

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

再使用禁止 指定再生医療等製品 **ビズノバ®**

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。〕

【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（組織採取国：米国） 1.33×10 ⁶ 個以上
副成分	Opti-MEM® I® 396μL
副成分	Y-27632溶液 4 μL

※：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）

ヒト・動物由来の成分	ヒト・動物種・使用部位
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®	1188μL
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1200μL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、本品移植の可否を判断すること。

【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（1.0×10⁶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。

〈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。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

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。

【使用上の注意】

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。〕

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（ 2×10^6 個/眼、 5×10^6 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。

【臨床成績】¹⁾

1. 国内第Ⅱ相探索的医師主導試験（CHCEC-201試験）

水疱性角膜症を有し、最良矯正視力が0.5未満、角膜内皮細胞密度が 500 個/ mm^2 未満又は観察不可であり、角膜厚が $630 \mu\text{m}$ 以上かつ角膜上皮浮腫が存在する患者15例に対し、本品 2×10^6 個/眼（低用量群：5例）、 5×10^6 個/眼（中用量群：5例）又は 1×10^6 個/眼（高用量群：5例）を前房内へ移植する二重盲検比較試験を実施した。水疱性角膜症の要因は、フックス角膜内皮ジストロフィが5例、偽水晶体眼水疱性角膜症＋その他が5例、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が4例、偽水晶体眼水疱性角膜症が1例であった。移植前、移植後12週及び移植後52週における角膜内皮細胞密度、角膜厚及び最良矯正視力は以下のとおりであった。

	移植前	12週	52週
角膜内皮細胞密度（個/ mm^2 ）			
低用量群	0	5 1504.2 $\pm$ 762.4 916, 2831	5 1434.0 $\pm$ 643.0 755, 2434
中用量群	1 465.0	4 3237.5 $\pm$ 278.3 2982, 3495	4 2810.5 $\pm$ 410.8 2404, 3296
高用量群	1 368.0	5 2792.6 $\pm$ 1400.1 1110, 4338	5 2448.4 $\pm$ 1496.1 417, 3600
角膜厚（ μm ）			
低用量群	5 721.6 $\pm$ 34.7 693, 781	5 559.4 $\pm$ 89.9 449, 692	5 560.6 $\pm$ 65.9 502, 673
中用量群	5 728.4 $\pm$ 85.9 655, 840	5 600.4 $\pm$ 77.4 516, 701	5 587.6 $\pm$ 67.8 514, 676
高用量群	5 736.8 $\pm$ 60.9 686, 826	5 540.4 $\pm$ 57.8 461, 610	5 552.6 $\pm$ 37.3 491, 585

	移植前	12週	52週
最良矯正視力 (logMAR)			
低用量群	5 1.080±0.522 0.40, 1.70	5 0.318±0.131 0.10, 0.40	5 0.388±0.174 0.10, 0.52
中用量群	5 0.958±0.538 0.40, 1.52	5 0.485±0.596 0.05, 1.52	5 0.398±0.579 0.00, 1.40
高用量群	5 1.229±0.366 0.70, 1.52	5 0.317±0.283 0.05, 0.70	5 0.229±0.229 -0.08, 0.52
上段：症例数、中段：平均±標準偏差、下段：最小、最大			

2. 国内第Ⅲ相検証的医師主導試験（CHCEC-301試験）

水疱性角膜症を有し、最良矯正視力が0.5未満、角膜内皮細胞密度が500個/mm²未満又は観察不可であり、角膜厚が630μm以上かつ角膜上皮浮腫が存在する患者12例に対し、本品1×10⁶個/眼を前房内へ移植する非盲検非対照試験を実施した。水疱性角膜症の要因は、フックス角膜内皮ジストロフィが5例、フックス角膜内皮ジストロフィ+その他が1例、偽水晶体眼水疱性角膜症+その他が1例、落屑症候群関連水疱性角膜症が1例、落屑症候群関連水疱性角膜症+偽水晶体眼水疱性角膜症が1例、その他が3例であった。主要評価項目である移植後24週に角膜内皮細胞密度1000個/mm²以上が達成さ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%）であり、事前に設定した閾値10%に対して統計学的有意差が認められた（片側p値<0.001、有意水準片側2.5%、二項割合の正確な検定）。移植前及び移植後24週における角膜内皮細胞密度、角膜厚及び最良矯正視力は以下のとおりであった。

	移植前	24週
角膜内皮細胞密度 (個/mm ²)	0	12 4081.8±1080.0 1726, 5373
角膜厚 (μm)	12 788.5±156.7 657, 1212	12 599.3±68.6 493, 728
最良矯正視力 (logMAR)	12 0.817±0.492 0.40, 2.00	12 0.086±0.222 -0.18, 0.70
上段：症例数、中段：平均±標準偏差、下段：最小、最大		

【原理・メカニズム】

成熟分化型培養ヒト角膜内皮細胞を前房内に移植することで、障害を受けた単層角膜内皮組織を再建する。

【体内動態】

凍結処置により角膜内皮細胞を脱落させたマウス水疱性角膜症モデルに光量子ドットで標識（QDs655）した培養ヒト角膜内皮細胞（CHCEC-QDs655）を前房内投与したときの体内分布を、*in vivo/ex vivo*組織イメージング手法を用いて体内動態を評価した。*In vivo*蛍光イメージングでは、CHCEC-QDs655投与48時間後まで無処置眼及び凍結処置眼ともにCHCEC-QDs655由来の赤色蛍光が検出されたが、蛍光強度は経時的に低下した。*Ex vivo*蛍光イメージングにより眼球内の関心領域の蛍光強度を解析した結果、CHCEC-QDs655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は、無処置眼ではそれぞれ約15%及び約9%、凍結処置眼ではそれぞれ約34%及び約21%であった。マウス水疱性角膜症モデルにおける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。また、前房内投与48時間後に、心臓、肺、腎臓、脾臓及び肝臓へのCHCEC-QDs655の移行性について共焦点イメージングにより検討した結果、水疱性角膜症モデルでは肺に、無処置マウスでは肺及び肝臓に極めて限局的な移行が認められた²⁾。カニクイザルの水疱性角膜症モデルに培養ヒト角膜内皮細胞

（CHCEC）を前房内投与したときの体内分布を、ポリメラーゼ連鎖反応で評価した。その結果、CHCEC前房内投与2週間後に、眼球外の臓器・組織からCHCECに由来するヒトゲノムDNAは検出されなかった³⁾。

【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27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30時間

【取り扱い上の注意】

〈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、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。

【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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献
1) 臨床試験成績（2023年3月17日承認、CTD 2.7.6.4）（社内資料）
2) Toda M, Yukawa H, Yamada J, et al.: Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2019; 60: 4008-4020
3) Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, et al.: Scientific Reports. 2016; 6: 26113
2. 文献請求先
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
〒102-0083 東京都千代田区麹町二丁目10番地3
電話番号：03-6555-2238

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元
合同会社 オーリオンバイオテック・ジャパン
〒102-0083 東京都千代田区麹町二丁目10番地3
電話番号：03-6555-2218