

遺伝子治療臨床研究実施計画の 変更及び重大事態等報告について

(変更報告)

- 自治医科大学附属病院..... 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)

- 北里大学病院 P15
課題名：前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノ
ウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成20年5月21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書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ヶ月後まで

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
	ト部 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	<u>医療法人 DIC 宇都宮セントラルクリニック・理事</u>	PET 検査

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

平成 20 年 5 月 1 日に本委員会を開催し、総括責任者から提出された遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書について審査した。

この変更は、米国における同様の臨床研究では phase I が終了し、その結果から AAV-hAAD-2 注入量は $200 \mu\text{l}(3 \times 10^{11} \text{vg})$ の低用量で十分な効果が得られたため、安全面を考慮し $600 \mu\text{l}(9 \times 10^{11} \text{vg})$ の高用量の注入試験は実施しないとの共同研究者 Genzyme 社の計画変更要請を受けて行われた。同社からは同時に、今後 phase II に入るため、本年 9 月までに本研究を終了するようにとの要請もあった。変更前の計画では、第 1 群 (AAV-hAAD-2 注入量 $200 \mu\text{l}(3 \times 10^{11} \text{vg})$) として 3 例実施した後、第 2 群 (AAV-hAAD-2 注入量 $600 \mu\text{l}(9 \times 10^{11} \text{vg})$) 3 例を実施する予定であったが、第 1 群の残り 1 例と当初予定されていた第 2 群の 3 例の計 4 例については、AAV-hAAD-2 注入量 $200 \mu\text{l}(3 \times 10^{11} \text{vg})$ のプロトコールで実施する計画変更である。すなわち、第 1 群として 6 例を実施し、第 2 群の実施は取り止めとするものである。本委員会から、第 1 群を 3 例から 6 例に増やす意義について質問し、総括責任者から、本治療法に関する日本独自の安全性のデータを持ちたいとの回答があった。総括責任者からの変更理由は納得できるものであり、しかも本邦における本治療の実施はまだ 2 例と少ないことから、わが国独自の安全性に関するデータを蓄積することは極めて有用と判断されたため、計画の変更を承認することとした。

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		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より予防する。	
対象疾患		進行期パーキンソン病	
変更時期		平成20年5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	7 安全性についての評価 (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
2	9 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 9-(1)-2 AAV-hAADC-2 の投与方法	別紙1のとおり	別紙1のとおり
3	(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 (6) 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準 D.有効性および安全性の安全・効果評価・適応判定部会	別紙1のとおり	別紙1のとおり
4	(6)米国における類似の計画との関連	別紙1のとおり	別紙1のとおり
5	〈実施計画に添付すべき資料〉 1 研究者の略歴および研究業績	別紙1のとおり	別紙1のとおり
6	4 その他必要な資料	別紙1のとおり	別紙1のとおり

7	(2)類似の遺伝子治療臨床研究の成果 補足文献	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	『参加のしおり』 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 C. 線条体への治療用ベクターの注射	別紙2のとおり	別紙2のとおり
変更内容	研究者名	変更前	変更後
10	佐藤 俊彦	宇都宮セントラルクリニック・代表	<u>医療法人DIC 宇都宮セントラルクリニック・理事</u>
変更理由	実施計画書における事項 1. 論文が発表されたため 2. 米国における実施計画の変更による 3. 所属、職名の変更による 4. 米国における実施計画の変更による 5. 職名および所属機関の名称、役職の変更による 6. 論文が発表されたため 7. 論文が発表されたため 患者説明文書における事項 8. 論文が発表されたため 9. 米国における実施計画の変更による 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 10. 所属機関の名称、役職の変更による		
今後の研究計画	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。		
これまでの研究結果および研究結果の公表状況	〈これまでの研究結果〉 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。		

	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。 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。 〈研究結果の公表状況〉
--	--

〔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、楷書ではっきりと書くこと。
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。

実施計画書における変更点

『文書名』 修正項目 (ページ)	変 更 前	変 更 後	変更理由
『実施計画書』 7 安全性について の評価 (5)これまでに実施 された臨床試験に おける成績 (17 ページ下から 5行目)	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 <u>17</u> 種類の疾患に対して合計 <u>48</u> のプロトコルが提唱されている { http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/ による ⁴⁶⁾ ⁴⁰⁾ }. 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 <u>行われている</u> 。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 <u>3</u> 例、GAD の 12 例、CERE-120 の <u>6</u> 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 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。	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 <u>20</u> 種類の疾患に対して合計 <u>52</u> のプロトコルが提唱されている { http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/ による ⁴⁶⁾ ⁴⁰⁾ }. 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 <u>ある</u> 。いずれも primary outcome を safety assessment とした、phase I non-randomized, open label, uncontrolled, single group assignment study が行われ、2008 年 3 月までに、米国では、AADC の <u>10</u> 例、GAD の 12 例、CERE-120 の <u>12</u> 例にベクターが投与された。さらに GAD と CERE-120 については <u>phase 2 study</u> が行われている。AADC の 10 症例のうち 2 例に脳出血が生じた。このうち 1 例は無症状であった。他の 1 例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。GAD の 12 症例では、遺伝子治療に関連した副作用はなかった (補足文献 5)。また、CERE-120 の 12 症例でも問題となる副作用はなかった。(補足文献 7)	論文が発表されたため
表 (18 ページ)	別添 1	別添 1	

9 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 9-(1)-2 AAV-hAAD-2 の投与方法 (20 ページ下から 8 行目)	進行期パーキンソン病患者の線条体 (被殻) に、定位脳手術の手法によって AAV-hAAD-2 を注入する。対象患者は 1 群 3 例で 2 群を予定している。AAV-hAAD-2 の注入量は全体で 200 μ L (第 1 群) または 600 μ L (第 2 群) とし、被殻内の 4 個所に分けて注入する。具体的には片側の被殻あたり 2 個所、両側で計 4 個所に各々 50 μ L (第 1 群) または 150 μ L (第 2 群) を注入する。第 1 群での注入量 (vector genomes : vg) は 1 症例あたり 3×10^{11} vg とし、第 2 群では第 1 群の 3 倍量である 9×10^{11} vg を注入する。具体的な注入法は表 2 に示す。なお、副作用が生じた場合には、必要に応じてその群の症例数を増やし、安全性の評価を強化する。注入治療後の安全性の評価および治療効果の判定に関しては、各群とも同じとする。	進行期パーキンソン病患者の線条体 (被殻) に、定位脳手術の手法によって AAV-hAAD-2 を注入する。対象患者は 6 例を予定している。AAV-hAAD-2 の注入量は全体で 200 μ L とし、被殻内の 4 個所に分けて注入する。具体的には片側の被殻あたり 2 個所、両側で計 4 個所に各々 50 μ L を注入する。注入量 (vector genomes : vg) は 1 症例あたり 3×10^{11} vg とする。
(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法 ⑥ 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準 D.有効性および安全性の安全・効果	群馬大学大学院 医学研究科 脳神経内科 助教授 田中 真	医療法人育成会篠塚病院 北関東神経疾患センター 田中 真

評価・適応判定部 会 (33 ページ、下から 9 行目)	本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究では、Avigen 社において 2004 年 11 月に作製された同一ロットの AAV-hAADC-2 (1.5 × 10¹² vg/ml、vg/infectious unit ratio=12、注 1) を使用し、共通の臨床評価項目について評価を行う。本研究では、UCSF の研究の第 2 群、<u>第 3 群</u>に相当する 3 × 10¹¹、<u>9 × 10¹¹ vg</u> の投与量を設定している。	本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究では、Avigen 社において 2004 年 11 月に作製された同一ロットの AAV-hAADC-2 (1.5 × 10¹² vg/ml、vg/infectious unit ratio=12、注 1) を使用し、共通の臨床評価項目について評価を行う。本研究では、UCSF の研究の第 2 群に相当する 3 × 10¹¹ vg の投与量を設定している。	米国における実施計画の変更による
表中 (35 ページ中ほど)	本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究では、Avigen 社において 2004 年 11 月に作製された同一ロットの AAV-hAADC-2 (1.5 × 10¹² vg/ml、vg/infectious unit ratio=12、注 1) を使用し、共通の臨床評価項目について評価を行う。本研究では、UCSF の研究の第 2 群、<u>第 3 群</u>に相当する 3 × 10¹¹、<u>9 × 10¹¹ vg</u> の投与量を設定している。	本研究と UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究では、Avigen 社において 2004 年 11 月に作製された同一ロットの AAV-hAADC-2 (1.5 × 10¹² vg/ml、vg/infectious unit ratio=12、注 1) を使用し、共通の臨床評価項目について評価を行う。本研究では、UCSF の研究の第 2 群に相当する 3 × 10¹¹ vg の投与量を設定している。	米国における実施計画の変更による
注 3： (36 ページ、16 行目)	UCSF の臨床研究では <u>2007 年 8 月までに低用量群の 5 例と中用量群の 4 例の合計 9 例に投与されている。当初は、次の症例に投与するまでの間隔を 4 ヶ月あけるプロトコルになっていたが、現在はその制限はない。ただし、次の用量群に移行するまでの間は 60 日間空けるようになっている。</u>	UCSF の臨床研究では <u>2008 年 3 月までに第 1 群(9 × 10¹⁰vg)の 5 例と第 2 群(3 × 10¹¹vg)の 5 例の合計 10 例に投与された。当初は、さらに高用量の第 3 群 9 × 10¹¹ vg の 5 例にも投与するプロトコルであったが、第 2 群までの 10 例の結果から第 2 群の用量でも効果が期待できると Genzyme 社が判定し、第 3 群は実施せずに</u>	米国における実施計画の変更による

〈実施計画に添付すべき資料〉 1 研究者の略歴および研究業績 (41 ページ下から14 行目) (42 ページ下から18 行目) (43 ページ 1 行目) (43 ページ下から12 行目) (44 ページ上から17 行目) (46 ページ上から17 行目)	藤本健一 (中略) 加藤正哉 (中略) 久米晃啓 (中略) 村松慎一 (中略) 池口邦彦 (中略) 川上忠孝 (中略)	藤本健一 (中略) <u>2007 年 自治医科大学神経内科准教授</u> 加藤正哉 (中略) <u>2007 年 自治医科大学救急医学講座准教授</u> 久米晃啓 (中略) <u>2007 年 自治医科大学准教授 (遺伝子治療部)</u> 村松慎一 (中略) <u>2007 年 自治医科大学神経内科准教授</u> 池口邦彦 (中略) <u>2007 年 自治医科大学神経内科准教授</u> 川上忠孝 (中略) <u>2007 年 自治医科大学神経内科講師</u>	職名および所属機関の 名称、役職の変更による
---	---	---	-----------------------------------

(47 ページ上から 2 行目)	佐藤俊彦 (中略) 結果は論文としては未発表であるが、<u>Neurologix の発表によると安全性に問題がなかった。第 I 相試験ということで治療効果については言及していない。</u> 第 2 のプロトコルは、UCSF で行われている <u>Avigen</u> 社による本試験と同様の AAV-hAADC-2 の被殻への注入と L-dopa の服用を組み合わせた方法の第 I 相試験である。<u>2004 年 12 月 16 日に第 1 例、2005 年 7 月 20 日に第 2 例、2005 年 9 月 7 日に第 3 例、2006 年 2 月 7 日に第 4 例、2006 年 5 月 23 日に第 5 例が行われた。いずれも総量 9×10^{10} vector genome の AAV-hAADC2 を両側の被殻に注入した。第 1 例の遺伝子導入 6 ヶ月後の FMT-PET では、被殻で FMT の取込みの増加が認められ、導入した AADC が発現していることが示されている (今のところ、有効性・安全性についての正式な発表はまだない)。</u> 第 3 のプロトコルは、神経栄養因子の Neurturin (CERE-120) 遺伝子を両側の被殻に導入するもので、Creogene 社により UCSF で行われている 2×10^{11} の低用量群と、8×10^{11} vector genome の高用量群の各群 6 例を予定している。<u>2006 年 4 月までに低用量群の 6 例に遺伝子導入が行われ、2-17 ヶ月間の観察期間に</u>	佐藤俊彦 (中略) <u>2008 年 医療法人 DIC 宇都宮セントラルクリニック理事</u> 2007 年 6 月に公表された論文 (補足文献 5) によると、安全性に問題はなかった。12 ヶ月後の UPDRS motor rating で off 時に 24%、on 時に 27% の改善が認められた。また、FDG-PET で淡蒼球内節と視床 VL 核における FDG の取込み減少と大脳皮質運動野の取込みの増加が認められた。2008 年 4 月時点で第 2 相臨床試験が実施されている。 第 2 のプロトコルは、UCSF で行われている <u>Genzyme</u> 社による本試験と同様の AAV-hAADC-2 の被殻への注入と L-dopa の服用を組み合わせた方法の第 I 相試験である。第 1 群では総量 9×10^{10} vg、第 2 群では総量 3×10^{11} vg の AAV-hAADC2 を両側の被殻に注入する。2004 年 12 月 16 日に第 1 例が開始され、2006 年 5 月までに第 1 群の 5 症例に注入、続いて 2008 年 3 月までに第 2 群の 5 症例の合計 10 例に遺伝子導入が行われた。第 1 群までの結果では、術後 6 ヶ月時点で UPDRS motor rating の off 時に平均 14 ポイントの改善が認められ、FMT-PET では平均 30% の FMT の取込みの増加が認められた (補足文献 6)。第 1 群の 1 例と第 2 群の 1 例で脳出血が認められた。2008 年 4 月時点では、当初予定していた高用量の第 3 群は実施せずに第 2 相臨床試験に移
-------------------------	--	--

論文が発表されたため

補足文献 (62 ページ下から 6 行目)	<u>おいて副作用は認められていない。</u>	<u>第 3 のプロトコルは、神経栄養因子の Neurturin (CERE-120) 遺伝子を両側の被殻に導入するもので、Creregene 社により UCSF で行われている。2×10¹¹ の低用量群と、8×10¹¹ vector genome の高用量群の各群 6 例の合計 12 例について実施された。2008 年 4 月に公表された論文 (補足文献 7) によると、問題となる副作用はなかった。術後 12 ヶ月の時点で UPDRS motor rating の off 時に平均 14 ポイントの改善が認められた。FDG-PET で有意な変化はなかった。2008 年 4 月時点で第 2 相臨床試験が実施されている。</u>
論文が発表されたため	6) Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, Starr P, Larson P, Bankiewicz KS, Aminoff MJ. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. <u>Neurology. 2008 Apr 9; [Epub ahead of print]</u> 7) Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L, Starr PA, Larson PS, Bakay RA, Taylor R, Cahn-Weiner DA, Stoessl AJ, Olanow CW, Bartus RT. Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. <u>Lancet Neurol. 7(5):400-8, 2008.</u>	

患者説明文書における変更点

『文書名』 修正項目 (ページ)	変 更 前	変 更 後	変更理由
『参加のしおり』 患者説明文書 6. パーキンソン 病遺伝子治療臨床 研究の海外での状 況 (11 ページ、12 行 目)	2004 年 12 月に最初の患者さんの治療が行われ、2005 年 7 月に 2 人目、2005 年 9 月に 3 人目、2006 年 2 月に 4 人目、2006 年 5 月に 5 人目の治療が行われ、 <u>2007 年 8 月</u> までに合計 <u>9</u> 人の治療が行われました。	2004 年 12 月に最初の患者さんの治療が行われ、2005 年 7 月に 2 人目、2005 年 9 月に 3 人目、2006 年 2 月に 4 人目、2006 年 5 月に 5 人目の治療が行われ、 <u>2008 年 3 月</u> までに合計 <u>10</u> 人の治療が行われました。	論文が発表されたため
(12 ページ、2 行 目)	<u>2006 年 4 月</u> までに <u>6</u> 人の患者さんに行われています。 <u>効果については発表がありませんが、副作用は報告されていません。</u>	<u>2007 年 4 月</u> までに <u>12</u> 人の患者さんに行われています。 <u>症状の軽減が認められ、問題となる副作用はなかったと報告されています。</u>	
(12 ページ、7 行 目)	当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されましたが、 <u>上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトロリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、<u>今後</u>、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究に進む予定</u> です。	当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されました。 <u>その後</u> 、上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトロリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究が行われ、 <u>これまでに合計 10 名の患者さんに注入されています。</u>	

表中 (12 ページ)	<table> <tr> <th>実施施設名</th><th>自治医科大学</th><th>UCSF</th></tr> <tr> <td>試験開始日</td><td></td><td>2004 年 12 月 16 日</td></tr> <tr> <td>試験実施予定期間</td><td>ベクターを投与後、9 ヶ月間</td><td>ベクターを投与後、5 年間</td></tr> <tr> <td>ベクター投与量</td><td>3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td><td>9×10^{10}、3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td></tr> <tr> <td>予定人数</td><td><u>各群 3 人、合計 6 人</u></td><td>各群 5 人、合計 <u>15 人</u></td></tr> </table>	実施施設名	自治医科大学	UCSF	試験開始日		2004 年 12 月 16 日	試験実施予定期間	ベクターを投与後、9 ヶ月間	ベクターを投与後、5 年間	ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	予定人数	<u>各群 3 人、合計 6 人</u>	各群 5 人、合計 <u>15 人</u>	治療用ベクターは 1 ケ所につき $50 \mu\text{l}$ (1 ml の $1/20$ の量) <u>または $150 \mu\text{l}$</u> 注射します。広く行きわたるように、注射は時間をかけてゆつくりと行い、具体的には専用のポンプを使って 1 分間に $1 \sim 3 \mu\text{l}$ の速さで注射します。計 4 ケ所に注射するのにより、1 ケ所につき 50 分かかります。計 4 ケ所に注射することになります。手術全体にかかる時間は約 8 時間を予定しています。 治療用ベクターは既に米国で行われている臨床研究と同等量を注射します。治療効果が最も期待できて安全な治療用ベクターの量は現時点ではまだわかりませんので、使用する治療用ベクターの量は 2 段階を予定しています。最初の 3 人の患者さんには 3×10^{11} ベクター量、次の 3 人には 9×10^{11} ベクター量を注入します。あなたはこの臨床研究の () 番目の患者さんです。で、($\times 10$) ベクター量を注入する予定です。
実施施設名	自治医科大学	UCSF															
試験開始日		2004 年 12 月 16 日															
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9 ヶ月間	ベクターを投与後、5 年間															
ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>															
予定人数	<u>各群 3 人、合計 6 人</u>	各群 5 人、合計 <u>15 人</u>															
7. 臨床研究の具体的な方法 C. 線条体への治療用ベクターの注射 (17 ページ、8 行目)	<table> <tr> <th>実施施設名</th><th>自治医科大学</th><th>UCSF</th></tr> <tr> <td>試験開始日</td><td></td><td>2004 年 12 月 16 日</td></tr> <tr> <td>試験実施予定期間</td><td>ベクターを投与後、9 ヶ月間</td><td>ベクターを投与後、5 年間</td></tr> <tr> <td>ベクター投与量</td><td>3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td><td>9×10^{10}、3×10^{11}、<u>9×10^{11}</u></td></tr> <tr> <td>予定人数</td><td><u>各群 3 人、合計 6 人</u></td><td>各群 5 人、合計 <u>15 人</u></td></tr> </table>	実施施設名	自治医科大学	UCSF	試験開始日		2004 年 12 月 16 日	試験実施予定期間	ベクターを投与後、9 ヶ月間	ベクターを投与後、5 年間	ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	予定人数	<u>各群 3 人、合計 6 人</u>	各群 5 人、合計 <u>15 人</u>	治療用ベクターは 1 ケ所につき $50 \mu\text{l}$ (1 ml の $1/20$ の量) 注射します。広く行きわたるように、注射は時間をかけてゆつくりと行い、具体的には専用のポンプを使って 1 分間に $1 \sim 3 \mu\text{l}$ の速さで注射します。計 4 ケ所に注射することになります。手術全体にかかる時間は約 8 時間を予定しています。 治療用ベクターは既に米国で行われている臨床研究と同等量の <u>3×10^{11} ベクター量</u>を注射します。
実施施設名	自治医科大学	UCSF															
試験開始日		2004 年 12 月 16 日															
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9 ヶ月間	ベクターを投与後、5 年間															
ベクター投与量	3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 <u>9×10^{11}</u>															
予定人数	<u>各群 3 人、合計 6 人</u>	各群 5 人、合計 <u>15 人</u>															
		米国における実施計画の変更による															

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 20 年 6 月 25 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)	
	名 称	北里大学病院	電話番号 042-778-8111 (代表) FAX 番号 042-778-9371
	代 表 者 役職名・氏名	病院長 藤井 清孝	(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
前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを 用いた遺伝子治療臨床研究	北里大学医学部・泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長) 馬 場 志 郎

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 18 年 1 月 19 日

研 究 の 名 称	前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現 アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 19 年 3 月 26 日 (承認日) から平成 24 年 3 月 25 日 (5 年間)

総 括 責 任 者	所属部局の所在地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)	
	所属機関・部局・職	北里大学医学部・泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長)	
	氏 名	馬 場 志 郎 (印)	
実 施 の 場 所	所 在 地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)	
	名 称	北里大学病院	
	連 絡 先	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (電話番号 042-778-9091) 北里大学医学部泌尿器科学教室内	
総 括 責 任 者 以 外 の 研 究 者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	佐藤威文	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、ベクターの調整投与、 臨床効果判定、基礎的効果判定
	岩村正嗣	北里大学医学部・泌尿器科・診療准教授	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、病理学的評価判定
	宋 成浩	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、病理学的評価判定
	松本和将	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び 同意の取得、基礎的効果判定
	田畑健一	北里大学医学部・泌尿器科・助教	基礎的効果判定、免疫学的評価、 組織内における HSV-tk 遺伝子の 同定、ベクターの調整投与

(以下研究協力者)	
岡安 勲	北里大学医学部・病理学・教授
小幡文弥	北里大学医療衛生学部・免疫学・教授
公文裕巳	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科学専攻病態機構学（泌尿器病態学分野）・教授 岡山大学医学部・歯学部附属病院・遺伝子・細胞治療センター・所長
那須保友	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科学専攻腫瘍制御学（泌尿器病態学分野）・准教授
山田雅夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科・社会環境生命科学専攻国際環境科学（ウイルス学講座）・教授
Timothy C. Thompson	MDアンダーソンがんセンター・泌尿器科・教授
Dov Kadmon	ペイラー医科大学・泌尿器科・教授
Thomas M. Wheeler	ペイラー医科大学・病理学科・教授
Malcolm K. Brenner	ペイラー医科大学・小児科・教授 遺伝子・細胞治療センター・室長
山下英之	ペイラー医科大学・泌尿器科・研究員
黒坂眞二	MDアンダーソンがんセンター・泌尿器科・研究員

審査委員会の意見	当該症例にかかわり平成20年3月6日に認められた有害事象（肝機能異常）に関しては、同日開催された本委員会において審議の結果、「本症例に対する遺伝子治療については、中止が適切」と判断した。今回の重大な有害事象（両側肺動脈血栓塞栓症）については、遺伝子治療研究中止後に一度退院し、全身状態の改善も確認されていることから、根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術に伴う術後合併症の可能性が高いと判断する。	
	審査委員会の長の職名 北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会委員長	氏 名 東原 正明 

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	本研究は、単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、Herpes Simplex Virus-thymidine kinase（以下：HSV-tk）遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビル（Ganciclovir：GCV）を全身投与した後、根治的前立腺摘除術（以下鏡視下手術を含む）を施行した場合の安全性、および直接的な抗腫瘍効果と、間接的な免疫学的効果の解析・評価を目的とした第Ⅰ/Ⅱ相試験である。 当該研究のプライマリーエンドポイントは、アデノウイルスを用いた HSV-tk 遺伝子発現ベクターのオアジュバント療法としての安全性の確認であり、セカンダリーエンドポイントは、当該遺伝子治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応の解析と、同治療効果の病理学的な評価を目的とする。
対 象 疾 患	外科的切除は可能ではあるが、手術前における血清前立腺特異抗原値（PSA）、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測（ノモグラム評価）において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例（総得点115点以上）で、かつ臨床的に遠隔転移を認めない局所限局性前立腺癌患者を対象とする。
重大事態等の発生時期	平成 20 年 5 月 6 日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	ハイリスク前立腺癌を有する当該症例に対し、平成 20 年 2 月 21 日に HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入した。同治療後、明らかな異常を認めず、同 2 月 28 日（治療後 7 日目）のフォローアップ採血において AST (GOT) 25、ALT (GPT) 34 と正常であった。その後、同 3 月 6 日（治療後 14 日目）のフォローアップ採血において、ALT (GPT) 207、AST (GOT) 268 と高値を認め（施設基準上限のそれぞれ 5.9 倍、6.7 倍）、grade 3 の肝機能障害（NCI-CTC v3.0）と判断した。同日の消化器内科専門医の診察の結果、理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱・炎症反応もなく（CRP 0.19mg/dL）、肝底護剤の投与による保存的な加療にて経過観察となる。 また同日（3 月 6 日）に北里大学医学部・病院遺伝子治療安全・効果評価・適応判定専門小委員会が緊急招集され、審議の結果、遺伝子治療翌日以後の採血評価において肝機能障害を含めた異常値を認めず、同治療開始 7 日後の 2 月 28 日の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる直接的な肝機能障害は否定的と考えられた。また経時的な状況から判断すると、遺伝子治療前・後に投与を行った抗生剤、ならびに同治療後、継続して投与を施行している抗ウイルス剤に伴う肝機能障害が考えられ、特に後者に伴う有害事象が強く疑われた。このことより、本症例に対する遺伝子治療の継続については中止が適切と判断され、同委員会の審議結果を受けて、同治療の実施が中止となった。【別添 1】 その後、肝機能は保存的な加療にて改善し、同 3 月 18 日（治療後 26 日目）には AST (GOT) 47、ALT (GPT) 66 と軽快したため、翌 3 月 19 日に退院となった。 上記判断に伴い当該症例に対する臨床研究は中止され、再度前立腺癌に対する根治療法を説明させて頂いた結果、通常の加療として根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術を希望され、改めて同手術に対する同意取得の元、平成 20 年 4 月 17 日に根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術を施行する。術翌日より歩行開始となり、入院にて術後経過観察をしていたが、平成 20 年 5 月 6 日に後頸部痛を自覚され、担当医が

診察中に意識障害と呼吸困難を認め、酸素投与を開始。精査中に自発呼吸が停止し、気管内挿管と人工心肺を開始し、緊急CTスキャン評価にて急性肺血栓塞栓症と診断される。ICU 管理にて、抗凝固剤投与、ならびに人工呼吸・人工心肺による加療を継続するも、平成 20 年 5 月 9 日に永眠される。

本症例に対する経過を次に記す。

(経過)

2007 年：

10 月 22 日：

前立腺生検を施行。

11 月 6 日：

前立腺癌と診断され、全身評価を追加・実施。

12 月 18 日：

ハイリスク前立腺癌と診断される。

12 月 26 日：

前立腺癌根治療法について説明。

本臨床研究の内容について 1 回目の説明。

2008 年

1 月 7 日：

本臨床研究について、2 回目の説明。

1 月 10 日：

北里大学医学部・病院遺伝子治療安全・効果評価・適応判定専門小委員会に確認し、適応症例と判定される。

1) 既往歴

高血圧（オルメサルタンメドキシミル 5mg/1x 日）内服にて、コントロール良好。

糖尿病（食事療法のみ、HbA1c 5.6-6.1%）

2) Kattan ノモグラム

総計 116 点

3) 画像診断上明らかな転移病巣を認めず。

4) 肝機能、腎機能についても、異常を認めず

(BUN/Cr 16/0.81, AST/ALT 17/16)。

5) 臨床的に出血傾向を認めず。

1 月 21 日：

本臨床研究につき、書面にて同意取得。

治療前全身評価を再度実施。

2 月 4 日：

上記全身評価において、血算、生化学検査、心電図、胸部・腹部レントゲン等に明らかな異常を認めず。

2 月 19 日：

HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入。

2 月 23 日：

AST/ALT 21/23 と肝機能異常認めず。

2月28日：

AST/ALT 25/34 と肝機能異常認めず。

3月6日：

AST/ALT 207/268 と肝機能異常を認め、消化器内科専門医の診察の結果、理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱・炎症反応もなく（CRP 0.19mg/dL）、薬剤性肝障害の可能性が高いと判断される。肝底護剤の投与による保存的な加療にて経過観察となる。

同日（3月6日）に北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会が緊急招集される。

審議の結果、遺伝子治療翌日以後の採血評価において肝機能障害を含めた異常値を認めず、同治療開始7日後の2月28日の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる直接的な肝機能障害は否定的と考えられた。遺伝子治療前・後に投与を行った抗生剤、ならびに同治療後、継続して投与を施行している抗ウイルス剤に伴う肝機能障害が考えられ、特に後者に伴う有害事象が強く疑われた。このことより、当該症例に対する遺伝子治療の継続については中止が適切と判断され、同委員会の審議結果を受けて、本症例に対する同治療の実施が中止となる。

上記、肝機能障害の病態と原因の可能性、ならびに本臨床研究の中止につき、御本人と御家族へ説明し、了解される。

3月18日：

AST47/ALT66 と軽快を確認。

3月19日：

保存的に改善し、同症例に対する臨床研究は終了・退院となる。

3月27日：

外来にて退院後の状態確認。

一般診療としての前立腺癌根治療法を説明する。

4月15日：

根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術の説明、書面にて同意取得。

4月17日：

根治的前立腺摘除術・骨盤リンパ節郭清術を施行する。

術中から手術翌日まで、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終日装着する。

4月18日：

術翌日より離床し、歩行開始となったため、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終了する。

4月24日：

尿道カテーテル抜去。

4月25日：

肛門より軽度の水様物の流出を自覚され、膀胱鏡にてピンホール状の尿道直腸瘻が疑われ、カテーテルを再度留置する。

	4月27日： 上記加療方針につき再度説明し、高圧酸素療法による保存的加療にて経過観察となる。 4月28日： 高圧酸素療法開始し、計10回の実施予定となる。 4月30日： 肛門からの水様物の流出改善する。 5月6日： 20:00に激しい後頸部痛を自覚し、ナースコールあり。担当医が診察時、呼吸困難を認め、酸素飽和度80%台の低下が確認されたため、酸素投与をフェイスマスクで5L/分で開始。この際、瞳孔5mm/5mm 対光反射は両側緩慢であり、血圧が90台へ低下してきたため、処置室へ移動。院内の救命救急医師の応援を要請。酸素投与と10L/分とし、心電図検査を施行。明らかな虚血性変化を認めず。 20:10 救命救急医師チームが到着。次第に意識低下を認め、自発呼吸が停止し、心肺蘇生をただちに開始する。気管内挿管と経皮的人工心肺補助装置(PCPS)を開始し、緊急CTスキャン評価にて急性肺血栓塞栓症と診断される(両側肺動脈完全閉塞)。ICUへ移送し、抗凝固剤使用による上記対応にて加療を継続する。 御家族へ、現在の病態と今後の可能性について説明する。 同日、病院長への報告の後、関係省庁へ速報を実施する。 5月7日： 対症療法を実施するも血圧30台、PCPS流量2.0L/分程度であり、状態の改善は認められず。 5月9日； 急性肺血栓塞栓症にて永眠となる。 今回の有害事象に対して、2008年5月26日に実施された北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会の審議結果については、【別添2】として添付する。
その後の対応状況	2008年5月6日、重篤な有害事象として速やかに北里大学病院長、北里大学医学部・病院遺伝子治療「安全・効果評価・適応判定」専門小委員会、北里大学病院・医療安全管理室、関係省庁へ速報を行った。 5月7日に北里大学病院・医療安全管理室より、術後肺血栓塞栓症の事例発症報告と、その予防の周知徹底につき、院内へ緊急速報を連絡・配布した。 またICUにて人工心肺装置による加療を継続し、状況の好転に向け最善を尽くすも改善が得られず、5月9日に永眠される。 また同日に、御家族へ御説明・書面で同意を頂き、病理解剖を北里大学病院病理学で実施する。その結果、両側の肺動脈の血栓塞栓症が確認され、他の死因となりうる病態は確認されなかった。また尿道直腸瘻は治癒しており、剖検にて認められなかった。

5月16日に書面にて、厚生労働省ならびに文部科学省へ有害事象の連絡を行った。
また当該事例について、症例数を有するペイラー医科大学スタッフと協議を行う為、
北里大学病院の実務担当者が渡米し、5月22日に米国で協議を行った。その結果、
HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる血栓症の報告は、共同研究機関で
あるペイラー医科大学でも認めていないことが確認された。
また諸外国も含めた前立腺癌に対するアデノウイルスを用いた遺伝子治療において
も、同様の事象は報告、確認されていない。【参考資料1、2】

また同治療後に一度退院され、全身状態の改善も確認されており、外科的手術に伴う
合併症の可能性が極めて高いと判断された。本症例については、術中から手術翌日ま
で、弾性ストッキングの使用、ならびに間欠的空気圧迫法を終日装着しているが、離
床後となる術後19日目での肺血栓塞栓症の発症であり、現在、北里大学病院医療安
全管理室が主導となり、リスクマネジメント委員会・深部静脈血栓症ワーキンググ
ループで対応・改善を検討中である。現在、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓
塞栓症）予防ガイドライン 第2版（肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）
予防ガイドライン作成委員会編：Medical Front International Limited 出版）の活用
に加え、院内アンケート調査に基づいた「静脈血栓塞栓症予防調査票」を整備中であ
り、同調査票に基づいた更なる「リスクレベルと推奨される予防方法」の実施に向け、
院内で対応・検討中である。

(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。