

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 四. ヒト人工多能性幹細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（同種）iPS細胞由来心筋細胞シート
[販 売 名] リハート
[申 請 者] クオリプス株式会社
[申 請 日] 令和7年4月4日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和8年2月19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、この内容で薬事審議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。また、指定再生医療等製品に指定することが適切である。

承認条件

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査等により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. 重症心不全の治療及び開胸手術に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、重症心不全の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講ずること。

承認の期限

7年

審査報告書

令和8年2月10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] リハート
[類別] ヒト細胞加工製品 四. ヒト人工多能性幹細胞加工製品
[一般的名称] ヒト(同種) iPS 細胞由来心筋細胞シート
[申請者] クオリップス株式会社
[申請年月日] 令和7年4月4日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト(同種) iPS 細胞から分化誘導させた心筋細胞を1枚あたり 3.3×10^7 個となるようシート状に形成し、ゼラチン及び HBSS (+) から成るゲルに包埋したヒト(同種) iPS 細胞由来心筋細胞シートである。

[申請区分] (1の1) 新再生医療等製品
[特記事項] 希少疾病用再生医療等製品(指定番号: (R7再) 第37号、令和7年10月24日付け
医薬機審発 1024 第3号)
[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、本品目の薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全に対する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、下記の承認条件を付した上で、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]

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

[用法及び用量又は使用方法]

1 本品移植前の前処置

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

2 本品の移植

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

3 本品移植後の処置

3.1 心筋細胞シートを移植した翌日から、免疫抑制剤3剤（プレドニゾロン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル）を以下の用法・用量で漸減期間を含めて90日間投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

- 通常、プレドニゾロンとして20mgを1日1回経口投与する。30日後を目安に漸減開始する。
- 通常、タクロリムスとして1回1.5mgを1日2回経口投与し、血中トラフ濃度が10～15ng/mLとなるよう、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。60日後を目安に漸減開始する。
- 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回1gを1日2回経口投与する。60日後を目安に漸減開始する。

[承認条件]

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査等により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. 重症心不全の治療及び開胸手術に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、重症心不全の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講ずること。

審査報告 (1)

令和7年12月11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] リハート
- [類別] ヒト細胞加工製品 四. ヒト人工多能性幹細胞加工製品
- [一般的名称] ヒト (同種) iPS 細胞由来心筋細胞シート
- [申請者] クオリプス株式会社
- [申請年月日] 令和7年4月4日
- [形状、構造、成分、分量又は本質]

本品は、ヒト (同種) iPS細胞から分化誘導させた心筋細胞を1枚あたり 3.3×10^7 個となるようシート状に形成し、ゼラチン及びHBSS (+) から成るゲルに包埋したヒト (同種) iPS細胞由来心筋細胞シートである。

[申請時の効能、効果又は性能]

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

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

- (1) 心筋細胞シートを加熱して、包埋しているゼラチンゲルを融解、除去した後、添付洗浄液を用いて心筋細胞シートを洗浄し、添付洗浄液に浸漬する。
- (2) 心筋細胞シート3枚を心臓表面に順次移植する。なお、移植手術は左側開胸手術を基本とする。
- (3) 移植手術の翌日から、心移植での用法・用量を基本として、免疫抑制剤3剤 (プレドニゾン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル) を90日間投与する (漸減期間を含む)。

[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	3
3.	非臨床薬理に関する資料及び機構における審査の概略	10
4.	体内動態に関する資料及び機構における審査の概略	13
5.	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	15
6.	臨床試験の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略	17
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	45
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.....	48

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価49

[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、ヒト（同種）iPS 細胞から分化誘導させた心筋細胞を 1 枚あたり 3.3×10^7 個となるようシート状に形成し、ゼラチン及び HBSS（+）から成るゲルに包埋したヒト（同種）iPS 細胞由来心筋細胞シート、並びに移植前にゼラチンゲルを融解及び除去し、シートを洗浄及び浸漬するために用いる洗浄液である HBSS（+）で構成される再生医療等製品である。本品を心臓表面に直接貼付することで、本品から分泌されるサイトカイン等の効果により心筋の状態が改善した結果、心機能・運動耐容能の改善・維持が期待される。

本品は、「薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全の治療」を予定される効能、効果又は性能として、令和 7 年 10 月 24 日付けで希少疾病用再生医療等製品に指定されている（指定番号：(R7 再) 第 37 号）。

1.2 開発の経緯等

虚血性心筋症は、重症の虚血性心疾患であり、広範な心筋梗塞や多枝病変による慢性虚血により、左室の拡大や心室壁運動が重度に低下することで心筋リモデリングが起り、慢性的なうっ血性心不全に陥る病態である。

虚血性心筋症患者に対する標準治療は、非侵襲的治療と侵襲的治療の組合せである。非侵襲的治療は薬物治療を基本として、心臓リハビリテーション、適応補助換気等が併用される。また、侵襲的治療としては、冠動脈バイパス手術、経皮的冠動脈形成術、ペースメーカーを用いた心臓再同期療法（CRT）等が行われる。しかしながら、重症の虚血性心筋症患者では、これらの標準治療が行われても心不全症状が改善しない場合がある。既存の標準治療で効果が不十分で、さらに疾患が進行すると患者自身の心臓では生命の維持ができない末期状態に至り、心臓移植又は補助人工心臓治療が必要になる。しかしながら、心臓移植には、ドナーの不足、年齢制限、生涯に渡る免疫抑制剤の服用等の課題がある。また、補助人工心臓治療には、デバイスの耐久性、デバイス使用に伴う感染症及び神経機能障害の発症リスク等の課題がある。したがって、心臓移植又は補助人工心臓治療が必要な末期状態に至る前に、心機能・運動耐容能の改善・維持を通じて生命予後の改善を目指す治療法が求められている。

本品については、2019 年から本邦で医師主導治験（CVSC0005 試験）が実施され、今般、CVSC0005 試験を主要な試験成績として承認申請が行われた。なお、CVSC0005 試験は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患・組織別実用化研究拠点）及び再生医療実用化研究事業による医師主導治験として実施された。

本品は、2025 年 11 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

本品は、健康成人の末梢血単核球にエピソーマルベクターにより遺伝子導入を行い樹立した iPS 細胞ストック（QHJI14s04）から iPS 細胞セルバンクを調製し、分化誘導を経て得た心筋細胞をシート化した細胞加工製品である。

2.1 iPS 細胞セルバンク

本品の製造に使用される iPS 細胞セルバンクは、CiRA から分与された iPS 細胞ストックを拡大培養することで調製される。

2.1.1 iPS 細胞ストックの樹立

本品の原料細胞として、日本人集団の約 17%を占めるハプロタイプ (HLA-A*24:02、HLA-B*52:01、HLA-C*12:02、HLA-DRB1*15:02、HLA-DQB1*06:01、HLA-DPB1*09:01) の健康成人の末梢血単核球由来の iPS 細胞が使用されている。CiRA において、20 年に採取されたヒト末梢血を起源として、5 つのエピソーマルベクター (2.1.1.1 項参照) が導入され、細胞増殖、残存プラスミド評価、核型解析及びゲノム解析の結果を指標にしてクローン QHJI14s04 が選択され、iPS 細胞ストックが樹立された。iPS 細胞ストックの更新は予定されていない。

特性解析として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、ウイルス検査 (HBV、HCV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HTLV-2 及び PVB19)、HLA 解析、STR 解析、形態学的特徴の評価、核型解析、プラスミド残存、ゲノム解析、クローン構造解析、未分化マーカーの発現、解凍後生細胞数、解凍後増殖細胞数及び増殖速度が実施された。

2.1.1.1 エピソーマルベクター

iPS 細胞ストックの製造には、5 つのエピソーマルベクター (pCE-hSK、pCE-hUL、pCE-hOCT3/4、pCE-mp53DD 及び pCXB-EBNA1) が使用された。pCE-hSK は hSOX2 及び hKLF4 を、pCE-hUL は hL-MYC 及び hLIN28 を、pCE-hOCT3/4 は hOCT3/4 を、pCE-mp53DD は mp53DD を、それぞれ CAG プロモーター下で EBNA-1 と共に発現する遺伝子発現カセットを含む。pCXB-EBNA1 は EBNA-1 単体をコードする遺伝子を CAG プロモーター下で発現する遺伝子発現カセットを含む。いずれのエピソーマルベクターも CiRA によって構築されたプラスミド DNA を原料とし、 で作製された。管理項目は、性状、 、 、 、 、無菌試験、エンドトキシン試験、 、 、 、 及び である。

2.1.2 iPS 細胞セルバンクの外來性感染性物質の安全性評価

2.1.2.1 ヒト由来末梢血単核球

iPS 細胞セルバンクの原料となるヒト由来末梢血単核球は、生物由来原料基準 (平成 15 年厚生労働省告示第 210 号) に適合するものである。ドナーの適格性は、問診 (既往歴、渡航歴及び移植・輸血歴) 及びドナーから採取した血液を用いたウイルス等の検査 (梅毒、HBV、HCV、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、PVB19 及び CMV) により確認された。

2.1.2.2 ヒト由来末梢血単核球以外の生物由来原料等

iPS 細胞セルバンクの調製までに使用されるヒト由来末梢血単核球以外の生物由来原料等は、iPS 細胞ストック樹立時及び iPS 細胞セルバンクの調製時に使用される であり、生物由来原料基準 (平成 15 年厚生労働省告示第 210 号) への適合性が確認されている。

表 2 重要中間体の製造工程における工程内管理試験

工程		試験項目
未分化 iPS 細胞拡大培養工程*1		外観検査
		生細胞数
		細胞生存率
心筋細胞分化誘導工程*2		心筋細胞確認試験 ()
未分化 iPS 細胞除去工程*3		純度試験 ()
*1 :		
*2 :		
*3 :		

2.2.3 iPS 細胞セルバンク以外の外来性感染性物質の安全性評価

重要中間体の製造工程で使用される生物由来原料等は表 3 のとおりであり、いずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

表 3 重要中間体の製造工程で使用される生物由来原料等

原料等名		動物	使用部位	使用工程
		ハムスター (CHO 浮遊細胞)	—	
FBS	ウシ胎児血清	ウシ	血液	
	カゼイン酸加水分解物	ウシ	乳	
	ヒト血清アルブミン	ヒト	血液	
	ヒト血清アルブミン	ヒト	血液	
		ハムスター (CHO 細胞)	—	
	ゼラチン	ブタ	皮	

2.2.4 製造工程の開発の経緯

開発過程における製造方法の主な変更点は、表 4 のとおりである。

表 4 製造方法の主な変更

製法変更	変更点
製法 A から製法 B	製造所の変更、WCB の樹立、培養スケールの変更
製法 B から製法 C	製造所の変更

各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製造に用いられた重要中間体の製法は、表 5 のとおりである。

表 5 各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製造に用いられた重要中間体の製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験
製法 A	非臨床試験、CVSC0005 試験*1
製法 B	非臨床試験
製法 C (申請製法)	非臨床試験、CVSC0005 試験*1

*1: CVSC0005 試験のうち、コホート A に組み入れられた 3 例の患者には製法 A で製造された重要中間体由来の製品が、コホート B-I に組み入れられた 5 例の患者には製法 C で製造された重要中間体由来の製品がそれぞれ移植された。

これらの製法変更に伴い、品質特性の同等性/同質性評価が実施され、各製法変更において、製法変更前後の重要中間体間の同等性/同質性が確認されている。

2.2.5 重要中間体の管理

重要中間体の規格及び試験方法は、表 6 のとおりである。

表 6 重要中間体の規格及び試験方法

試験項目		試験方法
性状		目視
確認試験	心筋細胞確認試験	フローサイトメトリー
	シート形成能確認試験*1	目視
	シート形成後の心筋細胞確認試験*1	フローサイトメトリー
純度試験	細胞生存率	セルカウンター
エンドトキシン試験		比濁法 (日本薬局方)
無菌試験		メンブランフィルター法 (日本薬局方)
マイコプラズマ否定試験		核酸増幅法 (日本薬局方参考情報)
ウイルス否定試験*2		qPCR 法
生細胞数		セルカウンター

*1: 重要中間体から最終製品と同一の製造工程で製造される心筋細胞シートを検体とする。

*2: HIV-1、HIV-2、HTLV-1、HBV、HCV、CMV、EBV、PVB19、WNV-1a 及び WNV-2

2.2.6 重要中間体の安定性

重要中間体の主な安定性試験の概略は、表 7 のとおりである。

表 7 重要中間体の安定性試験の概略

	ロット数	製法	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	2	製法 C (申請製法)	液体窒素気相中 (-196℃以下)	12 カ月	ポリプロピレン製 凍結保存バイアル

申請製法の重要中間体 2 ロットを用いた長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。なお、現在、3 ロット目の長期保存試験が実施中であり、当該試験結果も踏まえ、重要中間体の有効期間を設定すると申請者は説明している。

2.3 製品

2.3.1 製品及び処方並びに製品設計

製品 (心筋細胞シート) は、シート 1 枚あたり 3.3×10^7 cells のヒト (同種) iPS 細胞由来心筋細胞を含有する。シートはゼラチン及び HBSS (+) から成るゲルで包埋され、ゼラチン及び HBSS (+) が副

成分とされている。1 製品あたりのシートは、予備の 1 枚を含め 4 枚である。また、移植前にゲルを融解及び除去し、シートを洗浄及び浸漬するために HBSS (+) が洗浄液として添付される。

2.3.2 製造方法

製品の製造工程は、融解及びシート作製（重要中間体の融解及び播種、培地交換、シート剥離及びゲル包埋）並びに包装及び梱包の各工程からなる。

融解及びシート作製工程が重要工程とされている。

製品の製造工程における工程内管理試験は、表 8 のとおりである。

表 8 製品の製造工程における工程内管理試験

工程		試験項目
融解及びシート作製	重要中間体の融解及び播種	細胞生存率
	シート剥離及びゲル包埋	外観（性状）

2.3.3 外来性感染性物質の安全性評価

製品の製造工程で使用される生物由来原料等は FBS 及びゼラチンであり、いずれも生物由来原料基準への適合性が確認されている。

2.3.4 製造工程の開発の経緯

開発過程における製造方法の主な変更点は、表 9 のとおりである。

表 9 製造方法の主な変更

製法変更	変更点
製法 I から製法 II	製造所の変更、最終製品をゲルに包埋する形態の変更
製法 II から製法 III	製造所の変更
製法 III から製法 IV（申請製法）	一次容器及び二次容器の変更

各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法は、表 10 のとおりである。

表 10 各非臨床試験及び臨床試験に使用された製品の製法

製法	使用された非臨床試験又は臨床試験
製法 I	非臨床試験、CVSC0005 試験
製法 II	非臨床試験
製法 III	非臨床試験、CVSC0005 試験

製法 I から製法 II への変更及び製法 II から製法 III への変更は、それぞれ重要中間体製造工程の製法 A から製法 B への変更及び製法 B から製法 C への変更と同時に行われており、製品の製法変更前後の品質特性の同等性/同質性評価は、重要中間体の製法変更前後の評価と合わせて実施され（2.2.4 項参照）、製法変更前後の製品の同等性/同質性が確認されている。

2.3.5 特性

2.3.5.1 構造及び特性

製品を用いて、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、生細胞数及び細胞生存率が測定された。また [REDACTED] を用いて、[REDACTED] が測定された。

2.3.5.2 製造工程由来不純物

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、ゼラチン、FBS、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、献血アルブミン 25% 静注、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、最終製品における残存量の実測値又は推定値から算出された推定曝露量に基づく評価から、ヒトでの安全性上の懸念は低いことが確認されている。

2.3.5.3 目的外の細胞の混入

本品には目的外細胞として未分化 iPS 細胞が残存する可能性があることから、重要中間体の未分化 iPS 細胞除去工程において、[REDACTED] 処理が行われる。[REDACTED] 処理後の工程内管理試験並びに重要中間体の規格試験において未分化 iPS 細胞の混入を管理するための純度試験が設定されている (2.2.1.2 項及び 2.2.5 項参照)。製品の工程内管理試験又は規格及び試験方法において未分化 iPS 細胞の管理項目は設定されていないものの、重要中間体の規格及び試験方法の検体に相当する重要中間体融解直後の細胞懸濁液とシート形成後に再分散した細胞懸濁液における [REDACTED] の発現は同程度であることが確認されている。

2.3.6 製品の管理

製品の規格及び試験方法は、表 11 のとおりである。なお、重要中間体の規格及び試験方法として、重要中間体から最終製品と同一の製造工程で製造された心筋細胞シートを検体としてシート形成能確認試験及びシート形成後の心筋細胞確認試験が実施される (2.2.5 項参照)。また、出荷後の確認試験として、出荷日に回収する心筋細胞シートの培養上清及び最終洗浄液の等量混合液を用いた無菌試験 (メンブランフィルター法) が実施され、移植後に結果が確認される。

表 11 製品の規格及び試験方法

試験項目	試験方法
性状	目視
エンドトキシン試験*1	比濁法 (日本薬局方)
マイコプラズマ否定試験*2	核酸増幅法 (日本薬局方参考情報)

*1: 出荷日に回収する心筋細胞シートの最終洗浄液 (出荷判定までに結果が得られる範囲で最も遅い時点の検体) を用いて試験を行う。

*2: 出荷日に回収する心筋細胞シートの培養上清 (出荷判定までに結果が得られる範囲で最も遅い時点の検体) を用いて試験を行う。

2.3.7 製品の安定性

製品の主な安定性試験の概略は、表 12 のとおりである。

表 12 製品の安定性試験の概略

試験名	ロット数	製法	保存条件	実施期間 ^{*1}	保存形態
長期保存試験	3	製法Ⅱ	15～23℃	66 時間	一次容器： 二次容器：
	1	製法Ⅳ (申請製法)	15～23℃	48 時間	一次容器：UpCell ADVANCE 6cm dish、 ディッシュリッド 二次容器：ディッシュホルダー、本体及び

*1：ゼラチンゲルを融解及び除去し、HBSS (+) に 6 時間漬浸した試料に対して試験が実施された。

製法Ⅱで製造した製品を用いた長期保存試験について、66 時間保存した一部のロットで細胞残存率の低下が認められた。なお、現在、製法Ⅳ（申請製法）で製造した製品を用いた長期保存試験及び輸送時安定性試験が実施中であり、当該試験結果も踏まえ、製品の有効期間を設定すると申請者は説明している。

2.4 ベリフィケーション

製造工程に関して、目的の品質の製品を一貫して製造できることを予測的にプロセスバリデーションで担保することが困難であることから、市販後の製造で継続的に、以下の項目により構成されるベリフィケーションを実施することで、ロットごとに目的の品質の製品が製造できたことを確認する計画とされている。

- 製造工程パラメータ
- 工程内管理試験（表 2 及び表 8）
- 重要中間体及び製品の規格及び試験方法（表 6 及び表 11）
- 確認試験（日本薬局方 無菌試験法（メンブランフィルター法））

2.R 機構における審査の概略

機構は、重要中間体及び製品の品質について、以下のように考える。

重要中間体及び製品の貯法及び有効期間については、今後提出される試験成績も踏まえ、貯法及び有効期間に対する判断を審査報告（2）で報告する。それら以外の本品の品質管理については、現時点で問題はないと考える。

なお、本品の作用機序は十分に明らかにされていないと考えるため（3.R.1 項参照）、市販後も引き続き本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、ベリフィケーションで得られる情報等も踏まえ、本品の品質管理戦略の改良等の必要な措置を講じることが必要と考える。

3. 非臨床薬理に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力又は性能を裏付ける試験

本品の効力又は性能を裏付ける試験に関する資料として、以下に示す試験成績等が提出された。

3.1.1 ヌードラット心筋梗塞（心筋動脈完全閉塞）モデルを用いた試験（CTD 4.2.1.1-1）（試験番号：10558）

雄心筋梗塞モデル免疫不全ラット²⁾に対し、本品群（10匹）では開胸後、本品 2.9×10^6 cells（1枚）³⁾が心臓表面（左室前壁）に移植され、フィブリノゲン・アプロチニン液及びトロンビン・塩化カルシウム液⁴⁾で固定された。また、偽手術群（11匹）では本品群と同様に開胸後、フィブリノゲン・アプロチニン液及びトロンビン・塩化カルシウム液が心臓表面に滴下された。処置後8週までの心機能（LVEF、FS、左室拡張末期径、左室収縮末期径、拡張末期左室前壁厚及び拡張末期左室後壁厚）が心エコー図検査により評価された。

心エコー図検査による心機能の結果は表13のとおりであり、処置後2、4、6及び8週時点における本品群のLVEF及びFSは、偽手術群と比較して有意に高値であった。

表13 心エコー図検査による心機能の結果

項目	試験群	処置前	処置後 2週時点	処置後 4週時点	処置後 6週時点	処置後 8週時点
LVEF (%)	偽手術群 ^{*1}	53.2±0.9	53.2±0.7	53.3±0.7	52.8±0.8	52.3±0.9
	本品群	53.5±0.5	60.1±0.9 ^{*2}	60.2±1.1 ^{*2}	60.5±0.9 ^{*2}	60.5±1.0 ^{*2}
FS (%)	偽手術群 ^{*1}	22.4±0.5	22.3±0.4	22.4±0.4	22.1±0.4	21.9±0.5
	本品群	22.6±0.3	26.4±0.5 ^{*2}	26.5±0.7 ^{*2}	26.7±0.6 ^{*2}	26.6±0.6 ^{*2}
左室拡張末期径 (mm)	偽手術群 ^{*1}	7.5±0.2	8.2±0.2	8.4±0.2	8.7±0.2	8.9±0.2
	本品群	7.4±0.2	8.0±0.2	8.3±0.2	8.7±0.2	8.9±0.2
左室収縮末期径 (mm)	偽手術群 ^{*1}	5.8±0.2	6.4±0.2	6.5±0.2	6.8±0.2	7.0±0.2
	本品群	5.7±0.1	5.9±0.2	6.1±0.2	6.4±0.2	6.5±0.2
拡張末期左室前壁厚 (mm)	偽手術群 ^{*1}	1.1±0.0	1.1±0.0	1.1±0.0	1.1±0.0	1.0±0.0
	本品群	1.1±0.0	1.1±0.0	1.1±0.0	1.2±0.0 ^{*2}	1.1±0.0 ^{*2}
拡張末期左室後壁厚 (mm)	偽手術群 ^{*1}	1.9±0.0	1.9±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0
	本品群	1.9±0.0	1.9±0.0	2.0±0.0	2.1±0.0	2.1±0.0

平均値±標準誤差。

*1：偽手術後当日に1匹が死亡したため、処置前を除き10匹で評価された。

*2：偽手術群との比較で $p < 0.01$ (Student t 検定)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヌードラット心筋梗塞（心冠動脈完全閉塞）モデルにおけるサイトカイン分泌能評価（CTD3.2.S.3.1-2、参考資料）

種々のサイトカインを測定可能なマルチプレックスイムノアッセイを用いて、種々のサイトカインを解析したところ、種々のサイトカインについて測定値が得られた。そのうち、相対的に高い発現を示し、かつ心筋細胞からの産生が見込まれるサイトカインとして、種々のサイトカイン（種々のサイトカイン）が特定された。

これら種々のサイトカインの本品移植による心機能への影響を評価するため、雄心筋梗塞モデル免疫不全ラット²⁾に本品 2.9×10^6 cells（1枚）³⁾を移植し、移植後1週時点の移植部位及び移植部位近傍から抽出したRNAを検体としてラット遺伝子及びヒト遺伝子のシーケンス解析が実施された。

2) 8～9週齢の雄性ヌードラット (F344/NJcl-*rnu/rnu*) の左冠動脈前下行枝を結紮後11及び12日に心エコー検査を行い、LVEFが30～55%の個体が心筋梗塞モデル動物として採用された。

3) ラットの心臓の左室前壁に移植できる大きさのシートとして作製された。ヒトの体重を60kg、ラットの体重を0.25kgとした場合、体重換算で臨床移植細胞数の約7倍に相当する。

4) 種々のサイトカイン。

移植部位の心臓組織におけるラット遺伝子の解析結果から、偽手術群と比較して発現量に変動が認められた遺伝子が特定された。IPA ソフトウェアにおける Upstream Analysis 機能の Causal Network Analysis (Bioinformatics 2013; 30: 523-30) の解析結果とマルチプレックスシームノアッセイにより特定された⁵⁾種のサイトカインを比較した結果、これらの遺伝子の発現に作用したサイトカインとして、⁵⁾、⁵⁾、⁵⁾及び⁵⁾が予測された。移植部位及び移植部位近傍組織におけるヒト遺伝子の解析により移植した本品由来の⁵⁾、⁵⁾、⁵⁾及び⁵⁾遺伝子の発現を確認した結果、4 匹中 3 匹の心臓組織検体において⁵⁾、⁵⁾及び⁵⁾遺伝子発現が検出され、⁵⁾遺伝子発現は検出されなかった⁵⁾。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 ミニブタを用いた本品の心血管系評価試験 (CTD4.2.1.3-1)

表 14 に示す、雄ミニブタを用いた安全性薬理試験 (28 日間観察) が実施された。その結果、本品移植による心血管系への影響は認められなかった。

表 14 安全性薬理成績の概略

試験系	移植経路	観察期間	用量 (cells/sheet/body)	結果概要	添付資料
雄ミニブタ (ゲッチン ゲン)	心臓表面	28 日間	偽手術群 (4 匹) *1 : 0 本品群 (4 匹) : 9.9×10^7 (3 枚 (1 枚あたり 3.3×10^7 cells))	処置後 7 日時点において、本品群の収縮期血圧の値が偽手術群と比較して高値であったが、拡張期血圧及び平均血圧で有意な差は認められなかったことから、本品移植による影響ではないと判断された。 その他の評価項目 (一般状態、体重、摂餌量、心拍数、心電図 (QTc*2、酸素飽和度及び剖検) について、本品群と偽手術群に差は認められなかった。	4.2.1.3-1

*1 : 本品群と同様に開胸後、フィブリノゲン・アプロチニン液及びトロンビン・塩化カルシウム液が滴下された。

*2 : RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅及び QT 間隔が計測され算出された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床薬理に関する申請者の説明を了承した。

3.R.1 本品の作用機序について

申請者は、本品の作用機序について、以下のように説明している。

心筋梗塞モデル免疫不全ラットを用いた試験において、本品群の LVEF 及び FS は対照群と比較し有意に高値であったことから、本品移植による心機能改善が示された。

また、心筋梗塞モデル免疫不全ラットの移植部位及び移植部位近傍において発現を確認したヒト遺伝子 (⁵⁾、⁵⁾及び⁵⁾の発現タンパク質は、既知の主な生物学的作用として、血管新生 (⁵⁾)、幹細胞誘引 (⁵⁾) 及び抗炎症 (⁵⁾) が知られているため、これらのサイトカインが移植した本

⁵⁾ 1 匹からはヒト遺伝子が検出されず、移植細胞が残存しなかった可能性又はラット心臓組織中の微量なヒト RNA を検出する系であるため、移植細胞が残存していても検出できなかった可能性が考えられた。

品から産生されることで、ラット心臓にパラクライン効果を引き起こし、心機能改善効果に関連した可能性が考えられる。

以上より、本品を心臓表面に移植することで、本品から産生される種々のサイトカインによりパラクライン効果作用を引き起こすことで、心機能を改善することが期待されると考える。

なお、他のサイトカインが本品の作用に関与している可能性は否定できないことから、引き続き多面的に作用機序についての評価を継続する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

心筋梗塞モデル免疫不全ラットを用いた試験の結果から、本品移植が心機能改善に寄与する可能性が示唆されたと考える。本品移植に伴う心機能改善が、申請者が説明するパラクライン効果のみであるか、またパラクライン効果に寄与するサイトカインは██████、██████ 及び██████ のみかは明らかにされていないと考えるため、市販後にも引き続き本品の作用機序の解明を継続することが重要と考える。

4. 体内動態に関する資料及び機構における審査の概略

本品の非臨床体内動態に関する資料として、本品及び本品類似品⁶⁾のNOGマウスを用いた単回移植毒性試験及び*in vivo*造腫瘍性試験の成績が提出された。

4.1 非臨床体内動態

4.1.1 分析法

本品の非臨床体内動態評価において、各組織中のヒト由来細胞はヒトAlu-qPCR法により評価された。また、心臓及び胸壁のLamin陽性細胞は免疫組織化学染色法により測定された。

4.1.2 生体内分布

本品及び本品類似品を用いて、表15に示す試験が実施された。

⁶⁾ 重要中間体の未分化iPS細胞除去工程で██████処理を行わず製造された被験物質。██████発現量は重要中間体の規格値より高い値であったが、その他の試験項目は重要中間体の規格を満たしている。

表 15 本品及び本品類似品の心臓表面への単回移植による生体内分布試験

試験系	観察期間	被験物質	用量 (cells/sheet/body)	結果概要	添付資料
雌雄 NOG マウス	4 週間	本品	7.5×10 ⁵ (1 枚)	移植後 4 週時点において、雄 3 匹 ^{*1} 全数及び雌 4 匹全数の心臓でヒト由来細胞が検出されたが、その他の組織（肺、肝臓、脾臓、腎臓、骨髄、卵巣、精巣及び大脳）ではヒト由来細胞は定量下限未満であった。 移植後 4 週時点において、雄では 8 匹 ^{*2} 中、1 匹の心膜脂肪組織及び 6 匹の胸壁開胸部で Lamin 陽性細胞が検出された。雌では 11 匹 ^{*3} 中、1 匹の心膜脂肪組織及び 8 匹の胸壁開胸部で Lamin 陽性細胞が検出された。	4.2.2. 3-1
		本品 類似品		移植後 4 週時点において、雄 4 匹全数及び雌 4 匹全数の心臓、雌 2 匹の肺でヒト由来細胞が検出されたが、その他の組織（肝臓、脾臓、腎臓、骨髄、卵巣、精巣及び大脳）ではヒト由来細胞は定量下限未満であった。 移植後 4 週時点において、雄では 9 匹 ^{*4} 中、1 匹の心膜/心筋表面及び 7 匹の胸壁開胸部で Lamin 陽性細胞が検出された。雌では 10 匹 ^{*5} 中、1 匹の心膜脂肪組織及び 9 匹の胸壁開胸部で Lamin 陽性細胞が検出された。	
雌雄 NOG マウス	45 週間	本品	7.5×10 ⁵ (1 枚)	移植後 45 週時点において、雄では 20 匹中、18 匹の心膜/心筋表面及び全数の胸壁開胸部で Lamin 陽性細胞が検出された。雌では 18 匹中、17 匹の心膜/心筋表面及び全数の胸壁開胸部で Lamin 陽性細胞が検出された。	4.2.3. 4-1

*1：本品を 4 匹に移植したが、1 匹が死亡により脱落したため、3 匹で解析を行った。

*2：本品を 10 匹に移植したが、2 匹が死亡により脱落したため、8 匹で解析を行った。

*3：本品を 11 匹に移植し、1 匹が死亡により脱落したため、1 匹を追加して 11 匹で解析を行った。

*4：本品を 10 匹に移植したが、1 匹が死亡により脱落したため、9 匹で解析を行った。

*5：本品を 11 匹に移植したが、1 匹が死亡により脱落したため、10 匹で解析を行った。

4.1.3 代謝及び排泄

本品の代謝及び排泄を評価するための非臨床試験は実施されていない。

4.2 臨床体内動態

本品の臨床体内動態評価は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本品の体内動態について、本品の臨床での移植に際しては免疫抑制剤の投与は移植後 90 日間までとされており（6.R.5 項参照）、以下の点を踏まえると、心臓に移植された本品は、移植後 3 カ月程度移植部位に残存し 6 カ月以内に消失すると考えられると説明している。

- 本品を NOG マウスの心臓に移植した結果、移植後 45 週時点の移植部位及び移植部位近傍において Lamin 陽性細胞の残存が確認された。しかしながら、免疫不全マウスを用いた試験は移植細胞が生着しやすい条件での評価になるため、免疫系が働く状態では、同種又は異種の移植細胞は免疫応答により速やかに消失すると考えられる。
- カニクイザルに対し、カニクイザル由来 iPS 細胞から作製した心筋細胞シートを心臓表面に移植後、免疫抑制剤投与下で生着を評価した試験において、残存移植細胞は移植後経時的に減少し、移植後 4 カ月までは心臓に残存が認められたが、移植後 6 カ月時点では検出されなかったことが報告されている（Transplantation 2019; 103: 1582-90）。

また、以下の点を踏まえると、本品の臨床での移植に際し、他の臓器に分布する可能性は低いと考えられると説明している。

- 本品を用いた試験では全数で肺を含む心臓以外の組織におけるヒト由来細胞は定量下限未満であった。本品類似品を用いた試験にて、移植後4週時点で雌2匹の肺からヒト由来細胞が検出されたが、移植時にわずかに付着したヒト由来細胞が生着した可能性又は剖検・採材の過程でヒト由来細胞が付着した可能性が高いと考えられる。
- 非臨床試験では、移植後、心膜を縫合せずに閉胸していたが、本品の臨床での移植に際しては、移植後、心膜を縫合して閉胸することを基本としているため、胸腔内に本品が脱落する可能性は低いと考える。

機構は、本品の臨床体内動態評価は実施されておらず、ヒトでの本品移植後の生着期間は不明であるものの、本品の体内動態について現時点で特段の懸念はないと判断した。

5. 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

本品の非臨床安全性に関する資料として、免疫不全マウスを用いた単回移植の一般毒性試験及び造腫瘍性試験の成績が提出された。

5.1 単回移植毒性試験

表16に示す、本品及び本品類似品を用いた単回移植毒性試験が実施された。

表16 一般毒性試験

試験系	移植経路	観察期間	用量 (cells/sheet/body)	主な所見	添付資料
雌雄マウス (NOG)	心臓表面	4週間	偽手術群*1: 0 本品群: 7.5×10^5 (1枚) 本品類似品群: 7.5×10^5 (1枚)	死亡: 偽手術群 4/12 (雄)、本品群 3/11 (雄)、本品類似品群 1/10 (雄) 1/11 (雌) 心臓と開胸部の癒着、開胸部の好酸性物質、心膜・心筋表面の炎症性細胞浸潤・線維化、心膜脂肪組織の炎症性細胞浸潤、開胸部胸壁の炎症性細胞浸潤・出血、肺のうっ血 偽手術群: 左心室側の心膜・心筋表面の線維化、心膜脂肪組織の炎症性細胞浸潤 本品群: 左心室側の心膜・心筋表面の線維化 本品類似品群: 左心室側の心膜・心臓表面の線維化	4.2.3.1-1

*1: 偽手術群では本品群と同様に開胸後、フィブリノゲン・アプロチニン液及びトロンピン・塩化カルシウム液が滴下された。

死亡例も含め、各群で認められた所見は開胸手術に伴う生体反応であり、被験物質の影響を示唆する所見ではないと判断された。

5.2 造腫瘍性試験

軟寒天コロニー形成試験、核型分析試験、細胞増殖特性解析試験及び NOG マウスを用いた造腫瘍性試験が実施され、本品を構成する細胞及び本品中に含有される未分化 iPS 細胞の造腫瘍性リスクはないと考察されている。

5.2.1 軟寒天コロニー形成試験 (4.2.3.4-13)

本品及び本品類似品から分散させた心筋細胞を用いて軟寒天コロニー形成試験が実施された。本品及び本品類似品から分散させた心筋細胞では足場非依存性の細胞増殖は認められなかった。

5.2.2 遺伝的安定性試験 (4.2.3.4-14,15)

本品を用いて、ゲノム DNA を抽出後にアレイ CGH による遺伝的安定性評価が実施された。本品から抽出したゲノム DNA は WCB から抽出したゲノム DNA と比較して有意な CNV 異常は認められなかった。

5.2.3 細胞増殖特性解析試験 (4.2.3.4-16)

本品から分散させた心筋細胞を 1 継代培養した細胞を用いて、6 継代まで培養し培養速度を評価する細胞増殖特性解析が実施された。本品から分散させた心筋細胞は培養継代中に細胞増殖速度の有意な上昇は認められなかった。

5.2.4 NOG マウスを用いた造腫瘍性試験

表 17 に示す、NOG マウスを用いた造腫瘍性試験が実施された。

表 17 造腫瘍性試験

試験名	概要・結果	添付資料
雌雄マウス (NOG)	7 週齢の NOG マウスの心臓表面に本品 7.5×10^5 cells/sheet (1 枚) を移植し、移植後 45 週時点で剖検された。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、器官重量測定、病理組織学的検査、免疫組織学的検査が実施された。散在性の間質細胞が心膜、心筋表面及び胸壁に認められた。造腫瘍性を示唆する所見は認められなかった。	4.2.3.4-1
雌雄マウス (NOG)	7 週齢の NOG マウスの心臓表面に本品又は本品類似品 7.5×10^5 cells/sheet (1 枚) を移植し、移植後 16 週時点で剖検された。一般状態観察、体重測定、器官重量測定、病理組織学的検査、免疫組織学的検査が実施された。いずれの被験物質についても、造腫瘍性を示唆する所見は認められなかった。	4.2.3.4-2,3,4,5,6,7 (参考)

5.3 製造工程由来不純物の安全性評価

本品の製造工程由来不純物について、本品における残存量、公表論文及び本品 (製法 II)⁷⁾ を用いた単回移植試験成績 (5.1 項参照) に基づく安全性評価の結果から、最終製品に残存する不純物がヒトでの安全性上の懸念は低いと申請者は説明している。

⁷⁾ 重要中間体の製法は製法 B。ゲル包埋はされていない。

5.4 副成分の安全性評価

本品の副成分は、ゼラチン及び HBSS である。臨床投与量における本品中のこれらの副成分の含有量を踏まえ、各副成分の安全性評価が実施され、ヒトに対する安全性上の懸念は小さいと申請者は考察している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び以下の検討から、本品の非臨床安全性について特段の懸念はないと判断した。

5.R.1 本品の造腫瘍性リスクについて

本品の主成分は未分化多能性幹細胞である iPS 細胞から分化誘導した細胞であることから、最終製品中に未分化 iPS 細胞が残存すること及び移植後に細胞が形質転換すること、また、それらに伴う造腫瘍性のリスクが想定される。申請者は、本品の造腫瘍性について、以下のように説明している。

未分化 iPS 細胞は、本品の重要中間体である iPS 細胞から分化誘導された心筋細胞の製造過程における [] 処理により除去される。また、 [] 処理後の工程内管理試験並びに重要中間体の規格試験における [] を用いた純度試験において、それぞれ [] 及び [] で管理されるため、本品に混入する未分化 iPS 細胞は少なく、造腫瘍性リスクは低いと考える。本品の NOG マウスを用いた造腫瘍性試験で造腫瘍性を示唆する所見が認められていない (5.2.4 項参照) こと、本品の軟寒天コロニー形成試験、遺伝的安定性試験及び細胞増殖特性解析試験の結果から悪性形質転換の懸念は示唆されていないことから、未分化 iPS 細胞の混入及び細胞の形質転換による造腫瘍性の懸念は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 臨床試験の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略

本品の有効性及び安全性の評価資料として、表 18 のとおり国内臨床試験 2 試験の成績が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧 (評価資料)

相	試験名 (jRCT 番号)	対象患者	症例数	用法・用量の概略	観察期間	評価項目
I/II	CVSC0005 (jRCT2053190081)	慢性虚血性心疾患による重症心不全患者	8	<本品> 1×10 ⁸ cells (細胞シート 3 枚、1 枚あたり 3.3×10 ⁷ cells) を開胸手術で心臓表面に移植。 <免疫抑制剤> 本品移植後翌日から免疫抑制剤 3 剤 (プレドニゾロン、タクロリムス及びミコフェノール酸モフェチル) を 90 日間 (漸減期間を含む) 経口投与。	本品移植後 52 週間	有効性 安全性
I	CVSC0101 (継続試験) (jRCT2053220055)	CVSC0005 試験で本品の移植を受けた患者	3	非介入	製造販売後調査終了まで	安全性

6.1 CVSC0005 試験 (CTD 5.3.5.2-1<2019年12月～2024年3月>)

20歳以上の慢性虚血性心疾患による重症心不全患者（目標症例数：8例）を対象に、本品の有効性及び安全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国内試験（CVSC0005試験）が、5施設で実施された。

主な選択・除外基準は、表19のとおりであった。

表19 主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 慢性虚血性心疾患患者。 NYHA心機能分類[*]がⅢ～Ⅳ度の心不全患者。 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、経口強心薬等の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。 20歳以上の患者。 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。 安静時におけるLVEF（心エコー図検査）が35%以下の患者。
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 自己免疫疾患等を有する患者。 使用する免疫抑制剤にアレルギー又は過敏症を有する患者。 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。
<p>*：NYHA心機能分類</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>IV度：身体活動を制限して安静にしているにもかかわらず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。</p>	

本試験は、コホートA、コホートB-I/B-II及びコホートCの3つのコホートから構成され、本品 1×10^8 cells（細胞シート3枚、1枚あたり 3.3×10^7 cells）を移植するコホートAの3例の移植後26週時点での効果安全性評価委員会の判定を踏まえ、以下のいずれかに従って実施する計画であった。

- 本品 1×10^8 cellsを移植するコホートB-Iに5例を組み入れ、コホートA及びB-Iの8例で安全性及び有効性を評価する。
- 本本品 $1.67 \sim 2 \times 10^8$ cells（細胞シート5～6枚、1枚あたり 3.3×10^7 cells）を移植するコホートB-IIに4例を組み入れ、さらに、本品 $1.67 \sim 2 \times 10^8$ cellsを移植するコホートCに3例組み入れ、コホートA、B-II及びCの10例で安全性を評価し、コホートB-II及びCの7例で有効性を評価する。

用法及び用量又は使用方法は、左側開胸で露出した心臓表面に本品 1×10^8 cells（細胞シート3枚、1枚あたり 3.3×10^7 cells）又は $1.67 \sim 2 \times 10^8$ cells（細胞シート5～6枚、1枚あたり 3.3×10^7 cells）を1回移植することとされた。

また、本品に対する拒絶反応の抑制を目的として、本品移植後翌日から、免疫抑制剤3剤（プレドニゾロン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル）を、心移植での用法・用量⁸⁾を参考に、漸減期

⁸⁾ プレドニゾロンは、2016年版心臓移植に関する提言（日本循環器学会）における用法「成人には、初回量として、1日20～60mg（0.4～1.2mg/kg）を1～4回に分割経口投与する。年齢、症例により適宜増減する。」を参考とした。

間（症状に応じて、適宜、増減、中断、中止することは可能）を含めて90日間服用することとされた⁹⁾。
本試験の観察期間は、本品移植後52週間とされた。

本試験では、コホートAに3例及びコホートB-Iに5例が組み入れられ、合計8例に開胸手術及び本品移植が実施され、全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

本品が移植された8例の患者背景は、表20のとおりであった。同意取得時の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は61.1±7.3歳、体重は70.0±11.7kg、収縮期血圧は110.8±14.2mmHg、拡張期血圧は62.5±6.3mmHg、脈拍数は69.0±8.1回/分、BNPは126.5±120.6pg/mL、LVEFは30.5±7.6%であった。8例全例が冠動脈血行再建術（PCI又はCABG）の治療歴を有した。

表20 患者背景の一覧

コホート	症例番号	年齢	性別	原疾患の発症時期	心臓血管関連合併症	心疾患治療歴	薬物治療歴*	NYHA心機能分類
コホートA	■	51	男	20■年 ■月	高血圧 高尿酸血症 脂質異常症 心室性期外収縮	PCI IABP PCPS 補助循環用ポンプカテーテル (IMPELLA) ICD	<u>β遮断薬</u> ACE阻害剤 <u>ARB</u> <u>MRA</u>	III
	■	71	男	20■年	睡眠時無呼吸症候群 高尿酸血症 脂質異常症 腎不全 糖尿病 心室性期外収縮	PCI	<u>β遮断薬</u> <u>MRA</u> <u>ループ利尿剤</u>	III
	■	61	男	20■年 ■月	脂質異常症	CABG 弁形成 ICD	<u>抗不整脈薬</u> <u>β遮断薬</u> <u>ARB</u>	III
コホートB-I	■	51	男	20■年 ■月	高血圧 脂質異常症 閉塞性動脈硬化症 糖尿病 発作性心房細動	CABG	Ca拮抗薬 <u>β遮断薬</u> <u>抗不整脈薬</u> ACE阻害剤 <u>MRA</u> <u>SGLT2阻害薬</u> <u>ARNI</u>	III

9) 免疫抑制剤は以下の用法・用量で使用された。

• プレドニゾロン

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

• タクロリムス

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

• ミコフェノール酸モフェチル

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

	6	男	20 年	高血圧 脂質異常症	PCI	ARB <u>β 遮断薬</u> ループ利尿剤 強心薬 (ドブタミン) <u>MRA</u> <u>ARNI</u> バソプレシン V ₂ 受容 体拮抗薬	III
	5	男	20 年	高血圧 高尿酸血症 糖尿病 腹部大動脈瘤	PCI	<u>ACE 阻害剤</u> <u>β 遮断薬</u> 血管拡張薬 ループ利尿剤 Ca 拮抗薬 <u>SGLT2 阻害薬</u>	III
	5	男	20 年 月	脂質異常症 腎不全	CABG	<u>β 遮断薬</u> ACE 阻害剤 ループ利尿剤 <u>SGLT2 阻害薬</u> <u>MRA</u> <u>ARNI</u>	III
	6	女	20 年 月	高血圧 糖尿病 脂質異常症 高尿酸血症 腎不全 発作性心房細動 陳旧性前壁心筋梗塞	PCI CRT-D	<u>β 遮断薬</u> ACE 阻害剤 <u>SGLT 阻害薬</u> <u>ループ利尿剤</u> <u>バソプレシン V₂ 受容</u> <u>体拮抗薬</u> <u>MRA</u> 強心薬 (ドブタミン) 抗不整脈薬 <u>ARNI</u> <u>経口強心薬</u>	III

* : 下線は、本品の移植時点で投与継続していた薬剤。

本品の移植に関する情報は、表 21 のとおりであった。また、本品の移植に伴う手術時間は 1~2 時間であった。

表 21 移植に関する情報一覧

症例番号	開胸部位	移植部位	術中出血量 (mL)
	左第 4 肋間	左前壁、側壁	20
	第 5 肋間	左室側壁、前壁	20
	第 4、5 肋間	左室側壁、前壁	20
	左第 5 肋間	左室前側壁	10
	左肋間	心表面	10
	肋間開胸	左心室表面	30
	左第 5 肋間	左前側壁	24
	左側開胸	左室前壁	5

有効性の主要評価項目は、移植後 26 週時点の心エコー図検査¹⁰⁾による LVEF が移植前と比較して改善していると評価された患者数とされた。心エコー図検査による LVEF の移植前からの変化量は、「+5%以上」の場合が「改善」、「-5%以上、+5%未満」の場合が「維持」、「-5%未満」の場合が「悪化」と

¹⁰⁾ 症例番号及び撮像日をマスキングし、ランダムに並び替えられた画像が画像解析専門施設で解析された。

定義された。

有効性解析対象集団 8 例における移植後 26 週時点の心エコー図検査による LVEF の移植前からの変化量は表 22 のとおりであり、移植後 26 週時点の心エコー図検査による LVEF が移植前と比較して改善していると評価された患者数は、8 例中 2 例（症例 [] 及び []）であった。

表 22 移植後 26 週時点の LVEF（心エコー図検査）の移植前からの変化量

症例番号	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
移植前 LVEF (%)	25.6	20.5	32.7	32.3	38.7	36.3	19.9	37.9
移植後 26 週時点 LVEF (%)	29.1	15.4	47.7	23.2	44.3	33.0	20.2	26.5
変化量 (%)	3.5	-5.1	15.0	-9.1	5.6	-3.3	0.3	-11.4

有効性の副次評価項目において、左室全体の収縮機能の評価として、心エコー図検査及び CT 検査による LVEF が、心臓リモデリングの評価として、心エコー図検査及び CT 検査による LVESVI 及び LVEDVI 並びに CTR が、心不全の重症度の評価として、NYHA 心機能分類、運動耐容能（SAS、6MWD、Peak VO₂、AT 及び VE/VCO₂）、BNP、NT-proBNP 等が、血行動態の評価として、心臓カテーテル検査による RAP、main PAP 及び PAWP が測定された。

CTR¹¹⁾ 以外の結果は、表 23～26 のとおりであった。

¹¹⁾ 申請者より、CTR は心腔の定量的評価は難しく、また、心膜液貯留、撮影条件等、リモデリングとは直接関係しない要因の影響を受けやすいことから、心臓リモデリングの評価には適切ではないと判断された。なお、移植前と比較して、移植後 52 週時点の CTR が 5%以上縮小した改善傾向を示す患者は 1 例（症例 []）、5%以上拡大した患者は 1 例（症例 []）であり、他の 6 例の変動は 5%未満であった。

表 23 LVEF、LVESVI 及び LVEDVI の推移

症例番号	評価時期	心エコー図検査			CT 検査		
		LVEF (%)	LVESVI (mL/m ²)	LVEDVI (mL/m ²)	LVEF (%)	LVESVI (mL/m ²)	LVEDVI (mL/m ²)
■	移植前	25.6	92.6	124.4	35.1	90.2	139.0
	移植後 26 週	29.1	111.2	157.4	29.2	95.7	135.1
	移植後 52 週	21.7	90.9	116.1	32.5	76.8	113.8
■	移植前	20.5	144.7	181.9	18.4	157.2	192.7
	移植後 26 週	15.4	176.2	208.2	17.3	169.7	205.1
	移植後 52 週	19.7	167.0	207.9	—	—	—
■	移植前	32.7	57.3	85.1	36.8	58.7	92.9
	移植後 26 週	47.7	46.5	88.9	36.7	64.1	101.1
	移植後 52 週	43.2	50.3	88.6	41.1	56.8	96.4
■	移植前	32.3	98.0	144.8	28.3	99.1	138.2
	移植後 26 週	23.2	95.1	123.9	28.4	95.6	133.6
	移植後 52 週	25.1	117.0	156.1	36.9	72.3	114.7
■	移植前	38.7	52.4	85.5	34.9	69.3	106.6
	移植後 26 週	44.3	72.8	130.7	33.7	50.1	75.5
	移植後 52 週	33.2	76.4	114.4	35.1	49.1	75.6
■	移植前	36.3	63.3	99.5	27.7	65.0	89.9
	移植後 26 週	33.0	83.6	124.9	35.1	70.1	108.0
	移植後 52 週	35.2	65.9	101.8	34.9	69.0	106.1
■	移植前	19.9	116.6	145.6	20.0	146.6	183.31
	移植後 26 週	20.2	128.9	161.6	23.6	146.5	191.9
	移植後 52 週	31.0	126.4	183.1	20.7	152.3	191.9
■	移植前	37.9	46.6	75.1	—	—	—
	移植後 26 週	26.5	93.2	126.8	27.8	90.1	124.9
	移植後 52 週	31.9	70.8	103.9	29.7	80.8	114.9

— : データなく評価不能。

表 24 NYHA 心機能分類及び運動耐容能の推移

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

— : データなく評価不能

表 25 BNP 及び NT-proBNP の推移

症例番号	評価時点	BNP (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)
■	移植前	76.4	288
	移植後 26 週	239	870
	移植後 52 週	113	538
■	移植前	386	1,340
	移植後 26 週	670	1,700
	移植後 52 週	875	2,650
■	移植前	59.8	330
	移植後 26 週	116	415
	移植後 52 週	175	762
■	移植前	196	829
	移植後 26 週	119	750
	移植後 52 週	134	571
■	移植前	18.2	44
	移植後 26 週	215	211
	移植後 52 週	39.0	60
■	移植前	32.2	144
	移植後 26 週	48.2	140
	移植後 52 週	58.2	186
■	移植前	154	870
	移植後 26 週	35.3	456
	移植後 52 週	88.4	433
■	移植前	89.5	954
	移植後 26 週	346	1,110
	移植後 52 週	119	902

表 26 RAP、main PAP 及び PAWP の推移

症例番号	評価時点	RAP (mmHg)	main PAP (mmHg)	PAWP (mmHg)
■	移植前	4	12	6
	移植後 26 週	5	15	11
	移植後 52 週	1	10	3
■	移植前	4	12	8
	移植後 26 週	5	15	9
	移植後 52 週	5	16	8
■	移植前	7	19	12
	移植後 26 週	9	19	14
	移植後 52 週	9	25	18
■	移植前	2	12	4
	移植後 26 週	5	13	8
	移植後 52 週	2	12	4
■	移植前	5	15	8
	移植後 26 週	5	16	11
	移植後 52 週	6	15	8
■	移植前	3	8	3
	移植後 26 週	3	13	7
	移植後 52 週	3	11	5
■	移植前	4	14	10
	移植後 26 週	2	16	8
	移植後 52 週	1	19	10
■	移植前	9	21	14
	移植後 26 週	6	39	25
	移植後 52 週	3	25	6

また、各患者の心機能¹²⁾、運動耐容能¹³⁾、心不全の病態及び予後へ与えた影響に基づき、各治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師による総合評価が行われた。当該総合評価は、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効果安全性評価委員会において、その妥当性が確認され、最終評価として「有効」、「無効」又は「判定不能」の 3 区分で判定された。

総合評価の結果は表 27 のとおりであり、移植後 26 週時点では、6 例が有効、2 例が無効と判断された。また、移植後 52 週時点では 8 例全例が有効と判断された。

表 27 総合評価の結果

症例番号	評価日	治験責任医師又は治験分担医師による評価	効果安全性評価委員会による評価
■	移植後 26 週時点	総合評価：有効 本品移植後、退院直後に心理的な側面での胸部不快感から入院したが症状は回復。心機能及び運動耐容能のいずれも改善が認められたことから有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし

¹²⁾ 経胸壁心エコー図検査による LVEF 及び左室容積並びに CT 検査による左室容積及び左室壁運動に基づき判定された。

¹³⁾ NYHA 心機能分類、6MWD、Peak VO₂、SAS スコア、ミネソタ心不全質問票総合点、SF-36 総合点の評価及びその他日常生活での特筆すべき変化に基づき総合的に評価された。

	移植後52週時点	総合評価：有効 心機能及び運動耐容能のいずれも改善が認められたことから有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
■	移植後26週時点	総合評価：無効 心機能は悪化、心不全自覚症状は改善したが、運動耐容能の改善は認められなかった。進行性の病態である虚血性心筋症であることを考慮すると、一定の効果が得られた可能性はあるものの、無効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：無効
		(1) 心機能：悪化 (2) 運動耐容能：維持 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり	(1) 心機能：悪化 (2) 運動耐容能：維持 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり
■	移植後52週時点	総合評価：有効 心機能は維持、心不全自覚症状は改善が認められたが、運動耐容能の改善は認められなかった。進行性の病態である虚血性心筋症であることを考慮すると、一定の治療効果が得られた可能性はあり、有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 機能：維持 (2) 運動耐容能：維持 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり	(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：維持 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり
■	移植後26週時点	総合評価：有効 心機能及び運動耐容能のいずれも改善が認められたことから有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり	(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり
■	移植後52週時点	総合評価：有効 心機能及び運動耐容能のいずれも改善が認められており、有効と判断	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
■	移植後26週時点	総合評価：有効 心機能及び運動耐容能のいずれも改善が認められたことから、有効と判断	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
■	移植後52週時点	総合評価：有効 心機能は改善、運動耐容は移植後38週時点で右膝蓋骨骨折により観血的整復固定術を受けたことで筋力低下を引き起こしたと考えられるものの、移植後52週時点では総合的に改善しており、術後に社会復帰も達成されていることから、有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし

■	移植後 26週 時点	総合評価：有効 心機能は評価項目によって解釈が異なるものの、概ね維持～改善。虚血性心疾患を発症してから7年の経過であり、本品移植後、運動耐容能は総じて改善傾向であった。術前の社会生活に戻りつつある等、QOLも高く有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
	移植後 52週 時点	総合評価：有効 26週時点の判断と同様。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
■	移植後 26週 時点	総合評価：有効 心機能は評価項目によって評価が異なるものの、概ね維持～改善。虚血性心疾患の初発から12年、LVEFが40%台で推移していたが、CVSC005試験参加1年前に再び心筋梗塞を発症しLVEFが30%前半まで低下した。移植後、運動耐容能の改善が認められており、社会復帰も果たしていること等も考慮し有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
	移植後 52週 時点	総合評価：有効 26週時の判断と同様	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：改善 治験責任医師等評価：妥当でない。左室容量は心エコー、CTともほぼ維持されており、EFはCTで改善していることから総合的に改善と判定。 (2) 運動耐容能：改善 (3) 不全の病態及び予後に与えた影響：なし
■	移植後 26週 時点	総合評価：有効 心機能は客観的評価に基づき改善と判断。運動耐容能は自覚症状としては改善。仕事復帰等、日常生活の質も向上しており、有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
	移植後 52週 時点	総合評価：有効 26週時点の判断と同様	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
		(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：改善 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし
移植後 26週 時点	総合評価：無効 運動耐容能は改善が認められたが、心機能評価は悪化が認められたため、無効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：無効	
	(1) 心機能：悪化 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり	(1) 心機能：悪化 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：あり	

移植後 52 週 時 点	総合評価：有効 心機能評価における検査結果は横ばいであったが、運動耐容能においては明らかな改善が認められたこと等から、有効と判断。	治験責任医師等評価の妥当性：妥当 最終評価：有効
	(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし	(1) 心機能：維持 (2) 運動耐容能：改善 (3) 心不全の病態及び予後に与えた影響：なし

さらに、図 1 に示す判定手順に従い、移植後 26 週時点及び 52 週時点の移植前からの心エコー図検査による LVEF 及び NYHA 心機能分類の変化に基づき、本品に対する Responder 又は Non-Responder が評価された。

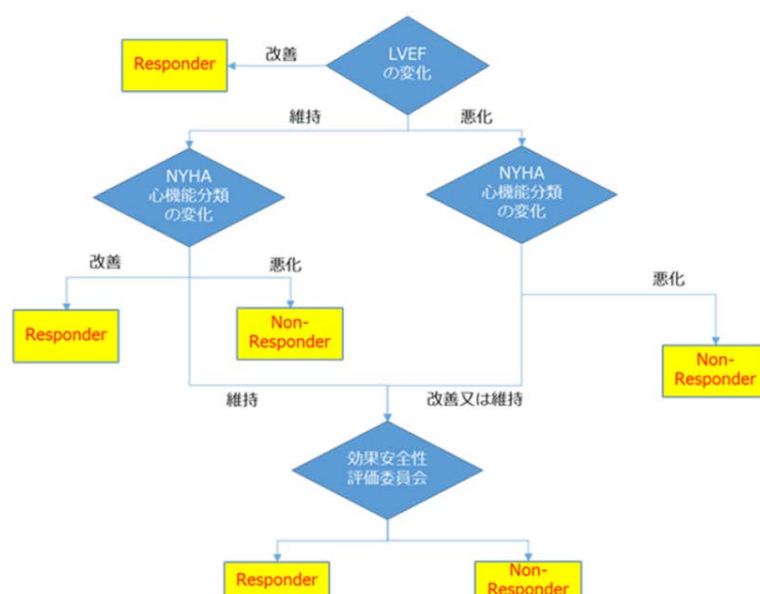


図 1 Responder の判定手順

移植後 26 週時点及び 52 週時点の心エコー図検査による LVEF 及び NYHA 心機能分類の移植前からの変化はそれぞれ表 23 及び表 24 のとおりであり、移植後 26 週時点で 3 例（症例 ■■■、■■■、■■■）、52 週時点で 3 例（症例 ■■■、■■■、■■■）が症効果安全性評価委員会で判定された。移植後 26 週時点で 6 例が Responder、2 例が Non-Responder と判定され、移植後 52 週時点では全例が Responder と判定された。

安全性について、CVSC0005 試験における安全性の概要は、表 28 のとおりであった。

表 28 安全性の概要

	CVSC0005 試験 (8 例)
	例数 (%)
全有害事象	7 (87.5)
本品の副作用	0
移植手技との因果関係が否定できない有害事象	5 (62.5)
免疫抑制剤との因果関係が否定できない有害事象	7 (87.5)
高度な有害事象	1 (12.5)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	5 (62.5)
重篤な副作用	0

有害事象は 7/8 例 (87.5%) に認められ、うち 2 例以上に認められた有害事象は、白血球数増加 4 例 (50.0%)、高血糖 3 例 (37.5%)、貧血、創合併症及び腎機能障害が各 2 例 (25.0%) であった。本品の副作用は認められなかった。

重症度が高度とされた有害事象は、大腸穿孔及び結腸癌 1 例 (12.5%) であり、いずれも本品との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、5/8 例 (62.5%) 10 件に認められ、胸部不快感、尿路感染、急性心不全、アミオダロン肺炎、心室血栓症、感染性腸炎、結腸癌、大腸穿孔、膝蓋骨折及び心不全各 1 例 (重複あり) であった。転帰はいずれも回復、本品との因果関係はいずれも否定された。

移植手技との因果関係が否定できない有害事象は 5/8 例 (62.5%) に認められ、うち 2 例以上に認められた手技との因果関係が否定できない有害事象は、貧血及び創合併症が各 2 例 (25.0%) であった。移植手技に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

免疫抑制剤との因果関係が否定できない有害事象は 7/8 例 (87.5%) に認められ、うち 2 例以上に認められた免疫抑制剤との因果関係が否定できない有害事象は、白血球数増加 3 例 (37.5%)、高血糖 3 例 (37.5%)、腎機能障害 2 例 (25.0%) であった。いずれの事象も免疫抑制剤の添付文書で注意喚起されている既知の事象であり、免疫抑制剤服用中止後に回復した。

6.2 CVSC0101 試験 (CTD 5.3.5.2-2 : <2022 年 5 月～実施中 (データカットオフ : 20 年 月 日)>)

CVSC0005 試験で本品の移植を受けた患者を対象に、本品の長期的な有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照国内試験が、4 施設¹⁴⁾ で実施された。

データカットオフ時点 (例目の 週観察終了日 (20 年 月 日) において、CVSC0005 試験のコホート A で本品の移植術を受けた 3 例 (症例 : 、及び) が登録され、患者の追跡期間はそれぞれ 1,092 日、1,107 日及び 1,120 日であった。いずれの症例も生存しており、心機能臨床イベントの発生は認められなかった。また、CVSC0101 試験では腫瘍に関連する有害事象のみを収集する計画とされているが、腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

¹⁴⁾ 実施予定施設数。データカットオフ時点では、 施設であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 有効性について

6.R.1.1 有効性評価に関する審査方針について

申請者は、CVSC0005 試験の結果に基づく本品の有効性評価について、以下のように説明している。

重症心不全の治療選択肢の拡大は臨床現場の喫緊の課題である。本品の有効性は長期の死亡率に基づき評価することが望ましいものの、長期の死亡率を評価指標とした臨床試験の実施には時間を要する。LVEF の改善は死亡率を減少させる予後因子であったと報告されている (Circulation 1993; 87: VI17-23) こと等を踏まえ、移植後 26 週時点の心エコー図検査による LVEF が移植前と比較して改善していると評価された患者数を主要評価項目として、本品の有効性を探索的に評価することとした。一方で、虚血性心筋症に対する CABG の臨床試験において、対照群に対して手術群の生存率は改善が認められたものの、両群で LVEF の改善に差は認められなかったとの報告もある (N Engl J Med 2019; 381: 739-48)。なお、本品によって、すべての有効性評価指標が一律に向上するわけではなく、心機能のいずれかの指標 (LVEF、LVESVI、PAWP 等) の改善・維持、また、それらの相互的な結果を通じて、心不全の臨床症状 (NYHA 心機能分類) 及び運動耐容能 (Peak VO₂ 等) の改善・維持が認められ、生命予後の改善に繋がると考えられる。したがって、CVSC0005 試験の結果に基づき、本品の有効性を説明する際には、LVEF だけではなく、LVESVI、LVEDVI、NYHA 心機能分類、運動耐容能等の副次評価項目の結果、及び個々の患者の検査結果も含めた総合的な判断が重要であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CVSC0005 試験は探索的な位置付けとして、少数例の患者を対象に非盲検非対照で実施された試験であることから、CVSC0005 試験の結果に基づき本品の有効性を評価することには限界がある。一方、CVSC0005 試験に組み入れられた患者では、一度壊死した心筋が自然に回復し心機能に関連する指標等が改善することは期待できないため、その点を踏まえた本品の有効性評価は可能であると考ええる。また、申請者が説明しているとおり、心臓移植又は補助人工心臓治療が必要な末期状態に至る前に、心機能・運動耐容能の改善・維持を通じて生命予後の改善を目指す治療法の開発が求められていることも考慮して、LVEF の結果だけではなく、その他の評価項目の結果も踏まえて本品の有効性を総合的に評価する方針とした。

6.R.1.2 CVSC0005 試験における有効性に関する主な結果について

① LVEF について

申請者は、LVEF の結果について、以下のように説明している。

一般的に、心エコー図検査と比較して、CT検査の方がLVEF等の左室機能評価に際し正確であることが報告されている (J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 1897-907、European heart journal-Cardiovascular Imaging. 2015; 16: 848-52) ことから、CVSC0005試験における個々の患者の各時点の心エコー図検査によるLVEFの結果とCT検査によるLVEFの結果を比較検討した。比較にあたっては、変化量に加えて、心エコー図検査によるLVEFで用いられた「改善」、「維持」及び「悪化」の定義による検討も行った。

心エコー図検査によるLVEFの結果とCT検査によるLVEFの比較結果は表29のとおりであり、判定結果が一致したのは、症例■■■■の移植後52週時点及び症例■■■■の移植後26週時点のみであった。移植後26週時点の心エコー図検査によるLVEFが移植前と比較して改善と判定された2例 (症例■■■■及

び■■■■)は、CT検査ではいずれも維持と判定された。

表29 LVEFの変化（心エコー図検査及びCT検査）

症例番号	評価時期	心エコー図検査			CT 検査		
		LVEF (%)	変化量 (%)	判定	LVEF (%)	変化量 (%)	判定
■■■■	移植前	25.6	/	/	35.1	/	/
	移植後 26 週	29.1	3.5	維持	29.2	-5.9	悪化
	移植後 52 週	21.7	-3.9	維持	32.5	-2.6	維持
■■■■	移植前	20.5	/	/	18.4	/	/
	移植後 26 週	15.4	-5.1	悪化	17.3	-1.1	維持
	移植後 52 週	19.7	-0.8	維持	-	-	-
■■■■	移植前	32.7	/	/	36.8	/	/
	移植後 26 週	47.7	15.0	改善	36.7	-0.1	維持
	移植後 52 週	43.2	10.5	改善	41.1	4.3	維持
■■■■	移植前	32.3	/	/	28.3	/	/
	移植後 26 週	23.2	-9.1	悪化	28.4	0.1	維持
	移植後 52 週	25.1	-7.2	悪化	36.9	8.7	改善
■■■■	移植前	38.7	/	/	34.9	/	/
	移植後 26 週	44.3	5.6	改善	33.7	-1.2	維持
	移植後 52 週	33.2	-5.5	悪化	35.1	0.2	維持
■■■■	移植前	36.3	/	/	27.7	/	/
	移植後 26 週	33.0	-3.3	維持	35.1	7.4	改善
	移植後 52 週	35.2	-1.1	維持	34.9	7.2	改善
■■■■	移植前	19.9	/	/	20.0	/	/
	移植後 26 週	20.2	0.3	維持	23.6	3.6	維持
	移植後 52 週	31.0	11.1	改善	20.7	0.6	維持
■■■■	移植前	37.9	/	/	-	/	/
	移植後 26 週	26.5	-11.4	悪化	27.8	-	-
	移植後 52 週	31.9	-6.0	悪化	29.7	-	-

CVSC0005 試験における心エコー図検査の画質を、Excellent（左室 16 分割中すべてについて左室内膜と左室内腔の境界が同定可）、Good（左室 16 分割中 14 又は 15 セグメントについて左室内膜と左室内腔の境界が同定可）、Fair（左室 16 分割中 11 から 13 セグメントについて左室内膜と左室内腔の境界が同定可）及び Poor（左室 16 分割中 11 セグメント未満で左室内膜と左室内腔の境界が同定可）で評価したところ、1 動画が Good、8 動画が Fair、15 動画が Poor の画質と判定された。心エコー図検査と CT 検査による LVEF の結果の乖離の原因として、心エコー図検査の画質が悪く適切な評価が困難であったことが考えられる。

② LVESVI 及び LVEDVI について

申請者は、LVESVI 及び LVEDVI の結果について、以下のように説明している。

心不全患者において、LVESV 及び LVEDV が 10 mL 減少すると、死亡のオッズ比 [95%CI] はそれぞれ 0.96 [0.93, 0.98]、0.95 [0.94, 0.97] であり、統計的に有意な死亡リスクの低下と関連していたと報告されており（J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 392-406）、LVESV 及び LVEDV の変化を評価することは臨床的に重要と考える。また、心不全患者において、CRT を受ける前と比較して LVESV が 10%以上減少した群及び LVESV の減少が 10%に満たなかった群の 1 年後の全死亡は、それぞれ 6.9%、30.6%であったと報告されている（Circulation. 2005; 112: 1580-6）。したがって、LVESV の 10%（又は LVESV10 mL）及び

LVEDV の 10 mL 以上の減少は臨床的に意義のある変化と考えられる。

CVSC0005 試験では、LVESV 及び LVEDV をそれぞれ体表面積で除した指標である LVESVI 及び LVEDVI を副次的に評価した。CVSC0005 試験に組み入れられた患者の体表面積は中央値 [範囲] 1.7 [1.4, 2.0] であることから、LVESVI 及び LVEDVI は LVESV 及び LVEDV より小さい値となる。したがって、LVESV 及び LVEDV の臨床的意義のある変化量にて、LVESVI 及び LVEDVI を評価することとした。

LVESVI 及び LVEDVI の結果は表 23 のとおりであり、CT 検査による移植前からの変化量は表 30 のとおりであった。

LVESVI について、移植後 52 週時点で移植前から 10 mL/m² 以上減少した症例及び 10%以上減少した症例は 3 例 (37.5%) であった。また、LVEDVI について、移植後 52 週時点で移植前から 10 mL/m² 減少した症例は 3 例 (37.5%) であった。

表 30 LVESVI 及び LVEDVI (CT 検査) の変化

症例番号	評価時期	LVESVI			LVEDVI		
		測定値 (mL/m ²)	変化量 (mL/m ²)	変化量 (%)	測定値 (mL/m ²)	変化量 (mL/m ²)	変化量 (%)
■	移植前	90.2			139.0		
	移植後 26 週	95.7	5.5	6.1	135.1	-3.9	-2.8
	移植後 52 週	76.8	-13.4	-14.8	113.8	-25.3	-18.1
■	移植前	157.2			192.7		
	移植後 26 週	169.7	12.5	8.0	205.1	12.4	6.5
	移植後 52 週	-	-	-	-	-	-
■	移植前	58.7			92.9		
	移植後 26 週	64.1	5.4	9.1	101.1	8.2	8.9
	移植後 52 週	56.8	-1.9	-3.2	96.4	3.5	3.8
■	移植前	99.1			138.2		
	移植後 26 週	95.6	-3.5	-3.5	133.6	-4.6	-3.3
	移植後 52 週	72.3	-26.8	-27.0	114.7	-23.5	-17.0
■	移植前	69.3			106.6		
	移植後 26 週	50.1	-19.2	-27.8	75.5	-31.1	-29.2
	移植後 52 週	49.1	-20.2	-29.2	75.6	-31	-29.0
■	移植前	65			89.9		
	移植後 26 週	70.1	5.1	7.9	108	18.1	20.1
	移植後 52 週	69	4	6.2	106.1	16.2	18.0
■	移植前	146.6			183.3		
	移植後 26 週	146.5	-0.1	0.0	191.9	8.6	4.7
	移植後 52 週	152.3	5.7	3.9	191.9	8.6	4.7
■	移植前	-			-		
	移植後 26 週	90.1	-	-	124.9	-	-
	移植後 52 週	80.8	-	-	114.9	-	-

③ NYHA 心機能分類

申請者は、NYHA心機能分類の結果について、以下のように説明している。

NYHA心機能分類は、患者及び評価者の主観に影響を受ける可能性がある指標であるものの、臨床症状を直接評価する方法であり、1段階の改善は臨床的に意義がある変化と考える。

NYHA心機能分類の結果は、表24のとおりであった。NYHA心機能分類について、本品移植前は全例がⅢ度であったが、移植後26週時点ではⅡ度6例 (75%)、Ⅰ度2例 (25%)、移植後52週時点ではⅡ度4

例 (50%)、I 度4例 (50%) であった。

④ SAS スコア

申請者は、SAS スコアの結果について、以下のように説明している。

心血管疾患患者では、1METs の増加ごとに生存率が約 12%向上することが報告されている (N Engl J Med. 2002; 346: 793-801)。1METs は酸素摂取量 3.5 mL/kg/min に相当する運動強度であり、1METs 以上の増加は臨床的に意義のある変化と考えられる。

SAS スコアの結果は、表 24 のとおりであった。CVSC0005 試験において、移植前と比較して、1METs 以上の増加は移植後 26 週時点では 5 例 (62.5%)、移植後 52 週時点では 4 例 (50%) で認められた。一方で、移植後に 1METs 以上減少した患者は、移植後 52 週時点での 1 例 (12.5%) のみであった。

⑤ 6MWD

申請者は、6MWDの結果について、以下のように説明している。

6MWDについて、歩行距離が50 m増加すると生存率が23%上昇すると報告されている (JAMA Cardiol. 2021;6 :522-31)。また、40~45 mの変化はPeak VO₂又はQOL指標の中等度の改善を伴うことが報告されている (Cardiopulm Phys Ther J 2012; 23: 5-15)。したがって、45 m以上の延長は臨床的に意義のある変化と考えられる。

6MWDの結果は、表24のとおりであった。CVSC0005試験において、移植前と比較して45 m以上の延長は、移植後26週時点では3例 (38%)、移植後52週時点では4例 (50%) で認められた。

⑥ Peak VO₂

申請者は、Peak VO₂の結果について、以下のように説明している。

Peak VO₂は、心肺運動負荷試験で評価される心不全患者の運動耐容能を示す指標として広く用いられ、予後予測に重要である。Peak VO₂が14 mL/kg/分以下の心不全患者では死亡リスクが約3倍に上昇したと報告されている (Circulation. 2002; 106: 3079-84)。慢性心不全患者を対象としたHF-ACTION試験では、Peak VO₂が6%改善することにより、死亡及び入院が5%低下、心血管死又は心不全入院が8%低下し、予後改善と関連することが示唆されている (Circ Heart Fail. 2012; 5: 579-85)。したがって、Peak VO₂の10%以上の増加は臨床的に意義のある変化と考えられる。

Peak VO₂の結果は、表 24 のとおりであった。CVSC0005 試験において、移植前と比較して Peak VO₂ が 10%以上増加した患者は、移植後 26 週時点で 3 例 (37.5%)、移植後 52 週時点で 4 例 (50%) であった。なお、Peak VO₂が増加している一方で、AT が減少した症例について、Peak VO₂は心拍出量、換気、酸素運搬能に大きく依存するが、AT は、骨格筋の酸素利用能、毛細血管密度、乳酸クリアランス能力等の末梢的要因や代謝的要因に大きく依存することから、心肺機能の改善が認められたものの、骨格筋の酸素利用能や代謝効率の改善が認められず当該乖離が生じたと考えられる。

CVSC0005 試験における有効性に関する主な結果に対する機構の評価は、6.R.1.4 項でまとめて記載する。

6.R.1.3 併用薬（免疫抑制剤を除く）の影響について

機構は、本品の有効性を評価するにあたり、併用薬（免疫抑制剤を除く）による心不全の改善への影響を確認する必要があると考えたため、各患者における原疾患に対する併用薬の投与状況を確認した（表31）。

表 31 原疾患に対する併用薬の投与状況

症例番号	薬剤*1 (一般名)	用量*2		臨床経過又は変更理由
		移植前	移植後	
■	カルベジロール	20 mg	20 mg	周術期管理を経て、移植後 14 日目より移植前と同量で内服継続。
	クロピドグレル硫酸塩	75 mg	75 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。
	アスピリン	100 mg	100 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。
	カンデサルタンシレキセチル	8 mg	12 mg	移植後、低血圧が危惧されたため中止していたが、低血圧等の問題がなかったため移植後 237 日目より 4 mg で再開し、272 日目に 8 mg に増量。軽度な血圧上昇が認められたため、321 日目より 12 mg に増量。
	スピロノラクトン	25 mg	25 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
■	クロピドグレル硫酸塩	75 mg	—	虚血性心筋症に対する抗血小板剤として使用していたが、移植 10 日前に内服を中止し、アスピリンへ変更。
	アスピリン	—	100 mg	移植後、出血の懸念があったため、移植後 1 日目より、クロピドグレル硫酸塩からアスピリン 100 mg へ変更。
	イコサペント酸エチル	1,800 mg	1,800 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
	エプレレノン	—	50 mg	移植前に心不全治療薬として内服。移植後中止されていたミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（スピロノラクトン）から、女性化乳房等の副作用を回避するため移植後 161 日目よりエプレレノン 25 mg へ変更。273 日目より 50 mg へ増量し、内服継続。
	カルベジロール	5 mg	5 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
	シロスタゾール	50 mg	50 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
	スピロノラクトン	25 mg	25 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服。移植後 5 日目に中止。
	トラセミド	4 mg	4 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服し、27 日目より 2 mg へ減量し、143 日目より 4 mg へ増量し内服継続。
	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物	—	10 mg	原疾患コントロールのため移植後 147 日目に 10 mg にて開始したが、153 日目に中止。
	バルサルタン	—	40 mg	原疾患コントロールのため移植後 182 日目に 20 mg にて開始したが、210 日目に 40 mg へ増量し内服継続。
	フロセミド	—	20 mg	外来通院中、体重増加を認めたため体液貯留を疑い、利尿剤として移植後 266 日目より 20 mg で開始。
	ロスバスタチンカルシウム	2.5 mg	2.5 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
	硝酸イソソルビド	—	20 mg	移植後 131 日目に心不全のため入院。安静剤、降圧剤及び強心剤投与により改善。明らかな胸部症状はないが、狭心症様症状である喉の違和感に対して、移植後 139 日目より移植術前から予防的に使用していたミオコールスプレーを硝酸イソソルビドへ変更。
■	アスピリン	100 mg	100 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。
	アミオダロン塩酸塩	200 mg	200 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。移植後 128 日目に中止。
	カルベジロール	5 mg	10 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。心室性期外収縮のため内服していたアミオダロンを肺炎で中止

				していたため、β遮断薬の増量が必要な状況と判断し、移植後 342 日目に 7.5 mg へ増量、346 日目 10 mg へ増量。
	テルミサルタン	20 mg	20 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。
	ソタロール塩酸塩	—	80 mg	アミオダロン肺炎のため、移植後 129 日目よりアミオダロンから変更して 80 mg で内服開始。
	スピロノラクトン	—	25 mg	アミオダロン肺炎のため入院中、高血圧が認められたため移植後 210 日目よりスピロノラクトン 25 mg を開始。退院後、血圧低下が認められたため 287 日目に中止。移植後 52 週時点の検査入院で右心カテーテル検査を行い、肺動脈楔入圧が 18 mmHg となり、利尿作用を意図して 344 日目より 25 mg で再開。
	フロセミド	—	20 mg	移植 1 日後、補液等による体液貯留の影響で体重増加が認められたため、20 mg で開始。外来通院中、体重増加の改善を認めたため、移植後 288 日目で 10 mg へ減量。移植後 52 週時点の検査入院で右心カテーテル検査を行い、肺動脈楔入圧が 18 mmHg とやや高値で、20 mg へ増量。
■	アスピリン	100 mg	100 mg	移植後より中止されていたが、移植後 28 日目より移植前と同量で内服継続。
	アミオダロン塩酸塩	100 mg	100 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	エドキサバントシル酸塩水和物	60 mg	60 mg	移植後より中止されていたが、移植後 93 日目より 60 mg で内服再開。166 日目に中止。176 日目より 60 mg で内服再開し、継続。
	カルベジロール	15 mg	15 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	100 mg	100 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	スピロノラクトン	25 mg	25 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物	10 mg	10 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	ワルファリンカウム	—	2.5 mg	移植後 4 週時点の心エコーで左室内血栓が認められたため開始。移植後 59 日目に心エコー図検査で左室内血栓の消失が認められたため、91 日目に中止。発作性心房細動に対して内服していたエドキサバントシル酸塩水和物へ変更。
■	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	200 mg	200 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	ビソプロロールフマル酸塩	5 mg	5 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	フェブキシostat	20 mg	20 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	プラスグレル塩酸塩	3.75 mg	3.75 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	スピロノラクトン	25 mg	25 mg	移植前後の中止なし。移植後 13 日目に中止。154 日後に 25 mg で内服再開し、継続。
	ロスバスタチンカルシウム	10 mg	10 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
■	アスピリン	100 mg	100 mg	移植前後の中止なし。移植後 177 日目に中止。
	エゼチミブ・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤	1 錠	1 錠	移植前後の中止なし。内服継続。
	エナラプリルマレイン酸塩	2.5 mg	2.5 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	カルベジロール	15 mg	20 mg	発作性心房細動を予防するため、移植後 119 日目より

				20 mg に増量し、265 日後に中止。
	クロピドグレル硫酸塩	75 mg	75 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物	10 mg	10 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
	ビソプロロールフマル酸塩	—	2.5 mg	カルベジロールを処方していたが、立ちくらみの兆候があったため、主治医の判断で移植後 266 日目より 2.5 mg で内服開始。
	フェブキソスタット	20 mg	20 mg	移植前後の中止なし。内服継続。
■	アスピリン	100 mg	100 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。
	エンパグリフロジン	10 mg	10 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
	カルベジロール	15 mg	15 mg	移植後 3 日目より移植前と同量で内服継続。
	スピロノラクトン	25 mg	25 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
	サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物	100 mg	100 mg	移植後 2 日目より移植前と同量で内服継続。
■ ^{*3}	カルベジロール	5 mg	5 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。
	スピロノラクトン	25 mg	—	移植 3 日前に Cr 及び K 値の上昇のため中止。移植後、タクロリムス等、腎機能を悪化させる可能性がある薬剤が追加となったため再開せず。
	トリクロルメチアジド	—	0.5 mg	BNP 低値を維持するために利尿剤を継続することが妥当と判断し、移植後 366 日目より 0.5 mg で内服開始。
	トルバプタン	7.5 mg	7.5 mg	移植後 3 日目より移植前と同量で内服継続。169 日後に中止。
	ピモベンダン	5 mg	5 mg	移植前に中断し、移植後 2 日目より移植前と同量で再開。
	フロセミド	20 mg	20 mg	移植後 3 日目より移植前と同量で内服継続。移植 23 日目より 10 mg へ減量、141 日後に中止。移植後 366 日目より 40 mg で再開。
	サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物	200 mg	200 mg	移植後 1 日目より移植前と同量で内服継続。

*1：周術期における管理や一過性の病状変化等による 1 週間未満の薬剤使用、用量変更及び電解質補充は除く。

*2：用量は 1 日総用量で記載した。

*3：糖尿病に対してイプラグリフロジンを内服していたが、移植後 day 3 よりダパグリフロジンプロピレングリコール水和物に変更した。

機構は、併用薬の影響について、以下のように考える。

心不全に対して影響がある薬剤の用量変更又は薬剤変更若しくは追加があった症例は ■ SGLT-2 阻害剤及び ARB 投与追加)、■ (β 遮断薬増量、アミオダロン塩酸塩からソタロール塩酸塩への変更、利尿剤追加)、■ (β 遮断薬増量後の副作用による薬剤変更)、及び ■ (糖尿病に対する SGLT-2 阻害剤の薬剤変更) であった。これらの変更は、通常診療でも実施される副作用、体液貯留、高血圧等の管理を目的とした変更であると考えられるが、併用薬による有効性に関する結果への影響があった可能性は否定できないことに留意する必要がある。CVSC0005 試験の限られた症例での評価は困難であり、製造販売後に実施される使用成績調査等において、本品の有効性を改めて評価する必要がある。

6.R.1.4 機構の本品の有効性の判断について

申請者は、本品に期待される効果について、以下のように説明している。

本品は、標準治療では効果不十分な重症の虚血性心筋症患者が、心臓移植又は補助人工心臓が必要な末期状態に至る前に、心機能の改善・維持を通じて生命予後の改善を目指している。本品を心臓表面へ移植することで、微小血管新生により微小循環が改善し、心筋組織の線維化の軽減による心機能、心臓リモデリング又は肺うっ血の改善を通じて、臨床症状及び運動耐容能が改善した結果、生命予後が改善することが期待される。

機構は、本品の有効性に関する結果について、以下のように考える。

虚血性心筋症患者において、生命予後の延長が得られることは重要であり、本品についても、本品の作用機序等を考慮すると生存期間の延長が期待できるかどうかの有効性を判断する上で重要であると考ええる。LVEF は心不全患者の長期の死亡率の予後因子であることが示唆されており、非盲検試験として実施された CVSC0005 試験では、客観的な評価指標である LVEF が主要評価項目と設定されていた。一方で、虚血性心筋症に対する CABG の臨床試験では、生存率の改善が認められたものの、LVEF の改善については差が認められなかったことが報告されていること (N Engl J Med 2019; 381: 739-48)、また、本品によって、すべての有効性評価指標が一律に向上するわけではなく、心機能のいずれかの指標の改善・維持、また、それらの相互的な結果を通じて、心不全の臨床症状及び運動耐容能の改善・維持が認められ、生命予後の改善に繋がると考えられることから、本品の有効性を説明する際には、LVEF だけではなく、LVESVI、LVEDVI、NYHA 心機能分類、運動耐容能等の副次評価項目の結果、及び個々の患者の検査結果も含めた総合的な判断が重要であるとの申請者の説明は理解可能である。

申請者が本品に期待する機序及び臨床的意義があると考えられる変化量の説明 (6.R.1.2 項参照) を踏まえ、CVSC0005 試験における主要評価及び副次評価として設定された項目のうち、①LVEF、②LVESVI 及び LVEDVI、③NYHA 心機能分類、④SAS スコア、6MWD 及び Peak VO₂ の結果を中心に、本品の有効性を検討した。また、有効性の持続性を確認するため、移植後 26 週時点ではなく、移植後 52 週時点の結果に基づいて検討する方針とした。

本検討の結果は、表 32 に示すとおりである。

表 32 本品の有効性の検討 (52 週時点における移植前からの変化量)

症例番号	心エコー図 検査	CT 検査			NYHA 心機能分類	SAS	6MWD	Peak VO ₂
	LVEF	LVEF	LVESVI	LVEDVI				
	△	△	○	○	○	○	△	○
	△	—	—	—	○	×	△	—
	○	△	△	△	○	△	△	△
	×	○	○	○	○	○	○	△
	×	△	○	○	○	△	△	○
	△	○	△	×	○	△	○	○
	○	△	△	△	○	○	○	△
	×	—	—	—	○	○	○	○
改善 割合	2/8 (25.0%)	2/8 (25.0%)	3/8 (37.5%)	3/8 (37.5%)	8/8 (100%)	4/8 (50.0%)	4/8 (50.0%)	4/8 (50.0%)

—：データなく評価不能

○：改善 (LVEF：+5%以上、LVESVI：-10%以下、LVEDVI：-10 mL/m²以下、NYHA：I 度以上改善、SAS：+1METs 以上、6MWD：+45 m 以上、PeakVO₂：+10%以上)

△：維持（○と×以外）

×：悪化（LVEF：-5%未満、LVESVI：+10%以上、LVEDVI：+10 mL/m²以上、NYHA：I度以上悪化、SAS：-1METs以下、6MWD：-45 m以下、PeakVO₂：-10%以下）

① LVEF

一般的に、心エコー図検査と比較して、CT検査の方がLVEF等の左室機能評価に際し正確であることが報告されている（J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 1897-907、European heart journal-Cardiovascular Imaging. 2015; 16: 848-52）ことから、心エコー図検査よりもCT検査の結果で判断することが妥当と考える。CT検査では2例は結果が得られていないが、結果が得られている6例では、改善2例（25.0%）であった。

② LVESVI及びLVEDVI

症例ごとの推移は表23のとおりであり、心臓リモデリングに関して、LVEFと同様に画像解析等技術的な問題があることを考慮すると心エコー図検査よりもCT検査の結果で判断することが妥当と考える。CT検査ではLVESVI及びLVEDVIのいずれも3例（37.5%）で改善が認められた。

③ NYHA心機能分類

CVSC0005試験は非盲検試験であったことから、NYHA心機能分類の評価への心理的影響は否定できず、評価には限界があると考えられるものの、4例（50.0%）でⅢ度からⅠ度へ2段階改善が認められた。

④ SASスコア、6MWD及びPeak VO₂

測定時の患者の運動意欲等の影響は否定できないものの、移植後52週時点でSASスコア、6MWD及びPeak VO₂それぞれにおいて4例（50%）で改善が認められた。一方で、心臓リハビリテーション及び併用薬による影響は否定できず、非盲検試験であることに加えて、本品が投与された症例数は非常に限定的であることから、現時点で結論付けることは困難であるものの、Peak VO₂ 6%の改善により、死亡及び入院の5%低下、心血管死又は心不全入院の8%低下が認められ、予後改善と関連することが示唆されていること（Circ Heart Fail. 2012; 5: 579-85）を踏まえると、本品の有効性が期待できる可能性があると考えられる。

⑤ その他の評価項目について

総合評価の結果（表27）について、多くの症例において、症状及び日常生活における運動量の増加が認められた。運動量増加によりBNP及びNT-proBNPが上昇した可能性があるが、NYHA心機能分類では全例で改善していることを踏まえるとBNP及びNT-proBNPの上昇は臨床的な軽微な変化であると考えられる。

本品に対するResponderの判定（図1）について、全例がResponderと判定され、第三者委員会では、全例が有効と判断されているが、一部の客観的評価項目について悪化があるにもかかわらず、症状改善から有効と判断することには限界があり、本品に対するResponderの判定については慎重な判断が必要である。

NYHA心機能分類について、2段階改善4例、1段階改善4例と全例で改善が認められたことは臨床的意義があると考えられるが、CVSC0005試験は非盲検試験であり、心理的な影響も否定できないため、評価には限界があると考えられる。なお、血行動態（RAP、main PAP及びPAWP）については、CVSC0005試

験に組み入れられた症例の大部分が移植前において正常範囲であったこと（表 26）を踏まえ、血行動態による本品の評価は困難と判断した。

CVSC0005 試験における有効性の主要評価及び副次評価に関する結果は、上記のとおりであった。主要評価及び副次評価のうち、臨床的有効性を示す評価項目として、運動耐容能を示す指標として広く用いられ、予後予測に重要である Peak VO₂ について、心臓リハビリテーションや測定時における患者の運動意欲等の影響は否定できないものの、臨床的に意義のある変化と考えられる 10%以上の増加が移植後 52 週時点で 4 例に認められたことは、本品の有効性を示唆する結果であったと考える。なお、一部の症例では悪化と評価される項目もあったが他の評価項目では改善が認められ、総じて維持又は改善が認められていたことから、本品移植に伴い明らかに悪化した症例はいなかったと考える。

以上より、既存の標準治療で効果不十分な虚血性心筋症患者に対して、本品の一定の有効性は期待できると考える。ただし、CVSC0005 試験の結果に基づき本品の有効性を評価することには限界があること、また、現時点での本品の有効性に関する検討は非常に限られていることから、製造販売後に、本品の有効性を改めて評価する必要があると考える。

6.R.2 安全性について

CVSC0005 試験における本品の安全性に関する結果は、6.1 項に記載したとおりであった。

機構は、CVSC0005 試験で本品の副作用は認められなかったものの、重篤な有害事象については、各事象を慎重に評価することとした。また、本品移植に伴い懸念される事項として、腫瘍化リスク、不整脈及び免疫抑制剤使用に伴う副作用についても検討した。

① CVSC0005 試験で認められた重篤な有害事象について

CVSC0005 試験で重篤な有害事象は、5/8 例（62.5%）10 件に認められた（表 33）。

表 33 重篤な有害事象に関する情報

症例番号 年齢 性別	MedDRA PT 又は 有害事象名	重症度	発現時期 (日) *1	持続期間 (日) *2	転帰	因果 関係	経過	本品との因果関係の判定 理由
5 歳 男性	胸部不快感	軽度	37	2	回復	無	胸の違和感を自覚し、精査目的のため入院。心電図検査、心エコー図検査及び採血実施。特に異常は認められず、経過観察となった。	本事象は偶発的であると考えられることから、関連なしと判断された。
7 歳 男性	尿路感染	中等度	97	19	回復	無	尿検査において尿路感染と判断された。抗生剤投与により改善した。	関連なし
	急性心不全	中等度	132	15	回復	無	日中から息切れを自覚し、呼吸困難感が増強し、緊急入院。降圧剤投与が開始された。心エコー図検査で EF 18.6%、ドブタミン投与が開始された。レントゲン及び CT 検査で肺うっ血及び胸水貯留が認められ、利尿剤投与開始後、症状は改善	急激な気温の低下による高血圧サージのため、左心室に対する後負荷が増強したことが原因と考えられ、因果関係なしと判断された。

							した。	
6歳男性	アミオダロン肺炎	軽度	121	229	回復	無	各種検査結果より感染症は否定的でありアミオダロンによる薬剤性肺炎が疑われたため、アミオダロンが中止された。その後、肺炎は改善した。	アミオダロンによると判断された。
5歳男性	心室血栓症	中等度	29	32	回復	無	移植後4週時点の心エコー図検査所見にて、左室内血栓が指摘され、抗凝固薬（ヘパリン、バイアスピリン及びワーファリン）が投与され経過観察となった。心エコー図検査で左室内血栓は徐々に縮小し、消失した。免疫抑制剤は予定どおり継続し、血栓消失から1カ月後に中止された。	抗凝固療法により血栓消失しており、通常臨床的に認められる、低左心機能が原因で生じた血栓と考えられ、治験製品が原因となる根拠に乏しいと判断された。
	感染性腸炎	中等度	113	6	回復	無	採血及び画像検査で炎症所見を認め、CFが施行され、感染性腸炎及び大腸ポリープと診断された。感染性腸炎は改善した。	移植後112日目、免疫抑制剤終了22日後であり、発症時期から因果関係なしと判断された。
	結腸癌	高度	117	63	回復	無	感染性腸炎にてCFが施行され、大腸ポリープが指摘された。ESDが施行され、結腸癌と診断された。	移植から大腸癌発見まで6カ月経過しており、治験製品及び手技との因果関係は否定できると判断された。
	大腸穿孔	高度	170	30	回復	無	大腸ESDが施行された。術中に一部微小穿孔し、クリップ縫縮が施行された。病変切除完了後、穿孔部離開があり、クリップで追加縫縮が行われ完全縫縮し回復した。	大腸穿孔はESD術中の合併症のため、因果関係なしと判断された。
	膝蓋骨骨折	中等度	270	106	回復	無	転倒により右膝打撲、近医で右膝蓋骨骨折と診断され、右膝蓋骨手術が施行され、回復した。	偶発的な転倒のため、因果関係なしと判断された。
6歳女性	心不全	中等度	170	197	回復	無	移植後26週時点の評価でBNPが1010.9pg/mLまで上昇した。胸部レントゲンでCTR拡大及び軽度うっ血像が認められたため、心不全増悪と判断された。入院後、利尿剤が投与された。	移植後BNP値100~200pg/mLで推移していたが、移植後26週時点でBNPが上昇したため、心不全の増悪と判断された。自宅での過活動及び生活強度増加が心不全増悪の原因と考えられた。心エコー図検査でEF値の低下が認められたが、利尿剤及び安静でBNP及びEFは改善した。移植から6カ月が経過していたため、移植による直接の影響はないと判断された。

*1：本品移植後の日数。

*2：有害事象の持続期間の日数。

機構は、重篤な有害事象が発現した症例の経過を検討した結果、以下の事象については、本品との因

果関係は否定できない可能性があると考える。

- 心室血栓症（症例 █████）

抗凝固療法により血栓消失したことから、通常臨床的に認められ得る低左心機能が原因で生じた血栓と考えられ、本品との因果関係について否定されていたが、経過から、本品の移植時に生じた血栓であり、移植手術又は併用薬による影響の可能性はあるものの、本品による影響は否定できないと考える。

- 尿路感染（症例 █████）及び感染性腸炎（症例 █████）

免疫抑制剤による影響又は本品の移植による身体負荷のため免疫力低下の可能性は否定できないと考える。ただし、移植手術による身体負荷は一定程度あると考えるものの、いずれの症例においても移植後 26 週時点において NYHA 心機能分類で改善が認められることから、心臓に対する負荷までには至っておらず、いずれの事象についても対症療法等により回復が認められていることから、管理可能であり、忍容可能と考える。

② 腫瘍化リスクについて

移植細胞に未分化細胞が含まれていると腫瘍形成の可能性のあることから（Stem Cells Dev 2016; 25: 815-25）、本品移植に伴う腫瘍化リスクについて検討した。

CVSC0005 試験で本品の移植を受けた患者の長期フォローアップ試験として実施している CVSC0101 試験を含め、現時点で、本品移植に伴う腫瘍発現は認められていないことを確認した。

なお、CVSC0005 試験で 1 例の患者（█████）で結腸癌が認められたが、当該患者は、本品移植前より大腸内視鏡検査で大腸ポリープが認められており、定期フォローアップが予定されていた患者であった。本品移植から結腸癌発見まで約 6 カ月（178 日）と短期間であったこと等を踏まえ、本品及び移植手技との因果関係は否定されている。当該患者は大腸内視鏡的粘膜下層剥離術を実施し、転帰は回復であった。

③ 不整脈について

CVSC0005 試験において有害事象として心房細動が 1 例認められた。本品との因果関係は否定されているものの、本品使用にあたって、移植手技の影響や原疾患による不整脈が起こることが懸念されることから、不整脈の検査・観察を十分に行い、適切な管理を行う必要があると考える。

④ 免疫抑制剤使用に伴う副作用について

本品は同種細胞から製造され、免疫抑制剤の併用が必要であることから、免疫抑制剤に伴う副作用に注意を払う必要がある。CVSC0005 試験において、本品移植後の免疫抑制剤の投与が原因と考えられる重篤な有害事象として感染症が 2 例認められているものの、いずれも回復したことから管理可能であったと考える。また、免疫抑制剤の用量は、心臓移植で用いられている用量と同じであり、免疫抑制剤の使用期間は 90 日間であることを踏まえると、免疫抑制剤使用に伴う副作用は忍容可能と考える。

以上より、本品移植に際して虚血性心筋症による重症心不全の治療に関する十分な知識・経験を持つ医師によって適切な対応がなされ、本品の適応となる患者の選択、並びに本品移植後の管理が適切に行われるのであれば、本品は忍容可能と判断した。しかしながら、本品の安全性情報は非常に限られているため、製造販売後に本品の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する

ことが必要と考える。

6.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本品の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

虚血性心筋症に対する標準治療は、非侵襲的治療と侵襲的治療の組合せである。非侵襲的治療は薬物療法が中心であり、硝酸薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、イブブラジン、ジギタリス、経口強心薬、利尿薬及び抗血小板薬が広く用いられてきた。近年では、従来から使われてきたβ遮断薬に加えて、MRA、ARNI及びSGLT2阻害薬による治療もあり、心臓リハビリテーション等も併用される。また、侵襲的治療としては冠動脈バイパス手術や経皮的冠動脈形成術等が行われており、侵襲的治療が必要となった患者の75%以上は心機能が回復したと報告されている(Thorac Cardiovasc Surg. 2022; 70: 544-8、Heart Vessels. 2024; 39: 571-81)。しかしながら、重症の虚血性心筋症患者では、これらの標準治療が行われても心不全症状が改善しない場合がある。既存の標準治療で効果が不十分で、さらに疾患が進行すると患者自身の心臓では生命の維持ができない末期状態に至り、心臓移植又は補助人工心臓治療が必要になる。しかしながら、心臓移植には、ドナーの不足、年齢制限、生涯に渡る免疫抑制剤の服用等に課題がある。また、補助人工心臓には、デバイスの耐久性、デバイスの使用に伴う感染症及び神経機能障害の発症リスク等の課題がある。したがって、心臓移植又は補助人工心臓治療が必要な末期状態に至る前に、心機能・運動耐容能の改善・維持を通じて生命予後の改善を目指す治療法が求められている。

CVSC0005試験において、既存の標準治療で効果不十分な虚血性心筋症患者に対して本品の一定の有効性が期待できる結果が得られたことから、本品は当該患者に対する新たな治療選択肢になることが期待される。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

6.R.4 効能、効果又は性能について

本品の申請時の「効能、効果又は性能」及び「効能、効果又は性能に関連する注意」は、以下のよう

に設定されていた。

[効能、効果又は性能]

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

「効能、効果又は性能に関連する注意」

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

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本品の「効能、効果又は性能」を申請どおり設定することは受入れ可能と判断した。また、「効能、効果又は性能に関連する注意」を以下のように設定することが適切と判断した。

< 効能、効果又は性能に関連する注意 > (下線部追加又は修正、取消し線部削除)

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

6.R.4.1 本品の適用対象について

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ている。

薬物治療及び侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症患者 8 例を対象とした CVSC0005 試験において本品の一定の有効性が期待できる結果が得られ、忍容可能であったことを踏まえ設定した。

LVEF について、CVSC0005 試験では、スクリーニング時の施設で実施される心エコー図検査の結果に基づき、安静時における LVEF (心エコー図検査) が 35% 以下の患者が選択された。したがって、本品の適用対象として、CVSC0005 試験に基づき、< 効能、効果又は性能に関連する注意 > で、LVEF が 35% 以下の患者を設定することとした。ただし、スクリーニング時と移植直前の値、又は施設の値と画像解析専門施設での値は、変動又は乖離が生じることから、結果として、症例 ■■■■、■■■■ 及び ■■■■、CT 検査では症例 ■■■■ 及び ■■■■ の移植直前の心エコー図検査による LVEF は 35% 以上であった。LVEF は、日常的にも変動や測定誤差が発生すること、また LVEF が 40% 以下の患者は HFrEF という一つの疾患概念で、医学的なガイドライン上も位置付けられていることから、LVEF が 40% 程度以下の範囲での変動では病態的に大きな差異はなく、薬物治療を最大限行っていること等、その他の本品の適用基準が満たされている場合には、スクリーニング時と比較して、LVEF が 35% をわずかに上回ることに問題はないと考えている。

LVAD の適用を検討する必要がある重篤な心不全患者は、本品の適用対象とはならないことを規定することについて、本品は心臓機能を代行するものではないことから、医師及び患者に過大な期待を与えないように本品の臨床的位置付けを明確にするため設定した。また、CVSC0005 試験は限られた症例数であることから、適応患者の選択には本品の有効性及び安全性を十分に理解することが必要と考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CVSC0005 試験の対象であった「薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症患者」を設定したことは適切と考える。

CVSC0005 試験の対象は 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患者の NYHA 心機能分類はⅢ度のみであった。LVEF が 35% 以下の患者及び薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分であることが規定されており、NYHA 心機能分類に関する規定を別途設定する必要性は低いと考えることから、[臨床成績] の項にて CVSC0005 試験に組み入れられ患者の NYHA 心機能分類に関する情報を提供することで十分であると考えている。

LVEF について、CVSC0005 試験に組み入れられた一部の症例では、組入れ時点では 35% 以下であったが、移植直前で LVEF が 35% を超えていたことを踏まえ、[臨床成績] の項にて LVEF の推移を情報提供することが適切であると考えている。また、LVAD に関する申請者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.5 用法及び用量又は使用方法について

本品の申請時の[用法及び用量又は使用方法]及び<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>は、以下のように設定されていた。

[用法及び用量又は使用方法]

- (1) 心筋細胞シートを加温して、包埋しているゼラチンゲルを融解、除去した後、添付洗浄液を用いて心筋細胞シートを洗浄し、添付洗浄液に浸漬する。
- (2) 心筋細胞シート3枚を心臓表面に順次移植する。なお、移植手術は左側開胸手術を基本とする。
- (3) 移植手術の翌日から、心移植での用法・用量を基本として、免疫抑制剤3剤（プレドニゾロン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル）を90日間投与する（漸減期間を含む）。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意>

1 本品移植時の注意

- 1.1 心筋細胞シートは一度心臓表面に貼付すると剥離して再貼付することは困難なため、事前に貼付部位を十分検討すること。
- 1.2 心臓表面に出血がある場合は十分止血し、心筋細胞シートと心臓表面との間に血液等が残らないようにすること。
- 1.3 出血等を吸引する場合は、心筋細胞シートをサクション等で吸わないよう注意すること。
- 1.4 心臓表面へ貼付する際に心筋細胞シートが滑落するおそれがある。特に傾斜の強い部分に貼付する際には滑落防止のため、心筋細胞シートに糸掛け等の方策を講じること。
- 1.5 予備の心筋細胞シートは、破損等によりやむを得ず必要になった場合にのみ使用すること。使用しなかった心筋細胞シートは各医療機関の手順に従って廃棄すること。

2 本品移植後の処置に関する注意

- 2.1 使用する各免疫抑制剤の用法及び用量、使用上の注意等は、各免疫抑制剤の電子添文に従うこと。

機構は、「6.R.1 有効性について」及び「6.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本品の[用法・用量又は使用方法]及び<用法・用量又は使用方法に関連する注意>は、CVSC0005試験の設定に基づき、整備の上、以下のようにすることが適切と判断した。

[用法及び用量又は使用方法]（下線部追加又は修正、取消し線削除）

1 本品移植前の前処置

- 1.1 心筋細胞シートを加温して、包埋しているゲルを融解、除去した後、添付洗浄液を用いて心筋細胞シートを洗浄し、添付洗浄液に浸漬する。

2 本品の移植

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

3 本品移植後の処置

- 3.1 心筋細胞シートを移植手術のした翌日から、心移植での用法・用量を基本として、免疫抑制剤3剤（プレドニゾロン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル）を以下の用法・用量で漸減期間を含めて90日間投与する（漸減期間を含む）。なお、症状に応じて適宜増減する。

- 通常、プレドニゾンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。30 日後を目安に漸減開始する。
- 通常、タクロリムスとして 1 回 1.5 mg を 1 日 2 回経口投与し、血中トラフ濃度が 10~15 ng/mL となるよう、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。60 日後を目安に漸減開始する。
- 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 1 g を 1 日 2 回経口投与する。60 日後を目安に漸減開始する。

<用法及び用量又は使用方法に関連する注意> (下線部追加、取消し線部削除)

1 本品移植時の注意

- 1.1 心筋細胞シートは一度心臓表面に貼付すると剥離して再貼付することは困難なため、事前に貼付部位を十分検討すること。
- 1.2 心臓表面に出血がある場合は十分止血し、心筋細胞シートと心臓表面との間に血液等が残らないようにすること。
- 1.3 出血等を吸引する場合は、心筋細胞シートをサクション等で吸わないよう注意すること。
- 1.4 心臓表面へ貼付する際に心筋細胞シートが滑落するおそれがある。特に傾斜の強い部分に貼付する際には滑落防止のため、心筋細胞シートに糸掛け等の方策を講じること。
- 1.5 予備の心筋細胞シートは、破損等によりやむを得ず必要になった場合にのみ使用すること。使用しなかった心筋細胞シートは各医療機関の手順に従って廃棄すること。

2 本品移植後の処置に関する注意

- 2.1 使用する各免疫抑制剤の用法及び用量、使用上の注意等は、各免疫抑制剤の電子添文に従うこと。
- 2.2 講習会への参加やトレーニング等を実施した上で本品を使用すること。
- 2.3 心筋細胞シートの移植には開胸手術を必要とするため、本品の使用は 1 回のみとすること。

6.R.5.1 本品移植における免疫抑制剤投与について

申請者は、本品移植における免疫抑制剤投与の設定について、以下のように説明している。

免疫抑制剤の種類は、大阪大学医学部附属病院心臓血管外科で心臓移植後に用いられている免疫抑制剤投与プロトコルに従って設定した (6.1 項参照)。投与期間は、カニクイザル iPS 細胞由来心筋細胞をカニクイザルの虚血性心筋症モデルに同種移植した際の免疫抑制剤投与期間の検討 (Transplantation. 2019; 103: 1582-90) 及び免疫抑制剤の使用期間が長期化することによるリスクを考慮し、90 日間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

免疫抑制剤併用時及び非併用時の本品の有効性及び安全性を比較した臨床成績はなく、免疫抑制剤非併用時の本品の拒絶反応は不明であるものの、CVSC0005 試験において、免疫抑制剤の安全性については現時点で特段の注意を要する状況ではなく、忍容可能であったことを踏まえ、本品移植に際しては、CVSC0005 試験時と同様の設定で免疫抑制剤を使用すること、また、免疫抑制剤の用法・用量を本品の用法・用量又は使用方法として規定することが適切であると判断した。

6.R.5.2 本品の移植方法について

申請者は、本品の移植方法について、以下のように説明している。

本品は、循環器内科、心臓血管外科等によるハートチームを有し、心不全の総合的な管理・治療が可能で、心臓血管外科手術も行える施設で用いられることを想定している。ハートチームが、既存の治療を最大限行っても、心不全症状が続くような治療選択肢が他にない患者であることを評価した上で、本品の適応を判断することとなる。具体的には、手術前に虚血部位を心エコー検査、MRI等で心臓の状態を評価し、手術時に心筋が癒痕化して回復が難しい線維化部分と本品の対象となる残存心筋等の心表面の所見も得た上で判断することとなる。一方、左側肋間開胸からアプローチできる部分（左室前壁から側壁）は限定的であり、上記の評価結果を踏まえて、患者毎に微調整はあるものの、CVSC0005試験では基本的にアプローチ可能な部位に貼付を実施した。CVSC0005試験の8例も含めて、LVEFが低下した虚血性心筋症では、基本的に、左室前壁から側壁に虚血が存在している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本品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、CVSC0005試験で用いた手技を標準化し、教育資材等の作成、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。本品の添付文書では、「講習会への参加やトレーニング等を実施した上で本品を使用すること。」と記載し、別途、資材で詳細な情報を提供することが適切であると判断した。

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

7.1 製造販売後の検討事項について

申請者は、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を目的に実施する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。

探索的試験として実施された CVSC0005 試験に基づく有効性評価には限界があり、現時点での本品の有効性に関する検討は限られていることから、製造販売後に本邦での使用実態下における本品の有効性を検証的に評価することを目的に、本品が投与されたすべての患者を対象とする使用成績調査を計画している（表 34）。

表 34 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	別途実施する前向き臨床研究における、標準治療が効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全患者を外部対照として、使用実態下における本品の有効性を検証し、本品の安全性を評価する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本品が移植されたすべての虚血性心筋症患者
登録期間及び調査期間	条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請に対する処分が決定される日まで
観察期間	本品が移植された日から条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請に対する処分が決定される日まで
目標症例数	75 例 ^{*1}
実施施設数	■ 施設
有効性 主要評価項目	本品移植後 52 週時点の Peak VO ₂ が改善 (ベースライン ^{*2} から 10%以上増加) かつ LVESVI (CT 検査又は MRI 検査) が改善又は維持 (ベースラインから減少、不変又は 10%未満増加) した患者の割合
主要評価項目 の解析方法	傾向スコア ^{*3} を用いてマッチングを行い、マッチング後の本品群と対照群の主要評価項目の割合の差を Wald 検定により比較する (有意水準両側 10%)。欠測の取扱いについて、死亡、心臓移植、補助人工心臓装着が起きた症例は主要評価項目の結果は悪化として取り扱う。それ以外の理由による欠測には多重補完法を用いる。
有効性 副次評価項目	心不全入院 生存率 (心血管関連死、全死亡) 心肺運動負荷試験 (Peak VO ₂) (ベースラインからの変化量) 6 分間歩行試験 (ベースラインからの変化量) NYHA 心機能分類 心機能指標 (LVEF、LVESVI、LVEDVI : CT 検査、MRI 検査又は心エコー図検査) 右心カテーテルによる心機能評価 (PAWP、CI、CO 等) (測定可能な症例に限る)
安全性 評価項目	心不全入院 生存率 (心血管関連死、全死亡) 有害事象 (本品との因果関係が否定できない事象及び本品移植時の外科手術との因果関係が否定できない事象) 本品移植後の免疫抑制剤に伴う副作用 本品移植部及びその周辺の腫瘍の発現の有無

*1 : 条件及び期限付承認を受けた日から 5 年間又は目標症例数到達時点のいずれか早い日までに本品を移植した症例は、有効性の最大解析対象集団及び安全性解析集団に組み入れる。それ以降、条件及び期限付承認の期限内に改めて行う承認申請に対する処分が決定される日までに本品を移植したすべての症例については、安全性解析集団にのみ組み入れる。

*2 : ベースラインは、術前時の検査値 (移植前 35 日以内) とする。

*3 : 年齢、推算糸球体濾過量 (eGFR)、ベースライン Peak VO₂、GDMT スコア、心不全による入院歴の有無及び虚血性心疾患の罹病期間の 6 つの共変量を独立変数、群 (移植群又は対照群) を従属変数としたロジスティック回帰モデルにより推定。なお共変量が欠測している場合には多重補完法を用いた上で傾向スコアを推定する。

使用成績調査計画の根拠は、以下のとおりである。

<試験デザイン>

本品の移植は開胸手術を伴い無作為化比較試験の実施は倫理的に困難であること等から、別途実施する前向き臨床研究における、標準治療が効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全患者を外部対照として、使用成績調査における本品を投与した患者と比較し、本品の有効性の評価及び安全性の確認を行うこととした。対照群となる臨床研究は、約 ■ 施設で実施する予定である。

<主要評価項目>

主要評価項目は、本品移植後 52 週時の Peak VO₂ が改善 (ベースラインから 10%以上の増加) かつ LVESVI が改善又は維持 (ベースラインから減少、不変又は 10%未満の増加) した患者の割合と設定した。

Peak VO₂は、心肺運動負荷試験で評価される心不全患者の運動耐容能を示す指標として広く用いられ、予後予測に重要である。慢性心不全患者を対象とした HF-ACTION 試験において、Peak VO₂が6%改善することにより、死亡及び入院が5%低下、心血管死又は心不全入院が8%低下し、予後改善と関連することが示唆されていること (Circ Heart Fail. 2012; 5: 579-85) から、Peak VO₂の10%以上の増加は臨床的に意義のある変化と考えられることを踏まえ、「ベースラインから10%以上の増加」を改善として定義し、当該内容を判定基準とした。

また、使用成績調査における Peak VO₂の評価では測定時の患者の運動意欲等の影響は否定できないこと、LVEF と LVESV を比較した場合、LVESVの方がより高い予後予測因子であることが示唆されていること (Circulation. 2005;112:1580-6) 等を踏まえ、患者の運動意欲等の影響を受けにくい LVESVI も評価項目とすることとした。LVESVI については、年齢や併存症の影響で心機能は徐々に低下していくものであり、本品移植対象となる患者においては無治療では現状維持が困難であると考えられることから、LVESVIの臨床的に意義のある変化量の情報 (6.R.1.2 項) も参考に、「ベースラインから減少、不変又は10%未満増加」を改善又は維持として定義し、当該内容を判定基準とした。

<目標症例数>

CVSC0005 試験結果に基づき、上記の主要評価項目について、移植後 52 週時点の本品群の期待値を 0.4 とし、対照群の期待値を 0.2、本品群と対照群の比率を 1 : 2、検出力を 90%、有意水準を 0.1 とし、本品群及び対照群の症例数は、75 例及び 150 例と設定した。なお、調査開始から 5 年までの期間に本品移植患者 88 例程度が登録されると推定している。なお、使用成績調査として、全例を調査するが、目標症例数内で最終症例の本品移植時点から 6 カ月時点までに本品を移植した症例は、最大解析対象集団及び安全性解析集団に組み入れる (最大 110 例)。それ以降の症例については、安全性解析集団のみに組み入れ、安全性情報を収集する計画である。

<安全性の検討事項>

移植部及び周囲の腫瘍化並びに本品の製造及び移植時において想定されるハザード等を踏まえ、本品の製造販売後に発現が予想されるリスクとして表 35 のとおり設定する。

表 35 本品の製造販売後に発現が予想されるリスク

重要な特定されたリスク	<ul style="list-style-type: none"> 不具合・副作用・合併症・有害事象 (本品との因果関係が否定できない有害事象の発現) 移植に伴う免疫抑制剤の使用に起因するリスク (免疫抑制剤の服薬コンプライアンスの逸脱、免疫抑制剤に伴う副作用の発生) 移植手技に起因するリスク (本品移植時の外科手術との因果関係が否定できない有害事象の発現)
重要な潜在的リスク	<ul style="list-style-type: none"> 不具合・副作用・合併症・有害事象 (移植部及びその周辺の腫瘍化) 原材料・添加物に起因するハザード (本品に使用する原材料・添加物及び製造工程由来不純物の残存 (FBS 等) に起因する免疫反応及び感染症等の発生) 製造・品質管理工程に起因するハザード (移送時に温度逸脱した本品の移植、出荷後判定規格試験である無菌試験の結果が陽性となること) 本品の調製に関するリスク (医療機関において、何らかの理由により汚染や破損等が発生した本品の移植) 本品の移植操作に起因するリスク (予備シートの貼付による過量使用)

本品の不足している情報としては、「小児患者、妊婦、産婦、悪性腫瘍のある患者、自己免疫疾患患者、

急性心不全患者、活動性感染症を有する患者への本品投与による影響」及び「臨床試験にて発生していない本品に関する有害事象」を設定する。有効性の検討事項については、心不全入院、心血管関連死及び全死亡を「長期有効性」として設定する。

観察期間については、主要評価項目を踏まえ、最終登録症例の登録から1年と設定するが、本調査の各検討事項（全死亡等）を評価するため、本品移植後2年以上の観察を継続する予定である。

なお、1例目の症例登録後、半年に1回の頻度でデータカットオフの実施及び臨床イベント評価委員会の開催を予定しており、本品群及び対照群ともに評価を行うこととした。

7.R 機構における審査の概略

申請者から提示された使用成績調査計画案について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

探索的試験として実施された CVSC0005 試験に基づく有効性評価には限界があり、現時点での本品の有効性に関する検討は限られていることから、製造販売後に、本品の有効性を改めて評価するとの申請者の方針は妥当と考える。

使用成績調査のデザインについて、外部対照との比較に基づき本品の有効性を検証的に評価する計画とすることは実施可能性の観点からやむを得ないと考える。

本品の有効性評価について、申請者の説明を踏まえ、Peak VO₂ 及び「ベースラインから10%以上の増加」を改善とする判定基準とし、評価することは受入れ可能と考える。また、患者の運動意欲等の影響を受けにくい指標も評価項目とするという観点だけではなく、安静時の心機能の評価も重要であるとの観点からも、運動耐容能評価である Peak VO₂ と心機能評価による主要評価項目とすることは妥当と考える。心機能評価については、本品の作用機序が十分に明らかになっていないものの、現在得られている情報から、LVESVI 及び「ベースラインから減少、不変又は10%未満増加」を改善又は維持とする判定基準により評価することは理解可能である。ただし、本品の有効性は、設定されている有効性の副次評価項目の結果も踏まえて判断することが重要と考える。

また、本品の移植経験は限られていることから、本品の製造販売後には本品が移植された全症例を対象として安全性に関する情報も収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。さらに、広く情報収集を行い本品の安全性及び有効性の情報を得ることは重要であることから、目標症例数を超えた場合も、全例登録し、本品が投与されたすべての患者を対象とした使用成績調査を実施するとの申請者の方針は妥当である。使用成績調査において本品の長期的な安全性及び有効性についても評価することが適切であり、観察期間についても、申請者の提案のとおり設定することは受入れ可能と考える。

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

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、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 GCP 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承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 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。

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、本品目の「薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全の治療」に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。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あるものの、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全患者に対する治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

本品の有効性及び安全性について、専門協議での検討を踏まえて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、本品目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、製造販売後調査の計画内容（販売準備期間、症例登録期間、各症例の観察期間、申請準備期間等）を考慮し、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 10 日

申請品目

[販 売 名]	リハート
[一般的名称]	ヒト (同種) iPS 細胞由来心筋細胞シート
[申 請 者]	クオリプス株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 4 月 4 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」の項における検討の結果、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心筋症による重症心不全の治療に関する本品の一定の有効性は期待できると判断した。

ただし、現時点で得られている本品の有効性に関する情報は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き本品の有効性について評価する必要があると判断した。

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。

なお、専門委員から、以下の意見が出された。

- CVSC0005 試験における NYHA 心機能分類以外の評価項目 (SAS、6MWD 及び BNP) の個々の症例の結果を踏まえると、本品移植前の NYHA 心機能分類はⅡ度相当であった症例もいたと考えられ、NYHA 心機能分類の結果の解釈には注意が必要である。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CVSC0005 試験における NYHA 心機能分類の結果について、専門委員の意見に加え、6.R.1.2 項に記載したとおり、CVSC0005 試験は非盲検試験であったことから、NYHA 心機能分類の評価への心理的影響は否定できず、NYHA 心機能分類の評価には限界があると考え、CVSC0005 試験における NYHA 心機能分類の結果の解釈には注意が必要である。一方で、NYHA 心機能分類は、心不全の重症度を簡便に分類する指標であり、広く用いられていることを踏まえ、NYHA 心機能分類の結果を情報提供することに一定の意義はあると考え、添付文書等で情報提供することが重要であると考え。

以上より、機構は、添付文書の「臨床成績」の項に、CVSC0005 試験における NYHA 心機能分類に関する情報を記載し、詳細な情報を資料で情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

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、臨床試験を通して本品との因果関係が否定されなかった問題となる有害事象は認められておらず、また、本品移植に際して虚血性心筋症による重症心不全の治療に関する十分な知識・経験を持つ医師によって適切な対応がなされ、本品の適応となる患者の選択、並びに本品移植後の管理が適切に行われるのであれば、本品は忍容可能であると判断した。

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。

なお、専門委員から、CVSC0005 試験で認められた重篤な有害事象のうち、本品との因果関係は否定できない可能性がある心室血栓症等は、本品使用に伴うリスクとして取り扱うべきとの意見が出された。

機構は、製造販売後調査において、心室血栓症等について、適切に情報収集するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告(1)の「6.R.4 効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、「[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>」の項は、審査報告(1)の当該項に記載のとおり設定することが適切と判断した。

専門協議において、「[効能、効果又は性能]」に関する機構の判断は専門委員により概ね支持されたが、一部の専門委員から、本品による生命予後の延長を示すデータは限られていることから、「[効能、効果又は性能]」は、CVSC0005 試験において認められた運動耐容能の改善等、本品に期待される効果を具体的に記載することが適切ではないかとの意見が出された。また、「<効能、効果又は性能に関連する使用上の注意>」について、臨床試験に組み入れられた患者の背景として、運動耐容能の情報も提供することが適切であるとの意見が出された。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

6.R.1.2 項に記載したとおり、運動耐容能を示す指標として広く用いられ、予後予測に重要である Peak VO₂ について良好な結果が得られたことは、本品の有効性を示唆する重要な結果の1つであったと考える。ただし、本品の作用機序は明確に解明されていない現時点においては、本品の「[効能、効果又は性能]」は審査報告(1)の「6.R.4 効能、効果又は性能について」の項に記載のとおり設定し、製造販売後に行われる本邦での使用実態下における本品の有効性評価を踏まえて、「[効能、効果又は性能]」を改めて議論することが適切と判断した。また、現時点で得られている本品の有効性に関する情報については、

添付文書等で適切に情報提供することが必要と考える。＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項については、専門委員の意見を踏まえ、以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞（審査報告（1）より、下線部追加）

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

本品移植後の生命予後に関するデータを含め、現時点で得られている本品の有効性に関する情報を添付文書等で適切に情報提供すること、及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞の項を整備することを申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、審査報告（1）の「6.R.5 用法及び用量又は使用方法について」の項における検討の結果、本品の〔用法及び用量又は使用方法〕及び＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞の項は、審査報告（1）の当該項の記載のように設定することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本品の使用にあたり、講習会への参加やトレーニング等は重要である。
- 本品の移植方法、移植回数等、使用方法をより明確に情報提供する必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、〔用法及び用量又は使用方法〕は審査報告（1）の「6.R.5 用法及び用量又は使用方法について」の項における記載のとおり設定し、＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞の項については、以下のように設定することが適切であると判断した。免疫抑制剤に関する記載については、CVSC0005試験で用いられたタクロリムスの即放性製剤を使用することを明確にすること等を目的に記載整備した。また、本品の使用法に係る詳細情報を、講習会資料、医療従事者向け手引書等の資料を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

＜用法及び用量又は使用方法に関連する注意＞（審査報告（1）より、下線部追加又は修正、取消し線部削除）

1 本品移植時の注意

- 1.1 心筋細胞シートは一度心臓表面に貼付すると剥離して再貼付することは困難なため、事前に貼付部位を十分検討すること。〔14.1.1 参照〕
- 1.2 心臓表面に出血がある場合は十分止血し、心筋細胞シートと心臓表面との間に血液等が残らないようにすること。

- 1.3 出血等を吸引する場合は、心筋細胞シートをサクション等で吸わないよう注意すること。
 - 1.4 心臓表面へ貼付する際に心筋細胞シートが滑落するおそれがある。特に傾斜の強い部分に貼付する際には滑落防止のため、心筋細胞シートに糸掛け等の方策を講じること。
 - 1.5 予備の心筋細胞シートは、破損等によりやむを得ず必要になった場合にのみ使用すること。使用しなかった心筋細胞シートは各医療機関の手順に従って廃棄すること。
- 2 本品移植後の処置に関する注意
- 2.1 本品移植後のタクロリムスの投与には、即放性製剤のみを使用し、徐放性製剤は使用しないこと。
~~使用する各免疫抑制剤の用法及び用量、使用上の注意等は、各免疫抑制剤の電子添文に従うこと。~~
 - 2.2 講習会への参加やトレーニング等を実施した上で本品を使用すること。
 - 2.3 心筋細胞シートの移植には開胸手術を必要とするため、本品の使用は1回のみとすること。

機構は、上記のように「用法及び用量又は使用方法に関連する注意」の項を整備することを申請者に求め、申請者は適切に対応したため、これを了承した。

1.5 製造販売後調査計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「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」の項における検討の結果、審査報告(1)の当該項に記載のとおり使用成績調査計画を設定することが適切と判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、主に以下の意見が出された。

- 本品移植後の不整脈の評価を目的として、本品移植後一定期間が経過した後、1週間ホルター心電図検査を実施する必要があると考える。
- 患者のQOL及び健康状態を評価する項目を追加する必要があると考える。
- 本品の有効性評価への影響を低減することを目的として、本品群及び対照群における心臓リハビリテーションを可能な限り統一する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論の結果を踏まえ、1週間ホルター心電図検査及びKCCQによるQOLの評価を追加するよう申請者に求めた。また、リハビリテーションについて、調査終了後にリハビリテーションの影響を評価できるよう、リハビリテーションの内容を評価項目に追加するよう申請者に求めた。上記について、申請者は適切に対応したため、機構はこれらを了承した。

1.6 その他

1.6.1 指定再生医療等製品への指定について

機構は、「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する考え方について」（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）に基づき、本品は同種に由来する細胞を原料として用いる再生医療等製品であることから、本品を指定再生医療等製品としての指定は適切と判断した。

1.6.2 重要中間体及び製品の貯法及び有効期間について

実施中であった、重要中間体 3 ロット目の [] カ月までの長期保存試験結果、並びに製法Ⅳ（申請製法）で製造した製品 2 ロット目の 48 時間保存した長期保存試験及び輸送時安定性試験の結果が提出された。

申請者は、いずれの試験においても実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかったことを踏まえ、重要中間体及び製品の有効期間を以下のとおり設定すると説明し、機構はこれを了承した。

- 重要中間体：ポリプロピレン製凍結保存バイアルを用いて液体窒素気相中（－[]℃以下）で保存するとき、[]カ月
- 製品：一次容器（UpCell ADVANCE 6cm dish 及び [] ディッシュリッド）及び二次容器（ [] ディッシュホルダー、本体及び [] ）を用いて 15～23℃で保存するとき、48 時間

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
10	－ (表 12)	二次容器： [] 及び []	二次容器： [] ディッシュホルダー、本体及び []
17	29	慢性虚血性心筋症による重症心不全患者	慢性虚血性心疾患による重症心不全患者
18	－ (表 18)	慢性虚血性心筋症による重症心不全患者	慢性虚血性心疾患による重症心不全患者

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能、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、同条に基づき期限は 7 年が適当であり、指定再生医療等製品に指定することが適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

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

[用法及び用量又は使用方法]

1 本品移植前の前処置

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

2 本品の移植

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

3 本品移植後の処置

3.1 心筋細胞シートを移植した翌日から、免疫抑制剤3剤（プレドニゾロン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル）を以下の用法・用量で漸減期間を含めて90日間投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

- 通常、プレドニゾロンとして20 mgを1日1回経口投与する。30日後を目安に漸減開始する。
- 通常、タクロリムスとして1回1.5 mgを1日2回経口投与し、血中トラフ濃度が10～15 ng/mLとなるよう、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。60日後を目安に漸減開始する。
- 通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回1 gを1日2回経口投与する。60日後を目安に漸減開始する。

[承認条件]

1. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品を使用する全症例を対象とした製造販売後調査等により製造販売後承認条件評価を行うこと。
2. 重症心不全の治療及び開胸手術に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、重症心不全の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講ずること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
6MWD	6-minute walk distance	6分間歩行距離
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗(遮断)薬
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin inhib	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
AT	anaerobic threshold	嫌気性代謝閾値
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CGH	comparative genomic hybridization	—
CHO	chinese hamster ovary	チャイニースハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CiRA	Center for iPS Cell Research and Application	京都大学 iPS 細胞研究所
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNV	copy number variation	コピー数多型
CO	cardiac output	心拍出量
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
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTR	cardiothoracic ratio	心胸郭比
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
EF	ejection fraction	駆出率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESD	endoscopic submucosal dissection	内視鏡的粘膜下剥離術
FBS	fetal bovine serum	ウシ胎児血清
FS	fractional shortening	左室内径短縮率
GDMT	guideline-directed medical therapy	診療ガイドライン推奨の心不全治療
HBSS	Hank's balanced salts solution	ハンクス平衡塩溶液
HBSS (+)	—	ハンクス平衡塩溶液(カルシウム、マグネシウム含有)
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	収縮機能が低下した心不全
HEK293 細胞	human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞 293

HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IABP	intra-aortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IPA	ingenuity pathway analysis	—
iPS	induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
KLF4	kruppel like factor 4	—
LIN28	Lin-28 homolog A	—
LIVCA	limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢上限
LVAD	left ventricular assist device	左室補助人工心臓
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEDVI	left ventricular end-diastolic volume index	左室拡張末期容積指数
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESV	left ventricular end-systolic volume	左室収縮末期容積
LVESVI	left ventricular end-systolic volume index	左室収縮末期容積指数
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬品用語集
METs	metabolic equivalent of task	代謝当量
MRC-5 細胞	—	ヒト胎児肺線維芽細胞
MRA	mineralocorticoid receptor antagonists	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴映像法
NOG	NOD.Cg-PrkdcscidIl2rgtm1Sug/ShiJic	—
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAP	pulmonary arterial pressure	肺動脈圧
PAWP	pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PCPS	percutaneous cardio pulmonary support	経皮的心配補助法
Peak VO ₂	peak volume O ₂ / peak oxygen uptake	ピーク酸素摂取量
PT	preferred term	基本語
PVB19	parvovirus B19	ヒトパルボウイルス B19
QOL	quality of life	生活の質
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RAP	right arterial pressure	右心房圧
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション

RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAS	specific activity scale	身体活動能力指数
SGLT2	sodium glucose transporter 2	ナトリウム／グルコース共輸送体 2
STR	short tandem repeat	－
Vero 細胞	－	アフリカミドリザル腎臓上皮細胞
VE/VCO ₂	ventilatory equivalent for carbon dioxide	二酸化炭素換気当量
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WNV	west nile virus	ウエストナイルウイルス
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
タクロリムス	－	タクロリムス水和物
本品	－	リハート