

平成 21 年 5 月 15 日

三重大学医学部附属病院から申請のあった
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

三重大学医学部附属病院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. 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
申請者：三重大学医学部附属病院 病院長 内田 淳正
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： 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
- (2) 申請年月日： 平成 20 年 6 月 9 日
- (3) 実施施設： 三重大学医学部附属病院
代表者： 三重大学医学部附属病院 病院長 内田 淳正
- (4) 総括責任者： 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・教員 珠玖 洋
- (5) 対象疾患： 食道癌
導入遺伝子： MAGE-A4 抗原特異的 T 細胞受容体(TCR) α 鎖及び β 鎖遺伝子
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： 腫瘍抗原 MAGE-A4 を認識する TCR α 鎖及び β 鎖遺伝子を導入した自己リンパ球を経静脈的に投与し、投与後 14 日目及び 28 日目に MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチド 300 μ g (不完全フロイントアジュバントとの懸濁液) を皮下投与する。TCR 遺伝子導入リンパ球の投与量は各コホート 2×10^8 個、 1×10^9 個及び 5×10^9 個。
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： 9 例 (各コホート 3 例。有害事象が発現した場合には、各コホート最大 6 例まで増加し、最大 18 例。)

(6) 研究の概略：

本研究は、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 をヒト白血球抗原 (HLA)-A2402 存在下で特異的に認識する 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) 輸注の安全性を主要エンドポイントとする。副次エンドポイントは、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。

(7) その他 (外国での状況等)：

治療抵抗性の食道癌に対する分子標的治療の臨床研究結果の報告は知られていない。米国の国立衛生研究所 (NIH) の Rosenberg 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、MAGE-A4 とは異なる腫瘍抗原を認識する TCR 遺伝子導入リンパ球を体外で増殖させ、患者に再移入する免疫療法を実施しており、調製された TCR 遺伝子導入リンパ球の品質に起因する有害事象の報告はない。

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日付けで三重大学医学部附属病院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：食道癌）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. 対象疾患について、再発しても他の治療法が有効な場合もあることから、今後の治療困難例を対象とすることを明確にすること。同意説明文書には、他の治療法が有効な場合もあることを明確に記載し、また、遺伝子導入細胞の調製に時間がかかるため、同意取得後一定期間は治療が行なわれない状態になるということもわかりやすく記載すること。
2. 腫瘍抗原 MAGE-A4 について、患者の選択基準4)に「PCR法にて腫瘍組織に MAGE-A4 発現が確認されている患者」とあるが、MAGE-A4 の発現を確認するためのプロトコルを明確にするとともに、PCRで陽性とする定量的な判断基準（例えば、腫瘍細胞の何パーセントがどの位のこの抗原を発現しているのか、転写産物の量は抗原蛋白量を正確に反映しているのか、バイオプシーによる複数のサンプルの結果がヘテロの場合どのように判断するのか等の判断基準）を示すこと。また、PCR法以外で MAGE-A4 の発現を確認する方法があれば、その方法を併用することも検討すること。なお、遺伝子治療実施中の MAGE-A4 の発現をフォローすること。
3. 今回用いる TCR を何故選択したのか説明できるエビデンスがあれば示すこと。
4. 同意説明文書に、Rosenberg らの臨床試験では2名の患者で、輸注された TCR 遺伝子導入細胞が、輸注後1年を超えても末梢血単核球中の40%前後であった旨記載(7頁)しているが、癌腫毎の免疫療法の効果について追記を検討すること。また、根拠データの詳細を示した上で、例えば患者背景等、さらに説明すべき情報はないか再検討すること。さらに、40%という値は高い値であり、クローン増殖の可能性が懸念されるため、Rosenberg らによってクローナリティに関する検査が行なわれていないかどうか、可能な範囲で情報収集すること。
5. 計画書及び概要書の研究の目的には、TCR が腫瘍抗原 MAGE-A4 を「HLA-A2402 存在下で」特異的に認識することを明記すること。

6. マスターセルバンクの品質試験について、以下の点を明らかにすること。

(1) 組み込まれたベクター遺伝子のコピー数試験

参考資料にはゲノム DNA を BamHI で消化後、TCR β 配列をプローブとしてサザン解析を行い、特異バンド数から算定したと記載されているが、事前質問に対する回答では TCR α 配列をプローブとしてバンドの数と太さから算定したとあり、説明が矛盾しているので、正確な試験法を説明すること。また、レトロウイルスの組込み数が 22 コピーというのは異常に多い数であり、本当であれば細胞の安定性への影響が懸念されるため、コピー数を決めた実際のデータを提出すること。

(2) ベクターの細胞内での完全性

組み込まれたベクターの構造を調べる方法として、PCR 産物の塩基配列決定では不十分であり、全体像がわからないため、適切な制限酵素（できるだけ全長が含まれるように両 LTR 内のみ切断部位がある酵素）を使ったサザン解析を行い、そのデータを提出すること。

7. 同意説明文書について、以下の点を検討すること。

(1) 実施計画書の IX2.1.2 あるいは IX2.2.2 の除外基準として、「妊娠中、授乳中、…妊娠を希望している女性患者。又は挙子希望の男性患者」が挙げられてはいるが、臨床研究中（終了後も一定期間）は確実に避妊をする必要がないか検討し、必要に応じて、その旨を同意説明文書中に記載すること。

(2) HLA-A2402 が陽性である必要性が分かりにくいので、例えば、図 1 あるいは図 2 のどの分子が HLA-A2402、MAGE-A4、TCR 等に該当するか、図示する等して説明すること。

(3) 「5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について」において、「私たちの研究と同じく TCR 遺伝子を患者さま自身の細胞に導入して戻す臨床研究」とあるが、癌抗原の種類が違うこと以外に HLA のタイプやペプチドの投与をしていないといった違いがあることも説明すること。

(4) 6. 臨床研究の方法 第 II 段階について

①各コホートの症例数が 3 人（あるいは 6 人）と書かれているが、どのような場合に 6 人になるのか、分かりにくいので、実施計画書の p.56 IX.1.2 2)に記載されている同じコホートに 3 人が登録される条件について、わかりやすく説明すること。

②「なお、各段階で非常に重い有害事象・・・」の文章の意味が分かりにくいので、実施計画書の p.56 IX.1.2 3)の内容も踏まえ、記載を改めること。

(5) 6. 臨床研究の方法第 III 段階について、「あなたの体内で TCR 遺伝子導入細胞をさらに増殖させるため」とあるが、「増殖」は正確な表現ではなく、「活性化（あるいは増殖）」と記載する等、記載を改めること。

8. 参考資料として提出されているペプチドの毒性試験は、単回投与であり、アジュバントも用いられていないようであるが、ヒトでアジュバントを用いて繰り返し投与するときの安全性を説明することが可能か見解を示すこと。

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、三重大学医学部附属病院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、本実施計画に関しては、委員の意見について、事務局で整理し、申請者に検討を依頼し、その回答を確認することが必要とされた。

(なお、申請者からの回答及び実施計画書等の整備については、各委員の確認を経て、平成 21 年 5 月 15 日に委員長了承。)

(各委員からの主な指摘の内容)

1. Rosenberg らの臨床試験において TCR 遺伝子導入細胞が輸注後 1 年を超えても末梢血単核球中の 40%前後で維持された例に関して、細胞のクローナリティー解析及び染色体検査に関して情報を収集すること。また、自己免疫反応等の発症の有無も含め、正常組織を傷害するような可能性についても併せて情報を収集すること。
2. 申請書の「がん原性の有無」及び同意説明文書の「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、X-SCID での白血病の発症例だけではなく、慢性肉芽腫症(CGD)での骨髄異形成症候群(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癌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. 同意説明文書 p.6「MAGE-A4 について」の項目に以下の内容の追記を検討すること。「MAGE-A4 は食道癌の他に、頭頸部癌や肺癌等の多くの癌で発現が確認されていますが、個々のケースでは、MAGE-A4 が適切に癌細胞に現れていることを調べる必要があります。しかし、現在、これを直接調べる方法がないため MAGE-A4 の発現に関係する RNA の量で推定しています。」
4. 以下のフォローアップ観察項目の追加及び委員会への報告について検討すること。
 - ・遺伝子導入 T リンパ球の血中動態について、臨床研究終了後もフォローアップを実施すること。
 - ・遺伝子導入 T リンパ球が遺伝子導入効率から予想される数値以上に増加していると判断された場合、あるいは遺伝子導入 T リンパ球の漸増傾向が観察された場合はクローナリティーの解析及び染色体検査などを実施し癌化のステップが進んでいないかどうか検討すること。
 - ・「適切に MAGE-A4 を発現する細胞の検出」に関して新しい知見が出た場合には、

当委員会に報告すること。

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)

- ・ TCR が腫瘍抗原 MAGE-A4 を認識するのは、HLA-A2402 存在下であることが明記された。
- ・ 選択基準について、今後の治療困難例を対象とすることが明確され、臨床検査の項目として「動脈血酸素分圧 70torr 以上、または動脈血酸素飽和度 94%以上」が追加された。
- ・ 遺伝子治療中の腫瘍組織の MAGE-A4 発現をフォローすることが規定され、また、MAGE-A4 発現陽性とする定量的な判断基準が追記された。

(同意説明文書)

- ・ 食道癌に対する化学療法や放射線療法に関する情報等が追記された。
- ・ 臨床試験に参加する場合、TCR 遺伝子導入細胞の品質を確認し、投与可能となるまで 14 日～40 日程度かかり、その間は無治療で経過を見ることが明記された。
- ・ 研究参加期間中と終了後 5 年間は避妊するよう明記された。
- ・ 各コホートで有害事象が発生した場合にはさらに 3 人に投与されること、及び合計 2 人以上に重い副作用が発現した場合には次の段階に進まないことが明記された。
- ・ 米国国立衛生研究所における臨床研究と本研究との相違点等について明記された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

三重大学医学部附属病院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：食道癌）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。