

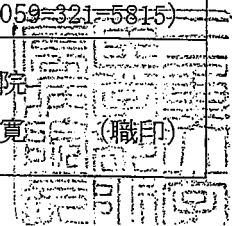
正 本

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 25 年 9 月 18 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

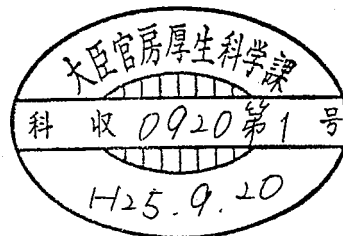
実 施 施	所 在 地	三重県津市江戸橋二丁目174番地 (郵便番号 514-8507)
	名 称	国立大学法人三重大学医学部附属病院 (電話番号 059-232-1111) (FAX番号 059-321-5815)
	代 表 者 役職名・氏名	国立大学法人三重大学医学部附属病院 病院長・竹田 寛 (職印)



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
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 4 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
	石原 幹也	三重大学附属病院 腫瘍内科・医員	試験登録患者の診療

	<p>片山 直之</p> <p>中瀬 一則</p> <p>榊屋 正浩</p> <p>水野 聡朗</p> <p>齋藤 佳菜子</p> <p>大石 晃嗣</p> <p>濱田 康彦</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・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</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・臨床医学系講座・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、准教授</p> <p>三重大学医学部附属病院・消化器・肝臓内科・助教</p> <p>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</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>本遺伝子治療臨床研究については症例登録が終了している。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、今後も本遺伝子治療臨床研究の被験者のフォローアップと安全性の確認に努めるよう、研究実施者に要望する。</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・特任教授 (継続雇用)</p>	<p>氏名</p> <p>登 勉 </p>

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、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 	
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	
重大事態等の発生時期	平成 25 年 9 月 3 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 食道癌増悪（頸部リンパ節転移、骨転移）による死亡 経過</p> <p>1. 遺伝子治療実施までの経過</p> <p>64 歳（死亡時）男性。平成 22 年 7 月食道癌発症、臨床病Ⅲ期、病理診断は扁平上皮癌であった。初期治療は食道・縦隔への放射線治療（60 グレイ）、化学療法（シスプラチン/5FU）4 コースを実施した。治療に反応し腫瘍は縮小、以降は化学療法（シスプラチン/5FU を 3 コース、ドセタキセルを 5 コース）を継続した。平成 24 年 7 月に右頸部リンパ節転移を来し、同部への放射線治療（66 グレイ）、化学療法（ネダプラチン/5FU）1 コース実施するも頸部リンパ節の転移病変が残存していた。</p> <p>この時点で治療抵抗性食道癌と判断し、三重大学医学部附属病院内の遺伝子治療臨床研究審査委員会での適格判定を経て、平成 24 年 11 月 6 日に本遺伝子治療臨床研究に登録された。11 月 13 日に成分採血を実施、遺伝子導入細胞の調製を行った。平成 25 年 1 月 8 日遺伝子導入細胞輸注を実施した。</p> <p>2. 遺伝子治療実施後の経過</p> <p>遺伝子治療実施後は関連する有害事象は観察されず、平成 25 年 3 月 18 日には臨床試験の安全性と臨床効果の評価を行った。有害事象は観察されず、安全性には問題ないと判断した。しかし、頸部リンパ節の転移病変が増大し、3 月 26 日より化学療法（パクリタキセル）を実施した。しかし、効果なく、右上肢の神経障害と運動マヒを来した。4 月 17 日から化学療法をシスプラチン/5FU に再変更し、繰り返し治療を試みたが、</p>	

	<p>効果はみられず、全身状態が徐々に悪化していった。</p> <p>8月26日に転倒し、第6頸椎骨折を来した。同部には転移病変があり、病的骨折であった。支持療法を行うも改善せず、意識低下を来して、平成25年9月3日死亡した。剖検は行われなかった。</p>
	<p>3. 遺伝子治療との関連</p> <p>遺伝子治療実施後、8か月後の食道癌増悪（頸部リンパ節転移、骨転移）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。</p> <p>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25年9月11日現在、本例含め10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重篤な治療関連有害事象は観察されず、増殖性レトロウイルスも観察されていない。臨床研究については症例登録が終了している。これまで安全性には問題ないと考えている。</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。