

承認番号	30800FZX00001000
販売開始	—

ヒト人工多能性幹細胞加工製品
ヒト（同種）iPS細胞由来心筋細胞シート



条件及び期限付承認品目

本品は、ヒト末梢血由来のiPS細胞を使用しており、原材料となったヒト由来末梢血を採取する際には、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、ヒト由来末梢血を原材料としていることによ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。

1. 警告

- 1.1 関連学会の定める適正使用指針を遵守し、重症心不全の治療及び開胸手術に十分な知識及び経験を有する医師が、製造販売業者が実施する講習会を修了し、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、本品が適切と判断される症例に対して、緊急時に十分対応できる医療機関において、臨床検査等によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
- 1.2 患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため、本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。
- 1.3 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、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。

2. 禁忌・禁止

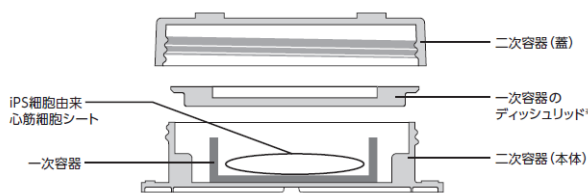
- 2.1 再使用禁止
- 2.2 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 開胸手術ができない状態の患者（心不全の悪化によるショック状態が持続している患者、治療手順に影響する他の心血管障害を併発している患者、心臓以外の不可逆性臓器不全を有する患者等）

3. 形状、構造、成分、分量又は本質

3.1 本品

本品は、iPS細胞由来心筋細胞シート4枚及び洗浄液2本で構成され、それぞれ下記成分を含有する。ただし、適応患者へ移植する際に使用する数量は3枚である。

3.1.1 iPS細胞由来心筋細胞シート



※実際の一次容器のディッシュリッドは、二次容器の蓋の内側にはめ込まれた構造となっている。

iPS細胞由来心筋細胞シートは、1製品中に下記成分を含有する。

成分	含量	備考	
構成細胞	iPS細胞由来心筋細胞シート 4枚	ヒト・血液（採取国：日本、採血方法：献血）	
副成分	ゲル		
	ゼラチン	6w/v%	ブタ皮由来
	HBSS (+)	4mL	

本品の原材料としてヒト由来末梢血を使用している。また、製造工程では、ヒト血液由来のヒト血清アルブミン（採血国：日本、採血方法：献血、並びに採血国：米国、ドイツ及びオーストリア、採血方法：非献血）、ウシ血液由来のウシ胎児血清、ブタ皮由来ゼラチン、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるモノクローナル抗体及び遺伝子組換えタンパク質を使用している。

iPS細胞由来心筋細胞シートの寸法

有効径	40mm
-----	------

3.1.2 洗浄液

洗浄液は、1製品中に下記成分を含有する。

成分	分量
HBSS (+)	500mL×2本

4. 効能、効果又は性能

薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全の治療

5. 効能、効果又は性能に関連する注意

- 5.1 安静時における左室駆出率（LVEF）が35%以下の患者を対象とすること。
- 5.2 左心補助人工心臓（LVAD）の適用を検討する必要がある重篤な心不全患者は、本品の適用対象とはならない。[8.1 参照]
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の背景（NYHA 心機能分類、運動耐容能、前治療歴等）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知するとともに、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、ベネフィット及びリスクを慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量又は使用方法

6.1 本品移植前の前処置

- 6.1.1 心筋細胞シートを包埋しているゲルを融解、除去した後、洗浄液を用いて心筋細胞シートを洗浄、浸漬する。

6.2 本品の移植

- 6.2.1 心筋細胞シート 3枚を心臓表面に順次移植する。なお、移植手術は左側開胸手術を基本とする。

6.3 本品移植後の処置

- 6.3.1 心筋細胞シートを移植した翌日から、免疫抑制剤3剤（プレドニゾン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル）を以下の用法・用量で漸減期間を含めて90日間投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
 - 通常、プレドニゾンとして20mgを1日1回経口投与する。30日後を目安に漸減開始する。
 - 通常、タクロリムスとして1回1.5mgを1日2回経口投与し、血中トラフ濃度が10~15ng/mLとなるよう、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。60日後を目安に漸減開始する。
 - 通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1gを1日2回経口投与する。60日後を目安に漸減開始する。

7. 用法及び用量又は使用方法に関連する注意

7.1 本品移植時の注意

- 7.1.1 心筋細胞シートは一度心臓表面に貼付すると剥離して再貼付することは困難なため、事前に貼付部位を十分検討すること。[14.1.1 参照]
- 7.1.2 心臓表面に出血がある場合は十分止血し、心筋細胞シートと心臓表面との間に血液等が残らないようにすること。
- 7.1.3 出血等を吸引する場合は、心筋細胞シートをサクシオン等で吸わないよう注意すること。
- 7.1.4 心臓表面へ貼付する際に心筋細胞シートが滑落するおそれがある。特に傾斜の強い部分に貼付する際には滑落防止のため、心筋細胞シートに糸掛け等の方策を講じるこ

と。

- 7.1.5 予備の心筋細胞シートは、破損等によりやむを得ず必要になった場合にのみ使用すること。使用しなかった心筋細胞シートは各医療機関の手順に従って廃棄すること。

7.2 本品移植後の処置に関する注意

- 7.2.1 本品移植後のタクロリムスの投与には、即放性製剤のみを使用し、徐放性製剤は使用しないこと。
- 7.2.2 講習会への参加やトレーニング等を実施した上で本品を使用すること。
- 7.2.3 心筋細胞シートの移植には開胸手術を必要とするため、本品の使用は1回のみとすること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本品はLVADの代用となるものではない。[5.2 参照]
- 8.2 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。
 - 8.2.1 本品の原料であるiPS細胞は、適格性が確認されたドナーより採取されたヒトの末梢血に由来するものである。末梢血採取時には、以下の適格性を確認している。
 - ① 既往歴、移植歴及び輸血歴等に係る問診
 - ② ヒト免疫不全ウイルス1型及び2型、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1型、バルボウイルスB19及びサイトメガロウイルスの血清学的検査、並びにB型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA、ヒト免疫不全ウイルス1型RNA、ヒトT細胞白血病ウイルス1型プロウイルスDNA及びバルボウイルスB19 DNAの核酸増幅検査が陰性であること。
 - 8.2.2 製造工程において、ウイルス検査、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験及び無菌試験を実施する。
- 8.3 多能性幹細胞であるiPS細胞から分化誘導させた本品は、未分化な細胞の残存等により、腫瘍形成が起こる可能性について理論的に否定できないため、移植が適切と判断される患者のみに使用すること。
- 8.4 本品の使用にあたっては、心臓超音波検査をはじめ、可能な限りMRI撮影又はCT撮影等により本品の効果の確認も含めて慎重に経過観察すること。
- 8.5 本品の移植手術の影響や原疾患による不整脈又は心室血栓症が起こることが予想されることから、不整脈又は心室血栓症の検査・観察を十分にを行い、不整脈又は心室血栓症の診断・治療に関しては循環器専門医と協力して適切な処置・管理をすること。
- 8.6 本品の受領から移植までの一連の手順の詳細及び本品の移植方法や手術時の留意点については、製造販売業者が提供する医療従事者向け手引書を参照し、遵守すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。臨床試験において妊婦への本品の使用経験はない。

9.6 授乳婦

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。臨床試験において授乳婦への本品の使用経験はない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。

11. 副作用・不具合

次の副作用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。

11.2 その他の副作用

11.2.1 手術・手技に伴う事象

	25.0%以上	25%未満
血液およびリンパ系障害	貧血	
心臓障害		心房細動
傷害、中毒および処置合併症	創合併症	処置による疼痛
臨床検査		心電図 ST 部分上昇、白血球数増加
代謝および栄養障害		高血糖
腎および尿路障害		腎機能障害

14. 適用上の注意

14.1 開胸手術にあたっての注意

14.1.1 術前に心臓 CT 検査等で開胸部位を確認する等、十分計画を立てること。本品の使用に際しては、事前にバイパスグラフトの位置等を心臓 CT 検査等で確認して心臓表面へのアプローチ方法を検討するとともに、患者の心臓の状態を十分に精査した上で本品の適用を検討すること。[7.1.1 参照]

14.2 本品受領時の注意

14.2.1 本品の製造には 2 日間を要するため、患者への移植予定日及び心筋細胞シートの有効期間を考慮して製造販売業者に納入依頼を行うこと。

14.2.2 本品の破損や漏れ等を確認すること。いずれかに異常が認められた場合、本品を使用せず、製造販売業者に連絡

すること。

14.3 本品移植時の注意

14.3.1 本品は洗浄後、15～23℃で 6 時間までは安定であることから、洗浄後 6 時間以内に移植を完了すること。6 時間以上経過した場合は、本品を移植せず、破棄すること。

14.3.2 心筋細胞シートの二次容器を未開封の状態で、37℃に加温し 30 分程度静置してゲルを融解すること。

14.3.3 ゲルが融解していることを確認すること。なお、ゲルが融解した状態の心筋細胞シートは非常に脆弱なため、慎重に取り扱うこと。ゲルの融解状態を確認するにあたり、容器を傾けたり上下を反転させないこと。

16. 体内動態

本品の体内動態を評価する臨床試験は実施していない。

NOG マウスの心臓表面に本品を単回移植した結果、移植 4 週間後の移植部位を含む心臓にはヒト細胞が残存していることが確認された。一方、肺、肝臓、脾臓、腎臓、骨髄、卵巣、精巣及び大脳ではヒト細胞は検出されなかった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 I/II 相試験 (CVSC0005 試験) ²⁾

重症の虚血性心筋症患者を対象に本品の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験を多施設共同で実施した。[5.3 参照]

LVEF が 35%以下、NYHA 心機能分類が III～IV 度で、ジギタリス、利尿薬、ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬、抗アルドステロン薬、経口強心薬といった最大限の内服治療を行っており、標準的な外科的治療（冠動脈バイパス手術、僧帽弁形成術、左室形成術、心臓再同期療法、経皮的冠動脈インターベンションなど）を施して 3 か月以上が経過しているにもかかわらず、心不全の悪化が危惧される患者を対象とした。なお、結果的に、NYHA 心機能分類が IV 度の患者は組み入れられなかった。また、心不全の悪化によるショック状態が持続している患者は除外された。

コホート A の 3 例及びコホート B-I ^{注1)} の 5 例の全 8 例に、左側開胸で露出した心臓表面に、iPS 細胞由来心筋細胞シート 3 枚（計 1×10^8 個（1 枚あたり iPS 細胞由来心筋細胞として 3.3×10^7 個を含む））を移植した。

本品移植後翌日から、免疫抑制剤 3 剤（プレドニゾロン、タクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチル）を、漸減期間（症状に応じて、適宜、増減、中断、中止することは可能）を含めて以下のとおり 90 日間服用することとした。

・ プレドニゾロン

1 日 1 回経口投与：20mg（移植後 1～30 日目）、15mg（移植後 31～40 日目）、10mg（移植後 41～50 日目）、7.5mg（移植後 51～60 日目）、5mg（移植後 61～70 日目）、2.5mg/day（移植後 71～80 日目）。移植後 81～90 日目は 2.5mg を隔日投与。

・ タクロリムス

1 日 2 回 12 時間ごとの経口投与：初期用量は 1 回 1.5mg とし、血中トラフ濃度が 10～15ng/mL となるよう投与量を調節する（移植後 1～60 日目）。移植後 61～75 日目は調節して決定した投与量の 1/2 量、移植後 76～90 日目は調節して決定した投与量の 1/4 量。ただし、漸減期間の投与量は、0.5mg カ

ブルセルで調整可能な投与量（0.5mgの倍数）とする。

・ ミコフェノール酸 モフェチル

1日2回12時間ごとの経口投与：1回1g（移植後1～60日目）、1回0.5g/day（移植後61～75日目）、1回0.5g（移植後75～90日目）。

(1) 有効性評価

主要評価項目である移植後26週時点における心エコー図検査によるLVEFが移植前^{注2)}と比較して改善^{注3)}した患者数は、コホートAとコホートB-Iを併せた有効性解析対象集団8例のうち2例であった。

移植後26週時点のLVEF（心エコー図検査）の移植前からの変化量

症例	1	2	3	4	5	6	7	8
移植前LVEF (%)	25.6	20.5	32.7	32.3	38.7	36.3	19.9	37.9
移植後 [*] LVEF (%)	29.1	15.4	47.7	23.2	44.3	33.0	20.2	26.5
変化量 (%)	3.5	-5.1	15.0	-9.1	5.6	-3.3	0.3	-11.4

※ 移植後26週時点

有効性の副次評価において、左室全体の収縮機能の評価として、心エコー図検査及びCT検査によるLVEFが、心臓リモデリングの評価として、心エコー図検査及びCT検査による左室収縮末期容積指数（LVESVI）及び左室拡張末期容積指数（LVEDVI）が、心不全の重症度の評価として、NYHA心機能分類、運動耐容能（SAS、6MWD、Peak VO₂）が測定された。

LVEF、LVESVI及びLVEDVIの推移

症例	時期 [*]	心エコー図検査			CT検査		
		LVEF (%)	LVESVI (mL/m ²)	LVEDVI (mL/m ²)	LVEF (%)	LVESVI (mL/m ²)	LVEDVI (mL/m ²)
1	前	25.6	92.6	124.4	35.1	90.2	139.0
	26	29.1	111.2	157.4	29.2	95.7	135.1
	52	21.7	90.9	116.1	32.5	76.8	113.8
2	前	20.5	144.7	181.9	18.4	157.2	192.7
	26	15.4	176.2	208.2	17.3	169.7	205.1
	52	19.7	167.0	207.9	—	—	—
3	前	32.7	57.3	85.1	36.8	58.7	92.9
	26	47.7	46.5	88.9	36.7	64.1	101.1
	52	43.2	50.3	88.6	41.1	56.8	96.4
4	前	32.3	98.0	144.8	28.3	99.1	138.2
	26	23.2	95.1	123.9	28.4	95.6	133.6
	52	25.1	117.0	156.1	36.9	72.3	114.7
5	前	38.7	52.4	85.5	34.9	69.3	106.6
	26	44.3	72.8	130.7	33.7	50.1	75.5
	52	33.2	76.4	114.4	35.1	49.1	75.6
6	前	36.3	63.3	99.5	27.7	65.0	89.9
	26	33.0	83.6	124.9	35.1	70.1	108.0
	52	35.2	65.9	101.8	34.9	69.0	106.1
7	前	19.9	116.6	145.6	20.0	146.6	183.3
	26	20.2	128.9	161.6	23.6	146.5	191.9
	52	31.0	126.4	183.1	20.7	152.3	191.9
8	前	37.9	46.6	75.1	—	—	—
	26	26.5	93.2	126.8	27.8	90.1	124.9
	52	31.9	70.8	103.9	29.7	80.8	114.9

※ 時期：評価時期（前：移植前/26：移植後26週/52：移植後52週）

—：データなく評価不能

NYHA心機能分類及び運動耐容能の推移

症例	時期 [*]	NYHA心機能分類	SAS (METs)	6MWD (m)	Peak VO ₂ (mL/kg/min)	AT (mL/kg/min)	VE/VO ₂ (mL/kg/min)
1	前	III	4.0	450	15.4	10.0	33.7
	26	II	6.0	405	18.7	10.6	37.9
	52	II	6.0	450	20.0	9.2	35.2
2	前	III	5.0	267	10.0	8.7	41.9
	26	II	7.5	275	10.3	8.6	39.5
	52	II	2.5	275	—	—	—
3	前	III	6.5	550	16.7	10.4	37.0
	26	I	6.5	525	14.7	8.7	37.2
	52	I	7.0	510	16.9	9.9	34.7
4	前	III	6.0	500	14.9	8.5	31.3
	26	II	8.0	541	15.6	11.5	34.1
	52	I	8.0	570	14.8	9.1	29.2
5	前	III	7.5	481	18.2	10.2	28.2
	26	I	7.0	588	20.5	10.1	35.7
	52	I	7.0	482	21.4	11.7	42.6
6	前	III	5.5	398	24.1	13.6	29.3
	26	II	6.5	576	26.8	15.9	31.7
	52	I	6.0	616	28.7	14.6	28.9
7	前	III	4.0	420	16.7	10.1	30.3
	26	II	4.0	490	16.2	8.9	31.5
	52	II	6.0	500	16.7	7.9	32.9
8	前	III	3.5	350	12.3	11.1	33.6
	26	II	5.0	385	11.4	7.2	44.0
	52	II	5.0	410	15	8.1	26.7

※ 時期：評価時期（前：移植前/26：移植後26週/52：移植後52週）

—：データなく評価不能

(2) 安全性評価

安全性については、コホートAとコホートB-Iを併せた安全性解析対象集団8例において、副作用は認められず、7例（87.5%）に有害事象が認められた。2例以上に認められた移植手技との因果関係が否定できない有害事象及びその発現割合は、貧血及び創合併症が各2例（25.0%）であった。2例以上に認められた免疫抑制剤との因果関係が否定できない有害事象及びその発現割合は、白血球数増加3例（37.5%）、高血糖3例（37.5%）及び腎機能障害2例（25.0%）であった。

注1) 本試験は、コホートAを実施し、コホートAの結果に基づき、iPS細胞由来心筋細胞シート3枚を移植するコホートB-I又はiPS細胞由来心筋細胞シート5～6枚を移植するコホートB-II及びコホートCに移行することを予定していた。コホートAの3例の移植後26週目の効果安全性評価委員会の評価で、2例がResponderと判定され、本品によると疑われる許容できないリスクは認められなかったため、事前に規定されていたコホート移行の判断基準に従い、コホートAからコホートB-Iに移行し、コホートB-II及びコホートCは実施されなかった。コホートB-Iでは5例の追加を行い、計8例で安全性及び有効性評価を行った。

注2) 移植前30日以内を指す

注3) 心エコー図検査によるLVEFの移植前からの変化量は、「+5%以上」の場合が「改善」、「-5%以上、+5%未満」の場合が「維持」、「-5%未満」の場合が「悪化」と定義された。

[5.3 参照]

18. 原理・メカニズム

本品を心臓表面に直接貼付することで、本品から分泌されるサイトカイン等の効果により心筋の状態が改善する^{3),4)}ことで、心機能・運動耐容能の改善・維持が期待される。

19. 貯蔵方法及び有効期間等

19.1 貯蔵方法

	条件
心筋細胞シート	15～23℃
洗浄液	室温

19.2 有効期間

	期間
心筋細胞シート	48 時間
洗浄液	8 箇月

20. 取扱い上の注意

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、再生医療等製品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記録し、使用年月日から起算して少なくとも 20 年間保存すること。

21. 承認条件

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査等により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. 重症心不全の治療及び開胸手術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、重症心不全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。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講ずること。

22. 主要文献

- 1) 社内資料：薬物動態試験の概要文（2026 年 3 月 6 日承認、CTD2.6.4）
- 2) 社内資料：虚血性心筋症に対するヒト（同種）iPS 細胞由来心筋細胞シートの臨床試験（CVSC0005 試験）（2026 年 3 月 6 日承認、CTD2.5.4.3.1、CTD2.7.6.1）
- 3) 社内資料：薬理試験の概要文（2026 年 3 月 6 日承認、CTD2.6.2）
- 4) Miyagawa S, et al.: Stem Cell Res Ther. 2024 Mar 13;15(1):73.

23. 文献請求先及び問い合わせ先

クオリプス株式会社
住所：東京都中央区日本橋本町 3-11-5
電話：03 6231 0043

24. 製造販売業者等

24.1 製造販売元

クオリプス株式会社
大阪府箕面市船場東 3-4-17 -9F