

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 北村 惣一郎 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。(遺伝子治療臨床研究に関する指針を遵守しており、また、 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。既に臨床試験の実績があるので、現時点では問題ない。)
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。(可能性) <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 海外での第Ⅲ相試験等の結果によるが、遺伝子治療は高額になるため、費用対効果の判断も必要となる。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 6例と少ない症例数で非盲検単群試験の意義は、既に技術審査部会での議論の通り、高いものではない。ただし、本試験の結果を、改正薬事法の「再生医療等製品」における申請で今後活用できる可能性もあることから、先進医療Bとして行うことは認めてよいと思われる。

先進医療会議構成員の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成 26 年 7 月 16 日
所属：大阪大学医学部附属病院
老年・高血圧内科
氏名：樂木 宏実

1. 「アンジェス社では、海外での追加第Ⅲ相臨床試験の準備中」とあるが、現在の状況について、より詳細な状況をお知らせ願いたい。
※ 本先進医療と、計画中の海外での試験における、用法用量等の相違点などについて、わかる範囲で検討を行うことが必要であるため。

【回答】

アンジェス社では、海外での追加第Ⅲ相臨床試験（以下、国際共同第Ⅲ相試験）の準備を完了し、被験者のスクリーニングが開始されています。平成 26 年 7 月 16 日現在、治験薬の投与は行われていない状況です（同年 8 月に投与開始される予定です）。

当該国際共同第Ⅲ相試験は、プラセボを対照とした多施設共同、無作為化、二重盲検試験として実施され、北米、欧州及び南米で 500 例を目標に実施されます。

対象は本先進医療と同様ですが、投与対象肢の大切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定し、AMG0001 の患肢温存の効果を検討することになります。

申請医療機関が考えている AMG0001 の国内での開発目的は、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対する症状を改善する治療薬の開発です。規制当局との相談も踏まえて、従来国内臨床試験の成績との対比が可能となるよう、本先進医療での AMG0001 の用法・用量や主要評価項目は、従来国内試験と同様に設定しています。

一方、海外では AMG0001 の求める効能・効果や用法・用量が異なり、一回当たりの用量は同じですが、用法は投与間隔や投与回数に違いがあります。

したがって、国内と海外では、全く別な開発となり、本先進医療は、別途、国内開発のために必要な試験になります。

また、本先進医療は、新しく制度化された「条件及び期限付承認制度」等の枠組みを活用した国内開発促進のために実施しますので、本先進医療の成績によっては、海外に先駆け AMG0001 が国内において承認申請されるものと想定しています。

先進医療会議構成員の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成 26 年 7 月 25 日

所属：大阪大学医学部附属病院

老年・高血圧内科

氏名：樂木 宏実

1. 目標症例数の妥当性について

先進医療技術審査部会での検討でもあったとおり、本臨床試験によって AMG0001 の有用性に関する結論は導き出せるものではない。そこで以下の点について伺いたい。

- ① アンジェス MG 社が、PMDA への製造販売承認申請を取り下げた理由について詳細にお答え頂きたい。
- ② ①の理由を、本臨床試験で補完することができるのか。
- ③ アンジェス MG 社が国内での開発を取り下げながら、大学側が先進医療 B を利用して開発を継続したいと考えている。資料が十分開示されていないことの背景には、両者の意思疎通不足もあると考えられるが、いかがか。

なお、守秘義務等で回答が難しい場合は、その旨回答頂きたい。

【回答】

AMG0001は、大阪大学で創成された血管新生作用を有する慢性的な虚血性疾患等への開発が期待されている革新的な治療薬です。大阪大学で積み重ねられた基礎研究や臨床研究の成果をアンジェスMG社に移転し、その後はアンジェスMG社において、AMG0001の開発が継続されています。

アンジェスMG社は、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（以下、AMG0001-JN-101試験）」及び「ビュルガー病を対象とした一般臨床試験」を実施し、主要試験であるAMG0001-JN-101試験において、主要評価項目として設定した「安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果」を認めたことから、2008年3月27日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請しました。

しかし、臨床試験のデータ不足ということでアンジェスMG社は2010年9月17日に当該製造販売承認申請を取り下げました。アンジェスMG社は、その後、当該

適応症における国内開発には消極的となり、海外開発中心の開発戦略になっています。

このような経緯から、AMG0001は薬事承認されるに至っていませんが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられます。しかし、アンジェスMG社では、現在、海外での追加第Ⅲ相臨床試験の準備中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況です。したがって、今回、医師が主導する形で本臨床試験を実施し、AMG0001の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の国内開発の参考となるデータを得ることを目指すこととなりました。

安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病の治療法としては、抗血小板薬、末梢血管拡張薬及び抗凝固薬等による内科的治療、バルーンカテーテル、ステント及びアテレクトミーによる血管内治療、並びに血行再建術による外科的治療等がありますが、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者さんの症状を改善する十分な治療手段がない状況にあります。

AMG0001は、これまでの臨床試験成績から、このような患者の治療手段となる可能性があり、その医療上の意義は極めて高いと考えています。

このような状況の中、平成25年11月27日付けで、「薬事法等の一部を改正する法律」が公布され、1年以内に施行される状況となりました。当該法改正には、「再生医療等製品」の項目が新しく設定され、「条件及び期限付承認制度」も定められ、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認される仕組みが導入されました。遺伝子治療薬も、再生医療等製品として位置づけされています。

大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科では、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対するAMG0001の症状改善効果が認められていることに着目し、新しく制度化された「再生医療等製品」の枠組みや「条件及び期限付承認制度」を活用した開発促進について、規制当局との相談を重ねた結果、先進医療制度を活用し、当該新制度を適用することが望ましいとの見解をいただきました。

アンジェスMG社では、国内開発に消極的でしたので、このような開発の可能性を打診したところ、AMG0001の提供及び開発情報の提供等に了承いただきました。アンジェスMG社では、本遺伝子治療臨床研究が先進医療として実施され、当該成果を活用して承認申請が可能となった場合に、国内開発の再開を検討することになっています。

また、「条件及び期限付承認制度」での承認となった場合は、PMDAの求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェスMG社により実施されることとなります。

申請医療機関としては、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対し、早期に新医療技術を開発する医療上の意義は極めて高いと考えており、本遺伝子治療臨床研究の成果によっては、継続開発する企業も存在することから、その開発の可能性は低くないと考えています。

よって、これらの状況に基づいて、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する早期の新医療技術開発のため、申請医療機関が本臨床試験を実施することといたしました。

本臨床試験では、規制当局との相談に基づき、これまでの実施された試験との対比が可能となるよう、評価項目に関しては、あえてこれまでの試験と同一の設定としております。本臨床試験では、AMG0001を対象肢の虚血部位に対して、1部位あたり0.5 mgずつ8部位（合計4.0 mg）に筋肉内投与し、4週間の間隔をあけて2回投与します。治療期8週後において改善傾向が認められない場合には、更に3回目の投与を実施します。当該投与方法は、これまで行われた国内臨床試験において、アンジェスMG社が実施したビュルガー病を対象とした一般臨床試験のみで設定されました。一方、国内では閉塞性動脈硬化症患者に対するAMG0001の3回投与の投与経験はありません。したがって、本臨床試験において、閉塞性動脈硬化症患者に対する3回投与の追加データが得られる可能性があります。申請医療機関側としましては、これらのデータを示すことが、AMG0001の開発の一助となり、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する新医療技術の開発につながるものと考えております。

「HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療（整理番号 B034）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、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

先進医療の名称：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
適応症：内科的治療に抵抗性で、血行再建術の適用が困難な安静時疼痛又は潰瘍症状を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>外科的治療の適用が困難であり、内科的治療に抵抗性の安静時疼痛又は潰瘍症状を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の症状を改善する標準的な治療法は存在せず、リスクファクター除去や保存療法により経過観察せざるを得ず、趾肢切断となる患者が後を絶たない状況である。</p> <p>HGF遺伝子（AMG0001）を用いた血管新生療法は、標的（筋肉）細胞内に導入されたHGF遺伝子により発現するHGFが血管新生と血流増加をもたらし、虚血症状を改善する治療法であり、慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の治療薬としての効果が期待される。病変部位局所での継続的なHGF産生を実現するAMG0001による遺伝子治療は、局所での虚血状態が慢性的な症状を呈する病変に適した画期的な先進的な治療であると考えられる。</p> <p>（概要）</p> <p>代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者に対するAMG0001の筋肉内投与の有効性及び安全性を検討するために、同患者を対象に以下の方法で治療を行い、主要評価項目を(1) Fontaine分類III度の患者：安静時疼痛（VAS）の改善（投与前値から20 mm以上減少した場合を「改善」と定義）、(2) Fontaine分類IV度（潰瘍）の患者：潰瘍の改善（：投与前値から75%以下に潰瘍が縮小した場合を「改善」と定義する）とする多施設共同前向き非盲検単群試験。予定登録症例数は6例。AMG0001を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して1部位あたり0.5 mgずつ8部位（合計4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は4週間の間隔をあけて2回行う。治療期8週後において改善傾向が認められない場合には、更に3回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、AMG0001の1回目投与12週後に行う。希釈後のAMG0001の1部位あたりの投与液量は3.0 mLとし、投与対象筋が小さい場合には2.0 mLまで減じてよい。注射部位はエコーガイド下で虚血の状態により被験者ごとに決定する。</p> <p>（効果）</p> <p>これまでに実施された当院及びアンジェス社における同適応症に対する AMG0001 の臨床試験において、薬物治療抵抗性で血行再建術治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉</p>

塞性動脈硬化症又はビュルガー病) 患者の安静時疼痛及び潰瘍症状の改善が示唆されている。AMG0001 は、既存療法が適用されない当該患者に対する症状を改善することが期待される。

また、これまで実施されてきた AMG0001 の臨床試験から得られた情報に基づき、AMG0001 の安全性プロファイルを検討した結果、AMG0001 に特有の注視すべき有害事象は認められておらず、比較的高い頻度で認められた有害事象は、投与手技に関連する事象であった。

(先進医療に係る費用)

患者の負担額は無償とする。以下に内訳を記載する。

- ・医療機器使用料の内訳：該当せず。
- ・人件費：59,000円（大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学が拠出する。）
- ・医療材料、医薬品等：214万6,000円/人（アンジェスMG株式会社より無償提供を受ける。）

申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成26年6月12日（木） 16:00～17:05
(第18回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、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) 第18回先進医療技術審査部会資料2-6、2-7 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 18 回先進医療技術審査部会

資料2-6

平成 26 年 6 月 12 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B034)

評価委員 主担当：一色 _____
副担当：柴田 _____ 副担当：佐藤 _____ 技術委員：一 _____

先進医療の名称	HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者に対する AMG0001 の筋肉内投与の有効性及び安全性を検討するために、同患者を対象に以下の方法で治療を行い、主要評価項目を(1)Fontaine 分類 III 度の患者：安静時疼痛（VAS）の改善（投与前値から 20 mm 以上減少した場合を「改善」と定義）、(2)Fontaine 分類 IV 度（潰瘍）の患者：潰瘍の改善（:投与前値から 75%以下に潰瘍が縮小した場合を「改善」と定義する）とする多施設共同前向き非盲検単群試験。予定登録症例数は 6 例。</p> <p>被験薬を対象肢の虚血部位に対して 1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は 4 週間の間隔をあけて 2 回行う。治療期 8 週間において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、被験薬の 1 回目投与 12 週間後に行う。</p>

【実施体制の評価】 評価者：一色 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
・注射部位の選定に際しては AMG0001 投与マニュアルを遵守して最大限の標準化を図ること。		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		

説明文書は、既存の治療法の説明を含め（ただし、本治療法に組み入れられるのは薬物療法等が功を奏さず、かつ、外科手術が困難ないしリスクが高いと考えられる場合のみ）、説明されるべき事項は具備されている。アンジェスが臨床研究の費用を負担するが、そのことおよびCOIへの対応については記載されている。この投与による有害事象が想定しうるが、補償保険に加入している。患者相談等の対応も適切である。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

- ・ 申請書 様式第3号 先進医療の実施計画 p20-21 の「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」に事実関係を誤解させる記述があるので修正を求めた（この症例数はPMDA 対面助言を経て設定されている旨説明されているものの、あくまで期間内に集積可能な人数から設定されたものであり、提出された書類を見る限り、この目標症例数で有効性等の評価に関して積極的な主張ができるとのPMDAの判断は下されていない）。
- ・ 前項とも関連するが、（申請医療機関の書類中にもその旨記されているが）本臨床試験によって AMG0001 の有効性・安全性に関して検証的な結論が導けるものではない。また、AMG0001 の薬事承認申請時の審査過程で PMDA から要求されたデータが本臨床試験のみで得られるとも考えがたい。一方で、①国内と異なる用法・用量によるものではあるが国内試験と同様の対象に対して下肢切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定した AMG0001 の第Ⅲ相試験計画が海外で進められていること、②現時点での見込みには過ぎないものの国内で「条

件及び期限付き」の薬事承認後に PMDA の求める追加の臨床試験が市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることになるとの説明が申請医療機関からなされていることから、将来それらの結果が得られることを前提とするならば、PMDA における審査の過程で議論となった事項の「一部」に対して本臨床試験のデータが活用できる余地もあると考え得る。そのため、試験実施計画書等の評価の観点からは、本臨床試験を先進医療 B として実施すること自体は許容されるものと判断した。

- ・なお、薬事承認申請時に提出される資料の全てが提示されている訳では無く、また、PMDA とアンジェス社との間の審査時の議論は開示されておらず、今回の評価において本臨床試験の実施を許容できると判断することは、将来の薬事承認申請時の PMDA の評価・判断を縛るものにはなり得ないことを申し添える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	6例		予定試験期間	総試験期間：1年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <p>本臨床試験によって AMG0001 の有用性に関する結論を導き出せるものではないが、本試験の結果が今後の総合的な判断材料として使用されうる点で先進医療 B として実施することの意義はあると評価する。</p>				

先進医療審査の指摘事項（一色構成員）に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成26年5月28日
所属：大阪大学医学部附属病院
老年・高血圧内科
氏名：樂木 宏実

1. 評価項目（副次的としても）の中に皮膚灌流圧（SPP）を入れていないことについてご説明ください。

【回答】

アンジェスMG株式会社（以下、アンジェス社）が実施した「AMG0001のピュルガー病を対象とした一般臨床試験（AMG0001-JN-102試験）」においては、AMG0001（以下、本薬）投与による血管新生と血流増加を評価する代替指標として、組織の微小循環の評価が可能とされる皮膚灌流圧（SPP）を有効性の副次的評価項目として設定しました。当該の測定法の特徴を以下に示します。

・ 皮膚灌流圧測定

レーザードブラを用いた皮膚レベルの微小循環測定に適した測定法である。レーザーの透過深度は皮膚表面から1～2mm程度であり、測定対象は皮膚の毛細血管レベルの血流である。レーザードブラは、繊細な計測法であるため、プローブのわずかな位置変化により測定結果が大きく異なる結果になる。また、皮膚血流は交感神経支配であることから、安定した室温・環境下においてベッド上で安静測定することが必要であり、安静時痛のある症例では測定に苦労することも多い。

当該測定法は、厳密な測定環境が要求されることから、単回測定による診断や全身的な内科的治療の経時的変化を観察する連続測定の場合のように、プローブを固定貼付したままの状態評価には優れていると考えます。しかし、本薬のように効果が一定期間後に観察されるような治療法の場合、一旦プローブをはずし、一定期間後に、再度、プローブを再貼付するため、プローブを完全に同一箇所へ貼付することや測定環境を完全に同一環境にすることが難しく、測定環境のわずかな違いにより、測定値がばらつき、適正な評価を行うことが困難となります。さらに、多施設共同研究の場合、施設間差から、更に評価の難易度は高まると考えています。AMG0001-JN-102試験においても、測定値のばらつきから、評価は困難となりました。

したがって、このような理由から、本臨床研究が多施設試験であることも鑑み、当該測定法は採用しませんでした。

なお、平成 25 年 11 月 14 日に実施した医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)による医薬品戦略相談(戦 P93)においても同様の照会事項が PMDA から発出され、同様の回答を行うことにより、PMDA の了承が得られています。

2. 8 か所の注射部位の具体的な決定方法について説明をお願いします。説明文書にある虚血部位の範囲をどのように決定しているのでしょうか。潰瘍がある場合や色調の悪い部位ではどうしているのでしょうか。

【回答】

閉塞(虚血)部位や注射部位の決定につきましては、「AMG0001投与マニュアル」を作成しており、それを以て本薬投与の標準化を図ります。

なお、アンジェス社が実施した「AMG0001の閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(AMG0001-JN-101試験)」及び「AMG0001のビュルガー病を対象とした一般臨床試験(AMG0001-JN-102試験)」においても同様のマニュアルを用いて投与の標準化を図っています。

また、当該投与マニュアルでは、原則として、閉塞部位付近か、又は良好な側副血行路の血流が減弱する領域などを投与部位とすることが規定されていますので、潰瘍や極めて色調が悪い部位は投与部位として選択されないことになります。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成26年6月3日

所属：大阪大学医学部附属病院
老年・高血圧内科

氏名：樂木 宏実

1. 本治療法の開発は既に企業によって行われており、薬事承認申請を一度取り下げてはいるものの企業が開発の意志を失ったわけではなく、実際海外では第Ⅲ相試験が計画されている。そのような状況において、企業ではなく申請医療機関が今般の臨床試験を実施することになった経緯・本来企業が治験として追加臨床試験を実施するよう求められている状況で、申請医療機関が今回の臨床試験を実施することとなった経緯について説明すること（様式第3号 先進医療の実施計画p7の記載について、より具体的に説明されたい）。

【回答】

AMG0001は、大阪大学で創成された血管新生作用を有する慢性的な虚血性疾患等への開発が期待されている革新的な治療薬です。大阪大学で積み重ねられた基礎研究や臨床研究の成果をアンジェス社に移転し、その後はアンジェス社において、AMG0001の開発が継続されています。

アンジェス社は、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（以下、AMG0001-JN-101試験）」及び「ビュルガー病を対象とした一般臨床試験」を実施し、主要試験であるAMG0001-JN-101試験において、主要評価項目として設定した「安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果」を認めたことから、2008年3月27日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請しました。

しかし、臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は2010年9月17日に当該製造販売承認申請を取下げました。アンジェス社は、その後、当該適応症における国内開発には消極的となり、海外開発中心の開発戦略になっています。

安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病の治療法としては、抗血小板薬、末梢血管拡張薬及び抗凝固薬等による内科的治療、バルーンカテーテル、ステント及びアテレクトミーによる血管内治療、並びに血行再建術による外科的治療等がありますが、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者さんの症状を改善する十分な治療手段がない状況にあります。

AMG0001は、これまでの臨床試験成績から、このような患者の治療手段となる可能性があり、その医療上の意義は極めて高いと考えています。

このような状況の中、平成 25 年 11 月 27 日付けで、「薬事法等の一部を改正する法律」が公布され、1 年以内に施行される状況となりました。当該法改正には、「再生医療等製品」の項目が新しく設定され、「条件及び期限付承認制度」も定められ、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認される仕組みが導入されました。遺伝子治療薬も、再生医療等製品として位置づけられています。

大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科では、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対する AMG0001 の症状改善効果が認められていることに着目し、新しく制度化された「再生医療等製品」の枠組みや「条件及び期限付承認制度」を活用した開発促進について、規制当局との相談を重ねた結果、先進医療制度を活用し、当該新制度を適用することが望ましいとの見解をいただきました。

アンジェス社では、国内開発に消極的でしたので、このような開発の可能性を打診したところ、AMG0001 の提供及び開発情報の提供等に了承いただきました。アンジェス社では、本遺伝子治療臨床研究が先進医療として実施され、当該成果を活用して承認申請が可能となった場合に、国内開発の再開を検討することになっています。

また、「条件及び期限付承認制度」での承認となった場合は、PMDA の求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることとなります。

申請医療機関としては、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対し、早期に新医療技術を開発する医療上の意義は極めて高いと考えており、本遺伝子治療臨床研究の成果によっては、継続開発する企業も存在することから、その開発の可能性は低くないと考えています。

よって、これらの状況に基づいて、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する早期の新医療技術開発のため、申請医療機関が今回の臨床試験を実施することといたしました。

本臨床研究では、規制当局との相談に基づき、これまでの実施された試験との対比が可能となるよう、評価項目に関しては、あえてこれまでの試験と同一の設定としております。ただ、本臨床研究では、AMG0001 を対象肢の虚血部位に対して、1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4.0 mg）に筋肉内投与し、4 週間の間隔をあけて 2 回投与します。治療期 8 週間後において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施します。当該投与方法は、これまで行われた国内臨床試験において、アンジェス社が実施したビュルガー病を対象とした一般臨床試験のみで設定されました。一方、国内では閉塞性動脈硬化症患者に対する AMG0001 の 3 回投与の投与経験はありません。したがって、本臨床研究において、閉塞性動脈硬化症患者に対する 3 回投与の追加データが得られる可能性があります。申請医療機関側としましては、これらのデータを示すことが、AMG0001 の開発の一助とな

り、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する新医療技術の開発につながるものと考えております。

2. この臨床試験を実施することで申請された治療法の有効性を証明するデータを得ることはできないはずであるが（この点については申請医療機関側でも同様の認識であると思料する）、それでもこの試験を実施するのであれば、結果として取り下げられた薬事承認申請時に問題となった課題のうち、どのような課題がこの試験によって解消され得るのかを明らかにする必要がある。

薬事承認申請の申請者と本先進医療の申請医療機関とは別組織であるが、少なくとも本臨床試験を実施することを正当と考える理由については申請医療機関側でも説明できるはずである。本臨床試験のデータがどのような課題を解決することに繋がると考えているのか、及び、どのような形で薬事承認に寄与すると考えているのか、申請医療機関としての見解を提示されたい（様式第3号 先進医療の実施計画 p7 の記載について、より具体的に説明されたい）。

【回答】

ご指摘の回答は、本回答書の照会事項 1 の回答に示しました。当該回答をご参照ください。

3. 海外で計画中の第Ⅲ相試験とは別に今回申請されている臨床試験が必要な理由・今回の臨床試験が果たす役割を明確にする必要がある。開発ロードマップを、海外第Ⅲ相試験に係わる情報を盛り込んだ上で本臨床試験の役割が明確になるよう改訂すること。

【回答】

本回答書の照会事項 1 の回答に示したように、申請医療機関が考えている AMG0001 の国内での開発目的は、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対する症状の改善する治療薬の開発です。規制当局との相談も踏まえて、これまでの臨床試験の成績との対比が可能となるよう、AMG0001 の用法・用量や、主要評価項目はこれまで実施されてきた臨床試験と同様です。

一方、アンジェス社が海外で実施する第Ⅲ相試験では、対象は国内試験と同様ですが、下肢切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定し、AMG0001 の患肢温存の効果を検討することになります。用法・用量も本遺伝子治療臨床研究とは異なります。これまでの海外第Ⅱ試験成績を参考に、第Ⅲ相試験が計画されています。

したがって、国内と海外では、AMG0001の求める効能・効果や用法・用量が異なることから、全く別な開発となり、今回申請した臨床試験は、別途、国内開発のために必要になります。

また、本回答書の照会事項1の回答に示したように、今回申請した臨床試験を先進医療として実施することにより、新しく制度化された「条件及び期限付承認制度」等の枠組みを活用した開発促進を目指しますので、今回申請した臨床試験の成績によっては、国内では、海外よりもかなり早く承認申請されるものと想定しています。

したがって、海外第Ⅲ相試験の成果を反映した「薬事承認申請までのロードマップ」を策定することは困難とされます。

申請医療機関としては、「条件及び期限付承認制度」での承認が可能となったならば、PMDAの求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることとなりますので、この追加の臨床試験成績による再承認申請時に、当該海外第Ⅲ相試験の成績が活用されるものと想定しています。

このような状況から、開発ロードマップについては、現状を維持することが適切であると考えています。

4. 「遺伝子治療臨床研究実施計画書」では100点の参考文献等が引用されている。今回提出された先進医療の申請資料としては、このうち約1/3を占めるアンジェス社社内資料は添付されていない。申請医療機関内での審査時にもこの社内資料は添付されなかったのか、あるいは先進医療の申請資料においてのみ添付を省略されたのか、いずれであるのか、事実関係を確認させてほしい。

【回答】

申請医療機関内での審査時にも、当該アンジェス社の社内資料は添付されておらず、本遺伝子治療臨床研究実施計画の厚生労働大臣への申請時も同様に対応しました。

今回のAMG0001遺伝子治療では、過去に臨床試験で使用した遺伝子治療薬（AMG0001）と同一物を使用し、患者対象、用法・用量、評価項目等の試験計画は、過去に大阪大学医学部附属病院やアンジェス社で実施した臨床試験のものとほぼ同様で、特段、新規性を認めるものではなかったことから、当該対応が可能であると判断しました。

また、本遺伝子治療臨床研究実施計画書は、文部科学省及び厚生労働省の定める「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成20年12月1日一部改正）」に従い作成されています。当該指針の目的は、品質及び安全性の審査に重点が置かれ、遺伝子治療臨床研究実施計画の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的とされており、厚生労働省では当該指針へ

の適合性が審査されます。一般的に、遺伝子治療臨床研究実施計画書には、通常の臨床試験実施計画書と比較し、製造方法、規格及び試験方法、品質試験及び非臨床試験等のデータが詳細に記載されています。

今般、このような本遺伝子治療臨床研究の背景から、申請医療機関内での審査では本遺伝子治療臨床研究実施計画に記載されているデータのみでの審査を可能と判断し、公表論文のみを添付し、アンジェス社の保有する社内資料につきましては、必要に応じて開示請求する方針としました。

ご参考までに、本遺伝子治療臨床研究実施計画につきましては、平成 26 年 4 月 7 日付けで、大阪大学医学部付属病院長から厚生労働大臣あてに申請され、平成 26 年 5 月 14 日付けで、厚生労働大臣から「実施して差し支えない」旨の意見書（厚生労働省発科 05141 号）を受領しております。

また、本件は、平成 26 年 5 月 26 日に開催されました厚生科学審議会科学技術部会で報告されており（<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000046934.html>）、情報公開されています。

5. 様式第 3 号 先進医療の実施計画 p20-21 の「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」について。

ここには先行研究の症例集積頻度に基づき「適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、被験者である 1 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を、8 施設と算定した。したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 1 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。当該症例数の設定については、2013 年 11 月 14 日に実施された PMDA 対面助言を経て、設定されている。」と記されている。

しかし臨床試験実施計画書（遺伝子治療臨床研究実施計画書）p79 11.16.1.4 の記載（あるいは PMDA との対面助言時資料）によると、実際には、8 施設で 1 年間に登録可能な症例数として 6 例が設定されたものであるはずである。本臨床試験計画立案の経緯を踏まえると、現在の申請書の記載は PMDA との対面助言の内容を誤解させるものであり不適切である。PMDA との対面助言での議論が正確に反映された記載となるよう、6 例の設定は実施可能性の観点から算出されたものである旨、変更する必要がある。

なお、臨床試験実施計画書の p51 「11.8.4 目標登録症例数の集積の可能性」の記載も同様である。ただし、臨床試験実施計画書については、p79 11.16.1.4 の記載が正しいものであるとの認識であれば、本件のみのために改訂・改正を行う必要はない（他に大きな変更が生じた際に合わせて修正するという対応で構わない）。

【回答】

ご指摘いただきましたとおり、本遺伝子治療臨床研究の予定症例数の設定根拠につきましては、本遺伝子治療臨床研究実施計画書の p79 「11.16.1.4 目標登録被験者数の設定根拠」の記載が正しいものであるとの認識をしています。6例の設定は、実施可能性の観点から算出しました。

様式第3号「先進医療の実施計画（p20-21）」に記載しました「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」の文章を改めます。

また、本遺伝子治療臨床研究実施計画書（p51）「11.8.4 目標登録症例数の集積の可能性」の記載につきましては、次回の当該文書改訂時に記載修正いたします。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）に対する遺伝子治療

治療の概要

- 下肢の血管がつまり、じっとしていても足が痛かったり、潰瘍の症状がある方が試験の対象です。
- 下肢の筋肉内8か所に薬を注射して、血行を再開し、歩行距離をのばしたり、痛みや潰瘍を改善したりする治療法です。
- 1箇月間隔で、2～3回投与を行います。
- 外来でも入院でも試験に参加できます。

治療のようす



遺伝子治療薬の投与



1) 2回投与で効果が認められない場合は、3回目投与を行う。

慢性動脈閉塞症の症状

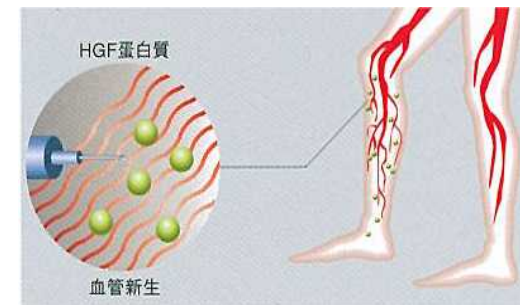
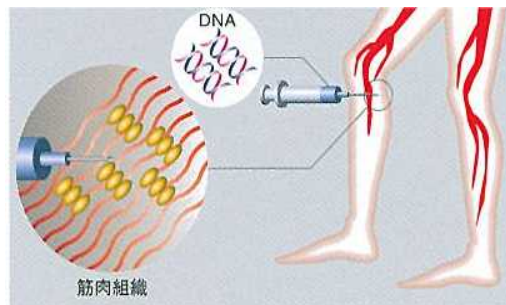


じっとしていても足が痛い



潰瘍

期待される治療効果



遺伝子治療前

遺伝子治療後



薬事承認申請までのロードマップ(治験並行型)

先進医療技術の名称: HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
 試験薬名: AMG0001 (一般名:ペペルミノゲンペルプラスミド; 製品名: コラテジェン)
 先進医療での適用疾患: 慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病)

当該先進医療における適格性基準及び予想される有害事象

- 選択基準:
1. 本人の自由意思による文書同意が得られた患者
 2. 同意取得時の年齢が満20歳以上85歳未満の患者
 3. 投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に、CTA又はMRAにより確認される閉塞又は狭窄部位がある患者 など
- 除外基準:
1. 投与対象肢又は非対象肢に壊死化している潰瘍、腱又は骨が露出している潰瘍を有する患者
 2. 悪性新生物を有する患者、同意取得前2年以内に悪性新生物の既往のある患者
 3. 同意取得前90日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者 (ただし、小切開、Necrotomy、抜爪などの局所処置は除く) など
- 予想される有害事象 (副作用) : 注射部位疼痛、神経痛、四肢痛など

臨床研究

- 試験名: HGFプラスミドを用いた末梢血管疾患 (閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病) の治療のための遺伝子治療臨床研究
- 試験デザイン: 2ステージ、用量漸増オープンラベル試験
- 期間: 2001年5月～2003年1月
- 被験者数: 22症例
- 結果の概要: 1. 安全性上の問題はなかった。
2. 71%の症例で最大歩行距離が改善し、64%の症例で潰瘍の改善が認められ、62%の症例で安静時疼痛の改善が認められた。

治験 (終了) / アンジェスMG社

- 試験名: AMG0001の閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対象無作為化二重盲検比較試験
- 試験デザイン: 無作為化二重盲検比較試験
- 期間: 2004年1月～2007年12月
- 被験者数: AMG0001群: 29例、プラセボ群: 15例
- 結果の概要: 1. 12週後において、AMG0001群で有意な潰瘍の改善がみられ、複合した改善率でも有意差を認めた。
2. 安全性上の問題はなかった。
- 試験名: AMG0001のビュルガー病を対象とした一般臨床試験
- 試験デザイン: オープンラベル試験
- 期間: 2004年5月～2007年6月
- 被験者数: 10例
- 結果の概要: 1. 12週後において、9例中6例で潰瘍の改善を認めた。
2. 安全性上の問題はなかった。

欧米での現状

薬事承認: 米国(有/無) ③
 欧州(有/無) ③
 ガイドライン記載(有/無) ③
 進行中の臨床試験(有/無) ③

先進医療

- 試験名: 慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療
- 被験者数: 試験デザイン: 6例・オープンラベル試験
- 主要評価項目: 1) Fontaine分類III度の患者: 安静時疼痛 (VAS) の変化
2) Fontaine分類IV度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさの変化
- 副次評価項目: 1) 有効性: 安静時疼痛、潰瘍の大きさ、ABI、Fontaine分類、鎮痛剤不要患者の頻度
2) 安全性: 有害事象、副作用、重篤な有害事象、バイタルサイン、理学的検査、一般臨床検査、尿検査、心電図、血清中HGF濃度

治験と並行して先進医療を行う理由

アンジェスMG社により、2008年3月に薬事承認申請したが、審査の結果、追加の臨床試験が必要との結論に至ったことから、2010年9月に当該申請を取り下げた。
 当該先進医療は、「条件・期限付き承認制度」による薬事承認申請を行うために実施する。

薬事承認申請

【別添 1】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）

効能・効果： 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）に伴う安静時疼痛及び潰瘍の改善

本臨床研究の背景：

AMG0001 は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001 を用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）を対象とした遺伝子治療臨床研究が 22 例で実施された。その結果、本疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床上問題となる副作用は認められなかった。その後の開発は、アンジェス MG 株式会社（本社：大阪府茨木市、以下「アンジェス社」）により実施されている。

アンジェス社では、2008 年 3 月 27 日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請した。当該承認申請における有効性を示す主たる臨床試験として、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験」が実施され、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果が認められた。しかし、患肢温存について対照群と有意差が得られず、治療薬の効能の位置付けについて真の効能は患肢が温存できることであるべきとする当時の PMDA との見解の間で合意に至らず、臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は 2010 年 9 月 17 日に当該製造販売承認申請を取下げた。

以上の経緯から AMG0001 はいまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 III 相臨床試験の準備中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で本遺伝子臨床研究を実施し、AMG0001 の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指すこととなった。

本臨床研究の目的：

肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor :HGF）は、肝細胞を増殖する因子として 1984 年にたん白質が発見され、1989 年に cDNA がクローニングされた。HGF たん白質は、肝障害や腎障害に伴って障害臓器及び肺などの間葉系細胞によって産生され、障害臓器の上皮細胞系に働きかけて再生を促すことが知られており、組織器官の恒常性維持に重要な役割を果たしている。これらの作用に加えて HGF たん白質は、血管内皮細胞の強力な増殖作用を有しており、血管新生にも重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

AMG0001 は米国インビトロジェン社が製造しているプラスミド DNA ベクターである pVAX1 を基本骨格とし、ヒト HGF 遺伝子（cDNA）を組み込んだプラスミド DNA である。AMG0001 は導入された細胞内にて HGF 遺伝子を発現し、HGF たん白が産生される。AMG0001 を用いた遺伝子治療では、産生した HGF たん白質が血管新生と血流増加をもたらす、虚血症状を改善することにより、慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の治療薬としての効果が期待される。

当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症

又はビュルガー病) 患者を対象に、AMG0001 を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛 (Fontaine 分類 III 度) 及び潰瘍 (Fontaine 分類 IV 度) の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。

対象疾患に対する現時点での知見：

(1) 概念・定義・病因・病態

閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans: ASO) とは、四肢の動脈が狭窄又は閉塞をきたし、下肢が虚血症状を示す疾患である。その臨床症状の重症度分類には、一般的に Fontaine 分類が用いられ、I 度: 無症状、IIa 度: 間歇性跛行 (軽度)、IIb 度: 間歇性跛行 (中等度～高度)、III 度: 安静時疼痛、IV 度: 潰瘍、壊疽と症状が進行する。特に、III 度及び IV 度は重症下肢虚血 (Critical Limb Ischemia : CLI) と呼ばれ、切断を余儀なくされることもある最も重篤な病態である。

ビュルガー病 (バージャー病) (thromboangiitis obliterans: TAO) とは、閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす疾患である。特に、下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、潰瘍、壊疽をきたす疾患である。

(2) 疫学

我が国での ASO の発生頻度を人口比から検討したものは見られないが、仙台市のある地域で平均年齢 74 歳の住民 971 名中 2% に ASO が発見されたと報告されている。2010 年の日本の総人口は 1 億 2735 万人で 70 歳以上の人口が約 2121 万人であることから、2% の頻度をあてはめると 42 万人程度となる。大阪で重症虚血肢 (critical limb ischemia: CLI) を調査した報告では、人口 10 万人あたり年間 1.3 肢が切断されている。CLI の ASO に占める頻度は 15～20% 程度であり、肢切断となるものは 25% とされていることから、CLI は 10 万人あたり 5 例程度、CLI の ASO に占める頻度を 15% とすると ASO は 10 万人あたり 33 例、人口 1.3 億として 43 万人程度となる。一方、糖尿病に見られる ASO から見てみると、糖尿病の 0.5～3% 程度に糖尿病性足病変が見られるとされている。我が国の糖尿病患者を 900 万人と仮定し、足病変のある頻度を 1.5% とすると 14 万人となり、更に、糖尿病を併存する ASO は ASO の 30～40% であるため、当該頻度を 35% とすると、ASO 患者数は 40 万人程度と推測される。当該数値 40 万人は、上述した 42～43 万人程度とほぼ一致する。したがって、我が国の ASO 患者数は、40 万人前後と考えられる。当該数値には、無症候性の ASO は含まれておらず、ASO に占める無症候性のものが 20～50% とされているため、無症候性のものを含めると 50～80 万人前後の患者群と推計される。

ビュルガー病の患者数は、年間の全国推計患者数が約 10000 人 (95% 信頼区間 8400～12000 人) であり、男女比は 9.7 対 1 と圧倒的に男性が多い。推定発症年齢は男女とも 30 代から 40 代がもっとも多いが、現在の患者の中心は 45 歳から 55 歳であり、患者の高齢化が示唆されている。

(3) 標準治療と予後

ASO に対する治療法としては、通常、以下の治療法が選択されている。

- 1) 運動療法及びフットケアや禁煙を含む生活指導、下肢閉塞性動脈硬化症患者の場合は動脈硬化のリスクファクター (糖尿病、脂質異常症や高血圧症など) の除去 (軽度若しくは中等度の間歇性跛行を有する患者に適応される)
- 2) 自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法 (高度の間歇性跛行、安静時疼痛及び潰瘍を示す重症患者に適応される)

3) 血小板凝集抑制剤及びプロスタグランジン E1 製剤などによる薬物療法

(軽症患者から重症下肢虚血患者まで幅広く使用されているが、確実な効果が期待できる薬剤は存在しない。)

カテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術は非常に有効であり、血行再建術の成功は、劇的な臨床症状の寛解をもたらす。しかしながら、カテーテルによる血管拡張術は特に下腿～足部動脈の閉塞性病変に対する治療成績は不良で、狭窄部位が広範囲にわたる場合や完全閉塞では適応となるものは少ない。また、動脈の高度石灰化による血管状態の悪化、run-off 不良及び合併症による全身状態の悪化などの所見を有する患者においては、血行再建術が困難な場合もあり、リスクファクター除去や薬物療法による保存療法*により経過観察せざるを得ず、趾肢切断となる患者が後を絶たない。

*: 保存療法は、動脈の狭窄や閉塞を直接的に改善する治療法ではなく、症状が軽度の場合や外科的手術が困難な場合に行われ、病変血管の収縮予防や血栓形成予防などを中心とした薬剤療法、計画的に運動することにより側副血行路を发育させる運動療法及び原疾患（糖尿病、高血圧、高脂血症など）のコントロールや禁煙などの生活指導がある。

事実、欧米では年間 100 万人あたり約 120～500 例の患者が大切断を余儀なくされている。また、ASO は、心血管系疾患を合併することが多く、生命予後は極めて不良であり、その死因の半数以上が虚血性心疾患や脳血管障害で占められる。間歇性跛行患者の 5 年後の生存率は 70%前後、10 年後では 40～50%であり、CLI 患者では 1 年後に約 20%が死亡し、5 年後の生存率は半数以下である。さらに、重症の ASO の生命予後は、乳癌や大腸癌患者の生命予後と比較しても不良といわれている。また日本においても、日本血管外科学会誌に 1992 年に報告された集計によれば CLI 患者の約 25%が趾肢切断に至っている。さらに、下肢切断後の生命予後も悪いことが知られており、下肢切断術 5 年後には 30%が対側大切断、50%が死亡するという報告もある。

ビュルガー病に対しては、間接喫煙を含めた禁煙指導、また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷の回避、歩行訓練や運動療法が基本的な治療として行われている。積極的治療は局所治療、薬物療法、交感神経節ブロック・切除術及び血行再建術の 4 つに大きく分けられ、指趾に潰瘍形成や壊死を認める場合には、嚴重な創の保護を主体とする局所療法が行われている。薬物療法は抗血小板製剤とプロスタグランジン製剤の投与が主体である。潰瘍形成と安静時疼痛を訴える症例で、かつ薬物治療に抵抗性の症例については、外科的血行再建術の適応も考慮する必要があるが、本症は動脈硬化による血管閉塞とは異なり末梢側ほど病変が強くなるため、血行再建の適応外とされる症例も多い。本疾患は、心、脳、大血管病変を合併することはないため生命予後に関しては良好であるが、13-23%の患者では四肢の切断を必要とする報告もあり、就労年代の成年男性の QOL (quality of life) を著しく脅かすことも少なくない。

(4) 併存疾患及び合併症

ASO 患者の動脈硬化は全身に及んでいると考えられることから、ASO の併存疾患も多岐にわたり、糖尿病は 28.7%の頻度で併存し、脳血管障害、虚血性心疾患及び高血圧は、それぞれ 23.7%、22.8% 及び 49.6%の頻度で併存していると報告されている。また、ASO 患者の冠状動脈撮影により 60～70%になんらかの閉塞性病変が認められ、超音波血流検査による頸動脈の観察では、頸動脈の 50%以上に及ぶ狭窄性病変

が 26%に認められる。

厚生労働省研究班における全国調査の結果では、糖尿病を 13.7%に、高血圧を 29.6%に、高脂血症を 15.2%に認め、脳血管障害を 8%に、虚血性心疾患を 6%に、閉塞性動脈硬化症を 5%に認める。

【別添2】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

被験者登録時に以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を適格とする。

<被験者の適格基準>

・選択基準

- (1) 本人の自由意思による文書同意が得られた者。
- (2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 85 歳未満の者。
- (3) 投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に、CTA 又は MRA により確認される閉塞又は狭窄部位がある者。
- (4) 観察期間の足関節血圧の平均値が 70 mmHg 又は ABI が 0.6 以下の者。
- (5) 閉塞又は狭窄部位に起因する以下の臨床症状を有する者。
 - ・ 安静時疼痛 (Fontaine 分類 III 度)
観察期間の VAS 値が 20 mm 以上
 - ・ 潰瘍 (Fontaine 分類 IV 度)
- (6) 投与対象肢の血行再建術 (血管内治療を含む) の適用が困難な者、又は当該適応が不可能ではないが、手術によるリスクがあると判断される者。
- (7) 既存の内科的治療や処置が同意取得 2 週間以上前から施行され、同意取得後、当該治療や処置を 2 週間以上 (前観察期間) 継続しても、投与対象肢の症状改善が認められない者。

<「改善が認められない」と判断する基準>

 - ・ 安静時疼痛を有する者
「VAS 変化量 (減少) が 20 mm 未満」
 - ・ 潰瘍を有する者
「主要評価対象となる潰瘍の大きさ ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) の変化量 (縮小) が 25 %未満」
- (8) 同意取得日から治療期 12 週後まで精子通過阻止による避妊法 (コンドームを使用) で避妊を行うことに同意した者。
- (9) 入院、外来の別は問わない。

・除外基準

- (1) 投与対象肢又は非対象肢に壊死化している潰瘍、腱又は骨が露出している潰瘍を有する者。
- (2) 同意取得前 90 日以内にアルコール依存症又は薬物依存症と診断された者。
- (3) 悪性腫瘍の合併、既往のある者。ただし、完治した皮膚の基底細胞癌は除外する。また、乳癌については同意取得 10 年以上前に完治し再発がない場合、その他の悪性腫瘍については 5 年以上前に完治し再発がない場合は登録可とする。プロトコルで規定した癌のスクリーニング検査を完了していなくてはならない。
- (4) 重篤な心疾患、腎疾患、血液疾患 [「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日) のグレード 3] を有する者。ただし、安定期慢性維持透析患者を除く。
- (5) HIV 抗原・抗体が陽性の者。

- (6) 同意取得前 90 日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者（ただし、小切開、Necrotomy、抜爪などの局所処置は除く）。
- (7) 同意取得前 90 日以内に交感神経切除術又は交感神経ブロックを受けた者。
- (8) 抗菌剤で制御が困難な侵襲性の感染症（骨髄炎、蜂窩織炎、リンパ管炎など）を有している者。
- (9) 未治療又は治療抵抗性の増殖性糖尿病性網膜症、若しくは新生血管型の加齢黄斑変性症を有する者。
- (10) 糖尿病性神経障害（広汎性左右対称性神経障害）を有している者。
- (11) 同意取得前 30 日以内に他の治験に参加していた患者（治験薬、治験機器が使用されなかった場合を除く）。
- (12) 過去に遺伝子治療を受けた者（ただし、AMG0001 の投与を受けた者は除く）。
- (13) 妊婦、授乳期の女性、妊娠している可能性のある女性、又は臨床研究中に妊娠を希望する女性。
- (14) その他、臨床研究担当医師が当該遺伝子治療臨床研究の対象として不適当と判断した者。

<被験者の選定方法>

研究参加に文書で同意を得た被験者に対してスクリーニングを実施し、上述した「被験者の適格基準」を満たしていることを確認する。「被験者の適格基準」を満たした被験者については仮登録を行い、前観察期間中に「被験者の適格基準」からの逸脱が無いことを確認した上で本登録を行い、投薬を行う。

**【別添3】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)**

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

「後観察期間 12 週後（又は中止時）の安静時疼痛の VAS（visual analog scale）又は潰瘍の大きさ」について、以下の改善基準を定め、その改善率を求める。

- (1) Fontaine 分類 III 度の患者の改善基準:
安静時疼痛（VAS）が、投与前値から 20 mm 以上減少した場合を「改善」と定義する。
ただし、以下の場合は、「非改善」とする。
 - ・投与前と比較し、鎮痛剤の使用量が 1.3 倍を超えた場合
- (2) Fontaine 分類 IV 度（潰瘍）の患者の改善基準:
主要評価対象とした潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）が、投与前値から 75 %以下に縮小した場合を「改善」と定義する。ただし、以下の場合は、「非改善」とする。
 - ・試験治療期間又は後観察期間中に、投与同側肢に新たな虚血性潰瘍が生じた場合

副次的評価項目

- (1) 有効性
 - 1) 安静時疼痛
投与開始前のVAS値から、2回目投与4週後（又は中止時）のVAS値の変化量を評価する。評価方法は、「7-1.(1) Fontaine分類III度の患者の改善基準」を参照のこと。
 - 2) 潰瘍
投与開始前の潰瘍の大きさから、2回目投与4週後（又は中止時）の潰瘍の大きさの縮小率を評価する。評価方法は、「7-1.(2) Fontaine分類IV度（潰瘍）の患者の改善基準」を参照のこと。
 - 3) ABI
投与開始前のABIの測定値から、1回目投与12週後（又は中止時）の測定値の変化を評価する。
 - a) 評価方法
ABIは10分間以上安静時臥床の後に、仰臥位で1回測定する。
ABIはドップラー血流計を用い、対象肢の肢背側動脈又は後脛骨動脈の収縮期血圧の高い方を評価値とし、同様の方法で測定した上腕動脈の収縮期血圧（左右のうち高い方を採用）に対する比から求める。
血圧が検出できない場合には、0 mm Hg と記載し、また、測定不能な場合には理由を記載する。
 - 4) Fontaine分類
投与開始前のFontaine分類の病期から、1回目投与12週後（又は中止時）の病期の変化を評価する。
 - a) 評価方法
被験者の症状から、下記のFontaine分類に相当する病期を評価する。

(余白)

Fontaine分類

病期	臨床症状
I	無症状
IIa	間歇性跛行（軽度）
IIb	間歇性跛行（中等度～高度）
III	安静時疼痛
IV	潰瘍、壊疽

5) 鎮痛剤不要患者の頻度

投与開始時の鎮痛剤使用患者が、1回目投与12週後（又は中止時）に鎮痛剤が不要になる頻度を評価する。

a) 評価方法

投与開始時の鎮痛剤の薬剤名、投与経路、1日（頓服）用量、1週間あたりの使用頻度を評価する。

(2) 安全性

バイタルサイン、理学的検査、一般臨床検査、尿検査、心電図検査などから、有害事象、副作用、重篤な有害事象を評価する。

**【別添 4】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

- (1) 被験者登録期間: 1年
当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施に関する意見を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから1年間、被験者登録を受理する。
- (2) 研究実施期間: 1年
当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施に関する意見を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから1年以内に最終被験者の研究参加を終了する。
- (3) 登録被験者の研究参加期間: 被験者の研究参加期間は、仮登録日から予後調査までとする。
- 1)前観察期間 (投与開始前) : 14日以上、21日以内
2)試験治療期間 (投与期間) : 4週間～8週間
3)後観察期間 (投与終了後) : ・試験治療期間が4週間の場合は、8週間 (2回投与)
・試験治療期間が8週間の場合は、4週間 (3回投与)
4)追跡調査: ・AMG0001 初回投与から6箇月後
・AMG0001 初回投与から12箇月後
5)予後調査: ・AMG0001 初回投与から24箇月後

予定症例数：6例

既の実績のある症例数：22例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰*	治療経過
整理番号 1 #10103 年齢 47 歳 性別 (男)・女	ビュルガー病	(自) 2000 年 11 月 28 日 (至) 2001 年 12 月 1 日	生存	潰瘍サイズ (cm) が観察期開始前 4.5 から治療投与 2 回目 8 週後 2.5 に改善した。25%以上のサイズ縮小が認められた。
整理番号 2 #10114 年齢 78 歳 性別 男・(女)	閉塞性動脈硬化症	(自) 2002 年 5 月 27 日 (至) 2002 年 10 月 30 日	生存	VAS (cm) が観察期開始前 5.0 から治療投与 2 回目 8 週後 0.0 に改善した。2 cm 以上の改善が認められた。
整理番号 3 #10119 年齢 66 歳 性別 (男)・女	閉塞性動脈硬化症	(自) 2002 年 6 月 21 日 (至) 2002 年 7 月 24 日	生存	潰瘍サイズ (cm) が観察期開始前 1.8 から治療投与 2 回目 8 週後 1.0 に改善した。25%以上のサイズ縮小が認められた。

他 閉塞性動脈硬化症 7 例、ビュルガー病 3 例

* 2年間の追跡調査結果（大切断術施行例なし）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰*	治療経過
整理番号 1 #10108 年齢 61 歳 性別 (男)・女	ビュル ガー病	(自) 2002 年 1 月 22 日 (至) 2002 年 8 月 31 日	死亡	VAS (cm) が観察期開始前 7.5 から治療投与 2 回目 8 週後 6.0 に変化したものの、改善基準には至らなかった。
整理番号 2 #10117 年齢 27 歳 性別 男・(女)	ビュル ガー病	(自) 2002 年 5 月 - 日 (至) 2002 年 11 月 1 日	生存	潰瘍サイズ (cm) が観察期開始前 3.0 から治療投与 2 回目 8 週後 3.0 と不変であった。
整理番号 3 #10118 年齢 66 歳 性別 (男)・女	閉塞性 動脈硬 化症	(自) 2002 年 2 月 14 日 (至) 2002 年 8 月 9 日	生存	最大歩行距離 (m) が観察期開始前 143 から 2 回目 8 週後 167 に変化したものの、改善基準には至らなかった。

他 閉塞性動脈硬化症 4 例、ビュルガー病 2 例

* 2年間の追跡調査結果（大切断術施行例なし。整理番号 1 は、2 回目投与後 232 日目に死亡した。治療との因果関係は否定されている。）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III度又はIV度（潰瘍）の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）患者であることから、アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101試験（対象: ASO）における8施設での閉塞性動脈硬化症患者の推計症例集積頻度（約3.2例/年）、及びAMG0001-JN-102試験（対象: TAO）における8施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度（約3.2例/年）を加えた症例数（約6.4例/年）が、8施設で1年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。

したがって、当該遺伝子治療臨床研究の症例数を 6 症例と設定した。

【別添5】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」の治療計画(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

(1) 被験者登録

以下の手順に従い被験者を登録する

1) 同意の取得

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。

2) 被験者名簿の作成

実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。

被験者識別コードは、大阪大学医学部附属病院におけるプロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、施設を特定する2桁の数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した被験者に001番から順に番号を付与する。

3) 前観察期間検査の実施

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、スクリーニングを実施する。

4) 症例登録票の作成

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「仮症例登録票」に必要事項をすべて記載する。

5) 仮症例登録票の送付

実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「仮症例登録票」の原本を診療録とともに保管し、多施設共同臨床研究事務局にその写しをFAXする。

6) 適格性の判定

多施設共同臨床研究事務局は、FAXで受領した「仮症例登録票(写)」の記載内容に基づいて適格性を確認する。多施設共同臨床研究事務局は、この記入済みの「仮症例登録票(写)」を保管する。

7) 仮登録

多施設共同臨床研究事務局は、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「仮登録番号」を付与し、仮登録番号を記載した「仮症例登録確認票」を、仮症例登録票を送付した施設の研究責任者及び研究総括責任者にFAXする。この「仮症例登録確認票」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「仮登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「仮登録における不適格連絡票」を当該研究責任者及び研究総括責任者にFAXする。

8) 仮登録後の検査・観察の開始

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、受領した「仮症例登録確認票」に仮登録完了の旨が記載されていることを確認して、仮登録後の必要な検査・観察を開始する。実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「仮症例登録確認票」又は「仮登録における不適格連絡票」を保管し、「仮症例登録確認票」に記載された仮登録番号を被験者名簿に記載する。

9) 本登録

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、前観察期間に実施すべき検査・観察がすべて終了し、全てのデータが揃った時点で、全ての適格基準を確認の上、「本症例登録票」を多施設共同臨床研究事務局に FAX する。多施設共同臨床研究事務局は、本症例登録票の内容から登録の可否を判断し、「登録結果のお知らせ」を当該研究責任者及び研究総括責任者に FAX する。

この「登録結果のお知らせ」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「本登録」したものとする。

10) 本登録後の試験治療の開始

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、受領した「登録結果のお知らせ」に本登録完了の旨が記載されていることを確認して、本登録後の必要な検査・観察及び試験治療を開始する。

実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「登録結果のお知らせ」を保管し、「登録結果のお知らせ」に記載された本登録番号を被験者名簿に記載する。

被験者登録後、以下の手順で治療を行う。

(1) 診療区分

入院又は外来のいずれも可とする。

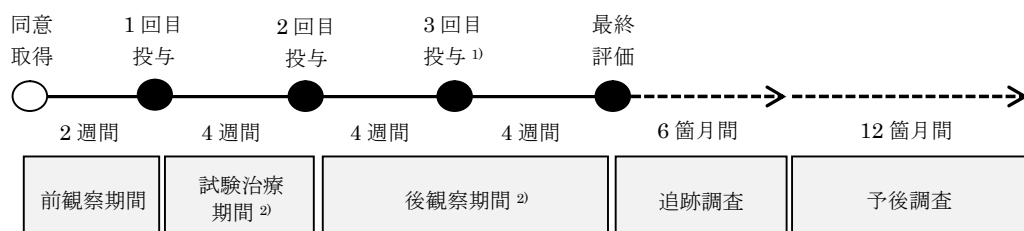
(2) AMG0001 の調剤

AMG0001 の調剤は、クリーンベンチ内で無菌的に行う。解凍した AMG0001 は、6 時間以内に使用し、1 調剤を 1 被験者用として使い切る。また、調剤した AMG0001 はできる限り速やかに使用することが望ましい。すぐに使用しない場合は、使用するまで凍結を避けて遮光下で、冷蔵庫で保管し、72 時間以内に使用する。調剤後、やむを得ず AMG0001 を使用しないことになった場合は、院内の感染性医療用廃棄物に関する取り決めに従って廃棄する。

(3) 投与方法

AMG0001 を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して 1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4 mg）に筋肉内投与する。投与は 4 週間の間隔をあけて 2 回行う。治療期 8 週後において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施する。

希釈後の AMG0001 の 1 部位あたりの投与液量は 3 mL とし、投与対象筋が小さい場合には 2 mL まで減じてよい。注射部位は虚血の状態により被験者ごとに決定する。後観察期間終了後、初回投与 6 箇月後及び 12 箇月後に追跡調査（来院）を行い、初回投与 24 箇月後に、来院を義務としない安全性確認のための聞き取り調査を行う。試験の概略図を以下に示す。



1) 3回目投与は、2回目投与後の評結果により実施の可否を判断する。

2) 3回投与の場合は、試験治療期間は8週間となり、後観察期間は4週間となる。