

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) 有害事象等重篤事象発生時の報告等について: 1) 重篤事象発生時の対応・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 (5) 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。 8-9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)	脱記
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/dF-hFGF2を用いた糖尿病性下眼瞼腫に対する治療 本臨床研究の外部協力者であるテイナベック株式会社は、本臨床研究で使用するSeV/dF-hFGF2を中国国産製薬企業である北京医薬集団有限公司(北京市)へ技術移出した(テイナベック社プレスリリース: http://www.dnaveccorp.com/041201.pdf)。北京医薬集団はSeV/dF-hFGF2を糖尿病性下眼瞼腫へ適応することを計画しており、2007年2月に国家食品薬品监督管理局(SFDA)へ第Ⅲ相臨床試験の実施申請を完了している。	最新の情報を反映し追記
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、ヒト胎細胞増殖因子(HGF)を発現するプラスミドDNAI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、アングジェン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。	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、ヒト胎細胞増殖因子(HGF)を発現するプラスミドDNAI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、アングジェン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。	最新の情報を反映
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研究	脱記
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)	⑤FGF-1を発現するプラスミド(NV1-FGF1)による臨床試験 米国における本試験では重症虚血性疾患が対象とされ、第Ⅲ相試験では用量依存性に関連した有意な疼痛の軽減、遺尿サイズの減少、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8月現在)。	最新の情報を反映し追記

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)	<p>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)</p>	<p>⑤ FGF-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)、近畿大学(ウサギ)、米国NIHとクロープランドクリニク(イス、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、心筋梗塞後の減少などを報告している。(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Ⅲ相試験として間歇性跛行(Fontaine II度)に対し程度別血流増加と安全性が報告されている(55)。最近190例の患者に対して同様の第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はほとんど変化を認めていない(55)。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>⑥ FGF-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)、近畿大学(ウサギ)、米国NIHとクロープランドクリニク(イス、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、心筋梗塞後の減少などを報告している。(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Ⅲ相試験として間歇性跛行(Fontaine II度)に対し程度別血流増加と安全性が報告されている(55)。最近190例の患者に対して同様の第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はほとんど変化を認めていない(55)。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(P46)	<p>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)</p>	<p>⑥ FGF-2除放化製剤による虚血性心疾患への治療 FGF-2蛋白直接注入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Selkoeらが最初であり、まず第Ⅰ相試験として、内胸動脈に1枝バイパスを施行した患者8名に手術時にFGF-2除放化製剤が投与され、全例で左室駆出能が約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、用量10 μg、高用量 100 μg; それぞれ8例)。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對し、プラセボに對し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>⑦ FGF-2除放化製剤による虚血性心疾患への治療 FGF-2蛋白直接注入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Selkoeらが最初であり、まず第Ⅰ相試験として、内胸動脈に1枝バイパスを施行した患者8名に手術時にFGF-2除放化製剤が投与され、全例で左室駆出能が約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、用量10 μg、高用量 100 μg; それぞれ8例)。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對し、プラセボに對し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>

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規 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 8:九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:追加「血管新生遺伝子治療臨床研究に参加される患者さんへ 【遺傳・遺伝に関わる感染の危険性に関するご説明】」 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>

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)	伊東登行(九州大学病院第2外科)	異動
P50,P79 (P53,P82)	1) 肝臓の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、二相試験が完了し、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、二相試験が完了し、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)。	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、患者とも効果を得るには至りませんでした。残念ながら両者とも効果が得るには至りませんでした。最近新しい試験として、2006年にSanofi-Aventis社が欧州で実施した脱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頻度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。	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が得るには至りませんでした。最近新しい試験として、2006年にSanofi-Aventis社が欧州で実施した脱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頻度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。	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、有していることがある方 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) 副交感神経が存在する場合、皮下組織を縫合して骨や腱鞘が露出している方 3) 重いアレルギーを有するか、有している疑いがある方 4) がんを有するか、有している疑いがある方 5) 増殖性糖尿病性網膜症など、眼に浮腫や血管の増生を起こす病気を有する方 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、あるいは妊娠が疑われる方 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

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
P60,P89 (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26.5mLで計142.5mL、それ以降は月1回17.5mLです。濃縮をお持ちの患者さんで、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。先進医療適応評価委員会が観察の継続を指示する場合があります。必要に応じて適宜追加されることとなります。	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26.5mLで計142.5mL、それ以降は月1回17.5mLです。濃縮をお持ちの患者さんで、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。先進医療適応評価委員会が観察の継続を指示する場合があります。必要に応じて適宜追加されることとなります。	第1ステージでの経緯から、より適切に記載
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	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、待有に二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検出された場合、血液の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。細菌感染が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になります。血液の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ります。細菌感染が潰瘍部に限局され血液中に存在しない場合、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」といいます)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高いです。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、試験を中止し、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検出された場合、血液の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。細菌感染が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になります。血液の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ります。細菌感染が潰瘍部に限局され血液中に存在しない場合、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」といいます)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高いです。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、試験を中止し、最大限の治療を行います。	症例登録番号103に発生した重大事象報告に 関し、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の指示を反映
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エージェンシー http://www.eps.co.jp	イーピ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GQP等関連法規に準拠し、臨床研究実施計画書及び本臨床研究に関する業務手順書を遵守して行われているかを確認し、信頼性を向上させることを責務としています。	イーピ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GQP等関連法規に準拠し、臨床研究実施計画書及び本臨床研究に関する業務手順書を遵守して行われているかを確認し、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	江頭健輔同助教、そして小野原俊博第2外科講師	江頭健輔同助教、そして伊東啓行第2外科講師	呼称変更と異動を反映
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: 伊東啓行 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。また既往症もありません。 2) 私は慢性的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、脳梗塞などの既往症はありません。 5) 私には臨床研究の概要は充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。 8) 私は免疫抑制療法を受けていません。 9) 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。	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。また既往症もありません。 2) 私は慢性的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、脳梗塞などの既往症はありません。 5) 私には臨床研究の概要は充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。 8) 私は免疫抑制療法を受けていません。 9) 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。	除外項目の変更を反映

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
P102(P105)	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、皮下組織を起さないといと診断されました。</p> <p>2) 私は糖尿病の重症発作など、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、加齢黄斑変性症など、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的に進行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)私の肝臓の状態は、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)に罹患していることと診断されましたが、一週間は10mg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>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)に罹患していることと診断され、現在も投薬を受けていますが、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10mg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) 私は免疫抑制剤を受けていません。</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	<p>分担研究者: 小野原 俊博(おのらは としひろ)</p> <p>(以下略)</p>	<p>分担研究者: 伊東 啓行(いとう ひろゆき)</p> <p>(以下略)</p>	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	<p>分担研究者: 江頭 健輔(えがしら けんすけ)</p> <p>(1) 略歴 現職: 九州大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教 2005年10月 1日 九州大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教 授</p>	<p>分担研究者: 江頭 健輔(えがしら けんすけ)</p> <p>(1) 略歴 現職: 九州大学大学院医学研究科 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科 循環器内科学 准教授</p>	呼称変更

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. Lazarus 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> 38:1239-1244, 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 randomised 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> 105:788-793, 2002.</p> <p>57. Sellke 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. Comerota AJ, Throm RG, 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 Med Biol.</i> 16:330-338, 2004.</p> <p>55. Lazarus 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> 38:1239-1244, 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 randomised 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> 105:788-793, 2002.</p> <p>58. Sellke 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>	最新論文を追加
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

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19年10月18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・ 水田 祥代 (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、パージャープ病)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、パーリジャー病）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	所属部署の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号 812-8582）	
	所属機関・部署・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）（印） 	
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・部署・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
	小野原俊博	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・助教） (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・助教）、鬼丸満穂（病理病態学・助教）、高野壮史（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）	

本症例の経過を次に記す。

[経過]

2006年:

8月14日:

右足部の安静時痛、足趾潰瘍に対して、右総大腿-腓骨動脈バイパス術(自家静脈)を施行。

10月30日:

左足部の安静時痛に対して、左大腿-腓骨動脈バイパス術を試みるも、自家静脈として考慮した左大伏在静脈が過小グラフトにて断念。安静時痛は鎮痛剤投与下にて自制下であったため、以後経過観察。

2007年

2月: 左第5趾に虚血性潰瘍出現。

3月: 安静時痛が増強。

3月30日:

本臨床研究への参加に対する第1回目同意取得。

2007年4月11日: スクリーニング検査における同潰瘍の細菌検査結果は、陽性(MSSA: 黄色ブドウ球菌3+)であった。しかし、血液培養検査は陰性かつ全身の炎症性反応も否定的であり、また活動性の炎症性疾患は認めなかった。

4月19日:

九州大学病院先進医療適応評価委員会にて、登録症例番号105の適応は、保留とされた(肝機能ならびに器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎に関する追加検査、観察結果を同委員会に提示する様にとの指示)。その後、追加検査と経過観察を行い除外項目に抵触しないことが確認され、書面審議にて本症例が適応ありと判断された。

5月7日:

スクリーニング検査における同潰瘍の細菌検査結果は、陽性(MSSA: 黄色ブドウ球菌3+)であった。しかし、血液培養検査は陰性かつ全身の炎症性反応も否定的であり、また活動性の炎症性疾患は認めなかった。

5月14日:

本臨床研究への参加に対する第2回目の同意を取得。

さらに、潰瘍・壊疽に関わる感染の危険性に関する十分な説明を行い、同意を得た。

5月15日:

左下肢に臨床研究薬投与(投与量: 5×10^7 ciu/60kg、計30箇所)。

5月17日:

左足の疼痛が軽減し、鎮痛剤が不要となる。また以後、50 m程度の自立歩行が可能となる。

5月30日(投与後2週間):

九州大学病院を退院。

6月12日(投与後28日、観察1ヶ月目):

投与後28日を経過。安静時痛は間歇的に軽度出現するも、投与前より軽減している。

6月27日(観察1.5ヶ月目):

左第5趾の潰瘍の拡大傾向及び疼痛の増強を確認した。

6月28日:

福岡記念病院にて高圧酸素療法を開始(7月22日終了)。

	<p>7月18日（観察2ヶ月目）： 高圧酸素療法の明確な効果は認められず、左第5趾の潰瘍のさらなる増大及び疼痛の増強を認める。</p> <p>7月23日： 九州大学病院に再入院。</p> <p>7月25日： 疼痛コントロールのため、硬膜外ブロックを開始。</p> <p>8月6日： 血流の改善目的で腰部交感神経節切除を実施。 しかし潰瘍や自覚症状の改善は認められず。 以後左第5趾は壊疽化し、潰瘍は第4趾ならびに足背の一部へ波及。</p> <p>8月16日（観察3ヶ月目）： 虚血状況と左第5趾の潰瘍及び疼痛を踏まえ、左総大腿動脈－腓骨動脈バイパス（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）ならびに、左第4・5趾切断術（第3趾の切断の可能性についても説明）について、本人および家族に説明し同意取得。</p> <p>8月21日： 左総大腿動脈－腓骨動脈バイパス（人工血管＋自家静脈コンポジットグラフト）ならびに、左第3・4・5趾切断を実施。</p> <p>同日、病院長へ報告の後、厚生労働省、文部科学省へ速報を実施。</p> <p>2007年8月28日に開催された、先進医療適応評価委員会における本被験者の臨床経過に関する詳細な資料は、別添2（九州大学病院先進医療適応評価委員会症例検討会 症例登録番号105 検討資料）として添付する。</p>
その後の対応状況	<p>標準業務手順書に則り、2007年8月21日、左第3・4・5趾切断を実施後、重篤な有害事象として速やかに九州大学病院長、医学研究院等倫理委員会、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会、先進医療適応評価委員会、そして所轄官庁（厚生労働省および文部科学省）へ文書にて速報を行った。</p> <p>被験者に関しては、趾切断後一時期発熱や白血球増加などの炎症症状が遷延し、創部感染を認めたため同8月30日に創部のデブリードマンおよび断端形成術を施行。以後抗生剤投与等の処置により全身の炎症反応もほぼ正常化した。切断端は感染のコントロールのため、本報告書作成時点で開放創となっているが、一部表面に壊死組織を認めるも概ね良好な肉芽の形成を認め、現在保存的に入院治療中である。</p> <p>臨床研究薬と本有害事象である左第3・4・5趾切断との関連性については、標準業務手順書に則り2007年8月28日に先進医療適応評価委員会にて詳細に検討された（別添1、2）。</p> <p>その結果、本症例の経過は臨床研究薬との因果関係は必ずしも否定できないものの、医学的・科学的見地から疾患の自然経過（自然悪化）と考えることが妥当という結論に至り、臨床研究の継続は可と判断された。</p> <p>一方、切断率の高い本疾患の性格上、また本臨床研究が安全性の確認を主眼にした第I・IIa相臨床研究であることを鑑み、今後の臨床研究の経過中に、これまで報告されている本疾患の予後：「観察期間6ヶ月において50%の切断率」を越える切断率が本臨床研究で認められた場合は、被験者に対するより高い安全性の確保の観点から、投与全症例を再度先進医療適応評価委員会で検討することされた（別添1：別紙1）。</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、2007年10月1日付けに遺伝子治療臨床研究審査専門委員会における書面会議にて、本症例の医学的・倫理的検討がなされた。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妥当であるとした。

以上の検討内容と先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の判断は、2007年10月15日に開催された医系学部等倫理委員会にて報告され、病院長への報告の後に所轄官庁に報告することとした。

(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。