

医学部倫理委員会

平成14年 8月 7日

医学部倫理委員会記録

日時 平成14年8月7日(水)午後6時00分~同7時40分
場所 医学部長室
出席者 居石委員長 名和田委員 金出委員 水田委員 田中委員 渡邊委員 河野委員
稲垣委員
欠席者 桑野委員 森委員

議事

3. 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、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 医学部附属病院第2外科助教授 前原喜彦
医学研究院病理病態学分野教授 居石克夫

説明者 医学部附属病院病理部助手 米満吉和

審査結果 条件付き承認

(居石委員長が申請者であるため、副委員長の水田祥代委員が議長として議事を進行した。)

この研究課題について、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会において13年11月から審査を行ってきたが、8月1日の同委員会において承認(別紙「遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が研究計画の実施を適当と認める理由」参照)した旨議長から報告があった。次いで倫理面について審査を行った結果、以下の指摘があり、以下の点を改めることを条件として承認した。

(1) 新規ベクターの説明をより正確にする為に、【治療に用いるベクター(遺伝子を導入する担体)】(ページ12/45)の「私達はさらに、・・・」の記載について以下の2点を明らかにすること。

- 1) 安全性が高いとする具体的理由
- 2) 共同開発会社としてのダイナベック社、また治療試薬を生産する BioReliance社を明示した文章とする

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が研究計画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。

1. 審査の経過状況

平成 13 年 8 月 30 日付けで九州大学医学部附属病院長から九州大学医学部倫理審査委員会委員長宛に「血管新生因子（繊維芽細胞増殖因子：FGF2）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、パージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究。申請代表者 第 2 外科教授 杉町圭蔵、病理病態学教授 居石克夫」の審査申請書の提出があった。

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会規程に基づき、平成 13 年 11 月 28 日に第 1 回委員会を開催し、文部省告示第 79 号の「大学等における遺伝子臨床研究に関するガイドライン」及び厚生省告示第 23 号の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づき、本遺伝子治療計画の研究の目的、対象疾患、遺伝子の導入方法、当該科におけるこれまでの研究の結果、安全性及び有効性、インフォームド・コンセント等について審査を開始した。

委員会では、本遺伝子治療臨床研究実施計画概要書、実施計画書に関し、主任研究者である病理病態学 居石克夫教授ほか分担研究者である附属病院病理部 米満吉和助手から詳細な説明を求めるとともに、審査委員の質疑に対する説明資料の提出を求め、慎重に検討を重ねた。また、新規ウイルスベクターを使用する遺伝子治療臨床研究であるため、ウイルス学の専門家としてウイルス学 柳 雄介教授に委員会出席を依頼し、必要に応じて意見を求めた。

本研究の目的は、1) ヒトにおけるセンダイウイルスベクター搭載 FGF-2 の安全性、2) 効果を示す投与量の決定であったが、安全性（第 I 相試験）を主眼に、いわゆる dose finding study を第 II a 相試験とすることが確認された。その他議論された点は、1) 現在他に有効な治療法がないという根拠、2) 蛋白質（血管新生因子）や細胞療法が有効といわれているのに何故遺伝子治療を行うのか、3) センダイウイルスを用いる利点、4) 細胞移植と遺伝子治療の組み合わせ、5) FGF-2 を選択した根拠、6) 投与ルートによる効果の差、7) センダイウイルスベクターの発現経過及び危険性、8) FGF-2 の副作用、などである。とくに、センダイウイルスの危険性について議論が集中したが、平成 14 年 3 月 27 日に公表された文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づいて討議を重ね、本来センダイウイルスはサルに感染症を示さないが、委員から要望のあったカニクイサルを用いた安全性試験（急性毒性試験）の結果も発表され、安全性は確認できると判

断された。

8月1日開催の第8回審査委員会において、これまでの審議結果から、改正された新しい指針に向けての条件がクリアされたと判断し、申請手続きを進めることの結論に達した。

2.研究計画の実施を適当と認める理由

審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画概要書、実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究計画は、平成14年度文部科学省・厚生労働省告示第1号（「遺伝子治療臨床研究に関する指針について」平成14年3月27日告示）の必要条件を満たしていると認めた。

さらに動物実験における前臨床試験成績から、従来の治療法では対処困難である対象疾患に対し治療効果が十分に期待できること、さらに本研究で使用される組み換えるウイルスの品質及び安全性は十分に評価できるものであると認めたため、所轄官庁に臨床研究実施計画を申請することを決定した。

平成14年8月5日

遺伝子治療臨床研究専門委員会
委員長 原田実根

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

平成14年 8月 1日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会記録

日時 平成14年8月1日(木)午後6時00分～同7時00分
場所 事務棟2階会議室
出席者 10名 原田委員長 西本委員 竹重委員 續委員 田中委員 和気委員
五十川委員 細川委員 石橋委員 小島委員
欠席者 4名 笹栗委員 住本委員 永淵委員 津田委員
オブザーバ 居石委員 竹下委員 柳教授

議事に先立ち、今回から新に委員として委員会に参加することになった小島通代委員(日本赤十字九州国際看護大学学長)の紹介があり、次いで各委員の自己紹介を行った。

議事

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

(1) 米満助手から、これまでの委員会における審議を基に、厚生労働大臣の意見を聞くための申請書様式で新たに作成した、遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び社団法人予防衛生協会(筑波市)が行った「SeV/dF-lacZのカニクイザルにおける筋肉内投与毒性試験報告書(別添資料参照)」について説明があり、検討の結果、以下の点について確認を行い、また一部字句等の訂正を行うよう要請があった。

①対象症例12例の経費の出所について

健康保険対象外の経費については、可能な範囲で第2外科及び病理学講座の研究費から支出。また、科学研究費補助金に応募中である。

②診療ベッドについて

③患者に対して2回説明を行い、同意を得る理由について

④立会人(同意書)の必要性について

⑤字句等の訂正

- ・看護婦→看護師 (12/45ページ)
- ・臨床試験→臨床研究に統一(説明書、同意書中)
- ・意志→意思 (19/45ページ)
- ・15/45ページの「プライバシーの保護について」の文章を一部改める。

(2) 社団法人予防衛生協会(筑波市)が行った SeV/dF-lacZ のカニクイザルにおける筋肉内投与毒性試験報告書(別添資料参照)について説明があり、サルにおけるウィルスベクターの安全性を確認した。

以上の審査結果及び報告を踏まえて、標記遺伝子治療臨床研究の安全性について審議した結果、全員一致で研究の実施を承認し、次回医学部倫理委員会(8月7日)に報告することになった。

以上

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

平成14年 5月27日

遺伝子治療臨床研究に関するフリーディスカッション記録

日時 平成14年5月27日(月)午後6時00分～同6時45分
場所 事務棟2階会議室
出席者 10名 原田委員長 西本委員 竹重委員 續委員 笹栗委員 田中委員
和気委員 永淵委員 五十川委員 津田委員
欠席者 3名 細川委員 住本委員 石橋委員
オブザーバ 居石委員 柳教授

議事

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

5月17日(金)に医学部臨床大講堂で開催された、遺伝子治療に関するセミナー「わが国における遺伝子治療、特に新指針のめざすもの」(別紙資料参照)の概要について委員長から説明があった後、標記研究課題の実施について出席した委員の全員から意見を聴いた。

その結果、これまでの委員会における審査を通して当該研究の安全性を確認することができたと判断できること。また、セミナーにおける講演の中で中垣研究企画官も述べたように、必ずしもサルによる実験によらなくてもセンダイウィルスベクターの安全性を確認することができるのではないかとということで、全員の意見が一致した。

これをもって、本委員会は標記研究課題の実施を認めることとし、厚生労働省の意見を聴くことになった。

なお、6月に終了する予定の筑波大学で行うサルによる実験結果を報告すること並びに杉町教授の退官、古森助教授(第2外科)の栄転等に伴う研究組織の改編を含む申請書の改訂版を再提出することについて、居石教授から申し出があり、これを了承した。

(備考)委員会終了後、この委員会は、同委員会規程第5条に掲げる「委員会は、委員の3分の2以上が出席し、かつ、第3条第1項第5号委員(生命倫理に関する学識経験者2人)1名の出席がなければ議事を開くことができない。」の規定に反しているので成立しないことが判明した。そのため、委員長から欠席された委員に対して、当会議における審議の結果について説明を行った上で書面回議をもって改めて委員の意見を聴くことになった。

平成14年6月 7日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会委員 各位

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会
委員長 原田 実根

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（書面回議）の開催について

平成14年5月27日（月）に開催した遺伝子治療臨床研究審査専門委員会は、同委員会規程第5条に掲げる「委員会は、委員の3分の2以上が出席し、かつ、第3条第1項第5号委員1名の出席がなければ議事を開くことができない。」の規定に反したため、委員会として成立しないことになりました。そのため、委員長から欠席された委員に対して、当会議における審議の結果について説明を行い、了承していただきました。

本件については、あらためて委員会を開催し、決定する必要がありますが、諸般の事情により前回審議の結果に基づく下記事項について、書面をもってお諮りいたします。ご意見がある場合には6月14日（金）までに担当者（医学部専門員大谷）宛文書でお知らせくださるようお願いいたします。

なお、特段のご意見がなければ、これをもって遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の決定として取り進めさせていただきますので、ご了承願います。

記

1. これまでの委員会における審査を通して当該研究の安全性を確認することができたと判断できること。また、必ずしもサルによる実験によらなくても安全性を確認することができると判断したので、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会は、「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、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究」の実施を承認する。なお、6月に終了する予定の筑波大学で行うサルによる実験結果を報告すること並びに杉町教授の退官、古森助教授（第2外科）の栄転等に伴う研究組織の改編を含む申請書の改訂版を再提出することを要望する。

担当者 医学部専門員 大谷
☎6005 FAX 6022
E-mail:otanilde@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

平成14年 3月18日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会記録

日時 平成14年3月18日(月)午後6時00分～同7時25分
場所 事務棟2階会議室
出席者 10名 原田委員長 西本委員 竹重委員 續委員 笹栗委員
和気委員 住本委員 永淵委員 細川委員 津田委員
欠席者 3名 田中委員 五十川委員 石橋委員
オブザーバ 居石委員 柳教授

議事

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

(1) 前回(1月10日)委員会において、報告書に基づき下記事項にかかる質疑応答の内容について議論を深め、また申請者から補足説明があったが、議長(原田委員長)から再度審査内容等について説明があり、確認した。

①現在有効な治療法はないという根拠

- ・適応を広げることによる手術侵襲やグラフト不全、他臓器合併症などの問題
- ・手術不能症例に限った報告では、さらに生命予後が悪い。

②臨床研究の目的は、安全性と有効性のどちらに主眼を置くのか

- ・第Ⅰ相(安全性)、第Ⅱ相の一部(効果判定のうちいわゆるdose findingsに関わる試験即ちⅡa相)を明らかにする

③タンパクや細胞療法が有効なのになぜ遺伝子治療を行うのか

- ・少ない症例数の初期検討(PhaseⅠ及びⅡa)では、有効性が示唆されているにもかかわらず、症例を増やし、無作為割付を行ったPhaseⅡb-Ⅲの試験では無効であると結論されている。少なくとも現時点で、タンパク製剤としてのFGF-2とVEGFの有効性は確立しているといえない。

④センダイウィルスを用いる利点

- ・ある程度の量の蛋白を一定期間持続性に発現させることができるため、蛋白製剤の場合に重要な投与量と投与方法に関する問題を大幅に簡略化することができる。

⑤細胞移植と遺伝子治療の組み合わせ

- ・細胞治療と遺伝子治療は少なくともPhaseⅢ終了までは独立して施行するべきであり、両者の安全性と効果、利点と欠点に関する評価が定まってから併用療法を考えるべきである

⑥FGF-2を選択した根拠

- ・FGF-2による血管新生作用は、内容性の他の血管新生因子を協調的に作動させ、バランスがよく血流回復に寄与する成熟した血管新生を惹起することが可能になることが証明された。

⑦投与ルートによる効果の差

・経血管的ルートによる遺伝子導入では効果は期待できないため、今回のプロトコルでは筋肉内への直接注射を選択した。

⑧センダイウィルスベクターの発現経過

・投与後遺伝子発現が上昇し、2日後に最大値を示し、以後発現は減衰する。
7日目は筋肉で約 1/59-100、14日目 1/10,000 に低下し、21日目以降は全く検出されなくなる。

⑨頻回投与の有無

・現時点で効果が大幅に減弱すると考えられる複数回投与は考えていない。
また、生体に同じ抗原を複数回さらすことはアナフェラキシーを含め重篤な副作用をおこす危険性を必ずしも否定できないため、特別な理由がない限り必要もないと考えている。

⑩センダイウィルスベクターの危険性

・少なくとも今回設定している臨床投与予定最大量の10倍のベクターを投与しても、血中には一過性かつわずかな炎症性サイトカインを証明できたに過ぎず、今回のプロトコルに関してはベクターの危険性はきわめて低いと判断してもよいと考える。

⑪FGF-2の副作用

・今回の臨床研究において設定しているウィルス最大投与量はマウスにて体重あたりの遺伝子発現量が約16倍程度になるように設定しているため、産出されたFGF-2による局所的な副作用はほぼ無視できるレベルである。さらにこの最大量の20倍近く高い遺伝子発現をしても血中に漏れ出ないことから、全身性の副作用も理論的には極めて低いと考えられる。

(2)「臨床で使用するベクター(SeV/dF-FGF2)の安全性のサルでの確認」(報告書 P12-16)に関し、下記事項について申請者の米満助手及び古森助教授から説明があった。

- ①我が国の遺伝子治療中央官庁審査における「臨床研究」と「臨床治験」に関する考え方
- ②これまでの集積されたデータから想定される、安全性に関する理論的、科学的妥当性について
- ③サルによるGMPレベル安全性試験に対する申請者の基本的態度

(3)上記(2)の説明に基づき、委員全員の意見を求めた。

委員会における意見、論点の要約は以下のとおりである。

- ① 臨床に使用予定のベクター(SeV/dF-FGF2)を用いたサルにおける安全性試験の必要性の是非
- ② ①の試験がGMPレベルのベクターを用いたGLPコンプライアンス環境下での試験であるべきか否か(GMPレベルベクターを用いたサルのデータで最終的な安全性が確認されるまでもう少し待った方がよいのでは)

- ③ 日本では、遺伝子治療を含めて新しい試みに対するハードルが高すぎるきらいがある。国際的に競争していかなければならない開拓型医療に関して、GMPレベルベクターでの安全性の確認という、厳しい基準が本当に必要か
- ④ 申請者側からの妥協案として、筑波霊長センターにおいて非GMP試験を施行し、そのデータを本委員会に提出する。
これらの意見を踏まえて、九州大学における遺伝子治療臨床研究に対する認定基準について次回委員会で審議することになった。

(4) 将来の文部科学省、厚生労働省合同の審査会（遺伝子治療臨床研究作業委員会）における審査を円滑に行うため、本委員会における審査の状況をその都度厚生省に報告することを認めて欲しい旨、申請者から願い出があり、検討した結果これを了承した。

2. 「変異型 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療臨床研究」について、遺伝子治療臨床研究作業委員会から、
「MCP-1 に特異的な中和抗体や MCP-1 受容体の拮抗作用を有する低分子化合物があれば、それを投与することで MCP-1 系の抑制が可能と考えられるが、あえて遺伝子治療を選択した理由を明らかにせよ」
などの質問事項に回答等するとともに、実施計画書等の見直しも検討し、必要に応じて補正するよう求められた旨、議長から報告があった。

以上

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

平成14年 1月10日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会記録

日時 平成14年1月10日(木)午後6時00分～同7時05分

場所 事務棟2階会議室

出席者 11名 原田委員長 西本委員 竹重委員 續委員 笹栗委員 和気委員
永淵委員 五十川委員 細川委員 石橋委員 津田委員

欠席者 2名 田中委員 住本委員

オブザーバー 居石委員 竹下委員

議事

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、バージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

前回(11月28日)委員会における質疑に対して、申請者から詳細な解答が報告書として提出されたので、報告書に基づき下記事項にかかる質疑応答の内容について議論を深め、また申請者から補足説明があった。

- ①現在有効な治療法はないという根拠
- ②臨床研究の目的は、安全性と有効性のどちらに主眼を置くのか
- ③タンパクや細胞療法が有効なのになぜ遺伝子治療を行うのか
- ④センダイウイルスを用いる利点
- ⑤細胞移植と遺伝子治療の組み合わせ
- ⑥FGF-2を選択した根拠
- ⑦投与ルートによる効果の差
- ⑧センダイウイルスベクターの発現経過
- ⑨頻回投与の有無
- ⑩センダイウイルスベクターの危険性
- ⑪FGF-2の副作用

2. 医学部附属病院では、「変異型 monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) 遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療臨床研究」について、文部科学省及び厚生労働省の意見を聞くための手続きを行っているが、厚生科学審議会第5回科学技術部会において、この申請課題がガイドラインに定められた対象疾患に適合するか否かについて検討した結果、対象疾患に適合するとの結論に達したので、正式に申請してもよいと厚生労働省及び文部科学省から連絡があったので、12月21日に附属病院から両省宛に申請書を提出した旨根本専門員から報告があった。(今後1月下旬若しくは2月初旬に文部科学省、厚生労働省合同の審査会で審査が開始される予定)

以上

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

(平成13年11月28日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会記録

日時 平成13年11月28日(水)午後6時00分～同7時15分
場所 事務棟2階会議室
出席者 9名 原田委員長 西本委員 竹重委員 續委員 笹栗委員
和気委員 永淵委員 細川委員 石橋委員
欠席者 4名 田中委員 住本委員 五十川委員 津田委員
オブザーバー 居石教授 竹下委員

議事

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
 - (1) 標記遺伝子治療臨床研究の審査に先立ち、その背景と目的について、医学部附属病院病理部米満吉和助手から別紙「遺伝子治療臨床研究実施計画概要書」に基づき説明があった。また、組換えセンダイウィルスベクターについてスライドを用いて説明があった。
 - (2) 当該実施計画の概要について、質疑応答を行った。主な意見は、次のとおりである。
 - 1) この遺伝子治療臨床研究で、センダイウィルスの安全性をみようとするのか、線維芽細胞増殖因子(FGF2)の効果をみようとするのかがよくわからない。
(センダイウィルスの安全性を確認し、FGF2の効果までみる事ができればベターであると考えている。)
 - 2) センダイウィルスの投与と、骨髄細胞移植の併用は考えられないだろうか。
 - 3) 線維芽細胞増殖因子(FGF2)が重症虚血肢に対する有効性をみようとするためには、有効であると判定する際の評価項目、症例が明記されていない。
 - 4) 他に有効な治療法があると考えられるのに、なぜセンダイウィルスでなければならないのかについて、具体的な数字をあげて積極的に主張した説明が不足している。
 - 5) 実施計画概要書 5の2)現時点での知見(P.4/37)中、「治療用遺伝子 FGF2 搭載ベクターによるサル安全性試験は、この1年以内に行われる予定である。」とあるが、動物実験で安全性が証明されていないのに、人間への安全性をいうのは、疑問である。サルによる試験で安全性が確認された後にこの臨床研究を行うべきではないのか。
 - 6) 患者への説明書に、安全性、有効性についての具体的なデータを示す必要がある。
2. 今回の遺伝子治療臨床研究の審査を行うにあたって、現在の委員会にウィルスベクターの専門家がないため、この研究課題に係る審査に限り、ウィルス学分野の柳教授に委員をお願いしたい旨、委員長から提案があり、検討した結果、これを了承した。
3. 前回の委員会で承認した、「変異型 monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) 遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療臨床研究」について、医学部附属病院では、文部科学省及び厚生労働省の意見を聞くための手続きを行っているが、現在の進捗状況について、

附属病院根本専門員から報告があった。

以上

