

| 旧頁(新頁) | 旧実施計画書のタイトルルなど | 旧実施計画書の記載 | 改訂後の記載 | 修正理由 |
|-------------------------------|------------------------------|-----------|---|--|
| <p>P65.P92 (P65.P.94)</p> | <p>【利益相反(りえきそうはん)に関する説明】</p> | | <p>2-2)本臨床研究に関わる研究者と研究関連企業との関係について 本臨床研究に関わる医師のうち、総括責任医師である副院長兼2外科教授、分担責任医師である砂川重二(循環器内科教授、江頭倫嗣(同助教授、そして小野原俊徳(2外科講師)、研究関連企業との利益相反に関わる関係は一切ありません。 動物実験データ収集など、本臨床研究に至るまでの基礎研究をデザインベック株式会社と共同で行ってきた分担研究医師である尾石克夫教授は、本臨床研究計画における役割は、ベクターの生体内経路の検査などの基礎研究分野関連業務に限定されています。すなわち、本臨床研究における治療行為の実施、九州大学病院先進医療推進医務委員会、効果判定委員会など、あなたの診療に直接関わり、かつ安全性や効果などの臨床的判断を行う解決組織の全てにおいて、尾石克夫教授は一切除外されておりません。</p> <p>分担研究医師である米澤吉和特任教授は、現在は千葉大学大学院医学研究科客員教授であり、本臨床研究で使用するベクターに関する専門家として九州大学へ招聘され兼任することにより、本臨床研究へ参画してあります。米澤吉和特任教授はゼンダイワイルズベクターに関する専門的知識を産学連携活動へ活用するため、平成18年4月よりデザインベック株式会社の技術顧問に就任してあります。米澤吉和特任教授は、技術顧問としての技術指導に相応する報酬を同社から受けておりますが、同特任教授の家族を含め、同社に関わる株式、出資金、ストックオプション、受益権等は保有していません。また尾石教授と同様、本臨床研究における治療行為の実施、九州大学病院先進医療評価委員会、効果判定委員会など、あなたの診療に直接関わり、かつ安全性や効果などの臨床的判断を行う解決組織の全てにおいて、米澤特任教授は一切除外されております。</p> <p>これらの情報を提供した上で、九州大学利益相反マネジメント委員会と倫理委員会では本臨床研究実施計画は賛成、承認されました。また、利益相反状態が存在することに よって、被験者(患者さん)に不利益が及ぶ恐れはないと判断されました。</p> | <p>利益相反について詳細を追記、改訂(利益相反マネジメント委員会の指示、承認により改訂した。)</p> |
| | | | <p>2-3)本臨床研究により得られたデータに対し客観性を担保する方法について 以上、ご説明させて頂きました通り、利益相反に関する情報公開と九州大学における利益相反マネジメントの実施下に、本臨床研究は行われております。またさらに、被験者(患者さん)から得られるデータに関してより高い客観性を担保するため、本臨床研究においては以下のことを遵守してあります。 (1)尾石教授、米澤特任教授は、被験者に関わる臨床データを閲覧・変更できる権限をいっさい持ちません。ただし、両者は高度な専門的知識・技術を必要とする被験者の安全性に関わる検査(ベクター検査等)については、被験者の個人情報等を閲覧しないがたぐいで実施いたします。 (2)尾石教授、米澤特任教授は、被験者の氏名・住所などの個人情報をいっさい閲覧できません。 (3)第三者機関であるイーピーエス株式会社(http://www.eps.co.jp/)が客観的かつ公正にデータを記録および管理し、定期的なモニタリング・監査を行っています。 以上のような権限の方策を取ることにより、本臨床研究における高い中立性と客観性は保たれております。 以上、本臨床研究において利益相反およびそれに関連する事項について説明致しました。 利益相反の詳細について、さらに詳しくお知りになりたい場合は、利益相反マネジメント委員会(連絡窓口:九州大学病院高度先進医療センター、電話:092-642-5774)までお問い合わせ下さい。</p> | <p>利益相反について詳細を追記、改訂(利益相反マネジメント委員会の指示、承認により改訂した。)</p> |

| 旧頁(新頁) | 旧実施計画書のタイトルなど | 旧実施計画書の記載 | 旧実施計画書の記載 | 改訂後の記載 | 修正理由 |
|----------------------|--|---|--|--|---------|
| P65,P92 (P67,P96) | 2.本臨床研究の実施における資金出所について (1)本臨床研究に用いるベクターのGMP生産: 3行目 | これには九州大学大学院医学研究院および九州大学病院が獲得した公的な補助金が充てられています。 | これには九州大学大学院医学研究院および九州大学病院が獲得した公的な補助金が充てられています。 | これには九州大学病院における公費あるいは研究費などが充てられています。 | 語句の統一 |
| P65,P92 (P67,P96) | (2)本臨床研究の実施に関わる診療・治療経費: | これには保険適応可能な経費には保険適応分が、保険適応外の診療経費については九州大学病院の公費あるいは九州大学大学院医学研究院の委任経理費などまでまかなわれます。 | これには保険適応可能な経費には保険適応分が、保険適応外の診療経費については九州大学病院の公費あるいは九州大学大学院医学研究院の委任経理費などまでまかなわれます。 | これには九州大学病院における公費あるいは研究費などが充てられています。 | 語句の統一 |
| P66,P93 (P66,P96) | 付記 | (付記) | (付記) | (附記) | 語句の統一 |
| P69,95 (P69,P98) | 4.あなたの個人情報をご覧可能な第三者と、九州大学病院の個人情報管理と監督 9行目 | 九州大学病院が適正に本研究を実施しているか確認するときあなたにあなたの診療記録を閲覧します。 | 九州大学病院が適正に本研究を実施しているか確認するときあなたにあなたの診療記録を閲覧します。 | 九州大学病院が適正に本臨床研究を実施しているか確認するときあなたの診療記録を閲覧します。 | 語句の統一 |
| P69,96 (P71,P100) | [疑問点や質問について] | ベクター、蛋白、安全性に関する疑問、御相談) 九州大学大学院医学研究院 病理病態学(第1病理)分担研究者:居石克夫 電話:092-642-6060(内線6060) | ベクター、蛋白、安全性に関する疑問、御相談) 九州大学大学院医学研究院 病理病態学(第1病理)分担研究者:居石克夫、米満吉和 電話:092-642-6060(内線6060) | (ベクター、蛋白、安全性に関する疑問、御相談) 九州大学大学院医学研究院 病理病態学(第1病理)分担研究者:居石克夫 電話:092-642-6060(内線6060) または、 九州大学大学院医学研究院 遺伝子治療臨床研究準備室 分担研究者:米満吉和 電話およびファックス:092-642-4777(内線4777) | 異動による整備 |
| P69,96 (P71,P100) | | 記載なし | | (利益相反に関する疑問、御相談) 利益相反マネージメント委員会(連絡窓口:九州大学病院高度先端医療センター) 電話:092-642-5774 | 追記 |
| P105(P109) | 分担研究者:米満 吉和(よねみつ よしかす) 現職 職歴 所属学会 併任・兼任等 | 現職:九州大学大学院 医学研究院 病理病態学 助教授 職歴:右を追記 所属学会:右を追記 併任・兼任等:削除 | 現職:九州大学大学院 医学研究院 病理病態学 助教授 職歴:右を追記 所属学会:右を追記 併任・兼任等:削除 | 現職:千葉大学大学院 医学研究院 客員教員・教授 (兼任)九州大学大学院医学研究院 特任教員 教授 職歴:2006年4月 千葉大学大学院 医学研究院 遺伝子治療学 客員教授 2006年 5月 九州大学大学院 医学研究院 特任教員(兼任) 所属学会:日本血栓止血学会(平成17年~) | 異動による整備 |

検査内容変更概要

| 検査項目 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|---|--------------------|---------------------------|---|
| ジピリダモール負荷心筋シンチ | - 14 ~ - 4日 に実施 | 同意取得以後か ら- 4日までに 実施 | スケジュールの変更：検査が多岐に 渡るため、変更前のスケジュールで は被検者への負担が大であるため、 負担軽減目的で変更した。また科学 的・医学的観点から、スケジュール 変更による問題は生じない。 |
| クレアチニンクリアランス | | | |
| ICG 15分値 | | | |
| 眼底検査 | | | |
| 全身PET | | | |
| 頭部・胸部・腹部CT | | | |
| 子宮頸部細胞診（女性のみ） | | | |
| 上部消化管内視鏡 | | | |
| BUN、Cr、尿中蛋白、尿中潜血 | - 2日に実施 | - 3 ~ - 1日 に実施 | スケジュールの変更：変更前のスケ ジュールでは、投与日によっては検 査日が土日となり、実施が困難であ ることが判明したため、スケジュー ル変更を行った。また科学的・医学 的観点から、スケジュール変更によ る問題は生じない。 |
| アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビ ン、AST、ALT、LDH、 γ -GTP | | | |
| 数、血液凝集能（PT、APTT、 Fibrinogen） | | | |
| 免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM、IgE、 IgD） | | | |
| CPK、CRP | | | |
| Na、K、Cl、Ca | | | |
| 血液サイトカイン定量 | | | |
| SeV/dF-hFGF2ゲノムコピー数定量（定量 的taqman-PCR法） | | | |
| センダイウイルス価（トリ血球凝集法） | | | |
| 血中抗センダイウイルス抗体価 | | | |
| 血中血管新生因子蛋白定量 | | | |
| 血小板凝集能 | | | |

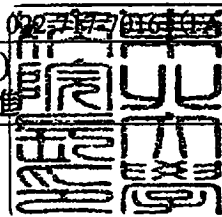
別紙様式第 4

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成 18 年 1 月 27 日

厚 生 勞 働 大 臣 殿

| | | |
|------------------|-----------------|--|
| 実 施 施 設 | 所 在 地 | 仙台市青葉区星陵町 1-1 (郵便番号 980-8574) |
| | 名 称 | 東北大学病院 022-717-7145 (電話番号) 022-717-7145 (FAX 番号) |
| | 代 表 者 役職名・氏名 | 東北大学病院長 (職印) 里見 進 |



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。


記

| 遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名 | 総括責任者の所属・職・氏名 |
|---|----------------------------------|
| 非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現ア デノウイルスベクター及びシスプラチン(CDDP) を用いた遺伝子治療臨床研究 | 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科長 教授 貫和 敏博 |


遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成12年9月21日

| | |
|--------|---|
| 研究の名称 | 非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン(CDDP)を用いた遺伝子治療臨床研究 |
| 研究実施期間 | 平成12年9月29日から平成17年6月24日まで |

| | | | |
|-------------|-----------|---|--------------------------------------|
| 総括責任者 | 所属部局の所在地 | 仙台市青葉区星陵町1-1 (郵便番号 980-8574) | |
| | 所属機関・部局・職 | 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科長 教授 (東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野 教授) | |
| | 氏名 | 貫和 敏博  | |
| 実施の場所 | 所在地 | 仙台市青葉区星陵町1-1 (郵便番号 980-8574) | |
| | 名称 | 東北大学病院 | |
| | 連絡先 | 仙台市青葉区星陵町1-1 (電話番号 022-717-8539) 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 | |
| 総括責任者以外の研究者 | 氏名 | 所属機関・部局・職 | 役割 |
| | 西條 康夫 | 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 教授 | 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、薬剤投与、臨床観察、効果判定 |
| | 田澤 立之 | 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 助手 | 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクター調整、薬剤投与、臨床観察 |
| | 菊地 利明 | 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 助手 | 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクター調整、薬剤投与、臨床観察 |
| | 海老名 雅仁 | 東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 講師 | 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、薬剤投与、臨床観察、効果判定 |
| | 近藤 丘 | 東北大学病院 呼吸器外科 教授 | 患者への説明及び同意の取得、薬剤投与、臨床観察 |
| | 石岡千加史 | 東北大学病院 腫瘍内科 教授 | P53 遺伝子異常の検索、分子生物学的実験 |

| | | |
|-----------------|--|--|
| 石橋 忠司 | 東北大学医学部保健学科 放射線技術科学 専攻 放射線医療技術学講座総合画像診断 技術学分野 教授 | 臨床観察、効果判定、画像診 断 |
| 田中 紀章 | 岡山大学医学部第一外科学講座 教授 | 岡山大学附属病院における 臨床研究に関する情報提供、 共同研究施設間の症例の調 整 |
| 藤原 俊義 | 岡山大学医学部・歯学部附属病院・ 遺伝子・細胞治療センター・助教授 | 岡山大学附属病院における 臨床研究に関する情報提供、 共同研究施設間の症例の調 整 |
| Jack A. Roth | テキサス大学 M.D アンダーソン 癌センター・胸部心臓血管外科・教授 | Ad5CMV-p53 ウイルスベク ターの作製、遺伝子治療臨床 研究全体の指導 |
| Shawn Gallagher | Introgen Therapeutics 社・製品開発担当 副社長 | Ad5CMV-p53 ウイルスベク ターの提供 |

| | | |
|------------|---|---|
| 審査委員会の開催状況 | 平成 13 年 10 月 30 日、本研究計画の一部変更である、臨床試験(治験)から、 臨床研究への変更について審議し、承認した。また、第 1 例目の経過につい ての報告を得た。 | |
| | 平成 17 年 6 月 24 日、本研究の概要、経過、および成果について審査委員会 各委員に報告し、全委員の承諾を得て、本研究の終了が了承された。 | |
| | 審査委員会の長の職名 | 氏 名 |
| | 東北大学大学院医学系研 究科発生・発達医学講座 遺伝病学分野教授 | 松原 洋一  |

| 研究区分 | ○遺伝子治療臨床研究 | 遺伝子治療標識研究 |
|-------|---|-----------|
| 研究の目的 | <p>本邦における肺癌患者の発生率は増加を続けている。扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌を一括した非小細胞肺癌はその80%以上を占めており、2/3が発見時に切除不能であり予後は不良である。肺癌の発生・進展に遺伝子レベルの変化が関与していることは明らかであり、非小細胞肺癌では約50%に癌抑制遺伝子p53の異常が認められている。本研究の目的は、p53遺伝子に突然変異や欠失などの異常を有する根治的切除不能な原発性あるいは再発性非小細胞肺癌症例において、正常型p53遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与とシスプラチン(CDDP)の全身投与を行った場合の安全性を観察し最大耐量を決定することであり、併せて治療効果も検討することである。まず正常型p53遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所投与した場合の質的・量的安全性を確認し、次いでCDDPの全身投与を併用した場合の質的・量的安全性を観察する。さらにそれぞれにおいて治療効果の判定を行うとともに、腫瘍退縮や転移抑制、生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果、たとえばベクターの感染、mRNAレベル及び蛋白質レベルでのp53遺伝子の発現、アポトーシスの誘導、などについて解析する。本研究は、テキサス大学MDアンダーソン癌センターの遺伝子治療臨床研究プロトコールに準じて、同センターのJ. A. Roth博士との共同研究で行われる。試験薬である正常型p53遺伝子発現アデノウイルスベクターAd5CMV-p53はIntrogen Therapeutics社から供給される。</p> | |
| 対象疾患 | 非小細胞肺癌 | |
| 実施方法 | <p>正常型p53遺伝子発現アデノウイルスベクター(Ad5CMV-p53)は、各種安全性試験を経て本研究に用いられた。第1群はAd5CMV-p53ウイルスベクター単独投与による安全性を検討するために行われた。被験者が気管支内腔から観察可能な中枢性の腫瘍を有している場合、気管支鏡を挿入し21Gの経気管支的吸引針を用いて腫瘍内数ヵ所にAd5CMV-p53ウイルスベクター調製液を注入した。局所的に進行した末梢型腫瘍に対しては、21G穿刺針を用いてCTガイド下穿刺にて腫瘍内にベクター液を局所注入した。ウイルスベクター量は10^9 PFUから始め、第1群でのウイルスベクター単独投与が安全であれば、第2群としてAd5CMV-p53ウイルスベクター局所投与とCDDPの全身投与を同時に行った。80 mg/m^2のCDDPを第1日目に点滴にて静脈内投与し、Ad5CMV-p53ウイルスベクターは第4日目に腫瘍内に局注された。10^9 PFUのレベルで第1群、第2群それぞれ3人ずつの被験者に試みられた後、Ad5CMV-p53ウイルスベクター投与量を10倍増量し、10^{10} PFUのレベルでは第1群、第2群それぞれ3人ずつの被験者に試みられた。次いで最大用量の10^{11} PFUでは、第1群のみで3人の被験者に投与された。CDDP投与量は原則として一定に保たれた。治療後の観察期間中に重篤な副作用が見られず、かつ病変の進行がみられなければ、この治療は1ヶ月に1度繰り返された。被験者は非小細胞肺癌を有し、原則として臨床病期III A・B期あるいはIV期で外科的に治癒切除不能の症例とされた。被験者の病歴・現症や赤血球・白血球数、血小板数、出血・凝固時間、電解質、生化学検査一般などの検査は、治療前及び治療中各クールの開始前後に行われた。治療開始前後の血液を採取し、アデノウイルスに対する抗体の産生をチェックした。治療前及び治療中の臨床効果を画像診断及び内視鏡診断により評価した。気</p> | |

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>管支鏡的に腫瘍が直視可能であれば一定の距離から写真撮影を行い、その位置と大きさを記録した。また胸部 X 線写真、CT・MRIなどで抽出可能であれば同様の所見を記録した。臨床病期は肺癌取扱い規約（改訂第4版）に基づいて決定した。動脈血ガス分析、O₂飽和度、FEV1.0を含む呼吸機能検査も施行した。気管支鏡的あるいはCTガイド下に到達可能な腫瘍からは、Ad5CMV-p53 ウイルスベクター投与後に微細針吸引あるいは生検により癌組織を採取し、DNA及びmRNAを抽出した。癌組織のDNAサンプルより特異的なプライマーを用いてPCRを行いAd5CMV-p53 ウイルスベクターの感染を確認した。また、Reverse Transcription-PCRにより正常型p53遺伝子の発現をRNAレベルで確認した。治療中及び治療後に見られるすべての毒性・副作用は、各治療前後に0～4度で評価された。治療効果は以下の評価指標に基づいて判定された。Complete Response (CR)：完全に腫瘍が消失、Partial Response (PR)：腫瘍体積で50%かそれ以上の縮小、あるいは直交する長径と短径が測定不能な症例では、最大腫瘍径の平均で30%かそれ以上の縮小、Progressive Disease (PD)：腫瘍体積で25%あるいはそれ以上の増加、No Change (NC)：CR、PR、PD、いずれの範疇も入らない場合。本研究の登録症例数は15例、本学においては2例の被験者に治療が行われた。</p> |
| <p>研究結果の概要 及び考察</p> | <p>別紙1のとおり</p> |
| <p>研究成果の公表状況</p> | <p>別紙2のとおり</p> |