

ヒト細胞加工製品 2 ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート
再生医療等製品 **ハートシート®**

再使用禁止

【警告】

- (1) 本品は、製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了した医師が使用すること。
- (2) 本品の原料等として用いる患者の骨格筋及び血液は、必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取すること〔骨格筋及び血液の汚染を防止するため〕。
- (3) 本品を用いた骨格筋芽細胞シートの調製は、清浄度管理区域及び無菌操作等区域を有するなどの適切な構造設備及び適切な機器を有する施設で行うこと。また、必要に応じて、それらの維持管理について医療機関ごとに製造販売業者と契約等で取り決めること〔患者に移植する骨格筋芽細胞シートの汚染及び取り違えを防止するため〕。
- (4) 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートの移植手術後は、移植した患者を十分に検査及び観察し、感染の徴候又は症状が認められた場合は、抗生物質等の薬剤を投与するなど適切に処置すること〔本品は細胞シート調製後速やかに移植する必要があるため、細胞シートに対して実施する無菌試験の結果は移植後に得られるため〕。
- (5) 移植後のアナフィラキシー反応等を慎重に観察し、必要に応じて適切に処置すること〔本品はゲンタマイシン、アムホテリシンB、動物由来原料を用いて製造されている。これらに対してアナフィラキシー反応等の過敏症状を起こす可能性があるため〕。
- (6) 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。

【禁忌・禁止】

- (1) 再使用禁止。本品の使用後に残った構成体は全て廃棄すること〔本品の主構成体、副構成体は全て1回しか使用できない〕。

<適用対象(患者)>

- (2) 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には適用しないこと。
- (3) 開胸手術ができない状態の患者には適用しないこと（心不全の悪化によるショック状態が持続している患者、治療手順に影響する他の心血管異常を併発している患者、心臓以外の不可逆性臓器不全を有する患者）〔手術リスクが高く、術後の回復が遅れる可能性がある〕。
- (4) 本品は自家移植用であり、原料等として用いる骨格筋及び血液を採取した患者本人以外に適用しないこと。

【形状、構造、成分、分量又は本質】

1. 本品の概要

本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として、医療機関において患者自身から採取した骨格筋に含まれる骨格筋芽細胞を製造所において培養して増殖させた後に、専用容器に充填して凍結保存したものを医療機関においてシート状に調製し、患者の心臓表面に5枚を移植して使用する再生医療等製品である。

2. 各構成体の概要

本品の各構成体の概要は以下のとおりである。なお、各構成体にはラベルを同梱することがある。ラベルは、使用者が識別のために構成体等に貼付して用いるものである。

構成体	数量	概要
(1) 凍結保存細胞	1セット	本品の主構成体であり、患者自身の骨格筋芽細胞を製造所で培養して増殖させた後に凍結保存したものである。
(2) 培地類	1セット	本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートの調製を行う際に、解凍した細胞の洗浄、骨格筋芽細胞シートの調製、試験検査に用いるものである。
(3) シート調製器具類	1セット	本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートの調製、包装及び試験検査に用いるものである。
(4) 骨格筋容器	1本	本品の副構成体であり、医療機関において採取した骨格筋を製造販売業者の指定する施設へ輸送するために用いる組織輸送液が充填された容器。
(5) 血清分離器具類	1セット	本品の副構成体であり、医療機関において採取した血清を製造販売業者の指定する施設へ輸送するために用いるものである。

3. 各構成体の形状、構造、構成細胞

本品の各構成体の形状、構造、構成細胞等は以下のとおりである。

(1) 凍結保存細胞

本品の主構成体であり、MCDB131培地、L-グルタミン溶液、人血清アルブミン、DMSOからなる保存液に患者から採取した骨格筋芽細胞を懸濁後、凍結保存容器に充填し、凍結したものである。構成体は以下のとおりである。

構成体	標準分量
①凍結保存細胞	15～24本 [※]

※：培養を行った結果得られた細胞数に応じて、15～24本の範囲で増減する。

取扱説明書を必ずご参照ください。

(2) 培地類

本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートを調製する際に用いる洗浄液、シート調製培地及びHBSS(+)、調製された骨格筋芽細胞シートの洗浄上清の無菌試験に用いる液状チオグリコール酸培地及びソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を同梱したものである。構成体は以下のとおりである。なお、構成体の一部の必要分量だけを適宜組み合わせる場合がある。

構成体	標準分量
①洗浄液	800mL×2本
②シート調製培地	98mL
③HBSS(+)	500mL×2本
④液状チオグリコール酸培地	3本
⑤ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地	3本

(3) シート調製器具類

本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートを調製する際に用いる複数の構成体、調製した骨格筋芽細胞シートの包装に用いる複数の構成体、調製した骨格筋芽細胞シート等の試験検査（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、バイアビリティ、フュージョン解析、フローサイトメトリー解析）のための検体の保管に用いる複数の構成体を同梱したものである。構成体は以下のとおりである。なお、構成体の一部の必要分量だけを適宜組み合わせる場合がある。

構成体	標準分量
①温度応答性培養皿 (10cm dish)	6枚又は10枚 (5枚×2袋)
②温度応答性培養皿 (3.5cm dish)	1枚
③2mLピペット	9本
④5mLピペット	20本
⑤10mLピペット	14本
⑥25mLピペット	13本
⑦50mLピペット	29本
⑧225mLコニカルチューブ	6本
⑨チャック付袋	50枚
⑩シリコンパッキン	7個
⑪50mLコニカルチューブ	25本
⑫250mL角型培地瓶	3本
⑬マイクロテストチューブ	20本
⑭個包装チップ (200μL)	10個
⑮個包装チップ (1000μL)	15個
⑯エンドトキシン試験用試験管	4本
⑰凍結保存容器	50本

(4) 骨格筋容器

本品の副構成体であり、容器に組織輸送液が充填されたものである。

構成体	標準分量
①組織輸送液	100mL

(5) 血清分離器具類

本品の副構成体であり、本構成体セットは血清を運搬するための複数の構成体を同梱したものである。なお、構成体の一部の必要分量だけを適宜組み合わせる場合がある。

構成体	分量
①血液成分分離バッグ	1セット
②穿刺針	1本
③60mL角型培地瓶	1本
④15mLコニカルチューブ	1本

4. 構成する成分、分量又は本質

構成体を構成する成分、分量は1単位当たり以下のとおりである。

構成体	構成する成分、分量又は本質		
	名称	成分名	分量
凍結保存細胞	凍結保存細胞	ヒト骨格筋芽細胞	1.6×10 ⁶ 個以上
		MCDB131培地	0.83 mL
		L-グルタミン溶液	0.04 mL
		人血清アルブミン	0.03 mL
		DMSO	0.1 mL
培地類	洗浄液	HBSS(-)	98% (v/v)
		人血清アルブミン	0.5% (w/v)
	シート調製培地	DMEM/F12培地	80% (v/v)
		患者血清	20% (v/v)
骨格筋容器	組織輸送液	HBSS(+)	500 mL
		HBSS(-)	99.68 mL
		ブドウ糖	0.16g

5. 構成する器具の形状、構造

構成体を構成する器具の形状、構造は以下のとおりである。

構成体	構成する器具の形状、構造	
	器具の名称	原材料名
シート調製器具類	温度応答性培養皿 (10cm dish)	ポリスチレン ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (コート剤)
	温度応答性培養皿 (3.5cm dish)	ポリスチレン ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (コート剤)
	2mLピペット	ポリスチレン
	5mLピペット	ポリスチレン
	10mLピペット	ポリスチレン
	25mLピペット	ポリスチレン
	50mLピペット	ポリスチレン
	225mLコニカルチューブ	ポリエチレンテレフタレート (本体) ポリエチレン (キャップ)
	チャック付袋	ポリエチレン
	シリコンパッキン	シリコンゴム
	50mLコニカルチューブ	ポリプロピレン
	250mL角型培地瓶	ポリエチレンテレフタレート (本体) ポリエチレン (キャップ)
	マイクロテストチューブ	ポリプロピレン
	個包装チップ (200μL)	ポリプロピレン
	個包装チップ (1000μL)	ポリプロピレン
	エンドトキシン試験用試験管	ガラス (本体) ポリエチレン (キャップ)
	凍結保存容器	ポリプロピレン (本体) ポリエチレン (キャップ)

6. ヒト又は動物に由来する成分

本品は製造工程で、以下のヒト及び動物由来の成分を使用している。

成分の名称	動物種、使用部位
骨格筋芽細胞	ヒト (自己)、骨格筋
患者由来血清	ヒト (自己)、血液
人血清アルブミン	ヒト、血液 (採血国: 日本、採血方法: 献血)
ウシ胎仔由来血清	ウシ、血液
コラゲナーゼ Casein (製造工程で使用)	ウシ、乳

【効能、効果又は性能】

下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療

<対象とする心不全の状態>

- ・NYHA心機能分類がⅢ又はⅣ度
- ・安静時における左室駆出率が35%以下

【用法及び用量又は使用方法】

＜本品の製造前に行う事項＞

- (1) 患者から骨格筋を採取する。なお、神経筋疾患の診断で行われている筋生検の手技を基本とし、採取部位は大腿部を標準とするが、患者の状態等を考慮し適切な部位から採取する。採取した骨格筋は骨格筋容器へ入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。
- (2) 患者から採血して血清を分離する。分離した血清は容器に入れて製造販売業者の指定する施設へ輸送する。

＜本品を患者に適用する際に行う事項＞

- (1) 副構成体を用いて、凍結保存細胞から骨格筋芽細胞シート5枚（予備を含め6枚調製することが望ましい）を調製する。なお、各操作は無菌的に行う。
- (2) 骨格筋芽細胞シート5枚を心臓表面に順次移植する。なお、移植手術は左側開胸手術を基本とする。

【用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意】

＜本品の製造前に行う事項＞

1. 骨格筋の採取と製造販売業者の指定する施設への輸送の注意

- (1) 骨格筋採取から骨格筋芽細胞シートの調製終了までには、標準的な期間として7週を要することから、当該期間を考慮して骨格筋芽細胞シートの移植計画を策定すること。
- (2) 骨格筋の採取は、手術室等の清潔環境下で無菌的に行うこと。
- (3) 患者の切開部及び骨格筋への細菌・ウイルス等の感染及び混入を避けるため、できる限り感染対策を図ること。
- (4) 熱負荷により細胞が死滅する可能性があるため、切除には電気メスを使用しないこと。
- (5) 手術開始前に、骨格筋容器が適用する患者専用の容器であることをラベルの表示にて確認すること。
- (6) 採取後のQOLに極力支障のないように考慮して実施すること。
- (7) 骨格筋は、ばらばらに切断せず一塊として切除すること。
- (8) 採取部位を十分止血し、術後は血腫、感染に注意すること。
- (9) 採取した骨格筋は、骨格筋容器へ直接入れること。

2. 患者血清の採取と製造販売業者の指定する施設への輸送の注意

- (1) 採血開始前に、血清の容器が適用する患者専用の容器であることをラベルの表示にて確認すること。
- (2) 本品を用いて調製する骨格筋芽細胞シートを移植する患者自身から血液を採取し、他の患者の血液を用いないこと。
- (3) 抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）が投与されている患者では、患者由来血清の分離が不十分となるおそれがあることから、採血前の適切な時期に投与を中止すること。
- (4) 真空採血管を用いる場合は、薬剤を含まない採血管を使用すること。

＜本品を患者に適用する際に行う事項＞

1. 患者へ移植する骨格筋芽細胞シートの調製の注意

- (1) 骨格筋芽細胞シートの調製には3日程度を要するため、移植予定日を考慮して調製を開始すること。
- (2) 取り違えを防止するため、構成体が適用する患者用の構成体であることを構成体の表示ラベルで確認すること。また、適用する患者以外の構成体は使用しないこと。
- (3) 取り違えを防止するため、製造番号の異なる細胞を同一の作業室で同時に操作しないことが望ましい。
- (4) 解凍した細胞は速やかに骨格筋芽細胞シートの調製に用いること。

- (5) 骨格筋芽細胞シートの調製に使用しなかった細胞は速やかに廃棄すること。
- (6) 凍結保存細胞、シート調製器具類、培地類は、梱包を開封後、清浄度管理区域に搬入すること。
- (7) 骨格筋芽細胞シートの調製はバイオセーフティ対策用キャビネット等の無菌操作等区域で行うこと。
- (8) 調製作業が適切に実施できたことを確認するため、骨格筋芽細胞シートの品質確認（凍結保存細胞の規格試験と同じ項目）を製造販売業者に委託することが望ましい。
- (9) 品質確認用の検体は本品構成体セットを用いて、取扱説明書にしたがって調製すること。
- (10) 交差汚染を防止するため、調製終了後は作業室をクリーンアップすること。
- (11) 凍結保存細胞は、貯法（-150℃以下）以外の温度で放置しないこと。
- (12) 解凍した細胞は再び凍結して使用しないこと。
- (13) 本品から調製した骨格筋芽細胞シートは、調製後、常温で10時間以内に移植すること。

2. 患者への骨格筋芽細胞シートの移植の注意

- (1) 講習会への参加やトレーニングを受けた上で本品を使用すること〔骨格筋芽細胞シートの移植は、標準化された適切な手法により実施される必要がある〕。
- (2) 術前に心臓CT検査等で開胸部位を確認するなど、十分計画を立てること〔本品の使用に際しては、事前にバイパスグラフトの位置等を心臓CT検査等で確認して心臓表面へのアプローチの仕方を検討するとともに、患者の心臓の状態を十分に精査した上で本品の適用を検討する必要がある〕。
- (3) 患者識別用の表示ラベルを用いるなど、本品が当該患者のものであることを確認する手段を講じること。
- (4) 骨格筋芽細胞シートの移植には開胸手術を必要とするため、本品の使用は1回のみとすること。
- (5) 骨格筋芽細胞シートは非常に脆弱なため、慎重に取り扱うこと。容器を傾けたり上下逆さまにしないこと〔衝撃や振動により容易に破損する〕。
- (6) 骨格筋芽細胞シートは一度貼付すると、剥離して再貼付することは困難なため、事前に貼付部位を十分検討すること。
- (7) 心臓表面に出血がある場合は十分止血し、本品と心臓表面との間に血液等が残らないようにすること。
- (8) 出血等を吸引する場合は、骨格筋芽細胞シートをサクシオン等で吸わないよう注意すること。
- (9) 心臓表面へ貼付する際に、骨格筋芽細胞シートが滑落するおそれがある。特に傾斜の強い部分に貼付する際には、滑落防止のため、骨格筋芽細胞シートに糸掛け等の方策を講じること。
- (10) 骨格筋芽細胞シートを乾燥させないこと。
- (11) 骨格筋芽細胞シートの移植時に、細胞障害性のある薬液・消毒薬（エタノール、グルコン酸クロルヘキシジン、ポビドンヨード等）や抗生物質を使用する場合は、骨格筋芽細胞シートに触れないようにすること。
- (12) 本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを冷蔵、冷凍又はインキュベートしないこと。
- (13) 骨格筋芽細胞シートを入れた温度応答性培養皿を清潔野に置かないこと〔容器の外側は無菌状態ではない〕。
- (14) 予備の骨格筋芽細胞シートを調製した場合は、破損・紛失等により必要になった場合のみ使用し、使用しなかった予備の骨格筋芽細胞シートは廃棄して他の患者へ移植しないこと。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) 以下に示した患者からは骨格筋を採取しないこと〔当該患者から採取した骨格筋では規格に適合する本品が得られない可能性がある〕。
 - ・骨格筋疾患の徴候を示す患者
 - ・甲状腺ホルモン製剤による治療を行っている患者
 - ・悪性腫瘍を有する患者
- (2) 以下の患者は状態の改善を待つか、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ慎重に適用すること〔手術リスクが高く、術後の回復が遅れる可能性がある〕。
 - ・高度の肺高血圧症を有する患者
 - ・高度の僧帽弁閉鎖不全症の患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス手術、僧帽弁置換術、左室形成術、心臓再同期療法等の侵襲的治療を含む標準的治療で効果不十分な患者に使用すること。
- (2) 本品は左室補助人工心臓（LVAD）の代用となるものではない。
- (3) 高位後壁等の左側開胸時の直視野部位以外に梗塞巣を有する症例に対する本品の使用経験はない。
- (4) 本品の使用にあたっては心臓超音波検査をはじめ、可能な限りコンピュータ断層撮影（MRI撮影又はCT撮影）により本品の効果の確認も含めて慎重に経過観察すること。
- (5) 骨格筋採取及び採血を実施しても、骨格筋芽細胞シートが移植できない可能性がある〔細胞が増殖しないなどにより本品が出荷できない、又は、本品から骨格筋芽細胞シートを得られない可能性があるため〕。
- (6) 本品はヒト・動物由来の材料（人血清アルブミン・ウシ胎仔由来血清・コラゲナーゼ）を使用して製造されている。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、ヒト・動物由来材料に起因する感染症の危険性を完全に排除できないことから、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- (7) 骨格筋を採取する者は、患者に対し、当該骨格筋の用途等について説明をし、その同意を得るにあたっては、文書を用いて説明しなければならない。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを移植する際には、他の心臓手術は実施しないこと〔他の心臓手術（冠動脈バイパス術、弁形成術及び置換術、左室形成術等）の際に本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを移植した場合の有効性及び安全性は確立されていない〕。

4. 不具合・副作用

国内3施設にて実施した第Ⅱ相探索的試験において本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートを移植した7例のうち、重篤な有害事象が3例で3件発生した（心不全2件（心不全の増悪、心不全の遷延）、結腸癌1件）。そのうち、本品を用いて調製した骨格筋芽細胞シートとの因果関係が否定できないとされたものは、1例で1件であった（心不全（心不全の増悪））。その他、骨格筋採取に伴う有害事象及び本品との因果関係は否定されたが開胸手術に伴う有害事象が報告されている。

4.1. 副作用

(1) 重大な副作用

心不全（心不全の増悪）7例中1例（14.3%）（条件及び期限付承認時）

(2) その他の副作用

- ・骨格筋採取により生じた有害事象
創合併症、処置後腫脹
- ・本品適用後に生じた有害事象
不整脈（心室性頻脈、心室性期外収縮、心房細動、心房粗動）、PO₂低下、末梢冷感、創合併症、処置による悪心、口腔咽頭痛、体位性めまい、低カリウム血症、体重増加、背部痛、尿異常、乏尿、術後発熱、胸水、歯痛、紅斑、鼻咽頭炎、血清クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、結腸癌、アルコール性肝疾患、靭帯捻挫、無気肺、血圧低下、浮腫、術後創感染、貧血、肝機能異常、腎機能異常、右房圧上昇、肺動脈圧上昇、身体疾患による精神障害、処置後感染、静脈炎、肝臓うっ血、脱水、尿道痛、尿道炎、カテーテル留置部位関連反応、紫斑、皮膚剥脱、全身性そう痒症、低ナトリウム血症、筋痙攣、好酸球数増加、女性化乳房、腫痛、舌出血、低マグネシウム血症、肺炎、口腔咽頭不快感、下痢、異常感

5. 高齢者への適用

- (1) 臨床試験において65歳以上の高齢者（2例）の使用経験があるが、1例で重篤な有害事象（心不全（心不全の増悪））が報告されている。
- (2) 高齢者では患者の状態を考慮して慎重に適用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (2) 未熟児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. その他の注意

本品の移植手術の影響や原疾患による不整脈が起こることが予想されることから、不整脈の検査・観察を十分に行い、不整脈の診断、治療に関しては循環器内科医師が判断すること。

【臨床成績】

国内3施設にて第Ⅱ相探索的試験を実施し、虚血性心疾患患者で左室の収縮機能が低下しており、ジギタリス、利尿薬、ACE阻害薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬、経口強心薬といった最大限の内服治療を行っているにもかかわらず心不全状態が持続し、標準的な治療を施して3カ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重症心不全患者7例に対して移植を行った^{1,2)}。

1. 有効性評価

全ての症例で移植が実施でき、移植後26週目の心プールシンチグラフィ検査による左室駆出率（LVEF）は7例中5例で移植前の状態を維持していた。また、移植後26週目の運動耐容能指標（NYHA心機能分類、身体活動能力指数（SAS）、6分間歩行距離）が改善した症例もあった。

<LVEFの改善度（主要評価項目）>

	心ブールシンチグラフィ検査 (%)			判定
	移植前	移植後 26週	変化量	
患者①	24	26	2.0	維持
患者②	47	37	-10.0	悪化
患者③	16.5	20	3.5	維持
患者④	24	28	4.0	維持
患者⑤	29	25	-4.0	悪化
患者⑥	34	31	-3.0	維持
患者⑦	33	35	2.0	維持

<LVEFの推移（副次的評価項目）>

	心エコー図検査 (%)					心臓CT検査 (%)	
	移植前	移植後 1週	移植後 4週	移植後 13週	移植後 26週	移植前	移植後 26週
患者①	21	16	23	24	26	24.2	26.8
患者②	33	37	43	41	42	33.9	33.6
患者③	22	-	24	30	32	20.5	22.0
患者④	24	20	25	30	30	15.3	22.1
患者⑤	27	28	29	23	31	13.1	-
患者⑥	27	-	35	35	32	27.2	27.3
患者⑦	28	34	35	34	39	20.7	21.7
例数	7	5	7	7	7	7	6
平均値	26.0	27.0	30.6	31.0	33.1	22.1	25.6
標準偏差	4.1	8.9	7.4	6.3	5.5	7.1	4.7
95%CI	21.0	16.0	23.0	23.0	26.0	14.2	19.6
	~33.0	~37.0	~43.0	~41.0	~42.0	~33.9	~31.6
中央値	27.0	28.0	29.0	30.0	32.0	20.7	24.5

<運動耐容能（NYHA心機能分類、SAS）の推移（副次的評価項目）>

	NYHA 心機能分類			SAS (METs)		
	移植前	移植後 13週	移植後 26週	移植前	移植後 13週	移植後 26週
患者①	III	II	II	3~4	3~4	6~7
患者②	III	I	I	4~5	6~7	6~7
患者③	III	II	III	4	5	4
患者④	III	II	I	4	4	4
患者⑤	III	II	II	4~5	4~5	4~5
患者⑥	III	II	II	4	6	5
患者⑦	III	I	II	4~5	4~5	4~5

<運動耐容能（6分間歩行距離、心肺運動負荷試験指標）の推移（副次的評価項目）>

	6分間歩行距離 (m)		peak $\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)		AT (mL/kg/min)	
	移植前	移植後 26週	移植前	移植後 26週	移植前	移植後 26週
患者①	485	520	19.4	16.5	10.5	8.6
患者②	400	570	20.4	21.1	11.3	12
患者③	486	462	12.6	7.6	10.1	7
患者④	264	478	9.1	13.3	6.7	7.7
患者⑤	285	291	7.8	-	5.4	-
患者⑥	640	530	11	14.5	8.3	11
患者⑦	311	337	-	-	-	-
例数	7	7	6	5	6	5
平均値	410.1	455.4	13.4	14.6	8.7	9.3
標準偏差	136.1	103.7	5.3	4.9	2.3	2.2
95%CI	257.4	339.1	6.5	6.9	5.7	5.9
	~562.9	~571.7	~20.2	~22.3	~11.7	~12.6
中央値	400.0	478.0	11.8	14.5	9.2	8.6

2. 安全性評価

移植後26週目までに重篤な有害事象は3例で3件（心不全2例2件（心不全の増悪、心不全の遷延）、結腸癌1例1件）認められたが、入院または入院期間を延長して治療・観察する必要がある重篤な不整脈は認められなかった。不具合・副作用以外に、骨格筋採取、開胸手術に関連するその他の有害事象として以下のものが報告されているが、これに限られるわけではない。

<骨格筋採取に伴う有害事象>

分類	発生例数	件数	発現頻度 %
処置合併症	2	3	28.6 (2/7)
創合併症	2	2	28.6 (2/7)
処置後腫脹	1	1	14.3 (1/7)

<開胸手術に伴う有害事象>

分類	発生例数	件数	発現頻度 %
処置合併症	5	13	71.4 (5/7)
創合併症	4	5	57.1 (4/7)
術後発熱	3	3	42.9 (3/7)
処置後感染	2	2	28.6 (2/7)
カテーテル留置部位関連反応	1	1	14.3 (1/7)
術後創感染	1	1	14.3 (1/7)
処置による悪心	1	1	14.3 (1/7)
循環器	5	9	71.4 (5/7)
末梢冷感	1	1	14.3 (1/7)
血圧低下	1	1	14.3 (1/7)
心不全	1	1	14.3 (1/7)
右房圧上昇	1	1	14.3 (1/7)
肺動脈圧上昇	1	1	14.3 (1/7)
静脈炎	1	1	14.3 (1/7)
心房粗動	1	1	14.3 (1/7)
心房細動	1	1	14.3 (1/7)
心室性期外収縮	1	1	14.3 (1/7)
呼吸器	5	5	71.4 (5/7)
口腔咽頭痛	1	1	14.3 (1/7)
口腔咽頭不快感	1	1	14.3 (1/7)
胸水	1	1	14.3 (1/7)
無気肺	1	1	14.3 (1/7)
肺炎	1	1	14.3 (1/7)
泌尿器	2	5	28.6 (2/7)
乏尿	1	1	14.3 (1/7)
腎機能障害	1	1	14.3 (1/7)
尿道痛	1	1	14.3 (1/7)
尿異常	1	1	14.3 (1/7)
尿道炎	1	1	14.3 (1/7)
皮膚	2	4	28.6 (2/7)
紅斑	1	1	14.3 (1/7)
紫斑	1	1	14.3 (1/7)
皮膚剥脱	1	1	14.3 (1/7)
全身性そう痒症	1	1	14.3 (1/7)
肝臓	1	1	14.3 (1/7)
肝臓うっ血	1	1	14.3 (1/7)
消化器	1	1	14.3 (1/7)
下痢	1	1	14.3 (1/7)
精神・神経	1	1	14.3 (1/7)
身体疾患による精神障害	1	1	14.3 (1/7)
その他	3	3	42.9 (3/7)
低カリウム血症	2	2	28.6 (2/7)
PO ₂ 低下	1	1	14.3 (1/7)

【原理・メカニズム】

ミニブタ慢性心不全モデルにおいて、ブタ骨格筋芽細胞シート移植による左室収縮機能の改善が示されているが、有効性のメカニズムの詳細に関しては未解明である。

【体内動態】

本品では体内動態を評価する非臨床試験、臨床試験は実施していない。なお、ミニブタ慢性心不全モデルにおいて、移植後13週目に移植細胞の残存は認められなかった。

*【貯蔵方法及び有効期間等】

各構成体の貯法及び有効期間は以下のとおりである。

構成体名	貯法	有効期間
* 凍結保存細胞	-150℃以下（液体窒素気相下）	545日
培地類	2～8℃	4週
* シート調製器具類	室温	8箇月
骨格筋容器	2～8℃	12週

【取扱い上の注意】

骨格筋についての、品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

- (1) 当該骨格筋を採取した施設
- (2) 当該骨格筋を採取した年月日
- (3) 患者スクリーニングのための問診、検診、検査等による診断の結果及び状況
 - ・骨格筋疾患の徴候
 - ・甲状腺ホルモン製剤による治療
 - ・HIV、HBV、HCV、HTLV-1の検査結果
 - ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋病、結核菌等の細菌による感染症
 - ・伝染性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
 - ・悪性腫瘍
- (4) 当該骨格筋を採取する作業の経過
- (5) 倫理委員会等の審議結果
- (6) 同意説明文書及び同意文書
- (7) 患者に関する識別番号
- (8) 上記に掲げるもののほか、本品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

**【承認条件及び期限】

<承認条件>

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、重症心不全及び開胸手術に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

<期限>

**8年

本品は条件及び期限が付された品目である。

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) ハートシートの臨床試験成績（社内資料）
- 2) Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. Circulation Journal 2015 ; May; 79: 991-999.

文献請求先

テルモ株式会社

電話番号： 0120-12-8195 テルモ・コールセンター

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

テルモ株式会社

〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2丁目 44番 1号

電話番号： 0120-12-8195 テルモ・コールセンター

