

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 26 年 7 月 2 日

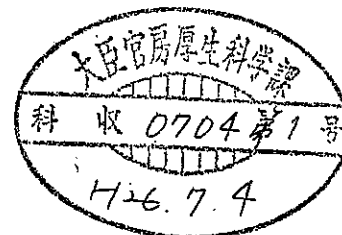
厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

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 (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～平成 25 年 5 月 13 日	

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

	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	試験登録患者の診療
	中瀬 一則	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
	榎屋 正浩	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	試験登録患者の診療
	水野 聡朗	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
	齋藤 佳菜子	三重大学医学部附属病院・腫瘍内科・講師、副科長	試験登録患者の診療
	大石 晃嗣	三重大学医学部附属病院・腫瘍内科・助教	アフェレーシスの管理
	濱田 康彦	三重大学医学部附属病院・輸血部・部長、講師	試験登録患者の診療
	白石 泰三	三重大学医学部附属病院・光学医療診療部・助教	病理組織学的診断
	佐藤 永一	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
	大谷 明夫	東京医科大学・人体病理学講座・助教	病理組織学的診断
外部協力者	峰野 純一	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	試験登録患者の診療
		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	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
審査委員会の意見		本遺伝子治療臨床研究については平成26年3月28日付にて遺伝子治療臨床研究終了報告（別記様式第4）を行っている。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。	
		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	登 勉
		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	(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	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。 ①主要エンドポイント ・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)〕 ②副次エンドポイント ・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 26 年 6 月 21 日	
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	内容 被験者死亡 原因 肺炎による急性呼吸不全 経過 1. 遺伝子治療実施までの経過 59 歳(死亡時)女性。平成 21 年 7 月食道癌発症、臨床病期Ⅱ期、病理診断は扁平上皮癌であった。初期治療は食道亜全摘、胃管再建術（根治術）を実施した。平成 24 年 4 月に頸部リンパ節に再発し、放射線治療、化学療法（シスプラチン、5FU）3 コースを施行するも病変が残存した。 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、本遺伝子治療臨床研究に登録された。11 月 12 日に成分採血を実施、遺伝子導入細胞の調製を行った。その後、化学療法（シスプラチン、5FU）を実施したが、頸部リンパ節と両側肺に転移病変が認められ、治療抵抗状態であり遺伝子治療実施に問題はないと判断し、平成 25 年 2 月 26 日遺伝子導入細胞輸注を実施した。 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ず平成 25 年 4 月 2 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、試験終了時、依然として左頸部リンパ節と多発肺転移病変がみられた。病変の変化が顕著でないため、化学療法の再開はせずに経過をみていたが、徐々に上腕神経圧迫による神経傷害が出現し、9 月 10 日より北野病院（大阪市）にて、化学療	

	法（シスプラチン、5FU）を行ったが、副作用は強く、9月26日からドセタキセルに治療を変更した。しかし、骨髄抑制に伴う感染症を合併したため2コースで中断した。12月2日にはパクリタキセルに治療変更を行い、外来にて継続して治療が行われ、病変は不変状態を継続していた。平成26年6月9日までパクリタキセル治療が実施された。 平成26年6月20日午前から呼吸困難が出現し、意識低下状態となり、北野病院（大阪市）に救急搬送された。肺炎による急性呼吸不全と診断され、酸素吸入、抗菌剤治療が積極的に行われたが、効果なく6月21日に死亡した。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4か月後の転移食道癌に合併した肺炎、急性呼吸不全による死亡である。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。
その後の対応状況	本遺伝子治療の安全性の確認 本例を含め10例の食道癌に対して遺伝子治療を実施して臨床研究の登録は終了した。 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。これまで安全性には問題ないと考えている。

（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。