

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成25年7月7日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	東京都世田谷区大蔵2-10-1 (郵便番号 157-8535)	
	名 称	独立行政法人国立成育医療研究センター (電話番号 03-3416-0181) (FAX番号 03-3416-2222)	
	代表者 役職名・氏名	総長 五十嵐 隆	(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
慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究	国立成育医療研究センター成育遺伝研究部・部長・小野寺 雅史

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23年9月29日

研 究 の 名 称	慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	2012年 6月14日（承認日）から5年間

総括責任者	所属部局の所在地	東京都世田谷区大蔵2-10-1 (郵便番号157-8535)	
	所属機関・部局・職	国立成育医療研究センター成育遺伝研究部・部長	
	氏 名	小野寺 雅史 	
実施の場所	所 在 地	東京都世田谷区大蔵2-10-1 (郵便番号157-8535)	
	名 称	独立行政法人国立成育医療研究センター	
	連 絡 先	東京都世田谷区大蔵2-10-1 (電話番号 03-3416-0181) 独立行政法人国立成育医療研究センター成育遺伝研究部 小野寺 雅史	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	藤本 純一郎	国立成育医療研究センター・臨床研究センター・センター長	遺伝子治療臨床研究環境整備
	河合 利尚	国立成育医療研究センター・研究所・成育遺伝研究部・室長	遺伝子治療臨床研究に必要な病棟体制の整備・患者診察
	森 鉄也	国立成育医療研究センター・病院・血液腫瘍科・医長	患者造血幹細胞の採取と遺伝子導入細胞の投与
	清河 信敬	国立成育医療研究センター・研究所・小児血液腫瘍研究部・部長	治療遺伝子導入法の検討
	利井 康	国立成育医療研究センター・研究所・RI管理室・室長	遺伝子導入細胞の解析、遺伝子導入効率及び挿入部位の検討
	瀧本 哲也	国立成育医療研究センター・臨床研究センター・臨床研究推進室・室長	臨床データの管理
	掛江 直子	国立成育医療研究センター・研究所・成育保険政策科学研究室・室長	遺伝子治療臨床研究の倫理性と個人情報保護の管理及び評価の実施
	土田 尚	国立成育医療研究センター・病院・総合診療部・医師	遺伝子治療臨床研究に関する文書作成と情報収集
	加藤 俊一	東海大医学部・基盤診療学系・再生医療科学・教授	患者選定、造血幹細胞の指導
	有賀 正	北海道大学大学院医学研究科・小児科分野・教授	患者選定、免疫学的検査の管理と指導
布井 博幸	宮崎大学医学部・生殖発達医学講座・小児科分野・教授	患者選定、免疫学的検査の管理と指導	

水上 智之	宮崎大学医学部・生殖発達医学講座・小児科分野・助教	患者管理
久米 晃啓	自治医科大学・分子病態治療研究センター・遺伝子治療研究部・准教授	遺伝子治療の検査態勢の構築
大津 真	東京大学医科学研究所・幹細胞治療センター・准教授	造血幹細胞への遺伝子導入と培養
岡田 真由美	都立東大和療育センター・医師	臨床データの管理
大森 栄	信州大学附属病院薬剤部・部長	ブスルファンのモニタリング管理
勝山 善彦	信州大学附属病院薬剤部・主任	ブスルファンの血中濃度測定
巾 正美	千葉大学薬学部薬学科・教授	ブスルファンの血中濃度測定

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	総括責任者から遺伝子治療臨床研究実施計画の変更について審査依頼があり、国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会にて複数回の審議を重ね、最終的に今回の変更は科学的・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
	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部、同小児科・教授	大橋 十也 (印)

研究の区分	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> 遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究 </div>		
研究の目的	<p>本遺伝子治療臨床研究の目的は、造血幹細胞移植の実施が困難な重症の慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease: CGD) のうち、特にCGDとしては最も症例数が多いNADPHオキシダーゼ酵素複合体の構成タンパク質 gp91phoxに変異にあるX連鎖慢性肉芽腫症 (X-CGD) に対して有効な治療法を確立することにある。具体的には、レトロウイルスベクターを用いてgp91phox をコードするヒトcytochrome b245 beta polypeptide(CYBB)遺伝子 (NM_000397) を患者由来造血幹細胞に導入し、これら細胞を再び患者に投与する「造血幹細胞遺伝子治療」を行い、その安全性 (遺伝子導入操作及び遺伝子導入細胞の安全性) と有効性 (臨床検査の有効性と症状改善等の臨床的有効性) を別添7に基づいて評価する。なお、PCR法やフローサイトメトリ法を用いた患者体内での遺伝子導入細胞の動態やクロナリティーの変動なども同時に解析する。</p>		
対象疾患	CYBB遺伝子 (gp91 ^{phox}) に変異を持つX連鎖慢性肉芽腫症		
変更時期	平成25年7月3日		
変更内容	【実施計画書】における事項	変更前	変更後

	1. 誤記訂正 2. 新規研究者の追加 3. 体重 34kg 以下の被検者に対するブスルファン前投与に関する記載 4. 全被験者に対するブスルファン血中濃度の測定に関して	別紙1 新旧対照表を参照	別紙1 新旧対照表を参照
変更内容	【資料1 本研究者の略歴及び研究業績】における事項	変更前	変更後
	1. 新規研究者の追加	別紙1 新旧対照表を参照	別紙1 新旧対照表を参照
変更内容	【同意説明文書及び同意書】における事項	変更前	変更後
	1. 体重 34kg 以下の被検者に対するブスルファン前投与に関する記載	別紙1 新旧対照表を参照	別紙1 新旧対照表を参照
	2. 全被験者に対するブスルファン血中濃度の測定に関して		
3. 実施場所（個室）の追加に関して			
変更理由	各変更箇所の理由については、別紙1 新旧対照表を参照		
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	現在、遺伝子治療臨床研究の被検者を募集しているところであり、遺伝子治療を実施した際には学会等にて公表していく。		

(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 実施計画書（資料）ならびに同意説明文書 変更一覧

試験課題名：慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究
総括責任者：国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝子研究部 部長 小野寺雅史

【実施計画書】

変更箇所	変更前(平成25年2月6日 第4版(1-2))	変更後(平成25年7月7日 第5版(1-5))	変更理由
2-3 総括責任者、副総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割 (p9)	河合俊尚	河合利尚	誤記
2-3 総括責任者、副総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割 (p9)		大森 栄 信州大学附属病院薬剤部 部長 ブスルファンのモニタリング管理	新規研究者の追加
2-3 総括責任者、副総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割 (p9)		勝山 善彦 信州大学附属病院薬剤部 主任 ブスルファンの血中濃度測定	新規研究者の追加
2-3 総括責任者、副総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割 (p9)		巾 正美 千葉大学薬学部薬学科 教授 ブスルファンの血中濃度測定	新規研究者の追加
9-6-3 前処置及び併用療法の有無 (p46)	なお、事前に行うブスルファンの試験投与にて投与量を調整することもある。	遺伝子導入細胞の骨髄生着を促すため、細胞投与前に造血能抑制作用を有するブスルファン（静注用ブスルフェクス [®] 、キリンファーマ株式会社）を被験者に投与する。総投与量は体重1kgあたり10mg（10mg/kg）とし、一回の投与量ならびに投与回数は下記のように体重によって定められる。なお、 <u>体重34kg以下の被験者には、事前にブスルファンの試験投与を行い、投与量を調整する。試験投与の方法は、別途定める（別添16）。</u>	小児に対するブスルファンの安全性を考慮し、体重34kg以下の被験者に対するブスルファン投与量を決定するための試験投与の詳細を記載した

変更箇所	変更前(平成25年2月6日 第4版(1-2))	変更後(平成25年7月7日 第5版(1-5))	変更理由
9-6-3 前処置及び併用療法の有無 (p47)	(記載なし)	なお、全被験者について、ブスルファンの血中濃度を測定する。	被検者全例にブスルファンの血中濃度を測定するため

【資料1】 本研究者の略歴及び研究業績

変更箇所	変更前(平成25年2月6日 第4版(1-2))	変更後(平成25年7月7日 第5版(1-5))	変更理由
1. 本研究者の略歴及び研究業績 (p11)		<p>大森 栄 略歴 昭和52年千葉大学薬学部薬学科卒業 昭和57年千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了 昭和59年千葉大学大学院薬学研究科博士後期課程中途退学 昭和59年千葉大学教務職員 薬学部薬効・安全性学講座 昭和63年千葉大学助手 薬学部医療薬剤学講座 平成2年米国ヴァンダビルト大学医学部 (Prof F. P. Guengerich) 留学 平成5年千葉大学助教授・副薬剤部長 医学部附属病院薬剤部 平成12年信州大学教授・薬剤部長 医学部附属病院薬剤部 専門臨床薬理学、薬物代謝学 研究業績 1. Hashita T, Katsuyama Y, Nakamura K, Momose Y, Komatsu D, Koide N, Miyagawa S, Nakamura T, Yamamoto K, <u>Ohmori S</u> : Treatment of a GIST patient with modified dose of sunitinib by measurement of plasma</p>	新規研究者の追加

変更箇所	変更前(平成25年2月6日 第4版 (1-2))	変更後(平成25年7月7日 第5版 (1-5))	変更理由
		<p>drug concentrations. <i>ONCOLOGY LETTERS</i>. 4 501-504, 2012</p> <p>2. Suzuki E, Matsunaga T, Aonuma A, Sasaki T, Nagata K, <u>Ohmori S</u>: Effects of Hypoxia-inducible Factor-1α Chemical Stabilizer, CoCl₂ and Hypoxia on Gene Expression of CYP3As in Human Fetal Liver Cells. <i>Drug Metab Pharmacokinet</i>. 27 (4) 398-404, August 2012.</p> <p>3. Takezawa T, Matsunaga T, Aikawa K, Nakamura K, <u>Ohmori S</u>: Lower Expression of HNF4α Induction under Conditions Where PXR Is Overexpressed in Human Fetal Liver Cells. <i>Drug Metab Pharmacokinet</i>. 27(4) 430-438, August 2012.</p> <p>4. Nakamura K, Obayashi K, Araki T, Aomori T, Fujita Y, Okada Y, Kurabayashi M, Hasegawa A, <u>Ohmori S</u>, Nakamura T, Yamamoto K: CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i>. 37 (4) 481-485, August 2012.</p> <p>5. Maruyama J, Matsunaga T, Yamaori S, Sakamoto S, Kamada N, Nakamura K, Kikuchi S, Ohmori S: Differentiation of monkey embryonic stem cells to hepatocytes by feeder-free dispersion culture and expression analysis of cytochrome P450 enzymes responsible for drug metabolism. <i>Biol Pharm Bull</i>; 36(2), 292-298, 2013</p>	
<p>1. 本研究者の略歴及び研究業績 (p12)</p>		<p>勝山 善彦 略歴 昭和57年3月静岡薬科大学薬学部卒業 昭和59年3月静岡薬科大学大学院修士課程修了 昭和59年4月信州大学医学部附属病院薬剤部薬剤師 平成元年7月昭和伊南総合病院薬剤部薬剤師 平成3年7月信州大学医学部附属病院薬剤部薬剤師</p>	<p>新規研究者の追加</p>

変更箇所	変更前(平成25年2月6日 第4版 (1-2))	変更後(平成25年7月7日 第5版 (1-5))	変更理由
		平成6年9月信州大学医学部法医学助手 平成9年4月信州大学医学部附属病院薬剤部主任 専門 TDM 遺伝子解析 研究業績 1. Hashita T, Katsuyama Y, Nakamura K, Momose Y, Komatsu D, Koide N, Miyagawa S, Nakamura T, Yamamoto K, Ohmori S: Treatment of a GIST patient with modified dose of sunitinib by measurement of plasma drug concentrations. <i>Oncol Lett.</i> 4:501-504, 2012. 2.. Hirabayashi K, Nakazawa Y, Katsuyama Y, Yanagisawa T, Saito S, Yoshikawa K, Shigemura T, Sakashita K, Ichikawa M, Koike K: Successful ganciclovir therapy in a patient with human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated cord blood transplantation: usefulness of longitudinal measurements of viral load in cerebrospinal fluid. <i>Infection</i> . In press. 3. Tanaka N, Horiuchi A, Nakayama Y, Katsuyama Y, Isobe M, Aoyama T, Tanaka E, Ohmori S: Safety and Effectiveness of Low-Dose Propofol Sedation During and After Esophagogastroduodenoscopy in Child A and B Cirrhotic Patients. <i>Dig Dis Sci</i> . In press 4. Yanagisawa R, Katsuyama Y, Shigemura T, Saito S, Tanaka M, Nakazawa Y, Sakashita K, Shiohara M, Koike K. Engraftment syndrome, but not acute GVHD, younger age, CYP3A5 or MDR1 polymorphisms, increases tacrolimus clearance in pediatric hematopoietic SCT. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2011 ;46(1):90-7	
1. 本研究者の略歴及び研究業績 (p12)		巾 正美 略歴 昭和63年名古屋市立大学薬学部卒業	新規研究者の追加

変更箇所	変更前(平成25年2月6日 第4版 (1-2))	変更後(平成25年7月7日 第5版 (1-5))	変更理由
		<p>平成2年名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了 平成2年明治製菓(株)薬品総合研究所勤務 平成4年名古屋市立大学薬学部助手 (薬剤学教室) 平成10年信州大学医学部附属病院薬剤部 平成17年千葉科学大学薬学部薬学科 助教授 平成19年千葉科学大学薬学部薬学科 准教授 (職名変更) 平成25年千葉科学大学薬学部薬学科 教授 専門 薬物動態学、製剤学 研究業績</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. J. Watanabe, M. Haba, C. Tanaka, and H. Yuasa: Scavenger receptor mediated uptake of fractionated [³H]heparin in rat peritoneal macrophages. Drug Metab. Pharmacokinet., 15, 1-7(2001). 2. 巾 正美、長井克浩、細川正清、大森 栄: 骨髄移植前処置におけるブスルファンの血中濃度測定に基づく投与計画の適正化方法の妥当性の検討. TDM 研究, 23, 139(2006). 3. 巾 正美、長井克浩、細川正清、大森 栄: 骨髄移植あるいは造血幹細胞移植前処置におけるブスルファンの体内動態変動要因の解明. TDM 研究, 24, 99(2007). 4. 巾 正美、長井克浩、細川正清、大森 栄: 骨髄移植前処置におけるブスルファンの反復投与時の体内動態: 投与計画の適正化方法の妥当性の検証. TDM 研究, 25, 198(2008). 	

【同意説明文書及び同意書】

変更箇所	変更前 (5.2版) 2013年4月9日 作成	変更後(5.4版)2013年7月7日作成	変更理由
目次		ページ数修正	
5. この臨床試験の方法 (p7)	3) 当センターで行う遺伝子治療の流れ ⑥前処置 体重による投与量・投与方法は以下の通りですが、薬に対する個人差があるため、ブスルファンの血液中の濃度を測定します。また、前処置として使用するブスルファンの適量を定めるため試験投与を行う場合もあります。	3) 当センターで行う遺伝子治療の流れ ⑥前処置 体重による投与量・投与方法は以下の通りですが、薬に対する個人差があるため、ブスルファンの血液中の濃度を測定します。また、前処置として使用するブスルファンの適量を定めるため、体重 34 kg 以下の患者さんには事前に試験投与を行いその結果によって、投与量を調整します。	小児に対するブスルファンの安全性を考慮し、体重 34kg 以下の被検者に対するブスルファン投与量を決定するための試験投与の詳細を記載した 実施計画書に合わせて下線部修正
5. この試験の方法 (p7)	記載なし	⑦試験投与の方法 試験投与は、初回の造血幹細胞採取後に、ブスルファン 0.6mg/kg、2時間点滴を行います。ブスルファンの血液中の濃度を測定するために、点滴直前、投与開始後 3・6・8時間の4回、血液検査を行います。詳しくは、「ブスルファン血中濃度測定」について、の説明文書で説明を行います。	小児に対するブスルファンの安全性を考慮し、体重 34kg 以下の被検者に対するブスルファン投与量を決定するための試験投与の詳細を記載した 実施計画書に合わせて追記
スケジュール (p17)		記載整備 ※体重 34 kg 以下の方は、初回の造血幹細胞採取後に、ブスルファンの試験投与を行います。	小児に対するブスルファンの安全性を考慮し、体重 34kg 以下の被検者に対するブスルファン投与量を決定するための試験投与の詳細を記載した 実施計画書に合わせて追記

【『慢性肉芽腫症』についてのパンフレット】

変更箇所	変更前 (2版) 2011年12月21日 作成	変更後(2-4版)2013年7月7日作成	変更理由
7.成育医療研究センターにおける遺伝子治療の方法 p 15	4) 治療の日程 ①治療4-2日前にブスルファンの点滴をします。 また、感染症を予防する目的でクリーンルームに移ります。	4) 治療の日程 ①治療4-2日前にブスルファンの点滴をします。 また、感染症を予防する目的で個室に入室します。	個室でも対応となったため

【追加資料】

別添 16：ブスルファン試験投与および血中濃度測定について
別添え 16：BU 定量解析結果

『ブスルファン血中濃度測定』について 同意説明文書 第1版 2013年5月31日作成

『ブスルファン血中濃度測定』について 16歳未満の方へ アセント文書 第1版 2013年5月31日作成