

# コラテジェン筋注用 4mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアンジェス株式会社であり、  
本情報を本製品の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アンジェス株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	1
1.5.2 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病） .....	3
1.5.3 開発の経緯 .....	5
1.5.3.1 経緯 .....	5
1.5.3.2 品質に関する試験 .....	8
1.5.3.3 非臨床試験 .....	8
1.5.3.3.1 薬効を裏付ける試験.....	8
1.5.3.3.2 安全性薬理試験.....	9
1.5.3.3.3 薬物動態試験.....	9
1.5.3.3.4 毒性試験.....	10
1.5.4 臨床試験 .....	10
1.5.4.1 国内における臨床試験.....	10
1.5.4.1.1 大阪大学臨床研究（2001年5月～20██年█月） .....	10
1.5.4.1.2 ASO 第III相試験（2004年1月～20██年█月） .....	11
1.5.4.1.3 TAO 一般臨床試験（2004年5月～20██年█月） .....	11
1.5.4.1.4 先進医療 B 臨床研究（2014年9月～2017年7月：追跡調査を除く） ....	12
1.5.4.2 外国における臨床試験.....	12
1.5.4.2.1 米国第II相試験（2003年4月～20██年█月） .....	12
1.5.4.2.2 米国追加第II相試験（2005年8月～20██年█月） .....	13
1.5.4.2.3 米国第IIb 相パイロット試験（2014年2月～20██年█月） .....	13
1.5.4.2.4 国際共同第III相試験（2014年11月～20██年█月） .....	13
1.5.4.3 申請適応症以外の開発について.....	14
1.5.4.3.1 米国 IHD 第I相試験（2004年11月～20██年█月） .....	14
1.5.4.3.2 原発性リンパ浮腫第I/II相試験（2013年10月～20██年█月） .....	14
1.5.4.3.3 慢性心不全医師主導試験（2014年9月～20██年█月） .....	14
1.5.5 臨床データパッケージ.....	14
1.5.6 特徴及び有用性.....	17
1.5.7 参考文献 .....	19

略語一覧表

略語	省略していない表現又は定義	
ABPI	Ankle Brachial Pressure Index	上腕・足関節血圧比
bp	base pair	塩基対
ASO	Arteriosclerosis Obliterans	閉塞性動脈硬化症
AUC	Area under the drug concentration time curve	血液中濃度-時間曲線下面積
BGH	Bovine Growth Hormone	ウシ成長ホルモン
CCC	Covalently Closed Circular	(CCC 体：閉環状 DNA)
cDNA	Complementary Deoxyribonucleic Acid	相補的 DNA
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CLI	Critical Limb Ischemia	重症虚血肢
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGF	Fibroblast Growth Factor	線維芽細胞増殖因子
HGF	Hepatocyte Growth Factor	肝細胞増殖因子
IHD	Ischemic Heart Disease	虚血性心疾患
LN	Linear	(LN 体：直鎖 DNA)
OC	Open Circular	(OC 体：開環状 DNA)
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
QOL	Quality of Life	生活の質
Q-PCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TAO	Thromboangiitis Obliterans	バージャー病
TcPO <sub>2</sub>	Transcutaneous Partial Pressure of Oxygen	経皮酸素分圧
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

コラテジェンは一般名ベペルミノゲン ペルプラスミドを成分とした製品で、アンジェス株式会社（開発時はアンジェス MG 株式会社であったが、2017年7月にアンジェス株式会社に社名変更、以下、申請者）により製造され、開発されている。ベペルミノゲン ペルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子（Hepatocyte growth factor : HGF）<sup>1)</sup>をコードする遺伝子（cDNA）<sup>2)</sup>を含む、5,181塩基対からなるプラスミド\*DNAである。

ベペルミノゲン ペルプラスミドの構造を図 1.5-1 に示した。カナマイシン耐性遺伝子を有するプラスミドの骨格である pUCori インビトロジェン社製）中に、ヒト HGF 遺伝子（human HGF cDNA）をサイトメガロウイルスのプロモーター及びエンハンサー配列（CMV promoter）の下流に挿入しており、ヒト HGF 遺伝子の下流にはウシ成長ホルモンの poly A 付加シグナル配列（BGH poly(A)）を配置している。

\*プラスミド： 細菌細胞質に寄生する染色体以外の遺伝子。二本鎖環状 DNA 分子で、染色体（宿主 DNA）とは別個に自律的に自己複製し、世代を通じて安定に娘細胞に維持伝達される。

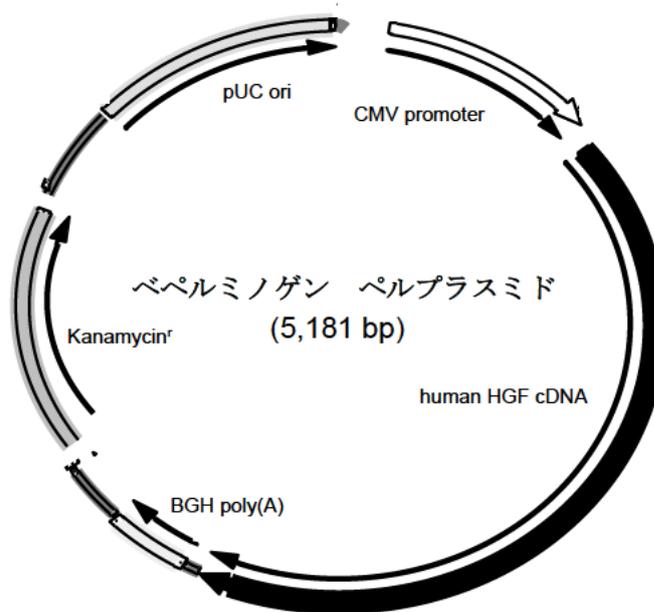


図 1.5-1 ベペルミノゲン ペルプラスミドの構造

CMV promoter:	サイトメガロウイルス由来のプロモーター。HGF たん白質の発現を向上。
human HGF cDNA:	ヒト HGF (hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子) 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 たん白質の発現を向上させる。
kanamycin <sup>r</sup> :	カナマイシン耐性遺伝子。宿主 <i>E.coli</i> 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 は、肝障害や腎障害に伴って産生され、障害臓器の再生を促す作用とともに、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<sup>3)</sup>。コラテジェンが細胞に導入されると、細胞内で転写・翻訳されて HGF が産生される。コラテジェンが標的細胞である下肢の骨格筋細胞に導入されることで産生分泌された HGF の血管新生作用によって側副血行路が発達し、血管数及び局所血流量が増加することにより虚血状態を改善する<sup>3-6)</sup>。コラテジェンは、既存の標準的薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な重症虚血肢を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）における潰瘍及び安静時疼痛の改善が期待される遺伝子治療用製品に分類される再生医療等製品である。

血管は血管内皮と血管平滑筋などから構築されている。血管を新生する因子として HGF 以外に、VEGF (vascular endothelial growth factor) 及び FGF (fibroblast growth factor) 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<sup>7)</sup>。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、より成熟した血管を誘導する可能性が示唆されている<sup>7,8)</sup>。HGF、VEGF 及び FGF による血管新生メカニズムの相違を図 1.5-2 に示した。

	血管新生作用	血管内皮細胞		血管平滑筋細胞	
		増殖	遊走	増殖	遊走
HGF	↑	↑	↑	→	↑
VEGF	↑	↑	↑	→	→
FGF	↑	↑	↑	↑	→

→：変化なし    ↑：促進

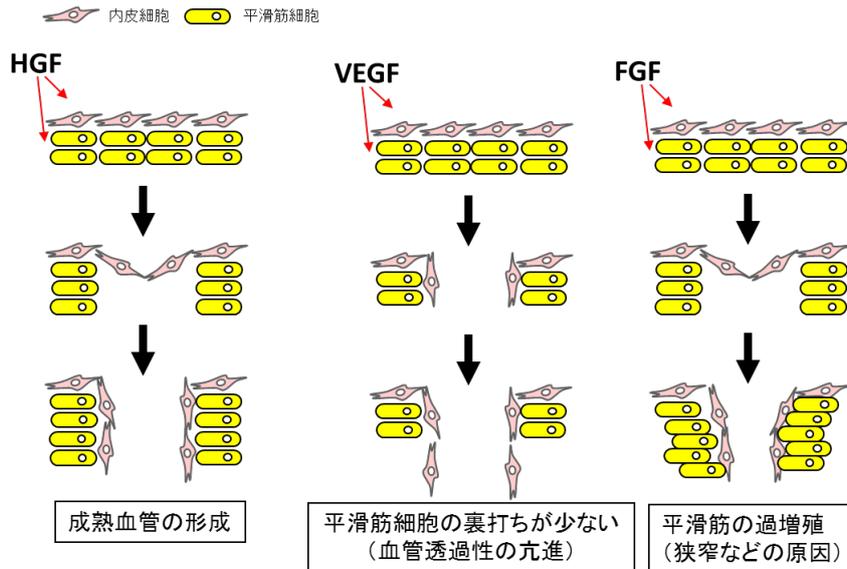


図 1.5-2 HGF、VEGF、FGF による血管新生メカニズムのイメージ図

### 1.5.2 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）

閉塞性動脈硬化症は、四肢末梢への主幹動脈の慢性的な動脈硬化性変化を原因とし、末梢動脈の狭窄及び閉塞による循環障害に起因する臨床症状（冷感、しびれ感、跛行、疼痛、潰瘍、壊疽等）を伴う疾患である。50 歳以上の男性に好発し、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症など動脈硬化のリスクファクターを有している例が多い。一方、バージャー病はビュルガー病、閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に原因不明の閉塞性の血管全層炎をきたし、末梢の循環障害が生じる炎症性疾患である。病変は下肢動脈に好発し、閉塞性動脈硬化症と同様の臨床症状を示す。喫煙による血管攣縮が誘因になると考えられているが、正確な発生原因は未だ不明であり、指定難病に指定されている難治性疾患である。

国内では、慢性動脈閉塞症の臨床症状の重症度分類には Fontaine 分類が一般的に用いられ、Ⅰ度：無症候、Ⅱa 度：間歇性跛行（軽度）、Ⅱb 度：間歇性跛行（中等度～重度）、Ⅲ度：安静時疼痛、Ⅳ度：虚血性潰瘍・壊疽と症状により重症度が区分されている（表 1.5-1）。特に、Ⅲ度とⅣ度は、重症虚血肢（Critical Limb Ischemia：CLI）と呼ばれ、下肢の組織の維持や疼痛の解除が必須である。

表 1.5-1 慢性動脈閉塞症の臨床症状の重症度分類（Fontaine 分類）

病期	臨床所見
I	無症候
II a	間歇性跛行（軽度）
II b	間歇性跛行（中等度～重度）
III	安静時疼痛
IV	虚血性潰瘍、壊疽

閉塞性動脈硬化症に対する治療には、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、動脈硬化のリスクファクター（高血圧症、脂質異常症、糖尿病等）の治療は、全ての患者に対する基本的治療である。
- 2) 血小板凝集抑制剤及びプロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤などによる薬物療法は、軽症患者から重症虚血肢を有する患者まで幅広く使用されているが、重症虚血肢に対して確実な効果を期待できる薬剤は存在しない。血小板凝集抑制剤は血栓性動脈閉塞の予防であるが、主要臓器出血が安全性の懸念点である。PGE<sub>1</sub>注射剤は血管拡張等の作用で症状を改善するが、動脈内あるいは静脈内投与を要する点が治療上の障害と考えられる。
- 3) 自家静脈や人工血管をグラフトとして用いた外科的バイパス術、カテーテルによる血管内治療等の血行再建術は、重度の間歇性跛行、安静時疼痛及び虚血性潰瘍を有する重症虚血肢患者に適応される。

バージャー病に対する治療には、禁煙を厳守させることが最優先されるが、対症療法として、抗血小板薬や抗凝固薬、プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤などによる薬物療法が行われる。慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）の罹患数の正確な統計はないが、閉塞性動脈硬化症は、ABPI（上腕・足関節血圧比）での検索では、60歳以上で3.4%あるいは2.27%とされている<sup>9,10</sup>。バージャー病は1993年度9,721人、2014年度7,043人とされている<sup>11</sup>。また、重症虚血肢の罹患数は、観察研究において閉塞性動脈硬化症の16.1%が重症虚血肢であったことから<sup>12</sup>、国内で10～16万人程度と推定される。バージャー病においては、3,639人中12.3%で潰瘍壊死を有していたと報告されている<sup>13</sup>。

閉塞性動脈硬化症の重症虚血肢において、血行再建術の成功は劇的な臨床症状の寛解をもたらすが、カテーテルによる血管内治療は特に下腿～足部動脈の閉塞性病変に対する治療成績は不良で<sup>14</sup>、再治療が必要となる場合が多い<sup>15</sup>。また、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。動脈の高度石灰化による血管状態の悪化、末梢run-off不良及び合併症などにより全身状態が不良な患者においては、バイパス術による血行再建術が困難な場合もあり<sup>16</sup>、治療選択が豊富とはいえない。また、バージャー病では、動脈硬化による血管閉塞と異なり末梢ほど病変が強くなるため、血行再建術の開存率は不良で、それ自体が施行不可能な場合が多い<sup>17</sup>。

重症虚血肢治療の目的は、疼痛の軽減、組織欠損部位の治癒、そして生命予後の改善、すなわち生活の質（Quality of Life : QOL）の改善であるとされていることから、安静時疼痛

あるいは虚血性潰瘍を呈する患者の治療方法の開発が強く求められている。慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）のうち、標準的薬物治療の効果が不十分でかつ血行再建術の施行が困難な重症虚血肢において、潰瘍及び安静時疼痛を改善し、QOLを向上させる治療へのメディカルニーズは高いと考えられる。コラテジェンは病変付近の筋肉内に投与することで、HGFの産生・分泌により血管新生をもたらすことで、重症虚血肢の臨床症状を改善することが期待できる。コラテジェンは、治療の必要性が高いが、治療方法がない重症疾患に対して、国内において初めての遺伝子治療による新規の革新的な治療手段を提供するものである。

### 1.5.3 開発の経緯

#### 1.5.3.1 経緯

コラテジェンの発明及び基礎研究の立案は大阪大学でなされ、その後の共同研究を経て、申請者はコラテジェンの製造承認取得を目的とした CMC 開発、非臨床開発ならびに臨床開発に着手した。

コラテジェンを初めてヒトに投与する臨床研究は、2001年5月より「末梢性血管疾患の治療のための遺伝子治療臨床研究」が大阪大学医学部附属病院において医師主導臨床研究として実施された（大阪大学臨床研究）。申請者は、大阪大学臨床研究を第Ⅰ/Ⅱ相試験と位置付け、国内での治験開始に先立ち、2001年11月1日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と初回治験相談を行い、一定の条件を満たせば、大阪大学臨床研究を承認申請資料の一部として利用可能であることを確認するとともに、第Ⅲ相試験のデザインを相談した。また、治験の開始に先立ち、申請者は、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」に基づき、コラテジェンが当該指針に適合することの確認を2001年11月15日付で厚生労働省に申請し、2001年11月15日付けで指針への適合通知を受けた。

国内において、2004年1月より血行再建術の適応が困難でかつ既存の内科的治療が無効な重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症患者を対象に、第Ⅲ相試験としてプラセボ対照二重盲検比較試験（ASO 第Ⅲ相試験）を、2004年5月より既存の内科的治療が無効な虚血性潰瘍を有するバージャー病患者を対象に、非盲検試験（TAO 一般臨床試験）を実施した。

同時に、米国において、2003年4月から血行再建術の適応が困難な重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、米国第Ⅱ相試験としてプラセボとコラテジェン3用量の二重盲検比較試験を実施した。この試験の投与方法は、大腿4箇所と下腿4箇所への投与と国内試験とは異なっていたことから、国内の試験と同様の投与方法で、血行再建術の適応が困難な重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、2005年8月より米国追加第Ⅱ相試験としてプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

申請者は、国内での試験成績を主軸に米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験の成績をあわせて、2008年3月27日に「重症虚血肢（安静時疼痛、虚血性潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・バージャー病」を効能・効果として、コラテジェン筋注4mgの医薬品製造販売承

認申請を行った。しかしながら、審査過程における PMDA との協議の結果、提出された成績からではコラテジェンの有効性及び安全性については明確な判断ができる状況ではないとの見解を受け、承認取得には更なる臨床データの集積が必要との結論に至り、20 年 月 日に当該製造販売承認申請を取り下げた。

2013 年に、国内において再生医療等製品の条件及び期限付承認制度が施行予定となったことから、大阪大学はコラテジェンをより早く臨床に適用できる環境を整えたいとして、20 年 月 日に PMDA と医薬品戦略相談を実施し、条件及び期限付き承認申請に必要な補完的な臨床成績を得るために、2014 年 10 月から医師主導臨床研究として既存の内科的治療が無効で血行再建術が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者を対象とした先進医療 B 臨床研究を開始した。

申請者は、重症虚血肢を有する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、効果又は性能とした、再生医療等製品の製造販売承認申請を行うものである。

一方、外国における承認取得のための第Ⅲ相試験について FDA と協議した結果、重症虚血肢の臨床症状の改善ではなく「下肢切断及び死亡」をエンドポイントとした検証試験を実施することとなった。この試験においては、新たな投与レジメとして、コラテジェンの投与回数を合計で 16 回まで増やすこととなった。2014 年より新たな投与レジメの実施可能性及び安全性を検討する試験（米国第Ⅱb 相パイロット試験）に続いて、北米及び欧州において国際共同第Ⅲ相試験を実施した。米国第Ⅱb 相パイロット試験は目標症例の 10 例を達成したものの、国際共同第Ⅲ相試験は、試験開始から を経ても目標症例の 500 例の 10% 未満の症例集積にとどまったため 20 年 月に試験を中止した。

今回の申請では、初回申請時の資料に先進医療 B 臨床研究の成績、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験の結果、並びに生殖発生毒性試験の予備試験、分布試験（胎盤通過性試験）結果とともに、国内及び米国での 5 試験の試験終了後の被験者に対する追加予後調査結果も加え申請するものである。

コラテジェンの開発の経緯図を図 1.5-3 に示す

試験項目		2000年 平成12	2001年 平成13	2002年 平成14	2003年 平成15	2004年 平成16	2005年 平成17	2006年 平成18	2007年 平成19	2008年 平成20	2009年 平成21	2010年 平成22	2011年 平成23	2012年 平成24	2013年 平成25	2014年 平成26	2015年 平成27	2016年 平成28	2017年 平成29	2018年 平成30		
品質	原薬																					
	製剤	12																				
薬理	薬効を裏付ける試験	3																				
	安全性薬理試験																					
	分布																					
	代謝																					
	排泄																					
	単回投与毒性試験																					
	反復投与毒性試験																					
	遺伝毒性試験																					
	がん原性試験																					
	生殖発生毒性予備試験																					
毒性	局所刺激性試験																					
	抗原性試験																					
	大塚大学臨床研究	5																				
	ASO第Ⅲ相試験				1	5																
	TAO一般臨床試験																					
	先進医療B臨床研究																					
	米第Ⅱ相試験				4																	
	米追加第Ⅱ相試験																					
	米第Ⅱb相パイロット試験																					
	国際共同第Ⅲ相試験																					
米IND第Ⅰ相試験																						
臨床																						

図 1.5-3 開発の経緯図

### 1.5.3.2 品質に関する試験

原薬は、5,181塩基対（分子量3,201,254.68）のヒトHGF遺伝子が組み込まれたプラスミドDNAが0.9w/v%塩化ナトリウム溶液に溶解されている。製剤は、原薬を生理食塩水に溶解した注射剤で、ガラスバイアルに原薬の生理食塩水溶液（2.5mg/mL）を1.6mL含む無色澄明の液体である。保存条件は-20℃（許容範囲：-35℃～-15℃）で、保存期間は5年間（-20℃での保存）である。なお、室温（遮光）において、コラテジェンは48時間まで保存可能である。

原薬製造を [ ]（現社名、 [ ] [ ]）に委託し、製剤化工程は [ ]（現社名 [ ]）に委託した。 [ ] で製造した原薬を用い、 [ ] で製剤化した製剤をもって、製造販売承認申請を行うこととした。

### 1.5.3.3 非臨床試験

コラテジェンはヒトHGF遺伝子がコードされたプラスミドDNAであり、筋肉内投与後、細胞内で転写・翻訳されてヒトHGFを産生・分泌し、HGFの持つ血管内皮細胞遊走・増殖及び管腔形成作用によって虚血部位に血管新生を誘導することにより治療効果を発揮する。したがって、コラテジェンの非臨床試験では、コラテジェン及び発現産物であるヒトHGFそれぞれに対して評価を行った。

#### 1.5.3.3.1 薬効を裏付ける試験

効力を確認する試験としては、コラテジェンが活性のあるヒトHGF産生能力を保有しているかについて培養細胞を用いた*in vitro*試験で確認し、ラット下肢虚血病態モデルにおける血管新生作用の検討を行った。さらにHGFの血管新生作用様式を他の血管新生因子と比較する試験を実施した。また、*in vivo*試験で最適な投与用量（投与液濃度及び投与液量）、投与間隔及び筋肉組織中におけるプラスミドDNA由来タンパク質の発現範囲について検討した。薬物動態試験の結果から、主要代謝物としてOpen Circular体（OC体）が産生されることが分かったため、代謝物OC体の生物活性についても検討を実施した。

培養細胞を用いた*in vitro*試験の結果から、コラテジェンが導入された細胞から成熟型ヒトHGFが産生・分泌されることが示された。さらに、コラテジェンにより産生されたヒトHGFはヒト血管内皮細胞の増殖を促進すること、及びヒト血管平滑筋細胞の遊走を促進することが示された。ラット下肢虚血モデルにおいてコラテジェンの筋肉内投与により血管数及び血流量が増加したという結果を考え合わせると、コラテジェンは筋肉内投与により骨格筋細胞に導入され、ヒトHGFを産生し、血管内皮細胞の増殖作用及び血管平滑筋細胞の遊走作用を介して血管新生を誘導したと考えられた。

コラテジェンの筋肉内投与におけるヒトHGFの発現様式の検討から、ヒトHGFの発現は

投与液濃度及び投与液量に対する依存性を示すこと、筋肉中ヒト HGF 濃度は投与後 7 日で最大となり、その後減少していくことが明らかとなった。また、p[REDACTED]/LacZ プラスミド DNA を用いた筋肉組織中の発現範囲の検討からプラスミド DNA 由来のタンパク質は投与部位の近傍に局在することが考えられ、コラテジェンのヒト HGF の発現範囲も投与部位の近辺に限局することが推察された。これらの結果から、コラテジェンの最大限の薬効を引き出すためには、投与液量を増やし、かつ投与箇所数を増やすことが有効であることが示唆された。また、主要代謝物である OC 体の生物活性について検討した結果、代謝物 OC 体は生体内ではほとんど活性を示さないと考えられた。

#### 1.5.3.3.2 安全性薬理試験

ラット及びサルにコラテジェンを筋肉内投与した時の中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響を検討した。これらの試験結果から、コラテジェンは中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対して影響を及ぼさないことが確認された。

#### 1.5.3.3.3 薬物動態試験

コラテジェンの薬物動態試験では、薬理試験及び毒性試験に用いた動物種であるラットにコラテジェンを筋肉内又は静脈内投与した時の血液中濃度推移、分布、代謝及び尿中排泄（静脈内投与時のみ）を検討した。加えて、毒性試験に用いた動物種であるサルにコラテジェンを筋肉内投与した時の血液中濃度推移を検討した。

ラットにコラテジェンを単回及び 1 ヶ月間隔 2 回筋肉内投与した時の投与部位筋肉中コラテジェン濃度はほぼ同様に推移し、かつ全身循環血中へ移行したコラテジェンの AUC に有意な差は認められなかったことから、コラテジェンの複数回投与による薬物動態への影響はないものと考えられた。

ラットにコラテジェンを単回筋肉内投与した時の組織分布を検討した結果、組織中に認められたコラテジェンは、代謝物である不活性な核酸断片と考えられ、ヒト HGF 発現誘導能を有するプラスミド DNA は組織へ分布しないと推測された。この時の血液中コラテジェン濃度の AUC は、同用量で静脈内投与した時の AUC の 1%未満であり、コラテジェンを筋肉内投与した時にコラテジェンはほとんど全身循環血中へ移行しないと考えられた。

ラットにコラテジェンを単回筋肉内及び単回静脈内投与した時の血液中代謝物をサザンブロット法で検討した結果、全身循環血中へ移行した未変化体である CCC 体は速やかに代謝物である OC 体及び LN 体へ変換され、最終的には不活性な核酸断片へ代謝されると考えられた。

ラットにコラテジェンを単回静脈内投与した時の尿中コラテジェン濃度は投与後 168 時間までの全ての測定時点で定量下限値未満であった。また、ラットにコラテジェンを単回筋肉内投与した時の胎盤移行性の検討結果より、コラテジェンは胚・胎児及び羊水へ移行しないと考えられた。

#### 1.5.3.3.4 毒性試験

臨床投与経路である筋肉内投与では、ラット及びサルを用いた単回投与毒性試験、ラット（1ヵ月間隔4回投与及び1週間間隔5回投与）及びサル（1ヵ月間隔4回投与）を用いた反復投与毒性試験（回復性試験を含む）を実施した。ラットを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験及び14日間反復投与毒性試験を行い、コラテジェンの全身性の毒性を検討した。また、コラテジェンが腫瘍形成又はがん化を誘導する可能性の評価として、ラット多臓器コメントアッセイ及び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。生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギ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。さらに、コラテジェンの局所刺激性及び抗原性を検討するため、ウサギを用いた筋肉局所刺激性試験、マウス及びモルモットを用いた抗原性試験をそれぞれ実施した。

ラット1週間間隔5回筋肉内投与毒性試験及びラット14日間反復静脈内投与毒性試験では、コラテジェン群の投与部位においてコラテジェンの刺激性に起因すると考えられる炎症性変化が認められたが、いずれもごく軽度な変化であり、また明らかな回復性が認められた。その他にコラテジェン投与に関連した変化は認められなかった。ラットを用いた多臓器コメントアッセイでは、肺及び腎臓のいずれの臓器においてもコラテジェンによるDNA初期損傷誘発作用は認められず、コラテジェンには発がんイニシエーション作用はないことが確認された。担がんマウスを用いた腫瘍増殖への影響確認試験では、腫瘍近傍の大腿部筋肉内へのコラテジェン投与において、Mewo（ヒト悪性黒色腫由来）及びHT-29（ヒト結腸腺癌由来）のいずれの腫瘍細胞株においても腫瘍増殖及び腫瘍転移への影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験では、母動物及び胚・胎児発生においてコラテジェンの投与に関連した変化は認められなかった。コラテジェンの臨床使用濃度（0.17 mg/mL）における筋肉局所刺激性は、生理食塩液よりやや強い程度であった。また、コラテジェンの抗原性は認められなかった。

#### 1.5.4 臨床試験

##### 1.5.4.1 国内における臨床試験

###### 1.5.4.1.1 大阪大学臨床研究（2001年5月～2001年11月）

コラテジェンを初めてヒトに投与する臨床検討であり、閉塞性動脈硬化症及びバージャー病を対象とした。非盲検試験の第一ステージでは、コラテジェン0.4 mgを1箇所予備投与し、急性アレルギー反応及び安全性に問題がない場合は、その2週後に、2 mg（1箇所あたり0.5 mgを4箇所）を4週間隔で6例に2回投与した。引き続き、コラテジェンによる安全性と有効用量を探索することを目的として、第二ステージでは2 mg×2回投与（1箇所あたり0.5 mgを4箇所に4週間隔で2回投与）8例と4 mg×2回投与（1箇所あたり0.5 mgを8箇所に4週間隔で2回投与）8例において非盲検で比較した。両ステージとも有効性の評価時期は初回投与から12週後とし、有効性の評価項目としては安静時疼痛、虚血性潰瘍、

ABPI等を設定した。第一ステージ(6例)における改善率は、安静時疼痛66.7%(4/6例)、虚血性潰瘍75.0%(3/4例)であった。第二ステージにおける改善率は、2mg×2群(8例)では安静時疼痛75.0%(3/4例)、虚血性潰瘍50.0%(2/4例)、4mg×2群(8例)では安静時疼痛33.3%(1/3例)、虚血性潰瘍66.7%(2/3例)であり、2mg×2群と4mg×2群の間に統計学的な差は認められなかった。第一ステージと第二ステージを合わせた22例においては、安静時疼痛61.5%(8/13例)、虚血性潰瘍63.6%(7/11例)の改善率であった。また、この改善効果はコラテジェン投与25箇月後まで維持された。

#### 1.5.4.1.2 ASO 第Ⅲ相試験(2004年1月~20■■年■■月)

コラテジェンの有効性を検証することを目的として、血行再建術の適応が困難かつ既存の内科的治療が無効な重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、安静時疼痛又は虚血性潰瘍の大きさの改善率を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検比較試験(ステージ1)を実施した。コラテジェン4mg(1箇所あたり0.5mgを罹患肢の8箇所に投与)を4週間隔で2回投与した。目標症例数は120例(コラテジェン群80例、プラセボ群40例)とし、有効性の評価時期は初回投与から12週後とした。プラセボ群への倫理的配慮から、治療期(初回投与12週後)のデータ固定後に1例ずつ開鍵し、プラセボ投与群のうち希望する患者に対して、ステージ2として非盲検でコラテジェンを投与した。試験途中での中間解析の妥当性を各専門家と協議し、20■■年■■月■■日のPMDAとの対面助言による協議を経たうえで、40例で中間解析を実施し、主要評価項目において群間に統計学的に十分大きな差(有意水準2%)が認められた場合は早期に試験を終了することとした。中間解析において、有効性解析対象40例(コラテジェン群27例、プラセボ群13例)における主要評価項目であるFontaineⅢ度における安静時疼痛の改善率は、コラテジェン群50.0%(8/16例)、プラセボ群25.0%(2/8例)、FontaineⅣ度における虚血性潰瘍の大きさの改善率は、コラテジェン群100.0%(11/11例)、プラセボ群40.0%(2/5例)であり、コラテジェン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた( $p=0.014$ 、Mantel-Haenszel検定、有意水準2%)。コラテジェンのプラセボに対する優越性が検証され、コラテジェンの忍容性に問題はみられなかったことから被験者登録を早期に終了した。ステージ2での安静時疼痛又は虚血性潰瘍に対する改善も、ステージ1のコラテジェン群と同程度であった。なお、これらの改善効果はコラテジェン投与15箇月後まで維持された。

#### 1.5.4.1.3 TAO 一般臨床試験(2004年5月~20■■年■■月)

既存の内科的治療が無効な虚血性潰瘍を有するバージャー病を対象に、コラテジェンの有効性及び安全性を検討することを目的とし、虚血性潰瘍の大きさの改善率を主要評価項目とした非盲検試験を実施した。用法・用量は、ASO第Ⅲ相試験と同様に4mgを4週間隔で2回投与することとした。なお、初回投与から8週後において改善傾向が認められない場合には、3回目の追加投与を実施した。有効性の評価時期は、ASO第Ⅲ相試験と同様に初回投

与から 12 週後とした。コラテジェン投与を受けた対象疾患外の 1 例を除外した 9 例での改善率は、虚血性潰瘍 66.7% (6/9 例) であり、副次的に評価した安静時疼痛の改善率は、42.9% (3/7 例) であった。なお、これらの改善効果はコラテジェン投与 15 箇月後まで維持された。

#### 1.5.4.1.4 先進医療 B 臨床研究 (2014 年 9 月～2017 年 7 月：追跡調査を除く)

代替治療が困難な慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症・バージャー病) 患者を対象に、コラテジェンの有効性及び安全性を検討することを目的とし、2014 年 9 月から医師主導研究として実施された。有効性の主要評価は ASO 第Ⅲ相試験と同様に、FontaineⅢ度では安静時疼痛の改善率、FontaineⅣ度では虚血性潰瘍の大きさの改善率とした。用法用量は、ASO 第Ⅲ相試験と同様に、4 mg (1 箇所あたり 0.5 mg を罹患肢の 8 箇所に投与) を 4 週間隔で 2 回投与した。なお、初回投与から 8 週後において一定の症状が残存する場合、あるいは経時的な症状変化に不安定さを伴うと判断される場合には、3 回目の追加投与を実施した。有効性の評価時期も、ASO 第Ⅲ相試験と同様に初回投与から 12 週後とした。投与された 6 例の全例が有効性評価の対象となり、主要評価項目の潰瘍又は安静時疼痛の改善率は、75.0% (3/4 例) であった。

#### 1.5.4.2 外国における臨床試験

##### 1.5.4.2.1 米国第Ⅱ相試験 (2003 年 4 月～2004 年 12 月)

血行再建術の適応が困難な重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症に対するコラテジェンの有効性と安全性を検討することを目的とし、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。1 箇所あたり 0.05 mg のコラテジェンを 8 箇所に 2 週間隔で 3 回投与する群 (0.4 mg×3 群)、1 箇所あたり 0.5 mg のコラテジェンを 8 箇所に 4 週間隔で 2 回投与する群 (4 mg×2 群) 及び 2 週間隔で 3 回投与する群 (4 mg×3 群) とプラセボ群の 4 群を設定した。有効性の評価時期は初回投与から 6 箇月後とした。

なお、国内の ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験では被験者毎に投与部位を決定したのに対し、本試験では全例において治験実施計画書で規定した定位置 (大腿 4 箇所、下腿 4 箇所) を投与部位とした。また、投与薬液量は国内の試験では 1 箇所あたり 3 mL としたが、本試験では 1 箇所あたり 2 mL とした。

合計 104 例に投与が行われ、93 例を有効性解析対象とした。各投与群の内訳は、0.4 mg×3 群：25 例、4 mg×2 群：21 例、4 mg×3 群：23 例、プラセボ群：24 例であった。有効性評価項目のひとつである TcPO<sub>2</sub> の変化量では、群間に有意な差は認められなかったが、投与前 30 日間の観察期間中で 15 mmHg 以上の TcPO<sub>2</sub> の改善が認められた症例を除外した部分集団の解析において、4 mg×3 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた (p=0.017)。虚血性潰瘍、安静時疼痛、ABPI 等の評価項目においては、明らかな結果は得られなかった。

#### 1.5.4.2.2 米国追加第Ⅱ相試験（2005年8月～20■■年■■月）

血行再建術の適応が困難な重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、国内の試験と同様に下肢の虚血部位への8箇所投与での有効性と安全性を検討することを目的に、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。用法用量は1箇所あたりコラテジェン0.5mgを8箇所（計4mg）に2週間隔で3回投与とした。しかし、除外基準に定めていたにもかかわらず骨や腱の露出を伴う潰瘍や壊死を伴うような重症の症例が多く登録され、有効性の評価が困難と判断されたことより、目標の48例に対し27例が登録された時点で新規被験者登録を中止した。

有効性解析対象24例（コラテジェン群：18例、プラセボ群：6例）において、虚血性潰瘍及び安静時疼痛ともに群間差はなく、コラテジェンでの改善効果はみられなかった。国内試験での評価対象集団に合致するとみなされる潰瘍を有する症例での部分集団15例（コラテジェン群：11例、プラセボ群：4例）の有効性評価では、投与3箇月後においてプラセボ群では潰瘍の消失はなかったが、コラテジェン群では3例で潰瘍の消失がみられた。

#### 1.5.4.2.3 米国第Ⅱb相パイロット試験（2014年2月～20■■年■■月）

2014年2月から、血行再建術の適応がない重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、コラテジェン4mgの2週間隔4回投与を、初回投与から3、9、12箇月後に繰り返し合計16回投与を行う新たな用法用量の実施可能性と安全性を検討することを目的として、非盲検試験を米国にて10例で実施した。投与対象10例において、繰り返し投与の実施可能性と安全性を認めた。18箇月後での下肢切断なしの生存の推定値は、0.57（95%信頼区間：0.22-0.81）であった。

#### 1.5.4.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（2014年11月～20■■年■■月）

米国第Ⅱb相パイロット試験での新たな用法用量の実施可能性の検討途中であったが、アメリカ食品医薬品局（FDA）との協議を経て、2014年11月から血行再建術の適応がない重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症を対象に、国際共同第Ⅲ相試験（日本を除く）を、コラテジェン4mgの2週間隔4回投与を、初回投与から3、9、12箇月後に繰り返し合計16回投与を行う用法用量で、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施した。しかしながら、被験者の登録進捗が想定よりも遅く、試験完遂には当初計画より長期間を要することから、20■■年■■月、目標500例に対し46例（コラテジェン群23例、プラセボ群23例）が組み入れられた時点で新規被験者の登録を中止し、その後20■■年■■月に試験を中止した。解析対象とした46例において、下肢切断又は死亡までの期間の中央値は、コラテジェン群で505日と、プラセボ群の381日より長かった。

#### 1.5.4.3 申請適応症以外の開発について

##### 1.5.4.3.1 米国 IHD 第 I 相試験 (2004 年 11 月～20 年 月)

米国において虚血性心疾患に対するコラテジェンの心筋内投与の安全性を検討する目的で、第 I 相臨床試験を実施した。心筋内投与カテーテルを用い、心筋の虚血部位 箇所 にコラテジェン計 0.4 mg を 3 例、計 4 mg を 6 例に 1 回投与した。因果関係を否定できない有害事象は 1 例 1 件 (心室性頻脈) で、ほとんどの有害事象は投与手技かデバイスに関連するものであり、コラテジェン投与の忍容性が確認された。

##### 1.5.4.3.2 原発性リンパ浮腫第 I/II 相試験 (2013 年 10 月～20 年 月)

原発性リンパ浮腫患者を対象として第 I/II 相臨床試験を 2013 年 10 月に開始し、19 例が登録された。用法・用量は最初に登録された 3 例には 1 箇所あたり mg を、その後の 16 例には 1 箇所あたり mg を罹患肢の 箇所 (計 0.4 mg もしくは 4 mg) に 2 週間隔で 3 回投与した。現在、治験薬初回投与から 3 年後までの安全性に関する長期観察を継続している。

##### 1.5.4.3.3 慢性心不全医師主導試験 (2014 年 9 月～20 年 月)

2014 年 9 月より医師主導治験として、虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全患者を対象としたコラテジェンの心筋内投与による第 I 相試験を計画した。開胸下にコラテジェン mg を心筋の虚血部位 箇所 (計 4 mg) に 1 回投与するプロトコルであったが、症例は登録されず、20 年 月に治験中止届を提出した。

#### 1.5.5 臨床データパッケージ

本承認申請においては、国内で実施した大阪大学臨床研究、ASO 第 III 相試験、TAO 一般臨床試験及び先進医療 B 臨床研究の国内成績を主軸に、米国第 II 相試験、米国追加第 II 相試験、米国第 II b 相パイロット試験及び国際共同第 III 相試験の外国での成績をあわせて申請適応の臨床データパッケージとした (表 1.5-2)。

コラテジェンは外国における承認実績はなく、また国内の臨床試験における症例数が極めて限られており、2007 年 9 月 27 日の PMDA との医薬品追加相談並びに 2018 年の 4 月の照会事項において、外国で実施された試験の成績についても製造販売承認申請資料に含めるよう助言を得たことを踏まえ、外国で実施した臨床試験成績についても臨床データパッケージに含めることとした。また、申請適応症以外の外国の虚血性心疾患の成績についても参考資料として臨床データパッケージに加えるよう助言を受けている。

したがって、本製造販売承認申請においては、申請適応症である慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症・バージャー病) に対する国内の 4 試験 (臨床研究含む) 及び外国の 4 試験、及び申請適応症以外の虚血性心疾患に対する外国の 1 試験の試験成績を臨床データパッケージとした。

表 1.5-2 臨床データパッケージ

試験名 (添付資料番号) 実施期間*	実施 地域	試験 デザイン	対象疾患	投与部位	投与量と回数	例数	資料 区分
大阪大学 臨床研究 (5352-1) 2001年5月～ 200█年█月	日本	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 コラテジェン 0.4 mg の予備投与後、 2 mg (0.5 mg×4 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与  第二ステージ コラテジェン 2 mg (0.5 mg×4 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与  コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与	6 例  8 例  8 例	参考 資料
ASO 第Ⅲ相 試験 (5351-1) (5351-2) 2004年1月～ 200█年█月	日本	二重盲検  非盲検	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 週間隔で 2 回投与  コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与  ステージ 2 コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与	15 例 29 例  10 例	評価 資料
TAO 一般 臨床試験 (5352-2) 2004年5月～ 200█年█月	日本	非盲検	バージャー病	対象肢の 筋肉内 (虚血部位)	コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与**	10 例	評価 資料
先進医療 B 臨床研究 (5352-3) 2014年9月～ 2017年7月 (追跡 調査を除く)	日本	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)	コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与***	6 例	評価 資料
米国第Ⅱ相 試験 (5351-3) 2003年4月～ 200█年█月	米国	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 週間隔で 3 回投与  コラテジェン 0.4 mg (0.05 mg×8 箇所) を 2 週間隔で 3 回投与  コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与 (初回投与 2 週後は プラセボ投与)  コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 2 週間隔で 3 回投与	26 例 26 例  25 例  27 例	評価 資料
米国追加 第Ⅱ相試験 (5351-4) 2005年8月～ 200█年█月	米国	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 週間隔で 3 回投与  コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 2 週間隔で 3 回投与	6 例 21 例	評価 資料
米国第Ⅱb 相 パイロット試験 (5352-4) 2014年2月～ 200█年█月	米国	非盲検	閉塞性動脈硬化症	対象肢の 筋肉内 (虚血部位)	コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 2 週間隔で 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	評価 資料
国際共同第Ⅲ相 試験 (5351-5) 2014年11月～	北米 ・ 欧州	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  コラテジェン 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を	23 例  23 例	評価 資料

試験名 (添付資料番号) 実施期間*	実施 地域	試験 デザイン	対象疾患	投与部位	投与量と回数	例数	資料 区分
20●年●月					2週間隔で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		
米国 IHD 第1相試験 (535.4-1) 2004年11月～ 20●年●月	米 国	非盲検	虚血性心疾患	心筋内 (虚血部位)	コラテジェン 0.4 mg (● mg×● 箇所) を1回投与 コラテジェン 4 mg (● mg×● 箇所) を1回投与	3例 6例	参考 資料 申請 適応 症以 外

\* 特に記述がない限り追跡調査終了までの期間。

\*\* 2回投与で改善傾向が認められない場合には、4 mg 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4 mg の3回目投与を可とした。

### 1.5.6 特徴及び有用性

コラテジェンの非臨床試験及び臨床試験から得られた特徴及び有用性を以下に示す。

1. ヒト HGF 遺伝子を組み込んだプラスミド DNA  
コラテジェンは投与部位の標的細胞内に導入されるとヒト HGF を産生・分泌し、血管新生作用を示す。
2. HGF は成熟した血管の新生を誘導する (*in vitro*)  
HGF は血管内皮細胞増殖と血管平滑筋遊走作用を有し、他の血管新生因子とは異なる血管新生作用を示した。
3. 下肢の虚血部位の血液循環を改善した (ラット下肢虚血モデル)  
病態モデルにおいて、虚血部位の筋肉内に投与することで投与部位の血管数を増加させ、血流を有意に改善することが示された。
4. 閉塞性動脈硬化症の重症虚血肢において安静時疼痛の程度および潰瘍の大きさを改善した (ASO 第Ⅲ相試験)  
主要評価指標である初回投与 12 週後の安静時疼痛又は潰瘍の改善率は、プラセボに対して各々 50.0% vs. 25.0%、100.0% vs. 40.0%とコラテジェンによる有意な改善が示された ( $p=0.014$ 、Mantel Haenszel 検定)。
5. バージャー病の重症虚血肢において安静時疼痛の程度および潰瘍の大きさを改善した (TAO 一般臨床試験)  
主要評価指標である初回投与 12 週後の虚血性潰瘍の改善率は、66.7%であった。また、安静時疼痛の改善率は 42.9%であった。
6. 閉塞性動脈硬化症及びバージャー病の 47 例における初回投与 36 箇月後までの投与対象肢の大切断は 4 例 (8.5%) で、大切断なしの生存は 30 例 (63.8%) であった。
7. 国内及び外国での臨床試験において総症例 187 例中 64 例 (34.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。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。

コラテジェンは慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症・バージャー病) のうち、既存の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重症虚血肢患者に対する日本で最初の遺伝子治療製品として、他の治療選択肢がない重症虚血肢患者のアンメットメディカルニーズを充足できる新たな臨床的治療手段となると考えられる。

コラテジェンの予定効能・効果又は性能、予定用法・用量又は使用方法を表 1.5-3 に示した。

表 1.5-3 予定される効能、効果又は性能と用法及び用量又は使用方法

予定する効能・効果又は性能	予定する用法・用量又は使用方法
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	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。

## 1.5.7 参考文献

1. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122:1450-1459.
2. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature.* 1989;342:440-443.
3. Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, Bocchietto E, Olivero M, Naldini L, et al. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol.* 1992; 119: 629-641.
4. Grant D, Kleinman H, Goldberg I, Bhargava M, Nickoloff B, Kinsella J, et al. Scatter factor induces blood vessel formation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:1937-1941.
5. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor (HGF) as tissue organizer for organogenesis and regeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;239:639-644.
6. Morishita R, Nakamura S, Hayashi S, Taniyama Y, Moriguchi A, Nagano T, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. *Hypertension.* 1999;33:1379-1384.
7. Kaga T, Kawano H, Sakaguchi M, Nakazawa T, Taniyama Y, Morishita R. Hepatocyte growth factor stimulated angiogenesis without inflammation: differential actions between hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *Vascul Pharmacol.* 2012;57:3-9.
8. Morishita R. Recent progress in gene therapy for cardiovascular disease. *Circ J.* 2002;66:1077-1086.
9. Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohata J, Takeuchi H, et al. Prevalence of asymptomatic arteriosclerosis obliterans and its relationship with risk factors in inhabitants of rural communities in Japan: Tanno-Sobetsu study. *Atherosclerosis.* 2004;177:83-88.
10. Ohnishi H, Sawayama Y, Furusyo N, Maeda S, Tokunaga S, Hayashi J. Risk factors and the prevalence of peripheral arterial disease and its relationship to carotid atherosclerosis: The Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:751-758.
11. 難病情報センター。「特定疾患医療受給者証所持者数」  
URL: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p05> (参照日: 2017年9月30日).
12. Higashi Y, Miyata T, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, et al. Baseline Characterization of Japanese Peripheral Arterial Disease Patients - Analysis of Surveillance of Cardiovascular Events in Antiplatelet-Treated Arteriosclerosis Obliterans Patients in Japan (SEASON). *Circ J.* 2016;80:712-721.
13. Hida N, Ohta T. Current status of patients with buerger disease in Japan. *Ann Vasc Dis.* 2013;6:617-623.

14. Saqib NU, Domenick N, Cho JS, Marone L, Leers S, Makaroun MS, et al. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;57(3):692-699.
15. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, Fukunaga M, Yokoi Y, Yokoi H, et al. 3-year outcomes of the OLIVE registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(11):1493-1502.
16. Engelke C, Morgan RA, Quarmby JW, Taylor RS, Belli AM. Distal venous arterialization for lower limb salvage: angiographic appearances and interventional procedures. *Radiographics.* 2001;21(5):1239-1248;discussion 1248-1250.
17. Nakajima N. The change in concept and surgical treatment on Buerger's disease--personal experience and review. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S273-280;discussion S281.

## 1.6 外国における使用状況等

2018年11月現在、本品が承認されている国はない。

## 1.7 同種同効品一覧表

コラテジェンはヒト HGF 遺伝子 (cDNA) がコードされたプラスミド DNA であり、血管新生作用を有する新規の遺伝子治療用製品である。コラテジェンは「既存の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重症虚血肢患者における潰瘍」に対する再生医療等製品である。

コラテジェンの申請効能・効果である「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」と同様の効能・効果を有する既承認薬として、リプル注 5 $\mu$ g・リプル注 10 $\mu$ g、プロスタグランジン注射用 20 $\mu$ g 及びノバスタン HI 注 10mg/2mL 等があるが、これらの薬剤はプロスタグランジン E<sub>1</sub> 製剤又は抗トロンビン剤であり、本品と薬理作用が異なることから同種同効品ではないと判断した。

また、本邦ではないが、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) DNA プラスミドの Neovascugen (Human Stem Cells Institute 社) が、遺伝子治療薬としてアテローム性動脈硬化症に起因する末梢動脈疾患 (PAD) を含む重症虚血肢 (CLI) を適応として、2011 年 12 月にロシアで承認され、2013 年 2 月にウクライナでも承認されている。

201X年X月作成

承認番号	●●●●●●●●
------	----------

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

再生医療等製品 **コラテジェン®筋注用 4mg（案）**

**再使用禁止**

**【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。

**【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]

**【形状、構造、成分、分量又は本質】**

**1. 成分**

本品は、1バイアル中（1.6mL）に下記成分を含有する

成分		含量
主成分	ベペルミノゲン ペルプラスミド	4mg
副成分	塩化ナトリウム	14.4mg
	pH調整剤	適量

**2. 性状**

性状	無色澄明の液
pH	5.0 ~ 7.5
浸透圧比	0.9 ~ 1.1

**3. 主成分に関する理化学的知見**

(1) 一般的名称

ベペルミノゲン ペルプラスミド  
Bepermingene Perplasmid

(2) 本質

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（分子式  $C_{101083}H_{126988}N_{38804}O_{62172}P_{10362}$ 、分子量 3,201,254.68）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。

**取扱説明書等を必ずご参照下さい**

#### 4. 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

#### 【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

#### ＜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。

#### 【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。

#### ＜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もみ投与すること。
- (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。

#### 【使用上の注意】

##### 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。]

##### 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。

**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。]

**4. 不具合・副作用**

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。 [承認申請時]

**(1) 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。

**(2) 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

**5. 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。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児への適用**

- (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<sup>1)</sup>。]
- (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。]
- (3) 小児を対象とした臨床試験は実施していない。

【臨床成績】<sup>2) 3) 4)</sup>

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）、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）及び両病態を対象とした臨床研究（先進医療 B 臨床研究）

## (1) 潰瘍の改善

3 つの臨床検討では、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) 潰瘍の大きさ

本品投与前の評価対象潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）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。完全閉鎖を認めた評価対象潰瘍の本品投与前の大きさは、閉塞性動脈硬化症 7 例では平均 11.6mm（1.4～27.9mm）、バージャー病 6 例では平均 11.8mm（5.9～19.5mm）であった。一方、プラセボ投与 5 例での投与前の評価対象潰瘍の大きさは、平均 9.3mm（4.4～14.4mm）で、完全閉鎖を認めた 1 例の評価対象潰瘍の大きさは、4.4mm であった。

## (3) 投与部位の決定及び投与の方法

3 つの臨床検討において、投与部位の決定及び投与の方法は同一の方法で行われた。下肢動脈の画像（血管造影、CTA、MRA 又は超音波検査）により動脈の閉塞部位又は側副血行路の血流が減弱する部位を同定し、閉塞部位毎（前脛骨動脈、後脛骨動脈又は腓骨動脈の血流支配）に設定された筋肉内に本品が確実に投与されていることを超音波検査で確認しながら投与された。

## 【原理・メカニズム】

本品を筋肉内投与することで、ベペルミノゲン ペルプラスミドが細胞内に取り込まれ、ヒト肝細胞増殖因子が産生され、その生理活性に基づき血管新生作用を示す。

## 【体内動態】

1. 血中濃度<sup>5)</sup>

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、下肢筋肉内投与 4 時間あるいは 1 日後ではほぼ全例で血液中に検出されたが、投与 1 週間後では血液中に検出された症例は一部であり、2 回目あるいは 3 回目投与でも同様の結果であった。また、投与 2 週あるいは 4 週間後において血液中に検出された症例は少なく、投与 3 箇月及び 6 箇月後では全例で定量下限値未満であった。

2. 分布・代謝<sup>6)</sup>

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 秒であり、ヒト血清中で速やかに活性を持たない核酸断片へ代謝された。

## 参考（動物実験）

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、膀胱、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/ $\mu$ 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。

### 3. 排泄<sup>7)</sup>

#### 参考（動物実験）

雌雄ラットに 1.5mg/kg の用量で単回静脈内投与した時、尿中のベペルミノゲン 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/ $\mu$ g DNA）未満であった。

#### 【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

凍結（-35～-15℃）保存、遮光。

<使用期限>

5 年間。

#### 【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

#### 【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) アンジェス株式会社、社内資料（胎盤移行性）
- 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（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病に対する臨床研究）
- 5) アンジェス株式会社、社内資料（血中濃度）
- 6) アンジェス株式会社、社内資料（分布・代謝）
- 7) アンジェス株式会社、社内資料（排泄）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

TEL: 0120-753-280

#### 【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

アンジェス株式会社

〒108-0014 東京都港区芝四丁目 13 番 3 号

TEL:03-5730-2665

[販売元]

田辺三菱製薬株式会社

〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10

TEL:06-6205-5085

### 1.8.1 効能、効果又は性能（案）及びその設定根拠

#### 1.8.1.1 効能、効果又は性能（案）

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

#### 1.8.1.2 効能、効果又は性能（案）の設定根拠

国内及び外国での臨床研究及び臨床試験において、重症虚血肢を有する慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）に対するコラテジェンの有効性及び安全性が検討された。国内臨床試験（ASO 第Ⅲ相試験及びTAO 一般臨床試験）では慢性動脈閉塞症においてコラテジェンにより潰瘍の改善がみられた。同様の効果は、大阪大学臨床研究及び先進医療B臨床研究でもみられた。外国床試験では、治験薬投与方法や被験者選択に課題があったが、国内試験と投与方法及び投与対象を同様にすれば、コラテジェンの一定の有効性を認めることが示唆された。いずれの試験及び研究ともに、標準的薬物治療の効果が不十分で、かつ血行再建術の施行が困難な閉塞性動脈硬化症あるいはバージャー病を対象としたことから、効能・効果を「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」とした。

### 1.8.2 用法及び用量又は使用方法（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 用法及び用量又は使用方法（案）

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。

#### 1.8.2.2 用法及び用量又は使用方法（案）の設定根拠

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

虚血部位が広範囲に至る重症虚血肢に対して、作用範囲が限局的である遺伝子治療により血管新生を誘導する場合、安全性に問題のない範囲でより広範囲にコラテジェンを投与することで高い有効性が得られると考えられる。ASO 第Ⅲ相試験では、大阪大学臨床研究で忍容性が確認されている最高用量を推奨臨床用量とし、「1回あたりコラテジェン4mg（0.5mg×8箇所）を4週間隔で2回投与」を用法・用量として設定した。投与液量に関しては、ヒトの下肢骨格筋へ臨床的に投与可能な最高液量として、1箇所あたり3mLと考えた。TAO一般臨床試験及び先進医療B臨床研究の用法・用量も同様に、1回あたり4mg（0.5mg×8箇所）を4週間隔で2回投与することとしたが、実際の臨床使用においては、2回目の投与で効果がみられなかった患者に対して3回目の投与が実施されることも想定し、8週後の時点で改善傾向が認められない場合にはさらに3回目の投与を実施することとした。

ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験ともに、申請用法・用量である「1 回あたり 4 mg (0.5 mg×8 箇所) を 4 週間隔で 2 回投与」における有効性が認められ、その忍容性に問題はみられなかった。TAO 一般臨床試験及び先進医療 B 臨床研究での 4 mg×3 回投与の追加効果については検討例数が多くないので明確ではないが、3 回目の投与が初回投与 12 週後までの症状の安定に寄与することが示唆されたので、4 mg×2 回投与で臨床症状が残存する場合は、3 回投与の科学的合理性があると考えられる。

### 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意欄

##### 1.8.3.1.1 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意（案）

###### <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。

##### 1.8.3.1.2 効能、効果又は性能に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

- (1) ASO 第Ⅲ相試験では、内科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度の慢性動脈閉塞症において、本品による安静時疼痛の改善はプラセボと差がなく、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。

## 1.8.3.2 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意欄

## 1.8.3.2.1 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）

**<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。

## 1.8.3.2.2 用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

- 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。
- (1) 「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」での記載に基づき設定した。  
(2) 本品調製時の注意として設定した。

## 1.8.3.3 警告

## 1.8.3.3.1 警告（案）

**【警告】**

- 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。
- 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。

## 1.8.3.3.2 警告（案）の設定根拠

- 本品は再生医療等製品に区分される遺伝子治療用製品であることから設定した。
- 本品は条件及び期限付承認されたことから、使用に際しての施設及び医師条件として設定した。

### 1.8.3.4 禁忌・禁止欄

#### 1.8.3.4.1 禁忌・禁止（案）

##### 【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〕

#### 1.8.3.4.2 禁忌・禁止（案）の設定根拠

- (1) 本品は1回のみしか使用できないために「再使用禁止」であることを明記した。
- (2) コラテジェンによるアナフィラキシーショックの報告はないが、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考慮し設定した。
- (3) 臨床試験において、コラテジェンの投与部位近傍に悪性腫瘍が発症したとの報告はなく、コラテジェン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、コラテジェンの投与部位に悪性腫瘍が存在する場合、コラテジェンにより産生した 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ことから設定した。

### 1.8.3.5 使用注意欄

#### 1.8.3.5.1 使用注意（次の患者には慎重に投与すること）（案）

##### 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。〕

#### 1.8.3.5.2 使用注意（次の患者には慎重に投与すること）（案）の設定根拠

- (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た（重大な副作用の項参照）。全ての悪性腫瘍について、コラテジェンとの因果関係は完全には否定できないが、因果関係は低いと考えられた。非臨床試験において、コラテジェン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。コラテジェン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ような可能性は低いと考えられるが、注意喚起のため設定した。
- (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、コラテジェン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、注意喚起のため設定した。

- (3) 本品は大腸菌を宿主として生産されること、製造初期段階でカナマイシンを使用していることから設定した。

### 1.8.3.6 重要な基本的注意欄

#### 1.8.3.6.1 重要な基本的注意（案）

##### 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。

#### 1.8.3.6.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

- (1) コラテジェンは再生医療等製品に分類される遺伝子治療薬であること、臨床検討におけるコラテジェンの安全性評価例数が限られていることを考慮して、コラテジェンの治療上の位置付けを制限するよう設定した。
- (2) コラテジェンとの関連性は低いと判断されているが、コラテジェン投与後に悪性腫瘍が認められていることから、注意喚起として設定した。
- (3) コラテジェンによるアナフィラキシーショックの報告はないが、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考慮し設定した。
- (4) 治療優先度を勘案し、かつコラテジェンの使用経験がないことから設定した。

### 1.8.3.7 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）欄

#### 1.8.3.7.1 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）（案）

##### 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。]

1.8.3.7.2 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）（案）の設定根拠  
 コラテジェンとの相互作用は不明であるが、コラテジェンと併用することにより過度の血管新生が現れる可能性があり、患者の安全性に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

1.8.3.8 不具合・副作用欄

1.8.3.8.1 不具合・副作用（案）

<b>4. 不具合・副作用</b>	
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。[承認申請時]	
<b>(1) 重大な副作用</b>	
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。	
<b>(2) その他の副作用</b>	
<b>副作用の発生状況の概要</b>	
	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

1.8.3.8.2 不具合・副作用（案）の設定根拠

国内及び外国の7つの試験検討を併合して、各事象の発現率を算出した。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、あるいはコラテジェン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ので、その他の不具合・副作用の表には掲載しなかった。

1.8.3.9 高齢者への適用欄

1.8.3.9.1 高齢者への適用（案）

<b>5. 高齢者への適用</b> 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。
---

1.8.3.9.2 高齢者への適用（案）の設定根拠

一般的注意として設定した。

## 1.8.3.10 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用欄

## 1.8.3.10.1 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（案）

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (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。〕
- (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。〕
- (3) 小児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 1.8.3.10.2 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用（案）の設定根拠

- (1) 妊婦及び産婦に対する使用経験がなく、安全性が確立されていないことから設定した。
- (2) コラテジェンの治療対象となる疾患のうち、閉塞性動脈硬化症については高齢者に多い疾患であることから、授乳婦が対象となることはほとんどないと考えられるが、バージャー病については若年性に発症するため、授乳婦もコラテジェンの治療対象となることが想定されるため設定した。
- (3) 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ことから設定した。

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 INN

コラテジェンは WHO Drug Information, Vol.21, No.1, 2007, Recommended INN: List 57 に以下のとおり掲載された。

Recommended INN : beperminogene perplasmid

構造式 : 別紙のとおり

### 1.9.2 JAN

Recommended INN を基に、平成 20 年 2 月 29 日に医薬品一般的名称届出書 (INN 収載品目) を提出し、平成 20 年 9 月 5 日付薬食審査発第 0905002 号「医薬品の一般的名称について」により、以下のように通知されている。

JAN

(日本名) ベペルミノゲン ペルプラスミド

(英名) Beperminogene Perplasmid

コラテジェンの一般的名称が掲載された WHO Drug Information, Vol.21, No.1, 2007, Recommended INN: List 57 を別紙 1 に、平成 20 年 9 月 5 日付薬食審査発第 0905002 号「医薬品の一般的名称について」の該当部分を別紙 2 に添付する。

別紙

GCTGCTTCGC GATGTACGGG CCAGATATAC GCGTTGACAT TGATTATTGA  
 CTAGTTATTA ATAGTAATCA ATTACGGGGT CATTAGTTCA TAGCCCATAT  
 ATGGAGTTCC GCGTTACATA ACTTACGGTA AATGGCCCGC CTGGCTGACC  
 GCCCAACGAC CCCCGCCCAT TGACGTCAAT AATGACGTAT GTTCCCATAG  
 TAACGCCAAT AGGGACTTTC CATTGACGTC AATGGGTGGA GTATTTACGG  
 TAAACTGCCC ACTTGGCAGT ACATCAAGTG TATCATATGC CAAGTACGCC  
 CCCTATTGAC GTCAATGACG GTAAATGGCC CGCCTGGCAT TATGCCCAGT  
 ACATGACCTT ATGGGACTTT CCTACTTGGC AGTACATCTA CGTATTAGTC  
 ATCGCTATTA CCATGGTGAT GCGGTTTTGG CAGTACATCA ATGGGCGTGG  
 ATAGCGGTTT GACTCACGGG GATTTCCAAG TCTCCACCCC ATTGACGTCA 500  
 ATGGGAGTTT GTTTTGGCAC CAAAATCAAC GGGACTTTCC AAAATGTCTGT  
 AACAACTCCG CCCCATTGAC GCAAATGGGC GGTAGGCGTG TACGGTGGGA  
 GGTCTATATA AGCAGAGCTC TCTGGCTAAC TAGAGAACCC ACTGCTTACT  
 GGCTTATCGA AATTAATACG ACTCACTATA GGGAGACCCA AGCTGGCTAG  
 CGTTTAAACT TAAGCTTGGT ACCGAGCTCG GATCCGCCAG CCCGTCCAGC  
 AGCACCATGT GGGTGACCAA ACTCCTGCCA GCCCTGCTGC TGCAGCATGT  
 CCTCCTGCAT CTCCTCCTGC TCCCCATCGC CATCCCCTAT GCAGAGGGAC  
 AAAGGAAAAG AAGAAATACA ATTCATGAAT TCAAAAAATC AGCAAAGACT  
 ACCCTAATCA AAATAGATCC AGCACTGAAG ATAAAAACCA AAAAAGTGAA  
 TACTGCAGAC CAATGTGCTA ATAGATGTAC TAGGAATAAA GGACTTCCAT 1000  
 TCACTTGCAA GGCTTTTGT TTTGATAAAG CAAGAAAACA ATGCCTCTGG  
 TTCCCCTTCA ATAGCATGTC AAGTGGAGTG AAAAAAGAAT TTGGCCATGA  
 ATTTGACCTC TATGAAAACA AAGACTACAT TAGAACTGC ATCATTGGTA  
 AAGGACGCAG CTACAAGGGA ACAGTATCTA TACTAAGAG TGGCATCAAA  
 TGTCAGCCCT GGAGTTCCAT GATACCACAC GAACACAGCT TTTTGCCTTC  
 GAGCTATCGG GGTAAAGACC TACAGGAAAA CTA CTACTGTCGA AATCCTCGAG  
 GGAAGAAGG GGGACCCTGG TGTTCACAA GCAATCCAGA GGTACGCTAC  
 GAAGTCTGTG ACATTCCCTCA GTGTTTCAGAA GTTGAATGCA TGACCTGCAA  
 TGGGGAGAGT TATCGAGGTC TCATGGATCA TACAGAATCA GGCAAGATTT  
 GTCAGCGCTG GGATCATCAG ACACCACACC GGCACAAATT CTTGCCTGAA 1500  
 AGATATCCCG ACAAGGGCTT TGATGATAAT TATTGCCGCA ATCCCGATGG  
 CCAGCCGAGG CCATGGTGCT A TACTCTTGA CCCTCACACC CGCTGGGAGT  
 ACTGTGCAAT TAAAACATGC GCTGACAATA CTATGAATGA CACTGATGTT  
 CCTTTGAAA CAACTGAATG CATCCAAGGT CAAGGAGAAG GCTACAGGGG

図 ベペルミノゲン ペルプラスミドのヌクレオチド配列 (次頁へ続く)

CACTGTCAAT ACCATTTGGA ATGGAATTCC ATGTCAGCGT TGGGATTCTC  
 AGTATCCTCA CGAGCATGAC ATGACTCCTG AAAATTTCAA GTGCAAGGAC  
 CTACGAGAAA ATTACTGCCG AAATCCAGAT GGGTCTGAAT CACCCTGGTG  
 TTTTACCACT GATCCAAACA TCCGAGTTGG CTA CTACTGCTCC CAAATTCCAA  
 ACTGTGATAT GTCACATGGA CAAGATTGTT ATCGTGGGAA TGGCAAAAAAT  
 TATATGGGCA ACTTATCCCA AACAAGATCT GGACTAACAT GTTCAATGTG 2000  
 GGACAAGAAC ATGGAAGACT TACATCGTCA TATCTTCTGG GAACCAGATG  
 CAAGTAAGCT GAATGAGAAT TACTGCCGAA ATCCAGATGA TGATGCTCAT  
 GGACCCTGGT GCTACACGGG AAATCCACTC ATTCCTTGGG ATTATTGCCC  
 TATTTCTCGT TGTGAAGGTG ATACCACACC TACAATAGTC AATTTAGACC  
 ATCCCGTAAT ATCTTGTGCC AAAACGAAAC AATTGCGAGT TGTAATGGG  
 ATTCCAACAC GAACAAACAT AGGATGGATG GTTAGTTTGA GATACAGAAA  
 TAAACATATC TGCGGAGGAT CATTGATAAA GGAGAGTTGG GTTCTTACTG  
 CACGACAGTG TTTCCCTTCT CGAGACTTGA AAGATTATGA AGCTTGGCTT  
 GGAATTCATG ATGTCCACGG AAGAGGAGAT GAGAAATGCA AACAGGTTCT  
 CAATGTTTCC CAGCTGGTAT ATGGCCCTGA AGGATCAGAT CTGGTTTTAA 2500  
 TGAAGCTTGC CAGGCCTGCT GTCCTGGATG ATTTTGTTAG TACGATTGAT  
 TTACCTAATT ATGGATGCAC AATTCCTGAA AAGACCAGTT GCAGTGTTTA  
 TGGCTGGGGC TACACTGGAT TGATCAACTA TGATGGCCTA TTACGAGTGG  
 CACATCTCTA TATAATGGGA AATGAGAAAT GCAGCCAGCA TCATCGAGGG  
 AAGGTGACTC TGAATGAGTC TGAATATATGT GCTGGGGCTG AAAAGATTGG  
 ATCAGGACCA TGTGAGGGGG ATTATGGTGG CCCACTTGTT TGTGAGCAAC  
 ATAAAATGAG AATGGTTCTT GGTGTCATTG TTCCTGGTCG TGGATGTGCC  
 ATTCCAAATC GTCCTGGTAT TTTTGTCCGA GTAGCATATT ATGCAAAATG  
 GATACACAAA ATTATTTTAA CATATAAGGT ACCACAGTCA TAGCTGTAA  
 CCCGGGTCGA AGCGGCCGCT CGAGTCTAGA GGGCCCGTTT AAACCCGCTG 3000  
 ATCAGCCTCG ACTGTGCCTT CTAGTTGCCA GCCATCTGTT GTTTGCCCTT  
 CCCCCTGACC TTCCTTGACC CTGGAAGGTG CCACTCCCAC TGTCCTTTCC  
 TAATAAAATG AGGAAATTGC ATCGCATTGT CTGAGTAGGT GTCATTCTAT  
 TCTGGGGGGT GGGGTGGGGC AGGACAGCAA GGGGGAGGAT TGGGAAGACA  
 ATAGCAGGCA TGCTGGGGAT GCGGTGGGCT CTATGGCTTC TACTGGGCGG  
 TTTTATGGAC AGCAAGCGAA CCGGAATTGC CAGCTGGGGC GCCCTCTGGT  
 AAGGTTGGGA AGCCCTGCAA AGTAAACTGG ATGGCTTTCT TGCCGCCAAG  
 GATCTGATGG CGCAGGGGAT CAAGCTCTGA TCAAGAGACA GGATGAGGAT  
 CGTTTCGCAT GATTGAACAA GATGGATTGC ACGCAGGTTC TCCGGCCGCT

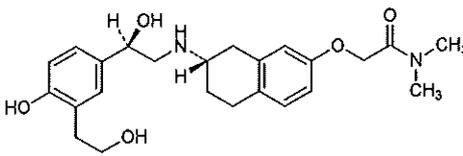
☒ ベペルミノゲン ペルプラスミドのヌクレオチド配列 (次頁へ続く)

```

CGTTTCGCAT GATTGAACAA GATGGATTGC ACGCAGGTTC TCCGGCCGCT
TGGGTGGAGA GGCTATTCGG CTATGACTGG GCACAACAGA CAATCGGCTG 3500
CTCTGATGCC GCCGTGTTCC GGCTGTCAGC GCAGGGGCGC CCGGTTCTTT
TTGTCAAGAC CGACCTGTCC GGTGCCCTGA ATGAACTGCA AGACGAGGCA
GCGCGGCTAT CGTGGCTGGC CACGACGGGC GTTCCTTGCG CAGCTGTGCT
CGACGTTGTC ACTGAAAGCGG GAAGGGACTG GCTGCTATTG GGCGAAGTGC
CGGGGCAGGA TCTCCTGTCA TCTCACCTTG CTCTGCCGA GAAAGTATCC
ATCATGGCTG ATGCAATGCG GCGGCTGCAT ACGCTTGATC CGGCTACCTG
CCCATTGCAC CACCAAGCGA AACATCGCAT CGAGCGAGCA CGTACTCGGA
TGGAAGCCGG TCTTGTCGAT CAGGATGATC TGGACGAAGA GCATCAGGGG
CTCGCGCCAG CCGAACTGTT CGCCAGGCTC AAGGCGAGCA TGCCCCGACGG
CGAGGATCTC GTCGTGACCC ATGGCGATGC CTGCTTGCCG AATATCATGG 4000
TGGAAAATGG CCGCTTTTCT GGATTCATCG ACTGTGGCCG GCTGGGTGTG
GCGGACCGCT ATCAGGACAT AGCGTTGGCT ACCCGTGATA TTGCTGAAGA
GCTTGGCGGC GAATGGGCTG ACCGCTTCCT CGTGCTTTAC GGTATCGCCG
CTCCCGATTC GCAGCGCATC GCCTTCTATC GCCTTCTTGA CGAGTTCTTC
TGAATTATTA ACGCTTACAA TTTCTGATG CGGTATTTTC TCCTTACGCA
TCTGTGCGGT ATTTACACC GCATCAGGTG GCACTTTTCG GGGAAATGTG
CGCGGAACCC CTATTTGTTT ATTTTCTAA ATACATTCAA ATATGTATCC
GTCATGAGA CAATAACCCT GATAAATGCT TCAATAATAG CACGTGCTAA
AACTTCATTT TTAATTTAAA AGGATCTAGG TGAAGATCCT TTTTGATAAT
CTCATGACCA AAATCCCTTA ACGTGAGTTT TCGTTCCACT GAGCGTCAGA 4500
CCCCGTAGAA AAGATCAAAG GATCTTCTTG AGATCCTTTT TTTCTGCGCG
TAATCTGCTG CTTGCAAACA AAAAAACCAC CGCTACCAGC GGTGGTTTGT
TTGCCGGATC AAGAGCTACC AACTCTTTTT CCGAAGGTAA CTGGCTTCAG
CAGAGCGCAG ATACCAAATA CTGTTCTTCT AGTGTAGCCG TAGTTAGGCC
ACCACTTCAA GAACTCTGTA GCACCGCCTA CATACTCGC TCTGCTAATC
CTGTTACCAG TGGCTGCTGC CAGTGGCGAT AAGTCGTGTC TTACCGGGTT
GGACTCAAGA CGATAGTTAC CGGATAAGGC GCAGCGGTCG GGCTGAACGG
GGGGTTCGTG CACACAGCCC AGCTTGGAGC GAACGACCTA CACCGAACTG
AGATACCTAC AGCGTGAGCT ATGAGAAAGC GCCACGCTTC CCGAAGGGAG
AAAGGCGGAC AGGTATCCGG TAAGCGGCAG GGTGGAACA GGAGAGCGCA 5000
CGAGGGAGCT TCCAGGGGGA AACGCCTGGT ATCTTTATAG TCCTGTGCGG
TTTCGCCACC TCTGACTTGA GCGTCGATTT TTGTGATGCT CGTCAGGGGG
GCGGAGCCTA TGGAAAAACG CCAGCAACGC GGCCTTTTTA CGGTTCTCTG
CCTTTTGCTG GCCTTTTGCT CACATGTTCT T (5181)

```

図 ベペルミノゲン ペルプラスミドのヌクレオチド配列

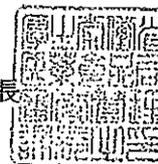
<b>bedoradrinum</b> bedoradrine	2-(((7 <i>S</i> )-7-(((2 <i>R</i> )-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)phenyl]ethyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl]oxy)- <i>N,N</i> -dimethylacetamide
bédoradrine	(-)-2-(((7 <i>S</i> )-7-(((2 <i>R</i> )-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(2-hydroxyéthyl)phényl]éthyl)amino)-5,6,7,8-tétrahydronaphthalén-2-yl]oxy)- <i>N,N</i> -diméthylacétamide
bedoradrina	(-)-2-(((7 <i>S</i> )-7-(((2 <i>R</i> )-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(2-hidroxietil)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)- <i>N,N</i> -dimetilacetamida
	$C_{24}H_{32}N_2O_6$
	
<b>bepermingenum perplasmidum*</b> bepermingene perplasmid	plasmid DNA containing human hepatocyte growth factor cDNA sequence driven by a cytomegalovirus promoter
béperminogène perplasmide	ADN plasmidique contenant la séquence ADN-copie du facteur de croissance de l'hépatocyte humain sous contrôle d'un promoteur de cytomégalo virus
bepermingén perplásmido	DNA de plásmido que contiene la secuencia DNA-copia del factor de crecimiento del hepatocito humano controlado por un promotor de citomegalovirus
<b>beroctocogum alfa*</b> beroctocog alfa	human blood-coagulation factor VIII-(1-740)-peptide complex with human blood-coagulation factor VIII-(1649-2332)-peptide
béroctocog alfa	combinaison du facteur VIII de coagulation humain-(1-740)-peptide (chaîne lourde du facteur VIIIa, isoforme de 92 kDa) avec le facteur VIII de coagulation humain-(1649-2332)-peptide (chaîne légère du facteur VIIIa)
beroctocog alfa	combinación del factor VIII de coagulación humano-(1-740)-péptido (cadena pesada del factor VIIIa, isoforma de 92 kDa) con el factor VIII de coagulación humano-(1649-2332)-péptido (cadena ligera del factor VIIIa)



薬食審査発第 0905002 号  
平成 20 年 9 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

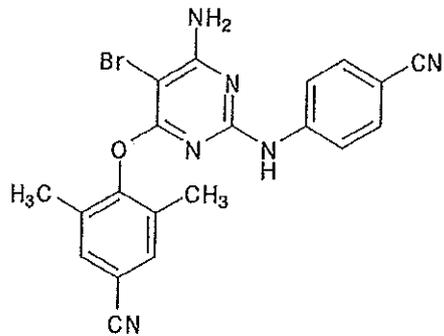


医薬品の一般的名称について

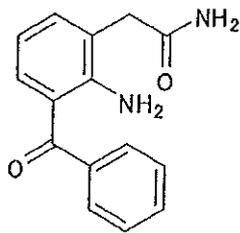
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、「我が国における医薬品一般的名称（JAN）（ただし、国際一般名（INN）に収載された品目を除く。）」及び「INN に収載された品目の JAN」について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

登録番号： 19-5-B3  
JAN (日本名)： エトラピリン  
JAN (英名)： Etravirine



登録番号： 19-5-B5  
JAN (日本名)： ネパフェナク  
JAN (英名)： Nepafenac



登録番号： 20-1-B1  
JAN (日本名)： ベperlミノゲン ペルプラスミド  
JAN (英名)： Beperrminogene Perplasmid

## 1.12 添付資料一覧

### 第3部 品質に関する文書

#### 3.2 データ又は報告書

##### 3.2.S Drug Substance

##### 3.2.S.1 General Information

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.S.1.1	Name	評価
3.2.S.1.2	Structure	評価
3.2.S.1.3	General Characteristic	評価

##### 3.2.S.3 Characterization

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
3.2.S.3.2	Impurities	評価

##### 3.2.S.4 Control of Drug Substance

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.S.4.1	Specification	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedure	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedure	評価
3.2.S.4.4	Batch Analysis	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	評価

##### 3.2.S.5 Reference Standards or Materials

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	評価

##### 3.2.S.6 Container Closure System

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.S.6	Container Closure System	評価

### 3.2.S.7 Stability

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	評価

### 3.2.P Drug Product

#### 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	評価

#### 3.2.P.2 Pharmaceutical Development

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
3.2.P.2.1	Components of Drug Product	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Processes Development	評価
3.2.P.2.4	Container-closure System	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	使用時の容器/用具との適合性	評価

#### 3.2.P.3 Manufacture

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
3.2.P.3.1	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	評価

#### 3.2.P.4 Control of Excipients

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
3.2.P.4.1	Specifications	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	評価

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.P.4.5	Excipients Human or Animal Origin	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	評価

### 3.2.P.5 Control of Drug Product

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.P.5.1	Specification	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedure	評価
3.2.P.5.4	Batch Analysis	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification	評価

### 3.2.P.6 Reference Standards or Materials

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	評価

### 3.2.P.7 Container Closure System

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.P.7	Container Closure System	評価

### 3.2.P.8 Stability

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	評価

## 3.2.A Appendices

### 3.2.A.1 Facilities and Equipment

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
3.2.A.1	Facilities and Equipment	評価

3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価

3.2.A.3 Excipients

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
3.2.A.3	Excipients	評価

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.1.1-1	表題：培養細胞系を用いた p[ ] 導入及び発現たん白質の解析 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.1.1-2	表題：ヒト骨格筋細胞への p[ ] 導入及び発現たん白質の解析 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.1.1-3	表題：p[ ] 由来 HGF たん白質のヒト血管内皮細胞における増殖活性試験 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.1.1-4	表題：血管新生因子（HGF、VEGF、FGF）の増殖能比較試験 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.1.1-5	表題：平滑筋細胞における血管新生因子（HGF、VEGF、FGF）の遊走能比較試験 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.1.1-6	表題：ラット大腿動脈結紮モデルでの HGF 遺伝子プラスミドの血流改善効果 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：[ ]	評価
4.2.1.1-7	表題：ラット ASO モデルの新生血管数の解析 —計測結果— 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：[ ]	参考
4.2.1.1-8	表題：HGF 遺伝子プラスミドの単回筋肉内投与によるラットにおける筋肉中 HGF 蛋白の測定（予備検討） 著者：[ ] 実施期間：20[ ]年[ ]月[ ]日～20[ ]年[ ]月[ ]日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	参考

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.1.1-9	表題：AMG0001 の下肢筋肉内投与によるラットにおける HGF 蛋白質発現の比較試験 著者：██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.1.1-10	表題：AMG0001 をウサギに単回筋肉内投与した時の筋肉中ヒト HGF 蛋白質濃度 ー投与液濃度が及ぼすヒト HGF 蛋白質発現への影響ー 著者：██████████/██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/██████████	評価
4.2.1.1-11	表題：AMG0001 をウサギに単回筋肉内投与した時の筋肉中ヒト HGF 蛋白質濃度 ー投与液量が及ぼすヒト HGF 蛋白質発現への影響ー 著者：██████████/██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/██████████	評価
4.2.1.1-12	表題：AMG0001 をウサギに単回筋肉内投与した時の筋肉及び血清中ヒト HGF 蛋白質濃度推移 著者：██████████/██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/██████████	評価
4.2.1.1-13	表題：p██████████/ LacZ によるラット前脛骨筋での $\beta$ -galactosidase の発現 著者：██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	参考
4.2.1.1-14	表題：AMG0001 代謝物 (OC 体) の精製と培養細胞における AMG0001 及び OC 体のヒト HGF 発現量の比較 著者：██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.1.1-15	表題：AMG0001 及びその代謝物 (OC 体) をマウスに筋肉内投与した時のヒト HGF 発現量の比較 著者：██████████/██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/██████████	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.1.3-1	表題：AMG0001 のラットを用いた中枢神経系に及ぼす影響 著者：■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■	評価
4.2.1.3-2	表題：AMG0001 の無麻酔・無拘束サルを用いた心血管系及び呼吸に及ぼす影響 著者：■■■■■ / ■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■ / アンジェス MG 株式会社	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.2.1-1	表題：Q-PCR 法を用いた AMG0001 測定のためのバリデーション試験 –ラット血液中および尿中における AMG0001 測定– 著者：■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.2.1-2	表題：Q-PCR 法を用いた AMG0001 測定のためのバリデーション試験 –ラット臓器・組織中における AMG0001 測定– 著者：■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.2.1-3	表題：Q-PCR 法を用いた AMG0001 測定のためのバリデーション試験 –ラット血液中における AMG0001 測定 (■■■■bp を増幅領域とする測定) – 著者：■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
4.2.2.1-4	表題：Q-PCR 法を用いた AMG0001 測定のためのバリデーション試験ーラット羊水中における AMG0001 測定ー 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.2.1-5	表題：Q-PCR 法を用いたラット血液中 AMG0001 濃度測定法のバリデーション 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
4.2.2.1-6	表題：Q-PCR 法を用いたラット組織中及び羊水中 AMG0001 濃度測定法のバリデーション 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
4.2.2.1-7	表題：ラット次世代組織中の HGF 遺伝子プラスミド測定法のバリデーション試験 著者：■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.2.1-8	表題：Q-PCR 法を用いた AMG0001 測定のためのバリデーション試験ーサル血液中における AMG0001 測定ー 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.2.1-9	表題：Re-Qualification of Assay to Detect p■■■■■■■■■■ plasmid DNA in Monkey Tissue 著者：■■■■■■■■■■ 最終報告書作成：20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■ (米国)	評価
4.2.2.1-10	表題：酵素免疫測定法を用いたウサギ筋肉中及び血清中におけるヒト HGF 蛋白質測定のためのバリデーション試験ー再試験ー 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社	評価
4.2.2.1-11	表題：ELISA 法によるラット血清中抗 HGF 抗体価測定法のバリデーション試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.2.1-12	表題：ELISA 法によるカニクイザル血清中抗 HGF 抗体価の測定法バリデーション試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

4.2.2.3 分布

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.2.3-1	表題：AMG0001 の薬物動態試験 –AMG0001 をラットに単回筋肉内投与した時の血液中 AMG0001 濃度推移及び分布試験– 著者：■■■■■■■■■■/■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/■■■■■■■■■■	評価
4.2.2.3-2	表題：AMG0001 の薬物動態試験 –AMG0001 をラットに1ヵ月間隔2回筋肉内投与した時の血液及び筋肉中 AMG0001 濃度推移– 著者：■■■■■■■■■■/■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/■■■■■■■■■■	評価
4.2.2.3-3	表題：AMG0001 の薬物動態試験 –AMG0001 をラットに静脈内投与した時の血液中 AMG0001 濃度推移及び尿中排泄試験– 著者：■■■■■■■■■■/■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/■■■■■■■■■■	評価
4.2.2.3-4	表題：AMG0001 の薬物動態試験 –AMG0001 をラットに静脈内投与した時の組織中 AMG0001 濃度推移– 著者：■■■■■■■■■■/■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/■■■■■■■■■■	評価
4.2.2.3-5	表題：HGF 遺伝子プラスミドの単回筋肉内投与によるカニクイザルにおける血中 HGF 遺伝子プラスミドの測定 著者：■■■■■■■■■■/■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：アンジェス MG 株式会社/■■■■■■■■■■	評価

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.2.3-6	<p>表題：AMG0001 の薬物動態試験 –薬物動態パラメータの算出–</p> <p>著者：████████</p> <p>実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日</p> <p>実施施設：████████</p>	評価
4.2.2.3-7	<p>表題：AMG0001 の薬物動態試験 –AMG0001 を妊娠ラットに単回筋肉内投与した時の胎盤通過性試験–</p> <p>著者：████████</p> <p>実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日</p> <p>実施施設：████████</p>	評価
4.2.2.3-8	<p>表題：AMG0001 の薬物動態試験 –AMG0001 を妊娠ラット（妊娠 16 日）に単回筋肉内投与した時の胎盤通過性試験–</p> <p>著者：████████</p> <p>実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日</p> <p>実施施設：████████</p>	評価
4.2.2.3-9	<p>表題：HGF 遺伝子プラスミドの単回筋肉内投与によるラット次世代組織中の HGF プラスミド測定のための試料採取</p> <p>著者：████████</p> <p>実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日</p> <p>実施施設：████████</p>	評価

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.2.4-1	<p>表題：AMG0001 の薬物動態試験 –ヒト及びラット血清中における AMG0001 の <i>in vitro</i> 代謝の比較–</p> <p>著者：████████</p> <p>実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日</p> <p>実施施設：アンジェス MG 株式会社</p>	評価
4.2.2.4-2	添付資料番号 4.2.2.3-1 と同じ	—
4.2.2.4-3	添付資料番号 4.2.2.3-3 と同じ	—

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.2.5-1	添付資料番号 4.2.2.3-3 と同じ	—

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.3.1-1	表題：HGF gene plasmid injection: Single intramuscular toxicity in rats 著者：██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：██████████	評価
4.2.3.1-2	表題：HGF Gene Plasmid: Single Intravenous Toxicity in Rats 著者：██████████, ██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：██████████ (米国)	評価
4.2.3.1-3	表題：AMG0001 (██-Lot) のラットにおける単回静脈内投与毒性試験 著者：██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：██████████	評価
4.2.3.1-4	表題：HGF gene plasmid injection: Single intramuscular toxicity in cynomolgus monkeys 著者：██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：██████████	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.3.2-1	表題：Sixteen-Week Toxicity Study of HGF plasmid Administrated Intramuscularly Once Every Four Weeks Followed by a Four-Week Recovery in Rats 著者：██████████ 実施期間：20██年██月██日～20██年██月██日 実施施設：██████████	評価

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.3.2-2	表題：HGF 遺伝子プラスミドのラットにおける 5 週間間歇筋肉内投与毒性試験 著者：■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■	評価
4.2.3.2-3	表題：HGF Gene Plasmid: 14-Day Intravenous Toxicity Study in Rats Followed by A 14-Day Recovery 著者：■■■■■, ■■■■■ / ■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■ (米国) / ■■■■■	評価
4.2.3.2-4	表題：A 16-week Toxicity Study of HGF Gene Plasmid Administered Intramuscularly Once Every Four Weeks Followed by a Four-week Recovery in Cynomolgus Monkeys 著者：■■■■■, ■■■■■ / ■■■■■ / ■■■■■ / ■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■ (米国) / ■■■■■ / ■■■■■, ■■■■■ (米国) / ■■■■■	参考

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
4.2.3.3.2-1	表題：AMG0001 のラットを用いた多臓器コメントアッセイ 著者：■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	





4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
	該当資料なし	

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
	該当資料なし	

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
	該当資料なし	

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
	該当資料なし	

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
	該当資料なし	

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
	該当資料なし	

4.3 参考文献

添付資料番号	著者、文献名、発行年、巻、頁
4.3-1	Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1984;122:1450-1459
4.3-2	Miyazawa K, Tsubouchi H, Naka D, Takahashi K, Okigaki M, Arakaki N, Nakayama H, Hirono S, Sakiyama O, Takahashi K, Gohda E, Daikuhara Y, Kitamura N. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1989;163:967-973

添付資料番号	著者、文献名、発行年、巻、頁
4.3-3	Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. <i>J Biochem (Tokyo)</i> . 1996;119:591-600
4.3-4	Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, Bocchietto E, Olivero M, Naldini L, Gaudino G, Tamagnone L, Coffe A, Comoglio P.M. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. <i>J Cell Biol</i> 1992;119:629-641
4.3-5	Grant DS, Kleinman HK, Goldberg ID, Bhargava MM, Nickoloff BJ, Kinsella JL, Polverini P, Rosen EM. Scatter factor induces blood vessel formation in vivo. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1993;90:1937-1941
4.3-6	Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. <i>Nat Rev Mol Cell Biol</i> . 2003;4:915-925
4.3-7	Peruzzi B, Bottaro DP. Targeting the c-Met signaling pathway in cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2006;12:3657-3660
4.3-8	Weidner KM, Behrens J, Vandekerckhove J, Birchmeier W. Scatter factor: molecular characteristics and effect on the invasiveness of epithelial cells. <i>J Cell Biol</i> 1990;111:2097-2108.
4.3-9	Dzau VJ. The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. <i>Curr Opin Nephrol Hypertens</i> 1993;2:27-32
4.3-10	Morishita R. Recent progress in gene therapy for cardiovascular disease. <i>Circ J</i> . 2002;66:1077-1086
4.3-11	Poliakova L, Kovsesdi I, et al. Vascular permeability effect of adenovirus-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer to the rabbit and rat skeletal muscle. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 1999;118:339-347
4.3-12	Isner JM, Baumgartner I, et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. <i>J Vasc Surg</i> . 1998;28:964-975
4.3-13	Kaga T, Kawano H, Sakaguchi M, Nakazawa T, Taniyama Y, Morishita R. Hepatocyte growth factor stimulated angiogenesis without inflammation: differential actions between hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. <i>Vascul Pharmacol</i> . 2012;57:3-9
4.3-14	Nakamura Y, Morishita R, Higaki J, Kida I, Aoki M, Moriguchi A, Yamada K, Hayashi S, Yo Y, Matsumoto K, Nakamura T, Ogihara T. Expression of local hepatocyte growth factor system in vascular tissues. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1995;215:483-488
4.3-15	Morishita R, Nakamura S, Hayashi S, Taniyama Y, Moriguchi A, Nagano T, Taiji M, Noguchi H, Takeshita S, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as "cytokine supplement therapy". <i>Hypertension</i> 1999;33:1379-1384
4.3-16	Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. <i>Science</i> 1990;247:1465-1468
4.3-17	Rivard A, Silver M, Chen D, Kearney M, Magner M, Annex B, Peters K, Isner JM. Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. <i>Am J Pathol</i> . 1999;154:355-363

添付資料番号	著者、文献名、発行年、巻、頁
4.3-18	Deng X, Szabo S, Khomenko T, Jadus MR, Yoshida M. Gene therapy with adenoviral plasmids or naked DNA of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor accelerates healing of duodenal ulcer in rats. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2004;311:982-988
4.3-19	Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, Nakagami H, Yamamoto K, Yamazaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hindlimb ischemia models: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. <i>Gene Ther</i> 2001;8:181-189
4.3-20	Denise L, Parker SE, Latimer T, Abai AM, Kuwahara-Rundell A, Doh SG, Yang Z, Laface D, Gromkowski SH, Nabel GJ, Manthorpe M, Norman J, Cancer gene therapy using plasmid DNA: pharmacokinetic study of DNA following injection in mice. <i>Hum Gene Ther.</i> 1995;6:553-64
4.3-21	Oh YK, Kim JP, Yoon H, Kim JM, Yang JS, Kim CK, Prolonged organ retention and safety of plasmid DNA administered in polyethylenimine complexes. <i>Gene Therapy</i> , 2001;8:1587-1592
4.3-22	Moret I, Peris JE, Guillem VM, Benet M, Revert F, Dasi F, Crespo A, Alino SF, Stability of PEI-DNA and DOTAP-DNA complexes: effect of alkaline pH, heparin and serum. <i>J Control Release</i> , 2001;76:169-181
4.3-23	Kawabata K, Takakura Y, Hashida M, The fate of plasmid DNA after intravenous injection in mice: Involvement of scavenger receptors in its hepatic uptake. <i>Pharm Res.</i> 1995;12:825-830
4.3-24	Wielenga VJM, van der Voort R, Taher TEI, Smit L, Beuling EA, van Krimpen C, Spaargaren M, and Pals ST. Expression of c-Met and heparan-sulfate proteoglycan forms of CD44 in colorectal cancer. <i>Am J Pathol.</i> 2000;157:1563-1573
4.3-25	Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, Vidal JM, and van de Vorstenbosch C. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes. <i>J. Appl. Toxicol.</i> 2001;21:15-23
4.3-26	厚生省薬務局 (1979): 注射剤の局所障害性に関する試験法 (案), 薬事日報, 第 5818 号
4.3-27	Wolff JA, Ludtke JJ, Acsadi G, Williams P, and Jani A. Long-term persistence of plasmid DNA and foreign gene expression in mouse muscle. <i>Hum Mol Genet</i> 1992;1:363-369
4.3-28	Martin T, Parker SE, Hedstrom R, Le T, Hoffman SL, Norman J, Hobart P, and Lew D. Plasmid DNA malaria vaccine: the potential for genomic integration after intramuscular injection. <i>Hum Gene Ther.</i> 1999;10:759-768
4.3-29	Acsadi G, Jiao S, Jani A, Duke D, Williams P, Chong W, and Wolff JA. Direct Gene Transfer and Expression into Rat Heart in Vivo. <i>New Biol.</i> 1991;3:71-81
4.3-30	Schmidt C, Bladt F, Goedecke S, Brinkmann V, Zschiesche W, Sharpe M, Gherardi E, and Birchmeier C. Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. <i>Nature</i> 1995;373:699-702
4.3-31	Uehara Y, Minowa O, Mori C, Shiota K, Kuno J, Noda T, and Kitamura N. Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor. <i>Nature</i> 1995;373:702-705
4.3-32	Takayama H, LaRochelle WJ, Anver M, Bockman DE, and Merlino G. Scatter factor/hepatocyte growth factor as a regulator of skeletal muscle and neural crest development. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 1996;93:5866-5871

## 第5部 臨床試験報告書

### 5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.2	臨床試験一覧表	評価

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

##### 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

##### 5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

##### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.1.4-1	表題：Re-Qualification of qPCR Assay to Detect p[REDACTED] Plasmid DNA in Human Tissue 著者：[REDACTED] 最終報告書作成：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 実施施設：[REDACTED] (米国)	評価
5.3.1.4-2	表題：Q-PCR 法を用いたヒト血液中 AMG001 濃度測定法のバリデーション 著者：[REDACTED] 実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 実施施設：[REDACTED]	評価

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.1.4-3	表題：VALIDATION OF AN ELISA METHOD USING THE IMMUNIS KIT FOR THE DETERMINATION OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR (HGF) IN HUMAN SERUM 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■ (米国)	評価
5.3.1.4-4	表題：ヒト血清中における HGF の長期保存安定性試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-5	表題：ELISA 法によるヒト血清中抗 HGF 抗体濃度測定 –ELISA 法を用いた抗 HGF 抗体濃度測定系の確立– 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-6	表題：VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETECTION OF ANTI-HEPATOCYTE GROWTH FACTOR (aHGF) IN HUMAN SERUM 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■ (米国)	評価
5.3.1.4-7	表題：ELISA 法を用いた抗 HGF 抗体の特異性および安定性試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-8	表題：ELISA 法を用いた抗 HGF 抗体の長期保存安定性試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-9	表題：ELISA 法を用いた抗 DNA 抗体（抗プラスミド抗体）測定法のバリデーション 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-10	表題：ELISA 法を用いた抗 DNA 抗体（抗プラスミド抗体）の長期保存安定性試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.1.4-11	表題：ELISA法を用いた抗大腸菌抗体測定法のバリデーション 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-12	表題：ELISA法を用いた抗大腸菌抗体の長期保存安定性試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-13	表題：ECL法を用いたヒト血清中抗HGF抗体濃度測定のための分析法バリデーション試験 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価
5.3.1.4-14	表題：ヒト血清中抗HGF抗体濃度測定バリデーション試験ー抗HGF抗体の吸収試験法の検討ー 著者：■■■■■■■■■■ 実施期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 実施施設：■■■■■■■■■■	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	試験名	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.5.1-1.1	ASO 第Ⅲ相試験	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 治験総括報告書 ステージ 1 治療期 12 週後までの成績	評価
5.3.5.1-1.2		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 治験総括報告書 ステージ 1 並びにステージ 2 の追跡調査 (15 箇月後) の成績	評価
5.3.5.1-1.3		ASO 第Ⅲ相試験 (ステージ 1 治療期) － 新たに作成した図表 －	評価
5.3.5.1-1.4	ASO 第Ⅲ相試験	ASO 第Ⅲ相試験 (ステージ 1 並びにステージ 2 治療期及び追跡調査) － 新たに作成した図表 －	評価
5.3.5.1-1.5		ASO 第Ⅲ相試験 (長期予後調査) － 新たに作成した図表 －	評価
5.3.5.1-2.1		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 治験総括報告書 ステージ 2 治療期 12 週後までの成績	評価
5.3.5.1-2.2		ASO 第Ⅲ相試験 (ステージ 2 治療期) － 新たに作成した図表 －	評価
5.3.5.1-3.1		米国第Ⅱ相試験	A Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of AMG0001 to Improve Perfusion in Critical Leg Ischemia INTEGRATED STUDY REPORT
5.3.5.1-3.2	A Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of AMG0001 to Improve Perfusion in Critical Leg Ischemia Phase II Clinical Study Report Addendum 1		評価
5.3.5.1-3.3	Addendum 2 To Title of Study - A Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of AMG0001 to Improve Perfusion in Critical Leg Ischemia		評価
5.3.5.1-3.4	Addendum 3 To Title of Study - A Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of AMG0001 to Improve Perfusion in Critical Leg Ischemia		評価
5.3.5.1-3.5	米国第Ⅱ相試験 － 新たに作成した図表 －		評価

添付資料番号	試験名	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.5.1-4.1	米国追加 第Ⅱ相試験	A PHASE II DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF AMG0001 TO IMPROVE PERFUSION IN CRITICAL LEG ISCHEMIA IN SUBJECTS WHO HAVE PERIPHERAL ISCHEMIC ULCERS Clinical Study Report	評価
5.3.5.1-4.2		A PHASE II DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF AMG0001 TO IMPROVE PERFUSION IN CRITICAL LEG ISCHEMIA IN SUBJECTS WHO HAVE PERIPHERAL ISCHEMIC ULCERS Clinical Study Report Addendum 1	評価
5.3.5.1-4.3		米国追加第Ⅱ相試験 － 新たに作成した図表 －	評価
5.3.5.1-5.1	国際共同 第Ⅲ相試験	A PHASE 3 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF AMG0001 IN SUBJECTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA Clinical Study Report	評価
5.3.5.1-5.2		国際共同第Ⅲ相試験 － 症例毎の有効性データ一覧 －	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	試験名	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.5.2-1.1	大阪大学臨床 研究	HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究 臨床研究総括報告書	参考
5.3.5.2-1.2		HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症およびビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究 フォローアップ期 解析計画書 解析結果	参考
5.3.5.2-1.3		大阪大学臨床研究 － 新たに作成した図表 －	参考
5.3.5.2-2.1	TAO 一般臨床 試験	AMG0001 のビュルガー病を対象とした一般臨床試験 治験総括報告書 治療期 12 週間までの成績	評価
5.3.5.2-2.2		AMG0001 のビュルガー病を対象とした一般臨床試験 治験総括報告書 追跡調査（24 週間後、9 箇月後、15 箇月後）の成績	評価
5.3.5.2-2.3		TAO 一般臨床試験（治療期及び追跡調査） － 新たに作成した図表 －	評価

添付資料番号	試験名	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.5.2-2.4	TAO 一般臨床試験	TAO 一般臨床試験（長期予後調査） － 新たに作成した図表 －	評価
5.3.5.2-3.1	先進医療 B 臨床研究	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療 － 先進医療 B－ 総括報告書	評価
5.3.5.2-4.1	米国第 II b 相パイロット試験	A PHASE IIB PILOT STUDY TO CONFIRM THE FEASIBILITY AND TOLERABILITY OF A MODIFIED DOSAGE REGIMEN OF AMG0001 IN SUBJECTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA Clinical Study Report	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	試験名	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.5.3-1	ASO 第 III 相試験 TAO 一般臨床試験 先進医療 B 臨床研究 米国第 II 相試験 米国追加第 II 相試験 大阪大学臨床研究	複数の試験成績を併せて解析した報告書 1	評価

添付資料番号	試験名	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.5.3-2	ASO 第Ⅲ相試験 TAO 一般臨床試験 先進医療 B 臨床研究 米国第Ⅱ相試験 米国追加第Ⅱ相試験 大阪大学臨床研究 米国第Ⅱb相パイロット試験 国際共同第Ⅲ相試験	複数の試験成績を併せて解析した報告書 2	評価

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	試験名	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
5.3.5.4-1.1		AN OPEN-LABEL DOSE ESCALATION STUDY TO ASSESS THE SAFETY OF AMG0001 ADMINISTERED VIA INTRAMYOCARDIAL INJECTION CATHETER IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD) NOT AMENABLE TO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT (CABG) OR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PCI) Phase I Clinical Study Report	参考
5.3.5.4-1.2	米国 IHD 第 I 相試験	AN OPEN-LABEL DOSE ESCALATION STUDY TO ASSESS THE SAFETY OF AMG0001 ADMINISTERED VIA INTRAMYOCARDIAL INJECTION CATHETER IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD) NOT AMENABLE TO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT (CABG) OR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PCI) Phase I Clinical Study Report Addendum 1	参考
5.3.5.4-1.3		米国 IHD 第 I 相試験 － 新たに作成した図表 －	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考の別
	該当資料なし	

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	表題、著者、実施期間、実施施設など	評価/参考 の別
	該当資料なし	

### 5.4 参考文献

添付資料番号	著者、文献名、発行年、巻、頁
5.4-1	Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 1984;122:1450-1459.
5.4-2	Miyazawa K, Tsubouchi H, Naka D, Takahashi K, Okigaki M, Arakaki N, et al. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 1989;163:967-973.
5.4-3	Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. <i>J Biochem.</i> 1996;119:591-600.
5.4-4	Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, Bocchietto E, Olivero M, Naldini L, et al. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. <i>J Cell Biol.</i> 1992;119:629-641.
5.4-5	Grant D, Kleinman H, Goldberg I, Bhargava M, Nickoloff B, Kinsella J, et al. Scatter factor induces blood vessel formation in vivo. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 1993;90:1937-1941.
5.4-6	Nakamura Y, Morishita R, Nakamura S, Aoki M, Moriguchi A, Matsumoto K, et al. A vascular modulator, hepatocyte growth factor, is associated with systolic pressure. <i>Hypertension</i> 1996; 28:409-413.
5.4-7	日本脈管学会編. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II: Inter-Society Consensus for the Management of PAD. 2007. メディカルトリビューン (東京) .
5.4-8	Iida O, Takahara M, Soga Y, Azuma N, Nanto S, Uematsu M; PRIORITY Investigators. Prognostic Impact of Revascularization in Poor-Risk Patients With Critical Limb Ischemia: The PRIORITY Registry (Poor-Risk Patients With and Without Revascularization Therapy for Critical Limb Ischemia). <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2017;10:1147-1157.
5.4-9	Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohata J, Takeuchi H, et al. Prevalence of asymptomatic arteriosclerosis obliterans and its relationship with risk factors in inhabitants of rural communities in Japan: Tanno-Sobetsu study. <i>Atherosclerosis.</i> 2004;177:83-88.
5.4-10	Ohnishi H, Sawayama Y, Furusyo N, Maeda S, Tokunaga S, Hayashi J. Risk factors and the prevalence of peripheral arterial disease and its relationship to carotid atherosclerosis: The Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2010;17:751-758.
5.4-11	総務省統計局. 人口推計の結果の概要. (平成 29 年 7 月 20 日公表) URL: <a href="http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm">http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm</a>
5.4-12	重松宏. 重症虚血肢に対する最新の診断と治療 2. 疫学: TASC II より. <i>日外会誌</i> 2007;108:171-175.
5.4-13	佐久間まこと, 安田慶秀, 佐々木重幸, 椎谷紀彦. バージャー病治療の現状: 平成 6 年度全国疫学調査の分析結果から. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班研究報告書 平成 8 年度, p. 22-29.

添付資料番号	著者、文献名、発行年、巻、頁
5.4-14	難病情報センター. 特定疾患医療受給者証所持者数. URL: <a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p09">http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p09</a>
5.4-15	Higashi Y, Miyata T, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, et al. Baseline Characterization of Japanese Peripheral Arterial Disease Patients - Analysis of Surveillance of Cardiovascular Events in Antiplatelet-Treated Arteriosclerosis Obliterans Patients in Japan (SEASON) -. Circ J. 2016;80:712-721.
5.4-16	Hida N, Ohta T. Current status of patients with buerger disease in Japan. Ann Vasc Dis. 2013;6:617-623.
5.4-17	重松宏, 安田慶秀, 田辺達三. 重症虚血肢をめぐる諸問題 日本の現状と診断基準. Therapeutic Research. 1992;13:4099-4109.
5.4-18	木村秀生, 小野塚温子, 橋本拓弥, 野村晋太郎, 高山利夫, 浦部豪, 他. 重症虚血肢に対する治療戦略ーバイパス術の適応とその成績ー. 脈管学. 2007;47:351-356.
5.4-19	Kumakura H, Kanai H, Aizaki M, Mitsui K, Araki Y, Kasama S, et al. The influence of the obesity paradox and chronic kidney disease on long-term survival in a Japanese cohort with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2010;52:110-117.
5.4-20	国立がん研究センター がん対策情報センター. がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2007 年生存率集計 報告書. 2015.
5.4-21	松尾汎, 本間覚, 林富貴夫, 対馬信子. バージャー病患者の長期予後と Quality of Life に関する検討. 脈管学. 1997;37:883-886.
5.4-22	松尾汎, 林富貴雄, 久保忠弘. 大阪府における重症虚血肢の発生頻度に関する検討. 脈管学 (第 40 回日本脈管学会総会・一般演題) .
5.4-23	大利昌宏, 朝比奈一三, 石川朗, 杉田誠, 渡邊忠良, 菅原正登, 他. 当科における過去 10 年間の閉塞性動脈硬化症 (ASO) による下肢切断例の予後調査. 山形県病医誌. 2006;40:17-21.
5.4-24	長島弘明, 武智秀夫, 尾崎敏文, 川村正英, 寺岡俊人. 虚血性下肢切断ー岡山県民の実態調査ー. リハビリテーション医学. 1991;28:495-500.
5.4-25	Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1925-1934.
5.4-26	Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CAB: Meta-analysis of alternate autologous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. J Vasc Surg 2005 ; 42 : 449-455.
5.4-27	Iida O, Soga Y, Yamauchi Y, Hirano K, Kawasaki D, Tazaki J, et al : Anatomical predictors of major adverse limb events after infrapopliteal angioplasty for patients with critical limb ischaemia due to pure isolated infrapopliteal lesions. Eur J Vasc Endovasc Surg 2012 ; 44 : 318-324.
5.4-28	Morishita R, Nakamura S, Hayashi S, Taniyama Y, Moriguchi A, Nagano T, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. Hypertension. 1999;33:1379-1384.
5.4-29	日本脈管学会編. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針: Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). 2000. BIOMEDIS (東京)
5.4-30	島村宗夫, 柴崎浩編. 臨床神経生理学ー最近の検査法と臨床応用ー疼痛の客観的評価. 真興交易医書出版部. 1991. p. 306-315.
5.4-31	Huskisson EC. Visual analogue scales. In: Melzack R. Pain measurement and assessment. New York: Raven Press. 1983; p. 33-37.

添付資料番号	著者、文献名、発行年、巻、頁
5.4-32	高橋成輔, 児玉謙次. ペインクリニックの現状. 臨床と研究. 1995;72:365-370.
5.4-33	Hägg O, Fritzell P, Nordwall A. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. Eur Spine J. 2003;12:12-20.
5.4-34	菅原正秋, 吉川恵士, 林田眞和, 有田英子, 花岡一雄. 慢性疼痛の評価と治療. 全日本鍼灸学会雑誌. 2004;54:120-136.
5.4-35	Lohmander LS, Dalén N, Englund G, Hämläinen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Ann Rheum Dis. 1996;55:424-431.
5.4-36	Todd KH, Funk JP. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. Acad Emerg Med. 1996;3:142-146.
5.4-37	桜井健司, 田辺達三, 三島好雄, 阪口周吉, 勝村達喜, 草場昭, 他. 慢性動脈閉塞症に対する MND-21 の治療成績. 脈管学. 1988;28:597-304.
5.4-38	阪口周吉, 田辺達三, 三島好雄, 塩野谷恵彦, 勝村達喜, 草場昭, 他. 慢性動脈閉塞症に対する beraprost sodium (PGI2 誘導体) の薬効評価. 臨床と研究. 1990;67:575-584.
5.4-39	古川欽一, 田辺達三, 星野俊一, 三島好雄, 塩野谷恵彦, 吉崎聡, 他. 慢性増脈閉塞症に対する塩酸サルボグレラート (MCI-9042) の治療成績－塩酸チクロピジンとの二重盲検比較試験－. 臨床医学. 1991;7:1747-1769.
5.4-40	石橋康正, 添田周吾, 大浦武彦, 西川武二, 新村眞人, 中嶋弘, 他. 遺伝子組み換えヒト型 bFGF (KCB-1) の皮膚潰瘍に対する臨床評価－白糖・ポピドンヨード配合製剤を対照薬とした第Ⅲ相臨床試験－. 臨床医薬. 1996;12:2159-2187.
5.4-41	Gottrup F, Apelqvist J, Price P; European Wound Management Association Patient Outcome Group. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. J Wound Care. 2010;19:237-268.
5.4-42	Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, Nakagami H, Yamamoto K, Yamazaki K, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hindlimb ischemia models: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. Gene Ther. 2001;8:181-189.
5.4-43	Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, et al. Constitutive expression of phVEGF <sub>165</sub> after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. Circulation. 1998;97:1114-1123.
5.4-44	Van Belle E, Witzenbichler B, Chen D, Silver M, Chang L, Schwall R, et al. Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. Circulation. 1998;97:381-390.
5.4-45	Nayeri F, Nilsson I, Brudin L, Fryden A, Söderström C, Forsberg P. High serum hepatocyte growth factor levels in the acute stage of community-acquired infectious diseases. Scand. J Infect Dis. 2002;34:127-130.
5.4-46	小山富子, 戸井雅和. 血中 HGF 濃度の正常範囲に関する検討. 臨床と研究. 1998;75:2751-2756.
5.4-47	Bellamy N, Carette S, Ford PM, Kean WF, le Riche NG, Lussier A, et al. Osteoarthritis antirheumatic drug trials. III. Setting the delta for clinical trials -- results of a consensus development (Delphi) exercise. J Rheumatol. 1992;19:451-457.
5.4-48	岩井武尚監訳. 虚血肢取扱い基準 (改訂版). 1998. P. 5-9.

添付資料番号	著者、文献名、発行年、巻、頁
5.4-49	平成 24 年度. 次世代医療機器評価指標作成事業. 重症下肢虚血分野. 審査WG 報告書. 平成 25 年 3 月.
5.4-50	重松宏, 安田慶秀, 田辺達三. 重症虚血肢をめぐる諸問題 日本の現状と診断基準. Ther Res. 1992; 13: 4099-4109.
5.4-51	2014 年度合同研究班報告. 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015 年改訂版) . URL: <a href="http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2015_miyata_h.pdf">http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2015_miyata_h.pdf</a>
5.4-52	Kato Y, Liu KX, Nakamura T, Sugiyama Y. Heparin-hepatocyte growth factor complex with low plasma clearance and retained hepatocyte proliferating activity. Hepatology. 1994;20:417-424.
5.4-53	Matsumori A, Ono K, Okada M, Miyamoto T, Sato Y, Sasayama S. Immediate increase in circulating hepatocyte growth factor/scatter factor by heparin. J Mol Cell Cardiol. 1998;30:2145-2149.
5.4-54	Morishita R, Aoki M, Hashiya N, Makino H, Yamasaki K, Azuma J, et al. Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. Hypertension. 2004;44:203-209.
5.4-55	Morishita R, Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, et al. Phase I/IIa clinical trial of therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor gene transfer to treat critical limb ischemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31:713-720.
5.4-56	Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, et al. Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:2503-2509.
5.4-57	Shigematsu H, Yasuda K, Iwai T, Sasajima T, Ishimaru S, Ohashi Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. Gene Ther. 2010;17:1152-1161.
5.4-58	Shigematsu H, Yasuda K, Sasajima T, Takano T, Miyata T, Ohta T, et al. Transfection of human HGF plasmid DNA improves limb salvage in Buerger's disease patients with critical limb ischemia. Int Angiol. 2011;30(2):140-149.
5.4-59	Powell R. Protocol#0207-546: a phase I/II, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of AMG0001 to improve perfusion in critical leg ischemia. Hum Gene Ther. 2003;14(3):302-306.
5.4-60	Powell R, Simons M, Mendelsohn F, Daniel G, Henry T, Koga M, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. Circulation. 2008;118:58-65.
5.4-61	Powell R, Goodney P, Mendelsohn F, Moen E, Annex B. Safety and efficacy of patient specific intramuscular injection of HGF plasmid gene therapy on limb perfusion and wound healing in patients with ischemic lower extremity ulceration: Results of the HGF-0205 trial. J Vasc Surg. 2010;52(6):1525-1530.