



遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成26年 8月 11日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	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 安田 是和 (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
CD19 特異的キメラ抗原受容体発現Tリンパ球を用いた難治性B細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究	自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授 小澤 敬也

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 25 年 7 月 3 日

研 究 の 名 称	CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究
研 究 実 施 期 間	平成 26 年 3 月 4 日(承認日) から平成 29 年 3 月 3 日まで

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 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 客員教授	
	氏 名	小澤 敬也 	
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	
	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
	永井 正	自治医科大学 内科学講座血液学部門 准教授	実施責任者および試験登録患者の 診察
	大嶺 謙	自治医科大学 内科学講座血液学部門 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	実務担当責任者および臨床分野から の研究計画の推進
	塚原 智典	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 講師	CAR 遺伝子導入 T リンパ球製剤の 製造管理責任者
	内堀 亮介	自治医科大学 遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 助教	投与患者の診療
	翁 家国	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	投与患者の診療

	室井 一男	自治医科大学 輸血・細胞移植部 教授	臨床用細胞プロセッシング室の管理 責任者および試験登録患者の診察
	岡塚 貴世志	自治医科大学 内科学講座血液学部門 助教	CAR 遺伝子導入 T リンパ球製剤の 品質管理責任者、遺伝子治療プロ トコールの作成及び試験登録患 者の診察
	鈴木 隆浩	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診察
	佐藤 一也	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診察
	藤原 慎一郎	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	試験登録患者の診察
	多々良 礼音	自治医科大学 内科学講座血液学部門 講師	遺伝子治療プロトコールの作成 及び試験登録患者の診察
	上原 英輔	自治医科大学 内科学講座血液学部門 助教	遺伝子治療プロトコールの作成 及び試験登録患者の診察
	水上 浩明	自治医科大学 遺伝子治療研究部 教授	ウイルスベクター及び遺伝子導 入 T リンパ球調製に関する助言
	ト部 匡司	自治医科大学 遺伝子治療研究部 講師	ウイルスベクター及び遺伝子導 入 T リンパ球調製に関する助言
	福島 敬宜	自治医科大学 病理診断部 教授	病理組織学的診断
	吉尾 卓	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 センター長	試験実施の支援
	山崎 晶司	自治医科大学附属病院 とちぎ臨床試験推進部 センター長	試験実施の支援
外 部 協 力 者	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援部門 本部長	レトロウイルスベクター製剤の 品質管理者、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 T リンパ球製剤の体内動態検 査、RCR 検査及び LAM-PCR に関す る技術提供
	Renier J Brentjens	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Associate Member	マスターセルバンクの提供、遺伝 子治療プロトコールの作成の助言
	Isabelle Riviere	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Gene Transfer & Somatic Cell Engineering Director	マスターセルバンクの提供、遺伝 子治療プロトコールの作成の助言

	Michel Sadelain	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター Center for Cell Engineering Founding Director	マスターセルバンクの提供、遺伝子治療プロトコルの作成の助言						
	西川 博嘉	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授	基礎分野からの研究計画の推進						
審査委員会の意見	自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会は、米国メモリアル・スローン・ケタリング癌センターから報告されたChimeric antigen receptor 遺伝子導入Tリンパ球(CAR-T)療法の有害事象について、自治医科大学におけるCAR-T療法臨床研究の関係者から報告を受けるとともに、聞き取りを実施した。 有害事象は、急性リンパ球性白血病に対するCAR-T療法(臨床試験)による死亡の2事例であった。1例目は心疾患の既往を有していた。2例目は、1回目のCAR-T療法にて痙攣を発症し、2回目の投与後に再び痙攣が起り、コントロールができず死亡に至った。同センターは、臨床試験を中断し、検討を行い、次の3つの対策を立てた。1) 心疾患の既往を有する患者は、同臨床試験にエントリーしない、2) 1回目のCAR-T療法により中枢神経障害を起した患者には、2回目の治療は行わない、3) CAR-Tの輸注量に関しては、当初の3×10^6を1×10^6に減らす。この対策を反映した研究計画書の修正版は、FDAに受理され、臨床研究の再開に至った。 本学においては、慎重に実施計画が立てられている。心機能低下患者はエントリーしないことになっている。2例目の原因になったと考えられる高サイトカイン血症を想定し、腫瘍量が多い時には化学療法等で悪性リンパ腫を縮小させてから実施することになっている。また、レベル1のCAR-T輸注量は、1×10^6に設定されている。さらに、治療においては、1か月間の入院を前提とし、ICUとの連携についても綿密な打ち合わせがなされている。なお、2例目のように、1回目の治療で重篤な副作用が起こった場合には、基本的には2回目は実施されない。以上のことから、本学の実施計画書は、メモリアル・スローン・ケタリング癌センターから提出された3つの改訂項目はクリアしていると考えられる。 2例目の患者では、腫瘍細胞は消失し、寛解に至っていたことが確認された。この事実は、CAR-T療法の有効性を強く支持するものである。 本委員会としては、本学のCAR-T療法臨床研究は、このたびの有害事象も十分に想定した計画となっており、臨床研究については継続するとの結論に至った。 <table border="1" data-bbox="560 1682 1422 1877"> <tr> <td data-bbox="560 1682 1126 1727">審査委員会の長の職名</td> <td data-bbox="1126 1682 1422 1727">氏名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1727 1126 1827">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</td> <td data-bbox="1126 1727 1422 1827">梶井 英治 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1827 1126 1877">自治医科大学地域医療センター センター長</td> <td data-bbox="1126 1827 1422 1877"></td> </tr> </table>			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	梶井 英治 	自治医科大学地域医療センター センター長	
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	梶井 英治 								
自治医科大学地域医療センター センター長									
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	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B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)を対象とした養子								

	免疫遺伝子療法の第Ⅰ/Ⅱ相臨床研究である。 具体的には、CD19抗原を特異的に認識するキメラ抗原受容体 (CAR: chimeric antigen receptor) の遺伝子を導入した自己Tリンパ球 (以下、CAR遺伝子導入Tリンパ球) を輸注し、その安全性を検証することを目的とする。併せて、臨床効果とCAR遺伝子導入Tリンパ球の体内動態を評価する。 実施は、以下の(1)～(3)の手順で行い、輸注後は84日間にわたり検査・観察を行う。CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注量は規定に従い慎重に漸増し、最大耐用量を決定する。 (1) CAR 遺伝子導入 T リンパ球の調製 一次登録時の選択基準・除外基準に適合する難治性 B-NHL 患者を選定し、本臨床研究への一次登録を行う。被験者末梢血単核球に SFG-1928z を用いて遺伝子導入を行い、10 日間拡大培養して凍結保存する。CAR 遺伝子導入 T リンパ球の調製と一次品質試験を終了した後、二次登録時の選択基準・除外基準に適合する被験者を選定し、本臨床研究への二次登録を行う。 (2) 前処置薬の投与 Day -2 にシクロホスファミド (1.5 g/m^2: ただし、年齢及び被験者の状態等によって減量を可とする)、または Day -3 および -2 にベンダムスチン (120 mg/m^2: ただし、年齢及び被験者の状態等によって減量を可とする) を投与する。 (3) CAR 遺伝子導入 T リンパ球の輸注 CAR 遺伝子導入 T リンパ球は、Day 0 及び Day 1 に経静脈的に分割投与する (Day 0: 1/3 量、Day 1: 2/3 量)。また、細胞調製において十分な CAR 遺伝子導入 T リンパ球が得られている場合、Day 28 以降に 1 回目投与後の患者の病態変化をみて、2 回目投与の要否の判断を行う。2 回目投与が必要と判断した場合は、適切な時期に投与することができる。
対 象 疾 患	再発・難治性 CD19 陽性 B 細胞性リンパ腫
重大事態等の発生時期	平成 26 年 4 月 10 日

重大事態等の内容及びその原因

米国メモリアル・スローン・ケタリング癌センター(MSKCC)で遂行中の B 細胞性急性リンパ球性白血病(B-ALL)患者を対象とした CD19 特異的 CAR 遺伝子導入 T リンパ球臨床試験において、当該遺伝子治療との関連性が否定できない 2 例の死亡例が報告された。

本報告は「遺伝子治療臨床研究の実施に影響をおよぼすおそれのある情報を得た場合」に該当する。

以下、現在までに得た情報の詳細を報告する。

平成 26 年 3 月 7 日 MSKCC は原因調査のため同臨床試験の中断を決定した。

3 月 26 日には米国食品医薬品局(FDA)が同臨床試験の中断を勧告した。

5 月 2 日、我々は、共同研究者である MSKCC の Renier Brentjens 氏から直接以下の情報を得た。

難治性 B-ALL に対する遺伝子治療臨床試験において、2 名の死亡例があった。

1 例目は心合併症により死亡した。本例は心不全の既往があった（本臨床試験に登録する時点では、心機能に問題はなかった）。

2 例目は遷延する痙攣の後に死亡した。本例は CAR-T 輸注が 2 回行われた。1 回目の CAR-T 輸注後に高サイトカイン血症を伴う痙攣発作が出現したが、治療により完全に回復した。被験者は CAR-T 療法により寛解に至り、同種造血幹細胞移植を受けることが予定されていたが、再発したため 2 回目の CAR-T 療法を受けた。1 回目と同量の CAR-T を輸注後に、再び高サイトカイン血症を伴う痙攣発作が出現した。その後血清サイトカインレベルは低下したが、痙攣発作が遷延し、最終的に死に至った。病理解剖では様々な所見が認められ、発熱の原因を同定することができなかった。尚、剖検で白血病が寛解に至っていることが確認された。

その後の対応状況	2 例の死亡を踏まえて、MSKCC は臨床試験プロトコルを以下の様に修正し FDA に諮問した。 1. 心疾患を有する患者は患者選択基準から除外する。同様に心疾患の既往のある患者は、登録時に、これが解決されていても除外する。 2. CAR-T 療法時に中枢神経にかかわる有害事象の出現を認めた患者は、再発時に 2 回目の CAR-T 療法を行わない。 3. (形態的)寛解に至っていない患者に対する CAR-T の輸注量を 3×10^6 個/kg から 1×10^6 個/kg に減量する。 その結果、2 週間以内に臨床試験の再開が許可された。 8 月 6 日に行われた第 20 回日本遺伝子治療学会における Brentjens 氏の講演によると、再開後の症例では重篤な有害事象は認めていない。 当院で行われる遺伝子治療臨床研究の被験者の登録基準では、重篤な心疾患を併発している患者を除外している。また本臨床研究の用量漸増計画における CAR-T の開始輸注量は 1×10^6 個/kg であり、2 日間の分割投与(初日に 1/3 量、2 日目に 2/3 量)となっている。尚、高サイトカイン血症については米国における他の CAR-T 遺伝子治療の臨床試験においても報告されており、本臨床研究では、これら既報の情報を参考に、研究計画書に対処方法を記載した。また本臨床研究を遂行するにあたり、重篤な有害事象出現時には速やかに万全の体制で対応できるように、当院集中治療部とも既に打ち合わせを行っている。
-----------------	---

(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。

