

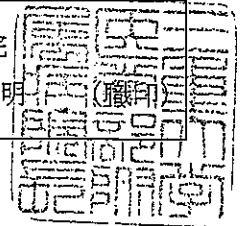


子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 26 年 10 月 20 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施	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 059-321-5815)
	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・伊藤 正明




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
MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群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 重 大 事 態 等 報 告 書

	(受付番号)	(初回申請年月日) 平成 24 年 7 月 23 日
研 究 の 名 称	MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	
研 究 実 施 期 間	平成 25 年 3 月 22 日 (承認日) から 2 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) 遺伝子・免疫細胞治療学講座	
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	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者 被験者の診療
	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	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 被験者の診療
	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 被験者の診療
	片山 直之	三重大学大学院医学系研究科臨床医学系 講座血液・腫瘍内科学 教授 三重大学医学部附属病院 血液内科、腫瘍内科 科長	被験者の診療

	榎屋 正浩 俵 功	三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学 准教授 三重大学医学部附属病院 血液内科 助教	被験者の診療 被験者の診療
外部協力者	峰野 純一	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長	レトロウイルスベクター製剤の製造・品質管理責任者、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
審査委員会の意見	今回の死亡例については、遺伝子治療による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認に努めながら遺伝子治療臨床研究を継続するよう、研究実施者に要望する。		
	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・臨床医学系講座・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		
研究の概要	<p>本臨床研究は、薬物療法等の標準的な治療法の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者を対象として、WT1 抗原を HLA-A*24:02 存在下で特異的に認識する T 細胞受容体 (TCR) α 鎖及び β 鎖の遺伝子をレトロウイルスベクター MS3-WT1-siTCR により遺伝子導入した自己リンパ球 (TCR 遺伝子導入 T リンパ球) 輸注の安全性、体内動態及び臨床効果を以下の項目について評価することを目的とする。</p> <p>① 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本遺伝子治療の安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象発現の有無 ・臨床検査値異常変動の有無 ・増殖性レトロウイルス (RCR) 出現の有無 ・TCR 遺伝子導入 T リンパ球のクローナリティの検討 <p>② 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態 ● 血液学的効果 (PCR 等を用いた分子生物学的完全寛解の確認を含む) ● 免疫機能解析 		

	<p>また、TCR 遺伝子治療を実用化し、多くの患者へ投与するためには、細胞調製施設を有していない医療機関においても遺伝子導入細胞を投与できることが必要となる。そのため、本臨床研究ではあらかじめ構築した搬送体制を利用し、三重大学医学部内に設置された細胞調製施設より本臨床研究に参画している医療機関へ TCR 遺伝子導入 T リンパ球を搬送し、被験者に投与することで医療機関の間で安全性や血中動態等の結果に差が無いことを確認することも目的としている。</p>
対 象 疾 患	薬物療法等の標準的な治療法の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者
重大事態等の発生時期	平成 26 年 10 月 4 日
重大事態等の内容及びその原因	<p>内容 被験者死亡 原因 急性骨髄性白血病に合併した感染症 経過</p> <p>1. 遺伝子治療実施までの経過</p> <p>2012 年 12 月急性骨髄性白血病を発症、鈴鹿回生病院にて寛解導入療法が実施されたが、寛解に到達しなかった。その後も化学療法が継続されたが、非寛解・治療抵抗性と判断された。2013 年 7 月より G-CSF 併用化学療法 (CAG 療法: シタラビン、アクリルビシン、G-CSF) が実施されたが、十分な改善は得られなかった。被験者は当臨床研究参加を目的に 2013 年 9 月当院を受診し、研究参加のための適格性の確認等がなされた。そして院内の適応判定小委員会において適格性判定が行われ、その判定結果を安全・効果評価・適応判定中央部会が確認・審査し、当臨床研究に登録された。2013 年 11 月に採血を実施し、遺伝子導入細胞の調製を開始したが、急性骨髄性白血病の増悪を認めたため、同月に鈴鹿回生病院にて CAG 療法が実施された。CAG 療法後には改善傾向が認められ同院を退院した。</p> <p>2013 年 11 月 28 日に当臨床研究参加に係る再同意が得られ、2 月 3 日遺伝子導入リンパ球輸注目的にて当院に入院となった。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過</p> <p>2014 年 2 月 4 日および 3 月 4 日に遺伝子導入 T リンパ球輸注を実施した。関連する有害事象は観察されず、4 月 1 日に当臨床研究に係る安全性と効果の評価を行い、4 月 3 日に当臨床研究を終了となった。</p> <p>4 月 1 日の血液検査では白血球数 $980/\mu\text{l}$ (芽球 26%)、ヘモグロビン値 7.8 g/dl、血小板数 $4.0\text{ 万}/\mu\text{l}$ であった。化学療法が必要と考えられ、前医に 4 月 15 日に入院となった。同院にて 4 月 30 日より CAG 療法が施行されたが 5 月 9 日に肺炎を合併、その後も血球の回復は得られず、5 月 28 日の血液検査では白血球数 $800/\mu\text{l}$ (芽球 21%)、血小板数 $3.4\text{ 万}/\mu\text{l}$ であり、急性骨髄性白血病の悪化が認められた。以後は抗生物質投与、輸血など対症的治療が行われたが、白血球数は 7 月 23 日に $23,000/\mu\text{l}$ (芽球</p>

	<p>98%)、9月24日には67,700/μlとなった。以後白血球数は90,000/μlを超え、感染症を発症し10月4日に死亡した。剖検は行なわれなかった。</p> <p>3. 遺伝子治療との関連</p> <p>遺伝子治療実施後、6か月後の急性骨髄性白血病の病勢進行および正常造血能低下に伴う感染症による死亡である。遺伝子治療臨床研究期間において、遺伝子導入Tリンパ球による関連有害事象は観察されなかった。また、増殖性レトロウイルスは観察されなかった。以上より、遺伝子治療との関連はないものとする。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>本遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>平成26年10月16日現在、本例含め2例の急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対して、遺伝子治療を実施した。遺伝子治療臨床研究期間の治療関連有害事象は観察されていない。また、増殖性レトロウイルスも観察されていない。今後7例の実施を予定しているが、慎重に安全を評価しながら実施する。</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. 字は黒・インクを用い、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、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。