

先進医療の内容 (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）
<u>(先進性)</u> 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。 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に適した画期的な先進的な治療であると考ええる。 <u>(概要)</u> 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。 <u>(効果)</u> 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。

(先進医療にかかる費用)

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。）

(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し、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。

様式第 3 号

先進医療の実施計画

1. 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

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は 認証番号 (16桁)	薬事法承認 又は 認証上の適応 (注1)	薬事法上の 適応外使用 の該当 (注2)
汎用超音波画像診断装置	東芝	Xario SSA-660A	21600BZZ 00530000	超音波を用いて体内の形状、性状又は動態を可視化し、画像情報を診断	なし

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認 又は 認証番号 (16桁)	薬事法承認 又は 認証上の適応 (注1)	薬事法上の 適応外使用 の該当 (注2)
AMG0001	アンジェス MG 株式会 社	4 mg 1 瓶 (2.5mg/mL、 2.1mL 含有)			未承認

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

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。当該投与を 4 週間ごとに 2 回又は 3 回反復する。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 薬
事法承

認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

なし

欧州での薬事承認の状況

なし