

令和 5 年 2 月 13 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] ネルテペンドセル
[販 売 名] ビズノバ
[申 請 者] 合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン
[申 請 日] 令和 4 年 6 月 21 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 5 年 2 月 13 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

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。

審査報告書

令和 5 年 2 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ビズノバ
[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] ネルテペンドセル
[申 請 者] 合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン
[申請年月日] 令和 4 年 6 月 21 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、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、灌流液を副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、ドナーより採取したヒト角膜から分離した角膜内皮細胞を培養して製した成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞を構成細胞とする角膜内皮細胞剤である。また、副構成体は、角膜内皮細胞剤の移植前に前房内を灌流するために使用される灌流液である。

[申請区分] (1 の 1) 新再生医療等製品
[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号（R4 再）第 22 号、令和 4 年 2 月 28 日付け薬生機審発 0228 第 1 号）
[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の水疱性角膜症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

水疱性角膜症

[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（ 1.0×10^6 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。

[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。

審査報告 (1)

令和 4 年 12 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ビズノバ
[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] ネルテペンドセル
[申 請 者] 合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン
[申請年月日] 令和 4 年 6 月 21 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、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、灌流液を副構成体とする再生医療等製品である。主構成体は、ドナーより採取したヒト角膜から分離した角膜内皮細胞を培養して製した成熟分化培養ヒト角膜内皮細胞を構成細胞とする角膜内皮細胞剤である。また、副構成体は、角膜内皮細胞剤の移植前に前房内を灌流するために使用される灌流液である。

[申請時の効能、効果又は性能]
水疱性角膜症

[申請時の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、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 (1.0×10^6 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。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	3
2.	製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3.	安定性に関する資料及び機構における審査の概略	8
4.	効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略	9
5.	製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	11
6.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	12
7.	臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略	15
8.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	28
9.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	29
10.	審査報告（1）作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、ドナーより採取したヒト角膜から分離した角膜内皮細胞を培養して製した成熟分化 CHCEC を構成細胞とする再生医療等製品である。生体内のヒト角膜内皮細胞に類似した機能を有しており、水疱性角膜症患者の前房内に移植することで、角膜内皮細胞欠損部分に接着・伸展する。障害された単層角膜内皮組織を再建し、角膜の透明性を回復させることを目的として使用される製品であり、以下の主構成体及び副構成体から構成されるコンビネーション製品である。

主構成体：ドナーより採取したヒト角膜から分離した角膜内皮細胞を培養して製した成熟分化 CHCEC を構成細胞とする角膜内皮細胞剤

副構成体：細胞移植前に前房内を灌流するための灌流液

なお、本品は、「水疱性角膜症」を予定される効能、効果又は性能として、令和4年2月28日付け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）。

1.2 開発の経緯等

水疱性角膜症は、様々な角膜内皮疾患や手術的外傷（眼手術）等によって角膜内皮障害が進行した結果、角膜内皮細胞密度が測定不能になるまで減少し、角膜の浮腫、混濁により角膜透明性の維持が困難となることで、視力低下、眼痛等を生じる疾患である。

水疱性角膜症に対する既存治療法は障害された角膜組織を健常なドナー角膜組織で置換する角膜移植であるが、ドナー角膜が慢性的に不足していること、角膜移植は侵襲性が高く、高齢者やハイリスク眼の患者への負担が大きいこと等の課題があることから、本疾患に対する新たな治療法の開発が望まれている。

本品の開発に関しては、京都府立医科大学附属病院眼科の木下らによって、水疱性角膜症患者を対象に20■年■月にヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）に基づく臨床研究（CHCEC R-01 試験）が開始された後、20■年■月から医師主導第Ⅱ相試験（CHCEC-201 試験）、20■年■月から医師主導第Ⅲ相試験（CHCEC-301 試験）が実施された（いずれも国立研究開発法人日本医療研究開発機構の再生医療実用化研究事業による）。今般、CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。

本品は、2022年11月時点において、いずれの国及び地域においても承認・販売されていない。

2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料及び機構における審査の概略

本品の主構成体は、ドナーより採取したヒト角膜から分離した角膜内皮細胞を培養して製した成熟分化 CHCEC を構成細胞とする角膜内皮細胞剤である。1 チューブ（液量 400 μ L）あたり、CHCEC を 1.33×10^6 個含有する細胞懸濁液であり、副成分として Opti-MEM I 及び Y-27632（■■■■M）が含まれる。本品の副構成体は、角膜内皮細胞剤の移植前に前房内の灌流に使用する灌流液であり、1 チューブあたり Y-27632（■■■■M）を添加した Opti-MEM I 1200 μ L が含まれる。

表2 角膜内皮細胞剤の製造工程における工程内管理試験

工程	試験項目
工程内管理試験 1 ()	細胞形態、 、生存率
工程内管理試験 2 ()	細胞形態、 、生存率
工程内管理試験 3 ()	細胞形態、 、生存率
工程内管理試験 4 ()	細胞形態、 、生存率、確認試験 () *1、 純度試験 () *1、純度試験 (、 、 、 、) *1、無菌試験 () ()) *1、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、ウイルス否 定試験 (、 、 、 、 、) *1
工程内管理試験 5 ()	無菌試験 () *2

*1 : [REDACTED]

*2 : [REDACTED]

2.2 外来性感感染性物質の安全性評価

2.2.1 ヒト角膜

本品の原料となるヒト角膜は、ドナーの死後に EBAA の認定を受けた米国の施設で採取されたものであり、生前又は死後のドナーに対する身体検査、問診（既往歴、移植・輸血歴）及び血清学的検査による感染症検査（HIV-1、HIV-2、HBV、HCV、HTLV-1、HTLV-2、梅毒）が実施されている。また、ヒト角膜の受入れ試験として、XXXXXXXXXXに対する核酸増幅法によるウイルス否定試験（HIV-1、HIV-2、HBV、HCV、HTLV-1、HTLV-2）が実施されている（表 1）。なお、ドナーの死後提供された組織であるため、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）第 3 ヒト由来原料総則 3 ヒト細胞組織原料基準 要件（3）のウインドウピリオドを勘案した検査は実施されていない。

2.2.2 ヒト角膜以外の生物由来原料等

本品の製造工程で使用するヒト角膜以外の生物由来原料等は、FBS、ヒト血漿由来トランスフェリン及びウシ由来コラーゲンであり、いずれも生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）に適合している。

2.3 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

本品の開発工程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C、製法 D、製法 E1、製法 E2'、製法 E2 及び申請製法とする）。

製法 A から製法 B: [redacted] の変更、[redacted]、[redacted] [redacted] [redacted] ([redacted]
[redacted]) [redacted] 製法へ変更

製法 B から製法 C : XXXXXXXXXX製法へ変更

製法 C から製法 D : [] の変更、 [] [] こと
へ変更、 [] [] [] 製法へ変更

製法 D から製法 E1 : [redacted] [redacted] の変更並びに [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] へ変更、 [redacted] の変更

製法 E1 から製法 E2' : ██████████、██████████、██████████へ変更

製法 E2'から製法 E2 : ██████████ ██████████ ██████████ ██████████へ変更

製法 E2 から申請製法：[redacted]の変更、[redacted]の変更

CHCEC-201 試験には製法 E1、非臨床安全性試験（軟寒天コロニー形成試験）には製法 E2'、非臨床安全性試験（一般毒性試験）及び CHCEC-301 試験には製法 E2 で製造した製品が使用された。CHCEC R-01 試験（臨床研究）には製法 B～E2 で製造した製品が使用された。

製法 E1、製法 E2 及び申請製法への製法変更時にはそれぞれ品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の品質の同等性／同質性が確認されている。

2.4 特性解析

CHCEC について、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における評価項目

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.5 製造工程の評価

2.5.1 製造工程由来不純物の除去について

製造工程で使用する 材料A、材料B [redacted]、材料C [redacted]、材料D [redacted]、材料E [redacted]、[redacted]（材料F、材料G [redacted]、材料H [redacted]、材料I [redacted] 及び材料J [redacted]）、材料K 及び材料L [redacted] について、最終製品中の残存量の実測値又は推定残量から算出された移植 1 回での推定投与量に基づき、安全性評価が実施された。その結果、ヒトへの安全性上の懸念は低いとされ、製造工程由来不純物に関する管理項目は設定されていない。

2.5.2 ベリフィケーションの実施について

本品に求められる品質特性は、性状、[redacted]、生存率、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、細胞表面抗原純度（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）、無菌、マイコプラズマ、エンドトキシン、外来性ウイルスとされた。

主構成体の製造方法に関して、目的とする品質特性が製造毎に確保できるよう、ベリフィケーションによる品質管理戦略が構築されている。ベリフィケーション項目は以下のとおりである。

- 原料の受入れ試験（表 1）
- 工程内管理試験（表 2）
- 規格試験（表 5）
- [redacted]
- [redacted]
- 表 4 に示す製造工程パラメータ

表4 ベリフィケーション管理項目とする製造工程パラメータ

2.6 製品の管理

主構成体である角膜内皮細胞剤及び副構成体である灌流液の規格及び試験方法は、表5及び表6のとおりである。

角膜内皮細胞剤の有効期間は27時間と限られていることから(「3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)、 、 、 及び は、
 の結果を出荷判定に用いる。また、最終製品に対する 及び については、
 、規格への適合性判定が実施される。なお、無菌試験については、 は、 出荷判定に用いられる。

これらの規格試験に加え、最終製品の無菌性を確認するため、最終製品に対する (
)が実施される の結果は に判明する。

灌流液については、 及び に対し無菌試験及びエンドトキシン試験が実施され、 、性状及びpHを測定し確認の上出荷される。灌流液は、 で保管される。

表5 角膜内皮細胞剤の規格及び試験方法

試験項目	試験方法	規格	試験検体
性状	目視	無色～微赤色の懸濁液	<u> </u>
<u> </u>	血球計算盤 (トリパンプルー染色)	<u> </u> ×10 ⁶ 個/mL	<u> </u>
生存率	血球計算盤 (トリパンプルー染色)	<u> </u> %以上	<u> </u>
確認試験	免疫染色 (<u> </u> 、 <u> </u> <u> </u>)	陽性	<u> </u> *1
純度試験	ELISA (<u> </u>)	<u> </u> g/mL 以上	<u> </u> *1
純度試験	フローサイトメトリー (<u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u>)	<u> </u> : <u> </u> %以上 <u> </u> : <u> </u> %以上 <u> </u> : <u> </u> %以下 <u> </u> : <u> </u> %以下 <u> </u> : <u> </u> %以下 <u> </u> : <u> </u> %以下	<u> </u> *1
無菌試験	<u> </u> (<u> </u>)	陰性	<u> </u> *1*2
マイコプラズマ否定試験	核酸増幅法 (日本薬局方参考情報)	陰性	<u> </u>
エンドトキシン試験	比濁法 (日本薬局方)	<u> </u> EU/mL 未満	<u> </u>
ウイルス否定試験	核酸増幅法 (<u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u> 、 <u> </u>)	陰性	<u> </u> *1

*1 :

*2 :

表6 灌流液の規格及び試験方法

試験項目	試験方法	規格
性状	目視	無色～微赤色澄明の液
pH	pH 測定法（日本薬局方）	■～■
無菌試験*1：	メンブランフィルター法（日本薬局方）	適合
エンドトキシン試験*1：	比濁法（日本薬局方）	■ EU/mL 未満

*1 : [REDACTED]

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本品の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1 ヒト角膜のウイルスリスクについて

機構は、本品の原料であるヒト角膜について、ドナーに対するウインドウピリオドを勘案した検査が実施されていないこと、製造工程を通してレトロウイルス試験、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験等の広範なヒトウイルスの否定試験は設定されていないことから、最終製品のウイルス安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の点等を考慮すると、当該原料について、一定のウイルス安全性は確保されていると考える。

- 本品のドナーに対しては、通常の角膜移植におけるドナー検査と同一の検査が実施される。
- 重篤な疾病の原因となり得るウイルス（HIV、肝炎ウイルス及びHTLV）の検査は、ドナーの血清学的検査に加え、受入試験として核酸増幅法による検査を実施している。
- 角膜内皮炎症や角膜ヘルペス等を防止する観点から、工程内管理試験として █████、████、████、████、████ █████試験を実施している。
- 臨床試験（CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験）及び臨床研究（CHCEC R-01 試験）において、ドナー由来のウイルスに起因する副作用は発生していない。

機構は、申請者の説明を踏まえると、当該原料に起因するウイルスリスクは完全には否定できないものの、一定のリスク管理がなされていることを確認した。

3. 安定性に関する資料及び機構における審査の概略

角膜内皮細胞剤の安定性試験の概略は、表7のとおりである。

表7 角膜内皮細胞剤の安定性試験

ロット	製法	保存条件	実施期間	保存形態
S01-21002	申請製法*1	2～8℃	0 [redacted] 時間	一次容器
S01-21003*2	申請製法*1	2～8℃	0 [redacted] 時間	([redacted] 製チューブ)
S01-21005	申請製法*1	2～8℃	0 [redacted] 時間	二次包装：紙函

* 1 : [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

*2 : [REDACTED]

角膜内皮細胞剤の安定性試験において [] が認められ [] した。
以上より、角膜内皮細胞剤の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき、27 時間と設定された。なお、
[] [] されている。

また、灌流液の安定性試験の概略は、表 8 のとおりである。

表 8 灌流液の安定性試験

ロット	保存条件	保存形態
220525-A 220525-B 220525-C	2～8℃、■ 時間	一次容器 (■■■■■■■■■■ 製チューブ) 二次包装：紙函

灌流液の安定性試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。以上より、灌流液の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき、30 時間と設定された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、主構成体の安定性試験に用いられた検体のうち 1 ロット (■■■■■■■■■■) は、■■■■■■■■■■ 開始時 (■■■■■■■■■■ 時点) に■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) の■■■■■■■■■■ していたが、■■■■■■■■■■ 時 (■■■■■■■■■■ 時点) の試験では■■■■■■■■■■ していたこと、また、■■■■■■■■■■ 時間時点の■■■■■■■■■■ はロット ■■■■■■■■■■ であり■■■■■■■■■■ は認められなかったことを確認した。

以上より、設定された主構成体及び副構成体の貯法及び有効期間は受入れ可能と判断した。

4. 効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略

本品の効能、効果又は性能に関する資料は、*in vitro* 試験として CHCEC の免疫組織化学検査、*in vivo* 試験として水疱性角膜症モデル動物に CHCEC 又は動物由来角膜内皮細胞を前房内移植した試験成績が提出された。

4.1 *in vitro* 試験（角膜実質組織に関与するタンパク質の解析）(CTD3.2.1.3、CTD3.2.7.4)

CHCEC について、角膜内皮細胞の機能に関する以下のタンパク質の発現が免疫組織化学検査により評価され、いずれも発現が確認された。

- ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
- ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
- ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

4.2 *in vivo* 試験

4.2.1 ウサギ及び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の前房内移植試験 (CTD4.2.1.1-1)

日本白色種ウサギ及びカニクイザルの水晶体を切除後、角膜輪部を切開し角膜内皮細胞を剥離することで、水疱性角膜症モデルが作製された。モデル動物の前房内に DiI 標識された RCEC 又は MCEC が Y-27632 (■■■■■■■■■■ M) 添加又は非添加でそれぞれ 2.0×10^5 個移植され、免疫組織化学検査により生着が評価された。

ウサギ水疱性角膜症モデルでは細隙灯顕微鏡による角膜透明性及び角膜厚の検査が実施され、RCEC 移植後 14 日間の観察において、Y-27632 添加群では RCEC の角膜内皮基底膜への接着及び単層六角格子構造の細胞形態が認められた。移植 1 日後は角膜厚が 800 μm 未満の中程度の浮腫に伴う角膜の混濁が

認められたが、14 日後に角膜厚は 409 μm まで減少し、角膜透明性の回復が認められた。また、移植 14 日後の眼球の免疫組織化学検査において、DiI、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の発現が認められた。Y-27632 非添加群では、生着した細胞は Y-27632 添加群と比較して少なく、線維芽細胞のマーカーである $\alpha\text{-SMA}$ の発現が認められた。

カニクイザル水疱性角膜症モデルでは細隙灯顕微鏡による角膜透明性及びスペキュラーマイクロスコープによる細胞密度の検査が実施され、MCEC 移植後 3 カ月間の観察において、Y-27632 添加群では細胞密度 2,000 個/ mm^2 以上の単層六角格子構造の細胞形態が見られ、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の発現が認められた。Y-27632 非添加群では、MCEC は線維芽細胞様の形態の細胞であり、Y-27632 添加群と比較し、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX は低発現であった。Y-27632 の添加の有無にかかわらず、観察期間内では角膜透明性が認められた。

4.2.2 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 の前房内移植試験 (CTD4.2.1.1-2)

水疱性角膜症カニクイザルモデルを用いて、Y-27632 (XXXXXXM) 添加又は非添加で左眼前房内に MCEC 又は CHCEC を 5.0×10^5 個移植し、スペキュラーマイクロスコープによる細胞密度の算出、細隙灯顕微鏡による角膜透明性の評価並びに眼球の蛍光免疫組織化学染色が行われた。

MCEC 移植後 1 年間の観察において、Y-27632 添加群では、1 年後まで角膜透明性及び細胞密度 2,000 個/ mm^2 以上の単層六角格子構造の細胞形態が認められた。眼球の免疫組織化学検査において、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の発現が認められた。Y-27632 非添加群では、角膜の混濁のため、細胞密度及び構造の検査が実施できなかった。

CHCEC 移植後 3 カ月間の観察において、Y-27632 添加群では角膜透明性及び細胞密度 2,890 個/ mm^2 の単層六角格子構造の細胞形態が認められた。眼球の免疫組織化学検査において XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の発現が認められた。Y-27632 非添加群では角膜の混濁が認められた。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の性能について以下のように説明している。

角膜内皮細胞は、角膜後面において、健康人では 2,000 個/ mm^2 以上の密度で六角形の細胞として敷石状に配列し（日眼会誌 2014; 118; 81-83）、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX により前房側への水排出を促進し、角膜の浮腫軽減、透明化及び正常な角膜厚の維持に関与している（専門医のための眼科診療クオリファイ；中山書店）。

CHCECでは、免疫組織学的解析において、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の発現が認められた。

ウサギ及びカニクイザルの水疱性角膜症モデルの前房内にCHCEC又は各動物由来の同種培養角膜内皮細胞を移植した結果、いずれにおいても角膜後面に単層六角格子構造の細胞形態が観察され、Y-27632 添加群では角膜透明性の回復が認められた。また、眼球の免疫組織化学染色では、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の染色像が認められた。

以上より、水疱性角膜症患者の前房内に移植されたCHCECは角膜内皮細胞密度が減少した角膜後面に生着し、単層六角格子構造の角膜内皮組織を再建することで効果を示すものと考えられる。なお、Y-27632非添加では、移植細胞は線維芽細胞様の形態となり、細胞機能マーカーであるXXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX も低

発現であったことから、Y-27632の添加は移植されたCHCECの形態及び機能の維持に寄与していると考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の体内動態に関する資料として、マウスを用いた体内分布試験並びにカニクイザル水疱性角膜症モデルを用いた MCEC 及び CHCEC の前房内移植試験成績が提出された。

5.1 マウスを用いた CHCEC の前房内移植試験 (CTD4.2.2.3-1)

凍結処理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及び正常マウス各 3 匹の右眼前房内に、量子ドット (QDs655) で標識した CHCEC が 2×10^4 個移植され、蛍光イメージングシステムにより移植 3、24 及び 48 時間後の眼球における QDs655 の蛍光強度が *in vivo* 及び *ex vivo* で測定された。また、高速多光子共焦点レーザー顕微鏡を用いて、移植 3、24 及び 48 時間後の眼球並びに 48 時間後の心臓、肺、腎臓、脾臓及び肝臓の病理組織学的検査が実施された。

蛍光イメージングシステムによる *in vivo* 評価では、経時的な蛍光強度の低下が認められた。また、*ex vivo* 評価では、移植 3 時間後の蛍光強度に対する 24 時間及び 48 時間後の蛍光強度比率は、無処置マウスに比べてマウス水疱性角膜症モデルで高く維持された。高速多光子共焦点レーザー顕微鏡による病理組織学的検査では、角膜後面に CHCEC の生着が確認された。また、移植 48 時間後には、観察したすべてのマウス水疱性角膜症モデルで肺に、正常マウスで肺及び肝臓に、CHCEC が認められた。

5.2 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 の前房内移植試験 (CTD4.2.1.1-2)

水晶体切除後、角膜輪部を切開し角膜内皮細胞を剥離することで作製されたカニクイザル水疱性角膜症モデルの左眼前房内に MCEC 又は CHCEC が 5.0×10^5 個移植され、移植 3 カ月後又は 1 年後に細隙灯顕微鏡及びスペキュラーマイクロスコープによる角膜の観察が行われた。また、CHCEC 移植群では、ヒト gDNA (ヒト由来 KLHL17 及び NPHP4) に対する PCR 法により、移植 14 日後の各種器官¹⁾を対象に CHCEC の体内分布が評価された。PCR 法による解析において、測定されたいずれの器官においても、ヒト gDNA の発現は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について、以下のように説明している。

マウス水疱性角膜症モデルの前房内に CHCEC を移植したところ、CHCEC の角膜後面への生着が確認されたことから、前房内へ移植した CHCEC の角膜への移行は良好であると考ええる。また、「4.2.2 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 の前房内移植試験」の項で示したとおり、カニクイザル水疱性角膜症モデルの前房に MCEC を移植したところ、移植 1 年後まで角膜内皮細胞を示唆する単層六角格子構造の細胞形態が確認され、角膜透明性が維持されたことから、CHCEC は移植後少

¹⁾ 大脳皮質、小脳、脳下垂体、脊髄、甲状腺、副腎、心臓、大静脈、肺、腎臓、尿管、膀胱、子宮、子宮頸管、卵巣、卵管、食道、胃、十二指腸、小腸、結腸、肝臓、脾臓、横紋筋、皮膚、末梢神経、乳房、胸腺、脾臓

なくとも1年は角膜に生着していると考える。

本品の眼球外の器官及び組織への移行について、前房内に CHCEC を移植した正常マウスでは肺及び肝臓に CHCEC が確認された。当該所見は、角膜に生着せず遊離した CHCEC が、隅角に存在する線維柱体を経由してシュレム管に入り静脈に移行することで全身を循環し、肺及び肝臓へ移行したためと考えられる。マウス水疱性角膜症モデルでは、正常マウスと比較し、眼球における蛍光標識が強く検出されたことから、マウス水疱性角膜症モデルでは、CHCEC が効率的に角膜に生着し角膜に生着せず遊離する細胞が少なかったことが想定される。一方、前房内に CHCEC を移植したカニクイザル水疱性角膜症モデルでは、眼以外の器官に CHCEC に由来するヒト gDNA は検出されなかった。以上より、水疱性角膜症患者の前房内に移植した CHCEC が眼球外の器官へ移行する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床安全性に関する資料として、ウサギに CHCEC を移植した一般毒性試験、造腫瘍性試験（核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験）、マウスを用いた免疫寛容試験等の成績が提出された。

6.1 ウサギを用いた本品の眼前房内移植の一般毒性試験（CTD 4.2.3.1-2）

Kbl:JW ウサギの左眼前房内に CHCEC を移植し、移植15日後に剖検する試験が実施された。眼局所において、角膜、結膜、虹彩等の炎症性所見が認められた（表9）。

表9 本品の眼前房内移植の一般毒性試験

試験系	移植経路	観察期間	製法	用量	主な所見
ウサギ (雌雄)	眼前房内	15日間	製法 E2	1.5×10^6 cells/眼 /body	移植部位（眼）：発赤及び浮腫、一過性の眼圧上昇及び角膜厚の増加、細隙灯顕微鏡検査において、角膜の混濁、虹彩の発赤及び肥厚、結膜の発赤及び浮腫、前房の半透明及び混濁が認められた。病理組織学的検査において、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：毒性学的変化なし

6.2 その他の安全性

6.2.1 造腫瘍性試験

in vitro 試験として核型分析試験及び軟寒天コロニー形成試験が実施された。

6.2.1.1 核型分析試験（CTD 4.2.3.7.7-2）

本品5ロットの核型分析試験において、Gバンドによる詳細分析とモード分析が行われ、検体の一部に染色体異常が認められた（表10）。

表 10 本品の核型分析試験

CHCEC ロット番号	製法	結果
CT12-2 ^{*1}	製法 E2	染色体異常は認められなかった
CR02	製法 E2	染色体異常は認められなかった
CT19-1	製法 E2	モード分析を行った 50 細胞中 2 細胞で 7 番染色体トリソミー ^{*2} G バンドによる詳細分析を行った 20 細胞中 1 細胞で 12 番染色体の転座、 1 細胞で 13 番染色体及び 14 番染色体の転座、1 細胞で 22 番染色体の消失 と由来不明の染色体に一部置換 ^{*3}
C45	製法 E1	染色体異常は認められなかった
C44	製法 E1	モード分析を行った 50 細胞中 4 細胞で 12 番染色体トリソミー ^{*2}

^{*1}：CHCEC-301 試験で用いられたロット。

^{*2}：ISCN2020 International System for Human Cytogenomic Nomenclature (Cytogenet Genome Res 2020; 160: 341-503) における定義（少なくとも 2 つ以上の細胞で同一の染色体の増加又は構造の再編成が認められる場合にクローン性の細胞とみなす）を踏まえ、クローナルな増殖と判断された。

^{*3}：異なる部位に 1 細胞ずつ認められた転座・消失・一部置換された染色体であり、ISCN2020: International System for Human Cytogenomic Nomenclature における定義を踏まえ染色体異常とはみなされなかった。

製法 B、C 及び D で製造され、CHCEC R-01 試験で被験者に移植され、核型分析が実施された CHCEC 12 ロットのうち 8 ロットにおいても、検体の一部に染色体異常が認められた（表 11）。

表 11 CHCEC R-01 試験で被験者に移植された CHCEC の核型分析試験

CHCEC ロット番号	製法 ^{*1} 、継代数 ^{*2}	結果
C40	製法 D、2 継代目	モード分析を行った 50 細胞中 26 細胞で 12 番染色体トリソミー ^{*3}
C39	製法 D、2 継代目	モード分析を行った 50 細胞中 5 細胞で 12 番染色体トリソミー ^{*3}
C38	製法 D、5 継代目	G バンドによる詳細分析を行った 20 細胞中 20 細胞で 9 番染色体逆位 ^{*4}
C33-5	製法 D、5 継代目	G バンドによる詳細分析を行った 20 細胞中 1 細胞で 1 番染色体及び 10 番染色体の転座 ^{*5}
C33-2	製法 D、4 継代目	G バンドによる詳細分析を行った 20 細胞中 1 細胞で 4 番染色体及び 6 番染色体の転座 ^{*5}
C32-2	製法 C、5 継代目	モード分析を行った 50 細胞中 18 細胞で 12 番染色体トリソミー ^{*3}
C24	製法 B、3 継代目	染色体異常は認められなかった
C23	製法 B、2 継代目	染色体異常は認められなかった
C22	製法 B、2 継代目	モード分析を行った 50 細胞中 2 細胞で 12 番染色体トリソミー ^{*3}
C21	製法 B、2 継代目	G バンドによる詳細分析を行った 20 細胞中 1 細胞で 2 番染色体及び 7 番染色体の転座 ^{*5}
C16	製法 B、3 継代目	染色体異常は認められなかった
C15	製法 B、3 継代目	染色体異常は認められなかった

^{*1}：製法 B、C 及び D は、申請製法との同等性／同質性が確認されていない（「2.3 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。

^{*2}：申請製法の継代回数は 3 回である（「2.3 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。

^{*3}：ISCN2020: International System for Human Cytogenomic Nomenclature における定義を踏まえ、クローナルな増殖と判断された。

^{*4}：20 細胞全てに認められた逆位であり、ドナー細胞由来の染色体特性とみなされた。

^{*5}：1 細胞のみに認められた転座であり、ISCN2020: International System for Human Cytogenomic Nomenclature における定義を踏まえ染色体異常とはみなされなかった。

6.2.1.2 軟寒天コロニー形成試験（CTD 4.2.3.7.7-1）

製法 E2²⁾ で製造された CHCEC（ロット番号：R01）由来の細胞（3 継代目）を軟寒天層に播種し、21 日間培養したところ、足場非依存性の増殖を示すコロニー形成は認められなかった。

²⁾ 申請製法と同等性／同質性は確認されていない。

6.2.2 マウスを用いた免疫寛容試験 (CTD 4.2.3.7.7-3)

C57BL/6 マウスの角膜から作製された mpCEC 又は C57BL/6 マウス脾細胞を、無処置 Balb/c マウス又は凍結処理により角膜内皮細胞を脱落させた Balb/c マウス水疱性角膜症モデルの前房内に移植し、1 週間後に C57BL/6 マウス脾細胞を耳介に移植することで、アロ抗原特異的 DTH を惹起する試験が実施された。無処置 Balb/c マウスでは、mpCEC 又は C57BL/6 マウス脾細胞のいずれを前房内に移植した場合にも耳介厚の増加は認められなかったことから、前房は免疫特権部位である (J Immunol Res 2018; 1679197: 1-12) ことが示唆された。一方、角膜の損傷による免疫特権の破綻が想定される Balb/c マウス水疱性角膜症モデルでは、C57BL/6 マウス脾細胞を前房内に移植した場合には耳介厚の増加が認められたものの、mpCEC を前房内に移植した場合には耳介厚の増加は認められなかったことから、mpCEC では前房内移植によるアロ抗原特異的 DTH 誘発能は低いと考えられた。

6.2.3 不純物の安全性評価

最終製品に残存する可能性のある不純物は、材料A、材料B、材料C、材料D、材料E、 (材料F、材料G、材料H、材料I、材料J、材料K 及び材料L) である。本品中の残存量に基づく安全性評価の結果、ヒトに対する安全性上の懸念は小さいと申請者は考察している。

6.2.4 主構成体の副成分及び副構成体 (灌流液) の安全性評価

主構成体の副成分及び副構成体 (灌流液) の成分は、Y-27632 及び Opti-MEM I である。臨床使用時の本品中のこれらの副成分の含有量を踏まえ、毒性試験成績等に基づく各副成分の安全性評価が実施され、ヒトに対する安全性上の懸念は小さいと申請者は考察している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、核型分析試験において 7 番染色体及び 12 番染色体のトリソミーが認められている (「6.2.1.1 核型分析試験」の項参照) ことを踏まえ、本品の造腫瘍性リスク及び製造販売後のリスク管理について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

以下の理由から、本品の造腫瘍性リスクは低いと考える。しかしながら、本品が移植された症例数が少ないことから、造腫瘍性を製造販売後調査の調査項目とし、眼内及び眼表面の増殖性病変について、細隙灯顕微鏡検査の結果から情報収集を行う予定である。

- ヒトの正常な角膜内皮細胞は体内で分裂増殖しないこと (標準眼科学 第 13 版 医学書院) から、本品は注入部位である前房内及びその他の全身で増殖することはないと考えられること。なお、前房内に移植された細胞は角膜後面に生着し、単層六角格子状の構造体として機能を発揮する (「4.R 機構における審査の概略」の項参照) ため、増殖性を示した場合には、構造体の構造が乱れて機能を発揮できなくなると想定される。
- 軟寒天コロニー形成試験では足場非依存性の増殖を示すコロニー形成は認められなかったこと。
- CHCEC R-01 試験で、製法 B、C、D 又は E1 で作製され染色体異常が認められたロット (「6.2.1.1 核型分析試験」の項参照) の一部が 26 例に移植された (表 12) が、いずれの被験者も 36~60 カ月間の観察において細隙灯顕微鏡検査で眼の腫瘍性病変は認められておらず、眼以外で本品移植と関連する腫瘍性病変も認められていないこと。なお、これらのロット及び軟寒天コロニー形成試験に

用いたロットは申請製法との同等性／同質性が確認できていないものの、染色体異常が認められるという点で一貫していることから、これらのロットを用いた CHCEC R-01 試験の結果に基づき本品の造腫瘍性リスクを考察することは可能と考える。

表 12 染色体異常が認められたロットの CHCEC R-01 試験における移植

CHCEC ロット番号	製法	結果	移植被験者数
C44	製法 E1	12 番染色体トリソミー	2 例
C40	製法 D	12 番染色体トリソミー	5 例
C39	製法 D	12 番染色体トリソミー	4 例
C38	製法 D	9 番染色体逆位	1 例
C33-5	製法 D	1 番染色体及び 10 番染色体の転座	3 例
C33-2	製法 D	4 番染色体及び 6 番染色体の転座	4 例
C32-2	製法 C	12 番染色体トリソミー	3 例
C22	製法 B	12 番染色体トリソミー	2 例
C21	製法 B	2 番染色体及び 7 番染色体の転座	2 例

機構は、提出された資料及び以下の検討により、本品移植後の継続的なモニタリングを実施することを前提に、非臨床安全性の観点からは本品の臨床使用は可能と判断した。

- 核型分析試験でクローナルな増殖を示唆する所見が認められているものの、本品は体細胞由来であり、悪性形質転換のリスクは小さいと考えること、並びに核型異常を示したロットを移植されたヒトにおいて現時点で眼及び眼以外で腫瘍性病変の発現が認められていない状況を踏まえると、現時点で得られている情報からは本品の造腫瘍性リスクは小さいと考える。
- 本品が眼から他の組織へ移行し生着する可能性は低いと考えられる（「5.R 機構における審査の概略」の項参照）ことから、眼以外の組織において本品由来の腫瘍性病変が生じるリスクは低いと考える。
- 眼における増殖性病変については細隙灯顕微鏡検査により検出可能であると考えられる。

なお、ヒトの眼局所における安全性については、「7.R.3 安全性について」にて引き続き議論する。

7. 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表に示す臨床試験 2 試験が、参考資料として臨床研究 1 試験が提出された。

表 13 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価 参考	日本	CHCEC-201 試験	II	水疱性角膜症 (Grade4)	15	CHCEC として 2×10^5 、 5×10^5 又は 1×10^6 個/眼を前房内に移植（各群 5 例）	有効性 安全性
		CHCEC-301 試験	III		12	CHCEC として 1×10^6 個/眼を前房内に移植	
		CHCEC R-01 試験*	—		38	CHCEC として $0.5 \sim 1 \times 10^6$ 個/眼を前房内に移植	

*製法 B～製法 E の製品が使用された（製法 B～製法 D は申請製法との品質における同等性／同質性は確認されていない）（「2.3 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）」の項参照）。

7.1 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.1：CHCEC-201 試験＜実施期間：20 年 月～20 年 月＞）

水疱性角膜症（角膜内皮障害の重症度分類（日本眼科学会雑誌 2014; 118: 81-3）で Grade 4）と診断された患者（目標症例数 15 例（低用量（ 2×10^5 個/眼）、中用量（ 5×10^5 個/眼）、高用量（ 1×10^6 個/眼）の 3 群各 5 例））を対象に、本品を対象眼の前房内に単回移植した際の安全性及び有効性を確認することを

目的とした非遮蔽ランダム化並行群間比較試験が、国内 3 施設で実施された。本試験では、同意取得日から移植前日までが「観察期」、移植日から移植後 52 週までが「治療期」と設定された。

表 14 主な選択・除外基準

選択基準	・最良矯正視力が 0.5 未満の患者 ・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/mm² 未満の患者 ・角膜厚が 630 μm 以上、かつ角膜上皮浮腫の存在する患者 ・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
除外基準	・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 ・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 ・全身性の自己免疫疾患を合併する患者（SLE、ベーチェット病等）

使用方法是以下のとおりとされた。

手術は原則として局所麻酔により行う。術前にピロカルピン塩酸塩 2%点眼を行い、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%の点眼を行う。患者の角膜輪部に約 1.6 mm の切開創を作成し、角膜内皮細胞を直径約 8 mm 剥離する。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う。角膜内皮の剥離範囲を確認する。また、前房内を眼内灌流液で灌流する。その後、■■■■MY-27632 を添加した Opti-MEM I（副構成体）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 1 mg を投与する。CHCEC として 3～15×10⁵ 個を 450 μ L の ■■■■MY-27632 を添加した Opti-MEM I に懸濁し、前房内に 26G 針を用いて本品 300 μ L を注入する。術後 3 時間はうつむき姿勢とする。

なお、移植 4 週前までの白内障手術及び瞳孔形成術の施行は可能とされた。

登録された症例 16 例中、同意撤回があった 1 例を除いた 15 例（低用量群 5 例、中用量群 5 例、高用量群 5 例）に本品の移植が行われ、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

被験者の水疱性角膜症の要因は、フックス角膜内皮ジストロフィ 5 例（低用量群 2 例、中用量群 2 例、高用量群 1 例、以下同順）、偽水晶体眼水疱性角膜症及びその他 5 例（2 例、2 例、1 例）、偽水晶体眼水疱性角膜症及びレーザー虹彩切開術後水疱性角膜症 4 例（0 例、1 例、3 例）、偽水晶体眼水疱性角膜症 1 例（1 例、0 例、0 例）であった。高用量群の 1 例で角膜移植の既往があり、中用量群の 1 例で CHCEC R-01 試験での CHCEC 移植の既往があったが、いずれも本試験の非対象眼であった。また、角膜移植を除く眼手術は 15 例全例で既往があった。

有効性の主要評価項目として設定された「移植後 12 週における角膜内皮細胞密度 1,000 個/mm² 以上を達成した被験者の割合」は、低用量群 80.0%（4/5 例）、中用量群 100.0%（4/4 例）³⁾、高用量群 100.0%（5/5 例）であった。また、角膜内皮細胞密度、角膜厚及び最良矯正視力の推移は、表 15 のとおりであった。なお、角膜上皮浮腫は、移植後 12 週では全例で「なし」となり、移植後 52 週では中用量の 1 例を除き「なし」であった。

³⁾ 中用量群の 1 例は移植後 12 週の角膜内皮細胞密度が測定不可（角膜実質浮腫が残存しており、角膜内皮細胞数の測定値が得られなかった）であったため、有効性解析対象集団から除外された。

表 15 角膜内皮細胞密度、角膜厚及び最良矯正視力の推移（CHCEC-201 試験、対象眼、FAS）

	移植前	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	24 週	52 週
角膜内皮細胞密度（個/mm ² ）								
低用量群	0	0	0	3 2088.7 ±1441.8 1041, 3733	4 1889.3 ±835.2 983, 2818	5 1504.2 ±762.4 916, 2831	5 1494.6 ±693.8 808, 2643	5 1434.0 ±643.0 755, 2434
中用量群	1 465.0	0	0	3 3000.7 ±373.7 2585, 3309	3 3247.3 ±150.7 3082, 3377	4 3237.5 ±278.3 2982, 3495	4 2996.3 ±513.1 2368, 3606	4 2810.5 ±410.8 2404, 3296
高用量群	1 368.0	1 2755.0	1 2770.0	4 2903.3 ±1210.5 1285, 3978	5 2397.6 ±993.3 1307, 3536	5 2792.6 ±1400.1 1110, 4338	5 2513.2 ±1470.6 822, 3915	5 2448.4 ±1496.1 417, 3600
角膜厚（μm）								
低用量群	5 721.6 ±34.7 693, 781	5 749.0 ±69.4 667, 855	5 682.4 ±72.9 603, 801	5 578.6 ±121.9 429, 759	5 572.2 ±88.0 490, 712	5 559.4 ±89.9 449, 692	5 556.8 ±72.5 477, 671	5 560.6 ±65.9 502, 673
中用量群	5 728.4 ±85.9 655, 840	5 747.8 ±82.3 683, 874	5 691.8 ±76.5 634, 781	5 643.2 ±104.6 560, 795	5 619.6 ±117.4 504, 805	5 600.4 ±77.4 516, 701	5 598.8 ±70.1 512, 665	5 587.6 ±67.8 514, 676
高用量群	5 736.8 ±60.9 686, 826	5 677.0 ±74.3 567, 755	5 720.4 ±156.1 570, 928	5 615.0 ±118.1 489, 757	5 586.0 ±93.8 471, 729	5 540.4 ±57.8 461, 610	5 554.0 ±29.2 517, 587	5 552.6 ±37.3 491, 585
最良矯正視力（logMAR）								
低用量群	5 1.080 ±0.522 0.40, 1.70	5 1.177 ±0.478 0.40, 1.52	5 1.128 ±0.530 0.22, 1.52	5 0.604 ±0.301 0.22, 1.00	5 0.413 ±0.246 0.10, 0.70	5 0.318 ±0.131 0.10, 0.40	5 0.438 ±0.280 0.05, 0.82	5 0.388 ±0.174 0.10, 0.52
中用量群	5 0.958 ±0.538 0.40, 1.52	5 1.019 ±0.563 0.70, 2.00	5 0.768 ±0.340 0.40, 1.22	5 0.561 ±0.449 0.15, 1.22	5 0.495 ±0.587 0.10, 1.52	5 0.485 ±0.596 0.05, 1.52	5 0.415 ±0.640 0.00, 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 1.103 ±0.357 0.52, 1.40	5 1.023 ±0.581 0.22, 1.70	5 0.695 ±0.702 0.00, 1.70	5 0.520 ±0.551 0.00, 1.22	5 0.317 ±0.283 0.05, 0.70	5 0.283 ±0.297 -0.08, 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

有害事象は、低用量群 4/5 例（80.0%）、中用量群 5/5 例（100.0%）、高用量群 5/5 例（100.0%）に認められた。

表 16 全体で 2 例以上に認められた有害事象

基本語（PT）	低用量群（n=5）	中用量群（n=5）	高用量群（n=5）
眼痛	20.0%（1/5）	40.0%（2/5）	40.0%（2/5）
上咽頭炎	20.0%（1/5）	40.0%（2/5）	0.0%（0/5）
眼瞼浮腫	0.0%（0/5）	20.0%（1/5）	20.0%（1/5）
流涙増加	0.0%（0/5）	40.0%（2/5）	0.0%（0/5）
便秘	0.0%（0/5）	20.0%（1/5）	20.0%（1/5）
眼圧上昇	20.0%（1/5）	0.0%（0/5）	20.0%（1/5）
筋骨格痛	20.0%（1/5）	20.0%（1/5）	0.0%（0/5）
不眠症	20.0%（1/5）	0.0%（0/5）	20.0%（1/5）

重篤な有害事象は、低用量群の 1 例で認められた胃癌、乳頭様甲状腺癌及び消化管粘膜下腫瘍、並び

に中用量群の1例で認められた大腿骨頸部骨折であり、いずれも本品との因果関係は「なし」と判定された。死亡は報告されなかった。

7.2 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.2：CHCEC-301 試験＜実施期間：20■年■月～20■年■月＞）

水疱性角膜症（角膜内皮障害の重症度分類で Grade 4）と診断された患者（目標症例数 12 例⁴⁾）を対象に、CHCEC として 1×10^6 個/眼を対象眼の前房内に単回移植した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が、国内 3 施設で実施された。本試験では、同意取得日から移植前日までが「観察期」、移植日から移植後 24 週までが「治療期」と設定された。

表 17 主な選択・除外基準

選択基準	・最良矯正視力が 0.5 未満の患者 ・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 ・角膜厚が $630 \mu\text{m}$ 以上、かつ角膜上皮浮腫の存在する患者 ・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
除外基準	・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 ・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 ・全身性の自己免疫疾患を合併する患者（SLE、ベーチェット病等） ・CHCEC を用いた臨床試験による他眼への細胞注入終了後 52 週未満の患者

使用方法是以下のとおりとされた。

手術は原則として局所麻酔により行う。術前にピロカルピン塩酸塩 2%点眼を行い、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%の点眼を行う。患者の角膜輪部に約 1.6 mm の切開創を作成し、角膜内皮細胞を直径約 8 mm 剥離する。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う。前房内における角膜内皮の剥離範囲を確認する。また、前房内を眼内灌流液で灌流する。その後、■■■■MY-27632 を添加した Opti-MEM I（副構成体）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 1 mg を投与する。CHCEC として 1.33×10^6 個を 400 μL の■■■■MY-27632 添加 Opti-MEM I に懸濁し、前房内に 26G 針を用いて本品 300 μL を注入する。術後 3 時間はうつむき姿勢とする。

なお、移植 4 週前までの白内障手術及び瞳孔形成術の施行は可能とされた。

登録された 13 例中、移植前に同意撤回があった 1 例を除いた 12 例に本品の移植が行われ、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

被験者の水疱性角膜症の要因は、フックス角膜内皮ジストロフィ 5 例、フックス角膜内皮ジストロフィ及びレーザー虹彩切開術 1 例、偽水晶体眼水疱性角膜症及びレーザー虹彩切開術 1 例、落屑症候群関連水疱性角膜症 1 例、落屑症候群関連水疱性角膜症及び偽水晶体眼水疱性角膜症 1 例、その他 3 例であった。角膜移植の既往歴は、なし 11 例、あり（非対象眼）1 例であった。角膜移植を除く眼手術の既往歴は、12 例全例がありで、全例で水晶体再建術が施行されていた。

有効性の主要評価項目として設定された「移植後 24 週における角膜内皮細胞密度 $1,000$ 個/ mm^2 以上

⁴⁾ 主要評価項目である「移植後 24 週における角膜内皮細胞密度 $1,000$ 個/ mm^2 以上を達成した被験者の割合」の本品群の期待割合を 70%と仮定し、閾値 10%に対して有意水準片側 2.5%、検出力 95%の下で単群の仮説検定を実施するために必要な例数として 9 例、解析除外例を考慮して 12 例と設定した。

を達成した被験者の割合」は 100.0% (12/12 例) であり、事前に設定した閾値 10%⁵⁾ 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)。

また、角膜内皮細胞密度、角膜厚及び最良矯正視力の推移は、表 18 のとおりであった。なお、角膜上皮浮腫は、24 週時には 12 例全例で「なし」であった。

表 18 角膜内皮細胞密度、角膜厚及び最良矯正視力の推移 (CHCEC-301 試験、対象眼、FAS)

	移植前	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	24 週
角膜内皮細胞密度 (個/mm ²)	0	1 348.0	0	10 4347.8 ± 646.7 2700, 4998	9 4280.9 ± 872.6 2516, 5571	11 4343.8 ± 1039.1 1676, 5379	12 4081.8 ± 1080.0 1726, 5373
角膜厚 (μm)	12 788.5 ± 156.7 657, 1212	12 746.6 ± 132.4 601, 1094	12 694.6 ± 137.8 545, 1081	12 645.6 ± 119.0 521, 979	12 632.5 ± 99.4 520, 894	12 611.8 ± 72.0 498, 743	12 599.3 ± 68.6 493, 728
最良矯正視力 (logMAR)	12 0.817 ± 0.492 0.40, 2.00	12 0.882 ± 0.442 0.30, 1.52	12 0.625 ± 0.396 0.15, 1.52	12 0.449 ± 0.410 0.00, 1.40	12 0.275 ± 0.242 0.00, 0.70	12 0.151 ± 0.196 0.00, 0.70	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

有効性に関する症例別の結果は、表 19 のとおりであった。

表 19 症例別対象眼有効性結果

症例番号	角膜内皮細胞密度 (個/mm ²)		角膜厚 (μm)		最良矯正視力 (logMAR)	
	登録時	24 週後	登録時	24 週後	登録時	24 週後
■	観察不可	3476	931	624	0.52	-0.18
■	観察不可	4600	690	542	0.70	0.15
■	観察不可	4812	719	602	0.52	-0.08
■	観察不可	4669	657	545	0.82	0.15
■	観察不可	4246	700	620	0.40	0.05
■	観察不可	5373	798	558	0.70	-0.08
■	観察不可	4494	664	552	0.40	0.00
■	観察不可	4181	794	685	0.40	0.15
■	観察不可	4288	752	493	1.52	0.00
■	観察不可	2273	1212	728	2.00	0.15
■	観察不可	1726	854	668	1.00	0.70
■	観察不可	4843	691	574	0.82	0.00

有害事象は、11/12 例 (91.7%) に発現した。2 例以上に発現した有害事象は、眼痛及び上咽頭炎が各 4 例 (33.3%)、便秘 3 例 (25.0%)、眼圧上昇及び下痢が各 2 例 (16.7%) であった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

7.3 国内臨床研究 (CTD5.3.5.4.1 : CHCEC R-01 試験<試験期間 : 20 年 月 ~ 実施中>)

水疱性角膜症の患者 (目標症例数 45 例) を対象に、CHCEC⁶⁾ として 0.5~1×10⁶ 個を前房内に移植した際の安全性等を確認することを目的とした非遮蔽非対照試験 (臨床研究) が 1 施設で実施された。

⁵⁾ 無治療では、培養角膜内皮細胞密度が 1,000 個/mm² を超える可能性は医学的に考えられないことから、無治療時の達成割合は 0% と考えられることから、本試験で定める閾値を 10% と定めた。

⁶⁾ 製法 B~製法 E の製品が使用された (製法 B~製法 D は申請製法との品質における同等性/同質性は確認されていない) (「2.3 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項参照)。

CHCEC 移植後 2 年（104 週）までが治療期間とされた。

38 例が登録され、全例に CHCEC が移植された。水疱性角膜症の主な要因は、フックス角膜内皮ジストロフィ（11 例）、レーザー虹彩切開術後水疱性角膜症（9 例）、角膜移植後水疱性角膜症（6 例）であった。

移植後 2 年以内に有害事象は 16/38 例（42.1%）で認められた。重篤な有害事象は 3/38 例（7.9%）に認められ、内訳は、眼圧上昇 3 例及び CMV 感染 1 例であった。いずれも移植された CHCEC との因果関係は否定された。死亡は認めなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本申請において評価資料とされた CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験を中心に本品の有効性及び安全性を評価した。また、検証的試験と位置付けられた CHCEC-301 試験は非遮蔽非対照試験であること、水疱性角膜症を対象とした臨床試験における有効性の評価方法としてコンセンサスの得られた指標はないこと等を考慮し、本品の有効性評価にあたっては CHCEC-301 試験のデザイン及び有効性評価項目に関する検討内容を踏まえて審査を行った。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、水疱性角膜症に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 CHCEC-301 試験のデザイン及び有効性評価項目について

申請者は、CHCEC-301 試験を非遮蔽非対照試験として実施した理由について、以下の点等から説明している。

- 水疱性角膜症の既存治療法として角膜移植があるが、ドナー確保の困難さ等から、対照群とすることは困難であること。
- 角膜内皮細胞はヒト生体内では増殖しないことが明らかとなっていること（Exp Eye Res. 2012; 95: 16-23）。
- 手術による本品移植の情報を医師及び患者に遮蔽することは困難であること。

また、申請者は、有効性評価項目について以下のように説明している。

CHCEC-301 試験では、主要評価項目として「移植後 24 週における角膜内皮細胞密度 1,000 個/mm² 以上を達成した患者の割合」を設定した。角膜内皮障害の重症度分類（日本眼科学会雑誌 2014; 118: 81-3）によると、角膜内皮細胞密度が 1,000 個/mm² 以上は角膜内皮障害 Grade 1 又は正常（2,000 個/mm² 以上）に分類され「水疱性角膜症に陥るリスクは乏しい」とされていること、1,000 個/mm² 未満は角膜内皮障害 Grade 2 以上に分類され「角膜の透明性を維持するうえで危険な状態。内因性あるいは外因性によるわずかな侵襲が引き金となって水疱性角膜症に至る可能性がある」とされていること等から適切と考える。

また、副次評価項目については、以下の理由から設定した。

- 角膜厚は、水疱性角膜症に由来する角膜浮腫の改善指標として設定した。なお、本邦の疫学調査（Am J Ophthalmol 2007;144:152-4、Am J Ophthalmol 2010;150:279-286）等を参考に 630 μm を超える角膜

厚は正常ではないと考えたことから、630 μm 未満を「改善」とした。

- 角膜内皮機能に対する本品の有効性を総合的に評価するため、移植前後の最良矯正視力 (logMAR) の改善の有無を設定した。なお、眼疾患のない成人、あるいは眼疾患を有する患者における検討では、logMAR 換算値として 0.2 以上の変化が感度・特異度を良好に保つには必要であること (Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 3278-81) 等から、logMAR 換算視力 0.2 以上の減少を「改善」とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

水疱性角膜症が自然治癒を望めない病態であり、水疱性角膜症に対する根本的な治療は角膜内皮組織の再建であることを踏まえると、非遮蔽非対照試験として実施した CHCEC-301 試験を中心に本品の有効性を評価することは可能と判断した。ただし、本品移植による角膜内皮細胞密度の改善により、水疱性角膜症における視力低下等の臨床症状が改善されることが臨床的意義を持つと考えられることから、主要評価項目の結果だけでなく、視力等の副次評価項目の結果も含めて有効性を評価することとした。

7.R.2.2 有効性の結果について

申請者は、CHCEC-301 試験の有効性の結果について、以下のように説明している。

主要評価項目である本品移植後 24 週目の角膜内皮細胞密度 1,000 個/ mm^2 以上を達成した患者の割合は 100.0% (12/12 例、95%CI[73.5, 100]) であり、事前に設定した閾値 10%に対して統計的に有意な差が認められた (片側 p 値 < 0.001、有意水準片側 2.5%、二項割合の正確な検定)。また、本品移植後 24 週目において、角膜厚が 630 μm 未満となった改善患者の割合及び logMAR が移植前に比べ 0.2 以上減少した改善患者の割合は、それぞれ 75.0% (9/12 例) 及び 100.0% (12/12 例) であった。

さらに、申請者は本品の長期的な有効性について、以下のように説明している。

CHCEC-201 試験において、高用量群での本品移植後 52 週目における角膜内皮細胞密度 1,000 個/ mm^2 以上を達成した患者の割合は 80.0% (4/5 例)、角膜厚が 630 μm 未満となった改善患者の割合は 100% (5/5 例)、logMAR が移植前に比べ 0.2 以上減少した改善患者の割合は 100% (5/5 例) であった。52 週時点で角膜内皮細胞密度 1,000 個/ mm^2 以上であった 4 症例は、移植後 8 週時点で角膜内皮細胞密度が 1,000 個/ mm^2 以上となっており、52 週まで維持されていた。52 週時点で角膜内皮細胞密度 1,000 個/ mm^2 未満となった症例は、移植後 8 週時点では角膜内皮細胞密度が 1,000 個/ mm^2 以上となったが、術後 24 週時点で下回った。術後 2 日目に一過性の前房内炎症を生じたことが角膜内皮細胞の減少に関連した可能性があると考えられる。

また、CHCEC R-01 試験において、移植後 2 年時点で有効性が評価された患者は、38 例中、欠測を除く 34 例であった。移植後 2 年時点において角膜内皮細胞密度 1,000 個/ mm^2 以上を達成した患者の割合は 91.2% (31/34 例) であり、角膜厚が 630 μm 未満となった改善患者の割合及び logMAR が移植前に比べ 0.2 以上減少した改善患者の割合は、それぞれ 85.3% (29/34 例) 及び 94.1% (32/34 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験の結果について、角膜内皮障害の重症度を規定する角膜内皮細胞密度は、本品移植前には多くの症例で観察不可となる程度まで減少していたが、本品移植後には 1,000 個/ mm^2 以上となったこと、本品移植前後で角膜厚が減少し、最良矯正視力が改善したことから (表 15 (7.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.1 : CHCEC-201 試験<実施期間: 20■■ 年 ■ 月~20■■ 年 ■ 月>)) 及

び表 18（7.2 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.2：CHCEC-301 試験＜実施期間：20■■■■ 月～20■■ 年 ■ 月＞）参照）、水疱性角膜症に対する本品の一定の有効性は示されたと考える。一方で、長期的な有効性について、現時点で得られている情報は限定的であり、本品移植後 52 週時点で角膜内皮細胞密度の減少が認められた症例も存在していることから、製造販売後には安全性及び有効性に係る情報を適切に収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本品移植にあたって特に注意を要する有害事象は眼圧上昇、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫及び眼感染症であると考えた。CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験で認められた有害事象等に関して医療現場に適切に情報提供すること、並びに当該情報を踏まえて、水疱性角膜症の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされることにより、本品の移植に伴うリスクは許容可能と考える。

7.R.3.1 CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験における有害事象の発現状況について

申請者は、本品の安全性について以下のように説明している。

CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験における有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。死亡は認められず、CHCEC-201 試験では重篤な有害事象が 2 例（胃癌・乳頭様甲状腺癌・消化管粘膜下腫瘍、大腿骨頸部骨折各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。CHCEC-301 試験では重篤な有害事象は認められなかった。水疱性角膜症の患者に対する本品の移植について、安全性上の懸念となるような事象は認められなかったと考える。

表 20 CHCEC-201 試験又は CHCEC-301 試験において 2 例以上で認めた有害事象

	CHCEC-201 試験 (15 例)		CHCEC-301 試験 (12 例)
	24 週以前	24 週～52 週	24 週以前
すべての有害事象	13 (86.7)	6 (40.0)	11 (91.7)
副作用	7 (46.7)	0 (0.0)	5 (41.7)
重篤な有害事象	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)
主な有害事象			
眼痛	5 (33.3)	1 (6.7)	4 (33.3)
上咽頭炎	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (33.3)
便秘	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (25.0)
眼圧上昇	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
眼瞼浮腫	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合（%））

機構は、眼以外においては本品移植に伴う特段の安全性上の懸念は見出されていないと考える。以下の項では、眼に関する有害事象を中心に、本品による治療において重要なリスクと考えられる事象について、検討を行った。

7.R.3.2 事象別の安全性について

7.R.3.2.1 眼圧上昇

申請者は、本品移植後の眼圧上昇について、以下のように説明している。

CHCEC-201 試験では 2 /15 例 (13.3%) (低用量群及び高用量群各 1 例)、CHCEC-301 試験では 2/12 例 (16.7%) で眼圧上昇が認められた。CHCEC-201 試験で発現した 2 例は、いずれも本品との因果関係は否定されなかったものの、重症度は軽度で抗緑内障点眼薬により回復した。一方、CHCEC-301 試験において発現した 2 例は、いずれも本品との因果関係は否定され、重症度は軽度で抗緑内障点眼薬により回復した。ただし、CHCEC R-01 試験では緑内障手術を必要とする眼圧上昇も認められた。これらの眼圧上昇の有害事象は、移植後 1 週間以降に認められた。眼圧上昇は、術後炎症制御及び拒絶反応抑制を目的に使用したステロイド薬⁷⁾ 等により発現した可能性が否定できないが、眼圧上昇及び緑内障の発現リスクについては注意喚起を行う。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品との因果関係が否定されない事象が認められており、本品移植後には拒絶反応抑制を目的にステロイド点眼薬の長期使用が想定されることを考慮すると、本品移植後の眼圧上昇について注意喚起が必要と考える。本品移植後の眼圧の推移は注意して観察する必要がある、上昇が認められた場合は適切な対応を行うことが重要と考える。

7.R.3.2.2 嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫

申請者は、本品移植後に発現した嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫について、以下のように説明している。

CHCEC-201 試験では 1/15 例に嚢胞様黄斑浮腫が認められ、CHCEC-301 試験では 1/12 例に黄斑浮腫が認められた。いずれも本品との因果関係は否定されず、重症度は軽度で NSAIDs 点眼薬により回復した。本品移植による嚢胞様黄斑浮腫及び黄斑浮腫の発現頻度並びに重症化する可能性は低く、発現後の適切な処置により回復するものと考ええる。また、従来の全層角膜移植、角膜内皮移植の術後においても嚢胞様黄斑浮腫は発現することから、注意喚起は行わない。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品との因果関係が否定されない事象が認められていることから、本品移植後の嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫について注意喚起を行い、適時に治療を行うことが重要と考える。

7.R.3.2.3 眼感染症

申請者は、本品移植後の眼感染症について以下のように説明した。

CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験のいずれにおいても眼感染症 (結膜炎、角膜炎、及び眼内炎等) に関連する有害事象は発現しなかった。CHCEC R-01 試験では、移植後 24 週以降 104 週までに重篤な有害事象として CMV 感染 (移植眼の CMV 角膜内皮炎) が 1 例で認められたが、移植された CHCEC との

⁷⁾ CHCEC-201 試験、CHCEC-301 試験及び CHCEC R-01 試験において、ステロイド薬は、CHCEC 移植前日から 3～7 日後までの全身投与及び CHCEC 移植 1～2 日後から試験終了までの局所投与が推奨された。なお、CHCEC-301 試験では試験終了後の 24 週以降もステロイド局所投与が適宜増減しながら使用された。

因果関係は否定された。本品移植では、既存療法である角膜内皮移植よりも切開創が小さいことから感染リスクは低いと考え、注意喚起は行わない。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

移植前から移植後長期間にわたり抗菌薬点眼や術期の抗菌薬全身投与が推奨されていた CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験では眼感染症が認められなかった。しかしながら、本品移植に伴う感染リスクはあり、術後炎症制御及び拒絶反応抑制を目的にステロイド薬の使用が想定されることから、本品移植に際しては十分な感染対策が必要であり、注意喚起が必要と考える。

7.R.3.2.4 眼痛

申請者は、本品移植後の眼痛について以下のように説明した

CHCEC-201 試験では 5/15 例で眼痛が認められ、そのうち手術直後に発現した 5 例 5 件のいずれも本品との因果関係ありとされ、いずれも回復した。本品移植 11 カ月後に眼痛が認められた 1 例は移植後のいずれの測定時点でも角膜内皮細胞密度 1,000 個/mm² 以上とならなかった中用量群の症例であり、水疱性角膜症が原因とされ、軟膏等の使用により軽快している。CHCEC-301 試験では 4/12 例に眼痛が認められ、いずれも本品との因果関係ありとされ、3 例は移植直後に発現し、いずれも回復した。手術直後の眼痛は、いずれも手術操作の一環である角膜上皮剥離に起因する痛みと考えられた。一連の手術手技により眼痛が発現する可能性は否定できないものの、経過観察あるいは鎮痛薬内服及び/又は眼軟膏点入にて回復していることから、安全性に問題はないと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植後の眼痛について、主に術後の疼痛と考えられ、経過観察又は鎮痛薬の使用等で速やかに回復していることから、対処可能と考える。適切な情報提供を行い、必要に応じて対処できるようにすることが重要と考える。

7.R.3.2.5 拒絶反応

申請者は、本品移植後の拒絶反応について以下のように説明した。

CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験のいずれにおいても拒絶反応に関連する有害事象は発現しなかった。免疫拒絶反応の発生頻度は、角膜内皮移植の DSAEK で 10 % (Ophthalmology 2009; 116: 1818-30) 及び DMEK で 1.9% (Ophthalmology 2018; 125: 295-310)、並びに全層角膜移植で 20～35 % (眼科手術 2003; 16: 315-19) とされている。CHCEC-301 試験で、従来の角膜移植術に対する標準的な対応と同等の対応としてステロイド薬の局所投与及び全身投与を行い、拒絶反応に関連する有害事象は認められなかったことから、注意喚起は行わない。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験で拒絶反応に関連する有害事象が認められなかったことは、本品移植前から拒絶反応抑制を目的にステロイド薬の投与を行った結果であると説明されている。そのため、臨床試験において本品移植時に推奨された、角膜移植術と同等のステロイド薬投与による拒絶反応抑制対策について適切に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後において引き続き情報収

集するとともに、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.2.6 腫瘍発生

申請者は、本品移植に伴う腫瘍発生リスクについて以下のように説明した。

CHCEC-201 試験では、71 歳男性において 129 日後に胃癌及び乳頭様甲状腺癌、225 日後に消化管粘膜下腫の発現が認められ、重篤な有害事象と判断されたが、本品との因果関係は否定された。CHCEC-301 試験では腫瘍発生に関連する有害事象は認められなかった。非臨床試験成績（「6.R 機構における審査の概略」の項参照）も踏まえて、本品の造腫瘍性リスクは極めて低いと考えるが、本品を移植された症例数が少ないことから、製造販売後調査の調査項目とし、リスク管理を実施する。

機構は本品移植後の腫瘍発生リスクについて、製造販売後調査において慎重に情報収集する必要があると考える。

7.R.3.2.7 長期安全性

申請者は、本品移植後の長期安全性について以下のように説明した。

CHCEC R-01 試験に組み入れられた 38 症例について、CHCEC 移植後 104 週までの期間に有害事象が 16 例 42 件発現した。その内訳は、眼圧上昇 11 例 29 件、嚢胞様黄斑浮腫 7 例 8 件、緑内障、角膜後面沈着物、CMV 感染、下痢及び感覚鈍麻が各 1 例 1 件であった。CHCEC R-01 試験から、本品の移植後長期にわたり、特に注意が必要な事象は、眼圧上昇と考える。なお、CHCEC R-01 試験の最初の 11 例については 5 年のフォローアップが実施され、免疫拒絶反応や感染等の有害事象は発現しなかったことが報告されている（Ophthalmol 2021; 128: 504-14）。以上から、本品の長期安全性に問題はないと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品移植後の長期安全性について、特に眼圧上昇については、本品の移植後は長期にわたりステロイド点眼が必要となることも踏まえて注意が必要と考える。本品に関する長期安全性の情報は極めて限られており、眼圧上昇以外の事象も含めた長期安全性の情報は、製造販売後に適切に情報収集し、問題となる事象が確認された場合は、速やかに臨床現場に注意喚起を行うことが重要であると考えます。

7.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の「効能、効果又は性能」は「水疱性角膜症」と設定されていた。また、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示すとおり検討した結果、＜効能、効果又は性能に関連する注意＞の項で以下を注意喚起した上で、本品の「効能、効果又は性能」は申請とおり「水疱性角膜症」と設定することが適切と判断した。

- 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。

7.R.4.1 臨床的位置づけ及び治療対象について

申請者は、本品の臨床的位置づけ及び治療対象について以下のように説明している。

水疱性角膜症に対して角膜移植を施行する場合、近年では角膜内皮移植（DSEK/DSAEK、DMEK 等）が第一選択となり、それらに適さない場合に全層角膜移植（PKP）を選択することが一般的である。ただし、角膜移植においても、長期的な経過における角膜内皮細胞密度の減少、ドナー角膜の世界的な不足による長い待機期間（IRYO 2008; 62: 451-7、診断と治療 2014; 102: 1521-7）、拒絶反応、手術侵襲等の点は課題となっている。

水疱性角膜症患者を対象とした CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験において、本品の移植により、角膜内皮細胞密度が 1,000 個/mm² 以上まで回復増加し、視力等が改善することが確認されており、既存療法の課題を考慮すると、本品は水疱性角膜症患者に対する新たな治療選択肢になると考える。本品は健康人の角膜内皮細胞と同等の機能を有する CHCEC を細胞レベルで移植し、既存療法である角膜内皮移植と同様に、角膜内皮組織が本来有している機能を生体内に再構築する治療法である。水疱性角膜症は、その原因によらず障害された角膜内皮組織を健常な角膜内皮組織で置換することで角膜の混濁と浮腫が改善されることが、先行する既存療法である角膜内皮移植（DSEK/DSAEK、DMEK 等）及び全層角膜移植の成績により証明されている。そのため、既存療法である角膜移植と同様に、発症原因に関わらず水疱性角膜症全般に本品の有効性は期待でき、使用可能であると考ええる。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

水疱性角膜症治療に対する本品と既存の角膜内皮移植の有効性及び安全性を比較検討できる試験成績はないが、既存療法の課題を考慮すると、CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験の結果に基づき本品を水疱性角膜症の新たな治療選択肢として位置付けることは可能と考える。

また、本品のコンセプト及び想定される作用機序を踏まえると、水疱性角膜症の原因によらず本品の有効性が期待できるとの申請者の考察は理解可能である。ただし、併存する眼疾患や病態、視力低下に関与している原因の有無等を十分に考慮するとともに、臨床試験で確認された本品の有効性及び安全性を理解した上で、本品の適応を判断することは重要と考える。したがって、本品の有効性及び安全性が確認された臨床試験の対象患者に関する情報を医療現場に適切に提供するため、添付文書の臨床成績の項に臨床試験の対象患者の眼疾患や病態の情報を記載するとともに、「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旨を＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞に設定することが適切であると判断した。

7.R.5 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の「[用法及び用量又は使用方法]」は、以下のように設定されていた。

「[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、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。

申請者は、本品の「[用法及び用量又は使用方法]」の設定根拠について、以下のように説明している。

本品の「[用法及び用量又は使用方法]」は、以下の用量の検討も踏まえ、CHCEC-201 試験及び CHCEC-

301 試験に基づいて設定した。

- CHCEC-201 試験において、対象眼に対し、低用量 (2×10^5 個)、中用量 (5×10^5 個)、高用量 (1×10^6 個) の 3 用量が検討された。有効性の主要評価項目として設定された「移植後 12 週における角膜内皮細胞密度 $1,000$ 個/ mm^2 以上を達成した被験者の割合」が 100.0%だった用量は、中用量群 (4/4 例) 及び高用量群であった。安全性はどの用量でも特段の問題はなく、角膜内皮面が高度に障害されている場合は移植する細胞数は高用量である方が、安定かつ良好な結果が得られると考え、CHCEC-301 試験では 1×10^6 個を用いることとした。CHCEC-301 試験で有効性及び安全性が示されたことから、本品の用量を 1×10^6 個とした。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明は受入れ可能であり、CHCEC-301 試験の設定等に基づき [用法及び用量又は使用方法] を設定することは可能と判断した。

ただし、本品の移植方法については、情報提供資材、手順書を整備して、適切に臨床現場に情報提供することが重要と考える。また、臨床試験で本品移植前から拒絶反応抑制を目的に使用を推奨したステロイド等の併用薬についても、資材等で適切に情報提供する必要がある。

7.R.5.1 再移植について

機構は、本品の再移植について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本品の同一眼への再移植が行われる可能性について、以下のように説明した。

本品の再移植について、水疱性角膜症に対する既存治療である角膜移植においても長期的には角膜内皮細胞密度が減少することが報告されており (眼科手術 2021; 34: 489-95、BMJ Open Ophthalm 2020; 5: e000354 等))、本品移植後に内眼手術が実施された場合には角膜内皮細胞密度の低下が生じる可能性があることから、本品の再移植が必要となる可能性がある。本品の再移植が必要となるまでの期間については、水疱性角膜症に対する角膜内皮移植術 (DSAEK) 後の移植片生存率が術後 5 年で約 85 % (BMJ Open Ophthalm 2016; 57: 4452-63)、緑内障に対する線維柱帯切除術やチューブシャント手術後に発症した濾過泡を伴う水疱性角膜症に対する角膜内皮移植術後の移植片生存率が術後 5 年で 47 % であること (BMJ Open Ophthalm 2020; 5: e000354) から、少なくとも約 5 年と想定する。また、移植後の拒絶反応により生着不良となった場合については、可及的速やかに本品の再移植が行われる可能性があると考え。なお、全層角膜移植後に移植片不全に陥った症例への再移植について、角膜内皮移植 (DSAEK) では、移植片の 3 年生存率が 68.6% (Int Ophthalmol. 2012; 32: 15-23)、86.4% (Am J Ophthalmol 2014; 158: 1221-1227) と報告されている。

また、申請者は、対側眼への移植について、以下のように説明した。

CHCEC-201 試験で 1 例、CHCEC-301 試験で 2 例に対側眼に対する CHCEC の移植歴があり、2 例は CHCEC R-01 試験、1 例は CHCEC-201 試験にて初回の移植が行われていた。CHCEC の移植歴を有する症例においても、新たに移植を行った側の眼について、治験における有効性は良好であり、移植後の拒絶反応や特有の有害事象は認められていない。両眼に角膜移植を行う場合、6 カ月以上空けることが慣例となっており、本品でも同様の間隔で両眼への移植は可能と考える。

機構は、本品の再移植について以下のように考える。

本品を同一眼に再移植した経験はないことから、本品の再移植時の有効性及び安全性は不明である旨

を適切に情報提供する必要がある。今般実施された治験において再移植の必要性の根拠となる長期成績は評価されていないため、製造販売後に再移植が行われた患者を確認した場合には、情報を収集し評価することが必要である。また、本品移植後早い段階での拒絶反応による生着不良については、本品を当該症例に適用すること自体に係る問題である可能性も否定できないため、現時点では、可及的速やかな再移植は適切ではないと考える。該当事例について、十分な原因考察を行い、症例が集積されるようであれば患者背景や周術期管理の共通点を考察し、追加の留意点について検討すべきである。本品の同一眼への再移植について、長期間経過後の実施を禁止する根拠はないと考えるが、製造販売後に実施された症例があれば、情報を収集の上速やかに評価を行い、追加で注意喚起すべき事項の有無を判断する必要があると考える。

また、機構は、本品の対側眼への移植についても、現時点では情報が限られていることから、臨床試験での移植間隔に関する規定等を情報提供した上で、製造販売後の情報収集を行うことが適切と考える。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について以下のように説明している。

本品が使用された全ての患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査における安全性の検討事項には、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして「眼圧上昇」、「本品への拒絶反応の発現」、「感染症」、「過敏症」及び「移植部位の腫瘍性病変」を設定する。

調査予定症例数について、製造販売後の本品の予想使用患者数（本品の製造販売開始から6年間）及び安全性の検討事項に設定したリスクのCHCEC-201試験及びCHCEC-301試験での発現割合を考慮し、220例と設定した。

観察期間については、本調査の各検討事項を評価するため、本品移植後52週までと設定した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本品の使用経験は非常に限られていることから、本品の安全性及び有効性を迅速かつ偏りなく収集することを目的として、本品の製造販売後には本品が使用された全症例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の計画（安全性の検討事項、調査予定症例数及び観察期間）について、上記の申請者の説明は受入れ可能と考える。

製造販売後調査においては、安全性の検討事項について、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、「嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫」も検討することが適切であり、収集した情報に基づき、頻度、重篤度、発現時期、因果関係等の考察を行う必要があると考える。また、合併症及び治療歴を含む患者背景、本品移植後に追加実施された投薬や手術等も含めて情報収集を行い、有効性及び安全性に影響する因子等を検討する必要がある。さらに、本品の再移植が実施された症例があれば、再移植に至った経過も含め当該症例の情報を適切に収集した上で評価する必要があると考える。これらの検討から、注意喚起すべき集団や事象が示唆される情報が得られた場合には、適切に医療現場に提供する必要があると考える。

9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

10. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「水疱性角膜症」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品は水疱性角膜症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和5年2月1日

申請品目

〔販 売 名〕	ビズノバ
〔一 般 名〕	ネルテペンドセル
〔申 請 者〕	合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン
〔申請年月日〕	令和4年6月21日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、水疱性角膜症に対する本品の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本品の安全性プロファイルに特段の懸念はなく、CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験で認められた有害事象等に関して医療現場に適切に情報提供すること、並びに当該情報を踏まえて、水疱性角膜症の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされることにより、本品の移植に伴うリスクは許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的意義づけ及び効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置づけ及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の〔効能、効果又は性能〕は「水疱性角膜症」と設定し、CHCEC-201 試験及び CHCEC-301 試験に組み入れられた患者の詳細等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項で、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旨を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、機構の判断を支持する意見に加えて以下の意見が出された。

- 角膜実質混濁まで至った症例では、角膜内皮移植では角膜透明性の回復が期待できず治療意義が低いことから、本品の適用を避けるべきである。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項について、以下のとおり、視力等の予後を考慮して本品移植の要否を判断する旨を含めた上で設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応すると回答したため、機構はこれを了承した。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の〔用法及び用量又は使用方法〕は、CHCEC-301 試験の設定等に基づき、審査報告（1）の当該項に記載のとおり申請された内容を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、切開創縫合と本品灌流液の吸引除去の手順が明確ではないとの意見が出された。そのため、〔用法及び用量又は使用方法〕を以下のように整備した上で設定することとし、専門委員からも同意を得た。

〔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（ 1.0×10^6 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。

機構は、上記のように〔用法及び用量又は使用方法〕を設定するように申請者に求め、申請者は適切に対応したためこれを了承した。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

製造販売後調査について、承認申請時には、製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を確認することを目的として、本品が使用された全例を対象とする、調査予定症例数 220 例、観察期間を本品移植後 52 週までとする製造販売後調査の計画案が提示されていた。

機構は、審査報告（1）の「8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略」の項における検討の結果、製造販売後調査計画における安全性の検討事項について、申請時の内容（「眼圧上昇」、「本品への拒絶反応の発現」、「感染症」、「過敏症」及び「移植部位の腫瘍性病変」）に加えて「嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫」を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、機構の判断は概ね支持されたが、専門委員から以下の意見が出された。

- 本品投与手技により眼内に炎症が発現する可能性があり、眼内に発現した炎症により続発的に嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫及び眼圧上昇が生じることもあること等を踏まえ、製造販売後調査において本品投与後の眼内炎症を検討することが適切と考える。
- 調査予定症例数について、製造販売後の予想使用患者数を超えて本品が使用される可能性もあることを踏まえ、製販後調査で明らかにする事項を明確にした上で、再検討する必要がある。

機構は、以上の専門委員の意見及び申請者から提示された以下の説明を考慮し、表 21 に示す製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

- 安全性の検討事項として、「嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫」及び「眼内炎症」を追加する。
- 調査予定症例数について、臨床試験における本品の使用経験は非常に限られており、頻度の低い有害事象については検出できていない可能性があることを踏まえ、より頻度の低い有害事象を検出するため、0.5%の有害事象を 95%以上の確率で検出できる症例数として、600 例とする。

表 21 製造販売後調査計画の骨子（案）

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

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について」（平成 26 年 11 月 5 日付け薬食審査発 1105 第 1 号及び薬食審査発 1105 第 2 号）に基づき、本品は同種に由来する細胞を原料として用いる再生医療等製品であることから、本品を指定再生医療等製品に指定することが適切と判断した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、本品を承認して差し支えないと判断する。本品は、希少疾病用再生医療等製品であることから再審査期間は10年が適当であり、指定再生医療等製品に指定することが適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

水疱性角膜症

[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。

[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。

以上

[略語等一覽]

略語	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
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty	デスメ膜角膜内皮移植
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium	—
DSEK/DSAEK	Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty	デスメ膜剥離角膜内皮移植
DTH	Delayed type hypersensitivity	遅延型過敏反応
EBAA	Eye Bank Association of America	米国アイバンク協会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FBS	Fetal bovine serum	ウシ胎児血清
GCP	Good clinical practice	臨床試験の実施の基準
gDNA	genome deoxyribonucleic acid	ゲノムデオキシリボ核酸
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
ISCN	An International System for Human Cytogenomic Nomenclature	—
KLHL17	Kelch-like protein17	—
logMAR	Logarithmic minimum angle of resolution	最小分離閾の視角の対数値 眼がかろうじて判別できる 2 点 が眼に対してなす角 θ である最 小視角 (分) の対数値
MAP	Mitogen activated protein	マイトジェン活性化プロテイン
MCEC	—	培養サル角膜内皮細胞
mpCEC	—	培養マウス角膜内皮細胞
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NPHP4	Nephrocystin4	—
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬

PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
████	████████████████████	████████████████████
████	██████████	████████████████████
PKP	Penetrating keratoplasty	全層角膜移植
QDs655	Quantum dots 655	蛍光波長 655nm を有する量子ドット
QOL	Quality of life	生活の質
RCEC	—	培養ウサギ角膜内皮細胞
ROCK	Rho-associated coiled-coil forming kinase	Rho キナーゼ
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
████	—	████████████████████
████	—	████████████████████
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
α -SMA	α -Smooth muscle actin	α -平滑筋アクチン
TGF- β	Transforming growth factor- β	トランスフォーミング増殖因子- β
████	████████████████████	████████████████████
Y-27632	—	ROCK 阻害剤
████	████████████████████	████████████████████
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	製造販売承認申請
本品	—	ビズノバ