

札幌医科大学附属病院の 遺伝子治療臨床研究実施計画の申請の取り下げについて

- 札幌医科大学附属病院からの取下げ願P 1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画に係る審議についてP 3
(末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会)
- 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P 8
- 遺伝子治療臨床研究実施計画 概要書P 9

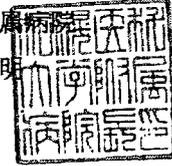
平成19年2月21日

厚生労働大臣 殿

所在地 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

代表者 病院長 島本和明



取 下 げ 願

遺伝治療臨床研究として実施計画を申請しておりました下記の件につきまして、このたび申請を取り下げさせていただきたく、お願い申し上げます。

記

1. 申請年月日

平成17年10月28日

2. 研究課題名

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

3. 総括責任者

外科学第二講座助教授 森川雅之

4. 取り下げ理由

平成18年5月8日に開催された厚生科学審議会科学技術部会第6回末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会において、当研究について審議をいただきました。

その結果、臨床的有効性が予測されるとする根拠として、作用機序を説明できるような動物試験を実施する必要はないか、等の指摘を受けました。

このような作業委員会の意見をふまえ、研究チームとしても追加動物実験の必要性を認め、実施に向けて前向きに検討いたしました。しかし、経済的及び人的事由から追加実験の遂行に関して長期を要すると想定されるため、現状では終了時期を明確に提示できないとの結論に達しました。

したがって、条件が整いましたら、あらためて申請させていただきたくこととして、いったん申請を取り下げさせていただきたいと存じます。

担当

事務局病院課

企画調整係

平成 19 年 3 月 9 日

札幌医科大学附属病院から申請のあった
遺伝子治療臨床研究実施計画に係る審議について

末梢性血管疾患
遺伝子治療臨床研究作業委員会
委員長 永井良三

札幌医科大学附属病院から申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画については、本作業委員会において、主として科学的観点から論点整理を進めていたところではあったが、今般、札幌医科大学附属病院から申請の取下げ願が提出されたことから、本作業委員会における審議を終了することとしたので報告いたします。

なお、審議経過については、別紙のとおりである。

記

1. 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

申請者：札幌医科大学附属病院 病院長 島本 和明

申請日：平成 17 年 10 月 28 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名： 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

(2) 申請年月日： 平成 17 年 10 月 28 日

(3) 実施施設： 札幌医科大学附属病院
代表者： 病院長 島本 和明

(4) 総括責任者： 札幌医科大学 医学部 外科学第 2 講座
助教授 森川雅之

(5) 対象疾患： 慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病
導入遺伝子： ヒト血管内皮増殖因子 (hVEGF₁₆₅) 遺伝子及びヒトアンジオポエチン 1 (hAng1) 遺伝子

ベクターの種類： プラスミドベクター

用法・用量： 第 1 群=hAng1 発現プラスミド 2 mg を分割しながら下肢筋肉 4 箇所注射し、その 5 日後に hVEGF₁₆₅ 発現プラスミド 2 mg を下肢筋肉に同様に注射する。さらに、最初の hAng1 発現プラスミド投与から 5 週後に、hAng1 発現プラスミド及び hVEGF₁₆₅ 発現プラスミドを上記のとおりそれぞれ再度投与する。投与部位は、下肢循環不全を示す場合には膝上部及び膝下部の各 2 箇所、より遠位の閉塞を示す場合には膝下部 4 箇所とする。

第 2 群=第 1 群で効果が明らかに認められた場合には各プラスミドの投与量を各 2 mg に固定して実施するが、第 1 群の効果が明らかでなかった場合には各 4 mg に増量する (投与方法・投与スケジュールは第 1 群と共通)。

研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から 3 年間

目標症例数： 10 例 (各群 5 例)

(6) 研究の概略：

本研究は、血行再建術・内科的薬物療法のような代替治療が無効若しくは適応外であり将来的に下肢切断が予想される重度の慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病患者の虚血肢に、血管新生因子である hVEGF₁₆₅ 及び hAng1 それぞれを発現するプラスミド DNA (2 種類) を筋肉内注射し、その安全性及び有効性を検討することを目的とする。併せて、側副血行路形成効果についても評価する (第 I/II 相臨床研究)。

(7) その他 (外国での状況等)：

本研究で用いられるプラスミドとほぼ同じ構造の hVEGF₁₆₅ 発現プラスミドを用いた閉塞性

動脈硬化症・バジュー病等に対する遺伝子治療が米国タフツ大学において 100 例以上に実施されているが、hVEGF₁₆₅ 発現プラスミド及び hAng1 発現プラスミドの併用による遺伝子治療は国内外で前例がない。

本研究では、動物試験の成績から、hVEGF₁₆₅ 発現プラスミドに hAng1 発現プラスミドを併用することにより、hVEGF₁₆₅ 発現プラスミド単独投与時の副作用（下肢浮腫）の軽減及び血管新生効果のさらなる向上を期待している。

2. 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第 1 回審議

① 開催日時：平成 18 年 5 月 8 日(月) 15:00~17:00

② 議事概要：

平成 17 年 10 月 28 日付けで札幌医科大学附属病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）について第 1 回の審議を行った。

まず、研究実施計画について同病院の総括責任者らから説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等についての審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

(本作業委員会の意見)

1) 本臨床研究で用いるヒト血管内皮増殖因子 (hVEGF₁₆₅) 発現プラスミド及びヒトアングリオポエチン 1 (hAng1) 発現プラスミドの併用時に、閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病に対して臨床的有効性が予測されるとする根拠に関して

① 札幌医科大学で実施されたウサギ病態モデルでの試験成績中 (Yamauchi, A., *et al. J. Gene Med.* 5: 994-1004 (2003))、hVEGF₁₆₅ 発現プラスミド及び hAng1 発現プラスミド筋注後の脚関節での血圧評価 (Calf blood pressure ratio) 及び血行動態の改善効果 (Regional resting blood flow recovery) を示した図 5 (A)・(B) (同論文 9 ページ) について、個体ごとのデータを群ごとにプロットしたグラフをそれぞれ示した上で、群内のばらつきが大きいことに対する申請者の見解を説明すること。

② 札幌医科大学で実施された種々の動物試験の成績や公表文献等に基づき、動物試験成績についての最新の知見を整理して説明すること。なお、(i) 血行動態改善効果、(ii) 各プラスミドから発現する hVEGF₁₆₅ 蛋白及び hAng1 蛋白それぞれの動態、(iii) 用量-反応関係 (または各プラスミド投与量と各蛋白発現量との関係)、(iv) 反応 (または各蛋白発現量) の時間的推移、の 4 点については、特に詳しく説明すること。

③ 上記②に対する回答を踏まえて、各試験で使用された動物種、動物病態モデル及

び有効性評価方法の妥当性にも注意しながら、これまで集積されている動物試験成績のみで本臨床研究にて臨床的有効性が予測されると判断することが可能であるか再度慎重に検討すること。

根拠として不十分と判断される場合には、作用機序を説明できるような動物試験を新たに実施すること。その際には、上記②記載の(i)～(iv)に加えて、内因性の VEGF、Ang1 及びアンジオポエチン 2 (Ang2) 各蛋白量の推移並びに可能なかぎりそれらの各受容体 (VEGF 受容体-1、VEGF 受容体-2、Tie-1 受容体、Tie-2 受容体) の量の推移についても測定することが望ましい。

④ 本臨床研究の実施が今後了承された場合には、臨床研究開始後においても動物試験を引き続き実施して、本併用療法の有効性・安全性及び作用機序に関する基礎的データの収集に努めること。

- 2) 上記 1 に対する回答を踏まえて、本臨床研究において臨床的有効性が予測されるとされている各プラスミドの用量設定の妥当性について、それぞれ詳しく説明し、必要に応じて各用量を見直すこと。また、有効性の向上を期待するために対象疾患を予め限定しておく必要はないか検討すること。
- 3) 本臨床研究において、ヒト肝細胞増殖因子 (hHGF) やヒト線維芽細胞増殖因子 (hFGF) 等の他の血管新生因子ではなく、hVEGF₁₆₅ を選択した根拠について説明すること。
- 4) 本臨床研究で用いる hAng1 発現プラスミドによる Ang1 依存的腫瘍発生の可能性に関して、公表文献等での動物試験成績に基づきながら詳細に説明すること。その上で、例えば、担がん動物に hAng1 発現プラスミドを接種後、腫瘍増大/増加の程度や増殖速度の変化等を観察するという動物試験を新たに実施する必要について、申請者の見解を説明すること。
- 5) 本臨床研究では予定被験者数が 10 症例に過ぎないことを踏まえて、安全性を主要評価項目、有効性を副次的評価項目とする臨床研究として実施すること。
- 6) 本臨床研究において被験者登録の適否並びに治療効果及び安全性の判定を行う札幌医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会遺伝子治療臨床研究適応・評価小委員会に関して、札幌医科大学に所属しない一流の末梢血管外科専門家を委員として加えること。
- 7) 本臨床研究での検査項目に関して、本臨床研究ではプラスミド DNA が投与されることから、抗 DNA 抗体についても測定を行うこと。
- 8) 同意説明文書(案)に関して、例えば、他の治療法に関する記載内容が乏しいこと (8 ページ)、被験者除外基準における規定と異なり、重度の糖尿病性網膜症患者でも本臨床研究に参加し得るとの記載があること (6 ページ) 等、同意説明文書として不十分

であることから、例えば最近実施が承認された他の遺伝子治療臨床研究の同意説明文書*や最近申請された遺伝子治療臨床研究実施計画における同意説明文書(案)*等を参考にしながら、全面的に記載を見直すこと。

*：これらは厚生科学審議会科学技術部会資料として厚生労働省ホームページ内で公開されている。

- 9) 本臨床研究の実施が今後了承され実施された場合、そこで得られた成績を踏まえて、それ以後の臨床研究をどのようなタイミングでどのように実施する計画であるか申請者の見解を説明すること。また、閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病を対象とする臨床研究では、臨床的有効性についての主要評価項目 (primary endpoint) として現時点では何を選択することが最善と申請者は考えているか併せて説明すること。

3. 末梢性血管疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会における第1回審議以後の経緯

第1回審議における本作業委員会の上記の意見を踏まえて、札幌医科大学附属病院から平成19年2月21日付けで別添のとおり遺伝子治療臨床研究実施計画申請の取下げ願が提出された。

それによると、札幌医科大学附属病院としても、臨床的有効性が予測されるとする根拠として、作用機序を説明できるような動物試験を追加実施する必要性を認めたものの、経済的及び人的事由から追加実験の遂行に長期を要すると想定され、現状では追加試験の終了時期を明確に提示できないことから、必要な追加試験成績が得られ次第、再申請を行うこととし、本申請は取り下げるとの決定に至ったとのことである。

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

氏名	所属・役職
うえ の ひかる 上野 光	産業医科大学医学部教授
お ざわ けい や 小澤 敬也	自治医科大学医学部教授
さき づき たけ ひこ 笹月 健彦	国立国際医療センター総長
さ とう やす ふみ 佐藤 靖史	東北大学加齢医学研究所教授
しぶ や まさ ぶみ 渋谷 正史	東京大学医科学研究所教授
なが い りょう ぞう ○ 永井 良三	東京大学医学部附属病院医学系研究科教授
はや かわ たか お 早川 堯夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
まつ ざき ます のり 松崎 益徳	山口大学大学院 医学系研究科器官病態内科学教授
まる やま いく ろう 丸山 征郎	鹿児島大学医学部 血管代謝病原解析学教授
よし くら ひろし 吉倉 廣	厚生労働省医薬品食品局食品安全部 企画情報課参与

○委員長（五十音順 敬称略）

（平成18年4月現在）

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	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
以外の研究者	※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		

	<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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="944 965 1249 1131"> <tr> <td data-bbox="944 965 1249 1055">審査委員会の長の職名</td> <td data-bbox="1249 965 1418 1055">氏名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="944 1055 1249 1131">泌尿器科学講座教授</td> <td data-bbox="1249 1055 1418 1131">塚本 泰司</td> </tr> </table>	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
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 obliterance、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。</p> <p>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>				

	<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。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>

実施計画	<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。</p> <p>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。</p> <p>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>
------	---

<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 G C P 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>