

1. 遺伝子治療臨床研究 実施計画変更報告書

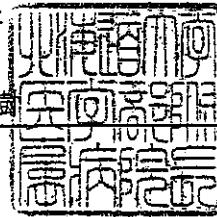
別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成15年9月22日

厚生労働大臣 殿

| | | |
|-------------|---------------|---|
| 実 施 設 | 所在地 | 札幌市北区北14条西5丁目 (郵便番号) 060-8648 |
| | 名称 | 北海道大学医学部附属病院 011-716-1161(電話番号) 011-747-1622(FAX番号) |
| | 代表者 役職名・氏名 | 北海道大学医学部附属病院長 (職印) 杉原平樹 |



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 |
|--|--|
| アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究 | 北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻 遺伝子治療講座(寄附講座) 客員教授 崎山幸雄 |

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 概 要 書

平成 14 年 2 月 18 日

| | |
|--------|--|
| 研究の名称 | アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究 |
| 研究実施期間 | 許可日 14 年 6 月 17 日から平成 17 年 3 月 31 日まで |

| | | | |
|-------------|-------------------------------|---|---|
| 総括責任者 | 所属部局の所在地 | 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 (郵便番号 060-8638) | |
| | 所属機関・部局・職 | 北海道大学・大学院医学研究科・客員教授 | |
| | 氏 名 | 崎山 幸雄 | |
| 実施の場所 | 所 在 地 | 札幌市北区北 15 条西 7 丁目・同北 14 条西 5 丁目 (郵便番号 060-8638) | |
| | 名 称 | 北海道大学大学院医学研究科遺伝子治療講座・北海道大学医学部附属病院 | |
| | 連 絡 先 | 北海道大学大学院医学研究科遺伝子治療講座 (電話番号 011-700-5321) | |
| 総括責任者以外の研究者 | 氏 名 | 所 属 機 関・部 局・職 | 役 割 |
| | 小林 邦彦 | 北海道大学・大学院医学研究科・教授 | 患児選択基準の評価、 診療全般 |
| | 守内 哲也 | 北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 | 遺伝子挿入部位、モニタリングの解析、評価 |
| | 有賀 正 | 北海道大学・大学院医学研究科・客員助教授 | 遺伝子導入操作全般 遺伝子導入基礎実験 |
| | 大津 真 | 北海道大学・大学院医学研究科・特別研究員 | 遺伝子発現細胞の解析 モニタリングの解析、評価 |
| | 川村 信明 | 北海道大学・大学院医学研究科・講師 | 患児の免疫機能解析・ 臨床効果の評価 |
| | 立澤 宰 小野寺 雅史 F. Candotti | 国立成育医療センター膠原病・感染症科医長 筑波大学・臨床医学系免疫学・講師 米国国立衛生研究所・主任研究員 | 治療前後の患児の診療 予備実験用ベクター供与 臨床用ベクター供与、 モニタリングの解析、評価 |

審査委員会が研究計画の実施を
 適当と認める理由

| | |
|--|-------|
| 審査委員会の長の職名 | 氏 名 |
| 北海道大学医学部附属病院遺伝子 治療臨床研究審査委員会 委員長代行 副委員長 | 小池 隆夫 |

フランスでの X 連鎖重症複合免疫不全症における遺伝子治療において発症した白血病様の重篤な副反応に関連して申請者より提出された「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」変更報告書の「実施計画書」、「説明と同意書」の改訂部分の妥当性について再審議を行い、以下のように判断してその変更は適切であるとの結論に至った。

● モニタリングプランについて

血液幹細胞へのウイルスベクターによる遺伝子導入によって挿入変異が生じ、これに起因する白血病様の有害事象の発症を早期に予知することがモニタリングプランの目的となる。提示されたプランは現時点では妥当と考えられるが、LAM-PCR を含め問題点は残されている。より適切な検索が可能になった時には治療開始後もモニタリングプランの改訂が必要であるとの要望が出された。

● 適応・評価小委員会の設置に関して

適応患者の選定、モニタリングの評価について審査委員長の推薦による複数の専門家による遺伝子治療臨床研究適応・評価小委員会を新たに設置し、具体的内容について討議し、その結果を本委員会に答申頂くよう要望がなされ了承された。

申請者から適応・評価小委員会の構成案が提出され、審議の結果、以下の事項が了承された。

- (1) 適応患者の選定及び治療効果、有害事象の評価、対応に関する小委員会を設置する。
- (2) 小委員会の委員には、申請者を含まない。
- (3) 小委員会での審議内容は遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告され、本員会で最終審議を行う。
- (4) 小委員会の委員の選定は、本委員会で行う。

● 「説明と同意書」について

新たに目次を作成、文章もより平易、具体的内容で患者家族には治療の方法、副反応の可能性について理解が容易になっているとして了承された。

遺伝子治療臨床研究の実施に当たっては、基本的に本変更報告書を認めた上で、上記小委員会で具体的な患者の選定、モニタリングについて検討する旨の決定が了承された。

平成 15 年 9 月 22 日

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会

副委員長 小池 隆夫

| | | | |
|-------|---|---|---|
| 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>アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損による重症複合免疫不全症 (SCID) 患児に対する根治治療としてはヒト主要組織適合抗原 (HLA) の一致する血縁骨髄ドナーによる骨髄移植がある。しかし、このようなドナーの存在しない患児に対する根治治療は確立されていない。</p> <p>1990年、米国立衛生研究所 M Blaese 博士らは酵素補充療法 (PEG-ADA) 下の患児末梢血リンパ球を標的にレトロウイルスベクターによる遺伝子治療を試み、その有効性を示唆した。我々も1995年8月から2002年3月までに同様の方法で遺伝子治療臨床研究を実施し、その有効性と安全性を示した。2001年にはイタリアでPEG-ADA非併用、コンデショニング下に患児骨髄血 CD34 陽性細胞を標的に遺伝子治療を試みて、その有効性を示唆している。</p> <p>本研究ではPEG-ADAを中断もしくは可及的に減量した上で患児の骨髄血 CD34 陽性細胞を標的にコンデショニングを行わずに遺伝子治療臨床研究を実施して、その危険性と免疫機構の再建におよぼす効果を評価する。</p> | | |
| 対象疾患 | アデノシンデアミナーゼ欠損症 | | |
| 変更時期 | 2003年9月 日 | | |
| 変更内容 | 実施計画書における事項 | 変更前 | 変更後 |
| | 別紙に記載 | 別紙に記載 | 別紙に記載 |
| | <p>実施計画書：</p> <p>10 (i) ⑧癌原性の有無 フランスでの副作用事象の機序</p> <p>遺伝子治療臨床研究適応・評価小委員会</p> <p>適応患者の選択基準・除外基準</p> <p>患者選定法</p> <p>目標症例数</p> <p>12 (6) (iii) 臨床検査項目</p> <p>12 (6) (v) モニタリングプラン</p> <p>説明と同意書：</p> | <p>記載不備</p> <p>未設置</p> <p>症例1、2個々に説明</p> <p>記載不備</p> <p>2症例</p> <p>記載不備</p> <p>記載不備</p> | <p>10. (viii) に記載 予想される機序、モニタリングプランの一部記載</p> <p>新たに設置 11. に記載 (付帯資料5)</p> <p>新たに一般化した基準を作成 12 (2) に記載 (付帯資料4) 12 (3) に小委員会で判断すると記載</p> <p>12 (5) に一般化し5年4症例と記載新たに数項目追加</p> <p>12 (6) (iii) に変更後の臨床検査項目を提示</p> <p>共同研究者のモニタリングプランを提示 (添付資料2-4、2-5) 新たに我々のモニタリングプランを12 (6) (v) に作成 (付帯資料6)</p> <p>●より内容の理解が平易になるよう目次を作成し添付。</p> <p>●「3. アデノシンデアミナーゼ欠損症の治療について」の中で、白血球型一致の骨髄移植、半分一致の骨髄移植、酵素補充療法に分け記載。</p> <p>●「5. これまでの状況」の中で、フランスにおける有害事象の発生後に米国がアデノシンデアミナーゼ欠損症遺伝子治療臨床研究の説明および同意書に加えた変更を参照した上で、有害事象の説明、その機序に関する知見等の記載を変更。</p> <p>●アメリカ、イタリアにおいて行われたアデノシンデアミナーゼ欠損症における遺伝子治療と、本臨床研究の治療法との違いをより明確にするために、「7-(1). 治療の実際」に方法の違いを平易なことばで記載。</p> <p>●有害事象発生後に、より綿密なモニタリングプランが必要であるとの考えから、「7-(2). 経過観察の方法」をより詳細に記載。</p> <p>●遺伝子治療有害事象に関する知見、本遺伝子治療以外の治療法およびその成績などは日々最新の知識として更新されるべきとの考えから、「9. 代替治療法に関する情報の提供」を新たに追加。</p> |
| 変更理由 | 2002年10月、12月にX-SCIDに対する血液幹細胞を標的としたフランスにおける遺伝子治療臨床研究において、白血球様の有害事象の発症が報告された。このため同様の手技で行う本遺伝子治療においてもその危険性と対応を改めて考慮する必要が生じた。 | | |

| | |
|-----------------------------|--|
| 今後の研究計画 | <p>適応患者の家族ヘフランスの事象の内容と本遺伝子治療臨床研究の方法・効果危険性などについての説明を行い、再度同意を得る。同様の副作用が起こる事を想定した検査・治療体制を確立する。患者の状態、他の治療手段による危険性等を評価した上で、治療の実施時期を判断する</p> |
| <p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p> | <p>Jukei Yoshida, Tatsunosuke Ichimura, Masafumi Onodera, Shin Kaneko, Tadashi Ariga and Yukio Sakiyama :Feasibility Study Using SCID Repopulating Cells In Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy For Adenosine Deaminase. 第7回日本遺伝子治療学会、東京都、7/6-7、2001</p> <p>Tatsunosuke Ichimura, Tadashi Ariga and Yukio Sakiyama : Additional ADA Gene Transfer to Peripheral T-lymphocytes Obtained from a Patient with ADA-SCID Who Had Undergone Peripheral-T-Lymphocyte-Directed Gene Therapy. AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY 4TH ANNUAL MEETING、Seattle, USA, 5/30-6/3, 2001</p> <p>Jukei Yoshida, Tadashi Ariga, Tatsunosuke Ichimura, Shin Kaneko, Masafumi Onodera, Masanobu Kobayashi and Yukio Sakiyama: NOD/SCID Repopulating Cell Assay Using ADA Gene-Transduced CD34+ Cells from ADA Deficient Patients as a Pre-Clinical Assessment. American Society of GENE THERAPY, Boston, USA. 6/5-9, 2002</p> |