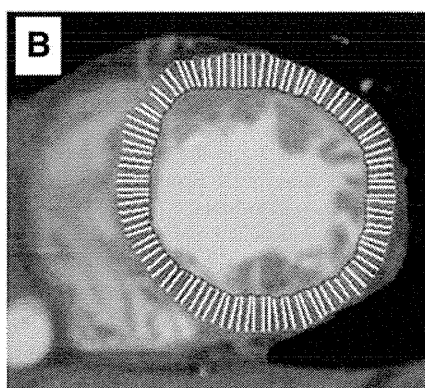
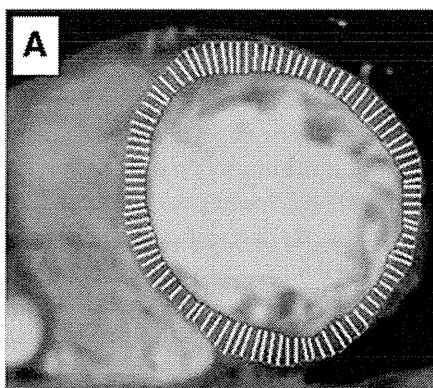


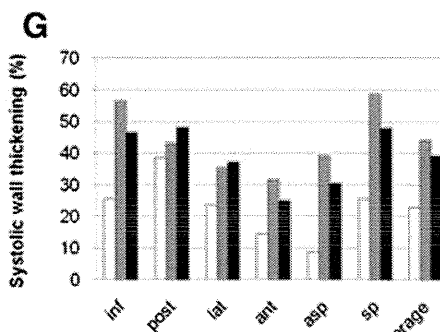
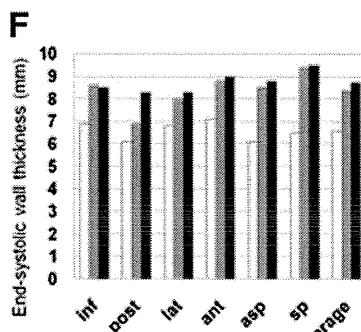
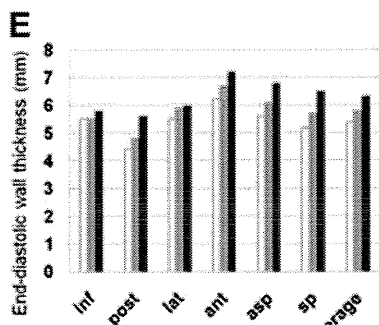
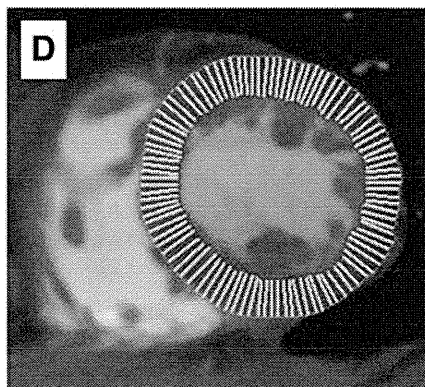
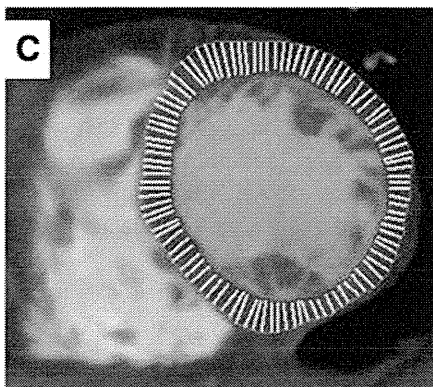
End-diastolic phase

End-systolic phase

Baseline



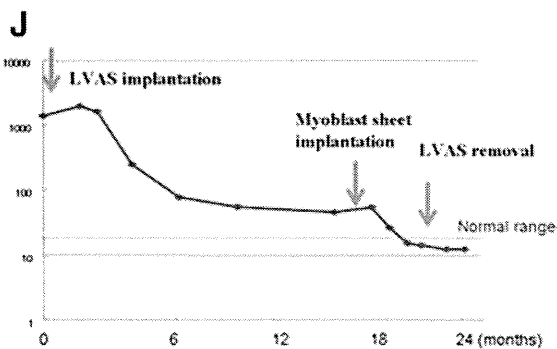
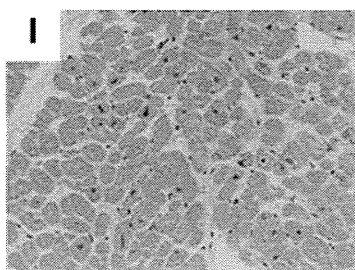
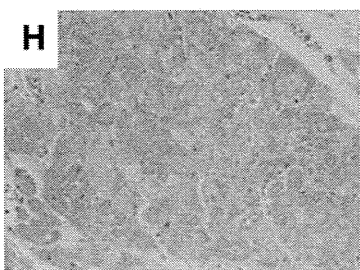
3 months follow up



□ baseline ■ 3 months ■ 1 year

□ baseline ■ 3 months ■ 1 year

□ baseline ■ 3 months ■ 1 year



◀ **Fig. 2** Changes from baseline in the regional wall thickness of the LV at 3 months and 1 year follow-up. **a–d** Images of the end-diastolic (**a, c**) and end-systolic (**b, d**) phase at baseline (**a, b**) and at the 3-month follow-up (**c, d**). The calculated wall thickness of each segment is shown in **e** (end-diastolic phase) and **f** (end-systolic phase), and the percent wall thickening is shown in **g**. The surgical specimens were obtained from the LV apical core removed at the time of LVAS implantation (**h**), and the needle biopsy of the LV anterior wall at the time of LVAS removal (**i**). Specimens were stained with hematoxylin–eosin (HE) by a conventional technique. **j** After LVAS implantation, the BNP level declined and reached a plateau. After myoblast sheet implantation, the BNP levels declined again to within the normal range

the anterior to lateral surface of the dilated heart through a left lateral thoracotomy.

Off-pump tests performed 8 weeks and 3 months after transplantation revealed that the ejection fraction was improved from 26 to 46%, and the LVDd from 49 to 53 mm (Fig. 1b, c). These data met the criteria for the explantation of LVAS, which was subsequently performed. Comparison of the wall motion pre- and post-treatment by color kinesis revealed improvement first on the anterior and lateral surfaces and then, in the longer term, on the other surface (Fig. 2). After starting the LVAS, the patient's brain natriuretic peptide (BNP) levels had gradually declined and reached a plateau. Subsequently, after myoblast sheet implantation, the BNP levels declined again and reached the normal range (Fig. 2j). The patient was discharged 7 months after myoblast sheet transplantation and has been an out-patient for more than 1 year. Regarding his clinical course after both cell sheet transplantation and LVAD removal, a Holter cardiogram demonstrated that no life-threatening arrhythmia had occurred.

## Discussion

Menasche et al. [3] recently concluded that myoblast injections combined with coronary surgery in patients with depressed LV function fail to improve echocardiographic heart function. The proportion of injected cells surviving to engraft the infarcted myocardium is very low, owing to injected cells leaking from the intended region and being carried to other organs [4]. This loss of cells has therefore limited the applicability of this form of myoblast cell therapy [3].

To overcome these problems, we have developed a novel cell delivery system [5] that uses myoblast cell sheets, and performed animal investigations to guide clinical trials [4]. Using temperature-responsive tissue engineering techniques, we were able to transplant a larger numbers of cells, with

greater viability, than by myoblast injection, and such cell sheets engrafted to the failed myocardium in rats led to improvements in cardiac function and tissue remodeling [4]. Although the myoblasts cannot transdifferentiate to cardiomyocytes, the myoblast sheets produce cytokines such as hepatocyte growth factor (HGF), which may have a positive impact on c-Met-expressing damaged myocardium [4], thus leading to the attenuation of fibrosis, angiogenesis, and recruitment of stem cells induced by paracrine cytokines.

In cellular therapy for cardiac disease, arrhythmogenesis is expected to occur in animal models and in clinical trials [3]; however, life-threatening arrhythmias have not been clinically observed after autologous cell sheet transplantation. In the case of injection, scarring of the myocardium is likely, and such scars can induce arrhythmias. Using our cell delivery technique, there may be less risk for inducing arrhythmia. Myoblasts have a weak electrical potential, and it may thus be possible for them to induce arrhythmia if they survive in the myocardium. However, cell sheets may not induce arrhythmia owing to their attachment to the epicardium.

In conclusion, autologous myoblast cell sheet transplantation may positively contribute to the improvement of the clinical condition of patients with DCM, allow the discontinuation of LVAS, and avoid heart transplantation. This therapy therefore shows promise for clinical myocardial regeneration in patients with end-stage DCM.

## References

1. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkühl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation*. 2005;112:I37–45.
2. Hata H, Matsumiya G, Miyagawa S, et al. Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:918–24.
3. Menasche P, Alfieri O, Janssens S, et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*. 2008;117:1189–200.
4. Memon IA, Sawa Y, Fukushima N, et al. Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1333–41.
5. Miyagawa S, Sawa Y, Sakakida S, et al. Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium: their integration with recipient myocardium. *Transplantation*. 2005;80:1586–95.

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ってく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。

## 追加資料2

受付日・番号：平成26年2月10日 第戦P118号  
試験物の名称又は識別号：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。

## &lt;変更点&gt;

## ➤ 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

とに異論はありません。

相談事項1 成人（拡張型心筋症ならびに類似疾患に対する TCD-51073 の探索的試験）  
2. 選択基準／除外基準について

【相談内容の解釈】

相談者は、成人 DCM 治験の被験者組入れに際して、薬事戦略相談（対面助言資料 別紙 1p.3 に示した選択基準／除外基準の設定を予定している。対象疾患は、DCM に限らず、病理組織学的所見及び臨床症状が類似し、病態の増悪により心機能が悪化し、進行すると内科的及び外科的治療抵抗性となる「拡張型心筋症ならびに類似疾患（虚血性心筋症、拡張相肥大型心筋症、心筋炎後心筋症、周産期心筋症及び薬剤性心筋症など）患者」とすることを予定している。また、試験データの一部を抜粋して示したとおり（平成 26 年 2 月 24 日提出追加資料）、New York Heart Association 心機能分類（以下、「NYHA」）Ⅲ度以上の患者を対象に実施した臨床研究の結果から、比較的心機能の保たれている患者では治療効果が見込まれる可能性が示唆されたため、対象患者は NYHA Ⅱ度以上とすることが妥当と考えている。なお、症例数は抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験の考え方及び成人 ICM 治験を参考に、6 例を予定している。相談者の計画する選択基準／除外基準について、機構の意見を聞きたい。

【機構の意見】

機構は、提示された選択基準／除外基準について、以下の点に対応する必要があると考えます。

1) 「拡張型心筋症ならびに類似疾患者」

対象疾患に挙げられた DCM の「類似疾患」は、それぞれ病因、病態及び病気の進行等が DCM と異なるため、本剤が同程度に作用するかどうかは不明であり、疾患ごとに本剤適用後の効果の程度や効果が認められる時期が異なる可能性があるため、予定する症例数で治験を実施した場合、種々の疾患患者により構成される対象集団から得られた試験成績を適切に評価することが困難になることが懸念されます。したがって、予定する症例数で治験をせざるを得ない状況であり、かつ主な対象疾患を DCM と想定しているのであれば、得られる有効性及び安全性成績の解釈をしやすくするために、対象疾患としてまずは DCM のみを選択することが適切と考えます。

今後、DCM 以外の疾患も適応に含めて開発を進めていくことについて、疾患特性から安全性上の問題が特に懸念される場合を除き、異論はありませんが、DCM 以外の疾患を治験の対象とする場合、疾患ごとに本剤適用により効果が期待できるか精査し、適切な対象疾患を選択した上で、当該疾患に対する治験デザインを検討し、当該試験の目的を達成するために必要な症例数を検討する必要があると考えます。

2) 「NYHA 心機能分類がⅡ度以上の心不全が持続している患者」

成人 DCM 治験の対象患者として、「現状 NYHA II 度に近い状態であるが、将来的に NYHA III 度になる可能性が高い患者」（平成 26 年 3 月 5 日付け照会事項に対する回答書、以下「回答書」p.2）が想定されていますが、NYHA II 度と NYHA III 度以上の患者では重症度が異なるため既存治療の治療成績が大きく異なることが知られています。また、相談者が想定する NYHA II 度の集団を規定する指標が確立されていないこと、提示されている選択基準には「標準的な外科的ならびに内科的治療を施して 3 ヶ月以上が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」と明確な判断が困難な基準が含まれていることから、対象を NYHA II 度以上とした場合、様々な重症度の患者が組み入れられることが想定されます。さらに、予定症例数は 6 例とされており、患者背景のバラツキが本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼし、試験成績の評価が困難になることが懸念されます。また、提出された臨床研究を抜粋したデータからは、現時点において本剤の効果が広く期待できるとまでは判断できないと考えます。以上の点から、現在の状況において単群で実施する成人 DCM 治験に NYHA II 度の患者を組み入れることは適切ではないと考えます。

3) 「標準的な外科的ならびに内科的治療を施して 3 ヶ月以上が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」

対象患者を明確化するため、標準的な外科的治療について回答書 p.2 で示された「左室縮小術、僧帽弁形成術等」を追記する必要があると考えます。

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）

#### 4. 効果安全性評価委員会を設定しないことについて

##### 【相談内容の解釈】

成人 DCM 治験の対象患者は死亡のおそれのある重篤な患者であることから、治験責任医師等の判断で的確に治験中止の判断が可能となるよう、中止基準を設けることとしている。また、本剤は相談者自身が開発している製剤であるため本剤の安全性を熟知していることに加え、成人 DCM 治験は単施設で実施し中間解析等を予定していない。効果安全性評価委員会を設置することの意義は、死亡例や死亡のおそれのある有害事象が発生したときに、治験の継続、中止、中断の判断をすることにあると考えており、上記の点を踏まえると成人 DCM 治験において効果安全性評価委員会を設置することは不要と考えている。以上の考えについて機構の意見を聞きたい。

##### 【機構の意見】

効果安全性評価委員会は、適切な治験の継続、変更又は中止について、治験責任医師から独立した第三者の立場から提言することを目的としています。成人 DCM 治験では、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、治験を適切に実施していくために、効果安全性評価委員会を設置することをお勧めします。



## FAX 送信表



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

平成26年4月16日

送付先: 大阪大学医学部附属病院  
心臓血管外科  
仁田友香子 様

TEL: 06-6879-3154FAX: 06-6879-3163送信枚数: 14 (このページを含む)

〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2  
新霞が関ビル 9階

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 薬事戦略相談課  
竹内 啓泰

TEL: 03-3506-9562

FAX: 03-3506-9593

## 連絡事項

**戦 P118 医薬品戦略相談に係る記録案 Ver3 送付について**

平成26年3月27日実施の医薬品戦略相談(戦 P118)に関し、記録案 Ver3 を送付致します。ご多忙のところ恐縮ですが、記録案 Ver3 に対する確認を、4月21日(月)12:00までお願いいたします。記録案 Ver3 に修正希望箇所等がございましたら、希望箇所(ページ、行)、修正を希望する理由、修正前の文章、修正後の文章を記載した「修正箇所一覧表」を作成の上、FAXにて薬事戦略相談課 担当 竹内までご回答お願いいたします。なお、修正希望の無い場合にもその旨 FAXにてご回答頂きますようお願い申し上げます。

記録案 Ver3 についてご不明な点等がございましたら、下記までご連絡頂きますようお願い申し上げます。宜しく御対応をお願い致します。

再生医療製品等審査部 (担当者) 佐久嶋 研 (TEL) 03-3506-9471

## お願い

宛名人以外の方が、誤ってこの文書(添付文書を含む)を受け取られた場合には、上記宛、お電話によりご連絡下さい。また、添付書類を含む本文書は、コピー及び転送することなく、すべて廃棄して頂くようお願い申し上げます。ご理解とご協力をお願い致します。

This fax and the attached documents are intended only for the use of the addressee. If you are not the addressee, please do not copy or deliver this to anyone else. If you receive this telefax by mistake, please telephone the sender. Thank you.

受付日・番号:平成 26年 2月 10日・#戦 P118  
被験物の名称又は識別番号:自家骨格筋芽細胞シート  
相談区分:医薬品戦略相談

(案 v.3)

薬機審長発第〇〇号  
平成 26年 〇月 〇日

大阪大学医学部附属病院  
心臓血管外科 澤 芳樹 殿

貴殿から平成 26年 2月 10日付けで相談申込のあった自家骨格筋芽細胞シートの医薬品戦略相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター長 矢守 隆夫

1. 上記の相談に対しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部（再生医療製品分野）及び審査マネジメント部 薬事戦略相談課が担当した。
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談申込者との対面助言は、平成 26年 3月 27日（木）に実施された。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者として、中野恵、坂本純、本田二葉、前田大輔、平田雅一、伊藤かな子、小池和央、佐久嶋研、嶽北和宏、長崎政幸、真木一茂（以上、再生医療製品等審査部）、大倉成美（新薬審査第二部）、船越公太、方真美（以上、医療機器審査第一部）、竹内啓泰、高見廣行（以上、薬事戦略相談課）が出席し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門家として、一色高明（帝京大学 医学部内科学講座 教授）、安河内聡（長野県立こども病院 循環器小児科 部長）、山岸正明（京都府立医科大学 小児心臓血管外科 病院教授）が参加した。また、手取屋岳夫（医療法人社団愛友会 上尾中央総合病院 心臓血管外科 科長）が書面にて参加した。

相談申込者である大阪大学医学部附属病院側の担当者として、澤芳樹、宮川繁、松長由里子、仁田友香子（以上、大阪大学医学部附属病院）、鮫島正、神津

隆基 (以上、テルモ株式会社) が出席した。

3. 相談申込者からの相談事項は 2 項目であり、詳細は別紙 1 のとおりである。

#### 4. 対面助言記録

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門家を「機構専門家」といい、相談申込者である大阪大学医学部附属病院側の担当者を「相談者」という。

##### (1) 治験薬の概要等

自家骨格筋芽細胞シート (以下、「本剤」) の概要、相談に至った経緯等は、別紙 2 のとおりである。

##### (2) 相談事項 1: 拡張型心筋症ならびに類縁疾患に対する本剤の探索的試験

1-1: 試験のデザインの骨子について

1-3: 評価項目について

##### 1) 相談内容の解釈

現在、本剤と同一の製品である TCD-51073 を用いた成人の虚血性心筋症 (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、これらを変更し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

① 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。

② 右心カテーテル検査 (RAP、PAP、PCWP) 及び心エコー図検査の検査項目 (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基準/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検査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 ICM 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心エコー図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ち、有益であると考えた。

## 2) 相談事項 1-1 及び相談事項 1-3 に対する機構の意見

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る。

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勧める。

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、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とに異論はない。

## 3) 機構の意見に対する相談者の回答

- ①及び④については、機構の意見を了解した。
- ②については、症例判定委員会の設置を検討する。

③については、本剤と類似の骨格筋芽細胞シートを用いた DCM 及び ICM を対象とした臨床研究において、移植 3 ヶ月後及び移植 6 ヶ月後の 24 時間ホルター心電図検査において不整脈は認められたものの、治療を要しない程度のものか、あるいは術前から非持続性心室頻拍が認められている等の理由により当該シートに起因するものではないと判断している。したがって、不整脈に関しては一定の見解が得られており、通常の業務を阻害するほど頻回に測定する必要はないと考える。

#### 4) 当日の議論

機構は、③について、移植直後から 1 ヶ月までの不整脈の発現状況に関し、成人 ICM 治験の不整脈に関するデータの精査は可能か尋ねた。

相談者は、以下のように述べた。

成人 ICM 治験は実施中であるため、現時点で心電図のデータを入手して詳細な解析を行うことは困難である。一方、成人 DCM 治験では移植 4 週後までは入院下で常時心電図モニタを施行することを予定しており、被験者の安全性確保の観点から不整脈発現の監視や当該情報に基づく安全性評価は可能であると考える。なお、「毎週 2 回」の 24 時間ホルター心電図検査は臨床現場の負担が大きく実施困難であるが、「毎週 1 回」であれば実施可能と考えている。

機構は、以下のように述べた。

24 時間ホルター心電図検査の実施回数について、1 週目及び 4 週目の 2 点とするより、「毎週 1 回」の計 4 点とすることにより経時的変化が評価可能になると考える。したがって、常時心電図モニタに加えて「毎週 1 回」の 24 時間ホルター心電図検査を実施することが望ましいと考える。ただし、測定回数を低減することにより安全性上の懸念が生じないことを、可能な範囲で成人 ICM 治験の予備的なデータから確認しておくことを勧める。

相談者は、了解したと述べた。

#### (3) 相談事項 1: 拡張型心筋症ならびに類縁疾患に対する本剤の探索的試験 1-2: 選択基準/除外基準について

##### 1) 相談内容の解釈

相談者は、成人 DCM 治験の被験者組入れに際して、薬事戦略相談 対面助言資料 別紙 1p.3 に示した選択基準/除外基準の設定を予定している。対象疾患は、DCM に限らず、病理組織学的所見及び臨床症状が類似し、病態の増悪により心機能が悪化し、進行すると内科的及び外科的治療抵抗性となる「拡張型心筋症ならびに類似疾患（虚血性心筋症、拡張相肥大型心筋症、心筋炎後心筋症、周産期心筋症及び薬剤性心筋症など）患者」とすることを予定している。また、試験データの一部を抜粋して示したとおり（平成 26 年 2 月 24 日提出追加資料）、New York Heart Association（以下、「NYHA」）心機能分類Ⅲ度以上の患者を対象に実施した臨床研究の結果から、比較的心機能の保たれている患者では治療効果が見込まれる可能性が示唆されたため、対象患者は NYHA 心機

能分類Ⅱ度以上とすることが妥当と考えている。なお、症例数は抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験の考え方及び成人 ICM 治験を参考に、6例を予定している。相談者の計画する選択基準/除外基準について、機構の意見を聞きたい。

## 2) 相談事項 1-2 に対する機構の意見

機構は、提示された選択基準/除外基準について、以下の点に対応する必要があると考える。

### ① 「拡張型心筋症ならびに類似疾患患者」

対象疾患に挙げられた DCM の「類似疾患」は、それぞれ病因、病態、病気の進行等が DCM と異なるため、疾患ごとに本剤適用後の効果の程度や効果が認められる時期が異なる可能性がある。そのため予定する症例数で治験を実施した場合、種々の疾患患者により構成される不均一な対象集団から得られた試験成績は適切に評価することが困難になると懸念される。したがって、予定する症例数で治験をせざるを得ない状況であり、かつ主な対象疾患を DCM と想定しているのであれば、得られる有効性及び安全性の成績を解釈しやすくするために、対象疾患としてまずは DCM のみを選択することが適切と考える。

今後、DCM 以外の疾患も適応に含めて開発を進めていくことについて、疾患特性から安全性上の問題が特に懸念される場合を除き、異論はないが、DCM 以外の疾患を治験の対象とする場合、疾患ごとに本剤適用により効果が期待できるか精査し、適切な対象疾患を選択した上で、当該疾患に対する治験デザインを検討し、当該試験の目的を達成するために必要な症例数を検討する必要があると考える。

### ② 「NYHA 心機能分類がⅡ度以上の心不全が持続している患者」

成人 DCM 治験の対象患者として、「現状 NYHA 心機能分類Ⅱ度に近い状態であるが、将来的に NYHA 心機能分類Ⅲ度になる可能性が高い患者」（平成 26 年 3 月 5 日付け回答書、以下「回答書」p.2）が想定されているが、NYHA 心機能分類Ⅱ度と NYHA 心機能分類Ⅲ度以上の患者では重症度が異なるため既存治療の治療成績が大きく異なることが知られている。また、相談者が想定する NYHA 心機能分類Ⅱ度の集団を規定する指標が確立されていないこと、提示されている選択基準には「標準的な外科的ならびに内科的治療を施して 3 ヶ月以上が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」と明確な判断が困難な基準が含まれていることから、対象を NYHA 心機能分類Ⅱ度以上とした場合、様々な重症度の患者が組み入れられることが想定される。さらに、予定症例数は 6 例とされており、患者背景のバラツキが本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼし、試験成績の評価が困難になることが懸念される。また、提出された臨床研究を抜粋したデータからは、現時点において本剤の効果が広く期待できるとまでは判断できないと考える。以上の点から、現在の状況において単群で実施する成人 DCM 治験に NYHA 心機能分類Ⅱ度の患者を組み入れることは適切ではないと考える。

③ 「標準的な外科的ならびに内科的治療を施して3ヶ月以上が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」

対象患者を明確化するため、標準的な外科的治療について回答書 p.2 で示された「左室縮小術、僧帽弁形成術等」を追記する必要があると考える。

### 3) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見を了解した。対象患者はDCMのみとし、組入れ基準をNYHA心機能Ⅲ度以上とするとともに、標準的な外科的治療について追記することとする。

(4) 相談事項1: 拡張型心筋症ならびに類縁疾患に対する本剤の探索的試験 1-4: 効果安全性評価委員会を設定しないことについて

#### 1) 相談内容の解釈

成人DCM試験の対象患者は死亡のおそれのある重篤な患者であることから、試験責任医師等の判断で的確に試験中止の判断が可能となるよう、中止基準を設けることとしている。また、本剤は相談者自身が開発している製剤であるため本剤の安全性を熟知していることに加え、成人DCM試験は単施設で実施し中間解析等を予定していない。効果安全性評価委員会を設置することの意義は、死亡例や死亡のおそれのある有害事象が発生したときに、試験の継続、中止、又は中断の判断をすることにあると考えており、上記の点を踏まえると成人DCM試験において効果安全性評価委員会を設置することは不要と考えている。以上の考えについて機構の意見を聞きたい。

#### 2) 相談事項1-4に対する機構の意見

効果安全性評価委員会は、適切な試験の継続、変更又は中止について、試験責任医師から独立した第三者の立場から提言することを目的としている。成人DCM試験では、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、試験を適切に実施していくために、効果安全性評価委員会を設置することを勧める。

#### 3) 機構の意見に対する相談者の回答

効果安全性評価委員会については、安全性評価の判定が可能な臨床医のみで構成する委員会の設置を検討する。

#### 4) 当日の議論

機構は、効果安全性評価委員会の構成委員は、安全性評価が可能なことに加えて、試験実施者(グループ)から独立した第三者とすることを勧める述べた。

相談者は、了解したと述べた。

## (5) 相談事項 2: 小児重症心筋症に対する本剤の探索的試験

## 2-1: 試験のデザインの骨子について

## 1) 相談内容の解釈

小児における重症心不全治療の現状は成人より厳しい状況にあり、心臓移植の適応となる重症心不全患者は、臓器提供者が少ないため心臓移植待機期間が長い一方で、体格の小さな小児に対して使用可能な補助人工心臓もなく、重症心不全患者に対する治療体系を早急に確立する必要がある。相談者は、このような社会的背景から、1歳未満の乳幼児を含む小児の重症心筋症を対象とした臨床試験（以下、「小児治験」）を計画している。

小児治験の目的は、本剤適用時の安全性の確認及び小児における実施可能性の確認であるため、成人 ICM 治験の検査・観察項目から以下の点を変更した。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。

## &lt;変更点&gt;

- ① 心プールシンチグラフィ (LVEF) の省略
- ② CT 検査 (LVEF、LVEDV、LVESV、心拍数、左室拡張末期壁厚、左室収縮末期壁厚) の省略
- ③ 6分間歩行試験、心肺運動負荷試験及び身体活動能力指数 (SAS) の省略
- ④ 相談者が独自に作成した QOL 票を用いた評価の追加

## (変更理由)

①及び② 心拍数の高い小児では成人と同等の評価が困難なこと、造影剤を多量に使用する検査はリスクが高いことから、検査による被験者の負荷や侵襲を軽減させるため省略した。

③ 幼少期から心疾患により高度に運動制限されて成長・発達した患者では、運動耐容能の個人差が大きく客観性のある評価結果が得られないこと、患者によっては得られる成果よりも運動負荷によるリスクが上回ることが懸念されるため省略した。

④ 本剤の適用により、日常生活動作 (ADL) 及び QOL の改善が期待されるものの、小児では使用可能な評価指標がないため、回答書 p.8 に示した文献等を参考に、相談者が独自に QOL 票を作成した

## 2) 相談事項 1-4 に対する機構の意見

①、②及び③ 小児治験の対象年齢は18歳以下とされていることから、被験者の年齢や状態によっては検査の実施が可能な場合もあると推測される。小児治験の対象患者が極めて限られることを踏まえ、今後の開発にあたり、可能な限り有効性に関する情報も取得しておくことが望ましいと考える。



④ 相談者が独自に作成した QOL 票を使用することは差し支えないと考える。ただし、評価指標としての信頼性及び妥当性を確立するための適切なバリデーションが実施されていないのであれば、現段階では参考的な位置付けにとどまることに留意する必要がある。

### 3) 機構の意見に対する相談者の回答

①、②及び③については、可能な限り有効性に関する情報も取得するために、患者毎に検査実施のリスクと得られるベネフィットを勘案し、リスクが上回る場合を除いて以下の検査を追加することを検討する。

- ・ 運動耐容能に関する評価（6分間歩行試験、心肺運動負荷試験等）
  - ・ 心臓超音波検査以外での左室機能評価の推移（造影心臓 CT、心臓 MRI 等）
- ④については、機構の意見を了解した。

## (6) 相談事項 2：小児重症心筋症に対する本剤の探索的試験

### 2-2：選択基準/除外基準について

#### 1) 相談内容の解釈

相談者は、小児治験の被験者組入れに際して、薬事戦略相談 対面助言資料別紙 1p.6 に示した選択基準/除外基準を計画している。小児においては、成人と異なり病理組織学的診断が必ずしも可能ではないことから、対象疾患を「重症心筋症」と設定した。重症心筋症には、拡張型心筋症、拡張型相肥大型心筋症等の特発性心筋症や左室緻密化障害、心筋炎後心筋症、形態異常や虚血に伴う心筋障害等が含まれる。相談者の計画する選択基準/除外基準について、機構の意見を聞きたい。

#### 2) 相談事項 2-2 に対する機構の意見

機構は、小児治験の対象集団を「心筋症に対する対症的治療法となる内科的治療法及び外科的治療法が奏効せず、心臓移植の適応となる前段階である重症な心不全患者」（小児治験の治験実施計画書 p.30）とすることについて、小児の重症心筋症の患者数が極めて限られること、病理組織学的確定診断が困難な場合も少なくないことから、対象疾患に複数の疾患が含まれることはやむを得ないと考える。一方、小児治験の対象ではないと考えられる患者の組入れを避けるために、以下の点について適切な選択基準/除外基準を設定する必要があると考える。

- ① 既存治療（例えば、心臓再同期療法等）が奏効しない重症心筋症であること。
- ② 外科手術によって改善できる拡張型心筋症様の疾患（例えば、BWG 症候群）を除くこと。
- ③ 先天性心疾患の合併に関する規定。
- ④ 先天性冠動脈の異常（例えば、BWG 症候群）に関する規定。
- ⑤ 代謝疾患（例えば、カルチニン欠損、Pompe 病等の酵素欠損異常疾患）の合併に関する規定。

⑥ 開胸手術が可能であること。

2) 機構の意見に対する相談者の回答

①及び②については、選択基準「標準的心不全治療によっても改善が認められない」(小児治験の治験実施計画書 p.2)として記載しており、当該記載は、内科的に十分な投薬治療が施されており、かつ、外科的に改善が見込める治療方針が立たないということを意図している。BWG 症候群を含めた先天性心疾患に対しては、既に標準治療である再建術が行われ、外科的にこれ以上の治療介入ができない患者として、この記載に含まれると考えている。③及び④については、先天性心疾患に対する外科的治療は多岐にわたり、全てに言及することは困難であるため、「解剖学的二心室修復が外科的になされており、外科的治療介入の可能性がない患者」を追記することとする。⑤については、代謝性疾患に合併する心筋症は小児治験では除外する。⑥については、解剖学的な制限や呼吸器合併症疾患等がない限り、小児において開胸手術が困難であることはない。

以上の点を考慮して対象疾患や選択基準を再考し、症例判定委員会を設置することにより客観的に「標準的心不全治療」がなされているかを検討した上で組入れを行うこととする。

4) 当日の議論

機構は、以下のように述べた。

選択基準/除外基準は、小児治験の治験実施計画書 p.2「標準的心不全治療によっても改善が認められない NYHA 心機能分類Ⅱ度以上(6歳以下の小児は Ross 心機能分類Ⅱ度以上)の心不全が持続しており、薬物治療が無効な重度の心不全を有している患者」の記載を採用するという理解でよいか尋ねた。

相談者は、その通りであるが、NYHA 心機能分類については、成人 DCM 治験と同様に「NYHA 心機能分類Ⅲ度以上(6歳以下の小児は Ross 心機能分類Ⅲ度以上)」に修正すると述べた。

機構は、以下のように述べた。

小児治験においても、6歳以下の小児も含め、成人 DCM 治験での基準(NYHA 心機能分類Ⅲ度以上)と同程度の重症度の患者が対象となるように設定することで問題はない。また、症例判定委員会については、当該委員会を設置することを実施計画書に明記し、当該委員会において被験者の適格性を判断した理由及び経緯を記録に残す必要がある。

相談者は、了解したと述べた。

(7) 相談事項 2: 小児重症心筋症に対する本剤の探索的試験

2-3: 評価項目について

1) 相談内容の解釈

相談事項 2-1 に示したとおり、小児治験は小児重症心筋症患者に対する初めての治験となることから、主要な目的を安全性の評価及び実施可能性の確認としており、以下のとおり主要評価項目を設定している。

- ① 不整脈（安静時標準 12 誘導心電図検査、24 時間ホルター心電図検査）
- ② 不整脈以外の有害事象及び副作用
- ③ 重要な有害事象及び重篤な有害事象
- ④ 骨格筋組織採取により生じた有害事象（骨格筋組織採取との因果関係が否定できない有害事象）
- ⑤ バイタルサイン、血液一般検査及び血液生化学的検査の推移

また、⑤においては、小児患者の年齢・月齢に応じて設定した基準値を用いる予定である。以上の考えについて、機構の意見を聞きたい。

#### 2) 相談事項 2-3 に対する機構の意見

本剤は心臓表面に貼付するものであるため、提示された評価項目に加えて、収縮性心外膜炎様の拡張障害や収縮障害の有無に関する評価について、検討する必要がある。

また、治験での有害事象とは被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、④の骨格筋組織採取時及びその後の観察において認められた有害事象についてはすべて収集する必要がある。その上で、組織採取との因果関係の有無について考察し、安全性を評価する必要がある。

#### 3) 機構の意見に対する相談者の回答

これまでに実施した臨床研究、成人 ICM 治験及び非臨床試験において、収縮性心外膜炎の懸念が生じていないこと、移植した本剤の残存期間が数ヶ月間であるため観察期間内に急性に収縮性心外膜炎が生じることは想定されにくいこと、及び心エコー図検査や心臓カテーテル検査によってある程度収縮性心外膜炎の発現をとらえることは可能であることから、収縮性心外膜炎の確認に特化した評価項目を追加することは不要と考える。

#### 4) 当日の議論

機構専門家は、以下のように述べた。

心エコー図検査と心臓カテーテル検査により収縮性心外膜炎様の病態の検知が可能と考えるのであれば、小児においても、成人 DCM 治験と同様の評価を行うことが望ましい。したがって、小児治験の評価項目には、成人 DCM 治験と同様に  $dP/dt$  と  $E/a'$  を設定することが望ましい。

相談者は、了解したと述べた。

#### (8) 相談事項 2：小児重症心筋症に対する本剤の探索的試験

##### 2-4：症例数について

##### 1) 相談内容の解釈

小児期待発性心筋症患者で、内科的治療が奏効せず、心移植登録となる患者は年間約 30 人と推定される。大阪大学医学部附属病院における小児心臓移植検討症例数は年間 10~15 例であり、補助人工心臓の適応となる患者は年間 5 例と考えることから、小児治療の対象となる重症心不全患者は、年間数例程度と考えられる。以上より、小児治療の実施期間 (2 年間) における実施可能性から症例数を 3 例と設定し、乳幼児 (6 歳以下) を最低 1 例以上組み入れることとしたが、この症例数の設定について、機構の意見を聞きたい。

## 2) 相談事項 2-4 に対する機構の意見

小児治療の目的が「安全性 (有害事象) の確認、小児における移植の実施可能性の検討」(小児治療の治療実施計画書 p.28) であり、相談事項 2-2 に記載したとおり、小児治療の対象患者数が極めて限られていることについて一定の理解は可能であることから、小児治療の症例数を 3 例とすることは受入れ可能だが、限られた症例数の中でさらに年齢による規定が設定されること、実施可能症例として「3 例~6 例」(薬事戦略相談 対面助言資料 別紙 1p.6 及び p.8) とされていることも考慮すると、可能な限り多くの症例を組み入れることが望ましいと考える。

## 3) 機構の意見に対する相談者の回答

症例数設定については、3~6 例の中で症例集積可能性を考慮して検討する。

### (9) その他

#### 1) 機構の意見

<小児重症心筋症に対する本剤の探索的試験について>

① 「心筋梗塞モデル幼若ミニプタを用いた筋芽細胞シート移植の安全性及び有効性の検証を行った。」(回答書 p.5) として提示された成績において、幼若動物由来の筋芽細胞を用いて作製した「筋芽細胞シート」では、成熟動物由来の「筋芽細胞シート」と比較して、肝細胞増殖因子 (HGF)、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 等のサイトカイン産生量が有意に高いことが説明されている。当該サイトカインは本剤の聚理作用に係わると推察されていることから、筋芽細胞の由来が成熟動物か幼若動物であるかによってサイトカイン産生量が異なり、「筋芽細胞シート」の安全性に影響する可能性が考えられる。したがって、小児治療の開始にあたっては、幼若動物を用いた試験の成績を踏まえて、非臨床安全性に懸念がないことを説明する必要があると考える。

② 相談事項 1 と共通する成人 ICM 治療からの変更点については、相談事項 1 の議論も踏まえて再度検討する必要がある。

#### 2) 機構の意見に対する相談者の回答

①については、治療薬の品質に関し、サイトカイン産生量は規定していない