

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 岡山大学病院 】

課題名 : 頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス
Telomelysin を用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究

○ 変更申請書 P. 1

【 自治医科大学附属病院 】

課題名 : AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究

○ 変更報告書 P. 8

課題名 : AADC 発現 AAV ベクター被殻内投与によるパーキンソン病
遺伝子治療の第 I/II 相臨床研究

○ 変更報告書 P. 13

【 東京大学医科学研究所附属病院 】

課題名 : 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペス
ウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床
研究

○ 重大事態等報告書 P. 17

【 三重大学医学部附属病院 】

課題名 : 免疫抑制性前処置後の MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導
入 T 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

○ 中止報告書 P. 20

【 名古屋大学医学部附属病院 】

課題名 : 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

○ 重大事態等報告書 P. 24

遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請書

平成 27 年 7 月 23 日

厚生労働大臣 殿

実 施 設	所在地	岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX 番号 086-235-7636)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 榎野 博史 (印)

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の変更に対する意見を求めます。

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
頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルス Telomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授・白川 靖博

遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請概要書

平成 27 年 7 月 23 日

研究の名称	頭頸部・胸部悪性腫瘍に対する腫瘍選択的融解ウイルスTelomelysinを用いた放射線併用ウイルス療法の臨床研究
研究実施期間	平成 24 年 8 月 23 日から 平成 27 年 8 月 22 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学・准教授	
	氏名	白川 靖博 	
実施の場所	所在地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名称	岡山大学病院	
	連絡先	岡山市北区鹿田町2-5-1 (電話番号 086-235-7257) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器外科学	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	那須 保友	岡山大学病院・副病院長	遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の監督
	藤原 俊義	岡山大学病院・消化管外科・科長	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 臨床観察, 効果判定
	金澤 右	岡山大学病院・放射線科・科長	放射線治療の施行, 画像診断, 臨床観察, 効果判定
	佐々木 朗	岡山大学病院・口腔外科・科長	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 臨床観察, 効果判定
	岡田 裕之	岡山大学病院・消化器内科・科長	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 臨床観察, 効果判定
	木浦 勝行	岡山大学病院・呼吸器・アレルギー内科・科長	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, 臨床観察, 効果判定
	香川 俊輔	岡山大学病院・低侵襲治療センター・准教授	患者の選定, 患者への説明及び同意の取得, ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定
	田邊 俊介	岡山大学病院・消化管外科・助教	ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定
	田澤 大	岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教	ウイルスの管理・調製, ウイルスの投与, 臨床観察, 効果判定, 標本の管理・処理, 分子生物学的解析

野間 和広	岡山大学病院・卒研センター・助教	ウイルスの投与，臨床観察，効果判定，標本の管理・処理
浦田 泰生	オンコリスバイオフーマ（株） 代表取締役社長	ウイルスの提供，輸入手続，受け入れ試験の実施

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	<p>研究実施計画の変更について平成27年7月23日に遺伝子治療臨床研究審査専門委員会で審議をおこなった。</p> <p>研究実施期間：第1例目の患者の治療開始が平成25年11月と遅れたこと、またレベル1の症例数を実施計画に従って3名追加して6名とし、さらに1例が病勢進行により研究から脱落し追加で1例を登録したことから、平成27年8月22日までに当該研究を終了することが難しくなった。実施計画書に従い研究を遂行するため、研究実施期間を、申し出通り3年間延長することを承認した。</p> <p>副作用の判定基準：臨床研究・臨床試験を多く経験した複数の放射線治療医から、リンパ球減少そのものは無症候性であり、他の有害事象を併発していない限り放射線治療の休止は不要であり、逆に休止することのデメリット（治療効果の低下）のほうが大きいとのコメントがあった。上記の意見を参考に検討した結果、現行の実施計画にある「副作用の判定基準」を「grade 3以上（血液系では grade 4。ただし、リンパ球減少については grade 4 かつ症候性又は他の有害事象を併発している場合に限る。）に変更することを承認した。</p>	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	岡山大学医療系部局 遺伝子治療臨床研究 審査専門委員会委員長	伊達 勲 

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	<p>Telomelysin (OBP-301) は、ヒトアデノウイルス 5 型を基本骨格とし、テロメラーゼ活性依存性に癌細胞で増殖して細胞死を誘導する腫瘍選択的融解ウイルス (Oncolytic Virus) である。80-85%以上のヒト悪性腫瘍でテロメラーゼ活性の上昇が認められるため、Telomelysin は多くの癌細胞で増殖し、極めて広範な抗腫瘍活性を有する。一方、一般的にテロメラーゼ活性の低い正常組織ではその増殖が抑えられ、細胞死は誘導されず、安全性が確保される。また、前臨床研究により、Telomelysin の腫瘍内投与と局所放射線治療の明らかな併用効果が確認されている。</p> <p>本研究では、頭頸部・胸部悪性腫瘍（頭頸部癌，食道癌，肺癌）を対象に、Telomelysin を腫瘍内局所投与し、同時に局所放射線治療を行った場合の安全性の検討（最大耐量の推定）（主要エンドポイント）と評価可能症例における治療効果の観察（副次エンドポイント）を目的とする。まず、放射線照射量を一定として Telomelysin 投与量の段階的増量を行い、併用治療の質的・量的安全性を確認する。また、局所の治療効果の判定を行うとともに、奏効の持続期間、腫瘍進行までの期間、生存期間、癌に伴う病的状態の改善効果（quality of life ; QOL, 嚥下機能, 呼吸機能, 疼痛軽減, Performance Status, など）について評価する。さらに、腫瘍退縮や転移抑制, 生存期間の延長などを期待する際の根拠となる分子生物学的効果や病理組織学的変化について解析する。</p> <p>Telomelysinは、岡山大学で開発された国産の抗がんウイルス製剤であり、岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ（株）によって臨床開発が進められている。本臨床研究では、米国で行われた各種進行固形癌を対象としたTelomelysinの第I相臨床試験のために、オンコリスバイオファーマ（株）が Introgen Therapeutics社にて製造したTelomelysinの臨床ロットを輸入して使用する。本臨床研究は、岡山大学病院とオンコリスバイオファーマ（株）の共同研究であり、現時点では製造販売承認を目的とした治験ではない。</p>				
対象疾患	<p>本研究は、外科的切除により根治不能な局所的に進行した頭頸部・胸部悪性腫瘍症例、あるいは外科的切除後に再発し、追加切除が困難と考えられる症例を対象とする。具体的には、遠隔転移を認めないが周辺リンパ節転移や隣接臓器への直接浸潤により治癒切除が不可能な症例、また遠隔転移が認められても転移巣より原発巣の浸潤などの局所症状により生命予後が期待できない、あるいは著しく生活の質（QOL）を損なうような症例から選別される。疾患としては、頭頸部癌，食道癌，非小細胞肺癌を対象とする。</p>				
変更時期	平成 27 年 8 月 1 日予定（承認日）				
変更内容	実施計画書における事項	変更前		変更後	
	遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請概要書／研究実施期間	別紙 新旧対照表を参照	別紙 新旧対照表を参照		
	10.5.3. 放射線治療の併用	別紙 新旧対照表を参照	別紙 新旧対照表を参照		

	10.5.5.3. 副作用の判定基準	別紙 新旧対照表を参照	別紙 新旧対照表を参照
変更理由	各変更箇所の理由については 別紙 新旧対照表を参照		
今後の研究計画	本変更申請が承認されれば、岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の審議・承認の後、レベル2の患者リクルート、適応判定、患者登録の後に臨床研究を推進していく予定である。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>現在までに、脱落症例1例を含む7例に治療を実施しており、有害事象に関しては上述のとおりである。</p> <p>当該研究の現時点での臨床効果は、治療完遂した6例中4例で肉眼的に腫瘍は消失し、うち3例で生検組織での病理学的完全奏効（complete response; CR）が確認された。92歳の1例は部分的奏効（partial response; PR）であり、化学療法による前治療があった1例は不変（stable disease; SD）であった。標準的な手術や化学療法を行えない高齢や併存症を有する症例において、本治療は有用な生物学的治療となる可能性が示唆された（資料5）。</p> <p>本研究成果については、平成27年4月10日に報道機関等に情報発信し、4月19日に米国フィラデルフィアにて開催された第106回米国がん研究会議（AACR 2015）で発表した。</p>		

新旧対照表

実施計画書における事項	変更前	変更後	変更理由
遺伝子治療臨床研究実施計画 変更申請概要書／研究実施期 間	平成 24 年 8 月 23 日から平成 27 年 8 月 22 日まで	平成 24 年 8 月 23 日から平成 30 年 8 月 22 日まで	・当該研究に最も適した適応患者のリクルートに時間を要し、第1例目の患者の治療開始が平成25年11月7日と遅れたこと、またレベル1の症例数が病勢進行に従って3名追加して6名とし、さらに1例が病勢進行により研究から脱落し追加で1例を登録したことから、平成27年8月22日までに当該研究を終了することが難しくなった。したがって、研究実施期間の3年間の延長を行い、平成30年8月22日までの変更を申請する。
10.5.3. 放射線治療の併用	③放射線治療の中断 放射線治療に起因する副作用が認められた場合、放射線治療を最大2週間まで中断することができる。放射線治療を中断している期間には、Telomelysinの投与も延期することとする。	以下の文章に変更。 「③放射線治療の中断 放射線治療に起因する副作用が認められた場合、放射線治療を最大2週間まで中断することができる。ただし、従来放射線治療で予測されるリンパ球減少は、grade 4に達しても無症候性かつ他の有害事象を併発していない限り、放射線治療を中断しない。放射線治療を中断している期間には、Telomelysinの投与も延期することとする。」	・当該研究の対象とする食道癌や頭頸部癌に対する放射線化学療法では、リンパ球減少は高頻度にみられる有害事象であり、併用薬剤や放射線照射量によって異なるもの、40%～100%の症例で発生が報告されている(文献1-4、資料1)。一方、米国における第1相臨床試験では、Telomelysinの単回腫瘍内投与によって16例中13例(81.3%)で無症候性の一過性のリンパ球減少がみられたが、1週間以内に回復している(文献5、資料2)。したがって、両者を併用する当該研究では、リンパ球減少は十分に予測される有害事象であり、実際に治療を完遂したレベル1の6例では全例リンパ球減少が観察されたが、化学療法で高頻度にみられる好中球減少は軽度であった(資料3)。92歳の超高齢の症例3ではGrade 4のリンパ球減少が生じたが、リンパ球減少に関連する症状や感染徴候はみられず、放射線の中断によってリンパ球数は回復した(資料4)。また、治療途中に食道癌の病勢進行により脱落症例となった1例でも、脱落時にリンパ球減少はGrade 4に達したが、放射線中止によってリンパ球数は上昇した(資料4)。
10.5.5.3. 副作用の判定基準	Telomelysinの各濃度につき、それぞれ3人ずつの被験者に投与する。3人の内1人にgrade 3以上(血液系ではgrade 4)の副作用(添付資料「副作用の評価指標」参照)が認められた場合、さらに3人の被験者にその濃度のTelomelysinを投与する。6人中2人以上の被験者でgrade 3以上(血液系で	以下の文章に変更。 「Telomelysinの各用量につき、それぞれ3人ずつの被験者に投与する。3人の内1人にgrade3以上(血液系ではgrade 4。ただし、リンパ球減少についてはgrade 4かつ症候性又は他の有害事象を併発している場合に限る。)の副作用(添付資料「副作用の評価	本事例について、複数の臨床研究・臨床試験を多く経

	<p>はgrade 4)の副作用が見られた時点で、その濃度より1段階低くそれらの副作用を生じない濃度を最大耐量(MTD)とす。MTDの副作用が認められた被験者では、1段階低い濃度で治療を継続する。</p>	<p>指標」参照)が認められた場合、さらに3人の被験者にその用量のTelomelysinを投与する。6人中2人以上の被験者でgrade 3以上(血液系ではgrade 4。ただし、リンパ球減少についてはgrade 4かつ症候性又は他の有害事象を併発している場合に限る。)の副作用が見られた時点で、その用量より1段階低くそれらの副作用を生じない用量を最大耐量(MTD)とする。MTDの副作用が認められた被験者では、1段階低い用量で治療を継続する。」</p>	<p>験したエクスパートの放射線治療医は、リンパ球減少のものは無症候性であり、他の有害事象を併発していない限り放射線治療の休止は不要であり、逆に休止することのデメリット(治療効果の低下)のほうが大きいとコメントであった。</p> <p>以上より、当該研究において、放射線治療中断により回避可能なリンパ球減少は臨床的に許容できるコントロール可能な病態であり、他の有害事象を併発していない限り放射線治療を中断せず、Telomelysinの当該用量より1段階低い濃度をMTDと定義しないとの変更を申請したい。</p>
--	--	--	---

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成 27 年 7 月 28 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 設	所 在 地	(郵便番号) 329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1
	名 称	自治医科大学附属病院 (電話番号) 0285-44-2111 (FAX番号) 0285-40-8303
	代 表 者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院長 佐 田 尚 宏 (職印)

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
AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究	自治医科大学医学部 小児科学 教授 山 形 崇 倫

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

(受付番号)	平成26年7月23日
--------	------------

研 究 の 名 称	AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究
研 究 実 施 期 間	最終登録症例にベクターを投与した時点から9か月後まで

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号329-0498)	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部小児科学 教授	
	氏 名	山 形 崇 倫	
実施の場所	所 在 地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号329-0498)	
	名 称	自治医科大学附属病院 病院長 佐田尚宏	
	連 絡 先	栃木県下野市薬師寺3311-1 (電話番号0285-44-2111)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	・村松慎一	自治医科大学・神経内科学部門・教授	副責任者。適応患者の選択・評価およびウイルスベクターの管理
	・小澤敬也	自治医科大学・免疫遺伝子細胞治療学・客員教授	ウイルスベクターに関する全般管理
	・小坂仁	自治医科大学・小児科学学・教授	副責任者。患者の管理・評価
	・渡辺英寿	自治医科大学・脳神経外科学・教授	脳内へのベクター注入の管理・助言
	・中嶋剛	自治医科大学・脳神経外科学・助教	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	・五味玲	自治医科大学・脳神経外科学・教授	遺伝子導入の定位脳手術、術後管理
	・水上浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・学内教授	ウイルスベクターの管理・検出
	・竹内護	自治医科大学・麻酔科学・集中治療医学・教授	麻酔・術後管理
	・多賀直行	自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児手術・集中治療部・准教授	麻酔・術後管理
	・門田行史	自治医科大学・小児科学・講師	患者の管理・評価
・中村幸恵	自治医科大学・小児科学・大学院生	ウイルスベクターの管理、患者の管理、評価	
・小野さやか	自治医科大学・神経内科学・助教	PET 解析	
・吉尾卓	自治医科大学・臨床研究支援センターとち	試験実施の支援	

<ul style="list-style-type: none"> ・山崎晶司 ・加藤光広 ・野村芳子 ・一瀬宏 ・佐藤俊彦 ・峰野純一 	ぎ臨床試験推進部・部長 自治医科大学・臨床研究支援センターとち ぎ臨床試験推進部・副部長 山形大学医学部・小児科学・講師 瀬川クリニック・副院長 東京工業大学生命理工学研究科・教授 宇都宮セントラルクリニック・院長 タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援 事業部門・本部長	試験実施の支援 対象患者の治療前および安定後の 診療 対象患者の治療前および安定後の 診療 ベクター品質評価・患者検体解析 PET 実施 ベクターに関する技術支援
---	---	--

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	平成27年6月2日に同じベクターを使用して実施しているParkinson病遺伝子治療 において発生した重大事態（突然死）に関して、平成27年6月18日に「AADC発現AAV ベクター被殻内投与によるパーキンソン病遺伝子治療の第I/II相臨床研究」に対す る自治医科大学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 部会を開催し、それを受けて6月19日に「AADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研 究」に対する自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価 ・適応判定部会を開催した。また、6月22日に自治医科大学遺伝子治療臨床研究審 査委員会を開催した。審議の結果、Parkinson病に対する遺伝子治療と突然死との間 には因果関係は認められず、AADC欠損症に対する遺伝子治療臨床研究を継続する ことにも問題はないと判定した。実施に際し、患者への説明文書に同じベクターを 用いて実施したParkinson病に対する遺伝子治療で突然死が生じたことを記載し承 諾を得ることを条件とした。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	自治医科大学附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 自治医科大学地域医療学センターセンター長	梶井 英治 (印)

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、ヒト芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症患者の線条体(被殻)に、ヒト芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC) 遺伝子を組み込んだ2型アデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus : AAV) ベクターを定位脳手術的に注入し、その安全性を検証するとともに、運動 症状を改善することを目的とする。		
対 象 疾 患	ヒト芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症		
変 更 時 期	平成27年6月22日		
変 更 内 容	実施計画書における事項 参加のしおり(患者説明書)	変 更 前	変 更 後 予想される危険性および 副作用の項目に、同じベク ターを使用して実施して

			いるParkinson病遺伝子治療において突然死(因果関係なし)が生じたことを記載した。
変更理由	同じベクターを使用して実施しているParkinson病遺伝子治療において発生した重大事象の発生について説明文書に明記し、インフォームドコンセントを得るため。		
今後の研究計画	平成27年6月以降に定位脳手術開始を予定している。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	未公表		

(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。

臨床研究「AADC 欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究」参加のしおりを改正する新旧対照表

新	旧
<p>8. 臨床研究の具体的な方法 E. 予想される危険性および副作用 2) 1～4 (略)</p> <p>5. 同じベクターでの治療を受けた Parkinson 病患者 1 名が、治療後 6 週間の時点で、突然死されました。治療後の経過は順調で、パーキンソン病の他に特に症状はありませんでした。病理解剖では脳のベクター注入部位に出血などの病変はなく、心臓や肝臓などの全身の臓器にも死因となる病変は認められませんでした。これらの経緯や病理所見について自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会において審議が行われました。この委員会では、上記の所見に加え、パーキンソン病では死因は不明であるものの突然死の頻度が 14% (6/44 例) あるという他施設の報告も考量された結果、<u>遺伝子治療と今回の 1 人目の突然死との間には因果関係は認められず、遺伝子治療を継続することに問題はないとされており</u>ます。</p>	<p>8. 臨床研究の具体的な方法 E. 予想される危険性および副作用 2) 1～4 (略)</p> <p>5. 同じベクターでの治療を受けた Parkinson 病患者 1 名が、治療後 6 週間の時点で、突然死されました。病理解剖の結果も含め、死因となる病変は認められず、<u>遺伝子治療との因果関係はないと判断しております</u>。また、これらの経緯や病理所見について自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会にて審議が行われ、<u>遺伝子治療と突然死との間には因果関係は認められず、遺伝子治療を継続することに問題はないとされており</u>ます。</p>

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成 27 年 7 月 28 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 設	所 在 地	(郵便番号) 329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1
	名 称	自治医科大学附属病院 (電話番号) 0285-44-2111 (FAX番号) 0285-40-8303
	代 表 者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院長 佐 田 尚 宏 (職印)

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
AADC発現AAVベクター被殻内投与によるパーキンソン病 遺伝子治療の第I/II相臨床研究	自治医科大学医学部 教授 (特命教授) 内科学講座 神経内科学部門 村 松 慎 一

(受付番号)

平成26年7月23日

研究の名称	AADC発現AAVベクター被殻内投与によるパーキンソン病遺伝子治療の第I/II相臨床研究
研究実施期間	最終登録症例にベクターを投与した時点から9か月後まで

総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号329-0498)	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部 教授 (特命教授) 内科学講座 神経内科学部門	
	氏名	村松 慎一	(印)
実施の場所	所在地	栃木県下野市薬師寺3311-1 (郵便番号329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院 病院長 佐田尚宏	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺3311-1 (電話番号0285-44-2111)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	小澤敬也	自治医科大学・免疫遺伝子細胞治療学・客員教授	副責任医師, ウイルスベクターに関する全般管理
	渡辺英寿	自治医科大学・脳神経外科学・教授	副責任医師, 脳内へのベクター注入の管理・助言
	中嶋剛	自治医科大学・脳神経外科学・助教	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	安藤喜仁	自治医科大学・神経内科学・助教	患者評価・ケア統括
	小野さやか	自治医科大学・神経内科学・助教	適応患者の選択・評価および PET 解析
	奈良優子	自治医科大学・神経内科学・非常勤医員	適応患者の選択・評価および PET 解析
	水上浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・学内教授	ウイルスベクターの品質検査と管理・検出
	ト部匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの解析
	吉尾卓	自治医科大学・臨床研究支援センターとちぎ臨床試験推進部・部長	試験実施の支援
山崎晶司	自治医科大学・臨床研究支援センターとちぎ臨床試験推進部・副部長	試験実施の支援	
佐藤俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET 計測	
外部協力者 峰野純一	タカラバイオ株式会社・バイオ産業支援事業部門・本部長	ベクターに関する技術支援	

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	平成27年6月2日に発生した重大事態（突然死）に関して、平成27年6月18日に自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定部会を開催した。また、6月22日に自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催した。審議の結果、本遺伝子治療と突然死との間には因果関係は認められず、本遺伝子治療を継続することに問題はないと判定した。継続に際し、患者への説明文書に突然死が生じたことを記載し承諾を得ることを条件とした。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	自治医科大学附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 自治医科大学地域医療学センターセンター長	梶井 英治 (印)

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、進行したパーキンソン病患者の被験に、芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC) 遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV) ベクター (AAV-hAADC-2) を定位脳手術的に注入し、その安全性を検証するとともに、経口投与するL-dopaによってドパミン産生を促しパーキンソン症状を改善することを目的とする。		
対象疾患	パーキンソン病		
変更時期	平成27年6月22日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	参加のしおり（患者説明書）		予想される危険性および副作用の項目に、本研究の1例目で突然死（因果関係なし）が生じたことを記載した。
変更理由	1例目の重大事象の発生について説明文書に明記し、インフォームドコンセントを得るため。		
今後の研究計画	平成27年9月以降に2例目の定位脳手術を予定している。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	未公表		

(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。

臨床研究「パーキンソン病遺伝子治療」参加のしおりを改正する新旧対照表

新	旧
<p>8. 臨床研究の具体的な方法 E. 予想される危険性および副作用 2) 1～4 (略)</p> <p>5. 今回の遺伝子治療を受けた1人目の患者さんが、治療後6週間の時点で、突然死されました。治療後の経過は順調で、パーキンソン病の他に特に症状はありませんでした。病理解剖では脳のベクター注入部位に出血などの病変はなく、心臓や肝臓などの全身の臓器にも死因となる病変は認められませんでした。これらの経緯や病理所見について自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会において審議が行われました。この委員会では、上記の所見に加え、パーキンソン病では死因は不明であるものの、<u>突然死の頻度が14% (6/44例) であるという他施設の報告も考量された結果、遺伝子治療と今回の1人目の突然死との間には因果関係は認められず、遺伝子治療を継続することに問題はないとされています。</u></p>	<p>8. 臨床研究の具体的な方法 E. 予想される危険性および副作用 2) 1～4 (略)</p> <p>5. 今回の遺伝子治療を受けた1人目の患者さんが、治療後6週間の時点で、突然死されました。病理解剖の結果も含め、死因となる病変は認められず、<u>遺伝子治療との因果関係はないと判断しております。また、これらの経緯や病理所見について自治医科大学遺伝子治療臨床研究審査委員会にて審議が行われ、遺伝子治療と突然死との間には因果関係は認められず、遺伝子治療を継続することに問題はないとされています。</u></p>

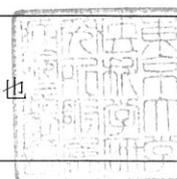
別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 8 月 31 日

文部科学大臣 下村 博文 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都港区白金台 4-6-1 (郵便番号 108-8639)
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号 03-3443-8111)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院 病院長 小澤 敬也



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
進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授 藤堂 具紀

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(初回申請年月日)
平成 25 年 2 月 20 日

研究の名称	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
研究実施期間	平成 25 年 3 月 22 日 から 平成 30 年 3 月 21 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・教授	
	氏名	藤堂 具紀 	
実施の場所	所在地	108-8639 東京都港区白金台 4-6-1	
	名称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連絡先	03-3443-8111	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理、治療前後の診察、同意説明。
	田中 実	東京大学医科学研究所・先端医療研究センター 先端がん治療分野（脳腫瘍外科）・特任講師	患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理、治療前後の診察、同意説明。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・医療評価・安全・研修部 総合研修センター・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学・保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）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と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	東京大学医科学研究所遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・先端医療開発推進分野・教授	長村 文孝 

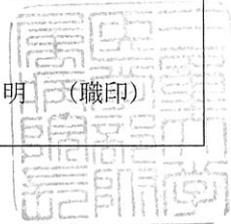
研究の区分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法） 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型である G47Δ の定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。
対象疾患	本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が 1cm 以上であること、KPS ≥ 60%、年齢 18 歳以上、3 か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択基準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外基準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。（KPS = Karnofsky Performance Scale）
重大事態等の発生時期	平成 27 年 8 月 24 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 原病である膠芽腫の増悪 経過</p> <p>1. ウイルス療法実施までの経過 平成 23 年（2011 年）2 月、右後頭葉出血（発症時 42 歳）。保存的に治療されたが、平成 25 年（2013 年）8 月再出血した（44 歳）。MRI にて右後葉脳腫瘍が発見され、同 9 月 17 日、紹介元病院にて開頭腫瘍摘出術を受けた。病理診断は膠芽腫であった。放射線治療(60Gy)とテモゾロミドおよびインターフェロンによる化学療法を受けたが、平成 26 年（2014 年）5 月に再発し、東大医科研病院を紹介受診した。</p> <p>2. ウイルス療法の実施 平成 26 年（2014 年）6 月 30 日東大医科研病院に入院（入院時 45 歳）、同年 7 月 2 日および 7 月 8 日に試験薬 G47Δ が投与された。試験薬に関連する重篤な有害事象は認められなかった。ウイルス療法 1 か月後（8 月 11 日）の MRI にて標的造影病変の 25% 以上の増大が認められ PD（progressive disease）と判定された。</p> <p>3. ウイルス療法後の経過 テモゾロミドを再開したが、平成 26 年（2014 年）10 月 6 日の MRI にて造影病変の更なる増大がみられたため、同年 10 月 15 日、開頭腫瘍摘出術を施行した。以後、病変新出の都度ガンマナイフ照射を実施し、平成 27 年（2015 年）1 月 7 日から 5 月 27 日まで、合計 4 回行った。またベバシズマブ投与の併用を開始した。平成 27 年（2015 年）6 月 30 日、複数のさらなる新出病変を精査するため医科研病院に入院した。7 月 8 日、病変 3 か所の生検を行い、膠芽腫の進行であることが確認された。以後、腫瘍病変の増大・進展に伴い意識障害が進行し、平成 27 年（2015 年）8 月 24 日死亡した。</p> <p>4. ウイルス療法との関連 G47Δ 第 2 回投与 1 か月後（平成 26 年（2014 年）8 月 11 日）の時点で治療前に比べて原病変は増大し、その後 MRI にて経時的に病変の増大・進展が見られたこと、それに伴い神経症状の悪化を認めたこと、初回開頭手術から 23 ヶ月、再発から 15 ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないこと、プロトコル治療期間中 G47Δ に起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。</p>
その後の対応状況	<p>本ウイルス療法の安全性の確認</p> <p>第 1 回目と第 2 回目の G47Δ 投与それぞれの翌日、2 日目、3 日目および第 2 回投与 7 日後の血液、尿、唾液の PCR 検査を実施したが、G47Δ の DNA は検出されなかった。第 2 回ウイルス投与時に、投与に先立って行われた生検では、膠芽腫細胞の混在と壊死が認められ、脳炎の所見はなかった。G47Δ 第 2 回投与 7 日後、1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後の頭部 MRI 検査では、造影病変の増大は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。平成 26 年（2014 年）10 月 6 日の摘出組織は、腫瘍の遺残を含む壊死の目立つ組織であったが、脳炎の所見はなかった。</p> <p>死亡当日に病理解剖が行われ、肉眼的所見としては脳に原病の進行が認められた。他の臓器に特記すべき異常は観察されなかった。</p>

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 中 止 報 告 書

平成 27 年 9 月 25 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 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・伊藤正明 (職印)



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり中止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
免疫抑制性前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入T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 中 止 報 告 書

(受付番号)

初回申請年月日：平成25年1月25日

研 究 の 名 称	免疫抑制性前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入T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25年2月26日から 平成29年2月25日まで

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 059-231-5187) 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 愼一	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 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 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、試験登録患者の診療
	宮原 慶裕	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 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
	石原 幹也	三重大学医学部附属病院 がんセンター 助教	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 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	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 センター長	試験登録患者の診療
	栴屋 正浩	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	試験登録患者の診療
	枚本 由香	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 助教	試験登録患者の診療
	藤枝 敦史	三重大学医学部附属病院 血液内科 助教	試験登録患者の診療
	門間 文彦	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 助教	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	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 准教授 部長	アフエレーシスの管理
	濱田 康彦	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 基礎医学系講座 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 准教授	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 バイオ産業支援事業部門 本部長	レトロ製剤の製造・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、R CR 検査及び LAM-PCR に関する技術提供

審査委員会の意見	臨床研究開始後、登録実績がなく、今後の継続は困難と判断する。また、同様の治療法が医師主導治験で実施されているので、本臨床研究の目的はその治験で達成可能である。臨床研究中止は妥当と判断する。	
	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 三重大学医学部附属病院・中央検査部 准教授（部長）	中谷 中 

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	<p>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、シクロホスファミド投与による免疫抑制性前処置を行い、腫瘍抗原 MAGE-A4 を HLA-A*24:02 存在下で特異的に認識する T 細胞受容体（T cell receptor：TCR）α鎖及びβ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 T リンパ球）を輸注し、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。</p> <p>1) 主要評価項目 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（replication competent retrovirus：RCR）、linear amplification mediated-PCR（LAM-PCR）〕</p> <p>2) 副次評価項目 a) TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 b) 腫瘍特異的免疫反応 c) 腫瘍縮小効果</p>	
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	
中 止 時 期	平成27年 9月 14日	
中 止 理 由	臨床研究開始後これまでに実施例がなく、予定期限内の終了が困難と考えられるため。	
その後の対応状況	なし	
今 後 の 研 究 計 画	本臨床研究に適応のある食道癌例は、別の類似した臨床試験「化学療法剤投与による前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による固形癌を対象とした多施設共同臨床第Ⅰ相医師主導治験（TBI-1201）」（平成26年3月より実施中）への登録が可能である。また本臨床研究の目的と評価についてはその治験でおおよそ達成できると考えている。	
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	なし	

(注意)

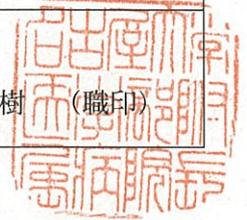
1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 10 月 5 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号 466-8560)
	名 称	名古屋大学医学部附属病院 (電話番号 052-741-2111) (FAX 番号 052-744-2161)
	代 表 者 役職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院 病院長 石黒直樹 (職印)



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	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教 西田徹也

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) から平成 29 年 3 月 21 日まで

総括責任者	所属部局の所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号466-8560)	
	所属機関・部局・職	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教	
	氏 名	西田 徹也	
実施の場所	所 在 地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号466-8560)	
	名 称	名古屋大学医学部附属病院	
	連 絡 先	電話番号：052-744-2139	
総括責任者以外の研究	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	村田 誠	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・講師	被験者の診療
	寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教	被験者の診療
外部共同研究者	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び品質管理者
	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	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 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

	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援事業部門本部長	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	<p>委員会は研究責任者からの報告及び効果安全性評価委員会の審議結果に基づき、研究継続の可否及び有害事象の評価について、9/7（月）～9/11（金）の間でメール審議を行った。</p> <p>審議の結果、今回の重大事態と遺伝子治療との関連は無いと判断され、研究継続を承認した。</p>		
	審査委員会の長の職名	氏名	
	バイオ先端介入研究専門審査委員長	長谷川 好規 (印)	
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す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27年8月6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 骨髄異形成症候群より移行した白血病の進行および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>高血圧、気管支喘息、糖尿病にて近医通院中、貧血と血小板減少、下血を認め、他院で精査を行いアルコール性肝硬変と診断。その際の白血球分画にて異常がみられたため、2013年12月10日に当院紹介受診、骨髄検査にて骨髄異形成症候群(RAEB2)と診断した。2014年3月31日より骨髄異形成症候群に対し、azacitidineによる治療を開始した。治療開始時には輸血依存性であったが、徐々に血球回復が見られ、輸血も不要となり、骨髄中の芽球も減少傾向が見られた。8月以降再び汎血球減少が見られ、11月28日の骨髄検査では芽球(7.0%)増加がみられるようになり、azacitidine無効と判断した。本臨床研究について説明を行い、文書による同意が得られたため、適格性の確認を行い、院内適応判定小委員会および安全・効果評価・適応判定中央部会にて審査の上、2014年12月26日に本臨床研究に登録された。2015年2月20日遺伝子導入Tリンパ球輸注目的で入院した際の骨髄検査では芽球が40.5%を占めており、骨髄異形成症候群から白血病への移行が確認されたが、白血球数は1,500~2,000/μl(芽球5~10%)と増加傾向はなく、本研究参加への再同意が得られたため、二次登録を行い適格性が確認された。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過</p> <p>2015年2月23日に第1回目の遺伝子導入Tリンパ球輸注を実施した。細胞輸注後当日に一時的に発熱が見られたが、感染症を疑う所見はなく、発熱の原因は輸注に伴う副反応であり入院期間の延長は不要と判断し、3月2日に予定通り退院となった。3月15日に本研究参加前からの合併症である下血の再燃があり、下部消化管内視鏡検査にて肝彎曲部の動静脈奇形が確認され、3月31日に動脈塞栓術を施行した。その後の経過が良好であることを確認し、4月7日に第2回目の細胞輸注を実施した。5月6日に発熱、CRP上昇のあり、胸部CTにて浸潤影を認め、入院して抗生剤(CFPM)、抗真菌剤(VRCZ)投与を開始したところ、翌日から解熱が得られ、CRPも17.13(5/6)から1.3(5/15)にまで低下したことから感染性の肺炎と判断した。5月7日に本臨床研究に係わる安全性と効果の評価を行い、本臨床研究は終了となった。末梢血中の芽球は増加傾向を示し、5月28日には60%となったためスタラシド内服を開始した。その後も芽球の減少は得られず、6月8日にはLDH700まで増加したためCAG療法(アクラシノン+シタラビン+G-CSF)を6月9日~22日まで実施。6月末に</p>

	<p>は白血球が 1,000/μl 以下、芽球も 1-2%にまで減少したが、その後、再び芽球が 40%以上、LDH は 3,000 以上に増加、白血病のコントロールが困難であり、感染症も合併、全身状態が悪化し、8月6日 13時 25分に死亡された。剖検は施行されなかった。</p> <p>3. 遺伝子治療との関連</p> <p>遺伝子治療実施後、骨髄異形成症候群から移行した白血病の進行および正常造血能の低下に伴う感染症合併による死亡である。また、遺伝子導入Tリンパ球輸注後の2月24日と5月7日の末梢血において増殖性レトロウイルスは検出されなかった。以上より、遺伝子治療との関連はないと考える。</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27年8月7日現在、本例を含めて急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群5例に対して本遺伝子治療を実施し、治療に関連する重篤な有害事象は観察されておらず、増殖性レトロウイルスも検出されていない。今後4例の実施を予定しているが、慎重に安全性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。