

遺伝子治療臨床研究実施計画の申請について (京都府立医科大学附属病院)

(遺伝子治療臨床研究実施計画の申請)

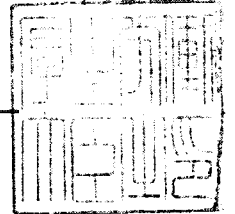
- 諮問及び付議.....P1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書..... P3
- 同意説明文書.....P17
- 厚生科学審議会科学技術部会がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿 .. P78

厚生労働省発科第 0822001 号
平成 20 年 8 月 22 日

厚生科学審議会会長

久 道 茂 殿

厚生労働大臣 舛 添 要



諮 問 書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成 11 年法律第 97 号）第 8 条第 1 項第 1 号イ及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

平成 20 年 7 月 30 日に京都府立医科大学附属病院から提出された「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」計画

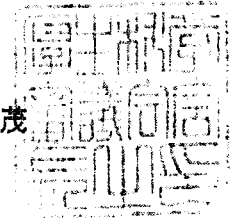
厚科審第14号
平成20年8月22日

科学技術部会部会長

垣添 忠生 殿

厚生科学審議会会長

久道 茂



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

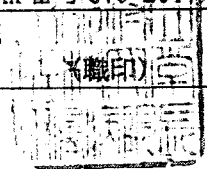
標記について、平成20年8月22日付け厚生労働省発科第0822001号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成20年7月30日

厚生労働大臣 様

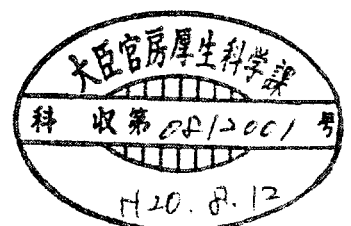
実施施設	所在地	郵便番号 602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町416
	名称	京都府立医科大学附属病院 電話番号 075-251-5243 FAX 番号 075-251-5356
	代表者 役職名・氏名	京都府立医科大学附属病院 附属病院長 木下 茂



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画に対する意見を求めます。

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
ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究	京都府立医科大学 大学院医学研究科泌尿器外科学 教授 三木 恒治



遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

平成20年7月30日

研究の名称	ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	厚生労働大臣による了承の日より8年間

総括責任者	所属部局の所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル (郵便番号 602-8566)	
	所属機関・部局・職	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 教授	
	氏名	三木 恒治	
実施の場所	所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル (郵便番号 602-8566)	
	名称	京都府立医科大学附属病院	
	連絡先	京都府立医科大学附属病院泌尿器科 (電話 075-251-5595)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	水谷 陽一	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 准教授	遺伝子製剤の調製と投与、効果判定
	河内 明宏	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 准教授	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	沖原 宏治	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 講師	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	高羽 夏樹	京都府立医科大学医学部医学科腫瘍薬剤制御学 准教授	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の確認
	吉田 純	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学 教授	本臨床研究に対する基礎的、臨床的指導と助言
	水野 正明	名古屋大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 准教授	遺伝子製剤の調製、品質管理、安全性の確認

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	別紙(1)のとおり		
	審査委員会の長の職名	氏名	
	京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学 教授	伏木 信次	

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>原発腫瘍病巣を手術で摘除した後、転移巣に対して行ったインターフェロン、インターロイキン 2 を含む免疫療法が無効であった予後がきわめて不良な進行期腎細胞癌患者に対する新しい治療法として、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤による遺伝子治療を実施する。本臨床研究は第 I / II 相試験で、その主要な目的は本治療法の安全性の評価である。また、副次的な目的は本治療法の有効性の評価である。具体的には原発腫瘍病巣を手術で摘除し、病理組織学的に腎細胞癌の診断が確定している転移を有する腎細胞癌患者の肺・リンパ節などの転移腫瘍病巣内に遺伝子製剤を注入し、その安全性について検討するとともに、局所のおよび全身の効果を判定する。本臨床試験にて安全性及び有効性が確認されれば、第 III 相試験を実施し、最終的に本治療法を新たな進行期腎細胞癌に対する治療法として確立することが目的である。</p>
対象疾患及びその選定理由	<p>わが国の腎細胞癌による罹患率は年々増加する傾向にあり、現在の罹患率は 10 万人当たり 8~10 人である。遠隔転移等を生じた進行期腎細胞癌患者の 5 年生存率は 10%程度であり、生存期間中央値は約 6~12 ヶ月ときわめて短い。進行期腎細胞癌に対しては、インターフェロンに代表される免疫療法が最も有効とされている。しかし、本邦で一般的に使用される α 型インターフェロンの単独療法での奏効率は約 15~20%で、ほとんどの症例に完全寛解は認められず、満足のいくものではない。また、α 型インターフェロンの副作用として、発熱、全身倦怠が発生する。近年、転移性腎細胞癌に対する免疫療法の奏効率向上のため、インターロイキン 2 に代表される他のサイトカインやインターフェロンと各種抗癌剤の併用療法などが試されている。しかし、これまで報告されたインターロイキン 2 単独療法の奏効率は 10~20%であり、発熱、全身倦怠等の副作用も高頻度に発生する。また、インターフェロンと各種抗癌剤との併用効果も臨床的には確認されておらず、明らかにこれまでのインターフェロンの単独療法の奏効率を上回る治療法は認められていないのが現状である。また、腎細胞癌は化学療法に抵抗性の癌といわれており、その奏効率も 10%未満である。放射線療法に関しても、骨転移に対して疼痛の緩和など、対症療法としての効果はあるが、転移性腎細胞癌患者の生存期間の延長を明らかに認めたという報告はない。このように、進行期腎細胞癌に対しては、インターフェロン・インターロイキン 2 などを使用した免疫療法を超える治療法は、現時点では認められず、その奏効率自体も低い。したがって、新たな治療法の開発が急務である。</p> <p>我々はすでに腎細胞癌細胞株を IAB-1(ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム)で処理した場合に、ヒト β 型インターフェロン蛋白で処理した場合に比べてもはるかに高い細胞障害活性がみられ、ヒト β 型インターフェロン蛋白処理では誘導できないアポトーシスが IAB-1 処理によって効率よく誘導できることを報告している。さらに同遺伝子が導入され、発現された腎細胞癌細胞からは、局所に一定期間持続的に高濃度のヒト β 型インターフェロン蛋白が産生されるので、遺伝子が導入されなかった周囲の癌細胞にも直接障害効果がおよぶことが考えられる。特に、SCID マウス 皮下移植ヒト腎細胞癌株 NC65 腫瘍に対し IAB-1 によるヒト β 型インターフェロン遺伝子の複数回導入を試みた</p>

	<p>ところ、治療開始後 30 日目で有意な増殖抑制効果を認めた。一方、ヒト β 型インターフェロン蛋白投与では一時的に増殖は抑制されるものの、治療終了後比較的早期から再増殖を開始し、治療開始後 30 日の時点では有意な増殖抑制効果は認められなかった。これらのことから、基礎実験においてはインターフェロン蛋白投与を上回る治療効果を得られることが期待されている。</p> <p>そこで、IAB-1(ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤)の腎細胞癌病巣への直接投与が、進行期腎細胞癌に対する有効な治療法となり得るか否かを検討するため、今回の臨床研究を計画した。</p>
<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>本遺伝子治療臨床研究で導入される遺伝子はヒト β 型インターフェロン遺伝子である。遺伝子導入用プラスミドの調製方法としては、制限酵素 <i>Sma</i>I 及び <i>Hind</i>III で消化してえられたヒト β 型インターフェロン構造遺伝子を含む断片を動物細胞発現ベクター pRc/RSV (Invitrogen 社)の制限酵素 <i>Xba</i>I 及び <i>Hind</i>III 部位に挿入することによりヒト β 型インターフェロン発現ベクター pRSV-IFN β を構築している。さらに、制限酵素 <i>Bam</i>HI で消化して約 2kb の不要断片を欠失させ、ライゲーションにより遺伝子治療臨床研究用プラスミド pDRSV-IFN β (3,674bp)を得ている。</p> <p>また、Transformant の調製と導入プラスミドの大量調製および純度検定については、臨床応用に十分に耐えうる純度の導入プラスミドであることが確認されている。</p> <p>腎細胞癌転移巣への遺伝子導入は前述のヒト β 型インターフェロンの cDNA を組み込んだ遺伝子発現プラスミドを正電荷多重膜リポソーム[構成成分; N-(α-トリメチルアンモニオアセチル)-ジドデシル-D- グルタメイト クロライド (TMAG)、ジラウロイル-ホスファチジルコリン (DLPC) 、ジオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン (DOPE)]に包埋して行う。粒子径は 0.5-2μm である。このようにして調製された、内部にヒト β 型インターフェロン発現プラスミドを包埋する正電荷リポソーム製剤が IAB-1 である。なお、この IAB-1 の調製法は名古屋大学でグリオーマに対して、信州大学で悪性黒色腫に対して行われた遺伝子治療の臨床研究で用いられた IAB-1 と同じである。主としてエンドサイトーシスの機序で内容物(プラスミド DNA)が細胞内へ取り込まれ、その遺伝子導入効率率は細胞の種類にもよるが、10-20%程度であり、それほど高いものではない。しかし、細胞毒性は低く、正常細胞ではほとんど発現がみられない。さらに、この方法では主として分裂中の細胞に遺伝子発現が認められることが示されており、分裂細胞が多数含まれている癌病巣への局所注入は、腫瘍細胞への選択的発現という点からも利点を有する。本遺伝子治療臨床研究では、IAB-1 を超音波あるいは CT ガイド下に、注入用穿刺針を用いて経皮的に癌病巣に局所注入する。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>本臨床試験に用いる遺伝子製剤 IAB-1 は我々が共同研究者と共に名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センターにおいて作製し、その凍結乾燥製剤をドライアイス入り発泡スチロール箱に入れて当施設へ運搬し、専用の 4$^{\circ}$C 冷蔵庫に保管、管理し、生物活性を確認後に臨床研究に供する。本臨床研究に用いる IAB-1 については、各種の細胞において 10μM 以下では毒性はほとんど認められず、細胞増殖も抑制されない。生体内分布と時間的移行については、IAB-1 をマウスの脳内に投与した後の各臓器への移行により検討を行っている。臨床用量の約 10 倍のプラスミドが投与されているが、1ヶ月後</p>

	<p>の結果からは、通常の臨床用量の投与であれば、精巣を含め脳以外の臓器では検出感度以下と考えられる。IAB-1 が長期間にわたり残存する可能性はほとんどないと推測される。今回の臨床研究では、腫瘍結節内へ製剤を局注するため、腫瘍周囲の正常組織が本製剤に曝露される可能性は低く、よって正常細胞において本遺伝子が発現される可能性は極めて低いと考えられる。また、今回のようなリポソームによる遺伝子導入では分裂細胞にのみ遺伝子が導入、発現されることが明らかにされていることより、腫瘍周囲の正常組織が本製剤に曝露されたとしても、正常細胞に遺伝子発現がみられる可能性は極めて低いと推察される。実際我々は、ヒト腎近位尿細管細胞(RPTEC5899)に対し IAB-1 処理を行い正常細胞に対する影響を検討したが、有意なヒト β 型インターフェロンの分泌は認められなかった。以上より、非分裂期の正常細胞に遺伝子導入が起こったとしても、有意な遺伝子発現にまではいたらないものと推察される。さらに癌病巣内に投与された本製剤が血中に入ったとしてもその量は微量であり、正常細胞にはほとんど影響を及ぼさないとと思われる。その投与の際にも厳重な清潔操作で行い、細菌感染の心配はほとんどないと考えられる。我々が行った腎細胞癌培養細胞株によるマウス皮下腫瘍モデルの実験結果より算出した投与量は腫瘍体積の約 2 倍となるため、本遺伝子治療での投与量は物理的に投与可能と考えられる腫瘍体積と同容積とし、上限を DNA 量 250 μg とした。これは、信州大学の 1 回あたり最大投与量 150 μg DNA、最大総投与量 2.7 mg DNA および名古屋大学の 1 回あたり最大投与量 30 μg DNA、最大総投与量 180 μg DNA を上回る投与量である。なお、上記のごとく信州大学医学部附属病院では 5 例の悪性黒色腫患者に、名古屋大学医学部附属病院では 5 例のグリオーマ患者に、IAB-1 が投与されたが、とくに問題となる副作用は認められなかった。本製剤の抗腫瘍効果を始めとする薬理作用や生体内での薬物動態についてもラット及びカニクイザルを用いた静脈内及び脳内投与試験で確認されている。本研究での最大投与量である DNA 量 250 μg はラットでの静脈内連日投与試験の結果より算出される 1 回投与最大量の約 40%となる。また、本研究での最大投与量である DNA 量 250 μg にて 3 コースの治療を受けた場合の総投与量は、ラットでの静脈内連日投与試験の結果より算出される投与限界量よりはるかに低く（男性 14%、女性 9%）、1 回投与量、総投与量とも安全量の範囲内であると考えられる。なお、IAB-1 製剤の品質については、pH、浸透圧比、純度試験、発熱性物質試験、無菌試験を含む対象項目につき保存されている凍結乾燥製剤の品質規格試験を行い、品質の安定性と安全性の確保を行っている。</p>
<p>遺伝子治療臨床研究の実施が可能と判断する理由</p>	<p>前項で記載したように、遺伝子製剤 IAB-1 は我々が共同研究者と共に名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センターにおいて作製し、当施設へ運搬し、使用するまで安全に保管、管理する予定であるが、その設備が名古屋大学、京都府立医科大学共に十分備わっている。</p> <p>京都府立医科大学附属病院は大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドラインの要項を満たし、京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会も置かれている。総括責任者の三木および共同研究者(水谷、河内、沖原、高羽)は京都府立医科大学附属病院泌尿器科を中心にこれまでに過去 5 年間に限定しても 200 例以上の腎細胞癌の治療に携わって</p>

	<p>きており、十分な臨床経験を有するとともに、腎細胞癌の新しい治療法の開発研究のための臨床的研究（転移性腎癌に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植、腎細胞癌に対する用手補助下腹腔鏡下根治的腎摘除術など）ならびに基礎的研究（腎細胞癌に対する遺伝子治療・新規免疫療法・分子標的治療などの基礎的検討、腎細胞癌の遺伝子解析やバイオマーカーの検討など）を行い、多方面にわたって成果を挙げている。三木は厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）固形癌に対する同種細胞免疫療法を用いた標準的治療法の確立に関する研究の班員であり、日本泌尿器科学会評議員、日本癌治療学会理事、日本癌学会評議員、日本泌尿器科学会ゲノム委員会委員などを現在務めている。さらに京都府立医科大学泌尿器科学教室には、泌尿器科疾患ゲノム解析研究会、医師主導型の多施設共同臨床研究である難治性精巣腫瘍に対する Irinotecan、Nedaplatin 併用化学療法の事務局が置かれている。このように京都府立医科大学附属病院泌尿器科は日本における泌尿器癌の遺伝子解析、治療の面で中心的施設として高く評価されている。</p> <p>また、共同研究者の吉田と水野は IAB-1 を用いた遺伝子治療につき基礎的研究から臨床研究に到るまで、これまで多くの研究成果を上げ、旧文部省、旧厚生省の認可を受けた上で、2000年4月より名古屋大学医学部附属病院にて本製剤を用いた悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究を開始している。今回の腎細胞癌に対する遺伝子治療に関しては、名古屋大学医学部脳神経外科と京都府立医科大学泌尿器科は1999年より共同研究を開始し、<i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> の基礎実験において本遺伝子治療製剤が腎癌細胞にも有効であることを明らかにしている。マウス皮下腫瘍モデルを用いて我々が行った実験では、腫瘍（長さ7mm、幅5mm[腫瘍体積は約87.5μl]）内に、30μgのDNAを注入（0.34μgDNA/μl腫瘍）することにより、腫瘍の増殖の抑制が認められた。本遺伝子治療臨床研究で同様の割合で、IAB-1（0.10~0.17mg/ml）を用いると、腫瘍体積の約2倍の容積の製剤の投与が必要となるため、投与の上限を物理的に投与可能と思われる腫瘍体積と同容積まで、もしくはDNA 250μgとした。</p> <p>以上のように、本臨床研究チームは、研究遂行に必要な十分な能力を備えており、万全の体制を整えているといえる。</p>
実施計画	<p>1. 本臨床研究の対象者の適格基準及び除外基準 選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 原発腫瘍病巣を手術で摘除し、病理組織学的に腎細胞癌の診断が確定している転移を有する患者（臨床病期IV期もしくは術後に転移を認めた場合）。 ② 本臨床研究への参加について、十分な同意（インフォームドコンセント）が得られている患者。 ③ 治療前に肉眼的あるいは胸部 X 線写真、超音波、CT、MRI などの画像検査で、腫瘍径などの評価可能な病変を有する患者。 ④ 転移巣に対して、これまで有効性が確認されているインターフェロン、インターロイキン 2 を含む免疫療法を施行したにもかかわらず、無効であった患者、あるいはこれらの治療の適応がないと判定された患者。ただし、前治療が行われた患者については、治療終了から4週間以上経過

し、その影響が認められない患者。

- ⑤ 生命予後が6ヶ月以上と考えられる患者。
- ⑥ 超音波あるいはCTガイド下にIAB-1の注入が安全に施行可能と判断される患者。
- ⑦ 尿・血液検査などの結果、重篤な合併症が無く、原則として血液データが下記を満足する患者。
 - 白血球数 $>3000/\mu\text{l}$
 - 血小板数 $>100,000/\mu\text{l}$
 - ヘモグロビン $>8.5\text{ g/dl}$
 - 出血・凝固時間:正常値範囲内
 - 血清ビリルビン $<2.5\text{ mg/dl}$
 - sGOT・sGPT $<50\text{ U/l}$
 - 血清クレアチニン $<1.5\text{ mg/dl}$
- ⑧ 40歳以上75歳未満の患者。
- ⑨ ECOG performance status が Grade 0 または1の患者。
- ⑩ 導入遺伝子の生殖腺への分布の可能性が完全には否定できないことから、最終の遺伝子治療後、最低1年間は確実な避妊法を行うことができる患者。

除外基準

- ① Sarcomatoid RCC、collecting duct carcinoma
- ② 中枢神経系の転移を有する患者。
- ③ 狭心症、心不全の患者。梗塞後1年以上経過していない心筋梗塞の患者。
- ④ コントロール不可能な糖尿病や高血圧のある患者。
- ⑤ 活動性のウイルス性肝炎のある患者。
- ⑥ HIV 抗体が陽性の患者。
- ⑦ 精神病、または精神症状を有しており、臨床研究への参加が困難と判断された患者。
- ⑧ 妊娠中の女性、妊娠の可能性のある女性、授乳中の女性。
- ⑨ 活動性の重複癌を有する患者。
- ⑩ 活動性の感染症を有する患者
- ⑪ 前処置を含む本臨床研究に用いる薬剤に対して、過敏症の既往を持つ患者。
- ⑫ 本臨床研究参加前4週間以内に他の治験または臨床研究に参加している場合、もしくはその影響が認められると考えられる場合。
- ⑬ その他、担当医の判断で不適当と見なされた患者。

2. 遺伝子治療臨床研究審査委員会および安全・効果評価・適応判定部会

当施設において行う遺伝子治療臨床研究について、遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づき審査を行うことを目的として京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会(以下「審査委員会」という。)が設置されている。さらに、被験者の適応性の判断、治療の有効性および安全性の判定を目的に、審査委員会の下に、遺伝子治療臨床研究ごとに安全・効果評価・適応判定部会(以下「判定部会」という。)が設置される。本遺伝子治療臨床研究についても、判定および判断を客観的に行うため、学外より腎細胞癌の専門医2名が入る判定部会が設置されている。審査委員会の諮問に応じて、判定部会では主に以下の3点が検討され、その結果が審査委員会に報告される。

- 1) 登録時および治療追加時の被験者の適格性の判断
- 2) 治療1コースごとの有効性、安全性の判定と本遺伝子治療追加の可否に関する意見
- 3) 有害事象と本遺伝子治療の因果関係の判定と本遺伝子治療継続の可否に関する意見

審査委員会では、判定部会の判断、判定につき審議し、これらに関する最終決定を行う。この決定に基づき、本遺伝子治療の開始、および治療追加または継続の可否についても最終決定する。これらの決定は委員長の責任のもとに行い、審議結果は病院長へ報告される。

3. 実施期間及び目標症例数

本研究の実施期間は病院長の了承を得られてからすべての患者の臨床研究に関する登録が終了するまで3年間を予定している。前述の選択基準、除外基準に照らした上で適格症例であると判定部会が判定し、審査委員会で評価・承認された後に、文書による同意が得られた時点で本臨床研究に登録されるものとする。さらに治療開始後5年間の効果判定、予後調査なども含めた経過観察を行なう。本治療法の臨床研究は5症例を予定する。本研究の実施期間は厚生労働省の承認が得られた時点から8年間とする。

4. 遺伝子治療臨床研究の実施方法

① 遺伝子導入方法

本臨床研究では IAB-1 の凍結乾燥製剤を用いる。1%キシロカイン®による穿刺部の浸潤麻酔を施行した後、超音波あるいは CT ガイド下に、腎細胞癌の転移病巣内に、リン酸緩衝液 1ml 中に 30 μgDNA を含有する製剤を注入する。穿刺に際しては、超音波あるいは CT ガイド下穿刺用の穿刺針を用いる。腫瘍あたりの注入量は、腫瘍体積(長径×(短径)²×0.5(ml))を上限とし、1回当たりの注入最大 DNA 総量は 250 μg とする。注入は週 2 回、合計 6 回を予定する。第 1 例目の 1 回目治療では投与量を 30 μgDNA までとして安全性を確認する。第 1 例目の 2 回目の治療以降は上述の投与量まで dose escalation し、1 回当たりの DNA 注入総量を 250 μg までとする。各症例について投与開始から 4 週間後と 8 週間後に安全性と有効性を主治医が評価し、さらに投与開始から 10 週間後に安全性(有害事象と治療の因果関係を含む)と有効性を判定部会が判定し、審査委員会が最終的に評価する。1 コースは遺伝子治療 3 週間、経過観察期間 5 週間の計 8 週間とする。その結果、安全性が確認され、かつ IAB-1 を注入した病巣の一つ以上で PR (有効)以上の反応が認められ、かつ開始より 10 週間目の判定部会により安全性が確認され、追加治療可能と判定後に審査委員会でも評価・承認されれば、患者が追加治療を希望した場合にのみ、上述と同様の遺伝子治療をさらに 2 コース追加できるものとする。ただし、その追加コースごとに判定部会により適格性があると判定され審査委員会でも評価・承認された後に、患者より同意書を得ることとする。また、第 1 例目の治療開始 10 週目の判定部会の判定後に審査委員会の評価において、安全性が確認された場合に限り、第 2 例目の遺伝子治療を開始する。第 2 例目の 1 回目以降の投与量は、上述の通り、腫瘍体積と同容積を上限とし、1 回当たりの注入最大 DNA 総量は 250 μg とする。以降の(第 n+1 例)に対する遺伝子治療の開始も、同様に第 n 例の 10 週目の判定部会の判定後に審査委員会の評価において、安全性が確認された場合に限り、実施する。

② 臨床検査項目及び観察項目

- 1) 臨床症状を十分に観察する。
- 2) 超音波、CT あるいは MRI などにて治療開始後 3 週間は週 2 回、それ以

降 8 週目までは原則的に週 1 回、腫瘍径およびその状態(壊死の混在の比率など)を評価する。安全性を含めた総合的な評価は治療開始後 4 週目と 8 週目に実施する。

- 3) 遺伝子治療実施の際には、治療実施 1 週間前に、遺伝子治療製剤の皮膚テストを実施する。また、1 回目および 6 回目の遺伝子治療製剤注入時に、病巣の生検を行い、病理組織学的観察を施行し、腫瘍細胞の変性やアポトーシス、炎症反応などについて解析する。また、ヒト β 型インターフェロン遺伝子の発現(蛋白量、mRNA)の有無とその程度について可能な限り検討する。
- 4) 入院中は週 1~3 回、尿および末梢血を採取し、各種血液・生化学検査を施行する。腎細胞癌の血中腫瘍マーカーである IAP 値も経時的に測定する。
- 5) 免疫学的検討事項
免疫学的検討事項を以下に示す。

- (1) 摘出組織
 - ・ HE、免疫染色(CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis など)
 - ・ 遺伝子発現(RT-PCR: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)
- (2) 血液(投与日は、投与の前後で)
 - ・ PCR(plasmid DNA), RT-PCR
 - ・ CD4/8
 - ・ 抗プラスミド抗体
 - ・ EIA(サイトカインアッセイ: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)
- (3) 尿(投与日は、投与の前後で)
 - ・ PCR(plasmid DNA)

この中でも特に、①ヒト β 型インターフェロン遺伝子の腫瘍内での発現の有無、②ヒト β 型インターフェロン遺伝子の導入により腫瘍細胞のアポトーシスが誘導されているか否か、③腫瘍局所へ NK 細胞や細胞障害性 T リンパ球が誘導されるか否かに重点を置いて検討する。

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

本臨床研究は第 I / II 相試験として実施し、エンドポイントを以下のように定める。

① 安全性の評価と実行計画

理学的所見、血液、尿の検査所見、免疫学的検査、遺伝子発現などの検索により行う。Grade 4 の有害反応がみられたら、直ちに治療を中止し、適切な処置を施す。Grade 3 の有害反応が出現した際は、主治医は速やかに総括責任者および遺伝子治療審査委員会審査委員長に報告。総括責任者の判断および審査委員長の承認のもとで中止可能とする。審査委員長は個々の grade 3 以上の有害反応の報告を受けた後、独自の判断で、緊急審査委員会を開き、本臨床研究の継続の可否について審議できる。有害反応と本遺伝子治療の因果関係の判定を判定部会に諮問した場合は、判定部会の判定を審査委員会で審議し、最終的な判断を行う。また、安全性の評価は治療開始後 5 週以降も 8 週まで毎週定期的に行う。さらにその後も原則として 4 週毎に評価する。

② 治療効果の評価

	<p>1) primary endpoint 本剤を局注した病巣の大きさの変化に基づき、縮小率にて判定する(病巣別効果)。また、非局注病巣の大きさの変化についても評価し、個体別評価を行う。評価基準は日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会/編の「腎癌取り扱い規約 第3版、第1部 臨床的事項、E. 治療効果判定基準」および米国の National Cancer Institute (NCI) が提示している RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid tumors) に準じて、著効、有効、不変、進行に区分する。遺伝子治療施行部位以外に病変を認める場合には、原則的に治療効果を併記する。可能であれば評価可能病変を治療終了後に生検して組織学的に検索する。</p> <p>2) second endpoint (1) 遺伝子治療製剤が最初に投与された日からの生存期間 (2) Performance Status の変化</p> <p>③ 中止判定基準 1) 重篤な副作用とは以下に示すような生命に直接危機を及ぼす可能性のあるものと定義し、これが発生し、かつ今後治療の継続が困難と判断された場合、中止する。 (1) 外科的治療が必要とされる出血 (2) アナフィラキシーショック (3) その他、重篤な臓器障害 なお副作用が発生した場合、臨床研究担当者はそれを詳細にカルテに記載すると同時に本院に設置されている遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告し、その重篤さの程度を検討してもらい、中止すべきか否かの審査を依頼する。</p> <p>2) 治療開始後 4 週目と 8 週目の主治医による評価と 10 週目の判定部会の判定後に審査委員会でも無効と評価され、総括責任者がこれ以上の本臨床研究の継続が、患者の不利益となる可能性が高いと判断した場合には、当該患者に対する本臨床研究を中止する。</p> <p>3) 治療開始時点で十分なインフォームドコンセントが得られていても、治療途中で患者が拒否した場合には、当該患者に対する本臨床研究を中止する。</p> <p>6. 本遺伝子治療臨床研究の責任の所在 本臨床研究に関する最終的な責任は、総括責任者が負うものとする。</p>
備 考	<p>腎細胞癌に対する遺伝子治療の国内外での状況</p> <p>1994 年、米国の Simons らは手術的に摘出した腎細胞癌の腫瘍細胞を体外で培養し、これにサイトカインの一種である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の遺伝子をレトロウィルスベクターを用いて導入し、増殖を防ぐために放射線を照射した後、腎細胞癌患者へ移入する最初の腎細胞癌の遺伝子治療を行っている。18 人に対し実施し、1 例で PR (奏効率 6%) を認めたが、13 例は治療開始後 12 ヶ月以内に死亡している。副作用として、掻痒 (4 例)、蕁麻疹 (2 例)、便秘 (1 例)、深部静脈血栓症 (1 例)、</p>

筋肉痛(2例)が報告されているが、重篤なものはない。同様の遺伝子治療は1999年から日本でも4人に対し実施された。しかしこの臨床研究では、PR以上を確認できた症例はなかった。4例とも既に死亡し、治療開始後の生存期間は7ヶ月、45ヶ月、72ヶ月、103ヶ月であった。また、副作用として発熱(38℃未満)(2例)、接種局所の発赤、腫脹、硬結(4例)、が報告されているが、重篤なものはない。その後も腎細胞癌に対しては、米国などにおいて種々のサイトカイン遺伝子を中心に、いくつかの遺伝子治療が試みられている。中でも Galanis らは、インターロイキン2遺伝子を用いた、正電荷リポソーム製剤による進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の臨床研究を実施して、その結果を2004年に報告している。腎細胞癌の31症例のうち、1例(3%)で著効、2例(7%)で有効、7例(22%)で不変、21例(68%)で進行という結果であった。また、この臨床研究では最大4,000 μ gという比較的大量のプラスミドDNAを皮下、リンパ節、肝臓、腎臓、副腎、後腹膜、胸壁などに対し週1回、計6回注入している。副作用として、注入部痛(軽度;5例、中等度;3例)、倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒などの全身症状(軽度;19例、中等度;4例)、疲労6例(軽度)、嘔気3例(軽度もしくは中等度)、アレルギー反応(中等度;1例)が、報告されているが、重篤な副作用は認められなかった。治療開始後の生存期間は、2-72ヶ月(中央値11ヶ月)で、1年生存率が48%、3年生存率が19%と報告されている。

なお、本遺伝子治療臨床研究は京都府立医科大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に申請され、慎重な審議が行われ、平成20年7月17日、承認されるに至っている。

(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(ア)と記載し、別紙を添付すること。
5. 備考欄には、「第4その他」に掲げる各種指針への適合状況等、特記すべき事項について記載すること。
6. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。

(別紙) 治療および観察項目のスケジュール

リボゾーム製剤の投与		1回目		2回目		3回目		4回目		5回目		6回目	
項目	投与前 一週以内	第1週 Day1 治療前 月	Day1 治療後 月	Day4 治療前 木	Day4 治療後 木	第2週 Day6 治療前 月	Day6 治療後 月	Day11 治療前 木	Day11 治療後 木	第3週 Day15 治療前 月	Day15 治療後 月	Day18 治療前 木	Day18 治療後 木
同意取得	○												
皮膚テスト	○												
腫瘍径の測定	○	○		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価			○		○		○		○		○		○
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現)		○										○	
プラスミドDNAのPCR (血液、尿)		○						○					
血中抗プラスミド抗体		○						○					
血中サイトカイン		○						○					
血中CD4/8		○						○					

項目	第4週 Day22 月	Day25 木	第5週 Day29 月	Day32 木	第6週 Day36 月	Day39 木	第7週 Day43 月	Day46 木	第8週 Day50 月	Day53 木	Day56 日
同意取得											
皮膚テスト											
腫瘍径の測定		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現)											
プラスミドDNAのPCR (血液、尿)	○									○	
血中抗プラスミド抗体	○									○	
血中サイトカイン	○									○	
血中CD4/8	○									○	

(上記のように1コースを8週とする)
(入院は原則として4週間必要)

項目	1年目(第9~52週)	2~5年目
	第4n週 (n=3~13) (1回/4週)	各月第1週 (1回/月)
腫瘍径の測定	○	○
血液検査	○	○
尿検査	○	○
安全性の評価	○	○

別紙（１）

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会審議結果報告書

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会(以下「審査委員会」という。)は、京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学三木恒治教授から申請の「ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」について、審査委員会で慎重に審議した結果、本申請は「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に記載されている基準に適合しているとの結論に達したので報告します。

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由

1 対象疾患等

本研究計画の対象疾患は、進行期腎細胞癌である。他臓器転移を有する腎細胞癌患者の5年生存率は15%程度であり、生存期間中央値は約6～12ヶ月ときわめて短い。

進行期腎細胞癌の治療方法としては、α型インターフェロンに代表される遺伝子組換え蛋白を用いた免疫療法以外、現在のところ有効な治療法は確立されていない。しかも、その奏効率は15%程度と低く、長期予後の改善はほとんどもたらされていないのが現状である。また、全身投与が基本となっており、発熱、全身倦怠感、肝機能障害、鬱状態などの副作用も比較的高頻度に認められている。

腎細胞癌に対して本邦では、α型およびγ型インターフェロンは保険適用となっているが、β型インターフェロンは適用となっていない。理由としては1982年以降α型インターフェロンの腎細胞癌に対する有効性が先に報告され、ほぼ同様の生物学的活性を持つと考えられたβ型インターフェロンの検討が十分になされなかったこと。さらに、α型インターフェロンが筋肉内投与にて有効な血中濃度を維持するのに対して、β型インターフェロンは組織親和性が高く静脈内投与によってしか、同様の血中濃度を維持できない点などが影響していると考えられる。本邦では、β型インターフェロンは固形癌としては脳腫瘍に対する髄腔内投与と悪性黒色腫に対する局所注入にのみ保険適用がある。このことは、前述の組織親和性が高く血中への拡散が少ないというβ型インターフェロンの特性によるところが大きい。本研究計画は、進行期腎細胞癌病巣に対する局所注入での遺伝子治療を実施するわけであるから、β型インターフェロン遺伝子を治療遺伝子として選択することは妥当と考えられる。

また、これまでの基礎研究により、腎細胞癌に対するヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤投与が、ヒトβ型インターフェロン蛋白投与に比べても、はるかに高い細胞障害活性を有し、ヒトβ型インターフェロン蛋白処理では誘導できないアポトーシスがヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤処理によって効率よく誘導できることを見いだしており、本研究計画によって、

予後がきわめて不良な進行期腎細胞癌に対する新たな治療法が期待される。

2 有効性及び安全性

本研究計画に用いるヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤は、名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センターにおいて作製し、その凍結乾燥剤をドライアイス入り発泡スチロール箱に入れて京都府立医科大学附属病院へ運搬し、専用の4℃冷蔵庫に保管、管理し、生物活性を確認後に臨床研究に供される。

本製剤は、非ウィルス性遺伝子導入ベクターであり、増殖性ウィルス出現の可能性はない。遺伝子は染色体には組み込まれず、エピゾーマル（核内染色体外）に発現し、細胞の分裂回数に伴って細胞当たりのプラスミド数は減少するので、遺伝子の発現は一過性である。遺伝子発現は導入後4日ないし6日でピークに達し、その後減弱して、2～3週間後には検出限界以下となる。変異原性試験は陰性で、がん原性、免疫原性も認められていない。また、その安全性は、動物実験などにおいて十分に検討され、確認されている。

また、2000年4月から、このヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いたグリオーマ患者に対する臨床研究が開始されているが、特に問題となる有害事象は認められていない。

有効性については、1で述べたとおり、これまでの基礎研究により、腎細胞癌に対するヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤投与が、ヒトβ型インターフェロン蛋白投与に比べても、はるかに高い細胞障害活性を有し、ヒトβ型インターフェロン蛋白処理では誘導できないアポトーシスがヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤処理によって効率よく誘導できることを見いだしており、有効性も認められる。

3 品質等の確認

本研究計画に用いるヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤は、名古屋大学医学部附属病院脳神経外科において、2000年4月から旧厚生省、旧文部省から実施して差し支えないとの意見を得てグリオーマの遺伝子治療に用いられているものである。

また、輸送および使用方法は、同じく2003年7月から厚生労働省、文部科学省の了承を得て、信州大学医学部附属病院皮膚科において悪性黒色腫に対して実施のものと同一方式であることを確認した。

4 適切な説明に基づく被験者の同意の確保

セカンドオピニオン（他の医療機関等の意見）に関する記載もあり、適切な説明に基づく被験者の同意（インフォームド・コンセント）が確実に確保されると判断した。

平成20年7月17日

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 伏木 信次

資料9

インフォームド・コンセントと患者及びその家族からの同意
遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説明日： 年 月 日

患者氏名：

説明医師名：

ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究についての説明書

【はじめに】

あなたの病気は腎癌です。残念なことに、腎癌に有効とされる標準的治療法が行われたにも関わらず、①再発・②腫瘍の増大傾向・③従来有効とされてきた治療がこれ以上実施困難な状況を認めることから、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

そこで、我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法である、「腎癌に対するベータ型インターフェロン遺伝子治療」について、説明させていただきたいと思います。遺伝子治療とは健康なヒトの細胞の中にある遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。

これまでに実施された癌に対する遺伝子治療はそれほど多くはなく、治療効果・安全性がまだ完全には確立されていません。サルなどを用いた安全性試験の結果から、今回あなたに説明する本臨床研究は比較的安全であろうと考えられますが、予測し得ない副作用が起こる可能性も否定できません。

今回説明する遺伝子治療は、少用量の同一製剤を用いたヒトの他疾患(脳腫瘍・悪性黒色腫)での臨床使用実績はありますが、今回の使用予定量は従来よりも多く、ヒトの腎細胞癌に使用されるのも今回が世界で初めてです。

また、本臨床研究は医師が実施する研究であり、文字通り研究的一面も持っています。

臨床研究について

新しい治療法、あるいは薬剤が一般的に使われるようになるまでには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験と言います。これまでに患者さんに行われた遺伝子治療は臨床研究などとして実施されています。

一般的に臨床研究は次の3つの段階からなっています、(1) 第Ⅰ相試験:治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階。(2) 第Ⅱ相試験:第Ⅰ相で確認された方法で治療を行い、その投与量で効果があるかまた安全性はどうかを調べる段階。(3) 第Ⅲ相試験:現在一般的に使用されている治療や薬剤と比較する段階。

今回あなたにご紹介する遺伝子治療も臨床研究として実施されます。さらに本臨床研究は、治療の安全性を調べることを主たる目的としており(主要エンドポイントと呼びます)、さらに治療効果を示す投与量を調べる目的も含まれています(副次エンドポイントと呼びます)。従って、本臨床研究は第Ⅰ相+第Ⅱ相試験に相当します。

これから私達が、京都府立医科大学附属病院で行われる遺伝子治療の臨床研究について文章および担当医師の口頭で説明します。以下の説明をよく読んで十分に理解していただいた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをお考えください。

- (1) この臨床研究に参加されることは、あくまでもあなたの自由意思によるものです。したがって、一旦同意した後も随時、この臨床研究への参加を文書にて拒否できます。
- (2) この臨床研究に参加することによって、必ずしも病気が治癒するとは限りません。しかし、ほかの人々やこれからの新しい医療に役立つ多くの知見が得られることが期待できます。
- (3) 本治療法のヒトでの安全性は確認されていません。そのため予測し得ない副作用が起こる可能性もあります。
- (4) たとえこの臨床研究を断っても、あなた自身がその後の治療で不利益をこうむることはありません。

以下の説明文では、この臨床研究の特徴、期待される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項が、次頁の目次に従って記載されています。説明の内容を十分理解した上であなたのお考えをお示し下さい。なお、あなたが抱かれている疑問については、どんな些細なことでも結構ですので、説明を行う医師にお尋ね下さい。

日時： 年 月 日

担当医師：

目次

はじめに

1. あなたの病気(腎細胞癌)について
2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
 - (1) 現在行われている治療法
 - (2) 今後のあなたの治療法
3. 遺伝子治療について
 - (1) 遺伝子治療とは
 - ① 遺伝子とは
 - ② 遺伝子導入担体(ベクター)とは
 - ③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類
 - ④ ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いたグリオーマ、悪性黒色腫に対する遺伝子治療
 - (2) 今回の遺伝子治療について
 - ① ヒト β 型インターフェロン遺伝子
 - ② リポソーム
 - ③ IAB-1
 - ④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由
4. 具体的な手順について
 - (1) 手順
 - ① 事前検査
 - ② 遺伝子治療の内容
 - ③ 現時点で想定できる不測の事態
 - (2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について
 - (3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について
5. 効果判定と追跡調査について
6. あなたの保護について
7. 費用について
8. セカンドオピニオンについて
9. 個人情報の保護について
10. 問い合わせ先
11. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
12. 書類その他

1. あなたの病気(腎細胞癌)について

腎細胞癌とは血液を濾過して尿を作る腎臓という臓器に発生する癌で、40歳代から70歳代に多く発症します。男女比はおおよそ2:1です。血尿やお腹の違和感で見つかることもありますが、深い所にある臓器なのでなかなか症状が出にくく、症状が出てくる段階では他の臓器へ転移している場合も少なくありません。最近では人間ドックや癌検診などで行われている超音波検査で偶然発見される患者さんが増えてきています。

2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について

(1) 現在行われている治療法

腎細胞癌の特徴は、他の癌で一般的に使われる抗癌剤などのお薬や放射線があまり効かないという事です。したがって手術で完全に摘出する事がたいへん重要です。しかし、発見が遅れた場合などのいわゆる進行した状態になると、多くの場合、周囲に広がっていくと同時に、リンパ節、肺、骨、肝臓などへ転移を起こしてきます。手術で取りきれないものや、転移してしまったものに対しては、インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカインと呼ばれる蛋白を利用した薬物治療が行われています。これらのサイトカインを用いた薬物治療は患者さんの免疫力を高めることによって、癌を攻撃するので、免疫療法と呼ばれています。10人のうち1~2人の患者さんはこの治療によって、癌が縮小するといわれていますが、残念ながら残りの8割程度の患者さんには効果がありません。また、この治療によって一時的に癌が小さくなくても、やがて大きくなっていく場合がほとんどです。生存期間の延長についてのインターフェロンの効果を黄体ホルモンと比較した場合、中央値で8.5ヶ月と6.0ヶ月と、インターフェロンの方が長かったと報告されています。また、インターロイキンとインターフェロンが生存期間の延長に及ぼす効果は、ほぼ同等であると報告されています。このように進行した腎細胞癌の患者さんには確実に有効な治療法が確立されていないため、新しい治療法の開発が望まれています。

(2) 今後のあなたの治療法

健康診断での超音波検査などによる早期発見と手術療法の進歩、その後に実施されるインターフェロンなどのいわゆるサイトカインを用いた免疫療法などにより腎細胞癌の治療成績は向上しました。あなたに対しても、これまでの様々な過去のデータ(治療成績など)から、状況に応じ最善と考えられる治療法が行われてきました。

しかし、あなたの場合、このような治療法が行われたにも関わらず、再発または腫瘍の増大傾向が認められるか、従来有効とされてきた治療が、これ以上実施困難な状況であることから、残念ではありますが、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

今後の治療としてあなたが選択できるのは

- ① 手術(再手術の場合、腫瘍の完全な摘出は困難です。)
- ② 各種抗癌剤による化学療法
- ③ サイトカインなどを用いた免疫療法の継続

④ 国内で治験が実施されている医薬品や国内外における臨床研究段階の治療法などがあります。しかし、上記の①②③の治療方法は、当施設での経験およびこれまでの国内外からの報告から判断して、いずれも現在のあなたの病状に対して効果を期待することは難しいと思われる。④については、骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)、癌ペプチドワクチン、分子標的治療があります。骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)は、HLA 適合ドナー(組織適合性がある程度同じ人:兄弟、姉妹のことが多い)より提供された骨髄を腎癌の患者さんに移植すると、移植された骨髄細胞の中の免疫細胞が癌細胞を非自己と認識し攻撃することを利用した治療方法です。国外の治療成績は、奏効率(病巣が50%以上縮小する率)が40-50%と良好な結果でありましたが、国内で行われた約20例の報告では、奏効率は約20%で、死亡例が1例ありました。ミニ移植では、移植された骨髄が生着し、腫瘍に対する効果が現れるまでに、数ヶ月かかります。また、移植された骨髄細胞は癌のみならず、患者さんの正常の臓器をも攻撃するため、色々な副作用が生じます。癌ペプチドワクチンは、腎癌特異的に発現されているタンパク質のごく一部(ペプチド)を合成し、患者さんの皮下に注射することにより、患者さんの腎癌に対する免疫力を高める治療法です。注射されたペプチドは患者さんのHLA分子(組織の型を決める分子)とともに、免疫細胞の一種に認識された後に、癌に対する免疫力が高められます。よって、用いるペプチドに合うHLAの型の患者さんにしか用いられません。近年、国内ではCA9と呼ばれる、腎癌特異的に発現しているタンパクのペプチドを用いた臨床試験が23名の腎癌の患者さんに対して行われました。3例(13%)で病巣の50%以上の縮小がみられ、6例(26%)では、腫瘍の増大が6ヶ月以上にわたりみられませんでした。生存期間の中央値は21ヶ月でした。分子標的治療は、癌細胞の増殖などの機能に関わる特定の分子(タンパク質)に作用する薬剤を用いる治療です。近年、国内では2個の分子標的治療薬の第Ⅱ相臨床治験が行われ、現在その結果につき解析されていますので、日本人における治療成績はまだわかっていません。これらは、内服薬であり、単独およびインターフェロンとの併用の国外における臨床治験の解析では、奏効率は30-40%で、1年生存率は60-80%と報告されています。しかし、長期の治療成績結果はまだわかっていません。

以上の3つの治療法については、まだ国内では保険治療として承認されておらず、長期の治療成績もまだ報告されていません。

そこで、我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法である、“ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療”について、説明させていただきたいと思います。なお、以下に各治療法の長所と短所を示します。

治療法	長所	短所
骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)	奏効率の高い報告がある	副作用が多い ドナーが必要 効果発現が遅い(5-6ヶ月) 国内では治療関連死の報告あり

治療方法	長所	短所
癌ペプチドワクチン	副作用が少ない 治療方法が比較的簡単	HLA が適合しないと施行できない
分子標的治療	癌の増殖を抑える効果がある 内服薬である 奏効率が高い	副作用が多い
手術	すべて摘除しえた場合には完治の可能性が見込める	侵襲(からだにかかる負担)が大きい
化学療法	免疫療法との併用で効果が上がる場合あり	単独では、ほとんど効果がない
サイトカインの継続	癌の増殖を抑制できることがある	副作用が多い
本遺伝子治療	直接効果(癌の増殖抑制)と間接効果(癌に対する免疫力の活性化)の両方が期待できる 局所投与のため全身の副作用は低いと予想される	CT または超音波装置を用いて、針で穿刺を行う必要があり、それに伴う合併症の可能性はある

3. 遺伝子治療について

(1) 遺伝子治療とは

健康なヒトの細胞の中にある遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。直接的投与とは治療のための遺伝子を注射や点滴あるいは噴霧を使って患者さんの体内に投与する方法です。間接的投与とは、患者さんの体からリンパ球や癌細胞などを取り出し、これに治療のための遺伝子を入れて再び患者さんの体内にもどす方法です。今回私たちがお話する遺伝子治療は直接的投与になります。

① 遺伝子とは

遺伝子とは私たちの体を作っているタンパク質の設計図です。その本体は DNA(デオキシリボ核酸)という化学物質で、ヒトの細胞の場合、約 2 万 2 千個の設計図があるといわれています。今回の遺伝子治療ではヒトβ型インターフェロン遺伝子が用いられます。この遺伝子が作り出すヒトβ型インターフェロン蛋白は以前より腎細胞癌の治療に用いられてきましたが、遺伝子を使うことで蛋白よりもっと効果的な治療効果が得られることが基礎的な動物実験などで確かめられています。

② 遺伝子導入担体(ベクター)とは

遺伝子を細胞に運び込むために用いられる遺伝子導入担体をベクターと呼びます。大きく

分けてベクターにはウィルスベクターと非ウィルスベクターの2つがあります。ウィルスベクターとは、治療のための遺伝子を組み込んだウィルスです。もちろん本来のウィルスの持っている病原性はさまざまな方法で弱められていますが、大量に使用したときには問題が起こる可能性も指摘されています。一方、非ウィルスベクターとは合成脂質など人工的に合成されたベクターの総称です。様々な種類のものが研究・報告されていますが、今回の遺伝子治療では正電荷多重膜リポソームと呼ばれる非ウィルスベクターを用います。

③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類

1994年、米国の Simons らは手術的に摘出した腎細胞癌の腫瘍細胞を体外で培養し、これにサイトカインの一種である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の遺伝子をレトロウィルスベクターを用いて導入し、増殖を防ぐために放射線を照射した後、腎細胞癌患者へ移入する最初の腎細胞癌の遺伝子治療を行いました。彼らの報告によると、18人に対し実施し、1例で腫瘍の50%以上の縮小効果を認めています。13例は治療開始後12ヶ月以内に死亡しています。副作用として、掻痒(4例)、蕁麻疹(2例)、便秘(1例)、深部静脈血栓症(1例)、筋肉痛(2例)が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。同様の遺伝子治療は1999年から日本でも4人に対し実施されました。しかしこの臨床研究では、どの患者さんにも50%以上の腫瘍の縮小を確認できませんでした。4例ともすでに亡くなり、治療開始後の生存期間は7ヶ月、45ヶ月、72ヶ月、103ヶ月でした。また、副作用として発熱(38℃未満)(2例)、接種局所の発赤、腫脹、硬結(4例)、が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。その後も腎細胞癌に対しては、米国などにおいて種々のサイトカイン遺伝子を中心に、いくつかの遺伝子治療が試みられています。中でも Galanis らは、インターロイキン2遺伝子を用いた、非ウィルスベクター(正電荷リポソーム製剤;詳しくは後に述べます)による進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の臨床研究を実施して、その結果を2004年に報告しています。使用した遺伝子は異なりますが、この臨床研究の実施方法は、私たちが行う臨床研究と比較的類似しており、同じ種類の非ウィルスベクターを用いて遺伝子治療を行っています。その報告によると、登録31症例が腎細胞癌患者であり、1例(3%)で著効、2例(7%)で有効、7例(22%)で不変、21例(68%)で進行という結果でした。また、この臨床研究では最大4,000 μ gという比較的大量のプラスミドDNAを皮下、リンパ節、肝臓、腎臓、副腎、後腹膜、胸壁などに対し週1回、計6回注入しています。副作用として、注入部痛(軽度;5例、中等度;3例)、倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒などの全身症状(軽度;19例、中等度;4例)、疲労6例(軽度)、嘔気3例(軽度もしくは中等度)、アレルギー反応(中等度;1例)が報告されていますが、重篤な副作用は認められませんでした。治療開始後の生存期間は、2-72ヶ月(中央値11ヶ月)で、1年生存率が48%、3年生存率が19%と報告されています。

④ ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いた脳腫瘍(グリオーマ)、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する遺伝子治療

今回あなたに使用予定のヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いた遺伝子治療は、5人の脳腫瘍の患者さんに対して、名古屋大学医学部附属病院にて、また、5人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんに対して、信州大学医学部附属病院において、すでに実施されています。この2つの遺伝子治療臨床研究の内容と結果のまとめを以下の表に示します。両方の遺伝子治療とも、認められた副作用はすべて軽度で、特に問題になるものはなく、遺伝子治療と直接の関連が疑われたものはわずかでした。

脳腫瘍に対する治療効果については、一時的に2人(40%)の患者さんの脳腫瘍が50%以上縮小しました。5人の脳腫瘍の患者さんとも、すでに亡くなっていますが、腫瘍が50%以上縮小した2人の患者さんが治療開始後に生存した期間は、26および29ヶ月であり、腫瘍の縮小が認められなかった3人の患者さんより、明らかに長いものでした。

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
施設名	名古屋大学脳外科	信州大学皮膚科
患者数	5例	5例
投与方法	定位脳手術による腫瘍内局所注入	腫瘍内局所注入
DNA 1回投与量	15μg(2回/週) 30μg(1回/週)	10μg/病変(1cm未満:1病変;2例、3病変:2例) 30μg/病変(1cm以上2cm未満:1病変;2例)
投与間隔	4例:30μg/回、1回/週 1例:1回目:30μg/回、2-6回目:15μg	3回/週
総投与回数	1-6回(平均:3.4回)	6回
DNA 総投与量	平均:87μg(30-120μg)	平均:132μg(60μg:2例、180μg:3例)
副作用 (本治療と直接関連が薄いもの)	貧血:3例(軽度:術後一過性) 白血球減少:1例(軽度:一過性) 白血球増多:1例(軽度) CRP上昇:5例(軽度:3例は術後一過性) γ-GTP上昇:3例(軽度:2例は抗生剤による) 低蛋白血症:1例(軽度:長期入院による) 脳出血:1例(軽度)、硬膜下血腫:1例(軽度) 髄液鼻漏:1例(軽度)、髄膜炎:1例(軽度) 術後気胸:1例(軽度)	蜂窩織炎:1例(軽度:治療前より繰り返していた) 食欲不振、悪心:1例(軽度:リン酸コデイン服用による)
副作用 (本治療と直接関連が疑われるもの)	脳浮腫:1例(軽度)、髄液貯留:1例(軽度) 一過性麻痺:1例(軽度)	発熱:1例(軽度:37.3℃)
有効性*(治療した腫瘍の縮小効果)	有効:2例、不変:3例	完全消失:1例、不変:1例、進行:3例

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
有効性 ^{*)} (総合判定)	有効:2例、不変:3例	不変:1例、進行:3例、 増大と縮小の混在:1例
転帰	死亡:5例(生存期間:6、11、13、26、29ヶ月)	死亡:3例(生存期間:6、10、11ヶ月) 生存:2例(治療開始後12ヶ月)

* 有効:病変の50%以上の縮小

** 有効:病変の50%以上の縮小

また、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する効果については、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤が投与された病変部のみで評価すると、1人の患者さんで完全消失しましたが、1人で不変、3人で進行しました。病変部全体での評価では、どの患者さんにも有効性を確認できませんでした。3人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんが治療開始後、6-11ヶ月で亡くなっていますが、2人の患者さんは、治療開始後12ヶ月の時点で生存しています。残念ながら、この脳腫瘍と皮膚癌の10人の患者さんの中では、最終的に癌が治った方はいません。

ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤は、脳腫瘍では定位的脳手術により、皮膚癌では注射針で、本遺伝子治療臨床研究ではCTまたは超音波で見ながら注入用の針を用いて、腫瘍に直接注入します。径1cmの病変に対して投与するヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤の量をDNA量にして比較しますと、脳腫瘍では1回あたり30μgを計3回、総投与量は90μgであり、皮膚癌(悪性黒色腫)では1回あたり30μgを計6回、総投与量は180μgとなります。腎細胞癌に対する本遺伝子治療では、1回あたり75μgを計6回、総投与量は450μgとなります。

(2) 今回の遺伝子治療について

今回の遺伝子治療では、癌細胞に入れる遺伝子としてヒトβ型インターフェロン遺伝子を、遺伝子を細胞内に運び込むための物質であるベクターとしてリポソームを、それぞれ用います。

① ヒトβ型インターフェロン遺伝子

ヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させるためにプラスミド pDRSV-IFNβを用います。プラスミド pDRSV-IFNβとは輪になったDNAで、この中にはヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させる引き金となるプロモーターとヒトβ型インターフェロン遺伝子が組み込まれています。プラスミド pDRSV-IFNβが腎細胞癌の細胞の中に入りますと、細胞の中で遺伝子が動き出してヒトβ型インターフェロン蛋白が作られます。今まで行われた培養細胞や動物を用いた実験では、ヒトβ型インターフェロンが腎細胞癌の細胞内で働き始めますと、遺伝子が働いた細胞の多くは死滅することがわかっています。さらに遺伝子が働くことによって作られたヒトβ型インターフェロン蛋白は細胞の外に分泌され、まわりの腫瘍細胞の増殖を

抑えたり、免疫力を高めたりすることが期待されています(付図1)。これまでの研究により、この遺伝子治療によって、培養細胞や動物に対する基礎的実験においては、単にヒト β 型インターフェロン蛋白のみの投与に比べて優れた治療効果が得られる可能性が示されています。

② リポソーム

脂質の二重膜で作られた小さな容器(マイクロカプセル)をリポソームと呼びます。リポソームは昔から抗癌剤などの薬の細胞内への導入法としての研究が行われていました。しかし、実際に臨床で薬として用いられているリポソーム製剤は現時点でもありません。また、遺伝子を運ぶ能力は低かったので遺伝子治療への応用はむずかしいと考えられていました。しかしリポソームの表面にプラスの電気を帯びさせることで、その中に包埋できる遺伝子の量が6-8倍に増えその結果として導入された細胞内での遺伝子発現が25-27倍に高まることが確認され、遺伝子導入担体としての能力が高まりました(付図2)。今回の遺伝子治療では私たちが新しく開発したリポソームがベクターとして使われます。

③ IAB-1

上で説明しましたプラスに帯電したリポソーム製剤の中にヒト β 型インターフェロンを発現させるプラスミドを包埋したものをIAB-1と呼びます。今回の遺伝子治療では、IAB-1を病巣部に直接注入します。

④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由

腎細胞癌の細胞が他部位にまで及んで増殖した段階(癌の転移)では先に述べてきたように現在行われている治療だけでは完全に治すことは困難です。特に既に手術や免疫療法などがおこなわれてきたにも関わらず、再発してきたケースではその傾向はいつそう強く見られます。また、合併症や副作用などのために外科療法や免疫療法などを施行できないこともあります。以上のような場合、他に有効な治療法は存在しないのが実情です。そこで今回、ヒト β 型インターフェロン遺伝子を使う治療を考えました。ヒト β 型インターフェロン遺伝子を取り込んだ腎癌細胞は、病巣内に高濃度のヒト β 型インターフェロンを産生しつつ死滅していくことが、我々の行った培養細胞や動物を用いた実験で確認されています。

また、今回の遺伝子治療で使用するIAB-1の毒性については、ラットおよびカニクイザルを用いた静脈内投与および脳内投与の実験で検討しました。各実験では、投与量を変えて毒性の発現について比較しましたが、死に至るような重篤な副作用は認めませんでした。よって、概略の致死量は最大投与量以上と判定されました。副作用として、体重増加の抑制、摂餌量の減少が見られましたが、すべて軽度で一過性でした。軽度の精子形成低下を1匹のラットで認めました。血液検査では、白血球増加、血小板減少が見られましたがすべて軽度で一過性でした。また、脾臓の重量増大、リンパ節腫大を認めましたが、病理組織検査では特に異常を指摘されませんでした。本臨床試験で想定されるDNAの最大総投与

量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの総投与安全量の 14% 以下(男性)もしくは 9%以下(女性)にすぎず、また本臨床試験で用いる 1 回あたりの最大投与量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの 1 回投与安全量の約 40%であります。以上より、本臨床試験における遺伝子治療製剤の投与は安全に行い得ると推測されます。

4. 具体的な手順について

(1) 手順

まず今回の遺伝子治療のおおまかな流れ(概要)を示します。

- 1) あなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを定めるための事前検査を行います。
- 2) 転移巣あるいはリンパ節の腫瘍病巣内とその周囲に遺伝子治療薬(ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤)を注入します。この操作を週 2 回、3 週間、合計 6 回施行します。1 度に注入する病巣の個数は 1 個から数個とし、DNA の 1 回総量を 250 μ g までとします。
- 3) 本臨床研究の目標症例数は 5 例です。また実施期間(病院長の最終的な実施の認可を得てから、5 人目の臨床研究に関する登録が終了するまでの期間)は 3 年を予定しています。

以上が概要です。以下にこの遺伝子治療を行うために必要な手順を詳しく説明します。

① 事前検査

これはあなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを定めるため、必要な検査です。

1) 血液検査

貧血・出血傾向の有無、肝臓・腎臓・心臓などの各臓器の働き、栄養状態を調べます。

2) 尿検査(早朝尿)

腎臓の働きや感染症の有無を調べます。

3) 病巣の大きさの計測

肉眼的、あるいは超音波、X 線検査(CT、MRI など)で、全身の病巣を検出し、各病巣の大きさを計測します。

4) 皮膚テスト

今回の遺伝子治療で用いられる遺伝子治療薬に対してアレルギーがないかどうかを調べます。

5) 遺伝子発現の検索

治療前後の病変部におけるインターフェロンなどの遺伝子発現についても検索致します。これに関する同意書は別に定め、京都府立医科大学ならびに共同研究施設の該当する委員会の承認を得て、実施致します。この場合もあなたに十分な説明を行い、自発的な

同意を得た上で検査を実施します。なお、原則として本研究において解析される生体試料を他の目的のために用いることはありません。ただし、あなたに同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、あなたの生体試料を符号化し、人名を特定できないようにした上で研究終了後も保管させていただきます。なお将来、その試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理委員会等に提出し、承認を受けた上で利用させていただきます。

以上の事前検査から、以下の基準を満たす人が今回の遺伝子治療の対象となります。

- ・ 原発腫瘍病巣を手術で摘除し、病理組織学的に腎細胞癌の診断が確定しており、転移を有する(手術施行時に転移を認めたか、もしくは術後に転移を認めた場合)。
- ・ 臨床研究への参加について、十分な同意(インフォームド・コンセント)が得られている。
- ・ 治療前に肉眼的あるいは胸部 X 線写真、超音波、CT、MRI などの画像検査で、腫瘍径などの評価可能な病変を有する。
- ・ 転移病巣に対して、これまで有効性が確認されているインターフェロン、インターロイキン 2 などの免疫療法を含む保険適応のある従来の治療法を施行したにもかかわらず、無効であった、あるいはこれらの治療の適応がないと判定された。ただし、前治療が行われていれば、治療終了から4週間以上経過し、その影響が認められない場合。
- ・ 仮に無治療の状態でも6ヶ月以上は生存できると主治医が判断した場合。
- ・ 超音波あるいは CT ガイド下に IAB-1 の注入が安全に施行可能と判断される。
- ・ 尿・血液検査などの結果、重篤な合併症が無く、原則として血液データが下記を満たす。
 - 白血球数 $> 3000/\mu\text{l}$
 - 血小板数 $> 100,000/\mu\text{l}$
 - ヘモグロビン $> 8.5\text{ g/dl}$
 - 出血・凝固時間: 正常値範囲内
 - 血清ビリルビン $< 2.5\text{ mg/dl}$
 - sGOT・sGPT $< 50\text{ U/l}$
 - 血清クレアチニン $< 1.5\text{ mg/dl}$
- ・ 40 歳以上 75 歳未満。
- ・ 無症状であるか、あるいは症状があっても歩行、軽作業が可能。
- ・ 導入遺伝子の生殖腺への分布の可能性が完全には否定できないことから、最終の遺伝子治療後、最低1年間は確実な避妊法を行うことができる場合。
- ・ Sarcomatoid RCC、collecting duct carcinoma などの特殊なタイプの腎細胞癌でない。
- ・ 脳などの中枢神経系の転移を有さない。
- ・ 狭心症、心不全がない。または、心筋梗塞の既往があっても、梗塞後1年以上経過しており、循環器の専門医が本治療を可能と判断した場合。
- ・ コントロール不可能な糖尿病や高血圧がない。
- ・ 活動性のウイルス性肝炎がない。
- ・ HIV 抗体(いわゆる AIDS(エイズ)検査)が陰性。
- ・ 精神科で加療を要する精神病、または精神症状を有しておらず、精神科への受診の既往があっても、精神科専門医から臨床研究への参加が可能と判断された場合。
- ・ 妊娠中、あるいは妊娠の可能性のない女性、授乳中でない女性。
- ・ 活動性の重複癌を有さない。
- ・ 活動性の感染症がない。

- ・ 前処置を含む本臨床研究に用いる薬剤に対して、過敏症の既往を持たない。
- ・ その他、担当医の判断で適当と見なされた場合。

これらの条件および事前検査の結果などから、あなたの同意があっても最終的に本臨床研究に登録できない場合があることをご了承ください。

② 遺伝子治療の内容

転移巣あるいはリンパ節の腫瘍病巣内に超音波または CT ガイド下に専用の穿刺針を刺入して、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を微量注入ポンプを用いて直接注入します。なお、過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、穿刺針を刺すことにより腫瘍が広がる(播種)などの副作用の可能性は低いと考えています。1 回当たりの注入 DNA 量は $250 \mu\text{g}$ までとし、注入は週 2 回、合計 6 回を 1 コースの予定で行います。1 回の治療時間は 1～3 時間程度を予定しています。治療の際には遺伝子治療製剤の注入前に、穿刺予定部の皮膚より局所麻酔剤を作用させ、疼痛の軽減を図ります。病巣が多発している場合には、2 個以上の病巣に合計 $250 \mu\text{g}$ DNA 量までの同製剤を注入する予定です。ただし、第 1 例目の方の、第 1 回目の遺伝子治療に限り、その安全性をより慎重に評価するため、最大の使用 DNA 量を $30 \mu\text{g}$ とします。なお、第 1 回目の治療後に安全性が確認されれば、第 1 例目の 2 回目以降の治療では、1 回当たりの DNA 注入総量を $250 \mu\text{g}$ までとし、安全性を確認しながら、慎重に投与量を増やしていきます。

腫瘍の大きさの変化は、製剤の注入毎に CT スキャンあるいは超音波にて評価していきます。また、1 回目および 6 回目の遺伝子治療製剤注入の際には、それに先立って遺伝子治療製剤注入予定部位から、専用の組織生検用穿刺針を用いて腎細胞癌の組織を採取します。採取した組織を用いて治療効果判定および研究の目的で、以下の遺伝子や分子について科学的に解析する予定です。

1. HE 染色(病理組織学的検査用)
2. 免疫染色(CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis など)
3. 遺伝子発現(RT-PCR: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)

さらに、1 コース目の遺伝子注入がすべて終了しても、遺伝子治療開始後 8 週間は、可能な限り毎週、血液検査とレントゲン検査などにより、全身状態・腫瘍の大きさなどを調べていきます。

ここまでの治療スケジュールを付図3に示します。

最終的には治療開始から 4 週後と 8 週後に、主治医がこの治療法の安全性と有効性を総合的に検討します。さらに投与開始から 10 週後に、京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会にて安全性と有効性が評価されます。8 週目の CT やレントゲン検査などで、遺伝子治療製剤を注入した病巣の一つ以上で有効性が認められ、継続が困難となるような副作用をふくむ有害事象を認めなければ、患者様が追加治療を希望された場合にのみ、総括責任者の判断で上述と同様の遺伝子治療をさらに 2 コース追加できるものとします。ただし、その追加コースごとに同意書をいただくこととなります。

ご本人またはご家族の同意をいただいた上で、不幸にして死亡された場合には、直接の死因を明らかにするために、ご遺体の病理解剖を原則として実施させていただきたく存じます。以上をご了承頂きますようお願いいたします。

③ 現時点で想定できる不測の事態

- 1) 直接針を刺すことにより腫瘍内あるいは周囲臓器から出血を来すことがあります。出血の程度によっては、輸血や手術による止血が必要となることも想定されますが、これまでの腎腫瘍生検のデータよりその可能性は極めて低いです。
- 2) 針を刺した部位の感染症の可能性がありますが、また腫瘍を直接、針で刺すために、それに沿って腫瘍が広がる可能性があります。過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、その可能性は極めて低いです。
- 3) 注射された物質に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。
- 4) 病巣内へのヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤の注入により転移が促進されるのではないかと、という懸念を持たれるかもしれませんが、しかし、インターフェロン β は腎細胞癌の転移を抑制する作用を有することが知られており、転移促進の危険性は低いものと考えます。
- 5) 局所麻酔薬としてキシロカイン[®]を使用することから、本薬剤に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。

(2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について

あなたがこの遺伝子治療を選択した場合には、遺伝子治療を開始する日からさかのぼって4週間以内および遺伝子治療中、さらに遺伝子治療薬の最終回投与後に続く5週間は、あなたから特別な要望がなく、あなたの容態が急変しない限り、腎癌に対する他の治療は何も行わないこととなります。

もちろん、腎癌以外の病気(例えば肺炎・胃潰瘍など)に対しては最善と考えられる治療を実施します。また、遺伝子治療によると考えられる症状(発熱・疼痛など)に対しても、最善と考えられる治療を行います。

(3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について

以下に示す事態が生じたときには遺伝子治療を中止します。

- ① 遺伝子治療に着手した後でも、あなたから「中止してほしい」という希望が出されれば、その意向を尊重し、以後の遺伝子治療を中止します。
- ② 遺伝子治療開始後に重篤な副作用が出現した場合、あなたにその旨をお伝えし、遺伝子治療を中止します。
- ③ 遺伝子治療中にあなたの体に腎細胞癌以外の問題がみつかると、かつその問題が重大と

判断された場合には遺伝子治療を中止します。

- ④ 遺伝子治療の総括責任者が遺伝子治療の継続が難しいと判断した場合は、遺伝子治療を中止します。

5. 効果判定と追跡調査について

治療効果については以下に示す項目をもって評価します。

- ① 腫瘍の縮小効果
- ② 遺伝子治療薬が最初に投与されてから腫瘍の増大が確認されるまでの期間
- ③ 遺伝子治療薬が最初に投与されてからの寿命
- ④ 機能的改善度(自覚症状や歩行、食事などの生活上の問題)

上に述べられた項目を基にこの研究の治療効果を評価するためにあなたには治療終了後少なくとも5年間は追跡調査にご協力いただくことになります。この期間中は原則4週間ごとに検査および病状の評価を行います。ですから、本遺伝子治療終了後であっても、あなたが他の医療施設にかかったり、他の治療を受けたりした場合、またそこでもらった薬や薬局で買った薬などがあった場合には、本臨床研究の主治医にその事を連絡していただく必要があります。

また、再発時には本人と現在の病状、本臨床研究の経緯及びその効果について十分に話し合いを行った後、可能な治療があればそれを実施します。

6. あなたの保護について

あなたの生命と身体の安全を保護するために、遺伝子治療を担当する医師以外の委員で構成される審査委員会が治療開始10週後に本遺伝子治療の安全性(重篤な副作用がないか)と有効性(腫瘍の縮小効果が50%以上あるか、および患者様の症状の改善があるか)を評価します。あなたの診療に関する記録は、当院で保管し、秘密を厳守します。またこの遺伝子治療の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、あなたのプライバシーは守られます。

7. 費用について

遺伝子治療実施目的で入院中の、一連の遺伝子治療及び一般治療に関わる諸経費(入院治療や検査などにかかる費用)は、自費となります。ただし、この治療に関連した副作用が発生した場合の治療費は、京都府立医科大学附属病院が負担いたします。

8. セカンドオピニオンについて

我々はあなたの本研究に関する疑問点には、可能な限りお答えする準備をしています。しかし、それでも不明な点がある場合や、他の人の意見も別に聞きたい場合などには“セカンドオピニオン(その領域について十分な知識のある第三者の意見)”を求めていただいても構いません。また、そのことにより、あなたがいかなる不利益も被ることはありません。

9. 個人情報の保護について

(1) あなたの個人情報の取り扱いにおける京都府立医科大学附属病院の責務

京都府立医科大学附属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個人情報に当たります。あなたの診療記録は法律(刑法)で定められた「医師の守秘義務」に則り、京都府立医科大学附属病院にて厳重に管理し、秘密保持を厳守します。その他、京都府立医科大学附属病院で働いているものも守秘義務をまもる事が定められています。さらに、京都府立医科大学附属病院では個人情報を保護することを徹底するために京都府個人情報保護条例に基づいて、適切な管理者等を配置し、個人情報の保護に努めております。

(2) 京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱い

京都府立医科大学附属病院は 100 年を越える歴史を持ち、地域における中核病院として、高度の医療、質の高い医療を提供することに努めて参りました。このような活動を通じて、さらには医学教育機関としてこれまで以上に優れた医療人を育成するという、社会的な責務を担っております。

つきましては、京都府立医科大学附属病院におけるあなたの貴重な個人情報を含む記録を医療機関として、また教育機関として利用させて頂きたいと思っております。あなたの個人情報は、各種法令や各種法令に基づいた院内規程を遵守した上で以下の目的のために利用されますので、あなたのご理解とご協力をいただけますようお願い申し上げます。

① 京都府立医科大学附属病院での利用

- ・ あなたがお受けになる医療サービス
- ・ 医療保険事務
- ・ あなたに関する管理運營業務
(入退院等の病棟管理、会計・経理、医療事故の報告、医療サービスの向上)
- ・ 医療サービスや業務の維持・改善のための基礎資料

② 京都府立医科大学附属病院および京都府立医科大学での医学教育における利用

- ・ 医学・歯学・薬学・保健学系等の教育(ベッドサイドティーチングなど病院内での診療等に関わる医学教育に限る)
- ・ 教職員の研修(研修医や新任看護師等への病院内研修、および医療サービス等、前項(1)に関わる病院事務系職員の研修等に限る)
- ・ 研究活動(本遺伝子治療臨床研究を含め、研究活動を実施する際に、実施に関する法令や倫理指針、関係団体等のガイドライン等が定められている場合には、それを遵守して誠実に遂行致します)

③ 他の事業者等への情報提供

- ・ 他の病院、診療所、助産所、薬局、訪問看護ステーション、介護サービス事業者等との医療サービス等に関する連携

- ・ 他の医療機関等からの医療サービスに関しての照会への回答
- ・ あなたの診療等にあたり外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・ 検体検査業務の委託その他の業務委託
- ・ あなたの家族等への診療に関わる説明
- ・ 医療保険事務(保険事務の委託、審査支払機関への提出)
- ・ 審査支払機関または保険者からの照会への回答
- ・ 関係法令等に基づく届出および報告書
- ・ 関係法令に基づいて事業者等からの委託を受けて健康診断を行った場合の事業者等へのその結果の通知
- ・ 医師賠償責任保険等に関わる医療に関する専門の団体、保険会社等への相談または届出等
- ・ 医療上の安全に関わる行政機関または医療に関する専門の団体等への届出簿
- ・ 医学・歯学・薬学・保健学等の教育機関への提出
- ・ 他の医療機関等との医学の発展を目的とした共同研究活動
- ・ 外部監査機関への情報提供

(3) 本臨床研究の遂行に必要なあなたの個人情報の使用について

(2) に掲げました京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱いに加え、本遺伝子治療臨床研究の実施にあたっては、さらに本臨床研究を遂行するために必要な利用目的のためにも使用されます。これは原則的に、本臨床研究の実施に関する緊急事態の発生に際する、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必要な場合です。

あなたの個人情報に接することが可能なのは、本臨床研究実施関係者に加え、第三者となる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審査委員会の人および同省の担当者のみです。これら第三者におけるあなたの個人情報の取り扱いならびにその監督については、後述します。

これらの目的と異なる目的のために、あなたの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。本臨床研究は、京都府立医科大学附属病院内で実施するため、あなたを特定する情報を上記以外の第三者へ提供することは原則的にありません。

第三者へ情報を提供する必要がある場合は、その目的が適切であることを確認し、あなたおよび、あなたの家族(あるいは親族)にご説明の上、ご了承を頂いた場合に限り提供させていただきます。

(4) あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と、京都府立医科大学附属病院の個人情報管理と監督

前述のように、本臨床研究においては、主にこの病院の医師などからなる審査委員会・監査委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の審査委員会の人および同省の担当者が、あなたの

診療記録を閲覧することがありますが、このような人たちには守秘義務が課せられており、あなたの個人情報は全て秘密とされます。

一方、この病院の審査委員会や監査委員会には、審査等の客観性を確保するため、あるいはあなたの病状や診療に関わるより専門的な医学的・科学的知識の提供を受けるために京都府立医科大学附属病院以外の外部の委員が参加しています。このような方々は第三者に相当しますので、このような場合については京都府立医科大学附属病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われます。従ってあなたの個人情報は全て秘密とされます。

(5) あなたの病状情報の公開による社会への還元と、その際のあなたの個人情報の管理措置

上記のような個人情報保護の体制のもと、あなたの情報は医療の向上のため、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、すなわち個人情報を完全に保護した状態で取り扱います。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)を原則として行います。その際は、あなたの個人情報を厳守して実施することをお約束しますのでご了承ください。

(6) あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利

本臨床研究で取り扱っている個人情報について、あなたが開示、訂正、利用停止を求めることができます。あなたが個人情報について疑問などがある場合には、担当医師にお問い合わせください。そのお申し出に応じて、手続きに関する詳細をご説明いたします。

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。

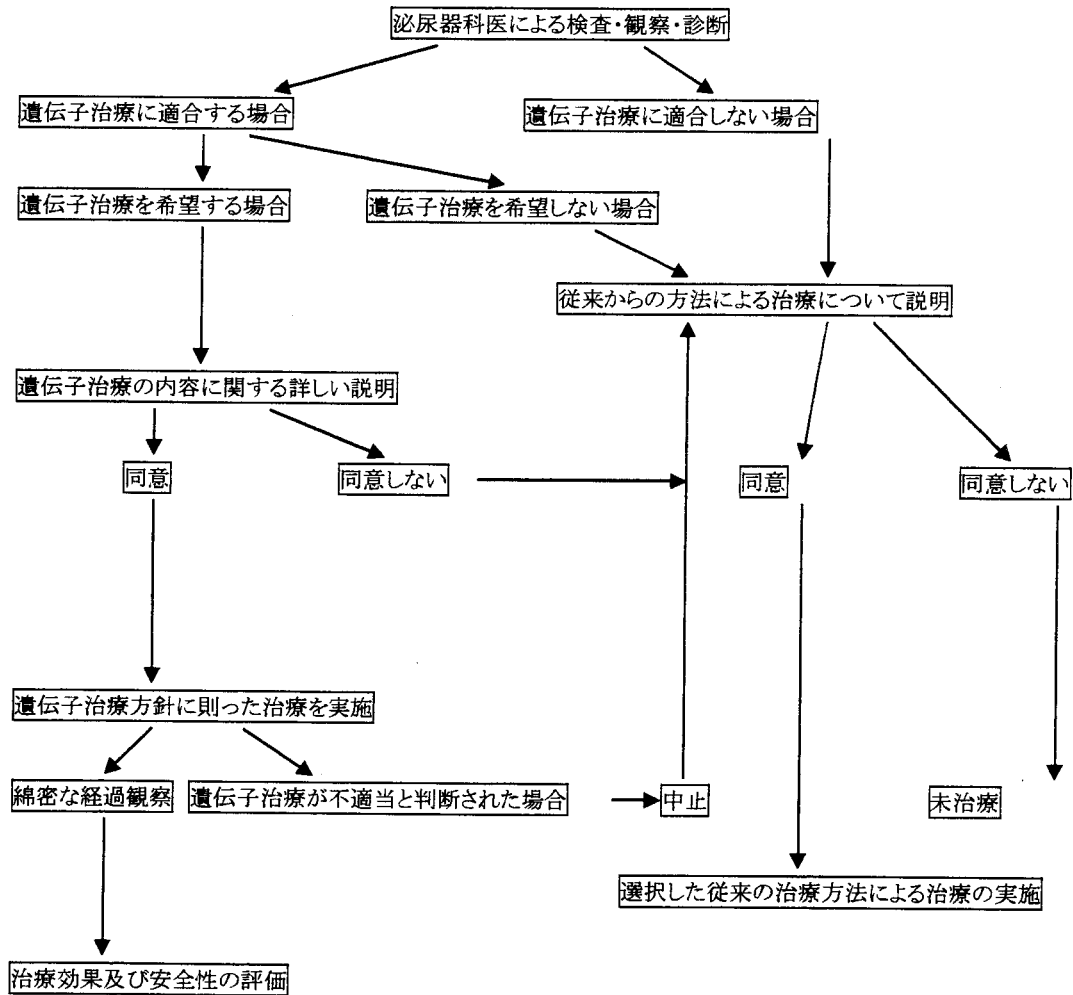
【個人情報に関する苦情等の窓口】

京都府立医科大学附属病院総務調整係 患者様相談窓口

TEL: 075-251-5233

以上説明させていただきました一連の臨床研究の流れを一覧表にしますと、付表1のようになります。

付表1. 治療計画の流れ



10. 問い合わせ先

総括責任者および共同研究者らは、この臨床研究についてあなたに詳しくそして分かりやすく説明できるようにこの説明文を作成し、またあらゆる質問に答えられるよう準備をしております。もしあなたがこの臨床研究に関連して、なにか質問したい場合には、通常の勤務時間内であれば三木恒治、若しくは主治医に連絡して下さい。でき得る限りすみやかに対応できるよう準備致します。外泊時・帰宅時など、今回の臨床研究現場(病院)から離れた場所で発生した医療上の緊急事態には、連絡が取れる方であればどなたでも構いませんので、下記の連絡先を通じて、担当医への連絡を依頼して下さい。

連絡先: 京都府立医科大学附属病院泌尿器科

電話: 075-251-5595 (京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

075-251-5646 (京都府立医科大学附属病院救急医療部)

FAX: 075-251-5598 (京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

11. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

この研究は進行期腎細胞癌に対するヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる臨床研究の安全性及び医学的効果(治療効果)を評価するために、生命維持が施行直前に困難な状態ではない患者さんを対象として計画され、以下に示す研究者の総意によって実施されるものです。なお、本臨床研究に関する最終的な責任は総括責任者が負うものと致します。

臨床研究の正式名称: ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

実施施設: 京都府立医科大学附属病院

実施施設長: 京都府立医科大学附属病院病院長

木下茂

総括責任者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・教授

三木恒治

共同研究者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・准教授

水谷陽一

共同研究者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・准教授

河内明宏

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・講師
冲原宏治

共同研究者:京都府立医科大学医学部医学科・腫瘍薬剤制御学・准教授
高羽夏樹

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学分野・教授
吉田 純

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授
水野正明

12. 書類その他

この説明書と同意書の原本は京都府立医科大学附属病院で保存します。今後の参考と個人的な記録としてこの書類の写しをあなたにお渡しますので大切に保存して下さい。

私は患者 殿(代諾者 殿)に対して、この遺伝子治療臨床研究の目的、必要性、危険性、合併症などについて説明いたしました。

年 月 日

京都府立医科大学附属病院

役職

説明者医師 (印)

「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」に関する同意書

京都府立医科大学附属病院長 殿

私は、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。また、私は、この遺伝子治療臨床研究について主治医と話し合い、私が抱く疑問について主治医及び研究者に尋ねる機会を持つことができました。私は、私の自由意思により、この遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、この遺伝子治療を行う上で必要な処置を受けること、及びこの治療中に予測し得ない状況が発生した場合にそれに対処するための緊急処置を受けることにも併せて同意します。この臨床研究への参加に一旦同意した後でも、いかなる不利益を被ることなく、この臨床研究への参加を随時拒否することができることについても説明を受け理解しています。

- あなたの病気(腎細胞癌)について
- あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
- 遺伝子治療について
- 具体的な手順について
- 病巣部を治療効果判定および研究の目的で生検することについて
- 病理解剖について
- 効果判定と追跡調査について
- あなたの保護について
- 費用について
- セカンドオピニオンについて
- 個人情報の保護について
- 問合せ先・緊急連絡先
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
- その他

年 月 日

患者

住所:

氏名:

署名

(印)

患者親族または理解補助者

住所:

氏名:

(続柄:)

署名

(印)

説明医師(担当医)

所属:

氏名:

署名

(印)

立会人

連絡先または所属 :

患者との関係:

氏名:

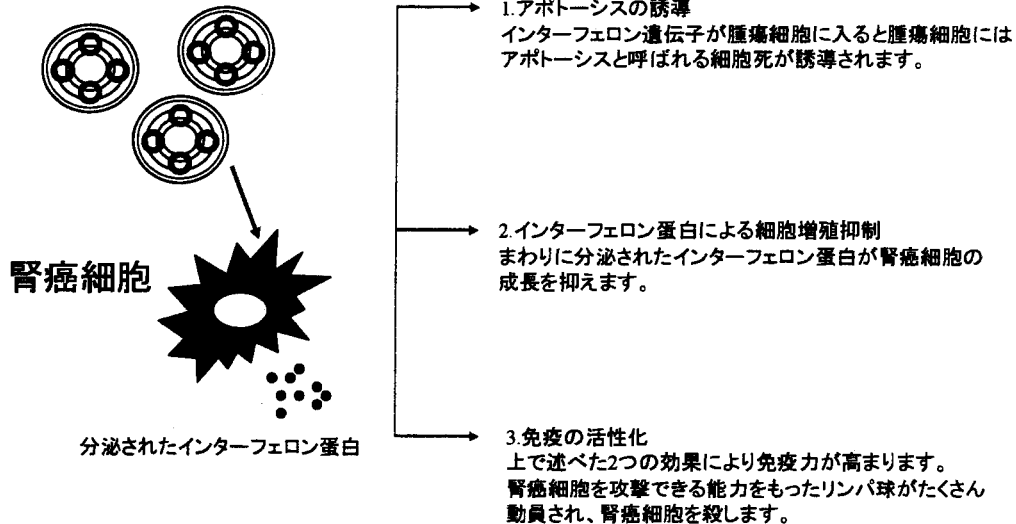
署名

(印)

付図1: リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による腎細胞癌への抗腫瘍効果

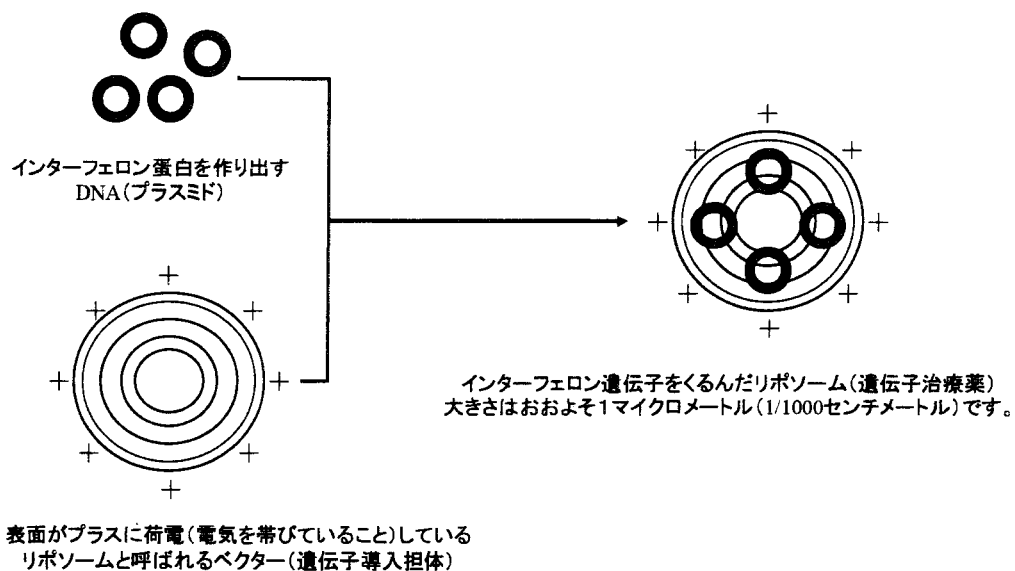
リポソームにくるまれたヒトβ型インターフェロン遺伝子による遺伝子治療は以下の図に示すメカニズムで腎癌細胞を殺します。

インターフェロン遺伝子をくんだリポソーム



注: これらの抗腫瘍効果は、これまでの培養細胞あるいは実験動物での検討によって確認されたものです。人間の治療においても同様の効果が期待できると考えておりますが、人間において上記のような効果が実証されているわけではありません。

付図2: 遺伝子導入に用いられるリポソーム製剤の模式図



付図3.

治療スケジュールを以下に示します。

リボソーム製剤の投与		1回目		2回目		3回目		4回目		5回目		6回目	
項目	投与前 一週以内	第1週 Day1 治療前 月	Day1 治療後 月	Day4 治療前 木	Day4 治療後 木	第2週 Day8 治療前 月	Day8 治療後 月	Day11 治療前 木	Day11 治療後 木	第3週 Day15 治療前 月	Day15 治療後 月	Day18 治療前 木	Day18 治療後 木
同意取得	○												
皮膚テスト	○												
腫瘍径の測定	○	○		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価			○		○		○		○		○		○
腫瘍生検（病理検査、 免疫染色、遺伝子発現）		○										○	
プラスミドDNAのPCR （血液、尿）		○						○					
血中抗プラスミド抗体		○						○					
血中サイトカイン		○						○					
血中CD4/8		○						○					

項目	第4週 Day22 月	Day25 木	第5週 Day29 月	Day32 木	第6週 Day36 月	Day39 木	第7週 Day43 月	Day46 木	第8週 Day50 月	Day53 木	Day56 日
同意取得											
皮膚テスト											
腫瘍径の測定		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍生検（病理検査、 免疫染色、遺伝子発現）											
プラスミドDNAのPCR （血液、尿）	○									○	
血中抗プラスミド抗体	○									○	
血中サイトカイン	○									○	
血中CD4/8	○									○	

(上記のように1コースを8週とする)
(入院は原則として4週間必要)

項目	1年目(第9~52週)	2~5年目
	第4n週 (n=3~13) (1回/4週)	各月第1週 (1回/月)
腫瘍径の測定	○	○
血液検査	○	○
尿検査	○	○
安全性の評価	○	○

(研究対象者) 様

1 課題名

ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究における遺伝子解析に関する研究

2 実施責任者及び実施担当者の職・氏名

(実施責任者)	京都府立医科大学大学院医学研究科	泌尿器外科学	教授	三木恒治
(実施担当者)	京都府立医科大学大学院医学研究科	泌尿器外科学	准教授	水谷陽一
(実施担当者)	京都府立医科大学大学院医学研究科	泌尿器外科学	准教授	河内明宏
(実施担当者)	京都府立医科大学大学院医学研究科	泌尿器外科学	講師	沖原宏治
(実施担当者)	京都府立医科大学腫瘍薬剤制御学		准教授	高羽夏樹
(共同実施機関)	名古屋大学大学院医学系研究科	脳神経外科学分野	教授	吉田純
(共同実施機関)	名古屋大学大学院医学系研究科	遺伝子治療学分野	准教授	水野正明

3 実施計画の意義、目的及び方法について

研究の意義：ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療によって治療病巣における遺伝子発現がどのように変化するかを明らかにすることにより、本遺伝子治療の分子生物学的作用機序が明らかになる可能性が考えられます。また、個々の患者様の治療病巣における遺伝子発現の変化と治療効果の関連を解析することにより、本遺伝子治療の改良およびより有効な治療の開発につながる可能性が考えられます。一方、本遺伝子治療により病巣へ注入されたプラスミド DNA が血液中、尿中にどの程度存在するかを調べることにより、本遺伝子治療の安全性をより詳細に評価することができ、より安全な治療方法の開発につながる可能性があります。

研究の目的：個々の患者様の治療病巣における遺伝子発現の変化と治療効果の関連を解析し、さらに血液中および尿中のプラスミド DNA を測定することにより、本遺伝子治療の効果予測因子の同定、ならびに本遺伝子治療の効果および安全性の向上を目的とした研究です。

研究の方法：本遺伝子治療製剤の 1 回目および 6 回目（1 コースの最終回）の投与時に治療する病巣より、組織生検用の穿刺針を用いて採取した組織におけるいろいろな遺伝子の発現の変化について調べます。遺伝子については、本遺伝子治療により導入されるヒト β 型インターフェロンのほか、炎症反応、免疫反応、細胞死の誘導などに関わる遺伝子について調べます。また、本遺伝子治療開始前および後の血液中、尿中にどの程度、病巣部に注入されたプラスミド DNA が存在するかを調べます。本研究では、本遺伝子治療の効果および病気の状態と各遺伝子の発現の変化が関係しているかを検討することも重要です。研究のためにカルテの情報や、アンケート内容も匿名化（個人情報容易にわからない状態）を施した後、利用させていただきます。

4 実施計画の概要について

1 回目および 6 回目（1 コースの最終回）の本遺伝子治療製剤注入の際に、それに先立って製剤注入予定部位から、専用の組織生検用穿刺針を用いて腎細胞癌の組織を採取します。採取した

組織を用いて治療効果判定および研究の目的で、いろいろな遺伝子の発現を解析する予定です。遺伝子発現の解析は、採取した組織より抽出した RNA を用いて行います。また、血液および尿より DNA を抽出した後に血中および尿中のプラスミド DNA について調べます。

5 研究対象者等からインフォームド・コンセントを受けるに当たっての説明事項

(1) 実施計画への参加は任意です。

この計画への協力の同意はあなたの自由意思で決定してください。決して強制いたしません。自由なお気持ちでご判断ください。

(2) 実施計画への参加に同意しないことにより不利益な対応は受けません。

この計画への協力の同意をしなくても、あなたは何ら不利益を被ることはありません。

(3) 同意した場合でも、いつでも文書により不利益を受けることなく撤回することができます。

一旦同意した場合でも、いつでも同意を文書により撤回することができます。その場合、あなたが不利益を受けることは一切ありません。しかし、本研究の結果が学会や医学雑誌などに発表された後の撤回は不可能となりますのでご承知おきください。

(4) 同意が撤回された場合、試料等及び研究結果は廃棄されます（連結不可能匿名化されている場合等を除く）

同意を撤回された場合は採取した組織や遺伝子を調べた研究結果などはすべて廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように研究結果を廃棄することができない場合があります。

(5) 研究対象者等に選ばれた理由

本研究は、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」に同意の上、参加される患者様 5 人を対象に行う予定です。あなたの病気の状況は、医師の診断により、この遺伝子治療臨床研究の参加基準に合致していましたので研究への協力を依頼することになりました。

(6) 実施期間

承認日 ～ 年 月 日

(7) 予測される研究結果及び研究対象者等に対して予測される危険や不利益（社会的な差別等社会生活上の不利益も含む。）及びその対応

本研究の結果が、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療の改良・向上に貢献する可能性があります。この研究に参加することにより、社会的な不利益や危険性を受けることは常識的には考えられません。この研究のために病巣部の生検を行いますが、遺伝子治療製剤の注入と同様に穿刺用針を用いますので、遺伝子治療製剤の注入と同様の危険性は伴います。つまり、出血と感染の危険性がありますが、生検は本遺伝子治療製剤の 1 回目および 6 回目（1 コースの最終回）の投与時に注入の直前に行うため、注入に伴う危険性を有意に高めるものではないと考えられます。

- (8) 研究対象者及び代諾者等の希望により、他の提供者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で実施計画及び実施方法についての資料を入手又は閲覧することができます。

ご希望があれば、この研究の詳しい研究計画書の内容を見ていただくことができます。他の患者様の個人情報の保護や本研究を行う上で支障がない場合には、ご希望をかなえることができます。

(9) 個人情報の保護方法

各患者様の個人情報は、試料の提供が行われる病院の個人情報管理者と呼ばれる研究者が同機関にて厳重に保管・管理します。本研究では、個人情報管理者は試料等提供者に対して独自の研究用 ID (記号や番号) をつけて、病院での患者 ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日などの個人を特定しうる情報を削除する連結可能匿名化という作業を行います。共同研究機関には研究用 ID をつけて組織または RNA、DNA が送られますので、個人情報の伝達は行われないようになります。また個人情報は個人情報管理者が試料等の提供が行われる病院内の外部記憶装置 (専用ノートパソコンのハードディスクや外付けハードディスク) に記録し、鍵をかけて責任を持って厳重に保管・管理し外部へ持ち出さないものとし、コンピューターで情報を管理する場合はネットワークより隔離いたします。これにより、第三者が個人情報を得ることはできない状態になると考えられます。

(10) 計画の一部を委託する場合の匿名化の方法等

組織からの RNA の抽出および遺伝子発現の解析、または血液、尿からの DNA 抽出およびプラスミド DNA の検出検査を共同研究機関に委託することがあります。その場合は、組織、RNA、DNA を匿名化した上で個人の情報がわからないようにして委託します。

(11) 特許権等の知的財産権を生み出した場合の帰属先について

この実施計画の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利やそれに基づく経済的利益は国、研究機関を含む共同実施機関及び実施担当者などに属します。

(12) 成果の公表について

あなたの協力によって得られたこの研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名など個人を特定できる情報は一切明らかにされないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

(13) 試料等の保存及び使用方法について

組織サンプル、血液サンプル、尿サンプルとも分析されるまでは、京都府立医科大学泌尿器科研究室において-80℃にて凍結保存されます。組織サンプルより RNA を、血液サンプルおよび尿サンプルよりプラスミド DNA を分離した後に分析いたします。

(14) 研究終了後の試料等の保存、使用又は廃棄の方法について (他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む)

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかしながら、もし、あなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保管させていただきたいと思っております。この場合も(9)で説明した方法により分析を行う

研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。

なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその計画書を「京都府立医科大学医学倫理審査委員会」において承認を受けた上で利用します。

(15) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子治療臨床研究における遺伝子解析に関する研究については、必要な費用は、京都府立医科大学泌尿器科の研究費から支払われますので、あなたが負担することはありません。また、交通費などの支給は行いません。

(16) 試料等の提供は無償です

試料の提供に対しては報酬をお支払いいたしませんのでご了承願います。

(17) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等について

この実施計画についてのお問い合わせ先は京都府立医科大学泌尿器科・腫瘍薬剤制御学において受け付けております。

電話番号：075-251-5595（京都府立医科大学泌尿器科医局）

担当者名：水谷 陽一（京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学・准教授）

高羽 夏樹（京都府立医科大学腫瘍薬剤制御学・准教授）

6 説明者の氏名、所属及び捺印並びに説明を行った日時、場所

氏名				印
所属				
日時	年	月	日	
場所				

同意書

実施責任者

所属・職 京都府立医科大学大学院医学系研究科・泌尿器外科学 教授
氏 名 三木 恒治 様

私は（課題名）ヒトB型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究における遺伝子解析に関する研究の実施について（説明者）より（日時）年 月 日、（場所）

において説明文書を用いて説明を受け、実施計画の意義、目的、方法、個人情報の保護方法などについて十分理解しました。

1 説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けてください）

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子の分析を行うこと | <input type="checkbox"/> 実施計画・実施方法の資料入手及び閲覧について |
| <input type="checkbox"/> 研究責任者の氏名及び職名について | <input type="checkbox"/> 個人情報の保護方法 |
| <input type="checkbox"/> 計画の意義、目的 | <input type="checkbox"/> 計画の一部を委託する場合の匿名化の方法 |
| <input type="checkbox"/> 研究方法 | <input type="checkbox"/> 研究から生じる特許権等の知的財産権の帰属先について |
| <input type="checkbox"/> 研究計画参加の任意性と撤回の自由について | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表について |
| <input type="checkbox"/> 同意撤回時の試料及び研究結果の廃棄について | <input type="checkbox"/> 試料等の保存及び使用方法について |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者に選ばれた理由 | <input type="checkbox"/> 研究終了後の試料等の保存、使用、廃棄について |
| <input type="checkbox"/> 実施期間 | <input type="checkbox"/> 費用負担について |
| <input type="checkbox"/> 予測される研究結果 | <input type="checkbox"/> 試料等提供の対価はないこと |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者に対して予測される危険・不利益 | <input type="checkbox"/> 問合せ、苦情等の窓口（連絡先）について |

2 研究協力への同意（□の中にご自分でレを付けてください）

私は、以上の説明を十分理解した上で、私の試料等を提供すること、及び提供する試料等が本研究に使用されることに同意します。

3 研究試料の保存への同意（□の中にご自分でレを付けてください）

私は、以上の説明を十分理解した上で、私の試料が将来の研究のために本研究終了後も保管されることに同意します。

年 月 日

試料等の提供者

氏 名

生年月日

住 所

電話番号

印

資料 11

インフォームド・コンセントと患者及びその家族からの同意
遺伝子治療臨床研究の追加継続のための説明と同意書

説明日： 年 月 日

患者氏名：

説明医師名：

ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究の追加継続についての説明書

【はじめに】

あなたの病気は腎癌です。残念なことに、腎癌に有効とされる標準的治療法が行われたにも関わらず、①再発・②腫瘍の増大傾向・③従来有効とされてきた治療がこれ以上実施困難な状況を認めることから、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法として、「腎癌に対するベータ型インターフェロン遺伝子治療」について説明させていただいた上で、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」にすでに参加いただき、遺伝子治療製剤を用いた治療を受けていただきました。そこで、本遺伝子治療の追加継続について説明させていただきたいと思います。遺伝子治療とは、健康なヒトの細胞の中にある遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。

これまでに実施された癌に対する遺伝子治療はそれほど多くはなく、治療効果・安全性がまだ完全には確立されていません。サルなどを用いた安全性試験の結果から、今回あなたに説明する本臨床研究は比較的安全であろうと考えられますが、予測し得ない副作用が起こる可能性も否定できません。

今回説明する遺伝子治療は、少量の同一製剤を用いたヒトの他疾患(脳腫瘍・悪性黒色腫)での臨床使用実績はありますが、今回の使用予定量は従来よりも多く、ヒトの腎細胞癌に使用されるのも今回が初めてです。

また、本臨床研究は医師が実施する研究であり、文字通り研究的一面も持っています。

あなたはすでにヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いた遺伝子治療を受けておられますが、遺伝子治療を担当する医師以外の委員で構成される審査委員会が治療開始 10 週後に開かれ、あなたに対する本遺伝子治療の安全性(重篤な副作用がないか)と有効性(腫瘍の縮小効果が 50%以上あるか、および患者様の症状の改善があるか)が確かめられました。このような場合には、十分な説明を受けていただいた後に患者様の希望があれば、同様の治療を追加することができますので、今回はその説明をさせていただきます。

臨床研究について

新しい治療法、あるいは薬剤が一般的に使われるようになるまでには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験と言います。これまでに患者さんに行われた遺伝子治療は臨床研究などとして実施されています。

一般的に臨床研究は次の 3 つの段階からなっています、(1) 第 I 相試験:治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階。(2) 第 II 相試験:第 I 相で確認された方法で治療を行い、その投与量で効果があるかまた安全性はどうかを調べる段階。(3) 第 III 相試験:現在一般的に使用されている治療や薬剤と比較する段階。

今回あなたにご紹介する遺伝子治療も臨床研究として実施されます。さらに本臨床研究は、治療の安全性を調べることを主たる目的としており(主要エンドポイントと呼びます)、さらに治療効果を示す投与量を調べる目的も含まれています(副次エンドポイントと呼びます)。従って、本臨床研究は第Ⅰ相+第Ⅱ相試験に相当します。

これから私達が、京都府立医科大学附属病院で行われる遺伝子治療の臨床研究について文章および担当医師の口頭で説明します。以下の説明をよく読んで十分に理解していただいた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをお考えください。

- (1) この臨床研究に参加されることは、あくまでもあなたの自由意思によるものです。したがって、一旦同意した後でも随時、この臨床研究への参加を文書にて拒否できます。
- (2) この臨床研究に参加することによって、必ずしも病気が治癒するとは限りません。しかし、ほかの人々やこれからの新しい医療に役立つ多くの知見が得られることが期待できます。
- (3) 本治療法のヒトでの安全性は確認されていません。そのため予測し得ない副作用が起こる可能性もあります。
- (4) たとえこの臨床研究を断っても、あなた自身がその後の治療で不利益をこうむることはありません。

以下の説明文では、この臨床研究の特徴、期待される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項が、次頁の目次に従って記載されています。説明の内容を十分理解した上であなたのお考えをお示し下さい。なお、あなたが抱かれている疑問については、どんな些細なことでも結構ですので、説明を行う医師にお尋ね下さい。

日時： 年 月 日

担当医師：

目次

はじめに

1. あなたの病気(腎細胞癌)について
2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
 - (1) 現在行われている治療法
 - (2) 今後のあなたの治療法
3. 遺伝子治療について
 - (1) 遺伝子治療とは
 - ① 遺伝子とは
 - ② 遺伝子導入担体(ベクター)とは
 - ③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類
 - ④ ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いたグリオーマ、悪性黒色腫に対する遺伝子治療
 - (2) 今回の遺伝子治療について
 - ① ヒト β 型インターフェロン遺伝子
 - ② リポソーム
 - ③ IAB-1
 - ④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由
4. 具体的な手順について
 - (1) 手順
 - ① 事前検査
 - ② 遺伝子治療の内容
 - ③ 現時点で想定できる不測の事態
 - (2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について
 - (3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について
5. 効果判定と追跡調査について
6. あなたの保護について
7. 費用について
8. セカンドオピニオンについて
9. 個人情報の保護について
10. 問い合わせ先
11. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
12. 書類その他

1. あなたの病気(腎細胞癌)について

腎細胞癌とは血液を濾過して尿を作る腎臓という臓器に発生する癌で、40歳代から70歳代に多く発症します。男女比はおおよそ2:1です。血尿やお腹の違和感で見つかることもありますが、深い所にある臓器なのでなかなか症状が出にくく、症状が出てくる段階では他の臓器へ転移している場合も少なくありません。最近では人間ドックや癌検診などで行われている超音波検査で偶然発見される患者さんが増えてきています。

2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について

(1) 現在行われている治療法

腎細胞癌の特徴は、他の癌で一般的に使われる抗癌剤などのお薬や放射線があまり効かないという事です。したがって手術で完全に摘出する事がたいへん重要です。しかし、発見が遅れた場合などのいわゆる進行した状態になると、多くの場合、周囲に広がっていくと同時に、リンパ節、肺、骨、肝臓などへ転移を起こしてきます。手術で取りきれないものや、転移してしまったものに対しては、インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカインと呼ばれる蛋白を利用した薬物治療が行われています。これらのサイトカインを用いた薬物治療は患者さんの免疫力を高めることによって、癌を攻撃するので、免疫療法と呼ばれています。10人のうち1~2人の患者さんはこの治療によって、癌が縮小するといわれていますが、残念ながら残りの8割程度の患者さんには効果がありません。また、この治療によって一時的に癌が小さくなくても、やがて大きくなっていく場合がほとんどです。生存期間の延長についてのインターフェロンの効果を黄体ホルモンと比較した場合、中央値で8.5ヶ月と6.0ヶ月と、インターフェロンの方が長かったと報告されています。また、インターロイキンとインターフェロンが生存期間の延長に及ぼす効果は、ほぼ同等であると報告されています。このように進行した腎細胞癌の患者さんには確実に有効な治療法が確立されていないため、新しい治療法の開発が望まれています。

(2) 今後のあなたの治療法

健康診断での超音波検査などによる早期発見と手術療法の進歩、その後に実施されるインターフェロンなどのいわゆるサイトカインを用いた免疫療法などにより腎細胞癌の治療成績は向上しました。あなたに対しても、これまでの様々な過去のデータ(治療成績など)から、状況に応じ最善と考えられる治療法が行われてきました。

しかし、あなたの場合、このような治療法が行われたにも関わらず、再発または腫瘍の増大傾向が認められるか、従来有効とされてきた治療が、これ以上実施困難な状況であることから、残念ではありますが、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

今後の治療としてあなたが選択できるのは

- ① 手術(再手術の場合、腫瘍の完全な摘出は困難です。)
- ② 各種抗癌剤による化学療法
- ③ サイトカインなどを用いた免疫療法の継続

④ 国内で治験が実施されている医薬品や国内外における臨床研究段階の治療法などがあります。しかし、上記の①②③の治療方法は、当施設での経験およびこれまでの国内外からの報告から判断して、いずれも現在のあなたの病状に対して効果を期待することは難しいと思われる。④については、骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)、癌ペプチドワクチン、分子標的治療があります。骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)は、HLA 適合ドナー(組織適合性がある程度同じ人:兄弟、姉妹のことが多い)より提供された骨髄を腎癌の患者さんに移植すると、移植された骨髄細胞の中の免疫細胞が癌細胞を非自己と認識し攻撃することを利用した治療方法です。国外の治療成績は、奏効率(病巣が50%以上縮小する率)が40-50%と良好な結果でありましたが、国内で行われた約20例の報告では、奏効率は約20%で、死亡例が1例ありました。ミニ移植では、移植された骨髄が生着し、腫瘍に対する効果が現れるまでに、数ヶ月かかります。また、移植された骨髄細胞は癌のみならず、患者さんの正常の臓器をも攻撃するため、色々な副作用が生じます。癌ペプチドワクチンは、腎癌特異的に発現されているタンパク質のごく一部(ペプチド)を合成し、患者さんの皮下に注射することにより、患者さんの腎癌に対する免疫力を高める治療法です。注射されたペプチドは患者さんのHLA分子(組織の型を決める分子)とともに、免疫細胞の一種に認識された後に、癌に対する免疫力が高められます。よって、用いるペプチドに合うHLAの型の患者さんにしか用いられません。近年、国内ではCA9と呼ばれる、腎癌特異的に発現しているタンパクのペプチドを用いた臨床試験が23名の腎癌の患者さんに対して行われました。3例(13%)で病巣の50%以上の縮小がみられ、6例(26%)では、腫瘍の増大が6ヶ月以上にわたりみられませんでした。生存期間の中央値は21ヶ月でした。分子標的治療は、癌細胞の増殖などの機能に関わる特定の分子(タンパク質)に作用する薬剤を用いる治療です。近年、国内では2個の分子標的治療薬の第Ⅱ相臨床試験が行われ、現在その結果につき解析されていますので、日本人における治療成績はまだわかっていません。これらは、内服薬であり、単独およびインターフェロンとの併用の国外における臨床試験の解析では、奏効率は30-40%で、1年生存率は60-80%と報告されています。しかし、長期の治療成績結果はまだわかっていません。

以上の3つの治療法については、まだ国内では保険治療として承認されておらず、長期の治療成績もまだ報告されていません。

そこで、我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法である、“ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療”について、説明させていただきたいと思います。なお、以下に各治療法の長所と短所を示します。

治療法	長所	短所
骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)	奏効率の高い報告がある	副作用が多い ドナーが必要 効果発現が遅い(5-6ヶ月) 国内では治療関連死の報告あり

治療方法	長所	短所
癌ペプチドワクチン	副作用が少ない 治療方法が比較的簡単	HLA が適合しないと施行できない
分子標的治療	癌の増殖を抑える効果がある 内服薬である 奏効率が高い	副作用が多い
手術	すべて摘除しえた場合には完治の可能性が見込める	侵襲(からだにかかる負担)が大きい
化学療法	免疫療法との併用で効果が上がる場合あり	単独では、ほとんど効果がない
サイトカインの継続	癌の増殖を抑制できることがある	副作用が多い
本遺伝子治療	直接効果(癌の増殖抑制)と間接効果(癌に対する免疫力の活性化)の両方が期待できる 局所投与のため全身の副作用は低いと予想される	CT または超音波装置を用いて、針で穿刺を行う必要があり、それに伴う合併症の可能性がある

3. 遺伝子治療について

(1) 遺伝子治療とは

健康なヒトの細胞の中にある遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。直接的投与とは治療のための遺伝子を注射や点滴あるいは噴霧を使って患者さんの体内に投与する方法です。間接的投与とは、患者さんの体からリンパ球や癌細胞などを取り出し、これに治療のための遺伝子を入れて再び患者さんの体内にもどす方法です。今回私たちがお話しする遺伝子治療は直接的投与になります。

① 遺伝子とは

遺伝子とは私たちの体を作っているタンパク質の設計図です。その本体は DNA(デオキシリボ核酸)という化学物質で、ヒトの細胞の場合、約 2 万 2 千個の設計図があるとされています。今回の遺伝子治療ではヒトβ型インターフェロン遺伝子が用いられます。この遺伝子が作り出すヒトβ型インターフェロン蛋白は以前より腎細胞癌の治療に用いられてきましたが、遺伝子を使うことで蛋白よりもっと効果的な治療効果が得られることが基礎的な動物実験などで確かめられています。

② 遺伝子導入担体(ベクター)とは

遺伝子を細胞に運び込むために用いられる遺伝子導入担体をベクターと呼びます。大きく

分けてベクターにはウィルスベクターと非ウィルスベクターの2つがあります。ウィルスベクターとは、治療のための遺伝子を組み込んだウィルスです。もちろん本来のウィルスの持っている病原性はさまざまな方法で弱められていますが、大量に使用したときには問題が起こる可能性も指摘されています。一方、非ウィルスベクターとは合成脂質など人工的に合成されたベクターの総称です。様々な種類のものが研究・報告されていますが、今回の遺伝子治療では正電荷多重膜リポソームと呼ばれる非ウィルスベクターを用います。

③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類

1994年、米国の Simons らは手術的に摘出した腎細胞癌の腫瘍細胞を体外で培養し、これにサイトカインの一種である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の遺伝子をレトロウィルスベクターを用いて導入し、増殖を防ぐために放射線を照射した後、腎細胞癌患者へ移入する最初の腎細胞癌の遺伝子治療を行いました。彼らの報告によると、18人に対し実施し、1例で腫瘍の50%以上の縮小効果を認めています。13例は治療開始後12ヶ月以内に死亡しています。副作用として、掻痒(4例)、蕁麻疹(2例)、便秘(1例)、深部静脈血栓症(1例)、筋肉痛(2例)が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。同様の遺伝子治療は1999年から日本でも4人に対し実施されました。しかしこの臨床研究では、どの患者さんにも50%以上の腫瘍の縮小を確認できませんでした。4例ともすでに亡くなり、治療開始後の生存期間は7ヶ月、45ヶ月、72ヶ月、103ヶ月でした。また、副作用として発熱(38℃未満)(2例)、接種局所の発赤、腫脹、硬結(4例)、が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。その後も腎細胞癌に対しては、米国などにおいて種々のサイトカイン遺伝子を中心に、いくつかの遺伝子治療が試みられています。中でも Galanis らは、インターロイキン2遺伝子を用いた、非ウィルスベクター(正電荷リポソーム製剤;詳しくは後に述べます)による進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の臨床研究を実施して、その結果を2004年に報告しています。使用した遺伝子は異なりますが、この臨床研究の実施方法は、私たちが行う臨床研究と比較的類似しており、同じ種類の非ウィルスベクターを用いて遺伝子治療を行っています。その報告によると、登録31症例が腎細胞癌患者であり、1例(3%)で著効、2例(7%)で有効、7例(22%)で不変、21例(68%)で進行という結果でした。また、この臨床研究では最大4,000 μ gという比較的大量のプラスミドDNAを皮下、リンパ節、肝臓、腎臓、副腎、後腹膜、胸壁などに対し週1回、計6回注入しています。副作用として、注入部痛(軽度;5例、中等度;3例)、倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒などの全身症状(軽度;19例、中等度;4例)、疲労6例(軽度)、嘔気3例(軽度もしくは中等度)、アレルギー反応(中等度;1例)が報告されていますが、重篤な副作用は認められませんでした。治療開始後の生存期間は、2-72ヶ月(中央値11ヶ月)で、1年生存率が48%、3年生存率が19%と報告されています。

- ④ ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いた脳腫瘍(グリオーマ)、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する遺伝子治療
今回あなたに使用予定のヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製

剤を用いた遺伝子治療は、5人の脳腫瘍の患者さんに対して、名古屋大学医学部附属病院にて、また、5人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんに対して、信州大学医学部附属病院において、すでに実施されています。この2つの遺伝子治療臨床研究の内容と結果のまとめを以下の表に示します。両方の遺伝子治療とも、認められた副作用はすべて軽度で、特に問題になるものはなく、遺伝子治療と直接の関連が疑われたものはわずかでした。

脳腫瘍に対する治療効果については、一時的に2人(40%)の患者さんの脳腫瘍が50%以上縮小しました。5人の脳腫瘍の患者さんとも、すでに亡くなっていますが、腫瘍が50%以上縮小した2人の患者さんが治療開始後に生存した期間は、26および29ヶ月であり、腫瘍の縮小が認められなかった3人の患者さんより、明らかに長いものでした。

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
施設名	名古屋大学脳外科	信州大学皮膚科
患者数	5例	5例
投与方法	定位脳手術による腫瘍内局所注入	腫瘍内局所注入
DNA 1回投与量	15 μ g(2回/週) 30 μ g(1回/週)	10 μ g/病変(1cm未満:1病変;2例、3病変;2例) 30 μ g/病変(1cm以上2cm未満:1病変;2例)
投与間隔	4例:30 μ g/回、1回/週 1例:1回目:30 μ g/回、2-6回目:15 μ g	3回/週
総投与回数	1-6回(平均:3.4回)	6回
DNA 総投与量	平均:87 μ g(30-120 μ g)	平均:132 μ g(60 μ g:2例、180 μ g:3例)
副作用 (本治療と直接関連 が薄いもの)	貧血:3例(軽度:術後一過性) 白血球減少:1例(軽度:一過性) 白血球増多:1例(軽度) CRP上昇:5例(軽度:3例は術後一過性) γ -GTP上昇:3例(軽度:2例は抗生剤による) 低蛋白血症:1例(軽度:長期入院による) 脳出血:1例(軽度)、硬膜下血腫:1例(軽度) 髄液鼻漏:1例(軽度)、髄膜炎:1例(軽度) 術後気胸:1例(軽度)	蜂窩織炎:1例(軽度:治療前より繰り返していた) 食欲不振、悪心:1例(軽度:リン酸コデイン服用による)
副作用 (本治療と直接関連 が疑われるもの)	脳浮腫:1例(軽度)、髄液貯留:1例(軽度) 一過性麻痺:1例(軽度)	発熱:1例(軽度:37.3 $^{\circ}$ C)
有効性*(治療した 腫瘍の縮小効果)	有効:2例、不変:3例	完全消失:1例、不変:1例、進行:3例

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
有効性 ^{**} (総合判定)	有効:2例、不変:3例	不変:1例、進行:3例、 増大と縮小の混在:1例
転帰	死亡:5例(生存期間:6、11、13、26、29ヶ月)	死亡:3例(生存期間:6、10、11ヶ月) 生存:2例(治療開始後12ヶ月)

* 有効:病変の50%以上の縮小

** 有効:病変の50%以上の縮小

また、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する効果については、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤が投与された病変部のみで評価すると、1人の患者さんで完全消失しましたが、1人で不変、3人で進行しました。病変部全体での評価では、どの患者さんにも有効性を確認できませんでした。3人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんが治療開始後、6-11ヶ月で亡くなっていますが、2人の患者さんは、治療開始後12ヶ月の時点で生存しています。残念ながら、この脳腫瘍と皮膚癌の10人の患者さんの中では、最終的に癌が治った方はいません。

ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤は、脳腫瘍では定位的脳手術により、皮膚癌では注射針で、本遺伝子治療臨床研究ではCTまたは超音波で見ながら注入用の針を用いて、腫瘍に直接注入します。径1cmの病変に対して投与するヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤の量をDNA量にして比較しますと、脳腫瘍では1回あたり30μgを計3回、総投与量は90μgであり、皮膚癌(悪性黒色腫)では1回あたり30μgを計6回、総投与量は180μgとなります。腎細胞癌に対する本遺伝子治療では、1回あたり75μgを計6回、総投与量は450μgとなります。

(2) 今回の遺伝子治療について

今回の遺伝子治療では、癌細胞に入れる遺伝子としてヒトβ型インターフェロン遺伝子を、遺伝子を細胞内に運び込むための物質であるベクターとしてリポソームを、それぞれ用います。

① ヒトβ型インターフェロン遺伝子

ヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させるためにプラスミド pDRSV-IFNβを用います。プラスミド pDRSV-IFNβとは輪になったDNAで、この中にはヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させる引き金となるプロモーターとヒトβ型インターフェロン遺伝子が組み込まれています。プラスミド pDRSV-IFNβが腎細胞癌の細胞の中に入りますと、細胞の中で遺伝子が動き出してヒトβ型インターフェロン蛋白が作られます。今まで行われた培養細胞や動物を用いた実験では、ヒトβ型インターフェロンが腎細胞癌の細胞内で働き始めますと、遺伝子が働いた細胞の多くは死滅することがわかっています。さらに遺伝子が働くことによって作られたヒトβ型インターフェロン蛋白は細胞の外に分泌され、まわりの腫瘍細胞の増殖を

抑えたり、免疫力を高めたりすることが期待されています(付図1)。これまでの研究により、この遺伝子治療によって、培養細胞や動物に対する基礎的実験においては、単にヒト β 型インターフェロン蛋白のみの投与に比べて優れた治療効果が得られる可能性が示されています。

② リポソーム

脂質の二重膜で作られた小さな容器(マイクロカプセル)をリポソームと呼びます。リポソームは昔から抗癌剤などの薬の細胞内への導入法としての研究が行われていました。しかし、実際に臨床で薬として用いられているリポソーム製剤は現時点でもありません。また、遺伝子を運ぶ能力は低かったので遺伝子治療への応用はむずかしいと考えられていました。しかしリポソームの表面にプラスの電気を帯びさせることで、その中に包埋できる遺伝子の量が6-8倍に増えその結果として導入された細胞内での遺伝子発現が25-27倍に高まることが確認され、遺伝子導入担体としての能力が高まりました(付図2)。今回の遺伝子治療では私たちが新しく開発したリポソームがベクターとして使われます。

③ IAB-1

上で説明しましたプラスに帯電したリポソーム製剤の中にヒト β 型インターフェロンを発現させるプラスミドを包埋したものをIAB-1と呼びます。今回の遺伝子治療では、IAB-1を病巣部に直接注入します。

④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由

腎細胞癌の細胞が他部位にまで及んで増殖した段階(癌の転移)では先に述べてきたように現在行われている治療だけでは完全に治すことは困難です。特に既に手術や免疫療法などがおこなわれてきたにも関わらず、再発してきたケースではその傾向はいつそう強く見られます。また、合併症や副作用などのために外科療法や免疫療法などを施行できないこともあります。以上のような場合、他に有効な治療法は存在しないのが実情です。そこで今回、ヒト β 型インターフェロン遺伝子を使う治療を考えたわけです。ヒト β 型インターフェロン遺伝子を取り込んだ腎癌細胞は、病巣内に高濃度のヒト β 型インターフェロンを産生しつつ死滅していくことが、我々の行った培養細胞や動物を用いた実験で確認されています。

また、今回の遺伝子治療で使用するIAB-1の毒性については、ラットおよびカニクイザルを用いた静脈内投与および脳内投与の実験で検討しました。各実験では、投与量を変えて毒性の発現について比較しましたが、死に至るような重篤な副作用は認めませんでした。よって、概略の致死量は最大投与量以上と判定されました。副作用として、体重増加の抑制、摂餌量の減少が見られましたが、すべて軽度で一過性でした。軽度の精子形成低下を1匹のラットで認めました。血液検査では、白血球増加、血小板減少が見られましたがすべて軽度で一過性でした。また、脾臓の重量増大、リンパ節腫大を認めましたが、病理組織検査では特に異常を指摘されませんでした。本臨床試験で想定されるDNAの最大総投与

量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの総投与安全量の 14% 以下(男性)もしくは9%以下(女性)にすぎず、また本臨床試験で用いる1回あたりの最大投与量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの1回投与安全量の約40%であります。以上より、本臨床試験における遺伝子治療製剤の投与は安全に行い得ると推測されます。あなたに対しては、すでに本遺伝子治療製剤の投与を計6回もしくは12回行っていますが、あなたに対する効果と安全性が確認されています。

4. 具体的な手順について

(1) 手順

まず今回の遺伝子治療のおおまかな流れ(概要)を示します。あなたに対してこれまでに行った本遺伝子治療製剤を用いた治療と同様に行います。

- 1) あなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを定めるための事前検査を行います。
- 2) 転移巣あるいはリンパ節の腫瘍病巣内とその周囲に遺伝子治療薬(ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤)を注入します。この操作を週2回、3週間、合計6回施行します。1度に注入する病巣の個数は1個から数個とし、DNAの1回総量を250μgまでとします。
- 3) 本臨床研究の目標症例数は5例です。また実施期間(病院長の最終的な実施の認可を得てから、5人目の臨床研究に関する登録が終了するまでの期間)は3年を予定しています。

以上が概要です。以下にこの遺伝子治療を行うために必要な手順を詳しく説明します。

① 事前検査

これはあなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを定めるため、必要な検査です。

1) 血液検査

貧血・出血傾向の有無、肝臓・腎臓・心臓などの各臓器の働き、栄養状態を調べます。

2) 尿検査(早朝尿)

腎臓の働きや感染症の有無を調べます。

3) 病巣の大きさの計測

肉眼的、あるいは超音波、X線検査(CT、MRIなど)で、全身の病巣を検出し、各病巣の大きさを計測します。

4) 皮膚テスト

今回の遺伝子治療で用いられる遺伝子治療薬に対してアレルギーがないかどうかを調べます。

5) 遺伝子発現の検索

治療前後の病変部におけるインターフェロンなどの遺伝子発現についても検索致します。

これに関する同意書は別に定め、京都府立医科大学ならびに共同研究施設の該当する委員会の承認を得て、実施致します。この場合もあなたに十分な説明を行い、自発的な同意を得た上で検査を実施します。なお、原則として本研究において解析される生体試料を他の目的のために用いることはありません。ただし、あなたに同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、あなたの生体試料を符号化し、人名を特定できないようにした上で研究終了後も保管させていただきます。なお将来、その試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理委員会等に提出し、承認を受けた上で利用させていただきます。

以上の事前検査から、以下の基準を満たす人が今回の遺伝子治療の継続の対象となります。

- 原発腫瘍病巣を手術で摘除し、病理組織学的に腎細胞癌の診断が確定しており、転移を有する(手術施行時に転移を認めたか、もしくは術後に転移を認めた場合)。
- 臨床研究への参加について、十分な同意(インフォームド・コンセント)が得られている。
- 治療前に肉眼的あるいは胸部 X 線写真、超音波、CT、MRI などの画像検査で、腫瘍径などの評価可能な病変を有する。
- 転移病巣に対して、これまで有効性が確認されているインターフェロン、インターロイキン 2 などの免疫療法を含む保険適応のある従来の治療法を施行したにもかかわらず、無効であった、あるいはこれらの治療の適応がないと判定された。ただし、前治療が行われていれば、治療終了から4週間以上経過し、その影響が認められない場合。
- 仮に無治療の状態でも6ヶ月以上は生存できると主治医が判断した場合。
- 超音波あるいは CT ガイド下に IAB-1 の注入が安全に施行可能と判断される。
- 尿・血液検査などの結果、重篤な合併症が無く、原則として血液データが下記を満たす。
 - 白血球数 $> 3000/\mu\text{l}$
 - 血小板数 $> 100,000/\mu\text{l}$
 - ヘモグロビン $> 8.5\text{ g/dl}$
 - 出血・凝固時間: 正常値範囲内
 - 血清ビリルビン $< 2.5\text{ mg/dl}$
 - sGOT・sGPT $< 50\text{ U/l}$
 - 血清クレアチニン $< 1.5\text{ mg/dl}$
- 40 歳以上 75 歳未満。
- 無症状であるか、あるいは症状があつたとしても歩行、軽作業が可能。
- 導入遺伝子の生殖腺への分布の可能性が完全には否定できないことから、最終の遺伝子治療後、最低1年間は確実な避妊法を行うことができる場合。
- Sarcomatoid RCC、collecting duct carcinoma などの特殊なタイプの腎細胞癌でない。
- 脳などの中枢神経系の転移を有さない。
- 狭心症、心不全がない。または、心筋梗塞の既往があつても、梗塞後1年以上経過しており、循環器の専門医が本治療を可能と判断した場合。
- コントロール不可能な糖尿病や高血圧がない。
- 活動性のウイルス性肝炎がない。
- HIV 抗体(いわゆる AIDS(エイズ)検査)が陰性。
- 精神科で加療を要する精神病、または精神症状を有しておらず、精神科への受診の既

- 往があっても、精神科専門医から臨床研究への参加が可能と判断された場合。
- 妊娠中、あるいは妊娠の可能性のない女性、授乳中でない女性。
 - 活動性の重複癌を有さない。
 - 活動性の感染症がない。
 - 前処置を含む本臨床研究に用いる薬剤に対して、過敏症の既往を持たない。
 - 本遺伝子治療製剤による治療をすでに受けており、その効果と安全性が確認されている。
 - その他、担当医の判断で適当と見なされた場合。

これらの条件および事前検査の結果などから、あなたの同意があっても最終的に本臨床研究の継続ができない場合があることをご了承ください。

② 遺伝子治療の内容

転移巣あるいはリンパ節の腫瘍病巣内に超音波または CT ガイド下に専用の穿刺針を刺入して、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を微量注入ポンプを用いて直接注入します。なお、過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、穿刺針を刺すことにより腫瘍が広がる(播種)などの副作用の可能性は低いと考えています。1 回当たりの注入 DNA 量は $250 \mu\text{g}$ までとし、注入は週 2 回、合計 6 回を 1 コースの予定で行います。1 回の治療時間は 1～3 時間程度を予定しています。治療の際には遺伝子治療製剤の注入前に、穿刺予定部の皮膚より局所麻酔剤を作用させ、疼痛の軽減を図ります。病巣が多発している場合には、2 個以上の病巣に合計 $250 \mu\text{g}$ DNA 量までの同製剤を注入する予定です。

腫瘍の大きさの変化は、製剤の注入毎に CT スキャンあるいは超音波にて評価していきます。また、1 回目および 6 回目の遺伝子治療製剤注入の際には、それに先立って遺伝子治療製剤注入予定部位から、専用の組織生検用穿刺針を用いて腎細胞癌の組織を採取します。採取した組織を用いて治療効果判定および研究の目的で、以下の遺伝子や分子について科学的に解析する予定です。

1. HE 染色(病理組織学的検査用)
2. 免疫染色(CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis など)
3. 遺伝子発現(RT-PCR:IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)

さらに、今回の遺伝子注入がすべて終了しても、遺伝子治療開始後 8 週間は、可能な限り毎週、血液検査とレントゲン検査などにより、全身状態・腫瘍の大きさなどを調べていきます。

ここまでの治療スケジュールを付図3に示します。

最終的には治療開始から 4 週後と 8 週後に、主治医がこの治療法の安全性と有効性を総合的に検討します。さらに投与開始から 10 週後に、京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会にて安全性と有効性が評価されます。8 週目の CT やレントゲン検査などで、遺伝子治療製剤を注入した病巣の一つ以上で有効性が認められ、継続が困難となるような副作用をふくむ有害事象を認めなければ、患者様が追加治療を希望された

場合にのみ、総括責任者の判断で上述と同様の遺伝子治療を合計 3 コースまで追加できるものとします。ただし、その追加コースごとに同意書をいただくこととなります。

ご本人またはご家族の同意をいただいた上で、不幸にして死亡された場合には、直接の死因を明らかにするために、ご遺体の病理解剖を原則として実施させていただきたく存じます。以上をご了承頂きますようお願いいたします。

③ 現時点で想定できる不測の事態

- 1) 直接針を刺すことにより腫瘍内あるいは周囲臓器から出血を来すことがあります。出血の程度によっては、輸血や手術による止血が必要となることも想定されますが、これまでの腎腫瘍生検のデータよりその可能性は極めて低いです。
- 2) 針を刺した部位の感染症の可能性がありますが、また腫瘍を直接、針で刺すために、それに沿って腫瘍が広がる可能性があります。過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、その可能性は極めて低いです。
- 3) 注射された物質に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。
- 4) 病巣内へのヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤の注入により転移が促進されるのではないかと、という懸念を持たれるかもしれませんが、しかし、インターフェロン β は腎細胞癌の転移を抑制する作用を有することが知られており、転移促進の危険性は低いものと考えます。
- 5) 局所麻酔薬としてキシロカイン[®]を使用することから、本薬剤に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。

(2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について

あなたがこの遺伝子治療の追加を選択した場合には、本遺伝子製剤を用いた追加治療を開始する日からさかのぼって 4 週間以内および遺伝子治療中、さらに遺伝子治療薬の最終回投与後に続く 5 週間は、あなたから特別な要望がなく、あなたの容態が急変しない限り、腎癌に対する他の治療は何も行わないこととなります。

もちろん、腎癌以外の病気(例えば肺炎・胃潰瘍など)に対しては最善と考えられる治療を実施します。また、遺伝子治療によると考えられる症状(発熱・疼痛など)に対しても、最善と考えられる治療を行います。

(3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について

以下に示す事態が生じたときには遺伝子治療を中止します。

- ① 遺伝子治療に着手した後でも、あなたから「中止してほしい」という希望が出されれば、その意向を尊重し、以後の遺伝子治療を中止します。
- ② 遺伝子治療開始後に重篤な副作用が出現した場合、あなたにその旨をお伝えし、遺伝子

治療を中止します。

- ③ 遺伝子治療中にあなたの体に腎細胞癌以外の問題がみつかри、かつその問題が重大と判断された場合には遺伝子治療を中止します。
- ④ 遺伝子治療の総括責任者が遺伝子治療の継続が難しいと判断した場合は、遺伝子治療を中止します。

5. 効果判定と追跡調査について

治療効果については以下に示す項目をもって評価します。

- ① 腫瘍の縮小効果
- ② 遺伝子治療薬が最初に投与されてから腫瘍の増大が確認されるまでの期間
- ③ 遺伝子治療薬が最初に投与されてからの寿命
- ④ 機能的改善度(自覚症状や歩行、食事などの生活上の問題)

上に述べられた項目を基にこの研究の治療効果を評価するためにあなたには治療終了後少なくとも5年間は追跡調査にご協力いただくことになります。この期間中は原則4週間ごとに検査および病状の評価を行います。ですから、本遺伝子治療終了後であっても、あなたが他の医療施設にかかったり、他の治療を受けたりした場合、またそこでもらった薬や薬局で買った薬などがあった場合には、本臨床研究の主治医にその事を連絡していただかなくてはなりません。

また、再発時には本人と現在の病状、本臨床研究の経緯及びその効果について十分に話し合いを行った後、可能な治療があればそれを実施します。

6. あなたの保護について

あなたの生命と身体の安全を保護するために、遺伝子治療を担当する医師以外の委員で構成される審査委員会が治療開始10週後に本遺伝子治療の安全性(重篤な副作用がないか)と有効性(腫瘍の縮小効果が50%以上あるか、および患者様の症状の改善があるか)を評価します。あなたの診療に関する記録は、当院で保管し、秘密を厳守します。またこの遺伝子治療の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、あなたのプライバシーは守られます。

7. 費用について

遺伝子治療実施目的で入院中の、一連の遺伝子治療及び一般治療に関わる諸経費(入院治療や検査などにかかる費用)は、自費となります。ただし、この治療に関連した副作用が発生した場合の治療費は、京都府立医科大学附属病院が負担いたします。

8. セカンドオピニオンについて

我々はあなたの本研究に関する疑問点には、可能な限りお答えする準備をしています。しかし、それでも不明な点がある場合や、他の人の意見も別に聞きたい場合などには“セカンドオピニ

オン(その領域について十分な知識のある第三者の意見)”を求めていただいても構いません。また、そのことにより、あなたがいかなる不利益も被ることはありません。

9. 個人情報の保護について

(1) あなたの個人情報の取り扱いにおける京都府立医科大学附属病院の責務

京都府立医科大学附属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個人情報に当たります。あなたの診療記録は法律(刑法)で定められた「医師の守秘義務」に則り、京都府立医科大学附属病院にて厳重に管理し、秘密保持を厳守します。その他、京都府立医科大学附属病院で働いているものも守秘義務をまもる事が定められています。さらに、京都府立医科大学附属病院では個人情報を保護することを徹底するために京都府個人情報保護条例に基づいて、適切な管理者等を配置し、個人情報の保護に努めております。

(2) 京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱い

京都府立医科大学附属病院は 100 年を越える歴史を持ち、地域における中核病院として、高度の医療、質の高い医療を提供することに努めて参りました。このような活動を通じて、さらには医学教育機関としてこれまで以上に優れた医療人を育成するという、社会的な責務を担っております。

つきましては、京都府立医科大学附属病院におけるあなたの貴重な個人情報を含む記録を医療機関として、また教育機関として利用させて頂きたいと思っております。あなたの個人情報は、各種法令や各種法令に基づいた院内規程を遵守した上で以下の目的のために利用されますので、あなたのご理解とご協力をいただけますようお願い申し上げます。

- ① 京都府立医科大学附属病院での利用
 - ・ あなたがお受けになる医療サービス
 - ・ 医療保険事務
 - ・ あなたに関する管理運營業務
(入退院等の病棟管理、会計・経理、医療事故の報告、医療サービスの向上)
 - ・ 医療サービスや業務の維持・改善のための基礎資料
- ② 京都府立医科大学附属病院および京都府立医科大学での医学教育における利用
 - ・ 医学・歯学・薬学・保健学系等の教育(ベッドサイドティーチングなど病院内での診療等に関わる医学教育に限る)
 - ・ 教職員の研修(研修医や新任看護師等への病院内研修、および医療サービス等、前項(1)に関わる病院事務系職員の研修等に限る)
 - ・ 研究活動(本遺伝子治療臨床研究を含め、研究活動を実施する際に、実施に関する法令や倫理指針、関係団体等のガイドライン等が定められている場合には、それを遵守して誠実に遂行致します)
- ③ 他の事業者等への情報提供

- ・ 他の病院、診療所、助産所、薬局、訪問看護ステーション、介護サービス事業者等との医療サービス等に関する連携
- ・ 他の医療機関等からの医療サービスに関しての照会への回答
- ・ あなたの診療等にあたり外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・ 検体検査業務の委託その他の業務委託
- ・ あなたの家族等への診療に関わる説明
- ・ 医療保険事務(保険事務の委託、審査支払機関への提出)
- ・ 審査支払機関または保険者からの照会への回答
- ・ 関係法令等に基づく届出および報告書
- ・ 関係法令に基づいて事業者等からの委託を受けて健康診断を行った場合の事業者等へのその結果の通知
- ・ 医師賠償責任保険等に関わる医療に関する専門の団体、保険会社等への相談または届出等
- ・ 医療上の安全に関わる行政機関または医療に関する専門の団体等への届出簿
- ・ 医学・歯学・薬学・保健学等の教育機関への提出
- ・ 他の医療機関等との医学の発展を目的とした共同研究活動
- ・ 外部監査機関への情報提供

(3) 本臨床研究の遂行に必要なあなたの個人情報について

(2) に掲げました京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱いに加え、本遺伝子治療臨床研究の実施にあたっては、さらに本臨床研究を遂行するために必要な利用目的のためにも使用されます。これは原則的に、本臨床研究の実施に関する緊急事態の発生に際する、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必要な場合です。

あなたの個人情報に接することが可能なのは、本臨床研究実施関係者に加え、第三者となる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審査委員会の人および同省の担当者のみです。これら第三者におけるあなたの個人情報の取り扱いならびにその監督については、後述します。

これらの目的と異なる目的のために、あなたの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。本臨床研究は、京都府立医科大学附属病院内で実施するため、あなたを特定する情報を上記以外の第三者へ提供することは原則的にありません。

第三者へ情報を提供する必要がある場合は、その目的が適切であることを確認し、あなたおよび、あなたの家族(あるいは親族)にご説明の上、ご了承を頂いた場合に限り提供させていただきます。

(4) あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と、京都府立医科大学附属病院の個人情報管理と監督

前述のように、本臨床研究においては、主にこの病院の医師などからなる審査委員会・監査委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の審査委員会の人および同省の担当者が、あなたの診療記録を閲覧することがありますが、このような人たちには守秘義務が課せられており、あなたの個人情報は全て秘密とされます。

一方、この病院の審査委員会や監査委員会には、審査等の客観性を確保するため、あるいはあなたの病状や診療に関わるより専門的な医学的・科学的知識の提供を受けるために京都府立医科大学附属病院以外の外部の委員が参加しています。このような方々は第三者に相当しますので、このような場合については京都府立医科大学附属病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われます。従ってあなたの個人情報は全て秘密とされます。

(5) あなたの病状情報の公開による社会への還元と、その際のあなたの個人情報の管理措置

上記のような個人情報保護の体制のもと、あなたの情報は医療の向上のため、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、すなわち個人情報を完全に保護した状態で取り扱います。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)を原則として行います。その際は、あなたの個人情報を厳守して実施することをお約束しますのでご了承ください。

(6) あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利

本臨床研究で取り扱っている個人情報について、あなたが開示、訂正、利用停止を求めることができます。あなたが個人情報について疑問などがある場合には、担当医師にお問い合わせください。そのお申し出に応じて、手続きに関する詳細をご説明いたします。

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。

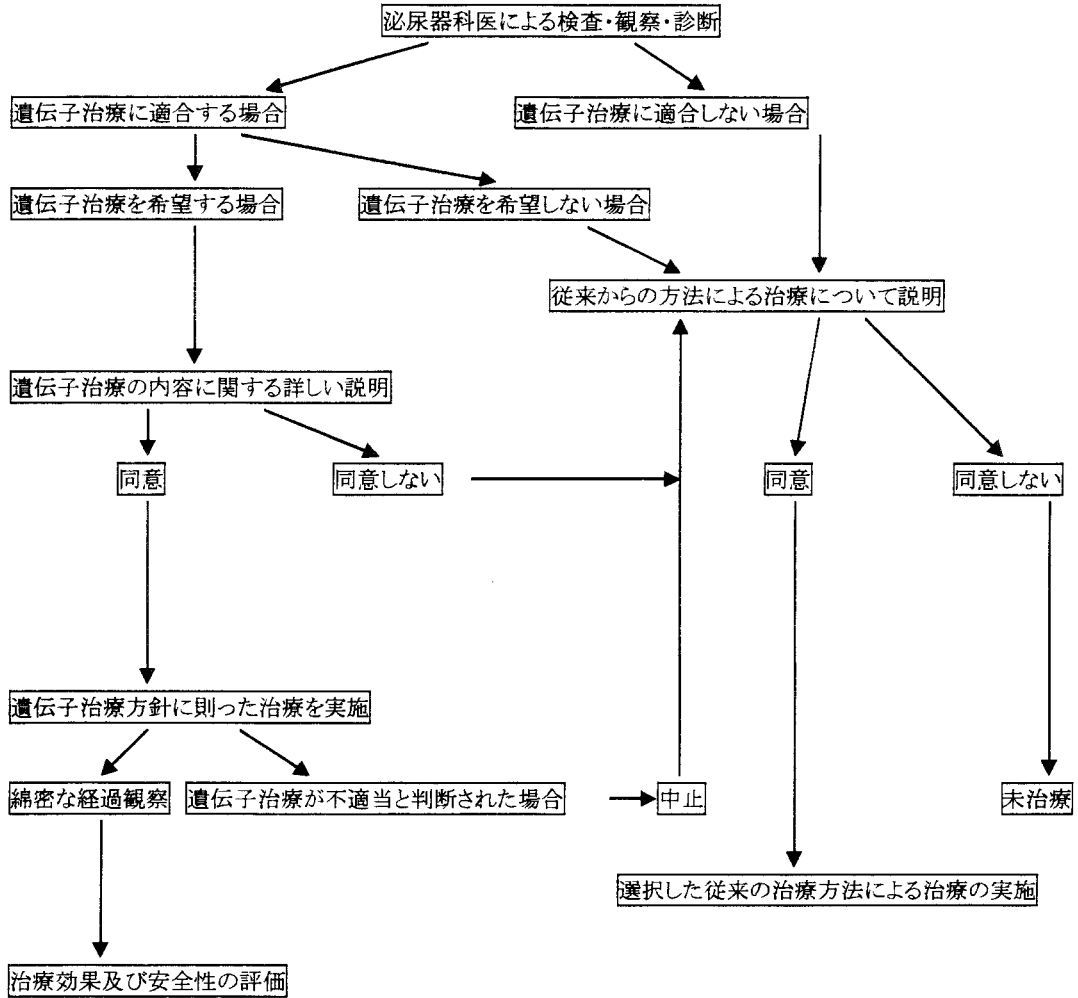
【個人情報に関する苦情等の窓口】

京都府立医科大学附属病院総務調整係 患者様相談窓口

TEL: 075-251-5233

以上説明させていただきました一連の臨床研究の流れを一覧表にしますと、付表1のようになります。

付表1. 治療計画の流れ



10. 問い合わせ先

総括責任者および共同研究者らは、この臨床研究についてあなたに詳しくそして分かりやすく説明できるようにこの説明文を作成し、またあらゆる質問に答えられるよう準備をしております。もしあなたがこの臨床研究に関連して、なにか質問したい場合には、通常の勤務時間内であれば三木恒治、若しくは主治医に連絡して下さい。でき得る限りすみやかに対応できるよう準備致します。外泊時・帰宅時など、今回の臨床研究現場(病院)から離れた場所で発生した医療上の緊急事態には、連絡が取れる方であればどなたでも構いませんので、下記の連絡先を通じて、担当医への連絡を依頼して下さい。

連絡先: 京都府立医科大学附属病院泌尿器科

電話: 075-251-5595 (京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

075-251-5646 (京都府立医科大学附属病院救急医療部)

FAX: 075-251-5598 (京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

11. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

この研究は進行期腎細胞癌に対するヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる臨床研究の安全性及び医学的効果(治療効果)を評価するために、生命維持が施行直前に困難な状態ではない患者さんを対象として計画され、以下に示す研究者の総意によって実施されるものです。なお、本臨床研究に関する最終的な責任は総括責任者が負うものと致します。

臨床研究の正式名称: ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

実施施設: 京都府立医科大学附属病院

実施施設長: 京都府立医科大学附属病院病院長

木下茂

総括責任者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・教授

三木恒治

共同研究者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・准教授

水谷陽一

共同研究者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・准教授

河内明宏

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・講師
沖原宏治

共同研究者:京都府立医科大学医学部医学科・腫瘍薬剤制御学・准教授
高羽夏樹

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学分野・教授
吉田 純

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授
水野正明

12. 書類その他

この説明書と同意書の原本は京都府立医科大学附属病院で保存します。今後の参考と個人的な記録としてこの書類の写しをあなたにお渡しますので大切に保存して下さい。

私は患者 殿(代諾者 殿)に対して、この遺伝子治療臨床研究の目的、必要性、危険性、合併症などについて説明いたしました。

年 月 日

京都府立医科大学附属病院

役職

説明者医師

(印)

「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」の追加継続に関する同意書

京都府立医科大学附属病院長 殿

私は、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」の追加継続について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。また、私は、この遺伝子治療臨床研究について主治医と話し合い、私が抱く疑問について主治医及び研究者に尋ねる機会を持つことができました。私は、私の自由意思により、この遺伝子治療臨床研究への参加を継続することに同意します。また、この遺伝子治療を行う上で必要な処置を受けること、及びこの治療中に予測し得ない状況が発生した場合にそれに対処するための緊急処置を受けることにも併せて同意します。この臨床研究への参加に一旦同意した後でも、いかなる不利益を被ることなく、この臨床研究への参加を随時拒否することができることについても説明を受け理解しています。

- あなたの病気(腎細胞癌)について
- あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
- 遺伝子治療について
- 具体的な手順について
- 病巣部を治療効果判定および研究の目的で生検することについて
- 病理解剖について
- 効果判定と追跡調査について
- あなたの保護について
- 費用について
- セカンドオピニオンについて
- 個人情報の保護について
- 問合せ先・緊急連絡先
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
- その他

年 月 日

患者

住所:

氏名:

署名

(印)

患者親族または理解補助者

住所:

氏名:

(続柄:)

署名

(印)

説明医師(担当医)

所属:

氏名:

署名

(印)

立会人

連絡先または所属 :

患者との関係:

氏名:

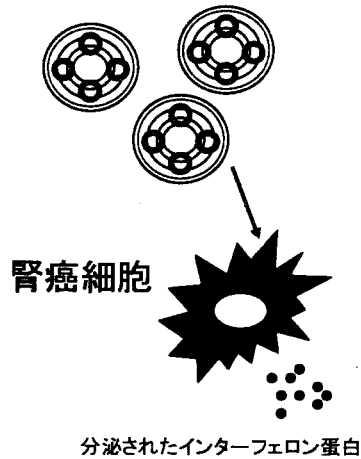
署名

(印)

付図1: リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による腎細胞癌への抗腫瘍効果

リポソームにくるまれたヒトβ型インターフェロン遺伝子による遺伝子治療は以下の図に示すメカニズムで腎癌細胞を殺します。

インターフェロン遺伝子をくるんだリポソーム



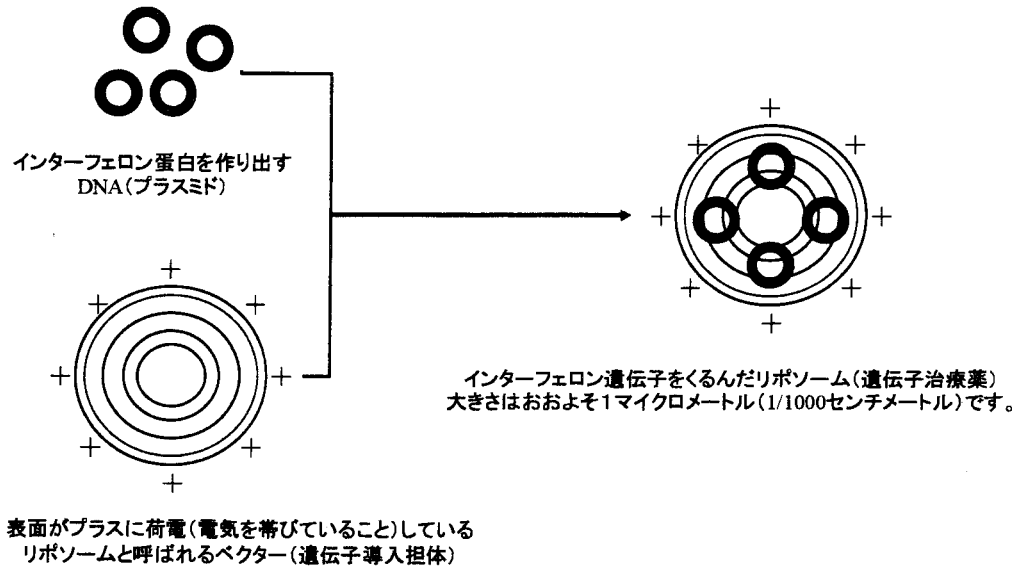
1. アポトーシスの誘導
インターフェロン遺伝子が腫瘍細胞に入ると腫瘍細胞にはアポトーシスと呼ばれる細胞死が誘導されます。

2. インターフェロン蛋白による細胞増殖抑制
まわりに分泌されたインターフェロン蛋白が腎癌細胞の成長を抑えます。

3. 免疫の活性化
上で述べた2つの効果により免疫力が高まります。腎癌細胞を攻撃できる能力をもったリンパ球がたくさん動員され、腎癌細胞を殺します。

注: これらの抗腫瘍効果は、これまでの培養細胞あるいは実験動物での検討によって確認されたものです。人間の治療においても同様の効果が期待できると考えておりますが、人間において上記のような効果が実証されているわけではありません。

付図2: 遺伝子導入に用いられるリポソーム製剤の模式図



付図3.

治療スケジュールを以下に示します。

項目	投与前 一週以内	1回目		2回目		3回目		4回目		5回目		6回目	
		第1週 Day1 治療前 月	Day1 治療後 月	Day4 治療前 木	Day4 治療後 木	第2週 Day6 治療前 月	Day6 治療後 月	Day11 治療前 木	Day11 治療後 木	第3週 Day15 治療前 月	Day15 治療後 月	Day18 治療前 木	Day18 治療後 木
同意取得	○												
皮膚テスト	○												
腫瘍径の測定	○	○		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価			○		○		○		○		○		○
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現)		○										○	
プラスミドDNAのPCR (血液、尿)		○						○					
血中抗プラスミド抗体		○						○					
血中サイトカイン		○						○					
血中CD4/8		○						○					

項目	第4週 Day22	Day25	第5週 Day28	Day32	第6週 Day36	Day39	第7週 Day43	Day46	第8週 Day50	Day53	Day56
	月	木	月	木	月	木	月	木	月	木	日
同意取得											
皮膚テスト											
腫瘍径の測定		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現)											
プラスミドDNAのPCR (血液、尿)	○									○	
血中抗プラスミド抗体	○									○	
血中サイトカイン	○									○	
血中CD4/8	○									○	

(上記のよう11コースを8週とする)
(入院は原則として4週間必要)

項目	1年目(第9~52週)	2~5年目
	第4n週 (n=3~13) (1回/4週)	各月第1週 (1回/月)
腫瘍径の測定	○	○
血液検査	○	○
尿検査	○	○
安全性の評価	○	○

**厚生科学審議会科学技術部会
がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿**

氏 名	所 属
あさの 浅野 茂隆	早稲田大学理工学術院特任教授
あらと 荒戸 照世	独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部審査役
うえだ 上田 龍三	名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学教授
おざわ 小澤 敬也	自治医科大学医学部教授
かきぞえ 垣添 忠生	国立がんセンター名誉総長
かねこ 金子 周一	金沢大学医学部長
かねだ 金田 安史	大阪大学大学院医学系研究科教授
○ さきづき 笹月 健彦	国立国際医療センター名誉総長
しまだ 島田 隆	日本医科大学医学部教授
はまだ 濱田 洋文	札幌医科大学教授
はやかわ 早川 堯夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
よしくら 吉倉 廣	厚生労働省医薬食品局食品安全部企画情報課参与

(前立腺がん・腎がん)

<兼任> かきぞえ 垣添 忠生 国立がんセンター名誉総長

○委員長 (五十音順 敬称略)

(平成20年6月27日現在)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の申請について

- 諮問及び付議 P1

- ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書等
 - 【特定医療法人北楡会 札幌北楡病院】
 - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 P5
 - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 P7

 - 【医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院】
 - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 P18
 - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 P20

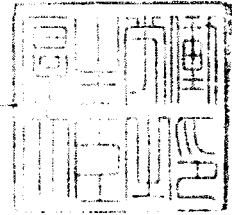
 - 【国家公務員共済組合連合会 虎の門病院】
 - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び概要 P31
 - ・ ヒト幹細胞臨床研究実施計画書 P33



厚生労働省発医政第0917002号
平成20年9月17日

厚生科学審議会会長
久道 茂 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及びヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成20年9月4日に特定医療法人北楡会札幌北楡病院病院長から提出された「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」計画

厚 科 審 第 15 号

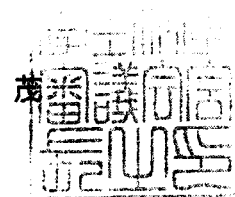
平成 20 年 9 月 17 日

科学技術部会部会長

垣 添 忠 生 殿

厚生科学審議会会長

久 道



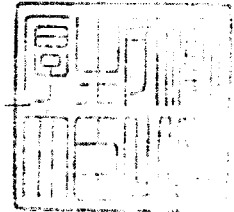
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成 20 年 9 月 17 日付け厚生労働省発医政第 0917002 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

厚生労働省発医政第0926002号
平成20年9月26日

厚生科学審議会会長
久道茂 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮問書

下記の人幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及び人幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成20年9月19日に医療法人社団愛心会湘南鎌倉総合病院病院長から提出された「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」計画
2. 平成20年9月19日に国家公務員共済組合連合会虎の門病院病院長から提出された「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」計画



厚 科 審 第 16 号

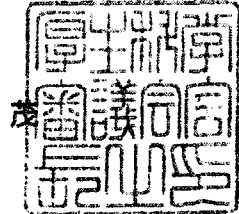
平成 20 年 9 月 26 日

科学技術部会部会長

垣 添 忠 生 殿

厚生科学審議会会長

久 道



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）


標記について、平成 20 年 9 月 26 日付け厚生労働省発医政第 0926002 号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成20年9月4日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	札幌市白石区東札幌6条6丁目5番1号 (〒003-0006)
	名称	特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 011-865-0111 (電話番号) 011-865-9719 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 病院長 笠井 正晴 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 外科部長 堀江 卓

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成20年9月4日
実施施設及び研究責任者	実施施設：特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 研究責任者：堀江 卓
対象疾患	既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血単核球細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から3年間、144例（推奨療法群72例，推奨療法＋細胞移植治療群72例）
治療研究の概要	G-CSF皮下注射から4日目に自己末梢血を採取、アフレスシスによりCD34陽性細胞を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。北野病院等を含む計19施設による多施設共同研究を予定。
その他（外国での状況等）	Inabaら、Asaharaらは、G-CSFで動員された末梢血単核球からCD34陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して臨床研究を実施。一方、Kawamuraら（2005）はCD34陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者への移植を報告している。その他、Huang, Ishida(2005)、Hoshino（2007）による同様の臨床研究の報告がある。
新規性について	本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、計19施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価するものであり、プロトコールとしての新規性を認める。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
研究機関	
名称	特定医療法人北楡会 札幌北楡病院
所在地	〒003-0006 札幌市白石区東札幌6条6丁目5-1
電話番号	011-865-0111
FAX 番号	011-865-9719
研究機関の長	
氏名	笠井正晴
役職	病院長
研究責任者	
所属	外科
役職	外科部長
氏名	堀江 卓
連絡先	Tel/Fax: Tel: 011-865-0111 / Fax: 011-865-9719 E-mail: saiseichiryu@hokuyu-aoth.org
最終学歴	昭和 63 年北海道大学大学院医学研究科外科系（博士課程）修了
専攻科目	外科学
専門医・指導医資格	なし
臨床経験歴	25 年
細胞治療研究歴	6 年
その他の研究者	別紙 1 参照
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）	
名称	
所在地	
電話番号/FAX 番号	
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）	
役職	
氏名	
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァージャー病）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへ無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温存生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p>【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5~10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	末梢動脈疾患

<p>選定理由</p>	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine II、慢性重症下肢虚血が Fontaine III及びIVとなる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加しつながらない患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼIII阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ2拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験においてQOLの向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を26%延長した。また、最近の3つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及びQOLに対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（4頁14行～5頁2行）参照</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者 2) Fontaine 重症度分類のIIからIVかつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の3から5群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は1ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくはLDLアフェレシスから1ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後6ヶ月未満の患者

	<p>8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV度に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 BI から BV）を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する、又は 3 年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果、白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 未満、AST(GOT)100 IU/L 以上、ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち、いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある、又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状、安静時疼痛、皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の、又は以前に参加した臨床試験の終了から 6 ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある又は治療期終了時まで妊娠を計画している女性患者、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16 頁）参照</p>
--	---

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己・×非自己・×株化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m² (5μg/kg 相当)の用量で、1 日 1 回 4 日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m² (2.5μg/kg 相当)に減量し、75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を用いてアフエレススを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100～200ml (体重 50kg の場合 5L～10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位</p>

	<p>血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数（目安として70～150カ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23～27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製（加工）行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種（——）
複数機関での実施	×存 ・ ○無
他の医療機関への授受・販売	×存 ・ ○無
安全性についての評価	<p>末梢血管再生治療研究会への参加6施設を対象に、2001年12月1日から2006年12月31日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へG-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した162症例のレトロスペクティブ調査（PAD-CT Retro）を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良のRutherford分類6群21例、Fontaine分類不能7例、糖尿病性壊疽4例及びSLE7例の計39例を除外した123例の解析結果から、予後因子はFontaine分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後1ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1年以内の死亡は15症例（12.2%）で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が9例（60%）、脳血管障害の既往がある透析患者が2例（13%）含まれおり、死因は心不全4例、心筋梗塞3例、脳梗塞2例、肺炎2例、不整脈1例、胆嚢炎1例、呼吸不全1例、自殺1例であった（自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照）。日本透析学会の統計データでは、2005年末には全透析患者は257,765症例、2006年の死亡患者数は24,034症例（9.3%）で、死亡原因は心不全24.9%、脳血管障害9.4%、感染症19.9%、悪性腫瘍9.2%、カリウム中毒/嘔死5.1%、心筋梗塞4.4%、悪液質/尿毒症3.1%、慢性肝炎/肝硬変1.3%、腸閉塞1.1%、自殺/拒否0.9%、災害死0.7%、肺血栓/肺梗塞0.3%、脳症0.1%、その他9.5%、不明8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retroの1年以内死亡例15例は全て不適格であった。また、全症例中、ASOで糖尿病を合併している93例の患者（既往歴平均20.8年）で、G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huangら、Ishidaら、Hoshinoら、もほぼ同様にG-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約（7～10頁）、2.5エンドポイントの解析（11～17頁）、2.6追加解析結果（18～24頁）参照 別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（6頁3～20行）参照</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子（VEGF）や、線維芽細胞増殖因子（FGF）などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。</p>

Isner らは VEGF の遺伝子治療を、Morishita らは HGF の遺伝子治療を実施し、一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では、これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元、別の面からのアプローチとして、Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年、Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、Inaba らや Asahara ら (データ未発表) は、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方、Kawamura らは CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時に G-CSF、アフエレスス、あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asahara らの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確認したという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。また、Kang らは、心筋梗塞発症後の患者に G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 日間投与し、狭窄血管部にステントを挿置したところ、その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし、その後 Kang らは G-CSF の投与量を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与日数を 3 日間とし、さらに挿置するステントを通常の bare metal から、薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに、Kuethe ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、

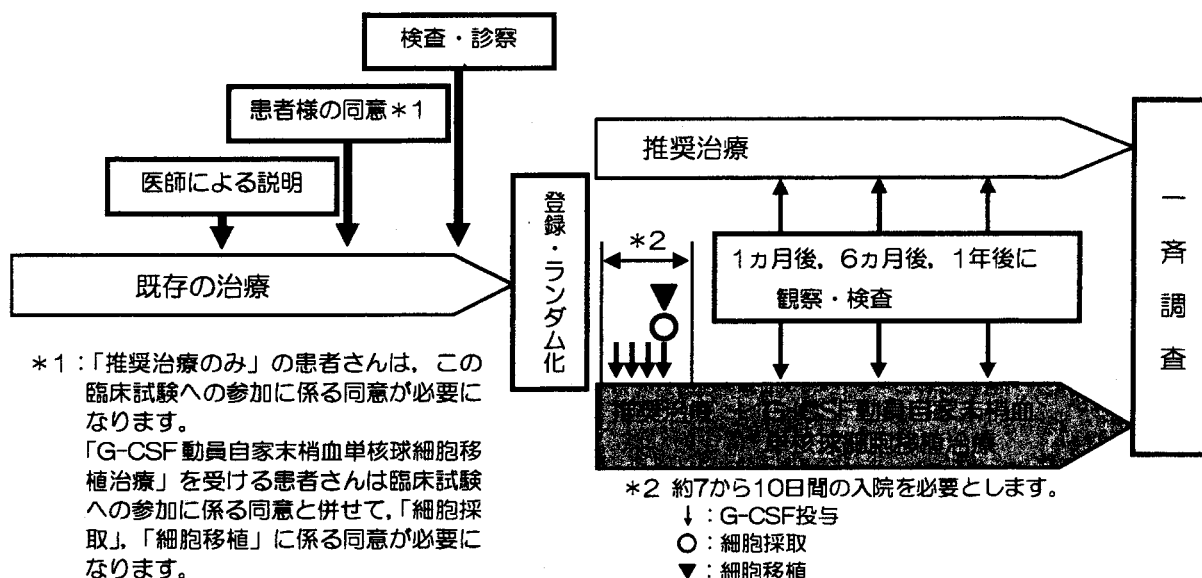
	<p>前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らは G-CSF を 5μg/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら（データ未発表）、Huang ら、Ishida らは 10μg/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF（フィルグラスチム）の投与量・投与期間は通常 400μg/m²（10μg/kg 相当）を 5 日間（4～6 日間）であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から 200μg/m²（5μg/kg 相当）を 5 日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験における G-CSF（フィルグラスチム）の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記 Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らの臨床研究において 200μg/m²（5μg/kg 相当）の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF（フィルグラスチム）投与量・投与期間を、200μg/m²（5μg/kg 相当）4 日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症～中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにはされていない。</p> <p>これらを鑑み、軽症～中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者（具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァー病患者で、Fontaine 重症度分類のⅡ・Ⅲ・Ⅳ、かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の分類の 3・4 群又は 5 群に属する患者）を対象に、TASCⅡ 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及び G-CSF 動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景（5 頁 9 行～6 頁 1 行、6 頁 20 行～7 頁）参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァー病）患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCⅡ 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで 144 例（推奨療法群 72 例、推奨療法＋細胞移植治療群 72 例）が目標症例数であり、このうちの一部（約 10 例）を担当する。試験期間は 2009 年 1 月～2012 年 1 月で、プロトコル治療は登録から 1 年間、最終症例登録後 1 年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙 6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日</p>

	<p>付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力が者補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15頁）参照</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口 18) 被験者が守るべき事項 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 21) 説明文書作成日、版 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄

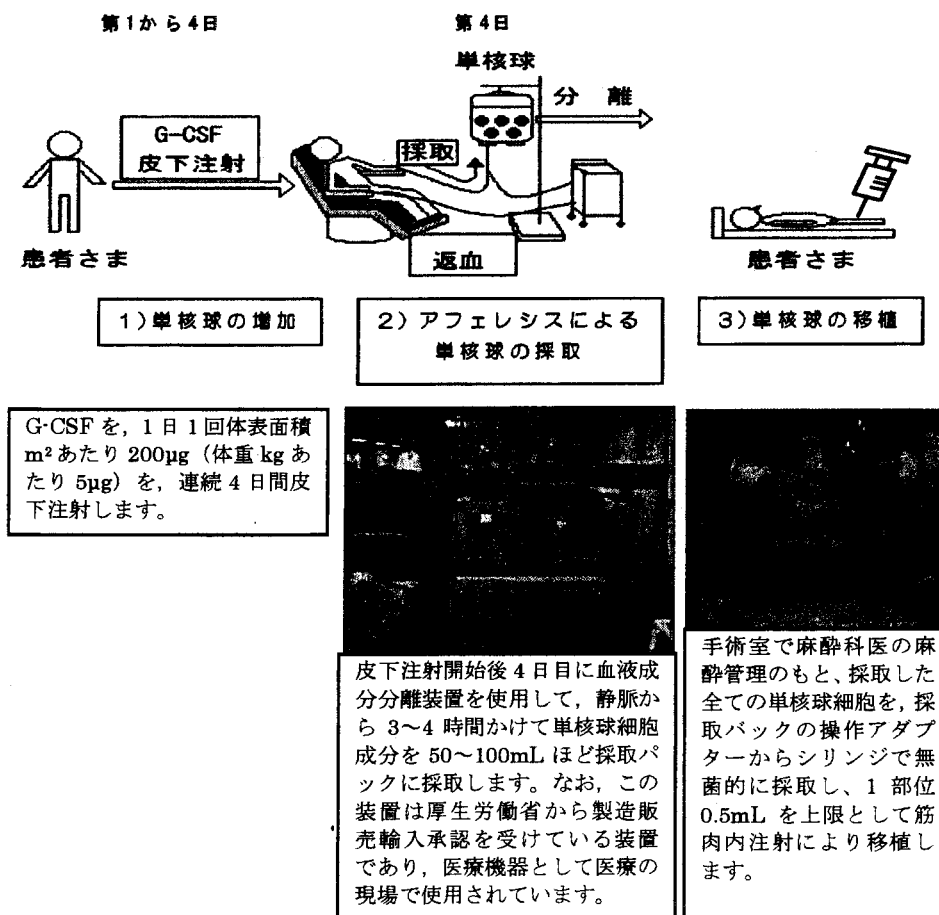
	<p>4) 同意日, 被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>5) 説明の内容を理解し, 試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名 同意撤回書には, 以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日, 被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得, 説明文書・同意書(様式)の改訂が必要と判断した場合には, それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは, 例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報, あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお, 改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し, その承認を得る。</p> <p>別紙5: 説明同意文書; 参照 別紙6: 臨床試験実施計画書; 19.倫理的事項(41~42頁)参照</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難なものを被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	
<p>代諾者の選定方針</p>	
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>主任研究者, 研究事務局及び独立データモニタリング委員は, 一次報告後の対応, 二次報告後の対応, 独立データモニタリング委員会による評価・勧告, 対策の決定, 最終報告後の対応を行う。手順の詳細については, 臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙6: 臨床試験実施計画書; 12.有害事象・重大な事態の評価・報告(23~25頁), 18.独立データモニタリング委員会(41頁), 22.試験の終了と早期中止(45頁), 27.9.重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル(82~85頁)参照</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>最終症例登録から1年後に, 一斉調査(転帰と細胞移植治療実施の有無)を行う。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験のG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は, 適切な治療その他必要な措置を受けることができるように実施医療機関, 試験責任医師, 主任研究者が対応し, 提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし, 被験者への金銭での補償は行わない。</p>
<p>補償がある場合, その内容</p>	
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>試験責任医師及び試験分担医師は, 症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には, 連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し, それを用いる。医療機関外の者が, 被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。</p> <p>別紙6: 臨床試験実施計画書; 27.7.匿名化番号対照表(78頁)参照</p>
<p>その他</p>	<p>試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は, 試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者, 監査担当者, 規制当局の担当者などは, そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られ</p>

	た情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。
その他必要な事項 (細部を確認してください)	① 当該研究に係わる研究資金の調達方法 本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。 別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照
	② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。 ①当該治療を2005年6月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した2006年10月からは先進医療として当該治療を実施。 北楡会 札幌北楡病院 ②当該治療を2006年10月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 ③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成18年9月1日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター 本臨床試験は下記の19施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・パージャー病）患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。 主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 研究参加予定施設及び試験責任医師 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 市立函館病院 心臓血管外科 森下 清文 青森県立中央病院 血液内科 久保 恒明 国立病院機構千葉東病院 外科 岩下 力 明生会 東葉クリニック 外科 林 良輔 板橋中央総合病院 血液浄化療法部 赤松 眞 東邦大学医療センター大森病院 腎センター 水入 苑生 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 金子 英司 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター 星野 純一 慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 尾原 秀明 神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科 市川 由紀夫 東海大学医学部 外科学系 形成外科学 田中 理佳 湘南鎌倉総合病院 腎臓内科 小林 修三 田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター 塚本 達雄 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科 久傳 康史 島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 織田 禎二 徳島赤十字病院 外科 阪田 章聖 天神会 新古賀病院 古賀 伸彦 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部 錦戸 雅春

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料


- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・別紙 3
- ㊦ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 20 年 9 月 19 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	神奈川県鎌倉市山崎 1202-1 (〒247-8533)
	名称	医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院 0467-46-1717 (電話番号) 0467-45-0190 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院 病院長 塩野正喜 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院 副院長 小林 修三

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成20年9月19日
実施施設及び研究責任者	実施施設：医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院 研究責任者：小林 修三
対象疾患	既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血単核球細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から3年間、144例（推奨療法群72例，推奨療法＋細胞移植治療群72例）
治療研究の概要	G-CSF皮下注射から4日目に自己末梢血を採取、アフエレスिसによりCD34陽性細胞を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。北野病院等を含む計19施設による多施設共同研究を予定。
その他（外国での状況等）	Inabaら、Asaharaらは、G-CSFで動員された末梢血単核球からCD34陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して臨床研究を実施。一方、Kawamuraら（2005）はCD34陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者への移植を報告している。その他、Huang, Ishida（2005）、Hoshino（2007）による同様の臨床研究の報告がある。
新規性について	本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、計19施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価するものであり、プロトコールとしての新規性を認める。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験				
研究機関					
名称	医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院				
所在地	〒247-8533 神奈川県鎌倉市山崎 1202-1				
電話番号	0467-46-1717				
FAX 番号	0467-45-0190				
研究機関の長					
氏名	塩野正喜				
役職	病院長				
研究責任者					
所属	腎臓内科				
役職	副院長				
氏名	小林修三				
連絡先	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; border: none;">Tel/Fax</td> <td style="border: none;">Tel:0467-46-1717 / Fax:0467-45-0190</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">E-mail</td> <td style="border: none;">mail@shonankamakura.or.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel:0467-46-1717 / Fax:0467-45-0190	E-mail	mail@shonankamakura.or.jp
Tel/Fax	Tel:0467-46-1717 / Fax:0467-45-0190				
E-mail	mail@shonankamakura.or.jp				
最終学歴	昭和 55 年 3 月 浜松医科大学大学院卒業、昭和 61 年 浜松医科大学大学院 卒業				
専攻科目	腎臓内科全般 動脈硬化性疾患 高血圧				
専門医・指導医資格	日本内科学会評議員、日本フットケア学会理事、日本アフェシス学会評議員、日本腎臓学会評議員、日本高血圧学会評議員・指導医(FJSH)、日本病態栄養学会評議員、日本急性血液浄化学会評議員、日本腎臓学会認定指導医、日本透析医学会指導医、日本糖尿病学会				
臨床経験歴	28 年				
細胞治療研究歴	2008 年 4 月～ (末梢血管再生治療研究会加入)				
その他の研究者	別紙 1 参照				
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)					
名称					
所在地					
電話番号/FAX 番号					
共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)					
役職					
氏名					
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病) 患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへ無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p>【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5～10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。</p>				

臨床研究の対象疾患	
名称	末梢動脈疾患
選定理由	<p>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine II、慢性重症下肢虚血が Fontaine III 及び IV となる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加しづらい患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼ III 阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ 2 拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験において QOL の向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を 26% 延長した。また、最近の 3 つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及び QOL に対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3. 根拠と背景（4 頁 14 行～5 頁 2 行）参照</p>
被験者等の選定基準	<p>登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者 2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の 3 から 5 群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレシスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者

	<p>5) コントロール不良な虚血性心疾患, 心不全, 不整脈を合併する患者</p> <p>6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者</p> <p>7) 心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者</p> <p>8) 虚血性心疾患, 脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV度 に分類される透析施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症 (新福田分類 BI から BV) を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する, 又は 3 年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果, 白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上, 血小板数が 50,000/μL 未満, AST(GOT)100 IU/L 以上, ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち, いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある, 又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状, 安静時疼痛, 皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の, 又は以前に参加した臨床試験の終了から 6 ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦, 授乳婦, 妊娠している可能性のある又は治療期終了時までに妊娠を計画している女性患者, あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙 6 : 臨床試験実施計画書 ; 9.適格基準 (16 頁) 参照</p>
--	--

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己・×非自己・×株化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを 1 回 200μg/m² (5μg/kg 相当)の用量で, 1 日 1 回 4 日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを 1 日 1 回 100μg/m² (2.5μg/kg 相当)に減量し, 75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4 あるいは 5 日目に血液成分分離装置を用いてアフエリシスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置: 独国プレゼニウス社製 COM.TEC204 を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100~200ml (体重 50kg の場合 5L~10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射、クエン酸中毒、不整脈、心虚血症状、穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため、採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも 30 分間は採取施設内で安静を保ち、体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し、操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を、シリンジで無菌的に採取し、血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で、CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し、産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p>

	<p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し、両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位 血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底部・足趾等）と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数（目安として70～150カ所）を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23～27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製（加工）行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種（——）
複数機関での実施	×存 ・ ○無
他の医療機関への授受・販売	×存 ・ ○無
安全性についての評価	<p>末梢血管再生治療研究会への参加6施設を対象に、2001年12月1日から2006年12月31日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へG-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した162症例のレトロスペクティブ調査（PAD-CT Retro）を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良のRutherford分類6群21例、Fontaine分類不能7例、糖尿病性壊疽4例及びSLE7例の計39例を除外した123例の解析結果から、予後因子はFontaine分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後1ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1年以内の死亡は15症例（12.2%）で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が9例（60%）、脳血管障害の既往がある透析患者が2例（13%）含まれおり、死因は心不全4例、心筋梗塞3例、脳梗塞2例、肺炎2例、不整脈1例、胆嚢炎1例、呼吸不全1例、自殺1例であった（自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照）。日本透析学会の統計データでは、2005年末には全透析患者は257,765症例、2006年の死亡患者数は24,034症例（9.3%）で、死亡原因は心不全24.9%、脳血管障害9.4%、感染症19.9%、悪性腫瘍9.2%、カリウム中毒/頓死5.1%、心筋梗塞4.4%、悪液質/尿毒症3.1%、慢性肝炎/肝硬変1.3%、腸閉塞1.1%、自殺/拒否0.9%、災害死0.7%、肺血栓/肺梗塞0.3%、脳症0.1%、その他9.5%、不明8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retroの1年以内死亡例15例は全て不適格であった。また、全症例中、ASOで糖尿病を合併している93例の患者（既往歴平均20.8年）で、G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huangら、Ishidaら、Hoshinoら、もほぼ同様にG-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約（7～10頁）、2.5エンドポイントの解析（11～17頁）、2.6追加解析結果（18～24頁）参照 別紙6：臨床試験実施計画書；3根拠と背景（6頁3～20行）参照</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮

増殖因子 (VEGF) や、線維芽細胞増殖因子 (FGF) などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。

Isner らは VEGF の遺伝子治療を、Morishita らは HGF の遺伝子治療を実施し、一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では、これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元、別の面からのアプローチとして、Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年、Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、Inaba らや Asahara ら (データ未発表) は、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方、Kawamura らは CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時に G-CSF、アフエレンシス、あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asahara らの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確認したという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。また、Kang らは、心筋梗塞発症後の患者に G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 日間投与し、狭窄血管部にステントを挿置したところ、その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし、その後 Kang らは G-CSF の投与量を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与日数を 3 日間とし、さらに挿置するステントを通常の bare metal から、薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに、Kuethé ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これら

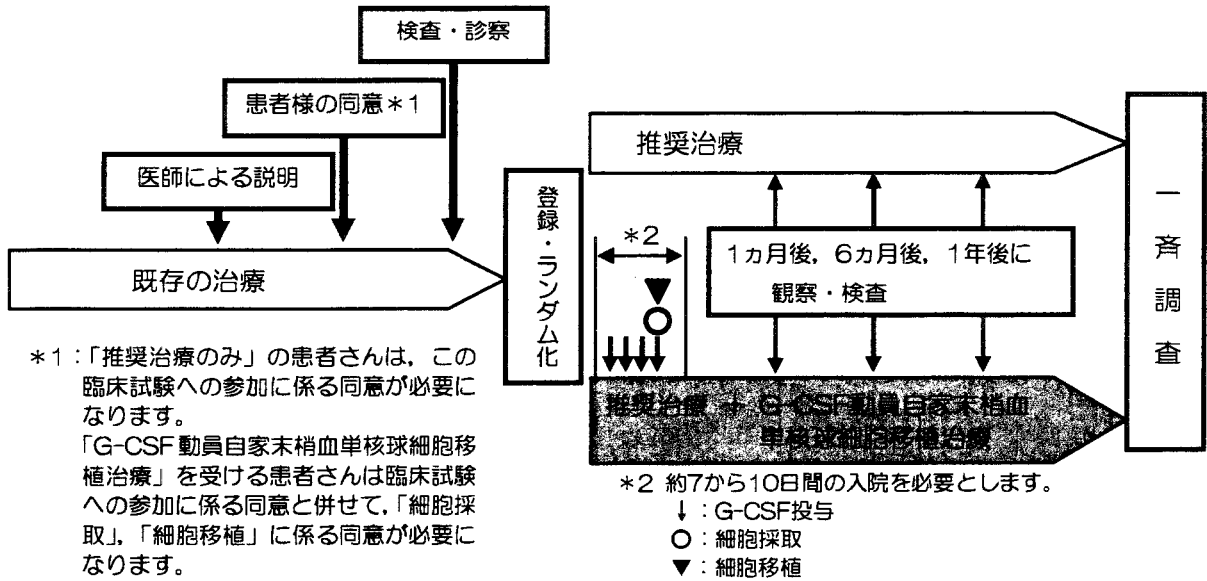
	<p>すべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は 10μg/kg がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino ら、は G-CSF を 5μg/kg で 4 日間投与することで、また Asahara ら (データ未発表)、Huang ら、Ishida らは 10μg/kg で 5 日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられる G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間は通常 400μg/m² (10μg/kg 相当) を 5 日間 (4~6 日間) であるが、Tanaka らが実施した 10 名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から 200μg/m² (5μg/kg 相当) を 5 日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験における G-CSF (フィルグラスチム) の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記 Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino らの臨床研究において 200μg/m² (5μg/kg 相当) の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会の PAD-Retro 調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するための G-CSF (フィルグラスチム) 投与量・投与期間を、200μg/m² (5μg/kg 相当) 4 日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにされていない。</p> <p>これらを鑑み、軽症~中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者 (具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パージャージャー病患者で、Fontaine 重症度分類の II・III・IV、かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の分類の 3・4 群又は 5 群に属する患者) を対象に、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及び G-CSF 動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景 (5 頁 9 行~6 頁 1 行、6 頁 20 行~7 頁) 参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・パージャージャー病) 患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで 144 例 (推奨療法群 72 例、推奨療法+細胞移植治療群 72 例) が目標症例数であり、このうちの一部 (約 10 例) を担当する。試験期間は 2009 年 1 月~2012 年 1 月で、プロトコル治療は登録から 1 年間、最終症例登録後 1 年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙 6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
<p>手続</p>	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その</p>

	<p>際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15頁）参照</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口 18) 被験者が守るべき事項 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 21) 説明文書作成日、版 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p>

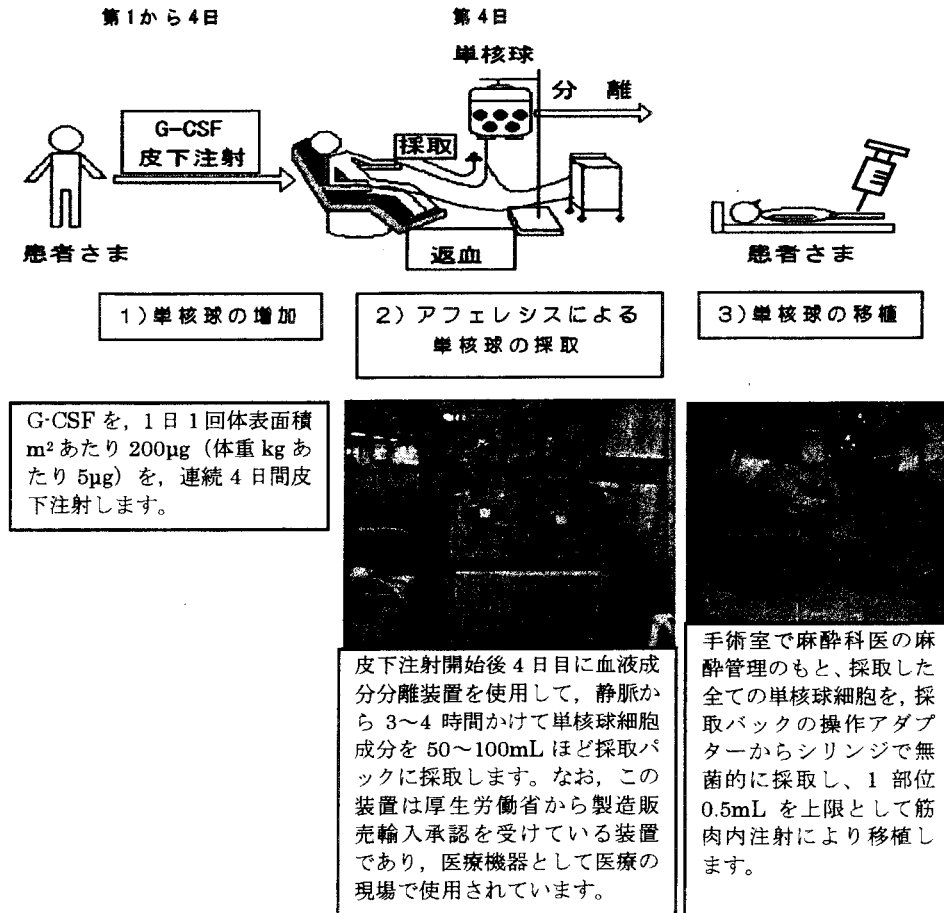
	<p>1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述 6) 実施医療機関名</p> <p>同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名 2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述 5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙5：説明同意文書；参照 別紙6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42頁）参照</p>
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難なものを被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要不可欠である理由	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；12.有害事象・重大な事態の評価・報告（23～25頁）、18.独立データモニタリング委員会（41頁）、22.試験の終了と早期中止（45頁）、27.9.重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（82～85頁）参照</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	最終症例登録から1年後に、一斉調査（転帰と細胞移植治療実施の有無）を行う。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験のG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように実施医療機関、試験責任医師、主任研究者が対応し、提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし、被験者への金銭での補償は行わない。</p>
補償がある場合、その内容	
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	<p>試験責任医師及び試験分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それをを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（78頁）参照</p>
その他	試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をばらう。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師

	<p>が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。</p>
<p>その他必要な事項 (細部を確認してください)</p>	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法 本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。 別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照</p> <p>② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。 ①当該治療を2005年6月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した2006年10月からは先進医療として当該治療を実施。 北楡会 札幌北楡病院 ②当該治療を2006年10月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 ③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成18年9月1日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター</p> <p>本臨床試験は下記の19施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バジュー病）患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 研究参加予定施設及び試験責任医師 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 市立函館病院 心臓血管外科 森下 清文 青森県立中央病院 血液内科 久保 恒明 国立病院機構千葉東病院 外科 岩下 力 明生会 東葉クリニック 外科 林 良輔 板橋中央総合病院 血液浄化療法部 赤松 眞 東邦大学医療センター大森病院 腎センター 水入 苑生 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 金子 英司 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター 星野 純一 慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 尾原 秀明 神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科 市川 由紀夫 東海大学医学部 外科学系 形成外科学 田中 理佳 湘南鎌倉総合病院 腎臓内科 小林 修三 田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター 塚本 達雄 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科 久傳 康史 島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 織田 禎二 徳島赤十字病院 外科 阪田 章聖 天神会 新古賀病院 古賀 伸彦 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部 錦戸 雅春</p>

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

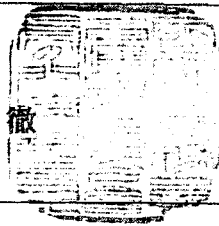
- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・別紙 3
- ㊦ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成20年9月19日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	東京都港区虎ノ門2-2-2 (〒105-8470)
	名称	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 03-3588-1111 (電話番号) 03-3582-7068 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	虎の門病院 病院長 山口 徹 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験	虎の門病院 腎センター内科 部長 高市 憲明

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験
申請年月日	平成20年9月19日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国家公務員共済組合連合会 虎ノ門病院 研究責任者：高市 憲明
対象疾患	既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血単核球細胞
実施期間及び対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から3年間、144例（推奨療法群72例，推奨療法＋細胞移植治療群72例）
治療研究の概要	G-CSF皮下注射から4日目に自己末梢血を採取、アフレンシスにより CD34 陽性細胞を採取、末梢動脈疾患患肢に筋肉内注射し、末梢血管再生効果を見る。北野病院等を含む計19施設による多施設共同研究を予定。
その他（外国での状況等）	Inabaら、Asaharaらは、G-CSFで動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に対して臨床研究を実施。一方、Kawamuraら（2005）は CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者への移植を報告している。その他、Huang, Ishida(2005)、Hoshino（2007）による同様の臨床研究の報告がある。
新規性について	本研究は用いる幹細胞、対象疾患としての新規性はないが、計19施設が参加予定の多施設臨床研究として実施され、推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価するものであり、プロトコールとしての新規性を認める。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験																						
研究機関	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td>国家公務員共済組合連合会 虎の門病院</td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td>〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2</td> </tr> <tr> <td>電話番号</td> <td>03-3588-1111</td> </tr> <tr> <td>FAX 番号</td> <td>03-3582-7068</td> </tr> </table>	名称	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	所在地	〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2	電話番号	03-3588-1111	FAX 番号	03-3582-7068														
名称	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院																						
所在地	〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2																						
電話番号	03-3588-1111																						
FAX 番号	03-3582-7068																						
研究機関の長	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>氏名</td> <td>山口 徹</td> </tr> <tr> <td>役職</td> <td>病院長</td> </tr> </table>	氏名	山口 徹	役職	病院長																		
氏名	山口 徹																						
役職	病院長																						
研究責任者	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>所属</td> <td>腎センター内科</td> </tr> <tr> <td>役職</td> <td>内科部長</td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td>高市 憲明</td> </tr> <tr> <td>連絡先</td> <td> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Tel/Fax</td> <td>Tel: 03-3588-1111 / Fax: 03-3582-7068</td> </tr> <tr> <td>E-mail</td> <td>takaichi.tky@umin.ac.jp</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td>最終学歴</td> <td>昭和 55 年 3 月 東京大学卒</td> </tr> <tr> <td>専攻科目</td> <td>腎臓病学一般、透析療法</td> </tr> <tr> <td>専門医・指導医資格</td> <td>日本腎臓学会専門医・指導医・評議員、日本透析学会専門医・指導医</td> </tr> <tr> <td>臨床経験歴</td> <td>28年</td> </tr> <tr> <td>細胞治療研究歴</td> <td>4年</td> </tr> </table>	所属	腎センター内科	役職	内科部長	氏名	高市 憲明	連絡先	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Tel/Fax</td> <td>Tel: 03-3588-1111 / Fax: 03-3582-7068</td> </tr> <tr> <td>E-mail</td> <td>takaichi.tky@umin.ac.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel: 03-3588-1111 / Fax: 03-3582-7068	E-mail	takaichi.tky@umin.ac.jp	最終学歴	昭和 55 年 3 月 東京大学卒	専攻科目	腎臓病学一般、透析療法	専門医・指導医資格	日本腎臓学会専門医・指導医・評議員、日本透析学会専門医・指導医	臨床経験歴	28年	細胞治療研究歴	4年
所属	腎センター内科																						
役職	内科部長																						
氏名	高市 憲明																						
連絡先	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Tel/Fax</td> <td>Tel: 03-3588-1111 / Fax: 03-3582-7068</td> </tr> <tr> <td>E-mail</td> <td>takaichi.tky@umin.ac.jp</td> </tr> </table>	Tel/Fax	Tel: 03-3588-1111 / Fax: 03-3582-7068	E-mail	takaichi.tky@umin.ac.jp																		
Tel/Fax	Tel: 03-3588-1111 / Fax: 03-3582-7068																						
E-mail	takaichi.tky@umin.ac.jp																						
最終学歴	昭和 55 年 3 月 東京大学卒																						
専攻科目	腎臓病学一般、透析療法																						
専門医・指導医資格	日本腎臓学会専門医・指導医・評議員、日本透析学会専門医・指導医																						
臨床経験歴	28年																						
細胞治療研究歴	4年																						
その他の研究者	別紙1参照																						
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td></td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td></td> </tr> <tr> <td>電話番号/FAX 番号</td> <td></td> </tr> </table>	名称		所在地		電話番号/FAX 番号																	
名称																							
所在地																							
電話番号/FAX 番号																							
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>役職</td> <td></td> </tr> <tr> <td>氏名</td> <td></td> </tr> </table>	役職		氏名																			
役職																							
氏名																							
臨床研究の目的・意義	<p>【目的】既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者を対象として、TASCII 及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及び G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへ無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主要評価項目は、無増悪生存期間とする。また、副次評価項目は、Fontaine 分類及び Rutherford 分類の推移、生存期間、下肢温存期間、下肢温存生存期間、有害事象の発生頻度及びその内容と、プロトコル治療開始後 1, 6 ヶ月後及び 1 年後の潰瘍・壊疽のサイズ、下肢の虚血性疼痛の重症度、足関節上腕血圧比、足肢上腕血圧比、跛行出現距離及び最大歩行距離とする。尚、本臨床試験は 19 施設の参加が予定されている多施設臨床試験である。</p> <p>【意義】下肢末梢血管障害に対しては一定の効果が期待される治療法が存在はするものの、日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」によると間歇性跛行の場合、患者の約 25%は臨床症状が悪化し、5～10%は慢性重症下肢虚血へ移行する。また、慢性重症下肢虚血の場合は 1 年後の転帰として、30%が下肢切断に、25%が死亡に至る。本邦においても、年間約 1 万人以上に下肢切断が行なわれているとも言われ、下肢切断は日常的 QOL を著しく低下させ、生への意欲も喪失させるため、救肢は社会的及び医学的に急務である。</p>																						
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>名称</td> <td>末梢動脈疾患</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習</td> </tr> </table>	名称	末梢動脈疾患	選定理由	近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習																		
名称	末梢動脈疾患																						
選定理由	近年、わが国においては一般人口における高齢化社会が急速に進行し、また生活習																						

	<p>慣が欧米化した結果、下肢末梢血管障害、特に閉塞性動脈硬化症患者が増加していると言われている。下肢末梢血管障害は、間歇性跛行と慢性重症下肢虚血に大別される。前者は運動により必ず生じる筋肉のだるさや痛み、あるいはこむら返りといった下肢筋の不快感を訴え、これらは休憩により軽減する。一方、後者は典型的な慢性虚血性安静時疼痛や、潰瘍や壊疽などの虚血性皮膚病変を伴う。重症度分類である Fontaine 分類では間歇性跛行が Fontaine II、慢性重症下肢虚血が Fontaine III 及び IV となる。</p> <p>日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると間歇性跛行に対しては運動療法が一定の効果が認められている。3ヶ月以上の間、監視下運動を実施した前向き試験では、トレッドミルにおける運動パフォーマンスの明らかな向上、及び運動時の痛みの軽減が見られている。しかしながら、多くの患者には例えば重症冠動脈疾患、筋骨格系の制限、神経学的障害等により運動の禁忌がある。さらに、運動施設まで遠い、居住区域では適切な運動プログラムが利用できない、あるいはかかる費用が高いという理由で、監視下運動療法に参加したくない患者もいる。また、間歇性跛行に対する薬物療法に関しては、血管拡張、代謝及び抗血小板作用を持つホスホジエステラーゼ III 阻害剤であるシロスタゾールならびにセロトニンのタイプ 2 拮抗薬で、筋代謝を改善し、赤血球及び血小板の凝集を抑制するとされるナフチドロフリルが臨床的有用性についてエビデンスを有する医薬品とされている。シロスタゾールはランダム化プラセボ比較試験において QOL の向上を伴う無痛歩行距離ならびに最大歩行距離の延長を示した。ナフチドロフリルはプラセボと比較し、無痛歩行距離を 26% 延長した。また、最近の 3 つの試験において、ナフチドロフリルによるトレッドミルパフォーマンス及び QOL に対する効果が確認された。(ナフチドロフリルは本邦では未承認薬)</p> <p>同様に慢性重症下肢虚血に対する治療としては日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II」によると、血行再建術が最適な治療とされている。しかしながら、重度の併存症を有する、あるいは閉塞性動脈硬化の部位や範囲によって血行再建術の対象とならない場合がある。腸骨動脈及び膝窩動脈の閉塞に対して血行再建術は有効であるが、膝窩動脈以下の動脈閉塞に対してのエビデンスは不十分である。また薬物療法に関しては、現在推奨される医薬品は存在しない。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；3. 根拠と背景（4 頁 14 行～5 頁 2 行）参照</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。</p> <p>選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症又はパージャー病患者 2) Fontaine 重症度分類の II から IV かつ、より重症な一方の下肢が Rutherford 重症度分類の 3 から 5 群に分類される患者 3) 血管形成術や膝窩動脈までのバイパス手術の適応がない患者(狭窄部位がびまん性、あるいは末梢の細小動脈に存在しバイパス術や形成術の適用が不可能な重症患者)、あるいはこれらの既存治療を受けたにもかかわらずコントロール不良な患者 4) 非喫煙患者又は 1 ヶ月以上禁煙している患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、本人から文書による同意が得られている患者 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 ヶ月以内に Fontaine 分類あるいは Rutherford 分類で重症度が増悪している病態進行性の患者 2) 大切断が予定されている患者 3) 血管形成術又はバイパス手術、他の外科的治療、もしくは LDL アフェレンシスから 1 ヶ月以上経過していない患者 4) G-CSF 製剤及びアフェレンシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者 5) コントロール不良な虚血性心疾患、心不全、不整脈を合併する患者 6) 頭蓋内外の主幹動脈に重度の狭窄性病変を有する患者 7) 心筋梗塞、脳梗塞、脳出血又は一過性脳虚血発作発症後 6 ヶ月未満の患者 8) 虚血性心疾患、脳梗塞又は脳出血の既往があり Fontaine IV 度に分類される透析

	<p>施行中の患者</p> <p>9) 糖尿病増殖性網膜症（新福田分類 BI から BV）を合併する患者</p> <p>10) 悪性腫瘍を合併する，又は3年以内の既往である患者</p> <p>11) 血液検査の結果，白血球 4,000/μL 未満又は 10,000/μL 以上，血小板数が 50,000/μL 未満，AST(GOT)100 IU/L 以上，ALT(GPT)100 IU/L 以上のうち，いずれかに該当する患者</p> <p>12) 間質性肺炎の合併あるいは既往のある，又は間質性肺炎を起こす可能性のある薬剤を服薬中の患者</p> <p>13) 38℃以上の発熱を伴う感染症を合併する患者</p> <p>14) 脾腫が認められる患者</p> <p>15) 原疾患に起因しない他の要因による跛行症状，安静時疼痛，皮膚潰瘍及び壊疽を有する患者</p> <p>16) 下肢に重症の神経障害を有しており本臨床試験における評価が困難である患者</p> <p>17) コントロール困難な精神障害を合併する患者</p> <p>18) 甲状腺機能亢進症を合併あるいは既往のある患者</p> <p>19) 他の臨床試験に参加中の，又は以前に参加した臨床試験の終了から6ヶ月以上経過していない患者</p> <p>20) 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある又は治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者，あるいはパートナーの妊娠を希望する男性患者</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；9.適格基準（16頁）参照</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞
由来	○自己・×非自己・×株化細胞 ○生体由来・×死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<p>1. G-CSF投与の手順</p> <p>1) フィルグラスチムを1回 200μg/m^2 (5μg/kg 相当)の用量で，1日1回4日間皮下注射する。</p> <p>2) フィルグラスチム投与中は連日血液学的検査を施行する。白血球数が 50,000/μl を超えた場合はフィルグラスチムを1日1回 100μg/m^2 (2.5μg/kg 相当)に減量し，75,000/μl を超えた場合はフィルグラスチム投与を中止する。</p> <p>3) 4あるいは5日目に血液成分分離装置を用いてアフエレーシスを行う。</p> <p>2. 血液処理量</p> <p>血液成分分離装置：米国 GAMBRO BCT 社製 COBE Spectra を用いて、血液処理量は患者体重当たり 100～200ml (体重 50kg の場合 5L～10L) とし、総血液処理量は 10L を上限とする。</p> <p>3. 採取の手順</p> <p>1) 採取に先立ち、十分な血流が維持できる静脈または血液透析用シャントから採血ラインと返血ラインを確保する。</p> <p>2) 採取中は医師と看護師が立ち会い、定期的に血圧と心電図をモニターしながら実施する。血管迷走神経反射，クエン酸中毒，不整脈，心虚血症状，穿刺部位の出血や血腫などの合併症に細心の注意を払う。</p> <p>3) 採取に伴って血小板数が減少するため，採取終了直後に血小板数を測定する。</p> <p>4) 採取終了後少なくとも30分間は採取施設内で安静を保ち，体調に問題がないことを確認する。</p> <p>4. 採取細胞の評価</p> <p>成分採血装置の回路より単核球液の入った採血パックを無菌的に取り出し，操作アダプターを採血パックに取り付け検体の一部を，シリンジで無菌的に採取し，血液検査と CD34 陽性細胞の定量用に提出する。</p> <p>有核細胞数を目算又は自動血球測定器で，CD34 陽性細胞陽性率をフローサイトメトリーで ISCT(International Society for Cellular Therapy) 法に準じた方法で測定し，産物量をもとに総有核細胞数と細胞分画、総 CD34 陽性細胞数を算出する。</p> <p>5. 移植方法</p> <p>細胞移植は手術室で麻酔の下で実施し，両下肢に病変がある場合は両下肢に、採取細胞全量を使用し細胞移植を実施する。</p> <p>移植予定部位 血管造影で血流の途絶がある範囲を中心とした筋肉内（腓腹筋・前脛骨筋・足底</p>

	<p>部・足趾等)と、壊疽、潰瘍がある場合には、その周囲を移植予定部位とする。</p> <p>6. 消毒方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移植予定部位をポビドンヨードで消毒する。 ・ 消毒は移植予定部位よりも十分に広く行う。 ・ 全周性に行い、指間は無消毒野が残らないよう十分に注意して行う。 ・ 壊死部がある場合には綿球を変え十分に消毒を行う。 ・ ポビドンヨードがアレルギー等で使用できない場合は塩化ベンザルコニウムなどを使用する。 <p>7. 細胞溶液の注入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1カ所の注入量は0.5mLを目安とし、採取された細胞溶液量より概算で何カ所注射できるかを検討し注入カ所数(目安として70~150カ所)を決定し、注入部位をマーキングする。 2) 採取液は均一に攪拌した上で、採取バックの操作アダプターからシリンジで無菌的に採取し、移植予定部位に、23~27G針を用いて筋注する。 3) 指腹、足底部の皮膚が厚い部位への注入は1回の注入溶液量を少なめに調節する。 <p>8. 細胞移植後の局所処置法</p> <p>移植部位をポビドンヨードで消毒する。注射部位から軽度出血があれば圧迫止血を行う。</p>
調製(加工)行程	×存 ・ ○無
非自己由来材料使用	×存 ・ ○無 動物種()
複数機関での実施	×存 ・ ○無
他の医療機関への授受・販売	×存 ・ ○無
安全性についての評価	<p>末梢血管再生治療研究会への参加6施設を対象に、2001年12月1日から2006年12月31日までの間に、重症下肢末梢血管障害の患者へG-CSF動員自家末梢血単核球細胞を移植した162症例のレトロスペクティブ調査(PAD-CT Retro)を行い、移植の治療成績及び有害事象の発現の種類/頻度を解析した。全症例から極めて予後不良のRutherford分類6群21例、Fontaine分類不能7例、糖尿病性壊疽4例及びSLE7例の計39例を除外した123例の解析結果から、予後因子はFontaine分類と壊疽有無と透析歴が有意に独立した因子として選択された。また、移植後1ヶ月以内の治療関連死亡は見られなかった。1年以内の死亡は15症例(12.2%)で、虚血性心疾患の既往がある透析患者が9例(60%)、脳血管障害の既往がある透析患者が2例(13%)含まれおり、死因は心不全4例、心筋梗塞3例、脳梗塞2例、肺炎2例、不整脈1例、胆嚢炎1例、呼吸不全1例、自殺1例であった(自家末梢血単核球細胞移植 概要書参照)。日本透析学会の統計データでは、2005年末には全透析患者は257,765症例、2006年の死亡患者数は24,034症例(9.3%)で、死亡原因は心不全24.9%、脳血管障害9.4%、感染症19.9%、悪性腫瘍9.2%、カリウム中毒/頓死5.1%、心筋梗塞4.4%、悪液質/尿毒症3.1%、慢性肝炎/肝硬変1.3%、腸閉塞1.1%、自殺/拒否0.9%、災害死0.7%、肺血栓/肺梗塞0.3%、脳症0.1%、その他9.5%、不明8.3%と報告されている。なお、本臨床試験の適格規準では、PAD-CT Retroの1年以内死亡例15例は全て不適格であった。また、全症例中、ASOで糖尿病を合併している93例の患者(既往歴平均20.8年)で、G-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療に起因した重篤な有害事象は発生していない。</p> <p>その他、Huangら、Ishidaら、Hoshinoら、もほぼ同様にG-CSF動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植し有用な結果を得たことを報告している。</p> <p>別紙4：自家末梢血単核球細胞移植概要書：2.4 患者情報、移植前検査所見、移植情報の要約(7~10頁)、2.5 エンドポイントの解析(11~17頁)、2.6 追加解析結果(18~24頁)参照 別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景(6頁3~20行)参照</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>最近再生医療の研究が盛んとなり、特に血管の再生研究が数多くなされ、既にいくつも臨床研究が実施され、その有効性が示唆されるものも出てきた。当初は血管内皮増殖因子(VEGF)や、線維芽細胞増殖因子(FGF)などの血管新生因子の利用が検討されたが、それらの因子そのものでは主に半減期が短いことから、それらを分泌させる遺伝子治療が考えられ、実際に臨床研究もなされている。</p> <p>IsnerらはVEGFの遺伝子治療を、MorishitaらはHGFの遺伝子治療を実施し、</p>

一定の治療効果が認められたことを報告している。しかしながら現段階では、これらは対照群のない小規模な試験にとどまっており、また遺伝子治療という特殊性から試料調製の煩雑さと安全性への懸念が残る。

白血病を中心とした血液悪性腫瘍においては薬剤による化学療法あるいは全身放射線照射後に自家及び同種の造血幹細胞移植が普及しており現在では年間 17,000 件以上が実施されている。当初、移植のための造血幹細胞を含む単核球細胞は全身麻酔及び自己血輸血が必要な骨髄からの採取であったが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員させることの出来る G-CSF が利用可能となると末梢血からの造血幹細胞を含む単核球細胞の採取が普及してきた。

このような背景の元、別の面からのアプローチとして、Asahara らがヒトの CD34 陽性造血幹細胞中に血管内皮前駆細胞が存在し、これらを下肢虚血モデル動物に移植することにより、血管が再生されることを明らかにしたことに端を発し、造血幹細胞の傷害部位への移植に注目が集まってきた。そのような中で 2002 年、Matsubara らは重症下肢虚血患者へ骨髄由来の単核球移植を試みて、臨床上有用性があることを報告している。骨髄由来単核球細胞には、血管内皮前駆細胞 (CD34 陽性細胞) は数%しか含まれておらず、その他の細胞も同時に移植することの危険性も指摘されている。Matsubara らの報告以降、国内外の数多くの施設で、同様の手技による治療が試みられ、本邦でもすでに 10 施設以上が先進医療の認定を受けている。現在まで懸念されているような骨髄由来単核球細胞移植に伴う副作用は報告されていない。

骨髄由来単核球細胞の危険性回避、並びに効率的な血管再生を目指し、Inaba らや Asahara ら (データ未発表) は、G-CSF で動員された末梢血単核球から CD34 陽性細胞を単離・純化し、慢性重症下肢虚血患者に移植し臨床効果が確認されている。末梢血単核球からの CD34 陽性細胞単離・純化には、煩雑な操作及び費用がかかるためか、その後同様の治療研究を試みる施設は少ない。

一方、Kawamura らは CD34 陽性細胞を単離・純化することなく、G-CSF 動員による末梢血由来の単核球細胞を重症下肢虚血患者に移植することを試みた。その結果、臨床効果を認め、同時に G-CSF、アフェレシス、あるいは移植した細胞に由来すると考えられるような重篤な副作用は報告されていない。

次いで本臨床試験において造血幹細胞動員のための G-CSF の投与量及び投与期間の設定に至った背景について記す。

G-CSF (フィルグラスチム) は 1991 年の発売以降、主に「がん化学療法による好中球減少症」を対象に世界中で用いられてきたが、2000 年本邦において「造血幹細胞の末梢血中への動員」の効能・効果が追加され、がん患者あるいは健康人ドナーに $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ ($10\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当) を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与するという用量・用法で用いられてきた。また、Asahara らの報告以降、造血幹細胞あるいはそれを含む単核球を用いて血管を再生させるという研究が盛んに行なわれ、中には Minatoguchi らの様に単核球細胞を採取することなしに G-CSF による動員のみで心筋梗塞モデル動物の心血管再生を試み、一定の効果を確認したという報告もなされた。その後、これらの成果を臨床に結び付けるべく心筋梗塞後の患者を初めとした心血管障害患者に、G-CSF を投与する臨床研究が幾つかなされた。

Hill らは彼らの臨床研究から G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 日間投与することにより、重症心血管障害患者に心筋梗塞が引き起こされる可能性を指摘したが、対照群の設定が無く患者群もリスクが高かったため、G-CSF と心筋梗塞発症の間に明確な因果関係は判らなかつた。また、Kang らは、心筋梗塞発症後の患者に G-CSF の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 日間投与し、狭窄血管部にステントを挿置したところ、その後の観察でステント挿置部位に再狭窄が観察されたと報告している。ただし、その後 Kang らは G-CSF の投与量を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与日数を 3 日間とし、さらに挿置するステントを通常の bare metal から、薬剤が塗布された DES (Drug Eluting Stent) とすることで再狭窄は見られなくなると報告した。

さらに、Kuethel ら、Ince ら、Zohlhofer ら、Ripa ら、Jorgensen ら、Susuki らにより心筋梗塞を中心とした心疾患患者に、G-CSF を投与するという臨床研究が行なわれた。効果は各々の研究でまちまちの結果であったが、安全性に関してはすべての臨床研究で G-CSF に起因するものと考えられる副作用は観察されず、これらすべての報告においては対象とした心疾患患者に対する G-CSF 投与は安全で認容性ありとしている。なお、これらの臨床研究の殆どで対照群が設定されており、また G-CSF の投与量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんどで、投与期間は 4 から 7 日であった。また、前出の重症下肢虚血患者に対する臨床研究では、Inaba ら、Kawamura ら、Hoshino

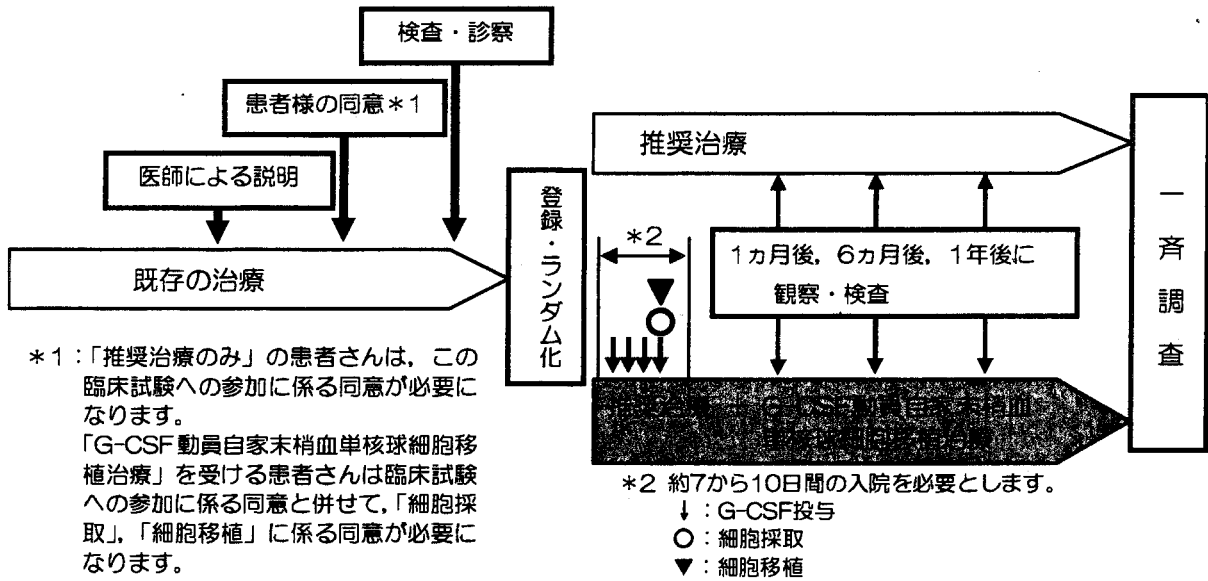
	<p>ら、はG-CSFを5μg/kgで4日間投与することで、またAsaharaら(データ未発表)、Huangら、Ishidaらは10μg/kgで5日間投与することで、造血幹細胞の末梢血への動員を行っていた。</p> <p>一方、幹細胞動員に用いられるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間は通常400μg/m²(10μg/kg相当)を5日間(4~6日間)であるが、Tanakaらが実施した10名の健康人ドナーにおける、フィルグラスチムの投与量と造血幹細胞動員効果及び認容性を検討した臨床研究においては、動員効果と認容性の面から200μg/m²(5μg/kg相当)を5日間皮下投与することが至適であると結論している。</p> <p>本臨床試験におけるG-CSF(フィルグラスチム)の投与量・投与期間を決定するにあたり、上記Inabaら、Kawamuraら、Hoshinoらの臨床研究において200μg/m²(5μg/kg相当)の用量で有効性並びに安全性が確認されたことと併せて末梢血管再生治療研究会のPAD-Retro調査及び全般的な安全性を考慮した結果、本臨床試験において造血幹細胞を動員するためのG-CSF(フィルグラスチム)投与量・投与期間を、200μg/m²(5μg/kg相当)4日間とした。</p> <p>以上の状況から、下肢末梢血管障害に対する単核球細胞移植はその細胞の由来に依らず臨床効果が期待されるが、明確に計画されランダム化された大規模な試験が存在しないため、効果と安全性を明確に示唆するまでには至っておらず、移植細胞由来毎に治療法を比較した試験が存在しないため、臨床効果及び安全性の比較をすることはできない。また、病態から考えると、病態が進行してこれらの治療法を持ってしても、治療効果が期待できなくなる前に、これらの治療が実施されることが望まれるが、病態が軽症~中等症の患者に対してリスクとベネフィットは未だ明らかにされていない。</p> <p>これらを鑑み、軽症~中等症を含み、かつ単核球細胞移植の効果が得られにくいと考える病態進行性の症例を除いた患者(具体的には、下肢血管造影にて閉塞あるいは狭窄が確認された、慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァー病患者で、Fontaine重症度分類のII・III・IV、かつ、より重症な一方の下肢がRutherford重症度分類の分類の3・4群又は5群に属する患者)を対象に、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」に準じて行われる「推奨療法」あるいは、「推奨療法及びG-CSF動員による末梢血から採取した自家末梢血単核球細胞移植治療」のいずれかをランダムに割り付け、この併用治療が推奨療法に比べて優越した有効性を示し、かつ同等の安全性を有することを検証することとした。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；3.根拠と背景(5頁9行~6頁1行、6頁20行~7頁)参照</p>
臨床研究の実施計画	<p>本臨床試験は、末梢血管再生治療研究会主導による、「末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験」に参加することにより北野病院で実施されるものである。内容は、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・パーヴァー病)患者で、上記選択基準・除外基準に合致する患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II」に準じて治療を行う推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかへランダムに割り付け、この併用治療の有効性と安全性を、推奨療法との比較によって評価する。全体のプロトコルで144例(推奨療法群72例、推奨療法+細胞移植治療群72例)が目標症例数であり、このうちの一部(約10例)を担当する。試験期間は2009年1月~2012年1月で、プロトコル治療は登録から1年間、最終症例登録後1年後には一斉調査を行なう。</p> <p>別紙6：試験実施計画書参照</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続	<p>試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得るものとする。</p> <p>試験責任医師又は試験分担医師は、同意を得る前に被験者が質問をする機会と、本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えるものとする。その際、試験責任医師又は試験分担医師、又は補足説明者としての本臨床試験協力者は、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。</p> <p>同意文書には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師及び被験者が各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意文書は被験者へ交付し、実施医療機</p>

	<p>関ではその写し等をカルテに添付して保管する。なお、本臨床試験協力者が補足的に説明を行った場合には、協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入するものとする。</p> <p>被験者が本臨床試験に参加している間に、説明・同意説明文書が改訂された場合は、試験責任医師又は試験分担医師は、その都度当該情報を速やかに被験者に伝え本臨床試験に参加するか否かについて、被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、本臨床試験の参加継続について被験者から自由意思による同意を文書により得るものとする。</p> <p>本臨床試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師又は試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回文書）に各自日付を記入し、記名捺印又は署名する。その同意撤回文書は被験者へ交付し、実施医療機関ではその写し等をカルテに添付して保管する。</p> <p>別紙 6：臨床試験実施計画書；8.説明と同意（15 頁）参照</p>
<p>説明事項</p>	<p>説明文書・同意書（様式）及び同意撤回書は試験責任医師が作成する。説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験が研究を伴うこと 2) 試験の目的 3) 試験の方法 4) 被験者の試験への参加予定期間 5) 試験に参加する予定の被験者数 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予想される重要な利益及び危険性 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者（又はその代諾者）は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。 10) 試験への参加の継続について被験者（又はその代諾者）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者（又はその代諾者）に伝えられること。 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由 12) モニタリング又は監査担当者、倫理審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書（様式）に被験者（又はその代諾者）が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先 17) 被験者が試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口 18) 被験者が守るべき事項 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 21) 説明文書作成日、版 <p>同意書（様式）には、以下の事項を含まなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床試験名 2) 説明文書作成日、版 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄

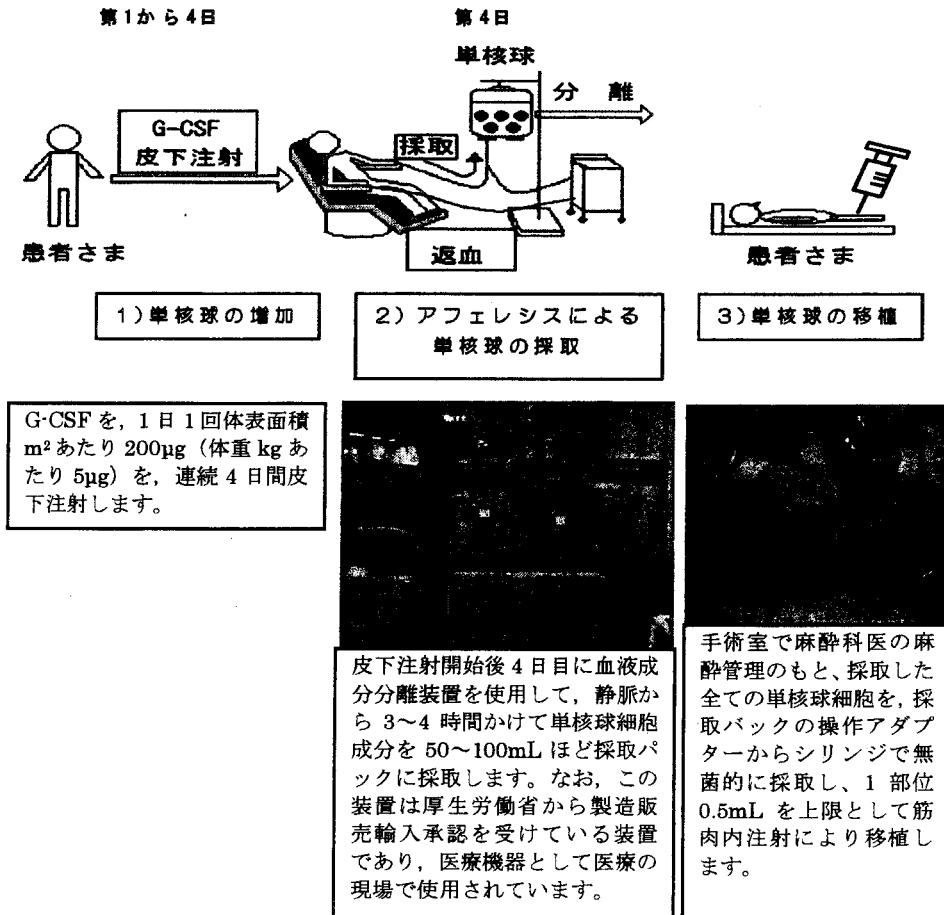
	<p>5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述</p> <p>6) 実施医療機関名 同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。</p> <p>1) 臨床試験名</p> <p>2) 試験責任医師又は試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄</p> <p>4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述</p> <p>5) 実施医療機関名</p> <p>試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書（様式）の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に係る新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。</p> <p>別紙5：説明同意文書；参照 別紙6：臨床試験実施計画書；19.倫理的事項（41～42頁）参照</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難なものを被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	
<p>代諾者の選定方針</p>	
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、臨床試験実施計画書等を参照のこと</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；12.有害事象・重大な事態の評価・報告（23～25頁）、18.独立データモニタリング委員会（41頁）、22.試験の終了と早期中止（45頁）、27.9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル（82～85頁）参照</p>
<p>臨床研究終了後の追跡調査の方法</p>	<p>最終症例登録から1年後に、一斉調査（転帰と細胞移植治療実施の有無）を行う。</p>
<p>臨床研究に伴う補償</p>	
<p>補償の有無</p>	<p>×有 ・ ○無</p> <p>本臨床試験のG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植治療実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように実施医療機関、試験責任医師、主任研究者が対応し、提供される治療等には財団法人地域医学研究基金から助成された施設研究費で支払う。ただし、被験者への金銭での補償は行わない。</p>
<p>補償がある場合、その内容</p>	
<p>個人情報保護の方法</p>	
<p>連結可能匿名化の方法</p>	<p>試験責任医師及び試験分担医師は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。</p> <p>別紙6：臨床試験実施計画書；27.7.匿名化番号対照表（78頁）参照</p>
<p>その他</p>	<p>試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師及び試験分担医師が管理する被験者識別コード又はデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。</p>

<p>その他必要な事項 (細部を確認してください)</p>	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法 本臨床試験は、財団法人地域医学研究基金の助成により実施される。 別紙6：臨床試験実施計画書；20.試験の費用負担（44頁）参照</p> <p>② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項 本臨床試験と同等の治療を、既に下記の6施設が実施しており臨床効果が期待されるが、末梢動脈疾患の推奨治療（TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」）と明確に計画され無作為に割り付けられた大規模な試験を行っていないため、有効性を明確に示唆するまでには至っていない。 ①当該治療を2005年6月に高度先進医療の認定を受け、健康保険法が改正した2006年10月からは先進医療として当該治療を実施。 北楡会 札幌北楡病院 ②当該治療を2006年10月以降、先進医療の認定を受け当該治療を実施。 独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 東京医科歯科大学医学部附属病院 ③ヒト幹細胞を用いる臨床研究の倫理指針の施行前(平成18年9月1日以前)に施設の倫理委員会から当該治療の実施の承認を得て単施設の臨床研究として実施。 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 板橋中央総合病院 神奈川県循環器呼吸器病センター</p> <p>本臨床試験は下記の19施設の参加が予定されている多施設臨床試験として実施され、既存の治療に抵抗性の末梢動脈疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者を対象として、TASCII及び日本脈管学会編「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ」に準じた治療が行われる推奨療法群あるいは推奨療法及びG-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植併用治療群のいずれかを無作為に割り付け、この併用治療の有効性と安全性を推奨療法との比較によって評価する。</p> <p>主任研究者 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 研究参加予定施設及び試験責任医師 北楡会 札幌北楡病院 外科 堀江 卓 市立函館病院 心臓血管外科 森下 清文 青森県立中央病院 血液内科 久保 恒明 国立病院機構千葉東病院 外科 岩下 力 明生会 東葉クリニック 外科 林 良輔 板橋中央総合病院 血液浄化療法部 赤松 眞 東邦大学医療センター大森病院 腎センター 水入 苑生 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 金子 英司 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 腎センター 星野 純一 慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 尾原 秀明 神奈川県立循環器呼吸器病センター 心臓血管外科 市川 由紀夫 東海大学医学部 外科学系 形成外科学 田中 理佳 湘南鎌倉総合病院 腎臓内科 小林 修三 田附興風会 医学研究所 北野病院 血液浄化センター 塚本 達雄 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院 内科 久傳 康史 島根大学医学部附属病院 心臓血管外科 織田 禎二 徳島赤十字病院 外科 阪田 章聖 天神会 新古賀病院 古賀 伸彦 長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液浄化療法部 錦戸 雅春</p>
-----------------------------------	---

本臨床試験の手順



G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



添付資料

- ㊦ 研究者の略歴および研究業績・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 1
- ㊦ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況・・・・・・・・別紙 2
- ㊦ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・・・・別紙 3
- ㊦ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果・・・・・・・・別紙 4
- ㊦ インフォームド・コンセントにおける説明文章及び同意文章様式・・・・別紙 5
- ㊦ 試験実施計画書・・・・・・・・・・・・・・・・別紙 6
- ㊦ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況・・・・・・・・別紙 7