

iPS細胞由来ドーパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病治療に関する医師主導治験

(かかりつけ主治医の先生へのお願い)

京都大学医学部附属病院では、京都大学 iPS 細胞研究所と連携し、上記の医師主導治験を実施いたします。本治験は細胞移植の安全性と有効性を確認することを目的としており、7名のパーキンソン病患者を対象としています。症例登録に際して、以下の選択基準、除外基準を設けています。

正確かつ迅速な患者登録のために、**iPS-PD 治験用 診療情報提供書**への記載をお願い致します。これらの基準を満たす場合には、検査データと共に、「京都大学医学部附属病院 脳神経内科 iPS-PD 担当宛」にお送りください。

ご紹介いただいた情報をもとに専門の委員会で検討し、「治験参加の可能性あり」と判断された患者さんには京都大学医学部附属病院 脳神経内科に入院していただきます。そこでさらに診察・検査を行い最終的な判断を行います。治験参加可能と判断された患者さんには、インフォームド・コンセントを得たうえで、本治験の症例登録を行います。

京都大学医学部附属病院 脳神経内科 教授 高橋良輔
京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授 高橋 淳

選択基準

- 1) 「MDS パーキンソン病 (PD) の臨床診断基準 (2015 年)」に準じて、パーキンソン病 (臨床的確定例または臨床的ほぼ確実例) と診断されている
- 2) 既存の薬物治療では症状のコントロールが十分に得られていない
- 3) 同意取得時の年齢が 50 歳以上 70 歳未満である
- 4) パーキンソン病の罹病期間が 5 年以上である
- 5) オンとオフの状態を有する (MDS-UPDRS Part III 及び症状日誌の評価より確認する)
- 6) オフ時の Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage III 以上である
- 7) オン時の Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage III 以下である
- 8) 抗パーキンソン病薬休薬時の L-dopa 反応性が 30% 以上である
- 9) DAT スキャンにおいて、基底核領域でパーキンソン病に特徴的な低下パターンを認める
- 10) 登録前 7 日以内の臨床検査にて、以下の臓器機能を有する
 - ① 好中球 : 2,000 / μ l 以上
 - ② 血小板 : 5.0×10^4 / μ l 以上
 - ③ AST, ALT : 施設基準上限値の 3.0 倍以下
 - ④ 総ビリルビン : 施設基準上限値の 1.5 倍以下
 - ⑤ eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr} - 1.094 \times \text{年齢} - 0.287 \text{ (女性の場合: } 0.739 \text{ をかける)}$$

- 11) 本治験参加について、被験者本人から文書による同意が得られている
ただし、被験者本人の病状により書字困難な場合には、本人から口頭同意を得た後、
立会人による署名も可とする

除外基準

- 1) 頭部 MRI において、症候性の器質的病変が認められる
- 2) 免疫機能異常がある
- 3) 認知症もしくは認知症のリスクが高いと判断される
- 4) 出血傾向もしくは凝固機能異常がある
- 5) HBs 抗原陽性の患者、HBs 抗体若しくは HBc 抗体陽性で HBV-DNA が検出されている
- 6) 抗 HIV 抗体陽性である
- 7) 抗 HTLV-1 抗体陽性である
- 8) C 型肝炎、梅毒 (STS・TPHA) などの活動性の感染症がある
- 9) 治験薬 (タクロリムス)・併用薬剤 (レボドパ・カルビドパ、MRI 造影剤等) が禁忌である
- 10) 治験薬 (タクロリムス)・併用薬剤 (レボドパ・カルビドパ、MRI 造影剤等) 並びにその含有成分に対する過敏症を有する
- 11) 治験製品の製造に使用される成分 (ゲンタシン、ウシ由来成分、ブタ由来成分) に重篤なアレルギーを有する
- 12) 以下のいずれかの合併症を有する
 - ・ 悪性新生物
 - ・ てんかん
 - ・ 精神疾患 (うつ病、双極性障害、統合失調症など)
 - ・ その他、重篤な合併症 (脳血管障害、心疾患、慢性呼吸器疾患、コントロール不良の高血圧及び糖尿病など)
- 13) 以下のいずれかの既往を有する
 - ・ 悪性新生物
 - ・ てんかん
 - ・ 脳出血
 - ・ 精神疾患 (うつ病、双極性障害、統合失調症など)
 - ・ 淡蒼球手術、視床手術、脳深部刺激手術
- 14) 妊娠中または授乳中である女性。本治験中の避妊に同意しない女性
- 15) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験を安全に実施するのに不相当と判断した患者

送付先：

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学部附属病院 脳神経内科 iPS-PD 治験担当 宛

郵送していただきたいもの

- 1) iPS-PD 治験用 診療情報提供書
- 2) 検査データ

「ご紹介の手引き **手順4**」をご参照ください。

お問い合わせ先：

京都大学医学部附属病院 脳神経内科

電話番号： 075-751-3768

受付時間： 9：00 から 17：00 （土日祝を除く）

※時間外のお電話はご遠慮ください。

ご紹介の手引き

手順 1

用紙 A 「チェックリスト/選択基準」をご記載ください。

- すべて「はい」の場合→ 手順 2 へお進みください。
- ひとつでも「いいえ」がある場合→ 本治験に参加できません。

手順 2

用紙 B 「チェックリスト/除外基準」をご記載ください。

- すべて「いいえ」の場合→ 手順 3 へお進みください。
- ひとつでも「はい」がある場合→ 本治験に参加できません。

手順 3

用紙 C 「診療情報提供書」をご記入ください。「診療情報提供書」の内容が含まれておりましたら、貴施設のシステム上でご記載いただいても構いません。必ず全項目をご記載ください。

手順 4

下記①から⑤をレターパックや書留などの追跡ができる方法で郵送してください。
宛先は別紙 1 をご利用ください。(FAX 送信および電話連絡は不要です。)

- ① iPS-PD 治験用 診療情報提供書
 - ・用紙 A : チェックリスト/ 選択基準
 - ・用紙 B : チェックリスト/ 除外基準
 - ・用紙 C : 現病歴等
- ② iPS-PD 治験用 患者登録票 (カルテ作成用)
- ③ 本診療情報提供書作成時より 1 年以内の頭部 MRI 画像 (CD/DVD で添付)
- ④ DAT スキャン (123I-FP-CIT-SPECT) (CD/DVD で添付)
- ⑤ 本診療情報提供書 (用紙 A および B) 作成に必要な検査項目の写し (診療情報提供書作成時より 1 年以内の検査データ)

iPS-PD 治験用 診療情報提供書

用紙 A： チェックリスト/ 選択基準

下記項目に、「はい」「いいえ」でお答えください。

記入日： 20 年 月 日

MDS パーキンソン病の臨床診断基準 (2015 年) ^{※1} にてパーキンソン病 (臨床的確定例または臨床的ほぼ確実例)と診断した。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
既存の薬物療法では症状のコントロールが十分に得られない。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
本診療情報提供書作成時年齢は 50 才以上 70 才未満である。 ^{※2}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
パーキンソン病罹病期間は、本診療情報提供書作成時満 5 年以上である。 ^{※3}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
抗パーキンソン病薬によるオンとオフを認めている。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
オフ時の Hoehn & Yahr 重症度分類は、Stage III 以上である。 ^{※4}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
オン時の Hoehn & Yahr 重症度分類は、Stage III 以下である。 ^{※4}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
DAT スキャン (I 23I-FP-CIT SPECT)において、基底核領域でパーキンソン病に特徴的な低下パターンを認める。 ^{※5}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1 年以内の血液検査において、好中球は 2000/ μ L 以上である。 ^{※6}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1 年以内の血液検査において、血小板は 5.0×10^4 / μ L 以上である。 ^{※6}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1 年以内の血液検査において、AST, ALT は施設基準上限値の 3.0 倍以下である。 ^{※6}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1 年以内の血液検査において、総ビリルビンは施設基準上限値の 1.5 倍以下である。 ^{※6}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1 年以内の血液検査において、eGFR は 60ml/min/1.73m ² 以上である。 ^{※6}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
本治験参加応募は、患者自身の自発的な意思によるものである。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

※1 参考資料 1 参照

※2 本診療情報提供書作成時 70 才未満の場合でも、治験説明同意時に 70 才以上の場合は参加できません。

※3 「パーキンソン病」発症とは、「動作緩慢」もしくは「安静時振戦」によると推測される症状を訴えた時点とします。

※4 参考資料 2 参照

※5 DAT スキャン (¹²³I-FP-CIT-SPECT) 実施時期は問いません。画像データの写しを添付してください。未施行の場合は、ご紹介いただけません。

※6 本診療情報提供書作成時より 1 年以内の検査値とし、検査データの写しを添付してください。検査未施行の場合は、ご紹介いただけません。

iPS-PD 治験用 診療情報提供書

用紙 B： チェックリスト/ 除外基準

下記項目に、「はい」「いいえ」でお答えください。

1年以内の頭部 MRI において、症候性の器質的病変が認められる。 ^{※7}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
免疫機能異常がある。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
認知症もしくは認知症のリスクが高いと判断される。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
出血傾向もしくは凝固機能異常がある(抗血栓療法を含む)。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1年以内の血液検査において、HBs 抗原が陽性である。 ^{※8}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1年以内の血液検査において、HBs 抗体が陽性で HBV-DNA が検出されている。 ^{※8}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1年以内の血液検査において、HBc 抗体が陽性で HBV-DNA が検出されている。 ^{※8}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
抗 HIV 抗体陽性である。 ^{※9}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
抗 HTLV-Ⅰ 抗体陽性である。 ^{※9}	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
1年以内の血液検査において、C 型肝炎、梅毒など活動性の感染症がある。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
タクロリムス、レボドパ・カルビドパ製剤、MRI 造影剤に過敏症の既往がある。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
ゲンタシン、ウシ由来成分、ブタ由来成分に重篤なアレルギーを有する。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
既往症または合併症に、悪性新生物を有する。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
既往症または合併症に、てんかんを有する。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
既往症または合併症に、精神疾患(うつ病、双極性障害、統合失調症など)を有する。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
合併症に、その他重篤な疾患(脳血管障害、心疾患、慢性呼吸器疾患、コントロール不良な高血圧、糖尿病など)を有する。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
淡蒼球手術、視床手術、脳深部刺激手術を受けたことがある。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
(女性のみ) 現在妊娠中または授乳中である。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
(女性のみ) 本治験中の避妊に同意しない。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

※7 本診療情報提供書作成時より1年以内の画像とし、画像データ写しを添付してください。

頭部 MRI 未施行の場合は、ご紹介いただけません。

※8 本診療情報提供書作成時より1年以内の検査値とし、検査データ写しを添付してください。

検査未実施の場合は、ご紹介いただけません。

※9 検査未施行で不明の場合は、「いいえ」と回答してください。

⑤ Hoehn & Yahr 重症度分類 (参考資料 2 をご参照ください)

Best On 時 _____ 度

Worst Off 時 _____ 度

⑥ ジスキネジア重症度

- 0 度 なし
- 1 度 ごく軽度。自発的な動きの妨げとならない。
- 2 度 自発的な動きの妨げとなるが、動作を遂行することはできる。
- 3 度 自発的な動きの妨げとなり、動作が制限される。
- 4 度 非常に強いジスキネジア。動作を完遂することができない。

⑦ 精神症状の有無

- なし
- あり
 - 抑うつ、不安
 - 幻覚
 - ドパミン調節障害症候群 (dopamine dysregulation syndrome : DDS)
 - 衝動制御障害 (impulse control disorder : ICD)

⑧ 姿勢障害の有無

- なし
- あり
 - 加齢では説明のつかない前傾姿勢
 - 体幹の傾き
 - 首下がり症候群

iPS-PD 治験用 患者登録票

平成 年 月 日受付

京都大学医学部附属病院

(診療科名)

脳神経内科

(担当医もしくは専門部門)

iPS-PD 治験 担当医 宛

(患者データ)

フリガナ		性別	実母のカナ名(必須)	
患者氏名		<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	例：ハナコ (同姓同名の方を区別しカルテの二重発行を防ぐため、 全ての方 にお聞きしています。)	
生年月日	昭和 年 月 日	年齢	才	
郵便番号	— —	患者電話番号	— —	
患者住所				
京大病院受診歴 1977年(S52)以降	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明	京大病院診療番号(分かればご記入ください) 8桁番号です。	— —	
健康保険等の種類	<input type="checkbox"/> 社会保険(協会健保・組合保険・共済保険・船員保険含む) <input type="checkbox"/> 国民健康保険 <input type="checkbox"/> 生活保護 <input type="checkbox"/> その他()			

(貴院データ)

貴医療機関名		診療科	
医師名		送信者	
貴院電話番号	— —	貴院FAX番号	— —
貴院ご住所	〒 — —		
傷病名	パーキンソン病		
紹介目的	iPS-PD 治験への紹介		

※以下を患者さん本人に確認し、チェックを入れてください

- iPS-PD 治験用 診療情報提供書および画像の提出についての患者さんの同意を得ている。
- 適格基準を満たしていても、必ずしも参加できるとは限らないことを理解されている。
- 本治験参加に際して、謝礼などは支払われないことを理解されている。
- 交通費は患者負担であることを理解されている。

(参考資料 1) MDS パーキンソン病臨床診断基準 (2015 年)

Table 1 Movement Disorder Society による PD の臨床診断基準 - 要点と記入フォーム

最初の必須基準はパーキンソニズムの所見であり、これは安静時振戦と筋強剛のうち少なくとも 1 つを伴う専動と定義される。すべての中核的徴候の評価は、Movement Disorder Society による Unified Parkinson's Disease Rating Scale 改訂版³⁰に従う。

パーキンソニズムと診断された場合：

【PD の臨床的確定例 (clinically established PD)】と診断するための要件：

1. 絶対的な除外基準を満たさない
2. 支持基準が 2 項目以上満たされる、かつ
3. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準を満たさない

【PD の臨床的ほぼ確実例 (clinically probable PD)】と診断するための要件：

1. 絶対的な除外基準を満たさない
2. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が存在するが、支持基準によって相殺される
相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 1 項目存在する場合、支持基準が 1 項目以上満たされる必要がある
相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 2 項目存在する場合、支持基準が 2 項目以上満たされる必要がある
相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 3 項目以上存在する場合、このカテゴリーの適用外である

支持基準

(基準を満たす場合にはボックスにチェックを入れる)

1. ドパミン補充療法による明確かつ劇的な効果が認められる。初回治療中、患者の運動機能について正常ないしほぼ正常レベルへの回復がみられている。初回治療への反応について明確な記録がない場合、以下を劇的な反応とみなす：
 - a) 用量の増量に伴う著明な改善または減量に伴う著明な増悪がみられる(軽微な変化では不十分)。これを客観的(治療の変更により UPDRS Part III(運動機能)が 30%超、変化)または主観的(信頼できる患者または介助者から著明な変化が明確に示される)に実証できる
 - b) 明白かつ著明なオン/オフの症状変動。予期可能な薬の切れ際のウェアリングオフ現象がいずれかの時点で認められている
2. レボドパ誘発性ジスキネジア
3. 診察(過去あるいは現在の診察)で四肢の安静時振戦が確認されている
4. 嗅覚消失または MBG シンチグラフィによる心臓交感神経の脱落の所見

絶対的な除外基準：これらの所見のいずれかが存在する場合は PD を除外する：

1. 小脳性歩行、四肢運動失調、小脳性眼球運動異常(例、持続注視誘発眼振、粗大矩形波眼球運動(macro square wave jerks)、測定過大のサッケード(hypermeteric saccades))などの明白な小脳異常
2. 下方垂直性核上性注視麻痺、または下方垂直性サッケードの選択的緩徐化
3. 発症後 5 年以内にコンセンサスクライテリア³¹の定義に基づき、行動型(behavioral variant)前頭側頭型認知症のほぼ確実例または原発性進行性失語と診断されている
4. 3 年を超える下肢に限局するパーキンソン徴候
5. 薬剤性パーキンソニズムと矛盾しない用量および時間経過におけるドパミン受容体遮断薬またはドパミン枯渇薬(dopamine-depleting agent)の投与
6. 少なくとも中等度の病態であるにもかかわらず、高用量のレボドパに対する観察可能な反応がない
7. 明白な皮質性感覚消失(すなわち、皮膚書字覚障害、正常な一次感覚領域を伴う立体認知障害)、明らかに四肢脱念運動失行、または進行性失語
8. シナプス前ドパミン作動系の機能的神経画像検査の正常所見
9. パーキンソニズムの原因となることが知られており、その患者の症状と妥当に関連付けられる別の病態が実証されているが、または、評価を担当した専門医が十分な診断的評価に基づき、PD 以外の別の症候群である可能性のほうが高いとの見解を示している

相対的な (レッドフラッグの) 除外基準

1. 発症から 5 年以内に、車椅子の日常的使用が必要となるような歩行障害の急速な進行がみられる
2. 運動症状または運動徴候の進行が 5 年以上、全くみられない(ただし、治療によって病態が安定している場合は除く)
3. 早期の延髄機能障害：発症から 5 年以内に、**高度**の発声障害または構音障害(しばしば発音不明瞭)、あるいは高度の嚥下障害(ソフト食、NG チューブまたは胃瘻栄養を要する)がみられる
4. 吸気呼吸障害：日中または夜間の吸気性喘鳴または頻回の吸気性ため息
5. 発症から 5 年以内の高度の自律神経障害：以下を含む：
 - a) 起立性低血圧³² - 立位後 3 分以内に収縮期血圧の少なくとも 30 mm Hg の低下または拡張期血圧の少なくとも 15 mm Hg の低下がみられ、自律神経障害の妥当な説明となる脱水、薬物投与または他の疾患が存在しない、または
 - b) 発症から 5 年以内に高度の尿閉または尿失禁がみられ(女性では、長期または少量の腹圧性尿失禁は除く)、単なる機能的尿失禁ではない場合。男性では、尿閉の原因は前立腺疾患ではなく、勃起障害を伴う必要がある
6. 発症から 3 年以内のバランス障害による反復性(> 年 1 回)の転倒
7. 発症から 10 年以内の首下がり(disproportionate anterocollis)(ジストニア性)または手足の拘縮
8. 罹病期間が 5 年に達しても、PD の一般的な非運動症状が全く認められない。これらの非運動症状には、睡眠障害(睡眠維持困難症の不眠症、日中の過度の傾眠(excessive daytime somnolence)、REM 睡眠行動障害の症状)、自律神経障害(便秘、日中の尿意切迫、起立時症状(symptomatic orthostasis))、嗅覚低下、精神障害(抑うつ、不安または幻覚)が含まれる
9. 説明のつかない錐体路徴候。錐体路障害による脱力または明らかかつ病的な反射亢進(軽度の反射非対称(reflex asymmetry)および単独の趾伸筋腱底反応を除く)として定義される
10. 両側性で対称性のパーキンソニズム。患者または介護者が左右差のない両側性の症状の発現を報告し、かつ、客観的検査でも左右差が認められない

基準の適用：

1. Movement Disorder Society の基準で定義されるパーキンソニズムがあるか? はい いいえ
「いいえ」であれば、「PD のほぼ確実例(probable PD)」、「PD の臨床的確定例(clinically established PD)」のいずれとも診断できない。「はい」の場合：
2. 絶対的な除外基準のいずれかを満たすか? はい いいえ
「はい」であれば、「PD のほぼ確実例(probable PD)」、「PD の臨床的確定例(clinically established PD)」のいずれとも診断できない。「いいえ」の場合：
3. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準の該当項目数 _____
4. 支持基準の該当項目数 _____
5. 支持基準が 2 項目以上あり、かつ、相対的な (レッドフラッグの) 除外基準は存在しないか? はい いいえ
「はい」であれば、「PD の臨床的確定例(clinically established PD)」の基準を満たす。「いいえ」の場合：
6. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準が 3 項目以上あるか? はい いいえ
「はい」であれば、「PD のほぼ確実例(probable PD)」とは診断できない。「いいえ」の場合：
7. 相対的な (レッドフラッグの) 除外基準の該当項目数は、支持基準の該当項目数と同じまたはそれ未満か? はい いいえ
「はい」であれば、「PD のほぼ確実例(probable PD)」の基準を満たす

(引用) Movement Disorders 日本語版 Vol.4 No.5 June 2016 P.2-3.

(参考資料 2) Hoehn & Yahr 重症度分類

- 0度 パーキンソニズムなし
- 1度 一側性パーキンソニズム
- 2度 両側性パーキンソニズム
- 3度 軽度から中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。日常生活に介助不要。
- 4度 高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能。
- 5度 介助なしにはベッド又は車椅子生活。

(引用)

公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター

診断・治療指針 (医療従事者向け) パーキンソン病 (指定難病 6) より引用一部改変

(別紙 1) ご紹介書類 送付宛先

実線に沿って切り、封筒に貼付してご利用ください。

なおレターパックや書留などの追跡ができる方法で郵送してください。

〒606-8507

京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学部附属病院

脳神経内科 iPS-PD 治験 ご紹介担当 宛

iPS-PD 治験 診療情報提供書同封