

(3) 1 1. 費用負担 (別添 1-1)

1 0. 費用負担 (別添 1-2)

今回の遺伝子治療臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適応されません。その代わりに、臨床研究に参加するための必要な経費、たとえば治療用ベクターの代金や遺伝子導入細胞の調製費、またその際使用する薬剤の代金、ならびに今回の遺伝子治療臨床研究の安全性を確認するために必要な検査や個室使用料等は本臨床研究グループがすべて負担します。この臨床研究に参加することで、あなたが今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。ただし、今回の遺伝子治療臨床研究期間中であっても、遺伝子治療が直接関与しない病状に対する治療費はこれまでどおり公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金はあなたの負担となります。

なお、今回の遺伝子治療臨床研究に関してあなたが副作用

(3) 1 1. 費用負担

本研究にかかる費用のうち、ウイルスベクター、遺伝子導入に関わる費用は当院が負担します。それ以外の検査および治療にかかる費用は健康保険または公費負担が適用されますので、通常のドナーリンパ球輸注療法を受ける場合に比べて、あなたに余分な負担がかかることはありません。

などによる何らかの健康被害を受けた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。その費用に関しては、明らかに遺伝子治療が原因と判断されるもの、たとえば GVHD のガンシクロビル代などは本臨床研究グループが支払います。また、その関連性の判断が困難な場合は、私たちと利害関係のない独立した機関（遺伝子治療審査委員会）にその審議を依頼し、関連性が否定できない場合はそこにかかる検査や治療費のすべては本臨床研究グループが支払いますので、あなたへの医療費負担はありません。これら健康被害に対する補償期間は副作用の症状が固定するまでか、あるいは最長で5年間です。ただし、期間内であっても今回の遺伝子治療臨床研究との関連性が認められない健康被害に関してはこれまでどおり公的医療保険が適応され、そこにかかる医療費の一部負担はあなたの負担となります。

(4) 1 2. 担当医連絡先 (追記) (別添1-1)

1 1. 担当医連絡先 (追記) (別添1-2)

ご心配なことがございましたら、なんなりと下記までご連絡ください。

<u>担当医師氏名</u>	<u>連絡先 (直通電話)</u>
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____

4 別添2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナー用)

(1) 7. 遺伝子解析の御協力をお願い

2002年、フランスで行われた先天性免疫不全症に対する遺伝子治療において、治療用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したとの報告がありました。現在まで遺伝子治療を受けられて白血病を発症した方は4名おられ、うち1名の方は残念ながら白血病のために亡くなっております。ただ、同様の治療を行っているイギリスでは1例も白血病が発症していませんし、また、私たちと同様の遺伝子治療を受けた104名の方においても同様の副作用を全く認めていません。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。

4 別添2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナー用)

(1) 7. 遺伝子解析の御協力をお願い

2002年、フランスで行われた遺伝子治療において、治療用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したとの報告がありました。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。

(略)

(略)

(2) 8. 費用負担 (追記)

今回の遺伝子治療臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適応されませんが、遺伝子導入細胞の調製など遺伝子治療に関する費用はすべて本臨床研究グループが負担しますので、あなたに費用負担がおよぶことはありません。また、あなたに何らかの健康被害が生じた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。その際にかかる費用は独立した機関 (遺伝子治療審査委員会) の審議の上、本臨床研究グループによって全額支払われます。

5 別添3 個人情報関係の追加

「国立大学法人筑波大学個人情報保護管理規則」及び「個人情報の取り扱いについて」

6 別添9 DLT 治療効果の判定基準

1. 血液学的評価

CHR: 骨髄中芽球<5%で、末梢血・骨髄中ともに異常細胞を認めない

MHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 30%以下に減少

PHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 50%以下に減少

mHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 70%以下に減少

5 別添9 DLT 治療効果の判定基準

1. CML再発

骨髄穿誌針で得られた細胞を材料としてFISHにて細胞遺伝学的評価を行い、血液学的評価の結果を併記する。

1) 細胞遺伝学的評価

CCR: FISH陽性率が検出感度以下

2. 細胞遺伝学的評価

CCR: 核型解析、FISH、PCRにて異常細胞が検出できない

MCR: 核型解析、FISH、PCRの何れかで異常細胞がDLT前値の30%以下に減少

PCR: 核型解析、FISH、PCRの何れかで異常細胞がDLT前値の50%以下に減少

mCR: 核型解析、FISH、PCRの何れかで異常細胞がDLT前値の70%以下に減少

但し、核型解析、FISH、PCRの減少率が異なった場合や三者全てが行えない、あるいは判定に使用できない場合は、判定可能な検査のうちFISH法、核型解析、PCRの順で最優先となった検査の減少率をもとにDLTの治療効果を判定する。

〔○ 疾患別ではなく、広く治療効果を判定するため。〕

PCR: FISH陽性率がDLT開始前の50%以下

MCR: FISH陽性率がDLT開始前の50~70%

NCR: CCR、PCR、MCR以外

2) 血液学的評価

(1) 慢性期・移行期再発の場合

CHR: 白血球 $<10000/\mu\text{l}$ 幼弱顆粒球の消失、血小板 <30 万/ μl の全てを満たす場合

PHR: CHRの基準は満たさないが白血球数がDLT前値の50%以下

NHR: CHR、PHR以外

(2) 急性期再発の場合

CHR: 骨髄中芽球 $<5\%$ 、末梢血・骨髄中ともに異常細胞を認めない

PHR: 骨髄中芽球 $<10\%$ 、または骨髄中芽球 $<5\%$ だが異常細胞を認める場合

MHR: CHR、PHRの基準は満たさないが骨髄中芽球がDLT前値の50%以下

NHR: CHR、MHR、PHR以外

2. Ph1陽性ALL細胞遺伝学的再発

CCR: PCR検出感度以下

PCR: FISHが検出感度以下であるにもかかわらずPCR陽性

7 別添10「当該遺伝子治療 RCR 検査結果」の追加
「野生型ウイルス(RCR)の検査結果」

- 本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低い
が、ヒト細胞から RCR が出現した場合、悪性リンパ腫を
発症する可能性も否定できないため、遺伝子導入の前後に
RCR の検査を行い患者の経過を注意深く観察して対処する
こととした

MCR : FISH 陽性率が DLT 開始前の 50%以下

NCR : CCR, PCR 以外

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、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、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
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）		

審査委員会の意見	後述「その後の対応状況」参照 (参考資料) 別添1：遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する委員会の意見等について(先進医療適応評価委員会委員長、総括責任者宛) (別紙1) 遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する委員会の意見等について(先進医療適応評価委員会委員長、九州大学病院長他宛) (別紙2) 先進医療適応評価委員会議事録(2007年8月28日) (別紙3) (1/2)症例 No.105 臨床研究薬投与時所見(2007年5月15日) (2/2)症例 No.105 手術時所見(2007年8月21日) (別紙4) 症例 No.105 検査データ 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(平成19年8月28日) 一式				
	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width:60%;">審査委員会の長の職名</th> <th style="width:40%;">氏名</th> </tr> <tr> <td>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</td> <td>片野 光男 (印)</td> </tr> </table>	審査委員会の長の職名	氏名	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	片野 光男 (印)
審査委員会の長の職名	氏名				
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	片野 光男 (印)				
研究の区分	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">遺伝子治療臨床研究</div> </td> <td style="width:50%; text-align: center;"> 遺伝子標識臨床研究 </td> </tr> </table>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">遺伝子治療臨床研究</div>	遺伝子標識臨床研究		
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">遺伝子治療臨床研究</div>	遺伝子標識臨床研究				
研究の概要	<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。</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[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。				
重大事態等の発生時期	2007年8月21日				
重大事態等の内容及びその原因	<p>臨床研究薬投与前より強度の安静時疼痛とそれによる歩行困難、ならびに左第5趾に難治性虚血性潰瘍を併発していた、Fontaine IV度の閉塞性動脈硬化症症例(重症虚血肢)。</p> <p>平成19年5月15日に臨床研究薬投与後、鎮痛剤を要しない程度まで速やかに安静時疼痛は軽快、また50m程度の自立歩行が可能になるなど、症状の改善を認めて投与後2週間後に退院した。但しこの時点で左第5趾潰瘍は不変であった。</p> <p>臨床研究薬投与後1ヶ月半頃に、再び安静時疼痛が増強し、潰瘍の増大傾向を確認。以後高圧酸素療法、左腰部交感神経切除を施行したが奏功せず、潰瘍部の壊疽化と同部の強度の疼痛の治療目的で、同8月21日に下腿部以下の血流改善目的の左総大腿動脈-腓骨動脈バイパス術(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趾切断術を施行した。被験者は切断断端部の断端形成(不良肉芽のデブリードマン：8月30日実施)を受けているが、全身状態は良好である。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>				

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、50m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><u>7月18日（観察2ヶ月目）:</u> 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><u>8月16日（観察3ヶ月目）:</u> 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>
<p>その後の対応状況</p>	<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関しては、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>

	<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。</p> <p>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。</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。