

平成25年度 再生医療等産業化促進事業
(重症心不全、自家骨格筋芽細胞シート)
報告書

平成26年3月

委託元 経済産業省

委託先 国立大学法人大阪大学

目次

1. 事業の目的と概要	3
(1) 事業の目的	3
(2) 事業の概要	3
2. 再生医療の心臓分野を取り巻く外部環境	4
(1) 再生医療市場の概要	4
(2) 心臓分野における競合動向.....	7
(3) スタディーデザインへの示唆	11
3. 治験実施内容	18
(1) 医師主導治験の計画	18
(2) 治験実施状況	21
4. 有効性評価指標	23
(1) 慢性心不全患者の長期予後解析のための患者データ収集	23
(2) 統計解析とリスクモデルの構築	34
(3) 新たな有効性指標の開発	46
5. 製造プロセス改善内容	52
(1) 製造プロセスの改善内容	52
(2) 製造プロセスの検証結果	53
6. 実務者会議	56
(1) 実施概要.....	56
(2) 検討結果と示唆.....	56
7. 有識者会合	57
(1) 実施概要.....	57
(2) 検討結果と示唆.....	57

1. 事業の目的と概要

(1) 事業の目的

iPS 細胞等の幹細胞を用いた再生医療は、臨床現場の新たな治療の選択肢となり、国民の健康増進に大きく寄与することから、市場の急速な拡大が予想され、国際競争も激化している。しかしながら、我が国においては、再生医療製品やその周辺機器、加工プロセスなどに関する安全性等の評価手法は必ずしもすべてが確立しているわけではないのが現状となっている。

国立大学法人大阪大学は、平成 25 年度 再生医療等産業化促進事業（重症心不全、自家骨格筋芽細胞シート）（以下、「当事業」という。）を経済産業省より受託した。再生医療等産業化促進事業は、我が国の再生医療製品等の優れた技術シーズを製品化させるべく、規制当局の円滑な審査に資することを目指した評価手法の開発を目的としている。具体的には、個々の再生医療製品等に特有となる安全性、有効性等に関する評価項目やその基準値等を明確にし、合理的な評価手法を開発することによって、製品化されつつある後続の再生医療製品等の実用化基盤を整備することである。

(2) 事業の概要

わが国の心不全による年間死亡数は約 4 万 3 千人、特に末期的重症心不全にあつては 1 年死亡率が 75%とされる。これら致死的な重症心不全に対する根本的治療法は、心臓移植と人工心臓治療である。しかし、重症心不全患者総数からみた相対的ドナー不足は否めず、補助人工心臓の耐久性やデバイスラグ等も勘案すると、重症心不全に対する根本的治療として心筋再生治療法の研究開発の加速は、国民の健康福祉において急務な最重要課題である。

我々は、拡張型心筋症や虚血性心筋症に対して、自己筋芽細胞シート移植の臨床研究を行っており、左室補助人工心臓(LVAD)下に心臓移植待機中の拡張型心筋症患者に自己筋芽細胞シートを移植し、LVAD 離脱成功例を世界で初めて報告した。また、この結果を参考にして、大阪大学と共同研究を行っているテルモ社が、わが国での治験を昨年度に開始している。自家骨格筋芽細胞シートが、治験後に承認を得て普及へ進むためには、①重症心不全に対する適切な臨床評価指標の設定、②細胞製品として適切な製造・品質管理の設定、③国民医療保険の中での適正な価格設定が、主な課題となる。

我々は、本事業によって、臨床的に妥当な評価項目を組み入れた医師主導治験のプロトコールを設計・実行して、既に実行中の企業治験と比較することで、新たな臨床評価手法を策定することを目指して、平成 25 年度事業を実施した。また、この医師主導治験での製造は、可能な限り国産品原材料を組み入れた製造工程・品質管理工程として、これまでの製造との比較検証も行った。

2. 再生医療の心臓分野を取り巻く外部環境

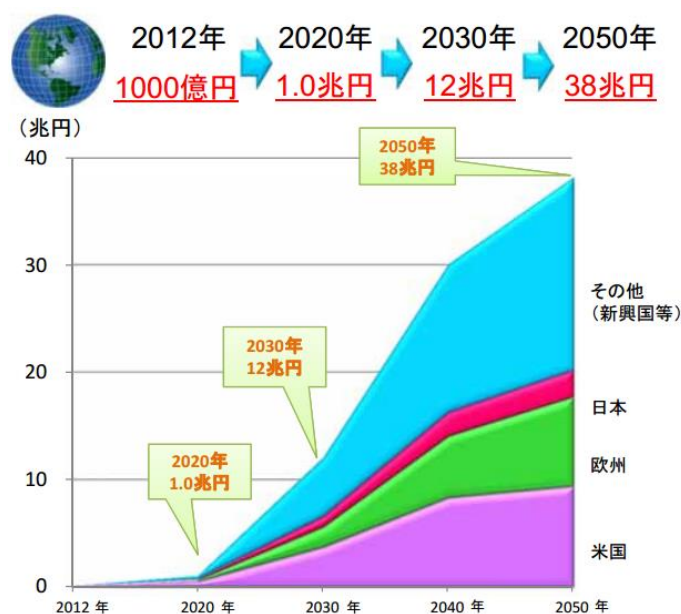
(1) 再生医療市場の概要

1) 再生医療市場の全体像

経済産業省が発表する市場規模予測を含め、再生医療市場に関わる各種市場調査レポートに基づく、再生医療市場は今後飛躍的な成長が期待されている。経済産業省の試算に基づけば、国内においては 2050 年までに 2.5 兆円の市場が形成されると見込まれている。同試算ではグローバルでは更に大きな市場が見込まれており、下図に示すとおり 2020 年に 1 兆円、2030 年に 12 兆円と、10 年ごとに約 10 倍程度の再生医療市場そのものの急激な成長が見込まれる。2030 年以降はそれまでに比べ成長率が鈍化するものの、2050 年には 38 兆円の市場規模となり、現在の医薬品市場の 3 割程度と巨大な産業に成長するポテンシャルが秘められていることが予測されている。更に、研究や治療に用いられる機器や消耗品類といった周辺産業も含めるとその市場規模は 2050 年には世界全体で 15 兆円規模となることが予測されている。

地域別にみると、現在でも再生医療製品の最大市場である米国市場が引き続き市場の中心とみられるが、年を追うごとにアジア地域をはじめとする新興国市場が台頭し、2030 年ごろを境目として、新興国が再生医療の中心となっていくとみられている。

図表 1 再生医療の将来市場規模予測（世界）



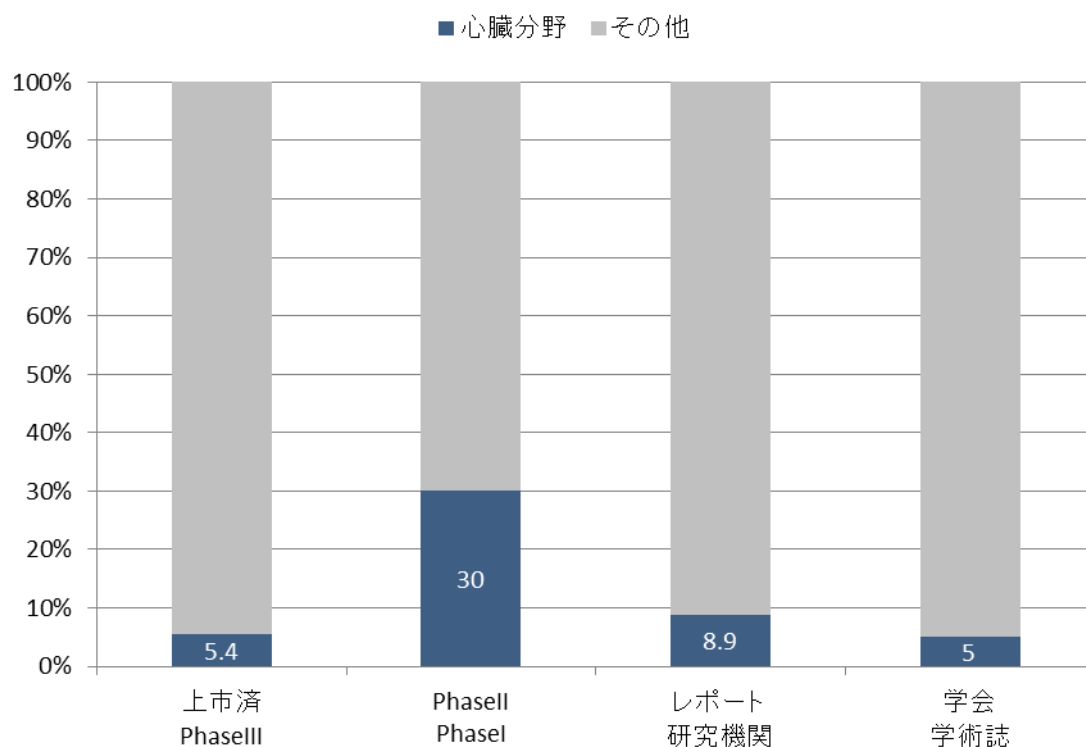
出所：経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する報告書」

なお、市場拡大に合わせた法制度の面では、欧州において、簡潔・迅速な審査を目指した制度改善が行われており、再生医療市場の成長に向けた競争が始まっている。また、成長する新興国市場を見据えた動きとして、シンガポール等においても他国で既に認可がおりている製品については迅速に認可を行う制度や、再生医療をはじめとする特定の疾病を治療する医薬品に対しての迅速審査制度が整いつつある。これらは、制度整備の点で欧米諸国に追いつき、自国を再生医療発展の基盤とするための取り組みとして注目される。

2) 心臓部位の動向

現在の開発品の動向から見て取れるのは、近い将来において最も市場投入が積極化されると考えられるのは心臓関連のシーズである。上述した再生医療市場の拡大とともに、心臓分野の市場化が最も進むと考えられる。以下の図は 2012 年時点における約 260 個の製品・開発品・レポート・論文の分析からもたらされた、部位別のシーズであるが、Phase I、II レベルの開発品において心臓分野の製品が占める割合は 30% と圧倒的であることが裏付けられる。

図表 2 部位別の開発中シーズ/論文等

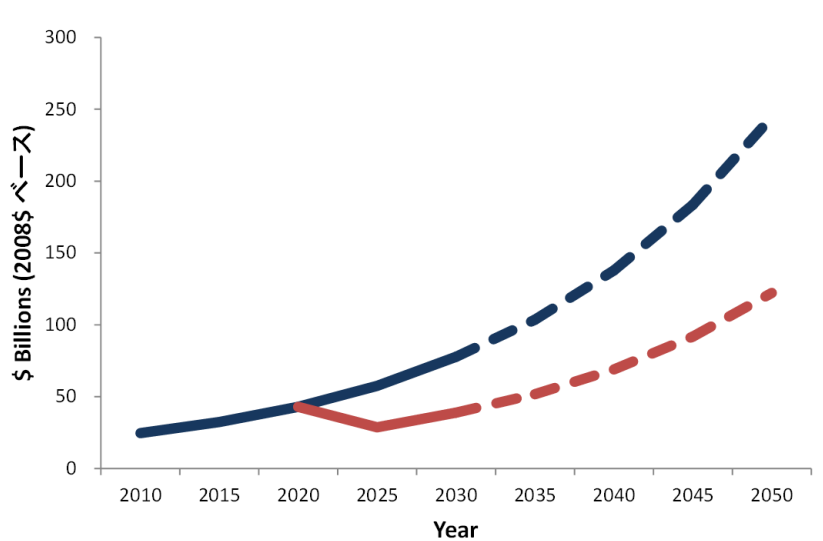


出所：各種レポート/HP/論文より三菱総合研究所作成
 (2012 年時点：約 260 個の製品・開発品・レポート・論文の分析による)

3) 心臓分野における治療コスト

治療コスト面から見た場合でも再生医療・心臓分野への期待も大きい。これは心臓分野の疾患にかかった場合、長期的な投薬や、補助人工心臓の装着など、治療コストが非常に大きくなることに加え、今後の高齢化に伴い患者数の増加も見込まれるためである。これらに対し再生医療技術を適応することで、一部の患者に対してでも根治が可能となった場合には、経済的な影響が非常に大きいと考えられている。下図は米国で心不全治療に対して再生医療技術を用いた場合に、従来要した費用に比べどの程度低減できる可能性があるかのポテンシャルを示した図であるが、2050年には年間1200億ドル（12兆円相当）低減できると考えられている。

図表 3 米国での心不全治療費用に対する再生医療技術を用いた費用低減の可能性



出所：Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States A Policy Statement From the American Heart Association
World Alliance Forum 2013, Gladstone Institutes 発表資料より三菱総合研究所作成

(2) 心臓分野における競合動向

1) 再生医療・心臓分野における競合品

グローバルにおいて、下記の企業を代表例として多くのベンチャー企業が開発を実施しており、当該分野への期待の高さが伺える。既に3つの製品がPhase3段階にあり、今後さらに競争が激化することが想定される。

図表 4 再生医療・心臓分野における主な開発シーズ一覧

開発主体	国	製品	適応疾患	技術	開発状況
大阪大学 株式会社テルモ	日	心臓再生 パッチ	拡張型心筋症 虚血性心疾患	自家 筋芽細胞シート	Phase1
Advanced Cell Technology	米	Myoblast program	虚血性心筋症	自家 筋芽細胞	Phase2
t2cure	独	12c001-CHD	慢性心疾患	自家 骨髄由来細胞混合物	Phase2
Cytomedix	米	ALD201	慢性虚血性心疾患	自家 骨髄由来幹細胞	Phase2
Cardio3	ベルギー	C-Cure	慢性心不全 急性心筋梗塞	自家 骨髄由来幹細胞	Phase3
Stempeutics	インド	stempeucel	急性心筋梗塞	他家 骨髄由来幹細胞	Phase2
Mesoblast	豪・米	Revascor	不整脈及び伝導障害 虚血症心疾患	他家 間葉系前駆細胞	Phase3
Cytori Therapeutics	米	PRECISE	慢性心筋梗塞	自家 脂肪組織由来幹細胞	Phase2
BioHeart	米	MyoCell	急性心筋梗塞	自家 筋芽細胞	Phase3

出所：各社HP等より三菱総合研究所作成

2) 注目個社動向（Mesoblast 社）

オーストラリアの Mesoblast 社はグローバルに展開する再生医療ベンチャー企業の中でも、最も注目を集める企業である。再生医療製品の開発状況について、PhaseII 段階のものを6件、PhaseIII 段階のものを4件保有している。心臓分野に限っても、PhaseII 段階のものが2件あり、このたび同種細胞を用いた1700症例のPhaseIIIの臨床試験を開始する。

Mesoblast 社はジェネリック医薬品における世界最大手である TEVA 社が出資している企業であり、2013 年の後半に世界初の幹細胞医薬品の上市品である Osiris 社の心不全治療薬、Prochymal を買収している。他にも Lonza グループや、日本の JCR ファーマ社と提携しており、積極的な展開策を実施している。株価も上昇傾向にあり、市場からの評価も高い。

図表 5 Mesoblast 社シーズの Phase3 試験についての発表資料



FDA CLEARS COMMENCEMENT OF PHASE 3 CHRONIC HEART FAILURE TRIAL USING MESOBLAST'S PROPRIETARY CELLS

Melbourne, Australia; 31 October 2013: Regenerative medicine company Mesoblast Limited (ASX:MSB; USOTC:MBLTY) today announced that the United States Food and Drug Administration (FDA) has cleared the Investigational New Drug (IND) filing made by Mesoblast's development and commercial partner Teva Pharmaceutical Industries Ltd to commence a Phase 3 trial in patients with chronic congestive heart failure using Mesoblast's proprietary Mesenchymal Precursor Cells (MPCs). The IND was cleared by the FDA within the minimum 30-day period following submission, and patient recruitment is expected to begin shortly.

The multi-center trial, which will be conducted by Teva, is planned to enrol approximately 1,700 patients and includes two interim analyses of efficacy and/or safety. The clinical protocol was designed after initial consultation with both the FDA and the European Medicines Agency.

The Phase 3 trial design is a double-blinded, 1:1 randomized, placebo-controlled study evaluating a single dose of 150 million MPCs delivered via transendocardial injection catheter to the left ventricle of heart failure patients with New York Heart Association (NYHA) class II or III disease and an ejection fraction $\leq 40\%$. The primary efficacy endpoint of the trial is a time-to-first event analysis of heart failure-related Major Adverse Cardiac Events (HF-MACE), defined as a composite of cardiac related death or resuscitated cardiac death, or non-fatal decompensated heart failure events. These non-fatal decompensated heart failure events require use of intravenous diuretics or aquapheresis during an in-hospital stay or during an outpatient visit. Adjudication of HF-MACE will be performed by an independent, blinded clinical endpoint committee.

The MPC dose for the Phase 3 trial was chosen on the basis of results from a 60-patient Phase 2 trial which has shown that heart failure patients treated with the 150 million MPC dose have not experienced any HF-MACE over the three-year follow-up period compared with an HF-MACE incidence of approximately 30 per cent for the control group over the same period.

Mesoblast Chief Executive Silviu Itescu said: "We believe that Mesoblast's proprietary mesenchymal lineage cells have the potential to offer long-term beneficial outcomes to the millions of patients suffering from heart failure worldwide.

"Importantly, in 2014 we plan to have products in active Phase 3 clinical trials in all four of our core major therapeutic areas of focus: cardiovascular medicine (congestive heart failure), inflammatory/immune diseases (Crohn's disease), orthopedics (spinal fusion and intervertebral disc repair) and oncology (acute Graft versus Host Disease, and cord blood expansion in bone marrow transplantation)," Itescu said.

出所 : Mesoblast 社 HP

図表 6 Mesoblast 社による上市品買収のニュース



MESOBLAST ACQUIRES OSIRIS' CULTURE EXPANDED STEM CELL THERAPEUTIC BUSINESS

***Firms Mesoblast's Leadership Position in Regenerative Medicine
Broadens Market Opportunities with New Phase 3 Programs
Accelerates Commercial Product Launch***

Mesoblast to Host Conference Call on
10 October 7.30PM EDT (US)/ 11 October 10.30AM AEDT (AU)
Webcast link - <http://www.brrmedia.com/event/116950/>

Melbourne, Australia; 11 October 2013: Regenerative medicine company Mesoblast Limited (ASX:MSB; USOTC:MBLTY) today announced the acquisition of the entire culture-expanded mesenchymal stem cell (MSC) business of Osiris Therapeutics (NASDAQ:OSIR) by the Mesoblast Group.

"The many commercial and strategic benefits of this transaction firm Mesoblast's leadership position in the global regenerative medicine industry," said Mesoblast Chief Executive Officer Professor Silviu Itescu.

The benefits derived from acquiring the approved and late-phase MSC products include:

- near term market launch of a mesenchymal lineage product in major jurisdictions;
- broadened late-phase clinical programs in strategic areas of focus; and
- leveraged roll out of infrastructure, skills and expertise needed to commercialize Mesenchymal Precursor Cell (MPC) products.

"Importantly, in 2014 we plan to have active products in Phase 3 clinical trials in all four core major therapeutic areas of focus: cardiovascular medicine (congestive heart failure), inflammatory/immune diseases (Crohn's disease), orthopedics (spinal fusion and intervertebral disc repair) and oncology (acute Graft versus Host Disease, and cord blood expansion in bone marrow transplantation)."

出所：Mesoblast 社 HP

3) 再生医療・心臓分野において販売されている唯一の製品とその評価

韓国の PHARMICELL 社は再生医療・心臓分野において唯一製品化に成功している企業であり、心筋梗塞に適応される骨髄由来間葉系幹細胞を用いた Hearticellgram という製品を保有している。Hearticellgram は 2011 年 7 月に KFDA より承認を得て上市されており、現在は米国での承認取得を目標に、米国で Phase III の患者をリクルート中である。

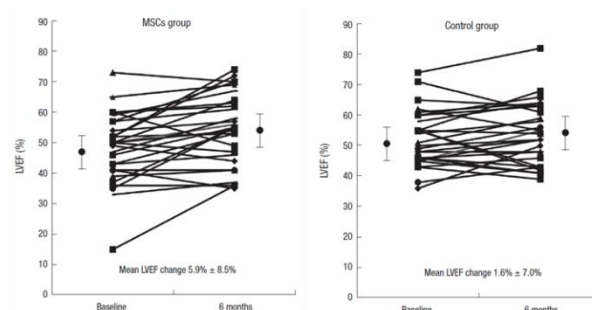
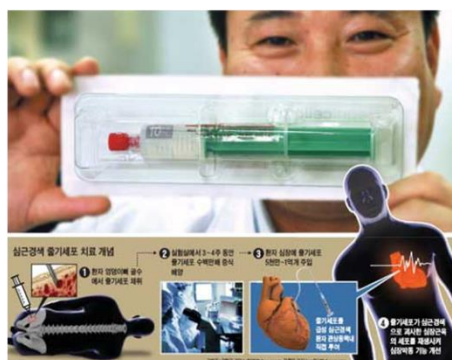
韓国で承認を得た際の臨床試験においては、58 名の患者が参加し、LVEF が 6% 程度改善したことをもって承認された。しかし米国ではこの結果を、LVEF の改善度合いが小さく、治療コストに対して効果が見合っていないと批判する意見もある。

製品価格は、韓国では 1 件あたり 1800 万ウォン(180 万円程度)で使用されており、保険適用外である。上市から現在までの 2 年間で患者 300 人に使用実績があり、当該製品の年間売上高は 3 億円程度と推定される。

PHARMICELL 社は製造から品質管理まで全ての工程を自社で行っており、ソウルから 40 分程度の場所に 1 つ目の GMP 施設を有している。現在、2 つ目の施設を既存の設備の 2-3 倍の規模で建設しており、3 番目の施設もさらに大きなものを建設する予定でオゾンに土地を取得している。

米国に展開するにあたってはデンドリオン社と提携関係を結び、販売する予定である。その際の価格は 1 億ウォン (1000 万円程度) になる予定である。

図表 7 PHARMICELL 社



出所：A Randomized, Open-Label, Multicenter Trial for the Safety and Efficacy of Adult Mesenchymal Stem Cells after Acute Myocardial Infarction

(3) スタディーデザインへの示唆

1) 医薬品は全て臨床試験を経て上市するが、その際には安全性と有効性が評価され、その結果によって製造・販売の承認の是非が決定する。安全性の評価についてはその程度やどの期間観察するかという程度の違いこそあるものの、およそどの分野においても有害事象の有無・程度によって評価することになる。しかし有効性の評価についてはそれぞれの製品によって異なるため、スタディーデザインが重要となる。具体的にはどの評価指標を用いるか、また対照群を設けずシングルアームで臨床試験を行うのか、ダブルアームで行うのか、といった点が問題となる。心臓分野における有効性の評価基準としてはこれまではLVEFやEDV、ESVといった指標が主流であった。これらは心臓の血液排出に関連する機能をMRIやCT、エコー等の画像によって評価するものであり、この回復が大きいほど、心機能が回復し、当該製品は有効だと評価されてきた。しかし近年、かならずしも心臓の血液排出に関連する機能以外の有効性評価があるのではないかという議論が生じ、血中の特定の成分の含有量や、運動機能の回復が評価指標として注目を集めている。心疾患患者の予後を左右する要因としてストレスやうつが認識され、その改善が重要な目的として掲げられるようになった。以下にそれぞれの指標の評価内容を紹介し、心疾患を対象として承認されている既存製品のうち、再生医療が関わっている製品においてどの指標が利用されているか検討する。

2) 心臓分野の有効性指標とその評価内容

- LVEF left ventricular ejection fraction, 左室駆出率
左室から一回に何%の血液が出せるか
- EDV End-diastolic volume, 拡張終期容積
心臓が収縮する直前に蓄えられている血液の量
- ESV End-systolic volume, 収縮終期容量
心臓が拡張する直前に蓄えられている血液の量
- LVDd Left ventricular end-diastolic diameter, 左室拡張末期径
- LVDs Left ventricular end-systolic diameter, 左室収縮末期径
- FS Fractional Shortening, 左室内径短縮率
- NYHA New York Heart Association
心不全の症状の程度の分類であり、重症度を4種類に分類する
- 6MWT 6 minute walk test
自己のペースで6分間に歩くことができる最大距離を測定する検査
- CPX Cardio pulmonary Exercise testing, 心肺運動負荷試験
心電図、血圧、呼吸中の酸素、二酸化炭素の濃度を計測しながら運動し、心臓、肺、運動に使われる筋肉の状態を総合的に見て運動耐容能を評価する検査
- BNP Brain natriuretic peptide, 脳性ナトリウム利尿ペプチド
血中BNPにより心不全の判断が可能である。
心エコーで評価の難しい拡張障害を伴う心不全でも、しばしば異常値を

呈する。

- SAS Specific Activity Scale、身体活動能力指標
- MLHFQ Minnesota Living with heart failure questionnaire, ミネソタ心不全 QOL 質問票収縮能が低下した心不全患者を対象として QOL を判定するためのツール

3) 再生医療・心臓分野で用いられている有効性指標の整理

心臓分野で用いられる有効性指標についてはその評価内容より、機能指標、運動性能、血中濃度、QOL というグループに分けることができる。以下では ClinicalTrials.gov に登録されている臨床試験データから ‘cardiac AND Regenerative AND Medicine’ の条件で抽出された 16 件のうち、本件に無関係な 5 件を除く 11 件について、それぞれの臨床試験でどのグループの指標を用いたのか、どの指標が多く用いられたかを分析している。この分析から、やはり EF やそれに類する機能指標はほぼ全ての臨床試験において指標の一つとして用いられているものの、QOL に関する指標を併用する例が多いことが判明した。

図表 8 米国の再生医療・心臓分野における臨床試験で用いられた有効性指標の整理

使用されている指標	使用されている臨床試験											計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
EF												10
EF以外の機能指標												9
運動性能												3
血中濃度												3
QOL												5

・参考としたスタディー

記号	治験コード	タイトル
A	NCT01473433	Pericardic Adipose Pedicle Transposition Over the Myocardial Infarct (adiFLAP Trial)
B	NCT01454323	Intracoronary Infusion of Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients With Previous Myocardial Infarction.
C	NCT00768066	The Transendocardial Autologous Cells (hMSC or hBMC) in Ischemic Heart Failure Trial (TAC-HFT)
D	NCT02013674	The TRansendocardial Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis Study (The TRIDENT Study) (Trident)
E	NCT01392625	PercutaneOus StEm Cell Injection Delivery Effects On Neomyogenesis in Dilated CardioMyopathy (The POSEIDON-DCM Study) (PoseidonDCM)
F	NCT02022514	Intracoronary Infusion of Mononuclear Cells Autologous Bone Marrow in Patients With Chronic Coronary Occlusion and Ventricular Dysfunction, Previously Revascularized.
G	NCT00400959	CD133+ Autologous Cells After Myocardial Infarction

H	NCT01974128	Study to Assess the Safety and Cardiovascular Effects of Autologous Adipose-Derived Stromal Cells Implantation In Patients During the Acute Recovery Phase of ST-Elevation Myocardial Infarction (Acute MI)
I	NCT02033278	Infusion Intracoronary of Mononuclear Autologous Adult no Expanded Stem Cells os Bone Marrow on Functional Recovery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure.
J	NCT01087996	The Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis Pilot Study (The POSEIDON-Pilot Study)
K	NCT00442806	Randomized Clinical Trial of Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Pts With ST-elevation Myocardial Infarction

出所：NIH ClinicalTrials.gov

・指標の分類について

EF 以外の機能指標：	EDV, ESV, LVDd, LVDs, MF, Wall Thickness, MPI
運動性能：	6MTW, VO2
血中濃度：	Troponin T, Troponin I
QOL：	NYHA, MLHFQ

出所：三菱総合研究所作成

4) 再生医療・心臓分野における米国臨床試験事例

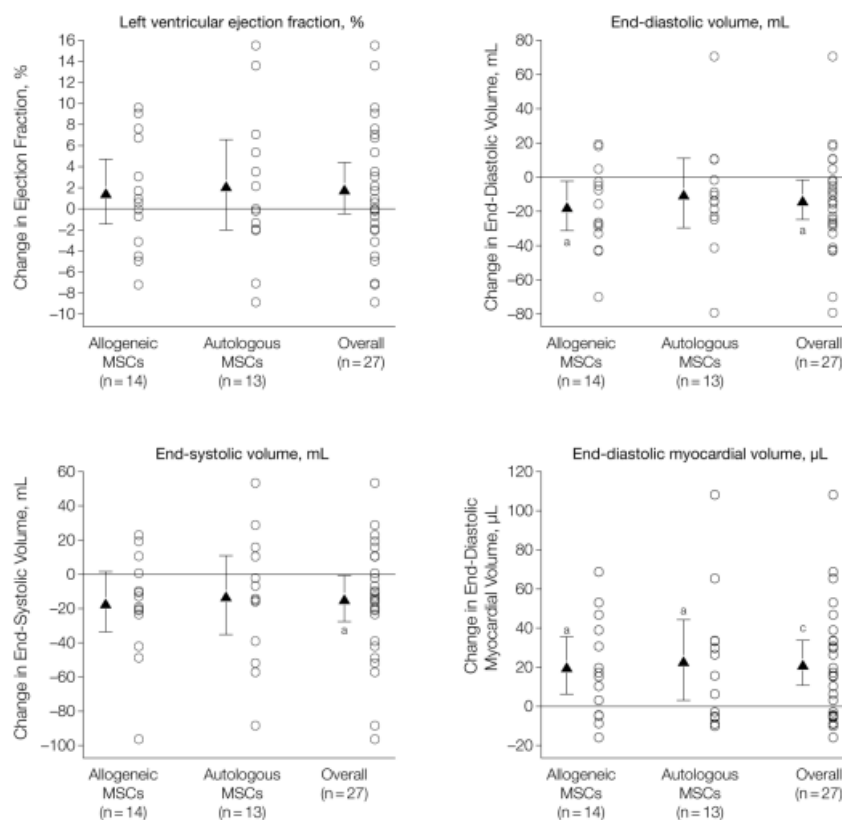
米国 Biocardia®社が 2008 年 8 月から 2012 年 8 月にかけて米国で行った、心筋梗塞後の虚血性心筋症患者に MSCs および BMCs を注入し、その効果をプラセボ群と比較する治験を紹介する。この治験は LVEF が 50%以下の虚血性心筋症患者を対象とした Phase I /II の臨床試験であり、65 人が参加した。

この治験の特徴的な点は、新機能や QOL 指標など様々なエンドポイントを設定して結果を観察しており、心機能については大きな改善は見られなかったものの、QOL 指標については向上した点である。

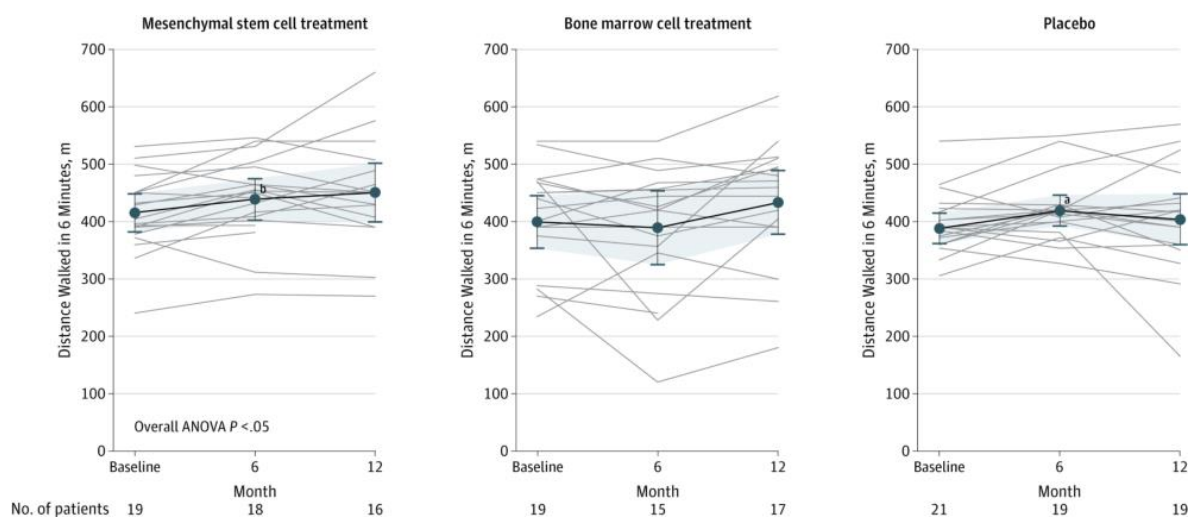
臨床試験の具体的な結果としては、LVEF, EDV, ESV についてはあまり改善せず、6-Minute Walk Test における歩行距離については MSCs を適用された患者について向上が見られた。また、臨床試験 1 年後に行われた MLWHF の結果は、プラセボ患者については 0.4 点しか改善しなかったのに対し、MSCs を適用された患者については 6.3 点、BMCs を適用された患者については 8.2 点と改善され、大きな差が表れている。

以上の結果は米国の医学雑誌 JAMA(Journal of American Medical Association)に論文として掲載され、先述の通り LVEF においては改善が見られないにも関わらず、「有効性が推定される」「encouraging」と評価されている。JAMA はインパクトファクターが 2008 年において 31.7 の、世界で最も広範に読まれている信頼性の高い医学雑誌である。このような雑誌で上記のような評価を得た例の存在から、6 MWT や MLWHF といった QOL に関する指標によっても有効性を推定しうると考えられる。

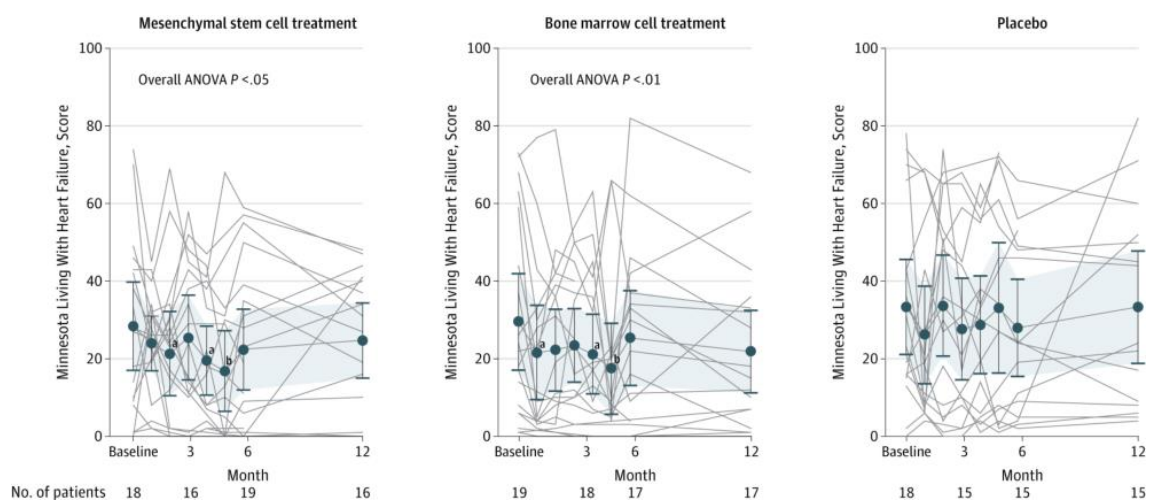
図表 9 機能指標における変化



図表 1 0 6 MWT における変化



図表 1 1 MLHF における変化



出所 : Transcatheter mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial.

JAMA. 2014;311(1):62-73. doi:10.1001/jama.2013.282909

5) 再生医療に関する各国制度の概要整理

シングルアームスタディの是非に関する欧米の規制当局の意見としては、一定の条件の下であれば可能というものが多く見られた。コントロール群の設置が倫理的に困難であること、開発の必要性が高いこと、有効性について科学的な評価が可能であること、といった条件が挙げられた。国内の有識者からも過去の例から、一定の症例数を集められるのであれば可能といった意見や、他の方法で科学的妥当性を確保すればよい、といった意見が見られた。

図表 1 2 各国の再生医療に対する制度比較

項目	日本	米国	欧州	備考
規制当局	PMDA	FDA	販売承認: EMA 製造・開発・保険適応等: 各国当局	
再生医療製品の カテゴリー	医薬品・医療機器 (再生医療製品)	生物製剤 医療機器	先端医療医薬品	主なカテゴリーの他にも 様々な例外規定が存在
過去承認時の 症例数(自家)	数例	数十～数百	中央審査に移行後は100例前後 それ以前は数例～	欧米はより厳しくエビデンスを求められる傾向
臨床研究への GCP適用	薬事承認時のみ必要	原則全て必要		日本は臨床研究が容易、 反面治験につながりにくい
同種の承認実績	×	○	×	韓国: ○
基本的に安全性での 条件付承認	× (○)	△	○ (Hospital Exemption等)	韓国: ○ 欧州・韓国で製品数が多い要因
費用負担 (保険適用)	公的保険	民間保険 自己負担	公的保険	日本も研究費、先進医療、 自己負担あり

出所: 各種資料より三菱総合研究所作成

図表 1 3 シングルアームスタディ・有効性指標への見解整理 (海外規制当局)

	主な意見
可能 (先進国中心)	● コントロール群の設置が難しい場合は認められる可能性があり、Orphan Drugに認定されると許可が受けやすい。安全性を第一に、効果が高いと認められるもの、生体由来製品や機器のカテゴリー(再生医療製品が該当)にも適応される ● 代替する治療法が存在せず、科学的に妥当な方法であることが、実施の前提ではある。一般的には当然シングルアームでの治験は可能であり、再生医療もその例外ではない ● シングルアームについて承認されるかどうかはケースバイケースで、判断が難しい。基本的には代替ができるかどうかと、科学的かどうか判断基準だが、できないことはない
判断できない (新興国中心)	● 国として認可された再生医療製品は存在せず、再生医療自体の承認スキームができて間もないか、あるいは現在模索している最中 ● 基本的には国外の承認実績や臨床試験データを重視し、自分たちでの主体的な判断難しい

出所: インタビュー結果より三菱総研作成

図表 1 4 シングルアームスタディ・有効性指標への見解整理（国内有識者）

	主な意見
可能	● エバハートの臨床試験時のプラセボ群のデータを統計的対照群として利用できる可能性がある。100例程度の収集が必要 ● 人工心臓の治験においても症例数は少なかったが、一定以上の有効性を示すことができれば、問題ない ● どのような治験デザインを行うかはターゲットとする患者で決まる。より重症の患者がターゲットであれば、シングルアームを選択肢として検討すべきだし、気持ちも理解できる
条件が整えば可能	● 恣意性を排除するため、信頼性のある有効性評価指標を用いて、第三者機関がデータ収集、統計解析を行うことで可能 ● 完全なシングルではないが、投与する細胞数を変えるなどすることで比較することは可能。100例程度の収集が必要
困難	● シングルアーム試験では結果が良好だったものの、比較試験で優位性が無かったケースがある ● 効果には患者の主観が入っている可能性があるため、有効性をしっかりと評価した上で、ダブルアーム試験で行うべき

出所：インタビュー結果より三菱総研作成

6) 結果のサマリ/今後の ToDo

✓ スタディデザインの検討

- 多様な視点からの意見はあるが、基本的には心筋シートにおいて、対象患者数が少なく、かつ代替治療手段の確保が困難な患者セグメントは、シングルアームで臨床試験を行う妥当性があると考えられる
- 臨床評価指標は EF に加え、運動機能、QOL、血中マーカー等の指標も組み合わせた評価を行うべきである
- 今後、妥当な症例数、評価指標、追跡期間等、スタディデザインをより具体化するため、国内外のこれまでの臨床試験のケース深堀が必要である

✓ 海外規制当局とのコミュニケーション

- 海外の規制当局は国による違いに加え、担当者によっても考え方が異なる場合があり、再生医療に対する評価方法はまだ確定していない
- 将来的な心筋シートの海外展開に際し、日本で今後実施する臨床試験結果を最大限活用すべく、各国の規制当局とのコミュニケーションをとると同時に、その動向に注視する必要がある

3. 治験実施内容

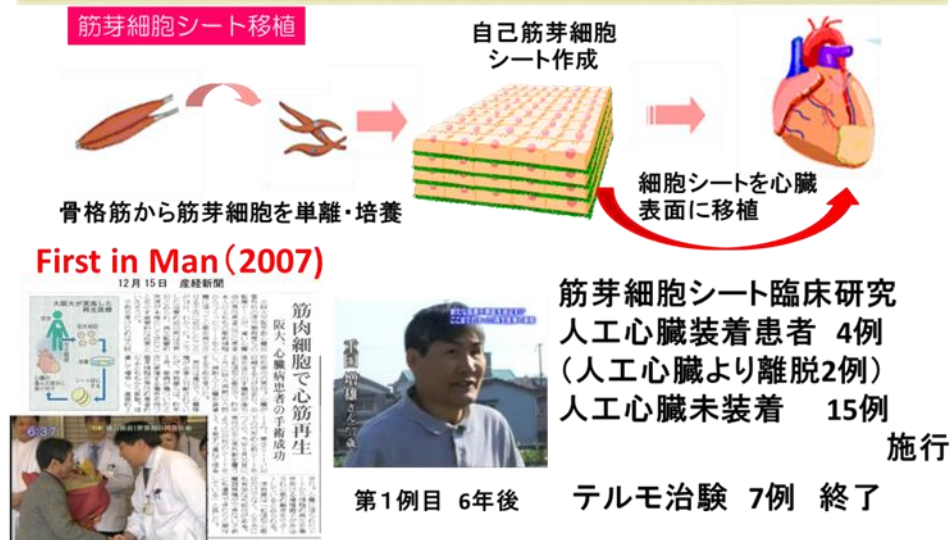
(1) 医師主導治験の計画

大阪大学では拡張型心筋症、虚血性心筋症に対して、自己骨格筋細胞シートの臨床応用を行っている。2007 年にヒトに対する初の臨床応用を行い、現在では人工心臓を装着した拡張型心筋症患者 4 例に、人工心臓を装着していない心筋症患者 15 例に本治療法を行っている。また、テルモ社は虚血性心筋症 7 例に対して、筋芽細胞シートの企業治験を行い、現在経過観察を行っている。

図表 15 成人重症心不全に対する自己骨格筋芽細胞シート移植

成人重症心不全に対する 自己骨格筋芽細胞シート移植による治療法の開発

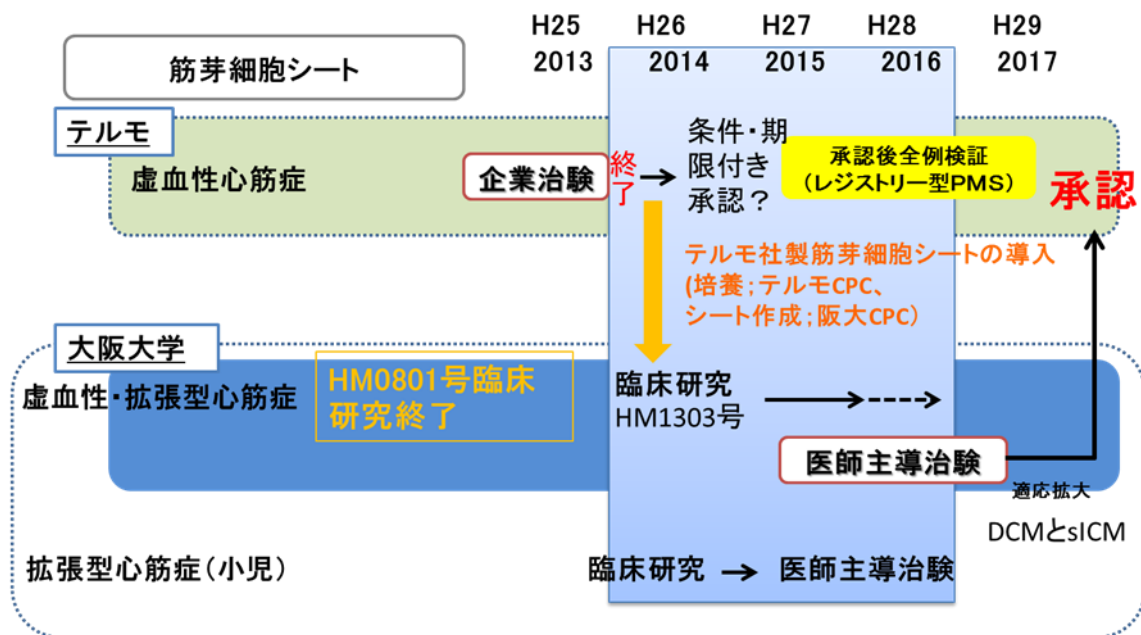
骨格筋より筋芽細胞を単離し、温度応答性培養皿を用いて作製した筋芽細胞シートを、重症心不全を呈した心臓に移植することにより、心機能改善を図る治療



出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

テルモ社は 2013 年に企業治験を開始して、現在継続中である。今後、薬事法改正の施行による新たな承認制度の利用を検討している。また、大阪大学にておいては、虚血性心筋症・拡張型心筋症患者 15 例に対して、HM0801 号臨床研究を行い、終了した。また、新しく臨床研究 HM1303 が承認され、現在進行中である。そして、本プロジェクトで考案された評価法を元に、医師主導型治験を計画しており、本医師主導型治験にて、拡張型心筋症への適応拡大を行い、薬事承認を目指している。小児拡張型心筋症においては、臨床研究が開始されているが、これも医師主導型治験にて、小児拡張型心筋症患者に対する安全性、有効性を示し、適応拡大を行う予定である。

図表 16 細胞シートの保険収載を目指したロードマップ



出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

● 治験後の承認・普及における課題及び解決策
問題点

1) スタディーデザインに関する問題

- ① 重症心不全において適切に有効性を評価する臨床指標がない。
- ② 有効性を評価する際のスタディーデザイン (ダブルアーム vs シングルアーム) が不明確

2) 細胞製品の製造・品質管理に関する問題

オーバースペックによる品質管理、手作業による細胞培養のためコストが高い
本研究課題における提案

- ① 重症心不全に対する適切に有効性を評価する新しい臨床指標、スタディーデザインの設定
- ② 細胞製品として適切な製造・品質管理の設定。培養機材の国産製品への置換

慢性心不全に対する薬物治療の厚生労働省研究班は有効性指標は生命予後の延長、QOL の改善をエンドポイントとして推奨しているが、スタディーデザインに関しては言及しておらず、またエンドポイントとして推奨した QOL を的確に評価する方法は現在のところないと報告している。また、PMDA においては、有効性のエンドポイントとして、心プールシンチによる左室収縮率を推奨し、スタディーデザインはシングルアームで実施することも可能であるとしている。米国 FDA においては、有効性のエンドポイントは、死亡率、心血管または心不全入院を推奨しており、また現在多数のプロジェクトの有効性指標である左室収縮率は有効性のエンドポイントとし

て認めないことを明言している。また厚生労働省のヒト幹細胞臨床委員会は、PMDAと同様に、有効性のエンドポイントは心プールシンチによる左室収縮率であるとし、スタディーデザインはダブルアームでの試験を必須としている。

図表 17 慢性心不全薬の有効性指標の現状

慢性心不全薬の有効性指標の現状

	推奨する有効性指標	スタディーデザイン	コメント
厚生労働省研究班	生命予後延長、QOL改善	観察的臨床研究 シングル？	QOLの的確な指標がない (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「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)
PMDA	<u>心プールシンチ</u> による左室収縮率	シングルで実施	かつてUCGの精度が十分でなかったため心プールシンチが用いられた事もあったが、現在臨床現場ではUCGやCT, MRIのがスタンダードで有効な評価法 (治験相談における結果)
FDA Guidance	死亡率、心血管または心不全入院	？	左室収縮率は検証的試験(pivotal試験)の有効性のエンドポイントとしては認められない。 (FDA Guidance: Guidance for Industry, Cellular Therapy for Cardiac Disease)
ヒト幹細胞委員会	<u>心プールシンチ</u> による左室収縮率	ダブルアーム	ダブルアームが末期心筋再生医療に倫理的に的確ではないと言う議論を否定 (平成25年7月12日付けヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会発「大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について」)

慢性心不全薬の有効性に関する指標はControversial

出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

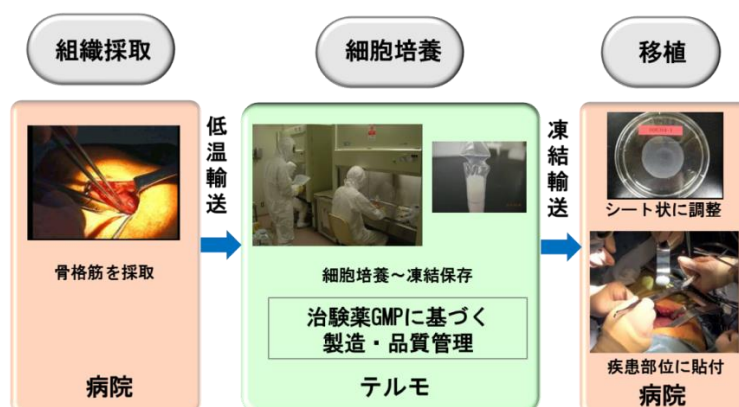
(2) 治験実施状況

1) テルモ治験の実施とデータ収集

本事業の再委託先となるテルモ株式会社では、本事業の目的である新たな評価指標の策定のため、対比となる従来指標を用いる治験を実行してデータ収集と解析を進めた。

テルモ治験の試験名は、虚血性心疾患による重症心不全患者に対する TCD-51073 の探索的試験であり、この治験では、患者自身の大腿部等から採取した骨格筋に含まれる骨格筋芽細胞を、培養増殖した後にシート状にして患者の心臓に移植する。これまでに7例の被験者登録と移植が終了し、回収したデータは順次データマネジメントを開始している。しかし、全データを入手後にデータ固定と解析を行うことから、本報告書では、開示可能な範囲で暫定的な結果を以下に示した。

図表 1 8 テルモ社治験の流れと治験経過



また、この治験では以下に示す複数の評価指標データを収集しているが、個々の症例で変化が観察される指標が異なった。その中で左室容積が改善された症例では、歩行距離、SAS、NYHA が改善もしくは維持する傾向が得られ、詳細な解析を予定している。

図表 1 9 有効性評価項目

主要評価項目	評価項目：移植後26週後のLVEFの変化量	
副次的評価項目	1) 手技成功 移植手術の成功・不成功 2) 左室全体の収縮機能 左室駆出率 (LVEF) 3) 左室心筋局所の収縮性 左室収縮末期壁肥厚率 (%WT) 4) 左室のポンプ機能 心係数 (CI) 5) 左室リモデリング 左室拡張末期容積指数 (LVEDVI) 左室収縮末期容積指数 (LVESVI) 左室拡張末期および収縮末期の壁厚 左室拡張末期内径 (LVDd) 左室収縮末期内径 (LVDs) 心臓比率 (CTR)	6) 心不全の重症度 NYHA心機能分類 身体活動能力指数 (SAS) 6分間歩行 最大酸素摂取量 (MVO2) 壊血性代謝閾値 (AT) BNP 治療状況 (薬剤の減量/追加、補助療法の有無等) 7) その他 上記項目以外で、治験責任医師または治験分担医師が本治験薬の効果と判断した所見

次に、テルモ治験での評価指標を海外情報と比較するために、細胞治療による臨床試験の全体像を調べた上で、心臓病を対象にした試験へ絞り込み、更に、各試験での有効性評価指標について確認するための市場調査を実施した。

米国研究製薬工業協会の公表資料をもとに集計した結果、米国で心臓血管疾患を対象とした細胞治療の臨床試験は 28 試験（脳卒中、下肢虚血を除くと 15 試験）が実施されていた。また、この心臓病治療に関する臨床試験について、ClinicalTrial.gov からの抽出を行い、内容について精査を行った。抽出された 130 試験（抽出条件は表に記載）から、医療機器評価と小児を除いた試験の対象疾患は、虚血性心疾患 73 試験、心筋症 12 試験、慢性心不全 26 試験であった。また、この中で、第 2/3 相及び第 3 相試験に絞ると、虚血性心筋症 1 試験、陳旧性心筋梗塞 2 試験、急性心筋梗塞 8 試験、その他の慢性虚血性心疾患 3 試験、拡張型心筋症 2 試験、慢性心不全 8 試験となった。これらの試験に関して臨床評価項目をそれぞれ整理した結果、慢性虚血性心疾患を対象とした 3 試験では、1 試験が LVEF を主要評価項目とし、他 2 試験では LVEF を副次的評価項目として複合的な評価指標としていることが整理された。

図表 20 細胞治療と対象疾患

	Phase					
	I	II/III	II	II/III	III	Total
Autoimmune Disorders			1			1
Blood Disorders		1				1
Cancer and Related Conditions	4	3	6		1	14
Cardiovascular Disease	6	7	12	1	2	28
	5	2	6	1	1	15
Diabetes			2			2
Digestive Disorders			2	1		3
Eye Conditions		2	1	1		4
Genetic Disorders	1				3	4
Infectious Diseases		1				1
Musculoskeletal Disorders/Arthritis	3	3	2		3	11
Respiratory Disorders			1			1
Skin Diseases		2	1	1	1	5
Transplantation	3		1	1		5
Other	2	1	1		2	6

図表 21 ClinicalTrial.gov. からの検索条件と抽出数

抽出条件	該当
①検索式 Search Terms: "cell therapy" OR "Autologous" OR "Allogenic" Condition: heart OR coronary OR myocardial OR Cardiomyopathy	230 試験
②Recruitment で 2 年以内に Exclude Unknown Status であるものを除外。	189 試験
③Study Type で Observational を除外。	177 試験
④Cell therapyに関連無い Studyや既に企業のパイプラインから外れている Study を除外。	130 試験

4. 有効性評価指標

(1) 慢性心不全患者の長期予後解析のための患者データ収集

1) 心筋シートにおける有効性の考え方

最適な慢性心不全薬の有効性指標を考慮する際には、臨床学的に生命予後、QOLの改善が有効性指標としては最適である。心筋シートを始めとする再生医療製品で治療を受ける患者は基本的に他の選択肢のない患者であり、コントロール群を設けたスタディーは極めて困難で倫理的に不可能に近いと考えられる。

そこで重要となってくるのが、シングルアームスタディーにおける生命予後、QOLの改善をエンドポイントとした有効性評価法の確立である。具体的には再生医療の治療対象群と同等の慢性心不全患者の正確な予後、QOL がわかればそれを基準として再生医療の効果判定が可能となる。

2) 慢性心不全患者の長期予後フォロー体制の構築

再生医療治療を行う疾患群と同等のコホートを選出し、生存等のエンドポイントを設定して長期の予後曲線を作成することにより、再生医療の治療効果の基準となる具体的なデータを提供し、その体制を構築するためには、次の4つのステップが必要となる。

- a. 適切な患者コホートの選定
- b. 評価項目の選定
- c. データ収集体制の整備
- d. データ収集要員の養成

a. 患者コホートの選定

I. 阪大の症例での選定

まず、第一段階として大阪大学での症例を選定した。

外科系疾患

2008年—2012年の阪大にて施行したEF40%以下のCABG症例69例

(再生医療症例の臨床研究の対照群として低心機能のCABG症例が挙げられているため)

内科系疾患

2011年5月—2013年8月の阪大の移植検討会にて検討した症例62例

(Status1:26例、Status2:11例、適応外:25例)

(超重症心不全症例が検討されるため)

今年度の研究では、大阪大学の症例の検討を行い全ての症例のリストアップを完了した。

＊参考 今後の展開

- 症例選定(第二段階:大阪大学連携施設)

図表 2 2 外科系疾患

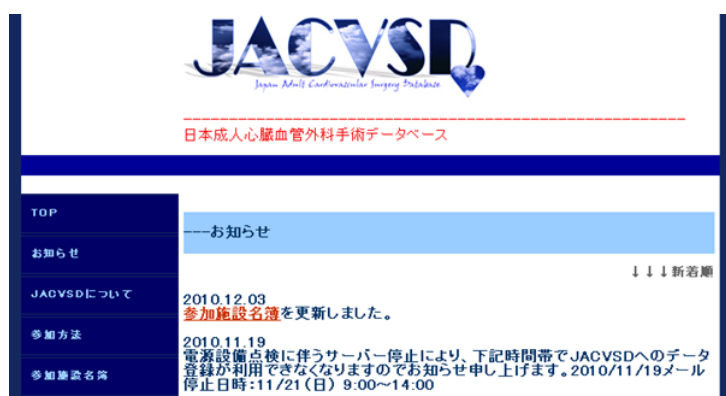


502 例の LVEF40%以下の症例がリストアップされている。

→今後は日本心臓血管外科手術データベース機構(JCVSD)
登録症例への展開を目指す。

- 症例選定(第三段階)

図表 2 3 成人心臓血管外科手術データベース(JACVSD)



2000 年より登録を開始

2013 年現在、26 万件のデータが登録されている。

b. 評価項目の選定

大阪大学、東京大学、九州大学、北海道大学で構成された心臓移植適応となるような症例を検討する重症心不全ネットワークでの評価項目をデータベースの基調となる項目とした。

図表 2 4 入院時の患者プロフィールのフォーマット

イニシャル	選択肢	男、女	評価日		
性別	選択肢				
生年月日	自動計算	初診日-生年月日	INTERMACS		INTERMACS Modified A
年齢	選択肢	北海道大学、東京大学、大阪大学、九州大学	ペースメーカー等植え込みの有無	選択肢	無・PM・CRT-P・ICD・CTR-D
医療機関名(4つ)	選択肢	記入	強心薬点滴	選択肢	有、無
医療機関における患者 ID	選択肢	記入	IABP	選択肢	有、無
当該大学初診日(紹介受診日時)	選択肢	記入	PCPS	選択肢	有、無
紹介病院	選択肢	記入	(有りの場合)装着日時	選択肢	有、無
紹介状	取り込み		RVAD	選択肢	有、無
身長			(有りの場合)装着日時	選択肢	有、無
体重	自動計算	A、AB、B、O	呼吸状態	選択肢	経鼻・マスク、NPPV、人工呼吸
BMI	自動計算		全身状態	選択肢	安定、不安定
BSA	自動計算		入院外来	選択肢	入院中、外来通院中
血液型	選択肢		(入院中選択)入院日		
既往歴			(入院中選択)心不全入院回数		
			(入院中選択)緊急性	選択肢	緊急、予定
家族歴	選択肢	有、無(有りの場合詳細記載)	(入院中選択)入院契機	選択肢	感染症、内服コンプライアンス不良、現病自然経過、不整脈、過労、その他(自由入力)
家族の有無者	選択肢	有、無			
血縁関係	選択肢	有、無	心移植登録	選択肢	有、評価中、適応なし
飲酒歴	選択肢	飲酒中、禁酒中、無、不明	(有の場合)心移植status	有りの場合	1.2
(有の場合)飲酒量					
(有の場合)飲酒頻度					
喫煙歴	選択肢	喫煙中、禁煙中、無、不明			
(有の場合)喫煙量					
(有の場合)喫煙頻度					
輸血歴	選択肢	有、無			
手術歴	選択肢	有、無			
心臓疾患	選択肢	拡張型心筋症、肥大型心筋症、拡張型肥大型心筋症、虚血性心筋症、特発性心筋症			
心臓疾患診断日	選択肢	年のみで日時不明時は1/1で入力			
併存疾患	選択肢	記入			

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 2 5 入院時：所見、レントゲン、心電図

自覚症状 評価日			胸部レントゲン 施行日		
NYHA	選択肢	I, II, III, IV	胸部レントゲン 条件	選択肢	臥位、座位、立位
NYHA 4度の既往	選択肢	有、無	胸部レントゲン CTR		
咳痰	選択肢	有、無	胸部レントゲン 肺うっ血		-, +, ++
動悸	選択肢	有、無	胸部レントゲン 胸水		-, +, ++
起坐呼吸	選択肢	有、無	胸部レントゲン 取り込み	画像取り込み	
労作時呼吸苦	選択肢	有、無			
発作性夜間呼吸困難	選択肢	有、無	心電図 施行日		
胸部圧迫感・胸痛	選択肢	有、無	調律	選択肢	SNR、AF、AsVp、ApVs、ApVp、その他
易疲労感	選択肢	有、無	心拍数		
食欲不振	選択肢	有、無	心電図 取り込み	画像取り込み	入院時、もしペーシングなら、ペーシングなしのものも同時に
失神発作	選択肢	有、無			
身体所見 評価日					
体重					
収縮期血圧					
拡張期血圧					
脈拍					
調律	選択肢	整、不整			
心雑音	選択肢				
III音	選択肢	有、無			
湿性ラ音	選択肢	有、無			
肝腫大	選択肢	有、無			
下肢浮腫	選択肢	-, +, ++			
JVP					
腹水	選択肢	-, +, ++			
感染症徴候	選択肢	有、無			
Nohria-Stevenson分類	選択肢	Warm and Dry, Warm and Wet, Cold and Dry, Cold and Wet			

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 26 入院時：血液・尿検査

血液検査施行日			
WBC		Crn	
RBC		BUN	
Ht		Na	
Hb		K	
MCH		Cl	
MCHC		UA	
MCV		CRP	
RDW-SD		HbA1c(NGSP)	
Plt		FBS	
WBC分画 Stab		T.Chol	
WBC分画 Seg		LDL-C	
WBC分画 Lymph		HDL-C	
WBC分画 Mo		TG	
WBC分画 Eo		NorAd	pg/ml
WBC分画 Baso		ACE	
		CPK	
		トロポニンT	
生化学検査日		BNP or proBNP検査日	
AST		BNP	
ALT			
rGTP		尿検査施行日	
LDH		尿蛋白 定性	-,+/-,+,++
ALP		尿蛋白 定量	mg/dl
TP		尿潜血 定性	-,+/-,+,++
Alb		尿潜血 定量	mg/dl 不要?
T.Bil		尿浸透圧	
D.Bil		尿Na	
I.Bil		尿UN	
コリンエステラーゼ		尿Cr	
		尿K	

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 27 入院時：その他検査

肺機能検査日		
%肺活量		
1秒率		
%DLCO		
運動耐容能 施行日		
運動耐容能 peak $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope		
6分間歩行 施行日		
6分間歩行距離		

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 28 入院時：カテーテル検査

施行日			冠動脈造影施行日		
施行場所	選択肢	カテ室、病室	冠動脈狭窄 #1	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
波形添付	画像取り込み		冠動脈狭窄 #2	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
			冠動脈狭窄 #3	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
右房圧			冠動脈狭窄 #4	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
右室圧 収縮期			冠動脈狭窄 #5	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
右室圧 拡張期			冠動脈狭窄 #6	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
肺動脈圧 収縮期			冠動脈狭窄 #7	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
肺動脈圧 拡張期			冠動脈狭窄 #8	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
肺動脈圧 平均			冠動脈狭窄 #9	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
肺動脈楔入圧			冠動脈狭窄 #10	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
心拍出量 Thermo法			冠動脈狭窄 #11	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
心係数 Thermo法	自動計算		冠動脈狭窄 #12	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
心拍出量 Fick法			冠動脈狭窄 #13	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
心係数 Fick法	自動計算		冠動脈狭窄 #14	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
肺血管抵抗	wood unit		冠動脈狭窄 #15	選択肢	0、25、50、75、90、99、100
SVRI			CABG有無	選択肢	有、無
左室圧 収縮期			左室造影施行日		
左室圧 拡張期			左室拡張末期容積(LVEDV)		
大動脈圧 収縮期			LVEDVI	自動計算	
大動脈圧 拡張期			左室収縮末期容積(LVESV)		
大動脈圧 平均			LVESVI	自動計算	
心拍数			壁運動異常		有、無
			心筋生検施行日		
酸素負荷 有無	選択肢	有・無	画像添付	画像取り込み	
薬物負荷 有無	選択肢	有・無	組織化	選択肢	0、1、2、3
			細胞浸潤	選択肢	0、1、2、3
			心筋細胞肥大	選択肢	0、1、2、3
			所見コメント		

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 29 入院時：その他画像

RIプール施行日		
RIプールLVEF		
心筋シンチ施行日		
心筋シンチ核種	選択肢	TI、Tc、BMIPP、MIBG
心筋シンチ 所見		
心筋シンチ LVEDV		
心筋シンチ LVSDV		
心筋シンチ LVEF		
心筋シンチ RVEF		
施行有無	選択肢	有、無
心筋MRI施行日		
造影遅延	選択肢	有、無
MRI 所見		
MRI LVEDV		
MRI LVSDV		
MRI LVEF		
MRI RVEF		
施行有無	選択肢	有、無
心筋CT施行日		

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 30 入院時：治療薬

静注 治療薬 評価日			内服 治療薬 評価日		
静注 有無	選択肢	有、無	β 遮断薬 有無	選択肢	有、無
DOA	ug/kg/min		β 遮断薬 種類		どこまで細かくするか？
DOB	ug/kg/min		β 遮断薬 用量	mg/day	
Ad			ACE阻害薬 有無	選択肢	
Nad			ACE阻害薬 種類		
PDE3			ACE阻害薬 用量		
hANP			ARB 有無	選択肢	
NTG			ARB 種類		
その他			ARB 用量	mg/day	
			抗アルドステロン薬 有無		
			抗アルドステロン薬 種類		
			抗アルドステロン薬 用量	mg/day	
			利尿薬 有無		
			ループ利尿薬 種類		
			ループ利尿薬 用量	mg/day	
			サイアザイド利尿薬 種類		
			サイアザイド利尿薬 容量	mg/day	
			トルバプタン 有無		
			トルバプタン 容量	mg/day	
			経口強心薬 有無		
			経口強心薬 種類		
			経口強心薬 用量		
			抗不整脈薬 有無		
			抗不整脈薬 種類		
			抗不整脈薬 用量		

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 31 入院2週間後：治療行為

薬物療法	選択肢	増量・減量・維持(デフォルト)・投与なし	非薬物療法	選択肢	
経口 β 遮断薬			IABP	選択肢	
経口 RAS阻害薬			(有リ場合)日時		
経口 強心薬			PCPS	選択肢	
経口 利尿薬			(有リ場合)日時		
			VAD		
静注 強心薬			(有リ場合)日時	選択肢	LVAD, BiVAD, RVAD
静注 血管拡張薬			(有リ場合)VAD種類		
静注 利尿薬			弁治療 経カテーテル		
			(有リ場合)日時		
			(有リ場合)弁種類	選択肢	A弁、M弁、T弁
			弁治療 外科		
			(有リ場合)日時		
			(有リ場合)弁種類	選択肢	A弁、M弁、T弁
			人工呼吸		
			和温療法		
			不整脈治療 経カテーテル		
			(有リ場合)日時		
			不整脈治療 ペースメーカー		
			(有リ場合)日時		
			(有リ場合)種類	選択肢	PM、ICD、CRT-P、CRT-D
			PCI		
			(有リ場合)日時		
			CABG		
			(有リ場合)日時		

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 3 2 入院 2 週間後：所見、レントゲン、心電図

自覚症状 評価日			胸部レントゲン 施行日		
NYHA	選択肢	I, II, III, IV	胸部レントゲン 条件	選択肢	臥位、座位、立位
NYHA 4 度の既往	選択肢	有、無	胸部レントゲン CTR		
咳痰	選択肢	有、無	胸部レントゲン 肺うっ血		-, +, ++
動悸	選択肢	有、無	胸部レントゲン 胸水		-, +, ++
起坐呼吸	選択肢	有、無	胸部レントゲン 取り込み	画像取り込み	
労作時呼吸苦	選択肢	有、無			
発作性夜間呼吸困難	選択肢	有、無			
胸部圧迫感・胸痛	選択肢	有、無			
易疲労感	選択肢	有、無			
食思不振	選択肢	有、無			
失神発作	選択肢	有、無			
身体所見 評価日			心電図 施行日		
体重			調律	選択肢	SNR、AF、AsVp、ApVs、ApVp、その他
収縮期血圧			心拍数		
拡張期血圧			心電図 取り込み	画像取り込み	入院時、もしペーシングなら、ペーシングなしのものも同時に
脈拍					
調律	選択肢	整、不整			
心雑音	選択肢				
III 音	選択肢	有、無			
湿性啰音	選択肢	有、無			
肝腫大	選択肢	有、無			
下腿浮腫	選択肢	-, +, ++			
JVP					
腹水	選択肢	-, +, ++			
感染症徴候	選択肢	有、無			
Nohria-Stevenson 分類	選択肢	Warm and Dry, Warm and Wet, Cold and Dry, Cold and Wet			

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 3 3 入院 2 週間後：血液・尿検査

血液検査施行日		尿検査施行日	
WBC		尿蛋白 定性	-, +/-, +, ++
RBC		尿蛋白 定量	mg/dl
Ht		尿浸透圧	
Hb		尿Na	
MCH		尿UN	
MCHC		尿Cr	
MCV		尿K	
Plt			
WBC 分画 Stab			
WBC 分画 Seg			
WBC 分画 Lymph			
WBC 分画 Mo			
WBC 分画 Eo			
WBC 分画 Baso			
生化学検査日		BNP or proBNP 検査日	
AST		BNP	
ALT			
γGTP			
LDH			
ALP			
TP			
Alb			
T.Bil			
D.Bil			
IBil			

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

図表 3 5 既存 Web ページシステムを利用した収集

既存のWebページシステムを利用した収集

慢性心不全患者のデータ入力システム
略称: CHF database

1.ログイン画面

4.調査票入力

すでに運用、登録を開始している。

図表 3 6 EPS に依頼して作成した実際のデータシート

■[VISIT]既定値設定																
ページ保存時に、各テーブルの(VISIT)に、以下Visitコードを自動付与																
版大、慢性心不全 ページ対応表																
VISIT																
DRGTREAT																
VISIT																
GPREOPE																
GOPENFO																
GOUTINFO																
GPOPE																
GTENKI																
【患者背景】																
VISIT:入院時																
【追跡調査/転帰調査(外科)】																
VISIT:6ヶ月後																
入力項目																
入力データ																
フリー入力欄																
選択/入力規則																
1.性別																
2.生年月日																
3.手術後の再入院																
4.再入院理由																
5.再入院理由その他																
6.死亡日																
7.転院																

出所：大阪大学大学院医学系研究科 坂田 泰史教授 提供資料

d. データ収集要員の養成

データ収集特任研究員 5 人を雇用し、平成 25 年 12 月より活動開始。

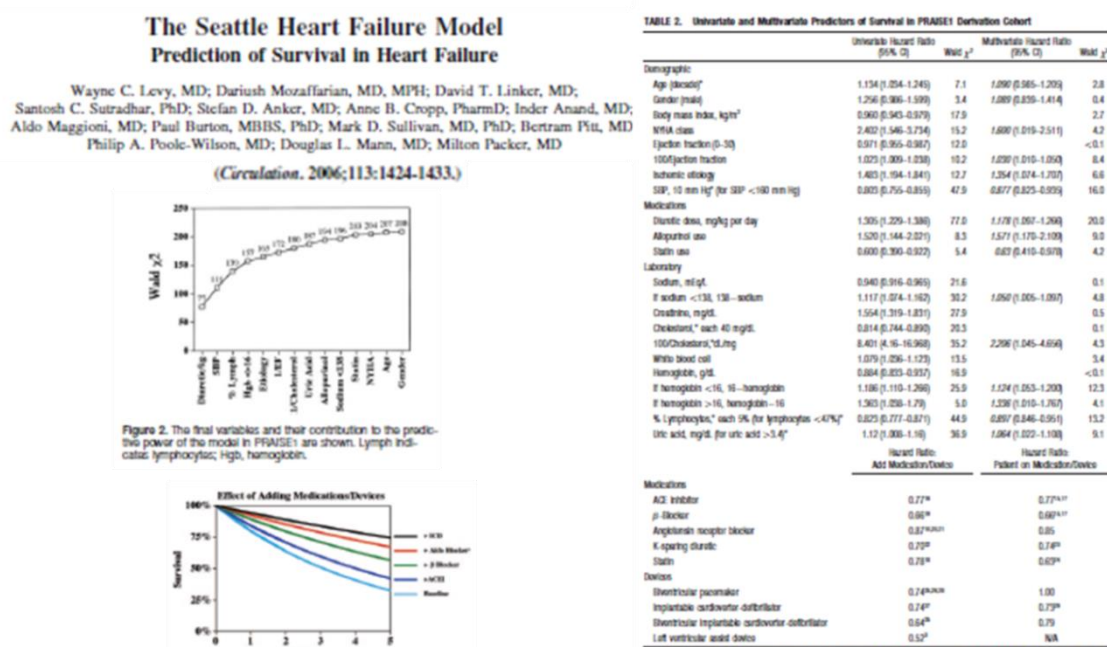
用語、カルテの見方、Web ページシステムの使用方法、長期予後調査の方法、データ収集方法について教育を行い、すでに収集活動を開始している

3) 本データベースを用いた今後の検討内容および展開

- ✓ 予後因子検討の必要性
 - 海外の予測モデルを参考にする
 - EFFECT model, Heart Failure Survival Score, Seattle Heart Failure Model

● 参考資料

図表 3 7 Seattle Heart Failure model について



出所：大阪大学 提供資料

- ✓ 対象症例の拡大
 - 縦の拡大：何年分のデータを追うか？
 - 横の拡大：どのくらいの施設数で追うか？
 - 重症心不全の定義をどうするかを詰める必要あり
- ✓ エンドポイント
 - hard endpoint: death+ LVAD implantation
 - どのくらい soft endpoint を追加するか？

*今後の展開

- ✓ OSCAR データベースへの拡大

JCVSD コホート B 研究の依頼

- ✓ 内科症例の過去への拡大
対象症例の拡大
- ✓ 予後調査方法の確立
(目的外使用方法)
基本的にはカルテレビュー。
予後不明者に対しては保健所で死亡小票を用いて行う。
公衆衛生の大規模観察研究の方法
→大阪大学公衆衛生学教室と連携する。
- ✓ 多施設への調査方法の確立
(倫理委員会、訪問方法)

4) まとめ

本年度の事業では以下の点を完了した。

データベース入力

- ✓ 外科症例 69 例の JCVSD データ、内科症例 62 例の移植検討会シートを中心とした基本データは入力済み。
- ✓ 各症例の予後調査
外科症例 69 例中 68 例完了
(1 例は追跡不可にて公衆衛生学的手法を検討中)
内科症例 62 例中 62 例完了

以上のデータをもととして次項の統計解析→予後曲線の算出 Japan 心不全モデル案作成を行った。

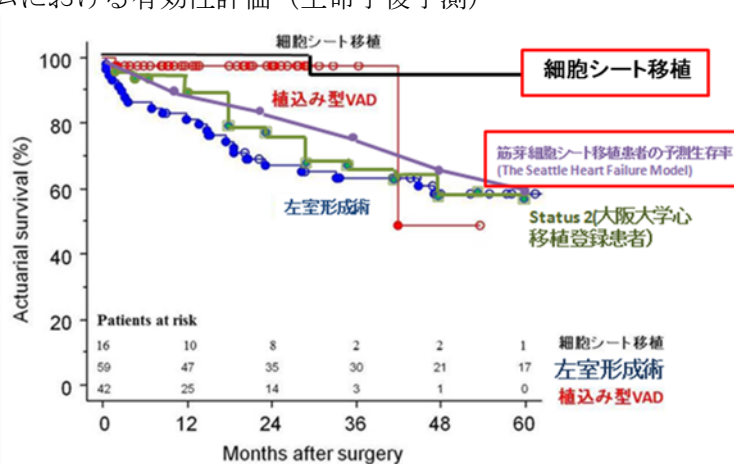
(2) 統計解析とリスクモデルの構築

前述のような Japan 心不全モデル案を作成する当たり、左室人工心臓の有効性評価にて用いられた方法が参考となる。左室人工心臓の有効性評価においては、コントロール群を設けることが極めて難しかったため、術前の患者データから生命予測式 (Seattle Heart Failure Model) にて生命予後を算出し、同値をコントロール群として、有効性を検証した。

本プロジェクトにおいては、上記の方法で用いられた Seattle heart Failure model を基盤とした日本人心不全患者に適応した Japan Heart Failure model を作成し、同予測式が実際の生命予後と相関するか検証することを目的とした。

図表 38 再生医療製品の新しい有効性指標の提案
—シングルアームにおける有効性評価（生命予後予測）—

	例	Case 1
年齢	65	58
性別(男性:1,女性:0)	1	1
NYHA	4	3
体重(kg)	80	74.6
LVEF(%)	20	32
収縮期血圧(mmHg)	120	93
虚血性心筋症	1	1
ACE阻害薬(有:1)	1	1
β遮断薬(有:1)	1	1
ARB(有:1)	0	0
スタチン(有:1)	0	0
アロプリノール(有:1)	0	0
ガリウム保持性利尿剤(有:1)	0	1
利尿剤(有:1)	1	1
フロセミド(mg)	120	60
トラセミド(mg)	0	0
アゼミド(mg)	0	120
ナトリウム(mEq/L)	137	140
ヘモグロビン(g/dL)	13.6	14.1
リンパ球(%)	24	26.6
尿酸(mg/dL)	6.5	5.3
総コレステロール(mg/dL)	206	160
CRT(有:1)	0	0
ICD(有:1)	0	1
CRT-D(有:1)	0	0
1年生存率	82%	93%
2年生存率	68%	96%
5年生存率	38%	68%



(The Seattle Heart Failure Modelによる生命予後予測)

- 心不全患者のデータ解析

- 1) 検討内容 1

本件では、外科症例、内科症例のデータを使用し、実際の生存曲線（Kaplan-Meier 曲線）と Seattle Heart Failure Model を用いた生命予後予測曲線との比較検証を行なった。

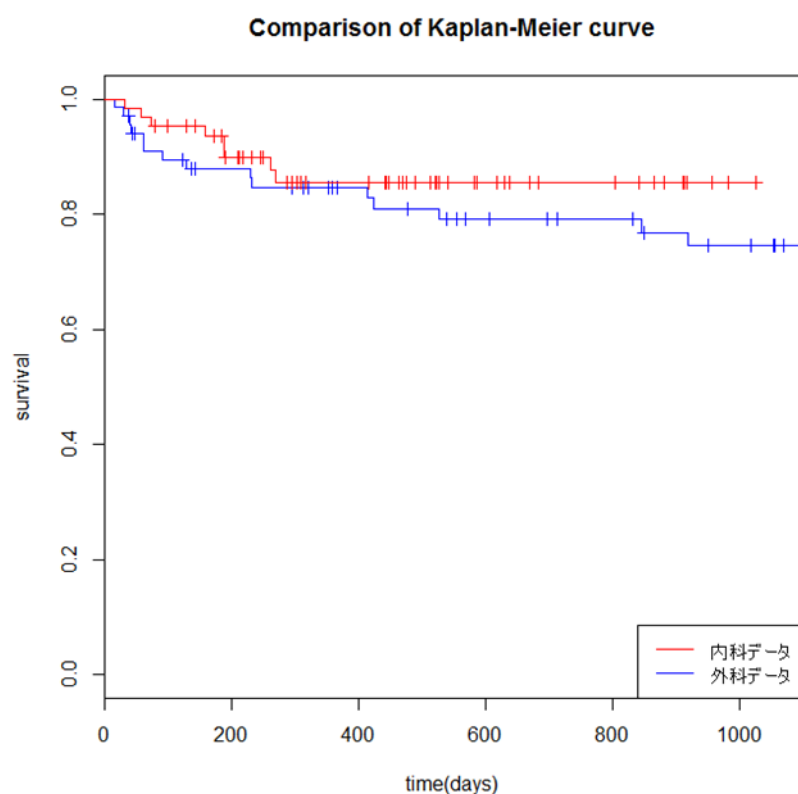
解析に使用したデータ

外科症例 69 例の JCVSD データ、内科症例 62 例の移植検討会シートを中心とした基本データ

- 2) 検討内容 1 - 1

外科、内科の各症例データについて、生存曲線（Kaplan-Meier 曲線）を作成した。
（図表 3 9）

図表 3 9 Kaplan-Meier 曲線の比較【外科症例、内科症例】

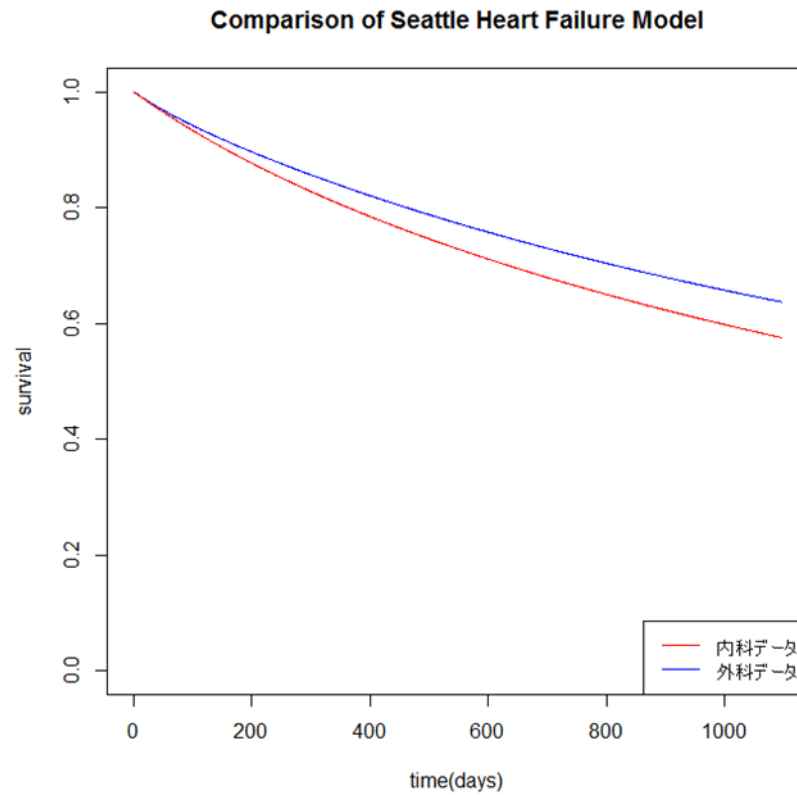


出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

3) 検討内容 1－2

外科、内科の各症例データについて、Seattle Heart Failure Model（以下、SHFM）を用いて生命予後曲線を作成した。（図表 4 0）

図表 4 0 The Seattle Heart Failure Model の比較【外科症例、内科症例】



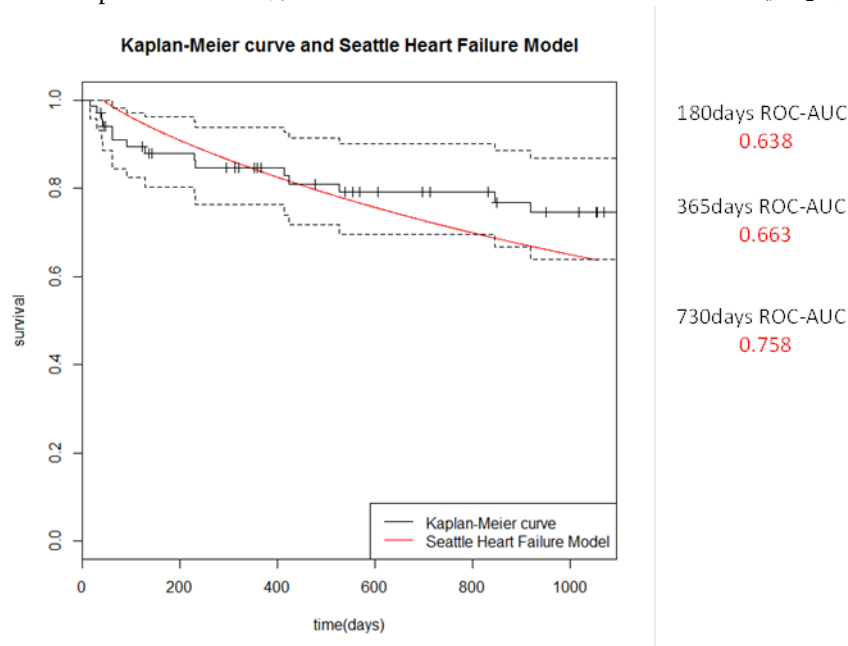
出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

4) 検討内容 1－3

SHFM を用いて作成した生命予後曲線の予測精度を確認した。(図表 4 1, 図表 4 2)

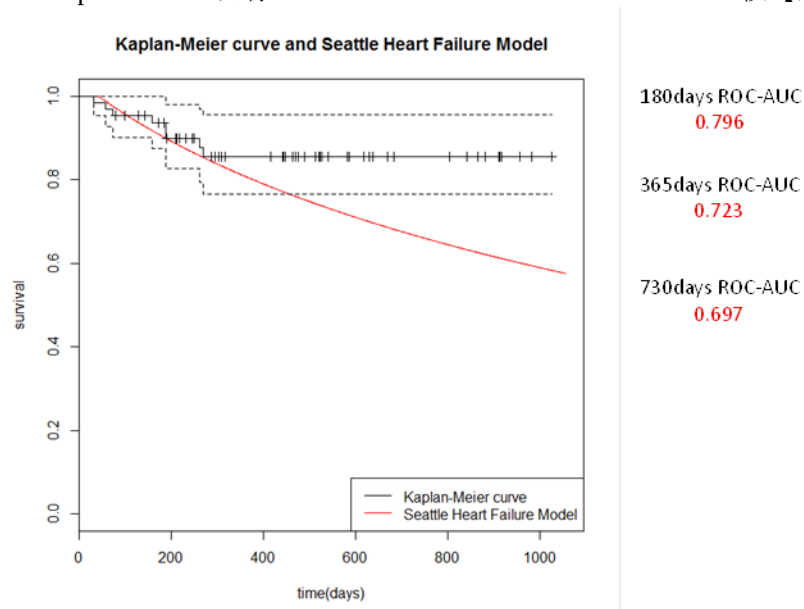
予測精度の確認は、ROC-AUC を用いた。(ROC-AUC は、0 から 1 の値を取り、1 に近いほど、予測精度が高いことを示す指標である。)

図表 4 1 Kaplan- Meier 曲線と The Seattle Heart Failure Model の比較【外科症例】



出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

図表 4 2 Kaplan- Meier 曲線と The Seattle Heart Failure Model の比較【内科症例】



出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

結果 1

Kaplan-Meier 曲線では、内科データの生存率が外科データの生存率よりも全期間において高かった。一方で、SHFM にて作成した生命予後予測曲線では、外科データの生存率が内科データの生存率よりも高く、実際の生存曲線の結果と一致しなかった。

5) 検討内容 2

本件では、外科症例、内科症例のデータをもとに Cox 比例ハザードモデルを用いて新たな予測モデルを構築し、生命予後曲線を作成した。

解析に用いたデータ

外科症例、内科症例を統合したデータ

6) 検討内容 2-1

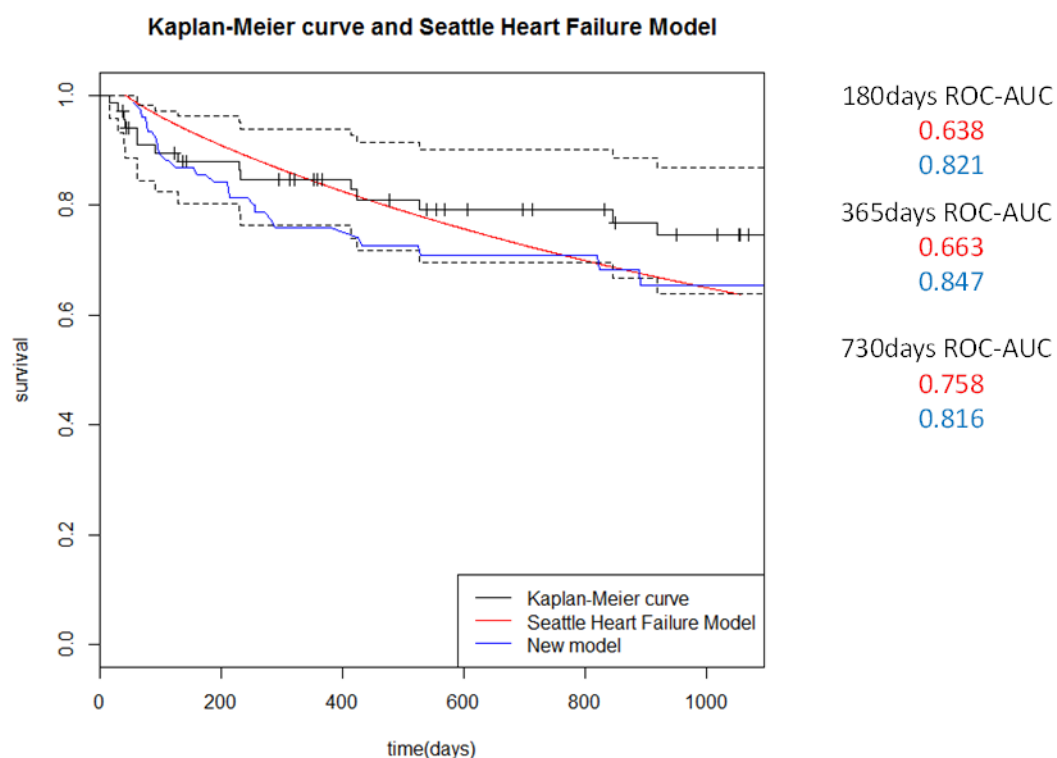
予測モデルの構築方法は、下記のとおり行なった。

- ① The Seattle Heart Failure Model において使用されている 22 のリスク因子（術前データ）について、Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析を行なった。
- ② p 値が 0.05 以下となった「NYHA」「ACE 服用の有無」「 β 遮断薬服用の有無」のリスク因子をもとに生存予測モデルを作成した。

7) 検討内容 2-2

構築した生存予測モデルをもとに、外科症例の生命予後予測曲線を作成した。モデルの予測精度は ROC-AUC を用いて確認した。（図表 4-3）

図表 4-3 Kaplan-Meier 曲線、The Seattle Heart Failure Model、New Model の比較
【外科症例】

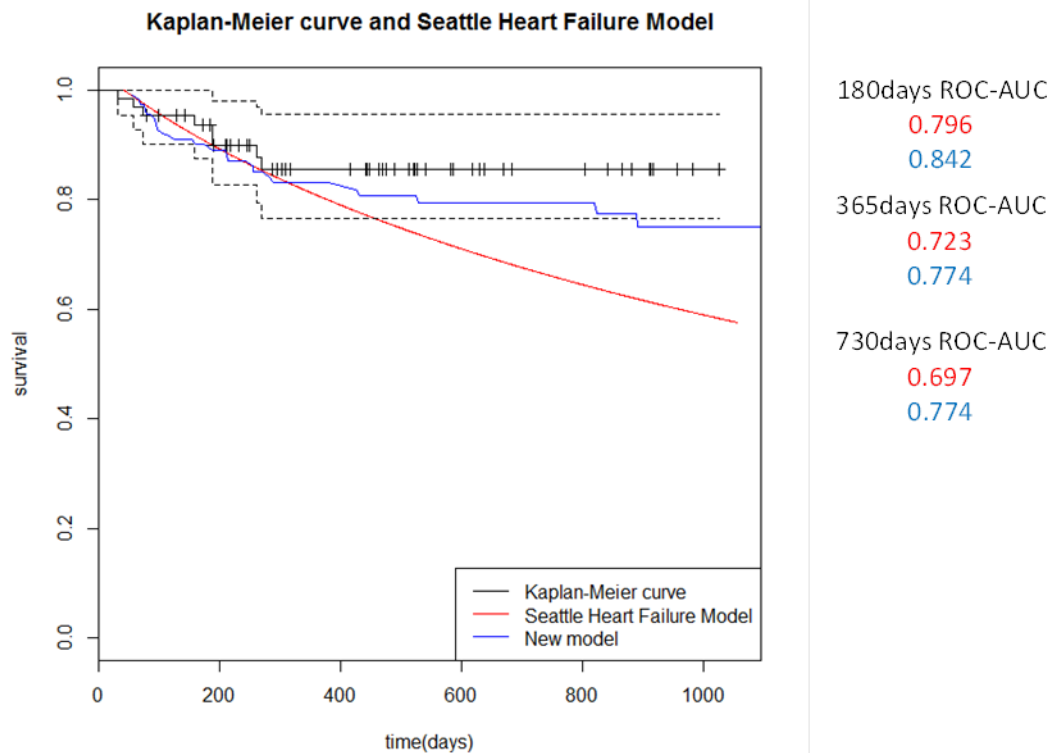


出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

8) 検討内容 2－3

構築した生存予測モデルをもとに、内科症例の生命予後予測曲線を作成した。モデルの予測精度は ROC-AUC を用いて確認した。(図表 4 4)

図表 4 4 Kaplan- Meier 曲線、The Seattle Heart Failure Model、New Model の比較
【内科症例】

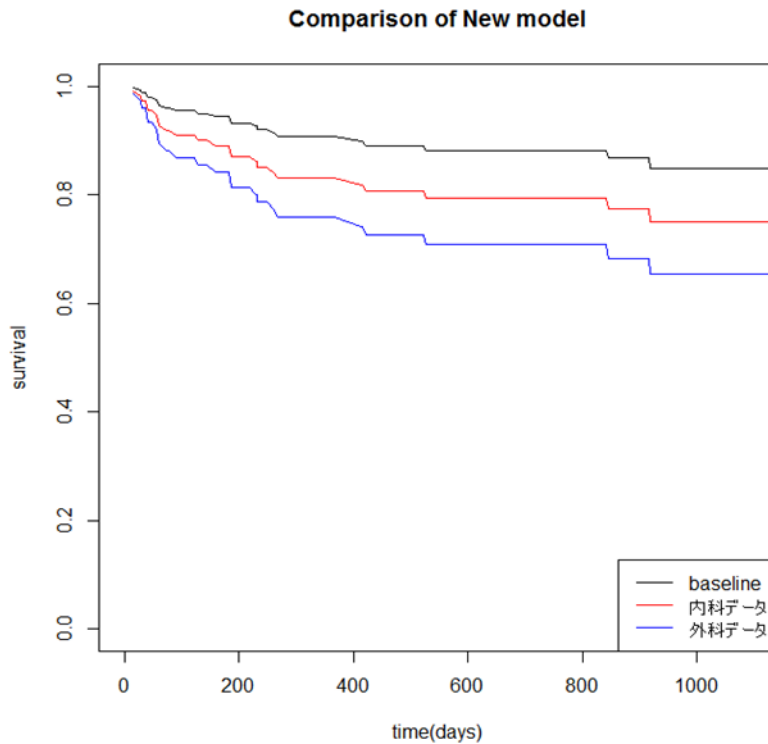


出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

9) 検討内容 2－4

新たに作成したモデルの生命予後予測曲線を比較した。(図表 4 5)

図表 4 5 New Model の比較【ベースライン曲線、外科症例、内科症例】



出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

結果 2

Kaplan-Meier 曲線では、内科データの生存率が外科データの生存率よりも全期間において高かったが、新たに作成したモデルの生命予後予測曲線においても、同様の結果が得られた。また、本件の症例をもとにモデル作成を行なったこともあり、ROC-AUC の予測精度が SHFM と比較して高かった。

10) 検討内容 3

本件では、大阪大学における自家骨格筋芽細胞シート移植患者データ、テルモ株式会社において実施されている治験データを使用し、実際の生存曲線（Kaplan-Meier 曲線）と、SHFM 及び新たに構築した予測モデルにおける生命予後予測曲線を作成した。

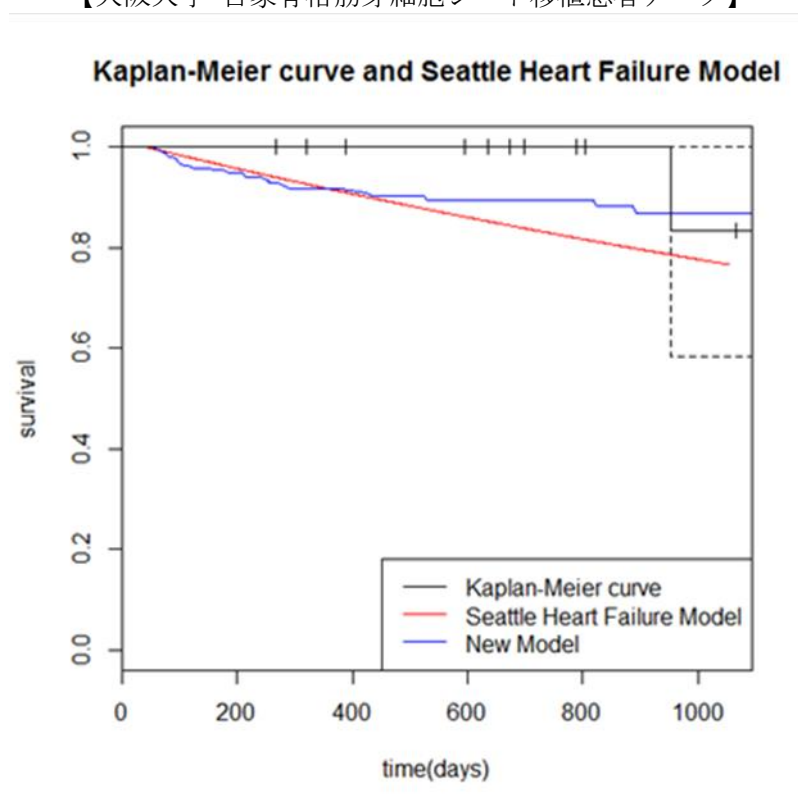
解析に用いたデータ

大阪大学 15 例の自家骨格筋芽細胞シート移植患者データ、テルモ株式会社 6 例の治験データ

11) 検討内容 3-1

大阪大学 15 例の自家骨格筋芽細胞シート移植患者データを使用し、Kaplan-Meier 曲線、SHFM および新たに構築した予測モデルに基づく生命予後予測曲線を作成した。（図表 4 6）

図表 4 6 Kaplan-Meier 曲線、The Seattle Heart Failure Model、New Model の比較
【大阪大学 自家骨格筋芽細胞シート移植患者データ】



出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

12) 検討内容 3 - 2

テルモ株式会社 6 例の治験患者データ（未固定データ）を使用し、Kaplan-Meier 曲線、SHFM および新たに構築した予測モデルに基づく生命予後予測曲線を作成した。

総括

本件では、外科症例、内科症例、自家骨格筋芽細胞シート移植患者データにおいて現時点で十分な症例数が確保できていない。精度の高い予測モデルの作成及び自家骨格筋芽細胞シート移植患者データと予測モデルとの比較の 2 点を正しく行なうためには、症例数の確保が重要な課題となる。また、本件で用いた外科症例と内科症例の患者群を比較すると、年齢等のリスク因子に偏りがあることが分かる。（図表 5 0 参照）外科症例と内科症例を併合したモデル構築を正しく行なうためには、症例数を増やしていく過程で群間のリスク因子に偏りをなくす必要がある。この点については、今後解決すべき課題である。

本件では主に、Kaplan-Meier 曲線、Seattle Heart Failure Model、新たに構築した予測モデルについての比較検討を行なった。結果 1 の通り、本件で用いた外科症例と内科症例の比較において、Kaplan-Meier 曲線の比較結果と Seattle Heart Failure Model で作成した生命予後予測曲線の比較結果が一致しなかった点は、日本版の Heart Failure Model の作成をある程度支持するものであると考えられる。

結果 2 の通り、モデル構築については、本件の限られた症例をもとに作成したこともあり、本件の症例について過剰にフィットした予測モデルとなっている。この点は、今後症例数が増えていく過程で解決される課題である。十分な症例数が得られた際には、再度予測モデルを構築して Seattle Heart Failure Model との比較検討を行ない、日本版の Heart Failure Model の有用性を確認する必要がある。また、今回新たに構築したモデルは、結果 1 のような Kaplan-Meier 曲線との不一致が起らなかったため、本件においては、新たに構築した予測モデルを生命予後予測モデルとして利用することが有用であると考えられる。

本件では、モデル構築に使用したリスク因子を Seattle Heart Failure Model で使用されているリスク因子から選択するという限定的な手法をとった。しかし、精度の高い予測モデルを作成するためには、Seattle Heart Failure Model で使用されているリスク因子以外についても検討する必要がある。現在、外科症例、内科症例のデータから Heart Failure Model の構築に必要なリスク因子の候補を探索している段階である。（参考として、図表 4 7 に外科症例におけるリスク因子について単変量解析を行なった結果を掲載した。）外科症例、内科症例の全てのリスク因子から単変量解析によって候補となるリスク因子を選択し、モデルを構築するという手法についても今後検討すべき課題である。

本件の手法によって、今後精度の高い予測モデルを作成することが可能であれば、検討内容 3 のように自家骨格筋芽細胞シート移植患者データの Kaplan-Meier 曲線と予測モデルで作成した生命予後予測曲線との比較を行なうというシングルアームの試験デザインが検討できる。

図表 4 7 参考

外科系疾患患者のリスク因子（総数 90）について単変量解析を実施

⇒p 値が 0.1 以下のものを抽出

術前データ(外科治療)	Univariate Hazard ratio (95% CI)	Wald.test p value
体重	0.932 (0.877-0.99)	0.022
手術歴_有無	3.81 (0.808-17.97)	0.091
IABP_有無	4.251 (1.189-15.20)	0.026
PCPS_有無	7.935 (2.288-27.52)	0.001
LVAD_有無	7.059 (0.879-56.70)	0.066
RVAD_有無	7.059 (0.879-56.70)	0.066
以前の心臓手術の既往	6.739 (1.738-26.12)	0.006
免疫抑制剤の使用	6.746 (0.803-56.69)	0.079
心臓外の血管病変 Thoracic	9.283 (1.108-77.78)	0.040
トータルビリルビン(T-bil) (mg/dL)	1.936 (1.146-3.273)	0.014
24時間以内の意識障害	10.043 (2.577-39.13)	0.001
心不全症状(最近2週間の)	2.872 (0.838-9.848)	0.093
Classification NYHA	1.832 (0.986-3.405)	0.055
狭心症 all	0.295 (0.078-1.112)	0.071
狭心症 Stable	0.171 (0.022-1.352)	0.094
心原性ショック(直前) all	5.136 (1.478-17.85)	0.010
心原性ショック(直前) Refractory Shock	6.94 (1.427-33.75)	0.016
術前投薬(24時間以内) ステロイド	6.746 (0.803-56.68)	0.079
術前(48時間以内)に投与 Anticoagulants	0.175 (0.037-0.824)	0.028
術前(48時間以内)に投与 Iotropic Agents	10.192 (2.605-39.89)	0.001
Preop. Cath. was done?	0.116 (0.014-0.942)	0.044
Hemodynamic Data : EF (%)	0.934 (0.870-1.002)	0.056

出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

図表 48 参考
外科症例、内科症例のリスク因子

Variable(外科)	N	NA's	Mean	SD	Median	25%	75%	Min	Max
年齢	68	0	67.70	11.30	69.50	61.80	75.00	37.00	86.00
性別 (male)	68	0	0.79						
NYHA class	68	0	2.51	1.14	2.00	2.00	4.00	0.00	4.00
EF (%)	68	7	31.50	8.98	32.00	28.00	36.00	1.00	75.00
体重 (kg)	68	3	59.20	11.50	59.00	51.80	66.80	37.00	89.40
ischemic (有1)	68	0	0.32						
SBP (mmHg)	68	5	116.00	21.50	112.00	103.00	129.00	60.00	170.00
ACEI (有1)	68	0	0.18						
β 遮断薬 (有1)	68	0	0.40						
ARB (有1)	68	0	0.28						
スタチン (有1)	68	0	0.44						
アロプリノール (有1)	68	0	0.09						
カリウム保持性利尿剤 (有1)	68	0	0.25						
ループ利尿薬	68	0	0.38						
ナトリウム (mEq/L)	68	17	138.00	4.69	139.00	136.00	141.00	122.00	147.00
ヘモグロビン (g/dL)	68	6	13.50	16.40	11.20	10.20	12.80	5.90	139.00
リンパ球	68	37	23.80	11.60	24.00	11.20	31.90	6.20	48.10
尿酸 (mg/dL)	68	36	7.02	2.50	6.65	5.88	8.00	1.40	14.00
総コレステロール (mg/dL)	68	37	170.00	29.30	160.00	150.00	191.00	118.00	228.00
CRT (有1)	68	0	0.00						
ICD (有1)	68	0	0.00						
CRT.D (有1)	68	0	0.01						

Variable(内科)	N	NA's	Mean	SD	Median	25%	75%	Min	Max
年齢	63	0	47.40	14.10	49.00	36.50	57.50	22.00	86.00
性別 (male)	63	0	0.70						
NYHA class	63	4	3.20	0.76	3.00	3.00	4.00	2.00	4.00
EF (%)	63	10	20.90	9.47	19.00	15.00	30.00	3.00	43.00
体重 (kg)	63	0	60.40	19.70	56.40	50.80	66.80	40.60	187.00
ischemic (有1)	63	0	0.06						
SBP (mmHg)	63	4	93.10	18.90	88.00	82.00	98.00	66.00	180.00
ACEI (有1)	63	0	0.46						
β 遮断薬 (有1)	63	0	0.78						
ARB (有1)	63	0	0.21						
スタチン (有1)	63	0	0.11						
アロプリノール (有1)	63	0	0.14						
カリウム保持性利尿剤 (有1)	63	0	0.71						
ループ利尿薬	63	0	0.81						
ナトリウム (mEq/L)	63	0	135.00	5.86	136.00	133.00	138.00	101.00	143.00
ヘモグロビン (g/dL)	63	1	12.50	2.03	12.60	10.70	14.00	7.90	17.10
リンパ球	63	2	19.80	8.74	19.50	14.60	24.40	1.00	43.70
尿酸 (mg/dL)	63	37	7.66	2.42	7.85	6.30	8.83	3.60	13.00
総コレステロール (mg/dL)	63	8	160.00	36.70	158.00	135.00	188.00	96.00	257.00
CRT (有1)	63	0	0.06						
ICD (有1)	63	0	0.14						
CRT.D (有1)	63	0	0.43						

出所：北里大学 竹内 正弘 教授 提供資料

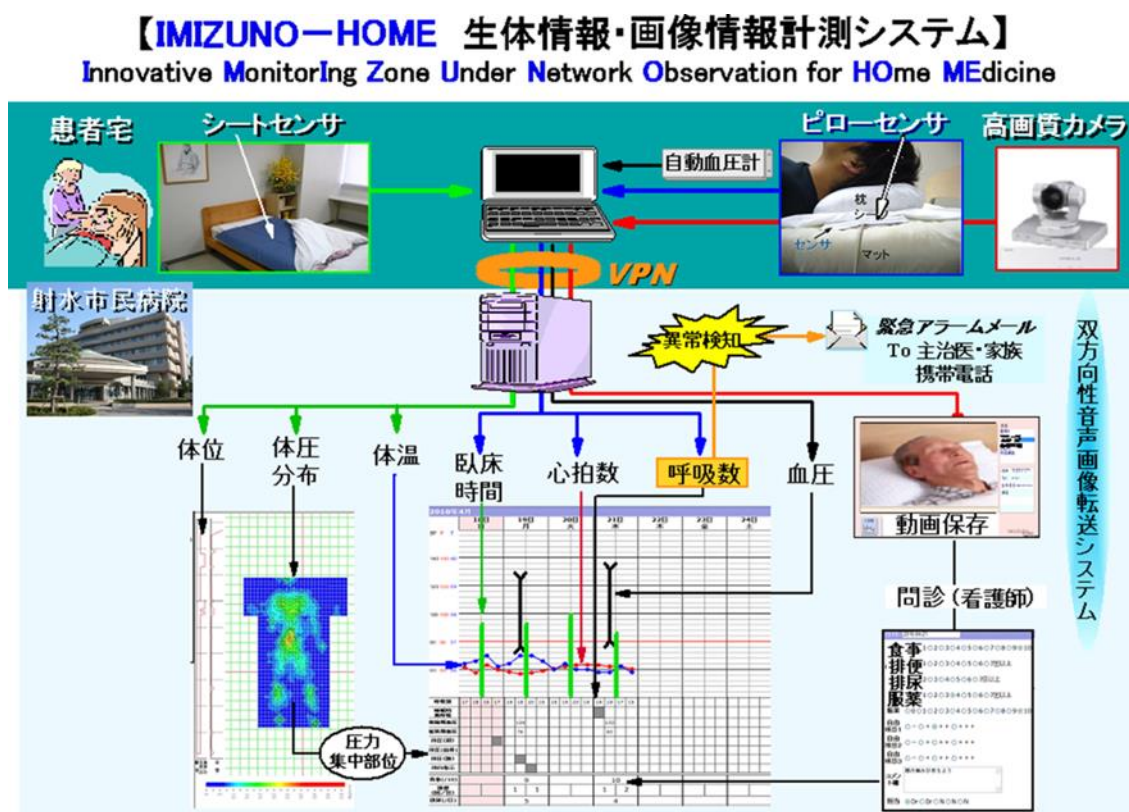
(3) 新たな有効性指標の開発

上記のような、Japan 心不全モデル案の作成を行うためには、日本人の特性に合致しつつ、より適切な心不全の評価を行うための手法を開発する必要がある。下記に、そのような新たな評価手法開発に対する取り組みの中を記載する。

● 心不全評価ベットの導入（射水市民病院 麻野井先生）

新しい心不全の評価指標として、生体情報・画像情報計測システムを使用することとした。同システムはすでに開発されており、心不全患者の状態を継続的に監視するシステムである。ベット下にシートセンサーを、枕にピローセンサーを、呼吸状態を監視するために高画質カメラを設置した。同システムにより、患者の呼吸状態、血圧、体温、臥床時間、心拍数等をモニタリングするシステムである。特に呼吸状態は、患者の肺動脈圧、交感・副交感神経系に連動することが知られており、呼吸様式を定量化することにより、患者の心不全状態をモニタリングすることができる。

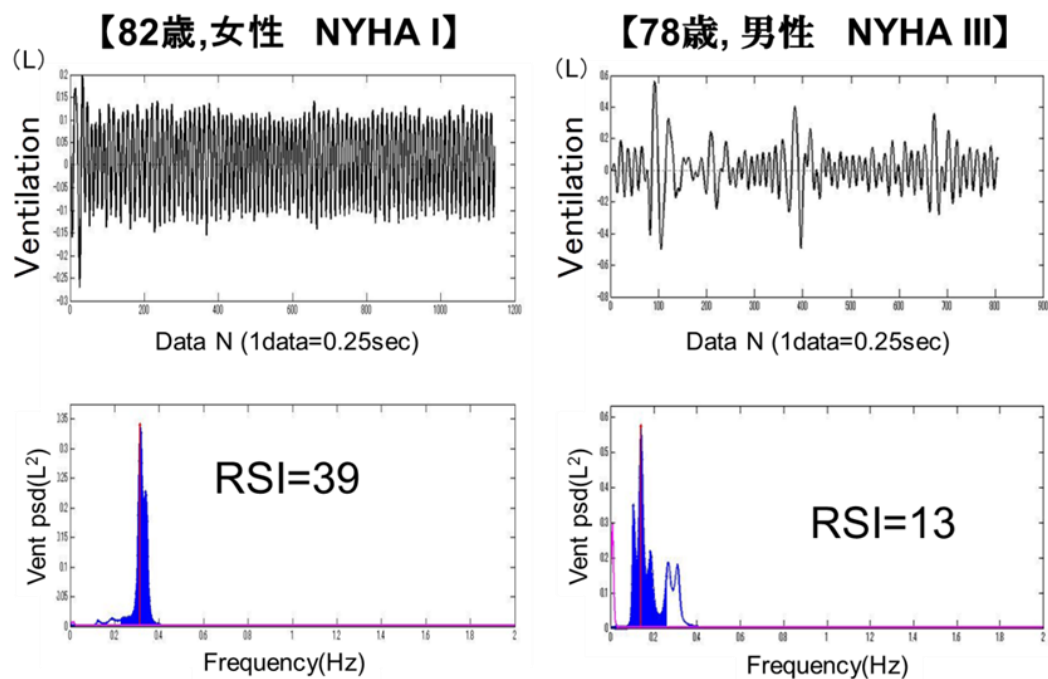
図表 4 9 生体情報・画像情報計測システム



出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

患者の呼吸状態の定量化指標として、Respiratory Stability Index(RSI)を算出し、計測を行った。症状の軽い患者の RSI は 3.9 であり、NYHA III の患者の RSI は 13 である。

図表 5 0 Respiratory Stability Index (RSI)



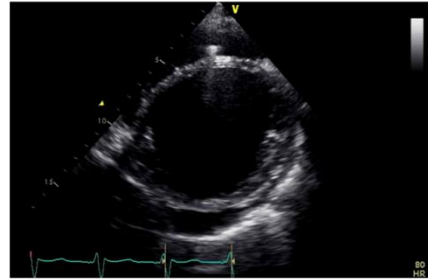
出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

同システムを大阪大学に導入し、筋芽細胞シート移植前の患者の RSI を測定したところ 26.1 であり、術後の RSI を算出し、筋芽細胞シートの有効性を検証することになっている。

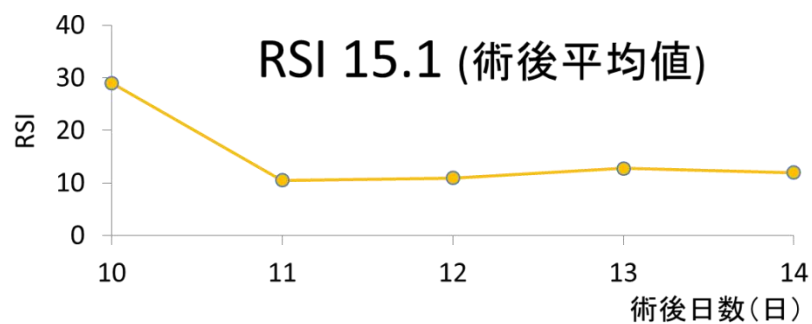
また、心臓移植後の患者の RSI を計測したところ、15.1 であった。

図表 5 1 大阪大学での症例

【症例1】62歳 男性 DCM, s/p MVR
筋芽細胞シート移植術前
LVDd/Ds 81/79mm EF 10%
RSI 26.1 (術前平均値)



【症例2】30歳 男性 DCM, 心臓移植術後



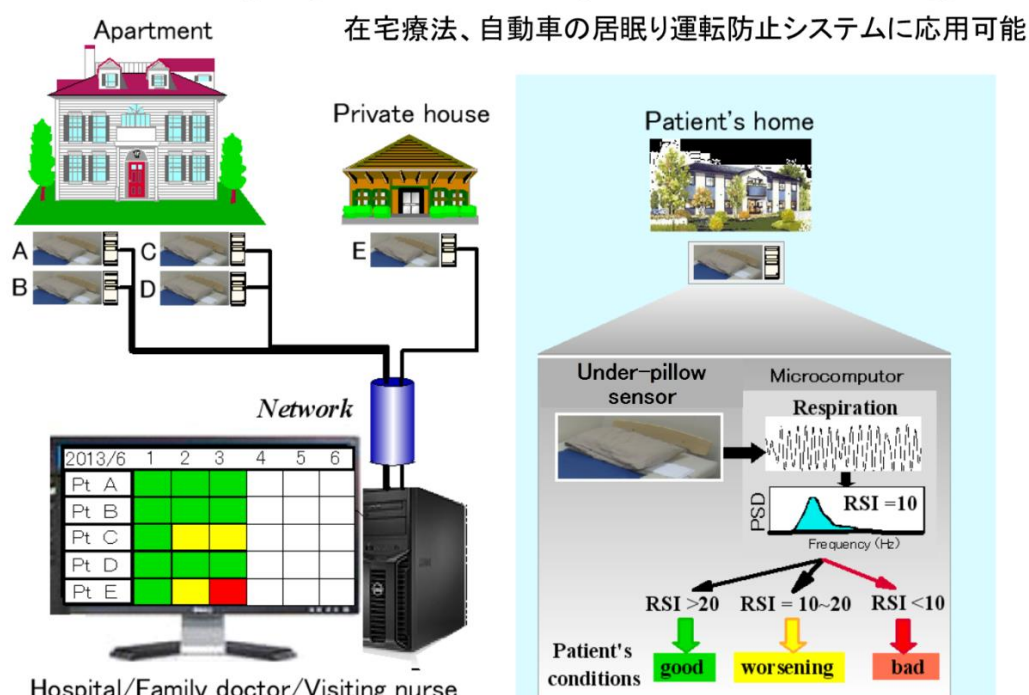
出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

今後、システムを簡素化、低コスト化し、シート移植後の患者に配布し、心不全の有効性評価指標のデータを集積する予定である。

また、RSIは、就寝中の値であり、シングルアームスタディーの一番のデメリットであるプラセボ効果をなくすることが可能であり、シングルアームスタディーにおいて、有効な評価指標になるものと考えられる。

図表 5 2 Future Triage System with Daily RSI Telemonitoring

【Future Triage System with Daily RSI Telemonitoring】

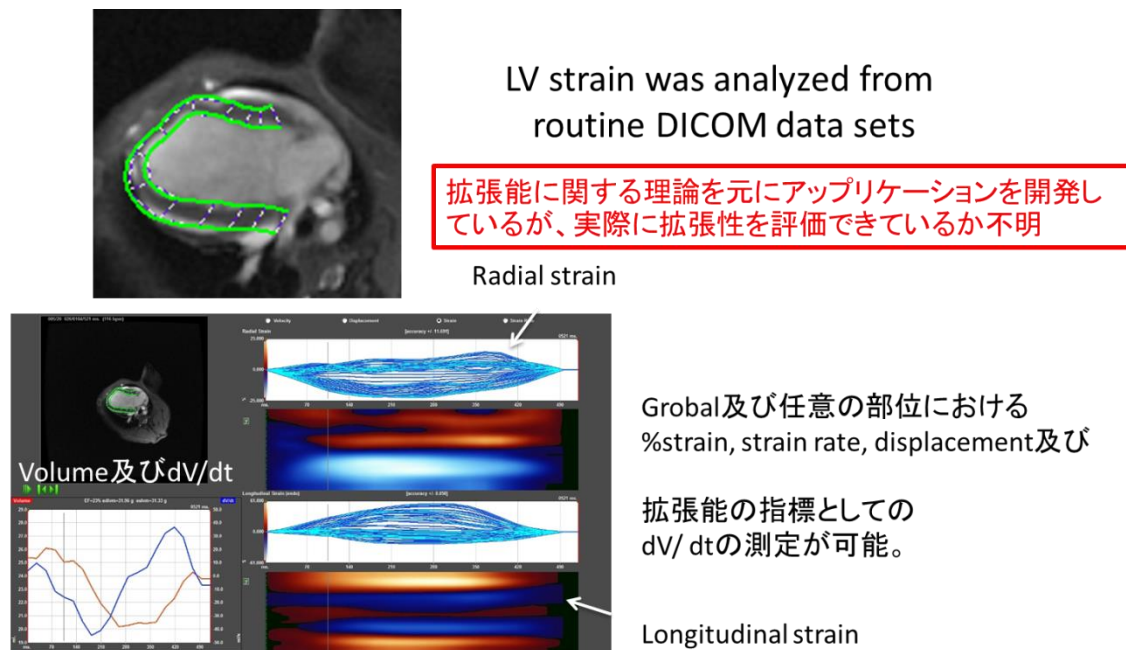


将来的には心不全患者に配布し、自宅での心不全の重症度評価を行う。(プラセボ効果のない心不全重症度評価指標)

出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

心不全の評価指標として、拡張能をいかにして解析するかは重要なポイントである。すでに、TomTec 社が開発している MRI を用いた拡張性の評価指標が開発されているが、同システムが的確に拡張性を反映しているかは不明であるため、同システムのバリデーションを行った。

図表 5 3 MRI による心臓拡張能評価
feature tracking CMR software (FTCMR)
(2D Cardiac Performance Analysis MRI Version3.0.0.105, TomTec, Germany)



出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

Validation of MRI data by PV loop and echocardiography

方法： ミニブタ心筋梗塞モデルを用いた解析

MRI: EDV, ESV, EF, dv/dt

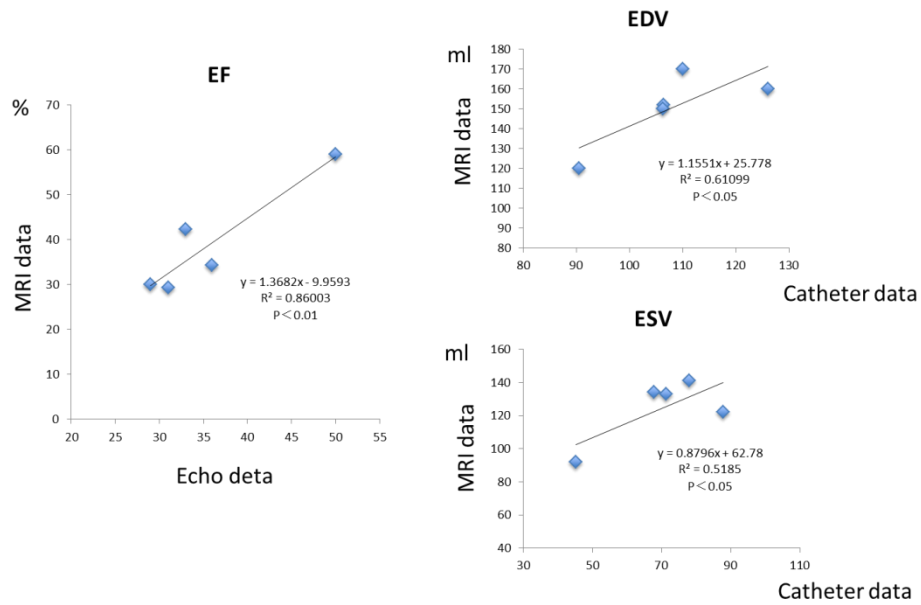
PV loop: EDP, dv/dt, EDV, ESV

echocardiography: EF, E/A, Tei index

EF において、MRI の EF、心臓超音波の EF は有意な相関を示した。EDV,ESV においては MRI と PV loop の測定値は有意な相関を示した。

これらについては、有識者会合にて、内科系では、埋め込み型の機械があると MRI は使用できないため、超音波などの新たな方法論確立の必要性が指摘されたのと同時に、現状ではサンプル数が少ないため、一つ一つのサンプルのばらつきが大きく結果に影響を及ぼしている懸念があり、今後さらにサンプル数を増やす必要性が示唆された。

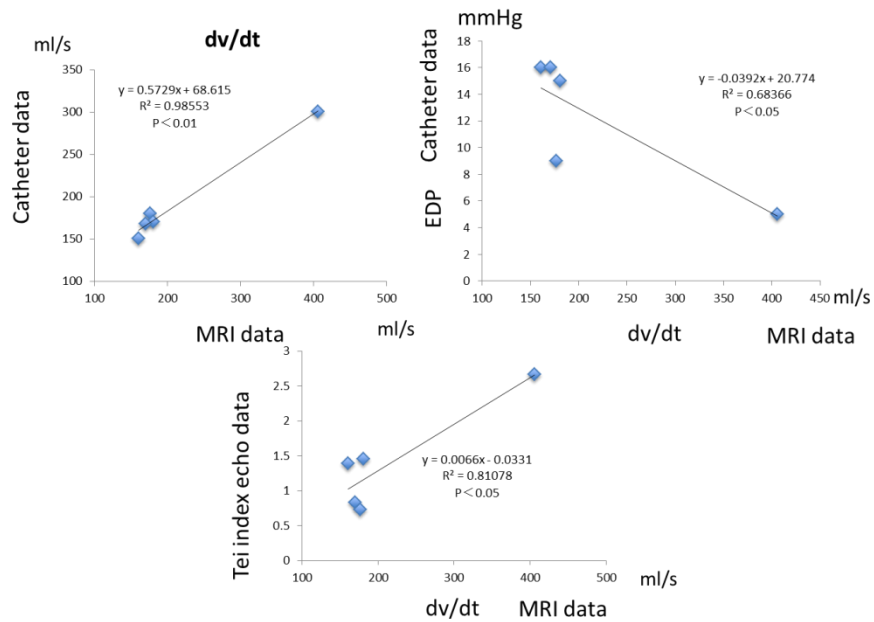
図表 5 4 Global data validation



出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

dv/dt において、MRI の dv/dt は、カテーテルの dv/dt、EDP、Tei index と有意な相関を示した。

図表 5 5 拡張性における validation



出所：大阪大学心臓血管外科 宮川 繁講師 提供資料

5. 製造プロセス改善内容

(1) 製造プロセスの改善内容

細胞培養に用いる培地やフラスコなどの市場規模の比較的大きな製品は海外製品のシェアが高い。国内における再生医療の産業化を推進するためには、海外製品の安定供給リスクと調達コストが課題となっており、国内企業の本格的な参入が期待されている。本プロジェクトでは、原材料を含めた製造プロセスの改善・見直しを行うことで、国産の原材料を導入し、これまでの筋芽細胞シートと同等以上のシートが作成可能かを検証し、原材料の変更により新たな製造工程の設定を行うことが目的の一つである。また、新たな製造工程での最終製品の品質を in vitro、in vivo 両面から検討を行う。

図表 5 6 国産原材料の変更検討

原料	HBSS	製造部材	デイスピンセット
	抗生物質		培養フラスコ1
	Collagenase,	培養フラスコ2	1mLビベット
	酵素消化液	2mLビベット	2mLビベット
	培地1	5mLビベット	10mLビベット
	添加物質	25mLビベット	50mLビベット
	培地2	フィルター	容器
	牛血清	遠沈管	シリンジ
	因子	シャーレ	マイクロチューブ
	因子	凍結チューブ	
	ジメチルスルホキシド		
	アルブミン		
	糖注射液		
	生理食塩水		
		国内品を使用中	
		国内品の可能性あり	
		要確認	

- ・ 原材料の見直し
- ・ 新たな製造工程の設定
- ・ 新たな製造工程での製造確認

テルモ社での治験品製造は、以下の工程フローで行われており、大阪大学とテルモ社で検討した結果、主要な原材料 130 製品（国産品が 46 製品）の中で、海外製品から国産品へ切替られる製品 47 製品が抽出され、このうち 27 製品についての変更検討を実施した。また確認試験用測定キット、輸送容器、血清分離キット等についても、プロセス改善の一環で変更可能性を検討した。

図表 5 7 製造フローと変更検討の一覧



(2) 製造プロセスの検証結果

培養液、緩衝液、チューブ、ピペットの国産品への変更は、予備検討後に全ての製造フローを実施し、最終製品となる細胞シートの評価試験に適合したことから、変更可能であることが確認された。

図表 5 8 国産品変更での検討結果

	製品	海外メーカー	国産メーカー
原料	培地 2 種	Life Technologies Corp.	コージンバイオ
	緩衝液 1 種	Life Technologies Corp.	
資材	クライオチューブ 1 種	Thermo Fisher Scientific Inc.	住友ベークライト
消耗材料	コニカルチューブ 2 種	Thermo Fisher Scientific Inc.	
	ピペット 5 種	CORNING	

	現行法	国産品化
外観確認	適合	適合
バイアビリティ	適合	適合
フュージョン解析	適合	適合
フローサイトメトリー解析	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	適合
無菌試験	適合	適合
マイコプラズマ否定試験	適合	適合

さらに、以下の国内製品について、使用可能であるかどうかを検討した。

- ✓ 培養フラスコ（住友ベークライト社製）
- ✓ DMSO 無菌小分け試作品（和光純薬社製）
- ✓ 凍結保存液（バイオベルデ社製）

- ✓ 微生物測定・無菌検査用培地（コージンバイオ社製）
- ✓ 電気泳動用試薬（コスモバイオ社製）
- ✓ ELISA キット（シバヤギ社製）
- ✓ 輸送容器材料（玉井化成）
- ✓ 血液成分分離バッグ（ジェイ・エム・エス社製）

*評価の対象とした品名やその評価方法の例を、図表 59～図表 63 に示した。

図表 59 DMSO の評価例

純度	: 99.0%以上
密度	: 1.099～1.103g/mL
凝固点	: 18℃以上
屈折率	: 1.477～1.480
水分	: 0.2%以下
無菌試験	: 無菌であること
エンドトキシン試験	: 1.0 EU/mL 未満

図表 60 無菌検査用培地の評価例

表：適合数

菌種		培地	
		SCD 寒天培地	SD 寒天培地
細菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	3Lot/3Lot	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3Lot/3Lot	
	<i>Bacillus subtilis</i>	3Lot/3Lot	
真菌	<i>Candida albicans</i>	3Lot/3Lot	3Lot/3Lot
	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	3Lot/3Lot	3Lot/3Lot

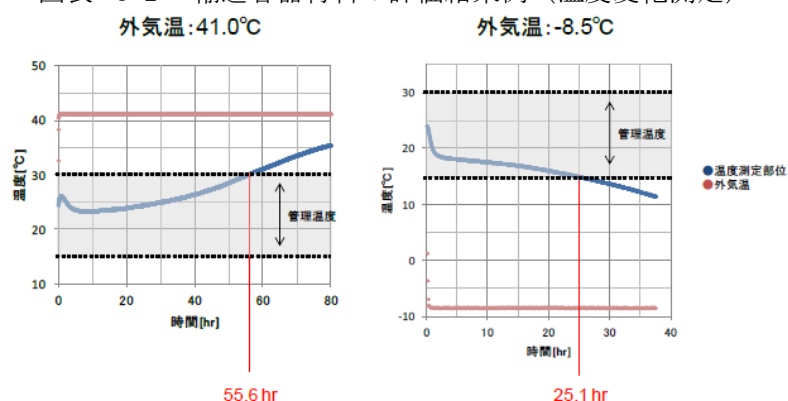
表：適合数

菌種		SCD コンタクトプレート
細菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	3Lot/3Lot
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3Lot/3Lot
	<i>Bacillus subtilis</i>	3Lot/3Lot
真菌	<i>Candida albicans</i>	3Lot/3Lot
	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	3Lot/3Lot

表：適合数

菌種		SCD 寒天培地（環境）
細菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	3Lot/3Lot
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3Lot/3Lot
	<i>Bacillus subtilis</i>	3Lot/3Lot
真菌	<i>Candida albicans</i>	3Lot/3Lot
	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	3Lot/3Lot

図表 61 輸送容器材料の評価結果例（温度変化測定）



図表 6 2 血液成分分離バッグの評価結果例

確認項目			確認方法
1	外観確認	キット内に異物がないか キットの破損がないか 調製後の血清バッグ内の異物がないか	目視確認
2	採血量	採血量目安からのバラツキを確認する	採血重量確認
3	採血能	問題なく血管に穿刺できるか 採血途中で流路が凝固しないか	目視確認
4	分離性能	血餅と血清に分離できるか 血清のみ保存バッグに移行できるか	目視確認
5	血清品質	過剰な溶血がないか 血清回収量	目視確認、血清重量確認 遊離 Hb 量測定
6	他	添付文書通りに一連の流れが実施できるか	目視確認
7	シート形成能	採取血清を用いて 白色円形膜状の細胞シートができること	フローサイトメリー解析 バイアビリティ 外観確認

図表 6 3 ELISA キットの評価で用いた項目例（分析法バリデーション）

バリデーション項目及び評価基準

項目	評価方法	判定基準	
検査値	ブランク試料及び検査値用サンプル (8 濃度) のアッセイ (n=6) を行い、検査値を作成	anchor points を除く検査値全濃度の 75% 以上、かつ定値下限及び上限を含む少なくとも 6 濃度以上が下記基準を満たすこと。 真度: LLQC、ULQC で 100 ± 25% 以内、その他の濃度で 100 ± 20% 以内であること。	
同時再現性	LLQC、LQC、MQC、HQC、ULQC のアッセイ (n=6)	真度: LLQC、ULQC で 25% 以内、その他の濃度で 20% 以内であること。 真度: LLQC、ULQC で 100 ± 25%、その他の濃度で 100 ± 20% であること。	
日間再現性*	LLQC、LQC、MQC、HQC、ULQC のアッセイ (各 n=6) について実曜日を変えて 3 回	真度: LLQC、ULQC で 25% 以内、その他の濃度で 20% 以内であること。 真度: LLQC、ULQC で 100 ± 25%、その他の濃度で 100 ± 20% であること。	
ロット間再現性*	LLQC、LQC、MQC、HQC、ULQC のアッセイ	真度: LLQC、ULQC で 25% 以内、その他の濃度で 20% 以内であること。	
		イ (各 n=6) について ELISA キットのロットを変えて計 3 回	真度: LLQC、ULQC で 100 ± 25%、その他の濃度で 100 ± 20% であること。
ヒト間再現性*	LLQC、LQC、MQC、HQC、ULQC のアッセイ (各 n=6) について実患者を変えて 3 回行う。	真度: LLQC、ULQC で 25% 以内、その他の濃度で 20% 以内であること。 真度: LLQC、ULQC で 100 ± 25%、その他の濃度で 100 ± 20% であること。	
選択性	選択性試験用サンプルのアッセイ (各 n=3)	真度: 選択性試験用サンプルの全てにおいて 100 ± 25% 以内であること。 吸光度: 選択性試験用ブランク試料の平均値 + 2SD より大きいこと。	
長期保存安定性	長期保存安定性試験用サンプルのアッセイ	真度: LLQC で 25% 以内、その他の濃度で 20% 以内であること。 真度: LLQC で 100 ± 25%、その他の濃度で 100 ± 20% であること。	
長期保存安定性 (標準物質)	ULQC、HQC、MQC、LQC、LLQC のアッセイ (各 n=6)	真度: LLQC、ULQC で 25% 以内、その他の濃度で 20% 以内であること。 真度: LLQC、ULQC で 100 ± 25%、その他の濃度で 100 ± 20% であること。	

これらの試験結果から、DMSO、無菌検査用培地、ELISA キット、輸送容器部材、血液成分分離バックについて、骨格筋芽細胞シートの製造及び品質試験において使用できると判断した。

一方、電気泳動用試薬の検討では、一つの試験で国産製品の分子量マーカーのバンドが不明瞭であった。これは、検討した国産製品のバッファースystemが海外製品と異なっているためと考えられ、国産製品のプレキャストゲルの品揃えの充実が望まれる。また、凍結保存液の検討では、10% DMSO 保存液と比べてバイアビリティ・回収率共に低い傾向にあった。凍結、融解条件の変更、凍結保存液の含有量等の検討が必要と考えられた。

6. 実務者会議

(1) 実施概要

1月8日 実務者会議実施

場所 大阪大学医学部 臨床研修棟1Fセミナー室

参加者 : 大阪大学 坂田 泰史、齋藤 充弘、西 宏之、宮川 繁
北里大学 竹内 正弘、三上 剛史
三菱総研 三治 信一郎
株式会社テルモ 鯨島 正

発表内容

- | | |
|----------------|---------|
| ✓ 全体の話 | 大阪大学 |
| ✓ 現在の進捗状況 | 大阪大学 |
| ✓ 現在のシンポ状況 | 大阪大学 |
| ✓ 北里大学の進捗状況 | 北里大学 |
| ✓ テルモ社の進行状況 | 株式会社テルモ |
| ✓ 総研の調査結果 | 三菱総研 |
| ✓ 1. 3月の会議に関して | |

(2) 検討結果と示唆

- ✓ 論点1：今後の進め方について
- ・ 質疑の内容を踏まえて方向性や記載方法を工夫しつつ、各位担当パートの検討を進める。データの授受や他のパートと内容的に関連する部分については、個別に情報交換を行いながら、効率的に事業を進めることとする。
- ・ 3/12 に予定されている有識者会合に向けて、一通りの成果を報告し、有識者からの意見・示唆を得られる状況にする。その後、指摘を受けて修正を行いつつ、3月末までに報告書として完成させる。

7. 有識者会合

(1) 実施概要

3月12日 有識者会議実施

場所 三菱総合研究所 本社 4階会議室

有識者 : 東京大学 小室教授
: 国立医薬品食品衛生研究所 片倉先生

オブザーバー: 経済産業省 安原様、柳沼様、森様

実務担当者 : 大阪大学 澤 芳樹、坂田 泰史、宮川 繁、西 宏之、齊藤 充弘
北里大学 竹内正弘、三上剛史
三菱総合研究所 三治 信一郎、富田 稔
テルモ社 鮫島 正

発表内容

- | | |
|-----------------------------|---------|
| ✓ PMDA 治験相談、新しい評価指標の立案 | 大阪大学 |
| ✓ 心不全患者データの収集 | 大阪大学 |
| ✓ データの解析 | 北里大学 |
| ✓ 治験の実施、治験用製造方法の設定（国産原材料利用） | 株式会社テルモ |
| ✓ 治験データの収集とデータ解析 | 株式会社テルモ |
| ✓ 臨床評価事例の調査（海外調査） | 三菱総研 |

(2) 検討結果と示唆

- ✓ 論点1：評価手法について
 - ・ 心筋シートの効果を正しく測定する評価手法の確立が極めて重要である。NYHA、投薬の問題、心臓機能など Seattle Heart failure モデルで取り上げられているもの以外の項目も検討した上で、日本のモデルを作り上げる必要がある。
 - ・ 例えば EF 等を見る場合に MRI では患者によっては使用できない場合があるため、CT やエコーなどの新たな指標も使用していくべきである。
 - ・ 評価手法のバリデーションはまだ始まったばかりであるため、今後サンプル数を増やし、これらの確実性を増すことが必要である。
- ✓ 論点2：試験デザイン（シングルアーム/ダブルアーム）について
 - ・ 心臓に対する再生医療についても、末梢から心筋細胞を入れる場合はコントロールが必要であるが、心筋シートは外科的な手術が必要なので、コントロールには倫理的な問題が生じる。
 - ・ 加齢黄斑変性に対する iPS 細胞治療の有効性もサロゲートマーカで評価するこ

とになったが、実際の患者がリクルートの問題もあり、結局シングルアームの方向で検討している。

- ・ 客観的な指標があれば、シングルアームが良い。重篤な疾患の患者にダブルアームを行うのは倫理的問題がある。そのためにも良い指標を作ることが必要である。
- ✓ 論点3：今後の方向性について
- ・ 本事業の成果等について、厚労科研の交流事業なども含めてシンポジウム形式で議論を行う場を持ってもよい。
- ・ 例として、iPS細胞で高橋政代先生は「眼科における臨床研究を考える会」などを発足している。手術の見学などとあわせて、現実的な評価指標の議論を行っており、そのような普及啓発が今後必要となる。