

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

国産新規ウイルスベクターを用いた重症虚血肢に対する
新 GCP 準拠遺伝子治療臨床研究
(H18-トランス-一般-002)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 米満 吉和

九州大学大学院医学研究院 特任教授

平成20年(2008) 4月

【 目 次 】

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	2
1. 研究要旨（概要）	2
2. 研究の必要性ならびに目的	4
3. 期待される効果	4
4. 本研究における国内外の状況 およびこの研究の独創的な点と特色	5
5. 研究計画の目標	6
6. 平成19年度の成果	8
7. 平成20年度以降の予定	16
8. 考察と将来構想	17
9. 健康危険情報	18
10. 研究発表	19
11. 知的財産権の出願・登録状況	19
III. 研究の成果の刊行に関する一覧表	20
IV. 研究成果の刊行物・別冊	27
V. 追補：健康危険情報に関する参考資料(4件)	

症例番号 105 遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書
(省庁様式別紙様式第5の別添、含変更報告書)

I. 研究組織

主任研究者:

米満 吉和 九州大学大学院医学研究院・特任教授

(主たる役割: 臨床研究の現場指導、ベクター生体内動態解析)

分担研究者:

中西 洋一 九州大学病院高度先端医療センター・センター長

(主たる役割: 臨床研究の新 GCP 準拠実施とモニタリング)

伊東 啓行 九州大学病院第2外科・講師

(主たる役割: 臨床研究の実施)

厚生労働科学研究費補助金
(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

II. 総括研究報告書

国産新規ウイルスベクターを用いた重症虚血肢に対する
新 GCP 準拠遺伝子治療臨床研究(H18-トランス一般-002)

主任研究者 米満 吉和

(九州大学大学院医学研究院・特任教授)

1. 研究要旨(概要)

【研究の目的と研究期間内の目標】

本研究では、全く新しい概念に基づく国産新規ウイルスベクター（組換えセンダイウイルス：SeV）による、慢性動脈閉塞症（重症虚血肢）に対する Phase I・IIa 相臨床研究（新 GCP 準拠医師主導型治験と同等の管理を実施）であり、本治療法の feasibility の確認および dose finding を行う。

本臨床研究では、具体的に以下を目的とする。

1. 国産ウイルスベクターSeV の臨床上の安全性の確認
2. SeV/dF-hFGF2 が効果を示すと考えられる用量の確認
3. 新 GCP 準拠医師主導治験と同等のクオリティの臨床研究による第 I・II 相臨床データの集積

本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象とし3年で完了する予定である。本臨床研究の終了後は、以上のデータを使用して企業主導の後期相治験へ移行し、製剤化を目指す。

【当該分野の現状】

欧米を中心に進められてきた重症虚血肢に対する遺伝子治療では、第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果が見られないことが報告されているため、より有効な治療法の確立が望まれている。

【本研究の独創性とこれまでの成果】

この技術的壁を乗り越えるため、我々は高性能であるSeVを用いた臨床研究を計画、既に厚生科学審議会にて了承され、平成18年1月31日付けで大臣より正式答申を得た。これまでの基礎研究より、SeV/dF-FGF2による遺伝子治療は、我々の評価系全てにおいて、他の遺伝子や骨髄単核球移植と比較して高い治療効果を示すこと、またFGF-2は内因性血管新生関連遺伝子群を強力に誘導する機能があることを明らかにしており、それぞれ単独因子による治療より高い治療効果が得られる可能性が高い。さらに、国産の全く新しい高性能ウイルスベクターを用いるという点で独創性が高い。本臨床研究を遂行するため、これまでベクター生産技術の海外移植（英国BioReliance社）、GMPレベルの

治療用ベクターの大量生産が可能となった。

【期待される成果】

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が無い、ヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高いことが特徴であるが、これまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。またこれまで世界中が本疾患に対して第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られておらず、より有効な治療法の確立が望まれている。

従って本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかりでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールすることが出来る。また製剤化を前提とした臨床研究である。

2. 研究の必要性ならびに目的

【研究の目的と研究期間内の目標】

本研究は、現在有効な治療法のない重症虚血肢患者に対し、全く新しい概念に基づく国産遺伝子治療用ウイルスベクター（SeV）の製剤化を前提とした臨床研究である。

本臨床研究では、以下を目的とする。

1. 国産ウイルスベクターSeVの臨床上の安全性の確認
2. SeV/dF-hFGF2が効果を示すと考えられる用量の確認
3. 新GCP準拠医師主導治験と同等のクオリティーの臨床研究による第I・II相臨床データの集積

本遺伝子治療臨床研究は、12例を対象とし3年で完了する予定である。本臨床研究の終了後は、以上のデータを使用して企業主導の後期相治験へ移行し、製剤化を目指す。

【研究の必要性】

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々と共同開発企業であるディナベック社が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、染色体との相互作用を行わない（悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が理論的に無い）点、及びヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高い。しかし本ベクターはこれまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。

また欧米では重症虚血肢に対しVEGFなどが用いられており、第I相試験では有望を示唆する成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られていない（例：米国GenVec社）。これは本疾患によく見られるプラセボ効果によるものと考えられており、より有効な治療法の確立が望まれている。

以上から、本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかりでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールする、という意味からも、社会への貢献に対する意義が大きい。

本研究は九州大学病院が独自に実施する「臨床研究」であるが、試験終了後は企業（ディナベック社あるいは契約製薬企業）による製剤開発が前提でありそのために新GCP準拠試験となっている。また中国では本製剤に関する企業治験が審査中であり、米国では既にpre-INDとRAC公聴会が終了。2008年中にIND申請を実施する。従ってこれらにおいては、2008後半～2009年に試験が開始されることが見込まれている。

3. 期待される効果

SeVは国産初の高性能ウイルスベクターであり、その基盤技術を含め用途に関する特許も我々が保有あるいは申請している。SeVは細胞質で転写を行うため、悪性腫瘍など遺伝子異常を惹起する危険性が無い、ヒトの病原ウイルスでない点で、従来欧米で開発されているベクターと比較して安全性が高いことが特徴であるが、これまで人体に投与された実績がないため、臨床上の安全性を確認する必要がある。またこれまで世界中が本疾患に対して第I相試験では有望な成績が報告されてきたが、第II相以降の多施設試験での効果は見られておらず、より有効な治療法の確立が望まれている。

従って本臨床研究の実施とその成功は、重症虚血肢患者に対し大きな福音となるばかり

りだけでなく、国産科学技術の優秀性を世界にアピールすることが出来る。また本研究は製剤化を前提とした臨床研究である。

4. 本研究における国内外の状況およびこの研究の独創的な点と特色

【国内外における研究状況】

下肢慢性動脈閉塞症に対しタンパクや遺伝子、さらに骨髄細胞などを用いた血管新生療法に関する臨床研究が多数行われている。早くから評価が始まったタンパクや遺伝子治療の一部のプロトコールについては、初期試験の段階で有効性が示唆されたが、欧米を中心に終了した多施設二重盲検試験の成績に関して、現時点で終了したものは全て無効であった（*Circulation* 2001など）。このような現状の中、我国では肝細胞増殖因子などを用いた第III相試験が進められており、その成果が期待されている。一方でこれらでは導入効率が低いplasmidを用いているため、一部の症例では効果に限界がある可能性を残している。

本疾患はプラセボ効果を高頻度に示す疾患であることが明記されており、特に重症虚血肢（CLI）に対しエビデンスが明らかになった薬物は全くない（日本脈管学会編：日本語版下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針）。

【この研究の特色と独創的な点】

本被験薬は我々の評価系全てにおいて、従来の遺伝子や骨髄単核球移植と比較して高い治療効果を示す。また FGF-2 は内因性血管新生関連遺伝子群を強力に誘導し、単独因子による治療より高い治療効果が得られる。さらに、国産の高性能ウイルスベクターを用いるという点で独創性が高く、後期相試験で有効性を示すことができれば、本疾患の標準薬となる可能性を秘めている。

本被験薬は本年より中国でも治験が開始されるため、我国と中国の臨床試験を同時に進めることにより、より正確な臨床データ収集が可能となる。

【知的財産について】

SeVの基盤技術については、共同研究開発を推進しているディナベック社により日本の他、世界各国で成立している。血管新生療法に関する用途特許も国際特許出願済みである（特願 2000-359374、PCT/J2001/010323）。

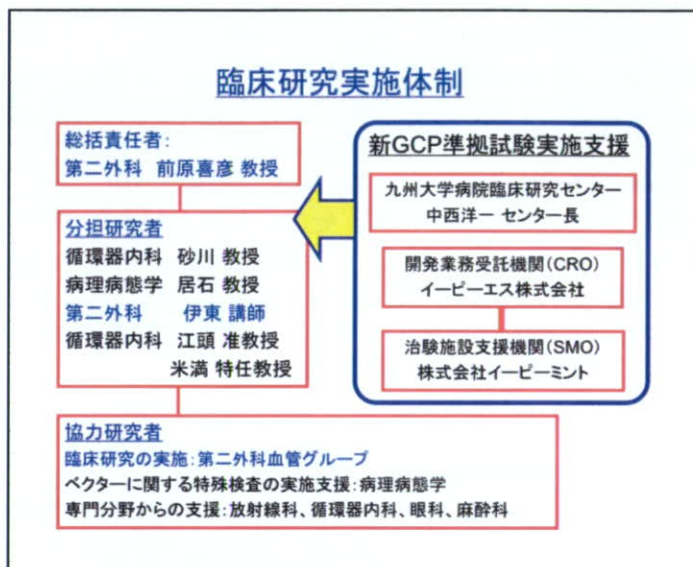
5. 研究計画の目標

【全体の研究計画】

研究全体の指揮を米満が行い、現場での治療の実施は伊東が行う。ベクターの管理、活性測定、血液など生体材料の解析は米満と所属大学院生、そして雇用予定のリサーチレジデントが行う。

臨床研究の実施にあたって、九州大学病院臨床研究センターが新 GCP 準拠のモニタリング（指揮：センター長 中西）を行う。新 GCP に必要な書類整備や報告書作成、データマネージメントについては、外部 CRO である EPS 株式会社へ委託し担当する。

(右図)



【研究方法】

研究期間内に臨床研究の全てのプログラムを終了することを目標とする。

臨床研究はオープンラベル、用量漸増式試験であり、第 I、IIa 相に相当する（下図）。試験デザインは米国 FDA が遺伝子治療初期試験として推奨するデザインを基に構成されており、4 段階の投与量を設定、投与後 1 ヶ月の経過観察において 3 人の患者に有害事象が認められなかったことを確認した後、九州大学病院先進医療適応評価委員会の了承の後厚生労働省へ報告し、以後ステージアップする。

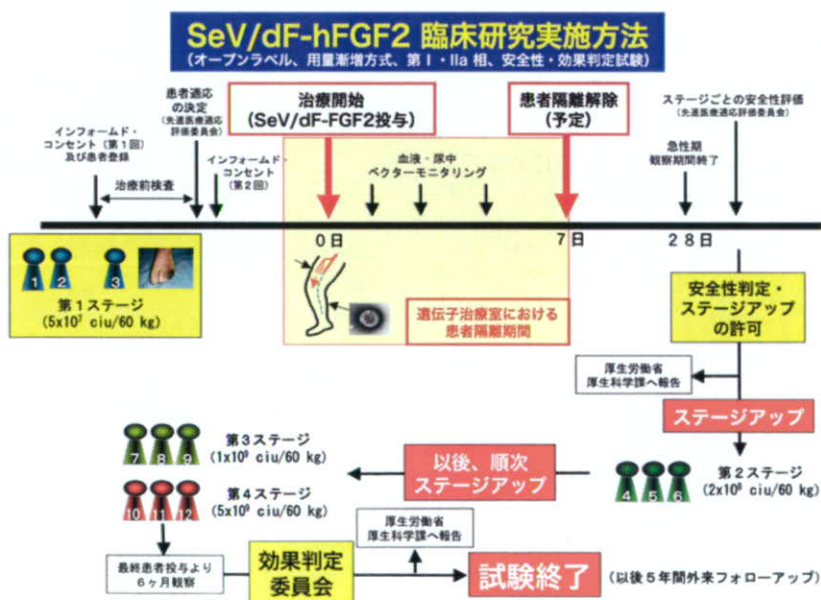


図: 臨床研究の実施方法

使用予定の GMP グレードベクターは英国 BioReliance 社において生産・検定が終了、第 1 種使用規程のもと輸入されており、九州大学病院旧外来棟 3 階 P 2 セル・プロセッシングルームにて保管・管理されている。

患者治療室 (P2) は九州大学病院新館 (北棟 11 階無菌病棟) に設置済みである。

臨床研究実施期間中の生体材料 (血液、尿、生検組織、他) による、一般検査以外のベクターゲノム検出、抗体レベル測定、ベクター活性測定、各種血管新生因子測定などは、病理病態学 P2 実験室で行い、その他一般検査などは中央検査部、第 2 外科、放射線科、眼科など、各診療科が実施する。

ベクター溶液調製風景
(セル・プロセッシングルーム)



ベクター溶液輸送
(2重密閉コンテナ)



遺伝子治療室
(北棟 11F 無菌病棟)



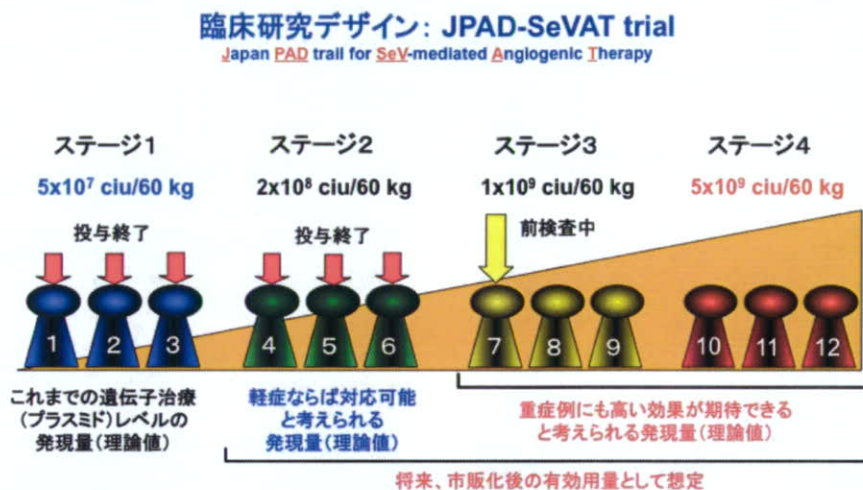
治療風景



6. 平成19年度の成果

【臨床研究の進捗状況】

平成18年4月よりリクルートを開始し、3年間で全予定症例数12例を完了する予定。
平成20年(2008)3月24日(平成19年度末)時点で、通算6例の投与が終了(第2ステージの投与終了)している(下図)。



2008. 3. 24日現在

現在、第2ステージの安全性評価観察期間中であり、平成20年(2008)4月下旬にステージアップ判定委員会(第三者委員会)にて審議され、ステージアップに対する判断がなされる予定である。

JPAD-SeVAT Study 進行状況

Stage 1	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 101	2006/ 4/21	アルコール性軽度肝障害のフォローアップ後、Case 102として再登録		
Case 102	2006/ 6/11	2006/ 7/ 4	観察期間終了	生存・20ヶ月経過時点で改善維持
Case 103	2006/12/13	2007/ 1/ 9	観察期間終了	生存(15日目に治療下肢切断)
Case 104	2007/ 1/ 24	Case 103の有害事象のため一旦登録解除、以後症状悪化 6.13.久留米大学にて骨髄細胞移植治療施行するも無効。7.3. 下肢切断。		
Case 105	2007/ 3/ 30	2007/ 5/ 15	観察期間終了	生存(3ヶ月目に治療肢趾切断)
Stage 2	登録日	投与日	状況	経過・転帰
Case 201	2007/10/22	2006/11/ 6	4ヶ月経過	生存・改善維持
Case 202	2007/11/12	12.4.に投与を予定するも、PET、CTにて肺がんが検出され、 不適格症例として登録解除。		
Case 203	2007/11/ 26	2008/ 1/ 22	2ヶ月経過	生存
Case 204	2008/ 2/ 8	2008/ 3/11	2週間経過	生存

2008/ 3/ 24 現在

<ステージ1：(3例中2例の主たる所見は昨年度報告済み)>

第1ステージでは、1例目(症例番号102)の投与が平成18年7月4日に、2例目(症例番号103)の投与が平成19年1月9日に、3例目(症例番号105)の投与が平成19年5月15日に実施された。

「ステージ1：安全性」

平成20年3月24日時点で、死亡例は認められていない。

全観察期間(臨床研究薬投与後6ヶ月まで)において発現し、CROにて記載された第1ステージ全ての有害事象は計45件であり、うち42件は悪性疾患の際に適応されるCTCAE v3.0における重篤度ではGrade 1であった。

重篤な有害事象は計3件で記録されており、症例番号103(1件)、症例番号105(2件：同一事象重複)であった。いずれも学内外部委員会である「九州大学病院先進医療適応評価委員会」ならびに「九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会」にて「原疾患の進行を食い止めるに至らなかった」可能性が高いと判定されており、審議結果は厚生科学審議会へ報告された(症例番号103については昨年度報告済み、症例番号105については報告書の写しを末尾に添付)。

ステージ1における有害事象

発生件数(観察期間終了時) **合計45件**

投与1例目：症例番号102

有害事象発生件数：3件
(うち重篤なもの：0件)

- ・急性腰痛症
- ・患肢趾間部白癬
- ・アルコール性肝障害再燃

投与2例目：症例番号103

有害事象発生件数：20件
(うち重篤なもの：1件)

- ・造影剤アレルギー
- ・便秘(2件重複)
- ・**左下腿切断**
- ・上気道炎(2件重複)
- ・血清ALT上昇(2件重複)
- ・左第2趾潰瘍(2件重複)
- ・右上腕部疥癬(2件重複)
- ・左下腿切断後遺症(5件重複)
- ・右舌裏口内炎
- ・血清AST上昇(2件重複)
- *薬剤性：バンコマイシン中止にて回復

投与3例目：症例番号105

有害事象発生件数：22件
(うち重篤なもの：1件)

- ・血管炎(タンデトロン静注に伴う)
- ・眼脂
- ・左第5指関節炎
- ・**左第3・4・5趾切断、左大腿-腓骨動脈バイパス(2件重複)**
- ・左第3・4・5趾切断後遺症(5件重複)
- ・不眠症
- ・貧血(術後)
- ・右臀部痛・腰部痛
- ・低アルブミン血症
- ・仙骨部褥創
- ・腹痛
- ・急性混乱
- ・尿排出不良
- ・血圧低下
- ・両手掌掻痒感
- ・アレルギー
- ・鼻出血

「ステージ1：各症例の経過」

(注意) ここでは効能評価に使用されている指標について一部言及するが、効能判定は臨床研究終了時に第三者委員会により検討され、最終的に判定されるものである。従って、ここでは「有効」という用語を用いず、「改善(被験者の主観的所見ならびに担当医の判断を指す)」を用いることに留意されたい。

1 例目 (症例番号 102、通算 1 例目)

1 例目 (症例番号 102) の被験者 (Fontaine III 度：安静時疼痛) においては、全期間で重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の改善ならびに歩行距離の延長 (約 2 倍程度) が観察されている (昨年度報告済み)。

これらの改善項目は、20 ヶ月経過した現在も維持されている。

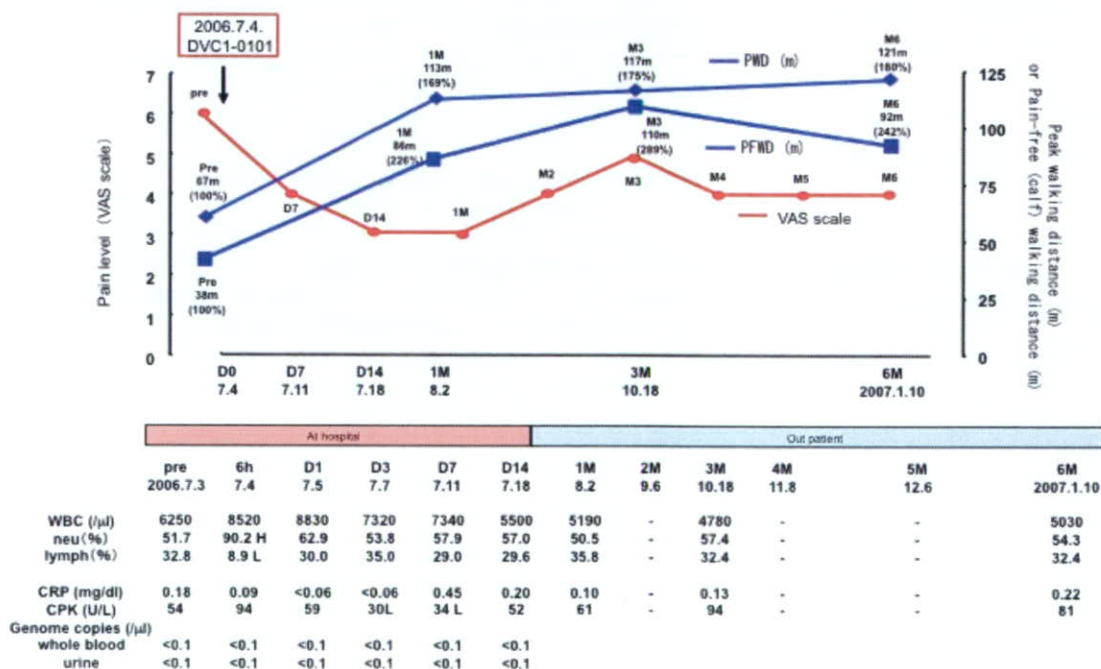


遺伝子治療風景 (症例登録番号 102)

Case No.102: Clinical course

(Fontaine III, Rutherford II-4)

5×10^7 ciu/60 kg = 5.20×10^7 ciu/patient



2 例目（症例番号 103、通算 2 例目）

2 例目（症例番号 103）の被験者（Fontaine IV 度：多発性の虚血性潰瘍および壊疽）は、紹介時より患肢（右第 5 趾）の乾性壊疽を認めており、遺伝子治療後の血行回復条件下で適当な時期に趾切断を予定していた。しかし投与直前頃より足関節以下の虚血症状が急速に悪化し始め、また腫部の虚血性潰瘍より治療前に認めなかったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出された。さらに全身炎症反応が見られるようになったことから、複数の専門医が総合的に判断した結果、**遺伝子治療後 15 日目に下腿部での切断が最も安全であると判断され、右下腿切断術が施行された。**下腿切断後、全身炎症反応は速やかに正常化した。既に臨床研究薬投与後 14 ヶ月を経過し存命である。特に異常所見はなく、義足歩行訓練を進めている。

本重大事態は遺伝子治療臨床研究のガイドライン、ならびに実施計画書と臨床研究の標準業務手順書に則り、当日に所轄官庁、病院長、関連学内委員会へ周知がなされた。以後各委員会にて慎重に検討された結果、本症例の臨床経過は医学的・科学的に原疾患の増悪と判断された。臨床研究薬との因果関係は「可能性は否定できないが、比較的低い」と判断され、臨床研究の進行に何ら影響を及ぼす事態でないことが確認された（昨年度報告済み）。

3 例目（症例番号 105、通算 3 例目）

3 例目（症例番号 104）は臨床研究薬投与前より強度の安静時疼痛とそれによる歩行困難、ならびに左第 5 趾に難治性虚血性潰瘍を併発していた、Fontaine IV 度の閉塞性動脈硬化症症例であった。

平成 19 年 5 月 15 日に臨床研究薬投与後、鎮痛剤を要しない程度まで速やかに安静時疼痛は軽快、また 50 m 程度の自立歩行が可能になるなど、症状の改善を認めて投与後 2 週間後に退院した。但しこの時点で左第 5 趾潰瘍は不変であった。

臨床研究薬投与後 1 ヶ月半頃に、再び安静時疼痛が増強し、潰瘍の増大傾向を確認。以後高圧酸素療法、左腰部交感神経切除を施行したが奏功せず、潰瘍部の壊疽化と同部の強度の疼痛の治療目的で、同 8 月 21 日に下腿部以下の血流改善目的の左総大腿動脈-腓骨動脈バイパス術（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）ならびに左第 3・4・5 趾切断術を施行した。被験者は切断断端部の断端形成（不良肉芽のデブリードマン：8 月 30 日実施）を受けたが、全身状態は良好であった。

既に 6 ヶ月の観察期間を終了。現在も存命であり、外来にてフォローアップを実施している。断端部の上皮化は概ね良好であり、現在歩行訓練を実施している。

臨床研究薬と本有害事象である左第 3・4・5 切断との関連性に関しては、標準業務手順書に則り 2007 年 8 月 28 日に先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された。その結果、本症例の経過は臨床研究薬との因果関係は必ずしも否定できないものの、医学的・科学的見地から疾患の自然経過（自然悪化）と考えることが妥当という結論に至り、臨床研究の継続は可と判断された。

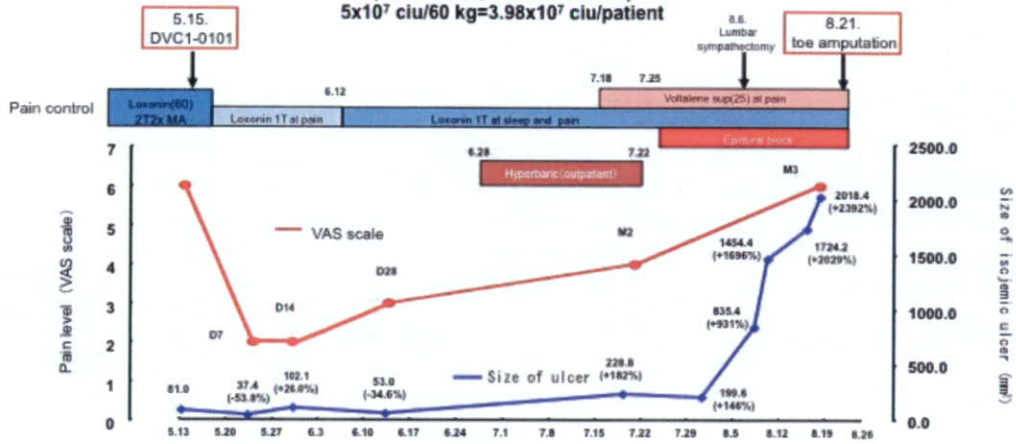
一方、切断率の高い本疾患の性格上、また本臨床研究が安全性の確認を主眼にした第 I・IIa 相臨床研究であることを鑑み、今後の臨床研究の経過中に、これまで報告されている本疾患の予後：「観察期間 6 ヶ月において 50% の切断率」を越える切断率が本臨床研究で認められた場合は、被験者に対するより高い安全性の確保の観点から、投与全症例を再度先進医療適応評価委員会で検討することされた。

本重大事態は遺伝子治療臨床研究のガイドライン、ならびに実施計画書と臨床研究の標準業務手順書に則り、当日に所轄官庁、病院長、関連学内委員会へ周知がなされた。また先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子医療臨床研究審査専門委員会の議事と判断については、厚生科学審議会へ報告された（報告書の写しを末尾に添付）。

Case No.105: Clinical course (Stage-1)

(Fontaine IV, Rutherford III-5)

5×10^7 ciu/60 kg = 3.98×10^7 ciu/patient

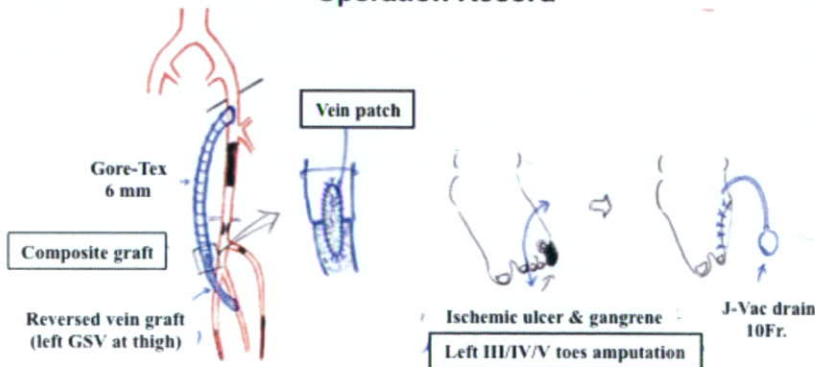


	At hospital						Out patient			At hospital					
	pre	6h	D1	D3	D7	D13	1M	2M	7.25	8.5	3M	8.20	8.22	8.24	
WBC (/μl)	6550	8150	8490	7590	6340	8020	6220	-	6300	7950	7170	8310	10970 H	12700 H	
neu (%)	62.3	93.3 H	76.4 H	65.0	58.8	63.1	53.9	-	53.2	82.9 H	72.1 H	74.9 H	87.0 H	85.1 H	
lymph (%)	27.2	5.8 L	17.7 L	25.6	28.7	26.7	34.2	-	35.2	8.3 L	18	15.4 L	8.3 L	8.1 L	
CRP (mg/dl)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	-	0.02	1.76 H	2.73 H	1.94 H	5.20 H	11.16 H	
CPK (U/L)	40 L	105	97	42 L	32 L	33 L	48 L	-	46 L	345 H	107	41 L	328 H	168	
Genome copies (/μl)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
whole blood	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
urine	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	

Case No. 105 - Toe amputation (2007/8/21)



Operation Record



第1ステージの総括

第1ステージ (5×10^7 ciu/60k : 予定最大投与量の1/100量)の対象被験者3例への投与が完了し、全観察期間(6ヶ月)が終了した。

1. 全観察期間において45件の有害事象が記録されたが、多くはGrade 1であり、また臨床研究薬(DVC1-0101)に直接関係したことを積極的に示唆する有害事象は検出されなかった。
2. Case 102は臨床研究薬投与後、一貫して安静時疼痛の改善、最大歩行距離の延長が得られた。症状の改善は、投与後20ヶ月を経過した現在も維持されている。
3. Case 103は投与15日目に下腿切断に至った(SAE: severe adverse event)。切断肢の詳細な解析から、DVC1-0101に関係すると思われる異常所見は認めなかった。一方で骨格筋再生像、増殖毛細血管など、FGF-2によると思われる反応が観察された。
4. Case 105は投与約3ヶ月後に趾切断に至った(SAE)。強い安静時疼痛により歩行困難であったが、DVC1-0101投与後速やかに疼痛が改善し、自立歩行が可能になった。この状態は1ヶ月半ほど維持されたが、次第に疼痛が再燃すると共に潰瘍が増大し、結果として趾切断となった。
この臨床経過から、本症例では、DVC1-0101は一過性に効能を示したものの、原疾患の進行を食い止めるに至らなかったと考えられた。
5. 2件のSAEは厚生科学審議会へ報告された。

以上から、本臨床研究は技術的に安全に実施することが可能であること、また第1ステージで使用された臨床研究薬DVC1-0101の量であれば、耐容性も高く安全に使用可能であると考えられた。

<ステージ2>

第2ステージでは、1例目（症例番号201）の投与が平成19年11月6日に、2例目（症例番号203）の投与が平成20年1月22日に、3例目（症例番号204）の投与が平成20年3月11日に実施された。

「ステージ2：安全性」

平成20年3月24日時点で、死亡例は認められていない。
 全例で現在観察期間中であるが、CROによりデータ仮固定された最新の有害事象報告（平成20年2月15日、症例番号204はデータ仮固定時未登録）によれば、1例目（症例番号201）に2件（後頭部打撲、血管造影針刺入部腫張）、2例目（症例番号203）に1件（便秘の悪化）、計3件が報告されているものの、いずれもGrade1であり、また臨床研究薬との関連は無いと考えられる。

「ステージ2：各症例の経過」

（注意）ここでは効能評価に使用されている指標について一部言及するが、効能判定は臨床研究終了時に第三者委員会により検討され、最終的に判定されるものである。従って、ここでは「有効」という用語を用いず、「改善（被験者ならびに担当医の主観的判断を指す）」を用いることに留意されたい。

また第2ステージでは平成20年3月24日時点で症例番号203、204の投与後データの固定がなされていないため、本報告書では症例番号201のみ記載する。

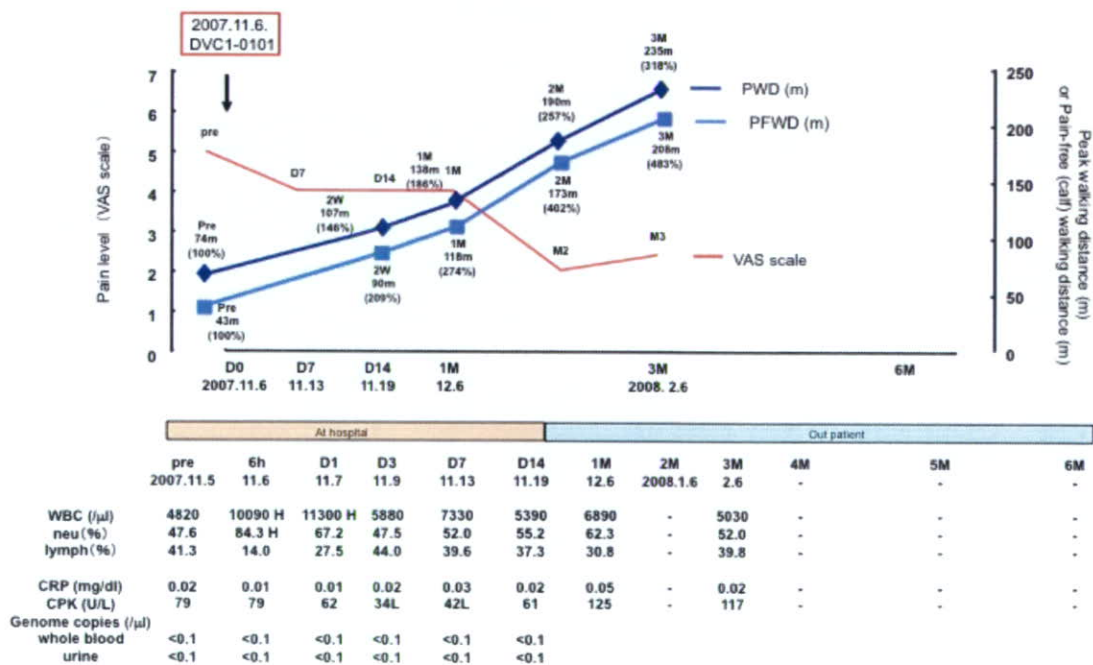
1例目（症例番号201、通算4例目）

1例目（症例番号201）の被験者（Fontaine III度）においては、投与後徐々に安静時疼痛が軽快すると共に、歩行距離の延長を認めている。

Case No.201: Clinical course (Stage-2)

(Fontaine III, Rutherford II-4)

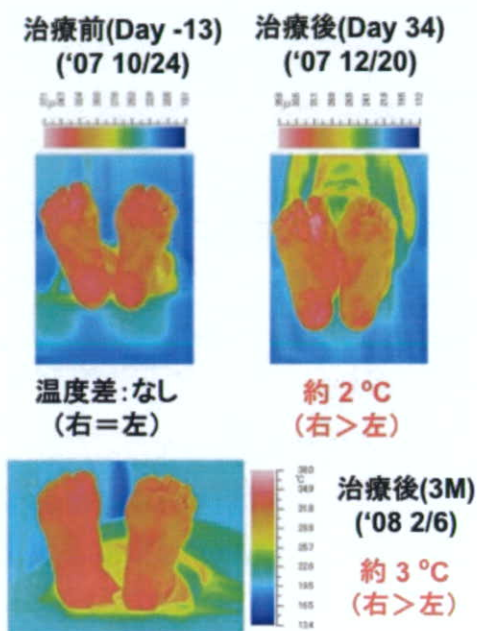
2×10^8 ciu/60 kg = 1.63×10^8 ciu/patient



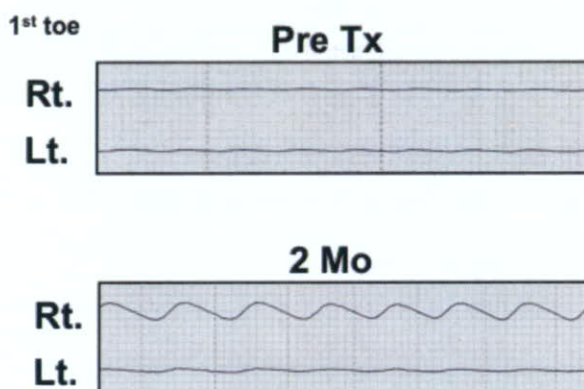
本症例のデータ仮固定は3ヶ月までであり、この時点で歩行距離は3倍以上に延長しているが、未固定時である投与後4ヶ月のトレッドミル試験では完走可能なまでに回復した。

また本症例は両側の閉塞性動脈硬化症であり、右下肢 Fontaine III 度、左下肢 Fontaine II 度であったため右下肢を投与の対象肢としたが、下図に示すように臨床研究薬投与後はサーモグラフィーにて安定した温度上昇が確認され、また投与2ヶ月後より、投与肢特異的に趾尖脈波が検出された。

サーモグラフィー

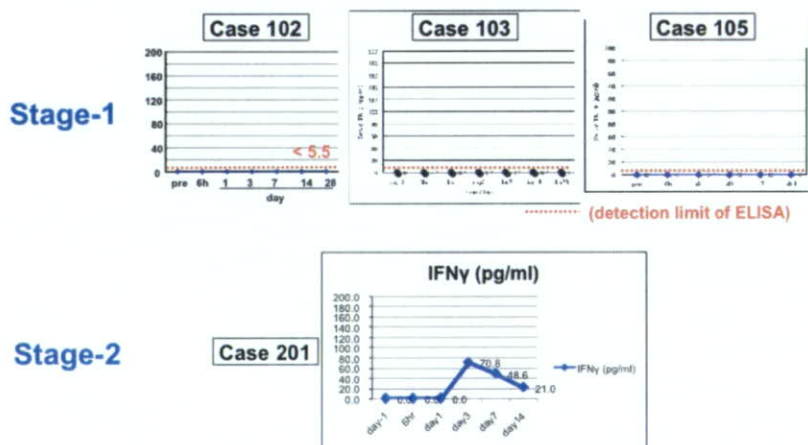


趾尖脈波



また症例で特筆すべきは、これまで第1ステージでは検出されなかった血中インターフェロン-γ (IFN-γ) が一過性に上昇したことが挙げられる。IFN-γ は虚血性反応を含む通常の炎症反応では上昇せず、我々の前臨床試験から、ベクター感染が成立した場合に、特異的に検出されることが明らかになっている。

血清IFN-γレベルの推移



【周辺状況】

(本研究補助金と直接的な関連はないが、本研究と密接に関わる周辺状況)

1. 名古屋大学医学部附属病院において、本臨床研究と同様の臨床研究を実施する準備が進行している。
2. 本臨床研究で使用する被験薬 (SeV/dF-hFGF2) を用いた糖尿病性下肢壊疽に対する治験申請を、中華人民共和国 SFDA へ提出し、現在審査が進んでいる (提携先: 北京医薬集団による)。
3. 米国にて同様の治験を実施する準備を進めている。

7. 平成20年度以降の予定

情報提供のためのホームページを開設し、また医師がより説明をしやすいように、パンフレットを準備した。これらの情報をもとに、福岡市近郊の各主要病院医師への啓蒙を進めている。

最近は関連医療施設からの被験者候補者の紹介が一段と増加しており、第2ステージは4ヶ月で投与終了した。全体としては3~6ヶ月の遅延と考えられるため、今後も引き続き症例の確保を進めていく。

当該年度以降は特に大きな変更の予定はないが、さらに症例を効率よく収集するため、北部九州のみならず四国、中国地方、九州南部まで積極的に働きかけて、より効率よく速やかに試験を進めたい。

8. 考察と将来構想

【考察】

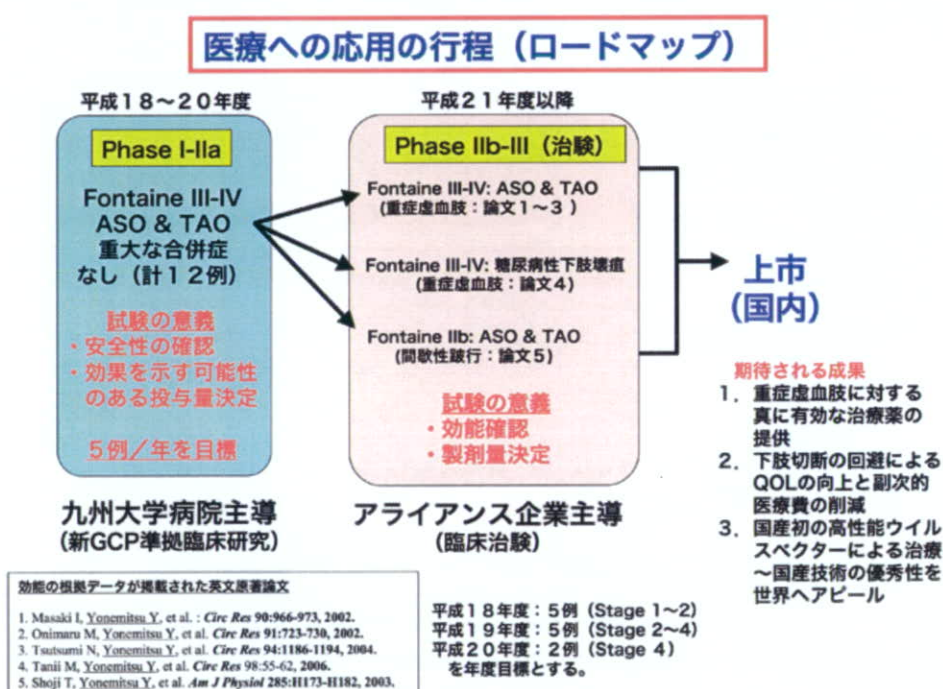
ステージ1の結果から、本臨床研究は技術的に安全に実施することが可能であること、また第1ステージで使用された臨床研究薬 DVC1-0101 の量であれば、耐容性も高く安全に使用可能であると考えられた。

ステージ2は現在観察期間中であるが、少なくとも安全性上の問題は確認されておらず、また耐容性も高い可能性、そして一定の改善効果を示す投与量である可能性が示唆される。

今後症例を積み重ねることにより、本臨床研究薬の効能と安全性が、より明確になると思われる。

【将来構想】

下図に国内における本臨床研究から、将来の製剤化へのロードマップを示す。



本研究は九州大学病院が独自に実施する「臨床研究」であるが、試験終了後は企業（ディナベック社あるいは契約製薬企業）による製剤開発が前提でありそのために新GCP準拠試験となっている。

また中国では本製剤に関する企業治験（北京医薬集団による）が、糖尿病性下肢壊疽を対象に2008年中に開始される予定であり、米国では2008年中にIND申請を実施する計画である。

このように国際的に多極同時の開発戦略により、より迅速かつ正確に、本臨床研究薬の安全性と効能が明らかになっていくものと考えられる。

9. 健康危険情報

【本臨床研究の実施中に発生した有害事象等に関する情報】

前述のごとく、資料作成時点においてCROにより認知・記録された有害事象は、ステージ1において全45件であり、うち1件が下腿切断（症例番号103：昨年度本報告書にて報告済み）、1件が趾切断（症例番号105、記録上2回重複）であった。

いずれも第三者委員会である九州大学病院先進医療適応評価委員会、九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会にて、被験薬との因果関係が議論されたが、結論として被験薬との因果関係は完全には否定できないものの、臨床的には原疾患の増悪と考えることが妥当であり、臨床研究の進行に影響を与えるものではないとされ、厚生科学審議会へ報告された。

本件の所轄官庁への報告書（遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書）を、末尾に添付する。