

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

【 東京大学医学部附属病院 】

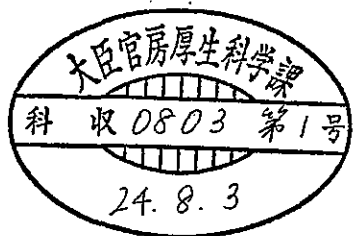
課題名 : 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）

○ 重大事態等報告書 P. 1

【 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. 5

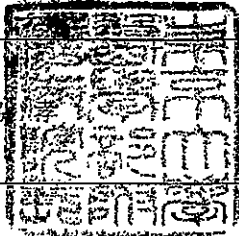


別紙様式第5

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 24 年 8 月 2 日

厚生労働大臣 小宮山 洋子 殿

実 施 施 設	所 在 地	東京都文京区本郷 7-3-1 (郵便番号 113-8655)
	名 称	東京大学医学部附属病院 (電話番号 03-3815-5411)
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医学部附属病院 病院長 門脇 孝 

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

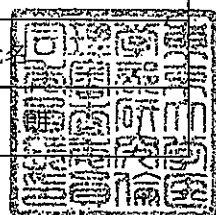
遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授 藤堂 具紀

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(初回申請年月日)
平成 19 年 10 月 23 日

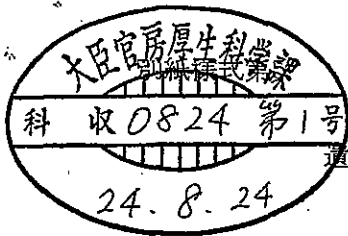
研究の名称	進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
研究実施期間	平成 21 年 5 月 11 日 から 平成 26 年 5 月 10 日 まで

総括責任者	所属部局の所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	所属機関・部局・職	東京大学医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任教授	
	氏名	藤堂 具紀 	
実施の場所	所在地	113-8655 東京都文京区本郷7-3-1	
	名称	東京大学医学部附属病院	
	連絡先	03-3815-5411	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	稲生 靖	東京大学・医学部附属病院・トランスレーショナルリサーチセンター・特任准教授	総括責任者補佐。ウイルス管理と準備。患者の手術、術前術後管理。データ管理。標本の管理と処理。
	田中 実	東京大学・医学部附属病院・輸血部・助教	患者の手術と術前術後管理。ウイルス準備補佐。標本の管理補佐と処理。
	山田 奈美恵	東京大学大学院医学系研究科・トランスレーショナルリサーチセンター・特任助教	臨床研究実施の補佐。
	大内 佑子	東京大学保健センター（精神神経科）・臨床心理士	臨床研究実施における臨床心理面の補佐。
	辛 正廣	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・講師	患者の手術と術前術後管理。
	武笠 晃丈	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・特任講師（病院）	患者の手術と術前術後管理。
	斎藤 邦昭	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。
	甲賀 智之	東京大学医学部附属病院・脳神経外科・助教	患者の手術と術前術後管理。

審査委員会の意見	今回の死亡については、遺伝子治療（ウイルス療法）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と治療効果の把握に努めながら遺伝子治療（ウイルス療法）を継続願いたい。		
	審査委員会の長の職名		氏名
	東京大学医学部遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 教授		赤林 

研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究（ウイルス療法） 遺伝子標識臨床研究
研 究 の 概 要	本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスⅠ型である G47Δ の定位的腫瘍内投与を行う。オープンラベル方式によりコホート単位で用量を増加し、安全性の評価すなわち有害事象の種類と発生頻度の調査を主目的とする。副次目的として、画像上の腫瘍縮小効果や全生存期間、無増悪生存期間により G47Δ の効果を評価する。
対 象 疾 患	本研究は、手術等により病理学的に診断が確定しており、かつ初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫を対象とする。病変が 1cm 以上であること、年齢 18 歳以上、3 か月以上の生存が見込まれること、主要臓器の機能が正常であることなどの選択規準を満たし、腫瘍の存在部位が脳室・脳幹・後頭蓋窩あるいは複数であることなどの除外規準に該当せず、文書により本人の同意が得られた患者が対象となる。
重大事態等の発生時期	平成 24 年 7 月 13 日
重大事態等の内容及びその原因	内容 被験者死亡 原因 原病である膠芽腫の増悪 経過 1. ウイルス療法実施までの経過 平成 19 年 10 月、めまいのため実施した MRI にて脳腫瘍が発見され、紹介元病院にて定位的脳腫瘍生検術を受けて神経膠腫と診断された。平成 22 年 2 月、病変が増大したため開頭・腫瘍摘出術を受け、術後に化学療法（テモゾロミド）併用の放射線治療を行った。平成 23 年 3 月に MRI にて造影病変が出現し、それが拡大したため、平成 23 年 11 月 8 日に再開頭・腫瘍摘出術を受け、膠芽腫と診断された。術後、残存病変の増大を認め、11 月 21 日ウイルス療法を希望し当院を受診した。 2. ウイルス療法の実施 平成 23 年 12 月 8 日当院入院（入院時 50 歳）。12 月 12 日適格性判定委員会にて適格と判定された。12 月 15 日、局所麻酔下の定位脳手術により、G47Δ (1×10^9 pfu) を腫瘍内 2 箇所投与した。12 月 21 日、局所麻酔下の定位脳手術により、同量の G47Δ を同部位に投与した。G47Δ に関連する重篤な有害事象は認められなかった。12 月 29 日自宅退院となった。 3. ウイルス療法後の経過 ウイルス療法 3 週間後（平成 24 年 1 月 11 日）の MRI にて標的造影病変の 25% 以上の増大が見られ PD (progressive disease) と判定された。プロトコル治療中止としテモゾロミド化学療法を再開した。左片麻痺など神経症状が徐々に悪化し、ウイルス療法 2 ヶ月後（2 月 20 日）の MRI では、標的病変の更なる増大に加え、反対側の脳室内への播種も観察された。3 ヶ月後（3 月 19 日）の MRI では病変増大と播種の拡大が見られた。以後は紹介元病院でテモゾロミド化学療法を行ったが、6 月には症状悪化で通院が困難となり、患者と家族の希望により在宅での療養となった。意識レベルも徐々に低下し、7 月 13 日死亡した。在宅での死亡であることから、病理解剖は実施されなかった。7 月 25 日、紹介元病院から東大に連絡があった。 4. ウイルス療法との関連 G47Δ 第 2 回投与 3 週間後（平成 24 年 1 月 11 日）の時点で治療前に比べて原病変は増大し、その後、MRI にて経時的に病変の増大と脳室内播種の拡大が見られたこと、それに伴い神経症状の悪化を認めたこと、初回開頭術から 29 ヶ月、再開頭術から 8 ヶ月の経過であり、臨床経過および画像所見は膠芽腫の進行に伴うものとして矛盾しないこと、プロトコル治療期間中 G47Δ に起因すると考えられる重篤な有害事象が認められなかったことなどから、死亡は原疾患の進行によるものと推定される。 （参考：東大病院におけるテント上膠芽腫の過去の治療成績は、初発からの生存期間中央値が、放射線照射 60Gy の場合 12.4 ヶ月、80-90Gy の場合 16.2 ヶ月、2 年生存率が前者 11.4%、後者 38.4% である。また文献上、膠芽腫の術後放射線治療+テモゾロミドの生存期間中央値は 14.6 ヶ月と報告されている。）

その後の対応状況	本ウイルス療法の安全性の確認 第1回目と第2回目のG47Δ投与それぞれの翌日、2日目、3日目および第2回投与7日後の血液、尿、唾液のPCR検査を実施したが、G47ΔのDNAは検出されなかった。第2回ウイルス投与時に、投与に先立って行われた生検では、壊死巣を伴う腫瘍組織が認められたが、脳炎の所見は観察されなかった。G47Δ第2回投与7日後、3週間後、1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後の頭部MRI検査では、腫瘍の増大や播種性病変は見られたものの、重篤な炎症などを疑わせる所見は観察されなかった。病状進行後は、患者と家族が自宅での療養を希望されたため、剖検は得られなかった。
----------	---



正 本

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 24 年 8 月 21 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 (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

本五



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	三重大学医学部附属病院 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 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 アフエレーシスの管理 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	今回の死亡例については、遺伝子治療との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。						
	<table border="1"> <tr> <td>審査委員会の長の職名</td> <td>氏 名</td> </tr> <tr> <td> 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 </td> <td> 登 勉  </td> </tr> </table>			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 
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 						
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 24 年 8 月 14 日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び そ の 原 因	内容 被験者死亡 原因 食道癌増悪、肺炎 経過 1. 遺伝子治療実施までの経過 58 歳男性。平成 22 年 4 月食道癌発症、臨床病期Ⅲ (進行期)、病理診断は扁平上皮癌であった。治療は、術前化学療法 (シスプラチン/5FU 2 コース) を実施後、同年 8 月 18 日に根治的切除及び胃管再建術を実施した。平成 23 年 9 月に傍気管及び縦隔リンパ節に再発を来し、同部位への放射線治療並びに化学療法 (シスプラチン/5FU) を実施し、再発病変の縮小をみた。同年 12 月に PET/CT 検査にて縦隔リンパ節の再々発が認められ、治療抵抗性の再発食道癌と判断し、平成 24 年 1 月 10 日に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、本遺伝子治療臨床研究に登録された。 平成 24 年 1 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) 実施した。本例は予後不良と判断し、遺伝子治療実施に問題ないと判断し、平成 24 年 5 月 8 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 24 年 5 月 22 日にペプチド投与のための入院となった。入院当日、嚥下時通過障害がみられ、精査の結果、食道癌リンパ節転移病変増悪による再建胃管狭窄と診断した。経口摂取困難な状態で全身状態不良につき、試験継続が困難と判断し、ペプチド投与は行わず、試験を中止した。 同年 5 月 24 日: 病院 (大阪市) に転院し、引き続き精査を実施し、同様に食道癌リンパ節転移増悪であると判断された。また、経口摂取困難なため 6 月 4 日に小腸瘻を造設した。7 月 9 日及び 17 日に化学療法 (パクリタキセル) を実施するもリンパ節転移病変増大、頸椎にも転移がみられた。7 月 22

	日に肺炎を合併、呼吸状態が悪化した。その後は呼吸状態改善せず、平成 24 年 8 月 14 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、原病の食道癌増悪があり、治療抵抗性で、肺炎によって死亡した。遺伝子治療臨床研究中止時まで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 平成 24 年 8 月 14 日現在、本例含め 7 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ず、増殖性ウイルスも観察されていない。今後 3 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。

(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、この報告書を文部科学大臣にも送付すること。