

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思われま

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いただきたい。

【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。