

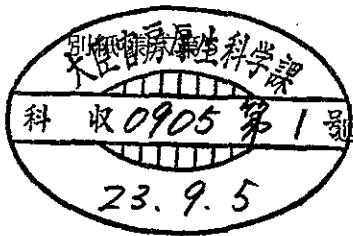
遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 三重大学医学部附属病院 】

課題名 : MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入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

○ 重大事態等報告書 P. 1

(正本)

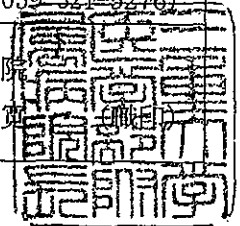


遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成23年9月2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 059-321-5276)
	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・竹田 寛



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
MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入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重大事態等報告書

(受付番号)

(初回申請年月日):平成20年6月9日

研究の名称	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入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21年7月17日(承認日)から3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)	
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	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・准教授	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
	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、試験登録患者の診療
	今井 奈緒子	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・助教	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

	<p>片山 直之</p> <p>中瀬 一則</p> <p>榎屋 正浩</p> <p>水野 聡朗</p> <p>齋藤 佳菜子</p> <p>大石 晃嗣</p> <p>田中 匡介</p> <p>白石 泰三</p> <p>佐藤 永一</p> <p>大谷 明夫</p>	<p>三重大学大学院医学系研究科・病態制御医学講座・血液・腫瘍内科学・教授</p> <p>三重大学医学部附属病院・血液内科、腫瘍内科・科長</p> <p>三重大学医学部附属病院・がんセンター・准教授、センター長</p> <p>三重大学大学院医学系研究科・病態制御医学講座・血液・腫瘍内科学・准教授</p> <p>三重大学医学部附属病院・腫瘍内科・講師、副科長</p> <p>三重大学医学部附属病院腫瘍内科・助教</p> <p>三重大学医学部附属病院・輸血部・部長、講師</p> <p>三重大学医学部附属病院・光学医療診療部・助教</p> <p>三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座・腫瘍病理学・教授</p> <p>東京医科大学・人体病理学講座・助教</p> <p>独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター・病理診断科・臨床研究部長</p>	<p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>アフェレーシスの管理</p> <p>試験登録患者の診療</p> <p>病理組織学的診断</p> <p>病理組織学的診断</p> <p>病理組織学的診断</p>
<p>外部協力者</p>	<p>峰野 純一</p>	<p>タカラバイオ株式会社・細胞・遺伝子治療センター・センター長</p>	<p>ウイルスベクターに関する基礎的助言及び遺伝子導入 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</p>
<p>審査委員会の意見</p>	<p>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。</p>		
<p>研究の区分</p>		<p>遺伝子治療臨床研究</p>	<p>遺伝子標識臨床研究</p>
		<p>審査委員会の長の職名</p> <p>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</p> <p>三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座・検査医学分野・教授</p>	<p>氏名</p> <p>登勉 </p>

<p>研 究 の 概 要</p>	<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、腫瘍抗原 MAGE-A4 を HLA-A2402 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により遺伝子導入した自己リンパ球 (TCR 遺伝子導入リンパ球) 輸注について、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主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 (RCR)、linear amplification mediated-PCR (LAM-PCR)] <p>②副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TCR 遺伝子導入リンパ球の血中動態及び腫瘍組織への浸潤 ・腫瘍特異的免疫反応 ・腫瘍縮小効果
<p>対 象 疾 患</p>	<p>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</p>
<p>重 大 事 態 等 の 発 生 時 期</p>	<p>平成 23 年 8 月 23 日</p>
<p>重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因</p>	<p>内容 被験者死亡 原因 原病である食道癌の増悪 経過 遺伝子治療実施までの経過</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 70 歳男性。平成 20 年 6 月食道癌発症、臨床病期 III (T3N2M0) の進行期、病理診断は扁平上皮癌であった。初期治療は放射線及び化学療法 (シスプラチン、5FU) を施行した。平成 21 年 1 月リンパ節再発を来し、化学療法、放射線治療を施行、一時効果あるも、肝転移、肺転移で再燃、化学療法継続していたが、長期治療にて化学療法継続が困難であり、予後不良の再発食道癌であった。平成 22 年 6 月 28 日に三重大学医学部附属病院内の審査委員会適格判定を経て、本遺伝子治療臨床研究に登録された。7 月 8 日に成分採血を実施、遺伝子導入細胞の調製を行った。8 月 17 日遺伝子導入細胞輸注実施した。治療実施直前の画像診断にて肝転移がみられた。 2. 遺伝子治療実施後の経過 遺伝子治療実施後は関連する有害事象は観察されなかったが、平成 22 年 9 月 22 日肝転移巣の増大がみられ、10 月 1 日より化学療法 (シスプラチン、5FU) を実施開始、計 4 コース実施し、一時的な肝転移巣の縮小をみたが、同年 12 月 21 日には再増大した。平成 23 年 1 月 13 日より化学療法をドセタキセルに変更し継続的に 4 コース施行した。肝転移巣は不変であったが、副作用 (浮腫) のため、継続を断念した。4 月 19 日より臨床研究 (CHP-MAGE-A4 がんワクチン) に参加し、2 週毎 7 回投与された。有害事象はみられなかった。6 月 28 日の画像診断にて肝転移巣は著明に増大し、また全身状態が徐々に悪化し、積極的な治療は困難であり、7 月 11 日以降は無治療にて観察となった。全身状態が悪化し、肝不全にて平成 23 年 8 月 23 日死亡した。剖検は行われなかった。 3. 遺伝子治療との関連 遺伝子治療実施後、1 年 6 日後の食道癌肝転移増悪に起因する肝不全による死亡であった。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なかった。また、増殖性ウイルス、末梢血細胞のクローン性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考えられる。

その後の対応状況	<p>本遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>平成23年9月1日現在、本例含め3例の食道癌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、増殖性ウイルスも観察されていない。今後6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。