

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

【九州大学病院】

課題名 : 神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子
搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不
全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性
に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究

○ 変更申請書 P. 1

○ 変更報告書 P. 7

【自治医科大学】

課題名 : 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

○ 重大事態等報告書 P. 13

【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

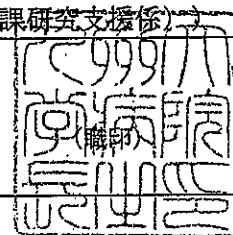
○ 重大事態等報告書 P. 21

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 申 請 書

平成 26 年 7 月 10 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

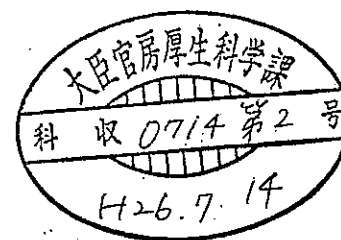
実 施 設	所 在 地	福岡市東区馬出 3 丁目 1 - 1 (郵便番号 812-8582)
	名 称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代 表 者 役職名・氏名	九州大学病院病院長 石橋 達朗



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
神経栄養因子 (ヒト色素上皮由来因子: hPEDF) 遺伝子搭載第 3 世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 眼科・助教 池田 康博



遺伝子治療臨床研究実施計画変更申請概要書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成 22年 9月 29日

研究の名称	神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアプリーカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成24年8月23日（承認日）から 平成29年8月23日（承認時より60ヶ月間）まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 眼科・助教	
	氏名	池田 康博（いけだ やすひろ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 眼科病棟、手術部、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092(642)5648）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
	宮崎 勝徳	九州大学病院・眼科・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	村上 祐介	九州大学病院・眼科・臨床助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	飛松 省三	九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学教授	網膜機能評価と外部評価
	長谷川 護	ディナベック株式会社・代表取締役社長	ベクター学に関する基礎的助言
	上田 泰次	ディナベック株式会社・取締役	ベクター学に関する基礎的助言
	伴 浩志	ディナベック株式会社・研究員	ベクター学に関する基礎的助言
	村田 敏規	信州大学医学部・眼科学・教授	研究協力および外部評価
	園田 康平	山口大学大学院医学系研究科・眼科学・教授	研究協力および外部評価
	後藤純信	国際医療福祉大学・リハビリテーション学部教授	研究協力および外部評価
	矢部武士	摂南大学薬学部・生薬学・教授	研究協力および外部評価
	久富 智朗	九州医療センター・医長（眼科）	研究協力および外部評価
	江内田 寛	佐賀大学医学部眼科学教室・教授	研究実施協力
	吉田 倫子	九州大学病院・医員（眼科）	研究実施協力
	久保 夕樹	九州大学病院・医員（眼科）	研究実施協力
	中武 俊二	九州大学大学院医学研究院・大学院生	研究実施協力
	吉田 久美	九州大学大学院薬学研究院・特任助教	研究実施協力

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	総括責任者から本遺伝子治療臨床研究実施計画書および説明同意書の変更（第6版）についての計画変更申請書が提出され、平成26年5月28日に九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて審議を行った。その結果、総括責任者を変更することについて、科学的・倫理的に問題ないと判断し、変更後の臨床研究実施計画書および説明同意書を、当委員会での指摘事項に対する一部文言の修正を書面回議にて確認のうえ、平成26年6月9日に計画変更案を承認した。	
	審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	九州大学病院 遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 

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		遺伝性疾患である網膜色素変性（Retinitis Pigmentosa: RP）は、難治性かつ成人の失明の原因となる主要な疾患であり、進行すると視機能を高度に障害し、患者の生活の質（Quality of Life: QOL）を著しく低下させる。視覚障害が及ぼす日常生活障害を数量化すると、最大の障害である死を1.0と仮定した場合、失明の障害度の相対値は0.624で日常生活に大きな影響を与えるとされている。現在までに種々の治療法が試みられているものの、未だに有効な治療法は確立されていない。従って、RP患者に対する日常診察において、生活指導など患者の現有視力を有効に利用するための情報提供などといった care が中心となっているのが現状である。 本臨床研究は、未だに有効な治療法が確立されていない RP 患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子（hPEDF）遺伝子を搭載した組換えアプリアミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター（SIV-hPEDF）を網膜下投与することに対する、安全性（主要エンドポイント）を明らかにすることを目的とする。 SIV-hPEDFベクターは、局所麻酔（球後麻酔またはテノン嚢下麻酔）下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。			
対象疾患		以下のすべての条件を満たす患者の片眼のみを対象とする。対象眼は、視力・視野により総合的に判定し、視機能の低い非優位眼とする。 1）厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者（ゲノム診断は実施しない） 2）成人（満40歳以上） 3）九州大学病院眼科において、視野検査、および網膜電図が定期的に施行されており、それらのデータが被験者登録予定日より逆算して1年以上記録・保管されている患者			
変更時期		第6版（平成26年4月1日）： 平成26年5月28日に九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会により審議され、当該委員会での指摘事項に対する修正について平成26年6月9日に計画変更案が承認された。			
変更内容		実施計画書における事項	変更前	変更後	
		総括責任者の変更	別添の新旧対照表を参照	別添の新旧対照表を参照	
変更理由		総括責任者の病院長就任により、臨床研究の適切な遂行が困難なため			
今後の研究計画		治療高用量群（15名）の登録を開始し、新たな臨床研究実施計画書に従い臨床研究を実施する。			

これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	1. これまでの研究結果 計 20 例の予定症例中、低用量 5 例への投与が完了し、全症例の急性期（投与後 28 日）の観察を完了した。 第 3 症例において重大事態（網膜剥離手術）発生したが、当該事象の発生を受けて実施計画書および説明・同意書が改訂されたうえで、その後の症例選定時に網膜上皮細胞のポンプ機能の状態に留意することで、第 4 および 5 症例においては同様の事象が発生していない。 2. 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。

実施計画書第5.0版(作成:平成25年8月23日、承認:平成25年9月2日)から第6.0版(平成26年4月1日、承認:平成26年6月9日)への変更点に関する新旧対照表

青字:削除 赤字:追記、変更、修正

新頁 (旧頁) 作成 新頁:平成26年4月1日 旧頁:平成25年8月23日 承認 新頁:平成26年6月9日 旧頁:平成25年9月2日	旧実施計画書のタイトルなど	修正前	修正後	修正理由
P1(P1)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割 (1)総括責任者の氏名及び担当する役割(分担事項)	石橋 達朗 九州大学病院・眼科・部長 九州大学大学院医学研究科・眼科学・教授 (臨床研究実施及び全体の総括)	池田 盛博 九州大学病院・眼科・助教 (臨床研究実施及び全体の総括、臨床研究の委託、臨床分野からの研究計画の推進)	総括責任者の変更のため
P43(P43)	11. 当該遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設の状態	特に総括責任者の石橋達朗は、厚生労働省特定疾患治療研究事業、福岡県総括・現神経変性に関する調査研究班の班長を務めた経験を持ち、当該分野において我が国の指導的立場にある。	削除	総括責任者の変更のため
P48(P48,47)	12. その他必要な事項 (1)総括責任者及び主な分担研究者の経歴	総括責任者:石橋 達朗(いしばし たつろう)	総括責任者:池田 盛博(いけだ やすひろ)	総括責任者の変更のため

説明・同意書 第5.0版(作成:平成25年8月23日、承認:平成25年9月2日)から第6.0版(作成:平成26年4月1日、承認:平成26年6月9日)への変更点に関する新旧対照表
青字:削除 赤字:追加、変更、修正

新案(旧案) 作成日 新案:平成26年4月1日 旧案:平成25年8月23日 承認 新案:平成26年6月9日 旧案:平成25年9月2日	旧患者同意書のタイトルなど	旧同意説明文書の記載	改訂後の記載	修正理由
P2(P2) P41(P41)	【遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師】	総括責任医師:石橋 達朗(九州大学病院・眼科・科長/教授)	総括責任医師:池田 直博(九州大学病院・眼科・助教)	総括責任者の変更のため
P32(P32) P71(P71)	【疑問点や質問について】	【疑問点や質問について】 本臨床研究に関して、何か疑問点や質問などがありましたら、以下までお問い合わせ下さい。 九州大学病院 眼科 総括責任者:石橋達朗 分担研究者:池田直博	【疑問点や質問について】 本臨床研究に関して、何か疑問点や質問などがありましたら、以下までお問い合わせ下さい。 九州大学病院 眼科 総括責任者:池田直博 分担研究者:村上拓介	総括責任者、分担研究者の変更のため

別紙様式第2

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

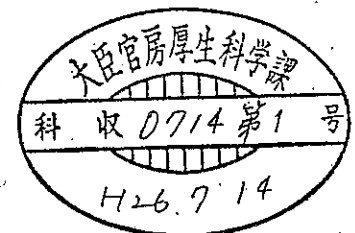
平成26年 7月/0日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・石橋 達朗 (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。

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF) 遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 眼科・助教 池田 康博



別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

受付番号	(初回申請年月日)
	平成22年9月29日

研究の名称	神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成24年8月23日（承認日）から平成29年8月23日（承認時より60ヶ月間）まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 眼科・助教	
	氏名	池田 康博（いけだ やすひろ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 眼科病棟、手術部、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092(642)5648）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進
	宮崎 勝徳	九州大学病院・眼科・助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	村上 祐介	九州大学病院・眼科・臨床助教	臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進
	飛松 省三	九州大学大学院医学研究院・臨床神経生理学教授	網膜機能評価と外部評価
	長谷川 護	ディナベック株式会社・代表取締役社長	ベクター学に関する基礎的助言
	上田 泰次	ディナベック株式会社・取締役	ベクター学に関する基礎的助言
	伴 浩志	ディナベック株式会社・研究員	ベクター学に関する基礎的助言
	村田 敏規	信州大学医学部・眼科学・教授	研究協力および外部評価
	園田 康平	山口大学大学院医学系研究科・眼科学・教授	研究協力および外部評価
	後藤純信	国際医療福祉大学・リハビリテーション学部教授	研究協力および外部評価
	矢部武士	摂南大学薬学部・生薬学・教授	研究協力および外部評価
	久富 智朗	九州医療センター・医長（眼科）	研究協力および外部評価
	江内田 寛	佐賀大学医学部眼科学教室・教授	研究実施協力
	吉田 倫子	九州大学病院・医員（眼科）	研究実施協力
	久保 夕樹	九州大学病院・医員（眼科）	研究実施協力
	中武 俊二	九州大学大学院医学研究院・大学院生	研究実施協力
	吉田 久美	九州大学大学院薬学研究院・特任助教	研究実施協力

審査委員会 の開催状況及び実 施計画書の変更を 適当と認める理由	臨床研究実施計画書および説明同意書第6版については、平成26年5月28日に九州大学病院 遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会により審議し、当委員会での指摘事項に対する修正を確認のうえ、一部文言の修正および治療低用量群で発生した後発白内障に関する情報が適切に反映されているとして、平成26年6月9日に計画変更案を承認した。 また、平成26年4月30日に九州大学病院 先進医療適応評価委員会において開催審議した治療低用量から高用量へのステージアップ適応評価について、低用量群での安全性が確認されたため可能とした審議結果、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、平成26年5月28日に遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会において審議した結果、先進医療適応評価委員会の決議結果は妥当であり、ステージアップ可能と結論した。 <table border="1" data-bbox="391 694 1469 846"> <tr> <th data-bbox="391 694 1029 739">審査委員会の長の職名</th> <th data-bbox="1029 694 1469 739">氏 名</th> </tr> <tr> <td data-bbox="391 739 1029 846">九州大学病院 遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授</td> <td data-bbox="1029 739 1469 846">谷 憲三朗 </td> </tr> </table>		審査委員会の長の職名	氏 名	九州大学病院 遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 
審査委員会の長の職名	氏 名					
九州大学病院 遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 					
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	遺伝性疾患である網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、難治性かつ成人の失明の原因となる主要な疾患であり、進行すると視機能を高度に障害し、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を著しく低下させる。視覚障害が及ぼす日常生活障害を数量化すると、最大の障害である死を1.0と仮定した場合、失明の障害度の相対値は0.624で日常生活に大きな影響を与えるとされている。現在までに種々の治療法が試みられているものの、未だに有効な治療法は確立されていない。従って、RP患者に対する日常診療において、生活指導など患者の現有視力を有効に利用するための情報提供などといった care が中心となっているのが現状である。 本臨床研究は、未だに有効な治療法が確立されていない RP 患者の片眼を対象として、神経栄養因子であるヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子を搭載した組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター (SIV-hPEDF) を網膜下投与することに対する、安全性 (主要エンドポイント) を明らかにすることを目的とする。 SIV-hPEDF ベクターは、局所麻酔 (球後麻酔またはテノン囊下麻酔) 下に、硝子体手術により硝子体を切除した後、網膜下注射針を用いて網膜下に注入する。					
対象疾患	以下のすべての条件を満たす患者の片眼のみを対象とする。対象眼は、視力・視野により総合的に判定し、視機能の低い非優位眼とする。 1) 厚生労働省特定疾患治療研究事業、網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に従い、2名以上の眼科専門医によって網膜色素変性と診断された患者 (ゲノム診断は実施しない) 2) 成人 (満40歳以上) 3) 九州大学病院眼科において、視野検査、および網膜電図が定期的に施行されており、それらのデータが被験者登録予定日より逆算して1年以上記録・保管されている患者					

変更時期	第6版： 平成26年5月28日に九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会により審議され、当該委員会での指摘事項に対する修正について平成26年6月9日に計画変更案が承認された。		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1. 研究協力者の変更 2. 予想される副作用の追加 3. 治療高用量群へのステージアップに関する記載の整備	別紙「新旧対照表」のとおり	別紙「新旧対照表」のとおり
変更理由	1. 研究協力者の異動・役職変更のため 2. 治療低用量群で発生した有害事象「後発白内障」を追加 3. 低用量群全5症例の投与が完了し、実施計画書に基づき先進医療適応評価委員会においてステージアップが可能と決議されたため		
今後の研究計画	治療高用量群（15名）の登録を開始し、新たな実施計画書に従い臨床試験を実施する。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	1. これまでの研究結果 計20例の予定症例中、低用量5例への投与が完了し、全症例の急性期（投与後28日）の観察を完了した。 第3症例において重大事象（網膜剥離手術）発生したが、当該事象の発生を受けて実施計画書および説明・同意書が改訂されたうえで、その後の症例選定時に網膜上皮細胞のポンプ機能の状態に留意することで、第4および5症例においては同様の事象が発生していない。 2. 公表状況 なし		

実施計画書第5.0版(作成:平成25年8月23日,承認:平成25年9月2日)から第6.0版(平成26年4月1日,承認:平成26年6月9日)への変更点に関する新旧対照表

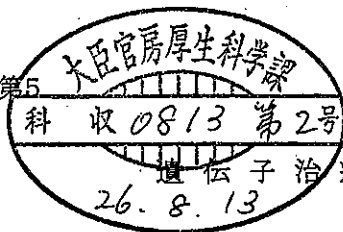
赤字:削除 赤字:追記,変更,修正

新頁(旧頁)	旧実施計画書のタイトルなど	修正前	修正後	修正理由
作成 新頁:平成26年4月1日 旧頁:平成25年8月23日 承認 新頁:平成26年6月9日 旧頁:平成25年9月2日				
P1(P1)	作成日	第5.0版(作成日:平成25年8月23日,承認日:平成25年9月2日)	第6.0版(作成:平成26年4月1日,承認:平成26年6月9日)	改訂
P1(P1)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割(2)総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	②その他の協力研究者 九州中央病院 医師(眼科) 村上 祐介(研究実施協力)	①分担研究者 村上 祐介 九州大学病院・眼科・臨床助教 (臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進)	役割・所属変更のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割(2)総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学大学院医学研究科 眼科学 講師 立内田 真(研究実施協力)	佐賀大学医学部眼科科学教室 教授 立内田 真(研究実施協力)	所属変更のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割(2)総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学病院 医師(眼科) 立花 崇(研究実施協力)	削除	異動のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割(2)総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学病院 医師(眼科) 福本 嘉一(研究実施協力)	削除	異動のため
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割(2)総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	記載なし	九州大学病院 医師(眼科) 久保 夕樹(研究実施協力)	協力研究者の追加
P2(P2)	2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割(2)総括責任者以外の研究者の氏名及び担当する役割(分担事項)	九州大学大学院医学研究科 学術研究員 吉田 久義(研究実施協力)	九州大学大学院医学研究科 特任助教 吉田 久義(研究実施協力)	職名変更のため
p36(p36)	9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法	⑤ 予想される副作用及びその対処方法 2) 本臨床研究において、特許に属する可能性がある副作用 (a) 網膜下投与の操作に伴う、可能性のある副作用 記載なし	⑤ 予想される副作用及びその対処方法 2) 本臨床研究において、特許に属する可能性がある副作用 (a) 網膜下投与の操作に伴う、可能性のある副作用 (6) 後発白内障 二(対処法)YAGレーザー治療を実施する。	副作用追記
P50	12. その他必要な事項 (1) 総括責任者及び主な分担研究者の経歴	記載なし	分担研究者: 村上 祐介(むらかみ ゆうすけ)	役割変更のため追加

説明・同意書 第5.0版(作成:平成25年8月23日、承認:平成25年9月2日)から第6.0版(作成:平成26年6月9日)への変更点に関する新旧対照表

赤字:削除 赤字:追記、変更、修正

新頁(旧頁) 作成日 新頁:平成26年4月1日 旧頁:平成25年8月23日 承認 新頁:平成26年6月9日 旧頁:平成25年9月2日	旧患者同意書のタイトルなど	旧同意説明文書の記載	改訂後の記載	修正理由
P1(P1) P39(P39)	作成日	第5.0版(作成日:平成25年8月23日、承認日:平成25年9月2日)	第6.0版(平成26年4月1日、承認日:平成26年6月9日)	版改訂のため
P2(P2) P41(P41)	【遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師】	記載なし	分相研究医師:村上 拓介(九州大学病院・眼科・臨床助教)	役割変更のため
P4(P4) P43(P43)	【遺伝子治療とは】	先天的に感染症に罹りやすい病気(先天性免疫不全症)に対する遺伝子治療がアメリカで1990年に開始されて18年、我が国では1995年に北海道大学附属病院において第1例目へ治療が行われて以来、13年を経過しました。しかしこれらの臨床研究は副作用が起る危険性を最も低くするために慎重に進められており、個々の研究や試験の位置付けは、未だ十分ではありません。	先天的に感染症に罹りやすい病気(先天性免疫不全症)に対する遺伝子治療がアメリカで1990年に開始されて24年、我が国では1995年に北海道大学附属病院において第1例目へ治療が行われて以来、19年を経過しました。しかしこれらの臨床研究は副作用が起る危険性を最も低くするために慎重に進められており、個々の研究や試験の位置付けは、未だ十分ではありません。	年経過のため
P12(P12) P50.51(P50.51)	【遺伝子治療臨床研究の実施方法】 4) 治療用ベクター投与方法の概略と投与後の隔離について	薄い濃度(2.5x10 ⁷ TU/mlを200 µl 合計 5x10 ⁸ TU: TU=細胞1個に1つの遺伝子を導入できるベクターの単位で力価を示します)から開始し、5名の方に同じ量の治療用ベクターを使用し、その後経過を観察します。5名の患者さんともに問題がないこと、つまり安全性を確認し、九州大学先進医療適応評価委員会で許可を得た後、より高い濃度の治療用ベクター(濃度が10倍、2.5x10 ⁸ TU/mlを200 µl 合計 5x10 ⁷ TU)の投与を開始します。治療低用量で5名、治療高用量で15名の計20名の方にこの臨床研究に参加いただく予定です。増量が可能かどうかの判断は、本臨床研究の担当医師ではなく、前述のごとく九州大学病院先進医療適応評価委員会が第三者の立場で決定いたします。また、あなたに、この濃度の治療用ベクターが用いられるかについては、担当医師にお尋ね下さい。	薄い濃度(2.5x10 ⁷ TU/mlを200 µl 合計 5x10 ⁸ TU: TU=細胞1個に1つの遺伝子を導入できるベクターの単位で力価を示します)から開始し、5名の方に同じ量の治療用ベクターを使用し、その後経過を観察します。5名の患者さんともに問題がないこと、つまり安全性を確認し、九州大学先進医療適応評価委員会で許可を得た後、より高い濃度の治療用ベクター(濃度が10倍、2.5x10 ⁸ TU/mlを200 µl 合計 5x10 ⁷ TU)の投与を開始します。低い濃度(治療低用量)で5名、高い濃度(治療高用量)で15名の計20名の方にこの臨床研究に参加いただく予定です。2013年3月より低い濃度の治療用ベクターの投与を開始し、5名の患者さんへの投与が完了しました。2014年4月に九州大学先進医療適応評価委員会において、5名の患者さんの投与後28日目まで(急性期)の安全性を評価した結果、問題がないと判断され、治療濃度が適切と考えられる高い濃度の治療用ベクターの投与を開始することが適切と認められました。したがって、あなたには高い濃度の治療用ベクターを投与します。	スケーリングアップのため
P15(P15) P54(P54)	【本臨床研究によって起こり得る副作用】 1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性のある副作用 2) 網膜下投与の操作に伴う、可能性のある副作用	記載なし	(6)後発白内障 低い濃度の治療用ベクターを投与した5名のうち、投与と同時に白内症手術を行った2名の患者さんで投与後に後発白内障が生じました。白内障手術に伴い、後発白内障は10~20%に生じると報告されていますが、網膜色素上皮の患者さんでは、より高頻度(約70%)で生じると考えられています。もし発症した場合にば外注でのレーザー治療を行います。	副作用追記



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 1426 1877"> <tr> <td data-bbox="560 1682 1126 1731">審査委員会の長の職名</td> <td data-bbox="1126 1682 1426 1731">氏名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1731 1126 1823">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 1731 1426 1823">梶井 英治 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1823 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 1823 1426 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。

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

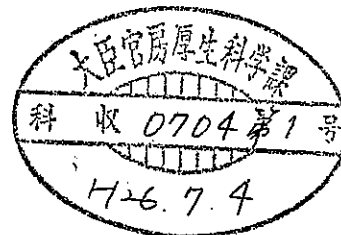
厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

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 中瀬 一則 榊屋 正浩 水野 聡朗 齋藤 佳菜子 大石 晃嗣 濱田 康彦 白石 泰三 佐藤 永一 大谷 明夫	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 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 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 三重大学医学部附属病院・腫瘍内科・講師、副科長 三重大学医学部附属病院腫瘍内科・助教 三重大学医学部附属病院・輸血部・部長、講師 三重大学医学部附属病院・光学医療診療部・助教 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 東京医科大学・人体病理学講座・助教 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 試験登録患者の診療 試験登録患者の診療 試験登録患者の診療 試験登録患者の診療 アフェレーシスの管理 試験登録患者の診療 病理組織学的診断 病理組織学的診断 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・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 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		登 勉 (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。