

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
- 遺伝子治療臨床研究作業委員会の意見 . . . P. 5
 (第 71 回 厚生科学審議会科学技術部会 資料)
- 申請機関からの回答 P. 7
 (多施設共同研究に変更することについての合理的理由)
 <参考添付>平成 22 年 3 月 30 日 医政発第 0330 第 2 号
 「医療機関における自家細胞・組織を用いた
 再生・細胞医療の実施について」 P. 11
- 遺伝子治療臨床研究作業委員会の意見 . . . P. 21
 (第 67 回 厚生科学審議会科学技術部会 資料)
- 遺伝子治療臨床研究作業委員会 名簿 P. 27
 (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: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)

平成 24 年 7 月 13 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
(追加報告)

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のうち、臨床研究の途中段階で多施設共同研究に変更することについて、下記のとおり、作業委員会の意見を再度整理して報告いたします。

記

(1) 本件の論点

- 本遺伝子治療臨床研究については、安全性評価を主要エンドポイントとした単施設における第Ⅰ相試験として、その実施計画が了承されて開始されたところ、その安全性評価が終了していない途中段階で多施設共同研究に変更することの是非が論点である。

注) 本件は、当初より多施設共同研究として計画された遺伝子治療臨床研究を実施することの是非とは別の問題である。作業委員会においては、遺伝子治療を推進するためにも、多施設共同研究を実施すること自体を否定するものではない。

(2) 臨床試験の方法論について

- 医薬品等の研究開発においては、一般的に、段階的な臨床試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相等）を行いながら、各段階ごとに有効性、安全性等を評価した上で、それに基づき次の段階の臨床試験が計画され、実施される。
このような段階的な方法論が採用されているのは、有効性や安全性が未知の医薬品等をヒトに投与する以上は、科学的及び倫理的な観点から、その有効性や安全性を慎重に確認しながら研究開発を進める必要があると考えられているためである。この考え方は医薬品の開発に限らず、患

者の協力を得ながら進める遺伝子治療や細胞治療などの先端医療研究の方法論としても世界中の共通認識となっている。

特に第Ⅰ相試験は、ヒトでの安全性を確認する最初の段階であることから、より慎重に段階的な手続きを踏むことが重要となる。

(3) 本臨床研究において途中段階で多施設共同研究に変更することについての具体的問題点

- 本臨床研究は第Ⅰ相の試験であるが、その途中段階で多施設共同研究に変更した場合、例えば、被験者の選択や治療効果・副作用の評価に関わる医師・研究者の構成が変更になることにより、被験者の選択やデータの解釈に影響が生じる可能性が考えられる（注1）。

また、合計9人という少人数の第Ⅰ相試験の途中で研究計画が多施設共同研究に変更された場合、安全性の評価が十分に行えない可能性がある。（注2）。

さらに、当初の実施計画に同意して本臨床研究に参加した被験者（多くは既に亡くなっている）にとっては、自分が参加した臨床研究が説明なしに途中で変更されたことになる。

注1）このような問題は、遺伝子治療臨床研究に限ったものではなく、臨床研究一般に生じ得るものである。

注2）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、今回の多施設共同研究においてもベクターや遺伝子導入法は同一である。また、多施設共同研究として実施するための、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特段の問題はないと考えている。しかし、多施設共同で遺伝子治療を行うことは我が国では初めての試みであり、その安全性については（多施設での評価が可能となるような）適切な臨床研究実施計画に基づき検証する必要がある。

- このため、第Ⅰ相試験の途中段階で多施設共同研究に変更することは慎重に判断すべきであり、原則を曲げて試験の途中段階で計画を変更するためには、その理由が示される必要がある。しかし、再度の照会に対する申請者等の回答においても、多施設共同研究の重要性を述べるのみで、途中で変更するだけの必要性は示されていない。

注）申請者が途中で多施設共同研究に変更したことの理由として挙げている医政局長通知を見ても、「一定の有効性及び安全性の評価が行われた後には、複数の医療機関において共同で同じ再生・細胞医療を実施することが考えられる」と述べており、安全性の評価が行われていない途中段階での多施設共同研究への変更を容認することを述べたものではない。

○ 次に、多施設共同研究への変更を認めることにより三重大大学以外で治療を受けることになる患者にとっての利益としては、三重大まで通う必要がないという点が考えられる。一方、不利益としては、当該遺伝子治療臨床研究の経験がない施設で治療を行うことによるリスクを被る可能性がある。また、そもそも当該遺伝子治療臨床研究による利益（治療効果）があるかどうか自体が現時点では証明されておらず、治療を受けることが患者の利益になるとはいえない。

- 以上の理由により、作業委員会としては現在進行中の三重大大学医学部附属病院の臨床研究はこのまま継続して完了させ、第Ⅰ相試験としての安全性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計画として申請することが妥当であると考え、科学技術部会に報告した。

（４）まとめ

- 以上がこれまでの作業委員会での意見を整理したものであるが、今回問題になった第Ⅰ相試験の在り方に関する議論は今後の我が国の臨床研究の進め方に関する基本的課題という側面も含んでいることから、最終的には科学技術部会で判断されるべきである。

平成 24 年 5 月 16 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
(追加報告)

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、平成 23 年 11 月 9 日に開催された科学技術部会における指示を踏まえ、再度申請者等への確認を行いましたので、下記のとおり報告いたします。

記

(1) 経緯

- 本申請等に係る臨床研究は、現在単一施設（三重大学医学部附属病院）で行われている遺伝子治療臨床研究について、安全性評価の途中段階において、新たに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を含めた多施設共同研究として実施するものである。
- 安全性評価の途中段階において多施設共同研究に変更することについては、平成 23 年 11 月 9 日の科学技術部会において、「合理的理由があり、患者や医療・医学にとって有益であることが認められるのであれば、変更を認めることはあり得るものの、今般の変更に係る妥当性・合理性については、再度詳細に確認して報告すること」とされた。
- これを受け、申請者等に対し、多施設共同研究に変更する理由とその妥当性・合理性について改めて照会し、回答を得た（回答書：P. 3～5、参考添付：P. 7～15）。

(2) 作業委員会における意見

- まず、前回報告した作業委員会の意見の中で、「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」とした意見の概要は次のとおりである。

- ① 第Ⅰ相試験は安全性を確認するための重要な段階である。そのため、一般的には、第Ⅰ相試験の結果を評価した上で、それに基づき、次の段階として多施設に拡大することを考えるべきである。
 - ② 上記の点に関し、申請者等からは、安全性評価の途中段階で多施設共同研究に変更する必要性について、特別な事情は説明されなかったと考える。なお、三重大学医学部附属病院の現在の研究計画において、目標とする被験者数が集まりにくいという課題があるとしても、それは当初より想定され得るものであり、一般的なことである。
 - ③ したがって、本件については、まずは現在の研究計画を完了させ、その結果を評価することがより重要であると考ええる。
 - ④ なお、多施設共同研究として実施せずとも、他の施設において、三重大学医学部附属病院と同じ研究計画に基づき、本臨床研究を独自に実施することはできる（すなわち、当該他の施設の医師等が三重大学医学部附属病院の施設に赴いて細胞の調製等を行うことにより、当該他の施設の責任の下で実施することができる）と考える。
- 次に、今般提出された申請者等の回答について見ても、施設間の細胞輸送システムを確立することの必要性や患者の便宜について説明されており、また、安全性については、これまでに遺伝子導入細胞が投与された3例の被験者について、遺伝子導入細胞に起因する有害事象は認められないことが説明されているものの、安全性評価の途中段階において多施設共同研究に変更するという本質的な問題点に関する妥当性・合理性としては、依然十分な説明がされていないと考える。
- 一方、前回報告したとおり、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は、十分検討されており特段の問題はないと考えられるものである。

(3) まとめ

- 以上を踏まえ、本臨床研究を多施設共同研究として実施することの妥当性については、遺伝子治療臨床研究の安全性等に関する科学的課題にとどまらず、臨床研究の進め方に関する基本的課題という側面が含まれることから、科学技術部会においてご判断いただきたい。

(平成 23 年 12 月 7 日照会)

回答日：平成 24 年 3 月 7 日

実施計画申請書等に係る厚生科学審議会科学技術部会での指摘事項への対応
(三重大学医学部附属病院、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)

1. 三重大学医学部附属病院単独で実施中の遺伝子治療臨床研究を、この時点で多施設に変更することについて、理由とその妥当性・合理性(科学的・倫理的視点から)を説明してください。

(回答)

「実用化を目指した細胞療法の早期臨床試験の考え方」、「本遺伝子治療臨床研究を単一施設で開始した理由」及び「この時点で多施設に変更することの理由とその妥当性・合理性(科学的・倫理的視点から)」につきまして、以下のとおりご説明させていただきます。

【実用化を目指した細胞療法の早期臨床試験の考え方】

我々は、三重大学を中心に遺伝子治療の開発に参画意思のある大学・企業を含めた共同研究ネットワークを構築して、TCR 遺伝子細胞療法の実用化を目指し、当該遺伝子治療技術の研究開発を進めております。実用化を想定した遺伝子細胞免疫療法の研究開発を進める上で、ひとりでも多くの患者さんに、なるべく早く本治療法を届けるため、特に、日本国内では細胞調製 GMP 施設で加工された調製細胞を他施設で利用するための輸送システムを確立することが不可欠です。したがって、実用化を想定した早期臨床試験において確認されるべき安全性とは、個々の患者さんにおける安全性はもとより、投与細胞の製造、運搬を含むシステム全般にわたる安全性としてとらえるべきだと考えております。実用化に向けた細胞療法の安全性確認を目的とした臨床試験は、緊密な協力関係のもと少数多施設で行うことが望ましいと考えます。

【本遺伝子治療臨床研究を単一施設で開始した理由】

本遺伝子治療臨床研究は平成21年7月21日付けで厚生労働大臣に三重大学医学部附属病院での実施を了承されました。大阪大学医学部附属病院消化器外科の土岐医師、和田医師及び田附興風会医学研究所北野病院消化器センターの上田医師からは、早くから本遺伝子治療臨床研究を共同で実施したいとの希望がありましたが、本遺伝子治療臨床研究を立案した当時は、三重大学医学部附属病院で調製された遺伝子導入細胞の他施設への提供に関して妥当性を検討するための指針がなかったことから、単一施設で遺伝子治療臨床研究を開始しました。

【この時点で多施設に変更することの理由とその妥当性・合理性(科学的・倫理的視点から)】

平成22年3月30日に厚生労働省医政局長通知「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞療法の実施について(医政発0330 第2号)」が発出され、複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件が示されました。そこで、平成22年4月26日に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課を訪問し、細胞療法の臨床研究における細胞輸送に関する考え方の助言を受け、本遺伝子治療臨床研究の少数多施設化を可能と判断しました。

少数多施設化に向けた細胞輸送システム構築及びそのシステムバリデーションに関しましては、三重大学医学部附属病院が臨床研究を開始した当初から3年近くに渡って整備を進めて本多施設臨床研究の実施に備えてきました。実地における搬送テストを行い、搬送された細胞の安全性・安定性に関するデータを取得し、科学的に十分多施設化が行い得るという確認を行いました。この点に関しましては、先の作業委員会においても確認いただいたとおりです。したがって、この時点で実施可能な細胞輸送システムが構築できたと考えております。

また、三重大学医学部附属病院、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の3施設において5年に渡って行ってきたがんワクチンの多施設共同臨床研究での経験も活かし、本遺伝子治療臨床研究においても医師・研究者からなる均一な臨床の能力を持つ少数多施設共同実施チーム体制作りに早期から着手し、安全性情報の共有や評価においても各施設が密に連携することで情報交換を速やかに行い、各施設における状況を随時把握するための体制が完成したと考えます。具体的には、安全・効果評価・適応判定中央部会の体制構築、3施設が協力して多施設化のための標準業務手順書の作成、各施設の責任体制などを整え、各施設での遺伝子治療臨床研究審査委員会の審査・承認を得ました。

その間、先行して開始された三重大学単施設での臨床研究においては、これまでに3例の被験者に遺伝子導入細胞が投与されましたが、現在までに遺伝子導入細胞に起因する有害事象は認められておらず、その他の安全性評価項目である遺伝子導入細胞のクローン化、増殖性レトロウイルス

(Replication competent retrovirus: RCR) の発生も認められておりません。さらに、3例の投与患者全てにおいて、血中における遺伝子導入細胞の長期生存性が確認されており、今後効果が期待されるデータが得られております。コホート1（投与量： 2×10^8 個）の3例の結果は安全・効果評価・適応判定部会にて評価が行われ、現在はコホート2（投与量： 1×10^9 個）へと移行しております。

以上のことから、少数多施設での細胞療法のシステム全般に関わる安全性評価が可能となったこの時点で、本遺伝子治療臨床研究の実施施設として、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を加え、少数多施設化することは科学的視点からも倫理的視点からも妥当であり、合理的であると考えます。

さらに少数多施設化により、試験も迅速化され、新規治療技術の早期開発が望まれている治療抵抗性の食道癌患者さんに対する早期治療手段の確立に寄与する可能性も高まると考えます。

現在、中部圏や関西圏などからの遠方の患者さんにおかれましては、主治医の先生からのご紹介で三重大学医学部附属病院までお越しいただき、本遺伝子治療臨床研究に参加あるいは検討いただいております。本来であれば、当該患者さんの病状、経過を良くご存じである主治医の先生のもとで、精神的、肉体的、経済的及びご家族のご負担等も考慮し、ご安心して治療されることをお望みかと思われませんが、単一施設ではそれが叶わない状況です。このようなことから、本遺伝子治療臨床研究の試験目的を考慮した少数多施設化は、このような遠方の患者さんの様々なご負担を軽減するという観点からも妥当であると考えます。

【田附興風会医学研究所北野病院における本遺伝子治療臨床研究実施の要望】

当院消化器外科は年間 25 例程度の食道癌症例に対し、根治手術、化学放射線療法等の集学的治療を実施していますが、標準治療に抵抗性となった再発、難治となった患者さんも診療しております。標準治療に抵抗性となりますと、通常は継続的に当院で緩和的医療に移行するか、近隣のホスピスへ転院いただくこととなりますが、新規治療法を希望される患者さんには三重大学と連携してがんワク

チン臨床試験を平成 19 年より実施してきました。

当院は医学研究所内に設置され、新規治療法を積極的に開発していく環境・体制にあります。最近、患者さん自身の情報収集が高まり、新規治療（本遺伝子治療臨床研究など）への参加を希望される患者さんも多く、現時点では三重大学に紹介し治療を受けておられますが、当院における実施の要望が高まっております。

当院遺伝子治療臨床研究審査委員会における本臨床研究実施計画の審議においては、臨床研究の重要性と患者さんの要望も十分に考慮し、また細胞搬送が安全に実施されることが確認されましたので、三重大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院と共同して本遺伝子治療臨床研究を実施することが承認（平成 23 年 2 月）されるに至りました。

【大阪大学医学部附属病院における本遺伝子治療臨床研究実施の要望】

当院消化器外科では、食道癌に対する根治的外科切除は年間 80 症例を数え、さらには毎年ほぼ同数の再発進行食道癌患者に対して集学的治療を実施しています。標準治療抵抗性となった再発進行症例に対しては、新規組み合わせによる抗がん剤治療を行ったりしておりますが、絶対予後不良であり、新規治療を希望される患者も多数おります。このような例に対して、CHP-NY-ESO-1、NY-ESO-1 f ペプチド、NY-ESO-1 複合ペプチド、CHP-MAGE-A4 などによる独自のがんワクチン臨床試験を平成 16 年より行ってきました。

このように、当院では臨床及び研究的背景において、遺伝子治療を実施する基盤が整っております。当院遺伝子治療臨床研究審査委員会における本臨床研究実施計画の審議においては、その基盤を十分に考慮し、また細胞搬送に関しても安全性が確保されることが確認されたので、三重大学医学部附属病院及び北野病院と共同して本遺伝子治療臨床研究を実施することが承認（平成 23 年 1 月）された次第です。

多施設共同研究において起こりがちな施設間偏差の問題に関しては、基本的に共通した計画書のもと臨床試験を行うとともに、臨床的・実験室的データの収集・解析・判定は中央化することにより解消できうと考えています。特に「セントラル安全・効果評価・適応判定部会」の設置は、この目的に沿うものです。

(以上)

医政発0330第2号
平成22年3月30日

各都道府県知事
各政令市長
各特別区長

殿

厚生労働省医政局長

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が留意すべき要件を別添のとおり定めたので、貴管下関係者へ周知方御配慮願いたい。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項の規定による技術的な助言であることを申し添える。

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療（ヒトの細胞・組織を採取し、加工した上で、移植又は投与を行う医療をいう。以下同じ。）は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関（医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5に定める「病院」又は「診療所」をいう。）における自家細胞・組織（患者本人の細胞・組織をいう。）を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が尊重すべき要件を定めることとする。

0. 初めに

- ① 実施する再生・細胞医療技術の内容に応じて、有すべき施設、設備等は異なることから、各技術に共通的な事項として、医療機関が確保すべき最低限の要件について定める。
- ② 医師法（昭和23年法律第201号）、歯科医師法（昭和23年法律第202号）、医療法等の法令やガイドライン等医療一般に適用される事項を遵守することは当然のことであることから、再生・細胞医療に固有に求められる事項を中心に定める。特に、再生・細胞医療を研究として実施する場合には、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年厚生労働省告示第425号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）等に基づき実施する必要がある。
- ③ 現段階での再生・細胞医療の実態等を踏まえ、主として、薬事法（昭和35年法律第145号）に基づく承認取得や保険適用をした上で幅広く実施される以前の段階において必要とされる要件を定める。
- ④ 再生・細胞医療における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本要件を一律に適用したり、本要件の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の再生・細胞医療の実施や評価に際しては、本要件の目的を踏まえ、科学的原則やその時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に留意しつつ、ケース・

バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

- ⑤ 本要件は、科学技術の進歩、関連制度の見直し状況等を勘案して、必要に応じ見直しを行うこととする。

第1章 基本的な考え方

- ① 再生・細胞医療の一般化や普及を図ることが目的であり、そのためには、再生・細胞医療は先端的な医療ではあるが、いかに有効性及び安全性の高い形で提供されるかという患者の視点から考えることが重要である。

- ② 複数の医療機関において共同で実施する場合においても、加工の段階が分断されるのではなく、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る各過程が一貫して複数の医療機関により実質的に管理されていることが必要である。共同での医療の実施は、複数の医療機関の関係者が1つのチームとなり、当該関係者がすべての患者の症例を把握しているなど十分な連携体制（顔の見える関係）の中で実施されることが必要である。

* 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。（「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知））

- ③ インフォームド・コンセントについても、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る一貫したものが必要であるとともに、医療機関は患者がインフォームド・コンセント時の説明を理解できるよう支援するよう努めることが重要である。

- ④ 一般に医療については、臨床研究の段階から企業が加わり利用が拡大していく段階まで、対象患者が拡大するにつれて、上

乗せの要件が求められる。

第2章 総則

再生・細胞医療を1つの医療機関で一貫して実施する場合には以下の要件によるものとする。

1. 再生・細胞医療提供の体制等の在り方

① 医療機関の細胞加工施設（以下、「CPC」という。）において加工された細胞・組織等は、薬事法に基づき有効性及び安全性が評価されたものではないことから、医療機関は、ヒト幹細胞由来であるか否かにかかわらず、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」において求められている体制を有するなど、医療機関として管理・責任体制を明確にするとともに、同指針において求められている安全対策等を講じた上で再生・細胞医療を実施することが求められる。

② 再生・細胞医療の実施については、医療機関としての管理・責任体制を明らかにするために、倫理審査委員会の承認を求めることが必要である。

＊ 倫理審査委員会に求められる役割：製造・品質管理等に関する手順書や搬送方法の承認、それらが適切に守られているかの確認、依頼医療機関において実施された患者についての有効性及び安全性に関する情報の集約、当該技術を継続する妥当性の検証、問題事例への対応の検討 等

③ 再生・細胞医療は、医療機関内の複数の医療関係者の連携のもと実施されるものであることから、医療関係者が連携し、患者の診療情報を共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを実施することが必要である。例えば、主治医を中心としてカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行う必要がある。

2. 再生・細胞医療の実施の判断及び細胞・組織の採取

① 患者に再生・細胞医療を実施するか否かの判断に当たっては、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討する必要がある。

- ② 採取段階における安全対策等については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全確保について」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の規定するところによるものとする。

3. 加工・品質管理体制

- ① 細胞・組織の加工を行う医療機関は、病院や特定機能病院に限定すべきではなく、有効性、安全性及び品質確保のために下記の要件を満たしている医療機関であればよい。

- ② 細胞・組織の加工は、必ずしも医師又は歯科医師が行う必要はないが、医療の一環として、当該医療機関の医師又は歯科医師の実質的な監督の下で実施することが必要である。

③ CPCの施設の要件

- 加工した細胞・組織の品質の確保のために、細胞加工室、品質検査室、細胞管理室を有するなど必要な構造設備を備える必要があるとともに、脱衣室と着衣室を別に設けるなど、交差汚染を防止するために必要な対策を講じておく必要がある。
- 電気冷蔵庫、電気冷凍庫、培養器、顕微鏡、安全キャビネット、モニタリング用機器など、細胞・組織の加工及び保存に必要な設備を有する必要がある。
- 製品管理、品質管理、バリデーション等について、製造管理の手順に関する文書、品質管理の手順に関する文書、衛生管理の手順に関する文書、教育訓練の手順に関する文書等を定めるとともに、これらに基づき適切に製造管理及び品質管理を行う必要がある。

④ CPCの人員の要件

- 製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者及び細胞検査責任者の配置が必要である。
- 少なくとも製造管理責任者と品質管理責任者は分けることが必要である。

- 細胞・組織の加工を監督する医師又は歯科医師、品質管理、製造管理等の責任者及び実施者には十分な知識・経験が必要である。

- ⑤ 加工・品質管理の在り方については、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」（平成20年7月9日付け薬食発第0709002号厚生労働省医薬食品局長通知）、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」に規定するところによるものとする。

4. 移植又は投与

- 移植又は投与の段階においては、十分な安全対策等を行う必要がある。

5. 情報管理及び記録の保存

- 再生・細胞医療に関する記録を良好な状態の下で、少なくとも10年間保存しなければならない。

6. 有効性、安全性など治療効果の評価

- ① 評価療養（健康保険法（大正11年法律第70号）第63条第2項第3号に規定する「評価療養」をいう。以下同じ。）の対象でない再生・細胞医療や薬事法に基づく承認取得や保険適用がされていない再生・細胞医療は、まずは研究として実施することが必要である。

実施後は、実施した再生・細胞医療に関する成績について、医療機関は査読のある学術雑誌へ寄稿し評価を受けるなど、第三者の評価を受けた上でホームページで公表することが必要である。

なお、情報公開を行う上では、効果が認められた症例の紹介だけではなく、他の治療を受けた集団と再生・細胞医療を受けた集団の生存期間の延長効果を比較した情報を公開するなど、客観的な有効性及び安全性に関する情報を公開することが必要である。

- ② 治療を目的とする再生・細胞医療であって、研究段階で一定の評価を得たものについては、先進医療(「厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養」(平成18年厚生労働省告示第495号)第1条第1号に規定する「先進医療」をいい、高度医療評価制度を含む。以下同じ。)や治験といった評価療養の枠組みの中で、行政の一定の関与の下、有効性及び安全性について更なる評価をすることが必要である。
- ③ 先進医療として実施し、一定の評価が得られた再生・細胞医療については、速やかに治験や薬事承認、保険適用につなげていくことが必要である。
- ④ さらに、保険の対象とならない予防や美容を目的とする再生・細胞医療は、先進医療の対象とならないため、実施医療機関において、より一層有効性及び安全性の確保に万全を期すとともに、特に有効性及び安全性の評価についてインフォームド・コンセントを徹底した上で実施することが必要である。

第3章 複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件

再生・細胞医療の実施初期には、1つの医療機関において、患者への移植等や細胞の培養・加工が一貫して行われるが、一定の有効性及び安全性の評価が行われた後には、複数の医療機関において共同で同じ再生・細胞医療を実施することが考えられる。複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合には、第2章の要件に加えて、以下の要件を満たすことが必要である。

1. 再生・細胞医療提供の体制等

- ① 第2章1②に規定する倫理審査委員会は、各々の医療機関が固有のものを設置し、有効性及び安全性、品質に関する情報を共有するためにも、互いの医療機関で開催される際には、少なくとも互いの倫理審査委員会で行われた議論の内容がわかるような書面を提示し、相手の医療機関における実施体制等について理解することが必要である。その上で、相手側の倫理審査委員会の要請がある場合には、医療機関の関係者が出席し、各医療機関における実施体制等について説明を行うことが必要である。

- ② 第2章1③に規定する医療関係者の連携については、複数の医療機関において共同で一体となって再生・細胞医療を実施する場合には、特に重要であり、患者の診療情報を両医療機関の関係者が共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを共同で実施し、各々の医療機関で記録を保存することが必要である。例えば、主治医を中心として両医療機関の医師又は歯科医師の参加によるカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行うことが必要である。
- ③ 両医療機関の関係者は、長期間にわたって、共同で有効性や安全性に関して患者をフォローすることが必要である。
- ④ 両医療機関の医師又は歯科医師は、実施する再生・細胞医療に関する知識・技能（細胞・組織の加工に関する事項を含む。）を有することが必要である。
- ⑤ 第2章3③に規定する製造管理、品質管理、バリデーション等に関することについても、あらかじめ両医療機関で共有することが必要である。
- ⑥ 医療機関が加工を実施した細胞・組織を他の医療機関に提供する場合には、一定の有効性及び安全性が確認されたものが提供されるべきである。したがって、加工を実施する医療機関についても、少なくとも十分な有効性及び安全性が確立されていない段階（臨床研究や評価療養）においては、細胞・組織の加工のみに特化することなく、自ら実際にこれを用いた医療を実施し、十分な評価を行っていることが求められる。
- ⑦ 第2章6①に規定する実施した再生・細胞医療に関する成績の評価やホームページでの公表については、複数医療機関で連携して実施する必要がある。

2. 搬送

- ① 搬送には、採取した細胞・組織の搬送と加工したものの搬送があるが、いずれも温度、気圧、無菌性のバリデーション、搬

送時間の管理などが重要である。

- ② 両医療機関においては、これらの条件を含め、品質が確保されるよう適切に検証し、搬送体制についても明確に定めておく必要がある。
- ③ 専用の搬送容器の開発や搬送の担当者の教育が前提となる。

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るべきか、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
あさの しげたか 浅野 茂隆	早稲田大学理工学術院 特任教授
あらと てるよ 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 とうや 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 しゅういち 金子 周一	金沢大学 医学部長
さいとう いずむ 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 たかし 島田 隆	日本医科大学 医学部教授
たに けんざぶろう 谷 憲三朗	九州大学 生体防御医学研究所所長
なす やすとも 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 ひろふみ 濱田 洋文	東京薬科大学 生命科学部教授
はやかわ たかお 早川 堯夫	近畿大学 薬学総合研究所所長

(食道がん)

あんどう のぶとし 安藤 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）