

遺伝子治療等臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 岡山大学病院 】

課題名 : 悪性胸膜中皮腫に対する Reduced Expression in
 Immortalized Cells/Dickkopf-3 遺伝子発現アデノウイルスベ
 クターを用いた遺伝子治療臨床研究

○ 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. 9

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成 28 年 3 月 25 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	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)

下記の遺伝子治療等臨床研究について、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 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 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

申請年月日

(初回申請年月日)

平成20年6月9日

1. 基本情報

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日から 平成25年5月13日まで
多施設共同臨床研究	該当 非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	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	
研究機関	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)	
研究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 遺伝子・免疫細胞治療学講座 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 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
	中瀬 一則	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
	榎屋 正浩	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

水野 聡朗	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
齋藤 佳菜子	三重大学医学部附属病院 腫瘍内科 助教	試験登録患者の診療
大石 晃嗣	三重大学医学部附属病院 輸血部 部長、講師	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 光学医療診療部 助教	試験登録患者の診療
白石 泰三	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
佐藤 永一	東京医科大学 人体病理学講座 助教	病理組織学的診断
大谷 明夫	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	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

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報
(多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。)

該当なし

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報
(多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。)

該当なし

5. 倫理審査委員会の見解

5. 倫理審査委員会の見解

倫理審査委員会の
意見

本遺伝子治療臨床研究については、平成26年3月28日に遺伝子治療臨床研究終了報告を行っている。

今回の死亡例については、原病の食道癌の増悪が死因であり、二次発癌、血液細胞の異常増殖（細胞クローナリティ）は認めていない。よって、本例では遺伝子治療との因果関係は認められないものと判断する。

今後も本遺伝子治療臨床研究の生存被験者2例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。

倫理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 三重大学医学部附属病院 中央検査部・オーダーメイド医療部・ 遺伝子診療科 教授	中谷 中 

6. 重大事態等の概要

研 究 の 区 分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的 及び意義	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 HL A-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 及 び そ の 選 定 理 由	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。 選定理由は別紙の通り。
実 施 方 法	治療抵抗性食道癌患者より一次登録時の選択基準・除外基準に適合する患者を選定し、本臨床研究への一次登録を行った。アフェレーシスにて採取した自己PBLにMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ペプチドを認識するTCRα鎖及びβ鎖遺伝子をレトロウイルスベクターにて導入し、得られたTCR遺伝子導入リンパ球をex vivo培養し、一旦凍結保存した。TCR遺伝子導入リンパ球の調製を終了し、安全性を確認した時点で、二次登録時の選択基準・除外基準に適合する患者を選定し、本臨床研究への二次登録を行った。 TCR遺伝子導入リンパ球(単回投与)を経静脈的に投与した。TCR遺伝子導入リンパ球投与日を0日として14日目及び28日目の2日間の計2回、1日投与量300µgのMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ペプチドと不完全フロイントアジュバントとの懸濁液を、皮下投与した。 追跡調査を行った後、本遺伝子治療の安全性(有害事象、臨床検査、RCR、LAM-PCR)、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及び腫瘍縮小効果を評価した。
重 大 事 態 等 の 発 生 時 期	平成 28年 2月4日
重 大 事 態 等 の 内 容 及 び 其 の 原 因	内容 被験者死亡 原因 気道内出血(食道癌増悪による) 経過 1. 遺伝子治療実施までの経過 71歳(死亡時)男性。2005年12月に食道癌発症、臨床病期Ⅲ(T3N2M0)の進行期、病理診断は扁平上皮癌であった。初期治療は放射線及び化学療法(シスプラチン、5FU)を施行して完全縮小した。2010年8月～11月にかけて縦隔リンパ節が徐々に増大し、2011年8月には増大が著明となり、生検にて食道癌転移が判明したため、化学療法(シスプラチン、5FU)を2コース実施した。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、2011年10月17日に本遺伝子治療臨床研究に一次登録された。同年10月26日に成分採血を実施、TCR遺伝子導入Tリンパ球の調製を行った。その後、化学療法(シスプラチン、5FU)、放射線治療を施行して腫瘍の縮小を認めたが、残存が認められたため、遺伝子治療実施に問題ないと判断し、二次登録後、2012年3月6日にTCR遺伝子導入Tリンパ球輸注を実施した。 また、TCR遺伝子導入Tリンパ球投与2週間後、及び4週間後にMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁抗原ペプチド300 µgとMontanide™ ISA 51VGの懸濁液を皮下投与した。 2. 遺伝子治療実施後の経過 遺伝子治療実施後、治療に関連する有害事象は観察されず、2012年5月8日に安全性評価を行い、遺伝子治療については安全と判断し、臨床試験を終了した。その後は抗原ペプチド300 µgとMontanide™ ISA 51VGの懸濁液の皮下投与を

	2014年6月10日まで毎月行った。 2013年12月のCT検査にて、右肺門リンパ節に転移病変が指摘され、再発と判断した。無症状であり、本人の希望に沿い、積極的治療は行わず、経過観察とした。腫瘍は徐々に増大を来した。そのため、2014年7月より化学療法（パクリタキセル）を実施したが、不整脈が出現し、10月で中止となった。 同年11月に医師主導治験TBI-1201「化学療法剤投与による前処置後のMAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による固形癌を対象とした多施設共同臨床第Ⅰ相医師主導治験」に参加し、2015年1月19日にTCR遺伝子導入リンパ球輸注が実施された。本治験での安全性に問題なく、治験は終了した。なお、増殖性レトロウィルスと細胞異常増殖（細胞クロナリティ）は検出されなかった。 しかし、食道癌転移病変の経過は悪化を辿り、2015年8月より抗PD-L1抗体の治験を大阪大学で受けた。安全性には問題なかったが、現病の悪化のため、同年11月に治験は中断された。比較的症状に乏しく、以降は無治療で自宅療養を続けていたが、2016年1月から、呼吸器症状（咳、痰）が現れ、緩和ケアを近医で受けていた。 2016年2月4日、三重大学医学部附属病院に検査目的にて訪れたところ、受付前に突然大量喀血を来とし心肺停止状態となった。同院救命救急センターにて心肺蘇生を実施したが、効なく同日死亡した。死後、剖検を行った。剖検時所見では、気管、左右気管支は血液で充満され、左気管支には腫瘍が露出していた。同部からの気道内出血による窒息が死因と推定された。 3. 遺伝子治療との関連 初回遺伝子治療実施後、3年11か月後の食道癌増悪による気道内出血による死亡である。遺伝子治療臨床研究終了後において、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、2015年3月まで増殖性レトロウィルスと細胞異常増殖（細胞クロナリティ）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 本遺伝子治療臨床研究では、本例を含め10例の食道癌に対して遺伝子治療を実施した。全例において重篤な治療関連有害事象は観察されず、増殖性レトロウィルスと細胞異常増殖（細胞クロナリティ）も観察されていない。現在生存2例においては、今後も経過観察、定期検査を継続していく。
備考 共同研究機関の実施状況等	該当なし

(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. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。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（ ）のとおりに」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関における本重大事態等への対応状況を記載すること。

別紙

他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由

治療抵抗性食道癌に対する根治療法は現時点では存在せず、栄養管理や QOL 向上のための緩和医療を行っているのが現状である。

食道癌に対する抗癌剤以外の治療として、分子標的治療の開発が期待されている。本邦に多い食道癌と同じ扁平上皮癌である頭頸部癌を適応として、上皮細胞成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 阻害剤である Cetuximab が、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) により承認されている。食道癌における EGFR の発現率が頭頸部癌に次いで非常に高いことから、食道癌に対する分子標的治療の開発が期待されているが、臨床研究結果の報告はない。このような現状において、食道癌に発現する腫瘍抗原を標的とした新規治療の開発が期待される。

腫瘍抗原を標的とした免疫療法の 1 つとして、抗腫瘍活性を有する自己 T リンパ球を投与する細胞療法が積極的に研究されており、複数の臨床試験において有効例が報告されている。中でも、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の Rosenberg SA らのグループは、転移性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験において、体外で増殖させた腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocyte: TIL) を患者に再移入する養子免疫療法を実施し、RECIST ガイドラインによる判定として 51% の腫瘍縮小効果を報告している。

このように、体外で増殖させた腫瘍抗原反応性 T リンパ球の再移入による抗腫瘍効果が報告されているが、投与細胞が体内での腫瘍細胞に対する傷害活性を発揮させるために、これまで通常 $10^8 \sim 10^{11}$ 個の細胞が投与され、生体内での一定期間の維持が確認された。このような細胞数を準備するために、これまでは、体外での抗原刺激、オルソクローン OKT3 (Orthoclone OKT3: OKT3) 及びインターロイキン 2 (interleukin 2: IL-2) 等を用いて T リンパ球を活性化し、2~3 週間培養して増殖させたものが用いられてきた。投与細胞としては、複数のクローンを含む腫瘍浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocyte: TIL)、又は患者自己末梢血リンパ球あるいは TIL から樹立された腫瘍抗原反応性 T 細胞クローンが用いられてきた。しかし、これらの方法では患者自身の病態により細胞入手可能例がごく少数に限られ、また、十分量の細胞数を得られない症例もあり、実際の治療応用には多くの制限がある。

これら養子免疫療法における従来の細胞調製法と比較して、本遺伝子治療では、HLA-A2402 陽性患者の T リンパ球に MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子を導入することによって、腫瘍細胞に対する傷害活性を付与するものであり、必要量の MAGE-A4 抗原特異的 T リンパ球を調製することが可能である。実際に、当施設で調製された MAGE-A4 TCR 遺伝子導入リンパ球は、MAGE-A4 陽性・HLA-A2402 陽性のヒト腫瘍細胞株に対して特異的な細胞傷害活性を示すことが in vitro において確認されている。また、免疫不全マウスに MAGE-A4 陽性・HLA-A2402 陽性のヒト腫瘍細胞株を接種したモデル実験において、TCR 遺伝子導入ヒトリン

パ球投与群に特異的な腫瘍径増大の抑制効果が認められた。なお、上記の NIH Rosenberg SA らのグループは、腫瘍抗原 MART-1 特異的 TCR 遺伝子を導入した T リンパ球を投与した臨床試験において、悪性黒色腫患者 17 名中 2 名について転移腫瘍巢の明らかな退縮を観察しており、この戦略が有望な新規癌治療法となる可能性を示唆している。更に、同グループは、高親和性ヒト MART-1 特異的 TCR 遺伝子 (DMF5)、又はマウス由来の gp100 特異的 TCR 遺伝子 (gp100 (154)) を導入した T リンパ球を使用することにより、悪性黒色腫患者 36 名中 9 名について腫瘍退縮を観察している。

以上より、本研究で実施を計画している遺伝子治療は、患者自己末梢血リンパ球から腫瘍傷害性 T リンパ球を大量に調製する方法を基礎としており、将来他の癌種への応用により幅広い患者を対象とすることが期待される。本臨床研究では、大量調製された腫瘍傷害性 T リンパ球の安全性、体内動態及び臨床効果を評価することを計画している。

以上