

ヒト体性幹細胞加工製品 ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート

指定再生医療等製品 **ネピック®**
Nepic®

本品は、製造工程中にマウスの胚由来の細胞、ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシンを使用している。マウスの胚由来の細胞を用いて作製されたセルバンクに対する感染症関連の検査、ウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンの製造工程における一定の不活化処理などにより、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、製品中に残留するこれらの動物由来原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告

- 1.1 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、角膜上皮幹細胞病変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、角膜上皮幹細胞病変症の治療に係る体制が整った医療機関において本品が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- 1.2 無菌試験の結果が不適合であったとの連絡を受けた場合は、移植部位及び患者の健康状態を確認した上で適切な処置を行うこと。最終製品の無菌試験の結果は移植後に得られる。

2. 禁忌・禁止

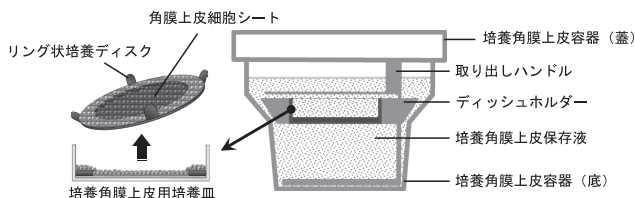
- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品中の角膜上皮細胞シートは自家移植用であり、原材料となる角膜輪部組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。免疫反応により、角膜上皮細胞シートは生着しない。また、その患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。
- 2.3 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 本品

本品は、角膜上皮細胞シートを含む3.1.1 培養角膜上皮パッケージを主構成体、3.1.2 組織運搬セット及び3.1.3 前処理液ボトルを副構成体とする。主構成体は、患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製した培養角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角膜輪部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と、角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトルである。

3.1.1 培養角膜上皮パッケージ



培養角膜上皮パッケージは、1製品中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	角膜上皮細胞シート	1枚
副成分	DMEM	98 (v/v) %
	L-グルタミン	0.004 mol/L

角膜上皮細胞シートは、患者から採取した角膜輪部組織より分離した角膜上皮細胞をシート状に培養したものである。角膜上皮細胞シートが培養角膜上皮保存液（90 mL）を充てんした培養角膜上皮容器に封入された状態を培養角膜上皮パッケージとする。

＜角膜上皮細胞シートの寸法＞

有効径
18 mm

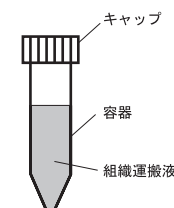
＜動物由来の成分＞

角膜上皮細胞シートの製造工程で使用される患者由来の自己細胞以外の動物由来の成分は、以下のとおりである。

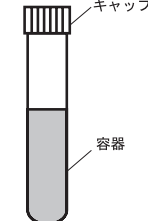
動物由来の成分	動物種・使用部位
マウス線維芽細胞	マウス胎児由来細胞株
ウシ胎児血清	ウシ・血液
仔ウシ血清又はウシ血清	
トリプシン	ブタ・膵臓

3.1.2 組織運搬セット

組織運搬用チューブ



血液保管用チューブ



組織運搬用チューブ2本と血液保管用チューブ1本からなる。組織運搬用チューブは、1製品中に下記成分を含有する組織運搬液（40 mL）が充てんされている。

成分	含量
DMEM	57 (v/v)%
ハムF-12培地	29 (v/v)%
ウシ胎児血清	10 (v/v)%
L-グルタミン	0.004 mol/L
上皮増殖因子	0.4 μ g
ヒドロコルチゾン	16 μ g
トリヨードサイロニン	0.05 μ g
コレラトキシン	0.3 μ g
インスリン	200 μ g
アムホテリシンB	10 μ g
ベンジルペニシリンカリウム	2000 U
アデニン	0.0002 mol/L
ストレプトマイシン硫酸塩	2 mg

3.1.3 前処理液ボトル



前処理液ボトルは、1製品中に下記成分を含有する前処理液（30 mL）が充てんされている。

成分	含量
生理食塩液	100 (v/v)%
塩化カルシウム水和物	0.0018 mol/L

4. 効能、効果又は性能

角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

- ・ステイブンス・ジョンソン症候群の患者
- ・眼類天疱瘡の患者
- ・移植片対宿主病の患者
- ・無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者
- ・再発翼状片の患者
- ・特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

5.1 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」

5.2 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。

5.3 両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者から角膜輪部組織を採取した経験は極めて限られており、組織採取により採取眼に結膜化伸展等を誘発するリスクがあることから、両眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者への本品の適用に際しては、臨床試験に組み入れられた患者の採取眼の状態等の背景について17. 臨床成績の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を慎重に行うこと。[17.1 参照]

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 角膜上皮細胞シート製造時に行う事項

6.1.1 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を2×3 mm程度採取する。採取した角膜輪部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。

6.1.2 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。

6.2 角膜上皮細胞シート移植時に行う事項

前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮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角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角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、必要に応じて検板縫合術等を実施する。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 角膜上皮細胞シート製造時の注意事項

7.1.1 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。

7.1.2 角膜輪部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。

7.1.3 採取する角膜輪部組織は、基底層を含む健常な組織とすること。

7.1.4 17. 臨床成績の項を参考に、角膜輪部組織の採取部位を決定すること。[17.1 参照]

7.1.5 培養角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角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。

7.2 角膜上皮細胞シート移植時の注意事項

7.2.1 角膜上皮細胞シートは、乾燥を防ぐため、移植直前まで培養角膜上皮培養皿内で前処理液に浸漬しておくこと。

7.2.2 眼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。

7.2.3 角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。

7.2.4 角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。

7.2.5 角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、眼内灌流液等を角膜上皮細胞シート上にゆっくりと滴下すること。

7.2.6 角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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項、及び本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、動物由来の成分を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。なお、マウス由来細胞については、製造工程において無菌試験、マイコプラズマ否定試験、各種ウイルス試験が陰性であることを確認している。ウシ血清及びブタ臓器由来トリブシンについては、製造工程において γ 線照射（25 kGy以上）が行われている。

- 8.2 製品が規格を満たさない等の理由により、本品が提供されない可能性があることについて、事前に患者に対して説明すること。[17.1 参照]
- 8.3 本品の使用に際しては、医療従事者向け手引書を参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アレルギー素因のある患者

慎重に適用すること。本品の製造工程で、動物由来の成分（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ膵臓由来トリプシン）、ペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン及びアムホテリシンBが用いられている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

9.6 授乳婦

授乳中の患者に使用する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用・不具合

次の副作用・不具合があらわれることがある¹⁾ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

*11.2 その他の副作用

	50%以上	50%未満
組織採取後の採取眼		眼痛、眼の異物感
本品移植後の移植眼	角膜上皮欠損、点状角膜炎	角膜血管新生、眼窩蜂巣炎、結膜炎、結膜びらん、 <u>ドライアイ</u> 、眼痛、視力低下、眼の異物感、眼圧上昇、処置による疼痛

14. 適用上の注意

14.1 角膜上皮細胞シート製造時の注意事項

- 14.1.1 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。

14.2 角膜上皮細胞シート移植時の注意事項

- 14.2.1 培養角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。
- 14.2.2 取り違えを防止するため、移植に用いる角膜上皮細胞シートが患者専用であることを培養角膜上皮パッケージのラベルの表示にて確認すること。
- 14.2.3 培養角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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

角膜表面全体が結膜組織で被覆されている角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度StageⅢ、または角膜中心部（直径5mm）に結膜化が存在し、かつ輪部に50%以上100%未満の結膜化が生じている重症度StageⅡBの患者を対象に、角膜上皮細胞シート移植後の有効性及び安全性の確認を目的に多施設共同非遮蔽非対照試験を実施した。¹⁾

組織採取を実施した10例のうち、本試験で設定した規格を満たした製品を提供できなかった患者はいなかった。[8.2 参照]

有効性については、角膜上皮細胞シートが移植された10例のうち、6例で角膜上皮細胞シート移植52週目の重症度がStageⅠAへ改善し、主要評価項目である角膜上皮再建成功率（移植52週目に角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類においてStageⅠA～ⅠCと判定された患者の割合）は60%（両側95%信頼区間26.2～87.8）であった。

症例毎の背景情報は下表のとおりである。

症例	年齢	原因傷病名	スクリーニング日 重症度分類*	移植52週目 重症度分類*
1	20歳	化学傷	StageⅡB	StageⅠA
2	79歳	原因不明	StageⅢ	StageⅡB
3	23歳	長期HCL** 装用	StageⅡB	StageⅠA
4	52歳	春季カタル及び その治療	StageⅡB	StageⅠA
5	83歳	眼類天疱瘡	StageⅢ	StageⅡB
6	38歳	化学傷	StageⅢ	StageⅡB
7	37歳	化学傷	StageⅡB	StageⅡA
8	67歳	化学傷	StageⅢ	StageⅠA
9	42歳	化学傷	StageⅢ	StageⅠA
10	70歳	化学傷	StageⅢ	StageⅠA

*角膜上皮幹細胞疲弊症重症度分類

StageⅠ：角膜中心部（直径5mm）に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。

A：結膜化<50%

B：50%≤結膜化<100%

C：100%結膜化

StageⅡ：角膜中心部（直径5mm）に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。

A：結膜化<50%

B：50%≤結膜化<100%

StageⅢ：角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

**ハードコンタクトレンズ

安全性については、角膜上皮細胞シートが移植された10例のうち、採取眼において組織採取に起因する副作用が6例（60.0%）で認められ、眼痛3例（30.0%）及び眼の異物感3例（30.0%）であった。また、角膜上皮細胞シート移植後の移植眼において副作用が9例（90.0%）に認められ、主な副作用は角膜上皮欠損7例（70.0%）、点状角膜炎6例（60.0%）であった。

また、すべての症例において角膜上皮細胞シートの移植眼の反対の眼より角膜輪部組織を採取した。症例毎の採取眼に関する情報は下表のとおりである。[5.3、7.1.4 参照]

症例	角膜輪部への結膜侵入	角膜輪部組織採取部位
1	なし	12時方向
2	あり *a)	12時方向
3	なし	12時方向
4	あり *b)	7時方向 **c)
5	なし	1時方向 **d)
6	なし	1時方向 **e)
7	なし	12時方向
8	なし	12時方向
9	なし	12時方向
10	なし	12時方向

*採取眼の角膜輪部への結膜侵入の詳細

- a) 3時～4時方向に翼状片の侵入があるものの、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。
- b) 12時～1時方向で角膜輪部への結膜侵入がわずかに見られるが、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。

**角膜輪部組織の採取部位が12時方向でなかった理由

- c) 12時方向に輪部疲弊が含まれていたため。
- d) 将来、緑内障手術を実施する可能性があるため。
- e) 12時方向からの採取を目指したが、結果的に1時方向となった。

18. 原理・メカニズム

角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に存在する結膜瘢痕組織を除去後、角膜上皮細胞シートを移植することにより、移植された角膜上皮細胞が生着・上皮化し、角膜上皮が再建される。²⁾³⁾

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

19.1.1 培養角膜上皮パッケージ

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は20～28℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

19.1.2 組織運搬用チューブ

輸送容器内で保管すること。容器内の温度は2～20℃とし、容器の水濡れに注意し、高温、多湿、直射日光のあたる場所を避けて保管すること。

19.1.3 前処理液ボトル

室温にて保存すること。

19.2 有効期間

19.2.1 培養角膜上皮パッケージ

培養角膜上皮容器への封入完了より60時間。

19.2.2 組織運搬用チューブ

組織運搬セットの出荷より168時間。

19.2.3 前処理液ボトル

前処理液の充填より1年以内。

20. 取扱い上の注意

20.1 記録の保存

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、医療機関等において、販売名、製造番号又は製造記号、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を使用日から少なくとも30年間保存すること。

21. 承認条件及び期限

- 21.1 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。
- 21.2 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。
- 21.3 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。

22. 主要文献

- 1) 臨床試験成績（社内資料）
- 2) Pellegrini G, Traverso CE, Franzini AT, et al. *Lancet*. 1997;349:990-993.
- 3) Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. *N Engl J Med*. 2010;363:147-155.

*23. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1
電話番号：0533-66-2129（営業部）
FAX：0533-66-2018

また、本品に関する最新情報は、J-TECのホームページ（<https://www.jp-tec.co.jp/>）に掲載されている。

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売業者

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通六丁目209番地の1

24.2 販売業者

株式会社ニデック
〒443-0038 愛知県蒲郡市拾石町前浜34番地14