

＜ステージ2の経過＞

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。

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。

症例番号201(投与第4例目) 65歳 女性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(両下肢)
- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴:1993年より両下肢の間歇性跛行出現。
下肢動脈全長に渡る広汎な石灰化のために血行再建の適応がなく、以後薬物にてフォローされていた。
フォロー中、2007年9月頃より
右下肢の安静時疼痛が出現。

既往歴・生活歴:

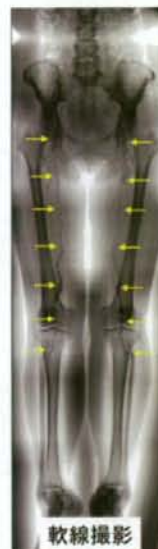
手術歴:なし。喫煙歴:なし。

併存疾患:両白内障、脂漏性角化症

現投薬(対象疾患):ドルナー、フレタル内服

血管造影:両下肢大腿動脈以下、膝窩動脈以下まで全長が閉塞しており、下腿分枝は側副血行路により一部造影される。

軟線撮影:閉塞部に一致して、広汎な全周性の高度石灰化を認める。

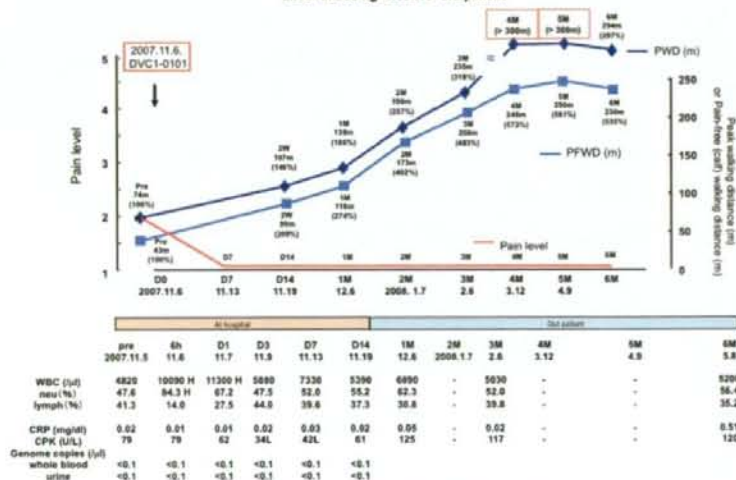


症例登録番号201の臨床所見の概要

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

(Fontaine III, Rutherford II-4)

2×10^8 clu/kg = 1.63×10^8 clu/patient



症例登録番号201の臨床経過

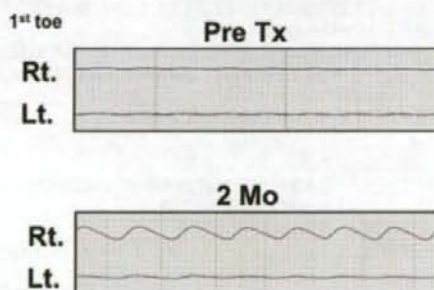
本症例では投与後4ヶ月のトレッドミル試験では完走可能なまでに回復した。

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



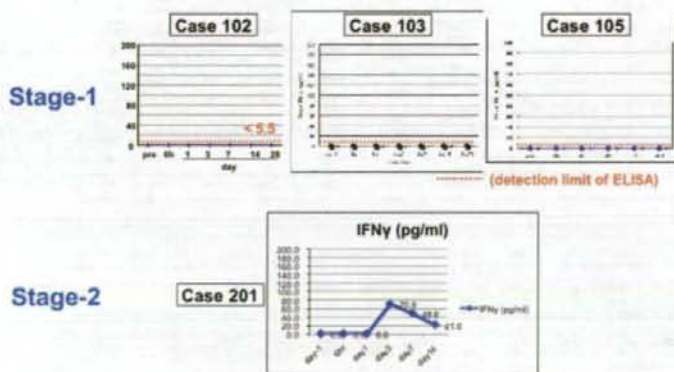
趾尖脈波



症例登録番号 201 の他覚所見の改善

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、バクテリア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



2例目 (症例番号 203、通算 5例目)

2例目 (症例番号 203) の被験者 (Fontaine III 度) は、高位大動脈閉塞 (Lerish syndrome) であり、以前末梢血 CD34 陽性細胞移植療法を受けたものの再発した症例である。

本症例においても、安静時疼痛は速やかに軽快すると共に、歩行距離の延長を認めている。しかしながら、トレッドミル負荷試験においては対側肢の跛行による歩行制限が生じ、3 倍程度の最大歩行距離延長に留まっている。

症例番号203(投与第5例目) 58歳 男性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(両下肢:Lerish syndrome)
- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴:1995年より両下肢の間歇性跛行出現。
Lerish syndrome (腎動脈下大動脈高位閉塞)と診断されたが、大腿動脈以下広汎に閉塞しており、積極的な手術適応無くフォローされていた。
2002年、九大病院にて末梢血CD34陽性細胞移植が実施され、一過性に改善するも、2003年より間歇性跛行が増悪、2007年10月より左下肢の安静時疼痛が出現。
遺伝子治療の適応評価のために入院となった。

既往歴・生活歴:
手術歴:末梢血幹細胞移植(2002/3/22)。
喫煙歴:40本、38年間。
併存疾患:高脂血症、高血圧他
現投薬(対象疾患):ドルナー、アンブラーグ、パファリン内服

血管造影:両側とも腎動脈下大動脈高以下、膝窩動脈以下まで全長が閉塞しており、下腿分枝は側副血行路により一部造影される。

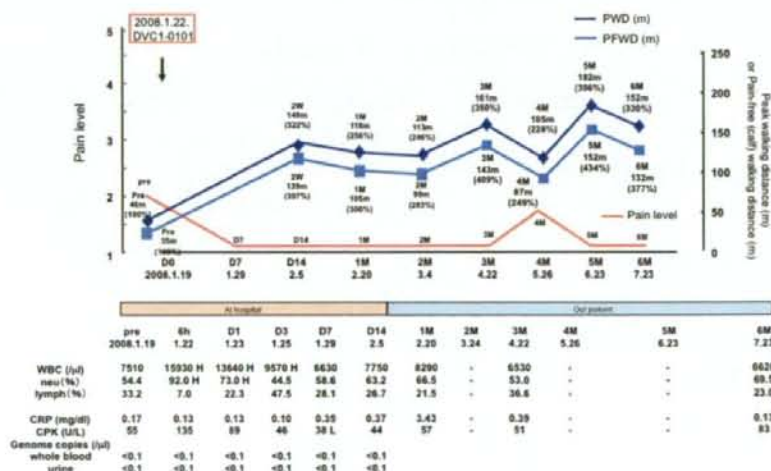


血管造影

症例登録番号 203 の臨床所見の概要

Case No.203: Clinical course (Stage-2)

(Fontaine III, Rutherford II-4)
2x10⁸ ciu/60 kg=2.11x10⁸ ciu/patient



症例登録番号 203 の臨床経過

3 例目 (症例番号 204、通算 6 例目)

3 例目 (症例番号 204) の被験者 (Fontaine III 度) は、強度の安静時疼痛ならびにそれにより投与前歩行不可であった。

本症例においても、安静時疼痛は速やかに消失すると共に、歩行可能となった。この安静時疼痛消失と歩行機能の改善は、報告書作成時点 (臨床研究薬投与後 12 ヶ月) においても維持されている。

症例番号204 (投与第6例目) 76歳 女性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(右下肢)
- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴:2002年より閉塞性動脈硬化症と診断。
2003年8月25日に大腿-膝上膝窩動脈バイパス術を施行。
2007年12月グラフト閉塞確認。
右下肢高度間歇性跛行、安静時疼痛を生じ、
遺伝子治療の適応評価のため当科紹介。

現症:
強度の安静時疼痛のため、歩行不可(車イスにて移動)
血管造影にて腓骨動脈の開存を認めたが、超音波検査にて、
右大伏在静脈の狭小化及び遠絶を認めた。
左下肢は下肢静脈瘤に対するストリッピング術後であり、
静脈グラフトを用いた定型的な血行再建は困難と判断された。

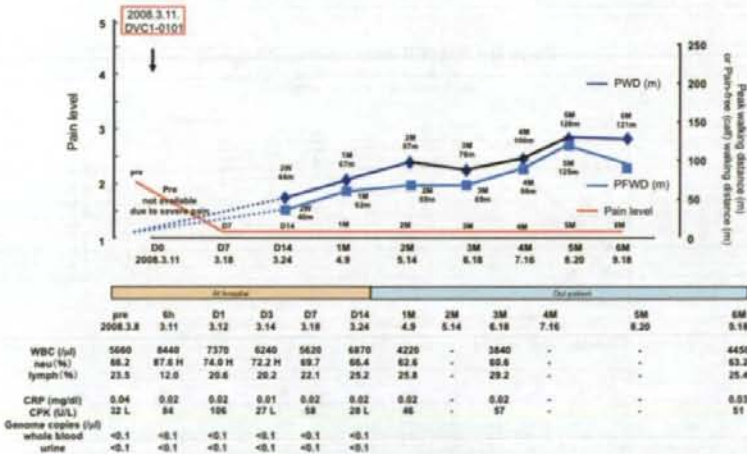
既往歴・生活歴:
2003年8月25日に大腿-膝上膝窩動脈バイパス術

血管造影:右下肢大腿動脈以下、膝窩動脈以下まで
全長が閉塞しており、下腿分枝は
側副血行路により腓骨動脈の一部が造影される。



症例登録番号 204 の臨床所見の概要

Case No.204: Clinical course (Stage-2) (Fontaine III, Rutherford II-4) 2x10⁸ ciu/60 kg=1.79x10⁸ ciu/patient



症例登録番号 204 の臨床経過

<ステージ3の経過>

第3ステージでは、1例目(症例番号304)の投与が平成19(2008)年6月24日に、2例目(症例番号303)の投与が同年7月8日に、3例目(症例番号305)の投与が同年7月29日に実施された。

1例目(症例番号304、通算7例目)

1例目(症例番号304)の被験者(Fontaine III度:安静時疼痛)においては、全観察期間において重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の消失ならびに歩行距離の延長、趾尖脈波の出現などが観察されている。

これらの改善項目は、9ヶ月経過した現在も維持されている。

症例番号304(投与第7例目) 59歳 男性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(両下肢)
- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴:1998年より間歇性跛行出現。症状の強い右下肢に対し、ステント留置1回、バイパス術2回(2006,2008)施行されるも、グラフトは閉塞。以後、安静時疼痛、右足関節に潰瘍性病変(びらん)を認めたため、遺伝子治療の適応評価のため紹介となった。

既往歴・生活歴:

手術歴:右外腸骨動脈ステント留置術(2004年3月)
右大腿-腓上膝窩動脈バイパス術(2006年2月)
右大腿-腓下膝窩動脈バイパス術(2008年1月)

喫煙歴:30本/日、38年

現投薬(対象疾患):バイアスピリン、ドルナー、アンブラーグ

併存疾患:胃粘膜下腫瘍(GIST):摘出済み

血管造影:右大腿は、浅大腿動脈起始部から腓下膝窩動脈にかけて完全閉塞。大腿深動脈からの側副血行路を介して、前脛骨動脈及び後脛骨動脈が描出。



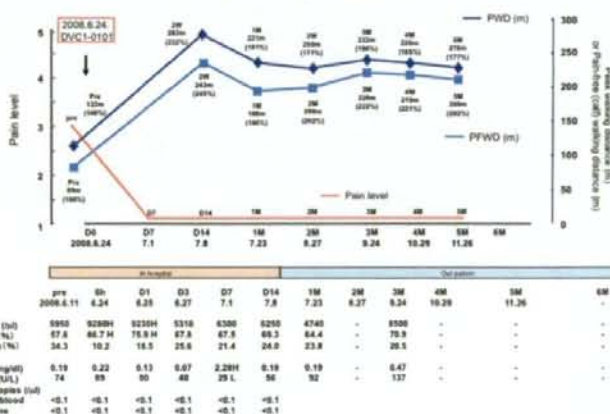
右下肢(投与予定肢)のびらん



症例登録番号 304 の臨床所見の概要

Case No.304: Clinical course (Stage-3)

(Fontaine III, Rutherford II-4)
1x10⁹ clu/60 kg=1.2x10⁹ clu/patient



症例登録番号 304 の臨床経過

2例目 (症例番号 303、通算 8例目)

2例目 (症例番号 303) の被験者 (Fontaine III 度: 安静時疼痛) は、以前壊疽のため患肢 (右下肢) 第3・5趾を2002年の切断後、次第に安静時疼痛が増強してきた症例である。本症例においては、全観察期間において重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の消失が観察されている。本症例は不全麻痺 (陳旧性脳梗塞後遺症) のために歩行機能評価はできていないが、サーモグラフィ上の温度上昇などが観察されている。

これらの改善項目は、8ヶ月経過した現在も維持されている。

症例番号303 (投与第8例目) 82歳 男性
臨床診断: 閉塞性動脈硬化症 (両下肢)
- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴: 2002年より右第3・5趾趾壊疽にて切断。
2003年5月、右大腿-腓骨動脈バイパス術施行するも、以後閉塞し、安静時疼痛とチアノーゼが持続。バイパス術再施行困難と判断され、遠伝子治療の適応評価のため紹介となった。

既往歴・生活歴:

手術歴: 右大腿-腓骨動脈バイパス術
(2003年5月8日: 現在は閉塞)
右第3・5趾切断 (2002年10月28)
喫煙歴: 15本/日、64年

現投薬 (対象疾患): ワーファリン、ドルナー内服

併存疾患: 陳旧性脳梗塞 (中等度の片麻痺あり)
Warthin腫瘍 (組織診にて悪性所見なし)

血管造影: 右浅大腓動脈は分節上に狭窄しており、遠位部で閉塞。側副血路にて右腓骨動脈が描出。右腓骨動脈は膝関節レベルで完全に閉塞しており、下腿三分枝は描出されず。



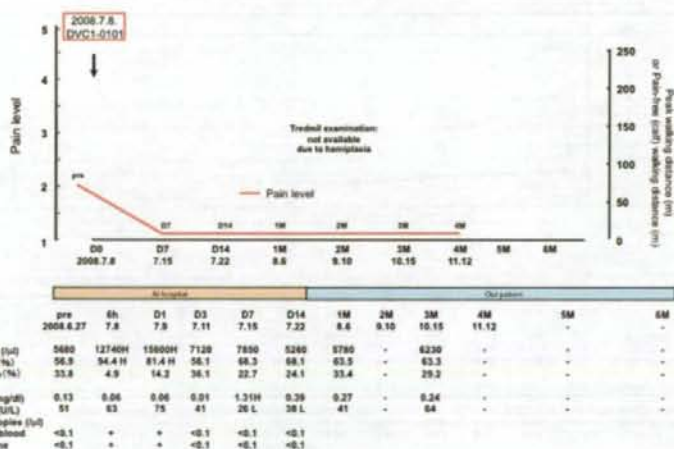
右下肢 (投与予定肢) の状態



症例登録番号 303 の臨床所見の概要

Case No.303: Clinical course (Stage-3)

(Fontaine III, Rutherford II-4)
1x10⁸ ciu/60 kg=8.74x10⁸ ciu/patient



症例登録番号 303 の臨床経過

3 例目 (症例番号 305、通算 9 例目)

3 例目 (症例番号 305) の被験者 (Fontaine III 度; 安静時疼痛) は、全観察期間において重篤な有害事象は認められず、安静時疼痛の消失が速やかかつ一過性に観察されたが、投与後 3 ヶ月後より疼痛が再発した。以後、保存的に経過観察されているが、6 ヶ月後の現時点で潰瘍などの新たな病変は見られていない。

症例番号305(投与第9例目) 83歳 男性
臨床診断:閉塞性動脈硬化症(両下肢)
- Fontaine III度、Rutherford II度4群

現病歴:2007年8月、左下肢の安静時疼痛、チアノーゼ出現。両側の閉塞性動脈硬化症と診断され、症状の強い左下肢に対し、大腿-後脛骨動脈バイパス術施行されるも、2008年4月にグラフトは閉塞。以後、夜間の安静時疼痛を認めたため、遺伝子治療の適応評価のため紹介となった。

既往歴・生活歴:

手術歴:右大腿-後脛骨動脈バイパス術(2007年8月)
他、前立腺摘出など

喫煙歴:10本/日、40年

現投薬(対象疾患):バイアスピリン、プロサイリン

併存疾患:陳旧性脳梗塞など

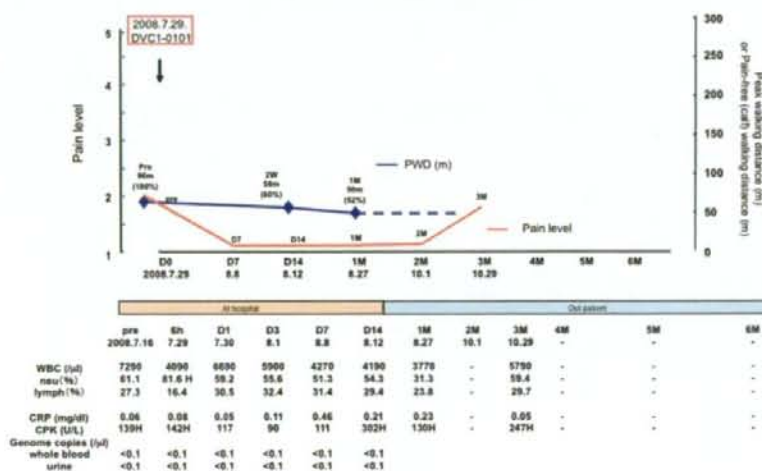
血管造影:左浅大腿動脈は分岐後まもなく閉塞して膝高動脈の描出はなく、下腿3分枝以下は側副血行路により後脛骨動脈は描出されるが、グラフトは閉塞している。



症例登録番号 305 の臨床所見の概要

Case No.305: Clinical course (Stage-3)

(Fontaine III, Rutherford II-4)
1x10⁹ ciu/60 kg=1.07x10⁹ ciu/patient



症例登録番号 305 の臨床経過

7. 考察

本臨床研究は現在ステージ3まで終了しているが、第4ステージを残しており完了していないため、またその結果が安全性検討委員会ならびに効能判定委員会による判定が実施されていないため、その成績については未確定である。

従って、以下の考察については、現時点でCROが仮固定した臨床データ（最新版2008年9月9日）をもとに研究者サイドの見解を記載する。

<安全性について>

JPAD-SeVAT trial

死亡症例：計 0 件
有害事象：計 89 件
(ステージ1～3、2008/9/9現在)

有害事象名	ステージ				計
	1	2	3	4	
原疾患					15
左第2趾潰瘍	2	0	0	0	2
左下腿切断(含後遺症)	6	0	0	0	6
左第3・4・5趾切断 (含後遺症)	6	0	0	0	6
左大腿-腓骨動脈バイパス	1	0	0	0	1

*数字は追跡重複を含む

有害事象名	ステージ				計
	1	2	3	4	
血液系測定値					20
白血球分画異常	0	3	3	6	6
白血球増加	0	2	2	4	4
CRP上昇	0	1	3	4	4
フィブリノーゲン増加	0	0	2	2	2
CPK上昇	0	0	1	1	1
FDP上昇	0	0	1	1	1
プロテイン活性低下	0	0	1	1	1
プロトロンビン時間延長	0	0	1	1	1

有害事象名	ステージ				計
	1	2	3	4	
肝機能障害	0	0	1	1	1
ALT/AST/γ-GTP上昇	5	0	0	5	5
LDH上昇	0	0	1	1	1
総アルブミン血症	1	0	0	1	1

有害事象名	ステージ				計
	1	2	3	4	
全身状態					26
体重減少	0	0	1	1	1
尿潜血陽性	0	1	2	3	3
急性上気道炎/感冒	2	2	1	5	5
血圧上昇	0	2	0	2	2
血圧低下	1	0	2	3	3
動悸	0	1	0	1	1
便秘	2	3	0	5	5
下痢	0	1	0	1	1
腹痛	1	0	0	1	1
上行結腸壁の肥厚	0	1	0	1	1
腸炎	0	1	0	1	1
鼻出血	1	0	0	1	1
貧血	1	0	0	1	1

有害事象名	ステージ				計
	1	2	3	4	
アレルギー系					4
アレルギー	1	0	0	1	1
両手薬指痛感	1	0	0	1	1
造影剤アレルギー	1	0	0	1	1
血管炎(薬剤性)	1	0	0	1	1

有害事象名	ステージ				計
	1	2	3	4	
その他					16
右上胸部疼痛	2	0	0	2	2
転倒	0	0	1	1	1
産物の欠損	0	0	1	1	1
後頸部打撲	0	1	0	1	1
刺入部の腫脹	0	1	0	1	1
眼痛	1	0	0	1	1
右第4趾爪白癩	1	0	0	1	1
急性混乱	1	0	0	1	1
右舌裏口内炎	1	0	0	1	1
尿排出不良	1	0	0	1	1
急性腰痛症	1	0	0	1	1
不眠症	1	0	0	1	1
右臀部痛-腰部痛	1	0	0	1	1
仙骨部褥創	1	0	0	1	1
左手第5指関節炎	1	0	0	1	1

全期間において、死亡症例は0件であった。

有害事象は仮固定時点で計89件が記録された。

うち実施計画書における定義に合致する「重大事態」は12件(実数2件、10件は同一事象追跡の重複)であり、双方とも第1ステージで発生した。第三者委員会により、これらは原疾患の進行による可能性が高いと結論され、その旨所轄官庁へ報告されている。

その他重篤ではない有害事象77件(原疾患:3件、血液系測定値:20件、肝機能:8件、全身状態:26件、アレルギー:4件、その他:16件)は、CTCAEv3Jによる判定では全てグレード1であった。

血液系測定値において、臨床研究薬の用量増加、即ちステージが進むにつれて、白血球分画異常(好中球増多)、白血球増多、CRPの上昇が認められ、これらは治療手技に関わる事象あるいは臨床研究薬に対する生体反応である可能性が想定された。

好中球増多ならびに白血球増多は、臨床研究薬投与後1～3日に発生し以後正常に復すこと、同時期にCRPの上昇は認められないことから、細菌感染などの影響ではなく、30箇所への臨床研究薬投与における侵襲度ならびに投与前後に使用しているソル・メドロールの影響である可能性が考えられた。

一方、血清CRPの上昇は臨床研究薬の投与後7日頃に見られており、時相から考えて、臨床研究薬に対する細胞性免疫反応の影響が示唆された。

また症例登録番号 105（第 1 ステージ）において、上記データ仮固定後の 2008 年 1 月に骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome）の発生が確認され、速やかに所轄官庁に報告された。学内の 3 種類の第三者委員会において、臨床研究薬との因果関係は低いと判断されたが、その経過についてはその後も注意深い観察が行われている。

本臨床研究薬の投与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 1～3 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。

<効能評価について>

報告書作成時点における CRF（症例報告書）より抜粋可能なデータ中で、一定の改善傾向が見られた項目（トレッドミル負荷試験、Rutherford 臨床病期分類、趾尖脈波、TPI：趾尖血圧比）について、時系列で記載する。

1) トレッドミル負荷試験

効能評価項目：トレッドミル負荷試験

Stage-1

* 非対象肢の跛行出現により終了

Case 102	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
最大歩行距離 (m)	67	113 (169%)	137 (204%)	117 (175%)	125 (187%)	116 (173%)	121 (180%)
運動負荷後AP (mmHg)	測定不可	測定不可	測定不可	測定不可	測定不可	測定不可	測定不可

Stage-2

Case 201	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
最大歩行距離 (m)	74	138 (186%)	190 (257%)	235 (318%)	完走 (>300m)	完走 (>300m)	294 (297%)
運動負荷後AP (mmHg)	7	50	56	53	38	59	50
Case 203	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
最大歩行距離 (m)	46	*118 (256%)	*113 (246%)	*161 (350%)	*105 (228%)	*182 (396%)	*152 (330%)
運動負荷後AP (mmHg)	52	39	測定不可	51	37	13	97
Case 204	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
最大歩行距離 (m)	0	67	97	76	100	128	121
運動負荷後AP (mmHg)	測定不可	測定不可	53	35	12	測定不可	50

効能評価項目：トレッドミル負荷試験

Stage-3

Case 303	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
最大歩行距離 (m)	0 (不可*)	0 (不可*)	0 (不可*)	0 (不可*)	0 (不可*)	n.t.	n.t.
運動負荷後AP (mmHg)	不可	不可	不可	不可	不可		

不可*:片麻痺による

Case 304	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
最大歩行距離 (m)	122	221 (181%)	209 (171%)	232 (190%)	226 (185%)	216 (185%)	135 (111%)
運動負荷後AP (mmHg)	測定不能	測定不能	49	測定不能	38	86	測定不能

Case 305	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
最大歩行距離 (m)	96	50 (52%)	施行不可	施行不可	n.t.	n.t.	n.t.
運動負荷後AP (mmHg)	69	75	施行不可	施行不可			

2) 臨床病期分類 (Rutherford 分類)

効能評価項目 : 臨床病期分類 (Rutherford分類)

Stage-1

Case 102		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
Rutherford 分類	投与肢: 右	II-4	II-4 (無変化)	II-4 (無変化)	II-4 (無変化)	II-4 (無変化)	II-4 (無変化)	II-4 (無変化)

Stage-2

Case 201		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
Rutherford 分類	投与肢: 右	II-4	I-3 (やや改善)	I-2 (改善)	I-2 (改善)	0-1 (改善)	0-1 (改善)	I-2 (改善)

Case 203		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
Rutherford 分類	投与肢: 左	II-4	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-2 (改善)	II-4 (無変化)	I-3 (やや改善)	I-2 (改善)

Case 204		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
Rutherford 分類	投与肢: 右	II-4	I-3 (やや改善)	I-2 (改善)	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)

効能評価項目 : 臨床病期分類 (Rutherford分類)

Stage-3

Case 303		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
Rutherford 分類	投与肢: 右	II-4	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	n.t.	n.t.

Case 304		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
Rutherford 分類	投与肢: 右	II-4	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-3 (やや改善)	I-2 (改善)	n.t.

Case 305		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
Rutherford 分類	投与肢: 左	II-4	I-2 (改善)	I-3 (やや改善)	II-4 (不変)	n.t.	n.t.	n.t.

3) 趾尖脈波

効能評価項目: 趾尖脈波

Stage-1

Case 102	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
3段階評価 (平坦, +, **)	投与肢: 右	平坦	平坦	平坦	平坦	平坦	平坦
	非投与肢: 左	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++

Stage-2

Case 201	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
3段階評価 (平坦, +, **)	投与肢: 右	平坦	平坦	拍動+	平坦	平坦	拍動+
	非投与肢: 左	平坦	平坦	平坦	平坦	平坦	平坦

Case 203	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
3段階評価 (平坦, +, **)	非投与肢: 右	拍動++	拍動++	拍動++	拍動+	拍動+	拍動+
	投与肢: 左	拍動++	拍動++	拍動++	拍動+	拍動+	拍動+

Case 204	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
3段階評価 (平坦, +, **)	投与肢: 右	平坦	拍動++	拍動+	拍動+	拍動+	拍動+
	非投与肢: 左	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++

効能評価項目: 趾尖脈波

Stage-3

Case 303	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
3段階評価 (平坦, +, **)	投与肢: 右	拍動+	拍動+	評価不能	拍動+	拍動+	n.t.
	非投与肢: 左	拍動+	拍動++	拍動+	拍動+	拍動+	n.t.

Case 304	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
3段階評価 (平坦, +, **)	投与肢: 右	平坦	拍動+	拍動+	拍動+	平坦	平坦
	非投与肢: 左	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++	拍動++

Case 305	pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
3段階評価 (平坦, +, **)	非投与肢: 右	拍動+	拍動++	拍動++	拍動++	n.t.	n.t.
	投与肢: 左	平坦	平坦	拍動+	平坦	n.t.	n.t.

4) 趾尖血圧比

効能評価項目：趾尖血圧比(TPI)

Stage-1

(測定不能 = < 40 mmHg)

Case 102		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
TPI	投与肢:右	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能
	非投与肢:左	0.96	0.95	0.95	0.90	0.88	0.71	0.67

Stage-2

Case 201		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
TPI	投与肢:右	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能
	非投与肢:左	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能

Case 203		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
TPI	非投与肢:右	0.57	0.50	0.45	0.49	0.30	0.53	0.45
	投与肢:左	0.54	0.45	0.44	0.44	0.33	0.49	0.32

Case 204		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
TPI	投与肢:右	測定不能	0.30	測定不能	測定不能	測定不能	0.21	測定不能
	非投与肢:左	0.40	0.46	0.42	0.53	0.39	0.50	n.t.

効能評価項目：趾尖血圧比(TPI)

(測定不能 = < 40 mmHg)

Stage-3

Case 303		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
TPI	投与肢:右	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	n.t.	n.t.
	非投与肢:左	0.50	0.39	測定不能	0.44	0.43	n.t.	n.t.

Case 304		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
TPI	投与肢:右	測定不能	測定不能	0.23	測定不能	測定不能	測定不能	n.t.
	非投与肢:左	0.53	0.69	0.63	0.65	0.63	0.42	n.t.

Case 305		pre	1Mo	2Mo	3Mo	4Mo	5Mo	6Mo
TPI	非投与肢:右	測定不能	0.76	0.46	0.20	n.t.	n.t.	n.t.
	投与肢:左	測定不能	測定不能	測定不能	測定不能	n.t.	n.t.	n.t.

第1ステージ(プラスミド相当レベル:予備用量)

- ・ 症例登録番号 102
トレッドミル負荷試験における最大歩行距離は約 2 倍へ延長したものの、安静時疼痛は持続しており、Rutherford 臨床病期分類上では変化無し。
- ・ 症例登録番号 103
臨床研究薬投与後 15 日で下腿部より大切断となったため、効能評価不能。
- ・ 症例登録番号 105
一過性に安静時疼痛が軽減したものの再発。第 3～5 趾切断となり効能評価不能。

第2および第3ステージ(治療用量)

対象となった 6 例のまとめは、以下の通りである。

- ・ 安静時疼痛の改善：6 例 / 6 例中 (全例)
(1 例を除き、5 例で観察期間中、無痛状態を維持)
- ・ トレッドミル負荷試験での最大歩行距離の改善：4 例 / 5 例中
(1 例は陳旧性脳梗塞による片麻痺のため評価不能)
うち、200m 以上 (積極的な治療が不要) まで改善したものの 2 例
不変であったもの：1 例 (ステージ 3 : 1 例)
- ・ Rutherford 分類上、改善した症例
「やや改善」以上の改善 (1 段階以上) がみられたもの：6 例 / 6 例中 (全例)
経過中、1 回でも 2 段階以上改善したもの：4 例 / 6 例中
- ・ 趾尖脈波 (脚の第 1 趾で計測する動脈波) :
投与後 1 回以上投与肢での検出が可能になった症例：3 例 / 4 例中
(他 2 例は投与前より検出可能)

<考察>

本臨床研究は、最終ステージ (第 4 ステージ : 5×10^9 ciu/60 kg) を残しているため、また症例数も限られているため結論可能となるには尚早であるが、少なくとも第 3 ステージまでの用量 (1×10^9 ciu/60 kg) であれば、安全に施行可能であると考えられた。

また効能に関する成績については、第 3 ステージまでの用量においても一部の効能評価項目 (トレッドミル負荷試験、Rutherford 臨床病期分類、趾尖脈波など) において改善を示唆する成績が得られている。

- 今回の臨床研究における効能が、どの程度の効果があるか、については、
- 1) 重症虚血肢にはこれまで有効性が確立された薬剤は存在しないこと。
 - 2) 今回の臨床研究は第 I・IIa 相に相当する初期試験であり、プラセボ対照が無いこと。
 - 3) 今回の臨床研究はまだ最大用量について終了していないこと。
- から、正確な言及は不可能である。

そこで、現在「間歇性跛行」における First-line drug として国際コンセンサス (TASC-II: transatlantic inter-society consensus-II) が推奨するシロスタゾール (商品名プレタール; 大塚製薬) の大規模臨床試験の成績と比較した。

*シロスタゾールは重症虚血肢に対してはエビデンスは無く、これまで有効性を示す臨床試験データはない。

PAD治療のfirst-line drugであるシロスタゾールの臨床成績

JOURNAL OF VASCULAR SURGERY
December 2002

1286 Hiatt

メタアナリシスの結果:

Evidence-based drug therapy for peripheral arterial disease

Indication	Drug	Dose	Duration	Efficacy	Safety
Claudication	Pentoxifyline	400 mg TID	Years	0-25% improvement in ACD	Nausea Headache, diarrhea
	Cilostazol	50 mg to 100 mg BID	Years	50% improvement in ACD	

Hiatt WR.
Pharmacologic therapy for peripheral arterial disease and claudication.
J Vasc Surg 2002;36:1283-91

他施設ランダム化二重盲験試験結果

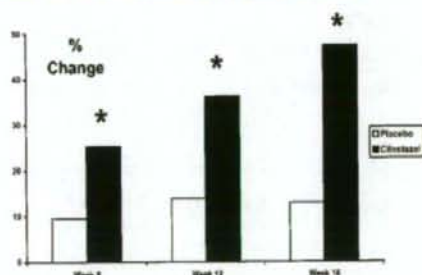


Fig. 1. Mean percent change from baseline ACD. $p < 0.05$.

いずれの試験でも、
50%程度の改善
= FDAが承認

Money SR, et al.
Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease
J Vasc Surg 2002;36:1283-91

図は、シロスタゾールに関する大規模二重盲験試験のメタアナリシスの結果 (上: Hiatt WR, *J Vasc Surg* 2002) および多施設ランダム化二重盲験試験の成績の一例 (Money SR, et al. *J Vasc Surg* 2002) である。

メタアナリシス解析によると、シロスタゾールを使用した際の最大歩行距離 (ACD: absolute claudication distance) の改善は、いずれの試験でも約 50%程度とされている。

一方、本臨床研究では重症虚血肢を対象としており、全員が安静時疼痛を有するためにより重症度が高い症例群である。臨床研究薬投与後 3ヶ月までは比較的順調に歩行距離が延長していき、それ以降になると概ねプラトーになる傾向がある。

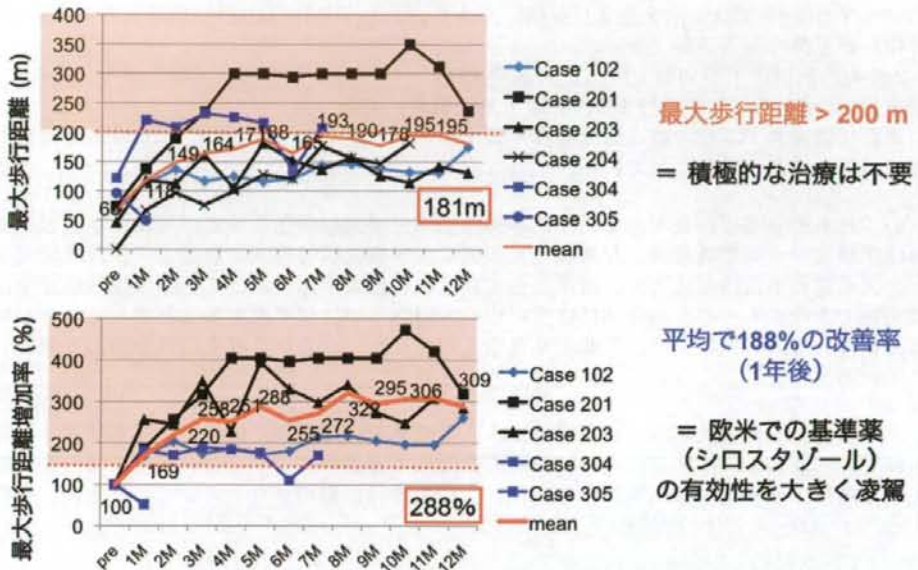
解析が中途であるために各時点での組み込み症例数は一定ではないが、平均の最大歩行距離は平均で 65m (治療前) から 181m (治療 1年後) へ、その増加率は 188%程度 (1例は投与前のトレッドミル負荷不能例であり除外) となる。

この成績は少なくともシロスタゾールと比較して、より高い効能を示す可能性を示唆しているものの、前述のごとくプラセボ対照試験ではないために、結論はできない。

今後、第 IIb 相試験については、文部科学省「橋渡し研究拠点形成事業」による医師主導治験 (プラセボ対照試験) への移行が予定されているため、これらの検討により、本臨床

研究薬の効能がさらに明らかになってくるものと思われる。

最大歩行距離の推移(途中経過) : JPAD-SeVAT trial
 Japan PAD trial for SeV-mediated Angiogenic Therapy



Case 204は、治療前歩行不能のため除外 (1年後無痛、最大歩行距離182m)

8. 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】

本報告書作成時点においてCROにより認知・記録された有害事象は、ステージ1～3において全89件（2008年9月9日現在）であり、うち12件（10件は追跡重複のため実質2件）が重篤な有害事象であった。

2件の内訳は、下腿切断1件（症例番号103：一昨年度本報告書にて報告済み、記録上5回重複）、趾切断（症例番号105、記録上5回重複）であった。

また症例番号105は、臨床研究薬投与後1年9ヶ月である2009年1月19日に骨髄異形成症候群の発生が確認されている。

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、ならびに九州大学医学研究院等倫理委員会にて、臨床研究薬との因果関係が議論されたが、結論としていずれの重大事態においても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あるいは偶発症である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ている。

本年度発生した重大事態（症例番号105の骨髄異形成症候群）に関し、発生時速やかに所轄官庁へ速報し、以後施設内の第三者委員会にて審議が終了。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）は、現在最終報告書のプロセス中であるため、省略する。

9. 研究発表

口頭発表：	38件
原著論文による発表：	27件
それ以外（レビュー）などによる発表：	総説論文 18件
	著書 5件

10. 知的財産の出願・登録状況

本研究に直接該当するもの無し。

III. 研究の成果の刊行に関する一覧表

【1. 学会誌等発表】

<総説>

1. 鬼丸満徳、米満吉和、居石克夫
シンポジウム I：脈管疾患における再生医療
FGF-2 による階層的内因性血管新生関連因子発現制御システム
脈管学 46:579-587, 2006.
2. 米満吉和
特集：血管新生 update
血管新生因子：bFGF/FGF-2 塩基性線維芽細胞増殖因子
脈管学 46:297-304, 2006.
3. 米満吉和
特集：総説シリーズ～現代医学の焦点
6. トランスレーショナルリサーチ ABC
日本臨床 64:2349-2358, 2006.
4. 藤井孝明、鬼丸満徳、向野利一郎、米満吉和
特集：血管機能～最近の話題
血管機能の分子病態 - 血管新生関連因子群による血管機能の恒常性維持と破綻の分子
機構：糖尿病性微小血管障害を例として -
循環器科 59:209-215, 2006.
5. 藤井孝明、米満吉和
特集：下肢慢性閉塞性動脈硬化症に対する血管新生療法の新展開
1. 遺伝子治療：2) bFGF/FGF-2。
Angiology Frontier, 5:19-24, 2006.
6. 岡野慎士、米満吉和、居石克夫
樹状細胞を用いた抗腫瘍免疫療法 - 現状と将来 -
福岡医学会雑誌 98:277-286, 2007.
7. 米満吉和、伊東啓行、井口博之、小野原俊博、前原喜彦
サイトカインによる末梢動脈閉塞性疾患に対する血管新生療法：その現状と将来
脈管学 J Jpn Coll Angiol(日本脈管学会雑誌) 47:491-497, 2007.
8. 米満吉和、長谷川護
[連載] 遺伝子・再生医学講座
センダイウイルスによる遺伝子治療
Angiology Frontier 6:54-61, 2007.
9. 伊東啓行、鬼塚誠二
腹部大動脈瘤術後 perigraft seroma に対して開窓術を施行した 2 例。
脈管学 J Jpn Coll Angiol(日本脈管学会雑誌) 47: 179-183, 2007

10. Yonemitsu Y, Ueda Y, Kinoh H, Hasegawa M.
Immunostimulatory virotherapy using recombinant Sendai virus as a new cancer therapeutic regimen.
Frontiers in Bioscience 13:1892-1898, 2008.
11. Kato T, Ueda Y, Kinoh H, Ichikawa T, Yonemitsu Y.
Pathogen-Related Signal Transduction Pathways of Dendritic Cells: perspectives for cancer immunotherapy. (review)
Current Signal Transduction Therapy 3:133-137, 2008.
12. Furuya M, Yonemitsu Y.
Cancer Neovascularization and Proinflammatory Microenvironments (review)
Current Cancer Drug Targets 8:253-265, 2008.
13. 米満吉和
遺伝子治療：センダイウイルスの挑戦
Neuroinfection 2008 (in press)
14. 米満吉和
重症虚血肢に対する血管新生治療の役割
Angiology Frontier 7:47-54, 2008.
15. Celec P, Yonemitsu Y.
Vascular endothelial growth factor targeted RNA interference as a modulator of angiogenesis.
Biomedicine and Pharmacotherapy 62:349-351, 2008.
16. 米満吉和、居石克夫
臨時増刊「病理学と社会」
第3部 社会における病理学<新しい治療> 11. 遺伝子治療と病理学
病理と臨床 2009 (印刷中)
17. 伊東啓行、米満吉和、井口博之、福永亮太、吉田久美、居石克夫、前原喜彦
シンポジウム：血管新生療法
慢性重症虚血肢に対する FGF-2 遺伝子搭載センダイウイルスベクターを用いた新規血管新生遺伝子治療臨床研究：中間報告
脈管学 J Jpn Coll Angiol 2009 (印刷中)
18. Furuya M, Yonemitsu Y, Aoki I.
Angiogenesis: Complexity of Tumor Vasculature and Microenvironment (review)
Current Pharmaceutical Design 2008 (in press).