

「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法（先進医療B25）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

京都大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称： 生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法
適応症： 慢性閉塞性動脈硬化症又はバージャー病（いずれも従来の治療法による治療が困難なものに限る。）
医療技術の概要： 閉塞性動脈硬化症またはバージャー病による重症下肢虚血患者10名に対して、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル200 μgを腰椎麻酔下に虚血下肢に40箇所筋肉内投与を行い、4週および24週後に安全性および下肢血流改善・救肢状況の評価を行う。
医療技術の試験結果： 学会未発表、論文投稿中のため、詳細な試験結果についての記載は省略するが、本試験結果から、閉塞性動脈硬化症またはバージャー病による重症下肢虚血患者に対する生体内吸収性高分子担体と塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いた血管新生療法は安全で実現可能であることが示された。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成26年2月20日（木）16:30～17:50  
（第14回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

京都大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第14回先進医療技術審査部会 資料2-1 参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第14回先進医療技術審査部会 資料2-2 参照

**先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示25）**

評価委員 主担当：山本  
副担当：大門 技術委員：-

先進医療の名称	生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	閉塞性動脈硬化症またはバジュー病による重症下肢虚血患者10名に対して、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル200 µgを腰椎麻酔下に虚血下肢に40箇所の筋肉内投与を行い、4週および24週後に安全性および下肢血流改善・救肢状況の評価を行う。
医療技術の試験結果	学会未発表、論文投稿中のため、詳細な試験結果についての記載は省略するが、本試験結果から、閉塞性動脈硬化症またはバジュー病による重症下肢虚血患者に対する生体内吸収性高分子担体と塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いた血管新生療法は安全で実現可能であることが示された。

主担当：山本構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：	<p>主要評価項目において統計的に有意な改善がみられ、副次的評価項目もほぼ同様の傾向を示している。24週後まで臨床的に意味のある改善効果が認められた症例も見られることから、今回の小規模な試験結果からは当該治療の有用性が期待できる可能性が示されている。</p>

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)
-----	-------------------------

	<p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
--	---

コメント欄：

試験中に重篤な有害事象は発生しているが、医薬品との因果関係を強く疑うものではない。既承認医薬品の剤型および投与経路変更であり、危険性については当初より限定的と思われたが、試験結果からそれ以上の危険性を示唆する所見は得られていない。

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--------	---

コメント欄：

特段難易度の高い技術ではないと考える。

総合的なコメント欄	<p>主要評価項目において統計的に有意な改善がみられ、副次的評価項目もほぼ同様の傾向を示している。24週後まで臨床的に意味のある改善効果が認められた症例も見られることから、今回の小規模な試験結果からは当該治療の有用性が期待できる可能性が示されている。既承認医薬品の剤型変更および投与経路変更であるが、承認取得のためには、検証的な試験を必要とする可能性はある。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助	<p>検証的な試験の実施が必要な可能性はあるが、本試験を承認申請の参考資料として使用することで、効率化に資する可能性はあると考える。</p>
--	--

言欄	
----	--

副担当：大門構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>試験治療により、主要評価項目である TcO<sub>2</sub>、副次評価項目である 6 分間歩行距離、チアノーゼ、Rutherford 慢性虚血肢臨床分類による臨床症状及び疼痛スケールによる安静時疼痛において統計的に有意な改善が得られている。とくに、TcO<sub>2</sub> に注目すると、投与 4 週後、投与 24 週後ともに改善している。</p> <p>本試験は単アームの試験であり、従来の医療技術との直接比較により有効性が検証されているわけではないが、上記の改善は、臨床的に意味のある改善と少なくともほぼ同等もしくはそれ以上であり、試験治療は従来の医療技術を用いるよりも同程度又はやや有効であることが期待されると考えられます。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>試験治療後に発生した有害事象及び副作用が観察されたが、重度の有害事象はなく中等度の有害事象もわずかであった。重篤な有害事象もわずかに発現したが、試験治療との因果関係は否定されている。それ故、安全性については上記の評価結果としました。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p>
--------	---

	<p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本被験薬をどの部位にどれぐらいの間隔をあけて、どれぐらい投与すればよいかについては、今後の検討が必要と考えられ、これらの問題については数多くの経験を積んでいる医師の経験に基づいて症例ごとに判断されるものと考えられる。</p>	

## bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法・先行試験結果

下肢末梢性血管疾患(慢性閉塞性動脈硬化症3例・バージャー病4例)



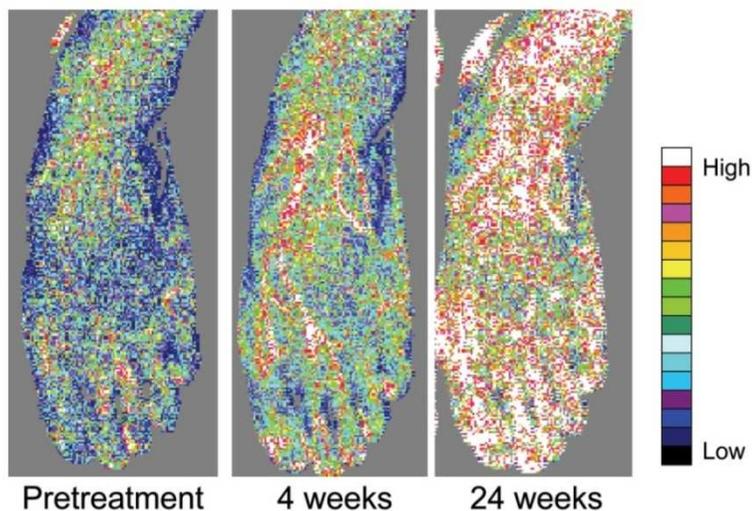
bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲル細粒(bFGF 200 $\mu$ g)を  
腰椎麻酔下で虚血下肢の下腿40箇所筋肉内注射



治療後4週・24週で安全性・臨床効果を評価

- ・重篤な有害事象なし
- ・難治性潰瘍の消失、疼痛の改善、歩行距離の改善
- ・経皮的酸素飽和度の改善、血流量の改善

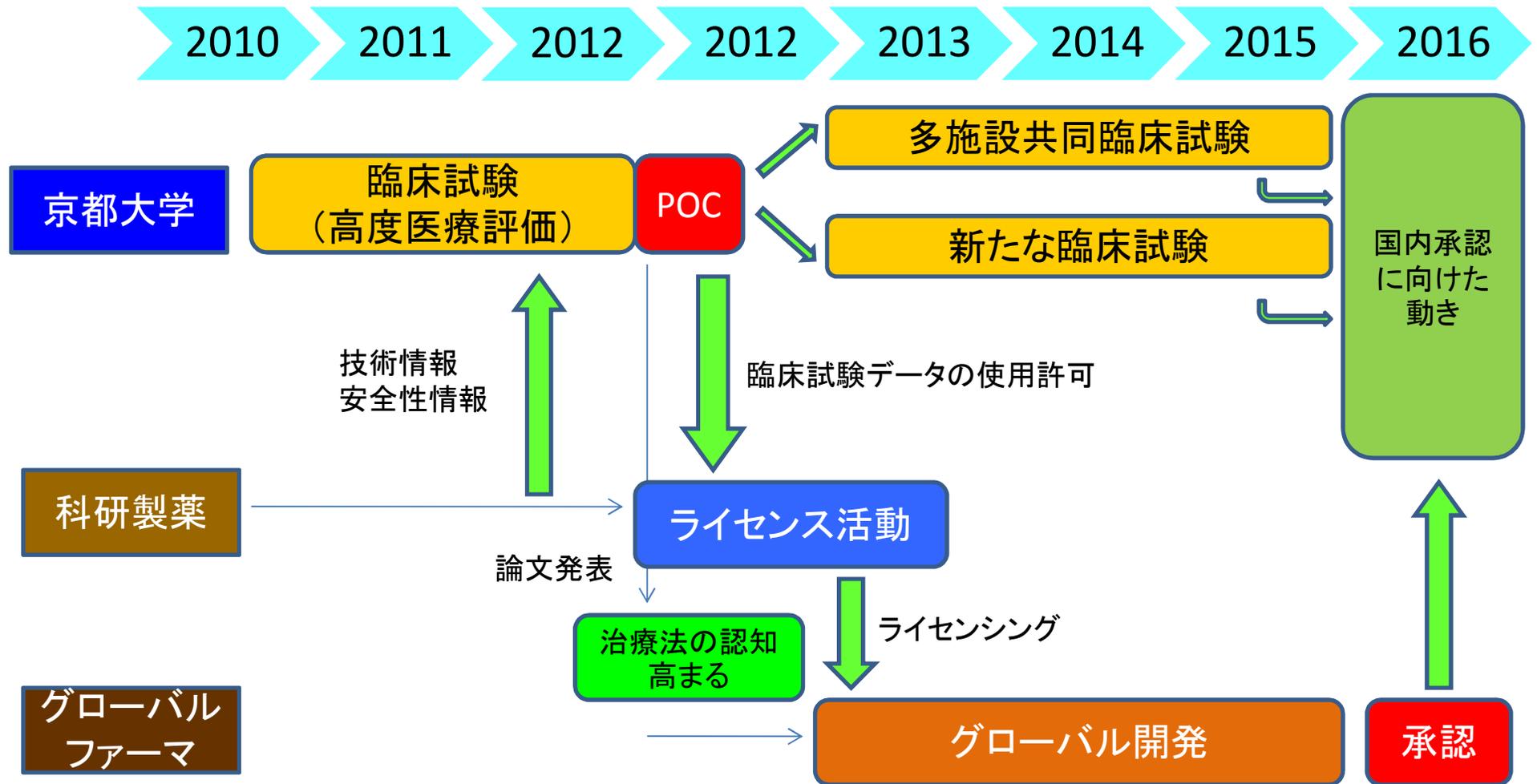
著明な血流改善(レーザー Doppler)



難治性潰瘍の治癒



# b-FGFゼラチンハイドロゲル開発ロードマップ



先-5 (参考1)

26.5.16

先-6

24.10.24

## 先進医療として実施されている技術の報告とその評価について（案）

## 1. 背景

- 従前より、先進医療として実施されている技術の実施状況や実施計画の進捗状況等を評価するため、毎年1回定期報告の集計等を実施してきたが、評価を徹底すべき（漫然と保険併用を継続すべきでない）等の指摘がなされている。
- 平成24年8月24日の高度医療評価会議において、毎年1回実施されている定期報告および試験が終了した後の実績報告を公表すべき、という指摘がなされた。

## 2. 従前の実施方法

## (1) 第2項先進医療

## ① 定期報告（毎年1回）

医療機関は、前年7月1日から当該年の6月30日までの実施状況を当該年8月末までに報告し、事務局はその集計結果を先進医療専門家会議において報告する。

## ② 保険導入に向けた検討（2年に1回診療報酬改定時）

- ・ 診療報酬改定時に保険導入の可否を評価する。
- ・ 先進医療として継続すべきと評価された技術については、必要に応じて施設基準の見直しを行う。

## (2) 第3項先進医療

## ① 定期報告（毎年1回）

実施している医療機関は、前年7月1日から当該年の6月30日までの実施状況を当該年8月末までに報告する。

## ② 試験が終了時の報告

試験が終了した場合、申請医療機関は事務局に報告する。

### 3. 今後の実施方法の概要

1. のような指摘を踏まえ、新たな先進医療制度においては、先進医療として実施されている技術の評価については、以下のように実施してはどうか。

#### (1) 定期報告（毎年1回）

##### 【対象技術】

先進医療 A 及び B の全ての技術

##### 【方法】

- ・医療機関は、前年7月1日から当該年の6月30日までの実施状況を当該年8月末までに報告する。
- ・各技術の報告内容は、事務局の取りまとめを元に、年間実施件数、1件当たり医療費等について確認する。なお、先進医療 A については、本会議において確認することとし、先進医療 B については、技術審査部会において確認した後、結果を本会議へ報告することとする。
- ・年間実施件数が著しく少ない技術等については、必要があれば事務局はその要因等を確認し、実施医療機関に実施体制やプロトコルの見直しの提案等を含めた指摘を行う。
- ・結果については、中医協へ報告する。

#### (2) 保険導入に向けた検討（2年に1回診療報酬改定時）

##### 【対象技術】

先進医療 A の全ての技術及び薬事未承認の医薬品等を伴わない先進医療 B（総括報告書が提出されているものに限る）の技術

##### 【方法】

- ・従前の通り、診療報酬改定時に対象技術の保険導入の可否について、一次評価（3名の構成員による書面評価）及び二次評価（本会議での検討）を行い、その評価結果を中医協へ報告する。
- ・先進医療として継続すべきと評価された先進医療 A の技術については、必要があれば施設基準の見直しを行う。

#### (3) 総括報告（試験終了時）

##### 【対象技術】

先進医療 B の全ての技術

##### 【方法】

- ・申請医療機関は試験が終了した場合に、総括報告書を事務局に提出する。
- ・総括報告書を元に、技術審査部会において以下の対応を行う。
  - 薬事承認申請の効率化に資するかどうか等について、技術的な評価を行い必要な助言等を行う（薬事未承認の医薬品等を伴う技術）。

○保険収載の可否の評価に必要な結果が得られているか等について、技術的な評価を行った上で上記（２）の検討を診療報酬改定時に本会議で行う（上記以外の技術）。

・評価結果は本会議に報告する。

様式第1号

先進医療に係る定期・総括報告書

1. 標題

先進医療名	
実施医療機関名	
使用医薬品 または医療機器	
先進医療承認日	年 月 日
先進医療（予定） 終了日	年 月 日
倫理基準等の遵守	臨床研究に関する倫理指針、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針を遵守し、試料、記録等が適切に保存されていること等を記入してください。
報告書作成日	年 月 日
実施責任医師	
実施者	
問い合わせ窓口	問い合わせ先（担当者の役職及び氏名）： Tel： Fax：

※ 本報告書には、当該先進医療の内容がわかる概略図（1枚程度）を添付すること。

## 2. 概要

臨床研究登録ID（先進医療Aについては該当する場合のみ記入）：
目的：
技術の内容：（1000字以内を目安）
患者数 ① 計画時： 人 ② 中間報告／終了時： 人 【②／③： %、②／④： %】 ③ 日本国内における当該疾病患者数： 人（患者数の根拠： ） ④ 日本国内における当該技術の対象となる患者数： 人（患者数の根拠： ） ⑤ 考察：（現在の進捗状況及び考察、又は終了時の見解を簡潔に記入。）
診断及び主要な組入れ基準：（先進医療Aは該当する部分のみ） [対象疾患]  [選択基準]  [除外基準]
実施計画（スケジュール）：

**評価基準**（先進医療Aについては該当する部分があれば記入）

**[主要評価項目]**

**安全性評価基準：**

**有効性評価基準**

**[副次評価項目]**

**安全性評価基準：**

**有効性評価基準**

**結果の一覧**

（別添）実績報告を添付すること。

**結果の要約**

**安全性の評価結果：**

**有効性の評価結果：**

**発生した有害事象：**

**結論：**

**報告書作成日：** 年 月 日

**（総括報告書の場合、先進医療Bにおいては、下記の事項についても記載すること。）**

**<留意事項>**

総括報告書は、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成8年5月1日 薬審第335号 各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省薬務局審査課長通知）に準拠して作成すること。なお、本臨床研究に含まれない項目については、「該当なし」と記載すること。

**3. 目次：**

**4. 略語・略号及び用語の定義一覧：**

本報告書の中で用いられる略語・略号の一覧表及び用語（専門用語、一般的でない用語又は測定単位）の一覧表、及びそれらの定義を示すこと。また、略語・略号が初めて用いられる箇所では、その正式名称を記載し、括弧内に略語・略号を示すこと。

**5. 倫理：**

**5.1 倫理委員会：**

実施計画及びその修正が、倫理委員会により審査されたことを確認し、記載すること。また、委員会名、委員会における審査の経緯及び指摘事項、及び本臨床研究が承認された年月日を記載し、本報告書に委員とその職名を示した一覧表を添付すること。

**5.2 先進医療の倫理的実施：**

先進医療がヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針等に基づいて実施されたことを確認し、記載すること。また、実施計画書、同意説明文書に基づいて計画を実施していること、及び被験者のプライバシー保護を行っていることを明記すること。

**5.3 患者への情報及び同意：**

インフォームド・コンセントが、いつどのように取得されたか、すべての症例で適切に取得されたかを記載すること。また、患者への説明文書及び同意書の見本を本報告書に添付すること。

**6. 実施責任医師等及び管理組織：**

管理組織については、実施責任医師、実施者、協力者、管理・モニタリング・評価委員会、実施機関、統計担当者、臨床検査施設、開発業務受託機関等を簡潔に記載すること。また、実施責任医師、実施者、及び協力者について、氏名・所属・学位・資格・臨床研究における役割を示した一覧表及び簡潔な（1ページ）履歴書を本報告書に添付すること。

**7. 緒言：**

本技術の背景、根拠、対象疾患、治療法、期間、主要評価項目についての簡潔な記載、及び社会的状況や本技術によって得られると考えられる医療的利益、今後の展望等について簡潔に記載すること。

**8. 実施目的：**

実施目的を記載すること。（2. 概要の「目的」と同様の内容でも構わない。）

**9. 実施計画：**

**9.1 全般的デザインと計画－記述：**

全体的な計画とデザインについて、必要に応じてシェーマ図等を用いて、簡潔かつ明瞭に記述すること。

## 9.2 デザインについての考察：

本計画のデザインで安全性・有効性を評価できることとした根拠と問題点を記載すること。

## 9.3 対象母集団の選択：

### 9.3.1 選択基準：

患者母集団の選択基準を記述し、実施目的に照らしてその母集団が適切であることを考察すること。

### 9.3.2 除外基準：

対象患者の除外基準を特定し、その根拠（例えば、安全性への配慮、管理上の理由又は実施対象としての適切性の不足）を示すこと。

### 9.3.3 患者の治療又は評価の打ち切り：

実施を打ち切る場合の基準があらかじめ定められていれば記述すること。また、被験者について、追跡観察の種類と期間が計画されていれば記述すること。

## 9.4 治療法：

### 9.4.1 治療法：

投与経路、投与方法、用量及び投与スケジュールを詳細に記述すること。

### 9.4.2 治療材料の同定：

治療に使われた材料、機器について、簡潔に記述すること。

### 9.4.3 患者の割付け方法：

### 9.4.4 用量の選択：

各患者に投与された材料の用量を示し、その用量選択の根拠（例えば、動物実験のデータ）を記述すること。

### 9.4.5 各患者の用量の選択と投与時期：

各患者に投与される材料の用量を選択する手順及び投与の時期について記述すること。

### 9.4.6 盲検化：

特定の患者又は全ての患者について、どのような状況で開鍵することとしたか、その際に従う手順及び誰が患者コードを参照できたかも含め、盲検化を行うために用いた特定の手順を示すこと（例えば、容器のラベルの貼り方、盲検を破ったことが判るようなラベル）。

### 9.4.7 前治療及び併用療法：

実施開始前及び実施期間中に使用が認められた薬剤と使用方法、それらの使用が記録されたか否か及びその記録方法、並びに許容又は禁止された併用療法に関する取り決め及び手順を記述すること。許容された併用療法が実施に及ぼした影響について考察すること。

### 9.4.8 治療方法の遵守：

治療方法の遵守の確認及び記録のためにとられた手段について記述すること。

## 9.5 安全性及び有効性の項目：

### 9.5.1 安全性の項目：

安全性を判定するために用いる主たる測定項目及びエンドポイントを明確に規定すること。また、測定項目が選択された理由も示すこと。

### 9.5.2 有効性の項目：

有効性を判定するために用いる主たる測定項目及びエンドポイントを明確に規定すること。また、測定項目が選択された理由も示すこと。

### 9.5.3 測定項目の適切性：

安全性又は有効性の評価法が標準的なものでなかった場合、その信頼性、正確性及び適切性について記述すること。

### 9.5.4 濃度の測定：

## 9.6 データの品質保証：

データの品質を保証するために実行された品質保証及び品質管理の方法について簡潔に記述すること（例えば、実施者の訓練、カルテ記載やデータ収集に関する標準業務手順書の策定、モニタリング、監査の実施）。

## 9.7 統計手法と症例数の決定：

### 9.7.1 統計及び解析計画：

統計解析、比較及び検定の計画について記述すること。

### 9.7.2 症例数の決定：

計画された症例数及びその設定根拠、例えば統計的な考察又は実施上の制約を提示すること。

## 9.8 実施又は計画された解析に関する変更：

実施開始後に行われた実施又は計画された解析に関する変更を全て記述すること。また、変更の時期と理由、変更を決定するために用いた手順、変更の責任者等を記載すること。

## 10. 対象患者：

### 10.1 患者の内訳：

対象となった各患者について、年齢、性別、診断名、既往症、用いた材料、及び用法に関する詳細（例えば、投与日時、投与部位、投与量）を明記すること。

### 10.2 実施計画書からの逸脱：

実施への組み入れ又は除外基準、実施方法、患者の管理又は患者の評価に関する重要な逸脱について全て記述すること。

## 11. 有効性の評価：

### 11.1 解析したデータセット：

有効性の解析に採用した患者を正確に定義すること。

### 11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性：

### 11.3 治療の遵守状況の測定：

解析対象となった症例が逸脱無く治療が行われたかを記述すること。

#### **11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表：**

##### **11.4.1 有効性の解析：**

主要な有効性の測定値すべてを項目毎に一覧にし、解析を行った上、有効性に関する考察を行い一定の結論を記述すること。

##### **11.4.2 統計・解析上の論点（該当する部分について記入のこと）：**

- 11.4.2.1 共変量による調整
- 11.4.2.2 脱落又は欠測値の取扱い
- 11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング
- 11.4.2.4 多施設共同研究
- 11.4.2.5 多重比較・多重性
- 11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用
- 11.4.2.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験
- 11.4.2.8 部分集団の検討

##### **11.4.3 個別反応データの作表：**

##### **11.4.4 材料の用量，材料濃度及びそれらと反応：**

##### **11.4.5 材料－患者の相互作用：**

##### **11.4.6 患者ごとの表示：**

##### **11.4.7 有効性の結論：**

#### **12. 安全性の評価：**

##### **12.1 安全性の解析：**

安全性に関するデータについて、全身症状、血液、尿検査等の評価項目毎に図表などを用いて記載し、統計学的解析結果についても記述すること。

##### **12.2 有害事象：**

臨床研究期間中に発生した全ての有害事象を一覧にまとめ、それらに対する考察を安全性評価の観点から記載すること。

##### **12.2.1 有害事象の簡潔な要約：**

##### **12.2.2 有害事象の表示：**

##### **12.2.3 有害事象の分析：**

##### **12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表：**

##### **12.3 死亡、その他の重篤な有害事象：**

##### **12.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表：**

- 12.3.1.1 死亡
- 12.3.1.2 その他の重篤な有害事象
- 12.3.1.3 他の重要な有害事象

##### **12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述：**

**12.3.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察 :**

**12.4 臨床検査値の評価 :**

**12.4.1 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 :**

**12.4.2 各臨床検査項目の評価 :**

12.4.2.1 臨床検査値

12.4.2.2 個々の患者の変化

12.4.2.3 個々の臨床的に重要な異常

**12.5 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 :**

**12.6 安全性の結論 :**

**13. 考察と全般的結論 :**

本報告書の総括として、考察と結論をまとめる。全ての新しい又は予想外の所見を明確にし、その意義を説明すること。また、結果の臨床的適切性及び重要性について論じること。

**14. 引用文献の一覧表 :**

関連する文献一覧表を提出すること。引用文献は、バンクーバー規約で国際的に認められている基準、又は「Chemical Abstracts」に使用されている方式に従って示すこと。

**15. 付録 :**

実施計画書、倫理委員会委員の一覧、実施責任医師等の一覧等を付録として添付すること。

