

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 27 年 10 月 5 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号 466-8560)
	名 称	名古屋大学医学部附属病院 (電話番号 052-741-2111) (FAX 番号 052-744-2161)
	代 表 者 役職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院 病院長 石黒直樹 (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
MS3-WT1-siTCR ベクターを用いた WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教 西田徹也

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 24 年 7 月 23 日
研 究 の 名 称	MS3-WT1-siTCRベクターを用いたWT1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群に対する遺伝子治療臨床研究	
研 究 実 施 期 間	平成 25 年 3 月 22 日（承認日）から平成 29 年 3 月 21 日まで	

総括責任者	所属部局の所在地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地（郵便番号466-8560）	
	所属機関・部局・職	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教	
	氏 名	西田 徹也 	
実施の場所	所 在 地	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地（郵便番号466-8560）	
	名 称	名古屋大学医学部附属病院	
	連 絡 先	電話番号：052-744-2139	
総括責任者以外の研究	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	村田 誠	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・講師	被験者の診療
	寺倉 精太郎	名古屋大学医学部附属病院 血液内科・助教	被験者の診療
外部共同研究者	珠玖 洋	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の製造及び品質管理者
	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 教授	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	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 教授	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

	峰野 純一	タカラバイオ株式会社 バイオ産業支援事業部門本部長	レトロウイルスベクター製剤の製造・品質管理責任者 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		委員会は研究責任者からの報告及び効果安全性評価委員会の審議結果に基づき、研究継続の可否及び有害事象の評価について、9/7（月）～9/11（金）の間でメール審議を行った。 審議の結果、今回の重大事態と遺伝子治療との関連は無いと判断され、研究継続を承認した。	
		審査委員会の長の職名	氏 名
		バイオ先端介入研究専門審査委員長	長谷川 好規 (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、薬物療法等の標準的な治療の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者を対象として、WT1 抗原を HLA-A*24:02 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 MS3-WT1-siTCR により遺伝子導入した自己リンパ球 (TCR 遺伝子導入 T リンパ球) 輸注の安全性、体内動態及び臨床効果を以下の項目について評価することを目的とする。 ① 主要評価項目 - 本遺伝子治療の安全性 - 有害事象発現の有無 - 臨床検査値異常変動の有無 - 増殖性レトロウイルス (RCR) 出現の有無 - TCR 遺伝子導入 T リンパ球のクローナリティの検討 ② 副次評価項目 - TCR 遺伝子導入 T リンパ球の血中動態 - 血液学的効果 (PCR 等を用いた分子生物学的完全寛解の確認を含む) - 免疫機能解析 また、TCR 遺伝子治療を実用化し、多くの患者へ投与するためには、細胞調製施設を有していない医療機関においても遺伝子導入細胞を投与することが必要となる。そのため、本臨床研究ではあらかじめ構築した搬送体制を利用し、三重大学医学部内に設置された細胞調製施設より本臨床研究に参画している医療機関へ TCR 遺伝子導入 T リンパ球を搬送し、被験者に投与することで医療機関の間で安全性や血中動態等の結果に差が無いことを確認することも目的としている。	
対象疾患		薬物療法等の標準的な治療の実施が困難である非寛解期の急性骨髄性白血病、あるいは治療困難な予後不良の骨髄異形成症候群患者	

重大事態等の発生時期	平成 27 年 8 月 6 日
重大事態等の内容及びその原因	内容 被験者死亡 原因 骨髄異形成症候群より移行した白血病の進行および合併した感染症 経過 1. 遺伝子治療実施までの経過 高血圧、気管支喘息、糖尿病にて近医通院中、貧血と血小板減少、下血を認め、他院で精査を行いアルコール性肝硬変と診断。その際の白血球分画にて異常がみられたため、2013 年 12 月 10 日に当院紹介受診、骨髄検査にて骨髄異形成症候群 (RAEB2) と診断した。2014 年 3 月 31 日より骨髄異形成症候群に対し、azacitidine による治療を開始した。治療開始時には輸血依存性であったが、徐々に血球回復が見られ、輸血も不要となり、骨髄中の芽球も減少傾向が見られた。8 月以降再び汎血球減少が見られ、11 月 28 日の骨髄検査では芽球 (7.0%) 増加がみられるようになり、azacitidine 無効と判断した。本臨床研究について説明を行い、文書による同意が得られたため、適格性の確認を行い、院内適応判定小委員会および安全・効果評価・適応判定中央部会にて審査の上、2014 年 12 月 26 日に本臨床研究に登録された。2015 年 2 月 20 日遺伝子導入 T リンパ球輸注目的で入院した際の骨髄検査では芽球が 40.5% を占めており、骨髄異形成症候群から白血病への移行が確認されたが、白血球数は 1,500~2,000/μl (芽球 5~10%) と増加傾向はなく、本研究参加への再同意が得られたため、二次登録を行い適格性が確認された。 2. 遺伝子治療実施後の経過 2015 年 2 月 23 日に第 1 回目の遺伝子導入 T リンパ球輸注を実施した。細胞輸注後当日に一時的に発熱が見られたが、感染症を疑う所見はなく、発熱の原因は輸注に伴う副反応であり入院期間の延長は不要と判断し、3 月 2 日に予定通り退院となった。3 月 15 日に本研究参加前からの合併症である下血の再燃があり、下部消化管内視鏡検査にて肝彎曲部の動静脈奇形が確認され、3 月 31 日に動脈塞栓術を施行した。その後の経過が良好であることを確認し、4 月 7 日に第 2 回目の細胞輸注を実施した。5 月 6 日に発熱、CRP 上昇のあり、胸部 CT にて浸潤影を認め、入院して抗生剤 (CFPM)、抗真菌剤 (VRCZ) 投与を開始したところ、翌日から解熱が得られ、CRP も 17.13 (5/6) から 1.3 (5/15) にまで低下したことから感染性の肺炎と判断した。5 月 7 日に本臨床研究に係わる安全性と効果の評価を行い、本臨床研究は終了となった。末梢血中の芽球は増加傾向を示し、5 月 28 日には 60% となったためスタラシド内服を開始した。その後も芽球の減少は得られず、6 月 8 日には LDH 700 まで増加したため CAG 療法 (アクラシノン+シタラビン+G-CSF) を 6 月 9 日~22 日まで実施。6 月末に

	は白血球が 1,000/μl 以下、芽球も 1-2%にまで減少したが、その後、再び芽球が 40%以上、LDH は 3,000 以上に増加、白血病のコントロールが困難であり、感染症も合併、全身状態が悪化し、8月6日 13時 25分に死亡された。剖検は施行されなかった。 3. 遺伝子治療との関連 遺伝子治療実施後、骨髓異形成症候群から移行した白血病の進行および正常造血能の低下に伴う感染症合併による死亡である。また、遺伝子導入 T リンパ球輸注後の 2月 24日と 5月 7日の末梢血において増殖性レトロウイルスは検出されなかった。以上より、遺伝子治療との関連はないと考える。
その後の対応状況	本遺伝子治療の安全性の確認 平成 27 年 8 月 7 日現在、本例を含めて急性骨髓性白血病と骨髓異形成症候群 5 例に対して本遺伝子治療を実施し、治療に関連する重篤な有害事象は観察されておらず、増殖性レトロウイルスも検出されていない。今後 4 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、この申請書の写しを文部科学大臣にも送付すること。