

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
同意説明 文書				
P46,P73,P75,P102 (P49,P76,P78,P105)		第9版(作成日:平成18年 6月 27日)	第10版(作成日:平成19年 7月 23日)	整備
P47,P76 (P50,P79)	【遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師】 分担研究医師	小野原俊博(九州大学病院第2外科)	伊東啓行(九州大学病院第2外科)	異動
P50,P79 (P53,P82)	【現在研究が始まっている他の類似の治療法について】 2)肝細胞増殖因子(HGF)による遺伝子治療	肝臓の細胞を増殖させるHGFというタンパク質には、血管を造り出す作用もあることが知られており、このHGFの遺伝子により同様の治療を行うものです。この治療法は大阪大学医学部附属病院で行われ、一部の患者さんで痛みが軽くなるなどの効果が報告されています。既に第一・二相試験が終了し、安全性が確認されたことから、現在、国内の複数の施設で第三相試験が開始されています(第三相試験は大阪大学医学部附属病院では行われていないのでご注意ください)。	肝臓の細胞を増殖させるHGFというタンパク質には、血管を造り出す作用もあることが知られており、このHGFの遺伝子により同様の治療を行うものです。この治療法は大阪大学医学部附属病院で行われ、一部の患者さんで痛みが軽くなるなどの効果が報告されています。既に第一・二相試験が終了し、安全性が確認されたことから、現在、国内の複数の施設で第三相試験が開始されています(第三相試験は大阪大学医学部附属病院では行われていないのでご注意ください)。2007年6月14日付で、この第三相試験は終了しています。	最新の情報に整備
P50,P79 (P53,P82)	【現在研究が始まっている他の類似の治療法について】	一方、少数ですが血管新生遺伝子治療について、既にVEGF121(GenVec社)およびDel-1 (Valentis社)という遺伝子を用いた試験結果が最近報告されましたが、残念ながら両者とも効果を得るには至りませんでした。以上のように血管新生療法は色々な方法で始められておりますが、まだ治療を受けた患者さんの数が少なく、また試験が終了したのも効果を得るには至っておりません。	一方、少数ですが血管新生遺伝子治療について、既にVEGF121(GenVec社)およびDel-1 (Valentis社)という遺伝子を用いた試験結果が最近報告されましたが、残念ながら両者とも効果を得るには至りませんでした。2006年にSangart-Aventis社が欧州で実施した遺伝性線維芽細胞増殖因子(FGF-1)を用いた第二相試験の成績が公表されました。それによると、世界で初めて下肢切断の症例が有意に抑制されたことが示されています。現在、より多くの患者さんを対象にした第三相試験の準備中です。 以上のように血管新生療法は色々な方法で始められておりますが、まだ治療を受けた患者さんの数が少なく、また試験が終了したのも必ずしも十分な効果を得るには至っておりません。	最新の情報に記載整備、およびより適切に記載整備
P51,P80 (P54,P83)	【治療の実施方法と注意事項】 (2)治療に参加できない方	[本臨床研究に参加できない方] 1) 40歳未満の方 2) 重いアレルギーを有するか、有したことがある方 3) がんを有するか、有している疑いがある方 4) 糖尿病性網膜症を有する方 5) 慢性人工透析を受けている方 6) 心臓あるいは肝臓あるいは腎臓に重い障害を有する方 7) 慢性関節リウマチなどの重い炎症性の病気を有する方 8) 過去5年以内にがんの手術を受けた方 9) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞を起こした方 10) 血液疾患を有する方 11) アルコール依存、薬物依存の方 12) 妊娠中、あるいは妊娠が疑われる方 13) 研究に参加することにより不利益を受けると予測される方 14) あなたのご家族が、研究の参加に同意しない方 15) その他の理由により研究に参加することが不適当であると判断される方	[本臨床研究に参加できない方] 1) 40歳未満の方 2) 脚に潰瘍が存在する場合、皮下組織を越えて骨や関節が露出している方 3) 重いアレルギーを有するか、有したことがある方 4) がんを有するか、有している疑いがある方 5) 糖尿病性網膜症など、眼に浮腫や血管の増生を起す病気を有する方 6) 慢性人工透析を受けている方 7) 心臓あるいは肝臓あるいは腎臓に重い障害を有する方 8) 慢性関節リウマチなどの重い炎症性の病気を有する方 9) 過去5年以内にがんの手術を受けた方 10) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞を起こした方 11) 血液疾患を有する方 12) アルコール依存、薬物依存の方 13) 妊娠中、妊娠が疑われる、あるいは授乳中の方 14) 臓器移植などのために免疫抑制療法を受けている方 15) HIV(ヒト免疫不全ウイルス)抗体が陽性の方 16) 研究に参加することにより不利益を受けると予測される方 17) あなたのご家族が、研究の参加に同意しない方 18) その他の理由により研究に参加することが不適当であると判断される方	除外基準の改訂を反映

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
P80,P88 (P63,P92)	【本臨床研究にあたって注意して頂きたいこと】 (1)必要な検査について	各時点の検査項目と1回あたりの採血量を次頁に示しますが、1回あたりの目安となる採血量は投与日から投与後14日までは40.5mLから28.5mLで計142.5mL、それから6ヶ月までは月1回17.5mLです。濃瘍をお持ちの患者さんと、細菌感染が陽性となった場合は、治療前の検査ではさらに10mLの採血が必要になります。	各時点の検査項目と1回あたりの採血量を次頁に示しますが、1回あたりの目安となる採血量は投与日から投与後14日までは40.5mLから28.5mLで計142.5mL、それから6ヶ月までは月1回17.5mLです。濃瘍をお持ちの患者さんと、細菌感染が陽性となった場合は、治療前の検査ではさらに10mLの採血が必要になります。 ただし、この採血量は原則的な目安です。先進医療適応詳細委員会が観察の経緯を指示する場合など、必要に応じて適宜追加されることがあります。	第1ステージでの経験から、より適切に記録整備
P61,90(P64, P93)	検査スケジュール	変更内容は、「検査内容変更の概要」参照		被験者の利便性を考慮
P63, 92(P66, P95)	【本臨床研究によって起り得る副作用】 1. 本臨床研究において、特に見られる可能性のある副作用 1)筋肉内注射の操作に伴う、起こりえる可能性のある副作用 (2)感染の拡大	下肢に潰瘍がある患者さんの場合、潰瘍部に細菌感染がないかどうかの検査を行います。細菌感染が検出された場合、血液中に細菌が入り込んでいないかどうかの検査を行います。血液中に細菌が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になることを御承知置き下さい。細菌感染が潰瘍部に限局され血液中に存在しない場合、抗生物質の予防的投与を行い臨床研究を始めることは可能です。ただしこの場合、注射や血流が増えることが原因で血液中に細菌が入り込む危険性(これを「敗血症」いいます)があります。敗血症は全身の臓器障害の原因となり命に関わる危険性もありますので、不安な場合は臨床研究を辞退することも自由です。臨床研究に参加なさった後、仮に敗血症に罹患した場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。	下肢に潰瘍がある患者さんの場合、潰瘍部に細菌感染がないかどうかの検査を行います。細菌感染が検出された場合、血液中に細菌が入り込んでいないかどうかの検査を行います。血液中に細菌が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になることを御承知置き下さい。細菌感染が潰瘍部に限局され血液中に存在しない場合、抗生物質の予防的投与を行い臨床研究を始めることは可能です。ただしこの場合、注射や血流が増えることが原因で血液中に細菌が入り込む危険性(これを「敗血症」いいます)があります。敗血症は全身の臓器障害の原因となり命に関わる危険性もありますので、不安な場合は臨床研究を辞退することも自由です。臨床研究に参加なさった後、仮に敗血症に罹患した場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。 下肢に潰瘍がある患者さんの場合、別途に用意した同意・説明文書をもとにさらにご説明を致します。	症例登録番号103に発生した重大事象報告に関して、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の指示を反映
P12 P66, 95(P70, P99)	2. 利益相反に対する九州大学の対応 2-1)本臨床研究に関わる研究関連組織(企業)について (附記)本臨床研究に関係する第三者チェック機関: イービーエス株式会社(ホームページ: http://www.ebs.co.jp)	イービーエス株式会社は第三者機関として、本臨床研究が法律や規制などに則って適切に実施されているかについて、監視する業務を担当しています。具体的には、本臨床研究が厚生労働省の定める新GCP等関連法規に準拠し、治験実施計画書及び本臨床研究に関する業務手順書を守って行われているかを確認し、本臨床研究の客観性を担保し、信頼性を向上させることを責務としています。	イービーエス株式会社は第三者機関として、本臨床研究が法律や規制などに則って適切に実施されているかについて、監視する業務を担当しています。具体的には、本臨床研究が厚生労働省の定める新GCP等関連法規に準拠し、治験実施計画書及び本臨床研究に関する業務手順書を守って行われているかを確認し、本臨床研究の客観性を担保し、信頼性を向上させることを責務としています。	整備
P66, 95(P70, P99)	2. 利益相反に対する九州大学の対応 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	江頭健輔助教、そして小野原俊博第2外科講師	江頭健輔助教、そして伊東賢行第2外科講師	呼称改変と異動を反映
P72,P101 (P75,P104)	【疑問点や質問について】	(治療法、検査、副作用に関わる疑問・御相談) 九州大学病院 消化器・総合外科(第2外科) 総括責任者:前原喜彦 分担研究者:小野原俊博 電話:092-642-5462(内線5462)	(治療法、検査、副作用に関わる疑問・御相談) 九州大学病院 消化器・総合外科(第2外科) 総括責任者:前原喜彦 分担研究者:伊東賢行 電話:092-642-5462(内線5462)	異動
P73(P76)	同意書	2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認致しました。 1)私は強いアレルギーを持っておりません。また既往もありません。 2)私は慢性人工透析を受けておりません。 3)過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けたことはありません。 4)最近8ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往はありません。 5)私には臨床研究の概要は十分に理解できました。 6)私はアルコール依存、薬物依存症ではありません。 7)(女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性はありません。	2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認致しました。 1)私は強いアレルギーを持っておりません。また既往もありません。 2)私は慢性人工透析を受けておりません。 3)過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けたことはありません。 4)最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往はありません。 5)私には臨床研究の概要は十分に理解できました。 6)私はアルコール依存、薬物依存症ではありません。 7)(女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性、または授乳中はありません。 8)私は免疫抑制薬法を受けていません。 9)私は血漿新生療法に罹患し、30日以内に他の治療や臨床研究に参加していません。	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
P102(P105) P13	同意書	<p>2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認致しました。</p> <p>1) 私は強いアレルギーを持っておりません。また既往もありません。</p> <p>2) 術前検査にて私は癌関連検査が全て陰性であることが確認されました。</p> <p>3) 私には糖尿病性網膜症はないと診断されました。</p> <p>4) 私は慢性人工透析を受けておりません。</p> <p>5) 術前検査にて重症の心機能障害がないことが確認されました。</p> <p>6) 術前検査にて重症の肝機能障害がないことが確認されました。</p> <p>7) 術前検査にて重症の腎機能障害がないことが確認されました。</p> <p>8) 私には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)はないと診断されました。</p> <p>9) 過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けたことはありません。</p> <p>10) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往はありません。</p> <p>11) 術前検査にて貧血など血液疾患がないことが確認されました。</p> <p>12) 私はアルコール依存、薬物依存症ではありません。</p> <p>13) (女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性はありません。</p>	<p>2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認致しました。</p> <p>1) (潰瘍がある方のみ)私の下肢の潰瘍は、皮下組織を越えていないと診断されました。</p> <p>2) 私は喘息の重症発作など、生命に関わる強いアレルギーを持っておりません。またその既往もありません。</p> <p>3) 術前検査にて私は癌関連検査が全て陰性であることが確認されました。</p> <p>4) 私には増殖性糖尿病性網膜症、6ヶ月以内の網膜静脈閉塞症、加齢関連性症など、増殖性の眼内血管新生を伴う疾患あるいは黄斑部に浮腫などの異常はないと診断されました。</p> <p>5) 私は慢性人工透析を受けておりません。</p> <p>6) 術前検査にて重症の心機能障害や心不全がないことが確認されました。</p> <p>7) 私は重症不整脈はないと診断されました(またはペースメーカーあるいは薬物療法により症状が安定していると診断されました)。</p> <p>8) 術前検査にて急性に進行している肝機能障害がないことが確認されました。</p> <p>9) (慢性肝炎と診断された方のみ)私の肝炎の状態は、除外基準に抵触しないと判断されました。</p> <p>10) (肝硬変と診断された方のみ)私の肝硬変の状態は中等度あるいは重度ではないと診断されました。</p> <p>11) 術前検査にて重症の腎機能障害がないことが確認されました。</p> <p>12) 私には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)はないと診断されました。あるいは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)に罹患していると診断されステロイド投与を受けていますが、一定期間の減量でも活動性は証明できないと診断されました。</p> <p>13) 該当する方のみ(私は以前、活動性の炎症性疾患(膠原病、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎など)に罹患していると診断され、現在も投与を受けていますが、免疫抑制剤は使用していません。またステロイド投与を受けていますが、一日量は10 mg以内であり、さらに一定期間の減量でも活動性は証明できないと診断されました)。</p> <p>14) 過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けたことはありません。</p> <p>15) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往はありません。</p> <p>16) 術前検査にて貧血など血液疾患がないことが確認されました。</p> <p>17) 私はアルコール依存、薬物依存症ではありません。</p> <p>18) (女性のみ)私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性、または授乳中ではありません。</p> <p>19) 私は免疫抑制療法を受けていません。</p> <p>20) 私は抗HIV抗体が陰性であると診断されました。</p> <p>21) 私は血管新生療法に限らず、30日以内に他の治療や臨床研究に参加していません。</p>	除外項目の変更を反映
P108(P112)	(3) 総括責任者及び主な分担研究者の経歴	分担研究者: 小野原 俊博(おの はら としひろ) (以下略)	分担研究者: 伊東 啓行(いとう ひろゆき) (以下略)	異動を反映して改訂
P109(P113)	(3) 総括責任者及び主な分担研究者の経歴	分担研究者: 江頭 健輔(えがしら けんすけ) (1)略歴 現職: 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 助教授(中略) 2005 年10月 1日 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 助教授	分担研究者: 江頭 健輔(えがしら けんすけ) (1)略歴 現職: 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 准教授(中略) 2005年10月 1日 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 准教授	呼称改定

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
P113(P117)	(4) 参考文献リスト	<p>54. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 36:1239-1244, 2000.</p> <p>55. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. <i>Lancet.</i> 359:2053-2058, 2002.</p> <p>56. Simons M, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. <i>Circulation.</i> 105:786-793, 2002.</p> <p>57. Selike FW, Laham RJ, Edelman ER, et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. <i>Ann Thorac Surg.</i> 65:1540-1544, 1998.</p> <p>58. Ruel M, Laham RJ, Parker JA, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy with fibroblast growth factor 2 protein. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 124:28-34, 2002.</p>	<p>54. Giamberini AJ, Unger EF, Miller KA, et al. Naked plasmid DNA encoding fibroblast growth factor type 1 for the treatment of end-stage unreconstructible lower extremity ischemia: preliminary results of a phase I trial. <i>J Vasc Surg.</i> 35:930-936, 2004.</p> <p>55. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 36:1239-1244, 2000.</p> <p>56. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. <i>Lancet.</i> 359:2053-2058, 2002.</p> <p>57. Simons M, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. <i>Circulation.</i> 105:786-793, 2002.</p> <p>58. Selike FW, Laham RJ, Edelman ER, et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. <i>Ann Thorac Surg.</i> 65:1540-1544, 1998.</p> <p>59. Ruel M, Laham RJ, Parker JA, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy w</p>	<p>最新論文を追加</p>
別紙	別紙	なし	別紙12 および 別紙13 を追加	遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の指示を反映

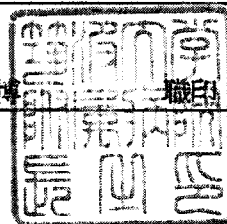
P14

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成19年10月31日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名称	筑波大学附属病院 TEL:029-853-3900 FAX:029-853-3904
	代表者	筑波大学附属病院
	役職名・氏名	病院長・山田 信博



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
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	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科・講師 代理・副総括責任者 小野寺 雅史


遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成13年9月17日

(申請年月日)

研究の名称	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
研究実施期間	平成14年3月14日 から 平成22年3月13日 (8年間)

総括責任者	所属部署の所在地	茨城県つくば市天王台1丁目1-1	〒305-8575
	所属機関・部局・職	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科 講師	
	氏名	小野寺 雅史 (代理・副総括責任者)	
実施の場所	所在地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1	〒305-8576
	名称	筑波大学附属病院	
	連絡先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 TEL: 029-853-3900、FAX: 029-853-3904	
総括責任者の以外研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	小野寺 雅史	筑波大学人間総合科学研究科・講師	ウイルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析
	小島 寛	筑波大学人間総合科学研究科・准教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)
	須磨崎 亮	筑波大学人間総合科学研究科・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)
	長谷川 雄一	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
	向井 陽美	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
	大越 靖	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
	福島 敬	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (小児科)
	大塚 藤男	筑波大学人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
	野口 雅之	筑波大学人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
	松井 良樹	筑波大学人間総合科学研究科・助教授	末梢血単核球分離・細胞保存
	金子 新	筑波大学人間総合科学研究科・講師	遺伝子導入細胞の動態解析
	中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導
大津 真	東京大学医科学研究所・助教	ウイルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析	
坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定 (内科)	
大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定 (内科)	
上田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定 (小児科)	
小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定 (小児科)	
加藤 俊一	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定 (小児科)	

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	別紙 (筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見) のとおり		
	審査委員会の長の職名	氏名	
	筑波大学人間総合科学研究科・教授	赤座 英之	

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	<p>本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法 (DLT) の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病 (GVHD) の際にはガンシクロビル (GCV) を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHD の沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の3点に要約される。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われる DLT において、レトロウイルスベクターによる HSV-TK 遺伝子導入ドナーT細胞が患者にとって安全であるのか。 2. 上記遺伝子導入 T細胞が患者体内で治療効果を示すのか。 3. 上記遺伝子導入 T細胞が GVHD 発症の際に、GCV の投与により患者体内で死滅し、それにより GVHD が沈静化するのか。 		
対象疾患	<p>本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療として DLT が考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病 (慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。</p>		
変更時期	平成19年4月1日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 研究実施期間の延長 2. 所属部局名の変更 3. 7-1-2 「患者に投与する物質の純度および安全性」における RCR テストの変更 4. 9-2-2 「再発の定義」の変更 5. 9-5-3 「遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与、ならびに他の抗白血病療法の併用」として繰り返し投与の追加 6. 9-5-5-3 「RCR の危険性」に本院における安全性を追加 7. 9-5-6-1-1 「患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前」の第4項の修正 8. 9-5-6-1-2 「患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後」の第2項の修正 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり

	<p>9.9-5-6-1-3 「造血器悪性腫瘍治療の評価方法」を具体的に修正</p> <p>10.別添1-1「説明および同意書(患者用)」に最新の情報を追記</p> <p>11.別添1-2「説明および同意書(患者繰り返し投与用)」として再度同意を得る</p> <p>12.別添3「個人情報関係」を追加</p> <p>13.別添9「DLT治療効果の判定基準」の変更</p> <p>14.別添10「当該遺伝子治療RCR検査結果」を追加</p>	<p>9.別紙1のとおり</p> <p>10.別紙1のとおり</p> <p>11.別紙1のとおり</p> <p>12.別紙1のとおり</p> <p>13.別紙1のとおり</p> <p>14.別紙1のとおり</p>	<p>9.別紙1のとおり</p> <p>10.別紙1のとおり</p> <p>11.別紙1のとおり</p> <p>12.別紙1のとおり</p> <p>13.別紙1のとおり</p> <p>14.別紙1のとおり</p>
<p>変更理由</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 遺伝子治療の有効性並びに対象患者の基準を明確にすることを目的に、対象症例を増やしデータを集積する必要があるため。 2. 大学院博士課程の改組再編に伴い総括責任者等の所属を「人間総合科学研究科」へ変更する。 3. 現在、野性型ウイルス(RCR)の検出はS⁺L⁻テスト、Env PCR および逆転写酵素測定により行われているが、S⁺L⁻テストはその結果が得られるまでおよそ1ヶ月かかり、その期間中に患者病状が悪化し、治療のタイミングを逸することが多い。このため、今後はS⁺L⁻テストは行わず、その結果を待たず、1週間程度で結果が得られる Env PCR および逆転写酵素の測定結果を基に治療を開始する。これは、現在まで当院で実施した前臨床研究の2回及び8症例に対する9回の遺伝子導入細胞の調整においてRCRを検出しておらず、また、治療に使用するウイルス上清は事前にS⁺L⁻テストで安全性を確認したもので、さらには同一の遺伝子治療臨床研究を行っているイタリア H.S. Raffaele 研究所においても Env PCR の結果をもって治療を開始していることによる。 4. より治療効果が期待できる分子再発などの早期再発例を含めるため。 5. 遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与基準を明確にするため。現行の治療計画書には遺伝子導入ドナーリンパ球の再投与に関する記載がなく、その方針を明確にするため。 6. 現在までに行った遺伝子導入操作にて野性型ウイルス(RCR)が存在しないことを明確に表示するため。 7. 3と同様の理由。 8. 3と同様の理由。 9. 治療効果の判定基準を明確にするため。 10. 遺伝子治療の現状を明確に患者に示すため。 11. 繰り返し投与の際も、再度、治療に関する同意を得るため。 12. 全ての患者ならびにドナーの個人情報は「国立大学法人筑波大学個人情報保護管理規則」に基づいて管理されるため。 13. 治療効果の判定基準を明確にするため。 14. 遺伝子導入の前後にRCRの検査を行い患者の経過を観察するため。 		

今後の研究計画	上記変更内容を含む遺伝子治療臨床研究計画書をもとに遺伝子治療を進める。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	平成 18 年 10 月 23 日付けで、5 症例に対する臨床経過等を本遺伝子治療の中間報告として作成（別紙 2）し、厚生労働省へ報告して以降、特になし

(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。

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新旧対照表

(新)

(旧)

(筑波大学・平成19年10月)

1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書

(1) 研究実施期間

平成14年3月14日から平成22年3月13日(8年間)

(承認日)

- 遺伝子治療の有効性並びに対象患者の基準を明確にすることを目的に、対象症例を増やしデータを集積する必要があるため研究実施期間を延長する。

(2) 総括責任者等の所属の変更

「人間総合科学研究科」

- 総括責任者等の所属を大学院博士課程の改組再編に伴い変更

(3) 総括責任者以外の研究者

小野寺 雅史 筑波大学・人間総合科学研究科・講師 ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入

1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書

(1) 研究実施期間

平成14年3月14日から平成17年3月13日(3年間)

(承認日)

(2) 総括責任者等の所属の変更

「基礎医学系」・「臨床医学系」

(3) 総括責任者以外の研究者

小野寺 雅史 筑波大学・臨床医学系・講師 ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条

		条件の設定および遺伝子 導入細胞の動態解析			件の設定および遺伝子導 入細胞の動態解析
小島 寛	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>准教授</u>	患者の選定、患者への 説明および同意の取得、治 療効果の判定（内科）		小島 寛	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>助教授</u> 患者の選定、患者への説 明および同意の取得、治療 効果の判定（内科）
須磨崎 亮	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>教授</u>	患者の選定、患者への 説明および同意の取得、治 療効果の判定（小児科）		松井 陽	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>教授</u> 患者の選定、患者への説 明および同意の取得、治療 効果の判定（小児科）
長谷川 雄一	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	内科的診療（内科）		長谷川 雄一	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u> 内科的診療（内科）
向井 陽美	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	内科的診療（内科）		向井 陽美	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u> 内科的診療（内科）
大越 靖	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	内科的診療（内科）			
福島 敬	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	内科的診療（小児科）		須磨崎 亮	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>助教授</u> 内科的診療（小児科）
				福島 敬	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u> 内科的診療（小児科）
				清水 崇史	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u> 内科的診療（小児科）
大塚 藤男	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>教授</u>	移植片対宿主病の診断		大塚 藤男	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>教授</u> 移植片対宿主病の診断
野口 雅之	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>教授</u>	移植片対宿主病の診断		野口 雅之	筑波大学・ <u>基礎医学系</u> ・ <u>教授</u> 移植片対宿主病の診断
松井 良樹	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>助教授</u>	末梢血単核球分離・細 胞保存		松井 良樹	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>助教授</u> 末梢血単核球分離・細胞 保存
				大津 真	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u> ウィルスベクターの安全 管理・PCR を用いた遺伝子 導入細胞のクロナリティの 解析
金子 新	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	遺伝子導入細胞の動態		金子 新	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u> 遺伝子導入細胞の動態解

		解析			析
中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導	中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導
大津 真	東京大学医科学研究所・助教	ウィルスペクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析			
坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定 (内科)	坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定 (内科)
大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定 (内科)	大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定 (内科)
土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定 (小児科)	土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定 (小児科)
小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定 (小児科)	小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定 (小児科)
加藤 俊一	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定 (小児科)	加藤 俊一	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定 (小児科)
2 遺伝子治療臨床研究実施計画書			2 遺伝子治療臨床研究実施計画書		
(1) <u>7-1-2</u> . 患者に投与する物質の純度および安全性			(1) <u>8-1-2</u> . 患者に投与する物質の純度および安全性		
患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清はウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血T細胞培養に際してはドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に関しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に3%ドナー自己血漿を含む培地で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細			患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清はウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血T細胞培養に際してはドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に関しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に3%ドナー自己血漿を含む培地で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細		