

## ベペルミノゲンペルプラスミドによる血管新生療法（告示番号 23）総括報告書について【報告】

### 経緯

- ・第 69 回先進医療技術審査部会（平成 30 年 3 月 15 日開催）にて、本試験の主たる総括報告書は審議済（参考資料参照）であるが、全症例の追跡調査から予後調査が完了したため総括報告書の補遺の提出があった。
- ・試験薬（AMG0001 アンジェス株式会社）については令和元年 9 月に保険収済のため、先進医療技術審査部会での薬事承認に向けての評価は行わないが試験結果について報告を行う。

### 試験概要

- ・試験名：ベペルミノゲンペルプラスミドによる血管新生療法（jRCTs053180162）
- ・申請医療機関：大阪大学医学部附属病院
- ・適応症：閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病（血行再建術及び血管内治療が困難なものであって、フォンタン分類 III 度又は IV 度のものに限る。）
- ・目的：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。
- ・試験期間：2014 年 9 月～2019 年 8 月
- ・予定症例数：6 例（6 例登録完了）
- ・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 VAS（visual analog scale）又は潰瘍の大きさ」の改善率
- ・副次評価項目：（有効性評価）安静時疼痛、潰瘍、ABI（ankle-brachial systolic pressure index）、Fontaine 分類、鎮痛剤不要患者の頻度（安全性評価）有害事象、副作用、重篤な有害事象

### 結果概要（総括報告書 補遺より抜粋）

#### （1）有効性評価

追跡調査期間（後観察期間終了後から初回投与 12 ヶ月後まで）及び予後調査期間（追跡調査期間終了後から初回投与 24 ヶ月後まで）において、有効性の解析は追跡調査 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後のデータについて実施した。後観察期間 12 週後の評価を完了した 6 例全例が追跡調査の対象となり、当該 6 例全例が FAS として採用された。追跡期間中の同意撤回による追跡調査未完了例が 1 例、評価未実施の逸脱例が 1 例、評価実施時期許容範囲外の逸脱例が 1 例認められた。

追跡調査期間の有効性は、副次評価項目の VAS、潰瘍及び ABI で評価した。VAS

の評価可能例は、追跡調査 6 ヶ月後及び追跡調査 12 ヶ月後で各 4 例であった。このうち追跡調査 6 ヶ月後では 2 例に、追跡調査 12 ヶ月後では 3 例に、投与開始前からの改善が認められた。潰瘍の大きさについては 2 例で測定されたが、1 例は後観察期間 12 週後の症例検討の結果、「痂皮化のため潰瘍サイズの測定が困難」であった症例、1 例は追跡調査期間の症例検討にて「処置が潰瘍の評価に影響している可能性がある」ため評価不採用となった症例であった。そのため追跡調査 6 ヶ月後および追跡調査 12 ヶ月後ともに評価可能例がなかった。ABI の評価可能例は、追跡調査 6 ヶ月後で 5 例、追跡調査 12 ヶ月後で 3 例であった。このうち追跡調査 6 ヶ月後では 2 例に投与前からの改善が認められ、そのうちの 1 例は追跡調査 12 ヶ月後でも改善が認められた。追跡調査 12 ヶ月後では、別の 1 例にも改善が認められ、計 2 例の改善例であった。

## (2) 安全性評価

追跡調査期間及び予後調査期間までの AMG0001 投与 13 週目から 24 か月後の間に、有害事象は 6 例中 2 例 (33.3%) に 8 件認められた。重篤な有害事象は 2 例 4 件、そのうち因果関係を否定できない重篤な有害事象の発生は 1 例 1 件であった。

「血管障害」は 2 例 (33.3%) (「壊疽」1 例、「脳梗塞」1 例) 認められた。いずれも AMG0001 投与との因果関係は否定された。「筋骨格系および結合組織障害」は 2 例 (33.3%) (「骨壊死」1 例、「下肢骨折」1 例) 認められ、いずれも AMG0001 投与との因果関係は否定された。「傷害、中毒および処置合併症」は 1 例 (16.7%) に 2 件 (「シャント閉塞」、「創離開」) 認められ、いずれも AMG0001 投与との因果関係は否定された。「心臓障害」は 1 例 (16.7%) に「心筋断裂」が認められた。当該「心筋断裂」は因果関係の否定できない副作用と判断されたが、その後回復した。「呼吸器、胸郭および縦郭障害」は 1 例 (16.7%) に「誤嚥性肺炎」が認められ、AMG0001 投与との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 2 例に認められ、1 例に上記の「壊疽」と「心筋断裂」が発生した。当該「壊疽」については、小切断が施行された。他の 1 例は「下肢骨折」を発生し、入院 1 週目に「脳梗塞」を発症した。当該症例は「脳梗塞」の治療経過で死亡した。いずれの重篤な有害事象も「心筋断裂」を除き AMG0001 との因果関係は否定された。

なお、後観察期間 12 週後で転帰が確定していなかった有害事象 4 件のうち、「疼痛の悪化」1 件は未回復のまま同意撤回となり追跡を終了した。その他の有害事象 (「早期胃癌」「貧血」「逆流性食道炎の悪化」) については、すべて追跡調査期間に回復した。

以上

(参考)

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示 34)

評価委員 主担当： 一色  
副担当： 柴田 技術専門委員：

先進医療の名称	ベperlミノゲンペルプラスミドによる血管新生療法
申請医療機関の名称	大阪大学医部附属病院
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一病）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（以下、VAS: visual analog scale）の改善（投与前値から20mm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であり、予定登録症例数は6例であった。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）に筋肉内投与した。投与は4週間の間隔をあけて2回行った。試験治療期間8週後において改善傾向が認められない場合や、AMG0001投与前の状態が悪く「有効性の主要評価項目」に記載する改善基準に達するものの一定の症状が残存し3回目投与が必要と判断される場合や、「有効性の主要評価項目」に記載する改善基準に達するものの当該基準に照らし経時的な症状変化に不安定さを伴うと判断された場合は、3回目の投与を可能とした。有効性及び安全性の評価は、被験薬の1回目投与12週後に行った。</p>
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</p> <p>試験治療期間から後観察期間において、有害事象が6例中5例（83.3%）に9件、副作用が6例中2例（33.3%）に4件発現した。また、重篤な有害事象の発生が6例中1例（16.7%）に1件発現した。</p> <p>重篤な有害事象が1件発現したが、いずれの有害事象もAMG0001の投与中止が必要になるような事象ではなかった。SOCで筋骨格系および結合組織障害に分類される有害事象が2件発生したが、その他の有害</p>

事象は1件ずつの発生であり、臨床上問題となるような事象ではなかったと考える。

有効性の評価結果：

主要評価項目の「後観察期間 12 週後（又は中止時）の安静時疼痛（VAS）又は潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）」の改善率は 75 %（4 例中 3 例）であり、改善を示した患者の方が多かった。後観察期間 12 週後又は中止時において、副次的評価項目である安静時疼痛が改善したのは Fontaine 分類 III 度の患者で 66.7 %（3 例中 2 例）、Fontaine 分類 IV 度の患者を含めると 60.0 %（5 例中 3 例）であった。後観察期間 12 週後又は中止時の潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）では 100 %（1 例中 1 例）の改善率を示した。AMG0001 の投与により Fontaine 分類に変化が生じた患者はいなかったが、その他の副次的評価項目では改善を示した患者が認められ、AMG0001 の慢性動脈閉塞症に対する治療効果が示唆された。

結論：

有効性についてはアンジェス株式会社が過去に実施した試験の結果と同等以上の結果が得られた。

安全性についてはいずれの有害事象についても臨床研究の中止が必要となるものではなく、過去の試験で得られていたAMG0001の安全性を否定するものではなく、臨床上問題となるような事象ではなかった。

以上のことからAMG0001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）患者の虚血肢の筋肉内に局所投与することで安静時疼痛（Fontaine分類III度）や潰瘍（Fontaine分類IV度）を改善する可能性があり、当該患者に対する新しい治療法になりうることを示唆された。

今回得られた成績を基に、さらに臨床評価を進めることによってAMG0001の有効性、安全性及び臨床的有用性が明らかになることが期待される。

臨床研究登録 ID

UMIN000014918

主担当：一色構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <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。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 主要評価項目および副次評価項目の結果はプロトコールに沿って検討されており、代替治療が困難であるとの本研究の対象患者の病状の厳しさを踏まえれば、一定の有効性は示されたものと評価する。しかしながら、唯一潰瘍性病変を有し有効性評価の対象となったビュルガー病の症例においては、計 4 つの潰瘍を有していながら、改善を示したのは定義上主要評価対象と認定された 1 病変のみで、残りの 3 病変のうち 2 病変は悪化を示したことから、この有効性の評価の信頼性は高いとはいえない。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 合併症の頻度は少なくないが、中止に至る症例はなかったことから、安全性には現時点において大きな問題はないものとする。しかしながら、1 例に胃がんの発生を認めており、AMG0001 の作用機序を考慮すると、悪性腫瘍の発生リスクには引き続き注視していく必要がある。	

技術的成熟度	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。 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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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。 D. その他
コメント欄： 本治療法の手技自体は比較的単純であり、高度な技術を要するものではない。しかしながら、注射部位の決定などにおいて、相応の経験を有する専門医の存在が不可欠であり、また対象となる症例の選択と適応の決定には慎重かつ適切な対応が求められることから、多職種による症例検討の体制が不可欠と考える。	

総合的なコメント欄	対象が従来の治療法では対処できないという条件にあることを考慮しても、対象症例数が6例という少数例での検討であり、プロトコール上微妙であった1例の判定結果次第で全体の有効性の評価が変わりえたことを踏まえると、本試験の結果をもって“本治療法が従来の治療法よりも優れている”とする過去の結果を積極的に支持したとは考え難い。
-----------	--

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言欄	安静時疼痛の軽減や潰瘍の改善がある程度期待されることから、患者の苦痛軽減の手段として一定の価値を有する可能性はあるが、この点を考慮したとしても、疼痛や潰瘍の消失には至らない（Fontaine分類の改善例はない）との結果を、医療経済の観点も含めてどのように捉えるかによって、薬事申請に向けた価値判断がされるものと思われる。
--	--

副担当：柴田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 現時点ではあくまで少数例で探索的に評価を行ったに留まるため、その結果を確定したものと扱うのは不適切であること、更に以下に記す内容も加味し、Bとの評価は困難と考えCとした。	

有効性について「主要評価項目の「後観察期間 12 週後（又は中止時）の安静時疼痛（VAS）又は潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）」の改善率は 75%（4 例中 3 例）であり、改善を示した患者の方が多かった。」と主張されているが、以下①、②に記す状況から、この主張が実質的な治療効果を反映したものと見なせるか否かは自明のこととは言いがたい。

①改善と判定されている 3 例のうちの 1 例は Fontaine 分類 IV 度の患者であり、改善の有無を潰瘍の大きさを評価されることとなっている。

当該患者では投与前に測定不能であった病変が 12 週後には 14.70mm となっており、担当医はこれをもって投与同側肢での新規虚血性潰瘍の有無を「あり」と報告している。

本試験では有効性評価の基準として「投与同側肢に新規虚血性潰瘍が生じた場合は、「非改善」として取り扱う旨定められているため、担当医報告を採用すればこの患者は「非改善」と扱われることになるが、症例検討会において「投与前から計測不能の潰瘍と認められていることから、本先進医療 B の実施計画書に定める「新規潰瘍」とはみなさず、評価可能例として取り扱う」旨の判定が下され、最終的には「改善」にカウントされている。

②当該患者は、前観察期間に最大であった病変（12.51mm）が 0mm に縮小（-100%）しているために「改善」とカウントされているが、12 週後の評価では当該患者の治療前から存在する他の 2 病変は 81.1% の増大で 12.45mm、1.9% の増大で 5.81mm、さらにもう 1 病変、前観察時には計測不能であった病変が 14.70mm となっており、ひとつの病変は確かに改善しているが全体としては治療開始前に比べ潰瘍は拡大している。

①について、手続き上は不適切とは言えないが、本技術による治療の目的に照らし、当該病変を「新規潰瘍」と見なさない（「非改善」と扱わない）との判断には疑問が残る。また、仮に「新規潰瘍」と見なさないことを是とした場合であっても、②に記したように、この患者は、定義上は「改善」とカテゴライズされるとはいえ、実際の治療効果という観点ではその効果が大きいとは断言しがたい状況である。

安全性

A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）

	<input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input type="checkbox"/> D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>現時点で著しく問題となるような事象は見られていない。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<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><input checked="" type="checkbox"/> 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>先進医療技術審査部会（平成 26 年 6 月 12 日）における評価時にも問題となったが、前述の本試験結果からも、注射部位の選定方法についてはかなりの経験を積んだ医師の関与が必要であると推察される。</p>	



## 先進医療総括報告書の指摘事項(一色座長代理)に対する回答 1

先進医療技術名：ベペルミノゲンペルプラスミドによる血管新生療法

2018年3月6日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 教授 樂木 宏実

- |  |
|--|
| 1. 潰瘍の大きさが改善したとされる1例について、症例検討会において「投与前から計測不能の潰瘍と認められていることから、本先進医療Bの実施計画書に定める『新規潰瘍』とはみなさず、評価可能例として取り扱う」とされていますが、計測不能とされていた理由をご説明ください。 |
|--|

## 【回答】

2016年11月15日の診療録に「治療開始前では評価可能サイズではなかった」との記録がありました。2017年1月17日に詳細について、モニターが担当医に確認したところ、以下の見解が得られました。

- 潰瘍の発生部位は、当研究参加前から潰瘍の発症を繰り返していた部位であった。
- 前観察期間での評価では、潰瘍は肉芽形成の評価が出来ないほど軽快しており、潰瘍としての評価は出来ないレベルであった。

上記の2つ目の内容から当該潰瘍については、計測不能の潰瘍としました。

以上の経緯から、症例検討会では、本症例については、本先進医療Bの実施計画書に定める『新規潰瘍』とはみなさず、評価可能例として取り扱うことに致しました。

2. 同一肢内に複数の潰瘍がある症例での解析対象病変の取り扱いについてご説明ください。

【回答】

同一肢内に複数の潰瘍がある症例の取り扱いについては、PRT で以下のように取り決めています。

PRT P55 11.9.1.1 主要評価項目の評価方法 (2) 潰瘍の評価

潰瘍が多発性の場合、全ての潰瘍を評価する。投与対象肢の潰瘍の部位を記録し、通し番号で「潰瘍 No」を付番する。ただし、主要評価対象は観察期 2 週間において計測可能な最大潰瘍とする。

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項(一色座長代理)に対する回答2

先進医療技術名：ベペルミノゲンペルプラスミドによる血管新生療法

2018年3月6日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 教授 樂木 宏実

1. 「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1」の症例の4つの潰瘍のうち、どれを主要解析対象としたのかについては治療開始の時点で宣言されていましてでしょうか。また、提出資料に記載はございますでしょうか。ご説明ください。

### 【回答】

投与対象肢に複数の潰瘍が観察された場合に、どの潰瘍を主要解析対象とするのかはPRTで以下のように取り決めています。

PRT P55 11.9.1.1 主要評価項目の評価方法(2) 潰瘍の評価

潰瘍が多発性の場合、全ての潰瘍を評価する。投与対象肢の潰瘍の部位を記録し、通し番号で「潰瘍 No」を付番する。ただし、主要評価対象は観察期2週間において計測可能な最大潰瘍とする。

計測可能な最大潰瘍については潰瘍径から判断され、一意に特定できると考えたため、治療開始時点の宣言や、提出資料中での特別な記載はしていません。

以上

# 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

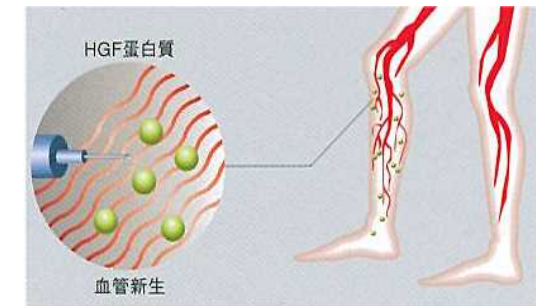
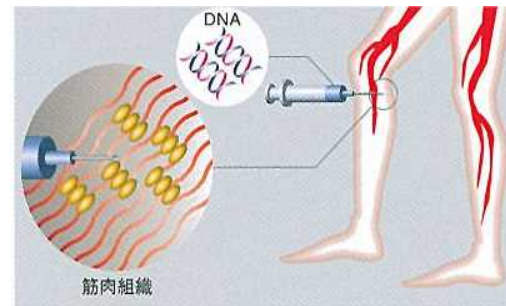


じっとしていても足が痛い



潰瘍

## 期待される治療効果



遺伝子治療前

遺伝子治療後

