

平成 27 年 9 月 2 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

〔類 別〕 ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品
〔一般的名称〕 ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート
〔販 売 名〕 ハートシート
〔申 請 者〕 テルモ株式会社
〔申 請 日〕 平成 26 年 10 月 30 日

【審 議 結 果】

平成 27 年 9 月 2 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する。条件及び期限は次のとおりとすることが適当である。

承認条件

1. 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。
2. 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。

承認の期限

5 年

審査報告書

平成 27 年 8 月 17 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] ハートシート
[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート
[申 請 者] テルモ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 30 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、医療機関において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体外で培養して増殖させた後に、専用容器に充てんして凍結保存したものを主構成体とする再生医療等製品である。

本品の副構成体は、医療機関において採取した骨格筋やシート形成を行う際に使用する培地成分である患者血清を運搬するための器具類、凍結保存細胞をシート化するために用いる器具・材料等からなる。

[申 請 区 分] (1 の 1) 新再生医療等製品
[特 記 事 項] なし
[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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の条件を付した上で、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第 23 条の 26 に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

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

[用法及び用量又は使用方法]

本品の使用方法是、以下のとおりである。

<本品の製造前に行う事項>

- 1) 患者から骨格筋を採取する。なお、神経筋疾患の診断で行われている筋生検の手技を基本とし、採取部位は大腿部を標準とするが、患者の状態等を考慮し適切な部位から採取する。採取した骨格筋は骨格筋容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。
- 2) 患者から採血して血清を分離する。分離した血清は容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

<本品を患者に適用する際に行う事項>

- 1) 副構成体を用いて、凍結保存細胞から骨格筋芽細胞シート 5 枚（予備を含め 6 枚調製することが望ましい）を調製する。なお、各操作は無菌的に行う。
- 2) 骨格筋芽細胞シート 5 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。

[承認条件]

1. 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。
2. 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。

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 12 日

1. 申請品目

[販 売 名] XXXXXXXXXX

[類 別] ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品

[一般的名称] ヒト (自己) 骨格筋由来細胞シート

[申 請 者] テルモ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 10 月 30 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、医療機関において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体外で培養して増殖させた後に、専用容器に充てんして凍結保存したものを主構成体とする再生医療等製品である。

本品の副構成体は、医療機関において採取した骨格筋やシート形成を行う際に使用する培地成分である患者血清を運搬するための器具類、凍結保存細胞をシート化するために用いる器具・材料等からなる。

[申請時の効能、効果又は性能]

虚血性心疾患で重症心不全となった患者の病態の維持又は改善

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

1. 骨格筋の採取と製造販売業者の指定する施設への輸送

神経筋疾患の診断で行われている筋生検の手技を基本とする。また、採取部位は大腿部を標準とするが、患者の状態等を考慮し適切な部位から採取する。骨格筋採取日は骨格筋芽細胞シート移植日の遅くとも 7 週間前とし、以下の手順で患者から骨格筋を採取する。

- 1) 皮膚を筋線維の走行に沿って切開し、皮下脂肪層を鉈的に剥離し、筋膜を切開、骨格筋を露出する。
- 2) 必要な筋束 (2~5g 程度) を採取する。
- 3) 採取した骨格筋は、患者識別用の表示ラベルを貼付した骨格筋容器へ入れて蓋を確実に閉める。
- 4) 止血を確認し、筋膜及び皮膚を縫合する。
- 5) 骨格筋容器を輸送容器に入れ、製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

2. 患者血清の採取と製造販売業者の指定する施設への輸送

以下の手順で患者血清を採取する。

- 1) 血清分離バッグ又は真空採血管の操作方法又は使用方法に従い、採血と血清分離を行う。
- 2) 分離した血清は、専用の容器に入れ、凍結 (−20℃以下) して輸送容器で製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

3. 患者へ移植する骨格筋芽細胞シートの調製

以下の手順で骨格筋芽細胞シート5枚(予備を含め6枚調製することが望ましい)を調製する。なお、各操作は無菌的に行う。

- 1) 温度応答性培養皿にシート形成培地を加えて37℃で加温する。
- 2) 凍結保存細胞を37℃で解凍し、洗浄液を用いて希釈した後、遠心分離する。
- 3) 遠心分離して得た細胞にシート形成培地を加えて細胞懸濁液とする。
- 4) 温度応答性培養皿からシート形成培地を除き、細胞懸濁液を加えてCO₂インキュベーター内に静置する。
- 5) 温度応答性培養皿からシート形成培地を除き、HBSS (+)を加えて骨格筋芽細胞シートを剥離する。
- 6) 温度応答性培養皿にHBSS (+)を加え、剥離した骨格筋芽細胞シートを浸漬する。
- 7) 骨格筋芽細胞シートの入った温度応答性培養皿を包装する。

4. 患者への骨格筋芽細胞シートの移植

移植手術は、心臓血管外科の手術手技を基本として行う。骨格筋芽細胞シートの移植は、以下の手順で行う。

- 1) 左側開胸で露出した心臓表面に、移植する部位を決定する。
- 2) 腸ベラ等を用いて骨格筋芽細胞シートを1枚ずつ心臓表面に載せ、骨格筋芽細胞シート5枚を順次移植する。
- 3) 手術の終了後、使用しなかった予備の骨格筋芽細胞シートを廃棄する。

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（以下、「機構」）における審査の概略等は、以下のとおりである。

〔目 次〕

審査報告（１）	1
1. 申請品目	1
2. 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	6
2.1. 申請品目の概要	6
2.2. 開発の経緯等	6
3. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	7
3.1. 製品の構成体	7
3.2. 骨格筋芽細胞シートの調製	11
3.3. 機構における審査の概略	13
4. 安定性に関する資料	19
4.1. 凍結保存細胞の安定性試験	19
4.2. 骨格筋芽細胞シートの安定性試験	19
4.3. 副構成体の安定性試験	19
4.4. 機構における審査の概略	20
5. 効能、効果又は性能に関する資料	20
5.1. 効能、効果又は性能を裏付ける試験	20
5.2. 機構における審査の概略	21
6. 製品の体内動態に関する資料	22
6.1. 提出された資料の概要	22
6.2. 機構における審査の概略	23
7. 非臨床安全性に関する資料	23
7.1. 全身毒性試験（添付資料 6ーア）	23
7.2. 造腫瘍性試験	24
7.3. ミニプタ心不全モデルを用いた心臓への影響評価（添付資料 4）	24
7.4. 機構における審査の概略	24
8. 臨床試験等の試験成績に関する資料	25
8.1. 国内臨床試験（添付資料 7）	26
8.2. 参考資料	30
8.3. 機構における審査の概略	31
9. リスク分析に関する資料	50
10. 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	52
10.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断	52
10.2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断	52
11. 審査報告（１）作成時における総合評価	52
審査報告（２）	53

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンギオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンギオテンシン受容体拮抗薬
AT	Anaerobic threshold	嫌気性代謝閾値
BiPAP	Bilevel positive airway pressure	二相性陽圧換気
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CABG	Coronary arterial bypass grafting	冠動脈バイパス手術
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続陽圧呼吸
CRT	Cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy defibrillator	両室ペーシング機能付き植込み型除細動器
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EGF	Epidermal growth factor	上皮細胞増殖因子
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAC	Fractional area change	左室内腔面積変化率
FBS	Fetal bovine serum	ウシ胎児血清
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
IPAAm	N-isopropylacrylamide	N-イソプロピルアクリルアミド
LVAD	Left ventricular assist device	左心補助人工心臓
LVDd	Left ventricular internal dimension in diastole	左室拡張末期径
LVDs	Left ventricular internal dimension in systole	左室収縮末期径
LVEDA	Left ventricular end-diastolic area	左室拡張末期断面積
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESA	Left ventricular end-systolic area	左室収縮末期断面積
MET	Metabolic equivalent	代謝当量
MHC	Myosin heavy chain	ミオシン重鎖
MR	Mitral regurgitation	僧帽弁閉鎖不全症
M-51073-21 試験		国内治験
NOG	NOD/Shi- <i>scid</i> ,IL-2R γ ^{null}	
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PDGF	Platelet-derived growth factor	血小板由来増殖因子
Peak VO ₂	Peak oxygen uptake	最高酸素摂取量
SAS	Specific activity scale	身体活動尺度
SDF	Stromal cell-derived factor	ストロマ細胞由来因子
SPECT	Single photon emission computed tomography	単一光子放射断層撮影
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
患者血清		患者由来の血清
機構		医薬品医療機器総合機構

骨格筋芽細胞懸濁液		本品を用いて調製した細胞シートを酵素処理して得た細胞懸濁液
生着等		生着及びその推移並びに分布等
動物由来原料基準		生物由来原料基準 第4 動物由来原料総則 3 動物由来原料基準
反芻動物由来原料基準		生物由来原料基準 第4 動物由来原料総則 1 反芻動物由来原料基準
ブタ細胞シート		ブタ骨格筋芽細胞シート
本細胞シート		本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シート

2. 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

2.1. 申請品目の概要

■■■■■（以下、「本品」）は、主構成体として患者自身の大腿部等から採取した骨格筋に由来する骨格筋芽細胞を体外で培養・増殖させ保存液に懸濁させた後に凍結保存した細胞、副構成体として患者から採取した骨格筋及び血清をそれぞれ製造所へ輸送するために用いる①骨格筋容器（組織輸送液を含む）及び②血清分離器具類、並びに③凍結保存細胞をシート化するために用いる培地類及び④シート調製器具類より構成されるコンビネーション製品である。

本品は、心のう膜パッチ等の医療機器と同様に、開胸手術により心臓表面に対してシート状の細胞として適用する再生医療等製品である。本品は、医療機関への納入後、医療機関に併設されている細胞調製施設において医師又は医師の指導の下にある者によって骨格筋芽細胞シートに調製され、使用される。なお、骨格筋芽細胞シートによる左室収縮能の改善効果は、ミニブタモデルでの非臨床試験で確認され、臨床試験における有効性評価は限定的ではあるものの、心機能の進行性の低下が想定されるような重症心不全患者において、左室駆出率（以下、「LVEF」）、ニューヨーク心臓協会（以下、「NYHA」）による心機能分類、運動耐容能等の総合的評価による改善傾向や死亡イベントの回避等、重症心不全の進展を抑制する可能性があることを示唆する臨床的意義のある結果が得られている。現時点において、本品から産生される生理活性物質による薬理作用等、作用機序の詳細は明らかにされていない。

2.2. 開発の経緯等

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、現在では、心臓再同期療法（以下、「CRT」）や外科的治療として僧帽弁形成術や左室形成術が行われている（*日本循環器学会 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）*）。CRTは中等度又は重度の心不全患者が適応とされるが、3割程度の non-responder が存在することが知られている（*Curr Poin Cardiol*, 2006; 21: 20-26）。僧帽弁形成術や左室形成術は病態改善につながる有効な手術ではあるが、適応が限られており、外科的侵襲も大きい。また、末期的な重症心不全患者に対しては左心補助人工心臓（以下、「LVAD」）の装着が有効であるが、心臓移植の適応のある患者に対して心臓移植までの橋渡しとしてのみ認められているため、移植心ドナーが限られ心臓移植の適応が従来の治療法では救命の期待が持てない重症患者に限られている本邦においては、適応となる患者は限られている。以上のとおり、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。

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、これまでに、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。このうち、自己骨格筋芽細胞を用いた治療に関しては、欧米を中心とする複数の研究機関や企業によって、冠動脈バイパス手術（以下、「CABG」）や LVAD 装着術等の開胸手術時に心筋に注射する方法や心臓カテーテルを用いて心筋に細胞を注射する方法による報告（*Circulation* 2008; 117: 1189-200, *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 9-16）があるものの、現時点において、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。

本品は、平成 22 年 1 月 29 日付けで「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成 11 年 7 月 30 日付け医薬発第 906 号厚生労働省医薬安全局長通知（平成 21 年 5 月 18 日改正））に基づき、治験計画の届出前に当該治験製品の品質及び安全性の確認に係る申請が行われ、

薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会における審議を経て、確認を受けている（平成 23 年 1 月 31 日 付け薬食発 0131 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知）。その後、申請者は、機構の治験相談を活用しながら虚血性心疾患による重症心不全患者を対象とする治験を実施し、今般の再生医療等製品製造販売承認申請に至った。

3. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

3.1. 製品の構成体

本品の主構成体は、患者自身の骨格筋に由来する骨格筋芽細胞を培養・増殖し、保存液に懸濁させて小分け充てんしたものであり、凍結状態で保存、出荷される。保存液には、ヒト血清アルブミン及びジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」）が含まれる。本品の副構成体は、採取した骨格筋の製造所への輸送に用いる骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器）、患者由来の血清（以下、「患者血清」）の分離及び採取した患者血清の製造所への輸送に用いる血清分離器具類、凍結保存細胞をシート化するために用いる培地類（洗浄液及びシート調製培地等から構成）及び温度応答性培養皿を含むシート調製器具類からなる。

3.1.1. 製造方法

3.1.1.1. 製造工程

本品の製造工程は、主構成体である凍結保存細胞の製造及び副構成体の製造からなる。なお、凍結保存細胞は移送用液体窒素容器へ格納後 〇 日以内に医療機関へ搬入され、医療機関において副構成体を用いて骨格筋芽細胞シートに調製した上で患者に適用される。

3.1.1.1.1. 主構成体の製造方法

凍結保存細胞の製造工程は、製造に用いる溶液・培地（組織輸送液、
の調製、骨格筋受入、
充填・施栓、表示・包装、凍結保存、
試験、包装・表示からなる。

凍結保存細胞の製造工程は、患者から採取した自己由来細胞の培養工程であり、細胞が由来する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ため、プロセスバリデーションによる製造工程の検証は行われていない。試験製造毎にプロセス評価を実施し、期待したとおり工程が稼働していることを確認することにより製品の品質が管理されている（p.13, 3.3.1.の項 参照）。

工程が重要工程とされた。

3.1.1.1.2. 副構成体の製造方法

医療機関で患者から採取された骨格筋を製造所に輸送するための骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器）、凍結保存細胞をシート化するために用いる洗浄液及びシート調製培地の製造工程は、溶液の調製、無菌ろ過、充填、施栓、包装・表示、試験からなる。

血清分離器具類及びシート調製器具類の製造工程は包装、表示、試験からなる。

3.1.1.2. 工程内管理試験及び中間体管理

本品の製造工程における工程内管理試験は表 3.1 のとおりである（p.13, 3.3.1.の項 参照）。

中間体の管理は設定されていない。

表 3.1 凍結保存細胞の工程内管理試験

工程	試験項目
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

3.1.2. 外来性感染性物質の安全性評価

3.1.2.1. 骨格筋及び患者血清

本品の原料となる骨格筋は、患者の大腿部を標準とする適切な部位から、筋束 2～5g を目安として採取される。採取された骨格筋は、本品の副構成体である組織輸送液を含む骨格筋容器を用いて製造所まで輸送される。

骨格筋の受入れ規格は、表 3.2 のとおりである。

表 3.2 骨格筋の受入れ試験

試験項目
骨格筋の外観（目視）
骨格筋容器の外観（目視）
ウイルス検査結果
██████████

骨格筋由来細胞の培養に使用する患者血清は、医療機関で副構成体である血清分離器具類を用いて採取され、製造所に輸送される。また、患者血清の一部は保存される。

骨格筋及び患者血清は、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、医療機関で患者に対して実施される血清学的検査又は核酸増幅検査によるウイルス検査（HBV、HCV、HIV 及び HTLV-1）の結果が陰性であることが確認された後に製造に使用される。

3.1.2.2. 骨格筋及び患者血清以外の生物由来材料

製造工程で使用する生物由来材料は、表 3.3 のとおりである。

表 3.3 製造工程で使用する骨格筋及び患者血清以外の生物由来材料

用途	材料又はその原材料名	動物	使用部位	原産国
██████████	コラゲナーゼ	Peptone	ウシ	骨組織及び 付着組織
		ウシ	胃	米
		ブタ	乳	██████████
		Casein Peptone	ウシ	乳
██████████	Trypticase Soy Broth	ウシ	乳	██████████
██████████	ウシ胎児血清（以下、「FBS」）	ウシ	血液	オーストラリア、 ニュージーランド
██████████	ヒト血清アルブミン	ヒト	血液	██████████

コラゲナーゼは、*Clostridium histolyticum* に由来し、その培養培地の成分としてウシ又はブタ由来のペプトンが使用されているが、治験製品の製造に使用されたコラゲナーゼについては、生物由来原料基準第 4 動物由来原料総則 1 反芻動物由来原料基準（以下、「反芻動物由来原料基準」）に定める使用禁止部位への該当性の有無、及び生物由来原料基準 第 4 動物由来原料総則 3 動物由来原料基準（以下、「動物由来原料基準」）に定める製造記録の保管状況が確認できていない。そのため、製造販売承認取得後の製品の製造においては、生物由来原料基準に適合するコラゲナーゼに変更される予定である（p.18, 3.3.3.の項 参照）。

FBS は、オーストラリア又はニュージーランドを原産国とする健康なウシ胎児の血液に由来し、γ線照射（30kGy 以上）により病原体の不活化が行われたものである。FBS については、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

ヒト血清アルブミンは、製造販売承認を受けた医薬品が用いられる。

3.1.3. 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

本品の開発過程における製造方法の主な変更として、治験時には、骨格筋芽細胞シートの調製を行う医療機関を製造施設に含め、当該医療機関で骨格筋芽細胞シート調製後最終製品として出荷していたが、製造販売するにあたり、骨格筋芽細胞シートは有効期間が短く、輸送時の物理的外力に対して脆弱であ

るため調製された骨格筋芽細胞シートを全国に輸送することは困難であることから、凍結保存細胞に対して出荷判定を行い、患者へ移植する医療機関で骨格筋芽細胞シートの調製を行う方法が採用された。そのため、出荷後医療機関で骨格筋芽細胞シートを調製するために必要な培地類、シート調製器具類等を本品の副構成体として添付したコンビネーション製品の形態が最終製品とされた。

3.1.4. 特性解析

3.1.4.1. 凍結保存細胞の特性解析

特性解析は調製後の骨格筋芽細胞シートに対して実施され、凍結保存細胞に対しては規格試験として設定されている項目以外の解析は実施されていない。

3.1.4.2. 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの特性解析

3.1.4.2.1. 生理活性物質の定量

骨格筋芽細胞シート調製時の[]を検体として、骨格筋芽細胞による産生が想定される[]種類の生理活性物質[]が酵素結合免疫吸着測定法（以下、「ELISA」）により測定され、HGF、VEGF 及び SDF-1 の産生が確認された（p.17, 3.3.2.の項 参照）。

3.1.4.2.2. 骨格筋芽細胞シート調製時における細胞形態の変化

凍結保存細胞から骨格筋芽細胞シートを調製する際には細胞を高密度で培養することから、細胞が融合・多核化する可能性があるため、細胞シート調製中の細胞における[]の発現が検討された。その結果、細胞シート調製開始[]時間後から細胞が数石状に分布し、[]を発現する細胞がわずかに確認された。さらに[]時間後には融合・多核化が進み、筋管への変化が顕著に観察され、[]時間後には筋管が流れ模様の線維状になることが確認された。

3.1.5. 製造工程の評価

3.1.5.1. 目的外の細胞の混入

凍結保存細胞には、目的外細胞として原料に由来する内皮細胞、脂肪細胞、血球系細胞、神経細胞等が混入する可能性がある。申請者は、培養工程で観察される細胞は紡錘形の形態を示す細胞集団が主であり上皮様の細胞形態を示す細胞集団は認められないとしている。また、凍結保存細胞に対し、骨格筋芽細胞のマーカーである[]と線維芽細胞に特異的に発現する[]の各抗体を用いてフローサイトメトリーによる解析を実施した結果、凍結保存細胞は骨格筋芽細胞と線維芽細胞で構成されており、その線維芽細胞の混入率も低いことを確認したとしている。

3.1.5.2. 細胞遺伝学的安定性

患者の骨格筋に由来する骨格筋芽細胞の培養初期（倍加回数[]回程度）及び培養後期（倍加回数[]回程度）の細胞からそれぞれ調製した骨格筋芽細胞シートを酵素処理して得られた細胞について核型分析が実施された。その結果、培養初期の細胞では正常細胞との一致が確認されたが、培養後期の細胞では、3ロット中[]ロットにおいて、[]番染色体トリソミーが100細胞中3細胞で確認された。

なお、培養後期の細胞を用いた軟寒天コロニー試験では、異常が認められたロットを含めいずれのロットにおいてもコロニー形成は認められなかった。

3.1.6. 本品の管理

主構成体（凍結保存細胞）及び副構成体の規格及び試験方法は、表 3.4 及び表 3.5 のとおりである（p.13, 3.3.1.の項 参照）。

いずれの構成体についても標準物質は設定されていない。

表 3.4 主構成体（凍結保存細胞）の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
外観	目視
生細胞率	生細胞数測定
細胞表面抗原（陽性細胞率）	フローサイトメトリー
無菌試験	メンブランフィルター法
マイコプラズマ否定試験	PCR 法
エンドトキシン試験	日本薬局方

表 3.5 副構成体の規格

副構成体	試験項目
骨格筋容器 (組織輸送液が充填された容器)	外観
	pH
	オスモル濃度
	エンドトキシン試験
	無菌性
培地類（洗浄液）	外観
	pH
	オスモル濃度
	エンドトキシン試験
	無菌性
培地類（シート調製培地）	外観
	pH
	オスモル濃度
	エンドトキシン試験
	無菌性
シート調製器具類	外観
血清分離器具類	外観

3.2. 骨格筋芽細胞シートの調製

3.2.1. 本品を用いて調製される骨格筋芽細胞シートの調製方法の評価

骨格筋芽細胞シートの調製における重要な作業パラメータは、治験製品製造時に実施された骨格筋芽細胞シート調製工程の管理項目（表 3.6）に基づき特定された。また、これらの情報に基づきシート調製に係る取扱説明書が作成され、医療機関の調製作業者に対し教育訓練、情報提供がなされる（p.18, 3.3.5.の項 参照）。なお、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併行して細胞シートを調製し、当該シートを用いて製造販売業者が表 3.6 に示す試験項目と同一の試験検査を実施することが計画されている。

表 3.6 治験製品製造時における骨格筋芽細胞シート調製工程の管理項目

管理項目	
工程パラメータ	██
	██
	██
	██
	██
	██
	██
骨格筋芽細胞シートの試験項目	外観
	細胞生存率
	██
	陽性細胞率
	無菌試験
	マイコプラズマ否定試験
	エンドトキシン試験

3.2.2. 製造工程由来不純物

調製された骨格筋芽細胞シートに残留する可能性のある工程由来不純物のうち、安全性面から望ましくない物質として、培地成分（FBS、██）、抗生物質（ゲンタマイシン硫酸塩及びアムホテリシン B）、保存液成分（DMSO）及び██モノマーが特定された。

骨格筋芽細胞シートは単回移植される製品であること、製造工程由来不純物の推定残留量からのヒトへの曝露量では安全性上の懸念は低く、いずれの製造工程由来不純物も規格として管理する必要はないとされている。なお、FBS 及び抗生物質のアレルギーに対する安全性上のリスクについては、当該物質に対するアレルギーの既往歴がある患者に対して、本品から製造した骨格筋芽細胞シートを使用しない旨が注意喚起される（p.18、3.3.4.の項 参照）。各製造工程由来不純物の残留量は、以下のとおり説明された。

3.2.2.1. 培地成分

3.2.2.1.1. FBS

ウシ血清アルブミン（以下、「BSA」）を指標とし、██を検体として ELISA で定量した結果、BSA の残留量は検出限界（██ng/mL）未満であった。

3.2.2.1.2. ██████████

██を検体として ELISA で定量した結果、定量限界（██pg/mL）未満であった。

3.2.2.1.3. ██████████

██を試験検体としてセレン量を██で定量した結果、定量限界（██ug/mL）未満であった。

3.2.2.1.4. ██████████

██は、ヒトへ投与された場合速やかに██され

に代謝されること²から、で定量した結果、は定量限界 (ng/mL) 未満、は平均 ng/mL であった。

3.2.2.2.

適用時の骨格筋芽細胞シートあたりの残留量を評価した結果、洗浄操作等により倍以上に希釈されることから、として hrPu³ 以下、として bU 以下、として hU 以下と推定された。

3.2.2.3. 抗生物質

骨格筋芽細胞シートには、製造工程における使用量から最大でもゲンタマイシン硫酸塩 ng 及びアムホテリシン B ng が残留すると考えられた。

3.2.2.4. 保存液成分 (DMSO)

骨格筋芽細胞シートの調製時の液置換操作から、骨格筋芽細胞シート中の残留量は ppm と推定された。

3.2.2.5. モノマー

温度応答性培養皿に残留する モノマー量を で定量した結果、残留量は定量限界 (μg/mL) 未満であった。

3.3. 機構における審査の概略

機構は、提出された資料について以下の検討を行った。一部確認中の事項があることから、品質管理に対する判断については審査報告 (2) に記載する。

3.3.1. ベリフィケーションの実施について

機構は、本品の製造方法に関して、患者自身の骨格筋を用いるため細胞が由来する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こと、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を踏まえ、本品の目的とする品質が製造毎に確保できるよう、以下の事項を考慮した上で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。

- 本品は、出荷後に医療機関において骨格筋芽細胞シートを調製した後患者に適用されるものであることから、出荷時の凍結保存細胞が目的とする品質を有する骨格筋芽細胞シートを形成する特性を有することを、骨格筋芽細胞シート調製等により確認する必要があること

² 内閣府 食品安全委員会 ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品影響評価に関する調査報告書

³ rPu (recombinant protease activity unit) : 1.0rPu は、pH8.0、22±1℃において、1分間に 1.0 モルの Ac (アセチル) -Arg (アルギニン) -pNA (パラニトロアニリド) の基質を変化させることができる酵素量

- 凍結保存細胞に求められる特性の一つとして、筋管を構築した細胞ではなく筋分化が完全に進んでいない骨格筋芽細胞であることが挙げられる。骨格筋芽細胞の筋分化の段階は製造時の培養密度により管理されているが、筋分化の段階で持続的に発現している[]の発現の確認のみでは凍結保存細胞に求められる特性を確認しているとは言えず、筋分化段階におけるどのような細胞集団であるかを、複数のマーカーにより確認する必要があること

申請者は、以下のように回答した。

品質リスク評価の結果を踏まえ、製造毎に目的の品質特性が確保できるよう、主構成体（凍結保存細胞）の製造工程パラメータ及び工程内管理試験、並びに規格及び試験方法を見直し、表 3.7 及び表 3.8 のとおり設定する。また、副構成体の製造工程パラメータ及び工程内管理試験、並びに規格及び試験方法も見直し、表 3.9 及び表 3.10 のとおり設定する。

凍結保存細胞の工程内管理試験として、筋分化の過程で発現状況が推移すると考えられる[]を確認することとする。また、凍結保存細胞から目的の品質の細胞シートが調製されることを確認する目的で、[]骨格筋芽細胞シートを作製し、[]の試験を行うことを規格及び試験方法又は工程内管理試験に設定する。また、試験に必要な細胞数が得られた場合には、[]を含めた、より確度の高い確認を行う。

表 3.7 主構成体（凍結保存細胞）の製造工程パラメータ及び工程内管理試験

工程	管理項目	
<第一工程> []	工程内管理試験	[]
		[]
		[]
<第二工程> []	原料の管理	[]
	工程内管理試験	[]
		[]
<第三工程> []	工程内管理試験	[]
		[]
		[]
<第四工程> []	工程内管理試験	[]
		[]
		[]
<第五工程> []	工程内管理試験	[]
		[]
		[]
<第六工程> []	原料の管理	[]
		[]
<第七工程> []	原料の管理	[]
		[]
		[]
		[]
<第八工程> []	パラメータ	[]
	工程内管理試験	[]
		[]
<第九工程> []	パラメータ	[]
		[]

工程		管理項目	
<第十工程> [REDACTED]			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
		工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
<第十一工程> [REDACTED]		パラメータ	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
	[REDACTED]	工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
<第十二工程> [REDACTED]		パラメータ	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
	[REDACTED]	工程内管理試験	[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]

工程	管理項目	
<第十三工程> [REDACTED]	パラメータ	
	工程内管理試験	
<第十四工程> [REDACTED]	工程内管理試験	
<第十五工程> [REDACTED]	パラメータ	
	工程内管理試験	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

表 3.8 主構成体（凍結保存細胞）の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
外観	目視
性状	目視
細胞数	生細胞数測定
生細胞率	生細胞数測定
[REDACTED]	[REDACTED]
細胞表面抗原（[REDACTED]陽性細胞率）	フローサイトメトリー
無菌試験	メンブランフィルター法
マイコプラズマ否定試験	PCR 法
エンドトキシン試験	日本薬局方
シート調製確認	[REDACTED]

表 3.9 副構成体（骨格筋容器及び培地類）の製造工程パラメータ及び工程内管理試験

副構成体	管理項目	
組織輸送液調製 （骨格筋容器）	パラメータ	
	工程内管理試験	
		フィルター完全性 容器完全性
洗浄液調製 （培地類（洗浄液））	パラメータ	
	工程内管理試験	
		フィルター完全性 容器完全性
シート調製培地調製 （培地類（シート調製培地））	パラメータ	
	工程内管理試験	
		フィルター完全性 容器完全性

表 3.10 副構成体の規格及び試験方法

副構成体	試験項目	試験方法
骨格筋容器 （組織輸送液が充填された容器）	外観	目視
	性状	目視
	確認試験	[REDACTED]
	pH	日本薬局方
	オスモル濃度	日本薬局方
	エンドトキシン試験	日本薬局方
	無菌試験	日本薬局方
	外観	目視
培地類（洗浄液）	性状	目視

	確認試験	■■■■■
	pH	日本薬局方
	オスモル濃度	日本薬局方
	エンドトキシン試験	日本薬局方
	無菌試験	日本薬局方
	マイコプラズマ否定試験	PCR 法
培地類（シート調製培地）	外観	目視
	性状	目視
	確認試験	■■■■■
	pH	日本薬局方
	オスモル濃度	日本薬局方
	エンドトキシン試験	日本薬局方
	無菌試験	日本薬局方
シート調製器具類	マイコプラズマ否定試験	PCR 法
	外観	目視
	エンドトキシン試験	日本薬局方
血清分離器具類	無菌性	滅菌パラメータの確認 ^{a)}
	外観	目視
	エンドトキシン試験	日本薬局方
	無菌性	滅菌パラメータの確認

a) 温度応答性培養皿に対しては無菌試験（日本薬局方）を実施

機構は、以下のように考える。

本品は、患者自身の骨格筋に由来するヒト細胞加工製品であり、これまでの製造実績及び臨床使用経験は極めて限られていることから、有効性及び安全性に関する重要品質特性を明確に特定するに至っていない。しかしながら、製造工程の理解に基づく品質リスク評価により本品の品質への影響が想定される管理項目として、期待する骨格筋芽細胞の集団を特定するための複数の細胞マーカー、骨格筋芽細胞としての特性を維持するための培養密度等の工程パラメータ、出荷する細胞がシート形成能を有すること等、重要品質特性となる蓋然性が高いと考えられる品質特性を管理するための項目が規格及び試験方法、並びに工程パラメータ及び工程内管理試験に設定されていると考えられる。したがって、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し、本品の品質管理戦略を了承できる。

一方、今後の製造実績の集積、評価、また、臨床における有効性及び安全性情報に基づいて重要品質特性を特定した上で凍結保存細胞の規格を設定することが重要であり、試験検体の確保及び実施可能な試験方法の確立を含め、ベリフィケーションの結果を踏まえ、今後も検討していく必要がある。

3.3.2. 骨格筋芽細胞シートから産生される生理活性物質について

機構は、骨格筋芽細胞シートからの産生が想定される生理活性物質と骨格筋芽細胞シートの有効性及び安全性の関係について、治験製品製造で得られた成績（p.10, 3.1.4.2.1.の項 参照）及び今後の検討予定を含めた申請者の考えを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

治験製品製造において骨格筋芽細胞シートが VEGF、HGF 及び SDF-1 を産生することが確認されたが、これらの生理活性物質の産生と本品の有効性及び安全性の関係は現時点で明らかになっていない。したがって、製造販売後の製品について、医療機関より回収した■■■■■を用いて、特性解析として VEGF、HGF 及び SDF-1 の定量を行い、これらの生理活性物質の産生と本品の有効性及び安全性の関係を引き続き評価する予定である。

機構は、本品は患者自身の骨格筋から製造される製品であり、これまでの製造実績及び臨床使用経験が限られていることを考慮すると、本品の産生する生理活性物質と産生量については今後も引き続き情報を蓄積し、本品の品質特性としての重要性を検討していく必要があると考える。

3.3.3. 外来性感染性物質の安全性について

申請者が主構成体の製造工程で使用するコラゲナーゼを生物由来原料基準適合品に変更予定であることに関し、変更後のコラゲナーゼの当該基準への適合性について申請者の対応状況を踏まえて審査報告(2)で報告する。

3.3.4. 製造工程由来不純物[]の安全性について

機構は、培地及び保存液に含まれる[]について、推定される曝露量におけるヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

[]培地、[]培地及び[]中の[]の総量は[] μg であり、ヒト最大曝露量は約[] ng と推定される。バナジウム化合物の中には遺伝毒性試験で陽性を示すものがあることが報告されているが、[]の遺伝毒性及び発がん性は不明である。そのため、[]について毒性学的懸念の閾値からヒトへの安全性を評価した。その結果、生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する変異原性不純物の許容限度値[] $\mu\text{g}/\text{日}$ と比較した場合、十分に低値であることから、ヒトでの安全性上のリスクは低いと考える。

機構は、本品から調製される骨格筋芽細胞シートは単回移植されるものであることを踏まえて、申請者の回答を了承した。

3.3.5. 医療機関における骨格筋芽細胞シート調製について

機構は、医療機関において目的とする骨格筋芽細胞シートを恒常的に調製するためには、シート調製者に対するトレーニングの実施や適切な作業手順の徹底が必要であることから、シート調製者に対して実施する指導の内容について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

シート調製時に使用する構成体について取扱説明書を作成し、治験において製造した骨格筋芽細胞シートと同等のシートを調製するために必要な操作方法及び作業上の留意点を記載した。本品を納入する医療機関に対して添付文書及び当該取扱説明書に基づき講習を行うとともに、模擬的にシート調製を実施し、作業手順を確認することにより、シート調製者に対して適切な教育を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、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併行して作製する[]細胞シートに対し製造販売業者が試験検査を実施することとされているため、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、微生物汚染等が懸念される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と

考える。

4. 安定性に関する資料

4.1. 凍結保存細胞の安定性試験

凍結保存細胞について、 -150°C 以下の液体窒素（気相）中での安定性試験が実施された（表 4.1）。135 日間の実施期間を通じて、申請時規格設定項目及びシート形成能に明確な変化は認められなかった。

以上より、凍結保存細胞の有効期間は、凍結保存容器で -150°C 以下に保存するとき、135 日間とされた。

表 4.1 凍結保存細胞の安定性試験

製造番号	保存条件	実施期間	保存形態
●●●●●	-150°C 以下	135 日 a)	凍結保存容器 (ポリプロピレン製容器、ポリエチレン製蓋)
●●●●●			
●●●●●			

a) ●●●●●

4.2. 骨格筋芽細胞シートの安定性試験

本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートについて、 15°C 、 20°C 及び 25°C での安定性試験が実施された（表 4.2）。●●●時間の評価期間中、申請時規格設定項目に明確な変化は認められなかった。

以上より、本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの有効期間は、 $15^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、10 時間と設定された。

表 4.2 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの安定性試験

製造番号	保存条件	実施期間	保存形態
●●●●●	15°C 、 20°C 及び 25°C	●●●時間	温度応答性培養皿
●●●●●			
●●●●●			

4.3. 副構成体の安定性試験

培地類及び骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器）について表 4.3 に示す安定性試験が実施され、いずれも実施期間を通じて明確な変化は認められなかった（p.20, 4.4.の項 参照）。

以上より、副構成体の有効期間は、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、培地類は 4 週、骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器）は 12 週と設定された。

表 4.3 培地類及び骨格筋容器の安定性試験

	製造番号	保存条件	実施期間	保存形態
培地類 (シート調製培地)	●●●●●	$2\sim 8^{\circ}\text{C}$	4 週間	ポリスチレン製容器、ポリエチレン製蓋
培地類 (洗浄液)	●●●●●			
骨格筋容器 (組織輸送液が充填された容器)	●●●●●		12 週間	骨格筋容器

4.4. 機構における審査の概略

機構は、骨格筋容器に含まれる組織輸送液について、安定性試験において保存効力の評価がされていないことから、申請者が設定した有効期間における保存効力について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

組織輸送液の安定性試験において保存効力は評価していない。組織輸送液は副構成体として出荷後、採取された骨格筋とともに製造所で受け入れることから、骨格筋受入れ試験として組織輸送液の保存効力試験を設定することにより、微生物汚染リスクに対する管理を行うこととする。また、組織輸送液に含まれる抗生物質のうちゲンタマイシン硫酸塩については、文献報告（*ASAI O J* 2005; 51: 761-3）の期間を参考にすれば、3週間までは添加濃度で微生物汚染リスクの低減化に対し効果が期待できると考える。したがって、暫定的に有効期間を3週間と設定し、今後実施する保存効力を評価した安定性試験成績に基づき改めて有効期間を設定することとする。

機構は、文献報告に基づき3週間程度の安定性が見込まれるとの申請者の説明は一定の理解はできるが、副構成体として安定性試験成績に基づいた有効期間を設定する必要があると考えることから、組織輸送液の有効期間については、新たに提出される安定性試験の結果を見て判断することとした。申請者の対応状況を踏まえて審査報告（2）で報告する。

5. 効能、効果又は性能に関する資料

5.1. 効能、効果又は性能を裏付ける試験

5.1.1. 「骨格筋芽細胞シートのミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験」（添付資料4）

雌性ミニブタの心臓の[]に[]を装着した慢性心不全モデルを用いて、本品の心機能改善効果の検討及び心室性期外収縮の解析が実施された（本試験における心室性不整脈発生リスク評価については、p24, 7.3.の項 参照）。

本試験では、慢性心不全モデルのミニブタに対し、その心臓表面にブタ自己骨格筋芽細胞を用いて製造した細胞シートが移植された。対照群としては、細胞シート移植を行わない偽手術群が設定された。基礎状態検査日（慢性心不全モデル作製処置前）、慢性心不全モデル成立判定日、細胞シート移植日、移植1週、6週及び13週後の時点において、心エコー図検査により左室拡張末期断面積（以下、「LVEDA」）及び左室収縮末期断面積（以下、「LVESA」）が測定された。観察終了時点（移植13週後）で心臓組織等を対象とした病理組織学的検査が実施された。なお、ブタ骨格筋芽細胞シート（以下、「ブタ細胞シート」）の製造工程は本品の製造工程及び本品から調製されるヒト骨格筋芽細胞シートの調製工程と一部異なるが、当該検体は治験製品製造時における骨格筋芽細胞シート調製工程の管理項目（p.11, 3.2.1の項 参照）を満たしていることが説明されている。

5.1.1.1. 心エコー図検査による評価

心エコー図検査による各測定時点のLVEDA値及びLVESA値に基づき、左室全体の収縮機能を示す指標である左室内腔面積変化率（以下、「FAC」）が次式により算出された（表5.1）。

$$\text{FAC (\%)} = (\text{LVEDA} - \text{LVESA}) / \text{LVEDA} \times 100$$

表 5.1 FAC 値の測定結果 (平均値±標準誤差、単位：%)

群 (動物数)	基礎状態検査日	モデル判定日	移植日	移植 1 週後	移植 6 週後	移植 13 週後
ブタ細胞シート移植群 (6)	83.8±1.0	41.5±2.8	40.6±2.0	55.3±2.6	55.5±2.3	63.6±4.3
対照群 (5)	83.0±1.2	38.4±2.1	38.5±1.5	36.8±1.8	40.8±2.1	37.7±3.1
試験動物 (11)	83.4±0.7	40.1±1.8	39.7±1.3			

また、移植日を基準として各測定時点における FAC 値の変化量が算出された (表 5.2)。移植群では FAC 値の変化量が移植 13 週後に増加していたのに対し、対照群では移植 13 週後まで変化は認められなかった。

表 5.2 移植日を基準とした各検査日の FAC 値の変化量 (平均値±標準誤差、単位：%)

群 (動物数)	移植 1 週後	移植 6 週後	移植 13 週後
ブタ細胞シート移植群 (6)	14.7±2.8 ^{a)}	14.9±2.3 ^{a)}	23.0±2.6 ^{a)}
対照群 (5)	-1.7±1.8	2.2±2.6	-0.8±2.4

a) 2 群間で student の t 検定を実施したところ、有意差 (p<0.05) を認めた

5.1.1.2. 病理組織学的検査による評価

移植した細胞を検出するため、骨格筋芽細胞に発現している [] に対する抗体を用いた免疫染色が実施された結果、移植部位である心外膜 (心臓表面) 及び心筋層のいずれにおいても、陽性を示す細胞は認められなかった。また、血管新生について評価するため、[] 細胞に発現している [] に対する抗体を用いた免疫染色が実施された結果、対照群と比べて明らかな変化は認められなかった。

心臓組織の線維化状態について検討するため、マッソン・トリクロム染色法による線維化状態の観察が実施された結果、移植群の心筋における線維化の厚さ及び範囲は対照群に比べて狭く、心壁に心筋が残存する個体が対照群よりも多く認められた。また、心臓の横断面における線維化領域の面積率⁴は、対照群 (16.4±2.1 (%) : 平均値±標準誤差) に比べて移植群 (12.2±2.4 (%) : 平均値±標準誤差) で低値を示す傾向が認められた。

5.1.1.3. 本品の有効性の評価と心機能改善の作用機序について

申請者は、移植 13 週後の心臓組織において、ブタ細胞シートの生着・分化は確認されていないこと、移植群における FAC 値の増加は移植 1 週後の時点から認められていることから、FAC 値の増加で示された骨格筋芽細胞シート移植による心機能改善効果は、移植細胞の長期的な生着・分化に起因するものではなく、移植細胞によってもたらされる何らかの初期反応が重要であると考察している。

5.2. 機構における審査の概略

機構は、本品による心機能改善効果の作用機序について、これまでに実施した品質試験、文献報告等を用いて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように述べた。

⁴線維化領域の面積率 (%) = (染色された領域の面積 / 横断面の面積) × 100

骨格筋芽細胞シート移植による心機能改善効果の作用機序は、以下の 1) 及び 2) の理由より、移植細胞から産生される HGF、VEGF、SDF-1 等の生理活性物質による心臓組織に対する血管新生促進や線維化の抑制によるものと推測される。

- 1) 本品のシート化培養中の培養上清を検体とした力価試験 (p.10, 3.1.4.2.1.の項 参照) において、骨格筋芽細胞が産生すると考えられる 種類¹⁾の生理活性物質を測定した結果、HGF、VEGF 及び SDF-1 の産生が確認されている。ただし、ミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験では、評価に必要なブタ抗体等の測定材料が存在しなかったため、これらの液性因子の測定を行っておらず、移植後の骨格筋細胞シートから上記のような生理活性物質が産生されていたかは確認できていない。
- 2) 骨格筋芽細胞シート (同系ラット由来) を移植したラット心筋梗塞モデルの心臓で、移植 1 週後に血管新生や線維化抑制作用を持つ生理活性物質である HGF や VEGF の遺伝子発現が増加したことが報告されている (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1333-41)。また、*in vitro* において、ヒト骨格筋芽細胞シートが SDF-1 を発現していることが報告されている (*Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1065-72)。

機構は、以下のように考える。

提出された試験成績からは、移植後の骨格筋芽細胞シートから HGF、VEGF、SDF-1 等の生理活性物質が産生され、それらが心臓組織における血管新生促進や線維化の抑制に寄与したことを支持する直接的な証拠は示されておらず、本品の各生理活性物質による薬理作用の詳細な機序は明らかにされていないと考える。しかしながら、ミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験において、ブタ自己骨格筋芽細胞を用いて製造した細胞シート移植群において FAC 値の増加や線維化の抑制といった心機能の改善を示唆する成績が得られており、本品から作製された骨格筋芽細胞シートが心機能改善に寄与する可能性を示唆する成績は示されたと考える。

6. 製品の体内動態に関する資料

6.1. 提出された資料の概要

本品から調製された骨格筋芽細胞シートの体内動態を評価するための試験は実施されていない。申請者は、「免疫不全マウス (NOG マウス) を用いた全身毒性試験」(添付資料 6-ア) 及び「ミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験」(添付資料 4) の試験結果に基づき、移植細胞の生着及びその推移並びに分布等 (以下、「生着等」) について以下のように説明した。

NOD/Shi-*scid*,IL-2Rγ^{null} (以下、「NOG マウス」) を用いた全身毒性試験では、使用動物の大きさに合わせて調製したヒト骨格筋芽細胞シートの移植後 1 カ月の時点で移植部位である心臓の病理組織学的検査を実施した。移植したヒト骨格筋芽細胞シートの生着等を確認するため、抗ヒト 抗体を用いて免疫染色を行ったところ、移植群において軽度から極軽度に線維化した胸膜又は胸腔内の癒着部位にヒト 陽性細胞が散見されたが、心臓には、ヒト 陽性細胞は認められなかった。また、細胞シート由来の細胞が胸腔又は胸腔内以外の他組織に移行又は生着したことを示す所見は認められなかった。

さらに、ミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験では、ブタ細胞シートの移植後 13 週の時点で病理組織学的検査を実施したところ、移植部位である心臓におけるブタ細胞シートの残存は認められなかった。

以上の結果より、ヒトにおいて細胞シートが移植部位である心臓表面に長期間にわたって生着する可

能性及び移植部位以外の器官・組織へ影響を与える可能性は低いと考えた。

6.2. 機構における審査の概略

機構は、NOG マウスへのヒト骨格筋芽細胞シートの移植により癒着部位にヒト陽性細胞が散見されたことについて、当該非臨床試験と臨床での移植手技等の差異を踏まえて、ヒトへの移植時における細胞の生着等について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

NOG マウスで認められたヒト陽性細胞は、胸膜あるいは胸腔内の癒着部位の疎性結合組織中に限局的かつわずかに点在するのみであった。移植手技に関して、ヒトと異なりマウスの心のう膜は脆弱で縫合できないため、当該非臨床試験では細胞シートを移植した後、心のう膜を閉じずに閉胸した。そのため、移植部位の心臓表面から細胞シートが動きやすく、胸膜あるいは胸腔内の癒着部位にヒト陽性細胞が認められた可能性が考えられる。なお、ミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験では、ブタ細胞シートの移植後、ヒトでの移植手技と同様に心のう膜を閉じてから閉胸しているが、当該非臨床試験では細胞シートの生着は認められなかった。

以上のとおり、非臨床試験において骨格筋芽細胞シートが移植部位である心臓に長期に生着することを示す所見は認められなかったことから、移植した細胞がヒトにおいて長期に生着することは考えにくい。なお、大阪大学で実施された臨床研究（参考資料 7-1, 2）において、細胞シート移植後、数カ月又は数年後に生検が行われたが、細胞シートの生着は確認されなかった。

機構は、非臨床試験において細胞シートが移植部位に長期生着するとの結果を示さなかったことを確認し、申請者の考察を了承した。

7. 非臨床安全性に関する資料

本品の非臨床安全性試験として、NOG マウスを用いた全身毒性試験及び造腫瘍性試験、並びに核型分析試験及び軟寒天コロニー試験の試験成績が提出された。また、ミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験において、ブタ細胞シート移植時の心室性不整脈の発生リスクが評価された。

7.1. 全身毒性試験（添付資料 6-ア）

雌雄 NOG マウスに、臨床投与量（ 6×10^6 個/kg）の 10 倍に相当する本品から調製された細胞シート 1.2×10^6 個/匹（ 6×10^7 個/kg）が心臓表面に移植された。対照として細胞シートを移植しない偽手術群及び無処置群が設定された。移植直後の一般状態において、細胞シート移植による影響は認められなかった。移植 4 週後の細胞シート移植群の雌において、剖検では心臓と胸壁及び肺と心臓との癒着がみられ、病理組織学的検査では胸膜及び癒着部位で線維化の発生頻度が増加し、癒着部位において本品（ヒト陽性細胞）が認められた。一方、その他全身の器官及び組織において、細胞シート移植に関連した変化は認められなかった。

7.2. 造腫瘍性試験

7.2.1. 免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験（添付資料 6-1-1）

雄性 NOG マウスに、過培養⁵した本品から調製した[]を[]して得られた[]⁶ 3.0×10^7 個/匹 (1.5×10^9 個/kg) が皮下に移植され、移植 3 カ月後に病理組織学的検査が実施された。移植部位の皮下組織、肺、肝臓、腎臓及び脾臓に腫瘍形成は認められなかった。

7.2.2. 軟寒天コロニー形成試験（添付資料 6-1-2）

過培養⁵した本品から調製した[]が軟寒天上に播種され、3 週間培養された。非足場依存性の増殖を示すコロニー形成は認められなかった。

7.2.3. 核型分析試験（添付資料 6-1-3）

過培養⁵した本品から調製した[]について、染色体数、性染色体構成及び G バンドパターンが評価された。被験物質 3 ロット中の [] ロット（製造番号：[]）において、培養初期（倍加回数：[] 回）には染色体異常は認められなかったが、過培養終了時に [] 番染色体のトリソミーが 100 個の細胞中 3 個の細胞で認められた。

7.3. ミニブタ心不全モデルを用いた心臓への影響評価（添付資料 4）

ブタ細胞シートを心臓へ移植したミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験において、移植 1、6 及び 13 週後の心電図検査の結果を用いて心室性期外収縮の発生が解析された。各時点において、ブタ細胞シート移植群では、Lown の分類⁹における心室期外収縮 Grade 3 以上の所見は認められなかった。さらに移植 13 週後の心臓の病理組織学的検査では、細胞シート移植に起因する毒性学的変化は認められなかった。

7.4. 機構における審査の概略

7.4.1. 胸膜及び癒着部位における線維化への影響について

機構は、NOG マウスを用いた全身毒性試験において、胸膜及び癒着部位で線維化の発生頻度が増加し、当該部位で細胞シート由来の細胞が認められたことに関し、ヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

癒着部位に細胞シート由来の細胞が認められたことから、細胞シートが癒着部位の線維化に関与した可能性は否定できない。一方で、全身毒性試験において一般状態観察で呼吸に影響は認められず、また、

⁵ 規定の倍加回数（[] 回）を超えて、倍加回数は約 [] 回の過培養を実施した。

⁶ [] ロットが試験に用いられ、このうち [] ロット（ロット番号 []）は、核型試験（7.2.3 項）において [] 番染色体のトリソミーが認められた検体（製造番号 []）から製造された。

⁷ [] ロットが試験に用いられ、このうち [] ロット（ロット番号 []）は、核型試験（7.2.3 項）において [] 番染色体のトリソミーが認められた検体（製造番号 []）から製造された。

⁸ 製造番号：[]、[]、[]

⁹ Grade 0：心室性期外収縮なし、Grade 1：単源性心室性期外収縮の散発（1 時間あたり 30 拍未満の発生がある場合）、Grade 2：単源性心室性期外収縮の散発（1 時間あたり 30 拍以上の発生がある場合）、Grade 3：多形性心室性期外収縮、Grade 4a：2 連発、Grade 4b：3 連発以上、Grade 5：R on T 型心室性期外収縮

臨床試験においても癒着に起因した心肺機能に関する有害事象は認められなかった。ヒトへの細胞シート移植時には、術式として左肺を換気せずに細胞シートを心臓表面に移植した後に心のう膜を縫合することから、心臓及び肺が細胞シートとともに胸腔と癒着する可能性は低いと考える。したがって、毒性試験で認められた胸腔内癒着部位における線維化の発生頻度増加は、ヒトにおける安全性上の懸念となるものではないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

7.4.2. 過培養後に認められた染色体異常について

申請者は、本品を過培養した際に●番染色体のトリソミーが認められたことに関し、ヒトでの造腫瘍性リスクを以下のように説明している。

健康人の骨格筋染色体異数性を有する細胞が存在する可能性を示す報告はないものの、当該異常を示したロットの細胞を用いた軟寒天コロニー試験及び NOG マウスを用いた造腫瘍性試験において造腫瘍性を示す結果は認められていないことから、当該染色体異常に起因するヒトでの造腫瘍性リスクは低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

7.4.3. 細胞シート移植における心臓への影響について

申請者は、細胞シートを心臓の梗塞部位へ移植した際のヒトでの安全性について以下のように説明している。

骨格筋芽細胞シートのミニプタ心不全モデルを用いた有効性試験での心臓への影響評価において、プタ細胞シートを移植した群で心室細動発生の危険度が高いと考えられる心室期外収縮（Grade 3 以上⁹⁾の発生が認められなかったことから、細胞シートを梗塞部位へ移植することによる心臓への安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、ミニプタ心不全モデルを用いた心臓への影響評価における観察期間の適切性について説明を求めた。

申請者は、細胞シート移植後 13 週間の観察期間に実施した心電図検査において心室性不整脈リスクの上昇は認められなかったこと、移植 13 週後に実施した病理組織学的検査では、細胞シートの残存及び毒性学的意義のある変化は認められなかったことから、細胞シートを心筋梗塞部位へ移植した場合の心臓への影響評価は、13 週間の観察期間で適切に実施されたと考えると説明した。

機構は、申請者の回答を了承し、本品の非臨床安全性に特段の問題はないと判断した。

8. 臨床試験等の試験成績に関する資料

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。また、国内で行われた臨床研究 2 試験の成績が参考資料として提出された。

8.1. 国内臨床試験（添付資料 7：試験番号 M-51073-21＜ 年 月～ 年 月＞）

20 歳以上の虚血性心疾患による重症心不全患者を対象（目標症例数：6 例）に、本品の有効性評価法の妥当性及び安全性の確認、並びに多施設における移植手技の実施可能性を確認することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 3 施設において実施された。

本試験の主な選択基準は、1) 慢性虚血性心疾患患者、2) NYHA 心機能分類¹⁰がⅢ～Ⅳ度、3) ジギタリス、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬（以下、「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薬物療法を行っているにもかかわらず心不全状態にある患者、4) 20 歳以上の患者、5) 標準的な治療法（CABG、僧帽弁形成術、左室形成術、CRT、経皮的冠動脈インターベンション（以下、「PCI」）等）を施して3カ月以上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、6) 安静時におけるLVEF（心エコー図検査）が35%以下等の基準をすべて満たす患者とされた。また、甲状腺ホルモン製剤による治療を行っている患者、心不全の悪化によるショック状態が持続している患者、高度の肺高血圧症を有する患者等は除外された。

骨格筋が採取され、本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シート（以下、「本細胞シート」）が移植された7例の被験者背景は表8.1のとおりであった。

表 8.1 被験者背景

症例番号	年齢	性別	原疾患の発症時期	心臓関連合併症	心疾患治療歴	薬物療法	NYHA 心機能分類 ^{a)}	LVEF（心エコー図検査） ^{a)}
T01-01	35	男性	2007/5	-	PCI	- ACE 阻害剤 - β遮断薬 - 利尿薬	Ⅲ	33
T01-03	61	男性	2008/6	-	- PCI - CABG	- ACE 阻害剤 - β遮断薬 - 抗アルドステロン薬 - 血管拡張薬（硝酸イソソルビド）	Ⅲ	31
T02-01	71	男性	1986/6	- 非持続性心室頻拍 - 睡眠時無呼吸症候群	- PCI - CABG - 植込み型除細動器	- ACE 阻害剤 - β遮断薬 - 利尿薬 - 抗アルドステロン薬	Ⅲ	22
T03-01	58	男性	1998	- 甲状腺機能低下症 - 上室性頻脈	- PCI - CABG - 大動脈バルーンポンピング	- ARB - β遮断薬 - 強心薬 - 抗不整脈薬 - 利尿薬 - 抗アルドステロン薬	Ⅲ	27.9
T01-04	71	男性	1992/6	慢性心房細動	- PCI - CABG	- ACE 阻害剤 - β遮断薬 - 利尿薬	Ⅲ	33

¹⁰ I 度：身体活動に制限のない心疾患患者、日常生活における身体活動では、疲れ、動悸、呼吸困難、狭心症状は起こらない。II 度：身体活動に軽度の制限のある心疾患患者、日常生活における身体活動でも疲れ、動悸、呼吸困難、狭心症状が起こる。III 度：身体活動に高度の制限のある心疾患患者、軽い日常生活における身体活動でも疲れ、動悸、呼吸困難狭心症状が起こる。IV 度：身体活動を制限して安静にしても心不全症状や狭心症状が起こり、少しの身体活動によっても訴えが増強する。

						抗アルドステロン薬		
T02-02	53	男性	2000/8	- 非持続性心室頻拍 - 睡眠時無呼吸症候群	- PCI - CABG - 両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（以下、「CRT-D」）	- ACE 阻害剤 - β遮断薬 - 強心薬 - 抗不整脈薬 - 利尿薬 - 抗アルドステロン薬 - 血管拡張薬（硝酸イソソルビド）	Ⅲ	31
T01-05	45	男性	2012/7	-	- CABG - 弁形成	- β遮断薬 - 抗不整脈薬 - 利尿薬 - 抗アルドステロン薬	Ⅲ	27

a) 適格性確認時

骨格筋の採取と本品の製造、並びに適用時の用法及び用量又は使用方法は、以下のとおりとされた。
 <骨格筋の採取と本品の製造>移植術の少なくとも 7 週間前に治験責任医師又は治験分担医師が被験者の大腿部又は上腕部より 2～5g 程度を無菌的に採取する。採取された骨格筋より治験依頼者が凍結保存細胞を製造し、医療機関に輸送して本細胞シートを調製する。

<用法及び用量又は使用方法>左側開胸で露出した心臓表面に 5 枚（細胞数として 3×10^8 個）を移植する。移植の際には他の心臓手術は実施しない。本細胞シートの移植に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。

有効性の主要評価項目は、移植後 26 週目の心プールシンチグラフィ検査による LVEF の変化量とされ、結果は表 8.2 のとおりであった。事前に設定された LVEF の変化量に基づく改善度の判定基準（「悪化」、「維持」、「改善」の 3 段階、表 8.3）により、「悪化」2 例、「維持」5 例及び「改善」0 例と判定された。本試験の対象は時間経過とともに心不全の悪化が危惧される重症心不全患者であることから、「維持」又は「改善」と判定された症例が「有効症例」と定義され、7 例中 5 例が有効症例と判定された。

表 8.2 移植後 26 週目の LVEF の変化量（心プールシンチグラフィ検査）

症例番号	T01-01	T01-03	T02-01	T03-01	T01-04	T02-02	T01-05
移植前	24	47	16.5	24	29	34	33
移植後 26 週目	26	37	20	28	25	31	35
変化量 (%)	2.0	-10.0	3.5	4.0	-4.0	-3.0	2.0
判定	維持	悪化	維持	維持	悪化	維持	維持

表 8.3 改善度の判定基準（心プールシンチグラフィ検査による LVEF 測定）

	悪化	維持	改善
LVEF (%)	< -3	$-3 \leq, < +5$	$+5 \leq$

有効性の副次的評価項目として、手技成功（移植手術の成功・不成功¹¹⁾、移植後 26 週目における左室全体の収縮機能（LVEF）（心エコー図検査及び心臓 CT 検査）、心不全の重症度（NYHA 心機能分類、身

¹¹⁾ 治験製品の移植手術を実施し、心臓に 5 枚すべてが移植できた場合を「手技成功」、そうでない場合を「手技不成功」とした。

体活動尺度（以下、「SAS」）、6分間歩行距離、最高酸素摂取量（以下、「peak VO₂」）、嫌気性代謝閾値（以下、「AT」）等が設定された。

心エコー図検査及び心臓 CT 検査による LVEF は、表 8.4 のとおりであった。

表 8.4 移植後 26 週目の LVEF の変化量（心エコー図検査及び心臓 CT 検査）

症例番号	心エコー図検査			心臓 CT 検査		
	移植前	移植後 26 週目	変化量	移植前	移植後 26 週目	変化量
T01-01	21	26	5.0	24.2	26.8	2.6
T01-03	33	42	9.0	33.9	33.6	-0.3
T02-01	22	32	10.0	20.5	22	1.5
T03-01	24	30	6.0	15.3	22.1	6.8
T01-04	27	31	4.0	13.1	-	-
T02-02	27	32	5.0	27.2	27.3	0.1
T01-05	28	39	11.0	20.7	21.7	1.0

また、運動耐容能の変化は表 8.5 のとおりであった。NYHA 心機能分類では、移植前の NYHA 心機能分類は全症例がクラスⅢであったのに対し、移植後 26 週目にはクラスⅠが 2 例 (29%)、クラスⅡが 4 例 (57%)、クラスⅢが 1 例 (14%) であり、7 例中 6 例でクラスの改善が認められた。SAS では、移植前と比較し、3 例 (43%) で 1 代謝当量（以下、「MET」）以上の改善が認められ、4 例 (57%) でスコアが維持された。6 分間歩行距離では、移植前と比べて移植後 26 週目において 2 例で 45m 以上の増加が認められた。Peak VO₂ 及び AT では改善が認められた症例もあったが、悪化又は検査が実施できなかった症例もあったことから、十分な評価を行うことは困難であった。

表 8.5 本細胞シート移植前後での運動耐容能の推移

症例番号	評価時点	NYHA 心機能分類	SAS (METs)	6 分間 歩行距離	Peak VO ₂	AT
T01-01	移植前	Ⅲ	3~4	485	19.4	10.5
	移植後 13 週目	Ⅱ	3~4	-	-	-
	移植後 26 週目	Ⅱ	6~7	520	16.5	8.6
T01-03	移植前	Ⅲ	4~5	400	20.4	11.3
	移植後 13 週目	Ⅰ	6~7	-	-	-
	移植後 26 週目	Ⅰ	6~7	570	21.1	12
T02-01	移植前	Ⅲ	4	486	12.6	10.1
	移植後 13 週目	Ⅱ	5	-	-	-
	移植後 26 週目	Ⅲ	4	462	7.6	7.0
T03-01	移植前	Ⅲ	4	264	9.1	6.7
	移植後 13 週目	Ⅱ	4	-	-	-
	移植後 26 週目	Ⅰ	4	478	13.3	7.7

T01-04	移植前	III	4～5	285	7.8	5.4
	移植後 13 週目	II	4～5	-	-	-
	移植後 26 週目	II	4～5	291	-	-
T02-02	移植前	III	4	640	11	8.3
	移植後 13 週目	II	6	-	-	-
	移植後 26 週目	II	5	530	14.5	11
T01-05	移植前	III	4～5	311	-	-
	移植後 13 週目	I	4～5	-	-	-
	移植後 26 週目	II	4～5	337	-	-

安全性について、本試験における有害事象の発現頻度は 100% (7/7 例) であった。不整脈は 71.4% (5/7 例 6 件) に認められたが、致死的なものではなく、いずれも原疾患又は移植手術若しくは併用薬剤の影響によるものと判断され、本品との因果関係は否定された。その他発現率が高かったものは、創合併症 57.1% (4/7 例)、低カリウム血症 42.9% (3/7 例) 及び術後発熱 42.9% (3/7 例) であった (表 8.6)。

重篤な有害事象は 3 例 3 件 (心不全 2 例 2 件、結腸癌 1 例 1 件) に認められた。心不全の 1 件は、本細胞シートとの因果関係は否定されず、別の心不全の 1 件は、手術による影響、薬剤が適切に投与されていなかったこと及び被験者の生活習慣によるものとされ、担当医により本細胞シートとの因果関係は否定された。結腸癌については、治験中の規定検査来院時に貧血症状が認められ、内視鏡検査等による精査の結果、大腸癌疑いと診断された。病理検査から原発性癌と診断され、本細胞シートとの因果関係は否定された。当該症例では右半結腸切除術が施行された。

なお、骨格筋組織採取により発現した有害事象は創合併症と処置後腫脹であり、発現率は 28.6% (2/7 例) であった。

表 8.6 2 例以上に認められた有害事象又は不具合等

事象名	有害事象 (n=7)	不具合等 (n=7)
不整脈	5 例 (71.4%)	0 例
創合併症	4 例 (57.1%)	0 例
低カリウム血症	3 例 (42.9%)	0 例
術後発熱	3 例 (42.9%)	0 例
尿異常	2 例 (28.6%)	0 例
血圧低下	2 例 (28.6%)	0 例
貧血	2 例 (28.6%)	0 例
処置後感染	2 例 (28.6%)	0 例
好中球数増加	2 例 (28.6%)	0 例
心不全	2 例 (28.6%)	1 例 (14.3%)

バイタルサインでは、血圧低下 2 例 (軽度 1 例、中等度 1 例)、並びに本細胞シート移植術後に発熱及び脈拍数増加が認められた。

8.2. 参考資料

8.2.1. 国内臨床研究（参考資料 7-1：試験番号 MP0604< 年 月～ 年 月>）

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（目標症例数6例）に、LVADとの併用下で、自己由来の骨格筋芽細胞シート移植の安全性及び心機能改善の検討を目的とした臨床研究が、国内1施設で実施された。骨格筋芽細胞シートが移植された4例の登録時におけるNYHA心機能分類は、いずれもIV度であった。

本研究中に169件の有害事象が観察され、骨格筋芽細胞シートとの因果関係が否定されなかった有害事象は68件であった。主な有害事象は疼痛、局所出血等であり、多くは大腿筋採取及び骨格筋芽細胞シート移植時に行う開胸手術に起因したと考えられている。重篤な有害事象として、1例に急性虫垂炎、脳梗塞及び塞栓症（脾臓、腎臓）の3件の事象が認められ、そのうち塞栓症（脾臓、腎臓）は骨格筋芽細胞シートとの因果関係は否定されなかったが、LVAD交換により以後の経過は良好であった。

その他観察された事象として、本研究終了後、4例中2例で左室収縮能の向上及び左室容積の低下によりLVADの離脱基準に達し、LVADを離脱した。1例は一度LVADから離脱したが、術後合併症により再装着となり、最終的に心臓移植となった。残りの1例は、観察期間終了後に心臓移植となった。NYHA心機能分類については、観察期間をとおして変動は認められなかった。

8.2.2. 国内臨床研究（参考資料 7-2：試験番号 HM0801< 年 月～ 年 月 日（データベース固定日）>）

20歳以上75歳未満の重症心筋症（目標症例数：拡張型心筋症8例、虚血性心筋症8例）患者を対象として、自己由来の骨格筋芽細胞シート移植の安全性、効果及び実施可能性を評価することを目的とした臨床研究が、国内1施設で実施された。骨格筋芽細胞シートが移植された15例（拡張型心筋症7例、虚血性心筋症8例）の登録時におけるNYHA心機能分類は、拡張型心筋症の1例のみIV度であり、それ以外はIII度であった。

本研究中に1041件の有害事象が認められ、主な有害事象は、血液関係（血液生化学的検査）333件、血液関係（血液学的検査）212件、循環器・呼吸器関係144件、肝臓関係113件、泌尿器関係100件であった。骨格筋芽細胞シートとの因果関係が否定されなかった有害事象の多くは、細胞シート移植に伴う開胸手術の影響、大腿部からの筋肉採取によるものとされた。重篤な有害事象は5例6件認められ、その内訳は、心不全増悪（3例3件）、虫垂炎（1例1件）、左冠動脈前下行枝対角枝狭窄（1例1件）、非持続性心室頻拍（1例1件）であった。そのうち、心不全増悪（2例2件）、左冠動脈前下行枝対角枝狭窄、及び非持続性心室頻脈の4例4件の有害事象は骨格筋芽細胞シートとの因果関係が否定されなかったが、いずれも回復が認められた。また、死亡及び致死性の不整脈は認められなかった。転帰については、細胞シート移植後13例¹²（拡張型心筋症6例、虚血性心筋症7例）が生存し（ 年 月 日時点）、心臓移植を受けた症例、LVAD装着に至った症例はいずれも認められなかった。本研究終了後、細胞シート移植から約2年半後に過活動による心臓関連死亡1例、及び消化管出血による病死1例が認められた。

左室壁運動の経時的変化が観察され、LVEF、左室拡張末期径（以下、「LVDd」）及び左室収縮末期径（以下、「LVDs」）について、改善が見られた症例も認められた。NYHA心機能分類は、最終観察時の移植24週後においてI度が7例、II度が4例、III度が1例、IV度が1例であり、11例で改善が認められ

¹² 骨格筋芽細胞シートの移植を受けた症例のうち2例は、研究途中に来院しなくなり中止となった。

た。

8.3. 機構における審査の概略

8.3.1. 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、本品の適応対象及び臨床的位置づけについて、以下のように説明した。

本品の適応対象は、虚血性心疾患によって重症心不全となり、薬物療法、PCI、CABG、僧帽弁形成術、左室形成術又はCRT等の標準的な治療を施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であり、Goodlinらの分類 (*J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 386-96) によるPhase 3 (様々な程度に身体機能が低下する時期で、緊急措置に反応し得るが、断続的に心不全は増悪する) に相当する重症の慢性心不全患者である。

慢性心不全の治療法は、ジギタリス、利尿薬等の対症療法に加え、ACE 阻害薬、ARB、 β 遮断薬、抗アルドステロン薬によって病態の進行を抑える薬物療法が標準的な治療法とされている (*日本循環器学会 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告) 慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版)*、*Circulation* 2009; 119: e391-479)。標準的な治療法が奏効しない重症心不全患者に対しては、CRT や外科的な治療法が検討され、CRT では生命予後、QOL、運動耐容能の改善が示されている。一方、これらの治療法が奏効しないほど重症化した心不全に対する根治的な治療法は心臓移植のみであるが、本邦ではドナー不足のため移植を受けられる患者数は限られ、移植までの待機期間も長い。そのため、ほとんどの患者では心臓移植の待機期間中に LVAD が装着されるが (*Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60: 639-44)、LVAD は心臓移植までの橋渡しとしての位置づけであり、心臓移植の代替療法となるには至っていない。本品は心不全の病態の進行を防止する新たな治療法として、病態の進行を抑制し、LVAD の装着や心臓移植のような治療を回避する治療法として期待できる。

機構は、以下のように考える。

慢性心不全は進行性の疾患であり、現在、標準的な治療法とされている薬物療法、心不全の基礎疾患に対する治療 (虚血性心疾患に対する血行再建術や、弁膜症に対する外科的治療等)、CRT 等の医療機器による治療を実施した上でも、心不全のコントロールが困難な状態となる症例がみられる。この状態まで進行した重症の心不全症例では、根治療法として心臓移植以外に治療手段がない状況である。本品は、既存の治療法とは異なる作用機序を有すると考えられる新規性の高い再生医療等製品として、進行した重症心不全症例に対し、病態進行の抑制、LVAD の装着や心臓移植の回避を期待して使用されるという申請者の見解は概ね妥当と考える。ただし、本品を利用した治療を行うには重症心不全という手術侵襲によるリスクが高い患者に対して開胸手術を実施する必要があること、また、本品の有効性及び安全性について現時点で限られた情報しか得られていないことを考慮すると、個々の患者における本品の適用の可否については、慎重に判断する必要があると考える。(本品の適応対象並びに効能、効果又は性能については、p.45, 8.3.4.の項 参照。)

8.3.2. 本品の有効性について

8.3.2.1. 本品の臨床データパッケージについて

申請者は、M-51073-21 試験 (以下、「国内治験」) 1 試験の結果に基づき本申請を行った経緯について以下のように説明している。

国内治験は、先行する国内臨床研究で得られた骨格筋芽細胞シートの治療成績に基づき、LVAD を併用しない状況下での虚血性心疾患による重症心不全に対する本品の有効性及び安全性を探索的に評価することを目的として計画した。国内治験の計画にあたり、重症心不全は予後不良の重篤な疾患であり、本品の適用には手術侵襲が必要となることを踏まえると、対照群を設定することは困難と考え、既存の心不全治療が十分に施されているにもかかわらず心不全状態にある患者が対象となるよう適格性基準を厳格に設定した上で、非盲検非対照試験として実施した。国内治験は有効性評価法の妥当性の確認を目的としており、心プールシンチグラフィ検査による LVEF について改善度の判定基準を規定し、これを主要評価項目と位置付けた。さらに本品の有効性を多面的に評価すること、及び得られた有効性の臨床的意義を検討することを目的として、心エコー図検査及び心臓 CT 検査による心機能評価、運動耐容能等も有効性評価項目に設定した。国内治験の結果、本品の有効性を示唆する結果が得られたと考えることから、既存治療が奏効しない重症心不全患者が本品を用いる治療にアクセスできるようにすることは意義があると考え、国内臨床研究成績も参考に臨床データパッケージを構築することとした。

機構は、本品の有効性の評価について以下の方針で審査を行った。

国内治験は、当初、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、有効性の評価方法自体確立されたものではないことから、本治験における有効性評価は限定的である。一方で、本品は自己由来の再生医療等製品という従来の薬物や外科的処置等とは異なる機序により治療効果を発揮する可能性がある治療であることを考慮すると、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。

8.3.2.2. 国内治験における有効性の評価項目及び結果について

8.3.2.2.1. 心機能の評価について

主要評価項目として設定された心プールシンチグラフィ検査による LVEF、並びに副次評価項目として設定された心エコー図検査及び心臓 CT 検査による LVEF は、表 8.7 のとおりであった。心プールシンチグラフィ検査及び心臓 CT 検査による LVEF 測定では、移植前よりも移植後の LVEF が小さい症例も認められたのに対し、心エコー図検査による LVEF 測定では全症例で移植前よりも移植後の LVEF が大きい結果となっていた。

表 8.7 心プールシンチグラフィ検査、心エコー図検査及び心臓 CT 検査による LVEF (%)

症例番号	心プールシンチグラフィ検査				心エコー図検査			心臓 CT 検査		
	移植前	移植後 26 週目	変化量	判定	移植前	移植後 26 週目	変化量	移植前	移植後 26 週目	変化量
T01-01	24	26	2.0	維持	21	26	5.0	24.2	26.8	2.6
T01-03	47	37	-10.0	悪化	33	42	9.0	33.9	33.6	-0.3
T02-01	16.5	20	3.5	維持	22	32	10.0	20.5	22	1.5
T03-01	24	28	4.0	維持	24	30	6.0	15.3	22.1	6.8
T01-04	29	25	-4.0	悪化	27	31	4.0	13.1	-	-
T02-02	34	31	-3.0	維持	27	32	5.0	27.2	27.3	0.1
T01-05	33	35	2.0	維持	28	39	11.0	20.7	21.7	1.0

機構は、検査法間で結果の乖離が認められたことについて、心エコー図検査での心機能評価には評価時にバイアスが入る可能性があることから、心エコー図検査の解析結果について、第三者による検証を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、心エコー図検査による心機能評価の解析結果の妥当性を確認するため、以下のように検証作業を実施した。

対象とする画像データは、国内治験で実施した心エコー図検査のうち、移植前、移植後1週目、4週目、13週目、26週目の画像データとした。第三者機関において、撮影時期、施設名等を盲検化した画像データを2名の評価者（循環器内科医師、日本超音波医学会認定超音波専門医）に提供した。各施設の画像データ及び基本情報から、各施設で解析に使用した画像の妥当性（画質等）及び各施設で行った解析方法の妥当性が確認された。検証結果は、表8.8のとおりであった。

表 8.8 外部評価機関による心エコー図検証結果

	撮像時期	使用画像の妥当性		解析方法の妥当性	
		評価者①	評価者②	評価者①	評価者②
T01-01	移植前	問題なし	問題なし	適切	適切
	移植後 1 週目	─ a)	─ a)	─ a)	─ a)
	4 週目	問題なし	問題なし	適切	適切
	13 週目	問題なし	問題なし	適切	適切
	26 週目	問題なし	問題なし	適切	適切
T01-03	移植前	─ a)	─ a)	─ a)	─ a)
	移植後 1 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	4 週目	問題なし	問題なし	適切	適切
	13 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	26 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
T02-01	移植前	問題なし	2 腔像の前壁の描出が十分でない	─ b)	─ b)
	移植後 1 週目	─ a)	─ a)	─ a)	─ a)
	4 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	13 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	26 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
T03-01	移植前	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	移植後 1 週目	問題なし	左室側壁の抽出が不完全	適切	トレースは妥当とは言えない（画質が不十分なため）
	4 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	13 週目	問題なし	問題なし	適切	適切
	26 週目	問題なし	問題なし	適切	適切
T01-04	移植前	─ a)	─ a)	─ a)	─ a)
	移植後 1 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	4 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	13 週目	─ a)	─ a)	─ a)	─ a)
	26 週目	─ a)	─ a)	─ a)	─ a)
T02-02	移植前	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)
	移植後 1 週目	4 腔像における側壁が十分に描出されていなかった。	心尖 2 腔像の画像不良	─ b)	─ b)
	4 週目	4 腔像における側壁が十分に描出されていなかった。	心尖 2 腔像の画像不良	─ b)	─ b)
	13 週目	問題なし	問題なし	─ b)	─ b)

	26 週目	問題なし	問題なし	- b)	- b)
	移植前	問題なし	問題なし	- b)	- b)
T01-05	移植後 1 週目	問題なし	心尖からの断面 像が提出されて いない	適切	断面が不適切
	4 週目	問題なし	問題なし	適切	適切
	13 週目	問題なし	問題なし	- b)	- b)
	26 週目	問題なし	問題なし	- b)	- b)

a) 検証のための画像が提供されず、b) 静止画（トレース画像）が入手できず

機構は、第三者機関による心機能評価の検証作業において、使用画像及び解析方法に関する一部の指摘、入手可能な静止画（トレース画像）の制限はあったものの、データの信頼性に影響を与えたと判断されるほどの問題は認められていないことを確認した。

8.3.2.2.2. 運動耐容能の評価について

申請者は、以下のように説明した。

運動耐容能と心不全の重症度との関係について、表8.9に示す基準により評価を行った。

表 8.9 運動耐容能の評価基準

評価項目	臨床的に意義のある変化		
NYHA心機能分類	国内外で使用頻度の高い指標であり、I 度変化することは、活動量も変化し制限される範囲も変わることから、臨床的な改善又は悪化であることが明確に判断でき、I 度の変化を臨床的に意義のある変化と考えた。		
SAS	基本的な日常活動と酸素摂取量に対応させた国内で広く使用されている指標であり、当該指標による測定誤差（ <i>New Aspects in the Treatment of Failing Heart</i> 1992; 113-7）及び本邦で実施された経口強心薬、酸素療法の臨床試験成績（ <i>Circ J</i> 2002; 66: 149-57、 <i>Circ J</i> 2009; 73: 1255-62）を考慮すると、1 MET以上の変動は臨床的に意義のある変化と考えた。		
6分間歩行距離	6分間歩行距離の40～45mの変化がPeak VO ₂ 又はQOL指標が少なくとも中等度の改善を伴うことが示されていることから（ <i>Cardiopulm Phys Ther J</i> 2012; 23: 5-15）、45mを臨床的に意義のある変化と考えた。		
Peak VO ₂	Weverらの分類（ <i>Am J Cardiol</i> 1985; 55: 21A-31A）に基づき、一段階の変化を臨床的に意義のある変化と考えた。	低下度	測定値
		正常～軽度低下	>20
		軽度～中等度低下	16～20
		中等度～高度低下	10～16
		高度	6～10
		著しく低下	<6
AT	Weverらの分類（ <i>Am J Cardiol</i> 1985; 55: 21A-31A）に基づき、一段階の変化を臨床的に意義のある変化と考えた。	低下度	測定値
		正常～軽度低下	>14
		軽度～中等度低下	11～14
		中等度～高度低下	8～11
		高度	5～8
		著しく低下	<5

機構は、国内治験において、NYHA心機能分類及びSASによる評価では改善が認められたにもかかわらず、6分間歩行距離、Peak VO₂及びATでは悪化が認められた症例があることを考慮すると、運動耐容能評価において一貫した傾向が認められているとは言い難いと考えます。また、NYHA心機能分類及び

SASは自覚症状に基づく評価であることから、これらの評価項目に基づく有効性評価には限界があると考ええる。

以上の心機能評価及び運動耐容能に関する議論を踏まえると、機構は、それぞれの心機能検査法及び有効性評価項目で得られた結果は一貫性に乏しく、測定者や被験者の自己評価によるバイアスが結果に影響を与えた可能性も否定できないと考える。一方で、p.31, 8.3.2.1.の項で述べた機構の審査方針に基づくと、これらの個々の検査結果に基づく評価以外にも、個別症例の総合的な病態評価の観点や被験者と同様な疾患背景を有する本邦の患者の臨床経過の観点から本品の有効性を評価することも検討する余地があると考え、申請者に検討を求めた。

8.3.2.2.3. 追加検討項目及び結果

申請者は、以下の点について追加検討を実施し、その結果について以下のように説明した。

8.3.2.2.3.1. 第三者委員会による各症例の総合評価の実施

心臓外科医 1 名及び循環器内科医 2 名の計 3 名の専門家で構成された第三者委員会において、申請者から各症例の状況及び申請者の意見を提示した後、症例毎に協議が行われた。第三者委員会による個別症例の評価は表 8.10 のとおりであった。

表 8.10 第三者評価委員会による評価

症例番号	症例概要	第三者委員会による主な意見
T01-01	心機能評価では改善傾向を認め、運動耐容能も NYHA 心機能分類及び SAS にて改善を認めた。術後管理、有害事象に対する処置での薬剤の変更はあったが、移植後、心不全に関連する入院はなく、心不全増悪による薬剤変更はない。その他の心不全に関連するイベントの発生頻度が増えることもなく推移した。	● 手術侵襲は適切にコントロールされている。 ● 本品移植前の薬物投与が他の症例と比較しても少ないので不十分であった可能性がある。 ● 血圧が変動することなく、心エコー図検査で LVEF が上昇し、左室収縮末期容積係数 (LVESVI) 及び左室拡張末期容積係数 (LVEDVI) が低下しており、左室収縮能が改善していると判断する。 ● 臨床症状と心エコー図検査の所見を含めて改善していると考えて良い。
T01-03	心機能評価では心プールシンチグラフィ検査と心エコー図検査で乖離が認められているが、NYHA 心機能分類及び SAS にて改善を認めた。移植後 1 年を経過し再入院なく経過している。術後管理、有害事象に対する処置での薬剤の変更はあったが、移植後、心不全に関連する入院はなく、移植前後での心不全増悪による薬剤変更はない。心不全に関連するイベントの発生頻度が増えることもなく推移した。	● 手術に関連する有害事象のなかで胸水の軽快に 84 日間を要している。 ● 周術期直後の有害事象は周術期管理の影響が出ていると考える。 ● 血圧が変動することなく、心エコー図検査で LVEF 上昇し心腔サイズも小さくなっており、良い経過であると考え。 ● 移植後 4 週目の心エコー図検査の所見は良すぎる印象がある。
T02-01	心機能評価では改善傾向を認め、運動耐容能は NYHA 心機能分類及び SAS は不変であった。本症例は、移植後に心不全に関連するイベントの増加がない。移植後 2 年目までの経過では、心不全に関連する入院、移植前後での心不全増悪による薬剤変更、その他心不全に関連するイベントの発生はなかった。	● 結腸癌と肺癌の 2 度の外科手術に耐えうる心機能であったことは評価できる。 ● Hb 12g/dl で推移している状況で貧血ということは考えづらい。 ● 26 週目の労作時の息切れ及びふらつきは、NYHA 心機能分類とは一致しない。
T03-01	心機能評価では改善傾向を認め、運動耐容能も NYHA 心機能分類及び SAS にて改善を認めた。移植後は、移植後 26 週目までに 4 回、それ以降も 2 回の心不全の増悪による入退院を繰り返した。また、心不全増加によるトルバプタンの追	● 手術創に関して遠隔期 2 カ月後に膿が溜まり切開排膿が行われている。 ● 本品移植後 26 週以降も入院しているが、NYHA 心機能分類 I 度が心不全で入院しているというのは普通の評価ではない。

	加が行われている。	● 僧帽弁閉鎖不全症（以下、「MR」）の程度が振れているので、MR を改善させてから実施すべきであったのではないかと考える。
T01-04	心機能評価では心ブールシンチグラフィ検査と心エコー図検査で乖離が認められており、移植後に腎機能低下と術後感染に起因したと思われる心不全の遷延が発生したため、規定どおり移植後4週目に退院できず、移植後141日目まで入院加療となり、ドブタミン等の強心剤の静脈注射、利尿剤等の継続的な薬剤の介入が行われた。また、移植後159日目に心不全の増悪にて入院となり、適応補助換気（ASV）とタナトローバによる治療介入が行われた。2回の入院後にも、心不全の悪化による入院、内服薬の追加・増量やCRT-Dの追加が行われており、心不全関連イベントが継続している。	● 完全左脚ブロックが存在していたのであれば、CRTを先行して実施しても良かったのではないかと考える。 ● 組入れ時点の患者状態について検討が必要な症例と考える。 ● 移植後13週目の心エコー図検査のみが大きな変化を呈することはないと考えられることから、測定方法を含め検討が必要である。 ● 創部の感染等の合併症により非常に長い入院となった。 ● 好酸球増加が認められていることは注意が必要である。
T02-02	心機能評価では心ブールシンチグラフィ検査と心エコー図検査で乖離が認められているが、NYHA心機能分類及びSASにて改善を認めた。術後管理、有害事象に対する処置での薬剤の変更はあったが、移植後、心不全に関連する入院はなく、移植前後での心不全増悪による薬剤変更はなかった。その他の心不全に関連するイベントの発生頻度が増えることもなく推移した。	● 睡眠時無呼吸症候群に対して持続陽圧呼吸（以下、「CPAP」）療法を実施しており、自覚症状に大きな影響がある。 ● 臨床症状の改善について、体重及び睡眠時無呼吸症候群が影響することから、本品の効果と結びつけることが難しい。手術前よりは改善しているが、本品のみの効果と判定できない。 ● 体重が増加したにも関わらず臨床症状が保たれていたこと等、どちらかと言えば効果があったと考えられるが、他の要素を考慮する必要がある。
T01-05	心機能評価では改善傾向を認め、運動耐容能もNYHA心機能分類でⅠ度改善及びSAS不変であった。心不全に関連する入院はなく、移植前後での心不全増悪による薬剤変更はない。その他の心不全に関連するイベントの発生頻度が増えることもなく推移した。	● 手術侵襲は適切にコントロールされている。 ● 移植後 13 週目に脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下、「BNP」）が上昇し、心エコー図検査による LVEF が一時的に低下した以外は全般的に良い経過であった。 ● 好酸球増加に関して、本品に対するアレルギーの可能性を検討する必要がある。

申請者は、第三者委員会の協議結果に基づいて、個別症例の総合評価を行った（表 8.11）

表 8.11 第三者委員会の協議結果に基づいた申請者による個別症例の総合評価

症例番号	判定
T01-01	有効
T01-03	有効
T02-01	有効
T03-01	評価不能
T01-04	評価不能
T02-02	有効
T01-05	有効

8.3.2.2.3.2. 国内治験の組入れ患者と類似した疾患背景の患者の臨床経過と本品の有効性及び安全性の比較考察

国内治験の対象患者と同様の疾患背景を有する患者の臨床経過に関する情報について、2007年～2014年に東京大学医学部附属病院でCRTが導入され、同病院で経過観察された患者112例から構成されるデー

データベースを用いて検討した。

データベースの患者112例（CRT導入患者）と国内治験の患者7例を対象に、患者背景のうち医学的に予後に強い影響を与えると考えられる因子として年齢、貧血状態、栄養状態、腎機能、心機能等の14項目を用いて傾向スコアを算出し、国内治験の対象患者のスコアと類似していた患者21例をCRT導入患者から抽出した。マッチング後の患者背景は、以下の表8.12のとおりである。当該マッチングに使用した14項目のうち、原疾患の項目で、虚血性心疾患患者の割合が国内治験対象者では100%であったのに対し、CRT導入患者では9.5%と有意に低かった。しかしながら、基礎疾患が異なるとしてもその病状はいずれも左室壁運動及び運動耐容能の低下、並びに致死的不整脈の出現といった重症心不全症状からなり、その治療方法や臨床経過において大きな差がないと考えられることから、14項目で背景因子を合わせたCRT導入患者の予後データは一定の参考となるものと考えた。

表 8.12 患者背景の比較（マッチング後）

背景因子	国内治験の患者 (n=7)	CRT 導入患者 (n=21)	P value
年齢	56±13	56±13	0.993
体表面積 (m ²)	1.8±0.1	1.7±0.2	0.229
男性 (例数 (%))	7 (100)	21 (100)	-
虚血性心疾患 (例数 (%))	7 (100)	2 (9.5)	<0.001
心拍数	68±7	73±17	0.229
NYHA 心機能分類			
Ⅰ度	0 (0)	0 (0)	-
Ⅱ度	0 (0)	0 (0)	-
Ⅲ度	7 (100)	21 (100)	-
Ⅳ度	0 (0)	0 (0)	-
ヘモグロビン (g/dL)	12.9±1.9	12.9±2.2	0.959
血小板数 (×10 ³ /μL)	19±6	18±5	0.839
血清アルブミン (mg/dL)	4.4±0.3	4.1±0.4	0.126
血清ナトリウム (mEq/L)	139±2	139±2	0.808
血清カリウム (mg/dL)	4.2±0.4	4.3±0.4	0.831
血清クレアチニン (mg/dL)	1.1±0.2	1.2±0.4	0.646
BNP (pg/mL)	226±139	377±249	0.142
LVDd (mm)	67±6	71±13	0.418
LVEF (%)	26±4	26±10	0.500

抽出されたCRT導入患者で予後因子がほぼ一致することを確認した後に、移植又はCRT導入後2年までのデータ（平成27年3月20日時点のデータ）に基づき、真のエンドポイントである心血管イベント入院率及び心臓死による死亡率を比較検討した。心血管イベント入院率に関しては、国内治験対象者では移植直後に2例の心不全（再入院、入院延長）が発生したが、それ以外の5例については心血管イベントによる入院はなく、CRT導入患者の植込み2年後の入院回避率は61%、国内治験対象者の移植2年後の入院回避率は71%であった。心臓死に関しては、国内治験対象者では死亡例はなく、CRT導入患者の心臓死回避率は67%であった（図8.1及び図8.2）。

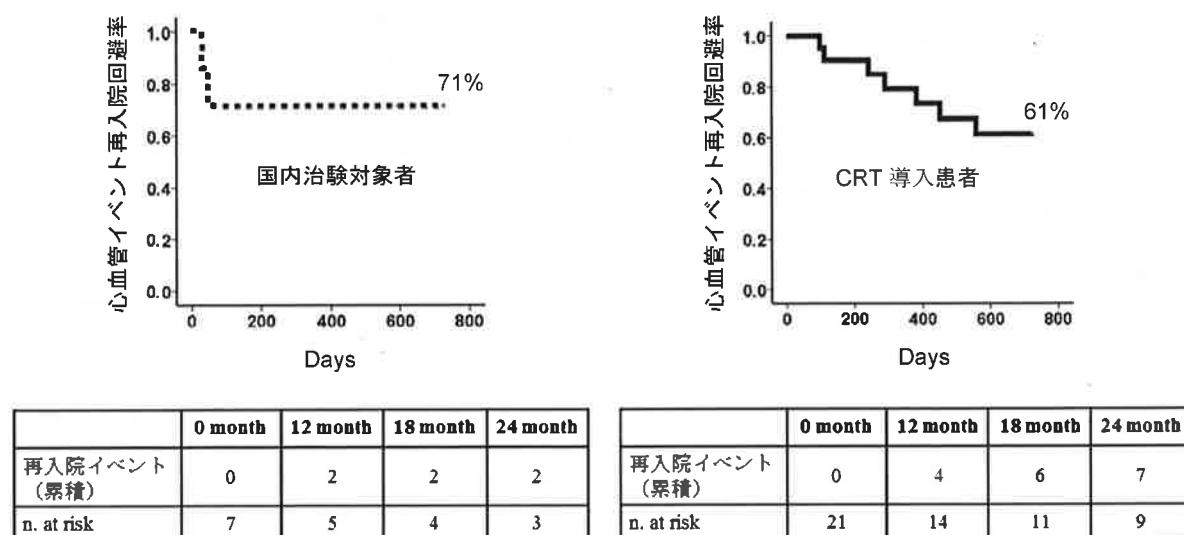


図8.1 心血管イベント再入院回避率

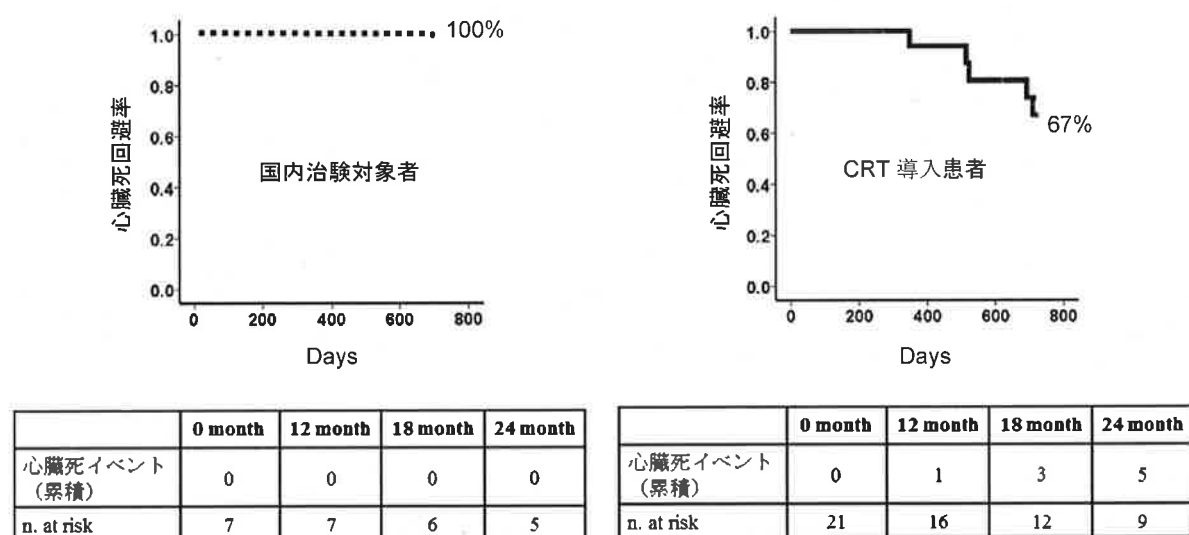


図8.2 心臓死回避率

8.3.2.3. 国内治験における本品の有効性について

機構は、国内治験における本品の有効性評価について以下のように考える。

慢性心不全に対する治療の真のエンドポイントは生命予後の改善であるが、生命予後への影響が評価可能となるような規模の治験の実施は困難な状況であり、本品を臨床現場に提供するに際しては、少なくとも臨床的に意味のある心機能の改善、又は心機能低下の進行抑制が示される必要がある。以上の点を考慮して、国内治験における LVEF の変化量の検討を中心に、本品の有効性の評価を行った。

国内治験では、主要評価項目として客観性の高い核医学検査である心プールシンチグラフィ検査による LVEF で移植 26 週後の左室収縮能の評価が設定され、事前に設定された判定基準で「改善」にあたる

LVEF の 5%以上改善が認められた症例はいなかったものの、7 例中 5 例が「維持」(LVEF の変化量が -3%以上、5%未満)、2 例が「悪化」(LVEF の変化量が -3%未満)であった。

申請者が設定した「改善」、「維持」及び「悪化」の各判定基準の臨床的意義は必ずしも明確ではないが、国内治験の対象患者が心機能の進行性の低下が想定されるような重症心不全患者であることを考慮すると、7 例中 5 例で、LVEF の変化量が維持と判定されていることは、本品が臨床的に有効である可能性を示唆しているものと考ええる。また、改善傾向が認められた心エコー図検査による LVEF、並びに NYHA 心機能分類及び SAS については、それぞれ測定者によるバイアスの懸念及び自覚症状に基づく評価指標であるという限界があるものの、専門家で構成された第三者委員会による症例個別の総合的な評価で改善傾向にあることが支持された症例もあることから、本細胞シート移植後に臨床的に改善が認められた症例も存在することを示す成績であったと考える。ただし、申請者が有効とした症例番号 T02-02 に関しては、睡眠時無呼吸症候群を合併し CPAP による治療を行っていた患者であり、手術リスクを超える本品のベネフィットがあると判断した評価者もいたものの、「臨床症状の改善と本品の効果をどう結びつけるか難しい」、「本品のみの効果と判定できない」とのコメントが第三者委員会から出ていることから、本症例については、有効性評価は不能と解釈することが妥当と判断する。

また、国内治験の対象患者と類似した疾患背景を有する重症心不全患者に期待される予後に関して、CRT 導入患者 112 例から構成されるデータベースを用いて医学的に予後に影響を与えと考えられる背景因子 14 項目による傾向スコアでマッチングを行い抽出した 21 例との比較では、心血管イベント入院率(移植後 2 年まで)は大きく異なっておらず、2 年後の心臓死については、国内治験対象者では死亡例はなく、CRT 導入患者では 33%が死亡となっていた。したがって、CRT の適応となるような重症心不全症例の予後と比較すると、少なくとも、国内治験対象患者の予後は劣るものではないと考えられ、臨床的な本品の有用性が期待できることを示唆するものと考ええる。ただし、この結果は同一試験内における比較結果ではなく、あくまでも参考としての考察である点には留意する必要がある。

以上の検討結果を踏まえると、国内治験は 7 例を対象とした臨床試験であり、対照群も設定されていないことから、国内治験における本品の有効性の評価は限定的であるものの、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。ただし、現時点では本品の有効性と安全性に関する情報は限られていることから、今後も引き続き生命予後の改善、心血管イベントによる入院回避率及び心臓死イベント回避率等の長期的予後も含めた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と考える。

以上の機構の判断に関しては、専門協議で議論したい。

8.3.3. 本品の安全性について

機構は、本品の適用に伴い発生する可能性のある安全性上の事項について、申請者に説明を求めた。

8.3.3.1. 本細胞シート移植と開胸手術に伴うリスクについて

申請者は、以下のように説明した。

本細胞シート移植と開胸手術に関連する有害事象は表 8.13 のとおりであり、移植手術は問題なく完遂された。観察された事象はいずれも一般的な心臓手術で認められるリスクと同様であり、本品特有のリスクは認められていない。

表 8.13 本細胞シート移植と開胸手術に関連する有害事象¹³

症例番号	事象名 (基本語)	移植から事象発 現までの日数 (又は移植から 事象発現確認ま での日数)	回復又は転帰回 復までの日数	重症度	重篤度	転帰
T01-01	末梢冷感	0	0	中等度	非重篤	回復又は軽快
	創合併症	0	4	中等度	非重篤	回復又は軽快
	処置による悪心	1	2	軽度	非重篤	回復又は軽快
	口腔咽頭痛	2	1	軽度	非重篤	回復又は軽快
	低カリウム血症	7	5	中等度	非重篤	回復又は軽快
T01-03	乏尿	1	4	中等度	非重篤	回復又は軽快
	創合併症	1	1	軽度	非重篤	回復又は軽快
	術後発熱	1	6	中等度	非重篤	回復又は軽快
	低カリウム血症	2	10	中等度	非重篤	回復又は軽快
	胸水	7	84	軽度	非重篤	回復又は軽快
	創合併症	22	1	中等度	非重篤	回復又は軽快
	紅斑	25	3	中等度	非重篤	回復又は軽快
T01-04	心不全	31	141	高度	重篤	回復又は軽快
	腎機能障害	1	193	中等度	非重篤	未回復
	右房圧上昇	0	3	中等度	非重篤	回復又は軽快
	肺動脈圧上昇	2	1	中等度	非重篤	回復又は軽快
	PO ₂ 低下	0	0	中等度	非重篤	回復又は軽快
	創合併症	0	66	中等度	非重篤	回復又は軽快
	身体疾患による精神障害	2	0	中等度	非重篤	回復又は軽快
	術後発熱	3	4	中等度	非重篤	回復又は軽快
	処置後感染	24	49	中等度	非重篤	回復又は軽快
	静脈炎	36	9	中等度	非重篤	回復又は軽快
	肝臓うっ血	36	4	軽度	非重篤	回復又は軽快
	尿道痛	36	86	中等度	非重篤	回復又は軽快
	尿異常	55	1	中等度	非重篤	回復又は軽快
	尿道炎	122	4	中等度	非重篤	回復又は軽快
	カテーテル留置部位関連反応	3	2	中等度	非重篤	回復又は軽快
	紫斑	0	4	軽度	非重篤	回復又は軽快
	皮膚剥脱	1	140	軽度	非重篤	回復又は軽快
	全身性そう痒症	36	158	中等度	非重篤	回復又は軽快
T01-05	心室性期外収縮	1	84	中等度	非重篤	回復又は軽快
	口腔咽頭不快感	1	1	中等度	非重篤	回復又は軽快
	下痢	7	21	中等度	非重篤	回復又は軽快
	処置後感染	10	11	中等度	非重篤	回復又は軽快
T02-02	心房粗動	4	7	軽度	非重篤	回復又は軽快
	心房細動	5	7	軽度	非重篤	回復又は軽快
	肺炎	2	6	中等度	非重篤	回復又は軽快
T03-01	創合併症	0	3	中等度	非重篤	回復又は軽快
	血圧低下	2	17	中等度	非重篤	回復又は軽快
	無気肺	2	191	軽度	非重篤	回復又は軽快
	術後発熱	1	3	軽度	非重篤	回復又は軽快
	術後創感染	56	15	中等度	非重篤	回復又は軽快

T02-01 は該当なし
MedDRA/J ver. 17.0

機構は、本細胞シートの適用には開胸手術が必要であることから、症例数の少ない国内治験において手術の影響による心不全の増悪が1例認められたことには留意すべきと考える。本品の適応対象は重症

¹³本品との因果関係が否定され、手術による影響ありと判定された有害事象

心不全患者であり麻酔や手術侵襲に対しハイリスクの集団であることを踏まえると、開胸手術に伴う合併症が生じる可能性について十分に考慮する必要があり、適用前には、患者の全身状態等から開胸手術時の侵襲に耐えられる症例であるか慎重に検討する必要があると考える。また、国内治験では明らかに本細胞シートの移植に関連すると思われる有害事象は認められていないが、心臓表面への本細胞シートの移植に対し、局所炎症及び局所感染並びにそれに伴う心臓の液貯留等が生じるリスクがあり、長期的には移植部位周辺に癒着が生じる可能性も考えられる。したがって、製造販売後にはこれらの事象の発現について情報を収集する必要があると考える。

8.3.3.2. 不整脈について

申請者は、以下のように説明した。

国内治験で認められた不整脈に関する有害事象は、表 8.14 のとおりである。致死的な不整脈は確認されず、いずれも移植手術の影響又は原疾患によるものと判断され、本品との因果関係は否定された。

表 8.14 不整脈に関する有害事象¹⁴

症例番号	事象名 (基本語)	移植から事象発現 までの日数 (又は 移植から事象発現 確認までの日数)	回復又は転帰確 認までの日数	重症度	重篤度	転帰
T01-01	心室性頻脈	6	0	中等度	非重篤	回復又は軽快
T03-01	心房細動	2	2	中等度	非重篤	回復又は軽快
T01-04	心室性頻脈	4	191	軽度	非重篤	未回復
T02-02	心房粗動	4	7	軽度	非重篤	回復又は軽快
	心房細動	5	7	軽度	非重篤	回復又は軽快
T01-05	心室性期外収縮	1	84	中等度	非重篤	回復又は軽快

MedDRA/J ver. 17.0

24 時間ホルター心電図の経過は表 8.15 のとおりであり、症例別の推移に特定の傾向は認められず、心室性期外収縮の発生頻度にも大きな変化は認められなかった。

表 8.15 24 時間ホルター心電図の経過

症例番号	Lown 分類 (Grade)						
	移植前 (1 回目/2 回目)	移植後 1 週目 (1 回目/2 回目)	移植後 2 週目 (1 回目/2 回目)	移植後 3 週目 (1 回目/2 回目)	移植後 4 週目 (1 回目/2 回目)	移植後 13 週目	移植後 26 週目
T01-01	3/ 4b	3/ 3	4a/ 4b	4a/ 3	4a/ 3	4a	4a
T01-03	3/ 4a	3/ 4a	3/ 4a	4a/ 3	3/ 3	3	4b
T02-01	1/ 1	1/ 4a	4a/ 4a	1/ 1	4a/ 1	4a	1
T03-01	3/ 4a	3/ 1	4a/ 3	3/ 4a	3/ 3	4a	3
T01-04	4b/ 4a	4b/ 4b	4b/ 4b	4b/ 4b	4b/ 4b	4b	4b
T02-02	4a/ 4a	1/ 4a	1/ 4a	1/ 1	1/ 1	4a	1
T01-05	2/ 2	4a/ 4a	4a/ 4a	4a/ 4a	4a/ 2	2	3

¹⁴ MedDRA/J ver. 17.0 の高位グループ用語で「不整脈」に該当する有害事象

また、国内治験で重篤な心室性不整脈の発現は認められず、臨床研究（MP0604、HM0801）においても致死的な不整脈は報告されていない。以上から、不整脈は潜在的なリスクとして懸念されるものの、通常行われている心臓手術後と同様の周術期管理とその後の継続的な観察を行うことで、リスク低減が可能と考える。

機構は、国内治験及び臨床研究で致死的な不整脈は報告されていないものの、症例数の少ない国内治験において本細胞シート移植後に一過性の心房細動及び心室性頻脈が各2例ずつ認められていること、並びに本品の対象となる患者は基礎疾患により致死的な不整脈のリスクが高いことから、開胸手術に伴う一時的な不整脈出現リスクも考慮した上で、製造販売後には本細胞シート移植後の不整脈の発現について注意喚起を行うとともに、情報を収集する必要があると考える。

8.3.3.3. 心不全の増悪について

申請者は、以下のように説明した。

国内治験で重篤な有害事象として2例の心不全が報告された（表 8.16）。T01-04 では本細胞シートの移植術後に動脈血酸素分圧低下に対する二相性陽圧換気（以下、「BiPAP」）導入（移植後1日目）及びICU症候群に対する再挿管（移植後2日目）が実施された。本細胞シート移植と開胸手術に関連する有害事象（p.39, 8.3.3.1.の項）に加えて、移植後11日目に血圧低下（軽度）、移植後17日目に低ナトリウム血症（中等度）及び低カリウム血症（中等度）（転帰はいずれも「回復又は軽快」）が認められ、移植後31日目に心不全の増悪が認められた。移植後38日目には貧血（中等度）も認められ、転帰は未回復であった。T03-01 は移植後27日目に浮腫（中等度）、移植後49日目に心不全の増悪が認められた。本品との因果関係は否定されなかったが、退院後に生活環境が変わり、利尿薬の投与量が不足したことが影響したと考えられた。

表 8.16 心不全に関する有害事象¹⁵

	事象名 (基本語)	移植から事象発現 までの日数 (又は 移植から事象発現 確認までの日数)	回復又は転帰確 認までの日数	重症度	重篤度	転帰
T01-04	心不全	31	141	高度	重篤	回復又は軽快
T03-01	心不全	49	145	高度	重篤	回復又は軽快

T01-01、T01-03、T01-05、T02-01、T02-02 は該当なし
MedDRA/J ver. 17.0

機構は、本品の対象が基礎心疾患に基づく心不全増悪リスクがもともと高い集団であることを考慮する必要がある、本細胞シートの移植後に重篤な心不全の増悪が2例に認められたことについて、以下のよう

に考える。
T01-04については、本細胞シートの移植術後にBiPAP導入や再挿管がなされており、本細胞シート移植時の開胸手術による侵襲が臨床症状の増悪に影響した可能性が否定できない。T03-01については、申請者が説明しているとおり、退院後に生活環境が変わったことの影響も否定できないものの、術後2日目に心房細動を生じている（p.41, 8.3.3.2.の項 参照）こと等から、本細胞シート移植時の開胸手術による

¹⁵ MedDRA/J ver. 17.0 の高位グループ用語で「心不全」に該当する有害事象

侵襲が、その後の心不全の増悪に影響した可能性も考えられる。以上より、本品の適応を判断する際には開胸手術の侵襲に伴い患者の全身状態が悪化する可能性を考慮すること、本細胞シートの移植時には心不全の増悪リスクに対する治療を含めた周術期の管理及び退院後の生活管理について適切な対策をとる必要があること等、心不全の増悪リスクについて十分に注意喚起する必要があると考える。

8.3.3.4. 二次性悪性腫瘍について

申請者は、以下のように説明した。

国内治験で1例に結腸癌（上行結腸癌）及び肺癌の発現が報告されているが、病理検査結果等から原発性癌であることが確認され、いずれも本品との因果関係は否定された。なお、本品による二次性悪性腫瘍発現リスクについては、免疫不全マウス（NOG マウス）を用いた造腫瘍性試験の結果から、本品を構成する細胞が腫瘍化するリスクは低いと判断している（p.24, 7.2.1.の項 参照）。

機構は、本細胞シート移植後に認められた結腸癌及び肺癌について、本品がこれらの悪性腫瘍の発生及び増悪に与えた影響は現時点では不明と考える。また、臨床試験の観察期間が短期間であったことから、長期的な悪性腫瘍発現のリスクについては現時点では評価できない。したがって、製造販売後には、本品適用後の悪性腫瘍の発現について、さらに情報収集する必要があると考える。

8.3.3.5. 骨格筋組織採取に伴う合併症について

申請者は、以下のように説明した。

国内治験において、骨格筋組織採取に起因する有害事象の発現率は28.6%（2/7 例）であり、創合併症（創部痛2件）と処置後腫脹（1件）であった。両事象は適切な治療により回復した。

機構は、骨格筋組織採取は本品製造のために必要な処置であるものの、組織採取に伴う出血等の合併症に関する一定のリスクがあることから、製造販売後には、医療従事者を対象に適切なトレーニングを実施することにより安全性を確保した上で組織採取を実施すべきと考える。

8.3.3.6. 本細胞シート移植がその後行われる可能性のある心不全に対する治療選択肢に与える影響について

申請者は、本品の治療を受けた患者がその後LVAD装着や心臓移植を受ける可能性があることを踏まえ、本細胞シートの移植がその後行われる可能性のある治療選択肢を狭める可能性について、以下のよう

に説明した。

本品による治療がその後の治療選択肢（LVAD装着、心臓移植等）を狭める可能性として、手術創部や心臓周辺に強固な癒着等が発生することで、LVAD植込み手術や心臓移植手術に支障を来す可能性が考えられる。しかしながら、CABG、弁形成術等の治療を受けた後にLVAD植込み手術又は心臓移植手術を受ける場合にも同様に生じるリスクであり、本品に特有のリスクではないと考える。なお、国内治験被験者ではこれまでにLVAD装着や心臓移植へ移行した症例はないが、大阪大学で実施された臨床研究（MP0604）においては、観察期間終了後2例が心臓移植へ移行した。

機構は、骨格筋芽細胞シート移植後にLVAD装着や心臓移植に移行した症例は臨床研究における2例の

みであり、本細胞シートの移植がその後の治療選択肢に与える影響については評価が定まっていないと考える。重症心不全患者に対するLVAD装着、心臓移植等は心機能及び生命維持に極めて重要な治療選択肢であることから、製造販売後においても本細胞シート移植を受けた患者の経過観察を行い、その後に行われる治療や治療選択肢に与えた影響について、さらに情報収集する必要がある。

8.3.3.7. その他の有害事象について

機構は、本細胞シートの移植に伴うリスクとして、局所感染、収縮性心膜炎による拡張障害、冠動脈狭窄及び局所の炎症について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

局所感染について、国内治験では処置後創部感染が1例認められており、切開排膿が実施された。手術部位感染（SSI）対策も含めた心臓手術後に行われる周術期管理の適切な実施とともに、本品の取扱いに際して微生物汚染防止の観点を踏まえた厳重な管理を行うことで、局所感染の発生リスクを回避できると考える。

心臓手術後の収縮性心膜炎による拡張障害は、術後早期に発生する場合もあれば、長期遠隔期に発生する場合も考えられるが、国内治験では収縮性心膜炎が疑われる報告はなかった。収縮性心膜炎はCT検査や心エコー図検査などの画像検査で確認でき、通常的心臓手術後と同様の周術期管理とその後の継続的な観察を行うことで早期の対応が可能となり、リスク低減が可能と考える。

冠動脈狭窄について、本細胞シート移植後の再狭窄のリスクは完全には否定できないが、本細胞シートは開胸手術により心臓表面へ直接移植するものであり、冠動脈への影響はほとんどないと考える。ただし、本品移植前にPCI、CABG等による血行再建が行われている場合もあることから、本細胞シート移植後も継続的な観察や抗血小板薬服用の遵守等を徹底することでリスクの低減が可能と考える。

局所の炎症については、国内治験では本品の影響によると思われる局所の炎症が疑われる事象は発生しておらず、本品の使用にあたって臨床上懸念される事項とは考えていない。

機構は、以下のように考える。

本細胞シートは開胸手術により心臓表面に移植するものであり、収縮性心膜炎による拡張障害のリスクや冠動脈への影響、局所炎症等、手技に伴う有害事象が発現する可能性があることから、本品の適用にあたっては、心臓CT検査や心エコー図検査等の画像検査により通常的心臓手術後と同様の周術期管理を行うとともにその後の継続的な観察を行う必要がある。また、国内治験において本品が適用された患者が極めて限られていることを考慮すると、製造販売後において、これらの事象について情報収集する必要がある。

8.3.3.8. 長期安全性について

申請者は、本品の長期安全性について、以下のように説明した。

平成26年10月30日時点で国内治験において本細胞シートの移植を受けた7例中6例が1年以上経過しており、いずれも生存が確認されている。また、2件の臨床研究で骨格筋芽細胞シートが移植された19例について、研究期間終了後の追跡結果において移植の約2年半後に死亡した2例が報告されたが、いずれも骨格筋芽細胞シートとの因果関係は否定された。現在までに生存が確認されている17例中

14 例で移植後 2 年以上経過しており、最長で 7 年経過している。

機構は、本品の長期安全性について、以下のように考える。

ミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験において移植後 13 週時点で骨格筋芽細胞が確認できなくなっていること (p.22, 6.1.の項 参照)、及び臨床研究において移植数カ月又は数年後の生検の結果細胞シートの生着が確認されていないことから、本細胞シートは長期に生着しないと考えられ、移植後長期にわたる安全性上の懸念は生じにくいことが推察される。一方で、臨床研究期間終了後の追跡結果からは、因果関係は否定されているものの、移植約 2 年半後に 2 例の死亡が報告されており、特に過活動による心不全症状の悪化が 1 例に認められていることから、本細胞シート移植後も引き続き長期間にわたって十分に心不全の管理を行う必要があることを患者等に説明し、注意喚起する必要があると考える。また、国内治験及び臨床研究で致死的な不整脈は報告されていないものの、本品の対象となる患者は基礎疾患により致死的な不整脈の発現リスクが高い患者であること、臨床研究において関連性が否定できない重篤な副作用として移植半年後に非持続性心室頻拍が生じた 1 例が報告されていることから、長期経過後の不整脈発現リスクについて今後も情報収集が必要であると考え。さらに、本品が悪性腫瘍の発現及び増悪に与える影響は現時点では不明であるが、本細胞シート移植後に結腸癌及び肺癌が認められた症例もあったことから、悪性腫瘍発現リスクについても、引き続き情報収集する必要があると考える。

国内治験及び臨床研究における症例数は限られており、移植後の観察期間も比較的短期間であることから、以上に挙げた事象をはじめとして今後も長期安全性について情報収集することが必要であると考え。

8.3.4. 効能、効果又は性能について

申請者は、効能、効果又は性能の設定根拠について、以下のように説明した。

国内治験において虚血性心疾患により重症心不全となった患者における本品の有効性を示唆する結果が得られたことから (p.31, 8.3.2.1.の項 参照)、当該臨床試験の対象患者選択基準に基づき、本品の【効能、効果又は性能】及び<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>を以下のとおり設定することが適切と考えた。

【効能、効果又は性能】

虚血性心疾患で重症心不全となった患者の病態の維持又は改善

<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>

虚血性心疾患で左室の収縮機能が低下しており、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薬物療法を行っているにもかかわらず心不全状態が持続し、標準的な治療を施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で、次の基準を満たす患者

- (1) 慢性虚血性心疾患
- (2) NYHA 心機能分類がⅢ～Ⅳ度の心不全患者
- (3) 最大限の内服治療を行っているにもかかわらず心不全状態にある患者
- (4) 標準的な治療を施して 3 カ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
- (5) 安静時における LVEF が 35%以下である患者

機構は、国内治験の主な選択基準は、1) 慢性虚血性心疾患患者、2) NYHA 心機能分類がⅢ～Ⅳ度の心不全患者、3) 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薬物療法を行っているにもかかわらず心不全状態にある患者、4) 20 歳以上の患者、5) 標準的な治療法（CABG、僧帽弁形成術、左室形成術、CRT、PCI 等）を施して3 カ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、6) 安静時における LVEF（心エコー図検査）が35%以下である患者等であり、これらの基準をすべて満たす患者とされていたことから、本品の適応となる対象患者については、国内治験におけるこれらの基準を考慮して設定する必要があると考える。

機構は、国内治験の選択基準では NYHA 心機能分類がⅢ～Ⅳ度とされていたものの、実際に組み入れられたのはⅢ度のみであったことから、NYHA 心機能分類がⅣ度の患者に対する本品の有効性及び安全性について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2つの臨床研究では、NYHA心機能分類Ⅳ度の5例に対して骨格筋芽細胞シートが移植された（MP0604試験4例、MH0801試験1例）。そのうち4例は体外設置型の人工心臓が装着されていた患者であったが、いずれの症例においても安全性上の問題は認められなかった。また、HM0801試験の1症例では、移植後26週目にNYHA心機能分類はⅣ度のままであったが、自覚症状の改善が認められた。現時点ではNYHA心機能分類がⅣ度の症例に対する骨格筋芽細胞シートの移植経験は少なく、また、本細胞シートの移植には左側開胸手術を伴うため、本品の適用に際しては肺高血圧や僧帽弁閉鎖不全、腎機能障害等の手術に対するリスクの高い合併症等を考慮する必要があると考えるが、心臓手術の適応があるNYHA心機能分類Ⅳ度のうち通院可能な程度の重症度の患者であれば安全性は確保できると考える。有効性については引き続き評価する必要があると考える。

機構は、本品の対象となる患者の心不全の重症度及び基礎疾患について、以下のように考える。

① 心不全の重症度について

国内治験の選択基準を踏まえると、本品は十分な薬物療法を施してもなお悪化が懸念される重症な心不全症例に提供することが適切と判断されることから、より軽症の心不全、すなわち、NYHA心機能分類がⅠ～Ⅱ度の症例を本品の適応対象に含めることは適切ではない。一方、NYHA心機能分類Ⅲ度とⅣ度の状態は必ずしも厳密な境界が存在するわけではなく、患者によってはNYHA心機能分類がⅣ度からⅢ度に移行する場合もあることから、本品の適応を国内治験での移植経験のあるNYHA心機能分類Ⅲ度のみに限定することは適切ではないと考える。したがって、本品の適応は、心不全の重症度の観点からは、既存の治療方法では効果不十分な重症の心不全で、NYHA心機能分類がⅢ～Ⅳ度の症例とすることが適切と考える。

ただし、NYHA心機能分類がⅣ度の患者はNYHA心機能分類がⅢ度の患者よりも心不全の病態が進行している場合が多いと考えられ、残存心筋が少なく、心機能がより低下し、全身状態もより不良であることが想定される。国内治験ではNYHA心機能分類Ⅳ度の患者に対する適用経験はなく、また移植に際して必要な開胸手術に伴うリスクも高まることが想定されるため、本品の適応の可否判断はより慎重である必要がある。したがって、NYHA心機能分類がⅣ度の患者に対しては国内治験での適用経験がない

こと、開胸手術に伴うリスクが高まる懸念があることに関する注意喚起を行うとともに、本品の有効性及び安全性について、製造販売後に十分な情報収集を行う必要がある。

② 心不全の基礎疾患について

機構は、国内治験では重症心不全のうち虚血性心疾患を原疾患とする患者のみが対象とされていたことから、拡張型心筋症等の他の基礎疾患による心不全症例における本品の有効性評価はなされていない。また、参考資料として提出された臨床研究において 11 例の拡張型心筋症患者への骨格筋芽シートの移植経験はあるが、限られた経験であるため、安全性に関しても原疾患の違いによる影響を評価するための十分な情報が得られているとは言い難い。したがって、本品の対象は申請者が説明しているように虚血性心疾患を基礎疾患とする心不全とすることが適切と考える。

機構は、国内治験の選択基準並びに上記①及び②の検討を踏まえ、本品の効能、効果又は性能について、以下のように考える。

国内治験に組み入れられた被験者が最大限の薬物療法や標準的な治療法（CABG、僧帽弁形成術、左室形成術、CRT、PCI 等）を施しても心不全の悪化が危惧される患者であったこと、本品の適用には開胸手術の侵襲を伴うこと、及びこれまでに得られた有効性に関する情報を踏まえると、本品の対象を「虚血性心疾患で重症心不全となった患者」のうち「標準的な薬物療法や外科的治療に効果不十分な重症心不全の症例」に限定することが適切であると考え。さらに、国内治験において心プールシンチグラフィ検査による LVEF の変化量に基づく評価で「改善」と判定された症例が 0 例であったこと、一方、事後的評価ではあるが第三者委員会による症例個別の総合的な評価で改善傾向にあることが支持された症例もあること、CRT 導入患者のデータベースよりマッチングにより抽出した症例との比較において 2 年後の心血管イベント入院率及び心臓死回避率で少なくともその予後は劣るものではないと考えられたこと等から本品の総合的な臨床的意義を検討したことを踏まえると、病態として左室収縮能の維持や改善に焦点をあてて本品の効能、効果又は性能とすることは適切ではないと考える。以上より、本品の効能、効果又は性能は、以下のとおり設定することが適切であると考え。

【効能、効果又は性能】

本品は、標準的な薬物療法や外科的治療に効果不十分な下記の基準のすべてを満たす虚血性心疾患による重症心不全に使用される。

＜対象とする心不全患者＞

- NYHA 心機能分類がⅢ～Ⅳ度
- 安静時における左室駆出率が 35%以下

以上の機構の判断に関しては、専門協議で議論したい。

8.3.5. 用法及び用量又は使用方法について

申請者は、本品製造のための骨格筋組織の採取及び本細胞シートの移植方法について、以下のように説明している。

8.3.5.1. 骨格筋採取について

国内治験における骨格筋組織の採取にあたっては一般的な筋生検の手技を基本とし、各施設における

手順の適切性を確保するためトレーニングを行った。移植の少なくとも7週間前に、本品の製造に必要な量として2～5g程度の骨格筋を、患者のQOLに支障の少ない大腿部もしくは患者の状態等を考慮した上で適切な部位から採取した。国内治験で骨格筋採取に伴う有害事象は2例に発現したが(p.43, 8.3.3.5.の項 参照)、骨格筋採取手順の安全性及び忍容性に問題はないと考えた。

8.3.5.2. 本品の移植方法について

国内治験における各症例の梗塞部位と移植部位は表8.17のとおりである。梗塞部位は、適格性確認時に実施された単一光子放射断層撮影（以下、「SPECT」）の所見に基づき同定されたが、移植前に本細胞シートの移植部位を決定するための検査は実施していない。本細胞シート移植の際には心臓の左室表面に移植する左側開胸を基本としてシート5枚を移植することとし、本品の使用は1回のみと定めていた。

表 8.17 国内治験における各症例の梗塞部位及び移植部位

	梗塞部位 ^{a)}	移植部位
T01-01	前壁中隔～心尖部の広範囲	左室前壁～側壁に5枚
T01-03	側壁、後壁～下壁の広範囲、前葉中隔の心尖部寄り	左室前壁～側壁に5枚
T02-01	左前下行枝領域、右冠動脈領域	左前下行枝より左側に4枚、右内胸動脈をまたぐように1枚
T03-01	前壁の上部～下部、心尖部、後側壁～後下壁の上部～下部	左室前壁～側壁に5枚
T01-04	前壁中隔～心尖部、下壁	左室前壁～側壁に5枚
T02-02	前壁～心尖部～下壁	左室側壁～後壁に5枚
T01-05	前壁中隔～心尖部、後側壁	左室前壁～側壁に5枚

a) 適格性確認時のSPECT所見における初期時

機構は、本細胞シートの移植可否についての移植前の評価方法、本細胞シートの移植部位、移植方法及び移植枚数について、申請者に詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のよう説明した。

本品の適応対象は既に心臓バイパス手術等の心臓手術を受けた患者が多いと想定されることから、本細胞シートの移植術前にはバイパスグラフトの位置、肋骨の位置等を心臓CT検査等で確認して移植部位へのアプローチ方法を検討する必要がある。本細胞シートはバイパスグラフト等の既設構造物や癒着部位を避けて移植するが、心臓表面へのアプローチに際してバイパスグラフトを損傷することが心臓CT検査等の結果から予想される場合には、本細胞シート移植の対象としない。

移植方法及び移植枚数については、本品の対象となる患者の多くは左室全体の広範囲で収縮性が低下していると考えられるが、本細胞シートはバイアビリティのある組織に作用すると考えられることから、線維化した無収縮の梗塞部位に集中的に移植するよりも、貼付可能な広範囲に移植することが重要である。左側開胸手術によって移植可能な部位は左室の前壁から側壁にかけての直視野部位に限られ、梗塞巣の広がりを見ながら、周辺の正常組織も含めて本細胞シート（直径約4cmの円形、細胞数として 3×10^8 個）5枚を順次心臓表面へ載せることで、貼付可能な範囲のほぼ全面を覆う。なお、国内治験では、側壁の傾斜の強い部分に本細胞シートを移植する場合にシートが心臓壁から滑落するおそれがあったことから、心臓表面に対し骨格筋芽細胞シート1枚あたり一針の針掛けを行って縫合した。この方法で実施した国内治験において、忍容性及び実施可能性の点で問題となる有害事象は認められなかった。

(p.39, 8.3.3.1.の項 参照)。

機構は、本品の使用方法について、以下のように考える。

本品の適応対象は、陳旧性心筋梗塞による慢性心不全から進行し、標準的な薬物療法や外科的治療を施しているにもかかわらず重症心不全に至った患者であり、多くの患者は左前下行枝近位部病変による広範前壁中隔梗塞やびまん性多枝病変による虚血性心筋症であると考えられる。国内治験における本品の使用経験は極めて限られており、本品の有効性を最大限に発揮させるための使用法は必ずしも明確ではない。しかしながら、実際に国内治験の7例の主たる病変部位は左前下行枝であったことから(表8.17)、術野を確保するように左側開胸手術を行うことで左心室を直視野に位置させ、本細胞シート5枚すべてを用いて左心室前壁から側壁を中心に可能な範囲の心臓表面を本細胞シートで覆うように移植する使用法は合理的であると考えられ、国内治験での本細胞シートの使用経験に基づき、本品の使用法を申請どおりの内容とすることは可能と考える。また、開胸手術に伴うリスクを勘案すると、本細胞シートの使用に際しては、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の仕方を十分に検討するとともに、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必要があることを医療現場に注意喚起する必要がある。さらに、一般に高位後壁梗塞のみが原因で重症心不全に至ることはなく、このような症例が本品の適応対象となるとは考えにくい、高位後壁等の左側開胸時の直視野部位以外に梗塞巣を有する症例に対する本品の使用経験がないことについては、医療関係者に情報提供する必要がある。

なお、本細胞シート移植時の手技の差が本品の有効性及び安全性に与える影響は不明であるものの、施設間で移植技術の差が生じないように、国内治験で用いた手技を標準化し、教育資材等の作成やトレーニングの実施等を通じて本品の移植が標準化された適切な手法により実施されるための方策を講じる必要がある。(p.49, 8.3.6.の項 参照)

8.3.6. 本品を使用する医療機関及び医師の条件について

申請者は、本品の医療現場における適正使用及び品質確保に関し、本品が自己骨格筋由来製品であることを考慮して、製造販売承認後に本品を使用することができる医療機関及び医師の条件を以下のとおり設定した。

- ① 製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了した医師が使用すること。
- ② 本品の原料等として用いる患者の骨格筋及び血液は、必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取すること。
- ③ 本細胞シートの調製は、清浄度管理区域及び無菌操作等区域を有する等の適切な構造設備及び適切な機器を有する施設で行うこと。また、必要に応じて、それらの維持管理について医療機関ごとに製造販売業者と契約締結等の取決めを行うこと。
- ④ 本細胞シートの移植手術後は、移植した患者の検査及び観察を十分に行い、感染の徴候又は症状が認められた場合には、抗菌薬を投与する等の適切な処置を行うこと。

機構は、以下のように考える。

本品の医療現場における適正使用及び品質確保に関し、申請者が提案する医療機関及び医師の条件については概ね同意するが、これらに加えて、本細胞シート調製作業を実施する細胞調製施設の設備や管

理に一定の水準が確保される必要があること、また、本品の原料となる骨格筋の適切な採取方法、並びに本細胞シート移植時の梗塞部位への貼付方法及び開胸手術後の管理（p.39, 8.3.3.の項及び p.47, 8.3.5.の項 参照）の具体的な方法について申請者が計画している講習会の実施内容に盛り込むことが必要であると考え。さらに、本品では少数例の探索的な臨床試験が実施されたのみであり、得られている有効性及び安全性情報は限定的であること、移植時の開胸手術によるリスクが存在することから、本品の適用に際してはベネフィットがリスクを上回ると考えられる患者の選択が非常に重要となる。そのため、本品適用の可否判断は、心臓外科医及び循環器内科医を含むハートチームによりなされることが望ましいことから、添付文書及び講習会にてその旨注意喚起を行うことが必要と考える。

以上より、本品が使用可能な医療機関及び医師の条件として、上記の条件を満たす医療機関及び医師についての基準を関係学会の協力の下に策定し、それらの基準を満たす医療機関及び医師に使用を限定すること、並びに本品の有効性及び安全性の情報を迅速に収集及び解析するための協力体制を構築することが必要であると考え。さらに、使用する医師等に対しては、適切な患者選択の基準、本品の性質、移植方法、移植前後の処置方法、使用時の注意事項等について、資料等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

9. リスク分析に関する資料

申請者は、製造販売後調査として、以下のとおり使用成績調査を計画している。

国内治験で得られた本品の有効性及び安全性に関する情報は限られており、製造販売後の使用実態下における本品のさらなる有効性及び安全性の確認を目的として、本品製造のため骨格筋採取が行われたすべての患者を対象に、全例調査方式による使用成績調査の実施を計画している。

調査項目としては、長期的な有効性を評価することを目的として、本細胞シート移植後の生存率、心不全悪化による治療イベント（例えば、入院等）等を設定した。国内治験及び臨床研究（HM0801）において骨格筋芽細胞シートの移植を受けた患者の生存率、及び本品の適応対象と類似した患者背景を有する集団における予測生存率（東京大学医学部附属病院で CRT が導入され、その後も同病院で経過観察された患者から構成されるデータベース（p.36, 8.3.2.2.3.2.の項 参照）、Seattle heart failure model（*Circulation* 2006; 113: 1424-33、*Am J Cardiol* 2011; 108: 391-6）等による予測生存率）から、本細胞シート移植による生命予後への影響を評価するための観察期間は2年以上とすることが望ましいと考える。しかしながら、観察期間が長期にわたると、疾患背景（高齢、他疾患の合併等）の影響、追跡不能による脱落等が予想されることから、主要評価項目は移植後2年目の生存率とした。また、臨床研究（HM0801）における移植後3年目の生存率が高く維持されていることから、副次評価項目として移植後3年目の生存率、生存率推移及び心不全悪化による治療イベント入院率を設定し、その後の経過観察については、安全性の評価として継続して観察する計画とした。

なお、本品の適応対象となる患者の臨床経過に関する調査を行うことも検討するが、現時点でその実施可能性は不明であるため、東京大学医学部附属病院で CRT が導入され、その後も同病院で経過観察された患者の予後データ、大阪大学において構築中の慢性心不全患者のデータベース等を活用し、当該データとの比較による本品の有効性評価も実施する予定である。

さらに、短期的な有効性を評価するための調査項目として、移植前、退院時（又は移植後1カ月目）、移植後6カ月目及び移植後12カ月目における NYHA 心機能分類、心エコー図検査による心機能（LVEF、左室拡張末期容積（LVEDV）、左室収縮末期容積（LVESV）、LVDd、LVDs）、運動耐容能（6分間歩行距

離)等を設定した。

安全性の調査項目として、不具合・副作用の有無及びその発現状況、並びに本品使用にあたって懸念されるリスクとして、心不全、ヒト又は動物由来材料に由来する感染症、抗生物質及び動物由来材料に対する過敏症、並びに重篤な心室性不整脈を設定した。

機構は、製造販売後の使用成績調査の計画について、以下のように考える。

国内治験で得られた本品の有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後の使用成績調査においては本品の有効性を評価できる情報を収集する必要がある。有効性の調査項目については、申請者が予定している項目から本品の一定の有効性評価は可能と考える。ただし、各症例の観察期間について、重症心不全患者に対する本品の使用により心臓死、心血管イベント等の発生を一定程度減少させることができたかという観点から評価を行うことを検討すべきであり、p.36, 8.3.2.2.3.2.の項、図 8.1 及び図 8.2 から示唆される生存率及び心血管イベント入院率の結果から本品の有効性評価には少なくとも移植後 2 年以上の観察が必要と考えられること、並びに臨床研究での 2 年半後の死亡例を考慮すると、3 年程度の観察期間を設定することが適当である。また、生存率及び心血管イベント入院率については、現在構築段階にある再生医療等製品患者登録システムが利用可能になれば、当該システムを利用した情報収集を行い、各症例につき 3 年目以降も継続的に評価することが適切と考える。なお、心機能及び運動耐容能については、短期的な有効性評価項目とされているが、移植後 3 年における情報が限られているため、心臓死及び心血管イベントによる入院の発生と同様、可能な限り使用成績調査の観察期間にわたり情報を収集することが適切であり、また、日常診療においても一般的に評価されている項目であることから継続して収集することが可能であると考ええる。

使用成績調査の結果に基づいて本品の有効性評価を行うためには、本品による治療を実施しなかった場合の疾患経過の検討材料とするための、類似した疾患背景を有する重症心不全患者における臨床経過のデータの収集やその利用可能性が重要になる。情報の収集にあたっては、施設によって重症心不全に対する医療実態や患者の疾患背景が異なる可能性があること、及び既に実施された臨床試験の成績や後向き研究によって取得したデータでは重症心不全に対する治療体系が現在又は今後の治療体系と異なる可能性があることから、異なる施設や過去のデータから得られた情報は必ずしも適切な情報とはならないことが懸念される。そのため、可能な限り本細胞シートの移植を行う施設及び同等と考えられる施設において本品の適応対象となるような重症心不全患者の臨床経過に関する情報を同時期に前向きに収集し、本品使用時の成績と比較検討することが適切と考える。

安全性の調査項目については、国内治験で認められた心不全の増悪、不整脈、局所感染、その他開胸手術及び移植手技に伴うリスク(収縮性心膜炎による拡張障害、局所炎症及びそれに伴う心のう液貯留、冠動脈への影響、癒着等を含む)、腫瘍形成及び二次性悪性腫瘍発現リスク、並びに骨格筋採取に起因する事象(創合併症、処置後腫脹等)を設定する必要がある。本品に関する安全性情報は限られていることから、製造販売後の使用成績調査で得られた安全性情報を医療現場に提供するとともに、必要に応じて更なる安全性対策を行う等、適切かつ迅速な対応をとることが重要である。

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の有効性及び安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

10. 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

10.1. 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。

10.2. 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。

11. 審査報告（1）作成時における総合評価

機構は、提出された資料から、虚血性心疾患により重症心不全に至った患者に対する本品の一定の効果は期待され、安全性は臨床的に許容可能と判断した。本品の有効性及び安全性に関する情報は現時点で限定的ではあるものの、他に治療手段のない進行した重症心不全症例における治療の選択肢の一つとして、本品を臨床現場に提供する意義はあるものと考えてる。

専門協議での検討を踏まえて本審査方針に特に問題がないと判断できる場合には、製造販売後、一定の期限までに引き続き本品の有効性の確認及びさらなる安全性の情報収集を行うこと等の医薬品医療機器法第23条の26に基づく条件及び期限を付して本品を製造販売承認して差し支えないと考える。なお、同条に基づく期限は、申請者が提出した製造販売後調査の計画内容（販売準備期間、各症例の観察期間、申請準備期間等）を踏まえ、5年とすることが適当と考えるが、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 10 日

1. 申請品目

[販 売 名] ハートシート
[一般的名称] ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート
[申 請 者 名] テルモ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 30 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

また、商標上の理由から、本品の販売名が[REDACTED]からハートシートに変更された。

2.1. 有効性について

機構は、虚血性心疾患による重症心不全に対するハートシート（以下、「本品」）の国内臨床試験（M-51073-21 試験、以下、「国内治験」）における本品の有効性の評価は限定的ではあるものの、個別症例に対する総合的な評価等に基づき、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一定の有効性は期待できると考えた。ただし、現時点では情報が限られていることから、有効性を確認するため、製造販売承認後も継続して本品の有効性を評価することが適切と考えた（審査報告 (1) の「8.3.2. 有効性について」）。

専門協議において、国内治験における以下に示す問題点を踏まえて議論を行い、現時点で得られている情報に基づく本品の有効性評価は限定的であり、製造販売承認後も引き続き有効性を評価することが適切であるとの機構の判断は概ね支持された。また、製造販売承認後の有効性評価においては、事前に基準を明確に定めた上で本品の有効性を前向きに評価する必要がある旨の意見が出された。

- 国内治験の主要評価項目である心プールシンチグラフィ検査による LVEF の変化量について、7 例中 5 例が「維持」（LVEF の変化量が－3%以上、5%未満）、2 例が「悪化」（LVEF の変化量が－3%未満）であり、「改善」にあたる LVEF の 5%以上改善が認められた症例はいなかったこと。
- 本治験では有効性判断のための基準が事前に設定されておらず、当該治験から得られた情報に基づく有効性評価は探索的なものであること。
- CRT が導入された重症心不全患者のデータベースから抽出された、本治験の対象患者と類似した疾患背景を有する症例との比較による予後の考察は、後向きの評価であること。

機構は、上記の専門委員による問題点の指摘も踏まえ、製造販売後承認条件評価において、有効性に関し、事前の評価目的や評価基準を設定した上で情報を収集し評価する必要があると判断した（製造販売後承認条件評価計画（案）については、p.55, 2.5.の項 参照）。

2.2. 安全性について

機構は、本品の使用に際しては、心不全の増悪、不整脈、局所感染、その他開胸手術及び移植手技に伴うリスク（収縮性心膜炎による拡張障害、局所炎症及びそれに伴う心臓液貯留、冠動脈への影響、癒着等を含む）、腫瘍形成及び二次性悪性腫瘍発現リスク、並びに骨格筋採取に起因する事象（創合併症、処置後腫脹等）について注意が必要と考える。この点に対して、緊急時に十分対応できる医療機関において、本品の使用に関し申請者が実施する講習会を受講した重症心不全及び開胸手術に関する十分な知識・経験を持つ医師の下で、周術期管理等の適切な対応が可能な体制下で本品を使用することが必要であり、適切な対応がとられるのであれば、本品の安全性については忍容可能であると判断した（審査報告（1）の「8.3.3. 安全性について」）。

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ことから、機構は、当該事項について対応するよう申請者に求め、申請者は対応する旨回答したため、機構はこれを了承した。

2.3. 効能、効果又は性能について

機構は、国内治験における対象患者を踏まえ、本品の【効能、効果又は性能】を以下のとおり設定することが適切であると考えた（審査報告（1）の「8.3.4. 効能、効果又は性能について」）。

【効能、効果又は性能】

本品は、標準的な薬物療法や外科的治療に効果不十分な下記の基準のすべてを満たす虚血性心疾患による重症心不全に使用される。

＜対象とする心不全患者＞

- NYHA 心機能分類がⅢ～Ⅳ度
- 安静時における左室駆出率が 35%以下

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。ただし、効能、効果又は性能の表現に関しては、本品の臨床上的位置づけを考慮すると、虚血性心疾患による重症心不全に対し医療現場において一般的に適用されている治療が施行された上で本品の適用を考慮することが適切であることが明確となるよう、既存治療として「標準的な薬物療法や外科的治療」以外の治療法も包含するような表現とすべきとの意見が出された。また、LVAD との関係が不明確であるという意見が出された。

以上の専門委員の意見及び本品の臨床的位置づけを踏まえ、機構は、本品の【効能、効果又は性能】を以下のとおり設定し、さらに本品は LVAD の代替となることを期待して開発されたものではないことから、本品が LVAD の代替となるものではない旨を添付文書において情報提供することが適切と判断した。

【効能、効果又は性能】

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

機構は、効能、効果又は性能を上記のとおりとするよう申請者に求め、申請者は対応する旨回答したため、機構はこれを了承した。

2.4. 用法及び用量又は使用方法について

機構は、国内治験における本品の使用経験は極めて限られるものの、主たる病変部位は左前下行枝であったことから、術野を確保するように左側開胸手術を行うことで左心室を直視野に位置させ、本細胞シート5枚すべてを用いて左心室前壁から側壁を中心に可能な範囲の心臓表面を本細胞シートで覆うように移植する使用方法是合理的と考えた。そのため、本品の使用方法に関連する注意喚起を適切に行った上で、本品の用法及び用量又は使用方法を国内治験での本細胞シートの使用経験に基づいた内容とすることは可能と判断した（審査報告（1）の「8.3.5. 用法及び用量又は使用方法について」）。

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。そのため、国内治験における使用方法を踏まえて記載を整備し、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

【用法及び用量又は使用方法】

本品の使用方法是、以下のとおりである。

＜本品の製造前に行う事項＞

- 1) 患者から骨格筋を採取する。なお、神経筋疾患の診断で行われている筋生検の手技を基本とし、採取部位は大腿部を標準とするが、患者の状態等を考慮し適切な部位から採取する。採取した骨格筋は骨格筋容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。
- 2) 患者から採血して血清を分離する。分離した血清は容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

＜本品を患者に適用する際に行う事項＞

- 1) 副構成体を用いて、凍結保存細胞から骨格筋芽細胞シート5枚（予備を含め6枚調製することが望ましい）を調製する。なお、各操作は無菌的に行う。
- 2) 骨格筋芽細胞シート5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。

2.5. 製造販売後承認条件評価計画（案）について

機構は、本品に係る有効性及び安全性情報は限られていること等から、製造販売承認後における本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした製造販売後承認条件評価を、以下の点に対応した上で全例調査方式により実施する必要があると判断した（審査報告（1）の「9. リスク分析に関する資料」）。

- 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に本品の適用を目的として骨格筋を採取した全患者を対象に評価を行うこと。
- 国内治験で得られた本品の有効性に関する情報は限定的であること、及び本品の適用に際し侵襲を伴う処置が必要となることから、本品使用のリスク・ベネフィットバランスを踏まえると、製造販売後承認条件評価においては、重症心不全患者に対する本品の使用により心臓死、心血管イベント等の発生を一定程度減少させることができたかという観点から評価を行うべきであること。また、心機能、運動耐容能等の面からも本品の有効性を評価すること。その際、本細胞シートの

移植を行う施設及びそれと同等と考えられる施設において本品の適応対象となるような重症心不全患者を対象に、本品を用いた治療を行わない場合の臨床経過に関する情報を可能な限り同時期に前向きに収集して対照群とし、本品使用時の成績と比較検討すること。

- 本品の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後承認条件評価期間中に得られた情報を医療現場に対して適切に情報提供し、患者に対する情報提供資材にも適切に反映する必要があること。

専門協議において以上の機構の判断は専門委員により概ね支持され、特に、製造販売後承認条件評価の実施にあたり、以下の事項に留意すべきとの意見が出された。

- 本品の有効性を判断する上で、どのような結果が得られれば有効性があると判断するのか、達成基準を事前に設定すること。
- 対照群となる、本品の適応対象となるような重症心不全で本品非適用時における臨床経過症例の情報収集は、同時期に前向きに実施すること。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後承認条件評価計画を再検討するよう申請者に求めた。申請者は表 9.1 及び表 9.2 に示す評価計画の骨子を提出するとともに、以下の規定を設ける旨回答した。

- 臨床実態下において、本品を移植した症例（本品群）の長期経過に係る情報を収集するとともに、本品の適応対象となる患者における本品非適用時の生命予後に係る情報を外部対照（対照群）として前向きに収集する。評価に際しては予後に影響を与えられとされるマッチング因子を事前に規定した上で患者背景に関する傾向スコアを設定し、本品群と、本品群に組み入れられた患者背景とマッチする対照群の症例の比率を 1:1 とし、生存時間解析により対照群と比べて有意に改善が認められた場合、「有効性あり」と判断する。
- 副次評価項目のうち、心血管イベントによる入院までの期間、及び本品適用後 6 カ月目に LVEF として 5%以上の改善した症例の割合を重要な副次評価項目の位置づけとして設定し、対照群との比較を行う。
- 心血管イベントによる入院については、その定義を事前に規定するとともに、併用療法等が当該イベントに与えた影響を評価するための中央判定委員会を設置することにより、イベントの判断に対するバイアスを可能な限り排除するための方策を講じる。
- LVEF については、死亡率を減少させる予後因子であったとの報告（*Circulation* 1993; 87(6Suppl): VII7-23）があることから、本品適用後 LVEF が 5%以上改善した症例を心機能の改善症例として取り扱うこととした。LVEF の測定法に関して、本品の適応対象となる患者には、ペースメーカー、植込み型除細動器、CRT 等の導入症例、腎機能低下症例が多いと予想されるため、MRI 検査又は CT 検査が実施できない症例も相当数含まれると考えられる。したがって、LVEF の主要な評価手法として心エコー図検査を採用する。なお、解析においてはコアラボによる中央評価を行う。MRI 又は CT 検査による測定が可能な症例においてはこれら測定法による LVEF の測定も実施し、当該結果と心エコー図検査の結果とを比較して、全体としての挙動が同様であることを確認する。

表 9.1 製造販売後承認条件評価計画の骨子（案）

目 的	本品の有効性及び安全性を評価すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本品の適用を目的として骨格筋採取が行われたすべての症例
観察期間	条件及び期限付承認後に改めて行う本品の承認申請までの期間
有効性評価	主要評価項目及び副次評価項目（「移植手技の成功の有無」を除く）について、対照群との比較を行う。 ・ 主要評価項目 - 心臓疾患関連死までの期間 ・ 副次評価項目 - 心血管イベントによる入院までの期間 - 本品適用後 6 カ月目に LVEF が 5%以上改善した症例の割合 - 移植手術の成功の有無
安全性評価	・ 心臓疾患関連死の発現状況 ・ 重篤な心不全増悪による人工心臓埋込み及び心移植に至った症例の発現状況 ・ 不具合等の有無とその発現状況 ・ 重点調査項目 - 心不全の増悪 - 不整脈 - 局所感染 - 開胸手術及び移植手技に伴う事象（収縮性心膜炎による拡張障害、局所炎症及びそれに伴う心臓の液貯留、冠動脈への影響、癒着等を含む） - 腫瘍の発現・再発 - 骨格筋採取に起因する事象（創合併症、処理後腫脹等）
目標症例数	本品製造のため骨格筋採取が行われたすべての症例を対象とすることから、目標とする調査症例数は定めない。 なお、本調査症例のうち最初に登録された 60 例について、移植後 2 年以上経過した症例を対象に、生命予後を主要評価項目として対照群と比較し、本品の有効性を確認する。 <設定根拠> 本品の対象となる背景を有する患者集団の予後について、Seattle heart failure model による 2 年生存率を 〇%前後と予測し、本品非適用時の 2 年生存率を 〇%と想定した（対照群）。一方、これまでに実施した本品の国内治験及び臨床研究（HM0801）の結果から、本品適用時の 2 年生存率を 〇%と想定した（本品群）。本品群と対照群の症例数の比率を 1:1、有意水準を両側 〇%、検出力を 〇%、追跡期間を移植後または登録後 2 年以上として、生存時間について 〇%検定で解析を行うとき、本品群 〇例、対照群 〇例が必要症例数となり、脱落症例が 〇割程度含まれる可能性を見越して目標解析対象症例数を本品群 60 例とした。

表 9.2 対照群となる、本品を使用しない場合の臨床経過に関する情報収集計画の骨子（案）

目 的	心移植や左室補助人工心臓の装着に至らない、本品の適応となる重症心不全患者の背景因子、予後や病態の進行に関する情報を調査する。
調査方法	多施設共同での前向き臨床研究
対象患者	虚血性心疾患による重症心不全患者で至適薬物療法やその他の治療が既に施されている下記の選択基準を満たす症例 《選択基準》 ・ 慢性虚血性心疾患患者 ・ LVEF が 35%以下の患者 ・ NYHAⅢ又はⅣ度 ・ ACE 阻害薬、ARB、β遮断薬、利尿剤等を含む抗心不全薬による至適薬物療法を施行して 3 カ月経過している患者 ・ 侵襲的治療（CABG、僧帽弁置換術、左室形成術、CRT、PCI 等）を含む標準的療法を受け 3 カ月以上経過している患者
調査期間	登録開始日から、条件及び期限付承認後に改めて行う本品の承認申請までの期間
観察期間	登録後 2 年以上とする。
調査項目	・ 患者背景 - 年齢（移植時）、性別、身長、体重、体表面積、原疾患、既往歴、合併症、心疾患治療歴、薬物療法、NYHA 心機能分類、心エコー図検査による心機能（LVEF、LVEDV、LVESV、LVDd、LVDs）、心拍数、血液検査（BNP、ヘモグロビン、血小板、アルブミン、ナトリウム、カリウム、クレアチニン） ・ イベント評価 - 心臓疾患関連死までの期間、心血管イベントによる入院までの期間 ・ 心機能評価（心エコー図検査） ・ NYHA 心機能分類

	・ 臨床検査 (BNP)
目標症例数	120 例 (登録後観察期間が 2 年を経過した症例) <設定根拠> 本品の有効性評価においてマッチングを実施するにあたり、本品群 (60 例) の 2 倍の数を設定した。

機構は、以下のように考える。

当該製造販売後承認条件評価計画は、使用成績調査により得られた本品移植後の生命予後を、外部対照として本品の適応に該当するが本品を使用しなかった症例の生命予後と比較して評価するデザインであり、主要評価項目である心臓疾患関連死までの期間が対照群に比し統計学的に有意に延長した場合、本品の有効性が認められたと判断することとなる。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である。しかしながら、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する。また、対照の選択について、同様な治療を受けていると考えられる同一施設内で本品を使用しない患者を対照とすることが一案として考えられる。しかしながら、同一施設内では本品が使用可能な患者では本品が使用される傾向となることも想定され、結果として対照は本品が適用できない患者に偏るという患者選択バイアスの発生が懸念されることから、対照となる患者を他施設より選択する方法も受入れ可能と考える。また、本品の使用可能施設は、適切な周術期管理に加えて本品の調製が可能な医師及び施設に限定されることから (審査報告 (1) の「8.3.6. 本品を使用する医療機関及び医師の条件について」の項 参照)、本品使用可能施設と同様な重症心不全の患者が受診している施設のうち、本品使用の基準に適合しない施設から対照を選択することは可能と考える。その際、施設間差による影響に留意すべきと考えることから、対照として組み入れる患者と本品を使用する患者との背景の差異について、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であるとする。

主要評価項目について、設定された心臓疾患関連死までの期間は、一般診療下で評価可能であること、評価にあたり患者や評価者の主観、施設間差といったバイアスが生じないと考えられるハードなエンドポイントであることを踏まえると、盲検下での製造販売後臨床試験として実施されるものではないものの、使用成績調査においても一定の評価は可能と考える。また、副次評価項目として設定された心血管イベントによる入院までの期間は、心臓疾患関連死までの期間と同様に臨床的意義のある評価項目と考えられ、対照群と統計学的な比較を行い本品の有効性を評価することは重要と考える。一方、例えば、心臓疾患関連死及び心血管イベントによる入院の発生イベント数が少なかった場合等、これらの評価項目により有効性を厳密に評価することが困難となる可能性も考えられる。そのため、心機能を評価するために重要な副次評価項目として設定された本品適用後 6 カ月目に LVEF が 5%以上改善した症例の割合についても、対照群との統計学的な比較を行い本品の有効性を評価することは重要と考える。なお、LVEF に基づく評価の指標を LVEF が 5%以上改善した症例の割合と設定することについて、申請者の説明に加え、心エコー図検査による LVEF の測定精度に関し、25 症例に対する測定において同一測定者では $0.350\% \pm 2.012$ (95%信頼区間 $-3.594 \sim 4.293$)、測定者間では $-0.906\% \pm 2.701$ (95%信頼区間 $-6.201 \sim 4.388$) の変動が認められたとの報告があることから (Eur J Echocardiography 2006; 7: 373-8)、 $\pm 5\%$ 程度の LVEF の変動は測定誤差の範囲と解釈され得ると考えられることも踏まえ、LVEF が 5%以上改善した症例を心機能に一定の改善が認められた症例と解釈することは可能と考える。ただし、審査報告 (1)

でも議論したとおり、心エコー図検査による LVEF の測定には測定者によるバイアスが入る可能性があることから、コアラボによる中央評価を行うことに加え、撮像、トレース等の手順を予め設定しておくことが必要であると考え。また、測定が可能な症例に対しては、心エコー図検査に加えてより客観性が高い検査法（MRI、CT、心プールシンチグラフィ検査等）によっても LVEF を測定し、心エコー図検査の結果と乖離が認められないことをもって心エコー図検査を用いた検討結果の頑健性を高める必要があると考える。

以上のとおり、副次評価項目として設定された心血管イベントによる入院までの期間及び本品適用後 6 カ月目に LVEF が 5% 以上改善した症例の割合も有効性評価において重要な位置づけになると考えられることから、対照群との統計学的な比較を行うことが適切と考える。その際、多重性も考慮した上で、適切な解析計画を事前に明確に規定しておくことが重要と考える。

2.6. コラゲナーゼの外来性感感染性物質に関する安全性評価（審査報告（1）の「3.1.2.2. 骨格筋及び患者血清以外の生物由来材料」の項 参照）

製造工程で使用する生物由来材料のうち変更予定とされていたコラゲナーゼ（審査報告（1）、p.9, 3.1.2.2.の項、表 3.3）に関して、申請者より変更後のコラゲナーゼの生物由来原料基準への適合性について以下のとおり説明された。

コラゲナーゼには、その構成成分であるサーモリシンを産生する微生物の培養培地の成分としてウシ乳由来のカゼインが使用されている（表 9.3）。当該カゼインを含む培地は加熱処理（121℃、20 分間）が行われており、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

表 9.3 変更後のコラゲナーゼに含まれる生物由来材料

用途	材料又はその原材料名		動物	使用部位	原産国
コラゲナーゼ	コラゲナーゼ	カゼイン	ウシ	乳	

機構は、申請者の説明を了承した。

2.7. 骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器）の安定性（審査報告（1）の「4.3. 副構成体の安定性試験」の項 参照）

申請者より以下の説明がなされた。

骨格筋容器に充填する組織輸送液について、組織輸送液に添加される抗生物質の抗菌活性を評価した結果、骨格筋の輸送条件（2～8℃）では期待した効力が得られなかったことから、組織輸送液には抗生物質を添加しないこととする。抗生物質を添加しない場合の骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器）の安定性は、既に実施した安定性試験成績（審査報告（1）、p.19, 4.3.の項、表 4.3 参照）から評価可能であるため、当該副構成体の有効期間は、2～8℃で保存するとき、12 週とする。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.8. ベリフィケーションの実施について（審査報告（1）の「3.3.1. ベリフィケーションの実施について」の項 参照）

審査における指摘を踏まえ、主構成体（凍結保存細胞）の製造工程について、実際の製造管理を踏ま

えた正確な記載とするため一部の工程の対象範囲及び名称を変更するとともに、製造工程パラメータ及び工程内管理試験（審査報告（1）、p.14, 3.3.1.の項、表 3.7）を修正する旨の申し出が申請者よりなされた。さらに、＜第一工程＞[redacted]の工程内管理試験に、[redacted]が追加され、＜第十三工程＞[redacted]の工程内管理試験に、微生物汚染リスクに対する管理として、洗浄後の廃棄上清を検体とした無菌試験及びマイコプラズマ否定試験[redacted]が追加された。

また、[redacted]に伴い、当該副構成体の規格及び試験方法（審査報告（1）、p.16, 3.3.1.の項、表 3.10）から[redacted]が削除され、代わって、製造所における骨格筋受入れ時試験として、[redacted]に対する[redacted]が追加された。

以上より、ベリフィケーションによる品質管理における主構成体（凍結保存細胞）の製造工程パラメータ及び工程内管理試験、並びに副構成体（骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器））の規格及び試験方法は、審査報告（1）の表 3.7 及び表 3.10 から表 9.4 及び表 9.5 に示すとおりに変更された。

表 9.4 主構成体（凍結保存細胞）の製造工程パラメータ及び工程内管理試験

工程	管理項目	
＜第一工程＞ [redacted]調製	工程内管理試験	[redacted]
		[redacted]
		エンドトキシン
		無菌性
＜第二工程＞ [redacted]調製	原料の管理	[redacted]
	工程内管理試験	[redacted]
		[redacted]
		無菌性
＜第三工程＞ [redacted]調製	工程内管理試験	[redacted]
		[redacted]
		エンドトキシン
		無菌性
＜第四工程＞ [redacted]調製	工程内管理試験	[redacted]
		[redacted]
		エンドトキシン
		無菌性
＜第五工程＞ [redacted]調製	工程内管理試験	[redacted]
		[redacted]
		エンドトキシン
		無菌性
＜第六工程＞ [redacted]調製	原料の管理	エンドトキシン
		無菌性
		[redacted]
		[redacted]
＜第七工程＞ 骨格筋の受入	原料の管理	[redacted]
		[redacted]
		ウイルス検査（HBV、HCV、HIV 及び HTLV-1）
		[redacted]
＜第八工程＞ [redacted]	パラメータ	[redacted]
	工程内管理試験	[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
＜第九工程＞ [redacted]	パラメータ	[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
		[redacted]
	工程内管理試験	[redacted]

工程	管理項目	
<第十工程> [REDACTED]	パラメータ	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
	工程内管理試験	無菌性 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<第十一工程> [REDACTED]	パラメータ	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
	工程内管理試験	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<第十二工程> [REDACTED]	パラメータ	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
	工程内管理試験	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
<第十三工程> [REDACTED]	パラメータ	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
	工程内管理試験	[REDACTED]
		無菌性 マイコプラズマ否定試験 [REDACTED]

工程	管理項目	
<第十四工程> 表示・充填・施栓	パラメータ	██████████
		████████████████████
		██████████
	工程内管理試験	容器完全性 ██████████
<第十五工程> 凍結保存	パラメータ	██████████
		██████████
	工程内管理試験	██████████
		██████████
		████████████████████

表 9.5 副構成体（骨格筋容器（組織輸送液が充填された容器））の規格及び試験方法

副構成体	試験項目	試験方法
骨格筋容器 (組織輸送液が充填された容器)	外観	目視
	性状	目視
	pH	日本薬局方
	オスモル濃度	日本薬局方
	エンドトキシン試験	日本薬局方
	無菌試験	日本薬局方

機構は、当該変更及び修正は実質的な製造工程の変更によるものではなく、追加された事項は微生物汚染リスクの低減化を意図したものであることから、審査報告（1）の結論に変更を及ぼすものではないと判断し、申請者の申し出を了承した。

2.9. 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

2.9.1. 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。

2.9.2. GCP 実施調査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（添付資料 7）に対して GCP¹⁶ 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。

2.10. 指定再生医療等製品の指定の要否について

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し（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）、本品はヒト又は動物に由来する原料等を用いる再生医療等製品であり、その製造工程において病原体に対する不活化若しくは除去処理を行うことは困難ではあるものの、以下の理由から指定再生医療等製品としての指定は不要と判断した。

- 使用している原料は患者自身に由来する骨格筋であること。
- 使用している生物由来材料は、いずれも病原体の不活化／除去能を有する工程を経て製造されていること。

¹⁶ 本品は再生医療等製品の区分で申請されたが、治験実施当時は再生医療等製品 GCP 省令の施行前であったため、当該治験は医薬品 GCP 省令が適用されている。

- 生物由来材料のうち、ヒト血清アルブミンについては、国内既承認の医薬品であり、本品中の使用量は医薬品として使用される場合の標準的な使用量や累積量等と比較して極めて少ないこと。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の条件を付した上で、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、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、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第23条の26に基づく条件及び期限を付して本品を承認して差し支えないと判断する。また、同条に基づく期限は5年が適当であり、指定再生医療等製品の指定は不要と判断する。

[効能、効果又は性能]

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

[用法及び用量又は使用方法]

本品の使用方法は、以下のとおりである。

＜本品の製造前に行う事項＞

- 1) 患者から骨格筋を採取する。なお、神経筋疾患の診断で行われている筋生検の手技を基本とし、採取部位は大腿部を標準とするが、患者の状態等を考慮し適切な部位から採取する。採取した骨格筋は骨格筋容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。
- 2) 患者から採血して血清を分離する。分離した血清は容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

＜本品を患者に適用する際に行う事項＞

- 1) 副構成体を用いて、凍結保存細胞から骨格筋芽細胞シート5枚（予備を含め6枚調製することが望ましい）を調製する。なお、各操作は無菌的に行う。
- 2) 骨格筋芽細胞シート5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。

[承認条件]

1. 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。
2. 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。