

実施計画	<p><u>1. 全体の治療計画</u></p> <p><u>[患者選定、登録から治療前検査]</u> <u>本遺伝子治療臨床研究の適応が予測される患者 [閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性血管炎：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)] については、九州大学病院あるいは紹介病院において2週間の継続した薬物療法を施行。症状に変化がない場合、九州大学病院にて患者ならびに家族 (あるいは親族) に対し文書によるインフォームド・コンセント (第1回目) を行い、同意が得られた場合に限り、本臨床研究へエンロール (患者登録) し治療前検査を開始する。</u></p> <p><u>[患者適応評価から治療実施]</u> <u>治療前検査にて後述する選択基準に合致、さらに除外基準に抵触しないことが明らかになった場合、治療前検査データを基に九州大学病院先進医療適応評価委員会にて適応を評価する。</u> <u>九州大学病院先進医療適応評価委員会で本臨床研究の適応と判断された場合、九州大学病院にて患者ならびに家族 (あるいは親族) に対し文書によるインフォームド・コンセント (第2回目) を行う。同意が得られた場合に限り、以下の方法によって治療を実施する。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 術前に腰椎硬膜外持続麻酔チューブを挿入し、前日よりソル・メドロール125 mg、<u>抗生物質</u>を点滴静注する。以後3日間点滴を継続する。 2) 術当日、九州大学病院外来棟3階セルプロセシングルームに-80℃にて凍結保管してある組換え非伝播型センダイウイルスベクター液を封入しているポリプロピレン製クリオチューブを同施設内安全キャビネット内へ移動、溶液を溶解する。最新の患者体重を参考に、生理食塩水にて最適に希釈する。 3) 希釈した組換え非伝播型センダイウイルスベクター液を専用のキャリアバック内に厳重に封入して、保冷下で九州大学病院南棟3階冠動脈疾患治療部内遺伝子治療室へ搬入する。 4) 腰椎硬膜外持続麻酔下23ゲージ注射針にて下肢の一侧の大腿および下腿に計20-30ヶ所、組換え非伝播型センダイウイルスベクター液を注入する。<u>注入部位は血管造影所見に基づき、概ねin flowが得られている動脈周辺より開始し、下大腿～足関節直上付近までに注入する。</u>なお、ベクター液はベクター力価漸増式に4段階設定し、各ステージの安全性を、注入後少なくとも28日目までのデータを基に、九州大学病院先進医療適応評価委員会にて確認できた後、次ステージを開始する。
------	---

<p>実施計画 (続き)</p>	<p>5) <u>別紙6に掲げるタイムスケジュールで安全性の評価に関する検査 (バイタルサイン、呼吸機能検査、心機能検査、腎機能検査、肝機能検査、一般血液・血清検査、尿検査、ベクターゲノム数測定、センダイウイルス価、センダイウイルス抗体価、血液中サイトカイン濃度、血管新生因子濃度など) を行う。</u></p> <p>6) 同意の得られた患者から投与後2日目に筋生検により局所の組織細胞を採取しELISA法にて遺伝子から発現した蛋白の定量を行う。</p> <p>7) <u>別紙6に掲げるタイムスケジュールで効果判定に関する検査 (血管造影による側副血行路形成状態の観察、非侵襲的診断法など) を行い臨床症状や血流状態の経過を観察する。</u></p> <p>8) 本臨床研究終了後、患者のフォローアップとして九州大学病院において投与後60ヶ月まで追跡調査を行う。</p> <p><u>2. 選定基準：</u>以下の条件を満たす患者を対象とする。 閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性血管炎〔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)〕患者で、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、<u>2週間の継続した薬物療法で症状の改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。</u></p> <p><u>3. 除外項目：</u> 以下に適合する患者は今回の臨床研究の対象としない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 術前に担癌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>50U/L、ALT>50U/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>2.0mg/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
----------------------	---

実施計画
(続き)

- 1 1) 血液疾患を有する患者 (例: 重度の貧血Hb<10g/dl、白血病、再生不良性貧血など)
- 1 2) アルコール依存、薬物依存症患者
- 1 3) 妊娠中の女性、あるいは妊娠が疑われる女性患者
- 1 4) 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適応評価委員会が不適当と見なした患者

(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壊疽の患者は本臨床研究から除外する。但し他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、感染が潰瘍部に限局している場合、また下肢に広範囲の感染を認めるものの、抗生剤投与などにより感染がコントロールでき、さらに本人および家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十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研究の対象とする。

4. 被験者の同意の取得方法

下肢虚血性疾患の病態と重症虚血状態が従来の治療法に対し抵抗性であること、本臨床研究の理論的背景と動物実験成績、安全性に関する成績に関して十分な説明を患者本人ならびに家族 (あるいは親族) に対して行い、十分な理解を得た上で自由な意思によって本臨床研究の被験者となることについて文書により同意を得る。

同意の取得は患者登録時、および全身検索が終了し、九州大学病院先進医療適応評価委員会が適応有と判定した後の、計2度行う。

また、同意に関連し得る新たな重要な情報を入手した場合は、その情報を被験者及び家族に伝え、継続して参加するかどうかについて被験者の意思を確認する。

5. 実施期間および目標症例数

研究実施期間 承認時より36ヶ月

各症例の研究実施期間: 遺伝子導入後6ヶ月

追跡調査期間: 遺伝子導入後60ヶ月

目標症例数 12例 (3例 x 4用量)

実施計画
(続き)

6. 実施方法

1) 対照群の設定

本研究計画に用いるベクターは世界的に使用例がないことを鑑み、安全性の検定を主眼とした最大使用量までの用量漸増式とし、対照群はおかない。

本臨床試験にて安全性が証明された場合に限り、別途対照群を設定した効果判定試験の申請を行なう。

各ステージにおいて3名の患者への投与が終了し、最後の患者への投与から28日以上を経過した時点で、院内外の委員からなる「九州大学病院先進医療適応評価委員会」を開催、3名の患者の28日までの全ての臨床データをもとに安全性(急性期)を評価する。

本委員会で安全性に問題がないと判断された場合、総括責任者は、本委員会の結果報告書ならびに参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録および通知書の送付を受けて、次ステージの症例エントリーを開始する。

2) 遺伝子導入法

下肢の一方に術前血管造影所見をもとに、20-30カ所をマーキングし、それぞれの部位にベクター液を虚血筋肉内に注入する。投与部位は平均20-30カ所を想定しているが(浅大腿動脈～下腿3分枝を標準に想定)、下腿3分枝以下の閉塞症例も頻繁に見られるなど、症例により注入すべき範囲の個体差が大きい。血管造影所見を参考に、1症例当たりのベクターカ価総量と1カ所当たりの投与量(0.5 mlとする)を一定とし、ベクター液の総投与容量は症例ごとに適宜増減する。

注入操作に関わる疼痛などの苦痛を避けるため、術前日に硬膜外麻酔チューブを挿入し、持続麻酔を行う。

3) 併用療法の有無

本臨床研究の対象は既存の外科手術を含めた治療法が無効であることが自明である患者のみとする。

被験者の不利益を最小限にすること、本臨床研究が安全性試験を主眼にすることを考慮し、併用薬剤に関しては特に制限しない。

なお抗ウイルス剤は患者登録から投与後28日後の検査終了後まで有害事象の処置を除き使用しない。

実施計画
(続き)

4) 臨床検査項目及び観察項目

本臨床研究における安全性の判定、有害事象の予見、効果の判定のために、以下の各種検査を実施する。検査実施時期については別紙6に記載するが、病状によっては設定した時期以外にも実施されることがある。

効果判定、安全性評価はそれぞれ効果判定委員会、九州大学病院先進医療適応評価委員会が実施する。詳細の手続きと判定方法については、別途定める。

<効果判定に関する検査>

(1) 主観的評価：QOL調査 注)

注) QOLはNPO 健康医療評価研究機構の発行するSF-36 v2 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey：振り返り期間過去1ヶ月、既に日本語版の標準化が終了しているもの)により、(1)身体機能、(2)日常役割機能(身体)、(3)日常役割機能(精神)、(4)全体的健康感、(5)社会生活機能、(6)体の痛み、(7)活力、(8)心の健康、の計8項目について評価する。

(2) 外表所見：

虚血性潰瘍は写真撮影する。部位・深さ・壊死の形状を記録する。潰瘍の大きさは、(長径) x (短径)で評価する。なお、趾間などの測定不能部位では、表面積を概算する。潰瘍の深さは下記の基準でスコア化する。

1 = 表在欠損； 2 = 皮下組織に達する； 3 = 腱もしくは骨の露出； 4 = 腱もしくは骨の壊死

(3) 病状に対する検査

以下の検査を、効果判定の参考のために、予め設定した時期に実施する。

但し、病状によっては設定した時期以外にも実施されることがある。

(i) 仰臥位でのABPI (ankle-brachial pressure index)

(ii) 仰臥位でのTPI (toe pressure index)

(iii) PVR (趾尖容積脈波)

(iv) 仰臥位でのAP (ankle pressure)

(v) サーモグラフィー

(vi) レーザードップラー血流測定

(vii) 血管造影 (IA-DSA)

(viii) 疼痛の程度 (問診)

(ix) トレッドミル運動負荷試験 (可能な場合)

実施計画
(続き)

<安全性評価のための検査>

- (i) 症状に関する問診：アレルギーの有無（例：発疹、呼吸困難感）など
- (ii) バイタルサイン：体重、体温、血圧（収縮期／拡張期）、脈拍
- (iii) 呼吸機能検査：胸部X線（正、横）
- (iv) 腎機能検査：BUN、クレアチニン、尿蛋白、尿潜血
- (v) 肝機能検査：アルブミン、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM、IgD、IgE）、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、 γ -GTP
- (vi) 血液・凝固系：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、血小板凝集能、PT、APTT、FDP、プラスミノーゲンアクチベーター、アンチトロンビンIII、プロテインC活性、プロテインS活性、フィブリノーゲン
- (vii) 筋融解・炎症マーカー：CPK、CPKアイソザイム、CRP
- (viii) 糖尿病関連検査：眼底検査
- (ix) 血液電解質：Na、K、Cl、Ca
- (x) 悪性腫瘍スクリーニング検査
 - a) 頭部・胸部・腹部CT
 - b) 血清PSA-ACT（男性のみ）
 - c) 便潜血
 - d) 直腸診
 - e) 上部消化管内視鏡
 - f) 子宮頸部細胞診（女性のみ）
- (xi) 妊娠検査（女性のみ、必要な場合）：尿中HCG
- (xii) 血清サイトカイン定量（ELISA法）：IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ
- (xiii) SeV/dF-hFGF2ゲノムコピー数測定（定量的taqman-PCR法）：全血中SeV/dF-hFGF2ゲノムコピー数、尿中SeV/dF-hFGF2ゲノムコピー数
- (xiv) センダイウイルス価（トリ血球凝集法）：全血中センダイウイルス価、尿中センダイウイルス価
- (xv) 血清中抗センダイウイルス抗体価（ELISA法）
- (xvi) 血中血管新生因子蛋白量定量（ELISA法）
 - ヒトFGF-2（血清、血漿）、ヒトHGF（血清、血漿）、ヒトVEGF（血清、血漿）
- (xvii) 筋生検（ガンバイオプシーによる：同意が取れた患者のみ）、ヒトFGF-2蛋白測定（ELISA法）
- (xviii) 病理解剖

備 考	<p>本臨床研究の研究実施デザイン、動物モデルによる前臨床 効能試験、安全性試験は、 (1) 米国FDA発行 (1998年3月) 「Guidance for Industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy」 (2) 英国MCA (Medicines Control Agency) 発行 「Draft Guidance Notes on Quality and Preclinical Safety Issues for Clinical Trials with Gene Therapy Products」 を参考に実施された。</p> <p><u>本遺伝子治療臨床研究は、平成13年8月17日付で九州 大学医学部倫理委員会 (以下、倫理委員会) ならびに九州大 学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会に申請され、慎重な審 議の上、平成14年9月27日付で承認されるに至り、同 10月28日付で所轄官庁へ申請された。</u> <u>以後、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) が計3回 (平成 15年2月17日、同16年6月17日、同17年2月7 日) 開催され、照会事項・指示事項に対し、以下の経過で臨 床研究実施計画書の随時改訂が行われた。</u></p> <table border="1"> <tr> <td>平成15年</td> <td>2月17日</td> <td>作業委員会、第1回ヒアリング</td> </tr> <tr> <td>同</td> <td>3月25日</td> <td>同委員会、照会事項送付</td> </tr> <tr> <td>同</td> <td>9月1日</td> <td>倫理委員会、第1回改訂を承認</td> </tr> <tr> <td>平成16年</td> <td>6月17日</td> <td>作業委員会、第2回ヒアリング</td> </tr> <tr> <td>同</td> <td>6月30日</td> <td>同委員会、指示事項送付</td> </tr> <tr> <td>同</td> <td>10月12日</td> <td>倫理委員会、第2回改訂を承認</td> </tr> <tr> <td>平成17年</td> <td>2月7日</td> <td>作業委員会、第3回ヒアリング</td> </tr> <tr> <td>同</td> <td>2月28日</td> <td>同委員会、照会事項送付</td> </tr> <tr> <td>同</td> <td>3月24日</td> <td>倫理委員会、第3回改訂を承認</td> </tr> <tr> <td>同</td> <td>7月4日</td> <td>倫理委員会、個人情報保護法施 行に伴う第3回改訂分の一部書 類整備を了承</td> </tr> </table>	平成15年	2月17日	作業委員会、第1回ヒアリング	同	3月25日	同委員会、照会事項送付	同	9月1日	倫理委員会、第1回改訂を承認	平成16年	6月17日	作業委員会、第2回ヒアリング	同	6月30日	同委員会、指示事項送付	同	10月12日	倫理委員会、第2回改訂を承認	平成17年	2月7日	作業委員会、第3回ヒアリング	同	2月28日	同委員会、照会事項送付	同	3月24日	倫理委員会、第3回改訂を承認	同	7月4日	倫理委員会、個人情報保護法施 行に伴う第3回改訂分の一部書 類整備を了承
平成15年	2月17日	作業委員会、第1回ヒアリング																													
同	3月25日	同委員会、照会事項送付																													
同	9月1日	倫理委員会、第1回改訂を承認																													
平成16年	6月17日	作業委員会、第2回ヒアリング																													
同	6月30日	同委員会、指示事項送付																													
同	10月12日	倫理委員会、第2回改訂を承認																													
平成17年	2月7日	作業委員会、第3回ヒアリング																													
同	2月28日	同委員会、照会事項送付																													
同	3月24日	倫理委員会、第3回改訂を承認																													
同	7月4日	倫理委員会、個人情報保護法施 行に伴う第3回改訂分の一部書 類整備を了承																													

<p>備 (続 き) 考</p>	<p><u>本遺伝子治療臨床研究は、以下の法令/省令等を遵守して遂行される。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省/厚生労働省/告示第二号、平成16年12月28日)</u> 2. <u>「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省告示第四百五十九号、平成16年12月28日)</u> 3. <u>「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(薬食発第0219011号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成16年2月19日)</u> 4. <u>「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(薬発第1062号、各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知、平成7年11月15日)</u> 5. <u>「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」(医薬発第329004号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬局長通知、平成14年3月29日)</u> 6. <u>「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」(平成15年法律第97号)</u>
--------------------------	--

(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. 備考欄には、「第4. その他」に掲げる各種指針への適合状況等、特記すべき事項について記載すること。
6. 大学等にあっては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。