

(1) プラスミド投与後2ヶ月において6例が「改善」であった。そのうち5例は投与後24ヶ月において「改善」であった。他の1例は投与後12ヶ月で判定不能(投与後5ヶ月で判定不能となったが6ヶ月のデータとして使用可能であることを小委員会が承認したため)となった。

(2) プラスミド投与後3ヶ月において9例が「改善」であった。そのうち7例は投与後24ヶ月において「改善」であった。他の1例は投与後12ヶ月で判定不能、1例は投与後12ヶ月で「保留」となった。

(3) プラスミド投与後2ヶ月において6例が「保留」であった。そのうち3例は投与後3ヶ月において「改善」、この3例のうち2例は投与後24ヶ月において「改善」、1例は投与後12ヶ月で「保留」となり投与後24ヶ月でも「保留」のままであった。また、投与後2ヶ月が「保留」で投与後3ヶ月において「改善」が認められなかった症例は3例で、1例は投与24ヶ月まで「保留」のままで経過し、1例は投与後3ヶ月以降「判定不能」、他の1例は3ヶ月で「不変」となり投与後6ヶ月で「判定不能」となった。

(4) プラスミド投与後2ヶ月において3例が「不変」であった。この3例は、1例は悪化、他の2例は「不変」のまま投与後8ヶ月で死亡した。

(5) プラスミド投与後3ヶ月では、Buerger病における「改善」3例、「保留」1例、「不変」2例、「悪化」0例、「判定不能」1例であった。また閉塞性動脈硬化症では「改善」6例、「保留」0例、「不変」1例、「悪化」1、「判定不能」0例であった。

(6) プラスミド投与後3ヶ月では、プラスミド2mg投与群における「改善」7例、「保留」0例、「不変」2例、「悪化」1例、「判定不能」1例であった。またプラスミド4mg投与群における「改善」2例、「保留」1例、「不変」1例、「悪化」0、「判定不能」0例であった。

小委員会は、Fontaine III群およびFontaine IV群において、治療投与後3ヶ月までに15例中9例の改善が認められたこと、および24ヶ月ではその中の7例に改善が認められたことから、「本臨床研究の重症虚血肢を有する症例において、明らかな「改善」傾向が認められた」と判断した。小委員会は、「治療投与後2ヶ月で「不変」であった症例はその予後は極めて不良であった」ことを確認した。また小委員会は、「治療投与後2ヶ月で確実な改善傾向が認められない「保留」の症例は、半数が3ヶ月までに「改善」し、他の半数は改善しなかった」ことを確認した。なお、症例数が少なく、有効性におけるHGFプラスミドの用量依存性は確認出来なかった。

小委員会は、本遺伝子治療臨床研究の対象となったFontaine III群およびFontaine IV群において、明らかな改善傾向があったことを認める。同時に、1ヶ月間の観察期間が設けられていたこと、無作為割付け二重盲検法を使用していないことなど、様々なバイアスが存在することも明らかであることから、本臨床研究にて認められた改善傾向がプラスミドの投与の結果であるとの結論に達するには、その科学的根拠がまだ十分とは言えないと判断した。

これらの結果について小委員会委員の意見を併記する。『一般に経験する重症虚血肢の自然経過より良好である』との意見、『この結果であれば本疾患の患者に対して是非使用したい』との意見、『現在までの副作用と比較して効果に期待してもよい』との意見が出された。同時に、『重症虚血肢の症状が比較的安定した症例を選択したことによるバイアスが存在するので自然経過と単純に比較できない』との意見、『無作為割付け二重盲検法による試験ではないので安全性を中心に検討し有効性については瀬踏みを行う程度であるので改善度の厳密な評価はできない』との意見も出された。

7. まとめ

安全性について、局所反応やアレルギー反応などの急性反応、腫瘍原性、遠隔臓器への影響、およびHGFプラスミド投与と直接関係する重篤有害事象は認められなかった。小委員会は、HGFプラスミド投与は本プロトコール下では安全と判断した。ただし、「炎症あるいはアレルギーを惹起する可能性」については、今後注意して臨床研究を進める必要があると判断した。

Fontaine IIb 群（高度跛行）における有効性については、本臨床研究では3ヶ月までに改善傾向を認めた。しかし、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ヶ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、小委員会は「遺伝子治療臨床研究の Fontaine IIb 群における臨床上および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、明らかな「改善」傾向を認めた。本臨床研究にはコントロールが無く様々なバイアスが存在することから、HGFプラスミド投与がこの「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判断した。つまり、小委員会は、「本遺伝子治療臨床研究の Fontaine III 群および Fontaine IV 群における臨床上および検査上の改善傾向が認められ、HGFプラスミド投与が有効であるとの印象が得られた。ただし、科学的根拠が不十分であるので phase III 試験でこの点を明らかにする必要がある」と判断した。

8. 追記

申請者最終報告書の40ページから75ページまでに申請者による2次解析結果が記載されている（追加資料1）。小委員会はこれまでの小委員会判定結果と比較検討し、誤解を招く可能性が高い表およびグラフ指摘した（追加資料2）。小委員会は、申請者最終報告書の2次解析結果を直接の判定根拠としては使用せず、参考としてのみ扱った。その後、申請者から訂正文書が提出された（追加資料3）。

資料

1. 小委員会委員名 **添付省略**
2. 親委員会からの質問「主要評価項目判定の妥当性」についての小委員会報告書 **添付省略**
3. 治療投与後 3 ヶ月までの安全性報告 **添付省略**
4. 変化のみられた血管造影画像 **添付省略**
5. 小委員会判定結果一覧表
6. 第 11 番目同意取得患者の有害事象に対する小委員会判断（補足） **添付省略**
7. 申請者最終報告書【平成 17 年 11 月 7 日開催：遺伝子治療臨床研究適応・評価小委員会資料「治験成績のまとめ－（最終投与 24 ヶ月後までの成績）－】に対する小委員会検討結果の報告 **添付省略**

表1 重篤な有害事象

Fontaine IV 群	有害事象数=9	症例数=4	対象肢数=6
	死亡、脳梗塞、血糖値上昇、感染症、足趾切断、肺炎(同一症例対側肢の治療にて事象が重複)、心不全(同一症例異肢の治療にて事象が重複)		
Fontaine III 群	有害事象数=6	症例数=2	対象肢数=2
	熱発、熱発、下血、死亡、人工血管感染、左大腿骨頸部骨折		
Fontaine IIb 群	有害事象数=2	症例数=1	対象肢数=2
	白内障手術(同一症例異肢の治療にて事象が重複)		

表2 安全性評価結果（投与24ヶ月まで）

同意番号	判定結果	重篤な有害事象、その他	24ヶ月での生死
同意番号1	安全	—	生存
同意番号2・9	安全	—	生存
同意番号3	判定不能	検査と通院を拒否	生存(確認27月)
同意番号4	判定不能(付帯事項)	趾切断術、単核球細胞移植	死亡(投与8月)
同意番号5	安全	—	生存
同意番号8	安全	脳梗塞、血糖値上昇、感染症	生存
同意番号11	安全(付帯事項)	熱発、熱発、下血	死亡(投与8月)
同意番号15・26	安全	白内障手術	生存
同意番号16	安全	—	生存
同意番号17・28	安全	—	生存
同意番号20	安全	—	生存
同意番号22	安全	—	生存
同意番号23	安全	足趾切断	生存
同意番号24	安全	—	生存
同意番号25	安全	人工血管感染、左大腿骨骨折	生存
同意番号27・34	安全(付帯事項)	—	生存
同意番号29・32	安全(付帯事項)	肺炎、心不全	生存

同意番号4付帯事項 : 炎症を惹起する可能性に留意。

同意番号11付帯事項 : 炎症を惹起する可能性に留意。

同意番号27・34付帯事項 : アレルギーおよび炎症を惹起する可能性に留意。

同意番号29・32付帯事項 : 炎症を惹起する可能性に留意。

同意番号2・9、同意番号15・26、同意番号17・28、同意番号27・34、同意番号29・32は両側下肢に対してHGF 遺伝子プラスミドを投与された症例である。

表3 Fontaine IIb 群の改善度

改善度\期間	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月*	12ヶ月	24ヶ月
改善	2	4	—	—	1
保留	4	3	—	—	1
不変	1	0	—	—	1
悪化	0	0	—	—	0
判定不能(欠測)	0	0	7(7)	7(7)	4(4)

* 欠測：トレッドミル運動負荷試験施行なし。

表4 Fontaine III, IV群の改善度

	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月
改善	6	9	9	6	7
保留	6	1	1	3	2
不変	3	3	2	0	0
悪化	0	1	0	0	0
判定不能(中止)	0	1(1)	3(1)	6(3)	6(3)

各症例毎の Fontaine 分類と判定結果一覧

同意 取得 番号	患者 番号	対象疾患	Fontaine 分類 (同意取得直後)	治療投与 2ヶ月後	治療投与 3ヶ月後	治療投与 6ヶ月後	治療投与 12ヶ月後	治療投与 24ヶ月後
15	10109	ASO	IIb	● 保留	● 保留	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)
16	10110	ASO	IIb	● 改善	● 改善	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)	● 改善
17	10111	ASO	IIb	● 保留	● 改善	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)
22	10113	Buerger	IIb	● 保留	● 改善	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)	● 保留
26	10116	ASO	IIb	● 保留	● 保留	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)
28	10118	ASO	IIb	● 不変	● 保留	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)	● 不変
34	10122	ASO	IIb	● 改善	● 改善	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)	判定不能 (欠測)
1	10101	ASO	III	● 保留	● 不変	対象肢の関節拘縮に対してイリザロフ法施行 (治療投与4ヵ月後)		
3	10104	Buerger	III	● 保留	患者未来院のため検査データなし。			
11	10108	Buerger	III	● 不変	● 不変	● 不変	死亡 (治療投与8ヵ月後)	
25	10114	ASO	III	● 改善	● 改善	● 改善	人工血管感染により再バイパス術施行。(治療投与5ヵ月後)	
2	10105	Buerger	IV	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善
4	10102	ASO	IV	● 不変	● 悪化	足趾潰瘍部位 amputation 施行 (治療投与4ヵ月後)、細胞治療 (治療投与5ヵ月後)、死亡 (治療投与8ヵ月後)		
5	10103	Buerger	IV	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善
8	10106	ASO	IV	● 改善	● 改善	● 改善	● 保留	● 改善
9	10107	Buerger	IV	● 保留	● 保留	● 保留	● 保留	● 保留
20	10112	ASO	IV	● 保留	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善
23	10117	Buerger	IV	● 不変	● 不変	● 不変	足趾潰瘍部位 amputation 施行 (治療投与9ヵ月後)	
24	10115	Buerger	IV	● 保留	● 改善	● 改善	● 保留	● 保留
27	10119	ASO	IV	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善
29	10120	ASO	IV	● 保留	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善
32	10121	ASO	IV	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善	● 改善

● 改善、● 保留、● 不変、● 悪化、○判定不能 (欠測)