

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成25年9月11日

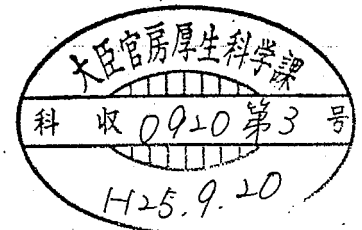
厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

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: 092-642-5082 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5008 (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 久保千春 (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
神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF) 遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 眼科・科長 九州大学大学院医学研究院 眼科学 教授 石橋 達朗




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 22 年 9 月 29 日

研究の名称	神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成 24 年 8 月 23 日（承認日）から平成 29 年 8 月 23 日（承認時より 60 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 眼科・科長 九州大学大学院医学研究院 眼科学・教授	
	氏名	石橋 達朗（いしばしたつろう） 	
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 眼科病棟、手術部、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)5648）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	池田 康博	九州大学病院・眼科・助教	副総括責任者：臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進 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 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進 網膜機能評価と外部評価 ベクター学に関する基礎的助言 ベクター学に関する基礎的助言 ベクター学に関する基礎的助言 研究協力および外部評価 研究協力および外部評価 研究協力および外部評価 研究協力および外部評価 研究協力および外部評価 研究実施協力 研究実施協力 研究実施協力 研究実施協力 研究実施協力
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院：教授	
	宮崎 勝徳	九州大学病院・眼科・助教	
	飛松 省三	九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学教授	
	長谷川 護	ディナベック株式会社・代表取締役社長	
	上田 泰次	ディナベック株式会社・取締役	
	伴 浩志	ディナベック株式会社・研究員	
	村田 敏規	信州大学医学部・眼科学・教授	
	園田 康平	山口大学大学院医学系研究科・眼科学・教授	
	後藤純信	国際医療福祉大学・リハビリテーション学部教授	
	矢部武士	摂南大学薬学部・生薬学・教授	
	久富 智朗	九州医療センター・医長（眼科）	
江内田 寛	九州大学大学院医学研究院・眼科学・講師		
村上 祐介	九州中央病院・医員（眼科）		
吉田 倫子	九州大学病院・医員（眼科）		
立花 崇	九州大学病院・医員（眼科）		
福本 嘉一	九州大学病院・医員（眼科）		

中武 俊二	九州大学大学院医学研究院・大学院生	研究実施協力
吉田 久美	九州大学大学院薬学研究院・学術研究員	研究実施協力

審査委員会 の開催状況及び実 施計画書の変更を 適当と認める理由	臨床研究実施計画書および説明同意書第5版については、平成25年8月20日に九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会により審議し、当委員会での指摘事項に対する修正を確認のうえ、臨床研究薬投与第3症例で発生した重大事態に関する情報が適切に反映されているとして、平成25年9月2日に計画変更案を承認した。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	九州大学病院 遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 
研究の区分	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-right: 20px;">遺伝子治療臨床研究</div> 遺伝子標識臨床研究	
研究の目的	<p>遺伝性疾患である網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、難治性かつ成人の失明の原因となる主要な疾患であり、進行すると視機能を高度に障害し、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を著しく低下させる。視覚障害が及ぼす日常生活障害を数量化すると、最大の障害である死を 1.0 と仮定した場合、失明の障害度の相対値は 0.624 で日常生活に大きな影響を与えるとされている。現在までに種々の治療法が試みられているものの、未だに有効な治療法は確立されていない。従って、RP 患者に対する日常診察において、生活指導など患者の現有視力を有効に利用するための情報提供などといった care が中心となっているのが現状である。</p> <p>本臨床研究は、未だに有効な治療法が確立されていない RP 患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子を搭載した組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター (SIV-hPEDF) を網膜下投与することに対する、安全性 (主要エンドポイント) を明らかにすることを目的とする。</p> <p>SIV-hPEDF ベクターは、局所麻酔 (球後麻酔またはテノン嚢下麻酔) 下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。</p>	
対象疾患	<p>以下のすべての条件を満たす患者の片眼のみを対象とする。対象眼は、視力・視野により総合的に判定し、視機能の低い非優位眼とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者 (ゲノム診断は実施しない) 2) 成人 (満40歳以上) 3) 九州大学病院眼科において、視野検査、および網膜電図が定期的に施行されており、それらのデータが被験者登録予定日より逆算して1年以上記録・保管されている患者 	
変更時期	<p>第5版： 平成25年8月20日に九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会により審議され、当該委員会での指摘事項に対する修正について平成25年9月2日に計画変更案が承認された。</p>	

変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1. 予想される副作用及びその対処方法 2. 被験者の同意の取得方法	別紙「新旧対照表」のとおり	別紙「新旧対照表」のとおり
変更理由	1. 第3症例で発生した重大事態（網膜剥離手術）についての情報を追記 2. 被験者の臨床研究参加の意思に影響を与える情報が得られた場合の対応について明記		
今後の研究計画	新たな実施計画書に従い臨床試験を実施する。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	1. これまでの研究結果 計20例の予定症例中、低用量3例への投与が完了。第3症例において重大事態（網膜剥離手術）発生。現在観察期間中である。 2. 公表状況 なし		

説明・同意書 第4.0版(平成25年4月1日)から5.0版(作成:平成25年8月23日、承認:平成25年9月2日)への変更点に関する新旧対照表 青字:削除 赤字:追記、変更、修正

新頁(旧頁) 作成日 新頁:平成25年8月23日 旧頁:平成25年4月1日 承認日 新頁:平成25年9月2日	旧患者同意書のタイトルなど	旧同意説明文書の記載	改訂後の記載	修正理由
P1(P1) P39(P38) P14(P14) P53(P52)	作成日 1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用	第4.0版(作成日:平成25年4月1日) 記載なし	第5.0版(作成日:平成25年8月23日、承認日:平成25年9月2日) 1)本臨床研究薬投与により発生した重大事態 これまでに九州大学病院において、この遺伝子治療をお受けになった方の中で、お一人(治療を受けた3番目の患者さん、薄い濃度2.5x10 ⁷ TU/mlを120 μ l投与)に対して臨床研究薬投与2週間後に網膜剥離手術が行なわれました。 この患者さんでは、網膜の下に投与した臨床研究薬(網膜下液)が吸収されず、網膜剥離が少しずつ拡大したことから、手術が実施されました。医学的見地より、この患者さんの網膜色素変性の病状として、網膜変性が進行していたため、網膜色素上皮細胞のポンプ機能の障害が強く、臨床研究薬を投与した部位で網膜下液が吸収されるまで時間がかかったことに加え、網膜上に臨床研究薬を注入した穴があったこと、硝子体と網膜が強く癒着していたこと、という条件が重なり、網膜剥離が拡大したものと考えられます。つまり、患者さん固有の目の状態と手術操作が原因である可能性が高いと考えられます。 この結果を受けて、あなたに投与するかどうかを決める際に、現在当院で実施できる複数の検査法を用いてあなたの網膜色素上皮細胞の状況を慎重に評価させていただきます。	版改訂のため 重大事態発生のため追加
P14(P14) P53(P52)	1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用	1)網膜下投与の操作に伴う、可能性がある副作用	2)網膜下投与の操作に伴う、可能性がある副作用	上記内容追加による見出し番号変更
P15(P15) P54(P53)	1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用	2)ベクター投与に関して起こりえる副作用	3)ベクター投与に関して起こりえる副作用	上記内容追加による見出し番号変更
P17(P16) P56(P54)	1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用	3)神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)の過剰産生に伴い、予想される副作用	4)神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)の過剰産生に伴い、予想される副作用	上記内容追加による見出し番号変更
P25(P24) P64(P62)	3)同意の確認について	また検査などに関しても説明しご同意をいただきますが、一度同意し、捺印をいただいたあとも、研究への参加を辞退することは自由です。	また検査などに関しても説明しご同意をいただきますが、一度同意をいただいたあとも、研究への参加を辞退することは自由です。	捺印部分削除
P32(P31) P71(P69)	6)あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利	あなたが同意書に署名(自署)あるいは捺印すること、および、あなたの家族(あるいは親族)が同意書に署名(自署)あるいは捺印することによって、これらの個人情報についての取り扱いを認めることになります。	あなたが同意書に署名(自署)すること、および、あなたの家族(あるいは親族)が同意書に署名(自署)することによって、これらの個人情報についての取り扱いを認めることになります。	捺印部分削除
P34(P33) P73(P71)	検査項目一覧表	同意取得①② -3日	同意取得①② -3~-1日	
P38(P37)	視細胞保護遺伝子治療臨床研究に関する同意書(第1回目)	家族氏名(本人との続柄:家族あるいは親族のみ)	家族等氏名(本人との続柄:家族あるいは親族のみ)	
P77(P75)	視細胞保護遺伝子治療臨床研究に関する同意書(第2回目)	家族氏名(本人との続柄:家族あるいは親族のみ)	家族等氏名(本人との続柄:家族あるいは親族のみ)	

実施計画書第4.0版(平成25年4月9日)から5.0版(作成:平成25年8月23日、承認:平成25年9月2日)への変更点に関する新旧対照表

青字:削除 赤字:追記、変更、修正

新頁(旧頁)	旧実施計画書のタイトルなど	修正前	修正後	修正理由
作成日 新頁:平成25年8月23日 旧頁:平成25年4月9日 承認日 新頁:平成25年9月2日				
P1(P1)	作成日	(第4.0版:平成25年4月9日)	第5.0版(作成日:平成25年8月23日、承認日:平成25年9月2日)	改訂
P31(P31)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (3) 被験者の同意の取得方法	記載なし	口頭で確認した場合はその記録を残し、新たな情報が記載された説明・同意書の改訂版が出来次第、文書での同意を取得する。この際は、改訂された説明・同意書の第2回目 同意書への被験者本人及び家族(あるいは親族)の署名をもって同意取得とする。	追記
P35(P35)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (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	記載なし	1) 本臨床研究薬投与患者において発生した重大事態 ・網膜剥離手術 治療低用量を投与した第3例目の被験者において、本臨床研究薬網膜下投与術後、網膜下液が吸収されず網膜剥離が徐々に拡大したため、投与2週間後に投与眼に対し網膜剥離手術(硝子体手術)を実施した。当該症例では網膜変性が進行しており、網膜色素上皮細胞のポンプ機能が既に著しく低下していたことが推察された。本例に臨床研究薬投与の際、網膜下液が吸収されなかった投与部では色素沈着が強く、網膜下液の吸収が遅延しやすい状態にあったものと考えられる。さらに、網膜剥離手術の術中所見から硝子体の癒着が強かったという本症例特異的な眼内の状態に加え、手術手技そのものによる影響(網膜下液の残存、穿刺部網膜における穿孔孔の開存、穿刺投与に伴い発生する網膜剥離の場所)が大きく、網膜剥離が拡大したものと考えられる。 一(対処法)網膜下液の吸収には網膜色素上皮細胞のポンプ機能が重要と考えられるため、投与部の網膜色素上皮細胞の状態を慎重に評価する。すなわち、検眼鏡的に色素沈着の状態を確認するとともに、OCT検査により投与予定部位の網膜色素上皮細胞のラインを確認することで、投与に伴う網膜剥離の拡大が起こりにくいと考えられる症例を対象とする。なお、症例により生じる個体差に対する手術手技の対応は、本実施計画書の範囲内で柔軟に対処する。	重大事態発生のため追記
P36(P35)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (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	1) 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用	2) 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用	上記追記のため見出し番号変更
P37(P36)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (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	2) これまでの国内外の報告から、遺伝子治療一般に比較的良好に見られる軽い副作用	3) これまでの国内外の報告から、遺伝子治療一般に比較的良好に見られる軽い副作用	上記追記のため見出し番号変更

P37(P36)	9.遺伝子治療臨床研究の実施計画 (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	③)これまでの国内外の報告から、まれではあるが遺伝子治療に見られた比較的強いと考えられる副作用。対処法は定型的なものを記載するが、これに限るものではない。	④)これまでの国内外の報告から、まれではあるが遺伝子治療に見られた比較的強いと考えられる副作用。対処法は定型的なものを記載するが、これに限るものではない。	上記追記のため見出し番号変更
P37(P37)	9.遺伝子治療臨床研究の実施計画 (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	④)その他、本臨床研究の実施における、評価等の検査に付随して起こりえる副作用	⑤)その他、本臨床研究の実施における、評価等の検査に付随して起こりえる副作用	上記追記のため見出し番号変更
P37(P37)	9.遺伝子治療臨床研究の実施計画 (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	⑤)有害事象等重大事態発生時の報告等について:	⑥)有害事象等重大事態発生時の報告等について:	上記追記のため見出し番号変更
その他				