

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 <sup>9</sup>	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 <sup>9</sup>	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 <sup>9</sup>	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 <sup>st</sup> injection)
4	64	C	10 <sup>10</sup>	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 <sup>10</sup>	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 <sup>10</sup>	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 <sup>10</sup>	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 <sup>nd</sup> injection)
8	80	C	10 <sup>10</sup>	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 <sup>10</sup>	Positive in Urine 90min	Pre: 128 2w: 256 4w: 128	No sample obtained	14.6	(26.2)	(+79.4%)	PD	none	Alive (12)

\*: 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)

## 【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	

審査委員会の開催状況

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。

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: inline-block; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">遺伝子治療臨床研究</div> <span style="margin-left: 20px;">遺伝子標識臨床研究</span>
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・ピュルガー病）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・ピュルガー病）
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 ヶ所に 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 ヶ所に各 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) 抜粋を添付
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) 抜粋を添付
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) 添付省略