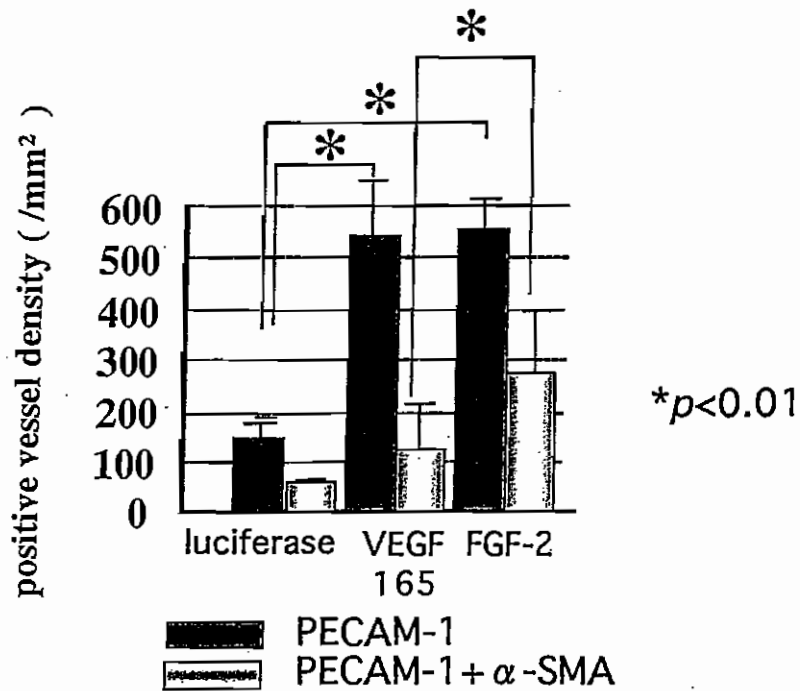
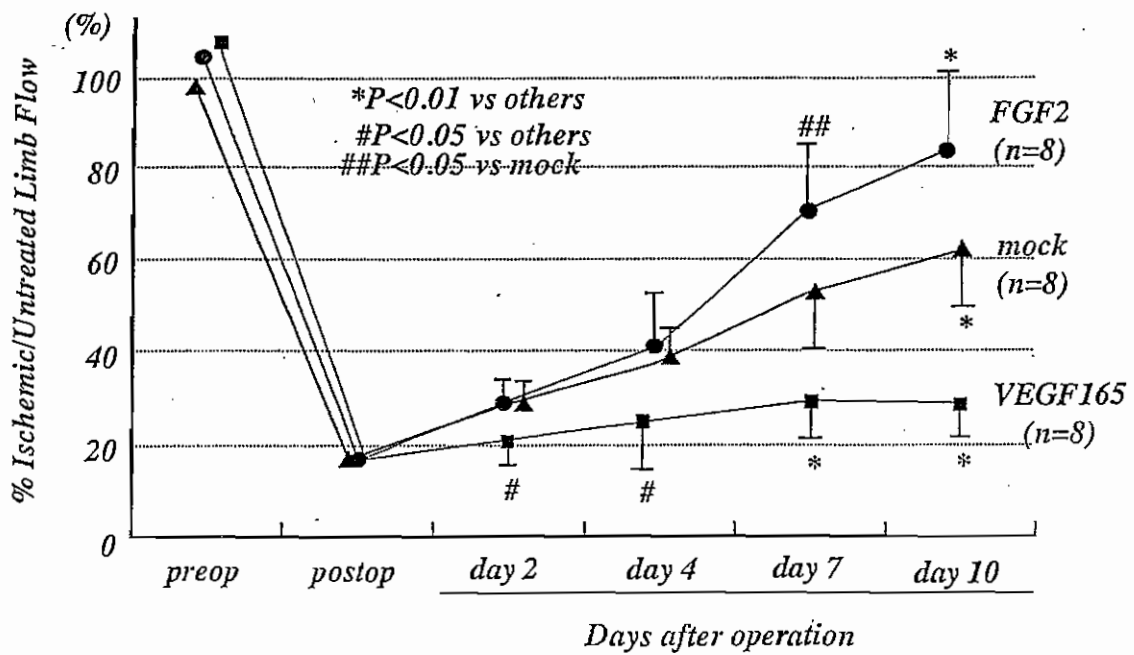


図 10

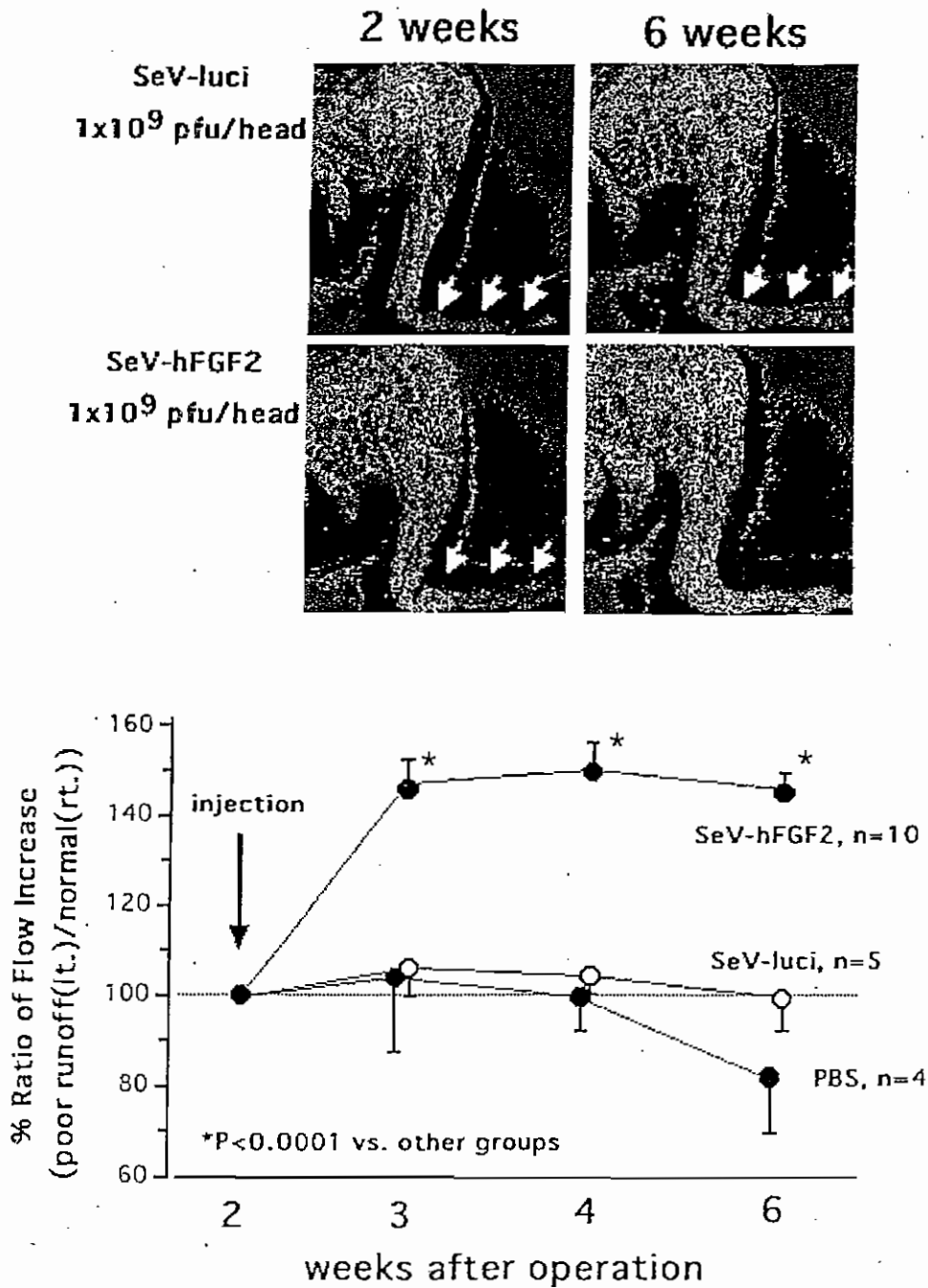


FGF-2遺伝子導入による血管新生効果



FGF-2遺伝子導入による血流回復効果

図 1 1



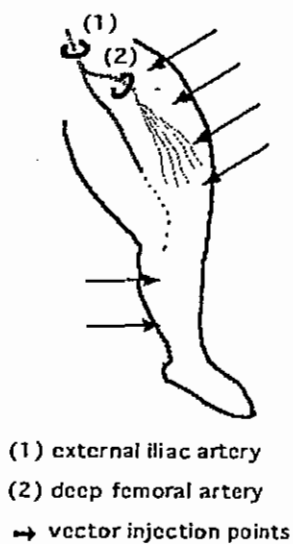
ウサギ慢性虚血後肢に対する血流回復効果 (文献 2 1)

上段: レーザードップラー法による血流イメージ

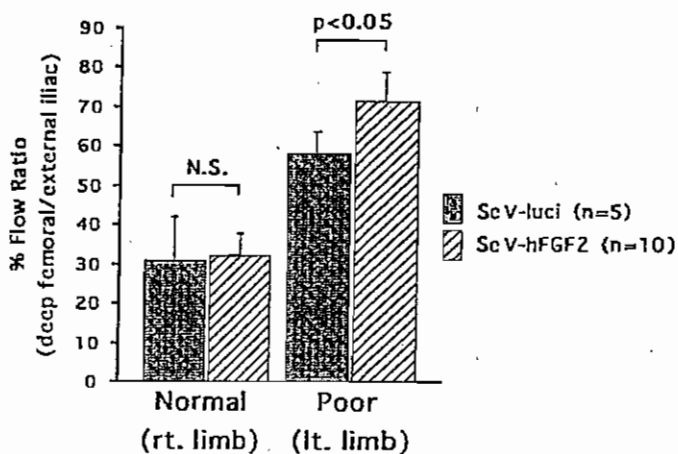
下段: 血流レベルの経時的推移

# 図 1 2

a.

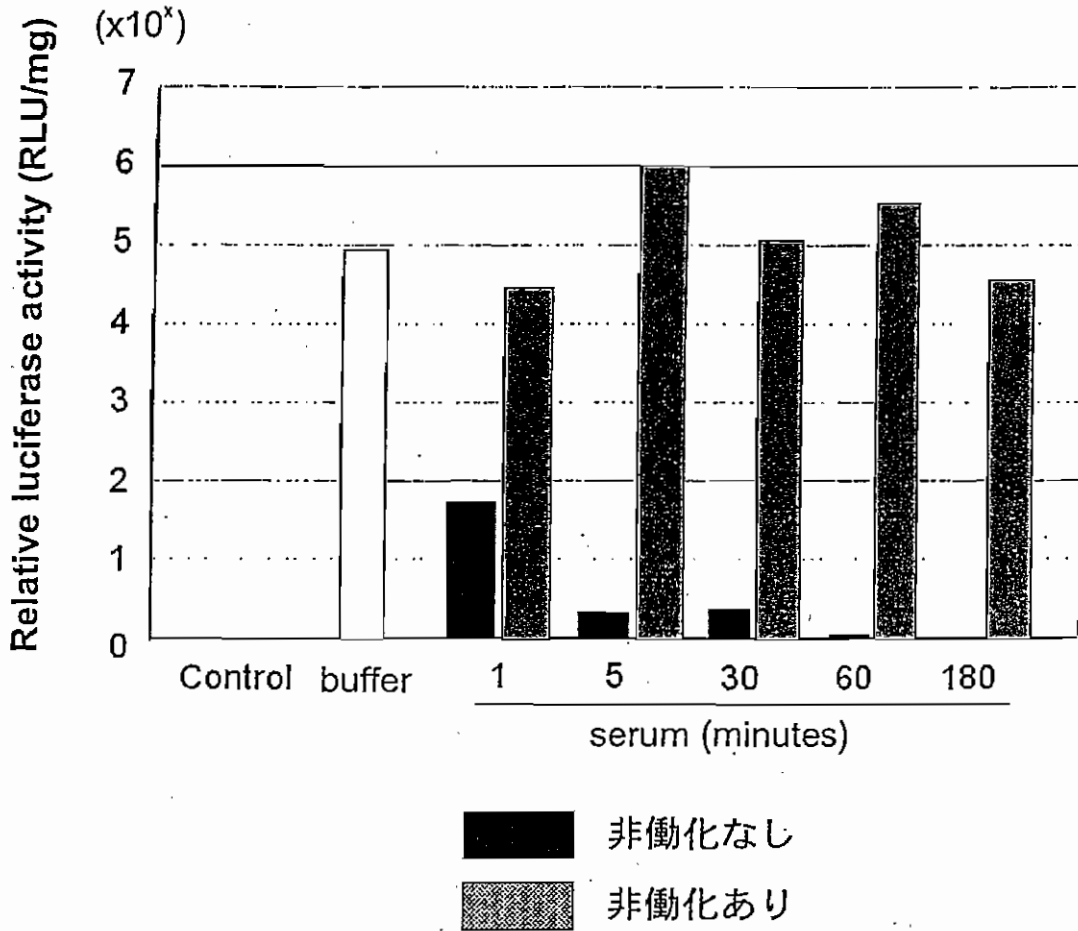


b.



FGF-2遺伝子導入による側副血行増加作用  
 (a.血流測定部位とベクター注入部位、b.大腿深動脈／外腸骨動脈血流比)

図 1 3

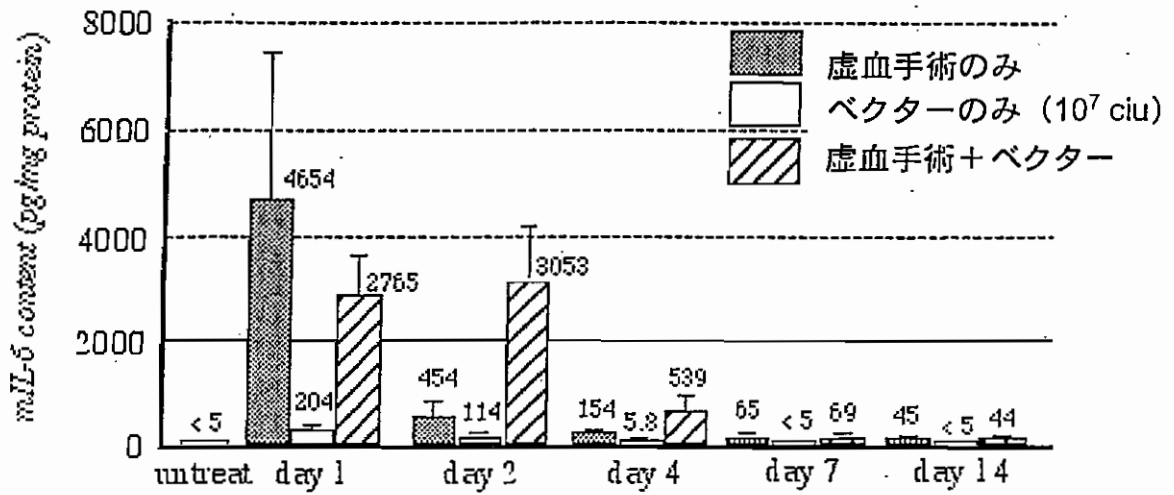


センダイウイルスベクターの遺伝子導入活性に対する血清成分の影響

非働化ありあるいはなしの血清にSeV-luciferaseを添加、1、5、30、60、180分後にCOS7細胞へMOI=10で投与、2日後の相対的ルシフェラーゼ活性を測定した。

図 1 4

筋肉中マウスIL-6レベル (pg/mgタンパク)



血清中マウスIL-6レベル (pg/ml)

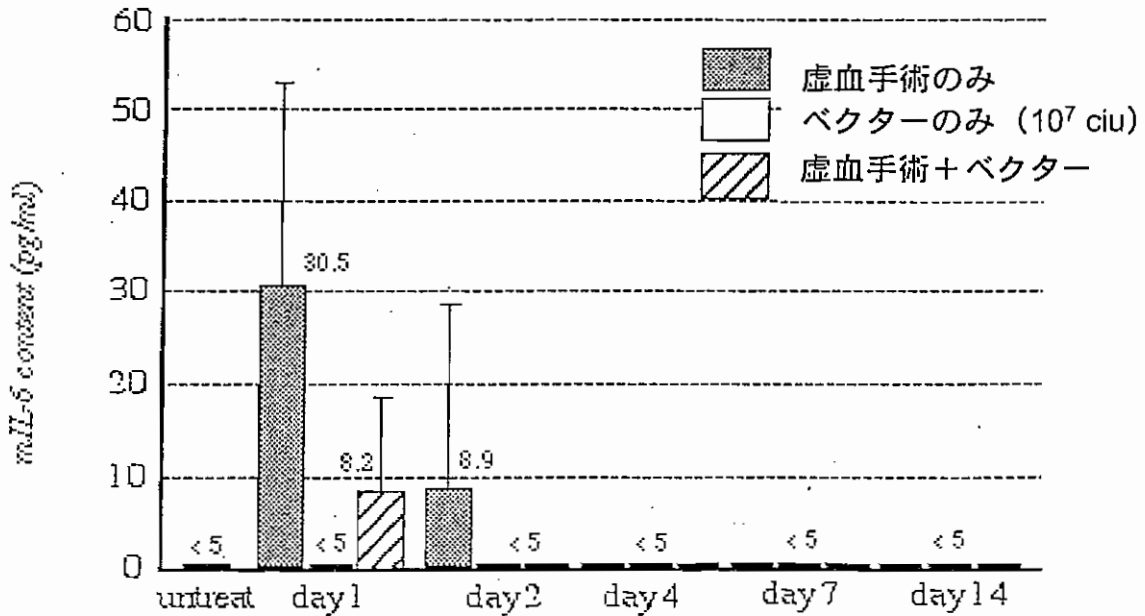
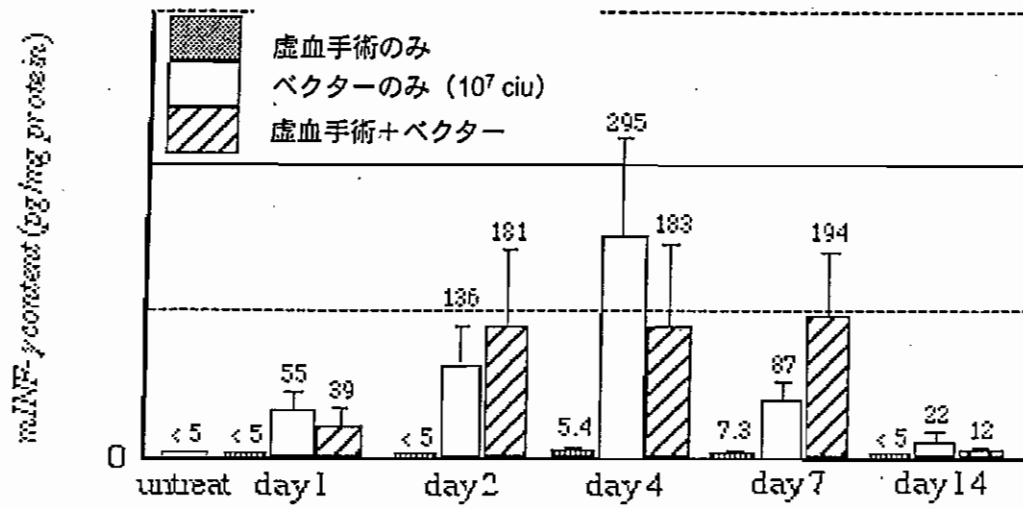


図 1 5

筋肉中マウスINF- $\gamma$ レベル (pg/mgタンパク)



## 遺伝子治療臨床研究実施計画に関する審議の経緯

研究名：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

申請者：病院第二外科 前原 喜彦（初回申請時は、杉町圭蔵）

説明者：医学研究院 居石 克夫  
米満 吉和

## 申請の経緯等：

平成13年 8月30日	申請者より病院長へ、遺伝子治療臨床研究の審査願が提出された。同日付、病院長より医学部倫理委員会（以下「倫理委員会」と略。）委員長へ、審査依頼を提出した。
同 11月28日	遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「遺伝子委員会」と略。）が開催され、本研究の審議が開始された。
平成14年 1月10日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画について審議された。
同 3月18日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画について審議された。
同 5月27日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画について審議された。（本委員会は、成立要件を満たしていなかったため、6月7日に書面回議を行い議事内容の確認を行った。）
同 8月1日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画は承認された。
同 8月7日	倫理委員会が開催され、本研究は条件付きで承認された。
同 9月26日	倫理委員会が開催され、本研究は承認された。
同 9月27日	倫理委員会院長より病院長へ、本研究の承認が通知された。

同	10月28日	病院長より厚生労働大臣、文部科学大臣あてへ、遺伝子治療臨床研究実施計画書が提出された。
平成15年	2月17日	厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会末梢血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会（以下「作業委員会と略。」）が開催され、本研究の計画について審議された。
同	3月25日	作業委員会委員長より病院長へ、審議結果（質問事項、検討と補正）が通知された。 厚生労働省大臣官房厚生科学課長からも、あわせて審議結果が通知された。
同	8月26日	遺伝子委員会が開催され、修正した実施計画は適当と認められた。
同	9月1日	倫理委員会が開催され、実施計画の一部変更が追認され、承認された。
平成16年	6月22日	病院長より厚生労働大臣ならびに環境大臣へ、第一種使用規定承認申請書を提出した。 （カルタヘナ法による申請。）
同	6月17日	修正された実施計画書に関して作業委員会が開催され、審議された。
同	6月30日	修正された実施計画書に関して作業委員会より指示事項が提示された。
同	9月13日	指示事項に基づき再度修正された実施計画書が提出され、病院長より倫理委員会委員長へ審査依頼が提出された。
同	9月16日	遺伝子委員会（書面回議）が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書が審査された。
同	10月5日	遺伝子委員会より、指示事項に基づき再度修正された実施計画書が適当と認められた。
同	10月12日	倫理委員会が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書が追認され、承認された。
同	10月14日	倫理委員会委員長より病院長へ、審議結果が通知された。



- 同 10月20日 病院長より作業委員会委員長へ、指示事項に基づき再度修正された実施計画書ならびに回答書が提出された。
- 同 12月10日 厚生労働省大臣官房厚生科学課科学技術調整官より病院長へ、第一種使用規定承認申請書の差し替えが依頼された。
- 同 12月21日 病院長より厚生労働省大臣官房厚生科学課科学技術調整官へ、第一種使用規定承認申請書の差し替えが提出された。
- 平成17年 2月 7日 作業委員会が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書の妥当性について審議された。
- 同 2月28日 作業委員会において本臨床研究が「概ね了承」され、一部の補正が指示事項として通知された。
- 同 3月14日 申請者より病院長へ、指示事項に基づき再度修正された実施計画書ならびに回答書に関する審査願が提出された。
- 同 3月15日 病院長より倫理委員会委員長へ、審査依頼を提出した。
- 同 3月24日 倫理委員会が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書ならびに回答書が審議され、承認された。
- 同 7月 1日 同年4月施行の個人情報保護法に伴い新たに整備された実施計画書が遺伝子委員会へ提出され、書面回議により承認された。
- 同 7月 4日 倫理委員会が開催され、同年4月施行の個人情報保護法に伴い新たに整備された実施計画書が承認された。

## 遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を 適当と認める理由

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「委員会」という。）の遺伝子治療臨床研究実施計画に関わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は次の通りであります。

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野前原喜彦教授から申請された遺伝子治療実施計画「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）」について、平成17年2月28日付で厚生科学審議会「末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会」から照会事項が寄せられました。

申請者は、本指示事項に基づいて実施計画を慎重に見直し、全面的な改訂を行いました。

主な回答及び変更点は、以下の通りでありました。

- (1) 本研究計画で用いるセンダイウイルスベクターは、中和抗体の産生を引き起こすと考えられますが、ヒトへ投与した場合の報告はないことから、今後この点に関する有用な情報を得るため、従来設定していた治療前2日、治療後6時間、同1、3、7、8～14日に加え、新たに28日、3ヶ月、6ヶ月を追加致しました。
- (2) 本ベクターの基礎となっているセンダイウイルスの既感染の可能性のあることを、実施計画書ならびに同意説明文書に記載致しました。また(1)に述べたごとく、抗センダイウイルス抗体価に関する検査を行うことを明示致しました。
- (3) 本ベクターの基礎となっているセンダイウイルスと、ヒトパラインフルエンザ1、3型が免疫学的交叉性を持つことを、これまでの文献を引用して明示致しました。
- (4) 本実施計画においてベクター溶液を0.5 ml、20～30カ所、全量で10～15 mlを局所注入する点について、局所反応（出血、組織傷害、血管新生反応）を具体的に例示して同意説明文書に記載を加えました。
- (5) 実施計画概要書、実施計画書における、ご指摘を受けた不適切な表現、誤記載について、全て修正を加え、関係者ならびに外部CROの精査を受けました。
- (6) 世界で初めてセンダイウイルスベクターを臨床研究に用いるという事の重大性を十分に認識し、また今回の計画を通じて可能な限りデータを収集し社会に還元出来るように努めるため、ベクターの生体内動態は遺伝子発現解析を詳細に行います。また本試験は全被験者へ投与終了後6ヶ月の観察を以て終了致しますが、その後月に1度のフォローアップを5年間継続致します。
- (7) 改訂された「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に適合させるため、研究等における倫理的配慮ならびに個人の人権擁護、個人情報保護の観点から、該当する部分の記載を大幅に変更致しました。
- (8) これまで本研究に関連し、九州大学にて開催されたIRB等の審議内容を、今回の改訂された実施計画書に添付致しました。

- (9) 平成17年4月より施行された個人情報保護法に則り、改正された「遺伝子治療臨床研究に関する指針、改正平成16年12月28日告示」、ならびに九州大学個人情報管理規程及び九州大学病院個人情報保護規程に基づき、実施計画書に該当部分を追記、さらに同意・説明文書へ必要な内容を追記、網羅致しました。

以上、簡潔に述べましたように、作業委員会から付されたコメント及び疑問点に対して適切な回答がなされ、それに伴って研究実施計画書も適正に整備されており、本委員会において再度審査（書面会議による）した結果、研究計画を適当と認めました。

平成17年 7月 / 日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会 委員長 竹重 公一朗



平成17年 3月18日

前原喜彦 教授 殿

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 竹重 公一朗

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月15日付けで申請がありました下記の議題について、委員の先生から別紙のとおり意見がありましたので、ご回答下さいますようお願い致します。ついては、3月22日(火)までに学術協力掛まで回答(差し換え等)をご提出くださいますようお願い致します。

記

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み換えセンダイウィルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、パーチェー病)に対する血管新生 遺伝子治療臨床研究

指摘事項4への回答について

- 1) 有害事象という言葉の定義からみて「局所反応が副作用・有害事象に関わる可能性」という表現はおかしい。「局所反応による副作用の可能性」などに変更すべきである。
- 2) 審査委員会でも指摘したことがあったが、この局所反応がもととなり、「挫滅症候群」のような全身状態の悪化が引き起こされる可能性の有無について言及すべきではないかと思われる。そのような可能性は極めて低いと考えるならば、その根拠を記載すべきである。  
(指摘事項の4は、おそらくそのようなことを想定しているものではないかと考える)

平成17年 3月22日

前原喜彦 教授 殿

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 竹重 公一朗

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月15日付けで申請がありました下記の議題について、委員の五十川先生から下記のとおり意見がありましたので、ご回答下さいますようお願い致します。ついでに、3月23日（水）午前中までに学術協力掛まで回答（差し換え等）をご提出くださいますようお願い致します。

記

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み換えセンダイウィルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、パージャー病）に対する血管新生 遺伝子治療臨床研究

全体として、厚生科学審議会の当該委員会からの照会事項に対し、適切な対応がなされたものと存じます。ただ、以下の3点につき、ご確認いただく必要があるかと存じます。

1. 照会事項第6点（患者のフォローアップ・経過観察と、データ収集・社会還元、の項目）について
  - a 変更箇所を特定する具体的記述が、〈文書〉2枚目裏、および、2種類の新旧対照表に、見受けられないように思われます。
  - b 照会事項第6点の該当箇所は、「実施計画書」47頁、および、同70頁と拝察申し上げますが、「疾患の性質上」「遺伝子治療を行う関係上」等の文章表記は、やや不明確であるように思われます。
2. 照会事項第7点（改定「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との整合性）について
  - a 改訂箇所を特定する「2月28日付 新旧対照表」6/7頁「改定後」の欄内末部の文章が、一部欠落している（ないし「改訂前」と対応しない）ようです。
  - b 個人情報保護法等とのかかわりでは、本人には開示を求める権利があること、本人の同意なくして第三者に開示しないこと等を明記すべきように考えます。

3. 「2月28日付 新旧対照表」の誤記

: 同表の上段の表記が、「改訂前」「改定後」と不揃いのようです。

平成17年 3月22日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会  
委員長 竹重 公一朗 殿

臨床研究総括責任者  
第二外科 科長 前原 喜彦

#### 遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月18日付けで貴委員会より寄せられました2点の意見に関し、以下のように回答致しますので、宜しくお取りはからい下さい。なお、回答に際し訂正を加えました実施計画書ならびに新旧対照表につきましては、差し替えを致しましたことを付記致します。

#### 記

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み換えセンダイウィルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、パージャー病）に対する血管新生 遺伝子治療臨床研究

指摘事項4への回答について

- 1) 有害事象という言葉の定義からみて「局所反応が副作用・有害事象に関わる可能性」という表現はおかしい。「局所反応による副作用の可能性」などに変更すべきである。

ご指摘は妥当と考え、今回の回答書における該当部分の記載をご示唆の通りに変更致しました。改訂致しました回答書：指摘事項4をご確認下さい。

- 2) 審査委員会でも指摘したことがあったが、この局所反応がもととなり、「挫滅症候群」のような全身状態の悪化が引き起こされる可能性の有無について言及すべきではないかと思われる。そのような可能性は極めて低いと考えるならば、その根拠を記載すべきである。  
(指摘事項の4は、おそらくそのようなことを想定しているものではないかと考える)

ご指摘、ありがとうございました。

これまで、

- (1) 九州大学病院第2外科で実施された慢性下肢虚血性疾患に対する末梢血幹細胞移植治療や、多施設で既に100名以上の患者に実施されている同様の治療手技（20-30カ所へ筋肉注射を行う）において、腎不全を含め全身状態の悪化などが認められた症例は報告されていないこと、
- (2) 本臨床研究における安全性試験として実施されたカニクイサルへの2種類のベクター（SeV/dF-lacZ あるいは SeV/dF-hFGF2）の投与においても、全身状態（特に腎機能の悪化など）

が認められず、ベクター投与群でも生理食塩水を投与した個体と同様の筋逸脱酵素（CK）の動きであったこと、

ことから、本投与法の安全性は比較的高く、またベクター投与による増悪の可能性は低いのではないかと推察されます。

しかしながら、ご指摘の可能性は必ずしも払拭出来ないという点においては、ご指摘は妥当と考え、その旨インフォームド・コンセントに記載することと致しました。

該当箇所（「実施計画書：患者への同意説明文書第1回目 p57」および「同第2回目 p80」）に関して、以下のように変更致しました。

#### （変更前）

##### 【本臨床研究によって起り得る副作用】

本臨床研究における治療法は、これまで人体に投与されたことのないベクターを用いる全く新しいものであるために、副作用に関する情報は十分ではありません。本臨床研究中に少しでも気になることがありましたら、遠慮せずに必ず担当医師または看護師へ申し出て下さい。

##### 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) 筋肉内注射の操作に伴う、起こりえる可能性がある副作用

##### （1）一般的事項：投与部位の痛み・腫れ

本臨床研究では、背中に細いチューブを入れて下肢に軽い麻酔（硬膜外麻酔と言います）を行いながら、0.5 ml ずつ20～30カ所（合計約10～15 ml）にベクター溶液を注射致します。従って注射時の痛みは軽くなると予想されますが、痛みの感じ方には個人差があることをご承知置き下さい。痛みがひどい場合は担当医師・看護師にお知らせ頂ければ、状態に応じて鎮痛剤を使うことがあります。

また注射に伴う下肢の腫れが見られることがあります。これには、a) 注射に伴う出血による腫れ、b) 注射に伴って筋肉が傷つくことによる炎症反応に伴う腫れ、c) 血管新生反応や血流回復が始まる際に認められる腫れ、などが想定されます。いずれも通常は一過性のもので、経過観察により自然に腫れも引くと考えられますが、極端にひどくなると下肢の運動麻痺などに繋がる危険性も否定できません（コンパートメント症候群）。これを疑わせる症状が現れた場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。

#### （変更後）

##### 【本臨床研究によって起り得る副作用】

本臨床研究における治療法は、これまで人体に投与されたことのないベクターを用いる全く新しいものであるために、副作用に関する情報は十分ではありません。本臨床研究中に少しでも気になることがありましたら、遠慮せずに必ず担当医師または看護師へ申し出て下さい。

##### 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) 筋肉内注射の操作に伴う、起こりえる可能性がある副作用

##### （1）一般的事項：投与部位の痛み・腫れ

本臨床研究では、背中に細いチューブを入れて下肢に軽い麻酔（硬膜外麻酔と言います）を行い



ながら、0.5 ml ずつ2-0～30カ所（合計約10～15 ml）にベクター溶液を注射致します。従って注射時の痛みは軽くなると予想されますが、痛みの感じ方には個人差があることをご承知置き下さい。痛みがひどい場合は担当医師・看護師にお知らせ頂ければ、状態に応じて鎮痛剤を使うことがあります。

また注射に伴う下肢の腫れが見られることがあります。これには、a) 注射に伴う出血による腫れ、b) 注射に伴って筋肉が傷つくことによる炎症反応に伴う腫れ、c) 血管新生反応や血流回復が始まる際に認められる腫れ、などが想定されます。いずれも通常は一過性のもので、経過観察により自然に腫れも引くと考えられますが、極端にひどくなると下肢の運動麻痺などに繋がる危険性も否定できません（コンパートメント症候群）。~~これを疑わせる症状が現れた場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。~~（削除）

（以下追記）また、注射により筋肉が一部傷つきますが、ベクターを投与することでその傷害がさらに強くなる可能性も否定できません。筋肉が多量に傷害されると、血液中ヘミオグロビンなどの腎臓へ悪影響を及ぼす物質が放出され、最悪の場合は腎不全となり透析を余儀なくされる可能性も否定できません。

ベクター投与後にこのような状況に至る危険性があるかどうかについて、細かく診察や血液検査をすることで詳細にモニターして行きます。もしこれらの状態を疑わせる症状や検査結果が現れた場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。

以上

平成17年 3月23日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 竹重 公一朗 殿

臨床研究総括責任者

第二外科 科長 前原 喜彦

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月22日付けで貴委員会五十川委員より寄せられました2点の意見に関し、以下のよう  
に回答致しますので、宜しくお取りはからい下さい。なお、回答に際し訂正を加えました実施計画  
書ならびに新旧対照表につきましては、差し替えを致しましたことを付記致します。

記

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み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、パージャーマン病）に対する血管新生 遺伝子治  
療臨床研究

1. 照会事項第6点（患者のフォローアップ・経過観察と、データの収集・社会還元、の項目）に  
ついて、

a) 変更箇所を特定する具体的記述が、＜文書＞2枚目裏、および、2種類の新旧対照表に、見受け  
られないように思われます。

ご指摘ありがとうございます。

照会事項第6点に関する患者のフォローアップ・経過観察と、データの収集・社会還元、の項目に  
ついては被験者全員に対し血中の血管新生因子発現の推移や抗センダイウイルス抗体のモニタリ  
ング、血中や尿へのベクター散布状況のモニターなどを徹底させると共に、協力の得られる被験者か  
らは筋肉局所のガン・バイオプシーによる遺伝子発現状況のモニターを十分に行い、社会に還元出  
来るデータ収集に努めます。これらの検査スケジュールおよび検査項目については厚生科学審議会  
遺伝子治療臨床研究作業部会にて審議が行われ、今回、照会事項1および2で指摘されたとおり、  
センダイウイルスベクターの人への投与は今回が世界で初めてであることを踏まえ、「血中抗セン  
ダイウイルス抗体価」の測定をさらに28日目、3ヶ月目、6ヶ月目の3ポイント追加いたしました。

このことの具体的記述は、実施計画書（平成17年3月23日改訂）の55頁、78頁の検査スケ  
ジュール表への測定ポイントの追記のみならず、実施計画書（平成17年3月23日改訂）20頁③増  
殖性ウイルス出現の可能性へ「以上の様に増殖性ウイルス出現の可能性は低いと考えられるが、本  
臨床研究は SeV/dF の世界で最初の使用例となるため、投与前、ならびに投与6ヶ月後まで定期的  
に血中抗センダイウイルス抗体価をモニタリングし、安全性の確認を行う。但し SeV のヒトにお

る既感染については、血清学的に必ずしも検出が容易ではない。これは SeV とヒトパラインフルエンザ 1 型、3 型の間に免疫学的交叉性があるためであり (45)、事実 SeV がヒトパラインフルエンザの生ワクチンとしてサルやヒトへ投与された報告 (40、41)、逆にヒトパラインフルエンザ 1 型をマウスにおける SeV への生ワクチンとして使用したとする報告もある (46)。これらのことから、血中抗セグダイウイルス抗体価のモニタリングデータは、ベクター投与前後の推移を以て参考データとして取り扱う。」の追記、同意説明文書 (平成 17 年 3 月 23 日改訂) 54 頁、77 頁への採血量の追記、58 頁、81 頁 (3) 獲得免疫反応(液性免疫)へ「また、症状を感じない場合でも、ベクターが体内に存在している場合、身体はベクターの活性を中和する物質 (抗体) を産生することがあります。従って、治療前検査を含め、臨床研究期間中は血液中の抗体レベルを注意深くモニター一致しますが、」の追記を行っております。また、ベクターを臨床研究に使用するという事の重大性を十分に認識し、被験者に不利益が及ぶことのないよう、試験終了後も月に 1 度のフォローアップを 5 年間継続し、十分な経過観察を行います。

以上のことを再度ご確認くださいませようお願い申し上げます。

b) 照会事項第 6 点の該当箇所は、「実施計画書」47 頁、および、同 70 頁と拝察申し上げますが、「疾患の性質上」「遺伝子治療を行う関係上」等の文章表記は、やや不明確であるように思われます。

ご指摘、ありがとうございました。

ご指摘は妥当と考え、以下のように記載を変更致しましたので、ご確認ください。

#### (変更前)

本臨床研究は、治療を行ってから 6 ヶ月で終了となりますが、疾患の性質上、九州大学病院第 2 外科では少なくとも 5 年間は外来受診をお勧めしております。また本臨床研究では世界で初めてのウイルスベクターを用いた遺伝子治療を行う関係上、定期的な外来受診をお願いし、5 年の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。

#### (変更後)

本臨床研究は、治療を行ってから 6 ヶ月で終了となりますが、~~疾患の性質上、~~ (削除) 九州大学病院第 2 外科では少なくとも 5 年間は外来受診をお勧めしております。これは、あなたが罹患している慢性動脈閉塞症という疾患が比較的ゆっくり進行する病気であるため、治療により一時的に症状が改善してもまた次第に悪化する可能性があるためです。また本臨床研究では世界で初めてのウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究であるためを行う関係上、定期的な外来受診をお願いし、5 年の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。これは遺伝子治療の長期に渡る安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないか、を追跡するために行います。

2. 照会事項第 7 点 (改定「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との整合性) について、  
a) 改訂箇所を特定する「2月28日付 新旧対照表」6/7 頁「改定後」の欄内の末部の文章が、

一部欠落している（ないし「改訂前」と対応していない）ようです。

ご指摘、ありがとうございました。

確認の上、補完致しましたので、ご査収下さい。

b) 個人情報保護法とのかかわりでは、本人には開示を求める権利があること、本人の同意なくして第三者に開示しないこと等を明記するように考えます。

ご指摘、ありがとうございました。

本件につきましては、実施計画書（平成17年3月23日改訂）：【プライバシーの保護について】（61頁、84頁）にて、次のような記載をしております。

九州大学病院で扱っているあなたの診療記録などをはじめとするあなたの情報はあなたのプライバシー（個人情報）にあたりますが、医療の向上のため、本臨床研究の成果を検討するときや、病状経過、試験成績などを公表・公開する場合は、あなたであることを特定できない形で、すなわちプライバシー（個人情報）を保護して取り扱います（注：目的の特定・プライバシー（個人情報）の保護を行うことの明記）。遺伝子治療臨床研究は社会的に広く関心を集めておりますため、病状経過などについては、個人を特定できない状態での公開（学術雑誌、学会、マスコミを含む）を原則とします。その際はあなたのプライバシー（個人情報）を厳守して実施することをお約束致しますのでご了承ください。（注：プライバシー（個人情報）を保護した上での情報の公開）なお、臨床研究がきちんと行われているかどうかを調べるための調査員（イーピーエス株式会社）や、この病院の審査委員会、監査委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の人があなたの診療記録を閲覧することがありますが、その際にもあなたの個人的な情報は全て秘密とされプライバシーは厳守されます。あなたを特定する情報を使用する場合は、本臨床研究の実施に関する緊急事態の発生のためのご連絡やお手続き、検査のご連絡、あなたの生命を守るために使用いたします。これらの目的と異なる目的のためにあなたのプライバシー（個人情報）を使用する場合は、事前にあなたおよび、あなたの家族（あるいは親族）にご説明し、了解を得てから使用いたします（注：本人の同意なくして第三者への開示をしないこと）。

また、本臨床研究で取り扱っているプライバシー（個人情報）について、あなたが開示を求めることもできます（注：本人には開示を求める権利があること）。あなたがプライバシー（個人情報）について疑問などがある場合は、担当医師にお問い合わせください。

また、担当医師とは別に個人情報に関する苦情等の窓口もございますので、疑問等がございましたらお問い合わせください（注：担当医師以外の苦情窓口の存在）。

以上の記載内容は、改訂された「遺伝子治療臨床研究に関する指針」ならびに個人情報保護法等に準拠したものと考えておりますので、ご確認頂ければ幸いです。

### 3. 「2月28日付 新旧対照表」の誤記

：同表の上段の標記が、「改訂前」「改定後」と不揃いのようです。

ご指摘、感謝申し上げます。同部につきまして改訂致しましたのでご確認下さい。

以上

医学部倫理委員会委員長からの承認の通知

平成16年10月14日

九大医協学 404 号  
平成16年10月14日

九州大学病院長 殿

医学研究院等倫理委員会

委員長 后石克夫

公印省略

遺伝子治療臨床研究の審査について (回答)

平成16年9月13日付け九大院戦研第172号で依頼のありましたこのことについて、別紙のとおり回答します。

担当 医系学部等学術協力課学術協力掛  
大西 (内) 6772

遺伝子治療臨床研究実施計画「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ィ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」の審査について

このことについて、平成16年10月12日開催の医学研究院等倫理委員会において、改訂された標記研究計画書を遺伝子治療臨床研究審査専門委員会における審査結果に基づき審議した結果、これを承認しましたのでお知らせします。

平成16年10月14日

医学研究院等倫理委員会

委員長 居石 克 夫



副委員長 神 庭 重 信





## 遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を 適当と認める理由

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「委員会」という。）の遺伝子治療臨床研究実施計画に係わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は次の通りであります。

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野前原喜彦教授から申請された遺伝子治療実施計画「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）」について、平成16年6月30日付で厚生科学審議会「末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会」から指示事項が寄せられました。

申請者は、本指示事項に基づいて実施計画を慎重に見直し、全面的な改訂を行いました。

主な回答及び変更点は、以下の通りでありました。

- (1) 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究実施計画書（大阪大学）、肺癌に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（岡山大学）、悪性黒色腫に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（信州大学）の3点を参考に、実施計画の細部並びに実施計画書、実施計画概要書、及び同意説明文書を全面的に見直し、全て適切に整備致しました。  
また出来上がりました文章と細部について、外部CROの精査を受けました。
- (2) 被験者への誤認を避けるため、同意説明文書において、米国における野生型セングアイウイルス臨床試験が経鼻投与で行われていることを明記し、また投与ウイルス量を記載致しました。
- (3) 同意説明文書における主観的な表現を排除し、内容について外部CROを含め複数の関係者でチェックを行いました。
- (4) Fontaine IIb度の症例は今回の臨床研究から除外し、それに付随した各種記載事項、研究期間について変更を行いました。
- (5) 観察期間を28日へ変更しました。
- (6) 全ての目的別の検査を明確に明記し、〈患者選定に必要な検査項目〉、〈効果判定に必要な検査〉、〈安全性評価に必要な検査〉に分けて記載、さらに別紙5に検査日程一覧表を加えました。
- (7) 中和抗体のモニタリングを行うことを、〈安全性評価に関する検査〉に明記しました。
- (8) 実施計画書と同意説明文書との整合性を、関係者、外部CRO2社で3重にチェックし、採血量の目安を同意説明文書に記載しました。
- (9) 効果判定に必要な検査項目を明記し、効果判定基準について明確に記載しました。実施計画書と同意説明文書との不整合性は修正致しました。
- (10) 同意説明文書における、科学的に不適切と考えられる部分は、科学的に妥当性を持ちつつ平易な表現となるよう、配慮し修正しました。
- (11) 同意説明文書における資金出所等の記載については、本臨床研究と関係のある企業と協議の上文章を作成し、改訂しました。

- (1 2) FGF-2の細胞外分泌に関するデータ、またウワバイン添加と FGF-2分泌に関するデータを、実施計画書の図表として挿入しました。
- (1 3) 投与されたベクター及びベクターより発現した FGF-2 蛋白の体内動態について、申請者が前臨床試験及び安全性試験で得ているデータ、及び文献的考察により詳細に回答書に記載しました。また血流回復効果と分泌された FGF-2 の関係、その半減期の問題に関し申請者のデータ並びに文献的な詳細な考察を加えました。
- (1 4) センダイウイルスベクターによる遺伝子治療臨床研究に関して、本研究は世界で初めての人体への応用となることから、患者登録と選定、ステージアップ、副作用・有害事象、効果判定に関する詳細な手順書を作成し、実施計画書に取り入れました。また各イベントにおける厚生科学審議会末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会への報告の条件と手順について、詳細な手順書を作成し、実施計画書に挿入致しました。

以上、簡潔に述べましたように、作業委員会から付されたコメント及び疑問点に対して適切な回答がなされ、それに伴って研究実施計画書も適正に整備されており、本委員会において再度審査（書面会議による）した結果、研究計画を適当と認めました。

平成16年10月 5日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会 委員長 原田 実根



医学部倫理委員会

平成15年10月12日

医学研究院等倫理委員会記録

日時 平成16年10月12日(火)午後6時00分～同8時50分

場所 医学部長室

出席者 8名 居石委員長 梅村委員 金出委員 神庭委員 大池委員 谷委員  
五十川委員 稲垣委員

欠席者 4名 原田委員 水田委員 高橋委員 吉開委員

議事

10. その他

- (1) 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み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、パージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

申請者 消化器・総合外科学分野 教授 前原喜彦

標記遺伝子治療臨床研究について、厚生労働省審議会のコメントに基づいて修正された実施計画書(改訂版)について審議した。

居石委員長が分担研究者であるため、神庭副委員長の司会の下、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の審査結果報告書「遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を適当と認める理由」を基礎に種々の議論を行い、当該報告書の結論を追認し、本課題を承認した。

## 遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を 適当と認める理由

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「委員会」という。）の遺伝子治療臨床研究実施計画に係わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は次の通りであります。

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野前原喜彦教授から申請された遺伝子治療実施計画「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）」について、平成16年6月30日付で厚生科学審議会「末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会」から指示事項が寄せられました。

申請者は、本指示事項に基づいて実施計画を慎重に見直し、全面的な改訂を行いました。

主な回答及び変更点は、以下の通りでありました。

- (1) 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究実施計画書（大阪大学）、肺癌に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（岡山大学）、悪性黒色腫に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（信州大学）の3点を参考に、実施計画の細部並びに実施計画書、実施計画概要書、及び同意説明文書を全面的に見直し、全て適切に整備致しました。  
また出来上がりました文章と細部について、外部CROの精査を受けました。
- (2) 被験者への誤認を避けるため、同意説明文書において、米国における野生型センドライウイルス臨床試験が経鼻投与で行われていることを明記し、また投与ウイルス量を記載致しました。
- (3) 同意説明文書における主観的な表現を排除し、内容について外部CROを含め複数の関係者でチェックを行いました。
- (4) FontaineⅡb度の症例は今回の臨床研究から除外し、それに付随した各種記載事項、研究期間について変更を行いました。
- (5) 観察期間を28日へ変更しました。
- (6) 全ての目的別の検査を明確に明記し、〈患者選定に必要な検査項目〉、〈効果判定に必要な検査〉、〈安全性評価に必要な検査〉に分けて記載、さらに別紙5に検査日程一覧表を加えました。
- (7) 中和抗体のモニタリングを行うことを、〈安全性評価に関する検査〉に明記しました。
- (8) 実施計画書と同意説明文書との整合性を、関係者、外部CRO2社で3重にチェックし、採血量の目安を同意説明文書に記載しました。
- (9) 効果判定に必要な検査項目を明記し、効果判定基準について明確に記載しました。実施計画書と同意説明文書との不整合性は修正致しました。
- (10) 同意説明文書における、科学的に不適切と考えられる部分は、科学的に妥当性を持ちつつ平易な表現となるよう、配慮し修正しました。
- (11) 同意説明文書における資金出所等の記載については、本臨床研究と関係のある企業と協議の上文章を作成し、改訂しました。

- (12) FGF-2の細胞外分泌に関するデータ、またウロバイン添加と FGF-2分泌に関するデータを、実施計画書の図表として挿入しました。
- (13) 投与されたベクター及びベクターより発現した FGF-2 蛋白の体内動態について、申請者が前臨床試験及び安全性試験で得ているデータ、及び文献的考察により詳細に回答書に記載しました。また血流回復効果と分泌された FGF-2 の関係、その半減期の問題に関し申請者のデータ並びに文献的な詳細な考察を加えました。
- (14) センダイウイルスベクターによる遺伝子治療臨床研究に関して、本研究は世界で初めての人体への応用となることから、患者登録と選定、ステージアップ、副作用・有害事象、効果判定に関する詳細な手順書を作成し、実施計画書に取り入れました。また各イベントにおける厚生科学審議会末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会への報告の条件と手順について、詳細な手順書を作成し、実施計画書に挿入致しました。

以上、簡潔に述べましたように、作業委員会から付されたコメント及び疑問点に対して適切な回答がなされ、それに伴って研究実施計画書も適正に整備されており、本委員会において再度審査（書面会議による）した結果、研究計画を適当と認めました。

平成16年10月 5日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会 委員長 原田 実根

