

平成31年1月16日

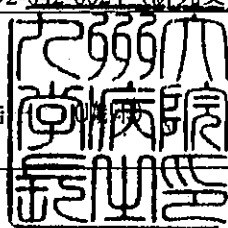
別紙様式第5

遺伝子治療等臨床研究終了報告書

平成30年9月19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: 092-642-6024 (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 赤司 浩



下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の総括報告書を提出します。

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	九州大学大学院医学研究院・眼科学・教授 園田 康平

申請年・月・日	平成30年9月19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	九州大学大学院医学研究院・眼科学・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	
	連絡先	092-642-5082（研究支援課倫理審査係）	
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・革新的バイオ医薬創成学・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・眼科学・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	網膜機能評価と外部評価
	朱 亜峰	株式会社 ID ファーマ・取締役社長	ベクター学に関する基礎的助言
	弘中 孝史	株式会社 ID ファーマ・研究員	ベクター学に関する基礎的助言
	皿田 雄二	株式会社 ID ファーマ・研究員	ベクター学に関する基礎的助言
	村田 敏規	信州大学医学部・眼科学・教授	研究協力および外部評価
	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	研究協力および外部評価
	矢部 武士	摂南大学薬学部・生薬学・教授	研究協力および外部評価
	久富 智朗	九州大学大学院医学研究院・眼科学・講師	研究協力および外部評価
江内田 寛	佐賀大学医学部眼科学教室・教授	研究協力および外部評価	
石津 正崇	九州大学大学院医学研究院・大学院生	研究実施協力	

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)

研究責任者③	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③	所 在 地	(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の意見	本委員会において、今回低用量での一定の安全性が確認されたが、次に続く医師主導治験でも、引き続き治療法の安全性を確認すること。	
	倫理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 九州大学医学研究院基礎医学部門 臨床検査医学分野 教授	康 東天 

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>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>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> <ol style="list-style-type: none"> 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) 2) 成人 (満 40 歳以上) 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 	
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> <ol style="list-style-type: none"> 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) 2) 成人 (満 40 歳以上) 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>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</p>	

	<p>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>
<p>研究結果の概要及び考察</p>	<p>平成 24 年 8 月に厚生労働大臣より実施の了承を取得し、平成 25 年 3 月 [] より被験者への投与を開始した。最終的に、[] の 5 症例がスクリーニング検査結果に基づき適応ありと判断された後に、治療低用量群（2.5×10^7 TU/mL）として臨床研究薬を投与するに至った。具体的には [] は平成 25 年 3 月 [] に右眼に 190 μL、[] は平成 25 年 5 月 [] に右眼に 200 μL、[] は平成 25 年 7 月 [] に右眼に 120 μL [] は平成 25 年 10 月 [] に左眼に 80 μL [] は平成 26 年 1 月 [] に右眼に 130 μL、それぞれ投与した。臨床研究薬の投与量については、原則 200 μL であったが、術中の投与部位状態により 80-200 μL の幅が生じた。</p> <p>全身的な安全性に関して、24 ヶ月の経過観察において、臨床研究薬に関連する重篤な副作用は認めなかった。また、観察された異常所見についても、すべて軽微な変化で、臨床研究薬と関連が強く疑われるものはなかった。また、投与された臨床研究薬が眼外に持続的に排出されていないことが確認されたことより、全身への影響は少ないことが確認された。</p> <p>眼局所の安全性に関して、5 例中 1 例 [] で網膜剥離手術という重篤な有害事象を認めたが、臨床研究薬との因果関係は完全には否定できないものの、投与部位の網膜色素上皮細胞のポンプ機能が既に著しく低下していたことが原因であることが推察された。投与部の網膜色素上皮細胞の状態を評価して投与部位を選定することで解消できる事象と判断した。また、1 例 [] で、黄斑部の視機能の低下が認められた。臨床研究薬投与の際の硝子体手術の影響（光傷害）が最も考えられたため、手術時に使用する光源への暴露時間の短縮や黄斑部の視機能が低下している症例を除外する必要性が示唆された。</p> <p>体内でのウイルスベクターの数値とその推移については、経時的に全血、尿、涙液を採取し、real-time PCR 法によるベクター由来核酸配列の検出を実施した。具体的には、それぞれのサンプルに外部標準 RNA を添加後、RNA を抽出し、逆転写酵素を用いて cDNA を合成する。その cDNA を鋳型に real-time PCR を実施した。検出限界は、全血 500 コピー/mL（SIV ベクターは 250 粒子/mL）、尿 100 コピー/mL（SIV ベクターは 50 粒子/mL）、涙液 100 コピー/綿棒（SIV ベクターは 50 粒子/綿棒） [] の投与後 6 時間の涙液からのサンプルのみでベクター由来核酸配列が検出されたがその後は測定感度以下となった。また、その他のサンプルではすべて測定感度以下であった。</p> <p>治療蛋白質であるヒト PEDF の眼内での発現については、同意が得られた 3 症例 [] より、臨床研究薬投与前ならびに投与後経時的に前房水を採取し、ELISA 法にてヒト PEDF 濃度を測定した。いずれの症例においても、投与前に比較してヒト PEDF 濃度は増加していた。</p> <p>以上の結果より、治療低用量群 5 症例の投与後 24 ヶ月の観察期間において、臨床研究薬の性質そのものに大きな安全性上の問題はないと考え、一定の安全性が確認された。</p> <p>一方、視細胞保護遺伝子治療のコンセプト通り、治療蛋白質であるヒト PEDF が眼内で発現していることが 3 症例では確認されたが、視機能に関連する有効性は全例で確認できなかった。5 症例ともに進行した症例で、視機能が既に低下していたことがそ</p>

	<p>の一因と考えられた。そのため、引き続き実施予定である医師主導治験（Phase I/II a）では、より早期の視機能が保たれた症例を登録する必要があることが示唆された。</p> <p>また、経過観察期間終了後の経過は以下の通りである。■■■■は投与後 24 ヶ月の経過観察期間終了後の定期的な経過観察に同意が得られなかったため、投与後 24 ヶ月以降の受診はない。■■■■は平成 30 年 7 月 ■■■■に最終受診（投与後 60 ヶ月）。視力は右 0.08、左 0.2。投与後 24 ヶ月に、投与眼に軽度の黄斑上膜が出現したが、その後に悪化は認めていない。また、有効性を示すデータは得られていない。全身的には、投与後 60 ヶ月に施行した胸部 CT にて、左肺に炎症性を疑わせる小結節を認めたため、次回受診時（半年後）に再検査を予定している。また、安静時胸痛あり、狭心症の可能性を近医より指摘されており精査を予定されている。■■■■は平成 29 年 2 月 ■■■■に最終受診（投与後 43 ヶ月）。視力は右手動弁、左 0.01。かすみの自覚が強く、投与後 42 ヶ月に後発白内障に対して後囊切開を施行するも自覚症状の改善なかった。その他、投与部を含め、検眼鏡的に合併症等は認めなかった。また、有効性を示すデータは得られなかった。全身的には、■■■■あり近医にて投薬加療されていた。平成 29 年 4 月 ■■■■に■■■■（重大事態として報告済み）■■■■は平成 30 年 4 月 ■■■■に最終受診（投与後 54 ヶ月）。視力は右 0.09、左 0.05。投与部を含め、検眼鏡的に合併症等は認めていない。また、有効性を示すデータは得られていない。全身的には、投与後 48 ヶ月に腹部 CT にて慢性膵炎の可能性指摘され、精査するも異常はなかった。■■■■は平成 30 年 7 月 ■■■■に最終受診（投与後 54 ヶ月）。視力は右 0.05、左 0.06。投与部を含め、検眼鏡的に合併症等は認めていない。また、有効性を示すデータは得られていない。全身的には、血液検査にて肝機能の軽度異常を示す値が時々観察されるが大きな悪化はなく、近医にて定期的に経過観察されている■■■■では、プロトコルに従い投与後 60 ヶ月での受診を予定しており、その後も少なくとも 1 年に 1 回の経過観察の予定となっている。</p>
今後の研究計画	<p>本臨床研究の結果を踏まえ、SIV-hPEDF（治験製品識別番号：DVC1-0401）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の医師主導治験（Phase I/IIa）を平成30年度内に開始する予定となっている。</p>
研究成果の公表状況	なし

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--

(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の進捗状況を記載すること。