

ハートシートに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はテルモ株式会社に
あります。

テルモ株式会社

類別：ヒト細胞加工製品2 ヒト体性幹細胞加工製品

ハートシート

製造販売承認申請書
添付資料概要

テルモ株式会社

略号一覧表

本資料概要中に用いた略号及び略称は次のとおりである。

略号または略称	内容
FAC	Fractional area change 左室内腔面積変化率
FAS	Fractional area shortening $FAS (\%) = (LVEDA - LVESA) / LVEDA \times 100$
FBS	Fetal bovine serum ウシ胎児血清
FS	Fractional shortening 左室内径短縮率
GLP	Good Laboratory Practice
HBSS	ハンクス平衡塩液
HGF	Hepatocyte growth factor 肝細胞増殖因子
ISCN2009	International System for human Cytogenetic Nomenclature ヒト染色体に関する国際命名規約
LAD	Left anterior descending artery 左前下行枝
LVDd	Left ventricular internal dimension in diastole 左室拡張末期内径
LVDs	Left ventricular internal dimension in systole 左室収縮末期内径
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
MHC	Myosin heavy chain ミオシン重鎖
NOG	NOD/Shi- <i>scid</i> ,IL-2R γ^{null}
SDF	Stromal cell-derived factor ストロマ細胞由来因子
VEGF	Vascular endothelial growth factor 血管内皮増殖因子
WHO	World Health Organization 世界保健機関
ヒト（自己）指針	ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について（平成 20 年 2 月 8 日付薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知）

---目次---

1. 品目の総括.....	1
1.1 品目の概要.....	1
1.2 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.2.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.2.2 開発の経緯.....	4
1.2.2.1 本品における開発の経緯.....	4
1.2.2.2 初期製造から市販用製品製造までに行われた製造工程の変更について.....	8
1.3 外国における使用状況.....	8
1.3.1 外国における認可（承認）・販売状況.....	8
1.3.2 外国における不具合の発生状況.....	8
1.4 類似する他の治療法との比較.....	8
1.4.1 類似する既存の再生医療等製品、特定細胞加工物等との相違又は類似性.....	8
1.4.2 本品の医療上の位置づけ及び特徴.....	9
1.4.2.1 対象疾患について.....	9
1.4.2.1.1 慢性心不全の病態と自然歴.....	9
1.4.2.1.2 慢性心不全の標準治療.....	12
1.4.2.1.3 公衆衛生上及び医療経済上の問題.....	13
1.4.2.1.4 本品の特徴及び有用性.....	13
1.5 参考文献.....	15
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等.....	18
2.1 製品の構造、構成細胞.....	18
2.2 使用する原料、材料又はそれらの原材料.....	24
2.2.1 製造工程に使用する主要な原料又は材料、最終製品を構成する原料.....	24
2.2.2 臨床試験以降の原材料に関する変更.....	44
2.3 製造方法に関する概要*.....	47
2.4 規格及び試験方法に関する概要*.....	72
2.5 参考文献.....	149
3. 安定性.....	155
3.1 本品（凍結保存細胞）の試験法及び試験結果.....	155
3.1.1 本品（凍結保存細胞）の試験条件.....	155
3.1.2 本品（凍結保存細胞）の試験結果.....	156
3.2 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの試験法及び試験結果.....	158
3.2.1 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの試験条件.....	158
3.2.2 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの試験結果.....	159
3.3 培地類の検討法及び検討結果.....	162
3.3.1 培地類の検討条件.....	162
3.3.2 検討結果.....	163
3.4 骨格筋容器の検討法及び検討結果.....	165
3.4.1 骨格筋容器(組織輸送液).....	165
3.4.2 検討結果.....	166
3.5 シリコンパッキン（シート調製器具類の構成部品）の検討法及び検討結果.....	167
3.5.1 試験条件.....	167

*承認情報提供時に置き換え

3.5.2 試験結果.....	168
3.6 安定性のまとめ及び結論.....	169
4. 本品の効力又は性能を裏付ける試験.....	171
4.1 骨格筋芽細胞シートでのミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験.....	173
4.1.1 目的.....	173
4.1.2 検体.....	173
4.1.3 方法.....	174
4.1.4 結果.....	176
4.1.5 考察及び結論.....	181
4.2 骨格筋芽細胞シートによる心機能改善作用メカニズムに関する公表文献の調査.....	183
4.3 結論.....	185
4.4 参考文献.....	186
5. 製品の体内動態に関する概要.....	188
5.1 生体内分布の概要.....	190
5.1.1 骨格筋芽細胞シートでのミニブタ心不全モデルを用いた有効性試験.....	190
5.1.2 免疫不全マウス (NOG マウス) を用いた全身毒性試験.....	190
5.1.3 細胞シートでの生体内での生着に関する考察.....	190
5.2 その他の体内動態に関する概要.....	191
5.3 参考文献.....	192
6. 非臨床安全性の概要.....	193
6.1 一般毒性.....	196
6.1.1 免疫不全マウス (NOG マウス) を用いた全身毒性試験.....	196
6.2 その他の安全性.....	201
6.2.1 免疫不全マウス (NOG マウス) を用いた造腫瘍性評価.....	201
6.2.2 軟寒天コロニー形成確認試験.....	207
6.2.3 核型分析試験.....	210
6.3 考察及び結論.....	212
6.4 参考文献.....	214
7. 臨床試験の試験成績.....	216
7.1. 臨床試験成績.....	216
7.1.1 臨床試験の概要.....	225
7.1.1.1 試験の構成.....	225
7.1.1.2 大阪大学で実施された2つの臨床研究を安全性評価として用いる妥当性について.....	226
7.1.1.2.1 製造及び調製方法の違い.....	226
7.1.1.2.2 本試験 (M-51073-21 試験) と大阪大学で実施された試験の対象患者の説明.....	227
7.1.2 虚血性心疾患による重症心不全患者に対する TCD-51073 の探索的試験.....	228
7.1.2.1 試験の概要.....	228
7.1.2.2 試験の対象症例.....	232
7.1.2.2.1 治験対象集団の説明.....	232
7.1.2.2.2 症例数の設定根拠.....	232
7.1.2.2.3 解析対象集団の説明.....	233
7.1.2.2.4 中止・脱落・治験実施計画書からの逸脱等.....	233
7.1.2.2.5 被験者及び病変背景.....	234
7.1.2.2.6 試験成績.....	242

7.1.2.2.6.1 有効性に関する成績（心機能評価）	242
7.1.2.2.6.2 有効性に関する成績（運動耐容能評価）	253
7.1.2.2.6.3 有効性に関する成績（その他の評価）	256
7.1.2.2.6.4 有効性に関する成績（総合評価）	257
7.1.2.2.6.5 安全性に関する成績	288
7.1.2.2.6.6 結論	316
7.1.3 東大病院で実施された心移植待機患者の後ろ向き研究	320
7.1.4 混合効果モデルを用いた本品の有効性についての考察	327
7.1.5 重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	334
7.1.5.1 試験の対象症例	338
7.1.5.1.1 治験対象集団の説明	338
7.1.5.1.2 症例数の設定根拠	338
7.1.5.1.3 解析対象集団の説明	338
7.1.5.1.4 中止・脱落・治験実施計画書からの逸脱等	338
7.1.5.1.5 被験者及び病変背景	339
7.1.5.1.6 試験成績	340
7.1.5.1.6.1 安全性に関する成績	340
7.1.5.1.6.2 結論	343
7.1.6 重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	344
7.1.6.1 実施試験概要	344
7.1.6.2 試験の対象症例	348
7.1.6.2.1 治験対象集団の説明	348
7.1.6.2.2 症例数の設定根拠	348
7.1.6.2.3 解析対象集団の説明	351
7.1.6.2.4 中止・脱落・治験実施計画書からの逸脱等	351
7.1.6.2.5 被験者及び病変背景	352
7.1.6.2.6 試験成績	354
7.1.6.2.6.1 安全性に関する成績	354
7.1.6.2.7 結論	361
7.2 臨床試験成績のまとめ	362
7.2.1 試験結果のまとめ	362
7.2.2 考察	366
7.2.2.1 有効性に関する考察	366
7.2.2.2 安全性に関する考察	367
7.2.2.3 臨床研究（HM0801）における生命予後の検討	370
7.2.3 結論	372
7.3 参考文献	373
8. リスク分析	375
8.1 リスク分析実施の体制	375
8.1.1 リスクマネジメントの組織体制に関する事項	375
8.1.2 リスク分析の実施状況	375
8.2 重大なハザードに対するリスク分析及びリスク低減措置の結果	376
8.3 リスク対策計画	382
8.4 新再生医療等製品の製造販売後承認条件評価基本計画書（案）	394

9. 法第65条の3第1項に規定する添付文書等記載事項	395
9.1 添付文書（案）	409
9.2 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法及びその設定根拠	416
9.2.1 効能、効果又は性能及びその設定根拠	416
9.2.2 用法及び用量又は使用方法及びその設定根拠.....	416
9.2.3 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意及びその設定根拠.....	417