

遺伝子治療臨床研究に関する 実施施設からの報告について

【三重大学医学部附属病院】

課題名：MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療
抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

○変更報告書..... P1

【東京大学医学部附属病院】

課題名：進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペス
ウイルスG47 Δ を用いた遺伝子治療(ウイルス療法)の臨床研究

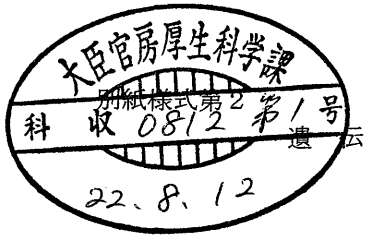
○重大事態等報告書..... P9

【九州大学病院】

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

○重大事態等報告書..... P13

○変更報告書..... P18



遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 22 年 8 月 9 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

| | | |
|------------------|-----------------|--|
| 実 施 施 設 | 所 在 地 | 三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507) |
| | 名 称 | 国立大学法人三重大学医学部附属病院 (電話番号 059-232-1111) (FAX番号 059-321-5276) |
| | 代 表 者 役職名・氏名 | 国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・竹田 寛 (職印) |

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

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 |
|--|--|
| MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究 | 国立大学法人三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・ 大学教員・珠玖 洋 |

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

| | |
|--------|-------------------|
| (受付番号) | 初回申請年月日：平成20年6月9日 |
|--------|-------------------|

| | |
|--------|--|
| 研究の名称 | MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究 |
| 研究実施期間 | 平成21年7月17日（承認日）から3年間 |

| | | | |
|-------------|-----------|--|---|
| 総括責任者 | 所属部局の所在地 | 三重県津市江戸橋二丁目174番地（郵便番号 514-8507） | |
| | 所属機関・部局・職 | 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・大学教員 | |
| | 氏名 | 珠玖 洋 |  |
| 実施の場所 | 所在地 | 三重県津市江戸橋二丁目174番地（郵便番号 514-8507） | |
| | 名称 | 三重大学医学部附属病院 | |
| | 連絡先 | 三重県津市江戸橋二丁目174番地（電話番号 059-232-1111） | |
| 総括責任者以外の研究者 | 氏名 | 所属機関・部局・職 | 役割 |
| | 影山 慎一 | 三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・准教授 | レトロウイルスベクター製剤の品質管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者、試験登録患者の診療 |
| | 池田 裕明 | 三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・准教授 | レトロウイルスベクター製剤の製造管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 |
| | 今井 奈緒子 | 三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・助教 | 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療 |
| | 片山 直之 | 三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・教授 三重大学医学部附属病院・ 血液内科、腫瘍内科・科長 | 試験登録患者の診療 |
| | 中瀬 一則 | 三重大学医学部附属病院・ がんセンター・准教授、センター長 | 試験登録患者の診療 |
| | 榊屋 正浩 | 三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・准教授 | 試験登録患者の診療 |
| | 水野 聡朗 | 三重大学医学部附属病院・ 腫瘍内科・講師、副科長 | 試験登録患者の診療 |
| | 齋藤 佳菜子 | 三重大学医学部附属病院 腫瘍内科・助教 | 試験登録患者の診療 |
| | 大石 晃嗣 | 三重大学医学部附属病院・ 輸血部・部長、講師 | アフェレーシスの管理 |

| | | | |
|-------|----------------------------------|--|---|
| | 田中 匡介 白石 泰三 佐藤 永一 大谷 明夫 | 三重大学医学部附属病院・ 光学医療診療部・助教 三重大学大学院医学系研究科・ 病態解明医学講座・ 腫瘍病理学・教授 東京医科大学・ 病理学講座・助教 独立行政法人国立病院機構 水戸医療セン ター・ 病理診断科・臨床研究部長 | 試験登録患者の診療 病理組織学的診断 病理組織学的診断 病理組織学的診断 |
| 外部協力者 | 峰野 純一 | タカラバイオ株式会社・ 細胞・遺伝子治療センター・センター長 | ウイルスベクターに関する基礎的助言 及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の 提供と助言 |

| | | | |
|------------------------------|--|--------|--|
| 審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由 | 平成22年6月17日に総括責任者から遺伝子治療臨床研究実施計画書の変更についての審査依頼書が提出され、平成22年6月29日に三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議を行った。その結果、今回の変更は科学的・倫理的に問題はないと判断し、変更後の実施計画書を承認することとした。 | | |
| | 審査委員会の長の職名 | 氏名 | |
| | 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座・検査医学分野・教授 | 登勉 (印) | |

| | | | |
|-------|---|-----------|---------|
| 研究の区分 | 遺伝子治療臨床研究 | 遺伝子標識臨床研究 | |
| 研究の目的 | 本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌患者を対象として、腫瘍抗原MAGE-A4をHLA-A2402存在下で特異的に認識するT細胞受容体（TCR）α鎖及びβ鎖の遺伝子をレトロウイルスベクターにより遺伝子導入した自己リンパ球（TCR遺伝子導入リンパ球）輸注について、その安全性、体内動態及び臨床効果を以下のエンドポイントにより評価することを目的とする。 ①主要エンドポイント ・本遺伝子治療の安全性〔有害事象、臨床検査、増殖性レトロウイルス（RCR）、linear amplification mediated-PCR（LAM-PCR）〕 ②副次エンドポイント ・TCR遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 ・腫瘍特異的免疫反応 ・腫瘍縮小効果 | | |
| 対象疾患 | 標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌 | | |
| 変更時期 | 平成 22年 8月 9日 | | |
| 変更内容 | 実施計画書における事項 | 変更前 | 変更後 |
| | 1 総括責任者以外の研究者 | 別紙1のとおり | 別紙1のとおり |
| | 2 併用禁止療法及び併用禁止薬 | 別紙1のとおり | 別紙1のとおり |
| | 3 有害事象 | 別紙1のとおり | 別紙1のとおり |

| | 4 記載整備 | 別紙1のとおり | 別紙1のとおり |
|----------------------|---|---------|---------|
| 変更理由 | 1. 人事異動に伴い、研究者の追加・削除及び所属職名等を変更した。 2. 臨床評価への影響が少ないと考えられる遺伝子導入細胞調製期間等については、被験者の安全性、倫理面に配慮し、併用禁止療法及び併用禁止薬の併用を可能とした。 3. 有害事象の定義を明確にし、重篤な有害事象が発現した場合の措置を詳細に記載した。 4. 誤記訂正、記載事項更新等を行った。 (各変更箇所の変更理由は別紙1のとおり) | | |
| 今後の研究計画 | 変更後の実施計画書に従い臨床研究を実施する。 | | |
| これまでの研究結果及び研究結果の公表状況 | 平成22年5月に1例の被験者を登録したが、アフエレーシス後に脳内転移が見つかり、遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。また、平成22年7月に2例目の被験者を登録し、遺伝子導入細胞の調製し、細胞投与予定である。 | | |

(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. この報告書は、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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙1: 新旧対照表 (三重大学遺伝子治療臨床研究実施計画書)

2010年8月9日

| ＜実施計画書＞ | | 第1.3版 (2009年8月4日作成) | | 第1.4版 (2010年8月3日作成) | | 変更理由 | |
|--|---|------------------------------|--------|-----------------------------------|----------------------------|--------|---|
| 頁・箇所 (行数は、空行・図、 表はカウントしない) 上段: 変更前 下段: 変更後 | | | | | | | |
| 表紙 | 第1.3版: 平成21年8月4日作成 | | | | | | 版数の更新 |
| 表紙 | 削除 | | | | | | 退職のため |
| P10、研究者リスト | 西川 博嘉 | 三重大学大学院医学系研究科がんワクチン講座 | 講師 | 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 | | | |
| P10、研究者リスト | 今井 奈緒子 | 三重大学大学院医学系研究科がんワクチン講座 | 学術研究員 | 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療 | 三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学講座 | 助教 | 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療 |
| P10、研究者リスト | 片山 直之 | 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座造血病態内科学 | 教授 | 試験登録患者の診療 | 三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 | 教授 | 試験登録患者の診療 |
| P10、研究者リスト | 柳屋 正浩 | 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座造血病態内科学 | 准教授 | 試験登録患者の診療 | 三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 | 准教授 | 試験登録患者の診療 |
| P11、研究者リスト | 北野 滋久 | 三重大学医学部附属病院腫瘍・免疫内科 | 医員 | 試験登録患者の診療、遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価 | 削除 | | 退職のため |
| P11、研究者リスト | 齋藤 佳菜子 | 三重大学医学部附属病院腫瘍内科 | 助教 | 試験登録患者の診療 | 三重大学医学部附属病院腫瘍内科 | 助教 | 試験登録患者の診療 |
| P11、研究者リスト | 白石 泰三 | 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座腫瘍病態解明学 | 教授 | 病態組織学的診断 | 三重大学大学院医学系研究科病態解明学講座腫瘍病理学 | 教授 | 病態組織学的診断 |
| P11、研究者リスト | 大谷 明夫 | 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 研究検査科 | 臨床研究部長 | 病態組織学的診断 | 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 病理診断科 | 臨床研究部長 | 病態組織学的診断 |
| P63、上6行 P63、上6行 | IX. 5. 3. 3 併用禁止療法及び併用禁止薬 以下の療法及び薬剤については、本臨床研究期間中の併用を禁止する。 | | | | | | IX. 5. 3. 3 併用禁止療法及び併用禁止薬 以下の療法及び薬剤については、遺伝子を導入するためのTリンパ球を採取する日よ |

| | | | |
|----------------------|---|---|--------------------|
| P63、下8行 P63、下6行 | 3) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数 | り前4週間以内及び、二次登録4週間前から臨床研究終了時までの間、使用・実施を禁止する。 | 記載整備 |
| P64、上13行 | 9) 有害事象 ・内容、発現日、グレード、本臨床研究の処置（継続・中止の別等）、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 | | 有害事象の定義の明確化による記載整備 |
| P64、下7行 | 4) 有害事象 ・内容、発現日、グレード、本臨床研究の処置（継続・中止の別等）、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 | | 有害事象の定義の明確化による記載整備 |
| P64、下2行 P64、下6行 | 2) 問診、バイタルサイン ・血圧、体温、脈拍数 | | 記載整備 |
| P73、上10行 P73、上6行 | 1) 有害事象 有害事象とは、本治療が実施された被験者に生じるあらゆる好ましくないあるいは意図しない症状、徴候（臨床検査値の異常も含む）又は病気のことであり、当該治療との因果関係の有無は問わない。 | | 有害事象の定義の明確化のため |
| P77、下12行 P77、下11行 | IX.5.7.2 重篤な有害事象が発現した場合 重篤な有害事象が発現した場合、総括責任者又は分担研究者は、「IX.5.7.1 有害事象が発現した場合」の対応を行う。 総括責任者又は分担研究者は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、重篤な有害事象の発現を知った時点から72時間以内に三重大学医学部附属病院院長に「重篤な有害事象に関する報告書（速報）」をもって報告を行う。さらに、重篤な有害事象の発現を知った時点から7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（詳細報）」をもって、三重大学医学部附属病院院長及び安全・効果評価・適応判定部会へ報告を行う。報告を受けた三重大学医学部附属病院院長は、被験者が死亡した場合、及び因果関係の否定できない重篤な有害事象が生じた場合は、速やかにその概況及び対処の方針を第一報として厚生労働省大臣官房厚生科学課に報告し、15日以内を目安に文書をもって厚生労働大臣に報告する。 | IX.5.7.2 重篤な有害事象が発現した場合 重篤な有害事象が発現した場合、総括責任者又は分担研究者は、「IX.5.7.1 有害事象が発現した場合」の対応を行う。 総括責任者又は分担研究者は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、重篤な有害事象の発現を知った時点から72時間以内に三重大学医学部附属病院院長に「重篤な有害事象に関する報告書（速報）」をもって報告を行う。さらに、重篤な有害事象の発現を知った時点から7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（詳細報）」をもって、三重大学医学部附属病院院長及び安全・効果評価・適応判定部会へ報告を行う。報告を受けた三重大学医学部附属病院院長は、被験者が死亡した場合、及び因果関係の否定できない重篤な有害事象が生じた場合は、速やかにその概況及び対処の方針を第一報として厚生労働省大臣官房厚生科学課に報告し、15日以内を目安に文書をもって厚生労働大臣に報告する。 | 対応内容の詳細記載のため |
| P81、下1行 P81、下1行 | 教育・研究に関すること：総務課 文書広報係 (TEL: 059-231-5045) | 教育・研究に関すること：総務課企画第1係 (TEL: 059-231-5261) | 担当部署の変更のため |
| P89 | 臨床研究期間 | スクリーニング期間 | 治療期間 |
| P89 | 臨床研究期間 | スクリーニング期間 | 治療期間 |
| 追跡調査 | | 追跡調査 | |

表4 有害事象報告の必要性の有無について

| 重篤な有害事象 | | 非重篤な有害事象 | |
|------------------------------|------|----------|------|
| 死亡 (因果関係問わず) | 因果関係 | 因果関係 | 因果関係 |
| | なし | なし | なし |
| 厚生科学課及び大臣への報告 | 必要 | 必要 | 必要 |
| | 不要 | 不要 | 不要 |
| 安全・効果評価・適応判定部会 医療機関の長への報告 | 必要 | 必要 | 必要 |
| | 不要 | 不要 | 不要 |

| 用採血 | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| (略) | | | | | | | | | | | |
| ROF ⁶ | | | | | | | | | | | |
| LAM+ROF ⁶ | | | | | | | | | | | |
| 採血量 (mL) | 15 | - | 110 | 23 | 10 | 10 | 18 | 68 | 10 | 68 | 10 |
| 検査対象 | ← | | | | | | | | | | → |

*アフレージェス実施日より約14~40日後(遺伝子導入細胞製剤の調製・QCに要する日数により異なる)。
 1.スクリーニング期間開始前12週間以内の成績の利用を可とする。
 2.治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。
 3.治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。
 4.スクリーニング期間の測定値が異常値の場合の実施。
 5.必要に応じて実施。
 6.臨床研究終了後も1年に1回の頻度でサンプリングを実施。
 7.TCR 遺伝子導入リンパ球投与前(治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする)、投与1時間後、3時間後、6時間後、及び12時間後。
 8.遺伝子細胞系生物等の第一種使用等の方法として、厳密管理を解除する前に実施。

教育・研究に関すること：総務課 文書広報係 (TEL:059-231-5045)

4) 分担研究者：
 西川 博嘉：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 准教授
 今井 奈緒子：三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 学術研究員

片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座
 造血病態内科学 教授、
 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科 科長

柳屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座
 造血病態内科学 准教授

北野 滋久：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座
 腫瘍・免疫内科学 助教

白石 泰三：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座
 腫瘍病態解明学 教授

大谷 明夫：独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター
 研究検査科 臨床研究部長

PI14、上10行
PI14、上10行

PI14、下7行
PI15、下1行

| (略) | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| ROF ⁶ | | | | | | | | | | | |
| LAM+ROF ⁶ | | | | | | | | | | | |
| 採血量 (mL) | 15 | - | 110 | 23 | 10 | 10 | 18 | 68 | 10 | 68 | 10 |
| 検査対象 | ← | | | | | | | | | | → |

*アフレージェス実施日より約40日後(遺伝子導入細胞製剤の調製・QCに要する日数により異なる)。
 1.スクリーニング期間開始前12週間以内の成績の利用を可とする。
 2.治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。
 3.治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。
 4.スクリーニング期間の測定値が異常値の場合の実施。
 5.必要に応じて実施。
 6.臨床研究終了後も1年に1回の頻度でサンプリングを実施。
 7.TCR 遺伝子導入リンパ球投与前(治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする)、投与1時間後、3時間後、6時間後、及び12時間後。
 8.遺伝子細胞系生物等の第一種使用等の方法として、厳密管理を解除する前に実施。

教育・研究に関すること：総務課企画第1係 (TEL:059-231-5261)

4) 分担研究者：
 今井 奈緒子：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 助教

片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座
 血液・腫瘍内科学 教授、
 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科 科長

柳屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座
 血液・腫瘍内科学 准教授

齋藤 佳菜子：三重大学医学部附属病院 腫瘍内科 助教

白石 泰三：三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座
 腫瘍病理学 教授

大谷 明夫：独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター
 病理診断科 臨床研究部長

担当部署の変更のため
退職、所属変更、役職変更、講座名変更、新規追加のため

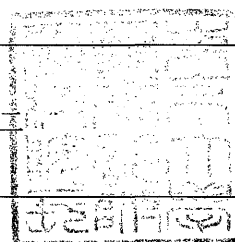
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成22年8月13日

厚生労働大臣 長妻 昭 殿

| | | |
|------------------|-----------------|---------------------------------|
| 実 施 施 設 | 所 在 地 | 東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655) |
| | 名 称 | 東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411) |
| | 代 表 者 役職名・氏名 | 東京大学医学部附属病院 病院長 武谷 雄三 |



下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

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 |
|--|--|
| 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究 | 東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授 藤堂 具紀 |


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書


(受付番号)

(初回申請年月日)

平成 19 年 10 月 23 日

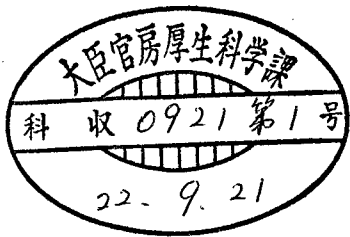
| | |
|--------|---|
| 研究の名称 | 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究 |
| 研究実施期間 | 平成 21 年 5 月 11 日 から 平成 26 年 5 月 10 日 まで |

| | | | |
|-------------|----------------------|---|--|
| 総括責任者 | 所属部局の所在地 | 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 | |
| | 所属機関・部局・職 | 東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授 | |
| | 氏名 | 藤堂 具紀  | |
| 実施の場所 | 所在地 | 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 | |
| | 名称 | 東京大学医学部附属病院 | |
| | 連絡先 | 03-3815-5411 | |
| 総括責任者以外の研究者 | 氏名 | 所属機関・部局・職 | 役割 |
| | 稲生 靖 | 東京大学・医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任准教授 | 総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理。 |
| | 田中 実 | 東京大学・医学部附属病院・輸血部・助教 | 患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理。 |
| | 山田 奈美恵 | 東京大学大学院医学系研究科・トランスレーショナルリサーチセンター・特任助教 | 臨床研究実施の補佐。 |
| | 大内 佑子 | 東京大学保健センター(精神神経科)・臨床心理士 | 臨床研究実施における臨床心理面の補佐。 |
| | 辛 正廣 | 東京大学医学部附属病院・脳神経外科・講師 | 患者の手術と術前術後管理。 |
| | 武笠 晃丈 | 東京大学医学部附属病院・脳神経外科・特任講師(病院) | 患者の手術と術前術後管理。 |
| | 斎藤 邦昭 | 東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教 | 患者の手術と術前術後管理。 |
| 甲賀 智之 | 東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教 | 患者の手術と術前術後管理。 | |

| | | |
|----------|---|--|
| 審査委員会の意見 | 今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。 | |
| | 審査委員会の長の職名 | 氏名 |
| | 東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 教授 | 赤林 朗  |

| | |
|----------------|--|
| 研究の区分 | ○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法） 遺伝子標識臨床研究 |
| 研究の概要 | 本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型であるG47Δの定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で3段階に用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間によりG47Δの効果を評価する。 |
| 対象疾患 | 本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が1cm以上であること、KPS ≥ 70%、年齢18歳以上、3か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択規準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外規準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。（KPS = Karnofsky Performance Scale） |
| 重大事態等の発生時期 | 平成22年8月2日 |
| 重大事態等の内容及びその原因 | <p>内容 被験者死亡 原因 原病である膠芽腫の増悪 経過</p> <p>1. ウイルス療法実施までの経過 33歳男性（発病時）。平成19年6月にけいれん発作で発症。MRIで左側頭葉に腫瘍を認め、同年7月4日に他院にて開頭・腫瘍摘出術を受けた。膠芽腫の病理診断となり、60Gyの放射線照射と化学療法（ACNU+インターフェロン[IFNβ]）の併用療法を受けた。平成20年7月のMRIにて腫瘍の再発が認められたため、紹介元病院に転院してテモゾロミド（TMZ）内服を開始し計11コースを行った。平成21年7月のMRIにて左側頭葉に再発が認められ、9月17日紹介元病院にて再開頭・腫瘍摘出術を受けた。その後TMZ+IFNβの併用療法を2コース受けたが、11月のMRIにて再々発を認め、平成21年12月当院外来を紹介受診した。</p> <p>2. ウイルス療法の実施 平成21年12月16日当院入院（入院時36歳）。12月18日適格性判定委員会にて適格と判定された。12月22日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ（総力価3×10^8 pfu）を腫瘍内2箇所投与した。平成22年1月5日、局所麻酔下の定位脳手術により、同量のG47Δを同部位に投与した。G47Δに関連すると考えられる重篤な有害事象は認められなかった。平成22年1月13日当院から自宅へ独歩退院した。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 平成22年2月1日（ウイルス第2回投与1ヶ月後）のMRIにて、平成21年12月16日（治療前）のMRIと比較して、標的病変の面積の25%以上の増大が認められたため、PD（progressive disease）と判定されて、プロトコル治療中止となった。その時点で、治療前と比べ神経学的所見に変化はなかった。以後は紹介元病院の管理のもとで治療を受けた。原病の進行に伴って失語症や右片麻痺などの神経症状が徐々に増悪したため、平成22年2月10日紹介元病院に入院。ステロイドなどで加療を行ったところ、造影病変は一旦縮小、症状も改善したため、3月2日に退院した。その後外来でTMZ+IFNβの併用療法を再開し、自宅で療養していたが、神経症状が進行したため通院加療が困難となり、6月7日紹介元病院に再び入院。TMZなどの加療を継続したが、軽快と増悪を繰り返しながらも徐々に神経症状が進行し、7月末には意識レベルが低下、平成22年8月2日23時19分に死亡した。8月3日に紹介元病院の担当医から、死亡について連絡を受けた。</p> <p>4. ウイルス療法との関連 G47Δ第2回投与1ヶ月後（平成22年2月1日）の時点で治療前に比べて原病変の増大が認められていたこと、プロトコル治療期間中G47Δに起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったこと、プロトコル治療中止から6ヶ月経過していること、初回開頭手術から死亡まで37ヶ月の経過であり臨床経過および画像所見は再々発の膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。 （参考：東大病院におけるテント上膠芽腫の過去の治療成績は、初発からの生存期間中央値が、放射線照射60Gyの場合12.4ヶ月、80-90Gyの場合16.2ヶ月、2年生存率が前</p> |

| | |
|-----------------|---|
| | <p>者 11.4%、後者 38.4%である。また文献上、膠芽腫の術後放射線治療+TMZ の生存期間中央値は 14.6 ヶ月と報告されている。)</p> |
| <p>その後の対応状況</p> | <p>本ウイルス療法の安全性の確認</p> <p>第1回目と第2回目の G47Δ 投与それぞれの翌日、2日目、3日目および第2回投与7日後の血液、尿、唾液の PCR 検査を実施したが、G47Δ の DNA は検出されなかった。第2回ウイルス投与時に、投与に先立って行われた生検では、炎症細胞を混じた壊死組織と膠芽腫細胞が認められ、脳炎の所見は観察されなかった。G47Δ 第2回投与1ヶ月後の頭部 MRI 検査では、腫瘍病変の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。</p> <p>紹介元病院にて死亡翌日に病理解剖が行われ、肉眼的所見としては脳に原病の進行が認められたこと、および他の臓器には異常が見あたらなかったことが担当医から報告された。</p> |



別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成22年9月16日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

| | | |
|------|---------------|--|
| 実施施設 | 所在地 | 福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号: 812-8582) |
| | 名称 | 九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係)) |
| | 代表者 役職名・氏名 | 九州大学病院病院長・久保千春 (職印) |

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

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 |
|--|--|
| 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 | 九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦 |


別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

| | |
|--------|-------------|
| (受付番号) | (初回申請年月日) |
| | 平成14年10月28日 |

| | |
|--------|---|
| 研究の名称 | 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 |
| 研究実施期間 | 平成18年1月31日（承認日） から 60ヶ月間 まで |

| | | | |
|-------------|--|--|-------------------------------------|
| 総括責任者 | 所属部局の所在地 | 福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582） | |
| | 所属機関・部局・職 | 九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 | |
| | 氏名 | 前原 喜彦（まえはら よしひこ）  | |
| 実施の場所 | 所在地 | 福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582） | |
| | 名称 | 九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室 | |
| | 連絡先 | 福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5461） | |
| 総括責任者以外の研究者 | 氏名 | 所属機関・部局・職 | 役割 |
| | 砂川 賢二 | 九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授 | 副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括 |
| | 岡崎 仁 | 九州大学病院・第2外科・助教 | 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督 |
| | 江頭 健輔 | 九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授 | 臨床分野からの研究計画の推進 |
| | 米満 吉和 | 九州大学大学院薬学研究院・客員教授 | ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進 |
| 協力研究者 | (九州大学病院) 本田 浩 (放射線科・教授)、池田 康博 (眼科・助手)、郡谷 篤史 (第2外科・医員) (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介 (ウイルス学・教授)、中川 和憲 (病理病態学・講師)、 岡野 慎士 (病理病態学・臨床助教)、鬼丸 満穂 (病理病態学・助教)、 久良木 亮一 (消化器・総合外科学、大学院生)、吉田 久美 (薬学研究院・客員助教)、 原田 結 (薬学研究院・特別研究生)、斉藤 智 (薬学研究院・特別研究生) (外部研究協力者) 永井 美之 (理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授) 古森 公浩 (名古屋大学血管外科・教授)、今泉 勉 (久留米大学第3内科・教授) 室原 豊明 (名古屋大学器官制御内科・教授) 加藤 篤 (国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長) 長谷川 護 (ダイナバック株式会社・代表取締役社長) | | |

| | | |
|----------------|---|---|
| 審査委員会の意見 | 後述：「その後の対応状況」参照 | |
| | 審査委員会の長の職名 | 氏名 |
| | 九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院腫瘍制御学分野・教授 | 片野 光男  |
| 研究の区分 | 遺伝子治療臨床研究 | 遺伝子標識臨床研究 |
| 研究の概要 | <p>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p> | |
| 対象疾患 | 閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者 [FontaineⅢ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)] 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、2週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および／または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。 | |
| 重大事態等の発生時期 | <p>発生時期：2010年 6月 19日</p> <p>重大事態の概略：罹患肢（右下肢：臨床研究薬投与肢）の病状進行（乾性壊疽）に対する外科的切断</p> | |
| 重大事態等の内容及びその原因 | <p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>1998年10月に閉塞性動脈硬化症発症。</p> <p>99年から2002年にかけて3度のバイパス手術歴あり（グラフトは全て閉塞）。</p> <p>臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine分類Ⅲ度、Rutherford分類Ⅱ度-4群</p> <p>〔経過〕</p> <p>2006年6月11日：本臨床研究への症例登録（症例登録番号：102）</p> <p>2006年7月4日：臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ1: 5 x 10⁷ ciu/ 60kg）</p> <p>2007年1月19日：臨床研究薬投与後6か月のvisit/調査期間終了 以後、月1度の外来フォロー</p> <p>観察期間6ヶ月の間に重篤な有害事象の発生は認めておらず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。安静時疼痛はやや残るものの、最大歩行可能距離は治療前67mより治療後121m（臨床研究薬投与6ヶ月後）へ改善した。投与後職場復帰し、ライフスタイルの変化に伴い飲酒機会が増加した。そのため、γ-GTPの再上昇を認めたが、AST, ALTの値は正常範囲内であったため、中止事由とはならなかった。</p> <p>2009年4月6日：（臨床研究薬投与約2年9ヶ月後）：右足背に疼痛を訴える</p> <p>2010年2月8日：右足趾先端の色調不良を自覚（青紫色）</p> <p>2010年3月24日：右下肢安静時疼痛の再発を確認。右足部のチアノーゼ++（暗紫色）認める。</p> <p>2010年3月29日：貝塚病院受診。足関節から先がチアノーゼを呈する。安静時疼痛あり。手術適応無く、プロスタンディンの点滴とフットケアの</p> | |

| | |
|-----------------|--|
| | <p>保存療法を開始。</p> <p>2010年4月1日：貝塚病院に入院。右第3趾壊死状態。その後右第1趾も色調不良となる（紫色）。</p> <p>2010年4月12日：右第1趾より壊死物質出る。切開排膿処置。</p> <p>2010年4月21日：胸痛の訴えあり、循環器内科受診。軽度の心不全と診断され、点滴およびラシックス投与。2010年4月23日に軽快。罹患肢はフットケアで一時改善するもSPPは上昇せず。</p> <p>2010年5月中旬：右第1趾から中足骨にかけて壊死進行。第2、3趾も壊死状態。</p> <p>2010年5月31日：被験者に下肢切断について貝塚病院主治医・庄司哲也医師が説明。</p> <p>2010年6月8日：血管造影実施。右総腸骨動脈から閉塞。右大腿深動脈は開いているものの、それから先は側副血行路のみ開通している状態。</p> <p>2010年6月9日：被験者より九大病院・CRCへ近日中に下肢切断の手術予定の連絡あり。</p> <p>2010年6月10日：被験者が切断手術について合意。</p> <p>2010年6月19日：罹患肢（右下肢：臨床研究薬投与肢）の病状進行（乾性壊疽）に対する外科的下腿切断術実施（臨床研究薬投与約3年11ヶ月後）</p> |
| <p>その後の対応状況</p> | <p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より15日以内に、先進医療適応評価委員会における症例のレビューが行われた（2010年6月29日）。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見（遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象（症例登録番号102：乾性壊疽に対する外科的切断）に関する報告書）が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1)当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および(2)今後の対応策について、先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された。</p> <p>その結果、</p> <p>(1)本臨床研究の対象疾患である慢性動脈閉塞症における終末期状態の主たる一病態であること、</p> <p>(2)文献上の報告から鑑みて乾性壊疽発生までの期間は想定される範囲内であり、臨床研究薬投与により発生が特段に進行したことを示唆する所見に乏しいこと、</p> <p>(3)臨床研究薬投与後、いったんは最大歩行距離の延長等の改善を認め、その後歩行距離の短縮・安静時疼痛の出現など病状悪化を示唆する臨床経過をたどっていること、</p> <p>(4)退院時（臨床研究薬投与後2週）には、本症例に臨床研究薬の成分はほぼ残存していないと考えられることが、ゲノムコピー検査等の結果から明らかになっていること、</p> <p>(5)本症例は臨床研究薬投与時に、すでに中枢部（腸骨動脈領域）に完全閉塞があり、下肢全体の血行動態が低下していたこと、</p> <p>から、今回発生した重篤な有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しく、原疾患の進行が原因であるとするのが妥当という結論に至り、本臨床研究の継続は可と判断された。</p> <p>先進医療適応評価委員会における以上の検討内容を踏まえ、2010年8月17日付で開催された遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本重大事態の医学的・倫理的検討が行われた。その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、概ね妥当であると結論した。</p> <p>なお同委員会において、1)本臨床研究はセンダイウイルスベクターが世界で初めて使用される事例であるため、安全性や体内動態に関わるデータ収集については格段の配慮が必要と考えられること、2)切断下肢の組織は貴重な臨床サンプルであり、研究者はその組織およびデータ収集について可能な限り尽力する必要がある、という意見が出された。今回の事例は既に臨床研究薬投与後4年近くを経過しており、同成分が残存する可能性は理論的に低いとする研究者の考察は妥当であると考えられるものの、福岡市内の医療機関</p> |

において同市内在住の被験者に実施された施術であり、被験者ならびに同医療機関の同意が得られれば、被験者への過大な負担無く九州大学病院への転院ならびに手術の施行が可能であると考えられた。組織収集と各種関連検査が実施し得なかったために、結果として研究者の考察および前臨床試験データとの整合性に関する科学的検証を実施できなかったことは、今後の被験者のフォローアップ体制において改善すべき点であると考えられた。

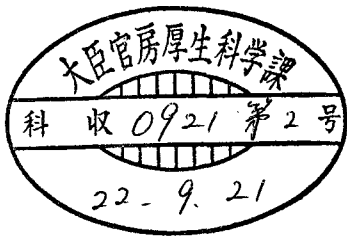
以上より同委員会においては、今後同様の事態が発生した場合は、九州大学病院への受け入れ含め可能な限り組織収集に努め、貴重な臨床サンプルより本臨床研究薬の安全性および生体内動態データの収集に尽力することを総括責任者へ要請した。

以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。

以上

(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. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。



別紙様式第 2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 22 年 9 月 16 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

| | | |
|------|---------------|---|
| 実施施設 | 所在地 | 福岡市東区馬出 3 丁目 1-1 (郵便番号 812-8582) |
| | 名称 | 九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係)) |
| | 代表者 役職名・氏名 | 九州大学病院病院長・久保千春 (職印) |

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。


| 遺伝子治療臨床研究の課題名 | 総括責任者の所属・職・氏名 |
|---|--|
| 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 | 九州大学病院 第 2 外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦 |


別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

| | |
|------|-------------|
| 受付番号 | (初回申請年月日) |
| | 平成14年10月28日 |

| | |
|--------|---|
| 研究の名称 | 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 |
| 研究実施期間 | 平成18年1月31日（承認日）から60ヶ月間まで |

| | | | |
|-------------|---|--|-------------------------------------|
| 総括責任者 | 所属部局の所在地 | 福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582） | |
| | 所属機関・部局・職 | 九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 | |
| | 氏名 | 前原 喜彦（まえはら よしひこ）  | |
| 実施の場所 | 所在地 | 福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582） | |
| | 名称 | 九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室 | |
| | 連絡先 | 福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092(642)5461） | |
| 総括責任者以外の研究者 | 氏名 | 所属機関・部局・職 | 役割 |
| | 砂川 賢二 | 九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授 | 副総括責任者、臨床分野、臨床研究の評価と総括 |
| | 岡崎 仁 | 九州大学病院・第2外科・助教 | 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督 |
| | 江頭 健輔 | 九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授 | 臨床分野からの研究計画の推進 |
| | 米満 吉和 | 九州大学大学院薬学研究院・客員教授 | ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進 |
| 協力研究者 | (九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授）、池田 康博（眼科・助手）、郡谷 篤史（第2外科・医員） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、 岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・客員助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） (外部研究協力者) 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナベック株式会社・代表取締役社長） | | |

| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|---|
| <p>審査委員会の開催状況及び実施計画書の変更を適当と認める理由</p> | <p>九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会では、提出された実施計画書、遺伝子治療臨床研究実施計画書変更報告書を慎重に審査した。</p> <p>1. 研究者他の異動等 臨床研究に関わる研究者の異動等に関する変更については、現状が正確に反映されており問題ないと判断した。</p> <p>2. 効果判定委員会に関わる実施計画書別紙の改訂 別紙2「効果判定委員会手順書」の、委員の構成を先進医療適応評価委員会の委員に加え、臨床研究の対象疾患専門医である外部の特別委員3名に委嘱する、という委員会構成に関する規定の変更について、関連規制上問題なく、倫理的および科学的な審査が可能であり問題ないと判断した。 別紙8「効果判定委員会に関わる様式」の様式B-5効果判定委員名簿について、上記別紙2の改訂および委員の選出を受け、委員名が追記されており、適当であると判断した。</p> <p>以上から、九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会は、提出された実施計画書ならびに遺伝子治療臨床研究実施計画書変更報告書は適切であると判断し、遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書、ならびに改訂した実施計画書を所轄官庁へ提出することを平成22年8月17日付で承認した。</p> | | |
| | <p>審査委員会の長の職名</p> | <p>氏名</p> | |
| | <p>九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学・教授</p> | <p>片野 光男</p> |  |
| <p>研究の区分</p> | <p style="text-align: center;"> 遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究 </p> | | |
| <p>研究の目的</p> | <p>Fontaine III・IV度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。 我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。 本臨床研究計画では、1）ヒトにおけるSeV/dF-hFGF2投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p> | | |
| <p>対象疾患</p> | <p>閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者 [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）] 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、2週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および／または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。</p> | | |
| <p>変更時期</p> | <p>平成22年4月1日付の人事異動および効果判定委員会に関わる別紙の改訂が、九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会により審議され、平成22年8月17日に計画変更案が承認された。</p> | | |
| <p>変更内容</p> | <p>実施計画書における事項</p> | <p>変 更 前</p> | <p>変 更 後</p> |

| | | | |
|----------------------|---|---|---|
| | <p>1. 研究者他の異動等</p> <p>2. 別紙2「効果判定委員会手順書」の改訂</p> <p>3. 別紙8「効果判定委員会に関わる様式」の改訂</p> | <p>1. 別紙「新旧対照表」のとおり</p> <p>2. 別紙「新旧対照表」のとおり</p> <p>3. 様式-B5 効果判定委員名簿に委員名の記載なし</p> | <p>1. 別紙「新旧対照表」のとおり</p> <p>2. 別紙「新旧対照表」のとおり</p> <p>3. 様式-B5 効果判定委員名簿に委員名の記載追加</p> |
| 変更理由 | <p>1. 研究者他の異動等 発令された人事異動を踏まえ、適切に変更した。</p> <p>2. 効果判定委員会に関わる実施計画書別紙の改訂 先進医療適応評価委員会委員に加え、特別委員3名から構成することを手順書にて規定することを明記した。また委員の選定に伴い、委員名簿を整備した。</p> | | |
| 今後の研究計画 | <p>新たな実施計画書ならびに審査体制に従い臨床試験を実施する。</p> | | |
| これまでの研究結果及び研究結果の公表状況 | <p>1. これまでの研究結果 計12例の予定症例中、12例への投与が完了。うち11例で6ヶ月の試験期間を終了している。 重大事態（重篤な有害事象）は3例5件（症例登録番号102：1件、103：1件、同105：3件）に発生している。いずれもステージ1であり、死亡例は1件（同105）。いずれも因果関係は必ずしも否定できないものの、臨床研究薬の関与を強く示唆する事象ではなく、臨床研究の継続は可と判断されている。 ステージ3までの集計では、複数の症例で安静時疼痛の消失、最大歩行距離の3倍程度の延長、趾尖脈波の出現等、血行動態の改善を示唆する所見を認めている。</p> <p>2. 公表状況 第49回日本脈管学会総会（平成20年10月24日、東京） パネルディスカッション：どの血管新生療法が臨床で最も有効か 伊東啓行「慢性重症虚血肢に対するFGF-2遺伝子搭載センダイウイルスベクターを用いた新規血管新生遺伝子治療臨床研究：中間報告」</p> <p>文部科学省 橋渡し研究推進プログラム 平成21年度 成果報告会 （平成22年3月6日、東京） 米満吉和「高性能国産新規RNAウイルスベクターによる虚血肢治療用バイオ製剤の開発」</p> | | |

(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. この報告書は、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には、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙1 実施計画書4版(平成21年11月18日)から5版(平成22年4月1日)への変更点に関する新旧対照表

| 旧頁(新頁) 作成日 旧頁:平成21年11月18日 新頁:平成22年7月0日 | 旧実施計画書のタイトルなど | 旧実施計画書の記載 | 改訂後の記載 | 修正理由 |
|---|-----------------------------|---|---|----------------|
| P1(P1) | 確定日 | 平成21年11月18日 | 平成22年4月1日 | 改訂 |
| P1(P1) | ①分担研究者 | 松本拓也 九州大学病院・第2外科・助教 | (削除) | 異動 |
| P1(P1) | ①分担研究者 | (なし) | 岡崎仁 九州大学病院・第2外科・助教 | 異動 |
| P2(P2) | ②その他の研究協力者 | 九州大学大学院大学院生(消化器・総合外科学)岩佐憲臣 | (削除) | 異動 |
| P2(P2) | ②その他の研究協力者 | (なし) | 九州大学大学院医学研究 大学院生(消化器・総合外科学)久良木亮二 | 追加 |
| P2(P2) | ②その他の研究協力者 | 九州大学大学院薬学研究院 助教(革新的バイオ医薬創成学)吉田久美 | 九州大学大学院薬学研究院 客員助教(革新的バイオ医薬創成学)吉田久美 | 「助教」を「客員助教」に訂正 |
| P2(P2) | ②その他の研究協力者 | (なし) | 九州大学大学院薬学研究院 特別研究生(革新的バイオ医薬創成学)原田崑 | 追加 |
| P2(P2) | ②その他の研究協力者 | (なし) | 九州大学大学院薬学研究院 特別研究生(革新的バイオ医薬創成学)芳藤智 | 追加 |
| P112(P112) | 分担研究者の経歴 | 松本拓也 | (削除) | 異動 |
| P112(P112) | 分担研究者の経歴 | (なし) | 岡崎仁 | 異動 |
| P113(P113) | 所属学会 | 日本遺伝子治療学会(平成7年～、評議員 平成13年～) | 日本遺伝子治療学会(平成7年～、評議員 平成13年～、理事 平成22年～) | 平成22年より理事に就任 |
| P113(P113) | 所属学会 | (記載なし) | 日本血管生物医学学会(平成19年、評議員 平成19年～) | 入会 |
| P113(P113) | 所属学会 | 外科遺伝子治療研究会(常任幹事 平成15年～) | 外科分子細胞治療学会(常任幹事 平成15年～) | 学会の名称変更 |
| P113(P113) | 所属学会 | 日本呼吸器学会(平成11年～) | (削除) | 退会 |
| P113(P113) | 所属学会 | 日本炎症・再生医学会(平成12年～) | (削除) | 退会 |
| P113(P113) | 所属学会 | 日本血栓止血学会(平成17年～) | (削除) | 退会 |
| 別紙2 | 効果判定委員会手順書 「III.構成および設置」 | <p>1. (略)</p> <p>2. 本委員会委員は、病院長が指名(様式-B5)し、次の各要件を満たす者を含め、計5名以上をもって構成する。</p> <p>(1)分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学等の専門家</p> <p>(2)本臨床研究の対象となる疾患にかかる臨床医</p> <p>(3)法律に関する専門家</p> <p>(4)生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有するもの</p> <p>本委員会は、男性委員及び女性委員双方から構成され、複数の外部委員を含むものとする。なお、病院長は、本委員会委員にはなれないものとする。</p> <p>3. (略)</p> <p>4. (略)</p> | <p>1. (略)</p> <p>2. 本委員会委員は、病院長が委嘱(様式-B5)し、次の各要件を満たす者を含め、(1)の委員5名以上、(2)の特別委員3名をもって構成する。</p> <p>(1)九州大学病院先進医療適応評価委員会規程(平成17年3月16日制定)第3条に掲げる先進医療適応評価委員会の委員。</p> <p>(2)本臨床研究の対象となる疾患にかかる専門医である外部の特別委員。</p> <p>(3) 削除</p> <p>(4) 削除</p> <p>なお、委員には次の各要件を満たす者を含むこと。</p> <p>①本臨床研究の対象となる疾患にかかる専門医</p> <p>②法律に関する専門家</p> <p>③生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有するもの</p> <p>本委員会は、男性委員及び女性委員双方から構成され、複数の外部委員を含むものとする。なお、病院長は、本委員会委員にはなれないものとする。</p> <p>3. (略)</p> | 記述の変更 |
| 別紙8 様式-B5 | 効果判定委員会名簿 | (委員名の記載なし) | (委員名を記載。) | 委員選定のため。 |

効果判定委員会手順書

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

【承認】

九州大学病院長

年 月 日

作成年月日：2010年4月1日（第1版）

I. 目的と適用範囲

1. 本手順書は、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（以下、本臨床研究という）における効果判定委員会（以下、本委員会という）の構成、組織および運営並びに公開その他本臨床研究の審査の手順について定めるものである。

II. 委員会の責務

1. 本委員会は、すべての被験者の人権、安全、および福祉を保護しなければならない。
2. 本委員会は、本臨床研究の医療上の有用性および倫理性を総合的に審査し、臨床研究の有効性を科学的および医学的妥当性の観点から判定する。

III. 構成および設置

1. 本委員会は、九州大学病院内に設置する。
2. 本委員会委員は、病院長が委嘱（様式-B5）し、次の各要件を満たす者を含め、(1)の委員5名以上、(2)の特別委員3名をもって構成する。
 - (1) 九州大学病院先進医療適応評価委員会規程（平成17年3月16日制定）第3条に掲げる先進医療適応評価委員会の委員。
 - (2) 本臨床研究の対象となる疾患にかかる専門医である外部の特別委員

なお委員には次の各要件を満たす者を含むこと。

- ① 本臨床研究の対象となる疾患にかかる専門医
- ② 法律に関する専門家
- ③ 生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有するもの

本委員会は、男性委員および女性委員双方から構成され、複数の外部委員を含むものとする。なお、病院長は、本委員会委員にはなれないものとする。

3. 委員長は、委員の中から委員全員の合意により選出するものとする。
4. 特別な理由により委員に欠員が生じた場合は、病院長は、後任者の選出を行う。

IV. 本委員会の業務

1. 本委員会は、次の事項について調査審議し、その評価、留意事項、改善事項等について病院長に対し、意見を提出する。
 - (1) 本委員会は、全ステージの全症例について、ベクター投与6ヶ月後までの臨床データを基に、本臨床研究実施計画に定める評価項目に基づき、臨床的効果を総合的に判定する。
 - 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）。
 - ② 客観的評価
本臨床研究実施計画に定める判定項目に基づき、「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」をもとに判

定する。

2. 本委員会は、調査ならびに審議に関する記録を保存する。

V. 本委員会の運営

1. 本委員会は、病院長または総括責任者から意見を求められた場合に、開催する。
 - (1) 総括責任者より、全ステージの全症例について、ベクター投与6ヶ月後までの臨床研究の概要に関する報告および本委員会開催の要請(様式-B1)があった場合、本委員会委員長は、本委員会を招集する。
 - (2) 本委員会は、本臨床研究実施計画に定める評価項目に基づき、臨床的効果を総合的に判定する。
 - (3) 本委員会は、決定事項の合議に基づき、効果判定委員会結果報告書(様式-B2)(以下、本委員会報告書という)および議事録(様式-B3)を作成し、病院長に提出する。
 - (4) 病院長は、本委員会の意見に基づいた判定結果等を本委員会報告書および議事録の写しとともに総括責任者に通知(様式-B4)し、九州大学遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会、厚生労働省担当部局および文部科学省担当部局に報告する。
2. 本委員会の開催にあたっては、委員長より各委員に通知するものとする。
3. 本委員会は、以下の要件を満たす会議においてのみ、その意志を決定できるものとする。
 - (1) Ⅲ. 構成および設置 2. に定める①~③の委員について、それぞれ少なくとも1名以上の委員が出席していること
 - (2) 男性委員および女性委員双方が出席していること
 - (3) 複数の外部委員が出席していること
4. 採決にあたっては、審議に参加した委員のみが採決への参加を許されるものとする。
5. 総括責任者を含め本臨床研究に関与する研究者等は、委員になること並びに判定など決定事項の合議に参加することはできない。但し、委員会が必要と認め、本臨床研究に関与する研究者等に参加を要請した場合には、本委員会に出席し、本委員会に情報を提供することができる。
6. 本委員会は、必要に応じて委員以外の外部の専門家を招聘し、その意見を聴くことにより判定など決定事項の参考にすることができる。
7. 本委員会の委員は、必要に応じて被験者の容態の診察や診療録などを直接閲覧する権限を有するものとする。
8. 採決は、出席した委員による委員全員の合意により決定することを原則とする。意見の提示を求められた場合は、原則として多数意見を採用するものとする。
9. 判定は、病院長または総括責任者から意見を求められた審議事項に則して行うものとする。なお、判定の際には、必要に応じて留意事項、改善事項等を提示するものとする。
10. 審議および採決に参加した委員に関する記録および議事録を作成し、保存するものとする。また、本委員会は、委員会終了後速やかに病院長に、本委員会報告書により、委員会結果を報告する。なお、議事録には、出席委員全員の署名または記名捺印を受けた出欠リストを添付するものとする。

VI. 委員会事務局の業務

1. 本委員会事務局は、本委員会委員長の指示により、次の業務を行うものとする。
 - (1) 本委員会の開催準備
 - (2) 本委員会の議事録（審議および採決に参加した委員に関する記録を含む）の作成
 - (3) 本委員会報告書の作成および病院長への提出
 - (4) 記録の保存
本委員会で審議の対象としたあらゆる資料、議事録、本委員会が作成するその他の資料を保存する。
 - (5) その他本委員会に関する業務の円滑化を図るために必要な事務および支援

VII. 記録の保存

1. 本委員会における記録の保存責任者は、九州大学病院高度先端医療センター長とする。
2. 本委員会において保存する文書は以下のものとする。
 - (1) 臨床研究の概要に関する報告書（様式-B1）
 - (2) 議事録（様式-B3）および審議資料
 - (3) その他の記録
3. 本委員会において保存する文書の保存期間は、本研究終了後少なくとも5年間とする。九州大学病院高度先端医療センター長は、本委員会において保存する文書を適切に保管する。
4. 本委員会による審査の過程は、記録を作成してこれを保管し、個人の情報、研究の独立性および知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き、公開するものとする。

VIII. 改訂

1. 本手順書を改訂する必要がある場合は、病院長の承認を得るものとする。

発行日：2010年4月1日

西暦 年 月 日

九州大学病院 病院長

久保 千春

効果判定委員会名簿

| 氏名 | 所属・職名 | 外部 委員 | 性別 |
|----------------|----------------------------|----------|----|
| 特別委員 | | | |
| 古森 公浩 | 名古屋大学大学院医学系研究科 血管外科学・教授 | ○ | 男 |
| 宮田 哲郎 | 東京大学医学部附属病院 血管外科・診療科長/准教授 | ○ | 男 |
| 室原 豊明 | 名古屋大学 大学院医学系研究科 器管制御内科学・教授 | ○ | 男 |
| 先進医療適応評価委員会の委員 | | | |
| 谷 憲三朗 | 先端分子・細胞治療科・教授 | | 男 |
| 赤司 浩一 | 血液・腫瘍内科・教授 | | 男 |
| 橋爪 誠 | 先端医工学診療部・教授 | | 男 |
| 出水 みいる | 呼吸器科・助教 | | 男 |
| 掛地 吉弘 | 第二外科・准教授 | | 男 |
| 豊嶋 崇徳 | 遺伝子・細胞療法部・准教授 | | 男 |
| 田尻 達郎 | 小児外科・准教授 | | 男 |
| 川寄 弘詔 | 精神科神経科・准教授 | | 男 |
| 馬場 英司 | 血液・腫瘍内科・講師 | | 男 |
| 北園 孝成 | 腎・高血圧・脳血管内科・講師 | | 男 |

様式-B5

| | | | |
|-------|----------------------|---|---|
| 古藤 和浩 | 肝臓・膵臓・胆道内科・助教 | | 男 |
| 住江 愛子 | 小児科・特任准教授 | | 女 |
| 永井 英司 | 第一外科・准教授 | | 男 |
| 藪内 英剛 | 保健学科・准教授 | | 男 |
| 小林 邦久 | 病態制御内科学・助教 | | 男 |
| 市来 俊弘 | 先端心血管治療学講座・客員准教授 | | 男 |
| 菊武 恵子 | 看護部（高度先端医療センター）・看護師長 | | 女 |
| 金岡 麻希 | 保健学部門臨床健康支援看護学領域・助教 | | 女 |
| 藤原 政治 | けやき通り法律事務所・弁護士 | ○ | 男 |
| 世良 洋子 | 岡総合法律事務所・弁護士 | ○ | 女 |