

ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成23年11月30日

厚生労働大臣 殿

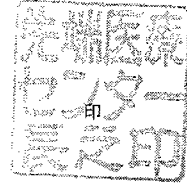
研究機関の長

職名・氏名 先端医療センター長 鍋島 陽一

研究責任者

所属 先端医療センター病院

職名・氏名 診療部再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長 川本 篤彦



臨床研究の名称	慢性重症下肢虚血患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球移植による下肢血管再生治療		
被験者識別コード	※ IBRI-GM-2	年齢	※ 48歳
性別	※ (男)女	診療区分	※ (入院)・外来
※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要			
重大な事態と判断した理由	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input checked="" type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある <input type="checkbox"/> その他( )		
重大な事態の概要			
年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等		
2011年3月3日	パージャー病による慢性重症下肢虚血に伴う左第1、3足趾壊疽(Rutherford分類5群)のため、某市民病院より紹介受診。この時から左第2足趾に高度のチアノーゼおよび表皮剥離を認めていた。		
2011年3月28日	G-CSF動員自家末梢血単核球移植および左第1、3足趾小切断術施行。		
2011年4月4日	移植前より高度チアノーゼと表皮剥離を認めていた左第2足趾に2011年4月4日(単核球移植後6日目)にびらんを認めた。以降、同病変に対して研究協力機関(総合病院)皮膚科外来および当科にて処置を行ってきたが、		
2011年8月	次第にびらんから潰瘍、壊疽へと増悪傾向を示した。		
2011年9月12日	研究協力機関(総合病院)皮膚科に入院。		
2011年9月15日	左第2足趾壊疽により、研究協力機関(総合病院)皮膚科にて左第2足趾小切断術が施行された。		
倫理審査委員会(研究機関内)の意見	本臨床試験の継続を承認する(研究責任者及び独立データモニタリング委員会の判断/方針に問題はないと判断する)。(注)独立データモニタリング委員会からの提言は下記の通り。 1) 本有害事象と試験治療との因果関係はないと考えられる。 2) 本臨床試験を継続し、各症例の経過を慎重に観察するべきである。		
原因の分析	左第2足趾は血管再生療法前から潰瘍・壊疽は認めないものの、高度チアノーゼと表皮剥離を認めていた。血管造影検査上、左浅大股動脈レベルで閉塞、それより末梢は乏しい側副血行路のみで栄養されている状態に加え、すでに壊疽に至っていた左第1、3足趾の間に解剖学的に位置するため、第2足趾は治療前からすでに重度の虚血状態にあり、それを基盤に創傷が増悪したものと考えられる(なお、小切断後の左第1、3足趾の創傷治癒も遅延しており、本例での血管再生治療後の虚血改善所見は乏しい)。以上から、本臨床試験との関連は否定的と判断した。		
研究機関長の指示	<input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた <input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた <input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた ( )		

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)

- 実施計画書の写し
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(様式自由)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(様式自由)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(様式自由)
- 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(様式自由)
- その他

## ヒト幹細胞臨床研究に関する報告について

### 【報告書】

○長崎大学病院

非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いたHIV関連リポディストロフィー  
に対する脂肪再生療法についての研究

長大病総第0935号

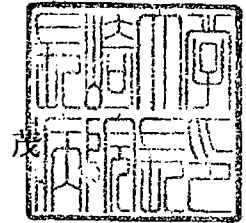
平成24年1月18日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

長崎大学病院長

河 野



長崎大学における「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に違反する  
臨床研究の発生原因、再発防止策の実施と対応について  
【最終報告書】

標記について、本学調査委員会によって別添のように総括されましたので御  
報告します。

別添

長崎大学における「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に違反する  
臨床研究の発生原因、再発防止策の実施と対応について

長崎大学病院  
平成 24 年 1 月 18 日

## 0. はじめに

本報告書は、今回、長崎大学病院における「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号、全部改正平成22年厚生労働省告示第380号）」（以下「ヒト幹指針」という。）の理解及び認識の不足によってヒト幹指針に定める手続きに沿わずヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹臨床研究」という。）を実施し患者、国民、関係機関等に多大なる御迷惑をかけたことを真摯に反省し、今後二度と同じヒト幹指針違反を起こさないために原因を究明するとともに、今後の再発防止のための方策等についてとりまとめるものである。

## 1. 調査の概要

### (1) 調査検討組織

本件について、平成23年10月19日に長崎大学医歯薬学総合研究科長、長崎大学医学部長、長崎大学病院長、長崎大学医歯薬学総合研究科（医学系）倫理委員会委員長、長崎大学病院臨床研究倫理委員会委員長を委員とする調査委員会を設置し、原因の究明、今後の対応等の検討を行った。

### (2) 概要

平成23年7月の他機関におけるヒト幹指針違反の報道を受けて、学内で実施している臨床研究に対して調査を行ったところ、同年8月初旬にヒト幹指針の手続きに基づいていないと疑われるヒト幹臨床研究2件が確認された。これらのヒト幹臨床研究に対して実施を中止させるとともに実態把握を行い、人道的使用（Compassionate Use）の観点より患者への医療提供を確保することが必要と判断したことから、早急に適正化をはかることを目的に、ヒト幹指針に基づき研究を継続できる体制を整え、同年8月29日、厚生労働省にヒト幹臨床研究の申請を行うことにあわせて状況の報告をした。その後、より詳細な実態の把握を行うとともに厚生労働省の指導を仰ぎつつ再発防止策を検討し、今回その結果を本報告書としてまとめた。

なお、申請を行ったヒト幹臨床研究については、現状の長崎大学病院における実施能力を改めて検討した結果、実施を継続することは困難との判断に至ったことから、平成24年1月12日に文書による取り下げを行ったところである。今後患者救済の観点から、可能な限り早期に研究計画の申請を行えるよう体制整備を行っている。

## 2. 経緯

### (1) 計画立案から倫理審査委員会申請まで

長崎大学における「自己脂肪由来の増殖性及び分化誘導能を持つ細胞」（以下

「脂肪幹細胞」という。)を使用したヒト幹細胞を用いた臨床研究は、倫理審査委員会へ「放射線障害」、「全身性難治性潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）」に伴う慢性難治性潰瘍及び局所脂肪萎縮症状、「HIV 関連 Lipodystrophy（脂肪組織萎縮症）」の治療を対象として平成 20 年 6 月 23 日に申請が行われ、「放射線性消化管障害」、「クローン病に伴う瘻孔」に伴う慢性難治性潰瘍の治療を対象として平成 21 年 7 月 14 日に申請が行われた。

当該臨床研究は、従来の治療法では QOL 改善を得難いと判断された難治性の症状を有する疾患の患者を対象として、ヒト幹細胞を用いる治療方法が少しでも症状の改善することが期待できることをうけて、ヒト幹細胞の人的使用としての実施を前提としていた。ただし、研究的な要素を多分に含む治療であることから、患者に対しては慎重な術前検査を行った上での治療の実施を行うこととした。

対象とした 4 疾患 6 症状に係る概要は次のとおりである。

#### ア「放射線障害」に伴う慢性難治性皮膚潰瘍、難治性消化管潰瘍及び局所脂肪萎縮症状

がんに対する放射線治療等の合併症として発症する皮膚及び消化管（粘膜）に発生する潰瘍であり、放射線の高線量被ばくによって深達化し、難治性となる。また、放射線照射部位においては脂肪組織の局所的な萎縮が伴うことが知られている。長崎大学病院では、放射線障害に伴う潰瘍及び局所脂肪組織萎縮に対して脂肪組織移植等による治療法の研究開発を行ってきたところである。

#### イ「全身性難治性潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）」に伴う慢性難治性潰瘍

全身性難治性潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）は、血栓による血管炎及び下肢虚血をきたし壊疽になることの多い疾患であり根治的療法の研究開発が強く求められている難病の一つである。また、疼痛を伴う潰瘍形成を引き起こし、患者が一般生活を送るにあたって大きな障害となることから、根治療法に加えて皮膚潰瘍に対する局所の治療法の確立も患者から強く求められている。バージャー病の治療法として、脂肪幹細胞の局所投与等によって血管組織再生、血管組織活性等を促すヒト幹細胞を用いた治療法の研究開発が行われていたところである。

#### ウ「HIV 関連 Lipodystrophy（脂肪組織萎縮症）」

HIV 関連 Lipodystrophy は、HIV 感染症の治療に用いられる Highly active

anti-retroviral therapy (以下「HAART」という。)の副作用として発生する、脂肪再分布(顔面等の局所的な脂肪萎縮及び腹部(内臓脂肪)等の局所的な脂肪沈着)である。HIV 関連 Lipodystrophy は、HIV 患者において身体的な活動を妨げるものではないが、顔面の皮下脂肪萎縮による顔貌変容によって悲壮感が増強し、二次的な抑うつ状態を引き起こし就労、社会活動に重度の支障を来すことが報告されている。当該疾患に対する治療法としては、諸外国を中心に、シリコンなどのポリマーを用いた移植療法が行われていたが、異物反応のほか長期間の治療効果が保てない等のデメリットが報告されており、普遍的な治療とはなり得なかった。また、血管茎を付加した組織移植は一定の有効性を認めることが出来るが、非加熱血液製剤によって HIV に感染した方々にとっては、手術による侵襲の大きさから、HIV 関連 Lipodystrophy の治療法としては課題が残ると言える。このため非加熱血液製剤によって HIV に感染した方々の健全な社会復帰等を目的として、HIV 救済医療を求める原告団においても協議され、早期の解決を必要とすると提言されていた。

#### エ「クローン病」に伴う肛門周囲瘻孔及び潰瘍

クローン病は、病因不明の疾患であり、浮腫、線維(筋)症や潰瘍を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、口腔から肛門までの消化管のどの部分にも発生(回腸、大腸が好発)し、腹痛、下痢、発熱、体重減少、肛門部病変などを主症状とする難病である。肛門周囲の瘻孔及びそれに伴う潰瘍の形成は、患者の一般生活の大きな支障となるものであり、根治療法の確立に加えて局所的な治療方法の研究開発も強く求められているものである。

このような疾患(症状)への早期の治療法の研究開発と確立が患者から求められていた状況で、脂肪組織細胞中から増殖性及び分化誘導能を持つ脂肪幹細胞が、Zukら(Mol Biol Cell. 13: 4279-4295, 2002)により発見された。脂肪幹細胞は、多能性を有するES細胞やiPS細胞などとは異なり、「脂肪」、「軟骨」、「平滑筋細胞」、「心筋」等の中胚葉由来細胞に限定的に分化する特性を有しているものであるが、他の特性としては、分化誘導の機序の一つとしてパラクリン因子の産生によって周囲の細胞等に対しても多様な作用を及ぼすことが考えられている。また、脂肪幹細胞の医療応用では、培養過程を経ず、自家移植が可能であることから、様々な医療分野への応用が研究され始めていた。

当時の臨床応用例として、急性心筋梗塞(APOLLO)や慢性心不全(PRESICE)に対する脂肪幹細胞の移植治療が諸外国で用いられていたのみならず、乳房切除等による乳がん治療後の乳房組織欠損部位に対する乳房再建治療への応用にも行われていた。その後、脂肪幹細胞の局所応用による潰瘍の治療及び乳房再

建等が諸外国で実施され、一定の効果をj得ていることが報告された。

脂肪幹細胞の臨床応用が行われはじめた平成 17 年に Cytori Therapeutics 社（米国カルフォルニア州サンディエゴ市）が、吸引採取された脂肪組織から閉鎖系で無菌的に脂肪幹細胞を含む分画を自動採取する技術（機器）Celution® system を開発し、当該機器を活用して脂肪幹細胞の分離及び移植が実施され始めた。（当該機器（Cytori Therapeutics Inc. Celution® system Celution®800/CRS）は、現時点で ISO10993 を取得し、平成 18 年 1 月 24 日にヨーロッパ CE マークの認定を受けてはいるが、米国 FDA への申請に基づく審議が継続されており、日本でも薬事法に基づく承認申請（平成 22 年 1 月 28 日）がなされたが、両国において未だ承認は得られていない。）

これらの脂肪幹細胞を用いた治療結果から、脂肪幹細胞移植による問題事象についての報告は行われていなかったことから、臨床に用いるに当っての一定の安全性は確認されているものと判断し、長崎大学病院では、放射線障害及びバージャー病による慢性難治性潰瘍及び局所的脂肪萎縮に対する脂肪幹細胞を用いた新たな治療法の開発を行うことを目的として脂肪幹細胞分離機器（Cytori Therapeutics Inc. Celution® system Celution®800/CRS）を平成 20 年に導入し治療法の研究開発が開始する体制整備が行われた。

Celution® system Celution®800/CRS は、臨床研究に応用が可能であることを前提条件として、入手できる情報（ヨーロッパでの CE マーク承認時のデータ等）及び諸外国における利用実態等から選定を実施した。これらのヒト幹細胞を用いた治療法に係る世界の研究開発及び長崎大学病院における体制整備をうけ、「放射線障害」に伴う慢性難治性皮膚潰瘍、慢性難治性粘膜潰瘍及び局所脂肪萎縮症状、「全身性難治潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）」に伴う慢性難治性潰瘍並びに「クローン病」に伴う瘻孔及び慢性難治性潰瘍の治療への応用による有効な治療法の検討を行っていたところ、局所的な脂肪組織萎縮症状を呈する放射線障害に加えて、症状が類似している脂肪萎縮を呈する HIV 関連 Lipodystrophy に対する局所的な治療を試みることになった。また、放射線障害と共通する症状（難治性潰瘍）を有するバージャー病における難治性潰瘍治療への脂肪幹細胞の応用についても併せて実施することとした。このようにして、当該臨床研究の対象疾患として共通する症状を有する 3 疾患を選定し、臨床研究の実施に至ったものである。

この対象疾患の追加に伴い、平成 20 年度から厚生労働科学研究費補助金（以下「厚労科研」という。）エイズ対策研究事業に「HIV 関連 Lipodystrophy 克服に向けて」（代表研究者：秋田定伯）の申請を行い、採択された。

さらに、放射線障害及びバージャー病による慢性難治性潰瘍に対する脂肪幹細胞移植による一定の治療効果を確認できたことから、消化管に慢性難治性潰瘍を形成し疼痛等による日常生活への障害となる炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、



クローン病等)及び放射線消化管障害(瘻孔形成)の患者の潰瘍(痔瘻・瘻孔)に対する新たな直接的治療法として脂肪幹細胞移植治療を用いる臨床研究を開始した。

平成20年12月に最初の治療を慢性放射線障害患者に対して実施し、その結果、一定の安全性と有効性の確認が行われた。続いて、HIV関連Lipodystrophy症例に当該手術を行い、症状の改善を認めた。

## (2) 倫理審査委員会での審査

学内でのヒト幹細胞を用いた臨床研究に係る調査の結果、脂肪幹細胞を用いた臨床研究に関連する長崎大学医歯薬学総合研究科(医学系)倫理委員会(以下「医学系倫理委員会」という。当時の倫理委員会の委員構成は、「ヒト幹指針」の要件を満たしていなかった。)への申請は、次の2つであった。

ア 「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた組織再生臨床研究」(申請年月日:平成20年6月23日/研究等責任者:秋田 定伯)

イ 「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた放射線消化管障害およびクローン病瘻孔治療臨床研究」(申請年月日:平成21年7月14日/研究等責任者:磯本 一)

このうち、「ア」のヒト幹細胞を用いた臨床研究においては、厚労科研への申請書類が添付されており、当該書類の「倫理面への配慮 遵守すべき研究に関する指針等」で「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」がチェックされていた。しかしながら、当該研究では、当初、長期間 HAART を受けていた HIV 感染者である被験者における、皮下細胞の体内分布の容量、3次元 CT 等の画像及び臨床写真・診察データを用いて分布、定量数値データの健常者との比較、脂肪移植等の有用性の実験動物での検討等の実態調査が中心となっていた。また、将来予定されている脂肪幹細胞を用いた移植においても培養過程を経ず、自家移植を行っていることから「ヒト幹指針」で示されている調製操作には当るかどうかを判断することができなかったが、申請時点においてはヒトへの実施は行われなことから、倫理委員会審査時点において「ヒト幹指針」の対象外として審査を行うこととした。ただし、ヒトを対象とした臨床研究であることから倫理委員会においては、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」等に依拠し臨床研究の審査体制の下で慎重に審議がおこなわれた。

その結果、「ア」については医学系倫理委員会より付託された病院臨床研究倫理委員会が平成20年7月2日に審査を行い、同年7月22日付けで承認をし、「イ」については医学系倫理委員会が平成21年7月29日に審査を行い、同年8月10日付けで承認された。

## (3) 厚労科研申請等

研究代表者が厚労科研（エイズ対策研究事業）に提出した計画書では、研究期間は平成20年4月1日から3年間となっており脂肪幹細胞の患者への応用に関しても記載されているが、具体的な実施時期についての記載は行われていなかった。研究の計画では、当初、患者を対象とした実態把握を行う内容となっていることから、当該計画のみで研究初年度から脂肪幹細胞の患者への応用が行われる内容ではなかったことが判断された。

平成22年度の厚労科研計画書は、平成22年1月4日付で提出されており、計画書の本研究事業の進捗状況欄にすでに患者に対する脂肪幹細胞の移植を実施したことを明記したうえで申請を行っている。この申請に対して、厚労科研の評価委員会は倫理性に関して、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針が適用される研究を開始する場合は実施に先立ち厚生労働大臣の意見を求める手続きが必要であり実施に先立ち早めに手続きを進めるよう指摘している。

結果通知について研究者は、厚労科研等を所掌する係（医歯薬学総合研究科に設置。）に提出していたが、長崎大学の組織上医歯薬学総合研究科と病院が別組織となったことから、病院倫理委員会を担当する係と厚労科研等を所掌する係における情報の共有はなされなかった。

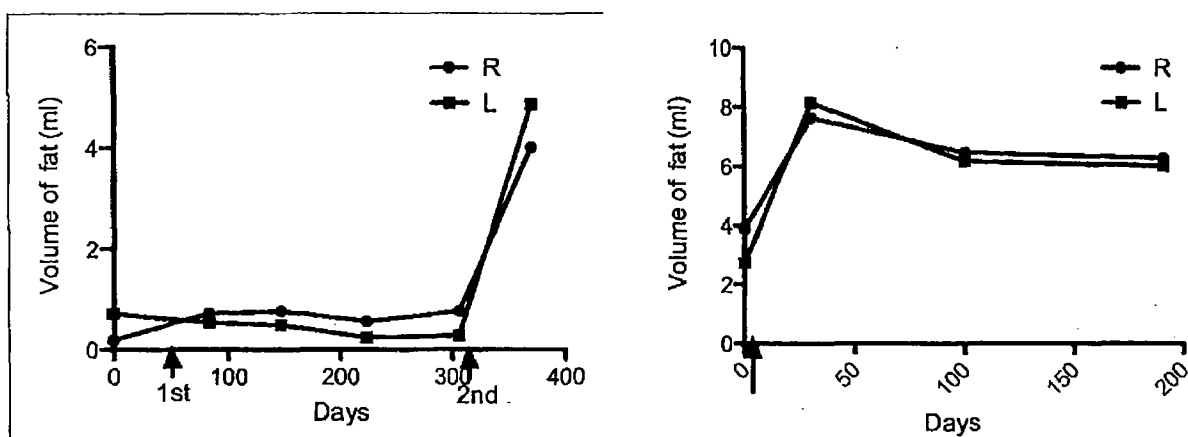
#### （4）ヒト幹細胞を用いた臨床研究の実施

脂肪幹細胞を用いた臨床研究に関して、治療症例数は17例であり、その内訳は、放射線障害（潰瘍）8名、バージャー病が1名、HIVの患者5名、クローン病に伴う痔瘻が2名、潰瘍性大腸炎に伴う痔瘻が1名であった。長崎大学で実施治療例は全症例ともに移植後の経過は良好であった。

HIV関連Lipodystrophyの第1例は平成21年9月18日であり、本例は自家脂肪組織由来幹細胞移植の全体としての2例目であるが、2回の手術を要した。2回の手術を必要とした原因としては、採取可能な脂肪組織が他の症例に比較して極めて少量であり手技的に採取が難しかったため、精製された脂肪幹細胞の数も少なかったことが考えられた。このためこの患者にとって2回目の自家脂肪組織幹細胞移植を平成22年6月2日に実施し、2回目の手術後1年3ヶ月経過したが、組織の再生増量を臨床像及び、3次元CTで確認している。本患者は2回目の手術後初めて就労されて、社会への積極的な関与をするようになった。他の患者4名は1回の幹細胞移植で全く問題なく経過しておりドナー部位を含めて経過良好である。以下に2回手術した患者（図左）と平成22年2月3日に手術した患者（図右）の3次元CTを用いた移植部位の脂肪容量の変化を記すと（解析、上谷雅孝 放射線科 教授、厚労科研 秋田班 分担研究者）。R=右頬部、L=左頬部）術前と比較して、左図は2回目手術後左右頬部共に4倍以上、図右で左右共に2倍以上の組織再生増量を認めている。

放射線潰瘍8名（11回）は全例潰瘍治癒と周囲の拘縮の解除が得られてお

り、関節可動域改善、拘縮による疼痛消失または減弱が得られた。



痔瘻を伴う炎症性腸疾患（クローン病2名、潰瘍性大腸炎1名）は、痔瘻の疼痛が強く、生活制限があり、内科的治療が奏功せず頻回の痔瘻手術を繰り返すなど、既存の治療法の限界があった症例を対象として実施した。クローン病1例には、脂肪幹細胞を痔瘻に直接注入を行い、2例（クローン病1例・潰瘍性大腸炎1例）では、痔瘻瘻孔切除術の術後創に脂肪幹細胞移植を実施した。3例で疼痛の軽快が得られ、痔瘻瘻孔切除術と併用した2例（クローン病1例・潰瘍性大腸炎1例）では、痔瘻の閉鎖が得られ、瘻孔部の上皮化が得られており、術後それぞれ1年5ヶ月、11ヶ月、8ヶ月で、順調な臨床経過である。

バージャー病の患者1例は、原疾患による下肢の血行障害、冷感、疼痛に対して血行再建を希望したものの適応が無いと判断され、当方へ紹介となった症例である。患者の強い希望により、自家脂肪組織由来幹細胞を用いた足趾の潰瘍治療を実施し、潰瘍は治癒し、疼痛も改善し、術後1年8ヶ月現在、就業できるまで回復している。

### 3. 違反発生の原因

#### (1) 申請者

申請者におけるヒト幹指針違反の要因については、一義的に申請者の「ヒト幹指針」及び「厚労科研」に対する認識と理解不足が原因と考えられる。脂肪幹細胞をヒトに用いる研究を行うに当たって、適切な計画性がなかったことが、実施に係る具体的時期等が計画書、申請書等に記載されていなかったことから判断されるものである。

指針違反に至った間接的な要因としては、①患者からの強い要望があったこと、②病院において既に脂肪幹細胞を用いた臨床研究実施のための機器整備等が行われていたこと、③倫理委員会からの適切な指摘が行われていなかったこ

と、④倫理委員会に対して適切な報告を行わなかったことが考えられる。

## (2) 倫理委員会

今回の平成20年7月2日の臨床研究倫理委員会に申請された、脂肪幹細胞を用いた臨床研究に係る審査の問題は、当該倫理委員会委員に「ヒト幹指針」が定める再生医療の専門家等が含まれておらず、組織としての「ヒト幹指針」の認識及び理解不足が考えられる。

間接的には、①定期的な報告を申請者から受けることによって研究の進捗等の把握を行っていなかったこと、②申請書類に記載されていたヒトへの応用について、申請者に対して具体的な実施予定等に係る確認を行わなかったこと、③研究費等の申請事務担当との情報共有が行われていなかったことが影響したものと考えられる。

## (3) 研究事務担当

研究事務担当における本件発生の要因は、厚労科研等を所掌する係と倫理委員会を所掌する係が別々の係となっており、この係間及び申請者と評価結果通知等を含む全般的な情報共有が行われる体制が構築されていなかったことであると考える。

間接的な要因としては、①研究計画書、申請書等の書式の確認が研究者任せとなり組織としての機能が不十分であったこと、②倫理委員会、利益相反委員会等における検討との整合性の確認が行われていなかったこと、③関係委員会等との情報共有が十分に行われていなかったことが影響を及ぼしたものと考えられる。

## 4. 再発防止のための対応

### (1) 短期的対応

国内の大学等において実施されているヒト幹臨床研究がヒト幹指針で定めた手続きに沿わずに行われているとの一連の報道等を受けて、平成23年8月1日に長崎大学において、実施中の臨床研究に対して指針の遵守等に関する調査を行った結果、長崎大学病院で行われているヒト幹臨床研究が、ヒト幹指針に基づく手続きを通過せず厚生労働大臣の意見を得ないまま実施されていることが疑われた。

この調査結果を受けて、対象となる臨床研究を直ちに中止し、ヒト幹指針に沿った手続きを進めるよう担当研究者に指示を行うとともに、既に治療が実施されていた17名の患者に対して重篤な転帰等の発生の有無の確認を行い、健康被害等なく良好な経過であることを確認した。

同年8月2日には、当時審査を行った臨床研究倫理委員会の委員構成がヒト

幹指針の要件を満たしていないことが判明したため、直ちにヒト幹指針を満たす倫理委員会を設置するよう病院長から当時の医歯薬学総合研究科長（事務取扱）宛てに依頼した。

同年8月8日には、長崎大学病院運営会議（長崎大学病院の重要事項を審議・決定する議決機関）の場で本件の病院長から臨床研究倫理委員会のヒト幹指針に対応した見直し指示までの経緯について報告を行った。

同年8月9日には、ヒト幹指針の要件を満たす臨床研究倫理委員会が組織された。

同年8月18日には、2件のヒト幹臨床研究が改めて医学系倫理委員会（ヒト幹指針対応済み）でヒト幹指針の観点から審査され、最終的に同月25日に実施を承認された。課題名についてはより研究内容を明確化するため、それぞれ以下のとおり変更されている。また、下記の「ア」、「イ」の両研究ともに「教育・研修未修了の者は、教育・研修修了後、研究に参加すること」を条件とされた「条件付き承認」であったが、8月25日に研究等分担者全員の教育・研修の修了を確認したため、「承認」となった。

ア 「非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた HIV 関連リポディストロフィーに対する脂肪再生療法についての研究」（申請年月日：平成23年8月12日／研究等責任者：秋田 定伯）

イ 「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた難治性消化管障害治療」（申請年月日：平成23年8月12日／研究等責任者：磯本 一）

同年8月22日に、再び病院運営会議で、新たな医学系倫理委員会において、該当となるヒト幹臨床研究の再審査、再承認までの経緯について報告をおこなった。

同年8月29日に厚生労働省にヒト幹臨床研究「ア」を提出した。

同年9月14日開催の長崎大学病院診療科長等会議では、ヒト幹臨床研究は、軽微な研究内容と思われるものであっても、適正に確認を行い対象となるものはいかなるものであってもヒト幹指針の手続きに従って、医学系倫理委員会へ申請し、その後、厚生労働省へ申請を行うよう周知されている。

平成24年1月12日に、ヒト幹臨床研究「ア」は継続した実施が困難なため、申請者と病院長との間で相談の上、厚生労働省より一旦取り下げることにした。

## （2）中・長期的対応

今後の再発防止のための対応としては、研究者のみならず倫理委員会への指針の周知体制や申請方法を見直し、個々の研究者の資質向上に加え倫理委員会（構成員を含む）の体制を含めた機能強化を図るとともに、ヒト幹指針等に関する啓発・教育を行うこととし、具体的に次の方針を策定しこれに基づいて対応を実施していく。

#### ア 倫理委員会への指針の周知体制の見直し

(ア) 厚生労働省から指針の通知、改正通知等があった場合、従前は倫理委員会担当事務から全ての研究者に対してメーリングリストによって通知するのみであった。今後は研究者宛でのメーリングリストによる個々の研究者への送付に加え、倫理委員会委員に対しても通知することとした。

(イ) また、研究者個人は、自分の研究に関連していない指針であった場合には連絡があったとしても十分に理解を深める機会が提供されていなかったことから、今後、研修（指針に関連する講演会への参加、録画視聴、学外の適切な講演会出席を含む。）の受講を研究者に義務づけ、研修を受講していない研究者に対しては、研究計画の倫理審査への申請を受理しないこととした。

#### イ 啓発・教育活動

(ア) 定期的に厚生労働省から担当官を招聘し、講演会を開催する。

(イ) 年1回以上は、ヒト幹細胞等に詳しい外部講師による講演会を実施する。講演会に参加できなかった研究者に対しては、講演の録画により視聴できる機会を提供してヒト幹細胞等の理解を深める機会を提供することによって、研究者の遵法精神（コンプライアンス）の醸成を図る。

#### ウ 倫理委員会等及び研究事務担当等における防止体制の構築

(ア) 各委員会においては、判断に必要な適切な人材への委員委嘱を行い、安全で安心して受けられる診療研究の体制の構築を行う。

(イ) 事務部門と各委員会間の情報の共有を推進し事故発生の防止対策を構築する。


(ウ) 事務部門においては、倫理委員会及び厚労科研事務担当と申請者等との連携を密にし、申請書等のチェック、報告を行う体制構築を行い適切な確認を行う。

#### 5. 終わりに


今後、長崎大学とその構成員は、ヒト幹指針等の臨床研究に関する指針の理解を更に深め、先端医学・医療に求められる遵法精神（コンプライアンス）の確保に努めるとともに、高度先端医療の研究開発、人間性豊かな優れた医療人の育成、信頼される良質な医療の提供を行い、地域の基幹大学として地域の医療機関と密に連携し、患者（国民）及び社会に開かれた病院として貢献して参る所存である。

平成24年1月18日


医歯薬学総合研究科長

小峯武彦 

医学部長

松山俊文 

病院長

河野 茂 

医歯薬学総合研究科（医学系）倫理委員会委員長

澄川 耕二 

病院臨床研究倫理委員会委員長

高橋 晴雄 

## 長崎大学における臨床研究の審査体制

申請窓口 (担当事務)	病院総務課	医歯薬学総合研究科学術協力課学事係			事務局研究国際部 研究企画課	病院治験管理センター	
審査委員会	病院臨床研究倫理委員会 (年間約 200 件)	医歯薬学総合研究科倫理委員会			ヒトゲノム・遺伝子 解析研究倫理審査 委員会 (年間約 20 件)	長崎大学病院治 験審査委員会 (年間約 25 件)	
		医歯薬学総合研究科(医学系)倫理委員会 (年間約 64 件)	医歯薬学総合 研究科(歯学系) 倫理委員会 (年間約 6 件)	医歯薬学総合 研究科(薬学系) 倫理委員会 (年間約 2 件)			
		医学部保健学科・医歯 薬学総合研究科保健 学専攻倫理委員会 (年間約 47 件)					
研究の対象	右記以外の臨床研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臓器移植等の侵襲性が大きな研究</li> <li>・HIV 患者を対象とした研究等 個人情報秘守が非常に重要な研究</li> <li>・正常人 (Volunteer) を対象とするもの</li> <li>・生命倫理の専門家の審議を必要とするもの (ヒト幹細胞臨床研究を含む)</li> </ul>	医学部保健学科及び 医歯薬学総合研究科 保健学専攻の研究	歯学の研究	薬学の研究	長崎大学において 実施するヒトゲノ ム・遺伝子解析研究	長崎大学病院に おける医薬品の 臨床試験
適用指針等	臨床研究に関する倫 理指針	臨床研究に関する倫理指針 疫学研究に関する倫理指針 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針			ヒトゲノム・遺伝子 解析研究に関する 倫理指針	薬事法・GCP	



平成 24 年 1 月 19 日  
長 崎 大 学 病 院

## ヒト幹細胞を用いた臨床研究指針手続違反の概要及び経過

### 概 要

長崎大学病院（以下「本院」という。）において、脂肪細胞を使った再生医療研究で、厚生労働省が定める「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 18 年 7 月 3 日制定、平成 22 年 11 月 1 日全部改正）（以下「ヒト幹指針」という）」に定める手続き（厚生労働大臣への意見照会）を行わずに臨床研究を実施していた事例が判明いたしました。

研究課題名「自家細胞より抽出した幹細胞を用いた組織再生臨床研究（以下、研究①）」及び「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた放射線消化管障害及びクローン病瘻孔治療臨床研究（後に潰瘍性大腸炎、ベーチェット病を追加）（以下、研究②）」において、長崎大学医学系倫理委員会（以下、倫理委員会）で審査・承認を受けた上で、同意を得た 17 名の患者に対して脂肪組織を吸引・収集し、これから幹細胞を含む細胞を抽出して体に戻すという研究的な治療が行われました。当初はこれらの研究ではヒト幹指針で定められた厚生労働大臣への意見照会が必要な研究にあたらないと解釈していましたが、他大学の報道を受け調査した結果、不備に気づき、直ちに研究を中止するとともに、今後の対応を検討しました。

これらの研究については一旦中止することとしました。研究及び研究支援体制を再検討した上で指針に沿った倫理審査を行うと共に、ヒト幹指針に定められた厚生労働大臣への意見照会を行うなど、適切な手順を踏んだ上で実施することとしました。また倫理委員会の見直し、適切な臨床研究のための助言組織の設置、職員に対する臨床研究と倫理指針に関する教育の徹底などの再発防止策を実施しました。

今回の事例を真摯に受け止め、安全な臨床研究の実施体制を強化するため、更に審査・実施体制等を見直していきます。

なお、これまでに行われた研究によって治療を受けた 17 名では、副作用など有害な事象の発生は見られていないことを申し添えます。

## I. 研究の概要

### ① 自家細胞より抽出した幹細胞を用いた組織再生臨床研究

全身疾患に伴う難治性潰瘍や HIV 薬によって生じた脂肪組織の萎縮 (Lipodystrophy) に対して、本人の腹部などの皮下脂肪を採取して脂肪の幹細胞を抽出・濃縮し再生予定部位に移植注入することにより、幹細胞が脂肪細胞に分化・増殖することで潰瘍や萎縮部位を再生させようとする治療の研究

### ② 自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた放射線消化管障害及びクローン病瘻孔治療臨床研究(後に潰瘍性大腸炎、ペーチェット病を追加)

全身疾患や放射線治療に伴う痔瘻や瘻孔(本来交通していない腸管や気管、皮膚などとの間に病的な孔ができること)、難治性潰瘍に対して、本人の腹部などの皮下脂肪を採取して脂肪の幹細胞を抽出・濃縮し再生予定部位に移植注入することにより、幹細胞が脂肪細胞に分化・増殖することで瘻孔の閉鎖や潰瘍部位を再生させようとする治療の研究

## II. 経緯

平成 20 年 7 月 22 日	研究①を倫理委員会で承認
平成 21 年 8 月 10 日	研究②を倫理委員会で承認
平成 22 年 10 月 12 日	研究②の中の追加部分を倫理委員会で承認
平成 23 年 8 月 1 日	上記①、②の臨床研究が、ヒト幹指針に定める厚生労働大臣への意見照会を行っていないことが判明。直ちに当該研究を中止
8 月 3 日	病院長から医歯薬学総合研究科宛てにヒト幹指針の要件を満たす倫理委員会を設置するよう要請
8 月 9 日	ヒト幹指針の要件を満たす倫理委員会を組織
8 月 18 日	倫理委員会で、当該 2 件の臨床研究を再審査し、了承
8 月下旬	研究①の一部について、平成 23 年 8 月 29 日付で厚生労働大臣宛てに意見照会
9 月 15 日	厚生労働省から、ヒト幹指針の手続きを経ずに研究を開始している原因を究明するよう指示。病院長、事務方を中心に研究者から事情を聴取
10 月 19 日	調査委員会を開催
10 月 31 日	再発防止策の一環として、厚生労働省から講師を招聘し、ヒト幹指針に関する講演会を実施

### Ⅲ. 原因

① 研究担当者

「ヒト幹指針」に対する認識と理解不足。申請段階では厚労大臣への意見照会が必要な研究にあたらないと判断していた。

② 倫理委員会

倫理委員会委員に「ヒト幹指針」が定める再生医療の専門家等が含まれておらず、組織としての「ヒト幹指針」の認識及び理解不足があった。

③ 研究事務担当

研究助成及び研究費申請等を所掌する係と倫理委員会を所掌する係が別々の係となっており、この係間及び研究者間並びに関係委員会との情報共有が十分に行われていなかった。

### Ⅳ. 再発防止のための対応

- ① 倫理委員会内にヒト幹指針の要件を満たす委員会を設置し、機能を強化
- ② 年1回の外部講師による講演会の開催
- ③ 講演会を受講していない者は倫理委員会への申請不可
- ④ 平成23年10月31日に厚生労働省から講師を招いて勉強会を開催
- ⑤ 倫理委員会に助言できる「臨床研究倫理指針等助言委員会」を設置
- ⑥ 臨床指針等の通知、改正等の内容は、研究者のみならず倫理委員会委員へも周知

# 長崎大学病院によるヒト幹指針に基づかない臨床研究実施の経緯

平成24年1月19日

## 1. 臨床研究の実施

平成20～23年にヒト幹細胞を用いた臨床研究計画2件が、長崎大学医学系倫理委員会での承認を経て、実施された（総計17症例、病態疾患内訳：難治性皮膚潰瘍9症例（放射線障害8症例、バージャー病1症例）、脂肪組織萎縮症5症例（HIV関連5症例）、痔瘻3症例（クローン病2症例、潰瘍性大腸炎1症例））。

## 2. ヒト幹指針に基づかない臨床研究実施の疑義

長崎大学病院では、金沢大学での「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）」（以下「ヒト幹指針」という。）に基づかない臨床研究実施の報道（平成23年7月）があったため病院内を調査したところ、平成23年8月に臨床研究2件がヒト幹指針に基づかずに（厚生労働大臣への意見照会を行わずに）実施されていた疑いがあることが判明した。

## 3. 厚生労働省の対応

- ① 平成23年9月、長崎大学病院より研究実施計画の申請を受け、ヒト幹指針に基づかずにヒト幹細胞を用いた臨床研究が実施された疑いがあるため、長崎大学病院に事実関係を確認し、原因究明を求めた。
- ② その後、厚生労働省より改善策、再発の防止策等について継続的に指導を行った。
- ③ 指針違反の原因、今後の改善策等をまとめた最終報告書（平成24年1月18日付）を収受した。

## 4. 長崎大学病院の対応

- ① ヒト幹指針の要件を満たした委員会を設置するなど倫理審査体制の見直し
- ② ヒト幹指針への理解を深めるための啓発・教育活動の実施
- ③ 研究実施計画の取り下げ  
平成24年1月12日にさらに審査・実施体制の見直しを進めるため、計画を取り下げた。
- ④ 最終報告書の提出  
最終報告書において、指針に基づかない臨床研究実施の原因として、学内研究者及び倫理審査委員会におけるヒト幹指針の理解不足があったこと、また研究事務担当や研究者、委員会間で情報共有が不十分であったことを認めた上、今後の改善策を明記した。
- ⑤ 平成24年1月19日、記者会見を開催

## 5. 厚生労働省の今後の対応

平成24年1月20日、ヒト幹指針の再周知を目的とした、研究開発振興課長通知を發出する。1月25日、厚生科学審議会科学技術部会で経緯を報告する。

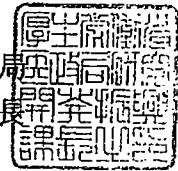
（研究開発振興課作成）



医政研発 0120 第 1 号  
平成 24 年 1 月 20 日

都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局  
研究開発振興課長



「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の周知徹底依頼

平成 22 年 11 月 1 日に施行した「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号）」（以下「ヒト幹指針」という。）について、別添の厚生労働省医政局長通知により、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に携わる者に対する周知徹底をお願いしたところです。

昨今、複数の機関において、ヒト幹指針に定めた手続きを経ずにヒト幹細胞を用いた臨床研究が実施されていたことが判明しました。

つきましては、患者の安全性の確保と再生医療の適正な実用化のために、必ずヒト幹指針を遵守するよう、貴職管内の医療機関、研究機関等に対して、再度ヒト幹指針の周知及び遵守の要請をお願い致します。

## 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

### 【九州大学病院】

課題名 : 血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

○ 重大事態等報告書 . . . . . P. 1

### 【三重大学医学部附属病院】

課題名 : MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

○ 重大事態等報告書 . . . . . P. 19

### 【国立がん研究センター】

課題名 : ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去 造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球 “Add-back” 療法

○ 重大事態等報告書 . . . . . P. 25

○ 変更報告届 . . . . . P. 33

### 【筑波大学附属病院】

課題名 : 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究

○ 変更報告書 . . . . . P. 59

【 京都府立医科大学附属病院 】

課題名 : ヒト $\beta$ 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

○ 変更報告書 . . . . . P. 67

【 東北大学病院 】

課題名 : X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する遺伝子治療臨床研究

○ 中止報告書 . . . . . P. 75



遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 23 年 10 月 31 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・久保千春 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

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
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦




別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日）から60ヶ月間まで（現在研究後観察期間中）

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括 臨床分野からの研究計画の推進  ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学循環器病先端医療研究開発学講座・教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	
	松本 拓也	九州大学病院・第2外科・助教	
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授）、池田 康博（眼科・助教） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・助教）、原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） (外部研究協力者) 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナベック株式会社・代表取締役社長）		

審査委員会の意見	後述：「その後の対応状況」参照	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗  (印)
研究の区分	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">遺伝子治療臨床研究</div> <span style="margin-left: 20px;">遺伝子標識臨床研究</span>	
研究の概要	<p>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	
対象疾患	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者 [FontaineⅢ度あるいはⅣ度 (Rutherford 慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度 6群を除く)] で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および/または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。	
重大事態等の発生時期	発生時期：2011年 8月24日 重大事態の概略：頸椎 椎弓形成術の施行	
重大事態等の内容及びその原因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>1995年1月6日に両下肢慢性閉塞性動脈硬化症（腎動脈下高位大動脈閉塞によるLeriche症候群）と診断。薬物治療による改善見られず。</p> <p>2002年3月22日、九州大学病院にて両下肢に対する末梢血CD陽性幹細胞移植術施行（臨床研究）。治療後、症状改善のため、内服治療にて経過観察するも、2003年頃より徐々に間歇性跛行が増悪。2007年10月左下肢に安静時疼痛が出現。</p> <p>遺伝子治療臨床研究の適応評価を開始した。</p> <p>臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine分類Ⅲ度、Rutherford分類Ⅱ度-4群。</p> <p><b>【経過】</b></p> <p>2007年11月26日 本臨床研究への症例登録（症例登録番号：203）</p> <p>2008年1月18日 先進医療適応評価委員会にて適応症例と判断される。</p> <p>2008年1月19日 第2回目の同意取得</p> <p>2008年1月22日 臨床研究薬投与実施（左肢：ステージ2：2.11 x 10<sup>8</sup>ciu (2.0 x 10<sup>8</sup>ciu/60kg)。投与後には安静時疼痛は消失。トレッドミルによる歩行距離も投与前（46 m）と比較し、投与6ヶ月後には151 m（対側肢跛行による中止、治療肢は中止時まで跛行無し）まで延長し、Fontaine分類Ⅱ度、Rutherford分類Ⅰ度3群まで改善が認められた。</p> <p>2008年7月24日 臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。</p> <p>観察期間6カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。</p> <p>以後、九州大学病院 第二外科にて外来フォロー。特段指摘すべき有害事象の発生は認めていない。</p>	

	<p>当該重大事態に係わる経過を下記に記す。</p> <p>2002年10月7日 九州大学病院 整形外科にて腰髄 MRI 実施。椎間板ヘルニアと診断される。</p> <p>2009年9月1日 (臨床研究薬投与後約1年8ヶ月)              右上下肢動作緩慢を訴え、九州大学病院 神経内科受診。</p> <p>2009年10月20日 頭部頸椎 MR 実施。              腓骨神経には異常なし。頭部 MRI にて頭部両側に多発性脳梗塞巣を認め、頸椎 MRI にて右優位に椎間板ヘルニアを認めた。              以後、経過観察とされた。</p> <p>2011年7月4日 九州大学病院 二外科受診。腰痛の訴えあり、腰部脊柱管狭窄症疑いのため、被験者近医での診察・加療のため紹介状を発行し被験者に渡す。</p> <p>2011年7月7日 宮崎江南病院 整形外科受診。腰部脊柱管狭窄症と診断。</p> <p>2011年7月21日 同放射線科にて頸椎 MRI 実施。頸椎症性脊髄症疑い。</p> <p>2011年7月25日 同放射線科にて胸腰椎 MRI 実施。腰椎椎間板ヘルニア疑い。</p> <p>2011年8月3日 同整形外科受診。頸髄症と診断。受診時に胸痛の訴えがあり、狭心症の疑いとされ、同病院内科を紹介。</p> <p>2011年8月11日 内科受診にて心エコー実施。狭心症の疑い。</p> <p>2011年8月18日 胸痛が続くため、内科にて検査入院。心臓カテーテル実施。19日退院。              後日、心筋シンチグラフィ実施予定 (8月30日現在未実施)。</p> <p>2011年8月22日 頸髄症・腰部脊柱管狭窄症治療のため宮崎江南病院整形外科入院。</p> <p>2011年8月24日 椎弓形成術施行              現在、入院にて運動器理学療法実施中              (併用薬：アダラート CR 錠, ニューロタン 50mg, ザイロリック 100mg, カルブブロック 16mg, カルデナリン 1mg, アモバン 7.5mg, ドルナー 20mg, アンブラーグ 100mg, メバロチン 10 mg)</p> <p>2011年8月29日 (臨床研究薬投与後約3年7ヶ月) 、担当臨床研究コーディネーター (CRC) が追跡調査のため被験者本人に電話連絡したところ、宮崎広南病院に入院中であり手術を受けたことを確認。              同日、速やかに分担研究者・松本拓也 医師より、宮崎江南病院の主治医・松元 征徳 医師へ照会。被験者への処置と病状・経過を聴取し、遺伝子治療臨床研究実施計画書に定義される重大事態に相当することを確認した。</p> <p>2011年9月22日 術後経過良好であり、被験者退院。</p> <p>その後手足の痺れは改善し、仕事に復帰したことを担当 CRC が電話により確認した。              なお現在、遺伝子治療対象疾患に関して、増悪等の所見は認められていない。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より 15 日以内に、先進医療適応評価委員会における症例のレビューが行われた (2011年9月7日)。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見 (遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する報告書 (症例登録番号 203: 頸椎・椎弓形成術)) が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1) 当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および (2) 今後の対応策について詳細に検討された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与約 2 年後に発生した頸部椎間板ヘルニア及び頸髄症、さらに約 3 年 7 ヶ月後に当該疾患に対し実施された頸椎・椎弓形成術 (当該有害事象) については、              (1) 本症例の経過は、椎間板ヘルニアの疾患特性ならびに自然経過に矛盾しないと考え</p>

- られること、
- (2) 本臨床研究薬の発現遺伝子産物 (FGF-2) タンパク質を主成分とする薬剤 (フィブラストスプレー) における同疾患の発症頻度の増加も報告されていないこと、
  - (3) 他の手法を用いた血管新生治療臨床試験では同疾患の頻度の上昇は報告されていないこと、
  - (4) 本臨床研究薬を投与された他症例では同様な疾患の発症は見られていないこと、

から、当該疾患・有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しく、従って偶発症であろうとする研究者の見解は妥当であると判断された。

また当該被験者の臨床経過において、狭心症の発症と心臓カテーテル検査により、臨床研究薬投与前に指摘されていない冠状動脈の有意狭窄が認められていた点についても検討がなされた。

実験的に血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の静脈注射による動脈硬化プラーク進展の促進が観察されており、一方で臨床研究薬の遺伝子発現産物である FGF-2 は、間接的に VEGF を誘導することから、動脈硬化の進展に関する臨床研究薬の影響については、注意を要し、この点については、

(1) 本症例の原疾患は閉塞性動脈硬化症であり、全身性の動脈硬化が併存することが一般的であること、

(2) 実験的な VEGF による動脈硬化プラーク進展の促進効果は、比較的短期間 (1～3 週) かつ静脈内への投与で認められているが、本症例を含め全ての被験者において血中 VEGF だけでなく FGF-2、HGF の有意な増加は確認されていないこと、

(3) 臨床研究薬の遺伝子発現は長くとも 2 週間ではほぼ消失してしまうこと、

から、臨床研究薬がこのようなメカニズムで冠状動脈硬化を増悪させるとする仮説について、積極的に支持する所見には乏しいとする研究者の考察は妥当なものであると判断された。

しかしながら、臨床研究薬が動脈硬化プラークに影響を与えることについての理論的な可能性は必ずしも否定し得ないことから、本症例をのみならず本臨床研究薬の投与を受けた全症例について、動脈硬化の進展の観点から、今後も心血管イベントの発生については十分注意して観察を継続するよう、要請が出された。

先進医療適応評価委員会における以上の検討内容、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、2011 年 9 月 27 日付で遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて書面回議を行い、本重大事態の医学的・倫理的審査を審査した。

その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、妥当であると結論した。

以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙 ( ) のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙

遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象  
に関する報告書

症例登録番号 203 : 頸椎・椎弓形成術

2011年9月7日

遺伝子治療臨床研究 総括責任者  
消化器・総合外科学（第二外科）  
教授 前原 喜彦

同分担研究者  
消化器・総合外科学（第二外科）  
助教 松本 拓也

同分担研究者  
大学院薬学研究院バイオ医薬創成学  
教授 米満 吉和

（本報告書は、9月7日開催の委員会意見を反映し、8日付で修正された）

【はじめに】

九州大学病院にて実施されている遺伝子治療臨床研究「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究」にて発生した、「重大な事態（重篤な有害事象）」（症例登録番号 203：頸椎・椎弓形成術、手術施行日：2011年 8月 24日）を 2011年 8月 29日に認知し、同 30日に所管官庁へ速報した。

本件につき、被験者の診療経過等を踏まえ、本有害事象に関する考察と研究者の見解等について報告する。

【臨床研究薬投与までの病歴等】

1949年 11月 23日生、男性

主病名：閉塞性動脈硬化症（高位大動脈閉塞：Leriche 症候群）、投与予定肢：左下肢  
（臨床研究登録時 Fontaine III 度、Rutherford II-4 群）

原疾患発症時期：1995年 間歇性跛行を主訴として発症

原疾患治療歴：2002年 3月 22日 末梢血 CD34 陽性幹細胞移植術  
（臨床研究：九州大学病院循環器内科・第二外科）

常用薬(対象疾患)： 1) バファリン (81 mg/day)  
2) ドルナー (60 µg/day)  
3) アンブラーグ (300 mg/day)

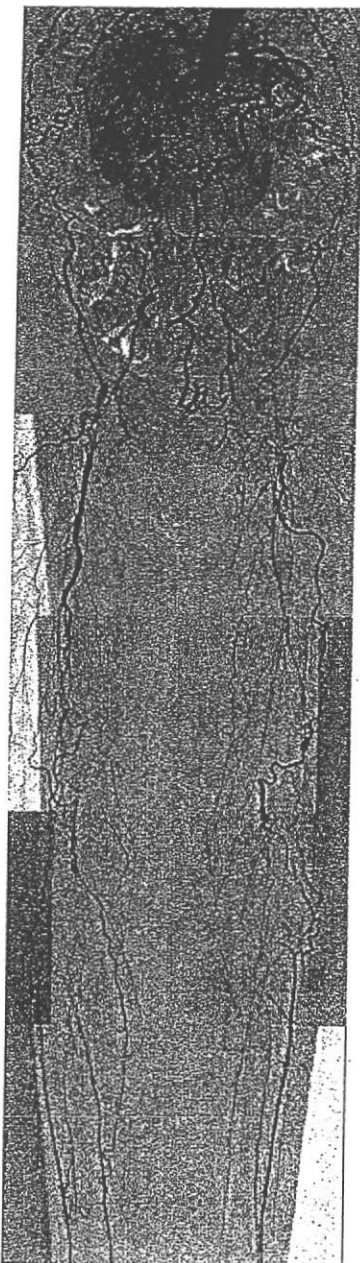
併存疾患： 1) 高脂血症 2) 高血圧症  
3) 慢性腎不全 4) 不眠症  
5) 便秘症 6) 慢性アレルギー性鼻炎  
7) 高尿酸血症 8) 両白内障  
9) 結腸憩室

現病歴：

【症例登録までの経過】

1995年頃 intermittent claudication を主訴とし、両下肢慢性閉塞性動脈硬化症と診断された。血管拡張剤や抗血小板剤等の薬物療法を実施したが改善が見られなかったため、2002年3月22日には当院循環器内科において、両下肢に対して末梢血幹細胞移植術が実施された。治療後に症状は改善し、内服治療にて経過観察していた。しかし、2003年頃より再び徐々に intermittent claudication が増悪し、2007年10月には左下肢に安静時痛を認めるようになった。

血管新生遺伝子治療の適応評価のために、2007年11月26日に文書による第1回同意を取得した。



【スクリーニング検査より投与まで】

1) 対象疾患の病状に関する所見

左下肢に安静時疼痛を訴えていた。血管造影にて、腎動脈下腹部大動脈から両側膝窩動脈まで、両側大腿深動脈・膝上膝窩動脈の一部を除き完全閉塞を認めた。下腿の分枝(前後脛骨動脈・腓骨動脈)は開存していた。足部以下は評価不能であった。以上より、バイパス手術/血管内治療の適応は無いとされた。

### 【現症と対象疾患関連検査】

- ・ 体重 70.0 kg、血圧 136/90 mmHg、脈拍数 68 回/分
- ・ 両側：鼠径部大腿動脈以下触知不能
- ・ 右：安静時疼痛あり（少し痛い：疼痛スケール 2 / 5 段階）
- ・ ABPI：右 0.59、左 0.61
- ・ 足趾収縮期血圧：右 65 mmHg、左 62 mmHg
- ・ 足趾趾尖脈波（母趾 PVR）：右 拍動あり、左 拍動あり
- ・ トレッドミル：最大歩行距離 46 m / 跛行出現距離 35 m
- ・ サーモグラフィ：左右差無し
- ・ 血管造影：腎動脈下腹部大動脈から両側膝窩動脈まで、両側大腿深動脈・膝上膝窩動脈の一部を除き完全閉塞を認めた。下腿の分枝(前後脛骨動脈・腓骨動脈)は開存していた。足部以下は評価不能であった。

### 2) 冠動脈病変

#### 心筋シンチグラム：

1996年1月29日（46歳）（九大二内科）：異常無し

2002年2月14日（52歳）（九大二外科、CD34陽性末梢血幹細胞移植前検査）：異常無し

2007年12月25日（58歳）（九大二外科、遺伝子治療臨床研究前検査）：異常無し

#### 心臓カテーテル検査：

2002年3月13日（52歳）（九大循環器内科、CD34陽性末梢血幹細胞移植前検査）：

有意な冠動脈病変無し

以上、被験者は遺伝子治療を希望し、またスクリーニング検査ならびに前処置により選択基準に適合し除外基準に抵触する事項を認めないことから、遺伝子治療実施可能と判断した。

2008年1月18日先進医療適応評価委員会にて適応症例と判断され、同1月22日臨床研究薬が投与された。

### 【臨床研究薬投与】

臨床研究薬投与：2008年1月22日

投与肢：左下肢 投与箇所：大腿上部 10箇所・下部 10箇所、下腿 10箇所

投与ベクター総力価： $2.11 \times 10^8$  ciu (ステージ 2： $2 \times 10^8$  ciu/60 kg)

### 【その後の経過】

2008年1月22日：臨床研究薬投与。

以後速やかに安静時疼痛は消失した。トレッドミルによる歩行距離も



投与前 (46 m) と比較し、投与6ヶ月後には151 m (対側肢跛行による中止、治療肢は中止時まで跛行無し) まで延長し、Fontaine 分類II度、Rutherford 分類I度3群まで改善が認められた。

2008年7月24日 臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。

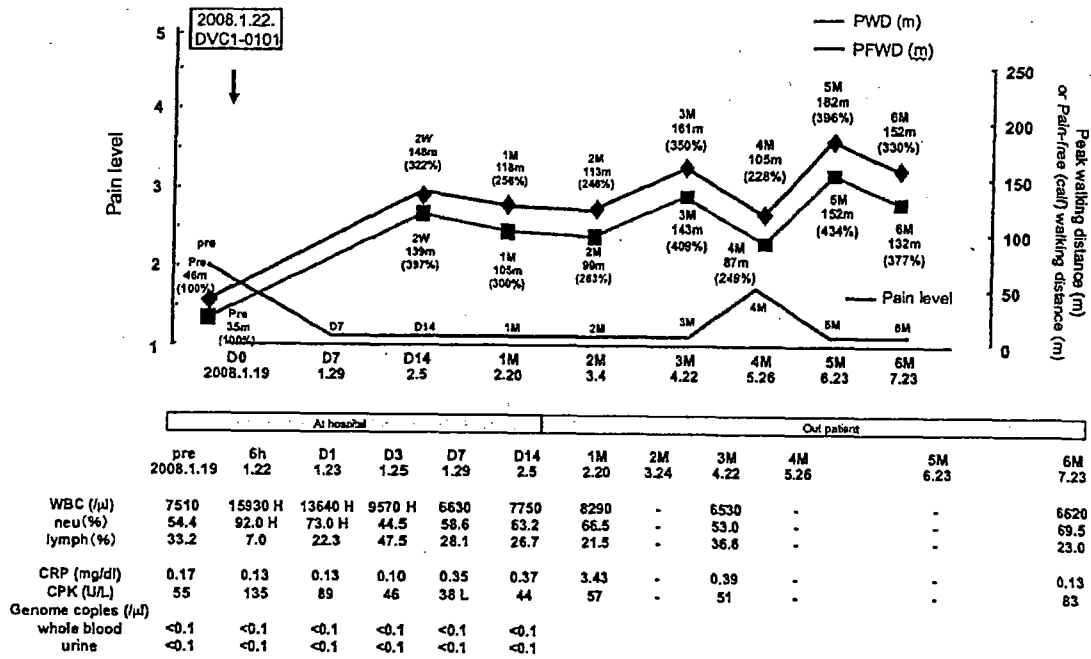
観察期間6カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。

以後、月1回の外来フォロー

### Case No.203: Clinical course (Stage-2)

(Fontaine III, Rutherford II-4)

$2 \times 10^6$  ciu/60 kg =  $2.11 \times 10^6$  ciu/patient



図：症例登録番号203の臨床研究薬投与後6ヶ月の臨床経過

当該重大事態に係わる経過を下記に記す。

2002年10月7日 (臨床研究薬投与約5年3ヶ月前) 九州大学病院 整形外科にて腰部MRI実施。椎間板ヘルニアと診断される。

2009年9月1日 (臨床研究薬投与後約1年8ヶ月) 右上下肢動作緩慢を訴え、九州大学病院 神経内科受診。

2009年10月20日 頭部頸椎MR実施。  
腓骨神経には異常なし。頭部MRIにて頭部両側に多発性脳梗塞巣を認め、頸椎MRIにて右優位に椎間板ヘルニアを認めた。

以後、経過観察とされた。

2011年7月4日 フォローアップのため九州大学病院 二外科受診。腰痛の訴えあり、腰部脊柱管狭窄症疑いのため、被験者近医での診察・加療のため紹介状送付。

2011年7月7日 宮崎江南病院 整形外科受診。腰部脊柱管狭窄症と診断。

2011年7月21日 同放射線科にて頸椎MRI実施。頸椎症性脊髄症疑い。

2011年7月25日 同放射線科にて胸腰椎MRI実施。腰椎椎間板ヘルニア疑い。

2011年8月3日 同整形外科受診。頸髄症と診断。  
この際、受診時に胸痛の訴えがあり、狭心症の疑いとされ、同病院内科を紹介。

2011年8月11日 内科受診にて心エコー実施。狭心症の疑い。

2011年8月18日 胸痛が続くため、内科にて検査入院。心臓カテーテル実施。  
左冠状動脈 seg12に2箇所、seg15に1箇所有意狭窄を認めるも、還流域が狭く血管径も狭い上に腎機能低下(血清Cr 1.8)の増悪が懸念されたため、PCIは実施されなかった。

19日退院。後日、心筋シンチグラフィ実施予定  
(8月30日現在未実施)。

2011年8月22日 頸髄症・腰部脊柱管狭窄症治療のため宮崎江南病院整形外科入院。

2011年8月24日 (臨床研究薬投与後約3年7ヶ月)  
頸椎・椎弓形成術施行

現在、入院にて運動器理学療法実施中

(併用薬: アダラート CR錠, ニューロタン 50mg, ザイロリック 100mg, カルブロック 16mg, カルデナリン 1mg, アモバン 7.5mg, ドルナー 20mg, アンブラーグ 100mg, メバロチ

ン 10 mg)

2011年8月29日（臨床研究薬投与後約3年7ヶ月）

担当臨床研究コーディネーター（CRC）が追跡調査のため被験者本人に電話連絡したところ、宮崎江南病院に入院中であり手術を受けたことを確認。

同日、速やかに分担研究者・松本 拓也 医師より、宮崎江南病院の主治医・松元 征徳 医師へ照会。被験者への処置と病状・経過を聴取し、遺伝子治療臨床研究実施計画書に定義される重大事態に相当することを確認した。

なお現在、遺伝子治療対象疾患に関して、増悪等の所見は認められていない。

### 【考察ならびに研究者の見解】

#### 本症例における重篤な有害事象（椎弓形成術）に至った要因、ならびにについて臨床研究薬の影響について

本症例（症例登録番号 203）は臨床研究薬投与前より陳旧性脳梗塞ならびに腰椎椎間板ヘルニアが存在。臨床研究薬投与後約2年後に、右上肢の同左拙劣と右下肢の背屈困難が出現。頸部椎間板ヘルニア及び頸髄症を指摘。頸髄症・腰部脊柱管狭窄症治療のため宮崎江南病院整形外科へ紹介され、臨床研究薬投与後約3年7ヶ月後に椎弓形成術施行。術後経過は良好であり、現在リハビリを開始している。

本症例の臨床経過として、当初臨床研究薬投与5年以上前より、腰部椎間板ヘルニアによる神経症状が存在し、投与後頸部にも同様の器質性変化を発症。そのため頸部に対して侵襲的治療が実施されたものである。椎間板ヘルニアの好発部位として、本症例に見られるように腰部は最多であり、下部頸部が次に多いことが知られている。さらにこれらが合併する症例も少ない。本症例の経過は、このような椎間板ヘルニアの疾患特性、ならびに自然経過に矛盾しないと考えられる。

また、

- 1) 本臨床研究薬の発現遺伝子産物 (FGF-2) タンパク質を主成分とする薬剤 (フィブラストスプレー) における同疾患の発症頻度の増加も報告されていないこと、
  - 2) 他の手法を用いた血管新生治療臨床試験では同疾患の頻度の上昇は報告されていないこと、
  - 3) 本臨床研究薬を投与された他症例では同様な疾患の発症は見られていないこと、
- から、今回の有害事象と臨床研究薬投与の積極的な因果関係を示唆する所見は乏しく、従って偶発症であるとするのが妥当であると考えられる。

#### 本症例における「狭心症、左冠動脈有意狭窄」に臨床研究薬が影響を与えた可能性について

本症例においては、

- 1) 2002年 (CD34陽性末梢血幹細胞移植) の治療前検査 (九大病院：心臓カテーテル) において有意な冠動脈病変を認めず、
- 2) 2007年 (本臨床研究前スクリーニング) の治療前検査 (九大病院：負荷心筋シンチ) においても明らかな異常が認められず、

3) 2011 年 (本有害事象発症後) に狭心症様胸痛が認められ、心臓カテーテルにて計 3 箇所有意狭窄が初めて認められている。

本症例の原疾患は閉塞性動脈硬化症であり、全身性の動脈硬化が併存することが一般的である。これは 2002 年時点の頭部 CT において、既に多発性脳梗塞が認められていることから、全身性に動脈硬化が存在していたのではないかと推察される。

一方、本症例の経過における冠状動脈硬化症の進展が、自然経過と捉えることが合理的か、あるいは臨床研究薬投与が動脈硬化の進展に影響を及ぼしたのか、という観点からの考察を要する。

血管新生活性を持つ蛋白や遺伝子、細胞を投与する場合、動脈硬化薬に対し進展促進する因子が報告されている。最も重要なものは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) であり (Celletti FL, et al. Nat Med 2001;7:425-429)、一方でこの VEGF は、本臨床研究薬により発現される FGF-2 により p70S6K 系を介して HGF と同時に誘導されることが、私どもの基礎研究より明らかになっている (Onimaru M, et al. Circ Res 2002; 91:923-930、Tsutsumi N, et al. Circ Res 2004;94:1186-1194)。しかしながら、一方で VEGF による動脈硬化進展効果は、既報の動物実験では比較的早く (1~3 週) 見られること (Celletti FL, et al. Nat Med 2001;7:425-429)、本症例の経過中、血中 VEGF だけでなく FGF-2、HGF の有意な増加は確認されていないこと、臨床研究薬の遺伝子発現は長くとも 2 週間ではほぼ消失してしまうことから、この仮説を積極的に支持する所見には乏しいと考えられた。

以上から、今般症例登録番号 203 に発生した「狭心症、左冠動脈有意狭窄」については、臨床研究薬の投与が何らかの影響を与えたとする可能性は低いのではないかと推察される。しかしながら、その影響については、理論的な可能性は否定し得ないことから、本症例を含めて本臨床研究薬の投与を受けた全症例について、動脈硬化の進展の観点から、今後も十分注意して観察を継続することが必要であると考えられる。

以上

別紙 1

平成 23 年 9 月 12 日

九州大学病院長 殿  
九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会 委員長 殿

先進医療適応評価委員会  
委員長 川寄弘詔



記

遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する  
委員会の意見等について

九州大学病院にて実施されている遺伝子治療臨床研究「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、パーリジャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究」（以下本臨床研究、総括責任者：前原喜彦第2外科教授：所管官庁へ終了報告書提出済み）にて発生した、重篤な有害事象（症例登録番号 203- 臨床研究薬投与第5例目、投与後約3年7ヶ月後：頸椎・椎弓形成術、手術施行日：2011年8月24日）について、先進医療適応評価委員会（2011年9月7日）にて慎重に審議致しました。

- その結果、臨床研究薬投与約2年後に発生した頸部椎間板ヘルニア及び頸髄症、さらに約3年7ヶ月後に当該疾患に対し実施された頸椎・椎弓形成術（当該有害事象）については、
- (1) 本症例の経過は、椎間板ヘルニアの疾患特性ならびに自然経過に矛盾しないと考えられること、
  - (2) 本臨床研究薬の発現遺伝子産物（FGF-2）タンパク質を主成分とする薬剤（フィブラストスプレー）における同疾患の発症頻度の増加も報告されていないこと、
  - (3) 他の手法を用いた血管新生治療臨床試験では同疾患の頻度の上昇は報告されていないこと、
  - (4) 本臨床研究薬を投与された他症例では同様な疾患の発症は見られていないこと、

から、当該疾患・有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しく、従って偶発症であろうとする研究者の見解は妥当であると判断致しました。

また今般の被験者の臨床経過において、狭心症の発症と心臓カテーテル検査により、臨床研究薬投与前に指摘されていない冠状動脈の有意狭窄が認められております。実験的に血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の静脈注射による動脈硬化プラーク進展の促進が観察されており、一方で臨床研究薬の遺伝子発現産物である FGF-2 は、間接的に VEGF を誘導することから、動脈硬化の進展に関する臨床研究薬の影響については、注意を要します。

この点については、

- (1) 本症例の原疾患は閉塞性動脈硬化症であり、全身性の動脈硬化が併存することが一般的であること、
- (2) 実験的な VEGF による動脈硬化プラーク進展の促進効果は、比較的短期間（1～3週）かつ静脈内への投与で認められているが、本症例を含め全ての被験者において血中

VEGF だけでなく FGF-2、HGF の有意な増加は確認されていないこと、  
(3) 臨床研究薬の遺伝子発現は長くとも 2 週間でほぼ消失してしまうこと、

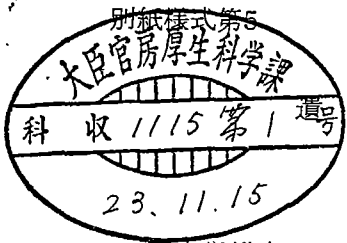
から、臨床研究薬がこのようなメカニズムで冠状動脈硬化を増悪させるとする仮説について、積極的に支持する所見には乏しいとする研究者の考察は妥当なものであると判断致しました。

しかしながら、臨床研究薬が動脈硬化プラークに影響を与えることについての理論的な可能性は必ずしも否定し得ないことから、本症例をのみならず本臨床研究薬の投与を受けた全症例について、動脈硬化の進展の観点から、今後も心血管イベントの発生については十分注意して観察を継続して頂くよう、研究者へ要請致しました。

また今回の重大事態の発生については、本臨床研究の参加者全員へ遺漏無く周知し、将来的に重大事態につながる可能性のある既存疾患については再度治療状況等を確認して頂き、慎重にフォローして頂くよう、研究者へ要請致しました。

以上

正本



伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 23年 11月 9日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 施	所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)
	名称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 (電話番号 059-232-1111) (FAX番号 059-321-5815)
	代表者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・竹田 寛 (職目)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

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
MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	国立大学法人三重大学大学院医学系 研究科遺伝子・免疫細胞治療学講座・ 大学教員・珠玖 洋




## 遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書


(受付番号)

(初回申請年月日)

平成20年6月9日

研究の名称	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成21年7月17日(承認日)から3年間

総括責任者	所属部局の所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)	
	所属機関・部局・職	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・大学教員	
	氏名	珠玖 洋	
実施の場所	所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)	
	名称	三重大学医学部附属病院	
	連絡先	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (電話番号 059-232-1111)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・准教授	レトロウイルスベクター製剤の品質管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者、試験登録患者の診療
	池田 裕明	三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・准教授	レトロウイルスベクター製剤の製造管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者 遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価
	宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科・ がんワクチン講座・講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療
	今井 奈緒子	三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・助教	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療

	<p>片山 直之</p> <p>中瀬 一則</p> <p>榎屋 正浩</p> <p>水野 聡朗</p> <p>齋藤 佳菜子</p> <p>大石 晃嗣</p> <p>田中 匡介</p> <p>白石 泰三</p> <p>佐藤 永一</p> <p>大谷 明夫</p>	<p>三重大学大学院医学系研究科・病態制御医学講座・血液・腫瘍内科学・教授</p> <p>三重大学医学部附属病院・血液内科、腫瘍内科・科長</p> <p>三重大学医学部附属病院・がんセンター・准教授、センター長</p> <p>三重大学大学院医学系研究科・病態制御医学講座・血液・腫瘍内科学・准教授</p> <p>三重大学医学部附属病院・腫瘍内科・講師、副科長</p> <p>三重大学医学部附属病院腫瘍内科・助教</p> <p>三重大学医学部附属病院・輸血部・部長、講師</p> <p>三重大学医学部附属病院・光学医療診療部・助教</p> <p>三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座・腫瘍病理学・教授</p> <p>東京医科大学・人体病理学講座・助教</p> <p>独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター・病理診断科・臨床研究部長</p>	<p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>アフェレーシスの管理</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>病理組織学的診断</p> <p>病理組織学的診断</p> <p>病理組織学的診断</p>
<p>外部協力者</p>	<p>峰野 純一</p>	<p>タカラバイオ株式会社・細胞・遺伝子治療センター・センター長</p>	<p>ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR 検査及びLAM-PCR に関する技術提供</p>
<p>審査委員会の意見</p>	<p>今回の死亡例については、遺伝子治療による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認に努めながら遺伝子治療臨床研究を継続するよう、研究実施者に要望する。</p>		
<p>研究の区分</p>		<p>遺伝子治療臨床研究</p>	<p>遺伝子標識臨床研究</p>
		<p>審査委員会の長の職名</p> <p>三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長</p> <p>三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座・検査医学分野・教授</p>	<p>氏名</p> <p>登 勉 </p>

研 究 の 概 要	<p>本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌患者を対象として、腫瘍抗原 MAGE-A4 を HLA-A2402 存在下で特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) <math>\alpha</math> 鎖及び <math>\beta</math> 鎖の遺伝子をレトロウイルスベクターにより遺伝子導入した自己リンパ球 (TCR 遺伝子導入リンパ球) 輸注について、その安全性、体内動態及び臨床効果を以下のエンドポイントにより評価することを目的とする。</p> <p>①主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本遺伝子治療の安全性 [有害事象、臨床検査、増殖性レトロウイルス (RCR)、linear amplification mediated-PCR (LAM-PCR)]</li> </ul> <p>②副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・TCR 遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤</li> <li>・腫瘍特異的免疫反応</li> <li>・腫瘍縮小効果</li> </ul>
対 象 疾 患	標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	平成 23 年 10 月 28 日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	<p>内容 被験者死亡</p> <p>原因 食道癌増悪に伴う食道気管支ろうによる肺炎</p> <p>経過</p> <p>1. 遺伝子治療実施までの経過</p> <p>57 歳(死亡時)男性。平成 22 年 5 月食道癌発症、臨床病期Ⅳの進行期、病理診断は扁平上皮癌であった。初期治療は放射線及び化学療法（シスプラチン、5FU）を施行した。平成 22 年 7 月には一旦病変は縮小したが、同年 9 月に食道原発巣が増悪し、通過障害が出現した。再び化学療法（シスプラチン、5FU）を行い、平成 22 年 12 月まで計 3 コース実施した。病変が残存するため、予後不良の再発食道癌と判断し、平成 23 年 1 月 17 日に三重大学医学部附属病院内の遺伝子治療臨床研究審査委員会での適格判定を経て、本遺伝子治療臨床研究に登録された。1 月 18 日に成分採血を実施、遺伝子導入細胞の調製を行った。その後、化学療法（シスプラチン、5FU）2 コース実施したが、腫瘍が縮小しなかった。遺伝子治療実施に問題ないと判断し、平成 23 年 4 月 12 日遺伝子導入細胞輸注を実施した。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過</p> <p>遺伝子治療実施後は関連する有害事象は観察されず、平成 23 年 5 月 19 日には安全性評価を行った。5 月 27 日肺炎を発症、精査の結果、食道癌増悪により食道気管支ろうが形成され、それによる肺炎合併と診断した。肺炎は抗菌療法で一旦改善、再び化学療法（シスプラチン、5FU）を行うも効果が乏しく、また肺炎も再燃を繰り返すようになった。</p> <p>一時退院となり、自宅にて療養をしていたが、感染は再燃を繰り返し、7 月 26 日に再入院し、抗菌療法が行なわれた。また、食道気管支ろうに対しては食道ステントを挿入して、やや症状の改善を得た。本人の希望もあり一時退院したが、栄養状態も徐々に悪化し、全身衰弱が進み、平成 23 年 10 月 10 日再び入院、肺炎再燃にて、抗菌療法など行うも、全身状態悪化し、平成 23 年 10 月 28 日死亡した。剖検は行われなかった。</p>

	<p>3. 遺伝子治療との関連</p> <p>遺伝子治療実施後、6 か月後の食道癌増悪に伴う食道気管支ろうに起因する肺炎による死亡である。遺伝子治療臨床研究期間の治療関連有害事象は観察されなかった。また、増殖性ウイルスは観察されなかった。以上より、遺伝子治療との関連はないものとする。</p>
その後の対応状況	<p>本遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>平成 23 年 11 月現在、本例含め 3 例の食道癌に対して遺伝子治療を実施した。遺伝子治療臨床研究期間の重篤な治療関連有害事象は観察されず、増殖性ウイルスも観察されていない。今後 6 例の実施を予定しているが、慎重に安全性を評価しながら実施する。</p>

## (注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は黒・インクを用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙 ( ) のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 23 年 4 月 26 日

修正報告日:平成 23 年 12 月 6 日

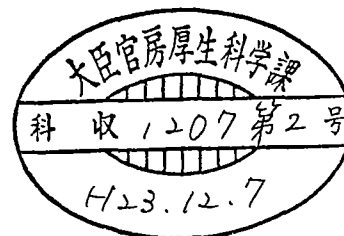
厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 設	所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	名称	独立行政法人 国立がん研究センター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3542-2511
	代表者 役職名・氏名	独立行政法人 国立がん研究センター 理事長 嘉山 孝正 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

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
ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 "Add-back" 療法	独立行政法人 国立がん研究センター 中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長 平家 勇司




## 遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)


(初回申請年月日)

平成20年6月9日

研究の名称	ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法
研究実施期間	平成21年5月11日(承認日)から平成24年5月10日まで

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	所属機関・部局・職	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長	
	氏名	平家 勇司	
実施の場所	所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	名称	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院	
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	吉田 輝彦	独立行政法人 国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	青木 一教	独立行政法人 国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	飛内 賢正	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 科長・副院長	臨床効果の評価
	森 慎一郎	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長	投与患者の診療
金 成元	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療	

福田 隆浩	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長	投与患者の診療
田野崎 隆二	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長	投与患者の診療
峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター センター長	遺伝子導入用レトロウイルスベクター SFCMM-3 に関する基礎的助言及び遺伝子 導入 Tリンパ球調製技術の提供と助言

審査委員会の意見	<p>遺伝子治療臨床研究「ハプロタイプ一致ドナー由来 T細胞除去 造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球“Add-back”療法」における重大な事態等報告に対する委員会意見：</p> <p>今回の事例は、T 細胞除去による免疫能回復の遅れに伴う感染症による死亡であると考えられ、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入自体と直接的な因果関係があるとは考えにくい。</p> <p>T 細胞除去による免疫能回復の遅れについては対応を検討し、研究的治療であることを十分に考慮して慎重に実施すべきであるが、研究実施の妥当性については、1 例目の成功例や海外での類似研究の成果を踏まえて、継続して問題ないと判断した。</p> <p>ただし、今回の事例や他の類似研究における新たな知見を加味し、リンパ球輸注のスケジュールや細胞数、感染のモニタリング等の見直しを検討する必要がある。又、当初の研究計画立案から 5 年ほど経過していることも鑑み、研究実施計画書及び説明同意文書の内容について、現状に合った記載がなされているか、本件のような事例が起り得ることについて被験者が十分理解できる説明文書となっているか、再検討し修正すること。</p>	
	審査委員会の長の職名	氏名
	独立行政法人 国立がん研究センター研究所 ウイルス発がん研究分野 研究分野長	清野 透 
研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>被験者及びドナーから同意取得後、ドナーからアフエレーシスにより末梢血単核球 (PBMC) 及び血漿を採取し、以下のとおり HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球を調製する。インターロイキン 2 (IL-2) 及びドナー血漿を含む培地中で、抗 CD3 抗体によりドナーPBMC に含まれる Tリンパ球を活性化する。レトロウイルスベクターSFCMM-3 を用いて、HSV-TK 遺伝子及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体 (ΔLNGFR) 遺伝子を活性化 Tリンパ球に導入する。この細胞を培養後、マウス抗 LNGFR 抗体、ヒツジ抗マウス IgG 抗体結合磁気ビーズ及び磁気細胞分離装置を用いて LNGFR 陽性細胞を分離する。さらに培養して磁気ビーズを除去し、拡大培養の後に細胞を洗浄、回収して凍結保存する。また、</p>	

	<p>こうして得られた遺伝子導入Tリンパ球の品質試験を行う。</p> <p>ドナーから PBMC 及び血漿を採取した後、ドナーに顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を投与して造血幹細胞を末梢血中に動員し、1~3 回のアフエレーシスにより採取する。採取した細胞から CD34 陽性細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を分離し、凍結保存する。</p> <p>遺伝子導入Tリンパ球が品質試験に合格し、add-back に必要な細胞数が確保できており、また、分離後の CD34 陽性細胞が造血幹細胞移植に必要な数を満たしていることを確認した後、被験者に対して骨髄破壊的前処置を施し、造血幹細胞移植を実施する。自発的な免疫系再構築の開始が確認されず、かつ治療を必要とする GVHD が発症していない場合、造血幹細胞移植後 21~49 日に初回の add-back (<math>1 \times 10^6</math> 個/kg) を行う。免疫系再構築が確認されず、かつ治療を要する GVHD が発症していない場合は、初回 add-back 後 30 日及び 60 日に 2 回目及び 3 回目の add-back (いずれも <math>1 \times 10^7</math> 個/kg) を行う。初回 add-back 後に重篤な GVHD が発症した場合、GCV 投与により沈静化を図る。</p>
対象疾患	ヒト白血球抗原(HLA)一致又は 1 抗原不一致(血清型)の、適切なドナーのいない、早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者
重大事態等の発生時期	平成 23 年 3 月 25 日
重大事態等の内容及びその原因	死亡 ウイルス感染症(EB ウイルス、CMV ウイルス等による、肺炎並びに腸炎) 詳細「TK-R-02 経過要旨」参照
その後の対応状況	リンパ球除去を伴うハプロ移植においては、移植後早期の感染症の危険性が増すことを説明文書に記載すると共に、その対策として、頻回のウイルス DNA 検査や感染症に対する適切な治療薬の予防投与を行えるよう、臨床研究実施計画書の改定を協議中である。

## (注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は黒・インクを用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙( )のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。



## TK-R-02経過要旨

AML M2 45, X, -Y, t(8;21) (q22;q22) 20/20

### 【現病歴】

2009/8 急性骨髄性白血病 (M2) 45, X, -Y, t(8;21) (q22;q22) 20/20と診断された。

IDA +AraC 3+7 1コースを施行し、血液学的寛解、細胞遺伝学的非寛解を確認した。

HD AraC を計3コースを施行し、1コース目で細胞遺伝学的寛解を確認し、以降外来で経過観察されていた。

2010/7/23 再発を確認した。

8/2 DNR +AraC 3+7 1コースを施行した。

9/21 HD AraC 1コースを施行し、細胞遺伝学的寛解と分子学的非寛解を確認した。

12/1 AraC+ACR 1コース施行した。

2011/1/5 長男からのハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back療法目的で入院した。

### 【既往歴】

2008/3 外傷性脳挫傷

薬剤アレルギー、輸血アレルギーは認めない。

### 【入院後の経過】

移植前骨髄検査では細胞遺伝学的に非寛解であった。1/11 上記臨床試験に本登録 登録番号 TK-R-02。1/13より前処置を開始し1/21にCD34陽性細胞移植を実施した。生着までFN以外にGrade3以上の有害事象は認めなかった。好中球生着はday11で、day20に骨髄穿刺を施行し分子学的寛解を確認した。day18にプロトコールで定義される免疫再構築 (CD3+細胞数 $>100/\mu\text{l}$ ) は確認されず、day25に第1回目のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back療法 ( $1 \times 10^6/\text{kg}$ ) を実施した。感染症に関してはFNを認めたが起炎菌が同定された細菌感染症は認めず、真菌マーカーの上昇や真菌感染を疑う所見は認めなかった。day17よりCMV抗原血症持続しホスカルネットにて治療を継続した。day38より咽頭痛が出現し、 $37^\circ\text{C}$ 後半の発熱を認め、day39に頸胸部CTで両側頸下、頸部リンパ節腫大 (1.5cm大) を認めた。同日に提出したEBV DNA PCRで3800の上昇を認めた。メロペネムとバンコマイシンで対応し微熱で経過していた。day45にMRIで右扁桃の腫大あり、病巣と考えた。day46に同部位より生検を施行し、EBV-infected T-cell proliferationと診断(B-PTLDではなく、EBV初感染に類似)。day49頃から嘔気、嘔吐症状を認め始め増悪した。day53より $38^\circ\text{C}$ 台の発熱と酸素化の低下、泥状便、胸腹水が貯留。day56に上部消化管内視鏡検査を実施し、胃、十二指腸粘膜に紅色、浮腫状変化を認め、同部位の生検よりEBVとCMVによる胃炎が確認され、GVHDを示唆する所見は認められなかった。day54、day60のEBV DNA PCRは130,000、300,000と上昇が持続していた。day60の免疫再構築 (CD3+細胞数 $>100/\mu\text{l}$ ) は確認されず、一連の臨床症状はEBVやCMVによるウイルス感染が原因と考えられた。移植科スタッフミーティングで検討した結果、2回目のドナーリンパ球Add-backを実施し免疫再構築を促すことでウイルス感染を沈静化することに期待した。day61に本人および家族の同意を得た後、2回目のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back療法 ( $1 \times 10^7/\text{kg}$ ) を実施した。その後もウイルス感染による全身炎症反応症候群と考えられる病態が持続した。胸水貯留、肺水腫による呼吸不全、低酸素血症による肝腎機能障害の進行を認めた。人工換気が必要な状況となり病状説明を行ったが、人工換気は希望されなかった。呼吸不全のためday63 (第1回目のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back後38日目、第2回目のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back後2日目) に死亡確認した。

### 原病

移植前 2011/1/6 血液学的寛解、AML1-ETO FISH 5.0%、AML1-MTG8 mRNA 2300コピー/ $\mu\text{gRNA}$

移植前髄液検査 1/7 芽球の浸潤は認めない。

day20 血液学的寛解、細胞遺伝学的寛解、分子学的寛解

day54 (第1回add-back後29日目) 血液学的寛解、細胞遺伝学的寛解、分子学的寛解

・移植情報

移植日 2011/1/21

前処置 Mel 70mg/m<sup>2</sup> day-7~-8 Flu 40mg/m<sup>2</sup> day -7~-3 thymogloblin 1.5mg/kg day-6~-2 TBI  
2Gy day-1

ドナー 長男 当院ID 5322146 CD34陽性細胞数 5.76X10<sup>6</sup> (患者体重あたり)

HLA

本人

血清 A 26/31 B 55/56 C 1/4 DR 9/14

アリル A 2603/3101 B 5502/5601 C 0102/0401 DR 0901/1405

長男

血清 A 33/31 B 44/56 C 14/4 DR 13/14

アリルA 3303/3101 B 4403/5601 C 1403/0401 DR 1302/1405

血液型 A(+)→O(+)のmajor mismatch

治療関連毒性 G3以上有害事象は認めない。

好中球生着 day11 血小板生着 day3

・Chimerism

day20 Granulocyte 100% donor type PBMC 100% donor type

day54 CD3+ 100% donor type CD3- 100% donor type Granulocyte 100% donor type PBMC 100% donor type

・免疫再構築

day18 CD3 0%

day32 add-back7

lymphocyte subset CD3 0.4% lymphocyte 350 CD3 lymphocyte 1.4/μl

day39 add-back14

lymphocyte subset CD3 3.6% lymphocyte 1400 CD3 lymphocyte 50.4/μl

day45 add-back20

lymphocyte subset CD3 5.3% lymphocyte 1140 CD3 lymphocyte 60.4/μl

day53 add-back28

lymphocyte subset CD3 2.5% lymphocyte 1950 CD3 lymphocyte 48.7/μl

day60 add-back35

lymphocyte subset CD3 2.6% lymphocyte 1720 CD3 lymphocyte 44.7/μl

・GVHD

明らかな免疫反応と考えられる所見なし。

皮膚所見認めない、胃と扁桃から生検を施行したがGVHD示唆する所見なし。

・感染症

ウイルス感染症

CMV

day46扁桃生検でCMV感染症 day56 上部消化管内視鏡で紅色浮腫認め同部位よりCMV感染症を指摘された。

CMV (C7HRP/50000) day17 : 3 day24 : 30 day31 : 272 day38 : 31 day45 : 10 day52 : 31 day60 : 5

day26~ACV⇒FCV 90mg/kg day33~ FCV 90mg/kgX2 day47~ FCV 60mg/kgX1 day56~ FCV 60mg/kgX2

EBV

day46扁桃生検でEBV感染症 day56 上部消化管内視鏡で紅色浮腫認め同部位よりEBV感染症を指摘されたがEBVによるB-PTLDは否定された。

EBV DNA PCRの推移

day39 : 3800 day46 : 2500 day54 : 130000 day60 : 300000

その他除外したウイルス ADV VZV PCRは陰性

細菌感染症 起炎菌が確認された細菌感染は認めない。

真菌感染症 真菌マーカーの上昇や真菌感染を疑う画像所見は認めない。

#### 主任研究者の意見

##### 患者選択適格性に関して

8:21転座を有するAMLは予後良好の白血病と認識されているが、再発後の予後はinv 16を有するAMLと比較して不良である(添付資料参照)。本症例は、初診時にWBC高値(WBC index 高値)で異形成を伴っており、また初回Induction後にFISHで16%残存などの予後不良因子を有していた。CR2となった段階で、再発のリスクを低下させるために同種移植の適応はあると判断した(プロトコール適格基準を満たしている)。また実際に移植を行う前の骨髄検査では、一旦消失していたAML1-MTG8定量PCRが2300コピーと上昇し、Molecular Relapse 2の状態となっていた(FISHでも5%とAML1-MTG8陽性細胞が有意に増加)。

##### ハプロ移植を選択した経緯

2010年8月16日の移植カンファで適応について検討し、骨髄バンクへ登録した。予備調査では、HLA 6/6一致候補が1人、血清DR一座不一致候補が5人見つかったものの、添付資料のように2010年10月の段階で全てドナー理由によりコーディネート中止となった。臍帯血移植に関しては、臍帯血バンクネットワークが公開している50歳代AMLに対する臍帯血移植の成績はEFSで30%台であり、OSも40%前後と考えられたため、プロトコールの適格基準を満たしていた。また細胞数が多いユニットは少なく、臍帯血ミニ移植を国内で最も多く行っている虎の門病院でのセカンドオピニオンを行った結果も含めて、患者・家族とも当院でのハプロ移植を希望された。また仮登録時に抗HLA抗体陽性であることが判明し、唯一 $2 \times 10^7$  /kg以上のユニットが有するA24に対する抗体価がIFI 5000以上と極めて高かったため、臍帯血移植では生着不全のリスクが極めて高かったと予想する。2010年11月22日に福田・平家の2名により2回目のプロトコールICを行い、本プロトコールへの登録を希望された。

##### CD34選択移植で用いた細胞製剤の品質及びCD34陽性細胞移植に関して

本症例で用いたCD34陽性細胞の採取、調整、保存、解凍、輸注において、問題はみとめられない(添付資料参照)。

##### HSV-TK遺伝子導入リンパ球製剤の品質及びAdd-backに関して

本症例で用いたHSV-TK遺伝子導入細胞の採取、製造、保存、解凍、輸注において、問題は認められない。資料を添付する。

##### 本症例に対する主任研究者の意見

本症例は、同種造血幹細胞移植、特にCD34陽性細胞選択移植において一定の確率で発生する重症ウイルス感染症による死亡と判断している。一般的に、同種造血幹細胞移植においては、移植関連毒性による治療関連死亡が2-3割以上と多く、その主たる原因は、移植片対宿主病(GVHD)、感染症、臓器障害である。臍帯血やハプロ血縁ドナーからの移植では、特に免疫回復遅延に伴うウイルスなどの感染症が死因となることが多い。

本臨床研究に参加している患者は、同種移植の適応でありながら適切血縁および非血縁

骨髄・臍帯血ドナーが見つからないために、ハプロ移植の臨床研究に参加された方である。ハプロ移植は、移植片に含まれるCD3陽性Tリンパ球に由来する強度のGVHD発症の危険性が高いため、欧米においては、移植片中のリンパ球を除去した移植が適格なドナーが見つからない際の代替ドナーの第一選択として行われている。Tリンパ球を除去した移植（CD34陽性細胞移植など）では、特にリンパ球の回復が遅く、それに伴い重症のウイルス感染症の発症確率が高くなる。この点は、患者説明文書にも記載している。

尚、参考資料として、我々が行っている臨床研究と同様の治験（TK007並びにTK008）を先行して進めている、イタリア・モルメド社の治験の報告論文から抜粋した治療成績の一覧を参考資料として添付する。この資料より、当該症例のような移植後感染症の発症は、ハプロ移植（同種造血幹細胞移植）においては、一定の確率で生ずるものである。

### 考えられる改善点

#### 1) 遺伝子導入Tリンパ球Addbackスケジュールを優先させる。

本症例は、移植後に発生した有害事象がウイルス感染症によるものか、GVHDによるものかの判断の決め手を欠き、最後まで治療法の選択に迷いが生じていた。病理組織学的検査結果を確認した後に、2回目のAddbackを行ったため、細胞性免疫不全状態におけるウイルス感染が死因となった。今後、GVHD発症が疑われる場合も、CD3陽性細胞 $<100/\mu\text{L}$ という基準を満たさない場合には、スケジュール通りAddbackを行い、もし治療を要するGVHDを発症・増悪した場合は、GCV治療を行うこととする。

#### 2) ウイルスPCRモニタリングを週に1回定期的に行う。

プロトコール上は、CMV抗原血症以外のウイルスモニタリングは必須検査として規定されておらず、疑う症状を認めた場合に検査を行っていた。EBV、CMV以外にも、ADV、HHV6、VZV、HSVなどの週1回のモニタリングを行うことにより、ウイルス感染症の発症を早期に診断し、治療を開始することが可能となる。EBVコピー数が増加した場合、海外ではEBV-PTLDの所見がなくてもPre-emptiveにRituximab投与が行われている。本症例でも、EBVコピー数の増加と共にリンパ節腫脹や扁桃病変を認めたが、扁桃生検の結果、B-PTLDではなくEBV初感染で見られるような組織像であったため、移植チーム内で検討した結果、Rituximab投与は行わなかった。今後は、組織検査の結果に関わらず、Pre-emptiveなRituximab投与を検討する。

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 23 年 4 月 27 日

修正報告日:平成 23 年 12 月 6 日

厚生労働大臣 殿

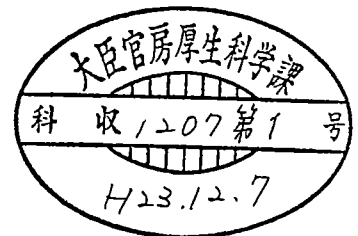
実 施 設	所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	名 称	国立がん研究センター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3542-2511
	代 表 者 役職名・氏名	国立がん研究センター 理事長 嘉山 孝正



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を変更したことを報告します。

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
ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 "Add-back" 療法	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長 平家 勇司



## 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書


(受付番号)	(初回申請年月日) 平成 20 年 6 月 9 日
--------	------------------------------

研究の名称	ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 "Add-back" 療法
研究実施期間	承認日 から 3 年間 (H21.5.11)

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目 1 番 1 号	
	所属機関・部局・職	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長	
	氏名	平家 勇司	

実施の場所	所在地	(郵便番号)104-0045 東京都中央区築地五丁目 1 番 1 号	
	名称	国立がん研究センター中央病院	
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511	

総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	吉田 輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	青木 一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野 研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 科長・副院長	臨床効果の評価
	森 慎一郎	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長	投与患者の診療
	金 成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員	投与患者の診療
	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長	投与患者の診療

	<p>田野崎 隆二</p> <p>峰野 純一</p>	<p>国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長</p> <p>タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター センター長</p>	<p>投与患者の診療</p> <p>遺伝子導入用レトロウイルスベクター SFCMM-3 に関する基礎的助言及び遺伝子 導入 Tリンパ球調製技術の提供と助言</p>
<p>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</p>	<p>今回の変更報告は、対象疾患の追加によるものだが、対象疾患に対する治療法については近年の治療実績の蓄積により有効性が示されており、対象疾患患者の利益確保のための追加であることを確認した。</p> <p>その他、論文発表等による記載の整備等に関する変更についても、いずれも適切であることを確認した。</p> <p>以上のことから、委員会審査により、今回の変更報告を適当と認めることで差し支えないと判断した。</p> <p>独立行政法人国立がん研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 </p> <p>独立行政法人国立がん研究センター研究所 ウイルス発がん研究分野長 清野透</p>		
<p>研究の区分</p>	<p>遺伝子治療臨床研究 <span style="float: right;">遺伝子標識臨床研究</span></p>		
<p>研究の目的</p>	<p>高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) ハプロタイプ一致ドナー由来 T細胞除去造血幹細胞の移植を施行した後、レトロウイルスベクター-SFCMM-3 を用いて単純ヘルペスウイルス 1 型-チミジンキナーゼ (herpes simplex virus 1-thymidine kinase: HSV-TK) 遺伝子を導入した同一ドナー由来の Tリンパ球を追加輸注 (Add-back) する治療法の全体としての安全性及び有効性について検討する。</p> <p>&lt;主要エンドポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「ハプロタイプ一致ドナー由来 T細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球「Add-back」療法」の安全性</li> <li>・ HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 後の免疫系再構築並びに GVHD 発症頻度及び制御能</li> </ul> <p>&lt;副次的エンドポイント&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「ハプロタイプ一致ドナー由来 T細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球「Add-back」療法」における感染症頻度、無病生存率、及び全般生存率</li> </ul>		
<p>対象疾患</p>	<p>ヒト白血球抗原 (HLA) 一致又は 1 抗原不一致 (血清型) の適切なドナーのいない、早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者</p>		
<p>変更時期</p>	<p>平成 22 年 12 月 14 日</p>		
<p>変更内容</p>	<p>実施計画書における事項</p>	<p>変更前</p>	<p>変更後</p>
	<p>別紙のとおり</p>		
<p>変更理由</p>	<p>別紙のとおり</p>		
<p>今後の研究計画</p>	<p>変更後の遺伝子治療臨床研究実施計画書に基づき臨床研究を実施する。</p>		
<p>これまでの研究結果及び 研究結果の公表状況</p>	<p>これまでに 2 例が登録、1 例は平成 22 年 9 月に移植ならびに Add-back 療法を行い、現在フォローアップ中である。次の 1 例は平成 23 年 1 月に移植を行う予定である。</p>		

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この申請書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は黒・インクを用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙( )のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 備考欄には、「第4その他」に掲げる各種指針への適合状況等、特記すべき事項について記載すること。
6. 大学等にあつては、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。



新旧対照表  
(第5.0版実施計画書からの変更事項表)

変更内容	頁・箇所 (行数は頁上から数え、空行、図、表はカウントしない) 上段：第5.0版 下段：第6.0版	変更前 (第5.0版)	変更後 (第6.0版)	変更理由
1	当実施計画書全体において該当全てに対し			
(1)		国立がんセンター	国立がん研究センター	組織名の変更
(2)		総長	理事長	職名の変更
2	表紙			
	P1、下2～1行 P1、下2～1行	作成年月日：平成21年9月17日 版番号：5.0	作成年月日：平成22年12月14日 版番号：6.0	改定のため
3	II.1 総括責任者の氏名			
	P7、5,6行 P7、5行	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長	組織名の変更
4	II.2 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割			
	P7、表1 P7、表1	別紙3	別紙3	人事異動 組織名・職名及び研究者の変更
5	III実施施設の名称及びその所在地			
	P8、2行 P8、2行		独立行政法人	組織名の変更

6	V. 1. 2 当該遺伝子治療臨床研究の概要【T細胞除去ミスマッチ移植】															
	P36、下6-7行 P36、下6-7行	前処置は、モルメド社の治験（TK007）におけるチオテパ製剤をメルファラン製剤に変更して実施する計画である（図9）。	前処置は、モルメド社の治験（TK007）におけるチオテパ製剤をメルファラン製剤に変更したもの（図9）を推奨するが、疾患及び患者の状態を考慮して変更できるものとする。	前処置を総括責任者および担当医の判断で変更可としたことにあわせた記載												
7	V. 1. 2 当該遺伝子治療臨床研究の概要【HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 及びフォローアップ】															
	P38、表12 P38、表12	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価事項</th> <th>モニタリング実施項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td>臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析、腫瘍関連症状</td> </tr> </tbody> </table>	評価事項	モニタリング実施項目	(省略)	(省略)	原疾患に関する検査・観察	臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析、腫瘍関連症状	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価事項</th> <th>モニタリング実施項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(省略)</td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>原疾患に関する検査・観察</td> <td> <p>リンパ腫以外の場合 臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析</p> <p>リンパ腫の場合 全身造影 CT（造影剤使用が困難な場合は単純 CT） PET-CT（移植前に FDG の取り込みが確認されている症例） 内視鏡検査、髄液検査、骨髄検査、MRI 検査、超音波検査、単純 X 線検査（移植前の経過により、必要な症例において該当のもの） 以上の検査は最終 add-back 後 3ヶ月、6ヶ月の時点で実施する 細胞遺伝子学的検査、分子生物学的検査（キメラ遺伝子 mRNA の定量） *キメリズム解析 *腫瘍細胞がキメラ遺伝子を有することが確認されている場合</p> </td> </tr> </tbody> </table>	評価事項	モニタリング実施項目	(省略)	(省略)	原疾患に関する検査・観察	<p>リンパ腫以外の場合 臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析</p> <p>リンパ腫の場合 全身造影 CT（造影剤使用が困難な場合は単純 CT） PET-CT（移植前に FDG の取り込みが確認されている症例） 内視鏡検査、髄液検査、骨髄検査、MRI 検査、超音波検査、単純 X 線検査（移植前の経過により、必要な症例において該当のもの） 以上の検査は最終 add-back 後 3ヶ月、6ヶ月の時点で実施する 細胞遺伝子学的検査、分子生物学的検査（キメラ遺伝子 mRNA の定量） *キメリズム解析 *腫瘍細胞がキメラ遺伝子を有することが確認されている場合</p>	選択基準の変更によりリンパ腫も登録可能としたため、必要な検査項目を整備
評価事項	モニタリング実施項目															
(省略)	(省略)															
原疾患に関する検査・観察	臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析、腫瘍関連症状															
評価事項	モニタリング実施項目															
(省略)	(省略)															
原疾患に関する検査・観察	<p>リンパ腫以外の場合 臨床検査、骨髄像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析</p> <p>リンパ腫の場合 全身造影 CT（造影剤使用が困難な場合は単純 CT） PET-CT（移植前に FDG の取り込みが確認されている症例） 内視鏡検査、髄液検査、骨髄検査、MRI 検査、超音波検査、単純 X 線検査（移植前の経過により、必要な症例において該当のもの） 以上の検査は最終 add-back 後 3ヶ月、6ヶ月の時点で実施する 細胞遺伝子学的検査、分子生物学的検査（キメラ遺伝子 mRNA の定量） *キメリズム解析 *腫瘍細胞がキメラ遺伝子を有することが確認されている場合</p>															
8	VIII. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由															
(1)	P77、23行 P77、23-24行	国立がんセンター	国立がんセンター（現独立行政法人国立がん研究センター）	組織名の変更												
(2)	P77、28-29行 P77、29行	臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室	血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	組織名の変更												

(2)	P77、32～ P78、1行 P78、1行	高上洋一、飛内賢正、森慎一郎、金成元、福田隆浩、 田野崎隆二は、	飛内賢正、森慎一郎、金成元、福田隆浩、 田野崎隆二は、	研究者の変更
9	IX. 1. 2 本臨床研究の実施手順			
(1)	P80、25-28行 P80、25-27行	総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、被験者が本登録となったことを確認した後、 <u>Fludarabine 製剤、Melphalan 製剤、Thymoglobulin 製剤、及び放射線全身照射（total body irradiation;TBI）を用いた骨髄破壊的前処置を移植前処置として施行し、移植前処置の安全性及び原疾患の状態を確認する。</u>	総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、被験者が本登録となったことを確認した後、 <u>骨髄破壊的前処置を移植前処置として施行し、移植前処置の安全性及び原疾患の状態を確認する。</u>	前処置を総括責任者および担当医の判断で変更可としたことにあわせた記載
(2)	— P81、13-20行		以下に該当する場合、それ以降の add-back は実施しない。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>重篤な GVHD が発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時</u></li> <li>● <u>有害事象発生のため、add-back の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合</u></li> <li>● <u>症状が悪化し、add-back の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合</u></li> <li>● <u>その他、add-back の実施が適当でないと総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合</u></li> </ul>	記載追加 (Add-back を行わない場合を明確に記載)
10	IX. 2. 1. 1 選択基準			
	P84、6-7行 P84、6-7行	末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン（日本造血細胞移植学会・日本輸血学会、2003年4月21日：改訂第3版）をもとに設定した。	末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン（日本造血細胞移植学会、日本輸血・細胞治療学会、2010年6月30日：改訂第4版）をもとに設定した。	日本造血細胞移植学会・日本輸血学会ガイドライン版更新の為
11	IX. 2. 2. 1. 1 仮登録時選択基準			
(1)	P85、31～ P86、1行 P85、31-33行	血縁ドナーの存在の確認及び骨髄バンクの検索サービス〔 <u>海外骨髄バンク（全米、台湾、韓国、中国）を含む</u> 〕を用いての非血縁ドナーの存在の確認を行い、さらに日本さい帯血バンクネットワークの検索システムを用いての移植可能な臍帯血の存在を確認するものとする。	血縁ドナーの存在の確認及び骨髄バンクのコーディネートにより提供可能な HLA 適合非血縁ドナーの存在の確認を行い、さらに日本さい帯血バンクネットワークの検索システムを用いての移植可能な臍帯血ユニットの存在を確認するものとする。	記載整備
(2)	P86、6-10行 P86、6-12行	<u>高リスク急性骨髄性白血病の初回寛解期。</u> 高リスクとは、1回の寛解導入療法にて完全寛解が得られなかつ	・急性骨髄性白血病； <u>第二以上の寛解期又は高リスクの初回寛解期。</u> 高リスクと	「高リスク」の定義を明確にす

		<p>た、初発時白血球数が 20,000/<math>\mu</math>l 以上、二次性白血病、M0、M6、M7、又は予後不良染色体異常〔複雑な異常、-7, -5, abn (3q), del (5q)] を有する、のうちいずれかの条件を満たす例とする。</p> <p>・急性骨髄性白血病(二次性含む)の第二以上の寛解期。</p>	<p>は、1回の寛解導入療法にて完全寛解が得られなかった、初発時白血球数が 20,000/<math>\mu</math>l 以上、3系統の異形成を伴う、二次性白血病、M0、M6、M7、又は予後不良染色体異常〔複雑な異常、-7, -5, abn (3q), del (5q)] を有する、のうちいずれかの条件を満たす例とする。但し、最終化学療法から 28 日以上が経過し、骨髄中の芽球が 5%以下にコントロールできていれば、血球数が回復していなくても寛解期に含める。</p>	<p>るとともに、臨床の実態に即した記載に変更</p>
(3)	P86、11-14行 P86、13-16行	<p>骨髄異形成症候群のうち、IPSS (International Prognosis Scoring System) Intermediate-2 以上の予後不良群。</p> <p>・骨髄異形成症候群であり、週 10 単位以上の血小板輸血、もしくは 2 週に 2 単位以上の赤血球輸血を要する輸血依存例。</p>	<p>・骨髄異形成症候群： IPSS (International Prognosis Scoring System) for MDS において Intermediate-2 以上の予後不良群、あるいは週 10 単位以上の血小板輸血、もしくは 2 週に 2 単位以上の赤血球輸血を要する輸血依存例。</p>	<p>記載整備</p>
(4)	P86、15-16行 P86、17-18行	<p>慢性骨髄性白血病の第一慢性期以降の慢性期、又は移行期。メシル酸イマチニブによる治療歴を有する例に限る。</p>	<p>・慢性骨髄性白血病の第二慢性期以降の慢性期、又は移行期： チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴を有する例に限る。</p>	<p>その他の分子標的薬剤も含めた記載に変更</p>
(5)	P86、17-21行 P86、19-24行	<p>高リスク急性リンパ性白血病初回寛解期。高リスクとは、初発時年齢が 30 歳以上、初発時白血球数 30,000/<math>\mu</math>l 以上、表面形質が mature B-cell 又は early T-cell である、予後不良の染色体異常 [t (9;22), t (4;11), t (1;19), hypodiploid, -7, +8] を有する例、寛解導入に 4 週間以上要した、のうちいずれかの条件を満たす例とする。</p> <p>急性リンパ性白血病の第二以上の寛解期</p>	<p>・急性リンパ性白血病： 第二以上の寛解期又は高リスクの初回寛解期。高リスクとは、初発時年齢が 30 歳以上、初発時白血球数 30,000/<math>\mu</math>L 以上、表面形質が mature B-cell 又は early T-cell である、予後不良の染色体異常 [t (9;22), t (4;11), t (1;19), hypodiploid, -7, +8] を有する例、寛解導入に 4 週間以上要した、のうちいずれかの条件を満たす例とする。</p>	<p>記載整備</p>
(6)	- P86、25-28行		<p>・中・高悪性度リンパ腫およびホジキンリンパ腫： 自家末梢血幹細胞移植の適応とならない第 1 再発期以降の患者。臨床経過より低悪性度リンパ腫からの transformation が疑われる例は中・高悪性度リンパ腫に含める。仮登録直前の化学療法により部分奏効以上の反応を有する例に限る。</p>	<p>近年リンパ腫に対する同種移植の有効性が認められてきたため</p>

(7)	- P86、29-31行		・低悪性度リンパ腫： 3レジメン以上の化学療法歴を有する患者で、仮登録直前の化学療法に対する反応性は問わない。	近年リンパ腫に対する同種移植の有効性が認められてきたため
12	IX. 3. 1 ドナーの登録			
	P89、13-14行 P89、22-24行	適格性が確認できた場合、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局に被験者の仮登録を依頼する。	適格性が確認できた場合、匿名化のうえ、国立がん研究センター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局又は業務委託した外部の登録事務局にドナーの登録を依頼する。	ドナー登録方法の一部変更
13	IX. 3. 2 被験者の仮登録			
	P89、18-20行 P89、28-30行	適格性が確認できた場合、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局に被験者の登録を依頼する。	適格性が確認できた場合、匿名化のうえ、国立がん研究センター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局又は業務委託した外部の登録事務局に被験者の仮登録を依頼する。	被験者登録方法の一部変更
14	IX. 3. 3 被験者の本登録			
	P89、27-28行 P90、4-6行	適格性が確認できた場合は、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局に被験者の本登録を依頼する。	適格性が確認できた場合は、匿名化のうえ、国立がん研究センター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局又は業務委託した外部の登録事務局に被験者の本登録を依頼する。	被験者登録方法の一部変更
15	IX. 6. 2. 3 CD34 陽性細胞採取			
	P92、15-17行 P92、24-26行	末梢血幹細胞の動員・採取は「同種末梢血幹細胞移植のための健常人からの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン（日本造血細胞移植学会・日本輸血学会、2003年4月21日改訂第3版）」に準じて行う。	末梢血幹細胞の動員・採取は「同種末梢血幹細胞移植のための健常人からの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン（日本造血細胞移植学会、日本輸血・細胞治療学会、2010年6月30日改訂第4版）」に準じて行う。	日本造血細胞移植学会・日本輸血学会ガイドライン版更新の為
16	IX. 6. 2. 9 再発時の対応			
	P96、4-5行 P96、13-14行	原疾患の増悪又は再発が認められた場合には、研究を中止し、以降の治療については規定しない。	原疾患の増悪又は再発により再移植に至った場合には、研究を中止し、以降の治療については規定しない。	臨床研究中止基準の一部変更に合わせた記載
17	IX. 6. 3. 1. 1 移植前処置			

	P96、9-12行 P96、18-22行	骨髄破壊的前処置法として、TBI (7.5 Gy 単回照射 Day -9) + melphalan 製剤 (70 mg/ m <sup>2</sup> /日 Day -8~Day -7) + fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m <sup>2</sup> /日 Day -7~Day -3) + methylpredonisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 (Merieux、3 mg/kg/日、Day -6~Day -2) + 安静 (Day -1) を用いる。	骨髄破壊的前処置法として、 <u>40歳以下の症例では下記の方法を推奨するが、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）の判断により、疾患並びに患者状態によって、論文として参照可能な前処置法に変更（薬剤選択並びにその用量、放射線照射法や照射量の変更）できるものとする。</u>  TBI (7.5 Gy 単回照射 Day -9 又は同等の効果を有する分割照射) + melphalan 製剤 (70 mg/ m <sup>2</sup> /日 Day -8~Day -7) + fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m <sup>2</sup> /日 Day -7~Day -3) + methylpredonisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 (Merieux、3 mg/kg/日、Day -6~Day -2) + 安静 (Day -1) を用いる。	前処置を総括責任者および担当医の判断で変更可としたことにあわせた記載
18	IX. 6. 3. 1. 2. 前処置薬剤投与法			
	P96、16-17行 P97、2-3行	前処置薬剤の投与量は、仮登録時の身長、体重及び身長・体重から算出される体表面積に従って以下のように算出し、投与期間中変更しない。	前処置薬剤の投与量は、 <u>体重及び体表面積に従って以下のように算出し、投与期間中変更しない。</u>	記載整備
19	IX. 6. 3. 1. 2. 前処置薬剤投与法			
	- P97、14行		代表的な前処置法	前処置を総括責任者および担当医の判断で変更可としたことにあわせた記載
20	IX. 6. 3. 2 許容される併用療法			
(1)	P98、10行 P98、16行	IX. 6. 3. 2. 2 感染症予防薬	IX. 6. 3. 2. 1 感染症予防薬	記載整備
(2)	P98、7-9行 P99、12-19行	IX. 6. 3. 2. 1 <u>メチル酸イマチニブ</u> 慢性骨髄性白血病に対するメシル酸イマチニブ製剤は、 <u>前処置開始までに終了することを条件に使用可能である。</u>	IX. 6. 3. 2. 2 <u>抗がん剤</u> 移植前処置開始までの期間は、 <u>抗がん剤（チロシンキナーゼ阻害剤、分子標的薬等を含む）が使用可能である。</u> 本臨床研究が対象としている疾患には高悪性度の造血器悪性腫瘍が含まれることを考慮し、造血幹細胞移植科ス	記載整備及び抗がん剤の使用基準の変更

			<p>スタッフが参加するカンファレンスにおいて、抗がん剤治療が必要と判断された場合に限り、移植前処置以降も病状に応じた抗がん剤の使用を許容する。抗がん剤治療の要否を判断する際に、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、抗がん剤治療が本臨床研究のエンドポイントの評価に及ぼす影響も考慮する。</p>	
21	IX. 6. 3. 3 併用禁止療法			
	<p>P99、2-14行 P99、21-27行</p>	<p>(1) 移植前処置開始時以降、臨床研究参加期間中を通じ、移植前処置で用いる以外の抗がん剤治療は禁止とする。抗がん剤治療とは、一般的な化学療法薬を用いた治療の他、抗体療法、インターフェロン製剤やインターロイキン<sup>2</sup>製剤等を含む非特異的免疫賦活薬療法を含むものとする。ただし、本臨床研究が対象としている疾患には、進行期も含まれることを考慮し、仮登録から移植前処置開始までの期間については、他の抗がん剤による治療を禁止しない。</p> <p>(2) 免疫系再構築及び免疫学的多様性に対して悪影響を及ぼす末梢血幹細胞移植後のシクロスポリン A 製剤の使用は禁止する。又、やむを得ず感染症合併時に使用する G-CSF 製剤投与などの場合を除き、原則として G-CSF 製剤の投与は禁止する。</p> <p>(3) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GVHD 発症時の治療としての GCV 投与を除き、GCV 製剤及び同様の作用機序を有する ACV 製剤・バラシクロビル製剤等の投与は、やむを得ない場合（単純ヘルペス感染症及び帯状疱疹に対する局所投与又は経口投与）を除き原則禁止とする（但し、遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 前 24 時間以内は不可）。</p>	<p>(1) 免疫系再構築及び免疫学的多様性に対して悪影響を及ぼす末梢血幹細胞移植後のシクロスポリン A 製剤の使用は禁止する。又、やむを得ず感染症合併時に使用する G-CSF 製剤投与などの場合を除き、原則として G-CSF 製剤の投与は禁止する。</p> <p>(2) 初回の遺伝子導入 T リンパ球の輸注以降は、GVHD 発症時の治療としての GCV 投与を除き、GCV 製剤及び同様の作用機序を有する ACV 製剤・バラシクロビル製剤等の投与は、やむを得ない場合（単純ヘルペス感染症及び帯状疱疹に対する局所投与又は経口投与）を除き原則禁止とする（但し、遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 前 24 時間以内は不可）。</p>	<p>抗がん剤の一部使用許容に合わせた記載</p>
22	IX. 6. 4. 1 被験者の適格性他の確認に関する検査・観察			
	<p>(1) P99、26-28行 P100、8-10行</p>	<p>(1) ドナー背景： HLA の型、性別、生年月日、体重、血圧、脈拍、体温呼吸数、</p>	<p>(1) ドナー背景： HLA の型 (HLA-A、B、C、DR)、性別、生年月日、体重、血圧、脈拍、体温、</p>	<p>記載整備（検査項目を明確化）</p>
	<p>(2) P100、1-2行 P100、17-19行</p>	<p>(2) 被験者仮登録時： HLA の型、性別、生年月日、体重、血圧、脈拍、</p>	<p>(2) 被験者仮登録時： HLA の型 (HLA-A、B、C、DR)、性別、生年月日、体</p>	<p>記載整備（検査項目を明確化）</p>

		<u>体温呼吸数、</u>	<u>重、血圧、脈拍、体温、</u>	
(3)	P100、9行 P100、25行	血液型	血液型、 <u>免疫学的検査 (IgG 量、IgA 量、IgM 量)、抗 HLA 抗体検査</u>	検査項目の追加
(2)	P100、10-11行 P100、26-27行	(3) 被験者本登録時： <u>血圧、脈拍、体温呼吸数、</u>	(3) 被験者本登録時： <u>血圧、脈拍、体温、</u>	記載整備
(4)	P100、17-18行 P100、33-34行	クレアチニン・クリアランス	クレアチニン・クリアランス、 <u>免疫学的検査 (IgG 量、IgA 量、IgM 量)、尿定性検査 (たん白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣)</u>	検査項目の追加
23	IX. 6. 4. 6 原疾患に関する検査・観察			
	P100、28-31行 P101、10-19行	<u>臨床検査 [芽球の有無、ヘモグロビン量、好中球数、血小板数、LDH、CRP、血清電解質 (Ca)]、骨髓像 (有核細胞数、腫瘍細胞割合、骨髓球の成熟、形態学的異常、巨核球数、M/E 比)、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査 (キメラ遺伝子 mRNA の定量)、キメリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)、</u>	リンパ腫以外の場合 <u>臨床検査、骨髓像、細胞遺伝学的検査、分子生物学的検査、キメリズム解析</u>  リンパ腫の場合 <u>全身造影 CT (造影剤使用が困難な場合は単純 CT) PET-CT (移植前に FDG の取り込みが確認されている症例) 内視鏡検査、髄液検査、骨髓検査、MRI 検査、超音波検査、単純 X 線検査 (移植前の経過により、必要な症例において該当のもの) 以上の検査は最終 add-back 後 3 カ月、6 カ月の時点で実施する 細胞遺伝子学的検査 分子生物学的検査 (キメラ遺伝子 mRNA の定量) *キメリズム解析 *腫瘍細胞がキメラ遺伝子を有することが確認されている場合</u>	選択基準の変更によりリンパ腫も登録可能としたため、必要な検査を整備
24	IX. 6. 4. 7 安全性の判定に関する検査・観察			
	P101、11-17行 P101、30- P102、6行	(2) 有害事象 (感染事象、GVHD、 <u>臨床検査値異常変動含む</u> ) 有害事象とは、本治療が実施された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のことであり、本治療との因果関係の有無は問わな	(2) 有害事象 (感染事象、GVHD を含む) 有害事象とは、本治療が実施された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 ( <u>治療が必要と判断される臨床検査値の異常を含む</u> )、症状、又は病気のことであり、本治療との因果関係の有無は問わな	安全性評価方法の一部変更



		い。 総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は臨床研究期間中を通して発生した有害事象について、その症状、発現時期、グレード、研究継続・中止の別、処置の有無及び内容、本治療との因果関係、転帰を調査する。	総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、前処置開始日から臨床研究終了あるいは中止日まで（被験者）又は PBMC 採取開始日から臨床研究終了あるいは中止日まで（ドナー）の間に発生した有害事象について、その症状、発現時期、グレード、研究継続・中止の別、処置の有無及び内容、本治療との因果関係、転帰を調査する。但し、前処置開始日から初回 add-back 前までは、感染症に係るもののみを調査する。	
25	IX. 6. 5. 3 T細胞除去造血幹細胞移植に伴う被験者への危険性			
	P104、24-25行 P105、18-20行	(2) 原疾患の再発 ⇒（対処法）本遺伝子治療臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。	(2) 原疾患の再発 ⇒（対処法）抗がん剤による治療を行う。再移植に至った場合は本遺伝子治療臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。	臨床研究中止基準の一部変更に関わった記載
26	IX. 6. 6. 1. 2 安全性に関する判定基準・評価方法			
	P106、9-26行 P107、4-13行	(1) 臨床検査値の異常及び異常変動の判定法 ・臨床検査値の異常の判定は、国立がんセンター中央病院の基準範囲を逸脱した場合とする。 ・異常変動「有」の判定は、正常値→異常値、もしくは異常値→異常値の増強がみられた場合に、その臨床的意義を考慮して総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断する。これに該当しない場合においても、その変動の臨床的意義を考慮した結果、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が異常変動「有」と判断した場合も含まれる。 なお、異常変動の判定について、正常値→異常値、もしくは異常値の増強が見られ、かつ異常変動を「無」と判断した場合にはその理由について、臨床経過を踏まえて考察を行う。  (2) 有害事象（感染事象、GVHD、臨床検査値異常変動を含む） 総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、開始時より終了時までの臨床研究期間中を通して	(1) 臨床検査値の異常の判定法 ・臨床検査値の異常の判定は、国立がん研究センター中央病院の基準範囲を逸脱した場合とする。  (2) 有害事象（感染事象、GVHDを含む） 総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、前処置開始日より終了あるいは中止日まで（被験者）又は PBMC 採取開始日より終了あるいは中止日まで（ドナー）の臨床研究期間中を通して発生した有害事象について、その症状、発現時期、程度、臨床研究継続・中止の別、処置の有無及び内容、遺伝子導入Tリンパ球輸注との因果関係、転帰（回復した場合にはその回復日）を調査する。但し、前処置開始日から初回 add-back 前までは、感染症に係るもののみを調査する。	安全性評価方法の一部変更

		発生した有害事象について、その症状、発現時期、程度、臨床研究継続・中止の別、処置の有無及び内容、遺伝子導入Tリンパ球輸注との因果関係、転帰（回復した場合にはその回復日）を調査する。		
27	IX. 6. 6. 4. 1. 3 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 後			
	P109、24-32 行 P110、16-20 行	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 被験者の同意が撤回された場合</li> <li>● <u>重篤な GVHD が発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時</u></li> <li>● RCR の出現が認められた時</li> <li>● <u>有害事象発生のため、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合</u></li> <li>● <u>症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合</u></li> <li>● その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 被験者の同意が撤回された場合</li> <li>● RCR の出現が認められた時</li> <li>● <u>再移植に至った場合</u></li> <li>● その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合</li> </ul>	臨床研究中止基準の一部変更
28	IX. 6. 10. 2 個人情報の取得と利用に関する制限			
(1)	P113、31 行 P114、16 行	(4) 外部共同研究者が閲覧可能なデータ	(4) 外部共同研究者又は監査・モニタリング業務委託先が閲覧可能なデータ	監査モニタリングを外部委託する場合が想定されるため
(2)	— P114、31-33 行		<u>臨床研究データの質を担保するために、開発業務受託機関 (CRO) 又はタカラバイオ (株) に監査及びモニタリング業務を委託する場合がある。委託に際しては委託先と秘密保持契約を締結して個人情報を保護する。</u>	監査モニタリングを外部委託する場合が想定されるため
(3)	P115、4 行 P115、29 行	国立がんセンター中央病院 医事課	国立がん研究センター中央病院 相談支援センター	組織名の変更
29	XI. 3. 1 臨床研究実施スケジュール（患者）表 19（別紙 2 参照）			
	— P129 5-7 行		<sup>9</sup> : Add-back の 24±4 時間後 <u>※リンパ腫の患者では、最終 add-back 後 3 ヶ月後、6 ヶ</u>	選択基準の変更によりリンパ腫も登録可能とし

			月後にCT、ならびに、必要に応じて、PET-CT、内視鏡検査、髄液検査、骨髄検査、MRI検査、超音波検査、単純X線検査を実施するものとする。	たため、必要な検査を整備
30	XI. 3. 2 臨床研究実施スケジュール (ドナー)			
	P129、11行 P129、15行	*5: 末梢血幹細胞採取状況によっては、7日、8日まで調査が行われる。	*5: 末梢血幹細胞採取状況によっては、6日、7日まで調査が行われる。	日本造血細胞移植学会・日本輸血学会ガイドライン版更新の為
31	同意説明文書(被験者用) 1.1 遺伝子治療臨床研究とは			
	P136、19行 P136、19行	国立病院	国立がん研究センター	組織名の変更
32	同意説明文書(被験者用) 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者			
	P137、16-28行 P137、16-31行	<p>総括責任者：平家勇司 (国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長)</p> <p>分担研究者：吉田輝彦 (国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部 部長)</p> <p>青木一教 (国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 室長)</p> <p>高上洋一 (国立がんセンター中央病院 臨床検査部 臨床検査部長)</p> <p>飛内賢正 (国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 第一領域外来部長)</p> <p>森慎一郎 (国立がんセンター中央病院 臨床検査部 細菌検査室 医長)</p> <p>金 成元 (国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13B 病棟医師)</p> <p>福田隆浩 (国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 12B 病棟医長)</p> <p>田野崎隆二 (国立がんセンター中央病院</p>	<p>総括責任者：平家勇司 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長)</p> <p>分担研究者：吉田輝彦 (国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野 副所長・研究分野長)</p> <p>青木一教 (国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療分野 研究分野長)</p> <p>飛内賢正 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長)</p> <p>森慎一郎 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長)</p> <p>金 成元 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員)</p> <p>福田隆浩 (国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長)</p>	人事異動 組織名・職名及び研究者の変更

		臨床検査部 輸血管理室 医長)	田野崎隆二 (国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科 副科長)	
33	5.1	造血幹細胞移植に伴い予期される危険 (副作用)		
	P145、4-9行 P145、4-10行	ドナーから採取した末梢血単核球からCD34陽性細胞を純化して、安全な移植の妨げともなるTリンパ球(免疫細胞)の大部分を取り除いて移植します(T細胞除去造血幹細胞移植)。このため、特に移植直後は、ウイルス等に対する抵抗力が低下した状態になり、サイトメガロウイルス感染症(日本人の成人では約90%が感染しています。健康なときには問題ありませんが、極端に免疫が抑制された状態の時に肺、胃、網膜の炎症を起こします。)などにかかりやすくなるという危険性があります。	この臨床研究では、ドナーから採取した末梢血単核球からCD34陽性細胞を純化し、安全な移植の妨げともなるTリンパ球(免疫細胞)の大部分を取り除いて移植します(T細胞除去造血幹細胞移植)。T細胞除去造血幹細胞移植においては、特に移植直後は、免疫力が極端に低下した状態になるため、普段はかからないような様々な感染症にかかりやすくなります。特に、サイトメガロウイルス感染症(症状:肺、胃、網膜の炎症等)や、EBウイルス感染症(症状:食欲不振、吐き気、嘔吐、発熱、のどの痛み、頸部リンパ節腫脹等)などに感染した場合、重症化しやすくなります。	遺伝子倫理審査委員会からのコメントを受け、危険性がわかるよう考慮した記載に変更
34	5.2.1	レトロウイルスベクターを用いる遺伝子治療に伴い予測される危険 (副作用)		
	P148、31-34行 -	これまで、今回の遺伝子治療臨床研究と全く同じベクターを用いて単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ(HSV-TK)遺伝子を導入したドナーTリンパ球が、海外の患者を対象とした臨床試験で用いられていますが、1例で発熱・悪寒が認められた以外には、今のところ副作用の報告はありません。	-	内容重複部分があるため削除
35	同意説明文書(被験者用) 6. 他の治療法(特にさい帯血移植 <sup>さいたいけつ</sup> について)			
	P154、2行 P154、2行	昨年	近年	記載の整備
36	同意説明文書(被験者用) 7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の遺伝子治療臨床研究・治験の状況			
	P154、31行 P154、31行	実施しています。	実施しました。	海外での臨床試験終了に伴う記載の整備
37	同意説明文書(被験者用) 9.1 今回の遺伝子治療の対象となる患者さん			
(1)	P156、12行 P156、12行	慢性骨髄性白血病の第一慢性期以降の慢性期、または移行期	慢性骨髄性白血病の第二慢性期以降の慢性期、または移行期	記載の整備
(2)	P156、13行	グリベック(メシル酸イマチニブ)による治療歴	グリベック(メシル酸イマチニブ)などによる治療歴	その他の分子標

	P156、13行			的薬剤も含めた記載に合わせて変更
(3)	- P156、16-17行		・中・高悪性度リンパ腫およびホジキンリンパ腫 ・3レジメン以上の治療歴を有する低悪性度リンパ腫	選択基準の変更によりリンパ腫も登録可能としたため
38	同意説明文書(被験者用) 臨床研究のスケジュール			
	- P160、3-5行		※リンパ腫の患者さんでは、最終 add-back 後3か月と6か月の時点で、CTの検査を受けていただきます。そのほかにも病気の状態によって、PET-CT、内視鏡、MRI、髄液検査、超音波や単純X線検査などが必要な場合もあります。	選択基準の変更によりリンパ腫も登録可能としたため、必要な検査項目を追加
39	同意説明文書(被験者用) 12.4 あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と国立がん研究センター中央病院の個人情報管理と監督			
(1)	P165、4行 P165、5-6行	厚生労働省の審査委員会の人および同省の担当者が	厚生労働省の審査委員会の人および同省の担当者、監査及びモニタリング担当者が	監査モニタリングを外部委託する場合が想定されるため
(2)	P165、13-14行 P165、14-23行	また、本遺伝子治療臨床研究は、国立がん研究センター中央病院が主体となって実施していますが、	また、本遺伝子治療臨床研究では、監査担当者及びモニタリング担当者(モニター)が当院に対して監査やモニタリングを行います。この監査やモニタリングとは、試験が適切で安全に行われ、臨床試験に参加している患者さんの人権が守られているか、検査や診断の結果が正しく報告されていることを確かめる調査です。本遺伝子治療臨床研究では、タカラバイオ(株)又は開発業務受託機関(CRO)が当院に対して監査を行います。タカラバイオ(株)又は開発業務受託機関(CRO)より指名された監査担当者やモニタリング担当者が病院を訪問して、カルテや検査記録を拝見いたします。この場合であっても、国立がん研究センター中央病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われ、あなたの個人情報は全て秘密として取り扱われます。 さらに、本遺伝子治療臨床研究は、国立がん研究センター中央病院が主体となって実施していますが、	監査モニタリングを外部委託する場合が想定されるため

40	同意説明文書(被験者用) 12.6 あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利			
	P166、11行 P166、22行	国立がんセンター中央病院 医事課	国立がん研究センター中央病院 相談支援センター	組織名の変更
41	同意説明文書(被験者用) 13 遺伝子治療臨床研究を担当する医師			
	P166、17-24行 P166、28- P167、3行	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長 平家勇司 臨床試験・治療 開発部 臨床検査部長 高上洋一 臨床検査部 第一領域外来部長 飛内賢正 第一領域外来部 細菌検査室医長 森慎一郎 臨床検査部 13B病棟医師 金成元 特殊病棟部 12B病棟医長 福田隆弘 特殊病棟部 輸血管理室医長 田野崎隆二 臨床検査部	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞 移植科 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移 植科 副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移 植科 外来・病棟医長 森慎一郎 血液腫瘍科・造血幹細胞移 植科 医員 金成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移 植科 副科長 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移 植科 副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	人事異動 組織名・職名及 び研究者の変更
42	同意説明文書(ドナー用) 1.1 遺伝子治療臨床研究とは			
	P172、12行 P172、12行	国立病院	国立がん研究センター	組織名の変更
43	同意説明文書(ドナー用) 8.4 あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と国立がん研究センター中央病院の個人情報管理と監督			
	- P182、28- P183、2行		また、本遺伝子治療臨床研究では、 <u>監査担当者及びモニタリング担当者(モニター)が当院に対して監査やモニタリングを行います。この監査やモニタリングとは、試験が適切で安全に行われ、臨床研究に参加している患者さんの人権が守られているか、検査や診断の結果が正しく報告されていることを確かめる調査です。本遺伝子治療臨床研究では、タカラバイオ(株)又は開発業務受託機関(CRO)が当院に対して監査を行います。タカラバイオ(株)又は開発業務受託機関(CRO)より指名された監査担当者やモニタ</u>	

			リング担当者が病院を訪問して、カルテや検査記録を拝見いたします。この場合であっても、国立がん研究センター中央病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われ、あなたの個人情報は全て秘密として取り扱われます。 さらに、	
44	同意説明文書(ドナー用) 8.6 あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利			
	P183、26行 P184、1行	国立がんセンター中央病院 医事課	国立がん研究センター中央病院 相談支援センター	組織名の変更
45	同意説明文書(ドナー用) 9. 臨床研究を担当する医師			
	P184、1-8行 P184、7-13行	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長 平家勇司 臨床試験・治療開発部 臨床検査部長 高上洋一 臨床検査部 第一領域外来部長 飛内賢正 第一領域外来部 細菌検査室医長 森慎一郎 臨床検査部 13B病棟医師 金成元 特殊病棟部 12B病棟医長 福田隆弘 特殊病棟部 輸血管理室医長 田野崎隆二 臨床検査部	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医長 平家勇司 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副院長・科長 飛内賢正 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 外来・病棟医長 森慎一郎 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 医員 金成元 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 植科 福田隆浩 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 副科長 田野崎隆二 病理科・臨床検査科	人事異動 組織名・職名及び研究者の変更

・変更前

表 19 臨床研究実施スケジュール (患者)

	幹細胞移植前			幹細胞移植日	幹細胞移植後 (移植日を0として)				最終 Add-back <sup>1</sup> 後 (最終 Add-back <sup>1</sup> 日を0として)								中止時	患者生存期間中 1年毎	
	仮登録時以前	本登録時以前	本登録後	0	生着確認後	21~49日	初回の30日後	2回目の30日後	1週	2週	3週	4週	6週	10週	14週	18週			24週
同意取得	○																		
仮登録	○																		
本登録		○																	
患者背景	○																		
自覚症状・他覚所見 (PS 等)	○	○		○	○ <sup>2</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○		○	○ <sup>2</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○		○	○ <sup>3</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫学的検査	○	○							○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査	○	○			○ <sup>4</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿定性		○			○ <sup>4</sup>						○	○	○	○	○	○	○	○	○
クレアチン・ウリアン		○																	
動脈血液中酸素飽和度	○	○																	
心電図	○	○																	
心エコー	○	○																	
胸部 X 線検査	○	○																	
原疾患に関する検査・観察	○	○							4週に1回、中止あるいは終了時他、治療上で必要な時期									○	
移植前処置			○																
造血幹細胞移植				○															
遺伝子導入 T リンパ球 Add-back						○	○	○											
輸血・併用療法 状況確認	実施期間を通して確認																		
RCR									○ <sup>5</sup>			○		○		○		○	○
LAM-PCR <sup>5</sup>												○	○	○	○	○	○	○	○
免疫系再構築の判定 に関する検査・観察					○ <sup>5</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD 評価 <sup>5</sup>					○ <sup>5</sup>		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD 発症組織の遺伝子導入 T リンパ球の存在確認	GVHD 発症時、GCV 製剤投与前、4日後、終了あるいは中止の翌日																		
血中遺伝子導入 T リンパ球比率測定					○ <sup>5</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	実施期間を通して確認																		

- 1: 診察日時点から見て最終(直近)の遺伝子導入 T リンパ球の Add-back をさし、初回あるいは2回目の Add-back が最終(直近)の場合にも上記スケジュールに従う
- 2: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回
- 3: 造血の確認(生着)が確認されるまでは週3回と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回
- 4: 生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回
- 5: 検査検体採取を行う。検査実施は必要時



表 19 臨床研究実施スケジュール (患者)

	幹細胞移植前			幹細胞移植日	幹細胞移植後 (移植日を0として)				最終 Add-back <sup>1</sup> 後 (最終 Add-back <sup>1</sup> 日を0として)								中止時	患者生存期間中 1年毎	
	仮登録時以前	本登録時以前	本登録後		生着確認後	21~49日	初回の30日後	2回目の30日後	1週	2週	3週	4週	6週	10週	14週	18週			24週
同意取得	○																		
仮登録	○																		
本登録		○																	
患者背景	○																		
抗HLA抗体検査	○																		
自覚症状・他覚所見 (PS 等)	○	○		○	○ <sup>2</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液学的検査	○	○		○	○ <sup>2</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学的検査	○	○		○	○ <sup>2</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
免疫学的検査	○	○						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
感染症検査	○	○		○ <sup>4</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿定性		○		○ <sup>4</sup>					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
クレアチン・クリアランス		○																	
動脈血中酸素飽和度	○	○		○												○	○		
心電図	○	○		○												○	○		
心エコー	○	○		○												○	○		
胸部 X 線検査	○	○		○												○	○		
原疾患に関する検査・観察	○	○		○				4週に1回、中止あるいは終了時他、治療上で必要な時期※									○		
移植前処置			○																
造血幹細胞移植				○															
遺伝子導入																			
Tリンパ球 Add-back						○	○	○											
輸血・併用療法 状況確認						前処置開始時から実施期間を通して確認													
RCR								○ <sup>7</sup>				○	○	○	○	○	○	○	
LAM-PCR <sup>5</sup>												○	○	○	○	○	○	○	
免疫系再構築の判定に関する検査・観察				○ <sup>6</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ <sup>6</sup>	
GVHD 評価 <sup>6</sup>				○ <sup>6</sup>		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
GVHD 発症組織の遺伝子導入 Tリンパ球の存在確認						GVHD 発症時、GCV 製剤投与前、4日後、終了あるいは中止の翌日													
血中遺伝子導入 Tリンパ球測定				○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象						前処置開始時から実施期間を通して確認													

- 1: 診察日時点から見て最終(直近)の遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back をさし、初回あるいは2回目の Add-back が最終(直近)の場合にも上記スケジュールに従う
- 2: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回
- 3: 造血の確認(生着)が確認されるまでは週3回と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回
- 4: 生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回
- 5: 検査検体採取を行う。検査実施は必要時
- 6: GVHD 発症時等、必要時にはスケジュールに定められた以外でも実施する
- 7: 最終 Add-back 後、1~3日の間に1回
- 8: 免疫系再構築後6ヵ月及び1年に実施する検査・観察は、本臨床研究終了後に実施する。
- 9: Add-back の 24±4 時間後

※リンパ腫の患者では、移植後3ヶ月後、6ヶ月後に CT、ならびに必要なに応じて、PET-CT、内視鏡検査、髄液検査、骨髄検査、MRI 検査、超音波検査、単純 X 線検査を実施するものとする。

## II.2 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割

表1 総括責任者以外の研究者・協力者と役割分担

変更前

氏名	所属	役職	役割分担	
分担研究者	吉田輝彦	国立がんセンター研究所 ・腫瘍ゲノム解析・情報研究部	部長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	青木一教	国立がんセンター研究所 ・がん宿主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	高上洋一	国立がんセンター中央病院 ・臨床検査部	臨床検査部長	臨床効果の評価
	飛内賢正	国立がんセンター中央病院 ・第一領域外来部	第一領域外来部長	臨床効果の評価
	森慎一郎	国立がんセンター中央病院 ・臨床検査部	細菌検査室医長	投与患者の診療
	金成元	国立がんセンター中央病院 ・特殊病棟部	13B病棟医師	投与患者の診療
	福田隆浩	国立がんセンター中央病院 ・特殊病棟部	12B病棟医長	投与患者の診療
	田野崎隆二	国立がんセンター中央病院 ・臨床検査部	輸血管理室医長	投与患者の診療

変更後

氏名	所属	役職	役割分担	
分担研究者	吉田輝彦	国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	副所長・研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	青木一教	国立がん研究センター研究所 遺伝子細胞治療研究分野	研究分野長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	飛内賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副院長・科長	臨床効果の評価
	森慎一郎	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	外来・病棟医長	投与患者の診療
	金成元	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	医員	投与患者の診療
	福田隆浩	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	副科長	投与患者の診療
	田野崎隆二	国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科	副科長	投与患者の診療

・変更前

臨床研究のスケジュール

	移植前			移植日 0	移植後 (移植日を0として)			遺伝子導入Tリンパ球の 補助的追加輸注 (Add-back) 後 (直近の Add-back 日を0として)								中止時	研究終了後 1年毎			
	仮登録時以前	本登録時以前	本登録後		生着確認後	21~49日	初回の30日後	2回目の30日後	1週	2週	3週	4週	6週	10週	14週			18週	24週	
診察	○	○		○	○ <sup>1</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
臨床検査のための採血	○	○		○	○ <sup>1</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査		○		○							○	○	○	○	○	○				
腎臓の機能検査		○																		
呼吸器の機能検査	○	○																		
心電図	○	○																		
心エコー	○	○																		
胸部X線検査	○	○																		
病気に関する検査・観察	○	○						4週に1回、中止あるいは終了時他、治療上で必要な時期											○	
移植前処置			○																	
移植				○																
補助的追加輸注 (Add-back)						○	○	○												
レトロウイルスベクターの増殖の検査								○			○		○			○		○	○	○
挿入変異の検査のための採血											○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫系再構築の判定に関する検査・観察					○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ <sup>2</sup>
GVHDの観察					○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD発症した場合、障害部位の遺伝子導入Tリンパ球の存在確認					GVHD発症時、GCV製剤投与前、4日後、終了あるいは中止の翌日															
遺伝子導入Tリンパ球の血中の比率測定					○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
副作用等の確認					実施期間を通して確認															

<sup>1</sup>: 造血の確認（生着）が確認されるまでの毎日と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回

<sup>2</sup>: 研究終了からの1年間に2回

臨床研究のスケジュール

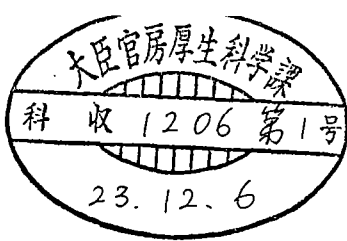
	移植前			移植日 0	移植後 (移植日を0として)			遺伝子導入Tリンパ球の 補助的追加輸注 (Add-back) 後 (直近の Add-back 日を0として)								中止時	研究終了後 1年毎	
	仮登録時以前	本登録時以前	本登録後		生着確認後	21~49日	初回の30日後	2回目の30日後	1週	2週	3週	4週	6週	10週	14週			18週
診察	○	○		○	○ <sup>1</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査のための採血	○	○		○	○ <sup>1</sup>			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査		○			○						○	○	○	○	○	○	○	
腎臓の機能検査		○																
呼吸器の機能検査	○	○																
心電図	○	○																
心エコー	○	○														○	○	
胸部X線検査	○	○			○											○	○	
病気に関する検査・観察	○	○			○			4週に1回、中止あるいは終了時他、治療上で必要な時期※									○	
移植前処置			○															
移植				○														
補助的追加輸注 (Add-back)						○	○	○										
レトロウイルスベクターの増殖の検査								○				○				○	○	
挿入変異の検査のための採血											○	○	○	○	○	○	○	
免疫系再構築の判定に関する検査・観察					○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
GVHDの観察					○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
GVHD発症した場合、障害部位の遺伝子導入Tリンパ球の存在確認								GVHD発症時、GCV製剤投与前、4日後、終了あるいは中止の翌日										
遺伝子導入Tリンパ球の血中の比率測定					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
副作用等の確認								前処置開始時から実施期間を通して確認										

<sup>1</sup>: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と生着確認後、初回 Add-back 予定日の前日までの間に1回

<sup>2</sup>: 研究終了からの1年間に2回

※リンパ腫の患者さんでは、最終 add-back 後3か月と6か月の時点で、CTの検査を受けていただきます。

そのほかにも病気の状態によって、PET-CT、内視鏡、MRI、髄液検査、超音波や単純X線検査などが必要な場合もあります。

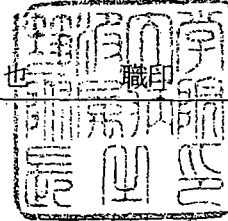


遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成23年12月1日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名称	筑波大学附属病院 TEL:029-853-3900 FAX:029-853-3904
	代表者 役職 氏名	筑波大学附属病院長 五十嵐 徹也 <small>職印</small>



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を変更したことを報告します。


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
同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウィルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科・教授 総括責任者 千葉 滋

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書


(受付番号)	(初回申請年月日) 平成13年9月17日
--------	-------------------------

研究の名称	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究
研究実施期間	平成14年3月14日から平成27年3月13日(13年間)

総括責任者	所属部署の所在地	茨城県つくば市天王台1丁目1-1	〒305-8575
	所属機関・部局・職	筑波大学・医学医療系・教授	
	氏名	千葉 滋	

実施の場所	所在地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1	〒305-8576
	名称	筑波大学附属病院	
	連絡先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 TEL: 029-853-3900、FAX: 029-853-3904	

総括責任者以外の研究	氏名	所属機関・部局・職	役割
		須磨崎 亮	筑波大学・医学医療系・教授
	長谷川 雄一	筑波大学・医学医療系・准教授	内科的診療(内科) 末梢血単核球分離・細胞保存
	福島 敬 鈴川 和己	筑波大学・医学医療系・講師 筑波大学・医学医療系・講師	内科的診療(小児科) 内科的診療(内科)
	大越 靖	筑波大学・医学医療系・准教授	分子生物学的検査 内科的診療(内科) 遺伝子導入、安全管理
	金子 新	筑波大学・医学医療系・非常勤講師 東京大学・医科学研究所・助教	遺伝子導入条件の設定、遺伝子導入細胞の動態解析、免疫学的検査、ウイルスベクターの安全性の管理、PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析、総括責任者の補佐
	大塚 藤男 野口 雅之	筑波大学・医学医療系・教授 筑波大学・医学医療系・教授	移植片対宿主病の診断 移植片対宿主病の診断
	中内 啓光 大津 真	東京大学・医科学研究所・教授 東京大学・医科学研究所・助教	免疫学的検査の管理と指導 PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析
	小野寺 雅史	国立成育医療研究センター・研究所・部長	遺伝子治療全般に関する情報の収集と助言
	坂巻 壽 大橋 一輝 土田 昌宏 小池 和俊 加藤 俊一	都立駒込病院・副院長 都立駒込病院・血液内科・医長 茨城県立こども病院・病院長 茨城県立こども病院・小児科・部長 東海大学・医学部基盤診療学系・教授	適応患者の選定(内科) 適応患者の選定(内科) 適応患者の選定(小児科) 適応患者の選定(小児科) 適応患者の選定(小児科)

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	平成23年11月25日、変更理由書を基に審議し、研究期間延長の必要性を認め、実施計画の変更を適当と認めた。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	筑波大学医学医療系・教授	川上 康 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究		
研究の目的	<p>本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病 (GVHD) の際にはガンシクロビル (GCV) を投与することでドナー T 細胞を死滅させ、GVHD の沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の 3 点に要約される。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われる DLI において、レトロウイルスベクターによる HSV-TK 遺伝子導入ドナー T 細胞が患者にとって安全であるのか。</li> <li>2. 上記遺伝子導入 T 細胞が患者体内で治療効果を示すのか。</li> <li>3. 上記遺伝子導入 T 細胞が GVHD 発症の際に、GCV の投与により患者体内で死滅し、それにより GVHD が沈静化するのか。</li> </ol>		
対象疾患	本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療として DLI が考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病 (慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。		
変更時期	平成 23 年 11 月 25 日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1. 研究期間延長	平成 24 年 3 月 13 日	平成 27 年 3 月 13 日
	2. 担当研究者の職名変更、所属組織の改編等	別紙 1 のとおり	別紙 1 のとおり
	3. 添付資料 5 の修正	別紙 1 のとおり	別紙 1 のとおり
変更理由	別紙 2 のとおり		
今後の研究計画	遺伝子治療臨床研究計画書を基に、引き続き遺伝子治療を進める。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>平成 18 年 10 月 23 日付けで、5 症例に対する臨床経過等を本遺伝子治療の中間報告として作成した。</p> <p>平成 18 年度に、日本血液学会総会において本治療の経過を報告した。</p> <p>平成 20 年度に、日本輸血・細胞治療学会、日本小児血液学会において本治療の経過を報告した。</p> <p>平成 21 年度に、欧州骨髄移植会議、日本遺伝子治療学会において本治療の経過を報告した。</p>		

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この報告書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙 ( ) のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究新旧対照表

(筑波大学・平成23年11月)

(新)

(旧)

<p>〈遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書〉 研究実施期間 平成14年3月14日から平成27年3月13日 (13年間)</p>	<p>〈遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書〉 研究実施期間 平成14年3月14日から平成24年3月13日 (10年間)</p>																																								
<p>〈遺伝子治療臨床研究実施計画書〉 (P8~9)</p> <p>2-1 総括責任者氏名 千葉 滋 筑波大学・医学医療系・教授</p> <p>〔 変更理由：所属組織の改編のため 〕</p> <p>2-2 総括責任者以外の研究者およびその担当する役割</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属部局</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>須磨崎 亮</td> <td>筑波大学・医学医療系</td> <td>教授</td> <td>患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)</td> </tr> <tr> <td>長谷川 雄一</td> <td>筑波大学・医学医療系</td> <td>准教授</td> <td>内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存</td> </tr> <tr> <td>福島 敬</td> <td>筑波大学・医学医療系</td> <td>講師</td> <td>内科的診療 (小児科)</td> </tr> <tr> <td>鈴川 和己</td> <td>筑波大学・医学医療系</td> <td>講師</td> <td>内科的診療 (内科) 分子生物学的検査</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属部局	役職	役割分担	須磨崎 亮	筑波大学・医学医療系	教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)	長谷川 雄一	筑波大学・医学医療系	准教授	内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存	福島 敬	筑波大学・医学医療系	講師	内科的診療 (小児科)	鈴川 和己	筑波大学・医学医療系	講師	内科的診療 (内科) 分子生物学的検査	<p>〈遺伝子治療臨床研究実施計画書〉 (P8~9)</p> <p>2-1 総括責任者氏名およびその担当する役割 千葉 滋 筑波大学・人間総合科学研究科・教授</p> <p>2-2 総括責任者以外の研究者およびその担当する役割</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>氏名</th> <th>所属部局</th> <th>役職</th> <th>役割分担</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>須磨崎 亮</td> <td>筑波大学・人間総合科学研究科</td> <td>教授</td> <td>患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)</td> </tr> <tr> <td>長谷川 雄一</td> <td>筑波大学・人間総合科学研究科</td> <td>講師</td> <td>内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存</td> </tr> <tr> <td>福島 敬</td> <td>筑波大学・人間総合科学研究科</td> <td>講師</td> <td>内科的診療 (小児科)</td> </tr> <tr> <td>鈴川 和己</td> <td>筑波大学・人間総合科学研究科</td> <td>講師</td> <td>内科的診療 (内科) 分子生物学的検査</td> </tr> </tbody> </table>	氏名	所属部局	役職	役割分担	須磨崎 亮	筑波大学・人間総合科学研究科	教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)	長谷川 雄一	筑波大学・人間総合科学研究科	講師	内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存	福島 敬	筑波大学・人間総合科学研究科	講師	内科的診療 (小児科)	鈴川 和己	筑波大学・人間総合科学研究科	講師	内科的診療 (内科) 分子生物学的検査
氏名	所属部局	役職	役割分担																																						
須磨崎 亮	筑波大学・医学医療系	教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)																																						
長谷川 雄一	筑波大学・医学医療系	准教授	内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存																																						
福島 敬	筑波大学・医学医療系	講師	内科的診療 (小児科)																																						
鈴川 和己	筑波大学・医学医療系	講師	内科的診療 (内科) 分子生物学的検査																																						
氏名	所属部局	役職	役割分担																																						
須磨崎 亮	筑波大学・人間総合科学研究科	教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)																																						
長谷川 雄一	筑波大学・人間総合科学研究科	講師	内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存																																						
福島 敬	筑波大学・人間総合科学研究科	講師	内科的診療 (小児科)																																						
鈴川 和己	筑波大学・人間総合科学研究科	講師	内科的診療 (内科) 分子生物学的検査																																						



大越 靖	筑波大学・医学医療系	准教授	内科的診療 (内科) 遺伝子導入、安全管理
金子 新	筑波大学・医学医療系 東京大学・医科学研究所	非常勤 講師 助教	遺伝子導入条件の設定、遺伝子導入 細胞の動態解析、免疫学的検査、ウ イルスベクターの安全性の管理、 PCR を用いた遺伝子導入細胞のク ロナリティの解析、総括責任者の補 佐
大塚 藤男	筑波大学・医学医療系	教授	移植片対宿主病の診断
野口 雅之	筑波大学・医学医療系	教授	移植片対宿主病の診断
中内 啓光	東京大学医科学研究所	教授	免疫学的検査の管理と指導
大津 真	東京大学医科学研究所	助教	PCR を用いた遺伝子導入細胞のク ロナリティの解析
小野寺 雅史	国立成育医療研究センター・研 究所	部長	遺伝子治療全般に関する情報の収 集と助言
坂巻 壽	都立駒込病院	副院長	適応患者の選定 (内科)
大橋 一輝	都立駒込病院・血液内科	医長	適応患者の選定 (内科)
土田 昌宏	茨城県立こども病院	病院長	適応患者の選定 (小児科)
小池 和俊	茨城県立こども病院・小児科	部長	適応患者の選定 (小児科)
加藤 俊一	東海大学・医学部基礎診療学系	教授	適応患者の選定 (小児科)

〔 変更理由：担当研究者の職名変更、所属組織の改編等のため 〕

〈資料〉

添付資料 5 遺伝子治療実行委員会委員名簿

〔 変更理由：委員会委員の異動及び所属組織の改編等のため 〕

大越 靖	筑波大学・人間総合科学研究科	講師	内科的診療 (内科) 遺伝子導入、安全管理
金子 新	筑波大学・人間総合科学研究科 東京大学・医科学研究所	非常勤 講師 助教	遺伝子導入条件の設定、遺伝子導入 細胞の動態解析、免疫学的検査、ウ イルスベクターの安全性の管理、 PCR を用いた遺伝子導入細胞のク ロナリティの解析、総括責任者の補 佐
大塚 藤男	筑波大学・人間総合科学研究科	教授	移植片対宿主病の診断
野口 雅之	筑波大学・人間総合科学研究科	教授	移植片対宿主病の診断
中内 啓光	東京大学医科学研究所	教授	免疫学的検査の管理と指導
大津 真	東京大学医科学研究所	助教	PCR を用いた遺伝子導入細胞のク ロナリティの解析
小野寺 雅史	国立成育医療センター・研究所	部長	遺伝子治療全般に関する情報の収 集と助言
坂巻 壽	都立駒込病院	副院長	適応患者の選定 (内科)
大橋 一輝	都立駒込病院・血液内科	医長	適応患者の選定 (内科)
土田 昌宏	茨城県立こども病院	病院長	適応患者の選定 (小児科)
小池 和俊	茨城県立こども病院・小児科	部長	適応患者の選定 (小児科)
加藤 俊一	東海大学・総合医学研究所	教授	適応患者の選定 (小児科)

〈資料〉

添付資料 5 遺伝子治療実行委員会委員名簿

## 遺伝子治療臨床研究の実施計画書変更理由書

本研究の一部計画変更について、平成21年12月に第54回厚生科学審議会科学技術部会において了承され、研究期間が平成24年3月13日までに延長されました。しかし、それ以来今日まで適格症例がなく、本計画全体で10例の登録を予定しているところ5例登録の段階で進捗していません。

エントリー数が少なかった（変更以来のエントリー数=1）理由として、以下のような要因が考えられます。

1. DLI 需要の減少。移植後再発に対する DLI の効果が、急性白血病では限定的であることが明らかになりました。

加えて、効果がもっとも明確であった慢性骨髄性白血病に対しては、チロシンキナーゼ阻害剤であるグリベックの効果が近年益々明らかになり、慢性期で移植が行われる機会がほとんどなくなりました。

2. 初期に行った5例は高度進行期の患者が多く、効果判定を行うことがしばしば困難でありました。

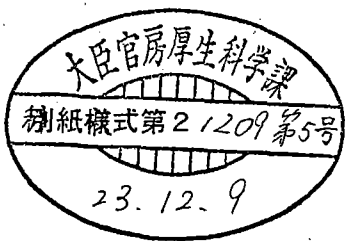
このため、変更後は高度進行期患者のエントリーには慎重にならざるを得ませんでした。すなわち、DLI の絶対数が少なかった上に、再発後の進行が緩徐である患者のエントリーを心がけましたので、その結果、エントリー数の減少という結果になったと考えております。

一方、近年血縁者からの HLA 半合致移植が盛んに行われるようになりつつあり、当施設でも最近1例について施行いたしました。今後は臨床試験として施行することを計画し、倫理委員会で承認されております。特に50歳未満で臓器障害のない患者で、移植適応はあるが HLA 一致ドナーが血縁者にも非血縁者にもいない場合には、患者さんの同意が得られれば原則として血縁 HLA 半合致ドナーからの移植が行われることとなります。HLA 半合致ドナーからの移植では、移植後再発時の DLI により強い同種免疫反応が惹起されるため、強い抗腫瘍効果が期待できます。このため、DLI の需要が改めて増加すると予想され、上記1に記載した状況から次の段階に背景が変化した、と考えております。以上をまとめますと、今後、血縁 HLA 半合致ドナーからの移植の増加が容易に予想され、これにともなって DLI の適応となるケースも増加が見込まれます。

しかし一方、HLA 半合致ドナーからの移植後再発時の DLI では、さらに重篤な GVHD が予想されます。このため、HLA 半合致ドナーからの移植後再発では DLI 需要が増加すると同時に、本臨床試験で意図するようなドナーリンパ球の制御もまた、これまで以上に高い必要性が生じると予想され、本臨床研究は十分に継続する意義があると考えます。

加えて、本年よりこの臨床研究が、筑波大学附属病院における先進的医療促進時補助制度によって支援を受けられることになりました。

以上から、一層本研究を推進する環境が整いましたので、本研究の登録期間を平成27年3月まで延長するものであります。



遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成23年12月8日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465 (郵便番号602-8566)
	名称	京都府立医科大学附属病院 (電話番号) 075-251-5111 (FAX番号) 075-211-7093
	代表者 役職名・氏名	京都府立医科大学附属病院 病院長・三木 恒治 (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を変更したことを報告します。


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
ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究	京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授 三木 恒治

## 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(受付番号)	(初回申請年月日) 平成20年7月30日
--------	-------------------------

研究の名称	ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成21年 11月 5日から 平成27年 11月 4日まで

総括責任者	所属部局の所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル (郵便番号 602-8566)	
	所属機関・部局・職	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 教授	
	氏名	三木 恒治 	
実施の場所	所在地	京都市上京区河原町通広小路上ル (郵便番号 602-8566)	
	名称	京都府立医科大学附属病院	
	連絡先	京都府立医科大学附属病院泌尿器科 (電話番号 075-251-5595)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	高羽 夏樹	京都府立医科大学医学部医学科 腫瘍薬剤制御学 准教授	遺伝子製剤の調整と投与、効果判定
	河内 明宏	京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 准教授	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の 確認
	沖原 宏治	京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 講師	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の 確認
	三神 一哉	京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 助教	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の 確認
	本郷 文弥	京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 助教	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の 確認
	中村 晃和	京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 助教	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の 確認
	山上 卓志	京都府立医科大学大学院医学研究科 放射線診断治療学 講師	遺伝子製剤の投与、効果判定、安全性の 確認
	若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 教授	遺伝子製剤の調製、管理、輸送の監督・ 指導と本臨床研究に対する総括的指導
	吉田 純	独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院 院長	本臨床研究に対する基礎的、臨床的指導 と助言
	水野 正明	名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 准教授	遺伝子製剤の調製、品質管理、安全性の 確認

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

本学泌尿器外科学 三木 恒治教授より、同者が進めている遺伝子治療臨床研究の実施計画における実施期間の延長及び研究者の所属変更について申請があった。本学遺伝子治療臨床研究審査委員会においては、審議内容が軽微な変更であることから、書面による委員会の開催を行い、下記のとおり変更があった2件はいずれも適当であるとの結論に達したので、厚生労働省に変更報告をする旨を決定した。


1. 実施期間の変更について

遺伝子治療製剤の製造に遅れが出たこと、及び腎癌治療薬として保険適応となった複数の分子標的薬が治療上で優先されたことから、現在までの症例登録数が0例であったことについて了承した。

また一方で、分子標的薬の限界も明かになってきており、今後は遺伝子治療の適応となる患者の増加により、目標の5症例の登録も見込まれることから、実施期間の3年間延長について了承した。

2. 研究者の所属の変更

研究者である吉田 純および水野 正明について、異動による所属の変更があったため了承した。

審査委員会の長の職名	氏 名
京都府立医科大学大学院 医学研究科 分子病態病理学 教授	伏木 信次 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究		遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>原発腫瘍病巣を手術で摘除した後、転移巣に対して行ったインターフェロン、インターロイキン2を含む免疫療法およびソラフェニブ、スニチニブを含む分子標的治療が無効であった予後がきわめて不良な進行期腎細胞癌患者に対する新しい治療法として、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤による遺伝子治療を実施する。本臨床研究は第I/II相試験で、その主要な目的は本治療法の安全性の評価である。また、副次的な目的は本治療法の有効性の評価である。</p>		
対象疾患	進行期腎細胞癌		
変更時期	平成23年11月5日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	研究実施期間の変更	平成21年11月5日から <u>平成24年11月4日</u>	平成21年11月5日から <u>平成27年11月4日</u>
	研究者の所属の変更	吉田 純 <u>独立行政法人国立病院 機構東名古屋病院・院長</u>  水野 正明 <u>名古屋大学大学院医学 系研究科・遺伝子治療学 分野・准教授</u>	吉田 純 <u>独立行政法人労働者健康 福祉機構 中部ろうさい 病院・院長</u>  水野 正明 <u>名古屋大学医学部附属病 院 先端医療・臨床研究支 援センター・准教授</u>
変更理由	<p>・研究実施期間の変更            遺伝子治療製剤の製造工程内で使用してきたプラスミド分離用カラムの販売中止に伴う代替品の検討と、それに伴う標準手順書の一部変更のため、臨床研究用遺伝子治療製剤の製造に遅れが出たこと、及び最近複数の分子標的薬が新しく腎癌治療薬として保険適応になり、これらの新規治療薬の使用が優先されたことから、本遺伝子治療の対象となる患者登録が進まなかった。このため、症例登録数が0例となり、目標の5例に至らなかった。しかしながら分子標的薬の導入から2年以上が経過した今日、腎癌に対する分子標的治療の限界も明らかになってきたことから、今後は本遺伝子治療の適応となる症例の登録が増えるものと期待される。このため、実施期間を3年から6年にし、登録期間を2年から5年にそれぞれ変更した。また、実施期間及び登録期間の表現が不明確であったため、記述についても改めた。</p> <p>・研究者の所属の変更            研究者の吉田、水野について、異動により所属が変更したため。</p>		
今後の研究計画	<p>既に本遺伝子治療の適応の可能性のある患者が複数待機しており、実施期間内の早い段階で目標症例数の実施を行い、治療効果の評価や研究結果の公表を行い、遺伝子治療の推進を図りたい。ついては、早急に適応判定に必要な検査の実施及び遺伝子治療臨床研究審査委員会による症例登録の審査を行いたい。</p>		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>上記の変更理由のとおり、第1例目の施行にはいたっておらず、よって研究結果の公表は行っていない。</p>		

<p>変更理由</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実施及び登録期間の延長  遺伝子治療製剤の製造工程内で使用してきたプラスミド分離用カラムの販売中止に伴う代替品の検討と、それに伴う標準手順書の一部変更のため、臨床研究用遺伝子治療製剤の製造に遅れが出たこと、及び最近複数の分子標的薬が新しく腎癌治療薬として保険適応になり、これらの新規治療薬の使用が優先されたことから、本遺伝子治療の対象となる患者登録が進まなかった。このため、症例登録数が0例となり、目標の5例に至らなかった。しかしながら分子標的薬の導入から2年以上が経過した今日、腎癌に対する分子標的治療の限界も明らかになってきたことから、今後は本遺伝子治療の適応となる症例の登録が増えるものと期待される。このため、実施期間を3年から6年にし、登録期間を2年から5年にそれぞれ変更した。また、実施期間及び登録期間の表現が不明確であったため、記述についても改めた。</li> <li>・研究者の所属の変更  研究者の吉田、水野について、異動により所属が変更したため。</li> </ul>
<p>今後の研究計画</p>	<p>既に本遺伝子治療の適応の可能性のある患者が複数待機しており、実施期間内の早い段階で目標症例数の実施を行い、治療効果の評価や研究結果の公表を行い、遺伝子治療の推進を図りたい。ついては、早急に適応判定に必要な検査の実施及び遺伝子治療臨床研究審査委員会による症例登録の審査を行いたい。</p>
<p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p>	<p>上記の変更理由のとおり、第1例目の施行にはいたっておらず、よって研究結果の公表は行っていない。</p>

## 遺伝子治療臨床研究実施計画書の変遷記録

## ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

第2版（平成22年6月作成）→第3版（平成23年11月作成）

句点、読点、改頁位置、見出し番号のみの変更は省略。

変更指示者	頁	項目	改訂前	改訂後	変更理由
自主改訂	23	10. 遺伝子治療臨床研究 の実施計画 (5)実施期間及び 目標症例数	本研究の実施期間は病院長の了承を得られてからすべての患者の臨床研究に関する登録が終了するまで2年間を予定する。前述の選択基準、除外基準に照らした上で適格症例であると判定部会が判定し、審査委員会で評価・承認された後に、文書による同意が得られた時点で本臨床研究に登録されるものとする。本治療法の臨床研究は5症例を予定する。さらに個々の症例については、治療開始後、原則1年間の経過観察期間を置く。本研究の実施期間は厚生労働省の承認が得られた時点から3年間とする。	本研究の実施期間は厚生労働省の承認が得られた平成21年11月5日から6年間とする。なお、本臨床研究への登録期間は、上記の厚生労働省の承認を得てからすべての患者の臨床研究に関する登録が終了するまで5年間を予定する。また、本臨床研究への登録は、前述の選択基準、除外基準に照らした上で適格症例であると判定部会が判定し、審査委員会で評価・承認された後に、文書による同意が得られた時点とする。さらに個々の症例については、治療開始後、原則1年間の経過観察期間を置く。本治療法の臨床研究は5症例を予定する。	①遺伝子治療製剤の製造工程内で使用してきたプラスミド分離用カラムの販売中止に伴う代替品の検討と、それに伴う標準手順書の一部変更により、臨床研究用遺伝子治療製剤の製造に遅れが出たため。 ②最近複数の分子標的薬が新しく腎癌治療薬として保険適応になり、これらの新規治療薬の使用が優先されたことから、本遺伝子治療の対象となる患者登録が進まず、目標の5例に至らなかったため。 ③分子標的薬の導入から2年以上が経過し、腎癌に対する分子標的治療の限界も明らかになってきたことから、今後は本遺伝子治療の適応となる症例の登録が増えるものと期待されるため。 ④実施期間及び登録期間の表現が不明確であったため、記述を改めた。



遺伝子治療臨床研究実施計画書の変遷記録

ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

第2版（平成22年6月作成）→第3版（平成23年11月作成）

句点、読点、改頁位置、見出し番号のみの変更は省略。

変更指示者	頁	項目	改訂前	改訂後	変更理由
自主改訂	6	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (2) 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割	氏名：吉田 純 所属：独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 氏名：水野正明 所属：名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野	氏名：吉田 純 所属：独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院 氏名：水野正明 所属：名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター	異動により実施担当者の所属が変更となったため。
	43 44	13. 研究者の略歴・研究業績 (1) 研究者の略歴	⑩ 吉田 純 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院・院長  ⑪ 水野正明 名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授	⑩ 吉田 純 独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院・院長 2011年4月 独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院・院長  ⑪ 水野正明 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授 2010年7月 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授	
	63 67	13. 研究者の略歴・研究業績 (2) 研究者の研究業績	⑩ 吉田 純 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院・院長  ⑪ 水野正明 名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授	⑩ 吉田 純 独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院・院長  ⑪ 水野正明 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授	

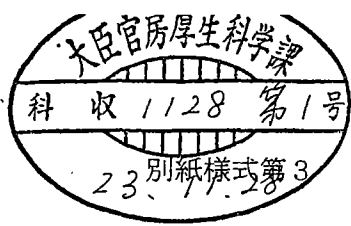
## 遺伝子治療臨床研究実施計画書の変遷記録

## ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

第2版（平成22年6月作成）→第3版（平成23年11月作成）

句点、読点、改頁位置、見出し番号のみの変更は省略。

変更指示者	頁	項目	改訂前	改訂後	変更理由
自主改訂	130	ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究についての説明書  12. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	共同研究者：独立行政法人国立病院機構東名古屋病院・院長 吉田 純 共同研究者：名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授 水野正明	共同研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院・院長 吉田 純 共同研究者：名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授 水野正明	異動により実施担当者の所属が変更となったため。
	137	資料10 説明文書 2 実施責任者及び実施担当者の職・氏名	(共同実施機関)独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 院長 吉田 純 (共同実施機関)名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野 准教授 水野正明	(共同実施機関)独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院 院長 吉田 純 (共同実施機関)名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 准教授 水野正明	
	166	ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究の追加継続についての説明書  12. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	共同研究者：独立行政法人国立病院機構東名古屋病院・院長 吉田 純 共同研究者：名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授 水野正明	共同研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構 中部ろうさい病院・院長 吉田 純 共同研究者：名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授 水野正明	

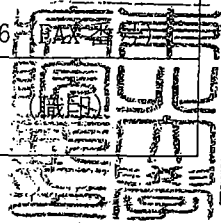


遺伝子治療臨床研究中止報告書

平成23年11月25日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所在地	仙台市青葉区星陵町1-1	(郵便番号) 980-8574
	名称	東北大学病院	022-717-7145 (電話番号) 022-717-7016 (FAX番号)
	代表者 役職名・氏名	東北大学病院長	里見 進



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり中止したことを報告します。

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
X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)に対する遺伝子治療臨床研究	東北大学病院 小児科 名誉教授 土屋 滋


別添様式第3の別添

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 中 止 報 告 書

平成14年 2月28日

研 究 の 名 称	X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する遺伝子治療臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 14年 2月 28日から 平成 23年 8月 31日まで

総括責任者	所属部局の所在地	仙台市青葉区星陵町1-1 (郵便番号 980-8574)	
	所属機関・部局・職	東北大学病院 小児科 名誉教授	
	氏 名	土屋 滋 	
実施の場所	所 在 地	仙台市青葉区星陵町1-1 (郵便番号 980-8574)	
	名 称	東北大学病院	
	連 絡 先	東北大学病院 小児科 (電話番号 022-717-7287 )	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	臨床研究において果たす役割
	石井 直人	東北大学大学院医学系研究科 生体防御学講座免疫学分野 教授	副総括責任者として総括責任者を補佐し、研究全体の指導を行う
	松原 洋一	東北大学病院 遺伝科長 教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、遺伝子診断、遺伝子相談、効果判定
	峯岸 正好	東北大学病院 輸血部 准教授	骨髄からの CD34 陽性細胞の分離、 $\gamma$ C 鎖遺伝子導入
	内山 徹	東北大学病院 小児科 助教	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、 $\gamma$ C 鎖遺伝子導入、患者管理、効果判定
	久間木 悟	東北大学医学部 非常勤講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、 $\gamma$ C 鎖遺伝子導入、患者管理、効果判定
	菅村 和夫	東北大学 名誉教授	研究全体の補佐、指導
その他の共同研究者	Alain Fisher	Necker 小児病院、パリ大学 V 教授	Necker 小児病院で実際に行われた X-SCID に対する遺伝子治療についての情報提供、 $\gamma$ C 鎖を含むレトロウイルスベクターの提供

<p>審査委員会の意見</p>	<p>本研究課題の中止については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年文部科学省・厚生労働省告示，平成16年全部改正）に基づき、審議した結果、各国での同遺伝子治療の実施によって明らかになった安全面からの問題を考慮し、東北大学病院での実際の患者への臨床は行わず、中止の結論に至ったことは妥当であると判断した。</p>		
	<p>審査委員会の長の職名</p>	<p>氏</p>	<p>名</p>
	<p>東北大学大学院医学系研究科生体機能学講座機能薬理学分野教授</p>	<p>谷内 一彦</p>	

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究      遺伝子治療標識研究
研究の目的	<p>(1) X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) 患者に対する<math>\gamma</math>c鎖遺伝子を用いた遺伝子治療の安全性を確認する。</p> <p>(2) 上記遺伝子導入 CD34 陽性細胞が患者体内で正常に分化し、結果として患児の免疫不全状態が改善されるかどうかについて経過観察を行う。</p> <p>(3) 遺伝子導入した<math>\gamma</math>c鎖の発現が長期的に維持されるかどうかを検討する。</p>
対象疾患	X連鎖重症複合免疫不全症
中止時期	平成23年8月31日
中止理由	<p>1999年より2002年までの間に、本臨床研究の共同研究者である Alain Fisher 博士らのグループにより X-SCID 患者に対してレトロウイルスベクター MFG/B2<math>\gamma</math>c による遺伝子治療が行われ、10例中9例で免疫系 (T細胞) の再構築を認められた。イギリスの Adrian Thrasher 博士らのグループでも同一のレトロウイルスベクターを用いた臨床試験が行われ、その有効性が確認された。我々もフランス Genopoietics 社から提供された同一のベクターを利用して臨床試験の準備を行ってきた。また、2000年8月に副総括責任者の菅村和夫、担当医師である久間木悟が Necker 小児病院を訪問し、その後も Alain Fisher 博士との詳細な打ち合わせを行い、準備を進めてきた。</p> <p>しかし、2002年にウイルスベクターの挿入変異が原因と考えられる T細胞性白血病がフランスで2例発症した。現在までに遺伝子治療を受けた20例中5例 (フランス4例、イギリス1例) で白血病が発症したと報告され、原因はレトロウイルスベクターに存在するエンハンサーが近傍の癌原遺伝子を活性化したことによると結論付けられている。とりわけ4例の患者で LM02 遺伝子近傍へのレトロウイルスベクターの挿入およびそれに伴う LM02 の強発現が認められた。このことから T細胞の発生、分化に重要な LM02 遺伝子とベクターによる<math>\gamma</math>c鎖の強制発現が T細胞性白血病の発症に関与していることが示唆された。</p> <p>我々は2002年に白血病発症が報告された段階で本研究の自主保留を決定し、再開の可能性を判断するため、原因に関する情報収集に当たった。しかし、2005年12月にフランスでの3例目の白血病発症および解析の報告を受け、遺伝子治療遂行のためにはレトロウイルスベクターの挿入変異への対策が不可欠との結論から再開は困難と判断し、さらに情報収集、検討を重ねていくこととした。その後、Alain Fisher 博士およびイギリスのグループとも連絡を取り状況の把握を行ったが、2007年3月 (フランス)、11月 (イギリス) と2例の白血病が発症したことや、その時点でフランス、イギリスともこの MFG/B2<math>\gamma</math>c を使用した臨床試験への患者のエントリーを中止したことから、我々も総合的に判断し、本臨床研究を中止することが妥当との結論に至った。</p>
その後の対応状況	現時点まで臨床試験に対する患者のエントリーはされておらず、今回の中止決定は患者に直接影響を与えるものではない。
今後の研究計画	我々がフランスと共同で計画した MFG/B2 $\gamma$ c ベクターを用いた遺伝子治療は前述のように安全面からの問題が指摘され、現在このベクターを用いた遺伝子治療臨床研究は世界的に見ても行なわれていないため、本研究は中止することとした。
これまでの研究成果及び研究成果の公表状況	本臨床研究の予備実験は施行したが、実際の患者への治療は行なっていない。