

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）を参考に独自に作成

ヒト細胞加工製品 01 ヒト体細胞加工製品
ネルテペンドセル

指定再生医療等製品

ビズノバ®

剤形	角膜内皮細胞剤（細胞懸濁液）
規制区分	指定再生医療等製品
規格・含量	角膜内皮細胞剤（主構成体）：1 チューブ中、 培養ヒト角膜内皮細胞 1.33×10^6 個以上 副成分：Opti-MEM® I 396 μ L、Y-27632 溶液 4 μ L 灌流液（副構成体）：1 チューブ中、 Opti-MEM® I 1188 μ L、Y-27632 溶液 12 μ L
一般名	Neltependocel (INN) ネルテペンドセル
製造販売承認年月日 材料価格基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年3月17日 材料価格基準収載年月日： 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン 製品問い合わせ窓口 〒102-0083 東京都千代田区麹町二丁目 10 番地 3 電話番号：0120-130-515（フリーダイヤル） 受付時間 平日 9:00～17:30（土日祝日、弊社休業日を除く）

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき作成し、また、日本病院薬剤師会の「医薬品 IF 記載要領 2018（2019 年更新版）」を参考に、独自に作成した。なお、本製品の特性により、追加すべき項目については新たに設定している。電子媒体の IF については、企業ホームページに掲載している。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名(命名法)又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 構成細胞の各種条件下における安定性 5
3. 構成細胞の確認試験法、定量法 5

IV. 製品に関する項目

1. 剤形 6
2. 製品の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製品の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能 9
2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意 9
3. 用法及び用量又は使用方法 9
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意 9
5. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
2. 薬理作用 24

VII. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 25
2. 薬物速度論的パラメータ 25
3. 母集団(ポピュレーション)解析 25
4. 吸収 25
5. 分布 26
6. 代謝 27
7. 排泄 27
8. トランスポーターに関する情報 28
9. 透析等による除去率 28
10. 特定の背景を有する患者 28
11. その他 28

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 29
2. 禁忌・禁止内容とその理由 30
3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由 30
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由 30
5. 使用上の注意 30
6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用 32
7. 相互作用 32
8. 不具合・副作用 33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 35
10. 過剰使用 35
11. その他の注意 35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 36
2. 毒性試験 36

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 42
2. 有効期間 42
3. 包装状態での貯法 42
4. 取扱い上の注意 42
5. 患者向け資材 42
6. 同一成分・同効薬 42
7. 国際誕生年月日 42

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、材料 価格基準収載年月日、販売開始年月日 ..	42
9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量 又は使用方法変更追加等の年月日及びそ の内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	42
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43

XI. 文 献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46

XIII. 備 考

1. 投与に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	47
2. その他の関連資料	47

略 語 表

略語・略号	英語	日本語
CHCEC	Cultured Human Corneal Endothelial Cell	培養ヒト角膜内皮細胞
CI	Confidence Interval	信頼区間
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
LogMAR	Logarithm of Minimum Angle of Resolution	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NEI VFQ-25	The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire	国立眼研究所 25 項目視覚機能質問票
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	全身性エリテマトーデス
SOC	System Organ Class	器官別大分類

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビズノバ（一般名：ネルテペンドセル）（以下、本品）は CorneaGen（米国ワシントン州シアトル市）から入手したヒト移植用角膜組織より、単層の角膜内皮細胞をデスメ膜ごと剥離し、コラゲナーゼ処理により分離・増殖培養した培養ヒト角膜内皮細胞（CHCEC）を主構成体、Y-27632 を含有する Opti-MEM®I からなる灌流液を副構成体とする再生医療等製品である^{1~3)}。ヒト眼球において角膜は、光学的に凸レンズの役目を果たしており、その最内面に位置する角膜内皮細胞は、角膜実質の含水率を制御し、角膜の透明性を保つ重要な役割を担っている⁴⁾。ヒト角膜内皮細胞は、加齢に伴い密度は減少するものの、残存する角膜内皮細胞が伸展、移動し個々の細胞面積を拡大させて失われた細胞機能を代償する⁵⁾ ため、機能に問題は生じないが、様々な角膜内皮疾患や手術的外傷等で角膜内皮細胞が脱落・減少し、500 cells/mm² 未満に低下すると、含水率の制御困難から角膜の肥厚、浮腫や混濁による不透明化が起こる⁵⁾。この状態が角膜内皮障害の最重症度に分類される水疱性角膜症であり、極端な視力低下により患者の QOL を著しく障害する角膜疾患の一つとして知られている。

本邦における水疱性角膜症に対する既存治療は、ドナー角膜を用いた角膜移植術である⁶⁾ が、本邦をはじめ多くの国や地域ではドナー角膜の慢性的な不足⁷⁾ や、角膜移植術自体に対する改善点も残存^{8~10)} し、新たな治療選択肢の開発が望まれてきた。

CHCEC を前房内に移植して患者にうつむき姿勢を取らせることにより細胞が角膜後面に生着し単層角膜内皮組織を再建する。再建された角膜内皮組織がポンプ機能、脱水と機能、バリア機能を発揮し、角膜の浮腫及び混濁が改善する。その結果、視機能が向上する。CHCEC には複数の亜集団が存在するが、健常な *in vivo* ヒト角膜内皮細胞と同様の特性を有する成熟分化型培養ヒト角膜内皮細胞の割合が高いほど、CHCEC を前房内に移植した際の薬理効果が高いことが明らかになっている³⁾。

CHCEC の臨床応用は、本品の開発者が所属する京都府立医科大学において、2013年12月より臨床研究が開始され、中間解析で有効性及び安全性が検討された^{1~3)}。この結果を受け、2017年7月から第Ⅱ相医師主導探索的試験を、また2018年10月から第Ⅲ相医師主導検証的試験をそれぞれ実施し、CHCEC の水疱性角膜症に対する有効性及び安全性が検討された。以上の結果より、本品は効能、効果又は性能を「水疱性角膜症」として2023年3月に製造販売承認を取得した。

なお、本品は2022年2月28日付で希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(R4再)第22号）。

2. 製品の治療学的特性

1) 本品は、世界で初めて「水疱性角膜症」を効能、効果又は性能とする製造販売承認を取得した再生医療等製品である。

（「V. 1. 効能、効果又は性能」の項参照）

I. 概要に関する項目

2) ビズノバの原理・メカニズムは、健常な *in vivo* ヒト角膜内皮細胞と同様の特性を有する成熟分化型培養ヒト角膜内皮細胞^{3, 11, 12)} から構成されるビズノバを前房内に移植して患者にうつむき姿勢を取らせることにより細胞が角膜後面に生着し単層角膜内皮組織を再建する。再建された角膜内皮組織がポンプ機能、脱水和機能、バリア機能を発揮し、角膜の浮腫及び混濁が改善する。その結果、視機能が向上すると考えられる。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

3) 水疱性角膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相検証的医師主導治験 (CHCEC-301 試験) が実施された。

①本品移植後 24 週の角膜内皮細胞密度が全例 (12 例中 12 例) で 1000 個/mm²以上を達成した (主要評価項目)。

②本品移植後 24 週の角膜厚 630 μm 未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した割合は 12 例中 9 例 (75%) であった (副次評価項目)。

移植後 24 週の角膜厚が全例 (12 例中 12 例) で減少した。

③本品移植後 24 週の最良矯正視力 (logMAR 換算視力) が全例 (12 例中 12 例) で 0.2 以上改善した (副次評価項目)。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

4) 不具合・副作用として、水疱性角膜症患者を対象とした国内第Ⅱ相探索的医師主導治験 (CHCEC-201 試験) において、本品が移植された 15 例中 7 例 (46.7%) に副作用が認められた。認められた副作用は、眼痛が 5 例 (33.3%)、眼瞼浮腫、流涙増加及び眼圧上昇が各 2 例 (13.3%)、前房のフィブリン、嚢胞様黄斑浮腫及び筋骨格痛が各 1 例 (6.7%) であった。水疱性角膜症患者を対象とした国内第Ⅲ相検証的医師主導治験 (CHCEC-301 試験) においては、本品が移植された 12 例中 5 例 (41.7%) に副作用が認められた。認められた副作用は、眼痛が 4 例 (33.3%)、黄斑浮腫、角膜障害、肝機能異常、脂質異常及び糖尿病が各 1 例 (8.3%) であった。CHCEC-201 試験と CHCEC-301 試験をあわせて、重大な不具合・副作用として眼圧上昇 (7.4%)、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫 (7.4%) また、眼感染症 (頻度不明) が注意喚起されている。

(「VIII. 8. 不具合・副作用」の項参照)

詳細は電子添文の不具合・副作用の項及び各臨床成績の項の安全性の結果を参照すること

3. 製品の製剤学的特性

本品は、ヒト角膜より分離・培養して製した成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞を含む角膜内皮細胞剤を主構成体、Y-27632 を含有する Opti-MEM® I となる灌流液を副構成体とする。

(「IV. 1. 剤形」の項参照)

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等	有無	タイトル, 参照先
適正使用推進のために作成されている資材	有	医療従事者向け資材：総合製品情報概要 患者向け資材：「ビズノバによる治療を受けられる患者さんへ」 （「X. 管理的事項に関する項目」の項参照）
適正使用指針	有	ネルテペンドセル使用要件等基準 日本眼科学会、日本角膜移植学会成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞使用要件等基準策定ワーキンググループ ¹³⁾ 日本眼科学会雑誌. 127: 804-808, 2023
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年6月時点)

なお、本品は2022年2月28日付で希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(R4再)第22号）。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 1) 水疱性角膜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、水疱性角膜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。
- 2) 治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本品は、関連学会の定める適正使用指針を遵守し、水疱性角膜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、水疱性角膜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。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ビズノバ®
(2) 洋名	Vyznova®
(3) 名称の由来	vis (ラテン語の語幹で「視力」)、nova (ラテン語で「新しい」) に由来する。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	ネルテペンドセル (INN)
(2) 洋名(命名法)	Neltependocel (INN)
(3) ステム	-cel : substances for cell therapies
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	該当しない
5. 化学名(命名法)又は本質	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	CHCEC (治験識別記号、培養ヒト角膜内皮細胞の略号)

Ⅲ. 構成細胞に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	該当しない
(2) 溶解性	該当しない
(3) 吸湿性	該当しない
(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点	該当しない
(5) 酸塩基解離定数	該当しない
(6) 分配係数	該当しない
(7) その他の主な 示性値	該当しない
2. 構成細胞の各種 条件下における 安定性	該当しない
3. 構成細胞の確認 試験法、定量法	角膜内皮細胞剤 確認試験法：顕微鏡による外観試験、免疫染色法 定 量 法：生細胞濃度（セルカウント法） 純度試験（ELISA、フローサイトメトリー）

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

角膜内皮細胞剤（細胞懸濁液）

(2) 製品の外観及び性状

本品は、ヒト角膜より分離・培養したヒト角膜内皮細胞を含む角膜内皮細胞剤（主構成体）及び、Y-27632 を含有する Opti-MEM®I からなる灌流液（副構成体）で構成されている。

角膜内皮細胞剤：無色～微赤色の懸濁液

灌流液：無色～微赤色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製品の物性

角膜内皮細胞剤：該当しない

灌流液：pH6.7～8.1

(5) その他

該当しない

2. 製品の組成

(1) 構成細胞の含量及び副成分

角膜内皮細胞剤：

成分		含量（1 チューブ中）
構成細胞	培養ヒト角膜内皮細胞 （組織採取国：米国）	1.33×10 ⁶ 個以上
副成分	Opti-MEM®I [※]	396 μL
副成分	Y-27632 溶液	4 μL

※：角膜内皮細胞剤及び灌流液に含まれる Opti-MEM®I にはヒトインスリン（遺伝子組換え）とヒトトランスフェリンを含有する。

注）細胞懸濁液吸入時の損失を考慮し、1 チューブから 300 μL を移植するに足る量を確保するために過量充填されている。

<角膜内皮細胞剤の製造工程で使用されるヒト・動物由来の成分>

培養角膜内皮細胞以外のヒト・動物由来の成分は、以下のとおりである。

ヒト・動物由来の成分	ヒト・動物種・使用部位
ヒトトランスフェリン	ヒト・血液（採血国：米国、採血方法：非献血）
ウシ胎児血清	ウシ・血液
ウシ由来コラーゲン	ウシ・皮

IV. 製品に関する項目

(2) 副構成体の含量 及び副成分

灌流液：

成分	含量 (1 チューブ中)
Opti-MEM® I*	1188 μL
Y-27632 溶液	12 μL

※：角膜内皮細胞剤及び灌流液に含まれる Opti-MEM® I にはヒトインスリン（遺伝子組換え）とヒトトランスフェリンを含有する。

注）灌流液吸入時の損失と増量して使用することも考慮し、1 チューブに 1200 μL 充填されている。

<灌流液の製造工程で使用されるヒト・動物由来の成分>

灌流液に含まれるヒト・動物由来の成分は、以下のとおりである。

ヒト・動物由来の成分	ヒト・動物種・使用部位
ヒトトランスフェリン	ヒト・血液（採血国：米国、採血方法：非献血）

(3) 電解質等の濃度

該当しない

(4) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の 組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性 のある夾雑物

ヒト・動物由来の成分（ヒトトランスフェリン、ウシ胎児血清、ウシ由来コラーゲン）、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、コラゲナーゼ、TrypLE Select、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、トリプシン

6. 製品の各種条件下 における安定性

角膜内皮細胞剤¹⁴⁾：

保存条件	保存期間	包装形態	結果
5°C±3°C（遮光）	27 時間	ポリプロピレン製 チューブ	適合

測定項目：性状、生細胞濃度、生存率、純度試験、無菌試験、マイコプラズマ試験、エンドトキシン試験

灌流液¹⁵⁾：

保存条件	保存期間	包装形態	結果
5°C±3°C（遮光）	30 時間	ポリプロピレン製 チューブ	適合

測定項目：性状、pH、無菌試験、エンドトキシン試験

<備考>

輸送耐性：航空輸送及び車両輸送にて流通時を想定したルートで本品を輸送し、輸送耐性を確認したところ、輸送の有無により問題となる差は認められなかった。

IV. 製品に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性	
(1) 調製法	該当しない
(2) 溶解後の安定性	該当しない
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	該当しない
9. 溶出性	該当しない
10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・ 包装、外観が特殊な 容器・包装に関する 情報	該当しない
(2) 包装	角膜内皮細胞剤、灌流液それぞれを 1.5 mL のチューブに充填し、輸送に適した紙箱にそれぞれ入れる。
(3) 予備容量	角膜内皮細胞剤： 細胞懸濁液吸入時の損失を考慮し、1 チューブから 300 μ L を移植するに足る量を確保するために過量充填されている。 灌流液： 灌流液吸入時の損失と増量して使用することも考慮し、1 チューブに 1200 μ L 充填されている。
(4) 容器の材質	角膜内皮細胞剤： 本体（キャップ含む）：ポリプロピレン パッキン：シリコーンゴム 灌流液： 本体（キャップ含む）：ポリプロピレン パッキン：シリコーンゴム
11. 別途提供される 資材類	該当資料なし
12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能

水疱性角膜症

2. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

1. 臨床試験に組み入れられた患者の背景（眼の状態等）について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 本品の使用に際しては、視力等の予後を考慮し、本品移植の可否を判断すること。

3. 用法及び用量又は使用方法

(1) 用法及び用量又は使用方法の解説

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流（100 µL/回、2 回程度）する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 µL（ 1.0×10^6 個）を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠

用法については、第Ⅱ相探索的医師主導試験（CHCEC-201 試験）及び第Ⅲ相検証的医師主導試験（CHCEC-301 試験）の結果に基づき設定した。用量については、第Ⅱ相探索的医師主導試験（CHCEC-201 試験）において安全性が保たれつつ高い有効性を示した用量（細胞数 1.0×10^6 個/眼）で実施した第Ⅲ相検証的医師主導試験（CHCEC-301 試験）において、有効性及び安全性が確認されたため設定した。

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

1. 細胞移植後うつむき姿勢をとる必要があるため、手術は原則として局所麻酔により行うこと。
2. 本品パッケージは、使用直前まで輸送容器に入れた状態、または 2～8℃（遮光）の貯蔵条件で保管すること。
3. 角膜内皮細胞剤を移植する前は、ピペッティングなどにより角膜内皮細胞剤が充填されたチューブ内の細胞濃度を均一にしてから移植用シリンジに吸い取ること。
4. 使用後の残液等は各医療機関の手順に従って適切に廃棄すること。

（解説）

1. 角膜移植術や白内障手術の一般的な麻酔方法に準じて、また、手術が完了した直後に患者自ら姿勢を変えてうつむき姿勢を保持する必要があることから、局所麻酔が望ましいため設定した。

V. 治療に関する項目

2. 本品の品質を保つため、患者に移植する直前まで安定性試験結果に基づき設定した貯蔵条件で保管する必要があるため設定した。
3. 本品の角膜内皮細胞剤（主構成体）は静置状態において、角膜内皮細胞が沈殿する可能性があり、そのまま使用した場合、移植する細胞数が十分でないおそれがあるため設定した。
4. 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあり、品質を保証していないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

Phase	試験番号	対象	概要	有効性	安全性
評価資料					
国内 II	CHCEC-201	水疱性角膜症患者 15例	CHCEC 移植における前房内への注入細胞量別の安全性と有効性を探索的に検討する医師主導治験	●	●
国内 III	CHCEC-301	水疱性角膜症患者 12例	CHCEC を前房内へ注入する治療の有効性と安全性を検証的に検討する医師主導治験	●	●

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

①CHCEC-201 試験：国内第Ⅱ相探索的医師主導試験¹⁶⁾

目的	培養ヒト角膜内皮細胞（CHCEC）移植における前房内への注入細胞量別の安全性と有効性を探索的に検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、並行群間比較、単回注入、医師主導試験
対象	水疱性角膜症患者 15 例
主な選択基準	以下の基準を満たす水疱性角膜症患者 <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 20 歳以上 90 歳未満の男女 ・最良矯正視力が 0.5 未満 ・角膜内皮スペキュラーマイクロスコープで角膜内皮細胞が観察できないか、若しくは角膜内皮細胞密度が 500 個/mm² 未満 ・角膜厚が 630 μm 以上、かつ角膜上皮浮腫が存在する
試験方法	被験者ごとの試験期間は、同意取得日から移植後 52 週までとして、同意取得日から移植前日を「観察期」（最大 12 週）、移植日から移植後 52 週までを「治療期」とした。 被験者は 3 群に割り付けられ、以下のいずれかの用量の試験製品を前房内へ移植した。 <ul style="list-style-type: none"> ・低用量群（前房内移植細胞量 2×10⁵ 個/眼） ・中用量群（前房内移植細胞量 5×10⁵ 個/眼） ・高用量群（前房内移植細胞量 1×10⁶ 個/眼）
評価項目	【有効性】 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・移植後 12 週における角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上となる患者の割合 副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・移植後 52 週における角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上となる患者の割合 ・移植後 12 週及び 52 週における角膜厚 630 μm 未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した患者の割合 ・移植前から移植後 12 週及び 52 週の最良矯正視力 logMAR 換算視力 0.2 以上の改善の有無 ・移植前から移植後 12 週及び 52 週の NEI VFQ-25 各スコアの変化 【安全性】 <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象
解析手法	【有効性】 <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目は、治療群別及び全体での移植後 12 週の角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上である被験者の割合とし、その 95% 信頼区間（CI）も推定した。各群の対比較をするためカイ二乗検定を両側有意水準 0.2 で行った。 【安全性】 <ul style="list-style-type: none"> ・CHCEC 移植後から 12 週及び 52 週までのすべての有害事象に関し、MedDRA/JVer.21.1 による SOC と PT 別に、治療群別の頻度とその割合を集計した。
解析対象集団	全登録例のうち、登録後に適格基準を満たしていないことが判明した症例及びプロトコル治療が開始されなかった症例を除いた最大の解析集団を Full Analysis Set（以下 FAS）と定義した。培養角膜内皮が移植された全症例を安全性解析対象集団（Safety Analysis Set、以下 SAS）とした。

V. 治療に関する項目

試験結果

登録された 16 例中、同意撤回の 1 例を除く 15 例を低用量、中用量、高用量の 3 群に 5 例ずつ割り付け、15 例全例が 52 週の治療期間を完了した。

被験者背景

	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)
登録時年齢 (平均値)、歳	79.0	74.4	69.4	74.3
性別				
男、n	4	1	3	8
女、n	1	4	2	7
罹病期間 (平均値)、月	13.6	11.8	6.3	10.8
水疱性角膜症要因				
フックス角膜内皮ジストロフィ	2	2	1	5
偽水晶体眼水疱性角膜症	1	0	0	1
偽水晶体眼水疱性角膜症+レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症	0	1	3	4
偽水晶体眼水疱性角膜症+落屑症候群関連水疱性角膜症	2	2	1	5
眼の合併症				
あり	3	5	2	10
なし	2	0	3	5
角膜移植既往歴				
あり	0	1	1	2
なし	5	4	4	13
眼手術の既往歴 (角膜移植を除く)				
あり	5	5	5	15
なし	0	0	0	0

【有効性】

移植後 12 週における角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上となる患者の割合 (主要評価項目)

移植後 12 週の角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上を達成した被験者の割合は、全体で 13/14 例 [92.9% (95%CI : 66.1~99.8)]、低用量群 4/5 例 (95%CI : 28.4~99.5)、中用量群 4/4 例 (95%CI : 39.8~100.0)、高用量群 5/5 例 (95%CI : 47.8~100.0) であった。有意水準を両側 5%とした対比較の検定において比較群間で統計学的有意差は認められなかった。

移植後 12 週における角膜内皮細胞密度 (FAS)

	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)	p 値
角膜内皮細胞密度 (個/mm ²)					
1000 以上	4 [28.4, 99.5]	4 [39.8, 100.0]	5 [47.8, 100.0]	13 (92.9) [66.1, 99.8]	0.343 ^a 0.292 ^b
1000 未満	1	0	0	1 (7.1)	
測定不可	0	1	0	1	

上段 : n (%), 下段 : 95%CI

p 値 : カイ 2 乗検定

a : 低用量群 vs. 中用量群

b : 低用量群 vs. 高用量群

注 : 本品の国内における用法及び用量又は使用方法は「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照

<承認された用法及び用量又は使用方法>

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流 (100 μL/回、2 回程度) する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 μL (1.0×10⁶ 個) を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

V. 治療に関する項目

試験結果

移植後 52 週における角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上となる患者の割合 (副次評価項目)

移植後 52 週における角膜内皮細胞密度 (FAS)

	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)	p 値
角膜内皮細胞密度 (個/mm ²)					
1000 以上	4 [28.4, 99.5]	4 [39.8, 100.0]	4 [28.4, 99.5]	12 (85.7) [57.2, 98.2]	0.627
1000 未満	1	0	1	2 (14.3)	
測定不可	0	1	0	1	

上段 : n (%), 下段 : 95%CI

p 値 : カイ 2 乗検定

移植後 12 週及び 52 週における角膜厚 630 μm 未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した患者の割合 (副次評価項目)

移植後 12 週、52 週における 角膜厚及び角膜上皮浮腫の消失 (FAS)

	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)	p 値
角膜厚 (μm) 及び角膜上皮浮腫の消失 (12 週時)					
角膜厚 < 630 かつ 角膜上皮浮腫消失	4 [28.4, 99.5]	3 [14.7, 94.7]	5 [47.8, 100.0]	12 (80.0) [51.9, 95.7]	0.287
上記以外	1	2	0	3	
角膜厚 (μm) 及び角膜上皮浮腫の消失 (52 週時)					
角膜厚 < 630 かつ 角膜上皮浮腫消失	4 [28.4, 99.5]	4 [28.4, 99.5]	5 [47.8, 100.0]	13 (86.7) [59.5, 98.3]	0.562
上記以外	1	1	0	2 (13.3)	

上段 : n (%), 下段 : 95%CI

p 値 : カイ 2 乗検定

移植前から移植後 12 週及び 52 週の視力改善の有無 (副次評価項目)

移植後 12 週、52 週における最良矯正視力 (FAS)

	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)	p 値
最良矯正視力 (logMAR) (12 週時)					
改善あり	5 [47.8, 100.0]	3 [14.7, 94.7]	5 [47.8, 100.0]	13 (86.7) [59.5, 98.3]	0.099
改善なし	0	2	0	2 (13.3)	
最良矯正視力 (logMAR) (52 週時)					
改善あり	5 [47.8, 100.0]	4 [28.4, 99.5]	5 [47.8, 100.0]	14 (93.3) [68.1, 99.8]	0.343
改善なし	0	1	0	1 (6.7)	

上段 : n (%), 下段 : 95%CI

p 値 : カイ 2 乗検定

注 : 本品の国内における用法及び用量又は使用法は「V. 3. 用法及び用量又は使用法」の項参照

<承認された用法及び用量又は使用法>

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流 (100 μL/回、2 回程度) する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 μL (1.0×10⁶ 個) を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

V. 治療に関する項目

試験結果

移植前から移植後 12 週及び 52 週の NEI VFQ-25 各スコアの変化 (副次評価項目)

移植後 12 週における NEI VFQ-25 中の各評価スコアの変化量 (平均値) は、「全体的見え方」ではいずれの群も移植前と比較して改善が認められた。「見え方による心の健康」では高用量群で移植前と比較して改善が認められた。その他のスケールではいずれの群も移植前と比較しておおむね改善の傾向が認められた。いずれのスケールにおいても比較群間で統計学的有意差は認められなかった。

移植後 52 週における NEI VFQ-25 中の各スコアの変化量 (平均値) は、「運転」では低用量群で移植前と比較して改善が認められた。「近見視力による行動」、「見え方による心の健康」、「見え方による自立」、「総合得点」では高用量群で移植前と比較して改善が認められた。「見え方による社会生活機能」、「見え方による心の健康」、「見え方による自立」及び「総合得点」では、比較群間で統計学的有意差が認められた (それぞれ $p=0.008$ 、 $p=0.049$ 、 $p=0.026$ 、 $p=0.049$ 、Kruskal-Wallis 検定)。

移植前から移植後 12 週、52 週における NEI VFQ-25 スコアの変化量 (FAS)

	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)
全体的健康感 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	0.5 (11.65)	16.0 (16.07)	4.0 (19.73)	6.8 (16.46)
95%CI	[-14.0, 15.0]	[-3.9, 35.9]	[-20.5, 28.5]	[-2.3, 15.9]
p 値	0.218			—
全体的健康感 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	-8.5 (15.27)	6.0 (19.73)	0.5 (19.07)	-0.7 (17.89)
95%CI	[-27.5, 10.5]	[-18.5, 30.5]	[-23.2, 24.2]	[-10.6, 9.2]
p 値	0.404			—
全体的見え方 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	16.0 (11.40)	27.0 (14.40)	23.0 (16.05)	22.0 (13.86)
95%CI	[1.8, 30.2]	[9.1, 44.9]	[3.1, 42.9]	[14.3, 29.7]
p 値	0.499			—
全体的見え方 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	5.0 (7.91)	19.0 (26.32)	17.0 (21.10)	13.7 (19.59)
95%CI	[-4.8, 14.8]	[-13.7, 51.7]	[-9.2, 43.2]	[2.8, 24.5]
p 値	0.503			—

注：本品の国内における用法及び用量又は使用方法は「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照

<承認された用法及び用量又は使用方法>

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流 (100 μ L/回、2 回程度) する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 μ L (1.0 \times 10⁶ 個) を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

V. 治療に関する項目

試験結果	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)
目の痛み (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	27.5 (24.04)	20.0 (16.77)	7.5 (24.37)	18.3 (22.09)
95%CI	[-2.4, 57.4]	[-0.8, 40.8]	[-22.8, 37.8]	[6.1, 30.6]
p 値	0.427			—
目の痛み (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	20.0 (27.39)	-2.5 (18.54)	-5.0 (32.60)	4.2 (27.41)
95%CI	[-14.0, 54.0]	[-25.5, 20.5]	[-45.5, 35.5]	[-11.0, 19.3]
p 値	0.199			—
近見視力による行動 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	9.3 (14.51)	14.8 (23.78)	19.3 (21.71)	14.5 (19.35)
95%CI	[-8.7, 27.4]	[-14.7, 44.4]	[-7.6, 46.3]	[3.8, 25.2]
p 値	0.792			—
近見視力による行動 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	4.7 (20.01)	6.8 (12.86)	33.1 (22.75)	14.9 (22.10)
95%CI	[-20.2, 29.5]	[-9.1, 22.8]	[4.8, 61.3]	[2.6, 27.1]
p 値	0.129			—
遠見視力による行動 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	-0.8 (12.29)	6.6 (11.65)	16.1 (18.04)	7.3 (15.04)
95%CI	[-16.1, 14.4]	[-7.9, 21.1]	[-6.3, 38.5]	[-1.1, 15.6]
p 値	0.295			—
遠見視力による行動 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	2.0 (8.99)	-3.1 (15.67)	26.9 (25.40)	8.6 (21.49)
95%CI	[-9.2, 13.2]	[-22.5, 16.4]	[-4.6, 58.5]	[-3.3, 20.5]
p 値	0.093			—
見え方による社会生活機能 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	4.2 (7.80)	4.2 (5.89)	5.8 (40.78)	4.7 (22.43)
95%CI	[-5.5, 13.8]	[-3.1, 11.5]	[-44.8, 56.5]	[-7.7, 17.1]
p 値	0.820			—
見え方による社会生活機能 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	5.8 (5.59)	-10.0 (16.30)	29.2 (24.30)	8.3 (23.04)
95%CI	[-1.1, 12.8]	[-30.2, 10.2]	[-1.0, 59.3]	[-4.4, 21.1]
p 値	0.008			—
見え方による心の健康 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	9.0 (23.56)	16.0 (41.89)	35.0 (18.37)	20.0 (29.76)
95%CI	[-20.3, 38.3]	[-36.0, 68.0]	[12.2, 57.8]	[3.5, 36.5]
p 値	0.154			—

注：本品の国内における用法及び用量又は使用方法は「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照

<承認された用法及び用量又は使用方法>

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流（100 μL/回、2 回程度）する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 μL（ 1.0×10^6 個）を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

V. 治療に関する項目

試験結果	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)
見え方による心の健康 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	14.0 (19.49)	-4.0 (42.92)	42.0 (16.81)	17.3 (33.16)
95%CI	[-10.2, 38.2]	[-57.3, 49.3]	[21.1, 62.9]	[-1.0, 35.7]
p 値	0.049			—
見え方による役割制限 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	16.3 (22.79)	1.3 (32.30)	27.5 (33.54)	15.0 (29.86)
95%CI	[-12.1, 44.6]	[-38.8, 41.3]	[-14.1, 69.1]	[-1.5, 31.5]
p 値	0.478			—
見え方による役割制限 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	6.3 (17.12)	-5.0 (25.54)	33.8 (27.81)	11.7 (27.84)
95%CI	[-15.0, 27.5]	[-36.7, 26.7]	[-0.8, 68.3]	[-3.7, 27.1]
p 値	0.102			—
見え方による自立 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	3.8 (13.69)	11.3 (25.92)	18.8 (23.39)	11.3 (21.02)
95%CI	[-13.3, 20.8]	[-20.9, 43.4]	[-10.3, 47.8]	[-0.4, 22.9]
p 値	0.525			—
見え方による自立 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	-3.8 (12.18)	-1.3 (31.68)	33.8 (21.47)	9.6 (27.84)
95%CI	[-18.9, 11.4]	[-40.6, 38.1]	[7.1, 60.4]	[-5.8, 25.0]
p 値	0.026			—
運転 (12 週時)				
n	3	1	3	7
平均値 (SD)	15.3 (6.36)	62.5 (-)	0.0 (33.33)	15.5 (29.53)
95%CI	[-0.5, 31.1]	[-]	[-82.8, 82.8]	[-11.8, 42.8]
p 値	0.276			—
運転 (52 週時)				
n	3	1	2	6
平均値 (SD)	9.7 (2.41)	16.7 (-)	16.7 (23.57)	13.2 (11.31)
95%CI	[3.7, 15.7]	[-]	[-195.1, 228.4]	[1.3, 25.1]
p 値	0.651			—
色覚 (12 週時)				
n	5	5	4	14
平均値 (SD)	-15.0 (13.69)	0.0 (17.68)	6.3 (12.50)	-3.6 (16.57)
95%CI	[-32.0, 2.0]	[-21.9, 21.9]	[-13.6, 26.1]	[-13.1, 6.0]
p 値	0.127			—
色覚 (52 週時)				
n	4	5	4	13
平均値 (SD)	-18.8 (23.94)	0.0 (17.68)	6.3 (12.50)	-3.8 (20.02)
95%CI	[-56.8, 19.3]	[-21.9, 21.9]	[-13.6, 26.1]	[-15.9, 8.2]
p 値	0.211			—

注：本品の国内における用法及び用量又は使用方法は「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照

<承認された用法及び用量又は使用方法>

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流（100 μL/回、2 回程度）する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 μL（ 1.0×10^6 個）を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

V. 治療に関する項目

試験結果

	低用量群 (N=5)	中用量群 (N=5)	高用量群 (N=5)	全体 (N=15)
周辺視覚 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	5.0 (11.18)	10.0 (13.69)	10.0 (37.91)	8.3 (22.49)
95%CI	[-8.9, 18.9]	[-7.0, 27.0]	[-37.1, 57.1]	[-4.1, 20.8]
p 値	0.896			—
周辺視覚 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	5.0 (11.18)	10.0 (28.50)	25.0 (25.00)	13.3 (22.89)
95%CI	[-8.9, 18.9]	[-25.4, 45.4]	[-6.0, 56.0]	[0.7, 26.0]
p 値	0.389			—
総合得点 (12 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	8.0 (12.01)	11.6 (14.98)	16.9 (15.44)	12.2 (13.71)
95%CI	[-7.0, 22.9]	[-7.0, 30.2]	[-2.3, 36.1]	[4.6, 19.7]
p 値	0.613			—
総合得点 (52 週時)				
n	5	5	5	15
平均値 (SD)	4.6 (9.07)	0.9 (17.40)	25.4 (15.64)	10.3 (17.47)
95%CI	[-6.7, 15.8]	[-20.7, 22.5]	[6.0, 44.9]	[0.6, 20.0]
p 値	0.049			—

p 値 : Kruskal-Wallis 検定

【安全性】

移植を受けた 15 例全例が SAS に含まれた。

有害事象

有害事象は 14/15 例 (93.3%) に認められた。治療群別の有害事象発現例数 (発現割合) は、低用量群 4/5 例、中用量群 5/5 例、高用量群 5/5 例であった。全体で 2 例以上に認められた有害事象 (PT) は、SOC「眼障害」では眼痛 5 例 (33.3%)、眼瞼浮腫及び流涙増加各 2 例 (各 13.3%) であった。SOC「眼障害」以外では上咽頭炎 3 例 (20.0%)、便秘、眼圧上昇、筋骨格痛及び不眠症各 2 例 (各 13.3%) であった。重症度が高度と判定された有害事象はなかった。中等度と判定された有害事象が 6 例 (40.0%) に認められ、治療群別の発現例数は、低用量群 3/5 例、中用量群 2/5 例、高用量群 1/5 例であった。中等度の有害事象 (PT) の内訳は、低用量群で眼痛、胆石症、筋骨格痛、胃癌、乳頭様甲状腺癌、消化管粘膜下腫瘍、不眠症及びそう痒症各 1 例、中用量群で眼痛及び大腿骨頸部骨折各 1 例、高用量群で眼瞼浮腫 1 例であった。中等度の有害事象の転帰は回復又は軽快であった。

注 : 本品の国内における用法及び用量又は使用法は「V. 3. 用法及び用量又は使用法」の項参照

<承認された用法及び用量又は使用法>

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流 (100 µL/回、2 回程度) する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 µL (1.0×10⁶ 個) を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

V. 治療に関する項目

試験結果

重篤な有害事象は、移植後 52 週までに 2 例 4 件認められ、その内訳は、胃癌、乳頭様甲状腺癌、消化管粘膜下腫瘍各 1 件（低用量群 1 例）、大腿骨頸部骨折 1 件（中用量群 1 例）でいずれも試験製品との因果関係は「なし」と判定された。中止例、死亡例は認められなかった。

「手術と併用薬剤に起因する有害事象」では、嚢胞様黄斑浮腫が 1 例（中用量群）、眼圧上昇が 2 例（低用量群及び高用量群各 1 例）認められた。当該事象の重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復であった。眼圧上昇の 2 例は、いずれも移植後 12 週以降における発現であった。全身投与薬による肝機能、腎機能障害、薬剤アレルギー、局所投与薬に対する薬剤アレルギー、眼感染症の発症（結膜炎、角膜炎、眼内炎）、角膜浸潤は認められなかった。

試験製品と因果関係のある有害事象（副作用）は、全体で 7/15 例（46.7%）に認められた。治療群別の副作用発現例数は、低用量群 1/5 例、中用量群 3/5 例、高用量群 3/5 例であった。全体の副作用（PT）は、発現割合の高い順に、SOC「眼障害」では眼痛 5/15 例（33.3%）、眼瞼浮腫及び流涙増加各 2/15 例（各 13.3%）、前房のフィブリン及び嚢胞様黄斑浮腫各 1/15 例（各 6.7%）であった。SOC「眼障害」以外では眼圧上昇 2/15 例（13.3%）、筋骨格痛 1/15 例（6.7%）であった。

副作用の内訳（SAS）

SOC	PT	低用量群 (N=5)		中用量群 (N=5)		高用量群 (N=5)		全体 (N=15)	
		件数	n	件数	n	件数	n	件数	n (%)
全副作用		2	1	7	3	5	3	14	7 (46.7)
眼障害									
眼痛		1	1	2	2	2	2	5	5 (33.3)
眼瞼浮腫		0	0	1	1	1	1	2	2 (13.3)
流涙増加		0	0	2	2	0	0	2	2 (13.3)
前房のフィブリン		0	0	0	0	1	1	1	1 (6.7)
嚢胞様黄斑浮腫		0	0	1	1	0	0	1	1 (6.7)
臨床検査									
眼圧上昇		1	1	0	0	1	1	2	2 (13.3)
筋骨格系および結合組織障害									
筋骨格痛		0	0	1	1	0	0	1	1 (6.7)

注：本品の国内における用法及び用量又は使用方法は「V. 3. 用法及び用量又は使用方法」の項参照

<承認された用法及び用量又は使用方法>

角膜輪部に切開創を作成し、眼内灌流液で前房内を維持、灌流しながら角膜内皮剥離器具にて角膜後面にある変性角膜内皮細胞及び細胞外マトリックスを剥離、除去する。その後、本品灌流液にて灌流（100 μL/回、2 回程度）する。作成した切開創を縫合する。次に、角膜輪部から前房内に注射針を穿刺し、本品灌流液を吸引除去する。その後、角膜内皮細胞剤 300 μL（ 1.0×10^6 個）を前房内に移植する。細胞移植後は細胞接着を促すために患者にすみやかにうつむき姿勢を取らせ、3 時間その姿勢を保持する。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①CHCEC-301 試験：国内第Ⅲ相検証的医師主導試験¹⁷⁾

目的	水疱性角膜症患者を対象として、培養ヒト角膜内皮細胞 (CHCEC) を前房内へ注入する治療法の有効性と安全性を、検証的に検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単回注入、医師主導試験
対象	水疱性角膜症患者 12 例
主な選択基準	以下の基準を満たす水疱性角膜症患者 <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 20 歳以上 90 歳未満の男女 ・最良矯正視力が 0.5 未満 ・角膜内皮スペキュラーマイクロスコープで角膜内皮細胞が観察できないか、若しくは角膜内皮細胞密度が 500 個/mm² 未満 ・角膜厚が 630 μm 以上、かつ角膜上皮浮腫が存在する
試験方法	被験者ごとの試験期間は、同意取得日から移植後 24 週までとし、同意取得日から移植前日を「観察期」、移植日から移植後 24 週までを「治療期」とした。 被験者には移植細胞量として 1×10 ⁶ 個/眼の用量で前房内へ移植した。
評価項目	【有効性】 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・移植後 24 週における角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上となる患者の割合 副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・移植後 24 週における角膜厚が 630 μm 未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した患者の割合 ・移植前から移植後 24 週の角膜厚変化 ・移植前から移植後の最良矯正視力改善の有無 【安全性】 <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、不具合
解析手法	全登録例のうち、登録後に適格基準を満たしていないことが判明した被験者及びプロトコル治療が開始されなかった被験者を除いた最大の解析対象集団を FAS と定義した。ITT の原則に従い、割付けどおりの解析を行った。CHCEC が移植された被験者の集団を安全性解析対象集団 (SAS) とした。有効性は FAS を対象に、安全性は SAS を対象に、それぞれ以下の解析を行った。なお、特に断らない限り、検定の有意水準は両側 5% とした。 【有効性】 主要評価項目は、移植後 24 週の角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm ² 以上である被験者数の割合とし、その 95%CI も推定した。また、閾値割合を 10% とおいたときの、二項割合の正確な検定に基づき、片側 p 値を計算した。 【安全性】 CHCEC 移植後から 24 週までのすべての有害事象、不具合に関し、MedDRA/J/Ver.21.1 による SOC 及び PT 別に頻度とその割合を集計した。

V. 治療に関する項目

試験結果

登録された 13 例中、同意撤回の 1 例を除く 12 例にプロトコル治療が実施された。治療を中止した被験者はなく、12 例全例が 24 週の治療期間を完了した。

被験者背景

	被験者 (N=12)
登録時年齢 (平均値)、歳	68.3
性別	
男、n	4
女、n	8
罹病期間 (平均値)、月	21.4
水疱性角膜症要因	
フックス角膜内皮ジストロフィ	5
フックス角膜内皮ジストロフィ+レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症	1
偽水晶体眼水疱性角膜症+レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症	1
落屑症候群関連水疱性角膜症	1
落屑症候群関連水疱性角膜症+偽水晶体眼水疱性角膜症	1
多重手術後水疱性角膜症	1
先天性遺伝性角膜内皮ジストロフィ	1
その他	1
眼の合併症	
あり	4
なし	8
角膜移植既往歴	
あり	1*
なし	11
眼手術の既往歴 (角膜移植を除く)	
あり	12
なし	0

*：非対象眼

【有効性】

移植後 24 週における角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上となる患者の割合 (主要評価項目)

移植後 24 週における角膜内皮細胞密度が 1000 個/mm² 以上を達成した被験者の割合は、100% (12/12 例、95%CI : 73.5 ~ 100.0) であり、二項割合の正確な検定 (有意水準 : 片側 0.025、閾値割合 : 10%) において、角膜内皮細胞密度 1000 個/mm² 未満の被験者の割合に対し統計学的有意差が認められた (p < 0.001)。

移植後 24 週における角膜内皮細胞密度の測定値の中央値 (範囲) は、対象眼では 4391.0 個/mm² (1726 個/mm² ~ 5373 個/mm²)、非対象眼では 1557.5 個/mm² (1149 個/mm² ~ 3411 個/mm²) であった。

24 週時の角膜内皮細胞密度 (対象眼、FAS)

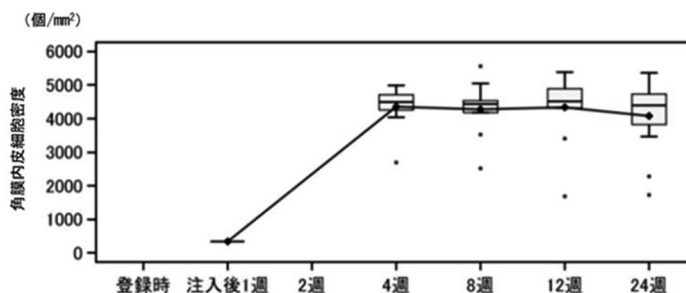
項目	分類	n (%) [95%CI]	p 値 ^a
角膜内皮細胞密度 (個/mm ²)	1000 以上	12 (100.0) [73.5, 100.0]	<0.001
	1000 未満	0 (0.0)	—

a : 二項割合の正確な検定による片側 p 値 (有意水準 : 片側 0.025、閾値割合 : 10%)

V. 治療に関する項目

試験結果

角膜内皮細胞密度の推移（対象眼、FAS）



移植後 24 週における角膜厚が 630 μm 未満かつ角膜上皮浮腫が消失した患者の割合（副次評価項目）

24 週時の角膜厚及び角膜上皮浮腫が消失した患者の割合（対象眼、FAS）

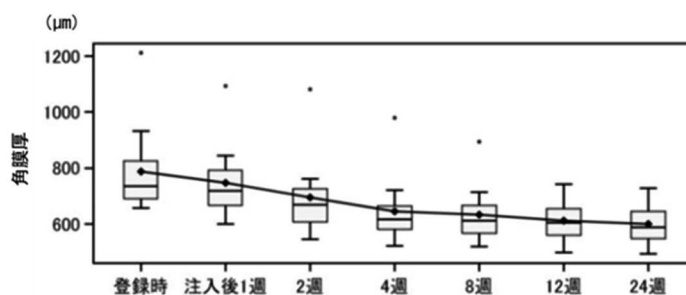
項目	分類	n (%) [95%CI]
角膜厚 (μm)、 角膜上皮浮腫	角膜厚 630 μm 未満かつ 角膜上皮浮腫消失	9 (75.0) [42.8, 94.5]
	上記以外	3 (25.0)

移植前から移植後 24 週の角膜厚変化（副次評価項目）

24 週時の角膜厚変化（対象眼、FAS）

項目	分類	統計量
角膜厚 (μm) (登録時からの変化量)	n	12
	平均値 (SD) [95%CI]	-189.3 (117.0) [-263.6, -114.9]
	中央値 [最小値, 最大値]	-132.5 [-484, -80]

角膜厚の推移（対象眼、FAS）



対象眼における角膜厚の測定値の平均値は、登録時 788.5 μm であり、その後経時的に減少し、移植後 24 週で 599.3 μm であった。移植後 24 週には 12 例全例で対象眼の角膜厚の減少が認められた。

V. 治療に関する項目

試験結果

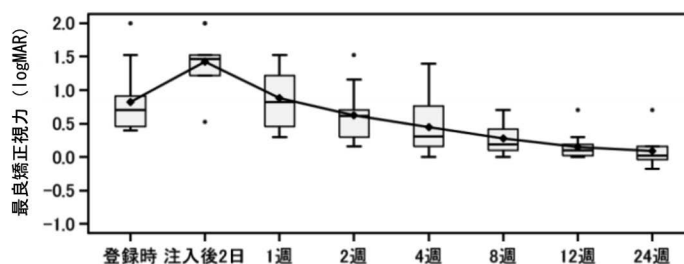
移植前から移植後の最良矯正視力改善の有無（副次評価項目）

24 週時の最良矯正視力（対象眼、FAS）

項目	分類	n (%) [95%CI]
最良矯正視力 (logMAR)	改善あり ^a	12 (100) [73.5, 100.0]
	改善なし	0 (0.0)

a : logMAR 換算視力にて 0.2 以上の向上を改善ありとする

最良矯正視力 (logMAR) の推移 (対象眼、FAS)



対象眼における最良矯正視力 (logMAR) の平均値は、登録時 0.817 であり、移植後 2 日に 1.423 に上昇したものの、その後経時的に低下し、移植後 24 週で 0.086 であった。移植後 24 週における移植前（登録時）からの変化量の平均値は -0.732 であった。

【安全性】

移植を受けた 12 例全てが SAS に含まれた。

有害事象、不具合

本試験で、有害事象が 11/12 例 (91.7%) に認められた。2 例以上に発現した有害事象 (PT) は、SOC「眼障害」では眼痛 4 例 (33.3%)、SOC「眼障害」以外では上咽頭炎 4 例 (33.3%)、便秘 3 例 (25.0%)、下痢及び一過性の眼圧上昇各 2 例 (16.7%) であった。

重篤と判定された有害事象はなく、有害事象の重症度はすべて軽度であった。中止例、死亡例は認められなかった。不具合の発生はなかった。

「手術と使用薬剤に起因する有害事象」では、眼痛 4 例及び眼圧上昇 2 例が認められた。眼痛 4 例は因果関係あり、眼圧上昇 2 例は因果関係なしと判定された。いずれも重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

試験製品と因果関係のある有害事象 (副作用) は、5/12 例 (41.7%) に認められた。その内訳 (PT) は、SOC「眼障害」では眼痛 4 例 (33.3%)、黄斑浮腫及び角膜障害各 1 例 (8.3%)、SOC「眼障害」以外では肝機能異常、脂質異常及び糖尿病各 1 例 (8.3%) であった。

V. 治療に関する項目

試験結果	副作用の内訳 (SAS)		
	SOC	PT	全体 (N=12)
		件数	n (%)
	全副作用	9	5 (41.7)
	眼障害		
	眼痛	4	4 (33.3)
	黄斑浮腫	1	1 (8.3)
	角膜障害	1	1 (8.3)
	肝胆道系障害		
	肝機能異常	1	1 (8.3)
	臨床検査		
	脂質異常	1	1 (8.3)
	代謝および栄養障害		
	糖尿病	1	1 (8.3)

2) 安全性試験	該当資料なし												
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし												
(6) 治療的使用													
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	該当資料なし												
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	製造販売後調査計画の骨子												
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>目的</td> <td>使用実態下における本品の安全性等を検討する</td> </tr> <tr> <td>調査方法</td> <td>全例調査方式</td> </tr> <tr> <td>観察期間</td> <td>52 週</td> </tr> <tr> <td>対象患者</td> <td>水疱性角膜症患者</td> </tr> <tr> <td>予定症例数</td> <td>600 例</td> </tr> <tr> <td>主な調査項目</td> <td><安全性の検討事項> 眼圧上昇、本品への拒絶反応の発現、感染症、過敏症、移植部位の腫瘍性病変、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫及び眼内炎症</td> </tr> </tbody> </table>	目的	使用実態下における本品の安全性等を検討する	調査方法	全例調査方式	観察期間	52 週	対象患者	水疱性角膜症患者	予定症例数	600 例	主な調査項目	<安全性の検討事項> 眼圧上昇、本品への拒絶反応の発現、感染症、過敏症、移植部位の腫瘍性病変、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫及び眼内炎症
目的	使用実態下における本品の安全性等を検討する												
調査方法	全例調査方式												
観察期間	52 週												
対象患者	水疱性角膜症患者												
予定症例数	600 例												
主な調査項目	<安全性の検討事項> 眼圧上昇、本品への拒絶反応の発現、感染症、過敏症、移植部位の腫瘍性病変、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫及び眼内炎症												
(7) その他	該当しない												

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	該当資料なし
2. 薬理作用	
(1) 原理・メカニズム	本品は健常な <i>in vivo</i> ヒト角膜内皮細胞と同様の特性を有する成熟分化型培養ヒト角膜内皮細胞 ^{1~3)} から構成されており、前房内に移植して患者にうつむき姿勢を取らせることにより細胞が角膜後面に生着し単層角膜内皮組織を再建する。再建された角膜内皮組織がポンプ機能、脱水和機能、バリア機能を発揮し、角膜の浮腫および混濁が改善する。その結果、視機能が向上すると考えられる。
(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績	<p>サル水疱性角膜症モデルを用いた培養ヒト角膜内皮細胞の前房内投与試験^{18,19)} サル水疱性角膜症モデルの前房内に培養ヒト角膜内皮細胞を投与し有効性を評価した。</p> <p><u>CHCEC 投与試験</u></p> <p>ドナー角膜組織から単離したヒト角膜内皮細胞を拡大培養した培養ヒト角膜内皮細胞を Opti-MEM I に懸濁し、5×10^5 cells/0.2mL の用量で単回投与した [群構成：Y-27632 (100μM) 添加培養ヒト角膜内皮細胞群 8 匹、Y-27632 非添加培養ヒト角膜内皮細胞群 2 匹、ヒト角膜内皮移植 (DSAEK) 群 2 匹、媒体対照群 (Opti-MEM I) 2 匹]。すべての試験群のサルについて、角膜透明性、角膜厚、角膜形状を観察し、免疫組織化学検査により角膜内皮細胞機能の回復性を評価した。</p> <p>投与 7 日後、媒体対照群及び Y-27632 非添加培養ヒト角膜内皮細胞群では角膜透明性は回復せず、Y-27632 添加培養ヒト角膜内皮細胞群では角膜透明性の回復が認められ、細隙灯顕微鏡検査により DSAEK 群と同等の回復性であることが確認された。</p> <p>Y-27632 添加培養ヒト角膜内皮細胞群では、角膜厚の減少が認められた。拒絶反応が生じないで長期観察可能であった培養ヒト角膜内皮細胞投与動物のうち、Y-27632 添加 CHCEC 群では投与 3 ヶ月後でも角膜透明性が維持されたが、Y-27632 非添加 CHCEC 群では角膜混濁を生じた。</p> <p>培養ヒト角膜内皮細胞投与 3 ヶ月後の角膜内皮細胞顕微鏡検査では、Y-27632 添加培養ヒト角膜内皮細胞群では単層六角格子構造の正常な角膜内皮細胞がみられ、細胞密度は 2890 cells/mm² であった。</p> <p>隅角鏡検査では、細胞の凝集及び周辺虹彩前癒着は認められなかった。</p> <p>免疫組織化学検査では、Y-27632 添加培養ヒト角膜内皮細胞群の再生角膜内皮細胞では単層六角格子構造の細胞形態がみられ、角膜内皮細胞機能関連タンパク質の発現も認められた。</p>
(3) 作用発現時間・持続時間	該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	
(1) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(2) 吸収部位	該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

(3) 吸収率	該当資料なし
5. 分布	
(1) 血液—脳関門 通過性	該当資料なし
(2) 血液—胎盤関門 通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織へ の移行性	<p>該当資料なし <参考> CHCEC をマウス前房内に投与した体内分布試験^{20, 21)} 8~12 週齢の雄性マウス C57BL/6(H-2b)に、蛍光量子ドット QDs655 で標識した CHCEC (CHCEC-QDs655) を投与し、体内分布を評価した。</p> <p>(1) 無処置マウスの右眼前房内に媒体オペガード MA 眼灌流液を注入、 (2) 凍結処置により角膜内皮細胞を脱落させたマウスの右眼前房内に媒体を注入、 (3) 無処置マウスの右眼前房内に CHCEC-QDs655 を注入、 (4) 凍結処置により角膜内皮細胞を脱落させたマウスの右眼前房内に CHCEC-QDs655 を注入の 4 群 (各群 3 匹) とし、</p> <p>CHCEC-QDs655 は Y-27632 (100μM) を含む媒体で懸濁させ、その 3μL (2\times10⁴細胞) を移植した。</p> <p>投与後 3 時間、24 時間及び 48 時間の時点で全身 (眼を含む)、眼球、心臓、肺、腎臓、脾臓及び肝臓について IVIS Lumina K Series III を用いた <i>in vivo</i> / <i>ex vivo</i> 蛍光イメージングのマクロ評価を行った。</p> <p>細胞投与眼では凍結処置による角膜内皮細胞の脱落の有無にかかわらず、移植した CHCEC-QDs655 の赤色蛍光は 48 時間後まで検出されたが、蛍光強度は経時的に低下した。</p> <p>さらに右眼球内の CHCEC-QDs655 について、<i>ex vivo</i> で関心領域 (ROI) の蛍光強度の解析を行った結果、CHCEC-QDs655 を投与 3 時間後の蛍光強度に対する 24 時間後及び 48 時間後の蛍光強度比率 (RFI) は、無処置の眼球ではそれぞれ約 15%及び約 9%、凍結処置の眼球ではそれぞれ約 34%及び約 21%であった。</p> <p>凍結処置により角膜内皮細胞を脱落させたマウスの眼球内分布を評価した結果、主として角膜内皮細胞脱落部位である角膜後面への CHCEC-QDs655 の集積が認められた。</p> <p>投与した CHCEC-QDs655 の眼球外の主要組織 (心臓、肺、腎臓、脾臓及び肝臓) への移行を共焦点イメージングにより検討した結果、CHCEC-</p>

VII. 体内動態に関する項目

	<p>QDs655 注入 48 時間後に、凍結処置及び無処置マウスで肺への移行が、また無処置マウスでは加えて肝臓への移行が、顕微鏡下での蛍光検出レベルにて極めて限局的に確認された。</p> <p>サル水疱性角膜症モデルを用いた同種培養角膜内皮細胞及び CHCEC の前房内投与試験^{18, 19)}</p> <p>カニクイザルの水疱性角膜症モデルに CHCEC を前房内投与したときの体内分布を PCR で評価した。CHCEC を Y-27632 (100 μM) を含む培地 (Opti-MEM I) で懸濁させ、その 200 μL (5.0×10⁵ cells) をカニクイザルの前房内に注入し、2 週間後に臓器・組織から抽出した gDNA を PCR 増幅し、得られた PCR 産物を 1.0%アガロースゲル電気泳動で分離後に臭化エチジウム染色を施して紫外線照射により検出した。KLHL17 遺伝子領域の PCR 産物は、ヒト gDNA 及び CHCEC では 331 bp が、カニクイザル臓器・組織では 403 bp のみが検出された。NPHP4 遺伝子領域の PCR 産物は、ヒト gDNA 及び CHCEC では 317 bp が、カニクイザル臓器・組織では 412 bp が検出され、注入 2 週間後において、カニクイザルの眼球外の臓器・組織から CHCEC は見出されなかった。</p>
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	
(1) 排泄部位及び排泄経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし

VII. 体内動態に関する項目

(3) 排泄速度	該当資料なし
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

本品は、ヒト角膜を原料とし、原料となったヒト角膜を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において、ウイルス検査を実施し、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、原料に由来する感染症伝播のリスクを完全には排除できないため、疾病の治療上の必要性を検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（【使用上の注意】の項参照）

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、水疱性角膜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、水疱性角膜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。[適正使用を確保するため。]
2. エンドトキシン試験及びマイコプラズマ否定試験の結果が適合であることを確認してから患者に本品を移植すること。[最終製品のエンドトキシン試験及びマイコプラズマ否定試験の結果は出荷後に得られる。]
3. 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本品の移植後に得られる。]

(解説)

1. 適正使用を確保するために、水疱性角膜症に関する十分な知識及び経験を持つ医師のもと、手術の管理等の適切な対応が取れるなど、十分に対応の出来る医療機関において本品を使用する必要があるため設定した。
2. 最終製品のエンドトキシン試験及びマイコプラズマ否定試験の結果は出荷後に得られることから、両試験が適合であることを確認してから患者に移植する必要があるため設定した。
3. 最終製品の無菌試験の結果は本品の移植後に得られることから、無菌試験の結果が不適合であった場合、患者に適切な処置を行う必要があるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌・禁止内容 とその理由

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 活動性の角膜感染症を有する患者 [感染症を悪化させるおそれがある。]
4. コントロール不良な緑内障の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
5. 3時間のうつむき姿勢の保持が出来ない患者 [移植した角膜内皮細胞が接着しないおそれがある。]

(解説)

1. 本品は再生医療等製品であり、使用した本品の残液については再使用を禁止するため、設定した。
2. 本品の成分に対し、過敏症の既往歴がある場合、アナフィラキシー等が発現するおそれがあるため設定した。
3. 本品の移植によりすでに罹患している角膜感染症を悪化させるおそれがあるため設定した。
4. 本品の移植により眼圧上昇のおそれがあるため設定した。
5. 本品を移植した後、角膜内皮細胞を接着させるために3時間はうつむき姿勢をとることが必要であることから設定した。

3. 効能、効果又は 性能に関連する 使用上の注意と その理由

「V. 治療に関する項目」を参照

4. 用法及び用量又 は使用方法に関 連する使用上の 注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

5. 使用上の注意

(1) 使用注意

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) アレルギー素因のある患者 [本品の原材料及び製造工程で、ヒト・動物由来の成分（ヒトトランスフェリン、ウシ胎児血清、ウシ由来コラーゲン）、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム、コラゲナーゼ、TrypLE Select、ヒトインスリン（遺伝子組換え）及びトリプシンが使用されている。]
- (2) コントロール不良な糖尿病を有する患者 [糖尿病による眼圧上昇や網膜症等を悪化させるおそれがある。]

(解説)

- (1) 原材料及び製造工程で使用する成分に対する過敏症が発現するおそれがあるため設定した。
- (2) 本品の移植により糖尿病による眼圧上昇や網膜症等を悪化させるおそれがあるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重要な基本的注意

2. 重要な基本的注意

- (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、ヒト・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は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。
 - ・本品の原料であるヒト角膜は、適格性が確認されたドナーより採取されたものである。角膜採取時には、以下の適格性を確認している。
 - ①既往歴、移植・輸血歴等に係る問診及び身体検査
 - ②ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス、梅毒が陰性であること。
 - ・製造工程において、ウイルス検査（ヒトパルボウイルス B19、ヒトサイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型）、無菌検査、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験を行っている。
- (2) 眼圧が上昇することがあるので、眼圧の定期的な管理を適切に行うこと。
- (3) 嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行うとともに、視力低下等の異常が認められた場合は、受診するよう患者を指導すること。
- (4) 眼感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行うとともに、眼感染症を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに受診するよう患者を指導すること。

(解説)

- (1) 本品を使用する患者に対して本品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について説明し、同意を得た後、移植する必要があるため設定した。
 - ・本品はヒト角膜を原料とし、本品中の培養ヒト角膜内皮細胞懸濁液及び灌流液は、原料又は製造工程においてヒトトランスフェリン及び、動物由来の成分（ウシ胎児血清、ウシ由来コラーゲン）を使用している。これらの成分は「生物由来原料基準」等に基づき、安全性を確保したものを使用しているが、これらに起因する感染症の危険性を完全に否定できないため設定した。
- (2) 本品の移植により眼圧が上昇することがあるため、注意喚起を設定する必要があることから設定した。
- (3) 本品の移植により嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫があらわれることがあるため、注意喚起を設定する必要があることから設定した。
- (4) 本品の移植により眼感染症があらわれることがあるため、注意喚起を設定する必要があることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(1) 妊婦

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 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。

(解説)

- (1) 本品は、妊娠又は妊娠している可能性がある患者に対する使用経験がなく、妊婦及び胎児への影響は不明であるため設定した。

(2) 授乳婦

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (2) 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。

(解説)

- (2) 本品は、授乳中の患者に対する使用経験がなく、哺乳中の児に対する影響は不明であるため設定した。

(3) 小児等

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

(解説)

- (3) 本品は、未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施されていないことから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 不具合・副作用

3. 不具合・副作用

- ・水疱性角膜症患者を対象とした臨床試験（CHCEC-201 試験）において、本品（ 2×10^5 個/眼、 5×10^5 個/眼又は 1×10^6 個/眼）が移植された 15 例中 7 例（46.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、眼痛が 5 例（33.3%）、眼瞼浮腫、流涙増加及び眼圧上昇が各 2 例（13.3%）、前房のフィブリン、嚢胞様黄斑浮腫及び筋骨格痛が各 1 例（6.7%）であった。
- ・水疱性角膜症患者を対象とした臨床試験（CHCEC-301 試験）において、本品（ 1×10^6 個/眼）が移植された 12 例中 5 例（41.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、眼痛が 4 例（33.3%）、黄斑浮腫、角膜障害、肝機能異常、脂質異常及び糖尿病が各 1 例（8.3%）であった。（承認時）

（解説）

本品の臨床試験結果に基づき記載した。

(1) 重大な不具合・副作用と初期症状

(1) 重大な不具合・副作用

眼圧上昇

眼圧上昇（7.4%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫（7.4%）があらわれることがあるので、視力低下、視力障害等の症状があらわれた場合は、適切な処置を行うこと。

眼感染症

眼感染症（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（解説）

「眼圧上昇」及び「嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫」

本品の臨床試験において、重篤例は認められなかったが、重大な不具合・副作用に相当すると考えることから記載した。

「眼感染症」

本品の臨床試験においては認められていないが、本品の移植により発現する可能性があり、重大な不具合・副作用に相当すると考えることから頻度不明として記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の不具合・副作用

(2) その他の不具合・副作用

	10%以上	10%未満
眼障害	眼痛	眼瞼浮腫、流涙増加、前房のフィブリン、角膜障害
肝胆道系障害		肝機能異常
臨床検査		脂質異常
代謝および栄養障害		糖尿病
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛

(解説)

本品の臨床試験における副作用の発現頻度（CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験の統合データ）に基づき記載した。

◆不具合・副作用等頻度一覧表等◆

CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験における副作用発現状況の併合結果を以下に示す。

移植後 24 週までの副作用（試験全体）

国内第 II 相探索的医師主導治験（CHCEC-201 試験）及び国内第 III 相検証的医師主導治験（CHCEC-301 試験）において、本品が移植された 15 例中 7 例（46.7%、14 件）及び 12 例中 5 例（41.7%、9 件）の副作用が認められた。両試験を統合した際の副作用の発現率は 27 例中 12 例（44.4%、23 件）であった。

移植後 24 週超から 52 週までの副作用（CHCEC-201 試験）

本品移植から 24 週を経過し、52 週の観察期間終了までに副作用の発現はみられなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の内訳（SAS）				
SOC	CHCEC-201 試験 (15 例)		CHCEC-301 試験 (12 例)	併合解析 (27 例)
	移植後 24 週まで	移植後 24～52 週	移植後 24 週まで	
	PT	発現例数 (発現率)	発現例数 (発現率)	発現例数 (発現率)
副作用	7 (46.7%)	—	5 (41.7%)	12 (44.4%)
眼障害				
眼痛	5 (33.3%)	—	4 (33.3%)	9 (33.3%)
眼瞼浮腫	2 (13.3%)	—	—	2 (7.4%)
流涙増加	2 (13.3%)	—	—	2 (7.4%)
黄斑浮腫	—	—	1 (8.3%)	1 (3.7%)
前房のフィブリン	1 (6.7%)	—	—	1 (3.7%)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (6.7%)	—	—	1 (3.7%)
角膜障害	—	—	1 (8.3%)	1 (3.7%)
肝胆道系障害				
肝機能異常	—	—	1 (8.3%)	1 (3.7%)
臨床検査				
眼圧上昇	2 (13.3%)	—	—	2 (7.4%)
脂質異常	—	—	1 (8.3%)	1 (3.7%)
代謝および栄養障害				
糖尿病	—	—	1 (8.3%)	1 (3.7%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	1 (6.7%)	—	—	1 (3.7%)

(MedDRA/J/Ver.21.1)

9. 臨床検査結果に
及ぼす影響

設定されていない

10. 過剰使用

設定されていない

11. その他の注意

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、ウサギに対する CHCEC 移植毒性試験に組み込み、心血管系、呼吸系及び中枢神経系に及ぼす CHCEC の作用を評価した²²⁾。

日本白色種ウサギ (Kbl : JW) の左眼前房内に Y-27632 (100 µM) 添加 Opti-MEM I に懸濁した CHCEC を 1.5×10^6 cells/0.2 mL の用量で単回投与した。投与 2 日前、投与 1 日 (投与約 1~4 時間後)、投与 7 日及び 13 日後に、心電図検査、心拍数及び血圧の測定、ヘモグロビン酸素飽和度測定、並びに中枢神経系に関する一般状態観察を実施した。

心血管系に及ぼす作用について、各群雄 4 例のウサギを用いて、セボフルラン麻酔下にて心電図検査、心拍数及び血圧を測定し評価したところ、心電図、心拍数及び血圧に CHCEC 投与の影響は認められなかった。

呼吸系に及ぼす作用について、各群雄 4 例のウサギの耳介動脈より採血し、ヘモグロビン酸素飽和度を測定し評価したところ、ヘモグロビン酸素飽和度に対する CHCEC 投与の影響は認められなかった。

中枢神経系に及ぼす作用について、各群雌 4 例のウサギを用いて、ラット機能観察総合評価法を参考にしたケージ内観察により評価したところ、CHCEC 群では投与 1 日後に 4 例、投与 7 日後に 1 例、左眼の半眼が認められた。細隙灯顕微鏡検査において、前眼部に対する CHCEC 投与の影響が投与 7 日後まで認められていることから、左眼の半眼は全身性の毒性変化ではなく眼局所への作用が関与しているものと考えられ、中枢神経系に及ぼす CHCEC の作用はないものと判断した。

(「Ⅸ. 2. (1) 単回投与毒性試験 ウサギに対する CHCEC 移植毒性試験 (本試験)」の項参照)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ウサギに対する CHCEC 移植毒性試験 (本試験)²³⁾

雌雄各 10 例の日本白色種ウサギ (Kbl : JW) の前房水を約 0.2 mL 吸引排出した後、左眼前房内に Y-27632 (100 µM) 添加 Opti-MEM I に懸濁した CHCEC を 1.5×10^6 cells/0.2 mL の用量で単回投与し、一般状態の観察、体重及び摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査 (細隙灯顕微鏡検査、眼圧及び角膜厚測定)、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。また、本試験には安全性薬理試験を組み込み、心血管系 (心電図検査、血圧及び心拍数測定)、呼吸系 (ヘモグロビン酸素飽和度測定) 及び中枢神経系 (機能観察総合評価法) に及ぼす作用も評価した。試験の結果、一般状態、体重、摂餌量、尿検査値、血圧、心拍数、心電図、ヘモグロビン酸素飽和度、剖検及び臓器重量に CHCEC 投与に関連した異常は認められなかった。血液学的検査では、雌雄で投与 6 日後の白血球分画リンパ球比の低値、顆粒球比の高値が認められた。血液生化学的検査では、雌雄で投与 6 日後のアルブミン/グロブリン (A/G) 比の低値が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

	<p>眼科学的検査では、肉眼検査で発赤及び浮腫、細隙灯顕微鏡検査で虹彩の発赤及び肥厚、前房の半透明及び混濁、結膜の発赤及び浮腫、角膜の混濁が散見された。投与1日及び7日後に眼圧の上昇、並びに投与3日及び7日後に角膜厚の増加がみられたが、投与14日後には回復した。中枢神経系に関する一般状態観察では、雌で投与1日及び7日後に左眼の半眼が認められた。病理組織学的検査では、左眼の虹彩、毛様体、結膜及び角膜に炎症性細胞浸潤が認められた。全身性の毒性反応は認められなかった。</p>
(2) 反復投与毒性試験	実施していない
(3) 遺伝毒性試験	実施していない
(4) がん原性試験	実施していない
(5) 生殖発生毒性試験	実施していない
(6) 局所刺激性試験	一般毒性試験において評価した。
(7) その他の特殊毒性	<p>1) 造腫瘍性試験</p> <p>①軟寒天コロニー形成試験²⁴⁾</p> <p>細胞の調製は治験時に用いた製造法に準じて Passage 3 (P3) まで培養したものを使用し、フラスコから細胞を回収し細胞懸濁液を作製して用いた。細胞懸濁液の細胞数は、軟寒天コロニー計測用では 1×10^5 cells/mL、生存率計測用 (液体培地) では 1×10^4 cells/mL に調整した。培養液には HCEC 生育用培地を使用した。陰性対照細胞には MRC-5 細胞、陽性対照細胞には HeLaS3 細胞を選択した。陰性対照及び陽性対照の培養液には MEM I 培地を使用した。</p> <p>軟寒天播種では、0.5%寒天を含む培養液からなる支持層に、培養液及び細胞懸濁液を含む軟寒天溶液 2.5 mL を重層し、30 分以上静置した後、CO₂ インキュベーター内で21日間培養した。培養終了後、未染色でコロニー数を計測した。液体培地播種では、培養液に液体培地用細胞懸濁液を添加した後、CO₂ インキュベーター内で12日間培養した。培養終了後、ギムザ染色しコロニー数を計測した。</p> <p>被験細胞 CHCEC では、液体培地におけるコロニー数は、播種細胞 1×10^4 cells 中 749 cells であり、コロニー形成率は 7.5%であった。軟寒天培地におけるコロニー数は、播種細胞 1×10^4 cells 中にコロニー形成は確認されず、コロニー形成率は 0%であった。</p>

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

②核型解析試験²⁵⁾

最終製法による製品のうち、臨床試験に用いられた 4 ロット（第Ⅲ相試験の CT12-1、CT12-2 及び第Ⅱ相試験の CT02、CT04）の内 1 ロットを含む 4 ロットについて核型解析を実施した結果、250 細胞中 6 細胞に Trisomy が認められた。細胞増殖相と分化相における正常核型細胞と異数性細胞との実態などは不明であり、46 の染色体数に対して±1 程度の“ぶれ”は本試験では折にみられるとされる。事実、今迄に、臨床試験を含め 64 例に対する臨床研究を実施したが、臨床研究においては比較的高頻度の Trisomy やその他の核型異常が認められる細胞が移植されたケースが複数存在するにもかかわらず、2 年 10 ヶ月～7 年以上の追跡調査で増殖異常などに基づく有害事象は全く認められていない。

2) マウス免疫寛容及び局所自然炎症誘導能検討試験²⁶⁾

3 系統（BALB/c、C57BL/6 及び C3H/HeN）の 8～12 週齢の雄性マウスを用いた。C57BL/6 マウスから 10 眼の角膜アイカップを採取し、 1.5×10^5 cells の mouse primary (mp) CEC を作製した。BALB/c マウスの右眼の角膜中央部の直径 2 mm の領域を液体窒素で予冷した凍結プローブにより凍結処理した後、角膜の自然解凍により内皮細胞を除去し、マウス水疱性角膜症モデルを作製した。1 群雄 10 例のマウス水疱性角膜症モデルの角膜中央部を切開しガラス針により $3 \mu\text{L}$ /眼の房水を予め除去した後、右眼前房内に、Hanks's 平衡塩溶液（HBSS）に懸濁した mpCEC を 1×10^4 cells/ $3 \mu\text{L}$ /眼の用量で単回投与した。媒体対照群には HBSS を $3 \mu\text{L}$ /眼の容量で投与した。なお、細胞懸濁液投与後、角膜面が下を向くようにして麻酔下で 3 時間腹位固定した。

【副成分の安全性評価】²⁷⁾

1) Y-27632 の安全性評価

本品は Y-27632 添加 Opti-MEM I 培地に懸濁した細胞懸濁液であることから、副成分の 1 つである Y-27632 の安全性について評価した。

Y-27632 は細胞懸濁液中に $100 \mu\text{M}$ ($33.8 \mu\text{g}/\text{mL}$) 濃度で含まれているため、 $0.3 \text{ mL}/\text{eye}$ の懸濁液を両眼に投与する前提でヒト用量を求めた。[なお、細胞懸濁液注入前に本品の副構成体である灌流液（Y-27632 を添加した Opti-MEM I 培地） $100 \mu\text{L}$ により 2 回程度前房内を灌流するが、灌流液は吸引除去され、流出物があった場合はガーゼ等で速やかに拭き取るため、体内に吸収されて血中に移行する可能性は極めて低く、Y-27632 の用量計算に灌流液に含有される量は含めない。]

上記の前提で求めた Y-27632 の推定ヒト最大用量は $20.3 \mu\text{g}$ であり、毒性的懸念の閾値（TTC ($120 \mu\text{g}/\text{day}$)²⁸⁾）を下回った。両眼に $100 \mu\text{L}$ 、2 回ずつ灌流を行った際の Y-27632 の全量が血中に移行すると仮定した場合においても、ヒト推定最大用量は TTC ($120 \mu\text{g}/\text{day}$) を下回ることから、臨床使用における安全性上の懸念は低いものと考えられ、Y-27632 の薬理活性濃度の観点からもヒトの安全性は支持されると考えられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

最終製品中の Y-27632 (濃度 100 μM) 全量がヒト血液中に移行すると仮定した場合、推定ヒト血中濃度は 4.2 ng/mL (0.012 μM) と算出されるが、Y-27632 の阻害定数 (K_i 値) は ROCK-I : 0.22 μM 、ROCK-II : 0.30 μM と報告されていることから²⁹⁾、本品の臨床使用において薬理活性を示す可能性は低いと考えられた。CHCEC を用いた臨床研究及び臨床試験において、眼圧低下等 Y-27632 の薬理作用に基づく有害事象は報告されていない。

次に、以下の非臨床試験結果から、Y-27632 が眼局所あるいは全身性に毒性作用を引き起こす可能性、並びに遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

- ・ウサギに対する CHCEC 移植毒性試験の媒体対照群において、体重換算用量でヒトの約 6.7 倍量の Y-27632 添加 Opti-MEM I 培地を前房内投与した結果、眼局所の反応及び全身性の毒性反応は認められなかった。
- ・*In vitro* 復帰突然変異試験は陰性であった³⁰⁾。
- ・*In vitro* 染色体異常試験では数的異常誘発性を示唆する反応がみられたが、構造異常誘発性は認められなかった³¹⁾。
- ・*In vitro* コメットアッセイ・小核試験コンビネーション試験では、陰性対照群と比較して有意な差は認められなかった³²⁾。

なお、Y-27632 の用量や用法等が異なるが、Y-27632 の安全性については、角膜内皮機能不全日本人患者 8 例を対象とした Y-27632 の点眼投与 (10 mM 溶液を 50 μL の用量で 1 日 6 回、7 日間点眼投与) による臨床研究においても報告されている^{33,34)}。本臨床研究における Y-27632 の 1 日用量は約 1015 μg であり、本品使用時の Y-27632 の推定ヒト最大用量に比較して約 50 倍の用量であるが、すべての患者において Y-27632 点眼投与に関連した全身性の合併症等の副作用は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) Opti-MEM I 培地の安全性評価

①トランスフェリン及びインスリンの安全性について

Opti-MEM I 培地には、たん白質成分であるトランスフェリン及びインスリンが含まれている。トランスフェリンはヒト血漿由来であり、インスリンは酵母を用いて製造され、両物質についての生物原料基準への対応状況を確認した結果、いずれも基準に適合していることを確認している。

トランスフェリン及びインスリンは、合計量として $15 \mu\text{g/mL}$ であることが添付文書³⁵⁾において公開されているため、Opti-MEM I 培地中にインスリン及びトランスフェリンがそれぞれ $15 \mu\text{g/mL}$ 含まれていると仮定し、以下の安全性評価を行った。なお、各成分がすべてヒトの血液中に移行した場合の最大推定ヒト血中濃度は、製剤 0.3 mL/眼 を両眼に投与すると仮定し、ヒト全血量を 4.8 L として算出^{*}した結果、 $15 \mu\text{g/mL}$ のインスリン又はトランスフェリンがすべてヒト血液中に移行した場合、両成分の最大推定ヒト血中濃度は $1.88 \mu\text{g/L}$ と算出された。インスリンの最大推定ヒト血中濃度は空腹時ヒト血清中濃度範囲 ($0.17\sim 0.52 \mu\text{g/L}^{**}$) を超えるが、健常人での経口ブドウ糖負荷 30 分後における血清中濃度範囲 ($1.60\sim 3.12 \mu\text{g/L}^{**}$) 内であり、生理的な変動範囲を逸脱していなかった。また、トランスフェリンの最大推定ヒト血中濃度は、ヒト血清中濃度範囲³⁶⁾ ($1.90 \times 10^6\sim 3.40 \times 10^6 \mu\text{g/L}$) を超えていなかった。

* : 計算式 : 培地中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) $\times 0.3 \text{ mL} \times 2 \text{ 眼} / 4.8 \text{ L}$

** : 文献値 (単位 : $\mu\text{U/mL}$) を、インスリン国際標準品の定義である $1 \text{ Unit (USP/EP/ IU)} = 0.0347 \text{ mg}$ ³⁷⁾ を用いて換算

②ヒト生体内物質及び HEPES 緩衝液の安全性について

Opti-MEM I 培地には、たん白質成分以外にヒト生体内物質であるヒポキサンチンナトリウム、チミジン、ピルビン酸ナトリウム、L-グルタミン酸及び重炭酸ナトリウムが含まれ、化学物質として 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸 (HEPES) 緩衝液が含まれている。これらについて、本剤を 0.3 mL/眼 の用量で両眼に投与した場合 (0.6 mL/body) に各成分の全てが血液中に移行したと仮定し、ヒト生体内物質については文献値から算出した生体内濃度との対比を行い、化学物質である HEPES 緩衝液については医薬品としての使用実績との対比を行うことにより安全性を評価した。

まず、ヒト生体内物質であるヒポキサンチン、チミジン、ピルビン酸ナトリウム、L-グルタミン酸、及び重炭酸ナトリウムの推定ヒト血中濃度を算出した結果、いずれの成分もヒト血中濃度を超えていなかった。

化学物質である HEPES 緩衝液に関しては、Opti-MEM I 培地 0.6 mL 中に 1.98 mg が含まれることになるが、その最大推定用量は、静脈内注射剤として臨床使用実績のある 6 mg ³⁸⁾ 以下の用量であった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

成分名	分子量 (g/mol)	培地中濃度	推定 ヒト血中濃度 ^{a)}	ヒト血中（血漿中又は血清中）濃度又は使用実績 （文献より引用） ^{b)}
ヒト生体内物質				
ヒポキサンチン ^{e)}	136.11	3.42 µg/mL ^{d)}	0.43 µg/L ^{d)}	602.97 µg/L （白内障患者） ³⁹⁾
チミジン	242.23	0.80 µg/mL ^{d)}	0.10 µg/L ^{d)}	2.93 µg/L （がん患者） ⁴⁰⁾ 2.47 µg/L ⁴¹⁾
ピルビン酸 ^{e)}	88.06	158.22 µg/mL ^{d)}	19.78 µg/L ^{d)}	3.00×10 ³ ～ 9.00×10 ³ µg/L ⁴²⁾
L-グルタミン酸	147.13	30.00 µg/mL	3.75 µg/L	33.69×10 ³ µg/L （絶食成人） ⁴³⁾ 0～3.68×10 ³ µg/L ⁴⁴⁾ 4.30×10 ³ ～ 11.50×10 ³ µg/L ⁴⁵⁾
重炭酸イオン ^{e, f)}	61.02	1743.00 µg/mL ^{f)}	217.88 µg/L	1.68×10 ⁶ µg/L ⁴⁶⁾
化学物質				
HEPES	238.30	3.00 mg/mL	/	6 mg （静脈内注射剤） ³⁸⁾

a)：製剤 0.3 mL/eye を両眼に投与すると仮定し、ヒト全血量を 4.8 L として算出した

[計算式；培地中濃度 (µg/mL) × 0.3 mL × 2 眼 / 4.8 L]

b)：文献値がモル濃度表示の場合は分子量を用いて換算し単位を µg/L とした

d)：Opti-MEM I 培地中に含まれる最大量を示す

e)：ヒポキサンチンナトリウム、ピルビン酸ナトリウム及び重炭酸ナトリウムについては、ヒポキサンチン、ピルビン酸、重炭酸イオンの濃度として評価した

f)：Opti-MEM I 培地のラベルに表示されている重炭酸ナトリウムの総量 2.4 g/L から、分子量を用いて重炭酸イオンの培地中濃度を算出した

③ その他の成分の安全性について

Opti-MEM I 培地中の個々の成分含量及びその他微量成分に関する情報は原薬等登録原簿登録されており、一般には開示されていない。市販品 Opti-MEM I 培地にはメタバナジン酸アンモニウムが含まれるが、当該物質は濃度次第では劇薬に該当するため、本品の製造に用いる Opti-MEM I 培地特注品では除外している。その他、亜セレン酸ナトリウムを重量%として 0.00011%未滿含有しているが、医薬品規制調和国際会議 (ICH) 医薬品の元素不純物ガイドライン (Q3D) で規定される閾値の 1/100 以下であることから毒物には該当しない。

④ ウサギを用いた毒性試験結果

Opti-MEM I の安全性については、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン (ICH Q3B)」の安全性確認方法に従い、ウサギに対する CHCEC 移植毒性試験の媒体対照群の成績からも支持されると考えた。

当該試験の媒体対照群では、Opti-MEM I 培地を 0.2 mL/眼の用量（体重換算用量でヒトの約 6.7 倍量）でウサギの前房内に投与した結果、媒体対照群においては、眼局所及び全身性の毒性反応は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	指定再生医療等製品
2. 有効期間	角膜内皮細胞剤：細胞剥離開始後 27 時間 灌流液：インキュベート終了後 30 時間
3. 包装状態での貯法	角膜内皮細胞剤：2～8℃（遮光） 灌流液：2～8℃（遮光）
4. 取扱い上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p style="text-align: center;">【取扱い上の注意】</p><p>＜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20年間保存すること。</p></div>
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：「ビズノバによる治療を受けられる患者さんへ」 くすりのしおり：無 その他の患者向け資材：無
6. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：なし
7. 国際誕生年月日	2023年3月17日
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、材料価格基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年3月17日 承認番号：30500FZX00002000 材料価格基準収載年月日： 販売開始年月日：
9. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間	10年
12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない
13. 各種コード	材料価格基準収載医薬品コード： 個別医薬品コード（YJコード）： HOT（13桁）番号： レセプト電算処理システム用コード：
14. 保険給付上の注意	

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Kinoshita S. et al.: N Eng J Med. 378(11): 995-1003, 2018 [PMID: 29539291]
- 2) Numa K. et al.: Ophthalmology. 128(4): 504-514, 2021 [PMID: 32898516]
- 3) Ueno M. et al.: Am J Ophthalmol. 237: 267-277, 2022 [PMID: 34788595]
- 4) 羽藤晋ほか : IRYO. 62(8): 451-457, 2008
- 5) 木下茂ほか : 日眼会誌. 118(2): 81-83, 2014
- 6) 島崎潤 : 日本の眼科. 83: 1061, 2012
- 7) 島崎潤 : 診断と治療. 102(10): 1521-1527, 2014
- 8) Deng, S.X., et al., Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology, 2018. 125(2): p. 295-310.
- 9) Lee WB et al.: Ophthalmology. 116(9): 1818-1830, 2009 [PMID: 19643492]
- 10) 上野盛夫 : 再生医療. 16(2): 39-43, 2017
- 11) Hamuro J. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 57(11): 4749-4761, 2016 [PMID: 27607421]
- 12) Ueno M. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 57(13): 5509-5517, 2016 [PMID: 27768788]
- 13) 日本眼科学会、日本角膜移植学会成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞使用要件等基準策定ワーキンググループ ネルテペンドセル使用要件等基準 日本眼科学会雑誌. 127: 804-808, 2023
- 14) 社内資料 : 主構成体 (角膜内皮細胞剤) の安定性試験【承認時評価資料】
- 15) 社内資料 : 副構成体 (灌流液) の安定性試験【承認時評価資料】
- 16) 社内資料 : 国内第 II 相探索的医師主導治験 (CHCEC-201 試験)【承認時評価資料】
- 17) 社内資料 : 国内第 III 相検証的医師主導治験 (CHCEC-301 試験)【承認時評価資料】
- 18) 社内資料 : サル水疱性角膜症モデルを用いた同種培養角膜内皮細胞及び CHCEC の前房内投与試験【承認時評価資料】
- 19) Okumura N. et al.: Sci. Rep. 18: 6: 26113, 2016 [PMID: 27189516]
- 20) 社内資料 : CHCEC をマウスに投与した場合の体内分布試験【承認時評価資料】
- 21) Toda M, Yukawa H, Yamada J, et al. : Investigative Ophthalmology & Visual Science. 60 (12): 4008-4020, 2019 [PMID: 31560364]
- 22) 社内資料 : 安全性薬理試験【承認時評価資料】
- 23) 社内資料 : ウサギに対する CHCEC 移植毒性試験 (本試験)【承認時評価資料】
- 24) 社内資料 : 軟寒天コロニー形成試験【承認時評価資料】
- 25) 社内資料 : 核型解析試験【承認時評価資料】
- 26) 社内資料 : マウス免疫寛容及び局所自然炎症誘導能検討試験【承認時評価資料】
- 27) 社内資料 : 副成分の安全性評価試験【承認時評価資料】

XI. 文 献

- 28) ICH-M7(R1), 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインの補遺 (薬生薬審発 0627 第1号 2018年6月27日)
- 29) Ishizaki T, Uehata M, Tamechika I, Keel J, Nonomura K, Maekawa M, et al.: *Mol Pharmacol.* 57(5):976-983, 2000 [PMID: 10779382]
- 30) (R)-(+)-trans-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-シクロヘキサンカルボキサミド二塩酸塩の微生物を用いる変異原性試験 最終報告書 (一部抜粋)
- 31) (R)-(+)-trans-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-シクロヘキサンカルボキサミド二塩酸塩一水和物のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 最終報告書 (一部抜粋)
- 32) Y-27632 MF のラットを用いるコメットアッセイ・小核試験コンビネーション試験最終報告書 (一部抜粋)
- 33) Okumura N, Koizumi N, Kay EP, Ueno M, Sakamoto Y, Nakamura S, et al.: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54(4):2493-2502, 2013 [PMID: 23462749]
- 34) Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Nakagawa H, Hamuro J, Kinoshita S, et al.: *Cornea.* 32(8):1167-1170, 2013 [PMID: 23715376]
- 35) Opti-MEM® I Reduced Serum Medium modification of Eagle's Minimum Essential Media (MEM). 添付文書 : 2001年6月 (Form No. 2017).
- 36) 黒川 清, 春日 雅人, 北村 聖編. 臨床検査データブック 2011. p.132. 医学書院.
- 37) Burns C, Morris T, Jones B, Koch W, Borer M, Riber U, et al. WHO working document. 2010; WHO/BS/10.2143.
- 38) 日本医薬品添加剤協会編. 医薬品添加物辞典 2016. p.419. 薬事日報社.
- 39) Spoto G, Mastropasqua L, Gizzi F, Arduini A, Del Galio P, Ciancaglini M, et al. *Life Sci.* 59(25-26):PL387-390, 1996 [PMID: 8950326]
- 40) Li KM, Rivory LP, Hoskins J, Sharma R, Clarke SJ. *Br J Clin Pharmacol.* 63(1):67-74, 2007 [PMID: 16827816]
- 41) Li KM, Clarke SJ, Rivory LP. *Anal Chim Acta.* 486(1):51-61, 2003
- 42) 黒川 清, 春日 雅人, 北村 聖編. 臨床検査データブック 2011-2012. p.333. 医学書院.
- 43) Lewis AM, Waterhouse C, Jacobs LS. *Clin Chem.* 26(2):271-276, 1980 [PMID: 7353275]
- 44) McMenamy RH, Lund CC, Oncley JL. *J Clin Invest.* 36(12):1672-1679, 1957 [PMID: 13491698]
- 45) Brigham MP, Stein WH, Moore S. *J Clin Invest.* 39(11):1633-1638, 1960 [PMID: 16695834]
- 46) Graymore CN. *Biochemistry of the eye.* 1970. p.116-119. Academic press.

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での
発売状況

なし

2. 海外における
臨床支援情報

該当しない

XIII 備 考

1. 投与に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

2. その他の関連資料

該当しない

該当しない

該当しない

本 IF は、日本病院薬剤師会の「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018 (2019 年更新版)」を参考に、独自に作成した。本品では IF の作成にあたり、上記記載要領 (2019 年更新版) から以下の項目変更を行った。

章	本 IF	IF 記載要領 2018 (2019 年更新版)
III.2	構成細胞の各種条件下における安定性	有効成分の各種条件下における安定性
III.3	構成細胞の確認試験法、定量法	有効成分の確認試験法、定量法
IV.	製品に関する項目	製剤に関する項目
IV.1	(2) 製品の 外観及び性状	(2) 製剤の外観及び性状
IV.1	(4) 製品の 物性	(4) 製剤の物性
IV.2	製品の組成	製剤の組成
IV.2	(1) 構成細胞の含量及び副成分	(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤
IV.2	(2) 副構成体の含量及び副成分	(項目なし)
IV.6	製品の各種条件下における安定性	製剤の各種条件下における安定性
V.1	効能、効果又は性能	効能又は効果
V.2	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意	効能又は効果に関連する注意
V.3	用法及び用量又は使用方法	用法及び用量
V.3	(1) 用法及び用量又は使用方法の解説	(1) 用法及び用量の解説
V.3	(2) 用法及び用量又は使用方法の設定経緯・根拠	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
V.4	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意	用法及び用量に関連する注意
VI.2	(1) 原理・メカニズム	(1) 作用部位・作用機序
VI.2	(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績	(2) 薬効を裏付ける試験成績
VII.2	禁忌・禁止内容とその理由	禁忌内容とその理由
VII.3	効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由	効能又は効果に関連する注意とその理由
VII.4	用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由	用法及び用量に関連する注意とその理由
VII.5	使用上の注意	重要な基本的注意とその理由
VII.6	妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用	特定の背景を有する患者に関する注意
VII.6	(削除)	(1) 合併症・既往歴等のある患者
VII.6	(削除)	(2) 腎機能障害患者
VII.6	(削除)	(3) 肝機能障害患者
VII.6	(削除)	(4) 生殖能を有する者
VII.6	(1) 妊婦	(5) 妊婦
VII.6	(2) 授乳婦	(6) 授乳婦
VII.6	(3) 小児等	(7) 小児等
VII.6	(削除)	(8) 高齢者
VII.8	不具合・副作用	副作用
VII.8	(1) 重大な不具合・副作用と初期症状	(1) 重大な副作用と初期症状
VII.8	(2) その他の不具合・副作用	(2) その他の副作用
VII.8	◆不具合・副作用頻度一覧表等	◆副作用頻度一覧表等
VII.10	過剰使用	過量投与
VII.11	その他の注意	適用上の注意
VII.12	(削除)	その他の注意
X.8	製造販売承認年月日及び承認番号、材料価格基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日
X.9	効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン

〒102-0083 東京都千代田区麹町二丁目10番地3
電話番号：0120-130-515（フリーダイヤル）
受付時間 平日 9:00～17:30
（土日祝日、弊社休業日を除く）

VYZ_24_003_02

2024年6月作成（第2版）