は、口腔粘膜上皮細胞を基質である羊膜基質とともに移植することで眼表面の粘膜上皮を供給するという作用機序において、原因傷病によらず有効性が期待できる。さらに、急性期に広範囲の LSCD が生じた場合に、眼表面の癒着がないもしくは軽度であったとしても、高度の炎症により進行する可能性のある癒着等を抑制することを目的として、本品の治療対象となり得ると考える。

<170901 試験で対象としていない GVHD、先天的に角膜上皮細胞形成異常のある疾患（無虹彩症）、特発性角膜上皮幹細胞疲弊症、再発翼状片及び結膜悪性腫瘍について>

以下のように、いずれも LSCD の原因傷病であること (Cornea 2019; 38: 364-75)、眼表面の癒着を伴う可能性があること、及び正常口腔粘膜組織の採取が可能と考えられることから、本品の移植対象となり得ると考える。

- GVHD は、輸血又は同種移植後に、ドナー由来の免疫細胞が自己組織を異物として認識し、免疫応答により自己組織が傷害されることで発症する。慢性 GVHD ではドライアイ、有痛性の角結膜炎等の眼障害が認められ、結膜囊短縮、瞼球癒着等の結膜線維化所見が高頻度で認められる (角結膜疾患の治療戦略. 医学書院. 2016, 175-85)。慢性 GVHD では口腔病変として粘膜苔癬様病変を示すことが報告されている (Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 389-401) が、羊膜基質を使用して作製した口腔粘膜上皮細胞シート移植による癒着解除例が報告されている (Br J Ophthalmol 2021; 0: 1–8)。
- 無虹彩症は、眼球発生に関わる PAX6 遺伝子のハプロ不全により発症し、虹彩形成異常、角膜症、白内障等の多彩な眼合併症を発現する。成長につれて LSCD を生じ、視力低下を来す。LSCD が生じた場合は眼表面の癒着を伴う可能性がある。口腔粘膜組織に異常を来す要因は診療ガイドライン (無虹彩症の診療ガイドライン. 日眼会誌 125 卷 1 号, 38-76) 及びその他文献 (Eur J Hum Genet 2012; 20: 1011-7) で報告されていない。

¹³⁾ 医師主導治験を実施した医師らが開発初期に調製したものであり、製造方法が本品と異なる製品

- 再発翼状片は、翼状片（鼻側又は耳側から結膜及び結膜下結合組織が角膜中心方向に増殖、進展する疾患であり、外科的切除による治療が行われる）に対する初回手術時の切除部位に癒着を伴う疾患であり、視力及び眼球運動障害をきたし、術後合併症として瞼球癒着等の癒着所見を生じる（角結膜疾患の治療戦略. 医学書院. 2016, 193-202、Pterygium. StatPearls Publishing. 2021）。口腔粘膜組織に異常を来す要因は報告されていない（Pterygium. StatPearls Publishing. 2021）。
- 結膜悪性腫瘍は、治療のために安全域を設けた完全切除を要し、健常な眼表面粘膜が著しく損なわれる。広範囲の切除により角膜上皮幹細胞を消失すると角膜混濁をきたし、広範囲の結膜切除では高度癒着に伴う視力低下を来す（Eye 2014; 28: 1131-35、Ophthalmology 2014; 121:994-1000）。対側眼からの結膜移植等では、欠損部位を十分には補えない。羊膜基質を使用した口腔粘膜上皮細胞シート移植による完治例が報告されている（再生医学による重症角膜疾患の新規治療法開発への戦略的研究. 最新医. 2007; 62: 132-80）。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

170901 試験において、本品の移植が眼表面の癒着解除に有効であることが示され、癒着解除後の追加治療によって矯正視力等の向上により予後の改善が期待できると考えられることから、本品を、既存治療による治療や術後管理が困難であった癒着を有する LSCD 患者に対する新たな治療選択肢として位置付けることは可能と考える。一方、癒着のない LSCD 患者は 170901 試験の対象外とされていたことを考慮すると、癒着のない LSCD 患者に対する本品の臨床的有用性は不明であり、当該患者への本品の使用は推奨されないと考える。以上を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】は「角膜上皮幹細胞疲弊症における眼表面の癒着解除」とすることが適切と考える。

また、本品は癒着を有する LSCD に対して眼表面に粘膜上皮を供給し眼表面を安定化させるという観点から、本品移植の有効性が原因傷病によらず期待できるとする申請者の説明は受け入れ可能であり、口腔粘膜の正常部位から組織が採取可能である限り、本品の使用対象となる原因傷病を限定しないことに特段の問題はないと考える。ただし、癒着解除によって臨床的意義が得られると想定される患者が本品の移植による利益を得られる患者であり、当該患者に対して適切に本品移植が行われることが重要である。したがって、170901 試験の対象患者における眼表面の癒着の程度等の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項に設定する必要があると考える。

なお、本品の適用対象となる LSCD の重症度について、引き続き以下のように検討を行った。

7.R.5.2 LSCD の重症度について

申請者は、本品の適応となる LSCD の重症度について、以下のように説明している。

170901 試験及び先進医療 B 臨床研究において本品又は本品類似品を移植された患者は、概ね LSCD の Stage 分類（Cornea 2019; 38: 364-75）において Stage II B 又は Stage III に相当する患者であった。しかしながら、Stage I に相当する患者も含まれており、LSCD の Stage 分類の重症度が低くても、癒着の程度によっては本品移植による治療が必要な患者が存在すると考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

LSCD の Stage 分類と癒着の程度は、所見や経過が必ずしも対応せず、LSCD の Stage 分類によって本品の治療対象を限定した場合、必要な治療機会を得られなくなる患者が生じる可能性が否定できないことから、本品の【効能、効果又は性能】において LSCD の重症度を限定する必要はないと判断した。

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】は、170901 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】

1. 本製品の製造

患者から口腔粘膜組織を採取する。採取した口腔粘膜組織は、製造販売業者の指定する細胞培養加工施設に輸送する。細胞培養加工施設で本シートが製造される。

2. 本製品の移植

瞼球癒着を解除し、結膜下増殖組織を除去して、眼表面を整える。露出した角膜あるいは強膜に本シートを移植する。移植後は必要に応じて治療用ソフトコンタクトレンズを装用する。

3. 本製品の移植後

必要に応じてシクロスボリンとして 1 日量 2~3 mg/kg を術翌日から約 2~4 週間経口投与する。患者の症状に合わせて適宜増減する。

原疾患が眼類天疱瘡の場合には、必要に応じてシクロホスファミドとして 50 mg を 1 日 1 回、術翌日から約 4 週間経口投与する。患者の症状に合わせて適宜増減する。

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 170901 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。ただし、本品の使用方法等に関する記載については、以下の点に対応する必要があると考える。

- 170901 試験において癒着解除及び異常組織除去が行われた部位に対し、必要に応じて本品だけではなく羊膜移植が行われており、露出した眼表面が口腔粘膜上皮細胞シートより大きい場合に羊膜移植後に口腔粘膜上皮細胞シートを移植することは、本品の使用方法に関する重要な情報であるため、【用法及び用量又は使用方法】に明記する必要がある。
- 本品移植による癒着解除を効果的に行う観点から、癒着の程度や範囲に応じて、本品を裁断した上で角膜部以外にも移植することは、本品の使用方法に関する重要な情報であるため(7.R.2.3 参照)、【用法及び用量又は使用方法】に明記する必要がある。
- 「7.R.4 本品移植後の免疫抑制剤の投与について」の項の検討より本品移植後に 170901 試験と同様の用法・用量で必要に応じて免疫抑制剤の投与を行うことに問題はないと考えられるものの、その投与期間については、170901 試験では全例で術翌日から 4 週間以上投与されていたことを踏まえ、術翌日から約 4 週間に限定する必要性は乏しいと考える。

さらに、口腔粘膜組織採取、本品移植後の処置及び再移植の可能性について、以下の項に示すとおり検討した結果、本品の【用法及び用量又は使用方法】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)

1. 本製品の製造

患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症等の病変がないことが確認できる部位の口腔粘膜組織を直径 6

mm、2~4箇所から採取する。採取した口腔粘膜組織は、口腔粘膜組織輸送セットを用いて製造業者
者製造販売業者の指定する細胞培養加工施設に輸送する。細胞培養加工施設で本シートが製造され
る。

2. 本製品の移植

眼表面の瞼球癒着を解除し、結膜瘢痕下増殖組織を可能な限り除去してた後、眼表面を整える。口
腔粘膜上皮細胞シートを露出した眼表面角膜あるいは強膜に縫合して本シートを移植する。癒着の
程度や範囲に応じて、口腔粘膜上皮細胞シートを裁断した上で角膜部以外にも移植する。露出した
眼表面が口腔粘膜上皮細胞シートより大きい場合は、羊膜移植を行った後に口腔粘膜上皮細胞シ
ートを移植する。移植後は必要に応じて治療用ソフトコンタクトレンズを装用する。

3. 本製品の移植後

必要に応じて、以下を行う。

- ・治療用コンタクトレンズを装用する。
- ・原疾患が眼類天疱瘡以外の場合には、シクロスボリンとして1日量2~3mg/kgを術翌日から約2~4週間経口投与する。なお、患者の症状により合わせて適宜増減する。
- ・原疾患が眼類天疱瘡の場合には、シクロスボリンとして1日量2~3mg/kgを術翌日から経口投与及び必要に応じてシクロホスファミド（無水物換算）として50mgを1日1回、術翌日から約4週間経口投与する。なお、患者の症状により合わせて適宜増減する。

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、170901試験における口腔粘膜組織の採取部位を説明するとともに、口腔粘膜組織の採取部位に関する申請者の考え方を示すよう求めた。

申請者は、170901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。

- 170901試験においては、口腔粘膜組織の採取部位は炎症性病変等のない健常粘膜組織とされ、頬粘膜より採取された。全例において健常な頬粘膜より十分量の組織採取が行われ、採取後の採取部位の治癒状態は概ね良好であり、安全性が懸念される合併症も生じていない。
- 移植材料は正常角膜と同様の非角化粘膜であることが重要である。そのうち口唇、口腔前庭及び口腔底からの粘膜組織採取では、出血、神経障害、分泌腺損傷による粘液貯留嚢胞、歯周病等の合併症が生じる可能性があることから、頬粘膜からの採取を第一選択にすべきと考えられる。また、口腔粘膜幹細胞は粘膜上皮の基底層に存在するため、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の深さまで採取する必要がある。
- SJSとOCPに加えてGVHDでも口腔粘膜に異常を合併している可能性があり、炎症等の病変により口腔粘膜が採取できない患者は本品の移植対象とはならない。

以上を踏まえ、炎症等の病変が認められない頬粘膜から口腔粘膜組織を採取することを添付文書において注意喚起するとともに、スクリーニング時の口腔内の状態の確認と記録を義務付け、口腔粘膜異常を併発する疾患に対して粘膜採取を行う際の注意事項について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することとした。

機構は、口腔内の手技に精通していない医師が口腔粘膜組織採取を行う可能性を考慮し、口腔粘膜の

採取部位に関する医師への説明内容及び説明手段、並びに歯科医師等との連携体制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。

- 170901 試験時、口腔粘膜を採取する歯科医師又は医師に対して、口腔粘膜採取マニュアルを用い、①口腔粘膜採取前のプラークコントロールと口腔内環境の管理、②口腔粘膜採取時の口腔内外の消毒、口腔粘膜採取、③術後の管理に関するトレーニングを実施した。
- 本品の製造販売時は、170901 試験で用いたものと同様の口腔粘膜採取に関する資材等を作成し提供する。なお、採取部位に関する注意事項として、1) 耳下腺の開口部位（耳下腺乳頭）を目視で確認し、十分な距離を設けた位置とすること、2) 頬動脈、頬神経の走行を考慮し、第二大臼歯相当部より前方の位置で、可動性のある健常な下顎臼歯部付近とすることを追加する。
- 本品の移植が可能な施設として、口腔粘膜組織の採取に関する手技上の不明点や問題点があった場合に備え、歯科や歯科口腔外科等の専門医との連絡体制が構築されていることを条件とする。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

170901 試験では口腔内の炎症等の病変が認められない頬粘膜部から口腔粘膜組織が採取されていたことから、採取部位については【用法及び用量又は使用方法】に規定する必要があると考える。また、適正な原料特性を有する口腔粘膜を採取する観点から、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含め粘膜採取を行う際の注意事項について添付文書のく用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意>に記載するとともに、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本品の製造に必要な口腔粘膜組織が適切に採取されるよう、採取を実施する医師への適切な情報提供及びトレーニングを実施し、本品の移植を実施する条件として歯科口腔外科等との連携体制の構築を求めるとの申請者の対応は適切と考える。

7.R.6.2 本品移植後の処置について

機構は、本品移植後の処置及び注意事項に関して説明を求め、申請者は以下のように説明した。

- 本品移植後は、上皮のターンオーバーが 8 週間前後であることを考慮し、治療用 SCL を術後 2~3 カ月間装用する。術後早期に SCL の脱落が生じると、移植された上皮が脱落し遷延性上皮欠損を来すリスクがあるため、術後 2 週間は特に SCL の脱落に留意する。
- 術前よりドライアイ治療を行っている SJS、OCP、GVHD 等の患者では、術後も同治療を継続する。
- 本品移植後の術後管理（炎症管理等）に関しては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する。
- 本品移植後の有害事象として角膜上皮欠損等が発現しているため、添付文書上で注意喚起を行う。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植の対象となる疾患の一定数は高度のドライアイを有することが想定される。本品移植術後にはドライアイ治療や炎症管理が重要であり、角膜上皮欠損の発現にも留意が必要であることから、適切な情報提供や注意喚起を行うとの申請者の説明について特に異論はない。また、角膜上に本品を移植した後、上皮が安定するまでの 2~3 カ月間は治療用 SCL 装用を継続するとの申請者の説明は受け入れ可能である。

7.R.6.3 再移植の可能性について

機構は、本品移植後に原疾患が再燃又は再発し、再癒着を来す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。

- SJS、OCP、GVHD、結膜悪性腫瘍及び再発翼状片は再燃又は再発の可能性がある疾患であり、SJS、OCP 及び GVHD は原疾患の悪化に伴い眼表面の症状が悪化するため原疾患の管理が重要である。
- 初回移植において有効性が認められたものの、再燃又は再発によって移植の効果が減弱し再癒着を来たした場合に再移植が考慮される。初回移植が成功した場合、再燃又は再発までに要する期間は 1 年以上であり（Br J of Ophthalmol 2021; 0: 1-8）、1~2 年での本品の再移植の判断が想定される。

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、本品使用後に原疾患が再燃又は再発することで再癒着等を来たし、本品の再移植を必要とする患者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は、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。

本品が使用された全ての患者を対象に、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。

本調査の安全性の検討事項として、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、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、170901 試験では口腔粘膜を採取した時点から本品移植後 24 週までに有害事象の発現が多くみられたことから、本品移植後 24 週までと設定した。

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おり、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ての患者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。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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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おける眼表面の癒着解除」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

審査報告（2）

令和3年11月18日

申請品目

[販売名]	サクラシー
[一般的名称]	ヒト羊膜基質使用ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート
[申請者]	ひろさき LI 株式会社
[申請年月日]	令和3年3月31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 に伴う癒着に対する本品の一定の有効性が示されたと判断した。

専門協議において、機構の判断は概ね支持されたが、専門委員から以下の意見が出された。

- OCP では病期により眼表面の癒着の程度が異なるが、OCP の成績は 症例番号2* のみで得られたものであり、審査における評価は限定的であると考えられることから、製造販売後調査において、本品の有効性及び安全性についてさらに情報収集することが適切である。

機構は、「1.5 製造販売後調査計画（案）について」における専門協議での議論等を踏まえ、製造販売後調査において、本品の有効性及び安全性について、原因傷病に関する背景情報を含めさらに情報収集することが必要であると判断した。

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く、170901 試験において認められた事象について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することで安全性については管理可能であると判断した。

*承認情報提供時に置き換えた

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.5 臨床的位置づけ及び効能、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】は、審査報告（1）の当該項に記載のとおり、「角膜上皮幹細胞疲弊症における眼表面の癒着解除」と設定することが適切と判断した。

専門協議において、専門委員からは以下の意見が出された。

- 170901 試験では LSCD 患者のうち眼表面の癒着のある患者に本品が移植されており、本品移植の目的は眼表面の癒着に対する治療である。LSCD に対し、角膜の再建・修復を目的として用いられる既承認のヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート及びヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シートと本品とでは治療目的、臨床的位置づけが異なるため、本品の【効能・効果又は性能】には「眼表面の癒着」を明記することは適切である。
- 「癒着解除」については、170901 試験において本品使用により癒着が無い状態が維持される結果が示されているわけではないことから、「癒着軽減」等の表現に修正する必要がある。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】を以下のように整備した上で設定するよう申請者に求めた。申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【効能、効果又は性能】

角膜上皮幹細胞疲弊症における眼表面の癒着軽減

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】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。また、本品移植後に投与する免疫抑制剤（シクロスボリン及びシクロホスファミド）の【効能又は効果】に「細胞移植に伴う免疫反応の抑制」を追加し、【用法及び用量】を「再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。」と設定することが適切と判断した。

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、機構は、本品の【用法及び用量又は使用方法】を以下のように整備した上で設定するよう申請者に求めた。申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【用法及び用量又は使用方法】

1. 本品の製造

患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症等の病変がないことが確認できる部位の口腔粘膜組織を直径 6 mm、2~4 箇所から採取する。採取した口腔粘膜組織は、口腔粘膜組織輸送セットを用いて製造業者に輸送する。

2. 本品の移植

眼表面の癒着を解除し、結膜瘢痕組織を可能な限り除去した後、口腔粘膜上皮細胞シートを露出した眼表面に縫合して移植する。癒着の程度や範囲に応じて、口腔粘膜上皮細胞シートを裁断した上で角膜部以外にも移植する。露出した眼表面が口腔粘膜上皮細胞シートより大きい場合は、羊膜移植を行った後に口腔粘膜上皮細胞シートを移植する。

3. 本品の移植後

必要に応じて、以下を行う。

- ・ 治療用コンタクトレンズを装用する。
- ・ 原疾患が眼類天疱瘡以外の場合には、シクロスボリンとして1日量2～3mg/kgを術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
- ・ 原疾患が眼類天疱瘡の場合には、シクロスボリンとして1日量2～3mg/kgを術翌日から経口投与及びシクロホスファミド(無水物換算)として50mgを1日1回、術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

製造販売後調査について、申請時には、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て、本品が使用された全例を対象に、本品の使用に伴うすべての有害事象を安全性の検討事項とし、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移植後24週までとする製造販売後調査の計画案が提示されていた。

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、専門委員からは、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。

- ・ 本品の使用経験は乏しく、本品移植後には角膜移植等二期的な手術が行われる可能性があること、LSCDに伴う癒着に対する治療後には原疾患によっては経過観察が長期に及ぶこと等から、観察期間は本品の移植後52週までとして、安全性及び有効性について情報収集することが適切である。
- ・ 本品が眼表面に癒着を有するLSCD患者に使用されることを考慮すると、提案された調査予定症例数には疑問がある。

機構は、以上の専門委員からの指摘を踏まえ、観察期間及び調査予定症例数を再検討するよう申請者に求めた。申請者は以下のとおり対応し、表21に示す製造販売後調査の計画が提出されたため、機構はこれを了承した。

- ・ 観察期間を本品の移植後52週までとする。
- ・ 眼表面に癒着を有するLSCD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検討した結果、調査予定症例数を約48例/年に修正する。

表 21 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
対象患者	LSCD に伴う癒着を有する患者
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 週まで
予定症例数	約 48 例/年
主な調査項目	<安全性> 本品の使用に伴うすべての有害事象 <有効性> 癒着スコア、矯正視力

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 号及び薬食機参発 1105 第 2 号）に基づき、本品は自己の組織に由来する細胞に加えて同種由来羊膜基質を用いた製品であり、同種由来羊膜基質について、ドナースクリーニング検査の実施により一定のウイルス安全性の管理がなされるものの、感染性因子のリスクを排除することは困難であることから、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. 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

2.1 適合性書面調査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、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、評価資料 7-1 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

自ら治験を実施する者

- 効果安全性評価委員会の審議に関する手順書を適切に作成していなかった。

2.2 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（評価資料 7-1）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。

3. 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における眼表面の癒着軽減

[用法及び用量又は使用方法]

1. 本品の製造

患者の口腔内の頬粘膜部から、炎症等の病変がないことが確認できる部位の口腔粘膜組織を直径 6 mm、2~4 箇所から採取する。採取した口腔粘膜組織は、口腔粘膜組織輸送セットを用いて製造業者に輸送する。

2. 本品の移植

眼表面の癒着を解除し、結膜瘢痕組織を可能な限り除去した後、口腔粘膜上皮細胞シートを露出した眼表面に縫合して移植する。癒着の程度や範囲に応じて、口腔粘膜上皮細胞シートを裁断した上で角膜部以外にも移植する。露出した眼表面が口腔粘膜上皮細胞シートより大きい場合は、羊膜移植を行った後に口腔粘膜上皮細胞シートを移植する。

3. 本品の移植後

必要に応じて、以下を行う。

- ・ 治療用コンタクトレンズを装用する。
- ・ 原疾患が眼類天疱瘡以外の場合には、シクロスボリンとして 1 日量 2~3 mg/kg を術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
- ・ 原疾患が眼類天疱瘡の場合には、シクロスボリンとして 1 日量 2~3 mg/kg を術翌日から経口投与及びシクロホスファミド(無水物換算)として 50 mg を 1 日 1 回、術翌日から経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

[承認条件]

1. 角膜上皮幹細胞疲弊症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
170901 試験	—	CQARD-OOS-170901 試験
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	—
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CI	Confidence interval	信頼区間
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
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
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCL	Hard Contact Lens	ハードコンタクトレンズ
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
[REDACTED]	[REDACTED]	—
logMAR	Logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値 眼がかろうじて判別できる2点が眼に対してなす角θである最小視角(分)の対数値
LSCD	Limbal stem cell deficiency	角膜上皮幹細胞疲弊症
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
MMC	Mitomycin C	マイトマイシンC
NEI VFQ-25	The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire	—
OCP	Ocular cicatricial pemphigoid	眼類天疱瘡
POV	Paliades of Vogt	—
PVB19	Parvovirus B19	パルボウイルスB19
QOL	Quality of life	生活の質
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SCL	Soft Contact Lens	ソフトコンタクトレンズ
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)
[REDACTED]	[REDACTED]	—
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
シクロホスファミド	—	シクロホスファミド水和物
本品	—	サクラシー