

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧18）

評価委員 主担当： 松山
副担当： 山中 技術専門委員： ー

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
申請医療 機関の名称	京都府立医科大学附属病院
医療技術 の概要	<p>○目的：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。本試験では、重症ステムセル疲弊症の中でも、原疾患がStevens-Johnson Syndrome（SJS）、眼類天疱瘡、熱・化学外傷である患者を対象とした。</p> <p>○主要評価項目：1）移植前から移植後24週の遠見（5m）視力の変化、2）移植前から移植後24週の上皮異常総合スコア（眼科所見Aにおけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和）の変化、3）移植前から移植後24週の眼科所見Aにおける結膜囊癒着スコア（上下の和）の変化</p> <p>（移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれか目的としており、それぞれの目的に対応して視力の変化、上皮異常総合スコアの変化、結膜囊癒着のスコアを主たる評価項目とする）</p> <p>○副次評価項目：眼科所見AおよびBの各項目</p> <p>○目標症例数：30例（登録症例数：27例）</p> <p>○予定試験期間：平成25年7月～平成29年3月</p>
医療技術 の試験結果	<p>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、試験実施計画が</p>

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 SJS 14 例、眼類天疱瘡 5 例及び熱・化学外傷 2 例であった。

○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。

○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。

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>○結論：</p> <p>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。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000012819

主担当：松山構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：角膜移植との比較において、有効性について同等以上であると推定される。観察期間が24週間であるため、長期予後に関する論文などの公表を期待したい。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 軽度有害事象は認めるが、プロトコールと関係性がほぼなく、角膜移植と比較して優位にあるかもしれない。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 口腔粘膜シートの培養が完遂できなかった症例が27例中4例ある。</p>	

総合的なコメント欄	<p>角膜移植と比較して安全性および有効性において優位にあるかが、本技術の今後の展開を左右すると思われる。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>本先進医療での評価により、有効性の評価指標が明らかとなり、また安全性上で大きな懸念はないことが示されている。実質的に単一施設にて実施された試験であるため、このまま薬事申請資料としての活用は難しいかもしれないが、治験は複数施設でのpivotal試験のみで可とできるかもしれない。</p>
--	---

副担当：山中構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 症例数が限られており、単純な1標本 t 検定での有意性なので、評価が難しく、「従来技術と同程度」とした。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：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

2020年12月24日

京都府立医科大学眼科学教室教授 外園千恵

1. 本先進医療の適応疾患に対する、これまでの角膜移植の治療成績があれば示し、本試験結果と比較されたい。

【回答】

本先進医療の対象疾患である、ステムセル疲弊症に対して、一般的な移植である全層（又は表層）角膜移植は、効果がない。

輪部の角膜上皮ステムセルを移植できる上皮移植（アロ移植）を行う場合もあるが、拒絶反応などにより予後は不良である（ステムセル残存：6Mで63.6%、12Mで54.4%、2Yで33.3%、引用文献5より）と共に、本先進医療で対象とする、ステムセル疲弊症の中でも重症であるスチーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」と示す）、眼類天疱瘡、熱・化学外傷では、さらに経過が望ましくない。我々の自験例でも、術後7年経過すると、角膜上の結膜による被覆化が進んだ結果、矯正視力が術前より向上した症例は、6例中1例に留まった（参考文献1）。

そこで、我々は、有効な治療法の開発を目指し、培養口腔粘膜上皮シート移植（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）を実施し、本先進医療実施前までに、レトロスペクティブに結果をまとめている（以下、「レトロ研究」と示す）（移植実施期間：2002年6月24日～2008年12月26日）（参考文献1、2、3）。

レトロ研究の治療目的別の対象移植数内訳

（カッコ内は本先進医療での対象移植数）

視力回復 47移植(11)	SJS	21眼 (6)
	眼類天疱瘡	10眼 (3)
	熱・化学外傷	7眼 (2)
	その他	9眼 (-)
上皮修復 10移植(4)	SJS	3眼 (3)
	眼類天疱瘡	2眼 (1)
	熱・化学外傷	5眼 (0)
	その他	0眼 (-)

癒着解除 22 移植(6)	SJS	1 眼	(5)
	眼類天疱瘡	10 眼	(1)
	熱・化学外傷	4 眼	(0)
	その他	7 眼	(-)

視力回復に関して、レトロ研究では、logMAR 視力にて、移植前 (47 移植) 2.30 から移植 24 週 (40 移植) 1.90 と有意に改善した ($p < 0.001$)。一方、本先進医療では、移植前 2.21 から移植 24 週 1.54 と同じく有意に改善した ($p < 0.01$)。

上皮修復に関して、レトロ研究では、移植前、遷延性上皮欠損 (なし 0 例、角膜面積の 1/4 未満 2 例、角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 1 例、角膜面積の 1/2 以上 7 例、欠測 0 例) から移植後、遷延性上皮欠損 (なし 7 例、角膜面積の 1/4 未満 2 例、角膜面積の 1/4 以上 1/2 未満 0 例、角膜面積の 1/2 以上 0 例、欠測 1 例) と有意に改善した ($p < 0.01$)。一方、本先進医療では上皮異常総合スコア (上皮欠損スコアに結膜侵入及び血管侵入スコアを加えたもの) が 5.5 から 3.5 へとスコアの減少をみせた。

癒着解除に関して、レトロ研究では、移植前、瞼球癒着 (なし 0 例、結膜囊短縮または Strand 形成 2 例、角膜への癒着 1/2 未満 15 例、角膜への癒着 1/2 以上 5 例)、結膜囊癒着スコア (0:0 例、1:0 例、2:8 例、3:7 例、4:3 例、5:2 例、6:2 例) から移植 24 週、瞼球癒着 (なし 12 例、結膜囊短縮または Strand 形成 3 例、角膜への癒着 1/2 未満 2 例、角膜への癒着 1/2 以上 1 例、欠測 4 例)、結膜囊癒着 (0:13 例、1:0 例、2:3 例、3:2 例、4:0 例、5:0 例、6:0 例、欠測 4 例) とそれぞれ有意に改善した (各 $p < 0.001$)。一方、本先進医療では、結膜囊癒着スコア (レトロ研究における瞼球癒着スコアと結膜囊癒着スコアを合計したものは 4.7 から 1.2 に有意に改善した ($p = 0.001$))。

レトロ研究で頻度が高く認められた重篤な有害事象として、遷延性上皮欠損がある。解析を進めたところ、診断名が SJS であること、涙液メニスカスが very low であること、移植前角膜内血管侵入が瞳孔を覆う程度であることが遷延性上皮欠損の発現のリスクとなることが示され、移植シートの品質によらず、レシピエント側の因子による影響が強いことが判明している。本先進医療では、角膜上皮欠損を 2 例に認めたが、加療により軽快しており、重篤な有害事象 3 件認めるも、いずれもプロトコル治療との因果関係は認められていない。

このように本先進医療でも、レトロ研究で示されていた有効性・安全性を、前向き研究として再確認することができた。

文献

引用文献 5

Ilari L, Daya SM. Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 2002;109:1278-84.

参考文献 1

Sotozono C et al. Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Limbal-Rigid Contact Lens: A Therapeutic Modality for the Treatment of Severe Ocular Surface Disorders. *Cornea*. 2020 Nov;39 Suppl 1:S19-S27.

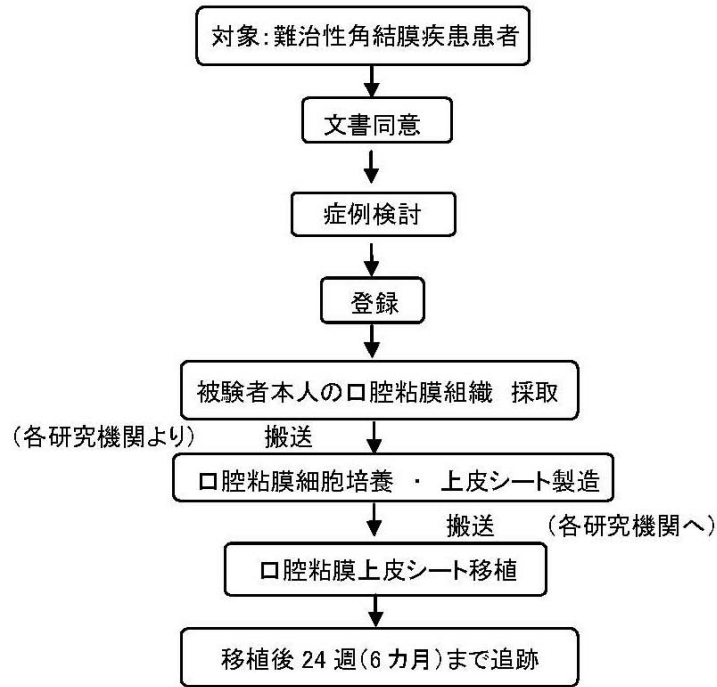
参考文献 2

Sotozono C et al. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmology* 2013;120:193–200.

参考文献 3

Sotozono C et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol*. 2014 Sep;92(6):e447-53.

研究の流れを示した図やイラストなど
<シエーマ>



対象疾患

難治性の角結膜疾患

(スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)

症例数 30 例

視力回復目標群 18 例(各疾患群 6 例)
 上皮修復目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)
 癒着解除目標群 6 例(疾患を問わず 6 例)

治療及び観察期間

移植終了後 24 週(6 ヶ月)

主要エンドポイント

①有効性

- 1) 移植前から移植後 24 週の遠見(5m)視力の変化
- 2) 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア(眼科所見 A におけるスコアのうち、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和)の変化
- 3) 移植前から移植後 24 週の眼科所見 A における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

②安全性

移植後から移植後 24 週までのあらゆる有害事象の発現頻度と重症度

先端医療センター細胞培養施設 (CPC)

