

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

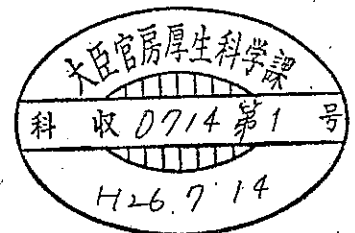
平成26年 7月/0日

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・石橋 達朗 (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。

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・助教 池田 康博



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・助教	
	氏 名	池田 康博（いけだ やすひろ） 	
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
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・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
	宮崎 勝徳	九州大学病院・眼科・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	村上 祐介	九州大学病院・眼科・臨床助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	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	網膜機能評価と外部評価
	長谷川 護	ディナベック株式会社・代表取締役社長	ベクター学に関する基礎的助言
	上田 泰次	ディナベック株式会社・取締役	ベクター学に関する基礎的助言
	伴 浩志	ディナベック株式会社・研究員	ベクター学に関する基礎的助言
	村田 敏規	信州大学医学部・眼科学・教授	研究協力および外部評価
	園田 康平	山口大学大学院医学系研究科・眼科学・教授	研究協力および外部評価
	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	研究協力および外部評価
	矢部武士	摂南大学薬学部・生薬学・教授	研究協力および外部評価
	久富 智朗	九州医療センター・医長（眼科）	研究協力および外部評価
	江内田 寛	佐賀大学医学部眼科学教室・教授	研究実施協力
	吉田 倫子	九州大学病院・医員（眼科）	研究実施協力
	久保 夕樹	九州大学病院・医員（眼科）	研究実施協力
	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・特任助教	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6版については、平成26年5月28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、一部文言の修正および治療低用量群で発生した後発白内障に関する情報が適切に反映されているとして、平成26年6月9日に計画変更案を承認した。 また、平成26年4月30日に九州大学病院 先進医療適応評価委員会において開催審議した治療低用量から高用量へのステージアップ適応評価について、低用量群での安全性が確認されたため可能とした審議結果、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、平成26年5月28日に遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会において審議した結果、先進医療適応評価委員会の決議結果は妥当であり、ステージアップ可能と結論した。 <table border="1" data-bbox="383 689 1489 840"> <tr> <th data-bbox="383 689 1029 734">審査委員会の長の職名</th> <th data-bbox="1029 689 1489 734">氏 名</th> </tr> <tr> <td data-bbox="383 734 1029 840">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</td> <td data-bbox="1029 734 1489 840">谷 憲三朗 </td> </tr> </table>		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 
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	<table border="1" data-bbox="518 862 821 929"> <tr> <td>遺伝子治療臨床研究</td> </tr> </table> 遺伝子標識臨床研究		遺伝子治療臨床研究			
遺伝子治療臨床研究						
研究の目的	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療において、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。 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。 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。					
対象疾患	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。 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	第6版： 平成26年5月28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26年6月9日に計画変更案が承認された。		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1. 研究協力者の変更 2. 予想される副作用の追加 3. 治療高用量群へのステージアップに関する記載の整備	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. 研究協力者の異動・役職変更のため 2. 治療低用量群で発生した有害事象「後発白内障」を追加 3. 低用量群全5症例の投与が完了し、実施計画書に基づき先進医療適応評価委員会においてステージアップが可能と決議されたため		
今後の研究計画	治療高用量群（15名）の登録を開始し、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5例への投与が完了し、全症例の急性期（投与後28日）の観察を完了した。 第3症例において重大事象（網膜剥離手術）発生したが、当該事象の発生を受けて実施計画書および説明・同意書が改訂されたうえで、その後の症例選定時に網膜上皮細胞のポンプ機能の状態に留意することで、第4および5症例においては同様の事象が発生していない。 2. 公表状況 なし		

実施計画書第5.0版(作成:平成25年8月23日、承認:平成25年9月2日)から第6.0版(平成26年4月1日、承認:平成26年6月9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 新頁:平成26年4月1日 旧頁:平成25年8月23日 承認 新頁:平成26年6月9日 旧頁:平成25年9月2日				
P1(P1)	作成日	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)	第6.0版(作成:平成26年4月1日、承認:平成26年6月9日)	改訂
P1(P1)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (2) 総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	②その他の協力研究者 九州中央病院 医師(眼科) 村上 祐介 (研究実施協力)	①分担研究者 村上 祐介 九州大学病院・眼科・臨床助教 (臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進)	役割・所属変更のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (2) 総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学大学院薬学研究院・眼科学 講師 江内田 寛 (研究実施協力)	九州大学医学部眼科科学教室 教授 江内田 寛 (研究実施協力)	所属変更のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (2) 総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学病院 医師(眼科) 立花 崇 (研究実施協力)	削除	異動のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (2) 総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学病院 医師(眼科) 福本 亮一 (研究実施協力)	削除	異動のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (2) 総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	記載なし	九州大学病院 医師(眼科) 久保 夕樹 (研究実施協力)	協力研究者の追加
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (2) 総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学大学院薬学研究院 学術研究員 吉田 久美 (研究実施協力)	九州大学大学院薬学研究院 兼任助教 吉田 久美 (研究実施協力)	兼名変更のため
p36(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) 本臨床研究において、特許に見られる可能性のある副作用 (a) 網膜下液との操作に伴う、可能性のある副作用 記載なし	⑤ 予想される副作用及びその対処方法 2) 本臨床研究において、特許に見られる可能性のある副作用 (a) 網膜下液との操作に伴う、可能性のある副作用 (6) 後発白因症 二(対処法)YAGレーザー治療を実施する。	副作用追記
P50	12. その他必要な事項 (1) 総括責任者及び主な分担研究者の経歴	記載なし	分担研究者: 村上 祐介(むらかみ ゆうすけ)	役割変更のため追加

説明・同意書 第5.0版(作成:平成25年8月23日、承認:平成25年9月22日)から第6.0版(作成:平成26年4月1日、承認:平成26年6月9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26年4月1日 旧頁:平成25年9月23日 承認 新頁:平成26年6月9日 旧頁:平成25年9月22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(P39)	作成日	第5.0版(作成日:平成25年8月23日、承認日:平成25年9月22日)	第6.0版(平成26年4月1日、承認日:平成26年6月9日)	版改訂のため
P2(P2) P41(P41)	【遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師】	記載なし	分担研究医師:村上 祐介(九州大学病院・眼科・臨床助教)	役割変更のため
P4(P4) P43(P43)	【遺伝子治療とは】	先天的に感染症に罹りやすい病気(先天性免疫不全症)に対する遺伝子治療がアメリカで1990年に開始されて以来、13年を経過しました。しかしこれらの臨床研究は副作用が起る危険性を最小限にするために慎重に進められており、個々の研究や試験の位置付けは、未だ十分ではありません。	先天的に感染症に罹りやすい病気(先天性免疫不全症)に対する遺伝子治療がアメリカで1990年に開始されて以来、19年を経過しました。しかしこれらの臨床研究は副作用が起る危険性を最小限にするために慎重に進められており、個々の研究や試験の位置付けは、未だ十分ではありません。	年経過のため
P12(P12) P50.5(P50.51)	【遺伝子治療の安全性と副作用の発生率】 4) 治療用ベクター投与後の経過観察について	低い濃度(2.5x10 ⁷ TU/mlを200 µlに合計 5x10 ⁸ TU)から開始し、5名の患者さんごとに問題がないこと、つまり安全性を確認し、九州大学先進医療適応評価委員会が許可を得た後、より高い濃度の治療用ベクター(濃度が10倍、2.5x10 ⁸ TU/mlを200 µlに合計 5x10 ⁹ TU)の投与を開始します。治療用量で5名の計20名の方にこの臨床研究に参加いただく予定です。 増量が可能かどうかの判断は、本臨床研究の担当医師ではなく、前述のごとく九州大学病院先進医療適応評価委員会が第三者の立場で決定いたします。また、あなたに、どの濃度の治療用ベクターを用いられるかについては、担当医師にお尋ね下さい。	低い濃度(2.5x10 ⁷ TU/mlを200 µlに合計 5x10 ⁸ TU)から開始し、5名の患者さんごとに問題がないこと、つまり安全性を確認し、九州大学先進医療適応評価委員会が許可を得た後、より高い濃度の治療用ベクター(濃度が10倍、2.5x10 ⁸ TU/mlを200 µlに合計 5x10 ⁹ TU)の投与を開始します。低い濃度(治療用量)で5名、高い濃度(治療用量)で15名の計20名の方にこの臨床研究に参加いただく予定です。 2013年3月より低い濃度の治療用ベクターの投与を開始し、5名の患者さんへの投与が完了しました。2014年4月に九州大学先進医療適応評価委員会において、5名の患者さんの投与後28日まで(急性期)の安全性を評価した結果、問題がないと判断され、治療効果が高いと考えられる高い濃度の治療用ベクターの投与を開始することが適切と認められました。したがって、あなたには高い濃度の治療用ベクターを投与します。	ステージアップのため
P15(P15) P54(P54)	【本臨床研究によって起こり得る副作用】 1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性のある副作用 2. 網膜下投与の操作に伴う、可能性のある副作用	記載なし	⑥ 後発白内症 低い濃度の治療用ベクターを投与した5名のうち、投与と同時に白内症手術を行った2名の患者さんに投与後に後発白内症が生じました。白内症手術に伴い、後発白内症は10~20%に生じると報告されていますが、網膜色素変性の患者さんでは、より高確率(約70%)で生じると考えられています。もし発症した場合に外来でのレーザー治療を行います。	副作用追記