



iPS細胞製品の承認について

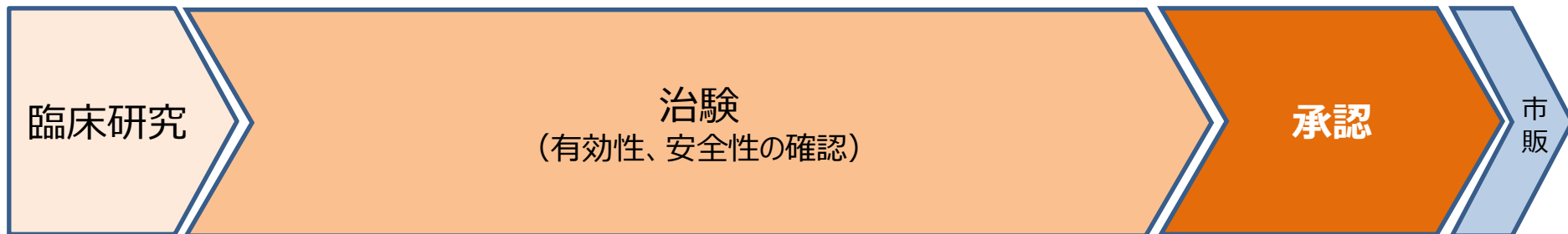
厚生労働省 医薬局 医療機器審査管理課

再生医療等製品の条件及び期限付き承認制度

【従来の承認までの道筋】

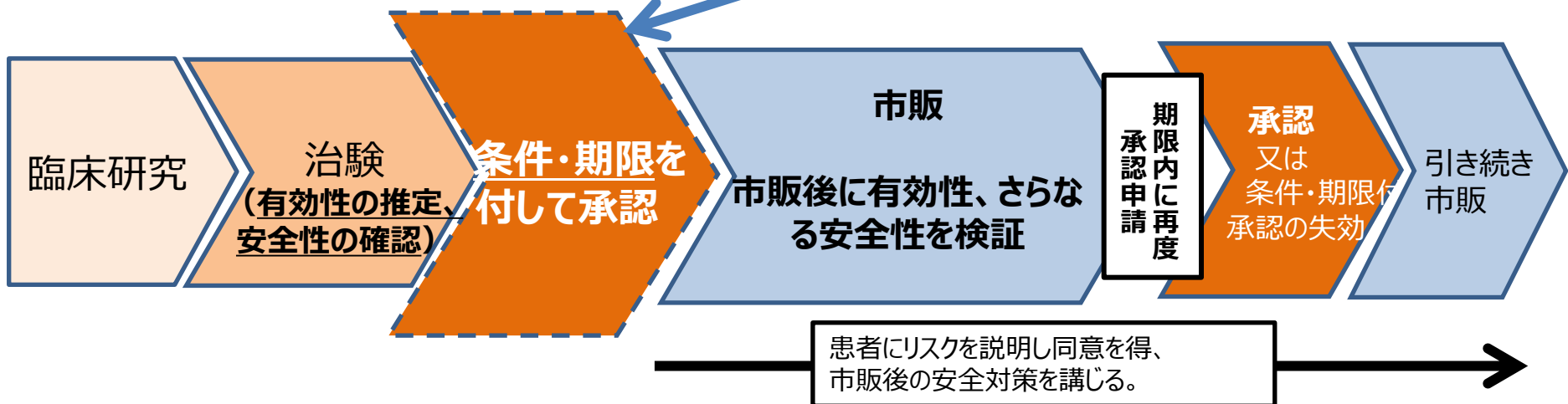
＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞

人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く！



- 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

再生医療等製品「アマシェプリ」について

製品の概要

薬剤名	ラグネプロセル [販売名：アマシェプリ]	製造販売業者	住友ファーマ株式会社
申請日	2025年8月5日	承認日	2026年3月6日 (条件及び期限付き承認)
効能、効果 又は性能	レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者の運動症状の改善		
用法・用量	非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞として片側あたり 5.4×10^6 個を目標として、定位脳手術により、両側の被殻に移植。頭蓋骨の小孔1箇所を通る3つの投与経路から、1投与経路あたり約 1.8×10^6 個を1～2mm間隔で6～9箇所に分けて移植する。注入速度は約0.1 μ L/秒とする。		
備考	<ul style="list-style-type: none">本品は、健康成人の末梢血単核球から作製したiPS細胞から分化誘導して製造したドパミン神経前駆細胞の細胞塊を含有する細胞加工製品。先駆け審査指定制度対象品目（先駆け審査（28再）第2号）、希少疾病用再生医療等製品（（R7再）第38号）主な承認条件：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。		

海外の状況

- 2026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。
- 米国で本品を用いた医師主導治験を実施中であり、1例目は移植後7か月を経過している。

臨床試験の概要

目的	本品の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	非盲検非対照、単施設
対象患者	薬物治療のみでは症状のコントロールが困難になっているが、レボドパ製剤に対する反応性が完全には失われていないPD患者（移植症例数：7例、有効性解析対象：6例）
評価項目	有効性：オフ時*のMDS-UPDRS Part III合計スコア、オン時のMDS-UPDRS Part III合計スコア、MDS-UPDRS Part I合計スコア及びMDS-UPDRS Part II合計スコア、H&Y重症度、Bradykinesia subscale、1日平均オン時間、オフ時間 [¹⁸ F]FDOPAの被殻への集積 等 安全性：移植片の大きさ、有害事象の発現頻度と程度及び移植後24カ月における脳内の移植片増大（3 cm ³ を超える）の有無（MRI）等

*オフ時は、ドパミン薬物療法の効果が乏しい時間帯（長期投与により効果持続時間が短縮する）

● **本試験計画については、PMDA相談において事前に合意された上で、試験計画が実施された。**

＜画像評価＞

- MRIによる移植片サイズの評価と、移植部位への [¹⁸F] FDOPA集積（Ki値）の定量解析等により、本品の生着およびドパミン神経細胞への分化・機能発現を確認
※ [¹⁸F] FDOPA PETはドパミン生成能力の測定に用いられる。

＜有効性の評価項目＞

- ドパミン細胞移植により期待される運動機能向上を評価するため、主として運動機能の指標であるMDS-UPDRS Part III合計スコアを評価。
- オフ時での運動機能を評価する効果を評価する主な理由：内因性ドパミンの作用（本品移植の効果）を正しく把握するため、外因性ドパミン（服薬による影響）を排除する必要があるため。

結果① 画像評価（ $[^{18}\text{F}]$ FDOPA PET及び生着）の結果

(1) $[^{18}\text{F}]$ FDOPAの被殻への集積 ドパミンの生成能力を測定

- 有効性解析対象集団6例において、本品の移植部位である被殻に $[^{18}\text{F}]$ FDOPAの集積が確認された。移植後24カ月において、被殻でのKi値は6例中5例でベースラインから増加、また、被殻/尾状核比は6例全例でベースラインから増加し、**脳内でのドパミンの生成増加が確認された。**

項目	時点	Ki : 被殻 (左右平均)						被殻/尾状核比 (左右平均) *2					
		低用量群		高用量群				低用量群		高用量群			
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
実測値	二次登録	0.0044	0.0046	0.0027	0.0024	0.0027	0.0023	0.4582	0.5382	0.3916	0.3470	0.3758	0.3687
	6 カ月	0.0040	0.0058	0.0026	0.0046	0.0032	0.0034	0.4595	0.5948	0.3540	0.6195	0.4225	0.4190
	12 カ月	0.0047	0.0055	0.0035	0.0040	0.0044	0.0037	0.5089	0.6303	0.4974	0.5058	0.5647	0.5125
	18 カ月	0.0042	0.0053	0.0033	0.0045	0.0045	0.0032	0.4847	0.6256	0.5027	0.6567	0.5717	0.4426
	24 カ月	0.0042	0.0054	0.0041	0.0049	0.0032	0.0042	0.4966	0.6498	0.6110	0.7065	0.4616	0.6186
変化量 *1	二次登録	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	6 カ月	-0.0004	0.0012	-0.0001	0.0022	0.0005	0.0011	0.0013	0.0566	-0.0376	0.2725	0.0467	0.0503
	12 カ月	0.0003	0.0009	0.0008	0.0016	0.0017	0.0013	0.0507	0.0922	0.1058	0.1588	0.1889	0.1438
	18 カ月	-0.0001	0.0007	0.0006	0.0020	0.0018	0.0009	0.0264	0.0874	0.1111	0.3097	0.1959	0.0739
	24 カ月	-0.0002	0.0008	0.0014	0.0025	0.0005	0.0019	0.0384	0.1117	0.2194	0.3595	0.0858	0.2498

*1 : ベースラインは二次登録時とされた

*2 : 被殻と尾状核 (左右平均) のKi値の比

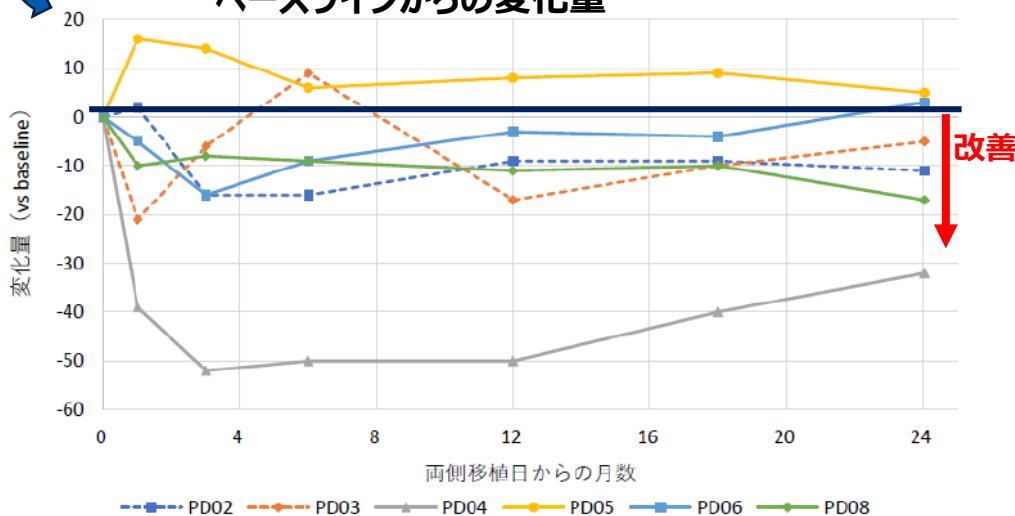
(2) 本品の生着

- 生着の判定は、移植後12カ月及び24カ月時点で行われた。客観性を担保するため、MRI画像及び PET画像を用いて、被殻での生着の有無を脳神経内科医及び放射線科医による合議の上で判定された。
- 有効性解析対象集団6例全例で、移植後12カ月及び24カ月のいずれの時点でも被殻に生着ありと判定された。

結果② オフ時の運動症状の評価について

項目	時点	オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア						オフ時の H&Y 重症度						オフ時の Bradykinesia subscale					
		低用量群			高用量群			低用量群			高用量群			低用量群			高用量群		
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
変化量*1	一次登録	0	4	2	7	6	2	0	0	0	0	0	0	-3	3	4	1	2	2
	二次登録	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 週	2	-21	-39	16	-5	-10	0	-1	-3	0	-1	-1	-2	-7	-12	8	-3	-2
	12 週	-16	-6	-52	14	-16	-8	0	-1	-3	0	-1	-1	-7	0	-18	9	-8	-2
	6 カ月	-16	9	-50	6	-9	-9	-2	-1	-3	0	-1	-1	-10	6	-16	3	-4	-2
	12 カ月	-9	-17	-50	8	-3	-11	0	-1	-3	0	-1	-1	-7	-9	-14	7	-1	-2
	18 カ月	-9	-10	-40	9	-4	-10	-2	-1	-3	0	-1	-1	-5	-5	-10	7	-1	-2
	24 カ月	-11	-5	-32	5	3	-17	-2	-1	0	0	-1	-1	-5	-4	-7	6	1	-4

オフ時のMDS-UPDRS Part IIIスコアの
ベースラインからの変化量



【オフ時のMDS-UPDRS Part III合計スコア】

- 有効性解析対象集団の6例中4例で改善と判断された。
(黄色マーカー部分)
- 移植後24カ月に改善とならなかった2例（高用量群PD05、PD06）について
 - PD05は移植後4週にスコアが上昇し、以降、移植後24カ月まで改善したが、最終的な変化量（24カ月時点）は+5であった。
 - PD06は、移植後18カ月まで改善が認められていたが、24カ月時点で+3となり悪化。

※MDS-UPDRS Part III：運動症状(固縮・振戦・動作緩慢・姿勢・歩行など) 評価者による診察と運動課題で客観的に評価。

結果② オフ時の運動症状の評価について(続き)

項目	時点	オフ時のMDS-UPDRS Part III 合計スコア						オフ時のH&Y重症度						オフ時のBradykinesia subscale					
		低用量群		高用量群				低用量群		高用量群				低用量群		高用量群			
		PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08	PD02	PD03	PD04	PD05	PD06	PD08
変化量*1	一次登録	0	4	2	7	6	2	0	0	0	0	0	0	-3	3	4	1	2	2
	二次登録	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4週	2	-21	-39	16	-5	-10	0	-1	-3	0	-1	-1	-2	-7	-12	8	-3	-2
	12週	-16	-6	-52	14	-16	-8	0	-1	-3	0	-1	-1	-7	0	-18	9	-8	-2
	6カ月	-16	9	-50	6	-9	-9	-2	-1	-3	0	-1	-1	-10	6	-16	3	-4	-2
	12カ月	-9	-17	-50	8	-3	-11	0	-1	-3	0	-1	-1	-7	-9	-14	7	-1	-2
	18カ月	-9	-10	-40	9	-4	-10	-2	-1	-3	0	-1	-1	-5	-5	-10	7	-1	-2
	24カ月	-11	-5	-32	5	3	-17	-2	-1	0	0	-1	-1	-5	-4	-7	6	1	-4

【オフ時のH&Y重症度】

・有効性解析対象集団の**6例中4例**でベースラインと比べて移植後24カ月に改善。(うち1例は2段階改善、他の3例は1段階改善)

・残りの2例(高用量群PD04、PD05)は、ベースラインと移植後24カ月に同じであった。

【オフ時のBradykinesia subscale】

・有効性解析対象集団の**6例中4例**でベースラインと比べて移植後24カ月に改善。(MDS-UPDRS Part III合計スコアが改善された症例と同じ)

・**全例**で [¹⁸F] FDOPAの集積及び本品の生着が確認

・**6例中4例**でオフ時のMDS-UPDRS Part III合計スコアの改善及びオフ時のBradykinesia subscaleの低下が認められ、また当該4例中3例でオフ時のH&Y重症度が低下



臨床的意義のある病態の改善が示唆

H&Y (Hohen&Yehr) 重症度

パーキンソン病の症状の進行を身体的症状から6段階で進行度を評価

Bradykinesia subscale

MDS-UPDRS Part IIIのジスキネジアに関する9項目を合計。

少数例での臨床試験成績をもって有効性の推定ができるとした理由

- IACT16049-01試験は単施設・非盲検・非対照・少数例の探索的試験であり、統計学的検証を目的としていなかったため、事前に有効性の閾値は設定していなかったものの、6例中4例でオフ時のMDS-UPDRS Part IIIの改善が認められ、特に3例（PD02：-11、PD04：-32、PD08：-17）はプラセボ最大改善幅（-8.2）を大きく上回る改善を示したこと。
これらの改善は、自然経過やプラセボ効果では説明できない程度の改善が複数例で再現されている点で有効性を支持するものである。
- また、PPMI自然歴データでは、今回の試験の組入れ患者と同様の背景を持つ患者の24カ月オフ時MDS-UPDRS Part IIIが平均+5.2点悪化しており、本試験の持続的な改善は自然経過では説明困難であること
- H&Y重症度分類の改善において、指定難病の指定要件(H&Y重症度分類3以上)から改善した例もあること。
- さらに、[18F] FDOPA-PETにおいて被殻Ki値の上昇（5/6例）、被殻/尾状核比の上昇（6/6例）が確認され、12・24か月で全例の生着も確認されたことから、主観評価に依らない客観的な画像評価による裏付けが得られていること。

以上より、「自然経過では生じ得ない改善」「プラセボ効果を超える効果」「複数例での再現性」「PETによる客観的裏付け」の4点を総合的に勘案し、6例という少数例でも有効性を推定できる一定の基準を満たしていると判断した

有効性評価について

- 条件及び期限付き承認制度の適用に係る予見性を高めるために、ガイダンス※において、「効能、効果又は性能を有すると推定されるもの」と判断する際の例の一つとして、「進行性かつ不可逆性の疾患であり、一定以上病態が進行すると既存薬の投与による有効性が期待しづらくなる疾患において、当該製品の投与群の一部において、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること」を挙げている。

※ 再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関するガイダンス

- パーキンソン病は自然経過による改善が認められない不可逆性の疾患であるが、本試験において、薬物療法では改善しなかった運動機能について改善が認められたことから、本事例に該当すると判断した。

(参考) ガイダンスにおける「効能、効果又は性能を有すると推定されるもの」と判断する際の例

- 自然経過による改善が認められず、リハビリテーションなどのバイアスを排除した上でもなお、自然歴（文献やRWD等のデータを含む）と比較するなどして、当該製品の投与群の一部に、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 病状の進行が速く、また致死性の高い疾患を対象としており、生存期間の延長が認められることは稀であるのにも関わらず、投与群において一定程度の臨床的意義のある生存期間の延長が認められること。
- 確立した有効性評価の指標と相関が期待されるバイオマーカーなどの他の指標で、一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 外科的手術を伴う再生医療等製品において、手法確立までの試行錯誤や十分な検討が必要であり、かつ一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 進行性かつ不可逆性の疾患であり、一定以上病態が進行すると既存薬の投与による有効性が期待しづらくなる疾患において、当該製品の投与群の一部において、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。

安全性評価について①

本品は、他家由来のiPS細胞由来であり、①iPS細胞の高い増殖能と分化能による、移植細胞ががん化するリスク、②他家細胞を移植することによる免疫拒絶 が懸念された。

① がん化リスクについて：

- ・ 製造過程の各段階で腫瘍化にかかるゲノム変異が起きていないこと、未分化細胞が混入していないことを確認
- ・ このように製造された本品を用いた免疫不全マウスの造腫瘍性試験※において、腫瘍形成が認められなかった。
※免疫不全マウスに移植後26～52週後に全身の臓器を対象とした病理組織学的検査等を実施
- ・ 臨床試験においても、悪性腫瘍に該当する有害事象は認められず、PET検査で移植片の腫瘍化が認められてないことを確認した。

対応

- ・ 製品においてがん化の原因となる未分化iPS細胞の混入率を極めて低い割合(%)とすることを規定（出荷の要件）
- ・ 定期的なMRI等による観察の実施、変化や症状への適切な処置を注意喚起

<MRI検査の頻度について>

- ・ 治験では、移植翌日、移植後4週、12週、6ヵ月、12ヵ月、16ヵ月、18ヵ月、24ヵ月。
- ・ 製造販売後臨床試験では移植翌日、移植後12週、6ヵ月、12ヵ月、16ヵ月、18ヵ月、24ヵ月。
⇒治験時の移植後12ヵ月、24ヵ月のMRIでは移植細胞の生着を確認。製造販売後臨床試験では、マウスでは本細胞の原料とは異なる未分化iPS細胞を移植後、16週までに腫瘍体積増加が認められていることから、最初のMRIをこれより短い12週で設定。
- ・ 適正使用ガイドにおいて、製造販売後臨床試験の実施時期を紹介しつつ、定期的な確認を規定。

<移植部位にがんが発生した場合の対応方法>

- ・ 治験では移植手術後、頭部MRIの評価にて、移植片が増大し3cm³を超えた場合には、Xナイフによる定位放射線治療を行うことを規定。当該情報を製販後は医療従事者向け資料で使用者に情報共有。
⇒iPS由来で生じる腫瘍については、特異性は認められず一般的な脳腫瘍と同様の対応が可能と想定されるため、日本脳神経外科学会のガイドラインを参照して対応を規定。

安全性評価について②

② 他家細胞を移植することによる免疫拒絶について：

- 類似の手技を検討した文献において、移植後12ヶ月以上の免疫抑制剤の投与が望ましいこと、移植後一定の期間を経ると免疫抑制剤を使用しなくとも移植片が長期にわたり生着することが明らかになっていたため、試験において移植後12ヶ月間のタクロリムス投与(その後漸減)を行った。

対応

- 「用法及び用量又は使用方法」欄でタクロリムスの投与方法を規定
- 免疫抑制剤が（副作用等で）飲めなくなった場合の対応方法を規定
 - － 治験では、治験治療（本品投与からタクロリムスの投与終了まで）中止後に免疫抑制療法が必要と判断される場合は、シロリムス、プレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチルなどのタクロリムス以外の免疫抑制剤の使用を、タクロリムス投与期間中に拒絶反応が認められた場合は、プレドニン及びミコフェノール酸モフェチルの追加を考慮する旨を治験実施計画書で規定。なお、実際にはタクロリムス以外は使用されなかった。
 - － 製造販売後臨床試験では、タクロリムスの副作用等の理由で投与継続が困難であると判断された場合、治験の設定と同様にタクロリムス以外の免疫抑制剤に変更できる規定を設ける。

これに加え、本品は定位脳手術により移植されることから、承認条件として、パーキンソン病の診断・治療に加え、定位脳手術に関する十分な知識及び経験を持つ医師が、臨床成績及び有害事象の知識を十分習得した上で、パーキンソン病の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果または性能(対象患者の選定)」を遵守して本品を用いることとした。

製造販売後の検討事項について（製造販売後臨床試験）

目的	<p>主要目的：主コホートにおいて、65歳以下の対象患者に本品を被殻内に移植したときの有効性を検証する。</p> <p>副次的目的：副コホートにおいて、対象患者のうち、65歳超の高齢のPD患者に本品を被殻内に移植したときの有効性を評価する。主コホート及び副コホートにおいて、対象患者に本品を被殻内に移植したときの安全性を評価する。</p>
試験デザイン	非盲検非対照多施設共同
対象患者	レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないPD患者
観察期間	本品移植後96週間 （別途、ベースライン検査期間として4週間）
目標症例数	【主コホート】：65歳以下の患者30例 【副コホート】：65歳超の患者5例
試験実施施設数	6～10施設 （治験実施施設を含め条件に合致する施設に対して、今後本品や製造販売後臨床試験について説明予定）
主要評価項目	本品移植後96週時の オフ時のMDS-UPDRS Part Ⅲ合計スコアのベースラインからの変化量 （オフ時：practically defined offの状態。）
副次評価項目	MDS-UPDRSの各指標（オフ時。Part Ⅲはオン時及びオフ時）、オン時間及びオフ時間、PDQ-39※Summary Indexスコア及びドメイン別スコアのベースラインからの変化量等 ※PD患者が自身でQOLを評価するために開発された疾患特異的評価尺度

本品は患者毎にiPSの分化誘導段階から製造を始めるため供給に限界があるが、**7年間で35例程度の使用を想定**していることから、患者の組入れは問題なく行われる。条件期限付き承認期間中に製造販売後臨床試験の目標症例数を超えた場合には、全例を使用成績調査に組み入れ観察を行う（90～130例を想定）。

製造販売後臨床試験のガイダンスに基づいた評価

条件及び期限付き承認制度適用後の本承認の確度向上に向けて、ガイダンス※において、条件及び期限付き承認後の承認条件評価計画の評価において留意すべき事項をまとめており、計画に際して当該事項との合致性を確認し、PMDAと合意している。

※ヒト由来の間葉系幹細胞若しくは間葉系間質細胞を原料とするヒト細胞加工製品の条件及び期限付き承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標

本品の製造販売後臨床試験におけるガイダンスへの合致性

- (1) 症例数：治験の成績に基づき統計学的な評価が可能な症例数を設定
- (2) 評価実施施設数：複数施設で実施
- (3) 評価パラメータの客観性：達成基準をあらかじめ設定
- (4) 症例の無作為化：単群試験が止むを得ないことを説明
- (5) 評価の盲検化：評価者盲検が困難であることを説明
- (6) 対照群の設定と方向：達成基準を設定した試験であるため該当せず
- (7) 製造販売後使用成績調査等の選択の妥当性：達成基準を設定した試験であるため該当せず

再生医療等製品「リハート」について

製品の概要

薬剤名	ヒト（同種）iPS細胞由来心筋細胞シート [販売名：リハート]	製造販売業者	クオリプス株式会社
申請日	2025年4月4日	承認日	2026年3月6日 (条件及び期限付き承認)
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・用量・ 使用方法	(本品移植前の前処置) 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。 (本品の移植) 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。		
備考	<ul style="list-style-type: none">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希少疾病用再生医療等製品（（R7再）第37号）主な承認条件：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。		

海外の状況

- ・2026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。

臨床試験の概要

目的	本品の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
対象患者	慢性虚血性心筋症による重症心不全患者（移植症例数：8例、有効性解析対象：8例）
主要評価項目	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
副次評価項目	有効性：LVEF（心エコー図検査及びCT検査による）、LVESVI及びLVEDVI（心エコー図検査及びCT検査）、CTR、NYHA心機能分類、SAS、6MWD、Peak VO ₂ 、申請者が独自に設定した「Responder（LVEF又はNYHAの改善、あるいは効果安全性評価委員会が判断することで Responderと判定）」の患者数、等 安全性：有害事象等

- 臨床試験においては、心不全患者の長期死亡率の予後因子として広く知られているLVEFを主要評価項目に設定した。一方で、虚血性心筋症に対するCABGの臨床試験において、患者の生存率とLVEFに相関性が認められなかった報告*があること、LVEFのみで心不全の病態を評価することは困難であり、本品の作用機序として心機能に係る複数の指標が改善することにより総合的に心不全の臨床症状や運動耐容能の改善に繋がると考えられることから、LVESVIなどの構造的指標や、NYHA心機能分類、SASといった患者の臨床症状を評価するスコア、Peak VO₂や6分間歩行距離といった運動耐容能を示す指標等を副次評価項目として測定し、副次評価項目の結果等も含めて有効性を検討する方針とした。
- 副次評価項目を含めた評価を行う点については、試験計画策定前のPMDA相談において合意された上で、試験計画が策定された。**

有効性評価について

臨床試験の結果（概要）

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				
非公表	△	△	○	○	○	○	△	○
	△	—	—	—	○	×	△	—
	○	△	△	△	○	△	△	△
	×	○	○	○	○	○	○	△
	×	△	○	○	○	△	△	○
	△	○	△	×	○	△	○	○
	○	△	△	△	○	○	○	△
	×	—	—	—	○	○	○	○
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：-10mL/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）

×

心エコー図検査とCT検査によるLVEFのズレについては、心エコー図検査の画質が悪かったことが想定される。文献*でも、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。一方で、重症患者には造影剤を用いたCT検査は実施困難であることも想定し、主要評価項目はエコーによることとし、心臓CTは可能な患者に対して副次評価項目として実施することとした。

*J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 1897-907, European heart journal-Cardiovascular Imaging. 2015; 16: 848-52

少数例での臨床試験成績をもって有効性の推定ができるとした理由

- 主要評価項目のLVEFについては8例中2例の改善であったが、計画時より有効性評価に際して主要評価項目と同様に評価することとしていた副次評価項目の各指標について、症例毎に詳細は異なるものの、いずれかの指標で改善又は維持が認められた。特に心臓リモデリングを示す指標であるLVESVI及びLVEDVIにおいて維持改善が認められており、本品の作用機序として「心機能に係る複数の指標が改善することにより総合的に心不全の臨床症状や運動耐容能の改善に繋がる」とするコンセプトを支持する結果が得られた。
- NYHA心機能分類やPeak VO₂の改善により、身体活動の「著しい制限」から、「やや制限」への改善が複数認められた。
- 重症虚血性心筋症では、梗塞により壊死した心筋が再生することはなく不可逆的に病態が進行するが、特に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とされているPeak VO₂について、臨床的に意義のある変化と考えられている10%以上の増加が移植後52週時点で4例に認められており、自然経過やプラセボ効果では説明できない程度の改善が複数例で認められており、有効性を支持する結果である。
- 更に、データカットオフ時点で、全員が生存しており、特に移植時期の早かったコホートAでは移植後1,092～1,120日の経過が確認された。

以上より、「自然経過では生じ得ない改善」「臨床的に意義のある効果」「複数例での再現」「生存期間の延長」等を勘案し、8例であっても有効性を推定できる一定の基準を満たしていると判断した。

有効性評価について

- 条件及び期限付き承認制度の適用に係る予見性を高めるために、ガイダンス※において、「効能、効果又は性能を有すると推定されるもの」と判断する際の例の一つとして、「進行性かつ不可逆性の疾患であり、一定以上病態が進行すると既存薬の投与による有効性が期待しづらくなる疾患において、当該製品の投与群の一部において、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること」を挙げている。

※ 再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関するガイダンス

- 本品の適用となる重症虚血性心筋症では、一度壊死した心筋が自然に回復することはなく、心機能に関連する各指標が自然に改善することは期待できないが、本品移植後の患者において、各指標について改善または維持が認められたことから、本事例に該当すると判断した。

(参考) ガイダンスにおける「効能、効果又は性能を有すると推定されるもの」と判断する際の例

- 自然経過による改善が認められず、リハビリテーションなどのバイアスを排除した上でもなお、自然歴（文献やRWD等のデータを含む）と比較するなどして、当該製品の投与群の一部に、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 病状の進行が速く、また致死性の高い疾患を対象としており、生存期間の延長が認められることは稀であるのにも関わらず、投与群において一定程度の臨床的意義のある生存期間の延長が認められること。
- 確立した有効性評価の指標と相関が期待されるバイオマーカーなどの他の指標で、一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 外科的手術を伴う再生医療等製品において、手法確立までの試行錯誤や十分な検討が必要であり、かつ一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 進行性かつ不可逆性の疾患であり、一定以上病態が進行すると既存薬の投与による有効性が期待しづらくなる疾患において、当該製品の投与群の一部において、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。

安全性評価について①

本品は、他家由来のiPS細胞由来であり、① iPS細胞の高い増殖能と分化能による、移植細胞ががん化するリスク
② 他家細胞を移植することによる免疫拒絶 が懸念された。

① がん化リスクについて：

- 製造過程の各段階で腫瘍化にかかるゲノム変異が起きていないこと、未分化細胞が混入していないことを確認
- このように製造された本品を用いたマウスの造腫瘍性試験※において、腫瘍形成が認められなかった。
※マウスに移植後26～52週後に全身の臓器を対象とした病理組織学的検査等を実施
- 臨床試験においても、悪性腫瘍に該当する有害事象は認められず、心エコー、MRI又はCTを用いた検査で移植片の腫瘍化が認められていないことを確認した。

対応

- 製造工程において、未分化iPS細胞が理論上存在しない規格値を設定（出荷の要件）
⇒製造過程の各段階で、それぞれ未分化iPS細胞の混入を管理するための純度試験（未分化マーカー）による管理がなされている。設定した規格値を満たす場合、最終製品における未分化iPS細胞は理論的に存在しないこととなる。
- 通常診療による定期的な心エコー検査に加え、MRI又はCTでの評価を植込み後26週、52週で実施し、異常が認められた症例ではFDG-PET等の精密検査を実施する。
⇒本品は分化後の細胞を移植するため腫瘍化のリスクは低いと想定されることから、観察までの期間が長くなっている。
- 移植部位にがんが発生した場合の対応方法
腫瘍摘出術、化学療法、放射線治療等から患者の状態を踏まえて選択する旨を、企業からの情報提供資料や学会の適正使用指針にて周知する。
⇒iPS細胞由来で生じる腫瘍については、特異性は認められず一般的な腫瘍と同様の対応が可能と想定されるため、十分に臨床的知識や経験を有する医師であれば対処は可能と考える。

安全性評価について②

② 他家細胞を移植することによる免疫拒絶について：

対応

- 免疫抑制剤については、心移植で用いられている用法・用量と同様のレジメンとして、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の3剤を90日間服用することとしており、「用法及び用量」欄で免疫抑制剤それぞれの用法・用量等を規定した。
- 免疫抑制剤が（副作用等で）飲めなくなった場合の対応方法
 - ・副作用等により免疫抑制剤が途中で使用できなくなった場合、免疫抑制剤の中止がされるが、その場合であっても心移植で用いられているレジメンと同様に徐々に用量を減らしていくこととしており、免疫拒絶反応による重篤な副作用等のリスクを低減化する。
 - ・これらの対応については、企業からの情報提供資材により情報提供を予定している。

これに加え、承認条件として、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、効果または性能(対象患者の選定)」と「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いることとした。

製造販売後の検討事項について（使用成績調査）

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。
試験デザイン	非盲検非対照多施設共同
対象患者	本品が移植されたすべての患者
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
実施施設数	20施設
主要評価項目	本品移植後52週時点の Peak VO₂が改善* かつ LVESVI（CT検査又はMRI検査）が改善又は維持** した患者の割合 * Peak VO ₂ の改善…ベースラインから10%以上増加 **LVESVIの改善又は維持…ベースラインから減少、不変又は10%未満増加
有効性 副次評価項目	心不全入院、生存率（心臓血管関連死、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、NYHA心機能分類、心機能指標（LVEF、LVESVI、LVEDVI）等

条件期限付き承認期間中に目標症例数に達した後も、引き続き使用成績調査に組み入れ、安全性を解析する集団に組み入れる。

製造販売後臨床試験のガイダンスに基づいた評価

条件及び期限付き承認制度適用後の本承認の確度向上に向けて、ガイダンス※において、条件及び期限付承認後の承認条件評価計画の評価において留意すべき事項をまとめており、計画に際して当該事項との合致性を確認し、PMDAと合意している。

※ヒト由来の間葉系幹細胞若しくは間葉系間質細胞を原料とするヒト細胞加工製品の条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標

本品の製造販売後臨床試験におけるガイダンスへの合致性

- (1) 症例数：治験の成績に基づき統計学的な評価が可能な症例数を設定
- (2) 評価実施施設数：複数施設で実施
- (3) 評価パラメータの客観性：客観的なエンドポイントであるLVESVIを採用。
- (4) 症例の無作為化：単群試験が止むを得ないことを説明。外部対照を臨床研究で設置。
- (5) 評価の盲検化：評価者盲検が困難であることを説明
- (6) 対照群の設定と方向：同一期間に前向きに外部対照の情報を収集
- (7) 製造販売後使用成績調査等の選択の妥当性：外部対照をおいた評価を行うため、該当せず