

令和6年7月24日
医 薬 局
医療機器審査管理課

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
[申請年月日] 令和5年9月7日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和6年7月19日の再生医療等製品・生物由来技術部会（以下、「部会」という。）において、次のとおり審議結果が取りまとめられるとともに、薬事審議会に上程することとされた。

本承認申請については、次の点から本品を承認することは適切ではない。

1. 有効性が推定されるとした条件及び期限付承認時の判断は否定されないものの、本品の条件及び期限付承認後に実施された使用成績調査及び臨床研究の検討結果からは、本品の「効能・効果又は性能」に対する有効性は示されていない。
2. 上記1により、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25第2項第3号イに該当すると判断した。

令和6年7月24日に開催された薬事審議会において、部会での審議結果が支持され、本品を承認することは適切ではないとされた。

（参考）

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（抄）
第23条の25第2項第3号イ

申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。

審査報告書

令和6年6月26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] 令和5年9月7日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として、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製造所において培養して増殖させた後に、専用容器に充填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、患者の心臓表面に5枚を移植して使用する再生医療等製品である。

[申請区分] (1の2) 条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う新再生医療等製品の承認申請
[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、本品目の以下の[申請時の効能、効果又は性能]に対する有効性は示されておらず、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25第2項第3号イ「申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。」に該当すると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、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25第1項の規定に基づき本品を承認することは適切ではないと判断した。

[申請時の効能、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

審査報告(1)

令和6年3月19日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[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] 令和5年9月7日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として、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製造所において培養して増殖させた後に、専用容器に充填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、患者の心臓表面に5枚を移植して使用する再生医療等製品である。

[申請時の効能、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

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

<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へ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。

[目 次]

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	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3.	効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4.	非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略	4
5.	製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	4
6.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7.	リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	19
8.	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.....	20
9.	審査報告（1）作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

1.1 申請品目の概要

本品は、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。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、並びに凍結保存細胞をシート化するために用いる③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。

1.2 開発の経緯等

本品の開発の経緯について、申請者は以下のとおり説明している。

本品の開発に着手した時点においては、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、CRTや外科的な治療法として僧帽弁形成術や左室形成術が行われていた。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。また、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。さらに、末期的な重症心不全の患者に対しては植込み型補助人工心臓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たため、心臓移植のドナーの限られた本邦においては適応となる患者の数は限られていた。このように、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方法には限界があるため、当該患者が今後増加する状況において、新たな治療法の開発が待たれていた。

以上の背景のもと、申請者により本品の再生医療等製品製造販売承認申請がなされ、2015年9月に、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に基づき、下記の承認条件及び期限を付した上で、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条件及び期限付承認がなされた。

[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へ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。

[期限]

5年

承認の期限である 5 年までの期間に、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とされ、申請者により、本品を使用する症例のデータを外部対照と比較評価するために、本品を使用する症例全例を対象とした使用成績調査及び本品を移植しない心不全患者群を対象とした臨床研究が、それぞれ 2016 年 5 月及び 20 年 月から開始された。その後、医療機関との契約等に想定以上の時間を要し、期限内の症例集積が困難と考えられたため、薬事・食品衛生審議会での審議を経て、法律第 23 条の 26 条第 2 項の規定に基づき、2019 年 1 月に承認期限が 3 年延長され 8 年とされた（厚生労働省発薬生 0124 第 73 号）。

今般、当該使用成績調査及び臨床研究を主要な試験成績として、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 第 5 項に基づき、当該承認の期限（8 年）内に、改めて本品の承認申請が行われた。

本品は、2024 年 3 月時点において、いずれの国及び地域においても承認・販売されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請であるが、品質に関する資料として、主構成体及び副構成体の工程内管理試験及び規格試験の変更に関する資料並びに 等に関する資料が提出されている。当該資料について審査を行った結果、特段の問題は認められなかった。

3. 効力又は性能を裏付ける試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請であるが、効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、 等に関する資料が提出されている（2 項参照）。

4. 非臨床安全性に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請であり、「非臨床安全性に関する資料」は提出されていない。

5. 製品の体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請であり、「製品の体内動態に関する資料」は提出されていない。

6. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す使用成績調査及び臨床研究の成績が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する評価資料一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	日本	使用成績調査	製造販売後	本品の適用（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）を目的に骨格筋採取が行われた心不全患者全例	67例	承認用法及び用量又は使用方法	有効性 安全性
評価	日本	前向き臨床研究	—	根治療法として心臓移植以外に治療手段がないと考えられる虚血性心疾患による重症心不全患者	104例	—	有効性

6.1 評価資料

使用成績調査及び臨床研究の主目的は以下の表2のとおりであった。また、副次目的として本品の有効性及び安全性を評価するため、使用成績調査における本品の治療を受けた調査対象者（以下、「本品群」）と、臨床研究における被験者（以下、「対照群」）の結果を比較することとされた。

表2 使用成績調査及び臨床研究の主目的

使用成績調査
本品の適用（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）を目的に骨格筋採取が行われた心不全患者全例を対象に、長期経過に係る情報を収集すること
臨床研究
根治療法として心臓移植以外に治療手段がないと考えられる虚血性心疾患によ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こと

使用成績調査は、本品の適用を目的に骨格筋採取が行われたすべての心不全患者を対象として実施された。

臨床研究は、表3の選択基準が設けられ、除外基準は設定されなかった。

表 3 臨床研究の選択基準

<p>根治療法として心臓移植以外に治療手段がないと考えられる虚血性心疾患で、既に至適薬物療法やその他の治療が施されている下記の選択基準を満たす患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 慢性虚血性心疾患患者 2) LVEF が 35%以下の患者（心エコー図検査） 3) NYHA 心機能分類がⅢ度又はⅣ度 4) ACE 阻害薬又は 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いる患者 5) 適応のある薬物療法以外の侵襲的治療（CABG、僧帽弁置換術、左室形成術、CRT、PCI 等）を受けている患者 6) 書面による同意が得られた患者

目標症例数は本品群 60 例、対照群は 120 例¹⁾と計画され、本品群では 8 施設、対照群では 17 施設から登録が行われた。本品群の調査は、2016 年 5 月 30 日に開始され、現在も継続中であり、本品適用のため骨格筋採取が行われた 60 例までが調査 A、61 例以降が調査 B とされた。対照群の研究期間は、20 年 月 日～20 年 月 日であった。観察期間は、本品群では販売開始から初期 60 例の 2 年観察が終了するまでとされ、対照群では最終症例の登録から少なくとも 2 年を経過するまでとされた。なお、本品群のデータカットオフ日は 20 年 月 日とされた。

本品群では、67 例が登録され、本品適用のため骨格筋採取が行われた 60 例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団のうち本品の移植に至らなかった 11 例を除く 49 例が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。本品の移植に至らなかった 11 例の理由の内訳は、骨格筋採取後に培養した細胞が製品規格を満たさず本品の治療が継続不可（9 例）、移植前に死亡（1 例）、患者都合により治療継続を辞退（1 例）であった。本品の用法及び用量又は使用方法について、いずれの症例も、あらかじめ調製された本品 5 枚すべてが移植された。

対照群では、104 例が登録され、「同意撤回」及び「登録票送付前に他院で死亡していることが確認された」各 1 例を除く 102 例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

観察期間について、本品群では 365 日未満が 12 例、365 日以上 730 日未満が 13 例、730 日以上が 24 例であり、観察期間の平均値と標準偏差は、801.2±565.61 日、中央値は 726.0 日であった。対照群では 365 日未満が 18 例、365 日以上 730 日未満が 19 例、730 日以上が 65 例であり、観察期間の平均値と標準偏差は、835.3±392.62 日、中央値は 794.0 日であった。

各群における患者背景（本品群は mITT 集団、対照群は ITT 集団）は表 4 のとおりであった。

¹⁾ 主要評価項目である心臓疾患関連死に関する 2 年生存率の期待値を対照群で 75%、本品群で 95%と仮定し、有意水準両側 5%、検出力を 90%の下、各被験者の追跡期間を移植後又は登録後 2 年以上、主要評価項目の主解析としてログランク検定を使用、対照群と本品群の被験者数を 1:1 の比率とした場合の必要症例数は 1 群 49 例と算出された。本品群は脱落を見込んで 60 例とし、対照群は比較においてプロペンシティスコアマッチングを行うことから 120 例と設定した。

表4 患者背景

		本品群 (49 例)	対照群 (102 例)
性別 (男性)		89.8% (44/49 例)	88.2% (90/102 例)
年齢 (歳) *		60.8±8.21	70.6±9.80
心疾患治療歴	CABG	36.7% (18/49 例)	21.6% (22/102 例)
	PCI	63.3% (31/49 例)	53.9% (55/102 例)
合併症	糖尿病	53.1% (26/49 例)	51.0% (52/102 例)
	高血圧症	40.8% (20/49 例)	57.8% (59/102 例)
	腎不全	30.6% (15/49 例)	18.6% (19/102 例)
NYHA	II 度	2.0% (1/49 例)	2.0% (2/102 例)
	III 度	93.9% (46/49 例)	91.2% (93/102 例)
	IV 度	2.0% (1/49 例)	4.9% (5/102 例)
	未記載	2.0% (1/49 例)	2.0% (2/102 例)
SHFM ²⁾ による 2 年生存率	70%未満	6.1% (3/49 例)	3.9% (4/102 例)
	70%以上 80%未満	14.3% (7/49 例)	12.7% (13/102 例)
	80%以上	51.0% (25/49 例)	39.2% (40/102 例)
	算出不能	28.6% (14/49 例)	44.1% (45/102 例)
コアラボ LVEF ³⁾ (%) *		28.997±8.0556 (39 例)	25.597±7.5569 (80 例)
ベースラインコアラボ優先 LVEF ⁴⁾ (%) *		28.243±7.7120	26.148±7.4413 (100 例)
収縮期血圧 (mmHg) *		101.1±12.48	106.9±16.11 (96 例)
BNP (pg/mL) *		324.44±370.304 (48 例)	498.68±485.869 (99 例)
Hb (g/dL) *		12.97±1.716	12.79±1.830 (101 例)
Alb (g/dL) *		4.169±0.3798	4.019±0.4409 (91 例)
Na (mEq/L) *		138.92±4.020	139.26±3.467 (100 例)
K (mEq/L) *		4.33±0.552	4.46±0.515 (100 例)
Cr (mg/dL) *		1.339±0.6046	1.733±1.4420 (101 例)
抗心不全薬	ACE 阻害剤	38.8% (19/49 例)	64.7% (66/102 例)
	ARB	36.7% (18/49 例)	21.6% (22/102 例)
	β 遮断薬	95.9% (47/49 例)	89.2% (91/102 例)
	アルドステロン拮抗薬	69.4% (34/49 例)	55.9% (57/102 例)
	ループ利尿薬	79.6% (39/49 例)	83.3% (85/102 例)

*: 平均値±標準偏差。全例での値については、症例数の記載は省略。

有効性の主要評価項目は表 5 に該当する心臓疾患関連死までの期間とされ、心臓疾患関連死についてはイベント評価委員会で最終的な判定が行われた。

- 2) Seattle Heart Failure Model: 予後予測式。心不全患者の臨床的な基本情報、検査値、使用薬剤やデバイス等の情報から、予測生存率を算出する (Circulation 2006; 113: 1424-33)。
- 3) 心エコー図検査 (登録時、登録後 6 カ月、登録後 1 年時) の心エコー図画像を用いた定量的画像解析 (中央解析) が行われた。
- 4) ベースラインコアラボ優先 LVEF

[本品群]

- (i) 採取時のコアラボ LVEF が利用可能な場合には、採取時のコアラボ LVEF とする。
- (ii) 採取時のコアラボ LVEF が利用可能でない場合で、かつ、開始時のコアラボ LVEF が利用可能な場合には、開始時のコアラボ LVEF とする。
- (iii) 採取時及び開始時のコアラボ LVEF が利用可能でない場合で、かつ、採取時のコアラボではない LVEF で利用可能な検査値がある場合には、採取時のコアラボではない LVEF とする。
- (iv) 採取時及び開始時のコアラボ LVEF が利用可能でない場合、かつ、採取時のコアラボではない LVEF が利用可能でない場合で、かつ、開始時のコアラボではない LVEF で利用可能な検査値がある場合には、開始時のコアラボではない LVEF とする。

[対照群]

- (i) 開始時のコアラボ LVEF が利用可能な場合には、開始時のコアラボ LVEF とする。
- (ii) 開始時のコアラボ LVEF が利用可能でない場合で、かつ、開始時のコアラボでない LVEF で利用可能な検査値がある場合には、開始時のコアラボではない LVEF とする。

表5 主要評価項目：心臓疾患関連死

<ul style="list-style-type: none"> ・突然死 ・心不全死 ・心筋梗塞による死亡 ・脳血管に関連する事象による死亡 ・心臓手術に関連する死亡 ・その他心臓に関連することが否定できない事象による死亡 ・その他血管に関連することが否定できない事象による死亡

比較にあたっては、本品群と対照群では無作為化が実施されていないため、患者背景因子の分布が両群間で不均衡となることが想定されたことから、患者背景因子の分布の不均衡を調整した解析が主要評価項目の主解析とされた。調整方法としてはプロペンシティスコアが用いられた。プロペンシティスコアの推定に用いる共変量は表6のとおりとされ、ロジスティック回帰モデルにより求めることとされた。なお、プロペンシティスコアを推定する際の共変量の欠測の取扱い方法として多重補完法が用いられた。

表6 プロペンシティスコア推定に用いる背景因子

連続データ	
年齢	歳
Hb	g/dL
Alb	g/dL
Na	mEq/L
Cr	mg/dL
BNP	pg/mL
ベースラインコアラボ優先 LVEF	%
分類データ	
性別	男性（基準）、女性
NYHA 心機能分類	I、II、III（基準）、IV

有効性について、主要評価項目である心臓疾患関連死までの期間について、本品群の対照群に対するハザード比⁵⁾ [95%信頼区間] は1.9 [0.8, 4.4] であり、本品群の対照群に対する優越性は示されなかった（両側 p 値=0.136、プロペンシティスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデル）。また、プロペンシティスコアを用いた重み付きのカプランマイヤー法の結果は図1のとおりであった。なお、プロペンシティスコアで重み付けしていないすべての死亡の割合は本品群で20.4%（10/49例）、対照群で28.4%（29/102例）であった。

⁵⁾ ハザード比が1を上回る場合に本品群の方が対照群よりも心臓疾患関連死までの期間が短いことを意味し、ハザード比が1を下回る場合に本品群の方が対照群よりも期間が長いことを意味する。

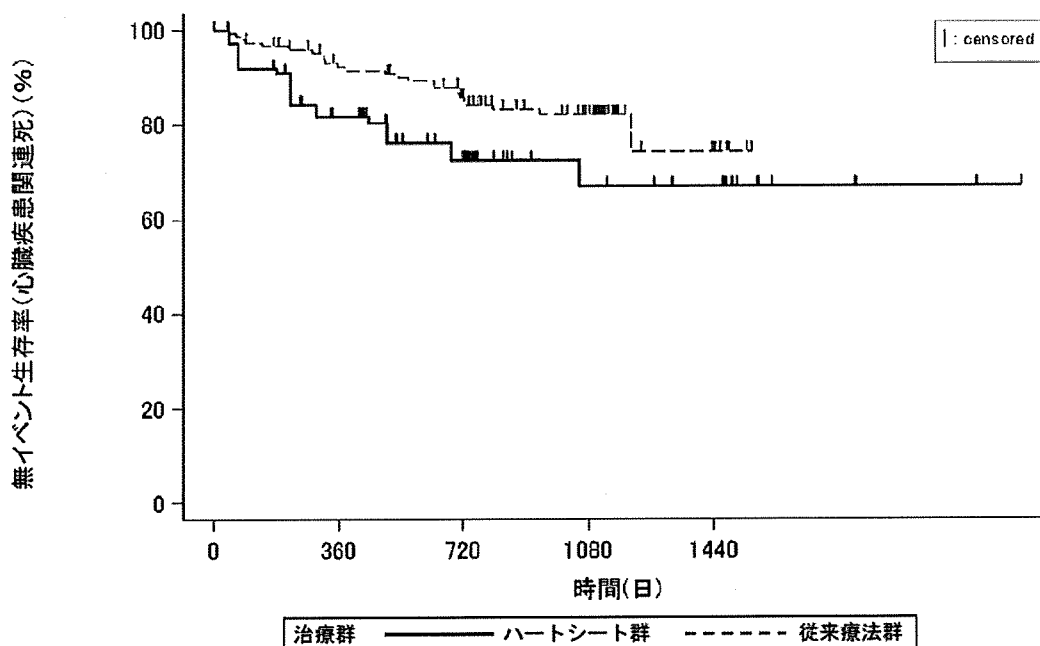


図1 心臓疾患関連死までの時間に関するプロペンシティスコアを用いた重み付きのカプランマイヤー曲線

安全性について、本品群では本品適用のため骨格筋採取が行われた60例 (ITT 集団) で評価が行われた。なお、対照群は患者の背景因子、予後や病態の進行に関する情報を調査することが目的であり、安全性に関する情報収集は収集されなかった。

本品群の有害事象は表7のとおり70.0% (42/60例) で認められ、重篤な有害事象は、46.7% (28/60例) で認められた。安全性の重点調査項目として設定された6事象のうち、2例以上で認めた重篤な有害事象は、心不全の増悪16.7% (10/60例)、不整脈13.3% (8/60例)、腫瘍の発現又は再発3.3% (2/60例) であった。重点調査項目以外の項目のうち2例以上で認めた重篤な有害事象は、誤嚥性肺炎、敗血症性ショック、腎不全各3.3% (2/60例) であった。

骨格筋採取後に培養した細胞が製品規格を満たさない逸脱は10例13件、製品規格を満たしたものの、移植前にシート剥離不良により移植に至らなかった逸脱は1例1件であった。

死亡は11例で認め、死亡原因は、心不全の増悪4例、不整脈3例、大動脈瘤破裂、心停止、敗血症性ショック、不明各1例であった。このうち、6例 (不整脈3例、心不全の増悪、心停止、不明各1例) は、本品との因果関係が否定されなかった。

なお、本品適用のため骨格筋採取が行われた61例以降の症例について、20██年██月██日までに、登録された8例のうち本品移植が完了した7例において重篤な有害事象及び死亡は認められていないことが確認されている。

表7 重点調査項目及びその他の有害事象の発現割合 (ITT)

	本品群 (60 例)
全体	70.0% (42 例)
重点調査項目	
心不全の増悪	16.7% (10 例)
不整脈	20.0% (12 例)
開胸手術及び移植手技に伴う事象	31.7% (19 例)
腫瘍の発現又は再発	3.3% (2 例)
局所感染	1.7% (1 例)
骨格筋採取に起因する有害事象	36.7% (22 例)
重点調査項目とは別に報告された有害事象 (5%以上)	
BNP 増加	10.0% (6 例)
発熱	8.3% (5 例)
血中クレアチニン増加	8.3% (5 例)
C-反応性蛋白増加	8.3% (5 例)
白血球数増加	8.3% (5 例)
上咽頭炎	6.7% (4 例)
便秘	6.7% (4 例)
処置による疼痛	6.7% (4 例)
貧血	5.0% (3 例)
肝機能異常	5.0% (3 例)
誤嚥性肺炎	5.0% (3 例)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5.0% (3 例)
血中尿素増加	5.0% (3 例)
不眠症	5.0% (3 例)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、虚血性心疾患による重症心不全に対する本品の有効性は示されていないと判断した。

6.R.1.1 調査及び研究のデザインについて

製造販売後承認条件評価計画のデザインについては、条件及び期限付承認時の審査において検討され、了承されている（平成 27 年 8 月 17 日付け審査報告書 ハートシート参照）。機構は、以下の点も合わせて、条件及び期限付承認時に了承されたとおりのデザインで本評価が実施されたことを確認した。

<外部対照との比較を行う非盲検の調査として実施する場合に考えうるデザイン上の工夫について>

- 主要評価項目である「心臓疾患関連死」は、定期的に開催されるイベント評価委員会（調査及び研究に参加していない循環器内科及び心臓血管外科の専門医で構成される）において、審査・判定が行われたことから、一定の客観的な有効性評価が可能と考える。
- 使用成績調査の本品群と臨床研究の対照群では、患者背景因子の分布に相違があると予想されたことから、プロペンシティブスコアを用いた交絡調整法により群間比較が行われることとされ、患者背景因子の分布の差異を考慮した評価が可能と考える。

<対照群の適切性について>

- 対照群は、根治療法として心臓移植以外に治療手段がないと考えられる虚血性心疾患で既に至適薬物療法やその他の治療が施されている患者である。本品の使用対象と同様の患者を選択するために

表3に示す選択基準が設定され、前向きに収集されており、本品を投与された患者との比較可能性が担保されていることから、対照群の設定として適切と考える。

<主要評価項目の適切性について>

- 重症心不全患者に対する治療製品の有効性評価として、心臓疾患関連死を設定したことは妥当であり、イベント評価委員会での確認も行われていることから、主要評価項目は適切と考える。

機構は、本評価が条件及び期限付承認時に了承されたとおりのデザインで実施されたことが確認されたことから、本比較の結果を基に本品の有効性について評価を行うことは可能と判断した。

6.R.1.2 有効性の評価結果について

申請者は、本品の有効性について、以下のように説明した。

主要評価項目の心臓疾患関連死までの期間について、本品群の対照群に対する優越性は示されなかった(6.1項参照)。なお、心臓疾患関連死の内訳別の発現割合は表8のとおりであった。

表8 心臓疾患関連死の内訳別の発現割合

	本品群	対照群
突然死	7.5%	1.4%
心不全死	9.2%	6.9%
心筋梗塞による死亡	0.0%	0.0%
脳血管に関連する事象による死亡	0.0%	0.0%
心臓手術に関連する死亡	0.0%	0.0%
その他心臓に関連することが否定できない事象による死亡	1.0%	8.0%
その他血管に関連することが否定できない事象による死亡	8.3%	0.7%

プロペンシテスコアで重み付けした割合

重要な副次評価項目の結果は、以下のようであった。

1) いずれかの重大な心血管イベント⁹⁾による入院の発生までの期間

プロペンシテスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデルの結果、本品群の対照群に対するハザード比 [95%信頼区間] は、1.5 [0.6, 3.6] であり、また、プロペンシテスコアを用いた重み付きのカプランマイヤー法の結果は図2のとおりであった。

⁹⁾ 心臓死、又はLVADの植込み、又は心臓移植の実施。イベントの判定はイベント評価委員会で行われた。

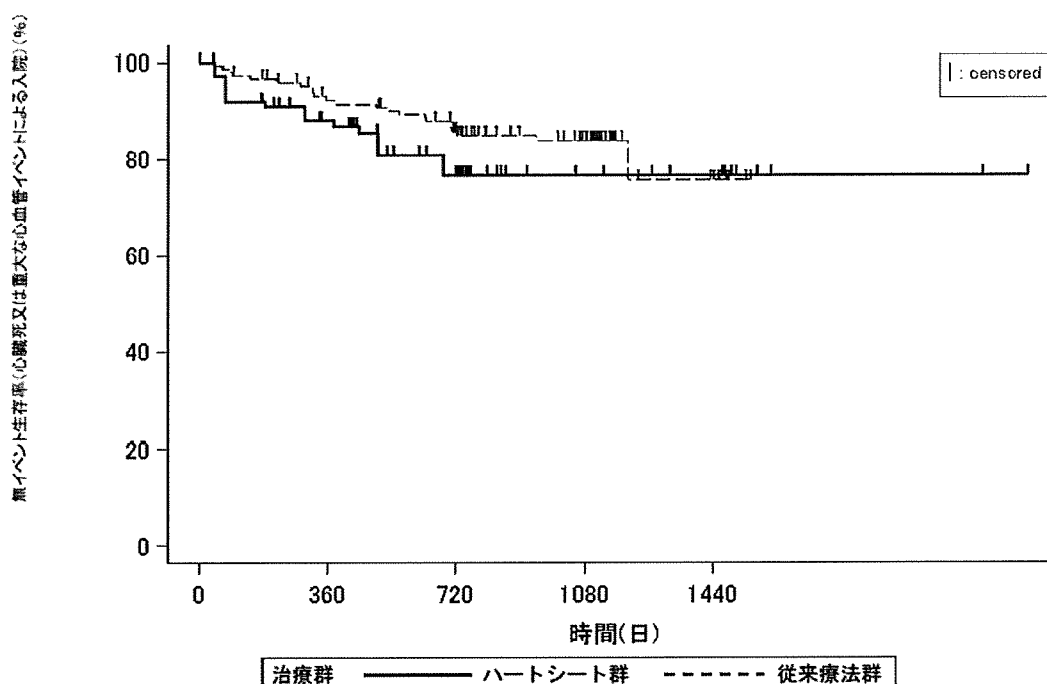


図2 心臓死又は重大な心血管イベントによる入院までの期間に関するプロペンシティスコアを用いた重み付きのカプランマイヤー曲線

2) 移植後6カ月においてLVEF（コアラボ）が本品移植時より5%以上改善した症例の割合

プロペンシティスコアで重み付けした割合は本品群で7.9%、対照群で16.5%であり、プロペンシティスコアを用いた重み付きロジスティック回帰モデルの結果、本品群の対照群に対するオッズ比⁷⁾ [95%信頼区間] は0.433 [0.127, 1.480] であった。

その他の副次評価項目について、各項目の結果は以下のようであった。

1) 心機能等の評価

① LVEF の推移

表9 コアラボによるLVEFの推移

	開始時	6カ月後	1年後
本品群 ^{*1}	27.922±8.0304	28.502±9.4274	28.364±6.8763
ベースラインからの変化量 ^{*2,*3}		-1.014 [-3.604, 1.577]	-0.980 [-2.915, 0.954]
対照群 ^{*1}	26.504±7.6104	27.865±7.0565	28.177±8.3652
ベースラインからの変化量 ^{*2,*3}		0.141 [-1.820, 2.103]	-0.916 [-4.600, 2.767]
ベースラインからの変化量の群間差 ^{*2,*3}		-1.155 [-4.453, 2.143]	-0.064 [-4.420, 4.292]

*1：プロペンシティスコアで重み付けした平均値±標準偏差%

*2：最小二乗平均 [95%信頼区間]

*3：治療群、時点、時点と治療群の交互作用、開始時のLVEFと開始時のLVEFの交互作用を共変量とし、時点間の分散共分散構造としてUnstructuredを仮定したプロペンシティスコアを用いた重み付きMMRM

⁷⁾ オッズ比が1を上回る場合に本品群の方が対照群よりも移植後6カ月においてLVEF（コアラボ）が本品移植時より5%以上改善する割合が高いことを意味し、オッズ比が1を下回る場合に本品群の方が対照群よりも改善する割合が低いことを意味する。

表 10 施設による LVEF の推移

	開始時	6 カ月後	1 年後	2 年後
本品群*1	26.93±6.372	26.75±8.873	29.22±8.040	30.81±8.267
ベースラインからの変化量*2,*3		-0.08 [-3.26, 3.11]	0.41 [-1.50, 2.32]	1.60 [-1.03, 4.22]
対照群*1	28.09±6.264	30.27±7.892	31.37±7.916	30.27±9.899
ベースラインからの変化量*2,*3		2.35 [0.86, 3.84]	2.57 [1.13, 4.01]	1.15 [-1.50, 3.79]
ベースラインからの変化量の群間差*2,*3		-2.43 [-6.07, 1.21]	-2.16 [-4.57, 0.25]	0.45 [-3.34, 4.24]

*1：プロペンシテスコアで重み付けした平均値±標準偏差

*2：最小二乗平均 [95%信頼区間]

*3：治療群、時点、時点と治療群の交互作用、開始時の LVEF と開始時の LVEF の交互作用を共変量とし、時点間の分散共分散構造として Unstructured を仮定したプロペンシテスコアを用いた重み付き MMRM

② NYHA 心機能分類の推移

表 11 NYHA 心機能分類のカテゴリー別の割合の推移

割合 (%) *	I	II	III	IV
本品群				
開始時	0.0	1.4	93.5	5.1
6 カ月後	20.5	46.6	32.9	0.0
1 年後	14.0	67.8	16.4	1.7
対照群				
開始時	0.0	1.6	94.8	3.6
6 カ月後	0.8	28.3	65.3	5.5
1 年後	2.1	36.7	57.2	4.0

*：プロペンシテスコアで重み付けした割合

表 12 NYHA 心機能分類のあるカテゴリー以上となる割合の推移

割合 (%) *	II 以上	III 以上	IV 以上
本品群			
開始時	99.8 [97.6, 100.0]	97.8 [79.7, 99.8]	6.1 [1.9, 18.1]
6 カ月後	84.5 [70.1, 92.7]	28.5 [17.5, 42.8]	0.1 [0.0, 1.1]
1 年後	82.9 [68.6, 91.5]	26.2 [15.7, 40.4]	0.1 [0.0, 1.2]
対照群			
開始時	99.4 [98.3, 99.8]	92.6 [86.7, 96.0]	8.0 [3.9, 15.7]
6 カ月後	97.4 [93.9, 98.9]	73.1 [63.4, 81.0]	1.8 [0.5, 6.8]
1 年後	96.2 [91.5, 98.4]	64.9 [53.9, 74.6]	1.3 [0.3, 4.9]

最小二乗推定値 [95%信頼区間]

*：治療群、時点を共変量として、時点間の分散共分散構造として Exchangeable を仮定したプロペンシテスコアを用いた重み付き累積ロジスティックモデル

③ 運動耐容能（6 分間歩行距離、心肺運動負荷試験）の推移

表 13 本品群における運動耐容能の推移

	6 分間歩行距離		最大酸素摂取量		嫌氣的解糖閾値	
	例数	平均値±標準偏差				
開始時	25	413.8±98.88	29	13.72±4.564	23	9.97±2.953
6 カ月後	17	474.4±114.81	21	14.46±5.061	20	11.19±7.612
1 年後	15	473.2±110.90	18	15.56±4.864	17	10.99±3.183

任意の調査項目であったことから、特に対照群ではベースライン時で、6 分間歩行は 1 例、最大酸素摂取量及び嫌氣的解糖閾値は 6 例のみで測定が行われたため、定量的な比較検討は行わなかった。

- ④ 移植後 12 カ月においてコアラボによる LVEF が本品移植時より 5%以上改善した症例の割合及びその両側 95%信頼区間

表 14 移植後 12 カ月においてコアラボによる LVEF が本品移植時より 5%以上改善した割合

	割合*1	オッズ比 [95%信頼区間] *2
本品群	6.4%	0.485 [0.118, 1.991]
対照群	12.3%	

*1：プロペンシティスコアで重み付けした割合

*2：プロペンシティスコアで重み付けしたロジスティック回帰モデル

2) 生命予後に関する探索的評価

SHFM にて 2 年生存率を算出し、この予測式で当初予測される 2 年生存率ごと（70%未満、70%以上～80%未満、80%以上）にサブグループを構成し、各サブグループにおける全死亡までの時間の結果は以下のとおりであった。

表 15 SHFM による 2 年生存率区分に基づくサブグループごとの全死亡までの時間の結果

SHFM による 2 年生存率区分	ハザード比 [95%信頼区間] *
70%未満	3.0 [0.5, 18.3]
70%以上 80%未満	0.9 [0.1, 6.5]
80%以上	0.5 [0.1, 1.8]

ハザード比が 1 を上回る場合に本品群の方が対照群よりも全死亡までの時間が短いことを意味し、ハザード比が 1 を下回る場合に本品群の方が対照群よりも全死亡までの時間が長いことを意味する。

*：治療群を共変量としてプロペンシティスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデル

3) 心血管イベントによる死亡又は入院についての詳細

心血管イベントによる死亡又は入院までの時間の結果は以下のとおりであった。

表 16 心血管イベントによる死亡又は入院までの時間の結果

	ハザード比 [95%信頼区間] *1
心臓死までの時間	1.4 [0.5, 3.5]
心不全の増悪に対する従前の治療とは異なる心不全に関する追加治療に伴う入院*2までの時間	1.5 [0.7, 3.4]
心不全の増悪に対する追加治療に伴う入院*3までの時間	0.6 [0.3, 1.2]
入院期間の延長（概ね1カ月以上）の原因となった心不全の増悪*4までの時間	1.8 [0.8, 4.4]

ハザード比が1を上回る場合に本品群の方が対照群よりもイベントまでの時間が短いことを意味し、ハザード比が1を下回る場合に本品群の方が対照群よりもイベントまでの時間が長いことを意味する。

*1：治療群を共変量としてプロペンシテスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデル

*2：次のイベントにおける括弧内の日。①心不全の増悪に対する従前とは異なる心不全に関する追加治療に伴う入院（入院日）、②重大な心血管イベントによる入院（入院日）。ただし、入院中の重大な心血管イベントが、重大な心血管イベントによる入院と判定された場合は、重大な心血管イベントの発現日）、③心臓死（死亡日）

*3：次のイベントにおける括弧内の日。①心不全の増悪に対する追加治療に伴う入院治療（入院日）、②重大な心血管イベントによる入院（入院日）。ただし入院中の重大な心血管イベントが、重大な心血管イベントによる入院と判定された場合は、重大な心血管イベントの発現日）、③心臓死（死亡日）

*4：①心不全の増悪による入院期間の明らかな延長（心不全増悪の発現日）、②重大な心血管イベントによる入院（入院日）。ただし、入院中の重大な心血管イベントが、重大な心血管イベントによる入院と判定された場合は、重大な心血管イベントの発現日）、③心臓死（死亡日）

4) すべての死亡あるいは治療を伴う入院の発生内容及び発生頻度

表 17 すべての死亡あるいは治療を伴う入院の発生割合

	本品群	対照群
死亡	26.1%	21.6%
治療を伴う入院	50.4%	54.4%
心血管以外の理由による入院（イベント判定委員会）	4.7%	7.0%
心血管以外の理由による入院（症例報告書）*1	27.4%	29.2%
心血管イベントによる入院*2（イベント判定委員会）	28.3%	42.7%
心血管イベントによる入院*2（症例報告書）*1	21.1%	41.6%

*1：イベント判定委員会の判定によらず、症例報告書の内容に基づいて集計

*2：心臓死、心不全の増悪に対する従前の治療とは異なる心不全に関する追加治療に伴う入院、心不全の増悪に対する追加治療を伴う入院治療、又は心不全の増悪による入院期間の明らかな（概ね1カ月以上の）延長

プロペンシテスコアで重み付けした割合

申請者は、本品の有効性について以下のように説明した。

主要評価項目の主解析において、対照群に対して本品群の優越性を示すことができなかったものの、以下に示す理由を総合的に勘案すると、本品の有効性が確認できたと考える。

- ① 「SHFM での2年生存率が80%以上」のサブグループにおける、全死亡までの期間について、プロペンシテスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデルの結果、本品群の対照群に対するハザード比 [95%信頼区間] は 0.5 [0.1, 1.8] であり、本品群で対照群よりも全死亡までの期間が長い傾向が示唆されたこと（表 15）。
- ② 心不全の増悪に対する追加治療を伴う入院までの期間について、プロペンシテスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデルの結果、本品群の対照群に対するハザード比 [95%信頼区間] は 0.6 [0.3, 1.2] であり、本品群で対照群よりも心不全の増悪に対する追加治療を伴う入院までの期間が長い傾向が

示唆されたこと（表 16）。

- ③ 「心血管イベントによる入院」の発生割合について、プロペンシテスコアで重み付けした割合（イベント評価委員会の判定によらず、症例報告書の内容に基づいた集計）は本品群で 21.1%、対照群で 41.6%であり、本品群で対照群よりも発生割合が低かったこと（表 17）。
- ④ NYHA 心機能分類の推移について、プロペンシテスコアを用いた重み付き累積ロジスティックモデルに基づき算出した NYHA 心機能分類Ⅲ度以上となる割合は、本品群では開始時が 97.8%、治療 6 カ月後が 28.5%、1 年後が 26.2%、対照群では開始時が 92.6%、6 カ月後が 73.1%、1 年後が 64.9%であり、本品群で対照群よりも改善傾向が示唆されたこと（表 12）。
- ⑤ 施設測定による LVEF 変化量の推移について、プロペンシテスコアを用いた重み付き MMRM の最小二乗平均値は本品群では 1 年後は 0.41、2 年後は 1.60 である一方、対照群では 1 年後は 2.57、2 年後は 1.15 であり、2 年後の測定値では対照群よりも本品群で LVEF が回復する傾向が示唆されたこと（表 10）。

以上を総合的に勘案すると、心不全の重症度や心不全に対する治療状況等を考慮した適切な治療選択がなされた場合においては、本品は病態の進行を抑制し、心不全に関わるイベントでの入院が回避できると考える。

機構は、本品の有効性について以下のように考える。

主要評価項目の心臓疾患関連死までの期間について、本品群の対照群に対するハザード比 [95%信頼区間] は 1.9 [0.8, 4.4] であり、本品群の対照群に対する優越性は示されなかった（両側 p 値=0.136、プロペンシテスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデル）。

重要な副次評価項目の重大な心血管イベントによる入院の発生までの期間について、プロペンシテスコアを用いた重み付き Cox 回帰分析の結果、本品群の対照群に対するハザード比 [95%信頼区間] が 1.5 [0.6, 3.6] であり、プロペンシテスコアを用いた重み付きのカプランマイヤー法の結果は図 2 のとおりであった。さらに、施設測定値よりは客観的に評価が可能と考えられるコアラボ測定による LVEF 変化量の推移等のその他の副次評価項目の結果において、本品群で対照群より優れた結果は認められていない。

また、申請者による本品の有効性が示されている理由①～⑤については、以下のとおりであり、本品の有効性の根拠とはならないと考える。

- ① 全死亡までの期間の「SHFM での 2 年生存率が 80%以上」のサブグループ解析について、「SHFM での 2 年生存率」は、本品群の 28.6%、対照群の 44.1%の症例で算出不能であったことから（表 4）、当該結果に基づいた結果解釈には限界があること。
- ② 心不全の増悪に対する追加治療を伴う入院までの期間の結果については、表 16 の他の項目では本品群の方が対照群よりもイベントまでの期間が短いことを示唆する結果であり、結果に一貫性が認められないこと。
- ③ 「心血管イベントによる入院」の発生割合が対照群に比べ小さいことについては、図 2 に示す重要な副次評価項目であるいずれかの重大な心血管イベントによる入院の発生までの期間及び表 16 に示す心血管に関連するイベントまでの時間では本品の有効性を示唆する結果は認められておらず、結果に一貫性が認められていないこと。

- ④ NYHA は担当医の主観が入り得る指標であり、本調査が非盲検下で実施されたことを踏まえると、NYHA の結果にバイアスが生じた可能性を否定できず、NYHA の結果解釈には限界があると考えること。
- ⑤ 施設測定による LVEF 変化量の推移については、超音波検査による LVEF 評価には評価者バイアスが生じるため、施設測定値よりもコアラボ測定の結果の方を重要視すべきと考える。また、6 カ月後及び1年後の LVEF は、コアラボ測定 (表 9) 及び施設測定 (表 10) の結果いずれも、本品群で対照群よりも LVEF の改善が認められない方向の結果であり、結果に一貫性が認められていないこと。

以上より、本使用成績調査及び臨床研究の結果から、効能、効果又は性能に対する本品の有効性は示されていないと考える。

6.R.2 安全性について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明した。

使用成績調査において安全性の重点調査項目として設定された 6 事象の発現割合は、表 18 のとおりであった。

表 18 重点調査項目の発現割合 (安全性解析対象集団 (60 例))

	全体	重篤な事象*1	因果関係否定できない*1
心不全の増悪	16.7% (10 例)	16.7% (10 例)	10.0% (6 例)
不整脈	20.0% (12 例)	13.3% (8 例)	10.0% (6 例)
開胸手術及び移植手技に伴う事象	31.7% (19 例)	1.7% (1 例)	6.7% (4 例)
腫瘍の発現又は再発	3.3% (2 例)	3.3% (2 例)	1.7% (1 例)
局所感染	1.7% (1 例)	1.7% (1 例)	0.0% (0 例)
骨格筋採取に起因する有害事象	36.7% (22 例)	0.0% (0 例)	1.7% (1 例)

*1：企業による判断

- 心不全の増悪は、16.7% (10/60 例、16 件) で認められた。転帰が死亡であった 4 例のうち、1 例は本品移植前に発現した症例 (5 歳男性) であり、本品移植後 2 日に発現した 1 例 (6 歳女性) は手術侵襲等による心臓の微小循環障害及びこれに伴う血圧変動の影響が推察され本品自体との因果関係は否定され、他の 2 例は遠隔期 (本品移植後 343 日 (4 歳男性) 及び 354 日 (6 歳男性)) に発現した症例であった。本品移植後 30 日以内に心不全の増悪が発現した症例は前述の転帰死亡例のみであり、その他の症例を含め本品による急激な増悪が認められた症例はなく、重症心不全患者の病態を考慮すると、許容可能と考える。
- 不整脈 (不整脈の疑いを含む) は、20.0% (12/60 例、18 件) で認められた。本品移植後 30 日以内の事象はいずれも非重篤であった。転帰が死亡であった 3 例は、本品移植後 296 日に自宅で意識消失しているところを発見され救急搬送されたが死亡した症例 (6 歳男性、CRT-D の記録で心室頻拍が確認された)、本品移植後 69 日に心室細動を認め意識消失し、心肺蘇生等を行ったが死亡した症例 (5 歳男性)、及び移植後 181 日に路上で倒れているところを発見され救急搬送されたが死亡した症例 (4 歳男性) であった。また、死亡 3 例以外の重篤な不整脈のうち本品移植後から不整脈を認めた 4 例について、2 例は遠隔期 (移植後 175 日、826 日) であり、1 例は抗不整脈薬の服薬中止に、1 例は電解質異常に関連したと考えられている。以上を踏まえ、本品の使用により不整脈が発現・増悪した可能性は少ないと考える。

- 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う液貯留、冠動脈への影響、癒着等を含む）は、31.7%（19/60例、132件）で認められた。発現割合が10%を超えた事象は、臨床検査値28.6%（14/49例、101件）、傷害、中毒および処置合併症26.5%（13/49例、13件）、呼吸器、胸膜および縦隔障害16.3%（8/49例、8件）であった。収縮性心膜炎による拡張障害、炎症に伴う心臓のう液貯留、冠動脈への影響、及び癒着に該当する事象はなかった。2例以上で認めた事象は、創合併症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリンパ球百分率減少が各26.5%（13/49例、13件）、C-反応性蛋白増加が24.5%（12/49例、12件）、血小板数減少及び好中球百分率増加が各12.2%（6/49例、6件）、血中尿素増加、白血球数増加、好酸球百分率増加及び胸水が各10.2%（5/49例、5件）、BNP増加が8.2%（4/49例、4件）、貧血（輸血を要した貧血を含む）、血中アルブミン減少及び血中クレアチニン増加が各6.1%（3/49例、3件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱素酵素増加、血圧上昇、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数増加及び尿量減少が各4.1%（2/49例、2件）であった。転帰として死亡が報告された症例は、本品移植後2～6日に臨床検査値異常（CRP上昇、BNP上昇及び好酸球の上昇）が認められた1例（7歳男性）で、手術侵襲の影響による変動範囲内の変化と判断され退院し、本品移植後2カ月に自宅で死亡の連絡があった。また、重篤な事象は胸腔内血腫が2.0%（1/49例、1件）で認められた。以上の発現状況について、本品移植時に行われる全身麻酔下での左開胸手術による影響と考えられ、安全性上許容可能と考えた。
- 腫瘍の発現・再発は、3.3%（2/60例、2件）で認められた。本品移植後1,009日に認められた膵臓癌の1例（6歳男性）、及び本品移植後1204日に認められた肺癌の1例（5歳男性）であり、担当医はいずれも因果関係を否定した。
- 局所感染は、1.7%（1/60例、1件）で認められた。本品移植後57日に発現したペースメーカーリード感染で、抗菌薬投与及びリード抜去により軽快した。
- 骨格筋採取に起因する有害事象（創合併症、処理後腫脹等）は、36.7%（22/60例、73件）で認められた。高率であった事象は、臨床検査値異常が26.7%（16/60例、50件）、創合併症が26.7%（16/60例、18件）であった。その他、貧血2例2件、発熱、切開部位出血及び関節痛が各1例1件であった。いずれも非重篤であった。骨格筋組織の採取部位はいずれも大腿部であり、採取に要した時間は、平均で21分、最長で47分、最短で8分であった。

また、使用成績調査における本品群の死亡の割合は18.3%（11/60例）であり、臨床研究における対照群の死亡の割合は28.4%（29/102例）であった。なお、本品移植後の死亡症例について、心臓疾患関連死等を含む対照群と比較評価した結果は、6.R.1.2に示すとおりである。

重点調査項目以外の有害事象については、重篤性や発現頻度等の観点から大きな問題となるものは認められなかった。

以上を踏まえ、使用成績調査の結果より本品の安全性に新たな懸念は認められていないことから、使用成績調査の安全性情報について添付文書により医療現場へ情報提供すること以外に、追加の安全対策を講じる必要はないと考える。

なお、原料である患者の骨格筋採取後に1回以上製品規格を満たさない逸脱が10例13件であった。10例中4例で原料の再採取及び再製造が行われたが、4例中3例は製品規格を満たさない逸脱が再度発生し、製品規格に適合した1例は本品が移植された。骨格筋採取後に培養した細胞が製品規格を満たさ

ず本品を出荷することができなかつた症例は、9例であつた。また、製品出荷後、患者へ移植する骨格筋芽細胞シートの調製にてシート剥離不良により本品の移植に至らなかつた逸脱が1例あつた。なお、当該症例は再採取及び再製造により再出荷した結果、骨格筋芽細胞シートの調製での逸脱はなく、本品は移植された。

規格を満たさなかつた試験項目について2件以上で認めた項目は、フローサイトメトリー解析()及び細胞数確認であり、いずれも患者由来原料である骨格筋組織に起因すると推測された。逸脱対応のため、製造に供することができる骨格筋処理量等の改善策を講じたが、その後も規格を満たさない事象が発生している。原因調査及び対策について、引き続き検討中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品の安全性については、原料採取や移植手技も含めて評価を行う必要があると考える。本品の移植は全身麻酔下で行う手術であり、重症心不全患者にとって負荷のある手技と考える。

使用成績調査において、本品移植の手術後に処置が必要な有害事象が認められており、輸血を要する貧血、治療が必要な不整脈、尿量減少、炎症反応等、心不全の増悪につながる可能性がある事象が含まれる。本品の安全性に新たな懸念は認められないが、本品の有効性が示されていないことから(6.R.1項参照)、本品の安全性は、ベネフィットリスクの観点から許容可能とは言えない。

6.R.3 効能、効果又は性能について

本申請において、本品の申請[効能、効果又は性能]は、条件及び期限付承認時と同一の内容が設定されていた。

機構は、「6.R.1 有効性について」における検討を踏まえると、申請[効能、効果又は性能]に対する本品の有効性が示されていないことから、[効能、効果又は性能]の検討は困難と考える。

6.R.4 用法及び用量又は使用方法について

本申請において、本品の申請[用法及び用量又は使用方法]は、条件及び期限付承認時と同一の内容が設定されていた。

機構は、「6.R.1 有効性について」における検討を踏まえると、申請[用法及び用量又は使用方法]に基づき本品が使用された結果、本品の有効性が示されていないことから、[用法及び用量又は使用方法]の検討は困難と考える。

7. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本承認申請の処分が決定した後の製造販売後調査に関する具体的な計画は立案していない。

機構は、「6.R.1 有効性について」の検討のとおり、本品の有効性は示されていないことから、今後の製造販売後調査について議論することは困難と考える。

8. 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

8.1 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条件及び期限付承認後の承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、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。

8.2 GPSP 実地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条件及び期限付承認後の承認申請書に添付すべき資料（7. 臨床試験等の試験成績に関する資料）に対して再生医療等製品 GPSP 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。ただし、調査全体の評価には大きな影響を与えないものの、製造販売業者において以下の事項が認められたため、製造販売業者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

製造販売業者

- [REDACTED]

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品の重症心不全患者に対する有効性は示されておらず、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 25 第 2 項第 3 号イ「申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。」に該当すると考える。また、本品の安全性はベネフィットリスクの観点から許容可能とは言えないと考える。したがって、本品は、重症心不全患者に対する治療の選択肢として臨床的な意義があるとは判断できないと考える。

以上を踏まえ、機構は、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 25 第 1 項の規定に基づき本品を承認することは適切ではないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

以上

審査報告 (2)

令和6年6月25日

申請品目

[販売名] ハートシート
[申請者] テルモ株式会社
[申請年月日] 令和5年9月7日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「6.R.1 有効性について」の項におけるプロペンシティスコアを用いた交絡調整法による群間比較の結果、主要評価項目である心臓疾患関連死までの期間について、本品群の対照群に対するハザード比⁸⁾ [95%信頼区間] は1.9 [0.8, 4.4] であり、本品群の対照群に対する優越性は示されず、重要な副次評価項目の重大な心血管イベント及びコアラボ測定によるLVEF変化量の推移等のその他の副次評価項目の結果において、本品群で対照群より優れた結果は認められていないことから、本品の重症心不全患者に対する有効性は示されていないと判断した。

以上の機構の判断は専門委員により支持された。なお、専門委員からは以下の意見も出された。

- 申請者により本品の有効性が示されている理由として提示された、全死亡までの期間の「SHFMでの2年生存率が80%以上」のサブグループ解析結果については、全体集団に基づき推定されたプロペンシティスコアを用いた場合に当該サブグループの本品群と対照群における患者背景因子の分布の偏りが調整できているか不明であることから、この点を確認する必要がある。
- 審査報告書においてプロペンシティスコアの妥当性についての議論も記載することは重要である。

機構は以上の専門委員の意見を踏まえ、申請者に説明を求めたところ、全体集団に基づき推定されたプロペンシティスコアを用いたとしても「SHFMでの2年生存率が80%以上」のサブグループにおける

⁸⁾ ハザード比が1を上回る場合に本品群の方が対照群よりも心臓疾患関連死までの期間が短いことを意味し、ハザード比が1を下回る場合に本品群の方が対照群よりも期間が長いことを意味する。

本品群と対照群におけるプロペンシテイスコアで調整した患者背景因子の分布について、大きな違いは認められなかったと回答され、これを了承した。

また、プロペンシテイスコアの妥当性については審査報告(1)には記載しなかったものの審査において議論を行っており、プロペンシテイスコア推定に用いられた審査報告(1)の表6に示す9因子は、結果に大きな影響を及ぼす可能性のある因子が網羅され、上記の評価結果は妥当と考える。なお、当該9因子以外にも、「eGFRが30mL/min/1.73m²未満」、「ACE阻害薬治療歴」及び「ARB治療歴」の3因子で両群間の不均衡が認められた(腎不全患者の割合(本品群:40.3%、対照群:15.6%)、ACE阻害薬治療歴のある患者の割合(本品群:38.9%、対照群:70.7%)、及びARB治療歴のある患者の割合(本品群:37.4%、対照群:19.5%))ことから、審査報告(1)の表6に示す9因子にこれら3因子を加えた計12因子を用いてプロペンシテイスコアを算出し、当該プロペンシテイスコアを用いた重み付きCox回帰モデル解析が行われたが、主要評価項目である心臓疾患関連死までの期間について、本品群の対照群に対するハザード比⁸⁾[95%信頼区間]は、2.3[1.0, 5.5]であったことを確認している。

機構は、上記の議論を踏まえ、重症心不全患者に対する本品の有効性は示されていないと判断した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「6.R.2 安全性について」の項における検討の結果、使用成績調査において本品の新たな懸念は認められないものの、以下の点を踏まえ、本品の有効性が示されていないことから(1.1参照)、本品の安全性は、ベネフィットリスクの観点から許容可能とは言えないと判断した。

- 本品の原材料である骨格筋採取自体も侵襲的手技であり、有害事象も認められていること。
- 本品の移植は全身麻酔下で行う手術であり、重症心不全患者において負荷のある手技と考えられる。実際に、本品移植の手術後に処置が必要な有害事象が認められており、輸血を要する貧血、治療が必要な不整脈、尿量減少、炎症反応等、心不全の増悪につながる可能性がある事象が含まれること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
15	表16	下表のとおり	

<訂正前>

表 16 心血管イベントによる死亡又は入院までの時間の結果

	ハザード比 [95%信頼区間] *
心臓死までの時間	1.4 [0.5, 3.5]
心不全の増悪に対する従前の治療とは異なる心不全に関する追加治療に伴う入院 ^{*2} までの時間	1.5 [0.7, 3.4]
心不全の増悪に対する追加治療を伴う入院 ^{*3} までの時間	0.6 [0.3, 1.2]
入院期間の延長 (概ね 1 カ月以上) の原因となった心不全の増悪 ^{*4} までの時間	1.8 [0.8, 4.4]

ハザード比が 1 を上回る場合に本品群の方が対照群よりもイベントまでの時間が短いことを意味し、ハザード比が 1 を下回る場合に本品群の方が対照群よりもイベントまでの時間が長いことを意味する。

*: 治療群を共変量としてプロペンシティブスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデル

<訂正後>

表 16 心血管イベントによる死亡又は入院までの時間の結果

	ハザード比 [95%信頼区間] ^{*1}
心臓死までの時間	1.4 [0.5, 3.5]
心不全の増悪に対する従前の治療とは異なる心不全に関する追加治療に伴う入院 ^{*2} までの時間	1.5 [0.7, 3.4]
心不全の増悪に対する追加治療を伴う入院 ^{*3} までの時間	0.6 [0.3, 1.2]
入院期間の延長 (概ね 1 カ月以上) の原因となった心不全の増悪 ^{*4} までの時間	1.8 [0.8, 4.4]

ハザード比が 1 を上回る場合に本品群の方が対照群よりもイベントまでの時間が短いことを意味し、ハザード比が 1 を下回る場合に本品群の方が対照群よりもイベントまでの時間が長いことを意味する。

*1: 治療群を共変量としてプロペンシティブスコアを用いた重み付き Cox 回帰モデル

*2: 次のイベントにおける括弧内の日。①心不全の増悪に対する従前とは異なる心不全に関する追加治療に伴う入院 (入院日)、②重大な心血管イベントによる入院 (入院日)。ただし、入院中の重大な心血管イベントが、重大な心血管イベントによる入院と判定された場合は、重大な心血管イベントの発現日)、③心臓死 (死亡日)

*3: 次のイベントにおける括弧内の日。①心不全の増悪に対する追加治療を伴う入院治療 (入院日)、②重大な心血管イベントによる入院 (入院日)。ただし入院中の重大な心血管イベントが、重大な心血管イベントによる入院と判定された場合は、重大な心血管イベントの発現日)、③心臓死 (死亡日)

*4: ①心不全の増悪による入院期間の明らかな延長 (心不全増悪の発現日)、②重大な心血管イベントによる入院 (入院日)。ただし、入院中の重大な心血管イベントが、重大な心血管イベントによる入院と判定された場合は、重大な心血管イベントの発現日)、③心臓死 (死亡日)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、有効性が推定されたとした条件及び期限付承認時の判断は否定されないものの、本品の条件及び期限付承認後に実施された使用成績調査の結果からは、本品の以下の [申請時の効能、効果又は性能] に対する有効性は示されておらず、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 25 第 2 項第 3 号イ「申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。」に該当すると考えることから、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 25 第 1 項の規定に基づき本品を承認することは適切ではないと判断する。

[申請時の効能、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

以上

[略語等一覧]

ACE	Angiotensin Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
Alb	Albumin	アルブミン
ARB	Angiotensin Receptor Blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ATE	Average Treatment Effect	平均処置効果
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CABG	Coronary Artery Bypass Graft	冠動脈バイパス術
CD	Cluster of Differentiation	細胞表面抗原の国際分類
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	心臓再同期療法
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy - Defibrillator	両心室ペーシング機能付き植込み型除細動器
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
■	■	■
ITT	Intention To Treat	—
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mITT	modified Intention To Treat	—
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Model	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈形成術
PT	Preferred Terms	ICH 国際医薬用語集日本語版の基本語
■	■	■
SHFM	Seattle Heart Failure Model	—
■	■	■
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	製造販売承認申請
本品	—	ハートシート