

ていただくことがあります。その際にはご協力ください。

- ・ その他、各種検査、診察、処置などを受けていただく際には、担当医師あるいはこの臨床研究の関係者の指示を守ってくださるようお願いいたします。あなたに不都合などがある場合は、遠慮なく、担当医師あるいは臨床研究の関係者に相談をしてください。
- ・ その他、この臨床研究に関する質問やあなたにとって不都合なことなどがありましたら、必ず担当医師に問合せあるいは相談してください。

## 15. あなたの費用負担について

この臨床研究で行う治療法は全く新しい治療法であるために、あなたが受けていただく検査、診察および処置などは、これまであなたが受けてこられていた治療法では行われなかったものであります。従いまして、その全てがこの臨床研究のために特別に行われることから、この臨床研究で発生する費用に関しましては、研究費から支払われますので、あなたの費用負担はありません

ただし、臨床研究が終了しあるいは中止された後に、通常の治療に戻った場合は、これまで通りの通常の保険診療となります。

## 16. この臨床研究の結果から生じる知的財産権について

本臨床研究結果より、学会あるいは論文発表に伴うものやその他の知的財産権等が生じる可能性が考えられます。その権利は臨床研究を実施する研究機関や研究者に属し、本試験に参加していただいたあなたにはその権利を持つことはないことをご了承ください。

## 17. この臨床研究を実施する責任者と担当医師（研究者）

この臨床研究を行うにあたっての責任者（総括責任者）と実際にあなたの治療を担当する担当医師（研究者）は次の通りです。

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）

担当医師：武城英明

同意説明・取得、LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の調製・品質確認作業管理、および患者の診察（検査・診察）全般を担当

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）

佐藤兼重（千葉大学医学部医学研究院形成外科学教授）

松本文昭（千葉大学医学部医学研究院形成外科学非常勤講師）

脂肪組織採取およびLCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の移植

連絡先：千葉大学医学部医学研究院形成外科学講座

TEL 043-222-7171（内線 6257）

横手幸太郎（千葉大学医学部医学研究院細胞治療学教授）

患者の診療、移植後の観察および評価

連絡先：千葉大学医学部医学研究院細胞治療学講座

TEL 043-222-7171（内線 5253）

## 18. この臨床研究に関する相談窓口

この臨床研究へ参加することは、あなたの自由意思によるものですので、あなたの意思を尊重して臨床研究が行われます。そのことから、あなたがこの臨床研究について知りたいこと、わからないこと、心配なことあるいはご相談などがありましたら、どんな些細なことでも構いませんので、いつでも遠慮なく、担当医師または相談窓口  
に申し出てください。

実施施設：千葉大学医学部附属病院

千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

代表電話 043-222-7171

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）

担当医師：武城英明

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）

佐藤兼重（千葉大学医学部医学研究院形成外科学教授）

松本文昭（千葉大学医学部医学研究院形成外科学非常勤講師）

連絡先：千葉大学医学部医学研究院形成外科学講座

TEL 043-222-7171（内線 6257）

横手幸太郎（千葉大学医学部医学研究院細胞治療学教授）

連絡先：千葉大学医学部医学研究院細胞治療学講座

TEL 043-222-7171（内線 5253）

相談窓口：臨床試験部（月曜～金曜 8:30～17:00）

連絡先：TEL 043-222-7171（内線 6460）

以上の内容をよくお読みになり、ご理解いただき、この臨床研究にご参加されることに同意される場合は、次の同意書に署名、日付を記入して、担当医師にお渡しください。

(別紙) 臨床検査・観察項目

	適格性 調査	移植細胞製造					移植直後観察(入院管理)							
		脂肪 組織 摘出	脂肪組織摘出後観察				移植							
			21 日前 Day-21	20 日前 Day-20	14 日前 Day-14	1日前 Day-1		0日 Day 0	1日後 Day 1	2日後 Day 2	3日後 Day 3	4日後 Day 4	5日後 Day 5	6日後 Day 6
診察 *1	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
ウイルス検査 *2	○													
脂肪採取部位観察		○	○	○										
移植用細胞移植部位観察						○	○	○	○	○	○	○	○	
臨床 検査	血液学的検査 *3	○	○		○		○			○			○	
	血液生化学的検査*4	○	○		○		○			○			○	
	尿検査 *5	◎	◎		◎		○			○			◎	
RCR・悪性腫瘍検査 *6					◎		○							
抗 FBS 抗体検査 *7					○								○	
抗 LCAT 抗体検査 *7					○								○	
血中 LCAT 活性測定 *8	○	○			○		○			○			○	
臨床所見観察 *9	○	○			○								○	

	移植後3ヵ月観察 (2週毎)						移植後6ヵ月観察 (1月毎)			移植後5年間予後調査 (3月毎)
	2週後 2W	4週後 4W	6週後 6W	8週後 8W	10週後 10W	12週後 12W	16週後 16W	20週後 20W	24週後 24W	25週後~260週後 25W~260W
診察 *1	○	○	○	○	○	◎	○	○	◎	○
ウイルス検査 *2										
脂肪採取部位観察										
移植用細胞移植部位観察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 検査	血液学的検査 *3	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血液生化学的検査*4	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	尿検査 *5	○	◎	○	○	○	◎	○	◎	◎
RCR・悪性腫瘍検査 *6						◎		◎	◎*	
抗 FBS 抗体検査 *7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
抗 LCAT 抗体検査 *7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血中 LCAT 活性測定 *8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床所見観察 *9		○				○		○		○

\*1 : 体重, 身長, 体温, 血圧, 脈拍, 本疾患関連以外の異常所見 (◎の時期については, 胸部X線と心電図を付加する)

\*2 : B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス, ヒト免疫不全ウイルス, 成人型T細胞白血病ウイルス, パルボウイルス B19

\*3 : 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球像 (分画), 赤血球像 (形状)

\*4 : 総蛋白, アルブミン, ハプトグロビン, 総ビリルビン, 間接ビリルビン, AST, ALT, LDH, ALP,  $\gamma$ GTP, クレアチニン, 尿酸, BUN, Na, Cl, K, Ca, CRP, 中性脂肪, 総コレステロール, コレステロールエステル, LDLコレステロール, HDLコレステロール, リポ蛋白分画

\*5 : 潜血, ウロビリノーゲン, 沈渣 (◎の時期については, 24時間尿蛋白量あるいは尿中アルブミン排泄量を付加する)

\*6 : RCR検査: NAT法

◎の時期については, RCR検査 (培養法) と悪性腫瘍検査 (TK活性検出法) を付加する。

\* 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, 培養法のため採取した検体は凍結保存し, NAT法で陽性と判定された場合にのみ実施する。

\*7 : ELISA法

\*8 : 自己基質法 (ネスコート®LCATキット-S), 高感度検出法

\*9 : 角膜混濁 (視力・視野, 角膜輪所見: 眼球写真), 腎機能障害 (尿蛋白量), 溶血性貧血 (間接ビリルビン, LDH, ハプトグロビン)

ID(カルテ)番号: \_\_\_\_\_

千葉大学医学部附属病院院長殿

遺伝子治療臨床研究参加の同意書

私は、「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について」(説明文書：平成 21 年 月 日作成 第 版)による下記の項目について十分な説明を受け、内容を理解したうえで、この臨床研究に参加することに同意いたしました。

ただし、研究参加の途中でお断りすることがあることを申し添えます。

- はじめに（臨床研究、遺伝子治療とは）
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 予定参加期間と予定参加人数
- 起こるかもしれない副作用と予想される治療効果
- 他の治療法
- 健康被害が生じた場合の対応
- 自由意思による臨床研究への参加
- 臨床研究に関する情報の伝達
- 臨床研究における参加中止
- 臨床研究に関する資料（カルテなど）の調査
- 個人情報の保護
- 臨床研究参加中に守って頂きたい事項
- 費用負担
- 知的財産の権利
- 臨床研究の責任者と担当者
- 相談窓口

本人	氏名			
	同意年月日	年	月	日
代諾者	氏名		続柄	
	同意年月日	年	月	日

(備考)「代諾者」とは、本人が未成年者の場合に、本人とともに同意いただける親権者の方です。  
 なお、代諾者の方が署名いただく場合においても、ご本人の署名もお願いします。

説明文書等を手渡した日 \_\_\_\_\_ 年 月 日 手渡者: \_\_\_\_\_

説明文書等を説明した日 \_\_\_\_\_ 年 月 日

説明者 所属: \_\_\_\_\_ 担当医: \_\_\_\_\_

説明補助者 所属: \_\_\_\_\_ 協力者: \_\_\_\_\_

同意取得日 \_\_\_\_\_ 年 月 日

同意取得者 所属: \_\_\_\_\_ 担当医: \_\_\_\_\_

同意取得者 所属: \_\_\_\_\_ 協力者: \_\_\_\_\_

同意文書控を手渡した日 \_\_\_\_\_ 年 月 日 手渡者: \_\_\_\_\_

ID(カルテ)番号: \_\_\_\_\_

千葉大学医学部附属病院院長殿

### 遺伝子治療臨床研究参加の同意書

私は、「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について」(説明文書:平成21年 月 日作成 第 版)による下記の項目について十分な説明を受け、内容を理解したうえで、この臨床研究に参加することに同意いたしました。

ただし、研究参加の途中でお断りすることがあることを申し添えます。

- はじめに (臨床研究、遺伝子治療とは)
- 臨床研究の目的
- 臨床研究の方法
- 予定参加期間と予定参加人数
- 起こるかもしれない副作用と予想される治療効果
- 他の治療法
- 健康被害が生じた場合の対応
- 自由意思による臨床研究への参加
- 臨床研究に関する情報の伝達
- 臨床研究における参加中止
- 臨床研究に関する資料 (カルテなど) の調査
- 個人情報の保護
- 臨床研究参加中に守って頂きたい事項
- 費用負担
- 知的財産の権利
- 臨床研究の責任者と担当者
- 相談窓口

本人	氏名			
	同意年月日	年	月	日
代諾者	氏名		続柄	
	同意年月日	年	月	日

(備考)「代諾者」とは、本人が未成年者の場合に、本人とともに同意いただける親権者の方です。

なお、代諾者の方が署名いただく場合においても、ご本人の署名もお願いします。

説明文書等を手渡した日 \_\_\_\_\_ 年 月 日 手渡者: \_\_\_\_\_

説明文書等を説明した日 \_\_\_\_\_ 年 月 日

説明者 所属: \_\_\_\_\_ 担当医: \_\_\_\_\_

説明補助者 所属: \_\_\_\_\_ 協力者: \_\_\_\_\_

同意取得日 \_\_\_\_\_ 年 月 日

同意取得者 所属: \_\_\_\_\_ 担当医: \_\_\_\_\_

同意取得者 所属: \_\_\_\_\_ 協力者: \_\_\_\_\_

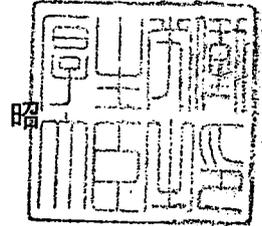
同意文書控を手渡した日 \_\_\_\_\_ 年 月 日 手渡者: \_\_\_\_\_

厚生労働省発科 0430 第 2 号  
平成 22 年 4 月 30 日

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）第 4 条第 1 項に基づく第一種使用規程等の主務大臣承認に関し、下記の遺伝子治療臨床研究について、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 号イの規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

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

- ・ 申請者 千葉大学医学部附属病院長 河野 陽一
- ・ 遺伝子組換え生物等の名称

ヒト レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（hLCAT）を発現し、マウスアンブोटロピックウイルス 4070A の env 蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス（CGT\_hLCAT RV）

厚 科 審 第 5 号

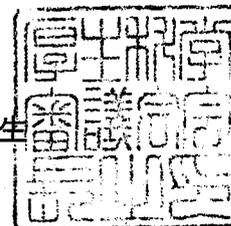
平成 22 年 4 月 30 日

科学技術部会部会長

永 井 良 三 殿

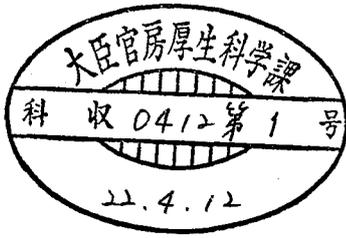
厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生



遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価について（付議）

標記について、平成 22 年 4 月 30 日付け厚生労働省発科 0430 第 2 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。



第一種使用規程承認申請書

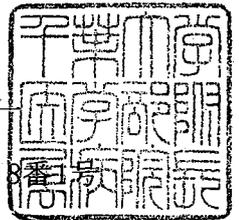
平成22年4月9日

厚生労働大臣 長妻 昭 殿  
環境大臣 小沢 鋭仁 殿

申請者 氏名 千葉大学医学部附属病院長

河野 陽

住所 千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8番1号



第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項(同法第9条4項において準用する場合を含む。)の規定により、次のとおり申請します。

<p>遺伝子組換え生物等の種類の名称</p>	<p>ヒト レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (hLCAT) を発現し、マウスアンフォトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (CGT_hLCAT RV)</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p>治療施設の所在地：千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8番1号 治療施設の名称：千葉大学医学部附属病院</p> <p>(1) CGT_hLCAT RV (以下「本遺伝子組換え生物」という。) 溶液は、容器に密閉後、凍結状態で治療施設に輸送し、施設内のP2レベルの拡散防止措置を執ることのできる細胞調製室 (以下「細胞調製室」) の前室 (施設可能) に設置した超低温フリーザに保管する。</p> <p>(2) 凍結状態の本遺伝子組換え生物溶液の溶解、希釈及び分注操作は、細胞調製室内の安全キャビネット内又は細胞調製室内で閉鎖系にて行う。被験者の前脂肪細胞への本遺伝子組換え生物導入操作、本遺伝子組換え生物導入細胞の培養その他の本遺伝子組換え生物希釈溶液及び本遺伝子組換え生物導入細胞の取扱いも同様に細胞調製室内の安全キャビネット内又は細胞調製室内で閉鎖系にて行う。本遺伝子組換え生物希釈溶液及び本遺伝子組換え生物導入細胞の保管は、細胞調製室内の冷蔵庫、冷凍庫又は培養器にて行う。なお、本遺伝子組換え生物希釈溶液若しくはその凍結品又は本遺伝子組換え生物導入細胞を開放系区域を通して他のP2レベル区域に運搬する場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) 本遺伝子組換え生物溶液 (希釈溶液も含む) 又は本遺伝子組換え生物導入細胞を廃棄する際には、ウイルス不活性化を行った後、本施設で定められた医療廃棄物処理規程 (以下「医療廃棄物処理規程」という。) に従い廃棄する。</p> <p>(4) 細胞調製室内の安全キャビネット内で本遺伝子組換え生物導入細胞懸濁液を注射器に充填し、それを二重に密閉した後、環境中への拡散防止措置を適切に執った個室 (以下「個室」という。) に運搬する。</p> <p>(5) 被験者に対する本遺伝子組換え生物導入細胞の投与は、個室において、被験者の皮下脂肪組織内に注射移植する。</p> <p>(6) 上記(5)で用いた、本遺伝子組換え生物導入細胞に直接接触する注射針、注射器、チューブ等の器具、布、ガーゼ類等は使い捨てとし、使用后、</p>

ウイルスの不活性化を行い、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。これらのウイルスの不活性化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。

(7) 投与後3日まで、被験者を個室で管理し、検査等の理由で被験者が一時的に個室外の開放区域に出る場合には、マスク及びガウン着用等のウイルス漏出予防措置を義務付ける。

(8) 個室における管理期間中の被験者の排泄物は、投与翌日以降に行われる患者の血液を用いたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）にて自己増殖能を獲得したレトロウイルス（以下「RCR」という）の存在が否定されるまで、ウイルスの不活性化を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄する。なお、臨床検体として使用する患者の血液及び尿の取扱いは、本遺伝子組換え生物溶液及び本遺伝子組換え生物導入細胞の取扱いに準じる。

(9) 個室における管理期間中、患者に対して侵襲的に使用した器具及び患者の血液、体液、排泄物に接触した器具等は、ウイルスの不活性化を行った後、医療廃棄物管理規程に従い廃棄又は十分に洗浄する。これらのウイルスの不活性化を他の区域で行う場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。

(10) 被験者の個室における被験者の管理を解除する前に、被験者の血清においてRCRが陰性であることを確認する。RCRが確認されたときは、個室における管理を継続する。

(11) 個室における管理解除後に被験者の血清からRCRが検出された場合は、直ちに被験者を上記個室における管理下に移し、上記(7)から(10)までと同様の措置を執る。

(別紙様式)

## 生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

### I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

#### 1 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

本遺伝子治療に用いるウィルスベクター (CGT\_hLCAT RV) のもとになったウィルスはモロニーマウス白血病ウィルス (Moloney murine leukemia virus: MoMLV) である。

レトロウィルスは逆転写酵素を持ち一本鎖RNAを遺伝子として持つRNAウィルスの総称であるが、MoMLVはそのレトロウィルス科のガンマレトロウィルス属 (C-タイプウィルス) に所属するマウス白血病ウィルスであり、病原性の高いウィルス株としてSarcoma 37 細胞から単離されたエクトロピック (同種指向性) レトロウィルスである (文献1、2)。MoMLV は発がん遺伝子を持たず、マウスの年齢及び系統にかかわらず感染し、長期間感染したマウスのほぼすべてがリンパ性白血病を発症することが報告されている。

MoMLV はマウスやラット等のげっ歯類にのみ感染し、ヒトを含む他の動物に対する感染性や病原性の報告はない (文献3)。

文献1 : Moloney JB. Biological studies on a lymphoid-leukemia virus extracted from sarcoma 37. I. Origin and introductory investigations. J Natl Cancer Inst., 24:933-951, 1960.

文献2 : ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/>

文献3 : Coffin JM, Hughes S, Varmus HE ed., Retroviruses, pp14, 478-502, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (1997)

#### 2 使用等の歴史及び現状

レトロウィルスは、遺伝子治療用の遺伝子導入ベクターとしてもっとも早くから開発改良が加えられてきており、現在までに試みられた遺伝子治療臨床プロトコルのうちの21.3% (336/1579 プロトコル; 2009年12月現在) でレトロウィルスベクターが使用されている (文献4)。その中でも、MoMLVは遺伝子導入ベクターとして広く用いられており、わが国で最初に行われた遺伝子治療でもMoMLV由来のベクターが使用された (文献5)。米国では、2000年から2009年 (11月23日現在) の間にレトロウィルスを用いた87のプロトコルがRecombinant Advisory Committeeに申請されたが、僅かな例外を除き、すべてが*ex vivo*での遺伝子導入の系である。血球系細胞への導入プロトコルが多くを占めるが、非血球系細胞への導入手法としても用いられている (文献6)。

文献4 : <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical>