

**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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）	
<p>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。）</p> <p>・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。</p>	

**【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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。）	

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>				