

目次

2.5 臨床に関する概括評価.....	1
2.5.1 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の成因・病態.....	2
2.5.1.1.1 閉塞性動脈硬化症.....	2
2.5.1.1.2 バージャー病.....	2
2.5.1.2 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の重症度分類.....	2
2.5.1.3 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の治療.....	3
2.5.1.3.1 閉塞性動脈硬化症.....	3
2.5.1.3.2 バージャー病.....	4
2.5.1.4 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の疫学.....	4
2.5.1.5 重症虚血肢を有する患者の生命予後及び下肢の予後.....	5
2.5.1.6 コラテジェンの慢性動脈閉塞症に対する開発根拠.....	6
2.5.1.7 慢性動脈閉塞症における臨床開発計画.....	7
2.5.1.7.1 臨床開発計画の概要.....	7
2.5.1.7.2 臨床データパッケージ.....	8
2.5.1.7.3 臨床試験の実施に関する基準の遵守.....	11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	11
2.5.4 有効性の概括評価.....	12
2.5.4.1 有効性評価の概観.....	12
2.5.4.1.1 有効性を検討した全ての臨床試験.....	12
2.5.4.1.2 対象集団の特性.....	12
2.5.4.1.3 有効性評価方法.....	13
2.5.4.2 試験デザイン.....	14
2.5.4.2.1 大阪大学臨床研究.....	14
2.5.4.2.2 ASO 第III相試験.....	14
2.5.4.2.3 TAO 一般臨床試験.....	15
2.5.4.2.4 先進医療 B 臨床研究.....	15
2.5.4.2.5 米国第II相試験.....	16
2.5.4.2.6 米国追加第II相試験.....	16
2.5.4.2.7 米国第IIb 相パイロット試験.....	16
2.5.4.2.8 国際共同第III相試験.....	17
2.5.4.3 臨床試験成績概要.....	17
2.5.4.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性.....	17

2.5.4.3.2 国内臨床成績.....	17
2.5.4.3.3 外国臨床成績.....	24
2.5.4.3.4 長期有効性.....	25
2.5.4.4 申請する用法・用量の妥当性.....	26
2.5.4.5 臨床的意義	28
2.5.4.6 申請適応症以外の臨床試験.....	29
2.5.5 安全性の概括評価.....	30
2.5.5.1 安全性評価の計画	30
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略.....	30
2.5.5.1.2 安全性の評価方法.....	30
2.5.5.1.3 安全性データの併合.....	35
2.5.5.2 曝露状況	35
2.5.5.3 比較的良好とみられる有害事象.....	36
2.5.5.3.1 ASO 第Ⅲ相試験 ステージ 1 中間解析対象.....	36
2.5.5.3.2 米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験.....	37
2.5.5.3.3 投与回数の異なる試験での有害事象.....	37
2.5.5.3.4 7 試験併合.....	38
2.5.5.3.5 参考資料.....	38
2.5.5.4 死亡	38
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象.....	39
2.5.5.6 器官別又は症候群別の有害事象.....	39
2.5.5.7 特別な集団における有害事象.....	40
2.5.5.8 安全性に関するその他の事項.....	41
2.5.5.8.1 薬物相互作用.....	41
2.5.5.8.2 妊婦及び授乳時の使用.....	42
2.5.5.8.3 過量投与.....	42
2.5.5.8.4 薬物乱用.....	42
2.5.5.8.5 離脱症状及び反跳現象.....	42
2.5.5.8.6 自動車の運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	42
2.5.6.1 ベネフィット	43
2.5.6.2 リスク	43
2.5.6.3 結論	44
2.5.7 参考文献	46

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
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
ASO	Arteriosclerosis Obliterans	閉塞性動脈硬化症
cDNA	Complementary Deoxyribonucleic Acid	相補的 DNA
CLI	Critical Limb Ischemia	重症虚血肢
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過率
ECL	Electrochemical luminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HGF	Hepatocyte Growth Factor	肝細胞増殖因子
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IHD	Ischemic Heart Disease	虚血性心疾患
LacZ	β -galactosidase	β -ガラクトシダーゼ
PGE ₁	Prostaglandin E ₁	プロスタグランジン E ₁
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
SE	Standard Error	標準誤差
TAO	Thromboangiitis Obliterans	閉塞性血栓血管炎（バージャー病、ビュルガー病）
TASC	TransAtlantic Inter-Society Consensus	下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針
TcPO ₂	Transcutaneous Partial Pressure of Oxygen	経皮酸素分圧
VAS	Visual Analog Scale	視覚アナログ尺度
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ヒト肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor : HGF) は、肝細胞を増殖する因子として 1984 年にたん白質が発見され¹⁾、1989 年に cDNA がクローニングされた²⁾。HGF は、肝障害、腎障害に伴って障害臓器及び肺等の間葉系細胞によって産生され、障害臓器の上皮細胞系に働きかけて再生を促すことが知られており³⁾、組織器官の恒常性維持に重要な役割を果たしている。これらの作用に加えて HGF は、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ことが明らかにされている⁴⁶⁾。

コラテジェンの成分であるベペルミノゲン ペルプラスミドは、米国インビトロジェン社が製造しているプラスミド DNA ベクターである p $\square$ を基本骨格とし、ヒト HGF 遺伝子 (cDNA) を組み込んだプラスミド DNA である。標的細胞である下肢の筋肉細胞に導入さ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 HGF を産生・分泌し、HGF の血管新生作用によって、虚血部位において血管数と血流を増加させることが非臨床試験での下肢虚血モデルの検討で示されている。

コラテジェン筋注 4 mg は、慢性動脈閉塞症のうち既存の標準的な薬物治療の効果が不十分で、治療に難渋する重症虚血肢 (2.5.1.2 項に定義を記載) 患者に対して、慢性虚血による安静時疼痛や潰瘍を血管新生作用により改善することが期待される新規の遺伝子治療用製品に分類される再生医療等製品である。コラテジェンによる重症虚血肢に対する治療イメージを図 2.5.1-1 に示した。コラテジェンの開発においては、重症虚血肢の根本疾患である慢性動脈閉塞症の病型として、閉塞性動脈硬化症及びバージャー病を対象とした。

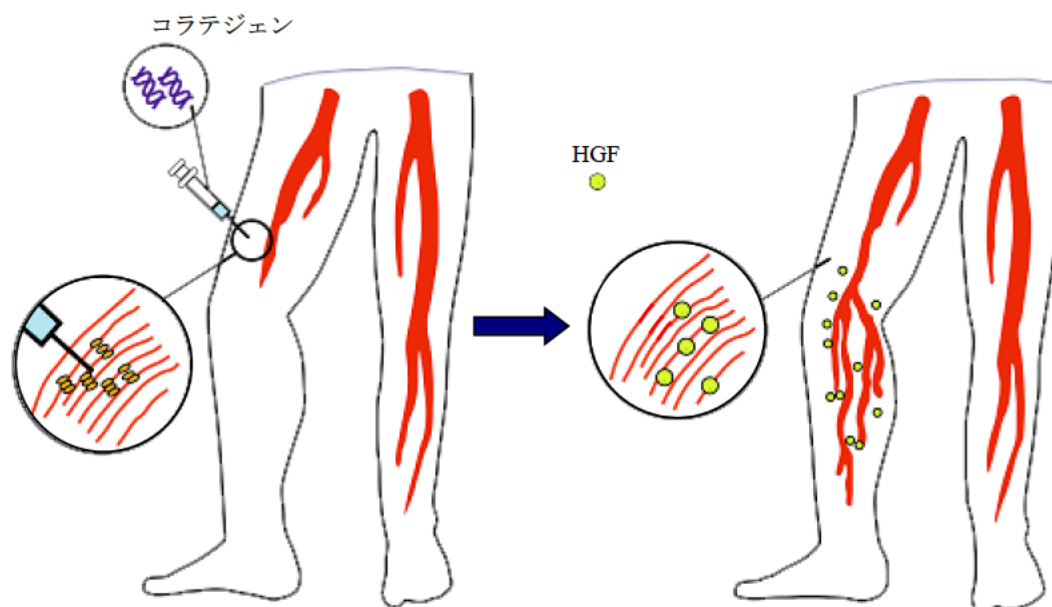


図 2.5.1-1 コラテジェンによる重症虚血肢に対する治療イメージ

2.5.1.1 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の成因・病態

2.5.1.1.1 閉塞性動脈硬化症

閉塞性動脈硬化症は、四肢末梢の主幹動脈の慢性的な動脈硬化性変化が原因で発症し、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。動脈硬化には比較的太い動脈に生じるアテローム性（粥状）硬化、小動脈での中膜硬化及び細動脈における細動脈硬化があり、閉塞性動脈硬化症ではアテローム性動脈硬化が病態の進行において重要である。また、閉塞性動脈硬化症の主な危険因子として喫煙、糖尿病、高齢、脂質異常症、高血圧等が知られている。

2.5.1.1.2 バージャー病

バージャー病は、ビュルガー病、閉塞性血栓性血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす炎症性疾患である。病変は四肢いずれにも発生するが、特に下肢動脈に好発し、虚血症状としては閉塞性動脈硬化症と類似であり、重症化すると間歇性跛行や安静時疼痛、虚血性潰瘍、壊疽（特発性脱疽とも呼ばれる）をきたす。また、しばしば表在静脈にも炎症をきたす（游走性静脈炎）。発生には喫煙が強く関与しており、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る。50 歳以下の喫煙歴のある男性に好発する。なお、バージャー病は特定疾患に指定されている難治性の疾患である。

2.5.1.2 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の重症度分類

慢性動脈閉塞症の臨床症状の重症度分類として、Fontaine 分類又は Rutherford 分類が用いられる⁷⁾。国内では Fontaine 分類が一般的であり、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・壊疽と症状が進行する（表 2.5.1-1）。Ⅲ度とⅣ度は、重症虚血肢（Critical Limb Ischemia：CLI）と区分される。

安静時疼痛は、下肢組織における灌流圧の減少による虚血状態によって生じ、多くの患者ではその下肢疼痛は耐え難いほど重度で、生活の質を損ねる。疼痛の制御には、強力な鎮痛剤や場合によっては麻薬の使用も必要である。安静時疼痛を有する患者は、歩行能力が著しく低下し、歩行不能に近い状態となることも少なくない。疼痛は夜間に生じることが多いが、重症例では日中にも痛みが持続する。短時間の仰臥位（足部を上げた姿勢）により疼痛が生じるため横になって眠ることができなくなり、全身的な身体状態及び精神状態の悪化が進行する。また、虚血性潰瘍は主に趾尖や踵部あるいは局所の圧迫のために血流が減少している全ての部位に発現し、重症例では下腿遠位部に生じることもある。このような潰瘍は頻繁に感染を受け、上行性に蜂巣炎やリンパ管炎を引き起こす。潰瘍の改善が認められない場合は、組織深部への壊疽に進行し、最終的に切断が必要となる。

表 2.5.1-1 慢性動脈閉塞症の臨床症状の重症度分類⁸⁾

Fontaine 分類		Rutherford 分類		
度	臨床所見	度	群	臨床所見
I	無症候	0	0	無症候
II a	軽度の跛行	I	1	軽度の跛行
II b	中等度から重度の跛行	I	2	中等度の跛行
		I	3	重度の跛行
III	安静時疼痛	II	4	安静時疼痛
IV	潰瘍や壊疽	III	5	小さな組織欠損
		III	6	大きな組織欠損

2.5.1.3 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の治療

2.5.1.3.1 閉塞性動脈硬化症

動脈硬化に基づく疾患であるので、下肢病変の治療とともに動脈硬化促進因子の治療が先行する。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、動脈硬化の危険因子（高血圧、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 PGE₁ 製剤等による薬物療法は、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。PGE₁ 注射製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る外科的バイパス術、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。

閉塞性動脈硬化症患者は重症度が上がるにつれ、生命予後が不良となり、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 QOL の改善であるとされている⁷⁾。重症虚血肢患者の安静時疼痛及び潰瘍に対しては、薬物療法では十分な緩和や治癒を得られない場合が多く、血行再建術が選択される。血行再建術の成功は劇的な臨床症状の寛解をもたらす。しかしながら、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が不良で、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。また、動脈の高度石灰化による血管状態の悪化、末梢 run-off 不良及び合併症による全身状態の悪化等の所見を有する患者においては、血行再建術が困難な場合もあり、リスクファクター除去や薬物療法による保存療法により経過観察せざるを得ない。重症虚血肢での下肢切断率は、血行再建術の有無に係わらず 1 年間で 10～14%程度とされている⁸⁾。

2.5.1.3.2 バージャー病

バージャーマ病においても安静時疼痛、虚血性潰瘍、壊疽を示す重症虚血肢では下肢切断を余儀なくされることがあるが、閉塞性動脈硬化症と比較して生命予後は良好である。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、経口抗血小板製剤や抗凝固薬、PGE₁製剤の投与等が行われる。バージャーマ病では、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こと、血管炎による病変であることから、血行再建術自体が施行不可能な場合が多く、一般的に適応がないとされている。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、すなわち QOL の改善であるとされている⁷⁾。

2.5.1.4 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャーマ病）の疫学

国内では、閉塞性動脈硬化症の患者数について全国的な疫学調査は行われていないが、地域住民を対象とした疫学報告がある。端野・壮瞥町研究⁹⁾では対象住民 1,398 人での ABPI が 0.9 未満は 2.7%で、60 歳未満では 1.0%、60 歳以上では 3.4%であったとしており、KOPS (Kyushu and Okinawa Population Study) 研究¹⁰⁾では、60 歳以上の対象者 1,676 名のうち ABPI が 0.9 以下は 2.27%であったとしている。いずれも、ABPI で評価していることから無症候性の閉塞性動脈硬化症が含まれると考えられるので、全てが治療を受けているか否かは不明であるが、60 歳以上の人口が 4,281 万人¹¹⁾（平成 29 年 2 月 1 日現在）なので、罹患数は少なくとも 97 万人と推定できる。別の研究では、閉塞性動脈硬化症の患者数は少なくみて 50～70 万人程度としている¹²⁾。

バージャーマ病の患者数については、厚生省難病調査研究班による調査が実施されており、1994 年の調査では、年間受診患者数は 10,000 人（95%信頼区間 8,400 人～12,000 人）と推定されている¹³⁾。ただし、医療受給者証所持者数は 1993 年度の 9,721 人から 2014 年度の 7,043 人に減少しており、バージャーマ病の患者数は微減傾向と考えられる¹⁴⁾。

閉塞性動脈硬化症における重症虚血肢の頻度は、Higashi らの抗血小板剤を服用している閉塞性動脈硬化症を対象とした観察研究では、閉塞性動脈硬化症の約 16.1%が重症虚血肢を有していたとされている¹⁵⁾。バージャーマ病における重症虚血肢の頻度は、Hida らの報告によれば、調査した 3,768 人のバージャーマ病患者のうち潰瘍壊疽を有していたのは、新規受診の 129 人では約 66%であったのに対し、3,639 人のフォローアップ患者では 12.3%であった¹⁶⁾。さらに、重松らの閉塞性動脈硬化症・バージャーマ病を対象にしたアンケート調査において、閉塞性動脈硬化症 5,100 人の 22.6%が、バージャーマ病患者 885 人の 53.7%が初診時に重症虚血肢を有していたと報告されている¹⁷⁾。これらをもとにすると、国内の重症虚血肢患者は 10～16 万人程度と推測される。さらに、重症虚血肢で血行再建術の適応のなかった患者の割合が 3 割弱であったとの報告があり¹⁸⁾、血行再建術とは異なる治療選択を迫られる重症虚血肢患者は 3～5 万人程度と推定できる。

2.5.1.5 重症虚血肢を有する患者の生命予後及び下肢の予後

閉塞性動脈硬化症は全身性に生じた動脈硬化の一部分症であり、特に重症虚血肢はその程度が進行した病態であることから、動脈硬化病変は冠動脈や脳血管を始め全身に及ぶ。重症虚血肢を有する患者の生命予後は不良であり、症状の初発後 1 年以内の死亡率は 20%といわれている⁷⁾。

本邦においても Kumakura らによる末梢動脈疾患患者 652 人（平均年齢 71.3 歳）の予後の調査の結果、5 年生存率は間歇性跛行患者 70.4%、重症虚血肢患者 27.2%（同年代の一般人口 87.4%）であり、重症虚血肢患者の予後は間歇性跛行患者と比較し有意に悪いことが明らかにされている¹⁹⁾。この重症虚血肢患者の 5 年生存率は、難治性のがんの生存率に匹敵するものである²⁰⁾。松尾らによる調査では、バージャー病患者の 5 年生存率は 164 人中 152 人（92.7%）で、死亡した症例の死因は悪性腫瘍 6 例、脳出血 2 例、心筋梗塞 1 例等であった²¹⁾。

重症虚血肢に対する治療が不成功であった場合、下肢の最終的な転帰は切断である。大切断（足関節より上位）は一般的には「患者の生命を脅かすような抗し難い感染がある場合」、「安静時疼痛が管理できない場合」、あるいは「広範囲にわたる壊死が足部を破壊しているような場合」に行われる⁷⁾。重症虚血肢を有する患者の下肢の予後について、国内における大規模な疫学調査は行われていない。大阪で重症虚血肢を調査した松尾らの報告では、肢切断の発生頻度は人口 10 万人あたり年間 1.3 肢であり、それぞれ足関節以下が 0.7 肢、膝下 0.4 肢、膝上 0.1 肢の頻度であった²²⁾。この報告をもとに国内での肢予後を推計すれば、人口 1 億 2,700 万人（平成 28 年 8 月 1 日現在）とした場合、年間の切断は約 1,700 肢程度と推定される。

重松らの全国 140 施設のアンケート調査によると、ASO の 24.7%（FontaineⅢ度：5.0%、FontaineⅣ度：38.6%）が最終的に下肢切断に至ったと報告されている¹⁷⁾。下肢切断が生命予後に及ぼす影響は大きく、大利らの報告によると閉塞性動脈硬化症が原因で下肢を切断した患者の切断後 6 箇月以内の死亡が 37.5%、2 年以内の死亡が 65.6%であった²³⁾。さらに岡山県での長島らの下肢切断患者の実態調査でも、5 年生存率は動脈硬化による大腿切断及び下腿切断でそれぞれ 46.7%及び 25.0%であり²⁴⁾、下肢切断後の生命予後が非常に悪いことを裏付けている。糖尿病を合併する場合には、糖尿病神経障害により無症候で虚血が進行し、急激に重症虚血肢の症状を引き起こす可能性がある。外国も含めた統計では非外傷性切断の最大の原因は糖尿病性足病変であり、糖尿病患者の 15%が一生のうちに足部潰瘍を生じ、そのうちの 14～24%に切断術が必要になると推定されている⁷⁾。松尾らによる調査では、バージャー病患者 164 人を 9 年間追跡した調査では、四肢の切断は 22 人（13.4%）で、下肢病変のあった 164 人のうち下肢切断となった症例が 19 人（11.5%）であったと報告されている²²⁾。

2.5.1.6 コラテジェンの慢性動脈閉塞症に対する開発根拠

前項で述べたように、閉塞性動脈硬化症の重症例である重症虚血肢に対する治療選択は、決して豊富でなく、薬物治療が不十分であれば血行再建術が選択される。血行再建術としては、自家静脈や人工血管をグラフトとして用いる外科的バイパス術とカテーテルによる血管内治療とがある。重症虚血肢における外科的バイパス術と血管内治療の比較試験（Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg : BASIL trial）では²⁵⁾、3年間の予後には差がなかった。しかしながら、重症虚血肢の病態を取り巻く因子は多岐に渡っており、治療対象となる動脈病変は、病変長や性状や石灰化の程度等が患者毎に異なり、また病状も安静時疼痛とともに潰瘍の形態や感染の有無等多彩な病態を示す。このことから、血行再建術の選択も制限されることになる。

外科的バイパス術は、十分な血流増加は期待されるが、侵襲的であること、自家静脈を使用できれば開存期間も長い、自家静脈の質が不良な場合はそれにかわる優れた代用血管が見当たらない点が障害となる²⁶⁾。血管内治療は低侵襲で繰り返しの治療が可能であるが、鼠径靱帯以下の動脈においては再狭窄や再治療率が比較的高い点が問題で、石灰化病変や長い閉塞病変では必ずしも成績が良好でない²⁷⁾。重症虚血肢での好発部位である膝下動脈病変に対する血管内治療の成績は、その手技の難しさもあり必ずしも良好でない。また、バージャー病では血行再建術の施行が不可能な場合が多く一般的に適応がない。

薬物治療の効果が不十分な重症下肢虚血における治療の第一選択は、一般的に血管内治療及びバイパス術の血行再建術である。血行再建術は一定度の成績を示しているが、手技者の技能に依存する点や多彩な患者の病態像を考えると、必ずしも血行再建術が適応となる患者ばかりではなく、血行再建術そのものが施行できないあるいは施行が困難であると判断される患者や、血行再建術を施行しても十分な血行動態の改善が得られず、満足すべき症状改善効果が得られない場合が少なからず存在する。現在このような、血行再建術が不適応となった患者に対して下肢救済に有用な治療選択肢はなく、保存的治療での経過観察を余儀なくされ、最終的に下肢切断に至る患者が少なくないのが臨床現場の実情である。さらに、下肢切断を受けた患者の予後は不良で、下肢切断の回避は症状改善とともに生命予後の観点から重要な課題である。コラテジェンは虚血病巣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。非臨床試験におけるラット下肢虚血モデルでの検討から、コラテジェンの筋肉内投与により、血管数を増加させること等により下肢血流を改善させることが示されている（2.6.2.2.2.1 参照）。また、閉塞性動脈硬化症患者での検討で、摘出血管の閉塞性動脈硬化部位におけるHGF濃度は、対照の非動脈硬化部位に比し有意に低値であったとされており²⁸⁾、本病態におけるHGF遺伝子を供給することの妥当性を示している。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に対する有効かつ安全な治療法は、開発段階であり未だ確立された治療法は存在しないといえる。コラテジェンは、虚血部位における血管数と血流を増加することにより虚血状態を改善することで、このような他の治療選択肢がない慢性動脈閉塞症患者のアンメットニーズを充足でき

る、画期的な治療法だと位置付けている。

2.5.1.7 慢性動脈閉塞症における臨床開発計画

2.5.1.7.1 臨床開発計画の概要

コラテジェンの臨床応用は、本品の発見及び発明者が所属する大阪大学において、2001 年 5 月より申請対象疾患患者に対し血管新生促進薬として臨床研究が開始された。この臨床研究では、ヒトに対する初回投与量としてコラテジェンの 0.4 mg の安全性を確認した後、2 mg 及び 4 mg の有効性及び安全性が確認された。申請者は、
初回治験相談を 20 年 月 日に行い、次相試験として国内及び米国における臨床開発を開始した。

申請者は、国内において ASO 第Ⅲ相試験と TAO 一般臨床試験を実施し、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善を認めたため、並行して実施中であった米国試験の成績とあわせて 2008 年 3 月に医薬品製造販売承認申請を行った。しかしながら、提出された成績からでは本品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 PMDA の見解を受け、20 年 月 日に当該製造販売承認申請を取り下げた。

その後 2013 年に薬事法等の一部を改正する法律案が国会に提出され、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度が施行される見通しであった。本品の発見及び発明者が所属する大阪大学は、当該薬事法改正が成立し施行されることを見据え、大阪大学医学部附属病院を中心とした多施設参加の先進医療 B 制度を活用した本品の臨床研究の実施を計画した。さらに、20 年 月 日の PMDA と医薬品戦略相談において、

旨を相談した。その結果、

との助言を得た。

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。

今般申請者は、

再生医療等製品の承認申請を行うに至った。

2.5.1.7.2 臨床データパッケージ

申請対象疾患である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）を対象に、大阪大学臨床研究、ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験、先進医療 B 臨床研究、並びに外国で実施した米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験でコラテジェンの評価が行われた。さらに、コラテジェンの投与回数をこれらの試験あるいは研究とは大きく変更した投与レジメでの安全性が米国第Ⅱb 相パイロット試験で、「下肢切断及び死亡」をエンドポイントとした有効性が国際共同第Ⅲ相試験で評価された。また、申請対象疾患以外の試験としては、虚血性心疾患を対象に米国 IHD 第Ⅰ相試験が実施された。

申請においては、申請対象疾患である慢性動脈閉塞症に対する日本の 4 試験（臨床研究を含む）及び外国の 4 試験、及び虚血性心疾患に対する米国の 1 試験の試験成績を臨床データパッケージとした（表 2.5.1-2）。

大阪大学臨床研究については「医師主導臨床研究」の位置づけとなるため参考データ扱いとしたが、

本書では評価資料と並列的に有効性及び安全性を記述した。また、米国 IHD 第Ⅰ相試験についても申請対象疾患以外であることから申請データパッケージでは参考資料扱いとした。

表 2.5.1-2 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～ 2001年11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～ 2004年11月	日本	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	15 例 29 例	評価 資料
		非盲検			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	10 例	
TAO 一般 臨床試験 (5352-2) 2004年5月～ 2004年11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～ 2003年11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～ 2005年11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～ 2014年11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

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
国際共同第Ⅲ相 試験 5351-5 2014年11月～ 20■年■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 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	23例 23例	評価 資料
米国 IHD 第Ⅰ相試験 5354-1 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。

2.5.1.7.3 臨床試験の実施に関する基準の遵守

ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験は GCP 及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」を遵守、米国第Ⅱ相試験、米国追加第Ⅱ相試験及び米国 IHD 第Ⅰ相試験は ICH-GCP 遵守、また大阪大学臨床研究及び先進医療 B 臨床研究は「遺伝子治療臨床研究に関する指針」等の関連指針を遵守して実施した。なお、先進医療 B 臨床研究は ICH-GCP にも準拠して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

コラテジェンは筋注投与製剤であるため、バイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

コラテジェンの申請適応症に対する臨床試験における、薬物動態に関連する測定項目を表 2.5.3-1 に示した。コラテジェンは筋注投与の遺伝子治療製品であるため、臨床試験では血液中コラテジェン濃度と血清中 HGF 濃度のみ測定した。なお、国内における ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験では、投与対象肢の切断により投与部位筋肉の採取が可能であった場合においては、組織中のコラテジェン濃度と HGF 濃度を測定することとしていたが、実際には該当する症例はなかった。

表 2.5.3-1 申請適応症に対する臨床試験における薬物動態測定項目

	大阪大学臨床研究 米国第Ⅱ相試験 米国追加第Ⅱ相試験 米国第Ⅱb 相パイロット試験 国際共同第Ⅲ相試験	ASO 第Ⅲ相試験 TAO 一般臨床試験 先進医療 B 臨床研究
測定項目	血液中コラテジェン濃度* 血清中 HGF 濃度	血清中 HGF 濃度

*：大阪大学臨床研究は第二ステージのみ

1) 血液中コラテジェン濃度

大阪大学臨床研究（16 例）、米国第Ⅱ相試験（104 例）、米国追加第Ⅱ相試験（27 例）、米国第Ⅱb 相パイロット試験（10 例）及び国際共同第Ⅲ相試験（24 例）において血液中コラテジェン濃度を Q-PCR 法により測定した。

コラテジェン投与 4 時間あるいは 1 日後では、ほぼ全例において血液中にコラテジェンが検出されたが、投与 7 日後では一部の例でのみ検出され、2 回目あるいは 3 回目投与でも同様の結果であった。コラテジェン投与 2 週あるいは 4 週後において血液中のコラテジェンが検出された例は少なく、投与 3 箇月及び 6 箇月後では全例で定量下限未満であった。なお、プラセボ投与ではいずれの時期においても血中コラテジェンは定量下限未満であった。

なお、繰り返し投与 16 回目までの投与直前では定量下限未満の症例が多く、蓄積性は認めなかった。

2) 血清中 HGF 濃度

大阪大学臨床研究 (22 例)、ASO 第Ⅲ相試験 (ステージ 1 : 44 例、ステージ 2 : 10 例)、TAO 一般臨床試験 (10 例)、先進医療 B 臨床研究 (6 例)、米国第Ⅱ相試験 (104 例)、米国追加第Ⅱ相試験 (27 例)、米国第Ⅱb 相パイロット試験 (10 例) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (24 例) において血清中 HGF 濃度を ELISA 法あるいは ECL 法により測定した。

有害事象の影響と考えられる変動を除き、症例間あるいはコラテジェン投与後の濃度変動はわずかであった。プラセボ比較試験においては、プラセボ投与群とコラテジェン投与群で同程度の濃度変動であり、臨床的意義のある変動はみられなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概観

2.5.4.1.1 有効性を検討した全ての臨床試験

本項においては、潰瘍及び安静時疼痛等の下肢虚血症状を中心に検討された 6 試験 (大阪大学臨床研究、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相試験及び米国追加第Ⅱ相試験) の成績を中心に記述した (2.5.4.3.2、2.5.4.3.3)。国際共同第Ⅲ相試験では、変更した投与回数での下肢切断等が検討されたので、長期有効性 (下肢及び生命予後) の項 (2.5.4.3.4) に、米国第Ⅱb 相パイロット試験では、変更した投与回数での安全性が主に検討されたので 2.5.5.3.3 に記述した (表 2.5.1-2 を参照)。米国 IHD 第Ⅰ相試験は対象疾患が異なることから、臨床データパッケージには含めるが、本書では試験成績の要約を「2.5.4.6 申請適応症以外の臨床試験」に記述した。

2.5.4.1.2 対象集団の特性

コラテジェンは新規の薬理作用 (血管新生作用) を有する遺伝子治療用製品であることから、重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症及びバージャー病患者のうち「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」患者を対象とした。

なお、この対象疾患は国内の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成 14 年 3 月 27 日) に定義されている「遺伝子治療等臨床研究の対象の要件」にも合致するものである。

ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験及び先進医療 B 臨床研究の選択・除外基準は、大阪大学臨床研究における選択・除外基準及び「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 (TASC)」²⁹⁾ を参考に設定した。大阪大学臨床研究、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相試験及び米国追加第Ⅱ相試験における患者選択基準は、大阪大学臨床試験では Fontaine II 度も含まれるが、その他は重症虚血肢を対象としており、ASO 第Ⅲ相試験、先進医療 B 臨床研究、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験では ABPI、足関節血

圧又は $TcPO_2$ の検査基準値を設定し、より客観的な患者選定を試みた。また、ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験では対象疾患をより正確に選定するため「症例適格性判定委員会」を設置し、登録された全ての被験者の適格性を治験薬投与前に確認した。併用薬及び併用療法については、対象疾患が重症例であることから、既存薬及び既存療法はその一部の薬剤・療法を除き全て併用可能とした。ただし、対象疾患の有効性の評価に影響を与える可能性がある併用薬については、治験期間を通じて使用方法を変えないよう制限を設けた。各試験又は研究ともに重症虚血肢が登録されたが、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験において「壊死を伴う潰瘍」を除外しなかった点が国内での試験又は研究と異なる点であった。さらに、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験では、上記試験と同様に FontaineⅢ度又はⅣ度の重症虚血肢患者を対象とした。

2.5.4.1.3 有効性評価方法

重症虚血肢には FontaineⅢ度と FontaineⅣ度の 2 つの異なる臨床症状が含まれる。そこで、有効性の主要評価項目を FontaineⅢ度では安静時疼痛、FontaineⅣ度では虚血性潰瘍とし、それぞれ「視覚的アナログスケール (VAS) ³⁰⁻³³⁾」及び「潰瘍の大きさ」で評価した。また、米国第Ⅱ相試験では $TcPO_2$ 、虚血性潰瘍の大きさ、VAS、ABPI 等を有効性の評価項目とし、米国追加第Ⅱ相試験では虚血性潰瘍の大きさ、VAS、ABPI 等を有効性の評価項目とした。疼痛を評価する方法として、VAS は現在最も一般的に用いられている手法である ^{34,35)}。VAS において「臨床上意義があると考えられる最小の変化」は 18 mm (95%信頼区間 16~20 mm) と報告されており ³⁶⁾、コラテジェンの臨床試験においては、投与前値から 20 mm 以上減少した場合を「改善」と定義した。虚血性潰瘍の大きさは、ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験及び先進医療 B 臨床研究では最大潰瘍の長径と短径の相乗平均 ($\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$) ³⁷⁻³⁹⁾、大阪大学臨床研究では最大潰瘍の長径で評価した。虚血性潰瘍の「改善」は、臨床的経験則及び他剤の試験評価指標を参考とし ⁴⁰⁾、創傷面積の 50%減少を臨床上意義のある最小の改善とし、「潰瘍径の投与前値から 75%以下へ縮小」と定義した。米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験では潰瘍の面積で評価した。なお、創傷面積の 50%減少を評価指標とすることは、EWMA (European Wound Management Association) から推奨されている ⁴¹⁾。

重症虚血肢の治療目的は、疼痛の軽減、組織欠損部位の治癒、生命予後と QOL の改善である。安静時疼痛と虚血性潰瘍は臨床的には異なる所見であるが、いずれも重症虚血肢において慢性血流不足による虚血肢に生じる症状の表現系であるので、虚血状態の臨床的症状である「安静時疼痛」あるいは「虚血性潰瘍の大きさ」を評価することは有効性の指標として妥当であると判断した。20■年■月■日に実施した初回治験相談では、これらの評価項目の使用について了解を得ている。

ABPI (Ankle Brachial Pressure Index) は足関節部と上腕との収縮期血圧の比であり、0.9~1.3 が正常とされ、下肢の虚血が重症化すると ABPI はより低下し、ABPI が 0.6 以下は中等症、0.3 以下はきわめて重症と診断される。ABPI は副次的指標として用い、投与前値からの 0.1

以上の上昇を「改善」と定義した⁴²⁾。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 大阪大学臨床研究

大阪大学臨床研究は初めてコラテジェンをヒトに投与する臨床検討であり、2つのステージに分けて実施した。第一ステージは非盲検試験での有効性及び安全性を検討し、第二ステージは無作為化用量反応非盲検試験として用量別の有効性及び安全性を検討した。対象は、内科治療無効で血管再建術の適応がない安静時疼痛又は虚血性潰瘍・壊死を有する閉塞性動脈硬化症あるいはバージャー病とし、第二ステージでは重度跛行の閉塞性動脈硬化症あるいはバージャー病も対象とした。

第一ステージは安静時疼痛（FontaineⅢ度）、虚血性潰瘍・壊死（FontaineⅣ度）を有する患者6例に、コラテジェン0.4 mgを対象肢の筋肉内1箇所予備投与し、問題がない場合はその2週後に、1箇所あたり0.5 mgを4箇所（計2 mg）に4週間隔で2回投与した。

第二ステージでは重度の跛行（FontaineⅡb度）、安静時疼痛（FontaineⅢ度）、虚血性潰瘍・壊死（FontaineⅣ度）を有する患者に、無作為に2 mg×2群（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群（1箇所あたり0.5 mgを8箇所に4週間隔で2回投与）8例の2群に割付けた。

両ステージとも有効性の評価時期は初回投与（予備投与は除く）から12週後とし、有効性の評価項目としては虚血性潰瘍の大きさ（潰瘍の長径）、安静時疼痛（VAS）、ABPI、最大歩行距離（トレッドミル運動負荷試験、FontaineⅡb度の患者のみ）等を用いた。

投与後の追跡調査として、初回投与から25箇月後まで（12週後の評価終了後2年間）の長期フォローアップのデータも収集した。

2.5.4.2.2 ASO 第Ⅲ相試験

ASO 第Ⅲ相試験は、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に対するコラテジェンの有効性を検証することを目的とし、虚血性潰瘍の大きさ又は安静時疼痛の改善率を主要評価項目とするプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験として実施した。

本試験の対象が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虚血肢を有する患者であり、さらに対照薬がプラセボであったので以下の対応をした。投与12週後の評価が確定しデータ固定後、1例毎に開鍵することでプラセボに割り付けられた被験者においてコラテジェン投与を希望する場合には、コラテジェンを投与する非盲検試験（ステージ2）に移行できることとした。

併用薬・併用療法は、原則として全て併用可能とした。ただし、安静時疼痛に対する鎮痛剤、虚血性潰瘍に対する薬剤・治療は一部用量の変更に制限を設けた。用法・用量は大阪大学臨床研究の第二ステージ4 mg×2群の投与方法に準じ、1箇所あたり0.5 mgを対象肢の筋肉

内 8 箇所 に 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）としたが、40 例のキーコードが開封された時点で中間解析を実施した。重症虚血肢の主な臨床症状は、FontaineⅢ度では安静時疼痛、FontaineⅣ度では潰瘍と重症度分類毎に異なるが、同一の試験で重症虚血肢に対する薬効を評価するため、本試験ではこれらの評価項目を複合して主要評価項目として評価した。Fontaine 分類を「層」とした Mantel-Haenszel 検定を用いて、各症状改善率（2.5.4.1.3 参照）におけるコラテジェン群のプラセボ群に対する優越性を検証した。なお、有効性の評価は初回投与から 12 週後までとした。追跡調査として、初回投与 12 週後以降も、24 週後、9 箇月後、15 箇月後を行い、次いで 24 箇月後、36 箇月後までのデータを収集した。なお、12 週後の評価終了後個別キーオープンしたことから、プラセボ群の安全性評価は初回投与 12 週後までとした。

2.5.4.2.3 TAO 一般臨床試験

TAO 一般臨床試験は、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を検討することを目的とし、ASO 第Ⅲ相試験と同様に、虚血性潰瘍の大きさの改善率を主要評価項目として実施した。

バージャー病の患者数は全国でも 1 万人程度と極めて限られているため、十分な例数での比較対照試験は困難であることから、試験デザインは非盲検試験とし、目標症例数は 15 例とした。

併用薬・併用療法については、ASO 第Ⅲ相試験と同様に、原則として全て併用可能とした。ただし、安静時疼痛に対する鎮痛剤、虚血性潰瘍に対する薬剤・治療は一部用量の変更に制限を設けた。用法・用量は、大阪大学臨床研究の第二ステージ 4 mg×2 群の投与方法に準じ、1 箇所あたり 0.5 mg を対象肢の筋肉内 8 箇所 に 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 回の投与で効果がみられなかった症例に対して 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。有効性の評価は初回投与から 12 週後までとした。また、投与後の追跡調査として、初回投与 12 週後以降も、24 週後、9 箇月後、15 箇月後を行い、次いで 24 箇月後、36 箇月後までのデータを収集した。

2.5.4.2.4 先進医療 B 臨床研究

先進医療 B 臨床研究は、薬物治療抵抗性で血行再建術の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はバージャー病）患者に対する有効性及び安全性を探索的に検討することを目的とし、6 例を目標に非盲検試験として実施した。

併用薬・併用療法については、ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験と同様に、原則として全て併用可能とした。ただし、安静時疼痛に対する鎮痛剤、虚血性潰瘍に対する薬剤・治療は一部用量の変更に制限を設けた。用法・用量は、対象肢の筋肉内へ 1 箇所あたり 0.5 mg ずつ 8 箇所（合計 4 mg）に、4 週間の間隔をあけて 2 回投与した。初回投与 8 週後において

改善傾向が認められない場合、コラテジェン投与前の状態が悪く一定の症状が残存した場合、あるいは経時的な変化が不安定であった場合には、さらに3回目の投与を実施した。有効性の評価は初回投与から12週後までとした。また、初回投与6箇月後及び12箇月後に追跡調査（来院）を行い、初回投与24箇月後に来院を義務としない安全性確認のための聞き取り調査を行う。

2.5.4.2.5 米国第Ⅱ相試験

米国第Ⅱ相試験は、血行再建術の適応が困難な重症虚血肢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、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験として実施した。

1 箇所あたりの投与量をコラテジェン 0.05 mg とし、対象肢の筋肉内 8 箇所に 2 週間隔で 3 回投与する群（以下、0.4 mg×3 群）、1 箇所あたりの投与量をコラテジェン 0.5 mg とし、対象肢の筋肉内 8 箇所に 4 週間隔で 2 回投与する群（以下、4 mg×2 群）及び 1 箇所あたりの投与量をコラテジェン 0.5 mg とし、対象肢の筋肉内 8 箇所に 2 週間隔で 3 回投与する群（以下、4 mg×3 群）とプラセボ投与群の 4 群（目標症例数：1 群 25 例）とした。

本試験の投与方法は、国内で実施した ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験と異なった。国内試験では個々の症例の虚血部位に応じて投与部位を決定したが、本試験の投与部位は治験実施計画書で定めた大腿 4 箇所、下腿 4 箇所の固定部位とした。閉塞性動脈硬化症の適応を有する治療薬、治療法は原則として全て併用可能とした。ただし、鎮痛剤については用量を変更しないこととした。

有効性の評価は初回投与から 6 箇月後まで、追跡調査は初回投与から 12 箇月後までとした。

2.5.4.2.6 米国追加第Ⅱ相試験

米国追加第Ⅱ相試験は、血行再建術の適応が困難な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、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験として実施した。

用法・用量は、対象肢の筋肉内 1 箇所あたりの投与量をコラテジェン 0.5 mg とし 8 箇所に 2 週間隔で 3 回投与する群（4 mg×3 群）と、プラセボを 2 週間隔で 3 回投与する群（プラセボ群）の 2 群を設定した。投与部位は、国内試験と同様に虚血の状態により被験者毎に決定した。鎮痛剤については用量を変更しないこととし、その他の併用薬及び併用療法は全て併用可能とした。

有効性の評価は初回投与から 6 箇月後まで、追跡調査は初回投与から 12 箇月後までとした。

2.5.4.2.7 米国第Ⅱb相パイロット試験

米国第Ⅱb相パイロット試験は、血行再建術の適応がない閉塞性動脈硬化症においてコラテジェンの投与回数を 2 週毎に 4 回投与（1 レジメ）を約 13 箇月間で 4 レジメ（16 回投与）

とした新たな投与方法での実施可能性と安全性の評価を非盲検で実施した。コラテジェンの用法及び1回あたりの用量は、米国追加第Ⅱ相試験と同様とした。

2.5.4.2.8 国際共同第Ⅲ相試験

国際共同第Ⅲ相試験は、北米と欧州の11箇国において、血行再建術の適応がない閉塞性動脈硬化症における下肢切断と死亡を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検比較試験として実施した。コラテジェンの用法用量は、米国第Ⅱb相パイロット試験と同様とした。

2.5.4.3 臨床試験成績概要

2.5.4.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

各試験及び研究の個々の結果については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記述した。米国での試験には、薬効評価に適さない潰瘍を有する患者が登録されていた可能性があり、かつ米国第Ⅱ相試験ではコラテジェン投与方法の相違もあった（2.7.3.2.7 項）。このことから、米国での試験は、臨床症状の適切な評価を行うことは困難であると判断し、個別に評価することにした。さらに、米国第Ⅱb相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験は、投与回数と主要評価項目が異なるので、本項では国内での4つの試験及び研究を中心に記述する。

国内での4つの試験及び研究では77例にコラテジェンが投与され、プラセボが15例に投与された。申請用法用量及び性能である4mg×2回投与の患者背景（2.7.3.3.1.1 項）は、コラテジェン投与では、閉塞性動脈硬化症が45例、バージャー病が11例で、全体的に男性が多かった。TAO 一般臨床試験では、病態特性から被験者選択基準で若年者を許容したので平均年齢が低かった。大阪大学臨床研究及びASO 第Ⅲ相試験のステージ2でFontaineⅡ度が4例及び2例対象となったが、それ以外はFontaineⅢ度及びFontaineⅣ度であった。VASで評価した安静時疼痛の平均は、大阪大学臨床研究ではFontaineⅡ度が多いために10mm程度であったが、それ以外は34～76mmであった。最大潰瘍の大きさの平均は、大阪大学臨床研究では計測法が異なるが、10～40mmであった。ABPIの平均は閉塞性動脈硬化症では0.3～0.46と下肢動脈病変を示す数値であり、薬効評価に適切な症例が組み入れられていると考えた。プラセボ投与は全例閉塞性動脈硬化症であった。

2.5.4.3.2 国内臨床成績

1) 虚血性潰瘍

国内で実施された各試験及び研究における申請用法用量（4mg×2回投与）での初回投与12週後の潰瘍改善例数（潰瘍径が75%以下への短縮）、潰瘍消失例数及び潰瘍径とその変化率を、表2.5.4-1及び表2.5.4-2に示した。

閉塞性動脈硬化症においては、コラテジェン投与16例全例に改善が認められ、バージャー病においては、コラテジェン投与9例中6例（66.7%）で改善が認められた。また、大阪大学臨床研究のバージャー病1例では潰瘍の改善はみられなかったが、この1例を除くと潰

瘍変化率の平均は 54～100%の減少であった。一方、プラセボが投与された閉塞性動脈硬化症では、潰瘍改善率（33.3%）及び潰瘍変化率（14.7%）ともにコラテジェン投与より劣っていた。バージャー病ではプラセボ対照の二重盲検比較試験は実施されていない。

ASO 第Ⅲ相試験のステージ 1 及びステージ 2 においては、最終評価時にそれぞれ 4 例及び 3 例で潰瘍は完全消失し、また TAO 一般臨床試験においても 5 例で潰瘍は完全消失し、計 25 例中 12 例（48.0%）と約半数の潰瘍が完全消失した。一方、プラセボでは 6 例中 1 例（16.7%）の潰瘍消失であった。

以上のことから、虚血性潰瘍に対する本品の有効性が認められた。

表 2.5.4-1 各試験における潰瘍改善例数

対象疾患	閉塞性動脈硬化症									
	評価資料					参考資料				
	ASO第Ⅲ相試験		ステージ1		ステージ2		先進医療B 臨床研究		大阪大学 臨床研究	
ステージ1 プラセボ (6例) ²⁾	4 mg×2回 (11例)	4 mg×2回 (3例)	4 mg×2回 (11例)	4 mg×2回 (3例)	4 mg×2回 (11例)	4 mg×2回 (3例)	4 mg×2回 (0例)	4 mg×2回 (0例)	4 mg×2回 (16例)	4 mg×2回 (9例)
改善例数 ¹⁾ (初回投与12週後)	2 (33.3%)	11 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (-%)	2 (100.0%)	16 (100.0%)	6 (66.7%)
完全潰瘍消失例数	1 (16.7%)	4 (36.4%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (-%)	0 (0.0%)	7 (43.8%)	5 (55.6%)

1) ASO第Ⅲ相試験、TAO一般臨床試験、先進医療B臨床研究は「√ (長径×短径)」が投与前値の75%以下への縮小」、大阪大学臨床研究は「長径が投与前値の75%以下への縮小」を示す。

2) ステージ1中間解析対象外の1例を含む

表 2.5.4-2 各試験における潰瘍変化率

対象疾患	閉塞性動脈硬化症									
	評価資料					参考資料				
	ASO第Ⅲ相試験		ステージ1		ステージ2		先進医療B 臨床研究		大阪大学 臨床研究	
ステージ1 プラセボ (6例) ²⁾	4 mg×2回 (11例)	4 mg×2回 (11例)	4 mg×2回 (11例)	4 mg×2回 (3例)	4 mg×2回 (3例)	4 mg×2回 (2例)	4 mg×2回 (0例)	4 mg×2回 (0例)	4 mg×2回 (16例)	4 mg×2回 (9例)
投与前 ¹⁾	平均±標準偏差	10 190±4 5894	9 678±6 3561	16 759±11 0098	-	14 500±4 9497	11 608±7 3405	14 607±6 7668	-	40 000±-
中央値 (最小値～最大値)	11 322 (4 42～14 66)	7 483 (1 38～23 24)	16 432 (5 92～27 93)	-	-	14 500 (11 00～18 00)	11 479 (1 38～27 93)	13 131 (5 93～26 53)	-	40 000 (40 00～40 00)
最終評価時 ¹⁾ (初回投与12週後)	平均±標準偏差	13 560±11 0874	3 329±3 7519	0 000±0 0000	-	7 000±4 2426	3 164±3 8169	6 486±11 0421	-	40 000±-
中央値 (最小値～最大値)	11 459 (0 00～29 46)	1 661 (0 00～9 25)	0 000 (0 00～0 00)	0 000 (0 00～0 00)	-	7 000 (4 00～10 00)	1 610 (0 00～10 00)	0 000 (0 00～30 00)	-	40 000 (40 00～40 00)
変化率 (%)	平均±標準偏差	14 7±71 85	-69 5±27 60	-100 0±0 00	-	-54 0±13 57	-73 3±26 88	-69 8±45 48	-	0 0±-

1) ASO第Ⅲ相試験、TAO一般臨床試験、先進医療B臨床研究は「√ (長径×短径(mm))」、大阪大学臨床研究は「長径(mm)」を示す。

2) ステージ1中間解析対象外の1例を含む

2) 安静時疼痛

国内で実施された各試験及び研究における申請用法用量（4 mg×2 回投与）での安静時疼痛（VAS）改善例数（投与前から VAS の 20mm 以上の減少）及び安静時疼痛の変化量を、表 2.5.4-3 及び表 2.5.4-4 に示した。

安静時疼痛は FontaineⅢ度における主要評価項目としたが、FontaineⅣ度における下肢虚血に伴う安静時疼痛についても副次的に評価したので、本項では FontaineⅢ度もしくは投与前の VAS が 20 mm 以上の FontaineⅣ度の症例を併合して評価対象とした。

最終評価時において、閉塞性動脈硬化症及びバージャー病を合わせた 44 例中 20 例 (45.5%) に改善が認められた。VAS の変化量の平均は、閉塞性動脈硬化症では 22.7 mm の改善、バージャー病では 25.4 mm の改善と、いずれも 20 mm を上回っていた。特に、ASO 第Ⅲ相試験で 2 例、TAO 一般臨床試験で 1 例の計 3 例においては、最終評価時に安静時疼痛が完全消失していた。一方、プラセボでは 14 例中 5 例 (35.7%) の安静時疼痛改善率であり、完全消失はなかった。

以上のことから、安静時疼痛に対する本品の効果が認められた。

表 2.5.4-3 各試験における安静時疼痛改善例数

対象疾患	閉塞性動脈硬化症									
	評価資料					参考資料				
	ASO第Ⅲ相試験					先進黨療B臨床研究				
試験	ASO第Ⅲ相試験					先進黨療B臨床研究				
	ステージ1 プラセボ (14例)	ステージ1 4 mg×2回 (25例)	ステージ2 4 mg×2回 (8例)	ステージ2 4 mg×2回 (1例)	ステージ2 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)
改善例数 ¹⁾ (初回投与12週後)	5 (35.7%)	13 (52.0%)	2 (25.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	17 (48.6%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)
3 (33.3%)										

ASO第Ⅲ相試験はFontaineⅢ度と投与前値が20 mm以上のFontaineⅣ度 (中間解析対象外症例を含む)、TAO一般臨床試験は投与前値が20 mm以上、大阪大学臨床研究はFontaineⅢ度もしくは投与前値が20 mm以上のFontaineⅣ度、先進黨療B臨床研究はFontaineⅢ度の症例

1) ASO第Ⅲ相試験、TAO一般臨床試験及び先進黨療B臨床研究は20 mm以上の改善、大阪大学臨床研究は2 cm以上の改善

表 2.5.4-4 各試験における安静時疼痛 (VAS) の変化量

対象疾患	閉塞性動脈硬化症									
	評価資料					参考資料				
	ASO第Ⅲ相試験					先進黨療B臨床研究				
試験	ASO第Ⅲ相試験					先進黨療B臨床研究				
	ステージ1 プラセボ (14例)	ステージ1 4 mg×2回 (25例)	ステージ2 4 mg×2回 (8例)	ステージ2 4 mg×2回 (1例)	ステージ2 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)	先進黨療B 臨床研究 4 mg×2回 (1例)
投与前 (mm)	平均 ± 標準偏差 66.6 ± 19.84	60.2 ± 18.15	56.1 ± 26.43	87.0 ± -	65.0 ± -	60.2 ± 20.05	55.7 ± 11.98	43.0 ± -	47.5 ± 38.89	52.4 ± 17.43
中央値 (最小値～最大値)	69.5 (25～91)	63.0 (20～88)	50.0 (29～95)	87.0 (87～87)	65.0 (65～65)	63.0 (20～95)	50.5 (44～74)	43.0 (43～43)	47.5 (20～75)	49.0 (20～75)
最終評価時 (mm) (初回投与12週後)	平均 ± 標準偏差 49.2 ± 30.84	37.2 ± 27.40	41.6 ± 28.99	37.0 ± -	10.0 ± -	37.5 ± 27.00	24.5 ± 24.52	26.0 ± -	35.0 ± 35.36	27.0 ± 23.51
中央値 (最小値～最大値)	44.5 (1～93)	35.0 (0～94)	43.0 (7～91)	37.0 (37～37)	10.0 (10～10)	36.0 (0～94)	22.5 (0～61)	26.0 (26～26)	35.0 (10～60)	26.0 (0～61)
変化量 (mm)	平均 ± 標準偏差 -17.4 ± 17.81	-23.0 ± 23.44	-14.5 ± 10.38	-50.0 ± -	-55.0 ± -	-22.7 ± 21.87	-31.2 ± 15.79	-17.0 ± -	-12.5 ± 3.54	-25.4 ± 15.26

ASO第Ⅲ相試験はFontaineⅢ度と投与前値が20 mm以上のFontaineⅣ度 (中間解析対象外症例を含む)、TAO一般臨床試験は投与前値が20 mm以上、大阪大学臨床研究はFontaineⅢ度もしくは投与前値が20 mm以上のFontaineⅣ度、先進黨療B臨床研究はFontaineⅢ度の症例

3) ABPI

国内で実施された各試験及び研究における申請用法用量（4 mg×2 回投与）での ABPI 改善（投与前値から 0.1 以上の上昇）例数及び ABPI 変化量を、表 2.5.4-5 及び表 2.5.4-6 に示した。

FontaineⅢ度またはⅣ度で、治験薬投与前の ABPI が 0.6 以下であった被験者について評価した。最終評価時の ABPI は、閉塞性動脈硬化症とバージャー病を合わせて 40 例中 17 例（42.5%）に ABPI で 0.1 以上の改善が認められ、変化量の平均は閉塞性動脈硬化症では 0.095、バージャー病では 0.111 であった。

表 2.5.4-5 各試験における ABPI 改善例数

管理番号: EFFB202_06/2017-09-07															
対象疾患		閉塞性動脈硬化症													
		評価資料					バレージャー病								
		試験		ASO第Ⅲ相試験			先進医療B 臨床研究		全体		評価資料		参考資料		
		ステージ1 プラセボ (14例)	ステージ1 4 mg×2回 (26例)	ステージ2 4 mg×2回 (5例)	4 mg×2回 (1例)	4 mg×2回 (2例)	4 mg×2回 (34例)	4 mg×2回 (4例) ²⁾	4 mg×2回 (0例) ²⁾	4 mg×2回 (2例)	4 mg×2回 (6例)	TAO一般 臨床試験	先進医療B 臨床研究	大阪大学 臨床研究	全体
改善例数 ¹⁾ (初回投与12週後)		6 (42.9%)	12 (46.2%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	15 (44.1%)	1 (25.0%)	- (-.%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)				

1) ABPI 0.1以上の改善
2) 投与前値が0.6を超える症例およびFontaine分類Ⅲ未満の症例を除く
ASO第Ⅲ相試験は中間解析対象外症例を含む

表 2.5.4-6 各試験における ABPI 変化量

管理番号: EFB201_06/2017-09-07											
対象疾患	閉塞性動脈硬化症						パーリジャー病				
	試験	評価資料				参考資料	全体	評価資料			参考資料
		ASO第Ⅲ相試験		先進医療B 臨床研究	TAO一般 臨床試験			先進医療B 臨床研究	大阪大学 臨床研究		
投与前	ステージ1 プラセボ (14例)	ステージ1 4 mg×2回 (26例)	ステージ1 4 mg×2回 (5例)	ステージ2 4 mg×2回 (2例)	4 mg×2回 (1例)	4 mg×2回 (2例)	4 mg×2回 (34例)	4 mg×2回 (4例)	4 mg×2回 (0例)	4 mg×2回 (2例)	全体
	平均±標準偏差	0.341 ± 0.1550	0.285 ± 0.1384	0.378 ± 0.1077	0.430 ± -	0.433 ± 0.0530	0.312 ± 0.1362	0.396 ± 0.1113	-	0.443 ± 0.1167	0.412 ± 0.1036
	中央値 (最小値～最大値)	0.398 (0.00～0.56)	0.314 (0.00～0.49)	0.403 (0.26～0.49)	0.430 (0.43～0.43)	0.433 (0.40～0.47)	0.338 (0.00～0.49)	0.370 (0.30～0.54)	-	0.443 (0.36～0.53)	0.389 (0.30～0.54)
	最終評価時 (初回投与12週後)	0.438 ± 0.1262	0.390 ± 0.1673	0.434 ± 0.1173	0.490 ± -	0.523 ± 0.0672	0.407 ± 0.1560	0.468 ± 0.0775	-	0.633 ± 0.3854	0.523 ± 0.2013
変化量	中央値 (最小値～最大値)	0.464 (0.15～0.64)	0.386 (0.00～0.82)	0.424 (0.28～0.61)	0.490 (0.49～0.49)	0.523 (0.48～0.57)	0.419 (0.00～0.82)	0.471 (0.39～0.54)	-	0.633 (0.36～0.91)	0.471 (0.36～0.91)
	平均±標準偏差	0.097 ± 0.1438	0.105 ± 0.1201	0.055 ± 0.1168	0.060 ± -	0.090 ± 0.0141	0.095 ± 0.1137	0.072 ± 0.1184	-	0.190 ± 0.2687	0.111 ± 0.1630

投与前値が0.6を超える症例およびFontaine分類Ⅲ未満の症例を除く
ASO第Ⅲ相試験は中間解析対象外症例を含む

4) 4mg×3 回投与の評価

国内試験及び研究でのコラテジェン 4 mg×3 回投与は、TAO 一般臨床試験の 2 例及び先進医療 B 臨床研究の 4 例で実施された。このうち TAO 一般臨床試験の 1 例は対象疾患外のため評価対象外となったので 4 mg×3 回投与の有効性は総計 5 例で評価された。例数が多いのではないので合算した潰瘍、安静時疼痛及び ABPI の改善率は、各々 50.0% (2 例中 1 例)、50.0% (4 例中 2 例)、100.0% (1 例中 1 例) であった。4 mg×3 回投与については検討例数が多いのではないので明確ではないが、4 mg×2 回投与で臨床症状が残存する場合は、実施する科学的合理性があると考えられる。

5) 先進医療 B 臨床研究の評価

先進医療 B 臨床研究と国内臨床試験及び研究とのコラテジェン投与 12 週後の安静時疼痛 (VAS) 又は潰瘍の改善率、FontaineⅢ度及びⅣ度の安静時疼痛改善率、FontaineⅣ度の潰瘍改善率並びに FontaineⅢ度及びⅣ度の ABPI の改善を評価した。

閉塞性動脈硬化症 2 例及びバージャー病 4 例での検討であり、安静時疼痛又は潰瘍の改善率は、75.0% (4 例中 3 例) であった。副次評価もあわせると、重症虚血肢の臨床症状である潰瘍、安静時疼痛あるいは ABPI それぞれにおいて改善効果がみられた。[REDACTED]

[REDACTED] と考えられる。

2.5.4.3.3 外国臨床成績

1) 米国第Ⅱ相試験での部分集団

有効性解析対象集団 93 例 (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) において、評価項目のひとつである初回投与から 6 箇月後の TcPO₂ の平均変化量では、群間に有意な差は認められなかった。しかし、初回投与前の 30 日間の観察期間中に 15 mmHg 以上の TcPO₂ の改善が認められた症例を除外した層別解析では、投与前の TcPO₂ を共変量として群間比較で有意差を認め (p=0.040)、4 mg×3 群においてプラセボ群に対し有意な上昇がみられた (p=0.017)。

2) 米国追加第Ⅱ相試験での部分集団

治験薬の投与を完了した 24 例 (コラテジェン群 18 例及びプラセボ群 6 例) から、国内医学専門家による判定により、薬効評価に適さない潰瘍を有する症例 9 例を除く 15 例 (コラテジェン群 11 例及びプラセボ群 4 例) での投与 3 箇月後における潰瘍の変化は、コラテジェン群では 3 例で潰瘍が完全に消失したが、プラセボ群で消失した症例はなかった。投与 3 箇月後における最大潰瘍の改善率 (面積の縮小率 50%以上を改善) は、コラテジェン群 40.0% (4/10 例)、プラセボ群 50.0% (2/4 例) であった。

2.5.4.3.4 長期有効性

1) 安静時疼痛及び潰瘍改善並びに Fontaine 分類の推移

大阪大学臨床研究の追跡調査はコラテジェン投与 25 箇月、ASO 第Ⅲ相試験（ステージ 1 及びステージ 2）及び TAO 一般臨床試験の追跡調査は、コラテジェン投与 15 箇月後までにおける虚血性潰瘍の大きさ及び安静時疼痛（VAS）が評価され、いずれの試験においても、初回投与 12 週後までに改善がみられた症例では、概ね 25 箇月あるいは 15 箇月後までにおいても改善が維持される傾向にあり、コラテジェンによる治療効果は比較的長期間持続する可能性が示唆された。

また、ASO 第Ⅲ相試験の追跡調査における Fontaine 分類の変化は、ステージ 1 追跡調査 15 箇月後（18 例）では投与前と比較して、5 例中 2 例が FontaineⅣ度からⅡ度あるいはⅠ度に、13 例中 2 例が FontaineⅢ度からⅡ度に改善した。ステージ 2 追跡調査 15 箇月後（6 例）では投与前と比較して変化はなかった。

2) 下肢及び生命予後

ASO 第Ⅲ相試験（ステージ 1 及びステージ 2）の治療期から追跡調査終了まで（15 箇月間）の大切断は、38 例中 2 例（5.3%）、投与 15 箇月から 36 箇月までに 1 例にのみみられた。

TAO 一般臨床試験の治療期から追跡調査終了まで（15 箇月間）の大切断は、9 例中 1 例（11.1%）にみられた。投与 15 箇月から 36 箇月後までは大切断はなかった。

さらに、ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験、大阪大学臨床研究、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験でコラテジェンが投与された被験者における、最近までの下肢切断及び死亡についての追加予後調査を実施した。ASO 第Ⅲ相試験での追加予後調査（初回投与から最長 13 年後）では、26 例中 6 例は大切断なしの生存で、大切断は 1 例で死亡は 11 例であった。TAO 一般臨床試験での追加予後調査（初回投与から最長 13 年後）では、7 例中 4 例は大切断なしの生存で、大切断は 1 例で死亡は 0 例であった。大阪大学臨床研究では 5 名において両下肢が対象となったため、追加予後調査（初回投与から最長 16 年後）では 20 例（15 名）のうち 9 例（8 名）は大切断なしの生存で、大切断は 1 例（1 名）で死亡は 3 例（2 名）であった。米国第Ⅱ相試験の追加予後調査（初回投与から最大 13 年後）では、20 例中 3 例は大切断なしの生存で、死亡は 9 例であり、米国追加第Ⅱ相試験の追加予後調査（初回投与から最大 6 年後）では、5 例中死亡は 3 例であった。米国第Ⅱb 相パイロット試験では、18 箇月後の下肢切断なしの生存の推定値は 18 箇月後で 0.57（95%信頼区間：0.22-0.81）であった。また、国際共同第Ⅲ相試験における下肢大切断及び死亡までの期間の中央値は、プラセボ群 381 日に比しコラテジェン群 505 日と長かった。

既存の内科的治療が無効で血行再建術が困難な重症虚血肢を対象とした ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験での大切断なしの生存は、初回投与 36 箇月間で各々 38 例中 24 例（63.2%）及び 9 例中 6 例（66.7%）であり、その後の追加予後調査では ASO 第Ⅲ相試験で 6 例、TAO 一般臨床試験で 4 例が初回投与から 10 年以上でも大切断なしの生存であった。

これらのことから、コラテジェンによる下肢大切断回避率は臨床的に評価しうると考える。

2.5.4.4 申請する用法・用量の妥当性

本製造販売承認申請におけるコラテジェンの用法・用量（案）は次のとおりである。

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0.5 mgを8カ所に4週間間隔で2回筋肉内投与する（1回総計4 mg）。なお、臨床症状が残存する場合は、2回投与後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3 mLとし、投与対象筋が小さい場合には2 mLまで減じてよい。

コラテジェンの用法・用量設定の経緯及び根拠を以下に示す。

1) 大阪大学臨床研究における用法・用量設定の経緯

大阪大学臨床研究は、国内外において初めてコラテジェンの臨床評価が検討された研究であり、用法・用量又は使用方法是以下の研究開始時の知見に基づいて設定された。

- (1) ラット下肢虚血モデルで、HGF プラスミド投与量を0.1 mg (0.1 mg×1箇所)、0.25 mg (0.25 mg×1箇所) 及び0.5 mg (0.5 mg×1箇所) として検討した結果、1箇所0.25 mg以上の投与で有意な血管数の増加及び血流量の増加が認められた⁴³⁾。
- (2) ウサギの下肢虚血モデルで、投与箇所数を4箇所として検討した。HGF プラスミド1 mg (0.25 mg×4箇所) 及び2 mg (0.5 mg×4箇所) を投与した結果、2 mg投与で有意な血管造影スコアの上昇及び血流量の増加が認められた⁴³⁾。
- (3) 米国タフツ大学における重症虚血肢を対象とした VEGF165 プラスミドを用いた遺伝子治療臨床研究で、明らかな血管新生と治療効果が認められたのが2 mg (0.5 mg×4箇所) であった⁴⁴⁾。
- (4) 米国タフツ大学 Isner らは、HGF による血管新生作用は VEGF165 による血管新生作用よりも強力であることをウサギ下肢虚血モデルで示した⁴⁵⁾。

大阪大学臨床研究の立案当時は、タフツ大学での VEGF165 プラスミドの臨床研究以外、HGF と性質が類似した血管新生因子を用いたプラスミド DNA による遺伝子治療における、普遍的な投与プロトコールは報告されていなかった。コラテジェンでは VEGF165 プラスミドと同等かそれ以上の治療効果が得られると考え、投与箇所数とともに、投与する部位、投与間隔及び投与回数はタフツ大学のプロトコールに基づき、ヒトへ初めて適用する際の投与計画を「1回あたりコラテジェン2 mg (0.5 mg×4箇所) を4週間隔で2回投与」と設定した。1箇所の投与液量は1.5～3 mLとした。なお、4 mg (0.5 mg×8箇所) を4週間隔で2回投与についても検討された。

2) 治験における用法・用量設定の経緯

アンジェス MG 株式会社（現アンジェス株式会社）によるコラテジェンの臨床開発は、大阪大学臨床研究の開始後に本格的に着手され、大阪大学臨床研究の実施時点においてはコラテジェンの製造販売承認申請を目的とした非臨床試験は十分には実施されておらず、大阪大学臨床研究と平行して非臨床試験での検討が進められた。

- (1) ウサギを用いた投与液濃度及び投与液量の検討結果により、コラテジェンの筋肉内投与時におけるヒト HGF の発現は、投与液濃度及び投与液量の両方に依存することを示した。このことから、臨床で予定される投与液濃度及び投与液量（1 箇所あたり 0.5 mg/3 mL あるいは 2 mL）におけるコラテジェンの筋肉内投与は、薬理作用を発現するために必要なヒト HGF の発現を誘導することができると考えられた。（2.6.2.2.4.1 及び 2.6.2.2.4.2 参照）
- (2) コラテジェンと同じ p β -gal 骨格にヒト HGF 遺伝子の代わりに β -ガラクトシダーゼ（LacZ）遺伝子を組み込んだ p β -gal/LacZ プラスミド DNA を用いたラット筋肉組織中の発現範囲の検討から、プラスミド DNA 由来のたん白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局限することが推察された。（2.6.2.2.4.4 参照）
- (3) ウサギを用いたヒト HGF 発現期間の検討では、コラテジェンによるヒト HGF の発現は投与 7 日後に最大となり、28 日後にほとんど消失することが示された。コラテジェンの筋肉内投与によるヒト HGF の発現は短期間であると推察され、初回投与による効果が不十分だった場合には、追加投与により補充的な効果が期待できると考えられた。（2.6.2.2.4.3 参照）
- (4) ラット、サルなどを用いて実施した非臨床安全性試験の成績から、1 回投与総量 4 mg（0.5 mg $\times$ 8 箇所）を 4 週間の間隔をあけて 2~3 回筋肉内投与という臨床で予定される用法・用量において、重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。（2.6.6.3 参照）
- (5) 大阪大学臨床研究の第二ステージでは、コラテジェンの 1 箇所あたり 0.5 mg を虚血下肢の 4 箇所に分けて投与する群（2 mg $\times$ 2 群）と、1 箇所あたり 0.5 mg を虚血下肢の 8 箇所に分けて投与する群（4 mg $\times$ 2 群）の 2 群（各群 8 例）において、治療効果は両群とも良好な成績が確認され、安全性においても両群に差は認められなかった。（2.7.6.1 参照）

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 4 mg（0.5 mg $\times$ 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 3 mL と考えた。TAO

一般臨床試験の用法・用量も同様に、1回あたり 4 mg (0.5 mg×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 回の投与で効果がみられなかった患者等に対して 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。

3) 臨床試験成績からの用法・用量の妥当性

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 回あたりコラテジェン 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 臨床研究では、2 回投与で効果が不十分な場合等は 3 回目の投与を行ったところ、潰瘍、安静時疼痛あるいは ABPI のいずれかの改善効果がみられた。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、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。

以上から、1 箇所あたりの投与量、投与液量、投与箇所数及び投与間隔それぞれの適切性が非臨床及び臨床的側面から確認され、申請用法・用量は妥当であると判断した。

2.5.4.5 臨床的意義

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）において、虚血肢の筋肉内へコラテジェン 4 mg を 4 週間隔で 2 回投与することによる有効性は、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とした検証試験（ASO 第Ⅲ相試験）で、潰瘍又は安静時疼痛改善においてプラセボに比較して有意に優ることが示された。さらに、既存の内科的治療が無効なバージャー病において潰瘍及び安静時疼痛の改善効果を示した。また、これらの試験を含む国内での試験及び研究の併合成績では、コラテジェン 4 mg×2 回投与で潰瘍は閉塞性動脈硬化症 16 例全例で改善し、バージャー病 9 例中 6 例 (66.7%) で改善した。さらに、潰瘍消失は、閉塞性動脈硬化症 16 例中 7 例 (43.8%)、バージャー病 9 例中 5 例 (33.6%) でみられた。安静時疼痛は閉塞性動脈硬化症 35 例中 17 例 (48.6%) で改善し、バージャー病 9 例中 3 例 (33.3%) で改善した。ABPI は閉塞性動脈硬化症 34 例中 15 例 (44.1%) で改善し、バージャー病 6 例中 2 例 (33.3%) で改善した。閉塞性動脈硬化症あるいはバージャー病において、コラテジェン 4 mg×2 回投与で潰瘍、安静時疼痛あるいは ABPI のいずれかの改善がみられたものは、50 例中 38 例 (76.0%) であった。また、コラテジェン 4 mg×3 回投与された 4 例では、3 例において潰瘍、安静時疼痛あるいは ABPI のいずれかの改善がみられた。これらを総合すると、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慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）において、コラテジェンは潰瘍及び安静時疼痛の臨床症状を改善することが示されたと考えられる。また、この改善効果は投与後長期間（15 箇月後あるいは 25 箇月後まで）維持されていた。さらに、ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験での 47 例

における、初回投与後 36 箇月までの投与対象肢の大切断例は 4 例（8.5%）と低率であり、投与後 10 年以上の追跡調査でも、大切断なしの生存が 33 例中 10 例（30.3%）と重症虚血肢に対する長期効果は既報¹⁷⁾と比較しても高かった。

重症虚血肢において、血行再建術と比べて低侵襲で、外来による 4 週間隔 2 回の筋肉内投与で、長期に渡る潰瘍あるいは安静時疼痛の改善を示し、長期予後で大切断の回避が期待できる結果であったことは、臨床的アンメットニーズを充足するものと考ええる。コラテジェンは、「慢性動脈閉塞症のうち既存の標準的な薬物治療の効果が不十分で、血行再建術が選択されない重症虚血肢患者」に対し、日本で初めて有効性が示された遺伝子治療用製品に分類される再生医療等製品であり、その臨床的意義は高いと考えられる。

2.5.4.6 申請適応症以外の臨床試験

1) 米国 IHD 第 I 相試験

米国において虚血性心疾患に対するコラテジェン心筋内投与の安全性を検討する目的で、第 I 相試験を実施した。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、投与 12 箇月後まで安全性と有効性を評価した。

その結果、安全性についてはコラテジェン 4 mg までの忍容性に問題はみられなかった。有効性については例数が少数であり、明確な結論は得られなかった。

2) その他の試験

2013 年 10 月から、原発性リンパ浮腫患者を対象としたコラテジェン下肢筋肉内投与による第 I/II 相臨床試験を開始し 19 例が登録された。コラテジェンは、0.4 mg あるいは 4 mg を 2 週間隔で 3 回投与した。治験薬初回投与日から 3 年後までの安全性に関する長期観察を継続しており、20 ■ 年 12 月までに重篤な有害事象は、3 例 3 件（大腸腺腫 1 例、蜂巣炎 2 例）が報告されているが、いずれもコラテジェンとの因果関係は否定された。さらに、2014 年 9 月から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 相試験が計画されたが、症例は登録されず 20 ■ 年 ■ 月に治験中止届を提出した。【2.7.4.2.1.1.7 参照】

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の計画

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

申請対象疾患である慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）におけるコラテジェンの安全性は、国内で実施した ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験、外国で実施した米国第Ⅱ相試験、米国追加第Ⅱ相試験、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験並びに医師主導研究である大阪大学臨床研究及び先進医療 B 臨床研究の 8 つの試験及び研究で評価された。また、虚血性心疾患を対象とした安全性が、米国 IHD 第Ⅰ相試験で評価された。これらの試験及び研究の概要を表 2.5.1-2 に示した。

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、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験を安全性の評価資料とし、医師主導研究として実施された大阪大学臨床研究は参考資料として用いた。

なお、米国 IHD 第Ⅰ相試験の成績については、20 年 月 日の PMDA との医薬品追加相談において、 に基づき、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「2.7.4 臨床的安全性の概要」に記述しており、申請の対象外疾患での評価であることから本書では特別な記述はしない。

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

各試験及び研究の安全性観察期間を図 2.5.5-1 に示した。

ASO 第Ⅲ相試験のステージ 1 では、治療期は二重盲検で 12 週間の観察を行い、その後、被験者毎に開鍵され、コラテジェン群においては、さらに非盲検で 12 箇月間追跡調査（通算 15 箇月間）され、プラセボ群はステージ 2 に移行した。ASO 第Ⅲ相試験のステージ 2 ではステージ 1 のプラセボ群を対象に非盲検でコラテジェンを投与し、15 箇月間観察された。TAO 一般臨床試験では非盲検で 15 箇月間観察された。米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験では二重盲検で 12 箇月間観察された。大阪大学臨床研究では非盲検で 25 箇月間観察された。また、先進医療 B 臨床研究では、12 週間の観察時点のデータを安全性評価に供した。米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験では、コラテジェンの投与回数を変更し、18 箇月間観察の後、追加で予後調査を実施することにした。しかしながら、国際共同第Ⅲ相試験は試験途中で被験者登録の中止と開鍵が行われたので、実際の観察期間は予定より短くなっている。

なお、ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験では、臨床試験における追跡調査 15 箇月以降に、治験外として 21 箇月間の長期予後調査を実施したので、上記と区別して 15 箇月以降 36 箇月後までの長期安全性を評価した。

			12週 (3箇月)	6箇月	12箇月	15箇月	18箇月	24箇月	25箇月	36箇月
ASO第Ⅲ相試験	ステージⅠ	中間解析対象	28例	コラテジェン群	治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)		
			13例	プラセボ群 ¹⁾	治療期					
		中間解析対象外	1例	コラテジェン群	治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)		
		2例	プラセボ群 ²⁾	治療期						
	ステージⅡ	10例	1)から9例、2)から1例が移行		治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)		
	TAO一般臨床試験			10例	治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)		
	米国第Ⅱ相試験			78例	コラテジェン群	治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)	
				26例	プラセボ群	治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)	
	米国追加第Ⅱ相試験			21例	コラテジェン群	治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)	
				6例	プラセボ群	治療期	追跡調査		長期予後調査 (治験外)	
先進医療B臨床研究			6例		治療期	追跡調査		予後調査		
米国第Ⅱb相パイロット試験			10例		治療期			予後調査		
国際共同第Ⅲ相試験			23例	コラテジェン群	治療期			予後調査		
			23例	プラセボ群	治療期			予後調査		
大阪大学臨床研究			22例		治療期	追跡調査				
米国IHD第Ⅰ相試験			9例		治療期	追跡調査				

図 2.5.5-1 各試験及び研究の安全性観察期間

有害事象の評価方法を表 2.5.5-1 に示した。治験薬投与以降に発現したあらゆる好ましくない事象を有害事象として扱った。有害事象の程度については、いずれの試験及び研究においても軽度、中等度、高度の3分類で判定し、外国4試験の Mild、Moderate、Severe をそれぞれ軽度、中等度、重度として集計した。有害事象の関連性については、試験あるいは研究医師により評価され、ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験ではアンジェス株式会社でも関連性を評価したが、国内試験及び研究での「明確にあり」、「多分あり」、「可能性あり」及び「不明」、外国試験の Likely Related 及び Possibly Related に該当する有害事象をコラテジェンあるいはプラセボとの因果関係を否定できない有害事象とした。また、因果関係を否定できない有害事象として報告された悪性腫瘍については、先進医療 B 臨床研究、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験を除き第三者専門家により構成される安全性評価委員会で個別評価された。

表 2.5.5-1 有害事象の評価方法

	大阪大学臨床研究	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	米国第Ⅱb 相パイロット試験 国際共同第Ⅲ相試験
有害事象の定義	有害事象は、試験の過程で発現し、あるいは悪化した全ての症状、徴候、疾患又は経験と定義し、外傷も有害事象とした。診断検査に異常が認められ、その異常が以下に該当する場合も有害事象とした。 ・試験の中止につながる場合 ・重篤な有害事象と関連がある場合 ・臨床徴候もしくは症状と関連がある場合 ・治療もしくは追加診断検査を必要とする場合 ・臨床研究担当医師が臨床的意義ありと判定する場合 安全性評価項目は自覚症状・他覚所見、血液学的検査、生化学的検査、尿・便検査等（表 2.7.4.1-3 参照）とした。各検査値については、投与前と比較した異常の有無を確認し、新たな異常が認められた場合には有害事象として取り上げ評価した。	治験薬投与以降に発現したあらゆる好ましくない事象を有害事象とした。治験の対象疾患又は当該疾患に関連した徴候又は症状が被験者の状態から予想される範囲の場合には有害事象としなかったが、予想される範囲よりも悪化したもの（切断に至った場合など）は有害事象とした。 安全性評価項目は自覚症状・他覚所見、血液学的検査、生化学的検査、尿・便検査等（表 2.7.4.1-3 参照）とした。各検査値については、投与前と比較した異常の有無を確認し、新たな異常が認められた場合には有害事象として取り扱った。	An AE was any undesirable change in a subject's condition that occurred during the course of the clinical study, whether or not considered related to the investigational drug. Safety was measured by evaluating the AE profile, electrocardiograms, blood chemistry, hematology, coagulation, urinalysis, vital signs, physical examinations, cancer and retinopathy screening and assays for HGF plasmid, HGF protein and HGF antibodies. (表 2.7.4 1-3 参照)	Any unfavorable and unintended diagnosis, symptom, sign (including an abnormal laboratory finding that is considered to be clinically significant), syndrome or disease which, either occurs during the study, having been absent at baseline, or if present at baseline, appears to have worsened in severity or frequency, whether or not the event is considered related to the study product.
有害事象の程度	3 分類 (1) 軽度（日常的活動が妨げられず処置を要さないもの） (2) 中等度（日常的活動が妨げられる、又は処置を要するもの） (3) 高度（日常的活動が不可能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの）	3 分類 (1) 軽度（日常的活動が妨げられず処置を要さないもの） (2) 中等度（日常的活動が妨げられる、又は処置を要するもの） (3) 高度（日常的活動が不可能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの）	3 分類 (1) Mild : the experience either resolved spontaneously or no treatment was required beyond administration of non-prescription drugs. (2) Moderate : the experience required only momentary treatment with prescription medication and/or intervention but produced no sequelae and required no hospitalization. (3) Severe : the experience produced sequelae that required prolonged treatment with prescription medication, intervention and/or hospitalization.	3 分類 (1) Mild: the adverse event is transient or minimal and either resolves spontaneously or no treatment is required. Symptoms do not interfere with subject's daily activities. (2) Moderate: the adverse event required only brief treatment with prescription medication and/or intervention but produced no sequelae and required no hospitalization; symptoms may interfere with daily activities; symptomatic, moderate change in activity; no change in social activities. (3) Severe: the event produced sequelae that required prolonged treatment with prescription medication, intervention and/or hospitalization; interrupts

subject's usual daily activities; incapacitating, requires bed rest, absence from work and/or a decrease in social activities.			3 分類 (1) Likely Related - The adverse event is likely to be related to the study product(s) (2) Possibly Related - The adverse event may be related to the study product(s) (3) Likely Unrelated - The adverse event is unlikely to be related to the study product(s)		3 分類 (1) Likely Related : the adverse event is likely to be related to the investigational agent(s) (2) Possibly Related : the adverse event may be related to the investigational agent(s) (3) Likely Unrelated : the adverse event is unlikely to be related to the investigational agent(s)		4 分類 (1) 明確にあり (2) 多分あり (3) 可能性あり (4) 関連なし		5 分類 (1) 明確にあり (2) 多分あり (3) 可能性あり (4) 関連なし (5) 不明	関連性
---	--	--	---	--	---	--	---	--	--	------------

* 国内試験及び研究での「明確にあり」、「多分あり」、「可能性あり」及び「不明」と米国試験の Likely Related 及び Possibly Related に該当する有害事象を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とした。

2.5.5.1.3 安全性データの併合

前述（2.5.5.1.1 及び 2.5.5.1.2）のとおり、試験により観察期間やコラテジェン投与量が異なるが、評価された症例数が多いとはいえないので、全体的な安全性を評価するとともにコラテジェンとの因果関係を否定できない有害事象の特徴を把握するために、評価資料の 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、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験を目的に応じ併合して評価した。併合での評価は「2.7.4 臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.1.4 項」に示し、個別の試験及び研究における有害事象については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.5.5.2 曝露状況

安全性評価に用いた各試験及び研究での各投与群の被験者数を表 2.5.5-2 に示した。ASO 第Ⅲ相試験ステージ 2、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験では、所定の投与回数を完了できなかった被験者は 11 例であり、これらの被験者は割付けられた投与群として集計した。TAO 一般臨床試験では 4 mg×3 回投与が 2 例、先進医療 B 臨床研究では 4 mg×3 回投与が 4 例であった。一方、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験では、約 13 箇月間で最大 16 回投与する計画であったが、16 回投与されたのは米国第Ⅱb 相パイロット試験で 3 例、国際共同第Ⅲ相試験で 2 例であった。

表 2.5.5-2 各試験及び研究での各投与群の被験者数

試験名		投与群	被験者数*
ASO 第Ⅲ相試験	ステージ 1 中間解析対象	4 mg×2 回	28 (0)
		プラセボ	13 (0)
	ステージ 1 中間解析対象外	4 mg×2 回	1 (0)
		プラセボ	2 (0)
	ステージ 2	4 mg×2 回	10 (1)
TAO 一般臨床試験		4 mg×2 回	8 (0)
		4 mg×3 回	2 (0)
米国第Ⅱ相試験		0.4 mg×3 回	26 (1)
		4 mg×2 回	25 (2)
		4 mg×3 回	27 (3)
		プラセボ	26 (1)
米国追加第Ⅱ相試験		4 mg×3 回	21 (3)
		プラセボ	6 (0)
大阪大学臨床研究**		2 mg×2 回	14 (0)
		4 mg×2 回	8 (0)
先進医療 B 臨床研究		4 mg×2 回	2 (0)
		4 mg×3 回	4 (0)

試験名	投与群	被験者数*
米国第Ⅱb相パイロット試験	4 mg × :	
	1～4 回	3
	5～8 回	1
	9～12 回	2
	13～16 回	4
国際共同第Ⅲ相試験	4 mg × :	
	1～4 回	4
	5～8 回	11
	9～12 回	4
	13～16 回	4
	プラセボ	23

* 各投与量と回数に割付けられた被験者数（括弧内は規定の投与を完了できなかった被験者数）を示す。米国第Ⅱb相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験では、当該回数を投与された被験者数を示す。

** 左右の肢を別々に登録・治療した患者 5 例については、個別の個体として安全性評価を行った。

2.5.5.3 比較的良好にみられる有害事象

米国第Ⅱb相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験以外では、コラテジェンの投与回数は、2 週間隔で 3 回又は 4 週間隔で 2 回投与であったことから、初回投与から 8 週後にはコラテジェン投与を完了したことになる。よって、コラテジェン投与後の時間経過での安全性とともに投与後長期間での安全性に注目し評価した。

2.5.5.3.1 ASO 第Ⅲ相試験 ステージ 1 中間解析対象

本試験はプラセボ群及びコラテジェン群における治験薬投与後 12 週間での比較であった。因果関係を問わない有害事象は、コラテジェン群 28 例中 27 例（96.4%）、プラセボ群 13 例中 12 例（92.3%）にみられた。発現率が最も高い事象は両群ともに鼻咽頭炎で、コラテジェン群では 21.4%、プラセボ群では 23.1%と同程度であった。次いで発現率の高い事象はC－反応性蛋白増加で、コラテジェン群 17.9%、プラセボ群 15.4%と同程度であった。その他のコラテジェン群での発現率 10%以上の事象は、びらん性胃炎（14.3%）、大腸ポリープ（14.3%）、胃炎（10.7%）、注射部位疼痛（10.7%）、末梢性浮腫（10.7%）、血圧上昇（10.7%）及び挫傷（10.7%）であった。

因果関係を否定できない有害事象は、コラテジェン群 28 例中 18 例（64.3%）、プラセボ群 13 例中 7 例（53.8%）にみられた。発現率 5%以上の事象は、コラテジェン群では大腸ポリープ（10.7%）、C－反応性蛋白増加（10.7%）及び注射部位疼痛（7.1%）、プラセボ群ではC－反応性蛋白増加（15.4%）、貧血（7.7%）、ほてり（7.7%）、肝機能異常（7.7%）、そう痒症（7.7%）、筋肉痛（7.7%）、注射部位出血（7.7%）、注射部位疼痛（7.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7.7%）、血圧上昇（7.7%）、好酸球数増加（7.7%）及び血小板数増加（7.7%）であった。

因果関係を問わない重篤な有害事象は、コラテジェン群 28 例中 6 例（21.4%）、プラセボ群

13 例中 3 例 (23.1%) にみられた。因果関係を否定できない重篤な有害事象は 2 例 (前立腺癌及び膀胱穿孔) であり、コラテジェン群でみられた。

以上より、治験薬投与後 12 週間では因果関係を問わない有害事象及び因果関係を否定できない有害事象ともにコラテジェン群とプラセボ群の間に大きな差はなかった。

2.5.5.3.2 米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験

米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験はプラセボ群及びコラテジェン群における治験薬投与後 12 箇月間での比較であった。

これら試験の 12 箇月間の併合データでは、因果関係を問わない有害事象は、コラテジェン群 99 例中 93 例 (93.9%)、プラセボ群 32 例中 29 例 (90.6%) にみられた。発現率 10%以上の事象は、コラテジェン群では、貧血 (22.2%)、皮膚潰瘍 (20.2%)、末梢性浮腫 (19.2%)、四肢痛 (18.2%)、末梢性虚血 (16.2%)、尿路感染 (13.1%)、便秘 (12.1%)、末梢動脈閉塞性疾患 (11.1%)、蜂巣炎 (10.1%)、下痢 (10.1%) 及び悪心 (10.1%)、プラセボ群では蜂巣炎 (25.0%)、末梢性浮腫 (18.8%)、末梢性虚血 (15.6%)、尿路感染 (12.5%)、貧血 (12.5%)、悪心 (12.5%) 及び創傷 (12.5%) であった。

因果関係を否定できない有害事象は、コラテジェン群 99 例中 26 例 (26.3%)、プラセボ群 32 例中 6 例 (18.8%) にみられた。発現率 2%以上の事象は、コラテジェン群では注射部位疼痛 (4.0%)、末梢性浮腫 (4.0%)、四肢痛 (3.0%)、錯感覚 (2.0%)、注射部位内出血 (2.0%)、注射部位不快感 (2.0%)、プラセボ群では結腸癌 (3.1%)、網膜静脈血栓症 (3.1%)、注射部位内出血 (3.1%)、注射部位紅斑 (3.1%)、注射部位疼痛 (3.1%)、注射部位腫脹 (3.1%) 及び血中乳酸脱水素酵素増加 (3.1%) であった。

以上より、治験薬投与後 12 箇月間では、因果関係を問わない有害事象の発現率はコラテジェン群とプラセボ群の間に大きな差はなく、発現事象も類似のものが多かった。因果関係を否定できない有害事象は、コラテジェン群で発現率がやや高かったが、主に投与部位の反応に伴う事象と対象疾患に関連する事象であった。

2.5.5.3.3 投与回数の異なる試験での有害事象

米国第Ⅱb相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験では、コラテジェンを最大 16 回投与する試験であり、各試験でのコラテジェン投与回数は表 2.5.5-2 に示すとおりであった。各有害事象の発現時期とコラテジェン累積投与回数との関係を集計した。

コラテジェン投与 8 回目以内に発現した有害事象と投与 9 回目以降に発現した有害事象の比較では、因果関係を問わない有害事象の発現率は、コラテジェン投与回数の増加と関連性は少ないが、因果関係を否定できない有害事象の発現は投与回数が 8 回以内で 15.2%、9 回以上で 28.6%であった。

因果関係を否定できない有害事象の内訳は、投与 8 回以内に発現した事象は、末梢性虚血、深部静脈血栓症、糖尿、投与部位反応及び血中ブドウ糖増加の各 1 例で、投与 9 回以上で発

現した事象は、創傷感染、子宮平滑筋肉腫、糖尿病網膜症、網状皮斑及び注射部位関節痛の各 1 例であった。

2.5.5.3.4 7 試験併合

ASO 第Ⅲ相試験（ステージ 1 及びステージ 2）及び TAO 一般臨床試験での 15 箇月間と、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験の 12 箇月間、並びに先進医療 B 臨床研究、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合データでは、因果関係を問わない有害事象は、コラテジェン投与例 187 例中 174 例（93.0%）にみられ、因果関係を問わない重篤な有害事象は 105 例（56.1%）にみられた。

因果関係を否定できない有害事象のうち、1%以上でみられたものは、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%）、錯感覚 2 例（1.1%）、注射部位内出血 2 例（1.1%）、注射部位不快感 2 例（1.1%）であった。

因果関係を否定できない重篤な有害事象は、10 例（5.3%）にみられ、胃腺癌、結腸癌、胃癌、膵癌、子宮平滑筋肉腫、前立腺癌、食道扁平上皮癌、末梢性虚血、大腸ポリープ及び膀胱穿孔が各 1 例であった。

2.5.5.3.5 参考資料

医師主導研究として実施された大阪大学臨床研究の全観察期間の 25 箇月間では、因果関係を問わない有害事象は 22 例全例にみられた。特に発現率の高い事象は、C－反応性蛋白増加（81.8%）、倦怠感（77.3%）、注射部位疼痛（68.2%）、便潜血陽性（68.2%）、発熱（63.6%）、血中ブドウ糖増加（59.1%）、血中乳酸脱水素酵素増加（59.1%）、血中リン減少（59.1%）、下痢（54.5%）、リンパ球数減少（54.5%）等であった。

因果関係を否定できない有害事象は 22 例中 21 例（95.5%）にみられた。特に発現率の高い事象は、注射部位疼痛（59.1%）、C－反応性蛋白増加（31.8%）、血中乳酸脱水素酵素増加（27.3%）、好酸球数増加（22.7%）等であった。

2.5.5.4 死亡

評価資料及び参考資料における死亡例は、治療期及び追跡調査の期間中に ASO 第Ⅲ相試験 3 例（コラテジェン群 3 例、プラセボ群 0 例）、米国第Ⅱ相試験 7 例（コラテジェン群 5 例、プラセボ群 2 例）、米国追加第Ⅱ相試験 5 例（コラテジェン群 4 例、プラセボ群 1 例）、米国第Ⅱb 相パイロット試験 3 例、国際共同第Ⅲ相試験 6 例（コラテジェン群 3 例、プラセボ群 3 例）であった。TAO 一般臨床試験及び先進医療 B 臨床研究では死亡例はなかった。このうちコラテジェン群での 18 例では、いずれもコラテジェンとの因果関係は否定された。ASO 第Ⅲ相試験の長期予後調査での死亡は 7 例で、このうち膵癌の 1 例はステージ 2 の追跡調査期間中に発現し、安全性評価委員会において自然経過によって発現した可能性が高いと

判断された。参考資料の大阪大学臨床研究では2例の死亡が報告された。

これらの死亡は、有害事象として「死亡」と報告された1例を除き、いずれも有害事象の転帰として報告され、死亡原因の大半は心不全、心筋梗塞、脳血管障害等の心血管疾患であった。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

評価資料の7試験及び研究での因果関係を問わない重篤な有害事象は、コラテジェン投与例187例中105例(56.1%)であった。コラテジェン投与例における発現率3%以上の因果関係を問わない重篤な有害事象は、末梢性虚血(10.2%)、うっ血性心不全(5.3%)、末梢動脈閉塞性疾患(4.8%)、骨髄炎(4.3%)、蜂巣炎(3.2%)、肺炎(3.2%)であった。

参考資料の大阪大学臨床研究での因果関係を問わない重篤な有害事象は、22例中9例(40.9%)で、発現率5%以上の事象は、肺炎(13.6%)、心不全(9.1%)及び水晶体手術(9.1%)であった。

これらの事象は、原疾患あるいは合併症に起因する事象、並びに偶発的な感染症が多かった。

2.5.5.6 器官別又は症候群別の有害事象

1) 悪性腫瘍の発現状況

評価資料のASO第Ⅲ相試験で3例(コラテジェン群3例、プラセボ群0例)、TAO一般臨床試験で1例、先進医療B臨床研究で1例、米国第Ⅱ相試験で8例(コラテジェン群6例、プラセボ群2例)、米国第Ⅱb相パイロット試験で1例、国際共同第Ⅲ相試験で1例(コラテジェン群1例、プラセボ群0例)の悪性腫瘍が報告された。また、ASO第Ⅲ相試験及びTAO一般臨床試験の長期予後調査で各1例(計2例)の悪性腫瘍の報告があった。なお、米国追加第Ⅱ相試験及び大阪大学臨床研究では悪性腫瘍の報告はなかった。

コラテジェンの国内での試験及び研究では、事前スクリーニングにおいて悪性腫瘍合併の疑いが否定された被験者のみ組み入れられているため、コラテジェンの投与後に悪性腫瘍が確認された場合、因果関係の判断は困難となる。因果関係を否定できない有害事象として報告されたASO第Ⅲ相試験及びTAO一般臨床試験での5例6件及び米国第Ⅱ相試験での1例1件については、治験実施組織とは独立した外部の専門医から成る安全性評価委員会において1件ずつ詳細に検討が行われた。その結果、これら全ての悪性腫瘍について、コラテジェン投与前の時点で既に存在していた、又は自然発生的に認められた可能性が高く、コラテジェンの投与に起因して発現・増悪したことが強く疑われる事象はないとされ、進行中の試験の継続に問題はないと判断された。

2) 糖尿病網膜症及び加齢黄斑変性の発現状況

評価資料及び参考資料の試験及び研究において、コラテジェンとの因果関係を否定できな

い増殖糖尿病網膜症及び滲出性加齢黄斑変性の悪化あるいは新規発現は報告されなかった。

3) 免疫応答と判断された有害事象

ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験の治療期において、免疫応答と判断された有害事象を評価した。ASO 第Ⅲ相試験のステージ 1 では、コラテジェン群で好酸球増加が 1 例に、プラセボ群で好酸球数増加、C－反応性蛋白増加及びそう痒症がそれぞれ 1 例にみられた。コラテジェン群でみられた好酸球数増加は投与 2 週後に発現し、程度は軽度であった。ASO 第Ⅲ相試験のステージ 2 では、C－反応性蛋白増加が 1 例みられたが、本被験者においてはステージ 1 のプラセボ投与でも同様の事象がみられた。なお、TAO 一般臨床試験では、該当する事象はみられなかった。

以上より、コラテジェンの血管新生促進作用による投与部位から遠隔部位での有害事象の危険性は極めて少なく、かつコラテジェンによる免疫応答の危険性も少ないと考えられる。

2.5.5.7 特別な集団における有害事象

1) 年齢区分別

ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験の併合データにおいて、同意取得時の年齢で 65 歳未満は 41 例、65 歳以上は 107 例であった。

因果関係を問わない有害事象は、65 歳未満で 95.1%、65 歳以上で 96.3%と発現率に差はなかった。

因果関係を否定できない有害事象も年齢間で発現率に大きな差はなかった（それぞれ 31.7%、37.4%）。

2) 性別

ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験の併合データにおいて、男性は 102 例、女性は 46 例であった。

因果関係を問わない有害事象は、男性で 96.1%、女性で 95.7%と発現率に差はなかった。

因果関係を否定できない有害事象の発現率は男性でやや高かったが、男性及び女性で大きな差はなかった（それぞれ 38.2%、30.4%）。

3) 腎機能別

ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験、米国第Ⅱ相試験及び米国追加第Ⅱ相試験の併合データにおいて、コラテジェン投与前直近のクレアチニン値から算出した推定糸球体濾過率（eGFR；単位 mL/min/1.73m²）により、eGFR 60 未満 62 例と eGFR 60 以上 86 例に区分した。

因果関係を問わない有害事象は、eGFR 60 未満で 96.8%、eGFR 60 以上で 95.3%と腎機能の区分では差はなかった。

因果関係を否定できない有害事象は、eGFR 60 未満で 46.8%、eGFR 60 以上で 27.9%と eGFR 60 未満で高かった。なお、大阪大学臨床研究において 3 例で血液透析が施行されており、因果関係を否定できない有害事象は 2 例でみられたが、いずれも軽度であり非重篤とされた。

4) 悪性腫瘍の既往の有無別

米国第Ⅱ相試験においては悪性腫瘍の既往を有する被験者も登録された。悪性腫瘍の既往ありはコラテジェン群 16 例、プラセボ群 5 例で、悪性腫瘍の既往なしはコラテジェン群 62 例、プラセボ群 21 例であった。

因果関係を問わない有害事象は、コラテジェン群およびプラセボ群とも悪性腫瘍の既往の有無で発現率に大きな差はなかった。プラセボ群では悪性腫瘍の既往なしの 2 例で、コラテジェン群では悪性腫瘍の既往あり 3 例及び悪性腫瘍の既往なし 5 例で「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）」がみられた。

以上より、年齢及び性別によりコラテジェンとの因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は大きく変わらず、悪性腫瘍の既往の有無においても、特徴的な事象はみられなかった。腎機能低下では因果関係を否定できない有害事象の発現が増加する傾向を示した。ただし、投与部位から遠隔部位でのコラテジェンによる血管新生促進のリスクは極めて少ないものの留意すべき点であると考えられる。重度の腎機能障害では使用経験は少ないが、コラテジェンの生体内動態や eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害での有害事象を勘案すると、特別留意すべきとは考えられない。

2.5.5.8 安全性に関するその他の事項

2.5.5.8.1 薬物相互作用

コラテジェンの投与経路は筋肉内投与であり、全身循環血中への移行量は僅かである。したがって、血液中のコラテジェン濃度は、血中に存在するたん白質の濃度と比較し低濃度であることから、他の薬物の蛋白結合への影響は少ないと考えられ、蛋白結合に基づく薬物相互作用は生じないものと考えられる。

また、コラテジェンは血液中ですやかに不活性体へ分解されることが確認されている。コラテジェンの成分であるプラスミド DNA が不活性体へ分解される際には、内因性 DNA の分解と同様にデオキシリボヌクレアーゼは関与するが、肝薬物代謝酵素シトクロム P450 による代謝を受けるといった報告はない。そのため、P450 により代謝を受ける薬物との相互作用もないと考えられる。また、HGF がヘパリンと複合体を形成することで、HGF の生体内クリアランスは遅延するが、コラテジェン投与により血中 HGF 濃度は増加しないこと、ヘパリン及び HGF の半減期を考慮すると、ヘパリンとの相互作用によるコラテジェンの危険性は少ないと考えられる。

2.5.5.8.2 妊婦及び授乳時の使用

非臨床試験において、コラテジェンを妊娠ラットへ筋肉内単回投与した結果、コラテジェンはほとんど胎盤を通過しないと考えられた（2.6.4.4.5 参照）。

臨床試験においては妊婦及び授乳婦の患者は対象から除外したため、これらの患者への使用実績はない。添付文書では「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（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。（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（授乳中の投与に関する安全性は確立していない）。」と記載し注意喚起を行う。

2.5.5.8.3 過量投与

各試験及び研究において、規定された投与量を超過して投与された被験者はいなかったため、過量投与に関する情報はない。

2.5.5.8.4 薬物乱用

安全性薬理試験の成績より、コラテジェンは中枢神経系に影響を及ぼす可能性はほとんどなく、常用性につながるような作用はない。さらに、医療機関で管理・施注される製品であることから、乱用の可能性はないと考えられる。

2.5.5.8.5 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討するための臨床試験は実施していないが、安全性を検討した試験及び研究において離脱症状あるいは反跳現象の報告はない。

2.5.5.8.6 自動車の運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

各試験及び研究でみられた有害事象のうち、器官別大分類「精神障害」の発現頻度は低く、コラテジェンとの因果関係を否定できない事象はなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

慢性的に末梢動脈の高度狭窄や閉塞病変が存在すると、血行動態障害により末梢組織への酸素及び栄養分が不足するために、冷感、しびれ、間歇性跛行等の症状が現れ、日常生活に支障をきたすようになる。一方、無症候状態で経過する場合もあるが、血管病変が進行すると安静時疼痛や下肢の組織障害（潰瘍及び壊死）へと症状が重症化する。重症の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）の治療法としては、薬物療法とともに心血管リスクの軽減が基本となるが、確実な効果が期待できる薬剤は存在しないことから、カテーテルによる血管内治療あるいは自家静脈や人工血管を用いて血行再建を図る外科的治療が選択される。血管内治療及び外科的治療ともに臨床症状の改善が期待できるが、特に下腿病変で

は狭窄部位が広範囲にわたるためにこれらの治療が制限される。よって、日常生活活動を大きく制限する安静時疼痛や潰瘍に新たな治療の選択肢を提供することは重症虚血肢患者にとっては福音となりうる。本項では、慢性動脈閉塞症治療におけるコラテジェンのベネフィット及びリスクを以下にまとめた。

2.5.6.1 ベネフィット

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虚血肢を有する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）において、主要評価項目である「虚血性潰瘍の大きさ又は安静時疼痛の改善率」は、コラテジェン群で 70.4%（19/27 例）、プラセボ群で 30.8%（4/13 例）であり、コラテジェンの有意な有効性が検証された（ $p=0.014$ 、Mantel Haenszel 検定）。また、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とした非盲検試験（TAO 一般臨床試験）において、66.7%（6/9 例）の症例に虚血性潰瘍の縮小が認められた。これらと同様の成績は、内科的治療が無効で血行再建術が不適な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）を対象とした大阪大学臨床研究及び先進医療 B 臨床研究においても示された（2.5.4.3.2 参照）。これらのコラテジェン投与 12 週後の改善効果は、投与 15 箇月あるいは 25 箇月まで維持される傾向がみられた。さらに、ASO 第Ⅲ相試験及び TAO 一般臨床試験での 47 例における、初回投与後 36 箇月までの投与対象肢の大切断例は 4 例（8.5%）と低率であった。さらに、投与後 10 年以上の追跡調査でも、大切断なしの生存が 10 例と重症虚血肢に対する長期効果は良好であった。また、臨床評価に不適な患者が多く登録された、あるいはコラテジェン投与方法に課題があったと考えられる米国試験においても、部分集団での検討ではコラテジェンによる重症虚血肢での虚血指標の改善がみられた。

動脈硬化が全身性の疾患であることから継続的な薬物治療を必要とするが、コラテジェンは、肝薬物代謝酵素による影響を受けず、デオキシリボヌクレアーゼにより速やかに分解されること、蛋白結合は低いことから、薬物相互作用のリスクは少ないと考えられる。コラテジェン投与により、HGF プラスミドが細胞内に移行し、HGF の産生・分泌を増加することで、虚血部位への血管新生を介して下肢虚血を改善する。国内検討でのコラテジェンの臨床効果は、コラテジェンを 4 週毎に 2～3 回下肢筋肉内へ投与することで得られたことから、コラテジェンによる治療は血行再建術と比べて低侵襲で簡便と考えられる。

これまでにない新しい薬理作用を有するコラテジェンは、遺伝子治療用製品として既存の内科的治療が不十分で血行再建術が選択されない重症虚血肢を有する慢性動脈閉塞症に対する画期的な治療製品となり得ると考えられ、コラテジェンを医療現場に提供する意義は高いと考える。

2.5.6.2 リスク

コラテジェンの安全性は、国内で実施した ASO 第Ⅲ相試験、TAO 一般臨床試験、大阪大学

臨床研究、先進医療 B 臨床研究、外国で実施した米国第Ⅱ相試験、米国追加第Ⅱ相試験、米国第Ⅱb 相パイロット試験及び国際共同第Ⅲ相試験において評価された。コラテジェンとの因果関係を否定できない有害事象は、評価資料において 187 例中 64 例（34.2%）にみられた。原疾患あるいは合併症に関連して発現した事象がほとんどであり、1 例あるいは少数例の報告が主であった。1 例のみの事象はコラテジェンに特徴的な有害事象とは言い難い、あるいはコラテジェンとの因果関係を評価するには情報が十分ではないと考えられることから、2 例以上でみられた因果関係を否定できない有害事象を特定されたリスクと考えた。すなわち、「投与部位の状態」として注射部位疼痛（4.3%）、注射部位内出血（1.1%）及び注射部位不快感（1.1%）、「一般・全身障害」として末梢性浮腫（2.7%）、「胃腸障害」として大腸ポリープ（2.7%）、「筋骨格系及び結合組織障害」として四肢痛（2.1%）、「神経系障害」として錯感覚（1.1%）、「臨床検査」として C-反応性蛋白増加（2.1%）を、注意喚起を要する因果関係を否定できない有害事象と考えた。

コラテジェンの血管新生作用のリスクとして、投与部位近傍における異常な血管新生、投与部位以外の遠隔臓器における血管新生に伴う有害反応の発生が挙げられる。投与部位において比較的高い頻度でみられた有害事象は、投与時の穿刺に伴う痛みや出血であり、コラテジェン投与による血管腫等の異常な血管新生はみられなかった。また、コラテジェンの投与部位以外の遠隔臓器への影響については、コラテジェン投与前後の血清中 HGF 濃度に明らかな変化がみられていないこと、非臨床試験でコラテジェンのヒト血清中での速やかな代謝（消失半減期 37 秒）が示されていることから、遠隔臓器へ影響を及ぼすリスクは低いものと考えられる。コラテジェンとの因果関係が否定できない増殖糖尿病網膜症あるいは滲出性加齢黄斑変性等の有害事象の発現や悪化はなかった。悪性腫瘍については、因果関係を否定できない有害事象として 8 例 9 件が報告されているが、いずれも因果関係は否定できないが関連性は低いものと判断された。コラテジェンに対する過剰な免疫応答が考えられるが、抗 DNA 抗体、抗 HGF 抗体、抗大腸菌たん白質抗体の産生もみられず、コラテジェンが免疫応答を惹起させる可能性は低いことが示唆された。しかしながら、投与に伴う反応（アナフィラキシー様反応）、投与部位における血管腫（過剰な血管増殖による）、投与部位から遠隔部位での血管新生に伴う反応（悪性腫瘍の成長促進、増殖糖尿病網膜症あるいは滲出性加齢黄斑変性の増悪）については、重要な潜在的リスクと考えられる（1.11 参照）。

2.5.6.3 結論

コラテジェンの日本における臨床試験の成績より、既存の標準的な薬物治療の効果が無効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・バージャー病）の虚血性潰瘍及び安静時疼痛に対するコラテジェンの有効性がみられ、この効果は比較的長期間持続し、かつ下肢切断の回避の可能性が示唆された。コラテジェンは、代替療法の少ないこれら疾患に対して、外来において虚血部位筋肉内に 4 週毎に 2～3 回投与することで、虚血由来の安静時疼痛及び潰瘍に対する改善効果を有する遺伝子治療用製品として臨床的アッセ

ットニーズを充足できると考えられる。安全性について、コラテジェンの投与においては比較的多量の薬液を筋肉内投与するため注射部位の疼痛等の投与手技に伴う有害事象はみられるものの、その程度は軽度で一時的なものであった。またコラテジェンの薬理作用に関連する因果関係を否定できない投与部位の血腫などの重大な有害事象はみられなかった。しかしながら、コラテジェンの投与を受けた患者数は安全性を検討した全ての被験者を合計しても 209 例と少数であることから、発現頻度の低い有害事象については臨床試験において検出されていない可能性があること、悪性腫瘍の増悪については、これまで明らかにコラテジェンによると考えられる事象の報告はないが、顕在化していないリスクが存在することは否定できない。

以上より、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し、コラテジェンのベネフィットはリスクを上回るものと判断した。

2.5.7 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) 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. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;163:967-973.
- 3) Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. *J Biochem.* 1996;119:591-600.
- 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. *J Cell Biol.* 1992;119:629-641.
- 5) 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.
- 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. *Hypertension* 1996; 28: 409-413.
- 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. メディカルビュー(東京).
- 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). *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1147-1157.
- 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) 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: <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm> (参照日: 2017 年 9 月 7 日).
- 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. *日外会誌* 2007;108:171-175.
- 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.
- 14) 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#p09> (参照日: 2017 年 9 月 7 日).

- 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.
- 16) Hida N, Ohta T. Current status of patients with buerger disease in Japan. *Ann Vasc Dis*. 2013;6:617-623.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 21) 松尾汎, 本間寛, 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.
- 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)*.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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
- 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.
- 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. BIOMEIS (東京)
 - 30) 島村宗夫, 柴崎浩編. 臨床神経生理学—最近の検査法と臨床応用—疼痛の客観的評価. 真興交易医書出版部. 1991. p. 306-315.
 - 31) Huskisson EC. Visual analogue scales. In: Melzack R. Pain measurement and assessment. New York: Raven Press. 1983; p. 33-37.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 35) Lohmander LS, Dalén N, Englund G, Hämäläinen 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.
 - 36) Todd KH, Funk JP. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. *Acad Emerg Med*. 1996;3:142-146.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 40) 石橋康正, 添田周吾, 大浦武彦, 西川武二, 新村真人, 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.
 - 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.
 - 42) 岩井武尚監訳. 虚血肢取扱い基準 (改訂版). 1998. P. 5-9.
 - 43) 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.

- 44) Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, et al. Constitutive expression of phVEGF₁₆₅ after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 1998;97:1114-1123.
- 45) 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.