

遺伝子治療臨床研究実施計画の 変更報告及び重大事態報告について

(変更報告)

○ 九州大学病院 P1

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

○ 筑波大学附属病院 P15

課題名：同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジン
キナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究

(重大事態等報告)

○ 九州大学病院 P40

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

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19年7月23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: 092-642-5466(消化器・総合外科医局) (FAX番号: 092-642-5482(消化器・総合外科医局)))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・ 水田祥代 (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
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、パージャージャー病)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)から平成21年1月31日(36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
	居石 克夫	九州大学大学院医学研究院・病理病態学 ・教授	副総括責任者、基礎分野、臨床研究の評価と総括
	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
	伊東 啓行	九州大学病院・第2外科 ・講師	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	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	九州大学大学院医学研究院・特任教員 ・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) 井口 博之(第2外科・医員)、池田康博(眼科・助手) (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・助手)、 鬼丸満穂(病理病態学・助手)、高野社史(大学院生)、 吉田久美(大学院生)、 (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>本臨床研究の実施に際し、前原教授より以下の理由による計画の一部変更の申し出があり、委員会（平成19年7月11日付）では、慎重に書面回議にて審査した。</p> <p>(1) 人事異動に伴う変更： 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) 語句の整備、誤記訂正 第2版実施計画書に数カ所の誤記があり、第3版となる今回の改訂で適切に整備された。</p> <p>(3) 検査スケジュールの変更： 被験者の適応を決定する九州大学病院先進医療適応評価委員会では、本臨床研究をより安全性に配慮して施行するために、一定期間指定した条件で観察することを義務付けた症例を経験した（症例登録番号101：以後同102として再登録）。その際、一部の投与前検査項目において、血管造影など観察中に大きな変化が生じないであろうと予測される項目も、再検査を要することとなった。従って研究者は、再度このような事態の発生に備え、被験者への侵襲を最小限にすることを目的として、一部投与前検査項目の実施期間に変更を加える提案をした。 本委員会では、これらの変更が本臨床研究の信頼性を損ねるものではなく、また被験者の利便性ならびに侵襲性を最小限にするという意図が反映されたスケジュールに変更されていることを確認し、科学的・理論的に問題はなく適切な変更であると判断した。</p> <p>(4) 除外項目改訂：(詳細は別紙参照、以下概略) これまでの第1ステージにおける九州大学病院先進医療適応評価委員会での個別症例適応検討において、現行実施計画書（第2版 平成18年6月27日改訂）に規定されている「除外項目（同実施計画書 p7 および p27-28）」につき、複数の委員より一部記載があいまいな点があり適応の判断に難渋するなどの指摘があった。また症例登録番号103（臨床研究薬投与2例目）における重大事態に関する遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の意見に対応し、潰瘍・瘻疽を有する被験者については、別途感染の発生や拡大に関する説明と同意取得を実施することにした。さらに米国で血管新生療法の経験を持つ疾患専門家より、除外項目に関する最新の有益な情報を得られた。以上を反映した被験者除外項目の改訂がなされた。</p> <p>本委員会では、これらの変更が最新の知見を取り入れ、より基準を明確化したものであり、また今般の除外基準改訂により従来の基準と比較して緩和された部分ではないことから、科学的・倫理的に問題はない適切な変更であると判断し、平成19年7月20日付で九州大学医学研究院等倫理委員会委員長へ報告した。</p> <p>以上、審議内容に関する以下の書面を添付して報告する。 (添付1) 遺伝子治療臨床研究審査専門委員会審査結果報告（写し） （医学研究院等倫理委員会委員長宛、平成19年7月20日付） (同別紙) 改訂された遺伝子治療臨床研究実施計画を適当と認める理由（写し） (添付2) 九州大学医学研究院等倫理委員会における審査結果について（通知）（写し） （申請者・総括責任者前原喜彦教授宛、平成19年7月23日付）</p>	
<p>研究の区分</p>	<p>審査委員会の長の職名 九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会・委員長 九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学・教授</p>	<p>氏名 片野 光男 (印)</p>
<p>研究の区分</p>	<p>遺伝子治療臨床研究</p>	<p>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い出した。 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>九州大学遺伝子治療臨床研究審査専門委員会により平成19年7月11日に審議（書面会議）され、審議結果が同7月20日付で九州大学医学研究院等倫理委員会委員長へ報告された。 九州大学医学研究院等倫理委員会は平成19年7月23日に計画改訂案が審議・承認され、同日付で総括責任者へ審議結果が通知された。 本改訂は同日（平成19年7月23日）以降、同意取得を実施された被験者に適応される。</p>											
<p>変更内容</p>	<p>実施計画書における事項</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="847 1021 1174 1055">変 更 前</th> <th data-bbox="1174 1021 1505 1055">変 更 後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="847 1055 1174 1155">(1) 人事異動に伴う変更 別紙1「新旧対照表」のとおり</td> <td data-bbox="1174 1055 1505 1155">別紙1「新旧対照表」のとおり</td> </tr> <tr> <td data-bbox="847 1155 1174 1256">(2) 語句の統一、整備 別紙1「新旧対照表」のとおり</td> <td data-bbox="1174 1155 1505 1256">別紙1「新旧対照表」のとおり</td> </tr> <tr> <td data-bbox="847 1256 1174 1469">(3) 検査スケジュールの変更 別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり</td> <td data-bbox="1174 1256 1505 1469">別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり</td> </tr> <tr> <td data-bbox="847 1469 1174 1648">(4) 除外項目改訂 別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり</td> <td data-bbox="1174 1469 1505 1648">別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり</td> </tr> </tbody> </table>	変 更 前	変 更 後	(1) 人事異動に伴う変更 別紙1「新旧対照表」のとおり	別紙1「新旧対照表」のとおり	(2) 語句の統一、整備 別紙1「新旧対照表」のとおり	別紙1「新旧対照表」のとおり	(3) 検査スケジュールの変更 別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり	別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり	(4) 除外項目改訂 別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり	別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり
変 更 前	変 更 後											
(1) 人事異動に伴う変更 別紙1「新旧対照表」のとおり	別紙1「新旧対照表」のとおり											
(2) 語句の統一、整備 別紙1「新旧対照表」のとおり	別紙1「新旧対照表」のとおり											
(3) 検査スケジュールの変更 別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり	別紙1「新旧対照表」、別紙2「検査内容変更概要」および別紙3「検査項目一覧表」のとおり											
(4) 除外項目改訂 別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり	別紙1「新旧対照表」および別紙4「除外項目改訂について」のとおり											
<p>変更理由</p>	<p>(1) 人事異動に伴う変更 発令された人事異動を踏まえ、適切に変更した。</p> <p>(2) 語句の統一、整備 実施計画書に数カ所の誤記、不一致な表現があったため、訂正・統一を図った。</p> <p>(3) 検査スケジュール変更 スクリーニング検査を被験者の利便性と侵襲の最小化に配慮して柔軟に実施できるように一部変更した。今回の検査スケジュール変更は軽微なものであり、変更に伴う科学的・倫理的問題は生じない。</p>											

	<p>(4) 除外項目改訂： 改訂内容は血管新生療法臨床試験における最新の知見を取り入れ、より基準を明確化したものであり、また今般の除外基準改訂により従来の基準と比較して緩和された部分はないことから、科学的・倫理的に問題はない適切な改訂であると判断した。</p>
今後の研究計画	新たな実施計画書及び検査スケジュール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	<p>1. これまでの研究結果 平成 18 年 4 月 1 日より被験者登録を開始した。ステージ 1 では登録番号 101-105 (102 は 101 の再登録であるため、計 4 名) の登録が実施され、102、103、105 の 3 例が先進医療適応評価委員会にて適格と判断され、臨床研究薬投与が実施された。3 例目 (登録番号 105) の投与日より 28 日目までの臨床経過と各種データが CRO により仮固定され、提出された症例報告書をもとに、平成 19 年 6 月 26 日に先進医療適応評価委員会による安全性評価に基づくステージアップ可否判定が行われた。</p> <p>仮固定時までには 3 例に認知された有害事象は計 24 件 (うち重篤な有害事象 1 件：登録番号 103) であった。重篤な有害事象 1 件を除く 23 件はいずれも軽度のものであり、臨床研究薬投与との因果関係が積極的に疑われるものは無いと判断された。登録番号 103 に見られた重篤な有害事象 (患肢下腿切断) に関する各種データも再度検討され、臨床研究薬との因果関係は必ずしも否定はできないが、医学的・科学的な観点から総合的に考察して、その可能性は低いと考えられることが再確認された。</p> <p>以上から先進医療適応評価委員会は、本臨床研究におけるステージ 1 レベルの臨床研究薬投与量は耐容量であり、ステージ 2 へのステージアップは可能であると判断し、九州大学病院長他、関係部署へ報告がなされた。</p> <p>2. 公表状況 以下の学術集会にて、第 1 ステージの経過報告 (有害事象の発生状況等) が行われた。</p> <p>1) 第 23 回 日本 DDS 学会学術集会 (熊本) ワークショップ 2007. 6. 14-15. 2) 第 39 回 日本動脈硬化学会総会 (大阪) シンポジウム 2007. 7.13-14.</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2版(平成18年6月27日)から3版への変更点に関する新旧対照表

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	改訂後の記載	修正理由
P1(P1)	①分担研究者	小野原俊博 九州大学病院・第2外科・講師	伊東啓行 九州大学病院・第2外科・講師	異動
P1(P1)	②その他の研究協力者	九州大学病院・麻酔科蘇生科・科長 教授 高橋成輔(麻酔への協力と外部評価)	削除	異動(定年退職)
P2(P2)	②その他の研究協力者	九州大学大学院医学研究院 大学院生(病理病態学) 藤井孝明(研究実施協力)	削除	異動
P6 P7(P7) ならびに P26(P26)	5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患及びその選定理由 (3)当該遺伝子治療臨床研究の概要 ④除外基準 ならびに 9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (2)被験者の選定基準及び除外基準	以下に適合する患者は今回の臨床研究の対象としない。 1. 重度なアレルギーを有する、あるいは既往のある患者 2. 術前に担瘤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. 重症な肝機能障害、肝硬変を有する患者(例:AST>50 U/L, ALT>50 U/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>2.0 mg/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 11. 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) 12. アルコール依存、薬物依存症患者 13. 妊娠中の女性、あるいは妊娠が疑われる女性患者 14. 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	以下に適合する患者は今回の臨床研究の対象としない。 1. 虚血性潰瘍が皮下組織を越えて深部に達し、骨あるいは腱鞘が露出している患者 2. 喘息重症発作等、生命に関わる重篤なアレルギーを有する、あるいは既往のある患者 3. 術前に担瘤状態が証明されている、あるいは疑われる患者 4. 増悪性糖尿病性網膜症、6ヶ月以内発症の網膜静脈閉塞症、加齢関連性症(滲出型)など、増悪性の眼内血管新生を伴う疾患あるいは黄斑部に出血などの異常を有する患者 5. 慢性人工透析を受けている患者 6. 重症の心機能障害、心不全(NYHA class II-IV)を有する患者 7. 未治療の重症不整脈患者(ペースメーカー設置や薬物療法により症状が安定している場合は除く) 8. 急性肝炎、重急性肝炎、劇症肝炎等、進行性の肝機能障害を有する患者 9. 慢性肝炎等(臨床的に肝臓内科専門医から肝硬変と診断されている場合を除く)により、中等度以上の肝機能障害を有する患者 10. 具体的には以下の検査項目のいずれかを逸脱する患者 ①ASTあるいはALT値が、施設基準値の2.5倍以内 ②プロトロンビンを時間14秒以内 ③値し、ワーファリン等抗凝固剤が投与されている場合は適応しない ④血清ビリルビン値が、施設基準値の2.0倍以内 ⑤ICG 15分値20%以内 10. 臨床的に肝臓内科専門医から肝硬変と診断されており、かつChild分類による重症度がB(中等度)あるいはC(重度)であると診断されている患者 11. 腎機能障害を有する患者(例:血清Cr>2.0 mg/dl, CCr<40ml/min) 12. 未治療あるいは治療を受けているものの炎症反応が依然活動性の重症性疾患(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)を呈する患者 13. 透析導入後慢性炎症性疾患(膠原病、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎など)を有する患者であり、かつシクロsporin等免疫抑制剤を投与されている患者、あるいは維持量としてステロイドを10 mg/dayを越えて投与されている患者(但し、維持量として投与されているステロイド量が10 mg/day以下の場合は、原則的に各疾患専門医の指導下になくとも5 mg/dayまで減量した上で、2週間以上の経過観察を実施し、炎症性疾患の増悪がないことを確認しなければならない) 14. 過去5年以内に悪性腫瘍の摘出手術を受けた患者 15. 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往のある患者 16. 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) 17. アルコール依存、薬物依存症患者 18. 妊娠中の女性、妊娠が疑われる女性、あるいは授乳中の女性患者 19. 免疫抑制療法を必要とする患者(臓器移植後等) 20. HIV抗体陽性患者 21. 血管新生療法に限らず、30日以内に他の治験や臨床研究に参加している患者 22. 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	ステージ1における先進医療適応評価委員会における議論、米国内専門家との意見、ならびに最近の欧米における血管新生療法を参考に改定

FGF遺伝子治療臨床研究

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	改訂後の記載	修正理由
P7(P7-9) ならびに P26-27(P28)	(3)当該遺伝子治療臨床研究の概要 (4)除外基準(注1)-(注3)	(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虚血の患者は本臨床研究から除外する。但し多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、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(あるいは親族)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臨床研究の対象とする。	(注1) 患肢(臨床研究実施与予定肢)に潰瘍・壊疽を有するFontaine IV度患者の場合、本臨床研究用同意説明文書による同意取得に加え、別途臨床研究実施与に関わる感染の発生・拡大に関する危険性を述べた「退却」による説明と同意取得を行わなければならない。 (注2) 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虚血の患者は本臨床研究から除外する。 但し増殖性糖尿病性網膜症など他臓器に重症の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。この場合は米国 Diabetes Control and Complications Trial Research Group(DCCT)が、合併症の頻度が有意に低いとして推奨するintensive treatmentの目標値(HbA1c < 7.0%)でなければならない。 (注3) 項目12)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、抗生剤投与などにより感染が潰瘍局所へコントロールでき、さらに本人および家族(あるいは親族)に臨床研究参加の強い要望がある場合、被験者投与に伴う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臨床研究の対象とする。なお、スクリーニング検査において潰瘍部に多剤耐性菌(メチリン耐性黄色ブドウ球菌:MRSAやバンコマイシン耐性腸球菌:VREなど)感染が少量でも検出された場合には、被験者候補としてはならない。	ステージ1における先進医療適応評価委員会における議論、ならびに最近の欧米における血管新生療法を参考に改定
P9(P9)	(1) 研究等における倫理的配慮について (3)研究等によって生ずる個人への不利益ならびに危険性、及び医学上の貢献の予測	商品名レベトールカプセル	商品名レベトールカプセル	誤記
P26(P28)	(2) 被験者の選定基準及び除外基準 選定根拠: (2)性別:	男性及び女性(妊娠中及び妊娠の可能性のある女性は除く) 性別による血管新生療法の効果の差異は報告されていないが、遺伝子治療は子孫への影響と安全性が確立していないため、妊娠中及び妊娠が疑われる女性は除く(除外項目13)	男性及び女性(妊娠中、妊娠の可能性のある女性、あるいは授乳中の女性は除く) 性別による血管新生療法の効果の差異は報告されていないが、遺伝子治療は子孫への影響と安全性が確立していないため、妊娠中、妊娠の可能性のある女性、あるいは授乳中の女性は除く(除外項目18)	除外項目の変更を反映
P28(P30)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (2) 被験者の選定基準及び除外基準 <患者選定に必要な検査項目(治療前4日までに施行)>	以下の検査を、確定診断と臨床病期確定のために行う。	以下の検査を、確定診断と臨床病期確定のために行う。 なお、被験者の負担軽減のため、血管造影(IA-DSA)については、発症日より3ヶ月以内に実施された検査結果を用いることができることとする。九州大学病院以外の施設で実施された検査については、撮影フィルムおよび検査報告書のコピーを入手し、カルテ並びに臨床研究記録に保存するものとする。	被験者への侵襲低減のため追加
P28(P31)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (2) 被験者の選定基準及び除外基準 <患者選定に必要な検査項目(治療前4日までに施行)>	(1)全身PET (2)頭部・胸部・腹部CT (3)眼底検査 (4)上部消化管内視鏡 (5)ジピリダモール負荷心筋シンチ (6)クレアチニン・クリアランス (7)ICG15分値 (8)子宮頸部細胞診	(1)全身PET (2)頭部・胸部・腹部CT (3)眼底検査 (4)上部消化管内視鏡 (5)ジピリダモール負荷心筋シンチ (6)クレアチニン・クリアランス (7)ICG15分値 (8)子宮頸部細胞診 (9)聴活量、一秒率 (10)12誘導心電図、心エコー (11)PSA-ACT(男性のみ)、便潜血 (12)直腸診 (13)各種ウイルス検査(HBc抗原、HCV抗体、HIVスクリーニング)	被験者への侵襲低減のため追加
P33(P36)	(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 (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 (2)感染の拡大	一(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。	一(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12(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。	除外項目の変更を反映

FGF遺伝子治療臨床研究

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	改訂後の記載	修正理由
P35(P38)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 ⑤ 予想される副作用及びその対処方法 E.有害事象等重大事態発生時の報告等について: 1) 重大事態発生の対応・報告手順(別紙4) 3行目	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。	高度先端医療センターならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う。	整備
P38(P41)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 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 C.臨床研究の中止判定基準 (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。 9-9行目	5. 高度の肝機能障害(ALT, AST >100U/L) 6. 高度の腎機能障害(Cr>3.0 mg/dl)	5. 高度の肝機能障害(ALT, AST >100U/L) 6. 高度の腎機能障害(Cr>3.0 mg/dl)	誤記
P39(P42)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 ⑦ 症例記録に関する記録用紙等の様式 1-2行目	1部は九州大学病院臨床研究センターに	1部は九州大学病院高度先端医療センターに	整備
P41(P44)	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	(記載無し)	② 中華人民共和国(以下、中国)におけるSeV- β -hFGF2を用いた糖尿病性下肢壊疽に対する治療 本臨床研究の外部協力者であるティナベック株式会社は、本臨床研究で使用するSeV- β -hFGF2を中国固有製薬企業である北京医薬集団有限公司(北京市・へ徒街導出した)ティナベック社プレスリリース(http://www.doavet-corp.com/041201.pdf)、北京医薬集団はSeV- β -hFGF2を糖尿病性下肢壊疽へ適応することを計画しており、2007年2月に国家食品藥品監督管理局(SFDA)へ第II相臨床試験の実施申請を完了している。	最新の情報に反映
P41(P45)	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 (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)	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 萩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。	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 萩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。引き続き、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)が実施され、2007年6月14日付で終了したことが公表された。	最新の情報に反映
P42(P45)	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 (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)	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 Ib)への遺伝子治療臨床研究	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 Ib)への遺伝子治療臨床治療	誤記
P42(P45)	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 (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)	(記載無し)	④ FGF-1を発現するプラスミド(NV1-FGF)による臨床治療 米国における本治療では重症虚血脚が対象とされ、第II相試験では用量依存性に有意な疼痛の軽減、潰瘍サイズの減少、TcPO2の改善、ABI値の上昇が認められた(54)。この結果を受け、欧州で第III相試験が107例に対する多施設プラセボ対照二重盲検試験としてSanofi-Aventis社により実施された。その結果、第III相試験で認められた評価項目での改善は得られなかったが、下肢切断率に関する評価ポイント(主要エンドポイント)で有意な改善効果が得られたと報道された(下肢切断率、プラセボ=55.4% vs. コホート=37.0%、2006年3月12日ロイター)。同社はこの結果を受け、第III相試験を準備している(2007年6月現在)。	最新の情報に反映

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	改訂後の記載	修正理由
P42 (P45)	10. 当該遺伝子治療臨床研究に関する国内外の研究状況 (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)	<p>⑤FGF-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。</p> <p>(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(54)。最近180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(55)。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、運動耐用量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: 56)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。</p>	<p>⑥FGF-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。</p> <p>(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(55)。最近180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(56)。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、運動耐用量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: 57)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。</p>	<p>整備</p>
P42 (P48)	10. 当該遺伝子治療臨床研究に関する国内外の研究状況 (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)	<p>⑥FGF-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Selkera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、全例で左室駆出率が約10%程度改善することが報告されている(57)。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58)。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)。</p>	<p>⑦FGF-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Selkera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、全例で左室駆出率が約10%程度改善することが報告されている(58)。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59)。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)。</p>	<p>整備</p>

FGF遺伝子治療臨床研究

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	改訂後の記載	修正理由
P43-44 (P48)	12. その他必要な事項	<p>(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、内規 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程 別紙10:九州大学病院個人情報保護規程 別紙11:九州大学個人情報開示等取扱規程</p>	<p>(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、内規 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程 別紙10:九州大学病院個人情報保護規程 別紙11:九州大学個人情報開示等取扱規程 別紙12: 退縮「虚質新生遺伝子治療臨床研究に参加される患者さんへ」 【退縮・慎重に関わる懸念の対応性に関するご説明】 別紙13 安全性情報「本遺伝子治療臨床研究に関して発生した有害事象一覧」</p>	<p>遺伝子治療臨床研究 審査専門委員会の指 示を反映</p>