

再生医療等製品 3 品目の条件及び期限付承認について

医薬局医療機器審査管理課

I 「リハート」について

1. 品目の概要

製造販売業者	クオリプス株式会社
一般的名称	ヒト(同種)iPS 細胞由来心筋細胞シート
適応症	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
条件及び期限	該当(期限 7 年)

2. 有効性の推定について

(1) 臨床試験の概要

慢性虚血性心筋症による重症心不全患者 8 例に対して「移植後 26 週時点の心エコー図検査による LVEF<sup>\*1</sup>の改善」を主要評価項目とする、非盲検非対照試験が実施された。また、試験計画時より、副次評価項目(LVESVI<sup>\*2</sup>、Peak VO<sub>2</sub><sup>\*3</sup>等)を含め総合的に評価を行うこととされた。

※1 LVEF(Left Ventricle Ejection Fraction 左室駆出率) 心臓の左心室が収縮する際に、溜まった血液をどれくらい全身に送り出せるかを示す指標

※2 LVESVI(Left ventricular end-systolic volume index 左室収縮末期容積係数)心臓が収縮した最も小さい時点での左室の血液容積を体表面積で割って補正した指標

※3 Peak VO<sub>2</sub>(再考酸素摂取量)運動負荷試験の終了時に測定される、1 分間に体重 1kg あたり摂取できる最大酸素量

(2) 有効性の推定について

- 主要評価項目については 8 例中 2 例の改善であったが、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。
- 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、運動耐容能を示す指標である Peak VO<sub>2</sub>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 例に認められた。
- 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」を挙げており、本品目は当該事例に該当すると判断した。

### 3. 安全性を確保するための対応について

#### ① 腫瘍化リスク

- 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
- 通常診療による定期的な心エコー検査に加え、MRI 又は CT での評価を実施し、異常が認められた症例では精密検査を実施

#### ② 他家細胞を移植することによる免疫拒絶について

- 免疫抑制剤については、心臓移植に準じプレドニゾン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルそれぞれの用法・用量等を規定。

### 4. 製造販売後調査について

- 本条件及び期限付承認後に本品を移植された 75 例を対象に、本品移植後 52 週時点の Peak  $VO_2$  が改善かつ LVESVI が改善又は維持した患者の割合を評価する使用成績調査が計画されている。
- 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等において、使用成績調査において留意すべき事項をまとめており、計画が事前に PMDA に提出され、当該事項との合致性を確認している。

## II 「アムシェプリ」について

### 1. 品目の概要

製造販売業者	住友ファーマ株式会社
一般的名称	ラグネプロセル
適応症	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
条件及び期限	該当(期限 7 年)

### 2. 有効性の推定について

#### (1) 臨床試験の概要

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パーキンソン病患者(有効性解析対象:6例)に対して「オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア※」等の評価する、非盲検非対照試験が実施された。

※ オフ時の MDS-UPDRS Part III 合計スコア:ドパミン薬物療法の効果が乏しい時間帯における、パーキンソン病の運動症状(固縮・振戦・動作緩慢・姿勢・歩行など)の評価者による評価

#### (2) 有効性の推定について

- 6例中4例でオフ時 MDS-UPDRS Part III の改善が認められ、特に3例ではプラセボ最大改善幅を大きく上回る改善を示した。一方、同様の背景を持つ患者の自然歴では同指標の悪化が認められており、当該改善が自然経過では説明困難である。
- 画像評価により、内因性のドパミンの増加、移植細胞の生着が確認された。
- 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」を挙げており、本品目は当該事例に該当すると判断した。

### 3. 安全性を確保するための対応について

#### ① 腫瘍化リスク

- 製造工程において未分化 iPS 細胞の混入率の規格値を設定
- 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

#### ② 他家細胞を移植することによる免疫拒絶について

- 免疫抑制剤については、タクロリムスの用法・用量等を規定。

#### 4. 製造販売後調査について

- 本条件及び期限付承認後に本品を移植された 30 例(65 歳以下)を対象に、本品移植後 96 週時点のオフ時 MDS-UPDRS Part III の変化量を評価する非盲検非対照試験と、試験以降の本品を移植された患者全員を対象とした使用成績調査が計画されている。
- 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等において、製造販売後臨床試験において留意すべき事項をまとめており、計画が事前に PMDA に提出され、当該事項との合致性を確認している。

### Ⅲ 「アクーゴ」について

#### 1. 品目の概要

製造販売業者	サンバイオ株式会社
一般的名称	バンデフィテムセル
適応症	外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善
条件及び期限	該当(期限 7 年)

#### 2. 有効性の推定について

##### (1) 臨床試験の概要

外傷性脳損傷に起因する慢性運動機能障害を有する患者(本品群 46 例、偽手術群 15 例)に対して「移植後 24 週目における FMMS スコア<sup>※</sup>のベースラインからの変化量」等を評価する無作為化二重盲検比較試験が実施された。

※ FMMS スコア (Fugl-Meyer Motor Scale Score) 脳卒中や外傷性脳損傷患者の運動機能回復を評価するスコア

##### (2) 有効性の推定について

- 主要評価項目である「24 週目における FMMS スコアのベースラインからの変化量」について、本品群(46 例)と偽手術群(15 例)の間に統計的に有意な改善が認められた。
- 副次評価項目である上肢に係る FMMS スコアの改善については、文献情報において臨床的に意義のあるとされた変化量を上回った改善が認められた。
- 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、「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、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」を挙げており、本品目は当該事例に該当すると判断した。

#### 3. 安全性を確保するための対応について

##### ① 造腫瘍リスク

- 脳腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者は、本品の作用機序、主要部位等を考慮した上で、本品使用の可否を慎重に判断することを添付文書の「効能、効果又は性能に関連する使用上の注意」に規定。

##### ② 定位脳手術に伴う有害事象について

- 本品群、対照群ともに、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」について、外科的手技との因果関係が示唆される有害事象が一定程度発生していることから、注意喚起を行う。

#### 4. 製造販売後調査について

- 本条件及び期限付承認後に本品を移植された 28 例(対照群は 14 例)を対象に、本品移植後 24 週時における FMMS スコアのベースラインからの平均変化量を評価する非盲検並行群間比較試験と、試験以降の本品を移植された患者全員を対象とした使用成績調査が計画されている。
- 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等において、製造販売後臨床試験において留意すべき事項をまとめており、計画が事前に PMDA に提出され、当該事項との合致性を確認している。