

鑑み、本臨床研究が終了しても、九州大学病院における患者のフォローアップでは、投与終了後60ヶ月まで観察を行う)
 目標症例数 12例 (3例 x 4用量)

(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法

① 対照群の設定方法

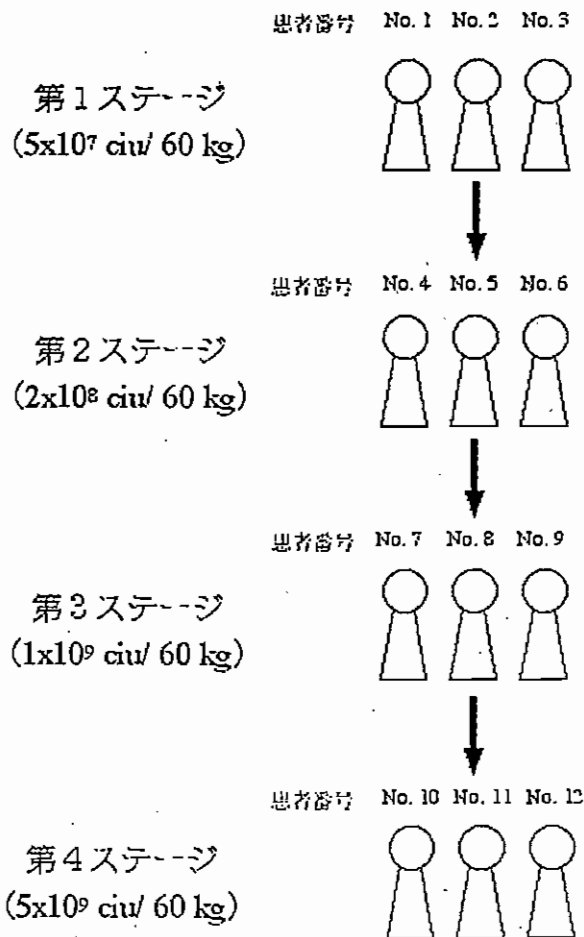
本研究計画に用いるベクターは世界的に使用例がないことを鑑み、安全性の検定を主眼とした最大使用量までの4段階の用量漸増式とし、対照群はおかない。

本臨床研究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う。

第 I & IIa 相 臨床研究実施方法

用量漸増式安全性・効果判定試験
 対象患者数 計12名

(ciu=活性組換えウイルス粒子数)



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、九州大学病院内に設置され、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又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 遺伝子導入方法

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（浅大腿動脈一下腿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ため、血管造影所見を参考に、1症例当たりのベクター力価総量と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 前処置及び併用療法の有無

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評価を主眼にすることを考慮し、併用薬剤に関しては抗ウイルス剤を除き、特に制限しない。

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。

併用薬剤には以下のものが挙げられるが、これに限るものではない。

- 1) 亜硝酸剤
- 2) 降圧剤
- 3) 血小板機能抑制剤
- 4) 抗凝固剤、血栓溶解剤
- 5) 血管拡張剤
- 6) 消炎鎮痛剤、消炎酵素剤
- 7) ステロイド
- 8) 抗生物質
- 9) 抗高脂血症剤
- 10) 蛋白分解酵素阻害剤
- 11) 抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤
- 12) その他

被験者には、ベクター投与後6ヶ月の避妊をするよう指導する。

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。なお検査実施時期については、別紙6に記載する。

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。

<効果判定に関する検査>

1) 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

2) 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。

- (1) 仰臥位での ABPI (ankle-brachial pressure index)
- (2) 仰臥位での TPI (toe pressure index)
- (3) PVR (趾尖脈波)
- (4) 仰臥位での AP (ankle pressure)
- (5) サーモグラフィー
- (6) レーザードップラー血流測定
- (7) 血管造影 (IA-DSA)
- (8) 疼痛の程度 (問診)
- (9) QOL 調査^{※)}
- (10) トレッドミル運動負荷試験 (可能な場合)

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。

<安全性評価のための検査>

- (1) 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
- (2) バイタルサイン:
体重、体温、血圧 (収縮期/拡張期)、脈拍
- (3) 呼吸機能検査:
胸部 X 線 (正、横)
- (4) 腎機能検査:
BUN、クレアチニン、尿蛋白、尿潜血、
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 筋融解・炎症マーカー:
CPK、CPK アイソザイム、CRP
- (8) 糖尿病関連検査
眼底検査
- (9) 血液電解質:
Na、K、Cl、Ca
- (10) 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)
- (11) 妊娠検査 (女性のみ、必要な場合)
尿中 HCG
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 血清中抗センダイウイルス抗体価 (ELISA 法)
- (16) 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)
- (17) 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)
- (18) 病理解剖
遺伝子導入後の死亡例で、家族あるいは親族の承諾が取れた症例全てにおいて病理解剖を行う。通常の全身解剖に加え、下肢遺伝子導入部位を一部摘出し、定量 PCR 法による SeV/dF-hFGF2 ゲノムコピー数の定量、FGF-2 濃度の測定、ならびに病理組織学的検討を行う。

有害事象

定義：本治療が実施された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも本治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、本治療に際して起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。本治療との因果関係が否定できないものを副作用とする。

記録・報告内容：

上記安全性評価のための検査において有害事象が認められた場合は、以下の細目について症例記録用紙に記録する。

a) 有害事象の症状の詳細と、その前後の状況

b) 有害事象の重症度（程度）

有害事象の重症度を下記の3段階で判定し、記録する。

1：軽度（通常の活動に支障なし）

2：中等度（通常の活動に支障となる）

3：高度（通常の活動を不可能にする）

なお、通常の活動を可能とするために、何らかの治療・処置が必要となる有害事象の場合は、中等度あるいは高度と判定する。

c) 発現日

有害事象の発現日（または確認日）を記録する。

d) 処置

有害事象に対して行われた処置について記録する。

e) 転帰

有害事象の転帰について下記の基準により判断し、記録する。

転帰を確認した日付も同時に記録する。

1：後遺症あり：有害事象により後遺症が残った

2：未回復：有害事象が回復していない

3：軽快：有害事象の程度が発現当時と比較して軽快している

4：回復：発現した有害事象が消失した

5：死亡

6：不明

f) 併用薬および臨床研究薬以外の被疑薬の有無

有害事象発生前後の併用薬の投薬状況について、全て記録する。併用薬の中に有害事象との関連が疑われるものがある場合は、その旨、ならびにその根拠について略述する。

有害事象と臨床研究薬の関連性の判定は、以上の臨床的所見ならびに診療録（併用薬、併用療法、合併症、患者背景）などを総合的に考慮し、九州大学病院先進医療適応評価委員会は以下の4段階で判定する。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を作成し、九州大学病院長へ提出する。九州大学病院長は委員会の結果を受けて通知書を作成し、委員会の記録の写しとともに、総括責任者に提出する。またその写しを九州大学医学部倫理委員会および所轄官庁へ提出する。

関連性の4段階評価：

1：明確にあり

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性が否定され、投薬中止により症状が消失した場合。

2：多分にあり

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性がおそらくないと考えられ、投薬中止により症状が消失した場合。

3：可能性を否定できない

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、臨床研究薬と有害事象が関連する可能性があるが、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）と

の関連性も否定できない場合。

4: 関連無し

明らかに臨床研究薬との関連性が否定でき、かつ明らかに他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性がある場合。あるいは臨床研究薬を投与した後、一定期間外に発現した事象であり（投与してから有害事象が起こるまでの期間が明らかに短すぎる、もしくは長すぎる）、かつ明らかに他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性がある場合。

⑤ 予想される副作用及びその対処方法

A. 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

(a) 筋肉内注射の操作に伴う、可能性がある副作用

(1) 一般的事項（投与部位の痛み・腫脹）

→（対処法）非ステロイド系消炎・鎮痛剤の投与

(2) 感染の拡大

→（対処法）虚血性潰瘍を有する患者は、潰瘍部に細菌感染を認める症例が多く、注射を契機に感染が拡大する可能性が否定できない。このため潰瘍部に細菌感染が検出された場合は血液細菌培養を実施し、陽性症例の場合は除外項目8（活動性炎症性疾患）に該当するため、本臨床研究より除外する。血液細菌培養が陰性の場合、感染拡大に関するインフォームド・コンセントを特に厳重に行い、同意が得られた場合は検出細菌に対し感受性のある抗生物質の予防投与を行いつつ、慎重に臨床研究を実施する。

(b) ベクター（非伝播型組換えセンダイウイルス）に関して起こりえる副作用

本ベクターは細胞へ遺伝子を導入した後、細胞質で転写を行い、DNAへ変換されないため、ベクターによる悪性腫瘍の発生など、患者の遺伝情報をかく乱する理論的危険性はないと考えられる。一方で他のウイルスベクターで報告されていると同様、生体へ投与された後、自然免疫系の賦活化による炎症性サイトカインの誘導、獲得免疫の誘導による抗体産生と細胞障害性T細胞の誘導がマウス、サルなどで確認されており、これらが患者の病状へ悪影響を及ぼす可能性は否定できない。

→（対処法）血清中サイトカイン、血中抗センダイウイルス抗体価、血中・尿中センダイウイルスゲノムコピー数、血中・尿中センダイウイルス価を予め設定した時期（別紙6）に厳密に測定し、患者への悪影響を及ぼす危険性の予見を行う。特に自然免疫系の賦活化による高サイトカイン血症を予防する目的で、投与前後にはソル・メドロール 125 mg/day の点滴を行う（投与前日より3日間）。

組換えウイルス抗原やその遺伝子産物に対する過剰な免疫反応などには、センダイウイルス排除に有効であることが示されている薬剤（リバビリン：商品名レベトール、Chemotherapy 1975）の投与（1日 600mg～800mg を1日2回に分けて連日朝夕食後経口投与する。体重 60kg 以下の場合は1日 600mg、また体重 60kg を超える場合は1日 800mg。なお、投与量を1日 600mg とする場合は朝食後 200mg、夕食後 400mg を経口投与）と共に、アレルギー反応に対する適切な処置を行う。

(c) 血管新生因子（ヒト FGF-2）の過剰発現に伴い、予想される副作用

(1) 血管腫：

血管新生因子の過剰発現は、時に生体（投与部位局所）に血管腫を発生することが知られており、これは特に VEGF において我々の施設を含む複数の研究グループより報告されている

（15～18）。SeV/dF-hFGF2 による FGF-2 過剰発現においては、このような病変は認められておらず、また FGF-2 のトランスジェニックマウスにおいても、このような血管系の異常は認められていない（30）。以上から、本臨床研究において血管腫を形成する危険性は低いであろうと考えられる。

→（対処法）仮に血管腫が発生しても良性病変であり、治療を行わなかった場合は下肢切断を余儀なくされることから、利益がリスクを上回ると考えられる。

(2) 悪性腫瘍（潜在癌）の増大：

FGF-2 に限らず、血管新生因子の発現は悪性腫瘍の増殖を促進することが知られている。従って詳細な全身検査（全身 CT、PET、その他）により悪性腫瘍の存在を否定するよう試みるが、各種検査の検出感度には限界があるため、潜在癌の存在が見落とされる可能性は否定できない。但しマウス、サルにおける試験成績では、下肢骨格筋に SeV/dF-hFGF2 に

よりヒト FGF-2 を過剰に発現させても、血液中に FGF-2 の発現は検出されていない（測定感度 5pg/ml 以下）。特にマウスの試験では、筋肉局所濃度が内因性 FGF-2 の 300 倍程度まで発現させても血中での FGF-2 は検出されなかったことから、FGF-2 の生物学的特性と合わせて考察するに、細胞外マトリックスに結合して投与部位近傍に留まっているものと類推される。

一方で、FGF-2 の過剰発現は内因性の HGF 及び VEGF の発現を強力に誘導することから、これらの因子を介して潜在癌の増殖促進へ関与する可能性もまた否定できない。

また SeV/dF-hFGF2 そのものが血流を介して他臓器へ散布され、FGF-2 を産生することで潜在癌の増殖を促進する危険性も否定できないが、センダイウイルスベクターは血中で速やかに不活化されること、サルによる安全性試験成績で血中、尿中へのベクターの漏出は検出できていないことから、可能性は低いと考えられる。

→（対処法）治療前に徹底した悪性腫瘍の全身検索を行い、治療後も定期的にフォローする。血中血管新生因子（FGF-2、HGF、VEGF）、血中・尿中センダイウイルスベクターゲノムコピー数、センダイウイルス価を測定し、危険性について詳細にモニターする。

(3) 糖尿病性網膜症の増悪：

(2) 悪性腫瘍（潜在癌）の増大、と同じ理由から、糖尿病性網膜症を悪化させる可能性が否定できない。

→（対処法）糖尿病性網膜症の患者は、本臨床研究から除外する。これは治療前評価段階において、眼科専門医による眼底検査によってスクリーニングされる。

(4) 動脈硬化の進展促進と粥腫破綻（plaque rupture）の可能性：

血管新生因子は動脈硬化を促進する可能性があることが指摘されている。特に VEGF の場合、血中に低用量投与されても動脈硬化の程度を顕著に促進することが動物モデルにおいて明らかにされている（47, 48）。またヒトにおいても、頸動脈の動脈硬化の程度は血中 VEGF 濃度に相関することが報告されている（49）。

FGF ファミリーでは、酸性 FGF（aFGF/FGF-1）は動脈硬化の程度と関連するとされる報告があるものの、同報告では FGF-2 の関与は認められないとしている（50）。しかしながら FGF-2 の過剰発現に伴う HGF、VEGF の間接的誘導による動脈硬化の進展の可能性については否定はできない。

→（対処法）血中血管新生因子（FGF-2、HGF、VEGF）の推移を詳細にモニターする。

B. 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 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。

1) 感冒様症状（発熱、鼻水、など）

→（対処法）消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、抗生物質、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤などの投与

2) 消化器症状（下痢、吐き気など）

→（対処法）症状に合わせた薬剤の投与

3) 軽いアレルギー性反応（発疹など）

→（対処法）抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、ステロイドなどの投与

4) 軽度の白血球減少

→（対処法）原則的に経過観察

C. 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。

1) 腎機能障害

→（対処法）試験中止、抗ウイルス薬、輸液、利尿剤などの投与

2) 骨髄抑制（高度の貧血、高度の白血球減少など）

→（対処法）試験中止、抗ウイルス薬、G-CSF 投与、輸血

3) 重度のアレルギー症状（喘息発作、ショック）

→（対処法）試験中止、ステロイド投与

4) 血液凝固障害（出血傾向、血栓症など） など

→ (対処法) 試験中止、蛋白分解酵素阻害剤、血栓溶解剤投与など

D. 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
通常の検査・処置と同様に、十分なインフォームドコンセントを行う。

- 1) 硬膜外麻酔：出血、低血圧、麻酔薬に対するショックなど。
- 2) 血管造影：動脈穿孔、動脈解離、出血、感染、血栓性閉塞、造影剤に対するショックなど。

E. 有害事象等重大事態発生時の報告等について：

- 1) 重大事態等：下記のいずれかに該当する場合は、「重大事態等」として取り扱う。
 - (1) 被験者が死亡した場合
 - (2) 重篤^註な副作用が発生した場合
 - (3) 本臨床研究の実施に影響を及ぼす可能性のある知見（国内外を問わない）を入手した場合

注) 重篤の定義

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながる恐れのある事象
- (3) 入院または入院期間の延長が必要とされる事象
- (4) 永続的もしくは重大な機能障害・機能不全を呈した事象
- (5) 先天異常・出生異常
- (6) その他医学的に重要な事象
「死亡」、「死亡につながる恐れ」または「入院」には至らなくとも、被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的または外科的処置を必要とした場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な事象と判断する。

1) 重大事態発生時の対応・報告手順（別紙4）

(1) 報告手順：重大事態の場合、別紙1の委員会の規定、内規及び、別紙4の重大事態発生時の流れに従い九州大学病院長、九州大学病院先進医療評価委員会、九州大学医学部倫理委員会、臨床研究センターならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う。この時の重篤な副作用の本臨床研究との関連性については、総括責任者の判断とする。

(2) 記録・報告内容：総括責任者と実施担当医師は、重大事態報告書（様式 A-2 又は A-3）を用いて報告を行い、同一のものをカルテに添付する。

2) 重大事態でない有害事象の対応・報告手順（別紙5）

重大な事態でない有害事象は、次ステージへの移行時、必要時、及び総合的判定時実施された九州大学病院先進医療適応評価委員会で判定される。委員会は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を作成し、九州大学病院長へ提出する。九州大学病院長は本委員会の結果を受けて通知書を作成し、委員会の記録の写しとともに、総括責任者に提出する。またその写しを九州大学医学部倫理委員会および所轄官庁へ報告する。

⑥ 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準

以下の各項目について集計し、本臨床研究の安全性については九州大学病院先進医療適応評価委員会が、本臨床研究の臨床的効果については効果判定委員会が総合的判定を行う。

判定時期は全症例の投与が終了し、全症例の観察期間が6ヶ月を終了、6ヶ月目までの観察データ全ての仮登録が終了した時点で総括責任者が九州大学病院長ならびに九州大学病院先進医療適応評価委員会及び効果判定委員会へ判定依頼を行う。依頼を受けた九州大学病院先進医療適応評価委員会ならびに効果判定委員会は判定作業を行う。判定作業終了後、各委員会は判定結果について、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を作成し、九州大学病院長へ提出する。九州大学病院長はその結果を受けて通知書を作成し、委員会の記録の写しとともに、総括責任者に提出する。またその写しを九州大学医学部倫理委員会および所轄官庁へ提出する。

安全性・効果に関する観察・検査項目日程の詳細は別紙6の通りである。

なお、本臨床研究の安全性・効果判定は投与後6ヶ月までのものを使用するが、本研究で用いるウィルスベクターが世界で初めてのヒトへの投与となることを鑑み、臨床研究終了後も投与後60ヶ月まで九州大学病院第2外科外来にてフォローアップを行う。

A. 効果に関する判定に必要な検査項目（別紙6）

(1) 主観的評価：痛みや入院・日常生活における自由度を被験者に点数化させ、QOLを評価する。(SF-36 version 2:スタンダードによる)。

(参考文献：詳細はNPO法人健康医療評価研究機構：http://www.sf-36.jp/を参照)

鈴嶋よしみ、福原俊一. SF-36 (MOS Short Form 36-item Health Survey) 日本語版. 漆崎一朝監修 新QOL調査書と評価の手引き、メディカルレビュー社、東京、2001

(2) 客観的評価：以下の項目に対し評価を行なう。

判定は「The Journal of Vascular Surgery：虚血肢取扱い基準（改訂版）：著作権取得1999年8月」をもとに行う（表1および2）。以下の評価項目について、必須項目はa-eの5種類の検査であり、f-jについては参考データとする。

a) 潰瘍の大きさ：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

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

c) 仰臥位でのTPI (toe pressure index)

d) 仰臥位でのAP (ankle pressure)

e) PVR (趾尖容積脈波)

f) サーモグラフィー

g) レーザードップラー血流測定

h) 血管造影 (IA-DSA)

i) 疼痛の程度 (問診)

j) トレッドミル運動負荷試験 (可能な場合)

表1：慢性虚血肢の臨床病期分類 (Fontaine分類と Rutherford分類)

Fontaine 度	Rutherford 度 群		臨床的定義	客観的基準
I	0	0	無症状-循環動態から見て 有意な閉塞病変なし	トレッドミル運動負荷試験、反応性充血試験正常
		1	軽度跛行	トレッドミル運動負荷試験終了可、運動後の足関節圧 (AP)>50 mmHg、しかし安静時に対し最低20 mmHg 下降
II	I	2	中等度跛行	1群と3群の間
		3	高度跛行	標準的トレッドミル運動負荷試験終了不能、および 運動後 AP<50 mmHg
III	II	4	虚血性安静時痛	安静時 AP<40 mmHg、足関節あるいは中足骨 PVR の 平坦化あるいは波高の激減；足趾血圧(TP) <30 mmHg
IV	III	5	軽度組織喪失-非治癒性潰瘍、 広範足趾虚血を伴う 限局性壊疽	安静時 AP<60 mmHg、足関節あるいは中足骨 PVR の 平坦化あるいは波高の激減；足趾血圧(TP) <40 mmHg
		6	広範な組織喪失-中足骨より 高位に拡大、もはや機能的 足部リムサルベージ不 可能	5群と同じ

* 網掛け部分：本臨床研究の対象となる臨床病期

表2：臨床状態の変化についての段階表

指数	解釈	評価基準
+3	著明改善	虚血症状なく、足部病変は完全治癒、 上肢/下肢血圧比 ABPI は正常化 (0.90 以上)
+2	改善	足部病変はないが運動時に症状あり、表1の少なくとも1群改善、 ABPI は正常ではないが、0.10 以上は上昇
+1	やや改善	ABPI は 0.10 以上改善するも、表1の群の改善はない、または、 逆に ABPI 0.10 以上の改善はないが、群が改善
0	無変化	群の変化なく ABPI 0.10 未満の上昇
-1	やや悪化	群は下がらないが、ABPI 0.10 以上の減少、または、群は下がったが ABPI 0.10 未満の減少
-2	悪化	群は一つ下がったか、小切断が必要となった場合
-3	著明悪化	群1以上の悪化か、大切断が必要となった場合

(注) 上記は主に閉塞性動脈硬化症によく適応される場合が多いが、閉塞性血栓性血管炎 (バージャー病) の場合、上述の定量的評価方法のみでは十分に評価できないことがある。従ってこの場合は冷感や安静時疼痛の変化、潰瘍の大きさ、その他臨床所見の変化を総合的に判断し評価する。

B. 安全性に関する判定に必要な検査項目 (別紙6)

- 1) 有害事象
- 2) 臨床症状：アレルギー (発疹、呼吸困難など) などの発現の有無など。
- 3) バイタルサイン：体重、体温、血圧、脈拍
- 4) 各種検査
 - (1) 呼吸機能検査：
 - 胸部 X 線 (正、横)
 - (2) 腎機能検査：
 - BUN、クレアチニン、尿蛋白、尿潜血
 - (3) 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
 - (4) 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
 - (5) 筋融解・炎症マーカー：
 - CPK、CPK アイソザイム、CRP
 - (6) 糖尿病関連検査
 - 眼底検査
 - (7) 血液電解質：
 - Na、K、Cl、Ca
 - (8) 悪性腫瘍検査
 - 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)
 - (9) 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
 - (10) 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
 - (11) 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
- (1 2) 血清中抗センダイウイルス抗体価 (ELISA 法)
 - (1 3) 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)
 - (1 4) 筋生検 (ガンバイオブシーによる：同意が取れた患者のみ)
ヒト FGF-2 蛋白測定 (ELISA 法)
 - (1 5) 病理解剖
遺伝子導入後の死亡例で、家族あるいは親族の承諾が取れた症例全てにおいて病理解剖を行う。通常の全身解剖に加え、下肢遺伝子導入部位を一部摘出し、定量 PCR 法によるベクターゲノムコピー数の定量、FGF-2 濃度の測定、ならびに病理組織学的検討を行う。

C. 臨床研究の中止判定基準

以下の条件のいずれかを満たす事象が生じた時、総括責任者は分担研究者と合議の上、本臨床研究の中止を決定することができる。その場合は中止の理由を九州大学病院長ならびに九州大学病院先進医療適応評価委員会へ書面により 7 労働日以内に報告しなければならない。

- (1) 臨床研究の開始の後に、被験者が除外項目に抵触する虚偽の申告をしていたことが明らかになった場合。
- (2) 被験者の症状が変化し、本臨床研究の継続が困難であると判断された場合。
以下に検査項目あるいは臨床症状において中止の基準になる代表的な項目を挙げるが、中止判定の基準はこれに限るものではない。
 - 1. 高度の貧血 (Hb<7 g/dl)
 - 2. 高度の白血球減少 (WBC <2,000/ μ l)
 - 3. 高度の血小板減少 (Plt<30,000/ μ l)
 - 4. DIC を示唆する所見 (Fbn の減少、FDP の増加、など)
 - 5. 高度の肝機能傷害 (ALT, AST>100U/L)
 - 6. 高度の腎機能傷害 (Cr>3.0 mg/dl)
 - 7. 高度の肺機能低下 (PaO₂<50 mmHg など)
 - 8. 心不全の徴候

その他、生命維持に関わる危険性があると考えられる副作用
- (3) 重篤^{注)}な有害事象や副作用が確認された時
 - 1) 重大事態等：下記のいずれかに該当する場合は、「重大事態等」として取り扱う。
 - i) 被験者が死亡した場合
 - ii) 重篤^{注)}な副作用が発生した場合
 - iii) 本臨床研究の実施に影響を及ぼす可能性のある知見 (国内外を問わない) を入手した場合

注) 重篤の定義

 - 1) 死亡
 - 2) 死亡につながる恐れのある事象
 - 3) 入院または入院期間の延長が必要とされる事象
 - 4) 永続的もしくは重大な機能障害・機能不全を呈した事象
 - 5) 先天異常・出生異常
 - 6) その他医学的に重要な事象

「死亡」、「死亡につながる恐れ」または「入院」には至らなくとも、被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的または外科的処置を必要とした場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な事象と判断する。

重篤な有害事象のうち、本遺伝子導入との因果関係が否定できないものを「重篤な副作用」とし、遺伝子治療に関する指針 (平成 14 年 3 月 27 日 文部科学省、厚生労働省告示第一号) に従い、厚生労働省および文部科学省へ速やかに報告する。

- (4) その他、総括責任者ならびに分担研究者が中止すべきと判断した時。

⑦ 症例記録に関する記録用紙等の様式

専用の記録用紙を2部用意し、1部はカルテと一緒に保管、1部は九州大学病院臨床研究センターに、研究終了後少なくとも5年間は厳重に保管する。

症例記録記載内容については、カルテと照合しデータの品質管理を行う。

コメント、有害事象に関する判断事項については、症例記録に記載された事項を原データとして取り扱う。

⑧ 記録の保存及び成績公表の方法

本人および家族（あるいは親族）の同意のもとに学術集会、学術雑誌、およびマスコミへの公表を行う。その際はプライバシーには十分に配慮し、本人の氏名を含め個人情報が特定できない形での公表を行う。

記録の保管は、九州大学病院長が指名した保管責任者が行い、少なくとも臨床研究終了後5年間保存する。

保管責任者：所属 九州大学病院臨床研究センター
職種 センター長・教授 氏名 中西洋一

(6) 本臨床研究における個人情報保護

① 個人情報保護に関する責務

国立大学法人九州大学（以下、本学という）は、独立法人等の保有する個人情報の保護に関する法律、独立法人等の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する指針に基づき、国立大学法人九州大学が保有する個人情報の管理について九州大学個人情報管理規程（別紙9）に必要な事項を定めている。本学の総長は文部科学大臣により任命され、本学の個人情報保護体制の最高責任者である。総長は本学の個人情報保護の管理体制として個人情報総括保護管理者を置き、個人情報総括保護管理者の下に個人情報保護管理者、個人情報保護担当者を置き、個人情報保護管理の徹底を行っている。個人情報総括保護管理者は、総長により指名され、総務担当理事が任命をうけている。九州大学病院においては、九州大学病院長、病院事務部管理課長はそれぞれが個人情報総括保護管理者により個人情報保護管理者として指名をうけており、九州大学病院長、病院事務部管理課長は九州大学個人情報管理規程、九州大学病院個人情報保護規程（別紙10）に従い組織的に個人情報保護に対する措置を図っている。保護管理者である九州大学病院長、病院事務部管理課長はこれらの規程に従い、本臨床研究に関する個人情報保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するために必要があると認めるときは、本臨床研究の総括責任者に対して、適宜必要な措置をとることができる。

② 個人情報の取得と利用に関する制限

1) 診療・教育機関としての九州大学病院における個人情報の一般的な取扱い

九州大学病院は診療・教育機関として、臨床医学の発展と次世代を担う医療人の育成という社会的な使命の実現に向けて、一般的な診療行為・教育に関する以下に挙げる目的に限り、患者様の個人情報を使用する。この使用に関しては、個人情報の保護の法律に基づいた九州大学個人情報管理規程、九州大学病院個人情報保護規程や研究活動の実施に関する法令や倫理指針等を遵守した上で取り扱われる。また、九州大学病院を受診する患者様には「患者様の個人情報の保護に関するお知らせ」を用いて九州大学病院で使用する個人情報の使用目的について理解と協力をもとめている。

(1) 九州大学病院での利用

- ・被験者が受ける医療サービス
- ・医療保険事務
- ・被験者に関係する管理運營業務
(入退院等の病棟管理、会計・経理、医療事故の報告、医療サービスの向上)
- ・医療サービスや業務の維持・改善のための基礎資料

(2) 九州大学病院および九州大学での医学教育における利用

- ・医学・歯学・薬学・保健学系の教育（ベッドサイドティーチングなど病院内での診療等に関わる医学教育に限る）
- ・教職員の研修（研修医や新任看護師等への病院内研修、及び医療サービス等、前項（1）に関わる病院事務系職員の研修等に限る）
- ・研究活動（遺伝子治療臨床研究を含め、実施に関する法令や倫理指針、関係団体等のガイドライン等が定められている場合は、それを遵守する）

(3) 他の事業者等への情報提供

- ・他の病院、診療所、助産所、薬局、訪問看護ステーション、介護サービス事業者等

- との医療サービス等に関する連携
- ・他の医療機関等からの医療サービス等に関しての照会への回答
- ・被験者の診療等にあたり外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・検体検査業務の委託その他業務委託
- ・被験者の家族等への診療に関わる説明
- ・医療保険事務（保険事務の委託、審査支払機関への提出）
- ・審査支払機関または保険者からの照会への回答
- ・関係法令等に基づく届出および報告書
- ・関係法令に基づいて事業者等からの委託を受けて健康診断を行った場合の事業者等へのその結果の通知
- ・医師賠償責任保険等に関わる医療に関する専門の団体、保険会社等への相談又は届出等
- ・医療上の安全に関わる行政機関又は医療に関する専門の団体等への届出等
- ・医学・歯学・薬学・保健学系の教育研究機関への提出
- ・他の医療機関等との医学の発展を目的とした共同研究活動
- ・外部監査機関への情報提供

2) その他本臨床研究の遂行に必要な被験者の個人情報の利用・取扱い

上記の診療・教育機関としての九州大学病院における個人情報の一般的な取扱いに加え、本臨床研究の遂行における個人情報の利用・取扱いについては、総括責任者はあらかじめ被験者の個人情報の利用目的を公表している場合を除き、速やかに、その利用目的を被験者等に通知し、又は公表しなければならない。

本臨床研究で扱う被験者の診療記録をはじめとする個人情報は、主として病状経過観察、本臨床研究の緊急事態発生のための連絡など、被験者の生命を守るために用いる。その他特別の目的で使用する場合は、事前に被験者および家族（あるいは親族）に再度説明し了解を得てから使用する。

また、本臨床研究の成果検討時や医療向上のためなどを目的に試験成績などを公表・公開する場合は、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開する。これらのことは、被験者及び家族（あるいは親族）への同意説明文書中に記載し、被験者へ個人情報の保護及び使用目的について通知し同意を得る計画とした。

被験者及び家族（あるいは親族）の同意取得は、自由意思によるものであり、臨床研究に参加しない場合であっても被験者に不利益はない。このことは医学研究を行ううえで大切な倫理であるため、本臨床研究では、これらのことを同意説明文書に記載し、被験者及び家族（あるいは親族）へ通知している。

総括責任者は利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

③ 個人情報保護に関する安全管理措置

九州大学病院長は九州大学個人情報管理規程、九州大学病院個人情報保護規程に従い、個人情報保護に関して、組織的に安全管理措置を実施し、個人情報の漏洩、滅失又は棄損の防止に対する措置を講じている。一方で個人情報の漏洩等に関わる新しい犯罪手法などが急速な勢いで多様化していることを鑑み、本臨床研究では規程等の柔軟な運用を以て、個別に適切な対応を行う。

さらに本臨床研究では、死者に関する個人情報が死者の人としての尊厳や遺族の感情及び遺伝情報が血縁者と共通していることに鑑み、生存する個人と同様に死者に関する個人情報についても同様の管理下で取り扱う。

④ 委託者等の監督

本臨床研究は九州大学病院が主体的に実施するものであるが、使用する遺伝子治療用ベクター技術は国費を用いてその基礎から開発されたものであるため、その研究成果として被験者へ投与された場合のベクターの安全性や性能を客観的に記録することが必要である。そのため同技術を継承しているディナベック株式会社はイービーエス株式会社に対し、第三者の立場から本臨床研究のデータを客観的かつ公正に記録することをディナベック株式会社の資金を拠出して業務委託しており、九州大学病院はこれを承認している。イービーエス株式会社を含む外部受託会社は客観的、中立的に挙動することを使命とする会社であり、ディナベック株式会社の意向に影響を受けることはない。

本臨床研究は九州大学病院内で実施され、被験者から取得したデータは治験と同様、個人を容易に特定できないよう個人情報保護が図られているが、イービーエス株式会社は直接閲覧する立場にある。

本臨床研究においてイーピーエス株式会社は第三者に相当するため、九州大学病院は契約書及び機密保持契約書にて九州大学病院個人情報規程に定められている業務の委託に関する条項について、九州大学病院が求める個人情報の管理状況について確認している。また、ディナベック株式会社は、本臨床研究の実施には直接的に関与しないが、ベクターの挙動に関するデータ収集に対して、科学的助言や、技術的協力を行う予定であるため、本臨床研究における外部研究協力者として位置付けられている。この協力を得るに際しては、治験と同様に被験者識別コードを用いることにより個人を特定できない措置を講ずることにより個人情報を保護する。

⑤ 第三者提供の制限

総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の指針第六章第九で掲げる内容に従い、あらかじめ被験者等の同意を得ないで個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、第三者への個人情報の提供は予定していない。また、第三者への個人情報の提供を行う場合は、適切な目的であることを確認し、遺伝子治療臨床研究の指針第六章第九に従い、その旨被験者等へ通知する。

⑥ 個人情報の開示、訂正、利用停止等

総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知りうる状態にしなければならない。

- 1) 臨床研究実施機関の名称
- 2) 個人情報の利用目的
- 3) 個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続き
- 4) 苦情の申出先

本臨床研究においては、1)、2)、4)について、同意説明文書に明記した。また、3)については、それらの手続きができることを同意説明文書に明記し、その申し出に応じて、手続きの詳細を九州大学個人情報開示等取扱規程(別紙11)に従い被験者及び家族(あるいは親族)に説明する。

総括責任者は被験者等から当該被験者が識別される保有する個人情報についての開示、訂正、利用停止等について、九州大学個人情報開示等取扱規程に従い求めがあった場合は、遅滞なく必要な対応を行うほか、対応結果について被験者等に通知しなければならない。

さらに、九州大学病院では個人情報に関する苦情等の窓口を設置し、被験者からの苦情や問い合わせに対して迅速に対応できるような体制を整えている。

[個人情報に関する苦情等の窓口]

九州大学病院地域医療連携室 患者様相談窓口

電話：092-642-5165

FAX：092-642-5155

10. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況

(1) 国内外におけるセンダイウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究

本遺伝子治療臨床研究は使用するベクターにおいて国内外に相当する事例はなく、全く新しい九州大学独自の方法である。但し以下の施設において本ベクターを用いた他疾患への臨床研究が計画されている。これは我々のグループとの共同臨床研究である。

① 英国におけるセンダイウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究計画

英国インペリアルカレッジのEric Alton教授らのグループは、致死性の高い劣性遺伝性疾患である嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)患者に対し、原因遺伝子であるCFTRを搭載した組換え非伝播型センダイウイルスベクターによる遺伝子治療臨床研究を計画している。

(2) 国内外における虚血性疾患に対する血管新生療法(遺伝子治療を含む)

以下に虚血性疾患への血管新生遺伝子治療あるいは組換え蛋白による治療に関連する状況と成績を記す。

① 国内における下肢動脈閉塞性疾患への遺伝子治療臨床研究

大阪大学医学系研究科老年病医学 荻原俊夫教授らのグループが閉塞性動脈硬化症(Fontaine III-IV度)に対し、ヒト肝細胞増殖因子(HGF)を発現するプラスミドDNAによる血管新生遺伝子治療臨床研究(第I・IIa相)を完了している。本年度よりアンジェスMG株式会社による第III相多施設試験(二重盲検試験)が開始されている。

②米国における下肢動脈閉塞性疾患への遺伝子治療臨床研究

米国タフツ大学セントエリザベス病院の Jeffery Isner 教授のグループが、ヒト血管内皮細胞増殖因子-B (VEGF-B) 発現プラスミド DNA による重症虚血下肢に対する血管新生遺伝子治療第 I-II 相臨床研究を実施し、一部の患者で虚血性潰瘍部位の減少、血管造影における血管床の増加、虚血性疼痛の改善など一定の成績が報告されている (51)。但し本臨床研究は対照群を設定しておらず、第 III 相試験による臨床効果の判定が待たれている。

③米国におけるアデノウイルスベクターと VEGF121 による下肢動脈閉塞症 (Fontaine IIb) への遺伝子治療臨床研究

本遺伝子治療臨床試験成績 (GenVec 社 RAVE trial) では、間歇性跛行患者 (Fontaine IIb) に対する第 I 相試験で「有効性が示唆される」とされていたにも関わらず (52)、105 症例を対象にした第 II 相ランダム化二重盲検試験では有意な効果を示すことが出来なかったことが報告されている (8)。

④FGF-2 タンパクによる虚血肢あるいは虚血性心臓病への治療

(実験的検討) ドイツと米国ハーバード大学のグループは重症心筋虚血に対する FGF-2 蛋白直接注入により、症状の改善と血行改善を報告している。東京医科大学 (イヌ)、米国カリフォルニア大学 (ウサギ)、米国タフツ大学 (ラット) のグループはそれぞれの動物モデルを用いて FGF-2 蛋白の静脈内少量持続投与により下肢動脈閉塞モデルでの血行改善を報告している。東京大学 (ブタ)、金沢大学 (イヌ)、米国 NIH とクリーブランドクリニック (イヌ、ブタ)、近畿大学 (ウサギ) などのグループは、FGF-2 蛋白の局所注入あるいは心筋内注入により血行動態の改善、心筋梗塞巣の減少などを報告している。

(臨床研究) FGF-2 蛋白製剤による臨床研究の報告としては、第 I 相試験として間歇性跛行 (Fontaine II 度) に対し軽度の血流増加と安全性が報告されている (53)。最近 190 例の患者に対する同様の第 II 相試験の結果が報告された。歩行距離の延長が有意に認められているが、客観的指標はほとんど変化を認めていない (54)。また虚血性心疾患に対しても、同様の試験が行われているが、運動耐用能が上昇するも客観的指標についてはほとんど変化を認めていない。その後の FGF-2 タンパクのみを使用した 337 例によるランダム化二重盲検試験 (FIRST trial: 55) では臨床的治療効果を示さなかったことが報告されている。

⑤FGF-2 徐放化製剤による虚血性心疾患への治療

FGF-2 蛋白徐放化製剤を最初に臨床試験に使用した報告はハーバード大学 Beth Israel Deaconess Medical Center の Sellke らが最初であり、まず第 I 相試験として、内胸動脈による冠状動脈 1 枝バイパスを施行した患者 8 名に手術時に FGF-2 徐放化製剤が投与され、全例で左室駆出能が約 10% 程度改善することが報告されている (56)。但し本試験はあくまでコントロールのない feasibility study であり、手術によるバイパスの影響が除外できない試験であったため、その後少数例のランダム化二重盲検試験を実施している (プラセボ、低用量 10 µg、高用量 100 µg; それぞれ 8 例; 文献 57)。観察期間は 2 年半ほど (平均 32.2 ヶ月)。Canadian Cardiovascular Society (CCS) による狭心症の重症度分類に対し、プラセボにおいても改善が見られたため全体の項目での明確な効果は得られていないが (治療後 6 ヶ月でのみ $p=0.03$ 、他の観察ポイントで有意差なし)、狭心症発作の再発について FGF-2 投与群で有意な効果を得ている ($p=0.03$)。

1.1. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設の状況

[当該疾患の診療実績と周辺環境]

実施施設である九州大学病院は、既に設立から 100 年を超えた、我が国有数の基幹病院の一つである。本臨床研究における当該疾患の診療は、九州大学医学部第 2 外科に血管疾患診療部門が設立されてから既に 40 年以上を経過し、豊富な診療経験を有する。同部門は、最近 5 年間では年間 120~150 例の手術症例を有するが、近郊の九州医療センター、済生会福岡総合病院、福岡市民病院、新日鐵八幡総合病院、済生会八幡総合病院、その他北部九州地区の基幹病院の血管外科診療部門でも同程度の手術症例を有し、これらには全て九州大学医学部第 2 外科血管疾患診療部門出身スタッフが全員を占めている。本臨床研究の実施にあたっては、これら関連病院において適応と考えられる患者の発生が見られた場合、速やかに九州大学病院への照会を行い、必要に応じて九州大学病院へ移送される体制が整っている。

[遺伝子治療・センダイウイルスベクターに関する研究実績]

本臨床研究の申請者らは、センダイウイルスベクターに限らずプラスミドベクターやアデノウイルスベクターについても豊富な実験的使用経験を持ち、研究成果は Nature Biotechnology (Impact Factor 2003 = 17.72), The FASEB Journal (同 7.17), Circulation (同 11.16), Circulation Research (同 10.11) など、世界的に認

知度の高い国際誌に多数の英文原著論文を公表している。

[ベクターの生産と保管]

本臨床研究薬である SeV/dF-hFGF2 は、英国 BioReliance 社において既に GMP 生産が終了、検定試験に合格したものが、九州大学病院外来棟 3 階セルプロセッシングルーム内の専用の施設をされた超低温冷凍庫に保管されている。ベクターは専用の多重保管器に密閉された状態で保管されており、保管エリアは本ベクター専用確保されており、万が一の混入を防ぐために他の試薬、ベクターなどは一切置かれていない。超低温冷凍庫はベクター搬入以後、最低週 1 回動作確認をされ、さらに毎回室内温度が記録されている。同セルプロセッシングルームは通常は施設され、また九州大学病院先端分子細胞治療科により入室者は限定されており、入室記録を記録するなどの厳密な管理が行われている。

[患者治療室の設置]

本臨床研究の適応となる重症虚血肢の患者には、通常全身の高度な動脈硬化が存在することが多く、循環器系の予期せぬ有害事象の発生に対処する準備を行う必要がある。そのため、本臨床研究専用のレベル 2 バイオハザード治療室（封じ込めレベルクラス 10,000 で設計）を九州大学病院南棟冠動脈疾患治療部内に設置している。本病室は前室と病室（トイレあり）に分かれ、病室内は陰圧に制御されているため、ベクターの拡散を防ぐことができるように設計されている。

患者は投与日（あるいはその前日）から本治療室へ搬入され治療を受け、血液・尿よりベクター由来の遺伝子配列、ウイルス膜蛋白赤血球凝集活性が検出されないことが確認された後、一般病棟へ転棟される。治療に使用された器具はオートクレーブなど、予め設定した管理方法により消毒、医療用廃棄物として廃棄される。また患者の尿尿については、固形化剤による固形化の後、同様な方法で廃棄される。

このように九州大学病院は本臨床研究に対する研究及び支援体制が整っている。さらに研究分担者の各々の専門分野における知識と経験は、本臨床研究の実施を十分に支援し得るものと判断される。

なお、本遺伝子治療臨床研究は、以下の法令/省令等を遵守して実施される。

1. 「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）
2. 「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）
3. 「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）
4. 「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）
5. 「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）
6. 「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）

1 2. その他必要な事項

- (1) 患者への説明・同意書（第 1 回目）
- (2) 患者への説明・同意書（第 2 回目）
- (3) 総括責任者及び主な分担研究者の経歴
- (4) 参考文献リスト
- (5) 別紙
別紙 1：九州大学病院先進医療適応評価委員会規定(案)、内規(案)
別紙 2：効果判定委員会手順書
別紙 3：実施計画書作成・改訂の流れ（フローチャート）
別紙 4：重大事態発生時の流れ（フローチャート）
別紙 5：その他審査の流れ（フローチャート）
別紙 6：検査項目一覧表
別紙 7：九州大学病院先進医療適応評価委員会に関わる様式
別紙 8：効果判定委員会に関わる様式
別紙 9：九州大学個人情報管理規定
別紙 10：九州大学病院個人情報保護規定
別紙 11：九州大学個人情報開示等取扱規定
- (6) 図表

患者への説明・同意書

課題名「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ト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」

血管新生遺伝子治療臨床研究に参加される患者さんへ （第1回目 説明と同意書）

【はじめに】

あなたの脚の状態は、血液を送る管（動脈）が閉塞することにより生じています。これまでの治療法（手術やお薬）で十分な効果が得られなかったことから、私たちは「血管新生遺伝子治療」という、全く新しい治療法をあなたにご紹介しようと考えています。

新しい治療法、あるいは薬剤が一般的に使われるようになるまでには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験と言います。

一般的に臨床研究（試験）は次の3つの段階からなっています。（1）第1相試験：治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階、（2）第2相試験：第1相で確認された方法で治療を行い、その投与量で効果があるかまた安全性はどうかを調べる段階、（3）現在一般的に使用されている治療や薬剤と比較する段階。

血管新生遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ始まったばかりであるため、個々の研究や試験の位置付けははっきりしていません。今回、あなたにご紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的としており（主要エンドポイントと呼びます）、さらに治療効果を示す投与量を調べる目的も含まれています（副次エンドポイントと呼びます）。従って、本臨床研究は第1相+第2相試験に相当すると考えられます。

繰り返し申し上げますが、この治療法はまだ始まったばかりであり、安全性などいろいろな点がはっきりしておりません。サルなどを用いた安全性試験の結果から、本治療法は比較的安全であろうと考えられますが、予測し得ない副作用が起こる可能性は否定できません。

この臨床研究に関わることをあなたに文章および担当医師の口頭で、これから説明を致します。本臨床研究に関わる疑問点などは、どのような些細（ささい）なことでも、担当医師にお尋ね下さい。また判らないことなども、いつでも気軽に質問して下さい。