

## 遺伝子治療臨床研究実施計画の 変更報告及び重大事態報告について

### (変更報告)

- 自治医科大学病院 . . . . . P1

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

### (重大事態等報告)

- 東京大学医科学研究所附属病院 . . . . . P22

課題名：腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療－IV期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究－

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成20年3月6日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	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 TEL 0285-58-7352 FAX 0285-44-5118
	代表者 役職名 氏名	病院長 島田 和幸  [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
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ヵ月後まで

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 	
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・遺伝子治療研究部・教授	副責任医師、ウィルスベクターに関する全般管理
	・渡辺 英寿	自治医科大学・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
	・藤本 健一	自治医科大学・神経内科・准教授	患者評価統括と定位脳手術補助
	・村松 慎一	自治医科大学・神経内科・准教授	適応患者の選択・評価およびウィルスベクターの管理
	・加藤 正哉	自治医科大学・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・遺伝子治療研究部・准教授	ウィルスベクターの品質検査と管理
	・池口 邦彦	自治医科大学・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・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの検出
	・卜部 匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの解析
	・川上 忠孝	自治医科大学・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	宇都宮セントラルクリニック・代表	PET 検索	

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

本臨床研究は、自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）に即し、その有効性、安全性、倫理性、科学性などについて審査し、妥当であると判断され、平成 18 年 10 月 31 日に承認されたものである。本実施計画の変更については、平成 20 年 2 月 28 日に本審査委員会を開催し、総括責任者から本学第 2 例目の有害事象及び同様の臨床研究を実施している米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校医療センターにおける第 5 例目と第 9 例目の有害事象に対する米国食品医薬品局及び共同研究者の Genzyme 社による検証結果の報告を受け、本実施計画の変更の妥当性について審議した。その結果、本審査委員会としては、実施計画の変更については、概ね妥当であると判断したが、更になお動物実験の新知見に対する評価及び上記 3 例の有害事象に関する被験者への説明について改善を指摘し、総括責任者から提出された改善内容を平成 20 年 3 月 3 日～5 日に書面による委員会審議を実施し、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
自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 自治医科大学地域医療学 教授	梶井英治 

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>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るジスキネジアは L-DOPA の投与量を減らすことにより予防する。</p>		
対象疾患	進行期パーキンソン病		
変更時期	平成 20 年 3 月 6 日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
1	7 安全性についての評価 (1) 遺伝子導入方法の安全性 ⑧ がん原生の有無	別紙 1 のとおり	別紙 1 のとおり
2	(4) AAV 以外のウイルスベクターに起因する重篤な有害事象	別紙 1 のとおり	別紙 1 のとおり
3	(5) これまでに実施された臨床試験における成績	別紙 1 のとおり	別紙 1 のとおり

4	9 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (5)遺伝子治療臨床研究の実施方法 ②遺伝子導入方法（安全性および有効性に関する事項を除く）	別紙1のとおり	別紙1のとおり (外科手術実施マニュアルを実施計画書に資料7として添付する)
5	④検査項目および観察項目 手術	別紙1のとおり	別紙1のとおり
6	(6)米国における類似の研究との関連	別紙1のとおり	別紙1のとおり
7	文献	別紙1のとおり	別紙1のとおり
変更内容	患者説明文書における事項	変更前	変更後
8	6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況	別紙2のとおり	別紙2のとおり
9	7. 臨床研究の具体的な方法 B 臨床研究のスケジュール(表)	別紙2のとおり	別紙2のとおり

10	E. 予想される危険性および副作用 ケース2	別紙2のとおり	別紙2のとおり
11	1) ウィルスベクターを使うことで起こる危険性 ③神経細胞に遺伝子を入れることで起こる異常(発癌の可能性)	別紙2のとおり	別紙2のとおり
12	2) 手術に伴う危険性(手術の合併症) ①出血(頭の中に出血する可能性)	別紙2のとおり	別紙2のとおり
13	臨床研究への参加に関する同意書	別紙2のとおり	別紙2のとおり
変更内容	資料6 評価スケジュールにおける事項	変更前	変更後
14	評価スケジュール1年目における事項	別紙3のとおり	別紙3のとおり

15	<p>研究者名</p> <p>池口 邦彦</p> <p>岡田 尚巳</p> <p>川上 忠孝</p> <p>松下 卓</p> <p>佐藤 俊彦</p>	<p>自治医科大学・神経内科 講師</p> <p>自治医科大学・遺伝子治療 部・講師</p> <p>自治医科大学・神経内科 助手</p> <p>自治医科大学・遺伝子治療 部・助手</p> <p>宇都宮セントラルクリニッ ク・院長</p>	<p>自治医科大学・神経内科 准教授</p> <p>削除</p> <p>自治医科大学・神経内科 講師</p> <p>削除</p> <p>宇都宮セントラルクリニッ ク・代表</p>
変更理由	<p>実施計画書における事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 論文が発表されたため</li> <li>2. 論文が発表されたため</li> <li>3. 論文が発表されたため</li> <li>4. 注入手技を標準化し安全性をより高めるため外科手術実施マニュアルを追加する</li> <li>5. 頻回に撮像するための追加による</li> <li>6. 新たな臨床研究症例等の追加による</li> </ol> <p>患者説明文書における事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. 論文が発表されたため</li> <li>8. 論文が発表されたため</li> <li>9. 頻回に撮像するための追加による</li> <li>10. 重大事態等発生にかかる説明の追加による</li> <li>11. 発癌の可能性にかかる説明の追加による</li> <li>12. 手術に伴う危険性にかかる説明の追加による</li> <li>13. 文言の修正および同意のための補助的説明者の追加による</li> </ol> <p>資料6 評価スケジュールにおける事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>14. 頻回に撮像するための追加による</li> </ol> <p>総括責任者以外の研究者の氏名およびその担当する役割</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>15. 人事異動または退職による</li> </ol>		
今後の研究計画	<p>症例1、症例2について経過観察および評価を継続して行う 3例目以降の臨床研究を再開する。</p>		

<p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p>	<p>〈これまでの研究結果〉</p> <p>本遺伝子治療では、進行期パーキンソン病患者に対し、芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素搭載アデノ随伴ウイルスベクターを、全身麻酔下にて定位脳手術的に両側被殻に注入し、服用するL-DOPAから線条体でのドパミン合成を促進することが主眼である。同時に、FMT-PET装置を開発して、導入遺伝子の発現を非侵襲的・視覚的かつ客観的・経時的に追跡することも重要な目的である。かつ、安全性と有効性を臨床的に判定するために、経時的な脳画像撮影を行い、UPDRSやHDS等で、運動能力や精神症状をチェックする。</p> <p>第1例は2007年5月7日に遺伝子治療を実施した。手術直後の脳CTでは脳出血等特段の異常はみられなかったが、5月21日の頭部MRIで左前頭葉皮質下に脳浮腫を認めた。臨床的にはこれに起因する症状の変化は認めなかった。なお、脳浮腫は7月31日の頭部MRIでは消失していた。パーキンソン病の臨床症状の改善は5月16日(DAY 9)より認められた。レボドパの効果が強くなり、1回に1錠服薬するとジスキネジアが強くなるため、服薬量を1回0.5錠とした。予定どおり5月25日(DAY 18)に退院した。自宅では1回0.5錠だと効果が弱いことから1回0.75錠～1錠とした。6月6日(1M)の評価ではジスキネジアが強いため、1回用量は0.75錠に固定することとした。6月7日より片道2時間10分かけて、毎日電車通勤するようになった。通勤する日のレボドパの服薬量は0.75錠×7回、土日は0.75錠×5～6回であった。7月2日(2M)、7月31日(3M)、8月28日(4M)、9月25日(5M)とも著変なく、レボドパの1回用量は0.5錠または0.75錠で自己調節し順調な経過であった。10月16日(6M)には薬効が出るときと切れるときに2峰性のジスキネジアを認めるようになった。11月20日(7M)にはレボドパの効果が短くなったため、entacaponeを追加した。その結果offがほとんど無くなり、12月21日(8M)、2008年1月18日(9M)は快調であった。</p> <p>第2例では2007年7月23日に同様に遺伝子治療を実施した。手術終了直後の脳CTでは脳出血等特段の異常は見られなかったが、7月27日の頭部MRIで右前頭葉皮質下白質に”静脈性”出血がみとめられ、臨床的には意欲低下、左上下肢運動無視、軽度左片麻痺に気づかれた。8月中旬にはこれらの症状は改善傾向を示し、8月17日の脳CTでは右前頭葉に浮腫を残しているものの出血は吸収されていた。その後も、症状は着実に軽快して2007年9月7日には副作用はほぼ消失して徒歩退院した。9月18日(2M)の診察では副作用はほぼ消失したままであり、脳CTでも右前頭葉の浮腫は著明に軽減していた。この頃にはパーキンソン病に対するレボドパの効果も認められるようになり、レボドパの1回用量を1.5錠から1錠に</p>
-----------------------------	---

	<p>減量した。Wearing-off は存在するが、off の症状は遺伝子治療前より軽くなった。10月9日(3M)の認知機能検査の結果は遺伝子治療前と同じレベルまで改善した。11月13日(4M)、12月11日(5M)には著変無かった。2008年1月8日(6M)にも運動症状の改善効果は持続しており、PETでも導入遺伝子の発現が確認できた。なお、脳出血による症候は完全に消失していた。</p> <p>〈研究結果の公表状況〉</p>
--	---

〔注意〕

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とする。
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。

実施計画書 変更点

実施計画書における事項	変更前	変更後	変更理由
7 安全性について の評価 (1) 遺伝子の導入方法の安全性 ⑧ががん原性の有無	これまでのところ野生型の AAV や AAV ベクターを原因とする腫瘍発生の報告はなく、がん原性はないものと考えられる。	これまでのところ野生型の AAV を原因とする腫瘍発生の報告はない。 <u>β-glucuronidase を発現する AAV ベクターを新生仔マウスに静脈注射したところ、肝臓癌の発生率が高まったとす</u> る報告があるが、この実験では AAV ベクターを投与していない対照群のマウスにも肝臓癌を生じているため、使用したマウスに発癌を誘発しやすい素因がある可能性がある(補足文献1)。今後さらに検証が必要であるが、成人における脳内への AAV ベクター投与で、 <u>悪性腫瘍が発生する可能性は低いと</u> 考えられる。	論文が発表されたため
(4) AAV 以外のウイルスベクターに起因する重篤な有害事象	②レトロウイルスベクターによる白血病 (2002-2005 年、フランス) X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) は、サイトカイン受容体 (X-SCID) は、サイトカイン受容体 コモンガンマ鎖 (γc) 遺伝子の変異により細胞性および液性免疫が高度に障害される疾患である。1999 年からフランス、 <u>続いてイギリスでも</u> レトロウイルスベクターを用いた X-SCID の遺伝子治療が始まり、大半の患者が免疫能を獲得して通常の生活を送れるようになった。ところがその後、 <u>西国で治療を受けた患者 20 名のうち、フランスで 4 名、イギリスで 1 名計 5 名が T リンパ性白血病を発症し、1 名が死亡した(補足文献 2.3)。フランスの 3 例</u> では、患者染色体中の LMO2 原がん遺伝子の近傍にレトロウイルスが組み込まれ、その異常活性化ががん化の引き金となった (42, 補足文献 2.3)。 <u>フランスの 1 例については、CCDN2 遺伝子へのベクター組み込みによる (補足文献 4)。</u> レトロウイルスベクターによる挿入発がんの危険性は従来から指摘されてきたが、これまで世界中でレトロウイルスが投与された数千名の患者のうち実際に発がんに至ったのはこれ	② レトロウイルスベクターによる白血病 (2002-2008 年、フランス, イギリス) X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) は、サイトカイン受容体 コモンガンマ鎖 (γc) 遺伝子の変異により細胞性および液性免疫が高度に障害される疾患である。1999 年からフランス、 <u>続いてイギリスでも</u> レトロウイルスベクターを用いた X-SCID の遺伝子治療が始まり、大半の患者が免疫能を獲得して通常の生活を送れるようになった。ところがその後、 <u>西国で治療を受けた患者 20 名のうち、フランスで 4 名、イギリスで 1 名計 5 名が T リンパ性白血病を発症し、1 名が死亡した(補足文献 2.3)。フランスの 3 例</u> では、患者染色体中の LMO2 原がん遺伝子の近傍にレトロウイルスが組み込まれ、その異常活性化ががん化の引き金となった (42, 補足文献 2.3)。 <u>フランスの 1 例については、CCDN2 遺伝子へのベクター組み込みによる (補足文献 4)。</u> レトロウイルスベクターによる挿入発がんの危険性は従来から指摘されてきたが、これまで世界中でレトロウイルスが投与された数千名の患者のうち実際に発がんに至ったのはこれ	論文が発表されたため

<p>(5) これまでに実施された臨床試験における成績</p>	<p>性化ががん化の引き金となった<sup>42)</sup>。最近報道された白血病第3例目についての詳細は不明だが、LMO2とは異なる部位へのベクター組み込みによるらしい<sup>43)</sup>。レトロウイルスベクターによる挿入発がんの危険性は従来から指摘されてきたが、これまで世界中でトロウイルスが投与された数千名の患者のうち実際に発がんに至ったのはフランスでのX-SCIDの事例だけである。細胞のがん化には複数の遺伝子異常が蓄積する必要があり、1個の原がん遺伝子活性化だけでは不十分である。X-SCIDの場合、治療用のγc遺伝子自体が強力なTリンパ球増殖作用を持つという特殊事情が重なって白血病を発症したと考えられる<sup>44)</sup></p> <p>これまで2型AAVベクターを用いた遺伝子治療臨床研究として、米国で12種類の疾患に対して合計30のプロトコールが提唱されている {Office of Biotechnology Activities, NIH, USA による<sup>46) 40)</sup>}. このうちパーキンソン病に対しては、以下のような3種類の臨床研究が行われている。いずれも primary outcome を safety assessment とした、phase I non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment study である。2006年4月の米国神経学会で公表された結果では、これまでにAADCの3例、GADの12例、CERE120の6例にベクターの投与が行われ、AAV-hAADC-2投与例で術後すぐに軽快した頭痛を生じた以外に有害事象は報告されていない。その後、2007年に、GADの12例の結果が報告された(補足文献</p>	<p>らのX-SCIDの事例だけである。細胞のがん化には複数の遺伝子異常が蓄積する必要があり、1個の原がん遺伝子活性化だけでは不十分である。X-SCIDの場合、治療用のγc遺伝子自体が強力なTリンパ球増殖作用を持つという特殊事情が重なって白血病を発症したと考えられる。<sup>44)</sup></p> <p>これまで2型AAVベクターを用いた遺伝子治療臨床研究として、世界中で17種類の疾患に対して合計48のプロトコールが提唱されている {<a href="http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/">http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/</a>}による<sup>46) 40)</sup>}. このうちパーキンソン病に対しては、以下のような3種類の臨床研究が行われている。いずれも primary outcome を safety assessment とした、phase I non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment study である。2006年4月の米国神経学会で公表された結果では、これまでにAADCの3例、GADの12例、CERE120の6例にベクターの投与が行われ、AAV-hAADC-2投与例で術後すぐに軽快した頭痛を生じた以外に有害事象は報告されていない。その後、2007年に、GADの12例の結果が報告された(補足文献</p>	<p>論文が発表されたため</p>
---------------------------------	---	--	-------------------

<p>9 遺伝子治療臨床研究の実施計画  (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法  ② 遺伝子導入方法（安全性および有効性に関する事項を除く）</p>	<p>月の米国神経学会で公表された結果では、これまでに AADC の 3 例、GAD の 12 例、CERE120 の 6 例にベクターの投与が行われ、AAV-hAADC-2 投与で術後すぐに軽快した頭痛を生じた以外に有害事象は報告されていない。</p>	<p>3). それによると、臨床症状が軽減し、遺伝子治療に関連した副作用はなかった。また、AADC については、2007 年 8 月までに米国では合計 9 人の治療が行われた。このうち 2 名に脳出血が生じた。1 名は無症状であった。1 名は麻痺を伴う出血であったが、ほぼ回復しさらに改善傾向にある。</p>	<p>標準的な手術を安全に実施する  高精度の外科手術を実施するために追加する</p>
<p>被験者は治療開始 10 日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体 (被殻) 内へ直接注入する。全ての外科的な手術は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手術にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下で行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。</p>	<p>被験者は治療開始 10 日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体 (被殻) 内へ直接注入する。全ての外科的な手術は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手術にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下で行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。</p>	<p>被験者は治療開始 10 日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体 (被殻) 内へ直接注入する。全ての外科的な手術は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手術にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下で行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。</p>	<p>標準的な手術を安全に実施する  高精度の外科手術を実施するために追加する</p>
<p>被験者は治療開始 10 日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体 (被殻) 内へ直接注入する。全ての外科的な手術は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手術にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下で行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。</p>	<p>被験者は治療開始 10 日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体 (被殻) 内へ直接注入する。全ての外科的な手術は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手術にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下で行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。</p>	<p>被験者は治療開始 10 日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。遺伝子の導入は定位脳手術によって線条体 (被殻) 内へ直接注入する。全ての外科的な手術は、運動異常症に対して行われる大脳基底核を目標とした定位・機能神経外科手術の標準的な手術にしたがうものとする。原則として、手術は全身麻酔下で行う。全身麻酔の方法は、麻酔科医と相談の上、ラリゲンアルマスクを用いた気道確保等、安全かつ最も侵襲の少ないと思われる方法を選択する。</p>	<p>標準的な手術を安全に実施する  高精度の外科手術を実施するために追加する</p>

なる被殻内の2個所のポイントを設定する。2個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側より十分に離れていることを条件として、患者本人の画像上で手術中に決定する。

頭蓋骨にあける burr hole は1側につき1つとし、そこから2トラックの刺入路で先の2つの目標部位に AAV-hAADC-2 を注入する。Burr hole の位置は通常の視床や視床下核を目標とする定位脳手術で穿頭する位置とし、Hair line より後方でBregma の前方、正中より約4cmを目安とするが、撮像したMRI画像で脳表およびAAV-hAADC-2 注入部位までの経路に存在する血管構造を避けるように適宜移動する。穿刺には定位脳手術装置に取り付けた micromanipulator を用い、Avigen Device Cannula を直接、目標点に刺入する。先端が目標に達していることは、Cアームを用いたレントゲン透視で確認する。

AAV-hAADC-2 を含む溶液は、専用のシリンジポンプを用いて1 $\mu$ l/min (第1群) または3 $\mu$ l/min (第2群) の速度で50分かけて注入する。1個所の注入が終了したら、cannula を引き抜き、同じ burr hole から、2番目の注入目標点に新たなcannula を刺入する。1個所目と同様に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入後、対側も全く同じように、1つの burr hole から2個所

存在する血管構造を避けるように適宜移動する。穿刺には定位脳手術装置に取り付けた micromanipulator を用いる。注入目標である被殻近傍まで、あらかじめガイド針を挿入してルートを確認した後に Avigen Device Cannula を刺入する。先端が目標に達していることは、Cアームを用いたレントゲン透視で確認する。

AAV-hAADC-2 を含む溶液は、専用のシリンジポンプを用いて1 $\mu$ l/min (第1群) または3 $\mu$ l/min (第2群) の速度で50分かけて注入する。同一部位に穿刺針を動かさずに留置することを避けて、薬剤注入を行う。具体的には、一カ所50分の注入時間中、10分毎に穿刺針を回転あるいはごく短い距離で引き抜き、穿刺針が脳実質に長時間に渡り接触することを防ぐ。1個所の注入が終了したら、cannula を引き抜き、同じ burr hole から、2番目の注入目標点に新たなcannula を刺入する。1個所目と同様に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入後、対側も全く同じように、1つの burr hole から2個所の被殻内の目標部位に AAV-hAADC-2 を含む溶液を注入する。4個所の注入が完了したら、cannula を抜去した後、通常の穿頭手術同様に出血がないことを確認して、皮膚を縫合閉鎖する。定位脳手術用フレームを取り外して麻酔覚醒後、直ちに頭部CTスキャンを撮影し、血腫などの合併症の有無を確認する。定位脳手術装置をはじめとする手術に用いた器具は、ウイレスの核酸に対する不可逆的アルキル化作用を有するエチレンオキサイドガスを用いて十分に滅菌する。

(外科手術実施マニュアルを実施計画書に資料7として添付する)

<p>④検査項目 および観察項目</p> <p><b>手術</b></p>	<p>の被殻内の目標部位に AAV-hAAADC-2 を含む溶液を注入する。4 箇所の注入が完了したら、cannula を抜去した後、通常の穿頭手術同様に出血がないことを確認して、皮膚を縫合閉鎖する。定位脳手術用フレームを取り外して麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症の有無を確認する。定位脳手術装置をはじめとする手術に用いた器具は、ウイルスの核酸に対する不可逆的アルキル化作用を有するエチレンオキシサイドガスを用いて十分に滅菌する。</p> <p>(Day0) 一般身体所見 (バイタルサインを含む)、神経所見を含む)、神経所見 服薬中の抗パーキンソン病薬、その他の併用薬、有害事象、頭部 MRI 検査、<u>頭部 CT 検査</u>、<u>頭部 MRI 検査</u>、<u>頭部 CT 検査</u>、<u>頭部 MRI 検査</u></p>	<p>頻回に撮像する ための追加による</p>
<p>(6)米国における類似の研究との関連 注 3</p>	<p>UCSF の臨床研究では、20056 年 5 月までに低用量群の 5 例に投与されている。当初は、次の症例での間隔を 4 ヶ月あけるプロトコルになっていて、AAV を使用したパーキンソン病に対する他の 2 つの臨床試験 (GAD および CERE-120) でも特に</p>	<p>新たな臨床研究症例等 の追加による</p>

<p>文献</p>	<p>有害事象がみられないことなどから、現在はその制限はない。</p>	<p>補足文献</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">Donsante A, Miller DG, Li Y, Vogler C, Brunt EM, Russell DW, Sands MS. AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. Science. 317(5837):477, 2007.</a></li> <li>2. <a href="#">Pike-Overzet K, van der Burg M, Wagemaker G, van Dongen JJ, Staal FJ. New insights and unresolved issues regarding insertional mutagenesis in X-linked SCID gene therapy. Mol Ther. 15(11):1910-6, 2007.</a></li> <li>3. <a href="#">Thrasher A, Gaspar B. Severe adverse event in clinical trial of gene therapy for X-SCID. Letter to the American Society of Gene Therapy. 2007. (www.asgt.org, December 18, 2007)</a></li> <li>4. <a href="#">Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey-Abina S, Garrigue, Hauer J, Bokhard A, Soulier J, Delabesse E, Macintyre E, Radford J, Romana P, Wang G, Bushman F, Fischer A. Gene Therapy for SCID-X1. The 15<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society of Gene and Cell Therapy, Rotterdam, The Netherlands, 2007 (Abstract Inv. 8, 2007)</a></li> <li>5. <a href="#">Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, Doring MJ,</a></li> </ol>	<p>論文が発表されたため</p>
-----------	-------------------------------------	---	-------------------

		<a href="#">Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. Lancet. 369(9579):2097-105, 2007.</a>	
--	--	--	--

研究者名 池口 邦彦	自治医科大学・神経内科・講師	自治医科大学・神経内科・ <u>准教授</u>	人事異動による
岡田 尚巳	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	<u>削除</u>	退職による
川上 忠孝	自治医科大学・神経内科 助手	自治医科大学・神経内科 <u>講師</u>	人事異動による
松下 卓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助手	<u>削除</u>	退職による
佐藤 俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	宇都宮セントラルクリニック・ <u>代表</u>	人事異動による

別紙 (2)

患者説明文書における事項 変更点

患者説明文書における事項	変更前	変更後	変更理由
6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況	現在、2型AAVベクターを用いて、パーキンソン病の遺伝子治療臨床研究がアメリカで3つ行われています。 1つは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) の神経内科と脳神経外科の共同研究で、私たちと同じ方法で行われています (相違点については、下記の表を参照ください)。つまり、AAVベクターを使ってAADCの遺伝子を使っています。	現在、2型AAVベクターを用いて、パーキンソン病の遺伝子治療臨床研究がアメリカで3つ行われています。 1つは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) の神経内科と脳神経外科の共同研究で、私たちと同じ方法で行われています (相違点については、下記の表を参照ください)。つまり、AAVベクターを使ってAADCの遺伝子を脳の線条体 (被殻) に手術的に注	<b>論文が発表されたため</b>



<p>E. 予想される危険性および副作用 ケース2</p>	<p>ケース2：レトロウイルスベクターによる白血病発症（2002～2005年、フランス） ある種の白血球が足りず、細菌やウイルスに全く抵抗力を持たないX連鎖重症複合免疫不全症という遺伝病に対し、1999年からフランスでレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が始まり、めざましい効果をあげました。ところがその後、同国で治療を受けた15名の患者さんのうち3名が白血病になり、1名が亡くなりました。レトロウイルスは患者さんの染色体に外から遺伝子を組み込むのが特徴で、その組み込む位置によって癌化の引き金となる可能性があります。これら患者さんでは実際にそれが起こったことに加えて、この治療自体がある種の白血球をどんどん増やす作用をねらったものであるという特殊事情が重なり、白血病になってしまったと考えられます。</p>	<p>ケース2：レトロウイルスベクターによる白血病発症（2002～2008年、仏国、英国） ある種の白血球が足りず、細菌やウイルスに全く抵抗力を持たないX連鎖重症複合免疫不全症という遺伝病に対し、1999年から<u>仏国</u>でレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が始まり、めざましい効果をあげました。ところがその後、<u>仏国で治療を受けた10名の患者さんのうち4名が白血病になり、1名が亡くなりました。また、英国で行われた同様の治療では10名の患者さんのうち1名が白血病を発症しました。</u>レトロウイルスは患者さんの染色体に外から遺伝子を組み込むのが特徴で、その組み込む位置によって癌化の引き金となる可能性があります。これら患者さんでは実際にそれが起こったことに加えて、この治療自体がある種の白血球をどんどん増やす作用をねらったものであるという特殊事情が重なり、白血病になってしまったと考えられます。</p>	<p>重大事態等発生にかかると説明の追加による</p>
<p>1) ウイルスベクターを使用することによる危険性 ③ 神経細胞に遺伝子を入れることによる異常（発症の可能性）</p>	<p>この治療用ベクターが細胞に入った場合、細胞の染色体に遺伝子が組み込まれる可能性はゼロではありませんが、その確率は非常に小さいと考えられます。ベクターは脳に注射しますので、もし起きるならば、遺伝子の組み込みは脳細胞で起こる可能性が最も高いと考えられます。しかしそれ以外の場所でも組み込みが起こる可能性はあります。 治療用ベクターが細胞の染色体に組み込まれたときに最も心配なことは、癌の危険が高まることです。染色体に外からの遺伝子が入ることにより、癌を引き起こす遺伝子が働き出したり、癌を抑える遺伝子が働かなくなったりすること</p>	<p>この治療用ベクターが細胞に入った場合、細胞の染色体に遺伝子が組み込まれる可能性はゼロではありませんが、その確率は非常に小さいと考えられます。ベクターは脳に注射しますので、もし起きるならば、遺伝子の組み込みは脳細胞で起こる可能性が最も高いと考えられます。しかしそれ以外の場所でも組み込みが起こる可能性はあります。 治療用ベクターが細胞の染色体に組み込まれたときに最も心配なことは、癌の危険が高まることです。染色体に外からの遺伝子が入ることにより、癌を引き起こす遺伝子が働き出したり、癌を抑える遺伝子が働かなくなったりすることがあります。<u>β-glucuronidase という酵素の遺伝子を搭載した AAV ベクターをマウス（実験</u></p>	<p>発症の可能性にかかると説明の追加による</p>

<p>2) 手術に伴う危険性（手術の合併症） ① 出血（頭の中に出血する可能性）</p>	<p>とがあります。しかし、AAV やそれを治療用に改造したベクターによって癌が発生したという報告はなく、その危険性は極めて低いと考えられます。</p> <p>脳に刺す針は、頭の骨に開けた小さな穴から、我々の目で見えない所をおきますので、血管に当たるとそれを傷つけ出血する危険があります。その可能性は 2～3%と報告されています。仮に出血が起こった場合でも、症状を残さない程度の小さな出血が普通です。しかし稀には重い麻痺を残したり、命にかかわるほどの大出血をきたすこともあります。</p> <p>線条体（被殻）に至るまでに針がおおるのは前頭葉です。この場所では出血が起きても症状を出すことは比較的少ないと思われれます。認められる可能性のある症状は、注意力や記憶、感情、意欲の障害、言葉が出なかつたり呂律が回らないこと、手足の麻痺などです。万一後遺症を残す可能性のある大きな出血をきたした場合には、遺伝子治療を中止して、開頭による血腫除去手術を含む脳出血に対する治療を優先します。</p>	<p><u>用のネズミ）の血管に注入したところ、肝臓癌の発生率が高くなったという報告がありますが、この実験では AAV ベクターを投与しなかったマウスでも高率に肝臓癌を生じています。今後、さらに検証する必要がありますが、成人の脳内への投与の場合には、発癌の可能性は低いと考えられます。</u></p> <p>脳に刺す針は、頭の骨に開けた小さな穴から、我々の目で見えないところをおきますので、血管に当たるとそれを傷つけ出血する危険があります。その可能性は、<u>通常の定位脳手術の場合には、2～3%</u>と報告されています。仮に出血が起こった場合でも、症状を残さない程度の小さな出血が普通です。しかし稀には重い麻痺を残したり、命にかかわるほどの大出血を来すこともあります。</p> <p>線条体（被殻）に至るまでに針がおおるのは前頭葉です。この場所では出血が起きても症状を出すことは比較的少ないと思われれます。認められる可能性のある症状は、注意力や記憶、感情、意欲の障害、言葉が出なかつたり呂律が回らないこと、手足の麻痺などです。万一後遺症を残す可能性のある大きな出血を来した場合には、遺伝子治療を中止して、開頭による血腫除去手術を含む脳出血に対する治療を優先します。</p> <p><u>この臨床研究では、これまでに自衛医大で手術した2名の患者さんのうち1名の方に、前頭葉の出血が生じ、術後に、意欲の低下、軽い片側の手足の麻痺、呂律が回らない、という症状がありました。これらの症状は一時的で、その後消失しています。画像検査では、脳の出血した所に傷あとが検出されませんが、この部分の脳組織は完全には回復しません。</u></p>	<p>手術に伴う危険性にかかわる説明の追加による</p>
--	---	--	------------------------------

<p>臨床研究への 参加に関する 同意書</p>	<p>平成 年 月 日 本人の住所 署名(自署)または捺印 _____ 印 電話番号 ( ) _____</p>	<p>た、米国で行われた同様の手術では、手術した9名 中の2名の方に脳出血を生じました。そのうちの1 名の方は麻痺を伴う出血でしたが、ほぼ回復しさら に改善傾向にあります。もう1名の方は無症状でし た。このような出血が生じる可能性を低くするため、 今後行われる手術に際してはベクター注入時に針先 を同じ位置に固定しないようにするなど方法を改善 します。</p>	<p>文言の修正に よる</p>
	<p>平成 年 月 日 本人の住所 署名(自署)または記名捺印 _____ 印 電話番号 ( ) _____</p>		<p>文言の修正に よる</p>
	<p>説明日 平成 年 月 日 説明者の職名 _____ 印 説明者の署名(自署)または捺印 _____ 印</p>	<p>総括責任者または分担研究者による説明 説明日 平成 年 月 日 職名 _____ 署名または記名捺印 _____ 印</p> <p>補助的説明を行った臨床研究協力者 説明日 平成 年 月 日 職名 _____ 署名または記名捺印 _____ 印</p>	<p>コーデイネー ターの署名捺 印追加による 文言の修正に よる</p>

資料6 評価スケジュールにおける事項 変更点

評価スケジュール1年目における事項	変更前	変更後	変更理由
評価スケジュール1年目	<p>手術 個室管理 Day0 Day1 Day2 Day3</p> <p>頭部MRI ○</p> <p>注3. PCR 陽性のときは個室管理を継続する。</p>	<p>手術 術後管理 個室管理*3 Day0 Day1 Day2 Day3 Day7</p> <p>頭部MRI ○ 頭部CT ○(直後) ○</p> <p>注3. PCR 陽性のときはDay4以降も個室管理を継続する。</p>	<p>頻回に撮像するための追加による</p>

## 遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成20年2月12日

厚 生 労 働 大 臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号) 108-8639
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号) : 03 (5449) 5220 (FAX 番号) : 03 (5449) 5402
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院長 山 下 直 秀 

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
腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療—IV 期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究—	東京大学医科学研究所附属病院・内科・講師・中岡 隆志

## 遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(当初申請日) 平成8年12月2日

研 究 の 名 称	腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療－IV 期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究－
研 究 実 施 期 間	平成10年8月10日から 平成20年3月31日まで

総括責任者	所属部局の所在地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所附属病院・内科・講師	
	氏 名	中岡 隆志 	
実施の場所	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連 絡 先	東京都港区白金台4-6-1 (電話番号 03-5449-5698)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	谷 憲三朗	九州大学・生体防御医学研究所・教授	患者リンパ球の機能解析
	富川 伸二	虎ノ門病院・腎センター・部長	腎細胞がん摘出など外科的診療の管理
	東條 有伸	東京大学・医科学研究所・教授	内科的診療
	長村 文孝	東京大学・医科学研究所・講師	内科的診療
	内丸 薫	東京大学・医科学研究所・助教授	内科的診療
	東 みゆき	東京医科歯科大学・教授	免疫学的検査の実施
	小柳津直樹	東京大学・医科学研究所・助教授	病理学的診療
	藤目 眞	順天堂大学・医学部・教授	泌尿器科からみた適応患者の選定
	河合 弘二	筑波大学・臨床医学系泌尿器科・講師	腎細胞がん摘出と免疫学的検査の実施
濱田 洋文	札幌医科大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の実施	
奥村 康	順天堂大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の管理と指導	
Richard C. Mulligan	ハーバード大学・医学部・教授	遺伝子導入ベクターの作製、遺伝子導入腎細胞がん細胞の品質管理と安全性検査の指導	
Stephen A. Sherwin	セルジェネシス社(CellGenesys)・社長、臨床治験責任者	レトロウイルスベクター産生細胞の管理、遺伝子導入腎細胞がん細胞の大量培養、品質管理と安全性検査	

審査委員会の意見

第 2 症例の患者が死亡に到るまでの臨床経過説明報告を平成 20 年 1 月 24 日に受け、死亡原因は第Ⅳ期の腎がんの自然経過と判断いたしました。

なお、この件については、平成 20 年 2 月 4 日付けで各委員の了解を得ております。

審査委員会の長の職名	氏 名
東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター長	中村 祐輔 

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>ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（以下「hGM-CSF」と略する）は124個のアミノ酸から構成される糖タンパク質であり、骨髄系前駆細胞の増殖・分化を促進する作用を有するため、ヒトに投与すると好中球、好酸球、単球数を増加させ、それらの機能を活性化する。また他のサイトカインとも共同し、赤血球系、血小板系造血も刺激する。一方 hGM-CSF には、抗原提示細胞、とくに樹状細胞に作用して、その抗原提示能を増強し、最終的には CD8+細胞障害性 T細胞を介して宿主の抗腫瘍免疫能を増強する作用もあることが報告されており、最近注目されている。本遺伝子治療臨床研究では、hGM-CSF のこの作用に着目し、IV 期腎細胞がん患者に hGM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腎細胞がん細胞（以下「ワクチン細胞」と略する）を皮内接種する。これにより、ワクチン細胞接種局所の反応ならびに全身における毒性と、遺伝子導入に用いたレトロウイルスベクターの安全性の評価を行う。さらに本治療法の効果についても、評価・検討する計画をたてた。特に抗腫瘍効果については、臨床的に腫瘍縮小効果を検討することはもちろんのこと、さらに免疫学的研究方法を多く取り入れ、患者体内で誘導される可能性のある抗腫瘍免疫反応を詳細に解析する予定である。これにより将来的に遺伝子治療法を機軸にした、より効果的な腫瘍免疫療法への足掛かりを得ることを期待している。また患者自家腎細胞がん細胞の大量培養ならびに遺伝子導入を本附属病院内臨床細胞工学室にて行うことで、本邦における ex vivo 遺伝子治療の本格的実施に向けての基盤を作ることも目的の1つである。</p>	
対象疾患	第IV期腎細胞がん	
重大事態等の発生時期	平成20年1月19日午前7時35分	
重大事態等の内容及びその原因	<p>第IV期腎がんのため当院に入院し平成11年6月3日から平成12年2月3日まで計17回のワクチン細胞接種を行った第2例目の患者様（接種開始当時71歳男性）が、ワクチン細胞の初回接種から8年7ヶ月が経過した平成20年1月19日に永眠された。</p> <p>この間特に治療に関連した問題となる副作用の出現は認められず、免疫学的検査では患者様の抗腫瘍免疫反応はワクチン細胞接種後より高い状態で維持され、接種開始後約30ヶ月間（接種終了後約21ヶ月間）は転移病巣の増大がなく、安定した状態が続いていた。しかし平成13年12月に右大腿骨に転移病巣が出現したため、同12月末より東京大学医科学研究所附属病院に於いて放射線照射を行いその後はインターロイキン-2 (IL-2) 投与を開始、継続し、PS0にて外来通院をされていた。平成17年1月末頃より左</p>	

	<p>腰痛が出現し、MRI 等の画像検査結果から左坐骨／左寛骨部位への転移と診断し、同年 2 月 17 日から 3 月 10 日にかけて同部位に対して 30Gy の放射線照射を行った。また同年 12 月には腰椎 (L1 から L4) への転移と診断し、同年 12 月 7 日から 28 日に同部位に 30Gy の放射線照射を行った。その後は腰痛等の症状は抗炎症剤の投与下にて軽快し、PSO の安定した状態で外来通院を継続した。その後悪性腫瘍に伴う貧血 (Hb 9g/dl 程度) が出現した。平成 18 年 4 月より再度腰痛が出現してきたため、同部位に 30Gy の追加照射を行った。平成 19 年 10 月末頃より左頸部腫瘍の出現を認め、摘出標本病理検査結果から腎がん転移であることが判明し同年 12 月 7 日より局所への照射を計 42Gy 行った。その後、肺ならびに胸膜への腎がん転移病巣の増大とともに全身状態の悪化を認め、平成 19 年 12 月 26 日に当院に入院となった。入院後対症的に加療を行ったが、転移病巣は急速に増大し両側胸膜炎の悪化をきたした。経過から呼吸不全の進行は原病の悪化に伴うものと判断されたため人工呼吸器等は用いず平成 20 年 1 月 19 日 7 時 35 分に死亡確認した。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>死亡の原因は原病の悪化に伴うものと考えられるが、剖検結果を基に今後さらに組織検査を含めて検討する予定である。</p> <p>なお、本患者は本遺伝子治療臨床研究でワクチン細胞接種を施行した 4 症例のうち最長に生存された患者であり、本患者の死亡により本臨床研究は実質的に完了となる。本臨床研究の安全性については現段階では短期的のみならず長期的にも問題がないものと判断している。また本例においてはワクチン細胞接種が患者の生命予後に貢献した可能性が考えられた。</p>