

「自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術（告示旧18）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

京都府立医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称：
自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術
適応症等：
スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡又は熱・化学腐食に起因する難治性の角結膜疾患（角膜上皮幹細胞が疲弊することによる視力障害が生じているもの、角膜上皮が欠損しているもの又は結膜嚢が癒着しているものに限る。）
医療技術の概要：
従来型の角膜移植の適応外であり、他のいかなる方法でも治療困難である最重症の難治性角結膜疾患のうち、重症ステムセル疲弊症の患者を対象に、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性を確認するとともに、眼表面の異常（角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着）を改善し、眼表面再建における有効性を検討する。眼表面再建は、角膜再建、結膜再建に大別される。重症ステムセル疲弊症の中でも、原疾患がスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、眼類天疱瘡、熱・化学外傷である患者を対象とした。
臨床研究登録ID：UMIN000012819
医療技術の試験結果：
症例登録期間に27例が登録され、口腔粘膜組織を採取された26例がSS1（安全性の解析対象集団1）に採用された。SS1の26例中、口腔粘膜上皮シートの品質が製品標準書に示す規格を満たさなかった4例を除き、口腔粘膜上皮シートが移植された22例がSS2（安全性の解析対象集団2）に採用された。SS2の22例中、試験実施計画からの逸脱症例1例を除く21例がFAS（Full Analysis Set）に採用された。FASの内訳は、移植目的別では視力改善11例、上皮修復4例及び癒着解除6例であり、診断名別ではSJS14例、眼類天疱瘡5例及び熱・化学外傷2例であった。
[有効性の評価結果]
有効性評価項目に関する解析は、全てFAS（21例）を対象にした。主要評価項目について、移植目的が視力改善の11例において、logMAR（logarithm of the Minimal Angle of Resolution：5m視力による最良矯正視力を用いた最小分離閾角度の常用対数）のベースラインからの変化量は、移植後1週、4週、12週及び24週のうち、移植後4週以降で統計学的に有意な改善が認められた（1標本t検定：それぞれ $p=0.6866$ 、 $p=0.0111$ 、 $p=0.0023$ 及び $p=0.0060$ ）。移植後24週で改善となった症例は9例（81.8%）であり、改善割合の95%信頼区間（Confidence Interval、以下CI）は48.2%-97.7%であった。

移植目的が上皮修復の4例において、上皮異常総合スコアのベースラインからの変化量は、移植後2日、1週及び4週では統計学的に有意な改善が認められたが、移植後12週及び24週では統計学的に有意な改善は認められなかった（1標本t検定：それぞれ $p=0.0259$ 、 $p=0.0259$ 、 $p=0.0123$ 、 $p=0.0663$ 及び $p=0.1612$ ）。移植後24週で改善となった症例は2例（50.0%）であり、改善割合の95%CIは6.8%-93.2%であった。

移植目的が癒着解除の6例において、結膜囊癒着スコアのベースラインからの変化量は、移植後2日、1週、4週、12週及び24週のうち、移植後2日以降の全ての時点で統計学的に有意な改善が認められた（1標本t検定：それぞれ $p=0.0006$ 、 $p=0.0006$ 、 $p=0.0002$ 、 $p=0.0001$ 及び $p=0.0010$ ）。中止により欠測であった1例を除いた5例中、移植後24週に改善となった症例は5例（100.0%）であり、改善割合の95%CIは47.8%-100.0%であった。

[安全性の評価結果]

安全性評価項目に関する解析は、SS1を対象とした口腔粘膜組織採取から口腔粘膜上皮シート移植前に発生した有害事象以外、全てSS2（22例）を対象とした。口腔粘膜組織採取から口腔粘膜上皮シート移植前までに発生した有害事象は26例中2例（7.7%）であった。内訳は疼痛及び便秘各1例（3.8%）であり、いずれの有害事象も非重篤、重症度は軽度と判断された。

本試験では死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、移植後24週までに2例（9.1%）3件認められ、内訳は、眼類天疱瘡に対する癒着解除目的の1例に脳出血1件、SJSに対する視力改善目的の1例に角膜上皮欠損2件であった。重篤な有害事象はいずれもプロトコル治療との因果関係は認められなかった。

重症度が重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象が認められた症例は4例（18.2%）で、残りは全て軽度であった（68.2%）。中等度の有害事象の内訳は、角膜上皮欠損2例（9.1%）、脳出血及び鼻壊死各1例（4.5%）であり、転帰は軽減、消失又は後遺症であった。いずれもプロトコル治療との因果関係は認められなかった。

副作用が認められた症例は12例（54.5%）であった。2例以上に認められた副作用は、角膜上皮欠損及び眼痛各3例（13.6%）、眼瞼浮腫、嘔吐及び処置による疼痛各2例（9.1%）であった。

[総括]

以上の結果から、培養自家口腔粘膜上皮シート移植の安全性が確認された。また、培養自家口腔粘膜上皮シート移植により手術目的ごとに眼表面の異常（角膜混濁・上皮欠損・眼表面癒着）の改善を得ることができ、眼表面再建における有効性も確認された。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和3年1月15日（金）16:00～

（第111回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

京都府立医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

第111回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2参照

（評価技術の概要）

第111回先進医療技術審査部会 資料2-3参照