

(3) 図

図 1. ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの全塩基配列

| | | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| GACGGATCGG | GAGATCTCCC | GATCCCCTAT | GGTGCACTCT | CAGTACAATC | TGCTCTGATG |
| 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 |
| CCGCATAGTT | AAGCCAGTAT | CTGCTCCCT | GCTTGTGTGTT | GGAGGTCGCT | GAGTAGTGCG |
| 130 | 140 | 150 | 160 | 170 | 180 |
| CGAGCAAAAT | TTAAGCTACA | ACAAGGCAA | GGCTTGACCGA | CAATTGCATG | AAGAATCTGC |
| 190 | 200 | 210 | 220 | 230 | 240 |
| TTAGGGTTAG | GCGTTTTGCG | CTGCTTCGCG | ATGTACGGGC | CAGATATACG | CGTATCTGAG |
| 250 | 260 | 270 | 280 | 290 | 300 |
| GGGACTAGGG | TGTGTTTAGG | CGAAAAGCGG | GGCTTCGGTT | GTACGCGGTT | AGGAGTCCCC |
| 310 | 320 | 330 | 340 | 350 | 360 |
| TCAGGATATA | GTAGTTTCGC | TTTTGCATAG | GGAGGGGGAA | ATGTAGTCTT | ATGCAATACT |
| 370 | 380 | 390 | 400 | 410 | 420 |
| CTTGTAGTCT | TGCAACATGG | TAACGATGAG | TTAGCAACAT | GCCTTACAAG | GAGAGAAAAA |
| 430 | 440 | 450 | 460 | 470 | 480 |
| GCACCGTGCA | TGCCGATTGG | TGGAAGTAAG | GTGGTACGAT | CGTGCCTTAT | TAGGAAGGCA |
| 490 | 500 | 510 | 520 | 530 | 540 |
| ACAGACGGGT | CTGACATGGA | TTGGACGAAC | CACTGAATTC | CGCATTGCAG | AGATATTGTA |
| 550 | 560 | 570 | 580 | 590 | 600 |
| TTTAAGTGCC | TAGCTCGATA | CAATAAACGC | CATTTGACCA | TTCACCACAT | TGGTGTGCAC |
| 610 | 620 | 630 | 640 | 650 | 660 |
| CTCCAAGCTT | GCCTGCAGGT | CAACATGACC | AACAAGTGTC | TCCTCCAAAT | TGCTCTCCTG |
| 670 | 680 | 690 | 700 | 710 | 720 |
| TTGTGCTTCT | CCACTACAGC | TCTTTCCATG | AGCTACAAC | TGCTTGATT | CCTACAAAGA |
| 730 | 740 | 750 | 760 | 770 | 780 |
| AGCAGCAATT | TTCAGTGTCA | GAAGCTCCTG | TGGCAATTGA | ATGGGAGGCT | TGAATATTGC |
| 790 | 800 | 810 | 820 | 830 | 840 |
| CTCAAGGACA | GGATGAACTT | TGACATCCCT | GAGGAGATTA | AGCAGCTGCA | GCAGTCCAG |
| 850 | 860 | 870 | 880 | 890 | 900 |
| AAGGAGGACG | CCGCATTGAC | CATCTATGAG | ATGCTCCAGA | ACATCTTTCG | TATTTTCAGA |
| 910 | 920 | 930 | 940 | 950 | 960 |
| CAAGATTCAT | CTAGCACTGG | CTGGAATGAG | ACTATTGTTG | AGAACCTCCT | GGCTAATGTC |

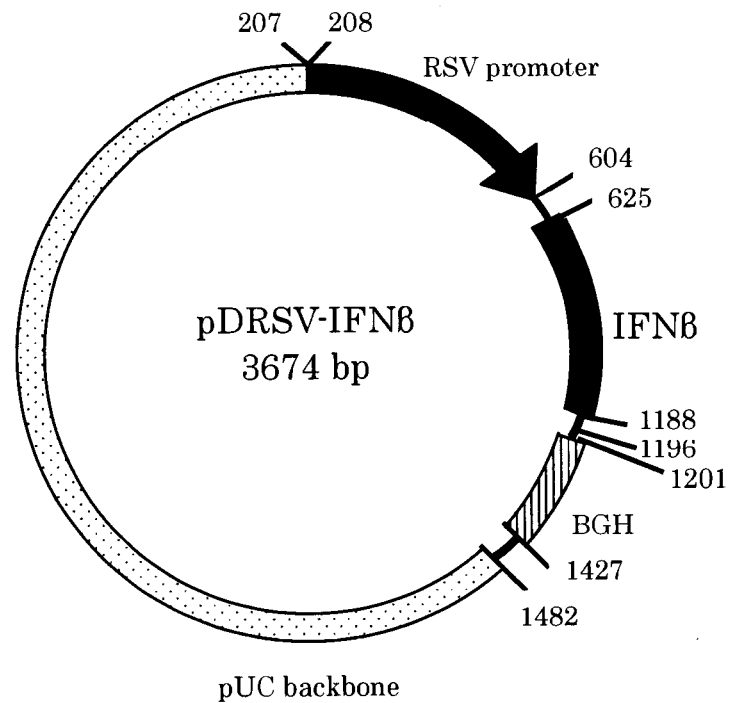
| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 970 | 980 | 990 | 1000 | 1010 | 1020 |
| TATCATCAGA | TAAACCATCT | GAAGACAGTC | CTGGAAGAAA | AACTGGAGAA | AGAAGAT TTC |
| 1030 | 1040 | 1050 | 1060 | 1070 | 1080 |
| ACCAGGGGAA | AACTCATGAG | CAGTCTGCAC | CTGAAAAGAT | ATTATGGGAG | GATTCTGCAT |
| 1090 | 1100 | 1110 | 1120 | 1130 | 1140 |
| TACCTGAAGG | CCAAGGAGTA | CAGTCACTGT | GCCTGGACCA | TAGTCAGAGT | GGAAATCCTA |
| 1150 | 1160 | 1170 | 1180 | 1190 | 1200 |
| AGGAACTTTT | ACTTCATTA | CAGACTTACA | GGTTACCTCC | GAAACTGAAG | ATCCCCTAGA |
| 1210 | 1220 | 1230 | 1240 | 1250 | 1260 |
| GCTCGCTGAT | CAGCCTCGAC | TGTGCCTTCT | AGTTGCCAGC | CATCTGTTGT | TTGCCCTCC |
| 1270 | 1280 | 1290 | 1300 | 1310 | 1320 |
| CCCGTGCCTT | CCTTGACCCT | GGAAGGTGCC | ACTCCCCTG | TCCTTTCCTA | ATAAAATGAG |
| 1330 | 1340 | 1350 | 1360 | 1370 | 1380 |
| GAAATTGCAT | CGCATTGTCT | GAGTAGGTGT | CATTCTATTC | TGGGGGGTGG | GGTGGGGCAG |
| 1390 | 1400 | 1410 | 1420 | 1430 | 1440 |
| GACAGCAAGG | GGGAGGATTG | GGAAGACAAT | ACCAGGCATG | CTGGGGATGC | GGTGGGCTCT |
| 1450 | 1460 | 1470 | 1480 | 1490 | 1500 |
| ATGGCTTCTG | AGGCGGAAAG | AACCAGCTGG | GGCTCGAGGG | GGGATCCGTC | GACCTCGAGA |
| 1510 | 1520 | 1530 | 1540 | 1550 | 1560 |
| GCTTGGCGTA | ATCATGGTCA | TAGCTGTTTC | CTGTGTGAAA | TTGTTATCCG | CTCACAATTC |
| 1570 | 1580 | 1590 | 1600 | 1610 | 1620 |
| CACACAACAT | ACGAGCCGGA | AGCATAAAGT | GTAAAGCCTG | GGGTGCCTAA | TGAGTGAGCT |
| 1630 | 1640 | 1650 | 1660 | 1670 | 1680 |
| AACTCACATT | AATTGCGTTG | CGCTCACTGC | CCGCTTTCCA | GTCGGGAAAC | CTGTCGTGCC |
| 1690 | 1700 | 1710 | 1720 | 1730 | 1740 |
| AGCTGCATTA | ATGAATCGGC | CAACGCGCGG | GGAGAGGCGG | TTTGCGTATT | GGGCGCTCTT |
| 1750 | 1760 | 1770 | 1780 | 1790 | 1800 |
| CCGCTTCCTC | GCTCACTGAC | TCGCTGCGCT | CGGTGCTTCG | GCTGCGGCGA | GCGGTATCAG |
| 1810 | 1820 | 1830 | 1840 | 1850 | 1860 |
| CTCACTCAAA | GGCGGTAATA | CGGTTATCCA | CAGAATCAGG | GGATAACGCA | GGAAAGAACA |
| 1870 | 1880 | 1890 | 1900 | 1910 | 1920 |
| TGTGAGCAAA | AGGCCAGCAA | AAGGCCAGGA | ACCGTAAAAA | GGCCGCGTTG | CTGGCGTTTT |

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1930 | 1940 | 1950 | 1960 | 1970 | 1980 |
| TCCATAGGCT | CCGCCCCCCT | GACGAGCATC | ACAAAAATCG | ACGCTCAAGT | CAGAGGTGGC |
| 1990 | 2000 | 2010 | 2020 | 2030 | 2040 |
| GAAACCCGAC | AGGACTATAA | AGATACCAGG | CGTTTCCCCC | TGGAAGCTCC | CTCGTGCGCT |
| 2050 | 2060 | 2070 | 2080 | 2090 | 2100 |
| CTCCTGTTC | GACCCTGCCG | CTTACCGGAT | ACCTGTCCGC | CTTTCTCCCT | TCGGGAAGCG |
| 2110 | 2120 | 2130 | 2140 | 2150 | 2160 |
| TGGCGCTTTC | TCATAGCTCA | CGCTGTAGGT | ATCTCAGTTC | GGTGTAGGTC | GTTGCTCCA |
| 2170 | 2180 | 2190 | 2200 | 2210 | 2220 |
| AGCTGGGCTG | TGTGCACGAA | CCCCCGTTC | AGCCCGACCG | CTGCGCCTTA | TCCGGTAACT |
| 2230 | 2240 | 2250 | 2260 | 2270 | 2280 |
| ATCGTCTTGA | GTCCAACCCG | GTAAGACACG | ACTTATCGCC | ACTGGCAGCA | GCCACTGGTA |
| 2290 | 2300 | 2310 | 2320 | 2330 | 2340 |
| ACAGGATTAG | CAGAGCGAGG | TATGTAGGCG | GTGCTACAGA | GTTCTTGAAG | TGGTGGCCTA |
| 2350 | 2360 | 2370 | 2380 | 2390 | 2400 |
| ACTACGGCTA | CACTAGAAGA | ACAGTATTTG | GTATCTGCGC | TCTGCTGAAG | CCAGTTACCT |
| 2410 | 2420 | 2430 | 2440 | 2450 | 2460 |
| TCGGAAAAAG | AGTTGGTAGC | TCTTGATCCG | GCAAACAAAC | CACCGCTGGT | AGCGGTGGTT |
| 2470 | 2480 | 2490 | 2500 | 2510 | 2520 |
| TTTTTGTTTG | CAAGCAGCAG | ATTACGCGCA | GAAAAAAGG | ATCTCAAGAA | GATCCTTTGA |
| 2530 | 2540 | 2550 | 2560 | 2570 | 2580 |
| TCTTTTCTAC | GGGGTCTGAC | GCTCAGTGGA | ACGAAAACTC | ACGTTAAGGG | ATTTTGGTCA |
| 2590 | 2600 | 2610 | 2620 | 2630 | 2640 |
| TGAGATTATC | AAAAAGGATC | TTCACCTAGA | TCCTTTTAAA | TTAAAAATGA | AGTTTTAAAT |
| 2650 | 2660 | 2670 | 2680 | 2690 | 2700 |
| CAATCTAAAG | TATATATGAG | TAAACTGGT | CTGACAGTTA | CCAATGCTTA | ATCAGTGAGG |
| 2710 | 2720 | 2730 | 2740 | 2750 | 2760 |
| CACCTATCTC | AGCGATCTGT | CTATTTGTT | CATCCATAGT | TGCTGACTC | CCCGTCGTGT |
| 2770 | 2780 | 2790 | 2800 | 2810 | 2820 |
| AGATAACTAC | GATACGGGAG | GGCTTACCAT | CTGGCCCCAG | TGCTGCAATG | ATACCGGAG |
| 2830 | 2840 | 2850 | 2860 | 2870 | 2880 |
| ACCCACGCTC | ACCGGCTCCA | GATTTATCAG | CAATAAACCA | GCCAGCCGGA | AGGGCCGAGC |
| 2890 | 2900 | 2910 | 2920 | 2930 | 2940 |
| GCAGAAGTGG | TCCTGCAACT | TTATCCGCT | CCATCCAGTC | TATTAATTGT | TGCCGGGAAG |

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 2950 | 2960 | 2970 | 2980 | 2990 | 3000 |
| CTAGAGTAAG | TAGTTCGCCA | GTTAATAGTT | TGCGCAACGT | TGTTGCCATT | GCTACAGGCA |
| 3010 | 3020 | 3030 | 3040 | 3050 | 3060 |
| TCGTGGTGTC | ACGCTCGTCG | TTTGGTATGG | CTTCATTCAG | CTCCGGTTCC | CAACGATCAA |
| 3070 | 3080 | 3090 | 3100 | 3110 | 3120 |
| GGCGAGTTAC | ATGATCCCCC | ATGTTGTGCA | AAAAAGCGGT | TAGCTCCTTC | GGTCCTCCGA |
| 3130 | 3140 | 3150 | 3160 | 3170 | 3180 |
| TCGTGTGCAG | AAGTAAGTTG | GCCGCAGTGT | TATCACTCAT | GGTTATGGCA | GCACTGCATA |
| 3190 | 3200 | 3210 | 3220 | 3230 | 3240 |
| ATTCTCTTAC | TGTCATGCCA | TCCGTAAGAT | GCTTTTCTGT | GACTGGTGAG | TACTCAACCA |
| 3250 | 3260 | 3270 | 3280 | 3290 | 3300 |
| AGTCATTCTG | AGAATAGTGT | ATGCGGCGAC | CGAGTTGCTC | TTGCCCGGCG | TCAATACGGG |
| 3310 | 3320 | 3330 | 3340 | 3350 | 3360 |
| ATAATACCGC | GCCACATAGC | AGAACTTTAA | AAGTGCTCAT | CATTGGAAAA | CGTTCTTCGG |
| 3370 | 3380 | 3390 | 3400 | 3410 | 3420 |
| GGCGAAAACT | CTCAAGGATC | TTACCGCTGT | TGAGATCCAG | TTCGATGTAA | CCCACTCGTG |
| 3430 | 3440 | 3450 | 3460 | 3470 | 3480 |
| CACCCAACTG | ATCTTCAGCA | TCTTTTACTT | TCACCAGCGT | TTCTGGGTGA | GCAAAAAACAG |
| 3490 | 3500 | 3510 | 3520 | 3530 | 3540 |
| GAAGGCAAAA | TGCCGCAAAA | AAGGGAATAA | GGGCGACACG | GAAATGTTGA | ATACTCATAC |
| 3550 | 3560 | 3570 | 3580 | 3590 | 3600 |
| TCTTCCTTTT | TCAATATTAT | TGAAGCATTT | ATCAGGGTTA | TTGTCTCATG | AGCGGATACA |
| 3610 | 3620 | 3630 | 3640 | 3650 | 3660 |
| TATTTGAATG | TATTTAGAAA | AATAAACAAA | TAGGGGTTCC | GCGCACATTT | CCCCGAAAAG |
| 3670 | 3680 | | | | |
| TGCCACCTGA | CGTC | | | | |

(未発表)

図2 ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの遺伝子構成成分



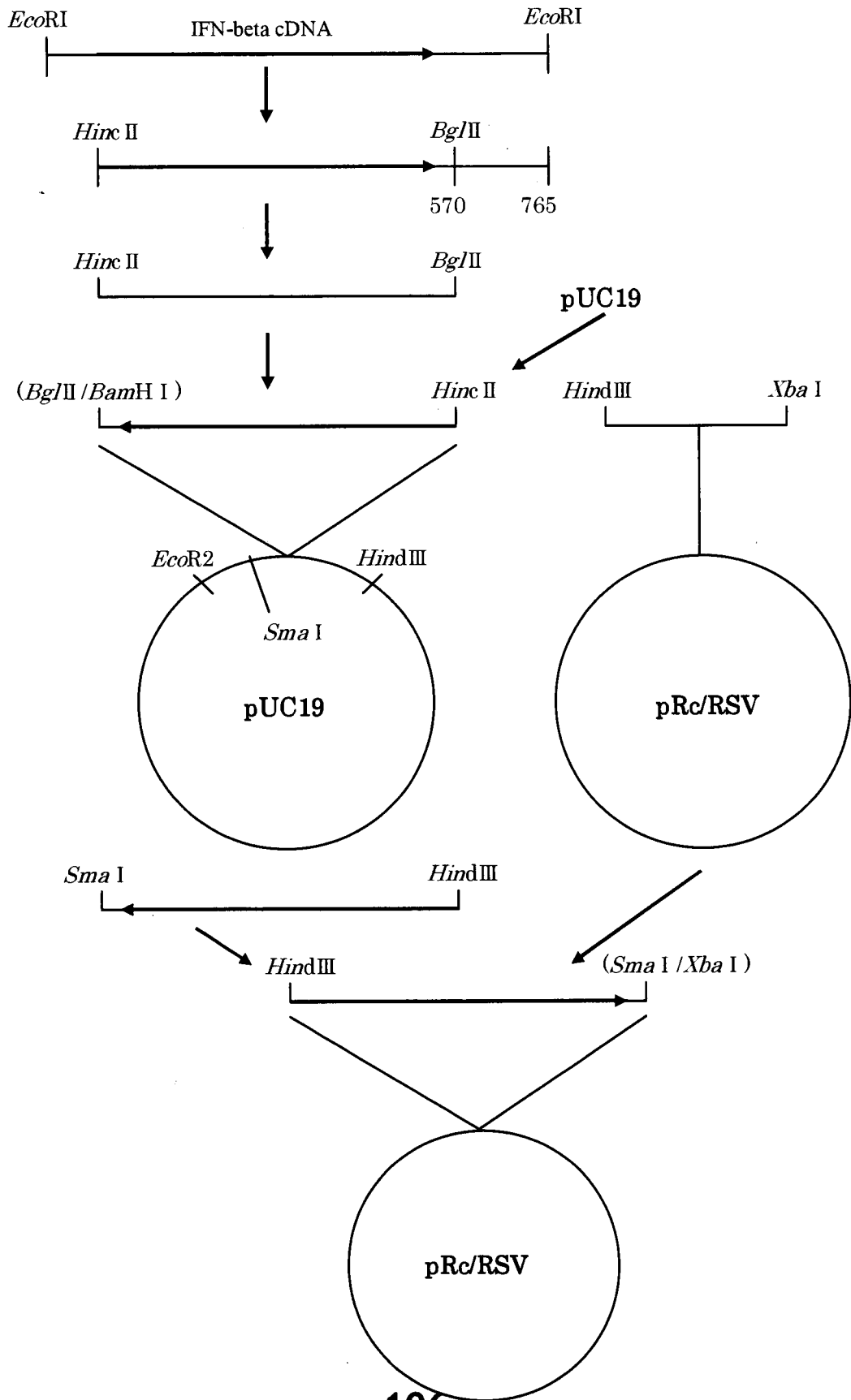
注 1: 図内の番号は、図 1 に示した「ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの全塩基配列」の番号に相当する。

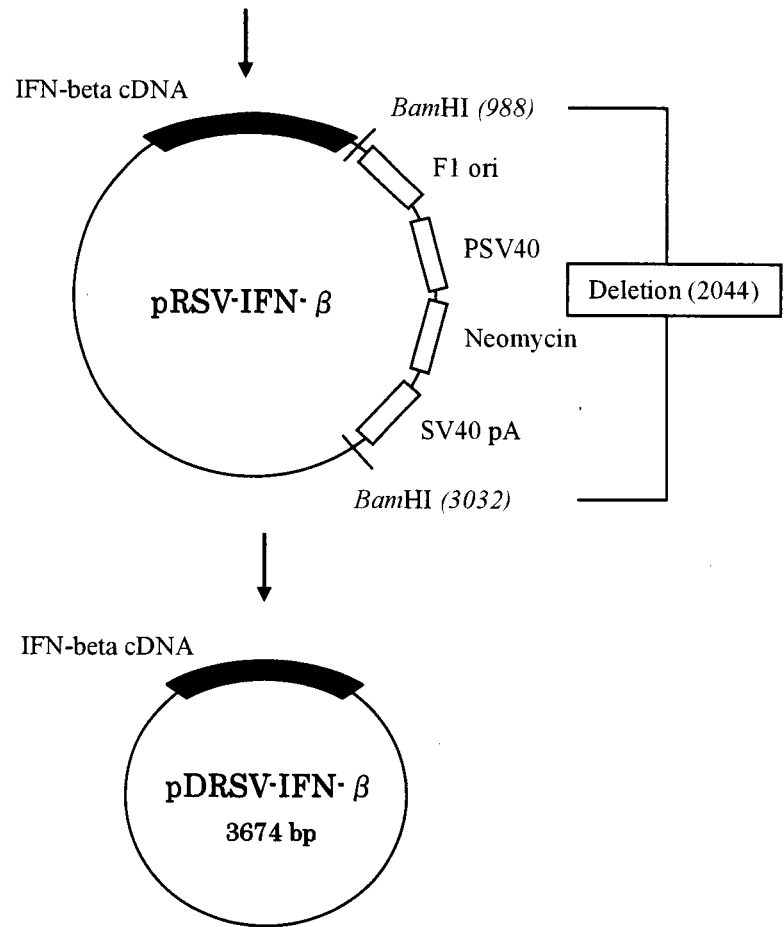
IFNβ: interferon β (注2: 625-1196 がヒトβ型インターフェロン cDNA を含む組換え配列であり、625-1188 がストップコドンを含むコーディング配列である。)

BGH: bovine growth hormone polyadenylation signal

図4. ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの作製手順

供与された IFN-beta cDNA を含む DNA 断片 (約 800 base pairs) *注 1





*注1 : 文献 20(Gene 10, 11-15, 1980)に記載されている Hybrid plasmid TpIF319-13 の *Eco*RI サイトに組み込まれていた IFN-beta cDNA を含む約 800 base pairs の DNA 断片

資料 1

遺伝子導入に用いる正電荷リポソームの膜組成は、以下の3成分N-(α -トリメチルアンモニオアセチル)-デドデシル-D-グルタメイト クロライド (TMAG)、デラウロイル-ホスファチジルコリン (DLPC)、デオレオイル-ホスファチジエタノールアミン (DOPE)からなる。この3成分をクロロホルムに溶解し、モル比がそれぞれ1:2:2で、総脂質量が1 μ molになるよう調製する。これをpyrex tubeにとり、ロータリーエバポレーターを用いて減圧濃縮し、さらに真空ポンプを用いて減圧乾燥を行う。次にヒト β 型インターフェロン遺伝子発現プラスミド pSV2IFN- β あるいは pDRSV-IFN β を20 μ g含むリン酸塩緩衝液を加え、約2分間振盪させた後、リン酸塩緩衝液を加え、再分散させ、培養細胞を用いた実験に用いた。はじめに遺伝子を含まない空のリポソームを調製し、本研究で対象とするヒトグリオーマ細胞を始め、COS-1細胞、ヒト線維芽細胞、肝初代培養細胞など種々の細胞について毒性に関する検討を行った。その結果、ヒトグリオーマ細胞の場合は培養液中のリポソームの総脂質濃度が20 μ M以下ではほとんど毒性が認められず、有意な細胞増殖抑制も観察されなかった。したがって以下のヒトグリオーマ細胞を用いた基礎実験においては原則として15 μ Mの濃度のリポソームが使用されている。一方リポソームの毒性は培養細胞の種類によっていくらかの違いを認めたが、総脂質濃度が10 μ M以下ではほとんど毒性が認められず、細胞増殖も抑制されなかった(表)。

表 IAB-1による細胞毒性の評価(%)

| 細胞名 | 種類 | 由来 | 脂質濃度 (nmol/ml) | | | |
|-----------|----------|-----|----------------|----|----|----|
| | | | 7.5 | 15 | 30 | 60 |
| U251MG | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 8 | 64 |
| U251SP | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 10 | 52 |
| U251nu/nu | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 8 | 66 |
| U251NN | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 6 | 50 |
| U87MG | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 12 | 81 |
| SK-MG-1 | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 14 | 65 |
| SK-MG-4 | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 7 | 60 |
| SK-MG-6 | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | 6 | 12 | 46 |
| SK-MG-15 | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 8 | 44 |
| T98 | グリオーマ細胞 | ヒト | <5 | <5 | 7 | 54 |
| FB-9 | 胎児グリア細胞 | ヒト | <5 | <5 | 9 | 27 |
| Tera2 | 奇形腫細胞 | ヒト | <5 | <5 | 8 | 24 |
| HepG2 | 肝癌細胞 | ヒト | <5 | <5 | 9 | 40 |
| Calu-1 | 肺癌細胞 | ヒト | <5 | <5 | 14 | 49 |
| Paca2 | 膵臓癌細胞 | ヒト | <5 | 7 | 16 | 37 |
| LAK | リンパ球 | ヒト | <5 | <5 | 13 | 27 |
| | 線維芽細胞 | ヒト | <5 | <5 | 14 | 57 |
| GL261 | グリオーマ細胞 | マウス | <5 | <5 | <5 | 15 |
| MBEC | 血管内皮細胞 | マウス | <5 | <5 | 11 | 26 |
| NIH3T3 | 線維芽細胞 | マウス | <5 | <5 | <5 | 25 |
| T9 | グリオーマ細胞 | ラット | <5 | <5 | 17 | 48 |
| C6 | グリオーマ細胞 | ラット | <5 | <5 | 12 | 42 |
| GMI-R1 | ミクログリア細胞 | ラット | <5 | <5 | 6 | 14 |
| 肝初代培養細胞 | 肝細胞 | ラット | | | | |
| COS-1 | 腎細胞 | サル | <5 | 9 | 38 | 39 |

(未発表データ)

資料 2-1

Table . Tissue concentration of pDRSV-IFN β for 3 month after single intracerebral administration of IAB-1 (0.12 μ g DNA/head) to male mice

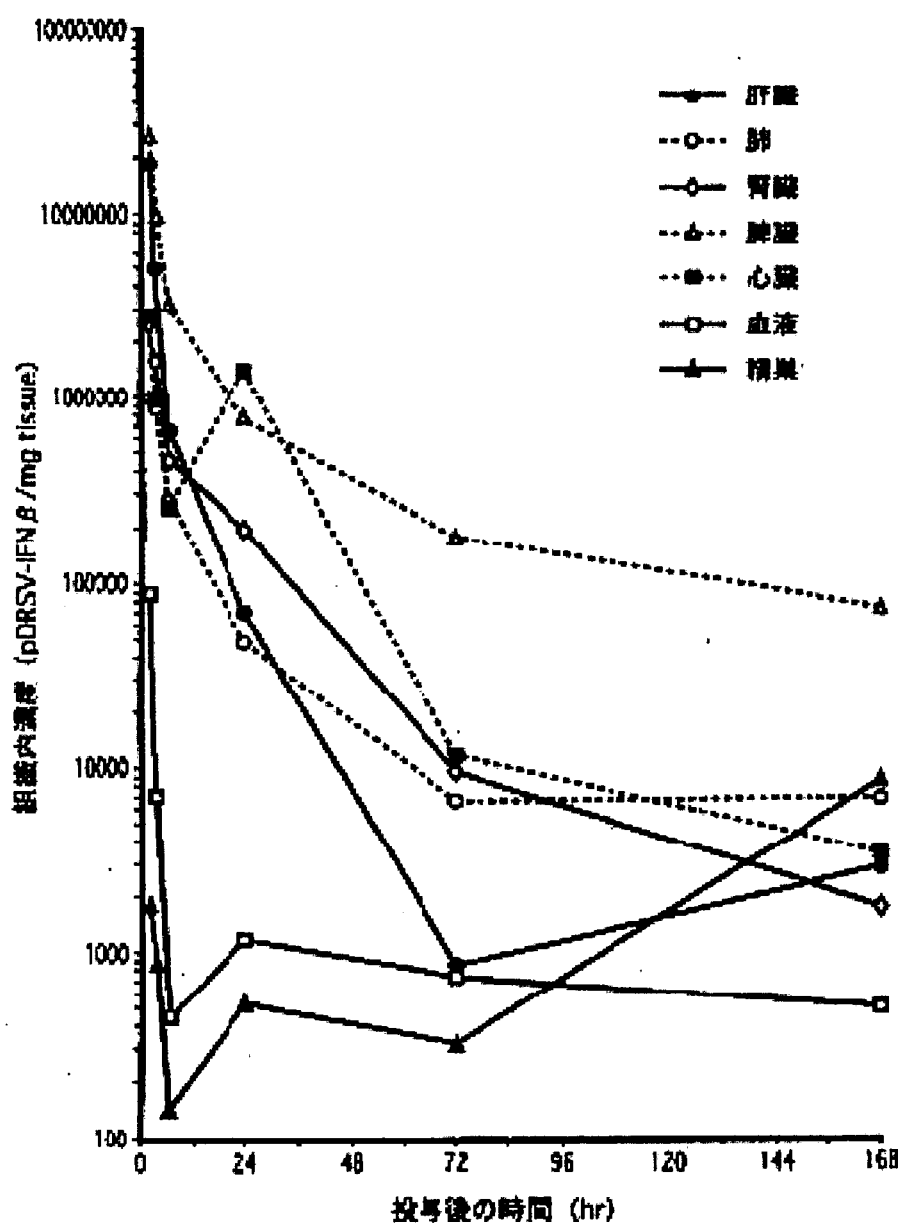
| Tissue | Concentration (pDRSV-IFN β /mg tissue) | | | | | |
|--------|--|-------|-------|--------|--------|--------|
| | 1day | 1week | 2week | 1month | 2month | 3month |
| Blood | 4400 | 1800 | 1000 | 39 | 24 | N. D. |
| Brain | | | | | | |
| Right | 45000000 | 27000 | 20000 | 2800 | 310 | 18 |
| Left | 170000 | 19000 | 1800 | 360 | N. D. | N. D. |
| Lung | 800 | 520 | 370 | N. D. | N. D. | N. D. |
| Liver | 1600 | 1100 | 320 | 84 | N. D. | N. D. |
| Spleen | 4000 | 2700 | 1200 | 140 | 10 | N. D. |
| Testis | 2400 | 710 | 370 | N. D. | N. D. | N. D. |

Results are expressed as the mean of four mice.

N. D. : not detectable (<10 pDRSV-IFN β /mg tissue)

BALB/c A Jcl 系 SPF マウスに IAB-1 (0.12 μ g/brain) を脳内投与した後の各臓器への移行を PCR 法で検出した。正常マウスの右脳内に pDRSV-IFN β を 0.12 μ g (約 3×10^{10} pDRSV-IFN β)/0.5 μ l 注入してからの各臓器への移行を PCR 法で検出した。

IAB-1をマウスに静脈内投与したときの
pDRSV-IFN β の経時的臓器・組織内濃度
(DNA精製とPCR法による定量)



Stage-病期分類 (I, II, III, IV) *3

| | | | |
|-------|-----------|--------|----|
| I 期 | T1 | N0 | M0 |
| II 期 | T2 | N0 | M0 |
| III 期 | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3a | N0, N1 | M0 |
| | T3b | N0, N1 | M0 |
| IV 期 | T3c | N0, N1 | M0 |
| | T4 | Nに関係なく | M0 |
| | Tに関係なく | N2 | M0 |
| | T, Nに関係なく | | M1 |

* 3 本規約では病理学的所見に基づく病期分類を原則とする。

参考【Robson分類】(J. Urol., 101: 297-301, 1969)

I 期：腫瘍は腎被膜内限局例

II 期：腫瘍は腎被膜をこえて浸潤するが, Gerota 筋膜をこえない例

III 期：A. 腎静脈腫瘍血栓を伴う例

B. 所属リンパ節転移例

C. A + B

IV 期：A. 腫瘍は Gerota 筋膜をこえて隣接臓器へ浸潤する例

B. 遠隔転移を伴う例

資料 4

Performance Status (ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group)

| Grade | Performance Status |
|-------|--|
| 0 | 無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。 |
| 1 | 軽症の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽作業や坐業はできる。 例えば、軽い家事、事務など。 |
| 2 | 歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。 |
| 3 | 身の廻りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。 |
| 4 | 身の廻りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。 |

資料 5-1

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規程

平成 15 年 8 月 1 日

京都府立医科大学附属病院

(目的及び設置)

第1条 京都府立医科大学附属病院（以下「附属病院」という。）において行う遺伝子治療臨床研究については、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成10年文部科学省・厚生労働省告示第1号）に基づき審査を行うことを目的として、附属病院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（以下「審査委員会」という。）を置く。

(任務)

第2条 審査委員会は、附属病院長の諮問に基き、次に掲げる業務を行うものとする。

- ① 遺伝子治療臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）等に基づき、当該遺伝子治療臨床研究の実施について審査を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について意見を提出すること。
- ② 遺伝子治療臨床研究の実施に関する重大な変更について審査を行い、その実施の適否及び留意事項、改善事項等について意見を提出すること。
- ③ 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等について意見を提出すること。

(組織等)

第3条 審査委員会は、次に掲げる委員をもって組織する。

- ① 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病態学等の専門的知識を有する基礎医学系の教授又は准教授 5人
 - ② 臨床医学系の教授又は准教授 3人
 - ③ 法律に関する専門家 2人
 - ④ 生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有する者 2人
 - ⑤ 提出された実施計画書の対象となる疾患に係る臨床医 若干人
- 2 委員は、臨床部長会の議を経て、医学部教授会において選任する。
 - 3 第1項第1号から第4号までの委員の任期は、2年とする。ただし、委員に欠けを生じた場合の補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。
 - 4 第1項第1号から第4号までの委員は、再任されることができる。
 - 5 第1項第5号の委員は、提出された実施計画書ごとに選任する。
 - 6 審査委員会は、男性委員及び女性委員双方から構成され、京都府立医科大学の教職員以外の者を2人以上含むものとする。

(委員長及び副委員長)

- 第4条 審査委員会に委員長及び副委員長を置く。
- 1 委員長は委員の互選により選出し、副委員長は委員長が指名する。
 - 2 委員長は、会務を総理し、委員会を代表する。
 - 3 委員長に事故あるときは、副委員長がその職務を代理する。

(議事)

- 第5条 審査委員会の会議は、委員長が招集し、委員長が議長となる。
- 1 審査委員会の会議は、委員の3分の2以上が出席し、かつ、第3条第1項第3号から第5号までの委員のうち、それぞれ1人以上が出席しなければ開くことができない。
 - 2 審査の対象となっている実施計画書を提出した委員は、当該審査に参加することができない。ただし、審査委員会の同意があったときは、会議に出席し、発言することができる。
 - 3 審査委員会の議事は、出席委員の3分の2以上の同意により決するものとする。

(審査の方法)

- 第6条 審査委員会は、第2条に掲げる事項につき、医療上の有用性及び倫理性を総合的に審査する。
- 1 審査委員会は、審査に当たり、実施計画書の総括責任者を出席させ、当該実施計画書の内容その他審査に必要な事項について、説明を求め、又は意見を聴取することができる。
 - 2 審査委員会が必要と認めるときは、委員以外の者に出席を求め、その意見を聴くことができる。

(報告)

- 第7条 委員長は、審査終了後速やかに、その結果を書面により附属病院長に報告するものとする。

(公開等)

- 第8条 この規程及びこの規程に基づいて審査委員会が定めた事項は、公開するものとする。
- 1 審査委員会による審査の過程は、記録を作成し、10年間保存するものとする。
 - 2 前項の記録は、個人の情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き、公開するものとする。

(秘密の保護)

- 第9条 審査委員会の委員、附属病院長、実施計画書の総括責任者その他研究に携わる関係者は、遺伝子治療臨床研究を行う上で知り得た個人に関する秘密を正当な理由なく漏

（その他）

2. 前項の規定は、その趣を継した後も同様とする。

（審査の公正保持）

第10条 附属病院長その他の関係者は、審査委員会における審査の公正を保持するため、審査委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう努めなければならない。

（記録の保存）

第11条 遺伝子治療臨床研究に関する記録に関し、適切な状態で保存するため、附属病院に保管責任者を置く。
2. 保管責任者は、附属病院事務部病院管理課長をもって充てる。

（事務）

第12条 審査委員会の事務は、附属病院事務部病院管理課において処理する。

（その他）

第13条 この規程に定めるもののほか、審査委員会の運営に關し必要な事項は、審査委員会が別に定める。

附 則

1. この調査は、公布の日から施行する。
2. この調査が定めるところによる任期に選任された第3条第1項第1号から第1号までの委員の任期は、第3条第3項の規定にかかわらず、平成19年3月31日までとする。

附 則

この調査は、平成19年1月1日から施行する。

資料 5-2

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委員名簿

| 分 野 | | 職 名 | 氏 名 |
|------|-------------------------|----------------------------------|---------|
| 1号委員 | 基礎医学系 (5名) | 京都府立医科大学大学院教授 (生体機能形態科学) | 横 山 尚 彦 |
| | | 京都府立医科大学大学院教授 (分子病態病理学) | 伏 木 信 次 |
| | | 京都府立医科大学大学院教授 (病態分子薬理学) | 矢 部 千 尋 |
| | | 京都府立医科大学大学院准教授 (免疫・微生物学) | 松 田 修 |
| | | 京都府立医科大学大学院教授 (ゲノム医科学) | 田 代 啓 |
| 2号委員 | 臨床医学系 (3名) | 京都府立医科大学大学院教授 (循環器病態制御学) | 松 原 弘 明 |
| | | 京都府立医科大学大学院教授 (神経病態制御学) | 中 川 正 法 |
| | | 京都府立医科大学大学院教授 (分子病態検査医学) | 谷 脇 雅 史 |
| 3号委員 | 法 律 (2名) | 同志社大学法科大学院教授 (司法) | 前 田 達 明 |
| | | 龍谷大学法科大学院教授 (法務) | 石 塚 伸 一 |
| 4号委員 | 生命倫理 (2名) | 京都府立医科大学大学院教授 (医学生命倫理学) | 棚 次 正 和 |
| | | 大阪歯科大学准教授 (倫理学) | 櫻 則 章 |
| 5号委員 | 対象疾患に 係る臨床医 (若干名) | 大阪市立大学大学院医学研究科 教授 (泌尿器病態学) | 仲 谷 達 也 |
| | | 大阪医科大学医学部教授 (泌尿器科科学) | 勝 岡 洋 治 |

資料 5-3

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 安全・効果評価・適応判定部会要綱

(設置)

第1条 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規程（以下「規程」という。）第13条に基づき、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。）に安全・効果評価・適応判定部会（以下「部会」という。）を置く。

2 部会は、提出された実施計画書ごとに置くものとする。

(任務)

第2条 部会は、審査委員会の諮問に応じ、臨床研究の安全性及び効果並びに被験者の適応性に関する具体的な事項について評価及び判定を行い、その実施の適否及び留意事項、改善事項等について審査委員会に意見を提出するものとする。

(組織等)

第3条 部会は、次に掲げる委員をもって組織する。

- (1) 審査委員会委員長
- (2) 規程第3条第1項第1号の委員 1人
- (3) 規程第3条第1項第2号の委員 1人
- (4) 規程第3条第1項第5号の委員 2人
- (5) その他審査委員会委員長が必要と認めた者

2 委員は、審査委員会において選任する。

3 第1項第1号から第4号までの委員の任期は、審査委員会委員の職にある期間とする。

(部会長)

第4条 部会に部会長を置き、第3条第1項第1号の委員をもって充てる。

2 部会長は、会務を総理し、部会を代表する。

3 部会長は、部会を招集し、その議長となる。

4 部会長に事故あるときは、部会長があらかじめ指名した委員がその職務を代行する。

(審査)

第5条 部会は、審査に当たり、実施計画書の総括責任者その他委員以外の者を出席させ、当該実施計画書の内容その他審査に必要な事項について、説明を求め、その意見を聴くことができる。

(重大事態の報告)

第6条 部長は、評価及び判定の結果、当該遺伝子治療臨床研究の実施について重大な事態が生じたと認めるときは、速やかにその旨を審査委員会に報告しなければならない。

(秘密の保護)

第7条 部会の委員その他部会の関係者は、任務遂行上知り得た個人に関する秘密を正当な理由なく漏らしてはならない。

2 前項の規定は、その職を辞した後も同様とする。

(事務)

第8条 部会の事務は、附属病院事務部病院管理課において処理する。

(その他)

第9条 この規程に定めるもののほか、部会の運営に関し必要な事項は、審査委員会が別に定める。

附 則

この要領は、平成16年3月15日から施行する。

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

安全・効果評価・適応判定部会 委員

| 分 野 | | 職 名 | 氏 名 |
|------|------------|------------------------------|---------|
| 1号委員 | 基礎医学系 | 京都府立医科大学大学院教授 (分子病態病理学) | 伏 木 信 次 |
| | | 京都府立医科大学大学院准教授 (免疫・微生物学) | 松 田 修 |
| 2号委員 | 臨床医学系 | 京都府立医科大学大学院教授 (分子病態検査医学) | 谷 脇 雅 史 |
| 5号委員 | 対象疾患に係る臨床医 | 大阪市立大学大学院医学研究科教授 (泌尿器病態学) | 仲 谷 達 也 |
| | | 大阪医科大学医学部教授 (泌尿器科学) | 勝 岡 洋 治 |

資料 6

RECIST guidelines

| Characteristic | RECIST |
|--------------------------------------|--|
| Measurability of lesions at baseline | <ol style="list-style-type: none"> 1. Measurable, unidimensional (LD only, size with conventional technique $\geq 20\text{mm}$; spiral computed tomography $\geq 10\text{mm}$) 2. Nonmeasurable: all other lesions, including small lesions. Evaluable is not recommended |
| Objective response | <ol style="list-style-type: none"> 1. Target lesions (change in sum of LDs, maximum of 5 per organ up to 10 total [more than one organ]) <ul style="list-style-type: none"> CR: disappearance of all target lesions, confirmed at ≥ 4 wk PR: $\geq 30\%$ decrease from baseline, confirmed at 4 wk PD: $\geq 20\%$ increase over smallest sum observed, or appearance of new lesions SD: neither PR or PD criteria met 2. Nontarget lesions <ul style="list-style-type: none"> CR: disappearance of all target lesions and normalization of tumor markers, confirmed at ≥ 4 wk PD: unequivocal progression of nontarget lesions, or appearance of new lesions Non-PD: persistence of one or more nontarget lesions and/or tumor markers above normal limits |
| Overall response | <ol style="list-style-type: none"> 1. Best response recorded in measurable disease from treatment start to disease progression or recurrence 2. Non-PD in nontarget lesion(s) will reduce a CR in target lesion(s) to an overall PR 3. Non-PD in nontarget lesion(s) will not reduce a PR in target lesion(s) |
| Duration of response | <ol style="list-style-type: none"> 1. Overall CR <ul style="list-style-type: none"> From: date CR criteria first met To: date recurrent disease first noted 2. Overall response <ul style="list-style-type: none"> From: date CR or PR criteria first met (whichever status came first) To: date recurrent disease or PD first noted 3. SD <ul style="list-style-type: none"> From: date of treatment start To: date PD first noted |

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, LD = longest diameter, CR = complete response, PR = partial response, PD = progressive disease, NC = no change, SD = stable disease.

Journal of the National Cancer Institute, Vol.92, No.3, February 2, 180, 2000

E 治療効果判定基準

1 非観血的治療効果判定基準

a. 奏効度の表現*1

1) 著効：Complete Response (CR) *2

測定可能病変，評価可能病変および腫瘍による二次的病変がすべて消失し，新病変の出現がない場合。

2) 有効：Partial Response (PR) *3

i. 二方向測定可能病変の縮小率が50%以上であるとともに，評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず，かつ新病変の出現しない場合。

ii. 一方向測定可能病変において，それぞれの算定式で求めた縮小率が30%以上であり，評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず，かつ新病変の出現しない場合。

3) 不変：No Change (NC) *4

二方向測定可能病変の縮小率が50%未満，一方向測定可能病変においては縮小率が30%未満であるか，またはそれぞれの25%以内の増大にとどまり，腫瘍による二次的病変が増悪せず，かつ新病変が出現しない場合。

4) 進行：Progressive Disease (PD) *5

測定可能病変の積または径の総和が25%以上の増大，または他病変の増悪または新病変の出現がある場合。

* 1 腎細胞癌非観血的治療効果判定基準に準じる（日本泌尿器科学会雑誌83巻4号，1992）。

同一臓器に二方向測定可能病変と，一方向測定可能病変とが共存する場合は，おのおの測定可能病変に該当する病変についてそれぞれ奏効率を求め，その臓器における総合した奏効率を求める。

* 2 ① 測定困難，評価可能病変のうち，触診による腹部の腫瘍のみが病変である場合は，腫瘍が消失してもCRとはせずPRとする。

② 触診による腹部の一方向あるいは二方向測定可能病変のみが病変である症例の場合は，腫瘍を触れなくなってもCRとはせずPRとする（腫大肝を含む）。

③ 奏効持続期間は評価の基準にしないが，別記する。

* 3 ① 測定困難，評価可能病変のうち，肺の融合性またはびまん性結節性病変，皮膚，皮下のびまん性病変，骨転移を伴うもの，またはこれらの病変のみが対象である症例については，これら病変が明らかに50%以上改善することが条件とされる。

- ② 測定困難，評価可能病変のうち，触診による腹部腫瘍を伴う症例またはこれら病変のみが対象である症例については，これら病変が明らかに50%以上改善することが条件とされる（CT等で大きさが計測できる場合は2）のi.による）。
- ③ がん性体腔液によって腫瘍に対する効果の判定が困難な症例，または体腔液のみが対象である症例は腫瘍効果の判定から除外し，別に定める基準*により判定する。
* がん性体腔液のみの症例に対する効果については，別の判定基準，表現法を用いる（日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準の12項参照）。
- ④ 奏効持続期間は評価の基準としないが，別記する。
- * 4 ① 測定困難，評価可能病変を伴う症例，またはこれに該当する病変のみが対象である症例については，これら病変が* 3の①②に定めたPRの条件を満たさない場合，または観察された増悪が25%以内であることが条件とされる。
② 癌性体腔液を伴う症例では，体腔液の増加があっても測定可能病変の測定，または測定困難な病変の評価に支障がない範囲であること。
③ 持続時間を評価の基準としないが，別記する。
④ 二方向測定可能病変の25%以上50%未満縮小した症例は，minor response (MR) として別途に記録する。ただしMRは奏効率の算出に加えてはならない。
- * 5 癌性体腔液の新たな出現，または著明な増加があった場合は進行とする。
【付】骨転移巣
CR：破骨性病変では，そのすべてが再石灰化すること。造骨性病変では，摂取像が消失することが骨シンチグラムで確認されること。
PR：破骨性病変では，一カ所以上の部位でその再石灰化が認められること。造骨性病変では，骨シンチグラム上，少なくとも病変箇所の一部がuptakeの減少あるいは消失を示し，他に増悪がみられない場合。
NC：破骨性病変では，明らかな病変の進行を示さないこと。造骨性病変では，骨シンチグラム上病変の増悪をみないこと。
PD：X-Pまたは骨シンチグラム上，明らかな新病変の出現かまたは病変の増悪を認めた場合。

b. 奏効率*6

若効 (CR)，有効 (PR) のみを奏効として奏効率を算出し，次の2つを併記する。

$$1) \text{ 適格例}^{*7} \text{の奏効率} = \frac{(\text{CR例数}) + (\text{PR例数})}{(\text{適格例数})} \times 100\%$$

$$2) \text{ 完全例}^{*8} \text{の奏効率} = \frac{(\text{CR例数}) + (\text{PR例数})}{(\text{完全例数})} \times 100\%$$

- * 6 原発巣がある症例と原発巣が切除された再発例は区別して算出する。
- * 7 適格例とは，下記に示した条件を満たしている例。
① 原発の實質腫瘍で，組織型が判明しているもの
② 測定可能な他覚的病変のあるもの
③ 活動性の重複癌のないもの
④ 一般的状態 (Performance Status : P.S.) がGrade 0～3のもの

- ⑤ 腎機能、肝機能、骨髄機能に高度の障害のないもの
- ⑥ 重篤な合併症のないもの
- ⑦ 対象が再治療の場合は、先行治療終了後4週間以上期間があり、かつ前治療の影響が全く認められないもの。ただし、先行治療が無効の場合はこの限りではない。

* 8 完全例とは、治療開始後、中止、脱落、観測不備などがなく完全に遂行できた例。

c. 病変が複数臓器にわたる場合

- ① 各臓器ごとの効果を「a. 奏効度の表現」の規定に従い、別々に判定し記載する。
- ② 著効 (CR) : 各臓器の病変がすべてCRに該当する効果を示した場合。
- ③ 有効 (PR) : 各臓器ごとに判定された効果がすべてPRか、またはCR, PR, NCが混在するときは、CR + PRの数がNCの数と同じか、または多い場合はPRとする。
- ④ 不変 (NC) : 各臓器ごとに判定された効果がすべてNCか、またはCR, PR, NCが混在するときは、NCの数がCR + PRの数より多い場合はNCとする。
- ⑤ 進行 (PD) : 各臓器ごとに判定された効果のいずれかにPDがある場合はPDとする。

d. 手術より得られた病理組織からみた奏効度の表現

手術より十分病理組織学的に検討可能な標本が得られた場合、CRは以下のように細分する*9。

- pCR : 病理組織診にても癌病巣をまったく認めない場合。
- CRs : 病理組織診にて癌病巣の残存を認めるが、手術により病巣が完全に摘除されたと判断される場合 (PRの状態で、この条件に合致した場合もCRsと記載する)。
- CRr : 肉眼的に癌病巣を認めないが、病理組織診では癌病巣の残存を認め、かつ手術により癌病巣が完全には摘出されていないと判断される場合。

* 9 十分な手術標本を得られない場合は、cCRとのみ記載する。

② 組織学的治療効果判定基準^{*10}

腎癌に対してさまざまな治療を行った場合、抗癌剤や免疫療法剤の種類、投与量、投与方法、治療期間、放射線の質、線量、照射方法、治療期間、温熱療法の加温方法、時間、回数、動脈塞栓療法 of 塞栓物質の種類、量、回数と塞栓部位、およびこれらの最終治療から手術あるいは剖検までの期間により、癌組織、癌細胞にさまざまな変化と間質反応がみられる。これらの変化ならびに反応の程度によって、下記のように治療効果の程度を分類する。

a. 判定基準分類

Grade 0 : 無効

癌組織、癌細胞に、治療による変性、壊死などの障害をほとんど認めない場合。

Grade 1 : 軽度の効果

Grade 1-a ごく軽度の効果

癌の約1/3未満に癌細胞の変性、壊死、消失あるいは肉芽腫様病変などを認める場合。

Grade 1-b 軽度の効果

癌の1/3以上2/3未満に癌細胞の変性、壊死、消失あるいは肉芽腫様病変などを認める場合。

Grade 2 : かなりの効果

癌の約2/3以上に癌細胞の変性、壊死、消失、肉芽腫様病変ならびに線維化、硝子化、嚢胞化などを認める場合。

Grade 3 : 著効

癌のすべてに変性、壊死、消失、肉芽腫様病変ならびに線維化、硝子化、嚢胞化などを認める場合。

b. 原発病巣

原発病巣の検索と治療効果判定は、原則として取扱い規約に従って作られた腫瘍の中心を通る最大断面について行う。

c. 転移病巣

転移病巣の検索と治療効果判定は原発巣に準じて行う。

*10 腎細胞癌、組織学的効果判定基準に準ずる（日泌尿会誌83巻4号、1992）。

① 癌巣中心にみられる変性、壊死、出血、肉芽腫様病変ならびに線維化、硝子化あるいは嚢胞形成などの変化は、非治療例でもしばしばみられる。このような変化で治療効果とみなし得ないときは、癌先進部位における組織学的変化を重要視する。組織切片のみでは効果判定が困難な場合があるので、臨床

所見（治療前の画像所見など）や肉眼所見を参考にしなければならない。

癌細胞が生存し得ないとみなされる高度の変性ならびに壊死を効果判定の基準とする。癌細胞の核の膨化、濃縮、崩壊、消失など、細胞質の空胞化、好酸化、細胞膜の破綻など、また腺管状、乳頭状、あるいは胞巣状構造の破綻などは治療効果に含める。

壊死巣あるいは肉芽腫様病変にしばしばみられる泡沫状の組織球は、かつてそこに癌組織が存在していたことを示す重要な所見である。

- ② 原発病巣には手術ならびに剖検材料が含まれる。
- ③ 治療効果判定のために完全に摘出された転移病巣については、原発病巣と同様の判定を行うこととする。不完全な切除材料や部分的生検材料では効果判定は行わず、個々の材料についての組織学的所見を記載するにとどめる。

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版

| 有害事象名 | グ レード | | | | |
|-----------------|--|--|---|--------------------------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 血液/骨髄 | | | | | |
| ヘモグロビン | <LLN - 10.0 g/dL | <10.0-8.0 g/dL | <8.0-6.5 g/dL | <6.5 g/dL | 死亡 |
| 白血球 | <LLN - 3000 /mm ³ | <3000 - 2000 /mm ³ | <2000 - 1000 /mm ³ | <1000 /mm ³ | 死亡 |
| 好中球/顆粒球 | <LLN - 1500/mm ³ | <1500 - 1000/mm ³ | <1000 - 500/mm ³ | <500 /mm ³ | 死亡 |
| 血小板 | <LLN - 75,000/mm ³ | <75,000 - 50,000/mm ³ | <50,000 - 25,000/mm ³ | <25,000 /mm ³ | 死亡 |
| 代謝/臨床検査値 | | | | | |
| ビリルビン | >ULN - 1.5 × ULN | >1.5 - 3.0 × ULN | >3.0 - 10.0 × ULN | >10.0 × ULN | - |
| ALT, AST | >ULN - 2.5 × ULN | >2.5 - 5.0 × ULN | >5.0 - 20.0 × ULN | >20.0 × ULN | - |
| アルカリホスファターゼ | >ULN - 2.5 × ULN | >2.5 - 5.0 × ULN | >5.0 - 20.0 × ULN | >20.0 × ULN | - |
| クレアチニン | >ULN - 1.5 × ULN | >1.5 - 3.0 × ULN | >3.0 - 6.0 × ULN | >6.0 × ULN | 死亡 |
| タンパク尿 | 1+, または 0.15 - 1.0 g/24時間 | 2+ ~ 3+, または >1.0 - 3.5 g/24時間 | 4+, または >3.5 g/24時間 | ネフローゼ症候群 | 死亡 |
| 消化器 | | | | | |
| 悪心 | 食欲不振だが食習慣に変化なし | 経口摂取量が減少するが、有意な体重減少、脱水、栄養失調は伴わない; 静脈内補液の適応 < 24時間 | カロリーおよび水分の経口摂取不十分; ≥24時間の静脈内補液、経管栄養、またはTPNの適応 | 生命を脅かす病態 | 死亡 |
| 嘔吐 | 24時間に1回 | 24時間に2~5回; <24時間の静脈内補液の適応 | 24時間に≥6回; ≥24時間の静脈内補液、またはTPNの適応 | 生命を脅かす病態 | 死亡 |
| 便秘 | 時々または間欠的の症状; 下剤を時々使用、食事の修正、または洗腸 | 慢性的の症状と下剤の常用または洗腸の適応 | 症状のためADLに支障; 便秘のため排便の適応 | 生命を脅かす病態(例、閉塞、中毒性巨大結腸) | 死亡 |
| 下痢 | 治療前より<4回/1日の排便回数増加; 人工肛門排出が治療前に比べて軽度増加 | 治療前より4~6回/1日の排便回数増加; <24時間の静脈内補液の適応; 人工肛門排出が治療前に比べて中等度増加; ADLに支障なし | 治療前より≥7回/1日の排便回数増加; 失禁あり; ≥24時間の静脈内補液の適応; 人工肛門排出が治療前に比べて重度の増加; ADLに支障あり | 生命を脅かす病態(例、血流動態虚脱) | 死亡 |
| 粘膜炎/口内炎 | 粘膜の紅斑 | パッチ状の潰瘍形成または偽膜形成 | 融合性の潰瘍形成または偽膜形成; 小さい創傷からの出血 | 組織潰瘍; 多量の自然出血; 生命を脅かす病態 | 死亡 |
| 出血 | | | | | |
| 消化管出血 | 軽度、(鉄剤以外の)医療処置の適応なし | 症状あり、医療処置または小規模な焼灼術の適応 | 輸血、インターベンション・ラジオロジー、内視鏡、または手術による医療処置の適応; 放射線療法(すなわち出血部位の止血) | 生命を脅かす病態。大規模な緊急手術の適応 | 死亡 |
| 泌尿生殖器出血 | 軽微または顕微鏡的出血; 医療処置の適応なし | 著しい出血。医療処置、または尿路洗浄の適応 | 輸血、インターベンション・ラジオロジー、内視鏡、または手術による医療処置の適応; 放射線療法(すなわち出血部位の止血) | 生命を脅かす病態; 大規模な医療処置の適応 | 死亡 |
| 肺/上気道 | | | | | |
| 呼吸困難(息切れ) | 労作時呼吸困難があるが、階段の一続きを止まらずに上ることが可能 | 労作時呼吸困難があり、階段の一続きを止まらずに上ることは不可能だが、止まらずに1街ブロック(0.1km)歩行可能 | 呼吸困難あり、ADLに支障 | 安静時に呼吸困難; 挿管/人工呼吸器の適応 | 死亡 |
| 全身症状 | | | | | |
| 発熱 | 38.0 - 39.0°C | >39.0 - 40.0°C | >40.0°C ≤24時間 | >40.0°C >24時間 | 死亡 |

LLN: 施設基準値下限 ULN: 施設基準値上限 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版より抜粋引用)

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版

| 有害事象名 | グ レ ード | | | | |
|-----------------|---|-------------------------------------|---|---|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| アレルギー/免疫 | | | | | |
| アレルギー反応 / 過敏症 | 一過性の潮紅または発疹; <38°Cの薬剤熱 | 発疹; 潮紅; 蕁麻疹; 呼吸 困難、≥38°Cの薬剤熱 | 蕁麻疹を伴うまたは伴わな い症状のある気管支けいれ ん; 非経口的治療の適応; アレルギーによる浮腫/血 管性浮腫; 血圧低下 | アナフィラキシー | 死亡 |
| 感染 | | | | | |
| 感染—その他 | 軽症 | 中等症 | 重症 | 生命を脅かす; 活動不能/動作不能 | 死亡 |
| 不整脈/心臓一般 | | | | | |
| 伝導異常/房室ブロック | 無症状、医療処置の適応な し | 緊急ではないが医療処置の 適応 | 薬物ではコントロール不十 分、または機器にてコントロ ール(例、ペースメーカー) | 生命を脅かす病態(例、 CHF、低血圧、失神、ショッ クを伴う不整脈) | 死亡 |
| 左心室拡張機能障害 | 無症状の拡張期所見; 治療 適応なし | 無症状、治療の適応あり | 症状を有するうつ血性心不 全、治療に反応 | 難治性のうつ血性心不全、 コントロール不良; 左室補助 装置、または心臓移植の適 応 | 死亡 |
| 左心室収縮機能障害 | 無症状、安静時駆出率(EF) <60-50%; 局所心筋短縮率 (SF)<30-24% | 無症状、安静時、 EF<50-40%; SF<24-15% | 症状を有するうつ血性心不 全。治療に反応; EF<40-20% SF<15% | 難治性またはコントロール 不良のうつ血性心不全; EF<20%; 左室補助装置、 左室縮小手術、または心臓移 植の適応 | 死亡 |
| 心嚢液(非悪性) | 無症状の滲出液 | — | 生理機能的影響を伴う滲出 液 | 生命を脅かす病態(例、タン ポナーデ); 緊急処置の適 応 | 死亡 |
| 心外膜炎 | 無症状、心電図、または身 体診察(摩擦音)で心膜炎 の所見 | 症状を有する心膜炎(例、 胸痛) | 生理機能的影響を伴う心膜 炎(例、心膜狭窄) | 生命を脅かす病態; 緊急処 置の適応 | 死亡 |
| その他 | | | | | |
| 傾眠/意識レベル低下 | — | 傾眠または鎮静は機能に影 響を及ぼすが、ADLに支障 なし | 鈍麻または昏迷; 覚醒困難 ; ADLに支障あり | 昏睡 | 死亡 |
| 脱毛 | 薄毛、またはパッチ状脱毛 | 完全な脱毛 | — | — | — |

LLN: 施設基準値下限 ULN: 施設基準値上限 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版より抜粋引用)

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：