

遺伝子治療臨床研究実施計画の 変更報告及び重大事態等報告について

(変更報告)

- (財)癌研究会有明病院からの変更報告書P1
課題名：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

(重大事態等報告)

- 自治医科大学病院からの重大事態等報告書P16
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

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成19年7月16日

厚 生 労 働 大 臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	〒135-8550 東京都江東区有明3丁目10番6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・武藤 徹一郎



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・部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・ 副部長・高橋俊二

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21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10番6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・部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・副部長	
	氏 名	高橋 俊二 (印)	
実施の場所	所 在 地	〒135-8550 東京都江東区有明3丁目10番6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10番6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・遺伝子治療研究室・室長 共立薬科大学化学療法学講座・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、骨髄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
	畠 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	乳癌患者の自家骨髄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・部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・副部長	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
	鶴尾 隆	財団法人癌研究会癌化学療法センター・所長	遺伝子治療臨床研究における基礎研究部門の総括的指導
	相羽 恵介	東京慈恵会医科大学・腫瘍・血液内科・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	本臨床研究は癌研究会遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会においてその倫理性、科学性、治療方針などが妥当であると判断され、平成10年2月24日に承認されたものである。本変更事項については、平成18年12月20日の財団法人癌研究会遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会およびその後の追加審議において、その倫理性、科学性について審査し、妥当と認めた。		
	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	福井 巖 (印)	

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	乳癌		
変更時期	平成 19 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. 16 個人情報保護に関する措置	<p>(2) 利用目的の特定</p> <p>総括責任者は、個人情報の利用目的を特定する。また、利用目的を変更する場合には合理的に認められる範囲内で行う。</p>	<p>(2) 利用目的の特定</p> <p>総括責任者は、個人情報の利用目的を特定する。また、利用目的を変更する場合には合理的に認められる範囲内で行う。本研究における個人情報の利用目的は以下の通りである。</p> <p><u>i) 癌研究会有明病院の「当院における個人情報の利用目的」の項目</u></p> <p><u>ii) 当院内部および共同研究機関での利用に係わる事例・「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に従った研究の実施</u></p> <p><u>iii) 学会・医学誌等への発表は、匿名化を行う。</u></p> <p><u>iv) 他への情報提供を伴う事例・国の審査委員会などへ情報提供。ただし、報告内容に支障のでない範囲で、できうる限りの匿名化を行う。</u></p>
2. 16 個人情報保護に関する措置	<p>(9) 第三者提供の制限</p> <p>(a) 総括責任者は、あらかじめ被験者等の同意を得ずに、個人情報の第三者への提供をしない。ただし、法令に基づく場合、人の生命や身体又は財産の保護のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、国もしくは</p>	<p>(9) 第三者提供の制限</p> <p>(a) 総括責任者は、あらかじめ被験者等の同意を得ずに、個人情報の第三者への提供をしない。ただし、法令に基づく場合、人の生命や身体又は財産の保護のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、国もしくは</p>	

		<p>は地方公共団体又はその委託を受けた者が法令による事務の遂行に協力する必要があるが被験者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがある場合、はこの限りではない。</p> <p>(b) 総括責任者は、被験者等の求めに応じて第三者への提供を停止している当該被験者が識別される個人情報であっても、第三者への提供を利用目的とすること、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、被験者等の求めに応じて提供を停止すること、ついて、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているときは、(a)の規定にかかわらず、当該個人情報を第三者に提供することができる。</p> <p>(c) 前項(b)の、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、に掲げる事項を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。</p> <p>(d) 総括責任者が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いを委託する場合、研究の承継に伴って個人情報が提供される場合、個人情報の特定の者との共同利用すること並びに共同して利用される個人情報の項目、共同利用者の範囲、利用者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任者の氏名又は名称について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いている場合、当該個人情報の提供を受ける者は、第三者に該当しないため、あらかじめ被験者等の同意を得ずに個人情報を提供することができる。</p> <p>(e) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報</p>	<p>は地方公共団体又はその委託を受けた者が法令による事務の遂行に協力する必要があるが被験者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがある場合、はこの限りではない。</p> <p>(b) 総括責任者は、被験者等の求めに応じて第三者への提供を停止している当該被験者が識別される個人情報であっても、第三者への提供を利用目的とすること、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、被験者等の求めに応じて提供を停止すること、ついて、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているときは、(a)の規定にかかわらず、当該個人情報を第三者に提供することができる。</p> <p>(c) 前項(b)の、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、に掲げる事項を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。</p> <p>(d) 総括責任者が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いを委託する場合、研究の承継に伴って個人情報が提供される場合、個人情報の特定の者との共同利用すること並びに共同して利用される個人情報の項目、共同利用者の範囲、利用者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任者の氏名又は名称について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いている場合、当該個人情報の提供を受ける者は、第三者に該当しないため、あらかじめ被験者等の同意を得ずに個人情報を提供することができる。</p> <p>(e) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報</p>
--	--	---	---

	<p>の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。</p> <p>(f) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。</p>		<p>の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。</p> <p>(f) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。</p> <p><u>(g) 本研究において、検体あるいは個人情報</u>が他機関に提供される場合としてインフォームド・コンセントの説明文に記載されているのは以下の場合である。</p> <p><u>i) 末梢血由来の検体が、共同研究機関である共立薬科大学に提供され、遺伝子解析などが行われる。この場合、検体は匿名化され、個人識別情報と切り離れた形で取り扱われる。</u></p> <p><u>ii) 末梢血由来の検体が、匿名化の上で、外部検査機関（株式会社エスアールエルなど）に提供され、臨床検査および遺伝子解析などに用いられることがある。この場合、被験者の個人情報が外部検査機関に提供されることはない。</u></p>
説明と同意書における事項	変更前		変更後
<p>1. 17 インフォームド・コンセントの説明文</p> <p>I. 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法について</p> <p>(I-13) 個人情報の取り扱い方</p>	<p>i) あなたの個人情報は、財団法人癌研究会でのみ取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。</p> <p>ii) あなたの末梢血由来の検体が、共同研究機関（株式会社エスアールエル、共立薬科大学）などで、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることがあります。</p>		<p>i) あなたの個人情報は、財団法人癌研究会および<u>共同研究機関である共立薬科大学</u>で取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。</p> <p>ii) あなたの末梢血由来の検体などが、<u>外部検査機関（株式会社エスアールエルなど）に提供され、臨床検査や遺伝子解析のために用</u></p>

		す。しかし、あなたの個人情報については共同研究機関には提供されません。	いられることがあります。しかし、あなたの個人情報についてはこれら外部検査機関には提供されません。
2. 17 インフォームド・コンセントの説明文 II. 乳がんの遺伝子治療について (II-17) 費用、今回の遺伝子治療ではどれぐらいの費用がかかるのか？		もしあなたが遺伝子治療を選択された場合には、この治療に関し原則的に費用は無料です。すなわち遺伝子治療を実施する上で直接関係する費用（レトロウイルスや造血幹細胞の分離培養などの費用）や特殊な検査などに必要な費用や、これ以外の治療の費用で健康保険が適用にならない部分については、医師側が負担します。また大量化学療法や遺伝子治療等によって副作用が発生した場合もその対症療法に必要な治療なども、健康保険が適用にならない部分については、医師側が負担します。よって遺伝子治療を受ける上で実質的な費用の負担増加は患者さん側にはありません。	<u>臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適用されません。その代わり、臨床研究に参加するために必要な経費、たとえば治療用ベクターの代金やMDRI 遺伝子導入血液幹細胞の調製・投与にかかわる費用、入院中の個室の代金、検査にかかわる費用（遺伝子治療を実施してから5年後まで）などは本臨床研究グループがすべて負担します。この臨床研究に参加することで、あなたに今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。従って遺伝子治療を受ける上で実質的な費用の負担増加は患者さん側にはありません。</u> <u>ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金等は患者さんの負担となります。</u>
3. 17 インフォームド・コンセントの説明文		i) あなたの個人情報は、財団法人癌研究会でのみ取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。	i) あなたの個人情報は、財団法人癌研究会および共同研究機関である共立薬科大学で取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。
4. II. 乳がんの遺伝子治療について (II-20) 個人情報の取り扱い方		ii) あなたの末梢血由来の検体が、共同研究機関（株式会社エスアールエル、共立薬科大学）などで、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることがあります。しかし、あなたの個人情報については共同研究機関には提供されません。	ii) あなたの末梢血由来の検体などが、外部検査機関（株式会社エスアールエルなど）に提供され、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることがあります。しかし、あなたの個人情報についてはこれら外部検査機関には提供されません。
5. II. 乳がんの遺伝子治療について (II-21) 補償について		今回の臨床研究に際して、医師、看護婦などの治療スタッフの過失、故意、あるいはその他の原因によって損害が生じることはないことを確信いたしております。し	<u>この臨床研究に関してあなたが治療の副作用などによる何らかの健康被害を受けた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。</u> <u>あなたの健康被害がこの際</u>

	<p>かし万一そのようなことが発生すれば、可能な限り誠意を持って対応したいと考えております。</p>	<p><u>あなたの健康被害がこの臨床研究と因果関係があるかどうかの判定は、研究者とは利害関係のない独立した審査委員会が行います。この臨床研究との因果関係が否定できない副作用に対する検査や治療にかかる医療費は、本臨床研究グループが支払いますので、患者さんの医療費負担はありません。また、臨床研究で起こった健康被害は、症状が固定するまで（その健康被害が発生してから最長5年まで）の医療費を本臨床研究グループが支払います。ただし、健康被害が生じた場合の医療費以外の実費や、症状が固定した後の治療費や療養費については補償されません。上記の補償の条件は他の医療機関で検査・治療した場合にも同様に適応します。</u></p> <p><u>この臨床研究では、これまで動物実験を重ね、安全性には十分配慮してきましたが、予測できない副作用が起こる可能性はゼロではありません。もしあなたに健康被害が何か生じたら、どのような場合であっても、研究グループができるだけのことをいたします。</u></p>
研究期間延長	平成 18 年 12 月 31 日	平成 21 年 12 月 31 日
研究者職名： 高橋 俊二	財団法人癌研究会有明病院・化学療法科・副部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床部・副部長	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・副部長
鶴尾 隆	財団法人癌研究会癌化学療法センター基礎研究部部長	財団法人癌研究会癌化学療法センター・所長
相羽 恵介	東京慈恵会医科大学・臨床腫瘍部・講師	東京慈恵会医科大学・腫瘍・血液内科・教授
変更理由	<p>実施計画書における事項： 1.～ 2. 遺伝子治療臨床研究に関する指針の変更による説明と同意書における事項： 1.～ 5.</p>	
今後の研究計画	<p>症例 1：経過観察を行う。 症例 2：経過観察を行う。 症例 3：経過観察を行う。(平成 18 年 12 月死亡、遺伝子挿入部位の検討中)</p>	
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> 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</p>	

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。

症例 1 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。

症例 2 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。症例 2 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た。症例 2 は平成 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、現在治療中である。2 症例ともに現在迄の臨床研究経過中に重篤な副作用は認められず、安全に施行し得た。

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。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 FACS 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>

本臨床研究の結果は、日本癌学会、日本遺伝子治療学会、米国癌学会などで発表された。

・ Sugimoto, Y., Takahashi, S., Nakane, M., Mitsunashi, J., Tsukahara, S., Nagamine, T., Minowa, S., Shibata, H., Ito, Y., Hatake, H., Tsuruo, T., Horikoshi N., and Aiba, K. A clinical study of *MDR1* gene therapy against breast cancer. Proceedings of the 7th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, 32, (2001)

・ 杉本芳一、高橋俊二、塚原里美、箕輪さゆり、柴田はるみ、伊藤良則、畠清彦、鶴尾隆、堀越昇、相羽恵介。乳癌に対する MDR1 遺伝子治療の臨床研究。第 60 回日本癌学会総会記事、251、(2001)

・ Sugimoto, Y., Takahashi, S., Nakane, M., Mitsunashi, J., Tsukahara, S., Nagamine, T., Minowa, S., Shibata, H., Ito, Y., Hatake, H., Tsuruo, T., Horikoshi N., and Aiba, K. A clinical study of *MDR1* gene therapy. Proceedings of the 93rd Annual Meeting of the American Association for

Cancer Research, 43:752-753, (2002)

- 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 *MDRI* gene transfer into hematopoietic stem cells and chemoprotection in metastatic breast cancer patients. *Cancer Science*, *in press*.

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
16 個人情報の保護に関する措置	<p>(2) 利用目的の特定 総括責任者は、個人情報の利用目的を特定する。また、利用目的を変更する場合には合理的に認められる範囲内で行う。</p>	<p>(2) 利用目的の特定 総括責任者は、個人情報の利用目的を特定する。また、利用目的を変更する場合には合理的に認められる範囲内で行う。 本研究における個人情報の利用目的は以下の通りである。 i) 癌研究会有明病院の「当院における個人情報の利用目的」の項目 ii) 当院内部および共同研究機関での利用に係わる事例 ・「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に従った研究の実施 iii) 学会・医学誌等への発表は、匿名化を行う。 iv) 他への情報提供を伴う事例 ・国の審査委員会などへの情報提供。ただし、報告内容に支障のない範囲で、できうる限りの匿名化を行う。</p>	<p>遺伝子治療臨床研究に関する指針の変更による</p>

16 個人情報保護に関する措置

(9) 第三者提供の制限

(a) 総括責任者は、あらかじめ被験者等の同意を得ずに、個人情報の第三者への提供をしない。ただし、法令に基づく場合、人の生命や身体又は財産の保護のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、国もしくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令による事務の遂行に協力する必要があるが被験者等の同意を得ることがある場合、はこの限りではない。

(b) 総括責任者は、被験者等の求めに応じて第三者への提供を停止している当該被験者が識別される個人情報であっても、第三者への提供を利用目的とすること、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、被験者等の求めに応じて提供を停止すること、ついて、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いておき、(a)の規定にかかわらず、当該個人情報を第三者に提供することができる。

(c) 前項(b)の、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、に掲げる事項を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。

(d) 総括責任者が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いを委託する場合、研究の承継に伴って個人情報が提供される場合、個人情報の特定の者との共同利用すること並びに共同して利用される個人情報の項目、共同利用者の範囲、利用者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任者の氏名又は名称について、あらかじめ、被験

(9) 第三者提供の制限

(a) 総括責任者は、あらかじめ被験者等の同意を得ずに、個人情報の第三者への提供をしない。ただし、法令に基づく場合、人の生命や身体又は財産の保護のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために必要であるが被験者等の同意を得ることが困難である場合、国もしくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令による事務の遂行に協力する必要があるが被験者等の同意を得ることがある場合、はこの限りではない。

(b) 総括責任者は、被験者等の求めに応じて第三者への提供を停止している当該被験者が識別される個人情報であっても、第三者への提供を利用目的とすること、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、被験者等の求めに応じて提供を停止すること、ついて、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いておき、(a)の規定にかかわらず、当該個人情報を第三者に提供することができる。

(c) 前項(b)の、第三者に提供される個人情報の項目及び提供の手段又は方法、に掲げる事項を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。

(d) 総括責任者が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いを委託する場合、研究の承継に伴って個人情報が提供される場合、個人情報の特定の者との共同利用すること並びに共同して利用される個人情報の項目、共同利用者の範囲、利用者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任者の氏名又は名称について、あらかじめ、被験

者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いていない場合、当該個人情報の提供を受ける者は、第三者に該当しないため、あらかじめ被験者等の同意を得ずに個人情報を提供することができる。

(e) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。

(f) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。

者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いていない場合、当該個人情報の提供を受ける者は、第三者に該当しないため、あらかじめ被験者等の同意を得ずに個人情報を提供することができる。

(e) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。

(f) 前項(d)に規定する利用者の利用目的又は個人情報の管理について責任者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置く。

(g) 本研究において、検体あるいは個人情報が他機関に提供される場合としてインフォームド・コンセントの説明文に記載されているのは以下の場合である。

i) 末梢血由来の検体が、共同研究機関である共立薬科大学に提供され、遺伝子解析などが行われる。
この場合、検体は匿名化され、個人識別情報と切り離れた形で取り扱われる。

ii) 末梢血由来の検体が、匿名化の上で、外部検査機関（株式会社エスアールエルなど）に提供され、臨床検査および遺伝子解析などに用いられること
がある。この場合、被験者の個人情報が外部検査機関に提供されることはない。

研究期間延長	平成 18 年 12 月 31 日	平成 21 年 12 月 31 日	経過観察を行った め
研究者職名： 高橋 俊二	財団法人癌研究会有明病院・化学療法科・副部長 兼財団法人癌研究会癌化学療法センター・臨床 部・副部長	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・副部長	人事異動による
鶴尾 隆	財団法人癌研究会癌化学療法センター基礎研究 部・部長	財団法人癌研究会癌化学療法センター・所長	
相羽 恵介	東京慈恵会医科大学・臨床腫瘍部・講師	東京慈恵会医科大学・腫瘍・血液内科・教授	

説明と同意書における事項 変更点

<p>17 インフォームド・コンセントの説明文</p> <p>I. 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法について (I-13) 個人情報の取り扱い方</p>	<p>i) あなたの個人情報、財団法人癌研究会でのみ取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。</p> <p>ii) あなたの末梢血由来の検体が、共同研究機関(株式会社エスアールエル、共立薬科大学)などで、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることがあります。しかし、あなたの個人情報については共同研究機関には提供されません。</p>	<p>i) あなたの個人情報、財団法人癌研究会および共同研究機関である共立薬科大学で取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。</p> <p>ii) あなたの末梢血由来の検体などが、外部検査機関(株式会社エスアールエルなど)に提供され、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることがあります。しかし、あなたの個人情報についてはこれら外部検査機関には提供されません。</p>	
<p>17 インフォームド・コンセントの説明文</p> <p>II. 乳がんの遺伝子治療について (II-17) 費用、今回の遺伝子治療ではどれぐらいの費用がかかるのか?</p>	<p>もしあなたが遺伝子治療を選択された場合には、この治療に関し原則的に費用は無料です。すなわち遺伝子治療を実施する上で直接関係する費用(レトロウイルスや造血幹細胞の分離培養などの費用)や特殊な検査などに必要な費用や、これ以外の治療の費用で健康保険が適用にならない部分については、医師側が負担します。また大量化学療法や遺伝子治療等によって副作用が発生した場合もその対症療法に必要な治療なども、健康保険が適用にならない部分については、医師側が負担します。よって遺伝子治療を受ける上で実質的な費用の負担増加は患者さん側にはありません。</p>	<p>臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適用されません。その代わり、臨床研究に参加するために必要な経費、たとえば治療用ベクターの代金や MDR1 遺伝子導入血液幹細胞の調製・投与にかかわる費用、入院中の個室の代金、検査にかかわる費用(遺伝子治療を実施してから5年後まで)などは本臨床研究グループがすべて負担します。この臨床研究に参加することで、あなたに今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。従って遺伝子治療を受ける上で実質的な費用の負担増加は患者さん側にはありません。</p> <p>ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金等は患者さんの負担となります。</p>	
<p>17 インフォームド・コンセントの説明文</p>	<p>i) あなたの個人情報、財団法人癌研究会でのみ取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。</p>	<p>i) あなたの個人情報、財団法人癌研究会および共同研究機関である共立薬科大学で取り扱われ、原則的には他の機関に提供されることはありません。</p>	

<p>II. 乳がんの遺伝子治療について (II-20) 個人情報 の取り扱い方</p>	<p>ii) あなたの末梢血由来の検体が、共同研究機関(株式会社エスアールエル、共立薬科大学)などで、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることがありますが、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることはこれら外部検査機関には提供されません。</p>	<p>ii) あなたの末梢血由来の検体などが、外部検査機関(株式会社エスアールエルなど)に提供され、臨床検査や遺伝子解析のために用いられることがあります。しかし、あなたの個人情報についてはこれら外部検査機関には提供されません。</p>	
<p>II. 乳がんの遺伝子治療について (II-21) 補償について</p>	<p>今回の臨床研究に際して、医師、看護婦などの治療スタッフの過失、故意、あるいはその他の原因によって損害が生じることはないかと確信いたしておりません。しかし万一そのようなことが発生すれば、可能な限り誠意を持って対応したいと考えております。</p>	<p>この臨床研究に関してあなたが治療の副作用などによる何らかの健康被害を受けた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。あなたの健康被害がこの臨床研究と因果関係があるかどうかの判定は、研究者とは利害関係のない独立した審査委員会が行います。この臨床研究との因果関係が否定できない副作用に対する検査や治療にかかる医療費は、本臨床研究グループが支払いますので、患者さんの医療費負担はありません。また、臨床研究で起こった健康被害は、症状が固定するまで(その健康被害が発生してから最長5年まで)の医療費を本臨床研究グループが支払います。ただし、健康被害が生じた場合の医療費以外の実費や、症状が固定した後の治療費や療養費については補償されません。上記の補償の条件は他の医療機関で検査・治療した場合にも同様に適応します。</p> <p>この臨床研究では、これまで動物実験を重ね、安全性には十分配慮してきましたが、予測できない副作用が起こる可能性はゼロではありません。もしあなたに健康被害が何か生じたら、どのような場合であっても、研究グループができるだけのことをいたします。</p>	

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19年9月14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、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
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

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号) 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・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・評価およびウイ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・神経内科・講師	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	ウイルスベクターの検出
	・ト部 匡司	自治医科大学・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・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
	・松下 卓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助手	ウイルスベクターの品質検査と管理
・佐藤 俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET 検索	

審査委員会の意見

このたびの第2例目の被験者の右前頭葉出血は、静脈性出血と考えられ、その原因としては、遺伝子注入時の外科手技に付随して生じた出血が最も考えられた。この点を踏まえて、委員会としては次の3点を意見として提出することとした。

- ①本有害事象については、厚生労働大臣に正式に報告すること。
- ②遺伝子導入時の外科的手技においては、慎重に実施し、術後は注意深く経過観察を行うこと。
- ③第3例目以降の説明においては、今回の有害事象を示した上でインフォームドコンセントを得ること。

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
研究の概要	<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うるジスキネジアは 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	
重大事態等の発生時期	平成 19 年 7 月 23 日 17 時頃～同年 7 月 27 日の間	
重大事態等の内容およびその原因	<p>本研究第 2 例目の被験者に対する有害事象である。</p> <p>平成 19 年 7 月 23 日、臨床研究薬を被殻内に注入した直後に撮影した頭部 CT 検査では出血を認めなかった。7 月 24 日～25 日は術後のため臥床していたが、7 月 26 日になって左上肢の動きが悪く、つじつまの合わない言動を認めたため、翌 27 日に頭部 MRI 検査を行い、右前頭葉の出血を確認した。淡く多房性の出血であるため、静脈性出血と考えられた。周囲に脳浮腫を認めたため、concentrated Glycerin/fructose の点滴を開始した。AAV-hAADC-2 を注入した被殻内には画像上、病変を認めないことから注入した試験薬 (AAV-hAADC-2) との因果関係は無いものと推測される。注入後時間をおいて出現した静脈性出血であることから、原因を特定するのは難しい。</p> <p>8 月 15 日頃より軽快。</p>	
その後の対応状況	<p>第 3 例目の被験者候補の選定を延期した。</p> <p>同様の臨床研究を実施している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いて、実施済み 9 例中で有害事象として静脈性脳内出血 1 例（5 例目）と動脈性脳内出血 1 例（9 例目）が生じており、9 月 5 日に米国食品医薬品局（FDA）から Genzyme 社に臨床研究中断の通知が出された。現在、本学の事例も加えて FDA において審査されている。</p> <p>本学としては、Genzyme 社から FDA の審査状況について適宜情報を入手し検討するとともに、第 3 例目の被験者候補の選定の前に、FDA の審査結果を詳細に確認することとしている。</p>	

〔注意〕

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とする。
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。

