

別表 HSV-tk 遺伝子治療を施行された症例一覧

	Age	Stage	Dose (PFU)	Vector shedding (real-time PCR)	Neutralising antibody	Gene expression	Pre-treatment PSA	PSA Nadir	PSA reduction	Effect	TR-PSA (months)	Survival (follow up duration: months)
1	65	C	10 ⁹	Positive in Urine 30min	Pre: 8 2w: 8 4w: N/A	Yes	23.2	(34.9)	(+50.4%)	PD	none	Died from Prostatic ca(60)
2	61	C	10 ⁹	None	Pre: 4 2w: 512 4w: 1024	Yes	4.1	(5.68)	(+38.5%)	PD	none	Died from colon ca and prostate ca (50)
3*	78	B	10 ⁹	None	Pre: 4 2w: 512 4w: 256	No sample obtained	4.0	3.58 at 8 weeks	<u>Normalized</u> -10.1%	PR	7.0	Alive (52 from 1 st injection)
4	64	C	10 ¹⁰	Positive in Urine 90min	Pre: 4 2w: 256 4w: 128	Yes	26.0	24.4 at 8 weeks	-6.7%	NC	6.0	Alive (34)
5	69	C	10 ¹⁰	Positive in Urine 30min	Pre: 32 2w: 2048 4w: 1024	No sample obtained	21.8	13.3 at 3 weeks	-38.7%	NC	2.0	Out of follow (alive at 23)
6	70	C	10 ¹⁰	Positive in Urine day 1	Pre: 32 2w: 2048 4w: 1024	Yes	29.9	20.7 at 4 weeks	-30.6%	NC	4.0	Out of follow (alive at 9)
7*	80	B	10 ¹⁰	Positive in Urine day 1	Pre: 64 2w: 256 4w: 128	No sample obtained	7.0	3.9 at 4 weeks	<u>Normalized</u> -43.9%	PR	>13.0	Alive (27 from 2 nd injection)
8	80	C	10 ¹⁰	Positive in Urine 90min	Pre: 64 2w: 128 4w: 256	No sample obtained	8.8	7.3 at 4 weeks	-17.6%	NC	3.0	Alive (15)
9	66	C	10 ¹⁰	Positive in Urine 90min	Pre: 128 2w: 256 4w: 128	No sample obtained	14.6	(26.2)	(+79.4%)	PD	none	Alive (12)

50/115

*: 同一症例

Normalized: PSA が 4.0ng/ml 以下に下降

PSA reduction (PSA 減少率): NC,PR 症例については最大下降時(PSA nadir)をもとに計算

PD 症例については 4 週の時点での PSA 値で計算

TR-PSA (the time of return to initial PSA): PSA が治療前値にまで戻る期間

予後 (survival) : 症例 5,6 については患者の希望により転院 (追跡可能であった期間を記載)

研究成果の公表状況

【学会発表】

1. 那須保友, 江原 伸, 新 良治, 津島知靖, 公文裕巳, Thompson T. C. : 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療臨床研究－第一例目の実施報告－ 泌尿器遺伝子治療研究会 2001.
2. Nasu Y., Ebara S., Saika T., Tsushima T., Thompson T. C., Kumon H. : Phase I/II study of adenoviral vector delivery of HSK-TK gene and the intravenous administration of ganciclovir in men with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy 日本遺伝子治療学会 2002.
3. 那須保友, 江原 伸, 津島知靖, 公文裕巳, Thompson T. C. : 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療臨床研究の経過報告 日本癌治療学会総会 2002.
4. 江原 伸, 那須保友, 津島知靖, 公文裕巳, Thompson T. C. : 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療臨床研究の経過報告 泌尿器遺伝子・細胞治療研究会 2002.
5. 江原 伸, 那須保友, 津島知靖, 公文裕巳, Thompson T. C. : 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療臨床研究の経過報告 日本泌尿器科学会総会 2003.
6. 那須保友, 江原 伸, 日下信行, 雑賀隆史, 津島知靖, 公文裕巳, 賀来春紀, Thompson T. C. : 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療臨床研究の経過報告 泌尿器遺伝子・細胞治療研究会 2003.
7. 那須保友, 江原 伸, 真鍋大輔, 雑賀隆史, 公文裕巳, 賀来春紀, 藤原俊義, Timothy C. Thompson : 内分泌療法抵抗性進行前立腺癌に対する遺伝子治療臨床研究 日本癌治療学会 2005.
8. 賀来春紀, 那須保友, 江原 伸, 雑賀隆史, 公文裕巳, Thompson T. : 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療臨床研究報告 泌尿器遺伝子・細胞治療研究会 2005.

【雑誌発表】

1. 那須保友 : 前立腺癌の遺伝子治療－臨床研究における最近の動向－ 医学のあゆみ 203 (5) : 323-327 2002.
2. 那須保友, 公文裕巳 : 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療の最新知見 日本臨床 61 (7) : 1257-1265 2003.
3. 那須保友, 公文裕巳 : 前立腺癌の遺伝子治療 日本臨床 63 : 335-338 2005.

別紙様式第4

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成18年6月30日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
	名 称	大阪大学医学部附属病院 電話番号：06-6879-5111（代表） FAX 番号：06-6879-5019
	代表者 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院 病院長 荻原 俊男



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科長 （現 老年・腎臓内科） 大阪大学大学院医学系研究科 加齢医学講座教授 荻原 俊男




遺伝子治療臨床研究終了報告書

(受付番号)

初回申請年月日：1999年11月10日

研究の名称	HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	2001年5月9日から2005年5月9日まで

総括責任者	所属部局の所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	所属機関・部局・職	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科・科長(現 老年・腎臓内科)	
	氏名	荻原 俊男	印
実施の場所	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	
	連絡先	大阪府吹田市山田丘 2-15 電話番号：06-6879-3850	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	金田 安史	大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学教授	プラスミド作成および管理、分子生物学的助言
	松田 暉	大阪大学医学部附属病院・心臓血管外科長(退職後)	外科的診療の管理
	澤 芳樹	大阪大学医学部附属病院・心臓血管外科講師(現 教授)	外科的診療の管理、緊急時の担当
	森下 竜一	大阪大学大学院・医学系研究科・寄附講座教員(客員教授)	遺伝子治療病棟の管理
	青木 元邦	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科助手	患者の選定、薬剤投与、臨床観察
	大石 充	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科助手	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	山崎 慶太	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師(退職後)	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	橋弥 尚孝	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師(退職後)	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	牧野 寛史	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	志水 秀郎	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
	東 純哉	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察
栗波 仁美	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察	
竹屋 泰	大阪大学医学部附属病院・老年・高血圧内科医師	患者の治療、薬剤投与、臨床観察	

<p>審査委員会の開催状況</p>	<p>大阪大学医学部附属病院遺伝子治療臨床審査委員会は、平成11年4月に設置され、平成11年4月12日に第一回の審査委員会を開催し、以後合計29回の審査委員会を開催した。審査・検討内容については、本対象疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）及びその検査法・合併症の領域における学内外の専門家からなる適応・評価小委員会を平成11年6月に設置し、これまで33回、本小委員会を開催した。検討・審査結果は、審査委員会に答申され、審査委員会で審議して承認する審査体制をとった。</p> <table border="1" data-bbox="635 591 1556 925"> <thead> <tr> <th data-bbox="635 591 1142 640">審査委員会の長の職名</th> <th data-bbox="1147 591 1556 640">氏名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="635 647 1142 925"> 大阪大学医学部附属病院 循環器内科・腎臓内科長 (現 循環器内科) 大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 教授 (現 循環器内科学) </td> <td data-bbox="1147 647 1556 925"> 堀 正二  </td> </tr> </tbody> </table>	審査委員会の長の職名	氏名	大阪大学医学部附属病院 循環器内科・腎臓内科長 (現 循環器内科) 大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 教授 (現 循環器内科学)	堀 正二 
審査委員会の長の職名	氏名				
大阪大学医学部附属病院 循環器内科・腎臓内科長 (現 循環器内科) 大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 教授 (現 循環器内科学)	堀 正二 				

研究の区分	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> 遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究 </div>
研究の目的	<p>本遺伝子治療臨床研究では、代替療法のない末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）患者を対象に血管新生因子である肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor：HGF）遺伝子プラスミド（以下「プラスミド」という。）の筋肉内注射を行い、本治療法の安全性と有効性を検討する。本臨床研究では、上記疾患により著しくQOLが障害されているが、内科的治療による改善がみられず、血行再建術の適応がなく将来肢趾切断が予想される患者を対象とする。これまでの動物実験により、HGF遺伝子の投与は末梢性血管疾患モデルにおいて血管新生に伴う血流増加作用をもたらすことが示されている。本臨床研究の主たる目的は、末梢性血管疾患患者に対し、初めてヒトHGFプラスミドの筋肉内投与を行い、その安全性と有効性を検討することである。</p>
対象疾患	末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）
実施方法	<p>第一および第二ステージは本来一つの臨床研究であるが、安全性確保のため便宜的に二つのステージに分けて実施する。第一ステージは「急性アレルギー反応およびプラスミド投与による安全性と治療効果の予備判定」を行うため、安静時痛または虚血性潰瘍・壊死を有する患者（Fontaine 分類：Ⅲ度およびⅣ度、または、Rutherford 慢性虚血肢臨床分類：Ⅱ度 4 群、Ⅲ度 5 群およびⅢ度 6 群）に行う。</p> <p>まず、0.4 mg のプラスミド予備投与を行い、2 週間後 2 mg のプラスミドを罹患肢筋肉の 4 カ所に 0.5mg ずつ注入する。プロトコールに沿った検査項目および観察項目の観察・測定を実施し、有害事象に留意しながら、1 ヶ月後にプラスミドを 4 カ所に各 0.5 mg(合計 2 mg) ずつ筋肉内投与する。</p> <p>第一ステージの全症例が最終遺伝子導入 2 ヶ月を経過して、小委員会が安全性に問題がないと判断し、審査委員会で承認された後、第二ステージ「プラスミド投与による安全性と治療効果の確認、有効用量の決定」に進む。第二ステージの患者は、高度跛行、安静時疼痛または虚血性潰瘍・壊死を有する患者（Fontaine 分類：Ⅱb 度、Ⅲ度およびⅣ度、もしくは、Rutherford 慢性虚血肢臨床分類：Ⅰ度 3 群、Ⅱ度 4 群、Ⅲ度 5 群およびⅢ度 6 群）を対象とし、予備投与を行わず、1) 2 mg 投与を 8 例、2) 4 mg 投与を 8 例に行う（各群へのエントリーは封筒法を用いて無作為に行う）。</p> <p>研究実施期間は、厚生労働省および文部科学省から実施が差し支えない旨回答された日から 4 年間とする。</p>
研究結果の概要及び考察	別紙最終報告書のとおり
研究成果の公表状況	<p>Morishita R, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Matsuda H, Kaneda Y, Ogihara T.</p> <p>Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease.</p>

	Hypertension 2004; 44(2): 203-9 (一部修正あり)
--	------------------------------------------

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙 () のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

「HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化、ビュルガー病）の
治療のための遺伝子治療臨床研究」に対する最終報告書

大阪大学医学部附属病院遺伝子治療
臨床研究審査委員会

委員長 堀 正二

平成18年6月

添付資料

1. 申請者から提出された「HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患の治療のための
遺伝子治療臨床研究—治療成績のまとめ—最終投与 24 ヶ月後までの成績」
(小委員会からの検討結果に基づいて 2006.4.26 改訂、2006.6.6 最終改訂)
2. HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患の治療のための遺伝子治療臨床研究—
安全性・有効性評価最終報告書 (小委員会)
3. HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患の治療のための遺伝子治療臨床研究—
治療投与後 6 ヶ月までの安全性・有効性報告 (小委員会)

1. 最終報告にあたって

大阪大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（平成 11 年 4 月設置）は、これまで「HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、ビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究」に対し、プロトコルの検討・承認、研究実施体制の評価、適応患者選定・評価、検査結果の検討、評価法の検討・策定、各症例の有効性・安全性評価、公表内容の妥当性評価、研究実施上の問題点の検討など倫理的側面、科学的側面から検討、評価、助言を行ってきた。その実施にあたっては、本治療対象疾患である末梢性血管疾患や検査法・合併症の領域における学内外の専門家からなる適応・評価小委員会（平成 11 年 6 月設置、委員長：川崎富夫）を設置し、検討・審議結果を本審査委員会に答申し、その内容を本審査委員会で審議して承認する審査体制を構築し、本最終報告に至るまで、審査委員会を 29 回、適応・評価小委員会を 33 回開催した。本報告は、平成 13 年 6 月から平成 16 年 9 月に実施された「HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患のための遺伝子治療臨床研究（総括責任者：荻原俊男）」の安全性・有効性に関する最終報告である。

2. 安全性の評価

安全性の評価はプロトコルに従って、HGF プラスミド投与開始から、最終投与後 2 年まで実施された。一般的な診察および検査の実施は、概ねプロトコルに準じて行われたが、通院後他院で治療を受けたり、来診を中断した患者については、詳細な安全性データが十分に把握できていない可能性は否定できない。しかし、重篤な有害事象の把握は実施できたと考えられる。

本臨床試験の対象となった 22 例の有害事象は 1228 件報告されたが、プラスミド投与との因果関係が否定できなかったものは 221 件であった（添付資料 1）。このうち、重篤な有害事象は 17 件に認められた（添付資料 1）。Fontaine IIb 群では 2 件が 1 例（2 肢）に、Fontaine III 群では、6 件が 2 例（2 肢）に、Fontaine IV 群では、9 件が 4 例（6 肢）にみられた。但し、両足肢ともプラスミドが投与された 3 例では、重篤な有害事象が重複して算定されている。死亡例は、同意番号 4 と同意番号 11 の重症下肢虚血患者 2 例で、ともに片足肢のみに HGF 遺伝子が投与され最終投与後 8 ヶ月での死亡であった。1 例はプラスミド投与による改善がみられず悪化した Fontaine III 群症例であり、2 回目のプラスミド投与後 226 日目の死亡である。本例は、転院先の病院で左下肢バイパス術をうけ、術後約 4 時間後に心停止に至った。患者は慢性腎不全により透析を行っており、術後の高カリウム血症により致死性不整脈が誘発されたものと考えられ、遺伝子治療と死亡との因果関係は否定的であると判断した。他の死亡例は Fontaine IV 群であり、遠隔地の病院に入院後の死亡である。死亡の直接的原因は肺

炎および喀痰の気道閉塞による無気肺に起因する呼吸不全と考えられ、本例も HGF 遺伝子プラスミド投与との直接的因果関係は否定的であると判断した（添付資料 1、2、3）。プロトコールでは死亡例については病理解剖を行うことになっているが、これらの 2 例については実施されなかった。他の重篤な有害事象も、いずれも FontaineⅢ群とⅣ群に認められた（添付資料 1、2、3）が、これらの重篤有害事象と HGF プラスミド投与との間に、明かな因果関係は認められないと判断した。同意番号 3（FontaineⅢ群）は HGF プラスミド最終投与後 3 ヶ月までの安全性データは得られているが、その後、患者が来院と検査を拒否したため、3 ヶ月以降 24 ヶ月までのデータは取得されていない。しかし、24 ヶ月までの生存とその間に足趾切断等の重篤な有害事象がなかったことは申請者が確認しており、これらの報告に基づき、本治療法は、情報が得られた範囲内で安全であると判断した。

同意番号 4（HGF プラスミド 2mg 投与）、同意番号 11（同 4mg 投与）、同意番号 27・34（両側下肢へ各々 4mg、計 8mg 投与）、同意番号 29・32（両側下肢へ各々 2mg と 4mg、計 6mg 投与）の 4 例（6 肢）において HGF プラスミド投与により「炎症あるいはアレルギーを惹起した可能性」を否定できなかった（添付資料 1、2、3）。とくに、頻回に熱発の認められた同意番号 11 の症例については、本委員会も小委員会の見解（添付資料 2 の資料 7）を承認し、HGF プラスミド投与が「炎症あるいはアレルギーを惹起する可能性」は否定しえず、今後、引き継ぎ安全性が確認される必要があると判断した。

同意番号 4、8、15（26、同一患者）、16、17（28、同一患者）、29（32、同一患者）において、糖尿病による増殖網膜症が認められたため、いずれも病状安定後に HGF プラスミドの投与が行われた。24 ヶ月までの観察期間中に網膜症の悪化は認められなかったため、HGF 遺伝子治療が安定した増殖網膜症を悪化させる可能性は否定的であると判断した。

トレッドミル運動負荷検査時の心電図検査にて、虚血性変化を認めた症例はなく、本臨床研究の範囲内において HGF 遺伝子投与による冠動脈病変進行の証左は得られなかった。

同意番号 2（9、同一患者）において肺野 BOOP（bronchiolitis obliterance organizing pneumonia）所見がみられたが、HGF プラスミド投与前後に変化は認められなかった。同意番号 22 は、サルコイドーシスの合併が認められていたが、HGF プラスミド投与前後で変化はみられなかった。

HGF は血管新生作用のため悪性腫瘍の成長を促進させる可能性が指摘されているが、本臨床研究期間中に、皮下脂肪腫（同意番号 15、26）と腓管内乳頭粘液腫（同意番号 20）が各 1 例認められた。いずれも悪性所見はなく、後者は、プラスミド投与前の画像にてもその存在が確認されており、HGF プラスミド投与による悪性腫瘍の発生はみられなかった。

本臨床研究の実施に起因する重篤有害事象として、血管造影時に発生した脳梗塞が 1 例（同意番号 8）が存在した。本例は、血管造影手技に伴う脳梗塞と判断され、その原因として（1）左前腕動脈アプローチによるカテーテル操作に伴う大動脈弓部壁在血栓の遊離による脳塞栓、

あるいは(2)造影後の血圧変動や血管収縮などに起因する血行力学的機序による脳梗塞が考えられた。本例の重篤有害事象の発生をうけて、侵襲的検査に伴うリスクを軽減させるため、第二ステージでは、血管造影の実施回数が1回減らされることになった。

以上より、有害事象と HGF 遺伝子治療との因果関係の検討から、本遺伝子治療、臨床研究を中止すべき有害事象はなく、その意味で HGF プラスミド投与は安全であると判断した。ただし、HGF プラスミド投与が「炎症あるいはアレルギーを惹起する可能性」については否定できないため、今後の臨床研究において特に慎重に検討される必要があると判断した。

3. 有効性の評価と評価項目

本遺伝子治療は当初の規約から対照群(コントロール)を設定しないプロトコールのため、限られた症例で本遺伝子治療の有効性を判定することは極めて困難と考えられた。また、本遺伝子治療の効果がどの程度のものか予測することもできなかつたため、あらかじめ評価項目及びその評価判定基準を設定することも困難であることが議論され、評価項目の設定については、治療開始後3ヶ月の成績をみた上で行うことにした。その結果、本臨床研究では、厳密な意味での有効性は判定せず、一定の基準に基づいた「改善度」の評価判定を行うことにした。判定基準については、これまでも専門家の一定した基準が存在しないため、本試験において独自の基準を設定した。即ち、「改善度」を「改善」「保留」「不変」「悪化」「判定不能」の5段階に分類し、ABI (ankle-brachial index) は基本評価項目とし、Fontaine II b 群、Fontaine III 群、Fontaine IV 群では、それぞれトレッドミル運動負荷試験、VAS (Visual Analog Scale) および最大潰瘍の直径(最大径)を必須項目とした。ABI は0.1以上の改善を「ABIの改善」と判断し、トレッドミル運動負荷試験は最大歩行距離が25%以上延長した場合を「最大歩行距離の改善」、安静時疼痛におけるVASは10cmスケールにおいて2cm以上軽減した場合を「VASの改善」、潰瘍は最大潰瘍の直径が25%以上縮小した場合を「潰瘍の改善」と判断した。これらの必須項目と、ABI(基本評価項目)の2項目の結果の組み合わせで評価判定を行うことにした。すなわち、ABIと必須項目の両者とも改善を認める場合を「改善」、ABIまたは必須項目のいずれかが改善し、他方が不変ないし欠測の場合を「保留」、必須項目のみが不変でABIのデータ欠測の場合あるいは両者とも不変の場合を「不変」、どちらか一方が悪化した場合を「悪化」、患者が来院せず検査が施行しえなかった場合を「判定不能」とした。さらに、Rutherfordの虚血肢取り扱い基準に示されている「慢性虚血肢の臨床分類」の少なくともI群改善の場合は「改善」とし、その他の場合は、必須項目とABIの両者で改善が認められた場合に「改善」と判定した。本遺伝子治療は、動物実験の成績よりHGF遺伝子投与により血管新生を促し、血流改善を得ることを目的としているため、血管造影は、本臨床研究において、重要な評価項目と考えられたが、プラスミド投

与後2ヵ月の血管造影で、新たな造影血管または造影の増強が確認された4例はいずれもBurger病であり、新たな造影血管が新生血管とは考えられず、既存の血管が血行の改善により造影されるようになったものと考えられたため、血管造影検査は必須評価項目から除外し、小委員会で個々に詳細に検討した。小委員会の見解は、新たに造影された血管は、それまで血栓塞栓のため血行が乏しく造影されなかった血管が血栓溶解または血栓の位置変化により血行が再建され造影されるようになったものか、末梢の血管新生（造影限界以下の微小血管）あるいは血管拡張のため血管抵抗が減少し、新たに造影されるようになったためのいずれかによるものであり、新たに造影された血管そのものが新生された血管とは考えにくいとするものであり、Burger病では、頻々、血管内血栓がみられ、血栓の変化に伴う血管造影の変化が生じやすいと考えるのが妥当であるとの見解であった。本臨床研究審査委員会も小委員会の見解に同意した。また、これらの評価項目以外にレーザードップラ血流計測、経皮酸素分圧(TcPO₂)、QOL(SF-36)なども測定したが、いずれもばらつきが大きく主要評価項目からは除外し、参考データとして扱うことにした。(添付資料2の資料5)

4. 有効性の判定結果

Fontaine IIb群(高度跛行、7肢)は、閉塞性動脈硬化症6肢とビュルガー病1肢であったが24ヵ月の研究期間において、Fontaine III群またはIV群に重症化した症例、あるいは足肢の切断に至った症例および中止例はみられなかった。プラスミド投与後2ヵ月において、「改善」が2例、「保留」が4例、「不変」が1例に認められたが、「悪化」および「判定不能」はなかった。3ヵ月後は、「保留」の2例が「改善」になり、「不変」の1例が「保留」に移行したため、3ヵ月後の判定は7例中4例が「改善」、3例が「保留」となった。6ヵ月後、12ヵ月後は、プロトコール上トレッドミル運動負荷試験が施行されておらず、データ欠測のため「判定不能」となった。24ヵ月後は、データ欠測のため4例が「判定不能」、1例が「改善」、1例が「保留」、1例が「不変」であった(添付資料2)。これらの結果から、Fontaine IIb群では、プラスミド投与後3ヵ月で改善傾向がみられるが、小委員会は様々なバイアスを考慮すると、これらの改善が遺伝子プラスミド投与による効果である根拠に乏しいこと、また6ヶ月以降については欠測データが多く判定不能と判断しており、本委員会もこれを承認した。

Fontaine III群(安静時疼痛、4肢)は閉塞性動脈硬化症2肢及びビュルガー病2肢であり、Fontaine IV群(足趾潰瘍又は壊死、11肢)は、閉塞性動脈硬化症6肢及びビュルガー病5肢であった。Fontaine III群及びIV群の重症虚血肢(15肢)におけるプラスミド投与2ヵ月後の成績は「改善」6例、「保留」6例、「不変」3例であり「悪化」症例はなかった。3ヵ月後の成績は、患者不来院のため検査データがなく判定不能の1例を除いた14肢のうち、「改善」は9例、「保留」1例、「不変」3例、「悪化」1例であった。14肢のうち、2ヵ月後の評

価と変わらなかったのは9肢であり、3肢で「保留」から「改善」になったが、1肢で「不変」から「悪化」に移行したと判断された。6ヵ月後は「悪化」例（同意番号4）が足趾の切断に至った他は、3ヵ月後の評価と変りがなく、「改善」の認められた症例では、6ヵ月後も「改善」が維持されていることを示した。治療3ヵ月後に「改善」と判定された9肢のうち、24ヵ月後も改善を維持したのは7肢あり、残り2肢のうち1肢で「改善」から「保留」になり、他の1肢では、人工血管感染により再バイパス術を施行した。この成績から Fontaine III群、IV群の重症虚血肢では治療後3ヵ月で「改善」を示す症例が15例中9例に認められ、3ヵ月後に「改善」を示す症例は、その多く（9例中7例）が24ヵ月後も「改善」を維持したと判断した（添付資料2）。一方、治療2～3ヵ月後に「改善」の認められない場合（「不変」または「悪化」）は予後が不良と考えられた。また、プラスミド投与量と有効性については、症例数が少なく、プラスミド2mgと4mg投与の間で用量依存性を確認することはできなかった。

以上の有効性に関する成績から小委員会は、本遺伝子治療臨床研究の対象となった Fontaine III群及び Fontaine IV群において、HGF プラスミド投与が明らかな改善傾向があると結論したが（添付資料2の資料2）、本審査委員会は、個々の評価については、小委員会の判断を承認するが、本遺伝子治療臨床研究には、対照群がなく様々なバイアスが存在すること、十分な症例数における検討でないことから、有効性については、多くの症例で改善が認められるものの、総合判断はより慎重でなければならないとの意見が多数を占めた。したがって、本審査委員会は、有効性について次のように判断した。

Fontaine II b群（高度跛行）における有効性については、本臨床研究では、HGF プラスミド投与後3ヵ月において、改善傾向を認めるが、無視し得ない様々なバイアスが存在している可能性が高いこと、6ヵ月以降の有効性の判断ができないこと、および一般的な治療患者群と比較してもその差が明らかとは言えないことから、Fontaine II b群（高度跛行）においては臨床症状およびトレッドミル運動負荷検査上の改善傾向は認められるが、HGF プラスミド投与と因果関係があるとの明確な結論は得られないと判断した。Fontaine III群（安静時疼痛）および Fontaine IV群（足趾潰瘍または壊死）において、HGF プラスミド投与後3ヵ月までに15例中9例に臨床症状または潰瘍の改善が認められ、そのうち7例で24ヵ月後も「改善」が維持されたが、本臨床研究にはコントロールがなく様々なバイアスが存在することから、HGF プラスミド投与が改善をもたらしたとの結論に達するには、その科学的根拠が十分でないと考えられた。有効性を科学的に検証するためには、プラセボ対照2重盲検試験が必要であり、前述の安全性に関する評価も考慮して本遺伝子治療は第III相試験を実施するのに価値ある治療法であると判断した。

5. 本遺伝子治療臨床研究の実施及び評価にあたっての問題点

本遺伝子治療臨床研究の実施にあたって幾つかの問題点が認識された。それらは、本臨床

研究の限界を示すものでもあるが、今後の改善に資するものと考え以下にまとめる。

- (1) 遺伝子治療については文部科学省の「大学等における遺伝子治療臨床研究のガイドラインの規程について」および厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に従って本遺伝子治療臨床研究審査委員会が設置され、遺伝子治療臨床研究実施の倫理性・科学性の検討のみならず、評価まで含めて実施するよう規定された。

本審査委員会では、構成メンバーに、本遺伝子治療の対象領域の専門家が2名しか含まれていないことから、遺伝子治療臨床研究適応・評価小委員会(学内委員6名、学外委員3-4名)を設置し、専門家の立場から適応患者の選定、臨床研究実施上の指導、成績の評価を行い、本審査委員会に答申する体制を構築した。適応・評価小委員会は、本審査委員会の諮問委員会として個々の症例の具体的検討を行ったが、検討・審議に費やされる時間と労力は予想以上に莫大であり、新GCP基準に準拠したモニタリング(SDV(Source Data Verification)機能)の実施は組織体制上不可能であった。申請者らが要請したNPO法人 日本臨床研究支援ユニットによる外部監査が実施されたが、プラスミド投与後3ヵ月までの臨床研究に対する監査であり、以後の研究に関する監査は実施されていない。本遺伝子臨床研究は、あくまでも自主研究であり、本審査委員会はデータの正確性・信頼性の責任は研究申請者にあることを確認したが、結果の解釈・評価について申請者と委員会見解に齟齬が生じた場合のとり扱いについては規程を設けておらず、委員会見解の規制力について議論がなされた。具体的には、申請者の公共への発表(学会発表、講演、論文発表)については、本審査委員会の判定がなされる前に申請者より研究結果の発表がなされたり、審査委員会の判断を超えた解釈や誇張された発表がなされたことは問題であった。Hypertension 誌(Hypertension, 44:203-209, 2004)への公表については、新たに造影された血管を“血管の新生”と記述したり、TcPO₂を主要評価項目と誤解されるような記述があったため申請者へ修正を申し入れた。申請者らは本審査委員会の見解を受け入れてHypertension 誌の編集長に修正を要望し、次号に修正記事が掲載されることになった。

- (2) 本遺伝子臨床研究では、申請者は可及的にプロトコールを遵守するよう努めたが、2年間の経過観察中、他院への転入院や、追跡期間中に他院で細胞治療をうける等、適正な評価に支障を生じる症例が認められた。とくに死亡例における病理解剖が遺族の拒否で実施できなかつたことは本臨床研究の質を担保するために重大な弱点であると考え。本遺伝子治療臨床研究の有効性・安全性の評価のためにも死亡例の病理解剖は必須であり、2例ともそれがなされなかつたことは、申請者と患者・家族との信頼関係が十分に確立されていなかった可能性も否定できない。また、遺伝子治療の規定上、対照群を設定できなかつたことは、評価に大きな限界となったが、遺伝子治療

の特殊性のためやむを得ない規定であったと考える。

- (3) 本臨床研究は、トランスレーショナル・リサーチとして、申請者らは大学発のベンチャー企業（アンジェス MG）を設立し、本研究成果を第Ⅲ相試験に移行させる計画をすすめたが、このことは、申請者から本審査委員会にあらかじめ開示されなかった。その結果、本審査委員会は、当初の意図と異なり、結果的に利益相反に係わることになり、本審査委員の間で申請者に対する不信感を引き起こすことになった。その後、利益相反に関する対応が議論となり、本審査委員会の要請をうけて大阪大学の利益相反に関するガイドラインが策定された。今後、大学における臨床研究の成果をトランスレーショナル・リサーチとして産業界に移行させるプロセスの明確化が必要であると考えられた。

以上、大阪大学医学部附属病院で実施された HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症、ビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究に対する遺伝子治療臨床研究審査委員会の最終報告とする。本審査委員会、適応・評価小委員会の各委員及び本審査に支援頂いた関係各位に謝意を表す。

平成18年6月

大阪大学医学部附属病院遺伝子治療
臨床研究審査委員会

委員長 堀 正二