

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

【東京大学医学部附属病院】

○遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書..... P1

【財団法人癌研究会有明病院】

○遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書..... P4

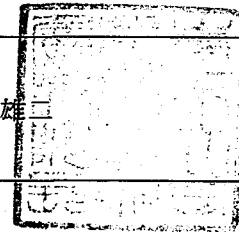
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成22年3月17日

厚生労働大臣 長妻 昭 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名 称	東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 武谷 雄二



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
進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授 藤堂 具紀

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 19 年 10 月 23 日
--------	--------------------------------

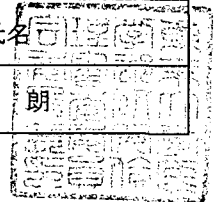
研究の名称	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
研究実施期間	平成 21 年 5 月 11 日 から 平成 26 年 5 月 10 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授	
	氏名	藤堂 具紀	

実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	

総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	東京大学・医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理。
	田中 実	東京大学・医学部附属病院・輸血部・助教	患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・TRセンター（循環器内科）・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。
	辛 正廣	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・講師	患者の手術と術前術後管理。
	武笠 晃丈	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・特任講師（病院）	患者の手術と術前術後管理。
	齋藤 邦昭	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。
甲賀 智之	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。	

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）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と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 教授	赤林 朗



研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法） 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型であるG47Δの定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で3段階に用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間によりG47Δの効果を評価する。
対象疾患	本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が1cm以上であること、KPS ≥ 70%、年齢18歳以上、3か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択規準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外規準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。 (KPS = Karnofsky Performance Scale)
重大事態等の発生時期	平成22年3月2日
重大事態等の内容及びその原因	<p>内容 被験者死亡 原因 原病である膠芽腫の増悪 経過</p> <p>1. ウイルス療法実施までの経過 76歳女性。平成21年2月に活動性の低下を主症状として発症。MRIで左後頭頭頂葉に腫瘍を認め、同年3月30日に他院にて開頭・腫瘍切除術を受けた。病理診断にて膠芽腫と診断され、60Gyの放射線照射と42日間のテモゾロミド(TMZ)内服化学療法の併用療法が行われた。6月のMRIにてすでに腫瘍の再発を認め、TMZ化学療法を2コース行ったが効果が見られず、10月当院外来を紹介受診した。</p> <p>2. ウイルス療法の実施 平成21年11月4日当院入院。11月6日適格性判定委員会にて適格と判定された。11月12日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ（総力価3×10^8 pfu）を腫瘍内2箇所投与した。11月24日、局所麻酔下の定位脳手術により、同量のG47Δを同部位に投与した。G47Δに関連する重篤な有害事象は認められなかった。12月1日（ウイルス第2回投与7日後）のMRIにて、11月5日（治療前）のMRIと比較して、標的病変の面積の25%以上の増大が認められたため、PD（progressive disease）と判定されて、プロトコル治療中止となった。12月3日退院。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 当院退院後、一旦紹介元の病院に入院したが、他の抗腫瘍治療を受けることを患者が選択せず、以後は紹介医による全身状態の管理などをうけていた。発熱、痙攣などの症状は認められなかったが、原病の進行とともに徐々に意識レベル、運動機能等が低下した。平成22年1月中は経管栄養、寝たきりの状態で自宅療養していた。自宅での介護が困難となったため2月1日に自宅近くのクリニックに入院し、療養を行っていたが、3月2日に死亡した。解剖は行われなかった。3月4日に紹介元病院の担当医から、死亡について連絡を受けた。</p> <p>4. ウイルス療法との関連 G47Δ第2回投与7日後（平成21年12月1日）の時点で治療前に比べて原病変の増大が認められていたこと、1回目と2回目のウイルス投与時に行った生検組織のいずれも増殖能の高い腫瘍組織が観察されたこと、2回目の生検で炎症所見が観察されなかったこと、臨床経過は再発膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないこと、および治療後から死亡までG47Δに起因すると考えられる重篤な有害事象が認められていないことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される</p>
その後の対応状況	<p>本ウイルス療法の安全性の確認 第1回目と第2回目のG47Δ投与それぞれの翌日、2日目、3日目および第2回投与7日後の血液、尿、唾液のPCR検査を実施したが、G47ΔのDNAは検出されなかった。第2回ウイルス投与時に、投与に先立って行われた生検では、炎症所見は観察されなかった。G47Δ第2回投与7日後および15日後（紹介元病院）の頭部MRI検査では、腫瘍病変の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。</p>

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成22年 4月 3日

厚生労働大臣 殿

実 施 設	所 在 地	〒135-8550 東京都江東区有明3丁目8番31号
	名 称	財団法人癌研究会有明病院化学療法科および 財団法人癌研究会癌化学療法センター 遺伝子治療研究室、臨床部、基礎研究部 TEL: 03-3520-0111 FAX: 03-3570-0484
	代 表 者 役職名・氏名	財団法人癌研究会有明病院 病院長・中川 健




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
乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究	財団法人癌研究会有明病院化学療法科・担当部長 兼 財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・担当部長・高橋俊二

(受付番号)	平成10年 7月14日
--------	-------------

研究の名称	乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究
研究実施期間	平成12年2月24日から平成24年12月31日

総括責任者	所属部局の所在地	〒135-8550 東京都江東区有明3丁目8番31号	
	所属機関・部局・職	財団法人癌研究会有明病院・化学療法科・担当部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・担当部長	
	氏名	高橋 俊二	
実施の場所	所在地	〒135-8550 東京都江東区有明3丁目8番31号	
	名称	財団法人癌研究会有明病院化学療法科および財団法人癌研究会癌化学療法センター遺伝子治療研究室、臨床部、基礎研究部	
	連絡先	東京都江東区有明3丁目8番31号 (電話番号：03-3520-0111)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	杉本 芳一	財団法人癌研究会癌化学療法センター・遺伝子治療室・室長 慶応大学薬学部化学療法学講座・教授	遺伝子治療研究の総括。レトロウイルスベクターによるMDR1 遺伝子導入前後におけるCD34 抗原陽性細胞、骨髓細胞および末梢白血球におけるMDR1 遺伝子発現の検討および評価。増殖性レトロウイルスの検索およびレトロウイルスベクターの安全性の評価
晶 清彦	財団法人癌研究会有明病院化学療法科・部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・部長	乳癌患者の自家骨髓細胞および自己末梢血幹細胞採取の安全性とその評価	

伊藤 良則	財団法人癌研究会有明病院化学療法科・乳癌担当部長	腫瘍内科的診療。乳癌患者の骨髄中における残存癌細胞の検出及び評価
相羽 恵介	東京慈恵会医科大学・腫瘍血液学・教授	研究の総括

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	書類審査により、更なる経過観察が必要であり、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	
	財団法人癌研究会有明病院副院長	山口 俊晴	

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>(1) 大量化学療法を受けた乳癌症例への自己末梢血幹細胞移植時に CD34 抗原陽性細胞へ導入されたヒト多剤耐性遺伝子 (MDR1) の患者の骨髄細胞、末梢白血球における発現を評価する。</p> <p>(2) 上記 MDR1 遺伝子導入に伴う安全性を評価する。</p> <p>(3) 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法施行後の乳癌症例に対する化学療法の有効性と安全性を評価する。</p>		
対象疾患	進行再発乳癌		
変更時期	平成22年1月1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21年12月31日	平成24年12月31日
	2. 研究者名	鶴尾隆	削除
変更理由	1. 症例の経過観察延長のため		

	2. 研究者死亡のため
今後の研究計画	第1症例に関して経過観察を行う。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p><これまでの研究結果></p> <p>本遺伝子治療では、進行再発乳癌患者より採取した末梢血細胞より CD34 陽性細胞を分離し、これにヒト多剤耐性遺伝子 MDR1 を HaMDR レトロウイルスを用いて導入する。この遺伝子導入細胞を患者に戻し移植し、患者の血液細胞を抗癌剤耐性とする。平成 12 年度から 13 年度初めにかけて、インフォームド・コンセントの得られた 2 名の症例に対して、それぞれ末梢血幹細胞採取+MDR1 遺伝子導入を 2 コースないし 3 コース施行した。1 回の精製で 1400 万個から 7000 万個の CD34 陽性細胞が精製された。CD34 陽性細胞の純度は 93~99%であり、HaMDR 導入後の CD34 陽性細胞の 13~17%にヒト P-糖蛋白の高発現が見られた。MDR1 遺伝子導入細胞には乳癌細胞の混入は全く認められず、無菌試験、増殖性レトロウイルス試験などは全て陰性であった。この遺伝子導入細胞を未処理の末梢血幹細胞と共に大量化学療法施行後の患者に移植した。</p> <p>第 1 症例に対しては平成 13 年 4 月に MDR1 遺伝子導入細胞の移植が行われた。患者に移植された P-糖蛋白陽性細胞は 2200 万個で、これは患者に戻した CD34 陽性細胞の 7 %に相当した。移植後 7 日目より患者末梢血中に P-糖蛋白陽性細胞が検出されるようになり、移植した MDR1 遺伝子導入細胞の生着が確認された。移植後 7 日目から 15 日目にかけて、末梢白血球の 3%から 5%が P-糖蛋白陽性であった。その後は患者末梢血中の P-糖蛋白陽性細胞の割合は 1%から 2%程度になり、この割合は患者の造血機能が正常に回復するまでの約 2 ヶ月間にわたって維持されていた。平成 13 年 6 月よりこの患者に docetaxel 治療を開始した。患者末梢血中の P-糖蛋白陽性細胞は docetaxel 投与により一過性の上昇を繰り返し、P-糖蛋白陽性細胞が患者体内で抗癌剤耐性細胞として機能していることが推察された。また、P-糖蛋白陽性細胞の割合も徐々に増加し、平成 13 年末にはほぼ 10%に到達した。5 コース終了時には大量化学療法後にわずかに認められていた肺の残存病変が消失したため、CR (著効) と判断した。10 コースにて後療法を完了しているが、この間 docetaxel による骨髄抑制の増悪は認められず、耐性遺伝子導入細胞の移植の効果が示唆された。平成 19 年 4 月に再発し、内分泌療法による治療中である。</p> <p>第 2 症例に対しても平成 13 年 10 月に MDR1 遺伝子導入細胞の移植が行われた。第 2 症例でも患者末梢血中に P-糖蛋白陽性細胞が検出され、移植した MDR1 遺伝子導入細胞の生着が確認され、平成 14 年度に docetaxel による後療法を行った。平成 13 年 11 月より約 3 年半 CR の状態にあったが、平成 17 年 6 月に再発し、化学療法、内分泌療法、分子標的治療を行っていたが、平成 21 年 6 月に死亡された。臨床所見、脳外科手術所見などから死因は原病の悪化 (脳転移) であり、白血病の発症などの有害事象は認められなかった。</p> <p>第 3 症例は平成 15 年初めに遺伝子治療を行う予定であったが平成 14 年にフランスにおける X-SCID 遺伝子治療において白血病の発生が報告されたためにいったん中止し、実施計画書・同意説明文書の改訂を行い、平成 16 年 6 月より再開した。大量化学療法にて good PR に入ったが、その後の化学療法中に再発し、平成 18 年 12 月に死亡された。臨床所見、剖検</p>

所見などから死因は原病の悪化であり、白血病の発症などの有害事象は認められなかった。

以上より、本研究は安全かつ着実に遂行されていると考えられる。本研究はMDR1遺伝子治療を受けた患者の末梢白血球におけるP-糖蛋白の発現をflow cytometryにより直接検出した世界で最初の研究であり、遺伝子導入細胞の消長について、詳細な解析が続けられている。

<研究結果の公表状況>

Shunji Takahashi, Keisuke Aiba, Yoshinori Ito, Kiyohiko Hatake, Minoru Nakane, Takayuki Kobayashi, Sayuri Minowa, Harumi Shibata, Junko Mitsuhashi, Satomi Tsukahara, Etsuko Ishikawa, Rieko Suzuki, Takashi Tsuruo and Yoshikazu Sugimoto. A pilot study of MDR1 gene transfer into hematopoietic stem cells and chemoprotection in metastatic breast cancer patients. Cancer Science 2007; 98: 1609-1616

Junko Mitsuhashi, Satomi Tsukahara, Rieko Suzuki, Yumiko Oh-Hara, Saori Nishi, Hiroyo Hosoyama, Kazuhiro Katayama, Kohji Noguchi, Sayuri Minowa, Harumi Shibata, Yoshinori Ito, Kiyohiko Hatake, Keisuke Aiba, Shunji Takahashi, Yoshikazu Sugimoto. Retroviral Integration Site Analysis and the Fate of Transduced Clones in an MDR1 Gene Therapy Protocol Targeting Metastatic Breast Cancer. Human Gene Therapy. 2007, 18(10): 895-906.

(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。