

## 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

### 【 三重大学医学部附属病院 】

課題名 : MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療  
抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

○ 変更報告届 . . . . . P. 1

### 【 九州大学病院 】

課題名 : 血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非  
伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血  
肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺  
伝子治療臨床研究

○ 重大事態等報告書 . . . . . P. 17



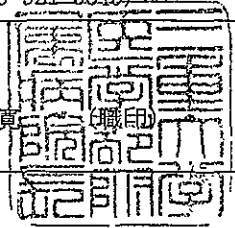
# 正本

## 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 24 年 1 月 11 日

厚生労働大臣 殿  
(文部科学大臣)

実 施 設	所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)
	名称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 (電話番号 059-232-1111) (FAX番号 059-321-5645)
	代表者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・竹田 寛



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
MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究	国立大学法人三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・ 大学教員・珠玖 洋



## 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20年6月9日

研究の名称	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成21年7月17日(承認日)から4年間

総括責任者	所属部局の所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)	
	所属機関・部局・職	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・大学教員	
	氏名	珠玖 洋	
実施の場所	所在地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)	
	名称	三重大学医学部附属病院	
	連絡先	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (電話番号 059-232-1111)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・准教授	レトロウイルスベクター製剤の品質 管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の 品質管理責任者、試験登録患者の診療
	池田 裕明	三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・准教授	レトロウイルスベクター製剤の製造 管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の 製造管理責任者、遺伝子導入細胞製剤の 体内動態及び免疫反応の評価
	宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座・講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免 疫反応の評価、試験登録患者の診療
	今井 奈緒子	三重大学大学院医学系研究科・ 遺伝子・免疫細胞治療学講座・助教	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び 免疫反応の評価、試験登録患者の診療
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・教授	試験登録患者の診療
	中瀬 一則	三重大学医学部附属病院・ がんセンター・准教授、センター長	試験登録患者の診療
	梶屋 正浩	三重大学大学院医学系研究科・ 病態制御医学講座・ 血液・腫瘍内科学・准教授	試験登録患者の診療
	水野 聡朗	三重大学医学部附属病院・ 腫瘍内科・講師、副科長	試験登録患者の診療
	齋藤 佳菜子	三重大学医学部附属病院 腫瘍内科・助教	試験登録患者の診療

	大石 晃嗣	三重大学医学部附属病院・ 輸血部・部長、講師	アフレーシスの管理
	田中 匡介	三重大学医学部附属病院・ 光学医療診療部・助教	試験登録患者の診療
	白石 泰三	三重大学大学院医学系研究科・ 病態解明医学講座・ 腫瘍病理学・教授	病理組織学的診断
	佐藤 永一	東京医科大学・ 人体病理学講座・助教	病理組織学的診断
	大谷 明夫	独立行政法人国立病院機構 水戸医療セン ター・病理診断科・臨床研究部長	病理組織学的診断
外部 協力 者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社・ 細胞・遺伝子治療センター・センター長	ウイルスベクターに関する基礎的助言 及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の 提供と助言、遺伝子導入細胞製剤の体内 動態検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関す る技術提供

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	総括責任者から遺伝子治療臨床研究実施計画書の変更についての審査依頼書が提出され、平成23年12月6日に三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催して審議を行った。その結果、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	
	三重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 三重大学大学院医学系研究科・病態解明 医学講座・検査医学分野・教授	登 勉 	

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	本臨床研究は、標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌患者を対象として、腫瘍抗原MAGE-A4をHLA-A2402存在下で特異的に認識するT細胞受容体（TCR） $\alpha$ 鎖及び $\beta$ 鎖の遺伝子をレトロウイルスベクターにより遺伝子導入した自己リンパ球（TCR遺伝子導入リンパ球）輸注について、その安全性、体内動態及び臨床効果を以下のエンドポイントにより評価することを目的とする。 ①主要エンドポイント ・本遺伝子治療の安全性〔有害事象、臨床検査、増殖性レトロウイルス（RCR）、linear amplification mediated-PCR（LAM-PCR）〕 ②副次エンドポイント ・TCR遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 ・腫瘍特異的免疫反応 ・腫瘍縮小効果		
対象疾患	標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）による効果が期待できない治療抵抗性の食道癌		
変更時期	平成 24年 1月 11日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	2 被験者の選択基準及び除外基準	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	3 実施期間及び目標症例数	別紙1のとおり	別紙1のとおり

	4 遺伝子治療臨床研究の実施方法	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	5 検査・観察スケジュール	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	6 同意・説明文書	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	7 添付資料	別紙1のとおり	別紙1のとおり
	8 記載整備	別紙1のとおり	別紙1のとおり
変更理由	<p>1. 人事異動に伴い、研究者の追加・削除及び所属職名等を変更した。</p> <p>2. これまでの症例登録の知見より、より適切な被験者選択を実施するために、検査方法の追加、一部項目を削除・修正した。</p> <p>3. 現在までの投与症例は3例で、予定症例数の9例に達していない。予定の9例の臨床研究を完遂させるために実施期間を1年延長した。</p> <p>4. 5. 院内事情と被験者の利便性に柔軟に対応できるように検査スケジュールを一部変更した。</p> <p>6. 実施計画書の内容を反映させた。</p> <p>7. 実施計画書の変更内容を反映させた。新病棟移行に伴い、個室管理病室を追加した。</p> <p>8. 誤記訂正、記載事項更新等を行った。</p> <p>(各変更箇所の変更理由は別紙1のとおり)</p>		
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	<p>・コホート1では6例が一次登録され、3例に遺伝子導入細胞が投与された。残りの3例は二次登録に至らず、遺伝子導入細胞の投与前に試験を中止した。遺伝子導入細胞を投与された3例については、いずれも2011年12月22日時点で遺伝子導入細胞に起因する有害事象は認められていない。</p> <p>登録1例目：2010年5月に一次登録したが、アフエレーシス後に脳内転移が見つかり、遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。2010年9月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録2例目：2010年7月に一次登録し、2010年8月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 (投与例) 投与後63日の観察の後、2010年10月に臨床研究を終了した。2011年8月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録3例目：2010年8月に一次登録したが、原病悪化のために遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。2011年1月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録4例目：2011年1月に一次登録し、2011年4月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 (投与例) 投与後63日の観察の後、2011年6月に臨床研究を終了した。2011年10月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録5例目：2011年2月に一次登録したが、原病悪化のために遺伝子導入細胞投与前に試験を中止した。2011年3月に原病悪化で死亡。</p> <p>登録6例目：2011年5月に一次登録し、2011年6月に遺伝子導入細胞の投与を実施した。 (投与例) 投与後63日の観察の後、2011年7月に臨床研究を終了した。</p> <p>・コホート1の登録・投与症例について遺伝子治療臨床研究審査委員会（2011年8月に安全・効果評価・適応判定部会、製剤検証部会を開催）にて安全性の評価が行われ、コホート2への移行が許可された。</p> <p>・2011年12月22日現在、2例の遺伝子導入細胞が調製され、投与待ちの状態である（コホート2）。</p> <p>研究成果の公表状況</p> <p>・2011年6月 第15回 日本がん免疫学会総会   ・2011年7月 第17回 日本遺伝子治療学会</p> <p>・2011年10月 第70回 日本癌学会学術総会</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. 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： 新旧対照表（三重大学遺伝子治療臨床研究実施計画書）

2011年12月1日

<実施計画書>

頁・箇所 (行数は、空行、図、 表はカウントしない) 上段：変更前 下段：変更後	第1.4版（2010年8月3日作成）	第1.7版（2011年12月1日作成）	変更理由								
表紙 表紙	第1.4版：平成22年8月3日作成	第1.7版：平成23年12月1日作成	版数の更新								
P10、研究者リスト P10、研究者リスト	珠玖 洋 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 教員	珠玖 洋 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 大学教員	記載整備								
P10、研究者リスト P10、研究者リスト		<table border="1"> <tr> <td>宮原 慶裕</td> <td>三重大学大学院医学系研究科</td> <td>講師</td> <td>遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療</td> </tr> </table>	宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科	講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療	新規追加のため				
宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科	講師	遺伝子導入細胞製剤の体内動態及び免疫反応の評価、試験登録患者の診療								
P11、研究者リスト P11、研究者リスト	<table border="1"> <tr> <td>佐藤 永一</td> <td>東京医科大学 病理学講座</td> <td>助教</td> <td>病理組織学的診断</td> </tr> </table>	佐藤 永一	東京医科大学 病理学講座	助教	病理組織学的診断	<table border="1"> <tr> <td>佐藤 永一</td> <td>東京医科大学 人体病理学講座</td> <td>助教</td> <td>病理組織学的診断</td> </tr> </table>	佐藤 永一	東京医科大学 人体病理学講座	助教	病理組織学的診断	記載整備
佐藤 永一	東京医科大学 病理学講座	助教	病理組織学的診断								
佐藤 永一	東京医科大学 人体病理学講座	助教	病理組織学的診断								
P11、研究者リスト P11、研究者リスト	<table border="1"> <tr> <td>峰野 純一</td> <td>タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター</td> <td>センター長</td> <td>ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言</td> </tr> </table>	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター	センター長	ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言	<table border="1"> <tr> <td>峰野 純一</td> <td>タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター</td> <td>センター長</td> <td>ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、 RCR検査及びLAM-PCRに関する技術提供</td> </tr> </table>	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター	センター長	ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、 RCR検査及びLAM-PCRに関する技術提供	担当する役割の記載整備
峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター	センター長	ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言								
峰野 純一	タカラバイオ株式会社 細胞・遺伝子治療センター	センター長	ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、 RCR検査及びLAM-PCRに関する技術提供								
P14、上4行 P14、上4行	V.2 対象疾患に関する現時点での知見 食道癌は60歳代男性に多くみられる疾患であり、本邦での年間罹患数（1999年、年齢調整）は男性12,402人、女性2,428人、死亡数（2003年、年齢調整）は男性9,397人、女性1,651人である（文献1：以下(1)と略す）。	V.2 対象疾患に関する現時点での知見 食道癌は60歳代男性に多くみられる疾患であり、本邦での年間罹患数（2003年、年齢調整）は男性13,658人、女性2,742人、死亡数（2007年、年齢調整）は男性9,900人、女性1,769人である（文献1：以下(1)と略す）。	文献情報更新のため								
P16、上10行 P16、上10行	これら養子免疫療法における従来の細胞調製法と比較して、本遺伝子治療では、 (中略) なお、上記のNIH Rosenberg SAらのグループは、腫瘍抗原MART-1特異的TCR遺伝子を導入したTリンパ球を投与した臨床試験において、悪性黒色腫患者17名中2名について転移腫瘍の明らかな退縮を観察しており、この戦略が有望な新規癌治療法となる可能性を示唆している(13)。	これら養子免疫療法における従来の細胞調製法と比較して、本遺伝子治療では、 (中略) なお、上記のNIH Rosenberg SAらのグループは、腫瘍抗原MART-1特異的TCR遺伝子を導入したTリンパ球を投与した臨床試験において、悪性黒色腫患者17名中2名について転移腫瘍の明らかな退縮を観察しており、この戦略が有望な新規癌治療法となる可能性を示唆している(13)。更に、同グループは、高親和性ヒトMART-1特異的TCR遺伝子(DMF5)、又はマウス由来のgp100特異的TCR遺伝子(gp100(154))を導入したTリンパ球を使用することにより、悪性黒色腫患者36名中9名について腫	新規文献情報の追加のため								



		瘍退縮を観察している(14)。	
P22、下10行 P22、下10行	TCRβ鎖遺伝子はLTRプロモーターによって転写される(図7参照)。レトロウイルスベクターMS-bPaゲノムRNAの5'-LTRはR領域とU5領域、3'-LTRはU3領域とR領域からなり、U5領域と両端のR領域はMoloney murine leukemia virus (MoMLV)由来、U3領域はmurine stem cell virus (MSCV)由来である。細胞に遺伝子導入されてプロウイルスになると、両末端のLTRはいずれもU3-R-U5領域の構造をとる。LTR中では、MSCV由来のU3領域が強いプロモーター活性とエンハンサー活性を有する。MSCV LTRはPCC4-cell-passaged myeloproliferative sarcoma virus (PCMV)由来であり、PCMVはmurine leukemia virus (MLV)を実験室で継代することにより得られた変異株である。MSCV LTRは胚性幹細胞、胎児癌細胞及びその他の哺乳動物細胞において高い発現レベルを持続的に保持することが可能である。	TCRβ鎖遺伝子はLTRプロモーターによって転写される(図7参照)。レトロウイルスベクターMS-bPaゲノムRNAの5'-LTRはR領域とU5領域、3'-LTRはU3領域とR領域からなり、U5領域と両端のR領域はMoloney murine leukemia virus (MoMLV)由来、U3領域はmurine stem cell virus (MSCV)由来である。MSCV LTRはPCC4-cell-passaged myeloproliferative sarcoma virus (PCMV)由来であり、PCMVはmurine leukemia virus (MLV)を実験室で継代することにより得られた変異株である。細胞に遺伝子導入されてプロウイルスになると、両末端のLTRはいずれもU3-R-U5領域の構造をとる。MSCV由来(すなわちPCMV由来)のU3領域が強いプロモーター活性とエンハンサー活性を有する。なお、PCMVのU3領域は、MoMLVと比較して一部分が欠失、点変異しており、胚性幹細胞、胎児癌細胞及びその他の哺乳動物細胞において高い発現レベルを持続的に保持することが可能である。	記載整備
P52、下13行 P52、下13行	レトロウイルスベクターによる遺伝子導入と同様にして調製された、他の腫瘍抗原を認識するTCR遺伝子導入リンパ球のヒトへの投与は、NIHのRosenberg SAらのグループで既に実績があり(13)、調製されたTCR遺伝子導入リンパ球の品質に起因する有害事象の報告はない(添付資料、54ページ)。	レトロウイルスベクターによる遺伝子導入と同様にして調製された、他の腫瘍抗原を認識するTCR遺伝子導入リンパ球のヒトへの投与は、NIHのRosenberg SAらのグループで既に実績がある(添付資料、60~62ページ)。	新規文献情報の追加のため
P52、下3行 P52、下4行	NIHのRosenberg SAらは、転移性悪性黒色腫患者17例に腫瘍抗原MART-1のTCR遺伝子導入リンパ球を投与する遺伝子治療臨床研究を行った結果、2例(12%)にPR(partial response:部分奏効)を認めており(13)(添付資料、54ページ)。本臨床研究においても同様の抗腫瘍効果が見込まれる可能性がある。	NIHのRosenberg SAらは、転移性悪性黒色腫患者17例に腫瘍抗原MART-1のTCR遺伝子導入リンパ球を投与する遺伝子治療臨床研究を行った結果、2例(12%)にPR(partial response:部分奏効)を認めており(13)(添付資料、60ページ)。さらに、同グループは、高親和性ヒトMART-1特異的TCR遺伝子(DMP5)、又はマウス由来のgp100特異的TCR遺伝子(gp100(154))を導入したTリンパ球を使用することにより、悪性黒色腫患者36名中9名について腫瘍退縮を観察している(14)(添付資料、62ページ)。したがって、本臨床研究においても同様の抗腫瘍効果が見込まれる可能性がある。	新規文献情報の追加のため
P56、下4行 P56、下5行	<p>IX. 2.1.1 選択基準(一次登録)</p> <p>以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。</p> <p>1) 組織診で確定診断の得られた食道癌の患者 .....</p> <p>4) PCR法にて腫瘍組織にMAGE-A4発現が確認*されている患者</p> <p>5) 画像診断等による臨床効果判定に必要な測定可能な腫瘍病変を有する患者 .....</p> <p>8) 細胞採取時に前治療(手術、化学療法、放射線療法)終了から4週間以上の経過が見込める患者</p> <p>9) 同意取得後4ヶ月以上の生命予後が見込める患者 .....</p> <p>11) 免疫組織染色法にて腫瘍組織にHLAクラスI分子発現が確認されている患者</p> <p>12) 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた患者</p> <p>*:試験方法は参考資料17「MAGE-A4抗原発現検査プロトコール」参照。MAGE-A4発現陽性の判断基準は、定量的RT-PCR法によりGAPDH発現10,000コピー当たりMAGE-A4発現が50コピー以上とする。</p>	<p>IX. 2.1.1 選択基準(一次登録)</p> <p>以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。</p> <p>1) 組織診で確定診断の得られた食道癌の患者 .....</p> <p>4) PCR法又は免疫組織染色法にて腫瘍組織にMAGE-A4発現が確認*されている患者</p> <p>5) 画像診断等による臨床効果判定に必要な腫瘍病変を有する患者 .....</p> <p>8) 細胞採取時に前治療(手術、化学療法、放射線療法)終了から十分な回復が見込める患者</p> <p>9) 同意取得後4ヶ月以上の生命予後が見込める患者 .....</p> <p>11) 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた患者</p> <p>*:試験方法は参考資料17「MAGE-A4抗原発現検査プロトコール」参照。MAGE-A4発現陽性の判断基準は、定量的RT-PCR法の場合、GAPDH発現10,000コピー当たりMAGE-A4発現が50コピー以上とし、免疫組織染色法の場合、腫瘍組織切片中の5%以上の細胞で染色が認められることとする。</p>	<p>検体の保存状態によってはPCR法での測定に適さないものもあるため、免疫組織染色法での発現確認を行えるよう変更した</p> <p>既存の治療法が無効で再発・進行が確認されれば、腫瘍が小さな状態であっても速やかに臨床研究へ参加できるよう変更した</p> <p>wash out期間は治療により様々であるため、担当医が判断したうえで一次登録することとした</p> <p>患者の大半にHLAクラスI分子の発現が認められ、測定の意義が低いいため削除することとした</p>

P58、上19行 P58、下16行	IX. 2. 2. 1 選択基準 (二次登録) 以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。 1) 本臨床研究における・・・ 2) 画像診断等による臨床効果判定に必要とされる測定可能な腫瘍病変を有する患者 3) ECOG Performance Status 0~1の患者 ・・・	IX. 2. 2. 1 選択基準 (二次登録) 以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。 1) 本臨床研究における・・・ 2) 画像診断等による臨床効果判定に必要な腫瘍病変を有する患者 3) ECOG Performance Status 0~1の患者 ・・・	既存の治療法が無効で再発・進行が確認されれば、腫瘍が小さな状態であっても速やかに臨床研究へ参加できるよう変更した
P59、下8行 P60、上1行	IX. 3 被験者の同意の取得方法 本臨床研究の開始に先立ち、総括責任者又は分担研究者は被験者の同意を得るに際し、三重大学医学部附属病院内に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が(中略) また、二次登録時の説明の際は、総括責任者又は分担研究者と利害関係のない三重大学医学部附属病院の治療コーディネーター等が説明補助を行うものとする。	IX. 3 被験者の同意の取得方法 本臨床研究の開始に先立ち、総括責任者又は分担研究者は被験者の同意を得るに際し、三重大学医学部附属病院内に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が(中略) また、総括責任者又は分担研究者以外の臨床研究コーディネーター等が説明補助を行うことも可能とする。	記載整備
P61、上1行 P61、上1行	IX. 4 実施期間及び目標症例数 実施期間は厚生労働大臣から実施が差し支えない旨の回答を得た時点から3年間とする。	IX. 4 実施期間及び目標症例数 実施期間は厚生労働大臣から実施が差し支えない旨の回答を得た時点から4年間とする。	試験期間延長に伴い変更
P63、下15行 P63、上19行	IX. 5. 4 臨床検査項目及び観察項目 以下のとおり検査・観察を実施する。検査・観察スケジュールについては「X. 3 検査・観察スケジュール」に記載する。	IX. 5. 4 臨床検査項目及び観察項目 以下のとおり検査・観察を実施する。検査・観察スケジュールについては「X. 3 検査・観察スケジュール」に記載する。なお、TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態、免疫機能解析(腫瘍特異的免疫反応)、遺伝子導入リンパ球の腫瘍組織浸潤度、RCR およびLAM-PCR については、三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学講座にて検査を行うものとし、当該検査のうち、PCR法の工程はタカラバイオ(株)が担当する。	検査担当の明記
P63、下12行 P63、下7行	同意取得日(スクリーニング期間) 1) 同意取得(一次登録) 2) 被験者背景 ・性別、生年月日(年齢)、診断名、身長、体重、既往歴、合併症、過敏症の有無、前治療、併用療法・併用薬、妊娠の有無、HLA型、MAGE-A4発現の有無(PCR)、他の臨床試験(臨床研究)への参加の有無 ・・・	同意取得日(スクリーニング期間) 1) 同意取得(一次登録) 2) 被験者背景 ・性別、生年月日(年齢)、診断名、身長、体重、既往歴、合併症、過敏症の有無、前治療、併用療法・併用薬、妊娠の有無、HLA型、MAGE-A4発現の有無(PCR又は免疫染色)、他の臨床試験(臨床研究)への参加の有無 ・・・	免疫染色法においてもMAGE-A4発現の測定が可能となったため
P64、下8行 P64、下3行	day 0(治療期間) 1) 同意取得(二次登録) 2) 問診、バイタルサイン ・・・ 10) 有害事象(臨床検査値の異常変動含む) ・内容、発現日、グレード、本臨床研究の処置(継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 ※1) : 治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。 ※2) : 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。	day 0(治療期間) 1) 同意取得(二次登録) 2) 問診、バイタルサイン ・・・ 10) 有害事象(臨床検査値の異常変動含む) ・内容、発現日、グレード、本臨床研究の処置(継続・中止の別等)、その他の処置、転帰、転帰日、本臨床研究との因果関係 ※1) : 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。 ※2) : 治療期間開始前14日以内の成績の利用を可とする。	CT等の検査機材が込み合っており、所定の日数内で検査を行う事が困難であることから、変更した

P78、下8行 P78、下9行	三重大学における保有個人情報の管理に関する事務を総括するものとして理事（総務・企画・評価担当）を総括保護管理者に置き、総括保護管理者の下に保護管理者、保護担当者を置くことにより、個人情報保護管理の徹底を行っている。	三重大学における保有個人情報の管理に関する事務を総括するものとして理事（情報公開・個人情報担当）を総括保護管理者に置き、総括保護管理者の下に保護管理者、保護担当者を置くことにより、個人情報保護管理の徹底を行っている。	記載整備
P80、下2行 P80、下3行	IX. 5. 10. 4 第三者提供の制限 総括責任者は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九で掲げる内容に従い、あらかじめ被験者の同意を得ずに個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、タカラバイオ（株）が外部協力者として「ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言」に限定し、間接的に関与する。	IX. 5. 10. 4 第三者提供の制限 総括責任者は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九で掲げる内容に従い、あらかじめ被験者の同意を得ずに個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、タカラバイオ（株）が外部協力者として「ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言、遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR検査及びLAM-PCRに関する技術提供」に限定し、間接的に関与する。	外部協力者の役割の記載整備
P82、上4行 P82、上4行	1. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」 （平成16年文部科学省・厚生労働省告示第二号、平成16年12月28日）	1. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」 （平成14年文部科学省・厚生労働省告示第一号、平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部改正）	記載整備
P89 P89	2. 治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。 3. 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。	2. 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。 3. 治療期間開始前14日以内の成績の利用を可とする。	CT等の検査機材が込み合っており、所定の日数内で検査を行う事が困難であることから、変更した
P94 P94	承認日：2010年8月9日	承認日：20 年 月 日	版数改訂に伴い変更
P94 P94	第1.4版 作成年月日：2010年8月3日	第1.7版 作成年月日：2011年12月1日	版数の更新
P102、上1行 P102、上1行	7. 参加できる方、参加できない方 本臨床研究に参加できるのは以下のすべての条件を満たす患者さまです。 ① 組織診断によって食道癌であることが確認されている方 ・・・ ⑤ 画像診断に必要とされる、測定可能な癌病変を持っている方 ・・・ ⑧ 細胞採取時に前治療（手術、化学療法、放射線療法）終了から4週間以上の経過が見込まれる方 ・・・ ⑪ 癌組織にHLAクラスI分子の発現が確認されている方 ⑫ 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた方 ⑬ 本臨床研究における最小輸注量（ $2 \times 10^8$ 個）のTCR遺伝子導入リンパ球輸注量が得られた方（二次登録時）	7. 参加できる方、参加できない方 本臨床研究に参加できるのは以下のすべての条件を満たす患者さまです。 ① 組織診断によって食道癌であることが確認されている方 ・・・ ⑤ 画像診断に必要な癌病変を持っている方 ・・・ ⑧ 細胞採取時に前治療（手術、化学療法、放射線療法）終了から十分な回復が見込まれる方 ・・・ ⑪ 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた方 ⑫ 本臨床研究における最小輸注量（ $2 \times 10^8$ 個）のTCR遺伝子導入リンパ球輸注量が得られた方（二次登録時）	実施計画書上の選択除外基準変更に伴い修正
P105 P105	2. 治療期間開始前3日以内の成績の利用を可とする。 3. 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。	2. 治療期間開始前7日以内の成績の利用を可とする。 3. 治療期間開始前14日以内の成績の利用を可とする。	CT等の検査機材が込み合っており、所定の日数内で検査を行う事が困難であることから、変更

			した
P113、上17行 P115、上6行	21. 個人情報の第三者への提供の制限について 個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません (中略) 本臨床研究では、タカラバイオという会社が外部協力者としてレトロウイルスベクターに関する基礎的助言や TCR 遺伝子導入リンパ球の調製技術の提供・助言に限定し、間接的に関与しています。	21. 個人情報の第三者への提供の制限について 個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません (中略) 本臨床研究では、タカラバイオという会社が外部協力者としてレトロウイルスベクターに関する基礎的助言や TCR 遺伝子導入リンパ球の調製技術の提供・助言と遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関する技術提供に限定し、間接的に関与しています。	外部協力者の役割の記載整備
P114、下9行 P116、下8行	珠玟 洋 : 三重大学名誉教授 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 教員	珠玟 洋 : 三重大学名誉教授 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 大学教員	記載整備
- P117、上1行	-	宮原 慶裕 : 三重大学大学院医学系研究科 <u>がんワクチン講座</u> 講師	新規追加のため
P115、下3行 P117、下3行	佐藤 永一 : 東京医科大学 病理学講座 助教	佐藤 永一 : 東京医科大学 人体病理学講座 助教	記載整備

<実施計画書添付資料>

頁・箇所 (行数は、空 行、図、表は カウントし ない) 上段:変更前 下段:変更後	第 1.1 版 (2009 年 8 月 4 日作成)	第 1.3 版 (2011 年 12 月 1 日作成)	変更理由												
表紙 表紙	第 1.1 版:平成 21 年 8 月 4 日作成	第 1.3 版:平成 23 年 12 月 1 日作成	版数の更新												
P4、8 行 P4、8 行	<table border="1" data-bbox="286 475 1003 619"> <tr><td>IV. 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設以外の内外の研究状況</td></tr> <tr><td>IV.1 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vitro の研究</td></tr> <tr><td>IV.2 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vivo の研究</td></tr> <tr><td>IV.3 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果</td></tr> </table>	IV. 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設以外の内外の研究状況	IV.1 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vitro の研究	IV.2 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vivo の研究	IV.3 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果	<table border="1" data-bbox="1137 475 1854 762"> <tr><td>IV. 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設以外の内外の研究状況</td></tr> <tr><td>IV.1 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vitro の研究</td></tr> <tr><td>IV.2 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vivo の研究</td></tr> <tr><td>IV.3 TCR 遺伝子導入リンパ球の自己組織への反応に関する研究</td></tr> <tr><td>IV.4 TCR 遺伝子導入ヒト T リンパ球を用いた臨床研究の成果</td></tr> <tr><td>IV.4.1 ex vivo 拡大培養 T リンパ球輸注の安全性に関する報告</td></tr> <tr><td>IV.4.2 MART-1 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験</td></tr> <tr><td>IV.4.3 MART-1 又は gp100 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験</td></tr> </table>	IV. 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設以外の内外の研究状況	IV.1 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vitro の研究	IV.2 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vivo の研究	IV.3 TCR 遺伝子導入リンパ球の自己組織への反応に関する研究	IV.4 TCR 遺伝子導入ヒト T リンパ球を用いた臨床研究の成果	IV.4.1 ex vivo 拡大培養 T リンパ球輸注の安全性に関する報告	IV.4.2 MART-1 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験	IV.4.3 MART-1 又は gp100 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験	新規文献情報追加のため
IV. 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設以外の内外の研究状況															
IV.1 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vitro の研究															
IV.2 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vivo の研究															
IV.3 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果															
IV. 遺伝子治療臨床研究に関する実施施設以外の内外の研究状況															
IV.1 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vitro の研究															
IV.2 TCR 遺伝子導入リンパ球を用いた in vivo の研究															
IV.3 TCR 遺伝子導入リンパ球の自己組織への反応に関する研究															
IV.4 TCR 遺伝子導入ヒト T リンパ球を用いた臨床研究の成果															
IV.4.1 ex vivo 拡大培養 T リンパ球輸注の安全性に関する報告															
IV.4.2 MART-1 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験															
IV.4.3 MART-1 又は gp100 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験															
P7、1 行 P7、1 行	影山 慎一 (中略) 平成 17 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学・准教授	影山 慎一 (中略) 平成 17 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学・准教授 平成 22 年 6 月 (兼) 三重大学医学部附属病院外来化学療法部・部長	異動のため												
P9、1 行 P9、1 行	池田 裕明 (中略) 平成 21 年 5 月 三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学・准教授	池田 裕明 (中略) 平成 21 年 5 月 三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学講座・准教授	記載整備												
P13、1 行 -	西川 博嘉 (以下略)	削除	退職のため												
- P11、1 行	記載なし	宮原 慶裕 (以下略)	新たな加入のため												
P12、1 行 P13、1 行	今井 奈緒子 (中略) 平成 20 年 12 月 三重大学大学院医学系研究科 学位取得 平成 21 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン学 学術研究員	今井 奈緒子 (中略) 平成 20 年 12 月 三重大学大学院医学系研究科 学位取得 平成 21 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン講座 学術研究員 平成 22 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座・助教	異動のため												

P14、1行 P15、1行	片山 直之 (中略) 平成 18 年 8 月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 造血病態内科学分野・教授	片山 直之 (中略) 平成 18 年 8 月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 造血病態内科学分野・教授 平成 21 年 7 月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 血液・腫瘍内科学・教授	異動のため
P16、1行 P17、1行	樹屋 正浩 (中略) 平成 19 年 10 月 三重大学大学院造血病態内科学・准教授	樹屋 正浩 (中略) 平成 19 年 10 月 三重大学大学院造血病態内科学・准教授 平成 21 年 7 月 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 血液・腫瘍内科学・准教授	異動のため
P18、1行 -	北野 滋久 (以下略)	削除	退職のため
P19、1行	記載なし	齋藤 佳菜子 (以下略)	新たな加入のため
P21、1行 P23、1行	白石 泰三 (中略) 平成 17 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 腫瘍病態解明学分野・教授	白石 泰三 (中略) 平成 17 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 腫瘍病態解明学分野・教授 平成 21 年 7 月 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 腫瘍病理学分野・教授	名称変更のため
P25、1行 P27、1行	峰野 純一 (中略) 平成 16 年 4 月 タカラバイオ株式会社・細胞・遺伝子治療センター・センター長	峰野 純一 (中略) 平成 16 年 4 月 タカラバイオ株式会社・細胞・遺伝子治療センター・センター長 平成 21 年 6 月 タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長 細胞・遺伝子治療センター・センター長	異動のため
P26、表 1 P28、表 1	HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 $\alpha$ 鎖及び $\beta$ 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー白血病ウイルス (MS-bPa)	HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 $\alpha$ 鎖及び $\beta$ 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニー白血病ウイルス (MS-bPa)	記載整備
P29、上 1 行 P31、上 1 行	II.2 遺伝子治療を行う施設の見取り図  TCR 遺伝子導入リンパ球輸注は、 <u>三重大学医学部附属病院 7 階東棟の病室内で実施される。</u>	II.2 遺伝子治療を行う施設の見取り図  TCR 遺伝子導入リンパ球輸注は、 <u>図 II-1 に示す三重大学医学部附属病院 7 階第二内科病棟の 780 号室、781 号室のいずれかにて実施される。なお、新病棟の運用が開始された後は、図 II-2 に示す 1103 号室、1104 号室、1105 号室、1106 号室のいずれかにて TCR 遺伝子導入リンパ球輸注を実施する。</u>	TCR 遺伝子導入リンパ球輸注を実施する病室の追加のため

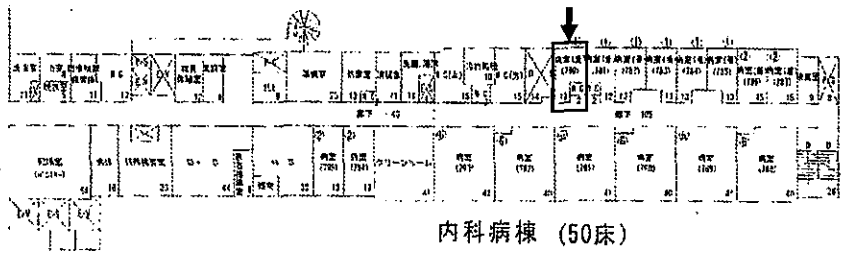
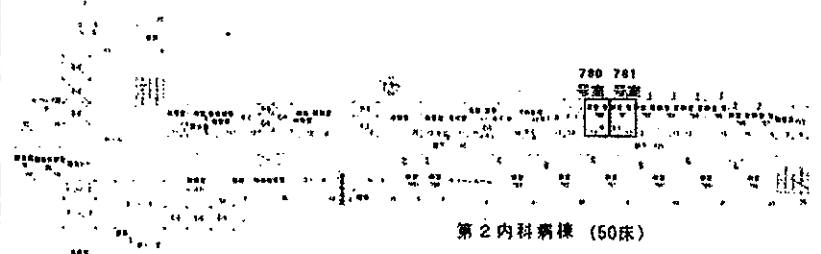
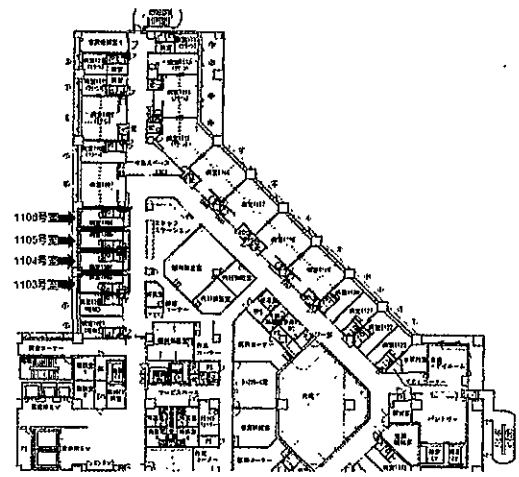


図1 遺伝子治療を行う施設の見取り図



図II-1 遺伝子治療を行う施設の見取り図



図II-2 遺伝子治療を行う施設の見取り図 (新病棟)

P56、1行

記載なし

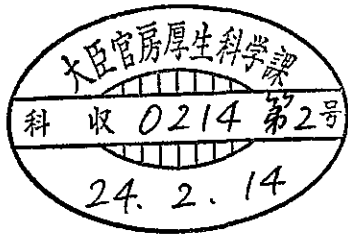
**IV.3 TCR 遺伝子導入リンパ球の自己組織への反応に関する研究**  
 TCR 遺伝子導入リンパ球が自己組織に反応する可能性に関する公表論文として、Bendle GM らは、様々な抗原特異的マウス TCR 遺伝子をレトロウイルスベクター  
 (中略)  
 (d) SV40<sub>v</sub> Cys-TCR-P2A 遺伝子発現カセットを用いることによる致死性 GVHD の完全阻止を示す Kaplan-Meier 生存図。SV40<sub>v</sub> TCR-IRES Td versus SV40<sub>v</sub> Cys TCR-P2A Td: P<0.0001。  
 (Bendle GM et al. Nature Med 16: 565-570, 2010 より)

新規文献情報追加のため

P54、1行 P59、1行	<p>IV.3 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果</p> <p>米国国立衛生研究所の Rosenberg らのグループは、悪性黒色腫患者 17 名に対して腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した患者自己リンパ球を輸注する臨床試験の結果を 2006 年に報告した (以下文献参照)。 (中略)</p> <p>文献: Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science 314:126-129, 2006.</p>	<p>IV.4 TCR 遺伝子導入ヒト T リンパ球を用いた臨床研究の成果</p> <p>IV.4.1 ex vivo 拡大培養 T リンパ球輸注の安全性に関する報告 1998 年から 2008 年までに米国 FDA (食品医薬品局) に申請され、ベイラー医科大学 (Baylor College of Medicine) で実施された T リンパ球輸注臨床試験の安全性情報が報告された (以下文献 1 参照)。 (中略) 以上より、T リンパ球輸注は安全であり輸注後 1 時間の観察で充分で、前投薬の抗ヒスタミン剤は低用量が望ましいと報告された。</p> <p>IV.4.2 MART-1 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験 米国国立衛生研究所の Rosenberg らのグループは、悪性黒色腫患者 17 名に対して腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した患者自己リンパ球を輸注する臨床試験の結果を 2006 年に報告した (以下文献 2 参照)。 (中略)</p> <p>IV.4.3 MART-1 又は gp100 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注の臨床試験 同じく Rosenberg らのグループから、高親和性ヒト TCR 由来の MART-1 特異的 TCR 遺伝子 (DMF5)、又はマウス由来の gp100 特異的 TCR 遺伝子 (gp100 (154)) をそれぞれ組込んだ 2 種類のレトロウイルスベクターを用いて (中略) (B) DMF5、gp100 (154) 導入リンパ輸注 1 ヶ月後のテトラマー解析 (上)、抗原特異的 IFN-<math>\gamma</math> 遊離能 (ELISPOT) (中)、IL-2 遊離能 (ELISPOT) (下) (Johnson, et al. Blood 114:535-546, 2009 より)</p> <p>文献: 1) Cruz CR, Hanley PJ, Liu H, et al. Adverse events following infusion of T cells for adoptive immunotherapy: a 10-year experience. Cytotherapy 12:743-749, 2010. 2) Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science 314:126-129, 2006. 3) Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. Blood 114:535-546, 2009.</p>	新規文献情報追加のため
P56、上3行 P64、上3行	「IV.3 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果」参照。	「IV.4 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を用いた臨床研究の成果」参照。	記載整備
P63、上2行 P65、上2行	V.2.1 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会規程 (以下略)	V.2.1 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会規程 (以下略)	規程の改正のため



P66、上1行 P68、上1行	V. 2. 2 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定 部会内規 (以下略)	V. 2. 2 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定 部会内規 (以下略)	内規の改正のため
P68、上1行 P70、上1行	V. 2. 3 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会遺伝子製剤検証部会内規 (以下略)	V. 2. 3 三重大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会遺伝子製剤検証部会内規 (以下略)	内規の改正のため
P70、上1行 P72、上1行	V. 2. 4 国立大学法人三重大学個人情報保護規程 (以下略)	V. 2. 4 国立大学法人三重大学個人情報保護規程 (以下略)	規程の改正のため



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24年2月9日

厚生労働大臣 殿

実施施設	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: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・久保千春 (職)



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
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、パージャーマ病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦


Handwritten scribbles and marks in the top right corner.


別紙様式第5の別添

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14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、パージャージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日）から60ヶ月間まで（現在研究後観察期間中）

総括責任者	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 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
実施の場所	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 第2外科病棟、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 092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括 臨床分野からの研究計画の推進
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学 循環器病先端医療研究開発学講座・教授	
	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 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督
	松本 拓也	九州大学病院・第2外科・助教	
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授）、池田 康博（眼科・助教） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、 岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） (外部研究協力者) 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナベック株式会社・代表取締役社長）		
審査委員会の意見	後述：「その後の対応状況」参照		

	審査委員会の長の職名	氏 名
	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 
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>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOL の悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	
対象疾患	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者 [FontaineⅢ度あるいはⅣ度 (Rutherford 慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度 6 群を除く)] で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2 週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および/または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ 40 歳以上の症例。	
重大事態等の発生時期	発生時期：2011 年 12 月 25 日（認知日：2011 年 12 月 26 日） 重大事態の概略：脳梗塞（臨床研究薬投与 約 3 年 5 ヶ月後）	
重大事態等の内容及びその原因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>2002 年 8 月に両下肢慢性閉塞性動脈硬化症と診断。薬物治療による改善見られず。</p> <p>2002 年 10 月 28 日、右第 3、5 趾切断。</p> <p>2003 年 5 月 8 日、右大腿 - 膝窩動脈バイパス術施行。その後、同バイパスは閉塞し、右下腿のチアノーゼおよび軽度安静時痛を伴う。</p> <p>2008 年 4 月 9 日、血管造影所見では、右浅大腿動脈は分節上に狭窄しており、遠位部で閉塞していた。側副血行路にて右膝窩動脈が描出された。右膝窩動脈は膝関節レベルで完全に閉塞しており、下腿三分枝は描出されなかった。右足底動脈がかるうじて描出された。右下肢については適切な吻合可能部位がないことから血行再建術は不能であることから、遺伝子治療臨床研究の適応評価を開始した。</p> <p>臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine 分類Ⅲ度、Rutherford 分類Ⅱ度 - 4 群。</p> <p>なお、脳梗塞後遺症としての軽い左不全麻痺があり、歩行機能評価は不能であった。</p> <p><b>【経過】</b></p> <p>2008 年 5 月 26 日 本臨床研究への症例登録（症例登録番号：303）</p> <p>次の各点についてさらなる精査が必要と判断したため、各専門医による精査を実施した。</p> <p>(1) 耳下腺腫瘍；PET-CT にて、両側耳下腺及び左深部リンパ節、左腋窩リンパ節に異常集積を認めた。精査のため 2008 年 6 月 3 日に耳鼻科を受診し、診察及び穿刺吸引細胞診にて Warthin 腫瘍の可能性が高いと診断された。確定診断のため 6 月 17 日に局所麻酔下にて耳下腺腫瘍のオープンバイオペシーを施行した結果、Warthin 腫瘍であるとの病理診断がなされた。同腫瘍は良性腫瘍であり、除外基準には抵触しない。</p> <p>(2) 胃潰瘍癒痕；2008 年 5 月 29 日に実施した上部消化管内視鏡検査において多発潰瘍癒痕を認めた。確定診断のため 2008 年 6 月 5 日に胃病変の生検を実施した結果、悪性組織を認めなかった。</p> <p>(3) 脳梗塞後遺症；脳梗塞後遺症の有無及び感覚障害について神経内科を受診した。その結果、脳梗塞後遺症及び変形性脊椎症も疑われるとの見解であった。脳梗塞の発症は 1998 年であり、除外基準には抵触しないと判断された。</p> <p>(4) 同意能力；若干の理解力低下が疑われたため精神科神経科を受診し、精査が実</p>	

施された。精神科神経科専門医からは、見当識障害・意識障害・記銘力障害・計算力障害等の認知症を疑わせる所見は認めないが、インフォームドコンセントにおける完全な同意及び了解についてはやや理解不十分となる可能性が示唆されるため、説明の仕方を判り易くする等の工夫及び適切な代諾者からの同意も同時に取得する必要性を指摘された。精神科神経科専門医の指示に従い、改めてキーパーソンである姪の同席の下に再度のインフォームドコンセントを実施し、承諾を得た。第2回同意についても専門医の指示に従い、同様の方法で取得する予定であり、問題はないと判断された。また、脳波検査が必要との指摘であったため、2008年6月27日に脳波検査を実施した結果、特記すべき異常は認めなかった。

2008年7月2日 先進医療適応評価委員会にて適応症例と判断される。

2008年7月5日 第2回目の同意取得

2008年7月8日 臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ3：0.87 x 10<sup>9</sup>ciu (1.0 x 10<sup>9</sup>ciu/60kg)）。投与後には安静時疼痛は消失。Fontaine分類II度、Rutherford分類I度3群まで改善が認められた。

2009年1月15日 臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。

観察期間6カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。

以後、九州大学病院 第二外科にて投与後12ヶ月の2009年7月16日まで外来フォロー。以降は、介護施設に入所のため、九州大学病院・臨床研究コーディネーターより、家族もしくは介護施設職員に対する聞き取りにて追跡調査を実施。特段指摘すべき有害事象の発生は認めていない。

当該重大事態に係わる経過を下記に記す。

1998年 脳梗塞発症。以後、左半身麻痺の後遺症を呈する。

以後、近隣の医療機関を定期受診。

2008年5月28日 九州大学病院にて遺伝子治療臨床研究の適応評価のため、頭部CTを施行。両側頭頂葉に陳旧性梗塞を認める。顕著な脳室周囲白質軟化症(PVL)の所見あり。

2008年8月5日 臨床研究薬投与後1ヶ月の検査として頭部CT施行。陳旧性梗塞または出血の所見(右頭頂葉の脳萎縮、低吸収域)。両側基底核、右視床、放射冠に陳旧性ラクナ梗塞の所見、両側側脳室周囲に慢性虚血性変化が認められた。

2009年1月13日 臨床研究薬投与後6ヶ月の検査として頭部CT施行。2008年8月5日の結果から大きな変化なし。

2011年12月25日(臨床研究薬投与後約3年5ヶ月)

午前8時頃より意識レベルが低下し、近隣の医療機関を受診。

頭部単純CTおよびMRI施行し、脳梗塞と診断され入院。頭部CTでは、頭蓋内に明らかな新規病変は認めず、陳旧性梗塞の所見(両側大脳深部白質、両側基底核、視床などに多発梗塞)。頭部MRIにて、左放射冠領域に急性期梗塞を確認。

ラジカット、オザグレル投与により加療。併用薬：ヘパリン、ガスターIV(胃潰瘍の既往あり)。

2011年12月26日 九州大学病院・担当臨床研究コーディネーター(CRC)が追跡調査のため介護施設職員に電話連絡したところ、近隣の医療機関に入院中であることを確認。同日、速やかに分担研究者・松本拓也医師より、入院先の主治医へ照会。被験者への処置と病状・経過を聴取し、遺伝子治療臨床研究実施計画書に定義される重大事態に相当することを確認した。

なお現在、遺伝子治療対象疾患に関して、増悪等の所見は認められていない。

その後の対応状況	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より15日以内に、先進医療適応評価委員会における症例のレビューが行われた（書面回議：2011年12月28日配布、2012年1月10日報告書発行）。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見（遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する報告書（症例登録番号303：脳梗塞）が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1)当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および(2)今後の対応策について詳細に検討された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与約3年5ヶ月後に発生した脳梗塞（当該有害事象）については、</p> <p>(1) 本症例において多発性脳梗塞が臨床研究薬投与前より存在していたことから、以前より脳動脈を含み全身に強い動脈硬化が存在していたことが示唆され、当院での観察期間中に明らかな新規病変の発生は認められていないこと、</p> <p>(2) 本症例の経過は、臨床研究薬投与前より存在する動脈硬化の自然経過による発症と矛盾しないと考えられること、</p> <p>(3) 本臨床研究薬投与により、動脈硬化巣に対し進展促進する血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の有意な増加は確認されておらず、また臨床研究薬の遺伝子発現は長くとも2週間で消失すること、</p> <p>(4) 本臨床研究薬を投与された他症例では同様な疾患の発症は見られていないこと、から、当該疾患・有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しく、従って動脈硬化の自然経過による発症であろうとする研究者の見解は妥当であると判断された。</p> <p>しかしながら、臨床研究薬が動脈硬化プラークに影響を与えることについての理論的な可能性は必ずしも否定し得ないことから、本症例のみならず本臨床研究薬の投与を受けた全症例について、動脈硬化の進展の観点から、動脈硬化病変のハイリスクとなる基礎疾患（高脂血症、糖尿病、高血圧、不整脈など）は、今後も厳重に管理、コントロールされている必要があり、十分注意して観察を継続して頂くよう、要請が出された。</p> <p>先進医療適応評価委員会における以上の検討内容、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、2012年1月26日付で遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会を開催し、本重大事態の医学的・倫理的審査を審査した。</p> <p>その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、妥当であると結論した。加えて、当該臨床研究薬との因果関係を確認するため、可能であれば動脈硬化進展作用が報告されているVEGF量の測定を検討する旨提言した。</p> <p>以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。</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。