

再生医療等製品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

遺伝子治療用製品 1 プラスミドベクター製品
ベペルミノゲン ペルプラスミド

コラテジェン[®] 筋注用 4mg Collatogene[®] Intramuscular Injection

再生医療等製品 ヒト肝細胞増殖因子プラスミドベクター

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤 |
| 類別 | 遺伝子治療用製品 1 プラスミドベクター製品 |
| 規格・含量 | コラテジェン筋注用4mg 1バイアル(1.6mL)中ベペルミノゲン ペルプラスミド4mgを含有 |
| 一般名 | 和名：ベペルミノゲン ペルプラスミド(JAN) 洋名：Beperminogene Perplasmid(JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年9月4日 発売年月日：2019年9月10日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元(輸入)：アンジェス株式会社 販売元：田辺三菱製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 田辺三菱製薬株式会社くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分(土, 日, 祝日, 会社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/ |

本IFは2019年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページの「再生医療等製品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0005.html>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS登録番号 4

III. 主成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 主成分の各種条件下における安定性 5
3. 主成分の確認試験法 5
4. 主成分の定量法 5

IV. 製品に関する項目

1. 剤形 6
2. 製品の組成 6
3. 注射剤の調製法 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
5. 製品の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 7
8. 生物学的試験法 7
9. 製品中の主成分の確認試験法 8
10. 製品中の主成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能 9
2. 用法及び用量又は使用方法 10
3. 臨床成績 11

VI. 効能、効果又は性能に関する項目

1. 原理・メカニズムに関連ある化合物又は
化合物群 22
2. 原理・メカニズム 22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 31
2. 薬物速度論的パラメータ 32
3. 吸収 33
4. 分布 33
5. 代謝 34
6. 排泄 35
7. トランスポーターに関する情報 35
8. 透析等による除去率 35

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 36
2. 禁忌・禁止内容とその理由 36
3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意と
その理由 36
4. 用法及び用量又は使用方法に関連する
使用上の注意とその理由 36
5. 使用注意内容とその理由 37
6. 重要な基本的注意とその理由 37
7. 相互作用 38
8. 不具合・副作用 39
9. 高齢者への適用 41
10. 妊婦、産婦、授乳婦への適用 41
11. 小児への適用 41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 41
13. 過量投与 41
14. 適用上の注意 41
15. その他の注意 41
16. その他 41

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 42
- 2. 毒性試験 43

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 47
- 2. 有効期間又は使用期限 47
- 3. 貯蔵方法 47
- 4. 製品取扱い上の注意点 47
- 5. 承認条件及び期限 47
- 6. 包装 47
- 7. 容器の材質 47
- 8. 同一成分・同効薬 47
- 9. 国際誕生年月日 47
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 48
- 11. 薬価基準収載年月日 48
- 12. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は
使用方法変更追加等の年月日及びその内容 48

- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 48
- 14. 再審査期間 48
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 48
- 16. 各種コード 48
- 17. 保険給付上の注意 48

XI. 文献

- 1. 引用文献 50
- 2. その他の参考文献 50

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 51
- 2. 海外における臨床支援情報 51

XIII. 備考

- その他の関連資料 52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コラテジェン(以下、本品)は、一般名ベベルミノゲン ペルプラスミドを成分とする再生医療等製品である。ベベルミノゲン ペルプラスミドは、アンジェス株式会社が開発・製造したヒト肝細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor 以下、HGF)をコードする遺伝子(cDNA)を含む、5,181塩基対からなるプラスミドDNAである。

HGFは血管内皮細胞の増殖作用を有しており、血管新生に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

本品を虚血病巣付近の筋肉内に投与すると、ベベルミノゲン ペルプラスミドが虚血肢の筋肉細胞内で転写・翻訳されることでHGFを産生・分泌し、HGFによる血管新生をもたらす、虚血部位における血管数と血流を増加させて虚血症状を改善^{注)}すると考えられる。

臨床開発では、慢性動脈閉塞症の閉塞性動脈硬化症及びバージャー病による重症下肢虚血を対象とし、2001年に大阪大学において医師主導臨床研究が開始された。その後、アンジェスMG株式会社(現アンジェス株式会社)により、2004年には閉塞性動脈硬化症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(ASO第Ⅲ相試験)、バージャー病を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(TAO一般臨床試験)が実施された。さらに、2014年には閉塞性動脈硬化症及びバージャー病患者を対象とした先進医療B臨床研究*が実施された。これらの検討で、血行再建術が困難な閉塞性動脈硬化症及びバージャー病患者における有効性と安全性が評価され、重症下肢虚血のFontaine IV度における潰瘍の縮小あるいは閉鎖が確認された。

アンジェス株式会社は、2018年1月に再生医療等製品として製造販売承認申請を行い、審査を経て2019年3月に「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善」を効能、効果又は性能として、製造販売承認(条件及び期限付承認)を取得した。

*最新の医療技術の中で、安全性と治療効果を確保したうえで、保険診療との併用(混合診療)が認められた制度を先進医療制度という。先進医療制度には先進医療AとBがあり、先進医療Bは「未承認または適用外使用である医薬品または医療機器の使用を伴う技術」に対する制度。

注)承認されている効能、効果又は性能は「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善」である。

2. 製品の治療学的特性

- (1)慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍に対する日本で最初の遺伝子治療用の再生医療等製品である。 P.22
- (2)投与部位の標的細胞内に導入されると、ヒト肝細胞増殖因子(HGF)を産生・分泌し、血管新生作用を示す。 P.15
- (3)閉塞性動脈硬化症患者(ASO第Ⅲ相試験)において、12週後又は中止時における潰瘍の改善*は11例中11例にみられ、プラセボに対する優越性が検証された。 P.15
- (4)バージャー病患者(TAO一般臨床試験)において、12週後又は中止時における潰瘍の改善*は9例中6例にみられた。 P.19
- (5)国内及び外国での7つの臨床検討において総症例187例中64例(34.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛8例(4.3%)、大腸ポリープ5例(2.7%)、末梢性浮腫5例(2.7%)、四肢痛4例(2.1%)、C-反応性蛋白増加4例(2.1%)等であった。[承認時]
重大な副作用として、悪性腫瘍[胃腺癌、結腸癌、胃癌、膵癌、前立腺癌、食道扁平上皮癌、子宮平滑筋肉腫]が認められている。 P.39
- (6)警告
- 1)本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族に説明し、文書同意を取得した上で使用すること。
- 2)重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で、本品を使用すること。 P.36

*：潰瘍の大きさ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$)が投与前値から75%以下に縮小した場合を改善とした。

注)承認されている効能、効果又は性能は「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善」である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

コラテジェン®筋注用 4mg

(2)洋名

Collatogene®

(3)名称の由来

血管新生により側副血行路“collateral vessels”を形成することで、虚血状態の改善を図る遺伝子治療用製品“gene therapy product”

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ベペルミノゲン ペルプラスミド(JAN)

(2)洋名(命名法)

Beperminogene Perplasmid(JAN)

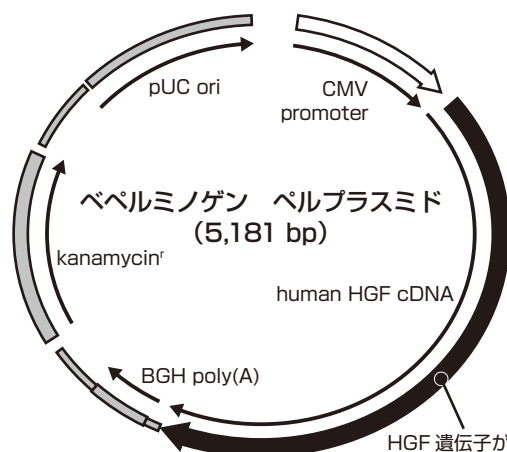
beperminogene perplasmid(INN)

(3)ステム

プラスミドベクター：-plasmid

3. 構造式又は示性式

ベペルミノゲン ペルプラスミドは5,181塩基対からなるプラスミドDNAである。



CMV promoter :

サイトメガロウイルス由来のプロモーター。HGF蛋白質の発現を向上させる。

human HGF cDNA :

ヒトHGF遺伝子のcDNA。ヒトHGF遺伝子はヒト染色体7q21に位置している。

BGH poly(A) :

ウシ成長因子遺伝子由来のポリA付加シグナル。HGF m-RNAの転写終結とポリAの付加を促進する事により転写効率を向上させ、HGF蛋白質の発現を向上させる。

kanamycin^r :

カナマイシン耐性遺伝子。宿主*E. coli*におけるプラスミドの選択マーカー。

pUC ori :

pUCベクター由来複製開始点。

HGF 遺伝子が組み込まれた部分

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀₁₀₈₃H₁₂₆₉₈₈N₃₈₈₀₄O₆₂₁₇₂P₁₀₃₆₂

分子量：3,201,254.68

5. 化学名(命名法)

ベペルミノゲン ペルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子を発現するプラスミドDNAである。

ベペルミノゲン ペルプラスミドは、5,181塩基対からなり、サイトメガロウイルスプロモーター／エンハンサーにて制御されるヒト肝細胞増殖因子cDNA、pUC由来配列及びカナマイシン耐性遺伝子等を含む。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：AMG0001

7. CAS登録番号

627861-07-8

Ⅲ. 主成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本原薬はベペルミノゲン ペルプラスミドの0.9w/v%塩化ナトリウム溶液であり、色調は無色で澄明性は濁りの比較液Ⅱ(欧州薬局方<2.2.2>)以下である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 主成分の各種条件下における安定性

各種条件下での安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|----------------------|------------|------|----------------|
| 長期保存試験 | -70℃±10℃ | ポリプロピレン製容器 | 60ヵ月 | 安定 |
| 安定性試験 | 25℃±2℃ 60%RH±5%RH | ポリプロピレン製容器 | 3ヵ月 | 1ヵ月でCCC体*1含量低下 |

*1: Covalently Closed Circular体(閉環状DNA; 未変化体)

3. 主成分の確認試験法

制限酵素マッピング(アガロースゲル電気泳動法)

全塩基配列(原薬のみ)

4. 主成分の定量法

原薬: 紫外可視吸光度測定法(波長260nm)

生物試料: Quantitative polymerase chain reaction法(Q-PCR法)

IV. 製品に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 区分：注射剤(用時、希釈して用いる溶液)
- 2) 外観：無色透明のバイアル
1バイアル中にベペルミノゲン ペルプラスミド4mg(2.5mg/mL)を含有
- 3) 性状：無色澄明な液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

- pH：5.0～7.5
浸透圧比：0.9～1.1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製品の組成

(1) 主成分の含量

- 1バイアル中(1.6mL)
ベペルミノゲン ペルプラスミド 4mg
調製に必要な1.8mL(ベペルミノゲン ペルプラスミド4.5mg)を採取できる容量が充填されている

(2) 副成分

- 1バイアル中(1.6mL)
塩化ナトリウム14.4mg、pH調整剤 適量

(3) 電解質の濃度

- 1バイアル中(1.6mL)
塩化ナトリウム14.4mg
水酸化ナトリウム 適量
pH調整剤 適量

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

調製時：本品は日局生理食塩液で希釈すること。

調製の際は穏やかに振って混和させること(激しく振とうしないこと)。

調製後は直ちに使用すること。調製後直ちに使用しない場合は、冷暗所に保存し24時間以内に使用すること。

調製後の残液は適切に廃棄すること。

IV. 製品に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製品の各種条件下における安定性¹⁾

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|-----------|------------|--|-----------------------------|-------------------|------------------------------------|
| 長期保存試験*1 | -20℃±5℃、遮光 | ガラスバイアル及び ゴム栓(密栓) | 0,3,6,9,12,18,24,36,48,60ヵ月 | 60ヵ月まで安定 | |
| 安定性試験*1*2 | 5℃±3℃、遮光 | ガラスバイアル及び ゴム栓(密栓) | 0,14日,1ヵ月,2ヵ月 | 2ヵ月まで安定 | |
| 安定性試験*1*2 | 25℃±2℃、遮光 | ガラスバイアル及び ゴム栓(密栓) | 0,3,6,10,15日 | 10日まで安定 | |
| 苛酷 試験 | 温度*1 | 40℃±2℃、遮光 | ガラスバイアル及び ゴム栓(密栓) | 0,14日,1ヵ月,2ヵ月 | 14日以降で CCC体*3含量低下 |
| | 光*2 | 光照射(1500 Lux/h)*4 照度：36,108,216, 36万 Lux・h | ガラスバイアル及び ゴム栓(密栓) | 0,24,72,144,240時間 | 1500 Lux/h×24時間 (36万 Lux・h)まで安定 |
| | 凍結 融解*2 | -20℃±5℃で凍結 ⇔25℃±2℃で融解*5 | ガラスバイアル及び ゴム栓(密栓) | 3,5,10回 | 10回まで安定 |

結果：測定項目として性状、定量及び均一性についての総合評価

*1：「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に準じて実施した。

*2：追加安定性試験の結果より評価

*3：Covalently Closed Circular 体(閉環状DNA;未変化体)

*4：保存温度：25℃±2℃。「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」(平成9年5月28日 薬審第422号)に準じて実施した。光源にはD65ランプ(オープン1)を使用した。

*5：解凍条件：25℃±2℃、遮光下24時間保存

6. 溶解後の安定性¹⁾

| 混合溶液の調製 | 保存条件 | 保存期間 | 結果 |
|----------------------|-------------|---------------|----------|
| 生理食塩液容器 (ポリエチレン製) | 室温散光下 | 0,3,6,24,48時間 | 24時間まで安定 |
| | 室温遮光下 | 0,3,6,24,48時間 | 48時間まで安定 |
| | 冷蔵 5℃±3℃ | 0,24,48,72時間 | 72時間まで安定 |
| 注射筒 (ポリプロピレン製) | 室温散光下 | 0,3,6,24,48時間 | 24時間まで安定 |
| | 室温遮光下 | 0,3,6,24,48時間 | 48時間まで安定 |
| | 冷蔵 5℃±3℃ | 0,24,48,72時間 | 72時間まで安定 |

結果：測定項目として性状、定量及び均一性についての総合評価

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

無菌試験：日本薬局方 一般試験法 無菌試験(メンブランフィルター法)により試験を行うとき、これに適合する。

生物活性試験：バイオアッセイ法

9. 製品中の主成分の確認試験法

制限酵素マッピング

10. 製品中の主成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来：分解物、重合体

工程由来不純物：宿主由来DNA、宿主由来RNA、宿主由来蛋白質、エンドトキシンなど

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能、効果又は性能

標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善

(設定理由)

国内臨床検討では、内科的治療無効あるいは薬剤抵抗性で、かつ血行再建術の適応がないあるいは適応が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)を対象とした。閉塞性動脈硬化症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(ASO第Ⅲ相試験)のステージ1(二重盲検試験)²⁾において、潰瘍の改善率についてプラセボ群との有意差が認められ、バージャー病を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(TAO一般臨床試験)³⁾において、潰瘍の改善がみられた。他の2つの研究でも同様の結果が得られた^{4,5)}。外国臨床試験^{6,9)}でも、血行再建術の施行が困難な閉塞性動脈硬化症を対象に本品の臨床効果が検討され、国内試験と投与方法及び投与対象を同様にすれば、一定の有効性を認めることが示唆された。

これらの結果から本品の【効能、効果又は性能】を設定した。

【効能、効果又は性能に関連する使用上の注意】

- (1)本品の安静時疼痛及び下肢切断の回避に対する有効性は確立していない。
- (2)本品の投与に際しては、本品の有効性が確認された潰瘍の大きさ等について【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3)骨もしくは腱の露出を伴う潰瘍を有する患者又は壊死を有する患者に対して本品を投与しないこと。
- (4)下肢の広範囲に壊死組織が広がっている患者や、抗菌剤による制御が不能で生命を脅かすような感染症を下肢に有している患者に対して本品を投与しないこと。

(設定理由)

本品投与のリスク・ベネフィットを十分考慮して、本品の治療上の位置付けを制限した。

- (1)ASO第Ⅲ相試験²⁾では、内科的治療無効あるいは薬剤抵抗性で、かつ血行再建術の適応がないFontaineⅢ度の閉塞性動脈硬化症において、本品による安静時疼痛の改善はプラセボと統計的な差がなく、かつ下肢予後については試験とは別に調査で評価されたが、単群での結果であることから設定した。
- (2)国内臨床評価で検討された潰瘍の大きさ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$)は閉塞性動脈硬化症14例では平均11.2mm(最小～最大:1.4～27.9mm)、バージャー病10例では平均15.9mm(5.9～29.9mm)であったことから設定した。
- (3)国内臨床評価における対象は、薬物療法の効果が無効で血行再建術の施行が困難な患者であったが、骨や腱の露出を伴う潰瘍や壊死を有する患者は対象から除外されたために使用経験がないことから設定した。
- (4)広範囲の潰瘍あるいは壊死を伴う場合は、本品の有効性は制限される可能性があることから設定した。

2. 用法及び用量又は使用方法

通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して1カ所あたり本品0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する(1回総計4mg)。なお、臨床症状が残存する場合には、2回目投与の4週後に3回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよい。

(設定理由)

国内及び外国での臨床試験及び研究、並びに非臨床試験の結果を勘案し、国内臨床成績に基づき、【用法及び用量又は使用方法】を設定した。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

1. 投与部位の決定及び投与方法に関する注意

【臨床成績】の項を参考に、血管造影、CTA、MRA、超音波検査等の画像診断により虚血領域を同定した上で投与部位を決定し、投与の際には、薬液が確実に筋肉内に注入されたことを超音波検査で確認しながら行うこと。

2. 適用上の注意

(1) 投与部位

下肢虚血部位の筋肉内にのみ投与すること。

(2) 調製時

1) 調製の際は穏やかに振って混和させること(激しく振とうしないこと)。

2) 調製後は直ちに使用すること。調製後直ちに使用しない場合は、冷暗所に保存し24時間以内に使用すること。

3) 調製後の残液は適切に廃棄すること。

(設定理由)

国内の臨床検討で用いられた手法であり、血流が保持されている領域からバイパスとして機能する側副血行路を形成させ、血流を改善させることを目標として、下肢動脈の画像(血管造影、CTA、MRA、超音波検査等)により閉塞部位を確認し、投与部位を決定することが望ましいために設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下の通りである。

| 国内/海外 試験名 | 試験 デザイン | 対象 | 投与部位 | 投与量と投与回数 | 例数 | 資料 区分* |
|---|------------|--------------------|-----------------------------|--|------------|-----------|
| 国内 大阪大学 臨床研究 ⁴⁾ | 非盲検 | 閉塞性動脈硬化症 バージャー病 | 対象肢の筋肉内 (虚血部位) | 第一ステージ 本品0.4mgの予備投与後、 2mg(0.5mg×4カ所)を4週間間隔で 2回投与 | 6例 | ○ |
| | | | | 第二ステージ 本品2mg(0.5mg×4カ所)を 4週間間隔で2回投与 | 8例 | |
| | | | | 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 4週間間隔で2回投与 | 8例 | |
| 国内 ASO 第Ⅲ相試験 ²⁾ | 二重盲検 | 閉塞性動脈硬化症 | 対象肢の筋肉内 (虚血部位) | ステージ1 プラセボを4週間間隔で2回投与 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 4週間間隔で2回投与 | 15例 29例 | ◎ |
| | 非盲検 | | | ステージ2 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 4週間間隔で2回投与 | 10例 | |
| 国内 TAO一般臨床 試験 ³⁾ | 非盲検 | バージャー病 | 対象肢の筋肉内 (虚血部位) | 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 4週間間隔で2回投与* | 10例 | ◎ |
| 国内 先進医療B 臨床研究 ⁵⁾ | 非盲検 | 閉塞性動脈硬化症 バージャー病 | 対象肢の筋肉内 (虚血部位) | 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 4週間間隔で2回投与** | 6例 | ◎ |
| 外国 米国第Ⅱ相 試験 ⁶⁾ | 二重盲検 | 閉塞性動脈硬化症 | 対象肢の筋肉内 (固定部位： 大腿・下腿) | プラセボを2週間間隔で3回投与 本品0.4mg(0.05mg×8カ所)を 2週間間隔で3回投与 | 26例 26例 | ◎ |
| | | | | 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 4週間間隔で2回投与(初回投与2週後は プラセボ投与) | 25例 | |
| | | | | 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 2週間間隔で3回投与 | 27例 | |
| 外国 米国追加 第Ⅱ相試験 ⁷⁾ | 二重盲検 | 閉塞性動脈硬化症 | 対象肢の筋肉内 (虚血部位) | プラセボを2週間間隔で3回投与 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 2週間間隔で3回投与 | 6例 21例 | ◎ |
| 外国 米国第Ⅱb相 パイロット 試験 ⁸⁾ | 非盲検 | 閉塞性動脈硬化症 | 対象肢の筋肉内 (虚血部位) | 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 2週間間隔で4回投与 この投与レジメを0, Month 3, Month 9, Month 12に繰り返し実施 | 10例 | ◎ |
| 外国 国際共同 第Ⅲ相試験 ⁹⁾ | 二重盲検 | 閉塞性動脈硬化症 | 対象肢の筋肉内 (虚血部位) | プラセボを2週間間隔で4回投与 この投与レジメを0, Month 3, Month 9, Month 12に繰り返し実施 本品4mg(0.5mg×8カ所)を 2週間間隔で4回投与 この投与レジメを0, Month 3, Month 9, Month 12に繰り返し実施 | 23例 23例 | ◎ |

| 国内/海外 試験名 | 試験 デザイン | 対象 | 投与部位 | 投与量と投与回数 | 例数 | 資料 区分* |
|-------------------------------------|------------|--------|---------------|---|--------------|-----------|
| 外国 米国IHD 第I相試験 ¹⁰⁾ | 非盲検 | 虚血性心疾患 | 心筋内 (虚血部位) | 本品0.4mg(0.04mg×10カ所) を1回投与 本品4mg(0.4mg×10カ所) を1回投与 | 3例 6例 | ○ |

※：◎評価資料、○参考資料

*2回投与で改善傾向が認められない場合には、4mgの3回目投与を可とした。

**2回投与で改善傾向が認められなかった場合、一定の症状が残存した場合、あるいは経時的な症状変化が不安定であった場合は4mgの3回目投与を可とした。

注)承認されている効能、効果又は性能は「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善」である。

承認されている用法及び用量又は使用方法は「通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して1カ所あたり本品0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する(1回総計4mg)。なお、臨床症状が残存する場合には、2回目投与の4週後に3回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよい。」である。

(2) 臨床効果

閉塞性動脈硬化症を対象とした二重盲検比較試験(ASO第Ⅲ相試験)²⁾、バージャー病を対象とした一般臨床試験(TAO一般臨床試験)³⁾及び両病態を対象とした臨床研究(先進医療B臨床研究)⁵⁾では、複数の潰瘍がある場合は原則として最大潰瘍を評価対象潰瘍とし、本品4mgを2回あるいは3回投与した。本品初回投与から12週後の評価対象潰瘍の完全閉鎖率は、閉塞性動脈硬化症では50.0%(7/14例)、バージャー病では60.0%(6/10例)であった。一方、閉塞性動脈硬化症のみで検討されたプラセボ投与での評価対象潰瘍の完全閉鎖率は20.0%(1/5例)であった。

| 試験名 | 対象 | 本品投与群 | | プラセボ群 | |
|-----------|----------|-------|------|-------|------|
| | | 評価例数 | 完全閉鎖 | 評価例数 | 完全閉鎖 |
| ASO第Ⅲ相試験 | 閉塞性動脈硬化症 | 14 | 7 | 5 | 1 |
| TAO一般臨床試験 | バージャー病 | 9 | 5 | - | - |
| 先進医療B臨床研究 | バージャー病 | 1 | 1 | - | - |

2) アンジェス株式会社, 社内資料(閉塞性動脈硬化症に対する国内臨床試験成績)

3) アンジェス株式会社, 社内資料(バージャー病に対する国内臨床試験成績)

5) アンジェス株式会社, 社内資料(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病に対する臨床研究)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

1) 大阪大学臨床研究⁴⁾

医師主導臨床研究として、慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)患者における本品の安全性及び有効性を探索的に検討した(評価対象22例)。

第一ステージでは6例(閉塞性動脈硬化症3例、バージャー病3例)に、本品0.4mgを1カ所に予備投与し、その2週後から2mg(1カ所あたり0.5mgを4カ所)を4週間間隔で2回投与した。

第二ステージでは16例(閉塞性動脈硬化症11例、バージャー病5例)に用量反応試験として、本品2mg×2回(1カ所あたり0.5mgを4カ所に4週間間隔で2回)又は4mg×2回(1カ所あたり0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回)を投与した。両ステージとも非盲検で実施し、有効性の評価時期は初回投与から12週後とし、潰瘍、足関節上腕血圧比(ABI)等を有効性評価項目とした。

第一ステージと第二ステージを合わせた22例のうちFontaine IV度の11例における本品投与12週後の潰瘍の改善率*は63.6%(7/11例)であった。安全性に関しては、本品投与から25箇月間追跡観察され、因果関係を否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

※：潰瘍の大きさ(長径)が投与前値から75%以下に縮小した場合を改善とした。

投与12週後の潰瘍の改善率

| | | 潰瘍改善率 |
|--------|-------------|-------------|
| 第一ステージ | 2mg×2回投与 6例 | 3/4例 |
| 第二ステージ | 2mg×2回投与 8例 | 2/4例 |
| | 4mg×2回投与 8例 | 2/3例 |
| 計 | 22例 | 7/11例 63.6% |

4) アンジェス株式会社, 社内資料(大阪大学臨床研究)

注)承認されている効能、効果又は性能は「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善」である。
承認されている用法及び用量又は使用方法は「通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して1カ所あたり本品0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する(1回総計4mg)。なお、臨床症状が残存する場合には、2回目投与の4週後に3回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよい。」である。

2) 先進医療B臨床研究⁵⁾

医師主導臨床研究として、薬物治療抵抗性で、かつ血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)患者における本品の有効性及び安全性を非盲検で再検討した。閉塞性動脈硬化症患者2例、バージャー病患者4例の計6例の投与対象肢に本品が1カ所あたり0.5mgずつ8カ所(合計4.0mg)に4週間間隔で2回又は3回筋肉内投与された。1例が潰瘍の評価対象から除外され、本品投与12週後の潰瘍の改善^{*}は1/1例であった。安全性については、因果関係を否定できない重篤な有害事象として胃癌(1例)が認められた。死亡例はなかった。

※：潰瘍の大きさ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$)が投与前値から75%以下に縮小した場合を改善とした。

5) アンジェス株式会社、社内資料(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病に対する臨床研究)

注)承認されている用法及び用量又は使用方法は「通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して1カ所あたり本品0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する(1回総計4mg)。なお、臨床症状が残存する場合は、2回目投与の4週後に3回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよい。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

ASO第Ⅲ相試験²⁾ ステージ1

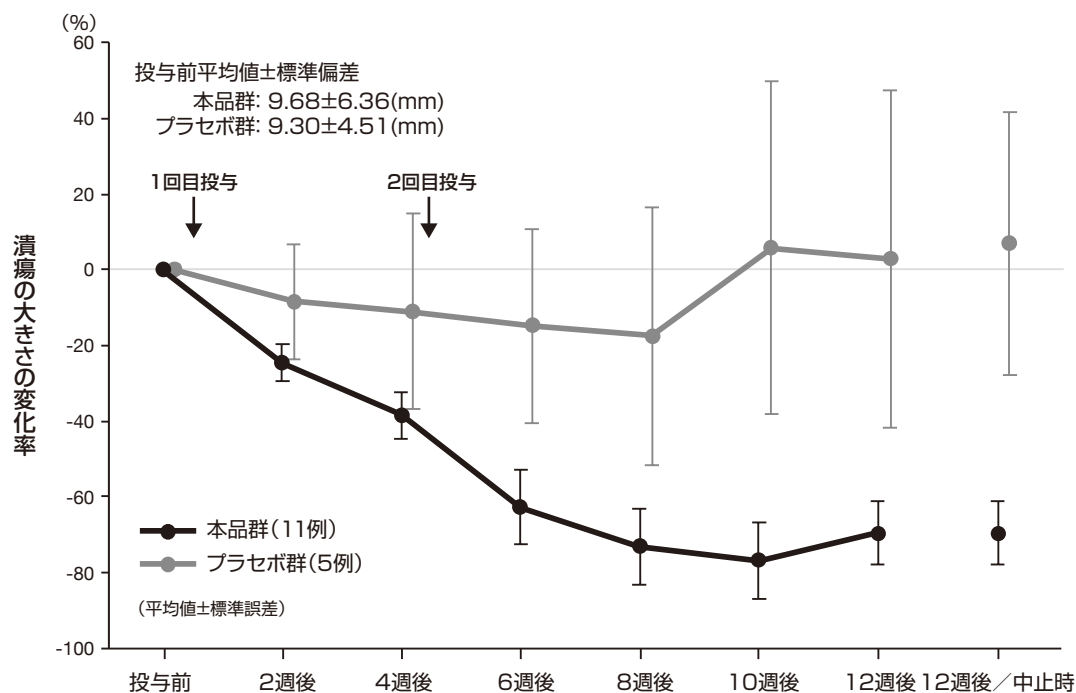
| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 |
| 対象 | 血行再建術の施行が困難でかつ既存の内科的治療が無効な重症下肢虚血を有する閉塞性動脈硬化症患者(有効性解析対象：本品群27例、プラセボ群13例、安全性解析対象：本品群28例、プラセボ群13例) |
| 主な選択基準 | 以下の条件を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 文書による同意が得られ、同意取得時の満年齢が40歳以上85歳未満の者 ・ 投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に血管造影、コンピュータ断層血管造影(CTA)又は磁気共鳴血管撮影(MRA)により確認される閉塞又は狭窄部位があり、その閉塞あるいは狭窄に起因する安静時疼痛(VASが≥ 20mm以上)又は虚血性潰瘍を有している者 ・ 投与対象肢の血行動態の指標が以下の条件を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間における安静時ABIがいずれも0.6以下 ・ 観察期間における足関節血圧の平均値が70mmHg未満 足関節血圧が適切に測定できない場合は、足趾血圧で判断する。 その場合は以下の条件をいずれも満たすこと。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間における安静時足趾・上腕血圧比(TPI)がいずれも0.5以下 ・ 観察期間における足趾血圧の平均値が50mmHg未満 なお、足関節血圧、足趾血圧のいずれも適切に測定できない患者では、足関節あるいは中足骨レベルの容積脈波記録(PVR)での判断を可とした。その場合、PVRが「平坦」又は「わずかな拍動」であること。 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与対象肢の血行再建術(血管内治療を含む)の適応が困難な者 ・ 既存の内科的治療や処置を4週間以上(観察期間)行っても投与対象肢の症状の改善が認められない者 |

V. 治療に関する項目

| <p>主な除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・投与対象肢又は非対象肢に壊死化している潰瘍、腱又は骨の露出を伴う潰瘍を有する者 ・悪性新生物を有する者及びその既往のある者、又は本治験で定められた検査を実施した結果、悪性新生物を有する可能性が否定できない者 以下の場合は組み入れ不可： <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍マーカー PSA-ACT\geq5.5ng/mL ・子宮頸部細胞診 ClassⅣ又はⅤ ・上記2項目以外：追加検査により悪性新生物の存在が否定できない場合 ・同意取得前90日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者(ただし、小切開、Necrotomy、抜爪等の局所処置は可とする) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|------------|----|----|------------|-------|-------------|---------|---------------|---------------|-------------|-------|----|---------------|---------------|---|----|------------|------|------------|---------|------|---|---|---|----------|
| <p>試験方法</p> | <p>本品は投与対象肢の虚血部位に1カ所あたり0.5mgずつ8カ所(合計4.0mg)に4週間間隔で2回筋肉内投与した。希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよいこととした。投与部位は虚血の状態により決定した。プラセボも同様に筋肉内投与した。</p> <p style="text-align: right;">* 追跡期間 12箇月間 (本品群のみ)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>目的</p> | <p>閉塞性動脈硬化症に対する本品の有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>主要評価項目</p> | <p>潰瘍の大きさの改善率(投与12週後又は中止時) 等^{*1}</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>改善の定義： Fontaine^{*2}Ⅳ度の患者：計測可能な最大潰瘍を対象とし、潰瘍の大きさ(長径×短径)が投与前値から75%以下に縮小</p> </div> <p>^{*1}：試験ではFontaine Ⅲ度での安静時疼痛の改善率を併合した改善率で評価したが、「効能、効果又は性能」に準拠して潰瘍の評価のみ記載した。 ^{*2}：Fontaine分類：Ⅰ度 無症候(冷感・しびれ感)、Ⅱa度 軽度の跛行、Ⅱb度 中等度から重度の跛行、Ⅲ度 安静時疼痛、Ⅳ度 潰瘍や壊疽</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>副次評価項目</p> | <p>潰瘍の大きさ(治療期12週後(または中止時)における測定値、変化率、改善率、治療期2、4、6、8、10週後における測定値、変化率、改善率の経時的な推移)、ABI(治療期12週後(または中止時)における測定値、変化量、改善率、治療期2、4、6、8、10週後における測定値、変化量、改善率の経時的な推移)、有害事象(副作用)、長期下肢・生命予後^{*3} 等</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>ABIの改善の定義：投与前値から0.1以上の上昇</p> </div> <p>^{*3}：副次評価として「投与対象肢の切断の有無」を評価し、承認審査時の照会対応としてASO第Ⅲ相臨床試験での36ヵ月間までの長期予後調査終了時から申請時までの各被験者の下肢及び生命予後について追加予後調査を実施した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>解析計画</p> | <p>治療期12週後までの解析においては、有効性はFASによる解析を主解析、安全性は本品の投与を受けた全ての被験者を解析対象として解析を行った。主要評価項目は群間で改善率が等しいという帰無仮説を、本登録時Fontaine分類を層としたMantel-Haenszel検定を用いて検証した。中間解析^{*4}の有意水準は両側2%とした。本登録時Fontaine分類で調整した改善率の差及び差の95%信頼区間を算出した。 ^{*4}：中間解析をもって試験を終了した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>結果</p> | <p>潰瘍の大きさの改善率(投与12週後又は中止時) [主要評価項目]^{*5}</p> <p>Fontaine Ⅳ度での潰瘍の改善は本品群11例全例、プラセボ群5例中2例にみられ、潰瘍の大きさの改善率について、プラセボに対する本品の優越性が検証された。</p> <p>^{*5}：試験ではFontaine Ⅲ度での安静時疼痛の改善率を併合した改善率で評価したが、「効能、効果又は性能」に準拠して潰瘍の評価のみ記載した。</p> <p>潰瘍の大きさの改善率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fontaine分類</th> <th rowspan="2">群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">改善の有無</th> <th rowspan="2">改善率の95%信頼区間</th> <th rowspan="2">改善率の差</th> <th rowspan="2">改善率の差の95%信頼区間</th> <th rowspan="2">Fisherの直接確率検定</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>あり</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ⅳ度</td> <td>本品</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>11</td> <td>71.5~100.0</td> <td rowspan="2">60.0</td> <td rowspan="2">17.1~100.0</td> <td rowspan="2">p=0.018</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>5.3~85.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>潰瘍の大きさ [副次評価項目]</p> <p>本品群の4例、プラセボ群の1例で潰瘍が消失した。投与12週後又は中止時における潰瘍の大きさの変化率の平均値±標準誤差は本品群-69.53±8.32%、プラセボ群6.97±34.64%であった。</p> | Fontaine分類 | 群 | 例数 | 改善の有無 | | 改善率の95%信頼区間 | 改善率の差 | 改善率の差の95%信頼区間 | Fisherの直接確率検定 | なし | あり | Ⅳ度 | 本品 | 11 | 0 | 11 | 71.5~100.0 | 60.0 | 17.1~100.0 | p=0.018 | プラセボ | 5 | 3 | 2 | 5.3~85.3 |
| Fontaine分類 | 群 | | | | 例数 | 改善の有無 | | | | | 改善率の95%信頼区間 | 改善率の差 | | 改善率の差の95%信頼区間 | Fisherの直接確率検定 | | | | | | | | | | | |
| | | なし | あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ⅳ度 | 本品 | 11 | 0 | 11 | 71.5~100.0 | 60.0 | 17.1~100.0 | p=0.018 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 5 | 3 | 2 | 5.3~85.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

結果

潰瘍の大きさの変化率の推移

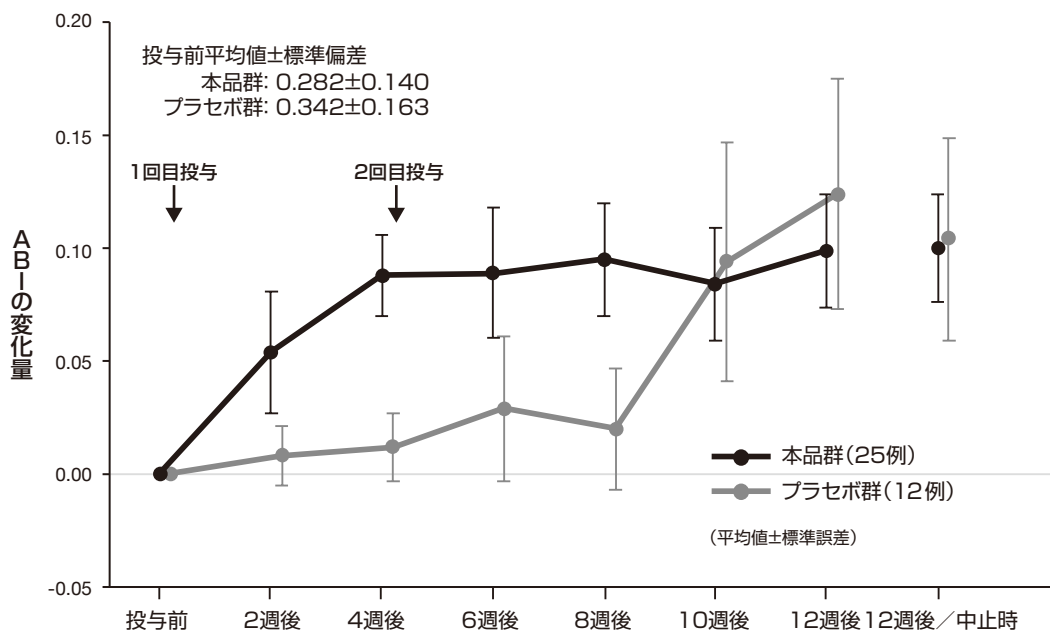


Fontaine IV度を対象とした。

ABI(足関節上腕血圧比) [副次評価項目]*6

投与12週後又は中止時におけるABIの改善は、本品群で25例中11例(44.0%、95%信頼区間24.4~65.1%)、プラセボ群で12例中6例(50.0%、95%信頼区間21.1~78.9%)にみられ、改善率の差は-6.0%(95%信頼区間-40.3~28.3%)であり、群間に有意差はみられなかった(p=0.732、 χ^2 検定)。投与12週後又は中止時におけるABIの変化量の平均値±標準誤差は、本品群0.100±0.024、プラセボ群0.104±0.045であった。

ABIの変化量の推移



*6: Fontaine III度^{注)}を対象に含む

V. 治療に関する項目

| <p>結果</p> | <p>副作用 副作用は本品群64.3% (28例中18例)、プラセボ群53.8% (13例中7例)に認められた。主な副作用は、本品群では大腸ポリープ、C-反応性蛋白増加が各3例(10.7%)、注射部位疼痛2例(7.1%)、プラセボ群ではC-反応性蛋白増加が2例(15.4%)であった。重篤な副作用は本品群の2例(7.1%) (前立腺癌、膀胱穿孔が各1例3.6%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。両群ともに死亡あるいは投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p>長期下肢・生命予後[副次評価項目、ステージ1及びステージ2の併合]¹¹⁾ 本品を投与した39例(そのうちFontaineⅣ度14例)のうち対象疾患外であった1例を除いた38例における15箇月までの下肢大切断は2例(下肢大切断の累積発生率5.4%)、死亡は3例(累積死亡率8.0%)、3年後までの下肢大切断は3例(下肢大切断の累積発生率8.5%)、死亡は10例(累積死亡率26.7%)、13年後までの下肢大切断は4例(下肢大切断の累積発生率14.6%)、死亡は21例(累積死亡率66.9%)であった。</p> <p>下肢大切断の累積発生率及び累積死亡率^{※7}</p> <table border="1"> <caption>下肢大切断の累積発生率及び累積死亡率</caption> <thead> <tr> <th>評価時点</th> <th>下肢大切断 (%)</th> <th>死亡 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12週後まで</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>24週後まで</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>9箇月後まで</td> <td>5.4</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>15箇月後まで</td> <td>8.5</td> <td>26.7</td> </tr> <tr> <td>24箇月後まで</td> <td>14.6</td> <td>66.9</td> </tr> <tr> <td>36箇月後まで</td> <td>14.6</td> <td>66.9</td> </tr> <tr> <td>5年後まで</td> <td>14.6</td> <td>66.9</td> </tr> <tr> <td>7年後まで</td> <td>14.6</td> <td>66.9</td> </tr> <tr> <td>10年後まで</td> <td>14.6</td> <td>66.9</td> </tr> <tr> <td>13年後まで</td> <td>14.6</td> <td>66.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>ステージ2の試験概要は、「3)非盲検試験 ①ASO第Ⅲ相試験 ステージ2」を参照 ^{※7}: ステージ1及びステージ2で本品を投与した患者における長期下肢・生命予後は、承認時に評価された項目である。副次評価として「投与対象肢の切断の有無」を評価し、承認審査時の照会対応としてASO 第Ⅲ相臨床試験での36ヵ月間までの長期予後調査終了時から申請時までの各被験者の下肢及び生命予後について追加予後調査を実施した。Fontaine Ⅲ度¹¹⁾を対象に含む。</p> | 評価時点 | 下肢大切断 (%) | 死亡 (%) | 12週後まで | 0 | 0 | 24週後まで | 0 | 0 | 9箇月後まで | 5.4 | 8.0 | 15箇月後まで | 8.5 | 26.7 | 24箇月後まで | 14.6 | 66.9 | 36箇月後まで | 14.6 | 66.9 | 5年後まで | 14.6 | 66.9 | 7年後まで | 14.6 | 66.9 | 10年後まで | 14.6 | 66.9 | 13年後まで | 14.6 | 66.9 |
|------------------|---|--------|-----------|--------|--------|---|---|--------|---|---|--------|-----|-----|---------|-----|------|---------|------|------|---------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| 評価時点 | 下肢大切断 (%) | 死亡 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12週後まで | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24週後まで | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9箇月後まで | 5.4 | 8.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15箇月後まで | 8.5 | 26.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24箇月後まで | 14.6 | 66.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36箇月後まで | 14.6 | 66.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5年後まで | 14.6 | 66.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7年後まで | 14.6 | 66.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10年後まで | 14.6 | 66.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13年後まで | 14.6 | 66.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) アンジェス株式会社, 社内資料(閉塞性動脈硬化症に対する国内臨床試験成績)、11) アンジェス株式会社, 社内資料(長期予後追加調査)

注) 承認されている効能、効果又は性能は「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善」である。

3) 非盲検試験

① ASO第Ⅲ相試験²⁾ステージ2

ASO第Ⅲ相試験 ステージ1については「2)比較試験」参照。

| | |
|----------------------|--|
| <p>試験デザイン</p> | <p>非盲検試験</p> |
| <p>対象</p> | <p>血行再建術の施行が困難でかつ既存の内科的治療が無効な重症下肢虚血を有する閉塞性動脈硬化症患者(有効性及び安全性解析対象: 10例) 10例のコラテジェン投与時のFontaine分類の内訳は、Ⅱ度が2例、Ⅲ度が5例、Ⅳ度が3例であった。</p> |

| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ステージ1を終了又は対象疾患の悪化により中止したプラセボ群の患者で、ステージ2移行について、本人から文書による同意が得られた者 ・投与対象肢の血行再建術(血管内治療を含む)の適応が困難な者 | | | | | | | | | | | | |
|------------|---|------------|----|------------|--|-------------|-------------|----|-----|---|---|---|------------|
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・悪性新生物を有する者及びその既往のある者、又はステージ1期間中に実施した規定の検査の結果、悪性新生物を有する可能性が否定できない者 以下の場合は組み入れ不可： <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍マーカー PSA-ACT\geq5.5ng/mL ・子宮頸部細胞診 ClassIV又はV ・追加検査により悪性新生物の存在が否定できない場合 ・ステージ2開始前90日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者(ただし、小切開、Necrotomy、抜爪等の局所処置は可とする) | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | ステージ1でプラセボ群に割り付けられ、かつ希望する患者に対し、本品を4週間間隔で2回投与し、投与12週後に最終評価を行った。 | | | | | | | | | | | | |
| 目的 | ステージ1でプラセボ群に割り付けられていた患者に本品を投与し、安全性及び有効性を検討する。 | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | <p>潰瘍の大きさの改善率(投与12週後又は中止時)等^{*1}</p> <p>改善の定義： FontaineIV度の患者：計測可能な最大潰瘍を対象とし、潰瘍の大きさ(√長径×短径)が投与前値から75%以下に縮小</p> <p>^{*1}：試験ではFontaine III度での安静時疼痛の改善率を併合した改善率で評価したが、「効能、効果又は性能」に準拠して潰瘍の評価のみ記載した。</p> | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | <p>潰瘍の大きさ(治療期12週後(または中止時)における測定値、変化率、改善率、治療期2、4、6、8、10週後における測定値、変化率、改善率の経時的な推移)、ABI(治療期12週後(または中止時)における測定値、変化率、改善率、治療期2、4、6、8、10週後における測定値、変化率、改善率の経時的な推移)、有害事象(副作用)、長期下肢・生命予後^{*2} 等</p> <p>^{*2}：副次評価として「投与対象肢の切断の有無」を評価し、承認審査時の照会対応としてASO第Ⅲ相臨床試験での36ヵ月間までの長期予後調査終了時から申請時までの各被験者の下肢及び生命予後について追加予後調査を実施した。</p> | | | | | | | | | | | | |
| 解析計画 | 治療期12週後までの解析においては、有効性はFASによる解析を主解析、安全性は本品の投与を受けた全ての被験者を解析対象として解析を行った。 | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>潰瘍の大きさの改善率(投与12週後又は中止時) [主要評価項目]^{*3}</p> <p>Fontaine IV度での潰瘍の改善は3例全例にみられた。また、潰瘍の消失は3例全例でみられた。</p> <p>^{*3}：試験ではFontaine III度での安静時疼痛の改善率を併合した改善率で評価したが、「効能、効果又は性能」に準拠して潰瘍の評価のみ記載した。</p> <p>潰瘍の大きさの改善</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fontaine分類</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">改善の有無</th> <th rowspan="2">改善率の95%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>あり</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IV度</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>29.2~100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用</p> <p>副作用は40.0%(10例中4例)にみられ、中等度以上の有害事象は20.0%(2例)であった。重篤な副作用は2例(20.0%)(大腸ポリープ、胃腺癌が各1例)に認められた。死亡あるいは投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> | Fontaine分類 | 例数 | 改善の有無 | | 改善率の95%信頼区間 | なし | あり | IV度 | 3 | 0 | 3 | 29.2~100.0 |
| Fontaine分類 | 例数 | | | 改善の有無 | | | 改善率の95%信頼区間 | | | | | | |
| | | なし | あり | | | | | | | | | | |
| IV度 | 3 | 0 | 3 | 29.2~100.0 | | | | | | | | | |

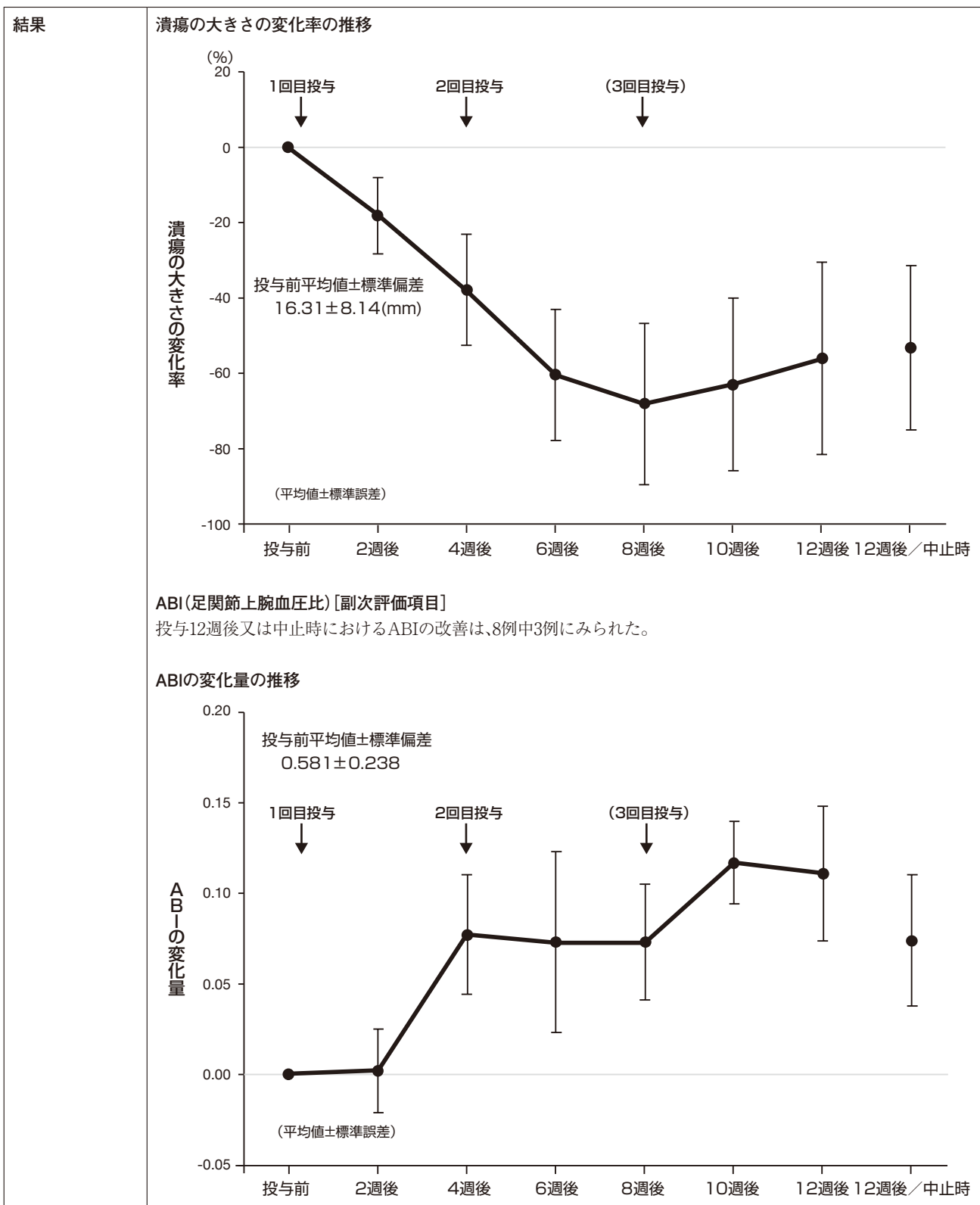
2) アンジェス株式会社, 社内資料(閉塞性動脈硬化症に対する国内臨床試験成績)

②TAO一般臨床試験³⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 非盲検試験 |
| 対象 | <p>バージャー病患者^{*1}(有効性解析対象：9例、安全性解析対象：10例)</p> <p>^{*1}：既存の内科的治療や処置による症状の改善が認められない患者</p> |

V. 治療に関する項目

| | |
|----------------------|--|
| <p>主な選択基準</p> | <p>「バージャー病の診断基準」に基づいて確定診断され、以下の基準を満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 文書による同意が得られ、同意取得時の満年齢が20歳以上85歳未満の者 ・ 投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に血管造影、CTA又はMRAにより確認される閉塞又は狭窄部位があり、その閉塞あるいは狭窄に起因する潰瘍を有している者 ・ 既存の内科的治療や処置を4週間以上(観察期間)行っても投与対象肢の症状の改善が認められない者 |
| <p>主な除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与対象肢又は非対象肢に壊死化している潰瘍、腱又は骨が露出している潰瘍を有している者 ・ 悪性新生物を有する者及びその既往のある者、又はその可能性が否定できない者 <p>以下の場合は組み入れ不可：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍マーカー PSA-ACT\geq5.5ng/mL ・ 子宮頸部細胞診 ClassIV又はV ・ 上記2項目以外：追加検査により悪性新生物の存在が否定できない場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得前90日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者(ただし、小切開、Necrotomy、抜爪等の局所処置は除く) ・ 過去にバージャー病に対する治療として細胞移植を受けた者 ・ 過去に遺伝子治療を受けた者 |
| <p>試験方法</p> | <p>本品は投与対象肢の虚血部位に1カ所あたり0.5mgずつ8カ所(合計4.0mg)に4週間間隔で2回筋肉内投与した。投与8週後において改善傾向が認められない場合には、さらに3回目の投与を実施した。希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよいこととした。投与部位は虚血の状態により決定した。</p> <p>同意取得 1回目投与 2回目投与 3回目投与* 最終評価</p> <p>○ ● ● ● ☆</p> <p>4週間 4週間 4週間 4週間</p> <p>観察期 治療期</p> <p>追跡調査 12箇月間</p> <p>*3回目投与は改善傾向がみられなかった場合のみ実施</p> |
| <p>目的</p> | <p>バージャー病に対する本品の有効性と安全性を検討する。</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p>潰瘍の大きさの改善率(投与12週後又は中止時)</p> <p>改善の定義： 計測可能な最大潰瘍を対象とし、潰瘍の大きさ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$)が投与前値から75%以下に縮小</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <p>潰瘍の大きさ(治療期12週後(または中止時)における測定値、変化率、改善率、治療期2、4、6、8、10週後における測定値、変化率、改善率の経時的な推移、投与回数別の改善率)、ABI(治療期12週後(または中止時)における測定値、変化量、改善率、治療期2、4、6、8、10週後における測定値、変化量、改善率の経時的な推移、投与回数別の改善率)、有害事象(副作用)、長期下肢・生命予後^{*2} 等</p> <p>ABIの改善の定義：投与前値から0.1以上の上昇</p> <p>^{*2}：副次評価として「投与対象肢の切断の有無」を評価し、承認審査時の照会対応としてTAO 一般臨床試験での36ヵ月間までの長期予後調査終了時から申請時までの各被験者の下肢及び生命予後について追加予後調査を実施した。</p> |
| <p>解析計画</p> | <p>有効性はFASによる解析を主解析、安全性は本品の投与を受けた全患者を解析対象とした。</p> |
| <p>結果</p> | <p>潰瘍の大きさの改善率(投与12週後又は中止時) [主要評価項目]</p> <p>潰瘍の大きさの改善は、本品を投与した9例中6例(改善率の95%信頼区間29.9～92.5%)にみられた。</p> <p>潰瘍の大きさ [副次評価項目]</p> <p>9例中5例で潰瘍が消失した。</p> <p>投与12週後又は中止時における潰瘍の大きさの変化率の平均値±標準誤差は、$-53.23 \pm 21.80\%$であった。</p> |



V. 治療に関する項目

| | |
|-----------|--|
| 結果 | <p>副作用 副作用は10例中5例(50.0%)に認められ、副作用の内訳は、食道扁平上皮癌、大腸ポリープ、消化管運動障害、注射部位疼痛、末梢性浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中カリウム増加、白血球数減少が各1例(10.0%)であった。重篤な副作用は食道扁平上皮癌1例であった。死亡あるいは投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p>長期下肢・生命予後¹¹⁾、^{※3} 本品を投与した10例のうち対象疾患外であった1例を除いた9例における大切断は15箇月までに1例にみられ、5年後までに同一症例で再度みられた。</p> <p>※3：承認時に評価された項目 副次評価として「投与対象肢の切断の有無」を評価し、承認審査時の照会対応としてTAO 一般臨床試験での36ヵ月間までの長期予後調査終了時から申請時までの各被験者の下肢及び生命予後について追加予後調査を実施した。</p> |
|-----------|--|

3) アンジェス株式会社, 社内資料(バージャー病に対する国内臨床試験成績)、11) アンジェス株式会社, 社内資料(長期予後追加調査)

注) 承認されている効能、効果又は性能は「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)における潰瘍の改善」である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、製造販売後承認条件評価として本品を投与された全患者と本品が投与されない患者を対象とした使用成績比較調査の実施を計画している。

VI. 効能、効果又は性能に関する項目

1. 原理・メカニズムに関連ある化合物又は化合物群

該当しない

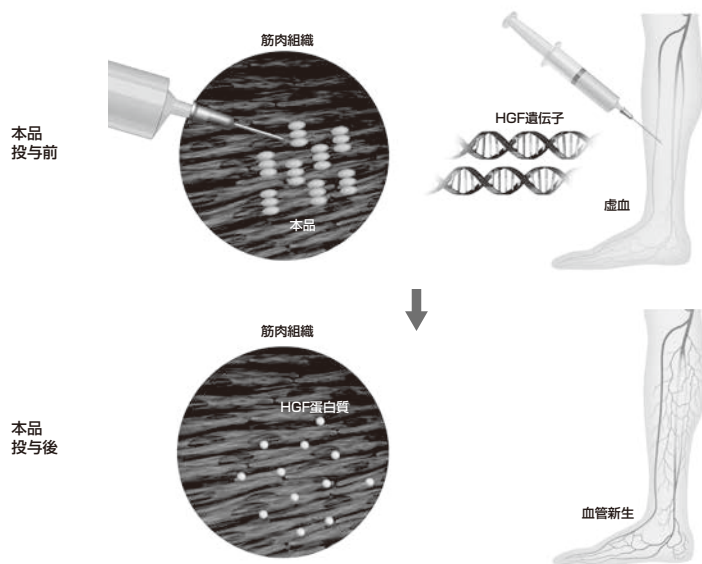
2. 原理・メカニズム

(1)作用部位・メカニズム

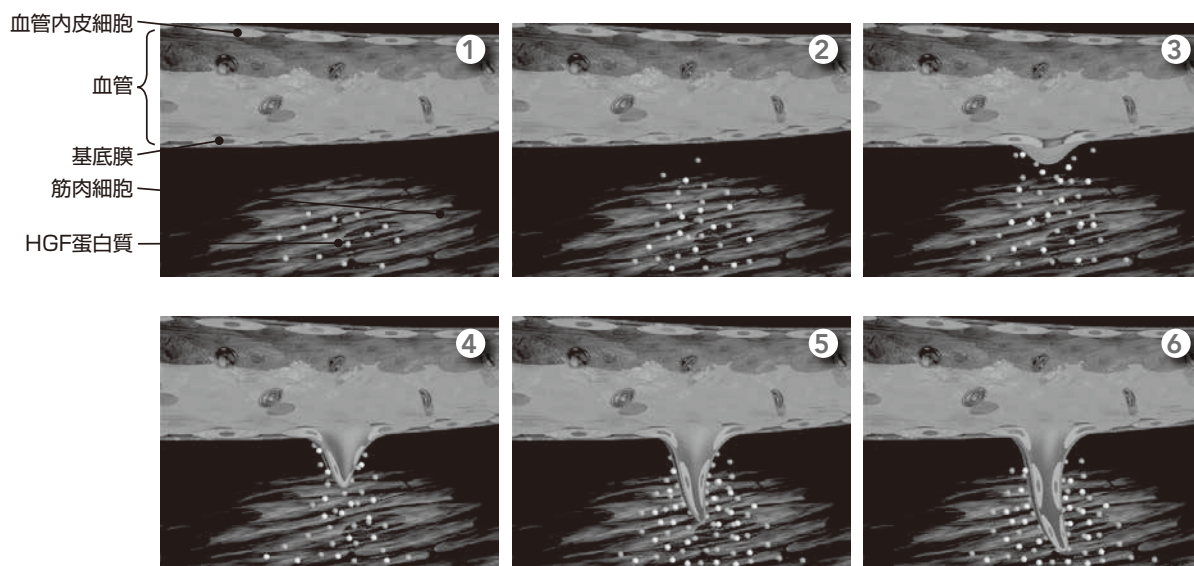
本品は、一般名ベペルミノゲン ペルプラスミドを主成分とした再生医療等製品である。ベペルミノゲン ペルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子を発現するプラスミドDNAである。

標的細胞である下肢の筋肉細胞内に取り込まれたベペルミノゲン ペルプラスミドは、細胞内で転写・翻訳されて、ヒトHGFを産生・分泌する。HGFの血管新生作用によって、虚血部位の血管数と局所血流量を増加させ、虚血状態を改善させる¹²⁻¹⁵⁾。

本品による閉塞性動脈硬化症に対する遺伝子治療のイメージ




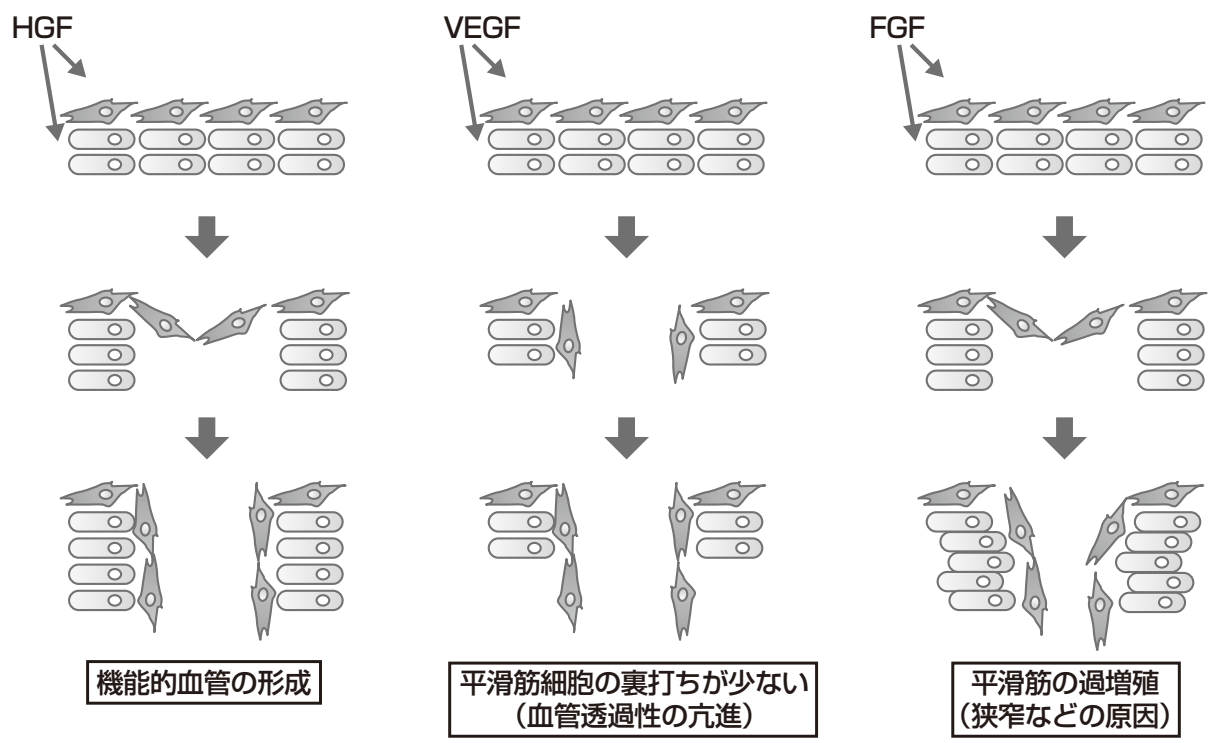
本品による血管新生作用のイメージ



血管を新生する因子として、HGF以外に血管内皮細胞増殖因子(VEGF)及び線維芽細胞増殖因子(FGF)が知られており、各増殖因子間では内皮細胞と平滑筋細胞の増殖に対する作用が異なる。VEGFでは血管内皮細胞に優先的に作用するため血管透過性を亢進すること、FGFでは血管平滑筋細胞の増殖を誘導することから内腔狭窄を来たすことが示唆されている¹⁶⁾。一方、HGFは血管内皮細胞特異的な増殖作用及び血管平滑筋細胞の遊走を促進することから、VEGFあるいはFGFに比較して、より機能的な血管を誘導する可能性が示唆されている^{16, 17)}。

HGF、VEGF、FGFによる血管新生メカニズムのイメージ図

 内皮細胞  平滑筋細胞



Morishita R, Circ J. 2002; 66: 1077-1086を参考に作図.

(2) 効能、効果又は性能を裏付ける試験成績

1) メカニズムの検討¹⁸⁾

① ヒト骨格筋細胞におけるベベルミノゲン ペルプラスミドのHGF発現誘導作用 (*in vitro*)

標的細胞であるヒト骨格筋細胞にベベルミノゲン ペルプラスミド1 μ gを導入したところ、培養24時間後の培養上清中のヒトHGF濃度は、 3.45 ± 0.46 ng/mLであった。一方、陰性対照のpVAX1における培養上清中のヒトHGF濃度は全例で定量下限値(0.10ng/mL)未満であった。

ヒト骨格筋細胞におけるベベルミノゲン ペルプラスミドのHGF発現誘導作用

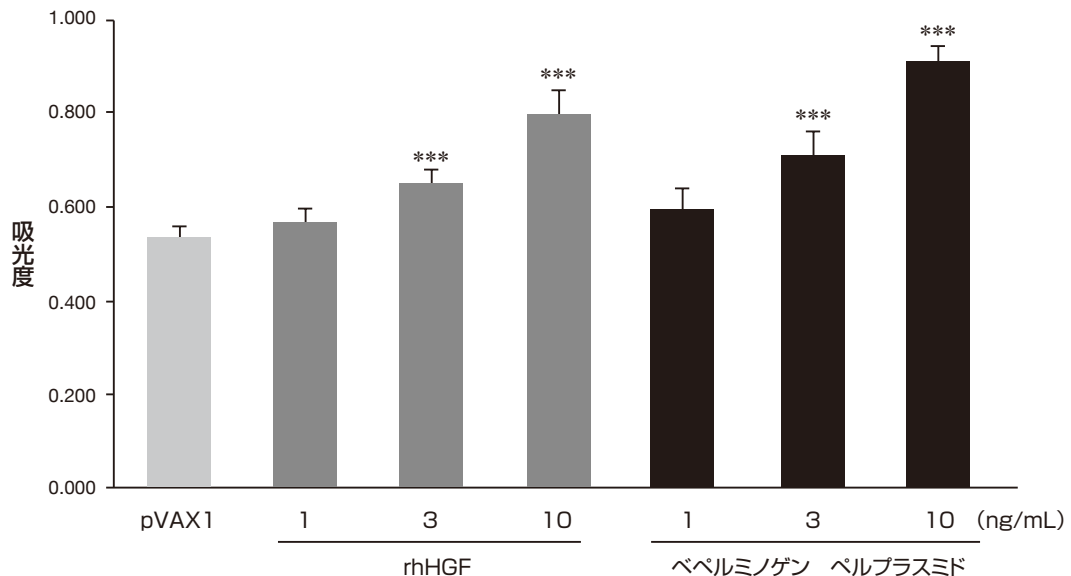
| 導入物質 | ヒトHGF濃度(24時間後の培養上清中) |
|-------------------------------|-----------------------|
| ベベルミノゲン ペルプラスミド1 μ g(n=3) | 3.45 ± 0.46 ng/mL |
| pVAX1(陰性対照)(n=3) | 定量下限値(0.10ng/mL)未満 |

[方法]正常ヒト骨格筋細胞内にリポフェクション法を用いて、ベベルミノゲン ペルプラスミドあるいはpVAX1(HGF遺伝子がコードされていないプラスミド)を導入し、CO₂インキュベータ内で24時間培養後、ELISA法を用いて培養上清中のヒトHGF濃度を測定した。

② ベベルミノゲン ペルプラスミド由来HGFのヒト血管内皮細胞における増殖活性試験 (*in vitro*)

ベベルミノゲン ペルプラスミドにより発現するヒトHGFの生物活性について、血管内皮細胞に対する増殖活性を指標に検討した。チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞にベベルミノゲン ペルプラスミド1 μ gを導入したところ、24時間培養後の培養上清中のHGF濃度は85.03ng/mLであった。培養上清から得られたヒトHGFを1,3及び10ng/mLに希釈し、正常ヒトさい帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)に対する増殖活性を評価した結果、濃度依存的な血管内皮細胞の増殖が認められ、3ng/mL以上で陰性対照であるpVAX1培養上清添加群と比較して有意差が認められた(p<0.001, Dunnett検定)。また、陽性対照であるヒトトリコンビナントHGF(rhHGF)と同程度の増殖活性を示した。

ベベルミノゲン ペルプラスミド由来HGFのヒト血管内皮細胞増殖促進作用



平均値±標準偏差、n=6、***p<0.001(pVAX1群との比較): Dunnett検定(両側)

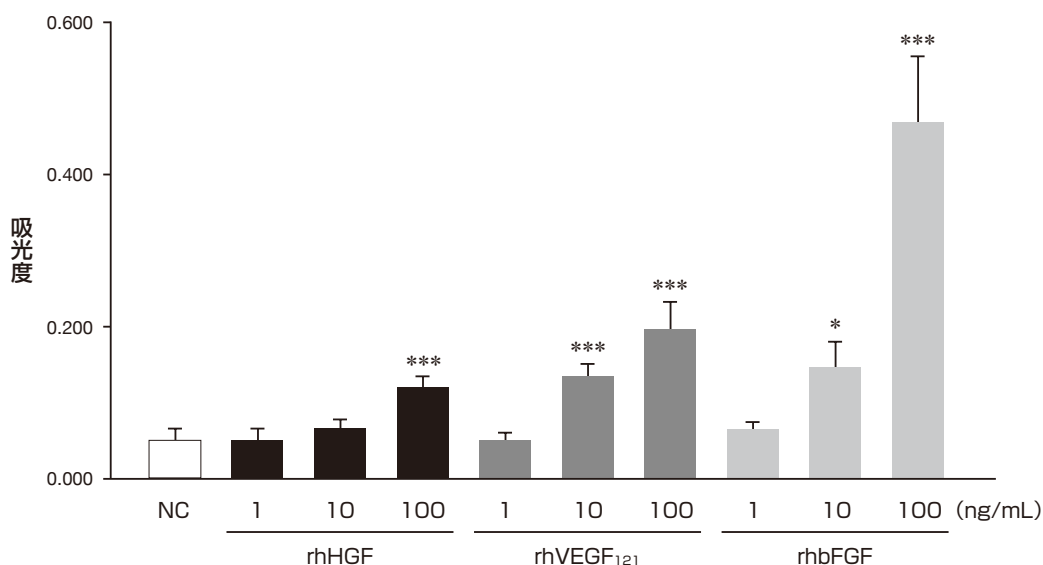
[方法]CHO細胞にリポフェクション法を用いてベベルミノゲン ペルプラスミドを導入し、CO₂インキュベータ内で24時間培養後、培養上清中のヒトHGF濃度をELISA法で測定した。得られたヒトHGFを濃度が1,3及び10ng/mLとなるように培地で希釈後、HUVECに添加した。HUVECをCO₂インキュベータ内で48時間培養した後、WST-1法を用いて細胞増殖能を評価した。また、rhHGFを同濃度で添加した群を陽性対照とし、pVAX1培養上清添加群を陰性対照として比較検討を行った。

③HGF及び他の血管新生因子の効能比較試験 (*in vitro*)

HGF、VEGF及びFGFの血管新生メカニズムを検討する目的で、血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞に対する増殖活性、並びに血管平滑筋細胞に対する遊走活性を比較した。

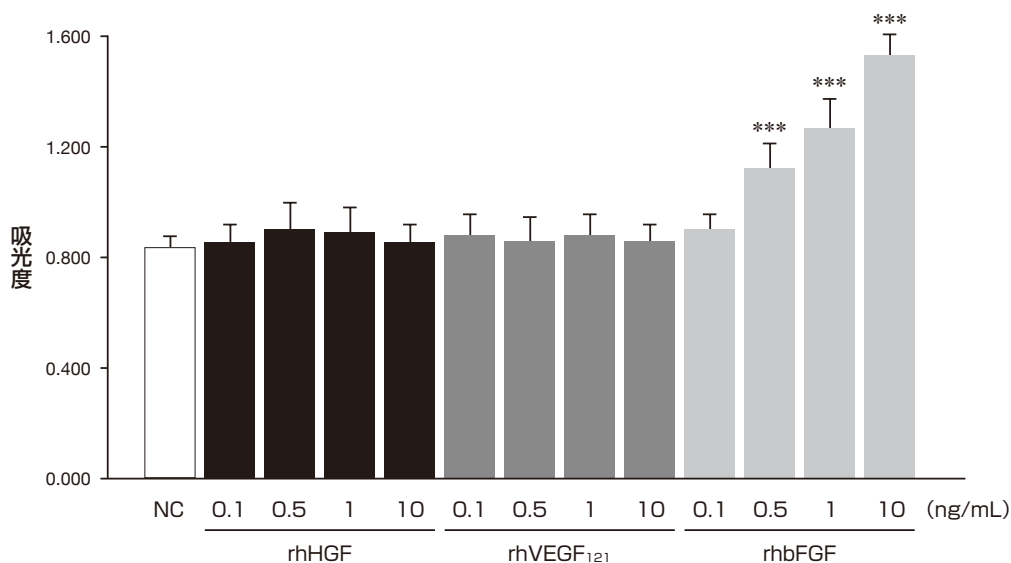
血管内皮細胞に対しては、ヒト遺伝子組換え (rh)HGF、rhVEGF₁₂₁及びrhbFGFのいずれの血管新生因子においても1~100ng/mLの範囲で濃度依存的な増殖能亢進作用を示した。血管平滑筋細胞に対しては、rhbFGFのみが有意な増殖活性を示した。また、血管平滑筋細胞に対する遊走活性試験においてはrhHGFのみが1ng/mLの濃度で対照群と比べ有意な遊走能の亢進作用を示した。

血管新生因子の血管内皮細胞 (HUVEC) 増殖に対する作用



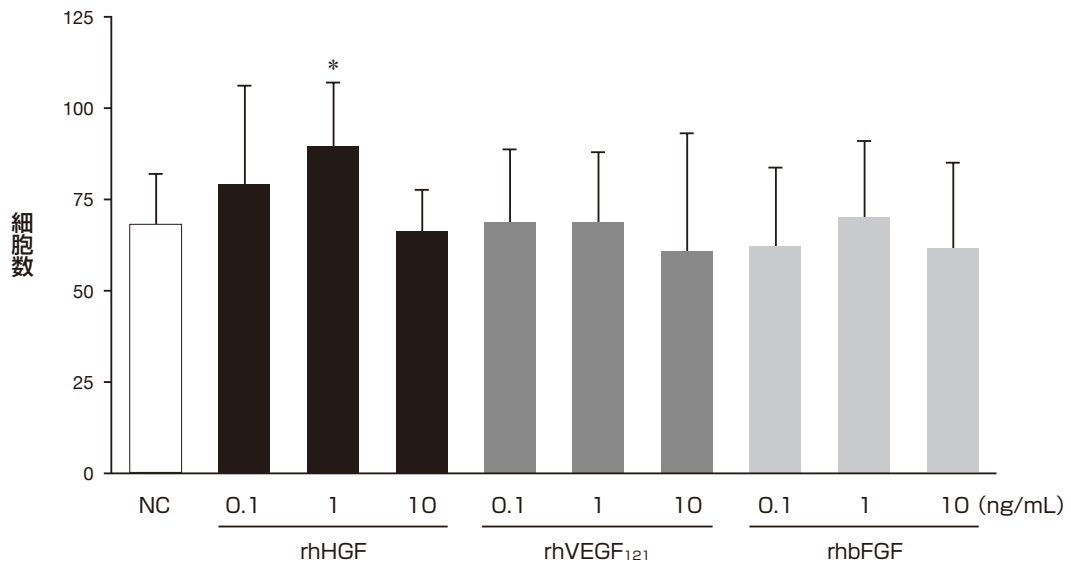
HUVECにrhHGF、rhVEGF₁₂₁、rhbFGFを添加し、48時間後の細胞数をWST-1法による吸光度で示した。平均値±標準偏差、n=5-6、*P<0.05、***P<0.001(対照(NC)群との比較): Dunnett検定(両側)

血管新生因子の血管平滑筋細胞 (HASMC) 増殖に対する作用



HASMCにrhHGF、rhVEGF₁₂₁、rhbFGFを添加し、72時間後の細胞数をWST-1法による吸光度で示した。平均値±標準偏差、n=6、***p<0.001(対照(NC)群との比較): Dunnett検定(両側)

血管新生因子の血管平滑筋細胞 (HSMC) 遊走に対する作用



HSMCにrhHGF、rhVEGF₁₂₁、rhbFGFを添加し、3時間後に移動した細胞数を計測した。

平均値±標準偏差、n=7-10、*p<0.05(対照(NC)群との比較)：Dunnett検定(両側)

[方法]HUVECに対する増殖活性試験：rhHGF、rhVEGF₁₂₁あるいはrhbFGFをそれぞれ1、10及び100ng/mLの濃度で添加し、CO₂インキュベータ内で48時間培養した。

HSMCに対する増殖活性試験：添加濃度を0.1、0.5、1及び10ng/mLとし、CO₂インキュベータ内で72時間培養した。なお、細胞増殖活性はWST-1法を用いて測定した。

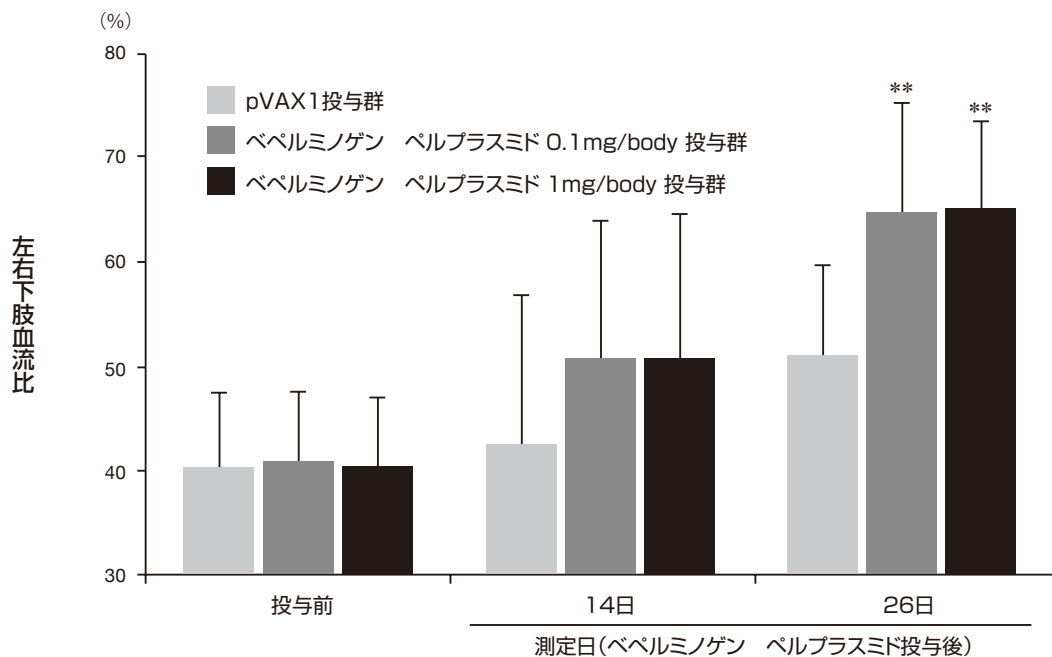
HSMCに対する遊走活性試験：シャーレの底をピペットチップで約4mm幅になるように細胞をかきとった後、rhHGF、rhVEGF₁₂₁あるいはrhbFGFをそれぞれ0.1、1及び10ng/mLの濃度で添加し、CO₂インキュベータ内で3時間培養した。被験物質添加前及び添加後3時間に顕微鏡下で写真撮影を行い、細胞がかきとられた領域に移動した細胞数を計測した。

2) 病態モデル動物を用いた作用の検討⁹⁾

下肢虚血モデルにおけるベペルミノゲン ペルプラスミドの評価試験(ラット)

ラット下肢虚血モデルにおいて、ベペルミノゲン ペルプラスミドを0.1及び1mg/bodyの用量で虚血部位筋肉内投与後26日の下肢血流量を測定した結果、ベペルミノゲン ペルプラスミド投与群では対照群と比較して血流量が有意に増加し、1mg/body投与群で虚血部位の血管数が有意に増加した(いずれも $p < 0.01$ 、Dunnett検定)。

ラット下肢虚血モデルにおけるベペルミノゲン ペルプラスミドの血流増加作用及び血管新生作用



| 投与群 | 左右下肢血流比 (%) | | | 血管数(本) |
|-------------------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | 投与前 | 14日 | 26日 | |
| pVAX1(n=16) | 40.28 ± 7.08 | 42.49 ± 14.23 ^a | 50.97 ± 8.72 ^a | 300 ± 99 ^a |
| ベペルミノゲン ペルプラスミド 0.1mg/body(n=16) | 40.71 ± 6.85 | 50.74 ± 13.10 | 64.76 ± 10.56 ^{**} | 324 ± 49 |
| ベペルミノゲン ペルプラスミド 1mg/body(n=16) | 40.31 ± 6.87 | 50.72 ± 14.09 | 64.96 ± 8.42 ^{**} | 383 ± 63 ^{**} |

平均値 ± 標準偏差、a : n=15、**P<0.01(pVAX1投与群との比較) : Dunnett検定(両側)

[方法]SD系雄性ラット(7週齢)にて下肢虚血モデルを作製し、ベペルミノゲン ペルプラスミド0.2、2mg/mLあるいは陰性対照のpVAX1 2.5mg/mLを0.5mL/bodyの投与液量で虚血側の左内側大腿筋肉内に単回投与した。有効性の評価として、大腿動脈結紮後13~15日(薬剤投与前)、投与後14及び26日にレーザードップラー血流画像化装置を用いて下肢血流量を測定し、Doppler ratioを算出した。また、本試験で得られた薬剤投与部位筋肉サンプルを用いてALP染色標本作製し、血管数について評価した。

3) 投与用量及び投与間隔の検討²⁰⁾

①骨格筋におけるHGF発現に対するベベルミノゲン ペルプラスミド投与液濃度の影響(ウサギ)

ベベルミノゲン ペルプラスミドをウサギの筋肉内に0.5mg/2mL(0.25mg/mL)又は0.01mg/2mL(0.005mg/mL)を投与し、投与後7日の投与部位筋肉におけるヒトHGF発現量を比較した。その結果、ベベルミノゲン ペルプラスミドを0.5mg/2mL投与した群のヒトHGF発現は、0.01mg/2mL投与群の約43倍となった。

ウサギ骨格筋におけるベベルミノゲン ペルプラスミド投与液濃度とHGF発現

| ベベルミノゲン ペルプラスミド投与用量 | HGF発現例数 | HGF発現例におけるHGF濃度 (ng/g tissue) |
|------------------------|---------|----------------------------------|
| 0.5mg/2mL (n=20) | 20 | 14.824±12.366 |
| 0.01mg/2mL(n=20) | 8 | 0.345±0.492 |

平均値±標準偏差

[方法]ニュージーランド白色(NZW系)雄性ウサギ(14週齢)の左又は右の大腿筋膜張筋にベベルミノゲン ペルプラスミドを1部位あたり2mLの投与液量で固定して、それぞれ0.01mg(0.005mg/mL)又は0.5mg(0.25mg/mL)を単回投与した(各群20例)。投与後7日の投与部位筋肉におけるヒトHGF発現量をELISA法により測定した。

②骨格筋におけるHGF発現に対するベベルミノゲン ペルプラスミド投与液量の影響(ウサギ)

ベベルミノゲン ペルプラスミドをウサギの筋肉内に0.5mg/2mL(0.25mg/mL)又は0.5mg/0.5mL(1mg/mL)を投与し、投与後7日の投与部位筋肉におけるヒトHGF発現量を比較した。その結果、ベベルミノゲン ペルプラスミドを0.5mg/2mL投与した群のヒトHGF発現量は、0.5mg/0.5mL投与群の約3倍となった。

ウサギ骨格筋におけるベベルミノゲン ペルプラスミド投与液量とHGF発現

| ベベルミノゲン ペルプラスミド投与用量 | HGF発現例数 | HGF発現例におけるHGF濃度 (ng/g tissue) |
|------------------------|---------|----------------------------------|
| 0.5mg/2mL (n=20) | 19 | 15.628±17.047 |
| 0.5mg/0.5mL (n=20) | 19 | 5.174±4.662* |

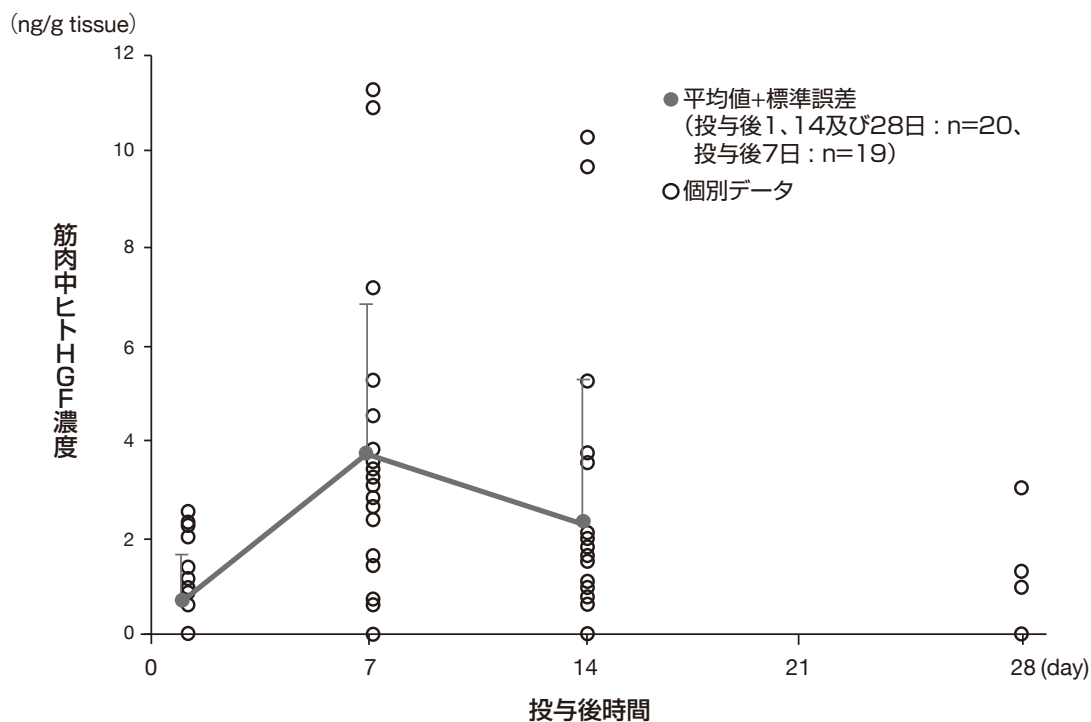
平均値±標準偏差、*P<0.05(0.5mg/2mL投与群との比較): Welch検定(両側)

[方法]NZW系雄性ウサギ(14週齢)の左又は右の大腿筋膜張筋にベベルミノゲン ペルプラスミドを1部位あたり0.5mgの投与含有量で固定し、それぞれ0.5mg/2mL(0.25mg/mL、臨床と同程度の投与液濃度)あるいは0.5mg/0.5mL(1mg/mL)として単回投与した(各群20例)。投与後7日の投与部位筋肉におけるヒトHGF発現量をELISA法により測定した。

③骨格筋におけるベベルミノゲン ペルプラスミドによるHGF発現の経時変化(ウサギ)

ベベルミノゲン ペルプラスミドをウサギ骨格筋内に投与後、投与部位筋肉におけるヒトHGF発現量の経時変化を観察した。その結果、ベベルミノゲン ペルプラスミドによるヒトHGF発現は投与後1日より観察され、投与後7日に最大となり、その後減少し、投与後28日にヒトHGFの発現がみられたのは20例中5例であった。また、血清中ヒトHGF濃度は、投与後28日までの全ての測定時点で定量下限値未満であった。

ウサギにおけるベベルミノゲン ペルプラスミド単回筋肉内投与後のヒトHGF発現の経時変化



[方法]NZW系雄性ウサギ(14週齢)の左又は右の大腿筋膜張筋にベベルミノゲン ペルプラスミドを0.5mg/2mLの用量で単回投与し、投与後1、7、14及び28日(各時点20例)の投与部位筋肉及び血清中におけるヒトHGF濃度をELISA法により測定した。

④ pVAX1/LacZによる前脛骨筋でのβ-ガラクトシダーゼの発現(ラット)

筋肉組織中プラスミドDNA由来蛋白質の発現範囲を予測する目的で、pVAX1/LacZをラットに筋肉内投与し、投与後4日の筋肉組織中β-ガラクトシダーゼの発現をX-gal染色で評価した。その結果、組織標本の染色像において、β-ガラクトシダーゼの発現部位は筋肉組織中の一部に局限しており、プラスミドDNA由来蛋白質は投与部位の近傍に局在することが示唆された。また、X-gal陽性筋束数は0.05mg/0.03mLで3.1本/匹、0.05mg/0.1mLで19.4本/匹及び0.05mg/0.3mLで65.5本/匹であった。

pVAX1/LacZによるラット前脛骨筋でのβ-ガラクトシダーゼの発現(代表例)

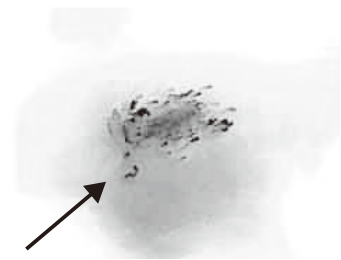
0.05mg/0.03mL投与群
(左前脛骨筋)



0.05mg/0.1mL投与群
(右前脛骨筋)



0.05mg/0.3mL投与群
(右前脛骨筋)



[方法]SD系雄性ラット(10週齢)の左又は右の前脛骨筋にpVAX1/LacZを1部位あたり0.05mgの投与含有量で固定し、それぞれ0.05mg/0.03mL、0.05mg/0.1mLあるいは0.05mg/0.3mLの用量で単回投与した。投与後4日の投与部位筋肉を採取し、筋肉組織をX-gal染色し、顕微鏡下でβ-ガラクトシダーゼの発現部位(筋束及び筋線維)を観察した。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回及び反復投与時の血中濃度(閉塞性動脈硬化症患者及びバージャー病患者、外国人データを含む)²⁾

閉塞性動脈硬化症患者又はバージャー病患者の日本人(16例)及び閉塞性動脈硬化症患者の外国人(99例)での検討において、ベペルミノゲン ペルプラスミドは、下肢筋肉初回投与4時間後では97%の症例で、1日後では93%の症例の血液中に検出されたが、初回投与1週間後では15%の症例の血液中に検出された。2回目あるいは3回目投与の4時間後では97%の症例で、1週間後では14%の症例で血液中に検出された。また、投与2週後、4週後、3箇月後及び6箇月後では全例で検出限界未満であった。

2) 反復投与時の血中濃度(閉塞性動脈硬化症患者及びバージャー病患者)⁴⁾

本品2mg又は4mgを4週間間隔で2回下肢筋肉内投与した時、本品1回目投与1日後では2mg×2群の1例を除く全例、投与1週後では3例(2mg×2群の1例、4mg×2群の2例)でベペルミノゲン ペルプラスミドが定量されたが、投与2週後以降では全例で定量下限値未満となった。

日本人の閉塞性動脈硬化症患者又はバージャー病患者の下肢筋肉内に本品2mg又は4mgを4週間間隔で2回投与した時のベペルミノゲン ペルプラスミドの血液中濃度

| 群 | 患者 | 投与前 | 1回目投与 | | | | 2回目投与 | | | |
|--------------------------------------|----------|-----|---------|---------|---------|---------|-------|---------|---------|---------|
| | | | 1日後 | 1週後 | 2週後 | 4週後 | 1日後 | 1週後 | 2週後 | 4週後 |
| 2mg | 1 | LLD | 29400 | LLD | LLD | LLD | 107 | LLD | LLD* | LLD |
| | 2 | LLD | 4968 | LLD | LLD | LLD | 1222 | LLD | LLD | LLD |
| | 3 | LLD | 519 | LLD | LLD | LLD | 86 | LLD | LLD | LLD |
| | 4 | LLD | 54920 | LLD | LLD | LLD | 25240 | LLD | LLD | LLD |
| | 5 | LLD | LLQ(27) | LLD | LLD | LLD | 114 | LLD | LLD | LLD |
| | 6 | LLD | 58 | LLD | LLD | LLD | 440 | LLQ(44) | LLD | LLD |
| | 7 | LLD | 14570 | 308 | LLQ(34) | LLD | 21440 | LLQ(24) | LLD | LLD |
| 4mg | 8 | LLD | 7790 | LLQ(18) | LLD | LLQ(11) | 95530 | 995 | LLD | LLQ(16) |
| | 9 | LLD | 9975 | LLD | LLD | LLD | 14180 | LLD | LLD | LLD |
| | 10 | LLD | 11000 | LLQ(26) | LLD | LLD | 17720 | LLD | LLD | LLD |
| | 11 | LLD | 253 | 141 | LLD | LLD | 422 | LLD | LLD | LLD |
| | 12 | LLD | 42900 | 116 | LLD | LLD | 14540 | - | LLQ(24) | LLD |
| | 13 | LLD | 1037 | LLQ(41) | LLQ(14) | LLD | 6175 | LLQ(32) | LLD | - |
| | 14 | LLD | 29100 | LLD | LLD | LLD | 16400 | 114 | LLD | LLD |
| 2mg [#] 4mg [#] | 15 16 | LLD | 2694 | LLD | LLD | LLD | 10200 | LLD | LLD | LLD |

単位：copies/10 μ L

-：測定データなし

LLD：検出限界(10 copies/10 μ L)未満 LLQ：検出限界以上定量下限(50 copies/10 μ L)未満

*：治療投与2回目3週後 #：ベペルミノゲン ペルプラスミドを左肢に4mg、右肢に2mgを同日に投与した患者

参考：ベペルミノゲン ペルプラスミドの重量あたりのコピー数：1.76×10¹⁴copies/mg

2mgのベペルミノゲン ペルプラスミドが血液量5Lのヒトに投与され、投与された全てのベペルミノゲン ペルプラスミドが全身循環血中に移行した場合の血液中ベペルミノゲン ペルプラスミド濃度は1.76×10⁶copies/10 μ Lとなる。

注)承認されている用法及び用量又は使用方法は「通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して1カ所あたり本品0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する(1回総計4mg)。なお、臨床症状が残存する場合には、2回目投与の4週後に3回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよい。」である。

3) 反復投与時の血清中HGF濃度(閉塞性動脈硬化症患者及びバジュー病患者)⁴⁾

本品2mg又は4mgを4週間間隔で2回下肢筋肉内投与した時、本品投与前と投与後の全ての時点で血清中HGF濃度に有意な増加はみられなかった。

日本人の閉塞性動脈硬化症患者又はバジュー病患者の下肢筋肉内に本品2mg又は4mgを4間隔で2回投与した時の血清中HGF濃度

| 群 | 時点 | 例数 | 平均値±標準偏差 | 中央値[最小値～最大値] | 対応のあるt検定 ^{※2} |
|-----|------------------------|----|-------------|-----------------|------------------------|
| 2mg | 投与前 | 8 | 0.243±0.060 | 0.26[0.15～0.32] | — |
| | 投与1回目1週後 | 8 | 0.223±0.075 | 0.22[0.11～0.36] | p=0.444 |
| | 投与1回目2週後 | 8 | 0.231±0.077 | 0.23[0.14～0.35] | p=0.771 |
| | 投与1回目4週後 ^{※1} | 8 | 0.189±0.058 | 0.18[0.11～0.30] | p=0.033 |
| | 投与2回目1週後 | 8 | 0.185±0.055 | 0.18[0.11～0.26] | p=0.087 |
| | 投与2回目2週後 | 6 | 0.208±0.102 | 0.19[0.11～0.38] | p=0.329 |
| | 投与2回目4週後 | 7 | 0.223±0.086 | 0.19[0.13～0.36] | p=0.510 |
| 4mg | 投与前 | 8 | 0.223±0.079 | 0.20[0.15～0.38] | — |
| | 投与1回目1週後 | 8 | 0.219±0.077 | 0.22[0.12～0.33] | p=0.906 |
| | 投与1回目2週後 | 7 | 0.203±0.086 | 0.21[0.05～0.30] | p=0.480 |
| | 投与1回目4週後 ^{※1} | 8 | 0.209±0.101 | 0.22[0.05～0.35] | p=0.606 |
| | 投与2回目1週後 | 7 | 0.217±0.115 | 0.18[0.12～0.45] | p=0.829 |
| | 投与2回目2週後 | 7 | 0.219±0.078 | 0.21[0.13～0.37] | p=0.433 |
| | 投与2回目4週後 | 8 | 0.238±0.079 | 0.23[0.12～0.37] | p=0.714 |

単位：ng/mL

※1：投与2回目直前 ※2：投与前の平均値との比較(本臨床研究は探索的立場から解析を実施したため多重性の調整は行っていない。)

注)承認されている用法及び用量又は使用方法は「通常、成人には、投与対象肢の虚血部位に対して1カ所あたり本品0.5mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する(1回総計4mg)。なお、臨床症状が残存する場合には、2回目投与の4週後に3回目の投与を行うこともできる。また、投与に際しては、日局生理食塩液で希釈し、希釈後の1カ所あたりの薬液量は3mLとし、投与対象筋が小さい場合には2mLまで減じてよい。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：動物実験(ラット)²²⁾〉

妊娠6、8、10、13及び16日のラットにベペルミノゲン ペルプラスミドを0.15(妊娠13日のみ)及び1.5mg/kgの用量で単回筋肉内投与した時の胎盤・胎児移行性について検討した結果、ベペルミノゲン ペルプラスミドはほとんど胎盤を通過しないと考えられた。なお、妊娠6、8及び10日のラットにおいて投与後1日で受胎産物(胎盤、胚・胎児及び羊水を包括的に採取した組織)にHGF発現誘導能のない不活性な核酸断片が検出されたが、投与後2日以降では検出されなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：動物実験(ラット)²³⁾〉

雌雄ラットの大腿部に1.5mg/kgの用量で単回筋肉内投与した時、ベペルミノゲン ペルプラスミドは投与1日後に投与部位筋肉、肺、心臓、脾臓、腎臓、膵臓、小腸、大脳、副腎及び非投与部位筋肉で認められたが、投与4日後では投与部位筋肉を除く全ての組織において定量下限値(50 copies/ μ g DNA)未満となった。なお、雄性ラットにおける投与部位筋肉中のベペルミノゲン ペルプラスミド濃度は半減期21日で低下した。

雌雄ラットに0.06、0.3及び1.5mg/kgの用量で単回筋肉内投与した時のベペルミノゲン ペルプラスミドの血液中濃度は投与後0.31～6.5時間に最大となり、その後、半減期0.99～4.5時間で低下した。また、雌雄ラットにベペルミノゲン ペルプラスミドを1.5mg/kgの用量で筋肉内投与した時のベペルミノゲン ペルプラスミドの血液中濃度のAUCは、雄性及び雌性ラットに同用量で静脈内投与した時のAUCのそれぞれ0.2%及び0.7%であった(Q-PCR法)。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²³⁾

健康成人のヒト血清を用いた*in vitro*試験において、ベペルミノゲン ペルプラスミドの活性体の消失半減期は37秒であった。

〈参考：動物実験(ラット)〉

雌雄ラットでのベペルミノゲン ペルプラスミド筋肉内投与時の血液中代謝物は、未変化体(CCC体)は認められず、Open Circular体(OC体)及びLinear体(LN体)が検出された。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

〈参考：動物実験(*in vitro*、マウス)²³⁾〉

ベペルミノゲン ペルプラスミドの主要代謝物であるOC体は*in vitro*においてはベペルミノゲン ペルプラスミド(未変化体)の86.4%の活性を示したが、*in vivo*筋肉内投与における活性はベペルミノゲン ペルプラスミド(未変化体)の8.8%であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考：動物実験(ラット)²⁴⁾〉

雌雄ラットに1.5mg/kgの用量で単回静脈内投与した時、尿中のペペルミノゲン ペルプラスミド濃度は投与後168時間まで定量下限値(50 copies/ μ L)未満であった。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (1)本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族に説明し、文書同意を取得した上で使用すること。
- (2)重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で、本品を使用すること。

(解説)

- (1)本品が再生医療等製品であることから、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の4に基づき、本品使用に際しては患者同意が必要である。
- (2)本品は、条件及び期限付承認され、本品の承認条件により、使用に際しての施設及び使用する医療従事者の基準が定められている。

2. 禁忌・禁止内容とその理由

【禁忌・禁止】

- (1)再使用禁止
- (2)本品の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (3)投与部位筋肉及び周辺組織に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者[本品が血管新生作用を有するため、悪性腫瘍の成長を促進させるおそれがあるため。]「重要な基本的注意」の項参照]

(解説)

- (1)本品は再使用はできない。
- (2)本品によるアナフィラキシーの報告はないが、免疫反応と考えられる事象が報告されているので、アレルギー反応が起こる可能性を否定できない。
- (3)臨床試験において、本品の投与部位近傍に悪性腫瘍が発症したとの報告はなく、本品投与後に投与肢に血管腫が生じたとの報告もない。しかしながら、本品の投与部位に悪性腫瘍が存在する場合、本品投与により産生したHGFが直接悪性腫瘍及び近傍の組織に作用し悪性腫瘍を悪化させる可能性を否定できない。

3. 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 使用注意内容とその理由

1. 使用注意(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 投与部位以外に活動性の悪性腫瘍のある患者[本品による全身での肝細胞増殖因子の増加の可能性は低いですが、肝細胞増殖因子の増加は悪性腫瘍の成長を促進させる可能性があるため。]
- (2) 増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性のある患者[本品により網膜部位での肝細胞増殖因子の増加の可能性は低いですが、肝細胞増殖因子の増加は症状を悪化させる可能性があるため。]
- (3) アレルギー素因のある患者[本品の製造工程で、大腸菌及びカナマイシンが用いられているため。]

(解説)

- (1) 臨床試験において、投与部位以外の臓器での悪性腫瘍が報告されており、因果関係を否定できない有害事象として報告されている(重大な副作用の項参照)。報告された悪性腫瘍については、本品との因果関係は完全には否定できないが、因果関係は低いと判断された。非臨床試験において、本品投与部位以外の遠隔組織ではヒトHGFは発現していなかったことが示されている。本品投与部位からの遠隔臓器において悪性腫瘍を増大させる可能性は低いと考えられる。
- (2) 網膜組織における血管新生により増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性が進行することが知られている。臨床試験において、増殖糖尿病網膜症あるいは滲出性加齢黄斑変性の悪化あるいは発症は報告されていない。しかしながら、臨床試験での評価例数が少数例であること、本品は血管新生作用を有していることから、理論的リスクを考慮した。
- (3) 本品によるアナフィラキシーの報告はないが、免疫反応と考えられる事象が報告されているので、アレルギー反応が起こる可能性が否定できず、本品は大腸菌を宿主として製造されており、製造初期段階でカナマイシンを使用している。

6. 重要な基本的注意とその理由

2. 重要な基本的注意

- (1) 使用に当たっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について、患者に対して説明し、その同意を得て、本品を使用するよう努めること。また、本品による治療の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、本品の使用を検討すること。
- (2) 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍を認めた事例が報告されている。悪性腫瘍の成長を促進する危険性があることから、本品の投与開始に際しては、必ず問診等を行い悪性腫瘍又はその既往について考慮すること。また本品による治療後は、長期的に十分な観察を行うこと。
- (3) 本品投与にアナフィラキシー等の過敏症が発現する可能性があることから、その兆候や症状について患者に十分に説明し、異常が認められた場合には速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。
- (4) 投与肢に抗菌薬等で制御困難な感染症が認められる場合は、感染症を治療した後に本品を投与すること。

(解説)

- (1) 本品は再生医療等製品に分類される遺伝子治療用製品であること、臨床研究及び試験における本品の安全性評価例数が限られていることを考慮して、本品の治療上の位置付けを制限した。
- (2) 本品との関連性は低いと判断されているが、本品投与後に悪性腫瘍が認められている。
- (3) 本品によるアナフィラキシーの報告はないが、免疫反応と考えられる事象が報告されているので、アレルギー反応が起こる可能性が否定できない。
- (4) 治療優先度を考慮することと、使用経験がない。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

併用注意(併用に注意すること)

骨髄細胞移植による血管新生療法、末梢血単核球移植あるいは自家骨髄単核球移植による血管再生治療等の末梢動脈疾患に対する先進医療等[これらの療法あるいは治療と併用した経験がないため。]

(解説)

本品との相互作用は不明であるが、本品と併用することにより過度の血管新生が促される可能性があり、患者の安全性に影響を及ぼす可能性がある。

8. 不具合・副作用

(1) 副作用の概要

国内及び外国での7つの臨床検討において総症例187例中64例(34.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛8例(4.3%)、大腸ポリープ5例(2.7%)、末梢性浮腫5例(2.7%)、四肢痛4例(2.1%)、C-反応性蛋白増加4例(2.1%)等であった。[承認時]

(解説)

国内及び外国での7つの臨床検討を併合して、各事象の発現率を算出した。

(2) 重大な副作用

悪性腫瘍：胃腺癌1例(0.5%)、結腸癌1例(0.5%)、胃癌1例(0.5%)、膵癌1例(0.5%)、前立腺癌1例(0.5%)、食道扁平上皮癌1例(0.5%)、子宮平滑筋肉腫1例(0.5%)の報告があるので、投与後は定期的に観察を行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

(解説)

国内及び外国での7つの臨床検討を併合して、各事象の発現率を算出した。

(3) その他の副作用

| 副作用の発生状況の概要 | |
|---------------|------------------------|
| | 5%未満 |
| 投与部位の状態 | 注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位不快感 |
| 全身障害 | 末梢性浮腫 |
| 胃腸障害 | 大腸ポリープ |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 四肢痛 |
| 神経系障害 | 錯感覚 |
| 臨床検査 | C-反応性蛋白増加 |

(解説)

国内及び外国での7つの臨床検討を併合して、各事象の発現率を算出し、その発現率を基に設定した。なお、1例でのみの発現事象(発現率は0.5%)については、事象発現が普遍的であるとは言いがたいこと、あるいは本品との因果関係を判断するには情報が十分ではないと考えられることから、その他の副作用の表には掲載しなかった。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内及び外国での7つの臨床検討において発現した副作用一覧

| | 本品総症例 (187例) | | | 本品総症例 (187例) | |
|------------------------------------|-----------------|------------|------------------------|-----------------|------------|
| | 発現 例数 | 発現率 (%) | | 発現 例数 | 発現率 (%) |
| 全ての事象 | 64 | (34.2) | 筋骨格系および結合組織障害 | 6 | (3.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 | (1.1) | 四肢痛 | 4 | (2.1) |
| 副鼻腔炎 | 1 | (0.5) | 関節痛 | 1 | (0.5) |
| 創傷感染 | 1 | (0.5) | 筋痙縮 | 1 | (0.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 8 | (4.3) | 顎関節症候群 | 1 | (0.5) |
| 胃腺癌 | 1 | (0.5) | 腎および尿路障害 | 3 | (1.6) |
| 十二指腸の良性新生物 | 1 | (0.5) | 糖尿 | 1 | (0.5) |
| 結腸癌 | 1 | (0.5) | 蛋白尿 | 1 | (0.5) |
| 胃癌 | 1 | (0.5) | 膀胱穿孔 | 1 | (0.5) |
| 膝癌 | 1 | (0.5) | 一般・全身障害および 投与部位の状態 | 25 | (13.4) |
| 子宮平滑筋肉腫 | 1 | (0.5) | 注射部位疼痛 | 8 | (4.3) |
| 前立腺癌 | 1 | (0.5) | 末梢性浮腫 | 5 | (2.7) |
| 食道扁平上皮癌 | 1 | (0.5) | 注射部位内出血 | 2 | (1.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | (0.5) | 注射部位不快感 | 2 | (1.1) |
| 貧血 | 1 | (0.5) | 投与部位反応 | 1 | (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | 1 | (0.5) | 注射部位紅斑 | 1 | (0.5) |
| 食欲減退 | 1 | (0.5) | 注射部位血腫 | 1 | (0.5) |
| 神経系障害 | 3 | (1.6) | 注射部位出血 | 1 | (0.5) |
| 錯感覚 | 2 | (1.1) | 注射部位浮腫 | 1 | (0.5) |
| 神経痛 | 1 | (0.5) | 注射部位知覚異常 | 1 | (0.5) |
| 眼障害 | 3 | (1.6) | 注射部位熱感 | 1 | (0.5) |
| 糖尿病網膜症 | 1 | (0.5) | 疼痛 | 1 | (0.5) |
| 視神経萎縮 | 1 | (0.5) | 末梢腫脹 | 1 | (0.5) |
| 霧視 | 1 | (0.5) | 注射部位関節痛 | 1 | (0.5) |
| 心臓障害 | 1 | (0.5) | 注射部位湿疹 | 1 | (0.5) |
| 心室性期外収縮 | 1 | (0.5) | 臨床検査 | 9 | (4.8) |
| 血管障害 | 2 | (1.1) | C-反応性蛋白増加 | 4 | (2.1) |
| 末梢性虚血 | 1 | (0.5) | アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.5) |
| 深部静脈血栓症 | 1 | (0.5) | 血中クレアチン ホスホキナーゼ増加 | 1 | (0.5) |
| 胃腸障害 | 9 | (4.8) | 血中ブドウ糖増加 | 1 | (0.5) |
| 大腸ポリープ | 5 | (2.7) | 血中カリウム増加 | 1 | (0.5) |
| 十二指腸ポリープ | 1 | (0.5) | 血圧上昇 | 1 | (0.5) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (0.5) | 好酸球数増加 | 1 | (0.5) |
| 悪心 | 1 | (0.5) | 血小板数減少 | 1 | (0.5) |
| 直腸ポリープ | 1 | (0.5) | 白血球数減少 | 1 | (0.5) |
| 消化管運動障害 | 1 | (0.5) | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (0.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (1.6) | 挫傷 | 1 | (0.5) |
| 皮膚嚢腫 | 1 | (0.5) | | | |
| 網状皮斑 | 1 | (0.5) | | | |
| 発疹 | 1 | (0.5) | | | |

MedDRA/J Ver. 21.0

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「禁忌・禁止」の項参照

9. 高齢者への適用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

(解説)

一般的注意として設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦への適用

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[臨床試験での投与経験はなく、動物実験においては核酸断片の胎盤移行性が認められているため²²⁾。]

(2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[臨床試験での投与経験はなく、動物実験においては核酸断片の乳汁移行は確認していないため。]

(解説)

(1) 妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する使用経験がなく、動物実験においては核酸断片の胎盤移行性が認められているので、安全性が確立されていない。

(2) 授乳中の女性に対する使用経験がなく、動物実験においては核酸断片の乳汁移行は確認していないので、安全性が確立されていない。

11. 小児への適用

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

閉塞性動脈硬化症を対象とした試験では40歳未満、バージャー病を対象とした試験では20歳未満を対象から除外しているため、小児等は使用経験がない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 効能、効果又は性能に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²⁵⁾

| 評価対象 | 動物種 (動物数/群) | 投与量 投与経路 | 結果 |
|----------------|-----------------|---|--|
| 中枢神経系 | SD系ラット (雄8例) | 0,0.5,5mg/kg 単回筋肉内投与 (投与液量：2mL/kg) | 投与後168時間まで、一般状態、行動、体温 に影響なし |
| | カニクイザル (雄4例) | 0,0.25,2.5mg/kg 単回筋肉内投与 (投与液量：1mL/kg) | 行動への影響なし |
| 呼吸器系及び 心血管系 | カニクイザル (雄4例) | 0,0.25,2.5mg/kg 単回筋肉内投与 (投与液量：1mL/kg) | 投与後168時間まで、血圧、心拍数、心電図、 呼吸数、血液ガスパラメータに影響なし |

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁵⁾

毒性試験の概要

| 試験の種類 | 試験系 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 結果 |
|------------------------|------------------------|------------------|--------------------|----------------------------|
| 単回投与毒性試験 | SDラット(雌雄各5/群) | 筋肉内 | 0,10 | 概略の致死量 10mg/kg超 |
| | SDラット(雌雄各5/群) | 静脈内 | 0,10 | |
| | カニクイザル(雄性3/群) | 筋肉内 | 25 | 25mg/kg超 |
| 反復投与毒性試験 | SDラット(雌雄各10/群) | 筋肉内 1ヵ月間隔4回 | 0,0.5,1.5,5.0 | 無毒性量 5.0mg/kg/月超 |
| | | 筋肉内 1週間隔5回 | 0,5.0 | 5.0mg/kg/週超 |
| | | 静脈内 14日間反復 | 0,0.6,2.5,10 | 10mg/kg/日超 |
| | カニクイザル (雌雄各3/群) | 筋肉内 1ヵ月間隔4回 | 0,0.25,0.8,2.5 | 2.5mg/kg/月超 |
| 生殖発生毒性試験 胚・胎児発生予備試験 | 妊娠ラット(6~8/群) | 筋肉内 妊娠7~17日反復 | 0,0.3,1,3.0 | 無毒性量 3mg/kg/日 |
| | 妊娠ウサギ(6~8/群) | 筋肉内 妊娠6~18日反復 | 0,0.15,0.4,1.25 | 1.25mg/kg/日 |
| 遺伝毒性試験 多臓器コメットアッセイ | SDラット(雄性6/群) | 静脈内 24時間間隔2回 | 0,10 | DNA初期損傷誘発作用 なし |
| がん原性試験 腫瘍増殖に対する影響 | ヌードマウス (雌性10/群) | 筋肉内 単回 | 0.05,0.25mg/body | 腫瘍増殖促進作用・腫瘍 転移なし |
| 局所刺激性試験 | NZWウサギ (雄性9/群) | 筋肉内 単回 | 0.17mg/mL 溶液1mL | 生理食塩液よりやや強い |
| 抗原性試験 | BALB/cマウス C3H/Heマウス | 皮下 腹腔内 | 感作：25 誘発：25 | 陰性 |
| | Hartleyモルモット | 皮下 | 感作：25 誘発：25 | 陰性 |

(1) 単回投与毒性試験**① 単回筋肉内投与毒性試験(ラット)**

SD系ラット(6週齢、雌雄各5例/群)の大腿部筋肉内にベベルミノゲン ペルプラスミド10mg/kgを単回投与した結果、投与部位における単核細胞の浸潤が認められた(雄：2/5例、雌：1/5例)。ベベルミノゲン ペルプラスミド投与に関連した全身性の変化は認められず、概略の致死量は10mg/kgを超える量であった。

② 単回静脈内投与毒性試験(ラット)

SD系ラット(6週齢、雌雄各5例/群)の尾静脈内にベベルミノゲン ペルプラスミド10mg/kgを単回投与した結果、ごく軽度の静脈の内膜肥厚がベベルミノゲン ペルプラスミド群の雌1/5例の投与部位で認められたが、ベベルミノゲン ペルプラスミド投与に関連した全身性の変化は認められなかった。概略の致死量は10mg/kgを超える量であった。

③ 単回筋肉内投与毒性試験(サル)

カニクイザル(3~4歳、雄性3例)の大腿部筋肉内にベベルミノゲン ペルプラスミド2.5mg/kgを単回投与した結果、死亡例はなく、ベベルミノゲン ペルプラスミド投与に関連した変化は認められなかった。概略の致死量は2.5mg/kgを超える量であった。

(2) 反復投与毒性試験**① 1ヵ月間隔4回筋肉内投与毒性試験(ラット)**

SD系ラット(5週齢、雌雄各10例/群)の大腿部筋肉内にベベルミノゲン ペルプラスミド0.5、1.5及び5.0mg/kgを1ヵ月間隔で4回投与し、最終投与後1ヵ月に剖検した。また、剖検後1ヵ月間の回復性試験を行った。その結果、死亡例はなく、実施した全ての検査項目においてベベルミノゲン ペルプラスミド投与に関連した変化は認められなかった。血清中の抗ヒトHGF抗体価の上昇が1.5及び5.0mg/kg群の少数例で認められた。無毒性量は5.0mg/kg/月を超える量と判断された。

② 1週間間隔5回筋肉内投与毒性試験(ラット)

SD系ラット(6週齢、雌雄各10例/群)の大腿部筋肉内にベベルミノゲン ペルプラスミド5.0mg/kgを1週間間隔で5回投与し、最終投与後4日に剖検した。また、最終投与後4週間(28日間)の回復性試験を行った。その結果、ベベルミノゲン ペルプラスミド群の投与部位(大腿筋)において、筋線維の変性・壊死・再生、間質の出血、単核細胞浸潤及び線維化が対照群と比較して高頻度に認められた。血清中に抗ヒトHGF抗体はみられなかった。無毒性量は5.0mg/kg/週を超える量と判断された。

③ 14日間反復静脈内投与毒性試験(ラット)

SD系ラット(5週齢、雌雄各10例/群)の尾静脈内にベベルミノゲン ペルプラスミド0.6、2.5及び10mg/kgを14日間反復投与し、最終投与の翌日に剖検した。また、最終投与後14日間の回復性試験を行った。その結果、ベベルミノゲン ペルプラスミド群の投与部位(尾)において、単核細胞浸潤が認められた。血清中に抗ヒトHGF抗体はみられなかった。無毒性量は10mg/kg/日を超える量と判断された。

④1ヵ月間隔4回筋肉内投与毒性試験(サル)

カニクイザル(2.5~4.7歳、雌雄各3例/群)の大腿部筋肉内にベベルミノゲン ペルプラスミド0.25、0.8及び2.5mg/kgを1ヵ月間隔で4回投与し、最終投与後1ヵ月に剖検した。また、剖検後1ヵ月間の回復性試験を行った。その結果、2.5mg/kg群の雌1/3例で下痢が投与期間及び回復期間を通して認められたが、ベベルミノゲン ペルプラスミド投与との関連性は不明であった。その他の検査項目においてベベルミノゲン ペルプラスミド投与に関連した変化は認められなかった。血清中に抗ヒトHGF抗体はみられなかった。無毒性量は2.5mg/kg/月を超える量と判断された。

(3)生殖発生毒性試験

ベベルミノゲン ペルプラスミドはプラスミドベクターを用いていることから生殖細胞へ組み込まれるリスクは低いと考えられ、妊娠ラットを用いた胎盤移行性試験よりベベルミノゲン ペルプラスミドはほとんど胎盤を通過しないと考えられること、また、ウサギに筋肉内投与した際の血清中ヒトHGF濃度が定量下限値未満であったことから、ベベルミノゲン ペルプラスミド及びベベルミノゲン ペルプラスミドが発現するヒトHGFが、生殖器を含め全身に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから生殖発生毒性試験は実施しなかった。

<参考：胚・胎児発生に関する予備試験(ラット、ウサギ)>

ベベルミノゲン ペルプラスミドの生殖発生毒性に関して、SD系妊娠ラット(6~8例/群)及びNZW種の妊娠ウサギ(6~8例/群)を用いた筋肉内投与による胚・胎児発生に関する予備試験を実施した結果、母動物の一般毒性及び生殖発生、並びに胚・胎児発生に関する無毒性量は、ラット及びウサギにおいて、それぞれ3及び1.25mg/kg/日を超える量と判断された。

(4)その他の特殊毒性

遺伝毒性

ベベルミノゲン ペルプラスミドはプラスミドDNAであり、通常の*in vitro*試験では細胞内に入らないことから、*in vitro*遺伝毒性試験は実施しなかった。また、ベベルミノゲン ペルプラスミドからの発現産物はヒトHGFであり、細胞膜を通過してDNAや染色体に直接作用することは考えられないため、ICH-S6ガイドラインに基づいて、ヒトHGFを考慮した遺伝毒性試験も実施しなかった。

<参考：多臓器コメットアッセイ(ラット)>

多臓器コメットアッセイにて、SD系ラット(8週齢、雄性6例/群)の尾静脈内にベベルミノゲン ペルプラスミド10mg/kgを24時間間隔で2回投与し、肺及び腎臓におけるDNA初期損傷誘発性を検討した結果、いずれの臓器においてもDNA初期損傷誘発作用は認められなかった。

がん原性

ICH-S6ガイドラインに基づき、がん原性試験は実施しなかった。

<参考：腫瘍増殖への影響確認試験(マウス)>

HGF/c-METシグナルの活性化は、がん細胞の増殖、浸潤、転移への関与が知られていることから^{26, 27)}、担がんマウスを用いた腫瘍増殖への影響確認試験を実施した。

ヒト腫瘍細胞株を大腿部皮下に移植したBALB/cヌードマウス(7週齢、雌性10例/群)を用いて、腫瘍近傍の大腿部筋肉内にベベルミノゲン ペルプラスミド0(対照群)、0.05及び0.25mg/bodyを単回投与し、腫瘍増殖に及ぼす影響を検討した結果、腫瘍増殖促進作用及び腫瘍転移は認められなかった。

局所刺激性(ウサギ)

NZW種のウサギ(3~4ヵ月齢、雄性各9例/群)の大腿外側広筋にベペルミノゲン ペルプラスミドの0.17mg/mL溶液(臨床使用濃度)1mLを単回投与し、投与後2,7及び14日に筋肉障害性について検討した。投与後2及び7日では、筋線維の変性/壊死、組織球・偽好酸球の浸潤及び出血が認められたが、投与後14日には、これらの所見は消失又は軽減した。

抗原性(マウス、モルモット)

雄性マウスを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー試験(Hetero-PCA試験)、雄性モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験(ASA試験)及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応試験(Homo-PCA試験)を実施した。また、感作したマウス及びモルモットの血清中抗ベペルミノゲン ペルプラスミド抗体をELISA法で測定した。

すべての試験結果は陰性であり、抗原性はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 品：該当しない
主成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年間(容器及び包装に記載された使用期限内に使用すること)。

3. 貯蔵方法

凍結(-35~-15℃)保存、遮光。

4. 製品取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者用資材：有り

(3) 調剤時の留意点について

「IV. 製品に関する項目 3. 注射剤の調製法」参照

5. 承認条件及び期限

<承認条件>

- (1) 重症化した慢性動脈閉塞症に関する十分な知識・治療経験を持つ医師のもとで、創傷管理を複数診療科で連携して実施している施設で本品を使用すること。
- (2) 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

<期限>

5年

6. 包装

1箱に1バイアルのコラテジェン筋注用4mgが包装されている

7. 容器の材質

容器：無色透明のガラスバイアル
栓：ゴム栓
キャップ：フリップオフキャップ付きアルミニウムシール
二次包装：紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

2019年3月26日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|--------------|------------|------------------|
| コラテジェン筋注用4mg | 2019年3月26日 | 23100FZX00001000 |

11. 薬価基準収載年月日

2019年9月4日

12. 効能、効果又は性能追加、用法及び用量又は使用方法変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | レセプト電算コード |
|--------------|-----------|-----------------------|-----------|
| コラテジェン筋注用4mg | 197003601 | 4900403X1025 | 629700301 |

17. 保険給付上の注意

＜保医発0903第1号(令和元年9月3日)より＞

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

1) 本品の効能、効果又は性能において、「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症」とされていることから、本品の投与が適切と判断される患者であって、かつ閉塞性動脈硬化症の患者は以下のすべての要件を満たした場合、バージャー病の患者は以下の①～③の要件を満たした場合に限り算定できるものであること。なお、病態によって④の指標の測定が困難な閉塞性動脈硬化症患者においては、虚血に基づく潰瘍であると判断した血行動態指標(足趾血圧、足趾上腕血圧比(TBI)等)の測定値を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①血管造影、コンピュータ断層血管造影(CTA)又は磁気共鳴血管撮影(MRA)により投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に閉塞又は狭窄部位が認められ、かつ潰瘍を有していること。

②投与対象肢の血行再建術(血管内治療を含む)の適応が困難であること。

③既存の内科的治療や処置による対象肢の症状の改善が認められないこと。

④対象肢の血行動態の指標が、以下の条件をいずれも満たすこと。

ア 安静時上腕・足関節血圧比(ABPI)が0.6以下であること

イ 足関節血圧が70mmHg未満であること

- 2) 本品は以下の①～④のすべての要件を満たす施設で使用する。
- ① 以下の3つの診療科を標榜していること。
 - ア 循環器内科
 - イ 血管外科又は心臓血管外科
 - ウ 形成外科又は皮膚科
 - ② 循環器内科の経験を6年以上有する常勤医師、血管外科の経験を8年以上有する常勤医師、形成外科の経験を6年以上有する常勤医師、皮膚科の経験を5年以上有する常勤医師のいずれか1名以上が責任医師として配置されていること。
 - ③ 血行再建術に関する十分な臨床経験(計50件以上)を有する医師が、本品を用いた治療の医師として配置されていること。
 - ④ 定期的に循環器内科の医師、血管外科の医師、及び形成外科又は皮膚科の医師が参加する、慢性動脈閉塞症の治療方針を決定するカンファレンスが開催されていること。
- 3) 糖尿病を合併している患者に本品を投与する場合は、糖尿病合併症管理料の施設基準を届け出ている保険医療機関で糖尿病の治療が行われていること。
- 4) バージャー病で喫煙を継続している患者に本品を投与する場合は、ニコチン依存症管理料の施設基準を届け出ている保険医療機関で禁煙指導が行われていること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) アンジェス株式会社, 社内資料(安定性試験)
- 2) アンジェス株式会社, 社内資料(閉塞性動脈硬化症に対する国内臨床試験成績)
- 3) アンジェス株式会社, 社内資料(バージャー病に対する国内臨床試験成績)
- 4) アンジェス株式会社, 社内資料(大阪大学臨床研究)
- 5) アンジェス株式会社, 社内資料(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病に対する臨床研究)
- 6) アンジェス株式会社, 社内資料(米国第Ⅱ相試験)
- 7) アンジェス株式会社, 社内資料(米国追加第Ⅱ相試験)
- 8) アンジェス株式会社, 社内資料(米国第Ⅱb相パイロット試験)
- 9) アンジェス株式会社, 社内資料(国際共同第Ⅲ相試験)
- 10) アンジェス株式会社, 社内資料(米国IHD第Ⅰ相試験)
- 11) アンジェス株式会社, 社内資料(長期予後追加調査)
- 12) Bussolino F, et al.: J Cell Biol. 1992; 119: 629-641.
- 13) Grant D, et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90: 1937-1941.
- 14) Matsumoto K, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 1997; 239: 639-644.
- 15) Morishita R, et al.: Hypertension. 1999; 33: 1379-1384.
- 16) Kaga T, et al.: Vascul Pharmacol. 2012; 57: 3-9.
- 17) Morishita R, Circ J. 2002; 66: 1077-1086.
- 18) アンジェス株式会社, 社内資料(メカニズムの検討)
- 19) アンジェス株式会社, 社内資料(病態モデル動物を用いた作用の検討)
- 20) アンジェス株式会社, 社内資料(投与用量及び投与間隔の検討)
- 21) アンジェス株式会社, 社内資料(血中濃度)
- 22) アンジェス株式会社, 社内資料(胎盤移行性)
- 23) アンジェス株式会社, 社内資料(分布・代謝)
- 24) アンジェス株式会社, 社内資料(排泄)
- 25) アンジェス株式会社, 社内資料(安全性試験)
- 26) Birchmeier C, et al.: Nat Rev Mol Cell Biol. 2003; 4: 915-925.
- 27) Peruzzi B, et al.: Clin Cancer Res. 2006; 12: 3657-3660.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

