

様式 5

医療法人さわらび会福祉村病院
倫理委員会審査判定通知書

平成 21 年 6 月 25 日

申請者 岡田 秀親 殿

医療法人さわらび会福祉村病院
倫理委員会委員長



受付番号 : 246

課題名 : アナフィラトキシン阻害ペプチド(AcPepA : アナブロック)の臨床安全性試験

代表者名 : 福祉村病院長寿医学研究所 赤津 裕康 副所長

上記課題を、平成 21 年 6 月 25 日の委員会で審議し、下記のとおり判定したので通知します。

記

1. 判定 : 承認 条件付承認 ~~不承認~~ 非該当
2. 条件 : 福祉村にて実施するかどうかの可否は理事長、病院長、事務長、看護師長等の話し合いで決議する。倫理的な問題はなし。
3. 理由 : 研究の意義が認められた。

以上


様式 1

医療法人さわらび会福祉村病院
倫理審査申請書 1

平成 21 年 12 月 21 日提出

*受付番号 257

医療法人さわらび会福祉村病院
倫理委員会委員長 殿

申請者名 岡田秀親 
職 名 先端医療担当副院長

医療法人さわらび会福祉村病院倫理委員会規則による審査を申請します。

1. 課題名 アナフィラトキシン阻害ペプチド (AcPepA : アナブロック) の臨床治療研究
2. 代表者名 (氏名、職名) 岡田秀親 先端医療担当副院長
3. 共同研究者名 (氏名、職名) 奥田研爾 研究所長
小橋 修 病院長
4. 概要 (できるだけ具体的に記載すること)
 - (1) 目的 アナブロック (AcPepA) の SIRS 病態患者への投与試験。
 - (2) 対象および方法 38℃以上の発熱が 2 日以上続き、抗生物質投与で改善が見られない SIRS 病態患者
 - (3) 実施場所および実施期間
医療法人さわらび会福祉村病院 医療病棟病床
 - (4) 審査を希望する理由
ヒトに対する臨床研究であるため。
5. 人間を直接対象とした研究における倫理的配慮について
厚生労働省の臨床研究に関する倫理指導に準拠する。
6. その他参考事項 (本課題に関連した国内外の事情、文献等)
以下の資料を添付します。
 - 1) 平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金交付申請書
 - 2) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
アナフィラトキシン阻害ペプチドの実用化推進研究に関する研究
平成 20 年度 総括・分担研究報告書
 - 3) インフォームドコンセントの様式
 - 1) 「敗血症治療用ペプチド臨床応用研究へのご協力依頼」
 - 2) 「敗血症治療用ペプチドの臨床治療研究に関する同意書」

- 4) 臨床研究の手順書
- 5) 臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日)
- 6) (厚生労働省 医政発第 0731001 号 平成 20 年 7 月 31 日))
臨床研究に関する倫理指針の改正等について
- 7) (厚生労働省 医政研発第 1226001 号 平成 20 年 12 月 26 日)
臨床研究に関する倫理指針質疑応答集 (Q&A) の周知について
- 8) cGMP AcPepA 品質保証 (CERTIFICATE OF ANALYSIS)

敗血症治療用ペプチド臨床応用研究へのご協力依頼

医療法人さわらび会福祉村病院 先端医療担当副院長 岡田秀親

1. 敗血症病態とは：

病原細菌が感染すると身体は病原菌を取り除く反応を起こします。炎症反応です。病原細菌が侵入した所には血液中の白血球が集まってきます。細菌に抗体や補体が反応して、炎症を起こす指令を出すためです。血管が拡張し血流も多くなるので、赤く腫れあがってきます。集まった白血球は病原細菌を食べて殺し、菌を食べた白血球の死骸が膿になって出てしまえば、腫れや痛みも治まり、傷も治ります。ところが、病原細菌が増えすぎて身体全体に炎症反応が広がってしまうと命を落としてしまうような重篤な病態になります。これが敗血症あるいはゼプシスと呼ばれるものです。抗生物質などの治療薬で病原細菌の増殖を抑えるのですが、抗生物質に抵抗力を持つ耐性菌には抗生物質が効かないので、敗血症を起こしてしまいます。しかし、耐性菌ではなくても、身体の免疫力が落ちている場合には敗血症を起こすことがあります。抗生物質は菌の増殖は抑えますが、直接殺すわけではありません。菌を弱らせて、補体や白血球で殺されやすくしているだけです。身体の免疫力が落ちて白血球などでの殺菌反応が十分できないと菌は残ってしまいます。高齢者になると免疫力が落ちているので、抗生物質を投与しても高熱がなかなか収まらずに敗血症病態になってしまうのはそのためです。

病原細菌が増えて敗血症病態になると重篤になるのは、菌が毒素などで身体を攻撃するためではありません。身体を病原菌から守るために素早く反応して炎症を引き起こすのが血液中に存在する補体反応系です。補体反応系が生成するC5aアナフィラトキシンが、炎症反応を起こして白血球を集めて身体を護るのですが、そのC5aアナフィラトキシンが全身で形成される敗血症では全身炎症反応病態（SIRS）になってしまい身体が耐えきれなくなります。こうなると多臓器不全やDICと呼ばれる救命が難しい事態になります。

そこで、C5aの反応をブロックするペプチド（アナブロック）を開発しました。サルやブタではSIRSに対する強力な救命効果を持つことがわかりました。このアナブロックを患者さんの治療に用いる治療実験を開始するために厚生労働省から研究開発資金が福祉村病院の岡田秀親副院長に交付されています。名古屋市立大学などと協力して研究開発を行っていますが、人への投与が許される条件を満たす安全性の高い方法でアナブロックを合成しました。ラットやサルなどの実験動物を用いて安全性試験を十分に行い、心配される副作用が全くないことが確かめられています。

患者さんの治療に用いる前に健康な人にまず投与してヒトに於いても副作用が全くないことを確かめることができました。

そこで、アナブロックが重篤な病態の患者さんの救命に活用する臨床治療研究を行います。重篤な患者さんで試験的治療研究での処置を望まれる方を募集しています。

2. 試験的治療研究の方法

治療研究は、医療法人さわらび会福祉村病院倫理委員会で審議・承認された方法に従い、実施されます。

被験患者さんの要件：

- 1) 38℃以上の熱発が2日以上継続し、抗生物質の投与で解熱が認められない患者さん。
- 2) 患者さんご本人あるいはご家族が、窮地を脱するための試験的治療研究を受けることを望まれ、その件について文書で承諾書にサインして頂けること。

被検薬投与方法：

被試験薬（AcPepA＝アナブロック）の投与は点滴静注で行います。心電計、血圧、脈拍、呼吸数、末梢血酸素濃度のモニター一式を装着し、継時的観察を継続できる体制をとります。他の治療薬の使用については一切の制限はありません。

投与方法：

体重1 kg あたり 2 mg アナブロック（すなわち、4 mg/ml アナブロックを体重1 kg 当たり 0.5 ml）を 250 ml の点滴注射用の生理食塩水に溶解して2時間かけて点滴静注を行います。

試験薬剤：

GMP-AcPepA（アナブロック） 20mg 封入バイアル（冷蔵保存）

溶解方法：

20mg GMP-AcPepA（アナブロック） バイアルに注射用生理食塩水を5 ml 注入して4mg/ml の水溶液を調整します。これを250ml の点滴用生理食塩水に注入して点滴薬とします。

監視体制：

担当医師が常時モニターを監視し、変調を察知して即座に対応できるように待機します。

3. 予期される影響について

安全性試験では有害事象は全く検出されていませんので、試験治療研究においても有害事象は認められないと考えています。

異常事象が現れた場合などには、直ちにアナブロックの投与を中止し適切な処置を行ないます。

4. この臨床治療研究の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと

臨床治療研究へのご協力は患者さん及びご家族の自由意思によるもので、そのご協力の有無による差別を受けることは全くありません。

5. この臨床治療試験への参加は自由意思によるものですので、途中で何時でも、これを撤回できます。

6. この臨床治療試験で得られたデータの取り扱い

この臨床治療研究で得られた検査結果は、医学的見地から今後の治療法の開発に役立てるため、医学会等で発表し、学術論文とすることがあります。

8. その他、プライバシーに関する事項

この臨床治療研究で得られた情報は研究記録として保管し、学術情報として活用する場合も個人を特定することはありません。

あなたのプライバシー保護と安全性については十分な配慮がなされています。説明でわからないことや、心配なことがありましたら、いつでもご遠慮なくお尋ねください。

9. 費用は全て厚生労働科学研究費で支弁されます

試験期間中、費用は全て厚生労働省科学研究費で賄われますので、被験者である患者さんには経済的ご負担はありません。すなわち、検査費用なども厚生労働科学研究費で支払います。

副作用などが万一にも発生した時のために備えて、厚生労働省の指導に従って、医療保障保険に加入していますので、万全の保障をできる体制をとっています。

敗血症治療用ペプチドの臨床治療研究に関する同意書

平成 年 月 日

医療法人さらさび会 福祉村病院

先端医療担当副院長 岡田秀親 殿

私は、敗血症治療用新規薬剤の開発を行うための安全性試験に付いての上記の説明を受けました。その重要性を理解しましたので、その薬剤の治療効果を確かめるための臨床研究に協力して参加することを同意します。

ただし、この臨床研究の同意はいつでも撤回でき、撤回した場合でも不利益を受けないことを確認しています。

住 所：

氏 名：

印

(代理人)

氏 名：

印

(続柄：)

Phase II 臨床研究手順書

健常成人（3名）での臨床試験で安全性の確認ができたので、医師主導型臨床治療研究を開始する。

対象者の選定方法など：

1) 対象患者：

38℃以上の発熱を認め、CRPが3以上で抗生剤を4グラム以上の投与を3日間継続しても治療効果を認めることができない患者。

患者本人あるいはご家族にアナフィラトキシン阻害ペプチドの静脈内投与に係わる動物実験での治療効果および健常人での安全性試験についての情報を提供し、アナフィラトキシン阻害ペプチドでの実験的治療についても文書で説明し、実験治療を望まれるか否かについて文書で回答して頂く。

アナフィラトキシン阻害ペプチドでの治療経費は厚生労働科学研究費から支弁されるが、通常の治療費は保健診療で賄えるように（混合診療の指摘を回避して）アナフィラトキシン阻害ペプチドによる治療を先進医療として申請しその適用を求める。

2) 被験患者に対するアナフィラトキシン阻害ペプチド (AcPepA) の投与手順。

0.5 mg/ml の濃度に生理食塩水に溶解した AcPepA を体重 1kg 当たり 4 ml を1時間かけて点滴で静脈注射する。

3) 臨床治療被験者の事故リスクに対する保険

東京海上日動火災保険株式会社に6ヶ月間で¥465,810 の保険金を納入する。

保険の補償内容：

賠償責任部分

てん補限度額

1名	1億円
1事故・期間中	5億円

免責金額

1事故	100万円
-----	-------

4) 被験治療患者の事前診断検査項目：

身長測定、体重測定、胸部X線撮影検査、心電図検査、血液検査（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、血液像）、血液生化学検査（YST-2：GOT、GPT、LDH、 γ GTP、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、CRP）

5) 被験者に対する他の治療法の制限の有無：

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) 患者に対する通常の治療を継続し、特別な制限は設けない。

被験薬 (AcPepA) の投与開始1時間前から被験者には心電計、血圧計、脈拍計、呼吸数計、末梢血酸素濃度計、体温計等のモニター一式を装着し、継続的観察をナースステーションで継続できる体制をとる。

血液サンプルを1時間毎に4 ml の末梢血を採取し、生化学検査及びサイトカイン、C5aなどの測定に供する。

試験薬剤：

GMP-AcPepA 20mg 封入バイアル (冷蔵保存)

溶解方法：

20mg GMP-AcPepA バイアルに注射用生理食塩水を5 ml 注入して4mg/ml の水溶液を調整する。

投与方法：

点滴注射用の生理食塩水に0.5 mg/ml の濃度に溶解したcGMP-AcPepA を体重1 kg 当たり4 ml を1時間かけて点滴静注する。

監視体制：

担当医師が常時モニターを監視し、変調を察知して即座に対応できるように待機する。