

201306007A

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植  
による心筋再生治療の実用化研究

平成25年度 研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成26（2014）年3月

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植  
による心筋再生治療の実用化研究

平成 25 年度 研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成 26 (2014) 年 3 月

# 目次

## I. 総括研究報告

重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の実用化研究 大阪大学医学系研究科 教授 澤 芳樹.....	1
---	---

## II. 分担研究報告

1. 重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の実用化研究 大阪大学医学系研究科 講師 宮川 繁 大阪大学医学部附属病院 講師 齋藤 充弘 近畿大学薬学総合研究所 所長 早川 堯夫.....	6
--	---

III. 研究成果の刊行に関する一覧(別紙4) .....	20
-------------------------------	----

## IV. 追加資料・研究成果の別刷

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）  
総括研究報告書

重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の実用化研究

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 澤 芳樹

研究要旨

すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究として実施している、重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による再生細胞治療法の安全性・有効性を医師主導型治験にて検証し、ひいては保険医療化することを究極の目的と見据え、重症心不全に対する新たな治療法として bridge-to-transplantation から bridge-to-recovery の再生治療の確立を目指す。

研究分担者

大阪大学医学系研究科 宮川 繁  
大阪大学医学部附属病院 齋藤 充弘  
近畿大学薬学総合研究所 早川 堯夫

A. 研究目的

難治性の拡張型心筋症の治療において、これまでの補助人工心臓より心臓移植への橋渡し治療のみでは、限界があるのが現状である。この限界を克服するために、本研究では、筋芽細胞シートの臨床応用の継続を行い、最終的には、その効果の検討と、保険医療化を目指している。

本年度は、拡張型心筋症に対する新規治療の開発のため、筋芽細胞シートの臨床応用を中心に研究を行った。また、ヒト重症心不全に対する筋芽細胞シート治療の可能性、安全性を解析する評価方法の確立を行うとともに、医師主導型治験の申請を行う。また、GMP 対応の細胞培養システムの最適化を行う。

B. 研究方法

1. 拡張型心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植

当院にて重症拡張型心筋症患者に対して、骨格筋採取を行い、当院未来医療センターの Cell processing center にて、GMP 基準を満たす筋芽細胞を単離し、温度応答性培養皿を用いて、筋芽細胞シートを作成する。新規植え込み型定常流人工心臓を装着し、筋芽細胞シート移植を行い、細胞シートによる人工心臓よりの“Bridge to Recovery”を目指す。また、人工心臓を装着していない拡張型心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植を行う。

2. 筋芽細胞シート移植治療の可能性、安全性を適切に評価できるようなシステムの開発

3. 細胞培養施設（CPC）で製造される細胞製剤の薬事対応を担保する CPC 図書作成に必要な施設・製造・品質保証要件を検討する。

（倫理面への配慮）

筋芽細胞シート移植法に関しては、大阪大学医学部倫理委員会、および大阪大学附属病院未来医療センターにて、本プロトコルの倫理性、妥当性に関して十分な議論が行われている。また、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会においても、



本臨床研究は認可を受けている。患者へのインフォームドコンセントに関しても、各種倫理委員会にて認可を受けた書面にて、承諾を得ている。大動物実験に関しては、大阪大学倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

1. 心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植はすでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究で、安全性を主要評価項目として実施している、重症拡張型心筋症及び虚血性心筋症の患者に対する骨格筋芽細胞シート移植臨床研究において、症例数 17 例を完遂し、テルモ社治験において 4 例施行した。人工心臓装着した拡張型心筋症患者に関しては、4 例移植を完遂している。本グラントが開始してから、拡張型心筋症 6 例、虚血性心筋症患者 3 例に対して筋芽細胞シート移植を行った。全ての症例で手術は完遂し、筋芽細胞シートに関連した有害事象は認めていない。

これまでの、一部の筋芽細胞シート移植患者において左室のリバースレモデリングが認められており、症状、運動耐用能の改善を認めている。また、筋芽細胞シート移植を行った患者の術前のデータを参考に、“The Seattle Heart Failure Model”を用いて、予測生命予後を算出し、実際の生命予後と比較した。筋芽細胞シート移植を受けた患者は、予測生命予後と比較して、良好である可能性があり、今後のデータの蓄積により、さらに精度を増した解析が可能であると思われる。

2. 筋芽細胞シート移植治療の可能性、安全性を適切に評価できるようなシステムの開発

臨床研究を行い、様々な心不全に関するパラメータを集積することができた。最終的に、筋芽細胞シート移植の効果に関するエンドポイントは生命予後の延長であると考えているが、生命予後の解析には時間を要するため、生命予後と相関するパラメータを検索する必要がある。

3. 細胞培養施設 (CPC) で製造される細胞製剤の薬事対応を担保する CPC 図書作成に必要な施設・製造・品質保証要件の検討。

GMP ではハードウェアとソフトウェアの両立が必要で、ハードとしての施設・設備・機器と、ソフトとしての文書・製造・試験方法・清掃・組織・教育訓練を両輪として初めて成り立つ品質保証システムを確立することができた。

4. 心筋症に対する筋芽細胞シートの医師主導型治験への申請

また、HM0801 臨床研究は拡張型心筋症 7 例、虚血性心筋症 8 例を施行し、2013 年に終了し、現在最終報告書を作成している。本報告書は、企業治験のデータとともに、薬事承認の参考データとして、PMDA に提出予定である。H25 年に、拡張型心筋症、虚血性心筋症に対する筋芽細胞シートの安全性、有効性を評価する HM1303 臨床研究がヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会にて承認され、H26 年より開始されている。また、拡張型心筋症における筋芽細胞シート治療の医師主導型治験の準備のため、PMDA に対面助言、事前面談を行った。不整脈等を検証する方法、企業治験での不整脈のデータ等の再提出を求められたが、おおむね医師主導型治験の承認がおける感触を得ている。

## D. 考察

筋芽細胞シート移植手術は全て安全に完遂されており、術後筋芽細胞シート移植に関連した有害事象は認められていない。また、生命予後の延長の可能性、症状、運動耐用能の改善等の可能性が示唆された。これらのデータをもとに、心不全に対する有効性の評価指標の確定と、再生医療特有のスタディデザインを考案することが必要である。虚血性心筋症に対する企業治験、大阪大学での虚血性心筋症に対する臨床研究のデータを元に、薬事申請を行う予定である。また、今回、拡張型心

筋症に対する筋芽細胞シートの臨床研究、医師主導型治験を行うことにより、同治療の拡張型心筋症への適応拡大を行う予定である。

#### E. 結論

本研究にて、筋芽細胞シート移植術の安全性を確認することができた。また、有効性の可能性を探索することが可能であり、医師主導型治験へステップアップする基本情報を得ることができた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, Fukushima S, Saito A, Shiozaki M, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. : Addition of Mesenchymal Stem Cells Enhances the Therapeutic Effects of Skeletal Myoblast Cell-Sheet Transplantation in a Rat Ischemic Cardiomyopathy Model. *Tissue Eng Part A*, 20(3-4), 728-39, 2014
- ② Alshammary S, Fukushima S, Miyagawa S, Matsuda T, Nishi H, Saito A, Kamata S, Asahara T, Sawa Y. : Impact of cardiac stem cell sheet transplantation on myocardial infarction, *Surg Today*, 43(9), 970-6, 2013
- ③ Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y. : Human Cardiac Stem Cells With Reduced Notch Signaling Show Enhanced Therapeutic Potential in a Rat Acute Infarction Model. *Circ J*, 78(1) 222-31, 2013
- ④ Shudo Y, Miyagawa S, Nakatani S, Fukushima S, Sakaguchi T, Saito A, Asanuma T, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. :

Myocardial layer-specific effect of myoblast cell-sheet implantation evaluated by tissue strain imaging. *Circ J*, 77(4), 1063-72, 2013

- ⑤ Shudo Y, Cohen JE, Macarthur JW, Atluri P, Hsiao PF, Yang EC, Fairman AS, Trubelja A, Patel J, Miyagawa S, Sawa Y, Woo YJ. : Spatially oriented, temporally sequential smooth muscle cell-endothelial progenitor cell bi-level cell sheet neovascularizes ischemic myocardium. *Circulation* 128, S59-68, 2013
- ⑥ Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. : Transplantation of myoblast sheets that secrete the novel peptide SVVYGLR improves cardiac function in failing hearts, *Cardiovasc Res*, 99(1) 102-10, 2013

##### 2. 学会発表

###### [国際学会]

- ① Sawa Y.: Autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy 1<sup>st</sup> TERMIS 上海 2013.10.24 Oral presentation
- ② Miyagawa S.: A Phase I clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy AHA (米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013.11.16-20 Poster
- ③ Miyagawa S, Sawa Y.: Myocardial regeneration therapy for heart failure ドイツ三国間セミナー、大阪、2013.12.11 シンポジウム
- ④ Kainuma S, et al. : Combinatorial Therapy of Cell Sheet Implantation with Pedicle Omentum Flap Promotes Angiogenesis and Stabilizes Blood Vessels with Cardiac Function Recovery in Rat Myocardial Infarction Model, AHA(米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013.11.16-20 Poster

- ⑤ Ozawa H. et al. : Juvenile Skeletal Myoblast Has Greater Therapeutic Potentials Of Regenerative Therapy Than Adult Sheet For Treating Chronic Myocardial Infarction In Infarct Porcine AHA(米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013.11.16-20 Poster

#### [国内学会]

- ① 澤 芳樹 "重症心不全に対する細胞シートを用いた心筋再生治療法 A promising regenerative therapy for severely damaged myocardium using cell sheet technology. -Up to date and perspective of stem cell therapy." 第19回日本遺伝子治療学会 岡山 2013.7.05 教育講演
- ② 宮川 繁 : 心不全外科学における再生医学の現状と展望 第49回日本移植学会総会 京都 2013.9.5-7 シンポジウム
- ③ 宮川 繁 他、"重症心不全に対する再生医療の現状と展望" 第113回日本外科学会定期学術集会、福岡 2013.4.11-13 シンポジウム
- ④ 宮川 繁 他、: 筋芽細胞シートの実用化に向けた取り組み 第12回日本再生医療学会総会 横浜 2013.3.21-23 シンポジウム
- ⑤ 宮川 繁 他、: 医工連携による筋芽細胞シートの製品化を目指した取り組み 第51回日本人工臓器学会大会 横浜 2013.9.27-29 ワークショップ
- ⑥ 甲斐沼 尚 他、虚血性心筋症 モデルに対する筋芽細胞シートと大網同時移植による心筋再生療法の開発 第44回日本心臓血管外科学会、熊本、2014.2.19-20 会長要望演題
- ⑦ 今西 悠基子 他、重症心不全に対する骨髄間葉系幹細胞移植後のガン化に関するマーカーの解析 第13回再生医療学会、京都、2014.3.4-6 一般(ポスター)
- ⑧ 原田 明季摩 他、細胞シート移植治療における血管新生プロセスの検討、第13回再生医療学会、京都、2014.3.4-6 一般(ポスター)
- ⑨ 大河原弘達 他、細胞シートの臨床的汎用性の向上を目指した新しい長時間保存法の開発 第13回再生医療学会、京都、2014.3.4-6 一般(ポスター)
- ⑩ 小澤 秀登 他、幼弱ブタ虚血性心筋症モデルに対する自己骨格筋細胞シート移植の有効性の検討 第13回再生医療学会、京都、2014.3.4-6. 一般(ポスター)
- ⑪ 甲斐沼 尚 他、Cell Sheet Implantation combined with Pedicle Omentum Flap Promotes Angiogenesis and Stabilizes Blood Vessels in Rat Myocardial Infarction Model 第78回日本循環器学会、東京、2014.3.22 会長要望演題
- ⑫ 吉川 泰司 他、Myocardial regenerative therapy using myoblast cell sheet in patients with end-stage heart failure - from bench to clinical trial- 第78回日本循環器学会、東京、2014.3.23 プレナリーセッション
- ⑬ 原田 明季摩 他、Impacted mechanism of angiogenic process of skeletal myoblast sheet induced in chronological paracrine manner of various cytokines. 第78回日本循環器学会、東京、2014.3.23 ポスター
- ⑭ 小澤 秀登 他、Juvenile Skeletal Myoblast has Greater Therapeutic Potentials of Cell-Sheets than Adult Myoblasts for Treating Chronic Myocardial Infarction in Infarct Porcine 第78回日本循環器学会、東京、2014.3.23 ポスター

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 これまで取得した、または取得予定の特許は以下のとおりである。

## 知財権の確保状況－1

発明の名称	出願人	出願日	出願番号	出願国	登録日	特許番号	登録国	特許満了日
三次元組織構造体	セルシード (発明者に澤、 宮川含む)	H16/2/2	特願2006-519056	日本、米国、欧州	2012.3.9	4943844	日本	2024.2.2
三次元組織構造体	セルシード (発明者に澤、 宮川含む)	H21/9/28	特願2009-228536	日本、米国、欧州	-	-	-	-
心筋細胞シートによる心筋症治療薬	セルシード (発明者に澤、 宮川含む)	2002/4/15	特願2002-112062	日本	-	-	なし	-
心筋再生用細胞シート、製造方法及びその利用方法	大阪大学、セルシード	2010.9.9	PCT/JP2010/065554	日本、米国、欧州	-	-	-	-
細胞シートを利用した細胞評価システム及びその利用方法	大阪大学、東京女子医科大学	2010.3.4	PCT/JP2010/053590	日本、米国、欧州	-	-	-	-
サイトカイン産生細胞シートとその利用方法	大阪大学、東京女子医科大学	2012.2.28	PCT/JP2012/054992	日本、米国、欧州	-	-	-	-
脂肪細胞シート、その三次元構造体、及びそれらの製造方法	大阪大学、セルシード	2010.10.8	PCT/JP2010/067785	日本、米国、欧州	-	-	-	-
細胞シート移植器具及びその利用方法	大阪大学、セルシード	2012.4.2	PCT/JP2012/059003	日本、米国、欧州	-	-	-	-
心筋細胞シートによる心筋症治療薬	大阪大学、セルシード	H22.9.27	特願2010-231972	日本				

## 知財権の確保状況－2

### 製造関連の出願済み特許(テルモ社)

出願番号	公開番号	発明の名称	発行日
特願2008-252043	特開2010-082026	移植用器具	2010/04/15
特願2008-252793	特開2010-081829	医療用細胞シートの製造方法	2010/04/15
特願2009-68649	特開2010-220488	細胞培養物移送器具	2010/10/07
特願2009-77220	特開2010-226991	シート状細胞培養物の製造方法	2010/10/14
特願2009-272129	特開2011-110367	移植片移植用器具	2011/06/09
特願2009-272151	特開2011-110368	シート状細胞培養物の製造方法	2011/06/09
特願2010-148871	特開2012-010630	細胞培養物移送器具	2012/01/19
特願2010-182466	特開2012-039906	移植片移送用器具	2012/03/01
特願2010-286258	特開2012-130311	膜状組織の保存輸送容器及び保存...	2012/07/12
特願2011-15911	特開2011-172925	医療用積層体	2011/09/08

### 大阪大学とテルモ社での共願準備中:4件

2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他 特記事項なし



厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

分担研究報告書

重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の実用化研究

研究分担者 大阪大学医学系研究科 宮川 繁

大阪大学医学部附属病院 齋藤 充弘

近畿大学薬学総合研究所 早川 堯夫

研究要旨

すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究として実施している、重症心不全に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による再生細胞治療法の安全性・有効性を医師主導型治験にて検証し、ひいては保険医療化することを究極の目的と見据え、重症心不全に対する新たな治療法として bridge-to-transplantation から bridge-to-recovery の再生治療の確立を目指す。

A. 研究目的

難治性の拡張型心筋症の治療において、これまでの補助人工心臓より心臓移植への橋渡し治療のみでは、限界があるのが現状である。この限界を克服するために、本研究では、筋芽細胞シートの臨床応用の継続を行い、最終的には、その効果の検討と、保険医療化を目指している。

本年度は、拡張型心筋症に対する新規治療の開発のため、筋芽細胞シートの臨床応用を中心に研究を行った。また、ヒト重症心不全に対する筋芽細胞シート治療の可能性、安全性を解析する評価方法の確立を行うとともに、医師主導型治験の申請を行う。

B. 研究方法

1) 骨格筋筋芽細胞シート移植による臨床研究の実施（継続）

・以前より行っている虚血性心筋症、拡張型心筋症に対する筋芽細胞シート移植臨床研究

（HM0801号臨床研究）を終了するとともに、最終報告書を作成する。

・拡張型心筋症、虚血性心筋症に対する筋芽細

胞シート移植の有効性、安全性を検証する HM1

303号臨床研究がヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会にて承認され、患者登録を開始する。

2) 骨格筋筋芽細胞シート移植の拡張型心筋症に対する医師主導型治験の申請

事前面談、対面助言を行い、PMDAからスタディデザイン等のアドバイスに基づき、プロトコール作成を行う。

（倫理面への配慮）

1. 臨床試験の実施に際しては、研究計画書（プロトコール）に関して医学部医学倫理委員会での承認を受け、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき厚生労働大臣の意見を聴いた後、医学系研究科長の責任のもと実施することとし、本人の書面による informed consent を取得した患者のみを研究対象とする。

2. 基礎的研究において、遺伝子改変動物、プラスミド DNA あるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種

法令・告示・通知に基づき研究を実施する。

3. 動物操作に当たっては、本学の動物実験規定に従って行なう。

### C. 研究結果

#### 1. 心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植

すでにヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究で、安全性を主要評価項目として実施している、重症拡張型心筋症及び虚血性心筋症の患者に対する骨格筋芽細胞シート移植臨床研究 (HM0801 号臨床研究) において、症例数 15 例を完遂し (図 1)、また、テルモ社治験において

Case	Age	Di	Status	EF	LVEF (%)
Case 1	58	ICM	NYHA III	28	130
Case 2	36	DCM	On clostetacholamin	13	157
Case 3	62	ICM	CABG, HCT, Severe PH	21	145
Case 4	53	ICM	NYHA III	29	129
Case 5	59	DCM	MVR	30	135
Case 6	58	DCM	NYHA III	28	51
Case 7	31	ICM	NYHA III	23	120
Case 8	68	ICM	CABG	31	76
Case 9	51	ICM	NYHA III, Severe PH	21	91
Case 10	62	ICM	NYHA III	35	56
Case 11	50	DCM	NYHA III, MVR, PH	9	182
Case 12	70	DCM	NYHA III, MVR	25	130
Case 13	67	DCM	NYHA III, MVR	16	214
Case 14	58	DCM	NYHA III	31	162
Case 15	35	ICM	NYHA III, PH, On clostetacholamin	14	168

H24-25年  
(本研究採  
択後実施)

図 1. 筋芽細胞シート治療患者プロフィール

3 例施行した。本グラント採択後平成 24 -26 年度においては、拡張型心筋症 6 例、虚血性心筋症患者 3 例に対して筋芽細胞シート移植を行い、テルモ社治験においては 4 例施行した。全ての症例で手術は安全に完遂し、術後筋芽細胞シートに関連した有害事象は認めていない。今年度の経験では、僧帽弁閉鎖不全症を合併した患者で、運動負荷エコーにて僧帽弁逆流が増加し、

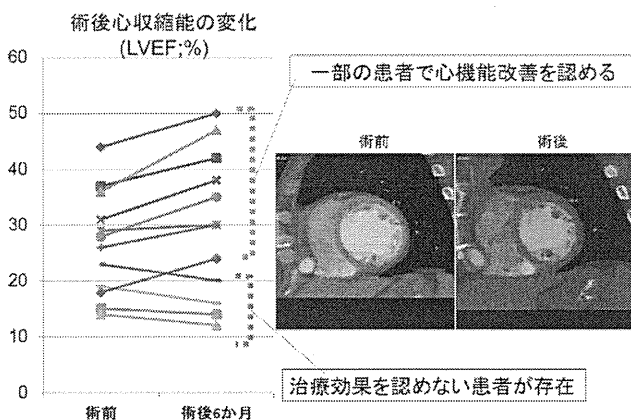


図 2. 筋芽細胞シートを用いた心筋再生療法

肺高血圧症が合併する患者は、僧帽弁の外科的治療の介入を行ったのち、筋芽細胞シート移植を施行するほうが、QOL の改善、運動耐用能の改善の度合いが高いことが推測された。

これまでの臨床研究にて、一部の筋芽細胞シート移植患者において左室のリバースリモデリングが認められており (図 2)、症状、運動耐用能の改善を認めている (図 3, 4)。同効果は、拡張型心筋症患者より虚血性心筋症患者において、著明であった。本臨床研究にて、本治療法

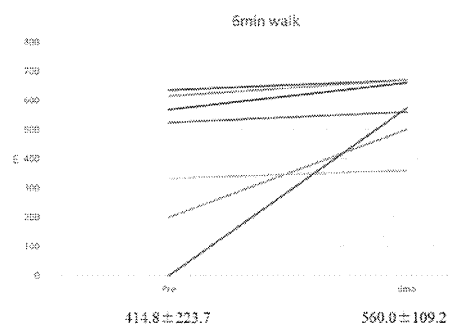


図 3. 6 分間歩行の結果

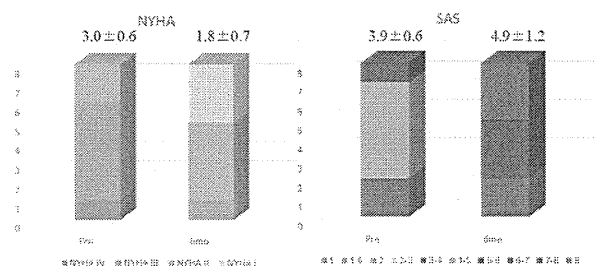


図 4. 症状および運動耐用能の改善

に反応する患者 (Responder) と反応しない患者 (Non responder) が存在し、左室収縮率 25%以上で左室収縮末期容量が 150ml/m<sup>2</sup> 以下の患者は、心機能の改善、左室のリバースリモデリングが起きる可能性が示唆された。今後症例を積み、検討する必要がある (図 5)。また、筋芽細胞シート移植を行った患者の術前のデータを参考に、“The Seattle Heart Failure Model”を用いて、予測生命予後を算出し、実際の生命予後と比較した。筋芽細胞シート移植を受けた患者は、予測生命予後と比較して、良好である可能

性があり、今後のデータの蓄積により、さらに精度を増した解析が可能であると思われる（図6）。

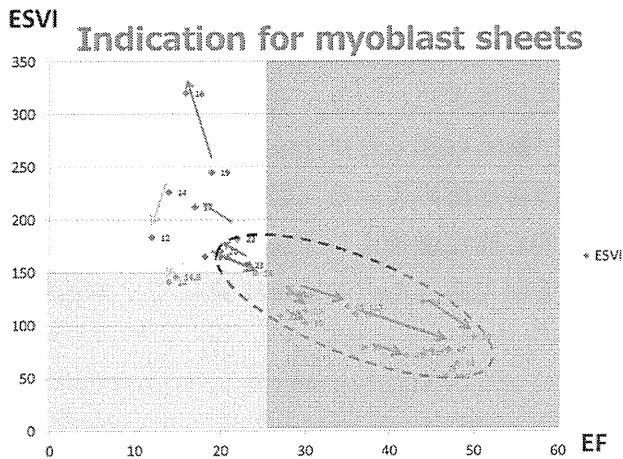


図5. 心機能改善に対する効果

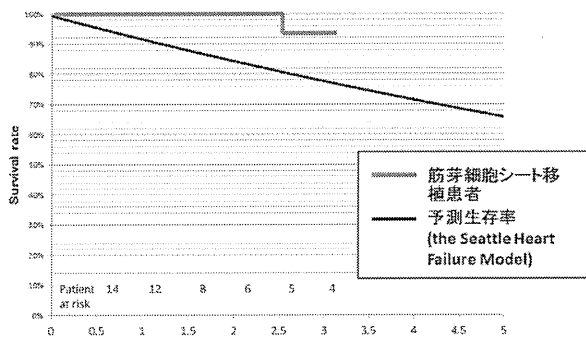


図6. 筋芽細胞シート生存率 (n=20)

この他、虚血性心筋症患者において、心臓カテーテル検査にて肺動脈圧、肺血管抵抗を測定したところ、ほぼ全例において、肺動脈圧の低下、肺血管抵抗の低下を認め（図7）、BNPも経時的に漸減した（図8）。拡張型心筋症患者においては、2例において、肺動脈圧の低下が認められ、3例において肺血管抵抗の低下を認めた（図9）。また、BNPにおいては、2年の経過観察で、BNPの有意な上昇を認めなかった（図10）。安全性の検証であるが、拡張型心筋症、虚血性心筋症に対する筋芽細胞シートの臨床研究において、術後3ヶ月、6ヶ月にて様々な不整脈を認めている（図11）。虚血性心筋症患者の移植後3ヶ月のホルター検査において、3拍以

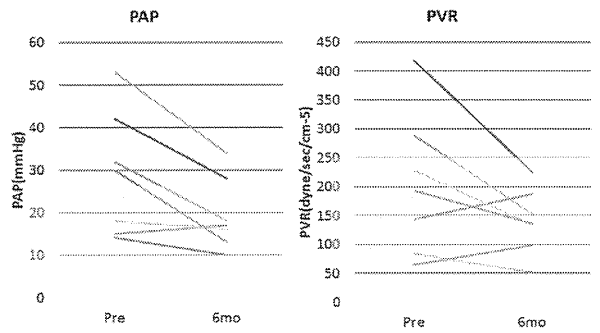


図7. ICMにおける Pressure study



図8. ICMにおけるBNPの経時的変化

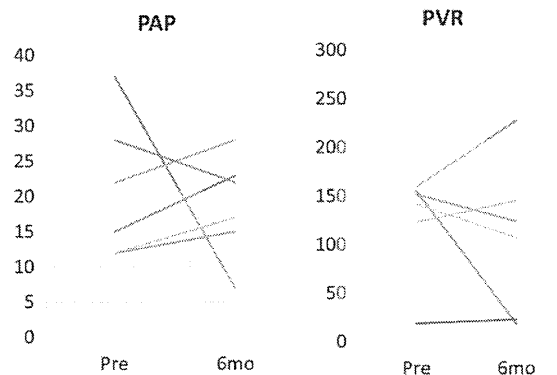


図9. DCMにおける Pressure study

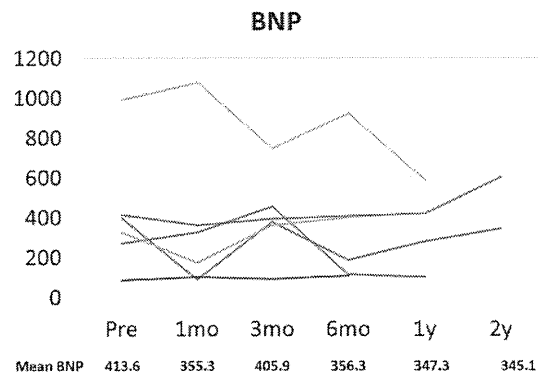


図10. ICMにおけるBNPの経時的変化

上10拍以下の非持続性心室頻拍を1回認めている（症例1）が、無症状であり、循環器内科との議論により治療を要さないことに結論された。

また、6ヶ月のホルター検査においては、3例に3拍以上10拍以下の非持続性心室頻拍を1回認めている（症例1, 2, 3）が、本事象も無症状であり、循環器内科との議論により治療を行っておらず、同事象による死亡、入院期間の延長は認めていない。また、本症例はICDを術前より装着しているが、作動した記録はない。

虚血性心筋症（移植後3ヶ月）

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Total beats	117915	112195	181302	115425	159292	95137	109337	133717
Sustained VT (>30s)	-	-	-	-	-	-	-	-
NSVT (≥10 beats, <30 seconds)	-	-	-	-	-	-	-	-
Af	-	-	-	-	-	-	-	-
Nonsustained SVT	-	-	-	-	-	-	-	-
Third-degree AVB	-	-	-	-	-	-	-	-
NSVT (2, <10 beats)	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	11043	9798	755	23	295	22	50	19
PVC (total beats (%))	10.1	8.7	0.7	0.02	0.2	0.02	0.05	0.019

虚血性心筋症（移植後6ヶ月）

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Total beats	116782	107903	96124	181245	84215	103139	95136	111957
Sustained VT (>30s)	-	-	-	-	-	-	-	-
NSVT (≥10 beats, <30 seconds)	-	-	-	-	-	-	-	-
Af	-	-	-	-	-	-	-	-
Nonsustained SVT	-	-	-	-	-	-	-	-
Third-degree AVB	-	-	-	-	-	-	-	-
NSVT (2, <10 beats)	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	12065	9294	682	22	245	64	31	5
PVC (total beats (%))	10.3	8.6	0.7	0.03	0.3	0.06	0.03	0.004

拡張型心筋症（移植後3ヶ月）

Patient	1	2	3	4	5	6
Total beats	95524	105793	97262	83723	115480	104638
Sustained VT (>30s)	-	-	-	-	-	-
NSVT (≥10 beats, <30 seconds)	-	-	-	-	-	-
Af	-	-	-	-	-	-
Nonsustained SVT	-	-	-	-	-	-
Third-degree AVB	-	-	-	-	-	-
NSVT (2, <10 beats)	-	-	-	-	-	-
PVC	1413	127	2514	97	1280	2076
PVC (total beats (%))	1.4	0.12	3.0	1.0	1.0	2.0

拡張型心筋症（移植後6ヶ月）

Patient	1	2	3	4	5	6
Total beats	95525	105793	97461	83713	115444	104747
Sustained VT (>30s)	-	-	-	-	-	-
NSVT (≥10 beats, <30 seconds)	-	-	-	-	-	-
Af	-	-	-	-	-	-
Nonsustained SVT	-	-	-	-	-	-
Third-degree AVB	-	-	-	-	-	-
NSVT (2, <10 beats)	-	-	-	-	-	-
PVC	2690	300	4350	685	1190	3905
PVC (total beats (%))	2.8	0.3	4.5	0.8	1.0	3.6

図11. 術後3、6か月での不整脈

症例2, 3において、術前の心電図、モニターで、同患者に非持続性心室頻拍が認められており、筋芽細胞シート移植にて誘発されたと考えにくい。症例1は、術前、非持続性心室頻拍は観察されていないが、術後高頻度に発生しているわけではない。心不全患者の30%以上に非持続性心室頻拍が認められることが報告されており（Souda et al. European Journal of Heart Failure 10(2008) 1007-1014）、本製品の投与により、心室頻拍の発生頻度が増加したとは言いたくないと思われる。

これまでの安全性に関する非臨床研究により移植後3ヶ月には、移植した筋芽細胞の生存を認めておらず、移植した筋芽細胞が同不整脈の

起源となったとは考えにくく、また筋芽細胞シートのブタ梗塞モデルを用いた安全性試験では不整脈の誘発を認めていない。

ホルター心電図にて、非持続性心室頻拍以外の不整脈を認めているが医学的に重篤な有害事象に結びつかない不整脈であると思われる。拡張型心筋症患者においては、非持続性心室頻拍が2例認められているが（症例3, 6）、症例3においては、術前から非持続性心室頻拍が認められており、筋芽細胞シート移植にて誘発されたと考えにくい。症例6においては、術前の心電図、モニターにて非持続性心室頻拍を観察されていないが、虚血性心筋症患者症例1と同様の理由により、移植した筋芽細胞シートが心室頻拍とは考えにくいものと思われる。

上記より、本臨床研究において、筋芽細胞シートが誘発した致死性不整脈は発生していないと解釈しているが、今後十分な症例数を積んで、解析を行う予定である。

## 2. 企業治験概要

虚血性心筋症に対する企業治験が行われ、現在7症例の解析が行われ（図12）、条件付き承認を想定し、申請が検討されている。テルモ社にて作成された筋芽細胞シートはGLP基準を満たした製品であり（図13）、今後の医師主導型治験は、テルモ社製の筋芽細胞シートを使用することを予定している。

## 3. 筋芽細胞シート移植治療の可能性、安全性を適切に評価できるようなシステムの開発

これまで臨床研究を行い、様々な心不全に関するパラメータを集積することができた。最終的に、筋芽細胞シート移植の有効性に関するエンドポイントは生命予後の延長であると考えているが、その他臨床症状の改善、運動耐用能の改善も検討の余地があると考えている。

また、本臨床研究にて、対象となる患者は全て、薬物治療、CRTD、外科的治療が行われたにもかかわらず、症状の改善を認めない患者を対

反例番号	試験番号	期間	備考
1	T01-01	26w	
2	T01-03	13w	26w
3	T02-01	13w	26w
4	T02-01	移植 4w	13w 26w
5	T01-04	移植 4w	13w 26w
6	T02-02	移植	26w
7	T01-05	採取	移植 26w

予定症例の移植終了：来年4月に最終症例の26Wデータ  
→ 条件付き承認を想定、申請を検討

- ※ これまでに問題となる不整脈の発生はない
- ※ 条件付き承認は、薬事法の改正が前提（国会審議中）

図12. 企業治験での進捗概要

試験名：虚血性心疾患による重症心不全患者に対する  
TCD-51073の探索的試験

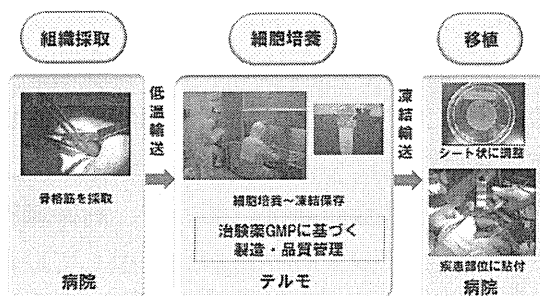


図13. テルモ社治験の状況

象としているため、無治療のコントロール群の設定が倫理上難しい臨床研究であり、対象患者の様々なパラメータを利用した生命予後予測と実際に筋芽細胞シートを移植した患者の生命予後を比較し、シングルアームにて細胞シートの有効性を探索する等の方法が必要であると思われる。また現在、臨床症状を客観的に評価する方法はないため、客観的に評価できる手法の開発も必要である。

#### 4. 心筋症に対する筋芽細胞シートの新しい臨床研究、および医師主導型治験の申請

これまでの人工心臓を装着した拡張型心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植4例の総括報告書を作成し、主に有効性の評価を主眼においた臨床研究 HM1303 号臨床研究をヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会に申請し、H25 年に承認された。現在本臨床研究は開始され、2 例の拡張型心筋症患者に筋芽細胞シートを移植した。我々は、臨床研究 HM1303 号臨床研究を提案

したヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会において、これまでの臨床研究をもとにした観察項目をエンドポイント、セカンドエンドポイントにおいたシングルアームによる有効性の探索研究を提案したが、委員会からはヒストリカルコントロールをおいたダブルアームの提案がなされ、現在の臨床研究はダブルアームで行われている。

2012年から、テルモ社により、虚血性心筋症に対する企業治験が実施されている。目標症例数のエントリーは終了しており、企業治験終了後、製造販売承認申請を実施予定であるが、当該治験で対象とならなかった拡張型心筋症ならびにその類縁疾患についても、本剤の有効性評価方法の妥当性ならびに安全性を確認し、新たな治療法を探索する目的で、医師主導治験として実施することとした。

医師主導型治験を目指して、2013年12月6日に PMDA にて、「重症心不全患者に対する自己由来骨格筋芽細胞シート移植による探索的試験の薬事戦略事前面談」が行われた。治験薬提供者となるテルモ社同席のもと、これまでの筋芽細胞シート臨床研究、企業治験の概略を説明し、スタディデザイン、選択基準、除外基準、症例数の設定、エンドポイントについての議論が行われ、次回の対面助言実施時に必要となる資料について確認を行った（追加資料1）。

2014年3月27日、薬事戦略相談 対面助言を実施した。対象疾患については、機構からの病態及び病気の進行が異なる類縁疾患を対象とすることは適切ではないという意見から、「拡張型心筋症」で実施することで合意した。また、企業治験において、規定されていた実診療に合わないホルター心電図の測定頻度変更において、先行している虚血性心筋症に対する企業治験での心筋シート移植後4週目までの不整脈の発生状況について質問を受け、現時点では、解析中であり機構に提出可能なデータがないため、フォローアップ面談等で対応することとなった



(追加資料 2)。

今後は、機構より指摘頂いた内容を治験実施計画書に反映させ、また、フォローアップ面談等の実施と並行して、症例判定委員会及び効果安全性評価委員の選定、外部業務委託先の検討および選定、治験薬提供費用等の協議を行い、院内の利益相反委員会及び治験審査委員会の承認後、単施設にて医師主導治験を実施していく予定である。

#### D. 考察

本臨床研究に参加する患者は、既存の心不全治療を全て行っている、No option の患者であり、ほとんどの患者が筋芽細胞シート治療を希望している。本来、有効性評価の際、心不全患者のランダムスタディーが妥当であるが、倫理的にコントロールをおいたランダムスタディーは不可能であり、当臨床研究のような特異な特徴を持つ再生医療研究には、コントロールを置かなくても、有効性を統計学的に検証できるようなスタディデザインの構築が必要である。また、現在臨床研究を行っているが、筋芽細胞シートの保険医療化を考慮すると、テルモ社製の筋芽細胞シートを用いた医師主導型治験への移行が妥当であると思われる。これまでの臨床研究により、心不全治療における有効性を示すことが可能となりうるパラメータが検出されてきており、今後の医師主導型治験に有用な情報をなりうると思われる。

今後の細胞シートの保険収載を目指したロードマップを示す(図 1 4)。テルモ社はほぼ企業治験は終了しており、治験データ、HM0801 号臨床試験データを用いて、条件・期限付き承認の申請予定であり、採用されれば、承認後全例検証を行う予定である。また、大阪大学では、安全性の確認を中心とした HM0801 号臨床研究は終了し、安全性および有効性を検証できる HM1303 号臨床研究が承認され、開始されている。また、現在 PMDA に拡張型心筋症を適応疾患とした医師主導型治験に関しての面談を行っており、今期には承認予定である。HM0801 号試験では阪大法により作成された筋芽細胞シートを使用していたが、適応拡大を行うため、HM1303 号臨床研究、医師主導型治験はテルモ社製の筋芽細胞シートを使用する予定である。

また小児拡張型心筋症においても、臨床研究は承認されており、現在医師主導型治験を計画している。

#### E. 結論

本プロジェクトにより、筋芽細胞シート移植の安全性を検証することが可能であり、医師主導型治験を行うことにより、有効性の探索が可能となるものと思われる。本グラントに支援された臨床研究をもとに、医師主導型治験に申請することが可能となり、良質な臨床研究、医師主導型治験、ひいては新規開発品の保険収載が加速されるものと思われる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, Fukushima S, Saito A, Shiozaki M, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T,

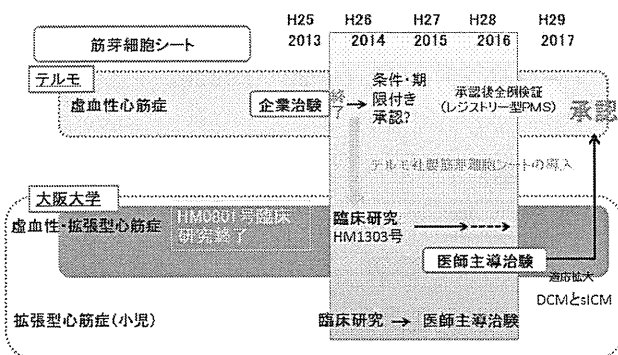


図 1 4. 細胞シートの保険収載を目指したロードマップ

- Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. : Addition of Mesenchymal Stem Cells Enhances the Therapeutic Effects of Skeletal Myoblast Cell-Sheet Transplantation in a Rat Ischemic Cardiomyopathy Model. *Tissue Eng Part A*, 20(3-4), 728-39, 2014
- 2) Alshammary S, Fukushima S, Miyagawa S, Matsuda T, Nishi H, Saito A, Kamata S, Asahara T, Sawa Y. : Impact of cardiac stem cell sheet transplantation on myocardial infarction, *Surg Today*, 43(9), 970-6, 2013
- 3) Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y. : Human Cardiac Stem Cells With Reduced Notch Signaling Show Enhanced Therapeutic Potential in a Rat Acute Infarction Model. *Circ J*, 78(1) 222-31, 2013
- 4) Shudo Y, Miyagawa S, Nakatani S, Fukushima S, Sakaguchi T, Saito A, Asanuma T, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. : Myocardial layer-specific effect of myoblast cell-sheet implantation evaluated by tissue strain imaging. *Circ J*, 77(4), 1063-72, 2013
- 5) Shudo Y, Cohen JE, Macarthur JW, Atluri P, Hsiao PF, Yang EC, Fairman AS, Trubelja A, Patel J, Miyagawa S, Sawa Y, Woo YJ. : Spatially oriented, temporally sequential smooth muscle cell-endothelial progenitor cell bi-level cell sheet neovascularizes ischemic myocardium. *Circulation* 128, S59-68, 2013
- 6) Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. : Transplantation of myoblast sheets that secrete the novel peptide SVVYGLR improves cardiac function in failing hearts, *Cardiovasc Res*, 99(1) 102-10, 2013
2. 学会発表  
[国際学会]
- 1) Miyagawa S : A Phase I clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy AHA (米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013. 11. 16-20 Poster
- 2) Miyagawa S, Sawa Y. : Myocardial regeneration therapy for heart failure、Core-to-core program International Symposium for Young Researchers 大阪、2013. 12. 11 シンポジウム
- 3) Kainuma S, et al. : Combinatorial Therapy of Cell Sheet Implantation with Pedicle Omentum Flap Promotes Angiogenesis and Stabilizes Blood Vessels with Cardiac Function Recovery in Rat Myocardial Infarction Model, AHA (米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013. 11. 16-20 Poster
- 4) Ozawa H. et al. : Juvenile Skeletal Myoblast Has Greater Therapeutic Potentials Of Regenerative Therapy Than Adult Sheet For Treating Chronic Myocardial Infarction In Infarct Porcine AHA (米国心臓病学会議) 米国テキサス州・ダラス 2013. 11. 16-20 Poster
- [国内学会]
- 1) 宮川 繁 : 心不全外科学における再生医学の現状と展望 第49回日本移植学会総会 京都 2013. 9. 5-7 シンポジウム
- 2) 宮川 繁 他: 重症心不全に対する再生医

- 療の現状と展望 第 113 回日本外科学会定期学術集会、福岡 2013. 4. 11-13 シンポジウム
- 3) 宮川 繁 他：医工連携による筋芽細胞シートの製品化を目指した取り組み 第51回日本人工臓器学会大会 横浜 2013. 9. 27-29 ワークショップ
- 4) 甲斐沼 尚 他：虚血性心筋症 モデルに対する筋芽細胞シートと大網同時移植による心筋再生療法の開発 第44回日本心臓血管外科学会、熊本、2014. 2. 19-20 会長要望演題
- 5) 今西 悠基子 他：重症心不全に対する骨髄間葉系幹細胞移植後のガン化に関するマーカーの解析 第 13 回再生医療学会、京都、2014. 3. 4-6 一般(ポスター)
- 6) 原田 明季摩 他：細胞シート移植治療における血管新生プロセスの検討、第 13 回再生医療学会、京都、2014. 3. 4-6 一般(ポスター)
- 7) 大河原弘達 他：細胞シートの臨床的汎用性の向上を目指した新しい長時間保存法の開発第13回再生医療学会、京都、2014. 3. 4-6 一般(ポスター)
- 8) 小澤 秀登 他：幼弱ブタ虚血性心筋症モデルに対する自己骨格筋細胞シート移植の有効性の検討 第13回再生医療学会、京都、2014. 3. 4-6. 一般(ポスター)
- 9) 甲斐沼 尚 他：Cell Sheet Implantation combined with Pedicle Omentum Flap Promotes Angiogenesis and Stabilizes Blood Vessels in Rat Myocardial Infarction Model 第 78 回日本循環器学会、東京、2014. 3. 22 会長要望演題
- 10) 吉川 泰司 他：Myocardial regenerative therapy using myoblast cell sheet in patients with end-stage heart failure - from bench to clinical trial- 第78回日本循環器学会、東京、2014. 3. 23 プレナリーセッション
- 11) 原田 明季摩 : Impacted mechanism of angiogenic process of skeletal myoblast sheet induced in chronological paracrine manner of various cytokines. 第78回日本循環器学会、東京、2014. 3. 23 ポスター
- 12) 小澤 秀登 他 : Juvenile Skeletal Myoblast has Greater Therapeutic Potentials of Cell-Sheets than Adult Myoblasts for Treating Chronic Myocardial Infarction in Infarct Porcine 第78回日本循環器学会、東京、2014. 3. 23 ポスター
- 13) 早川堯夫：再生医療製品・遺伝子治療薬等の品質評価の上での科学的妥当性とは. 第10回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム(基調講演),東京(2013.12.12)
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得 特記事項なし
  2. 実用新案登録 特記事項なし
  3. その他
- (政策への提言)
- 1) 厚生労働省医薬食品局「再生医療等製品原料基準」のあり方に関する検討」での提言
  - 2) 経済産業省「グローバル認証基盤整備事業再生医療等基準検討委員会」での提言

事前面談議事録

2013年12月6日

11:00～12:00

議題:

1. 重症心不全患者に対する自己由来骨格筋芽細胞シート移植による探索的試験の薬事戦略事前面談

場所：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部 薬事戦略相談室

出席者:

- 大阪大学 心臓血管外科 澤 芳樹
- 大阪大学 心臓血管外科 宮川 繁
- 治験薬提供者 2名

内容:

大阪大学の澤より、説明資料を用いて、非臨床の結果、今までの臨床試験結果の説明を行い、成人に対する適応拡大を目的とした医師主導治験の実施について、相談を行った。

PMDA：生活環境の変化が原因で死亡例が1例でているということであるが、他にテルモ株式会社で実施している治験の有害事象はどのような事象が発生しているのか。

澤：治験薬との因果関係がある有害事象は認められていない。

現時点で、小児では治験を実施していないため、骨格筋採取による成長障害が起こる可能性があるが、成長への関与が低い下腿の骨格筋を使用する予定である。また、原疾患の悪化がおこる可能性はある。

PMDA：治験と臨床研究で効果が出る方法や経験等、次の治験に反映させたいことがあれば、結果の解釈に重要になると考えられるので、教えて頂きたい。

宮川：肺高血圧症を合併されている方において、心機能収縮能が上がらなくても、QOLが改善している人はいる。他臓器、特に肺の改善が認められると考えている。

□ 治験デザイン：単群について

日本の心不全患者の生存曲線の作成を進めているが、本治験の評価には間に合わないため、単群で The seattle Heart Failure Model と比較する。

□ 選択基準・除外基準について

PMDA：ノンレスポンスの患者を除外するような選択基準・除外基準を設定する予定か。

澤：今回の医師主導治験については、先行して実施している企業治験に合わせ予定である。

□ 症例数について

単群で予後が下がること及び有効性の推定ができる数字で、患者のばらつきを考慮した人数を設定してください。

実施できる数字ではなく、結果を導くための症例設定としてください。

□ エンドポイントについて

テルモ治験で実施している内容で評価可能である旨を、対面助言の資料に盛り込んでください。



受付日・番号：平成26年2月10日 第戦P118号  
試験の名称又は識別号：自家骨格筋芽細胞シート  
相談者：大阪大学医学部附属病院  
相談区分：医薬品戦略相談  
相談日時：平成26年3月27日(木) 15:00～17:00 (14F会議室27)

平成26年3月14日

### 相談事項に対する機構の意見

対面助言を実施するにあたり、その進行及び記録の作成をより効率的に進めるため、相談事項に対する機構の意見を事前にお示しします。また、機構が解釈した対面助言の相談内容についても併せてお示ししています。

【相談内容の解釈】に対するご指摘及び【機構の意見】に対する相談者の対応については、3月20日(木)17時までにご提出ください。なお、機構が解釈した相談内容と相談者が期待する相談内容とが異なる場合には、異なる点を具体的に分かり易く箇条書き等にてご指摘ください。相談内容の解釈に問題がない場合もその旨を記載してご提出ください。

相談事項1 成人(拡張型心筋症ならびに類縁疾患に対するTCD-51073の探索的試験)

1. 試験のデザインの骨子について
3. 評価項目について

#### 【相談内容の解釈】

現在、TCD-51073(以下、「本剤」)を用いた成人の慢性虚血性心疾患(以下、「ICM」)を対象とした臨床試験(以下、「成人ICM治験」)がテルモ株式会社により実施されており、相談者は、拡張型心筋症(以下、「DCM」)を代表とするICM以外の成人の重症心不全患者を対象とした本剤の臨床試験(以下、「成人DCM治験」)を計画している。成人DCM治験の試験デザインにおける成人ICM治験からの変更点及び変更理由は以下のとおりであり、これらの変更を加えた試験計画が受入れ可能かどうかについて、機構の意見を聞きたい。

#### <変更点>

##### > 組入れ患者の適格性確認

- 1) 次の検査の省略：心筋SPECT検査、胸部X線検査、安静時標準12誘導心電図検査、6分間歩行試験(可能な限り実施)、心肺運動負荷試験及び身体活動能力指数(SAS)検査。
- 2) 第三者からなる「症例判定委員会」の省略。

##### > 副次評価項目

- 3) 移植1週目から4週目までの24時間ホルター心電図検査の測定回数を、「毎週2回」(計8回)から「1週目及び4週目」(計2回)に低減。
- 4) 右心カテーテル検査(RAP、PAP、PCWP)及び心エコーの検査項目(dP/dt、E/A、E/e'、

DT) の追加。

(変更理由)

- 1) 心筋 SPECT 検査は心筋虚血の変化を確認するために実施しているものであり、成人 DCM 治験の対象疾患では不要なため省略した。そのほかの検査及び試験については、適格性確認時に実施しなくても選択・除外基準への該当性が判断可能なため、必須ではないと考えた。なお、心筋 SPECT 検査以外の検査は、治験実施前及び本剤の適用前後に検査を実施し、検査値等に異常が認められた場合は、医師の判断により治験を中止する。
- 2) 本剤は、相談者自身が開発している製剤であるため安全性及び適用範囲は相談者が最も把握している。治験実施施設で開催する各 10 名以上の心臓血管外科医及び循環器内科医が出席する「重症心不全患者の症例検討会」において組入れ患者の適格性を検討すること、及び成人 ICM 治験での「症例判定委員会」と「重症心不全患者の症例検討会」の判断は一致していることから、「症例判定委員会」は不要と考えた。
- 3) 成人 ICM 治験において、不整脈が検出された時期及び頻度に一定の傾向が認められず、省略予定の測定時期に致死性の不整脈が発生したり、治験薬との因果関係が疑われる不整脈が多く認められたりしたという事実はないこと、「毎週 2 回」の 24 時間ホルター心電図の実施は実診療の業務に支障を与えていることから、業務に支障のない範囲の設定とした。
- 4) 成人 DCM 治験の結果から、本剤の適用により左室の拡張能の改善が示唆されていることから、右心カテーテル検査及びエコー検査により拡張能の一部を評価することとした。侵襲を伴う心臓カテーテル検査自体による死亡又は重篤な合併症が発生する率は 0.1~0.2%以下とされており、日常診療の中でも数多く実施されていることから、本剤の治療効果を確認する情報を得ることは、検査によるリスクを踏まえても、患者の状況の把握、適切な治療法の選択にも役立つと考え、有益であると考えた。

【機構の意見】

機構は、1)及び4)について、相談者の考えは受入れ可能と考えます。

2)については、本剤の新規性が高いこと、対象疾患が重症であること、症例数が限られていることから、患者の組入れに際してはより慎重に検討することが重要であり、患者の適格性判断に係る検討内容を記録しておくためにも、治験責任医師から独立した第三者による症例判定委員会を設置し、患者の適格性について確認する体制をとることをお勧めします。

3)については、成人 ICM 治験で得られた不整脈に関するデータを精査し、当該データ(検出された不整脈の程度、頻度、種類等)を踏まえて、例えば、変更後の測定時点で検出される不整脈が変更前の範囲を超えないことを示すこと等により、①変更後の測定時点において本剤適用時の不整脈のリスクが評価可能であること、及び②測定回数を低減させても安全性確保に支障が生じないことを具体的に説明できるのであれば、測定回数を低減するこ