

遺伝子治療臨床研究実施計画の申請について

(札幌医科大学附属病院)

- 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
- 遺伝子治療臨床研究のための説明と同意P12
(資料8 患者さんへ(説明と同意書))
- 厚生科学審議会科学技術部会
末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿P28
(札幌医科大学附属病院の遺伝子治療実施計画関係)

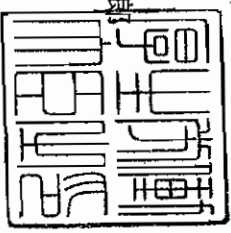
(参考資料)

- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧.....P29
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ.....P30
- 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).....P31

厚生労働省発科第0221001号
平成18年2月21日

厚生科学審議会会長
久道茂殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



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。

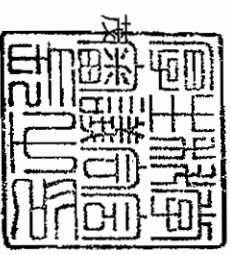
記

平成17年10月28日に札幌医科大学附属病院院長から提出された「血管内皮増殖因子（VEGF）・アンジオポエチン（Ang1）遺伝子プラスミドを併用した末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ピュルガ―病）の治療のための遺伝子治療臨床研究」計画

厚 科 審 第 1. 0 号
平成 1 8 年 2 月 2 1 日

科学技術部会部長
矢 崎 義 雄 殿

厚生科学審議会会長
久 道




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 1 8 年 2 月 2 1 日付け厚生労働省発科第 0221001 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17年10月28日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	〒060-8556 北海道札幌市中央区南1条西16丁目
	名 称	札幌医科大学附属病院 電話番号：011(611)2111 FAX：011(621)8059
代 表 者 役職名・氏名	病院長 島本 和明 	

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
血管内皮増殖因子(VEGF)・アンジオポエチン(Ang1)遺伝子プラスミドを併用した末梢性血管疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・ピュルガー病)の治療のための遺伝子治療臨床研究	札幌医科大学医学部 外科学第二講座助教授 森川 雅之

遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

平成17年10月28日 申請

研究の名称	血管内皮増殖因子 (VEGF) ・ アンジオポエチン (Ang1) 遺伝子プラスミドを併用した末梢性血管疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病) の治療のための遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	厚生労働大臣より差し支えない旨回答された日から3年間とする。

総括責任者	所属部局の所在地	北海道札幌市中央区南1条西16丁目		
	所属機関・部局・職名	札幌医科大学医学部外科学第二講座助教授		
	氏名	森川 雅之		
実施の場所	所在地	北海道札幌市中央区南1条西16丁目		
	名称	札幌医科大学附属病院		
	連絡先	011-611-2111		
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職名	役割	
審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	<p>※別紙「総括責任者以外の研究者一覧」のとおり</p> <p>末梢性血管疾患 (慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病) は臨床頻回に遭遇する疾患であるが、既存の治療で症状の改善が得られない場合には四肢の切断を余儀なくされることもある重症な疾患で、生命を脅かす難治性疾患にあたる。当大学外科学第二講座より申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画は、このような患者の治療に効果が期待でき、そのため本委員会では倫理的妥当性、安全性、治療効果の可能性を中心に、提出された研究計画を広い角度から検討した。平成14年9月から平成15年2月までの間に委員会を3回開催し、上記の点に関する検討を行った。なお、委員会の開催に当たっては、毎回欠席者からもあらかじめ書面により意見の提出を求めた。3回の委員会において、DNAの保管、被験者の選定及び除外症例、インフォームド・コンセント、効果判定基準などに関して各委員の意見交換が行われ、研究計画書の一部修正が行わ</p>			

れた。その結果、本研究は、重症な末梢性血管疾患の治療の現況を考えると、その実施に倫理的妥当性があり、実施に際しての安全性、学内外の十分な支援体制も整えられていると判断し、この研究計画の実施が適当であると判断した。その後、総括責任者において研究実施計画書をGCPに準拠したものに作成し直したため、平成17年2月に委員会を開催し、新たな研究実施計画書について再審査を行った。修正箇所は研究の管理業務に関するものが中心であり、研究の内容に関わる事柄（被験者の選定、治療方法、安全性の確認など）に関する修正はなかったため、迅速審査により委員会承認とした。

さらに、当初、本研究の実施責任者であった外科学第二講座安倍教授が平成17年3月に退職、同月に当院において個人情報保護法の施行を受けて「個人情報保護に関するガイドライン」が制定されたこと等により、再度、実施計画書の一部について修正が加えられ、最終的に平成17年10月に書面審査により全委員が本研究計画を承認した。

審査委員会の長の職名	氏名
泌尿器科学講座教授	塚本 泰司



研究の区分	遺伝子治療臨床研究
研究の目的	<p>末梢性血管疾患である閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans、以下ASOと略す)・ピュルガ―病は比較的頻度の高い疾患であり、血管疾患の中では、一般の外來臨床診療において最も頻繁に遭遇するものである。既存の薬物治療および外科治療(外科的血行再建術あるいは経皮的血管形成術)での症状改善が得られない重症のASO・ピュルガ―病の患者に関しては、潰瘍壊死の進行に対処するために四肢の切断手術を施行せざるを得ない危険性が高く、肢切断に至った患者の予後は一般に不良であり、より効果的な新しい治療法の一歩も早い開発が強く望まれている。</p> <p>本遺伝子治療臨床研究では、代替療法のないASO・ピュルガ―病の患者を対象に血管新生因子であるヒト血管内皮増殖因子(以下hVEGFと略す)とヒトアンジオポエチン1(以下hAng1と略す)との遺伝子プラスミド(以下プラスミドと略す)の筋肉内注射を行い、本治療法の安全性と有効性を検討する。従って、本臨床研究は臨床試験の第I/II相に位置する。</p>

	<p>本臨床研究の第一目的は、VEGF と Ang1 プラスミドの筋肉内投与の安全性及び治療効果の検討である。また、付随した目的として、VEGF と Ang1 プラスミドによる遺伝子治療を受けた患者の側副血行路形成の評価を行う。</p>
<p>対象疾患及びその選定理由</p>	<p>安静時疼痛、虚血性皮膚潰瘍を有する重症の ASO・ピュルガー病で、血行再建術の適応が無く、内科的薬物治療により改善が見られず、将来下肢切断が予想される患者を対象とする。</p> <p>このような代替治療のない重症虚血肢を有する患者では、安静時疼痛や虚血性潰瘍は自然緩解することは少なく進行性である。このような患者では患肢の肢切断に至ることが多く、肢切断患者の予後は一般的に不良で約 40%の患者は最初の下腿切断の 2 年以内にその合併症などにより死亡する。閉塞性動脈硬化症患者では安静時疼痛を示す患者は約 10%、虚血性潰瘍で 12%であり、ピュルガー病では安静時疼痛を示す割合は約 16%、虚血性潰瘍で 35-46%である。外科的なバイパス術やカテーテルによる治療が下肢血流確保のために用いられるが、閉塞部位や程度が重症すぎるため疼痛の解除や潰瘍の改善は望めないことが多い。現状では、これらの患者に対する有効な治療法は知られていない。</p> <p>以上のような理由から、本遺伝子治療臨床研究で対象となる適切な治療法がない安静時疼痛及び難治性虚血性潰瘍をもつ患者は、文部科学省及び厚生労働省の定める遺伝子治療臨床研究の対象疾患である「生命を脅かす難治性疾患」に該当すると考えられる。札幌市圏内だけで年間 20 人以上の患者が、代替治療のないために下肢切断を余儀なくされている。</p> <p>Isner らは VEGF 遺伝子の筋肉内への投与を 100 人以上の患者に対して行い、VEGF そのもの持つ血管透過性亢進による浮腫が副作用として認められているものの、比較的良好的な治療成績を報告している。当研究グループではこれまでの動物実験の結果から、Ang1 プラスミドと VEGF プラスミドを併用することで、VEGF プラスミド単独投与時における浮腫の副作用が軽減され、高い血管新生効果がえられることを見いだししており、この併用療法は新しい治療法として十分に期待できるものと考えられる。</p> <p>以上より、本臨床研究による治療効果は現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分に予測され、文部科学省及び厚生労働省告示にある「治療効果は現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分に予測される」（第 2 章）という条件に適合している。</p>

<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>本臨床研究で用いられる遺伝子は、hang1 ないし hVEGF 遺伝子を挿入されたサイトメガロウイルスのエンハンサーとニクトリクのベータタクチンプロモーターに連結したプラスミド DNA (pCA1) である。このプロモーター・エンハンサーは、多くの細胞で安定に発現することが知られている。また、hang1 ないし hVEGF 遺伝子の下流には、ウサギのベータグロブリンの polyadenylation 配列があるが、SV40 origin of replication (SV40 ori) は存在しない。</p> <p>遺伝子導入はプラスミド DNA 遺伝子の筋肉内投与による。プラスミド筋肉内投与による導入遺伝子の発現については、他の多くの報告でその有効性が明らかにされている。我々は、ラットを用いてβ-ガラクトシダーゼ遺伝子をレポーター遺伝子としたプラスミド DNA の筋肉内導入を行い、その酵素活性測定から導入遺伝子の発現について確認した。さらに、ウサギ下肢虚血モデルを用いて、hang1 と hVEGF プラスミド DNA の筋肉内導入が、浮腫の副作用も少なく、側副血行の誘導効果も優れていることを見出している。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>同様の血管新生因子を用いた遺伝子治療臨床研究として、先に述べた VEGF プラスミド導入による臨床研究が既に実施されているが、浮腫など軽微な副作用の報告があるのみである。また、他のプラスミド DNA を用いた臨床研究においても、アナフィラキシーやがん誘発などの顕著な副作用は報告されていない。</p> <p>他の安全性に関わる問題として、1) プラスミド導入による危険性 (プラスミド DNA そのものは殆ど無害であり、動物実験及びヒト臨床試験でその安全性は十分検討されているが、正常な細胞が DNA の導入によりがん化する可能性は完全には否定できない)、2) VEGF と Ang1 によるがん促進、血管腫及び糖尿病性網膜症悪化の危険性 (がん及び網膜症には血管新生が関連しており、血流を増やすことにより促進する可能性がある)、などが想定される。</p> <p>我々は、本遺伝子治療臨床研究のための安全性の評価として、GLP に準拠した施設、(株) 新薬開発研究所に委託してラットにおける単回筋肉内投与毒性試験、ラットにおける1カ月間反復筋肉内2回投与毒性試験及び最終投与後1カ月と3カ月での回復試験を施行し、hang1 と hVEGF プラスミド DNA (pCA1) の単独あるいは併用投与における安全性を確認した。</p>

	<p>プラスミド導入による危険性を低減するために、Ang1 および VEGF プラスミドは共同申請者である名古屋大学の水野正明・吉田純のヒト臨床研究においてプラスミド作製を行ったのと同じ施設と方法で、アメリカ FDA 及びヨーロッパ各国の基準に合致した GMP 対応レベルで精製され、プラスミド DNA の安全性モニターは名古屋大学におけるモニター基準に則して実施される。すなわち、プラスミドは、バクテリア・真菌・マイコプラズマなどの混入をなくするために、無菌実験室で精製し、無菌の容器を全ての段階において用いる。これらの混入や毒性試験は、米国 FDA の基準に基づき実施される。また、純度試験、エンドトキシン試験、無菌試験、遺伝子の配列の確認についても実施される。さらに、プラスミドの配列変化が起こりうることを考慮に入れ、本臨床研究ではプラスミド DNA のバッチごとに Ang1 ならびに VEGF 遺伝子の配列を本学分子医学研究部門において再確認する。</p> <p>がん促進及び糖尿病性網膜症悪化の危険性を低減させるため、循環血中での Ang1 および VEGF の増加を避ける「ウイルスベクターを用いたプラスミド DNA のみを導入する方法」を用いる。さらに、当該遺伝子の血管新生作用により発見できないような微小がんを促進する可能性や網膜症を悪化させる可能性があり、これらの危険性を有する患者（悪性腫瘍を合併している患者や可能性のある患者あるいは既往に悪性腫瘍を持つ患者、重症の網膜症患者）は本臨床研究に含まない。</p>
<p>遺伝子治療臨床研究の実施が可能である と判断する理由</p>	<p>前述したタフツ大学 Isner らによる VEGF 遺伝子を用いた末梢性血管疾患の遺伝子治療臨床研究では、比較的良好な成績が報告されている。既に、100 人以上の患者の治療が終了しており、比較的良好な成績が報告され、一方で予期できない副作用は認められていない。また、我々の前臨床試験の結果から、Ang1 と VEGF を併用した場合の血管新生作用は、VEGF 単独以上に強力であり、効果も期待できると考えている。</p> <p>実施施設である札幌医科大学および附属病院は、基礎部門から臨床部門に至る分子生物学あるいは遺伝子治療に関する知識と経験を有する多くのスタッフと遺伝子治療室をはじめとした遺伝子治療の実施に十分な設備を有しており、本遺伝子治療臨床研究に対する研究及び支援体制が整っている。さらに、学外共同研究者の各々の専門分野における経験と知識により本臨床研究が十分にサポートされるものと判断する。</p>

本遺伝子治療臨床研究では、安静時疼痛または虚血性皮膚潰瘍を有する Fontaine 分類 III 度または IV 度に相当する患者で、血行再建術の適応が無く、最低 4 週間の内科的薬物治療により改善が見られず、将来下肢切断が予想される患者 10 名を対象とする。対象患者の認定は、札幌医科大学付属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会・札幌医科大学付属病院遺伝子治療臨床研究適応・評価小委員会 (以下「小委員会」という) によって最終的に判定され、申請者が遺伝子治療臨床研究を開始する。

遺伝子導入は、タフツ大学における試験に準拠し、プラスミドのみの罹患肢筋肉内導入により行う。ダイスホシリソングと注射針を用いて、hang1 ないし hVEGF プラスミド DNA を、症例に応じて選択した 4 カ所の筋肉へ注入する。下肢の循環不全を示す患者では、全体をカバー出来るようにプラスミドを膝上部 2 カ所と膝下部 2 カ所に注射する。より遠位の閉塞を示す患者では、膝下の下肢筋肉に 4 カ所注射する。第一ステージでは、2mg の hang1 プラスミド投与を下肢筋肉の 4 カ所に行い、5 日後 2mg の hVEGF プラスミドを下肢筋肉の 4 カ所に注入する。さらに、第 1 回の hang1 投与の 5 週間後に 2 回目の hang1 プラスミド 2mg を下肢筋肉の 4 カ所に注入し、さらに 5 日後に 2mg の hVEGF プラスミドを下肢筋肉の 4 カ所に注入する。第一ステージの全症例が最初の hang1 遺伝子導入から少なくとも 3 ヶ月を経過して、小委員会が安全性に問題がないと判断した場合、第二ステージに進む。第二ステージでは、第一ステージで効果が確認された用量 (各 2mg) から開始するが、第一ステージでの効果が明白でないときは、各プラスミド DNA を 4mg に増量して、5 症例で実施する。すなわち、4mg の hang1 プラスミド投与を下肢筋肉 4 カ所に行い、5 日後 4mg の hVEGF プラスミドを下肢筋肉の 4 カ所に注入する。さらに、第 1 回の hang1 投与の 5 週間後に 2 回目の hang1 プラスミド 4mg を下肢筋肉の 4 カ所に注入し、さらに 5 日後に 4mg の hVEGF プラスミドを下肢筋肉の 4 カ所に注入する。

治療遺伝子投与開始後は症例の観察・検査を行い効果判定のための評価を行う。各症例について、Ang1 投与開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、開始後 1 年の観察期間終了の時点で効果判定に必要な評価結果を小委員会に提出する。また、1 年の観察期間終了の時点を超えた後も可能な限り長期の経過観察を行い、その診療記録を保存する。研究実施期間は、厚生労働省から差し支えない旨回答された日から 3 年間とする。

<p>被験者の同意及び個人情報保護について</p>	<p>被験者は本遺伝子治療臨床研究について十分な説明を受け、その内容と期待される治療効果及び危険性を十分に理解し、自主的に同意した上で、同意書に署名するものとする。なお、被験者はその申し出により同意を撤回し、本遺伝子治療臨床研究を中止することができる。</p> <p>また、本研究に関わる個人情報、札幌医科大学附属病院「個人情報保護に関するガイドライン」に従って、適切に管理保存される。なお、厚生労働省の担当官及び審査委員会委員等の求めに応じ本研究の記録を提示すること、本学遺伝子治療臨床研究審査委員会委員、臨床研究審査委員会委員、モニターおよび第三者機関の監査担当者等が本研究の記録を閲覧することがあるが、法律上あるいは契約上の守秘義務により個人情報は守られる。</p>
<p>備考</p>	<p>本研究については、平成 14 年 7 月 23 日に札幌医科大学医学部附属病院長に申請を行い、平成 14 年 9 月 2 日より平成 15 年 2 月 24 日まで札幌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で審議を行い、その科学的及び倫理的妥当性について了承されている。</p> <p>その後 GCP に準拠した実施計画書への改訂に伴い、平成 16 年 9 月 21 日に札幌医科大学附属病院長に再度申請を行った。平成 17 年 2 月 7 日の札幌医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議を行い同日承認された。</p> <p>さらに、本研究の実施責任者であった外科学第二講座安倍教授が平成 17 年 3 月に退職、同月に当院において個人情報保護法の施行を受けて「個人情報保護に関するガイドライン」が制定されたこと等により、再度、実施計画書の一部について修正が加えられ、最終的に、平成 17 年 10 月に書面審査により本研究計画が承認された。</p>

別紙 「総括責任者以外の研究者一覧」

	所 属	職 割
	役	
島本和明	札幌医科大学医学部 内科学第二講座	教授
	○副総括責任者として総括責任者の補佐 ○循環器内科から見た適応患者の選定 ○患者への説明 ○循環器内科的診療の指導	
土橋和文	札幌医科大学医学部 内科学第二講座	講師
	○循環器内科的診療 ○患者への説明 ○血管病変の診断と判定	
	札幌医科大学医学部 外科学第二講座	助教授
森川雅之	名古屋大学大学院医学研究科細胞情報医学専攻脳神経病態制御学分野・非常勤講師	
	○プラスミドベクターの作製	
	○患者への説明 ○研究計画の遂行 ○血管外科的診療	
	○血管病変の画像診断と判定 ○遺伝子導入ベクター投与と術前、術中、術後管理	
新津洋司郎	札幌医科大学医学部 内科学第四講座	教授
	○内科から見た適応患者の選定 ○内科的診療の指導	
山下敏彦	札幌医科大学医学部 整形外科	教授
	○整形外科から見た適応患者の選定 ○整形外科的診療の指導	
和田卓郎	札幌医科大学医学部 整形外科学	助教授
	○整形外科から見た適応患者の選定 ○整形外科的診療	
小船雅義	札幌医科大学医学部 内科学第四講座	助手
	○内科的診療	
濱田洋文	札幌医科大学医学部 分子医学研究部門	教授
	名古屋大学大学院医学研究科細胞情報医学専攻脳神経病態制御学分野・非常勤講師	
	○遺伝子治療臨床研究のための基礎となる実験データの提供	
	○プラスミドベクターの作製 ○遺伝子導入ベクター投与	
加藤和則	札幌医科大学医学部 分子医学研究部門	助教授
	○ベクターの生物活性評価 ○遺伝子治療臨床研究のための基礎となる実験データの提供 ○塩基配列の確認および保存管理	
吉田純	名古屋大学大学院医学研究科 脳神経外科学	教授
	○プラスミドベクターの作製、品質管理、ならびに安全性検査の指導	
水野正明	名古屋大学大学院医学研究科 遺伝子治療学	助教授
	○プラスミドベクターの作製、品質管理と安全性検査	
砂村真琴	東北大学医学部 外科学第一講座	講師
	○ベクターの生物活性評価	
宮田哲郎	東京大学 血管外科	講師
	○ベクターの生物活性評価	
山下直秀	東京大学医科学研究所 プロジェクト診療部	教授
	○臨床研究全般への助言	

患者さんへ（説明と同意書）（資料8）

患者さんへ

この説明書はアンジオポエチン(Ang1)および血管内皮増殖因子(VEGF)とよばれるタンパクを作る遺伝子の臨床研究について説明したものです。内容についてわからないこと、聞きたいことなどがありましたら、臨床研究を担当する医師に遠慮なくご質問下さい。

この遺伝子治療臨床研究の説明を担当医師からうけた上で、あなたの自由な意思で、この臨床研究に参加するかどうかを決めて下さい。また、臨床研究を始めた後でも、いつでも自由に取りやめることができます。なお、臨床研究参加を断ったために気まずくなったり、治療が受けられなくなるなどの不利益を受けることもありません。私達は現在行われている最善の治療を行います。また本研究実施中に新たな情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

この臨床研究の目的や方法、遺伝子の性質、予想される効果や副作用などについての説明をお聞きになり、十分に理解した上で参加についてご検討ください。参加しても良いと判断された場合には、この同意書の最後のページに記名・捺印または署名してください。

1. 遺伝子治療について

遺伝子（注1）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あるい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。ここで、直接的投与というのは、健康なヒトに由来する遺伝子をベクター（注2）と呼ばれる“運び屋”を用いて筋肉や静脈注射等により患者さんの体内に投与する方法です。間接的投与というのは、患者さんの体からリンパ球や“がん”細胞を取り出し、この中にベクターを用いて、健康なヒト由来の遺伝子を導入した後患者さんに投与する方法です。なお、今回あなたがお受けになる治療は直接的投与になります。

注1） 遺伝子とは

細胞の核の中にある DNA という化学物質が遺伝子の本態です。ヒトの細胞には数万の遺伝子があると言われております。遺伝子である DNA は RNA の形となつてからタンパク質となり細胞に働きます。今回の遺伝子治療で用

いるのはアンジオポエチン (Ang1) および血管内皮増殖因子 (VEGF) とよばれるタンパクを作る遺伝子です。

注2) ベクターとは

遺伝子を細胞内に入れるにはベクターと呼ばれる“運び屋”が必要です。ベクターは細胞へ遺伝子を運ぶ働きをしますが、今回はプラスミドというベクターの中に Ang1 あるいは VEGF 遺伝子を組み込んで、あなたの筋肉に注射します。

2. 遺伝子治療臨床研究の目的

本臨床研究の目的は、血管がふさがったため血流が乏しくなった下肢に遺伝子治療で新しく血管を作ることが出来るかどうかを検討し、新しくできた血管によって血流が改善し、安静時に感じる痛みがなくなったり、足に出来た潰瘍が治るかどうかを検討することです。

通常血管を拡張する方法 (血管拡張術) や静脈や人工血管を使った手術により血流を増やし、安静時に感じる痛みをなくしたり、足にできた潰瘍を治しますが、あなたの足はこのような方法を受けることができないほど重症です。また、血管を拡張したり血小板の凝集を防ぐ薬はありますが、あなたの症状は改善されませんでした。更に、現在安静時に感じる痛みをなくしたり、足に出来た潰瘍を治すことのできる薬もありません。従って、将来あなたの足は切断せざるをえなくなる可能性があります。また効果は確立されてはいませんが、遺伝子治療という新しい治療法があなたのような血管がふさがり血流が乏しくなったために安静時の痛みや潰瘍をもつ患者さんの治療法として有効であるかを検討しています。この治療法は多くの動物実験で効果が検討されており、新しくできた血管によりあなたのような患者さんの症状を改善したとの報告があります。従って、私たちは、もしあなたの同意が得られるならば、あなたの筋肉内に注射し、新しい血管を作り、足の痛みや潰瘍を治すことができなにかを検討したいと思います。

VEGF は色々な条件で新しい血管を作ることができると知られているタンパクで、数多くの臨床研究において新しい血管を作り、あなたのような症状を改善することがわかっています。私たちのウサギの実験では VEGF 遺伝子プラスミドの投与に加え、Ang1 遺伝子プラスミドの前投与するとさらに良好な血管新生効果とこの遺伝子治療の副作用である浮腫の軽減が見られました。また、Ang 1 には糖尿病性網膜症を抑制したり VEGF が血液凝固を促進してしまうのを抑える働きを持っていますので、今回は VEGF に加え Ang 1 を併用することといたしました。

3. 遺伝子治療を選択した理由

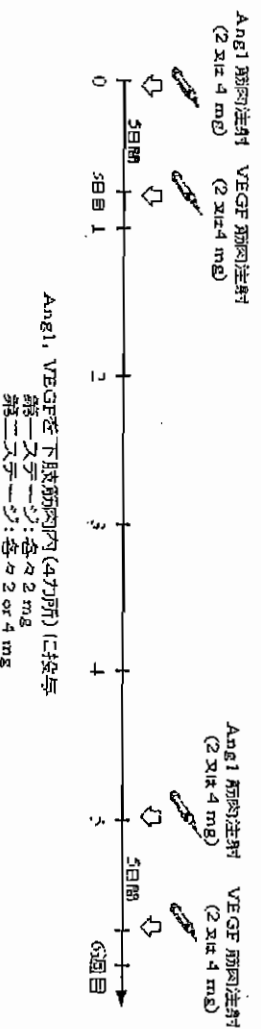
組み換え型 Ang1 や VEGF タンパクの投与も効果を示すことが期待されませんが、Ang1 や VEGF の組み換え型タンパクによる製剤は現在入手不可能です。また、遺伝子治療には以下に述べる優れた点があるからです。

血管新生の効果を維持するためには、ある程度の期間、血管新生を期待する部位で Ang1 や VEGF のタンパク濃度を高く維持することが必要です。一方で副作用を避けるために血液中の濃度を低く抑えることが望まれます。組み換え型 Ang1 ないし VEGF タンパクの全身投与よりも局所への遺伝子投与の方が安全な量で投与部位での濃度が高く維持されるため、安全性と治療効果の優れた方法と考えられます。

4. 遺伝子治療臨床研究の実施方法

本臨床研究ではこれまでの内服薬治療を継続した状態で、あなたの足の筋肉の4カ所に2種類の遺伝子（プラスミドDNA）を注射するもので、筋肉の中で遺伝子はタンパク（Ang1 および VEGF）を作ります。臨床研究の進め方については図を参照ください。同じ対象疾患に対して、既に VEGF 遺伝子で遺伝子治療を行っている米国の Isner らの臨床研究、また、大阪大学における HGF 遺伝子による遺伝子治療の臨床研究において1カ月間隔で2回投与とし現在までのところ重大な副作用は報告されていないこと、ラットでの安全性研究において、プラスミドDNA 合計含量として 1mg/kg とした VEGF, Ang1 併用した1カ月間隔2回投与毒性研究、1カ月、3カ月回復性研究において投与局所において軽い炎症が見られましたがそれ以外には異常が認められなかったことから、本臨床研究でも Ang1 と VEGF 遺伝子を1カ月間隔で2回投与としました。

図1. Ang1, VEGFの投与スケジュール



しかし、Ang1 と VEGF による方法はまだヒトで試されたことのない研究的なものであり、安全性は保証されておらず、成功する保証もありません。あなたは、本臨床研究中、気づいたことは何でも報告してください。また、医師の了解なしに薬局で購入できる薬を含むどんな薬も勝手に使用しないでください。また、遺伝子治療が予期できない影響を子供に与えることがあり得るために、男性の場合は、遺伝子治療開始から最終の遺伝子投与後少なくとも 12 ヶ月の期間にわたって避妊を行う必要があります。またこの期間が経過した後もできるだけ長期間にわたって避妊を行うことをお勧めいたします。女性の場合は閉経後または子宮摘出手術等を受けて妊娠の可能性のない方のみとなっております。

本臨床研究では 10 人の患者さんに参加していただく予定ですが、あなたが参加する期間は 12 ヶ月であり、続けて現在の医師の診察を受けることができます。しかし説明された各種の検査などを受ける期間は 12 ヶ月に限定されています。表でお示しましたスケジュールで診察・検査が行われますが、種々の検査はあなたの病気の状態やこの遺伝子の効果や安全性を調べるうえで必要な検査ですので、研究を担当する医師の指示に従って診察・検査を受けて下さい。

5. 遺伝子治療臨床研究の効果

Ang1 と VEGF は薬として認可されておらず、VEGF について現在臨床研究の段階ですが Ang1 についてはヒトの治療に用いられていません。あなたの場合下肢切断が必要になるかもしれないませんが、遺伝子治療により下肢切断が避けられるかどうかの保証はなく、本研究に参加することにより直接利益を得ることはないかもしれません。しかし、保証はされませんが、Ang1 と VEGF による遺伝子治療はあなたの足の潰瘍を治し、痛みをなくすかもしれません。欧米では今回使用する遺伝子の併用とは違いますが、VEGF 単独で治療効果が期待できることが明らかにされています。動物実験では、Ang1 と VEGF の併用は VEGF より強い治療効果を持つことが示されています。VEGF を単独で用いた遺伝子治療臨床研究は欧米では既に 150 人以上の患者さんに試みられておりますが、75%程度の患者さんに何らかの臨床効果（潰瘍、疼痛、血行などの改善）が得られております。一方、副作用については浮腫、血管腫などが報告されています。また、VEGF による虚血性心疾患に対する遺伝子治療も既に 100 人以上の患者さんに試みられており、治療効果が期待されるとの報告があります。

報告者	掲載雑誌	通信子	疾患	患者数	施設	用量・用法	ベクター	副作用	臨床効果
Isner JM	Lancet 1996, 348:370	phVEGF 165	ASO	1	Tufts 大学	2mg・1回	プラスミド DNA, 動脈血管壁	下肢浮腫, 血管腫	血行改善 (血管造影)
Isner JM	Adv Drug Deliv Rev 1998, 30:185	phVEGF 165	ASO	8 (上記の患者を含む)	Tufts 大学	1-2 mg・1回	プラスミド DNA, 動脈血管壁	下肢浮腫	潰瘍改善 (5/8, 63%) 血行改善 (血管造影 1/8, 13%, MRA 4/8, 50%)
Baumgartner I	Circulation 1998, 97: 1114	phVEGF 165	ASO	9 (10 肢)	Tufts 大学	2 mg・4週毎 2回	プラスミド DNA, 筋肉内注射	下肢浮腫 (6/10)	潰瘍改善 (4/7, 57%), 疼痛改善 (3/3, 100%), 血行改善 (血管造影 7/10, 70%, MRA 8/10, 80%)
Isner JM	J Vasc Surg 1998, 28: 964	phVEGF 165	TAO	6 (7 肢)	Tufts 大学	2mg・4週毎 2回	プラスミド DNA, 筋肉内注射	下肢浮腫 (3/7)	潰瘍改善 (3/5, 60%), 疼痛改善 (2/2, 100%), 血行改善 (血管造影 7/7, 100%, MRA 7/7, 100%)
Kalka C	Circ Res 2000, 86:1198	phVEGF 165	CLI	20	Tufts 大学	4mg・1回	プラスミド DNA, 筋肉内注射		内皮前駆細胞が約 2 倍に増加
Baumgartner I	Ann Intern Med 2000, 132: 880	phVEGF 165	ASO (CLI 62, IC 28)	90	Tufts 大学	0.1-4mg・投与回数不明	プラスミド DNA, 動脈血管壁 (40), 筋肉内注射 (50)	下肢浮腫 (31/90, 34%)	臨床効果 (ABI, 血行, 潰瘍, 疼痛の改善) (43/57 CLI, 75%) 浮腫は利尿薬にて改善する
Simovic D	Arch Neurol 2001, 58: 761	phVEGF 165	CLI	29	Tufts 大学	3-9 mg・4週毎 2-3回	プラスミド DNA, 筋肉内注射		6 カ月後の虚血性神経障害の改善 (糖尿病患者では 4/6): 神経症状 12/19(63%), 神経学的検査 9/19(47%), 電気生理検査 10/19(53%)
Rajagopalan S	Circulation 2001, 104: 753	AdvEGF 121.10	ASO	5	Michigan 大学	4x10 ⁸ -10 ¹⁰ PU・1回	プラスミド DNA, 筋肉内注射	局所浮腫, 発疹	血管内皮機能の改善
Rajagopalan S	Am J Cardiol 2002, 90: 512	AdvEGF 121.10	IC, CLI	15 (対照 3)	Michigan 大学	4x10 ⁸ -10 ¹⁰ PU・1回	プラスミド DNA, 筋肉内注射	局所浮腫, 発疹	ABI, 歩行時間の改善傾向
Mäkinen K (第二相)	Mol Ther 2002, 6: 127	AdvEGF 165 phVEGF 165	IC, CLI	19, 17 (対照 18)	Kuopio 大学	2x10 ¹⁰ PU, 2 mg・1回	プラスミド DNA, 動脈内注射	抗 Ad 抗体 (61%), 発熱 (6-18%)	有意な血管新生 (DSA) ABI, 症状, 再狭窄率は改善するが有意差なし
Shyu K-G	Am J Med 2003, 114: 85	phVEGF 165	CLI	24	Shin Kong Ho-Su 記念病院	0.4-2mg・4週毎 2回	プラスミド DNA, 筋肉内注射	一過性浮腫 (25%)	血行改善 (ABI改善, MRA 79%), 潰瘍改善 (75%), 疼痛改善 (83%)
Mohler ER 3rd	Vasc Med 2003, 8: 9	AdvEGF 121.10	CLI	13 (対照 2)	Pennsylvania 大学他	4x10 ⁸ -10 ¹⁰ PU・1回	プラスミド DNA, 筋肉内注射	一過性浮腫 (1/13)	バイパス手術 9/13, 肢切断 9/13, ABI改善 2/13
Rajagopalan S (RAVE, 第二相)	Circulation 2003, 108: 1933	AdvEGF 121.10	IC	72 (対照 33)	Michigan, Pennsylvania 大学他	4x10 ⁹ -10 ¹⁰ PU・1回	プラスミド DNA, 筋肉内注射	下肢浮腫 (24%)	歩行時間, ABI, 症状とも有意な改善なし
Morishita R	Hypertensi on 2004, 44: 203	PHGF	CLI	6 (ASO 3, TAO 3)	大阪大学	2mg・4週毎 2回	プラスミド DNA, 筋肉内注射		ABI改善 5/6, 血管造影改善, 疼痛改善 5/6, 潰瘍改善 4/4
牧野寛史	日本臨床 2005, 63: 491	PHGF	CLI, IC	22 (ASO 14, TAO 8)	大阪大学	2mg・4週毎 2回	プラスミド DNA, 筋肉内注射		ABI改善 11/17(65%), 疼痛改善 8/13(62%), 潰瘍改善 7/11(64%)

ASO: 閉塞性動脈硬化症, TAO: パーシーナー病, CLI: 重症下肢虚血, IC: 間歇性跛行, ABI: 上腕・足関節血圧比

6. 副作用等について

副作用の症状や徴候に関しては注意深く観察されます。以下の副作用等の可能性がありますが、あなたの主治医は最善の治療を研究の有無に関わらず行います。

- a. 注射に伴う痛み及び発赤
- b. 最近、フランスでレトロウイルスベクターを用いて遺伝子治療を行った重症免疫不全症の患者3例に白血病の発症を認めたとの報告があります。本臨床研究の遺伝子（プラスミドDNA）は染色体に組み込まれる可能性が極めて少なく、白血病発症の危険性は極めて低いと考えられます。プラスミドDNAを注射することは無害だと考えられていますが、正常な細胞が遺伝子を取り込むことにより“がん”になる可能性は完全に否定できません。実験室での結果では、このようなことは起こり得ないと考えられていますが、本研究は新しい研究なので、長期間注意深く観察することが必要です。

- c. また、Ang1 ないし VEGF が血流を増加させることにより“がん”の発育を促す可能性があります。“がん”の有無は多くの検査で調べられますが、これらの検査で見つけることのできない非常に微少な“がん”があり、遺伝子によって作られた Ang1 ないし VEGF により“がん”が発育する可能性があります。そのため治療を始める前に“がん”がないかどうかの検査をします。

* 現在まで VEGF、HGF による遺伝子治療でのがんの発生例は報告されておりませんので、本研究でもがんの発生の可能性は極めて低いものと考えられます。

- d. Ang1 ないし VEGF が糖尿病性の眼の合併症を悪化させる可能性もあります。特に、インスリン注射を受けている患者さんで問題になると考えられますが、インスリン注射を受けていない患者さんでも可能性はあります。遺伝子治療前にあなたの眼を検査し、もし糖尿病による眼の変化が従来の治療で改善されないほど著しい場合にはこの研究に参加できないかもしれません。更に、もし本研究に参加する場合、遺伝子治療の開始後1カ月、2カ月、3カ月、6カ月及び12カ月で再度眼を調べますが、1回目の遺伝子治療の後に眼病変の進行を認めた場合には2回目の遺伝子治療を中止する場合があります。インスリン注射の有無に関わらず、糖尿病のコントロールが良くても、或いは、網膜症の所見がなくとも、Ang1 ないし VEGF は眼の合併症を起こす可能性があるため、注意深く観察することが必要です。

- e. 副作用ではありませんがカテーテル検査に伴う合併症による動脈の破裂、感染、塞栓、アレルギー反応、腎機能悪化などに対しても細心の注意が必要です。
- f. あなたが何らかの病気、事故等で不幸にも死亡した場合、将来の遺伝子治療研究のために解剖の許可をお願いすることがあります。この研究に参加するにあたってご家族、近親者の方とこのことについて話し合う機会を持っていただきたいと思えます。

7. 審査について

この臨床研究計画は、国が定めた「遺伝子治療臨床研究ガイドライン」の規定に従って進められました。まず札幌医科大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会（遺伝治療の実施に関して決定する委員会）および臨床研究審査委員会において研究の安全性、予想される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議され、承認されました。さらに厚生労働省への届出を行い受理されて、ようやく臨床研究を開始することができるようになったのです。

8. 個人情報の保護

この臨床研究の効果は、医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの名前や身分などが明らかになるようなことはありません。あなたの個人情報は、当院の「個人情報保護に関するガイドライン」に従って適切に管理保存されます。詳しくはこの説明文書に添付いたしました、当院のパンフレットをご参照下さい。また、あなたが、遺伝子治療臨床研究に参加されることを承諾されたと、遺伝子治療の内容を確認するために、本学遺伝子治療臨床研究審査委員会の委員、臨床研究審査委員会の委員、モニターがあなたの医療記録を見ますが、法律上の守秘義務があります。また厚生労働省の担当官・審査委員会の委員の方々が、あなたの医療記録をみることもあります。法律上の守秘義務があります。さらにこの研究がきちんと行われているかどうかを確認してもらうために、第三者機関の監査をお願いしています。監査担当者もあなたの医療記録を見ますが、契約上の守秘義務があります。この守秘義務はその職を辞した後でも守られますので、あなたの個人情報が外部に漏れる心配はありません。

9. 他の治療方法について

なお、本臨床研究での VEGF や Ang1 を用いた遺伝子治療以外にも、肝細胞増殖因子 (HGF) の遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療臨床研究も行われております。また、自分の骨髄から細胞を採取しその細胞を注射する治療法が最近わが国でも試みられており、研究的治療法ではありますが治療効果が認められていることが報告されています。

10. 遺伝子治療臨床研究の費用について

本臨床研究参加中の費用（血液検査、レントゲン、CT、MRI、血管造影、カテーテル、入院料等）を支払う必要はありません。健康保険からの給付を除いたあなたの自己負担額はこの研究を実施する医師が支払いますので、あなたが普段の診療後に支払っている健康保険の一部負担が少なくなることはありません。臨床研究開始から12ヶ月に及ぶ長期の経過観察期間も含まれます。ただし、入院中・退院後に係わらず、本研究に関連しない医療に関しては、通常通り保険で支払われることとなります。費用などご質問が御座いましたら研究担当医師にいつでも相談してください。

11. 健康被害が発生した場合について

本遺伝子治療臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師にすぐに申し出てください。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても糖尿病性網膜症の進行や遺伝子治療による何らかの副作用（明らかに試験薬に関連して起きた症状）が見られた場合には、まず、あなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。

なお健康被害が発生した場合の診療費の扱いに関しては以下ようになります。

- ① この研究により生じた健康被害に対しては、健康保険等からの給付を除いたあなたの自己負担分を責任医師が健康被害補償費よりお支払いいたします。なお健康被害補償費に不足が出た場合は札幌医科大学附属病院使用料金規定等によりあなたが生じた自己負担分の医療費減免申請を行います。
- ② 病院に過失がある場合札幌医科大学附属病院が負担します。
- ③ 研究に係わりなく起きた健康被害に対する健康保険の適応に関しては、一般の疾病として取り扱われます。

12. 連絡および相談窓口

この遺伝子治療臨床研究について、心配なことや、わからないことがありますたら、いつでも遠慮なく担当医に申し出てください。

担当診療科: (担当医が決まった時点で記入)

担当医師 職・氏名:

連絡先電話番号:

時間外の連絡先:

臨床研究責任医師 職・氏名: 札幌医科大学医学部外科学第二講座

助教授 森川 雅之

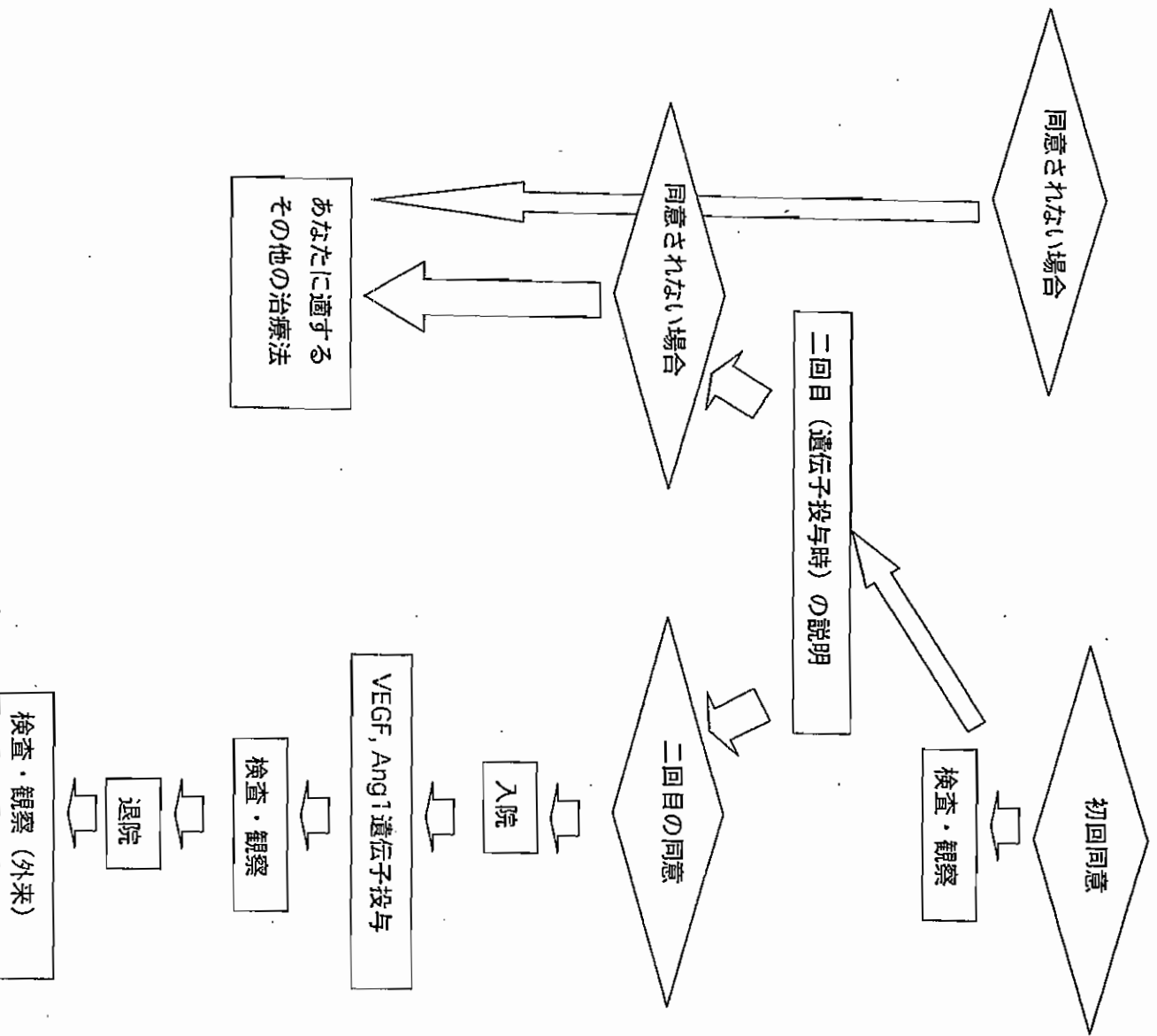
連絡先電話番号: 011-611-2111 (内線3312)

時間外の連絡先: 医学部外科学第二講座看護室 (内線3321)

その他の相談窓口: 医事相談課 医療調整係 (内線 3188)

説明文書と同意書の写しをお渡しいたしますので大切に保存して下さい。

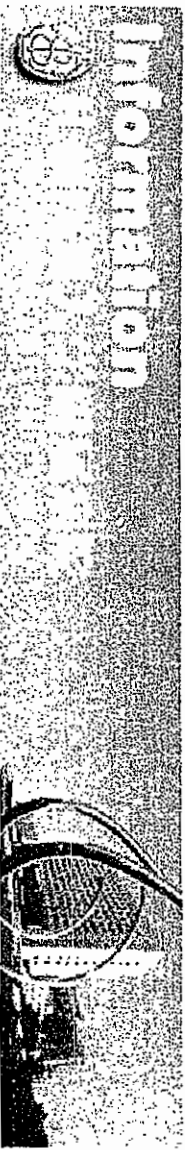
遺伝子治療臨床研究の進め方



検査スケジュール

	遺伝子治療		遺伝子治療開始後																				
	開始前	週	月																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1 患者背景と転帰	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2 自覚症状, 身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3 CBC, 生化, 尿	○	○		○				○					○			○			○				○
4 腫瘍マーカー, 便	○												○			○							○
5 VEGF, Ang1血中濃度等測定用血清保存	○	○			○	○																	
6 胸部X線	○												○			○							○
7 ECG	○												○			○							○
8 胸腹部CT	○												○			○							○
9 感染症	○																						
10 頭部MRI	○																						
11 胃Ba, GTF	○																						
12 直腸診 (直腸, 前立腺)	○																						
13 婦人科的診察 (乳房, 内診, 細胞診)	○																						
14 眼科検査 (眼底)	○				○				○				○			○							○
15 足関節血圧 (ABI)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16 TcPO2またはサーモグラフィー	○	○		○				○					○			○							○
17 MRA	○			○									○			○							○
18 下肢CT	○			○									○			○							○
19 血管造影	○			○									○			○							○
20 QOL評価	○			○				○					○			○							○
21 安全性評価	○			○									○			○							○

* 下線時の検査は原則実施とするが、その他のポイントの検査は総括責任医師の判断により実施する。



～患者さまの個人情報の保護について～

札幌医科大学附属病院
院長 島本 和明

◎ 個人情報利用について

当院では、患者さまに健康、美容、安心していただける安全で質の高い医療を提供するため、患者さまに関する医療情報が必要としています。医療事故防止からは、患者さま本人の同意の取得など、患者さまが安心して受診していただくため万全の体制で医療の提供をさせていただきます。患者さまの個人情報、安全な医療提供や適切な管理運営実施を行うため、既記の目的で利用させていただきますこととさせていただきます。これら以外での利用は禁制しており、他の目的が必要が生じた場合は、改めて患者さまからの「同意」をいただくこととさせていただきます。ご利用目的以外の、ご自身の個人情報の利用に同意いただける場合は、ご本人からお申し出により、お断りしいただくことができます。

◎ 診療情報の提供について

当院では、患者さまの要望に応じて、カルテ等の医療情報を開示しております。
必要が医療に關する個人情報、医学的、専門的利用を必要とする場合もありませんので、医師や薬剤師などありますら、担当医師説明にたじていますので、お気軽にご相談ください。

◎ 個人情報の管理について

当院では患者さまの個人情報の紛失、漏えい、不正アクセスを防止するための、管理は厳格の強化に努めております。

<ul style="list-style-type: none"> ◎ 患者さまへの医療提供 <ul style="list-style-type: none"> ○ 医療サービス及び向上(診断、治療、看護、検査及び治療方針等) ○ 他の医療機関、薬局等との連携 ○ 他の医療機関、薬局等からの照会に対する回答 ○ ご来院等への医療説明 ○ 医療相談 ◎ 医療保険事務 <ul style="list-style-type: none"> ○ 受付、医療保険申請、医療情報統合システム等の委託 ○ 審査支払機関へのレポートの提出 ◎ 管理運営業務 <ul style="list-style-type: none"> ○ 入退院の所感管理 ○ 医療事故等の報告 ○ 病院評価責任領域に係る報告等 ◎ その他利用 <ul style="list-style-type: none"> ○ 医療サービス向上のための症例研究 ○ 院内における研修等、医療実習等の実施 ○ 学業や実務等における報告(個人を識別されないよう匿名化・修飾をした上で)等 	<ol style="list-style-type: none"> 1 上記のうち、同意しない事項がありましたら、その旨をお申し出ください。 2 お申し出がないものについては、同意していただいたものと見做させていただきます。 3 これらのお申し出は、概からいつでも撤回、変更をすることができます。
--	--

<ul style="list-style-type: none"> ◎ 血液、尿などの尿料、術後検査や手術に付て得られた組織や細胞などの検体採取については、文書にて同意をお願いします。 ◎ ヒトゲノム・遺伝子情報に関する研究については、文書にて同意をお願いします。

<ul style="list-style-type: none"> ◎ 病室ウェブサイト上の患者さまのお名前、血液型、手術日は、医療事故防止のため、記載させていただきます。ご理解ください。 ◎ 外科からの重症の取次ぎ、兵隊者からの入退院などの問合せ、病室不在時の院内放送による呼び出しなどを、ご希望されない方は、事前に、病棟の看護婦にお申し出ください。

<ul style="list-style-type: none"> ◎ 受付窓口でのご案内や相談、郵送等でのご案内は、医療事故防止のため、ご本人のお名前をお呼びしますので、ご理解ください。
--

臨床研究同意書

札幌医科大学附属病院長 殿

被験者氏名

生年月日 年 月 日

今般、私（患者）は貴院における「血管内皮増殖因子（VEGF）・アンジオ
ポエチン（Ang1）遺伝子プラスミドを併用した末梢性血管疾患（慢性閉塞
性動脈硬化症・ビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究」に協力
するにあたり、下記について十分に説明を受け、納得した上で臨床研究に参
加することに同意します。

記

- 1) 研究の目的及び方法
- 2) 研究担当医師の氏名、職名及び連絡先
- 3) 予測される研究薬の効果及び予測されるあなたに生じる不利益
- 4) この病気に対する他の治療方法の有無及びその内容
- 5) 臨床研究に参加する期間
- 6) 臨床研究の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 7) 臨床研究に参加しないこと、または参加と取りやめることによりあなたが不利益な取り扱いを受けない旨
- 8) あなたの個人情報を守られることを条件に、遺伝子治療臨床研究審査委員
会並びに適応・評価小委員会、臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当官、
及び審査委員会委員、モニター・監査担当者が医療記録（カルテ等）などを
閲覧できる旨
- 9) あなたに係わる個人情報が保全される旨
- 10) 健康被害が発生した場合における実施施設の連絡先
- 11) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 12) 健康被害に関する事項
- 13) 臨床研究の費用について
- 14) 当該臨床研究に係わる必要な事項 等