

## 高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 生体内吸収性高分子担体と塩基繊維芽細胞増殖因子 (bFGF) 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 (他の治療法による改善が困難なものに限る。) (詳細は別添参照)

内容：

(先進性)

近年、糖尿病患者や高齢者の増加に伴い動脈硬化を原因とする下肢の閉塞性動脈硬化症は増加しており、血行改善薬等の内科的治療や下肢の血管拡張術・血栓除去術、動脈血栓除去術、血管移植術、バイパス移植術等の外科的治療はその治療に大きく貢献している。しかしながら、閉塞性動脈硬化症やバージャー病のために下肢切断を余儀なくされる患者も多く、現存の治療法が十分であるとは言い難い。

近年、新たな治療法として、虚血部周辺組織からの血管新生及び側副血行の発達を促し虚血組織の血流を確保するという血管新生療法が注目されている。この治療法には主として血管新生タンパクを投与する「タンパク治療」、血管新生タンパクを発現する遺伝子を投与する「遺伝子治療」、血管新生を促す細胞を移植する「細胞移植治療」があるが、「タンパク治療」は血管新生タンパクを全身へ大量・反復投与を必要とすることによる副作用、「遺伝子治療」には安全性に対する懸念や遺伝情報の発現コントロールが十分ではないという問題、「細胞移植治療」には移植細胞採取の侵襲性、手技的煩雑さ、倫理問題、高額な費用等の問題が存在していることから新たな方策の開発が求められている。

そこで本治療は「タンパク治療」の問題点であった全身への大量反復投与による副作用を解決すべく、ドラッグデリバリーシステムである生体吸収材料(ゼラチンハイドロゲル)を開発し、血管新生タンパクを十分かつ必要期間及び必要部位に作用させることを可能とした。このゼラチンハイドロゲルは血管新生タンパクの生理活性を保ったままで固定化包含できること、また血管新生タンパクを含んだゼラチンハイドロゲルが生体内で分解される期間を調整できることから、1回の局所投与にて、必要部位における血管新生タンパクの濃度維持が可能である。また、「遺伝子治療」や「細胞移植治療」と比較し、患者投与までの手技が非常に簡便であり低コストであることも特徴である。

(概要)

トラフェルミン(塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF<sup>※1</sup>))を生食塩水で溶解し、濾過滅菌後にゼラチンハイドロゲルに浸潤させ、注射剤を用時調整する。

腰椎麻酔下に、この塩基繊維芽細胞増殖因子 (bFGF) 徐放化ゼラチンハイドロゲル 1ml ずつを虚血下肢の腓腹筋に 40 箇所(計 40ml、bFGF として計 200  $\mu$ g) 注射する。

※1 basic fibroblast growth factor

(効果)

従来下肢切断を選択せざるを得なかった重症下肢虚血患者の QOL の改善される。

申請医療機関における 7 例の先行試験では、潰瘍を有した 6 例中 3 例で潰瘍の消失、1 例で縮小を認め、また疼痛の軽減も認めた。さらに重篤な有害事象は認めなかった。

(高度医療に係る費用)

約 110 万 9 千円

(注: 医療機関が研究費にて約 99 万 4 千円を負担するため、患者負担は約 11 万 5 千円となる。)

## 【別添】

「生体内吸収性高分子担体と塩基繊維芽細胞増殖因子 (bFGF) による血管新生療法」の適応症 (申請書類より抜粋)

### 適格基準

- 1) 下肢末梢性血管疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病) と診断されている。  
(「4.1 下肢末梢性血管疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病) の定義」参照)
- 2) 対象側について、以下すべてを満たす下肢末梢性血管疾患である。
  - 下肢虚血による潰瘍、限局性の壊疽、安静時疼痛のいずれかの症状がある。
  - Rutherford 慢性虚血肢臨床分類の 4 群～5 群と判定される。
  - 骨・腱の露出した深部潰瘍または広範な壊疽いずれも認めない。  
(「4.2 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類」参照)
- 3) あらゆる内科的治療 (血管拡張剤、抗血小板剤、経皮的血管形成術) または外科的治療 (バイパス血行再建術等) を施行した後も、臨床症状の改善が得られない患者である。
- 4) 治療開始 4 週間以内に下肢大切断 (足関節以上) を受ける可能性がないと判断される。
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である。
- 6) 骨髄、肝機能が保持されている。(登録前 4 週間以内の最新の検査)  
ヘモグロビン量  $\geq 10.0$  g/dL  
血小板数  $\geq 7.0$  万/ $\mu$ L  
AST (GOT)  $\leq 100$  IU/L  
ALT (GPT)  $\leq 100$  IU/L
- 7) 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られている。

### 除外基準

- 1) 下肢血行再建術 (外科的バイパス術、PTA) 後 3 か月以内である。
- 2) 冠動脈バイパス術または経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行後 3 か月以内である。
- 3) 以下の薬剤を投与中で、症状悪化の可能性のために中止することが困難である。
  - アルプロスタジル (リプル®、パルクス® 等)
  - アルプロスタジルアルファデクス (プロスタンディン® 等)
  - アルガトロバン (ノバスタン®、スロンノン® 等)

ただし、試験治療開始 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与) 1 週間前から、本試験の観察期間 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与後 24 週まで) 終了まで中止可能と判断できる場合は登録可とする。

- 4) 以下のいずれかの合併症を有する。
  - コントロール不良な虚血性心疾患・心不全・不整脈
  - 臨床的に問題となる感染症 (蜂窩織炎・骨髄炎を含む)
  - コントロール不良の糖尿病患者 (HbA1c  $> 10\%$ )
  - 余命が 1 年以内と考えられる合併症
- 5) 以下のいずれかの既往を有する。

- 過去 6 か月以内に発症した心筋梗塞・脳梗塞・脳出血・一過性脳虚血発作
  - 重度の薬剤アレルギー
  - 過去 1 年以内に治療を要するアルコール依存または薬物依存を認めた
- 6) 現在、慢性腎不全により維持透析中である。
- 7) 糖尿病性網膜症（増殖前糖尿病性網膜症または増殖糖尿病網膜症）で治療中である。  
ただし、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与までに糖尿病性網膜症の治療が終了予定の患者については、眼科医が本試験の参加に問題がないと判断した場合は、登録可とする。
- 8) ゼラチンハイドロゲル細粒の皮内反応が陽性である。
- 9) 過去、以下の臨床試験・治験に参加している。
- bFGF に関する試験
  - 遺伝子治療に関する試験
- 10) 活動性の悪性腫瘍（無病期間が 3 年以内の悪性腫瘍）を有する。  
ただし、carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌は活動性の悪性腫瘍に含めない。  
悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性のある患者については、事前に生検等により投与部位に悪性腫瘍のないことを確認すること。
- 11) 喫煙者である、または禁煙期間が 1 か月未満である。
- 12) 妊娠中または妊娠の可能性のある女性。妊娠を希望している女性。授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
- 13) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。  
なお、被験者が候補から選定になるまでの方法の詳細は、試験計画書に記載。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

技術の名称	生体内吸収性高分子担体と塩基繊維芽細胞増殖因子 (bFGF) による血管新生療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input type="checkbox"/> 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。 [ 有効であれば保険収載を検討できるが、現時点での判断はできない。 ] <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適      ・      否  コメント: エンドポイントとして TcO <sub>2</sub> が用いられているが、患者の QOL をより反映する指標も必要と考えられる。

平成22年4月13日

「下肢末梢性血管疾患に対する、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 (高度医療整理番号 023)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

京都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、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：下肢末梢性血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を用いた血管新生療法	
適応症：慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病、糖尿病性下肢壊疽	
内容： (先進性) 下肢切断に至る可能性の高い下肢末梢性血管疾患に対する血管新生療法には、血管新生因子の遺伝子を利用する「遺伝子治療」ならびに、血管新生を促す細胞を移植する「細胞移植治療」があるが、遺伝子治療は安全性に対する懸念が存在し、かつ遺伝情報の発現コントロールが十分ではない。また細胞移植治療は、移植細胞採取の侵襲・手技的煩雑さ・免疫反応・倫理問題・コストなど多くが解決されていない。当研究の先進性は遺伝材料や移植細胞を用いず、かつ血管新生因子を十分かつ必要期間・必要部位に作用させるドラッグデリバリーシステムである「ゼラチンハイドロゲル」を開発し、より安全かつ有効な新規血管再生術を行うことにある。ゼラチンハイドロゲルは生体吸収性であり基材が生体内に残ることはない。またゼラチンハイドロゲルは、増殖因子の放出期間や濃度を維持でき、シート状・ディスク状・粒子状などの成形が可能で応用範囲が広く、さらに様々な増殖因子を組み合わせた投与が可能である。さらに遺伝子治療・細胞移植治療に比べて投与手技が非常に簡便で低コストである点が画期的である。  (概要) 京都大学医学部附属病院にて、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箇所を筋肉内投与を行い、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。7例の先行試験では、難治性潰瘍の治癒や疼痛の消失を認め、重篤な有害事象は認めなかった。  (効果) 本新規の血管再生術の有効性が確認されれば、従来下肢切断を選択せざるを得なかった重症下肢虚血患者の多くが救済され、患者QOLが格段に改善され、労働生産性の向上にも繋がり、医療に対する波及効果は大きい。  (先進医療に係る費用) 1,135,000円 (但し一部を研究費にて993,000円を負担するため、患者負担については142,000円)	
申請医療機関	京都大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

### 第1回審議

① 開催日時：平成22年3月26日(金) 16:30～18:30  
(第15回 高度医療評価会議)

### ② 議事概要

平成22年3月19日付で京都大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病、糖尿病性下肢壊疽)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、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

#### 【臨床研究実施計画】

○既に第I-II相臨床試験が行われて有効性、安全性が示唆されている。今回は更に客観的に評価を行おうとするものであり、実施体制には問題はない。

○臨床研究であること、この方法の(予想される)効果および副作用、この方法以外の治療法、補償内容、など、きちんと説明されている。また、補償内容も適切である。さらに、患者相談の対応についても、CRCが上げられており、適切である

○研究計画は全般に適切に記載されている。実施体制やモニタリング体制についても、適切に整備されている。患者負担に関して、申請書と研究計画書の記載に齟齬があるため、訂正すること(申請書では、高度医療にかかる費用を患者負担と記載されているが、研究計画書及びIC文書には、研究費で負担と記載されている)。

→事務局の指摘により、上記の齟齬は申請者により適切な形に修正された。

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規技術(下肢末梢性血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いた血管新生療法)に関して、高度医療評価会議は、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高度医療として妥当であると判断した。

### 高度医療 評価表 (番号 023)

評価委員 主担当：山本 \_\_\_\_\_  
副担当：金子 \_\_\_\_\_ 副担当：佐藤 \_\_\_\_\_

高度医療の名称	下肢末梢性血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を用いた血管新生療法
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	京都大学医学部附属病院にて、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。

【実施体制の評価】 評価者：金子 \_\_\_\_\_

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。) 既に第 I - II 相臨床試験が行われて有効性、安全性が示唆されている。今回は更に客観的に評価を行おうとするものであり、実施体制には問題はない。		
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。)		

【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	適	・ 不適
5. 補償内容	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。) 臨床研究であること、この方法の(予想される)効果および副作用、この方法以外の治療法、補償内容、など、きちんと説明されている。また、補償内容も適切である。さらに、患者相談の対応についても、CRC が上げられており、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。)		

【プロトコールの評価】 評価者：山本 \_\_\_\_\_

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適

10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" 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"/>	・ 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"/>	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" 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"/>	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" 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。） 研究計画は全般に適切に記載されている。実施体制やモニタリング体制についても、適切に整備されている。患者負担に関して、申請書と研究計画書の記載に齟齬があるため、訂正すること（申請書では、高度医療にかかる費用を患者負担と記載されているが、研究計画書及びIC文書には、研究費で負担と記載されている）。 →事務局の指摘により、上記の齟齬は申請者により適切な形に修正された。		
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。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/>	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	10例	予定試験期間	登録期間 2年 試験期間 6ヶ月	
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。）				
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。）				



# ゼラチンハイドロゲルの製造から患者への投与までの流れ

## 薬剤部

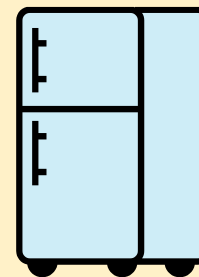
### 無菌特殊製剤室(治験薬GMP施設)



ゼラチンハイドロゲルを製造



凍結乾燥後バイアルに充填



冷蔵庫にて治験薬と同等  
に保管管理  
5±3℃



## 手術室



1時間前に生理食塩水に溶解した  
b-FGFを加えゼラチンハイドロゲルを  
膨潤させる



患者の搬入



1mLずつ40か所に投与

# bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法

## 難治性潰瘍の治癒



Pretreatment

4 weeks

12 weeks

# b-FGFゼラチンハイドロゲル開発ロードマップ

