

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

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

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 米満 吉和

平成26(2014)年 5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 .....	6
4. 本研究の特色と独創的な点と特色 .....	7
5. 研究計画の目標 .....	8
6. 平成25年度の成果 .....	11
7. 考察 .....	13
8. 平成26年度の予定 .....	13
9. 健康危険情報 .....	14
10. 研究発表 .....	15
11. 知的財産権の出願・登録状況 .....	15
III. 研究の成果の刊行に関する一覧表 .....	16
IV. 研究成果の刊行物・別冊 .....	20

## 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      九州大学大学院医学研究院・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

( 主たる役割: プロジェクトマネジメント)

田中 理子

( 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 .先行GCP準拠臨床研究の質が評価されFDA/CBERは米国治験を第II相から実施することを了承

【 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 Ⅰ 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Ⅱb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	<b>平成24年度 まで</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PMDA事前相談( 確認申請・ 治験相談) : 完了( H21)</li> <li>・ 確認申請用書類作成: 完了( H22 )</li> <li>・ PMDA対面助言( 治験相談・ 資料整備相談) : 完了( H23 )</li> <li>・ 治験薬GMP製造: 完了( H24)</li> </ul>
厚労科研費による研究期間	<b>平成25年度</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬GMP品質試験: 完了</li> <li>・ PMDA確認申請書類提出: 完了( 7月確認申請制度の廃止)</li> <li>・ PMDA対面助言</li> <li>・ 各種検査バリデーションを実施: 完了</li> <li>・ CRF・ SOP他、院内運用書面を完成: 完了</li> <li>・ 院内倫理委員会: 承認済み(11月26日付け承認)</li> <li>・ 疾患レジストリ登録開始: 過去5年間のデータ入力完了</li> </ul>
	<b>平成26年度 ( 本年度 )</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 院内の治験実施体制構築: 1Q 4 - 5月</li> <li>・ PMDA治験届提出: 1Q 5月(予定)</li> <li>・ PMDA対面助言</li> <li>・ EQUIP標準業務手順書を完成: 1Q 5月( 予定)</li> <li>・ 治験実施( 第Ⅱb相20例) 被験者登録開始: 2Q 6-7月( 予定)</li> <li>・ 疾患レジストリ・ EQUIPの運用</li> </ul>
	<b>平成27年度</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験実施( 第Ⅱb相: 40例)</li> <li>・ 疾患レジストリ・ EQUIPの運用</li> </ul>
	<b>平成28年度</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全観察期間終了 / キーオープン</li> <li>・ データ解析 / 報告書作成</li> <li>・ 効能評価第三者委員会 ~ 治験終了</li> </ul>

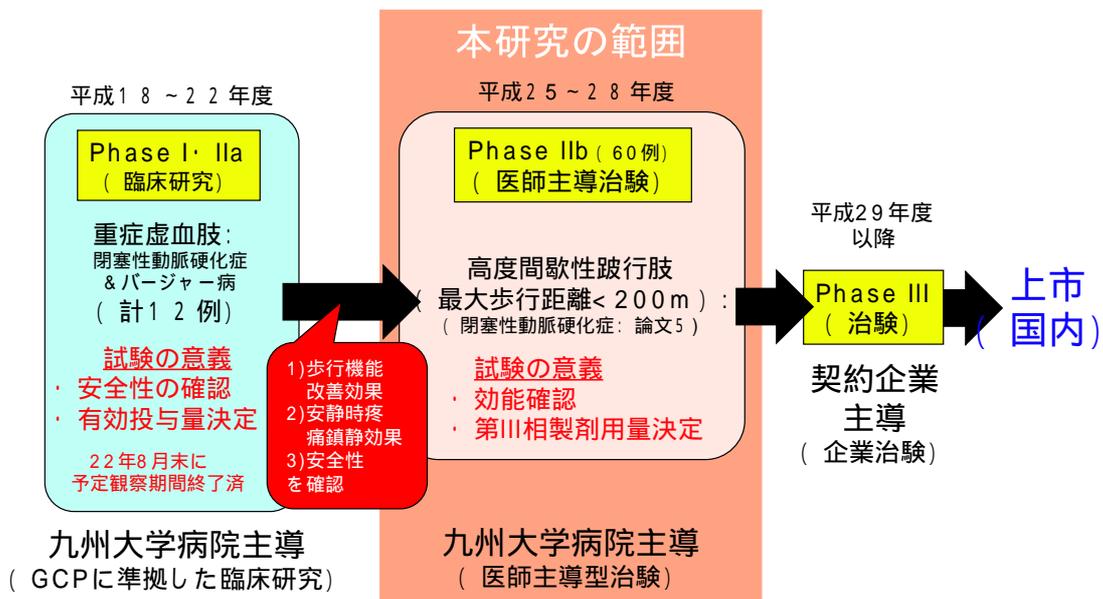
【 研究の必要性 】

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）の国際第三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.

期待される成果

1. 慢性動脈閉塞症に対する真に有効な治療薬の提供
2. 下肢切断の回避による QOL の向上と 副次的医療費の削減
3. 世界初となる 国産高性能ウイルスベクター製剤  
～ 国産技術の優秀性を世界へアピール

### 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。

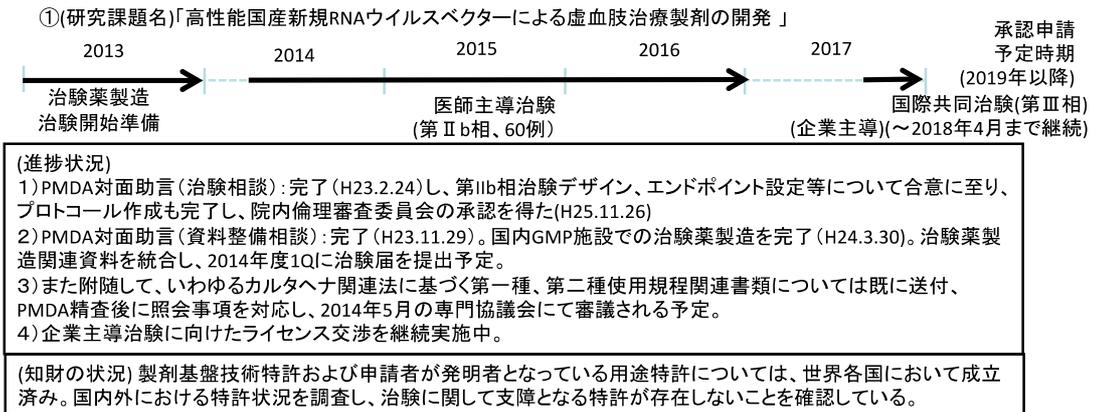
2012年5月30日FDA/CBERとの対面協議において、日本における先行GCP準拠臨床研究の質が評価され、FDA/CBERはDVC1-0101米国治験を第 相から実施することを了承している。2014年度中にINDパッケージを提出し米国第 相試験が開始する予定である。

## 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 b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。

#### 研究ロードマップ

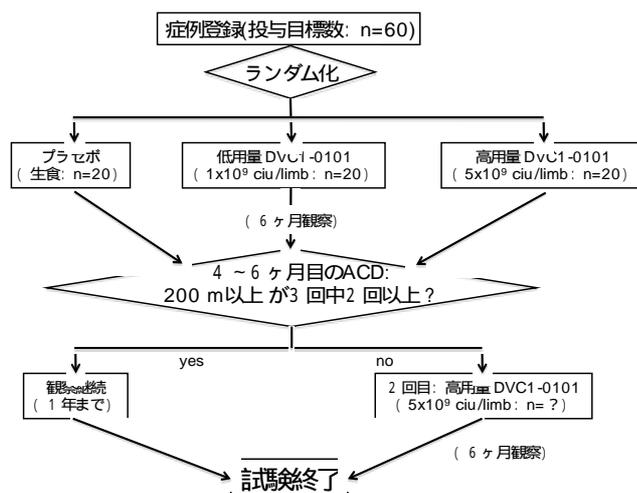


既に治験薬製造は終了、適合性確認申請および治験申請に必要なドラフトはほぼ完成しており、治験申請のための PMDA への事前相談を完了している。従って、各年度には以下を実施する。

- 平成25年度：
- ・ 治験薬GMP品質試験
  - ・ 各種検査バリデーション実施
  - ・ 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治験届提出
  - ・ PMDA対面助言
  - ・ EQuIP標準業務手順書の固定
  - ・ 疾患レジストリ
  - ・ EQuIPの運用
  - ・ 治験実施(第 b相: 20例) 被験者登録開始
- 平成27年度：
- ・ 治験実施(第 b相: 40例)
  - ・ 疾患レジストリ
  - ・ EQuIPの運用
- 平成28年度：
- ・ 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

本治験では、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ない。

#### 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試験は、九州大学試験倫理審査委員会より実施承認を得ている。

## 6. 平成25年度の成果

### 【 医師主導治験開始準備の進捗状況 】

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た。また、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した。治験実施関連部署間の連携のため、担当CRCを決定した。担当CRCへの実施計画書の内容説明を実施、具体的な実施のための準備中である。また、治験開始に向けて、治験効果安全性委員会の設置のための手順書を作成、ARO次世代医療センターと共に、治験効果安全性委員会の委員の選定及び設置に向けて対応中である。

本治験に関しては、遺伝子治療であるため、治験前にカルタヘナ法 第一種、第二種使用規程の承認が必要であるため、申請書を作成、申請した。第二種使用規程は、平成25年1月8日付けで承認済み。第一種使用規程は、平成26年2月にPMDAに申請書を提出、照会事項対応の後、平成26年4月1日付けで厚労省に申請済み、現在審議の最中である（平成26年5月審議会で審議の予定）。

PMDAとの対面助言内容を反映した、治験届を作成中である。

### 【 PMDA 対応 】

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を実施、治験前に必要な安全性を担保出来ることを合意した。また、既に製造済みの治験薬の品質の継続的担保に係る安定性試験の実施内容についても合意した。

### 【 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た。2014年3月には、継続して安定性試験を実施し、継続した品質の安定性を確認している。

治験薬の盲検性を保つため、治験薬はプラセボ及び製剤が同ラベルであるが、間違いないように、製造元での箱詰め作業の手順書の確認及び箱詰め作業の確認を実施した。また、治験薬の割付に関する手順書等を作成、本年度（平成26年度）九州大学病院に搬入し、割付のラベリング実施の予定。

### 【 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。

本年度（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、更に使い易くするための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ることができた。その後、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し3000件の入力を完了した。関連施設は以下のとおりである。

1. 九州医療センター
2. 済生会唐津総合病院
3. 済生会福岡総合病院
4. 松山赤十字病院
5. 福岡市民病院
6. 小倉記念病院
7. 別府医療センター
8. 製鉄記念八幡病院
9. 済生会八幡総合病院
10. 九州中央病院
11. 広島日赤・原爆病院



PC版とiPad版のレジストリ表示画面(例)



2014.2.20  
医師の指導のもとレジストリ  
データ入力作業風景  
(製鉄記念八幡病院)

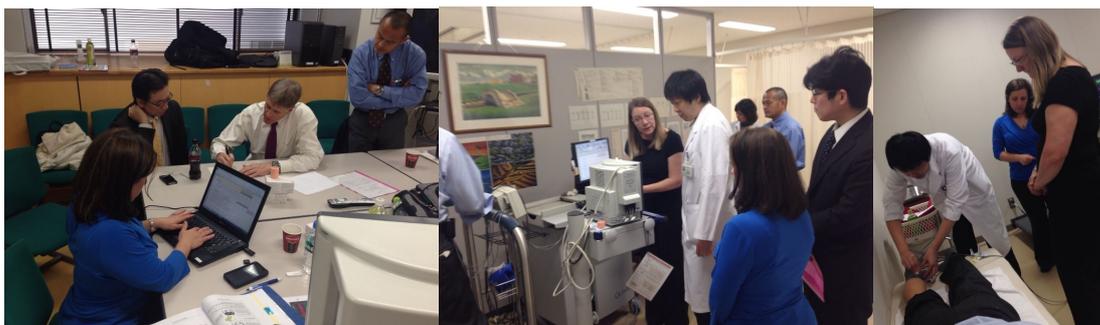
#### 【主要評価項目測定標準化システム】

本研究は、PAD 国際取り扱い規約 TASC II (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) をアドバイザーに向かえ、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 年に導入した。この EQUIP を導入することで、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計画である。

本年度 (平成 25 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、測定トレーニング、原資料の固定、測定手順書の作成、履修証の取得を実施した。

1. 足関節上腕血圧比検査 (ABI) 安静時と運動後
2. 足趾上腕血圧比検査 (TBI) 安静時
3. トレッドミル運動負荷試験 (Gardner 法)
4. 近赤外線分光法 (NIRs) (本年度はトレーニングと履修証の取得のみ実施し、手順書等の作成は実施中である)

特に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るため、Hiatt 博士との会議を実施するとともに、1月に海外トレーナーを招聘し、治験分担医師3名と看護師2名がトレーニングを受け履修証を取得した。



2014.1.30

Dr. Hiatt と検査測定方法  
についての会議（九州大学）

2014.1.31

近赤外線分光法測定トレーニングと  
履修証の取得（九州大学病院生理検査室）

## 7. 考察

今年度は医師主導治験開始に向けての準備として、PMDA 対応・治験薬の GMP 製造・倫理審査の承認・カルタヘナ法における第一種と第二種使用規程の申請・治験届け提出の書類準備・院内の研究実施体制の構築・CRO との契約・試験の実施手順書の作成・GCP 関連書類の作成・主要評価項目の測定トレーニング・下肢虚血疾患レジストリの構築と過去のデータ入力などを実施し、医師主導治験の開始準備は整ったと考えられる。

今後被験者のエントリー開始に備え各種指針・省令/法令に基づいた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26年度以降の予定

### 〔 1. 医師主導治験の開始 〕

平成 26 年 5 月 1 日に厚生労働省で申請済みの第一種使用規程の審議会が開催される予定であり、承認後は速やかに治験届けを提出する予定である。その間、院内では研究実施体制の強化のためキックオフミーティング実施、病院内の各部署（検査部・CRC 部門等）及び外部 CRO(データマネジメント業務)との研究実施に伴う細部の手順についても会議を進めていく。また、治験効果安全性委員会の委員の選定と設置を完了する。

平成 26 年 5 月には治験薬の搬入、その後 CRO による割付のラベリングを予定している。PMDA と治験届作成と関連した薬事戦略相談は随時進めて行く。

### 〔 2. 疾患レジストリの運用 〕

前向きデータの入力を実施しながら治験の被験者リクルートで活用していく予定である。また、データベースの改訂は随時行う。平成 26 年度は、将来の第 Ⅲ 相試験・国際

共同治験にむけた CDISC 対応データベースに改訂していくとともに、名古屋大学をレジストリ関連施設として新たに追加し、迅速に症例集積が可能となる体制を構築していく。

### 〔 3. 主要評価項目測定標準化システムの運用 〕

近赤外線分光法の検査手順書の固定を実施し、データ送付のデモンストレーション、コロラド大学中央検査部の検査測定マニュアルの固定、検査測定自己トレーニングを行いながら被験者の登録に備える。治験の第一症例検査測定時はコロラド大学よりトレーナーを招聘し、手順を確認しながら適格なエンドポイント測定を実現する予定である。また、主要評価項目の測定方法の改訂に伴い、平成 24 年度に作成した被験者向けの検査測定動画マニュアルも改訂し、被験者が検査時の注意点や実施方法を分かり易いように視覚で説明することでも適格なエンドポイント測定を実現する。

## 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、第一種使用規定は現在申請中であり、平成 26 年 5 月 1 日の専門協議会に諮る予定になっている。

### 〔 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. 本研究の先行研究において発生した有害事象等に関する情報 〕

本年度の当医師主導治験は実施準備中であり、被験者への投与は行われていないことから有害事象に関する報告はないが、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中に重篤な有害事象が 1 件発生した。

有害事象の内容は、症例番号 303（臨床研究薬投与後 4 年 8 ヶ月）における「心不全」および「心不全による死亡」であった。

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、臨床研究薬との因果関係が議論されたが、結論として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、平成 25 年 6 月 21 日に最終報告書を厚労省へ提出し、平成 25 年 7 月 12 日の第 78 回厚生科学審議会科学技術部会で審議されている。

（参照サイト：<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000036w7i.html>）

## 10. 研究発表

### 【 1. 国内 】

口頭発表：	10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：	4件

### 【 2. 国外 】

口頭発表：	3件
原著論文による発表：	7件
それ以外（レビュー）などによる発表：	3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。

### III. 研究の成果の刊行に関する一覧表

#### [ 1. 学会誌等発表/出版物 ]

##### < 総説 >

1. 米満吉和  
イノベーションをマーケットへ：シーズ成果報告  
「高性能国産新規 RNA ウイルスペクターによる虚血肢治療製剤の開発」  
臨床評価刊行会 臨床評価 41:75-78, 2013.
2. 赤司浩一、高倉伸幸、米満吉和、馬場英司  
Round Table Meeting 「血管新生阻害研究の進歩」  
がん分子標的治療 11:147-154, 2013.

##### < 著書 >

1. Morodomi Y, Inoue M, Hasegawa M, Okamoto T, Maehara Y, Yonemitsu Y.  
Chapter 9, Sendai virus: Sendai Virus-Based Oncolytic Gene Therapy.  
Ed. by Wei M and Good D: Novel Gene Therapy Approaches  
InTech pp183-194, 2013.
2. Yonemitsu Y, Inoue M, Ueda Y.  
Chapter 6: BioKnife, a Modified Sendai Virus, to Resect Malignant Tumors.  
Ed. by Nagai Y: Sendai Virus Vector. The Basics and Applications  
Springer Press 2013 (in press)
3. Yonemitsu Y, Matsumoto T, Maehara Y.  
Chapter 8: Gene Therapy for Peripheral Arterial Disease Using Sendai Virus Vector: From  
Preclinical Studies to the Phase I/IIa Clinical Trial.  
Ed. by Nagai Y: Sendai Virus Vector. The Basics and Applications  
Springer Press 2013 (in press)
4. 田中理子、米満吉和、松本拓也、前原喜彦.  
遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発：  
7章 各疾患における遺伝子治療、遺伝子診断の現状と今後有望な開発ターゲット  
の考 察：4 節 血管新生遺伝子治療。  
技術情報協会、印刷中。
5. 松本拓也、前原喜彦、田中理子、米満吉和.  
遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発：  
9章 遺伝子治療薬の開発に関わる試験と薬事対応を円滑に進めるには：  
3 節 遺伝子治療薬の臨床試験デザインの考え方。  
技術情報協会、印刷中。

< 原著 >

1. Yonemitsu Y, Matsumoto T, Itoh H, Okazaki J, Uchiyama M, Yoshida K, Onimaru M, Onohara T, Inoguchi H, Kyuragi R, Guntani A, Shimokawa M, Ban H, Tanaka M, Inoue M, Zhu T, Hasegawa M, Nakanishi Y, Maehara Y.  
DVC1-0101 to treat peripheral arterial disease: Phase I/IIa, open-label, dose escalation clinical trial.  
*Molecular Therapy* 21: 707–714, 2013.
2. Takahashi H, Okamoto M, Shimodaira S, Tsujitani S, Nagaya M, Ishidao T, Kishimoto J, Sugiyama H, Yonemitsu Y.  
Impact of dendritic cell vaccines pulsed with Wilms' tumor-1 peptide antigen on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancers.  
*European Journal of Cancer* 49:852-859, 2013.
3. Nakayama S, Kajioka S, Takahashi-Yanaga F, Shahab N, Onimaru M, Matsuda M, Takahashi R, Asano H, Morita H, Morimoto S, Yonemitsu Y, Hayashi M, Seki N, Sasaguri T, Hirata M, Naito S.  
Endogenous cardiac troponin T modulates Ca<sup>2+</sup>-mediated smooth muscle contraction  
*Scientific Reports* 2:979. doi: 10.1038/srep00979, 2012.
4. Saito S, Harada Y, Morodomi Y, Onimaru M, Yoshida K, Matsubara H, Yonemitsu Y.  
*Ex vivo* generation of highly purified and activated NK cells from human peripheral blood.  
*Human Gene Therapy Method* 24: 241-252, 2013.
5. Kobayashi M, Sakabe T, Abe H, Tanii M, Takahashi H, Chiba A, Yanagida E, Shibamoto Y, Ogasawara M, Tsujitani S, Koido S, Nagai K, Shimodaira S, Okamoto M, Yonemitsu Y, Suzuki N, Nagaya M.  
Dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for advanced biliary tract cancer.  
*Journal of Gastrointestinal Surgery* 17:1609-1617, 2013.
6. Tanaka M, Matsumoto T, Morisaki K, Kyuragi R, Fujino Y, Yoshida K, Yonemitsu Y, Maehara Y.  
Efficacy and safety of DVC1-0101 for intermittent claudication secondary to peripheral artery disease: study protocol of a randomized phase IIb trial.  
*Journal of Clinical Trials*, 3,3, 2013.
7. Kobayashi M, Shimodaira S, Nagai K, Ogasawara M, Takahashi H, Abe H, Tanii M, Okamoto M, Tsujitani S, Yusa S, Ishidao T, Kishimoto J, Shibamoto Y, Nagaya M, Yonemitsu Y.  
Prognostic factors related to add-on dendritic cell vaccines on patients with inoperable pancreatic cancer receiving chemotherapy: a multicenter analysis.  
*Cancer Immunology, Immunotherapy* 2014 (in press)
8. Tanaka M, Taketomi K, Yonemitsu Y.  
Gene-based therapeutic angiogenesis for peripheral arterial disease .  
*Current Gene Therapy* (in press)

【 2. 口頭発表 】

1. 米満吉和  
教育講演 3 :  
「ブランクバイオロジーから動脈硬化診療へつなぐトランスレーショナルリサーチ」  
第 13 回 動脈硬化教育フォーラム 2013. 2.3. ( 京都 )
2. 米満吉和  
教育講演 2 :  
「ナノ・サージェリー：外科視点からのトランスレーショナルリサーチ」  
第 113 回日本外科学会定期学術総会 2013. 4.11-13. ( 福岡 )
3. 米満吉和  
特別講演 1 :  
「我々の新しい医薬品創成の現状」  
第 4 回「新しい医療」講演会 ( 福岡市医師会主催 ) 2013. 6.3. ( 福岡 )
4. 米満吉和  
特別講演：下肢血管障害の治療を考える  
「下肢慢性動脈閉塞症に対する治療戦略：薬物療法を中心に」  
下肢血管障害の治療を考える会 2013. 6.4. ( 福岡 )
5. 米満吉和  
イブニングセミナー：  
「FGF-2 の生理活性を利用した RNA バイオ医薬品の開発：基礎と臨床」  
第 5 回日本創傷治癒学会総会 2013. 7.11. ( 京都 )
6. 米満吉和  
シンポジウム 7 「血管再生研究の最前線」  
「血管再生治療は PAD の clinical endpoint を達成できるか？」  
第 21 回日本血管生物医学会 2013. 9.26-28. ( 大阪 )
7. 米満吉和  
シンポジウム「先端医療における血管新生の役割」  
「血管再生治療は本当に有効か？ ～15 年間に及ぶ臨床評価の総括と今後の展望」  
第 20 回九州血液血管研究会 2013. 10.19. ( 福岡 )
8. Tanaka M, Fujino Y, Yonemitsu Y.  
A pilot study of quality of life for patients with chronic critical limb ischemia after gene therapy.  
ESGCT and SETGyC Collaborative Congress 2013. 10. 27. (Madrid, Spain)
9. Fujino Y, Tanaka M, Yonemitsu Y.  
The efficacy and safety of DVC1-0101 for intermittent claudication secondary to peripheral artery disease: study protocol of a randomized phase IIb trial.  
ESGCT and SETGyC Collaborative Congress 2013. 10. 27. (Madrid, Spain)

10. 米満吉和  
特別講演  
「がんの腹膜播種形成の分子・細胞メカニズム：なぜ、腹膜播種は難治性なのか？」  
第5回群馬分子医学研究会 2013. 11.8. (前橋)
11. 米満吉和  
市民セミナー「正しく知って欲しい「がんと免疫」、そして「がんワクチン」のこと」  
ぐらんざ15周年記念ぐらんざ大学 2013. 12.1. (福岡)
12. 米満吉和  
講演「iPS細胞を使った再生医療と新薬開発」  
福岡大学病院 市民・医学講座 2014. 2.1. (福岡)
13. Yoshikazu Yonemitsu.  
Invited lecture: 'Dendritic cell-based cancer vaccine: current status of the conventional formulation and design & development of a novel autologous cell vaccine drug, pharmaceutical VACCELL<sup>®</sup> (vaccine cell)'  
Symposium on Cancer Vaccines at Chung Shan Medical University 2014.3.29.  
(Taichun, Taiwan)

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

本研究と最も密接に関係する以下の論文を抜粋する

1. Yonemitsu Y, Matsumoto T, Itoh H, Okazaki J, Uchiyama M, Yoshida K, Onimaru M, Onohara T, Inoguchi H, Kyuragi R, Guntani A, Shimokawa M, Ban H, Tanaka M, Inoue M, Zhu T, Hasegawa M, Nakanishi Y, Maehara Y.  
DVC1-0101 to treat peripheral arterial disease: Phase I/IIa, open-label, dose escalation clinical trial.  
*Molecular Therapy* 21: 707–714, 2013.
2. Tanaka M, Matsumoto T, Morisaki K, Kyuragi R, Fujino Y, Yoshida K, Yonemitsu Y, Maehara Y.  
Efficacy and safety of DVC1-0101 for intermittent claudication secondary to peripheral artery disease: study protocol of a randomized phase IIb trial.  
*Journal of Clinical Trials*, 3,3, 2013.