

第74回 科学技術部会	資料 6
平成24年10月18日	

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の対象範囲について

（ 国立成育医療研究センター
「慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」 ）

○国立成育医療研究センター
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. P1

（参考）遺伝子治療臨床研究作業委員会の意見
（第71回 厚生科学審議会科学技術部会 資料）. P14

国成育発第 232 号

平成24年 8月28日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

独立行政法人国立成育医療研究センター

総長 五十嵐 隆



下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、平成24年6月14日厚生労働省発科0614第3号により厚生労働大臣から実施して差し支えない旨通知されたところであるが、別添の実施計画書に対してヒト幹細胞臨床研究に該当するか、照会をします。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	研究責任者の所属・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	独立行政法人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

本臨床研究がヒト幹細胞臨床研究に該当するかの疑義照会申請

研究課題名	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
疑義照会申請年月日	平成 24 年 8 月 28 日
実施施設及び 研究責任者	独立行政法人国立成育医療研究センター 小野寺 雅史
対象疾患	造血幹細胞移植の実施が困難な慢性肉芽腫症 (gp91phox 欠損症)
ヒト幹細胞の種類	自家末梢血由来 CD34 陽性細胞
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣の意見発出から 5 年間 目標症例数 5 症例
治療研究の概要	G-CSF 皮下注射より 5 日目に患者末梢血単核球をアフエレーシスにて採取し、CliniMacs (Miltenyi BioTec) にて CD34 陽性細胞を分取する。次に、これら細胞をサイトカイン (SCF、TPO、Flk3-L、IL3) の存在下で 5 日間培養し、レトロウイルスベクター MFGSgp91 を用いて慢性肉芽腫症の責任遺伝子である CYBB 遺伝子を導入する。培養最終日に無菌性 (マイコプラズマ等と含む) やエンドトキシンが存在しないことを確認し、末梢静脈より点滴にてこれら細胞を患者に投与する。その後、長期的に感染症の有無を確認し、本臨床研究の安全性・有効性を評価する。
その他 (国内外での状況)	本臨床研究は米国国立衛生研究所 (NIH) との共同研究であり、共同研究者である Malech 博士はすでに同一の方法で 3 名の慢性肉芽腫症患者に対し本臨床研究を行っている。また、これら造血幹細胞遺伝子治療は欧米を中心に広く遺伝性疾患に対し行われ、その患者数は優に 100 名を超える。なお、対象疾患は異なるが、これまでに我が国においても造血幹細胞遺伝子治療は、癌研究附属病院で乳がん患者 3 名 (2000 年) に対し、北海道大学医学部附属病院で ADA 欠損症患者 2 名 (2004 年) に対して行われている。
新規性	本研究に用いる幹細胞やその採取法ならびに対象疾患に新規性はない。また、本遺伝子治療は造血幹細胞へのベクター導入過程を除けば、自家造血幹細胞移植と同一プロトコルで行われる。なお、今回の遺伝子治療臨床研究は、すでに「遺伝子治療臨床研究指針」に基づき厚生科学審議会科学技術部会にて審査を受け、平成 24 年 6 月 14 日厚生労働省発科 0614 第 3 号により厚生労働大臣の承認を受けている。

2012年10月18日

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の対象範囲について

ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会
委員長 永井良三

検討事項

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2号）による国立成育医療研究センターの遺伝子治療の臨床研究（以下「遺伝子治療臨床研究」という。）「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」について、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）によるヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）として改めて審査する必要があるか。

事案

「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」

大臣回答：平成24年6月14日

概要：G-CSFを投与した患者から血漿分離装置で単核球を分離・採取し、これら細胞からCliniMACSを用いて患者CD34陽性細胞（ヒト造血幹細胞を豊富に含むと考えられる）を分離する。得られたCD34陽性細胞を培養し、培養バッグ内でレトロウイルスベクターを用いCYBB遺伝子を導入し、遺伝子導入細胞を末梢静脈よりあらかじめ骨髄抑制をかけている患者に戻す。

問題の所在

遺伝子治療臨床研究であると同時にヒト幹細胞臨床研究とも考えられる。そのため、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会（以下「審査委員会」という。）でも審査する必要があるか。

結論

今回の件は、審査委員会での審査は必要ない。

理由

遺伝子治療の作業委員会でヒト幹細胞の安全性についても評価を行っているため。

- ※1 ただし、今後遺伝子治療臨床研究であっても、ヒト幹細胞臨床研究に該当する可能性のある臨床研究が申請された場合は、審査委員会での審査が必要であるか個別に判断されるべきである。
- ※2 CD34陽性細胞移植のみ（遺伝子を導入しない、培養しない、骨髄再生を目的とする）の安全性については十分に知見が集積されていると考えられ、審査委員会での審査は必要ないものとする。

(参考)

ヒト幹指針の対象

- ・病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするもの
- ・対象となるヒト幹細胞等

ヒト幹細胞臨床研究において被験者に移植又は投与されるヒト幹細胞等は、次に掲げる細胞等とする。

- (1) ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団
- (2) (1) を調製して得られた細胞及び血球
- (3) ヒト分化細胞を調製して得られた細胞及び血球（最小限の操作のみによる調製により得られたものは除く。）

・安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為ならびに薬事法における治験は指針の対象としない

minimally manipulated

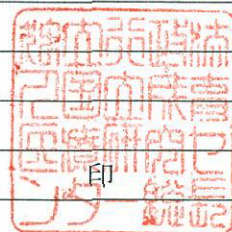
FDA においては、細胞操作が最低限度である場合、とくに規制の対象としない。それを上回る有意な操作が行われる場合は承認を必要とする。CD34 陽性細胞を分離して移植をおこなうことは **minimally manipulated** と考えられている。ヒト幹指針では、最小限の操作は、「組織の分離、細切、ヒト幹細胞又は分化細胞の分離・単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍又は解凍等の当該細胞の本来の性質を改変しない操作をいう。」とある。

CD34 陽性細胞を用いたヒト幹臨床研究の整理

CD34 陽性細胞移植をヒト幹臨床研究「慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血 CD34 陽性細胞移植による下肢血管再生治療」（先端医療振興財団先端医療センター病院、大臣意見 2011 年 10 月 3 日発出）などでみているが、これは骨髄再生を目的とせず採取した細胞を筋肉内注射するものである。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		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		
研究機関				
	名称	独立行政法人国立成育医療研究センター		
	所在地	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1		
	電話番号	03-3416-0181		
	FAX 番号	03-3416-2222		
研究機関の長				
	役職	総長		
	氏名	五十嵐 隆		
研究責任者				
	所属	独立行政法人国立成育医療研究センター 研究所成育遺伝研究部		
	役職	部長		
	氏名	小野寺 雅史		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-5494-7295 /Fax : 03-5494-7295	
		E-mail	onodera-m@ncchd.go.jp	
	最終学歴	北海道大学医学部		
専攻科目	小児科			
その他の研究者		別紙 1 参照		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称			
	所在地	〒		
	電話番号			
	FAX 番号			
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		<p>本臨床研究の目的は、造血幹細胞移植の実施が困難な重症の慢性肉芽腫症のうち、特に慢性肉芽腫症としては最も頻度の高い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）に対して有効な治療法を確立することにある。具体的には、レトロウイルスベクターを用いて gp91phox をコードするヒトチトクロームb245 ベータポリペプチ</p>		



		ド (CYBB) 遺伝子 (NM_000397) を患者末梢血CD34陽性細胞に導入し、これら細胞を再び患者に投与する「造血幹細胞遺伝子治療」を行い、その安全性(遺伝子導入操作及び遺伝子導入細胞の安全性)と有効性(臨床検査的有効性と症状改善等の臨床的有効性)を評価する臨床研究であり、第I/II 相試験として行う。
臨床研究の対象疾患		
	名称	慢性肉芽腫症 (gp91phox 欠損症)
	選定理由	慢性肉芽腫症は、乳幼児期より重篤な細菌性・真菌性感染症を反復罹患し、諸臓器に肉芽腫を形成する原発性免疫不全症である。原因として、食細胞が病原体を殺菌する際に利用する活性酸素 (O ₂ -、H ₂ O ₂ 、ClO ⁻ など) の産生に関わるNADPH オキシダーゼ酵素複合体に異常があり、その構成分子であるgp91phox をコードするCYBB 遺伝子に変異があるX 連鎖慢性肉芽腫症 (X-CGD) が全体の8 割を占める。症状として乳児期より繰り返す難治性感染症があげられ、複数の抗生剤・抗菌剤を用いても改善しない時には致死的な経過をとる。また、他の症状として、肺や消化管、肝臓に肉芽腫を形成し、臓器障害に陥ることがある。現時点での慢性肉芽腫症の根治療法は造血幹細胞移植のみであり、これまでに我が国においては34 名の患者に38 回行われている。ただ、その治療成績(無イベント生存率)は、HLA の一致度に依存し、完全に一致した場合は20 例中19 例で移植が成功するが、HLA が一遺伝子異なる場合(5/6)には治療成績が60%まで低下する。このように重度の感染症を有しながら、適当なHLA一致ドナーがない患者に対して有効な治療法が存在しない。これに対し、欧米では患者造血幹細胞にウイルスベクターを用いて治療遺伝子であるCYBBを導入し、再び、患者に投与する造血幹細胞遺伝子治療が広く行われ、重度の感染症の治癒など一定の治療成績を上げている。
	被験者等の選定基準	<p>選定基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子検査にてgp91phox に異常のあるX 連鎖慢性肉芽腫症と診断された男性 ・3 歳以上、体重10kg 以上の症例 ・体重1kg あたり5x10⁶ 個のCD34 陽性細胞が採取可能な症例 ・2 ヶ月以上、一般的な治療を継続しても、臨床症状かつ検査結果が改善しない、あるいは悪化する症例で、今後もその治療効果が確認できないと思われる症例 ・造血幹細胞移植に際し、DNA typing で5/6 以上のHLA 一致で、有核細胞数として体重あたり2 x 10⁷ 個 (CD34 陽性細胞として1.5

		<p>x 10⁵ 個) 以上の移植ドナーが見つからない症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期間中及び治療終了後 5年間の避妊に同意した症例 ・患者もしくはその代諾者から文書による同意が得られている症例 ・治療に耐えうる心肺肝腎機能を有する症例 <p>performance status (PS) 0-2、左室駆出率 ≥ 50%、安静時の動脈酸素飽和度 (SpO₂) ≥ 95%、AST, ALT ≤ 100IU/L 体表面積 (1.73m²) 補正クレアチニン・クリアランス (Ccr) ≥ 70ml/min、随時または食後 2時間後の血糖値 ≤ 200mg/dl、HbA1c ≤ 9%</p> <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HIV 陽性例 ・ 悪性腫瘍併発例 ・ 同意に影響を及ぼす精神障害を有する症例 ・ 原病と関連しない重篤な合併症がある症例 (心疾患、肺疾患など) ・ 既往例にて重篤なアレルギー反応を起こす可能性のある症例 ・ これまでにマウス血清を含む薬剤を受けた既往のある症例 ・ 長期 (3 ヶ月程度) の生命予後が見込まれない症例
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	自家末梢血 CD34 陽性細胞
	由来	自己 生体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	採取: G-CSF 皮下注射より 5 日目に患者末梢血より単核球を採取し、CliniMacs (Miltenyi BioTec) にて CD34 陽性細胞を分取する。 調製: これら細胞をサイトカン (SCF、TPO、Flt3-L、IL3) の存在下で 5 日間培養し、レトロウイルスベクター MFGSgp91 を用いて慢性肉芽腫症の責任遺伝子である CYBB 遺伝子を導入する。 投与方法: 培養最終日に無菌性 (マイコプラズマ等を含む) やエンドトキシンが存在しないことを確認し、末梢静脈より点滴にてこれら細胞を患者に投与する。
	調製 (加工) 工程	有
	非自己由来材料使用	無
	複数機関での実施	無
	他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	使用する医薬品 (G-SCF 製剤など) は、薬事承認に基づく用法・用量であり、使用する血液成分分離装置も薬事承認済みであり、従来と同じ用途 (末梢血単核球採取) で使用される。また、使用する CD34 陽性細胞分離装置は薬事未承認であるが、滅菌された閉鎖回路を用いた清潔操作であり、コンタミネーションの可能性は極めて低い。	

	<p>培養に使用するサイトカインは GMP 準拠で製造されたものであり、使用するウイルス上清も GMP 準拠で製造され、その安全性（無菌性等）は製造元（米国 Magenta 社）で担保されている。さらに、ウイルス上清を含む細胞培地は無血清で調製され、医薬品としてのヒト由来アルブミンを使用している。なお、全ての培養工程は完全に閉鎖系バッグ方式にて行われる。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 近年、適当なドナーのいる慢性肉芽腫症の症例では造血幹細胞移植が行われ、根治療法とよべる程の治療成績を上げている。ただ、ドナーの問題や合併症の点から全ての症例が移植医療の対象とはならないこと。 2. 造血幹細胞遺伝子治療が原発性免疫不全症を中心に広く行われ、その手技等に関しては安全性が確認され、さらに難治性感染症の治癒等一定の治療効果も確認されていること。 3. 本研究で使用を予定しているレトロウイルスベクター MFGSgp91 は、すでに同研究者の米国国立衛生研究所 Malech 博士が複数の患者に対して使用しており、その安全性は確認されていること。 4. 先行研究（平成18年度厚生労働科学研究費補助金・子ども家庭総合研究事業）にて、現在、「安全性を鑑みたとき慢性肉芽腫症に対する治療の第一選択は移植医療であるが、ドナー不在など何らかの理由により移植医療が行えない重症患者に対しては、治療の候補として遺伝子治療を考慮することをも十分に妥当である」と結論を得たこと。 5. 実施施設である国立成育医療研究センターが、成育医療に特化した高度専門医療センターであり、その使命が小児難治性疾患の機序解明とその論理を応用した診断・治療法の開発ならびに臨床研究の実践であること。
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>重度の感染症等を有し、適当な HLA 一致ドナーのいない gp91phox 欠損 CGD 患者に対し、自家末梢血由来 CD34 陽性細胞にレトロウイルスベクター MFGSgp91 を用いて、治療遺伝子である CYBB 遺伝子を導入し、再び、患者末梢血より投与する造血幹細胞遺伝子治療の有効性・安全性を評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者数と実施期間 実施承認が得られた時点から5年間、目標症例数 5 症例 2. 本遺伝子治療臨床研究に関連する委員会 1) 遺伝子治療臨床研究審査委員会（審査委員会） 本委員会は、「(独)国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研

	<p>究審査委員会規程」(平成22年4月)に基づき国立成育医療研究センター内に設置され、センター内で行われる遺伝子治療臨床研究が、生命倫理及び医の倫理に基づき、また、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づき適正に行われるかを審査する。</p> <p>2) 遺伝子治療臨床研究適応・評価判定委員会(適応・評価判定委員会)</p> <p>本委員会は、遺伝子治療臨床研究の実施が承認された時点で、国立成育医療研究センター内に設置され、遺伝子治療臨床研究実施に際し申請される症例が、実施可能かの適応判定を行う。また、実施された症例の評価判定も行う。</p>
--	---

被験者等に関するインフォームド・コンセント

	<p>手続き</p>	<p>遺伝子治療が適当と考えられる被験者は、国立成育医療研究センター一病院免疫科を受診し、そこで問診や必要な検査を受け、選定基準ならびに除外基準に照らし合わせ実施可能であるかが検討される。実施が適当と判断された被験者は、研究代表者より実施施設長(総長)に必要書類を添えて審査を申請し、実施施設長(総長)は適応・評価判定委員会に当該患者が遺伝子治療臨床研究に適しているかの判断を諮問する。適応・判定委員会は実施可能であることを判定し、実施可能と判定された被験者は、再度、本遺伝子治療臨床研究について詳細な説明を受け、自由意思に基づき文書による同意書に署名する。</p>
	<p>説明事項</p>	<p>同意説明文書には以下の項目に係る内容が含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. X-CGDの病態説明 2. X-CGDに対する現行の治療法の説明及びその治療効果 3. 本遺伝子治療臨床研究の目的及びその方法 4. 本遺伝子治療臨床研究が実施される場所 5. 予想される効果及び危険性 6. 本臨床研究への参加は自由意思によるもので、参加しない場合であってもなんら不利益を被らないこと 7. 本臨床研究への参加を同意した場合であっても、随時これを撤回できること 8. 被験者の人権が保護されること 9. その他、本遺伝子治療臨床研究の体制など <p>なお、本臨床研究において起こりうる危険性を十分に理解した上での同意取得を目指すため、特に、以下の3点を厳守する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 有害事象など本臨床研究における危険性の説明

		<p>説明医師が、同意説明書ならびに遺伝子治療用のパンフレットを使用して、詳細に説明する。</p> <p>2. 臨床研究コーディネータなど第三者の介在 担当医師以外の第三者（臨床コーディネータ）を配置し、被験者が本臨床研究に関する疑問点などを気兼ねなく質問できるような状況を用意する。</p> <p>3. 同意を取得するまでの時間 同意は、説明医師が説明した際に取り得るのではなく、被験者が熟考の上、自由意思で決定できるよう説明後1週間程度の期間をあけてから取得する。</p>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>		
	<p>研究が必要不可欠である理由</p> <p>代諾者の選定理由</p>	<p>慢性肉芽腫症の多くは小児期より重度の感染症を発症する。このため、本研究においてはインフォームド・コンセントを与えることが困難な小児も対象になることが十分に予想される。</p> <p>被験者が未成年者あるいは文書による同意を得ることが困難な被験者の場合は、その家族、配偶者、保護者、親権者などの代諾者に対して同様の説明を行ったうえで、本臨床研究に参加する旨の同意を文書にて得る。ただし、年齢別の説明書を用いて、本臨床研究の概要を理解してもらう（アセントの取得）。</p>
<p>被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法</p>	<p>有害事象とは、本臨床研究との因果関係の有無に関わらず、治療中止及びその後の観察期間中に被験者に生ずるあらゆる好ましくない医療上の症状、徴候、疾患を指す。</p> <p>被験者に有害事象が発生した場合、総括責任者は速やかに実施施設長に報告し、実施施設長は適応・評価判定委員会に報告する。適応・評価判定委員会は、報告を受けた有害事象の詳細な内容（症状、発症日、程度、処置の有無、経過）を十分に審議し、有害事象と本臨床研究との関連性、総括責任者より提案された有害事象に対する医療処置ならびに研究継続の可否を含めた意見書を実施施設長に速やかに提出する。なお、被験者の状態により、適応・評価判定委員会の開催が待てない場合は、総括責任者の判断のもと有害事象に対する処置を開始することとする。ただし、全ての医療処置は、総括責任者あるいはその代理人となる医師が、被験者に対してその旨を十分に説明し、同意を得た後に開始するものとする。同時に原因の究明に努める。</p> <p>実施施設長は、適応・評価判定委員会の意見書を基に審査委員会の開催を審査委員長に要求する。審査委員会では適応・評価判定委員会の意見書を基に本遺伝子治療臨床研究の安全性・有効性を評価し、継続の可否を含めて最終的な意見を実施施設長に報告する。実</p>	

		<p>施設長は、これら意見書を速やかに厚生労働省などの関係各省に文書をもって報告する。なお、重篤な有害事象の場合には、たとえ本臨床研究が終了後であっても、発生時から48 時間以内に厚生労働大臣に報告する。また、本臨床研究に関連する国内外の事象に関しても、速やかに厚生労働大臣に報告する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		<p>本臨床研究に参加した被験者に関しては、定期的に診察を行い、プロトコルの安全性・有効性に係る情報を収集する。なお、染色体挿入タイプのウイルスベクターを用いた場合は15年にわたる長期フォローが義務づけられており、本臨床研究においてもそれに従いフォローする。</p>
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	有
	補償が有る場合、その内容	<p>本臨床研究に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、適切な治療やその他必要な措置を受けることができるよう実施医療機関、研究責任者が対応する。提供される治療法については実施医療機関の研究費等で支払う。ただし、本項で示した健康被害であっても、本臨床研究との関連性が否定された場合や被験者の故意もしくは重過失により生じた有害事象には補償は適応されない。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>被験者ごとに被験者識別コードを付し、個人の特性を不可能とする。</p>
	その他	<p>本臨床研究における個人情報は、国立成育医療研究センターが定める保有個人情報保護規程に基づき保護される。</p>
その他必要な事項 (細則を確認してください)		<p>① 当該研究に係る研究資金の調達方法 実施医療機関、研究責任者が獲得した研究費で行う。なお、本臨床研究以外の時期に関する医療費は健康保険等を適応する。</p> <p>② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>特になし</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- 研究者の略歴及び研究業績
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- その他（資料内容： _____）
- その他（資料内容： _____）
- その他（資料内容： _____）

別紙 1

総括責任者： 小野寺 雅史

国立成育医療研究センター研究所・成育遺伝研究部・部長

副総括責任者の氏名： 奥山 虎之

国立成育医療研究センター病院・臨床検査部・部長

分担研究者

藤本 純一郎	国立成育医療研究センター・臨床研究センター・センター長
河合 利尚	国立成育医療研究センター・研究所・成育遺伝研究部・室長
森 鉄也	国立成育医療研究センター・病院・腫瘍科・医長
清河 信敬	国立成育医療研究センター・研究所・小児血液腫瘍研究部・部長
梨井 康	国立成育医療研究センター・研究所・RI 管理室・室長
瀧本 哲也	国立成育医療研究センター・臨床研究センター・臨床研究推進室・室長
掛江 直子	国立成育医療研究センター・研究所・成育保健政策科学研究室・室長
土田 尚	国立成育医療研究センター・病院・総合診療部・医師
加藤 俊一	東海大医学部・基盤診療学系・再生医療科学・教授
有賀 正	東海大医学部・基盤診療学系・再生医療科学・教授
布井 博幸	宮崎大学医学部・生殖発達医学講座・小児科分野・教授
水上 智之	宮崎大学医学部・生殖発達医学講座・小児科分野・助教
久米 晃啓	自治医科大学・分子病態治療研究センター・遺伝子治療研究部・准教授
大津 真	東京大学医科学研究所・幹細胞治療センター・准教授
岡田 真由美	都立東大和療育センター・医師

遺伝子治療臨床研究実施計画について

【 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

遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について

- 作業委員会の意見 P. 1
- 遺伝子治療臨床研究作業委員会（国立成育医療研究センター：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）名簿 P. 9
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書 及び概要書 P. 11
- 実施計画書 P. 25
- 説明同意文書（改訂版） P. 87

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づき申請のあった第一種使用規程に係る意見について

- 作業委員会の意見 P. 187
- 遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会名簿 P. 189
- 第一種使用規程承認申請書（改訂版） P. 191
- 生物多様性影響評価書（改訂版） P. 193

平成 24 年 3 月 28 日

独立行政法人国立成育医療研究センターから申請のあった
遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について

遺伝子治療臨床研究作業委員会
委員長 島田 隆

独立行政法人国立成育医療研究センターから申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 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
申請者：独立行政法人国立成育医療研究センター 総長 加藤 達夫
申請日：平成 23 年 9 月 29 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名： 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

(2) 申請年月日： 平成23年9月29日

(3) 実施施設： 独立行政法人国立成育医療研究センター
代表者： 総長 加藤 達夫

(4) 総括責任者： 独立行政法人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

(5) 対象疾患： 慢性肉芽腫症
導入遺伝子： ヒトチトクローム b245 ベータポリペプチド (CYBB) 遺伝子
ベクターの種類： 非増殖性レトロウイルスベクター
用法・用量： 患者体重 1kg あたり 10 μ g の G-CSF を 5 日間皮下投与し、翌日に血液分離装置にて末梢血単核球を分離・採取する。回収後、これら細胞から患者 CD34 陽性細胞を分離する。得られた CD34 陽性細胞を 48 時間培養し、培養バッグ内で CYBB 遺伝子を導入する (24 時間ごとに 3 回)。遺伝子導入細胞を 1% ヒト血清アルブミンを含む生理食塩水に浮遊し、末梢静脈より患者に投与する。最低投与数は体重 1kg あたり 5 \times 10⁶ 個とする (上限はなし)。

研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から 5 年間

目標症例数： 5 例

(6) 研究の概略：

本研究は、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 CGD としては最も症例数が多い NADPH オキシダーゼ酵素複合体の構成タンパク質 gp91^{phox} に変異のある X 連鎖慢性肉芽腫症 (X-CGD) に対して有効な治療法を確立することを目的とした臨床研究である。レトロウイルスベクターを用いて gp91^{phox} をコードする CYBB 遺伝子を患者由来造血幹細胞に導入し、これらの細胞を再び患者に投与する造血幹細胞遺伝子治療を行い、その安全性と有効性を評価する。

(7) その他 (外国での状況等)：

CGD に対する遺伝子治療臨床研究は、1995 年に米国で初めて報告され、その後イギリスやドイツなどでも実施されている。米国では、2006 年末から本臨床研究と同一のベクターを用いた、ほぼ同一のプロトコルの臨床研究が開始されており、3 名に施行されている。

2. 遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 事前の意見・照会事項及びその回答

作業委員会会合の開催に先立ち、各委員より申請者に対して、平成 23 年 11 月 28 日に遺伝子治療臨床研究実施計画申請書等に係る意見・照会事項を送付し、同 12 月 22 日に申請者よりそれに対する回答を得た。主な意見・照会事項及び回答の概要は以下の通りである。

(作業委員会委員からの主な意見・照会事項及びそれに対する回答)

ア. 本研究で使用予定のレトロウイルスベクターは、ゲノム中への遺伝子挿入に関しては、転写因子周辺への導入の可能性が高く、造血器腫瘍の発症を誘導しかねない。

米国等でその可能性がより低いレンチウイルスベクターを使用する臨床研究が進められているが、本研究でレンチウイルスベクターを用いない理由を説明すること。

【回答】 レンチウイルスベクターが安全であるという証拠は未だない。今後、米国の研究者とともにレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の導入を検討し、レンチウイルスベクターの安全性等について検討していきたい。

イ. 除外基準として、その時点での感染症の重症度を考慮する必要がないか。

【回答】 本研究の対象症例は、感染症が重度であることが条件で、また、感染症があっても 3 カ月以上生存可能な症例が対象となる。これにより、重症度は考慮されている。

ウ. 遺伝子導入効率が規格値以下だった場合、どうするのか。

【回答】 規格値以下であっても、既に前処置を行っているため、患者への投与は行う。必要に応じて(前処置により骨髓機能が戻らない場合)、保存してある患者造血幹細胞を投与する。

エ. 前処置としてのブスルファンの投与量等を決めた根拠を説明すること。

【回答】 造血幹細胞移植の至適投与量は、体重 1kg あたり 16mg だが、造血幹細胞遺伝子治療の至適投与量は定まっていない。本研究では、米国 NIH のプロトコル(本研究と同一プロトコル)を踏襲して、体重 1kg あたり 10mg としている。

オ. 投与細胞数の最低投与量は体重 1kg あたり 5×10^6 で、上限は定められていないが、非臨床試験の投与量 (20×10^6) で安全性は十分検討されているか。

【回答】 原発性免疫不全症に対しては比較的大量の細胞移植が行われており(症例によっては 60×10^6 以上)、通常の造血幹細胞移植では、臍帯血あるいは骨髓細胞を $1 \sim 3 \times 10^8$ 投与されているなど、通常の医療行為で行われている範囲である。

カ、実施計画書及び患者への説明文書に、利益相反に関する記述を追記すること。

【回答】両文書へ追記した。

2) 作業委員会における審議

① 開催日時：平成24年1月13日(金) 14:30~15:50

② 議事概要：

平成23年9月29日付けで独立行政法人国立成育医療研究センターより申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画(対象疾患：慢性肉芽腫症)についての審議を行った。

まず、研究実施計画について総括責任者から説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の科学的妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、同意説明文書における関連する臨床試験の治療効果についての記載や、同センター内に設置される適応判定委員会等に外部委員を入れる必要性について指摘事項を出すこととされ、申請者と事務局との間で整備の上、委員長の確認を得た後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

なお、指摘事項は平成24年1月30日に発出され、同2月6日に申請者より回答が提出された。これらを踏まえた実施計画書等の整備については、同2月15日に委員長により了承された。指摘事項の内容及び回答の概要は以下の通りである。

(本作業委員会の指摘事項及びそれに対する回答)

ア. 患者に対して、本遺伝子治療で期待される効果をより正確に伝えることを念頭に、他の原発性免疫不全症(X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)やアダノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症など)を対象とした造血幹細胞遺伝子治療の臨床研究の治療効果に関して、同意説明文書への追記を再検討すること。

【回答】本遺伝子治療で期待される効果について、他の原発性免疫不全症と比較しつつ、同意説明文書に記載した。

イ. 施設内に設置される「遺伝子治療臨床研究適応判定委員会」、「遺伝子治療臨床研究評価判定委員会」に外部委員を入れることを検討すること。

【回答】「遺伝子治療臨床研究適応・評価判定委員会」を設置することとし、外部委員を入れることとした。

3) その他(レトロウイルスベクターの安全性についての見解)

レトロウイルスベクターによる白血病の可能性は、造血幹細胞遺伝子治療で危惧されている重要な安全性の問題である。そこで本研究課題におけるレトロウイルスベクターの使用について、特に作業委員会の現時点での見解をまとめることとした。見解は、以下の通りである。

① レトロウイルスベクターを使った造血幹細胞遺伝子治療の問題点

レトロウイルスベクターは 1990 年に米国で世界最初の遺伝子治療として行われた ADA 欠損症の治療以来、これまでに 300 以上の臨床プロトコルで使われている。特に、先天性免疫不全症に対して行われた造血幹細胞を標的とした治療プロトコルでは遺伝子治療の有効性が確認されている。しかし、先天性免疫不全症で遺伝子治療を受けた患者 82 人中、9 人が白血病などの造血系異常を発症したことが報告されている。これらの症例についての検証結果から、以下の点が明らかになっている。

- レトロウイルスベクターが染色体に組み込まれたことによる近傍の癌原遺伝子の活性化が主な原因である。
- ベクター挿入による白血病化は造血幹細胞でのみ起きており、他の分化した細胞では起きていない。
- 白血病の発症は、対象疾患が T リンパ球の機能異常による免疫不全症 (X-SCID や Wiscott-Aldrich) か、発現効率の高い SFFV 由来レトロウイルスベクターを使った時に限られている。

しかし、レトロウイルスベクターによるがん化の機構については未だ不明な点も多く、染色体に組み込まれるベクターの特性として、がん化の可能性を完全に無くすことは難しいと考えられている。また、ベクターや *ex vivo* で遺伝子導入された細胞を用いた造腫瘍性試験等ががん化のリスクをあらかじめ予測することも困難とされている。レトロウイルスベクターを使った臨床研究では、細胞のクローン性増殖の検出が重要であり、クローン性の増殖の確認にはゲノム解析が必須となっている。さらに X-SCID 等の遺伝子治療では、治療後 3~5 年という長い期間後に白血病が発症したことから、長期に渡るフォローアップが重要である。

② 欧米での造血幹細胞遺伝子治療の状況

遺伝子治療により白血病を発症した 9 人の患者については、1 人を除き白血病の治療が有効で、結果としては免疫不全も白血病も治療されている。これらの結果から、欧米では骨髄移植が実施できない重篤な先天性免疫不全症に対しては、白血病のリスクがあっても造血幹細胞遺伝子治療を積極的に行うべきであると考えられている。イタリアでは大手製薬企業 (GSK 社) により、レトロウイルスベクターを使った ADA 欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療の治験が開始されている。

一方で、より安全なベクターの開発研究も進められている。挿入部位近傍の遺伝子発現に影響を与えないような SIN 型レトロウイルスベクターや、染色体の挿入部位が異なる HIV 由来のレンチウイルスベクターを使った免疫不全症の遺伝子治療が開始されている。しかし、これらの新型ベクターの有効性と安全性の評価には数年かかると考えられる。

③ CGD の遺伝子治療

造血幹細胞遺伝子治療の方法が確立した 2000 年以降、13 例の CGD の遺伝子治療が行われている。ドイツ及びスイスで行われた SFFV ベクターを用いた 4 人に対

する治療では、感染症の改善だけでなく長期に渡る遺伝子導入細胞及び機能を回復した白血球の出現が確認されている。しかし、3人で骨髄異形成症候群（MDS）の発症が報告されている（治療効果あり、予防効果あり、副作用あり）。一方、米国で行われた通常のレトロウイルスベクターを使った3人に対する治療では、遺伝子治療実施後短期での感染症は軽快がみられているが、長期での遺伝子の安定的な発現が確認できていない。しかし、MDSや白血病の発症は起きていない（治療効果あり、予防効果不明、副作用なし）。両者の違いはベクターの違いによるもので、強力なプロモーターをもつ SFFV ベクターでは長期に渡る有効性が期待できる反面、細胞の異常増殖の可能性も増加すると考えられている。これらはいずれも少数例での知見であり、有効性と安全性の評価にはさらに多くの症例の蓄積が必要である。韓国では独自に開発したレトロウイルスベクターを使った CGD の遺伝子治療が行われている。現在、欧米では HIV 由来レンチウイルスベクターを使った CGD の治療が計画されている。これらの動向についても注視する必要がある。

3. 遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

独立行政法人国立成育医療研究センターから申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：慢性肉芽腫症）に関して、遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のとおり論点整理を進めた。その結果は、以下の通りである。

- 骨髄移植が実施できない重篤な CGD に対しては、造血幹細胞遺伝子治療は重要な選択肢である。今回、計画されている遺伝子治療臨床研究は、既に米国で行われ一定の治療効果と安全性が確認されたプロトコルであり、我が国において進めることに問題はない。患者及び家族の十分な理解を得たうえで本遺伝子治療臨床研究を実施することは Risk/Benefit の観点からも CGD 患者にとって有益であると考えられる。
- ベクターは、米国の臨床研究で造血系異常が起きていない MFSGsp91 を、米国 NIH との共同研究として使うことになっている。一部は米国 BioReliance 社から供与されるが、さらに国内のタカラバイオ株式会社と共同で高力価のベクター上清の製造を試みている。両社ともに GMP レベルのレトロウイルスベクター生産の実績があり、増殖性ウイルス（RCR）混入否定試験も含め、品質管理の面では問題がないと考えられる。
- 理論的には安全性が高いと考えられている新型ベクターの開発については、是非国内でも基礎研究を進めるべきであるが、現時点では安全性や優位性が確立したものではなく、これらの評価には数年を要すると考えられる。基礎研究と平行して、現時点で使用可能な最も安全なベクターを使った臨床研究を開始することは、科学的及び倫理的に妥当であると考えられる。
- 日本の遺伝子治療臨床研究は欧米に比較して大きく遅れている。特に、造血幹細胞遺伝子治療は 2002 年の ADA 欠損症の治療以来行われていない。将来的に、新

型ベクターを使った国際共同臨床研究に参加するためにも、我が国でも造血幹細胞遺伝子治療臨床研究の実績を積み重ねておくことは重要である。

- 研究チームは2002年のADA欠損症の造血幹細胞遺伝子治療臨床研究にも参加したレトロウイルスベクターの研究者や免疫不全症の専門家で構成されており、レトロウイルスベクターによる有害事象に対しても適切に対応できる体制が整備されていると考えられる。

以上の結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

厚生科学審議会科学技術部会
 遺伝子治療臨床研究作業委員会 委員名簿

【 国立成育医療研究センター 】

「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」

氏名	所属
あらと てるよ 荒戸 照世	(独) 医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部 研修課長
おざわ けいや 小澤 敬也	自治医科大学 医学部教授
さいとう いずむ 斎藤 泉	東京大学医科学研究所 遺伝子解析施設教授
しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 医学部教授
だに けんざぶろう 谷 憲三朗	九州大学生体防御医学研究所 所長
なす やすとち 那須 保友	岡山大学病院 新医療研究開発センター教授
みずぐち ひろゆき 水口 裕之	大阪大学大学院 薬学研究科分子生物学分野教授
やまぐち てるひで 山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部研究員

○

疾患専門

ののやま しげあき 野々山 憲章	防衛医科大学校 小児科学講座教授
---------------------	------------------

○ : 委員長 (五十音順 敬称略)