

遺伝子治療臨床研究実施計画等について

〔 三重大学医学部附属病院
大阪大学医学部附属病院
(財) 田附興風会医学研究所 北野病院 〕

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

遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について

- 遺伝子治療臨床研究作業委員会の意見 P. 1

- 委員名簿 P. 7

平成 23 年 11 月 9 日

大阪大学医学部附属病院、田附興風会医学研究所北野病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画等に係る意見について

遺伝子治療臨床研究作業委員会
委員長 島田 隆

大阪大学医学部附属病院、田附興風会医学研究所北野病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画及び三重大学医学部附属病院からの変更報告書の関係事項について、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

【申請】

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：大阪大学医学部附属病院 病院長 福澤 正洋
申請日：平成 23 年 7 月 5 日
2. 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：田附興風会医学研究所北野病院 病院長 藤井 信吾
申請日：平成 23 年 7 月 6 日

【関係変更報告書】

3. 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
報告者：三重大学医学部附属病院 病院長 竹田 寛
報告日：平成 23 年 7 月 6 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) 申請等年月日： 平成 23 年 7 月 5 日又は 6 日
- (3) 実施施設及び代表者： ①大阪大学医学部附属病院 病院長 福澤 正洋
②田附興風会医学研究所北野病院 病院長 藤井 信吾
③三重大学医学部附属病院 病院長 竹田 寛一
- (4) 総括責任者： ①大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床医学専攻
外科学講座 消化器外科 教授 土岐 祐一郎
②田附興風会研究所北野病院 消化器センター
外科・副部長 上田 修吾
③三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
- (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： 平成 21 年 7 月 17 日 (三重大学医学部附属病院の実施計画の承認日) から 3 年間
目標症例数： 3 施設合計 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。

今回の申請等は、従来三重大学医学部附属病院単独で行っていた臨床研究について、共同実施施設として2施設を追加するもの。共同実施施設で行う場合も遺伝子導入・細胞培養等は三重大学において行われる。具体的には、各共同実施施設で患者から採取された自己リンパ球が三重大学細胞調製施設に搬送され、遺伝子導入・細胞培養が行われた後、各共同実施施設に戻され、TCR 遺伝子導入リンパ球が患者に投与される。

(7) その他（現在実施中の臨床研究の状況等）：

三重大学医学部附属病院で現在実施されている臨床研究の状況は、6例が登録され、うち3例に遺伝子導入細胞の投与が実施され、残り3例は脳内転移や原病悪化により遺伝子導入細胞投与前に中止されている。遺伝子導入細胞を投与された3例については、平成23年6月28日時点において遺伝子導入細胞に起因する有害事象は認められていない。

2. 遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時： 平成23年10月19日(水) 14:00～16:10

(2) 議事概要：

三重大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究に関連する、大阪大学医学部附属病院及び田附興風会医学研究所北野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、多施設共同研究）について、審議が行われた。

申請者から説明を受けた後、質疑応答が行われた。

主な議論は以下の通り。

- ① 三重大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究実施計画自体は既に平成21年に承認されており、ベクターや遺伝子導入法は同一である。
- ② 今回、新たに提案されている多施設共同研究として遺伝子治療を行うための、遺伝子導入細胞の輸送や受け入れ等の技術的課題についても作業委員会開催前の申請者等との事前のやりとり（別添参照）により十分検討されており特段の問題はないと考えられる。

- ③ しかし、作業委員会での当日の議論のなかで、安全性の評価を主要エンドポイントとして開始された臨床研究を、途中で多施設共同研究に変更することは、安全性の確認が済んだかのような誤った情報を発信することになり、科学的にも倫理的にも問題が多いという意見が複数の委員より出された。また、既に三重大学医学部附属病院単独で開始している臨床研究をこの時点で、多施設共同研究に変更する理由について申請者側から合理的な説明は得られなかった。
- ④ その結果、作業委員会としては、現在進行中の三重大学医学部附属病院の臨床研究はこのまま継続し、第I相試験としての安全性の評価を行うべきであり、多施設共同研究については新たな臨床研究として申請することが妥当であるという意見でまとまった。
- ⑤ 一方で、多施設共同研究を進めることは遺伝子治療の発展のためにも重要であると考えられる。今後、再申請を行う場合や、新たに多施設共同の遺伝子治療臨床研究を申請するためには、②の技術的問題だけでなく③で指摘されたような臨床研究の妥当性についても十分に検討する必要があることを申請者に伝達することが妥当とした。
- ⑥ 今回の作業委員会の審議を通し、遺伝子治療の安全性や科学的問題だけでなく、臨床研究としての妥当性や倫理性が主な問題点として取り上げられた。これらの問題をどこまで議論すべきか、作業委員会の役割をより明確にしていく必要がある。

以上について、作業委員会として、科学技術部会に報告することとした。

以 上

(別添)

○ 本作業委員会の事前意見

1. 凍結細胞搬送方法及び解凍方法の設定と手順書に従った運用により、凍結保存細胞の安定性は担保できると考えられるため、各実施施設での凍結保存バイアルによる生存率測定は実施しない予定とのことであるが、搬送中あるいは解凍中の不慮の事態による影響を確認する観点からも、各実施施設において、細胞生存率の確認をすることを検討すること。

【追加意見】

凍結保存細胞の生存率を測定する際、安全性を担保する「生存率の下限」を何%にするのか説明すること。

2. 具体的な搬送時の、業者に渡してから業者のハンドリング方法、保存容器や設定温度、温度モニターの有無などの搬送時の情報について説明すること。

【追加意見】

容器内温度の規格値設定は予定していないとのことだが、本来、規格値は設定すべきではないか説明すること。

3. 各実施施設で検討しない場合には、搬送バリデーションの詳細な内容等を示した上で、搬送及び各実施施設における解凍操作により品質に影響を及ぼさないことを説明すること。

4. 三重大学において搬送前に品質を確認することが記載されているが、他の実施施設において品質を確認できるようなサンプル保存などの方法がとられているか説明すること。

5. 各施設に搬送された後、実際に使用する際の解凍の条件・手順は施設間で統一されているか明らかにすること。

6. 移送に伴って生じる移動や時間によって、遺伝子導入の効率や導入後のリンパ球の数、活性などに変化がないことが実験的に示されているか説明すること。

【追加意見】

実験結果を提示すること。

上記「1.」から「6.」の項目については平成23年9月6日付け、「1.」、「2.」及び「6.」における追加意見については平成23年10月11日付けで三重大学医学部附属病院等へ照会を行った。

○ 事前の意見に対する申請者等の対応

- ・ 輸注用細胞と同時に凍結保存バイアルを搬送することとし、搬送したバイアルを

用いて、共同実施施設にて凍結保存細胞の生存率を測定し、品質の確認を行うこととされた。

厚生科学審議会科学技術部会
 遺伝子治療臨床研究作業委員会 委員名簿

【 三重大学、大阪大学、北野病院 】

「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」

氏名	所属
あきの 浅野 茂隆	早稲田大学理工学術院 特任教授
あらと 荒戸 照世	(独)医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部研修課 研修課長
おおはし 大橋 十也	東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所教授
おのであら 小野寺 雅史	(独)国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部長
かねこ 金子 周一	金沢大学 医学部長
さいとう 斎藤 泉	東京大学医科学研究所 遺伝子解析施設教授
しまだ 島田 隆	日本医科大学 医学部教授
たに 谷 憲三朗	九州大学 生体防御医学研究所所長
なす 那須 保友	岡山大学病院 新医療研究開発センター教授
はまだ 濱田 洋文	東京薬科大学 生命科学部教授
はやかわ 早川 堯夫	近畿大学 薬学総合研究所所長

○

(疾患専門医)

あんだう 安藤 のぶとし 暢敏	東京歯科大学市川総合病院病院長
-----------------	-----------------

○ : 委員長 (五十音順 敬称略)