

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

【変更報告】

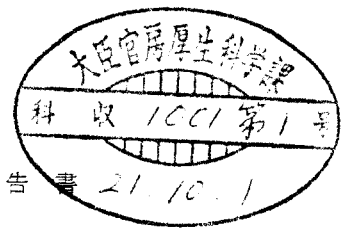
○三重大学医学部附属病院 P1

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

【終了報告】

○自治医科大学附属病院 P9

課題名：AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究



別紙様式第2

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書 21.10.1

平成 21 年 9 月 25 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 設	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 059-321-5276)
	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
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・ 教員・珠玖 洋

別紙様式第2の別添


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	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・教員	
	氏名	珠玖 洋	(印)
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
	西川 博嘉	三重大学大学院医学系研究科・ がんワクチン講座・准教授	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価
	今井 奈緒子	三重大学大学院医学系研究科・ がんワクチン講座・学術研究員	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
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 造血病態内科学・教授	試験登録患者の診療
	中瀬 一則	三重大学医学部附属病院・ 血液内科、腫瘍内科・科長 がんセンター・准教授、センター長	試験登録患者の診療
	榎屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 造血病態内科学・准教授	試験登録患者の診療
	水野 聡朗	三重大学医学部附属病院・ 腫瘍内科・講師、副科長	試験登録患者の診療
	北野 滋久	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・	試験登録患者の診療、遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価

	大石 晃嗣	腫瘍・免疫内科学・助教 三重大学医学部附属病院・ 輸血部・部長、講師	アフェレーシスの管理
	田中 匡介	三重大学医学部附属病院・ 光学医療診療部・助教	試験登録患者の診療
	白石 泰三	三重大学大学院医学系研究科・ 病態解明医学講座・ 腫瘍病態解明学・教授	病理組織学的診断
	佐藤 永一	東京医科大学・ 病理学講座・助教	病理組織学的診断
	大谷 明夫	独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター・ 研究検査科・臨床研究部長	病理組織学的診断
外部協力者	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	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

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21年8月4日に総括責任者から実施計画書の変更についての審査依頼書が提出され、平成21年8月17日に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で審議を行った。その結果、今回の変更は軽微な変更であり科学的・倫理的に問題はないと判断し、変更後の実施計画書を承認することとした。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	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 三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座・臨床検査医学分野・教授	登勉 

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）α鎖及びβ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"> ・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）〕 <p>②副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・腫瘍特異的免疫反応 ・腫瘍縮小効果 	
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	
変更時期	平成21年8月27日	

変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1 総括責任者以外の研究者	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	2 遺伝子導入リンパ球投与直後の血中動態の採血スケジュール	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	3 個人情報の第三者への提出の制限	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	4 記載整備	別紙1のとおり	別紙1のとおり
変更理由	1. 人事異動に伴う変更を反映させた。 2. 遺伝子導入リンパ球投与直後の血中動態を評価するために、1時間後、3時間後、6時間後及び12時間後の採血ポイントを追加した。 3. 外部監査担当者が診療記録を閲覧することがあることを同意説明文書に明記した。 4. 誤記訂正、記載事項更新等を行った。 (各変更箇所の変更理由は別紙1のとおり)		
今後の研究計画	変更後の実施計画書に従い臨床研究を実施する。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	これまで被験者は登録されていない。		

(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。

別紙1：新旧対照表（三重大学遺伝子治療臨床研究実施計画書）

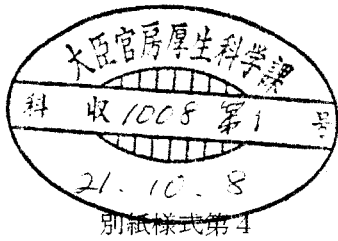
平成 21 年 9 月

頁・箇所 上段：変更前 下段：変更後	変更前				変更後				変更理由
表紙 表紙	第 1.2 版：平成 21 年 3 月 5 日作成				第 1.3 版：平成 21 年 8 月 4 日作成				版数の更新
P. 10 P. 10	日浅 厚則	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	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					退職のため
P. 10 P. 10	池田 裕明	三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座	准教授	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価	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	異動及び日浅医師の役割の引き継ぎ
P. 10 P. 10	西川 博嘉	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	西川 博嘉	三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座	准教授	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価	異動のため
P. 10 P. 10					今井 奈緒子	三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座	学術研究員	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	日浅医師退職の補充
P. 10 P. 10	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍免疫内科	教授 科長	試験登録患者の診療	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科	教授 科長	試験登録患者の診療	記載整備
P. 10 P. 10	木野 聡朗	三重大学大学院医学系研究科 腫瘍・免疫内科学	助教	試験登録患者の診療	木野 聡朗	三重大学医学部附属病院 腫瘍内科	講師 副科長	試験登録患者の診療	異動のため
P. 10 P. 10	北野 滋久	三重大学医学部附属病院 腫瘍・免疫内科	医員	試験登録患者の診療、遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価	北野 滋久	三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 腫瘍・免疫内科学	助教	試験登録患者の診療、遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価	異動のため
P. 34、下から 12 行 P. 34、下から 12 行	VI. 5.4 ウイルスベクターの生物学的特徴 パッケージング細胞株 PG13 は、GalV のエンベロープ蛋白を持つレトロウイルスベクターを製造するためのパッケージング細胞株で、この細胞により産生されるレトロウイルスベクターはマウス、ラット、サル、ヒト等を含む多くの種の哺乳類細胞に感染しうる。				VI. 5.4 ウイルスベクターの生物学的特徴 パッケージング細胞株 PG13 は、GalV のエンベロープ蛋白を持つレトロウイルスベクターを製造するためのパッケージング細胞株で、この細胞により産生されるレトロウイルスベクターはラット、サル、ヒト等を含む多くの種の哺乳類細胞に感染しうる。				記載整備
P. 47、6 行 P. 47、6 行	培養ユニット数		1	4	培養ユニット数		1	2~4	記載整備

	患者投与に必要な遺伝子導入細胞数(個)				患者投与に必要な遺伝子導入細胞数(個)																																																																																																																																																		
	2×10 ⁸ 個又は1×10 ⁹ 個		5×10 ⁹ 個		2×10 ⁸ 個又は1×10 ⁹ 個		5×10 ⁹ 個																																																																																																																																																
P. 48、2行 P. 48、2行	第7～9日：セルプロセッサを用いて細胞の洗浄と濃縮を RPMI1640 で行い、1.6～10×10 ⁷ 細胞/mLとなるように RPMI1640 に懸濁する。				第7～9日：セルプロセッサを用いて細胞の洗浄と濃縮を HSA 含 RPMI1640 で行い、1.6～10×10 ⁷ 細胞/mLとなるように RPMI1640 に懸濁する。				記載整備																																																																																																																																														
P. 65、17行 P. 65、17行	7) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 ^{*D)} ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				7) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 (投与前 ^{*D)} 、投与1時間後、3時間後、6時間(±2時間)後及び12時間(±2時間)後) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				Day 0 の採血ポイントの追加																																																																																																																																														
P. 66、8行 P. 66、8行	4) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 (TCR 遺伝子導入リンパ球投与 24時間後) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				4) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 (TCR 遺伝子導入リンパ球投与 24時間(±4時間)後) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				採血時間に幅を設定																																																																																																																																														
P. 66、下から16行 P. 66、下から16行	3) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 (TCR 遺伝子導入リンパ球投与 48時間後) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				3) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 (TCR 遺伝子導入リンパ球投与 48時間(±4時間)後) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				採血時間に幅を設定																																																																																																																																														
P. 66、下から7行 P. 66、下から7行	3) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 (TCR 遺伝子導入リンパ球投与 72時間後) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				3) TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態 (TCR 遺伝子導入リンパ球投与 72時間(±4時間)後) ・リアルタイム PCR、テトラマー解析				採血時間に幅を設定																																																																																																																																														
P. 73、下から5行 P. 73、下から5行	発現した有害事象のグレードは、2003年に米国 National Cancer Institute (NCI) が発表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日」に従い、判定を行う(表3)。				発現した有害事象のグレードは、2003年に米国 National Cancer Institute (NCI) が発表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2007年3月8日」に従い、判定を行う(表3)。				記載整備																																																																																																																																														
P. 74、下から7行 P. 74、下から7行	・TCR 遺伝子導入リンパ球の血中動態 被験者から末梢血採取し、Ficoll を用いた比重遠心法により分離した PBMC について、以下の試験を行う。				・TCR 遺伝子導入リンパ球の血中動態 被験者から末梢血採取し、Ficoll 等を用いた比重遠心法により分離した PBMC について、以下の試験を行う。				記載整備																																																																																																																																														
P. 75、下から7行 P. 75、下から7行	・腫瘍特異的免疫反応 被験者から末梢血を採取し、Ficoll を用いた比重遠心法により分離した PBMC について、以下の試験を行う。				・腫瘍特異的免疫反応 被験者から末梢血を採取し、Ficoll 等を用いた比重遠心法により分離した PBMC について、以下の試験を行う。				記載整備																																																																																																																																														
P. 82、6行 P. 82、6行	2. 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百五十九号、平成16年12月18日)				2. 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百十五号、平成20年7月31日)				改正指針への更新																																																																																																																																														
P. 89 P. 89	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臨床研究期間</th> <th rowspan="2">スクリーニング期間</th> <th colspan="11">治療期間</th> <th rowspan="2">追跡調査期間</th> </tr> <tr> <th>day0*</th><th>day1</th><th>day2</th><th>day3</th><th>day7</th><th>day14+3</th><th>day16+3</th><th>day28+3</th><th>day30+3</th><th>day33+3</th><th>day35+3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日数</td> <td>同意取得日</td> <td>7/11-1/25実施日</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="15" style="text-align:center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="15">TCR 遺伝子導入リンパ球</td> </tr> </tbody> </table>				臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間											追跡調査期間	day0*	day1	day2	day3	day7	day14+3	day16+3	day28+3	day30+3	day33+3	day35+3	日数	同意取得日	7/11-1/25実施日														(略)															TCR 遺伝子導入リンパ球															<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臨床研究期間</th> <th rowspan="2">スクリーニング期間</th> <th colspan="11">治療期間</th> <th rowspan="2">追跡調査期間</th> </tr> <tr> <th>day0*</th><th>day1</th><th>day2</th><th>day3</th><th>day7</th><th>day14+3</th><th>day16+3</th><th>day28+3</th><th>day30+3</th><th>day33+3</th><th>day35+3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日数</td> <td>同意取得日</td> <td>7/11-1/25実施日</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="15" style="text-align:center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="15">TCR 遺伝子導入リンパ球</td> </tr> </tbody> </table>				臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間											追跡調査期間	day0*	day1	day2	day3	day7	day14+3	day16+3	day28+3	day30+3	day33+3	day35+3	日数	同意取得日	7/11-1/25実施日														(略)															TCR 遺伝子導入リンパ球															Day 0 の TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血ポイントの追加及びそれに伴う採血量の増量
臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間											追跡調査期間																																																																																																																																										
		day0*	day1	day2	day3	day7	day14+3	day16+3	day28+3	day30+3	day33+3	day35+3																																																																																																																																											
日数	同意取得日	7/11-1/25実施日																																																																																																																																																					
(略)																																																																																																																																																							
TCR 遺伝子導入リンパ球																																																																																																																																																							
臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間											追跡調査期間																																																																																																																																										
		day0*	day1	day2	day3	day7	day14+3	day16+3	day28+3	day30+3	day33+3	day35+3																																																																																																																																											
日数	同意取得日	7/11-1/25実施日																																																																																																																																																					
(略)																																																																																																																																																							
TCR 遺伝子導入リンパ球																																																																																																																																																							

	<table border="1"> <tr> <td colspan="14">血中動態用採血⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="14" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="14">RCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="14">LAM-PCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="14">採血量 (mL)</td> </tr> <tr> <td colspan="14">有害事象</td> </tr> </table> <p>*アフェレーシス実施日より約14~40日後(遺伝子導入細胞製剤の調製・QCに必要な日数により異なる)。</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング期間開始前12週間以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。 スクリーニング期間の測定値が高値例のみ実施。 必要に応じて実施。 臨床研究終了後も1年に1回の頻度でサンプリングを実施。 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。 	血中動態用採血 ⁶														(略)														RCR ⁶														LAM-PCR ⁶														採血量 (mL)														有害事象														<table border="1"> <tr> <td colspan="14">血中動態用採血⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="14" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="14">RCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="14">LAM-PCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="14">採血量 (mL)</td> </tr> <tr> <td colspan="14">有害事象</td> </tr> </table> <p>*アフェレーシス実施日より約14~40日後(遺伝子導入細胞製剤の調製・QCに必要な日数により異なる)。</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング期間開始前12週間以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。 スクリーニング期間の測定値が高値例のみ実施。 必要に応じて実施。 臨床研究終了後も1年に1回の頻度でサンプリングを実施。 TCR遺伝子導入リンパ球投与前(治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする)、投与1時間後、3時間後、6時間(±2時間)後、及び12時間(±2時間)後。 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。 	血中動態用採血 ⁶														(略)														RCR ⁶														LAM-PCR ⁶														採血量 (mL)														有害事象														
血中動態用採血 ⁶																																																																																																																																																																											
(略)																																																																																																																																																																											
RCR ⁶																																																																																																																																																																											
LAM-PCR ⁶																																																																																																																																																																											
採血量 (mL)																																																																																																																																																																											
有害事象																																																																																																																																																																											
血中動態用採血 ⁶																																																																																																																																																																											
(略)																																																																																																																																																																											
RCR ⁶																																																																																																																																																																											
LAM-PCR ⁶																																																																																																																																																																											
採血量 (mL)																																																																																																																																																																											
有害事象																																																																																																																																																																											
<p>P. 105 P. 105</p>	<table border="1"> <tr> <td>臨床研究期間</td> <td>スクリーニング期間</td> <td>治療期間</td> <td>追跡調査期間</td> </tr> <tr> <td>日数</td> <td>有害事象日 採血日</td> <td>day0⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3</td> <td>day0⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="4">LAM-PCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="4">採血量 (mL)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">有害事象</td> </tr> </table> <p>*アフェレーシス実施日より約14~40日後(遺伝子導入細胞製剤の調製・QCに必要な日数により異なる)。</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング期間開始前12週間以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。 スクリーニング期間の測定値が高値例のみ実施。 必要に応じて実施。 臨床研究終了後も1年に1回の頻度でサンプリングを実施。 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。 	臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間	追跡調査期間	日数	有害事象日 採血日	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3	(略)				TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血 ⁶				(略)				RCR ⁶				LAM-PCR ⁶				採血量 (mL)				有害事象				<table border="1"> <tr> <td>臨床研究期間</td> <td>スクリーニング期間</td> <td>治療期間</td> <td>追跡調査期間</td> </tr> <tr> <td>日数</td> <td>有害事象日 採血日</td> <td>day0⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3</td> <td>day0⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="4">LAM-PCR⁶</td> </tr> <tr> <td colspan="4">採血量 (mL)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">有害事象</td> </tr> </table> <p>*アフェレーシス実施日より約14~40日後(遺伝子導入細胞製剤の調製・QCに必要な日数により異なる)。</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング期間開始前12週間以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。 スクリーニング期間の測定値が高値例のみ実施。 必要に応じて実施。 臨床研究終了後も1年に1回の頻度でサンプリングを実施。 TCR遺伝子導入リンパ球投与前(治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする)、投与1時間後、3時間後、6時間(±2時間)後、及び12時間(±2時間)後。 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。 	臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間	追跡調査期間	日数	有害事象日 採血日	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3	(略)				TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血 ⁶				(略)				RCR ⁶				LAM-PCR ⁶				採血量 (mL)				有害事象				<p>Day 0 の TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血ポイントの追加及びそれに伴う採血量の増量</p>																																																																																																
臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間	追跡調査期間																																																																																																																																																																								
日数	有害事象日 採血日	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3																																																																																																																																																																								
(略)																																																																																																																																																																											
TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血 ⁶																																																																																																																																																																											
(略)																																																																																																																																																																											
RCR ⁶																																																																																																																																																																											
LAM-PCR ⁶																																																																																																																																																																											
採血量 (mL)																																																																																																																																																																											
有害事象																																																																																																																																																																											
臨床研究期間	スクリーニング期間	治療期間	追跡調査期間																																																																																																																																																																								
日数	有害事象日 採血日	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3	day0 ⁶ day1 day2 day3 day7 day14 ±3 day16 ±3 day20 ±3 day30 ±3 day35 ±3																																																																																																																																																																								
(略)																																																																																																																																																																											
TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血 ⁶																																																																																																																																																																											
(略)																																																																																																																																																																											
RCR ⁶																																																																																																																																																																											
LAM-PCR ⁶																																																																																																																																																																											
採血量 (mL)																																																																																																																																																																											
有害事象																																																																																																																																																																											
<p>P. 113, 17行 P. 113, 17行</p>	<p>21. 個人情報の第三者への提供の制限について</p> <p>個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません。</p> <p>国の審議会における審査の過程において、厚生労働省の担当官および審</p>		<p>外部の監査担当者が診療記録を閲覧することがあることを明記</p>																																																																																																																																																																								

	<p>議会の委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。また、当院の倫理委員会における審査の過程において、審査の客観性を保つために当院以外の外部委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。当院との秘密保持契約のもとで行われますので、あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。また、本臨床研究では、…（以下略）</p>	<p>議会の委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。</p> <p>当院の倫理委員会における審査の過程において、審査の客観性を保つために当院以外の外部委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。また、本臨床研究の客観性を保証するために当院以外の外部の監査担当者があなたの診療記録を閲覧することがあります。このような方は第三者に相当しますので、このような場合は当院との秘密保持契約のもとで行われますので、あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。</p> <p>本臨床研究では、…（以下略）</p>	
<p>P.114、下から12行 P.114、下から7行</p>	<p>4) 分担研究者：</p> <p>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</p> <p>日浅 厚則：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</p> <p>池田 裕明：三重大学大学院医学系研究科 <u>がんワクチン講座</u> 准教授</p> <p>西川 博嘉：三重大学大学院医学系研究科 <u>がんワクチン講座</u> 講師</p> <p>片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 教授、 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍・免疫内科 科長</p> <p>中瀬 一則：三重大学医学部附属病院 <u>がんセンター</u> 准教授、センター長</p> <p>榎屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 准教授</p> <p>水野 聡朗：三重大学大学院医学系研究科 <u>病態制御医学講座</u> 腫瘍・免疫内科学 助教</p> <p>北野 滋久：三重大学医学部附属病院 腫瘍・免疫内科 医員 (以下略)</p>	<p>4) 分担研究者：</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>西川 博嘉：三重大学大学院医学系研究科 <u>がんワクチン講座</u> 准教授</p> <p>今井 奈緒子：三重大学大学院医学系研究科 <u>がんワクチン講座</u> 学術研究員</p> <p>片山 直之：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 教授、 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科 科長</p> <p>中瀬 一則：三重大学医学部附属病院 <u>がんセンター</u> 准教授、センター長</p> <p>榎屋 正浩：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 造血病態内科学 准教授</p> <p>水野 聡朗：三重大学医学部附属病院 腫瘍内科 講師、副科長</p> <p>北野 滋久：三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学講座 腫瘍・免疫内科学 助教 (以下略)</p>	<p>退職、異動及び欠員補充のため</p>



遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成 21 年 10 月 6 日

厚生労働大臣 長 妻 昭 殿

実 施 施 設	所 在 地	3 2 9 - 0 4 9 8 (郵便番号) 栃木県下野市薬師寺 3 3 1 1 - 1
	名 称	自治医科大学附属病院 0 2 8 5 - 4 4 - 2 1 1 1 (電話番号) 0 2 8 5 - 4 4 5 1 1 8 (FAX 番号)
	代 表 者 役職名・氏名	病 院 長 烏 田 和 幸 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

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
AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による 進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	自治医科大学医学部・神経内科・教授 中 野 今 治

別紙様式第4の別添




遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

(受付番号) 初回申請年月日：平成18年1月25日

研究の名称	AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病 遺伝子治療の臨床研究
研究実施期間	平成18年10月31日（承認日）から 最終登録症例にベクターを投与した時点の9ヶ月後まで

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部・神経内科・教授	
	氏名	中野 今 治	(印)
実施の場所	所在地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺3311-1 (電話番号 0285-58-7352)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役 割
	小澤 敬也	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・教授	副責任医師、ウイルスベクターに関する全般管理
	渡辺 英寿	自治医科大学医学部 脳神経外科・教授	副責任医師、脳内へのベクター注入の管理、助言
	村松 慎一	自治医科大学医学部 神経内科・特命教授	適応患者の選択、評価およびウイルスベクターの管理
	藤本 健一	自治医科大学医学部 神経内科・准教授	患者評価統括と定位脳手術補助
	加藤 正哉	自治医科大学医学部 脳神経外科・准教授	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	久米 晃啓	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・准教授	ウイルスベクターの品質検査と管理
	池口 邦彦	自治医科大学医学部 神経内科・准教授	患者への説明と同意の取得および患者評価
	水上 浩明	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの検出
卜部 匡司	自治医科大学医学部 遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの解析	

川上 忠孝	自治医科大学医学部 神経内科・講師	適応患者の選択、患者評価および 定位脳手術補助
佐藤 俊彦	医療法人 DIC 宇都宮セント ラルクリニック 理事	PET 検索

<p>審査委員会の開催状況</p>	<p>平成 21 年 7 月 21 日に自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会及び安全・効果評価・適応判定部会合同会議を開催した。</p> <p>本研究の実施期間は「平成 18 年 10 月 31 日（承認日）から最終登録症例にベクターを投与した時点の 9 ヶ月後まで」となっている。最後のケースである 6 例目は平成 20 年 9 月 22 日に実施されたので、今年の 3 月に UPDRS の評価を行った。本研究の終了にあたり、総括責任者の中野今治教授と村松慎一特命教授から、研究の経緯について以下の説明がなされた。</p> <p>進行したパーキンソン病患者 6 人に対して、両側の被殻に AAV-hAADC-2 を注入する遺伝子治療が実施された。1 名で刺入経路に沿った大脳白質の静脈性出血を生じたが、その後完全に回復した。他の注入部位では出血はなく、経過からもベクターそのものによる有害事象ではなく、定位脳手術に伴う合併症と考えられた。3 例目以降では、カニューレ挿入前にガイドカニューレを使用するなどの手技上の改良が行われ、出血はみられていない。PCR 検査により、患者の体液中へのベクターの拡散は術後 3 日日には認められず、長期間の個室隔離は必要なかった。</p> <p>術後に AAV ベクターに対する中和抗体が上昇したが、治療効果が失われることはなかった。</p> <p>治療効果としては、Off 時の運動症状が有意に改善しており、術前は Off 時には介護なしに日常動作が困難であった状態が、術後は Off 時にも自力で動作可能となった。一日の L-DOPA 相当薬量を増やすことなく、一日の On 時間の延長傾向が認められた。</p> <p>FMT-PET では、ベクター注入部位付近を中心に FMT の集積の増加が認められ、導入した AADC 遺伝子の発現が持続していると考えられた。</p> <p>自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会及び安全・効果評価・適応判定部会は、本研究は少数例を対象に行われたものであるが、ベクターによる有害事象は無く、これまでのモデル動物を使用した前臨床試験から期待された効果が得られたことを確認し、本研究を終了と判断した。</p> <table border="1" data-bbox="742 1765 1380 1906"> <tr> <td>審査委員会の長の職名</td> <td>氏 名</td> </tr> <tr> <td>附属病院遺伝子治療臨床 研究審査委員会 委員長 地域医療学 教授</td> <td>梶井 英治 </td> </tr> </table>	審査委員会の長の職名	氏 名	附属病院遺伝子治療臨床 研究審査委員会 委員長 地域医療学 教授	梶井 英治 
審査委員会の長の職名	氏 名				
附属病院遺伝子治療臨床 研究審査委員会 委員長 地域医療学 教授	梶井 英治 				
<p>研究の区分</p>	<p>遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究</p>				

研究の目的	<p>進行したパーキンソン病患者の線条体（被殻）に、芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素（aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC）遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus : AAV）ベクター（AAV-hAADC-2）を定位脳手術的に注入し、その安全性を検証するとともに、経口投与する L-DOPA によってドパミン産生を促し、パーキンソン症状を改善することを目的とする。ドパミンの過剰合成に伴って生じうるジスキネジアは L-DOPA の投与量を減らすことより予防する。</p>
対象疾患	<p>進行期パーキンソン病</p>
実施方法	<p>進行期パーキンソン病患者 6 人の被殻に左右 2 か所ずつ計 4 か所に AAV-hAADC-2 を定位脳手術的に注入した。注入量（vector genomes : vg）は 1 症例あたり 3×10^{11} vg、注入容量は 1 か所あたり $50 \mu\text{l}$（症例あたり $200 \mu\text{l}$）、注入速度は $1 \mu\text{l}/\text{min}$ とした。有効性の判定は症状日誌、臨床的評価、服用する L-DOPA の必要量に基づいて行う。かつ、被殻注入 AAV-hAADC-2 の発現量も副次評価項目とし、FMT-PET によって判定した。 （詳細は別紙 1）</p>
研究結果の概要及び考察	<p><対象> 男性 4 人、女性 2 人の合計 6 人を対象に遺伝子治療を実施した。平均年齢は 60 ± 6.5 歳、平均罹病期間は 10 ± 4.5 歳、L-DOPA を服用してからの平均年数は 9.3 ± 3.4 年、L-DOPA の一日平均服用量は 575 ± 88 mg、Off 時（L-DOPA が効いていない時間）における Hoehn & Yahr の重症度は、6 人とも 4 であった。（別紙 2） 2007 年 5 月 7 日に 1 例目の遺伝子治療を開始した。2 例目は同年 7 月 23 日、3 例目は 2008 年 5 月 19 日、4 例目は同年 7 月 14 日、5 例目は同年 9 月 1 日、6 例目は同年 9 月 22 日に実施した。</p> <p><安全性の評価> 2 例目の手術後、注入経路に沿った右前頭葉皮質下白質に静脈性出血が認められ、臨床的には意欲低下、左上下肢運動無視、軽度左片麻痺を生じたが、これらの症候は術後 6 ヶ月までに完全に消失した。（別紙 3）この脳内出血は、重篤な有害事象として適切な治療処置をとるとともに速やかに病院長に報告した。病院長は速やかに施設内の遺伝子治療臨床研究審査委員会の意見を求めた。また、総括責任者は有害事象発現 48 時間以内に厚生労働省に連絡した。遺伝子治療臨床研究審査委員会は直ちに安全・効果評価・適応判定部会を開催し検討した結果、この静脈性出血は、カニューレの挿入に伴う外科的操作による有害事象と考えられたため、外科手技の改良と術後早期の画像診断を追加することにより安全性の向上を図ることとした。3 例目からは、カニューレの注入に先立ちより先端が鈍なガイドカニューレを挿入すること、およびベクター注入中にカニューレを数回微動させることにした。さらに術後 3 日目に CT、および術後 7 日目に MRI を実施した。3 例目以降では出血は生じていない。 なお、3 例目以降に実施した術後 3 日目の CT および術後 7 日目の MRI で、注入トラックに沿って浮腫と考えられる信号変化が認められたが、カニューレの刺入に伴う反応と推察された。 軽度の有害事象として、全例で術後に頭痛を生じたがいずれも数</p>

日で軽快消失した。

血液検査では、明らかな有害事象を認めなかった。(別紙4)

AAV ベクターに対する中和抗体は術後に軽度上昇した。(別紙5)

<有効性の評価>

臨床症状の評価 (UPDRS、MMSE、GDS) の経時的推移を別紙に添付する。(別紙6)

6例を総合した解析により、術前と術後6ヶ月において有意差5%で効果が認められたのは、Off時のUPDRSの総スコアとOff時のUPDRSのPart III(運動症状)で、それぞれ53から38へ、25.3から13.7へ改善した。また、統計学的な有意ではないが一日のOn時間の割合は、48.8%から55.4%と増加した。4例では術後にOn時の不随意運動が増強する傾向があったためL-DOPAを減量した。その結果、一日に必要なL-DOPA相当薬量は6例平均で808mgから707mgへ減少した。(別紙7)

MMSE、GDSは術前後で有意な変化はなかった。

FMT-PETでは、術後1ヶ月目に注入部位を中心としてFMTの集積が増加し、6ヶ月後にも持続していた。6例の定量解析では術前に比較して56%のFMTの集積増加を認めた。(別紙8、9)

なお、1例目と2例目では2009年にFMT-PETを実施し術後96週にも集積が持続していることを確認している。

<考察>

進行したパーキンソン病患者(Hoehn & Yahr 4)6人に対して、両側の被殻にAAV-hAADC-2を注入する遺伝子治療を実施した。1人で刺入経路に沿った大脳白質の静脈性出血を生じたが、その後完全に回復しており、パーキンソン病の治療効果が認められている。FMT-PETによる遺伝子導入部位の集積増加も確認されている。他の注入部位では出血はなく、経過からもベクターそのものによる有害事象ではなく、定位脳手術に伴う合併症と考えられる。3例目以降では、カニューレ挿入前にガイドカニューレを使用するなどの手技上の改良を行い、出血はみられていない。術後の数日間みられた軽度の頭痛も手術操作に起因すると考えられる。PCR検査により、患者の体液中へのベクターの拡散は術後3日目には認められず、長期間の個室隔離は必要なかった。術後にAAVベクターに対する中和抗体が上昇したが、治療効果が失われることはなかった。

治療効果としては、Off時の運動症状が有意に改善しており、術前はOff時には介護なしに日常動作が困難であった状態が、術後はOff時にも自力で動作可能となっている。一日のL-DOPA相当薬量を増やすことなく、一日のOn時間の延長傾向が認められている。

FMT-PETでは、ベクター注入部位付近を中心にFMTの集積の増加が認められ、導入したAADC遺伝子の発現が持続していると考えられる。

本研究は少数例のオープン試験であるが、ベクターによる有害事象は認められず、これまでのモデル動物を使用した前臨床試験から期待された効果が得られた。今後、第2相試験を実施しさらに検討することが望まれる。

<p>研究成果の公表状況</p>	<p>[研究発表]</p> <p>1) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al. , “Phase I trial of AAV vector-mediated gene delivery of aromatic L-amino acid decarboxylase for Parkinson’s disease”, The Japan society of gene therapy (JSGT)’s 15th annual meeting, Osaka, July 11, 2009.</p> <p>2) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al., “Aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson’s disease: results from an open-label, phase I trial” , The American society of gene therapy (ASGT)’s 12th annual meeting, San Diego, May 29, 2009.</p> <p>3) 浅利さやか, 村松慎一, 藤本健一 他 : パーキンソン病の遺伝子治療の PET 解析. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 2009 年 5 月 22 日.</p> <p>4) 村松慎一 : パーキンソン病の遺伝子治療. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「神経変性疾患に関する調査研究」班 平成 20 年度ワークショップ, 東京, 2008 年 8 月 22 日.</p> <p>5) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al., : Aromatic L-amino acid decarboxylase gene transfer for parkinson’s disease : preliminary results of an open-label safety study. The Japan society of gene therapy (JSGT)’s 14th annual meeting. Sapporo, June 12, 2008.</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。