

# 遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

## 【佐賀大学医学部付属病院】

課題名：慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象とした AMG0001 の筋肉内投与による遺伝子治療

- 臨床研究計画変更報告書 . . . . . P. 1
- 計画変更新旧対照表 . . . . . P. 9

## 【九州大学病院】

課題名：神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究

- 重大事態等報告書 . . . . . P. 11

## 【国立成育医療研究センター】

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

- 重大事態等報告書 . . . . . P. 18

## 遺伝子治療等臨床研究計画変更報告書

平成 29 年 7 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号: 849-8501)
	名称	佐賀大学医学部附属病院 (電話番号: 0952-34-2364 / 循環器内科) (FAX番号: 0952-34-2089 / 循環器内科)
	代表者 役職名・氏名	佐賀大学医学部附属病院 病院長 山下 秀一 (職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添のとおり研究計画を変更したことを報告します。

## 記

遺伝子治療等臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 教授 野出 孝一


遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 計 画 変 更 概 要 書

申 請 年 月 日	2017 年 7 月 11 日
-----------	-----------------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びびュルガー病）を対象とした AMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療	
研 究 実 施 期 間	先進医療Bの承認取得日から3年間	
多施設共同臨床研究	<input checked="" type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研 究 責 任 者	所属部局の所在地	佐賀市鍋島五丁目1番1号（郵便番号：849-8501）	
	所属機関・部局・職	佐賀大学医学部附属病院 ・ 循環器内科 ・ 教授	
	氏 名	野出 孝一	
研 究 機 関	所 在 地	佐賀市鍋島五丁目1番1号（郵便番号：849-8501）	
	名 称	佐賀大学医学部附属病院	
	連 絡 先	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 （電話番号：0952-34-2364 / 循環器内科）	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	尾山 純一	佐賀大学医学部循環制御学講座 教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	挽地 裕	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 准教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	井上 洋平	佐賀大学医学部循環制御学講座 助教	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	金子 哲也	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 医員	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、臨床観察、効果判定
	樂木 宏実	大阪大学医学部附属病院・ 老年・高血圧内科 教授	多施設共同臨床研究における全体 の総括
	南野 徹	新潟大学歯学総合病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	古森 公浩	名古屋大学医学部附属病院・ 血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	平田 健一	神戸大学医学部附属病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	種本 和雄	川崎医科大学附属病院・ 心臓血管外科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
	佐田 政隆	徳島大学病院・ 循環器内科・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括
檜垣 實男	愛媛大学医学部附属病院・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学・教授	多施設共同臨床研究における 協力実施医療機関の総括	



外部協力者	山田 英	アンジェス MG 株式会社・ 代表取締役社長	AMG0001 の提供、品質試験の実施、AMG0001 の品質、非臨床、臨床データなどの情報提供
-------	------	---------------------------	--

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者	所属部局の所在地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）
	所属機関・部局・職	大阪大学医学部附属病院 ・ 老年・高血圧内科 ・ 教授
	氏名	樂木 宏実
研究機関	所在地	大阪府吹田市山田丘2番15号（郵便番号：565-0871）
	名称	大阪大学医学部附属病院
	連絡先	大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科 （電話番号：06-6879-3852 / 老年・高血圧内科）

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	新潟県新潟市中央区旭町通一番町754番地 (郵便番号：951-8520)
	所属機関・部局・職	新潟大学医歯学総合病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏名	南野 徹
研究機関①	所在地	新潟県新潟市中央区旭町通一番町754番地 (郵便番号：951-8520)
	名称	新潟大学医歯学総合病院
	連絡先	新潟大学医歯学総合病院 循環器内科 (電話番号：025-227-2185 / 循環器内科)

研究責任者②	所属部局の所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号：466-8560)
	所属機関・部局・職	名古屋大学医学部附属病院 ・ 血管外科 ・ 教授
	氏名	古森 公浩
研究機関②	所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号：466-8560)
	名称	名古屋大学医学部附属病院
	連絡先	名古屋大学医学部附属病院 血管外科 (電話番号：052-744-2224 / 血管外科)



研究 責任 者 ③	所属部局の所在地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2 (郵便番号：650-0017)
	所属機関・部局・職	神戸大学医学部附属病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏 名	平田 健一
研究 機 関 ③	所 在 地	兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2 (郵便番号：650-0017)
	名 称	神戸大学医学部附属病院
	連 絡 先	神戸大学医学部附属病院 循環器内科 (電話番号：078-382-5846 / 循環器内科)

研究 責任 者 ④	所属部局の所在地	岡山県倉敷市松島577 (郵便番号：701-0192)
	所属機関・部局・職	川崎医科大学附属病院 ・ 心臓血管外科 ・ 教授
	氏 名	種本 和雄
研究 機 関 ④	所 在 地	岡山県倉敷市松島577 (郵便番号：701-0192)
	名 称	川崎医科大学附属病院
	連 絡 先	川崎医科大学附属病院 心臓血管外科 (電話番号：086-462-1111 内線25517 / 心臓血管外科)

研究 責任 者 ⑤	所属部局の所在地	徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 (郵便番号：770-8503)
	所属機関・部局・職	徳島大学病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏 名	佐田 政隆
研究 機 関 ⑤	所 在 地	徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 (郵便番号：770-8503)
	名 称	徳島大学病院
	連 絡 先	徳島大学病院 循環器内科 (電話番号：088-633-7851 / 循環器内科)


研究 責任 者 ⑥	所属部局の所在地	愛媛県東温市志津川 (郵便番号：791-0295)
	所属機関・部局・職	愛媛大学医学部附属病院 ・ 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学 ・ 教授
	氏 名	檜垣 實男
研究 機 関 ⑥	所 在 地	愛媛県東温市志津川 (郵便番号：791-0295)
	名 称	愛媛大学医学部附属病院
	連 絡 先	愛媛大学医学部附属病院 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学 (電話番号：089-960-5303 / 循環器・呼吸器・腎高血圧内科)



研究 責任 者 ⑦	所属部局の所在地	佐賀県佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号：849-8501)
	所属機関・部局・職	佐賀大学医学部附属病院 ・ 循環器内科 ・ 教授
	氏 名	野出 孝一
研究 機 関 ⑦	所 在 地	佐賀県佐賀市鍋島五丁目1番1号 (郵便番号：849-8501)
	名 称	佐賀大学医学部附属病院
	連 絡 先	佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 (電話番号：0952-34-2364 / 循環器内科)

研究 責任 者 ⑧	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1番1号 (郵便番号 812-8582)
	所属機関・部局・職	九州大学病院 ・ 消化器・総合外科（第二外科） ・ 助教
	氏 名	古山 正
研究 機 関 ⑧	所 在 地	福岡市東区馬出3丁目1番1号 (郵便番号：849-8501)
	名 称	九州大学病院
	連 絡 先	九州大学病院 消化器・総合外科（第二外科） (電話番号 092-642-5466 / 消化器・総合外科（第二外科）)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 開催状況及び 研究計画の変更を 適当と認める理由	平成29年4月13日の遺伝子治療等臨床研究計画変更報告（実施計画書版番号：3.0版）後、当該遺伝子治療臨床研究の実施計画書を以下の通り変更した。		
	版番号	改定日	改定事項
	3.0版	2017年1月13日	・人事異動に伴う臨床研究分担医師追加のため
	3.1版	2017年3月23日	・人事異動のため、及び実施体制強化のため
	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日		
当該変更内容については、佐賀大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会において審査され、以下の理由から各変更内容が妥当であると判断し、当該変更を承認した。			
・ 人事異動に伴う臨床研究分担医師削除のため。（3.1版への変更）			
倫理審査委員会の長の職名		氏名	
佐賀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 血液・呼吸器・腫瘍内科 教授		木村 晋也 	



6. 遺伝子治療臨床研究計画変更の概要

研究の区分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はピュルガー病）患者を対象に、AMG0001を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛（Fontaine分類III度）及び潰瘍（Fontaine分類IV度）の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。</p> <p>AMG0001は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001を用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ピュルガー病）を対象とした遺伝子治療臨床研究が22例で実施された。その結果、当該疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床問題となる副作用は認められなかった。その後の開発は、アンジェスMG株式会社（本社：大阪府茨木市、以下「アンジェス社」）により実施されている。</p> <p>アンジェス社では、2008年3月27日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ピュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請した。当該承認申請における有効性を示す主たる臨床試験として、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験」が実施され、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果が認められた。しかし、患肢温存について対照群と有意差が得られず、治療薬の効能の位置付けについて真の効能は患肢が温存できることであるべきとする当時のPMDAとの見解の間で合意に至らず、臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は2010年9月17日に当該製造販売承認申請を取下げた。</p> <p>以上の経緯からAMG0001はいまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし、アンジェス社では、海外での追加第III相臨床試験の実施中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で当該遺伝子治療臨床研究を実施し、AMG0001の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指している。</p>	
対象疾患及びその選定理由	<p>当該遺伝子治療臨床研究では、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はピュルガー病）患者のうち、安静時疼痛（Fontaine分類III度）又は潰瘍（Fontaine分類IV度）を有するCLI患者が対象となる。当該CLI患者においては、QOLが著しく損なわれ、生命予後も不良であることが報告されている。</p> <p>特に、薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難なCLI患者では、標準治療が確立しておらず、新規治療法の開発が期待されている。</p> <p>以上のことから、安静時疼痛（Fontaine分類III度）又は潰瘍（Fontaine分類IV度）を有する薬物治療抵抗性で、外科的治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はピュルガー病）患者を当該遺伝子治療臨床研究の対象疾患として選定することは妥当であると考えている。</p>	
実施方法	<p>AMG0001は、Invitrogen（米国インビトロジェン）が製造しているプラスミドDNAベクターであるpVAX1TMを基本骨格としている。pVAX1TMの主な用途はDNAワクチンであり、高い遺伝子導入効率及び遺伝子発現効率を意図しているのみならず、不要の配列を極力排除することで、プラスミドが宿主染色体に取り込まれることや、他の細胞内エレメントとの作用がないよう考慮されている。pVAX1TMはサイトメガロウイルス由来のプロモーター及びエンハンサー領域を有しており、その下流に組み込まれたヒトのHGF遺伝子（cDNA）は、導入された細胞において強力に発現し、HGFたん白質が安定して産生される。また、HGF遺伝子の下流にはウシ成長ホルモン遺伝子由来のポリA付加シグナルが存在し、HGF mRNAの安定性、ひいてはHGFたん白質の発現を向上させる働きがある。ヒトHGF cDNA以外に新たに挿</p>	



	<p>入された連結部分の塩基配列についても、有害塩基配列やヒト遺伝子との相同性の高い配列は含まれていない。</p> <p>遺伝子導入方法は、以前アンジェスMG社により実施されたバージャー病を対象とした一般臨床試験に準拠し、AMG0001を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して1部位あたり0.5 mgずつ8部位（合計4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は4週間の間隔をあけて2回行う。治療期8週後において改善傾向が認められない場合には、更に3回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、AMG0001の1回目投与12週後に行う。</p>										
変更時期	<p>実施計画書の変更時期及び当該変更に係る佐賀大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認時期を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>版番号</th> <th>改定日</th> <th>遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.0版</td> <td>2017年1月13日</td> <td>2017年1月19日</td> </tr> <tr> <td>3.1版</td> <td>2017年3月23日</td> <td>2017年4月3日</td> </tr> </tbody> </table>		版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日	3.0版	2017年1月13日	2017年1月19日	3.1版	2017年3月23日	2017年4月3日
版番号	改定日	遺伝子治療臨床研究審査委員会 審査結果通知日									
3.0版	2017年1月13日	2017年1月19日									
3.1版	2017年3月23日	2017年4月3日									
変更内容	研究計画書における 該当箇所	変更の概要及びその理由									
※詳細は別紙「新旧対照表」を参照のこと。	1. 2.2.1 臨床研究分担医師	人事異動に伴う臨床研究分担医師削除のため									
	2. 2.2.3その他の臨床研究協力者（外部）	実施体制強化のため									
今後の研究計画	<p>目標症例6例の被験者の症例登録が完了した。引き続き、遺伝子治療臨床研究及び先進医療に係る関連通知、実施計画書、及び各種手順書を遵守し、研究終了まで当該遺伝子治療臨床研究を実施する。多施設共同臨床研究であるため、当該遺伝子治療臨床研究のために開設したポータルサイト等を活用し、各施設間における各種当該遺伝子治療臨床研究情報の共有を図っている。また、投与手技や評価の均一化を図るべく、モニターによる関連手順書の説明を徹底し、医学的側面に係る各施設からの照会等については、多施設共同研究の事務局業務を担当する大阪大学の本試験に精通する医師が説明補助する体制を構築している。</p>										
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>当該遺伝子治療臨床研究に6例が登録されている。重大事態の発生は認めていない。また、現時点で研究結果の公表は行っていない。</p>										

備考 (共同研究機関の実施状況等)	共同研究機関の試験進捗状況及び症例登録数を以下に示す。		
	施設名	試験進捗状況	症例登録数
	新潟大学医歯学総合病院	募集終了	0例
	大阪大学医学部附属病院	募集終了	1例
	神戸大学医学部附属病院	募集終了	1例
	徳島大学病院	募集終了	2例
	愛媛大学医学部附属病院	募集終了	1例
	佐賀大学医学部附属病院	募集終了	1例
	<p>名古屋大学医学部附属病院及び川崎医科大学医学部附属病院については、厚生労働大臣への遺伝子治療臨床研究実施計画申請前の状況である。九州大学病院については、厚生労働大臣への先進医療実施届出前の状況である。</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. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。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. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における同様の変更の実施状況（実施の有無、変更時期）を記載すること。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療  
 「遺伝子治療臨床研究実施計画書」の変更対比表（Ver.3.0から Ver.3.1への改定 / 2017年3月23日）

該当箇所	修正前	修正後	変更理由
1頁 2.2.1 臨床研究分担医師	(略) 下村 光洋 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 助教 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定 樋渡 敦 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 助教 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定 井上 洋平 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 医員 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定 金子 哲也 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 医員 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定	(略) 井上 洋平 佐賀大学医学部循環制御学講座 助教 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定 金子 哲也 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 医員 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、臨床観察、効果判定	人事異動のため
2頁 2.2.3 その他の臨床研	(略) 山田 英 アーンジェス MG 株式会社	(略) 山田 英 アーンジェス MG 株式会社	実施体制強化のため



該当箇所	修正前	修正後	変更理由
研究協力者 (外部)	代表取締役社長 AMG0001 の提供、品質試験の実施、 AMG0001 の品質、非臨床、臨床データなど の情報提供	代表取締役社長 AMG0001 の提供、品質試験の実施、 AMG0001 の品質、非臨床、臨床データなど の情報提供 佐藤 詠子 <u>クリニカルポーター株式会社</u> <u>試験コーディネーター</u> 患者の選定、患者への説明及び同意の取得、 <u>臨床観察、効果判定の補助業務</u>	
全体	その他、誤字、誤記の修正を図る記載整備を行った。		

以上

平成 29 年 6 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号812-8582)
	名 称	九州大学病院 (電話番号：092-642-5082 (研究支援課倫理審査係)) (FAX 番号：092-642-5008 (研究支援課倫理審査係))
	代 表 者 役職名・氏名	九州大学病院病院長 石橋 達朗 (職印)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、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 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 眼科 教授 園田 康平




遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 概 要 書

申 請 年 月 日	平成22年9月29日
-----------	------------

1. 基本情報

研 究 の 名 称	神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	
研 究 実 施 期 間	平成24年8月23日（承認日）から 平成29年8月23日（承認時より60ヶ月間）まで	
多施設共同臨床研究	該当	<input type="checkbox"/> 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研 究 責 任 者	所 属 部 局 の 所 在 地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	九州大学病院 眼科・教授	
	氏 名	園田 康平（そのだ こうへい） 	
研 究 機 関	所 在 地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名 称	九州大学病院 眼科病棟、手術部、遺伝子治療室	
	連 絡 先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5648）	
研 究 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	池田 康博	九州大学大学院医学研究院・眼病態イメージング講座・准教授	副総括責任者：臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
	村上 祐介	九州大学大学院医学研究院・臨床医学部門眼科学分野・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	飛松 省三	九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学・教授	
	朱 亜峰	株式会社 IDファーマ・取締役社長	
	井上 誠	株式会社 IDファーマ・取締役	
	弘中 孝史	株式会社 IDファーマ・研究員	
	皿田 雄二	株式会社 IDファーマ・研究員	
	村田 敏規	信州大学医学部・眼科学・教授	
後藤 純信	国際医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授		
矢部 武士	摂南大学薬学部・生薬学・教授		



久富 智朗	九州大学病院 眼科・講師	
江内田 寛	佐賀大学医学部眼科学教室・教授	
石津 正崇	九州大学病院・眼科・医員	
井上 瑠美	九州大学病院・眼科・医員	
中武 俊二	九州大学大学院医学研究院・大学院生	

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関②	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

研	所属部局の所在地	(郵便番号 )
---	----------	---------



研究者 ③	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関 ③	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の 意見	<p>本委員会において、今回の重大事態と本研究治療との因果関係は乏しいと判断する。但し、被験者へのケアについて慎重に配慮するうえ、研究の実施にあたっては、今回の事態を念頭に承認した実施計画書を遵守し、慎重な態度で臨まれるよう要望する。また、次のフェーズ試験を行う際には、精神科のコンサルタントの内容を含めることとする。</p>	
	<p>倫理審査委員会の長の職名 九州大学病院検査部・部長/ 教授</p>	<p>氏名 康 東天 (廟)</p>

6. 重大事態等の概要

研究の区分	<p>治療に係る臨床研究                      予防に係る臨床研究</p>
研究の目的及び意義	<p>遺伝性疾患である網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、難治性かつ成人の失明の原因となる主要な疾患であり、進行すると視機能を高度に障害し、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を著しく低下させる。視覚障害が及ぼす日常生活障害を数量化すると、最大の障害である死を 1.0 と仮定した場合、失明の障害度の相対値は 0.624 で日常生活に大きな影響を与えるとされている。現在までに種々の治療法が試みられているものの、未だに有効な治療法は確立されていない。従って、RP 患者に対する日常診察において、生活指導など患者の現有視力を有効に利用するための情報提供などといった care が中心となっているのが現状である。</p> <p>本臨床研究は、未だに有効な治療法が確立されていない RP 患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子を搭載した組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター (SIV-hPEDF) を網膜下投与することに対する、安全性 (主要エンドポイント) を明らかにすることを目的とする。</p> <p>SIV-hPEDFベクターは、局所麻酔 (球後麻酔またはテノン嚢下麻酔) 下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。</p>
対象疾患及びその選定理由	<p>網膜色素変性は、“視細胞と網膜色素上皮細胞の機能を原発性、びまん性に傷害する遺伝性かつ進行性の疾患群” と定義されている。すなわち、視細胞や網膜色素上皮細胞に特異的に発現している遺伝子の異常により、若年期に発症して緩徐に進行し、中年ないし老年で高度な視力障害に至る疾患の総称である。我が国における成人の失明原因の上位に位置している。現時点で、</p>



	この疾患に対する有効性が明確にされた治療法はないため、新規治療法の開発が強く望まれている。
実 施 方 法	<p>以下のすべての条件を満たす患者の片眼のみを対象とする。対象眼は、視力・視野により総合的に判定し、視機能の低い非優位眼とする。</p> <p>1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者（ゲノム診断は実施しない）</p> <p>2) 成人（満40歳以上）</p> <p>3) 九州大学病院眼科において、視野検査、および網膜電図が定期的に施行されており、それらのデータが被験者登録予定日より逆算して1年以上記録・保管されている患者</p> <p>SIV-hPEDFベクターは、局所麻酔（球後麻酔またはテノン嚢下麻酔）下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。</p> <p>ベクター投与後、第一種使用規程に基づいたベクターの拡散防止措置を取りつつ、被験者を速やかに遺伝子治療室へ搬送・隔離する。原則として同室における7日間の管理を行い、涙液中、血液中および尿中にベクターゲノムが検出されないことを確認の上隔離を解除、一般病棟へ転棟する。その後は実施計画書に従い、安全性の評価に関する検査（視力、眼圧、前眼部細隙灯検査、および眼底検査などの眼科的検査、バイタルサイン、呼吸機能検査、心機能検査、腎機能検査、肝機能検査、一般血液・血清検査、尿検査、ベクターゲノムコピー数測定、ヒト水疱性口内炎ウイルス抗体価など）を行う。以上の安全性に関するデータ収集を、最後の被験者投与後2年間実施する。</p>
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	<p>発生時期:2017年4月9日(認知日:2017年4月9日17時30分)</p> <p>重大事態の概略:自殺既遂(臨床研究薬投与3年9ヶ月後)</p>
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>夜盲の自覚は高校生ぐらいからあった。</p> <p>2002年より他院を受診。両眼網膜色素変性と診断され、以後、定期的に経過観察していた。</p> <p>2005年10月12日:当科紹介初診。矯正視力(右)0.4、(左)0.4。眼底検査にて両眼の網膜変性、視野検査にて両眼の求心性視野狭窄を認めた。さらに、網膜電図にて両眼a波、b波の振幅消失を認め、両眼網膜色素変性と診断した。以後、定期的に外来経過観察し、両眼の視力低下を認めている。以上の経過より、本臨床研究への参加を検討した。</p> <p>主たる既往は高血圧、椎間板ヘルニア、脊椎管狭窄症、左半月板損傷</p> <p>手術歴:</p> <p>2001年頃:胃ポリープ切除術</p> <p>2005年頃:左半月板損傷内視鏡手術</p> <p>2006年頃:子宮脱手術</p> <p>2012年:椎間板ヘルニア手術、脊椎管狭窄症手術</p> <p>【経過】</p> <p>2013年5月14日:本臨床研究参加について文書による第1回同意を取得。 本臨床研究への症例登録</p> <p>2013年7月1日:先進医療適応評価委員会・書面審議において、本臨床研究の適応ありと判断される。 同日、第2回目同意取得。</p> <p>2013年7月2日:右眼に臨床研究薬投与(2.5×10<sup>7</sup> TU/mL・120μL・3カ所)。</p>



右水晶体再建術、右硝子体切除術実施。

2013年7月16日：臨床研究薬投与部下方に剥離拡大のため、網膜剥離手術（硝子体切除術、眼内光凝固術、液—ガス置換術）実施。（重大事態として既報）

2013年8月2日：術後の経過は特に問題なく、全身的な術後の経過も良好で退院となる。以後、月1回調査期間のためフォロー。

2014年9月6日：8月中旬頃右膝受傷のため、他院で右膝関節鏡手術（重大事態として既報）施行。

2014年9月13日：経過良好のため退院。以後、プロトコルに沿ってスケジュール実施。

2015年3月3日：規定来院（臨床研究薬投与後20ヶ月）。眼のかすみの訴えあり。眼科検査で後発白内障を軽度認めるが、視力の悪化はないため経過観察とする。（矯正視力：右）0.08p、左）0.09）

2015年4月28日：規定来院（臨床研究薬投与後22ヶ月）。自覚症状著変なく経過。

2015年6月23日：規定来院（臨床研究薬投与後24ヶ月）。矯正視力 右）0.07、左）0.08p。ご本人より「1ヶ月前くらいに精神的にすごくショックのことがあった。それから心身のバランスがとれない。気力が持続しない。受診はしていない。」と聴取する。プロトコルに沿って検査実施。

2015年6月30日：規定来院（臨床研究薬投与後24ヶ月）。ご本人より「気分的にはまだ晴れていない。」と聴取。眼科検査（OCT（光干渉断層計）、HRA（ICG・FA同時造影検査））所見は著変なし。頭部・胸腹部CT（2015年6月23日実施）では異常は認められず。  
新たな有害事象を認めず調査期間完了する。以後、追跡期間でフォローとなる。

2015年12月22日：追跡期間規定来院（臨床研究薬投与後30ヶ月）。「両眼で見ている時に、全体的にモヤが掛かった感じで少し見えにくい」との訴えあるが、眼科検査所見に著変なし。矯正視力 右）0.07、左）0.07。

2016年7月12日：追跡期間規定来院（臨床研究薬投与後36ヶ月）。「軽い鬱病の診断にて、近医よりジェイゾロフト処方されている。」と聴取。眼科検査（OCT（光干渉断層計）、HRA（ICG・FA同時造影検査））所見は著変なし。矯正視力 右）0.07、左）0.07。頭部・胸腹部CT（2016年7月5日実施）では異常は認められず。

2017年1月17日：追跡期間規定来院（臨床研究薬投与後42ヶ月）。「昨年11月ぐらいから両眼ともに急に見えにくくなってきた。全体に白く濁っている感じ」と聴取。矯正視力 右）指数弁、左）0.01と両眼ともに大きく視力低下。しかしながら、その他の眼科検査所見は著変なく、ひとまず右眼の後発白内障に対し、YAGレーザー施行。

2017年1月24日：レーザー後の経過観察の来院にて、視力の改善はなかった。「最近鬱病の状態も良くなく、気分が晴れない」と聴取。視力が急激に悪化するような眼科検査所見の変化がないこと、から鬱状態が視力検査に影響している可能性を考慮し、経過観察とした。

2017年2月21日：矯正視力 右）手動弁、左）0.01と改善なしだが、視力検



	<p>査を始めから諦めた状況だった。笑顔はなく、ネガティブな発言が続く。正確な視機能評価は困難と判断。また、「昨年10月末より鬱病の内服薬がパキシル錠に変更になった」と聴取。他院精神科へ電話し、現在の状況や投薬について情報聴取し、パキシル錠の副作用によるかすみの可能性を聴取した。</p> <p>2017年3月15日：「1週間ほど前に階段で転倒し、顔と足を打撲。その後もふらつきがある」との訴えあり、当院脳神経外科紹介受診となった。神経学的異常所見なく、頭部CTでも明らかな異常所見は認められなかったことから、経過観察となった。</p> <p>2017年3月20日：夜にプロチゾラムを大量に内服。翌朝まで経過観察していたが、意識が戻らないため救急要請し、近医に搬送。</p> <p>2017年3月21日：14時半頃、他院に救急搬送されたと連絡あった。搬送先主治医より、「入眠導入剤であるプロチゾラムを60錠ほど内服し、意識障害にて救急搬送された」こと、「補液にて現在は意識も戻りつつあり、命に別状ない状態」であることを聴取。また、「採血、頭部CT、MRI、胸写でも異常がなく、数日の補液による加療で、退院となる見込みである」ことを聴取した。</p> <p>2017年3月23日：搬送先病院を退院。自宅にて療養。家人より、「22日からほぼ普通の状態に戻っている」ことを聴取した。</p> <p>2017年4月9日：自宅にて首を吊った状態にて家人に発見される。警察より連絡あり、状況より自殺とみられるとのこと。</p>
その後の対応状況	<p>詳細情報をまとめたうえで、本臨床研究の標準業務手順書に則り、九州大学病院内の先進医療適応評価委員会（2017年4月19日）、遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会（2017年5月1日書面回議、2017年5月31日（対面審議））で審議、臨床研究薬との因果関係について評価した後、本報告を行った。</p>

<p>備考 （共同研究機関の実施状況等）</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. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。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. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。



遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 29 年 7 月 25 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所在地	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	名 称	(国研) 国立成育医療研究センター TEL: 03-3416-0181、FAX: 03-3416-2222
	代 表 者 役職名・氏名	(国研) 国立成育医療研究センター 理事長 五十嵐 隆 職印



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
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	(国研)国立成育医療研究センター 研究所成育遺伝研究部 部長 小野寺 雅史



遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 年 月 日 (申請年月日)

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	平成24年6月14日から平成29年6月13日まで(5年間)		
総括責任者	所属部署の所在地	東京都世田谷区大蔵 2-10-1	〒157-8535
	所属機関・部局・職	国立成育医療研究センター研究所・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	〒157-8535
	名称	国立成育医療研究センター病院 8 西病棟及び無菌室 国立成育医療研究センター研究所 5 階 5-2 遺伝子細胞調製室	
	連絡先	TEL: 03-3416-0181、FAX: 03-3416-2222	
総括責任者以外の研究者	氏名・	所属機関・部局・職	役割
	奥山 虎之	国立成育医療研究センター病院・部長	総括責任者の補佐、遺伝子治療臨床研究に関する資料・情報等の収集、遺伝子カウンセリング
	藤本 純一郎	国立成育医療研究センター研究所・研究員	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病院・医長	患者管理
	森 鉄也	不明(平成26年3月31日退職)	造血幹細胞採取・導入細胞の患者投与
	清河 信敬	国立成育医療研究センター研究所・部長	治療遺伝子導入法の検討
	梨井 康	国立成育医療研究センター研究所・室長	遺伝子導入効率、挿入部位等の解析
	瀧本 哲也	国立成育医療研究センター研究所・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・室長	倫理性、個人情報保護
	土田 尚	国立成育医療研究センター病院・医師	遺伝子治療の文書作成と情報の収集
	加藤 俊一	東海大学医学部・教授	患者選定、幹細胞移植の指導
	有賀 正	北海道大学医学研究科・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・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・助教	患者管理
	久米 晃啓	自治医科大学・准教授	遺伝子治療の検査体制の構築
大津 真	東京大学医科学研究所・助教	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	

審査委員会の意見	<p>今回、遺伝子治療を受けた患者において発症した骨髄異形成症候群(MDS)は使用したウイルスベクターのMECOM IVSIIへの挿入が原因である可能性は極めて高い。ただ、重篤感染症の治癒と造血幹細胞移植の実施は当該遺伝子治療の有効性と言っても過言ではなく、遺伝子治療で感染症を克服したことにより、次善の策である造血幹細胞移植を合併症なく行い得たというbridgingの役割を果たしたことは否定し難い。よって、欧米ではレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療が開発されているが、我が国においてはいまだ当該遺伝子治療を必要とする患者がいることは想定でき、より厳しい観点から患者のrisk and benefitを考慮し、当該遺伝子治療の継続を検討することは否定しない。なお、治療を患者の安全性の観点から鑑み、移植後も継続してフォローしていくことは極めて重要である。</p>				
	<table border="1"> <tr> <td>審査委員会の長の職名</td> <td>氏名</td> </tr> <tr> <td>小児がんセンター長</td> <td>松本 公一 (印)</td> </tr> </table>	審査委員会の長の職名	氏名	小児がんセンター長	松本 公一 (印)
審査委員会の長の職名	氏名				
小児がんセンター長	松本 公一 (印)				



研究の区分	<div style="display: inline-block; width: 45%; border: 1px solid black; padding: 2px;">遺伝子治療臨床研究</div> <div style="display: inline-block; width: 55%; border: 1px solid black; padding: 2px;">遺伝子標識臨床研究</div>
研究の概要	<p>造血幹細胞移植の実施が困難な重症の慢性肉芽腫症（CGD）のうち、特に最も頻度の高いNADPH オキシダーゼ酵素複合体の構成タンパク質 gp91phox に変異のある X 連鎖慢性肉芽腫症（X-CGD）に対し、レトロウイルスベクター MFGSgp91 を用いて gp91phox をコードするヒトチトクローム b245 ベータポリペプチド（CYBB）遺伝子（NM_000397）を患者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である。</p>
対象疾患	CYBB 変異による X 連鎖慢性肉芽腫症
重大事態等の発生時期	平成 29 年 3 月
重大事態等の内容及びその原因	<p>2014/7/22 に、国立成育医療研究センターで MFGS レトロウイルスベクターを用いた末梢血造血幹細胞を標的とした遺伝子治療を実施した。前処置として、ブスルファン静注（9.6mg/kg; AUC<sub>0-∞</sub> 1354 μmol*min/L）を行った（図 1、図 2）。遺伝子治療によって、多発性のリンパ節炎、縦隔膿瘍などの感染症は軽快したが（図 3）、遺伝子治療 6 ヶ月後以降の遺伝子導入細胞は、0.1%未満まで減少した（図 4）。その後、6 ヶ月毎に国立成育医療研究センターで定期的に評価を行ったが、原疾患に関連する感染症以外に、有害事象は発生していない（最終の定期評価は、2017/1/26（遺伝子治療 30 ヶ月後））。なお、遺伝子治療後 2 ヶ月目の実施した挿入部位解析では、挿入部位は polyclonal な状態であった。</p> <p>2017/3/3 に、定期フォローのため地元大学へ受診した際、末梢血中に芽球を 3% 認め、血小板も減少傾向を示した（10 万台→7 万）。3/13 の再検査では、末梢血中に芽球を 5% 認め（図 5）、血小板も 5 万へ減少した。3/16 に、同大学で実施した骨髓検査では、5% 程度の芽球を認め骨髓異形成症候群と診断された。同大学で採取された骨髓と末梢血の検体を、国立成育医療研究センター成育遺伝研究部で解析を行った（遺伝子治療 32 ヶ月後）。末梢血では、gp91phox 陽性あるいは活性酸素を産生する好中球は認めず、遺伝子治療 30 ヶ月後のデータと同様の結果だった（図 6）。また、ベクターコピー数は、骨髓で <math>2.7 \times 10^4</math> コピー/細胞（図 7）、末梢血で <math>2.2 \times 10^3</math> コピー/細胞（図 8）であり、明らかな増加を認めない。なお、染色体検査（SRL）では染色体異常は認めない（図 9）。</p> <p>ただ、ベクター挿入確認のため、LTR に対し primer/probe を設計した qPCR では（図 10 における赤、CYBB に対する primer/probe は青で示す）、遺伝子治療後 12 月目に VCN の増加を認め、それ以降一定の値を示している（図 11、図 12）。なお、芽球内にもベクター配列を認めている（図 12. CD45 low sort）。なお、対照を actin としているため、必ずしも芽球の VCN が 0.5（50%の導入率）とは限らない。</p> <p>次に、CYBB に対する qPCR が機能しない理由に関しては、可能な限りベクター全長を増幅できる PCR を行い、その配列を確認したところ、CYBB に対する Primer 内に 4 か所の G to A 変異が挿入され（図 13）、ベクター全体においても数多くの G to A 変異が挿入されていた（図 14）。</p> <p>挿入部位解析に関しては、遺伝子治療後、9、12、18、24、30、32 ヶ月目の検体を用いた次世代シーケンサーにより解析によりプロウイルスが MECOM IVS II（図 15 の MECOM の遺伝子構造を示す、図 16）に挿入されており、その挿入部位としてはこ</p>



	<p>の1箇所のみであった。なお、MECOM の発現に関しては TBP (TATA binding protein)を reference としたとき、治療後1年の段階(15.07.17. MDS 未発症の段階)でMECOMの発現が確認され、MDS発症後(17.06)はその発現が増強していた(図17)。なお、プロウイルスの G to A 変異に関して Blast の変異が治療後9ヶ月(15.4.16)の段階と同一であることから、今回の MDS に関しては単一クローンの存在が示唆された(図18)。</p> <p>(まとめ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 活性酸素産生遺伝子導入細胞 (DHR 陽性細胞) は、6ヶ月までは確認できるが、9ヶ月以降ほとんど検出されない。</li> <li>• MECOM IVSII に挿入され、CYBB 領域に多数の G to A 変異を持つプロウイルス導入細胞 (活性酸素は産生しない) は、9ヶ月以降に明らかとなった。</li> <li>• MECOM へのプロウイルス挿入は MECOM の発現を増強させるが、直ちに MDS 様の病態を呈するのではなく、その後、約1年半にわたり造血を維持した可能性は示唆された。</li> <li>• Blast 以外の細胞にもベクター挿入を認めることから、MDS の発症には何らかの影響 (second hit) があつた可能性は示唆される。</li> <li>• クロナリティーに関しては、当初から NGS 解析より単一の挿入部位であり、また、G to A 変異においても治療後1年と blast が同一であることから monoclonal と思われた。</li> </ul> <p>遺伝子導入時、MECOM IVSII にプロウイルスが挿入された細胞は骨髄に生着し、また、活性酸素産生を抑制するために CYBB に変異を挿入した。その後、MECOM の発現増強をもって増殖性を獲得し、9ヶ月目に PCR 上明らかとなった。ただ、この段階では芽球化は起こらず、正常造血を維持し、約2年半目に芽球化した。今後は、芽球の発現解析、SNP アレイ等に second hit の同定、また、遺伝子導入細胞の造血能に関して評価する。</p>
その後の対応状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 現在、患者は父親をドナーとした造血幹細胞移植の治療を受け、その経過は順調であると聞いている。</li> <li>• 今回、MDS の発症という有害事象を見たが、治療を受けた患者においては治療に抵抗性を示した重篤感染症は改善し、造血幹細胞移植を受けうるまでその病状は改善した。この点から、遺伝子治療がより安全な造血幹細胞移植への bridging の役割を果たしたことは否定し難い。</li> <li>• 確かに、現在、より安全性を考慮したレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療が欧米で行われていることは事実であるが、本邦ではいまだ適応とならず、我が国において重篤な感染症により当該遺伝子治療を bridging とする造血幹細胞移植の道筋を完全に否定することは困難である。</li> <li>• よって、今後は、より厳しい観点から患者の risk and benefit を考慮し、当該遺伝子治療の継続を検討することを希望する。</li> <li>• なお、治療を患者の安全性の観点を鑑み、移植後も継続してフォローしていく。</li> </ul>



(注意)

1. 用紙大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
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、楷書ではっきりと書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載出来ないときは、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。



遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書資料

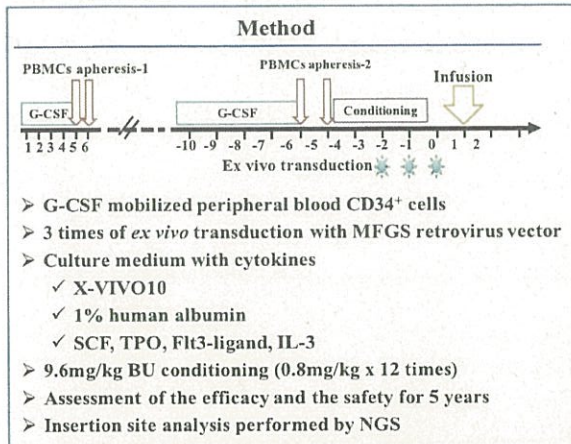


図 1. 遺伝子治療の概要

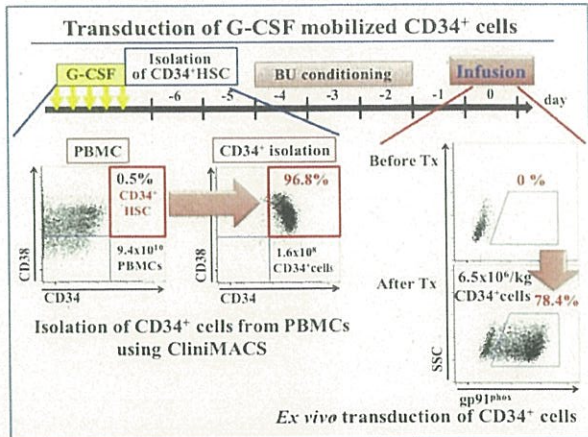


図 2. 遺伝子導入の概要

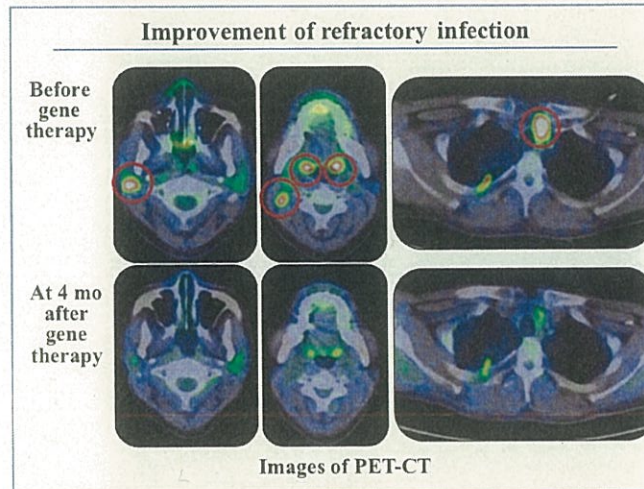


図 3. 遺伝子治療後の感染症画像評価(PET-CT)

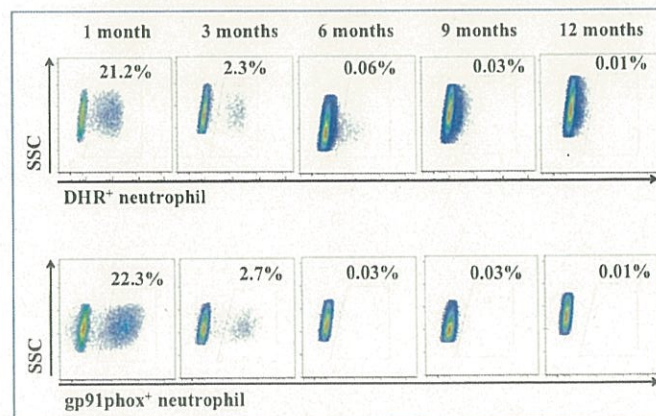


図 4. 末梢血好中球の活性酸素産生能(DHR)とgp91phox 発現



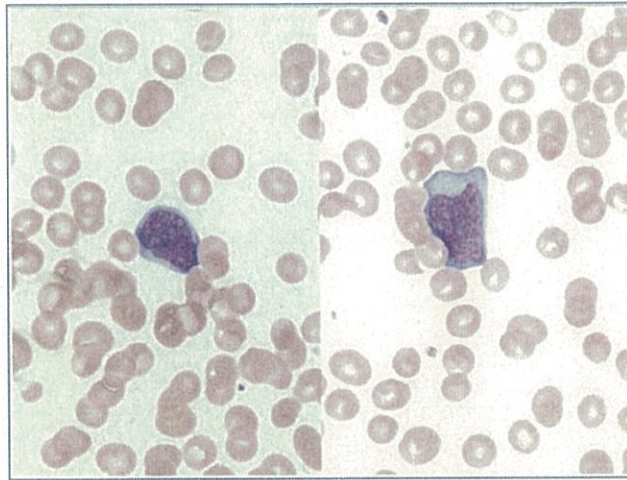


図 5. 末梢血の異型細胞(芽球)

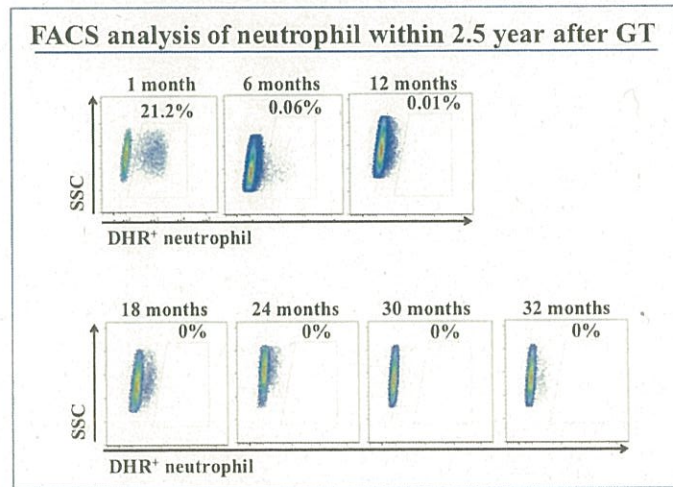


図 6. 遺伝子治療 32 ヶ月後までの末梢血好中球の活性酸素産生能(DHR)

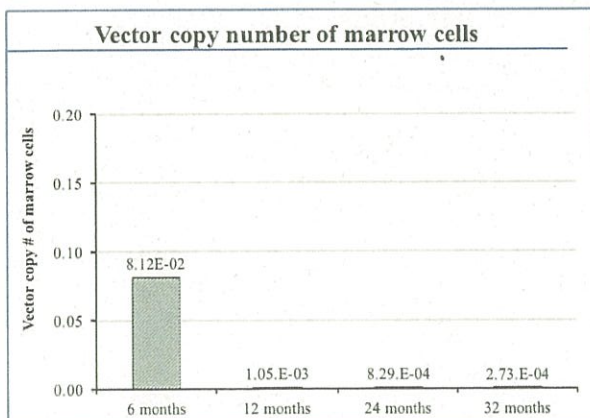


図 7. 骨髄細胞中のベクター数

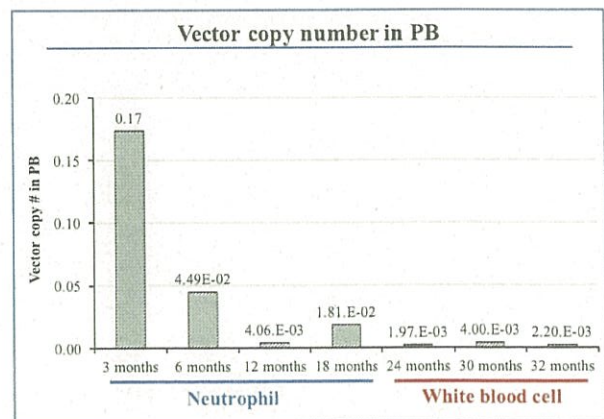


図 8. 末梢血白血球中のベクター数



[ 検査項目 ]	G-BANDING (ファキ)	Case ID	E170316-0E0026
[ 検査方法 ]	G-band	バンド幅	: 300~550
[ 培養方法 ]	PHA無添加	培養時間	24・48時間培養
[ 検査所見 ]	(核型)		
	46, XY (20)		
[ 分析 ]	[ 細胞数 ]		
	46, XY [ 20 ]		
【総分析細胞数】 20			
【検査結果】 染色体異常は認められませんでした。(正常男性核型)			
【検査コメント】			

図 9. 染色体検査

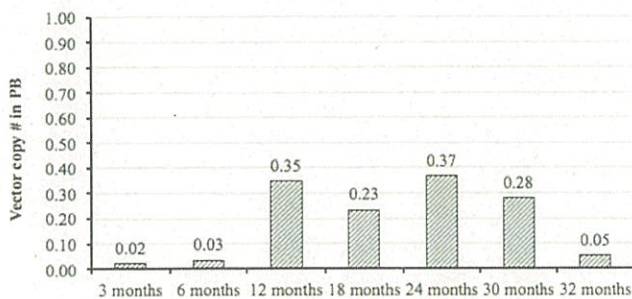


図 11. LTR primer によるqPCR

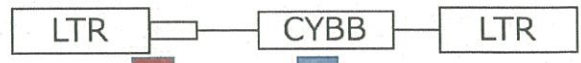


図 10. Vector construct によるVCN

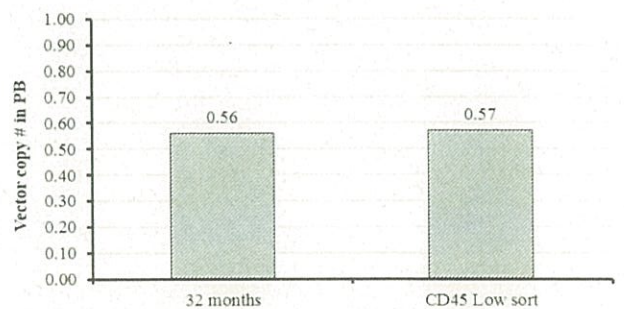


図 12. LTR primer によるqPCR

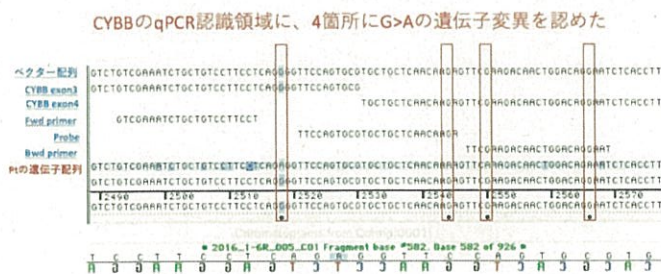


図 13. CYBB primer 領域の変異

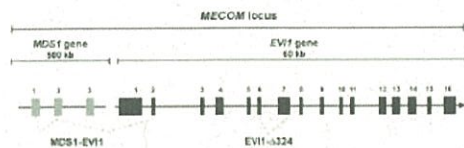
MFG5-gp91 vectorの1828(LTR領域)~2840bp(CYBB Exon6の70番目)までのSequenceを行なった

- |                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1) 1849番目のG>A                  | Exon4の36番目G>A                  |
| 2) 1909番目のG>A                  | Exon4の66番目G>A                  |
| 3) 1919番目のG>A                  | Exon4の69番目G>A                  |
| 4) 1949番目のG>A                  | Exon5の2番目G>A                   |
| 5) 1960番目のG>A                  | Exon5の33番目G>A                  |
| 6) 2034番目のG>A                  | Exon5の44番目G>A                  |
| 7) 2134番目のG>A                  | Exon5の66番目G>A                  |
| 8) 2141番目のG>A                  | Exon5の96番目G>A                  |
| 9) 2157番目のG>A                  | Exon5の97番目G>A                  |
| 10) 2217番目のG>A                 | Exon5の99番目G>A                  |
| 11) 2236番目のG>A                 | Exon5の111番目G>A                 |
| 12) 2258番目のG>A                 | Exon5の137番目G>A                 |
| <以降は、CYBB cDNAの領域>             | Exon6の7番目G>A                   |
| Exon2の18番目 (vectorの2340番目) G>A | Exon6の11番目G>A                  |
| Exon2の55番目G>A                  | Exon6の30番目G>A                  |
| Exon2の83番目G>A                  |                                |
| Exon3の57番目G>A                  | Exon6の70番目 (2840bp) 以降は解析していない |
| Exon3の99番目G>A                  |                                |
| Exon4の14番目G>A                  |                                |
| Exon4の20番目G>A                  |                                |

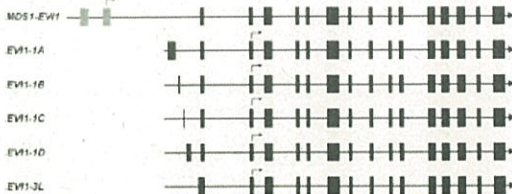
図 14. ベクター内の変異



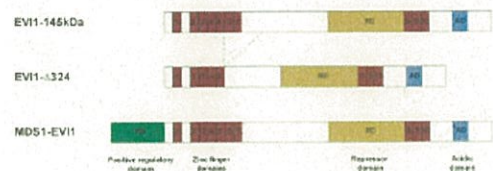
A MDS1 and EVI1 complex locus (MECOM)



B MECOM transcripts



C MECOM protein isoforms



TCTCCGTGCACCTTATTCTGTCTCATTACTGAGCATAACAGAACTTA  
 GAACCAACTTCCCTCTCAAGTGCAGGAAGAGACTGAGGACAGTGGCT  
 GGGGCTAATGCCGTTAACGCAGTTTCCAGGAAGAAGTCTGTTCTGACGC  
 TAGAAGATTCAACTCTGGGACTTTTCTAGGAGGATTTCCACAGCCTC  
 TTCCTACACCCCTCCCTCTCTGCCAACTCCCTCATCTCAGCAAAA  
 TCAAATCACACCTGGTACAGATTGAAGTACTTGCAACTGTGGGCTCT  
 ACAGTAACAGCTCTTCACTACTCACAGCTCATATTTCCAGGCAGCAG  
 AGTACTAAATCTAGGATGATCAAACCAGATCTTGAAGTCTAACCTACA  
 TGGGTTTGAGAACCCCTTATGAATAGTGAAAAGTTTCACTGAGCTTTG  
 GCCCAGAGGTGCACAGAAGCAC



図 15. MECOM の構造

図 16. プロウイルスの MECOM IVSII への挿入部図

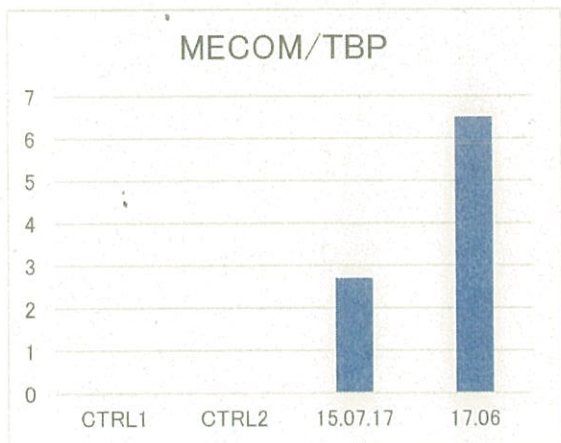


図 17. TBP を対照として MECOM の発現

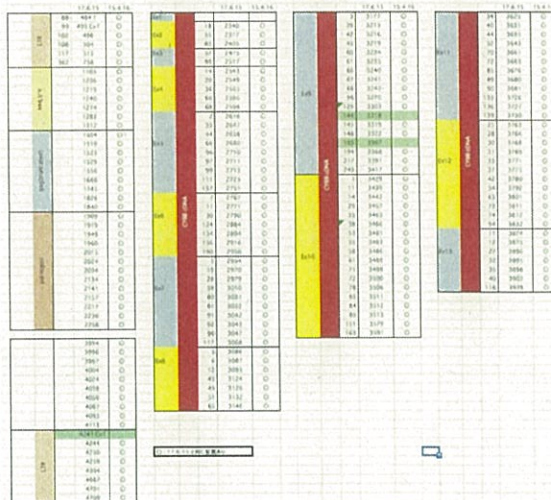


図 18. プロウイルス内の遺伝子変異

以上