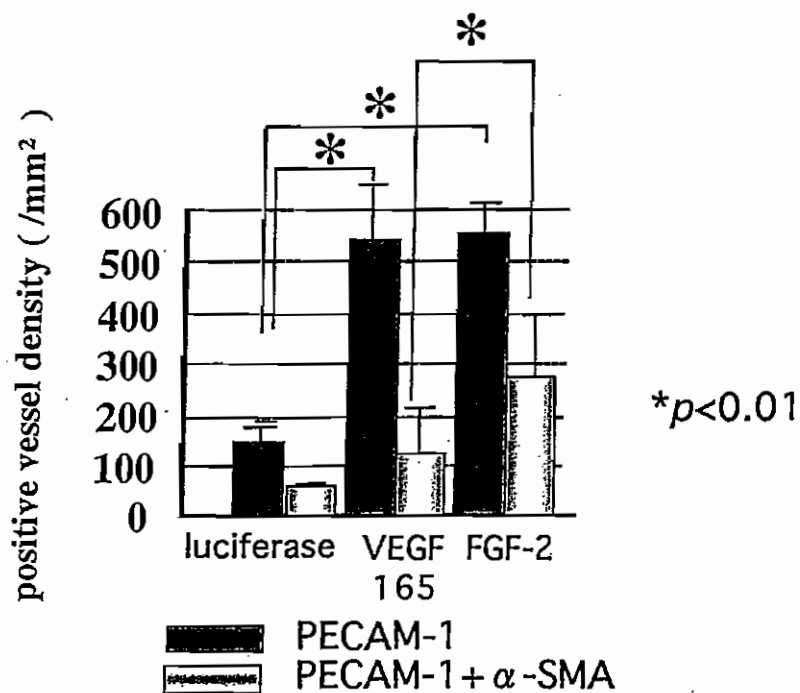
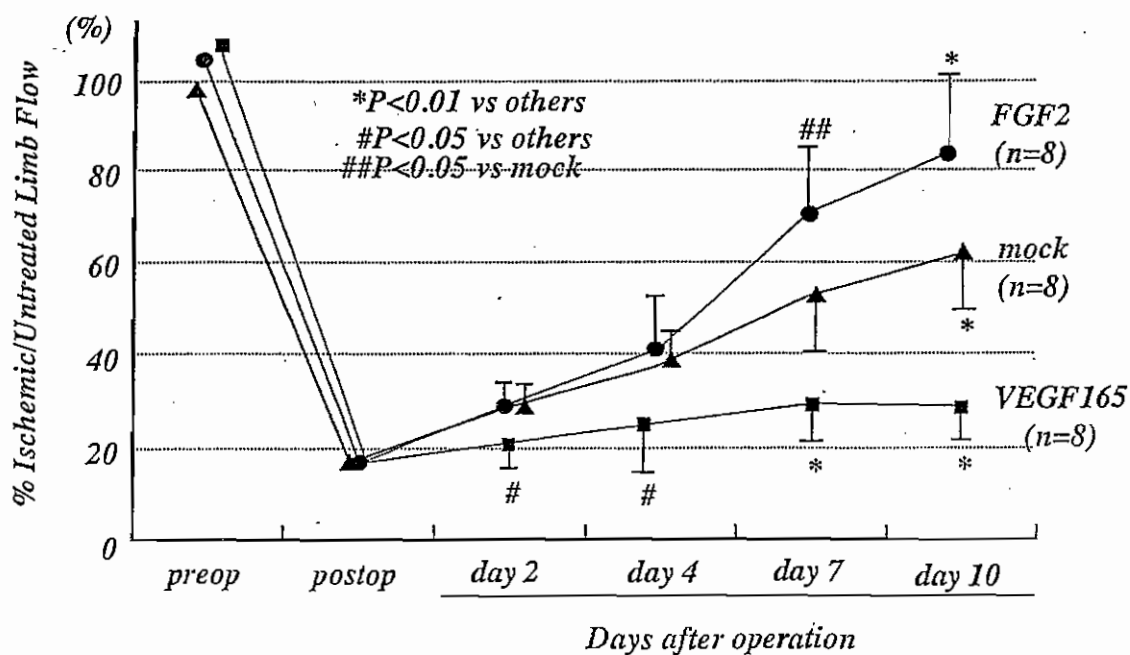


図 10

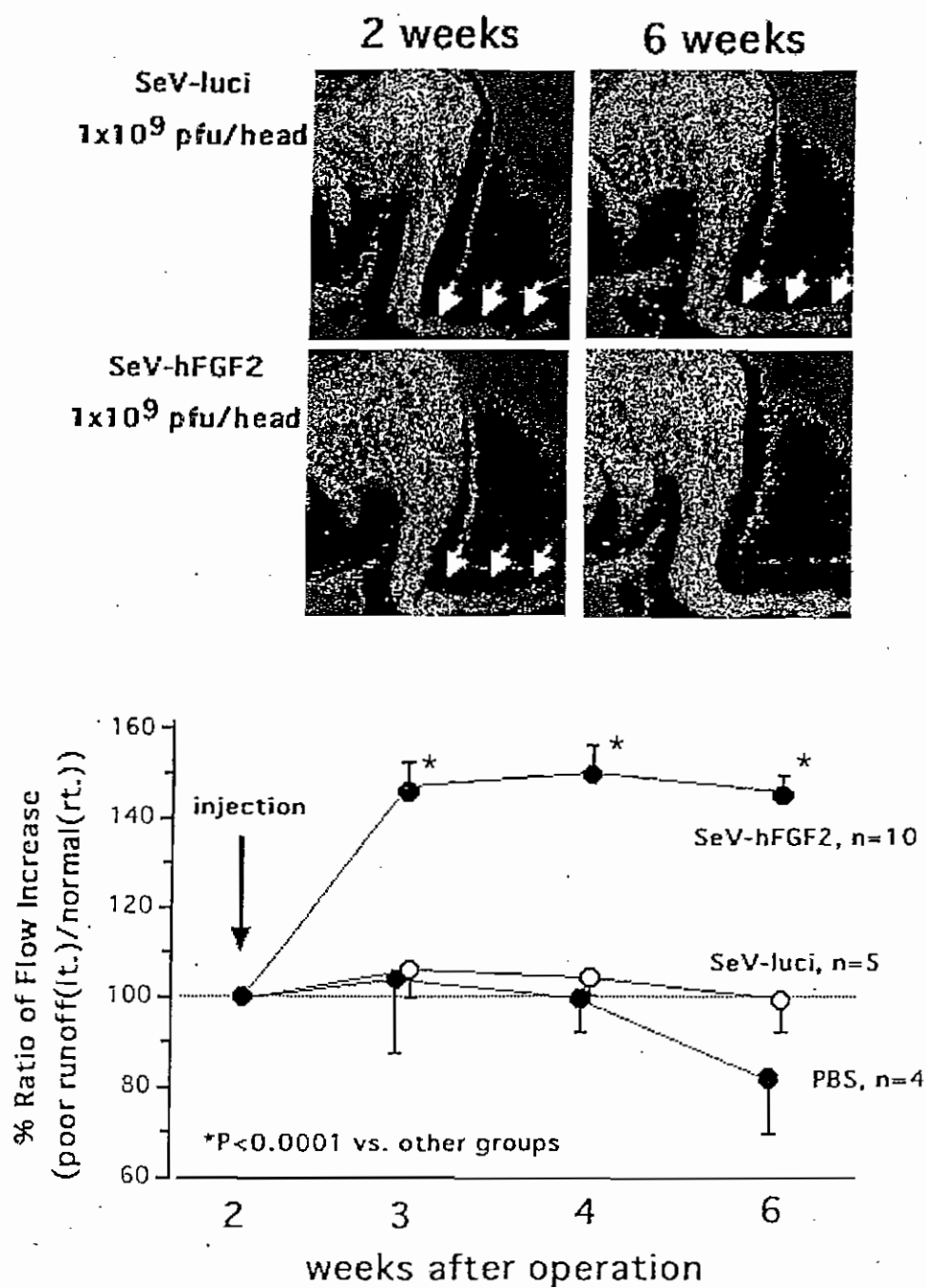


FGF-2遺伝子導入による血管新生効果



FGF-2遺伝子導入による血流回復効果

図 1 1



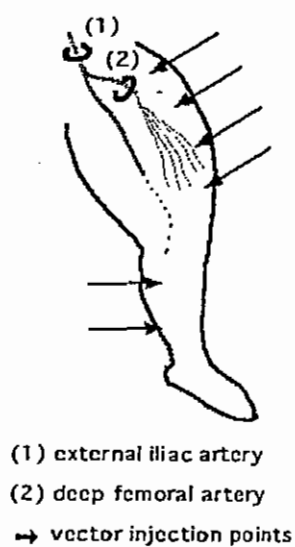
ウサギ慢性虚血後肢に対する血流回復効果 (文献 2 1)

上段：レーザードップラー法による血流イメージ

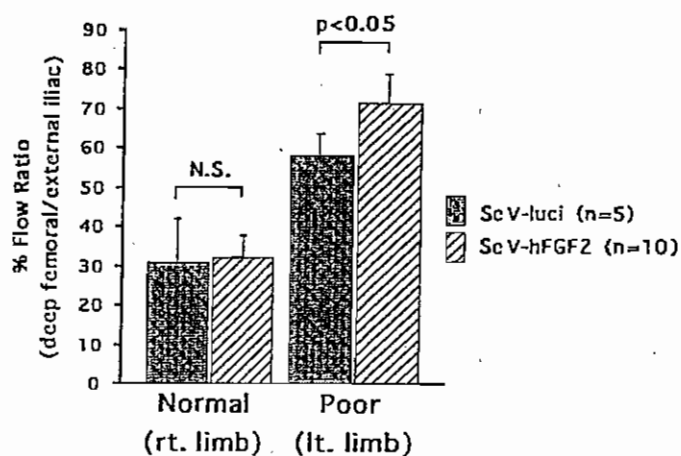
下段：血流レベルの経時的推移

図 1 2

a.

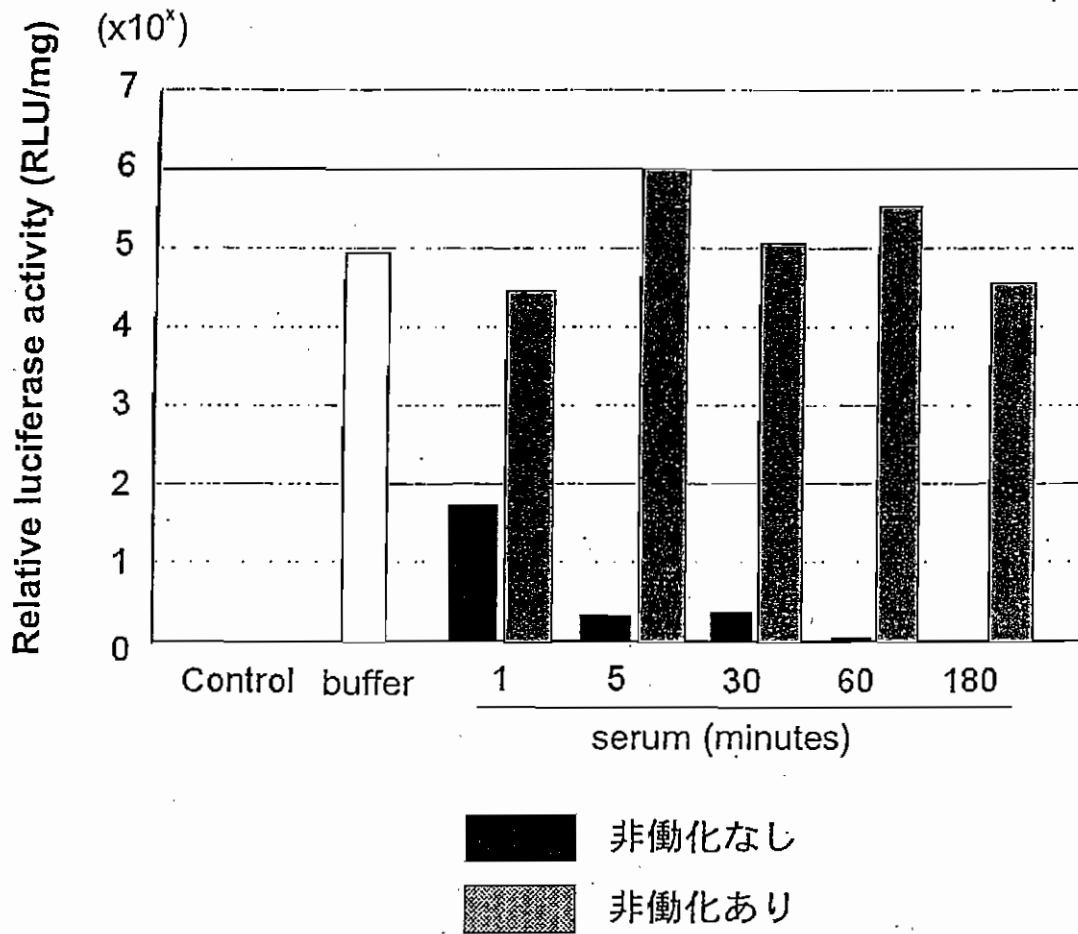


b.



FGF-2遺伝子導入による側副血行増加作用
(a.血流測定部位とベクター注入部位、b.大腿深動脈／外腸骨動脈血流比)

図 1 3

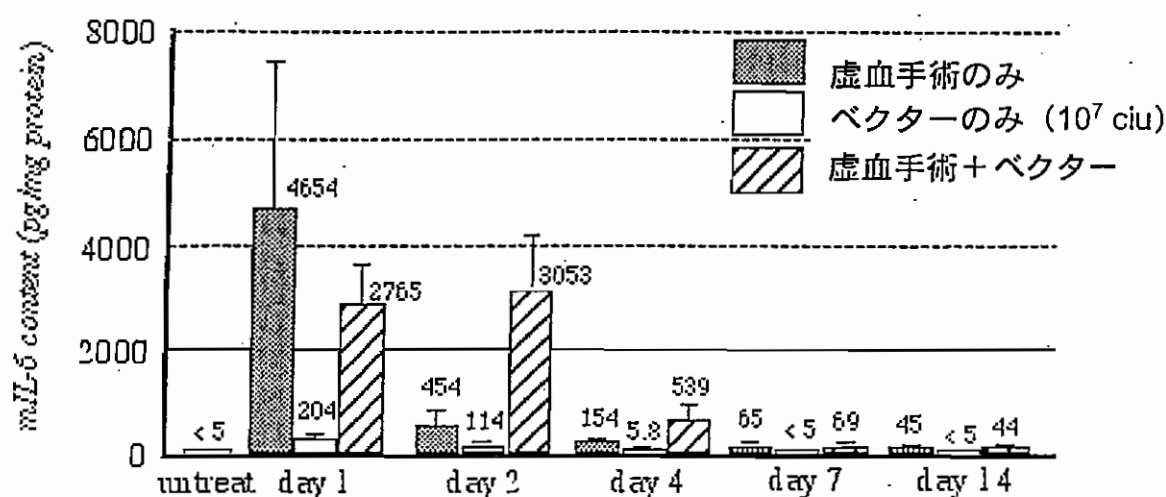


センダイウイルスベクターの遺伝子導入活性に対する血清成分の影響

非働化ありあるいはなしの血清にSeV-luciferaseを添加、1, 5, 30, 60, 180分後にCOS7細胞へMOI=10で投与、2日後の相対的ルシフェラーゼ活性を測定した。

図 1 4

筋肉中マウスIL-6レベル (pg/mgタンパク)



血清中マウスIL-6レベル (pg/ml)

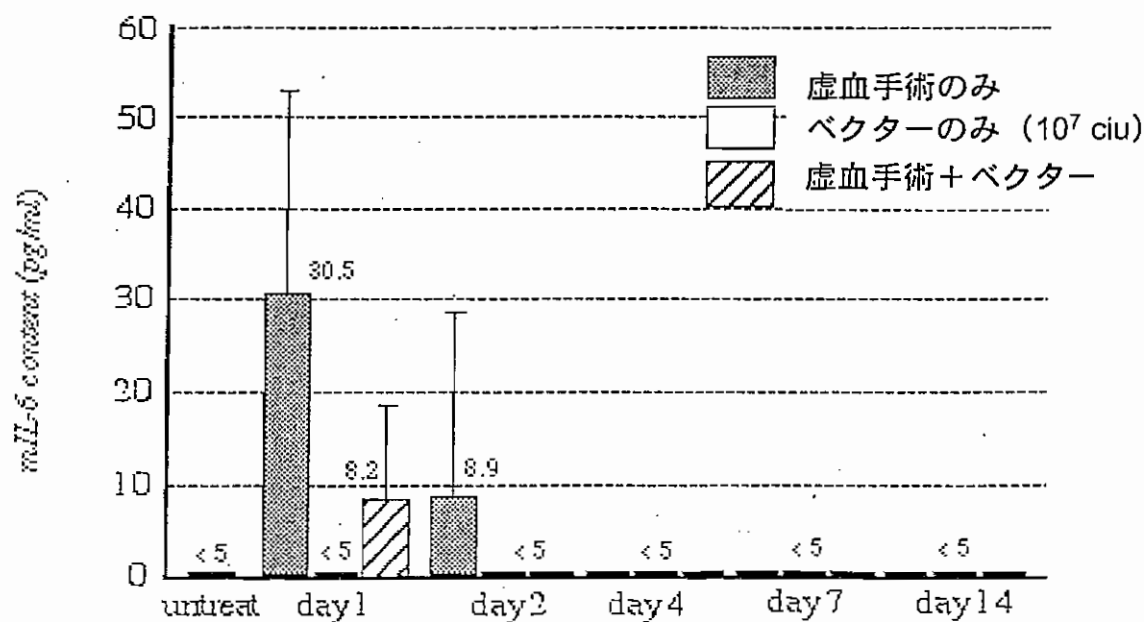
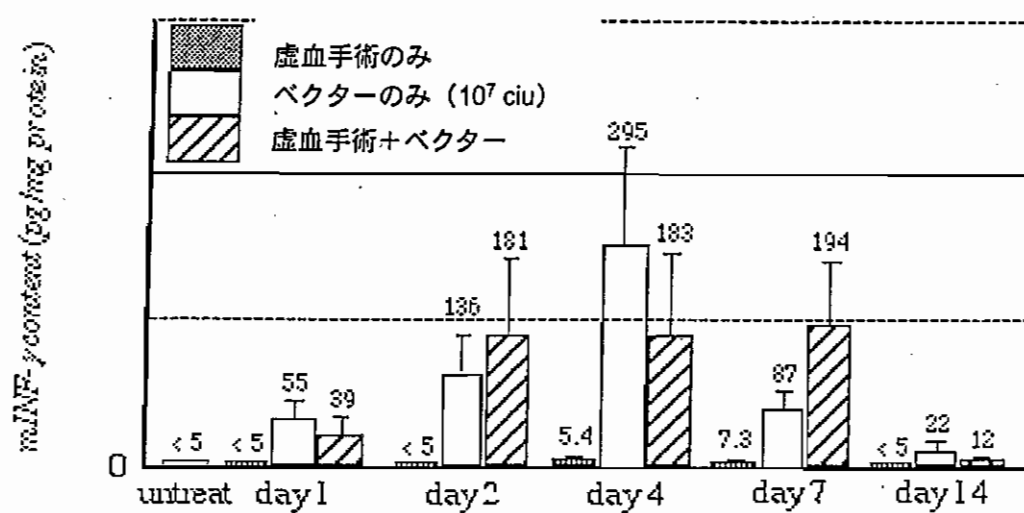


図 1 5

筋肉中マウスINF- γ レベル (pg/mgタンパク)



遺伝子治療臨床研究実施計画に関する審議の経緯

研究名：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

申請者：病院第二外科 前原 喜彦（初回申請時は、杉町圭蔵）

説明者：医学研究院 居石 克夫
米満 吉和

申請の経緯等：

平成13年 8月30日	申請者より病院長へ、遺伝子治療臨床研究の審査願が提出された。 同日付、病院長より医学部倫理委員会（以下「倫理委員会」と略。）委員長へ、審査依頼を提出した。
同 11月28日	遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「遺伝子委員会」と略。）が開催され、本研究の審議が開始された。
平成14年 1月10日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画について審議された。
同 3月18日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画について審議された。
同 5月27日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画について審議された。（本委員会は、成立要件を満たしていなかったため、6月7日に書面回議を行い議事内容の確認を行った。）
同 8月 1日	遺伝子委員会が開催され、本研究の計画は承認された。
同 8月 7日	倫理委員会が開催され、本研究は条件付きで承認された。
同 9月26日	倫理委員会が開催され、本研究は承認された。
同 9月27日	倫理委員会院長より病院長へ、本研究の承認が通知された。

同	10月28日	病院長より厚生労働大臣、文部科学大臣あてへ、遺伝子治療臨床研究実施計画書が提出された。
平成15年	2月17日	厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会末梢血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会（以下「作業委員会と略。」）が開催され、本研究の計画について審議された。
同	3月25日	作業委員会委員長より病院長へ、審議結果（質問事項、検討と補正）が通知された。 厚生労働省大臣官房厚生科学課長からも、あわせて審議結果が通知された。
同	8月26日	遺伝子委員会が開催され、修正した実施計画は適当と認められた。
同	9月1日	倫理委員会が開催され、実施計画の一部変更が追認され、承認された。
平成16年	6月22日	病院長より厚生労働大臣ならびに環境大臣へ、第一種使用規定承認申請書を提出した。 （カルタヘナ法による申請。）
同	6月17日	修正された実施計画書に関して作業委員会が開催され、審議された。
同	6月30日	修正された実施計画書に関して作業委員会より指示事項が提示された。
同	9月13日	指示事項に基づき再度修正された実施計画書が提出され、病院長より倫理委員会委員長へ審査依頼が提出された。
同	9月16日	遺伝子委員会（書面回議）が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書が審査された。
同	10月5日	遺伝子委員会より、指示事項に基づき再度修正された実施計画書が適当と認められた。
同	10月12日	倫理委員会が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書が追認され、承認された。
同	10月14日	倫理委員会委員長より病院長へ、審議結果が通知された。

同	10月20日	病院長より作業委員会委員長へ、指示事項に基づき再度修正された実施計画書ならびに回答書が提出された。
同	12月10日	厚生労働省大臣官房厚生科学課科学技術調整官より病院長へ、第一種使用規定承認申請書の差し替えが依頼された。
同	12月21日	病院長より厚生労働省大臣官房厚生科学課科学技術調整官へ、第一種使用規定承認申請書の差し替え分が提出された。
平成17年	2月7日	作業委員会が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書の妥当性について審議された。
同	2月28日	作業委員会において本臨床研究が「概ね了承」され、一部の補正が指示事項として通知された。
同	3月14日	申請者より病院長へ、指示事項に基づき再度修正された実施計画書ならびに回答書に関する審査願が提出された。
同	3月15日	病院長より倫理委員会委員長へ、審査依頼を提出した。
同	3月24日	倫理委員会が開催され、指示事項に基づき再度修正された実施計画書ならびに回答書が審議され、承認された。
同	7月1日	同年4月施行の個人情報保護法に伴い新たに整備された実施計画書が遺伝子委員会へ提出され、書面回議により承認された。
同	7月4日	倫理委員会が開催され、同年4月施行の個人情報保護法に伴い新たに整備された実施計画書が承認された。

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を 適当と認める理由

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「委員会」という。）の遺伝子治療臨床研究実施計画に関わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は次の通りであります。

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野前原喜彦教授から申請された遺伝子治療実施計画「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）」について、平成17年2月28日付で厚生科学審議会「末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会」から照会事項が寄せられました。

申請者は、本指示事項に基づいて実施計画を慎重に見直し、全面的な改訂を行いました。

主な回答及び変更点は、以下の通りでありました。

- (1) 本研究計画で用いるセンダイウイルスベクターは、中和抗体の産生を引き起こすと考えられますが、ヒトへ投与した場合の報告はないことから、今後この点に関する有用な情報を得るため、従来設定していた治療前2日、治療後6時間、同1、3、7、8～14日に加え、新たに28日、3ヶ月、6ヶ月を追加致しました。
- (2) 本ベクターの基礎となっているセンダイウイルスの既感染の可能性があることを、実施計画書ならびに同意説明文書に記載致しました。また(1)に述べたごとく、抗センダイウイルス抗体価に関する検査を行うことを明示致しました。
- (3) 本ベクターの基礎となっているセンダイウイルスと、ヒトパラインフルエンザ1、3型が免疫学的交叉性を持つことを、これまでの文献を引用して明示致しました。
- (4) 本実施計画においてベクター溶液を0.5 ml、20～30カ所、全量で10～15 mlを局所注入する点について、局所反応（出血、組織傷害、血管新生反応）を具体的に例示して同意説明文書に記載を加えました。
- (5) 実施計画概要書、実施計画書における、ご指摘を受けた不適切な表現、誤記載について、全て修正を加え、関係者ならびに外部CROの精査を受けました。
- (6) 世界で初めてセンダイウイルスベクターを臨床研究に用いるという事の重大性を十分に認識し、また今回の計画を通じて可能な限りデータを収集し社会に還元出来るように努めるため、ベクターの生体内動態は遺伝子発現解析を詳細に行います。また本試験は全被験者へ投与終了後6ヶ月の観察を以て終了致しますが、その後月に1度のフォローアップを5年間継続致します。
- (7) 改訂された「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に適合させるため、研究等における倫理的配慮ならびに個人の人権擁護、個人情報の保護の観点から、該当する部分の記載を大幅に変更致しました。
- (8) これまで本研究に関連し、九州大学にて開催されたIRB等の審議内容を、今回の改訂された実施計画書に添付致しました。

- (9) 平成17年4月より施行された個人情報保護法に則り、改正された「遺伝子治療臨床研究に関する指針、改正平成16年12月28日告示」、ならびに九州大学個人情報管理規程及び九州大学病院個人情報保護規程に基づき、実施計画書に該当部分を追記、さらに同意・説明文書へ必要な内容を追記、網羅致しました。

以上、簡潔に述べましたように、作業委員会から付されたコメント及び疑問点に対して適切な回答がなされ、それに伴って研究実施計画書も適正に整備されており、本委員会において再度審査（書面会議による）した結果、研究計画を適当と認めました。

平成17年 7月 / 日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会 委員長 竹重 公一朗



平成17年 3月18日

前原喜彦 教授 殿

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 竹重 公一朗

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月15日付けで申請がありました下記の議題について、委員の先生から別紙のとおり意見がありましたので、ご回答下さいますようお願い致します。ついては、3月22日（火）までに学術協力掛まで回答（差し換え等）をご提出くださいますようお願い致します。

記

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み換えセンダイウィ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

指摘事項4への回答について

- 1) 有害事象という言葉の定義からみて「局所反応が副作用・有害事象に関わる可能性」という表現はおかしい。「局所反応による副作用の可能性」などに変更すべきである。
- 2) 審査委員会でも指摘したことがあったが、この局所反応がもととなり、「挫滅症候群」のような全身状態の悪化が引き起こされる可能性の有無について言及すべきではないかと思われる。そのような可能性は極めて低いと考えるならば、その根拠を記載すべきである。
(指摘事項の4は、おそらくそのようなことを想定しているものではないかと考える)

平成17年 3月22日

前原喜彦 教授 殿

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 竹重 公一朗

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月15日付けで申請がありました下記の議題について、委員の五十川先生から下記のとおり意見がありましたので、ご回答下さいますようお願い致します。ついでに、3月23日（水）午前中までに学術協力掛まで回答（差し換え等）をご提出くださいますようお願い致します。

記

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み換えセンダイウィルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、パージャーマン病）に対する血管新生 遺伝子治療臨床研究

全体として、厚生科学審議会の当該委員会からの照会事項に対し、適切な対応がなされたものと存じます。ただ、以下の3点につき、ご確認いただく必要があるかと存じます。

1. 照会事項第6点（患者のフォローアップ・経過観察と、データ収集・社会還元、の項目）について
 - a 変更箇所を特定する具体的記述が、＜文書＞2枚目裏、および、2種類の新旧対照表に、見受けられないように思われます。
 - b 照会事項第6点の該当箇所は、「実施計画書」47頁、および、同70頁と拝察申し上げますが、「疾患の性質上」「遺伝子治療を行う関係上」等の文章表記は、やや不明確であるように思われます。
2. 照会事項第7点（改定「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との整合性）について
 - a 改訂箇所を特定する「2月28日付 新旧対照表」6／7頁「改定後」の欄内末部の文章が、一部欠落している（ないし「改訂前」と対応しない）ようです。
 - b 個人情報保護法等とのかかわりでは、本人には開示を求める権利があること、本人の同意なくして第三者に開示しないこと等を明記すべきように考えます。

3. 「2月28日付 新旧対照表」の誤記

: 同表の上段の表記が、「改訂前」「改定後」と不揃いようです。

平成17年 3月22日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 竹重 公一朗 殿

臨床研究総括責任者

第二外科 科長 前原 喜彦

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月18日付けで貴委員会より寄せられました2点の意見に関し、以下のように回答致しますので、宜しくお取りはからい下さい。なお、回答に際し訂正を加えました実施計画書ならびに新旧対照表につきましては、差し替えを致しましたことを付記致します。

記

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み換えセンダイウィルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、パーチェー病）に対する血管新生 遺伝子治療臨床研究

指摘事項4への回答について

- 1) 有害事象という言葉の定義からみて「局所反応が副作用・有害事象に関わる可能性」という表現はおかしい。「局所反応による副作用の可能性」などに変更すべきである。

ご指摘は妥当と考え、今回の回答書における該当部分の記載をご示唆の通りに変更致しました。
改訂致しました回答書：指摘事項4をご確認下さい。

- 2) 審査委員会でも指摘したことがあったが、この局所反応がもととなり、「潰瘍症候群」のような全身状態の悪化が引き起こされる可能性の有無について言及すべきではないと思われる。そのような可能性は極めて低いと考えるならば、その根拠を記載すべきである。
(指摘事項の4は、おそらくそのようなことを想定しているものではないかと考える)

ご指摘、ありがとうございました。

これまで、

- (1) 九州大学病院第2外科で実施された慢性下肢虚血性疾患に対する末梢血幹細胞移植治療や、多施設で既に100名以上の患者に実施されている同様の治療手技（20-30カ所へ筋肉注射を行う）において、腎不全を含め全身状態の悪化などが認められた症例は報告されていないこと、
- (2) 本臨床研究における安全性試験として実施されたカニクイサルへの2種類のベクター（SeV/dF-lacZ あるいは SeV/dF-hFGF2）の投与においても、全身状態（特に腎機能の悪化など）

が認められず、ベクター投与群でも生理食塩水を投与した個体と同様の筋逸脱酵素（CK）の動きであったこと、

ことから、本投与法の安全性は比較的高く、またベクター投与による増悪の可能性は低いのではないかと推察されます。

しかしながら、ご指摘の可能性は必ずしも払拭出来ないという点においては、ご指摘は妥当と考え、その旨インフォームド・コンセントに記載することと致しました。

該当箇所（「実施計画書：患者への同意説明文書第1回目 p57」および「同第2回目 p80」）に関して、以下のように変更致しました。

（変更前）

【本臨床研究によって起り得る副作用】

本臨床研究における治療法は、これまで人体に投与されたことのないベクターを用いる全く新しいものであるために、副作用に関する情報は十分ではありません。本臨床研究中に少しでも気になることがありましたら、遠慮せずに必ず担当医師または看護師へ申し出て下さい。

1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用

1) 筋肉内注射の操作に伴う、起こりえる可能性がある副作用

（1）一般的事項：投与部位の痛み・腫れ

本臨床研究では、背中に細いチューブを入れて下肢に軽い麻酔（硬膜外麻酔と言います）を行いながら、0.5 ml ずつ20～30カ所（合計約10～15 ml）にベクター溶液を注射致します。従って注射時の痛みは軽くなると予想されますが、痛みの感じ方には個人差があることをご承知置き下さい。痛みがひどい場合は担当医師・看護師にお知らせ頂ければ、状態に応じて鎮痛剤を使うことがあります。

また注射に伴う下肢の腫れが見られることがあります。これには、a) 注射に伴う出血による腫れ、b) 注射に伴って筋肉が傷つくことによる炎症反応に伴う腫れ、c) 血管新生反応や血流回復が始まる際に認められる腫れ、などが想定されます。いずれも通常は一過性のもので、経過観察により自然に腫れも引くと考えられますが、極端にひどくなると下肢の運動麻痺などに繋がる危険性も否定できません（コンパートメント症候群）。これを疑わせる症状が現れた場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。

（変更後）

【本臨床研究によって起り得る副作用】

本臨床研究における治療法は、これまで人体に投与されたことのないベクターを用いる全く新しいものであるために、副作用に関する情報は十分ではありません。本臨床研究中に少しでも気になることがありましたら、遠慮せずに必ず担当医師または看護師へ申し出て下さい。

1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用

1) 筋肉内注射の操作に伴う、起こりえる可能性がある副作用

（1）一般的事項：投与部位の痛み・腫れ

本臨床研究では、背中に細いチューブを入れて下肢に軽い麻酔（硬膜外麻酔と言います）を行い

ながら、0.5 ml ずつ2-0～30カ所（合計約10～15 ml）にベクター溶液を注射致します。従って注射時の痛みは軽くなると予想されますが、痛みの感じ方には個人差があることをご承知置き下さい。痛みがひどい場合は担当医師・看護師にお知らせ頂ければ、状態に応じて鎮痛剤を使うことがあります。

また注射に伴う下肢の腫れが見られることがあります。これには、a) 注射に伴う出血による腫れ、b) 注射に伴って筋肉が傷つくことによる炎症反応に伴う腫れ、c) 血管新生反応や血流回復が始まる際に認められる腫れ、などが想定されます。いずれも通常は一過性のもので、経過観察により自然に腫れも引くと考えられますが、極端にひどくなると下肢の運動麻痺などに繋がる危険性も否定できません（コンパートメント症候群）。~~これを疑わせる症状が現れた場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。~~（削除）

（以下追記）また、注射により筋肉が一部傷つきますが、ベクターを投与することでその傷害がさらに強くなる可能性も否定できません。筋肉が多量に傷害されると、血液中ヘミオグロビンなどの腎臓へ悪影響を及ぼす物質が放出され、最悪の場合は腎不全となり透析を余儀なくされる可能性も否定できません。

ベクター投与後にこのような状況に至る危険性があるかどうかについて、細かく診察や血液検査をすることで詳細にモニターして行きます。もしこれらの状態を疑わせる症状や検査結果が現れた場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。

以上

平成17年 3月23日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 竹重 公一朗 殿

臨床研究総括責任者

第二外科 科長 前原 喜彦

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会回答書について

平成17年3月22日付けで貴委員会五十川委員より寄せられました2点の意見に関し、以下のよう
に回答致しますので、宜しくお取りはからい下さい。なお、回答に際し訂正を加えました実施計画
書ならびに新旧対照表につきましては、差し替えを致しましたことを付記致します。

記

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み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、パージャー病）に対する血管新生 遺伝子治
療臨床研究

1. 照会事項第6点（患者のフォローアップ・経過観察と、データの収集・社会還元、の項目）に
ついて、

a) 変更箇所を特定する具体的記述が、＜文書＞2枚目裏、および、2種類の新旧対照表に、見受け
られないように思われます。

ご指摘ありがとうございます。

照会事項第6点に関する患者のフォローアップ・経過観察と、データの収集・社会還元、の項目に
ついては被験者全員に対し血中の血管新生因子発現の推移や抗センダイウイルス抗体のモニタリ
ング、血中や尿へのベクター散布状況のモニターなどを徹底させると共に、協力の得られる被験者か
らは筋肉局所のガン・バイオプシーによる遺伝子発現状況のモニターを十分に行い、社会に還元出
来るデータ収集に努めます。これらの検査スケジュールおよび検査項目については厚生科学審議会
遺伝子治療臨床研究作業部会にて審議が行われ、今回、照会事項1および2で指摘されたとおり、
センダイウイルスベクターの人への投与は今回が世界で初めてであることを踏まえ、「血中抗セン
ダイウイルス抗体価」の測定をさらに28日目、3ヶ月目、6ヶ月目の3ポイント追加いたしました。

このことの具体的記述は、実施計画書（平成17年3月23日改訂）の55頁、78頁の検査スケ
ジュール表への測定ポイントの追記のみならず、実施計画書（平成17年3月23日改訂）20頁③増
殖性ウイルス出現の可能性へ「以上の様に増殖性ウイルス出現の可能性は低いと考えられるが、本
臨床研究は SeV/dF の世界で最初の使用例となるため、投与前、ならびに投与6ヶ月後まで定期的
に血中抗センダイウイルス抗体価をモニタリングし、安全性の確認を行う。但し SeV のヒトにお

る既感染については、血清学的に必ずしも検出が容易ではない。これは SeV とヒトパラインフルエンザ 1 型、3 型の間に免疫学的交叉性があるためであり（45）、事実 SeV がヒトパラインフルエンザの生ワクチンとしてサルやヒトへ投与された報告（40、41）、逆にヒトパラインフルエンザ 1 型をマウスにおける SeV への生ワクチンとして使用したとする報告もある（46）。これらのことから、血中抗セグダイウイルス抗体価のモニタリングデータは、ベクター投与前後の推移を以て参考データとして取り扱う。」の追記、同意説明文書（平成 17 年 3 月 23 日改訂）54 頁、77 頁への採血量の追記、58 頁、81 頁（3）獲得免疫反応（液性免疫）へ「また、症状を感じない場合でも、ベクターが体内に存在している場合、身体はベクターの活性を中和する物質（抗体）を産生することがあります。従って、治療前検査を含め、臨床研究期間中は血液中の抗体レベルを注意深くモニター一致しますが、」の追記を行っております。また、ベクターを臨床研究に使用するという事の重大性を十分に認識し、被験者に不利益が及ぶことのないよう、試験終了後も月に 1 度のフォローアップを 5 年間継続し、十分な経過観察を行います。

以上のことを再度ご確認くださいませようようお願い申し上げます。

- b) 照会事項第 6 点の該当箇所は、「実施計画書」47 頁、および、同 70 頁と拝察申し上げますが、「疾患の性質上」「遺伝子治療を行う関係上」等の文章表記は、やや不明確であるように思われます。

ご指摘、ありがとうございました。

ご指摘は妥当と考え、以下のように記載を変更致しましたので、ご確認下さい。

（変更前）

本臨床研究は、治療を行ってから 6 ヶ月で終了となりますが、疾患の性質上、九州大学病院第 2 外科では少なくとも 5 年間は外来受診をお勧めしております。また本臨床研究では世界で初めてのウイルスベクターを用いた遺伝子治療を行う関係上、定期的な外来受診をお願いし、5 年の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。

（変更後）

本臨床研究は、治療を行ってから 6 ヶ月で終了となりますが、~~疾患の性質上、~~（削除）九州大学病院第 2 外科では少なくとも 5 年間は外来受診をお勧めしております。これは、あなたが罹患している慢性動脈閉塞症という疾患が比較的ゆっくり進行する病気であるため、治療により一時的に症状が改善してもまた次第に悪化する可能性があるためです。また本臨床研究では世界で初めてのウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究であるため~~を行う関係上、~~定期的な外来受診をお願いし、5 年の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。これは遺伝子治療の長期に渡る安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないか、を追跡するためにを行います。

2. 照会事項第 7 点（改定「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との整合性）について、
a) 改訂箇所を特定する「2月28日付 新旧対照表」6/7 頁「改定後」の欄内の末部の文章が、

一部欠落している（ないし「改訂前」と対応していない）ようです。

ご指摘、ありがとうございました。

確認の上、補完致しましたので、ご査収下さい。

b) 個人情報保護法とのかかわりでは、本人には開示を求める権利があること、本人の同意なくして第三者に開示しないこと等を明記するように考えます。

ご指摘、ありがとうございました。

本件につきましては、実施計画書（平成17年3月23日改訂）：【プライバシーの保護について】（61頁、84頁）にて、次のような記載をしております。

九州大学病院で扱っているあなたの診療記録などをはじめとするあなたの情報はあなたのプライバシー（個人情報）にあたりますが、医療の向上のため、本臨床研究の成果を検討するときや、病状経過、試験成績などを公表・公開する場合は、あなたであることを特定できない形で、すなわちプライバシー（個人情報）を保護して取り扱います（注：目的の特定・プライバシー（個人情報）の保護を行うことの明記）。遺伝子治療臨床研究は社会的に広く関心を集めておりますため、病状経過などについては、個人を特定できない状態での公開（学術雑誌、学会、マスコミを含む）を原則とします。その際はあなたのプライバシー（個人情報）を厳守して実施することをお約束致しますのでご了承ください。（注：プライバシー（個人情報）を保護した上での情報の公開）なお、臨床研究がきちんと行われているかどうかを調べるための調査員（イーピーエス株式会社）や、この病院の審査委員会、監査委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の人があなたの診療記録を閲覧することがありますが、その際にもあなたの個人的な情報は全て秘密とされプライバシーは厳守されます。あなたを特定する情報を使用する場合は、本臨床研究の実施に関する緊急事態の発生のためのご連絡やお手続き、検査のご連絡、あなたの生命を守るために使用いたします。これらの目的と異なる目的のためにあなたのプライバシー（個人情報）を使用する場合は、事前にあなたおよび、あなたの家族（あるいは親族）にご説明し、了解を得てから使用いたします（注：本人の同意なくして第三者への開示をしないこと）。

また、本臨床研究で取り扱っているプライバシー（個人情報）について、あなたが開示を求めることもできます（注：本人には開示を求める権利があること）。あなたがプライバシー（個人情報）について疑問などがある場合は、担当医師にお問い合わせください。

また、担当医師とは別に個人情報に関する苦情等の窓口もございますので、疑問等がございましたらお問い合わせください（注：担当医師以外の苦情窓口の存在）。

以上の記載内容は、改訂された「遺伝子治療臨床研究に関する指針」ならびに個人情報保護法等に準拠したものと考えておりますので、ご確認頂ければ幸いです。

3. 「2月28日付 新旧対照表」の誤記

：同表の上段の標記が、「改訂前」「改定後」と不揃いのようです。

ご指摘、感謝申し上げます。同部につきまして改訂致しましたのでご確認下さい。

以上

医学部倫理委員会委員長からの承認の通知

平成16年10月14日

九大医協学 404 号

平成16年10月14日

九州大学病院長 殿

医学研究院等倫理委員会

委員長 后 石 克 夫

公印省略

遺伝子治療臨床研究の審査について（回答）

平成16年9月13日付け九大院戦研第172号で依頼のありましたこのことについて、別紙のとおり回答します。

担当 医系学部等学術協力課学術協力掛
大西 （内）6772

遺伝子治療臨床研究実施計画「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ィルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バジャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究」の審査について

このことについて、平成16年10月12日開催の医学研究院等倫理委員会において、改訂された標記研究計画書を遺伝子治療臨床研究審査専門委員会における審査結果に基づき審議した結果、これを承認しましたのでお知らせします。

平成16年10月14日

医学研究院等倫理委員会

委員長 居石克夫



副委員長 神庭重信



遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を 適当と認める理由

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「委員会」という。）の遺伝子治療臨床研究実施計画に係わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は次の通りであります。

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野前原喜彦教授から申請された遺伝子治療実施計画「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）」について、平成16年6月30日付で厚生科学審議会「末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会」から指示事項が寄せられました。

申請者は、本指示事項に基づいて実施計画を慎重に見直し、全面的な改訂を行いました。

主な回答及び変更点は、以下の通りでありました。

- (1) 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究実施計画書（大阪大学）、肺癌に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（岡山大学）、悪性黒色腫に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（信州大学）の3点を参考に、実施計画の細部並びに実施計画書、実施計画概要書、及び同意説明文書を全面的に見直し、全て適切に整備致しました。
また出来上がりました文章と細部について、外部CROの精査を受けました。
- (2) 被験者への誤認を避けるため、同意説明文書において、米国における野生型センダイウイルス臨床試験が経鼻投与で行われていることを明記し、また投与ウイルス量を記載致しました。
- (3) 同意説明文書における主観的な表現を排除し、内容について外部CROを含め複数の関係者でチェックを行いました。
- (4) Fontaine IIb度の症例は今回の臨床研究から除外し、それに付随した各種記載事項、研究期間について変更を行いました。
- (5) 観察期間を28日へ変更しました。
- (6) 全ての目的別の検査を明確に明記し、＜患者選定に必要な検査項目＞、＜効果判定に必要な検査＞、＜安全性評価に必要な検査＞に分けて記載、さらに別紙5に検査日程一覧表を加えました。
- (7) 中和抗体のモニタリングを行うことを、＜安全性評価に関する検査＞に明記しました。
- (8) 実施計画書と同意説明文書との整合性を、関係者、外部CRO2社で3重にチェックし、採血量の目安を同意説明文書に記載しました。
- (9) 効果判定に必要な検査項目を明記し、効果判定基準について明確に記載しました。
実施計画書と同意説明文書との不整合性は修正致しました。
- (10) 同意説明文書における、科学的に不適切と考えられる部分は、科学的に妥当性を持ちつつ平易な表現となるよう、配慮し修正しました。
- (11) 同意説明文書における資金出所等の記載については、本臨床研究と関係のある企業と協議の上文章を作成し、改訂しました。

- (1 2) FGF-2の細胞外分泌に関するデータ、またウワバイン添加と FGF-2分泌に関するデータを、実施計画書の図表として挿入しました。
- (1 3) 投与されたベクター及びベクターより発現した FGF-2 蛋白の体内動態について、申請者が前臨床試験及び安全性試験で得ているデータ、及び文献的考察により詳細に回答書に記載しました。また血流回復効果と分泌された FGF-2 の関係、その半減期の問題に関し申請者のデータ並びに文献的な詳細な考察を加えました。
- (1 4) センダイウイルスベクターによる遺伝子治療臨床研究に関して、本研究は世界で初めての人体への応用となることから、患者登録と選定、ステージアップ、副作用・有害事象、効果判定に関する詳細な手順書を作成し、実施計画書に取り入れました。また各イベントにおける厚生科学審議会末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会への報告の条件と手順について、詳細な手順書を作成し、実施計画書に挿入致しました。

以上、簡潔に述べましたように、作業委員会から付されたコメント及び疑問点に対して適切な回答がなされ、それに伴って研究実施計画書も適正に整備されており、本委員会において再度審査（書面会議による）した結果、研究計画を適当と認めました。

平成16年10月 5日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会 委員長 原田 実根



医学部倫理委員会

平成15年10月12日

医学研究院等倫理委員会記録

日 時 平成16年10月12日(火)午後6時00分～同8時50分

場 所 医学部長室

出席者 8名 居石委員長 梅村委員 金出委員 神庭委員 大池委員 谷委員
五十川委員 稲垣委員

欠席者 4名 原田委員 水田委員 高橋委員 吉開委員

議 事

10. その他

- (1) 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み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、パージャール病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

申請者 消化器・総合外科学分野 教授 前原喜彦

標記遺伝子治療臨床研究について、厚生労働省審議会のコメントに基づいて修正された実施計画書(改訂版)について審議した。

居石委員長が分担研究者であるため、神庭副委員長の司会の下、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会の審査結果報告書「遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を適当と認める理由」を基礎に種々の議論を行い、当該報告書の結論を追認し、本課題を承認した。

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画書の実施を 適当と認める理由

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「委員会」という。）の遺伝子治療臨床研究実施計画に係わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は次の通りであります。

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野前原喜彦教授から申請された遺伝子治療実施計画「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）」について、平成16年6月30日付で厚生科学審議会「末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会」から指示事項が寄せられました。

申請者は、本指示事項に基づいて実施計画を慎重に見直し、全面的な改訂を行いました。

主な回答及び変更点は、以下の通りでありました。

- (1) 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究実施計画書（大阪大学）、肺癌に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（岡山大学）、悪性黒色腫に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書（信州大学）の3点を参考に、実施計画の細部並びに実施計画書、実施計画概要書、及び同意説明文書を全面的に見直し、全て適切に整備致しました。
また出来上がりました文章と細部について、外部CROの精査を受けました。
- (2) 被験者への誤認を避けるため、同意説明文書において、米国における野生型センドライウイルス臨床試験が経鼻投与で行われていることを明記し、また投与ウイルス量を記載致しました。
- (3) 同意説明文書における主観的な表現を排除し、内容について外部CROを含め複数の関係者でチェックを行いました。
- (4) FontaineⅢ度の症例は今回の臨床研究から除外し、それに付随した各種記載事項、研究期間について変更を行いました。
- (5) 観察期間を28日へ変更しました。
- (6) 全ての目的別の検査を明確に明記し、＜患者選定に必要な検査項目＞、＜効果判定に必要な検査＞、＜安全性評価に必要な検査＞に分けて記載、さらに別紙5に検査日程一覧表を加えました。
- (7) 中和抗体のモニタリングを行うことを、＜安全性評価に関する検査＞に明記しました。
- (8) 実施計画書と同意説明文書との整合性を、関係者、外部CRO2社で3重にチェックし、採血量の目安を同意説明文書に記載しました。
- (9) 効果判定に必要な検査項目を明記し、効果判定基準について明確に記載しました。
実施計画書と同意説明文書との不整合性は修正致しました。
- (10) 同意説明文書における、科学的に不適切と考えられる部分は、科学的に妥当性を持ちつつ平易な表現となるよう、配慮し修正しました。
- (11) 同意説明文書における資金出所等の記載については、本臨床研究と関係のある企業と協議の上文章を作成し、改訂しました。

- (12) FGF-2 の細胞外分泌に関するデータ、またウツバイン添加と FGF-2 分泌に関するデータを、実施計画書の図表として挿入しました。
- (13) 投与されたベクター及びベクターより発現した FGF-2 蛋白の体内動態について、申請者が前臨床試験及び安全性試験で得ているデータ、及び文献的考察により詳細に回答書に記載しました。また血流回復効果と分泌された FGF-2 の関係、その半減期の問題に関し申請者のデータ並びに文献的な詳細な考察を加えました。
- (14) センダイウイルスベクターによる遺伝子治療臨床研究に関して、本研究は世界で初めての人体への応用となることから、患者登録と選定、ステージアップ、副作用・有害事象、効果判定に関する詳細な手順書を作成し、実施計画書に取り入れました。また各イベントにおける厚生科学審議会末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会への報告の条件と手順について、詳細な手順書を作成し、実施計画書に挿入致しました。

以上、簡潔に述べましたように、作業委員会から付されたコメント及び疑問点に対して適切な回答がなされ、それに伴って研究実施計画書も適正に整備されており、本委員会において再度審査（書面会議による）した結果、研究計画を適当と認めました。

平成16年10月 5日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会 委員長 原田 実根



遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

平成16年 9月16日

平成16年9月16日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会委員 各位

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会
委員長 原 田 実 根

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（書面回議）の開催について

「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み換えセンダイウィ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」（申請者 消化器・総合外科学分野教授 前原喜彦）については、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（平成14年8月1日）及び医学部倫理委員会（平成14年9月26日）で承認され、その後施設長（医学部附属病院長）から厚生労働省末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会に実施計画について審査申請が提出されました。

その後、平成15年3月同作業委員会からの14項目にわたる検討・補正の指示に基づき、改訂した遺伝子治療臨床研究実施計画申請書等が提出されましたが、この度、平成16年6月30日付け同作業委員会の審議に基づく指示事項に従い全面的に改訂された実施計画書の提出がありました。

本件については、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会を開催し、改訂後の実施計画申請書について再審査すべきところですが、諸般の事情により書面をもってお諮りいたします。この申請書についてご意見がある場合には9月24日（金）までに担当者（医系学部等学術協力課学術協力掛 大西）宛メール又はFAXによる文書でお知らせくださるようお願いいたします。

なお、特段のご意見がない場合もその旨ご回答願います。

担当部課	医系学部等学術協力課学術協力掛 大西
☎	092-642-6772 FAX 092-642-6776
E-mail:	ijkkyoryoku@jimu.kyushu-u.ac.jp

平成16年 月 日

九州大学病院の遺伝子治療臨床研究実施計画に関する
「末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会からの指示事項」
に関する回答等について

厚生科学審議会遺伝子治療臨床研究作業部会
末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員長

(北 徹 殿

九州大学病院長

水 田 祥 代

臨床研究総括責任者
九州大学病院 第2外科 科長

前 原 喜 彦

平成16年6月30日付け貴委員会の審議に基づく指示事項に関しまして、以下の
ごとく回答致します。

(それに伴い、実施計画書を全面的に改訂致しました。改訂した文書ならびに改訂に
係る新旧対照表を添付致しております。つきましては、審議の継続をお願い申し上げ
ます。

記

1. センダイウイルスベクターのヒトへの投与経験が現時点でないことを踏まえ、被験者の安全性確保及び倫理性の確保の観点から、実施計画の細部並びに実施計画書、実施計画概要書及び同意説明文書の記載を全面的に見直し、すべて適切に整備すること。なお、実施計画書等の改訂も含む今回の回答に際しては、既に厚生労働大臣の確認を受けている他の遺伝子治療臨床研究実施計画書等の記載を参考とすると共に、貴施設の審査委員会で（及び外部 CRO を用いるのであれば当該 CRO においても）十分に精査を受けた上で提出すること。

今回提出致します実施計画概要書、実施計画書及び同意説明書につきましては、既に厚生科学審議会により承認され、臨床研究が実施されている、岡山大学における肺癌に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書、信州大学における悪性黒色腫に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書、ならびに大阪大学における末梢性血管疾患に対する遺伝子治療臨床研究実施計画書の3点を参考にさせて頂き、内容とフォーマットを大幅に整備させて頂きました。

また出来上がりました文章と内容について、外部 CRO に精査を受け、さらに九州大学遺伝子治療臨床研究専門委員会ならびに九州大学医学部倫理委員会の審議を経た上で提出させて頂きました。

(1) 同意説明文書において、野生型センダイウイルスの臨床試験が経鼻投与で行われている点を明記しないことより、本遺伝子治療臨床研究と同様であると被験者に誤認させる可能性があること。

(回答)

同意説明文書に最大投与量と投与経路を明記しました。また本件に付随して、一部記載を追加致しました（改訂実施計画書 72 ページ）。

(2) 同意説明文書において、「本治療法を行うと新しい血管がたくさん現れ、脚の状態が大きく改善することが確認されている」、「FGF-2 は・・・効果的な血管新生を起こすこと」、「この治療法は非常に高い効果が期待できる」、「懸念される急性毒性がアデノウイルスベクターより遙かに少ないことがほぼ証明されており」等々、主観的かつ被験者にとり誘導的な表現を多数随所で用いていること。

(回答)

外部 CRO 2 社と検討の上、ご指摘部分の記載内容を細部に渡り改めました。詳細

は改訂実施計画書ならびに新旧対照表をご参照下さい。

- (3) 実施計画書概要において「本臨床研究が安全性を主眼とすること」と明記し、さらに実施計画書にも「本臨床研究の対象疾患は従来の手術療法、薬物療法に抵抗性であり、他に有効性が証明されている治療手段が存在しない」と明記しているにもかかわらず、他の治療法が存在する Fontaine IIb 度の症例も対象疾患に含めていること。

(回答)

九州大学病院において再検討の上、ご指摘は妥当と考え、Fontaine IIb については対象外とさせて頂き、それに伴い実施計画書も改訂致しました。

- (4) 同意説明文書においては「投与されたベクターと FGF-2 の遺伝子、蛋白は投与後 2 ～ 4 週間で完全にあなたの身体から消えてしまうと考えられます」及び「遺伝子の状態でこの FGF-2 を筋肉に入れてあげると、1 ～ 2 週間以上持続して蛋白が産生され、血流が少なくなった脚に非常に高い血流回復効果があることが実験動物で証明されました」と記載していることから、本研究の主旨が安全性の確認であるとする、被検薬の用量を上げて次のステージに進む際には、最低でも被検薬投与後 4 週までのデータを踏まえるべきと考えられるが、実施計画書の記載によれば「各ステージの安全性を注入後少なくとも 14 日目までのデータを基に安全性評価委員会にて確認」するだけで良いとしていること。

(回答)

九州大学病院で再検討の上、ご指摘は妥当と考え、観察期間を 28 日に変更し、それに伴い実施計画書も改訂致しました。

また前項 (3) において Fontaine IIb 度を除外したことも考え合わせ、当初予定の 18 ヶ月での実施及び臨床研究の完了は難しいと判断し、研究期間を 36 ヶ月へ変更致しました。

- (5) 臨床検査項目及び観察項目並びにそれらの実施頻度に関する詳細を、実施計画書においても明確にしていないこと（実施計画書は、他の申請添付書類とは異なるものであるので留意すること）。例えば血液凝固・線溶系に関する検査の実施／非実施も不明である上に、仮に非実施の場合、その妥当性も明記していないこと。

(回答)

ご指摘には妥当と考え、凝固線溶系に関する検査項目も含め、＜患者選定に必要な

検査項目>(改訂実施計画書 28 ページ)、<効果判定に関する検査>(同 31 ページ)、<安全性評価に関する検査>(同 32 ページ)の記載追加、ならびに別紙 5 として検査一覧表を追加致しました。

(6) 本臨床研究では中和抗体のモニタリングは行わないとしている妥当性が不明であること。

(回答)

ご指摘の部分について、中和抗体のモニタリング検査を行う計画でありますため、その旨、<安全性評価に関する検査>>(同 32 ページ)の記載追加、ならびに別紙 5 として検査一覧表を追加致しました。

(7) 実施計画書に記載している臨床検査項目のうち、同意説明文書に明記していないものがあること。また同意説明文書において、被験者からの採血量(各回の量及び総量)の目安を記載せず、空欄のままにしていること。

(回答)

臨床検査項目に関し、実施計画書と同意説明文書の整合性を取りました。また採血量に関する目安を文章化し、また表を用いて採血頻度と毎回の採血量の目安を表現しました。

(8) 有効性に評価に関して、評価項目及びその方法・頻度並びに最終的な有効性判定基準を、実施計画書において明確にしていないこと。また有効性評価に係わると思われる検査について、実施計画書と同意説明文書の間に記載の不整合性があること。

(回答)

有効性に関わる評価項目(改訂実施計画書 31-32 ページ)及びその方法・頻度並びに最終的な有効性判定基準(同 36-38 ページ)について、記載を明確に致し、必要に応じて記載を大幅に追加致しました。実施計画書と同意説明文書の間の記載の不整合性については、修正の上整合性を持たせました。

(9) 同意説明文書において、感染細胞の染色体遺伝子に組み込まれる型のベクターについて、ベクターが染色体遺伝子に挿入された状態を「遺伝子のキズ」などのように表現していること。

(回答)

表現を適切に、また科学的に妥当性を持つように変更致しました。詳細については、改訂遺伝子治療臨床研究実施計画書ならびに新旧対照表をご参照下さい。

(10) 同意説明文書の資金出所等に関わる記載において、事実関係を依然として誤っていると思われること。

(回答)

株式会社ディナベック研究所及び株式会社イーピーエスと協議の上、記載内容を変更致しました。詳細については、改訂臨床研究実施計画書64ページ、ならびに81ページをご参照下さい。

2. 本臨床研究で用いられている FGF-2 発現ベクター (SeV/dF-FGF2) に関して、今回回答書 p4-5 「(1) FGF-2 の細胞外への分泌と局所濃度に関する議論」に示された試験成績を、実施計画書の適切な個所に明記すること。また回答書 p5 に示されたウワバイン添加時の SeV/dF-FGF2 からの FGF-2 細胞外分泌試験について、COS7 細胞を使用した試験結果があれば、それも併せて示すこと。

(回答)

FGF-2 の細胞外への分泌と局所濃度に関する議論に関しまして、改訂遺伝子治療臨床研究実施計画書の適切な個所 (同 14 ページ、6. 遺伝子の種類及びその導入法、(4) 遺伝子導入法の概略及び当導入法を選択した理由、⑥実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する研究成果、(b)SeV/dF-hFGF2 を投与した培養細胞より分泌されるヒト FGF-2 の分泌機序に関する検討 (未公表データ)) に試験成績を挿入致しました。また COS7 細胞を用いた成績は図 3 として今回新たに提示致しました。

3. 同意説明文書における「投与されたベクターと FGF-2 の遺伝子、蛋白は投与後 2 ～ 4 週間で完全にあなたの身体から消えてしまうと考えられます」及び「遺伝子の状態でこの FGF-2 を筋肉へ入れてあげると、1 ～ 2 週間以上持続して蛋白が産生され、血流が少なくなった脚に非常に高い血流回復効果があることが動物実験で証明されました」等の記載に関して、SeV/dF-FGF2 及び発現 FGF-2 蛋白の体内からの半減期と、血流回復効果の発現期間との関係について、動物実験成績等に基づきながら整理して説明すること。

(回答)

米国で行われた比較的軽症の虚血肢の患者への、ヒト FGF-2 タンパク投与による第 I 相試験成績 (Lazarous DF et al. J Am Col Cardiol 36: 1239-1244, 2000) によれば、ヒト体内における FGF-2 タンパクの半減期の測定値は 46 ± 21 min となっております。このように生体内での短いタンパクの半減期から、遺伝子として導入・産生された FGF-2 は、体内に長期に蓄積されない、つまり SeV/dF-hFGF2 の転写 (≡ベクターゲノム量) は、SeV/dF-hFGF2 により産生されたヒト FGF-2 量の測定値とほぼ同様の挙

動を示すであろうと推察されます。また SeV/dF とほぼ同様の経時的遺伝子発現パターンを示す付加型ベクターによる luciferase 遺伝子発現の推移は、マウス後肢骨格筋において遺伝子導入後 2 日目をピークに 7 日目にその 1/10-50、14 日目には有意な発現ではありますが、そのレベルは 1/10,000-50,000 に低下します（改訂臨床研究実施計画書、図 5）。この遺伝子発現パターンは FGF-2 でも同様であり、さらにウサギ慢性虚血後肢骨格筋でも同様の遺伝子発現パターンでありました（改訂臨床研究実施計画書、図 6）。

即ちセンダイウイルスベクターによる遺伝子発現は、スパイク状の高発現パターンであり、2 日目に非常に高い発現を示した後、7 日目には大幅に減弱、さらに 14 日目にはほぼベースラインレベル、即ちほぼゼロになります。このことは、GLP コンプライアンスによるラット生体内分布試験（試験番号 NDL1021、既提出添付資料）、サル生体内分布試験（試験番号 NDL1019、既提出添付資料）にて投与部位骨格筋から投与後 14 日目にベクターゲノムが検出されなかったことから支持されます。

一方で、FGF-2 遺伝子治療による血行回復効果は、明らかにこれと異なる動態を示します。即ち、マウスでは 7 日目から有意な血流回復が観察され、以後さらに血行は回復していきます（改訂臨床研究実施計画書、図 10）。このような現象はウサギでも観察されており、既に発現がベースラインレベルに低下している 2 週目以降においても（改訂臨床研究実施計画書、図 6）、回復した血流は高い状態で維持されます（改訂臨床研究実施計画書、図 11）。

このような FGF-2 の遺伝子発現パターンと血流回復効果の時相的ずれの全容は解明されている訳ではありませんが、我々の提唱する「FGF-2 による血管新生関連遺伝子の階層的発現制御機構」により、かなり説明できるのではないかと考えております。

血管新生は複雑な血管細胞の増殖・管腔形成と、それに引き続く形態的・機能的な成熟化が必要と考えられています。このプロセスには、

- 1) 周皮細胞の脱落 (drop off) と血管内皮細胞の発芽・増殖 (sprouting)
- 2) 血管内皮細胞の管腔形成 (tube formation)
- 3) 周皮細胞の遊走と血管内皮管腔の支持 (pericyte recruitment)
- 4) 血管の安定化と血流の回復 (vascular stabilization, restored circulation)

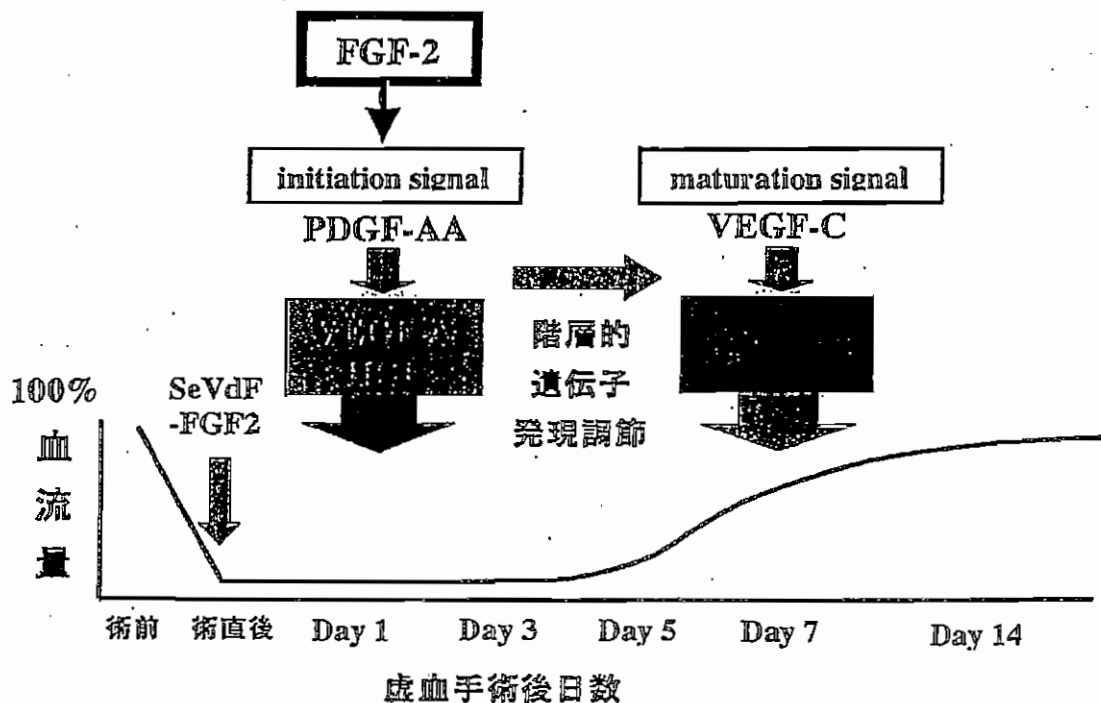
が含まれていると考えられており、この一連のステップが恙なく進行することが、血流回復に必要であると考えられております。また特に 1～2) のステップには VEGF が、3～4) のステップには PDGF-BB が重要であろうと考えられております。

我々のこれまでの検討で、FGF-2 によるマウス虚血肢遺伝子治療モデルの系で以下が明らかになりました。

- (1) FGF-2 遺伝子治療により、投与後 2 日目をピークに VEGF と HGF が強力に発現誘導を受けること (Masaki I et al. Circ Res 2002, Onimaru M, et al. Circ Res 2002)。この FGF-2 による VEGF と HGF の発現誘導には、PDGF-AA が必須の役割を果たすこと (Tsutsumi N et al. Circ Res 2004)。
- (2) FGF-2 遺伝子治療により、投与後 7 日目をピークに PDGF-BB が強力に発現誘導を受けること。このメカニズムとして、リンパ管新生因子 VEGF-C が同様に 7 日目をピークに強い発現誘導を受け、この VEGF-C

を介して PDGF-BB の発現が増強されること（投稿準備中、藤井孝明、米満吉和（増刊号）実験医学『血管研究の最先端と治療への展開』- FGF-2 による血管新生因子群の階層的発現制御機構 - 機能を持つ血管の再生システム、羊土社 pp101-107, 2004.）

特に（２）は重要であり、FGF-2 による遺伝子治療の特徴は、初期に一過性の高発現を示すことが出来れば、その後は FGF-2 そのものの発現が低下しても、ドミノ倒しのように種々の血管新生関連遺伝子の発現を誘導し、成熟度の高い新生血管を誘導できることであります（Masaki I et al. Circ Res 2002、下図）。



図：FGF-2 による階層的血管新生誘導メカニズム

まさに明確な血流回復効果は、FGF-2 の発現が既に大幅に低下した投与後 7 日目に顕著に見られるようになることから、種々の血管新生関連遺伝子を介した多段階的な成熟血管の誘導が、FGF-2 による血流回復効果のメカニズムと考えられる訳であります。

以上は現時点での知見より我々が予測していることであり、今後の検討により修正が加えられる可能性もあることを申し添えます。

4. 本臨床研究が実施可能となった場合には、センダイウイルスベクターのヒトに対する初めての投与となることから、副作用・有害事象の発現状況等を本作業委員会に適宜報告すること。特に、被検薬の用量を上げて次のステージに進む前には、被検薬の投与を受けた各症例の具体的な臨床データのみならず、貴施設の安全性評価委員会における議事内容も含めて、必ず報告すること。

(回答)

副作用・有害事象の発現状況に関する報告判定手順につきましては、「9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画」、「有害事象等重大事態発生時の報告について（改訂遺伝子治療臨床研究実施計画書 36 ページ）」、「臨床研究の中止判定基準（同 39 ページ）」に概略を記載致しました。手順の詳細については、

別紙 1：患者適応・安全性評価委員会手順書（案）

別紙 3：患者適応・安全性評価委員会の流れ（フローチャート）
（重大事態の発生時を除く）

別紙 4：患者適応・安全性評価委員会の流れ（フローチャート）
（重大事態の発生時）

に文章化及び図式化致しました。

被検薬のステージアップに関する手続き等については、別紙 1：患者適応・安全性評価委員会手順書（案）に詳細を記載致しました。さらに患者適応・安全性評価委員会手順書（別紙 1）、ならびに効果判定委員会手順書（別紙 2）に貴委員会への報告手順等について詳細に記載致しました。

以上。

医学部倫理委員会

平成15年 9月 1日

医学部倫理委員会記録

日 時 平成15年9月1日(月)午後6時10分～同9時00分
場 所 医学部長室
出席者 7名 居石委員長 原田委員 高橋委員 金出委員 渡邊委員 森委員
五十川委員
欠席者 3名 田中委員 水田委員 稲垣委員

議事

【新規の申請課題(議題1～10)について、各研究課題毎に研究実施担当者等から研究概要等について説明を行った後、医学的合理性、本法の利点、申請者の準備状況、倫理面の問題点等について審査した結果、以下のとおり判定した。保留となった課題については、申請書等を訂正後再度審査申請を行うこととした。また、条件付き承認としたものについては、再提出された修整後の申請書について、委員長が訂正点を確認し、承認することとした。

8. その他

(2) 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み換えセンダイウィ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(改訂後の実施計画)

申請者 消化器・総合外科学分野 教授 前原喜彦

標記遺伝子治療臨床研究について、厚生労働省「末梢性血管疾患・遺伝子治療臨床研究作業委員会」から出されていた14項目の意見に基づいて実施計画書を見直し、改訂を行った。標記遺伝子治療臨床研究に係る実施計画概要書(改訂版)について、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会委員長(原田実根教授)から提出された「遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画の実施を適当と認める理由」について説明があり、実施計画の一部変更を追認した。

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会が改訂された研究計画の実施を適当と認める理由

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（以下「委員会」という。）の遺伝子治療臨床研究実施計画に係わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は次の通りであります。

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野前原喜彦教授から申請された遺伝子治療実施計画「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）」について、審議を担当した厚生労働省「末梢性血管疾患・遺伝子治療臨床研究作業委員会」から意見が寄せられました。申請者は、この意見に基づいて実施計画書を見直し、改訂を行いました。

主な回答および変更点は

- (1) センダイウィルスベクターは、プラスミドによる遺伝子発現よりも500倍以上の遺伝子発現を得ることが出来る。タンパク製剤とセンダイウィルスベクターの比較は行っていないが、センダイウィルスベクターの利点は比較的少量のウィルス量で十分な治療効果が得られる持続性の遺伝子発現が実現可能と考えられます。
- (2) センダイウィルスベクターによる FGF2 遺伝子導入は、プラスミドであれベクターであれ、VEGF や HGF の遺伝子導入に比べて局所濃度が数倍優れています。
- (3) センダイウィルスによる FGF2 遺伝子導入は、骨髓細胞移植療法や末梢血幹細胞移植と比較して、効果がより高く、より持続することを示す成績を得ています。
- (4) 本遺伝子治療は主として安全性を確認する第Ⅰ相、前期第Ⅱ相試験であり、末梢血幹細胞移植とは適応が重なる場合と一致しない場合があります。
- (5) サルの虚血肢モデルを用いる安全性試験は、技術的に困難であり、その必要性は国際的な基準から見ても必ずしも高くはないと考えられます。
- (6) ウィルス蛋白質の発現量については基礎的な検討を行っています。
- (7) ウィルスベクターゲノムの複製、コピー数や細胞内動態について基礎的検討を行っています。
- (8) センダイウィルスベクターによる FGF2 投与を受けたマウスでは、IL-6 の誘導レベルは虚血誘導のみの場合に比べて約1/20であり、TNF- α はほとんど誘導されず、急性炎症増悪効果はほとんどないと考えられます。
- (9) 本研究で用いるセンダイウィルスベクターの基本構造や FGF2 遺伝子挿入部位に関する図を改訂し、明確に示しました。
- (10) 注入箇所数の認定基準については具体的な記載を改訂し追加、また注入量についても明確な説明を加えました。
- (11) ベクターの病原性・免疫原性は、ベクターと宿主細胞の相互作用に大きく依存し、センダイウィルスベクターがアデノウィルスベクターやレトロウィルスベ

クターより免疫原性が高いことを科学的に示すことは困難であり、遺伝子治療におけるベクターの病原性・免疫原性は治療効果との関係（リスク／ベネフィット比）で論じられるべきと考えられます。

- (12) 非感染状態の患者には抗生剤予防投与を行い、既感染患者については局所感染例以外は対象患者から除外し、安全性確保を図るようプロトコルを改訂、追加しました。
- (13) レトロウィルスベクターを用いた遺伝子治療において、重大な有害事象が生じていることを遺伝子治療一般の情報として「説明書」に追加記載しました。
- (14) 本研究で実施する各検査項目について内容や頻度など具体的な情報を「説明書」に追加記載しました。

以上簡潔に述べたように、作業委員会から付されたコメント及び疑問点に対して適切な回答がなされ、研究実施計画書も適正に修正されており、本委員会において再度審査（書面回議による）した結果、研究計画を適当と認めました。

平成 15 年 8 月 26 日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会委員長

原田 実根



遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

(平成15年 8月26日

平成15年8月19日

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会委員 各位

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会

委員長 原田実根

遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（書面回議）の開催について

「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み換えセンダイウィ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」（申請者 消化器・総合外科学分野教授 前原喜彦）については、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会（平成14年8月1日）及び医学部倫理委員会（平成14年9月26日）で承認され、その後施設長（医学部附属病院長）から厚生労働省（冠動脈遺伝子治療臨床研究作業委員会）に実施計画について審査申請が提出されておりました。

平成14年3月同委員会から「本研究計画は、他の治療法と比較し、有効性・安全性の観点から優れているか、以下の疑問点について留意し、科学的根拠に基づき説明すること。」など、14項目にわたる質問事項が出されておりましたが、このたび申請者からその回答に基づく改訂後の遺伝子治療臨床研究実施計画申請書等の提出がありました。

本件については、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会を開催し、改訂後の実施計画申請書について再審査すべきところですが、諸般の事情により書面をもってお諮りいたします。この申請書についてご意見がある場合には8月27日（水）までに担当者（医学部専門員 大谷）宛メール又はFAXによる文書でお知らせくださるようお願いいたします。

なお、特段のご意見がなければ、遺伝子治療臨床研究審査専門委員会で承認されたものとして取り進めさせていただきますので、ご了承願います。

担当者 医学部専門員 大谷

☎6005 FAX 6022

E-mail:otanitde@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

平成15年 月 日

「九州大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究実施計画について」
に関する回答等について

厚生科学審議会遺伝子治療臨床研究作業部会
末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員長

北 徹 殿

九州大学医学部附属病院長

名 和 田 新

臨床研究総括責任者
九州大学医学部附属病院 第2外科

前 原 喜 彦

貴委員会の審議に基づく意見に関しまして、以下のごとく回答致します。

それに伴い一部申請概要書を改訂致しました。改訂した文書ならびに改訂に係る新旧対照表を添付し、さらに改訂箇所は太字、下線、青字にて明示致しますので、審議の継続をお願い致します。

また、審議継続のための参考資料をさらに添付致します。本参考資料の一部は前回審議の際に配付させて頂きましたものと重複するものがありますが、これは本回答書の該当部位への参照に便宜を払ったものであることを御承知置き下さい。

なお、分担研究者である九州大学医学部附属病院循環器内科科長 竹下 彰教授の定年退官(平成15年3月末)に伴い、同氏を分担研究者より削除させて頂きました。現在、後任教授選考の段階であり、後任教授が決定次第分担研究者に加えさせて頂く予定としております。

記

1. 本臨床研究対象疾患に対して、センダイウイルスベクターを用いて FGF-2 遺伝子を導入し遺伝子治療するという本研究計画は、他の治療法と比較し、有効性・安全性の観点から優れているか、以下の疑問点について留意し、科学的根拠に基づき説明すること。

- (1) 免疫原性が高いセンダイウイルスベクターでは、2 回目以降の投与においては十分な FGF-2 遺伝子の発現が期待できないことを踏まえ、FGF-2 タンパク質を繰り返し投与もしくは徐放化して投与する方法、FGF-2 遺伝子をプラスミド DNA で導入する方法と比較し、どのような点が優れているか。

(回答)

私共のマウスを用いた検討では、FGF-2 が明確な治療効果を示す局所濃度は、内因性 FGF-2 量の 2.6-3 倍以上が必要であることが明らかになっております（概要書 12 ページ、Shoji T et al. Am J Physiol 2003：参考資料 1 参照）。また投与後 2～3 日目にこの程度の局所濃度が得られれば、7 日目にはその 1/10 に低下していても、以後少なくとも検討を行った数週間に渡り、十分な治療効果が得られることがウサギ慢性虚血モデルにより、明らかになっております（Shoji T et al. Am J Physiol 2003：参考資料 1 参照）。

以上の前提の上で、回答をさせていただきます。

1) タンパク製剤との優越について。

直接的な比較検討を行っておりませんので、タンパク製剤とセンダイウイルスベクターの優越について決定論的に論ずることは不可能です。しかし例えば狭心症における FGF-2 タンパク製剤の投与試験では、初期成績で有望と報告されたにも関わらず 300 例以上の検討を行った第 II 相試験ではその効果を示すことは出来ておりません（参考資料 2：山下、米満、居石、血液フロンティアに概略を記載）。いくつかの可能性が考えられますが、その一つとして局所濃度が不十分である可能性が考えられます。申請書提出時に添付致しました資料に種々のデータを提示させて頂いておりますが、センダイウイルスベクターを用いる利点は、比較的少量のウイルス量で治療効果に十分と考えられる持続性の遺伝子発現を実現可能であることを、改めて御認識頂ければ幸いです。

2) タンパクの繰り返し投与、徐放化製剤との優越について。

御示唆を頂いたになられたこれらの方法は、1) と異なり、治療タンパクの「作用時間の維持」を目的とした方法であり、治療に必要な「局所濃度の確保」を目的としたものではないと推察されます。従ってこの前提で議論を続けさせて頂きたく

存じます。

これらの投与法との厳密な比較試験を行っておりませんため、これらのタンパク投与方法とセンダイウイルスベクター (SeV/dF-FGF2) との優越について、厳密に論ずることは不可能です。従ってここでは、主に関連する SeV/dF-FGF2 の作用メカニズムについて御紹介致します。

これまでの我々のセンダイウイルスベクターによる FGF-2 過剰発現の基礎検討では、FGF-2 そのものの発現は 2～3 日目をピークに以後漸減して行きます。それに伴い VEGF、HGF に加え、血管新生過程、特に新生血管の成熟と維持に重要と考えられる PDGF-A、-B、PDGF α 、 β 受容体 (参考資料 3 : Cao R et al. Nature Med 2003 など) なども発現が亢進することが明らかになっております。ここで非常に興味深いのは、これらの PDGF ファミリーの遺伝子群を含め、一部のものでは FGF-2 発現レベルのピークから遅れて 1～2 週間でピークを迎えること、即ち、FGF-2 の過剰発現がトリガーになり、以後カスケードに類似したメカニズムで血管新生関連遺伝子がそれに続いて作動することが想定されることです (参考資料 4 : Onimaru M et al. Circ Res 2002、参考資料 5 : Tsutsumi N et al. submitted)。さらにこれらの発現がベースラインレベルに戻る時期 (SeV/dF-FGF2 投与 3～4 週間後) 以降にも血流回復効果が維持されていることを実験的に証明していますが、これは新生血管が一度形成されれば、それが組織還流維持に必要な十分であれば、積極的に退縮しないことを示唆していると考えられます。

以上から血管新生のための治療遺伝子として FGF-2 を用いる場合、徐放製剤などによる少量持続投与あるいは繰り返し投与よりはむしろ、一過性の高い局所濃度が重要であると考えられ、これを実現するためにセンダイウイルスベクターは最適なベクターであると考えられます。

3) プラスミド DNA との優劣について。

本件に関わるデータは概要書 12 ページ、ならびに参考資料 (参考資料 1 : Shoji T et al. Am J Physiol 2003、参考資料 6 : 宮崎他. 医学の歩み 2002) に記載しておりますが、プラスミド DNA による FGF-2 の遺伝子導入でもある程度の治療効果を得ることは可能であります。その際の FGF-2 発現レベルは内因性 FGF-2 タンパク量の 2.6-3.0 倍を必要とし、プラスミドでこれを実現するには、我々の検討では 30g のマウスあたり 300 g を必要としました。これは概算で 60kg のヒトに対し 600mg のプラスミドを要することを意味しており、これは米国タフツ大学聖エリザベス病院で投与されている VEGF プラスミドの量、大阪大学で投与されているプラスミドの量と比較して、150 倍以上であります。

一方で「プラスミド DNA は安全」という通説がありますが、これは科学的には誤りであり、プラスミドなどバクテリア由来 DNA はメチレーションを受けていないため、Toll-like receptor-9 による非常に強い自然免疫反応を惹起することが知られております (参考資料 7 : Hemmi H et al. Nature, 2000)。事実、本研究計画の分担研究者である米満が英国で所属していた施設におけるプラスミド DNA を用いた臨床研究では、40mg の経気道投与により血中 IL-6 の上昇、急激な発熱・悪寒・戦慄などが認められており (参考資料 8 : Alton EW et al. Lancet 1999)、これはペンシルバニア大学で発生したアデノウイルスベクターでの事故と全く同じメカニズムであります。

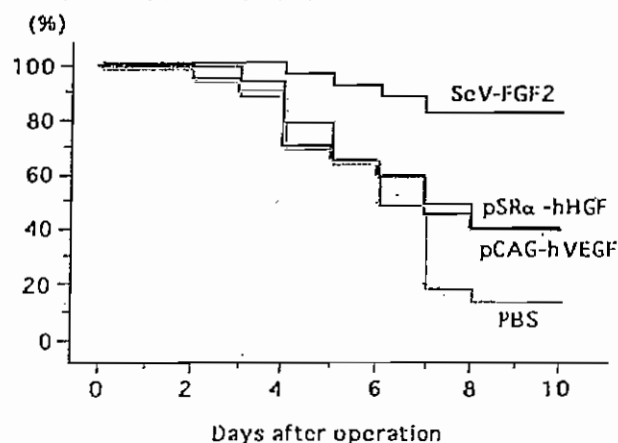
以上から、プラスミドであれウイルスベクターであれ、「異物である」ベクターは生体反応を引き起こしますことは明白ですので、その投与量はできるだけ少なくする必要があります。従って遺伝子導入能に優れ、転写レベルが高いセンダイウイルスベクターはこの観点から優れたベクターと考えてよいと判断しております。

(2) また、HGF、VEGF 等の他の因子についても、(1) に示した方法との組み合わせが考えられるが、センダイウイルスベクターを用い、FGF-2 遺伝子を導入する本計画が優れている点を明確にすること。

(回答)

プラスミド VEGF あるいは SeV-VEGF との比較試験については、既に欧米の専門誌に掲載しております(参考資料 9: Masaki I et al. Circ Res 2002)。本研究において明確になりましたことは、プラスミドであれウイルスベクターであれ、VEGF 遺伝子導入の場合、内因性 VEGF の局所濃度の 2 倍程度まではほとんど血流回復効果を認めることはできないこと、それ以上の発現をさせると、新生血管の数を増やすことができても、VEGF により惹起される新生血管は形態的・機能的に未成熟であり、血流回復に寄与しないということであります。

一方でプラスミド HGF との直接比較試験(マウス重症虚血肢モデル)は既に行っており、FGF-2 と異なり有意な治療効果を得ることが出来ませんでした(図参照)。この実験ではプラスミド由来(300 g/マウス)のヒト HGF は内因性のマウス HGF の約 1.5-2.0 倍程度ですが、SeV-FGF2 の投与により誘導される内因性 HGF はベースラインの 6.0-7.0 倍であり、局所における HGF 濃度においても、プラスミド DNA の投与より SeV-FGF2 の投与の方が、数倍優れていると考えられます。



(3) FGF-2 は、HGF や VEGF を誘導する活性があり、より生理的な血管誘導が可能としているが、様々な因子を供給するという観点から骨髓細胞移植療法や末梢血幹細胞移植療法などの細胞治療と比較し、本治療研究計画が優れている点を明確にすること。

(回答)