

遺伝子治療臨床研究実施計画の 変更報告及び重大事態報告について

(変更報告)

- 九州大学病院 P1
課題名：血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換え
センダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、
バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

- 筑波大学附属病院 P15
課題名：同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジン
キナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究

(重大事態等報告)

- 九州大学病院 P40
課題名：血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセン
ダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー
病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成19年7月23日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施 施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5466(消化器・総合外科医局)) (FAX番号: 092-642-5482(消化器・総合外科医局))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・ 水田祥代 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

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
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病) に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

受付番号	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日）から平成21年1月31日（36ヶ月間）まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092(642)5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	居石 克夫	九州大学大学院医学研究院・病理病態学 ・教授	副総括責任者、基礎分野、臨床研究の評価と総括
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 ・教授	副総括責任者、臨床分野、臨床研究の評価と総括
	伊東 啓行	九州大学病院・第2外科 ・講師	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 ・准教授	臨床分野からの研究計画の推進
	米満 吉和	九州大学大学院医学研究院・特任教員 ・教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授） 井口 博之（第2外科・医員）、池田康博（眼科・助手） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川和憲（病理病態学・講師）、 岡野慎士（病理病態学・助手）、 鬼丸満穂（病理病態学・助手）、高野壮史（大学院生）、 吉田久美（大学院生）、 (外部研究協力者) 永井美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉勉（久留米大学第3内科・教授） 室原豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川護（ディナベック株式会社・代表取締役社長）		

研究の目的	<p>Fontaine III・IV度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおけるSeV/dF-hFGF2投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>		
対象疾患	<p>閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者〔Fontaine III度あるいはIV度（Rutherford慢性虚血肢重症度分類III度6群を除く）〕で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および／または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。</p>		
変更時期	<p>九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会により平成19年7月11日に審議（書面会議）され、審議結果が同7月20日付で九州大学医学研究院等倫理委員会委員長へ報告された。</p> <p>九州大学医学研究院等倫理委員会は平成19年7月23日に計画改訂案が審議・承認され、同日付で総括責任者へ審議結果が通知された。</p> <p>本改訂は同日（平成19年7月23日）以降、同意取得を実施された被験者に適応される。</p>		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	(1) 人事異動に伴う変更	別紙1「新旧対照表」のとおり	別紙1「新旧対照表」のとおり
	(2) 語句の統一、整備	別紙1「新旧対照表」のとおり	別紙1「新旧対照表」のとおり
	(3) 検査スケジュールの変更	別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり	別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり
	(4) 除外項目改訂	別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり	別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり
変更理由	<p>(1) 人事異動に伴う変更 発令された人事異動を踏まえ、適切に変更した。</p> <p>(2) 語句の統一、整備 実施計画書に数カ所の誤記、不一致な表現があったため、訂正・統一を図った。</p> <p>(3) 検査スケジュール変更 スクリーニング検査を被験者の利便性と侵襲の最小化に配慮して柔軟に実施できるように一部変更した。今回の検査スケジュール変更は軽微なものであり、変更に伴う科学的・倫理的問題は生じない。</p>		

	<p>(4) 除外項目改訂： 改訂内容は血管新生療法臨床試験における最新の知見を取り入れ、より基準を明確化したものであり、また今般の除外基準改訂により従来の基準と比較して緩和された部分はないことから、科学的・倫理的に問題はない適切な改訂であると判断した。</p>
今後の研究計画	新たな実施計画書及び検査スケジュールに従い臨床研究を実施する。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>1. これまでの研究結果 平成 18 年 4 月 1 日より被験者登録を開始した。ステージ 1 では登録番号 101-105 (102 は 101 の再登録であるため、計 4 名) の登録が実施され、102、103、105 の 3 例が先進医療適応評価委員会にて適格と判断され、臨床研究薬投与が実施された。3 例目 (登録番号 105) の投与日より 28 日目までの臨床経過と各種データが CRO により仮固定され、提出された症例報告書をもとに、平成 19 年 6 月 26 日に先進医療適応評価委員会による安全性評価に基づくステージアップ可否判定が行われた。</p> <p>仮固定時までに 3 例に認知された有害事象は計 24 件 (うち重篤な有害事象 1 件：登録番号 103) であった。重篤な有害事象 1 件を除く 23 件はいずれも軽度のものであり、臨床研究薬投与との因果関係が積極的に疑われるものは無いと判断された。登録番号 103 に見られた重篤な有害事象 (患肢下腿切断) に関する各種データも再度検討され、臨床研究薬との因果関係は必ずしも否定はできないが、医学的・科学的な観点から総合的に考察して、その可能性は低いと考えられることが再確認された。</p> <p>以上から先進医療適応評価委員会は、本臨床研究におけるステージ 1 レベルの臨床研究薬投与量は耐容量であり、ステージ 2 へのステージアップは可能であると判断し、九州大学病院長他、関係部署へ報告がなされた。</p> <p>2. 公表状況 以下の学術集会にて、第 1 ステージの経過報告 (有害事象の発生状況等) が行われた。</p> <p>1) 第 23 回 日本 DDS 学会学術集会 (熊本) ワークショップ 2007. 6. 14-15. 2) 第 39 回 日本動脈硬化学会総会 (大阪) シンポジウム 2007. 7. 13-14.</p>

(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. この報告書は、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には、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。

別紙1. 実施計画書2版(平成18年6月27日)から3版への変更点に関する新旧対照表

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P1(P1)	①分担研究者	小野原俊博 九州大学病院・第2外科・講師	伊東啓行 九州大学病院・第2外科・講師	異動
P1(P1)	②その他の研究協力者	九州大学病院・麻酔科・科長 教授 高橋成輔(麻酔への協力と外部評価)	削除	異動(定年退職)
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学大学院医学研究院 大学院生(病理病態学) 藤井孝明(研究実施協力)	削除	異動
P7(P7)ならびにP26(P29)	5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患及びその選定理由 (3)当該遺伝子治療臨床研究の概要 (4)除外基準 9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (2)被験者の選定基準及び除外基準	以下に適合する患者は今回の臨床研究の対象としない。 1. 重篤なアレルギーを有する、あるいは既往のある患者 2. 術前に担瘤状態が証明されている、あるいは疑われる患者 3. 糖尿病性網膜症患者 4. 慢性人工透析を受けている患者 5. 重症の心機能障害、心不全を有する患者(例:左室駆出率<40%など) 6. 重篤な肝機能障害、肝硬変を有する患者(例:AST>50 U/L, ALT>50 U/L, ICG 15分値20%以上など) 7. 腎機能障害を有する患者(例:血清Cr>2.0 mg/dl, CCr<40ml/min) 8. 活動性の炎症性疾患(活動期の膠原病、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、敗血症など)を有する患者 9. 過去5年以内に悪性腫瘍の摘出手術を受けた患者 10. 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往のある患者 11. 血液疾患を有する患者(例:重度の貧血Hb<10g/dl、白血球、再生不良性貧血など) 12. アルコール依存、薬物依存症患者 13. 妊娠中の女性、あるいは妊娠が疑われる女性患者 14. その他、本臨床研究により不利益を受けると予測される患者、および本人ならびに家族(あるいは親族)の文書による同意が得られない患者など、九州大学病院先進医療委員会が不適当と見なした患者	以下に適合する患者は今回の臨床研究の対象としない。 1. 虚血性潰瘍が皮下組織を越えて深部に達し、骨あるいは腱索が露出している患者 2. 喘息、重症発作等、生命に関わる重篤なアレルギーを有する、あるいは既往のある患者 3. 術前に担瘤状態が証明されている、あるいは疑われる患者 4. 増殖性糖尿病網膜症、6ヶ月以内炎症の網膜精脈閉塞症、加齢黄斑変性症(滲出型)など、増殖性の眼内血管新生を伴う疾患あるいは黄斑部に浮腫などの異常を有する患者 5. 慢性人工透析を受けている患者 6. 重症の心機能障害、心不全(NYHA class II-IV)を有する患者 7. 未治療の重症不整脈患者(ベースメーカー留置や薬物療法により症状が安定している場合は除く) 8. 急性肝炎、亜急性肝炎、慢性肝炎等、進行性の肝機能障害を有する患者 9. 慢性肝炎等(臨床的に肝臓内科専門医から肝硬変と診断されている場合を除く)により、中等度以上の肝機能障害を有する患者 10. 具体的には以下の検査項目のいずれかを逸脱する患者 1) ASTあるいはALT値が、施設基準値の2.5倍以内 2) プロトロンビン時間14秒以内 (但し、ワーファリン等抗凝固剤が投与されている場合は適応しない) 3) 血清ビリルビン値が、施設基準値の2.0倍以内 4) ICG 15分値20%以内 10. 臨床的に肝臓内科専門医から肝硬変と診断されており、かつChild分類による重症度がB(中等度)あるいはC(重篤)である患者(例:血清Cr>2.0 mg/dl, CCr<40ml/min) 11. 腎機能障害を有する患者(例:血清Cr>2.0 mg/dl, CCr<40ml/min) 12. 未治療あるいは治療を受けているものの炎症反応が依然活動性の炎症性疾患(活動期の膠原病、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、敗血症など)寛解導入期を含む)を有する患者 13. 寛解導入後慢性期炎症性疾患(膠原病、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎など)を有する患者であり、かつシクロスポリン等免疫抑制剤を投与されている患者、あるいは維持量としてステロイドを10 mg/dayを越えて投与されている患者(但し、維持量として投与されているステロイド量が10 mg/day以下の場合、原則的に各疾患専門医の指導下に少なくとも5 mg/dayまで減量した上で、2週間以上の経過観察を実施し、炎症性疾患の増悪がないことを確認しなければならぬ) 14. 過去5年以内に悪性腫瘍の摘出手術を受けた患者 15. 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往のある患者 16. 血液疾患を有する患者(例:重度の貧血Hb<10g/dl、白血球、再生不良性貧血など) 17. アルコール依存、薬物依存症患者 18. 妊娠中の女性、妊娠が疑われる女性、あるいは授乳中の女性患者 19. 免疫抑制療法を必要とする患者(臓器移植後等) 20. HIV抗体陽性患者 21. 血管新生療法に限らず、30日以内に他の治療や臨床研究に参加している患者 22. その他、本臨床研究により不利益を受けると予測される患者、および本人ならびに家族(あるいは親族)の文書による同意が得られない患者など、九州大学病院先進医療委員会が不適当と見なした患者	ステュージ1における先進医療適成評価委員会における議論、米国専門家意見、ならびに最近の欧米における血管新生療法を参考に改変

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P7(P7-8) ならびに P26-27(P29)	(3)当該遺伝子治療臨床研究の概要 (4)除外基準(注1)-(注3)	(注1)高率に腎機能障害など生命維持に関わる臓器障害を持つ症例が多い糖尿病性腎臓病の患者は本臨床研究から除外する。但し多臓器合併症を持たずインスリンなどで良好にコントロールされている症例は、本臨床研究計画の対象とする。 (注2)項目8)において、感染が潰瘍部に局限している場合、また下肢に広範囲の感染を認めるもの、抗生剤投与により感染が潰瘍局所へコントロールでき、さらに本人および家族(あるいは親族)に臨床研究参加の強い要望がある場合、感染拡大の危険性について充分なインフォームド・コンセントを行った上で、厳重な管理のもとで本臨床研究の対象とする。	(注1)患肢(臨床研究薬投与予定肢)に潰瘍・瘻道を有するFontaine IV度患者の場合、本臨床研究同意説明書による同意取得に加え、別途臨床研究薬投与に関わる感染の発生・拡大に関する危険性を述べた「追加」による説明と同意取得を行わなければならない。 (注2)高率に腎機能障害など生命維持に関わる臓器障害を持つ症例が多い糖尿病性腎臓病の患者は本臨床研究から除外する。但し多臓器合併症を持たずインスリンなどで良好にコントロールされている症例は、本臨床研究計画の対象とする。この場合は米国 Diabetes Control and Complications Trial Research Group(DCC1)が、合併症の頻度が有意に低いとして推奨するintensive treatmentの目標値・HbA1c < 7.0% ではない。 (注3)項目12)において、感染が潰瘍部に局限している場合、また下肢に広範囲の感染を認めるもの、抗生剤投与により感染が潰瘍局所へコントロールでき、さらに本人および家族(あるいは親族)に臨床研究参加の強い要望がある場合、被験薬投与に伴う感染拡大の危険性について充分なインフォームド・コンセントを行った上で、厳重な管理のもとで本臨床研究の対象とする。なお、スクリーニング検査において潰瘍部に多剤耐性菌(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌:MRSAやバンコマイシン耐性腸球菌:VREなど)感染が少量でも検出された場合には、被験者候補としてはならない。	スレージにおける先進医療適成評価委員会における議論、ならびに最近の欧米における血管新生療法を参考に
P9(P9)	(1) 研究等における倫理的配慮について (3)研究等によって生ずる個人への不利益ならびに危険性、及び医学上の貢献の予測	商品名レベントールカプセル	商品名レベントールカプセル	誤記
P26(P28)	(2) 被験者の選定基準及び除外基準 選定根拠: ②性別:	男性及び女性(妊娠中及び妊娠の可能性のある女性)は除く 性別による血管新生療法の効果の差異は報告されていないが、遺伝子治療は子孫への影響と安全性が確立していないため、妊娠中及び妊娠の可能性のある女性(除く(注13)項目13)	男性及び女性(妊娠中、妊娠の可能性のある女性、あるいは授乳中の女性)は除く 性別による血管新生療法の効果の差異は報告されていないが、遺伝子治療は子孫への影響と安全性が確立していないため、妊娠中、妊娠の可能性のある女性、あるいは授乳中の女性(除く(注13)項目13)	除外項目の変更を反映
P28(P30)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (2) 被験者の選定基準及び除外基準 <患者選定に必要な検査項目(治療前4日までに施行)>	以下の検査を、確定診断と臨床病期確定のために行う。 なお、被験者の負担軽減のため、血管造影(A-DISA)については、投与日より以前3ヶ月以内に実施された検査結果を用いることができる。九州大学病院以外の施設で実施された検査については、撮影フィルムおよび検査報告書のコピーを入手し、カルテ並びに臨床研究記録に保存するものとする。	以下の検査を、確定診断と臨床病期確定のために行う。 なお、被験者の負担軽減のため、血管造影(A-DISA)については、投与日より以前3ヶ月以内に実施された検査結果を用いることができる。九州大学病院以外の施設で実施された検査については、撮影フィルムおよび検査報告書のコピーを入手し、カルテ並びに臨床研究記録に保存するものとする。	被験者への侵襲低減のため追加
P28(P31)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (2) 被験者の選定基準及び除外基準 <患者選定に必要な検査項目(治療前4日までに施行)>	(1) 全身PET (2) 頭部・胸部・腹部CT (3) 眼底検査 (4) 上部消化管内視鏡 (5) ジビリタモール負荷心筋シンチ (6) クレアチニン・クリアランス (7) ICG15分値 (8) 子宮頸部細胞診	(1) 全身PET (2) 頭部・胸部・腹部CT (3) 眼底検査 (4) 上部消化管内視鏡 (5) ジビリタモール負荷心筋シンチ (6) クレアチニン・クリアランス (7) ICG15分値 (8) 子宮頸部細胞診 (9) 肺活量、一秒率 (10) I12誘導心電図、心エコー (11) PSA-ACT(男性のみ)、便潜血 (12) 直腸診 (13) 各種ウイルス検査(HBs抗原、HCV抗体、HIVスクリーニング)	被験者への侵襲低減のため追加
P33(P36)	(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 (5) 予想される副作用及びその対処方法 A. 本臨床研究において、特有に見られる可能性のある副作用 (a) 筋肉内注射の操作に伴う、可能性のある副作用 (2) 感染の拡大	→(対処法) 虚血性潰瘍を有する患者は、潰瘍部に細菌感染を認める症例が多く、注射を契機に感染が拡大する可能性が否定できない。このため潰瘍部に細菌感染が検出された場合は血液細菌培養を実施し、陽性症例の場合は除外項目8(活動性炎症性疾患)に該当するため、本臨床研究より除外する。	→(対処法) 虚血性潰瘍を有する患者は、潰瘍部に細菌感染を認める症例が多く、注射を契機に感染が拡大する可能性が否定できない。このため潰瘍部に細菌感染が検出された場合は血液細菌培養を実施し、陽性症例の場合は除外項目8(活動性炎症性疾患)に該当するため、本臨床研究より除外する。	除外項目の変更を反映

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P35(P38)	9. 遺伝子治療臨床研究の実実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 (5) 予想される副作用及びその対処方法 E. 有害事象等重大事象発生時の報告等について: ① 重大事象発生時の対応・報告手順(別紙4) 3行目	臨床研究センターならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う。	高度先端医療センターならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う。	整備
P38(P41)	9. 遺伝子治療臨床研究の実実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実実施計画 (6) 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準 C. 臨床研究の中止判定基準 (2) 被験者の症状が変化し、本臨床研究の継続が困難であると判断された場合。 8-9行目	5. 高度の肝機能障害 (ALT, AST >100U/L) 6. 高度の腎機能障害 (Cr>3.0 mg/dl)	5. 高度の肝機能障害 (ALT, AST >100U/L) 6. 高度の腎機能障害 (Cr>3.0 mg/dl)	誤記
P39(P42)	9. 遺伝子治療臨床研究の実実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実実施計画 (7) 症例記録に関する記録用紙等の様式 1-2行目	1部は九州大学病院臨床研究センターに	1部は九州大学病院高度先端医療センターに	整備
P41(P44)	10. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況 (1) 国内外におけるセンダイウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	(記載無し)	② 中華人民共和国(以下、中国)におけるSeV/hFGF2を用いた糖尿病性下肢壊疽に対する治療 本臨床研究の外部協力者であるティナベック株式会社は、本臨床研究で使用されるSeV/hFGF2を中国国有製薬企業である北京医薬集團有限公司(北京市)へ技術導入した(ティナベック社プレスリリース: http://www.dnavec.com.cn/041201.pdf)。北京医薬集團はSeV/hFGF2を糖尿病性下肢壊疽へ適応することを計画しており、2007年2月に国家食品薬品监督管理局(SFDA)へ第Ⅲ相臨床試験の実施申請を完了している。	最新の情報を反映し追記
P41(P45)	10. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況 (2) 国内外における虚血性疾患に対する血管新生療法(遺伝子治療を含む)	① 国内における下肢動脈閉塞性疾患への遺伝子治療臨床研究 大阪大学医学系研究科老年病医学 萩原俊夫教授らのグループが閉塞性動脈硬化症(Fontaine III-IV度)に対し、ヒト肝細胞増殖因子(HGF)を発現するプラスミドDNAによる血管新生遺伝子治療臨床研究(第I-IIa相)を完了している。引き続き、アングニエスMG株式会社による第Ⅲ相多施設試験(二重盲検試験)が実施され、2007年6月14日付で終了したことが公表された。	① 国内における下肢動脈閉塞性疾患への遺伝子治療臨床研究 大阪大学医学系研究科老年病医学 萩原俊夫教授らのグループが閉塞性動脈硬化症(Fontaine III-IV度)に対し、ヒト肝細胞増殖因子(HGF)を発現するプラスミドDNAによる血管新生遺伝子治療臨床研究(第I-IIa相)を完了している。引き続き、アングニエスMG株式会社による第Ⅲ相多施設試験(二重盲検試験)が実施され、2007年6月14日付で終了したことが公表された。	最新の情報を反映
P42(P45)	10. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況 (2) 国内外における虚血性疾患に対する血管新生療法(遺伝子治療を含む)	③ 米国におけるアデノウイルスベクターとVEGF1211による下肢動脈閉塞症(Fontaine Ib)への遺伝子治療臨床研究	③ 米国におけるアデノウイルスベクターとVEGF1211による下肢動脈閉塞症(Fontaine Ib)への遺伝子治療臨床研究	誤記
P42(P45)	10. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況 (2) 国内外における虚血性疾患に対する血管新生療法(遺伝子治療を含む)	(記載無し)	⑤ FGF-1を発現するプラスミド(NV1-FGF)による臨床治療 米国における本治療では重症虚血性疾患を対象とされ、第Ⅲ相試験では用量依存性に関連した疼痛の軽減、潰瘍サイズの減少、TcPO2の改善、ABI値の上昇が認められた(54)。この結果を受け、欧州で第Ⅲ相試験に対する多施設プラセボ対照二重盲検試験としてSanofi-Aventis社により実施された。その結果、第Ⅲ相試験で認められた評価項目での改善は得られなかったが、下肢切断率に関する評価ポイント(主要エンドポイント)で有意な改善効果が得られたと報道された(下肢切断率: プラセボ=55.4% vs. コホート=31.0%、2006年3月12日ロイター)。同社はこの結果を受け、第Ⅲ相試験を準備している(2007年6月現在)。	最新の情報を反映し追記

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
<p>P42 (P45)</p>	<p>10. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況 (2)国内外における虚血性疾患に対する血管新生療法(遺伝子治療を含む)</p>	<p>⑤FGF-2タンパクによる虚血性心臓病への治療 (実験的検討)ドイツと米国ハーバード大学のグループは重症心筋虚血に対するFGF-2蛋白直接注入により、症状の改善と血行改善を報告している。東京医科大学(イヌ)、米国カリフォルニア大学(ウサギ)、米国タフツ大学(ラット)のグループはそれぞれ動物モデルを用いてFGF-2蛋白の静脈内少量持続投与により下肢動脈閉塞モデルでの血行改善を報告している。東京大学(イヌ)、金沢大学(ウサギ)とグループは、FGF-2蛋白の局所注入による心筋梗塞の減少などを報告している。 (臨床研究)FGF-2蛋白製剤による臨床研究の報告としては、第I相試験として間歇性跛行(Fontaine II度)に対し軽度の血流増加と安全性が報告されている(54)。最近190例の患者に対する第II相試験の結果が報告された。歩行距離の延長が有意に認められているが、客観的指標はほとんど変化を認めない(55)。また、同様の試験が行われているが、運動耐用量が上昇するも、客観的指標についてはほとんど変化を認めない(56)。その後のFGF-2タンパクの後のFGF-2タンパクのみを使用した337例によるランダム化二重盲検試験(FIRST trial: 56)では臨床的治療効果を示さなかったことが報告されている。</p>	<p>⑥FGF-2タンパクによる虚血性心臓病への治療 (実験的検討)ドイツと米国ハーバード大学のグループは重症心筋虚血に対するFGF-2蛋白直接注入により、症状の改善と血行改善を報告している。東京医科大学(イヌ)、米国カリフォルニア大学(ウサギ)、米国タフツ大学(ラット)のグループはそれぞれ動物モデルを用いてFGF-2蛋白の静脈内少量持続投与により下肢動脈閉塞モデルでの血行改善を報告している。東京大学(イヌ)、金沢大学(ウサギ)とグループは、FGF-2蛋白の局所注入による心筋梗塞の減少などを報告している。 (臨床研究)FGF-2蛋白製剤による臨床研究の報告としては、第I相試験として間歇性跛行(Fontaine II度)に対し軽度の血流増加と安全性が報告されている(55)。最近190例の患者に対する第II相試験の結果が報告された。歩行距離の延長が有意に認められているが、客観的指標はほとんど変化を認めない(56)。また、同様の試験が行われているが、運動耐用量が上昇するも、客観的指標についてはほとんど変化を認めない(57)。その後のFGF-2タンパクの後のFGF-2タンパクのみを使用した337例によるランダム化二重盲検試験(FIRST trial: 57)では臨床的治療効果を示さなかったことが報告されている。</p>	<p>整備</p>
<p>P42 (P46)</p>	<p>10. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況 (2)国内外における虚血性疾患に対する血管新生療法(遺伝子治療を含む)</p>	<p>⑥FGF-2除放化製剤による虚血性心臓病への治療 FGF-2蛋白直接注入により、重症心筋虚血に対するFGF-2蛋白製剤が投与され、全例で左室駆出率が約10%程度改善することが報告されている(57)。但し本試験はあくまでコントロールのないfeasibility studyであり、手術によるバイパスの影響が除外できない試験であったため、その後少数例のランダム化二重盲検試験を実施している(プラセボ、低用量10 μg、高用量100 μg、それぞれ8例)。観察期間は2年半ほど(平均32.2ヶ月)。Canadian Cardiovascular Society(CCS)による狭心症の重症度分類の項目で、プラセボにおいても改善が見られたため全体の項目での明確な効果は得られていないが(治療後6ヶ月でのみ)、p=0.03、他の観察ポイントで有意差なし)、狭心症発作の再発についてFGF-2投与群で有意な効果を得ている(p=0.03)。</p>	<p>⑦FGF-2除放化製剤による虚血性心臓病への治療 FGF-2蛋白直接注入により、重症心筋虚血に対するFGF-2蛋白製剤が投与され、全例で左室駆出率が約10%程度改善することが報告されている(58)。但し本試験はあくまでコントロールのないfeasibility studyであり、手術によるバイパスの影響が除外できない試験であったため、その後少数例のランダム化二重盲検試験を実施している(プラセボ、低用量10 μg、高用量100 μg、それぞれ8例)。観察期間は2年半ほど(平均32.2ヶ月)。Canadian Cardiovascular Society(CCS)による狭心症の重症度分類の項目で、プラセボにおいても改善が見られたため全体の項目での明確な効果は得られていないが(治療後6ヶ月でのみ)、p=0.03、他の観察ポイントで有意差なし)、狭心症発作の再発についてFGF-2投与群で有意な効果を得ている(p=0.03)。</p>	<p>整備</p>

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
同意説明 文書				
P46,P73,P75,P102 (P49,P76,P78,P105)	第9版(作成日:平成18年 6月 27日)	第9版(作成日:平成18年 6月 27日)	第10版(作成日:平成19年 7月 23日)	整備
P47 ,P76 (P50,P79)	【遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師】 分担研究医師	小野原俊博(九州大学病院第2外科)	伊東啓行(九州大学病院第2外科)	異動
P50,P79 (P53,P82)	肝臓の細胞が増殖させる他の類似の治療法について 2) 肝細胞増殖因子(HGF)による遺伝子治療	肝臓の細胞を増殖させるHGFというタンパク質には、血管を造り出す作用もあつており、このHGFの遺伝子により同様の治療を行うものです。この治療法は大阪大学医学部附属病院で行われ、一部の患者さんが痛みが軽くなるなどの効果も報告されています。既に第一、二相試験が終了し、安全性が確認されたことから、現在、国内の複数施設で第三相試験が開始されています(第三相試験は大阪大学医学部附属病院では行われていないのでご注意ください)。	肝臓の細胞を増殖させるHGFというタンパク質には、血管を造り出す作用もあつており、このHGFの遺伝子により同様の治療を行うものです。この治療法は大阪大学医学部附属病院で行われ、一部の患者さんが痛みが軽くなるなどの効果も報告されています。既に第一、二相試験が終了し、安全性が確認されたことから、現在、国内の複数施設で第三相試験が開始されています(第三相試験は大阪大学医学部附属病院では行われていないのでご注意ください)。	最新の情報に整備
P50,P79 (P53,P82)	【現在研究が始まっている他の類似の治療法について】	一方、少数ですが血管新生遺伝子治療について、既にVEGF121(GenVec社)およびDel-1(Valentis社)という遺伝子を用いた試験結果が最近報告されましたが、残念ながら効果も報告されませんでした。 以上のように血管新生療法は色々な方法で始められておりましたが、まだ治療を受けた患者さんの数が少なく、また試験が終了したのも効果を得るには至っておりません。どの方法がよいという結果は出ておりません。	一方、少数ですが血管新生遺伝子治療について、既にVEGF121(GenVec社)およびDel-1(Valentis社)という遺伝子を用いた試験結果が最近報告されましたが、残念ながら効果も報告されませんでした。最も新しい試験として、2006年にSanofi-Aventis社が欧州で実施した酸性線維芽細胞増殖因子(EGF-1)を用いた第二相試験の成績が公表されました。それによると、世界で初めて下肢切断の頻度が有意に抑制されたことが示されています。現在、より多くの患者さんを対象にした第三相試験の準備中です。 以上のように血管新生療法は色々な方法で始められておりませんが、まだ治療を受けた患者さんの数が少なく、また試験が終了したのも効果を得るには至っておりません。どの方法がよいという結果は出ておりません。	最新の情報に記載整備。およびより適切に記載整備
P51,P80 (P54,P83)	【治療の実施方法と注意事項】 (2) 治療に参加できない方	【本臨床研究に参加できない方】 1) 40歳未満の方 2) 重いアレルギーを有するか、有している疑いがある方 3) がんを有するか、有している疑いがある方 4) 糖尿病性網膜症を有する方 5) 慢性人工透析を受けている方 6) 心臓あるいは腎臓に重い障害を有する方 7) 慢性関節リウマチなどの重い炎症性の病気を有する方 8) 過去5年以内にがんの手術を受けた方 9) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞を起こした方 10) 血液疾患を有する方 11) アルコール依存、薬物依存の方 12) 妊娠中、あるいは妊娠が疑われる方 13) 研究に参加することにより不利益を受けると予測される方 14) あなたの家族が、研究の参加に同意しない方 15) その他の理由により研究に参加することが不適当であると判断される方	【本臨床研究に参加できない方】 1) 40歳未満の方 2) 脚に潰瘍が存在する場合、皮下組織を越えて骨や腱索が露出している方 3) 重いアレルギーを有するか、有している疑いがある方 4) がんを有するか、有している疑いがある方 5) 増殖性糖尿病性網膜症など、眼に浮腫や血管の増生を起こす病気を有する方 6) 慢性人工透析を受けている方 7) 心臓あるいは腎臓に重い障害を有する方 8) 慢性関節リウマチなどの重い炎症性の病気を有する方 9) 過去5年以内にがんの手術を受けた方 10) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞を起こした方 11) 血液疾患を有する方 12) アルコール依存、薬物依存の方 13) 妊娠中、妊娠が疑われる、あるいは授乳中の方 14) 臓器移植などのために免疫抑制療法を受けている方 15) HIV(ヒト免疫不全ウイルス)抗体が陽性の方 16) 研究に参加することにより不利益を受けると予測される方 17) あなたの家族が、研究の参加に同意しない方 18) その他の理由により研究に参加することが不適当であると判断される方	除外基準の改訂を反映


旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P60,P88 (P63,P92)	【本臨床研究にあたって注意して頂きたいこと】 (1)必要な検査について	各時点の検査項目と1回あたりの採血量は投与日から投与後14日までは40.5mLから26.5mLで計142.5mL、それからは1回17.5mLです。清瘍をお持ちの患者さんで、細菌感染が陽性となった場合は、治療前の検査ではさらに10mLの採血が必要になります。	各時点の検査項目と1回あたりの採血量を次頁に示しますが、1回あたりの目安となる採血量は投与後14日までは40.5mLから26.5mLで計142.5mL、それから6ヶ月までは1回17.5mLです。清瘍をお持ちの患者さんで、細菌感染が陽性となった場合は、治療前の検査ではさらに10mLの採血が必要になります。ただし、この採血量は原則的な目安です。先進医療適応評価委員会が観察の継続を指示する場合があります。必要に応じて適宜追加される場合があります。	第1ステージでの経験から、より適切に記載整備
P61,90(P64, P93)	検査スケジュール	変更内容は、「検査内容変更の概要」参照	変更内容は、「検査内容変更の概要」参照	被験者の利便性を考慮
P63, 92 (P66, P95)	【本臨床研究によって起り得る副作用】 1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性 1) 筋肉内注射の操作に伴う、起り得る可能性 2) 感染の拡大	下肢に潰瘍がある患者さんの場合、潰瘍部に細菌感染が検出された場合、血液中に細菌が入り込んでいないかどうかの検査を行います。細菌感染が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になります。血液中に細菌が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になります。御承知置き下さい。細菌感染が潰瘍部に限局され血液中に存在しない場合、注射や血流が増えることが原因で血液中に細菌が入り込む危険性（これを「敗血症」といいます）があります。敗血症は全身の臓器障害の原因となり、命に関わる危険性も高いです。不安な場合は臨床研究を辞退することも自由です。臨床研究に参加なさった後、仮に敗血症に罹患した場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。	下肢に潰瘍がある患者さんの場合、潰瘍部に細菌感染がないかどうかの検査を行います。細菌感染が検出された場合、血液中に細菌が入り込んでいないかどうかの検査を行います。細菌感染が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になります。血液中に細菌が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になります。御承知置き下さい。細菌感染が潰瘍部に限局され血液中に存在しない場合、注射や血流が増えることが原因で血液中に細菌が入り込む危険性（これを「敗血症」といいます）があります。敗血症は全身の臓器障害の原因となり、命に関わる危険性も高いです。不安な場合は臨床研究を辞退することも自由です。臨床研究に参加なさった後、仮に敗血症に罹患した場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。仮に潰瘍がある患者さんの場合、別途用意した同意・説明文書をもとにさら	症例登録番号103に発した重大事象報告に際して、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の指示を反映
P66, 95 (P70, P99)	2. 利益相反に対する九州大学の対応 2-1) 本臨床研究に関わる研究関連組織(企業)について (附記)本臨床研究に関係する第三者ベンチャー機関 イーピーエス株式会社(ホームページ: http://www.eps.co.jp)	イーピーエス株式会社は第三者機関として、本臨床研究が法律や規制などに則って適切に実施されているかについて、監視する業務を担当しています。具体的には、本臨床研究が厚生労働省の定める新GCP等関連法規に準拠し、臨床研究実施計画書及び本臨床研究に関する業務手順書を遵守して行われているかを確認し、信頼性を向上させることを責務としています。	イーピーエス株式会社は第三者機関として、本臨床研究が法律や規制などに則って適切に実施されているかについて、監視する業務を担当しています。具体的には、本臨床研究実施計画書及び本臨床研究に関する業務手順書を遵守して行われているかを確認し、本臨床研究の信頼性を向上させることを責務としています。	整備
P66, 95 (P70, P99)	2. 利益相反に対する九州大学の対応 2-2) 本臨床研究に関わる研究者と研究関連企業との関係について	江頭健輔助教、そして小野原俊博第2外科講師	江頭健輔助教、そして伊東啓行第2外科講師	呼称変更と異動を反映
P72,P101 (P75,P104)	【疑問点や質問について】	(治療法、検査、副作用に関する疑問・御相談) 九州大学病院 消化器 総合外科(第2外科) 総括責任者:前原喜彦 分担研究者:小野原俊博 電話:092-642-5462(内線5462)	(治療法、検査、副作用に関する疑問・御相談) 九州大学病院 消化器 総合外科(第2外科) 総括責任者:前原喜彦 分担研究者:伊東啓行 電話:092-642-5462(内線5462)	異動
P73(P76)	同意書	2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認致しました。 1) 私は強いアレルギーを持っておりません。また既往もありません。 2) 私は慢性人工透析を受けておりません。 3) 過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けたことはありません。 4) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往はありません。 5) 私には臨床研究の概要は十分に理解できました。 6) 私(女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性、または授乳中ではありせん。 7) (女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性、または授乳中ではありせん。 8) 私は免疫抑制療法を受けていません。 9) 私は血管新生療法に限らず、30日以内に他の治療や臨床研究に参加していません。	2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認致しました。 1) 私は強いアレルギーを持っておりません。また既往もありません。 2) 私は慢性人工透析を受けておりません。 3) 過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けたことはありません。 4) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往はありません。 5) 私には臨床研究の概要は十分に理解できました。 6) 私(女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性、または授乳中ではありせん。 7) (女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性、または授乳中ではありせん。 8) 私は免疫抑制療法を受けていません。 9) 私は血管新生療法に限らず、30日以内に他の治療や臨床研究に参加していません。	除外項目の変更を反映

旧頁(新頁)	旧実施計画書のタイトルなど	旧実施計画書の記載	改訂後の記載	修正理由
P113 (P117)	(4) 参考文献リスト	<p>54. Lazarus DF, Unger EF, Epstein SE, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 36:1239-1244, 2000.</p> <p>55. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. <i>Lancet.</i> 359:2053-2058, 2002.</p> <p>56. Simons M, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. <i>Circulation.</i> 105:788-793, 2002.</p> <p>57. Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER, et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. <i>Ann Thorac Surg.</i> 65:1540-1544, 1998.</p> <p>58. Ruel M, Laham RJ, Parker JA, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy with fibroblast growth factor 2 protein. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 124:28-34, 2002.</p>	<p>54. Comerota AJ, Throm RC, Miller KA, et al. Naked plasmid DNA encoding fibroblast growth factor type 1 for the treatment of end-stage unreconstructible lower extremity ischemia: preliminary results of a phase I trial. <i>J Vasc Surg.</i> 35:930-936, 2004.</p> <p>55. Lazarus DF, Unger EF, Epstein SE, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 36:1239-1244, 2000.</p> <p>56. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. <i>Lancet.</i> 359:2053-2058, 2002.</p> <p>57. Simons M, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. <i>Circulation.</i> 105:788-793, 2002.</p> <p>58. Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER, et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. <i>Ann Thorac Surg.</i> 65:1540-1544, 1998.</p> <p>59. Ruel M, Laham RJ, Parker JA, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy w</p>	<p>最新論文を追加</p>
別紙	別紙	なし	別紙12 および 別紙13 を追加	遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の指示を反映

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成19年10月31日

厚生労働大臣 殿

実施 施設	所在地	〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名称	筑波大学附属病院 TEL:029-853-3900 FAX:029-853-3904
	代表者	筑波大学附属病院
	役職名・氏名	病院長・山田 信博 

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

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
同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科・講師 代理・副総括責任者 小野寺 雅史


遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成13年9月17日

(申請年月日)

研究の名称	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究
研究実施期間	平成14年3月14日から平成22年3月13日(8年間)

総括責任者	所属部署の所在地	茨城県つくば市天王台1丁目1-1	〒305-8575
	所属機関・部局・職	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科 講師	
	氏名	小野寺 雅史 (代理・副総括責任者)	
実施の場所	所在地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1	〒305-8576
	名称	筑波大学附属病院	
	連絡先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 TEL: 029-853-3900、FAX: 029-853-3904	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	小野寺 雅史	筑波大学人間総合科学研究科・講師	ウイルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析
	小島 寛	筑波大学人間総合科学研究科・准教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(内科)
	須磨崎 亮	筑波大学人間総合科学研究科・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)
	長谷川 雄一	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療(内科)
	向井 陽美	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療(内科)
	大越 靖	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療(内科)
	福島 敬	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療(小児科)
	大塚 藤男	筑波大学人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
	野口 雅之	筑波大学人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
	松井 良樹	筑波大学人間総合科学研究科・助教授	末梢血単核球分離・細胞保存
	金子 新	筑波大学人間総合科学研究科・講師	遺伝子導入細胞の動態解析
	中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導
	大津 真	東京大学医科学研究所・助教	ウイルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析
坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定(内科)	
大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定(内科)	
土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定(小児科)	
小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定(小児科)	
加藤 俊一	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定(小児科)	

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	別紙(筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見)のとおり		
	審査委員会の長の職名	氏名	
	筑波大学人間総合科学研究科・教授	赤座 英之	

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究		
研究の目的	<p>本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法（DLT）の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病（GVHD）の際にはガンシクロビル（GCV）を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHDの沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の3点に要約される。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われる DLT において、レトロウイルスベクターによる HSV-TK 遺伝子導入ドナーT細胞が患者にとって安全であるのか。 2. 上記遺伝子導入 T細胞が患者体内で治療効果を示すのか。 3. 上記遺伝子導入 T細胞が GVHD 発症の際に、GCV の投与により患者体内で死滅し、それにより GVHD が沈静化するのか。 		
対象疾患	本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療として DLT が考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病（慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。		
変更時期	平成19年4月1日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究実施期間の延長 2. 所属部局名の変更 3. 7-1-2 「患者に投与する物質の純度および安全性」における RCR テストの変更 4. 9-2-2 「再発の定義」の変更 5. 9-5-3 「遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与、ならびに他の抗白血病療法の併用」として繰り返し投与の追加 6. 9-5-5-3 「RCRの危険性」に本院における安全性を追加 7. 9-5-6-1-1 「患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前」の第4項の修正 8. 9-5-6-1-2 「患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後」の第2項の修正 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり

	<p>9.9-5-6-1-3 「造血器悪性腫瘍治療の評価方法」を具体的に修正</p> <p>10.別添 1-1「説明および同意書（患者用）」に最新の情報を追記</p> <p>11.別添 1-2「説明および同意書（患者繰り返し投与用）」として再度同意を得る</p> <p>12.別添 3「個人情報関係」を追加</p> <p>13.別添 9「DLT 治療効果の判定基準」の変更</p> <p>14.別添 10「当該遺伝子治療 RCR 検査結果」を追加</p>	<p>9.別紙 1 のとおり</p> <p>10. 別紙 1 のとおり</p> <p>11. 別紙 1 のとおり</p> <p>12. 別紙 1 のとおり</p> <p>13.別紙 1 のとおり</p> <p>14.別紙 1 のとおり</p>	<p>9.別紙 1 のとおり</p> <p>10.別紙 1 のとおり</p> <p>11. 別紙 1 のとおり</p> <p>12. 別紙 1 のとおり</p> <p>13.別紙 1 のとおり</p> <p>14.別紙 1 のとおり</p>
変更理由	<ol style="list-style-type: none"> 1. 遺伝子治療の有効性並びに対象患者の基準を明確にすることを目的に、対象症例を増やしデータを集積する必要があるため。 2. 大学院博士課程の改組再編に伴い総括責任者等の所属を「人間総合科学研究科」へ変更する。 3. 現在、野性型ウイルス（RCR）の検出は S²L-テスト、Env PCR および逆転写酵素測定により行われているが、S²L-テストはその結果が得られるまでおよそ 1 ヶ月かかり、その期間中に患者病状が悪化し、治療のタイミングを逸することが多い。このため、今後は S²L-テストは行わず、その結果を待たず、1 週間程度で結果が得られる Env PCR および逆転写酵素の測定結果を基に治療を開始する。これは、現在まで当院で実施した前臨床研究の 2 回及び 8 症例に対する 9 回の遺伝子導入細胞の調整において RCR を検出しておらず、また、治療に使用するウイルス上清は事前に S²L-テストで安全性を確認したもので、さらには同一の遺伝子治療臨床研究を行っているイタリア H.S. Raffaele 研究所においても Env PCR の結果をもって治療を開始していることによる。 4. より治療効果が期待できる分子再発などの早期再発例を含めるため。 5. 遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与基準を明確にするため。現行の治療計画書には遺伝子導入ドナーリンパ球の再投与に関する記載がなく、その方針を明確にするため。 6. 現在までに行った遺伝子導入操作にて野性型ウイルス（RCR）が存在しないことを明確に表示するため。 7. 3 と同様の理由。 8. 3 と同様の理由。 9. 治療効果の判定基準を明確にするため。 10. 遺伝子治療の現状を明確に患者に示すため。 11. 繰り返し投与の際も、再度、治療に関する同意を得るため。 12. 全ての患者ならびにドナーの個人情報は「国立大学法人筑波大学個人情報保護管理規則」に基づいて管理されるため。 13. 治療効果の判定基準を明確にするため。 14. 遺伝子導入の前後に RCR の検査を行い患者の経過を観察するため。 		

今後の研究計画	上記変更内容を含む遺伝子治療臨床研究計画書をもとに遺伝子治療を進める。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	平成 18 年 10 月 23 日付けで、5 症例に対する臨床経過等を本遺伝子治療の中間報告として作成（別紙 2）し、厚生労働省へ報告して以降、特になし

（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. この報告書は、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。

同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミ

ジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究新旧対照表

(新) (旧) (筑波大学・平成19年10月)

<p>1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書</p> <p>(1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成22年3月13日(8年間) (承認日)</p> <p>○ 遺伝子治療の有効性並びに対象患者の基準を明確にすることを目的に、対象症例を増やしデータを集積する必要があるため研究実施期間を延長する。</p> <p>(2) 総括責任者等の所属の変更 「人間総合科学研究所」</p> <p>○ 総括責任者等の所属を大学院博士課程の改組再編に伴い変更</p> <p>(3) 総括責任者以外の研究者 小野寺 雅史 筑波大学・人間総合科学研究所・講師 ウイルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入</p>	<p>1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書</p> <p>(1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成17年3月13日(3年間) (承認日)</p> <p>(2) 総括責任者等の所属の変更 「基礎医学系」・「臨床医学系」</p> <p>(3) 総括責任者以外の研究者 小野寺 雅史 筑波大学・臨床医学系・講師 ウイルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入</p>
---	---

<p>条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析</p> <p>小島 寛 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>准教授</u> 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)</p> <p>須磨崎 亮 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>教授</u> 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)</p> <p>長谷川 雄一 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (内科)</p> <p>向井 陽美 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (内科)</p> <p>大越 靖 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (内科)</p> <p>福島 敬 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (小児科)</p> <p>大塚 藤男 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>教授</u> 移植片対宿主病の診断</p> <p>野口 雅之 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>教授</u> 移植片対宿主病の診断</p> <p>松井 良樹 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>助教授</u> 末梢血単核球分離・細胞保存</p> <p>金子 新 筑波大学・<u>人間総合科学研究科</u>・<u>講師</u> 遺伝子導入細胞の動態解析</p>	<p>件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析</p> <p>小島 寛 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>助教授</u> 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)</p> <p>松井 陽 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>教授</u> 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)</p> <p>長谷川 雄一 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (内科)</p> <p>向井 陽美 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (内科)</p> <p>須磨崎 亮 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>助教授</u> 内科的診療 (小児科)</p> <p>福島 敬 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (小児科)</p> <p>清水 崇史 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>講師</u> 内科的診療 (小児科)</p> <p>大塚 藤男 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>教授</u> 移植片対宿主病の診断</p> <p>野口 雅之 筑波大学・<u>基礎医学系</u>・<u>教授</u> 移植片対宿主病の診断</p> <p>松井 良樹 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>助教授</u> 末梢血単核球分離・細胞保存</p> <p>大津 真 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>講師</u> ウイルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリテイの解析</p> <p>金子 新 筑波大学・<u>臨床医学系</u>・<u>講師</u> 遺伝子導入細胞の動態解析</p>
---	--

	解析
<p>中内 啓光 東京大学医学研究所・教授 免疫学的検査の管理と指導</p> <p>大津 真 東京大学医学研究所・助教 ウイルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリテイの解析</p>	<p>中内 啓光 東京大学医学研究所・教授 免疫学的検査の管理と指導</p>
<p>坂巻 壽 都立駒込病院血液内科・部長 適応患者の選定 (内科)</p> <p>大橋 一輝 都立駒込病院血液内科・医員 適応患者の選定 (内科)</p> <p>土田 昌宏 茨城県立こども病院小児科・部長 適応患者の選定 (小児科)</p> <p>小池 和俊 茨城県立こども病院小児科・医員 適応患者の選定 (小児科)</p> <p>加藤 俊一 東海大学総合医学研究所・教授 適応患者の選定 (小児科)</p>	<p>坂巻 壽 都立駒込病院血液内科・部長 適応患者の選定 (内科)</p> <p>大橋 一輝 都立駒込病院血液内科・医員 適応患者の選定 (内科)</p> <p>土田 昌宏 茨城県立こども病院小児科・部長 適応患者の選定 (小児科)</p> <p>小池 和俊 茨城県立こども病院小児科・医員 適応患者の選定 (小児科)</p> <p>加藤 俊一 東海大学総合医学研究所・教授 適応患者の選定 (小児科)</p>
<p>2 遺伝子治療臨床研究実施計画書</p> <p>(1) <u>7-1-2</u>. 患者に投与する物質の純度および安全性</p> <p>患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清はウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血T細胞培養に際してはドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に關しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に3%ドナー自己血漿を含む培地で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細</p>	<p>2 遺伝子治療臨床研究実施計画書</p> <p>(1) <u>8-1-2</u>. 患者に投与する物質の純度および安全性</p> <p>患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清はウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血T細胞培養に際してはドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に關しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に3%ドナー自己血漿を含む培地で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細</p>

<p>胞の一部を SRL 社に送付し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。</p> <p>尚、RCR テストにおける PG-4 S^TL テストは最終結果が判明するまで約 4 週間かかるため、患者投与に際しては逆転写酵素活性が測定感度以下ならびに PCR による env 遺伝子が増幅されないことを確認の上、調製細胞を投与できるものとする。ただし、後に判明した PG-4 S^TL テストにて陽性が確認された場合は、即座に患者末梢血ならびに血漿を用いた逆転写酵素活性の測定、PCR 法による env 遺伝子の増幅、PG-4 S^TL テストを行い、いずれの一つでも陽性と判明した場合は GVHD 時と同用量のガンシクロビルを投与し、遺伝子導入細胞を死滅させる。更に抗ウイルス剤等も併用し、最善の治療を行う。そして、上記検査がすべて陰性化するまで患者を外界との接触を断った個室にて管理する（「遺伝子組換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく）。その過程でリンパ腫を含む異常細胞の増殖が確認された場合、種々の検査結果を基に最適な治療法を選択し、治療を開始する。患者細胞を用いた検査にて陰性と判明した場合でも定期的に野生型ウイルスの存在を確認する。</p>	<p>胞の一部を SRL 社に送付し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。</p>
<p>2. 細胞の RCR テスト (<i>Mus dunni</i> 細胞との共培養後の PG-4 S^TL テスト、逆転写酵素活性、env 遺伝子。治療開始時の RCR の</p>	<p>2. 細胞の RCR テスト (<i>Mus dunni</i> 細胞との共培養後の PG-4 S^TL テスト等)</p>

有無は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う

3. 上清中の RCR テスト (*Mus dunnii* 細胞への感染後の PG-4 STL テスト、逆転写酵素活性、env 遺伝子。治療開始時の RCR の有無は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う)

3. 上清中の RCR テスト (*Mus dunnii* 細胞への感染後の PG-4 STL テスト等)

○ 現在まで当院で実施した前臨床研究の 2 回及び 8 症例に対する 9 回の遺伝子導入細胞の調整において RCR は検出しておらず、また、今後も STL テストにおいて安全性を確認した同一ウイルスを使用し、さらには同一の臨床試験を行っているイタリア H. S. Raffaele 研究所においても Env PCR をもって治療を開始していることから、次症例より投与前の RCR 有無の確認検査を「逆転写酵素活性ならびに env 遺伝子の有無」をもって行いたい。この申請変更の最大の理由は、PG-4 STL テスト細胞が細胞を用いた RCR assay であるためきわめて時間がかかり（およそ 1 ヶ月程度かかる。一方、逆転写酵素活性ならびに env 遺伝子の検査は 1 週間以内で結果が得られる）、その期間に再発白血病が急激に進行し、治療のタイミングを逸する可能性が極めて高いためである。投与前の細胞ならびに上清を用いた PG-4 STL テスト細胞は並行して行う。

<p>(2) <u>9-2-2. 再発の定義</u> <u>「再発」を以下の1-2のごとく定義する。</u> 1. <u>異常芽球の増加が光顕上明らかかな場合</u> 2. <u>染色体核型解析、FISH、PCRなどの検査法によって腫瘍細胞特異的な異常が検出される場合</u></p> <p>〔<u>○</u> より治療効果が期待できる分子再発などの早期再発例を含めるため。〕</p> <p>(3) <u>9-5-3. 遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与、ならびに他の抗白血病療法の併用</u> 以下の場合には<u>遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与ならびに他の抗白血病療法を併用、または</u></p>	<p>(2) <u>10-2-2. 再発の定義</u> <u>「再発」を以下の1-4のごとく疾患別に定義する</u> 1. <u>CML慢性期再発</u> <u>染色体解析またはFISH法で異常クロソームの存在が明らかであるが、芽球の増加を認めない場合</u> <u>(cytogenetic relapse、hematological relapseとも含む)。</u> 2. <u>CML移行期および急性転化時再発</u> <u>異常芽球の増加が光顕上明らかかな場合</u> 3. <u>PH1陽性ALLの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)</u> <u>PH1陽性ALLにおいて、染色体検査、FISH、PCRの何れかの方法で異常クロソームの存在が明らかになった場合</u> 4. <u>AML、ALL、MDSの血液学的再発 (hematological relapse)</u> <u>異常芽球の増加が光顕上明らかかな場合</u></p> <p>(3) <u>10-5-3. 他の抗白血病療法の併用</u> 以下の場合には主治医の判断で他の抗白血病療法を併用、または追加してもよい。</p>
--	--

追加してもよい。

1. 初回の遺伝子導入ドナーリンパ球投与で、初回投与日から12週経過し、別添9の血液学的評価でCHRかつ細胞遺伝学的評価が施行可能であった場合はMCR以上であり、GVHD以外の有害事象が認められないか、またはGVHDが認められても既に沈静化し、かつ9-2-3の選択基準、9-2-4の除外基準を満たす症例では、繰り返し投与を行っても良い。繰り返し投与に際しては、遺伝子治療実行委員会において当該症例のこれまでの臨床経過、特に有害事象、治療効果について報告した上で適格性を判断し、さらに別添1-2の繰り返し投与用の同意説明文書を用いてあらためて被験者の同意を取得する。ドナーより末梢血単核球を採取する必要があれば、再度ドナーからの同意も取得する。

2. CML慢性期：1) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注前にグリベック (STI1571) 投与の適応があると判断される場合、2) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以上経過しても原病の改善が認められない場合、3) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以内であるが、白血球増加、血小板増多の治療が必要であると主治医が判断する場合。

1. CML慢性期：1) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注前にグリベック (STI1571) 投与の適応があると判断される場合。2) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以上経過しても原病の改善が認められない場合、3) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以内であるが、白血球増加、血小板増多の治療が必要であると主治医が判断する場合。

<p>3. A L Lの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)、AML、A L L、M D Sの血液学的再発 (hematological relapse)、C M Lの移行期および急性転化時再発：遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法前に白血病療法を減らすことが必要と判断される場合。</p> <p>4. その他、病状の急速な進行・悪化に伴い、他の抗白血病療法を併用することが望ましいと主治医が判断する場合。</p> <p>(4) <u>9-5-5-3. RCRの危険性</u> 本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低い。また、たとえ RCR が PCR 等で検出されても、マウス由来のパッケージング細胞株より産生されるレトロウイルスはヒト補体により破壊されるので、ウイルス血症は一過性に終わる可能性が高いが、ヒト細胞から RCR が出現した場合、悪性リンパ腫を発症する可能性も否定できないので、患者の経過を注意深く観察して対処する。 なお、筑波大学附属病院では別添 10 のように現在まで 10 回を超える遺伝子導入操作を行っているが、調製した細胞ならびに培養上清、患者血漿に RCR を検出したことはない。</p> <p>(5) <u>9-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前</u></p>	<p>2. A L Lの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)、AML、A L L、M D Sの血液学的再発 (hematological relapse)、C M Lの移行期および急性転化時再発：遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法前に白血病療法を減らすことが必要と判断される場合。</p> <p>3. その他、病状の急速な進行・悪化に伴い、他の抗白血病療法を併用することが望ましいと主治医が判断する場合。</p> <p>(4) <u>10-5-5-3. RCRの危険性</u> 本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低い。また、たとえ RCR が PCR 等で検出されても、マウス由来のパッケージング細胞株より産生されるレトロウイルスはヒト補体により破壊されるので、ウイルス血症は一過性に終わる可能性が高いが、ヒト細胞から RCR が出現した場合、悪性リンパ腫を発症する可能性も否定できないので、患者の経過を注意深く観察して対処する。</p> <p>(5) <u>10-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前</u></p>
---	--

<p>4. RCR の出現を否定するために、<u>遺伝子導入リンパ球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無を検討する。</u></p> <p>〔 ○ Env の発現 (RNA) を検討するのではなく、provirus の存在 (genome) の有無を確認する。 〕</p> <p>(6) 9-5-6-1-2. 患者への<u>遺伝子導入ドナーリンパ球投与後</u></p> <p>2. RCR 出現の可能性を否定するため、<u>患者抹消血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無を検討する。</u></p> <p>(7) 9-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法</p> <p><u>遺伝子導入ドナーリンパ球輸注の直前、4 週後、8 週後に骨髄穿刺を施行し、別添 9 の血液学的評価基準に従って治療効果を判定し記載する。形態学的観察を行うとともに、分子マーカーによる評価が可能な症例においては、核型解析、PCR、FISH のうち施行可能なものを全て行い、残存病変を評価し、細胞遺伝学的評価を効果判定に付記する。核型解析、PCR、FISH の減少率が異なった場合、FISH 法、核型解析、PCR の順で再現性、定量性に優れていると考えられる。よって、核型解析、PCR、FISH の減少率が異なった場合や、三者全てを行えないまたは判定に使用できない場合は、施行したまたは判定に使用可能な検査のうち FISH 法、核型解析、PCR の順で</u></p>	<p>4. RCR の出現を否定するために、<u>遺伝子導入リンパ球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子発現の有無を検討する。</u></p> <p>(6) 10-5-6-1-2. 患者への<u>遺伝子導入ドナーリンパ球投与後</u></p> <p>2. RCR 出現の可能性を否定するため、<u>患者抹消血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子発現の有無を検討する。</u></p> <p>(7) 10-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法</p> <p><u>遺伝子導入ドナーリンパ球輸注の直前、4 週後、8 週後に骨髄穿刺を施行し、別添 9 の評価基準に従って治療効果を判定し記載する。形態学的観察を行うとともに、分子マーカーによる評価が可能な症例においては、PCR、FISH などの方法を駆使して、残存病変を評価し、効果判定に付記する。</u></p>
---	---

最優先となった検査の減少率をもとに判定する。

3 別添1-1「同意取得の際に用いられる説明および同意書(患者用)」

別添1-2「同意取得の際に用いられる説明および同意書(患者線り返し投与用)」

○ 繰り返し投与用の説明同意書も作成し別添資料として2種類に分ける。以下のとおり、被験者の説明同意書の「6. 予想される副作用と危険性」の「(2) ベクターの危険性」に国内外のレトロウイルスベクター遺伝子治療に関する最新の情報を追記する。
ドナーへの説明同意文書も最新の情報を追記する。
また、「8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益」および「11. 費用負担」の内容を被験者に健康被害が発症した際の費用負担も含め修正。
ドナーの説明同意書も費用負担の内容を修正。

- (1) 6. 予想される副作用と危険性 (別添1-1)
5. 予想される副作用と危険性 (別添1-2)
(2) ベクターの危険性

3 別添1「同意取得の際に用いられる説明および同意書(患者用)」

- (1) 6. 予想される副作用と危険性
(2) ベクターの危険性

(略)

ところが、2002年4月になってリンパ球が増えだし、2002年8月には白血病の状態になりました。ただ、この方はすぐ化学療法を受けられ、2002年10月には白血病は寛解状態になっています。現在のところなぜ治療を受けられた方に白血病が発症したのかはよくわかっていませんが、治療に使用したレトロウイルスベクターが染色体に組み込まれた際、近くにあったがんに関係のある遺伝子も一緒に活性化させたためと考えられています。このように遺伝子治療を受けられ白血病を発症した方は現在まで4名おられ、うち1名の方は残念ながら白血病の治療に抵抗性を示し、死亡いたしました。ただ、同様の治療を行っているイギリスのグループでは10例を超える治療を行っているにもかかわらず、1例も白血病の発症をみていません。このような白血病の発症の報告を受け、一時的にレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は見合わせられました。現在

(略)

ところが、2002年4月になってリンパ球が増えだし、2002年8月には白血病の状態になりました。この患者の方はすぐに化学療法を受け、2002年10月現在白血病は寛解状態になっています。この様な例は現在まで3例報告され、白血病になった原因が病氣 (X-SCID) によるものなのか、あるいはレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療において一般的に起こりうるのかはいまだよくわかっていませんが、レトロウイルスベクターの組み込みが白血病の発症に関与している遺伝子の近くで起こり、その結果この遺伝子を活性化してしまった可能性が極めて高いと推測されています。つまりレトロウイルスがたまたまがん遺伝子の近くに組み込まれて、がん遺伝子を活性化してしまった可能性があるということです。この患者様はリンパ球が少し増えはじめた時期に水痘に感染していますが、これがリンパ球のさらなる増殖の引き金になったのかも知れません。また、

<p>では全世界的に、<u>遺伝子治療が与える利益がその危険性より大きいと予想され、また、治療を受けられる方（ならびにそのご家族）がこれら情報を十分に正しく理解した場合</u>には、ご本人（あるいは後見人）の意志により行うことが<u>再びできるようになりました。</u></p> <p>1990年、アデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全症の患児に対してレトロウイルスベクターを用いて遺伝子治療が行われて以来、これまでにレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けた方は世界中で数百人になります。今回のフランスの症例は、そのなかで白血病を発症した初めての報告です。今回、私たちが行っている遺伝子治療においても、類似のレトロウイルスベクターを使用していますので新たながん（白血病またはリンパ腫）を発症させる可能性は否定できません。<u>しかし、私たちと同様の遺伝子治療（ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ</u></p>	<p><u>この患者様の家族には遺伝性と思われるがんの方がいますので、もともとがんになりやすい体質であったことも否定はできません。</u>このフランスの報告を受けて、<u>米国ではX-SCIDに対する遺伝子治療を一時中止し、なぜこのようなことが起こったかを公聴会で議論し、その結果を公開しました。</u>アメリカの公聴会の結論は、<u>今回起こったことを患者様およびそのご家族に正しく伝えたと、遺伝子治療を再開しようというものでした。</u></p> <p>1990年にアデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全の患者に対してレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われて以来、これまでにレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けた人は世界中で数百人になります。今回のフランスの症例は、そのなかで白血病を発症した初めての報告です。今回、私たちが計画している遺伝子治療においても、類似のレトロウイルスベクターを使用</p>
---	--

<p><u>遺伝子を用いた遺伝子治療)が現在までに世界中で104名の方に行われており、このような副作用は全く認めておりません。また、私たちの筑波大学附属病院でも平成16年より5名の患者さまに今回の遺伝子治療を行っておりますが、白血病やその他の発症などの副作用を認めておりません。以上のことから今回の遺伝子治療において白血病が発症する危険性は極めてすくないものと考えますし、また、万が一白血病またはリンパ腫が発症したとしても、投与する細胞には自殺遺伝子が導入されていますので、この自殺遺伝子を作動させれば白血病細胞を消し去ることができ</u></p> <p>る可能性が高いとも考えられます。もしあなたが遺伝子治療によって白血病またはリンパ腫を発症してしまった場合には、自殺遺伝子を作動させるとともに化学療法を行い、白血病の治療に最善の方法を選択させていただきます。</p>	<p>しますので新たながん（白血病またはリンパ腫）を発症させる可能性は否定できません。万が一白血病またはリンパ腫が発症したとしても、T細胞には自殺遺伝子が導入されていますので、この自殺遺伝子を作動させれば白血病細胞を消し去ることができ</p> <p>る可能性があり</p> <p>ます。もしあなたが遺伝子治療によって白血病またはリンパ腫を発症してしま</p> <p>った場合には、自殺遺伝子を作動させるとともに化学療法を行い、白血病の治療に最善の方法を選択させていただきます。</p>
---	--

<p>(2) 8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益(別添1-1)</p> <p>7. 本研究に参加されることでの治療上の不利益(別添1-2)</p> <p>造血器悪性腫瘍の移植後再発に対してのドナーリンパ球輸注療法は、現在多くの医療機関で行われている治療法であり、本研究に参加しても治療法が本質的に変わるわけではありません。従って、先にご説明したベクターの危険性、導入される遺伝子の危険性を除けば、あなたに治療上の不利益は何らありません。また、不幸にして重症のGVHDを発生し、ガンシクロビル投与によって自殺遺伝子がうまく作動しなかった場合でも、通常のGVHDに対する治療を行いますので、この点でも不利益はないと考えています。</p> <p><u>この臨床研究では、これまで動物実験を重ね、安全性には十分配慮してきましたが、予測できない副作用が起こる可能性はゼロではありません。もしあなたに何か健康被害が生じたら、すぐに担当医に連絡してください(連絡先はこの説明文の最後にあります)。直ちに適切な処置を行います。</u></p>	<p>(2) 8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益</p> <p>造血器悪性腫瘍の移植後再発に対してのドナーリンパ球輸注療法は、現在多くの医療機関で日常的に行われている治療法であり、本研究に参加しても治療法が本質的に変わるわけではありません。従って、先にご説明したベクターの危険性、導入される遺伝子の危険性を除けば、あなたに治療上の不利益は何らありません。また、不幸にして重症のGVHDを発生し、ガンシクロビル投与によって自殺遺伝子がうまく作動しなかった場合でも、通常のGVHDに対する治療を行いますので、この点でも不利益はないと考えています。</p> <p><u>今回の臨床研究によって副作用、障害が生じた場合には、当院で最善の治療を行わせていただきます。ただしこの様な副作用、障害が発生しても、当院および当大学の研究担当者の過失による場合以外は、本研究にかかわる損害賠償には応じられません。</u></p>
---	--

<p>(3) 1 1. 費用負担 (別添 1-1)</p> <p>1 0. 費用負担 (別添 1-2)</p> <p><u>今回の遺伝子治療臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適応されません。その代わり、臨床研究に参加するための必要な経費、たとえば治療用ベクターの代金や遺伝子導入細胞の調製費、またその際使用する薬剤の代金、ならびに今回の遺伝子治療臨床研究の安全性を確認するために必要な検査や個室使用料等は本臨床研究グループがすべて負担します。この臨床研究に参加することで、あなたが今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。ただし、今回の遺伝子治療臨床研究期間中であっても、遺伝子治療が直接関与しない病状に対する治療費はこれまでどおり公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金はあなたの負担となります。</u></p> <p><u>なお、今回の遺伝子治療臨床研究に関してあなたが副作用</u></p>	<p>(3) 1 1. 費用負担</p> <p><u>本研究にかかる費用のうち、ウイルスベクター、遺伝子導入に関わる費用は当院が負担します。それ以外の検査および治療にかかる費用は健康保険または公費負担が適用されますので、通常のドナーリンパ球輸注療法を受ける場合に比べて、あなたに余分な負担がかかることはありません。</u></p>
--	---

などによる何らかの健康被害を受けた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。その費用に関しては、明らかに遺伝子治療が原因と判断されるもの、たとえば GVHD のガンシクロビル代などは本臨床研究グループが支払います。また、その関連性の判断が困難な場合は、私たちと利害関係のない独立した機関（遺伝子治療審査委員会）にその審議を依頼し、関連性が否定できない場合はそこにかかる検査や治療費のすべては本臨床研究グループが支払いますので、あなたへの医療費負担はありません。これら健康被害に対する補償期間は副作用の症状が固定するまでか、あるいは最長で5年間です。ただし、期間内であっても今回の遺伝子治療臨床研究との関連性が認められない健康被害に関してはこれまでどおり公的医療保険が適応され、そこにかかる医療費の一部負担はあなたの負担となります。

<p>(4) 1 2. 担当医連絡先 (追記) (別添1-1)</p> <p>1 1. 担当医連絡先 (追記) (別添1-2)</p> <p><u>ご心配なことがございましたら、なんなりと下記までご連絡ください。</u></p> <p>担当医師氏名 _____</p> <p>連絡先 (直通電話) _____</p> <p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p>	<p>4 別添2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナー用)</p> <p>(1) 7. 遺伝子解析の御協力をお願い</p> <p>2002年、フランスで行われた<u>先天性免疫不全症に対する遺伝子治療</u>において、治療用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したと報告がありました。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。</p> <p>(略)</p>
<p>4 別添2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナー用)</p> <p>(1) 7. 遺伝子解析の御協力をお願い</p> <p>2002年、フランスで行われた<u>先天性免疫不全症に対する遺伝子治療</u>において、治療用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したと報告がありました。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。</p>	<p>4 別添2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナー用)</p> <p>(1) 7. 遺伝子解析の御協力をお願い</p> <p>2002年、フランスで行われた<u>先天性免疫不全症に対する遺伝子治療</u>において、治療用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したと報告がありました。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。</p>

(略)

(2) 8. 費用負担 (追記)

今回の遺伝子治療臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適応されませんが、遺伝子導入細胞の調製など遺伝子治療に関する費用はすべて本臨床研究グループが負担しますので、あなたに何らかの費用負担がおよぶことはありません。また、あなたに何らかの健康被害が生じた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。その際にかかる費用は独立した機関 (遺伝子治療審査委員会) の審議の上、本臨床研究グループによって全額支払われます。

5 別添3 個人情報関係の追加

「国立大学法人筑波大学個人情報保護管理規則」及び「個人情報の取り扱いについて」

6 別添9 DLT 治療効果の判定基準

1. 血液学的評価

CHR: 骨髄中芽球が5%で、末梢血・骨髄中ともに異常細胞を認めない

MHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 30%以下に減少

PHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 50%以下に減少

mHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 70%以下に減少

5 別添9 DLT 治療効果の判定基準

1. CML再発

骨髄穿誌針で得られた細胞を材料としてFISHにて細胞遺伝学的評価を行い、血液学的評価の結果を併記する。

1) 細胞遺伝学的評価

CCR: FISH 陽性率が検出感度以下

<p>2. <u>細胞遺伝学的評価</u></p> <p>CCR: <u>核型解析、FISH、PCRにて異常細胞が検出できない</u></p> <p>MCR: <u>核型解析、FISH、PCRの何れかで異常細胞がDLT前値の30%以下に減少</u></p> <p>PCR: <u>核型解析、FISH、PCRの何れかで異常細胞がDLT前値の50%以下に減少</u></p> <p>mCR: <u>核型解析、FISH、PCRの何れかで異常細胞がDLT前値の70%以下に減少</u></p> <p>但し、核型解析、FISH、PCRの減少率が異なった場合や三者全てが行えない、あるいは判定に使用できない場合は、判定可能な検査のうちFISH法、核型解析、PCRの順で最優先となった検査の減少率をもとにDLTの治療効果を判定する。</p> <p><input type="checkbox"/> 疾患別ではなく、広く治療効果を判定するため。]</p>	<p>PCR: <u>FISH陽性率がDLT開始前の50%以下</u></p> <p>MCR: <u>FISH陽性率がDLT開始前の50~70%</u></p> <p>NCR: <u>CCR、PCR、MCR以外</u></p> <p>2) <u>血液学的評価</u></p> <p>(1) <u>慢性期・移行期再発の場合</u></p> <p>CHR: <u>白血球<10000/μl 幼稚顆粒球の消失、血小板<30万/μlの全てを満たす場合</u></p> <p>PHR: <u>CHRの基準は満たさないが白血球数がDLT前値の50%以下</u></p> <p>NHR: <u>CHR、PHR以外</u></p> <p>(2) <u>急性期再発の場合</u></p> <p>CHR: <u>骨髄中芽球<5%、末梢血・骨髄中ともに異常細胞を認めない</u></p> <p>PHR: <u>骨髄中芽球<10%、または骨髄中芽球<5%だが異常細胞を認める場合</u></p> <p>MHR: <u>CHR、PHRの基準は満たさないが骨髄中芽球がDLT前値の50%以下</u></p> <p>NHR: <u>CHR、MHR、PHR以外</u></p> <p>2. <u>P.h.1陽性ALL細胞遺伝学的再発</u></p> <p>CCR: <u>PCR検出感度以下</u></p> <p>PCR: <u>FIDHが検出感度以下であるにもかかわらずPCR陽性</u></p>
--	--

<p>MCR : FISH 陽性率が DLT 開始前の 50% 以下 NCR : CCR, PCR 以外</p>	<p>7 別添10「当該遺伝子治療 RCR 検査結果」の追加 「野生型ウイルス(RCR)の検査結果」</p> <p>○ 本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低いが、ヒト細胞から RCR が出現した場合、悪性リンパ腫を発症する可能性も否定できないため、遺伝子導入の前後に RCR の検査を行い患者の経過を注意深く観察して対処することとした</p>
---	---

別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成19年10月18日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・ 水田 祥代 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

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
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦

別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日） から 平成21年1月31日（36ヶ月間）まで

総括責任者	所属部署の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ）	（印） 
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092(642)5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	居石 克夫	九州大学大学院医学研究院・病理病態学 ・教授	副総括責任者、基礎分野、臨床研究の評価と総括
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 ・教授	副総括責任者、臨床分野、臨床研究の評価と総括
	小野原俊博	九州大学病院・第2外科 ・講師	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 ・准教授	臨床分野からの研究計画の推進
	米満 吉和	九州大学大学院医学研究院・特任教員 ・教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
協力研究者	（九州大学病院） 本田 浩（放射線科・教授）、井口 博之（第2外科・医員）、池田康博（眼科・助教） （九州大学大学院医学研究院） 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川和憲（病理病態学・講師）、岡野慎士（病理病態学・助教）、鬼丸満穂（病理病態学・助教）、高野壮史（大学院生）、吉田久美（大学院生） （外部研究協力者） 永井美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森公浩（名古屋大学血管外科・教授） 今泉勉（久留米大学第3内科・教授） 室原豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川護（ディナベック株式会社・代表取締役社長）		

本症例の経過を次に記す。

[経過]

2006年:

8月14日:

右足部の安静時痛、足趾潰瘍に対して、右総大腿一腓骨動脈バイパス術(自家静脈)を施行。

10月30日:

左足部の安静時痛に対して、左大腿一腓骨動脈バイパス術を試みるも、自家静脈として考慮した左大伏在静脈が過小グラフトにて断念。安静時痛は鎮痛剤投与下にて自制下であったため、以後経過観察。

2007年

2月:左第5趾に虚血性潰瘍出現。

3月:安静時痛が増強。

3月30日:

本臨床研究への参加に対する第1回目同意取得。

2007年4月11日:スクリーニング検査における同潰瘍の細菌検査結果は、陽性(MSSA:黄色ブドウ球菌3+)であった。しかし、血液培養検査は陰性かつ全身の炎症性反応も否定的であり、また活動性の炎症性疾患は認めなかった。

4月19日:

九州大学病院先進医療適応評価委員会にて、登録症例番号105の適応は、保留とされた(肝機能ならびに器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎に関する追加検査、観察結果を同委員会に提示する様にとの指示)。その後、追加検査と経過観察を行い除外項目に抵触しないことが確認され、書面審議にて本症例が適応ありと判断された。

5月7日:

スクリーニング検査における同潰瘍の細菌検査結果は、陽性(MSSA:黄色ブドウ球菌3+)であった。しかし、血液培養検査は陰性かつ全身の炎症性反応も否定的であり、また活動性の炎症性疾患は認めなかった。

5月14日:

本臨床研究への参加に対する第2回目の同意を取得。

さらに、潰瘍・壊疽に関わる感染の危険性に関する十分な説明を行い、同意を得た。

5月15日:

左下肢に臨床研究薬投与(投与量: 5×10^7 ciu/60kg、計30箇所)。

5月17日:

左足の疼痛が軽減し、鎮痛剤が不要となる。また以後、50 m程度の自立歩行が可能となる。

5月30日(投与後2週間):

九州大学病院を退院。

6月12日(投与後28日、観察1ヶ月目):

投与後28日を経過。安静時痛は間歇的に軽度出現するも、投与前より軽減している。

6月27日(観察1.5ヶ月目):

左第5趾の潰瘍の拡大傾向及び疼痛の増強を確認した。

6月28日:

福岡記念病院にて高圧酸素療法を開始(7月22日終了)。

	<p>7月18日（観察2ヶ月目）: 高圧酸素療法の明確な効果は認められず、左第5趾の潰瘍のさらなる増大及び疼痛の増強を認める。</p> <p>7月23日： 九州大学病院に再入院。</p> <p>7月25日： 疼痛コントロールのため、硬膜外ブロックを開始。</p> <p>8月6日： 血流の改善目的で腰部交感神経節切除を実施。 しかし潰瘍や自覚症状の改善は認められず。 以後左第5趾は壊疽化し、潰瘍は第4趾ならびに足背の一部へ波及。</p> <p>8月16日（観察3ヶ月目）: 虚血状況と左第5趾の潰瘍及び疼痛を踏まえ、左総大腿動脈－腓骨動脈バイパス（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）ならびに、左第4・5趾切断術（第3趾の切断の可能性についても説明）について、本人および家族に説明し同意取得。</p> <p>8月21日： 左総大腿動脈－腓骨動脈バイパス（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）ならびに、左第3・4・5趾切断を実施。</p> <p>同日、病院長へ報告の後、厚生労働省、文部科学省へ速報を実施。</p> <p>2007年8月28日に開催された、先進医療適応評価委員会における本被験者の臨床経過に関する詳細な資料は、別添2（九州大学病院先進医療適応評価委員会症例検討会 症例登録番号105 検討資料）として添付する。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>標準業務手順書に則り、2007年8月21日、左第3・4・5趾切断を実施後、重篤な有害事象として速やかに九州大学病院長、医学研究院等倫理委員会、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会、先進医療適応評価委員会、そして所轄官庁（厚生労働省および文部科学省）へ文書にて速報を行った。</p> <p>被験者に関しては、趾切断後一時期発熱や白血球増加などの炎症症状が遷延し、創部感染を認めたため同8月30日に創部のデブリードマンおよび断端形成術を施行。以後抗生剤投与等の処置により全身の炎症反応もほぼ正常化した。切断端は感染のコントロールのため、本報告書作成時点で開放創となっているが、一部表面に壊死組織を認めるも概ね良好な肉芽の形成を認め、現在保存的に入院治療中である。</p> <p>臨床研究薬と本有害事象である左第3・4・5切断との関連性に関しては、標準業務手順書に則り2007年8月28日に先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された（別添1，2）。</p> <p>その結果、本症例の経過は臨床研究薬との因果関係は必ずしも否定できないものの、医学的・科学的見地から疾患の自然経過（自然悪化）と考えることが妥当という結論に至り、臨床研究の継続は可と判断された。</p> <p>一方、切断率の高い本疾患の性格上、また本臨床研究が安全性の確認を主眼にした第I・IIa相臨床研究であることを鑑み、今後の臨床研究の経過中に、これまで報告されている本疾患の予後：「観察期間6ヶ月において50%の切断率」を越える切断率が本臨床研究で認められた場合は、被験者に対するより高い安全性の確保の観点から、投与全症例を再度先進医療適応評価委員会で検討することされた（別添1：別紙1）。</p>

先進医療適応評価委員会における以上の検討内容を踏まえ、2007年10月1日付けに遺伝子治療臨床研究審査専門委員会における書面会議にて、本症例の医学的・倫理的検討がなされた。その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は妥当であるとした。

以上の検討内容と先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の判断は、2007年10月15日に開催された医系学部等倫理委員会にて報告され、病院長への報告の後に所轄官庁に報告することとした。

(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。