

0. 目的

従来の方法では治療困難できわめて近い将来において下肢切断術が免れられない下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病）患者を対象として、塩基性線維芽細胞増殖因子（Basic Fibroblast Growth Factor : bFGF）徐放化ゼラチンハイドロゲル細粒の安全性および臨床効果を評価する。

主要エンドポイント：経皮的酸素分圧（TcO₂）、有害事象および副作用

副次エンドポイント：上肢下肢血圧比（ABI）、上肢足趾血圧比（TBI）、
虚血性潰瘍の面積、チアノーゼ、
6分間歩行距離、Rutherford 慢性虚血肢臨床分類、
疼痛スケールによる安静時疼痛

1. 背景と根拠

1.1 下肢末梢性血管疾患に対する従来の治療法の限界と血管新生療法

近年、食生活の欧米化による糖尿病患者の増加、高齢化社会に伴い、動脈硬化を基礎とする下肢の閉塞性動脈硬化症（Arteriosclerotic Obliterans : ASO）は増加している。特に、安静時下肢痛や潰瘍を有する重症下肢虚血患者については、欧米の報告では、人口 100 万人当たり毎年 500～1000 人の新たな患者が発生するとされている。血行改善薬の開発、経皮的血管形成術（Percutaneous Transluminal Angioplasty : PTA）およびバイパス術などの外科治療はその治療に大きく寄与しているが、ASO やバージャー病（閉塞性血栓性血管炎 Thromboangiitis Obliterans : TAO）のために下肢切断を余儀なくされる患者も多く、現存の治療法が十分であるとはいえない。下腿切断以上の大切断が必要な患者は年間 100 万人あたり 120～500 人との報告があり、下肢切断に至った患者の精神的、肉体的苦痛は計り知れないものがあり、また日常活動性や Quality of Life（QOL）の低下は著明である。そのため、閉塞性血管疾患に対する新しい治療の開発は非常に重要なテーマである。

このような下肢切断を免れない重症の下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病）患者に対して、近年、虚血部周辺の組織から血管新生および側副血行の発達を促し、虚血組織の血流を確保することにより組織障害や壊死を軽減させようとする試みがなされている。これらの戦略は血管新生療法（Therapeutic Angiogenesis）とよばれ、虚血組織・臓器そのものの救済のみならず、それらの機能回復という点において非常に重要な治療分野となっている[1]。

1.2 現在の血管新生療法の問題点

血管新生療法には、主として①血管新生タンパクを投与する方法（タンパク治療）、②血管新生タンパクを発現する遺伝子を投与する遺伝子治療、③細胞移植治療、の 3 種類があ

る。血管新生タンパクは通常生体内での半減期が極めて短いため、タンパク療法では血管新生タンパクの全身への大量・反復投与を必要としたため、それによる腫瘍形成・網膜増殖・動脈硬化の悪化などの副作用が問題となった。そこでタンパクの有効濃度を治療部位に一定期間保つ方法として遺伝子治療が行われているが、ウイルスベクターなどの遺伝材料の免疫・炎症反応などの安全性の問題はいまだ解決されておらず、人体での遺伝子の発現を自由にコントロールできる方法も十分ではない。

最近では、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor : HGF)、酸性線維芽細胞増殖因子 (Acidic Fibroblast Growth Factor : aFGF) による第 II/III 相試験が行われ[2-6]、HGF においては、2008 年 3 月 27 日にアンジェス MG 株式会社が、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を適応症として HGF 遺伝子治療薬 (ベペルミノゲン ペルプラスミド) の国内での承認申請を行ったが、実臨床での使用はまだ行われておらず、安全性・有効性の両面でのさらなる研究が必要である。

また、自己骨髄または末梢血単核球細胞による血管新生療法の臨床試験も行われているが、日本で行われた骨髄単核球細胞移植による第 II 相試験では有効性が報告されており[7]、また、造血性タンパクである顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte - Colony Stimulating Factor : G-CSF) によって末梢血に単核球細胞を動員し血管新生療法を行う治療法についても、第 II 相試験で有効性が報告されている[8]。しかし、自己骨髄幹細胞を大量に採取する際の全身麻酔や採取手技による患者侵襲は決して少なくなく、また末梢血幹細胞を動員するための G-CSF は一時的に白血球数を数万レベルにまで増加させ、それによる心筋梗塞・脳梗塞・脾臓破裂などの報告があり、安全性の面で大きな懸念が残っている。

従って、従来の血管新生療法の問題点を解決するあらたな方策の開発は急務である。

1.3 試験治療

1.3.1 生体吸収性材料 (ゼラチンハイドロゲル)

従来の血管新生療法の問題を解決すべく、我々は遺伝材料や細胞移植を用いず、かつ血管新生タンパクを十分かつ必要期間作用させるためのドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System : DDS) を生体吸収材料 (ゼラチンハイドロゲル) にて確立し、安全性・有効性を両立させる新たな血管新生療法を開発した[9]。

豚皮ゼラチンを化学架橋して作製するゼラチンハイドロゲルは生体吸収性材料であり、さまざまなタンパクをその生理活性を保った状態で物理化学的相互作用 (主に静電的相互作用) によって固定化包含する。タンパクを包含したゼラチンハイドロゲルが生体内で分解されると、それとともに包含されたタンパクがハイドロゲルから徐放化される。ハイドロゲルの分解期間は数日～数か月と調整可能で、その期間、ほぼ一定してタンパクが局所で徐放化され、その生物活性が発揮されるというきわめて優秀な DDS である。

この方法の最大の利点はゼラチンハイドロゲルの生体吸収性であり、臨床における安全性が期待できる点である。また、タンパクの発現の時期、濃度をきめ細かくコントロールでき、シート状・ディスク状・粒子状などの成形が可能で応用箇所の幅が広く、さまざま

なタンパクを組み合わせての徐放投与が可能である。さらに、細胞移植・遺伝子治療と比べて患者投与までの手技が非常に簡便で低コストであり、実施可能性という点でも臨床向きといえる。

1.3.2 bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒

ゼラチンはすでに臨床応用されている材料であり、生体内で分解された後、生体に毒性のないアミノ酸になる。我々は、このゼラチンハイドロゲルからすぐれた血管新生・組織再生因子である塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を徐放させることにより、さまざまな動物実験で有効性を証明してきた。例をあげると、虚血性心疾患における血管新生・心機能回復[10-15]、細胞移植治療前の血管新生誘導[16]、胸骨感染後の骨再生促進[17-18]、重症下肢虚血に対する血管新生[19-27]、肺高血圧症治療[28]、人工臓器感染予防[29]など、非常に多くの領域での有効性を確認してきた。

さらに、これらの結果を踏まえて 7 人の重症下肢虚血患者に対して第 I-II 相臨床試験を行い、その安全性および有効性を報告した（「生体内吸収性高分子担体と塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生療法の臨床応用に関する研究の第 I・II 相臨床試験—単回投与試験—京都大学医の倫理審査委員会承認番号 524 番」。中間報告[30]、および最終解析は「bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒概要書」参照）。この先行試験は、当初投与コホートを bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒 200 μ g, 400 μ g, 800 μ g の 3 段階に設定し、各 8 症例ずつで試験を進めていく計画であったが、試験中止により用量コホート間の比較解析は実施されず、第 1 コホートの閉塞性動脈硬化症 3 例、バージャー病 4 例を対象に検討が行なわれた。24 週の観察期間で重篤な有害事象が 1 例に認められたが、その症例は治療前から下肢壊死を認めていたため原病の悪化によるものと判断され、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒との因果関係は否定された。有効性評価としては、潰瘍を有した 6 例中 3 例で潰瘍消失、1 例で縮小を認め、疼痛・歩行距離・経皮的酸素分圧 $TcO_2 \cdot Laser Doppler$ での評価血流が有意に改善した。

これらの結果から、bFGF 200 μ g で効果が得られる可能性が示唆され、安全性に関してはまだ十分な確認が得られていないため、更なる検討が必要と考えられた。

そこで今回、上記の重症下肢虚血患者に対する第 I-II 相臨床試験をさらに進め、bFGF (ファイブラストスプレー®) の効能外使用を含む第 3 項先進医療 (高度医療評価制度) という制度下で、保険医療に向けた臨床試験を実施する。本試験は、下肢末梢性血管疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病) 患者に対して bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の単一用量および単回投与における安全性および有効性を評価することを目的とする。

本試験では、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与は、腰椎麻酔下で虚血下肢の腓腹筋へ経皮的エコーにて筋層を確認しながら筋肉内注射により投与する。対象患者のほとんどが術前に抗凝固療法をおこなっていると予想されるため、腰椎麻酔の合併症として硬膜外の血腫形成が危惧される。しかし、近年大量のヘパリンを使用する心臓手術において

も腰椎麻酔は併用されており、これらでも合併症の頻度が多いとは報告されていない。したがって、本試験でも硬膜外血腫形成の頻度が有意に上昇する可能性は低いと考えられる。

なお、将来実施する予定の治験を勘案し、本試験においてはゼラチンハイドロゲル細粒の製造を「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）」に準じて調製を行うこととする。

1.4 本試験のデザインおよびエンドポイントの設定根拠

1.4.1 試験デザイン

前述したとおり、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与は有望な血管新生療法であるが、先行する第 I-II 相臨床試験で、試験中止のため予定されていた用量間の比較がなされなかったこと、少数例のため安全性情報が限定的であったことから（「bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒概要書」参照）、本試験においては、bFGF 200 μ g の単一用量にて臨床効果、安全性の検討を行う。動物実験での安全性試験によって、40 μ g/kg 反復投与（皮下注射：1日1回28日間）では副作用は軽度かつ少数に認められたのみであったこと、また下肢虚血モデルの動物実験では20 μ g/kg の bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒単回投与で血管新生効果を認めたこと、先行の臨床試験では200 μ g で bFGF の臨床効果が確認されたことから（「bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒概要書」参照）、この用量を決定した。

1.4.2 エンドポイント

先行試験では、主観的評価として6分間歩行距離、疼痛スケール、客観的評価としては経皮的酸素分圧測定(TcO₂)、上肢下肢血圧比 ABI、レーザードップラー血流計 LDPI、サーモグラフィを行ったが、本試験では有効性に関する主要エンドポイントとして、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与前後の経皮的酸素分圧測定 (TcO₂) の変化を評価する。

その設定根拠は以下のとおりである。①臨床効果を直接的に反映するのは血管新生効果判定スコア(6分間歩行、ABI、安静時疼痛)と考えられるが、これはソフトなエンドポイントである、②末梢動脈疾患の国際的ガイドラインである TASC II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II) [31]では、重症下肢の診断には客観的評価を用いるべきとされている、③皮膚組織の酸素分圧を測定して皮膚血流を反映する TcO₂は、TASC II で重症下肢虚血の客観的評価項目として提示されている、④TcO₂は、下肢血管再生の代表的な臨床試験である HGF-STAT trial [5]や TACT study [32]などでも主要エンドポイントとして採用されている、⑤LDPI やサーモグラフィは測定時の条件設定が難しいため、主要な下肢血管新生研究でも採用されていない、などの理由のため、本試験では最もハードなエンドポイントと考えられる TcO₂を主要エンドポイントとし、その他の測定可能な評価項目は副次エンドポイントとすることが適切と判断した。

なお、TcO₂については、皮膚組織の酸素分圧を測定しており皮膚血流を反映しているが、下肢での正常値は仰臥位で40mmHg以上であり、20mmHg以下では重症虚血肢と診断される。治療により下肢の虚血が改善すれば、TcO₂は治療前より値が上昇することになる。

先行試験では、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与後 4 週で有意な改善が認められたことから、投与前と投与後 4 週との比較により主たる仮説検定を行うこととした。

また、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の安全性データは十分でないことから、有害事象および副作用を主要エンドポイントに含めた。

なお、本試験では、副次エンドポイントとして上肢下肢血圧比 (ABI)、上肢足趾血圧比 (TBI)、虚血性潰瘍の面積、チアノーゼ、6 分間歩行距離、Rutherford 慢性虚血肢臨床分類、疼痛スケールによる安静時疼痛を設定した。閉塞性動脈疾患により下肢動脈の血圧低下がおこる反面、上肢血圧は通常正常に維持されるため、虚血下肢では ABI (上肢下肢血圧比) は低下する。TP (足趾血圧) は、足趾より中枢側の血行動態を反映する。特に動脈石灰化の強い糖尿病合併例では AP (下肢血圧) は高値を示すため、TP (足趾血圧) の測定が必要となる。6 分間歩行距離は、虚血に伴う下肢の運動持久力の変化を評価できる。疼痛スケールは、安静時疼痛により虚血による下肢痛の程度を評価できる。

1.5 試験参加に伴って予想される利益および不利益

本試験で行われる bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒は、販売されている bFGF スプレー製剤で用いられている原末製品を使用するものの、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒は未承認薬である。しかし、先行試験の 7 人の報告では死亡例や重篤な有害事象を認めず、1 例を除き潰瘍の消失・改善、疼痛の消失・緩和、歩行距離の改善などの効果を認めている。したがって、本試験に参加する患者は、ある程度安全が確認された方法で同様の臨床効果を得られる可能性がある。

一方で、bFGF は悪性腫瘍を誘導したり、糖尿病性網膜症を悪化させることも報告されている。しかし、下肢切断の可能性が高い重症虚血下肢の患者にとっては、本試験治療は下肢切断を避けられるという他の治療法では得がたい利点があり、さらに、我々が開発した治療法は全身投与ではなく局所徐放であるということから、先行試験では bFGF 血中濃度の上昇を認めておらず、悪性腫瘍の発現という副作用が起こる可能性は低いと予想される。また、ゼラチンハイドロゲルはゼラチンに準じた安全性が期待できると予想される。以上より、本試験参加に伴って予想される利益は不利益に勝ると考えられる。

2. 薬物情報

本試験の試験薬である bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒は、以下の bFGF および凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒より調製する。

2.1 bFGF

本試験では、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の製造に使用する bFGF は、現在皮膚科領域で褥瘡治療薬として製造販売されている bFGF スプレー製剤（フィブラストスプレー®添付文書：付録 1 参照）で用いられている原末製品を使用する。

2.1.1 bFGF スプレー製剤 概要

血管内皮細胞、線維芽細胞等に存在する FGF 受容体に特異的に結合し、血管新生作用や肉芽形成促進作用等を示すことにより、褥瘡、皮膚潰瘍に対して治療効果を示す。

2.1.2 bFGF スプレー製剤 禁忌

- ・ 投与部位に悪性腫瘍のある患者またはその既往歴のある患者
- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.1.3 bFGF スプレー製剤 薬効薬理

- ・ 病態モデルにおける創傷治癒促進作用
- ・ 血管新生作用
- ・ 肉芽形成促進作用
- ・ その他：添付文書（付録 1）に記載

2.2 凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒

2.2.1 組成・形状

- ・ 組成
日局ゼラチンを化学架橋したゼラチンハイドロゲル
- ・ 形状・含量
10mg 凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒/1 バイアル
- ・ 色調
白色～淡黄褐色
- ・ 貯蔵、保管
貯法：冷所（2-8℃以下）保存

2.2.2 薬効

本基剤は、特別な薬効はもたない。塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）を約 1 週間、生体内で徐放化させることができる。また徐放化にともない、生体内で分解、約 1 ヶ月で完

全に消失する

2.2.3 凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒の製法手順

試験薬製造担当者は、京都大学医学部附属病院薬剤部特殊無菌製剤室クリーンルームにおいて、治験薬 GMP 基準に準拠して凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒を製造する。ゼラチンハイドロゲル細粒は、ゼラチンあるいはコラーゲンの化学架橋物の作製法に準じた方法により調製する。すなわち、ゼラチン水溶液にグルタルアルデヒドを加え、ゼラチンを化学架橋することにより、ゼラチンハイドロゲルを作製する。グリシン水溶液を用いて残留グルタルアルデヒドを不活性化させた後、注射用水を用いて洗浄する。洗浄したハイドロゲルを粉碎し細粒を得る。凍結乾燥後、バイアルに無菌的に充填・密栓する。これらの操作は、クラス 10000 の無菌室内にあるクラス 100 のクリーンベンチ内で行なう。調製後、出荷判定を行う。

なお、具体的な手順は「治験薬に関する文書（高度医療評価制度用試験薬）」に記載する。

2.2.4 ゼラチンハイドロゲルの徐放化の原理

酸性のゼラチンと塩基性の bFGF が静電的に相互作用することにより、bFGF はハイドロゲル内に固定化される。bFGF を取り込んだハイドロゲルは、ハイドロゲルの分解速度により bFGF の徐放性が変化し、bFGF が局所での血管新生作用となる。

2.2.5 凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒の管理・交付・回収・廃棄

本試験における試験薬の管理、交付、回収、破棄に関する業務は、試験薬の管理および廃棄等に関するマニュアルに従って適切に実施する。

2.3 bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の調製方法

bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の調製は、手術当日手術室にて研究責任者または担当医師が行う。試験治療としては、患者 1 人あたり bFGF 200 μ g、凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒 80mg を必要とするが、ロスなどを考慮に入れて、実際には患者 1 人あたり bFGF 500 μ g、凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒 100mg を用意する。

- ① bFGF 原末 (500 μ g)、凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒 (100mg) を準備する。
- ② 手術開始約 1 時間前に、bFGF 原末 500 μ g (フィブラストスプレー製剤®) に添付の注射用水 2mL を加え、bFGF 溶液とする。この溶液を濾過し、濾過液 (1mL) を凍結乾燥ゼラチンハイドロゲル細粒に滴下、室温で約 1 時間含浸させる。
- ③ 1 時間含浸後に、生理食塩水を加えて全量を約 10mL とし、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒を生理食塩水中で十分に分散させる。
- ④ 分散させた液に生理食塩水を加えて 50mL とし、40mL 分を 40 箇所投与する。

<注意事項>

- ・ 投与直前に bFGF 水溶液を無菌的に本基剤バイアル内に加えて、ゼラチンハイドロゲル細粒に bFGF を含有させること。
- ・ 開栓後は速やかに投与すること。
- ・ 一度 bFGF を含浸させた後は、再使用せず、廃棄すること。

3. 診断基準と病期・病型分類

3.1 下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病）

本試験では、慢性閉塞性動脈硬化症およびバージャー病を「下肢末梢性血管疾患」と定義する。

1) 慢性閉塞性動脈硬化症

動脈硬化を原因とする下肢動脈の狭窄または閉塞により、下肢血流障害がおこり、下肢虚血症状（歩行時の下肢痛、安静時疼痛、冷感、潰瘍、壊死など）を生じる疾患である。内科的治療（血管拡張剤、抗血小板剤、経皮的血管形成術）、外科的血行再建術などの治療があるが、重症のものでは下肢切断となる。

慢性閉塞性動脈硬化症は臨床診断であり診断基準が存在しないため、上記症状をもって慢性閉塞性動脈硬化症と診断する。

2) バージャー病

原因不明の四肢末梢血管炎のために末梢血管が閉塞を起こす疾患で、閉塞性血栓性血管炎（Thromboangitis Obliterans : TAO）とも呼ばれる。その発症、増悪には喫煙が強く関与しており、閉塞性動脈硬化症同様の虚血症状が現れる。治療の基本は禁煙で、その他血管拡張剤、抗血小板剤、交感神経節ブロック、外科的血行再建術など行う。しかし、動脈硬化による血管閉塞と異なり末梢ほど病変が強いために、血行再建術が可能な患者は全体の 20%以下と低値である。壊死が進行して各種の治療も無効な場合には、指趾や四肢の切断となる。

バージャー病の診断基準は以下の通りである。

- ① 45 歳以前の発症
- ② 現在または最近の喫煙の既往がある
- ③ 間欠性跛行・安静時疼痛・虚血性潰瘍または壊死などの症状を示す四肢遠位（膝窩動脈または上腕動脈より末梢）の虚血が存在する
- ④ 自己免疫疾患・膠原病・過凝固状態・糖尿病が除外されている。
- ⑤ 血管エコーまたは動脈造影で四肢血管中枢部の塞栓症が除外されている。
- ⑥ 血管造影所見が臨床症状と合致する。

3.2 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類

本試験では、下肢末梢性血管疾患の重症度を判定するため、下記 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類を用いる。ただし、本試験では臨床定義に基づいて評価し、客観的基準に含まれる検査は必須としない。

度	群	臨床定義	客観的基準
0	0	無症状—循環動態から見て有意な閉塞性病変なし	トレッドミル試験あるいは反応性充血試験正常
I	1	軽度跛行	トレッドミル運動負荷試験*終了可;運動後の AP > 50 mmHg、しかし安静時に比し、最低 20 mmHg 下降
	2	中等度跛行	1 群と 3 群の間
	3	高度跛行	標準的トレッドミル運動負荷試験*終了不能および運動後 AP < 50 mmHg
II	4	虚血性安静時痛	安静時 AP < 40 mmHg、足関節あるいは中足骨 PVR の平坦化あるいは波高の激減; TP < 30 mmHg
III	5	軽度組織喪失—非治癒性潰瘍、広範足趾虚血を伴う限局性壊疽	安静時 AP < 60 mmHg、足関節あるいは中足骨 PVR の平坦化あるいは波高の激減; TP < 40 mmHg
	6	広範な組織喪失—中足骨より高位に拡大、もはや機能的足部救済不可能	5 群と同じ

AP : Ankle Pressure 下肢血圧

PVR : Pulse Volume Recording 容積脈波測定

TP : Toe Pressure 足趾血圧

* 勾配 12%、3.2 km/h にて 5 分

3.3 虚血性潰瘍の深達度

試験治療前後に評価する虚血性潰瘍の深達度は、下記の基準を用いて各病変で評価する。

- a. 表在欠損
- b. 皮下病変
- c. 腱もしくは骨の露出
- d. 腱もしくは骨の壊死

4. 適格基準

以下の選択基準をすべてみたし、除外基準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する。

4.1 選択基準

- 1) 下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病）と診断されている。
（「4.1 下肢末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病）の定義」参照）
- 2) 対象側について、以下すべてを満たす下肢末梢性血管疾患である。
 - ・ 下肢虚血による潰瘍、限局性の壊疽、安静時疼痛のいずれかの症状がある。
 - ・ Rutherford 慢性虚血肢臨床分類の 4 群～5 群と判定される。
 - ・ 骨・腱の露出した深部潰瘍または広範な壊疽いずれも認めない。（「4.2 Rutherford 慢性虚血肢臨床分類」参照）
- 3) あらゆる内科的治療（血管拡張剤、抗血小板剤、経皮的血管形成術）または外科的治療（バイパス血行再建術等）を施行した後も、臨床症状の改善が得られない患者である。
- 4) 治療開始 4 週間以内に下肢大切断（足関節以上）を受ける可能性がないと判断される。
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である。
- 6) 骨髓、肝機能が保持されている。（登録前 4 週間以内の最新の検査）
 - ヘモグロビン量 ≥ 10.0 g/dL
 - 血小板数 ≥ 7.0 万/ μ L
 - AST (GOT) ≤ 100 IU/L
 - ALT (GPT) ≤ 100 IU/L
- 7) 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られている。

4.2 除外基準

- 1) 下肢血行再建術（外科的バイパス術、PTA）後 3 か月以内である。
- 2) 冠動脈バイパス術または経皮的冠動脈形成術（PCI）施行後 3 か月以内である。
- 3) 以下の薬剤を投与中で、症状悪化の可能性のために中止することが困難である。
 - ・ アルプロスタジル（リプル®、パルクス® 等）
 - ・ アルプロスタジルアルファデクス（プロスタンディン® 等）
 - ・ アルガトロバン（ノバスタン®、スロンノン® 等）ただし、試験治療開始（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与）1 週間前から、本試験の観察期間（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与後 24 週まで）終了まで中止可能と判断できる場合は登録可とする。
- 4) 以下のいずれかの合併症を有する。
 - ・ コントロール不良な虚血性心疾患・心不全・不整脈
 - ・ 臨床的に問題となる感染症（蜂窩織炎・骨髓炎を含む）
 - ・ コントロール不良の糖尿病患者（HbA1c $> 10\%$ ）

- ・ 余命が1年以内と考えられる合併症
- 5) 以下のいずれかの既往を有する。
- ・ 過去6か月以内に発症した心筋梗塞・脳梗塞・脳出血・一過性脳虚血発作
 - ・ 重度の薬剤アレルギー
 - ・ 過去1年以内に治療を要するアルコール依存または薬物依存を認めた
- 6) 現在、慢性腎不全により維持透析中である。
- 7) 糖尿病性網膜症（増殖前糖尿病性網膜症または増殖糖尿病網膜症）で治療中である。
ただし、bFGF含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与までに糖尿病性網膜症の治療が終了予定の患者については、眼科医が本試験の参加に問題がないと判断した場合は、登録可とする。
- 8) ゼラチンハイドロゲル細粒の皮内反応が陽性である。
- 9) 過去、以下の臨床試験・治験に参加している。
- ・ bFGFに関する試験
 - ・ 遺伝子治療に関する試験
- 10) 活動性の悪性腫瘍（無病期間が3年以内の悪性腫瘍）を有する。
ただし、carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌は活動性の悪性腫瘍に含めない。
悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性のある患者については、事前に生検等により投与部位に悪性腫瘍のないことを確認すること。
- 11) 喫煙者である、または禁煙期間が1か月未満である。
- 12) 妊娠中または妊娠の可能性のある女性。妊娠を希望している女性。授乳中である女性。
パートナーの妊娠を希望する男性。
- 13) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

5. 登録

5.1 患者への説明と同意取得

研究責任者または担当医師は、症例登録に先立ち、倫理審査委員会で承認された説明文書・同意文書を用いて候補となった患者本人に十分に説明した上で、試験参加について自由意思による同意を患者本人より文書で得る。同意を得る際には、患者に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。

説明した研究責任者または担当医師ならびに患者は、同意文書に記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。同意文書は実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは患者に渡す。

なお、本試験において適格であるかを検討するための検査については、一般診療の検査として同意取得前に実施された検査の結果を採用してよい。

また、研究責任者、担当医師または試験協力者は、同意を取得した患者から、他科また

は他院を受診しているかを確認する。

5.2 症例登録の手順

本試験での症例登録は、データセンターへの FAX による中央登録とする。

5.2.1 施設登録

研究責任者は、倫理審査委員会の承認が得られた後、倫理審査委員会の承認書の写しとともに、実施医療機関および研究責任者・担当医師の情報をデータセンターに連絡する。

データセンターは、施設登録を行い、症例登録が可能になった旨、研究責任者に通知する。

5.2.2 症例登録

- 1) 研究責任者または担当医師は、適格と判断され同意が得られた患者の情報を「症例登録票」に必要事項を記入し、下記データセンターに FAX で送付する。
- 2) データセンターは、症例登録票の記載内容に基づいて適格性を判定し、「症例登録確認書」または「不適格のお知らせ」を研究責任者または担当医師に FAX し、適格性判定および症例登録の結果を通知する。
- 3) 研究責任者または担当医師は、「症例登録確認書」で症例登録の完了を確認後、速やかに本試験治療を開始する。不適格の場合は、当該患者に本試験への登録が不可である旨を説明する。また、「症例登録票」および受領した「症例登録確認書」または「不適格のお知らせ」は実施医療機関で保存する。

なお、研究責任者または担当医師は、患者の登録が完了されるまで試験治療を開始してはならない。

登録先：

京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部 データセンター

FAX： 075-751-3399 TEL： 075-751-3397（問い合わせ用）

登録時間：月～金曜日 9:00～17:00（祝祭日、創立記念日、12/29～1/3 を除く）

6. 治療計画

6.1 試験治療

試験薬である bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒 (bFGF は 200 μ g) は、腰椎麻酔下で、虚血下肢腓腹筋へ経皮的エコーにて筋層を確認しながら筋肉内注射により投与する。

- 1) 試験治療はすべて入院で行う。
- 2) 一般病棟に入院後、外来日帰り手術室にて、虚血下肢腓腹筋への bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与を施行する。通常の日帰り手術の腰椎麻酔に準ずる。手術後はリカバリールームにて十分回復したのちに、一般病棟に戻る。
- 3) 手術後 4 週間目に、下肢血流の評価等を行った後に退院とする。(被験者の安全を確保するため、また、治療 4 週後のエンドポイント測定を精度の高いものとするため、4 週間は入院による観察を行う。)
- 4) ワルファリンを内服している患者は、試験治療 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与) の 4 日前より、ワルファリン投与量を減量または休薬し、試験治療当日に「INR <1.5」となるように投与量を調整する。ワルファリン投与の再開は麻酔科医の指示に従う。

6.1.1 投与ポイント設定と bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与

- 1) 手術を実施する研究責任者または担当医師は、虚血下肢腓腹筋に投与箇所 40 ポイント程度をあらかじめマーキングしておく。
- 2) 両下肢ともに重度の虚血があり、ともに今回の試験対象となる場合は、両下肢虚血の重症度を研究責任者または担当医師が判定し、より重症度の高い側の下肢に投与する。
- 3) マーキングに際して、腓腹筋に約 3cm \times 3cm のグリッドをマジック等で描き、その交差点を投与ポイントとする。
- 4) 研究責任者または担当医師は、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒を投与する際に必要量の生理食塩水にて分散させ、あらかじめ 10 箇所注射分 (約 10mL) ずつに分けておく。全投与量は 40ml とする。(「3.3 bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の調製方法」参照)
- 5) 22-24G 針にて一箇所に 1ml ずつ、40 箇所程度、計 40ml を投与する。
- 6) 手術を実施する研究責任者または担当医師は、経皮的エコーにて筋層を確認しながら、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒を約 1-2cm の深さに筋肉内注射する。この時、動脈もしくは静脈内投与にならないように十分に注意して施行する。
- 7) 本試験の対象患者は、疾患の性質上、抗血小板剤を内服中であることが多いため、手技時の出血には充分注意して行う。

6.1.2 腰椎麻酔下の局所麻酔 (筋肉内注射に伴う疼痛の管理法)

- 1) 研究責任者または担当医師は、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与の 1 時間前に、

患者に精神安定剤（ジアゼパム 5mg）を内服させる。

- 2) 筋肉内注射時の疼痛コントロールと全身管理については、麻酔科専門医が担当する。
- 3) 疼痛コントロールには伝達麻酔（脊髄くも膜下麻酔、腰部硬膜外麻酔、仙骨麻酔のいずれか）を用いる。伝達麻酔が禁忌の場合には、表面麻酔（リドカインテープ貼付）と麻薬性鎮痛薬の静脈内投与または皮下投与により疼痛を軽減させる。

例：ブプレノルフィン（レペタン®：1A=0.2mg）の静脈内投与（0.1-0.2 mg）
または持続的静脈内投与（0.4-0.8 mg/日）

6.1.3 術後管理

- 1) 手術創部（腓腹筋部）には消毒後にガーゼを当て、弾力包帯を巻き、患部を圧迫する。
- 2) ガーゼおよび弾力包帯は手術 3 日後に開放し、その後は開放とする。創部の変化を毎日観察する。
- 3) 術後の疼痛管理としては、手術当日および翌日まではペンタゾシンを使用可能とするが、それ以降は、非ステロイド系鎮痛薬を使用することとする。

6.2 併用薬剤

6.2.1 併用禁止薬、併用禁止療法

- 1) 以下の薬剤を登録前より使用していた場合は、試験治療開始（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与）1 週間前から、本試験の観察期間（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与後 24 週まで）終了まで中止する。

ただし、本試験開始後、下肢の虚血症状の悪化が著明で、下記薬剤を再開する必要があると判断された場合、有効性の評価を中止し、後治療として再開してもよい。

- ・ 血管拡張剤：アルプロスタジル（リプル®、パルクス® 等）、アルプロスタジルアルファデクス（プロスタンディン® 等）
- ・ 抗トロンビン剤：アルガトロバン（ノバスタン®、スロンノン® 等）

- 2) 外用としてトラフェルミン製剤（フィブラストスプレー®）を使用していた場合は、試験治療開始（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与）1 週間前から、本試験の観察期間（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与後 24 週まで）終了まで中止する。

6.2.2 併用注意薬

- 1) 登録前よりワルファリンを内服している場合は、試験治療（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の投与）の 4 日前より、ワルファリン投与量を減量または休薬し、試験治療当日に「INR<1.5」となるように投与量を調整する。ワルファリン投与の再開は麻酔科医の指示に従う。

6.2.3 併用可能薬および推奨される支持療法

- 1) 鎮痛薬の投与等、症状緩和的な内服薬に関しては、特に制限はしない。

- 2) bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒の筋肉内注射に伴う疼痛コントロールには、伝達麻酔（脊髄くも膜下麻酔、腰部硬膜外麻酔、仙骨麻酔のいずれか）を用いる。伝達麻酔が禁忌の場合には、表面麻酔（リドカインテープ貼付）と麻薬性鎮痛薬（ブプレノルフィン）の静脈内投与または皮下投与により疼痛を軽減させる。
- 3) 術後の疼痛管理としては、手術当日および翌日まではペンタゾシンを使用可能とするが、それ以降は、非ステロイド系鎮痛薬を使用する。

6.3 試験治療中止基準

以下のいずれかに該当した場合、直ちに試験治療（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与）を中止し、適切な処置を行い、患者の安全を確保するための検査等を実施する。術後、研究責任者または担当医師は患者に速やかにその旨を通知し、有害事象等が回復または安定した後、後治療を開始してよい。

- 1) 試験治療中（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与中）にアナフィラキシー症状（皮膚紅潮、血圧低下、頻脈、体温上昇）、バイタルサインの重大な変化（不整脈出現、SaO₂低下、痙攣など）、その他、重篤な有害事象を認めた場合。
- 2) 試験治療（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与）実施前に、患者が本試験治療の中止を希望した場合。
- 3) 試験治療（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与）実施前に、患者から試験参加辞退の申し出があった場合。
- 4) 登録後に不適格であることが判明した場合。
- 5) その他の理由により、研究責任者または担当医師が試験を中止することが適当と判断した場合。

6.4 有効性評価の中止基準

試験治療終了（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与）後、観察期間中に以下のいずれかに該当した場合、それ以降の有効性評価のための観察および検査を中止し、研究責任者または担当医師は患者に速やかにその旨を通知する。

ただし、安全性を評価するための検査や観察等は継続する。有害事象等が回復または安定した後、後治療を開始してよい。

- 1) 患者が本試験への参加についての同意を撤回した場合。
- 2) 試験治療終了（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与）後に不適格であることが判明した場合。

6.5 後治療

試験治療中止後または有効性評価中止後の後治療は規定しない。

7. 有害事象の評価・報告

7.1 有害事象および副作用の定義

7.1.1 有害事象および副作用

本試験における有害事象 (AE: Adverse Event) とは、本試験に登録され、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) が投与された患者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む)、症状または疾病とし、試験治療である bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与との因果関係の有無は問わない。すなわち、腰椎麻酔や局所麻酔による合併症、下肢末梢性血管疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状であっても、患者にとって好ましくない徴候であれば、すべて有害事象に含める。

有害事象のうち、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) 投与との因果関係が否定できない場合 (不明を含む) を副作用として取り扱うこととする。

bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与日 (Day0) から、投与後 24 週までに発生した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。しかし、投与後 24 週を超えて発生した有害事象については、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) 投与との因果関係が否定できないもの (副作用) についてのみ、観察対象とする。

7.1.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、「8.1.1 有害事象および副作用」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他、a～e に準じて重篤であるもの

7.1.3 因果関係の判定

試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) との因果関係の判定に際しては、患者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的關係を勘案して判断する。なお、因果関係の判断は「因果関係が否定できる」、「因果関係が否定できない」、「不明」の 3 つの判定区分を用いる。

因果関係の判定は、報告する研究責任者および担当医師が行う。

7.2 有害事象の評価と報告

本試験では、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) 投与前より症状が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。試験薬投与前より発現していた事象についても、試験薬投与後に症状が悪化した場合に有害事象として症例報告書にて報告する。

有害事象の消失とは、試験薬投与前への回復とする。有害事象の軽快とは、軽度の症状 (軽症と判断される状態) まで回復したものとする。

研究責任者または担当医師は、有害事象の発現を認めた場合、患者に対して適切な処置を行い、症例報告書により報告するとともに、因果関係の有無にかかわらず、試験薬投与後 24 週まで観察し、可能な限り回復するまでその後も追跡観察する。副作用 (試験薬との因果関係が否定できないもの) については、試験薬投与後 24 週以降に出現した副作用も可能な限り観察する。

ただし、下肢末梢性血管疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始等で継続的な観察が困難な場合は、この限りではない。

7.3 予期される有害事象

本試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) 投与に伴って予想される副作用および合併症は以下のとおりである。(「トラフェルミン製剤 (フィブラストスプレー®)」の添付文書も参照のこと)

7.3.1 試験薬による副作用

1) 腫瘍細胞増殖促進作用

bFGF は薬理作用として細胞増殖促進作用を有しており、*in vitro* 試験において一部のヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、また *in vivo* 試験において、一部げっ歯類およびヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、高転移能を有するマウスメラノーマ細胞の転移促進作用を示したとの報告がある。しかし、先行する臨床試験では副作用としては認められていない。

2) 血栓塞栓作用

ゼラチンハイドロゲル細粒が血管に流入した場合には、他の臓器の炎症、壊死、潰瘍ならびに塞栓等の発現が考えられる。

3) 過敏反応

bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒に起因すると思われるアナフィラキシー、アレルギーが起こる可能性がある。

4) 局所炎症反応、壊死

動物実験では投与部位に問題となる炎症性変化は認めていないが、人体に投与した場合には中等度以上の炎症を生じる可能性がある。

5) 感染

注射部位の炎症などが原因となり、注射部位に感染が起こりうる。

6) 糖尿病性網膜症

糖尿病性網膜症の重篤な進行が認められる可能性がある。

7) その他予想される有害事象

肝機能検査異常：AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇など

腎機能検査異常：血清クレアチニン上昇など

消化器異常：食思不振、悪心、嘔吐、下痢など

投与部位での刺激感・疼痛、発赤、そう痒感

7.3.2 処置に伴う合併症

今回の治療では下腿筋肉に 40 ヶ所筋肉内注射を行うため以下の有害事象が予想される。

1) 疼痛

bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルの投与部位に腰椎麻酔が切れた後に持続的に強い疼痛が継続することがある

2) 出血・皮下血腫

bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルの投与部位は圧迫包帯を行い止血に努めるが、出血が持続したり皮下血腫を起こすことがある。

7.4 有害事象の緊急報告と対応

7.4.1 緊急報告

- 1) 担当医師は、重篤な有害事象が発現した場合、試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) との因果関係を問わず適切な処置を行うと共に、直ちに研究責任者 (主任研究者) および医療機関の長に報告する。
- 2) 研究責任者は、当該事象が試験薬 (bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒) の重篤な副作用であり、保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するため必要があると認めるときは、試験薬製造に用いているトラフェルミン製剤 (フィブラストスプレー®) を販売する企業および厚生労働省医薬食品局安全対策課に速やかに報告する (薬事法 第 77 条の 4 の 2 第 2 項による「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」)。
- 3) 主任研究者は、当該重篤有害事象についてデータセンターと、必要に応じて効果安全性

評価委員会に速やかに報告する。また、死亡等が発生した場合、迅速に効果安全性評価委員会に報告する。

- 4) 有害事象、副作用に関する報告書式および詳細な手順は、別途マニュアルに従う。

緊急時の連絡先

研究責任者（主任研究者）

京都大学医学部附属病院 心臓血管外科 教授 坂田 隆造

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話 075-751-3780 Fax 075-751-4960

夜間・休日連絡先（心臓血管外科当直医が対応する）

京都大学医学部附属病院心臓血管外科 南 4 階病棟

電話 075-751-3788 または 3789（24 時間対応）

7.4.2 詳細報告および追加報告

研究責任者は、緊急報告で報告した有害事象および副作用の詳細について、文書で実施医療機関の長に速やかに報告する。

報告書式および詳細な手順は、別途マニュアルに従う。

7.4.3 医療機関の長が行う報告

- 1) 医療機関の長は、重篤な有害事象や不具合等の安全性の問題が生じた場合は高度医療別添様式第 5 号により、直ちに厚生労働省医政局長に報告する。また、当該事象が「死に至るもの」または「生命を脅かすもの」と判断される試験薬（bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒）の副作用である場合、発生より 7 日以内に、高度医療別添様式第 5 号により地方厚生（支）局長を経由して厚生労働大臣に報告する。（「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」医政発第 0331021 号、平成 21 年 3 月 31 日）
- 2) 医療機関の長は、当該事象が重篤な副作用であり、その発生または発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できない場合、発生より 15 日以内に高度医療別添様式第 5 号により地方厚生（支）局長を経由して厚生労働大臣に報告する。（「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」医政発第 0331021 号、平成 21 年 3 月 31 日）
- 3) 医療機関の長は、研究責任者（主任研究者）または担当医師から重篤な有害事象が報告された場合、必要な対応を行うとともに、速やかに倫理審査委員会等へ報告し、必要な措置を講じる。また、当該事象が本試験に関連する予期しない重篤な有害事象（予期しない重篤な副作用）である場合は、速やかに厚生労働大臣等へ報告する（「臨床研究に関する倫理指針」）。

7.5 健康危険情報に関する報告

医療機関の長は国内外を問わず、本試験実施に係る患者の生命、健康の安全に直接関わる危険情報の収集に努め、学会発表・論文・国内外の規制当局等から当該情報を入手した場合は、高度医療別添様式第6号により、直ちに厚生労働省医政局長に報告する。

8. 観察・検査・報告項目とスケジュール

8.1 患者の試験期間

各患者の「試験期間」は、登録から bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与後（試験治療後）、24 週までの期間とする。

このうち、登録から bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル細粒投与日までを「試験治療期間」とし、投与翌日から投与後 24 週までを「観察期間」とする。

8.2 登録前および投与前の検査・観察・報告項目

以下、「*」のついた項目については、症例登録票または症例報告書で報告する。

8.2.1 登録前 4 週以内

患者背景・臨床所見

- ・ 性別*、生年月日*
- ・ 既往歴*（有無、内容）
- ・ 合併症*（高血圧、高脂血症、糖尿病、その他有無、内容）
- ・ 喫煙歴*（有無、年数、本数）
- ・ 治療歴*（有無、PTA、バイパス術、その他の治療：有無、治療時期、治療部位、内容）、
- ・ 診断名*、対象肢*、身体所見
- ・ 体重、体温、血圧、脈拍数

Rutherford 慢性虚血肢臨床分類による評価

血液検査

- ・ 血液学的検査：WBC*、RBC*、Ht*、Hb*、PLT*、好中球*、リンパ球*、単球*、好酸球*、好塩基球*（検査日、測定値）
- ・ 血液生化学：TP*、Alb*、GOT (AST) *、GPT (ALT) *、T-Bil*、Cr*、LDH*、BUN*、Na*、K*、Cl*、CPK*（検査日、測定値）
- ・ CRP*、HbA1c*（検査日、測定値）

その他の検査

- ・ 心電図*（検査日、洞調律異常・臨床的問題となる異常）
- ・ 心エコー*（検査日、EF、MR、AR、その他異常）
- ・ 冠動脈造影 CAG*（検査日、coronary PCI、CABG、病変数）：登録前 6 か月以