製造販売承認番号	30500FZX00002
承認条件及び期限あり	

総合製品情報概要

ヒト体細胞加工製品/ネルテペンドセル 材料価格基準収載

ビズノバ®
Vyznova®

指定再生医療等製品

再使用禁止

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）

【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。]

【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。]

【承認条件及び期限】

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。

AURION BIOTECH

目 次

開発の経緯 …… 2

製品特性 …… 3

製品情報 …… 4

臨床成績 …… 9

国内第II相探索的医師主導治験（CHCEC-201試験）
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】 …… 9

国内第III相検証的医師主導治験（CHCEC-301試験）
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】 …… 21

原理・メカニズム …… 30

体内動態 …… 31

安全性試験 …… 35

1）薬理試験 …… 35

2）毒性試験 …… 36

貯蔵方法及び有効期間等 …… 39

取扱い上の注意 …… 39

包装 …… 40

関連情報 …… 40

主要文献 …… 41

製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（資料請求先を含む） …… 42

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、京都府立医科大学で開発され、ドナー角膜由来の角膜内皮細胞の生体外での初代培養に続く拡大培養を経て得られる[1)] 角膜内皮細胞剤[2-5)] 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す。

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単層の角膜内皮細胞は、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ます[6)]。ヒト角膜内皮細胞は、生後の再生（増殖）機能がなく、その細胞数は加齢とともに減少しますが、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します[7)]。しかし、疾患や外傷などにより細胞密度が500個/mm^2未満になると、角膜実質の水分含量を適切に維持させることが困難となり、角膜の肥厚、浮腫や混濁により角膜の透明性維持ができなくなります[7)]。この病態は水疱性角膜症と呼ばれ、放置すると症状が進行し光覚程度の視力となり失明に至る可能性があります。

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すが[8)]、本邦ではドナー角膜の慢性的な不足や[9)]、角膜移植術に対する改善点も残存し[10-12)]、新たな治療選択肢の早期開発が望まれていました。そのような背景から、京都府立医科大学において2001年から水疱性角膜症の新たな治療開発を目標とした基礎研究が始まり、高純度の成熟分化型CHCECの安定的製造法の確立に成功しました[1,13)]。

CHCECの臨床応用は、京都府立医科大学において、本品のプロトタイプ細胞を用いた臨床試験（CHCEC R-01試験）が2013年12月よりスタートし、その結果、中間解析にて前房内に移植したCHCECが角膜内皮組織を再構築することが確認されました[13-15)]。その後、2017年7月から本品による国内第II相探索的医師主導治験（CHCEC-201試験）を、また2018年10月から国内第III相検証的医師主導治験（CHCEC-301試験）が実施されました[16,17)]。これらの試験結果より、京都府立医科大学からライセンスを受けた米国Aurion Biotech Inc.の日本法人である合同会社オーリオンバイオテック・ジャパンが本品の製造販売承認申請を行い、効能、効果又は性能を「水疱性角膜症」として2023年3月に承認を取得しました。
なお、本品は2022年2月28日付で「水疱性角膜症」に対する希少疾病用再生医療等製品に指定されました（指定番号：(R4再）第22号）。

製品特性

1

ビズノバは、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り、ドナー角膜由来の培養ヒト角膜内皮細胞（CHCEC: Cultured Human Corneal Endothelial Cells）を主構成体、その灌流液を副構成体とする再生医療等製品です。 （p2、p5）

2

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）が実施されました。

❶ ビズノバ移植後24週の角膜内皮細胞密度が全例（12例中12例）で1,000個/mm^2以上を達成しました（主要評価項目）。 （p26）

❷ ビズノバ移植後24週の角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した割合は12例中9例（75%）でした（副次評価項目）。 （p26）
また移植後24週の角膜厚が全例（12例中12例）で減少しました。

❸ ビズノバ移植後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以上改善しました（副次評価項目）。 （p27）

3

ビズノバの原理・メカニズムは前房内に移植されたCHCECが単層角膜内皮組織を再建し、角膜内皮機能が回復し、角膜の浮腫および混濁が改善します。最終的には視機能が改善すると考えられます。 （p30）

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ました。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%）でした。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ました。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%）でした。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%）が認められました。
なお、詳細は電子添文の不具合・副作用の項及び本総合製品情報概要の各臨床成績における安全性に関する結果をご参照ください。

●「警告、禁忌・禁止を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

製品情報

再使用禁止　　2025年3月（第4版）電子添文に基づき作成

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）

【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。］

【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。］

製品情報

形状、構造、成分、分量又は本質

1. 成分

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1.1 角膜内皮細胞剤を主構成体、Y-27632を含有するOpti-MEM® Iからなる1.2 灌流液を副構成体とする。

1.1 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（組織採集国：米国）	1.33 x 10^6個以上
副成分	Opti-MEM® I※	396μL
副成分	Y-27632溶液	4μL

※：1.1 角膜内皮細胞剤及び1.2 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300μL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

1.2 灌流液

成分	含量（1チューブ中）
Opti-MEM® I※	1,188μL
Y-27632溶液	12μL

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1,200μL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）

2. 形状

2.1 角膜内皮細胞剤

無色～微赤色の懸濁液である。

2.2 灌流液

無色～微赤色澄明の液である。

効能、効果又は性能

水疱性角膜症

〈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、本品移植の要否を判断すること。

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（100μL/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300μL（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。

〈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。

製品情報

使用上の注意

1. 使用上の注意（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。］

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、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。

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）

（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。

（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

注）重大な不具合・副作用及びその他の不具合・副作用の発現頻度は、CHCEC-201試験及びCHCEC-301試験を併合した結果に基づき記載した。

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。

（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。

（3）小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

●「警告、禁忌・禁止を含む注意事項等情報」等の詳細はp4～8をご参照ください。

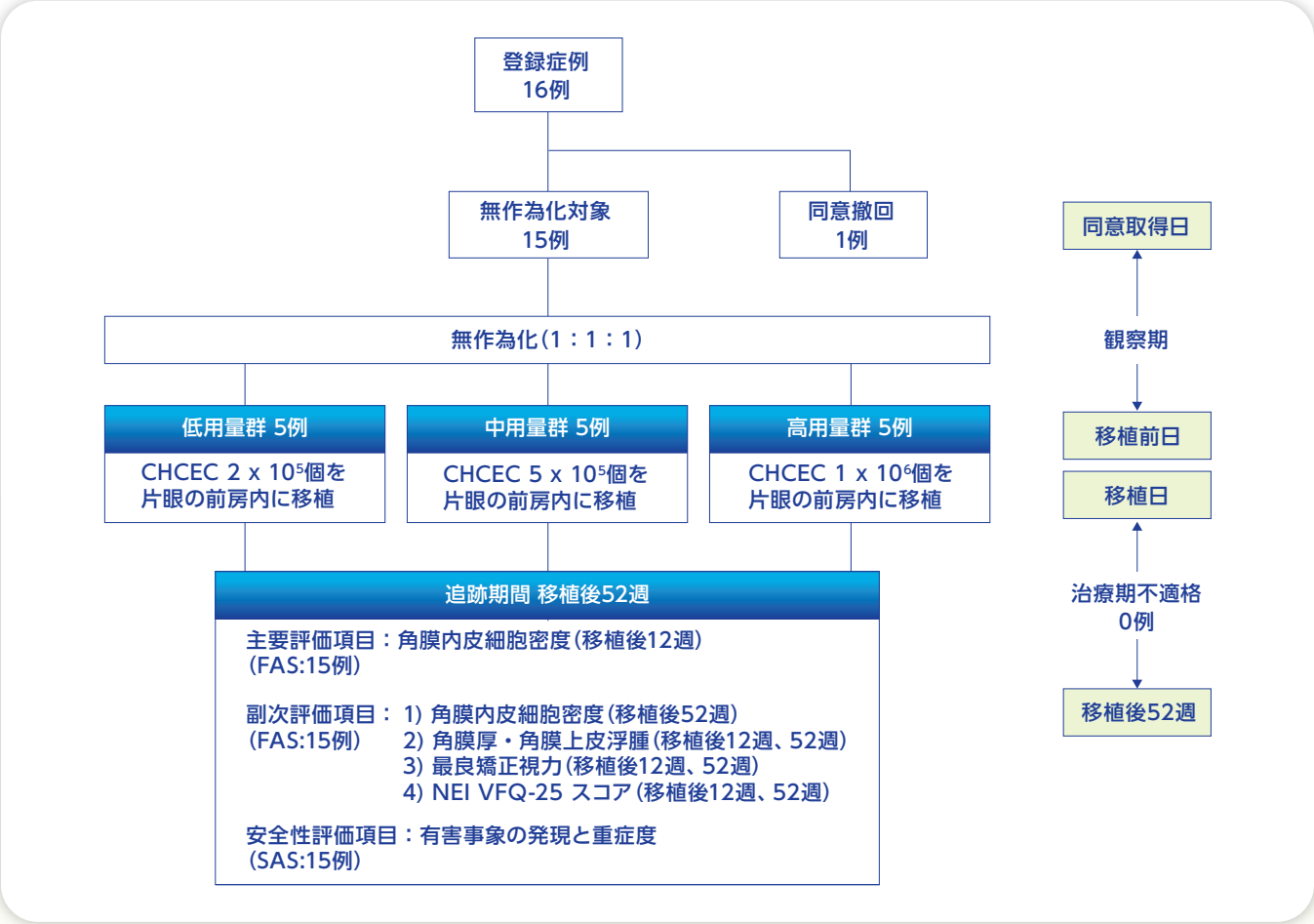
臨床成績

国内第II相探索的医師主導治験（CHCEC-201試験）

16) Ueno M. et al.: Comprehensive combined analysis of physician-initiated phase II and III clinical trials on a cultured human corneal endothelial cell product for treating bullous keratopathy. Jpn J Ophthalmol (2024). [PMID：39356386]

18) 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】

試験概要



【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（100μL/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300μL（1.0x10^{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。

臨床成績

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	水疱性角膜症患者を対象として、前房内への培養ヒト角膜内皮細胞（CHCEC、低用量群、中用量群及び高用量群）移植後の安全性と有効性を探索的に検討する。
対象	水疱性角膜症患者15例15眼 **〈主な選択基準〉** 1. 最良矯正視力が0.5未満の患者 2. 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、もしくは角膜内皮細胞密度が500個/mm^2未満の患者 3. 角膜厚が630μm以上、かつ角膜上皮浮腫の存在する患者 4. 同意取得時の年齢が20歳以上90歳未満の患者、性別は問わない **〈主な除外基準〉** 1. 活動性の角膜感染症（細菌・真菌・ウイルスなど）を有する患者 2. 眼圧のコントロールが不良と医師が判断した緑内障患者 3. コントロール不良な糖尿病を有する患者 4. 本治験で使用する薬剤、並びにゲンタマイシンに対する過敏症の既往歴のある患者 5. 全身性の自己免疫疾患を合併する患者（全身性エリテマトーデス、ベーチェット病等） 6. 3時間のうつむき姿勢が保持できないと考えられた患者
方法	治験期間は、同意取得日から移植後52週までとし、同意取得日から移植前日までを「観察期」、移植日から移植後52週までを「治療期」とした。治験対象15例に対してCHCEC低、中及び高用量群に均等な割付比で無作為割付を行った。移植手術は片眼のみとし、移植4週前までの白内障手術、瞳孔形成術の施行は認めた。 **〈移植手術〉** ・手術は原則として局所麻酔により行い、術前にピロカルピン塩酸塩2%点眼を、術直前にオキシブプロカイン塩酸塩点眼液とアドレナリン液0.1%の点眼を行った。 ・角膜輪部に約1.6mmの切開創を作成し、角膜内皮剥離用シリコンニードルにて角膜内皮細胞を直径約8mm剥離した。角膜上皮障害や角膜浮腫により前房内操作が困難な場合は、角膜上皮剥離を先に行った。剥離範囲はVisionBlue®（DORC社）を前房内に注入し確認した。 前房内を眼内灌流液で灌流後、Y-27632（最終濃度100μM）を含有したOpti-MEM® Iで前房内を灌流し、創口を縫合後、結膜下にデキサメタゾン1mgを投与した。 備考：Y-27632については、それ自体が薬効を発揮することを意図して使用するものではなく、細胞の品質維持を目的として使用するものである。 ・CHCEC 3×10^5個、7.5×10^5個、1.5×10^6個を、Y-27632（最終濃度100μM）が入ったOpti-MEM® Iに懸濁し（最終液量450μL）、26G針を用いて前房内に移植（300μL）した。 ・移植したCHCECの接着及び進展を促進するために、手術終了直後より3時間のうつむき姿勢をとらせた。 ・なお、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行ったステロイド薬及び抗菌薬による投与スケジュールについてはp13を参照
評価項目	**【主要評価項目】** 移植後12週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm^2以上の達成 **【副次評価項目】** 1）移植後52週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm^2以上の達成 2）移植後12及び52週における角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫の消失 3）移植前から移植後12及び52週の最良矯正視力のlogMAR換算視力0.2以上の改善 4）移植前から移植後12及び52週のNEI VFQ-25スコアの変化 **【安全性評価項目】** 有害事象の発現と重症度
解析計画	**【有効性評価項目の解析】** 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FAS（Full Analysis Set）と定義した。FASを対象に、以下の解析を行った。ただし、主たる解析では測定値が存在する症例だけで解析を行うcomplete-case analysisを採用した。 **〈主要評価項目〉** 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1,000個/mm^2以上である被験者の割合とその95%信頼区間を推定した。 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。

臨床成績

解析計画	【有効性評価項目の解析】 〈副次評価項目〉 1）移植後52週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm^{2}以上の達成 治療群別及び全体での移植後52週の角膜内皮細胞密度が1,000個/mm^{2}以上である被験者の割合とその95%信頼区間を推定した。群間比較としてカイ二乗検定に基づく両側P値を求めた。 2）移植後12週及び52週における角膜厚が630μm未満、かつ角膜上皮浮腫の消失 治療群別及び全体での移植前から移植後12週及び52週の角膜厚の変化量とその95%信頼区間を推定した。群間比較としてKruskal-Wallis検定に基づく両側P値を求めた。治療群別に移植後12週及び52週の角膜厚が630μm未満、かつ角膜上皮浮腫を認めない被験者の割合とその95%信頼区間を推定した。群間比較としてカイ二乗検定に基づく両側P値を求めた。 3）移植前から移植後12週及び52週の視力改善の有無 治療群別及び全体での移植前から移植後12週及び52週の視力改善あり（logMAR換算視力にて0.2以上の向上を改善とした）の割合とその95%信頼区間を推定した。群間比較としてカイ二乗検定に基づく両側P値を求めた。 4）移植前から移植後12週及び52週のNEI VFQ-25スコアの変化 治療群別及び全体でのNEI VFQ-25スコアの各サブスケールにおける移植前からの変化量とその95%信頼区間を推定した。群間比較としてKruskal-Wallis検定に基づく両側P値を求めた。 【安全性評価項目の解析】 CHCECが移植された全症例を安全性解析対象集団（Safety Analysis Set、SAS）とした。SASを対象に、CHCEC移植後から12週及び52週までの全ての有害事象に関し、MedDRAのSystem Organ Class（SOC）及びPreferred Term（PT）別に、治療群別の頻度とその割合を集計した。有害事象発現例は、報告された有害事象名、SOC、PT、重篤度、重症度、因果関係、転帰を含んだ一覧表を作成した。

【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（100μL/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300μL（1.0x10^{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。

臨床成績

移植手術における併用薬の投与スケジュール

通常の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副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）を投与した。前房内炎症が再燃した場合、必要に応じて、ステロイド薬・免疫抑制剤による加療を可とした。以下に推奨レジメンを示す。

1）局所投与

1. 移植終了時に、オフロキサシン眼軟膏を点入する。
2. ベタメタゾン点眼3回/日を移植後12週間行う。ただし眼圧上昇時にはステロイド薬の変更を考慮し、眼圧26mmHg以上の際は抗緑内障薬の追加を可とする。12週後はベタメタゾン点眼2回/日、フルオロメトロン点眼1回/日に減量し、24週以降はフルオロメトロン点眼3回/日を52週まで使用する。
3. 移植3日前より24週までガチフロキサシン点眼3回/日の点眼を行う（移植日は適宜点眼とする）。抗菌薬点眼は、その後も必要に応じて適宜行う。
4. デキサメタゾン眼軟膏を、移植後より1週間眠前点入する。

2）全身投与

1. 移植前日、移植当日の移植前にメチルプレドニゾロン125mgの静脈内投与を行う。
2. 術後1週間、ベタメタゾン内服1mg/日を投与する。
3. フロモキセフナトリウム静注用又はセフカペンピボキシル塩酸塩の全身投与を、手術日を含めて3日間行う。

3）網膜に嚢胞様黄斑浮腫を認める場合

術後に嚢胞様黄斑浮腫を認めた場合は、ブロムフェナクナトリウム水和物0.1%点眼などを投与する。

臨床成績

□ CHCEC-201試験における併用薬の投与スケジュール（■：投与日）

投与経路	種類	一般名	用法用量	移植手術							
				3日前	前日	当日	1-2日後	3-7日後	2-12週後	13-24週後	25-52週後
局所投与	抗菌薬	ガチフロキサシン水和物	点眼液0.3% 1日3回	■	■	■	■	■	■	■	
		オフロキサシン	眼軟膏0.3% 移植後			■					
	ステロイド薬	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	点眼･点耳/点鼻液0.1% 1日3回				■	■	■		
		デキサメタゾン	眼軟膏0.05% 1日1回				■	■			
		ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	点眼･点耳/点鼻液0.1% 1日2回							■	
		フルオロメトロン	点眼液0.1% 1日1回							■	
		フルオロメトロン	点眼液0.1% 1日3回								■
全身投与	抗生物質*	フロモキセフナトリウム	静注用1g 1日1回			■	■				
		セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	300mg 分3			■	■				
	ステロイド薬	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	静注用 125mg		■	■					
		ベタメタゾン	1mg 分1				■	■			

＊フロモキセフナトリウム又はセフカペン ピボキシル塩酸塩水和物のどちらか一方を投与する。

【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（100μL/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300μL（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。

臨床成績

患者背景

		低用量群 (n=5)	中用量群 (n=5)	高用量群 (n=5)	全体 (n=15)
男性	n（%）	4（80.0）	1（20.0）	3（60.0）	8（53.3）
女性	n（%）	1（20.0）	4（80.0）	2（40.0）	7（46.7）
年齢（歳）	平均値±SD	79.0±7.2	74.4±10.5	69.4±16.6	74.3±11.9
	最小、最大	71、88	58、83	41、81	41、88
罹病期間（月）	平均値±SD	13.6±13.9	11.8±15.5*	6.3±4.3*	10.8±11.8
	最小、最大	1、34	3、35*	3、12*	1、35
水疱性角膜症の要因［n（%）］					
フックス角膜内皮ジストロフィ		2（40.0）	2（40.0）	1（20.0）	5（33.3）
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（40.0）	2（40.0）	1（20.0）	5（33.3）
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（0.0）	1（20.0）	3（60.0）	4（26.7）
偽水晶体眼水疱性角膜症		1（20.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（6.7）
眼の合併症または既往歴［n（%）］					
眼の合併症あり		3（60.0）	5（100.0）	2（40.0）	10（66.7）
角膜移植の既往歴あり		0（0.0）	1（20.0）	1（20.0）	2（13.3）
角膜移植を除く眼手術の既往歴あり		5（100.0）	5（100.0）	5（100.0）	15（100.0）
全身疾患の合併症または既往歴［n（%）］					
全身疾患の合併症あり		5（100.0）	4（80.0）	5（100.0）	14（93.3）
全身疾患の既往歴あり		4（80.0）	3（60.0）	4（80.0）	11（73.3）

＊：n=4（中用量群1例及び高用量群1例の罹病期間不明のため）

臨床成績

移植後12週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm²以上の達成率（主要評価項目）

移植後12週の角膜内皮細胞密度が1,000個/mm²以上を達成した被験者の割合は、低用量群5例中4例（95%信頼区間：28.4%～99.5%）、中用量群4例中4例（95%信頼区間：39.8%～100.0%）、高用量群5例中5例（95%信頼区間：47.8%～100.0%）、全体14例中13例（95%信頼区間：66.1%～99.8%）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。
なお、中用量群の1例は移植後12週以降においても角膜実質浮腫が残存し角膜内皮細胞密度が測定できなかった。主たる解析では測定値が存在する症例だけで解析を行うcomplete-case analysisを採用していることから、本解析の対象から除外した。

□ 移植後12週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm²以上の達成率

角膜内皮細胞密度	低用量群（n=5）	中用量群（n=4）	高用量群（n=5）	全体（n=14）
1,000個/mm²以上	4例/5例 [28.4% - 99.5%]	4例/4例 [39.8% - 100.0%]	5例/5例 [47.8% - 100.0%]	13例/14例（92.9%） [66.1% - 99.8%]
1,000個/mm²未満	1例/5例	0例/4例	0例/5例	1例/14例（7.1%）

[　] は95%信頼区間
p=0.343（低用量群 vs. 中用量群、カイ二乗検定）、p=0.292（低用量群 vs. 高用量群、カイ二乗検定）

移植後52週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm²以上の達成率（副次評価項目）

移植後52週における角膜内皮細胞密度が1,000個/mm²以上を達成した被験者の割合は、低用量群5例中4例（95%信頼区間：28.4%～99.5%）、中用量群4例中4例（95%信頼区間：39.8%～100.0%）、高用量群5例中4例（95%信頼区間：28.4%～99.5%）であった。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52週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm²以上の達成率

角膜内皮細胞密度	低用量群（n=5）	中用量群（n=4）	高用量群（n=5）	全体（n=14）
1,000個/mm²以上	4例/5例 [28.4% - 99.5%]	4例/4例 [39.8% - 100.0%]	4例/5例 [28.4% - 99.5%]	12例/14例（85.7%） [57.2% - 98.2%]
1,000個/mm²未満	1例/5例	0/4例	1例/5例	2例/14例（14.3%）

[　] は95%信頼区間
p=0.627（カイ二乗検定）

【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（100μL/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300μL（1.0x10⁶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。

臨床成績

移植後12及び52週における角膜厚630μm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週における角膜厚が630μm未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した被験者の割合は、低用量群5例中4例（95%信頼区間：28.4%～99.5%）、中用量群5例中3例（95%信頼区間：14.7%～94.7%）、高用量群5例中5例（95%信頼区間：47.8%～100.0%）であった。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週における角膜厚が630μm未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した被験者の割合は、低用量群5例中4例（95%信頼区間：28.4%～99.5%）、中用量群5例中4例（95%信頼区間：28.4%～99.5%）、高用量群5例中5例（95%信頼区間：47.8%～100.0%）であった。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及び52週における角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫が消失した患者の割合

角膜厚、角膜上皮浮腫	低用量群（n=5）	中用量群（n=5）	高用量群（n=5）	全体（n=15）
移植後12週				
角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫消失	4例/5例 [28.4% - 99.5%]	3例/5例 [14.7% - 94.7%]	5例/5例 [47.8% - 100.0%]	12例/15例（80.0%） [51.9% - 95.7%]
上記以外	1例/5例	2例/5例	0例/5例	3例/15例（20.0%）
移植後52週				
角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫消失	4例/5例 [28.4% - 99.5%]	4例/5例 [28.4% - 99.5%]	5例/5例 [47.8% - 100.0%]	13例/15例（86.7%） [59.5% - 98.3%]
上記以外	1例/5例	1例/5例	0例/5例	2例/15例（13.3%）

[　] は95%信頼区間
移殖後12週：p=0.287（カイ二乗検定）
移殖後52週：p=0.562（カイ二乗検定）

臨床成績

移植前から移植後12及び52週の最良矯正視力のlogMAR換算視力0.2以上の改善（副次評価項目）

視力の改善がみられた被験者の割合は、移植後12週に低用量群5例中5例、中用量群5例中3例、高用量群5例中5例であった。移植後1年（52週）では低用量群5例中5例、中用量群5例中4例、高用量群5例中5例であった。

■ 移植前から移植後12及び52週の最良矯正視力のlogMAR換算視力0.2以上の改善

最良矯正視力	低用量群（n=5）	中用量群（n=5）	高用量群（n=5）	全体（n=15）
移植後12週				
改善あり	5例/5例 [47.8% - 100.0%]	3例/5例 [14.7% - 94.7%]	5例/5例 [47.8% - 100.0%]	13例/15例（86.7%） [59.5% - 98.3%]
改善なし	0例/5例	2例/5例	0例/5例	2例/15例（13.3%）
移植後52週				
改善あり	5例/5例 [47.8% - 100.0%]	4例/5例 [28.4% - 99.5%]	5例/5例 [47.8% - 100.0%]	14例/15例（93.3%） [68.1% - 99.8%]
改善なし	0例/5例	1例/5例	0例/5例	1例/15例（6.7%）

[　] は95%信頼区間
移殖後12週：p=0.099（カイ二乗検定）
移殖後52週：p=0.343（カイ二乗検定）

【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（100μL/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300μL（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。

臨床成績

【参考情報】移植前から移植後12及び52週のNEI VFQ-25スコアの変化（副次評価項目）

移植後12週におけるNEI VFQ-25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有意な改善が認められた（移植後12週　P=0.499; Kruskal-Wallis検定、両側）。「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有意な改善が認められた（移植後12週　P=0.154, 移植52週　P=0.049; Kruskal-Wallis検定、両側）。低用量群、中用量群及び高用量群を合わせた全15例のスコア変化量を図に示した。

◻ 各用量群における移植前から移植後12及び52週のNEI VFQ-25スコアの変化

		移植後12週				移植後52週			
		低用量群 (n=5)	中用量群 (n=5)	高用量群 (n=5)	全体 (n=15)	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	平均変化量	0.5	16.0	4.0	6.8	-8.5	6.0	0.5	-0.7
	[95%CI]	-14.0, 15.0	-3.9, 35.9	-20.5,28.5	-2.3, 15.9	-27.5, 10.5	-18.5, 30.5	-23.2, 24.2	-10.6, 9.2
	p値	0.218			–	0.404			–
全体的見え方	平均変化量	16.0	27.0	23.0	22.0	5.0	19.0	17.0	13.7
	[95%CI]	1.8, 30.2	9.1, 44.9	3.1, 42.9	14.3, 29.7	-4.8, 14.8	-13.7, 51.7	-9.2, 43.2	2.8, 24.5
	p値	0.499			–	0.503			–
目の痛み	平均変化量	27.5	20.0	7.5	18.3	20.0	-2.5	-5.0	4.2
	[95%CI]	-2.4, 57.4	-0.8, 40.8	-22.8, 37.8	6.1, 30.6	-14.0, 54.0	-25.5, 20.5	-45.5, 35.5	-11.0, 19.3
	p値	0.427			–	0.199			–
近見視力による行動	平均変化量	9.3	14.8	19.3	14.5	4.7	6.8	33.1	14.9
	[95%CI]	-8.7, 27.4	-14.7, 44.4	-7.6, 46.3	3.8, 25.2	-20.2, 29.5	-9.1, 22.8	4.8, 61.3	2.6, 27.1
	p値	0.792			–	0.129			–
遠見視力による行動	平均変化量	-0.8	6.6	16.1	7.3	2.0	-3.1	26.9	8.6
	[95%CI]	-16.1, 14.4	-7.9, 21.1	-6.3, 38.5	-1.1, 15.6	-9.2, 13.2	-22.5, 16.4	-4.6, 58.5	-3.3, 20.5
	p値	0.295			–	0.093			–
見え方による社会生活機能	平均変化量	4.2	4.2	5.8	4.7	5.8	-10.0	29.2	8.3
	[95%CI]	-5.5, 13.8	-3.1, 11.5	-44.8, 56.5	-7.7, 17.1	-1.1, 12.8	-30.2, 10.2	-1.0, 59.3	-4.4, 21.1
	p値	0.820			–	0.008			–
見え方による心の健康	平均変化量	9.0	16.0	35.0	20.0	14.0	-4.0	42.0	17.3
	[95%CI]	-20.3, 38.3	-36.0, 68.0	12.2, 57.8	3.5, 36.5	-10.2, 38.2	-57.3, 49.3	21.1, 62.9	-1.0, 35.7
	p値	0.154			–	0.049			–
見え方による役割制限	平均変化量	16.3	1.3	27.5	15.0	6.3	-5.0	33.8	11.7
	[95%CI]	-12.1, 44.6	-38.8, 41.3	-14.1, 69.1	-1.5, 31.5	-15.0, 27.5	-36.7, 26.7	-0.8, 68.3	-3.7, 27.1
	p値	0.478			–	0.102			–
見え方による自立	平均変化量	3.8	11.3	18.8	11.3	-3.8	-1.3	33.8	9.6
	[95%CI]	-13.3, 20.8	-20.9, 43.4	-10.3, 47.8	-0.4, 22.9	-18.9, 11.4	-40.6, 38.1	7.1, 60.4	-5.8, 25.0
	p値	0.525			–	0.026			–
運転[a]	平均変化量	15.3	62.5	0.0	15.5	9.7	16.7	16.7	13.2
	[95%CI]	-0.5, 31.1	–	-82.8, 82.8	-11.8, 42.8	3.7, 15.7	–	-195.1, 228.4	1.3, 25.1
	p値	0.276			–	0.651			–

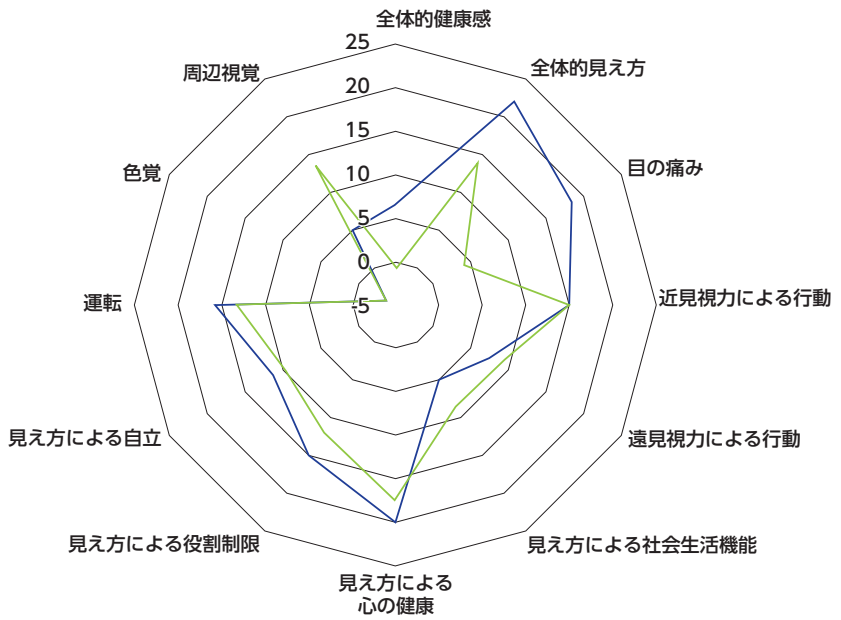
臨床成績

		移植後12週				移植後52週			
		低用量群 (n=5)	中用量群 (n=5)	高用量群 (n=5)	全体 (n=15)	低用量群 (n=5)	中用量群 (n=5)	高用量群 (n=5)	全体 (n=15)
色覚[b]	平均変化量	-15.0	0.0	6.3	-3.6	-18.8	0.0	6.3	-3.8
	[95%CI]	-32.0, 2.0	-21.9, 21.9	-13.6, 26.1	-13.1, 6.0	-56.8, 19.3	-21.9, 21.9	-13.6, 26.1	-15.9, 8.2
	p値	0.127			–	0.211			–
周辺視覚	平均変化量	5.0	10.0	10.0	8.3	5.0	10.0	25.0	13.3
	[95%CI]	-8.9, 18.9	-7.0, 27.0	-37,1,57.1	-4.1, 20.8	-8.9, 18.9	-25.4, 45.4	-6.0, 56.0	0.7, 26.0
	p値	0.896			–	0.389			–

p値（Kruskal-Wallis検定、両側）
CI：信頼区間

a：移植12週後；低用量群3例、中用量群1例、高用量群3例、全体7例
　移植52週後；低用量群3例、中用量群1例、高用量群2例、全体6例
b：移植12週後；高用量群4例、全体14例
　移植後52週；低用量群4例、高用量群4例、全体13例

移植前からのNEI VFQ-25スコアの変化量［全体（n＝15）］



運転：7例（12週）、6例（52週）
色覚：14例（12週）、13例（52週）

【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（100μL/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300μL（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。

臨床成績

安全性

副作用は15例中7例（46.7%）で見られ、「眼痛」が33.3%（5例/15例）、「眼瞼浮腫」が13.3%（2例/15例）、「流涙増加」が13.3%（2例/15例）、「眼圧上昇」が13.3%（2例/15例）、「前房のフィブリン」が6.7%（1例/15例）、「嚢胞様黄斑浮腫」が6.7%（1例/15例）、及び「筋骨格痛」が6.7%（1例/15例）であった。用量群別の副作用発現例数（発現割合）は、低用量群で5例中1例（20.0%）、中用量群で5例中3例（60.0%）、及び高用量群で5例中3例（60.0%）であった。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。
拒絶反応、アレルギー反応、感染症、腫瘍発生は認めなかった。
重症度は全て軽度であり、不具合の発生はなかった。

副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	低用量群（n=5）	中用量群（n=5）	高用量群（n=5）	全体（n=15）
		発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）
全副作用		1（20.0%）	3（60.0%）	3（60.0%）	7（46.7%）
眼障害	眼痛	1（20.0%）	2（40.0%）	2（40.0%）	5（33.3%）
	眼瞼浮腫	–	1（20.0%）	1（20.0%）	2（13.3%）
	流涙増加	–	2（40.0%）	–	2（13.3%）
	前房のフィブリン	–	–	1（20.0%）	1（6.7%）
	嚢胞様黄斑浮腫	–	1（20.0%）	–	1（6.7%）
臨床検査	眼圧上昇	1（20.0%）	–	1（20.0%）	2（13.3%）
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	–	1（20.0%）	–	1（6.7%）

(MedDRA/J/Ver.21.1)

【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（100μL/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300μL（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。

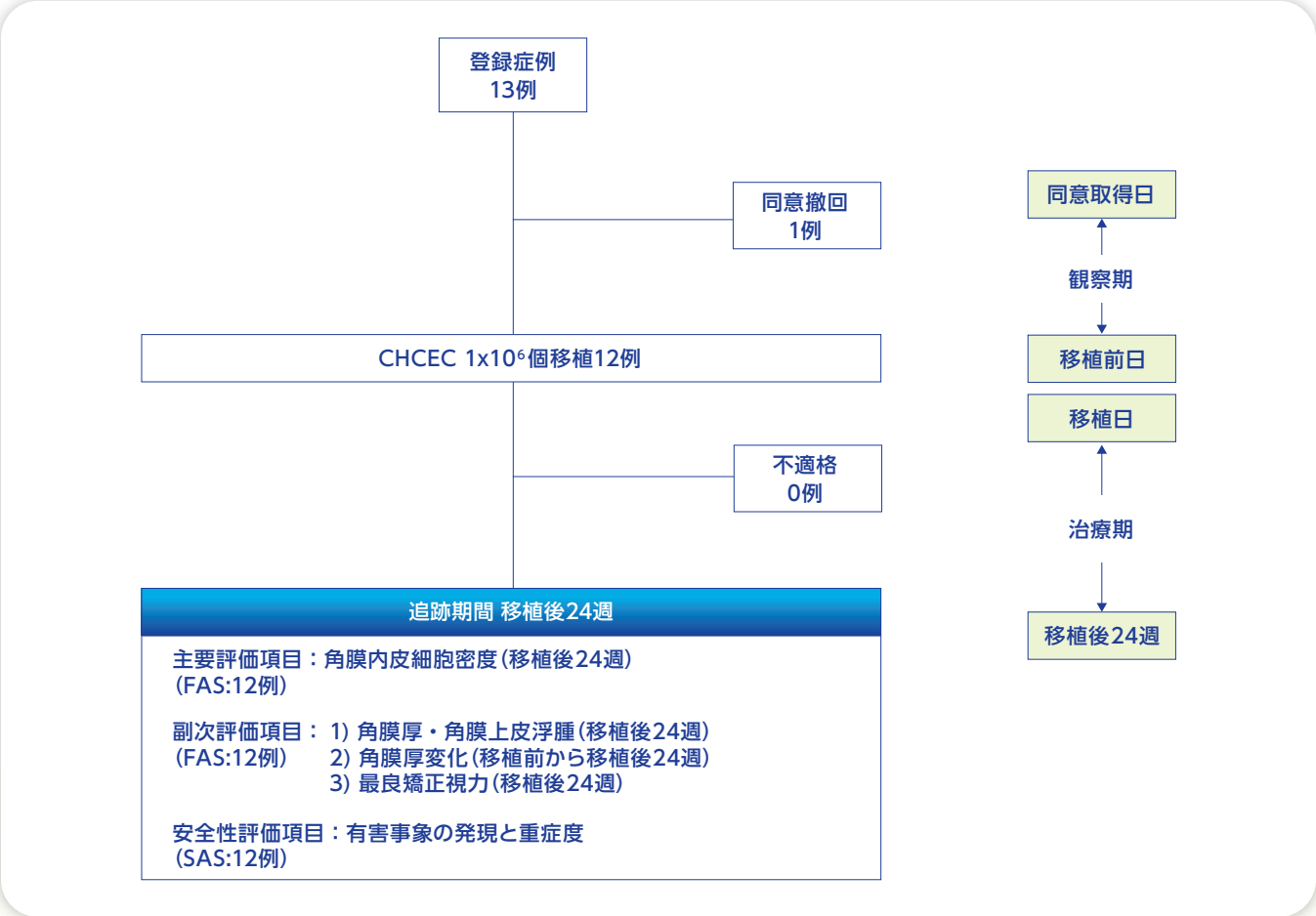
臨床成績

国内第III相検証的医師主導治験（CHCEC-301試験）

16) Ueno M. et al.: Comprehensive combined analysis of physician-initiated phase II and III clinical trials on a cultured human corneal endothelial cell product for treating bullous keratopathy. Jpn J Ophthalmol (2024). [PMID：39356386]

19) 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】

試験概要



臨床成績

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
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）を前房内へ移植する治療法の有効性と安全性を検証的に検討する。
対象	水疱性角膜症患者12例12眼 **〈主な選択基準〉** 1. 最良矯正視力が0.5未満の患者 2. 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、もしくは角膜内皮細胞密度が500個/mm^2未満の患者 3. 角膜厚が630μm以上、かつ角膜上皮浮腫の存在する患者 4. 同意取得時の年齢が20歳以上90歳未満の患者、性別は問わない **〈主な除外基準〉** 1. 活動性の角膜感染症（細菌・真菌・ウイルスなど）を有する患者 2. 眼圧のコントロールが不良と医師が判断した緑内障患者 3. コントロール不良な糖尿病を有する患者 4. 本治験で使用する薬剤、並びにゲンタマイシンに対する過敏症の既往歴のある患者 5. 全身性の自己免疫疾患を合併する患者（全身性エリテマトーデス、ベーチェット病等） 6. 3時間のうつむき姿勢が保持できないと考えられた患者
方法	同意取得日から移植前日までを観察期（最長12週）、移植日から移植後24週までを治療期とした。移植日にCHCEC $1x10^6$個/眼を、患者の前房内へ移植した。移植手術は片眼のみとし、移植4週前までの白内障手術、瞳孔形成術の施行は認めた。 **〈移植手術〉** ・手術は原則として局所麻酔により行い、術前にピロカルピン塩酸塩2%点眼を、術直前にオキシブプロカイン塩酸塩点眼液とアドレナリン液0.1%の点眼を行った。 ・角膜輪部に約1.6mmの切開創を作成し、角膜内皮剥離用シリコンニードルにて角膜内皮細胞又は細胞外マトリックスを直径約8mm剥離した。角膜上皮障害や角膜浮腫により前房内操作が困難な場合は、角膜上皮剥離を先に行った。剥離範囲はVisionBlue®（DORC社）を前房内に注入し確認した。 ・前房内を眼内灌流液で灌流後、Y-27632（最終濃度100μM）を含有したOpti-MEM® Iで前房内を灌流し、創口を縫合後、結膜下にデキサメタゾン1mgを投与した。 ・CHCEC 1.33×10^6個を、Y-27632（最終濃度100μM）が入ったOpti-MEM® Iに懸濁し（最終液量450μL）、26G針を用いて前房内に移植（300μL）した。 ・移植したCHCECの接着及び進展を促進するために、手術終了直後より3時間のうつむき姿勢をとらせた。 ・なお、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行ったステロイド薬及び抗菌薬による投与スケジュールについてはp24を参照
評価項目	**【主要評価項目】** 移植後24週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm^2以上の達成 **【副次評価項目】** 1）移植後24週における角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫の消失 2）移植前から移植後24週の角膜厚変化 3）移植前から移植後24週の最良矯正視力（logMAR換算視力）改善の有無 **【安全性評価項目】** 有害事象・不具合の発現と重症度
解析計画	**【有効性評価項目の解析】** 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FASと定義した。 FASを対象に、以下の解析を行った。 **〈主要評価項目〉** 移植後24週の角膜内皮細胞密度が1,000個/mm^2以上である被験者の割合とその95%信頼区間を推定した。 また、閾値割合を10%としたときの、2項割合の正確な検定に基づき、片側p値を算出した。

臨床成績

解析計画	【有効性評価項目の解析】 〈副次評価項目〉 1）移植後24週における角膜厚が630μm未満、かつ角膜上皮浮腫の消失 移植後24週の角膜厚の630μm未満、かつ角膜上皮浮腫の消失した症例数の割合とその95%信頼区間を推定した。 2）移植前から移植後24週の角膜変化 移植後24週の角膜厚の変化量とその95%信頼区間を推定した。 3）移植前から移植後24週の最良矯正視力改善の有無 移植前から移植後24週の最良矯正視力改善あり（logMAR換算視力にて0.2以上の向上を改善とした）の割合とその95%信頼区間を推定した。 【安全性評価項目の解析】 CHCECが移植された症例の集団をSASとした。SASを対象に、CHCEC移植後から24週までの全ての有害事象・不具合に関し、SOC及びPT別に頻度とその割合を集計した。有害事象及び不具合発現例は、報告された有害事象名、不具合の状況、SOC、PT、重篤度、重症度、因果関係、転帰を含んだ一覧表を作成した。

移植手術における併用薬の投与スケジュール

通常の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副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）を投与した。前房内炎症が再燃した場合、必要に応じて、ステロイド薬・免疫抑制剤による加療を可とした。以下に推奨レジメンを示す。

1）局所投与

1. 移植終了時に、オフロキサシン眼軟膏を点入する。
2. ベタメタゾン点眼3回/日を移植後12週間行う。ただし眼圧上昇時にはステロイド薬の変更を考慮し、眼圧21mmHg以上の際は抗緑内障薬の追加を可とする。12週後はベタメタゾン点眼2回/日、フルオロメトロン点眼1回/日に減量する。
3. 感染予防のため、移植3日前より24週までガチフロキサシン点眼3回/日の点眼を行う（移植日は適宜点眼とする）。抗菌薬点眼は、その後も必要に応じて適宜行う。
4. デキサメタゾン眼軟膏を、移植後より1週間眠前点入する。

2）全身投与

1. 移植前日、移植当日の移植前にメチルプレドニゾロン125mgの静脈内投与を行う。
2. 術後1週間、ベタメタゾン内服1mg/日を投与する。
3. 感染予防のためにフロモキセフナトリウム静注用又はセフカペンピボキシル塩酸塩の全身投与を、手術日を含めて3日間行う。

3）網膜に嚢胞様黄斑浮腫を認める場合

術後に嚢胞様黄斑浮腫を認めた場合は、ブロムフェナクナトリウム水和物0.1%点眼などを投与する。

臨床成績

□ CHCEC-301試験における併用薬の投与スケジュール（■：投与日）

投与経路	種類	一般名	用法用量	移植手術						
				3日前	前日	当日	1-2日後	3-7日後	2-12週後	13-24週後
局所投与	抗菌薬	ガチフロキサシン水和物	点眼液0.3% 1日3回	■	■	■	■	■	■	■
		オフロキサシン	眼軟膏0.3% 移植後			■				
	ステロイド薬	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	点眼･点耳/点鼻液0.1% 1日3回				■	■	■	
		デキサメタゾン	眼軟膏0.05% 1日1回				■	■		
		ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	点眼･点耳/点鼻液0.1% 1日2回							■
		フルオロメトロン	点眼液0.1% 1日1回							■
全身投与	抗生物質*	フロモキセフナトリウム	静注用1g 1日1回			■	■			
		セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	300mg 分3			■	■			
	ステロイド薬	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	静注用 125mg		■	■				
		ベタメタゾン	1mg 分1				■	■		

＊フロモキセフナトリウム又はセフカペン ピボキシル塩酸塩水和物のどちらか一方を投与する。

臨床成績

患者背景

		患者 (n=12)
男性	n（%）	4（33.3）
女性	n（%）	8（66.7）
年齢（歳）	平均値±SD	68.3±12.0
	最小、最大	43、79
罹病期間（月）	平均値±SD	21.4±22.8
	最小、最大	1.5、61
水疱性角膜症の要因［n（%）］		
フックス角膜内皮ジストロフィ		5（41.7）
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（8.3）
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（8.3）
落屑症候群関連水疱性角膜症		1（8.3）
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（8.3）
多重手術後水疱性角膜症		1（8.3）
先天性遺伝性角膜内皮ジストロフィ		1（8.3）
その他		1（8.3）
眼の合併症または既往歴［n（%）］		
眼の合併症あり		4（33.3）
角膜移植の既往歴あり		1（8.3）
角膜移植を除く眼手術の既往歴あり		12（100.0）
全身疾患の合併症または既往歴［n（%）］		
全身疾患の合併症あり		12（100.0）
全身疾患の既往歴あり		11（91.7）

臨床成績

移植後24週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm²以上の達成率（主要評価項目）

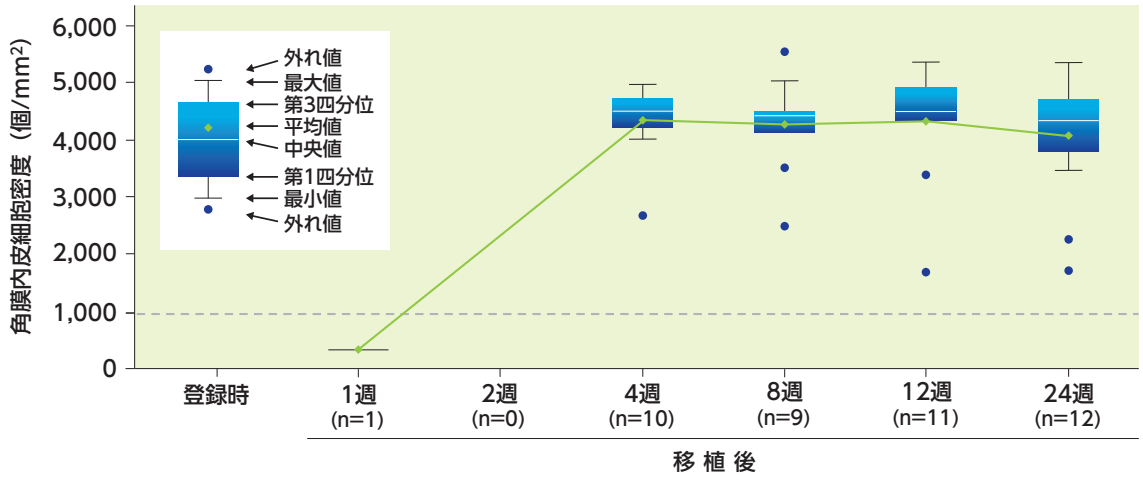
移植後24週に角膜内皮細胞密度が1,000個/mm²以上を達成した被験者の割合は100.0%（12例中12例、95%信頼区間：73.5%～100.0%）であり、二項割合の正確な検定において、統計学的有意差が検証された（vs. 1,000個/mm²未満、p＜0.001）。

◻ 移植後24週における角膜内皮細胞密度1,000個/mm²以上の達成率（主要評価項目）

角膜内皮細胞密度	該当症例数/全症例数（%）[95%信頼区間]	p値*
1,000個/mm²以上	12/12（100.0%）[73.5% - 100.0%]	＜0.001
1,000個/mm²未満	0/12（0.0%）	

＊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%）

◻ 移植後24週までの角膜内皮細胞密度の推移



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

移植後24週における角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫の消失した被験者の割合は、75.0%（12例中9例、95%信頼区間：42.8%～94.5%）であった。

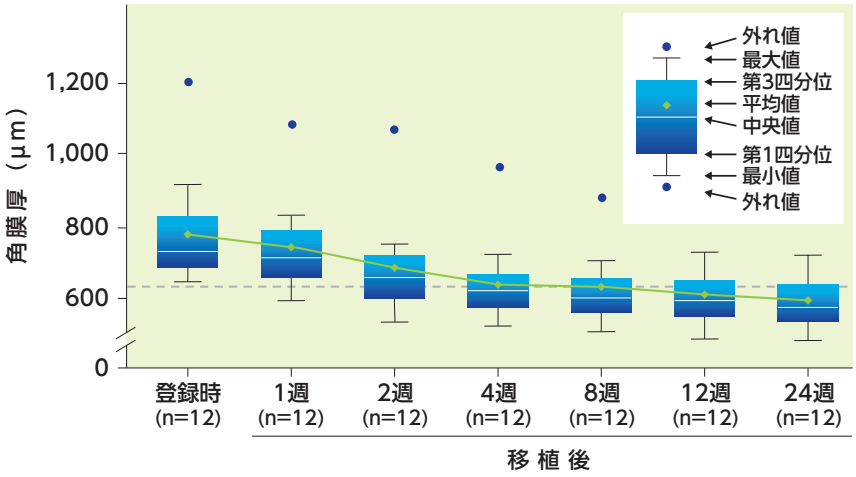
◻ 移植後24週における角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫の消失した患者の割合（副次評価項目）

角膜厚・角膜浮腫	該当症例数/全症例数（%）
角膜厚630μm未満、かつ角膜上皮浮腫消失	9/12（75.0%）95%信頼区間［42.8% - 94.5%］
上記以外	3/12（25.0%）

臨床成績

移植前から移植後24週の角膜厚変化（副次評価項目）

移植前（登録時）から移植後24週の角膜厚の変化量の平均値は-189.3μm（95%信頼区間：-263.6μm～-114.9μm）であり、変化率の平均値は-22.7%（95%信頼区間：-28.6%～-16.9%）であった。
対象眼における角膜厚の測定値の平均値は、登録時788.5μmであり、移植後24週では599.3μmであった。移植後24週には12例全例で角膜厚の減少が認められた。



移植前から移植後24週の最良矯正視力（logMAR換算視力）改善の有無（副次評価項目）

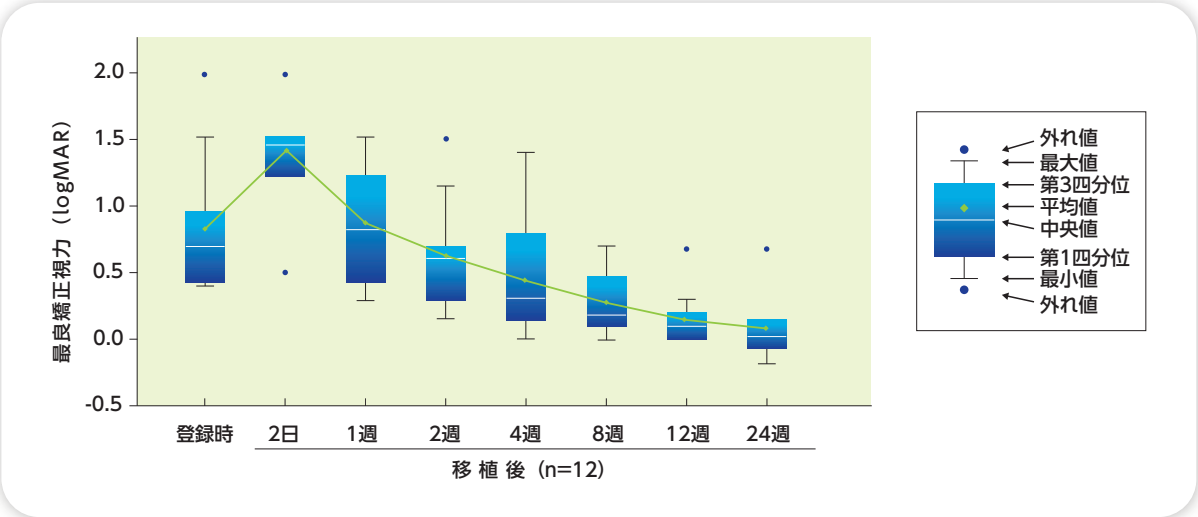
移植前と比較してlogMAR換算視力にて0.2以上の向上を改善ありとした。移植後24週にlogMAR換算視力改善が見られた被験者の割合は100.0%（12例中12例、95%信頼区間：73.5%～100.0%）であった。
対象眼におけるlogMAR換算視力の平均値は、登録時0.817であり、移植後2日に1.423に上昇したものの、その後経時的に低下し、移植後24週で0.086であった。移植後24週における登録時からの変化量の平均値は-0.732であった。

□ 移植前から移植後24週の最良矯正視力（logMAR換算視力）が改善した患者の割合（副次評価項目）

最良矯正視力（logMAR換算視力）	該当症例数/全症例数（%）
改善あり	12/12（100.0%） 95%信頼区間［73.5% - 100.0%］
改善なし	0/12（0.0%）

臨床成績

□ 登録時からの最良矯正視力（logMAR換算視力）の推移



また、部分集団の検討の結果、登録時角膜厚が700μm以上と700μm未満のいずれの集団でも、全例が移植後24週に角膜内皮細胞密度1,000個/mm^{2}以上を達成しており、網膜疾患の有無別及び緑内障の有無別の視力改善の有無についても、全例で最良矯正視力（logMAR換算視力）の改善がみられた。

安全性

副作用は12例中5例（41.7%）で9件であった。副作用の内訳は、眼痛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各1例（8.3%）であった。
拒絶反応、アレルギー反応、感染症、腫瘍発生は認めなかった。
重症度は全て軽度であり、不具合の発生はなかった。

□ 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	CHCEC移植患者（12例）	
		副作用発現例数	副作用発現率
全副作用		5	41.7%
眼障害	眼痛	4	33.3%
	黄斑浮腫	1	8.3%
	角膜障害	1	8.3%
肝胆道系障害	肝機能異常	1	8.3%
臨床検査	脂質異常	1	8.3%
代謝および栄養障害	糖尿病	1	8.3%

（MedDRA/J/Ver.21.1）

臨床成績

安全性（CHCEC-201試験及びCHCEC-301試験の併合解析）

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。

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	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	
		発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）	発現例数（発現率）
全副作用		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）

原理・メカニズム

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[20-22]から構成されるビズノバは、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。

体内動態

分布

分布（マウス、*in vivo/ex vivo*）[23,24]

〈試験方法の確立〉
マウス前房内へ移植したCHCECの分布を調べるために、量子ドットでCHCECの標識化を試みた。半導体ナノ粒子オクタアルギニン（R8）から構成される蛍光波長655nmを有する量子ドット（QDs655）を用いて蛍光標識化したCHCECをROCK阻害剤であるY-27632を含む媒体に懸濁し、極低温処理により角膜内皮を損傷したマウス（水疱性角膜症モデル）の前房に移植することにより、移植後3～48時間においてCHCECの動態を定量的に追跡することが可能となった。

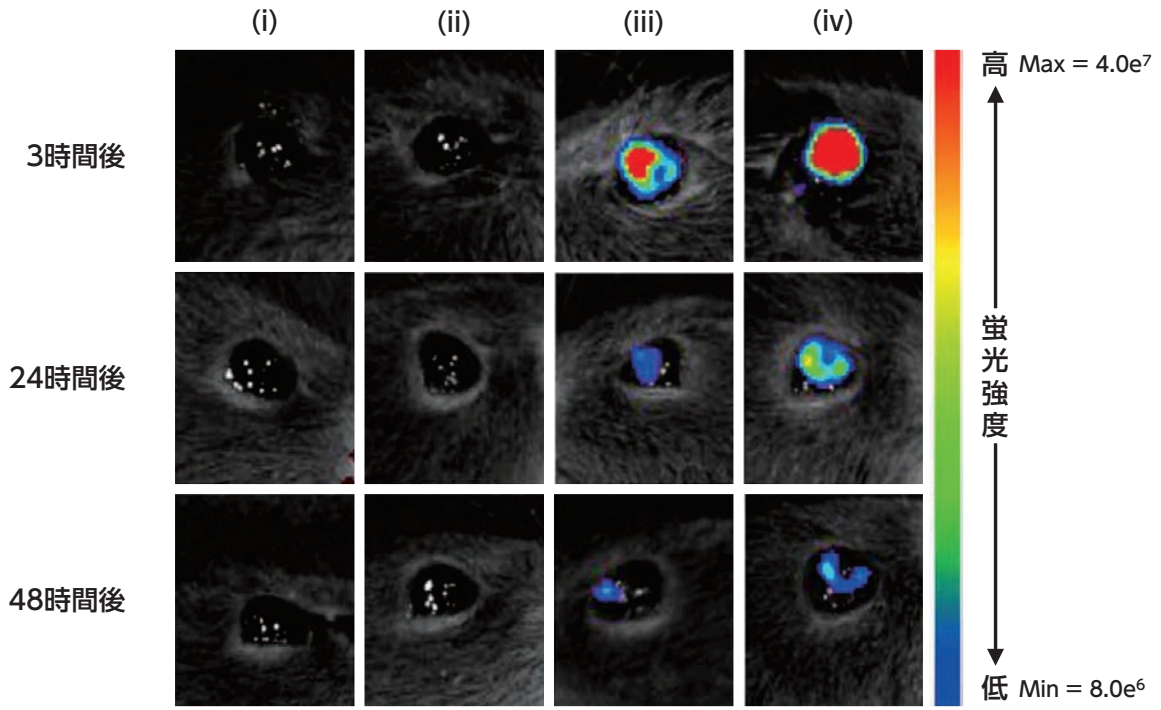
〈試験結果〉
以下の4グループ（各3匹）を*in vivo*試験（IVIS Lumina K Series IIIで蛍光測定）に用いた。(i) 無処置マウス右側前房内へ媒体のみを注入、(ii) 冷凍凝固法で角膜内皮を除去したマウス右側前房内へ媒体のみを注入、(iii) 無処置マウス右側前房内へ蛍光標識化CHCECを移植、(iv) 冷凍凝固法で角膜内皮を除去したマウス右側前房内へ蛍光標識化CHCECを移植。

蛍光標識化CHCECを注入したマウス群のみに蛍光反応がみとめられ、その蛍光強度は経時的に減弱し、注入3時間後の蛍光強度を100%としたときの24時間後及び48時間後の比率は、無処置マウス群でそれぞれ約15%及び約8%、冷凍凝固法で角膜内皮を除去したマウス群でそれぞれ約34%及び約21%でした。

冷凍凝固法で角膜内皮を除去したマウス前房内へ標識化CHCECを移植後の眼球内分布を高速多光子共焦点レーザー顕微鏡で調べると、主として角膜内皮細胞脱落部位である角膜後面に蛍光標識化CHCECの集積が確認された。投与48時間後の眼球外の主要組織への蛍光標識化CHCECの分布を検討した結果、極低温処置マウスでは肺に、無処置マウスでは肺及び肝臓に極めて限局的な分布が認められた。

体内動態

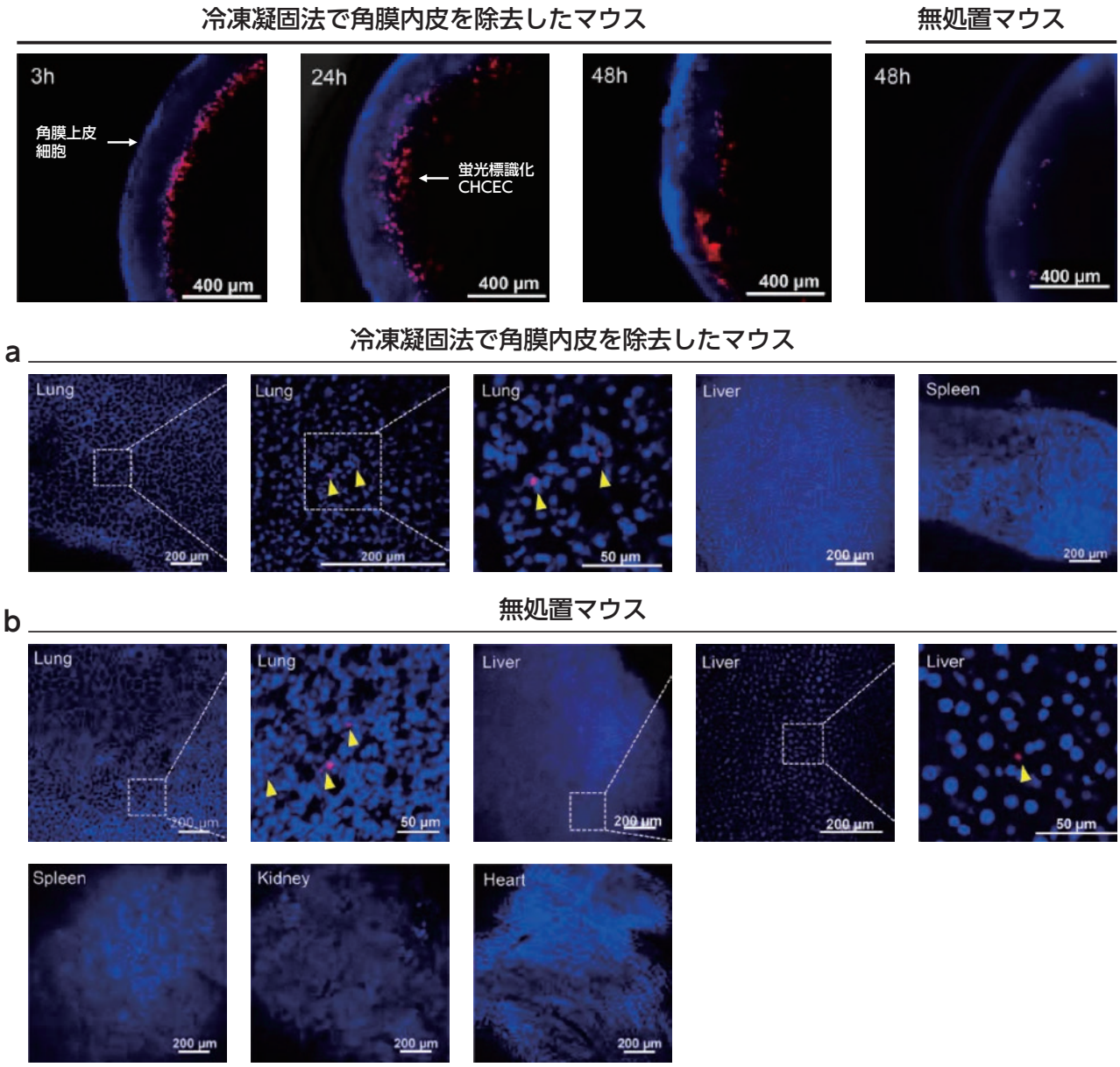
■ マウス前房内へ蛍光標識化CHCEC移植後の*in vivo*蛍光イメージング



（i）無処置マウス右側前房内へ媒体のみを注入、（ii）冷凍凝固法で角膜内皮を除去したマウス右側前房内へ媒体のみを注入、（iii）無処置マウス右側前房内へ蛍光標識化CHCECを移植、（iv）冷凍凝固法で角膜内皮を除去したマウス右側前房内へ蛍光標識化CHCECを移植。

体内動態

□ 前房内へ蛍光標識化CHCECを移植後の代表的な高速多光子共焦点レーザー顕微鏡画像（*ex vivo*）



蛍光標識化CHCECをマウス前房内に移植48時間後に得られた主要臓器（肺、肝臓、脾臓）の共焦点画像（a）冷凍凝固法で角膜内皮を除去したマウス、（b）無処置マウス。

体内動態

分布（サル、*in vitro*）[25,26]

カニクイザル水疱性角膜症モデルの前房内へCHCECを移植2週間後の臓器・組織への移行をPCR評価した。ヒトとカニクイザルで長さが異なるKLHL17遺伝子領域及びNPHP4遺伝子領域のプライマーセットを用いてPCRを行ったところ、ヒトのゲノムDNA（gDNA）及びCHCECにおけるKLHL17のPCR産物は317bpに検出されたが、カニクイザルの臓器・組織では403bpのみに検出された。同様にNPHP4のPCR産物においても、ヒトgDNA及びCHCEC由来のDNAはカニクイザルの臓器・組織から検出されなかった。

〈試験方法〉
CHCECをY-27632（100μM）を含む培地（Opti-MEM® I）で懸濁し、その200μL（5.0×10^5個）をカニクイザル水疱性角膜症モデルの前房内に移植後、麻酔下でうつむき姿勢に3時間保定した。CHCEC移植2週間後に臓器・組織から抽出したgDNAをKLHL17遺伝子領域及びNPHP4遺伝子領域のプライマーセットを用いてPCRにて遺伝子増幅を行った。増幅遺伝子を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、紫外線照射により検出した。コントロールとしてヒトgDNAを用いた。

吸収、代謝、排泄

本品は、前房内へ局所移植するものであり、生体内に吸収させ効果を発現する製品ではないため、吸収、代謝、排泄及びその他の薬物動態試験は実施していない。

安全性試験

1）薬理試験[27)]

薬理試験は、ウサギ（日本白色種）を用い、生命維持に関わる重要な臓器・組織（心血管系、呼吸系及び中枢神経系）に及ぼすCHCECの作用をGLPに遵守して評価した。

試験項目	動物種及び数	投与方法	投与量	特記すべき所見
心血管系	ウサギ/日本白色種 (Kbl：JW) 雄：4	単回 左眼前房内	CHCEC： 1.5×10^6個/ 0.2mL/眼	投与2日前、投与1日（投与約1～4時間後）、投与7及び13日後に、麻酔下で非観血的に心拍数、血圧及び心電図を測定した。 心電図、血圧及び心拍数の異常は認められなかった。
呼吸系	ウサギ/日本白色種 (Kbl：JW) 雄：4	単回 左眼前房内	CHCEC： 1.5×10^6個/ 0.2mL/眼	投与2日前、投与1日（投与約1～4時間後）、投与7及び13日後に無麻酔下で採血した後、ヘモグロビン酸素飽和度を測定し、呼吸系への影響について評価した。 Sham群及び媒体対照群と比較して、CHCEC投与の影響は認められなかった。
中枢神経系	ウサギ/日本白色種 (Kbl：JW) 雌：4	単回 左眼前房内	CHCEC： 1.5×10^6個/ 0.2mL/眼	投与2日前、投与1日（投与約1～4時間後）、投与7及び13日後に、ラット機能観察総合評価法を参考にして、ケージ内での観察項目について覚醒下で観察した。 CHCEC群では、投与1日に4例、投与7日後に1例において投与眼である左眼に半眼が認められた。

GLP：再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2）毒性試験

単回投与毒性試験[28,29)]

単回投与毒性試験では、ウサギへのCHCEC移植毒性予備試験後に、本試験を実施した。また、ウサギ同種角膜内皮細胞移植毒性試験として、培養ウサギ角膜内皮細胞（CRCEC）をウサギ前房内に移植し毒性を評価した。

試験の種類	動物種及び数	投与方法	投与量	観察期間
CHCEC移植毒性（予備試験） 非GLP	ウサギ/日本白色種 CHCEC群： 雄5 媒体群： 雄5	単回前房内	CHCEC群： 1.5×10^6個/0.2mL/左眼 媒体群： 媒体/0.2mL/左眼	15日間
CHCEC移植毒性（本試験） GLP	ウサギ/日本白色種 （Kbl：JW） CHCEC群： 雌10、雄：10 媒体群： 雄5、雌5 Sham群： 雄5、雌5	単回前房内	CHCEC群： 1.5×10^6個/0.2mL/左眼 媒体群： 媒体/0.2mL/左眼 Sham群： 左眼球前房への注射針刺入のみ	15日間

GLP：再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
注：ウサギを用いた2試験の媒体は100μMのY-27632を含むOpti-MEM。

安全性試験

ウサギCHCEC移植毒性（本試験）

一般状態は全期間（投与後15日間）を通して観察した。眼科学的検査は移植2日前、投与約1～4時間後、及び移植後3、7、14日目に実施した。15日目に病理解剖を行い、その後病理組織学的検査を実施した。

・雌雄ともCHCEC群、媒体群及びSham群の一般状態、バイタルサイン等に異常を認めなかった。
・血液学的検査では、6日目においてCHCEC群の雌雄で白血球分画リンパ球比率及びアルブミン/グロブリン比が低値を示し、顆粒球比率が高値を示した。
・眼科学的検査では、CHCEC群の左眼に、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。CHCEC群の1日目及び7日目で眼圧上昇を認めた。また、角膜厚の増加を3日目及び7日目で認めた。
・病理組織学的検査では、CHCEC群の左眼球の結膜、角膜、虹彩及び毛様体において軽度～中程度の炎症性細胞浸潤が認められた。

反復投与毒性試験

ヒトへの移植は短期間に反復して投与することはないので、反復投与毒性は実施していない。

遺伝毒性試験

角膜移植において、遺伝毒性に関する報告がないため、実施していない。

がん原性試験

角膜移植において、角膜内皮細胞周辺組織での腫瘍を含む異常増殖の形成は報告されていないため、実施していない。

生殖発生毒性試験

角膜移植において、生殖発生毒性に関する報告がないため、実施していない。

局所刺激性試験

単回投与毒性試験に含む。

その他の毒性試験

（1）軟寒天コロニー形成試験[30)]

CHCECの造腫瘍性について軟寒天コロニー形成試験をGLP非適用で実施した。CHCECの培地におけるコロニー形成率は7.5%、軟寒天培地におけるコロニー形成率は0%であった。

（2）核型解析試験[31)]

第II相及び第III相の医師主導治験に用いられた本品4ロットのうちの1ロットを含む5ロットについて核型解析を実施した。医師主導治験に用いられたロットとは異なる2ロットにおいて、それぞれ50細胞中2細胞及び4細胞にTrisomyが認められた。

安全性試験

副成分の安全性評価[32)]

(1) Y-27632の安全性評価

Y-27632はOpti-MEM® I培地に100μM含まれており、ヒトでの0.3mL/眼当たりのY-27632の推定最大用量は20.3μgである。この用量は、Y-27632の毒性学的懸念（TTC）の閾値である120μg/日を下回ることが確認された。また、本品がすべてヒト血液中に移行すると仮定した場合のY-27632の推定ヒト血中濃度は0.012μMであり、報告されている薬理活性濃度を下回った。さらに、ウサギを用いた毒性試験において問題となる毒性結果は認められなかった。

(2) Opti-MEM® I培地の安全性評価

本品がすべてヒト血液中に移行すると仮定した場合、Opti-MEM® I培地中のたん白質成分であるインスリン及びヒトトランスフェリン並び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の推定ヒト血中濃度は、これらのヒト正常血中濃度をすべて超えないことが確認された。また、Opti-MEM® I培地に含まれている化学物質である4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸（HEPES）緩衝液については、静脈内注射剤で臨床使用実績の数値を超えていなかった。
さらに、ウサギを用いた毒性試験において問題となる毒性結果は認められなかった。

貯蔵方法及び有効期間等

1. 角膜内皮細胞剤

〈貯蔵方法〉

2～8℃（遮光）

〈有効期間〉

細胞剥離開始後56時間

2. 灌流液

〈貯蔵方法〉

2～8℃（遮光）

〈有効期間〉

インキュベート終了後72時間

安定性

1. 角膜内皮細胞剤の安定性[33)]

保存条件	保存形態	保存時間	結果
5℃±3℃（遮光）	一次容器：ポリプロピレン製チューブ 二次容器：紙函	56時間	適合

2. 灌流液の安定性[34)]

保存条件	保存形態	保存時間	結果
5℃±3℃（遮光）	一次容器：ポリプロピレン製チューブ 二次容器：紙函	72時間	適合

3. 輸送耐性

航空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結果、輸送に起因する問題は認められなかった。

取扱い上の注意

規制区分：指定再生医療等製品

〈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。

包装

ビズノバ　　角膜内皮細胞剤1チューブ、灌流液1チューブ

関連情報

承認番号　30500FZX00002
承認年月　2023年3月
保険適用年月　2024年9月1日
販売開始年月　2024年9月17日

承認条件及び期限

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。

主要文献

1) Toda T. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 58(4): 2011-2020, 2017
2) Numa K. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 61(14): 10, 2020
3) Deguchi H. et al.: Sci Rep. 12(1): 6263, 2022
4) Hamuro J. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 57(11): 4749-4761, 2016
5) Ueno M. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 57(13): 5509-5517, 2016
6) 羽藤晋ほか：IRYO. 62(8): 451-457, 2008
7) 木下茂ほか：日眼会誌. 118(2): 81-83, 2014
8) 島﨑潤：日本の眼科. 83: 1061, 2012
9) 島﨑潤：診断と治療. 102(10): 1521-1527, 2014
10) Deng SX. et al.: Ophthalmology. 125(2): 295-310, 2018
11) Lee WB. et al.: Ophthalmology. 116(9): 1818-1830, 2009
12) 上野盛夫：再生医療. 16(2): 39-43, 2017
13) Ueno M. et al.: Am J Ophthalmol. 237: 267-277, 2022
14) Kinoshita S. et al.: N Engl J Med. 378(11): 995-1003, 2018
15) Numa K. et al.: Ophthamology. 128(4): 504-514, 2021
16) Ueno M. et al.: Comprehensive combined analysis of physician-initiated phase II and III clinical trials on a cultured human corneal endothelial cell product for treating bullous keratopathy. Jpn J Ophthalmol (2024). [PMID：39356386]
17) 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（第2版）日本眼科学会雑誌. https://doi.org/10.60330/nggz-2024-040
18) 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】
19) 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】
20) Hamuro J. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 57(11): 4749-4761, 2016
21) Ueno M. et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 57(10): 4295-4305, 2016
22) Ueno M. et al.: Am J Ophthalmol. 237: 267-277, 2022
23) 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】
24) Toda M. et al.: Invest Ophthamol Vis Sci, 60(12): 4008-4020, 2019
25) 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】
26) Okumura N. et al.: Sci Rep. 6: 26113, 2016
27) 社内資料：安全性薬理試験【承認時評価資料】
28) 社内資料：ウサギに対するCHCEC移植毒性試験（予備試験）【承認時評価資料】
29) 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】
30) 社内資料：軟寒天コロニー形成試験【承認時評価資料】
31) 社内資料：核型解析試験【承認時評価資料】
32) 社内資料：副成分の安全性評価試験【承認時評価資料】
33) 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】
34) 社内資料：副構成体（灌流液）の安定性試験【承認時評価資料】

製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（資料請求先を含む）

製造販売元

合同会社 オーリオンバイオテック・ジャパン

〒102-0093　東京都千代田区平河町一丁目6番4号

電話番号：03-6555-2218

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

〒102-0093　東京都千代田区平河町一丁目6番4号

電話番号：0120-130-515（フリーダイヤル）

MEMO

MEMO

製造販売元
合同会社 オーリオンバイオテック・ジャパン
〒102-0093　東京都千代田区平河町一丁目6番4号

VYZ_25_004_01
2025年4月作成