新たに承認された2品目の承認審査の概要

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部
丸山　良亮

本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。
発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

本日の内容

- 審査の経過について
- 審査概要

  テムセルHS注

  ハートシート
- まとめ

2製品の概要

販売名	テムセルHS注 （JCRファーマ株式会社）	ハートシート （テルモ株式会社）
類別	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品
一般的名称	ヒト（同種）骨髄由来 間葉系幹細胞	ヒト（自己）骨格筋由来 細胞シート
効能、効果又は性能	造血幹細胞移植後の 急性移植片対宿主病	下記の基準のすべてを満たす、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疾患による重症心不全の治療 ＜対象とする心不全の状態＞ ・NYHA心機能分類がⅢ又はⅣ度 ・安静時における左室駆出率が35%以下
条件及び期限付承認	非該当	該当
希少疾病用	該当	非該当
製造販売承認申請日 （確認申請：確認日）	平成26年9月26日 （平成19年6月21日）	平成26年10月30日 （平成23年1月31日）
承認日	平成27年9月18日	

再生医療等製品の製造販売承認申請資料

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	ア　起原又は発見の経緯　　に関する資料
	イ　外国における使用状況
	ウ　類似する他の治療法との比較検討等
2　製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	ア　製品の構造、構成細胞、導入遺伝子
	イ　使用する原料、材料又はそれらの原材料
	ウ　製造方法
	エ　規格及び試験方法
3　安定性に関する資料	輸送、保存条件、有効期間の根拠
4　効能、効果又は性能に関する資料	効力又は性能を裏付ける試験
5　製品の体内動態に関する資料	ア　生体内分布
	イ　その他の体内動態
6　非臨床安全性に関する資料	ア　一般毒性
	イ　その他の安全性
7　臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験等の試験成績
8　リスク分析に関する資料	ア　リスク対策計画
	イ　製造販売後使用成績調査計画
	ウ　実施予定の臨床試験計画
9　法第65条の3第1項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	ア　添付文書案
	イ　効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、使用上の注意（案）等及びその設定根拠

再生医療等製品の製造販売承認申請について
（薬食発0812第30号　平成26年8月12日）

審査チーム

再生医療製品等審査部

部長

次長

審査役

主任

副主任

品質

動態

薬理

毒性

生物統計

臨床

製造販売後

安全対策

再生医療等製品の承認審査情報

■ 審査報告書・申請資料概要

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0002.html

ホーム | 審査関連業務 | 安全対策業務 | 健康被害救済業務 | レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 | 国際活動 (ICH・IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する　本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 承認審査業務(申請、審査等) > 承認情報 > 再生医療等製品 > 審査報告書・申請資料概要

審査関連業務

- 審査関連業務の概要
- 相談業務
- 治験関連業務
- 承認審査業務(申請、審査等)
  - 申請等手続き
  - 審査等について
  - 承認情報
    - 医療用医薬品

審査報告書・申請資料概要

承認された再生医療等製品の審査報告書、申請資料概要を以下の一覧にて公表しています。

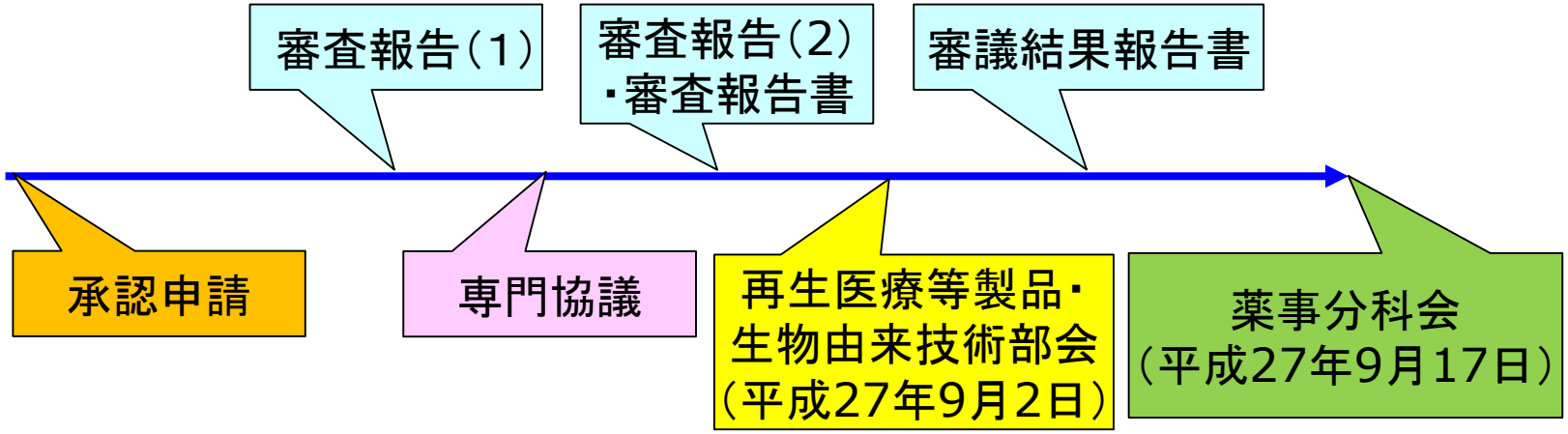
承認審査情報の一覧

販売名	承認取得者名	一般的名称	審査報告書	申請資料概要	承認年度
テムセルHS注	JCRファーマ(株)	ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞	表示	準備中	平成27年度
ハートシート	テルモ(株)	ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート	表示	準備中	平成27年度

審査報告書

■ 報告書

- 審議結果報告書
- 審査報告書
- 審査報告(1)
- 審査報告(2)



本日の内容

- 審査の経過について
- 審査概要

  テムセルHS注

  ハートシート
- まとめ

テムセルHS注　製品概要及び開発の経緯(1)

- ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞
- 米国Osiris Therapeutics, Inc.(現在、オーストラリアMesoblast Ltd.に事業譲渡)が開発したProchymal *の製造方法を技術導入

  * 2012年5月にカナダ、同年6月にニュージーランドにおいて、小児の急性GVHD治療薬として承認を取得

- 移植後に発症する重篤な合併症である急性移植片対宿主病(急性GVHD)*を対象に開発

  *国内発症は年間約2,000名(オーファン指定)

http://www.jcrpharm.co.jp/news/20151126_3991

テムセルHS注　製品概要及び開発の経緯(2)

- 急性GVHDは、造血幹細胞移植後早期にみられる皮疹・黄疸・下痢を特徴とする症候群。
- 急性GVHDに対する初期治療薬は、一次治療として副腎皮質ステロイド剤とされているが、約半数では無効。
- 一次治療不応例や再燃例に対し、二次治療としてステロイドパルス療法や抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制剤を投与。
- 一次治療不応又は再燃の急性GVHDに対する標準的な二次治療は確立されていない。

テムセルHS注　用法及び用量又は使用方法

通常、体重1kg当たりヒト間葉系幹細胞として1回2×10^6個を、1バッグ当たり生理食塩液18mLで希釈して、4mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1週間に2回、投与間隔は3日以上とし、4週間投与する。なお、症状の程度に応じて、さらに1週間に1回、4週間投与することができる。

中央社会保険医療協議会 総会（第313回　H.27.11.18）資料
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000104129.html

テムセルHS注　品質(1)

- 本品の原料であるヒト骨髄液についてウインドウピリオドを勘案した再検査が実施されていない。

（機構）

- ヒト骨髄液に対する検査では検出が困難な微量のウイルス等が混入する可能性が否定できず、ヒト骨髄液における外来性感染性物質に係る安全性が担保されているとは言い難い。
- しかしながら、セルバンクの段階でICH-Q5Aを踏まえた広範なウイルス等の否定試験が実施されており、残存するウイルス安全性のリスクは許容可能と判断。

テムセルHS注　品質(2)

■ ベリフィケーションの実施について

（機構）

- 実生産スケールでプロセス評価が実施されているものの、現時点で骨髄液の品質特性に由来する製造工程の変動要因が特定されているとは言えない。
- 目的とする製品品質が恒常的に得られることが確認できていると判断することは適切ではなく、今後の製造におけるベリフィケーションにより本品の品質確保を行うよう、管理戦略の見直しを依頼。
- 申請者より提示された管理戦略により、骨髄液の品質特性の変動により生じうる品質リスクを管理できると判断。

テムセルHS注　臨床試験成績に関する資料(1)

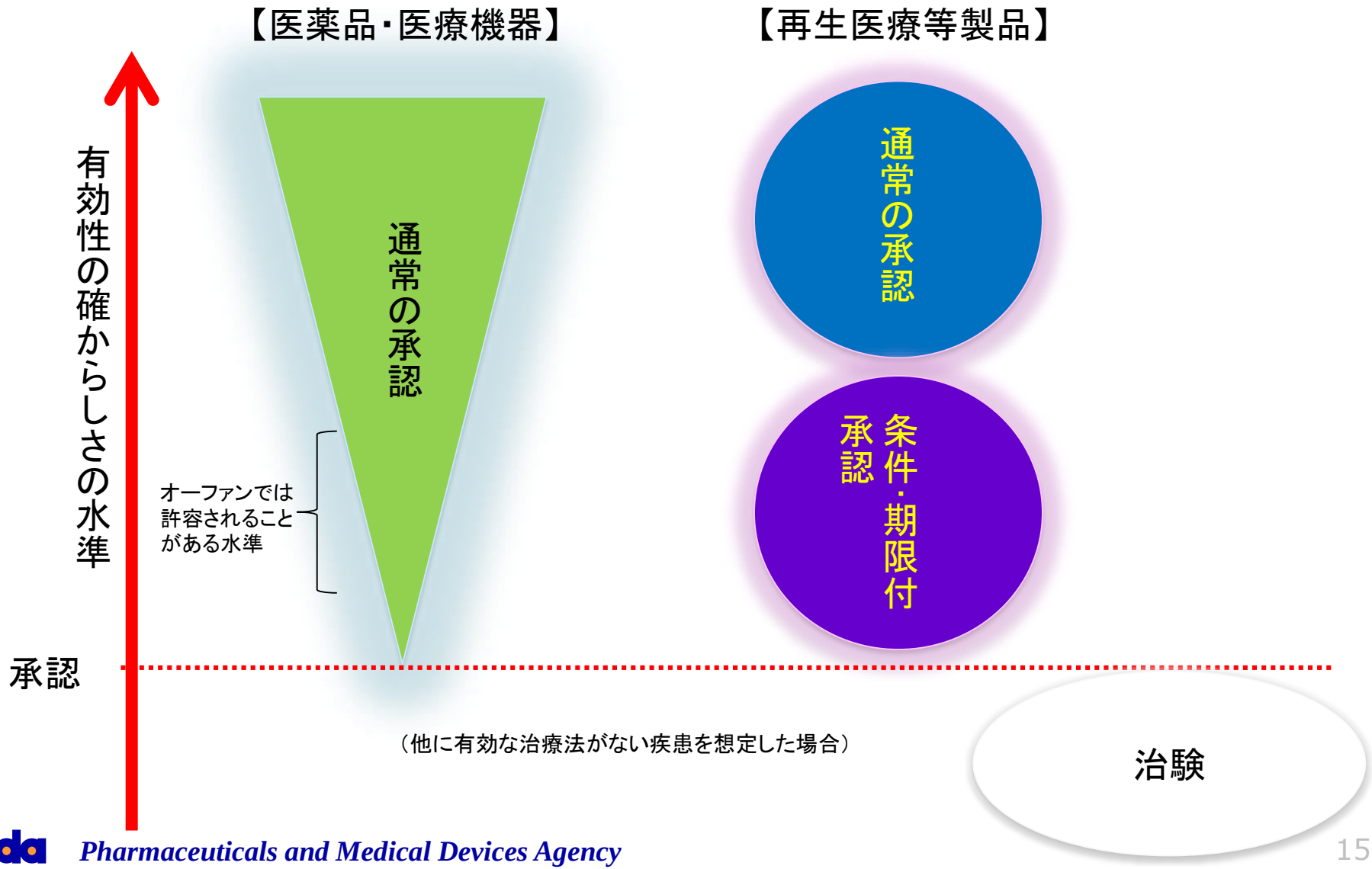
■ 評価資料

- 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験(JR-031-201試験)及びその継続試験(JR-031-202試験)
  非盲検非対照試験、14例、グレードⅡ～Ⅳ
- 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(JR-031-301試験)
  非盲検非対照試験、25例、グレードⅢ～Ⅳ

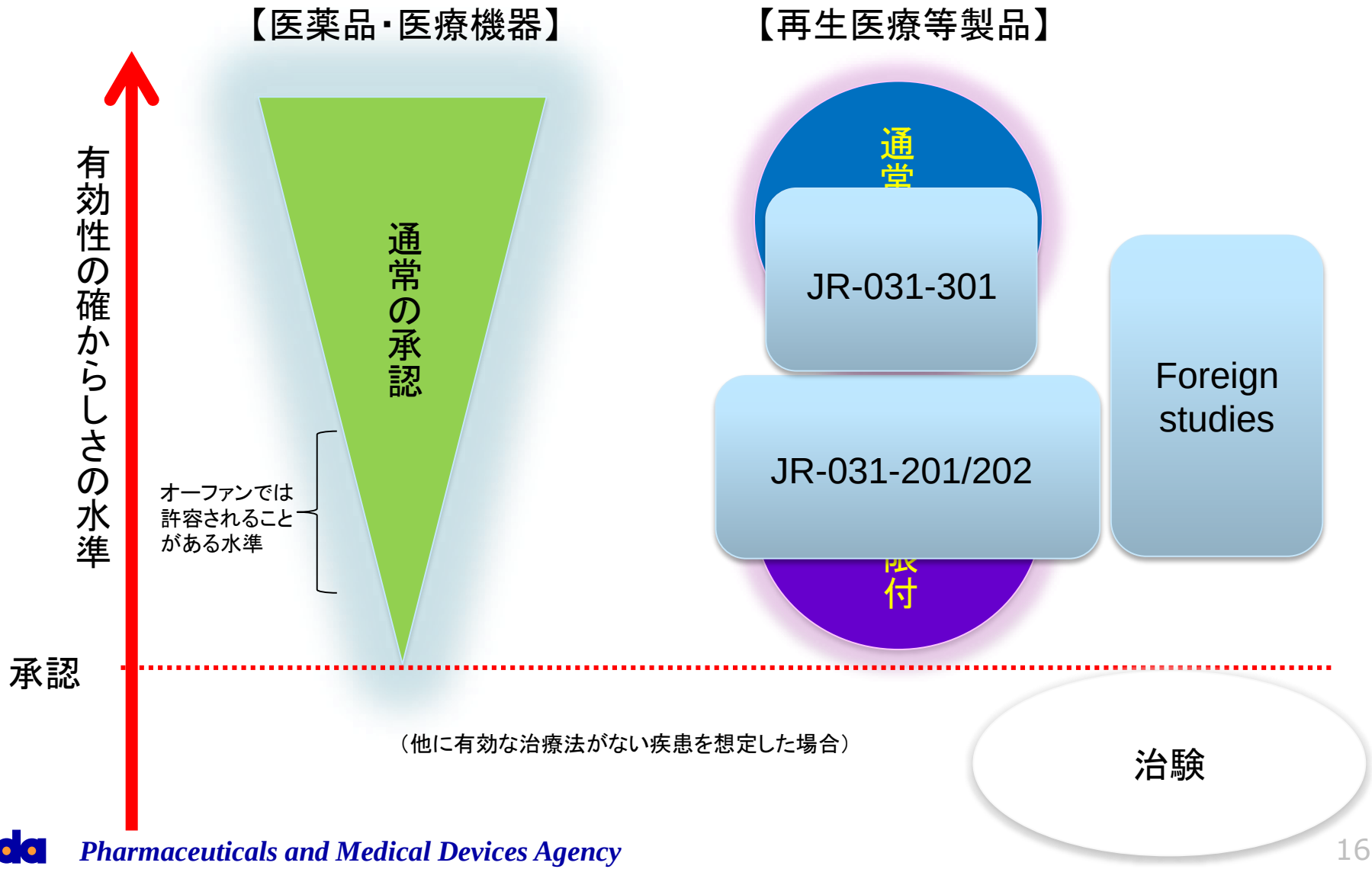
■ 参考資料(Prochymalを用いた海外臨床試験)

- 海外第Ⅲ相試験(280試験)
  無作為化二重盲検プラセボ対照試験、260例、グレードB～D
- Expanded Access Program(治験用新薬利用範囲拡大制度)による特例使用試験(275試験)

再生医療等製品の条件・期限付承認と通常の承認における有効性の水準（イメージ）



テムセルHS注　臨床試験成績に関する資料(2)



テムセルHS注　臨床（1）

- 有効性の評価項目：JR-031-301試験の主要評価項目を「28日間以上継続するCR＊」としたことの適切性

（機構）

- 急性GVHD及び関連病変の悪化は予後不良。再燃を繰り返す急性GVHD症状を改善することが重要であるため、効果の持続が評価可能な当該有効性評価項目は一定の意義はあると判断。
- 生命予後に与える影響についての考察も臨床的に重要と考えるため、本品の有効性については、全生存期間等も踏まえて総合的に判断する。

＊CR（Complete response）：完全反応（すべての臓器障害が消失

テムセルHS注　臨床(2)

- 有効性の評価結果：95%CIの下限値が事前に設定した閾値奏効割合30%を下回っていた。
  - ✓ 12/25例（48.0［95%信頼区間: 27.8, 68.7］%）。
  - ✓ 閾値奏効割合の設定にあたっては、Prochymalの280試験のプラセボ群（既存治療群）の成績を利用

（機構）

- JR-031-301試験と280試験における急性GVHDのグレード分類の定義の差異が、閾値の設定に用いられた280試験のプラセボ群の成績に結果的に影響し、閾値の設定が適切になされていなかった可能性あり。

テムセルHS注　臨床(3)

（機構）

- 急性GVHDの重篤性、以下の理由も踏まえ、総合的に評価した結果、一定の有効性が示されたと考える。
  - ✓ 副腎皮質ステロイド剤で治療効果が得られない急性GVHDに対する確立された治療がないこと。
  - ✓ JR-031-301試験において、本品を投与することで「28日間以上継続するCR」を達成した被験者が認められたこと（48.0%、12/25例）。
  - ✓ 「28日間以上継続するCR」を達成した割合に関する文献報告値に劣らない成績を示していること。

    20.3%（16/79例）；抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

    15.4%（2/13例）；ミコフェノール酸モフェチル

テムセルHS注　審査結果

提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病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判断する。

【承認条件】（再審査期間10年）

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による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。
- 再審査期間中は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を実施し、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本日の内容

- 審査の経過について
- 審査概要

  テムセルHS注

  ハートシート
- まとめ

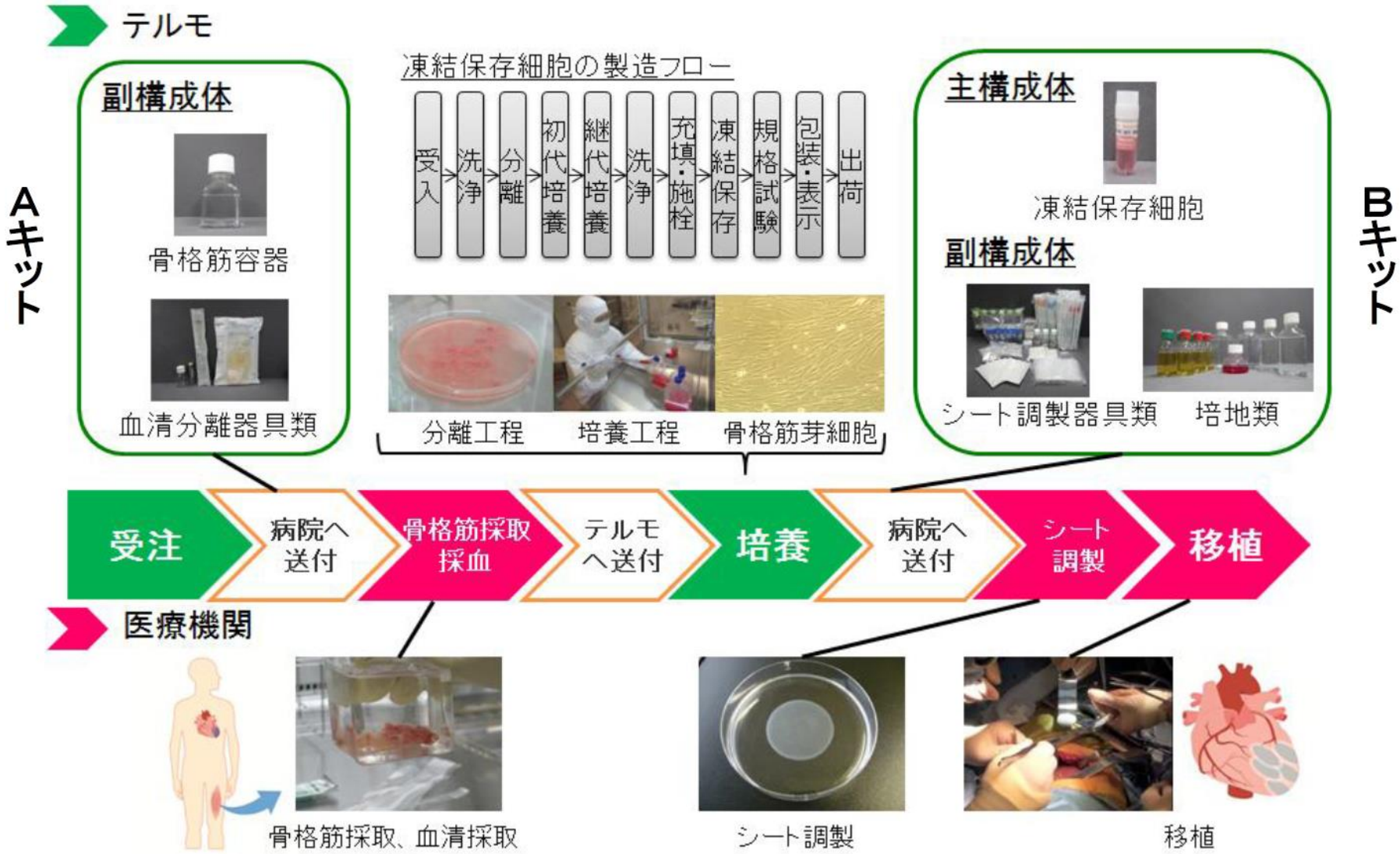
ハートシート　製品概要及び開発の経緯(1)

- ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート。
- 虚血性心疾患による重症心不全患者を対象に治療製品を開発。
- 標準的な薬物療法が奏効しない重症心不全患者に対する治療法として、心臓再同期療法や外科的治療(僧帽弁形成術や左室形成術)が行われている。
- 標準的な薬物療法が奏効しない重症心不全患者に対する治療には限界があるため、新たな治療法の開発が望まれている。

ハートシート　製品概要及び開発の経緯(2)

- 重症心不全に対する新しい治療方法として、2000年頃から細胞を用いた治療の研究が進み、線維芽細胞、骨格筋芽細胞、骨髄由来細胞、間葉系幹細胞等を用いた治療に関する臨床試験等が行われ、報告されている。
- いずれの国及び地域においても自己骨格筋芽細胞を用いた心不全治療製品の承認・販売実績はない。
- 患者自身から採取した骨格筋に含まれる骨格筋芽細胞を培養した後に、専用容器に充てんして凍結保存したものを医療機関においてシート状に調製し、開胸手術により患者の心臓表面に5枚を移植して使用する。
- コンビネーション製品。

ハートシート　用法及び用量又は使用方法の概略



大腿四頭筋から生検により、細胞を採取

中央社会保険医療協議会 総会（第313回　H.27.11.18）資料
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000104129.html

ハートシート　品質（1）

■ ベリフィケーションの実施について

（機構）

- 患者の個体差に対する工程パラメータの最適化の検証は困難であるとしてプロセスバリデーションが実施されていない、また本品及び本品を用いて調製される骨格筋芽細胞シートの有効性及び安全性に関連する重要品質特性が十分に把握されているとは言い難いことから、本品の目的とする品質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を構築するよう求めた。
- 申請者が提示したベリフィケーション計画により製造毎に治験製品製造時と一貫した品質を有する製品の製造が可能であると判断。

ハートシート　品質(2)

■ 医療機関における骨格筋芽細胞シート調製について

（機構）

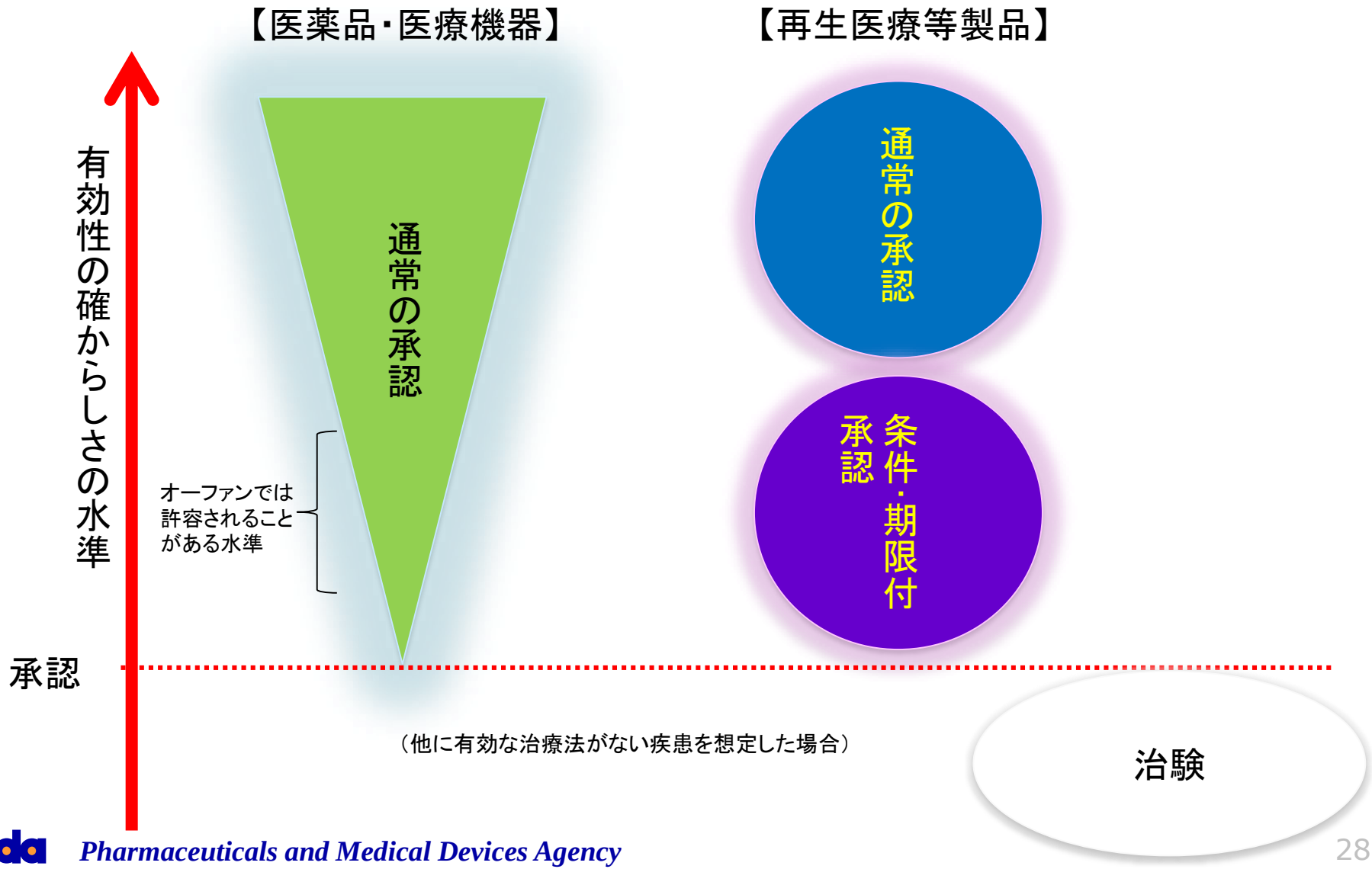
- 医療機関において、細胞シート調製者に対するトレーニングや模擬的に細胞シート調製を行うことを確認した。
- 医療機関において、患者に適用する骨格筋芽細胞シートの調製と並行して作製する細胞シートに対し試験検査を実施することを確認した。試験検査結果については医療機関へ情報提供するとともに、微生物汚染等の結果が得られた場合には、医療機関において速やかに適切な処置が講じられるような体制を構築する必要がある。

ハートシート　臨床試験成績に関する資料(1)

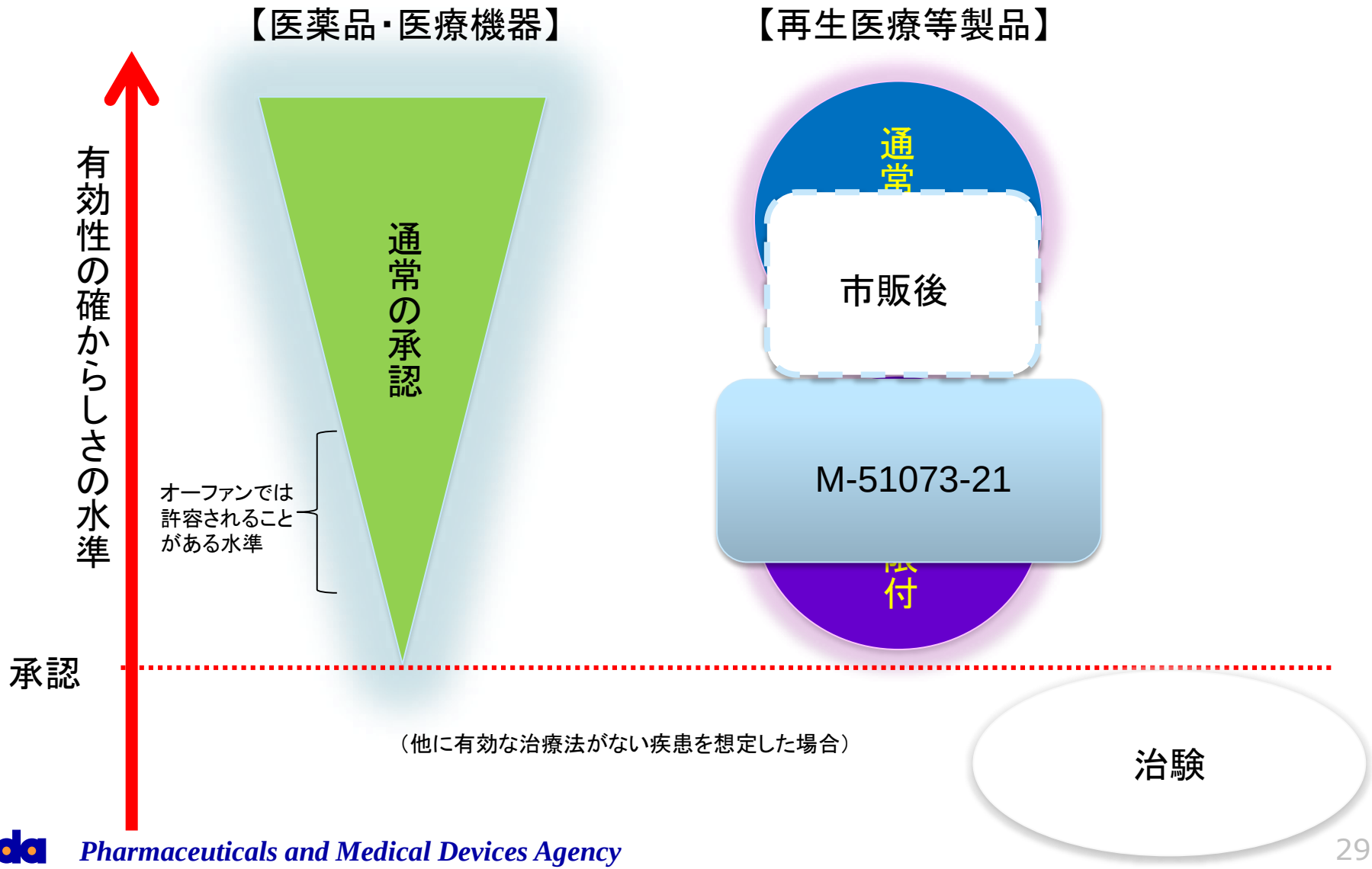
- 評価資料(国内臨床試験:試験番号M-51073-21)
  - 20歳以上の虚血性心疾患による重症心不全患者を対象
  - 非盲検非対照試験、7例

- 参考資料(国内臨床研究:2研究)
  - 高度心不全状態が持続し、最大限の薬物療法や外科手術によっても効果が得られない15歳以上70歳未満の末期拡張型心筋症患者を対象(4例)
  - 20歳以上75歳未満の重症心筋症患者を対象(15例)

再生医療等製品の条件・期限付承認と通常の承認における有効性の水準（イメージ）



ハートシート　臨床試験成績に関する資料(2)



ハートシート　臨床（1）

■ 有効性の評価について

（機構）

- 国内治験は、探索的な位置づけの試験として計画されていたものであり、対照群が設定されていないこと、対象症例数が7例と少数であることから、本治験における有効性評価は限定的。
- 限定的ではあっても有効性が示唆される結果が示されていれば、進行した重症心不全症例に対する新たな治療選択肢として本品を臨床現場に提供する意義はあると考えることから、現時点で得られている臨床試験成績から本品の有効性を評価する方針とした。

ハートシート　臨床(2)

（つづき）

- 心プールシンチグラフィ検査による左室駆出率は7例のうち5例で移植前の状態を維持していたこと、心エコーによる左室駆出率の改善傾向や運動耐容能等を総合的に評価して少なくとも4例では有効性が示唆された。
- 個別症例に対する総合的な評価に基づき、標準的な薬物療法が奏効しない重症心不全患者に対して本品は一定の有効性が期待できると考える。
- 情報は限られていることから、今後も引き続き本品の有効性について情報を集積し、検討する必要がある。

ハートシート　製造販売後承認条件評価計画

■ 並行外部対照試験

- 本品の適用を目的として骨格筋採取が行われた全ての症例
- 主要評価項目:心臓疾患関連死までの期間
- 有効性評価の対象：本品群60例、対照群120例

（機構）

- 本来であれば、生命予後による評価は、無作為化した同時比較対照群を設定して実施することが適切。
- 本品の医療現場での使用が可能となった段階では無作為化比較臨床試験の実施が困難となることが想定されることから、外部対照との比較を行う計画とすることでやむを得ないと判断。
- マッチング等の手法を利用することにより、有効性評価におけるバイアスを軽減することが必要。

ハートシート　審査結果

提出された資料から総合的に評価した結果、標準的な薬物療法や外科的治療が奏効しない重症心不全患者に対して本品の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。ただし、現時点では情報が限られていることから、製造販売承認後も継続して本品の有効性を評価し確認することが適切と判断する。

【承認条件】（承認の期限：5年）

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、重症心不全及び開胸手術に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による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。
- 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は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

まとめ

■ 品質

2品目共通の論点

- ベリフィケーションの実施について（管理戦略の設定の妥当性）

品目特有の論点

- ヒト（同種）由来細胞加工製品のウイルス安全性
- 医療機関において調製される骨格筋芽シートの評価

■ 臨床

品目特有の論点

- 有効性の評価について
- 条件・期限付き承認／製造販売後承認条件評価計画

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

文字サイズ 標準 大 特大 › 日本語 › English
サイトマップ
サイト内検索 検索
よくみるページ一覧 問い合わせ窓口
各種様式ダウンロード 地図・交通案内

PMDAについて
安全性情報・回収情報等 (添付文書などの医薬品・医療機器等の情報を調べる)

ホーム | 審査関連業務 | 安全対策業務 | 健康被害救済業務 | レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 | 国際活動 (ICH・IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 承認審査業務(申請、審査等) > 審査等について > 再生医療等製品

審査関連業務
- 審査関連業務の概要
- 相談業務
- 治験関連業務
- 承認審査業務(申請、審査等)
  - 申請等手続き
  - 審査等について

再生医療等製品

再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって、政令で定めるものをいいます。

(1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、

イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの

ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの

(2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの

http://www.pmda.go.jp/

ご清聴ありがとうございました

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency