

時期 評価項目	登録時	投与日		観察期 (6ヶ月)								
		投与前	投与後	1週間後 ±3日	3週間後	5週間後	9週間後	3ヶ月後 ±7日	4ヶ月後	5ヶ月後	6ヶ月後 ⁴⁾ ±7日	
問診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
被験者の適格性調査	○											
文書同意取得	○ ¹⁾											
登録票	○ ²⁾											
負荷試験	○											
有効性評価	血管内エコー	△ ³⁾	△	△								△
	血管造影	○	○	○								○
	QOL		○ ⁵⁾						○			○
安全性評価	臨床検査	○			○				○			○
	免疫学的検査 ⁶⁾	△			△							
	心エコー	○			○							○
	血流ドップラー	○			○							○
	胸部X線	○			○							○
	有害事象				←○→							

^{1) 2)} 同意取得後、「15.4 被験者の登録」に従い、被験者の選択・登録を行う。

³⁾ △は可能な限り検査を行う。

⁴⁾ 臨床研究中止時を行う

⁵⁾ 投与日の1週間前以内に実施した結果を使用できる。

⁶⁾ 免疫学的検査においては血清サイトカイン、ケモカイン濃度を臨床研究登録時、NF-κB デコイ投与 1, 3, 7 日後に実施する為、血清を可能な限り採取する。

6.2 被験者背景

以下の項目について調査し、症例報告書に記載する。

(1) 被験者の同意取得状況

- 1) 被験者イニシャル
- 2) 被験者識別コード
- 3) 同意者（被験者本人）
- 4) 同意取得日

(2) 被験者背景

- 1) 性別
- 2) 年齢、体重
- 3) 診療区分（外来・入院）
- 4) 診断名
- 5) 現病歴（罹病期間）
- 6) 基礎疾患・合併症・過去の病歴（特に心血管）
- 7) アレルギー・薬剤歴
- 8) 手術歴・血管拡張術及びバイパス術を含む過去の手術歴

6.3 臨床研究薬の投与状況、併用薬剤、併用療法の内容

6.3.1 臨床研究薬の投与状況

臨床研究実施責任者または分担医師は、投与日、投与量、投与部位を症例報告書に記載する。
未使用臨床研究薬は、臨床研究薬管理者を通して臨床研究実施責任者に返却する。

6.3.2 併用薬剤

臨床研究登録時から臨床研究終了時（6ヶ月後）または中止時まで使用した併用薬剤について、その薬剤名、1日投与量、投与期間を症例報告書に記載する。

6.3.3 併用療法の内容

臨床研究登録時から臨床研究終了時（6ヶ月後）または中止時まで実施した併用療法について、その内容、実施期間を症例報告書に記載する。

6.4 負荷試験

臨床研究登録時に、負荷試験（トレッドミル運動負荷試験、エルゴメーター負荷試験、運動負荷心筋シンチグラフィなど）で、心筋虚血の存在を確認し、その結果を症例報告書に記載する。

6.5 有効性評価のための観察・検査項目

以下の項目について観察・検査を実施し、その結果を症例報告書に記載する。なお、観察・検査スケジュールは表2に従う。

6.5.1 血管造影

血管造影を臨床研究登録時、NF- κ B デコイ投与日（投与前、投与後）、6ヶ月後 \pm 7日（168日 \pm 7日）に実施し、QCAを測定する。

6.5.2 血管内エコー（IVUS）

血管内エコーを臨床研究登録時、NF- κ B デコイ投与日（投与前、投与後）、6ヶ月後 \pm 7日（168日 \pm 7日）に可能な限り実施し、%plaque areaを測定する。

6.5.3 QOL（SF-36）

QOLをNF- κ B デコイ投与日（投与日の一週間前以内に実施した結果を使用できる）、投与3ヵ月後 \pm 7日（84日 \pm 7日）、6ヶ月後 \pm 7日（168日 \pm 7日）に実施する。

6.6 安全性評価のための観察・検査項目

以下の項目について観察・検査を実施し、その結果を症例報告書に記載する。なお、観察・検査スケジュールは表2に従う。

【臨床検査】

以下の実施時期、検査項目に従い、臨床検査を実施し、症例報告書に記載する。

〔実施時期〕

臨床研究登録時（被験者登録から投与開始日までの期間）

NF- κ B デコイ投与1週後 \pm 3日（7日 \pm 3日）、3ヶ月後 \pm 7日（84日 \pm 7日）、6ヵ月後 \pm 7日（168日 \pm 7日）または中止時

〔検査項目〕

血液学的検査：赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、血沈、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、LD(LD₁,LD₂,LD₃,LD₄,LD₅)、総ビリルビン、CK(CK-BB,CK-MB,CK-MM)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、血清電解質（Na,K,Cl）、CRP

尿検査：尿蛋白、糖、潜血、ケトン、pH、尿沈渣（赤血球、白血球、上皮細胞、円柱）

便検査： 便ヘモグロビン

当医療機関の基準域から逸脱した検査値を「異常値」として扱い、症例報告書の「異」に○印を付ける。臨床的に問題と考えられる検査値の異常変動がみられた場合は異常変動「有」とし、コメントを症例報告書に記載する。また、異常変動を認めた場合は、原則として投与前値に復するまで追跡する。

【免疫学的検査】

臨床研究登録時、NF- κ B デコイ投与 1, 3, 7 日後に血清をできる限り採取して、九州大学に送付し、血清サイトカイン濃度、血清ケモカイン濃度(MCP-1, IL-8, RANTES, 可溶性 VCAM-1, IL-1 β , TNF α , IL-6 など)を九州大学にて一括して測定する。

【被験者の安全性確保の為にを行う検査】

心エコー・血流ドップラー・胸部 X 線を臨床研究登録時、NF- κ B デコイ投与 1 週後 \pm 3 日(7 日 \pm 3 日)、6 ヶ月後 \pm 7 日(168 日 \pm 7 日)に行う。

【有害事象】

NF- κ B デコイ投与日(投与後)、NF- κ B デコイ投与 1, 3, 5, 9 週後、3, 4, 5, 6 ヶ月後に、臨床研究薬の投与中あるいは投与後の有害事象の有無を問診により調査し、症例報告書に記載する。また、その詳細についても「7. 有害事象」に従い、継続して調査し、症例報告書へ記載する。

【解剖所見】

万一被験者が死亡にいたった場合、許可の得られた症例すべてにおいて、解剖を行い、詳細な解剖学的検討を導入部位において行う。

7. 有害事象

有害事象とは、臨床研究薬との因果関係の有無に関わらず、臨床研究薬の投与中あるいは投与後に発現する好ましくない、あるいは異常な所見をいい、次のようなものが含まれる。

- ・新たに発現した疾患及び症状
- ・合併症の悪化
- ・事故
- ・検査値の異常変動
- ・投与終了後に発現した好ましくない所見
- ・薬剤相互作用による好ましくない所見
- ・過剰投与(医師の判定による)の影響
- ・濫用の影響
- ・依存性の発現

有害事象の発現の有無に関しては診察時の問診及び診察時以外の被験者からの自発報告に基づいて臨床研究実施責任者または分担医師が判断する。

有害事象が発現した場合には、有害事象名、発現日(臨床検査異常変動の場合は検査日)、重篤度(【重篤度の判定基準】を参照)、処置[なし、あり(ありの場合はその内容)]、有害事象の転帰(【有害事象の転帰】を参照)、臨床研究薬との因果関係(【研究薬との因果関係の判定基準】を参照)を症例報告書の有害事象欄に記載する。また、原則として症状が消失する(臨床検査値に関しては投与前値に復する)まで追跡調査する。

重篤度は、下記の判定基準で臨床研究実施責任者または分担医師が判断する。重篤度とは、薬事法施行規則第 64 条の 5 の 2 に定められた基準であり、具体的には下記の判定基準の 3~8 が「重篤」に該当する。

【重篤度の判定基準】

非重篤

1. 軽 微：薬剤中止または特別な治療なしに軽快するもの
 2. 中等度：重篤でなく且つ、軽微でないもの
- 重 篤：重篤な有害事象
3. 死亡
 4. 障害
永続的または顕著な障害若しくは機能不全に陥る症例
 5. 死亡または障害につながるおそれのある症例
死亡につながるおそれとは、患者が死の危険にさらされていた状態があり、その後に脱却した場合
 6. 治療のための入院または入院期間の延長
検査目的及び有害事象が治癒または軽快しているものの経過観察のための入院・入院期間の延長を除く
 7. 3から6までに掲げる症例に準じて重篤である症例
3から6の結果に至らぬように処置を必要としたような重大事象
 8. 後世代における先天性の疾病または異常
妊娠前または妊娠中の医薬品の暴露により出生児に異常をきたしたと疑われる場合

【有害事象の転帰】

1. 回 復：有害事象が消失した場合。消失日を記入する。
2. 軽 快：有害事象は消失していないが、その程度が減じた場合
3. 未回復：有害事象が消失せず、その程度も減じていない、あるいは悪化した場合
4. 後遺症：有害事象に起因して日常生活に支障を来たす程度の機能不全が起きたと判断した場合
5. 死 亡：死亡日を記入する

有害事象と臨床研究薬との因果関係は、被験者の状態、原疾患、合併症、既往歴、使用薬剤、臨床研究薬投与と有害事象発現までの時間的關係等を勘案して、下記の基準を参考に判定し、必ず判定理由をコメント欄に記載する。有害事象のうち臨床研究薬との因果関係が否定できないもの（因果関係：あり、疑いあり）を副作用、研究薬との因果関係が否定できるもの（因果関係：なし）を偶発症として扱う。

【臨床研究薬との因果関係の判定基準】

1. なし : 投与開始から有害事象発現までの時間的な経過から臨床研究薬との関係はないと考えられる、または有害事象が臨床研究薬以外の原疾患、来院時合併症、他の薬剤等の影響と考えられる場合等。
2. 疑いあり : 投与開始から有害事象発現までの時間的な経過から臨床研究薬との関係が疑われるが、原疾患、来院時合併症、他の薬剤等の影響も否定できない場合等。
3. あり : 投与開始から有害事象発現までの時間的な経過から臨床研究薬との関係があると考えられ、原疾患、来院時合併症、他の薬剤等の影響はないまたはこれらに比較して明らかに臨床研究薬の影響が大きいと考えられる場合等。

なお、有害事象の発現による被験者の入院の有無・理由及び入院期間の延長の有無・理由を症例報告書に記載する。

8. 被験者の治療または評価の打ち切り

8.1 中止基準

臨床研究薬投与期間中に被験者が以下の項目に該当した場合には、臨床研究を中止する。

- (1) 症状の増悪をきたし、他の治療へ変更する必要があると判断された場合
- (2) 有害事象の発現を認め、臨床研究の継続が困難な場合
- (3) 選択基準の逸脱または除外基準に抵触していること、或いは臨床研究実施計画書からの逸脱が臨床研究開始後に判明した場合
- (4) その他、臨床研究実施責任者または分担医師が中止すべきと判断した場合

8.2 被験者の都合による臨床研究の中止

中止基準には該当せず、被験者の判断や自己都合による以下の理由が生じた場合、臨床研究を中止する。

- (1) 被験者からの申し出による同意の撤回
- (2) 転医した場合
- (3) 転居した場合
- (4) 来院しなくなった場合
- (5) その他

8.3 個々の被験者の臨床研究中止時の対応

臨床研究実施責任者または分担医師は、中止の時点でのデータより可能な限り評価を行うとともに、中止の時期、その理由を症例報告書に記載する。また、被験者の都合により臨床研究途中に来院しなくなった場合、手紙や電話等で可能な限り追跡調査し、その理由や服薬状況、有害事象の有無、症状の経過等を、症例報告書に記載する。

9. 評価項目とその関連事項の定義

9.1 有効性に関する評価項目

有効性評価項目の解析で対象とするデータは以下の項目とする。ただし、投与3ヵ月後および投与6ヵ月後の観察・検査日の日付のずれの許容範囲は±7日とする（それぞれ84日±7日、168日±7日）。

- 1) NF-κB デコイ投与日、投与6ヶ月後または中止時の再狭窄のクライテリア
- 2) 臨床研究登録時、NF-κB デコイ投与日、投与6ヵ月後または中止時の血管造影、血管内エコー
- 3) NF-κB デコイ投与日、投与3ヵ月後、6ヵ月後または中止時のQOL。

9.1.1 再狭窄のクライテリア

臨床研究実施責任者または分担医師により評価された再狭窄のクライテリア

- 1) 血管造影：QCAの50%以上の閉塞を再狭窄と見なし、その判定を評価する。
- 2) 血管内エコー：%Plaque areaが50%以上の閉塞を再狭窄と見なし、その判定を評価する。

9.1.2 血管造影

定量的冠動脈造影(QCA)による狭窄率を評価項目とする。

9.1.3 血管内エコー

可能な限り血管内エコーを行い、% plaque areaの値を評価項目とする。

9.1.4 QOL

患者が行ったQOLの結果を評価項目とする。

施されることから、適宜、適当な解析を追加・修正する場合があるが、その際は、報告書にその内容を記載することとする。

11.2 有効性評価項目の解析

11.2.1 再狭窄のクライテリア

①解析項目：血管造影による判定

解析対象集団：有効性解析対象集団

解析方法：NF- κ B デコイ投与日(投与後)、6ヶ月後または中止時のそれぞれについて、投与群ごとにLife-table表及び、Kaplan-Meier法を用いて解析を行う。

②解析項目：血管内エコーによる判定

解析対象集団：有効性解析対象集団

解析方法：NF- κ B デコイ投与日(投与後)、6ヶ月後または中止時のそれぞれについて、投与群ごとにLife-table表及び、Kaplan-Meier法を用いて解析を行う。

11.2.2 血管造影

解析項目：QCA

解析対象集団：有効性解析対象集団

解析方法：臨床研究登録時、NF- κ B デコイ投与日(投与前、投与後)、6ヶ月後または中止時の値の要約統計量を投与群毎に算出する。

また臨床研究登録時から6ヶ月後または中止時の変化量を算出し、その要約統計量を算出する。

11.2.3 血管内エコー

解析項目：%plaque area

解析対象集団：有効性解析対象集団

解析方法：臨床研究登録時、NF- κ B デコイ投与日(投与前、投与後)、6ヶ月後または中止時の値の要約統計量を投与群毎に算出する。

また臨床研究登録時から6ヶ月後または中止時の変化量を算出し、その要約統計量を算出する。

11.2.4 QOL

解析項目：QOL

解析対象集団：有効性解析対象集団

解析方法：NF- κ B デコイ投与日、投与3ヵ月後、6ヵ月後、または中止時のデータをSF-36のデータ解析方法に従い、解析を行う。

11.3 被験者背景の解析

(1) 解析項目

性別^{a)}、年齢^{c)}、体重^{c)}、罹病期間^{c)}、基礎疾患・合併症^{a)}、過去の病歴^{a)}、アレルギー・薬剤歴^{a)}、手術歴^{a)}、血管拡張術及びバイパス術を含む過去の手術歴^{a)}

(a)：分類データ、b)：順序分類データ、c)：計量データ)

(2) 解析対象集団

有効性評価解析対象集団・安全性解析対象集団

(3) 解析方法

a) 分類データ

各分類に含まれる症例数及びその割合を算出する。

b) 順序分類データ

各分類に含まれる症例数及びその割合を算出する。

c) 計量データ

要約統計量（平均値）を算出するとともに、適当に分類した後に各分類に含まれる症例数及びその割合を算出する。

11.4 安全性評価項目の解析

(1) 有害事象

1) 解析項目

有害事象、副作用

2) 解析対象集団

安全性解析対象集団

3) 解析方法

投与群毎について、有害事象及び副作用の項目単位の発現例数、発現率、症例単位の発現例数、発現率をそれぞれ算出する。

(2) 臨床検査値

1) 解析項目

臨床検査値 血液学的検査：赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、血沈、血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、LD(LD₁,LD₂,LD₃,LD₄,LD₅)、総ビリルビン、CK(CK-BB,CK-MB,CK-MM)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、血清電解質(Na,K,Cl)、CRP、尿検査：尿蛋白、糖、潜血、ケトン、pH、尿沈渣（赤血球、白血球、上皮細胞、円柱）便ヘモグロビン

2) 解析対象集団

安全性解析対象集団

3) 解析方法

① 血液学的検査、血液生化学検査（計量データ）の解析方法

臨床研究登録時、終了時または中止時の値の、要約統計量を投与群毎に算出する。また、臨床研究登録時から終了時、または中止時の変化量を投与群毎に算出し、その要約統計量を算出する。

② 尿検査（順序分類データ）の解析方法

臨床研究登録時、終了時または中止時の検査値（－、±、＋、…）の分症例数及び割合を投与群毎に算出する。また臨床研究登録時から終了時までの検査値の推移を二元表を用いて集計する。

12. 目標被験者数と設定根拠

12.1 目標被験者数

24例（1,000 μg 6例、2,000 μg 6例、4,000 μg 6例、8,000 μg 6例）

12.2 必要被験者数の設定に用いた評価項目と検定方法

本臨床研究の目的は、狭心症状を示すもしくは心筋梗塞に陥った患者で冠状動脈の閉塞を示す患者を対象とし、本臨床研究の安全性に加え、ステント留置後の本研究薬1回投与の再狭窄に対する効果の持続性と用量反応性を探索的に観察することである。また患者のQOLに対する影響を合わせて検討することも目的としたものである。したがって、本臨床研究は初期探索的な検討であることから、実施可能な症例数として設定した。

13. 臨床研究実施期間

2002年11月～2003年11月

14. 臨床研究の倫理的実施

14.1 倫理委員会による審議

臨床研究実施に先立ち、当院倫理委員会は、研究実施計画書、被験者への説明・同意文書の記載内容に関して審査を行う。

14.2 倫理の遵守

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施する。

14.3 臨床研究実施計画書の改訂

臨床研究薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他臨床研究を適正に行うに当たって重要な情報を入手した時は、必要に応じて臨床研究実施計画書の改訂を行う。

15. 本臨床研究の安全性の確保

本臨床研究の安全性を確保するため、臨床研究実施責任者または分担医師は被験者の選択時に選択基準及び除外基準に照らして本臨床研究への参加が適切か否かを判断し、臨床研究薬投与開始後は、有害事象の発現の有無に注意して被験者の観察を行う。また、NF- κ B デコイの薬理作用上、各種サイトカインや炎症免疫相当細胞の組織浸潤の再発現する接着分子の遺伝子の転写抑制作用を有するため、被験者の感染症に対しては、特に注意をして観察を行う。

15.1 緊急時の対応

臨床研究薬投与開始後に下記の例が認められた場合には、臨床研究実施責任者または分担医師は適切な処置を行うとともに、臨床研究薬との因果関係の有無にかかわらず、直ちに効果安全性評価委員会に口頭、電話及びFAXのいずれかの手段にて連絡する。

その後、5日以内に臨床研究実施責任者または分担医師は詳細を「重篤な有害事象などに関する報告書」にて効果安全性評価委員会に報告する。

【連絡・報告を要する例】

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡または障害につながるおそれのある症例
- (4) 治療のために入院または入院期間の延長が必要とされる症例
- (5) 上記(1)～(4)に準じて重篤な症例
- (6) 後世代における先天性の疾病または異常
- (7) 悪性腫瘍など
- (8) 発生頻度が異常に高い有害事象

15.2 緊急時の連絡先

九州大学医学部附属病院循環器内科教授	竹下 彰
九州大学医学部附属病院循環器内科講師	江頭 健輔
TEL : 092-642-5368	

【休日・夜間連絡先】 TEL : 092-642-5368

15.3 予想される副作用、臨床検査値異常変動

副作用に関しては、50例に及ぶハーバード大学でのE2F デコイによるヒト臨床試験では確認されていない。本臨床研究では、ウイルス、リボソームなどのベクターを用いないため、デコイ投与による副作用は最低限に軽減されているが、下記の副作用の可能性が想定されている。

NF- κ B デコイが他の組織に導入された場合、免疫反応の低下などステロイドに類似した副作用の可能性はあるが、血管局所への導入で他組織への導入の可能性は極めて低いため、これらの副作用発現の可能性も極めて低い。また、フォスフォロチオネートオリゴの毒性が以前に報告されている。高濃度の長期間のオリゴ投与は、タンパク尿及び尿中白血球出現を伴う腎障害をひき起こすことが動物実験で報告されている。中等度から高濃度のオリゴを連日静脈投与された動物では、肝酵素の増加が報告されている。また、サルにおいてオリゴの急性静脈投与が、おそらく補体の活性化による一過性の血圧低下を引き起こすことも報告されている。これらの副作用は、一過性であり、適切に管理されていれば、問題がないと考えられる。また、このような毒性は、単回大量投与でなく、静脈内への緩やかな投与により避けうると考えられている。また近年、プロ

トロンピン、トロンボプラスティン、出血時間の延長がサルで報告されている。これらの毒性を防ぐため、本ヒト臨床研究では、オリゴはカテーテルで血管局所へ単回投与される。更に、前述したように、本臨床研究の予定投与量の10倍のデコイをサルに静脈内投与した急性毒性に関する安全性検査においても、骨髄検査を含むいかなる異常も認められなかった。

以上の理由により、本臨床研究では、重篤な副作用はないものと想定している。

16. 臨床研究実施計画書の変更等に関する手順

16.1 臨床研究実施計画書の変更

臨床研究の進行中に臨床研究実施計画書の変更の必要性が生じた場合、臨床研究実施責任者は医学専門家と協議し、臨床研究実施計画書の変更が決定された場合には、その変更内容及び理由を効果安全性評価委員会に速やかに連絡する。

変更内容が重大な場合には、その妥当性について各施設の倫理委員会の承認を得るものとする。

16.2 臨床研究の中止

臨床研究実施責任者が医学専門家と協議した結果、臨床研究の途中で臨床研究全体の中止の必要性が生じた場合、臨床研究実施責任者は臨床研究の一時中断を臨床研究分担医師等に速やかに連絡する。その後、臨床研究実施責任者は医学専門家と協議し、正式に臨床研究中止が決定された場合、臨床研究中止の内容と理由を効果安全性評価委員会および臨床研究分担医師等に報告する。

また、効果安全性評価委員会による重篤な有害事象の評価により、臨床研究の中止の提言がなされた場合、臨床研究実施責任者は医学専門家と協議し、臨床研究の継続の可否について判断する。臨床研究の中止の場合、その内容と理由を効果安全性評価委員会および臨床研究分担医師等に報告する。

17. 被験者の秘密保持

症例報告書の作成、取扱いにおいては、被験者の秘密保持に配慮する。被験者はカルテ番号や被験者識別コードで特定し、氏名については略名（イニシャル）を用いる。

18. GCP 関連事項

18.1 臨床研究実施責任者の責務

臨床研究実施責任者の責務を以下に示す。

- (1) 被験者の選定
- (2) 被験者説明文書の作成・改訂
- (3) 被験者の同意の取得
- (4) 被験者に対する医療
- (5) 臨床研究実施計画書の遵守
- (6) 臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の指名・監督
- (7) 倫理委員会への文書提出
- (8) 医療機関の長の指示、決定の遵守
- (9) 臨床研究実施計画書を遵守した臨床研究薬の使用
- (10) 臨床研究実施計画書からの逸脱・変更の禁止並びに逸脱行為の記録
- (11) 原資料に基づく症例報告書の記録
- (12) 臨床研究中の効果安全性評価委員会への報告
- (13) 臨床研究の中止または中断時の被験者への通知と治療
- (14) 臨床研究の実施に係わる必須文書の保存

18.2 記録類の保存

本臨床研究に係わる記録類は、実施医療機関、臨床研究実施責任者で各々保存するものとする。

18.2.1 実施医療機関にて保存する記録類

医療機関においては、以下に示す記録類を、臨床研究の終了後、臨床研究実施責任者が適切に保存するものとする。なお、臨床研究実施責任者は、保存の必要がなくなった場合には、その旨を医療機関の長に報告する。

- (1) 診療録等の原資料（診療録、臨床検査データ）
- (2) 説明・同意文書、その他実施医療機関の従事者が作成した文書またはその写し
- (3) 臨床研究実施計画書、倫理委員会から入手した文書
- (4) 臨床研究薬の管理その他の臨床研究に係わる業務の記録

18.2.2 臨床研究実施責任者にて保存する記録類

臨床研究実施責任者は、以下に示す記録類を永久保存するものとする。

- (1) 臨床研究実施計画書、臨床研究総括報告書、その他臨床研究実施責任者が作成した文書またはその写し
- (2) 症例報告書（臨床研究中または臨床研究終了後の緊急を要する有害事象等に関する報告書を含む）、実施医療機関の長から通知された文書、その他実施医療機関の長または臨床研究実施責任者または分担医師から入手した記録
- (3) 監査、その他の臨床研究依頼及び管理に係わる業務の記録
- (4) 臨床研究を行うことにより得られたデータ
- (5) 臨床研究薬に関する記録

18.3 臨床研究分担医師が提出する資料

臨床研究分担医師は、被験者の被験者登録票の他、被験者ごとの以下の資料を臨床研究実施責任者に提出する。

18.3.1 症例報告書

記載した全ての症例報告書を提出する。

18.3.2 有害事象等に関する報告書

緊急報告を要する有害事象等が発現した場合「重篤な有害事象などに関する報告書」を提出する。

18.4 原資料の特定と直接閲覧

(1) 症例報告書の記載事項に関しては、以下のものを原資料とする。

- ・ 同意に関する事項に関しては診療録に貼付されている同意文書
- ・ 有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の重篤度・研究薬との因果関係判定、臨床検査値の異常値判定・異常変動の判定、各種コメントについては症例報告書
- ・ 有効性評価項目に関する症例報告書の記載事項
- ・ 臨床検査値に関しては、検査伝票
- ・ その他の事項に関しては診療録

(2) 登録票の記載事項に関しては、以下のものを原資料とする。

- ・ 同意に関する事項に関しては診療録に貼付されている同意文書
- ・ 被験者背景、被験者適格性調査に関しては診療録

倫理委員会は、症例報告書記載事項を検証するために、必要に応じて原資料等のすべての臨床研究関連記録を直接閲覧できるものとする。

なお、未投薬症例についても、同意に関する事項に関しては診療録に貼付されている同意文書を原資料とし直接閲覧できるものとする。

19. 臨床研究の品質管理及び品質保証

臨床研究実施責任者は、本臨床研究の品質管理に関する手順書を作成する。本臨床研究の品質は以下の業務によって管理され、またその品質が保証されるものとする。

19.1 品質管理

臨床研究実施責任者による品質管理のための主な業務を以下に示す。

- (1) 臨床研究実施中に臨床研究分担医師に対するモニタリングを行う。
- (2) 記録の原本は臨床研究実施責任者が「臨床研究記録類の保管及び保存に関する手順書」に従って保管する。
- (3) 診療録等の原資料をもとに症例報告書記載内容の確認を行う。
- (4) 症例検討会を開催し、症例報告書の記載内容及び妥当性の確認、症例の取扱いの決定を行う。
- (5) 臨床研究薬の交付・回収記録等の確認と保管を行う。

19.2 品質保証

臨床研究実施責任者（監査責任者）による品質保証のための主な業務を以下に示す。

- (1) 必要に応じて監査を実施する。
- (2) 臨床研究実施および終了に関わる通知文書等の書類、臨床研究薬の交付・回収記録、臨床研究総括報告書等を点検し、本臨床研究が適正に臨床研究実施計画書遵守して実施されているか否かを確認する。

20. 健康被害

1. 本臨床研究に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、医療機関は治療その他必要な措置を講ずるものとする。
2. 本臨床研究に起因して被験者に健康被害が発生し、後に第三者との間に紛争が生じ／または生じるおそれが生じた時はその解決に当たるものとする。
3. 本臨床研究に起因する健康被害であって、後に賠償責任が生じた場合には、医療機関の責に帰すべき場合を除き、費用は、医療機関は負担しない。
4. 本臨床研究に起因して被験者に健康被害が発生し、後に補償責任が生じた場合には、その補償責任は医療機関が負うものとする。

21. 症例報告書

21.1 症例報告書の提出及び記載方法

臨床研究実施責任者または分担医師は別途定める様式の症例報告書（記載方法が明記されたもの）を作成し、記名捺印または署名する。なお、臨床研究分担医師が症例報告書を作成した場合には、臨床研究実施責任者はその症例報告書を点検・確認し、記名捺印または署名した上で保管する。

21.2 症例報告書の変更・修正方法

臨床研究実施責任者または分担医師は、症例報告書の記載内容を変更または修正する場合には、別途定められた変更・修正方法に従うこととする。

22. 研究実施体制

22.1 実施医療機関並びに臨床研究実施責任者

実施医療機関：九州大学医学部附属病院

臨床研究実施責任者：九州大学医学部附属病院循環器内科教授

竹下 彰

22.2 医学専門家

役割：研究の医学的事項並びに研究総括報告書の医学的内容に対し、専門的な助言を行い、研究総括報告書に署名する。

大阪大学医学部大学院医学系研究科遺伝子治療学 助教授 森下 竜一

大阪府吹田市山田丘 2-2 TEL：06-6879-3901 Fax：06-6879-3909

22.3 効果安全性評価委員会

役割：臨床研究登録時の被験者の適格性を判断する。また、臨床研究実施責任者から報告を受けた重篤な有害事象の報告に基づき、臨床研究継続の可否を評価・判断する。なお、効果安全性評価委員会は、臨床研究実施責任者から独立した委員で構成され、臨床研究実施責任者へこれらの結果を提言する。

名古屋大学大学院医学系研究科血管外科	教授	古森 公浩	委員長
東京大学健康科学／生物統計学	教授	大橋 靖雄	
久留米大学循環器病研究所	助教授	甲斐 久史	

22.4 製剤試験責任者

役割：研究薬の製剤試験を臨床研究開始前と臨床研究終了時の2回にわたり実施する。

三菱化学安全科学研究所北九州研究所 主任研究員 砥綿 正人

北九州市八幡西区黒崎城石1-1 TEL:093-643-2770 Fax ; 093-643-2059

22.5 登録・データ管理者

大阪大学附属病院に、登録・データ管理者を設置する。

役割；被験者登録時における、効果安全性評価委員会の事務局業務および臨床研究薬の用量を各大学へ指示することによる中央割付を実施する。また、重篤な有害事象発生時の効果安全性評価委員会の事務局業務を実施する。

効果安全性評価委員会事務局

大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 山田 愛子

大阪府吹田市山田丘2-2 TEL : 06-6879-3901 Fax : 06-6879-3909

【休日・夜間連絡先】大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科助手 青木 元邦

TEL:090-5130-3322

23. 臨床研究成績の公表

本臨床研究の成績は原則として公表（論文投稿及び学会発表）する。また、本臨床研究全体から得られた付随的なデータを別途公表する場合は、事前に臨床研究実施責任者の了解を得ることとし、その発表時期は臨床研究全体の成績の公表以降とする。

References

1. Pieczek AM, Langevin RE, Jr., Razvi S, Rosenfield K: Successful percutaneous revascularization of 180/190 (95%) consecutive peripheral arterial total occlusions using hydrophilic ("Glide") wire. *Circulation*. 1992; 86: 1-704. (abstract)
2. Krepel VM, vanAndel HJ, vanErp WFM, Breslau BJ: Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: initial and long-term results. *Radiol*. 1985; 165:325-328.
3. Hewes RC, White RI, Murray RR: Long-term results of superficial femoral artery angioplasty. *AJR*. 1986; 146:1025--1029.
4. Johnson KW, Rae M, Hogg-Johnston SA: Five year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg*. 1987;206:403-413.
5. Gallino A, Mahler F, Probst P, Nachbur B: Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5-year follow-up. *Circulation*. 1984;70:619-623.
6. Johnston KW: Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiol*. 1992; 183:767-771.
7. Zeitler E, Richter EL, Roth FJ, Schoop W: Results of percutaneous transluminal angioplasty. *Radiol*. 1983; 146:57-60.
8. Morgenstern BR, Getrajdman GI, Laffey KJ, Bison R, Martin EC: Total occlusions of the femoropopliteal artery: high technical success rate of conventional balloon angioplasty. *Radiol*. 1989;172:937-940.
9. Adar R, Critchfield GC, Eddy DM: A confidence profile analysis of the results of femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of lower-extremity ischemia. *J Vasc Surg*. 1989; 10:5767.
10. vonPolnitz A, Nerlich A, Berger H, Hofling B: Percutaneous peripheral atherectomy: angiographic and follow-up of 60 patients. *JACC*. 1990; 15:682-688.
11. Dorros G, Lyer S, Lewin R, Zaitoun R, Mathiak L, Olson K: Angiographic follow-up and clinical outcome of 126 patients after percutaneous directional atherectomy (Simpson AtheroCath TM) for occlusive peripheral vascular disease. *Cathet Cardiovasc Diag*. 1991;22:79-84.
12. Kim D, Gianturco LE, Porter DH, Orron DE, Kuntz RE, Kent KC, Siegel JB, Schlarn BW, Skillman JJ: Peripheral directional atherectomy: 4-year experience. *Radiol*. 1992; 183:773-778.
13. Dorros G, Lyer S, Zaitoun R, Lewin R, Cooley R, Olson K: Acute angiographic and clinical outcome of high speed percutaneous rotational atherectomy (Rotablator). *Cathet Cardiovasc Diag*. 1991;22:157-166.
14. Zacca NM, Raizner AE, Noon GP: Treatment of symptomatic peripheral atherosclerotic disease with a rotational atherectomy device. *Am J Cardiol*. 1989;63:77-80.
15. Gunther RW, Vorwerk D, Bohndorf K, Peters I, El-Din A, Messimer B: Iliac and femoral artery stenoses and occlusions: treatment with intravascular stents. *Radiol*. 1989;172:725-730.
16. Rousseau HP, Raillat CR, Joffre FG, Knight CJ, Ginested MD: Treatment of femoropopliteal stenoses by means of self-expandable endoprostheses: mid-term results. *Radiol*. 1989; 172:961-964.
17. Sapoval MR, Long AL, Raynaud AC, Beyssen BM, Fiessinger JN, JeGaux JC: Femoropopliteal stent placement: long-term results. *Radiol*. 1992;184:833-839.
18. Rosenfield K, Schainfeld R, Khan W, Pieczek A, Grall E, McGarr S, Isner JM: Restenosis of stented dialysis conduits caused by stent collapse, not neointimal proliferation. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:262A. (abstract)
19. Latchhman DS: Transcription factor mutations and disease. *N Engl J Med* 1996;334:28-

- 33.
20. Bielinska A, Shivdasani RA, Zhang L, Nabel GJ. Regulation of gene expression with double-stranded phosphorothioate oligonucleotides. *Science* 1990;250:997-1000.
 21. Sullenger BA, Gallardo HF, Ungers GE, Giboa E. Overexpression of TAR sequence renders cells resistant to human immunodeficiency virus replication. *Cell* 1990;63:601-608.
 22. Bahner I, Kearns K, Hao QL, Smogorzewska EM, Kohn DB. Transduction of human CD34+ hematopoietic progenitor cells by a retroviral vector expressing an RRE decoy inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication in myelomonocytic cells produced in long-term culture. *J Virol* 1996;70:4352-4360
 23. Lee SW, Gallardo HF, Gaspar O, Smith C, Gilboa E. Inhibition of HIV-1 in CEM cells by a potent TAR decoy. *Gene Ther* 1995;2:377-384
 24. Tomita N, Morishita R, Higaki J, Ogihara T. Strategy for functional inactivation of genes: a novel strategy for gene therapy and gene regulation analysis using transcriptional factor decoy oligonucleotides. *Experimental Nephrology* 1997;5:429-434.
 25. Morishita R, Higaki J, Tomita N, Ogihara T. Application of transcription factor "decoy" strategy as means of gene therapy and study of gene expression in cardiovascular disease. *Circulation Research* 1998;82:1023-1028
 26. Morishita R, Nakagami H, Taniyama Y, Matsushita H, Yamamoto K, Tomita N, Moriguchi A, Matsumoto K, Higaki J, Ogihara T. Oligonucleotide-based gene therapy for cardiovascular disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 1998;36:529-534
 27. Morishita R, Gibbons GH, Horiuchi M, Ellison KE, Nakajima M, Zhang L, Kaneda Y, Ogihara T, Dzau VJ. A novel molecular strategy using cis element "decoy" of E2F binding site inhibits smooth muscle proliferation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5855-5859.
 28. Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, Belkin MA, Conte MS, Orav J, Polak JF, Dzau VJ. The PREVENT trial of vein graft genetic engineering: preliminary molecular and clinical findings. (abstr) *Circulation* 1998;97:I-321.
 29. Van-Belle-E; Tio-FO; Chen-D; Maillard-L; Chen-D; Kearney-M; Isner-JM. Passivation of metallic stents after arterial gene transfer of phVEGF165 inhibits thrombus formation and intimal thickening. *J-Am-Coll-Cardiol.* 1997; 29:1371-9
 30. Takeshita-S; Tsurumi-Y; Couffinahl-T; Asahara-T; Bauters-C; Symes-J; Ferrara-N; Isner-JM. Gene transfer of naked DNA encoding for three isoforms of vascular endothelial growth factor stimulates collateral development in vivo. *Lab-Invest.* 1996;75: 487-501
 31. Fram DB, Aretz T, Azrin MA, Mitchel JF, Samady H, Gillam LD, Sahatjian R, Waters D, McKay RG: Localized intramural drug delivery during balloon angioplasty using hydrogel-coated balloons and pressureaugmented diffusion. *JACC.* 1994;23:1550-1577.
 32. Nunes GL, Hanson SR, King III,S.B., Sahatjian RA, Scott NA: Local delivery of a synthetic antithrombin with a hydrogel-coated angioplasty balloon catheter inhibits platelet-dependent thrombosis. *JACC.* 1994;23.1578-1583.
 33. Leclerc G, Gal D, Takeshita S, Nikol S, Weir L, Isner JM: Percutaneous arterial gene transfer in a rabbit model: Efficiency in normal and balloon-dilated atherosclerotic arteries. *J Clin Invest.* 1992;90:936-944.
 34. Lim CS, Chapman GD, Gammon RS, Muhlestein JB, Bauman RP, Stack RS, Swain JL: Direct in vivo gene transfer into the coronary artery and peripheral vasculature of the intact dog. *Circulation.* 199 1;83:2007

35. Willard JE, Landau C, Glamann B, Bums D, Jessen ME, Pirwitz MJ, Gerard RD, Meidell RS: Genetic modification of the vessel wall: comparison of surgical and catheter-based techniques for delivery of recombinant adenovirus. *Circulation*. 1994;89:2190-2197.
36. Isner JM, Walsh K, Symes JF, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J, Rosenfield K, Weir L, Brogi E, Jurayi D: Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 1995;91:2687-2692.
37. Isner-JM; Walsh-K; Symes-J; Pieczek-A; Takeshita-S; Lowry-J; Rosenfield-K; Weir-L; Brogi-E; Jurayj-D. Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Hum-Gene-Ther*. 1996; 7: 959-88
38. Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. B mobilization and monocyte adhesion in Aspirin inhibits nuclear factor- stimulated human endothelial cells. *Circulation* 1995;91:1914.
39. Erl W, Hansson GK, de Martin R, B regulates induction of Draude G, Weber KSC, Weber C. Nuclear factor- apoptosis and inhibitor of apoptosis protein-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1999;84:668-677.
40. Cercek B, Yamashita M, Dimayuga P, BkZhu J, Fishbein MC, Kaul S, Shah PK, Nilsson J, Regnstrom J. Nuclear factor- activity and arterial response to balloon injury. *Atherosclerosis* 1997;131:59-66.
41. Landry DB, Couper LL, Bryant SR, B system in smooth muscle cells after kB and I- kLindner V. Activation of the NF- rat arterial injury: induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemotactic protein-1. *Am J Pathol* 1997;151:1085-1095.
42. Bellas RE, Lee JS, Sonnenshein GE. B-like activity is essential for Expression of a constitutive NF- proliferation of cultured bovine smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;96:2521-2527.
43. Selzman CH, Shames BD, Reznikov LL, Miller SA, Meng X, Barton HA, Werman A, Harken AH, Dinarello CA, Banerjee A. Liposomal -induced inhibits tumor necrosis factor- α delivery of purified inhibitory- human vascular smooth muscle proliferation. *Circ Res* 1999;84:867-875
44. Tomita N, Morishita R, Tomita S, Yamamoto K, Aoki M, Matsushita H, Hayashi S, Higaki J, Ogihara T. Transcription -induced IL-6 and ICAM-1 expression in a factor decoy for NF- κ B inhibits TNF- endothelial cells. *Journal of Hypertension* 1998;16:993-1000.
45. Yoshimura S, Morishita R, Hayashi K, Yamamoto K, Nakagami H, Kaneda Y, Sakai N, Ogihara T. Inhibition of intimal hyperplasia after balloon injury in rat carotid artery model using cis-element "decoy" of nuclear factor-kB binding site as a novel molecular strategy. *Circulation Research* (in revision)
46. Matsushita H, Morishita R, Nata T, Aoki M, Nakagami H, Taniyama Y, Yamamoto K, Higaki J, Kaneda Y, Ogihara T. Hypoxia induced endothelial apoptosis through NF- κ B-mediated bcl-2 suppression: in vivo evidence of importance of NF- κ B in endothelial cell regulation. *Circulation Research* 2000;86:974-981
47. Morishita R, Sugimoto T, Aoki M, Kida I, Tomita N, Moriguchi A, Maeda K, Sawa Y, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T. In vivo transfection of cis element "decoy" against NF- κ B binding site prevented myocardial infarction as gene therapy. *Nature Medicine* 1997;3:894-899.
48. Sawa Y, Morishita R, Suzuki K, Kagisaki K, Kaneda Y, Maeda K, Kadoba K, Matsuda H. A novel strategy for myocardial protection using in vivo transfection of cis element "decoy" against NF- κ B binding site: evidence for a role of NF- κ B in ischemic-reperfusion injury. *Circulation* 1997;96:II-280-285.

49. Ono S, Date I, Onoda K, Shiota T, Ohmoto T, Ninomiya Y, Asari S, Morishita R. Decoy administration of NF- κ B into the subarachnoid space for cerebral angiopathy. *Human Gene Therapy* 1998;9:1003-1011.
50. Osamu Yokoseki, Jun-ichi Suzuki, Hiroshi Kitabayashi, Noboru Watanabe, Yuko Wada, Motokuni Aoki, Ryuichi Morishita, Yasufumi Kaneda, Toshio Ogihara, Hideki Futamatsu, Yasushi Kobayashi, and Mitsuaki Isobe. *cis* Element Decoy Against Nuclear Factor- κ B Attenuates Development of Experimental Autoimmune Myocarditis in Rats. *Circ. Res.* 2001;89: 899-906
51. Shiro Kitamoto, Kensuke Egashira, Chu Kataoka, Masamichi Koyanagi, Makoto Katoh, Hiroaki Shimokawa, Ryuichi Morishita, Yasufumi Kaneda, Katsuo Sueishi, and Akira Takeshita. Increased Activity of Nuclear Factor- κ B Participates in Cardiovascular Remodeling Induced by Chronic Inhibition of Nitric Oxide Synthesis in Rats. *Circulation* 2000;102: 806-812.

4. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Egashira K.</u>	Molecular Mechanisms Mediating Inflammation in Vascular disease -special Reference to Monocyte Chemoattractant Protein-1-	Hypertension	41	834-841	2003
Mori E, Komori K, Yamaoka T, Kataoka C, Takeshita A, Usui M, <u>Egashira K.</u> , Sugimachi K.	Essential Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Development of Restenotic Changes (Neointimal Hyperplasia and Constrictive Remodeling) After Balloon Angioplasty in Hypercholesterolemic Rabbits.	Circulation	105	2905-2910	2002
<u>Egashira K.</u> , Zhao QW, Kataoka C, Ohtani K, Usui M, Charo IF, Nishida K, Inoue S, Katoh M, Ichiki T, Takeshita A.	Importance of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Pathway in Neointimal Hyperplasia After Peri-arterial Injury in Mice and Monkeys.	Circulation Research.	140	1167-1172	2002
Usui M, <u>Egashira K.</u> , Ohtani K, Kataoka C, Ishibashi M, Hiasa K, Katoh M, Zhao O, Kitamoto S, Takeshita A.	Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Inhibits Restenotic Changes (Neointimal Hyperplasia) After Balloon Injury in Rats and Monkeys.	FASEB J	16	1838-1840	2002

5. 研究成果の刊行物・別刷

次のページ以降に論文別刷りを添付します。

20020831

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.56の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。