

薬生機審発0331第15号
令和5年3月31日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器・再生医療等製品について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、評価指標を検討してきたところです。

今般、ヒト（同種）iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた虚血性心筋症の治療（別紙）の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会委員長、日本製薬団体連合会会長、日本製薬工業協会会長、米国研究製薬工業協会在日執行委員会委員長、欧州製薬団体連合会在日技術委員会委員長、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム会長、一般社団法人日本再生医療学会理事長及び日本遺伝子細胞治療学会理事長宛て送付することを申し添えます。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指

標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器・再生医療等製品を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項についてあらかじめ検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましいこと。

(別紙)

ヒト（同種）iPS 細胞由来心筋細胞シートを用いた虚血性心筋症の治療に関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）のうち、同種由来 iPS 細胞を加工した製品（以下「ヒト（同種）iPS 細胞加工製品」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知）に定められているところである。

本評価指標は、ヒト（同種）iPS 細胞加工製品のうち特に虚血性心筋症の治療を目的として適用される再生医療等製品（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（昭和 35 年法律第 145 号）第 2 条第 9 項に規定する「再生医療等製品」をいう。以下同じ。）について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト（同種）iPS 細胞加工製品のうち特に虚血性心筋症の治療を目的として心臓へ移植される再生医療等製品について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しいヒト（同種）iPS 細胞加工製品を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

製品の評価に当たっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

また、個別の製品において必要となる評価については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが強く勧められる。

4. 用語の定義

- (1) 細胞シート：細胞同士が直接、あるいは間接的に結合してシート状の形態を呈しているものをいう。
- (2) 虚血性心筋症：高度の左室駆出率の低下と冠動脈造影による冠動脈狭窄病変を認め、心機能低下を引き起こした病態。
- (3) セル・バンク：均一な組成の内容物をそれぞれに含む相当数の容器を集めた状態で、一定の条件下で保存しているものである。個々の容器には、単一の細胞プールから分注された細胞が含まれている。(ICH Q5D「生物薬品 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」(平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)の定義と同じ)
- (4) クロスコンタミネーション：サンプル間の混入のこと。交叉汚染とも呼ばれる。製造に用いられる原料の間、中間体の間等での混入を意味する。例えば、あるセル・バンクに由来する細胞に別のセル・バンクに由来する細胞が混入する場合や、ウイルス不活化後の原料に不活化前の原料が混ざってしまう場合等が挙げられる。
- (5) 代替指標：目的とする対象指標が測定困難な場合に、事前に相関づけられた代替可能な指標。
- (6) 構造体：細胞を含みシート状や球状など立体的構造を有する移植物。
- (7) 心筋系細胞：心筋分化の際に発生する細胞。(心筋細胞, 線維芽細胞, 平滑筋細胞, 内皮細胞など)

5. 評価に当たって留意すべき事項

本評価指標は、当面、既に再生医療等製品の原材料として株化されているヒト(同種)iPS細胞(細胞株)を主たる原材料として製造所に受け入れ、製造所においてセル・バンク・システムを構築し加工して製造された、ヒト(同種)iPS細胞加工製品としての心筋細胞を含むシート(以下、心筋細胞シート)の評価に適用することを想定している。再生医療等製品の製造所内でヒト(同種)iPS細胞を体細胞から新たに樹立し、これを原材料とした再生医療等製品の製造を意図するような場合には、本評価指標を参照しつつ、「ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」(平成24年9月7日付け薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知)等を参考とすること。

(1) 原料等

原料等となるiPS細胞は、再生医療等製品の原材料として株化され、セル・バンク・システム

ムを構築したヒト(同種) iPS 細胞であって、一定の製造工程を経ることにより心筋系細胞へ分化することが確認されている、又は合理的に予測されるものである必要がある。

ヒト体細胞への初期化遺伝子導入による遺伝子リプログラミングにより iPS 細胞が樹立されている場合は、導入された遺伝子の残存が否定されていることが望ましい。残存が否定できない場合には、導入遺伝子が最終製品である心筋細胞シートの品質及び安全性に悪影響を与えないことを確認する必要がある。

(2) 製造工程において特に注意が必要な事項

心筋細胞シート(最終製品)の製造にあたっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、一定の品質を保持すること。

①ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

②製造方法

原材料となる iPS 細胞株の製造所への受入れから出発原料となるヒト iPS 細胞のセル・バンク・システム構築までの履歴、及び出発原料から分化段階の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

a) 受入検査

原材料となる iPS 細胞株について、製造所への受入れのための試験(検査)項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率、細胞の特性解析、細菌、真菌、ウイルス等の混入の否定等)と各項目の判定基準を設定すること。表現型、遺伝形質、特有の機能等の特性、細胞生存率及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は、細菌、真菌、ウイルス等の検査を行うこと。結果が陽性の場合には、iPS 細胞株のストック及びその輸送における汚染の有無を確認した上で、改めて iPS 細胞株を入手する。

なお、技術的な理由により、工程を一部進めた上で検査を行うことが適切な場合にあつては、受入れ後の適切な時点で検査を実施すること。例えば、凍結ヒト(同種) iPS 細胞株を原材料製造時の試験(検査)結果(Certificate of Analysis)を基に受入れた後、解凍して拡大培養を実施する際に追加の検査を行うことが挙げられる。治験を開始する前段階の場合は、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。

b) 細胞のバンク化

製造所に受入れた iPS 細胞株からのセル・バンクを作製する方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理・更新方法、その他の各作業工程及び試験に関する手順等

について詳細を明らかにし、その妥当性を示すこと。ICH Q5D 等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

c) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

原料等となる製造所に受入れた iPS 細胞株及びそのセル・バンクから最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(例えば、分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間、収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。また、最終製品が凍結製品である場合、細胞凍結方法とその凍結細胞から移植用細胞シートを作製する方法(細胞解凍法、細胞シートの製造法等)を明らかにし、同様に可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

d) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

心筋細胞シート(最終製品)の製造にあたっては、製造工程中の取違え及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

e) 細胞培養工程の設定

心筋分化誘導を伴う培養工程では、細胞の状態や培養に関わる多くのパラメータの影響を受け、最終製品の心筋細胞の比率が変動しやすいことが示唆されている。さらに、シート形成を行う培養(シート形成培養)においても、シート内に含まれる細胞の比率等を変化させる可能性がある。よって最終製品に至るまでの製造工程においては、細胞品質に影響を及ぼさない適切な範囲内で細胞増殖や分化細胞比率を管理することが望まれ、そのための対策を明らかにすること。

f) 複数の細胞培養加工施設での製造及び病院内での細胞加工を行う際の工程の条件の設定

複数の細胞培養加工施設で製造を完結する場合は、施設間での中間製品の輸送に関する条件をあらかじめ確定し、中間製品の出荷及び受入れ、輸送などの条件が満たされているかのモニタリングを行うこと。また、最終製品を出荷後、病院等で受入れ院内での細胞加工を行う際も、あらかじめ加工条件を確定し、実施における妥当性を示すこと。

(3) 製品の品質管理

心筋細胞シート(最終製品)の移植方法を明らかにすること。移植方法には、例えば iPS 細胞から製造される心筋細胞シート(最終製品)の状態、必要数だけ、適切な適用部位に移植することが考えられる。

心筋細胞シートの品質管理における留意点として、例えば以下に挙げた事項が考えられるが、必要かつ適切であれば別の試験項目の採用又は追加を検討すること。なお、各試験項目の設定根拠及び試験方法の妥当性について説明する必要がある。工程内管理の管

理値及び品質規格の規格値の設定について、治験を開始する前段階の場合にあつては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。

なお、出荷製品そのもの又はその一部に対して規格試験の実施が技術的に困難である場合にあつては、妥当性を示した上で、並行して製造した製品等、代替とする検体を用いて規格試験を実施すること。

a) 性状の確認

最終製品の性状に関して、目的とする性状を有することを目視確認し、その形状を記録することが望ましい。なお、最終製品が細胞シートの場合、構造体(例えば、膜状であること)や、色味(例えば、白色であること)を目視で確認することを基準として設定することが考えられる。

b) 細胞数及び生存率、細胞形態

最終製品における細胞の数及び生存率についても基準を設定する必要がある。細胞数を測定する方法としては、最終製品や中間製品の一部を抜き出し、細胞懸濁液とし、バリデーション可能な測定方法(血球計算盤計やセルカウンターで測定する方法など)にて測定する。細胞生存率を測定する方法として、バリデーション可能な方法(トリパンプルを用いた色素排除法や蛍光色素を用いた方法など)にて、生細胞及び死細胞を計数する。その際、懸濁中の細胞形態について確認すること。なお、最終製品が心筋細胞シートである場合、そのシートに含まれる細胞数及び生存率を測定することが技術的に困難である。この場合にあつては、その構造に含まれる細胞数及び生存率を裏付ける代替指標を用いてよい。ただし、その指標の妥当性について明らかにすること。例えば、あらかじめ、心筋細胞シート形成前後の相関を得たうえ、心筋細胞シート形成前の細胞数及び生存細胞率を代替指標とすることもよい。

c) 細胞特異性の確認

最終製品を構成する心筋細胞をフローサイトメトリー等を用いて心筋トロポニン T 等の発現量を明らかにすること。

最終製品の主構成細胞がその他の心筋系細胞を含む場合は、その特異性を代表するマーカー分子に関して、mRNA 発現解析、免疫細胞染色法、フローサイトメトリー等を用いて発現量を評価することが考えられる。また、これら解析に加え、複数の異なる手法を用いて心筋細胞等としての特異性とその特異性を有する細胞の割合を評価することが望ましい。

なお、最終製品が心筋細胞シートである場合、そのシートに含まれる細胞特異性を測定することが技術的に困難である。この場合にあつては、その構造に含まれる指標を裏付ける代替指標を用いてよい。ただし、その指標の妥当性について明らかにすること。例えば、あらかじめ、心筋細胞シート形成前後の相関を得たうえ、心筋細胞シート形成前の細

胞特異性(例えば心筋トロポニン T 発現など)を代替指標とすることもよい。

d) 機能評価

治療用途に整合性のある細胞としての機能特性を有することを製造工程中又は最終製品で確認する。例えば、最終製品が心筋細胞の場合は、細胞内カルシウム活性、拍動の観察等で評価することが考えられる。

細胞に由来する液性因子等が最終製品の効能効果と関連すると推定される場合は、その評価の実施可能性を検討する。

なお、最終製品が心筋細胞シートである場合、そのシートの機能評価を測定することが技術的に困難である。この場合にあっては、その構造に含まれる指標を機能評価の代替指標としてもよい。ただし、その指標の妥当性について明らかにすること。例えば、あらかじめ、心筋細胞シート形成前後の相関を得たうえ、心筋細胞シート形成前の細胞特異性(例えば、心筋トロポニン T 発現)を代替指標とすることもよい。

e) 未分化細胞が混在していないことの確認

未分化細胞の混在については、定量 PCR によるマーカー遺伝子の定量(*LIN28A*等の遺伝子発現量の評価)、免疫細胞染色、フローサイトメトリー等を用いた未分化細胞マーカー抗原(POU5F1[OCT3/4]、TRA1-60 抗体認識抗原、SSEA-3 抗体認識抗原等)の発現定量等による評価などが考えられる。また、最終製品を原料等の iPS 細胞の培養条件で一定期間培養する戻す培養法等も挙げられる。これら解析の中から、移植細胞数を考慮し、評価に必要な検出力を備えている試験方法を選択すべきであり、可能であれば、複数の異なる手法を用いて未分化細胞の混在を評価することが望ましい。

なお、未分化の iPS 細胞の混在と造腫瘍性については、必ずしも一致しないものであり、造腫瘍性試験に関しては非臨床試験の項目を参照すること。

f) 染色体及びゲノム構造評価

最終製品での評価が可能な場合は、最終製品の染色体及びゲノム構造を評価することが求められる。最終製品での評価が困難な場合は、例えば、あらかじめ、心筋細胞シート形成前後の相関を得たうえ、心筋細胞シート形成前の細胞の染色体及びゲノム構造を代替指標とすることもよい。染色体構造は、ギムザ染色法及び G バンド分染法等を用いて、染色体核型構造の評価を行うことが望ましい。また、マイクロアレイ法等を用いて、全ゲノムレベルでのゲノム構造の評価を行う手法も使用することもできる。遺伝的安定性評価については、「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて」(令和元年 6 月 27 日付け薬生機審発 0627 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)等も参考にすること。

(4) 製品の安定性試験

最終製品又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び効能を裏付ける代替指標等を指標に実保存条件での安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作が製品の解凍後の培養可能期間や品質へ与える影響を確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製造終了後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、出発原料、中間製品及び最終製品を運搬する場合には、それぞれの条件と手順（容器、輸送液、温度管理等を含む）等を定め、その妥当性について明らかにすること。細胞を凍結状態で輸送する場合には、凍結時に使用する培地又は凍結保存液、凍結保護剤等について、製造工程で使用する材料と同様に適切に選択すること。また、非凍結状態で輸送する場合の輸送液等も同様である。

なお、最終製品を細胞シートとし、細胞シートの状態で輸送する場合には、保存安定性に加え、輸送安定性（温度、振動、気圧変化等の影響）を評価した上で保存条件及び使用期限を設定し、適切な容器、保存液及び運搬形態を選択すること。製品形態又は細胞種によって、製品安定性を保つための適切な保存形態、温度条件、輸送液等が異なる可能性があるため、製品毎に適切な組み合わせを検討し、安定性を担保する必要がある。

(5) 非細胞材料及び最終製品の生体適合性

製品に関係する非細胞材料については、製造工程中で細胞と接触する材料だけでなく、細胞とともに最終製品の一部を構成する副成分となるものや、副構成体等として適用時に併用されるもの（局所封入用の膜、フィブリン糊等）に関しても、材料自体の品質・安全性に関する知見について明らかにするとともに、生体適合性等、患者及び製品中の細胞との相互作用に関する知見について明らかにすること。また、最終製品総体についても患者の細胞組織、特に適用部位周辺組織との相互作用について考慮すること。また、最終製品の副成分となる非細胞材料の、製造工程中（培地中）及び体内での分解特性、体内での再吸収特性、分解物の安全性に関して適切な情報を収集すること。特に、生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。非細胞材料の生体適合性については、ISO10993-1、JIS T 0993-1 又は ASTM F748-04、「医療機器の製造販売承認申請等に必要とする生物学的安全性評価の基本的考え方について」の改正について（令和2年1月6日薬生機審発0106第1号）等を参考にすること。

(6) 非臨床試験

動物に心筋細胞シートを適用して有効性及び安全性を評価する際には、必要に応じて

対象疾患を考慮して疾患モデル動物を作成すること。虚血性心筋症モデル動物作成方法の例として、冠動脈結紮による心筋梗塞モデル等が挙げられるが、用いた動物モデルについては、その選択の根拠、試験系の妥当性及び得られた結果のヒトへの外挿性について説明する必要がある。有効性及び安全性の評価のために、心筋細胞シートを適用した群及び対照群(無処置群又は sham オペ群)を用いた比較試験の実施も考慮すること。評価期間についても、その設定根拠について説明すること。移植した心筋細胞シートとそれによってもたらされる効能について、心筋細胞シートに含まれる細胞の移植部位における局在性を確認するなど経時的に評価し、その関連性について考察すること。また、動物試験は、使用方法に関する試験の意味合いも含んでいることから、動物への適用方法は、可能な限り臨床での使用方法(例えば、開胸手術、内視鏡的手術など)を反映することが望ましい。安全性評価と有効性評価については、それぞれの手法において区別して評価する必要があるが、評価項目としては、例えば安全性については主に以下の①～④を、有効性については⑤、⑥の項目を踏まえて総合的に検討することが考えられる。また、必要かつ適切であれば別の試験項目の採用又は追加も検討すること。なお、HLA タイピング等の後に同じ方法で樹立され、最終製品の原料として同等の品質特性を持つことが確認された複数の iPS 細胞のセル・バンクから同等の品質特性を持つ心筋系細胞(最終製品)を製造する場合には、代表的な株から製造された最終製品について、POC を示すことで良い。

①形態学的評価

心筋細胞シートを適用した部位の組織学的検討を行い、適用部位及び周辺組織の状態を評価すること。例えば、適用部位におけるシート細胞の生着(生存数などを含む)、適用周辺部位の線維変性及び炎症細胞の浸潤の有無、適用部位及び周辺組織の変化(形状、厚み、細胞数、分化状態など)の検討を行うことが考えられる。また、移植された心筋細胞シートの形状、性質及び機能を維持するために必要な構造的な要素(例えば血管網など)がある場合には、免疫組織化学的検討等の手法により確認すること。

②催不整脈性の評価

催不整脈性に関しては、普遍的に受容されたモデル動物は確立されていないため、評価に適切と考えられる動物(イヌまたはブタなど)を用いて評価すること。例えば、心筋細胞シートの適用前後における、各群の長時間の心電図記録を、ホルター心電図等を用いて比較し、不整脈の有無と重症度について検討すること等が考えられる。

③血清学的評価

一般的に利用されているマーカー因子を用いて、腎機能、肝機能、心筋障害等について評価すること。

④造腫瘍性に関する評価

iPS 細胞を加工して製造される再生医療等製品の造腫瘍性を評価する上では、「原料等

となる iPS 細胞の造腫瘍性と最終製品の造腫瘍性との相関・因果関係は未解明である」という点に注意が必要である。すなわち、臨床適用に際しては、原料等となる iPS 細胞ではなくあくまで最終製品としての iPS 細胞加工製品の造腫瘍性評価が最も重要であることを常に留意しなければならない。したがって、造腫瘍性試験については最終製品を用い、免疫不全動物を利用した腫瘍発生の検出限界が既知の試験系を用いて評価を行うことが有用である。尚、造腫瘍性試験を実施するにあたっては、「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて」(令和元年 6 月 27 日付け薬生機審発 0627 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)等も参考にすること。

非臨床安全性評価のための造腫瘍性試験に使用する動物種としては、高感度な特性から、免疫不全動物(NOG マウス、NSG マウス等)移植にて評価することが望ましい。

なお、移植細胞数としては、想定される臨床用量に種差と個体差の安全係数を掛けた量であることが望ましいが、動物に移植した際に、移植細胞の総容量自体が投与部位の微小環境に大きな影響を与え、アーチファクトとなってしまう可能性を十分考慮する必要がある。すなわち、心臓表面への移植による造腫瘍性試験の目的は、最終製品の細胞がヒトでの移植部位に相当する微小環境で造腫瘍性を示すかどうかの確認にあることに留意しながら投与細胞数を設定することが重要である。

⑤心筋細胞シートの使用法、使用量等に関する評価

梗塞・拡張等の部位・面積等に対し、適切な細胞シート移植量(例えば 移植シートの面積、細胞数、層数など)及び移植方法を検討すること。また、移植時の手技的な安全性の確認、その手技を用いての移植後の局所における短期間での反応等、臨床応用において必要かつ科学的に妥当と考えられる項目については、目的に応じて例えば中型又は大型動物を利用することにより確認を行うことが望ましい。

⑥心機能、血流評価

心機能に関しては、心臓超音波検査や造影 MRI 等によって収縮能・拡張能を評価する必要がある。その他要すれば左室内腔短縮率、左室壁運動等の評価を検討すること。必要に応じて、細胞シート製品適用後における血流を評価すること。評価法としては、例えば FDG-PET による検討、あるいは心臓超音波検査等が考えられる。また、当該有効性が持続する期間についても検討すること。

(7)臨床試験(治験)

①対象集団

臨床試験においては、有効性及び安全性評価に適した集団を選択するために、普及した診断基準、重症度分類等を用いて、当該治療法に期待される臨床上的位置付け等を明

確にした上で、選択・除外基準や評価基準を設定する必要がある。虚血性心筋症に伴う心不全症状については、重症度により、既存治療法の実施方法もあり、有効性評価に適した集団を絞り込むための選択・除外基準の設定に際し、既存治療法の有無や、その有効性、安全性についても考慮して、対象とする症例の重症度を設定する必要がある場合も考えられる。ただし、試験で除外された重症度の症例に対して使用した際の有効性及び安全性について、臨床試験で得られた成績の外挿の可能性の検討や、追加の臨床試験等による情報収集を検討する必要があることも考慮しておくこと。

a) 組入れにおける選択基準

虚血性心筋症に伴う心不全に対する臨床試験の場合には、治療介入を開始するのに適切な時期、重症度を、その診断方法及び妥当性や、製品の特性を踏まえて検討する必要がある。急性期にはまず既存治療法が第一選択となることが多く、細胞培養等、評価となる製品の特性を踏まえると、慢性期が対象となることが想定される。また、軽症例では、当該製品でなくても既存治療にて十分にコントロールが可能となる場合が考えられる一方、最重症例では、心移植以外に適切な選択肢がない場合や、侵襲的治療そのものが困難な場合も想定される。評価の対象となる製品の特性に応じて、心不全治療の介入時期・治療期間や、NYHA 分類、LVEF 値等を基にした重症度を適切に設定する必要があることを念頭に置くべきと考えられる。

b) 組入れにおける除外基準

除外基準の設定の際には、評価の対象となる製品を用いる際のリスクについて、考慮することが重要である。同種細胞を用いることから、HLA 型の適合の有無を考慮に入れても、心臓においては一定の免疫拒絶反応が起きることが予測され、免疫抑制剤の使用は不可避となることも予測される。ヒト(同種)製品に対する免疫拒絶反応を抑制する目的で免疫抑制剤の使用が必要となるが、自己免疫疾患を基礎疾患として有する場合には、すでに免疫抑制剤やステロイド等が使用されているため、免疫のコントロールが困難となり、安全性上の懸念が生じることに加え、製品そのものの評価も困難となることから、臨床試験においては対象としづらいことも想定される。また、免疫抑制剤使用に関して、アレルギー、過敏症を有する場合も対象とすることは適切ではないと考えられる。また、免疫抑制剤を用いることや、腫瘍化等のリスクを含む製品の特性を鑑みると、基礎疾患に悪性腫瘍を有する場合にも、その安全性の評価が困難となることが予測されるため、除外基準に組み入れることを考慮するべきと考えられる。その他、活動性を伴う感染症を有する場合、妊婦、小児であること等、製品の臨床評価の上で対象とする疾患以外のリスクを伴い、一般的に臨床試験に組み入れることが適切でない群についても配慮が必要である。

c) 高齢者・若年者について

虚血性心筋症は、高齢者(65 歳以上)に多く認められるため、「高齢者に使用される医

薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について」(平成 5 年 12 月 2 日付け薬新薬第 104 号厚生省薬務局新医薬品課長通知)及び「「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成 22 年 9 月 17 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)を踏まえた有効性及び安全性の検討が必要となる。ただし、虚血性心筋症による心不全症状の重症度は、必ずしも年齢には依存しないため、高齢・非高齢を割付因子にする必要性については、既存疾患の有無なども含めて考慮すべきと考えられる。また、若年者(20 歳未満)に関しては、成人の虚血性疾患とは病態が異なることから、組み入れや、評価基準を分けることや、他試験として実施することも検討すべきである。

② 症例数、対照群の設定

被験者数は、科学的合理性に基づき、試験目的、検証すべき仮説、試験の達成基準及び試験デザインに応じて設定する。対照群としては、ヒト(同種)iPS 細胞由来心筋細胞シートに限らず当該疾患分野における再生医療等製品全般の話として以下に述べる。

原則として、様々な要因を除き、適切にその安全性、有効性を評価するためには、虚血性心筋症に対する保存療法群などを対照群として設定することが妥当である。一方、対象とする集団の重症度を鑑みると、適切な対照群の設定が困難であることも想定される。そのため、評価において同様な重症度の心不全患者の外部対照やレジストリデータを用いることが許容される場合も考えられる。「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」(令和3年3月 23 日薬生薬審発 0323 第 1 号、薬生機審発 0323 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長連名通知)を参考にした上で、最低限、使用される情報は前向きに収集されるものであること、臨床試験の組入れ対象の患者集団とレジストリで使用される患者集団は、その評価において傾向スコアを用いたマッチングや重み付け推定法により少なくとも既知の交絡因子の影響は排除できるように十分な患者背景情報を有するものであること、そして収集されたデータの倫理性や信頼性は十分に確保されたものである必要がある。なお、臨床試験で集積されるデータの各症例の評価に対しては、施術者と評価者を分けることや、第三者委員会を設置するなど、客観的に比較できるよう工夫することも必要である。

③有効性評価

一般的に主要な有効性評価は、信頼性及び妥当性が検討され国際的に普及した評価項目を用いることが必要であり、評価時における評価項目のベースラインからの変化や改善症例の割合等を評価に用いる。副次的な有効性評価は、主要評価項目で得られた結果の妥当性を検討するだけでなく、得られた結果の臨床的意義を幅広く検討するために有用である。主観が影響する検査項目や、測定機器の使用方法によってバラツキが想定される検査項目では、評価者間で統一した評価を行い、評価者間のばらつきを最小限とすること

ができるよう、評価者に対する教育訓練等の方策を十分に検討する必要がある。特に、国際共同試験においては実施地域により評価方法が異なることがないように配慮する必要がある。また臨床試験開始前には評価者の適格性についても評価することが必要である。

なお、「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成 23 年 3 月 29 日付け薬食審査発 0329 第 18 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)の記載も参考とすることが望ましい。

a) 主要評価項目

虚血性心筋症治療における真のエンドポイントは、死亡、入院といった心イベント、MACE 等の複数の心イベントの回避や、Activity of Daily Living (ADL) 等を含む QOL 等の臨床状態の改善にある。しかし、QOL の改善は多角的な要素を含み、本製品の特性を踏まえた有効性とは必ずしも相関しない可能性があり、また主観によるバイアスの要素が強く影響されるため、主要評価項目として設定することは、評価を困難とすることが想定される。現時点では、客観的に数値化することが可能であり、短期的に虚血性変化や心機能改善を直接的に評価することができる項目を、サロゲートエンドポイントとして用いることも一案と考えられる。その他、「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成 23 年 3 月 29 日付け薬食審査発 0329 第 18 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)で示される心機能評価の項目も、本製品の評価項目として検討するべきと考えられる。加えて、長期的な真のエンドポイントについての評価は当然必須であり、その評価ができるように長期的なデータを追跡して収集できるような追跡試験をデザインすると共に、外部対照やレジストリデータとの比較により有効性の考察または検証が行えるように事前に計画しておかなくてはならない。

b) 副次評価項目

副次評価項目としては、主要評価項目を補足するための有効性に関する評価項目を設定する。「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成 23 年 3 月 29 日付け薬食審査発 0329 第 18 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)で例示される項目を踏まえ、例えば、NYHA 心機能分類、心エコー図、心臓 MRI による駆出率や虚血性変化の評価、LVESVI 評価、血行動態評価、NT-proBNP ((BNp) のようなバイオマーカーを用いた評価など、心機能に関与する評価項目を、主要評価項目を補足する形で設定しておくべきと考えられる。また、ADL、QOL の改善評価のために、6MWD・SAS 等の身体活動評価、運動耐容能評価、各種の包括的 QOL 評価(例えば Euro-QoL 5-dimension (EQ5D) や MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) など)の設定も検討するべきと考えられる。上記以外にも、心機能臨床イベント発生率など安全性にも関わる評価を設定することで、虚血性心疾患に伴う心不全の改善を多角的、総合的に評価し、有効性、安全性を支持するメカニズムについて明らかにしていくことが重要と考えられる。

④ 安全性評価

有害事象とは、医薬品等(再生医療等製品を含む。以下この項において同じ。)を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、当該製品の投与との因果関係の有無は問わない。つまり、医薬品等が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気のことである。有害事象が認められた場合は、症例報告書に事象名、重症度、転帰、発現及び転帰が確認された時期、治験薬等(治験製品を含む、以下この項において同じ。)の服薬状況並びに処置の有無及びその内容等を記録するとともに、重篤な有害事象か否か、及び治験薬等との因果関係を判定する。

臨床試験では、以下のような細胞移植に特徴的な有害事象・虚血性心疾患の病態に関連する有害事象についてとくに注目して収集すべきである。なお、同種細胞の移植に伴い使用する免疫抑制剤の投与による有害事象にも注目が必要であり、特に腎機能障害が重要な有害事象と考えられる。

重要な有害事象

- i 腫瘍化
- ii 感染
- iii 拒絶反応
- iv 移植手技に伴う有害事象(出血、致死性不整脈の発生等)
- v 不整脈
- vi 肺炎
- vii 呼吸不全
- viii 深部静脈血栓症／肺梗塞
- ix 薬剤性過敏症症候群
- x 心不全の増悪

⑤ 併用薬並びにリハビリテーションの扱いについて

a) 併用薬

有効性、安全性評価に影響を与える可能性のある薬剤については、評価を困難とすることから、できる限り避けることが望ましい。しかし、対象とする疾患の重症度を鑑みると、直近の関連学会ガイドラインを参照の上、標準的治療、すなわちジギタリスや利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ベータ遮断薬、アルドステロン拮抗薬、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)、ナトリウム・グルコース共輸送体 2(SGLT2)阻害薬などは、試験期間中、周術期管理等で状態が安定しない期間を除き、用法・用量を不変とすることで用いることが可能と考えられる。この際、試験期間中

の標準治療の内容については、試験実施前に明確な規定を設けておく必要がある。また、有効性評価に影響を与える可能性のある薬剤を、やむを得ず、追加、変更、用法・用量（頓用の場合は使用頻度）を変更する場合は、その理由と記録を残すように規定する必要がある。

b) リハビリテーションの扱いについて

リハビリテーションは虚血性心筋症後の機能回復に影響を与える要因であり、臨床試験においては症例ごとのリハビリテーション実施の差異が有効性評価に与える影響を考慮すべきである。治療介入後のリハビリテーションについては、心機能の客観的評価に基づき、比較対照群間で差異が発生しないように留意した、適切なリハビリテーション計画の設定がなされていることが妥当と考えられる。