

第Ⅱ部 実用段階に入る再生医療

下肢血管再生臨床試験の展開

医師主導治験から保険医療化へ

Investigator-led clinical trial to standardize
the vascular regeneration therapy for critical limb ischemia

木下 慎
Makoto Kinoshita

先端医療センター診療開発部再生治療分野血管再生科
Department of Translational Research, Cardiology Division, Institute of Biomedical Research and Innovation

はじめに

私からは「下肢血管再生臨床試験の展開」として、先行した2003年からの臨床試験に続いて、2008年8月から医師主導治験というかたちで開始しましたので、その経過について報告させていただきます。

1. 先行臨床試験の結果

2003年11月から2008年2月まで、重症の慢性下肢虚血患者を対象として、自家末梢血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）を移植することによる血管再生治療の第Ⅰ・Ⅱ相試験を、当センター

Table 1 慢性重症下肢虚血患者を対象にした自家末梢血管内皮前駆細胞（CD34陽性細胞）移植による血管再生治療に関する第Ⅰ/Ⅱ相試験

試験参加施設	先端医療センター 神戸市立医療センター中央市民病院
主任研究者	浅原 孝之
副主任研究者	川本 篤彦 片山 美奈子
研究責任医師	木原 康樹
試験実施期間	2003年11月～2008年2月 (最終登録症例経過観察終了)

と神戸市立医療センター中央市民病院と共同で行いました（Table 1）。

症例の適格規準ですが、慢性の末梢動脈疾患またはバージャー病で、発症6カ月以上を経過した患者を対象としています。症状としては、安静時痛、あるいは虚血性壊死・潰瘍ということで、重症の下肢虚血を呈している患者で、なおかつ従来の血管形成術、あるいはバイパス手術の適応外、いわゆるno-option症例の患者を対象に行いました（Fig. 1）。

Fig. 1 症例適格規準

1. 発症6カ月以上経過した下肢虚血患者（慢性PADまたはバージャー病）
2. 年齢：20-80歳
3. Rutherford分類Ⅱ-4、Ⅲ-5、またはⅢ-6群の重症例（安静時痛または虚血性壊死・潰瘍）
4. 血管形成術・バイパス手術の適応外（No-option症例）
5. 文書で同意を取得



具体的な治療の流れを示します。まず5日間、G-CSFを皮下注射して、末梢血中に血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) を動員します。5日目にアフレーシスを行って、末梢血から単核球を採取して、その翌日にCD34陽性細胞を磁気分離によって純化し、その細胞を患者の虚血部位の筋肉内に注射で投与するという流れになっています (Fig. 2)。

有効性の評価ですが、下肢虚血、下肢血流の評価は、なかなかゴールデンスタンドがないの

が現状です。したがってTRIの方々にもご協力いただき、以下のようなスコアリングというかたちで評価しました。大きく三つの項目で評価しましたが、まずは痛みのスコアの改善度を+2から-2まで5段階で評価しています。また、ドッドミルによる歩行距離の改善度を+2から-2まで5段階で評価して、なおかつ足趾と上腕血圧比 (TBPI) の改善度も5段階で評価しています。これを合計することによってスコアリングして、改善度をみようと考えました (Fig. 3)。

Fig. 2 血管内皮前駆細胞 (EPC) の採取・分離・移植法-1

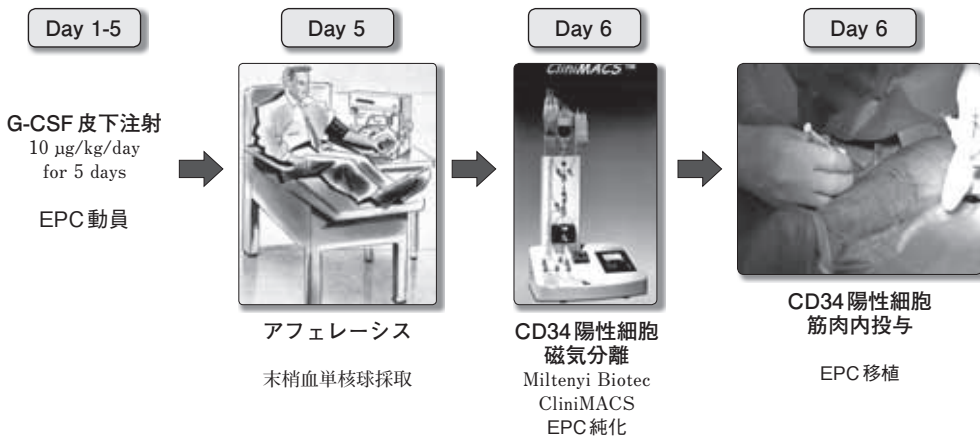


Fig. 3 有効性評価スコア = 下記の各スコアの総計

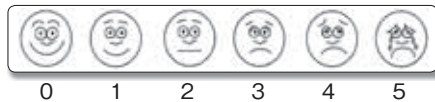
1) FACES Pain Rating Scale (FPRS)	
Δ FPRS \geq 2	2 point
Δ FPRS = 1	1 point
Δ FPRS = 0	0 point
Δ FPRS = -1	-1 point
$-2 \geq \Delta$ FPRS	-2 point
2) Total Walking Distance (TWD) by Treadmill	
$\% \Delta$ TWD $>$ 50%	2 point
$50\% \geq \% \Delta$ TWD $>$ 25%	1 point
$25\% \geq \% \Delta$ TWD $>$ -25%	0 point
$-25\% \geq \% \Delta$ TWD $>$ -50%	-1 point
$-50\% \geq \% \Delta$ TWD	-2 point
3) Toe Brachial Pressure Index (TBPI)	
Δ TBPI $>$ 0.15	2 point
$0.15 \geq \Delta$ TBPI $>$ 0.10	1 point
$0.10 \geq \Delta$ TBPI $>$ -0.10	0 point
$-0.10 \geq \Delta$ TBPI $>$ -0.15	-1 point
$-0.15 \geq \Delta$ TBPI	-2 point

(治療前値との差に基づく)

最高スコア: +6点

最低スコア: -6点

Wong Baker's FPRS



TBPI Measurement



したがって、最高スコアは+6点になりますし、最低スコアは-6点、-6から+6の評価で行いました。

結果ですが、低用量群、中用量群、高用量群に分けて行いました。用量による差というのは認められませんでした。全症例で治療後に+1から+6ということで、改善傾向を認めています (Fig. 4)。

治療によるFontaine分類（下肢虚血の分類）の推移を見ていますが、IVというのが重症の潰瘍・

壊死、Ⅲが安静時疼痛、Ⅱが間歇性跛行、Ⅰが無症状です。当初は前例がⅢ度、Ⅳ度でした。重症下肢虚血の離脱率をみてみますと、Ⅲ度、Ⅳ度を重症下肢虚血と定義していますが、だいたい4週後で離脱率が4割、24週で7割の方が重症下肢虚血を離脱することができています。1年後まで経過を見ていますが、1年後で見るとほぼ8割の方が間歇性跛行、あるいは無症状まで改善しているという結果を得ています (Table 2)。

Fig. 4 Predefined Primary Endpoint = 12週目における有効性評価スコア

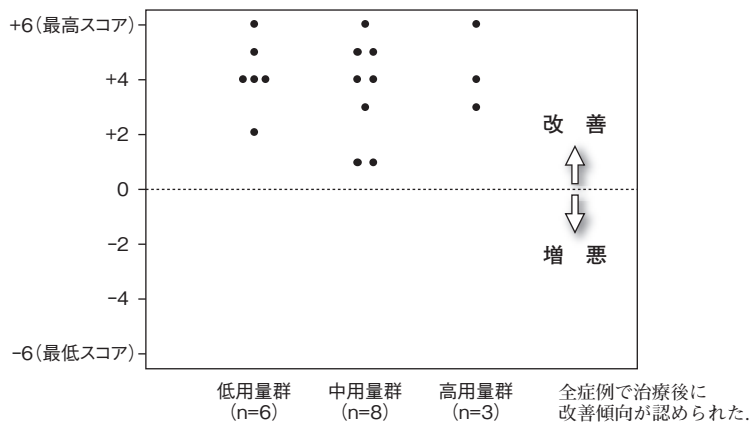


Table 2 CD34陽性細胞移植前後におけるFontaine分類の推移

症 例	Fontaine分類				
	治療前	4 週	12 週	24 週	1 年
1	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅰ
2	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ
3	Ⅳ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅱ
4	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ
5	Ⅳ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ
6	Ⅳ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅰ
7	Ⅳ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅰ
8	Ⅲ	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ
9	Ⅳ	Ⅳ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅳ
10	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ
11	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅱ
12	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅱ
13	Ⅳ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅱ	Ⅱ
14	Ⅲ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅰ
15	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅰ
16	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅰ
17	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ
CLI 離脱率	—	47.1%	70.6%	76.5%	88.2%

各パラメータで見た有効性の評価ですが、痛み、足趾上腕血圧比 (toe brachial pressure index : TBPI)、歩行距離、組織酸素分圧、痛みが出るまでの歩行距離などの項目では、12週後において改善を認めています (Fig. 5)。

有害事象については、軽度あるいは中等度の有害事象としては、おそらくG-CSFの投与によると思われる骨痛や腰痛があります。あとはアフエ

レーシスに伴うクエン酸中毒による低カルシウム血症等が11例と、比較的多く認められましたが、重症と定義される有害事象としては、足趾の小切断が1例のみということで、生命の危険に及ぶものや死亡例は認めていませんし、重篤な心血管合併症もありませんでした。全例で下肢の大切断を回避できて、自立歩行機能を温存することができました (Table 3)。

Fig. 5 有効性評価項目の経時的推移 (全例)

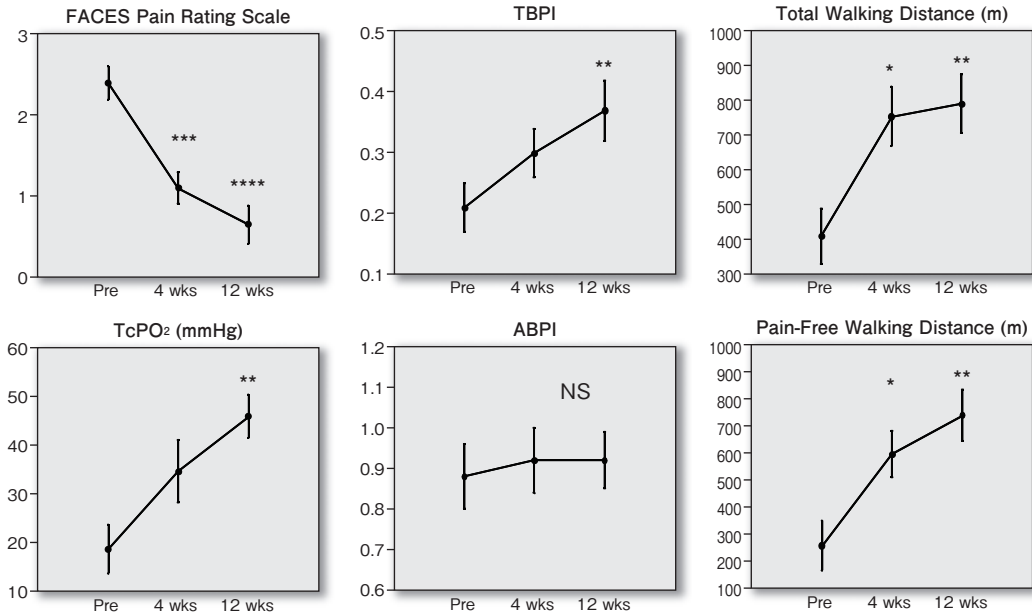


Table 3 有害事象：米国ガン協会共通毒性基準に準拠

<p>1) Grade 1-2 (軽度～中等度)</p> <ul style="list-style-type: none"> — 発熱 (n=7), 浮腫 (n=3), 骨痛 (n=6), 腰痛 (n=4), 頭痛 (n=5) — 血液検査値一過性上昇: CRP (n=14), ALP (n=15), LDH (n=17), GPT (n=8), 尿酸 (n=6) — 一過性血小板減少 (n=10) — クエン酸中毒 (低Ca血症, テタニー, しびれ) (n=11) — 尋常性乾癬 (n=1), トリコモナス膣炎 (n=1), 特発性難聴 (n=1) 慢性膀胱炎 (n=1) など <p>2) Grade 3 (重症)</p> <ul style="list-style-type: none"> — 足趾小切断 (n=1), 肺炎 (n=1), 低酸素血症 (n=1) <p>3) Grade 4-5 (生命の危険～死亡)</p> <p>出現せず</p>	<p>死亡例なし 重篤な心血管合併症なし 下肢大切断なし 全例で自立歩行機能を温存</p>
---	---

2. 今回の探索的医師主導治験

以上の臨床試験の良好な結果を受けて、今後、下肢血管再生治療の標準治療化に向けた戦略ということで、一つは先進医療（高度医療）としての認可という方向があります。もう一つは、GCP 治験を通じて薬事承認・保険収載をする。その治験には医師主導治験と企業治験がありますが、PMDAおよび細胞分離の機器メーカーと協議した

結果、探索的医師主導治験として次のステップを開始することに決定しました (Fig. 6)。

企業治験と医師主導治験の違いを示します。企業治験の場合は、図に示すような膨大な治験の管理業務を治験依頼者である企業が行って来ますが、医師主導治験の場合はこれらの業務を治験依頼者である自ら治験を行う医師が担当しなければならず、極めて大変になります。そこで、データの解析や統計解析についてはTRIの方々にもご協力いただいています (Fig. 7)。

Fig. 6 下肢血管再生治療の標準治療化に向けた戦略

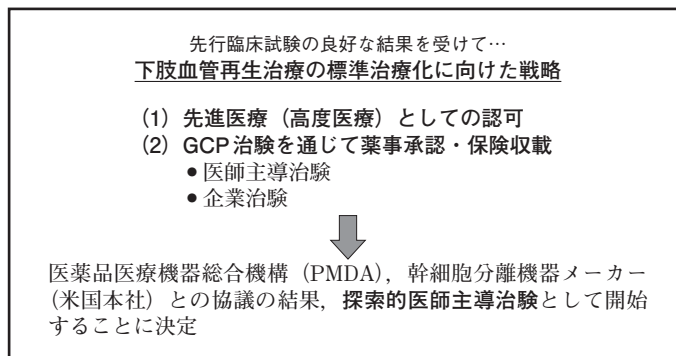
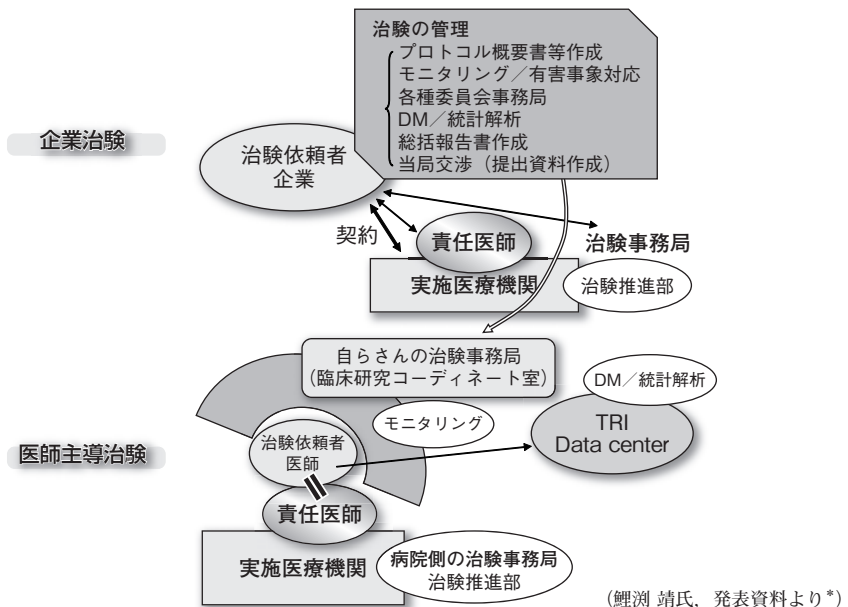


Fig. 7 企業治験と医師主導治験



医師主導治験では多くの業務を責任ある立場で自ら治験をする者が管理しなければなりません。この先端医療振興財団の方々にはいろいろな方面からサポートいただいて、このような治験が完成できたということになります (Fig. 8).

実際の治験の流れについては、先行する臨床試験とほぼ同様の流れで行っています (Fig. 9).

対象も先行する臨床試験と同じように、no-op-tion症例の重症慢性下肢虚血患者です。細胞の用量については、 10^6 個/kg以上細胞が取れた場合は 10^6 個/kg、それを下回った場合については分

離できた細胞すべてを移植するということにしました。目標症例数は11例ということで、2008年8月から治験を開始することができました。今後、1年以内に企業主導での多施設の共同ピポタル治験へ移行したいと考えています (Table 4).

このように医師主導治験というかたちで、現在、当センターでは下肢の血管再生治療の患者をリクルートしている段階です (Fig. 10).

先ほども述べましたが、今後企業主導型の多施設治験を行い、将来的には保険診療化をめざしていきたいと考えています。

Fig. 8 自ら治験を実施する者 (自らさん) によるシーズ開発の流れ

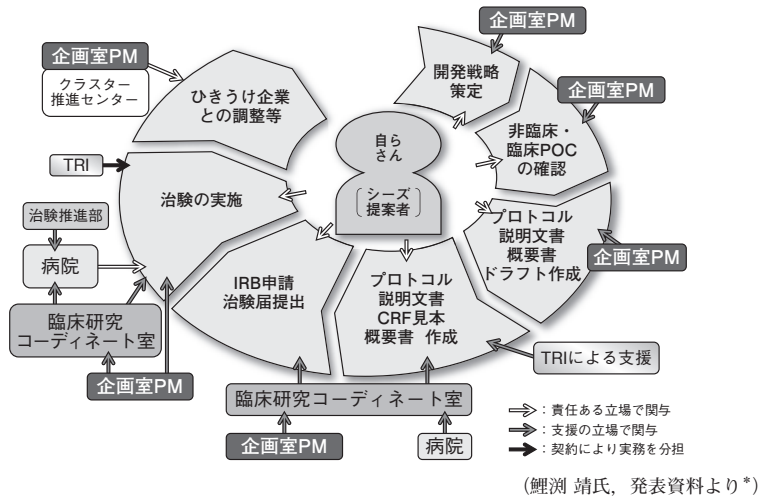
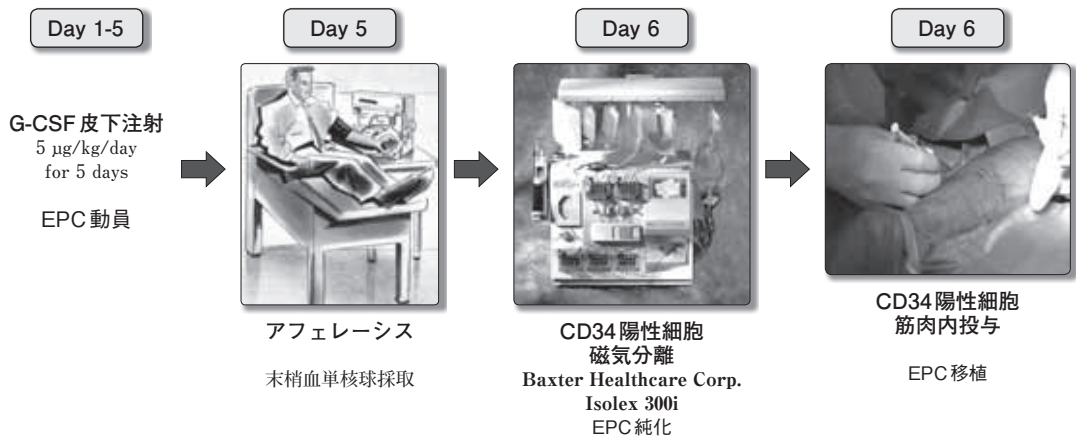


Fig. 9 血管内皮前駆細胞 (EPC) の採取・分離・移植法-2



* 鯉淵 靖, 先端医療振興財団におけるTR支援の現状と展望. 臨床評価. 2009 ; 36 Suppl XXVI : 107-12.

Table 4 下肢血管再生治療治験の概要

<ul style="list-style-type: none"> ● 対象 従来の血行再建術の無効・非適応例の慢性重症下肢虚血患者 ● CD34陽性細胞の用量 (1) 分離CD34陽性細胞数 < 10⁶個/kg/治療肢 → 分離細胞の全て (2) 分離CD34陽性細胞数 ≥ 10⁶個/kg/治療肢 → 10⁶個/kg/治療肢 ● 目標症例数：11例 ● 治験開始時期：2008年8月 ● 1年以内に企業主導多施設共同ピボタル治験へ移行する予定

Fig. 10 下肢血管再生治療治験参加のご案内（患者さま募集）

下肢血管再生治療とは

いままで、下肢虚血に対して、1) 内科的なお薬の服用、2) バルーンカテーテルによる狭い部分の拡張やステントの留置術、3) 外科的なバイパス手術などの治療が行われ、一定の効果が証明されています。

しかし、これら従来の治療を受けても病状が改善しない、あるいは従来の方法では治療できない重症の患者さまの中には、下肢を切断するしか命を救う手立てがない場合もあります。

最近では患者さま自身の血液にある血管を新たに作り出す（血管再生）幹細胞（CD34陽性細胞）を患者さまの下肢の筋肉へ注射することで、新たに血管を作り出し、重症な下肢虚血の症状を改善する可能性があることが研究によって判ってきました。



この治療では、新しい医療機器を用いて、患者さま自身の血液にある血管を作り出す幹細胞（自家末梢血 CD34 陽性細胞）を分離して下肢に移植することで血管を再生する治療を行います。CD34 陽性細胞移植による慢性重症下肢虚血の改善についてはいくつかの研究が行われており、下肢筋肉の壊死進行予防や下肢切断の予防に効果がある可能性が考えられています。

先端医療センターでは下肢血管再生治療の治験へ参加していただける患者さまを募集しています。治験に参加していただく患者さまの数は11名を予定しています。治療内容についてもっと詳しく知りたい方や治療を受けたいことを希望される方は先端医療センターまでご連絡ください。血管再生治療に関する外来診察は、月曜日と木曜日の午前に行っています。受診に先立って、お電話で診察予約をお取り下さいようお願いいたします。

参加を希望される方は、お電話にてご相談ください

【お問い合わせ先】
 先端医療センター：神戸市中央区港島南町2丁目2
 電話：078-304-5200
 (月～金 午前9時～午後5時)
 Eメール：qanda@bri.org

**下肢血管再生治療
治験参加のご案内**
(患者さま募集)

下肢血管再生治療の治験に参加して
いただける患者さまを募集しています



財団法人 先端医療振興財団
先端医療センター

