

I. 研究組織

研究代表者:

米満 吉和 九州大学大学院薬学研究院・教授

(主たる役割: 研究全体の指揮・総括/治療製剤の GMP 製造)

研究分担者:

中西 洋一 九州大学大学院医学研究院・教授

(主たる役割: 治験の GCP 対応)

戸高 浩司 九州大学病院・准教授

(主たる役割: 規制当局対応)

岸本 淳司 九州大学大学院医学研究院・准教授

(主たる役割: 治験デザインの設計・生物統計)

吉田 久美 九州大学大学院薬学研究院・特任助教

(主たる役割: プロジェクトマネジメント)

田中 理子 九州大学大学院薬学研究院・特任助教

(主たる役割: 主要評価項目測定対応)

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業)

II. 総括研究報告書

高性能国産新規 RNA ウイルスベクターによる虚血肢治療製剤の開発
(H25-医療技術-一般-005)

研究代表者 米満 吉和

(九州大学大学院薬学研究院・教授)

1. 研究要旨(概要)

【研究の目的】

これまで実施したGCPに準拠した第 a相相当の臨床研究(厚生科研費にて実施)により、虚血肢治療製剤DVC1-0101(rSeV/dF-hFGF2: ヒトFGF-2遺伝子を発現する非伝搬型組換えセンダイウイルスベクター)の安全性が確認され、また再現性が高く統計学的に有意な持続性の改善を示す効能評価項目(歩行機能改善効果及び安静時疼痛鎮静効果)が明らかになった。

本研究計画においては医薬品医療機器総合機構(PMDA)における適合性確認の下、血行再建術の適応が無く薬物療法に抵抗性の高度間歇性跛行肢(最大歩行距離<200m)を伴う閉塞性動脈硬化症患者に対し「並行群間二重盲検試験」を第 b相医師主導型治験として実施し、その有効性を示す至適用量を明らかにする。

【研究の必要性】

閉塞性動脈硬化症患者への有効性が大規模比較試験にて実証され国際的に認知されている既存薬は、シロスタゾール(最大歩行距離を約50%改善)一剤しか無い。当該疾患に対し、GCPに準拠した臨床研究において、DVC1-0101は安全かつシロスタゾールを圧倒的に凌駕する歩行機能改善効果を示したことから、将来の画期的治療薬になる可能性を秘める。先行臨床研究をGCP準拠で施行したことにより、PMDAとの対面助言において第 b相からの治験開始について合意に至っている。

【当該研究の開発スキーム上の位置付け】

九州大学拠点「厚労省臨床研究中核拠点(代表:中西洋一)」により支援されており、GCPに準拠する体制は整っている。

【本研究の特色と独創的な点】

1. 独自の細胞質転写型RNAウイルスを基盤とした世界初の国産バイオ技術
2. 我々の基礎研究により明らかになった古典的血管新生因子FGF-2の全く新しい機能
3. グローバルな開発計画

【期待される成果】

1. 厚生労働行政の施策等への活用の可能性 / 厚生労働行政への貢献
第57回厚生科学審議会科学技術部会にて、「健康長寿社会の実現に向けた研究」の重点化が目的とされた。閉塞性動脈硬化症患者の歩行機能を格段に改善させる可能性があるDVC1-0101の有効性が明らかにされ治療薬として普及すれば、重症虚血肢への進行を阻止する「予防薬」としての使用が期待され、歩行機能の維持により「活力のある健康長寿社会へ貢献する」ことは間違い無い。
2. 医療経済的メリット
DVC1-0101により間歇性跛行肢から重症虚血肢への移行を阻止することにより、長期臥床を予防し潰瘍などの合併症頻度を低下させることが期待されることから、医療費削減効果が期待される。

【環境面・法令等の遵守、倫理面・人権の保護への配慮】

本研究はヒトを対象とした介入試験であり、PMDA において各種法令・省令（生物多様性に関するいわゆるカルタヘナ法を含む）に対する適合性が確認される。個人情報については、九州大学の各種規程に則り、適切に取り扱う。

【民間企業との連携】

本研究計画における医師主導治験が成功した場合、アライアンス企業を選定し、第相試験を実施の後、上市することを見込んでいる。現在複数の民間企業と話し合いを進めている。

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年次目標】

これまで実施した GCP に準拠した第 a 相相当の臨床研究（厚生科研費にて実施）により、虚血肢治療製剤 DVC1-0101（rSeV/dF-hFGF2：ヒト FGF-2 遺伝子を発現する非伝搬型組換えセンダイウイルスベクター）の安全性が確認され、また再現性が高く統計学的に有意な持続性の改善を示す効能評価項目（歩行機能改善効果及び安静時疼痛鎮静効果）が明らかになった（総括報告書作成済）。

以上の成果を受け DVC1-0101 の医薬品化を実現するために、本研究計画においては医薬品医療機器総合機構（PMDA）における適合性確認の下、血行再建術の適応が無く薬物療法に抵抗性の高度間歇性跛行肢（最大歩行距離<200m）を伴う閉塞性動脈硬化症患者に対し「並行群間二重盲検試験」を第 b 相医師主導型治験として実施し、その有効性を明らかにする。

以下にこれまでの準備・進行状況、そして本研究の年次目標を図に示す。

準備状況	<p>平成24年度まで</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PMDA 事前相談（確認申請・治験相談）：完了（H21） ・ PMDA 対面助言（治験相談・資料整備相談）：完了（H23） ・ 治験薬 GMP 製造：完了（H24）
厚労科研費による研究期間	<p>平成25年度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬 GMP 品質試験：完了 ・ PMDA 確認申請書類提出：完了（7 月確認申請制度の廃止） ・ PMDA 対面助言； ・ CRF・SOP 他、院内運用書面を完成：完了 ・ 院内倫理委員会：承認済み（11 月 26 日付け承認） ・ 疾患レジストリ登録開始：過去 5 年間のデータ入力完了
	<p>平成26年度（本年度）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 院内の治験実施体制構築：完了 ・ PMDA 治験届提出：完了（8 月 25 日提出） ・ PMDA 対面助言：完了（4 月 24 日・7 月 30 日実施） ・ 治験実施（第 b 相 10 例予定）；10 月よりリクルート開始 ・ EQUIP 標準業務手順書の作成：完了 ・ 疾患レジストリ・EQUIP の運用：継続実施中
	<p>平成27年度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験実施（第 IIb 相：30 例） ・ 疾患レジストリ・EQUIP の運用
	<p>平成28年度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験実施（第 IIb 相：20 例） ・ 疾患レジストリ・EQUIP の運用 ・ 全観察期間終了 / キーオープン / データ解析 / 報告書作成 ・ 効能評価第三者委員会 ~ 治験終了

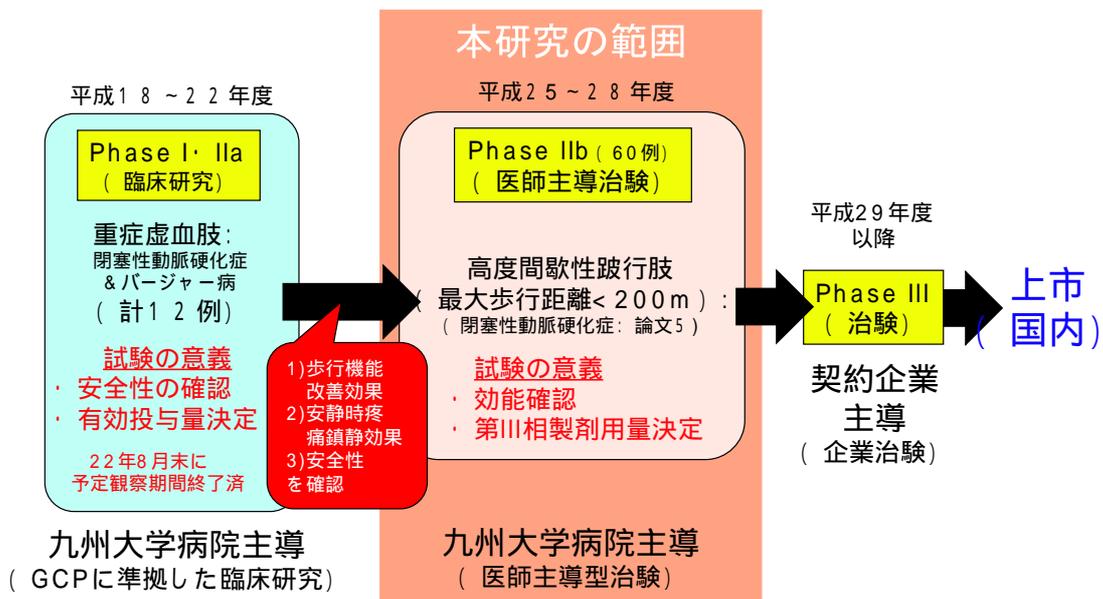
【研究の必要性】

わが国における高齢化ならびに動脈硬化症例に増加に伴い、閉塞性動脈硬化症患者は急増しつつある。第一選択は血行再建術であるが適応外の症例も多く、また有効性が大規模比較試験にて実証され国際的に認知されている既存薬は、わが国にはシロスタゾール（最大歩行距離を約 50%改善）一剤しか無い。そのため種々の方法による血管新生治療が試みられているが、Sanofi-Aventis（NV1-FGF 遺伝子治療薬）の国際第 相試験は失敗に終わり（2010 AHA にて公表）また AnGes MG（HGF 遺伝子治療薬）の承認申請については追加試験が要求され一旦取り下げられている。従ってこの分野には他に有望な開発段階の薬剤が全く無い状態である。

当該疾患に対し、GCP に準拠した臨床研究において DVC1-0101 は安全かつシロスタゾールを圧倒的に凌駕する歩行機能改善効果を示したことから、将来の画期的治療薬になる可能性を秘める。

【当該研究の開発スキーム上の位置付け】

全体の開発スキームを図に示す（本研究の位置付けは、「平成 25～28 年度」の部分）



効能の根拠データが掲載された英文原著論文

1. Masaki I, Yonemitsu Y, et al. : *Circ Res* 90:966-973, 2002.
2. Onimaru M, Yonemitsu Y, et al. *Circ Res* 91:723-730, 2002.
3. Tsutsumi N, Yonemitsu Y, et al. *Circ Res* 94:1186-1194, 2004.
4. Tani M, Yonemitsu Y, et al. *Circ Res* 98:55-62, 2006.
5. Shoji T, Yonemitsu Y, et al. *Am J Physiol* 285:H173-H182, 2003.

3 . 期待される効果

1 . 厚生労働行政の施策等への活用の可能性 / 厚生労働行政への貢献

第57回厚労省科学技術部会において、今後の主な研究課題の一つとして、「健康長寿社会の実現に向けた研究」を重点化することが目的とされており、これは総合科学技術会議第3回ライフ・イノベーションタスクフォースにおける大目標「心身健康活力社会の実現」に呼応する。

疾患の専門家ではない医療者からは、閉塞性動脈硬化症による歩行機能低下の重要性は、一般に過小評価される傾向にある。しかしながら疫学研究によれば、間歇性跛行肢の1/4の患者は2~3年で重症虚血肢へ移行し、重症虚血肢患者の自然予後は、歩行制限のためにその運動耐容能が著しく低下することにより、悪性リンパ腫や大腸癌の自然予後とほぼ同等であることが明らかとなっていることから（心血管イベント、肺炎などにより死亡する）重症虚血肢は悪性腫瘍と同列に扱うべきとされている疾患である。

従って間歇性跛行の段階にある閉塞性動脈硬化症患者の歩行機能を格段に改善させる可能性があるDVC1-0101の有効性が明らかにされ、治療薬として普及すれば、重症虚血肢への進行を阻止する「予防薬」としての使用が期待され、歩行機能の維持により「活力のある健康長寿社会へ貢献する」ことは間違い無いと考えられる。

2 . 期待される学術的・経済的メリット

1) 学術的メリット :

rSeVは国産初の高性能RNAウイルスベクターであり、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。ちなみに、ディナベック社と我々は、rSeVを用いた人工多能性幹細胞（iPS細胞）に成功しており（特許出願中：房木ノエミ、米満吉和他、PCT/JP2009/062911）その誘導効率は世界最高水準（一滴の末梢血より誘導可能：慶應大福田教授ら、Cell Stem Cell 2010）である上に、温度感受性にベクターゲノムを除去することが可能である。染色体への外来遺伝子取込みが無いことから、現時点で世界的にもっとも安全かつ高効率なiPS細胞誘導法の一つである。

2) 経済的メリット :

DVC1-0101は間歇性跛行肢に対する歩行機能改善薬として開発予定であり、重症虚血肢への移行を阻止することにより、長期臥床を予防し潰瘍などの合併症頻度を低下させることが期待されることから、医療費削減効果が期待される。

また市場性については、間歇性跛行肢の場合、米国患者数 560 万人（治療対象約 50 万人、日本 3-5 万人）であり、野村総研の非公式試算によれば、国際シェア 3-5%にて予測市場規模 1,000 億円程度であり、輸入超過となっている新薬市場の是正に貢献すると考えられる。

4 . 本研究の特色と独創的な点

1 . 独自の細胞質転写型RNAウイルスを基盤とした世界初の国産バイオ技術

DVC1-0101の基本骨格であるrSeVベクターは、九州大学とディナベック株式会社が独自に臨床開発を進めている高性能RNAベクターである。rSeVを骨格としたバイオ医薬の人体投与は、我々の臨床研究が世界初である。

2 . 我々の基礎研究により明らかになった古典的血管新生因子FGF-2の全く新しい機能

DVC1-0101 (SeV/dF-FGF2) は、前臨床試験における我々の評価系全てにおいて、VEGF、HGF、骨髄単核球移植と比較して格段に高い治療効果を示すことが明らかになっている¹⁻⁵。そのメカニズムとして、我々はFGF-2がVEGF、HGFなどの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¹⁻⁴と同時に、血流還流能が高い機能性血管を効率良く誘導することを明らかにしており⁶、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を示唆する。

<参考文献>

1. Masaki I, Yonemitsu Y, et al. *Circ Res* 90:966-973, 2002.
2. Onimaru M, Yonemitsu Y, et al. *Circ Res* 91:723-730, 2002.
3. Tsutsumi N, Yonemitsu Y, et al. *Circ Res* 94:1186-1194, 2004.
4. Tanii M, Yonemitsu Y, et al. *Circ Res* 98:55-62, 2006.
5. Shoji T, Yonemitsu Y, et al. *Am J Physiol* 285:H173-H182, 2003.
6. Fujii T, Yonemitsu Y, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2483-2489, 2006.

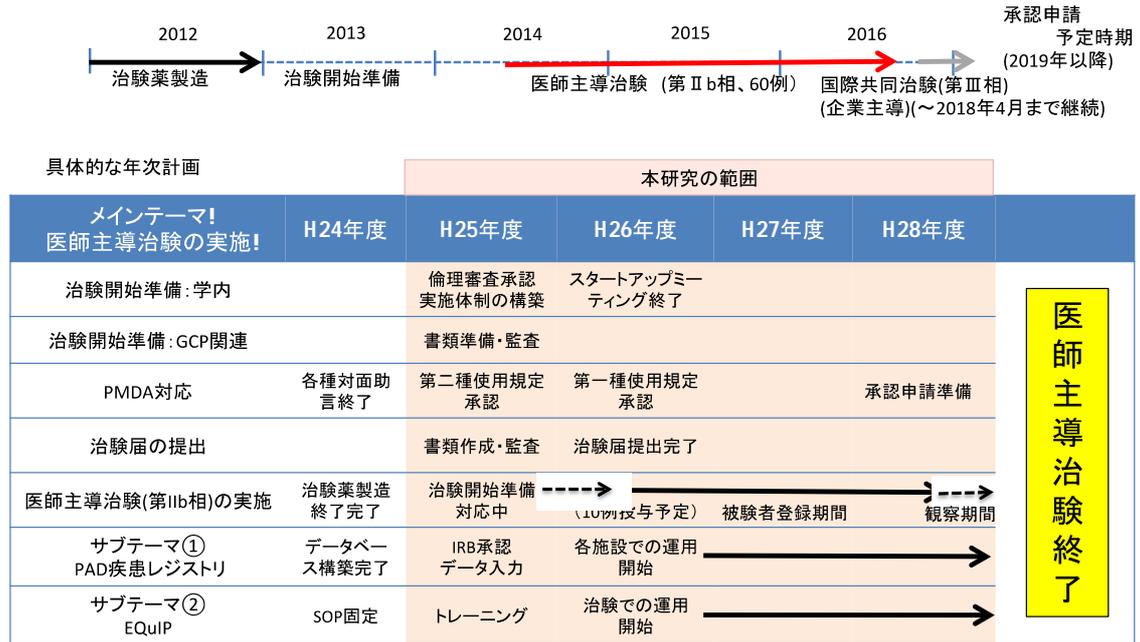
3 . 第 相国際共同治験を前提に開発が進められているグローバルな開発計画

本研究は、PAD国際取り扱い規約TASCII (Transatlantic InterSociety Consensus) のチーフエディターであり、同疾患治療薬臨床試験の世界的権威である米国コロラド大学CPC Clinical ResearchのWilliam Hiatt教授 (FDA同領域の評価委員) の全面協力のもと、同氏が開発したエンドポイント測定標準化システム (EQuIP: Endpoint Quality Intervention Program) を導入し、的確なエンドポイント測定を実施、日米のシームレスな効能評価系を構築し、将来の国際共同治験への素地を確立する。

5. 研究計画の目標

[全体の研究計画]

本研究では、4年の研究期間内に第Ⅱb相医師主導治験の全てを完了する予定としている。全体の研究ロードマップを下記に示す。



(進捗状況)

- 1) PMDA対面助言(治験相談): 完了(H23.2.24)し、第Ⅱb相治験デザイン、エンドポイント設定等について合意に至り、プロトコル作成を完了。
- 2) PMDA対面助言(資料整備相談): 完了(H23.11.29)。国内GMP施設での治験薬製造を完了(H24.3.30)。治験薬製造関連資料を統合し、治験届を提出(H26.8.25)。
- 3) また附随して、いわゆるカルタヘナ関連法に基づく第一種、第二種使用規程関連書類については既に承認済み(第一種使用規程:H26.9.2付け承認・第二種使用規程:H26.1.8付け承認)。
- 4) 医師主導治験(第Ⅱb相)実施: 治験の実施に向けて九州大学治験倫理審査委員会の承認(H25.11.26)を得た。受託臨床試験実施機関(CRO)と契約し、各種手順書やGCPに沿った書類の準備を完了。治験関係者・協力者全員を集めた院内のスタートアップミーティングを実施し、医師主導治験を開始(H26.10.22)。
- 5) 企業主導治験に向けたライセンス交渉を継続実施中。

(知財の状況) 製剤基盤技術特許および申請者が発明者となっている用途特許については、世界各国において成立済み。国内外における特許状況を調査し、治験に関して支障となる特許が存在しないことを確認している。

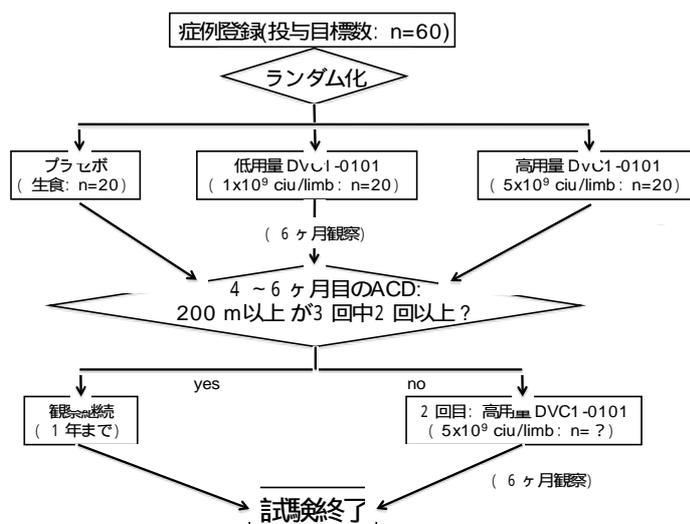
既に PMDA へ治験届けを提出し、本年度より治験が開始している従って、各年度には以下を実施する。

- 平成25年度：
- ・ 治験薬GMP品質試験
 - ・ PMDA対面助言
 - ・ GCP関連、院内運用書面を完成
 - ・ 院内倫理委員会承認
 - ・ 疾患レジストリ登録開始

- 平成26年度：
- ・院内の治験実施体制構築
 - ・PMDA対面助言・治験届提出
 - ・**治験実施（第 b相：10例）被験者登録開始**
 - ・EQUIP標準業務手順書の固定とEQUIPの運用
 - ・疾患レジストリ運用
- 平成27年度：
- ・**治験実施（第 b相：30例）**
 - ・疾患レジストリの運用
 - ・EQUIPの運用
- 平成28年度：
- ・**治験実施（第 b相：20例）**
 - ・全観察期間終了 / キーオープン
 - ・データ解析 / 報告書作成
 - ・効能評価段三者委員会 ～ 治験終了

【研究方法】

1. 治験デザイン
(下図参照)



主要評価項目：

- ・最大歩行距離増加率
- ・最大歩行距離(ACD)
- ・最大歩行時間
- ・跛行出現距離
- ・跛行出現時間

副次的評価項目：

- ・再投与阻止率
- ・QOL評価
- ・臨床病期分類の経時的変化
- ・安静時疼痛の経時的変化

(試験デザインはPMDAと合意済)

図：治験デザイン（第 b相並行群間二重盲検試験）

2. 目標症例数の設定

並行群間二重盲検用量反応試験（第 b相）

目標症例数：プラセボ群 20 例、低用量投与群 20 例、高用量投与群 20 例

（設定根拠）本治験に先行する臨床研究（第 / a相相当）より得られた成績をもとに必要症例数の推定を行った。臨床研究では、投与群の介入前後の最大歩行距離の比

の対数（常用対数）の平均値と標準偏差（SD）は、それぞれ、0.5133 と 0.3146 であった。プラセボ群では 30 %程度の最大歩行距離の改善が見られる事が大規模臨床試験のメタアナリシスから知られていることから、投与群とプラセボ群の症例数比を 2 : 1 で設定し、2 群間での t-検定を想定し、 $\alpha = 5\%$ （両側）、検出力 80 %として平均値の差を検出する事を想定すると、非心 t-分布を用いてプラセボ群 9 例、投与群 18 例が必要と推定される。若干の不適合例を見込んで、プラセボ群 10 例、投与群 1 群あたり 20 例を予定登録数とする。

3. 評価方法

本試験では、歩行機能の変化をより確実に検出可能である「段階的負荷トレッドミル試験（Gardner AW, et al. *Med Sci Sport Excer* 1991）」を採用する（条件：スピード一定（3.2 km/hr）、傾斜 0°より 2 分置きに 2 %ずつ段階的に増加）。

主要評価項目：

- ・最大歩行距離増加率
- ・最大歩行距離（= 絶対的跛行距離 ACD: absolute claudication distance）
- ・最大歩行時間（PWT: peak walking time）
- ・跛行出現距離（ICD: initial claudication distance）
- ・跛行出現時間（COT: claudication onset time）

副次評価項目：

- ・再投与阻止率、心血管イベント発生率
- ・下肢筋肉内の酸素飽和状態
- ・QOL 評価
- ・臨床病期分類（Fontaine 分類、Rutherford 分類）の経時的変化
- ・安静時疼痛の経時的変化

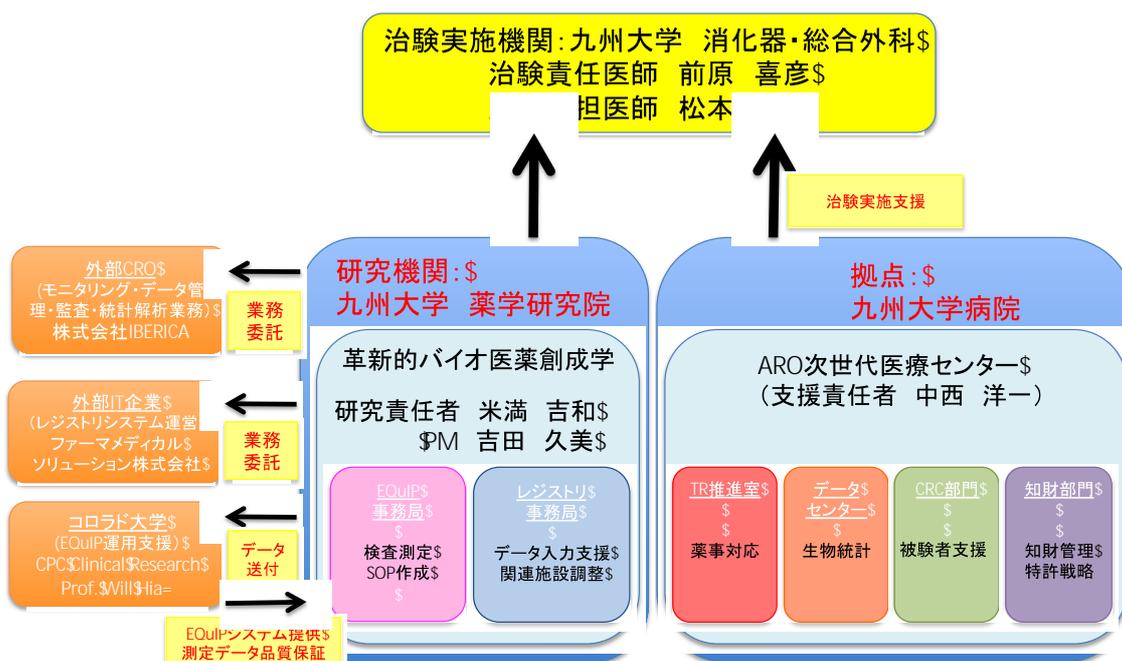
エンドポイントデータの評価：米国コロラド大学 CPC Clinical Research と委託業務契約を締結し、測定データをリアルタイムで CPC コアララボへ電子的に送付、即時コアララボ専門家の生データレビュー後、必要に応じて速やかに再評価（再検）を促す体制を構築済みである。測定者によるエンドポイント測定の誤差を最小限にするために米国よりインストラクターを招聘し、定期的に現場教育を実施している。

4. 本研究を実施するために使用する研究施設等

被験者の管理等に必要な第一種使用規程に適合する病床（生物学的封じ込めレベル P2）は、2 室確保済み。その他第二種使用規程に適合する特殊検査用の検査室（生物学的封じ込めレベル P2）も確保済み。

以上は先行の臨床研究で既に運用経験があるため、本研究の障壁になる施設上の問題は無い。

< 治験の実施体制 >



5. 環境面・法令等の遵守、倫理面・人権保護への配慮について

本研究はヒトを対象とした介入試験であり、PMDAにおいて各種法令・省令（生物多様性に関するいわゆるカルタヘナ法を含む）に対する適合性が確認される。個人情報については、九州大学の各種規程に則り、適切に取り扱う。

また本研究における医師主導型治験は、九州大学治験倫理審査委員会より実施承認を得ている。

6 .平成26年度の成果

【 PMDA 対応 】

前年度から継続して PMDA との薬事戦略相談、治験届け提出に関する相談を実施している。平成 26 年 4 月 24 日と 7 月 30 日に治験薬国内製造に係る、臨床試験薬及び非臨床試験薬との同等性及びその結果による治験薬の安全性についての薬事戦略相談と治験開始相談を終え、平成 26 年 8 月 25 日に PMDA へ治験届けを提出した。また、平成 26 年 4 月 1 日にカルタヘナ法に基づく第一種使用規程の申請を実施し、平成 26 年 9 月 2 日付けで承認を得た。

【 医師主導治験の実施状況 】

医師主導治験の実施について平成 25 年 11 月 26 日付けで九州大学治験倫理審査委員会の承認を得ている。平成 26 年 8 月 25 日に PMDA への治験届けを提出後、同年 10 月 22 日に治験関係者・協力者全員を集めた院内のスタートアップミーティングを実施した。同月から被験者登録を開始し、本年度は 4 例の同意取得、3 例の治験薬投与が実施された（平成 27 年 3 月 10 日現在）。

識別番号	同意取得日	治験薬投与日
IC-001	2014/10/28	2014/11/11
IC-002	2014/11/19	2014/12/10
IC-003	2015/01/09	2015/01/28
IC-004	2015/03/09	2015/04/01 (予定)

【 治験薬の GMP 製造 】

治験薬における全ての品質試験が終了、製造時における治験薬の品質の安全性が担保されている。本年度（平成 26 年度）は治験薬の割付に関する手順書等を作成後に、本九州大学病院に治験薬を搬入し、割付のラベリングを実施した。

【 下肢虚血疾患レジストリ 】

下肢虚血レジストリは、被験者リクルートの迅速化を図るため、また臨床情報を共有・解析することで PAD の症状・治療を体系的に把握し良質な治療を実現すること目的に平成 24 年度に構築された。昨年度（平成 25 年度）は医師の意見に基づいてデータベースの項目の改訂と iPad アプリケーションへの対応機能の設定を実施し、ハード面の整備を実施した。また、九州大学病院を含む関連施設 12 施設において、それぞれの施設で当レジストリに対する倫理審査を受け承認を得た後、データ入力要員を雇用し、全施設で過去 5 年間（2009 年 1 月から 2013 年 12 月）の後ろ向きデータの入力を実施、3000 件の入力を完了した。

本年度（平成 26 年度）は、被験者リクルート迅速化のためのデータベース機能の追加、分析機能の改訂、拠点間のリクルート体制構築のために名古屋大学病院との連携を構築し、全 13 施設での前向きデータの入力に着手した。レジストリ事務局によるデータ入力支援を実施し、本年度末の時点での症例登録数は 4,370 例であった。また、本治験の被験者リクルートにおいては、レジストリ事務局で施設毎のリクルート候補者リストを作成し協力要請を実施することで、被験者リクルートの促進に努めた。

< 下肢虚血疾患レジストリ研究参加施設 >

- | | |
|--------------|------------------|
| 1. 九州医療センター | 8. 製鉄記念八幡病院 |
| 2. 済生会唐津総合病院 | 9. 済生会八幡総合病院 |
| 3. 済生会福岡総合病院 | 10. 九州中央病院 |
| 4. 松山赤十字病院 | 11. 広島日赤・原爆病院 |
| 5. 福岡市民病院 | 12. 九州大学病院 |
| 6. 小倉記念病院 | 13. 名古屋大学医学部附属病院 |
| 7. 別府医療センター | |



PC版とiPad版のレジストリ表示画面(例)

本年度中に改訂したデータベースの内容は以下のとおりである。

- ・分析機能に詳細検索機能を追加
- ・治療トレンド図を見やすくするための表示の改訂
- ・治験の選択基準に適合する被験者データの登録があった際に事務局にメール配信

分析機能画面

治療トレンド図画面

検索条件

基本検索条件	
識別番号	(未指定)
登録番号	(未指定)
所属施設	九州大学病院, 松山赤十字病院
臨床診断名	バーナー病
性別	(未指定)
年齢	(未指定)
生存最終確認日	2014年~2014年
死亡	(未指定)
通称	赤リ
血行再建術	赤リ
Fontaine分類	III
Rutherford分類	IV

メール配信機能

【 主要評価項目測定標準化システム (EQuIP) 】

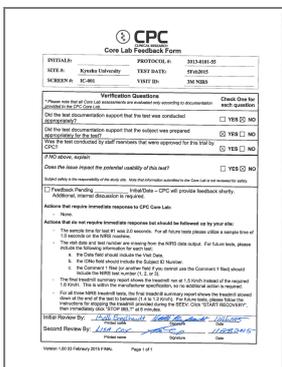
本治験の対象疾患である閉塞性動脈硬化症に起因する高度間歇性跛行に対しては、血行改善の客観的な評価を確認するバイオマーカーが存在せず、主要評価項目として歩行機能の評価が推奨されている。そのため、本治験でも主要評価項目を歩行機能評価に設定している。しかし、本疾患における歩行機能の評価はプラセボ効果が出やすく、類似薬の治験における有効性の検証がプラセボ効果によるとみられるネガティブデータで報告され、厳格な評価が求められている。

本研究は、PAD 国際取り扱い規約 TASCII (Transatlantic InterSociety Consensus) のチーフエディターであり、同疾患治療薬臨床試験の世界的権威である米国コロラド大学 CPC Clinical Research の William Hiatt 教授 (FDA 同領域の評価委員) をアドバイザーに迎え、同氏が開発したエンドポイント測定標準化システム (EQuIP: Endpoint Quality Intervention Program) を 2012 年に委託業務契約を締結し導入した。この EQuIP を導入することで、海外招聘のトレーナーによる検査測定の訓練を受け、治験に沿った検査の標準業務手順書を作成、測定データをリアルタイムで CPC コアララボへ電子的に送付、即時コアララボ専門家の生データレビュー後、必要に応じて速やかに再評価 (再検) を促す体制を構築済みである。正確なエンドポイント測定を実施することで、日米のシームレスな効能評価系を構築し、将来の国際共同治験への素地を確立する。

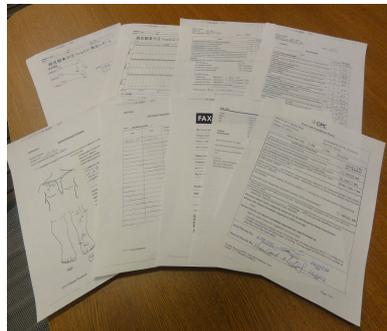
本年度 (平成 26 年度) は、治験で評価項目になっている以下の検査項目に対し、原資料の固定と測定手順書の和訳作成を実施した。本年度から実際の治験での運用を開始している。本治験の第一症例検査測定時 (平成 26 年 11 月) には海外からトレーナーを招集し、検査手技を確認しながら測定する事で治験データの信頼性確保に努めた。また、近赤外線分光法は近年注目され始めた非侵襲的測定法であり、九州大学病院でも初めての導入であったため、2014 年末までに測定された 12 回のデータに関して、コロラド CPC コアララボにおけるレビューを実施し、検査測定標準手順書の細部の修正を実施した。

EQuIP を導入して実施している検査は以下のとおりである。

1. 足関節上腕血圧比検査 (ABI) 安静時
2. 足趾上腕血圧比検査 (TBI) 安静時
3. 足関節圧検査 (AP) 安静時と運動後
4. トレッドミル運動負荷試験 (Gardner 法)
5. 近赤外線分光法 (NIRs)



CPC コアララボからの Feedback フォーム



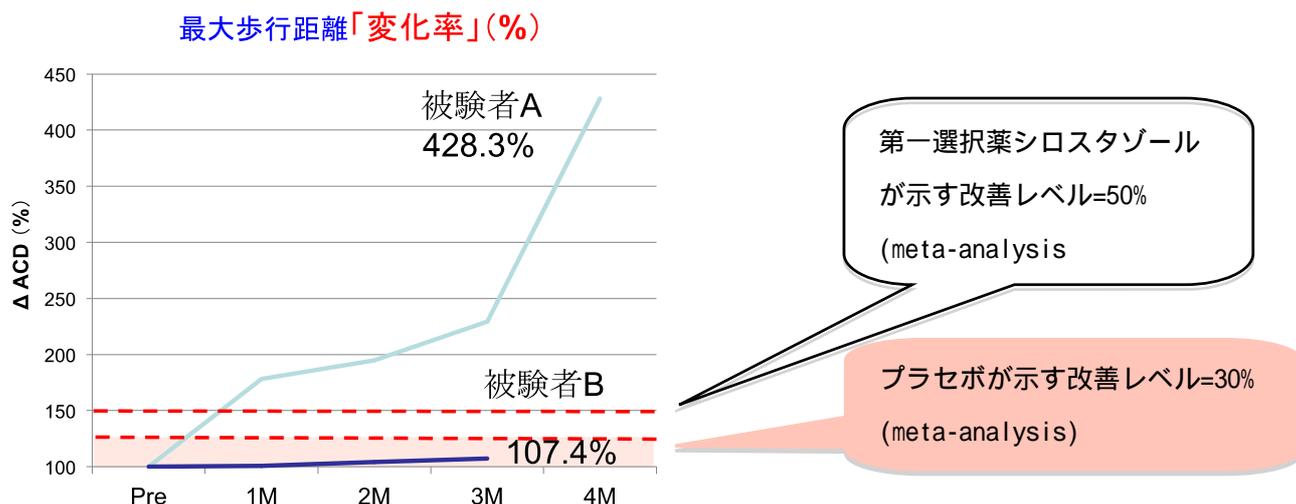
検査 SOP と原資料



EQuIP による検査測定現場

< EQuIP に沿った検査測定実施により得られた成果 >

下記に治験薬投与後3ヶ月目の検査が終了した2症例における最大歩行距離変化率の表を示す。先行研究の論文では当該疾患がトレッドミル検査で示すプラセボによる歩行距離変化率の改善率は30%であると報告されている。また、meta-analysisによる当該疾患の第一選択薬であるシロスタゾールが示す歩行距離変化率の改善率は50%である。このことから、EQuIPの継続実施によりプラセボによるノイズが10%以内に抑制されることが期待され、より少ない症例数での薬効評価が可能になる可能性を秘めている。



7. 考察

今年度はCROとの契約・GCP関連書類の作成・院内の治験実施体制の構築・カルタヘナ申請承認等、全ての医師主導治験の開始準備が整い治験届けを提出した。10月より医師主導治験が開始され、被験者登録や治験薬投与など各種指針・省令/法令に基づき安全に実施された。今後も引き続き法令遵守のうえ安全で迅速な医師主導治験の実施ができるものと思われる。

8. 平成27年度以降の予定

安全かつ法令遵守による確実な医師主導治験の遂行を継続して実施する。平成27年度の達成度の判断基準を目標症例数：30症例と設定する。安全で質の高い医師主導治験の推進・実施にポイントを置いて研究開発を進めて行く。具体的には、

【 1. 医師主導治験の継続実施】

安全で確実な治験実施のために、CRO、プロジェクトマネージャー、病院 ARO 次世代医療センターで連携して治験の遂行に努める。

医局所属の専任リサーチアシスタントを活用し、被験者の安全はもとより各部署の橋渡しを実施することで連携強化を図る。平成27年度中間・事後評価委員会の評価結果により指摘された助言等のうち、連携企業の早期選定を推奨されており、病院 ARO 次世代医療センターとも連携し引き続き積極的に企業へのアプローチを実施する。専任プロジェクトマネージャーによる試験の進捗管理は引き続き実施し、試験の質を確保した医師主導治験の遂行に努める。

【 2. 疾患レジストリの運用】

すでに構築された下肢虚血疾患レジストリデータベースを活用し、被験者リクルート促進を図る。中間・事後評価結果において、登録症例が確保できるよう体制や進捗管理を改善する点として指摘されているため、レジストリ事務局にてリクルート促進と進捗管理を支援する。具体的には、レジストリ事務局で関連施設 13 施設のデータ（約 4500 例登録済）を随時確認することで被験者候補を選定し、2 週間毎に被験者登録ができるように関連施設への声かけを実施していく。また、関連施設からの被験者リクルート・紹介が簡素化してスムーズに実施できるように、被験者紹介時のチェックリストの作成、治験のパフレット配布、レジストリの新規データ入力支援を実施する。

【 3. 主要評価項目測定標準化システム(EQuIP)の運用】

厳格な主要評価項目の測定実施におけるプラセボ変化率をエリミネートするために、EQuIP プログラムを継続して運用する。

EQuIP による検査測定標準業務手順書に沿って検査測定を実施し、測定データをリアルタイムで CPC コアララボへ送付、コアララボ専門家の生データレビューを実施することで、厳格な主要評価項目の測定、データの信頼性の確保、しいては適切で良質な治験の実施に努める。本年度も定期的に現場トレーニングを実施する予定である。

9. 健康危険情報

【 1. 治験薬の生物多様性に関する情報】

平成 25 年 11 月 14 日付けで厚生労働省に申請した「ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子遺伝子を発現する F 遺伝子欠損非伝播型遺伝子組換えセンダイウイルスベクター」の第二種使用規程の確認通知を平成 26 年 1 月 8 日に受領した。また、第一種使用規定は平成 26 年 4 月 1 日付けで申請され、平成 26 年 9 月 2 日付けで承認を得た。

【 2. 治験薬の品質に関して新たに入手した安全性情報】

国内・外で実施されている類似の作用機序を持つ薬剤の開発や使用において、特記するような新たな安全性情報はない。

【 3. 本研究において発生した有害事象等に関する情報】

本年度は治験開始に伴い 3 例の被験者に治験薬投与が完了しているが、現時点で重篤な有害事象の報告はなされていない。また、同等の試験薬を使用して実施した先行研究（第 / a 相試験、最終報告書は平成 23 年 3 月 10 日に厚労省へ提出）において、投与後 5 年間のフォローアップが平成 27 年 2 月にて終了したが、本年度における重篤な有害事象の発生は報告されていない。

本治験の安全性情報に関しては、安全性情報の取扱いに関する手順書に従い九州大病院 ARO 次世代医療センターの安全性情報管理室（戸高浩司准教授）と CRO の株式会社 IBERICA により厳重に管理されている。

10. 研究発表

【 1. 国内】

口頭発表：	9件
原著論文による発表：	0件
それ以外（レビュー）などによる発表：	3件

【 2. 国外】

口頭発表：	1件
原著論文による発表：	8件
それ以外（レビュー）などによる発表：	1件

11. 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。