

**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**

第一ステージ  
第二ステージ

**治療成績のまとめ**  
□ (最終投与 24 ヶ月後までの成績) □

2006 年 6 月 6 日改訂

— 抜粋 —

# 1. 試験全体の成績

## 1. 患者背景

ステージ	同意 取得番号	患者番号 <sup>1)</sup>	患者 イニシャル	年齢 <sup>2)</sup> (歳)	性別	投与量 (mg)	対象疾患名	Fontaine 分類 <sup>3)</sup>
第 1	1	10101	TY	56	男	2	ASO	III
	2	10105	IF	66	男	2	TAO	IV
	3	10104	FM	64	女	2	TAO	III
	4	10102	NT	42	男	2	ASO	IV
	5	10103	KN	47	男	2	TAO	IV
	8	10106	SS	69	男	2	ASO	IV
第 2	9	10107	IF	67	男	4	TAO	IV
	11	10108	YY	61	男	4	TAO	III
	15	10109	IS	67	男	2	ASO	IIb
	16	10110	OH	60	男	4	ASO	IIb
	17	10111	OM	66	男	4	ASO	IIb
	20	10112	YS	70	女	2	ASO	IV
	22	10113	KK	59	男	2	TAO	IIb
	23	10117	MM	27	女	2	TAO	IV
	24	10115	MN	53	男	2	TAO	IV
	25	10114	KK	78	女	2	ASO	II
	26	10116	IS	66	男	4	ASO	IIb
	27	10119	HJ	66	男	4	ASO	IV
	28	10118	OM	66	男	2	ASO	IIb
	29	10120	SK	63	男	4	ASO	IV
	32	10121	SK	63	男	2	ASO	IV
	34	10122	HJ	66	男	4	ASO	IIb

1): 遺伝子投与を実施した順番 2): 観察期開始前の同意取得時の満年齢 3): 観察期開始前の同意取得時の Fontaine 分類

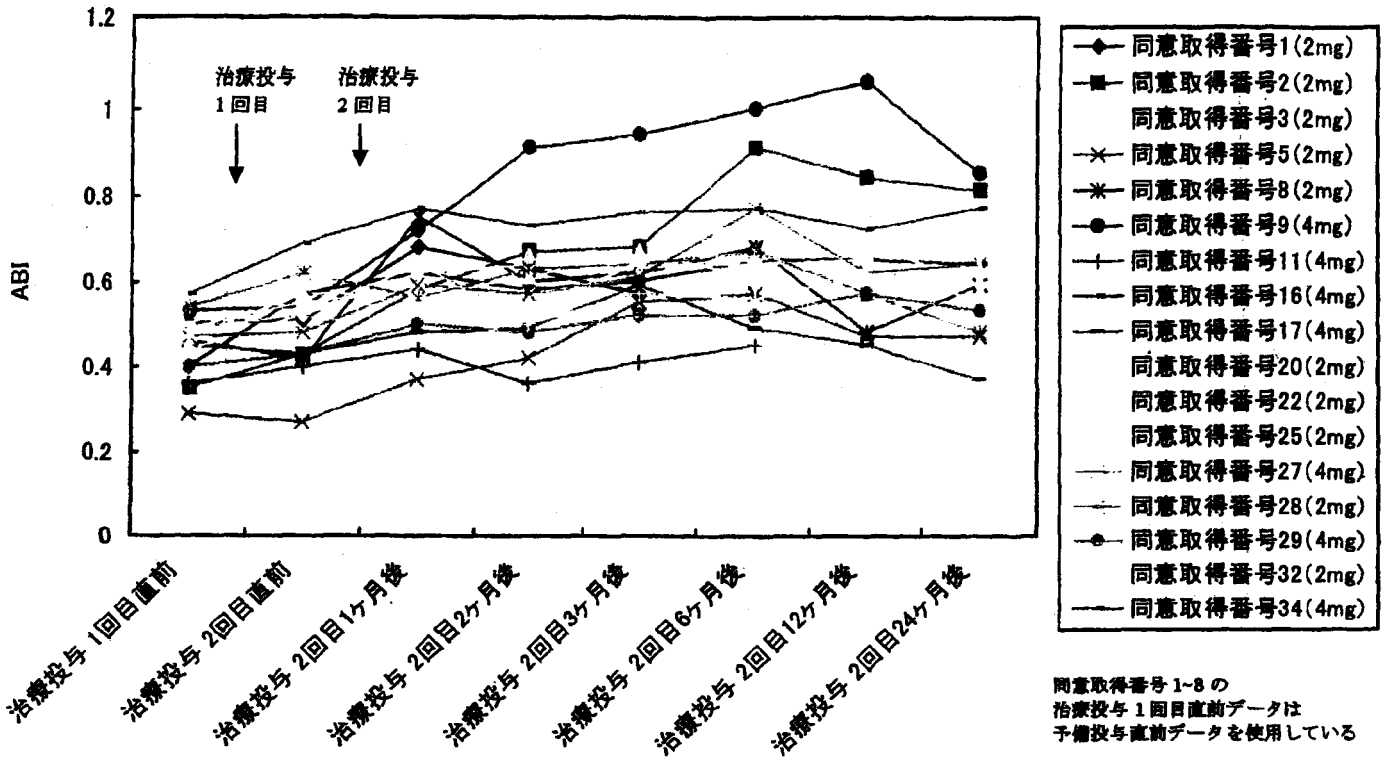
## 2. 治療の経過

同意取得番号	患者番号 <sup>1)</sup>	対象疾患名	投与量 (mg)	予備投与	治療投与 1回目	治療投与 2回目	遺伝子治療対象肢
1	10101	ASO	2	2001年 6月25日	2001年 7月9日	2001年 8月7日	右下肢
2	10105	TAO	2	2001年 7月20日	2001年 8月3日	2001年 9月1日	右下肢
3	10104	TAO	2	2001年 7月4日	2001年 7月20日	2001年 8月16日	左下肢
4	10102	ASO	2	2001年 6月27日	2001年 7月11日	2001年 8月9日	左下肢
5	10103	TAO	2	2001年 6月29日	2001年 7月13日	2001年 8月11日	左下肢
8	10106	ASO	2	2001年 9月4日	2001年 9月18日	2001年 10月17日	右下肢
9	10107	TAO	4		2002年 3月5日	2002年 4月2日	左下肢
11	10108	TAO	4		2002年 4月2日	2002年 4月30日	左下肢
15	10109	ASO	2		2002年 4月3日	2002年 5月1日	左下肢
16	10110	ASO	4		2002年 4月11日	2002年 5月9日	右下肢
17	10111	ASO	4		2002年 5月9日	2002年 6月6日	左下肢
20	10112	ASO	2		2002年 6月20日	2002年 7月18日	左下肢
22	10113	TAO	2		2002年 6月27日	2002年 7月25日	左下肢
23	10117	TAO	2		2002年 8月6日	2002年 9月3日	右下肢
24	10115	TAO	2		2002年 7月24日	2002年 8月21日	左下肢
25	10114	ASO	2		2002年 7月9日	2002年 8月6日	左下肢
26	10116	ASO	4		2002年 8月1日	2002年 8月29日	右下肢
27	10119	ASO	4		2002年 8月16日	2002年 9月13日	右下肢
28	10118	ASO	2		2002年 8月8日	2002年 9月5日	右下肢
29	10120	ASO	4		2002年 8月22日	2002年 9月19日	左下肢
32	10121	ASO	2		2002年 8月22日	2002年 9月19日	右下肢
34	10122	ASO	4		2002年 10月4日	2002年 11月18日	左下肢

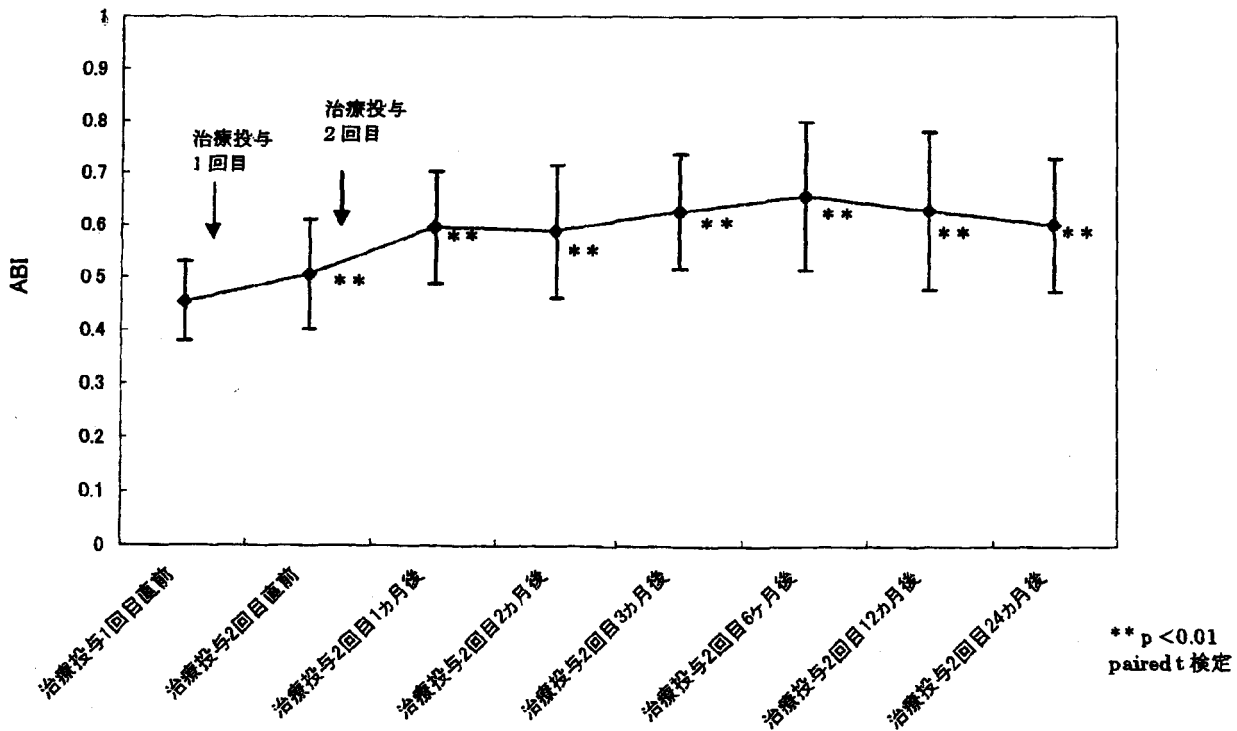
1): 遺伝子投与を実施した順番

(3) 有効性

1) -1 ABI (足関節・上腕動脈血圧比) (同意取得後 0.6 以上の 2 症例を除く)

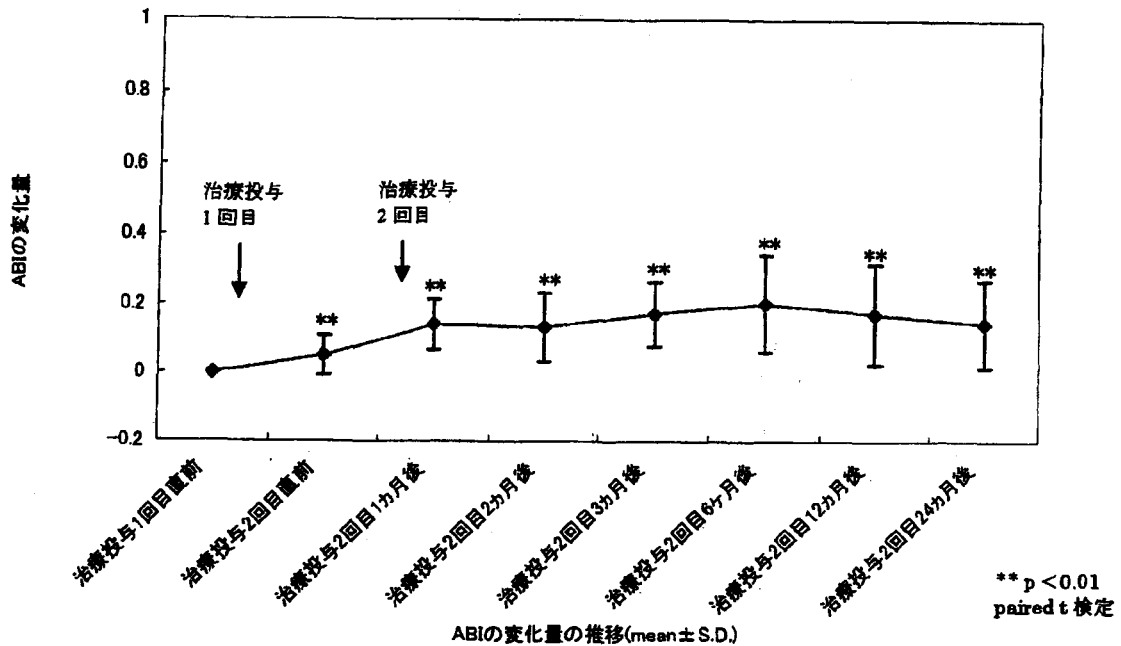


ABIの推移<同意取得直後0.6以上の2症例を除く>



ABIの推移(mean±S.D.)

ABIの変化量の推移



ABIの改善率  
 <同意取得後 0.6 以上の 2 症例を除く>

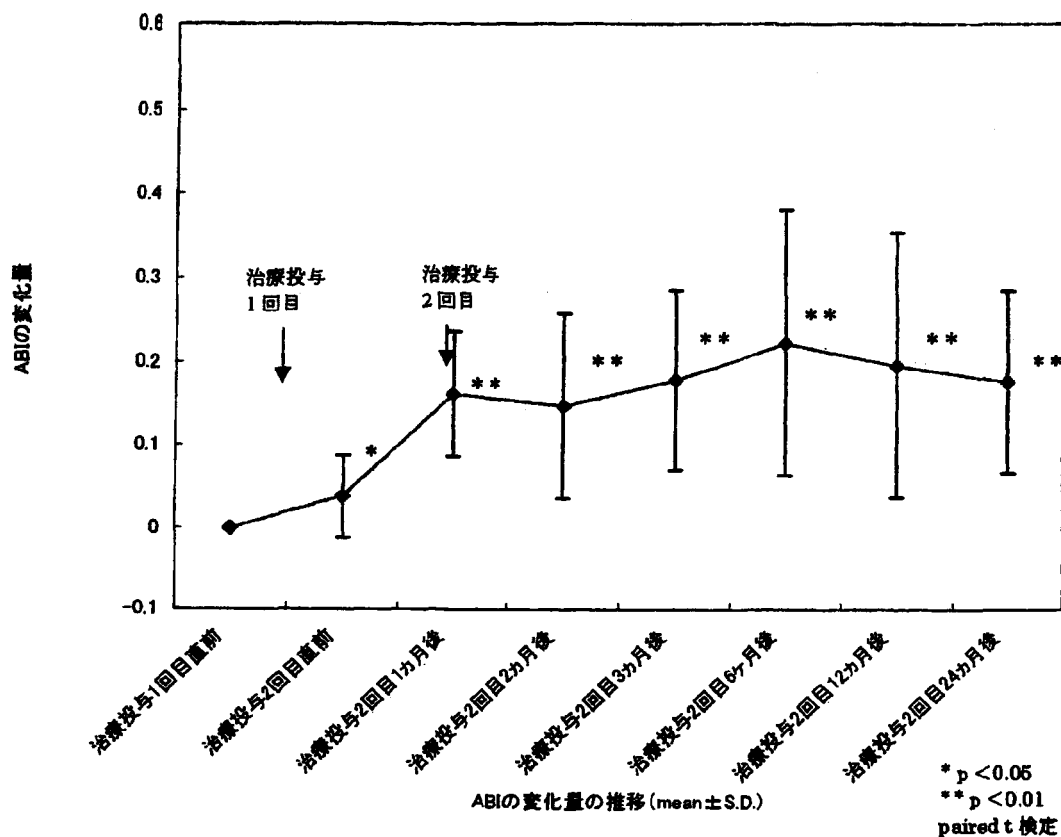
	2回目投与 2ヵ月後 #1	2回目投与 3ヵ月後	2回目投与 6ヵ月後 #2	2回目投与 12ヵ月後	2回目投与 24ヵ月後 #3
0.1 以上の上昇 (脱落症例を除く)	64.71% (11/17 例)	81.25% (13/16 例)	80.00% (12/15 例)	76.92% (10/13 例)	76.92% (10/13 例)
0.1 以上の上昇 (LOCF*)	64.71% (11/17 例)	82.35% (14/17 例)	76.47% (13/17 例)	70.59% (12/17 例)	70.59% (12/17 例)

\*LOCF : Last observation carried forward

- #1 : 2 例、治療投与 2 回目 8 週後 SAE 発生の為、治療投与 2 回目 6 週後のデータを使用
- #2 : 1 例、治療投与 2 回目 6 ヶ月後 SAE 発生の為、治療投与 2 回目 5 ヶ月後のデータを使用
- #3 : 2 例、治療投与 2 回目 24 ヶ月後検査未実施の為、治療投与 2 回目 18 ヶ月後のデータを使用

1) -2 ABI (足関節・上腕動脈血圧比)《FontaineⅢ・Ⅳ症例のみ》

ABIの変化量の推移



ABIの改善率

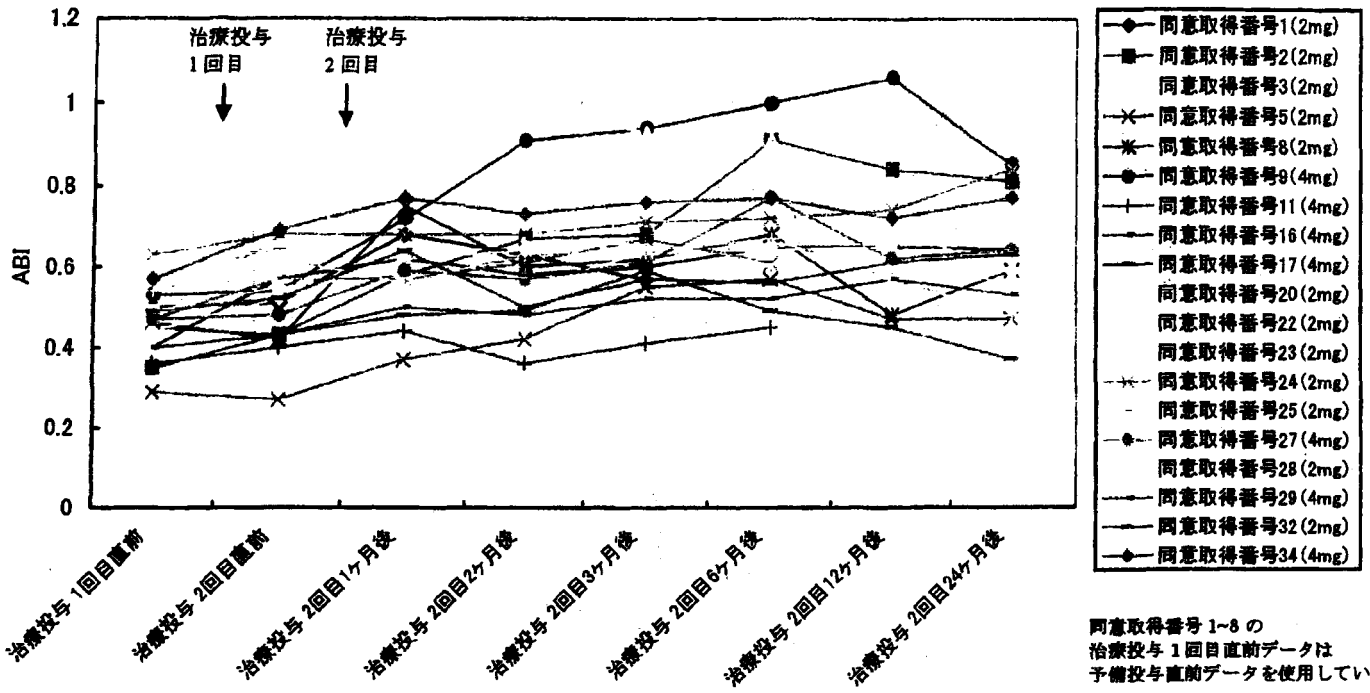
<FontaineⅢ・Ⅳ症例のみ(同意取得後0.6以上の2症例を除く)>

	2回目投与 2ヵ月後 #1	2回目投与 3ヵ月後	2回目投与 6ヵ月後 #2	2回目投与 12ヵ月後	2回目投与 24ヵ月後 #3
0.1以上の上昇 (脱落症例を除く)	75.00% (9/12例)	72.73% (8/11例)	80.00% (8/10例)	87.50% (7/8例)	100.00% (8/8例)
0.1以上の上昇 (LOCF*)	75.00% (9/12例)	75.00% (9/12例)	75.00% (9/12例)	75.00% (9/12例)	83.33% (10/12例)

\*LOCF : Last observation carried forward

- #1 : 2例、治療投与2回目8週後SAE発生の為、治療投与2回目6週後のデータを使用
- #2 : 1例、治療投与2回目6ヵ月後SAE発生の為、治療投与2回目5ヵ月後のデータを使用
- #3 : 2例、治療投与2回目24ヵ月後検査未実施の為、治療投与2回目18ヵ月後のデータを使用

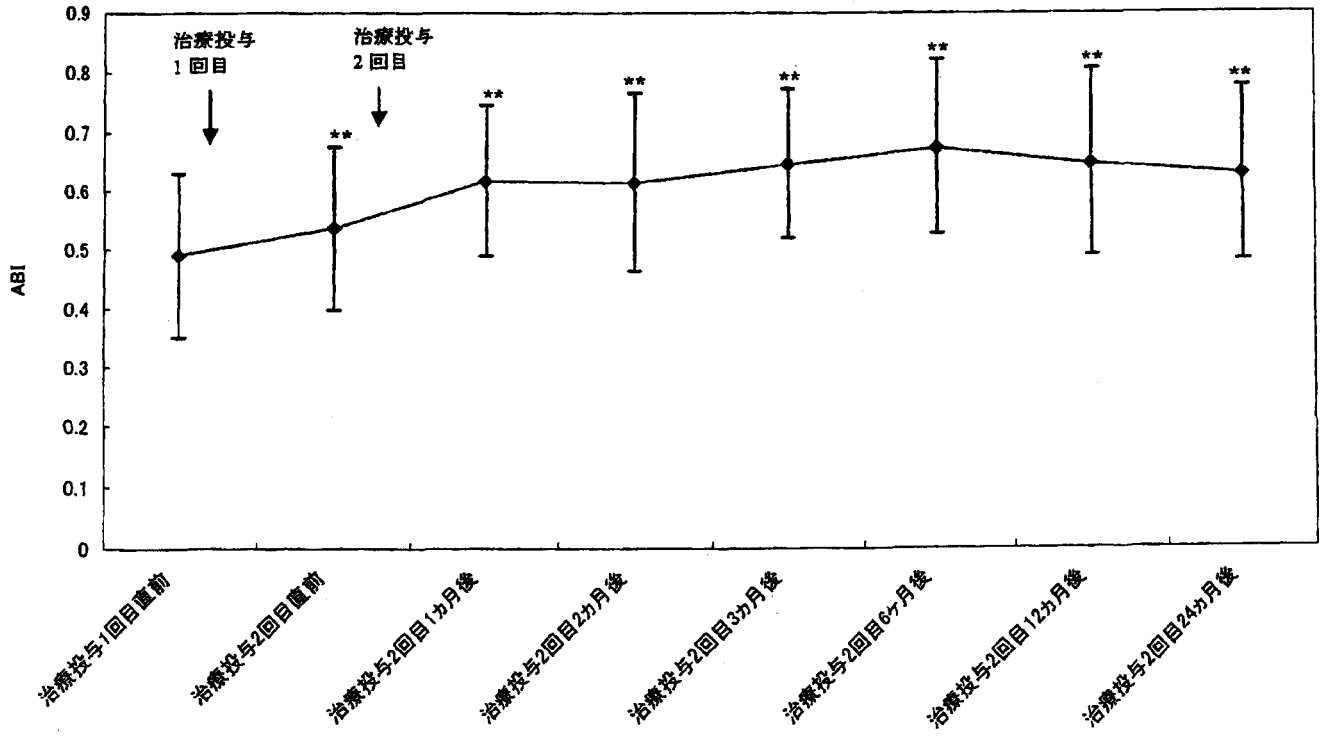
1) -3 ABI (足関節・上腕動脈血圧比)《全症例》



同意取得番号1~8の  
治療と1回目直前データは  
予備投与直前データを使用している

ABIの推移<全症例>

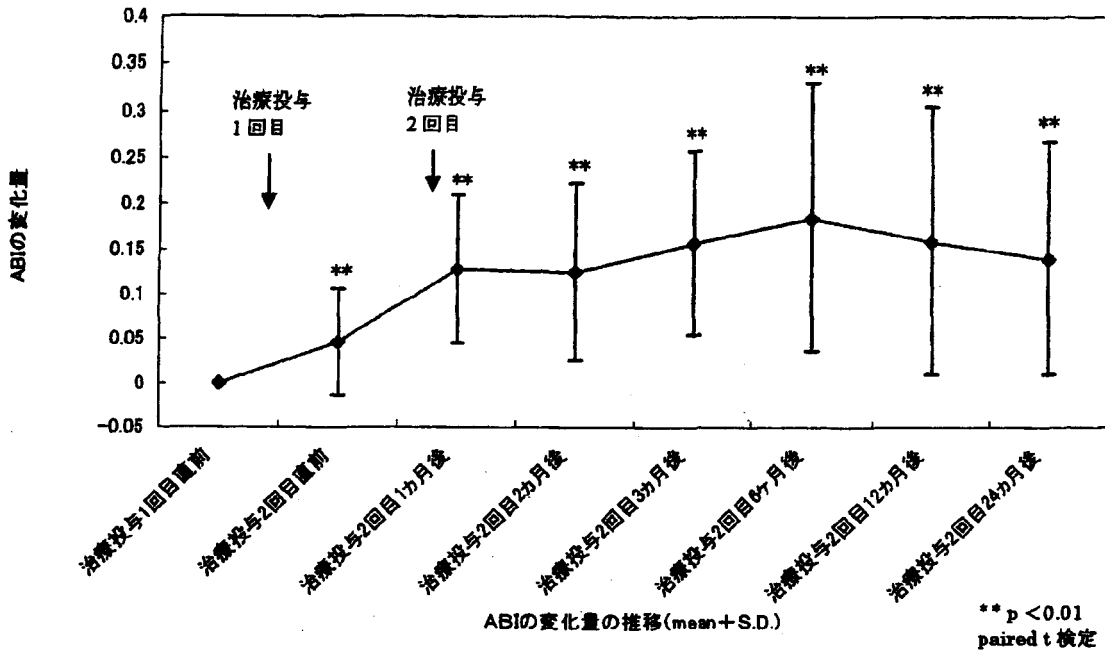
ABIの推移



ABIの推移 (mean ± S.D.)

\*\* p < 0.01  
paired t検定

ABIの変化量の推移



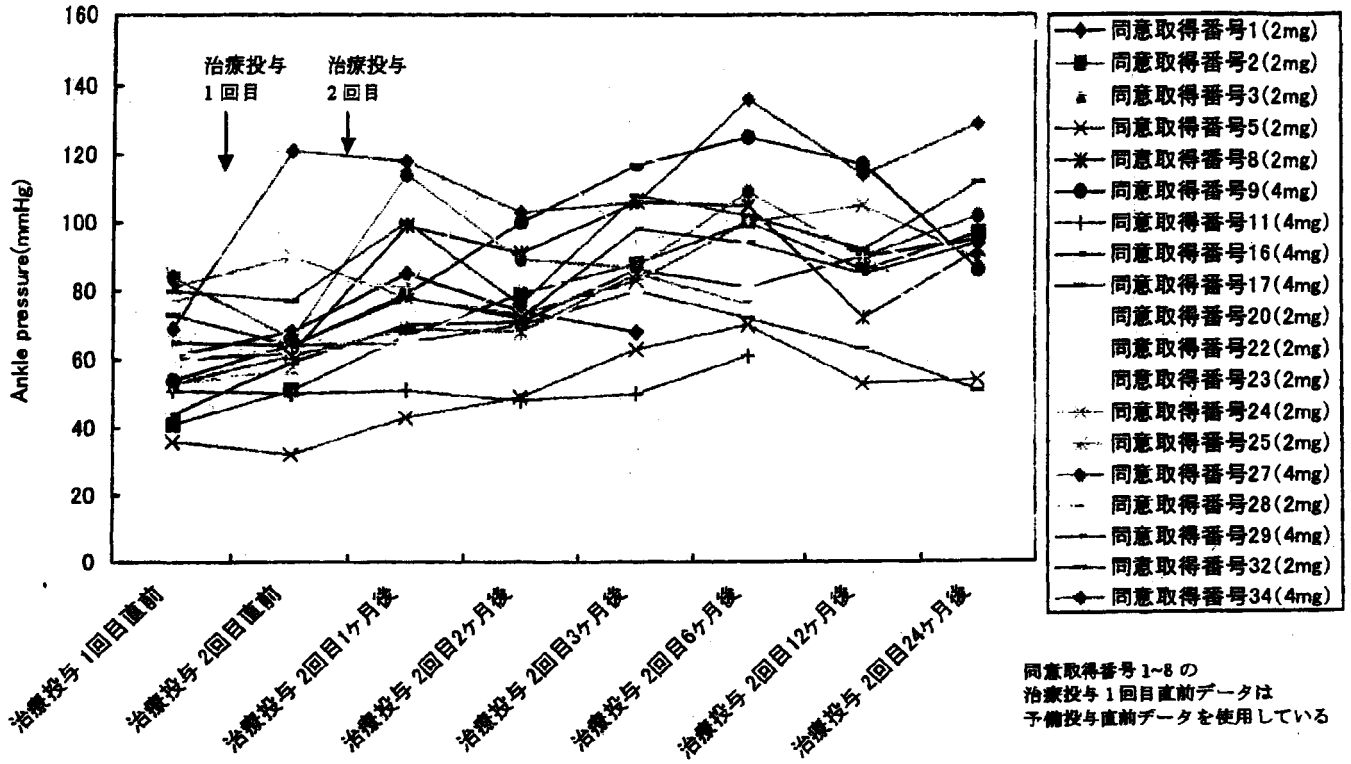
ABIの改善率  
<全症例>

	2回目投与 2ヵ月後 #1	2回目投与 3ヵ月後	2回目投与 6ヵ月後 #2#3	2回目投与 12ヵ月後	2回目投与 24ヵ月後 #4
0.1以上の上昇 (脱落症例を除く)	57.89% (11/19例)	72.22% (13/18例)	70.59% (12/17例)	78.57% (11/14例)	73.33% (11/15例)
0.1以上の上昇 (LOCF)	57.89% (11/19例)	73.68% (14/19例)	68.42% (13/19例)	68.42% (13/19例)	68.42% (13/19例)

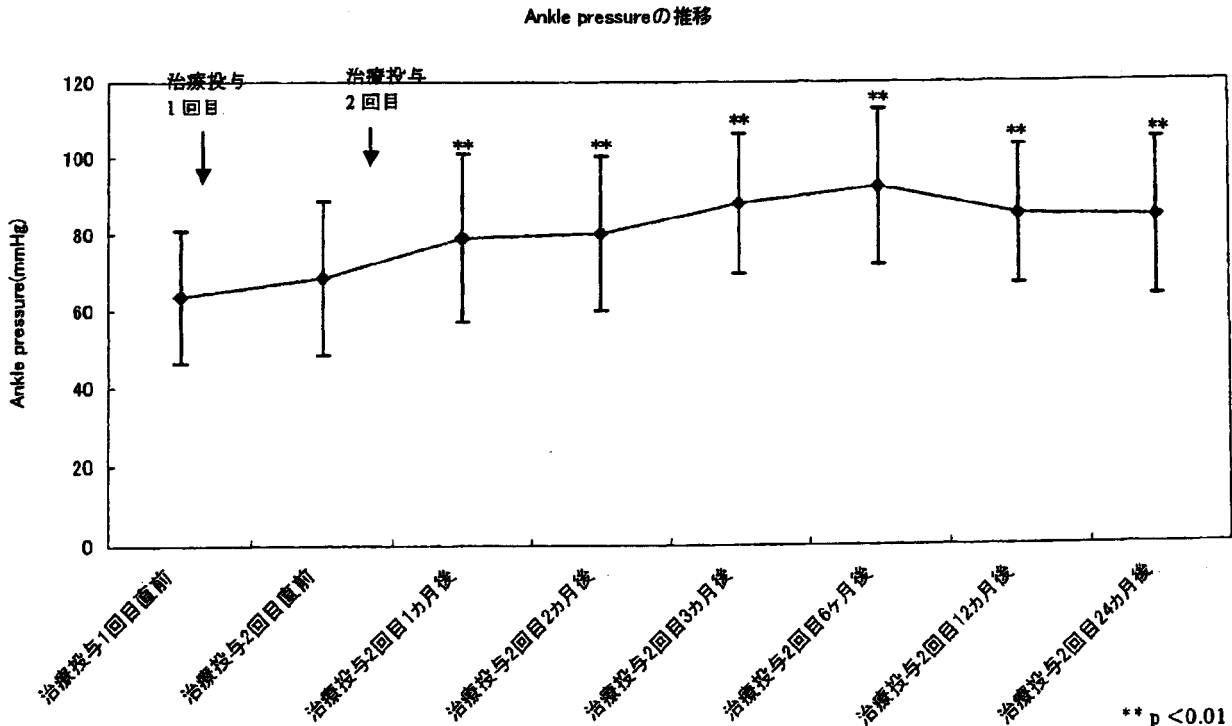
#1: 2例、治療投与2回目8週後SAE発生の為、治療投与2回目6週後のデータを使用  
 #2: 1例、治療投与2回目6ヵ月後SAE発生の為、治療投与2回目5ヵ月後のデータを使用  
 #3: 1例、治療投与2回目6ヵ月後検査未実施の為、治療投与2回目5ヵ月後のデータを使用  
 #4: 2例、治療投与2回目24ヵ月後検査未実施の為、治療投与2回目18ヵ月後のデータを使用



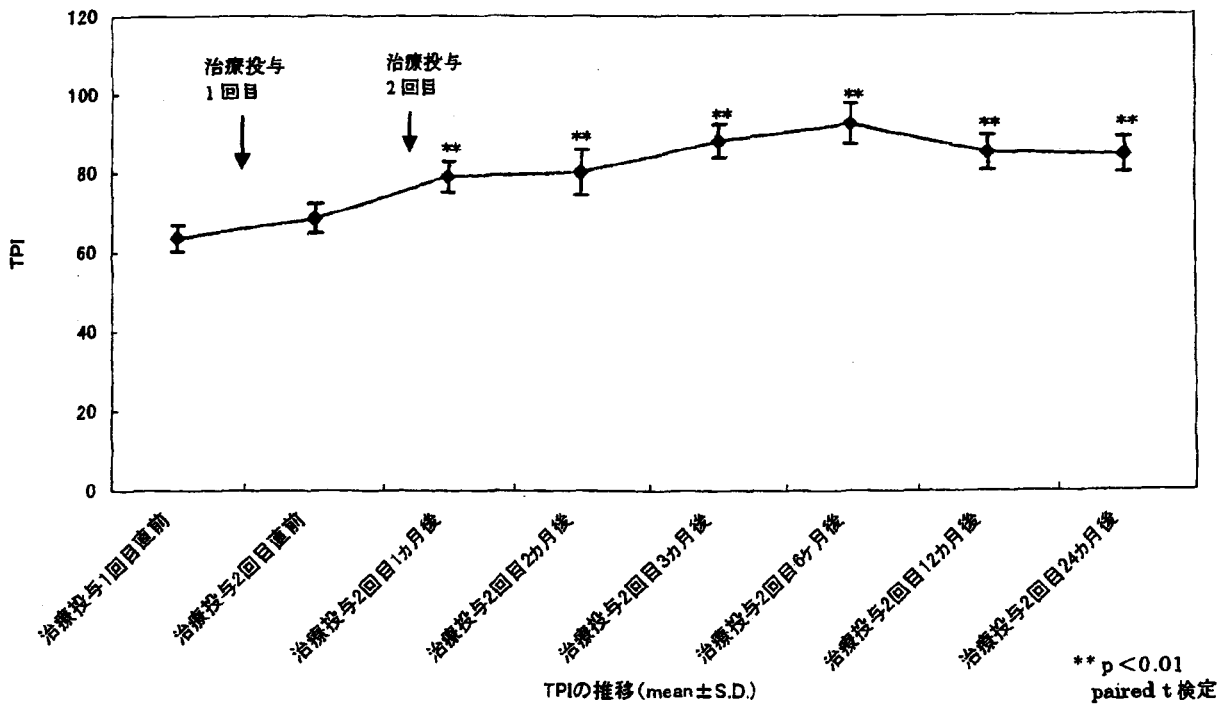
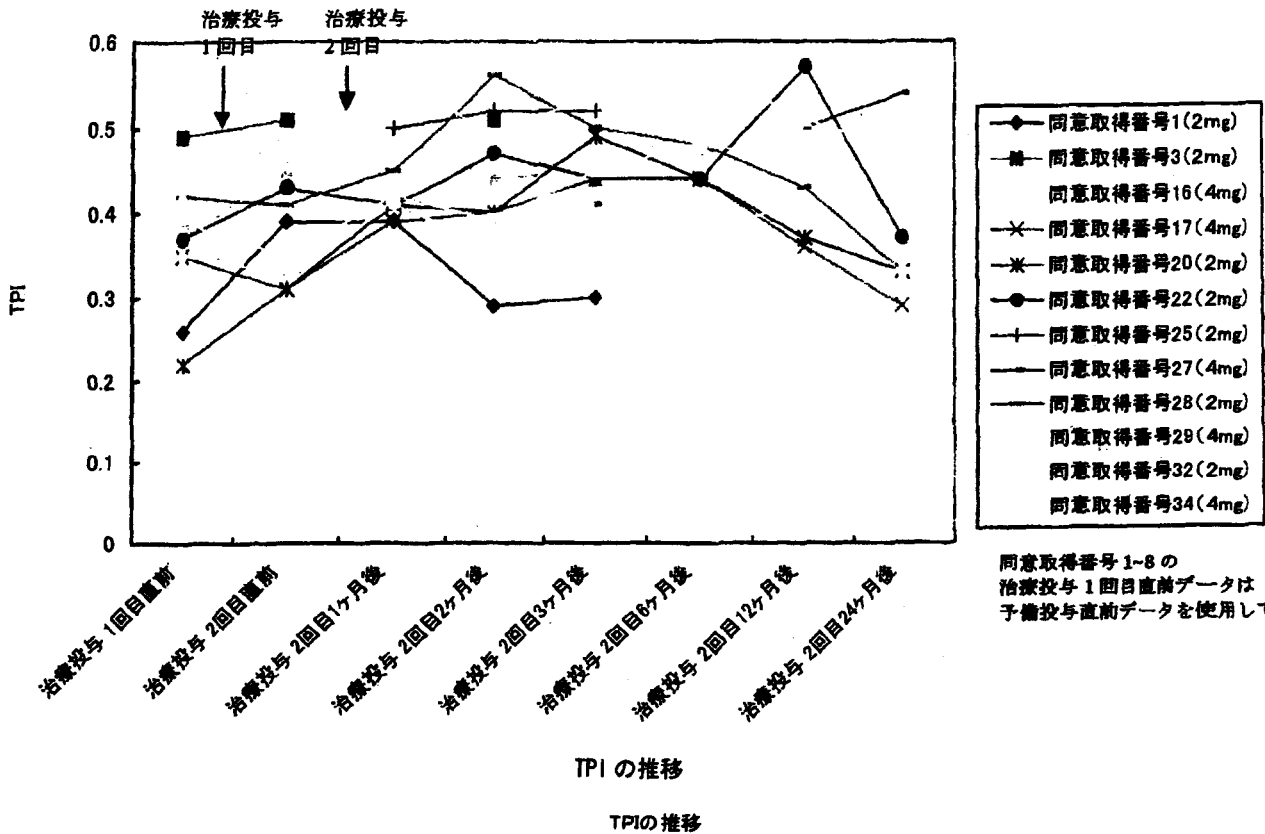
2) Ankle pressure (平均値)



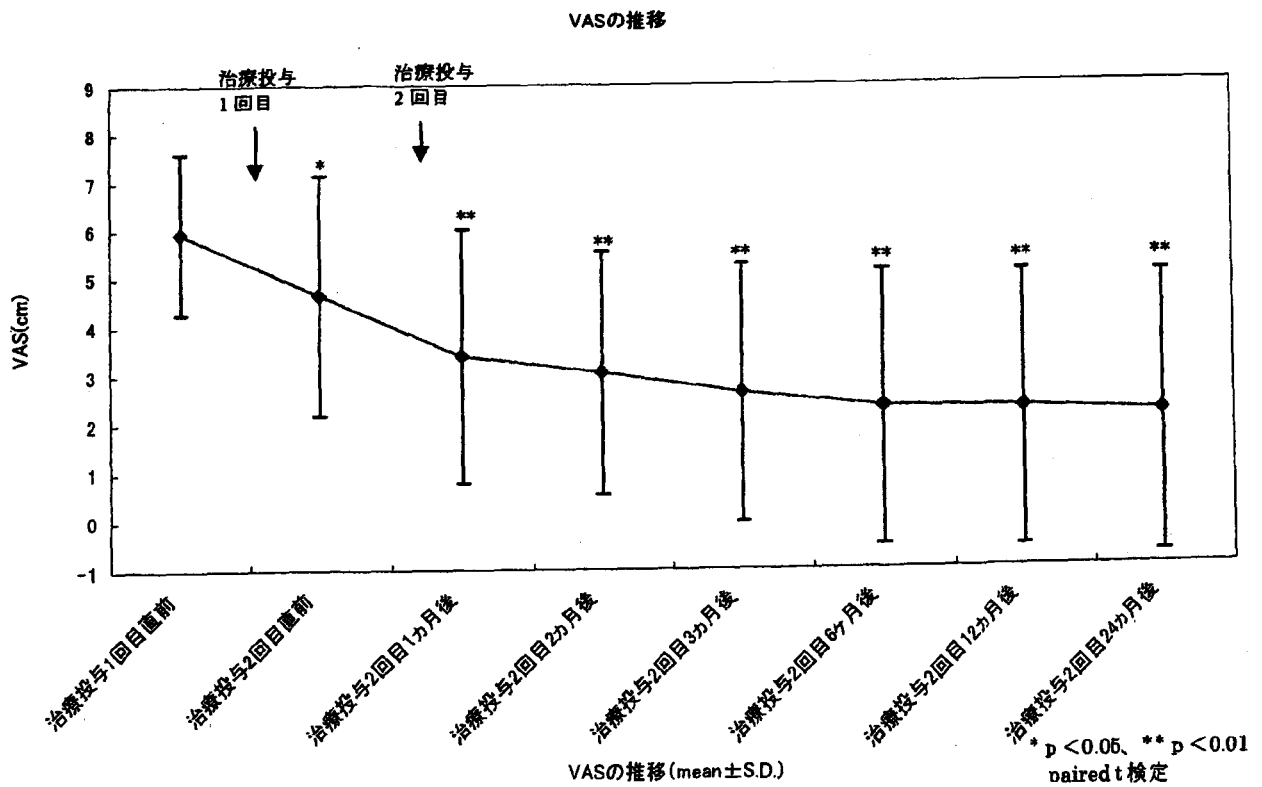
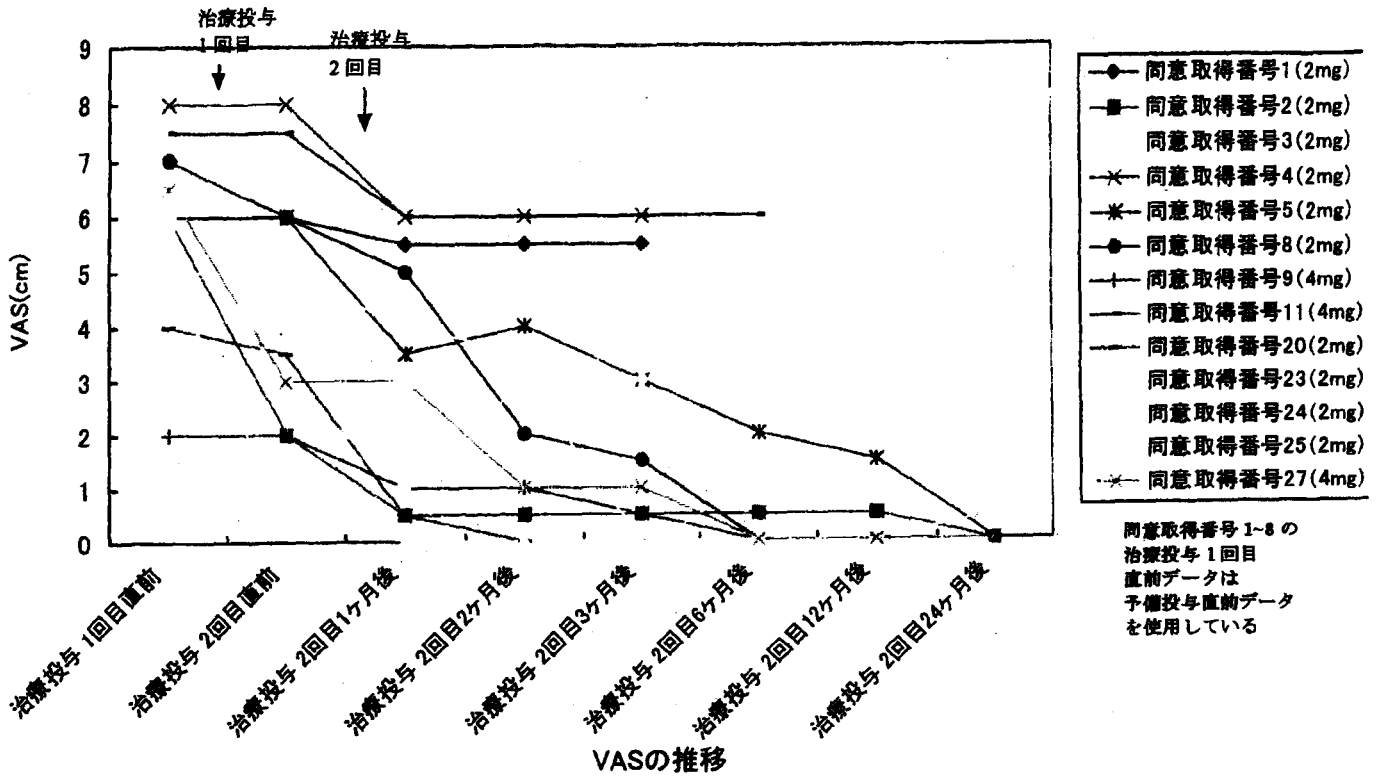
Ankle Pressure の推移

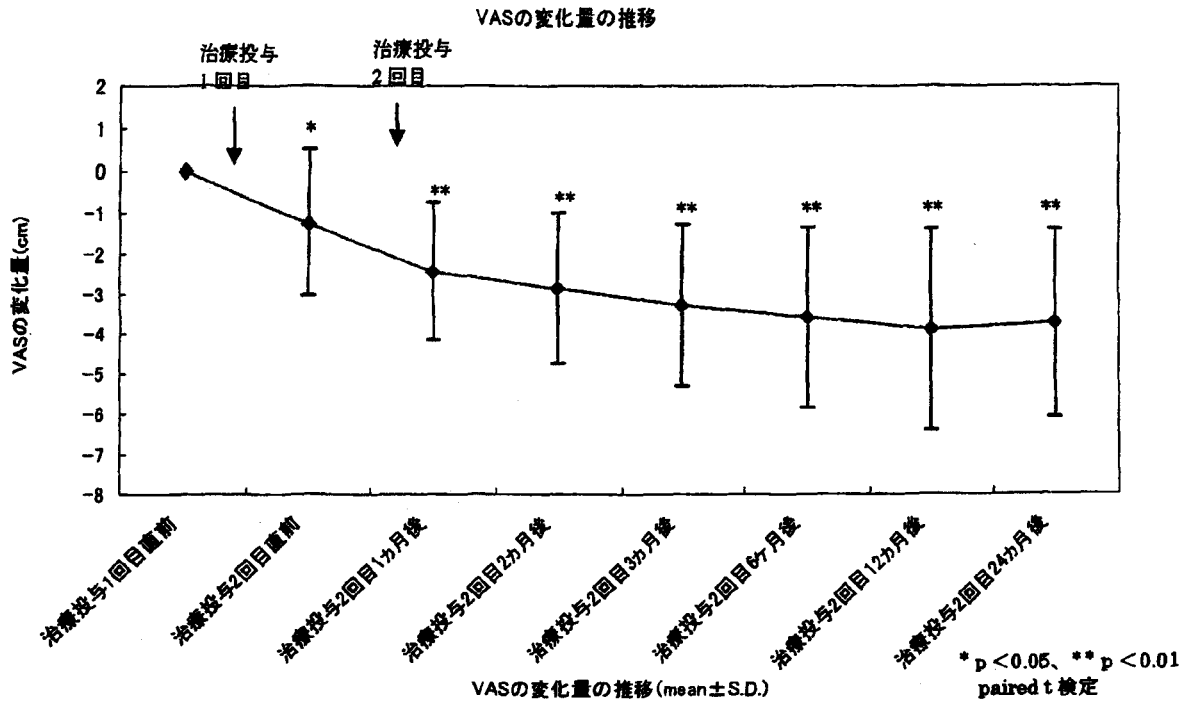


3) TPI (足趾血圧・上腕動脈圧比)



5) 疼痛評価 [VAS (Visual Analog Scale) の推移]



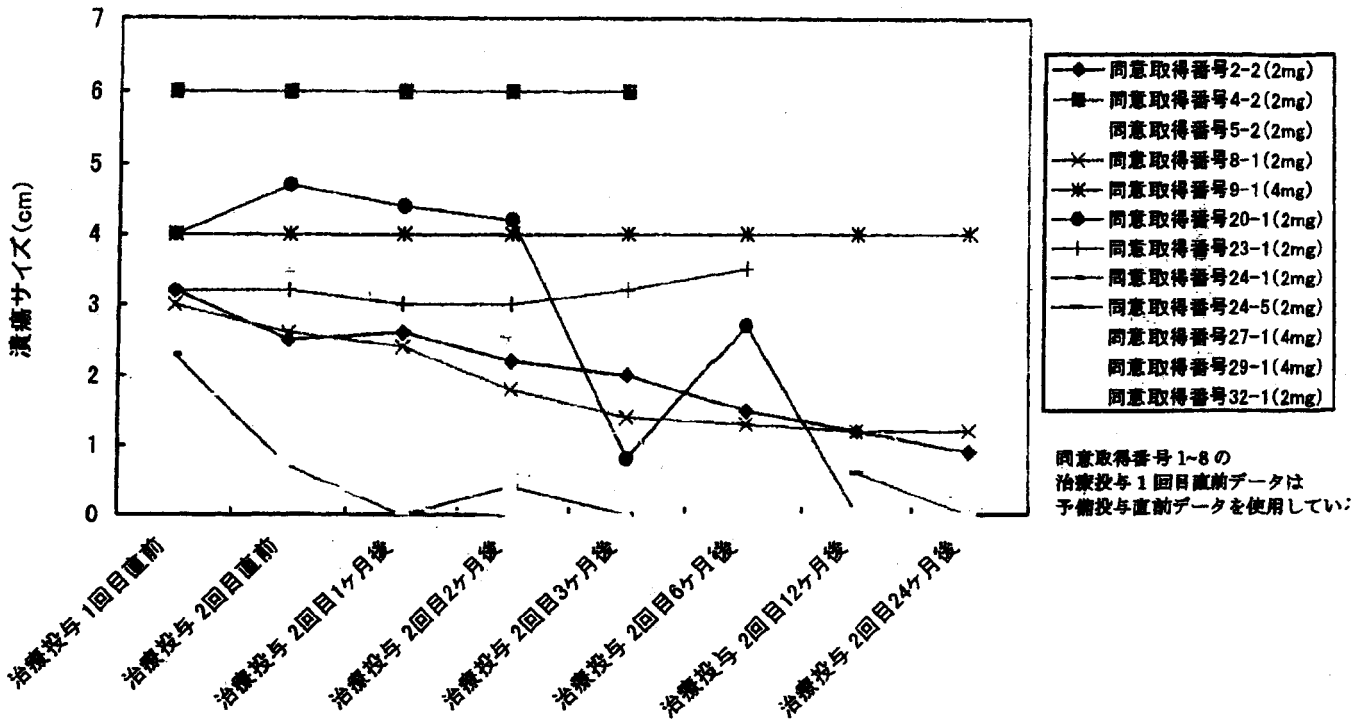


VASの改善率

	2回目投与 2ヵ月後	2回目投与 3ヵ月後	2回目投与 6ヵ月後 #1#2	2回目投与 12ヵ月後	2回目投与 24ヵ月後
1cm以上の減少 (脱落症例を除く)	92.31% (12/13例)	91.67% (11/12例)	100% (10/10例)	100% (7/7例)	100% (7/7例)
1cm以上の減少 (LOCF)	92.31% (12/13例)	92.31% (12/13例)	92.31% (12/13例)	92.31% (12/13例)	92.31% (12/13例)
2cm以上の減少 (脱落症例を除く)	61.54% (8/13例)	75.00% (9/12例)	90.00% (9/10例)	100% (7/7例)	100% (7/7例)
2cm以上の減少 (LOCF)	61.54% (8/13例)	69.23% (9/13例)	76.92% (10/13例)	76.92% (10/13例)	76.92% (10/13例)

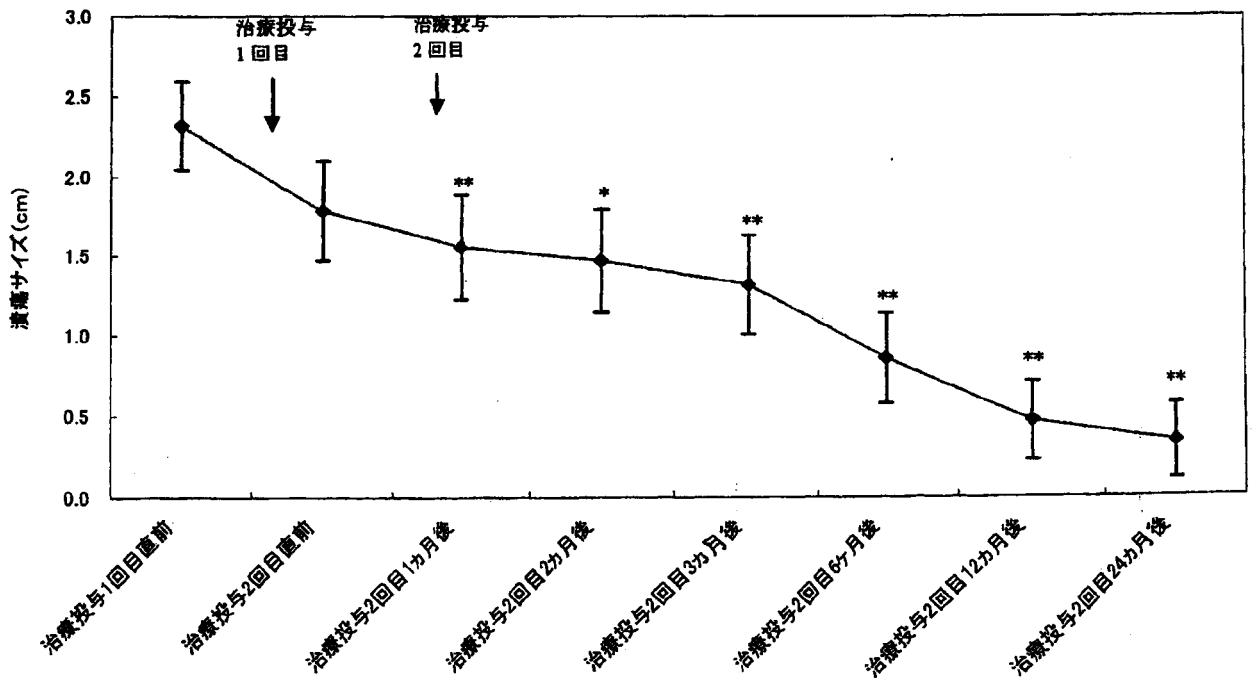
#1: 1例、治療投与2回目6ヵ月後 SAE 発生の為、治療投与2回目5ヵ月後のデータを使用  
 #2: 1例、治療投与2回目6ヵ月後検査未実施の為、治療投与2回目5ヵ月後のデータを使用

6) -2 虚血性潰瘍 (最大長径潰瘍)

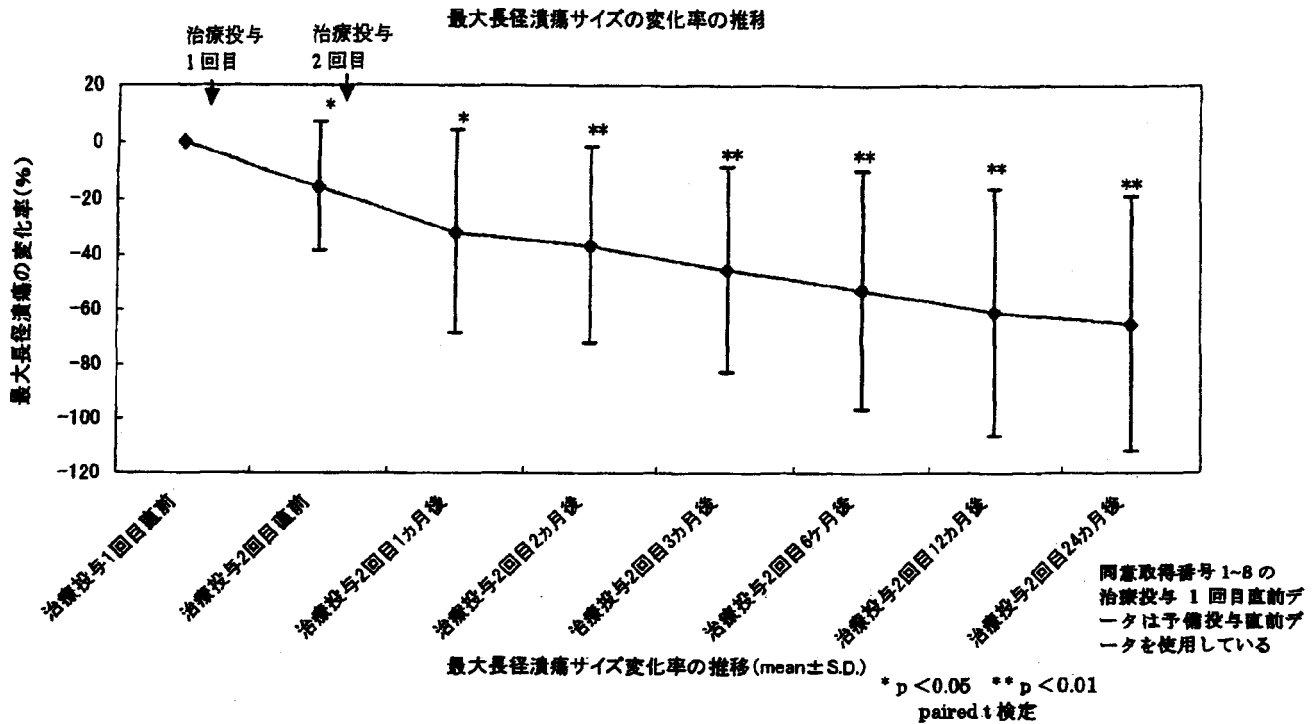


最大長径潰瘍サイズの推移

潰瘍サイズの推移



\* p < 0.05 \*\* p < 0.01  
paired t 検定



虚血性潰瘍の改善率

	2 回目投与 2 ヲ月後 #1	2 回目投与 3 ヲ月後	2 回目投与 6 ヲ月後 #2	2 回目投与 12 ヲ月後	2 回目投与 24 ヲ月後 #3
全潰瘍 (脱落症例を除く)	72.00% (18/25 例)	76.00% (19/25 例)	85.71% (18/21 例)	94.44% (17/18 例)	94.44% (17/18 例)
全潰瘍 (LOCF)	72.00% (18/25 例)	76.00% (19/25 例)	76.00% (19/25 例)	76.00% (19/25 例)	76.00% (19/25 例)
最大長径潰瘍 (脱落症例を除く)	63.64% (7/11 例)	72.73% (8/11 例)	80.00% (8/10 例)	88.89% (8/9 例)	88.89% (8/9 例)
最大長径潰瘍 (LOCF)	63.64% (7/11 例)	72.73% (8/11 例)	72.73% (8/11 例)	72.73% (8/11 例)	72.73% (8/11 例)

#1: 2 例、治療投与 2 回目 8 週後 SAE 発生の為、治療投与 2 回目 6 週後のデータを使用  
 #2: 1 例、治療投与 2 回目 6 ヲ月後検査未実施の為、治療投与 2 回目 5 ヲ月後のデータを使用  
 #3: 2 例、治療投与 2 回目 24 ヲ月後検査未実施の為、治療投与 2 回目 18 ヲ月後のデータを使用

7) 最大歩行距離

単位：m

同意取得 番号	開始前*	2回目投与 1ヵ月後	2回目投与 2ヵ月後	2回目投与 3ヵ月後	2回目投与 24ヵ月後
15	85	141 (65.88%)	135 (56.98%)	138 (62.35%)	93※2 (9.41%)
16	14	75 (435.71%)	99 (607.14%)	103 (635.71%)	66 (371.43%)
17	90	141 (56.67%)	143 (58.89%)	163 (81.11%)	未実施
22	72	97 (34.72%)	135 (87.50%)	142 (97.22%)	190 (163.89%)
26	138	166 (20.29%)	193 (39.86%)	201 (45.65%)	113※2 (-18.12%)
28	143	163 (13.99%)	167※1 (16.78%)	162 (13.29%)	137 (-4.2%)
34	38	88 (131.58%)	110 (189.47%)	154※2 (305.26%)	141※2 (271.05%)

( )：増加率

- ※ 観察期4週のデータを採用
- ※1 非対象肢の疼痛出現にて終了
- ※2 安全性を考慮し、途中で中止

下肢症状以外のなんらかの理由で歩行を中止した場合、それは欠落データとしている。