

令和元年7月10日

「自己口腔粘膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術（旧告示21）」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

大阪大学医学部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：
自己口腔粘膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術
適応症等：
角膜上皮幹細胞疲弊症（二十歳以上かつ書面により同意した場合であって、移植の対象となる眼球の角膜上皮幹細胞が角膜全体にわたり疲弊し、角膜の表面全体が結膜組織で被覆されているものに限る。）
医療技術の概要：
これまで有効な治療法がなかった角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、視力と角膜透明度の向上を目指した有効な治療法を確立するため、培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性と安全性を検討する。主要評価項目は1年後の結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積とし、6段階のグレード分類にて評価する。副次評価項目は矯正視力、角膜混濁の程度、角膜新生血管の程度、予測される眼合併症、臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象とする。
臨床研究登録ID：UMIN000005400
医療技術の試験結果：
※先進医療の試験期間中に医師主導治験を行うこととなったため、先進医療で実施したのは1例のみであった。このため、当該技術の有用性の有無について、より多くの情報が得られると考え、先進医療と並行して行っていた同一プロトコル及び他の3医療機関で実施されたほぼ同様のプロトコルに登録された患者21例とあわせて解析（登録26例、解析対象22例）した結果について総括報告書としてまとめ、第83回先進医療技術審査部会にて評価を行ったが、先進医療で実施された1例のみで再度総括報告書を作成することとなり、第87回先進医療技術審査部会で再度評価を行った。 〔安全性の評価結果〕 (1) 予測される眼合併症：予測される眼合併症は14件発現し、その内訳は角膜上皮欠損、眼痛、流涙がそれぞれ3件、羞明が2件、結膜充血、結膜化、点状表層角膜症がそれぞれ1件であった。Gradeは1～2であり、Grade1は9件、Grade2は5件であった。角膜角化、瞼球癒着、角膜感染症、眼内炎、腫瘍性増殖は発現が認められなかった。 (2) 臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象：「(1) 予測される眼合併症」以外のす

すべての有害事象を集計した。

有害事象は9件発現し、その内訳（事象別の有害事象）は、悪心2件、便秘1件、医療機器関連合併症（コンタクトレンズ合併症）1件、不眠症2件、角膜移植片拒絶反応、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1件、眼圧上昇1件であった。重症度はGrade1～2であり、Grade1が2件、Grade2が7件であった。

〔有効性の評価結果〕

本先進医療において実施した1例においては術前から角膜実質にも強い混濁が認められた。そのため、まず上皮再建を目的として自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を行い、上皮の再建が成功していることを移植後1年の時点で確認したうえで、角膜実質混濁を除去する追加治療として中央部の全層角膜移植（輪部移植ではない）を細胞シート移植1年1か月後に行った。このような症例では角膜中央部を一旦切除してしまうことになることから、追加治療後は自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植そのものの有効性を評価することは困難である。したがって、本症例においては、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性の評価は追加治療前の術後1年までとすることが妥当であると考えられる。

・主要評価項目：「結膜化がなく、かつ上皮欠損のない面積」は術前Grade0（角膜表面が全て結膜化）に対して移植後1年Grade4（角膜表面の50%以上75%未満の面積が結膜化がなく上皮欠損がない）と著明に改善していた。本結果から、本症例において自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は移植後1年の時点で有効であることが示唆された。

・副次評価項目：矯正視力、角膜混濁については術後早期から1年後まで経過観察中不変であった。これは、元来治療対象部位でない角膜実質混濁の存在によるものであり、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性を判断する指標となっていないと考えられた。角膜血管新生は術後2週間では一旦著明に改善したものの、術後1年では術前と同じであった。これは、自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植により角膜表面を被覆していた結膜瘢痕組織の血管が一旦除去されたが、その後に移植した自己培養口腔粘膜上皮細胞シートが本来の口腔粘膜としての血管新生誘導性を残しているため、血管新生のグレードが増加したと推定される。ただし、今回用いたgradingは、侵入した血管の長さに着目したものであり（一本でも角膜中央部に伸びていればgrading3と判定される）、量的なことは評価していない点に限界がある。以上から、本症例のように術前から角膜実質にも強い混濁が認められる症例では、試験開始当初に設定した副次評価項目で自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の有効性を評価することには限界があると考えられた。

・追加治療：中央部に対する角膜移植（輪部移植ではない）については、細胞シート移植術後1年の時点で上皮再建が成功した症例に対してのみ施行可能となる治療法である。細胞シート移植術前から存在していた実質混濁に対する治療のために、角膜中央部に対して当初の予定通り細胞シート移植術後1年1か月の時点で1件行われた。また、一時的な角膜上皮欠損を治療するため、眼表面に一時的に羊膜を縫合して移植する羊膜移植（羊膜パッチ、羊膜移植は角膜移植（輪部移植含む）後にしばしば生じる一時的な角膜上皮欠損に対して一過的に使用する医療技術である。）が1件行われた。

〔総括〕

本症例（1例）において自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植は術後1年の時点までの有効性が示唆された。ただし角膜血管新生の誘導が認められた点が本治療法の課題である。

細胞シート移植術後2年の有効性の評価については、細胞シート移植術後1年1ヵ月の時点で中央部に対する全層角膜移植（輪部移植ではない）が施行されたために判定不能である。なお、細胞シート移植術後2年後の上皮については、輪部から角膜中央部に向かってゆっくりと新しい細胞（本試験の場合は口腔粘膜上皮由来細胞）が供給され、ターンオーバーによりおよそ半年～1年程度で上皮細胞が入れ替わると考えられる。本症例では全層角膜移植後11ヵ月後（細胞シート移植後2年）の時点で上皮欠損が存在しないことから、角膜中央部の（全層あるいは表層）角膜移植を実施した後も、輪部に存在する自己口腔粘膜上皮由来細胞が機能していることが推測される。

安全性について、重篤な有害事象は発現しなかった。自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植により临床上大きな問題となる有害事象が発現するリスクは低いと考えられ、安全性に問題はないと考えられた。

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：平成31年3月14日（木）16:00～18:20
（第83回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

大阪大学医学部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、先進医療で実施された1例のみで再度総括報告書を作成し、再度、先進医療技術審査部会で評価を行うこととなった。

（本会議での評価結果）

第83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83回先進医療技術審査部会 資料2－3参照

(3)開催日時：令和元年7月10日（水）16:00～17:00
（第87回 先進医療技術審査部会）

(4)議事概要及び検討結果

大阪大学医学部附属病院から再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87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87回先進医療技術審査部会 資料2－3参照