

Remodeling and Regeneration

by ROCK inhibitor

วันที่ 12 พฤศจิกายน 2567 ณ โรงแรมเซ็นทารา แกรนด์ เอก เซ็นทรัลวิลล์



ผู้ดำเนินการบรรยายและผู้บรรยาย

ศ.ดร.พญ. เกษรา พัฒนพิฑูรย์

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



ผู้บรรยาย

ศ.พญ. จิราภรณ์ พงศ์เจริญ

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

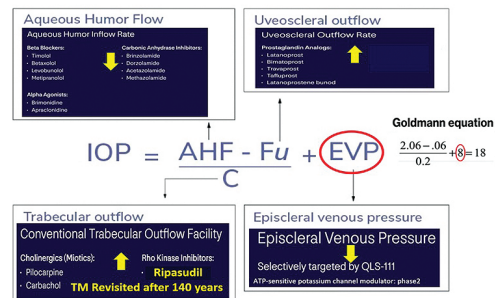
Remodeling by ROCK inhibitor

ศ.ดร.พญ. เกษรา พัฒนพิฑูรย์

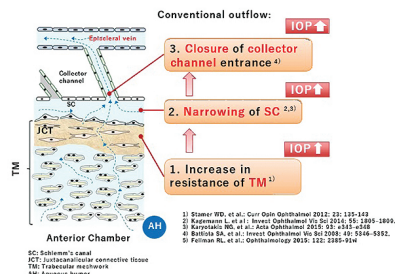
ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรคต้อหิน (glaucoma) มักมีสาเหตุจากการที่ความดันในลูกตา หรือ intraocular pressure (IOP) สูงมากกว่า 21 mmHg ส่งผลให้เกิดการทำลายขั้วประสาทตา และนำไปสู่การสูญเสียการมองเห็นได้ โดย Goldmann equation เป็นสมการที่ใช้อธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ของ aqueous humor dynamics กับ IOP โดย aqueous humor flow จะมีผลทำให้ IOP เพิ่มขึ้น ในขณะที่การเพิ่ม uveoscleral outflow และ trabecular outflow จะช่วยลด IOP ส่วนการลด episcleral venous pressure (EVP) ทำได้ค่อนข้างยาก แต่ปัจจุบันมียาที่สามารถลด EVP ได้ นั่นก็คือ กลุ่ม ROCK inhibitor โดย normal EVP อยู่ที่ 8-10 mmHg การรักษาต้อหินสามารถทำได้ด้วยการใช้ยาซึ่งมีเป้าหมายในการออกฤทธิ์ต่างๆ ดังต่อไปนี้

- ยาที่ออกฤทธิ์ลด aqueous humor inflow rate ได้แก่
 - o Beta blockers: Timolol, Betaxolol, Levobunolol, Metipranolol
 - o Alpha agonists: Brimonidine, Apraclonidine
 - o Carbonic anhydrase inhibitors: Brinzolamide, Dorzolamide, Acetazolamide, Methazolamide
- ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่ม uveoscleral outflow rate ได้แก่ Prostaglandin analogs: Latanoprost, Bimatoprost, Travoprost, Tafluprost และ Latanoprostene bunod
- ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่ม trabecular outflow ได้แก่
 - o Cholinergics (Miotics): Pilocarpine, Carbachol
 - o Rho kinase inhibitors: Ripasudil
- ยาที่ออกฤทธิ์ลด episcleral venous pressure (EVP) ได้แก่ Rho kinase inhibitor: Ripasudil ถ้าเราสามารถลด EVP ลงได้ ก็จะเป็นสิ่งที่ดีมากในการลด IOP



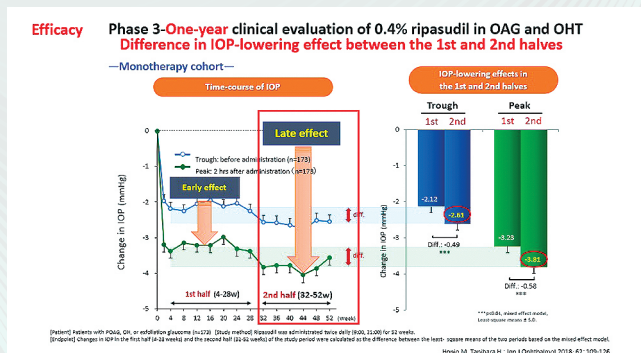
Mechanism of increase in resistance of aqueous outflow



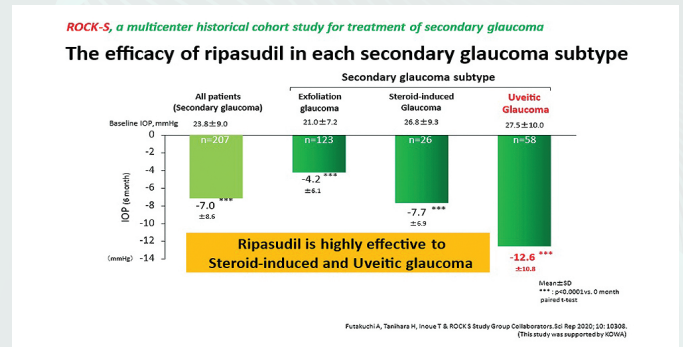
พยาธิสภาพของโรคต้อหินเกิดจากการที่มี resistance ใน trabecular meshwork เพิ่มขึ้น ร่วมกับการมี collapse ของ Schlemm's canal และ collector channel ทำให้การไหลของ aqueous humor ถูกปิดกั้น ส่งผลทำให้ IOP เพิ่มขึ้น การผ่าตัดหรือการทำเลเซอร์จะช่วยแก้ไขพยาธิสภาพบริเวณ trabecular meshwork เท่านั้น จึงไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการลด IOP ในกลุ่มคนไข้ที่มีพยาธิสภาพบริเวณ Schlemm's canal และ collector channel เกิดการปิดกั้นอยู่ แต่ยา Rho kinase inhibitor ถือได้ว่าเป็น Beyond trabecular outflow สามารถออกฤทธิ์ไปถึง Schlemm's canal และ collector channel ได้ ดังนั้นในการรักษาต้อหิน

[illegible]

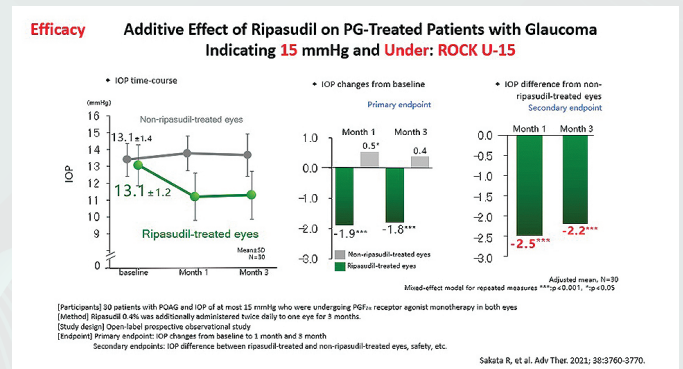
การศึกษาทางคลินิกในรูปแบบ monotherapy cohort ในระยะที่ 3 ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยา Ripasudil ในต้อหินมุมเปิด (open angle glaucoma; OAG) และในผู้ที่มีภาวะ ocular hypertension (OHT) โดยทำการติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาเมื่อพิจารณา 1st half ของการศึกษา (4-28 สัปดาห์) จะพบว่ายามี early effect ที่สามารถลด IOP ลงได้ โดย peak (2 ชั่วโมงหลังให้ยา) และ trough (ก่อนให้ยา) IOP จะพบว่าค่าเฉลี่ยอยู่ที่ -3.23 และ -2.12 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาที่ 2nd half ของการศึกษา (32-52 สัปดาห์) จะพบว่ายามี late effect โดยสามารถลด IOP ได้มากขึ้น ซึ่งค่าเฉลี่ยของ peak และ trough IOP จะพบว่าอยู่ที่ -3.81 และ -2.61 ตามลำดับ โดย IOP ลดลงมากกว่าในช่วง 1st half อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) จะเห็นว่าการใช้ Ripasudil ต้องอาศัยระยะเวลาในการรักษากว่าที่จะช่วยให้ผลการรักษาได้เต็มที่ จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่จะค่อยๆ ช่วยเพิ่ม conventional outflow ซึ่งจากประสบการณ์การใช้ยา Ripasudil ในเคส POAG พบว่าในช่วงเดือนแรกๆ ยາจะสามารถช่วยลด IOP ได้ประมาณ 3 mmHg แต่พอใช้ยาไปจนถึงประมาณเดือนที่ 6 พบว่าสามารถลด IOP ได้ถึง 5 mmHg



ได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วย secondary glaucoma ทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาได้ถึง -7.00 ± 8.60 mmHg ที่ 6 เดือนของการศึกษา และเมื่อทำการวิเคราะห์แยก secondary glaucoma แต่ละ subtype ก็พบว่า Ripasudil ให้ผลในการลด IOP ในแต่ละกลุ่ม subtype ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) เมื่อเทียบกับ baseline โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของ IOP ในกลุ่ม exfoliation glaucoma, steroid-induced glaucoma และ uveitic glaucoma ลดลงจาก baseline เท่ากับ -4.2 ± 6.1 mmHg, -7.7 ± 6.9 mmHg, -12.6 ± 10.8 mmHg ตามลำดับ จากการศึกษาครั้งนี้จึงสรุปได้ว่า Ripasudil มีประสิทธิภาพในการลด IOP ใน secondary glaucoma โดยเฉพาะอย่างยิ่ง steroid-induced glaucoma และ uveitic glaucoma นอกจากนี้ Ripasudil ยังไม่มีข้อดัดคือ ไม่เหนียวแน่นให้เกิดการอักเสบซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม prostaglandin analogs ที่อาจเหนียวแน่นให้เกิดการอักเสบได้



การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ Ripasudil ในกลุ่มผู้ป่วย normal tension glaucoma (NTG) ที่มี IOP ≤ 15 mmHg ซึ่งกำลังได้รับ prostaglandin $F_{2\alpha}$ receptor agonist (FP) monotherapy (ROCK U-15)³ เป็นการศึกษาในรูปแบบ prospective observational study ในไขวญ่ำนจำนวน 30 ราย ผลการศึกษาที่ 1 และ 3 เดือนพบว่า treated eye หรือตาข้างที่หยอด Ripasudil สามารถลด IOP ได้ - 1.92 mmHg และ - 1.81 mmHg ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline ($p < 0.001$) และพบว่าผลต่างของ IOP ระหว่าง treated eye และ non-treated eye (ตาข้างที่ไม่ได้หยอด Ripasudil) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ - 2.5 mmHg และ - 2.2 mmHg ที่ 1 เดือน และ 3 เดือนตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)



อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ Ripasudil คือ conjunctival hyperemia หรืออาการตาแดงหลังการหยอดยาทุกครั้ง เนื่องจากกลไกที่ยาเป็น ROCK inhibitor จะทำให้เกิด vascular smooth muscle cell relaxation และ vasodilation ซึ่งอาการดังกล่าวจะมีลักษณะเป็นเพียงชั่วคราว (transient) โดยมี peak อยู่ที่ 15 นาทีหลังหยอดตา และอาการจะดีขึ้นภายใน 1-2 ชั่วโมง ในระยะยาวอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวก็จะน้อยลง อย่างไรก็ตาม หากมีอาการคันดวงตา จะมีสาเหตุมาจากการแพ้ได้ ซึ่งไม่ใช่ผลข้างเคียงจากยา จึงควรให้ผู้ป่วยปรึกษาแพทย์หากมีอาการดังกล่าวขึ้น

ประโยชน์อื่นๆ จากการใช้ ROCK inhibitor ที่นอกเหนือจากการใช้ลด IOP ในการรักษาผู้ป่วยต้อหิน ได้แก่

- ป้องกัน retinal ganglion cells loss ที่เป็นสาเหตุของ optic nerve disorder ทำให้มีคุณสมบัติเป็น neuroprotection
- เป็น anti-fibrotic agent ช่วยลด fibrosis มีผลยับยั้ง scar formation
- ช่วยเรื่องของ corneal endothelial remodeling โดยเพิ่ม cell proliferation และ cell adhesion ของ corneal endothelial cells และลดการเกิด apoptosis

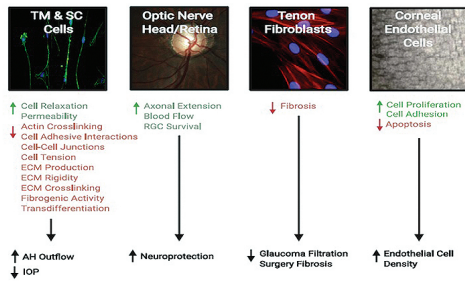


Figure 4 Therapeutic effects of Rho kinase (ROCK) inhibitors in treatment of glaucoma. They can increase aqueous humor (AH) outflow and decrease intraocular pressure (IOP) by targeting the cytoskeleton of the trabecular meshwork (TM) and Schlemm's canal (SC) cells. ROCK inhibitors also have a neuroprotective effect by increasing blood flow to the retina and optic nerve, promoting axonal regeneration and increasing retinal ganglion cell (RGC) survival. In addition, the inhibitory effect on Tenon fibroblasts decreases the fibrosis after filtration surgery. Finally, in the corneal endothelium, ROCK inhibitors promote proliferation, suppress apoptosis. Accordingly, ROCK inhibitors are promising for the treatment of glaucoma, corneal endothelial dysfunction, and corneal transplantation. The photo images were taken at the Departments of Ophthalmology at UT Southwestern Medical Center Dallas, Texas, USA and King Hussein Medical Center Jordan. Adapted with permission from Sato et al. *Prostaglandin G/H synthase-1 (COX-2) inhibition by selective cyclooxygenase-2 inhibitors and treatment of glaucoma by inhibiting research*. Exp Opin Res 2017;15:13-22. © 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abbreviations: COX, cyclooxygenase.

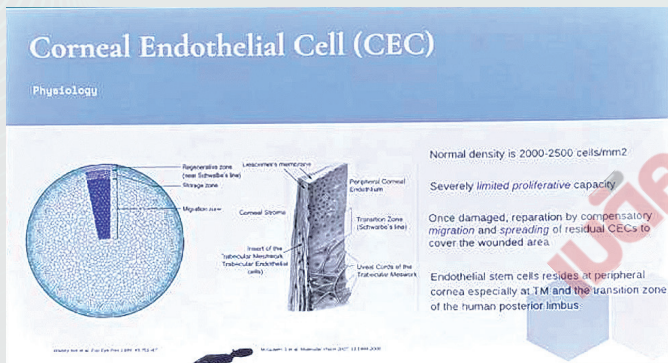
Regeneration by ROCK inhibitor

รศ.พญ. วิลาวัลย์ พวงศรีเจริญ

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Rho kinase inhibitor หรือ ROCK inhibitor เป็นยารักษาต้อหินกลุ่มใหม่ที่มีกลไกในการออกฤทธิ์ที่น่าสนใจ โดยยาในกลุ่มนี้ต้องอาศัยระยะเวลาการออกฤทธิ์ ในขณะที่ผลต่อ cornea จะมีการออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว

ในประเทศญี่ปุ่นได้มีการรับรอง ROCK inhibitor ในข้อบ่งใช้ในการรักษาต้อหิน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิจัยและมีการใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับทาง retina รวมถึง cornea อีกด้วย



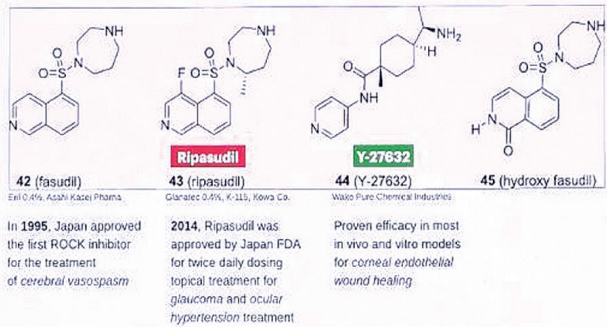
โดยปกติจะสามารถพบ Corneal Endothelial Cells (CECs) ประมาณ 3,000 ถึง 4,000 cell/mm² ได้ในมนุษย์โดยที่บริเวณตรงกลางจะมีความหนาแน่นของเซลล์น้อยกว่าบริเวณ peripheral เซลล์ชนิดนี้ไม่มีหรือมี limited proliferation กล่าวคือ เมื่อเกิด wound injury ขึ้น เซลล์จะไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มขึ้นมาทดแทนได้ residual CECs บริเวณข้างเคียงจะขยายตัวและเกิด migration เข้ามาปกคลุมบริเวณ wound ที่เกิดขึ้น

Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) หรือโรคกระจกตาเสื่อมแบบฟุก เป็นโรคที่ค่อนข้างพบได้บ่อยในคนไทย โดยพบความชุกของโรคในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 3 เท่า ลักษณะของโรคนี้มีการดำเนินไปของโรคอย่างช้าๆ จากสถิติในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า FECD เป็นสาเหตุอันดับ 1 ที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการผ่าตัด corneal transplantation สำหรับในประเทศไทยผู้ป่วยที่ต้องทำ corneal transplantation ส่วนใหญ่ยังเป็นกลุ่ม corneal scar หรือ post-infection แต่ใน รพ.จุฬาลงกรณ์ FECD ถือได้ว่าเป็นสาเหตุอันดับ 1 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ corneal dystrophy ที่ต้องทำ corneal transplantation

ในการวินิจฉัย FECD มักพบลักษณะ cornea guttata เป็น typical finding โดยสามารถใช้ modified Krachmer Grading Scale ในการจัดระดับความรุนแรงของโรคได้ตั้งแต่ grade 0 - 6 ซึ่ง guttata ก็จะค่อยๆ เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จน confluent ทำให้ Descemet's membrane หนาตัวขึ้นท้ายสุดจะเกิดภาวะ corneal decompensation เกิดเป็น Frank bullous keratopathy ซึ่งจำเป็นต้องรักษาโดย corneal transplantation

มีการศึกษาการใช้ ROCK inhibitor ทั้งใน animal model และ *in vitro* corneal endothelial cells culture จนถึง clinical trial ในมนุษย์ Ripasudil หรือ GLANATEC® เป็น ROCK inhibitor เพียงตัวเดียวที่มีในประเทศไทย ซึ่ง Ripasudil ได้รับข้อบ่งใช้ในประเทศญี่ปุ่นเฉพาะ glaucoma และ ocular hypertension โดยยังไม่ได้รับข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเกี่ยวกับ corneal endothelium แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยถึงการแสดงให้เห็นถึงบทบาทและประสิทธิภาพของยา Ripasudil ในโรคดังกล่าว

ROCK inhibitors approved in Japan

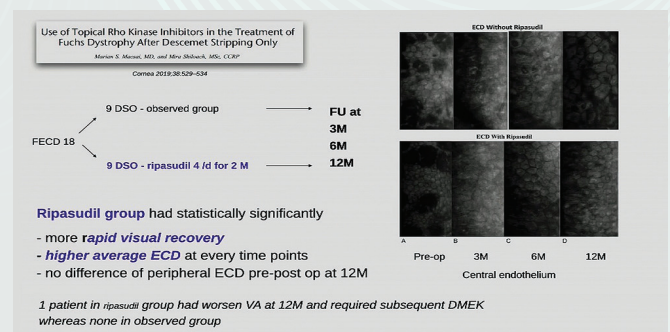


ผลการศึกษา Ripasudil ใน cultured human corneal endothelial cells (HCECs) ที่ทำให้เกิด endothelial damage ขึ้น พบว่า Ripasudil สามารถกระตุ้นกระบวนการ wound healing ได้⁴ สำหรับการศึกษาใน corneal endothelium และ Descemet's membrane ที่แยกได้จากผู้ป่วย FECD และทำการทดลองแบบ *in vitro* ในกลุ่มที่ได้ Ripasudil พบว่า ยาช่วยกระตุ้น cell cycle progression, cell-matrix adhesion, migration ของ endothelial cells และการช่วยเพิ่ม endothelial barrier and pump function และ Ripasudil ยังสามารถลด marker ของกระบวนการ endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) ซึ่งเป็น pathway ที่สำคัญในการดำเนินไปของโรค FECD⁵ ดังนั้น จากข้อมูลดังกล่าวจึงสนับสนุนถึงประโยชน์ของ Ripasudil ต่อ corneal epithelium

การศึกษาประสิทธิภาพของ Ripasudil ในปี ค.ศ. 2024 ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 17 ราย ที่มี corneal edema จากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ post-cataract surgery, post-keratoplasty ที่มี bullous keratopathy โดยผู้ป่วยได้รับ Ripasudil 3 ครั้งต่อวัน พบว่าผลลัพธ์การรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของ visual acuity (VA) และการลดลงของ corneal thickness

ปัจจุบันมี ongoing clinical studies หลายการศึกษาที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของ Ripasudil (K-321) ในผู้ป่วย FECD ที่ทำ Descemet's Stripping Only (DSO) หรือในผู้ที่ทำ cataract surgery หรือในผู้ป่วย FECDs ที่ทำ cataract surgery ร่วมกับ DSO ซึ่งน่าจะได้เห็นผลการศึกษาในเวลาอันใกล้

Descemet's stripping only (DSO) เป็น surgical procedure ใหม่ในผู้ที่เป็ FECD โดยทำการ remove บริเวณ central ของ Descemet's membrane ออกไปและทิ้งไว้ให้เกิด wound healing โดย healthy adjacent endothelium จะเกิด proliferation และ migration เข้ามาแทนทำให้ cornea กลับมามีความใสเช่นเดิม



มีการศึกษาแบบ *ex vivo* model (corneal donor button) ในปี ค.ศ. 2024 โดยการทำให้เกิด central corneal endothelial surgery พบว่าในกลุ่มที่ได้ Ripasudil มีจำนวนของ central cell count, cell viability และ cell migration สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁷

ในงานประชุมวิชาการ Cornea Conference ที่จัดโดย Harvard Medical School เมื่อเดือนตุลาคม ค.ศ. 2024 ได้มีงานวิจัยที่นำเสนอการศึกษา ประสิทธิผลของ Ripasudil รูปแบบ double-masked, randomized, placebo-controlled, parallel-group, 12-week, phase 2 study โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 65 ราย ที่เป็น FECD ภายหลังจากการทำ DSO แล้วแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ที่ได้รับ Ripasudil วันละ 2 ครั้ง, กลุ่มที่ได้รับ Ripasudil วันละ 4 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (กลุ่มควบคุม) โดยทำการศึกษาเป็นระยะ 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ Ripasudil มี corneal endothelial cell density (ECD) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (531 cells/mm² ในกลุ่มที่ได้รับ Ripasudil วันละ 4 ครั้ง, 468 cells/mm² ในกลุ่มที่ได้รับ Ripasudil วันละ 2 ครั้ง, 228 cells/mm² ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) และยังพบว่า speed of corneal clearance ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Ripasudil วันละ 4 ครั้งถึงร้อยละ 80 ส่วน ในกลุ่มที่ได้รับ Ripasudil วันละ 2 ครั้งดีขึ้นร้อยละ 60 และกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอกดีขึ้นร้อยละ 9⁸

Ripasudil หรือ ROCK inhibitor สามารถกระตุ้น endothelial wound healing ได้โดยมีผลกระตุ้นการแสดงออกของยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ cell cycle progression คือเพิ่มการแบ่งตัวของ endothelial cells, cell-matrix adhesion และ cell migration รวมถึงช่วยเพิ่ม endothelial barrier and pump function ได้ ถึงแม้ว่าในปัจจุบัน Ripasudil ยังไม่ได้ถูกรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคทาง cornea แต่มีการศึกษาวิจัยและมีศักยภาพในการนำมาใช้ในกรณีต่อไปนี้เป็นคือ

- Corneal edema from endothelial injury
- FECD progression
- ผู้ที่มี FECD ที่ทำ DSO
- Cell-based therapy and cultivated endothelial cells injection

ปัจจุบันมีการรักษาในผู้ที่มี FECD ได้หลากหลายวิธี ตั้งแต่การป้องกันตั้งแต่แรกเริ่ม การใช้ gene therapy (เช่น antisense oligonucleotides, gene editing CRISP-Cas9) การรักษาด้วยยา ได้แก่ ROCK inhibitor ซึ่งสามารถใช้ร่วมกับการทำ DSO ได้ รวมถึงการทำ cell-based therapy ร่วมกับการใช้ ROCK inhibitor ถือได้ว่าเป็นความก้าวหน้าที่สำคัญในการรักษา FECD ในอนาคต

The diagram illustrates the future treatment of Fuchs' Endothelial Dystrophy (FECD) through a progression from early medical therapy to surgical therapy.

Others: Coenzyme Q10, Sulforaphane, Oxotremorine.

Gene therapy: Elamipretide, Antisense Oligonucleotides, Diclufenac, Gene editing CRISPR-Cas9.

Medical Therapy: ROCK-inhibitor.

EARLY (Left eye image): Associated with DWEK/ISO + Topical ROCK inhibitor.

LATE (Right eye image): Associated with Cell-based therapy and Endothelial keratoplasty DMEK DSEK.

Future treatment of FECD (Bottom Left).

Surgical Therapy (Bottom Right).

1. Honjo M, Tanihara H. Impact of the clinical use of ROCK inhibitor on the pathogenesis and treatment of glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(2):109-126.
2. Futakuchi A, Morimoto T, Ikeda Y, Tanihara H, Inoue T; ROCK-5 study group collaborators. Intraocular pressure-lowering effects of ripasudil in uveitic glaucoma, exfoliation glaucoma, and steroid-induced glaucoma patients: ROCK-5, a multicentre historical cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):10308.
3. Sakata R, Fujishiro T, Saito H, Honjo M, Shirato S, Aihara M. The Additive Effect of ROCK Inhibitor on Prostaglandin-Treated Japanese Patients with Glaucoma Indicating 15 mmHg and Under: ROCK U-15. *Adv Ther*. 2021;38(7):3760-3770.
4. Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, et al. Effect of the Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) on Corneal Endothelial Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):1284-1292.
5. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Strunz M, et al. Potential Functional Restoration of Corneal Endothelial Cells in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by ROCK Inhibitor (Ripasudil). *Am J Ophthalmol*. 2021;224:185-199.
6. Lavy I, Erdinest N, Corredores J, Wajnsztajn D, Smadja D. Evaluating the efficacy of Rho kinase inhibitor eye drops in the management of corneal edema: A single-center retrospective cohort study. *Taiwan J Ophthalmol*. 2024;14(1):88-94.
7. Macsal MS, Shiloach M. Use of Topical Rho Kinase Inhibitors in the Treatment of Fuchs Dystrophy After Descemet Stripping Only. *Cornea*. 2019;38(5):529-534.
8. Zhu M, Wen L, Burgos-Blasco B, et al. Laboratory exploration of the use of ripasudil in descemetorhexis with a human ex vivo model. *Exp Eye Res*. 2024;245:109977.
9. Colby KA, Kruse FE, Moloney G, et al. A double-masked, randomized, placebo-controlled, parallel-group, 12-week, phase 2 study to investigate the safety and efficacy of ripasudil (K-321) eye drops after descemetorhexis in patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy. Poster presentation at The 33rd Biennial Corneal Conference (Lisbon, October 3-5, 2024).
10. Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, et al. Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep*. 2016;6:26113.
11. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med*. 2018;378(11):995-1003.