

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P 1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書P 3
- 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)

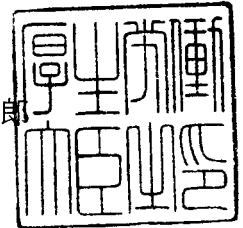
(参考資料)

- 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病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・ビュルガー病）の治療のための遺伝子治療臨床研究」計画

厚科審第10号
平成18年2月21日

科学技術部会部会長
矢崎 義雄 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18年2月21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。

別紙様式第1

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 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 F A X：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・ビュルガー病) 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	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	役 割
	※別紙「総括責任者以外の研究者一覧」のとおり		
審査委員会が 研究計画の 実施を適当と 認める理由	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平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		

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 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）・ビュルガー病は比較的頻度の高い疾患であり、血管疾患の中では、一般の外来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・ビュルガー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刻も早い開発が強く望まれている。

本遺伝子治療臨床研究では、代替療法のないASO・ビュルガー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>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・ビュルガー病で、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、ビ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ワトリのベータア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ビンの 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 の増加を避けうる「ウイルスベクターを用いずプラスミド 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。ディスポシリンジと注射針を用いて、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は、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
	役 割
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
森川雅之	札幌医科大学医学部 外科学第二講座 助教授
	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
	○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 整形外科学 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