

の規制による生物の多様性の確保に関する法律」(カルタヘナ法：平成15年法律第97号)の第一種使用規程に基づいて実施する。

移植用細胞の移植後においては、6ヵ月間にわたり、被験者の移植部位における異常な細胞増殖の有無などの所見及び臨床検査・がんマーカー検査・RCR検査結果をもとにした全身状態についての観察を慎重に行ない、本臨床研究の方法の安全性を評価する。また併せて、血中LCAT活性・血中HDLコレステロール濃度・コレステロールエステル比などの疾病関連因子についての測定結果の推移および本疾患に起因する低HDLコレステロール血症・角膜混濁・腎機能障害・溶血性貧血(ただし、魚眼病においては腎機能障害・溶血性貧血は発現しない)など臨床症状の経過観察結果から、その有効性についても評価する。

これら評価が適正になされるために、この観察期間中においては従来から受けている治療(食事療法)の内容についての変更は行わず、また新たな治療および他の治療は行わないこととする。

また、移植用細胞の移植後における長期フォローの目的で、予後調査として移植6ヵ月後以降においても移植後5年間にわたり、3ヵ月に1回の頻度で移植部位・全身状態などの安全性についての観察を行うと同時に、疾病関連因子の測定結果を含む臨床症状の経過観察を行うなど本法の有効性についての調査を行う。移植後5年間の経過観察終了後も、定期的に症状の把握に努め必要であれば適切な処置を行う。

なお、本臨床研究においては、3症例の被験者に対して本法を施行することを計画しているが、各症例の移植後3ヵ月時点での1次評価が終了し、以下に記載する遺伝子治療臨床研究審査委員会における審議結果をもとに総括責任者が次の症例への施行を行うこととする。

症例における臨床研究スケジュールを表1に示した。

2. 遺伝子治療臨床研究審査委員会

遺伝子治療臨床研究審査委員会は本臨床研究の医療上の安全性、有用性、および倫理性を総合的に審査し、臨床研究の安全性および有効性を科学的小および医学的妥当性の観点から判定する。

3. 実施期間

厚生労働大臣による了承の日より2年間

4. 臨床研究実施症例数

3症例

5. 被験者の治療計画

(1) 被験者の登録から適格性判定までの流れ

実施事項	家族性 LCAT 欠損症の被験者スクリーニングから適格性判定まで	留意点
スクリーニング	家族性 LCAT 欠損症の確定診断がなされた被験者もしくは低 HDL コレステロール血症、角膜混濁を認める被験者 (16 歳以上、40 歳以下)	B 型肝炎・C 型肝炎・ヒト免疫不全症・成人型 T 細胞白血病・パルボウイルス B19 感染症ウイルスの陽性患者であることが事前に診断されている場合、細胞調製技術者の安全性確保のため除外する
↓		
同意取得	同意取得 (臨床研究の意義・目的・方法・リスク/ベネフィット・参加条件・個人情報保護・倫理的配慮・費用負担・実施体制など) について詳細説明	特に個人情報保護および被験者保護の面から倫理面に配慮を行う
↓		
適格性調査	<p>家族性 LCAT 欠損症の確定診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝子診断 (LCAT およびアポ A1) ・ 臨床症状 (低 HDL コレステロール血症、角膜混濁、腎機能障害、溶血性貧血) ・ 血中 LCAT 活性 自己基質法では基準下限値未満 (魚眼病はこの限りではない) 高感度測定法 古典型 LCAT 欠損症: 正常域の 10% 未満 (α、β LCAT 活性) 部分型 LCAT 欠損症: 正常域の 20% 以下 (α、β LCAT 活性) 魚眼病: 正常域の 20% 以下 (α LCAT 活性) 	<p><除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ① LCAT 産生に影響を及ぼす高度な肝疾患 (劇症肝炎、肝硬変) 及び腎不全 ② 不・低栄養、悪液質 ③ アポ A1 異常症、Tangier 病 ④ ウイルス感染症 (B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全症、成人型 T 細胞白血病、パルボウイルス B19 感染症) 検査陽性 ⑤ 皮下脂肪摘出 (20 g 程度) が困難な被験者 ⑥ 治療歴: 1 ヶ月以内の新鮮血輸血等による LCAT 補充療法 ⑦ 妊娠中、授乳中あるいは妊娠希望

↓

遺伝子治療臨床研究審査委員会にて判定

(2) 被験者からの皮下脂肪抽出、移植用 LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞懸濁液 (細胞懸濁液) の製造、移植、経過観察の流れ

	細胞懸濁液の製造、移植、経過観察の流れ	細胞懸濁液の製造と品質評価
被験者皮下脂肪組織抽出	被験者皮下脂肪組織抽出 皮下脂肪抽出時間 (30 分) 縫合、薬剤投与含め 1 時間	

↓

細胞懸濁液調製	LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の LCAT 発現活性の確認と移植細胞数の設定* * 移植細胞数の設定: 健常人の 10 % の血中 LCAT 蛋白量を補充するために必要とする細胞数を、LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の発現する蛋白量に基づき計算する。	調製期間 (18~25 日間) における品質評価ポイント 天井培養: 7 日間 LCAT 遺伝子導入: 1 日間 LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の平板培養: 10~17 日間
---------	---	--

↓

細胞懸濁液品質試験結果評価

細胞懸濁液品質確認試験 (3 時間以内)

細胞懸濁液移植	細胞懸濁液皮下脂肪組織内移植
---------	----------------

↓

細胞懸濁液品質試験結果評価

細胞懸濁液品質確認試験 (不純物試験: 30 日以内)

経過観察 → 研究評価	移植後の安全性 (臨床検査・RCR 検査など) および有効性 (血中 LCAT 活性・血中 HDL・臨床症状など) のモニタリング (2 週毎に実施、移植後 3 ヶ月間) ↓ 遺伝子治療臨床研究審査委員会による一次評価
	移植後の安全性 (臨床検査・RCR 検査など) および有効性 (血中 LCAT 活性・血中 HDL・臨床症状など) のモニタリング (1 ヶ月毎に実施、移植後 6 ヶ月間) ↓ 遺伝子治療臨床研究審査委員会による最終評価

↓

予後調査	移植後の安全性 (臨床検査・RCR 検査など) および有効性 (血中 LCAT 活性・血中 HDL・臨床症状など) のモニタリング (3 ヶ月毎に実施、移植後 5 年間) ↓ 長期フォローアップ (5 年間の経過観察が終了した症例については定期的に症状の把握に努め、必要であれば適切な処置を施す)
------	--

備	考

表 1. 症例における臨床研究スケジュール

	同意説明 ～適格性調査			脂肪 組織 摘出	脂肪組織摘出後観察				移植	移植直後観察 (1 週間)							移植 3 ヶ月後観察					移植後 6 ヶ月後観察			予後調査 (移植後 5 年間調査)
	同意 説明	同意 取得	調査 検査	21 日前	20 日前	14 日前	1 日前	0 日	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	5 日後	6 日後	7 日後	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後	10 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後	3 ヶ月毎 260 週後まで
入院			○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○				○			○	○
外来	○	○				○										○		○	○	○		○	○		
同意説明	●																								
同意取得		●																							
適格性調査 (病歴調査など)			●																						
診察	一般診察		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	胸部 X 線・心電図		●																		●			●	
	臨床所見観察 (眼科検査含む)		●	●			●								●		●				●			●	●
検査 (採血・採尿)	ウイルス検査		●																						
	臨床検査 (血液・生化学・尿)		●	●			●		●					●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	RCR・悪性腫瘍検査					●		●													●			●	●
	抗 FBS 抗体検査					●								●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	抗 LCAT 抗体検査					●								●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血中 LCAT 活性測定			●			●		●					●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
脂肪組織摘出術			●																						
脂肪摘出部位観察			●	●	●																				
移植用細胞調製						●																			
							(21 日間)																		
移植用細胞品質試験								●																	
移植用細胞移植								●																	
移植部位観察								●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
研究評価・判定	◎			◎				◎							◎			◎			◎				
	患者選択判定			移植用細胞移植可否判定				1 次評価							最終評価			予後評価							

* 移植後 48 週、96 週、144 週、192 週、240 週に RCR 検査 (NAT 法及び培養法) と悪性腫瘍検査を実施する。ただし、96 週以降の RCR 検査は、NAT 法のみ実施し、培養法は検体を凍結保存する。
 * 予後調査 (移植後 5 年間調査) を終了した症例については定期的に症状の把握に努め、必要であれば適切な処置を行う。

別添資料 1

同意取得に際しての説明文書

家族性 LCAT 欠損症を対象とした
LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞
の自家移植に関する臨床研究

識別コード：LCAT-TRO1

版番号：第 1 版

遺伝子治療臨床研究の説明文書と同意書

患者さんへ

同意取得に際しての説明文書

1. はじめに

当病院では最善の治療を患者さんに提供するとともに、さらに優れた新しい治療法の開発を目指した研究を行っております。

これから説明します「遺伝子治療」の手法を用いた「家族性LCAT（レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）欠損症」に対する新しい治療法の研究は、これまで有効で確実な治療法のなかったこの病気の治療に役立つことが期待される「臨床研究」です。

研究名称：家族性LCAT（レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）
欠損症を対象としたLCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に
関する臨床研究

実施施設：千葉大学医学部附属病院

総括責任者：武城英明（千葉大学医学部医学研究院臨床遺伝子応用医学教授）

研究者：武城英明、佐藤兼重、松本文昭、横手幸太郎

連絡先：千葉大学医学部医学研究院臨床遺伝子応用医学講座
TEL 043-222-7171（内線 5252）
TEL 090-5773-8848（夜間休日）

千葉大学医学部附属病院臨床試験部

連絡先：TEL 043-222-7171（内線 6460）

この臨床研究の内容について研究者（以下「担当医師」という）の説明をお聞きになり、十分に理解され、納得されたうえで、この臨床研究に参加するかどうかを、あなたの自由意志で決めてください。そのうえで、この臨床研究にご協力いただける場合は、同意書に署名をお願いします。この判断をされるにあたりましては、あなたの考え方が尊重され、もし参加をお断りになられても、これからの治療などにおいて、なんら不利益を受けることはありません。また、一旦参加された後でも、途中で参加を止めたいと思われた場合は、いつでも止めることができます。この場合においても、

なんら不利益を受けることはありませんのでご安心ください。

更に、担当医師の説明をお聞きになった後や、以下の文章を読まれた後に、あなたがこの臨床研究についてもっと知りたいこと、わかりにくいこと、心配なことがありましたら遠慮なくどんなことでも担当医師にお尋ね下さい。

なお、この臨床研究を行うことについては、当病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会で審査され認められており、更に厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会で承認を受けた後に、病院長の許可を得て実施するものであります。

(1) 臨床研究とは

病気の治療や予防あるいは診断の方法については、医療に関する技術や病気の原因や状態の理解の進歩とともに、これまで使われてきた方法が改善されたり、またいろいろな新しい方法が開発されたりしています。このため、その時々で、その病気に合った、あるいは患者さんに合った最善の治療法や予防法あるいは診断法がどの方法であるかを調べて、病気の治療や予防や診断に役立てる必要があります。そのために、患者さんに参加して頂き、実際の病気の治療や予防あるいは診断をする中で、改善されたあるいは新しく開発された方法を含めたいろいろな方法についての安全性や効果などのデータを集めて、それぞれの方法についての評価を行います。

このようにして、実際に患者さんに参加して頂いて、患者さんの病気の治療や予防や診断を行う中で、安全性や効果のデータを集める研究のことを「臨床研究」と言います。

この臨床研究では、時には、これまでに行われたことのない新しい治療法や予防法や診断法などが行われることもあります。この場合は、事前に動物などで安全性や効果については調べてはいますが、今までに多くの患者さんで行われ、その安全性や効果についてよく分かっている治療法や予防法や診断法などとは違い、予想できない副作用が発生したり、期待している効果が得られなかったりする場合があります。そのため、このような場合も考えて、臨床研究は国が定めた厳しい決まりや基準を守りながら、また、病院や専門家の間で十分に検討され、審査された後に、認められた「計画書」にもとづいて行われます。

(2) 遺伝子と病気について

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。

「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。遺伝子の本体は「DNA」という物質です。この「DNA」は、A（アデニン）、T（チミン）、G（グアニン）、C（シトシン）という四つの構成成分（塩基）の連続した鎖です。この構成成分（塩基）がいくつもつながって遺伝子になります。1つの細胞の中には数万種類の遺伝子が散らばって存在しています。人体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つに全ての遺伝子が含まれています。

ほとんど全ての病気は、その人の生れながらの体質（遺伝素因＝遺伝子の違いに基づくもの）と病原体、生活習慣などの影響（環境素因＝生活環境の違いに基づくもの）の両者が合わさって起こりますが、最近の病気の原因に関係するいろいろな研究の結果、病気の中には、遺伝子が欠けているとか、遺伝子がうまく働かないために体のはたらきを正常に維持できず病気になってしまうといった遺伝素因だけによる病気があることが分かってきました。このような病気は、人が生まれながらに持っている遺伝子に問題があることから、なかなか根本的な治療が難しいものが多いことが知られています。

(3) 遺伝子治療とは

遺伝子治療とは、もともとあるはずの遺伝子が欠けているとか、遺伝子が正常な状態でないためにうまく働かないことが原因で起こる病気に対して、患者さんから取り出した細胞に正常な遺伝子を組込んで患者さんの体内に戻す、または正常な遺伝子そのものをお薬の代わりに体に投与することにより、その正常な遺伝子が患者さんの体の中で本来のはたらきをすることで、体のはたらきを正常に働くように修正して、病気を治療しようとする治療法です。つまり、親から子へと伝わる遺伝子そのものに手を加えることによって、病気を治療しようとするものではありません。

したがって、将来生まれる子あるいはその子孫に影響を与えることはなく、またこれらの子が親と同じ病気にかからないようにする治療でもありません。

(4) 家族性 LCAT 欠損症とは

食事などで体内に摂り込まれた脂肪はコレステロールとなり、体のはたらきを維持するために使われますが、脂肪の摂り過ぎにより余ったコレステロールなどの不要となったコレステロールは、体に蓄積されにくい「善玉コレステロール」と言われている HDL-コレステロールに変換された後に肝臓に送られ分解処理されます。この不要となったコレステロールを HDL-コレステロールに変換し肝臓に送り込むには、LCAT（レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）という酵素が必要であり、この酵素のはたらきがなければ不要となったコレステロールが分解処理されずに体のいろいろな組織に蓄積されてしまい、病気を引き起こす原因となります。

家族性 LCAT 欠損症とは、この LCAT を作り出す遺伝子（以下「LCAT 遺伝子」という）が生まれつき欠けていたり、遺伝子に異常があったりして正常に働かず、LCAT を体内に作り出すことができない、または十分な量が作り出せないために、不要なコレステロールを HDL-コレステロールに変換し肝臓で分解処理することができず、血液中の HDL-コレステロールが異常に減少するとともにコレステロールが目や腎臓などに蓄積することによって、角膜混濁（角膜に濁りが生じ、目が見えにくくなったりする）や腎機能障害（腎臓のはたらきが悪くなり、血液から老廃物を取り除けなくなる）、溶血性貧血（動悸、息切れ、めまいなどの貧血症状に加えて、黄疸が起こったりする）などの障害を起こす病気のことを言います。特に、腎機能障害が進行すると、体内に不必要な物質あるいは有害な物質がたまり体に様々な悪影響（血圧の上昇、貧血症状、心不全、尿毒症、血液中のイオンバランスの異常など）を及ぼし、最悪の場合、生命に危険が及びます。

現在のところ、この病気に対する根本的な治療法はなく、低脂肪食などの食事療法により、食事からの脂肪の摂り込みを制限し、体内のコレステロールの量を抑えることで、不要なコレステロールの組織への蓄積を抑え、角膜混濁、腎機能障害あるいは溶血性貧血などといった障害の発生などの病状の進行を遅らせる治療がなされています。最近、体内のコレステロール量を下げる薬と血圧を下げる薬を同時

に服用することで腎機能障害の進行を遅らせたとの論文が公表されましたが、1 症例のみで得られた結果であり、他の多くの患者さんでも同様な効果が得られるかを確認しなくてはなりません。また、これまで、全血または血漿輸血による LCAT の補充治療が行われた例がまれにありますが、その補充効果は 1 週間程度しか維持できなかつたとの報告があります。腎不全に対しては人工透析を行うことで症状を改善できますが、これは対症療法であり一生続けなくてはなりません。また、腎移植は人工透析の欠点を補うものですが、これも対症療法であり移植後には腎機能の低下が考えられること、また拒絶反応を抑えるために服用する免疫抑制剤が患者さんの免疫機能を低下させ感染症にかかりやすくなります。

(5) 前脂肪細胞とは

皮下脂肪組織などの脂肪組織を構成している細胞の大部分が脂肪細胞と言われる細胞であり、その大半は成熟した脂肪細胞（成熟脂肪細胞）であり、一部に未成熟で脂肪細胞になる一歩手前の脂肪細胞（未熟脂肪細胞）が含まれていることが知られています。

成熟脂肪細胞は、肥大し、また数が増えることによって脂肪組織の量を増加させ、肥満の原因となることでよく知られています。

一方、未熟脂肪細胞は、増殖力が強く、そのほとんど全ての細胞が成熟して脂肪細胞になることが確認されており、脂肪組織を作り上げる過程で重要な役割を果している細胞であることが知られています。この脂肪細胞の一歩手前の未熟脂肪細胞が「前脂肪細胞」と言われる細胞であり、その増殖力が強いことと脂肪細胞にしか成熟しない特徴から、この遺伝子治療臨床研究に用いる細胞として選択しました。

(6) 今回の臨床研究で実施する新しい治療法とは

この臨床研究で実施しようとしている新しい治療法は、患者さんから採り出した前脂肪細胞に LCAT 遺伝子を組み込み、その前脂肪細胞を培養して細胞数を増やした後に患者さん本人の皮下脂肪組織に戻すことにより、患者さんの体内で LCAT が作り出されるようにし、不要なコレステロールが正常に分解処理されることによって病状の進行を止める、または改善することを期待して行う遺伝子治療です。

これまで、マウスやサルを使った実験において、この方法を用いてLCATが体内で作り出されることを確認しています。また、培養しているヒトの前脂肪細胞を使った実験においても、培養液中でLCATを作り出すことを確認しています。更に、それぞれの場合において、前脂肪細胞が持っている本来の性質などが変わったりしないことや、動物実験においては、体に戻した前脂肪細胞が体に対して悪い影響を与えないことなどについても確認しています。

しかし、これまで、この治療法をヒトに対して行ったことがないことから、安全性に関して確実な証明はなく、まだ保証されていません。また、その効果についても不明であり、確実に成功する保証もありません。従って、副作用などが起こる可能性を確実に否定することはできませんし、また、効果がなかったり、効果があったとしても病気が完全に治療されない可能性もあります。

2. この臨床研究の目的

現在、この臨床研究で実施しようとしている新しい治療法（LCAT 遺伝子を組み込んだ前脂肪細胞を用いた遺伝子治療）は、まだ世界で行われた例はありません。

患者さんから取り出した細胞に正常な遺伝子を組み込んで患者さんの体内に戻す遺伝子治療の手法は、これまで国内においても幾つかの実施例はありますが、その場合に使用された細胞は患者さんから取り出された血液細胞（リンパ球など）であり、前脂肪細胞などの脂肪細胞を使用した例はありません。また、LCAT 遺伝子を対象とした遺伝子治療については、これまで世界でも実施例はありません。

このことより、今回の臨床研究の目的は、新しい治療法（前脂肪細胞にLCAT 遺伝子を組み込んだ遺伝子治療）を行った場合の、副作用があるかないか、多いか少ないか、重いか軽いかなどの安全性を調べることです。またそれにあわせて、患者さんの体に戻した前脂肪細胞に組み込んだLCAT 遺伝子が正常にはたらい、LCAT が作り出されているかどうかを血液検査などを行って調べたり、患者さんの病気の症状の経過を調査してこの治療法の効果を調べたりもします。

3. この臨床研究の方法