

平成 25 年 4 月 18 日

大阪大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

大阪大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめたので報告いたします。

記

1. 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 吉川秀樹
申請日：平成 24 年 6 月 27 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請年月日	平成24年6月27日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 研究責任者：澤 芳樹
対象疾患	外傷性あるいは離断性骨軟骨炎による膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間に被験者登録期間とし、5年間に研究実施期間とする。対象症例数は細胞移植群40例、対照群40例。
治療研究の概要	有効性の評価を行う。腸骨より骨髄液を採取し、大阪大学CPCにて骨髄間葉系細胞を培養する。必要細胞数まで増やしたら、大阪市立大学あるいは兵庫医科大学にて細胞浮遊液としてヒアルロン酸を加えて、関節内に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDAの認可を受け商品化した（Carticel®）が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。信州大学、東海大学、大阪大学からの臨床研究に大臣意見が発出されている。
新規性について	関節鏡視下に投与するところに新規性がある。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

0) 審査回数

1回 (平成 25 年 2 月)

1) 第 1 回審議

①開催日時： 平成 25 年 2 月 6 日 (水) 16:00~18:30

(第 24 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成 24 年 6 月 27 日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：関節軟骨欠損) について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

共同研究機関からの返答をもって、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：関節軟骨欠損) に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

病院施設



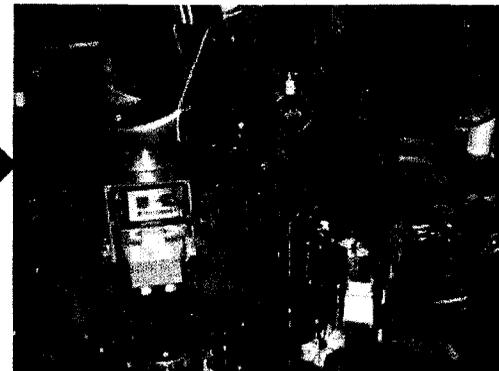
麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取



自己末梢血

輸送

細胞培養施設

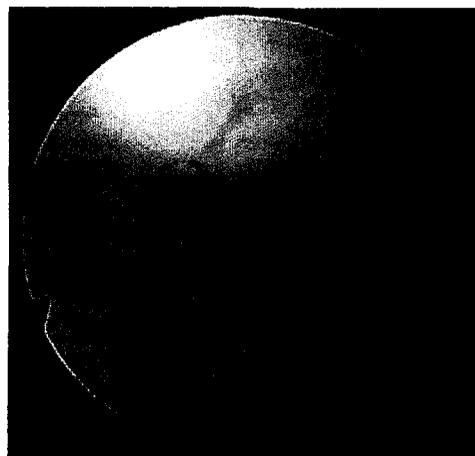


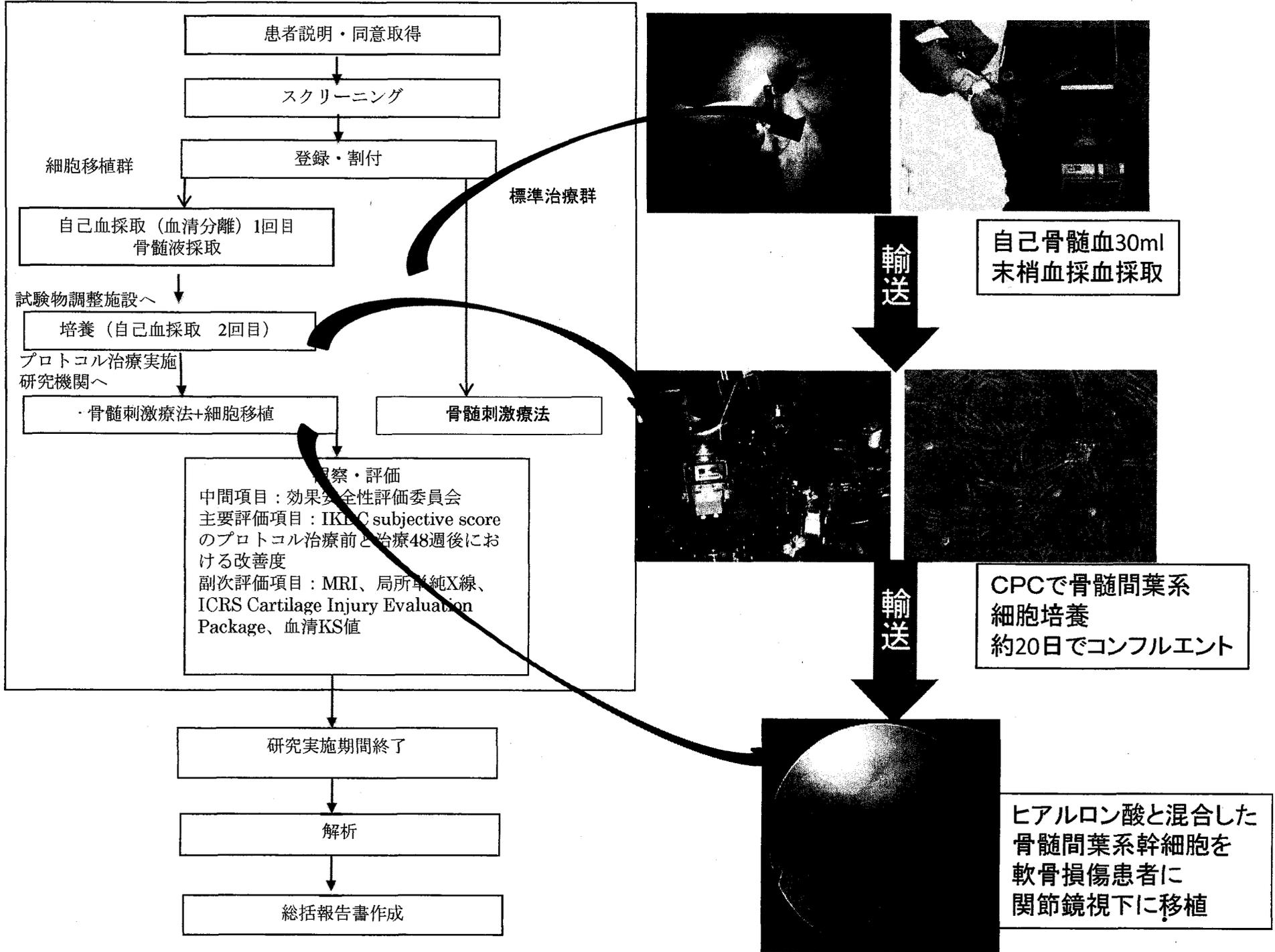
CPCで細胞培養



輸送

軟骨損傷患者に関節鏡視下に移植





ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 6 月 27 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 - 1 5	
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-5111 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	吉川 秀樹

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植 による関節軟骨欠損修復	大阪大学医学部附属病院未来医療セ ンター・教授 澤 芳樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復		
研究機関			
名称	大阪大学医学部附属病院		
所在地	〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-6549		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	吉川 秀樹		
研究責任者			
所属	大阪大学医学部附属病院未来医療センター		
役職	教授		
氏名	澤 芳樹		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-6551	/Fax: 06-6879-6549
	E-mail	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	
最終学歴	大阪大学医学部		
専攻科目	心臓血管外科学		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	兵庫医科大学		
所在地	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号		
電話番号	0798-45-6111		
FAX番号	0798-45-6168		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	学長		
氏名	中西 憲司		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)	
名称	大阪市立大学大学院医学研究科
所在地	〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3
電話番号	06-6645-2811
FAX番号	06-6636-3463
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)	
役職	医学研究科長
氏名	石河 修
臨床研究の目的・意義	<p>本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。</p> <p>より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治験をへて保険収載される道が開けやすいと考える。</p> <p>この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷
選定理由	一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳細不明であるが小外傷の繰り返しが原因と考えられ、基本的に外傷性軟骨損傷の病態と大きく異なるためである。
被験者等の選定基準	<p>以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。</p> <p>1) 対象疾患に対して骨髄刺激法の施行が予定されている患者</p> <p>2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者 (International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification(別添資料①)グレード3以上に相当)</p> <p>3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者</p> <p>4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者。ただし、中間評価が終了するまでは20歳未満の患者は登録しないこととする。</p> <p>5) 本人の文書による同意が得られている患者</p> <p>6) 本人が未成年の場合、本人に加え、法定代理人(代諾者)の文書による同意が得られている患者</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄間葉系細胞
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

投与の方法	<p>1) 患者本人からの血清採取・・・自己骨髄間葉系細胞培養に用いるためあらかじめ本人から血液400ml採取し、培養液に15%自己血清を加える。場合によっては細胞培養の経過でもう一度400ml採血し、血清を採取する。</p> <p>2) 患者からの骨髄液採取・・・患者本人から局所麻酔により腸骨より骨髄液約30ml採取する。</p> <p>3) 自己骨髄液から間葉系細胞の培養・・・未来医療センターセルプロセッシングアイソレーターにおいて、調整培養を行う。自己血清含αMEM培養液中で付着細胞を一回携帯にて必要細胞数に達するまで培養する。</p> <p>4) 関節内への自己骨髄間葉系細胞移植・・・細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を加え攪拌し、移植する。</p>
調製(加工)行程	(有)無
非自己由来材料使用	有(無) 動物種()
複数機関での実施	(有)無
他の医療機関への授与・販売	有(無)
安全性についての評価	<p>被験者の血清、骨髄血採取さらに移植後から研究終了までの期間で被験者におきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。有害事象は臨床症状の有無、血液検査、X線にて評価する。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>自己骨髄間葉系細胞移植により、関節軟骨修復が促進されることが、前臨床試験で明らかになっている。臨床的には、厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に行った自己骨髄間葉系細胞移植に関する2つの臨床研究により、移植に伴う有害事象が認められなかったのと同様に、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が明らかになっている。しかし、我々がこれまで行った2つの臨床研究の方法は、関節切開により関節を展開して自己骨髄間葉系細胞移植するために、手術侵襲が大きい。臨床的に、より一般的な治療法として確立することを目指すにあたっては、手術侵襲の小さい方法により移植が行われることが望ましい。</p> <p>関節鏡手術により関節軟骨欠損部を確認し同部に標準治療の一つである骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞を移植する今回のプロトコル治療は、我々がこれまでに行った2つの臨床研究におけるプロトコル治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい(骨髄液採取、末梢血約400ml採血、及び関節内注射の侵襲のみ)。また、ラットおよびビーグル犬の実験系でも、自己骨髄間葉系細胞関節内注入+骨髄刺激により、正常軟骨とほぼ同様の修復軟骨が得られ、組織学的スコアにおいても、骨髄刺激単独と比較して、有意な再生が得られている。以上のようなことから、臨床研究で実施が可能であると判断した。</p>
臨床研究の実施計画	<p>I. デザインの型 標準治療を対照とする多施設共同、非盲検、無作為化、並行群デザイン of the 早期探索試験である。</p> <p>II. 目標登録患者数、患者登録期間 1) 目標症例数: 細胞移植群40例、対照群40例(全参加施設合計) 2) 患者登録期間: 病院長による実施許可日から3年間</p> <p>III. 治療の定義 本研究における治療とは、「1) 骨髄液採取」から「2) 関節内への骨髄間葉系細胞注入手術」完了までとする。</p> <p>IV. 治療の方法 1) 被験者は移植前日までに入院し、2-3日間の入院にて治療を行う。 2) 関節鏡視下骨髄刺激法と自己骨髄間葉系細胞移植</p> <p>V. 併用療法 半月板損傷については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも治療を行うことが可能であるものとする。</p> <p>VI. 指示療法 支持治療は特に指定しない。</p> <p>VII. 後療法 骨髄間葉系細胞の移植手術後にリハビリテーションを行う。 1) 術直後から膝装具をあて安静とする。 2) 翌日、装具をはずし、両松葉杖にて患肢を完全免荷歩行とする。CPM訓練開始し、退院する。 3) 術後3週から1/3荷重、4週から1/2荷重、6週から全荷重とする。</p> <p>VIII. 主要評価項目 IKDC subjective score of the プロトコル治療前と治療48週後における改善度</p> <p>IX. 副次評価項目 1) MRI</p>

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

<本研究の概要>

関節軟骨損傷は、若年者のスポーツ障害として多くみられるが、数年程度の短期の経過では症状が出にくく、これまでは確実な修復方法がないこともあり、放置されることが多い疾患であった。しかし、最近では長期の経過で変形性関節症になる可能性が高いことが明らかになり、修復することが望まれる。

骨髄間葉系細胞移植の利点は細胞を採取し増殖させた状態で移植できる事、正常軟骨を傷つける必要性がない事、また、軟骨だけでなく軟骨下骨の修復も期待できる事から従来の方法に比してより良い骨軟骨修復を得られる可能性があるものと考えられる。しかし従来の方法は関節を大きく展開するために手術侵襲が大きいという問題がある。

本研究の目的は、より手術侵襲の小さい方法の開発を計画した。関節鏡視下に骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞移植を行い、その関節軟骨修復への有効性・安全性を評価する事である。

<本研究の背景>

変形性膝関節症患者は、現在我が国に1000万人以上存在すると考えられ、今後の高齢化社会の進行とともにますます患者数の増加する重要な疾患である。近年、変形性関節症の多くは軟骨損傷に由来すると考えられるようになってきた。すなわち若年期のスポーツ障害などで軟骨損傷を生じた場合、10年程度の経過で変形性関節症になると考えられる。従って、関節軟骨損傷を修復する方法があれば、スポーツ障害の治療法となるのみならず変形性関節症患者を減らすことができ、有用である。

現在、我が国において、確実に関節軟骨損傷を修復する方法はない。従来、このような軟骨障害に対する手術方法としては骨髄刺激法が行われてきた。この方法は軟骨下骨を削り出血させることで骨髄中の間葉系細胞を動員し修復を得る方法である。骨髄刺激法は簡便な方法であるが、これにより再生されるのは線維軟骨（関節軟骨の本来の組織は硝子軟骨）である。そこで、近年は硝子軟骨による修復を目指して自家骨軟骨柱移植法であるモザイクプラスチック、あるいは自己の関節軟骨を採取して培養後に損傷軟骨部に移植する培養軟骨細胞移植法が行われるようになってきた。両方法とも正常軟骨組織を採取して移植するため新たな軟骨障害を惹起する可能性が生じるという矛盾がある。通常、軟骨の採取部位として利用される大腿骨遠位外側の関節面においても相応の膝関節圧がかかっていることが報告されている。さらに、モザイクプラスチックでは欠損部が大きいほど大量の骨軟骨柱を必要とし、対応できる欠損の大きさには限界がある。また、打ち込む骨軟骨柱の深さを一定にして関節表面の曲率を再現することの難しさ、骨軟骨柱の間隙は数年経過しても残存することが指摘されている。培養軟骨細胞移植法においては、移植した組織が

周囲の関節軟骨や軟骨下骨との間で強固に結合するかは不明である。

我が国において、いくつかの施設で細胞移植による関節軟骨修復の臨床研究が行われているが、一部組織での小さな研究である。

我々は14年前から自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復の臨床研究を開始し、これまでに45関節に移植し、良好な臨床成績がえられ、しかも局所の腫瘍形成や感染を認めず安全な方法であること報告した。しかしながら従来の方法では関節を切開するために手術侵襲が大きいと言う問題がある。そこで関節鏡で行える方法の開発を計画した。

<本研究の目的・意義>

本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。

より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治験をへて保険収載される道が開けやすいと考える。

この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。

<対象疾患・目標症例数>

外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷患者
対照群40例、細胞移植群40例（参加全施設合計）

<主要評価項目>

IKDC subjective score のプロトコル治療前と治療 48 週後における改善度

<副次評価項目>

MRI、単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、血清ケラタン硫酸値
本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

局所感染症状：局所感染症状の有無

局所皮膚症状局所皮膚症状：腫脹の有無、発赤の有無、疼痛の有無

血液学的、血液生化学的検査：血清KS値を含む

観察時期：スクリーニング、術前検査、手術1週後（±2日）、2週後（±2日）、4週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

局所単純X線、MRI

観察時期：スクリーニング、6週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

IKDC subjective score (IKDC subjective knee evaluation form)

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score : KOOS

観察時期：スクリーニング、2週後（±2日）、6週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

平成 25 年 4 月 18 日

兵庫医科大学から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長 永井良三

兵庫医科大学から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請者：兵庫医科大学 学長 中西憲司
申請日：平成 24 年 7 月 27 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請年月日	平成24年7月27日
実施施設及び研究責任者	実施施設：兵庫医科大学 研究責任者：吉矢 晋一
対象疾患	外傷性あるいは離断性骨軟骨炎による膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間に被験者登録期間とし、5年間に研究実施期間とする。対象症例数は細胞移植群40例、対照群40例。
治療研究の概要	有効性の評価を行う。腸骨より骨髄液を採取し、大阪大学CPCにて骨髄間葉系細胞を培養する。必要細胞数まで増やしたら、細胞浮遊液としてヒアルロン酸を加えて、関節内に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDAの認可を受け商品化した（Carticel®）が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。信州大学、東海大学、大阪大学からの臨床研究に大臣意見が発出されている。
新規性について	関節鏡視下に投与するところに新規性がある。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

0) 審査回数

1回 (平成 25 年 2 月)

1) 第 1 回審議

①開催日時： 平成 25 年 2 月 6 日 (水) 16:00~18:30

(第 24 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成 24 年 7 月 27 日付けで兵庫医科大学から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：関節軟骨欠損) について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項について、適切に返答されたことを受けて、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

○ 搬送のコールドランを実施してください。

- 「コールドランはこれまで 3 回行っており、輸送前後で細胞生存率、細胞マーカー (CD44 および CD105) 陽性率に変化が無いことを確認しました。」との返答を得た。

○ 患者から末梢血を採取する際、直前に血中ヘモグロビン量を測定し一定の値 (例えば、11.0 g/dl) 以上であることを確認しては如何か。

- 「患者本人から末梢血 200~400ml の採血を行う前に血液検査を行い、Hb 値 11.0 g/dl 以上でないと採血しないことにします。」との返答を得た。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

兵庫医科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：関節軟骨欠損) に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および

安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

病院施設



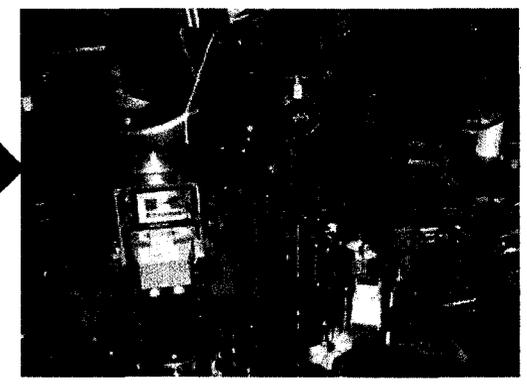
麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取



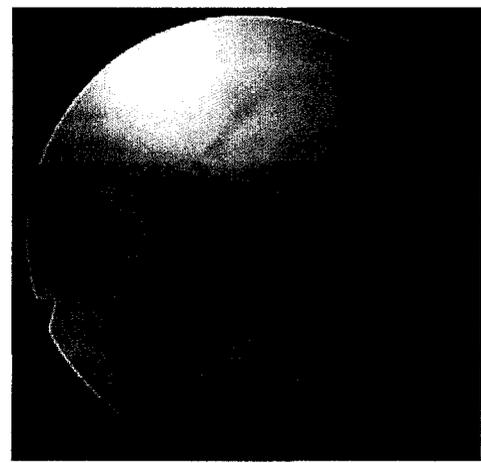
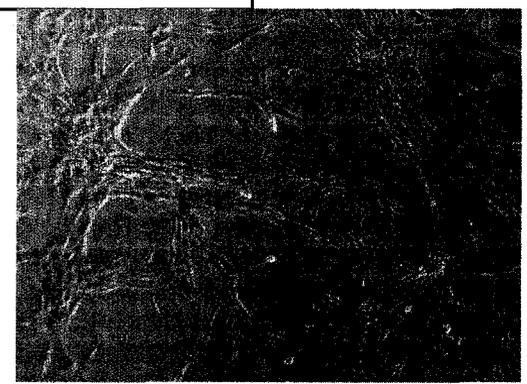
自己末梢血



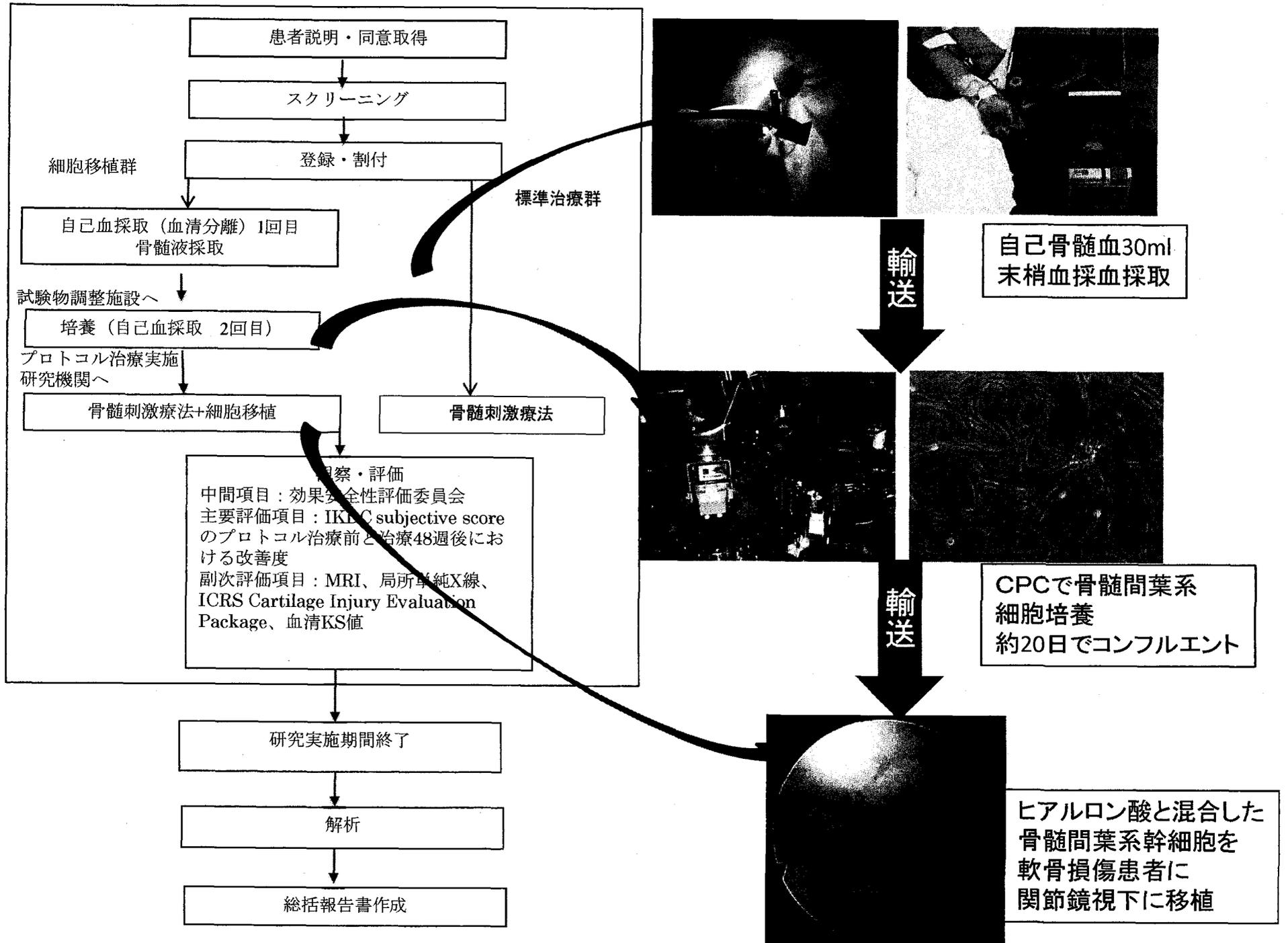
細胞培養施設



CPCで細胞培養



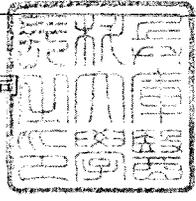
軟骨損傷患者に関節鏡視下に移植



ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 7 月 27 日

厚生労働大臣 殿

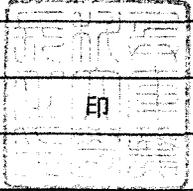
研究機関	所在地	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1 番 1 号	
	名称	兵庫医科大学	0798-45-6111 (代表電話番号) 0798-45-6168 (代表 FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	兵庫医科大学長	中西 憲司 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復	兵庫医科大学整形外科・教授・吉矢晋一

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復		
研究機関			
名称	兵庫医科大学		
所在地	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1番1号		
電話番号	0798-45-6111		
FAX番号	0798-45-6168		
研究機関の長			
役職	学長		
氏名	中西 憲司		
			
研究責任者			
所属	兵庫医科大学整形外科		
役職	教授		
氏名	吉矢 晋一 		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0798-45-6452 /Fax: 0798-45-6453	
	E-mail	yoshiya@hyo-med.ac.jp	
最終学歴	神戸大学医学部		
専攻科目	整形外科		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関(該当する場合のみ記載してください)			
名称	大阪大学		
所在地	〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-6551		
FAX番号	06-6879-6549		
共同研究機関の長(該当する場合のみ記載してください)			
役職	病院長		

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

氏名	吉川 秀樹														
臨床研究の目的・意義	<p>本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。</p> <p>より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治験をへて保険収載される道が開けやすいと考える。</p> <p>この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。</p>														
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td>一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳細不明であるが小外傷の繰り返し原因と考えられ、基本的に外傷性軟骨損傷の病態と大きく異ならないためである。</td> </tr> </table>	名称	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷	選定理由	一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳細不明であるが小外傷の繰り返し原因と考えられ、基本的に外傷性軟骨損傷の病態と大きく異ならないためである。										
名称	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷														
選定理由	一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳細不明であるが小外傷の繰り返し原因と考えられ、基本的に外傷性軟骨損傷の病態と大きく異ならないためである。														
被験者等の選定基準	<p>以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 対象疾患に対して骨髄刺激法の施行が予定されている患者 2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者 (International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification (別添資料①) グレード3以上に相当) 3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者 4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者。ただし、中間評価が終了するまでは20歳未満の患者は登録しないこととする。 5) 本人の文書による同意が得られている患者 6) 本人が未成年の場合、本人に加え、法定代理人(代諾者)の文書による同意が得られている患者 														
臨床研究に用いるヒト幹細胞	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">種類</td> <td>骨髄間葉系細胞</td> </tr> <tr> <td>由来</td> <td><input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来</td> </tr> <tr> <td>採取、調製、移植又は 投与の方法</td> <td> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者本人からの血清採取・・・自己骨髄間葉系細胞培養に用いるためあらかじめ本人から血液400ml採取し、培養液に15%自己血清を加える。場合によっては細胞培養の経過でもう一度400ml採血し、血清を採取する。 2) 患者からの骨髄液採取・・・患者本人から局所麻酔により腸骨より骨髄液約30ml採取する。 3) 自己骨髄液から間葉系細胞の培養・・・未来医療センターセルプロセッシングアイソレーターにおいて、調整培養を行う。自己血清含αMEM培養液中で付着細胞を一回継代にて必要細胞数に達するまで培養する。 4) 関節内への自己骨髄間葉系細胞移植・・・細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を加え攪拌し、移植する。 </td> </tr> <tr> <td>調製(加工)行程</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無</td> </tr> <tr> <td>非自己由来材料使用</td> <td style="text-align: center;">有 <input type="radio"/> 無 動物種()</td> </tr> <tr> <td>複数機関での実施</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無</td> </tr> <tr> <td>他の医療機関への授与・販売</td> <td style="text-align: center;">有 <input type="radio"/> 無</td> </tr> </table>	種類	骨髄間葉系細胞	由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来	採取、調製、移植又は 投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> 1) 患者本人からの血清採取・・・自己骨髄間葉系細胞培養に用いるためあらかじめ本人から血液400ml採取し、培養液に15%自己血清を加える。場合によっては細胞培養の経過でもう一度400ml採血し、血清を採取する。 2) 患者からの骨髄液採取・・・患者本人から局所麻酔により腸骨より骨髄液約30ml採取する。 3) 自己骨髄液から間葉系細胞の培養・・・未来医療センターセルプロセッシングアイソレーターにおいて、調整培養を行う。自己血清含αMEM培養液中で付着細胞を一回継代にて必要細胞数に達するまで培養する。 4) 関節内への自己骨髄間葉系細胞移植・・・細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を加え攪拌し、移植する。 	調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	非自己由来材料使用	有 <input type="radio"/> 無 動物種()	複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	他の医療機関への授与・販売	有 <input type="radio"/> 無
種類	骨髄間葉系細胞														
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来														
採取、調製、移植又は 投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> 1) 患者本人からの血清採取・・・自己骨髄間葉系細胞培養に用いるためあらかじめ本人から血液400ml採取し、培養液に15%自己血清を加える。場合によっては細胞培養の経過でもう一度400ml採血し、血清を採取する。 2) 患者からの骨髄液採取・・・患者本人から局所麻酔により腸骨より骨髄液約30ml採取する。 3) 自己骨髄液から間葉系細胞の培養・・・未来医療センターセルプロセッシングアイソレーターにおいて、調整培養を行う。自己血清含αMEM培養液中で付着細胞を一回継代にて必要細胞数に達するまで培養する。 4) 関節内への自己骨髄間葉系細胞移植・・・細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を加え攪拌し、移植する。 														
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無														
非自己由来材料使用	有 <input type="radio"/> 無 動物種()														
複数機関での実施	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無														
他の医療機関への授与・販売	有 <input type="radio"/> 無														
安全性についての評価	被験者の血清、骨髄血採取さらに移植後から研究終了までの期間で被験者におきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。有害事象は臨床症状の有無、血液検査、X線にて評価する。														

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>自己骨髄間葉系細胞移植により、関節軟骨修復が促進されることが、前臨床試験で明らかになっている。臨床的には、厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に行った自己骨髄間葉系細胞移植に関する2つの臨床研究により、移植に伴う有害事象が認められなかったのと同時に、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が明らかになっている。しかし、我々がこれまで行った2つの臨床研究の方法は、関節切開により関節を展開して自己骨髄間葉系細胞移植するために、手術侵襲が大きい。臨床的に、より一般的な治療法として確立することを目指すにあたっては、手術侵襲の小さい方法により移植が行われることが望ましい。</p> <p>関節鏡手術により関節軟骨欠損部を確認し同部に標準治療の一つである骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞を移植する今回のプロトコル治療は、我々がこれまでに行った2つの臨床研究におけるプロトコル治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい(骨髄液採取、末梢血約400mL採血、及び関節内注射の侵襲のみ)。また、ラットおよびビーグル犬の実験系でも、自己骨髄間葉系細胞関節内注入+骨髄刺激により、正常軟骨とほぼ同様の修復軟骨が得られ、組織学的スコアにおいても、骨髄刺激単独と比較して、有意な再生が得られている。以上のようなことから、臨床研究で実施が可能であると判断した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>I. デザインの型 標準治療を対照とする多施設共同、非盲検、無作為化、並行群デザイン of 早期探索試験である。</p> <p>II. 目標登録患者数、患者登録期間 1) 目標症例数: 細胞移植群40例、対照群40例(全参加施設合計) 2) 患者登録期間: 病院長による実施許可日から3年間</p> <p>III. 治療の定義 本研究における治療とは、「1) 骨髄液採取」から「2) 関節内への骨髄間葉系細胞注入手術」完了までとする。</p> <p>IV. 治療の方法 1) 被験者は移植前日までに入院し、2-3日間の入院にて治療を行う。 2) 関節鏡視下骨髄刺激法と自己骨髄間葉系細胞移植</p> <p>V. 併用療法 半月板損傷については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも治療を行うことが可能であるものとする。</p> <p>VI. 指示療法 支持治療は特に指定しない。</p> <p>VII. 後療法 骨髄間葉系細胞の移植手術後にリハビリテーションを行う。 1) 術直後から膝装具をあて安静とする。 2) 翌日、装具をはずし、両松葉杖にて患肢を完全免荷歩行とする。CPM訓練開始し、退院する。 3) 術後3週から1/3荷重、4週から1/2荷重、6週から全荷重とする。</p> <p>VIII. 主要評価項目 IKDC subjective scoreのプロトコル治療前と治療48週後における改善度</p> <p>IX. 副次評価項目 1) MRI MRI; 軟骨撮影シーケンス(3D-FLASH, Fast Spin Echoなど)による量的評価、及びT2-mappingあるいはT1 Low-mapping、dGEMRICなどの質的評価を行う(可能であれば3TのMRI使用)。欠損部周辺の正常軟骨との比較を行う。施行時期は術後6週、24週、48週とする。 2) 局所単純X線 KL(Kellgren-Lawrence)グレードを測定する。 3) Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score: KOOS QOL、臨床症状、及び機能評価の評価を行う 4) 血清KS値 5) 有害事象 本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究終了後の追跡調査の方法	本臨床研究参加者は臨床研究終了後も引き続き大阪市立大学附属病院整形外科外来を定期受診して頂き、主要評価項目(安全性評価)および副次評価項目(有効性)について追跡調査を行う予定である。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	(有) 無
補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究責任者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。また、本臨床研究は臨床研究補償保険に加入しており、本研究の実施に起因して、過失によらず死亡または重篤な有害事象等の健康被害が生じた際には、その被害が被験者の責に帰すべき事由により引き起こされた等の免責事由に相当する場合を除いて、臨床研究補償保険によって補償される。
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。
その他	また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究における治療などにかかる費用は兵庫医科大学および大阪大学医学部付属病院が負担する。 本臨床研究に関しては特定の企業などの資金提供を受けていないため、利益相反に係わる事項は生じない。</p> <p>②既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>信州大学で実施されている自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復は、細胞をコラーゲンの担体に包埋して、関節を大きく切開して行う手術であるため手術侵襲が大きい。本研究は関節鏡視下で行うため手術侵襲が遙かに低く、担体も使わず、画期的である。</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他(資料内容: 参考文献(別紙参照))
- その他(資料内容:)
- その他(資料内容:)

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

<本研究の概要>

関節軟骨損傷は、若年者のスポーツ障害として多くみられるが、数年程度の短期の経過では症状が出にくく、これまでは確実な修復方法がないこともあり、放置されることが多い疾患であった。しかし、最近では長期の経過で変形性関節症になる可能性が高いことが明らかになり、修復することが望まれる。

骨髄間葉系細胞移植の利点は細胞を採取し増殖させた状態で移植できる事、正常軟骨を傷つける必要性がない事、また、軟骨だけでなく軟骨下骨の修復も期待できる事から従来の方法に比してより良い骨軟骨修復を得られる可能性があるものと考えられる。しかし従来の方法は関節を大きく展開するために手術侵襲が大きいという問題がある。

本研究の目的は、より手術侵襲の小さい方法の開発を計画した。関節鏡視下に骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞移植を行い、その関節軟骨修復への有効性・安全性を評価する事である。

<本研究の背景>

変形性膝関節症患者は、現在我が国に1000万人以上存在すると考えられ、今後の高齢化社会の進行とともにますます患者数の増加する重要な疾患である。近年、変形性関節症の多くは軟骨損傷に由来すると考えられるようになってきた。すなわち若年期のスポーツ障害などで軟骨損傷を生じた場合、10年程度の経過で変形性関節症になると考えられる。従って、関節軟骨損傷を修復する方法があれば、スポーツ障害の治療法となるのみならず変形性関節症患者を減らすことができ、有用である。

現在、我が国において、確実に関節軟骨損傷を修復する方法はない。従来、このような軟骨障害に対する手術方法としては骨髄刺激法が行われてきた。この方法は軟骨下骨を削り出血させることで骨髄中の間葉系細胞を動員し修復を得る方法である。骨髄刺激法は簡便な方法であるが、これにより再生されるのは線維軟骨（関節軟骨の本来の組織は硝子軟骨）である。そこで、近年は硝子軟骨による修復を目指して自家骨軟骨柱移植法であるモザイクプラスチック、あるいは自己の関節軟骨を採取して培養後に損傷軟骨部に移植する培養軟骨細胞移植法が行われるようになってきた。両方法とも正常軟骨組織を採取して移植するため新たな軟骨障害を惹起する可能性が生じるという矛盾がある。通常、軟骨の採取部位として利用される大腿骨遠位外側の関節面においても相応の膝関節圧がかかっていることが報告されている。さらに、モザイクプラスチックでは欠損部が大きいほど大量の骨軟骨柱を必要とし、対応できる欠損の大きさには限界がある。また、打ち込む骨軟骨柱の深さを一定にして関節表面の曲率を再現することの難しさ、骨軟骨柱の間隙は数年経過しても残存することが指摘されている。培養軟骨細胞移植法においては、移植した組織が

周囲の関節軟骨や軟骨下骨との間で強固に結合するかは不明である。

我が国において、いくつかの施設で細胞移植による関節軟骨修復の臨床研究が行われているが、一部組織での小さな研究である。

我々は14年前から自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復の臨床研究を開始し、これまでに45関節に移植し、良好な臨床成績がえられ、しかも局所の腫瘍形成や感染を認めず安全な方法であること報告した。しかしながら従来の方法では関節を切開するために手術侵襲が大きいと言う問題がある。そこで関節鏡で行える方法の開発を計画した。

<本研究の目的・意義>

本研究では、現在のところ確実な治療方法のない関節軟骨欠損修復の新しい治療方法、しかも手術侵襲の小さい関節鏡視下手術で行える方法を開発することである。

より高度な臨床研究を行うために、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。この方法の有用性が明らかになれば、企業治験をへて保険収載される道が開けやすいと考える。

この方法で多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現在治療方法のない、スポーツ障害などの軟骨損傷患者にとって福音となるのみならず、将来の変形性関節症患者を減らすことが可能であり、本研究の意義はきわめて高いといえる。

<対象疾患・目標症例数>

外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷患者
対照群40例、細胞移植群40例（参加全施設合計）

<主要評価項目>

IKDC subjective score のプロトコル治療前と治療 48 週後における改善度

<副次評価項目>

MRI、単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、血清ケラタン硫酸値
本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

局所感染症状：局所感染症状の有無

局所皮膚症状局所皮膚症状：腫脹の有無、発赤の有無、疼痛の有無

血液学的、血液生化学的検査：血清KS値を含む

観察時期：スクリーニング、術前検査、手術1週後（±2日）、2週後（±2日）、4週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

局所単純X線、MRI

観察時期：スクリーニング、6週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

IKDC subjective score (IKDC subjective knee evaluation form)

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score : KOOS

観察時期：スクリーニング、2週後（±2日）、6週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

説明文書

臨床研究課題名

多施設共同臨床研究：

「関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復」

総括責任者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科 教授 越智 光夫

副総括責任者 武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部 教授 脇谷 滋之

研究責任者

兵庫医科大学 整形外科 教授 吉矢 晋一（プロトコル治療実施機関）

大阪大学医学部附属病院未来医療センター 澤 芳樹（試験物調製施設）

1. はじめに

私たち医師は患者さんに最善の治療を提供するとともに、さらに優れた治療法の研究に取り組んでいます。臨床研究はそのために必要なもので、新しく開発された治療法が人の病気に対して有効かどうか、また安全かどうか、患者さんにご協力いただいて試験することをいいます。この臨床研究を行うことによって、新しい治療法の有効性が明らかになった場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの治療に大きく役立つこととなります。

2. この臨床研究の目的・意義

軟骨は関節面において骨の表面を被い、骨にかかる衝撃を分散・吸収する役割があります。この関節軟骨が損傷されると、骨同士が擦れ合い摩擦が大きくなり、また衝撃が直接骨に伝わるため骨が損傷しやすく将来的には変形性関節症に移行し痛みが生じると考えられます。しかし、軟骨の修復力は非常に弱く、いったん損傷されると元の状態に戻ることはありません。軟骨を修復するために様々な手術治療が行われていますが現段階で軟骨を完全に修復する方法はありません。

このため私たちは関節軟骨を修復する新たな方法の一つとして骨髄間葉系細胞を用いることを考えました。骨髄間葉系細胞は、骨髄の中に存在する細胞の一種で、骨や軟骨、筋肉、脂肪等の組織に分化する能力を持っています。骨髄間葉系細胞は、骨髄より採取した血液から容易に分離でき、10日間の培養で約2000倍にも増えるため臨床応用に適し、いくつかの組織の再生に応用が試みられています。この細胞を手術によって関節軟骨欠損部に移植すると、軟骨修復が促進されることを、私たちは動物実験および患者さんに対する臨床研究によって明らかにしました。しかし、この方法は関節を切開して行うため手術侵襲が大きいという欠点がありました。今回、関節鏡視下で自己骨髄間葉系細胞を移植する方法を開発しました。この関節鏡視下移植術は、従来の手術による方法より侵襲が小さく、よりよい機能回復が得られる可能性を、私たちは期待しています。今回の臨床研究は、関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植という新しい方法を患者さんにはじめて応用するにあたり、その安全性と有効性の検討を目的としています。

なお、この臨床研究は、5つの研究機関で同じプロトコル治療（*2 ページの「5.臨床研究におけるプロトコル治療の方法」を参照ください）で行う多施設共同臨床研究です。当院を含む全参加研究機関の患者さんのデータは、一括して集計されて、統計解析を行い、プロトコル治療の

安全性と有効性の評価に用いられます。

3. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみプロトコル治療を行います。また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、プロトコル治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。さらに、試験物である細胞が移植された後に、プロトコル治療実施に対する同意のみを撤回し、可能な限り当初の観察スケジュールに従った観察・検査を継続することも可能です。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

4. 代諾者からの同意取得の必要性について

この臨床研究が対象とする関節軟骨欠損は若年者にも起こりやすい病気で、しかも若年者の方が、軟骨再生が有効と考えられておりますので、このような病気をもった若年者の方に対する適切な治療法が現在ないことから、未成年の方を対象に含んだ臨床研究を計画しました。

この臨床研究において16歳以上20歳未満の方が臨床研究へ参加される際には、患者さんご自身と代諾者の間で十分相談して、患者さんご自身が臨床研究の内容を十分理解していただいた上で、必ず患者さんご自身の同意による記名捺印、又は署名をいただきます。さらに、代諾者の方による記名捺印、又は署名もいただくこととなります。

5. 臨床研究におけるプロトコル治療の方法

臨床研究参加の条件

関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると判断され、この疾患に対する標準的な治療法である「骨髄刺激法」とよばれる関節鏡を用いた治療を行うことが適当と診断された人が対象です。臨床研究への参加に文書により同意され、さらにレントゲン、MRI、関節鏡などの検査が行われ、研究への適格性がある（臨床研究参加への条件を満たしている）と判断された場合に初めてプロトコル治療を受ける対象となります。

2つのプロトコル治療群への振り分け

この臨床研究では、登録された患者さんは、骨髄刺激法のみによる治療を行う方（「標準治療群」とします）と、骨髄刺激法にご自分の骨髄から取り出した細胞を移植する細胞移植を組み合わせる方（「細胞移植群」とします）の2つのプロトコル治療群に振り分けられます。その際、患者さんの振り分けは、研究への参加登録後、第3者である登録センターにおいて無作為に（ばらばらに、偶然に基づいて）行われます。したがって、個々の患者さんがどちらの群に振り分けられるかは、患者さんご本人のご希望により決定することはできず、また医師も、

患者さんがどちらの群に振り分けられるかはわからないことを、あらかじめご了承ください。

プロトコル治療の方法

【標準治療群の方に行われるプロトコル治療】

「標準治療群」に振り分けられた方は、「骨髄刺激法」による治療が行われます。この治療は関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれるというもので、関節軟骨欠損に対する治療としては、現在標準的に行われているものです。

【細胞治療群の方に行われるプロトコル治療】

「細胞移植群」に振り分けられた方は、手術の約4週間前に、兵庫医科大学病院の手術室において、局所麻酔で骨盤の骨から患者さんご自身の骨髄液を30mL、および末梢血を400mL採取します（末梢血からは血清を分離し骨髄細胞の培養に用います）。この骨髄液を大阪大学医学部附属病院未来医療センターの移植用細胞培養施設に運び、骨髄間葉系細胞を分離、培養し増殖させます。プロトコル治療を行うために必要な細胞数を得るため、細胞培養中に、必要に応じて末梢血の採取（400mL）をさらにもう1回、同様の手順で行う場合があります。

増殖・調製された軟骨に分化する能力を持つ細胞は、大阪大学医学部附属病院未来医療センターで厳重な品質管理検査が行われます。調製の完了した細胞は回収され、細心の注意を払い、最終的には兵庫医科大学病院に運ばれ、移植に用いられます。

兵庫医科大学病院手術室において、関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれ（骨髄刺激法）、関節内に細胞を注入します。関節鏡視下手術ですので通常の関節手術にくらべて切開が小さいという利点があります。

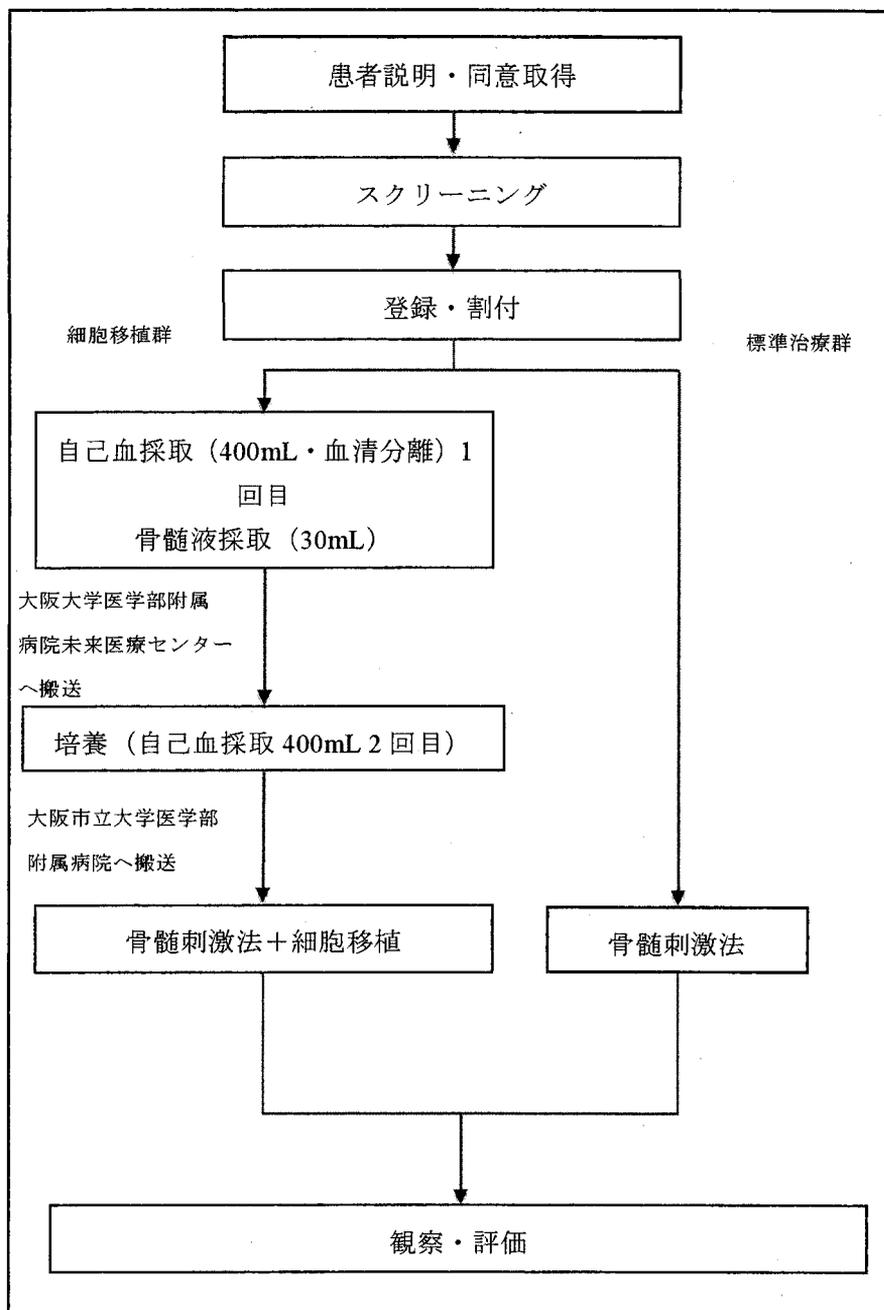
【プロトコル治療後（2つの治療群共通）】

「標準治療群」、「細胞移植群」いずれの方も、プロトコル治療を受けられた後は、手術直後から膝装具をあて安静にします。翌日、装具をはずし、両松葉杖を用いてプロトコル治療した膝に荷重がかからない歩行（完全免荷歩行）とします。持続的他動運動訓練を開始し、その後に退院となります。プロトコル治療後3週から1/3荷重、4週から1/2荷重、6週から全荷重とします。

【プロトコル治療の中間評価】

この臨床研究においては、2つの群のプロトコル治療が、全参加研究機関でそれぞれ合計40名ずつ行われるまで登録を行います。しかし、「細胞移植群」で行われる細胞移植の方法は、この臨床研究で初めて患者さんに対して適用される方法のため、「細胞移植群」に5名の方が登録された時点で、いったん新たな患者さんの登録を中断します。そして、これらの方々をプロトコル治療から6週間観察し、安全上問題がないことを確認した後、患者さんの登録を再開することとしております。

プロトコル治療の流れ



参加予定人数

標準治療群	40名
細胞移植群	40名
合計	80名

観察項目

有害な事からの記録、MRI、IKDC subjective score、血清KS値、全身・局所の臨床症状、一般血液検査、レントゲン検査

観察・検査スケジュール

観察・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	骨髓液採取日	術前検査	0日	0日	1週後	2週後	4週後	6週後	12週後	24週後	48週後	中止時
許容範囲			登録前 4週以内		採取前	手術前 4週以内	術前	術後	±2日		±1週			±8週		
同意取得		○														
登録				○												
患者さんの背景			○													
臨床 症状 全身	バイタル サイン		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	局所感染 症状		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床 症状 局所	局所皮膚 症状		○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血液		○			○			○	○	○		○	○	○	○
臨床 検査	血清KS値*					○							○	○	○	○
	尿		○			○										
	心電図		○			○										
画像 診断	局所単純 X線		○					○				○	○	○	○	○
	MRI		○									○		○	○	○
自覚 評価 機能 評価	IKDC subjective		○									○	○	○	○	○
	KOOS		○									○	○	○	○	○
有害な事から					→											
併用治療					→											

*血清KS値：軟骨損傷や変形性関節症の程度を示す指標

参加予定期間

この臨床研究に参加される患者さん、お一人お一人の観察期間は、手術後48週間とします。ただし、観察期間終了後も患者さんは兵庫医科大学病院にて定期的に病状を観察します。

この臨床研究に参加できる方（選択基準）

以下に挙げたすべての項目を満たす患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 関節軟骨欠損に罹患し、この疾患の標準的な治療法である「骨髄刺激法」により治療することが適当であると診断された患者さん
- 2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者さん（International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification グレード3以上に相当）
- 3) MRIで損傷面積が 2cm^2 以上と診断された患者さん
- 4) 年齢が16歳以上、70歳以下の患者さん。ただし、プロトコル治療の中間評価が終わるまでは、20歳未満の患者さんは登録しないこととします。
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている患者さん
- 6) 患者さん本人が未成年の場合は、患者さん本人と代諾者の方の文書による同意が得られている患者さん

この臨床研究に参加できない方（除外基準）

以下のいずれかの項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) この臨床研究へ参加する2ヶ月以内に前十字靭帯、後十字靭帯、あるいはその両方の靭帯再建術を受けられた患者さん
- 2) 活動性の重複癌を有する患者さん
- 3) 妊娠中又は妊娠が予想される患者さん、又は授乳中の患者さん及びこの臨床研究に参加されている間に妊娠を希望する患者さん
- 4) 感染症を有する患者さん（HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性）
- 5) 精神疾患を有する患者さん
- 6) その他、この臨床研究への参加を責任者又は分担者が不適当と判断した患者さん

参加予定人数

全研究機関合計 80名

うち標準治療群 40名、細胞移植群 40名

臨床研究参加の中止・中断について

患者さんが以下のいずれかの項目に当てはまった場合は、患者さんの臨床研究への参加を中止又は中断します。

- 1) 骨髄細胞から培養を2回行い、2回とも培養細胞の基準を満たさなかった場合
- 2) 上記1)の他に、プロトコル治療が実施できなくなった場合
- 3) 患者さんより臨床研究への参加に対する同意撤回の申し出があった場合
- 4) 有害な事からの発生を認め、研究責任者が患者さんの臨床研究への参加の継続が困難と判断した場合
- 5) 研究に参加された後に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかった

ことが判明した場合

- 6) その他、研究責任者又は研究分担者が、臨床研究への参加の中止を適切と判断した場合
- 7) 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、患者さんの臨床研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開します。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

患者さんが半月板損傷を合併している場合については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも半月板損傷に対する治療を行うことが可能であるものとします。

6. プロトコル治療の考えられる効果と危険性・不都合

考えられる治療効果

この臨床研究における骨髄刺激法は約半世紀前に開発された方法ですが、関節軟骨欠損の修復を促進させる効果があります。保険適用も認められており、関節軟骨修復の最も標準的な治療法となっています。特殊な装置や高度の技術を用いずに実施することができますが、修復される組織が本来の関節軟骨の組織である硝子軟骨ではなく、線維軟骨という組織で修復されます。

一方、この臨床研究における自己骨髄間葉系細胞移植法を受けられた場合、その効果として、より本来の関節軟骨の組織に近い硝子軟骨による修復が期待されます。それに伴い、疾患により制限された日常生活動作が骨髄刺激法と比較して、より改善されることが予想されます。

考えられる危険性と不都合

プロトコル治療には、2日間の入院を必要とし、その間の生活が制限されることとなります。しかし、その入院は従来からある関節鏡視下骨髄刺激法のみを受ける場合と同じで、患者さんにとって特に大きな不利益とはなりません。

重大な有害な事がらとして感染症や修復軟骨の剥離が、その他の有害な事がらとして局所の出血や採取部位の痛みなどが考えられ、その場合には通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。

7. 他の治療方法について

プロトコル治療以外で、現在ある方法は自己骨軟骨柱移植法、自己軟骨細胞移植などです。自己骨軟骨柱移植法あるいは自己軟骨細胞移植法は、自分の正常軟骨から一部組織を採取して、関節軟骨欠損に移植します。関節軟骨本来の硝子軟骨で修復されますが、小さいとはいえ採取したところに軟骨欠損を作ってしまいます。

8. 個人情報の保護

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがプロトコル治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果につい

て確認するために、審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんのプロトコル治療の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人や代諾者の方に対し説明しますが、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 臨床研究実施にあたっての費用について

兵庫医科大学において参加された患者さんの研究にかかる費用は、兵庫医科大学病院および兵庫医科大学整形外科学教室が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

11. 臨床研究の資金源について

この臨床研究は公的研究費その他の競争的研究資金等、研究責任者のもつ資金により実施されます。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、兵庫医科大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

13. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は多施設共同研究として、以下のような研究体制で行われます。

○参加予定研究機関

1) プロトコル治療実施研究機関

兵庫医科大学、大阪市立大学大学院医学研究科、近畿大学医学部 広島大学病院、豊見城中央病院

2) その他の参加研究機関

大阪大学医学部附属病院（患者さんから得られたデータのマネジメント／兵庫医科大学、大阪市立大学大学院医学研究科において用いられる試験物の調製）

あなたが、この臨床研究に参加される場合には、兵庫医科大学にて参加手続きをいたしますの

で、兵庫医科大学整形外科による研究チームが、兵庫医科大学病院においてプロトコル治療を行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

また、採取されたあなたの骨髄液の調製は、大阪大学医学部附属病院（未来医療センター）が担当します。したがって、あなたの骨髄液と末梢血（血清）は、兵庫医科大学病院で採取された後、大阪大学医学部附属病院に搬送され、細胞の培養・調製が行われ、それらが完了した後に、再び兵庫医科大学病院へと運搬され、移植されます。

なお、この臨床研究は、当院において研究実施の承認が得られてから3年間、患者さんの参加を受け付けます。

14. 健康被害が発生した場合の補償について

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡下さい。最善の治療を行います。

「補償」とは、臨床研究で起こった健康被害や不具合などの被害に対して医療費又は治療やその他必要な措置を受ける費用をこの研究グループが負担することです。研究グループや兵庫医科大学病院の過失による場合に発生する「賠償」とは異なります。

この臨床研究は保険会社が提供する補償保険に加入しております。この臨床研究による治療が原因で健康被害が起こった場合の補償制度は、別紙の内容です。

15. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこのプロトコル治療を兵庫医科大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

16. 試料の保存について

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後20年間は兵庫医科大学病院および大阪大学医学部附属病院未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は兵庫医科大学病院あるいは大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 臨床研究の開示

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

19. 担当医師への連絡

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 兵庫医科大学整形外科

研究責任者 整形外科教授・吉矢 晋一

担当医師 職・氏名

担当医師 職・氏名

連絡先電話番号 0798-45-6452

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

本臨床研究は、兵庫医科大学倫理委員会ならびに大阪大学医学部附属病院・ヒト幹細胞臨床研究審査評価委員会で審議され、実施の承認を得ております。

同意書

兵庫医科大学学長 殿

研究題目 : 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に (研究対象者氏名) が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤代諾者からの同意取得の必要性 | |
| <input type="checkbox"/> ⑥治療の方法（研究対象者として選定された理由 等） | |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑧他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑨個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑩研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑪研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑫費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑬臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑭知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑮補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑯研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |
| <input type="checkbox"/> ⑳問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） | |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名（続柄） : _____ () (印)

立会人署名（続柄） : _____ () (印)

*研究対象者が20歳未満の未成年者の場合は、本人および代諾者の署名が必要です。

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

平成 25 年 4 月 18 日

近畿大学医学部から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会
委員長 永井良三

近畿大学医学部から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請者：近畿大学医学部 医学部長 楠進
申請日：平成 24 年 12 月 4 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
申請年月日	平成24年12月4日
実施施設及び研究責任者	実施施設：近畿大学医学部 研究責任者：赤木 将男
対象疾患	外傷性あるいは離断性骨軟骨炎による膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間で被験者登録期間とし、5年間で研究実施期間とする。対象症例数は細胞移植群40例、対照群40例。
治療研究の概要	有効性の評価を行う。腸骨より骨髄液を採取し、骨髄間葉系細胞を培養する。必要細胞数まで増やしたら、細胞浮遊液としてヒアルロン酸を加えて、関節内に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997 年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDA の認可を受け商品化した (Carticel®) が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。信州大学、東海大学、大阪大学からの臨床研究に大臣意見が発出されている。
新規性について	関節鏡視下に投与するところに新規性がある。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

0) 審査回数

1回 (平成 25 年 2 月)

1) 第 1 回審議

①開催日時： 平成 25 年 2 月 6 日 (水) 16:00~18:30

(第 24 回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成 24 年 12 月 4 日付けで近畿大学医学部から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：関節軟骨欠損) について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項について、適切に返答されたことを受けて、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

4. CPC について

○ 浮遊菌試験の判定方法について、JP16 では「SCD 寒天培地を用いて 25~30℃ で 5 日間以上の培養で好気性細菌と酵母及び真菌の検出を行う」とされている。JP16 の判定方法に準じては如何か。

● 「第 16 改正日本薬局方に準じた記載に修正いたしました。」との返答を得た。

○ 日本薬局法のエンドトキシン試験では単位を EU/ml としているので、エンドトキシンの判定基準も EU/ml で表記して頂きたい。

● 「第 16 改正日本薬局方の記載に準じた基準に修正いたしました。」との返答を得た。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

近畿大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：関節軟骨欠

損) に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

近畿大学医学部附属病院



麻酔下に腸骨から
骨髓液30mlを採取



自己末梢血

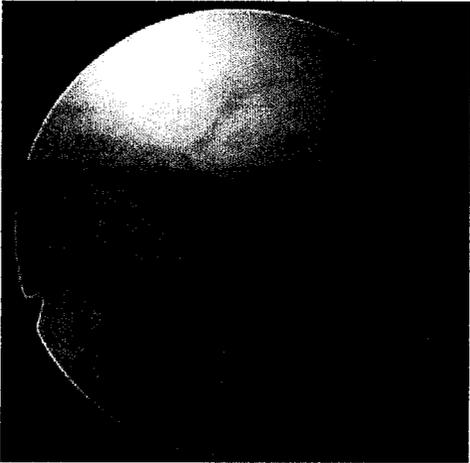
近畿大学高度先端総合医療センター
細胞培養施設



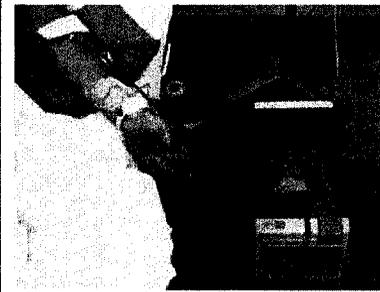
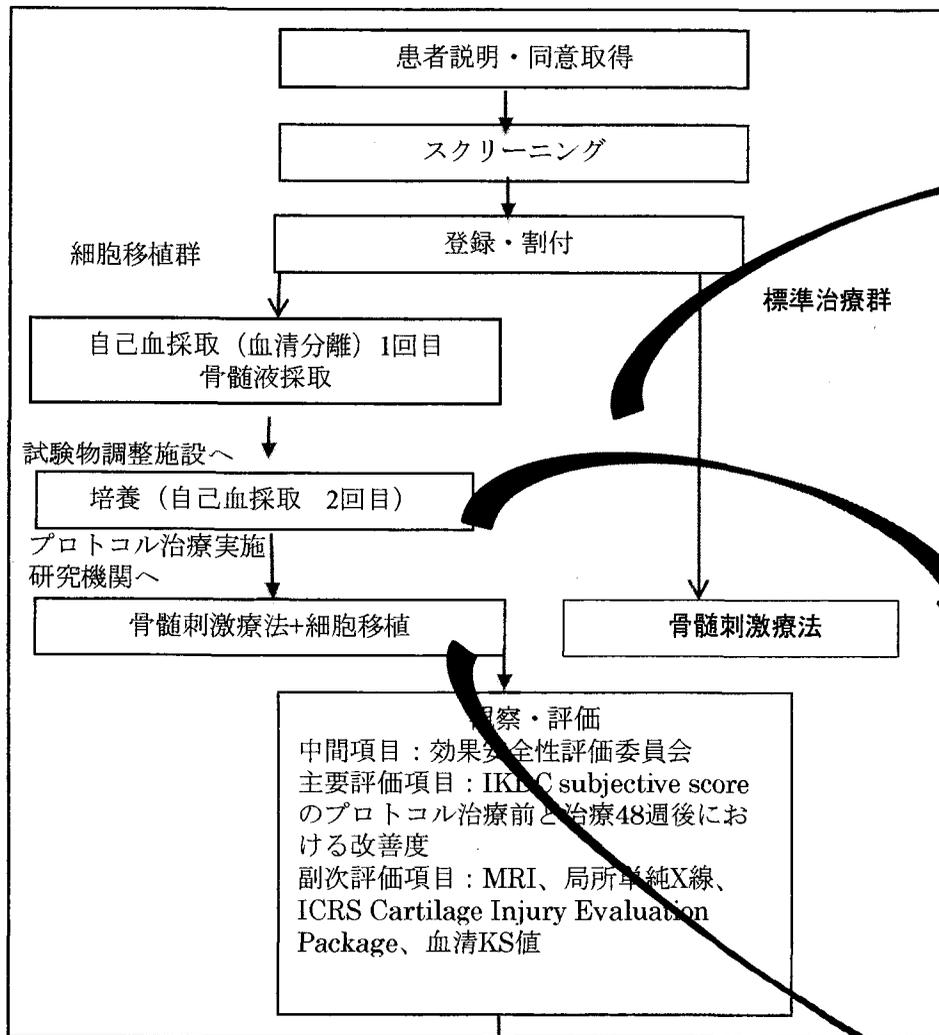
無菌環境(CPC)での細胞培養



患者さんの骨髓から取り出した細胞

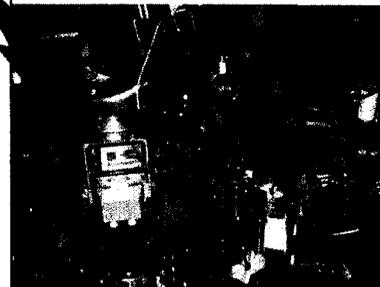


関節鏡視下に、傷んだ部分へ細胞を移植



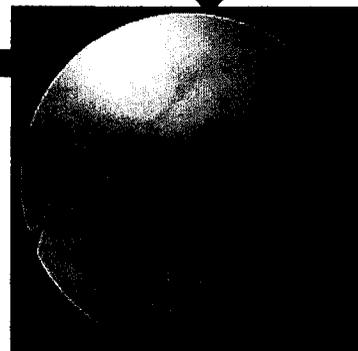
自己骨髓血30ml
末梢血採血採取

輸送



CPCで骨髓間葉系
細胞培養
約20日でコンフルエント

輸送

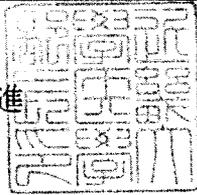


ヒアルロン酸と混合した
骨髓間葉系幹細胞を
軟骨損傷患者に
関節鏡視下に移植

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24年 12月 4日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	大阪府大阪狭山市大野東 377 番の 1
	名称	近畿大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	近畿大学医学部長・楠 進 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復	近畿大学医学部整形外科・教授 ・赤木 将男 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復		
研究機関				
	名称	近畿大学医学部		
	所在地	〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377 番の 1		
	電話番号	072-366-0221		
	FAX 番号	072-366-0206		
研究機関の長				
	役職	近畿大学医学部長		
	氏名	楠 進		
研究責任者				
	所属	近畿大学医学部整形外科		
	役職	教授		
	氏名	赤木 将男		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 072- 366 - 0221 /Fax : 072-366 -0206	
		E-mail	makagi @ med.kindai.ac.jp	
	最終学歴	京都大学医学部		
専攻科目	整形外科			
その他の研究者		別紙 1 参照		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		<p>本臨床研究の意義は、膝関節軟骨欠損症患者を対象とした骨髄刺激法+自己骨髄間葉系細胞関節内注入法の安全性と、骨髄刺激法単独と比較した有効性を明らかにし、新たな再生医療の確立の礎を築くことにある。この治療法の確立により本治療法が先進医療（もしくは高度医療）として承認され、これまで有効な治療法が無かった本疾患に悩まされる患者全てに適応されることを目標とする。</p>		

臨床研究の対象疾患	
名称	外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷
選定理由	一般的に膝関節軟骨損傷として、外傷性軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、及び変形性関節症による損傷があげられるが、本臨床研究では外傷性損傷と離断性骨軟骨炎を対象とする。離断性骨軟骨炎は、詳細不明であるが小外傷の繰り返しが原因と考えられ、基本的に外傷性軟骨損傷の病態と大きく異なるためである。
被験者等の選定基準	<p>以下に挙げた全ての項目を満たす患者を選択する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 対象疾患に対して骨髄刺激法の施行が予定されている患者 2) MRIで関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者 (International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification (別添資料①) グレード3以上に相当) 3) MRIで損傷面積が2cm²以上と診断された患者 4) 同意取得時年齢が16歳以上、70歳以下の患者。ただし、中間評価が終了するまでは20歳未満の患者は登録しないこととする。 5) 担当者自身が文書を用いて説明し、本人の文書による同意が得られている患者 6) 本人が未成年の場合、本人に加え、親権者(両親)の文書による同意が得られている患者
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	間葉系幹細胞を含むと考えられる間葉系細胞群
由来	(自己)・非自己・株化細胞 (生体由来) 死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 自己末梢血液採取(細胞移植群のみ) プロトコル治療実施研究機関(近畿大学医学部附属病院整形外科)で約400mLの自己末梢血液採取を行い、血清を分離凍結後、試験物調製施設に輸送する。必要に応じて、1回目の自己血採取の1週間後(細胞培養開始後)にも、同様の手順で2回目の自己血清採取並びに試験物調製施設への輸送を行う。 2. 骨髄液の採取(細胞移植群のみ) プロトコル治療実施研究機関で定められた手順書に従って約30mLの自己骨髄液の採取を行い、直ちに血液搬送用クーラーボックスに保存して試験物調製施設に搬送する。温度変化はクーラーボックスに設置された温度計でチェックして記録する。 3. 細胞、血清の調製(細胞移植群のみ) 試験物調製施設(近畿大学医学部高度先端総合医療センタ

		<p>一再生医療部)の使用に関する教育訓練を受けたプロトコル治療実施研究機関調製担当者が、試験物調製施設の試験物調製担当者とともに、施設で定められた手順書に従い、細胞及び血清の調製を行う。培養液に15%自己血清を加える。</p> <p>運び込まれた骨髓液約30mLに培養液を加えT-75フラスコで培養する。3日ごとに培養液を交換する、約3日後に接着細胞が出現する。赤血球等の非接着細胞は培養液交換の時に除去される。約10日後、培養細胞がサブコンフルエントに達したところで継代培養して、T-75フラスコに播種する。約10日後、細胞がほぼコンフルエントに達したところで細胞を剥離、遠心分離し、自己血清を加え細胞浮遊液を作成しそこにヒアルロン酸を加え攪拌する。</p> <p>4. 試験物の搬送 (細胞移植群のみ)</p> <p>調製済みの試験物を搬送用クーラーボックスに入れて試験物調製施設からプロトコル治療実施研究機関に搬送する。温度変化はクーラーボックスに設置された温度計でチェックして記録する。</p> <p>5. 骨髓刺激法、及び骨髓間葉系細胞の移植手術 (入院)</p> <p>搬送された細胞の品質管理成績をチェックし、定められた標準作業手順書に従って調製された細胞であることを確認する。関節鏡手術を施行し関節軟骨欠損部を確認、同部に骨髓刺激法を施行する。試験物を関節内に注入し、創部を縫合し手術を終了する(標準治療群では、骨髓刺激法の施行のみ)。術後は抗菌薬を投与して感染予防を行なう。</p> <p>詳細は別紙記載。</p>
調製(加工)工程		有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
非自己由来材料使用		有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/> 動物種 ()
複数機関での実施		有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
他の医療機関への授与・販売		有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
安全性についての評価		<p>最終製造物(培養細胞)の中間培養液を検体とし、無菌検査、エンドトキシン否定試験、マイコプラズマ否定試験を実施する。</p> <p>被験者については、血清、骨髓血採取さらに移植後から研究終了までの期間で被験者におきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。有害事象は臨床症状の有無、血液検査、X線にて評価する。</p>

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>自己骨髄間葉系細胞移植により、関節軟骨修復が促進されることが、前臨床試験で明らかになっている。臨床的には、厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の施行以前に行った自己骨髄間葉系細胞移植に関する2つの臨床研究により、移植に伴う有害事象が認められなかったのと同時に、関節軟骨欠損修復が促進される可能性が明らかになっている。しかし、本研究計画副統括責任者である脇谷らがこれまで行った2つの臨床研究の方法は、関節切開により関節を展開して自己骨髄間葉系細胞移植するために、手術侵襲が大きい。臨床的に、より一般的な治療法として確立することを目指すにあたっては、手術侵襲の小さい方法により移植が行われることが望ましい。</p> <p>関節鏡手術により関節軟骨欠損部を確認し同部に標準治療の一つである骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞を移植する今回のプロトコル治療は、これまでに行われた2つの臨床研究におけるプロトコル治療と比較して、患者に与える侵襲が小さい（骨髄液採取、末梢血約400mL採血、及び関節内注射の侵襲のみ）。また、ラットの実験系でも、自己骨髄間葉系細胞関節内注入+骨髄刺激により、正常軟骨とほぼ同様の修復軟骨が得られ、組織学的スコアにおいても、骨髄刺激単独と比較して、有意な再生が得られている。以上のようなことから、臨床研究で実施が可能であると判断した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>I. デザインの型 標準治療を対照とする多施設共同、非盲検、無作為化、並行群デザインの早期探索試験である。</p> <p>II. 目標登録患者数。患者登録期間 1) 目標症例数：細胞移植群 40 例、対照群 40 例（全参加施設合計） 2) 患者登録期間：病院長による実施許可日から 3 年間</p> <p>III. 治療の定義 本研究における治療とは、「1) 骨髄液採取」から「2) 関節内への骨髄間葉系細胞注入手術」完了までとする。</p> <p>IV. 治療の方法 1) 被験者は移植前日までに入院し、2-3 日間の入院にて治療を行う。 2) 関節鏡視下骨髄刺激法と自己骨髄間葉系細胞移植</p> <p>V. 併用療法 半月板損傷については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも治療を行うことが可能であるものとする。</p> <p>VI. 指示療法</p>

	<p>支持治療は特に指定しない。</p> <p>VII. 後療法 骨髄間葉系細胞の移植手術後にリハビリテーションを行う。</p> <p>1) 術直後から膝装具をあて安静とする。 2) 翌日、装具をはずし、両松葉杖にて患肢を完全免荷歩行とする。 CPM 訓練開始し、退院する。 3) 術後3週から1/3荷重、4週から1/2荷重、6週から全荷重とする。</p> <p>VIII. 主要評価項目 IKDC subjective score のプロトコル治療前と治療48週後における改善度</p> <p>IX. 副次評価項目</p> <p>1) MRI MRI; 軟骨撮影シークエンス (3D-FLASH、Fast Spin Echo など) による量的評価、及び T2-mapping あるいは T1 Low-mapping、dGEMRIC などの質的評価を行う (可能であれば 3T の MRI 使用)。欠損部周辺の正常軟骨との比較を行う。 施行時期は術後6週、24週、48週とする。</p> <p>2) 局所単純 X 線 KL (Kellgren-Lawrence) グレードを測定する。</p> <p>3) Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score : KOOS QOL、臨床症状、及び機能評価の評価を行う</p> <p>4) 血清 KS 値 5) 有害事象 本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係</p> <p>X. 登録患者の研究参加期間 治療後観察期間 (自己骨髄間葉系細胞移植術終了から最終検査終了まで) : 48 週間</p> <p>XI. 臨床研究登録期間・臨床研究実施期間 臨床研究登録期間は、研究機関長の実施許可が通知された日から3年とする。 臨床研究実施期間は、研究機関長の実施許可が通知された日からすべての登録症例の臨床研究が終了または中止するまでの期間とし、臨床研究実施期間の目標は5年とする。</p>
被験者等に関するインフォームド・コンセント	
手続き	スクリーニングを行う前に、研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書を提

		<p>供・使用し、口頭で十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。なお、被験者本人が未成年の場合は、本人に加え、法定代理人（代諾者）に対しても同意説明文書を使用し、口頭で十分な説明を行った後、本人及び法定代理人の本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。</p>
説明事項		<p>①臨床研究の目的 ②臨床研究の意義 ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと ⑤代諾者からの同意取得の必要性 ⑥治療の方法（研究対象者として選定された理由等） ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 ⑧他の治療方法 ⑨個人情報の取扱い ⑩研究結果の提供 ⑪研究成果の公表 ⑫費用負担に関すること ⑬臨床研究の資金源 ⑭知的財産権等の帰属 ⑮補償の有無 ⑯研究終了後の対応 ⑰試料（資料）の保存・保存期間及び使用方法 ⑱臨床研究の開示 ⑲問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等）</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>		
研究が必要不可欠である理由		<p>本臨床研究の対象患者に16歳以上の未成年者を含める理由として、離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷が10代の男女に多くみられること、また、我々は過去に4症例の未成年の患者（平均年齢13.5歳）に対して自己骨髄間葉系幹細胞移植を臨床研究で実施した経験があり、本臨床研究での16歳以上の未成年患者への実施も可能であると判断したことが挙げられる。</p> <p>離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷については、明確な疫学データは得られなかったが、BJARNE LINDENによって男女共に10歳～19歳に多くみられ、0歳から49歳の年齢の総数の50%を占めることが示されている。また、整形外科領域の教科書「標準整形外科学」には、「離断性骨軟骨炎は、男性に多く女性の3～4倍であり、思春期あるいは20歳代に好発する。」と記載されている。</p> <p>以上のように、本臨床研究の対象疾患の「外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷」は、10代の患者が多く含まれることは客観的事実と判断できると考えられた。従って、本臨床研究の対象疾患には10代の患者が多く含まれており、そのた</p>

		め対象患者に 16 歳以上の未成年者を含める必要があると判断した。
	代諾者の選定理由	親権者
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		<p>有害事象の発現に際しては、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。</p> <p>当該参加研究機関の研究責任者は、症例報告書に有害事象名、発現日、程度、重篤か否か、経過及び本臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合、当該症例の担当医師は、本臨床研究において別途定められた「重篤な有害事象発生時の報告・対応手順書」(別添資料②)に従い、当該研究機関の研究責任者、研究機関の長及び関連部署、ならびに研究事務局(研究総括責任者、副総括責任者)に対し、発生を知った時点から 72 時間以内に一次報告を行い、7 日以内に二次報告を行う。一次報告、二次報告、及びその他必要な報告を基に、効果安全性評価委員会が本臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議・勧告等を行い、また各研究機関の倫理審査委員会による意見なども合わせ、必要に応じて臨床研究を中止等の対処を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		本臨床研究参加者は臨床研究終了後も引き続き大阪市立大学附属病院整形外科外来を定期受診して頂き、主要評価項目(安全性評価)および副次評価項目(有効性)について追跡調査を行う予定である。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有 無
	補償が有る場合、その内容	本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究責任者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。また、本臨床研究は臨床研究賠償責任保険に加入しており、本研究の実施に起因して、過失によらず死亡または重篤な有害事象等の健康被害が生じた際には、その被害が被験者の責に帰すべき事由により引き起こされた等の免責事由に相当する場合を除いて、臨床研究賠償責任保険によって補償される。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱い

		いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施設可能な書類保管庫に厳重に保管する。
	その他	また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法	
		本研究に必要な経費は奨励寄付金、校費より支出する。当該臨床研究に関与する者と、資金を提供する者又は試験物提供者との間に開示すべき利益相反はない。
	② 既実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項	
		信州大学で実施されている自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復は、細胞をコラーゲンの担体に包埋して、関節を大きく切開して行う手術であるため手術侵襲が大きい。本研究は関節鏡視下で行うため手術侵襲が遙かに低く、担体も使わず、画期的である。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他（資料内容：倫理審査委員会議事録および倫理審査委員名簿）
- その他（資料内容：）
- その他（資料内容：）

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

<本研究の概要>

関節軟骨損傷は、若年者のスポーツ障害として多くみられるが、数年程度の短期の経過では症状が出にくい。これまでは確実な修復方法がないこともあり、放置されることが多い疾患であった。しかし、近年、長期的に評価すると、変形性関節症の原因となる可能性が高いことが明らかになり、修復することが望ましいと考えられる。

骨髄間葉系細胞移植の利点は、1)細胞を採取し増殖させた状態で移植できること、2)正常軟骨を傷つける必要性がないこと、3)軟骨だけでなく軟骨下骨の修復も期待できることから、正常自家軟骨組織あるいは軟骨細胞を用いる方法に比して良好な骨軟骨修復が期待できる。しかし従来の方法では、関節を大きく切開しなければならず、手術侵襲が大きいという問題があった。

本研究の意義は、より手術侵襲の小さい方法を開発し、その有効性を証明することにある。関節鏡視下に骨髄刺激法を施行し、同時に自己骨髄間葉系細胞移植を行い、関節軟骨修復への有効性と、手技および方法の安全性を評価することを研究の目的としている。

<本研究の背景>

変形性膝関節症を有する患者は、現在我が国に1000万人以上存在すると考えられており、高齢社会の進行に伴ってさらに患者数の増加が予期される、社会的に重要な疾患である。近年の研究により、変形性関節症の多くは、前段階として生じた軟骨損傷に由来すると考えられるようになってきた。例えば、若年期のスポーツ障害などで軟骨損傷を生じた場合、10年程度の経過で変形性関節症に至ると考えられている。すなわち、関節軟骨損傷の修復に有効な方法があれば、長期的、間接的に変形性関節症患者の削減につながると考えられる。

現在、我が国において、確実に関節軟骨損傷を修復する方法は存在しない。従来、軟骨損傷に対する手術方法としては骨髄刺激法が行われてきた。この方法は、軟骨下骨の一部を削り出血を誘引することで、骨髄中の間葉系細胞を軟骨損傷部に動員し、修復を期待する方法である。しかし、骨髄刺激法により再生されるのは線維性軟骨（正常な関節軟骨は硝子軟骨）であり、本来の軟骨組織とは物性が異なる。そこで近年では、硝子軟骨による修復を目指して、関節軟骨組織の非荷重領域より、骨軟骨組織を採取して損傷部を補うモザイクプラスチック、あるいは培養軟骨細胞移植法が行われるようになってきた。しかしながら、両法ともに正常軟骨組織の採取を要するため、新たな軟骨障害を惹起する可能性を否定できない。実際、軟骨の採取部位として頻用される大腿骨遠位外側の関節面においても、荷重部相応の膝関節圧が生じているという報告がある。さらに、モザイクプラスチックでは欠損部の拡大に伴い大量の骨軟骨柱を必要とするため、同法で対応できる欠損の

大きさには限界がある。また、打ち込む骨軟骨柱の深さを一定にして関節表面の曲率を再現することの技術的な難しさに加え、骨軟骨柱の間隙は数年経過しても残存するという問題も指摘されている。培養軟骨細胞移植法においては、移植組織と周囲の関節軟骨あるいは軟骨下骨との間との結合性が不明である。

これらに代わる方法として、自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復が提案され、既に複数例の臨床研究が開始されている。しかしながら、従来の方法では関節を大きく切開しなければならないという手術侵襲の問題があった。そこで、関節鏡で行える方法の開発を計画した。

<本研究の目的・意義>

本研究の目的は、手術侵襲の小さい、新規の関節軟骨欠損修復治療法を開発し、その有効性を実証することである。

正確かつ客観的な臨床研究を行うため、骨髄刺激法のみコントロール群を設定し比較する、非盲検、ランダム化、並行比較試験とした。

本法の有用性が明らかになれば、企業治験を経ていずれ保険収載されるという、新規治療法の普及につながると考える。多くの関節軟骨欠損患者の治療が可能になれば、現時点で有効な治療方法のないスポーツ障害などの軟骨損傷患者にとっての福音となるだけでなく、将来の変形性関節症患者の削減にもつながるため、本研究の意義はきわめて大きいと考えられる。

<対象疾患・目標症例数>

外傷性損傷あるいは離断性骨軟骨炎に起因する膝関節軟骨損傷患者
対照群40例、細胞移植群40例（参加全施設合計）

<主要評価項目>

IKDC subjective score のプロトコル治療前と治療 48 週後における改善度

<副次評価項目>

MRI、単純 X 線、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score、血清ケラタン硫酸値
本臨床研究において生じた有害事象の種類と重症度、発現頻度、発現期間、因果関係

<観察検査項目及びスケジュールの概要>

局所感染症状：局所感染症状の有無

局所皮膚症状局所皮膚症状：腫脹の有無、発赤の有無、疼痛の有無

血液学的、血液生化学的検査：血清KS値を含む

観察時期：スクリーニング、術前検査、手術1週後（±2日）、2週後（±2日）、4週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

局所単純X線、MRI

観察時期：スクリーニング、6週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

IKDC subjective score (IKDC subjective knee evaluation form)

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score:KOOS

観察時期：スクリーニング、2週後（±2日）、6週後（±1週）、12週後（±1週）、24週後（±8週）、48週後（±8週）もしくは中止時

患者さんへ

臨床研究課題名

多施設共同臨床研究：

「かんせつきょうしか・じこ・こつずいかんようけいさいぼういしよく関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植かんせつなんこつけつそんしゅうふくによる関節軟骨欠損修復」

総括責任者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科 教授 越智 光夫

副総括責任者 武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部 教授 脇谷 滋之

研究責任者

近畿大学医学部附属病院 整形外科（プロトコル治療実施機関）教授 赤木 将男

1. はじめに

私たち医師は患者さんに最善の治療を提供するとともに、さらに優れた治療法の研究に取り組んでいます。臨床研究はそのために必要なもので、新しく開発された治療法が人の病気に対して有効かどうか、また安全かどうか、患者さんにご協力いただいて試験することをいいます。この臨床研究を行うことによって、新しい治療法の有効性が明らかになった場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの治療に大きく役立つこととなります。

2. この臨床研究の目的・意義^{①②}

軟骨は関節面において骨の表面を被い、骨にかかる衝撃を分散・吸収する役割があります。この関節軟骨が損傷されると、骨同士が擦れ合い摩擦が大きくなり、また衝撃が直接骨に伝わるため骨が損傷しやすく将来的には変形性関節症に移行し痛みが生じると考えられます。しかし、軟骨の修復力は非常に弱く、いったん損傷されると元の状態に戻ることはありません。軟骨を修復するために様々な手術治療が行われていますが現段階で軟骨を完全に修復する方法はありません。

このため私たちは関節軟骨を修復する新たな方法の一つとして骨髄間葉系細胞を用いることを考えました。骨髄間葉系細胞は、骨髄の中に存在する細胞の一種で、骨や軟骨、筋肉、脂肪等の組織に分化する能力を持っています。骨髄間葉系細胞は、骨髄より採取した血液から容易に分離でき、10日間の培養で約2000倍にも増えるため臨床応用に適し、いくつかの組織の再生に応用が試みられています。この細胞を手術によって関節軟骨欠損部に移植すると、軟骨修復が促進されることを、私たちは動物実験および患者さんに対する臨床研究によって明らかにしました。しかし、この方法は関節を切開して行うため手術侵襲が大きいという欠点がありました。今回、関節鏡視下で自己骨髄間葉系細胞を移植する方法を開発しました。この関節鏡視下移植術は、従来の手術による方法より侵襲が小さく、よりよい機能回復が得られる可能性を、私たちは期待しています。今回の臨床研究は、関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植という新しい方法を患者さんにはじめて応用するにあたり、その安全性と有効性の検討を目的としています。

なお、この臨床研究は、5つの研究機関で同じプロトコル治療（*2 ページの「5.臨床研究におけるプロトコル治療の方法」を参照ください）で行う多施設共同臨床研究です。当院を含む

全参加研究機関の患者さんのデータは、一括して集計されて、統計解析を行い、プロトコル治療の安全性と有効性の評価に用いられます。

3. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について^{③④}

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で^③決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。^④あなたの自由意思により同意書にご記名捺印またはご署名いただいた場合にのみプロトコル治療を行います。また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、プロトコル治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。^④さらに、試験物である細胞が移植された後に、プロトコル治療実施に対する同意のみを撤回し、可能な限り当初の観察スケジュールに従った観察・検査を継続することも可能です。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく^④、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

4. 代諾者からの同意取得の必要性について^⑤

この臨床研究が対象とする関節軟骨欠損は若年者にも起こりやすい病気で、しかも若年者の方が、軟骨再生が有効と考えられておりますので、このような病気をもった若年者の方に対する適切な治療法が現在ないことから、未成年の方を対象に含んだ臨床研究を計画しました。

この臨床研究において16歳以上20歳未満の方が臨床研究へ参加される際には、患者さんご自身と代諾者の間で十分相談して、患者さんご自身が臨床研究の内容を十分理解していただいた上で、必ず患者さんご自身の同意による記名捺印、又は署名をいただきます。さらに、代諾者による記名捺印、又は署名もいただくこととなります。

5. 臨床研究におけるプロトコル治療の方法^⑥

臨床研究参加の条件

関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると判断され、この疾患に対する標準的な治療法である「骨髄刺激法」とよばれる関節鏡を用いた治療を行うことが適当と診断された人が対象です。臨床研究への参加に文書により同意され、さらにレントゲン、M R I、関節鏡などの検査が行われ、研究への適格性がある（臨床研究参加への条件を満たしている）と判断された場合に初めてプロトコル治療を受ける対象となります。

2つのプロトコル治療群への振り分け

この臨床研究では、登録された患者さんは、骨髄刺激法のみによる治療を行う方（「標準治療群」とします）と、骨髄刺激法にご自分の骨髄から取り出した細胞を移植する細胞移植を組み合わせる方（「細胞移植群」とします）の2つのプロトコル治療群に振り分けられます。その際、患者さんの振り分けは、研究への参加登録後、第3者である登録センターにおいて無作為に（ばらばらに、偶然に基づいて）行われます。したがって、個々の

患者さんがどちらの群に振り分けられるかは、患者さんご本人のご希望により決定することはできず、また医師も、患者さんがどちらの群に振り分けられるかはわからないことを、あらかじめご了承ください。

プロトコル治療の方法

【標準治療群の方に行われるプロトコル治療】

「標準治療群」に振り分けられた方は、「骨髄刺激法」による治療が行われます。この治療は関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれるというもので、関節軟骨欠損に対する治療としては、現在標準的に行われているものです。

【細胞移植群の方に行われるプロトコル治療】

「細胞移植群」に振り分けられた方は、手術の約 4 週間前に、近畿大学医学部附属病院の手術室において、局所麻酔で骨盤の骨から患者さんご自身の骨髄液を 30mL、および末梢血を 400mL 採取します（末梢血からは血清を分離し骨髄細胞の培養に用います）。この骨髄液を近畿大学高度先端総合医療センター再生医療部の移植用細胞培養施設に運び、骨髄間葉系細胞を分離、培養し増殖させます。プロトコル治療を行うために必要な細胞数を得るため、細胞培養中に、必要に応じて末梢血の採取（400mL）をさらにもう 1 回、同様の手順で行う場合があります。

増殖・調製された軟骨に分化する能力を持つ細胞は、近畿大学高度先端総合医療センター再生医療部で厳重な品質管理検査が行われます。調製の完了した細胞は回収され、細心の注意を払い、最終的には近畿大学医学部附属病院に運ばれ、移植に用いられます。

近畿大学医学部附属病院手術室において、関節鏡で欠損部の軟骨下骨に傷をいれ（骨髄刺激法）、関節内に細胞を注入します。関節鏡視下手術ですので通常の関節手術にくらべて切開が小さいという利点があります。

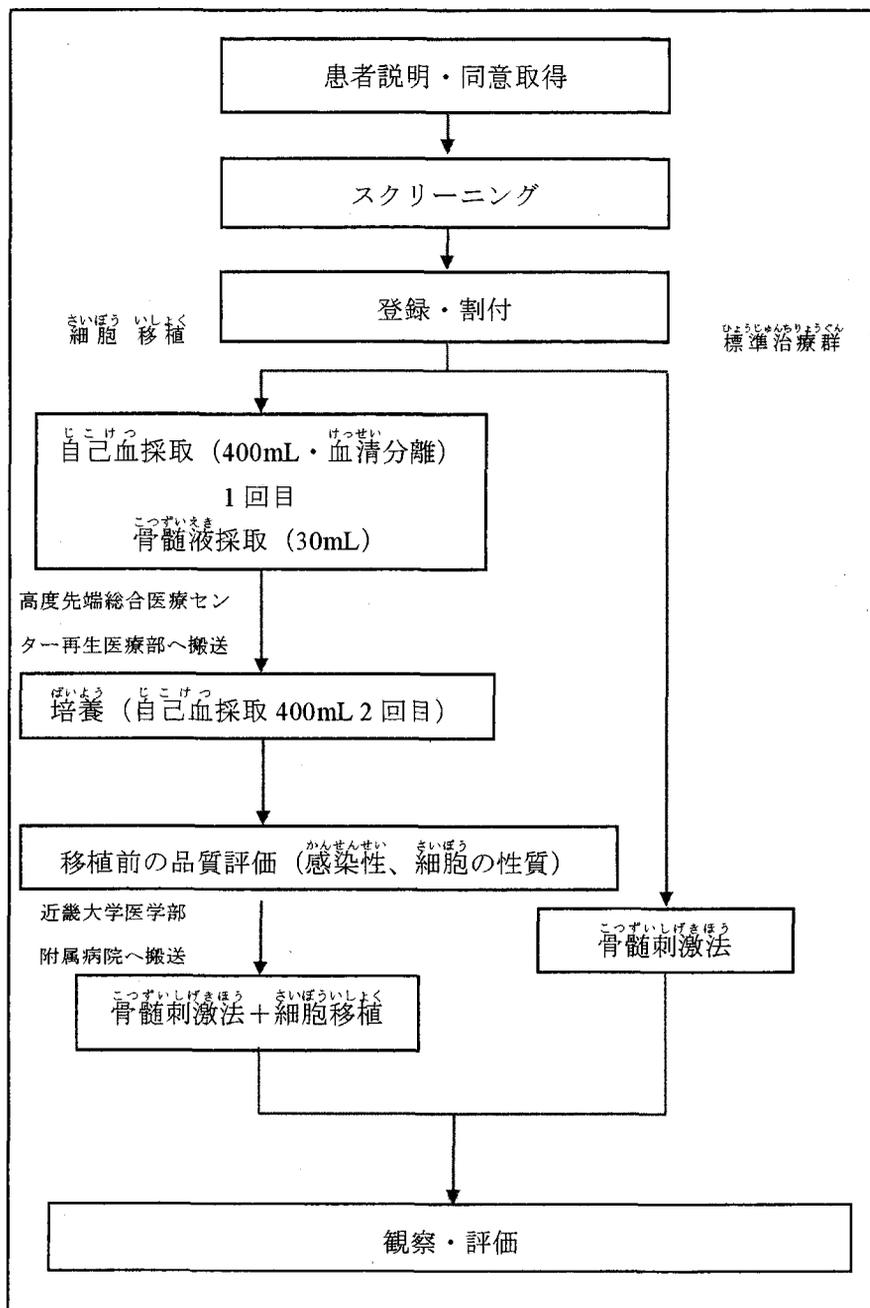
【プロトコル治療後（2つの治療群共通）】

「標準治療群」、「細胞移植群」いずれの方も、プロトコル治療を受けられた後は、手術直後から膝装具をあて安静にします。翌日、装具をはずし、両松葉杖を用いてプロトコル治療した膝に荷重がかからない歩行（完全免荷歩行）とします。持続的・他動運動訓練を開始し、その後に退院となります。プロトコル治療後 3 週から 1/3 荷重、4 週から 1/2 荷重、6 週から全荷重とします。

【プロトコル治療の中間評価】

この臨床研究においては、2 つの群のプロトコル治療が、全参加研究機関でそれぞれ合計 40 名ずつ行われるまで登録を行います。しかし、「細胞移植群」で行われる細胞移植の方法は、この臨床研究で初めて患者さんに対して適用される方法のため、「細胞移植群」に 5 名の方が登録された時点で、いったん新たな患者さんの登録を中断します。そして、これらの方々をプロトコル治療から 6 週間観察し、安全上問題がないことを確認した後、患者さんの登録を再開することとしております。

プロトコル治療の流れ



参加予定人数

ひょうじゆんちりようぐん標準治療群

40名

さいぼういしよくぐん細胞移植群

40名

合計：80名

観察項目

有害な事からの記録、^{エム・アール・アイ}M R I、^{けっせいケーエスち}IKDC subjective score、^{けっせいケーエスち}血清KS値、^{きょくしよ}全身・局所の臨床症状、^{いっぱんけつえきけんさ}一般血液検査、レントゲン検査

観察・検査スケジュール

観察・評価日		同意取得	スクリーニング	登録	^{こつさいえき} 骨髓液採取日	術前検査	0日	0日	1週後	2週後	4週後	6週後	12週後	24週後	48週後	中止時
許容範囲			登録前 4週以内		採取前	手術前 4週以内	術前	術後	±2日		±1週			±8週		
同意取得		<input type="radio"/>														
登録				<input type="radio"/>												
患者さんの背景			<input type="radio"/>													
臨床 症状 全身	バイタル サイン		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>									
	局所感染 症状		<input type="radio"/>				<input type="radio"/>									
臨床 症状 局所	局所皮膚 症状		<input type="radio"/>				<input type="radio"/>									
	血液		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
臨床 検査	^{けっせいケーエスち} 血清KS値*					<input type="radio"/>							<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	尿		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>										
	心電図		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>										
画像 診断	局所単純 エックス線		<input type="radio"/>					<input type="radio"/>				<input type="radio"/>				
	エム・アール・アイ		<input type="radio"/>									<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
自覚 評価 機能 評価	アイケーディー IKDC サブジェクティブ subjective		<input type="radio"/>							<input type="radio"/>		<input type="radio"/>				
	ケイオーオーエス KOOS		<input type="radio"/>							<input type="radio"/>		<input type="radio"/>				
有害な事から					→											
併用治療					→											

*^{けっせいケーエスち}血清KS値：^{なんこつそんしよ}軟骨損傷や^{へんけいせいかんせつしよ}変形性関節症の程度を示す指標

参加予定期間

この臨床研究に参加される患者さん、お一人お一人の観察期間は、手術後48週間とします。ただし、観察期間終了後も患者さんは近畿大学医学部附属病院にて定期的に病状を観察します。

この臨床研究に参加できる方（選択基準）

以下に挙げたすべての項目を満たす患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 関節軟骨欠損に罹患し、この疾患の標準的な治療法である「骨髄刺激法」により治療することが適当であると診断された患者さん
- 2) M R I で関節軟骨の50%以上の損傷が認められる患者さん（International Cartilage Repair Society (ICRS) articular cartilage injury classification グレード3以上に相当）
- 3) M R I で損傷面積が2cm²以上と診断された患者さん
- 4) 年齢が16歳以上、70歳以下の患者さん。ただし、プロトコル治療の中間評価が終わるまでは、20歳未満の患者さんは登録しないこととします。
- 5) 患者さん本人の文書による同意が得られている患者さん
- 6) 患者さん本人が未成年の場合は、患者さん本人と代諾者の方の文書による同意が得られている患者さん

この臨床研究に参加できない方（除外基準）

以下のいずれかの項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) この臨床研究へ参加する2ヶ月以内に前十字靭帯、後十字靭帯、あるいはその両方の靭帯再建術を受けられた患者さん
- 2) 活動性の重複癌を有する患者さん
- 3) 妊娠中又は妊娠が予想される患者さん、又は授乳中の患者さん及びこの臨床研究に参加されている間に妊娠を希望する患者さん
- 4) 感染症を有する患者さん（HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体、ATLA抗体のいずれかが陽性）
- 5) 精神疾患を有する患者さん
- 6) その他、この臨床研究への参加を責任者又は分担者が不相当と判断した患者さん

参加予定人数

全研究機関合計 80名

うち標準治療群 40名、細胞移植群 40名

臨床研究参加の中止・中断について

患者さんが以下のいずれかの項目に当てはまった場合は、患者さんの臨床研究への参加を中止又は中断します。

- 1) 培養細胞が、安全で効果的な移植を行うための基準に満たなかった（規格外となった）場合
- 2) 上記1)の他に、プロトコル治療が実施できなくなった場合

- 3) 患者さんより臨床研究への参加に対する同意撤回の申し出があった場合
- 4) 有害な事からの発生を認め、研究責任者が患者さんの臨床研究への参加の継続が困難と判断した場合
- 5) 研究に参加された後に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 6) その他、研究責任者又は研究分担者が、臨床研究への参加の中止を適切と判断した場合
- 7) 患者さんの体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、患者さんの臨床研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開します。

臨床研究へ参加が中止又は中断となった場合の措置について

患者さんが上記のいずれかに当てはまり、臨床研究への参加が中止あるいは中断された場合、その時点で最も適切と考えられる一般的な医療的措置、治療を行い、患者さんの回復に務めます。また、その時点で製造していた移植用細胞およびその材料は定められた方法により全て廃棄処理致します。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

患者さんが半月板損傷を合併している場合については、プロトコル治療前、もしくは同時、いずれの時期にも半月板損傷に対する治療を行うことが可能であるものとします。

6. プロトコル治療の考えられる効果と危険性・不都合^①

考えられる治療効果

この臨床研究における骨髄刺激法は約半世紀前に開発された方法ですが、関節軟骨欠損の修復を促進させる効果があります。保険適用も認められており、関節軟骨修復の最も標準的な治療法となっています。特殊な装置や高度の技術を用いずに実施することができますが、修復される組織が本来の関節軟骨の組織である硝子軟骨ではなく、線維軟骨という組織で修復されます。

一方、この臨床研究における自己骨髄間葉系細胞移植法を受けられた場合、その効果として、より本来の関節軟骨の組織に近い硝子軟骨による修復が期待されます。それに伴い、疾患により制限された日常生活動作が骨髄刺激法と比較して、より改善されることが予想されます。

考えられる危険性と不都合

プロトコル治療には、2日間の入院を必要とし、その間の生活が制限されることとなります。しかし、その入院は従来からある関節鏡視下骨髄刺激法のみを受ける場合と同じで、患者さんにとって特に大きな不利益とはなりません。

重大な有害な事からとして感染症や修復軟骨の剥離が、その他の有害な事からとして局所の出血や採取部位の痛みなどが考えられ、その場合には通院、入院などによる処置が必要となる場合があります。

7. 他の治療方法について⑧

プロトコル治療以外で、現在ある方法は自己骨軟骨柱移植法、自己軟骨細胞移植などです。
自己骨軟骨柱移植法あるいは自己軟骨細胞移植法は、自分の正常軟骨から一部組織を採取して、
関節軟骨欠損に移植します。関節軟骨本来の硝子軟骨で修復されますが、小さいとはいえ採取したところに軟骨欠損を作ってしまうます。

8. 個人情報保護⑨

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、あなたがプロトコル治療に参加されることを承諾されますと、治療の内容や結果について確認するために、審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 臨床研究結果の開示・公表⑩⑪

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんのプロトコル治療の結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人や代諾者の方に対し説明します⑩が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。⑪ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。⑩。その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

10. 臨床研究実施にあたっての費用について⑫

近畿大学医学部において参加された患者さんの研究にかかる費用は、近畿大学医学部附属病院および近畿大学医学部整形外科学教室が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

11. 臨床研究の資金源について⑬

この臨床研究は公的研究費その他の競争的研究資金等、研究責任者のもつ資金により実施されます。

12. 臨床研究から生じる知的財産権について⑭

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、近畿大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。

13. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は多施設共同研究として、以下のような研究体制で行われます。

○参加予定研究機関

1) プロトコル治療実施研究機関

近畿大学医学部、大阪市立大学大学院医学研究科、兵庫医科大学、広島大学病院、豊見城中央病院

2) その他の参加研究機関

大阪大学医学部附属病院（患者さんから得られたデータのマネジメント／大阪市立大学大学院医学研究科、兵庫医科大学において用いられる試験物の調製）

あなたが、この臨床研究に参加される場合には、近畿大学医学部にて参加手続きをいたしますので、近畿大学医学部整形外科による研究チームが、近畿大学医学部附属病院においてプロトコル治療を行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

また、採取されたあなたの骨髄液の調製は、近畿大学高度先端総合医療センター再生医療部が担当します。したがって、あなたの骨髄液と末梢血（血清）は、近畿大学医学部附属病院で採取された後、近畿大学高度先端総合医療センター再生医療部に搬送され、細胞の培養・調製が行われ、それらが完了した後に、再び近畿大学医学部附属病院へと運搬され、移植されます。なお、この臨床研究は、当院において研究実施の承認が得られてから3年間、患者さんの参加を受け付けます。

14. 健康被害が発生した場合の補償について⑩

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡下さい。最善の治療を行います。

「補償」とは、臨床研究で起こった健康被害や不具合などの被害に対して医療費又は治療やその他必要な措置を受ける費用をこの研究グループが負担することです。研究グループや近畿大学医学部の過失による場合に発生する「賠償」とは異なります。

15. 臨床研究期間終了後の対応⑩

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこのプロトコル治療を近畿大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

16. 試料の保存について⑩

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後20年間は近畿大学医学部および近畿大学高度先端総合医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は近畿大学医学部あるいは近畿大学高度先端総合医療センターで定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお

名前は記載されておりませんが、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

17. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

18. 臨床研究の開示^⑩

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床試験登録システム
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

また、本審査委員会委員の名簿・議事録の要旨および手順書については以下のホームページ内にて確認することが出来ます。

近畿大学医学部倫理委員会

(<http://www.med.kindai.ac.jp/rinri/>)

19. 担当医師への連絡^⑪

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 近畿大学医学部
研究責任者 整形外科教授・赤木将男
担当医師 職・氏名
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号 072-366-0221
(時間外緊急連絡先) 072-366-0221

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

同意書

近畿大学医学部長 殿

研究題目 : 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に (研究対象者氏名) が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤代諾者からの同意取得の必要性 | |
| <input type="checkbox"/> ⑥治療の方法（研究対象者として選定された理由 等） | |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑧他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑨個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑩研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑪研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑫費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑬臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑭知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑮補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑯研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |
| <input type="checkbox"/> ⑲問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） | |

本人署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
代諾者署名 (続柄) : _____ () (印)
立会人署名 (続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)
署名年月日 : 西暦 年 月 日
同席者署名 : _____
(複数署名可) _____

平成 25 年 4 月 18 日

大阪大学医学部附属病院から申請のあった
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

大阪大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発

申請者：大阪大学医学部附属病院 病院長 吉川秀樹

申請日：平成 24 年 12 月 26 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発
申請年月日	平成24年12月26日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 研究責任者：澤 芳樹
対象疾患	小児重症心筋症
ヒト幹細胞の種類	骨格筋筋芽細胞
実施期間及び対象症例数	5年間 目標症例数：15例
治療研究の概要	標準的心不全治療を行っても改善が認められない小児重症心筋症患者に対し、自己の腓腹筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を用いてシート化し、心臓外壁に移植する。
その他（外国での状況等）	申請者らは、小動物のみならずイヌやブタ心不全モデルに対して、筋芽細胞シート移植を行い有効性を確認している。またヒト成人の拡張型心筋症及び虚血型心筋症に対しても実施している（重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発：大臣意見2009年7月30日発出）。さらにテルモにより成人虚血型心筋症に対し治験が開始されている。
新規性について	本研究は、小児心筋症に対し筋芽細胞シート移植を実施する点で新規性がある。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

0) 審査回数

1回 (平成25年3月)

1) 第1回審議

①開催日時: 平成25年3月27日(水) 17:00~19:00

(第25回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成24年12月26日付けで大阪大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:重症心筋症)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項について、適切に返答されたことを受けて、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

1. プロトコールについて

○ 培養に患児からの血清を用いることになっておりますが、低年齢で血清を70mlも採取するのは安全性上も大丈夫でしょうか?(血液としては150mlほどになると思えるのですが)

- 「ご指摘の通り、患児の年齢や体格によっては、血清を一度に70ml採取することの安全性を懸念することはございます。手順書上、「骨格筋採取と同時に血清採取を行うことが望ましい」としてはありますが、患児の年齢や体格に応じて、血清の分割採取も検討いたします。」との返答を得た。

3. 説明同意文書について

○ 同意説明文書で、対象が小学生(低学年・高学年)、中学生以上のものもご用意いただいておりますが、意欲的な取組と思えます。しかしながら、「さいぼうシートちりょう」など専門用語は特に説明はなくそのまま使われている用語も見受けられます。専門用語については簡略な説明を付けていただけるとはでしょうか。

- 「アセント文書に用いている用語につきましては、ご指摘の通り、専門用語も含まれておりました。「さいぼうシートちりょう」につきましては、各アセントの 3 ページ目に、簡単な説明を追記いたしました。また、アセント文書の用語を全面的に見直し、「脈が乱れる」等一部修正致しました。」との返答を得た。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

大阪大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：重症心筋症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

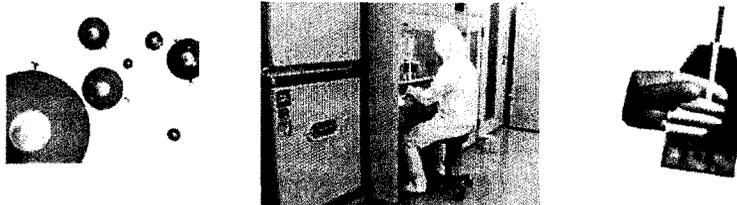
次回以降の科学技術部会に報告する。

骨格筋採取



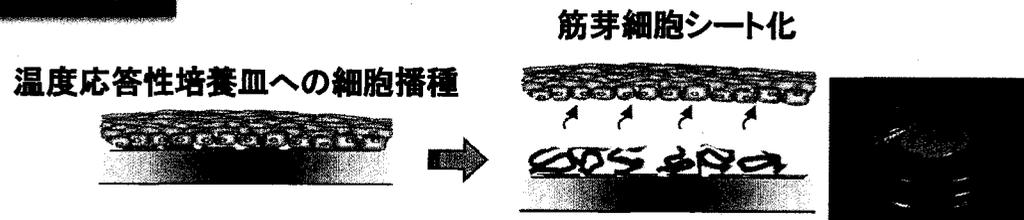
麻酔下に腓腹筋から骨格筋を3g以上採取

細胞培養・単離



Cell Processing Center にて筋芽細胞を単離・培養

筋芽細胞シート作成



シート移植術



全身麻酔下、開胸で心表面に筋芽細胞シートを移植

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年 12月 26日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	吉川 秀樹

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授 澤 芳樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発		
研究機関				
	名称	大阪大学医学部附属病院		
	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2		
	電話番号	06-6879-5111		
	FAX 番号	06-6879-5207		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	吉川 秀樹 印		
研究責任者				
	所属	大阪大学大学院医学系研究科外科学臨床研究医学専攻 外科学講座心臓血管外科学		
	役職	教授		
	氏名	澤 芳樹 印		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 06-6879-3160 / Fax : 06-6879-3159	
		E-mail	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	
	最終学歴	大阪大学医学部		
	専攻科目	心臓血管外科		
その他の研究者		別紙 1 参照		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		小児重症心筋症患者を対象として、標準的心不全治療を行っても有症状の患者に対して、培養骨格筋芽細胞シート移植術に基づく再生療法の安全性を評価することを目的とする。主要評価項目は有害事象の観察(有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間)とする。		

	<p>本臨床研究の意義は、小児重症心筋症患者を対象とした、筋芽細胞シート移植の安全性を明らかにし、心臓移植医療までのブリッジ治療の一つとして本移植術による治療法を確立することであり、小児領域における再生医療の基礎を築くことである。この治療法の確立により、移植までの待機期間が長期に及んだ場合でもより安全に過ごすことができるほか、LVAS装着及び心臓移植を回避出来る可能性があるものとする。</p> <p>本臨床研究による治療法の確立により、小児重症心筋症患者の生活の質の向上、及び早期の社会生活への復帰の実現に大きく寄与することが期待される。</p>				
臨床研究の対象疾患					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="280 730 624 779">名称</td> <td data-bbox="624 730 1447 779">小児重症心筋症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 779 624 1547">選定理由</td> <td data-bbox="624 779 1447 1547"> <p>内科的治療が奏効しない小児重症心筋症患者の根治的治療法は、心臓移植しかない。しかし、小児重症心筋症患者の移植適応判定後の平均生存期間は7.5ヶ月と短い。</p> <p>本邦では、小児心臓移植ドナーが絶対的に不足しているため、移植待機期間の長期化が懸念される。その一方で、本邦での小児重症心筋症患者に対する移植までのブリッジ治療は確立されていないため、待機期間中の症状の悪化も懸念される。</p> <p>これらのことから、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p> <p>また、小児期の重症心筋症では、患者への負担を鑑み、通常心筋組織の生検を実施されることが少ない。そのため、病理学的診断により厳密に判断することが難しいと考え、今回の臨床研究では、臨床的診断による心筋症を対象疾患として設定した。ただし、本臨床研究に参加した被験者が、心臓移植や補助人工心臓装着術を受ける際には、臨床研究の評価をより厳密するため、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行うこととする。</p> </td> </tr> </table>	名称	小児重症心筋症	選定理由	<p>内科的治療が奏効しない小児重症心筋症患者の根治的治療法は、心臓移植しかない。しかし、小児重症心筋症患者の移植適応判定後の平均生存期間は7.5ヶ月と短い。</p> <p>本邦では、小児心臓移植ドナーが絶対的に不足しているため、移植待機期間の長期化が懸念される。その一方で、本邦での小児重症心筋症患者に対する移植までのブリッジ治療は確立されていないため、待機期間中の症状の悪化も懸念される。</p> <p>これらのことから、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p> <p>また、小児期の重症心筋症では、患者への負担を鑑み、通常心筋組織の生検を実施されることが少ない。そのため、病理学的診断により厳密に判断することが難しいと考え、今回の臨床研究では、臨床的診断による心筋症を対象疾患として設定した。ただし、本臨床研究に参加した被験者が、心臓移植や補助人工心臓装着術を受ける際には、臨床研究の評価をより厳密するため、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行うこととする。</p>
名称	小児重症心筋症				
選定理由	<p>内科的治療が奏効しない小児重症心筋症患者の根治的治療法は、心臓移植しかない。しかし、小児重症心筋症患者の移植適応判定後の平均生存期間は7.5ヶ月と短い。</p> <p>本邦では、小児心臓移植ドナーが絶対的に不足しているため、移植待機期間の長期化が懸念される。その一方で、本邦での小児重症心筋症患者に対する移植までのブリッジ治療は確立されていないため、待機期間中の症状の悪化も懸念される。</p> <p>これらのことから、小児重症心筋症患者に対し、新規の治療方法を確立する必要がある。</p> <p>また、小児期の重症心筋症では、患者への負担を鑑み、通常心筋組織の生検を実施されることが少ない。そのため、病理学的診断により厳密に判断することが難しいと考え、今回の臨床研究では、臨床的診断による心筋症を対象疾患として設定した。ただし、本臨床研究に参加した被験者が、心臓移植や補助人工心臓装着術を受ける際には、臨床研究の評価をより厳密するため、組織採取に関する同意を得た上で、心筋組織を採取し、病理診断を行うこととする。</p>				
被験者等の選定基準	<p>筋芽細胞シート移植術に必要な筋芽細胞は、患者自身の骨格筋から採取される。すなわち、本臨床研究における患者への介入は、この骨格筋採取行為から開始されていると考えられ、この骨格筋採取から筋芽細胞シート作成までの過程も評価の対象とする。本臨床研究では、この過程を明確にして症例登録を行い、筋芽細胞シート移植術の安全性の評価を行うために、以下の2段階の症例登録（骨格筋採取前の症例登録並びに筋芽細胞シート移植術実施前の症例登録）を行うこととする。</p>				

【被験者一次症例登録時の適格基準】

本臨床研究への一次症例登録時に、以下の一次症例登録選択基準のすべての項目を満たし、一次症例登録除外基準のいずれの項目にもあてはまらない患者を被験者とする。

【一次症例登録選択基準】

以下に挙げたすべての項目を満たす患者を対象とする。

- 1) スクリーニング時の年齢が18歳以下の患者
- 2) 臨床的に重症心筋症と診断されている患者
- 3) 標準的心不全治療によっても改善が認められないNew York Heart Association (NYHA) III度以上(又は6歳以下の小児はRoss心機能分類III度以上)の心不全が持続しており、薬物治療が無効な重度の心不全を有している患者
- 4) スクリーニング時に心臓超音波検査で左室駆出率が35%以下の患者
- 5) 患者の代諾者および患者(16歳未満の場合は代諾者のみ)の文書によるインフォームド・コンセントが得られている患者

【一次症例登録除外基準】

- 1) 筋変性疾患を有している患者
- 2) 活動性の感染症を有する患者
- 3) 登録前5年以内に悪性腫瘍を有している患者
- 4) HIV、HBV、HCV、HTLV陽性である患者
- 5) 機能的単心室の患者
- 6) 拘束型心筋症の患者
- 7) 不可逆性の肝腎機能障害を有している患者
- 8) 高度精神神経障害や染色体異常を有している患者
- 9) 高度の肺高血圧を有している患者
- 10) その他、研究責任者の判断により本臨床研究への参加が不適当と考えられる患者

【被験者二次症例登録時の適格基準】

以下の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にもあてはまらない被験者を二次症例登録する。

【二次症例登録選択基準】

- 1) 一次症例登録が完了している患者
- 2) 筋芽細胞シート移植術に対する、代諾者および患者(16歳未

	<p>満の場合は代諾者のみ) の文書によるインフォームド・コンセントが得られている患者</p> <p>【二次症例登録除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 自己細胞由来の筋芽細胞シート作製完了後の本臨床研究への参加継続を拒否した患者 2) 筋芽細胞シート移植術のリスクとなるような原疾患の急速な増悪を認める患者 3) 筋芽細胞シート移植術のリスクとなるような臓器不全が進行している患者 4) その他、研究責任者の判断により、本臨床研究への参加継続が不相当と考えられる患者
--	--

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨格筋筋芽細胞
由来	自己・非自己・株化細胞 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> 1) 外科手術の立案 一次症例登録完了後に、症例に応じて筋芽細胞シート移植術までに必要な外科手術（先天性心疾患手術、僧帽弁形成術、三尖弁形成術、両心室ペーシングリード装着術、メイズ手術、及びカテーテル治療など）の計画を立てる（外科手術を計画しないことも可能である）。 2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取 一次症例登録完了後に、手術室において、全身麻酔にて腓腹筋より、骨格筋3g以上を採取する。 3) 自己骨格筋から採取した筋芽細胞の培養 採取した骨格筋を保存溶液に浸漬し、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センターの細胞分離培養システム（Cell Processing Center : CPC）に搬送し、同施設にて筋芽細胞を単離し、移植細胞数に達するまで、3-4週間程度の継代培養を行う。筋芽細胞が移植細胞数に達したら凍結保存液にて-150℃で凍結保存する。筋芽細胞凍結時に培養上清の細菌、マイコプラズマ、エンドトキシンのチェックを行う。なお、筋芽細胞凍結時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には、「2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。 4) 筋芽細胞シートの作製

		<p>筋芽細胞解凍後、温度応答性培養皿に播種する。培養終了後、温度応答性培養皿内で細胞シートが剥離していることを確認後、出荷判定を行う。その後、筋芽細胞シートを手術室へ搬入する。なお、筋芽細胞シートの作製時に実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合もしくは筋芽細胞シートの剥離が確認できない場合には、「2) 自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」を再度実施する。2回実施しても実施計画書「7.2.2. 規格」に規定された品質を満たさない場合には実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」に従う。</p> <p>5) 筋芽細胞シート移植術</p> <p>筋芽細胞シート移植術は、左側開胸又は胸骨正中切開にて筋芽細胞シート移植を行う。筋芽細胞シート移植術と他の必要な外科手術を同時に行う場合は、先に他の外科手術を行い、その後、同術野より筋芽細胞シートを移植する。移植後は、フィブリン糊を噴霧して、筋芽細胞シートを固定する。体重換算をすることにより総細胞数6×10^6 cells/kg以上のシートを移植する。</p> <p>なお、これまでの臨床研究の結果から、懸念される重篤な不整脈の発生予測及びリスク低減のために、移植後は入院することとし、継続的な観察と速やかな対応が行える環境とする。</p>
	調製（加工）工程	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>
	非自己由来材料使用	有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 動物種（ウシ）
	複数機関での実施	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
	他の医療機関への授与・販売	有 <input type="radio"/> 無 <input checked="" type="radio"/>
安全性についての評価	一次症例登録後から、研究参加期間終了までに生じたあらゆる有害事象を観察する（有害事象名、持続期間、重症度、重篤度、処置、転帰、プロトコル治療との因果関係）	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	我々は、心筋細胞へのリモデリング抑制を伴う心機能改善治療法として、細胞移植治療を開発してきた。温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学の技術により、細胞間接合を保持した細胞シート作成技術の心筋再生治療への応用を試みてきた。温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞シートを作成し、ラット心筋梗塞モデル、DCMハムスターならびにイヌDCM様モデルを用いた大動物前臨床研究を行い、心機能改善効果を示すことを明らかにした。そして、これらの研究結果に基づき、成人LVAS装着患者に対する自己由来筋芽細胞シート移植術、成人LVAS未装着拡張型心筋症患者、虚血性心筋症患者を対象に、自己由来筋芽細胞シート移植術という新たな心不全治療を試みており、その安全性と有効性	

	<p>が確立されつつある。</p> <p>また、我々は、幼若ミニブタと成獣ミニブタの筋芽細胞シートの特性を比較した。その結果、筋芽細胞シートの基本的な特性(性状、生存率、純度等)に幼若ミニブタと成獣ミニブタでは相違は認められなかった。しかし、幼若ミニブタの筋芽細胞シートは、成獣の筋芽細胞シートに比べて、分化能が高く、生存期間が長いことが示唆され、放出されるサイトカイン量も多いことが示唆された。したがって、人間においても、成人と比べて、小児に対する治療効果の方がより良い事が予想される。</p> <p>さらに、小児の骨格筋は、成人の骨格筋よりも、効率よく筋芽細胞を単離できる。</p> <p>これらの前臨床研究及び臨床研究の結果から、小児期重症心筋症患者に対しても筋芽細胞シートを用いた細胞移植治療が可能であると判断した。</p> <p>なお、本臨床研究では、小児期の患者から自己骨格筋を採取することを鑑み、成長障害を起こす可能性が少ない腓腹筋より採取することとした。</p>
臨床研究の実施計画	<p>デザインの型</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 単施設 2) 試験の相：探索的臨床研究 3) デザインの型：単群 4) 対照：非対照 5) ランダム化：無 6) 遮蔽化：無 <p>目標登録被験者数・被験者登録期間・研究実施期間</p> <p>目標登録被験者数：二次症例登録被験者として、15例</p> <p>被験者登録期間：4年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから4年間、被験者一次症例登録を受理する）</p> <p>研究実施期間：5年（本実施計画書が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから5年以内に最終被験者の研究参加を終了する）</p> <p>プロトコル治療の定義</p> <p>本臨床研究におけるプロトコル治療とは、「自己骨格筋からの筋芽細胞の採取」（全身麻酔による下肢腓腹筋採取）開始から「培養骨格筋筋芽細胞シート移植術」完遂までとする。</p>

一次症例登録後、90日以内にプロトコル治療を開始する。

方法

「採取、調製、移植又は投与の方法」参照。

併用治療

1) 併用薬／治療

心不全治療薬剤に関しては、本臨床研究の被験者の安全性確保のため、プロトコル治療終了後も術前に服用していた以下の薬剤の服用を継続する。

- (1) β 遮断薬
- (2) ACE阻害薬
- (3) 利尿薬
- (4) 抗不整脈薬
- (5) その他の心不全治療薬

2) 外科手術

一次症例登録完了後に症例に応じて立案した、筋芽細胞シート移植術までに必要な外科手術（先天性心疾患手術、僧帽弁形成術、三尖弁形成術、両心室ペーシングリード装着術、メイズ手術、及びカテーテル治療など）については、併用を可能とする。

支持治療

1) 致死性不整脈出現の場合

プロトコル治療中に致死性不整脈が検出された場合にはニフェカランなどの抗不整脈薬等の適切な薬物治療を行う。治療抵抗性である場合には可能な場合植込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD）を装着する。

後治療

プロトコル治療終了後又はプロトコル治療中止後、被験者に致死性不整脈が検出された場合には「併用治療」及び「支持治療」と同様に適切な薬物治療を行う。当該不整脈が治療抵抗性である場合には可能な場合植込み型除細動器（ICD）を装着する。

登録被験者の研究参加期間

被験者の研究参加期間は、一次症例登録日から移植後第24週の検

		<p>さらに、「有害事象手順書」に従い、病院長は、本臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において重篤な有害事象や不具合が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		<p>研究責任者は、研究終了後も有効性及び安全性の確保の観点から、定期的な経過観察のための診察等により、適当な期間の追跡調査を実施するとともに、必要に応じて、適切な措置を講ずるよう努める。</p> <p>研究責任者は、追跡調査の結果、重大な事態が認められた場合には、その結果について病院長に報告する。</p> <p>なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない。</p>
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有 <input checked="" type="radio"/> 無
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究は補償保険が設定できないため、適切な補償保険への加入は不可能である。本臨床研究の実施に起因して有害事象又は不具合が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び大阪大学医学部附属病院が誠意を持って対応する。</p> <p>なお、研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費によってまかなわれている。そのため、生じた健康被害における医療費・医療手当の支給が困難であり、提供される治療等には、健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>被験者（代諾者）の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。</p>
	その他	<p>公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。</p>
その他必要な事項 (細則を確認してください)		<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究に関して、外部からの資金提供はない。本臨床研究に関連する経費は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座</p>

	への研究費など自己調達した資金を使用する。
	② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項
	<p>本臨床研究の新規性は、培養筋芽細胞シートの移植対象を小児重症心筋症患者に拡大することである。</p> <p>研究責任者らは、すでに成人の LVAS 非装着の重症心筋症 (DCM 及び ICM) 患者に対する筋芽細胞シート移植のヒト幹細胞臨床研究 (以下、「現行臨床研究」とする) を実施中*である。現行臨床研究は、安全性の評価を目的として実施している。</p> <p>小児期の重症心筋症に対しては、臓器提供の機会がきわめて少ないことによる心臓移植待機期間の長期化、及び心臓移植までのブリッジ治療としての補助人工心臓治療の未整備等の問題がある。これらの問題を解決するには、小児重症心筋症患者に対し、心臓移植までの待機期間を長期間より安全に過ごしてもらうことを目的に、新規の治療方法を確立する必要がある。研究責任者らは、現行臨床研究を小児重症心筋症患者に応用することで、小児重症心筋症患者に対する新規治療開発につながると考え、本臨床研究を計画した。</p> <p>なお、本臨床研究と現行臨床研究との間で、培養筋芽細胞シートの作製・移植手順に違いはない。</p> <p>*: 厚生労働省「ヒト幹指針への適合性が承認され我が国で実施されているヒト幹細胞臨床研究の一覧」の 15 番</p>

備考 1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

備考 2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類 (添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他 (資料内容: 院内承認実施計画書)
- その他 (資料内容: 症例報告書様式)
- その他 (資料内容: アセント文書)
- その他 (資料内容: ヒト幹細胞臨床研究審査委員会関連資料)
- その他 (資料内容: 参考文献)

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

【本研究の概要】

心筋症は、心筋の線維化が進行し心臓の収縮機能が低下する疾患群である。小児心筋症の原因には、拡張型心筋症 (DCM)、肥大型心筋症 (HCM) などの特発性心筋症、川崎病や冠動脈起始異常による虚血性心筋症 (ICM)、先天的な形態異常に伴って起こる心筋症などがあげられる。いずれの疾患も、心筋の線維化が進み、病気の進行とともに治療に抵抗性となり、全身の臓器不全が進行する。標準的な内科的、外科的治療が無効な場合には、心臓移植を検討する。しかし、臓器提供の不足や、小児患者に対する補助人工心臓が未開発な点などが大きな問題となっている。

本研究の目的は、心臓移植しか治療法のない小児重症心筋症に対して、培養骨格筋筋芽細胞シート移植術に基づく再生医療の安全性を評価することである。

【本研究の背景】

2010年7月改正臓器移植法案施行後、小児からの脳死下臓器提供が可能となり、日本での小児心臓移植が可能となった。小児慢性特定疾患治療研究事業で調査した小児心筋症患者は485人(平成22年度)である。その中で、心臓移植を考慮する患者は現在30~40人程度であるが、毎年その数は増加傾向にある。

小児重症心筋症の対照治療法としては、利尿剤、 β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害剤といった内科的治療が存在する。先天性形態異常を伴った心筋症には、外科的手術を行うことで心負荷を軽減させるといった治療を行う。しかし、これらの標準的治療法でも十分に奏効せず、心筋の線維化が進み心機能が低下する患者には、心臓移植しか根治的治療法がない。しかし、我が国では小児患者からの臓器提供の数は極めて少なく、移植待機期間は欧米と比べてもはるかに長期間になると予想される。移植待機期間中に心機能が増悪すれば補助人工心臓装着を余儀なくされるが、我が国では、体格の小さな患者に対して使用できる補助人工心臓がなく、また、大人用の補助人工心臓が装着可能な患者においても、感染症や脳血管合併症などの多くの問題を抱えている。

我々は、自己の骨格筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を使用してシート化し、心機能の落ちた心臓表面に移植することにより心機能改善を目指す新たな治療法を開発してきた。ラット心筋梗塞モデル、DCMハムスターならびに、イヌDCM様モデルに対する動物実験でも、温度応答性培養皿を用いて作成した筋芽細胞シートは心機能改善効果を示すことが明らかとなった。このような前臨床研究の結果に基づき、我々はDCMならびにICM患者を対象とした筋芽細胞シート移植の2つの臨床研究及び1つの治験を行った。現在までに合計16例の患者にシート移植術を施行し、この治療法は、安全かつ有効な治療法であるという結果が得られつつある。

【本研究の目的と意義】

本研究の意義は、これまで成人に適応してきた再生医療を小児患者へも適応拡大して、小児重症心筋症患者と対象とした自己細胞由来の筋芽細胞シート移植術の安全性を明らかにし、小児領域における新たな再生利用の確立の礎を築くことにある。

この治療法により、最終的には小児重症心筋症患者の生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。

【対象疾患・目標症例数】

小児重症心筋症：15例

【評価項目】

主要評価項目：安全性評価：有害事象の有無、種類、重症度、安全度、発現頻度及び発現期間

副次評価項目：左心室機能の経時変化

培養骨格筋筋芽細胞シート移植術の完遂の可否

PedsQLTM を利用した被験者の QOL 評価

【観察スケジュール】

観察・検査・評価日	スクリーニング	一次症例採取前	骨格筋採取前	骨格筋採取	筋芽細胞シート移植前	二次症例登録前検査	二次症例登録	筋芽細胞シート移植後					中止時
								移植直後	2週	4週	12週	24週	
実施許容範囲	一次症例登録前4週以内	一次症例登録	一次症例登録後4週以内		移植前3週以内	二次症例登録前平日1日以内			±6日	±1週	±4週		
被験者背景	○												
臨床症状の観察	バイタルサイン		○		○	○			○	○	○	○	○
	身長		○										○
	臨床症状	○	○		○	○			○	○	○	○	○
	身体所見		○		○				○	○	○	○	○
PedsQL™			○		○					○		○	○
血液検査	血液学的検査*		○		○	○			○	○	○	○	○
	生化学検査*		○		○	○			○	○	○	○	○

	ウイルス検査	○														
	十二誘導心電図			○		○				○	○	○	○	○		
	ホルター心電図			○								○		○		
	心臓超音波検査	○		○		○	○				○	○	○	○	○	
胸部 X 線	CTR			○						○	○	○	○	○	○	
	心臓カテーテル検査			○										○		
	6分間歩行(可能な限り実施)					○								○	○	
	有害事象															→
	併用治療															→

臨床研究に参加される患者さんにご家族へ

プロジェクト「小児重症心筋症しょうにじゅうしょうしんきんしょうに対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」

大阪大学医学部附属病院

第1版

作成年月日：2012年 月 日

目次

1. はじめに	3
2. 臨床研究とは？	3
3. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について	4
4. 臨床研究の目的・意義	5
5. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について	7
6. 代諾者からの同意取得の必要性について	7
7. 臨床研究の方法	8
8. 治療の考えられる効果と危険性・不都合	13
9. 他の治療方法について	15
10. 個人情報の保護	16
11. 臨床研究の結果の開示・公表	16
12. 臨床研究実施にあたっての費用について	17
13. 臨床研究の資金源及び利益相反について	17
14. 臨床研究から生じる知的財産権について	17
15. 臨床研究組織と研究期間について	18
16. 健康被害が発生した場合の補償について	18
17. 臨床研究期間終了後の対応について	18
18. 試料の保存について	19
19. 参加に伴い守っていただきたい事項	19
20. 臨床研究の開示	19
21. 担当医師への連絡	20

1. はじめに

この説明文書は、患者さんにご家族に「小児重^{しょうにじゅうしょうしんきんしょう}症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」の内容を正しく理解していただき、患者さんがこの臨床研究に参加するかどうかを患者さんにご家族が自由に考えて決めていただくためのものです。

分かりにくい点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

2. 臨床研究とは？

大阪大学医学部附属病院では、最新の治療を提供するとともに、病気に対する新しい治療法の研究・開発に努めています。研究・開発している新しい治療法が本当に安全で有効なものかを確認するために行われるのが「臨床研究」です。

3. ヒト幹細胞臨床研究審査委員会について

大阪大学医学部附属病院には、国の定めた指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）に従って、ヒト幹細胞臨床研究審査委員会が設置されています。ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、医師・医師以外の委員・病院及び病院長と利害関係のない委員により構成されています。

この臨床研究は、ヒト幹細胞臨床研究審査委員会で、計画が科学的に正しくなされているか、患者さんの人権を正しく守っているか、倫理的に正しく行われているかについて検討され、承認されています。

名称：大阪大学医学部附属病院 ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘2番15号

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部未来医療センターのインターネットホームページ（<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-mctr/>）で公表しております。

4. 臨床研究の目的・意義^{①②}

患者さんはこれまでの診断により、心臓の筋肉が高度に障害されて、心不全状態にあることがわかっています。さらに障害が進行すると、心臓が収縮するための心筋細胞は少なくなり、心臓機能は極めて低下し、最終的には心臓移植でしか命を救うことができない状態になります。

心臓の筋肉の障害が軽い病状では、通常、お薬による治療が行われるのですが、患者さんの場合はこれまでのお薬による治療ではこれ以上の改善を認めず、今後体調が悪くなっていく可能性があると考えられます。このようなお薬による治療では症状が良くならない患者さんに対して、外科的手術やカテーテル治療などを行うことにより、病気の状態が良くなることがあります。

しかし、一部の患者さんでは、これらの治療の後も心不全が持続あるいは再発し、長期間入院や寝たきりの状態になり、さらに病状が進行すると左室補助人工心臓さしつほじょじんこうしんぞう（心臓の代わりに働きをする機械）の装着による補助や、心臓移植を受けなければならなくなることもあります。左室補助人工心臓とは文字どおり患者さんの心臓の働きを助けるための装置で、血液を送り出すためのポンプの一種です。しかし、現時点では人工心臓には血栓症や感染症などの問題がありますし、日本では小児に対して安全に使用できる左室補助人工心臓はありません。また、心臓移植は臓器提供の数が少なく、長期間移植を待たなければならないなど多くの問題を抱えています。特に、子供からの臓器提供が少ないことはとても大きな問題となっています。したがって、左室補助人工心臓の装着が必要になる前の段階で心臓の有効な治療法が必要です。

大阪大学医学部附属病院では、重度の心筋障害を伴った患者さんに対する再生医学的治療を研究してきました。心筋梗塞および拡張型心筋症による心不全動物に、予め取ってきた自分自身の筋芽細胞きんがさいぼう（筋肉が傷ついた時に、傷ついた筋肉を修復す

る細胞)を用いて体の外で作製された組織(筋芽細胞シート)を移植する(心臓表面に手術で貼り付ける)ことにより、心臓の機能が良くなることを確認しています。

筋芽細胞を体の外でシート化して患者さんに移植する方法は、当院では世界に先駆けて実施してきました。現在、大人の拡張型心筋症、きよけつせいしんきんしょう虚血性心筋症患者さんに対して、同じ様に筋芽細胞シート移植の臨床研究、治験を行っていますが、その安全性と有効性は徐々に確認されつつあります。

このように、体から取り出した細胞を心臓に移植すれば、心臓の機能回復を助け、補助人工心臓や心臓移植を受ける必要がなくなる可能性が高くなることが期待されます。この臨床研究は、小児の重症心筋症患者さんに対して、筋芽細胞から作った細胞シートを心臓に移植し、この治療法の小児患者さんに対する安全性を確認することを目的にしています。

「筋芽細胞とは」

筋芽細胞とは、骨格筋が運動、外傷により傷ついた時、この細胞が骨格筋に変わってその数を増やし、筋肉の傷ついた部位を修復する細胞です。筋芽細胞の使い道としては、重度の心筋障害のため心筋細胞の機能が悪くなってしまった心臓に移植することで、心臓の機能が良くなる可能性が考えられます。

「筋芽細胞を用いた細胞シートとは」

骨格筋から取り出した筋芽細胞を^{おんどおうとうせいばいようざら}温度応答性培養皿という細胞を培養する特殊な皿で培養します。培養を開始して数日で、培養皿上に1枚の薄いシート状の組織が出来上がります。温度を下げることにより、この細胞シートは培養皿より剥がれてきます。この細胞シートを数枚重ねて、機能の悪い心臓に移植します。

5. 臨床研究への参加同意の任意性と同意撤回の自由について^{③④}

この臨床研究の説明を担当の先生から聞いた上で、この臨床研究に参加するかどうかを患者さん、ご家族の自由な意思で決めてください^③。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません^③。また、この臨床研究の実施中に新たな情報が得られたときには、必ず患者さん、ご家族にお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意したあとでも、開始されてからでも、患者さんやご家族が同意の撤回を申し出たときは、いつでも自由に臨床研究への参加を辞めることができます^④。また、臨床研究への参加を辞めてもそれにより不利益を受けることはなく^④、現在行われている最善の治療を行います。

6. 代諾者からの同意取得の必要性について^⑤

この臨床研究では18歳以下の患者さんを対象とします。

16歳以上18歳以下の患者さんの場合は、この臨床研究への参加同意について、原則として患者さんご自身に記名捺印、又は署名をいただきます。同時に、代諾者の方にも記名捺印、又は署名もいただく必要があります。

また、16歳未満の患者さんの場合には、代諾者の方のご同意による記名捺印、又は署名をいただきます。ただし、この場合にも、患者さんご自身に対して担当医師はわかりやすい言葉で説明し、できるだけ患者さんご自身にご理解していただけるように努力いたします。

7. 臨床研究の方法^⑥

臨床研究の方法

この臨床研究に参加できることを確認（“一次症例登録”といいます）してから、全身麻酔にて、ふくらはぎの部分の部分を切って筋肉を3グラム以上採取します。この筋肉から筋芽細胞を取り出して、3-4週間程培養して増やします。なお、この細胞培養は培養専門施設（大阪大学未来医療開発部未来医療センター）でおこないます。

手術予定日の数日前に、温度応答性培養皿を用いて筋芽細胞から細胞シートを作成します。

手術の前には、患者さんが安全にシート移植手術を受けられることを確認（“二次症例登録”といいます）して、筋芽細胞より作製した筋芽細胞シートを全身麻酔下において心臓に移植します。術後は、定期的に心機能の改善の程度を評価するための検査を行います。

また、心筋の障害が進んだ状態の心臓では、命に関わる重篤な不整脈が起こる可能性が高いことが知られています。このような不整脈による突然死を防ぐため、手術までにあるいは手術後に必要に応じて植込み型除細動器の装着を行います。これは、後述する筋芽細胞シート移植により誘発される可能性のある不整脈への対処にもなります。

観察項目

手術後24週間の間は、臨床症状の観察や血液検査、十二誘導心電図、ホルター心電図、心臓超音波検査、胸部レントゲン、心臓カテーテルといった検査を行って、術後の観察をすることを予定しています。

観察や検査のスケジュールは、次のページの表に示しています。

表：観察・検査のスケジュール

観察・検査日	スクリーニング*	一次症例登録	骨格筋採取前	骨格筋採取	細胞シート移植前	二次症例登録前検査	二次症例登録	細胞シート移植	細胞シート移植後				中止時
									2週	4週	12週	24週	
実施許容範囲	一次症例登録前4週以内		一次症例登録後4週以内		移植前3週以内	二次症例登録前平日1日以内			±6日	±1週	±4週		
患者さんの背景	○												
臨床症状の観察	体温・血圧・脈拍など		○		○	○			○	○	○	○	○
	身長		○									○	
	臨床症状	○	○		○	○			○	○	○	○	○
	身体所見		○		○				○	○	○	○	○
PedsQL			○		○					○		○	○
血液検査	血液学的検査		○		○	○			○	○	○	○	○
	生化学検査		○		○	○			○	○	○	○	○
	ウイルス検査	○											
十二誘導心電図			○		○			○	○	○	○		
ホルター心電図			○						○		○		
心臓超音波検査	○		○		○	○			○	○	○	○	
胸部レントゲン検査			○					○	○	○	○	○	
心臓カテーテル検査			○									○	
6分間歩行 (可能な限り実施)					○							○	○
有害な事からの調査													→
併用しているお薬の調査													→

*スクリーニング：患者さんがこの臨床研究に参加できるかを調べるために必要な観察や検査のことです

参加予定期間

一次症例登録開始から、筋芽細胞シートの移植後、約 24 週間を予定しています。

この臨床研究に参加できる方

この臨床研究に参加できる方は以下の条件を満たす方です。

- 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以下の方
- 2) 重症心筋症と診断されている方
- 3) 標準的な治療を行っても症状が改善されない、NYHA*Ⅲ度以上（又は 6 歳以下の患者さんは Ross 心機能分類**Ⅲ度以上）の方
- 4) 心臓超音波検査で左室駆出率が 35%以下の方
- 5) 代諾者の方（及び、16 歳以上であれば患者さんご自身）の文書による同意が得られている方

・ ***NYHA分類**

ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association: NYHA）が定めた心不全の症状の程度の分類です。以下のように心不全の重症度を4種類に分類します。

- I 身体活動を制限する必要のないもの、日常生活における身体活動では、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状はおこらない。
- II 身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要があるもの、日常生活における身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状がおこるもの。
- III 身体活動を中等度ないし高度に制限する必要があるもの、日常生活における軽い身体活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心症症状がおこるもの。
- IV 身体活動を制限し安静にしても、心不全症状や狭心症症状がおこり、少しでも安静をやめると症状が増悪するもの。

・ ****Ross心機能分類**

小児における心不全の症状の程度の分類です。以下のように心不全の重症度を4種類に分類します。

- I 症状なし。
- II 乳児：授乳時の軽い頻呼吸または発汗。
幼児以上：労作性呼吸困難。
- III 乳児：授乳時の著しい頻呼吸または発汗。
幼児以上：著しい労作性呼吸困難。発育不全による授乳期の延長。
- IV 安静時においても頻呼吸、陥没呼吸、呻吟、発汗がみられる。

この臨床研究に参加できない方

以下に示す条件に一つでも当てはまる方は、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) 骨格筋に変性がある方
- 2) 活動性の感染症にかかっている方
- 3) 一次登録前の5年以内に悪性腫瘍のある方
- 4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒトTリンパ好性ウイルス（HTLV）が陽性である方
- 5) きのうせいたんしんしつ機能性単心室の方
- 6) こうそくがたしんきんしょう拘束型心筋症の方
- 7) 回復しない肝機能障害・腎機能障害がある方
- 8) 精神神経障害や染色体異常がある方
- 9) 高度の肺高血圧がある方
- 10) その他、研究責任者の判断により、この臨床研究への参加が不相当と考えられる場合も、参加できません。

参加予定人数

参加予定人数としては、重症心筋症 15 人の方を予定しています。

この臨床研究の参加中止について

以下の項目のいずれかに当てはまった場合には、患者さんの臨床研究への参加を中止します。

- 1) 骨格筋からの筋芽細胞の採取又は再採取ができなかった場合

- 2) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、2回とも骨格筋から筋芽細胞を培養することができなかった場合
- 3) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、培養の結果、2回とも規定された品質を満たさなかった場合
- 4) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、筋芽細胞を用いた細胞シートを製作した結果、2回とも規定された品質を満たさなかった場合
- 5) 骨格筋からの筋芽細胞の採取を2回実施し、2回とも筋芽細胞を用いた細胞シートの作製ができなかった場合
- 6) 筋芽細胞を用いた細胞シートの移植が完遂できなかった場合
- 7) 患者さんが左室補助人工心臓を装着した場合
- 8) 患者さんが心臓移植を受けた場合
- 9) 1) から8) の他、計画された筋芽細胞を用いた細胞シートの移植を行うことが不可能となった場合
- 10) 患者さんあるいは代諾者の方から同意撤回の申し出があった場合
- 11) 患者さんに有害な事がらが発生して、研究責任者又は研究分担者が臨床研究への参加の継続が困難であると判断した場合
- 12) 研究治療を開始した後に、患者さんがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 13) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 14) その他、研究責任者又は研究分担者が、患者さんの臨床研究参加の中止を適切と判断した場合

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

心不全の症状に対する治療として、筋芽細胞を用いた細胞シートの移植が終わった後も、患者さんが服用していたお薬による治療を続けます。

また、筋芽細胞を用いたシートを移植するまでに、必要に応じて外科手術やカテーテル治療を計画し、行うことがあります。

筋芽細胞シート移植手術後の組織の採取について

患者さんが、筋芽細胞シートを移植した後に心臓移植や左室補助人工心臓の装着を受ける場合には、心臓の筋肉の組織を採取したいと考えています。心臓の筋肉の組織を採取することで、患者さんの心臓の状態をより詳しく調べるために行います。

患者さんが、心臓移植や左室補助人工心臓の装着を受けることになった場合、改めて組織の採取について説明をいたします。組織の採取についての説明を担当の先生から聞いた上で、組織の採取を受けていただけるかどうかを患者さん、ご家族の自由な意思で決めてください。たとえ組織の採取を受けていただかなくてもその後の治療や診療に不利益になることはありません。また、現時点で組織の採取を受けていただく意思がなくても、この臨床研究に参加することは可能です。

組織の採取は、患者さんがこの臨床研究への参加を終了された後でも行いたいと考えています。

8. 治療の考えられる効果と危険性・不都合の

考えられる効果

筋芽細胞シート移植を行うことにより、心臓の状態を改善し、従来の治療のみでは心不全が改善しなかった患者さんにも有効である可能性があります。全身循環の改善により、心臓以外の各臓器の機能不全の防止、改善が得られ、その結果、身体活動のレベルが向上し、寝たきり、あるいはそれに近い状態から、日常的な生活が送れる状態に復帰することが可能となることが期待されます。

筋芽細胞シート移植により、これら細胞の効果がいつまで持続するかは、現在の

ところ詳細はまだ確認できていません。小動物のレベルでは、移植された筋芽細胞シートが半年間確認されたという報告がありますし、ヒトにおいては移植した筋芽細胞が少なくとも15週間生着しうることが確認されております。

筋芽細胞シートの移植療法を行っても全く効果がない場合は、左室補助人工心臓の装着を余儀なくされる場合が予想され、最終的には心臓移植を行う必要が生じる可能性があります。

考えられる危険性・不都合

下肢の筋肉の採取を行った部位や、筋芽を用いた細胞シート移植を行った部位に、出血、感染、及び痛みが発生する危険性があります。出血に対しては止血処置を行います。感染に対しては、必要に応じて、抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤を投与することで治療します。痛みに対しては、除痛処置を行います。

筋芽細胞を用いた細胞シートを移植した後に、不整脈が起こることも考えられます。不整脈が発生した場合には、お薬の服用や^{うえこみがたじよさいどうき}植込み型除細動器の装着、ペースメーカーの使用によって治療します。

筋芽細胞シート移植療法を行うには、移植するために全身麻酔下で開胸手術を行います。そのため、手術に伴い合併症が起こる危険性は否定できません。心不全自体が悪化したり、肝・腎機能が悪化したりと、心臓手術に伴う危険性は考えられます。心臓手術に伴う合併症と合併症が発生した場合の治療法は、別冊子「心臓・大血管の手術を受けられる方への説明書及び同意書」に書かれていますので、そちらをご覧ください。

また、筋芽細胞を用いた細胞シートの作製中に、筋芽細胞を用いた細胞シートが感染する危険性も否定はできません。しかし、筋芽細胞を用いた細胞シートの感染を防ぐための様々な手段を講じていますので、その可能性は極めて低いと思われれます。

筋芽細胞を培養する際にウシの血清を用いますが、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリア等）で飼育された牛の血清を用いますので、狂牛病等に関連する副作用は極めて低いと考えています。また、他の薬剤として、微生物由来の遺伝子組み替え品を使用します。しかしこれらの薬剤は、特殊な検査を受けて、微生物の混入が全くないと承認されたものを使用しておりますので、これらのお薬による危険性は極めて低いと考えています。

これまでに行われた筋芽細胞を用いた細胞シート移植に関する有害な事からの発生状況に関しては、筋芽細胞を用いた細胞シートが直接の原因である重篤な事から（命に関わる、あるいは身体に障害が残るような事から）報告はありません。しかし、現段階では、参考となる情報が限られていますので、重篤な事からが全く起こらないとは言いきれません。

9. 他の治療方法について⑧

まず、現在の薬物治療を継続する方法がありますが、我々の診断では患者さんの心不全は現在の薬物治療では改善は困難であると考えられます。心筋症に対する外科治療の適応がある場合、筋芽細胞シート移植を行わず、従来どおりの手術のみを行うことは可能です。しかし、従来どおりの外科治療のみで心不全が改善しなかった場合、救命のために機械による循環補助や心臓移植を受ける必要があります。心臓移植は効果的な治療法ですが、現在のところ、わが国は極度のドナー不足であるため、長期の待機期間を余儀なくされる場合があります。また、心臓移植を行った後、免疫抑制剤を服用する必要があります。免疫抑制剤を服用しても、慢性期拒絶による冠動脈狭窄が発症し、狭心症を併発する可能性があります。筋芽細胞シート移植を行わず、左室補助

人工心臓のみを装着することも治療法として考えられますが、長期使用した場合、血栓症や感染症の発生の危険が高くなると考えられます。

10. 個人情報の保護^⑨

この臨床研究の結果は、今後の治療法として許可を得るために企業などに提供され、また医学雑誌などに発表されることがあります。また、大学病院などの研究機関にも提供されることがあります。しかし、その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

また、患者さん（代諾者の方）がこの臨床研究に参加されることを同意されますと、臨床研究の内容を確認するために、研究に関係する外部の人などが、患者さんのカルテをみるがありますが、これらの人達は、法律上の守秘義務があり、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

11. 臨床研究の結果の開示・公表^{⑨⑩⑪}

この研究では、その性格上研究結果（安全性、有効性）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんから得られた種々の結果に関しては、患者さん及びご家族に対し説明いたします^⑨。第三者からの要求に対して患者さんから得られた結果を開示することはありません^{⑩⑪}。ただし、研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されることがあります^⑩。また、この臨床研究の結果を、新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために、企業などに提供することもあります。その際に患者さんの名前や身

元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報外部に漏れる心配は一切ありません。

なお、この臨床研究の結果を提供する際には、事前にヒト幹細胞臨床研究審査委員会で審査した上で提供します。

1 2. 臨床研究実施にあたっての費用について

初診、再診、外来での各種臨床検査、入院治療費（包括医療制度による算定）、手術料などについては、患者さんの保険の個人負担率に応じて請求されます。ただし、患者さんの病気の保険診療に通常含まれない手技（筋芽細胞採取、細胞培養およびこれに使用する材料、培養細胞の感染チェック等にかかる費用）は、大阪大学医学部附属病院が負担します。

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

1 3. 臨床研究の資金源及び利益相反について

この臨床研究に関して、外部からの資金提供はありません。この臨床研究に関連する経費は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座への研究費など自己調達した資金を使用いたします。

また、利益相反については大阪大学の利益相反委員会にて審査されています。

1 4. 臨床研究から生じる知的財産権について

この研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、患者さんではなく、大阪大学、および研究チームに属する研究を行う者に属します。

15. 臨床研究組織と研究期間について

この研究は大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科教授、澤芳樹を中心とする研究のチームメンバーが、大阪大学医学部附属病院において、平成25年から4年間（登録4年、実施5年）行います。チームメンバーは必要に応じ増減することがあります。

16. 健康被害が発生した場合の補償について⑯

この臨床研究での治療が原因で患者さんが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。最善の治療を行います。この臨床研究での治療が原因の健康被害に対する特別な補償制度はありませんが、可能な限り誠意をもって対応いたします。

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、前述のような異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

17. 臨床研究期間終了後の対応について⑰

臨床研究への参加が終了した後もなるべく通院を続けていただき、何か異常などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の臨床研究とは関係のない病気で受診したとしてもこの臨床研究を大阪大学医学部附属病院で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

18. 試料の保存について^①

今回の臨床研究に使った細胞や患者さんの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後 10 年間以上は大阪大学医学部附属病院未来医療センター内の保存施設に保存されます。これらの試料は他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学医学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものに患者さんのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料から患者さんの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

19. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この研究に参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

20. 臨床研究の開示^①

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の

UMIN 臨床試験登録システム

(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

2 1. 担当医師への連絡^⑩

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

研究機関 大阪大学医学部附属病院

所在地 大阪府吹田市山田丘 2-15

担当診療科 (部) 心臓血管外科

研究責任医師 職・氏名 教授 澤 芳樹

担当医師 職・氏名

連絡先電話番号 06-6879-3154 <平日 9:00~19:00>

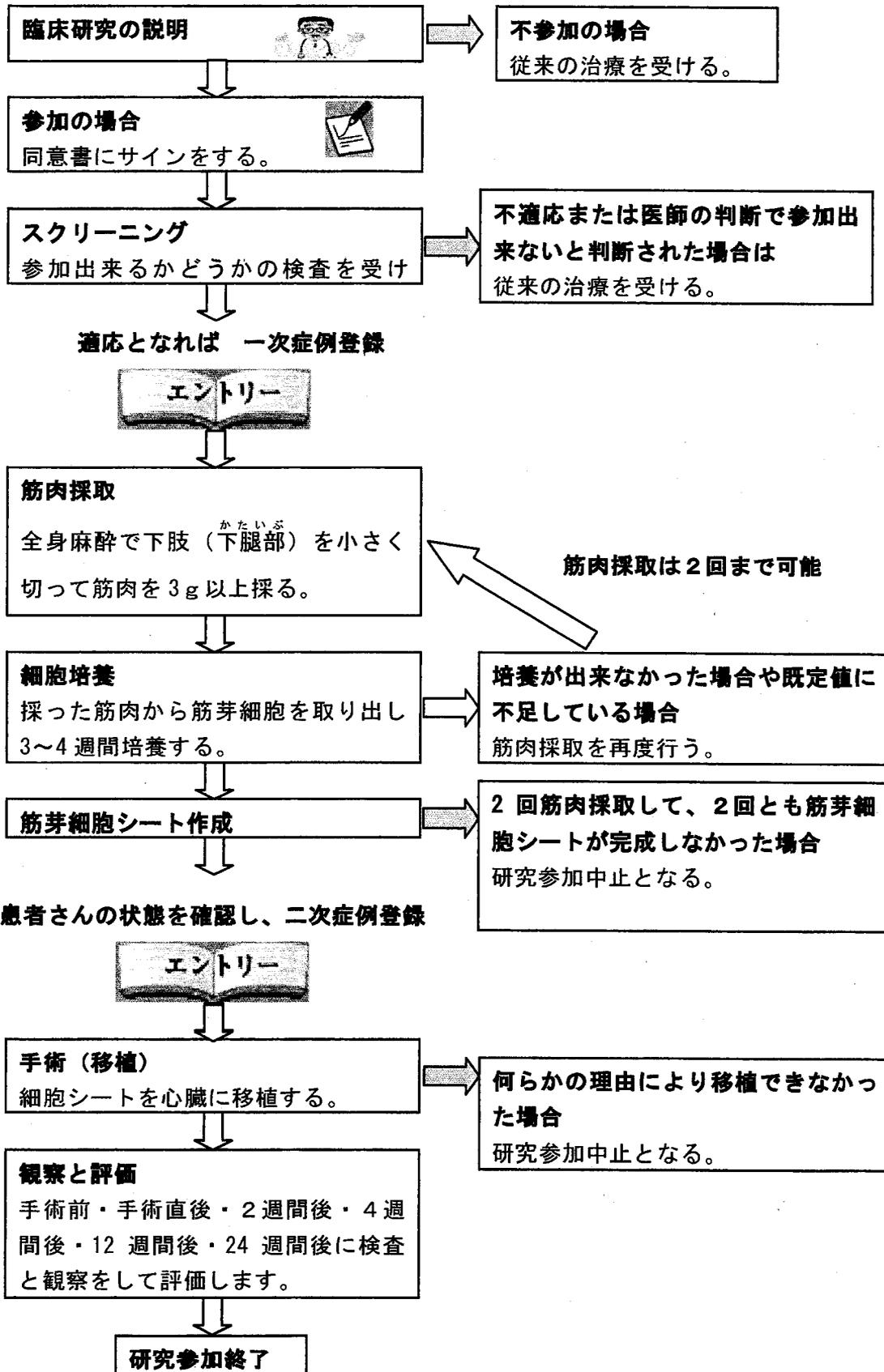
(時間外緊急連絡先) 06-6879-6360

相談窓口 担当コーディネーター 氏名

連絡先電話番号 <平日 8:30~17:00> 06-6879-5111 (代表) (内線 6552)

同意を撤回される場合も、上記担当医師に連絡して下さい。

臨床研究の流れ



同意書(研究参加時)

兵庫医科大学学長 殿

研究題目 : 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名) _____ が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤代諾者からの同意取得の必要性 | |
| <input type="checkbox"/> ⑥治療の方法(研究対象者として選定された理由等) | |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑧他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑨個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑩研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑪研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑫費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑬臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑭知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑮補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑯研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |
| <input type="checkbox"/> ⑲問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等) | |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名(続柄) : _____ () (印)

立会人署名(続柄) : _____ () (印)

*研究対象者が20歳未満の未成年者の場合は、本人および代諾者の署名が必要です。

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

同意書(骨髄液採取時)

兵庫医科大学学長 殿

研究題目 : 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に(研究対象者氏名)が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤代諾者からの同意取得の必要性 | |
| <input type="checkbox"/> ⑥治療の方法(研究対象者として選定された理由等) | |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑧他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑨個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑩研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑪研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑫費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑬臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑭知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑮補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑯研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰試料(資料)の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |
| <input type="checkbox"/> ⑲問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先等) | |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名(続柄) : _____ () (印)

立会人署名(続柄) : _____ () (印)

*研究対象者が20歳未満の未成年者の場合は、本人および代諾者の署名が必要です。

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

同意書（細胞移植時）

兵庫医科大学学長 殿

研究題目 : 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復

私は、上記研究題目における研究に (研究対象者氏名) が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、□の中にレを記入しました。

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ①臨床研究の目的 | <input type="checkbox"/> ②臨床研究の意義 |
| <input type="checkbox"/> ③同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと | |
| <input type="checkbox"/> ④参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと | |
| <input type="checkbox"/> ⑤代諾者からの同意取得の必要性 | |
| <input type="checkbox"/> ⑥治療の方法（研究対象者として選定された理由 等） | |
| <input type="checkbox"/> ⑦期待される結果及び起こりうる危険性・不都合 | |
| <input type="checkbox"/> ⑧他の治療方法 | <input type="checkbox"/> ⑨個人情報の取扱い |
| <input type="checkbox"/> ⑩研究結果の提供 | <input type="checkbox"/> ⑪研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> ⑫費用負担に関すること | <input type="checkbox"/> ⑬臨床研究の資金源 |
| <input type="checkbox"/> ⑭知的財産権等の帰属 | <input type="checkbox"/> ⑮補償の有無 |
| <input type="checkbox"/> ⑯研究終了後の対応 | |
| <input type="checkbox"/> ⑰試料（資料）の保存・保存期間及び使用方法 | |
| <input type="checkbox"/> ⑱臨床研究の開示 | |
| <input type="checkbox"/> ⑲問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） | |

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名（続柄） : _____ () (印)

立会人署名（続柄） : _____ () (印)

*研究対象者が20歳未満の未成年者の場合は、本人および代諾者の署名が必要です。

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームドコンセントが得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

戦略研究の新規課題案について

生活習慣病重症化予防のための戦略研究

自治体における生活習慣病重症化予防のための
受療行動促進モデルによる保健指導プログラムの効果検証に関する研究

生活習慣病重症化予防のための戦略研究

研究の背景および研究目的

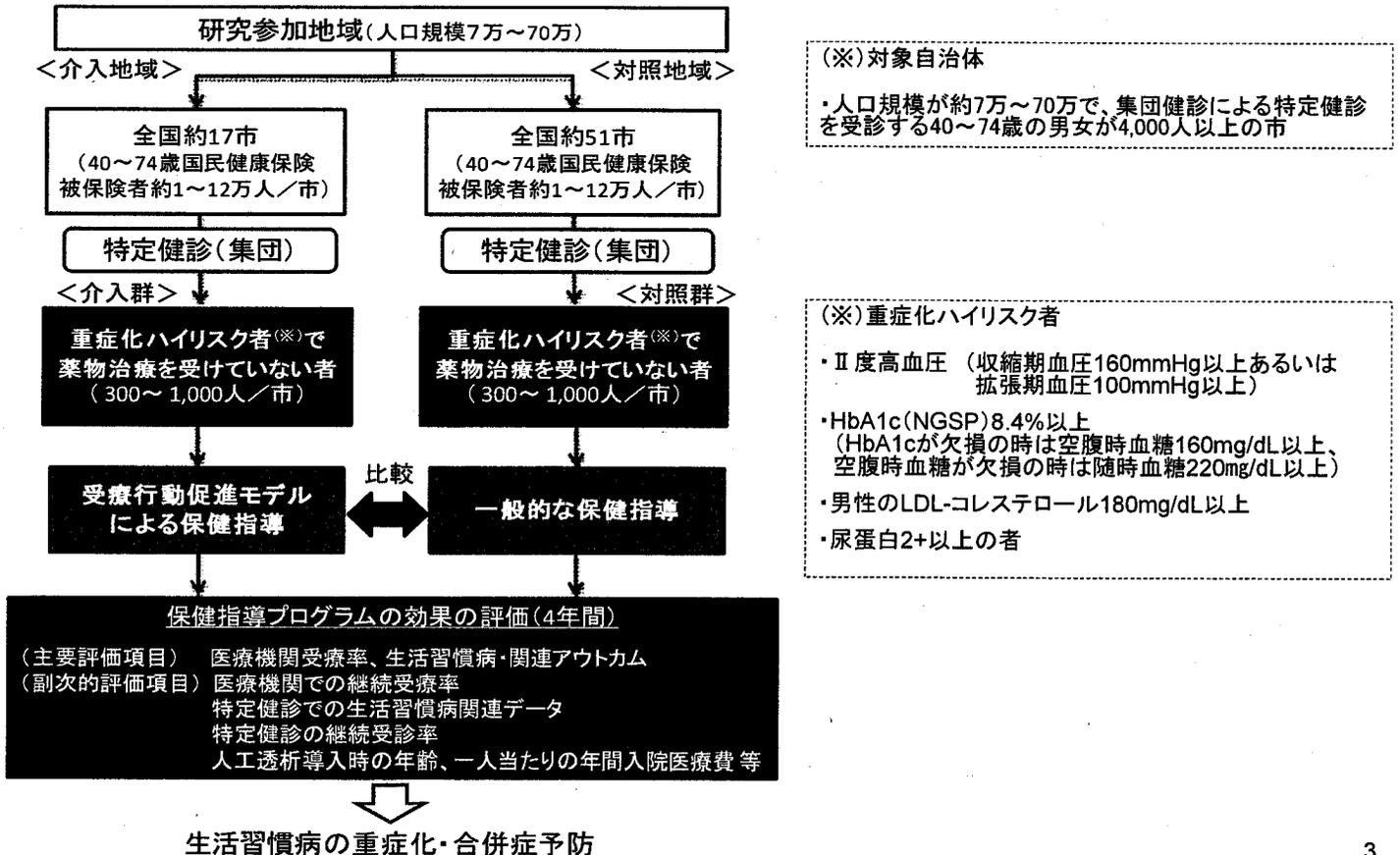
研究課題名	自治体における生活習慣病重症化予防のための受療行動促進モデルによる保健指導プログラムの効果検証に関する研究
研究の背景	<p>○ 現在、脳卒中・虚血性心疾患といった循環器疾患や慢性腎臓病・腎不全による死亡は、日本国民の全死亡の3割、国民医療費の4分の1を占めており、これらの発症を予防することはわが国の医療の重要な課題となっている。このため、平成20年4月から特定健診・特定保健指導が制度化された。</p> <p>○ しかし、脳卒中や虚血性心疾患の患者の半数以上は発症前に医療機関を受療しておらず、健診時に指摘された未治療重症高血圧者の約4割も健診後に医療機関を受療していないことが報告されている。</p> <p>○ 以上のことから、重症化ハイリスク者で薬物治療を受けていない者を対象として、行動医学的に有効性が認められている受療行動促進モデルを用いた保健指導の有効性を検証する。</p>
研究目的	脳卒中・虚血性心疾患・腎不全を発症するリスクが高く、薬物治療を受けていない者に対して、医療機関への受療行動を促進する強力な保健指導を実施することは、一般的な保健指導を実施するよりも、脳卒中・虚血性心疾患・腎不全を伴う入院・死亡や人工透析の導入に対する予防効果が大きいことを検証する。

研究デザイン①

研究対象	研究対象者は、国民健康保険の特定健診(集団健診で実施されたもの)により把握された、40～74歳(男女)の重症化ハイリスク者で、かつ医療機関において、高血圧、高血糖、脂質異常、腎臓病に対する薬物治療をいずれも受けていない者。
研究方法	1. 対象地域を全国から公募し、全国ブロック地区で分類した自治体をクラスターとして、介入地域と対照地域をランダムに割り付ける。 2. 研究対象者に対して、介入地域(介入群)では、受療行動促進モデルによる保健指導を行う。対照地域(対照群)では、一般的な保健指導を行う。 3. 2年目以降は、初年度と同じ対象者に加えて、新規に把握された研究対象者に対して保健指導を行う。
主要評価項目	1. 医療機関受療率 2. 生活習慣病・関連アウトカム
副次評価項目	・医療機関での継続受療率 ・特定健診での生活習慣病関連データ ・特定健診の継続受診率 ・人工透析導入時の年齢 ・一人当たりの年間入院医療費並びに入院外医療費 ・保健指導の中止割合
研究実施期間	平成25年度～平成29年度

2

研究デザイン②



3

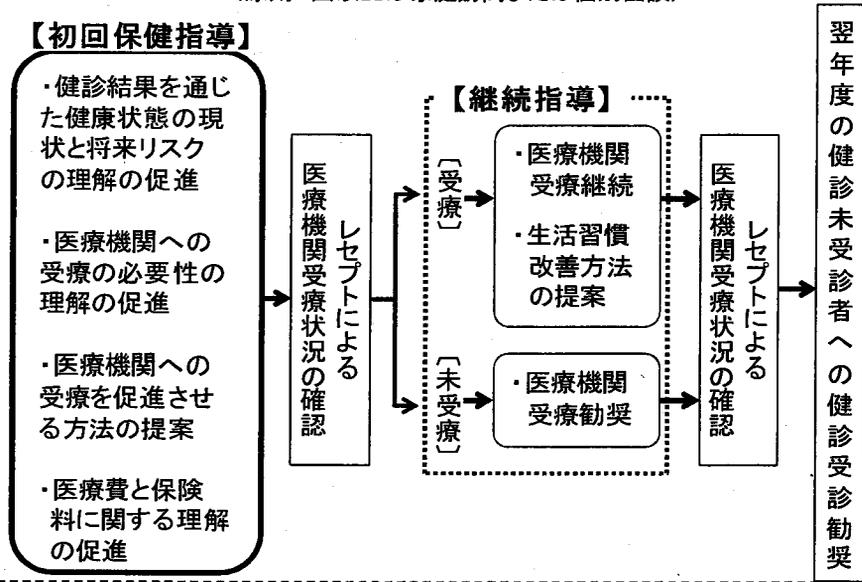
保健指導プログラムの概要

【介入地域における保健指導】 受療行動促進モデルによる保健指導プログラムを用いる。

- ① 研究対象者に対して、医療機関への受療勧奨に焦点をあてた保健指導の実施
- ② 保健指導の中で継続受療についての重要性の強調
- ③ 翌年度の特定健診受診勧奨

受療行動促進モデルによる保健指導

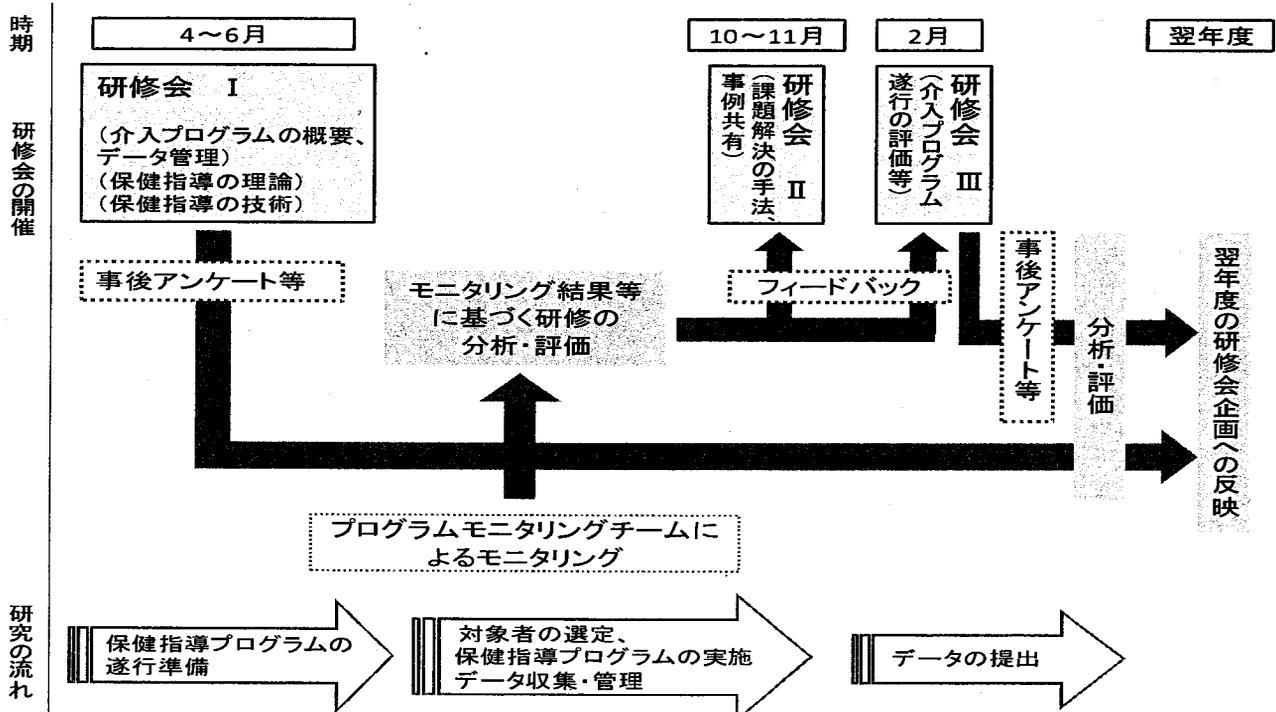
(原則1回以上は家庭訪問または個別面談)



【対照地域における保健指導】 特定保健指導対象者に対する特定保健指導を中心として各々の方法で保健指導を行う。

介入プログラムの標準化

- 保健師、事務職員に対する研修を年3回程度実施。
- 訓練された評価者のチームによる介入プログラムのモニタリングを年1回程度実施。
- モニタリング結果を分析し、研修の事後評価を踏まえ、研修内容等を見直す。



評価項目

【主要評価項目】

1. 医療機関の受療率
2. 生活習慣病・関連アウトカム(脳卒中・心筋梗塞・急性冠症候群を伴う入院、慢性腎臓病・腎不全を伴う入院及び人工透析導入、循環器疾患、慢性腎臓病・腎不全による死亡)の累積発生率

設定根拠:

項目1は、項目2の主要エンドポイントに至る過程を検証する上で必須であると考えられる。

項目2は、これまでの国内外の地域介入研究から高度高血圧症の治療等により脳卒中の入院や発症が減少すること、禁煙並びに高血圧症、糖尿病の治療等により虚血性心疾患の入院が減少することが報告されていることによる。

【副次評価項目】

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・医療機関での継続受療率 ・特定健診での生活習慣病関連データ <ul style="list-style-type: none"> 高血圧症の割合 収縮期血圧、拡張期血圧の平均値 糖尿病の割合 HbA1c(NGSP)、空腹時血糖の平均値 男性の高LDLコレステロール血症の割合 男性のLDLコレステロールの平均値 尿蛋白2+以上の割合 | <ul style="list-style-type: none"> ・特定健診の継続受診率 ・人工透析導入時の年齢 ・一人当たりの年間入院医療費並びに入院外医療費 ・保健指導の中止割合 |
|--|---|

6

目標とする対象者数、解析方法

【目標とする対象者数】

- 主要評価に用いるアウトカム(脳卒中・心筋梗塞・急性冠症候群を伴う入院、慢性腎臓病・腎不全を伴う入院及び人工透析導入、循環器疾患・慢性腎臓病・腎不全による死亡)の4年間の累積発生率が6%で、その累積発生率が、介入群において、対照群に比べて15%低くなると仮定した場合、
 - ・有意水準5%、検出力80%、クラスター内の内部相関0.001、介入群と対照群の割合1:3、両側検定
⇒(介入群全体)約12,000人、(対照群全体)約36,000人が必要。
- 受療行動促進モデルによる保健指導対象者数は、人口15万人で集団健診100%の市では約700人と仮定すると、介入群は17地域、対照群は51地域必要となる。

【解析方法】

- 解析対象者の主要評価項目、副次的評価項目に関する個人データを用いて、介入群と対照群との間の差の検定を行う。
- クラスター・ランダム化に伴う個人内相関については、相関を考慮した混合効果モデルを用いた解析を行う。
- 解析方法
 - ・割合＝ロジスティックモデル
 - ・連続量＝重回帰モデル
 - ・率＝ポワソン回帰モデル

7

遺伝子治療臨床研究実施計画の変更に係る意見について

〔 東京大学医学部附属病院
東京大学医科学研究所附属病院 〕

課題名 : 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療 (ウイルス療法) の臨床研究

遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について

○ 厚生労働大臣の意見 P. 1

【 東京大学医学部附属病院 】

○ 遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請書 及び概要書 P. 5

【 東京大学医科学研究所附属病院 】

○ 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書 及び概要書 P. 19

○ 実施計画書 P. 41

○ 説明同意文書 P. 93

東京大学医科学研究所附属病院から新規申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画、及び東京大学医学部附属病院から変更申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画に係る厚生労働大臣の意見について

平成 25 年 3 月 22 日
大臣官房厚生科学課

東京大学医科学研究所附属病院から新規申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画、及び東京大学医学部附属病院から変更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、遺伝子治療臨床研究に関する指針（以下、「指針」という。）第五章の第一の三の規定に基づき、複数の有識者に意見を伺った結果、新規性はなく、指針第五章の第一の三のいずれの項目にも該当しないものと判断された。

上記の意見を踏まえ、当該実施計画に係る厚生労働大臣の意見としては実施して差し支えないものと判断したので、別紙のとおり報告する。

記

【新規申請】

1. 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
申請者：東京大学医科学研究所附属病院 病院長 今井 浩三
申請日：平成 25 年 2 月 20 日

【変更申請】

2. 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
申請者：東京大学医学部附属病院 病院長 門脇 孝
申請日：平成 25 年 2 月 21 日

注）現在東京大学医学部附属病院において実施中の臨床研究について、総括責任者らの東京大学医科学研究所への異動に伴い、東京大学医科学研究所附属病院において同様の臨床研究を実施することとなった。このため、東京大学医科学研究所附属病院の実施計画について新たな申請（上記 1）を行うとともに、東京大学医学部附属病院の実施計画について東京大学医科学研究所附属病院を実施施設として追加するための変更申請（上記 2）を行うものである。

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名：進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究

(2) 申請年月日：1. 平成 25 年 2 月 20 日
2. 平成 25 年 2 月 21 日

(3) 実施施設：1. 東京大学医科学研究所附属病院
2. 東京大学医学部附属病院

代表者：1. 東京大学医科学研究所附属病院 病院長 今井 浩三
2. 東京大学医学部附属病院 病院長 門脇 孝

(4) 総括責任者：1. 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター
先端がん治療分野（脳腫瘍外科） 教授 藤堂 具紀
2. 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター
先端がん治療分野（脳腫瘍外科） 教授 藤堂 具紀

(5) 対象疾患：進行性膠芽腫
導入遺伝子・

ベクターの種類：増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型（HSV-1）
G47Δ（大腸菌 LacZ 遺伝子を含む）

用法・用量：各コホート 1 例目は 7 日以上 14 日以内、2 例目以降は 5 日以上 14 日以内の間隔で計 2 回、定位的に腫瘍内に G47Δ を投与。
1 回あたりの投与量は 3.0×10^8 プラーク形成単位（pfu）、 1.0×10^9 pfu 及び 3.0×10^9 pfu の 3 段階の用量レベルで増量。

研究実施期間：1. 厚生労働大臣より了承された日から 5 年間
2. 平成 21 年 5 月 11 日から平成 26 年 5 月 10 日（現在実施中）

目標症例数：21 例（各群 3 例、最大用量でさらに 12 例。また、有害事象の発現状況により最大 30 例。）

注）平成 25 年 2 月時点で 10 症例（低用量群 3 例、中用量群 7）に実施済み。

(6) 研究の概略：

本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して、増殖型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δ の定位的腫瘍内投与を行った場合の安全性の評価を主目的とする。副次目的として、G47Δ の効果を評価する。

(7) その他：

東京大学医科学研究所附属病院における臨床研究は、すでに東京大学医学部附属病院において実施されている遺伝子治療臨床研究（平成 21 年 5 月 11 日厚生労働大臣承認。平成 25 年 2 月時点で 10 症例に実施済み。）について、総括責任者らの東京大学医科学研究所への異動に伴い、東京大学医科学研究所附属病院においても同様の臨床研究を実施することとなったものである（なお、東京大学医学部附属病院においても引き続き当該臨床研究を継続する。）。

また、実施体制については、従前の総括責任者及びその他の主要な研究者が、引き続き両施設における臨床研究の実施に当たることとされている。

2. 有識者の意見

1) 意見を伺った有識者

荒戸 照世	北海道大学大学院医学研究科 教授
大橋 十也	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所 教授
小澤 敬也	自治医科大学医学部 教授
小野寺 雅史	(独)国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部長
島田 隆	日本医科大学医学部 教授
谷 憲三朗	九州大学生体防御医学研究所 所長
那須 保友	岡山大学病院新医療研究開発センター 教授
水口 裕之	大阪大学大学院薬学研究科分子生物学分野 教授
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 研究員

2) 有識者の意見

東京大学医科学研究所附属病院から新規申請のあった臨床研究実施計画、及び東京大学医学部附属病院から変更申請のあった臨床研究実施計画（以下、両者を合わせて「本件臨床研究実施計画」という。）については、いずれの有識者からも、新規性はなく、指針第五章の第一の三のいずれの項目にも該当しないものと判断された。

【有識者からの主な意見】

- 本件は、すでに厚生労働大臣による承認を受けて東京大学医学部附属病院において実施されている臨床研究について、総括責任者及び主要研究者の異動に伴い、東京大学医科学研究所附属病院を実施施設に追加して臨床研究を継続するものであり、使用するウイルスベクターの作製方法や品質も含めその他の実施計画の内容には基本的に変更がないことから、新規性はないと考えられる。
- 東京大学医科学研究所附属病院における臨床研究の実施体制についても、研究実施を担う研究者自体が異動することから、施設の体制が同等であれば、実施について新たに審査する必要はないと考えられる。施設の体制については、すでに東京大学医科学研究所附属病院で実施を承認された他の遺伝子治療臨床研究もあることから、大きな懸念はないと考えられる。

3. 厚生労働大臣の意見

上記 2 の有識者の意見を踏まえ、本件臨床研究実施計画については、新規性はなく、指針第五章の第一の三のいずれの項目にも該当しないことから、厚生労働大臣の意見としては実施して差し支えないものと判断し、平成 25 年 3 月 22 日付で申請者に通知した。

【参照】遺伝子治療臨床研究に関する指針

第五章 厚生労働大臣の意見等

第一 厚生労働大臣の意見

三 厚生労働大臣は、二に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

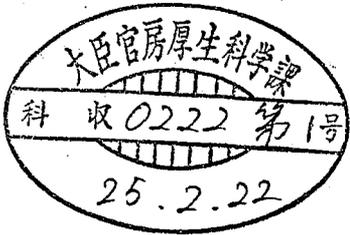
1 疾病の治療のための遺伝子が組み込まれた DNA 又はこれを含むウイルスその他の粒子であつて、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。

2 新規の疾病を対象としていること。

3 新規の遺伝子治療方法を用いていること（1 又は 2 に該当するものを除く。）。

4 その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。

四 厚生労働大臣は、三の規定による厚生科学審議会からの意見の聴取が必要ないと判断する場合には、意見を求められた日から三十日以内に、当該遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。

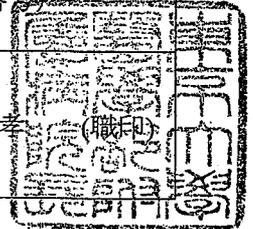


遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 申 請 書

平成 25 年 2 月 21 日

厚生労働大臣 殿
文部科学大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名 称	東京大学医学部附属病院 03-3815-5411 (電話番号) 03-5800-9830 (FAX 番号)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 門 脇 孝 (職印)



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画書を変更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
進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療 (ウイルス療法) の臨床研究	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野 (脳腫瘍外科)・教授 藤堂 具紀

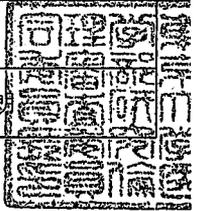
遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 申 請 概 要 書

(初回申請年月日)
平成 19 年 10 月 23 日

研究の名称	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
研究実施期間	平成 21 年 5 月 11 日 から 平成 26 年 5 月 10 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授	
	氏名	藤堂 具紀 	
実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理、治療前後の診察、同意説明。
	田中 実	東京大学医科学研究所・千反医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・特任講師	患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理、治療前後の診察、同意説明。
	伊藤 元一	東京大学医科学研究所・千反医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・助教	患者の手術と術前術後管理の補佐
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部 総合研修センター・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。
	辛 正廣	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・講師	患者の手術と術前術後管理。
	武笠 晃丈	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・特任講師（病院）	患者の手術と術前術後管理。
	斎藤 邦昭	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。
花北 俊哉	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。	

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	今回の変更は、総括責任者および主要な研究者の異動に伴い、本学医科学研究所附属病院を臨床研究実施施設に追加して臨床研究を継続するためのものであり、それ以外の実施計画内容には変更がないことから、変更は適当であると認める。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 教授	赤林 朗



研究区	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法）		遺伝子標識臨床研究
研究目的	本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型である G47Δ の定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。		
対象疾患	本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が 1cm 以上であること、KPS ≥ 60% もしくは腫瘍摘出手術によって生じた片麻痺による KPS 50%、年齢 18 歳以上、3 か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択規準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外規準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。 (KPS = Karnofsky Performance Scale)		
変時更期	平成 年 月 日 (承認日)		
変内更容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	総括責任者 所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
	総括責任者 所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授
	9.8) 臨床研究実施施設	東京大学医学部附属病院	・東京大学医学部附属病院 ・東京大学医科学研究所附属病院 (総括責任者および臨床研究チームの異動に伴い今回新たに追加)
	その他の軽微な事項	(別紙に記載)	(別紙に記載)
変更理由	総括責任者および総括責任者以外の研究者の異動に伴い、東京大学医科学研究所附属病院を臨床研究実施施設に追加し、記載事項を更新した。 指針の改正に伴う修正を行なった。その他、誤字等の修正を行なった。		
今後の研究計画	東京大学医科学研究所附属病院を実施計画書の臨床研究実施施設に追加して臨床研究を継続する。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	合計 10 例の登録被験者に対し G47Δ 投与を行った。 学術集会等における研究経過の一部についての口頭発表以外、研究結果は未公表。		

遺伝子治療臨床研究実施計画書新旧対照表

訂正箇所	旧	新
5ページ 8行目 1.(1) 総括責任者の氏名	東京大学大学院医学系研究科・TRセンター(脳神経外科)・特任教授	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・教授
5ページ 13行目 1.(2) 総括責任者以外の研究者の氏名ならびにその担当する役割	稲生 靖 東京大学大学院医学系研究科・TRセンター(脳神経外科)・特任准教授	稲生 靖 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・准教授
5ページ 16行目 1.(2) 総括責任者以外の研究者の氏名ならびにその担当する役割	総括責任者補佐、ウイルス管理と準備、患者の手術、術前術後管理、データ管理、標本の管理と処理。	総括責任者補佐、ウイルス管理と準備、患者の手術、術前術後管理、データ管理、標本の管理と処理、 <u>治療前後の診察、同意説明。</u>
5ページ 17行目 1.(2) 総括責任者以外の研究者の氏名ならびにその担当する役割	田中 実 東京大学医学部附属病院・輸血部・助教	田中 実 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・特任講師
5ページ 19行目 1.(2) 総括責任者以外の研究者の氏名ならびにその担当する役割	患者の手術と術前術後管理、ウイルス準備補佐、標本の管理補佐と処理。	患者の手術と術前術後管理、ウイルス準備補佐、標本の管理補佐と処理、 <u>治療前後の診察、同意説明。</u>
5ページ 20行目～ 1.(2) 総括責任者以外の研究者の氏名ならびにその担当する役割	(記載を追加)	伊藤 元一 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・助教 患者の手術と術前術後管理の補佐 辛 正廣 東京大学医学部附属病院・脳神経外科・講師 患者の手術と術前術後管理。

		<p>武笠 晃丈 東京大学医学部 附属病院・脳神経外科・特任 講師(病院) 患者の手術と 術前術後管理。</p> <p>斎藤 邦昭 東京大学医学部 附属病院・脳神経外科・助教 患者の手術と術前術後管理</p> <p>花北 俊哉 東京大学医学部 附属病院・脳神経外科・助教 患者の手術と術前術後管理。</p>
5ページ 23行目 1.(2) 総括責任者以外の研 究者の氏名ならびにその担 当する役割	山田 奈美恵 東京大学大学 院医学系研究科・TR センタ ー(循環器内科)・特任助教	山田 奈美恵 東京大学大学 院医学系研究科・医療評価・ 安全・研修部 総合研修セン ター・特任助教
10ページ 22行目 5.(1)② G47Δの作製方法	製造は、東京大学大学院医学 系研究科 TR センター(脳神 経外科)・特任教授・藤堂 具 紀を責任者とし、東京大学医 学部脳神経外科が行なう。	製造は、東京大学医科学研究 所・先端医療研究センター・ 先端がん治療分野(脳腫瘍外 科)・教授・藤堂 具紀を責任 者とし、東京大学医科学研究 所先端がん治療分野(脳腫瘍 外科)が行なう。
12ページ 10行目 5.(1)③ G47Δの構造	同じ容量でも高い治療効果 が	同じ用量でも高い治療効果 が
13ページ 9行目 5.(1)④ G47Δの生物学的特 徴	ヒト繊維芽細胞株 Detroit55	ヒト線維芽細胞株 Detroit55
15ページ 19行目 6.(1)② 遺伝子導入に用い る G47Δの純度	製造は、東京大学大学院医学 系研究科・TR センター(脳 神経外科)・藤堂 具紀を責任 者とし、東京大学医学部脳神 経外科が行なう。	製造は、東京大学医科学研究 所・先端医療研究センター・ 先端がん治療分野(脳腫瘍外 科)・教授・藤堂 具紀を責任 者とし、東京大学医科学研究 所先端がん治療分野(脳腫瘍 外科)が行なう。
22ページ、8行目	KPS 70%以上	KPS 60%以上

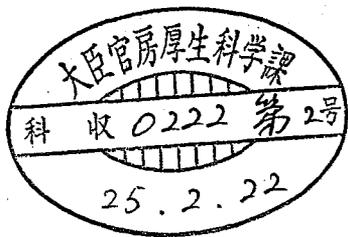
8.(1)① シェーマ		
23 ページ 21～22 行目 8.(2) 被験者の選択基準および除外基準 1. 選択基準	Karnofsky Performance Scale (KPS) \geq 70%	Karnofsky Performance Scale (KPS) \geq <u>60%</u> 、もしくは腫瘍摘出手術によって生じた片麻痺による <u>KPS 50%</u>
26ページ、27行目 8.(3)3.3) 同意書の部数	1部はデータセンターが保管する。	1部は <u>TRセンター</u> が保管する。
40ページ、26行目 8.(5) 5.7) ②1. 一次報告	所属する医療機関の施設長と所属する医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会の責任者、および独立データモニタリング委員会に第1報を報告する。報告は口頭または電話で行い、「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX で提出する。	所属する医療機関の施設長と所属する医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会の責任者、 <u>本臨床研究を実施する他の医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会の責任者</u> 、および独立データモニタリング委員会に第1報を報告する。報告は口頭、電話または電子メールで行い、「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載して、直接、FAX または電子メールで提出する。
40ページ、34行目 8.(5) 5.7) ②2. 二次報告	所属する医療機関の施設長、と所属する医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会に直接または FAX で提出する。	所属する医療機関の施設長、所属する医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会の責任者、および <u>本臨床研究を実施する他の医療機関の遺伝子治療臨床研究審査委員会の責任者</u> に直接、FAX または郵送で提出する。
44ページ、9行目 8.(5) 7.3) 遵守すべき法令 ②	平成9年厚生省令第28号： http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/s0904-3d.html	平成9年厚生省令第28号： http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html
44ページ、16行目	平成14年3月27日、平成	平成14年3月27日、平成

8.(5) 7. 3) 遵守すべき法令 ④	16年12月28日全部改正:	16年12月28日全部改正、 平成20年12月1日一部改正:
44ページ、26行目 8.(5) 7. 5) ② 資金源および財政上の関係	「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」の支援を得て	「橋渡し研究支援推進プログラム」の支援を得て
46ページ、22行目 8.(5) 9. 1) 総括責任者	東京大学大学院医学系研究科・TRセンター(脳神経外科) 特任教授 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 Tel: 03-5800-8853 Fax: 03-5800-8655	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・教授 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 Tel: 03-3443-8111 Fax: 03-6409-2147
46ページ、31行目 8.(5) 9. 2) 適格性判定委員会	東京大学医学部附属病院脳神経外科講師 鎌田恭輔	東京大学医学部附属病院脳神経外科講師 中富 浩文
46ページ、32行目 8.(5) 9. 2) 適格性判定委員会	(記載を追加)	東京大学医学部附属病院キャノボード教授 宮川 清
47ページ1行目 9.研究組織 3)データセンター	財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 〒650-0047 神戸市中央区港島南町2-2 TEL:078-306-1700(代表) FAX:078-306-1708 内におく。	東京大学医学部附属病院 TRセンター内に置く。
47ページ3行目 9.研究組織 4) CRC (TRC)	東京大学医学部附属病院 臨床試験部・TRセンター内に置く。	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター・TRセンター内に置く。
47ページ、6行目 8.(5) 9. 5) プロトコル作成者	東京大学大学院医学系研究科・TRセンター(脳神経外科) 特任教授	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・教授
47ページ、10行目 8.(5) 9. 6)	財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター	臨床試験データ管理学講座・特任助教 大津 洋

統計解析責任者	〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2 TEL:078-306-1700(代表) FAX:078-306-1708	
47ページ、18行目 8.(5) 9. 7) 独立データモニタリング委員会	東京労災病院 病院長	東京労災病院 名誉院長
47ページ、22行目 8.(5) 9. 8) 臨床研究実施施設	臨床研究実施施設および総括責任者： 東京大学医学部附属病院/ 藤堂 具紀	臨床研究実施施設： ・東京大学医学部附属病院、 <u>(本実施計画書について既に承認済)</u> ・東京大学医科学研究所附属病院 <u>(総括責任者および臨床研究チームの異動に伴い今回新たに追加)</u>

同意説明文書新旧対照表

訂正箇所	旧	新
1ページ 16行目 研究代表者名	東京大学大学院医学系研究科・TR センター（脳神経外科）・特任教授	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授
7ページ 9行目 この試験への予定参加人数について	この臨床試験を行うのは東京大学医学部附属病院脳神経外科においてのみです。	この臨床試験を行うのは東京大学医学部附属病院脳神経外科および東京大学医科学研究所附属病院脳腫瘍外科において行なわれます。
14ページ、26行目 18. あなたの費用負担について	「がんトランスレーショナル・リサーチ事業」の支援を得て	「橋渡し研究支援推進プログラム」の支援を得て
14ページ 32行目～ 19. この担当医師があなたを担当します	<p>東京大学医学部附属病院脳神経外科 （代表：03-3815-5411、脳神経外科内線：33345、脳神経外科直通：03-5800-8853）</p> <p>TR センター（脳神経外科） 特任教授 藤堂 具紀（研究代表者）</p> <p>TR センター（脳神経外科） 特任准教授 稲生 靖（担当医師）</p> <p>輸血部 助教 田中 実（担当医師）</p> <p>TR センター（循環器内科） 特任助教 山田 奈美恵（担当医師）</p>	<p>医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授 藤堂 具紀（研究代表者）</p> <p>医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・准教授 稲生 靖（担当医師）</p> <p>医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・特任講師 田中 実（担当医師）</p> <p>医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・助教 伊藤 元一（担当医師）</p>



別紙様式第 1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成25年 2月20日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	東京都港区白金台 4-6-1 (郵便番号 108-8639)
	名称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号 03-3443-8111)
	代表者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院 病院長・今井 浩三 

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実実施計画書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
進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療 (ウイルス療法) の臨床研究	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野 (脳腫瘍外科)・教授 藤堂 具紀

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 概 要 書

(申請年月日)

研究の名称	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究		
研究実施期間	平成 25 年	月 日	（承認日）から 5 年間

総括責任者	所属部局の所在地	108-8639 東京都港区白金台4-6-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授	
	氏名	藤堂 具紀	
実施の場所	所在地	108-8639 東京都港区白金台4-6-1	
	名称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連絡先	03-3443-8111	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理、治療前後の診察、同意説明。
	田中 実	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・特任講師	患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理、治療前後の診察、同意説明。
	伊藤 元一	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・助教	患者の手術と術前術後管理。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部 総合研修センター・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学・保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	<p>審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究実施計画は平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」平成 14 年 3 月 27 日告示（平成 16 年 12 月 28 日全部改正）（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）の必要条件を満たしていると認めた。</p> <p>さらに非臨床試験が十分に実施されていること、従来の治療法では対処困難である進行性膠芽腫に対し有望な治療となりえること、および東京大学医学部附属病院で先行実施されている本臨床研究が安全に遂行されていることから、所轄官庁に臨床研究実施計画を申請することを決定した。（承認：平成 24 年 12 月 14 日）</p>	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医科学研究所遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端医療開発推進分野・教授	長村 文孝 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法）	遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>本研究は、初期放射線治療にもかかわらず増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型である G47Δ の定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で3段階に用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次的目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>(1) 対象疾患に関する現時点での知見</p> <p>原発性脳腫瘍は人口 10 万人に年間 11～12 人発生するとされ、国内全体では年間 13,000～14,000 人程度となる。脳腫瘍全国統計によれば、原発性脳腫瘍の組織分類別の発生頻度は神経膠腫 26%、髄膜腫 27%、下垂体腺腫 18%、神経鞘腫 10% である。神経膠腫は神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生する原発性脳腫瘍であり、星細胞腫が神経膠腫の約 80% を占める。</p> <p>星細胞腫はその病理学的悪性度により Grade 1～Grade 4 に細分類される。本試験の対象となる Grade 4 は膠芽腫とも呼ばれ予後が不良である。膠芽腫は、神経膠腫の 32% を占め 5 年生存割合は 6% である。神経膠腫は脳実質内に発生し浸潤性に発育するが、その中でも膠芽腫は特にその傾向が強く、境界が不鮮明で増殖速度も速く、各種治療を行っても再発は必至である。</p> <p>膠芽腫の確定診断は組織学的診断によるため、画像診断にて膠芽腫が考えられる場合、手術による摘出術か生検が行われる。しかし、手術で腫瘍を全摘することは機能温存のため通常不可能であり、一般に術後には補助療法が行われる。術後補助療法は、現在はアルキル化剤である temozolomide と局所照射 60Gy を用いた放射線化学療法が欧米では標準治療として行われている。国内では、nitrosourea 系のアルキル化剤 ACNU と局所照射が従来最も一般的に行われてきたが、最近 ACNU に代わり temozolomide も使用されるようになった。他の化学療法薬が使用されたりインターフェロンβ が併用されることもある。</p> <p>膠芽腫は一般的に放射線抵抗性であり、化学療法への反応も低く、補助療法中にも治療に反応せず腫瘍が増大する症例もしばしば見られる。手術や診断技術の目覚ましい進歩にもかかわらず、膠芽腫の治療成績はこの 40 年間ほとんど改善が見られておらず、その生存期間中央値は、診断後約 12-14 ヶ月とされる。東京大学医学部附属病院におけるテント上膠芽腫の治療成績は、生存期間中央値では 60Gy の照射で 12.4 ヶ月、80-90Gy の照射で 16.2 ヶ月、2 年生存率は 60Gy の照射で 11.4%、80-90Gy の照射で 38.4% である。</p> <p>現在再発時に有効な治療法として確立されたものはない。脳の耐容線量のため有効線量の追加照射は困難または無効な場合が多く、化学療法も種々の薬剤や投与方法が試みられてきた中で、再発に対して有効性が確立されたものはない。</p> <p>このように、初期放射線治療後に進行した膠芽腫には有効な治療法が存在せず、予後は不良であり、従来とは異なるアプローチによる新たな治療法の開発が不可欠と考えられる。</p> <p>(2) 当該臨床研究の概要</p> <p>ウイルス療法 (oncolytic virus therapy) は、腫瘍細胞内で選択的に複製する増殖型ウイルスを腫瘍細胞に感染させ、ウイルス複製に伴うウイルスそのものの直接的な殺細胞効果により腫瘍を治療する方法である。腫瘍内でのウイルスの複製能を最大限に保ちつつ、正常組織での病原性を最小限に押さえるため、ウイルスゲノムに人為的な遺伝子操作による改変を加えた遺伝子組換えウイルスを用いる。腫瘍細胞に感染した増殖型遺伝子組換えウイルスは腫瘍細胞内で複製し、その過程でウイルスに感染した細胞は死滅する。複製したウイルスはさらに周囲の腫瘍細胞に感染し、その後複製→細胞死→感染を繰り返して抗腫瘍効果を現す。ウイルス複製に伴い感染した腫瘍細胞は死滅するため、外来治療遺伝子を導入せずに腫瘍を治癒させることが可能であると期待される¹⁾。脳腫瘍、特に神経膠腫は、定位的脳手術等により比較的容易かつ確実にウイルスの腫瘍内直接投与が行えることや、神経組織という高度に分化した非増殖細胞からなる組織に囲まれていること、腫瘍の他臓器への転移が稀であること、著効を示す治療法が存在していないことなどから、ウイルス療法の臨床試験対象に適している。</p> <p>脳腫瘍の分野のウイルス療法では、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) の開発が進んでいる。HSV-1 が脳腫瘍治療に適していると考えられるのは、次のような利点に基づいている。すなわち、HSV-1 は元来神経組織に親和性が高い上に、1) ヒトのほぼ全ての種類の細胞に感染可能である、2) 比較的低い multiplicity of infection (MOI; 細胞数に対する感染性ウイルス投与量の比) で全ての細胞の死滅が可能である、3) 脳における病原性を呈するのに必要なウイルス遺伝子が解明されており、遺伝子操作を加えることで病原性の除去が可能である、4) HSV-1 に感受性を示すマウスが存在するために、動物で安全性や効果の前臨床的評価を行える、5) 抗ウイルス薬が存在するため</p>	

に治療を中断することが可能である、6) ウイルス自体の免疫原性が比較的低く、血中抗 HSV-1 抗体が細胞間ウイルス伝搬に影響しない、7) ウイルス DNA が宿主細胞のゲノムに取り込まれない、という特徴を有する。

本臨床研究では、複製型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δ を、初期放射線治療後の進行性膠芽腫の患者の腫瘍内に定位手術的に注入する。G47Δ は、米国で再発悪性グリオーマを対象として臨床試験 (第 I 相) で用いられた第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 の G207 を改良した第三世代で、腫瘍細胞を破壊しつつ腫瘍内で複製するが、正常脳組織は傷害しないと考えられる²⁾。G207 および G47Δ についての詳細は「遺伝子の種類及びその導入方法(8)」の欄に記載する。治療効果と複数回投与の安全性確認のため、投与は 2 回行う。3 段階の用量増加にて安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を行うことを主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。

(3) 他の治療法との比較及び当該治療法を選択した理由

初期放射線治療にもかかわらず進行または再発した膠芽腫に対して有効性が確認されている治療法は現在なく、治療手段は非常に限られている。手術で再度の摘出を行える場合は摘出術を試みるが、症状を悪化させずに再摘出を行える例は少ない。初期放射線治療では、脳の耐容線量の限界まで照射を行うため、追加放射線照射には線量、照射部位ともに限りがあり、有効性は期待できない。化学療法は、薬剤を変更して行われることがあるが、副作用もあり、有効性の確立されたものはない。総じて、化学療法および放射線治療に対する膠芽腫の感受性は低く、初期治療期間中の腫瘍増大もしばしば認められる。40 年来治療成績の向上がほとんど見られていないことから、膠芽腫の治療には全く新しいアプローチが必要であることは明白であり、ウイルス療法は有効性が期待される。上述のごとく、ウイルス療法の中でも HSV-1 は脳腫瘍治療に適している。「安全性についての評価 (5) ウイルスの細胞傷害性」に記載のとおり G207 は第 I 相臨床試験において安全性が示され有効性を示唆する所見も得られている。「遺伝子の種類及びその導入方法 (9) G47Δ ウイルスの生物学的特徴」に記載のとおり動物実験において G47Δ は G207 に比し優れた腫瘍縮小効果と同等以上の安全性を示す。G47Δ は、安全性と効果を高めた最新世代の複製型遺伝子組換え HSV-1 で、進行が早く予後が極めて不良な進行性の膠芽腫の患者にも効果が期待できる。

(引用文献)

1. Todo T, Martuza, RL, Rabkin, SD, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 6396-6401.2001.
2. Hunter WD, Martuza, RL, Feigenbaum, F, et al. Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation of intracerebral injection in nonhuman primates. J. Virol. 73: 6319-6326.1999

遺伝子の種類及びその導入方法

(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質

本臨床研究では、複製型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δ そのものが直接腫瘍細胞を破壊するものであり、治療目的で人に導入される外来治療遺伝子はない。なお、G47Δ にはウイルス複製を検出するために大腸菌 LacZ 遺伝子 cDNA が挿入されており、G47Δ が複製する腫瘍細胞に導入され一過性に発現される。

(2) 導入遺伝子からの生成物の構造および生物活性

LacZ 遺伝子からの生成物は β-ガラクトシダーゼである。β-ガラクトシダーゼは分子量 116 kDa で四量体として機能し、ラクトースを分解してグルコースとガラクトースを生成する。β-ガラクトシダーゼは人体に対し毒性や病原性を有しない。「安全性についての評価 (5) ウイルスの細胞傷害性」に記載の如く、LacZ 遺伝子を発現する第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 である G207 が第 I 相臨床試験において人の脳内 (脳腫瘍内) に投与されており、LacZ 遺伝子生成物の安全性は示されている。

(3) 本研究で使用するその他の組換え DNA の構造と性質

本計画では他の組換え DNA は使用しない。

(4) 標的細胞とした細胞の由来及び当該細胞を標的細胞とした理由

本研究での標的細胞は膠芽腫の腫瘍細胞そのものであり、G47Δ が感染した標的細胞でウイルス複製が行われる過程で腫瘍細胞が直接破壊される。

(5) 遺伝子導入方法の概略及び当該導入法を選択した理由

G47Δは定位的脳手術により腫瘍内へ直接投与する。定位的腫瘍内直接投与は、標的腫瘍細胞へ最も効率よく、また選択的にウイルスを感染させることができる方法の一つである。

(6) 野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響

HSV-1はエンベロープを持つ二重鎖DNAウイルスである。ゲノムの大きさが約152kbであり、約80のウイルス遺伝子を持つ。ゲノムは両端に特徴的な繰り返し配列がある。ヒトを宿主とし、「口唇ヘルペス」として知られ、野生型ウイルスの初期感染は一般に軽症あるいは無症状である。まれに、角膜炎や脳炎を起こす。ヘルペス脳炎の発生は日本の調査では年間100万人に2.9人、欧米では年間20万人に1人である。発癌性はない。免疫不全や新生児など特殊な条件を除くと、HSV-1はウイルス血症を生じることがなく、初期感染後全身に分布しない。成人の60~70%は抗HSV-1抗体を保持している。抗ウイルス薬が存在し、重症の場合アシクロビル、バラシクロビルなどで治療される。

HSV-1は、ヒトの粘膜表面（通常は口腔咽頭）への直接の接触により感染する。接触感染以外の感染形式はない。感染した局所で複製した後、神経末端から感覚神経節（しばしば三叉神経節）にウイルスは移送され、潜伏感染(latency)を確立する。潜伏感染においてはウイルスの複製は行われず、別の宿主への感染性を有しない。潜伏感染から再活性化(reactivation)が起きると、ウイルスは皮膚粘膜（通常は口唇）で顕在化し、水疱を形成する。

HSV-1は、エンベロープが破壊・変性すると容易に感染性を失う。宿主から離れると常温では約7日で死滅する。Biosafety上、消毒薬(chemical disinfectants)に対する感受性の点でlipid virusesに分類され、微生物の中で消毒薬に対する感受性が最も高い。物理的不活化(physical inactivation)として、HSV-1は56°C(30分間)の加熱や紫外線照射(15分間)、pH4以下で速やかに感染性を失う。

(7) G47Δウイルスの作製方法

試験薬である複製型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型G47Δは、院内製剤としてcGMP準拠施設である東京大学医科学研究所治療ベクター開発室にて製造される。製造は、東京大学医科学研究所・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・教授・藤堂具紀を責任者とし、東京大学医科学研究所先端がん治療分野(脳腫瘍外科)が行なう。マスターセルバンク、マスターウイルスストック制を採用し、使用する試薬もcGMP準拠のものまたは医薬品規格のものを使用する。製造の4工程、すなわち、マスターセルバンク、精製前のウイルス回収液(パルクハーベスト)、精製後のウイルス、およびチューブに分注後の製剤において、英国BioReliance社に委託して品質試験を施行する。

(8) G47Δウイルスの構造

エンベロープおよびその内側のキャプシドは野生型HSV-1と同じである。G207は二重の人為的変異を有し、二つの異なる機序で腫瘍特異的なウイルス複製を達成させ、臨床応用された第二世代複製型遺伝子組換えHSV-1である。G47ΔはG207の改良型で、第三世代複製型遺伝子組換えHSV-1に位置づけられる。正常組織では複製せず腫瘍細胞においてのみウイルス複製を可能にするため、ウイルスゲノムの遺伝子組換え操作により、3つの非必須遺伝子(合計4箇所)が人為的に除去或いは不活化されている。すなわち、2つコピーが存在する γ 34.5遺伝子の双方の欠失と、マーカーのLacZ遺伝子の挿入によるICP6遺伝子(ribonucleotide reductase(RR)の大サブユニットをコードする)の不活化、および α 47遺伝子の欠失という三重変異を有する。

G47Δは、 γ 34.5遺伝子欠失とICP6遺伝子不活化の二重変異を有する遺伝子組換えHSV-1 G207のウイルスゲノムに、 α 47遺伝子の欠失変異を加えることによって作製された。 γ 34.5はHSV-1の病原性に関連した遺伝子で、これを欠失させた変異株は正常細胞でのウイルス複製能が著しく減弱する。正常細胞ではウイルス感染が起こると二本鎖RNA依存性プロテインキナーゼ(double stranded RNA-activated protein kinase: PKR)がリン酸化され、それが翻訳開始因子eIF-2aをリン酸化し、その結果ウイルス蛋白を含む細胞内での蛋白合成が遮断される。 γ 34.5遺伝子産物はこのリン酸化PKR機能に拮抗してウイルス蛋白の合成を可能にするが、 γ 34.5遺伝子欠失HSV-1は正常細胞では複製できないことが判明している³⁾。しかし、正常細胞と異なり、腫瘍細胞では普遍的に感染に伴うPKRのリン酸化が低いいため、 γ 34.5遺伝子欠失のHSV-1でも複製可能となると考えられている⁴⁾。RRはウイルスDNA合成に必要な酵素であるが、この遺伝子を不活化すると、ウイルスは非分裂細胞では複製できず、分裂が盛んでRR活性の上昇した細胞でのみウイルスの欠落酵素が補われてウイルス複製が可能となる。

α 47遺伝子のコードする蛋白質は、宿主細胞の抗原呈示関連トランスポーター(TAP)を阻害して細胞表面のMHC Class Iの発現を抑えることによって、ウイルス蛋白の提示を抑制し、宿主の免疫サーベイランスから逃れる作用を有する。従って α 47遺伝子欠失HSV-1では宿主細胞のMHC Class I

発現が維持され、抗腫瘍免疫細胞に対する刺激が強くなると期待される。また G47Δは、α47 遺伝子と重なる US11 遺伝子のプロモーターも欠失するため、US11 遺伝子の発現時期が早まり、これがγ34.5 変異の second site suppressor として機能してγ34.5 欠失 HSV-1 において減弱したウイルス複製能を腫瘍細胞に限って復元する。

これらの三重変異により、G47Δは、ウイルス複製に関して高い腫瘍特異性を示し、腫瘍細胞に限局した高い殺細胞効果を呈する一方、正常組織では毒性を呈さない。親ウイルス G207 に比較して、その安全性を維持しながら、抗腫瘍効果が格段に改善された。また G207 に比べ、高い力価のウイルス製剤が生産できることもあり、同じ用量でも高い治療効果が期待できる。G47Δは、ウイルスゲノム上、間隔の離れた 4 箇所の人為的変異を有することから、野生型 HSV-1 に戻る(revert)可能性がゼロに等しい点でも安全性の高いゲノム構造となっている。G47Δは HSV-1 strain F 由来であることから、37°C では複製するが 39.5°C では複製しないという温度感受性を有する。

(9) G47Δウイルスの生物学的特徴

① 培養細胞におけるウイルス複製能力：

G47Δは、臨床応用された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の改良型であることから、G47Δの生物学的特徴については G207 との比較検討が主になされた。ヒト神経芽細胞腫株 SK-N-SH、ヒト膠芽腫細胞株 U87MG、ヒト膠芽腫細胞株 U373、ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞株 SQ20B、およびアフリカミドリザル腎細胞株 Vero において、G47Δは G207 に比し優れた複製能力を示し、multiplicity of infection (MOI)=0.01 にて感染後 24 時間後の産生ウイルスの回収量は G207 に比し 4 倍から 1000 倍高かった¹⁾。U87MG は MOI=2 でも検討を行い、感染後 24 時間後のウイルスの回収量は G207 に比し 12 倍高かった¹⁾。ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP および Du145 においても、MOI=2 で感染させた 24 時間後の G47Δの産生ウイルス回収量は G207 に比し 22 倍高かった⁵⁾。

② 培養細胞における殺細胞効果：

ヒト膠芽腫細胞株 U87MG、U373、U138、ヒト悪性黒色腫細胞株 624 および 888 においては MOI=0.01 にて、またマウス神経芽細胞腫株 Neuro2a においては MOI=0.1 にて、感染後 3-4 日で G47Δは G207 に比しより速やかに細胞を死滅させた。U87MG 細胞株において G47Δ (MOI=0.01, day3)が 80%の細胞を死滅させたのに対し、G207 は 10%の細胞を死滅させたのみであった¹⁾。ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP と DU145 において、MOI=0.1 で、G47Δは G207 に比べ有意に速やかな殺細胞効果を呈した⁵⁾。

③ 感染宿主細胞の MHC Class I 発現に対する影響：

ヒト線維芽細胞株 Detroit551 において、野生型 HSV-1 (strain F) または G207 は、感染 24 時間以内に宿主細胞の MHC Class I の発現を 40%程度にまで低下させたのに対し、G47Δは MHC Class I の発現を 100%維持した¹⁾。ヒト悪性黒色腫細胞株を用いた検討では、MHC Class I の発現が元来比較的高い 938 株と 1102 株において、G47Δは G207 に比べ、感染後の MHC Class I の発現低下を有意に抑制した。MHC Class I の発現が元来低い 624 株、888 株、および 1383 株においては G207 との差は見られなかった。

④ 腫瘍反応性 T 細胞の活性化作用：

ヒト悪性黒色腫細胞株 938 および 1102 において、G47Δ感染腫瘍細胞は G207 感染腫瘍細胞に比べ、それぞれの細胞株に特異的に反応する腫瘍浸潤 T 細胞株の刺激によるインターフェロンの分泌を 25-40%増加させた¹⁾。888 株においては、腫瘍浸潤 T 細胞刺激によるインターフェロンの分泌は G47Δ、G207 いずれの感染腫瘍細胞でもほとんど見られなかった。

⑤ マウス皮下腫瘍に対する抗腫瘍効果

ヌードマウスの皮下に形成された U87MG ヒトグリオーマや A/J マウスの皮下に形成された Neuro2a マウス神経芽細胞腫に 1×10^6 plaque-forming units (pfu) を 2 回腫瘍内投与すると、G47Δは G207 に比し有意に優れた腫瘍増殖抑制効果を示した。U87MG 皮下腫瘍を有するマウスにおいて、G207 治療群では 12 匹中 3 匹に治癒が見られたのに対し、G47Δ治療群は 12 匹中 8 匹に治癒が見られた¹⁾。

アンドロゲン依存性前立腺癌細胞株であるヒト HONDA およびマウス TRAMP を用いたマウス皮下腫瘍モデルにおいて、G47Δを 2 回腫瘍内投与すると投与量依存性に腫瘍増殖が抑制された。また前モデルに対しては 2×10^5 pfu 2 回、後モデルに対しては 5×10^6 pfu 2 回の腫瘍内投与を行い、ホルモン療法を併用するとさらに治療効果の増強が得られた⁵⁾。またホルモン療法後に

ホルモン不応性となり再発したヒト前立腺癌 HONDA に対しても G47Δの腫瘍内投与は増殖抑制効果を示した⁵⁾。

⑥ マウス脳腫瘍に対する抗腫瘍効果：

マウス脳内に形成された U87MG ヒトグリオーマや Neuro2a マウス神経芽細胞腫に対し、それぞれ 1×10^6 pfu 単回および 2×10^5 pfu 2 回の腫瘍内投与を行うと、G47Δは G207 に比べ生存期間を延長した。U87MG 対照群の生存期間中央値が 27 日であったのに対し、G207 治療群は 36 日、G47Δ治療群は 42 日と有意に生存期間を延長した。Neuro2a においては対照群の生存期間中央値が 11 日であったのに対し、G207 治療群は 14 日、G47Δ治療群は 15 日と生存期間を延長する傾向が見られた。

⑦ マウス皮下腫瘍におけるウイルス複製能：

ヌードマウス皮下に形成された U87MG ヒトグリオーマ腫瘍内に 1×10^6 pfu のウイルスを投与し、48 時間後に複製したウイルス量を測定すると G47Δは G207 に比べ 5 倍高かった。

⑧ マウス乳癌モデルにおける抗腫瘍効果：

マウス乳癌細胞株 M6c の皮下腫瘍および脳内移植腫瘍のモデルにおいて、それぞれ 2×10^7 pfu の 4 回腫瘍内投与および 2×10^6 pfu の単回腫瘍内投与を施行したところ、G47Δは G207 に比し有意に優れた抗腫瘍効果を示した^{6,7)}。また、ヒト乳癌 MDA-MB-435 の脳内移植腫瘍に対して血液脳関門開放薬剤との併用で 1×10^7 pfu 単回の頸動脈内投与を行ったところ、対照群の生存期間中央値が 12.9 日であったのに対し、G47Δ治療群は 17.4 日と有意に生存期間を延長した^{6,7)}。乳癌を自然発生する C3(1)/T-Ag マウスモデルにおいて、 2×10^7 pfu の G47Δを毎週 1 回腫瘍内に投与したところ、対照群の生存期間中央値が 5.5 週であったのに対し、G47Δ治療群は 8.5 週と有意に優れた抗腫瘍効果を示した^{6,7)}。

⑨ マウス神経線維腫モデルにおける抗腫瘍効果：

マウス神経線維腫症 2 型(NF2)の自然発生腫瘍モデル P0-SchΔ(39-121) line 27 において腫瘍の大きさを経時的に MRI にて観察したところ、 1×10^7 pfu の 6 日おき 2 回の G47Δ腫瘍内投与にて腫瘍増殖が抑制される傾向が見られた。またヌードマウス皮下で継代した NF2 患者由来のヒト神経鞘腫において、 1×10^7 pfu の 6 日おき 2 回の G47Δ腫瘍内投与を行なうと、腫瘍縮小効果が見られた⁸⁾。

⑩ G207 を用いた調査

G207 は、ヒトグリオーマ及び悪性髄膜腫細胞株に対し高い殺細胞効果を示し、*in vitro* では MOI 0.1 で 3-6 日以内に腫瘍細胞を全滅させる。一方、同じ投与量でラットの初代培養の神経細胞や星状細胞には影響を及ぼさない。この効果は *in vivo* にも反映され、ヌードマウスの頭蓋内に形成された U87MG グリオーマや F5 悪性髄膜腫に G207 ($2-5 \times 10^6$ pfu) を 1 回腫瘍内投与すると有意に生存期間が延長する。G207 は現在までに 60 種以上の細胞株で試され、脳腫瘍に限らず、多種のヒトの腫瘍に (血液腫瘍を除く)有効であることが確かめられている。

正常免疫下における G207 の抗腫瘍効果は、A/J マウス及び同系の N18 (神経芽細胞腫) 細胞や Neuro2a (神経芽細胞腫) 細胞の脳腫瘍および皮下腫瘍モデル、および BALB/c マウスの CT26 (大腸癌) 皮下腫瘍モデルで調べられた。その結果、G207 は正常免疫下においても高い抗腫瘍効果を呈するのみならず、腫瘍内投与により特異的抗腫瘍免疫を惹起するため、抗腫瘍効果が増強されることが示された。この抗腫瘍免疫は腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞活性 (CTL) の上昇を伴い、脳内と皮下のいずれでも効果を示した。同じマウス腫瘍モデルでステロイド投与の影響を調べたところ、免疫抑制下においても腫瘍内のウイルス複製に変化はなく、基本的な抗腫瘍効果に影響は無かったが、ステロイド長期投与では CTL 活性の抑制に伴い、腫瘍の治癒率が減少した。また、成人の 60-70% は HSV-1 に対する抗体を保有するが、予め非致死量の HSV-1 を投与して抗体を形成させたマウスで調べた結果、G207 の抗腫瘍効果は血中の抗 HSV-1 抗体には全く影響されなかった。

(引用文献)

- 3 Chou J, Kern, ER, Whitley, RJ, et al. Mapping of herpes simplex virus-1 neurovirulence to γ 34.5, a gene nonessential for growth in culture. Science 250: 1262-1266.1990.
- 4 Farassati F, Yang, AD, Lee, PW. Oncogenes in Ras signalling pathway dictate host-cell permissiveness to herpes simplex virus 1. Nat Cell Biol 3: 745-750.2001.

	<p>5. Fukuhara H, Martuza, RL, Rabkin, SD, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector g47delta in combination with androgen ablation for the treatment of human prostate adenocarcinoma. Clin Cancer Res 11: 7886-7890.2005.</p> <p>6. Liu R, Martuza, RL, Rabkin, SD. Intracarotid delivery of oncolytic HSV vector G47Delta to metastatic breast cancer in the brain. Gene Ther 12: 647-654.2005.</p> <p>7. Liu R, Varghese, S, Rabkin, SD. Oncolytic herpes simplex virus vector therapy of breast cancer in C3(1)/SV40 T-antigen transgenic mice. Cancer Res 65: 1532-1540.2005.</p> <p>8. Messerli SM, Prabhakar, S, Tang, Y, et al. Treatment of schwannomas with an oncolytic recombinant herpes simplex virus in murine models of neurofibromatosis type 2. Hum Gene Ther 17: 20-30.2006.</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>(1) 遺伝子導入方法の安全性 G47Δの投与は脳腫瘍の生検などを目的に一般に用いられる、通常の定位脳手術の手法で行われる。遺伝子組換え HSV-1 の定位脳手術による脳腫瘍内投与法は、G207 の第 I 相臨床試験（米国）でも採用され、G207 に起因する grade 3 以上の有害事象は観察されず、安全性が確認されている。</p> <p>(2) 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度 臨床研究に使用される G47Δ製剤は、cGMP 準拠の管理施設である東京大学医科学研究所治療ベクター開発室において cGMP 生産される。サザンプロット法とゲノムシーケンシングにより正しい変異を有することが確認された G47Δを用い、WHO Vero 細胞のマスターセルバンクを用いて、ウイルスシードストックが作製される。臨床研究用製剤生産の 4 工程において、英国 BioReliance 社に委託して品質試験を施行する。</p> <p>(3) 患者に投与する物質の純度及びその安全性 臨床研究用 G47Δ製剤は、cGMP 生産され、10% グリセリン/リン酸緩衝生理食塩水(phosphate buffered saline: PBS)の懸濁液として、滅菌状態で凍結用バイアルに分注され、-75℃以下で凍結保存される。患者に投与する製剤は、cGMP 生産の最終工程として英国 BioReliance 社に委託して品質試験を施行する。</p> <p>(4) 増殖性ウイルス出現の可能性 G47Δ自体が複製可能型であるが、前述の通り、複数の機序を介して、そのウイルス複製は、高い特異性をもって腫瘍細胞に限られる。G47Δは、ウイルスゲノム上、間隔の離れた 4 箇所の人為的変異を有することから、野生型 HSV-1 に戻る(revert)可能性はゼロに等しい。万一 3 つの遺伝子のうち 2 箇所または 1 箇所の変異に還元したものが生じたとしても、ICP 6 または γ34.5 の少なくとも一方が不活化されていれば腫瘍選択的な複製は維持される。α47 のみが不活化されたウイルスは宿主の免疫系に認識されやすく、宿主における複製能が低下する。いずれも、野生型に比し毒性や病原性の増加はない。野生型 HSV-1 が既に脳に潜伏している状態で脳内に複製型遺伝子組換え HSV-1 を投与した場合の、潜伏野生型 HSV-1 の活動を誘発する可能性 (reactivation) については、二重変異複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 を用いてマウスで調査されており、潜伏野生型 HSV-1 の活動を誘発しないことが実証された。</p> <p>(5) ウイルスの細胞傷害性 A/J マウスや BALB/c マウスは、HSV-1 に感受性の高いマウス系として知られる⁹⁾。三重変異を有する第三世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G47Δは、臨床応用を目的に安全性を主眼に開発された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の二重変異ウイルスゲノムに更に遺伝子工学的に変異を加えて作製された、G207 の改良型である。A/J マウスを用いて、G47Δ (2×10^6 pfu) の脳内単回投与の安全性を、野生型 HSV-1 (strain F; 2×10^3 pfu) および G207 の可能最高投与量 (2×10^6 pfu) を対照として盲検法で比較した¹⁾。野生型 HSV-1 は 10 匹全て死亡したのに対し、G207 は 2/8 匹が一過性の軽度の外観異常、G47Δは 1/10 匹が一過性の軽度の外観異常を呈したに過ぎず、脳内投与において G47Δが G207 と同等以上の安全性を有していること、野生型 HSV-1 の少なくとも 1000 倍以上安全であることが示された (計画書添付資料 5(2)12-1)。 更に A/J マウスを用い、G47Δの脳内投与、静脈内投与、腹腔内投与の安全性を、野生型 HSV-1 (strain F) を対照に、繰り返し徹底的に調査した (計画書添付資料 5(2)12-2)。脳内単回投与では、野生型 HSV-1 (2×10^3 pfu) で 29/30 匹が死亡したのに対し、G47Δではその 1000 倍量 (2×10^6 pfu) で 30 匹全て、2500 倍量 (5×10^6 pfu) で 29/30 匹が生存した。静脈内単回投与では、野生型 HSV-1 は 1×10^5 pfu で 11/15 匹、1×10^6 pfu で 22/25 匹、1×10^7 pfu で 6/10 匹が死亡したの対</p>

し、G47Δは 1×10^7 pfuで10匹全て、 4×10^7 pfuで15匹全て、 2×10^8 pfuで19/25匹が生存した。腹腔内単回投与では、野生型 HSV-1 は、 2×10^4 pfuで2/25匹、 2×10^5 pfuで2/25匹、 2×10^6 pfuで3/10匹が死亡したのに対し、G47Δは試験に用いた60匹全てが生存した（ 1×10^7 pfuが5匹、 3×10^7 pfuが25匹、 1×10^8 pfuが20匹、 3×10^8 pfuが10匹）。以上より、脳内単回投与では、G47Δは野生型 HSV-1 に比べ1000倍以上の安全性を示すことが再確認された。また、静脈内単回投与や腹腔内単回投与では、野生型 HSV-1 でも全例死亡するほどの毒性を呈するに至らなかったが、死亡例が出始める最低投与量を比較すると、いずれの投与経路においても、G47Δは野生型 HSV-1 に比べ、少なくとも1000倍以上の安全性を呈することが示された。

G47ΔはG207の改良型ウイルスであり、G47ΔはA/Jマウスに対する脳内投与でG207と同等以上の安全性を示すことが確認されている。G207に関しても、動物を用いた徹底的な安全性評価が行われている。BALB/cマウスの脳内または脳室内単回投与では最高量 1×10^7 pfuで何の症状も認めず（計画書添付資料5(2)12-3）、LD₅₀量の野生型 HSV-1 の脳内単回投与を生き延びたBALB/cマウスの脳に再度G207(1×10^7 pfu)を投与しても潜在 HSV-1 の再活動を誘発しなかった¹⁰⁾。また、ヨザル (*Aotus nancymae* (owl monkey)) は HSV-1 に感受性が高い霊長類として知られており、合計22匹がG207の安全性評価に用いられた^{12,13)}。ヨザルの脳に野生型 HSV-1 (strain F)を 10^3 pfuを単回投与すると脳炎を生じて5日以内に死亡するが、G207では 10^9 pfuまでの単回投与或いは 10^7 pfuの反復投与でも症状を呈さず、MRIや病理学上も異常を示さなかった¹¹⁾（計画書添付資料5(2)12-4）。カラムで精製した臨床用 (clinical grade) のG207の安全性は4匹のサルで詳細に検討され、 3×10^7 pfuが脳内に単回投与された¹²⁾。そのうち2匹は投与1ヶ月後に、2年前にlaboratory grade G207を 1×10^9 pfu脳内投与された1匹とともに解剖され、全身組織のHSV-1の分布をPCR法とウイルス培養により検討し、また病理組織学的変化を検討した。観察期間中、サルは全く無症状の上、1ヶ月間採取した涙、唾液、陰分泌液からはPCR法、ウイルス培養いずれでもHSV-1が検出されなかった。1ヶ月後の剖検ではG207 DNAが脳に局限し、感染性ウイルスは全く検出されず、病理学的には正常であった（計画書添付資料5(2)12-5,6）。また、全例で血清抗HSV-1抗体がG207脳内投与約3週間後より上昇した。ヨザルを用いた安全性評価の結果は、マウスを用いた安全性評価の結果を再確認した。

G207を用いた第I相臨床試験が、再発悪性グリオーマの患者21例を対象に、米国ジョージタウン大学とアラバマ大学バーミングハム校にて行われた。結果は論文で発表されている¹³⁾。一投与量ごとに3例ずつ、 1×10^6 pfuから3倍ずつ投与量を増やして 3×10^9 pfuまで、増強CTの増強部位に定位脳手術により腫瘍内に単回投与された。その結果、G207に起因するgrade 3以上の有害事象は認めず、軽度のadverse eventsとして痙攣発作2例、脳浮腫1例を認めた。1例(3×10^8 pfu)が投与後24時間以内に見当識障害と構語障害を呈したが、投与14日後の定量的生検は腫瘍所見のみで炎症を認めず、HSV免疫染色も陰性であった。投与3ヶ月以上後の、腫瘍増大では説明できない神経症状悪化が2例あったが、いずれも生検でHSV免疫染色が陰性であった。生検或いは再摘出術で得られた腫瘍組織7例中2例でPCRにてG207 DNAが検出された（投与後56日と157日）。G207投与後、Karnofskyスコアの改善が6例（29%）に認められた。経時的MRI評価を行った20例中8例に腫瘍の縮小を認めたが、脳梗塞で死亡した1例を除いた全例にて再増大を認めた。ステロイド投与にも関わらず、術前抗HSV-1抗体が陰性であった5例中1例に陽転を認めた。剖検が5例で行われ、脳病理はいずれも脳炎や白質変性を認めず、HSV-1免疫染色陰性であった。3例にて腫瘍が脳の1領域に局限し、膠芽腫に通常見られるような腫瘍細胞の周囲脳組織への著明な浸潤を認めなかった。脳梗塞で死亡した1例では残存腫瘍を認めなかった。この臨床試験で、G207の 3×10^9 pfuまでの脳内投与の安全性が確認された。

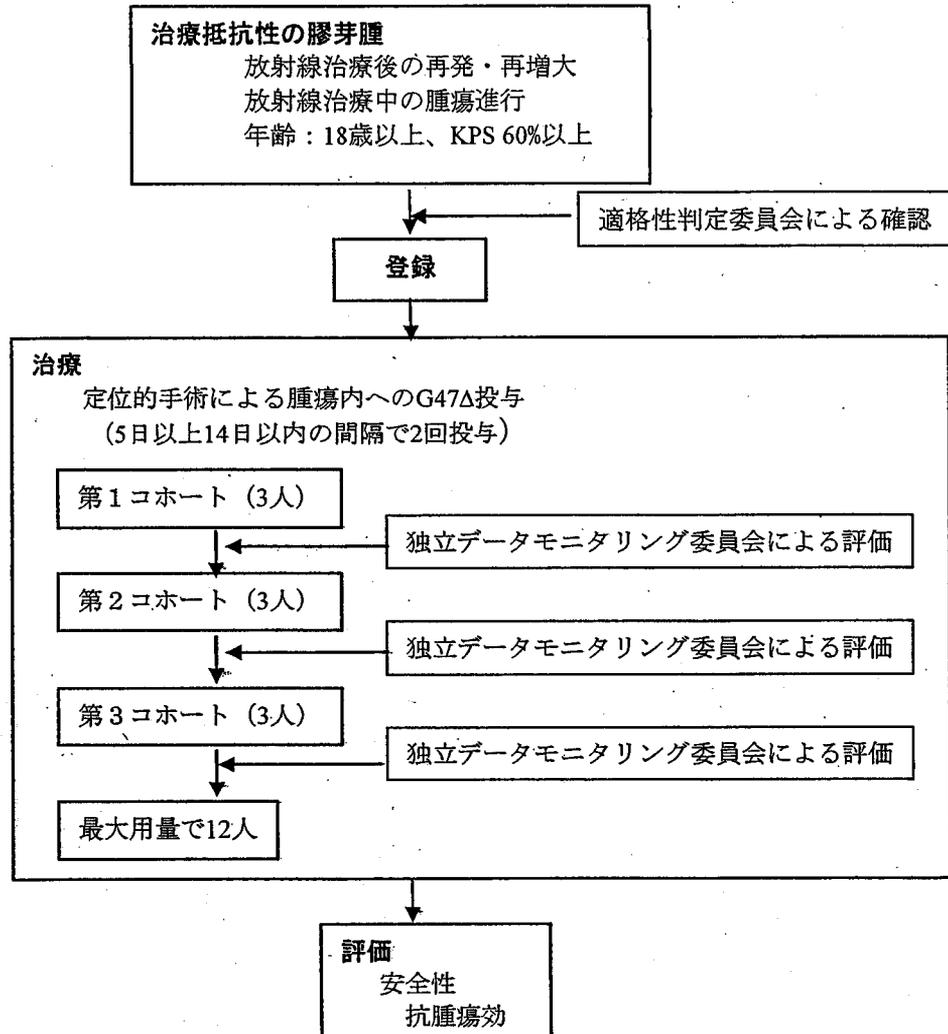
(引用文献)

9. Lopez C. Genetics of natural resistance to herpesvirus infections in mice. *Nature* 258: 152-153.1975.
10. Sundaresan P, Hunter, WD, Martuza, RL, et al. Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation in mice. *J. Virol.* 74: 3832-3841.2000.
11. Hunter WD, Martuza, RL, Feigenbaum, F, et al. Attenuated, replication-competent herpes simplex virus type 1 mutant G207: safety evaluation of intracerebral injection in nonhuman primates. *J. Virol.* 73: 6319-6326.1999.
12. Todo T, Feigenbaum, F, Rabkin, SD, et al. Viral shedding and biodistribution of G207, a multimitated, conditionally-replicating herpes simplex virus type 1, after intracerebral inoculation in *Aotus*. *Mol. Ther.* 2: 588-595.2000.
13. Markert JM, Medlock, MD, Rabkin, SD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther.* 7: 867-874.2000.

	<p>(6) 体内の標的細胞以外の細胞へ、また患者以外の人への遺伝子導入の可能性 本臨床研究はウイルス (G47Δ) のみの腫瘍内投与を行い、治療遺伝子の導入はない。G47Δは、ウイルス複製に関して腫瘍細胞に高い特異性を有し、腫瘍細胞以外では複製不能である。また、そのため自然界で増殖拡散し得ない。G207の第I相臨床試験では、G207の脳内投与後、尿中へのウイルス排出を検出しなかった。またヨザルを用いた非臨床試験では、G207の脳内投与後、1ヶ月間採取した涙、唾液、膣分泌液からはPCR法、ウイルス培養いずれでもウイルス排出が検出されなかった。</p> <p>(7) 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点 HSV-1のウイルスゲノムまたは遺伝子は宿主の染色体には組み込まれない。</p> <p>(8) がん原性の有無 HSV-1のウイルスゲノムまたは遺伝子は宿主の染色体には組み込まれず、HSV-1にがん原性はない。遺伝子組換えHSV-1を原因とするがんの発生は、臨床試験、非臨床試験いずれでも報告されていない。</p> <p>(9) 遺伝子産物の安全性 G47Δは直接的な殺細胞作用により腫瘍細胞を破壊する。大腸菌LacZ遺伝子がG47Δから腫瘍細胞に導入され一過性に発現されるが、その遺伝子産物β-ガラクトシダーゼは人体に対し毒性や病原性を有しない。「安全性についての評価(5)ウイルスの細胞傷害性」に記載の如く、LacZ遺伝子を発現する第二世代複製型遺伝子組換えHSV-1であるG207が第I相臨床試験において人の脳内(脳腫瘍内)に投与されており、LacZ遺伝子生成物の安全性は示されている。</p> <p>(10) 細胞の安全性 G47ΔウイルスはマスターウイルスストックをVero細胞(アフリカミドリザル由来腎細胞株)に感染させて作製する。</p> <p>① 培養細胞の純度 Vero細胞のマスターセルバンクは、ワクチン製造用にWHOで唯一認定されているVero細胞のSeed lot 10-87 (WHO Vero) をもとに構築され、英国BioReliance社において無菌性、病原性ウイルス混入の否定、他種細胞の混入の否定などに関して品質試験を行う。</p> <p>② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性 マスターセルバンクのVero細胞については英国BioReliance社において品質試験を行う。G47Δウイルス作製にはマスターセルバンクからの継代数が低いVero細胞を用い、表現型は安定している。</p> <p>③ 被験者に投与する細胞の安全性 本臨床研究では被験者に細胞成分の投与を行わない。</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	初期放射線治療後に進行または再発した膠芽腫に対して、確立された有効な治療法はなく、新しい治療法が必要とされる。培養細胞およびマウスを用いた前臨床研究では、G47Δの抗腫瘍効果と、安全性が示されている。増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスであるG207を用いた膠芽腫を対象とした臨床試験が海外で行なわれており、その安全性が示されている。本臨床研究の遂行には、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスの取り扱いや、悪性脳腫瘍診療、定位脳手術に精通した者による実施が必要である。当施設はこの条件を満たす研究チームが存在し、かつ実施に必要な設備を有している。以上から本遺伝子治療臨床研究の実施は理論的にも、実質的にも可能であると判断される。

実施計画

ウイルス療法臨床研究を含む全体の治療計画
 本研究はオープンラベルによる用量増加試験である。
 シェーマ



対象疾患と病期

初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者。東京大学医科学研究所附属病院の受診患者（紹介患者を含む）の中で本試験を希望し、④I. 選択基準の項に記載ならびに臨床研究プロトコルに詳述の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

試験のデザイン

本試験は無作為化を行わないオープンラベルによる G47Δの段階的用量増加試験である。再発または進行性膠芽腫の患者を対象とし、定位的に腫瘍内に G47Δを投与する。5日以上14日以内に同じ部位に同量の G47Δの2回目の投与を行う。3段階3例ずつの用量増加を行い、安全性が確認されたら、最大用量で更に12例に投与する。安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とし、副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δの効果の評価する。

被験者の選択基準および除外基準

1. 選択基準

病理学的に膠芽腫との診断が確定していること。かつ放射線治療に不反応となったもの。すなわち、放射線治療後に再発あるいは進行したも

の、あるいは放射線治療中に腫瘍が増大しつつあるもの。
腫瘍の存在部位が除外基準に記されたものでないこと。
G47Δ投与前 14 日以内の MRI にて増影される病変が 1.0cm 以上あること。
化学療法の施行歴の有無は問わない。
Karnofsky Performance Scale (KPS) \geq 60%、もしくは腫瘍摘出手術によって生じた片麻痺による KPS 50%。
年齢 18 歳以上。
ステロイド投与は支障ないが、投与量が G47Δ投与前の 1 週間以内は一定であること。
G47Δ投与後少なくとも 6 ヶ月間はバリア型避妊を実行する意思があること。
3 か月以上の生存が見込まれること。
主要臓器の機能が正常であること（除外基準参照）。
文書でインフォームドコンセントを行う能力と意思があること。

2. 除外基準

既往歴

治療可能な子宮頸部の *in situ* 癌および皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌を除く、他の癌の既往または併存。

脳炎、多発性硬化症、または他の中枢神経感染症の既往。

HIV 陽性またはその既往。

アルコールまたは他の薬物中毒の既往または併存。

MRI 検査(造影剤使用)が禁忌の場合。例えば、ペースメーカー、持続注入ポンプの体内留置、MRI 造影剤アレルギー。

その他、医学的あるいは精神的異常のため、プロトコル治療を遵守することが困難であると思われる場合。

腫瘍の存在部位

脳外転移の存在。

頭蓋内に複数の（2 か所以上の）膠芽腫病変の存在。

脳室・脳幹・あるいは後頭蓋窩に投与しなければならない場合、あるいは脳室經由で到達しなくてはならない場合。

上衣下・くも膜下播種。

臨床検査値

白血球 $\leq 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、好中球 $\leq 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血小板 $\leq 100,000/\text{mm}^3$ 、Hb ≤ 9.0 g/dl、INR or PTT > 正常値の 1.3 倍。

血清クレアチニン $\geq 1.7\text{mg/dl}$ 。

肝トランスアミナーゼ（AST または ALT） > 正常値の 4 倍。

総ビリルビンまたは直接ビリルビン > 1.5mg/dl。

併存疾患

活動性のヘルペスウイルス感染の存在。

臨床研究開始時に、HSV に対する抗ウイルス薬（アシクロビル、バラシクロビル）治療を必要とする場合。

手術の適応外となるような、活動性でコントロールされていない感染症の存在。

コントロール不良または重度の心不全・糖尿病・高血圧・間質性肺炎・腎不全・自己免疫疾患など。

アレルギー歴

抗 HSV 薬（アシクロビル）に対するアレルギーの存在。

併用薬、併用療法

G47Δの投与に先立ち 30 日以内の他の臨床試験薬の投与。

G47Δ投与前 6 週間以内に免疫療法（インターフェロンなど）を行っていること。

G47Δ投与前 30 日以内の何らかのワクチン投与。

G47Δ投与前 30 日以内の脳腫瘍切除術。

遺伝子治療または G47Δ以外のウイルス療法の既往。

G47Δウイルス療法の既往または既登記者。

妊娠に関する事項

妊娠中または授乳中の女性。

その他

その他、担当医師が不適切と判断する場合。

被験者の同意の取得方法

1) 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た説明文書（計画書添付資料4）を患者本人に渡し、臨床試験コーディネーター（Clinical Research Coordinator: CRC）同席のもとで以下の内容を口頭で詳しく説明する。

病名と病状に関する説明。

本試験が臨床研究であること。

臨床研究と一般診療との違い。

本試験のデザインおよび意義。

プロトコル治療の内容。

治療法、プロトコル治療全体の期間など。

プロトコル治療により期待される効果

延命効果、腫瘍縮小効果など。

予想される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。

費用負担と補償

健康被害が生じた場合担当医師が適切な治療を行うが、健康被害に対する補償はないことなどの説明。

代替治療法

現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、副作用など。

代替治療を選択した場合の利益と不利益。

試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できるとと思われる利益と被る可能性のある不利益。

病歴の直接閲覧について

必要に応じて独立データモニタリング委員などの関係者が医療機関の施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧する可能性に関する説明。

同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

人権保護

氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。

質問の自由

担当医の連絡先および研究代表者の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること。

2) 同意

同意の方法

試験についての説明を行った翌日以降に、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。被験者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者各々が署名する。

代筆者の署名に関する規定

神経症状（麻痺、振戦など）によって被験者本人の署名が困難である場合は、被験者名を代筆者が署名しても良い（ただし、同意そのものは本人の意思に限る）。代筆者は以下の者から被験者本人が指名する：被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者。

同意文書の部数

同意書は3部作成し、1部は被験者本人に手渡し、1部は医療安全管理部が保管する。1部はカルテに保管する。

同意書の改訂と再同意

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたとき

や、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を改めて確認するとともに、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。同意承諾を得て臨床研究が開始された後に、病状の増悪などにより本人に同意承諾能力がなくなったと判断される場合には、代諾者による再同意の判断を可能とする。

3) 登録

i) 試験担当医師は、候補となる患者に説明を行い同意取得の後、所定の検査を実施して適格性の判断に必要な情報を収集する。

ii) 試験担当医師は、各選択基準および除外基準に関する情報を症例登録用紙に記載した後、各施設内の適格性判定委員会に症例を提示し、対象患者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。適格性判定委員会の承認を持って投与可能とし、その後独立データモニタリング委員会において主に安全性・有効性の判定を受ける。

iii) 記載した症例登録用紙をデータセンターに送付する。

iv) データセンターは、受領した内容を確認した上で登録番号を付与し、試験の進行段階に応じて G47Δ 投与量の指定を行なう。その後、登録確認書を作成し、試験担当医師に送付する。受領した登録用紙の内容に不備が認められた場合、データセンターは試験担当医師に問い合わせ、不備を解決する。

4) プライバシーの保護と患者識別

被験者の個人情報を実施施設以外に提供する場合には、研究代表者/試験担当医師が匿名化を行う。匿名化は、被験者識別番号を付すことによって行う。

5) プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。ただし、患者の健康・生命を保護するための臨床上の対応は優先される。

実施期間および目標症例数

i) 実施期間

目標登録期間を約 1 年とする。観察期間を G47Δ 投与完了後 90 日間とする。G47Δ 治療後 2 年間、全生存期間と無増悪生存期間について追跡する。

ii) 目標症例数

21 人 (最大 30 人)。Grade 3 以上の G47Δ に起因する有害事象が見られない場合、用量増加段階で 9 人、最大用量でさらに 12 人、合計 21 人の治療を行う。G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が出現し症例数の追加を行う場合の最大症例数は 30 人である。

ウイルス療法臨床研究の実施方法

i) 対照群の設定方法

この臨床研究はオープンラベルであり、盲検化は行わず、対照群も設けない。

ii) 用量増加の方法

本試験ではコホート単位で用量を増加する。

1 群 3 例ずつ、3 群にわたって用量を増加する。1 回あたり 3.0×10^8 pfu、 1.0×10^9 pfu、または 3.0×10^9 pfu を 2 回投与、すなわち一人あたり合計 6.0×10^8 pfu、 2.0×10^9 pfu、または 6.0×10^9 pfu を投与する。各群のそれぞれ 1 例目については、第 1 回の投与後 6 日間の観察期間をおいた後に、第 2 回の投与を行う。また、同群の次の患者の治療を開始するまでには、直前の被験者への第 2 回投与後、最低 6 日間の観察期間をおく。次のコホートに移るまえには、直前のコホートの最後の被験者への第 2 回投与後、投与日を含めて最低 14 日間の観察期間をおく。

1 つのコホートで G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が 1 例もみられない場合は、次のコホートに進む。第 3 コホートで G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が全く見られない場合には 6.0×10^9 pfu を最大用量とする。

ある用量で 1 人に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、そのコホートに被験者を 3 例追加する。追加 3 例に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られない場合は、次のコホートに進む。第 3 コホートで被験者を追加した結果、G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が 6 例中 1 例以下の場合、 6.0×10^9 pfu を最大用量とする。

ある用量で 2 人以上に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、そ

の時点でそれより1段階低い用量を仮の最大耐用量とする。

仮の最大耐用量が設定された場合、そのコホートでの被験者を追加し、合計6例とする。その用量でG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象の見られる被験者が1例以下の場合、その用量を最大耐用量と決定する。2人以上にG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が見られた場合には、その時点で更に1段階低い用量を仮の最大耐用量とし、その用量で合計6例となるまで被験者を追加する。

最小用量のコホートにおいて2人以上の被験者にG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が見られた場合には、この臨床研究は終了となる。

最大用量または最大耐用量が定められたのちは、その量においてさらに12例の治療を行う。なお、この12例の治療中にこの用量での3分の1以上の被験者にG47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が見られた場合には、試験を中断し、独立データモニタリング委員会で試験の中止・継続を検討する。

iii) 遺伝子導入方法

G47Δの脳腫瘍内投与は入院の上、手術室にて行う。投与に際しては、レクセル型の定位手術装置を使用し、局所麻酔または全身麻酔下に穿頭手術のうえ、MRI画像のガイド下に腫瘍の造影部位に定位的に投与する。10%グリセリン/リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で総量1mlとなるよう希釈したG47Δを、2-5箇所(標的)部位へ、生検の後に緩徐に注入する。第1回投与後5日以上14日以内に、再度同じ穿頭部位から第2回の投与を同様に行う。

iv) 臨床検査項目及び観察項目とそのスケジュールの概要 (別表1参照)

1) 同意説明後の適格性評価時

- ① 現病歴、既往歴・手術歴
- ② 理学所見、身長・体重
- ③ 神経学的所見
- ④ バイタルサイン
- ⑤ KPS
- ⑥ 薬剤服用歴
- ⑦ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑧ 血液生化学検査
肝機能(総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能(クレアチニン)
電解質(Na、K)
- ⑨ 凝固系(PT INRおよびPTT)
- ⑩ 心電図
- ⑪ 胸部X線
- ⑫ 頭部造影MRI

2) 登録後第1回G47Δ投与前日まで

- ① リンパ球CD4/CD8数および比
- ② HSV抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ③ 遅延型皮膚過敏反応

3) 第1回G47Δ投与前日

- ① 神経学的所見
- ② バイタルサイン
- ③ KPS
- ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑤ 血液生化学検査
肝機能(総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能(クレアチニン)
電解質(Na、K)
- ⑥ 凝固系(PT INRおよびPTT)
- ⑦ 併用薬剤
- ⑧ 有害事象評価

4) 第1回G47Δ投与当日の投与前

- ① 頭部造影MRI

5) 第1回G47Δ投与当日の投与中

- ① 腫瘍組織採取

6) 第1回G47Δ投与当日の投与後

- ① 頭部単純CT

- ② 神経学的所見
- ③ バイタルサイン
- ④ KPS
- ⑤ 併用薬剤
- ⑥ 有害事象の評価
- 7) 第1回 G47Δ投与翌日
 - ① 頭部単純CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑦ HSVの尿中排出 (尿のPCR。陽性の場合は定量的PCRも)
 - ⑧ 血清のPCRおよびウイルス培養
 - ⑨ 有害事象の評価
- 8) 第2回 G47Δ投与前日
 - ① 神経学的所見
 - ② バイタルサイン
 - ③ KPS
 - ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑤ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑥ 凝固系 (PT INRおよびPTT)
 - ⑦ 併用薬剤
 - ⑧ 有害事象の評価
- 9) 第2回 G47Δ投与当日の投与前
 - ① 頭部造影MRI
- 10) 第2回 G47Δ投与当日の投与中
 - ① 腫瘍組織採取
- 11) 第2回 G47Δ投与当日の投与後
 - ① 頭部単純CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 有害事象の評価
- 12) 第2回 G47Δ投与翌日
 - ① 頭部単純CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑦ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑧ HSVの尿中排出 (尿のPCR。陽性の場合は定量的PCRも)
 - ⑨ 血清のPCRおよびウイルス培養
 - ⑩ 有害事象の評価
- 13) 第2回 G47Δ投与7日後+2日
 - ① 神経学的所見
 - ② バイタルサイン
 - ③ KPS
 - ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑤ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)

腎機能 (クレアチニン)

電解質 (Na、K)

- ⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)
- ⑦ HSV の尿中排出 (尿の PCR。陽性の場合は定量的 PCR も)
- ⑧ 血清の PCR およびウイルス培養
- ⑨ 頭部造影 MRI
- ⑩ 併用薬剤
- ⑪ 有害事象の評価

14) 第2回 G47Δ投与 28 日後±4 日

- ① 理学所見。体重。
- ② 神経学的所見
- ③ バイタルサイン
- ④ KPS
- ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑥ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)

電解質 (Na、K)

- ⑦ 凝固系 (PT INR および PTT)
- ⑧ リンパ球 CD4/CD8 数および比
- ⑨ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ⑩ 遅延型皮膚過敏反応
- ⑪ 頭部造影 MRI
- ⑫ 併用薬剤
- ⑬ 有害事象の評価

15) 第2回 G47Δ投与 2 ヶ月後±7 日

- ① 理学所見。体重。
- ② 神経学的所見
- ③ バイタルサイン
- ④ KPS
- ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑥ 頭部造影 MRI
- ⑦ 併用薬剤
- ⑧ 有害事象の評価

16) 第2回 G47Δ投与 3 ヶ月後±7 日

- ① 理学所見。体重。
- ② 神経学的所見
- ③ バイタルサイン
- ④ KPS
- ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑥ リンパ球 CD4/CD8 数および比
- ⑦ 遅延型皮膚過敏反応
- ⑧ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ⑨ 頭部造影 MRI
- ⑩ 併用薬剤
- ⑪ 有害事象の評価

v) 前処置および併用療法の有無

前処置はない。併用療法に関しては

ステロイドは併用可である。ただし、適格性判定の 7 日前から第 2 回 G47Δ投与後 7 日後までの投与量は一定とする。临床上の必要から投与量を変更する場合は、理由を患者経過記録用紙 (CRF) に記載する。

浸透圧利尿剤および抗痙攣剤に関しては制限を設けない。

手術中および術後は原則として抗生物質の投与を行う。その内容には制限を設けない。

アシクロビル、バラシクロビルなどの抗 HSV 薬 (ただし、G47Δ投与後の HSV-1 感染症-疑い例を含む-に対する投与を除く)、ステロイド以外の免疫抑制薬、あるいはインターフェロンなどの免疫療法薬は併用することはできない。

併用薬剤は、市販薬やワクチン、および併用禁止薬剤も含めて、薬剤名、量、回数、投薬経路、日付、および投与理由を患者経過記録用紙 (CRF) に記載する。

vi) 予想される有害事象およびその対処方法

G47Δの脳腫瘍内投与に伴う有害事象としては次のものが考えられる。

1) 試験薬 G47Δの投与によるもの

- ① 悪寒戦慄、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹などの全身性ウイルス感染の症状
- ② かゆみ、じんま疹、血圧の変動、呼吸困難などのアレルギー反応
- ③ 発熱、痙攣、筋力低下、失語、意識障害などの HSV-1 脳炎の症状
- ④ 頭痛

2) 原病に関連するもの

- ① 意識障害、神経症状の出現や悪化
- ② 痙攣
- ③ 頭痛、嘔気、嘔吐など頭蓋内圧亢進症状

3) 手術手技に関連するもの

- ① 意識障害、神経症状の出現や悪化
- ② 脳外出血や腫瘍内出血
- ③ 髄膜炎や創感染などの術後感染
- ④ 痙攣
- ⑤ 肺炎や肝機能障害など全身術後合併症
- ⑥ 髄液漏

G47Δ投与後に、発熱の持続や、痙攣、筋力低下、失語、意識障害、その他原病で説明困難な神経症状悪化の出現、および画像診断にて出血を伴う炎症や腫瘍周囲の浮腫の増大が見られた場合には HSV-1 感染に伴う脳炎を疑い、髄液（脳圧亢進がない場合）や血液の PCR 検査やウイルス培養の検査、さらに必要な場合には脳生検を行なう。HSV-1 感染に伴う脳炎である場合には、通常のヘルペス脳炎治療に準じて、アシクロビルなどの抗 HSV 薬を用いた治療を速やかに開始する。

vii) ウイルス療法臨床研究の評価方法、評価基準、および中止判定基準

1) 評価方法および評価基準

ア) 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、第 2 回 G47Δ投与後 90 日までの下記の有害事象についてそれぞれ NCI-CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による最悪の Grade の頻度を（群別に）求める。

- ① 血液/骨髄：ヘモグロビン、白血球、血小板
- ② 代謝/臨床検査値：総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT、Na、K、クレアチニン
- ③ 全身症状：発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐
- ④ 神経：意識障害、神経症状、痙攣
- ⑤ 感染：好中球減少に伴わない感染
- ⑥ 中枢神経合併症：脳炎、髄膜炎、脳内出血、腫瘍内出血、水頭症

イ) 重篤有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数（全治療例）を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤有害事象発生割合とする。

- ① 第 1 回 G47Δ投与から第 2 回 G47Δ投与後 30 日以内までの全ての死亡。（死因は治療との因果関係を問わない）
- ② 第 2 回 G47Δ投与後から 31 日以降であるが、治療との因果関係が否定できない死亡。
- ③ Grade 4 の有害事象。

ウ) 全生存期間 Overall survival

初回手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

エ) 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)

第2回 G47A投与日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。「増悪 progression」は、画像上のPD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

オ) 奏効割合（奏効率）Response proportion（Response rate）

測定可能病変を有する適格例のうち、「効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

2) 中止基準

早期中止とは、独立データモニタリング委員会の次のいずれかの判定により、臨床研究を予定より早く中止することをさす。

重篤な有害事象または当該臨床研究以外の情報に基づき、本臨床研究の安全性に問題があると判定した。

その他、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、臨床研究の完遂が困難と判断した。

有害事象観察数に基づいての早期中止に関しては用量増加の項に記述する。

3) 委員会

i) 独立データモニタリング委員会

遺伝子治療臨床研究審査委員会のもとに独立データモニタリング委員会をおく。研究実施主体以外から3名以上の委員を遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長が選出する。悪性脳腫瘍治療に精通する臨床医、統計の専門家、有害事象の評価を行う専門知識を有する者などから構成される。独立データモニタリング委員会は、以下の役割を有する。

- ① 適格性判定委員会の判定の再確認
- ② 安全性・有効性の判定の確認と用量増加の可否の判断（コホート間）
- ③ 安全性・有効性の判定の確認と最大用量または最大耐用量の設定の適切性の判断（用量増加段階終了時）
- ④ 「重篤な有害事象」に関する報告書の受け取り、および本臨床研究との因果関係の判定

独立データモニタリング委員会は、下記の項目に関してプロトコル改訂の必要性を検討し、その結果必要な場合は総括責任者にプロトコルの改訂や試験の中止を勧告できる権限を持つ。

- ① 登録期間の変更
- ② 適格基準の変更
- ③ 目標症例数の再設定
- ④ プロトコル治療計画の変更
- ⑤ その他の必要な変更

ii) 適格性判定委員会

遺伝子治療臨床研究審査委員会のもとに適格性判定委員会をおく。適格性判定委員会は、対象患者が選択基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しないことの判定・確認を行なう。毎週月曜日の朝9時から定例カンファレンスにおいて、適格性判定委員会を開催する。総括責任者または試験担当医師が症例提示を行うが、適格性判定には関与しない。適格性判定委員会での承認の記録は症例登録票に記載する。

iii) 遺伝子治療臨床研究審査委員会での審査

登録に先立ち、実施施設における遺伝子治療臨床研究審査委員会においてプロトコルの審査を受け、承認を受ける。

viii) 到達目標と研究完了期間

目標症例数の達成をもって新規登録の終了とし、すべての登録症例について観察期間が満了し、症例報告書の提出が完了して時点で、本臨床研究は終了とする。

ix) 症例記録に関する記録用紙等の様式

症例記録報告書（CRF）は被験者毎に準備する。訂正の場合は、訂正事項が判読できる

	<p>ように一重線で抹消し、訂正者の署名と訂正の日付を添え書きする。記入は試験担当医師またはCRCが行なうこととする。評価に関わる内容は担当医師が記入を行なう。</p> <p>x) 記録の保存及び成績の公表の方法</p> <p>研究代表者は、試験等の実施に関係する全ての文書（申請書類、各種通達文書、各種申請書・報告書、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など、またはその写し）を保存し、試験終了後最低 5 年間は保管する。</p> <p>研究代表者はこの臨床研究の結果を学術雑誌・学術集会などで発表する。結果の公表を行なう場合には、個人情報保護に配慮する。研究結果は研究代表者に帰属する。この臨床研究から得られた情報は G47Δの医薬品としての開発に使用される可能性があり、その内容は様々な国の政府機関に公開される可能性がある。以上は、試験が途中で中止あるいは中断になった場合も同様である。</p> <p>上記に記載された手続きを経た公表以外には、臨床研究で得られた結果は第三者に公開されることはない。</p> <p>これは、文部科学省・厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 14 年 3 月 27 日（平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正））に則って行う。</p>
備考	

別表 1

臨床試験日程	前 適格性評価	前 投与前日まで	1週 第1回投与前日	1週 第1回当日	1週 第1回翌日	2週 第2回投与前日	2週 第2回当日	2週 第2回翌日	3週 第2回投与7日後	5週 第2回投与1か月	9週 第2回投与2か月	13週 第2回投与3か月
身体所見												
説明と同意	○									○	○	○
病歴・理学所見	○									○	○	○
バイタルサインと神経所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KPS	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象評価	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤記録	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
検査所見												
血算と白血球分画	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生化学および凝固系	○		○									
心電図	○											
胸部単純撮影	○											
リンパ球分画		○								○		○
遅延型皮膚反応		○								○		○
HSV抗体価		○								○		○
HSV排泄(尿)					○				○			
血清内HSV					○				○			
画像検査												
頭部CT				○	○			○				
頭部MRI(Gd造影)	○			○			○		○		○	○
治療・手術												
G47A投与				○			○					
腫瘍組織採取				○			○					

投与当日のMRIは術前に、CTは術後に施行する。

遺伝子治療臨床研究実施計画書

東京大学医科学研究所附属病院 脳腫瘍外科

第1版：作成日：2013年 1月16日

目次

遺伝子治療臨床研究の名称	5
1. 総括責任者およびその他の研究者の氏名ならびに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割	5
(1) 総括責任者の氏名	5
(2) 総括責任者以外の研究者の氏名ならびにその担当する役割	5
2. 実施施設の名称およびその所在地	5
3. 遺伝子治療臨床研究の目的	5
4. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患およびその選定理由	6
(1) 治療を直接の目的とした遺伝子治療臨床研究を行う場合	6
① 対象疾患に関する現時点での知見	6
② 当該遺伝子治療臨床研究の概要	7
③ 他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由	8
5. 遺伝子の種類およびその導入法	8
(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質	8
① 人に導入する遺伝子の構造	8
② 人に導入する遺伝子の性質	8
③ 導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性	9
(2) 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質	9
(3) 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに標的細胞とした理由	9
(4) 遺伝子導入方法の概略および当導入法を選択した理由	9
(5) ウイルスを用いて遺伝子導入を行う場合	9
① G47Δの野生型ウイルスの生物学的特徴および人に対する影響	9
② G47Δの作製方法	10
③ G47Δの構造	10
④ G47Δの生物学的特徴	12
6. 安全性についての評価	15
(1) 遺伝子導入方法の安全性	15
① 遺伝子導入方法の安全性	15
② 遺伝子導入に用いる G47Δの純度	15
③ 被験者に投与する物質の純度およびその安全性	17
④ 増殖性ウイルスの出現の可能性	17
⑤ 遺伝子導入に用いる G47Δの細胞傷害性	17
⑥ 体内の標的細胞以外の細胞へ、また被験者以外の人への遺伝子導入の可能性	19
⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点	19

⑧ がん原性の有無.....	19
(2) 遺伝子産物の安全性.....	20
(3) 細胞の安全性.....	20
① 培養細胞の純度.....	20
② 培養細胞の遺伝子型、表現型の安全性.....	20
③ 被験者に投与する細胞の安全性.....	20
7. 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.....	20
8. 遺伝子治療臨床研究の実施計画.....	22
(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画.....	22
① シェーマ.....	22
② 対象疾患と病期.....	23
③ 試験のデザイン.....	23
(2) 被験者の選択基準および除外基準.....	23
(3) 被験者の同意の取得方法.....	25
(4) 実施期間および目標症例数.....	27
(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法.....	27
1. 対照群の設定方法.....	27
2. 遺伝子導入方法（安全性および有効性に関する事項を除く）.....	27
3. 前処置および併用療法の有無.....	30
4. 臨床検査項目ならびに観察項目.....	31
5. 予想される有害事象およびその対処方法.....	37
1) 有害事象報告・対応手順.....	37
2) 有害事象の定義.....	37
3) 重篤な有害事象の定義.....	37
4) 有害事象の評価と報告.....	37
6) 予期される有害事象.....	38
7) 有害事象の緊急報告と対応.....	39
6. 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準.....	40
7. 被験者の安全性確保および健康被害補償.....	42
1) モニタリング.....	42
2) 遺伝子治療臨床研究審査委員会での審査.....	43
3) 遵守すべき諸規則.....	43
4) プロトコルの遵守.....	43
5) 臨床研究の費用負担.....	43
① 資金源および財政上の関係.....	43
② 臨床研究に関する費用.....	43

6) 健康被害に対する補償.....	43
7) プロトコルの改訂.....	44
① プロトコル改訂の報告.....	44
② 再審査が必要なプロトコル改訂.....	44
③ 同意説明文書の改訂.....	44
④ 記録用紙 (CRF) の変更.....	44
8. 試験の終了と早期中止.....	45
1) 試験の終了.....	45
2) 試験の早期中止.....	45
9. 研究組織.....	45
10. 被験者のプライバシー保護と秘密の保全.....	46
(1) 実施施設での安全管理措置.....	46
(2) 本研究における個人情報の保護.....	48
11. 成績の公表の方法.....	49

添付資料

資料1：研究者の略歴および研究業績

資料2：実施施設の施設設備の状況

資料3：実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果

資料4：遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況

資料5 (1)：類似の遺伝子治療臨床研究の成果

資料5 (2) 1：用量増加のフローチャート

資料5 (2) 2：KPS スコア

資料5 (2) 3：臨床検査値施設基準域表

資料5 (2) 4：NCI-CTC AE Ver 3.0 (抜粋)

資料5 (2) 5：同意説明文書

資料5 (2) 6：試験薬概要書

資料5 (2) 7：製剤品質試験項目および結果

資料5 (2) 8：製剤製造標準作業手順書(SOP)一覧 (抜粋)

資料5 (2) 9：有害事象発生時の報告・対応手順書

資料5 (2) 10：症例登録票、症例経過記録票

資料5 (2) 11：G47Δの構造および塩基配列解析

資料5 (2) 12：安全性試験

資料5 (2) 13：東京大学医科学研究所附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会内規

資料5 (2) 14：個人情報の適切な管理のための措置に関する規程

遺伝子治療臨床研究の名称

進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究

1. 総括責任者およびその他の研究者の氏名ならびに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割

(1) 総括責任者の氏名

藤堂 具紀 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野
(脳腫瘍外科)・教授

東京大学医科学研究所附属病院で行う遺伝子治療臨床研究の総括

(2) 総括責任者以外の研究者の氏名ならびにその担当する役割

稲生 靖 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野
(脳腫瘍外科)・准教授

総括責任者補佐、ウイルス管理と準備、患者の手術、術前術後管理、データ管理、標本の管理と処理、治療前後の診察、同意説明。

田中 実 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野
(脳腫瘍外科)・特任講師

患者の手術と術前術後管理、ウイルス準備補佐、標本の管理補佐と処理、治療前後の診察、同意説明。

伊藤 元一 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野
(脳腫瘍外科)・助教

患者の手術と術前術後管理の補佐。

山田 奈美恵 東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部
総合研修センター・特任助教

臨床研究実施の補佐。

大内 佑子 東京大学保健センター（精神神経科）・臨床心理士

臨床研究実施における臨床心理面の補佐。

2. 実施施設の名称およびその所在地

名称：東京大学医科学研究所附属病院

所在地：〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

電話（代表）03-3443-8111

3. 遺伝子治療臨床研究の目的

本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して

遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型である G47Δ¹⁾ の定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で 3 段階に用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。

4. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患およびその選定理由

(1) 治療を直接の目的とした遺伝子治療臨床研究を行う場合

① 対象疾患に関する現時点での知見

原発性脳腫瘍は人口 10 万人に年間 11~12 人発生するとされ²⁾、国内全体では年間 13,000~14,000 人程度となる。脳腫瘍全国統計によれば、原発性脳腫瘍の組織分類別の発生頻度は神経膠腫 26%、髄膜腫 27%、下垂体腺腫 18%、神経鞘腫 10%である³⁾。神経膠腫は神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生する原発性脳腫瘍であり、星細胞腫が神経膠腫の約 80%を占める。

神経膠腫は病理学的所見に基づき組織型が診断され、また悪性度分類がなされる。WHO の grading system が国際的に使用され、細胞の異形性、核分裂像、壊死、血管内皮増生などの所見の有無により Grade 1 から Grade 4 までに分類される。本臨床研究は、星細胞腫 Grade 4 (Grade IV astrocytoma) を対象とする。星細胞腫 Grade 4 は一般に膠芽腫 (glioblastoma) または多形性膠芽腫 (glioblastoma multiforme) と称される。星細胞腫 Grade 3 (Grade III astrocytoma; anaplastic astrocytoma) においては、組織学的に乏突起神経膠腫 (oligodendrogiloma) の成分の混在が予後良好因子として知られており、これらを区別して扱う場合があるが、Grade 4 においては乏突起神経膠腫の成分の混在の考慮は通常行わない。神経膠腫において病期分類 (ステージ分類) は行われていない。

膠芽腫は、神経膠腫の 32%を占め 5 年生存割合は 6%である。神経膠腫は脳実質内に発生し浸潤性に発育するが、その中でも膠芽腫は特にその傾向が強く、境界が不鮮明で増殖速度も速く、各種治療を行っても再発は必至である⁴⁾。

星細胞腫 Grade 3・4 の予後を左右する因子として、組織型、年齢、手術摘出度、術前の performance status (PS) などが挙げられている。

膠芽腫の確定診断は組織学的診断によるため、画像診断にて膠芽腫が考えられる場合、手術による摘出術か生検が行われる。しかし、手術で腫瘍を全摘することは機能温存のため通常不可能であり、一般に術後には補助療法が行われる⁵⁾。術後補助療法は、現在はアルキル化剤である temozolomide と局所照射 60Gy を用いた放射線化学療法が欧米では標準治療として行われている⁶⁾。国内では、nitrosourea 系のアルキル化剤 ACNU と局所照射が従来最も一般的に行われてきたが⁷⁾、最近 ACNU に代わり temozolomide も使用されるようになった。他の化学療法薬が使用されたりインターフェロン β が併用されることもある。

膠芽腫は一般的に放射線抵抗性であり、化学療法への反応も低く、補助療法中にも治療に反応せず腫瘍が増大する症例もしばしば見られる。手術や診断技術の目覚ましい進歩に

もかわらず、膠芽腫の治療成績はこの40年間ほとんど改善が見られておらず、その生存期間中央値は、診断後約12-14ヶ月とされる。東京大学医学部附属病院におけるテント上膠芽腫の治療成績は、生存期間中央値では60Gyの照射で12.4ヶ月、80-90Gyの照射で16.2ヶ月、2年生存率は60Gyの照射で11.4%、80-90Gyの照射で38.4%である⁸⁾。

現在再発時に有効な治療法として確立されたものはない。脳の耐容線量のため有効線量の追加照射は困難または無効な場合が多く、化学療法も種々の薬剤や投与方法が試みられてきた中で、再発に対して有効性が確立されたものはない。

このように、初期放射線治療後に進行した膠芽腫には有効な治療法が存在せず、予後は不良であり、従来とは異なるアプローチによる新たな治療法の開発が不可欠と考えられる。

② 当該遺伝子治療臨床研究の概要

ウイルス療法 (oncolytic virus therapy) は、腫瘍細胞内で選択的に複製する増殖型ウイルスを腫瘍細胞に感染させ、ウイルス複製に伴うウイルスそのものの直接的な殺細胞効果により腫瘍を治療する方法である⁹⁾。腫瘍内でのウイルスの複製能を最大限に保ちつつ、正常組織での病原性を最小限に押さえるため、ウイルスゲノムに人為的な遺伝子操作による改変を加えた遺伝子組換えウイルスを用いる。腫瘍細胞に感染した増殖型遺伝子組換えウイルスは腫瘍細胞内で複製し、その過程でウイルスに感染した細胞は死滅する。複製したウイルスはさらに周囲の腫瘍細胞に感染し、その後複製→細胞死→感染を繰り返して抗腫瘍効果を現す。ウイルス複製に伴い感染した腫瘍細胞は死滅するため、外来治療遺伝子を導入せずに腫瘍を治癒させることが可能であると期待される⁹⁾。脳腫瘍、特に神経膠腫は、定位的脳手術等により比較的容易かつ確実にウイルスの腫瘍内直接投与が行えることや、神経組織という高度に分化した非増殖細胞からなる組織に囲まれていること、腫瘍の他臓器への転移が稀であること、著効を示す治療法が存在していないことなどから、ウイルス療法の臨床試験対象に適している。

脳腫瘍の分野のウイルス療法では、単純ヘルペスウイルスI型 (HSV-1) の開発が進んでいる。HSV-1が脳腫瘍治療に適していると考えられるのは、次のような利点に基づいている。すなわち、HSV-1は元来神経組織に親和性が高い上に、1) ヒトのほぼ全ての種類の細胞に感染可能である、2) 比較的低い multiplicity of infection (MOI; 細胞数に対する感染性ウイルス投与量の比) で全ての細胞の死滅が可能である、3) 脳における病原性を呈するのに必要なウイルス遺伝子が解明されており、遺伝子操作を加えることで病原性の除去が可能である、4) HSV-1に感受性を示すマウスが存在するために、動物で安全性や効果の前臨床的評価を行える、5) 抗ウイルス薬が存在するために治療を中断することが可能である、6) ウイルス自体の免疫原性が比較的強く、血中抗 HSV-1 抗体が細胞間ウイルス伝搬に影響しない、7) ウイルス DNA が宿主細胞のゲノムに取り込まれない、という特徴を有する。

本臨床研究では、複製型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δ を、初期放射線治療後の進行性膠芽腫の患者の腫瘍内に定位手術的に注入する。G47Δ は、米国で再発膠芽腫を対象とし

て臨床試験（第Ⅰ相）で用いられた第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 の G207 を改良した第三代で、腫瘍細胞を破壊しつつ腫瘍内で複製するが、正常脳組織は傷害しないと考えられる¹⁰⁾。G207 および G47Δ についての詳細は「6 章 (5)③G47Δの構造 および ④G47Δの生物学的特徴」の欄に記載する。治療効果と複数回投与の安全性確認のため、投与は 2 回行う。3 段階の用量増加にて安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を行うことを主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δの効果を評価する。

③ 他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由

初期放射線治療にもかかわらず進行または再発した膠芽腫に対して有効性が確認されている治療法は現在なく、治療手段は非常に限られている。手術で再度の摘出を行える場合は摘出術を試みるが、症状を悪化させずに再摘出を行える例は少ない。初期放射線治療では、脳の耐容線量の限界まで照射を行うため、追加放射線照射には線量、照射部位ともに限りがあり、有効性は期待できない。化学療法は、薬剤を変更して行われることがあるが、副作用もあり、有効性の確立されたものはない。総じて、化学療法および放射線治療に対する膠芽腫の感受性は低く、初期治療期間中の腫瘍増大もしばしば認められる。40 年来治療成績の向上がほとんど見られていないことから、膠芽腫の治療には全く新しいアプローチが必要であることは明白であり、ウイルス療法は有効性が期待される。上述のごとく、ウイルス療法の中でも HSV-1 は脳腫瘍治療に適している。「7 章 安全性についての評価 (1) ⑤遺伝子導入に用いる G47Δの細胞傷害性」に記載のとおり G207 は第Ⅰ相臨床試験において安全性が示され有効性を示唆する所見も得られている。「6 章 遺伝子の種類およびその導入法(5)⑨G47Δの生物学的特徴」に記載のとおり動物実験において G47Δは G207 に比し優れた腫瘍縮小効果を示す。特に G47Δは、安全性と効果を高めた最新世代の複製型遺伝子組換え HSV-1 で、進行が早く予後が極めて不良な進行性の膠芽腫の患者にも効果が期待できる。

5. 遺伝子の種類およびその導入法

(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質

① 人に導入する遺伝子の構造

本臨床研究では、複製型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δそのものが直接腫瘍細胞を破壊するものであり、治療目的で人に導入される外来治療遺伝子はない。なお、G47Δにはウイルス複製を検出するために大腸菌 LacZ 遺伝子 cDNA が挿入されており、G47Δが複製する腫瘍細胞に導入される。

② 人に導入する遺伝子の性質

導入された腫瘍細胞内において大腸菌 LacZ 遺伝子 cDNA は G47Δウイルスゲノムの一部

として存在し、細胞の染色体に組込まれることはない。導入された LacZ 遺伝子は G47Δ 自身の ICP6 プロモーターにより一過性に発現される。

③ 導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性

LacZ 遺伝子からの生成物は β-ガラクトシダーゼである。β-ガラクトシダーゼは分子量 116 kDa で四量体として機能し、ラクトースを分解してグルコースとガラクトースを生成する。β-ガラクトシダーゼは人体に対し毒性や病原性を有しない。「7章 安全性についての評価 (1)⑤遺伝子導入に用いる G47Δの細胞傷害性」に後述の如く、LacZ 遺伝子を発現する第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 である G207 が第 I 相臨床試験において人の脳内（脳腫瘍内）に投与されており、LacZ 遺伝子生成物の安全性は示されている。

(2) 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質

本計画では他の組換え DNA は使用しない。

(3) 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに標的細胞とした理由

本研究での標的細胞は膠芽腫の腫瘍細胞そのものであり、G47Δが感染した標的細胞でウイルス複製が行われる過程で腫瘍細胞が直接破壊される。

(4) 遺伝子導入方法の概略および当導入法を選択した理由

G47Δは定位的脳手術により腫瘍内へ直接投与する。定位的腫瘍内直接投与は、標的腫瘍細胞へ最も効率よく、また選択的にウイルスを感染させることができる方法の一つである。

(5) ウイルスを用いて遺伝子導入を行う場合

① G47Δの野生型ウイルスの生物学的特徴および人に対する影響

HSV-1はエンベロープを持つ二重鎖DNAウイルスである。ゲノムの大きさが約152kbであり、約80のウイルス遺伝子を持つ。ゲノムは両端に特徴的な繰り返し配列がある。ヒトを宿主とし、「口唇ヘルペス」として知られ、野生型ウイルスの初期感染は一般に軽症あるいは無症状である。まれに、角膜炎や脳炎を起こす。ヘルペス脳炎の発生は日本の調査では年間100万人に2.9人¹¹⁾、欧米では年間20万人に1人^{12, 13)}である。発癌性はない。免疫不全や新生児など特殊な条件を除くと、HSV-1はウイルス血症を生じることがなく、初期感染後全身に分布しない。成人の60~70%は抗HSV-1抗体を保持している。抗ウイルス薬が存在し、重症の場合アシクロビル、バラシクロビルなどで治療される。

HSV-1は、ヒトの粘膜表面（通常は口腔咽頭）への直接の接触により感染する。接触感染以外の感染形式はない。感染した局所で複製した後、神経末端から感覚神経節（しばしば三叉神経節）にウイルスは移送され、潜伏感染 (latency) を確立する。潜伏感染においてはウイルスの複製は行われず、別の宿主への感染性を有しない。潜伏感染から再活性化

(reactivation) が起きると、ウイルスは皮膚粘膜（通常は口唇）で顕在化し、水疱を形成する。潜伏感染の再燃などに際しまれに脳炎を発症する。そのウイルス侵入経路については三叉神経説と嗅神経説がある¹⁴⁾。

HSV-1は、エンベロープが破壊・変性すると容易に感染性を失う。宿主から離れると環境中では2時間で死滅する¹⁵⁾。Biosafety上、消毒薬（chemical disinfectants）に対する感受性の点でlipid virusesに分類され、微生物の中で消毒薬に対する感受性が最も高い。HSV-1を速やかに不活化する消毒薬（chemical disinfectants）は以下のものを含む：70%イソプロパノール、70-90%エタノール、塩素系漂白剤（例えば0.2%次亜塩素酸ナトリウムなど）、10%ポビドンヨード、0.5~0.1%グルコン酸クロルヘキシジン、0.05~0.2%塩化ベンザルコニウム、など。物理的不活法（physical inactivation）として、HSV-1は56℃(30分間)の加熱や紫外線照射(15分間)、pH4以下で速やかに感染性を失う¹⁶⁾。

② G47Δの作製方法

試験薬である複製型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 G47Δは、院内製剤として cGMP 準拠施設である東京大学医科学研究所治療ベクター開発室にて製造される。製造は、東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授・藤堂 具紀を責任者とし、東京大学医科学研究所先端がん治療分野（脳腫瘍外科）が行なう。

WHO Vero マスターセルバンク（詳細は7章(3) 細胞の純度 の項に記述）からワーキングセルバンクを構築し、ウイルス製造には継代数の低い細胞を使用する。正しい変異を有することが確認された G47Δ から作製したマスターウイルスストックを Vero 細胞に感染させる。2日後、細胞を回収し、凍結融解操作で細胞内の G47Δ を遊離させる。フィルターろ過により細胞成分を除去したのち、細胞由来の DNA および RNA を Benzonase にて酵素処理する。高速遠心にてウイルスを沈殿させ、混入する核酸および蛋白を除去する。これを 10% グリセリン加リン酸緩衝液(PBS)に再浮遊する（添付資料 5(2)11）。

使用する培地、血清、試薬等は全て cGMP 規格に準拠している。ウシ血清についてはオーストラリア産でウイルスなどの病原体の混入がなく、さらにガンマ線照射されたものを使用する。

③ G47Δの構造

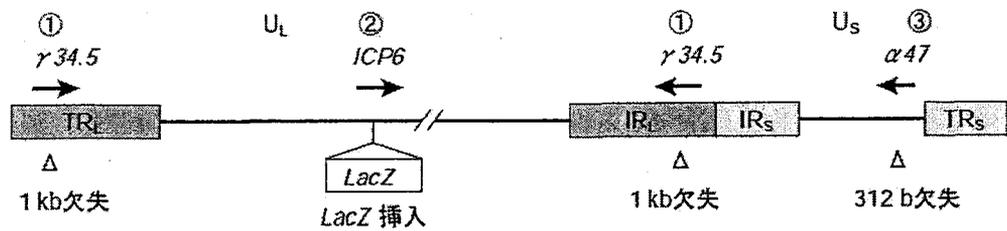


図 増殖性遺伝子組換え HSV-1 G47Δ の構造

HSV-1 のゲノムは 152 kb の大きさで、2 つの固有配列領域 (unique sequences : U_L と U_S) とその両端に位置する繰り返し配列 (terminal repeat : TR, inverted repeat : IR) からなる。①両コピーの $\gamma 34.5$ 領域の欠失により、病原性の消失と腫瘍選択的ウイルス複製が得られる。② $ICP6$ の不活化により、増殖が盛んで RR 活性が上昇している細胞において選択的にウイルスは複製する。③ $\alpha 47$ の欠失により、ウイルスに感染した細胞の MHC Class I の提示低下が防止される。また $\gamma 34.5$ 欠失ウイルスの複製能力が腫瘍細胞で改善するが、正常細胞への毒性に変化はない。

エンベロープおよびその内側のキャプシドは野生型 HSV-1 と同じである。G47Δ は、臨床応用された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の改良型で、第三世代複製型遺伝子組換え HSV-1 に位置づけられる。正常組織では複製せず腫瘍細胞においてのみウイルス複製を可能にするため、ウイルスゲノムの遺伝子組換え操作により、3 つの非必須遺伝子 (合計 4 箇所) が人為的に除去或いは不活化されている¹⁾。すなわち、2 つコピーが存在する $\gamma 34.5$ 遺伝子の双方の欠失と、マーカーの LacZ 遺伝子の挿入による ICP6 遺伝子 (ribonucleotide reductase (RR) の大サブユニットをコードする) の不活化、および $\alpha 47$ 遺伝子の欠失という三重変異を有する (添付資料 5(2)11)。G47Δ は、 $\gamma 34.5$ 遺伝子欠失と ICP6 遺伝子不活化の二重変異を有する遺伝子組換え HSV-1 G207 のウイルスゲノムに、 $\alpha 47$ 遺伝子の欠失変異を加えることによって作製された。

$\gamma 34.5$ は HSV-1 の病原性に関連した遺伝子で、これを欠失させた変異株は正常細胞でのウイルス複製能が著しく減弱することが判明している¹⁷⁾。正常細胞ではウイルス感染が起こると二本鎖 RNA 依存性プロテインキナーゼ (double stranded RNA-activated protein kinase: PKR) がリン酸化され、それが翻訳開始因子 eIF-2a をリン酸化し、その結果ウイルス蛋白を含む細胞内での蛋白合成が遮断される。 $\gamma 34.5$ 遺伝子産物はリン酸化 PKR に拮抗してウイルス蛋白の合成を可能にするが、 $\gamma 34.5$ 遺伝子欠失 HSV-1 は正常細胞では複製を行えない。しかし、正常細胞と異なり、腫瘍細胞では普遍的に PKR のリン酸化が低いため、 $\gamma 34.5$ 遺伝子欠失の HSV-1 でも複製可能となると考えられている¹⁸⁾。

RR はウイルス DNA 合成に必要な酵素であるが、この遺伝子を不活化すると、ウイルスは非分裂細胞では複製できず、分裂が盛んで RR 活性の上昇した細胞でのみウイルスの欠落酵素が補われてウイルス複製が可能となる。 $\alpha 47$ 遺伝子のコードする蛋白質は、宿主細胞の抗原呈示関連トランスポーター (TAP) を阻害して細胞表面の MHC Class I の発現を抑え

ることによって、ウイルス蛋白の提示を抑制し、宿主の免疫サーベイランスから逃れる作用を有する。従って $\alpha 47$ 遺伝子欠失 HSV-1 では宿主細胞の MHC Class I 発現が維持され、抗腫瘍免疫細胞に対する刺激が強くなると期待される。また G47 Δ は、 $\alpha 47$ 遺伝子と重なる US11 遺伝子のプロモーターも欠失するため、US11 遺伝子の発現時期が早まり、これが $\gamma 34.5$ 変異の second site suppressor として機能して $\gamma 34.5$ 欠失 HSV-1 において減弱したウイルス複製能を腫瘍細胞に限って復元する。

これらの三重変異により、G47 Δ は、ウイルス複製に関して高い腫瘍特異性を示し、腫瘍細胞に局限した高い殺細胞効果を呈する一方、正常組織では毒性を呈さない。親ウイルス G207 に比較して、その安全性を維持しながら、抗腫瘍効果が格段に改善された。また G207 に比べ、高い力価のウイルス製剤が生産できることもあり、同じ用量でも高い治療効果が期待できる。G47 Δ は、ウイルスゲノム上、間隔の離れた 4 箇所の人為的変異を有することから、野生型 HSV-1 に戻る(revert)可能性がゼロに等しい点でも安全性の高いゲノム構造となっている。G47 Δ は HSV-1 strain F 由来であることから、37°C では複製するが 39.5°C では複製しないという温度感受性を有する。

臨床製剤の製造に先立ち、使用する G47 Δ の全ゲノムの塩基配列の解析を行い、 $\gamma 34.5$ 、ICP6、 $\alpha 47$ の 3 つの遺伝子の改変箇所が設計どおりであることが確認された。遺伝子改変部付近の塩基配列解析結果を添付する(添付資料 5(2)11)。

④ G47 Δ の生物学的特徴

1) 培養細胞におけるウイルス複製能力:

G47 Δ は、臨床応用された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の改良型であることから、G47 Δ の生物学的特徴については G207¹⁹⁾ との比較検討が主になされた。ヒト神経芽細胞腫株 SK-N-SH、ヒト膠芽腫細胞株 U87MG、ヒト膠芽腫細胞株 U373、ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞株 SQ20B、およびアフリカミドリザル腎細胞株 Vero において、G47 Δ は G207 に比し優れた複製能力を示し、multiplicity of infection (MOI) = 0.01 にて感染後 24 時間後の産生ウイルスの回収量は G207 に比し 4 倍から 1000 倍高かった¹⁾。U87MG は MOI=2 でも検討を行い、感染後 24 時間後のウイルスの回収量は G207 に比し 12 倍高かった¹⁾。ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP および Du145 においても、MOI=2 で感染させた 24 時間後の G47 Δ の産生ウイルス回収量は G207 に比し 22 倍高かった²⁰⁾。

G47 Δ と野生型 HSV-1 との比較では、MOI=2 における産生ウイルスの回収量は、U87MG では感染 24 時間後において 9.5 倍、U138 では感染 22 時間後において 125 倍、野生型 HSV-1 のほうが G47 Δ より高く、野生型 HSV-1 に比べると G47 Δ の複製能は減弱している。

G47 Δ は細胞周期を停止させたヒト初代培養ケラチノサイト (HKC) において、MOI \leq 10 でウイルス複製による殺細胞効果を現さなかった²¹⁾。G207 は MOI=0.1 で正常星状細胞や正常神経細胞の培養細胞においてウイルス複製による殺細胞効果を現さなかった¹⁹⁾。

2) 培養細胞における殺細胞効果 :

ヒト膠芽腫細胞株 U87MG、U373、U138、ヒト悪性黒色腫細胞株 624 および 888 においては MOI = 0.01 にて、またマウス神経芽細胞腫株 Neuro2a においては MOI=0.1 にて、感染後 3-4 日で G47Δ は G207 に比しより速やかに細胞を死滅させた。U87MG 細胞株において G47Δ (MOI=0.01, day3) が 80% の細胞を死滅させたのに対し、G207 は 10% の細胞を死滅させたのみであった¹⁾。ヒト前立腺癌細胞株 LNCap と DU145 において、MOI=0.1 で、G47Δ は G207 に比べ有意に速やかな殺細胞効果を呈した²⁰⁾。

3) 感染宿主細胞の MHC Class I 発現に対する影響 :

ヒト線維芽細胞株 Detroit551 において、野生型 HSV-1 (strain F) または G207 は、感染 24 時間以内に宿主細胞の MHC Class I の発現を 40% 程度にまで低下させたのに対し、G47Δ は MHC Class I の発現を 100% 維持した¹⁾。ヒト悪性黒色腫細胞株を用いた検討では、MHC Class I の発現が元来比較的高い 938 株 と 1102 株 において、G47Δ は G207 に比べ、感染後の MHC Class I の発現低下を有意に抑制した。MHC Class I の発現が元来低い 624 株、888 株、および 1383 株 においては G207 との差は見られなかった。

4) 腫瘍反応性 T 細胞の活性化作用 :

ヒト悪性黒色腫細胞株 938 および 1102 において、G47Δ 感染腫瘍細胞は G207 感染腫瘍細胞に比べ、それぞれの細胞株に特異的に反応する腫瘍浸潤 T 細胞株の刺激によるインターフェロン γ の分泌を 25-40% 増加させた¹⁾。888 株 においては、腫瘍浸潤 T 細胞刺激によるインターフェロン γ の分泌は G47Δ、G207 いずれの感染腫瘍細胞でもほとんど見られなかった。

5) マウス皮下腫瘍に対する抗腫瘍効果

ヌードマウスの皮下に形成された U87MG ヒトグリオーマや A/J マウスの皮下に形成された Neuro2a マウス神経芽細胞腫に 1×10^6 plaque-forming units (pfu) を 2 回腫瘍内投与すると、G47Δ は G207 に比し有意に優れた腫瘍増殖抑制効果を示した。U87MG 皮下腫瘍を有するマウスにおいて、G207 治療群では 12 匹中 3 匹に治癒が見られたのに対し、G47Δ 治療群は 12 匹中 8 匹に治癒が見られた¹⁾。

アンドロゲン依存性前立腺癌細胞株であるヒト HONDA およびマウス TRAMP を用いたマウス皮下腫瘍モデルにおいて、G47Δ を 2 回腫瘍内投与すると投与量依存性に腫瘍増殖が抑制された。また前モデルに対しては 2×10^5 pfu 2 回、後モデルに対しては 5×10^6 pfu 2 回の腫瘍内投与を行い、ホルモン療法を併用するとさらに治療効果の増強が得られた²⁰⁾。またホルモン療法後にホルモン不応性となり再発したヒト前立腺癌 HONDA に対しても G47Δ の腫瘍内投与は増殖抑制効果を示した²⁰⁾。

6) マウス脳腫瘍に対する抗腫瘍効果 :

マウス脳内に形成された U87MG ヒトグリオーマや Neuro2a マウス神経芽細胞腫に対し、それぞれ 1×10^6 pfu 単回および 2×10^5 pfu 2 回の腫瘍内投与を行うと、G47Δは G207 に比べ生存期間を延長した。U87MG 対照群の生存期間中央値が 27 日であったのに対し、G207 治療群は 36 日、G47Δ治療群は 42 日と有意に生存期間を延長した。Neuro2a においては対照群の生存期間中央値が 11 日であったのに対し、G207 治療群は 14 日、G47Δ治療群は 15 日と生存期間を延長する傾向が見られた。

7) マウス乳癌モデルにおける抗腫瘍効果：

マウス乳癌細胞株 M6c の皮下腫瘍および脳内移植腫瘍のモデルにおいて、それぞれ 2×10^7 pfu の 4 回腫瘍内投与および 2×10^6 pfu の単回腫瘍内投与を施行したところ、G47Δは G207 に比し有意に優れた抗腫瘍効果を示した^{22, 23)}。また、ヒト乳癌 MDA-MB-435 の脳内移植腫瘍に対して血液脳関門開放薬剤との併用で 1×10^7 pfu 単回の頸動脈内投与を行ったところ、対照群の生存期間中央値が 12.9 日であったのに対し、G47Δ治療群は 17.4 日と有意に生存期間を延長した。乳癌を自然発生する C3(1)/T-Ag マウスモデルにおいて、 2×10^7 pfu の G47Δを毎週 1 回腫瘍内に投与したところ、対照群の生存期間中央値が 5.5 週であったのに対し、G47Δ治療群は 8.5 週と有意に優れた抗腫瘍効果を示した^{22, 23)}。

8) マウス神経線維腫モデルにおける抗腫瘍効果：

マウス神経線維腫症 2 型(NF2)の自然発生腫瘍モデル P0-SchΔ(39-121) line 27 において腫瘍の大きさを経時的に MRI にて観察したところ、 1×10^7 pfu の 6 日おき 2 回の G47Δ腫瘍内投与にて腫瘍増殖が抑制される傾向が見られた。またヌードマウス皮下で継代した NF2 患者由来のヒト神経鞘腫において、 1×10^7 pfu の 6 日おき 2 回の G47Δ腫瘍内投与を行なうと、腫瘍縮小効果が見られた²⁴⁾。

9) G207 を用いた調査

G207 は、ヒトグリオーマ及び悪性髄膜腫細胞株に対し高い殺細胞効果を示し、in vitro では MOI 0.1 で 3~6 日以内に腫瘍細胞を全滅させる。一方、同じ投与量でラットの初代培養の神経細胞や星状細胞には影響を及ぼさない。この効果は in vivo にも反映され、ヌードマウスの頭蓋内に形成された U87MG グリオーマや F5 悪性髄膜腫に G207 ($2 \sim 5 \times 10^6$ pfu) を 1 回腫瘍内投与すると有意に生存期間が延長する²⁴⁾。G207 は現在までに 60 種以上の細胞株で試され、脳腫瘍に限らず、多種のヒトの腫瘍に（血液腫瘍を除く）有効であることが確かめられている。

正常免疫下における G207 の抗腫瘍効果は、A/J マウス及び同系の N18（神経芽細胞腫）細胞や Neuro2a（神経芽細胞腫）細胞の脳腫瘍および皮下腫瘍モデル、および BALB/c マウスの CT26（大腸癌）皮下腫瘍モデルで調べられた。その結果、G207 は正常免疫下においても高い抗腫瘍効果を呈するのみならず、腫瘍内投与により特異的抗腫瘍免疫を惹

起するため、抗腫瘍効果が増強されることが示された。この抗腫瘍免疫は腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞活性(CTL)の上昇を伴い、脳内と皮下のいずれでも効果を示した²⁵⁾。同じマウス腫瘍モデルでステロイド投与の影響を調べたところ、免疫抑制下においても腫瘍内のウイルス複製に変化はなく、基本的な抗腫瘍効果に影響は無かったが、ステロイド長期投与ではCTL活性の抑制に伴い、腫瘍の治癒率が減少した。また、成人の60~70%はHSV-1に対する抗体を保有するが、予め非致死量のHSV-1を投与して抗体を形成させたマウスで調べた結果、G207の抗腫瘍効果は血中の抗HSV-1抗体には全く影響されなかった²⁶⁾。

6. 安全性についての評価

(1) 遺伝子導入方法の安全性

① 遺伝子導入方法の安全性

G47Δの投与は脳腫瘍の生検などを目的に一般に用いられる、通常の定位脳手術の手法で行われる。遺伝子組換えHSV-1の定位脳手術による脳腫瘍内投与法は、G207の第I相臨床試験(米国)でも採用され、G207に起因するgrade3以上の有害事象は観察されず、安全性が確認されている。

② 遺伝子導入に用いるG47Δの純度

臨床研究に使用されるG47Δ製剤は、cGMP準拠の管理施設である東京大学医科学研究所治療ベクター開発室においてcGMP生産される。製造は、東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端がん治療分野(脳腫瘍外科)・教授 藤堂 具紀を責任者とし、東京大学医科学研究所先端がん治療分野(脳腫瘍外科)が行なう。正しい変異を有することが確認されたG47Δを用い、WHO Vero細胞のマスターセルバンクを用いて臨床製剤は作製される。G47Δ製剤は10%のグリセリンを含むリン酸緩衝液(Phosphate-buffered Saline: PBS)内に浮遊している。これらの物質はいずれも純度および安全性に問題のないものを用いることとする。

これらは臨床製剤生産の4工程、すなわち、マスターセルバンク、精製前のウイルス回収液(バルクハーベスト)、精製後のウイルス、およびチューブに分注後の製剤において、英国BioReliance社に委託して品質試験を施行する。精製前のウイルス回収液(バルクハーベスト)において最も重点的な試験を行なう。ろ過と遠心による精製、およびチューブへの分注過程では細胞成分および動物由来の試薬を使用しておらず、各種ウイルスの混入の可能性は極めて少ないと考えられ、この2工程においては無菌試験およびエンドトキシン試験のみを行う。

品質試験項目を以下に記載する。その概要およびすでに得られている結果については添付資料5(2)7に記載する。

A. Vero細胞のマスターセルバンクの品質管理試験

無菌・真菌否定試験

- マイコプラズマ否定試験
- 透過型電子顕微鏡によるウイルス粒子の評価
- レトロウイルス否定試験 (FPERT: 逆転写酵素活性)
- ウイルス存在否定 in vitro 試験
- ウイルス存在否定 in vivo 試験
- SIV ウイルス 検出 PCR 試験
- アイソザイムによる細胞確認試験
- ウシ由来ウイルス存在否定 in vitro 試験
- ブタ由来ウイルス存在否定 in vitro 試験
- サルD型レトロウイルス 検出 PCR 試験
- STLV ウイルス 検出 PCR 試験
- サル Spuma ウイルス 検出 PCR 試験
- HIV-I・HIV-II 検出 PCR 試験
- HTLV-I・HTLV-II 検出 PCR 試験
- B. G47Δ精製前のウイルス回収液 (バルクハーベスト) の品質管理試験
 - 無菌・真菌否定試験
 - マイコプラズマ否定試験
 - 電子顕微鏡によるウイルス粒子の評価
 - ヒトウイルス検出定量的 PCR 試験
 - SIV ウイルス 検出 PCR 試験
 - STLV ウイルス 検出 PCR 試験
 - サルD型レトロウイルス 検出 PCR 試験
 - サル Spuma ウイルス 検出 PCR 試験
 - レトロウイルス否定試験 (FPERT: 逆転写酵素活性)
 - ウシ由来ウイルス検出 PCR 試験
 - ブタ由来ウイルス検出 PCR 試験
- C. 精製後の G47Δウイルス液の品質管理試験
 - 無菌・真菌否定試験
 - エンドトキシン試験 (Limulus Amebocyte Lysate (LAL) 法)
- D. G47Δ最終製品の品質管理試験
 - 無菌・真菌否定試験
 - エンドトキシン試験 (Limulus Amebocyte Lysate (LAL) 法)
- E. 東京大学医科学研究所脳腫瘍外科で行なう品質管理試験
 - 力価測定試験
 - 野生型 HSV-1 ウイルス混入否定試験
 - Benzonase 定量

③ 被験者に投与する物質の純度およびその安全性

臨床研究用 G47Δ製剤は、cGMP 生産され、10% グリセリン/燐酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffered saline: PBS)の懸濁液として、滅菌状態で凍結用バイアルに分注され、-75°C以下で凍結保存される。使用する培地、血清、試薬等は全て cGMP 規格に準拠しており、医薬品、医薬品原料、またはそれに準じている。ウシ血清についてはオーストラリア産でウイルスなどの病原体の混入がなく、さらにガンマ線照射されたものを使用する。

④ 増殖性ウイルスの出現の可能性

G47Δ自体が複製可能型であるが、前述の通り、複数の機序を介して、そのウイルス複製は、高い特異性をもって腫瘍細胞に限られる。G47Δは、ウイルスゲノム上、間隔の離れた4箇所的人為的変異を有することから、野生型 HSV-1 に戻る(revert)可能性はゼロに等しい。野生型 HSV-1 が既に脳に潜伏している状態で脳内に複製型遺伝子組換え HSV-1 を投与した場合の、潜伏野生型 HSV-1 の活動を誘発する可能性 (reactivation) については、二重変異複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 を用いてマウスで調査されており、潜伏野生型 HSV-1 の活動を誘発しないことが実証された。

上記②および添付資料 5(2)7 に記載のように、G47Δ製剤中に増殖型・非増殖型の各種ウイルスの混入がないことの品質試験を英国 BioReliance 社に委託して行なう。また、最終製剤中の G47Δ以外の組換え HSV-1 の混入の有無については、LacZ 挿入部位の外側に設計したプライマーを用いた PCR を行い、野生型に由来する長さの DNA 断片が増幅されないことを検証する。

⑤ 遺伝子導入に用いる G47Δの細胞傷害性

A/J マウスや BALB/c マウスは、HSV-1 に感受性の高いマウス系として知られる²⁷⁾。三重変異を有する第三世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G47Δは、臨床応用を目的に安全性を主眼に開発された第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 G207 の二重変異ウイルスゲノムに更に遺伝子工学的に変異を加えて作製された、G207 の改良型である。A/J マウスを用いて、G47Δ (2×10^6 pfu) の脳内単回投与の安全性を、野生型 HSV-1 (strain F; 2×10^3 pfu) および G207 の可能最高投与量 (2×10^6 pfu) を対照として盲検法で比較した¹⁾。野生型 HSV-1 は 10 匹全て死亡したのに対し、G207 は 2/8 匹が一過性の軽度の外観異常、G47Δ は 1/10 匹が一過性の軽度の外観異常を呈したに過ぎず、脳内単回投与において G47Δが G207 と同等以上の安全性を有していること、野生型 HSV-1 の少なくとも 1000 倍以上安全であることが示された (添付資料 5(2)12-1)。

更に A/J マウスを用い、G47Δの脳内単回投与、静脈内単回投与、腹腔内単回投与の安全性を、野生型 HSV-1 (strain F) を対照に、繰り返し徹底的に調査した。脳内単回投与

では、野生型 HSV-1 (2×10^3 pfu) で 29/30 匹が死亡したのに対し、G47 Δ ではその 1000 倍量 (2×10^6 pfu) で 30 匹全て、2500 倍量 (5×10^6 pfu) で 29/30 匹が生存した。静脈内単回投与では、野生型 HSV-1 は 1×10^5 pfu で 11/15 匹、 1×10^6 pfu で 22/25 匹、 1×10^7 pfu で 6/10 匹が死亡したのに対し、G47 Δ は 1×10^7 pfu で 10 匹全て、 4×10^7 pfu で 15 匹全て、 2×10^8 pfu で 19/25 匹が生存した。腹腔内単回投与では、野生型 HSV-1 は、 2×10^4 pfu で 2/25 匹、 2×10^5 pfu で 2/25 匹、 2×10^6 pfu で 3/10 匹が死亡したのに対し、G47 Δ は試験に用いた 60 匹全てが生存した (1×10^7 pfu が 5 匹、 3×10^7 pfu が 25 匹、 1×10^8 pfu が 20 匹、 3×10^8 pfu が 10 匹)。以上より、脳内単回投与では、G47 Δ は野生型 HSV-1 に比べ 1000 倍以上の安全性を示すことが再確認された。また、静脈内単回投与や腹腔内単回投与では、野生型 HSV-1 でも全例死亡するほどの毒性を呈するに至らなかったが、死亡例が出始める最低投与量を比較すると、いずれの投与経路においても、G47 Δ は野生型 HSV-1 に比べ、少なくとも 1000 倍以上の安全性を呈することが示された。

G47 Δ は G207 の改良型ウイルスであり、G47 Δ は A/J マウスに対する脳内単回投与で G207 と同等以上の安全性を示すことが確認されている。G207 に関しても、動物を用いた徹底的な安全性評価が行われている。BALB/c マウスの脳内または脳室内単回投与では最高量 1×10^7 pfu で何の症状も認めず、LD₅₀ 量の野生型 HSV-1 の脳内単回投与を生き延びた BALB/c マウスの脳に再度 G207 (1×10^7 pfu) を投与しても潜在 HSV-1 の再活動を誘発しなかった²⁸⁾。また、ヨザル (*Aotus nancymae* (owl monkey)) は HSV-1 に感受性が高い霊長類として知られており、合計 22 匹が G207 の安全性評価に用いられた^{10, 29)}。ヨザルの脳に野生型 HSV-1 (strain F) を 10^3 pfu 単回投与すると脳炎を生じて 5 日以内に死亡するが、G207 では 10^9 pfu までの単回投与或いは 10^7 pfu の反復投与でも症状を呈さず、MRI や病理学上も異常を示さなかった¹⁰⁾ (添付資料 5(2)12-3)。カラムで精製した臨床用 (clinical grade) の G207 の安全性は 4 匹のサルで詳細に検討され、 3×10^7 pfu が脳内に単回投与された²⁹⁾。観察期間中、サルは全く無症状の上、1, 3, 7, 10, 14, 21, 31 日目に唾液、涙、膺分泌液を採取し、ウイルス排出の有無が検証されたが、いずれの検体からも感染性ウイルスおよび G207 の DNA は検出されなかった。G207 の脳内投与 1 ヶ月後 (3×10^7 pfu) もしくは 2 年後 (10^9 pfu) の解剖で採取した全身の組織検体からは、いずれも感染性ウイルスが検出されず、PCR により G207 の DNA が中枢神経系に限局して検出された。(添付資料 5(2)12-2)。また、全例で血清抗 HSV-1 抗体が G207 脳内投与約 3 週間後より上昇した。ヨザルを用いた安全性評価の結果は、マウスを用いた安全性評価の結果を再確認した。

米国アラバマ大学バーミングハム校とジョージタウン大学医療センターにおいて、再発神経膠腫を対象とし、腫瘍治療用に開発された第二世代遺伝子組換え HSV-1 の G207 を用いて再発膠芽腫患者 21 例を対象に米国で第 I 相臨床試験が行われた (1998 年~2000 年)³⁰⁾。一投与量ごとに 3 例ずつ、 1×10^6 pfu から 3 倍ずつ投与量を増やして 3×10^9 pfu まで、増強 CT の増強部位に定位脳手術により腫瘍内に単回投与された。その結果、G207 に起

因する grade 3 以上の有害事象は認めず、軽度の adverse events として痙攣発作 2 例、脳浮腫 1 例を認めた。1 例 (3×10^8 pfu) が投与後 24 時間以内に見当識障害と構語障害を呈したが、投与 14 日後の定位的生検は腫瘍所見のみで炎症を認めず、HSV 免疫染色も陰性であった。投与 3 ヶ月以上後の、腫瘍増大では説明できない神経症状悪化が 2 例あったが、いずれも生検で HSV 免疫染色が陰性であった。生検或いは再摘出術で得られた腫瘍組織 7 例中 2 例で PCR にて G207 DNA が検出された (投与後 56 日と 157 日)。G207 投与後、Karnofsky スコアの改善が 6 例 (29%) に認められた。経時的 MRI 評価を行った 20 例中 8 例に腫瘍の縮小を認めたが、脳梗塞で死亡した 1 例を除いた全例にて再増大を認めた。ステロイド投与にも関わらず、術前抗 HSV-1 抗体が陰性であった 5 例中 1 例に陽転を認めた。剖検が 5 例で行われ、脳病理はいずれも脳炎や白質変性を認めず、HSV-1 免疫染色陰性であった。3 例にて腫瘍が脳の 1 領域に限局し、膠芽腫に通常見られるような腫瘍細胞の周囲脳組織への著明な浸潤を認めなかった。脳梗塞で死亡した 1 例では残存腫瘍を認めなかった。この臨床試験で、G207 の 3×10^9 pfu までの脳内投与の安全性が確認された。

⑥ 体内の標的細胞以外の細胞へ、また被験者以外の人への遺伝子導入の可能性

本臨床研究はウイルス (G47A) のみの腫瘍内投与を行い、治療遺伝子の導入はない。G47A は、ウイルス複製に関して腫瘍細胞に高い特異性を有し、腫瘍細胞以外では複製不能である。また、そのため自然界で増殖拡散し得ない。G207 の第 I 相臨床試験では、G207 の腫瘍内単回投与後 4 日、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年の各時点で患者の唾液と血液が採取され、ウイルス排出の有無が検証されたが、いずれの検体からも感染性ウイルスおよび G207 の DNA は検出されなかった³⁰⁾。またヨザルを用いた非臨床試験では、G207 の脳内単回投与後 (3×10^7 pfu)、1, 3, 7, 10, 14, 21, 31 日目に唾液、涙、膈分泌液を採取し、ウイルス排出の有無が検証されたが、いずれの検体からも感染性ウイルスおよび G207 の DNA は検出されなかった。G207 の脳内単回投与 1 ヶ月後 (3×10^7 pfu) もしくは 2 年後 (10^9 pfu) の解剖で採取した全身の組織検体からは、中枢神経系を含めいずれも感染性ウイルスは検出されなかった。また PCR による DNA 残存の検索では、G207 の DNA が中枢神経系(注入部位、同側の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、脳幹、および対側前頭葉)に限局して検出された (添付資料 5(2)12-2)²⁹⁾。

⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

HSV-1 のウイルスゲノムまたは遺伝子は宿主の染色体には組み込まれない。

⑧ がん原性の有無

HSV-1 のウイルスゲノムまたは遺伝子は宿主の染色体には組み込まれず、HSV-1 にがん原性はない。遺伝子組換え HSV-1 を原因とするがんの発生は、臨床試験、非臨床試験い

ずれでも報告されていない。

(2) 遺伝子産物の安全性

G47Δは直接的な殺細胞作用により腫瘍細胞を破壊し、治療遺伝子を発現しない。「6章 遺伝子の種類および導入方法 (1)③導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性」の項に既述のように、G47Δにはウイルス複製を検出するために大腸菌 LacZ 遺伝子 cDNA が挿入されており、G47Δが複製する腫瘍細胞に導入される。LacZ 遺伝子からの生成物はβ-ガラクトシダーゼである。β-ガラクトシダーゼは分子量 116 kDa で四量体として機能し、ラクトースを分解してグルコースとガラクトースを生成する。β-ガラクトシダーゼは人体に対し毒性や病原性を有しない。「7章 安全性についての評価 (1)⑤ 遺伝子導入に用いる G47Δの細胞傷害性」に後述の如く、LacZ 遺伝子を発現する第二世代複製型遺伝子組換え HSV-1 である G207 が第 I 相臨床試験において人の脳内（脳腫瘍内）に投与されており、LacZ 遺伝子生成物の安全性は示されている。

(3) 細胞の安全性

① 培養細胞の純度

G47Δウイルスはマスターウイルスストックを Vero 細胞(アフリカミドリザル由来腎細胞株)に感染させて作製する。Vero 細胞のマスターセルバンクは、ワクチン製造用に WHO で唯一認定されている Vero 細胞の Seed lot 10-87 (WHO Vero) をもとに構築され、英国 BioReliance 社において無菌性、病原性ウイルス混入の否定、他種細胞の混入の否定などに関して品質試験を行う。品質試験項目とその概要およびすでに得られている結果については添付資料 5 (2) 7 に記載する。

② 培養細胞の遺伝子型、表現型の安全性

マスターセルバンクの Vero 細胞については英国 BioReliance 社において品質試験を行う。G47Δウイルス作製にはマスターセルバンクからの継代数が低い Vero 細胞を用い、表現型は安定している。品質試験項目とその概要およびすでに得られている結果については添付資料 5 (2) 7 に記載する。

③ 被験者に投与する細胞の安全性

本臨床研究では被験者にはこの Vero 細胞は投与されない。G47Δの精製の過程でこの Vero 細胞は破碎、除去される。

7. 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

初期放射線治療後に進行または再発した膠芽腫に対して、確立された有効な治療法はなく、新しい治療法が必要とされる。培養細胞およびマウスを用いた前臨床研究では、G47Δの抗腫瘍効果と、安全性が示されている。複製型遺伝子組換え HSV-1 の G207 を用い、

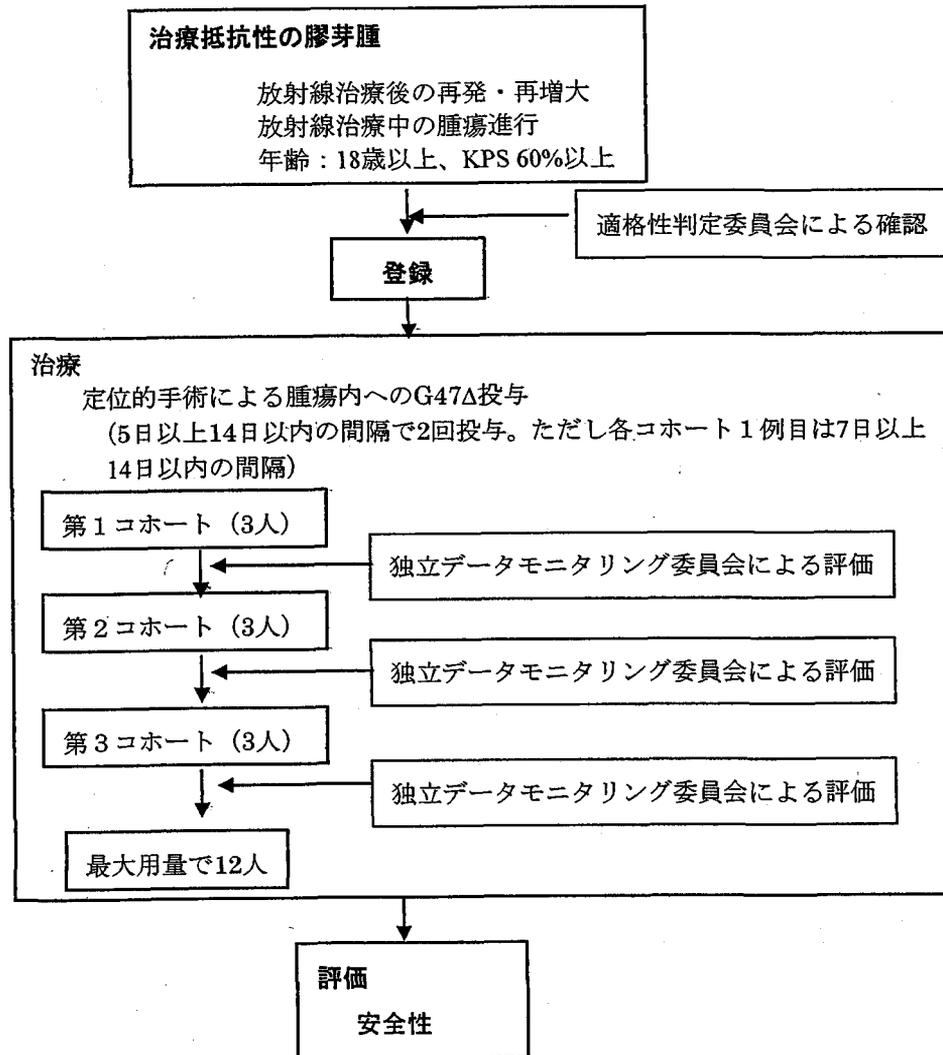
膠芽腫を対象とした第I相臨床試験が海外で行なわれており、その安全性が示されている。本臨床研究の遂行には、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスの取り扱いや、悪性脳腫瘍診療、定位脳手術に精通した者による実施が必要である。当施設はこの条件を満たす研究チームが存在し、かつ実施に必要な設備を有している。以上から、本遺伝子治療臨床研究の実施は理論的にも、実質的にも可能であると判断される。

8. 遺伝子治療臨床研究の実施計画

(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画

本研究はオープンラベルによる用量増加試験である。

① シェーマ



用量増加法

用量レベル	一回投与量 (pfu)	総用量 (pfu)	人数
1	3×10^8 pfu	6×10^8 pfu	3人
2	1×10^9 pfu	2×10^9 pfu	3人
3	3×10^9 pfu	6×10^9 pfu	3人

pfu = plaque-forming units

段階的用量増加ののち、用量レベル3もしくは最大耐用量でさらに12人の試験を行う。

② 対象疾患と病期

初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者。東京大学医科学研究所附属病院の受診患者（紹介患者を含む）の中で本試験を希望し、臨床研究プロトコルに詳述の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

③ 試験のデザイン

本試験は無作為化を行わないオープンラベルによる G47Δ の段階的用量増加試験である。再発または進行性膠芽腫の患者を対象とし、定位的に腫瘍内に G47Δ を投与する。5 日以上 14 日以内（各コホート 1 例目は 7 日以上 14 日以内）に同じ部位に同量の G47Δ の 2 回目の投与を行う。3 段階 3 例ずつの用量増加を行い、安全性が確認されたら、最大用量で更に 12 例に投与する。安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とし、副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。

(2) 被験者の選択基準および除外基準

1. 選択基準

病理学的に膠芽腫との診断が確定していること。かつ放射線治療に不反応となったもの。すなわち、放射線治療後に再発あるいは進行したもの、あるいは放射線治療中に腫瘍が増大しつつあるもの。

腫瘍の存在部位が除外基準に記されたものでないこと。

G47Δ 投与前 14 日以内の MRI にて増影される病変が 1.0cm 以上あること。

化学療法の施行歴の有無は問わない。

Karnofsky Performance Scale (KPS) \geq 60%、もしくは腫瘍摘出手術によって生じた片麻痺による KPS 50%

年齢 18 歳以上。

ステロイド投与は支障ないが、投与量が G47Δ 投与前の 1 週間以内は一定であること。

G47Δ 投与後少なくとも 6 ヶ月間はバリア型避妊を実行する意思があること。

3 か月以上の生存が見込まれること。

主要臓器の機能が正常であること（除外基準参照）。

文書でインフォームドコンセントを行う能力と意思があること。

2. 除外基準

既往歴

治癒可能な子宮頸部の *in situ* 癌および皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌を除く、他の癌の既往または併存。

脳炎、多発性硬化症、または他の中枢神経感染症の既往。

HIV 陽性またはその既往。

アルコールまたは他の薬物中毒の既往または併存。

MRI 検査(造影剤使用)が禁忌の場合。例えば、ペースメーカー、持続注入ポンプの体内留置、MRI 造影剤アレルギー。

その他、医学的あるいは精神的異常のため、プロトコル治療を遵守することが困難であると思われる場合。

腫瘍の存在部位

脳外転移の存在。

頭蓋内に複数の(2か所以上の)膠芽腫病変の存在。

脳室・脳幹・あるいは後頭蓋窩に投与しなければならない場合、あるいは脳室経由で到達しなくてはならない場合。

上衣下・くも膜下播種の存在。

臨床検査値

白血球 $\leq 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、好中球 $\leq 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、血小板 $\leq 100,000/\text{mm}^3$ 、Hb $\leq 9.0 \text{ g/dl}$ 、INR or PTT > 正常値の 1.3 倍。

血清クレアチニン $\geq 1.7 \text{ mg/dl}$ 。

肝トランスアミナーゼ (AST または ALT) > 正常値の 4 倍。

総ビリルビンまたは直接ビリルビン > 1.5 mg/dl。

併存疾患

活動性のヘルペスウイルス感染の存在。

臨床試験開始時に、HSV に対する抗ウイルス薬 (アシクロビル、バラシクロビル) 治療を必要とする場合。

手術の適応外となるような、活動性でコントロールされていない感染症の存在。コントロール不良または重度の心不全・糖尿病・高血圧・間質性肺炎・腎不全・自己免疫疾患など。

アレルギー歴

抗 HSV 薬 (アシクロビル) に対するアレルギーの存在。

併用薬、併用療法

G47Δの投与に先立ち 30 日以内の他の臨床試験薬の投与。

G47Δ投与前 6 週間以内に免疫療法 (インターフェロンなど) を行っていること。

G47Δ投与前 30 日以内の何らかのワクチン投与。

G47Δ投与前 30 日以内の脳腫瘍切除術。

遺伝子治療または G47Δ以外のウイルス療法の既往。

G47Δウイルス療法の既往または既登録者。

妊娠に関する事項

妊娠中または授乳中の女性。

その他

その他、担当医師が不適切と判断する場合。

(3) 被験者の同意の取得方法

1. 同意説明文書の作成と改訂

- 1) 本研究では、施設で定められた様式に従って同意説明文書を作成する。
- 2) 同意説明文書は遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を受ける。
- 3) 同意説明文書を大きく変更する改訂は、遺伝子治療臨床研究審査委員会の審査と承認を受けて行う。

2. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た説明文書を患者本人に渡し、臨床試験コーディネーター (Clinical Research Coordinator: CRC) 同席のもとで以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1) 病名と病状に関する説明。

2) 本研究が臨床研究であること。

3) 臨床研究と一般診療との違い。

4) 本研究のデザインおよび意義。

5) プロトコル治療の内容。

治療法、プロトコル治療全体の期間など。

6) プロトコル治療により期待される効果

延命効果、腫瘍縮小効果など。

7) 予想される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、後遺症、関連死を含む予想される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。

8) 費用負担と補償

健康被害が生じた場合担当医師が適切な治療を行うが、健康被害に対する金銭的な補償はないことなどの説明。

9) 代替治療法

現在の一般的治療法 (緩和医療も含む) や標準治療法の内容、効果、副作用など。代替治療を選択した場合の利益と不利益。

10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。

11) 病歴の直接閲覧について

必要に応じて独立データモニタリング委員などの関係者が医療機関の施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧する可能性に関する説明。

12)同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

13)人権保護

氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。

14)質問の自由

担当医の連絡先および総括責任者の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること。

3. 同意

1)同意の方法

試験についての説明を行った翌日以降に、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。被験者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者各々が署名する。

2)代筆者の署名に関する規定

神経症状（麻痺、振戦など）によって被験者本人の署名が困難である場合は、被験者名を代筆者が署名しても良い（ただし、同意そのものは本人の意思に限る）。代筆者は以下の者から被験者本人が指名する：被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者。

3) 同意文書の部数

同意書は3部作成し、1部は被験者本人に手渡し、1部は医療安全管理部で保管する。1部はカルテに保管する。

4) 同意書の改訂と再同意

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を改めて確認するとともに、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。同意承諾を得て臨床試験が開始された後に、病状の増悪などにより本人に同意承諾能力がなくなると判断される場合には、代諾者による再同意の判断を可能とする。

5) 同意の撤回

被験者はどの時点においても、またいかなる理由でも同意を撤回すること

ができる。病状の増悪などにより被験者本人に同意撤回能力がなくなつたと判断される場合には、代諾者による同意撤回の判断を可能とする。

4. 登録の手順

- 1) 試験担当医師は、候補となる患者に説明を行い同意取得の後、所定の検査を実施して適格性の判断に必要な情報を収集する。
- 2) 試験担当医師は、各選択基準および除外基準に関する情報を症例登録用紙に記載した後、施設内の適格性判定委員会に症例を提示し、対象患者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。その後、独立データモニタリング委員会により適格性判定委員会の判定の確認を受ける。
- 3) 記載した症例登録用紙をデータセンターにファクシミリで送付する。
- 4) データセンターは、受領した内容を確認した上で登録番号を付与し、試験の進行段階に応じてG47Δ投与量の指定を行なう。その後、登録確認書を作成し、試験担当医師に送付する。受領した登録用紙の内容に不備が認められた場合、データセンターは試験担当医師に問い合わせ、不備を解決する。

(4) 実施期間および目標症例数

1. 実施期間

目標登録期間を約1年とする。観察期間をG47Δ投与完了後90日間とする。G47Δ治療後2年間、全生存期間と無増悪生存期間について追跡する。

観察項目の詳細は「(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 4 臨床検査項目ならびに観察項目」に記載する。サルを用いたG207脳内投与の非臨床安全性試験²⁹⁾ならびにG207の第I相臨床試験³⁰⁾において、ウイルスの排泄(shedding)は投与後のどの時点でも認められておらず、sheddingに関する検査は第二回投与後7日間とする。

2. 目標症例数

21人(最大30人)。Grade 3以上のG47Δに起因する有害事象が見られない場合、用量増加段階で9人、最大用量でさらに12人、合計21人の治療を行う。G47Δに起因するgrade 3以上の有害事象が出現し症例数の追加を行う場合の最大症例数は30人である。

(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法

1. 対照群の設定方法

この臨床研究はオープンラベルであり、盲検化は行わず、対照群も設けない。

2. 遺伝子導入方法(安全性および有効性に関する事項を除く)

説明と同意の後、適格性判断のための検査を行い、臨床研究被験者として登録を行う。

前治療に関する規定（選択・除外基準を一部再掲）

初発時または再発時に手術（定位的生検または開頭による切除術）が行われ、膠芽腫の病理診断が得られていること。術後 30 日以上を経ていること。

放射線治療が行われていること。照射方法および量、治療完了の有無、および治療後の経過期間は問わない。

化学療法の施行歴の有無および治療後の経過期間は問わない。

症例登録から第 1 回 G47Δ 投与までの期間は 30 日以内とする。31 日以上になった場合は、その理由を症例報告書に記載する

G47Δ の投与は入院の上、手術室にて行う。投与に際しては、レクセル型の定位手術装置を使用し、局所麻酔または全身麻酔下に穿頭手術のうえ、MRI 画像のガイド下に腫瘍の造影部位に定位的に投与する。10% グリセリン/ 燐酸緩衝生理食塩水 (PBS) で総量 1ml となるよう希釈した G47Δ を、2-5 箇所 of 的的部位へ、生検の後に緩徐に注入する。第 1 回投与後 5 日以上 14 日以内 (各コホート 1 例目は 7 日以上 14 日以内) に、再度同じ穿頭部位から第 2 回の投与を同様に行う。被験者の負担と安全性を考慮し各コホート 1 例目は 7 日以上、2 例目以降は 5 日以上の間隔をおき、同じ手術創を用いて投与が可能で、かつ腫瘍の状態の変化により同一部位への投与が困難とならないよう 14 日以内の投与間隔とする。

マウスの皮下腫瘍モデルを用いた非臨床試験では、 1×10^7 pfu の G207 の単回投与と、その十分の一量 (1×10^6 pfu) の 6 回投与 (2 回/週) が比較され、後者では 75% (6/8) が治癒したのに対し前者では治癒が見られなかったことから (0/8)、複数回投与の方が単回投与より治療効果が高いことが示されている³¹⁾。また G207 の第 Ib 相臨床試験では脳腫瘍内 2 回投与 (7 日以内) が実施された。これらより、本研究では 2 回投与を採択した。また、腫瘍組織内へ G47Δ を分布させるためと、G207 の第 I 相臨床試験で脳腫瘍内 5 箇所へ定位的投与されたことがあることから、本研究では腫瘍内 2-5 箇所への投与を採択した。

生検で得た検体は、その場で分割し、一部は病理診断のため検査部へ送付する。一部は本臨床研究に関連する検査のため、脳腫瘍外科研究室へ送付する。

試験担当医師が退院可能と判断するまでを入院期間とする。

用量増加

1 群 3 例ずつ、3 群にわたって用量を増加する。1 回あたり 3.0×10^8 pfu、 1.0×10^9 pfu、または 3.0×10^9 pfu を 2 回投与、すなわち一人あたり合計 6.0×10^8 pfu、 2.0×10^9 pfu、

または 6.0×10^9 pfu を投与する。各群のそれぞれ 1 例目については、第 1 回の投与後 6 日間の観察期間をおいた後に、第 2 回の投与を行う。また、同群の次の被験者の治療を開始するまでには、直前の被験者への第 2 回投与後、最低 6 日間の観察期間をおく。次のコホートへの移行は、直前のコホートの最後の被験者への第 2 回投与後、投与日を含めて最低 14 日間の観察期間をおき、独立データモニタリング委員会の承認を得て行なう。

1 つのコホートで G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が 1 例もみられない場合は、次のコホートに進む。第 3 コホートで G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が全く見られない場合には 6.0×10^9 pfu を最大用量とする。

ある用量で 1 人に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、そのコホートに被験者を 3 例追加する。追加 3 例に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られない場合は、次のコホートに進む。第 3 コホートで被験者を追加した結果、G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が 6 例中 1 例以下の場合、 6.0×10^9 pfu を最大用量とする。

ある用量で 2 人以上に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、その時点でそれより 1 段階低い用量を仮の最大耐用量とする。

仮の最大耐用量が設定された場合、そのコホートでの被験者を追加し、合計 6 例する。その用量で G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象の見られる被験者が 1 例以下の場合、その用量を最大耐用量と決定する。2 人以上に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、その時点で更に 1 段階低い用量を仮の最大耐用量とし、その用量で合計 6 例となるまで被験者を追加する。

最小用量のコホートにおいて 2 人以上の被験者に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、この臨床研究は終了となる。

最大用量または最大耐用量が定められたのちは、その量においてさらに 12 例の治療を行う。なお、この 12 例の治療中にこの用量での 3 分の 1 以上の被験者に G47Δ に起因する grade 3 以上の有害事象が見られた場合には、試験を中断し、独立データモニタリング委員会で試験の中止・継続を検討する。

用量設定の根拠

HSV-1 に感受性の高い A/J マウスを用いた非臨床安全性試験で、G47Δ 単回投与は G207 単回投与と同等以上の安全性を有していることが確認された。G207 の第 I 相臨床試験では、 1×10^6 pfu 単回投与から開始し最高用量の 3×10^9 pfu 単回投与まで、脳腫瘍内投与にて grade 3 以上の有害事象が観察されなかった。その際、最高用量 3×10^9 pfu は、総容量 1ml を 5 箇所に分割して投与された。本研究では、非臨床試験で G47Δ が G207 と同等以上の安全性を有しているとされるものの、G207 より高い抗腫瘍作用を持つことと、力価の測定法の違いを考慮し、開始一回

投与量を G207 第 I 相試験最高用量の 10 分の一から開始することにし、一回投与総容量を 1ml、分割投与を 2 ないし 5 箇所と設定した。

用量・スケジュール変更基準

有害事象に応じた個別の用量の変更、延期、減量を行わない（次項「中止」を参照）。

プロトコル治療の中止

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。治療開始後の中止の場合、観察項目の記録は継続する。プロトコル治療中止/終了日は、プロトコル治療中の死亡の場合は死亡日、それ以外の中止の場合はプロトコル治療中止と判断した日とする。プロトコル治療の中止基準を患者経過記録用紙（CRF）に記載する

- ① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
原病の増悪とは、画像所見による PD と明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。原病の増悪の場合、後療法は規定しない。
- ② 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合
 - i) G47A に起因する Grade 4 の非血液毒性が認められた場合（非血液毒性：NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象）。
 - ii) 手術中の有害事象により G47A 投与が中止された場合。
 - iii) 有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合。
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合や同意を撤回した場合（有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる）。
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合（本人や家人の転居等、有害事象との関連がほぼ確実に否定できる場合のみこの分類を用いる）。
- ⑤ プロトコル治療中の死亡。
- ⑥ その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった）、プロトコル違反の判明、登録後の病理診断変更などによる不適格性の判明、併存疾患の増悪などにより検査結果等が選択基準値を満たさなくなった場合や、併用禁止療法を行う必要が生じた場合。
- ⑦ その他、試験担当医師が中止が適切と判断した場合。

3. 前処置および併用療法の有無

1) 前処置

前処置はない

2) 併用療法

- ① ステロイドは併用可である。ただし、適格性判定の7日前から第2回 G47Δ投与後7日後までの投与量は一定とする。临床上の必要から投与量を変更する場合は、理由を患者経過記録用紙（CRF）に記載する。
- ② 浸透圧利尿薬および抗痙攣薬に関しては制限を設けない。
- ③ 手術中および術後は原則として抗生物質の投与を行う。その内容には制限を設けない。
- ④ アシクロビル、バラシクロビルなどの抗HSV薬（ただし、G47Δ投与後のHSV-1感染症-疑い例を含む-に対する投与を除く）、ステロイド以外の免疫抑制薬、あるいはインターフェロンなどの免疫療法薬は併用することができない。
- ⑤ 併用薬剤は、市販薬やワクチン、および併用禁止薬剤も含めて、薬剤名、量、回数、投薬経路、日付、および投与理由を患者経過記録用紙（CRF）に記載する。

3) 支持療法

① HSV-1 感染に伴う脳炎

G47Δ投与後に、発熱の持続や、痙攣、筋力低下、失語、意識障害、その他原病で説明困難な神経症状悪化の出現、および画像診断にて出血を伴う炎症や腫瘍周囲の浮腫の増大が見られた場合には HSV-1 感染に伴う脳炎を疑い、髄液（脳圧亢進がない場合）や血液の PCR 検査やウイルス培養の検査、さらに必要な場合には脳生検を行なう。HSV-1 感染に伴う脳炎である場合には、通常のヘルペス脳炎治療に準じて、アシクロビルなどの抗 HSV 薬を用いた治療を速やかに開始する。

② その他の有害事象

その他の有害事象に関しては、現行の医学水準に基づく適切な支持療法を行う。

4) 後治療

- ① 第2回 G47Δ投与完了後は、増悪や再発を認めるまでの期間もしくは90日間のいずれか早い方の期間、他の抗腫瘍治療は行わないで観察する。
- ② プロトコル治療中止後および90日の観察期間後の治療は規定しない。

4.臨床検査項目ならびに観察項目

1) 同意説明後の適格性評価時

- ① 現病歴、既往歴・手術歴
- ② 理学所見、身長・体重

- ③ 神経学的所見
- ④ バイタルサイン
- ⑤ KPS
- ⑥ 薬剤服用歴
- ⑦ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑧ 血液生化学検査

肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)

腎機能 (クレアチニン)

電解質 (Na、K)

- ⑨ 凝固系 (PT INR および PTT)
- ⑩ 心電図
- ⑪ 胸部 X 線
- ⑫ 頭部造影 MRI

2) 登録後第 1 回 G47 Δ 投与前日まで

- ① リンパ球 CD4/CD8 数および比
- ② HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
- ③ 遅延型皮膚過敏反応

3) 第 1 回 G47 Δ 投与前日

- ① 神経学的所見
- ② バイタルサイン
- ③ KPS
- ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
- ⑤ 血液生化学検査

肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)

腎機能 (クレアチニン)

電解質 (Na、K)

- ⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)
- ⑦ 併用薬剤
- ⑧ 有害事象評価

4) 第 1 回 G47 Δ 投与当日の投与前

- ① 頭部造影 MRI

5) 第 1 回 G47 Δ 投与当日の投与中

- ① 腫瘍組織採取

6) 第 1 回 G47 Δ 投与当日の投与後

- ① 頭部単純 CT
- ② 神経学的所見

- ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 有害事象の評価
- 7) 第1回 G47Δ投与翌日
- ① 頭部単純 CT
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 併用薬剤
 - ⑥ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑦ HSV の排出 (唾液、尿の PCR。陽性の場合は定量的 PCR も)
 - ⑧ 血清の PCR およびウイルス培養
 - ⑨ 有害事象の評価
- 8) 第2回 G47Δ投与前日
- ① 神経学的所見
 - ② バイタルサイン
 - ③ KPS
 - ④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑤ 血液生化学検査
肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)
腎機能 (クレアチニン)
電解質 (Na、K)
 - ⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)
 - ⑦ 併用薬剤
 - ⑧ 有害事象の評価
- 9) 第2回 G47Δ投与当日の投与前
- ① 頭部造影 MRI
- 10) 第2回 G47Δ投与当日の投与中
- ① 腫瘍組織採取
- 11) 第2回 G47Δ投与当日の投与後
- ① 頭部単純 CT
 - ② 神経学的所見

③ バイタルサイン

④ KPS

⑤ 併用薬剤

⑥ 有害事象の評価

12) 第2回 G47Δ投与翌日

① 頭部単純 CT

② 神経学的所見

③ バイタルサイン

④ KPS

⑤ 併用薬剤

⑥ 血算(白血球分画および血小板数を含む)

⑦ 血液生化学検査

肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)

腎機能 (クレアチニン)

電解質 (Na、K)

⑧ HSV の排出 (唾液、尿の PCR。陽性の場合には定量的 PCR も)

⑨ 血清の PCR およびウイルス培養

⑩ 有害事象の評価

13) 第2回 G47Δ投与7日後±2日

① 神経学的所見

② バイタルサイン

③ KPS

④ 血算(白血球分画および血小板数を含む)

⑤ 血液生化学検査

肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、γGTP、AST、ALT)

腎機能 (クレアチニン)

電解質 (Na、K)

⑥ 凝固系 (PT INR および PTT)

⑦ HSV の排出 (唾液、尿の PCR。陽性の場合には定量的 PCR も)

⑧ 血清の PCR およびウイルス培養

⑨ 頭部造影 MRI

⑩ 併用薬剤

⑪ 有害事象の評価

14) 第2回 G47Δ投与28日後±4日

① 理学所見。体重。

② 神経学的所見

- ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑥ 血液生化学検査
- 肝機能 (総ビリルビン、Al-P、LDH、 γ GTP、AST、ALT)
- 腎機能 (クレアチニン)
- 電解質 (Na、K)
- ⑦ 凝固系 (PT INR および PTT)
 - ⑧ リンパ球 CD4/CD8 数および比
 - ⑨ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
 - ⑩ 遅延型皮膚過敏反応
 - ⑪ 頭部造影 MRI
 - ⑫ 併用薬剤
 - ⑬ 有害事象の評価
- 15) 第2回 G47 Δ 投与2ヵ月後 \pm 7日
- ① 理学所見。体重。
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑥ 頭部造影 MRI
 - ⑦ 併用薬剤
 - ⑧ 有害事象の評価
- 16) 第2回 G47 Δ 投与3ヵ月後 \pm 7日
- ① 理学所見。体重。
 - ② 神経学的所見
 - ③ バイタルサイン
 - ④ KPS
 - ⑤ 血算(白血球分画および血小板数を含む)
 - ⑥ リンパ球 CD4/CD8 数および比
 - ⑦ 遅延型皮膚過敏反応
 - ⑧ HSV 抗体価(ELISA)を含む血清学的検査。
 - ⑨ 頭部造影 MRI
 - ⑩ 併用薬剤
 - ⑪ 有害事象の評価

臨床試験日程	前 適格性評価	前 投与前日まで	1週 第1回投与前日	1週 第1回当日	1週 第1回翌日	2週 第2回投与前日	2週 第2回当日	2週 第2回翌日	3週 第2回投与7日後	5週 第2回投与1か月	9週 第2回投与2か月	13週 第2回投与3か月
身体所見												
説明と同意	○									○	○	○
病歴・理学所見	○									○	○	○
バイタルサインと神経所見	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KPS	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象評価	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬剤記録	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
検査所見												
血算と白血球分画	○		○		○	○		○	○	○	○	○
生化学および凝固系	○		○		○	○		○	○	○	○	○
心電図	○											
胸部単純撮影	○											
リンパ球分画		○								○		○
遅延型皮膚反応		○								○		○
HSV抗体価		○								○		○
HSV排泄(尿・唾液)					○			○	○			
血清内HSV					○			○	○			
画像検査												
頭部CT				○	○		○	○				
頭部MRI(Gd造影)	○			○			○		○	○	○	○
治療・手術												
G47Δ投与				○			○					
腫瘍組織採取				○			○					

投与当日のMRIは術前に、CTは術後に施行する。