

報道発表用資料 予定される品目の概要

一般的名称	オナセムノゲン アベパルボベク																																							
販売名	ゾルゲンスマ点滴静注																																							
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社																																							
品目の概要	<p>本品は、脊髄性筋萎縮症（SMA）の原因遺伝子であるヒト <i>SMN</i> 遺伝子を搭載した非増殖性組換えアデノ随伴ウイルス（AAV）を成分とする再生医療等製品であり、AAV9 のカプシドを有し、サイトメガロウイルス（CMV）エンハンサー／ニワトリ β-アクチンハイブリッドプロモーター（CB）制御下で発現するヒト <i>SMN</i> 遺伝子が組み込まれている。静脈内に投与された本品が患者の運動ニューロン又は筋細胞に感染することにより、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり、ヒト <i>SMN</i> 遺伝子は長期間安定して発現する。SMA の原因である <i>SMN1</i> 遺伝子の機能欠損を補い、発現した <i>SMN</i> タンパク質により、筋細胞の死滅を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高めることで、SMA 患者の生命予後を改善することが期待される。</p>																																							
効能、効果又は性能	<p>脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る</p>																																							
用法及び用量又は使用方法	<p>通常、体重 2.6 kg 以上の患者（2歳未満）には、1.1×10^{14} ベクターゲノム (vg)/kg を 60 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与用量は下表に従い体重に基づき算出する。</p> <table border="1" data-bbox="608 1122 1243 2020"> <thead> <tr> <th>患者の体重 (kg)</th> <th>投与用量 (mL)^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2.6 - 3.0</td><td>16.5</td></tr> <tr><td>3.1 - 3.5</td><td>19.3</td></tr> <tr><td>3.6 - 4.0</td><td>22.0</td></tr> <tr><td>4.1 - 4.5</td><td>24.8</td></tr> <tr><td>4.6 - 5.0</td><td>27.5</td></tr> <tr><td>5.1 - 5.5</td><td>30.3</td></tr> <tr><td>5.6 - 6.0</td><td>33.0</td></tr> <tr><td>6.1 - 6.5</td><td>35.8</td></tr> <tr><td>6.6 - 7.0</td><td>38.5</td></tr> <tr><td>7.1 - 7.5</td><td>41.3</td></tr> <tr><td>7.6 - 8.0</td><td>44.0</td></tr> <tr><td>8.1 - 8.5</td><td>46.8</td></tr> <tr><td>8.6 - 9.0</td><td>49.5</td></tr> <tr><td>9.1 - 9.5</td><td>52.3</td></tr> <tr><td>9.6 - 10.0</td><td>55.0</td></tr> <tr><td>10.1 - 10.5</td><td>57.8</td></tr> <tr><td>10.6 - 11.0</td><td>60.5</td></tr> <tr><td>11.1 - 11.5</td><td>63.3</td></tr> </tbody> </table>		患者の体重 (kg)	投与用量 (mL) ^{注)}	2.6 - 3.0	16.5	3.1 - 3.5	19.3	3.6 - 4.0	22.0	4.1 - 4.5	24.8	4.6 - 5.0	27.5	5.1 - 5.5	30.3	5.6 - 6.0	33.0	6.1 - 6.5	35.8	6.6 - 7.0	38.5	7.1 - 7.5	41.3	7.6 - 8.0	44.0	8.1 - 8.5	46.8	8.6 - 9.0	49.5	9.1 - 9.5	52.3	9.6 - 10.0	55.0	10.1 - 10.5	57.8	10.6 - 11.0	60.5	11.1 - 11.5	63.3
患者の体重 (kg)	投与用量 (mL) ^{注)}																																							
2.6 - 3.0	16.5																																							
3.1 - 3.5	19.3																																							
3.6 - 4.0	22.0																																							
4.1 - 4.5	24.8																																							
4.6 - 5.0	27.5																																							
5.1 - 5.5	30.3																																							
5.6 - 6.0	33.0																																							
6.1 - 6.5	35.8																																							
6.6 - 7.0	38.5																																							
7.1 - 7.5	41.3																																							
7.6 - 8.0	44.0																																							
8.1 - 8.5	46.8																																							
8.6 - 9.0	49.5																																							
9.1 - 9.5	52.3																																							
9.6 - 10.0	55.0																																							
10.1 - 10.5	57.8																																							
10.6 - 11.0	60.5																																							
11.1 - 11.5	63.3																																							

試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮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等、必要な措置を講ずること。

3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

（海外での承認状況）

米国（2019 年 5 月承認）

（その他）

希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(30 再) 第 6 号、平成 30 年 10 月 1 日付け薬生機審発 1001 第 1 号）

先駆け審査指定再生医療等製品（先駆け審査 (29 再) 第 3 号、平成 30 年 3 月 27 日付け薬生機審発 0327 第 15 号）

[年 月作成]

承認番号： XXXXXXX

ウイルスベクター製品
オナセムノゲン アベパルボベク
再生医療等製品
ゾルゲンスマ® 点滴静注

再使用禁止



【警告】
1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮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投与すること。

【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

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 成分

本品は、1バイアル（5.5 mL又は8.3 mL）中に下記成分を含有する。

成分	含量		
	1 バイアル 5.5 mL中 ^{注1)}	1 バイアル 8.3 mL中 ^{注1)}	
主成分	アデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス	1.1×10 ¹⁴ vg (vg：ベクターゲノム)	1.7×10 ¹⁴ vg (vg：ベクターゲノム)
副成分	トロメタモール	13.3 mg	20.1 mg
	塩化マグネシウム	1.1 mg	1.7 mg
	塩化ナトリウム	64.4 mg	97.1 mg
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	0.28 mg	0.42 mg
	塩酸	適量	適量

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293細胞、ウシ胎仔血清、ヒト血漿由来トランスフェリン（採血国：米国及びカナダ、採血方法：献血及び非献血）、ブタ膵臓由来トリプシン、ウシ乳由来カザミノ酸、ウシ血清を使用している。

注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから5.5 mL又は8.3 mLを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

2. 性状

性状	解凍後は無色～微白色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	7.7～8.3
浸透圧	390～430 mOsm/kg（解凍後）

【効能、効果又は性能】

脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

- (1) SMN2遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 2歳未満の患者に投与すること。
- (3) 疾患が進行した患者（永続的な人工呼吸が導入された患者等）における有効性及び安全性は確立していないことから、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- (4) 承認された体外診断薬を用いた検査により抗AAV9抗体が陰性であることが確認された患者に投与すること。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、体重2.6 kg以上の患者（2歳未満）には、1.1 x 10¹⁴ベクターゲノム(vg)/kgを60分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。

本品の投与液量は下表に従い体重に基づき算出する。

患者の体重 (kg)	投与液量 (mL) ^{注)}
2.6 - 3.0	16.5
3.1 - 3.5	19.3
3.6 - 4.0	22.0
4.1 - 4.5	24.8
4.6 - 5.0	27.5
5.1 - 5.5	30.3
5.6 - 6.0	33.0
6.1 - 6.5	35.8
6.6 - 7.0	38.5
7.1 - 7.5	41.3

増加9例 (11.0%)、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐が各6例 (7.3%) であった。(2019年3月8日カットオフ)

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害、肝不全 (19.5%、頻度不明) : AST、ALTの増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、プレドニゾロンの投与を継続する等の適切な処置を行うこと。本品の投与前に肝機能異常が認められていた患者において、本品投与後に黄疸と共にASTは施設基準値上限 (ULN) の約80倍、ALTはULNの約45倍、総ビリルビン値は約4倍、プロトロンビン時間はULNの約4倍に増加した症例が報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 血小板減少症 (6.1%) : 本品の投与後初期に一過性に血小板数が減少し、血小板減少症に至るおそれがある。本品の投与後に血小板数の異常が認められた場合には、正常範囲に回復するまで血小板数を測定し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

	1%-10%未満
胃腸障害	嘔吐

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適応

- (1) プレドニゾロン投与が神経系の発達に影響する可能性があるため、早産児患者である場合には、正産期に相当する時期まで本品の投与を延期することが望ましい。

5. その他の注意

- (1) 本品の成分に含まれるアデノ随伴ウイルス9型のカプシドを有するヒトSMNタンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルスについては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程 (承認番号: 18-36V-0003) が定められていることから、本品の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。
- (2) I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第III相試験において、1例が脊髄性筋萎縮症に起因する気道感染により低酸素/虚血性脳障害を来し、死亡に至っている。患者はAST/ALT増加、血小板減少症、呼吸障害、分泌物増加、凝固検査異常及び高ナトリウム血症を発現した。死亡に至った事象と本品の因果関係は否定されている。
- (3) カニクイザルを用いた単回髄腔内投与毒性試験において、 3×10^{13} vg/animal投与群で脊髄の後根神経節における神経細胞の壊死及び消失を伴う炎症性変化が認められている。本所見の臨床的意義は不明である。
- (4) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験において、臨床用量の約1.4倍以上の用量で心筋の炎症、変性及び壊死等の心毒性が認められている。

- (5) マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験では投与後12週までに生殖器官における本品ゲノムDNAの残存量に減少傾向が認められておらず、臨床薬理試験においても投与12ヵ月後まで本品ゲノムDNAの血液中からの消失が認められていないことから、本品が生殖器官に長期間残存して生殖細胞に影響を及ぼす可能性は否定できない。(「【体内動態】1. 血中濃度」の項参照)
- (6) 本品の安全性及び有効性に対する影響は明らかではないが、本品の投与後に抗AAV9抗体価の増加が認められている。
- (7) 本品投与後、患者の排泄物等に一時的に本品ベクターが含まれる。患者の家族又は介護者に、本品投与4週間後までは、排泄物等を適切に処理するために手指衛生の実施を指導すること。

【臨床成績】

1. I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験 (GL-101試験)¹⁾

SMN1遺伝子の両アレル変異 (欠失又は点突然変異) を有し、SMN2遺伝子のコピー数が2で、生後6ヵ月までに臨床所見が発現し、本品の投与日に6ヵ月齢 (試験開始時の最初の9例では9ヵ月齢) 以下であり、抗AAV9抗体を有しない²⁾、I型脊髄性筋萎縮症患者15例を対象に、非盲検非対照第I相試験を実施した。

本試験の用法及び用量は、本品 3.7×10^{13} vg/kg又は 1.1×10^{14} vg/kgの単回静脈内投与であった。

主要な有効性評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」について、すべての患者が13.6ヵ月齢に達した時点及び本品投与後24ヵ月のフォローアップを完了した時点 (月齢中央値 (範囲) 28.1 (25.3~32.4)) のいずれの時点においても、全例が永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。なお、比較対照として設定したPediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR) データセットから抽出したI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過データ²⁾ では、13.6ヵ月齢時点及び20ヵ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」は、それぞれ25%及び8%であった。

本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者はほとんどが主要な運動マイルストーンを達成し、投与後24ヵ月時点で、12例中11例 (92%) が5秒以上、10例 (83%) が10秒以上、9例 (75%) が30秒以上、支持なしで座位が可能であり、2例 (17%) は支持なしで歩行が可能であった。また、運動評価尺度CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)²⁾の平均スコアについて、I型脊髄性筋萎縮症患者ではCHOP-INTENDで40点を超えることはない²⁾と報告されているが、本品 1.1×10^{14} vg/kgを投与した患者では、最終評価時点³⁾で11例 (92%) で40点以上に到達した。

注1: Nationwide Children's Hospital (NCH) が開発した方法により検査された。また第III相臨床試験では、NCHが開発した方法をCellular Technology Limited (CTL) 社が開発した方法を使用して使用している。本邦では、米国での市販後用に開発され、CTL社の検査と同等のAthena Diagnostics Inc.社の検査をキット化したMEBCDX AAV9 テストがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注2: 16のテスト項目 (上肢下肢の自発運動、頭部コントロール等) により運動機能を評価するためのスケールで

- ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
2. 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮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等、必要な措置を講ずること。
 3. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、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) 社内資料：I型脊髄性筋萎縮症患者を対象とした海外第I相試験（CL-101試験）【XXXXXXXX】
- 2) Finkel RS. et al. : Neurology. 83(9), 810-7, 2014. 【XXXXXXXX】
- 3) 社内資料：CL-101試験の長期観察試験（LT-001試験）【XXXXXXXX】
- 4) 社内資料：遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられる脊髄性筋萎縮症患者を対象とした国際共同第III相試験（CL-304試験）【XXXXXXXX】
- 5) Foust KD. et al. : Nat Biotechnol. 27(1), 59, 2009. 【XXXXXXXX】
- 6) Foust KD. et al. : Nat Biotechnol. 28(3), 271, 2010. 【XXXXXXXX】
- 7) 社内資料：体内からのベクター排出試験【XXXXXXXX】

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒106-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(XX)

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

電話番号：0120-003-293

報道発表用資料 予定される品目の概要

一般的名称	ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
販売名	ネビック
申請者名	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
品目の概要	本品は、患者自身の角膜輪部組織を採取し、分離した角膜上皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養角膜上皮」である。本品の適応は角膜上皮幹細胞疲弊症であり、患者の角膜輪部領域を含む眼表面に適用し、角膜上皮を再建することを目的とする。
効能、効果又は性能	角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。 <ul style="list-style-type: none"> ・スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者 ・眼類天疱瘡の患者 ・移植片対宿主病の患者 ・無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者 ・再発翼状片の患者 ・特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者
用法及び用量又は使用方法	<p><角膜上皮細胞シート製造時に行う事項></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を2×3 mm程度採取する。採取した角膜輪部組織は組織運搬用チューブに入れて、製造業者に輸送する。 2. 通常の手技に従って、血液を採取する。採取した血液は、血液保管用チューブに入れて製造業者に輸送する。この血液は、保管サンプルとして用いる。 <p><角膜上皮細胞シート移植時に行う事項></p> <p>前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮用培養皿からリング状培養ディスクごと剥離する。眼表面に存在する結膜癒痕組織を可能な限り除去した後、角膜輪部領域を含む患者の眼表面に角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合する。移植後に治療用コンタクトレンズを装着し、必要に応じて睑板縫合術等を実施する。</p>
条件及び期限付承認への該当性	非該当
有効性評価の概要	角膜表面全体が結膜組織で被覆されている患者（角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類*において Stage III）、又は角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部に 50%以上 100%未満の結膜化が生じている患者（重症度 Stage II B）を対象に、角膜上皮細胞シート移植後の有効性及び安全性の確認を目的に多施設共同非遮蔽非対照試験を実施した。有効性については、角膜上皮細胞シートが移植された 10 例のうち、6 例で角膜上皮細胞シート移植 52 週目の重症度が Stage I A へ改善し、主要評価項目である角膜上皮再建成功率（移植 52 週目に角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類において Stage I A～I C と判定

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート

(指定)再生医療等製品 **ネピック®**

再使用禁止

本品は、製造工程中にマウスの胚由来の細胞、ウシ血清、ブタ膵臓由来トリプシンを使用している。マウスの胚由来の細胞を用いて作製されたセルバンクに対する感染症関連の検査、ウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンの製造工程における一定の不活化処理などにより、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、製品中に残留するこれらの動物由来原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

【警告】

1. 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、角膜上皮幹細胞疲弊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、角膜上皮幹細胞疲弊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。
2. 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移植後に得られる。】

【禁忌・禁止】

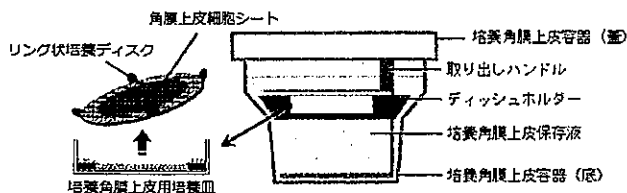
1. 再使用禁止
2. 本品中の角膜上皮細胞シートは自家移植用であり、原材料となる角膜輪部組織を採取した患者本人以外には適用しないこと。[免疫反応により、角膜上皮細胞シートは生着しない。また、その患者自身の持つ感染症が他人に伝播する恐れがある。]
3. 本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

【形状・構造、成分、分量又は本質】

1. 本品

本品は、角膜上皮細胞シートを含む 1.1 培養角膜上皮パッケージを主構成体、1.2 組織運搬セット及び 1.3 前処理液ボトルを副構成体とする。主構成体は、患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製した培養角膜上皮パッケージである。また、副構成体は、医療機関において採取した角膜輪部組織を運搬するための組織運搬用チューブ及び保管用血液を運搬するための血液保管用チューブからなる組織運搬セットと、角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトルである。

1.1 培養角膜上皮パッケージ



培養角膜上皮パッケージは、1製品中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	角膜上皮細胞シート	1枚
副成分	DMEM	98 (v/v)%
	L-グルタミン	0.004 mol/L

角膜上皮細胞シートは、患者から採取した角膜輪部組織より分離した角膜上皮細胞をシート状に培養したものである。角膜上皮細胞シートが培養角膜上皮保存液(90 mL)を充てんした培養角膜上皮容器に封入された状態を培養角膜上皮パッケージとする。

<角膜上皮細胞シートの寸法>

有効径
18 mm

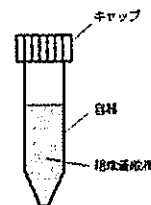
<動物由来の成分>

角膜上皮細胞シートの製造工程で使用される患者由来の自己細胞以外の動物由来の成分は、以下のとおりである。

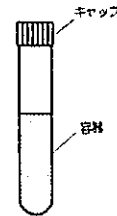
動物由来の成分	動物種・使用部位
マウス線維芽細胞	マウス胎児由来細胞株
ウシ胎児血清 仔ウシ血清又はウシ血清	ウシ・血液
トリプシン	ブタ・膵臓
ラクトース(トリプシンの製造工程で使用)	ウシ・乳

1.2 組織運搬セット

組織運搬用チューブ



血液保管用チューブ



組織運搬用チューブ 2本と血液保管用チューブ 1本からなる。組織運搬用チューブは、1製品中に下記成分を含有する組織運搬液(40 mL)が充てんされている。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

【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）

アレルギー要因のある患者〔本品の製造工程で、動物由来の成分（ウシ血清、マウス由来細胞及びブタ膵臓由来トリプシン）、ペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン及びアムホテリシン B が用いられている。〕

2. 重要な基本的注意

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、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。

- ・マウス由来細胞は、製造工程において無菌試験、マイコプラズマ否定試験、各種ウイルス試験が陰性であることを確認している。
- ・ウシ血清は、製造工程においてγ線照射（25～50 kGy）が行われている。
- ・ブタ膵臓由来トリプシンは、製造工程においてγ線照射（25 kGy）が行われている。

3. 不具合・副作用¹⁾

角膜上皮幹細胞疲弊症を対象とした臨床試験における本品が移植された 10 例のうち、採取眼において組織採取に起因する副作用が 6 例（60.0%）で認められ、眼痛 3 例（30.0%）及び目の異物感 3 例（30.0%）であった。また、本品移植後の移植眼において副作用が 9 例（90.0%）に認められ、主な副作用は角膜上皮欠損 7 例（70.0%）、点状角膜炎 6 例（60.0%）であった。

(1) その他の不具合・副作用

	50%以上	50%未満
組織採取後の採取眼		眼痛、目の異物感
本品移植後の移植眼	角膜上皮欠損、点状角膜炎	角膜血管新生、眼窩蜂巣炎、結膜炎、結膜びらん、眼乾燥、眼痛、視力低下、目の異物感、眼圧上昇、処置による疼痛

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⁾

角膜表面全体が結膜組織で被覆されている角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度 Stage III、または角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部に 50%以上 100%未満の結膜化が生じている重症度 Stage II B の患者を対象に、角膜上皮細胞シート移植後の有効性及び安全性の確認を目的に多施設共同非遮蔽非対照試験を実施した。有効性については、角膜上皮細胞シートが移植された 10 例のうち、6 例で角膜上皮細胞シート移植 52 週目の重症度が Stage I Aへ改善し、主要評価項目である角膜上皮再建成功率（移植 52 週目に角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度分類において Stage I A～I C と判定された患者の割合）は 60%（両側 95%信頼区間 26.2～87.8）であった。

症例毎の背景情報は下表のとおりである。

症例	年齢	原因傷病名	スクリーニング日重症度分類*	移植 52 週目重症度分類*
1	20 歳	化学傷	Stage II B	Stage I A
2	79 歳	原因不明	Stage III	Stage II B
3	23 歳	長期 HCL** 装用	Stage II B	Stage I A
4	52 歳	春季カタル及びその治療	Stage II B	Stage I A
5	83 歳	眼類天疱瘡	Stage III	Stage II B
6	38 歳	化学傷	Stage III	Stage II B
7	37 歳	化学傷	Stage II B	Stage II A
8	67 歳	化学傷	Stage III	Stage I A
9	42 歳	化学傷	Stage III	Stage I A
10	70 歳	化学傷	Stage III	Stage I A

***角膜上皮幹細胞疲弊症重症度分類**

Stage I :角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。

- A : 結膜化 < 50%
- B : 50% ≤ 結膜化 < 100%
- C : 100% 結膜化

Stage II :角膜中心部（直径 5 mm）に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。

- A : 結膜化 < 50%
- B : 50% ≤ 結膜化 < 100%

Stage III :角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

****ハードコンタクトレンズ**

また、すべての症例において角膜上皮細胞シートの移植眼の反対の眼より角膜輪部組織を採取した。症例毎の採取眼に関する情報は下表のとおりである。

症例	角膜輪部への結膜侵入	角膜輪部組織採取部位
1	なし	12 時方向
2	あり**)	12 時方向
3	なし	12 時方向
4	あり**)	7 時方向**c)
5	なし	1 時方向**d)
6	なし	1 時方向**e)
7	なし	12 時方向
8	なし	12 時方向
9	なし	12 時方向
10	なし	12 時方向

***採取眼の角膜輪部への結膜侵入の詳細**

- 3 時～4 時方向に翼状片の侵入があるものの、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。
 - 12 時～1 時方向で角膜輪部への結膜侵入がわずかに見られるが、組織採取部位を含めたその他の部位には結膜侵入はない。
- **角膜輪部組織の採取部位が 12 時方向でなかった理由**
- 12 時方向に輪部疲弊が含まれていたため。
 - 将来、緑内障手術を実施する可能性があるため。
 - 12 時方向からの採取を目指したが、結果的に 1 時方向となった。

【原理・メカニズム】²⁾³⁾

角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に存在する結膜癒痕組織を除去後、角膜上皮細胞シートを移植することにより、移植された角膜上皮細胞が生着・上皮化し、角膜上皮が再建される。

医療従事者向け手引書を必ずご参照下さい

希少疾病用再生医療等製品概要

名称	LTW888
予定される効能、効果又は性能	両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー
申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
対象疾患について	<p><u>対象疾患について</u></p> <p>LTW888 の治療対象は、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー（以下 IRD）である。IRD は、網膜障害などを引き起こす希少疾患の総称であり、これまでに 250 以上の原因遺伝子が特定されている。<i>RPE65</i> 遺伝子はその一つである。</p> <p><u>患者数について</u></p> <p><i>RPE65</i> 遺伝子変異が原因となる可能性のある IRD としては、網膜色素変性症（以下 RP）、レーベル先天黒内障（以下 LCA）、及びその他の IRD（IRD のうち、RP、LCA、オカルト黄斑ジストロフィー、錐体杆体ジストロフィー、Stargardt 病及び Macular dystrophy を除くもの）があり、それぞれ IRD の 42%、5%、18% を占めると報告されている。RP の患者数は 23,849 人（2018 年度特定医療費受給者証所持者数）との報告から、LCA 及びその他の IRD 患者数は約 13,000 人と推計される。</p> <p>直近の報告では、RP のうち両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する患者は約 1.06% とされており、患者数は約 250 人と推計される。LCA 及びその他の IRD 患者のうち両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する患者の割合について、これまで報告はないが、全員が両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有すると仮定したとしても、RP のうち両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する患者数約 250 人と合わせて 13,250 人であり、5 万人を超えない。以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p><u>医療上の必要性</u></p> <p>両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD に対して国内において確立した治療法はない。本品は、<i>RPE65</i> 遺伝子を導入したアデノ随伴ウイルスであり、本品を網膜下に投与することで、網膜色素上皮細胞に正常な <i>RPE65</i> タンパク質を発現させ、レチノイドサイクルを回復させることが期待される。以上より、本品の医療上の必要性は高いと考える。</p> <p><u>開発状況について</u></p> <p>米国で実施された LTW888 の 3 つの臨床試験の結果、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による IRD 患者に対する LTW888 の安全性及び有効性が確認されたことから、2017 年以降に米国、EU 等、諸外国で、LTW888 が承認されている。日本では、LTW888 の国内第 III 相試験の治験届を提出済みである。以上より、本品の開発の可能性は高いと考える。</p>

希少疾病用再生医療等製品概要

名称	COMET01
予定される効果、効能又は性能	角膜上皮幹細胞疲弊症
申請者名	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
対象疾患について	<p>1. 対象疾患について</p> <p>角膜上皮幹細胞疲弊症では、角膜輪部に存在している角膜上皮幹細胞が消失して、周囲の結膜上皮が角膜に侵入し角膜表面を覆う。この過程には炎症が介在することが多く、ボーマン膜の破壊を伴う結膜組織の侵入が起こり、結膜上皮が角膜上に侵入する。角膜上へ侵入した結膜上皮は混濁しており、血管新生を伴うため角膜の透明性が損なわれる。さらに、瞼球癒着を併発するため、視力予後は著しく不良となり、最終的に視力が失われる。</p> <p>2. 患者数について</p> <p>厚生労働省の報告等より、角膜移植を必要とする年間患者数は約 4,071 名と見積もることができる。本品による治療の対象となりうる輪部移植術、培養角膜上皮移植術又は培養口腔粘膜上皮移植術、羊膜移植の実施割合は、専門病院における手術件数によると、それぞれ角膜移植の実施件数の約 1.7%、6.8%、42.9%である。待機患者に対する割合も同程度であると考えられるため、重症及び軽症を合わせた角膜上皮幹細胞疲弊症の患者数は、角膜移植を必要とする年間患者数から、最大で年間約 2,092 人 (4,071 人 × (1.7% + 6.8% + 42.9%)) であると推定される。したがって、重症と軽症を合わせた角膜上皮幹細胞疲弊症の総患者数は国内において 5 万人未満と推定できる。</p>
医療上の必要性、開発状況等について	<p>1. 医療上の必要性について</p> <p>本品は、患者自身の口腔粘膜組織を原料として製造される自己口腔粘膜上皮細胞シートである。本品は、少量の口腔粘膜組織から作製することができるため、内因性の疾患等により角膜輪部が傷害を受けている可能性がある場合や角膜輪部を完全に消失している場合においても、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療を行うことが可能であり、今までに治療法がなかった患者に対して安全に治療を実施できる。さらに、患者自身の細胞を使うため免疫拒絶を生じる可能性は少ない。したがって、本品を用いた治療は、健常眼への傷害性や免疫拒絶などの問題がある角膜輪部移植と比べて、リスクが低く有用性が高いと考える。</p> <p>2. 開発状況等について</p> <p>角膜表面全体が結膜組織で被覆されている角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象に、本品を用いた多施設共同非盲検非対照試験を実施し、有効性及び安全性を確認しており、開発の可能性は高いと考える。</p>