

平成 21 年 3 月 19 日

国立がんセンターから申請のあった
遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について

がん遺伝子治療臨床研究
作業委員会

委員長 笹月 健彦

国立がんセンターから申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法
申請者：国立がんセンター 総長 廣橋 説雄
申請日：平成 20 年 6 月 9 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名： ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法

(2) 申請年月日： 平成 20 年 6 月 9 日

(3) 実施施設： 国立がんセンター

代表者： 国立がんセンター 総長 廣橋 説雄

(4) 総括責任者： 国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室
医長 平家 勇司

(5) 対象疾患： 造血器悪性腫瘍

導入遺伝子： 単純ヘルペスウイルス 1 型-チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体 (Δ LNGFR) 遺伝子

ベクターの種類： 非増殖性レトロウイルスベクター

用法・用量： ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後、免疫系再構築の開始が確認されず、かつ Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合、移植 42 日後に 1×10^6 個/kg の遺伝子導入ドナー T リンパ球を追加輸注 (Add-back) する。Add-back 後も免疫系再構築が確認されず、かつ Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合、移植後 72 日目及び 102 日目にそれぞれ 1×10^7 個/kg の遺伝子導入ドナー T リンパ球を Add-back する。

研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から 3 年間

目標症例数： 10 例 (5 例終了時点で遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会にて目的が十分に評価されうると判断された場合は 5 例で終了)

(6) 研究の概略：

本研究は、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) 適合又は 1 抗原不一致 (血清型) の適切なドナーのいない、早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、HLA ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞の移植を施行した後、レトロウイルスベクター SFCMM-3 を用いて HSV-TK 遺伝子及び Δ LNGFR 遺伝子を導入した同ドナー由来の T リンパ球を Add-back する治療法の安全性の評価と Add-back 後の免疫系再構築並びに GVHD 発症頻度及び制御能の評価を主要エンドポイントとする。また本治療法における感染症頻度、無病生存率及び全般生存率等の有効性を検討することを副次的エンドポイントとする。

(7) その他（外国での状況等）：

イタリアのモルメド社により欧州で同一のベクターを用いた同様の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験が実施され、イタリアで第Ⅲ相臨床試験が開始されている。また、筑波大では、同種造血幹細胞移植後の再発白血病を対象として、同一のベクターを用いた遺伝子治療臨床研究を実施中である。タカラバイオ（株）では、同種造血幹細胞移植後の再発した造血器悪性腫瘍患者を対象として、同一のベクターを用いた治験が計画されている。

2. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第1回審議

① 開催日時： 平成20年7月15日(火) 10:00～12:30

② 議事概要：

平成20年6月9日付けで国立がんセンターより申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：造血器悪性腫瘍）について第1回目の審議を行った。

まず、研究実施計画について同センター中央病院の総括責任者らから説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本作業委員会の意見）

1. モルメド社の欧州での臨床試験（Phase I/II）について、最新の詳細なデータを入手し、以下の点について説明すること。
 - ・ Add-back 2回目までの投与における免疫系再構築の頻度
 - ・ 3回以上の Add-back 例、及び IL-2 投与がなされた例についての詳細な情報
 - ・ 免疫系の再構築が見られなかった例について、その理由の解析が行われたかどうか
 - ・ 遺伝子導入細胞の動態と長期的な免疫系再構築に関する情報
2. モルメド社がイタリアで開始した Phase III のプロトコールに関し、IL-2 の使用の有無、Add-back の量、投与回数等について説明すること。
3. GCV 投与による HSV-TK 遺伝子導入細胞の殺細胞効果の確実性について、動物実験及びモルメド社の臨床データ等に基づき説明すること。なお、GCV 投与の回数、タイミングと殺細胞効果との関係について、モルメド社のデータ及び他のデータを確認すること。また、GCV 投与に関するモルメド社のプロトコールと本臨床研究のプロトコールに相違があれば相違点を明確にすること。モルメド社以外にも GCV 投与に関するデータが入手できれば参考データとして提出すること。

4. 被験者の選択基準について、最近の知見を踏まえて再検討した上で修正すること。
5. これまでの T 細胞への遺伝子導入効率について説明すること。
6. 遺伝子を導入した T 細胞が投与された後、どういう表現型のものが生体内で寄与すると考えられているのか説明すること。
7. 被験者用の同意説明文書に関し、プロトコールが複雑なので丁寧な説明が必要であることを踏まえ、以下について検討すること。
 - ・導入している HSV-TK は治療そのものではなく GVHD に対する介入措置であることを分かりやすく説明すること。
 - ・被験者への Add-back 投与が複数回になる可能性があるということについて、同意説明文書 22 頁（計画書 157 頁）の図や文章での説明ではわかりにくいので、計画書 83 頁の図を参考に説明を修正すること。
 - ・遺伝子導入細胞を投与後、一定期間被験者を個室管理することについて、同意説明文書に記載すること。
 - ・本遺伝子治療は、既存の方法ではドナーが得られない患者を対象とすることを同意説明文書でより明確に説明し、ハプロタイプ一致移植は我が国においては必ずしも確立している治療方法ではないことがわかりやすいように記載を再検討すること。なお、海外のデータを提示する場合には、我が国との状況の相違についても十分説明すること。
 - ・モルメド社の成績については、HSV-TK 遺伝子導入細胞投与前に死亡した 10 例を含めて生存率を解析し、臍帯血移植、骨髄移植と比較した結果について同意説明文書で説明すること。また、同意説明文書 19 頁（計画書 154 頁）には 2006 年 11 月で 21 例登録とあるが、説明資料には 2006 年 1 月時点で 29 名とあり、最新の情報を得た上で、正確な記載とすること。
 - ・HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球の品質試験に関し、Add-back 後に試験結果が判明するものがあること、及びその場合の対応について、同意説明文書にわかりやすく記載すること。

2) 第 2 回審議

① 開催日時： 平成 21 年 1 月 23 日(金) 10:00~12:00

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、国立がんセンターから回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第 2 回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について同センター中央病院の総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、遺伝子導入細胞のクローナリティー検査等に関して委員より指摘のあった点については、申請者と事務局との間で整備の上、委員長が確認した後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。(なお、これら実施計画書等の整備については、平成 21 年 3 月 19 日に委員長了承。)

(各委員からの主な指摘の内容)

1. 血液中の遺伝子導入 T リンパ球の動態について、臨床研究終了後もフォローアップを実施すること。また、経過観察により遺伝子導入細胞の増加が観察された場合等においては、 Δ LNGFR 陽性細胞を分画してクローナリティー解析を追加実施することにより、遺伝子導入細胞の増加は何らかの抗原刺激を受けてポリクローナルに増殖したことによるものなのか、あるいは、遺伝子導入に伴う挿入変異を契機に T リンパ球が単クローン性増殖を起こしたことによるものなのかを検討すること。
2. 申請書の「がん原性の有無」及び同意説明書の「レトロウイルスベクターを用いることによる危険性」の項に、XSCID での白血病の発症例だけではなく、CGD での MDS の発症例や、ADA 欠損症での成功例などの最新の情報も追記すること。その上で、レトロウイルスベクターによるがん化の頻度は対象疾患、標的細胞、ベクターの種類により大きく異なっており、本研究で行う分化した末梢リンパ球に対するレトロウイルスベクターによる遺伝子導入ではこれまで白血病化の報告がないことも追記すること。

3. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を踏まえた第 1 回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書の主な変更内容

(実施計画)

- ・ 本作業委員会の意見を踏まえ、被験者の仮登録時選択基準について、臍帯血移植を優先する場合の具体的なデータが明記され、また、最近の知見を踏まえ、「3 回目又はそれ以降の寛解期にある悪性リンパ腫の患者」及び「自家移植後に再発、あるいは悪化した多発性骨髄腫の患者」は選択基準から削除された。
- ・ モルメド社の臨床試験について、本作業委員会の意見を踏まえ、実施計画書に最新の状況が追記された。同意説明文書にも説明が追記された。
- ・ レトロウイルスベクターのがん原性について、実施計画書に最新の情報が追記されるとともに、レトロウイルスベクターによるがん化の頻度は、対照疾患、標的細胞、ベクターの種類により大きく異なることが追記された。同意説明文書にも説明が追記された。
- ・ 臨床研究終了後の追跡調査について、本作業委員会の意見を踏まえ、血液中の遺伝

子導入 T リンパ球比率測定が 1 年毎のフォローアップ検査項目として追加された。

(患者への同意説明文書)

- ・ 本作業委員会の意見を踏まえ、本臨床研究の対象患者は、既存の方法ではドナーが得られない患者であること、及びハプロタイプ一致移植は我が国では必ずしも確立している治療方法ではないことについて、より明確な記載に改められた。
- ・ HSV-TK 遺伝子について、悪性腫瘍に対する治療効果があるものではなく、GVHD に対する安全性を高めるために導入されているものであることが明記された。
- ・ 遺伝子導入リンパ球の品質試験について、Add-back 後に試験結果が判明するものがあることの説明、及び投与後に不合格であることが判明した場合の対応と予測される危険（副作用）に関する説明が追記された。
- ・ 臨床研究のスケジュールについて、Add-back が複数回になる可能性があることが分かりやすく記載され、治療スケジュールを説明する図も改訂された。
- ・ 臨床研究中に個室管理が行なわれることに関する説明が追加された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

国立がんセンターから申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：造血器悪性腫瘍）に関して、がん遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のとおり論点整理を進めて、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。