

4. 施設内審査委員会関係資料

(1) 審查委員會－審查過程

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会

☆開催日 平成14年9月20日持ち回り委員会

・「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」に関して、フランスにおける事例に対しての、厚生科学審議会科学技術部会への回答について

全員了承—最終確認日 10月1日

☆開催日 平成14年10月22日(水)午後4時～午後6時

場 所 病院長室

出席者 審議委員(着席順)

小池教授—小柳教授—三輪教授—藤田教授—宮崎教授—長嶋教授
—高崎相談役—常本教授—齋藤弁護士

オブザーバー：加藤病院長

研 究 者：崎山客員教授、小林教授—有賀客員助教授—大津特別研究員

欠 席 者：藤堂教授—吉木教授

椎名総務課長、菅原専門職員

○議 題

・「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」に関して、フランスにおける事例に対しての、厚生科学審議会科学技術部会への回答について

・議 長 小池教授(副委員長：委員長代行)

<審議>

フランスにおいて副作用の事例があったため、これに伴う厚生科学審議会技術部会への回答及び今後の対応策を審議するにあたり、提出された資料に基づいて総括責任者から副作用事象の状況が説明された。これに対し、各委員から副作用事象発生の機序、予想される頻度、副作用の予後、他の治療方法との比較等の質問が出され、審議された。

<審議結果>

予定している2例ともに、他の治療方法がなく緊急性があることから、米国FDAの見解をふまえて、提出資料どおりフランスでの事例があったことを明記したインフォームドコンセントを行い、更に副作用のチェック体制を整えううえで、申請通り治療を実施する方向で進むことを了承した。

☆開催日 平成14年11月15日 持ち回り委員会

「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」に関する変更報告について

全員了承－最終確認日 11月21日

☆開催日 平成15年3月31日（月）午後4時30分～午後6時

場 所 病院長室

出席者 審議委員（着席順）

小池教授－藤堂教授－吉木教授－宮崎教授－藤田教授－長嶋教授
－高崎相談役－常本教授－齋藤弁護士

オブザーバー：加藤病院長

研 究 者：崎山客員教授、小林教授－有賀客員助教授

欠 席 者：三輪教授－三浪教授

事 務：菅原専門職員

○議 題

・「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」の実施計画変更について

・ 議 長 小池教授（副委員長：委員長代行）

<経過説明>

フランスでの1例目の有害事象の発生から、引き続き2例目の有害事象が発生し、現在見合わせている段階までの経過説明。

<配付資料の説明>

配付資料（変更計画書）に基づき、変更箇所の説明。

現時点で発生しているフランスでの有害事象については、X染色体連鎖重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療である。2例目の有害事象の解析の結果、1例目とほぼ同様の機序で発生した可能性等が紹介されている。また、ADA欠損症に対する遺伝子治療においては、イタリアで同様の遺伝子治療が実施され有効性が報告されている。

<審議>

以上のことを踏まえ、治療実施予定の2名の患者のうち緊急性の高い患者に、計画書を変更し遺伝子治療を実施するか否かを審議。各委員から、副作用事象の発生機序に関する質問、ADA欠損症でも同様の副作用が発生しうるかどうか等の質問が出され、審議された。各症例毎に緊急性が有るのを客観的に示すデータの必要性が指摘された。

<審議結果>

1. 遺伝子治療を実施しない時、他の治療方法を選択した場合のリスクとベネフィット

を考えると、本遺伝子治療にもリスクが伴うのは否定できないが、本治療のベネフィットが他よりも優ると判断し、治療実施再開を考慮する。

2. 実施計画書に、実施する側の意思表示を明確に表示する。今回の副作用事象の発生を早急に検出する検査体制を整える。家族に今回の副作用事象を良く説明した上で、インフォームドコンセントを取り直す。
3. 次回の審議までに、緊急性の表示として患者の現状を添付資料として作成し、加える。
4. 上記審議結果をもとに総括責任者から追加資料を提出してもらい、再度審議する。

☆開催日 平成15年5月23日 持ち回り委員会

「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究」の実施計画変更について

全員了承ー最終確認日 5月28日

(2) 審査委員会一審査結果

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会審査結果

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会は、本学医学研究科遺伝子治療講座（寄附講座）および本院小児科（医学研究科小児発達医学分野）から申請のあった遺伝子治療臨床研究「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」の計画について、委員会を開催して審査を行った。審査にあたっては、実施計画の内容が厚生省「遺伝子治療臨床研究に関する指針」および文部省「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン（平成6年文部省告示第79号）の一部改正について」に基づき、これらに対応しているかどうかについて慎重に検討した。この結果、以下の各要件を全て満たしているとの結論を得た。

1. 有効性及び安全性の確保

本申請の対象疾患であるアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症に対する遺伝子治療臨床研究は既に本院において1995年から末梢血T細胞を標的に実施済みであり、その有効性、安全性を確認している。また今回申請の計画書においては、以下2で述べる治癒の可能性があり、3で述べる研究体制も万全であり、4で述べるベクターの品質確認等においても安全性が確保されていると判断される。

2. 対象疾患等

ADA欠損症はこれまでに1)骨髄ドナーの要件が満たされたときには同種骨髄細胞の移植、そのようなドナーが存在しない時には2)ポリエチレングリコール結合ウシADA（PEG-ADA）の投与によって治療されてきた。さらに、PEG-ADAでの治療効果が部分的な場合には3)末梢血リンパ球を標的とする遺伝子治療臨床研究が試みられてきた。しかし、1)は有用性が確立されているが、ドナーがいる症例はほぼ20%に過ぎないこと、2)は免疫機構の再建が部分的であること、3)は既に当該研究者等が実施して、その効果を確認したが、持続が一時的であることなどがそれぞれ問題となっている。

これに対して、今回申請の遺伝子治療臨床研究は、自己血液幹細胞を標的に遺伝子を導入することにより、遺伝子発現はより広範囲の血液細胞に半ば永久的に維持され、これらによってPEG-ADAの中断も可能になる効果が期待される。即ち本研究計画によってADA欠損症の治癒が期待される。

3. 研究体制

本申請では、既設の遺伝子組換えレベルP2の遺伝子治療臨床研究室で遺伝子導入操作が行われる。総括責任者、共同研究者は前回の遺伝子治療臨床研究を経験し、かつその業績並びに今回の臨床研究のための基礎研究からも、研究体制に問題なしと判断される。

(1)

4. 品質確認等

(1)本申請の遺伝子治療臨床研究を実施するに当たって、安全性を確保するために重要な確認事項はレトロウイルス同士間あるいはベクターとヒト内因性レトロウイルス間に組換えが起こり、新たな感染性を持った増殖性ウイルスが生じていないことを証明することである。本申請で用いられるベクターは、既に実施された遺伝子治療臨床研究に使用されたベクターに比してこのような組換えが起こらないような更なる工夫がほどこされている(参考文献)。

本申請で使用されるレトロウイルスベクター、レトロウイルスベクター産生細胞はアメリカ合衆国FDAの審査に合格したものであり、安全性を確認する資料が計画書に添付されている(ベクター関連資料)。

増殖性ウイルスは時間の経緯と共に産生される可能性があるので、治療前、治療後においても申請者によってその検索がなされる。

(2)レトロウイルスベクターのプロモーター領域が、挿入された近傍にある癌原遺伝子や癌抑制遺伝子をそれぞれ活性化したり、不活性化して発癌に結びつく可能性が指摘されている。しかし、この可能性を事前に検索することは不可能である。またレトロウイルスベクターを使用したこれまでの遺伝子治療臨床研究は症例数で1000例を超えており、これまでの所、関連する副反応は見出されておらず、その可能性は極めて低いと考えられる。この可能性を憂慮して治療を行わないことより、むしろこの治療によって得られる恩恵を家族のインフォームドコンセントを得て優先させるべきである。

(3)多分化能を持つ血液幹細胞が標的であることの安全性に関してはアデノシンデアミナーゼ遺伝子はハウスキーピング遺伝子であり、本来全ての血液細胞に発現していることから、リンパ球以外の細胞での発現も特に問題とならないものと判断される。

5. 適切な説明に基づく被験者(親権者)の同意の確保

本申請においては、既に実施された遺伝子治療臨床研究において使用された「説明と同意書」に新たな治療内容を加えて文部省「大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン(平成6年文部省告示第79号)の一部改正について」に基づき作成された「説明と同意書」に対して親権者から同意が得られている(添付資料3)。

6. 被験者の人権保護

十分配慮されていると判断される。

平成14年1月9日

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会

副委員長 小池 隆夫

(2)

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会審査結果

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会は、平成14年5月13日第2回の会議を開き、本院申請の「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」に対する厚生労働省小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会の実施計画に対する検討、補正等の意見（以下「意見」）に基づいて、総括責任者が作成した回答書、一部修正、追加した新実施計画書について、次のように審査したので報告する。

1. 全般的事項について

新実施計画書は、ほぼ「意見」どおりに修正、追加されていると判断される。

- 1) 前処置については患児の安全性が損なわれる可能性（特に対象症例2）が強く危惧されるので、これを行わないことを認めた。
- 2) アダジエンによる酵素補充療法の中断についてはその対応を含めて十分にご両親に説明して同意を得るよう要請した。
- 3) 対象症例の実施順位に関しては基本的にはより免疫能の再検が得られている症例1でその安全性を確認して症例2に適應することを認めた。

2. 実施計画概要書について

新実施計画概要書は、ほぼ「意見」どおりに修正、追加されていると判断される。

3. 説明及び同意書について

- 1) 新説明および同意書はほぼ「意見」どおりに記載が整理されていると判断される。
- 2) 本遺伝子治療の目的の一部は永続的効果を得ることではあるが、自己複製能を持つ血液幹細胞への遺伝子導入とその発現の維持が確立されていない現状での臨床研究であることを十分に踏まえた記載であるよう要請した。
- 3) 対象症例1の11歳患児には患者用の説明および同意者を作成するよう要請した。
- 4) 骨髓血採取についてその具体的方法、身体的負担などの説明書を別途作成し、ご両親と患者に十分説明するよう要請した。

平成14年5月13日

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会

副委員長

小池 隆夫

当院遺伝子治療臨床研究審査委員会は、平成14年1月9日付けで「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」の実施計画を承認した。しかし、その後フランスで実施されたX連鎖重症複合免疫不全症(XSCID)に対する遺伝子治療で、患者が白血病を発症したことが明らかになった。

本審査委員会が既に承認した遺伝子治療対象患者の疾患(アデノシンデアミナーゼ欠損症)と、その治療に用いる予定のベクターは、フランスで実施されたものとは異なるものの、フランスで起きた重大な副作用と同様の有害事象が、本治療によっても起こりうることは十分に考えられることから、平成14年10月22日、急遽当院遺伝子治療臨床研究審査委員会を招集した。委員会は11名中9名(外部の2名を含む)の出席で行われ、フランスで発生した遺伝子治療後の有害事象の報告と、既に承認した本院での遺伝子治療臨床研究の実施の是非につき多岐にわたって審議した。その結果、当院遺伝子治療臨床研究審査委員会として、1) 総括責任者以外の研究者に、遺伝子挿入部位の解析と安全性の評価のための専門家を新たに加えること、2) 遺伝子治療後の異常細胞のクローナルな増殖を検索するために、3ヶ月ごとにTCR V β spectrotyping やLAM-PCRによるクローナリティーの解析を行うこと、3) 患者およびその家族への「説明と同意書」の中に、フランスでXSCIDに対する遺伝子治療後に発生した新たな重大な副作用についての説明、および本研究を実施するに当たっての有害事象に対する対策について記述することの三点を考慮することを条件に、従来の研究実施計画の変更を求めた。

この委員会による勧告を踏まえて、総括研究者から研究実施計画変更届が本審査委員会に再度提出された。審査委員会の全構成員により、変更後の臨床研究実施計画の詳細な検討を行ったが、本委員会の勧告が、新たな研究計画書では十分に考慮されており、また現時点においては本遺伝子治療による“危険性”よりも“利益”が優先すると判断し、11月21日に変更後の「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」の実施計画を承認した。

平成14年11月21日

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会

委員長代行 副委員長 小池 隆 夫



当院遺伝子治療臨床研究審査委員会は、平成 14 年 1 月 19 日付けで「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」の実施計画変更報告書を承認した。その後フランスで実施された X 連鎖重症複合免疫不全症 (XSCID) に対する遺伝子治療で、有効性が示された 9 名中 1 名の患者が白血病を発症したことが平成 14 年 9 月に明らかになった。このことを踏まえて本審査委員会で再度実施計画書を審議し、同年 11 月 21 日付けで「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」の実施計画変更報告書 (一部変更) を承認した。しかし、その後フランスで 2 例目の白血病発症が同年 12 月に明らかになった。

本審査委員会が既に承認している実施計画変更報告書での遺伝子治療臨床研究の対象患者は、アデノシンデアミナーゼ欠損症であり、その治療に用いる導入遺伝子はフランスで実施され遺伝子とは異なるものの、同様の重篤な有害事象が、本治療によっても起こりうることは十分に考え得る。

そこで、平成 15 年 3 月 31 日、本審査委員会は 11 名中 9 名 (外部の 2 名を含む) の出席のもと、再々度開催され、フランスで発生した 2 名の重篤な有害事象例についての米国 NIH RECOMBINANT DNA ADVISORY COMMITTEE MEETING(2003 年 2 月 10 日)と FOOD AND DRUG ADMINISTRATION BIOLOGICAL RESPONSE MODIFIERS ADVISORY COMMITTEE MEETING(2003 年 2 月 28 日)での報告と再度変更された治療計画書についてその是非につき審議した。その結果、本審査委員会として、1) 遺伝子治療の対象となっている患者の現況と治療の緊急性について、2) アデノシンデアミナーゼ欠損症における酵素補充療法の長期治療成績について、3) フランスでの重篤な有害事象について、4) アデノシンデアミナーゼ欠損症におけるこれまでの遺伝子治療の成績について、5) 以上に基づく本遺伝子治療臨床研究の危険性と利益について、の記述書類を添付資料として別途提出することを勧告した。

本審査委員会による勧告を踏まえて総括研究者から添付資料が後日提出された。本審査委員会の全構成員により、添付資料につき検討を行い、現時点においては本遺伝子治療による“危険性”よりも“利益”が優先すると再確認し、再度変更後の「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」の実施計画を承認した。

平成 15 年 5 月 30 日

北海道大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会
委員長代行 副委員長 小池 隆夫