

201406011A

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 茂

平成 27 (2015) 年 9 月

目 次

| | |
|----------------------------------|----|
| I. 班員構成----- | 1 |
| II. 総括研究報告 | |
| 培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化----- | 3 |
| 木下 茂 | |
| III. 分担研究報告 | |
| 1. 木下 茂----- | 9 |
| 2. 羽室 淳爾・上野 盛夫----- | 13 |
| 3. 外園 千恵----- | 16 |
| 4. 小泉 範子・奥村 直毅 ----- | 18 |

I. 班 員 構 成

班 員 構 成

| 研究者名 | | 所属等 | 職名 |
|-------|-------|---------------------------|------|
| 研究代表者 | 木下 茂 | 京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学 | 教授 |
| 研究分担者 | 上野 盛夫 | 京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学 | 助教 |
| | 羽室 淳爾 | 京都府立医科大学大学院 医学研究科 | 特任教授 |
| | 外園 千恵 | 京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学 | 教授 |
| | 小泉 範子 | 同志社大学 生命医科学部 | 教授 |
| | 奥村 直毅 | 同志社大学 生命医科学部 | 助教 |
| | 川上 浩司 | 京都大学大学院 薬剤疫学 | 教授 |
| 研究協力者 | 萩屋 道雄 | 京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学 | 特任教授 |
| | 稲富 勉 | 京都府立医科大学大学院 視覚機能再生外科学 | 講師 |
| | 中村 隆宏 | 京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学 | 准教授 |
| | 戸田 宗豊 | 京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学 | 特任助教 |
| | 浅田 和子 | 京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学 | 研究員 |

Ⅱ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
総括研究報告書

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

研究代表者：木下 茂

京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学 教授

研究要旨

25年度に実施した3例の偵察的臨床研究（1ロットの細胞から1例の対象患者に細胞移植）をヒト幹申請した試験実施計画書に基づいて予定観察期間（6ヶ月間）にわたり詳細に観察し、26年8月に安全性と主要・副次的有用性を確認した。さらに細胞移植技術や移植後臨床評価法の実践的探索など臨床課題を早期に抽出し、科学的妥当性を超える品質上の問題の有無などを確認した。

26年9月に臨床研究を再開し、1ロットの細胞から2例の対象患者に細胞移植を行う臨床研究を8例実施した。その後、27年8月に再生医療等安全性確保法の承認を受け、27年9月に1ロットの細胞から3～4例の対象患者に細胞移植を行う臨床研究を7例実施した。27年9月30日現在、再生医療等安全性確保法に申請した試験実施計画書に基づいて観察中である。

臨床知見との関係性を照合できる水準での品質特性の恒常性の確保の最終的検証については、培養ヒト角膜内皮細胞が複数の亜集団で構成されることを明らかにし、移植細胞として適する亜集団を同定する技術をほぼ完成した。

対象疾患病態の拡大の可能性の評価基準設定のために、26年に実施した8例の対象患者および従来型角膜移植を施行した患者9例の術前の前房水中のサイトカイン53種を解析し、水疱性角膜症患者の病態に大きな個体差の有ることが明らかになった。

この臨床研究の成果をもとに、培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療開発の実用化を円滑に進展させる予定である。

先行する代替医療である角膜内皮移植術との比較については、術後視機能における本治療の優位性が明らかになりつつある。

27年1月20日にPMDA薬事戦略相談を実施した。企業と連携し企業治験開始の準備を進めている。

A. 研究目的

本研究の目的は、水疱性角膜症患者に対する培養ヒト角膜内皮細胞移植の臨床試験を実施し、有効性・安全性・安定性を確認し、最終的に我が国発の新医療技術として定着化させることである。

角膜内皮細胞は角膜の透明性の維持に必須の細胞で、傷害されると角膜は混濁し水疱性角膜症と呼ばれる病態に陥り、重篤な視覚障害を生じる。現在、水疱性角膜症に対する唯一の治療法はドナー角膜を用いた角膜移植術であり、水疱性角膜症は角膜移植の原因疾患の60%以上を占めている。しかしドナー角膜の不足や移植後の角膜内皮の再傷害による不良な長期予後などの問題があり、新規治療法の開発が切望されている。

我々は生体外で培養したヒト角膜内皮細胞を、細胞の基質接着を促進するROCK阻害剤とともに眼内に注入することでキャリアを用いない細胞移植が可能であることを発見した。本技術は低侵襲で、さらに正常な解剖学的構造の再建を可能とする。培養角膜内皮細胞の前房内注入により角膜内皮組織を再生する概念は、世界をリードする先駆的技術であり角膜内皮再生医療のパラダイムシフトをもたらす独創的なものである。

平成26年度にはヒト幹臨床研究を8例、再生医療等安全性確保法に準拠した臨床研究を7例実施した。有害事象と安全性の評価、主要・副次的有用性の評価、ヒト検体の採取と基礎研究との連携、科学的妥当性を超える品質・安全性上の明らかな問題の有無を検討した。

B. 研究方法

水疱性角膜症患者に対して、「再生医療の実現化ハイウェイ」の支援により開発し、平成25年3月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承された、Rhoキナーゼ阻害剤を併用した培養ヒト角膜内皮細胞移植について、25年度に実施した3例の偵察的臨床研究（1ロットの細胞から1例の対象患者に細胞移植）をヒト幹申請した試験実施計画書に基づいて予定観察期間（6ヶ月間）にわたり詳細に観察した。26年度には、まず1ロットの細胞から2例の対象患者に細胞移植を行う臨床研究を8例実施した。ついで、27年9月には再生医療等安全性確保法に基づいて1ロットの細胞から3～4例の対象患者に細胞移植を行う臨床研究を7例実施した。

細胞移植の方法としては、局所麻酔下で、角膜内皮剥離用シリコンニードル

にてレシピエントの角膜内皮細胞を剥離し、次いで培養ヒト角膜内皮細胞 $0.5 \sim 1.0 \times 10^6$ 個を Rho キナーゼ阻害剤 (Y-27632) を最終濃度 $100 \mu\text{M}$ で添加して懸濁液 $200 \sim 350 \mu\text{L}$ を前房内に注入した。手術終了直後より 3 時間以上のうつむき姿勢をとった。角膜移植における薬剤投与レジメンに準じて、術後炎症の制御と拒絶反応予防の目的でステロイド剤等を投与した。平成 27 年 9 月 30 日現在、再生医療等安全性確保法に申請した計画書に基づいて観察中である。

全ての臨床研究は治験への円滑な移行を見据え、京都大学臨床研究中核病院との連携のもと、ICH-GCP 基準での臨床研究をめざし、臨床研究・治験デザイン・生物統計の専門家と共同で実施した。

本臨床研究に並行し、科学的妥当性を超える品質および安全性上の明らかな問題の有無、臨床知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、一定範囲の恒常性が確保されているか否かの確認を実施した。臨床から抽出される課題の基礎科学的ソリューションのために臨床・基礎の連携を緊密に行った。平成 26 年に実施した 8 例の対象患者および従来型角膜移植を施行した患者 9 例の術前の前房水中のサイトカイン 53 種を解析した。

企業治験の開始準備として平成 27 年 1 月 20 日に PMDA 薬事戦略〔個別相談〕を実施した。

本研究において樹立した細胞の情報等を「ヒト幹細胞情報データベース」に登録した。また「ヒト幹細胞アーカイブ」へ本研究において使用する細胞の一部を寄託し、移植から時間が経過した後に、移植に用いたヒト幹細胞について溯って調べることを可能にした。

本臨床研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、患者の倫理面に十分に配慮して、臨床研究・治験デザインや生物統計の専門家と共同で実施した。

C. 研究結果

1. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って培養ヒト角膜内皮細胞を生産・出荷した。
2. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」により了承されてプロトコールに従って患者選定を行い、15 例の培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を実施した。
3. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における有効

性を確認した。

4. 水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の短期における安全性を確認した。

D. 考察

25年度には、1ロットの細胞から1例の対象患者に細胞移植を3例実施した。26年度には、1ロットの細胞から2例の対象患者に細胞移植を行う臨床研究を8例実施した。さらに27年9月に1ロットの細胞から3~4例の対象患者に細胞移植を行う臨床研究を7例実施した。各症例において有害事象と安全性の評価、ヒト検体の採取とそれを用いた基礎医学的解析、科学的妥当性を超える品質・安全性上の明らかな問題の有無を検討した。平成27年9月に実施した7例には最終評価時期（細胞移植後6ヶ月）を満了した症例はまだ無いが、経過観察期間において有害事象の発生はなく安全性を確認している。有効性に関しても短期成績ではあるが角膜厚の改善及び視力回復を確認している。これらは我々は開発した角膜内皮再生医療をヒトに対して安全に実施出来ること、さらには同再生医療が従来の角膜移植と同等以上の有効性を有していることを示唆している。

25~26年に実施した11例の対象患者および従来型角膜移植を施行した患者9例の術前の前房水中のサイトカイン53種を解析し、水疱性角膜症患者の病態に大きな個体差の有ることが明らかになったことは、細胞移植において細胞品質の多様性（不均質性）とともに、対象病態の多様性に対しても留意が必要なことを示している。

この基礎医学的解析データと平成27年7月を目途に実施予定の高品質の移植適格細胞亜集団を用いた臨床研究合わせることにより、適用病態の Scope & Limitations の見極めが可能となる。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を8例実施し、短期間の観察期間であるが有害事象と安全性、主要・副次的有用性の偵察的評価、科学的妥当性を超える品質上の問題の有無などを確認した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

Ⅲ. 分担研究報告書

培養ヒト角膜内皮細胞移植の有効性の検討

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

研究代表者：木下 茂（京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学 教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の実施後の18例の経過を報告する。

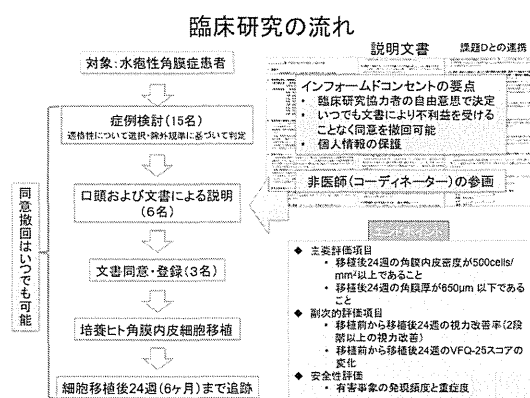
A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を15例施行した。平成25年度に実施した3例とあわせて、その主要評価項目、副次的評価項目の途中報告を行うことを目的とする。

B. 研究方法

細胞移植後24週に主要評価項目、副次的評価項目、安全性評価について検討する予定であり、以下の検討項目についてその途中経過を評価する。

1. 主要評価項目：1) 角膜内皮密度が500cells/mm²以上であること。2) 角膜厚が650μm以下であること。
2. 副次的評価項目：移植前から2段階以上の視力改善をみとめること。



C. 研究結果

症例1)

68歳女性、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：796μm、内皮スペキュラ：測定不可能。

移植後6ヶ月 矯正視力：0.6、角膜厚：511μmであり、主要評価項目、副次的評価項目の1項目ずつをみている。

症例 2)

60 歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.05、角膜厚：778 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：1.0、角膜厚：525 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 3)

58 歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.06、角膜厚：728 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.7、角膜厚：540 μm であり主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 4)

71 歳男性、偽落屑症候群。術前 矯正視力：0.1、角膜厚：792 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.4、角膜厚：640 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 5)

49 歳男性、不明。術前 矯正視力：0.01、角膜厚：735 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：1.0、角膜

厚：509 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 6)

74 歳女性、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症。術前 矯正視力：0.1、角膜厚：775 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.8、角膜厚：505 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 7)

73 歳女性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.3、角膜厚：750 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.3、角膜厚：626 μm であり、主要評価項目のうち 1 項目をみたしている。

症例 8)

57 歳女性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.2、角膜厚：629 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.5、角膜厚：489 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 9)

63 歳男性、多重手術後。術前 矯正視力：0.4、角膜厚：649 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.5、角膜厚：595 μm であり、主要評価項目のうち 1 項目をみたしている。

症例 10)

82 歳女性、不明。術前 矯正視力：0.2、角膜厚：741 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.8、角膜厚：539 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 11)

56 歳女性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.03、角膜厚：725 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。移植後 6 ヶ月 矯正視力：0.9、角膜厚：561 μm であり、主要評価項目、副次的評価項目の 1 項目ずつをみたしている。

症例 12)

68 歳女性、フックス角膜内皮ジストロフィ。術前 矯正視力：0.4、角膜厚：681 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例 13)

77 歳女性、レーザー虹彩切開術後。術前 矯正視力：0.04、角膜厚：824 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例 14)

76 歳男性、角膜移植後の移植片不全。術前 矯正視力：0.04、角膜厚：774 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例 15)

70 歳女性、レーザー虹彩切開術後。術前 矯正視力：0.3、角膜厚：780 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例 16)

75 歳男性、白内障手術後。術前 矯正視力：0.01、角膜厚：913 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例 17)

78 歳男性、角膜移植後の移植片不全。術前 矯正視力：0.02、角膜厚：806 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

症例 18)

43 歳男性、Congenital hereditary endothelial dystrophy。術前 矯正視力：0.3、角膜厚：810 μm 、内皮スペキュラ：測定不可能。

なお、症例 11～18 は培養ヒト角膜内皮細胞移植を平成 27 年 9 月に実

施したため、臨床研究のエンドポイントで設定した細胞移植後6ヶ月の観察時期に到達していないため、術前のデータのみ記載している。

D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った18例中で最終観察期間が終了した11例の24週後の経過では9例において2段階以上の視力改善と全例主要評価項目をみたす角膜厚の軽減が得られ、術後の有効性が認められた。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性が認められた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

（分担）研究報告書

再生医療等安全性確保法への対応

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：羽室 淳爾（京都府立医科大学 特任教授）

上野 盛夫（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 助教）

研究要旨：これまで指針のもと実施してきたヒト幹細胞臨床研究は、再生医療等安全性確保法の施行により、新たな申請が必要になった。本課題では、特定認定再生医療等委員会の設置、特定細胞加工物製造許可申請、再生医療等提供計画の準備を実行し、繰り越し期間内に当初想定していた第1種再生医療等を実施できた。

A. 研究目的

ヒト幹細胞臨床研究として、H25 年度に3例、本年度に8例実施したところであるが、さらなる臨床研究を行うには、11月に施行された再生医療等安全性確保法に対応しなければならない。本法に対応すべく行った研究活動を述べる。

B. 研究方法

1、特定認定再生医療等委員会の設置：委員の人選を行い、規定を整備する。本大学法人から厚生労働省へ認定申請を行う。

2、特定細胞加工物製造許可申請：本学では、医療機関の外にCPCが設置されているため、許可申請が必要である。

3、再生医療等提供計画の準備：ヒト幹細胞臨床研究計画に追加して必要となる再生医療等提供計画の項目を検討する。特定認定再生医療等委員会さらに再生医療等評価部会の審議を受ける。

C. 研究結果

1、特定認定再生医療等委員会の設置：委員の人選にあたり、第一に心がけたことは、本学のシーズだけでなく他学からも信頼を得て提供計画の審査を依頼されるようなメンバーを選ぶことである。第二に、審査にかかるコストを抑えるため、まず関西在住の有識者で委員を構成できないかを検討した。第三に現在の本学医学倫理審査委員会のメンバーに依頼できるカテゴリーの場合、優先的に依頼を検討した。最高のメンバーを選ぶ第一の原則とコスト意識を考える第二の原則は、できる限りの両立を目指したが、両方を実現することが不可能な場合、第一の原則を優先した。また、第三の原則により、再生医療に特化しているわけではないが実際の審査能力が把握できている委員を選ぶことが出来た。

規程の作成にあたり、構成要件・議事の運営にあたっては省令に反しないように注意深く設定した。手数料については、まずは設定せず、1年間程度経過をみて、改めて判断することとした。迅速審査の項目を、

検討した。

本大学法人より、特定認定再生医療等委員会の設置についての申請を行い、平成27年6月16日に厚生労働大臣よりの認定を受けた。

2、特定細胞加工物製造許可申請：許可申請作成要領に従い、申請文書を用意した。文書は、学内組織である1月9日に再生医療・細胞治療研究センター会議での承認を経て1月29日に近畿厚生局に申請した、3月24日にPMDAの施設適合性調査を受けた。その後、PMDA担当官の指導を受けながら、CPC施設の整備を続け、平成27年6月25日に近畿厚生局より特定細胞加工物製造事業者として、本大学法人は許可を受けた。

3、再生医療等提供計画の準備：提供計画に必要な項目は、ヒト幹臨床研究計画に、「1. 認定再生医療等委員会意見書」、「12. 個人情報取扱実施規定」を追加したものになる。また、「6. 再生医療等提供計画に記載された再生医療等と同種又は類似の再生医療等に関する国内外の実施状況を記載した書類」、「7. 再生医療等に用いる細胞に関連する研究を記載した書類」については、アップデートする必要がある。そのほか必要な事項を、チェックリストに従い、整備した。再生医療等提供計画を策定後、平成27年7月1日に本学特定認定再生医療等委員会の審議を受け、第3回再生医療等評価部会（平成27年7月30日開催）にてさらなる審議を受け、平成27年8月4日に承認を受けた。

D. 考察

特定認定再生医療等委員会の委員につ

いては、三原則に従い人選を進めた結果、普段から倫理審査業務に携わっているメンバーに加え、再生医療に詳しい先生方に入っていただくことができた。結果として、関東や九州在住の委員もおられるが、質の高い審議が可能であると考えている。規程では、手数料を設定していないが、この規程が公表された場合の影響は未知数である。本委員会は、開催頻度は高くないため、敬遠する向きもあるかとは思われるが、多数の案件を抱える可能性もある。ただ第2種以上の再生医療等は限られており、自施設にシーズをもっている機関では、委員会を設定する動きがみられる以上、申請は分散するものと見込んでいる。認定を受けた本委員会のメンバーリスト、規程は以下のHPに公開されている。

<https://www.kpu-m.ac.jp/doc/research/tokutei.html>

PMDAによる施設適合性調査は、添付のスケジュール案の通り、1日間査察を受けた。本学では、CPCが医療機関外に設置されているために必要な手続きとなったが、これまでCPCについて明確な基準がなかった以上、すべてのCPCが査察を受けるべきと感じている。ヒト幹臨床研究を実施していた本施設においてさえ、第三者の視点が入ると、重大な指摘事項はないとしても、改善点がみえてくる。6項目の照会事項に回答し、施設を再整備し、許可を受けた。本件を担当されたPMDA担当官には、的確なご指摘に加え、親身なご指導をいただき、とても感謝している。

再生医療等提供計画の準備は、ヒト幹

臨床研究計画をベースに行うが、追加で必要な項目に加え、「8. . . .、衛生管理基準書、製造管理基準書及び品質管理基準書」については省令を熟読のうえ、体制整備が必要であると感じている。CPC について明確に定められた影響は大きい。再生医療等提供基準チェックリスト（平成 27 年 6 月 12 日版）が公表され、ポイントを押さえた準備ができたことにより、第 1 種再生医療等として第 1 号の承認につなげられた。

E. 結論

新たな法律への対応は、規制当局の公表した資料を参考に進めている。フロンティアを開拓しているとの自覚のもと、適切な対応を心掛けていきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

I. 参考文献：なし

臨床研究の経過

「培養ヒト角膜内皮細胞を用いた角膜内皮再生医療の実現化」

分担研究者：外園千恵（京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 教授）

研究要旨：水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認する臨床研究の実施後の18例の安全性を評価し報告する。

A. 研究目的

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法の有効性と安全性を確認するための臨床研究を18例施行し、その安全性評価の途中経過を報告することを目的とする。

B. 研究方法

有害事象の発現頻度と重症度を評価することにより安全性評価を行い、細胞注入療法術後に事前に想定される有害事象を以下の2群に分け、症例毎に途中経過における有害事象の有無について検討する。

従来 of 角膜移植と同次元の事象：

- 前眼部炎症
- 全身薬投与による肝・腎機能障害、
- 薬剤アレルギー
- 局所投与薬による薬剤アレルギー
- 眼感染症

細胞注入療法に起因する事象

- 眼圧上昇
- 拒絶反応

C. 研究結果

症例2) 60歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。眼圧上昇を認めたため術後16週より緑内障点眼（ザラカム[®]点眼液）開始。術後20週目に眼圧正常化しており点眼を中止した。

症例3) 58歳男性、フックス角膜内皮ジストロフィ。眼圧上昇を認めたため術後16週より緑内障点眼（ザラカム[®]点眼液）開始し、術後24週時点では眼圧の正常化が認められた。

症例5) 49歳男性、不明。眼圧上昇を認めたため術後8週より緑内障点眼（ミケランLA2%[®]点眼液）開始し、術後10週目以降には眼圧上昇は認められなかった。

症例 8) 57 歳女性、フックス角膜内皮ジストロフィ。眼圧上昇を認めたため術後 16 週より緑内障点眼液 (ザラカム[®] 点眼液) 開始し、術後 21 週より内服 (ダイアモックス[®]) を開始。術後 24 週目には点滴 (マンニトール[®]) を施行。

<安全性評価>

上記の 4 例に一過性の眼圧上昇を認められたが、いずれも定型的な緑内障薬物治療でコントロール可能であった。拒絶反応を含めその他の有害事象は全例において認めていない。

D. 考察

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った 18 例において 4 症例に眼圧上昇が認められた。眼圧上昇の原因については局所投与薬剤 (ステロイド点眼液) による副作用と考えている。その他の事前に想定される有害事象は全例で認められなかった。

E. 結論

水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞注入療法を行った 11 例についてはプロトコールに従い安全性を確認したところ局所投与薬剤 (ステロイド点眼液) による副作用と考えられる眼圧上昇が認められた症例 4 例あ

った。拒絶反応を含めその他の有害事象は全例において認めなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし

I. 参考文献

該当なし