

細胞の増殖に必要なサイトカイン等を含まない条件で増殖培養されることを総合すると、遺伝子導入された造血幹細胞が混入する可能性は極めて低いと考えられる。実際に、健常人末梢血リンパ球を用いた細胞調製では、遺伝子導入後の細胞中の CD34 陽性細胞の比率は 0.1%未満（検出限界以下）であった。ただし、万が一、造血幹細胞に遺伝子導入された場合には腫瘍発生のリスクを否定できないことから、投与後の遺伝子導入細胞のクローン増殖をモニタリングする予定である。

また、細胞培養の際に使用する原材料の残留は極めて微量であり、これらが生体に及ぼす影響は限りなく少ない。TCR 遺伝子導入リンパ球は、「3.4. 被験者に投与する細胞の安全性」に記載の試験によって品質が担保される。

3.3. 細胞の遺伝子型、表現型の安定性

リンパ球と遺伝子導入細胞の遺伝子型の違いは、後者には TCR α 鎖及び β 鎖の遺伝子が導入されていること、及び、レトロウイルスベクター MS-bPa のプロウイルス配列が染色体内のランダムな位置に挿入されていることである。本臨床研究で遺伝子導入する細胞は成人 PBL であり、挿入変異によって細胞の癌化が起きる可能性は大変低いと考えられるが完全には否定できないので、LAM-PCR によるモニタリングを行う予定である。OKT3 で刺激することによって CD3 陽性細胞が活発に増殖し、その結果として CD3 陽性細胞の割合が増加する。また、一般にリンパ球を *ex vivo* で培養すると CD4 陽性細胞の割合が減少し、CD8 陽性細胞の割合が増加する。しかし、培養後の細胞集団を構成する個々の細胞のサブタイプは末梢血中に存在するものであり、これを患者に投与しても安全性に問題はないと考えられる。Sauce らは、PBMC を OKT3 や IL-2 を含む培地で *ex vivo* にて培養すると、リンパ球の表現型が変化するが、レトロウイルスベクターの感染による変化は特に認められないことを報告している。*ex vivo* で培養したリンパ球や TCR 遺伝子を導入したリンパ球を用いた Rosenberg らの臨床研究では、移入 T 細胞の安全性に対する問題は報告されていない。また、レトロウイルスベクターにより TCR 遺伝子を導入した臨床試験では、6 日から 9 日という比較的短期間の *ex vivo* 培養 T リンパ球の群において移入 T リンパ球が患者生体内で長期間観察されたことが報告されている。本計画においても同様に短期間培養した遺伝子導入 T リンパ球を使用する予定である。

3.4. 被験者に投与する細胞の安全性

細胞調製終了後、培養上清又は凍結保存専用バッグに充填する前の細胞懸濁液を検体として採取し、以下の試験を行うことにより遺伝子導入細胞の品質を担保する。全ての品質試験結果が得られて安全性が確認されるまで凍結保存され、安全性が確認された後に使用される。

1. マイコプラズマ否定試験（PCR 法）
2. RCR 試験（RT-PCR 法）
3. 無菌試験（日本薬局方）
4. エンドトキシン試験（日本薬局方）
5. 細胞生存率試験（トリパンブルー）
6. 細胞数試験
7. 遺伝子導入効率試験
8. 導入遺伝子の機能試験

被験者への投与の際は、凍結保存専用バッグ中に凍結された細胞懸濁液を投与直前に 37°C 温浴にて急速に解凍し、RPMI1640 培地と HSA 含 CP-1 とが 1:1 の割合で混合された細胞懸濁液として静脈内投与される。

なお、品質試験の検体を採取した後の工程としては、閉鎖系操作による凍結保存専用バッグへの充填、凍結、解凍、及び閉鎖系操作による輸注用バッグ又は注射器への移し替えであり、不純物混入のリスクは極めて低いと考えられる。また、凍結・解凍による細胞生存率の低下については、凍結保存専用バッグに充填する前の細胞懸濁液を別途バイアルに凍結保存し、投与日以前に細胞生存率を測定することにより確認する。

	<p>4. ペプチドの安全性</p> <p>本臨床研究に用いられる MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドは米国 NeoMPS 社において GMP 準拠で製造された。その純度は逆相 HPLC による解析により 98.3%であった。またエンドトキシンは 0.100 EU/mg 未満であり、無菌試験により無菌性が確認されている。</p> <p>腫瘍ワクチンの臨床試験はこれまでに国内外ですでに主要なものだけでも 1,300 名以上の対象者につき報告されている。その中でも CTL 認識腫瘍抗原ペプチドを用いた臨床研究は最も多数行われており、米国の Rosenberg らのグループだけでも 2004 年の時点で総数 381 名の患者に投与されている。しかしながらこれら CTL 認識腫瘍抗原ペプチドについて、現在までに重篤な副作用の報告はない。軽微な副作用として、皮膚反応、微熱、倦怠感等が報告されているのみである。本臨床研究に用いられる MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドはラットにおける単回皮下投与毒性試験を実施した。ヒトへの投与量として予定している 300 μg/body を投与した結果、一般状態の変化及びペプチド投与に関連する体重の変化は認められず、また病理学的検査においても異常は認められなかった。以上より MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドの投与において重篤な副作用が出現する可能性は極めて小さいと考えられる。なお、有害事象が発現した場合には、「7.3 ペプチド投与に伴う副作用」に従い、適切な処置を施す。</p>
<p>遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する理由</p>	<p>以下の理由により本臨床研究は実施可能と判断される。</p> <p>①臨床ニーズ</p> <p>再発食道癌の患者の 50%生存期間は約 6 ヶ月である。さらに、化学療法等の治療に抵抗性となれば、もっぱら栄養管理等の緩和医療以外の手立てがないのが現状である。本臨床研究は、絶対予後不良かつ他に有効な治療法がない患者を対象としており、このような患者に対する有効な治療手段開発の臨床ニーズが存在する。</p> <p>②本臨床研究の品質・安全性</p> <p>本臨床研究は、腫瘍抗原 MAGE-A4 を認識する CTL クローン由来の TCR 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を患者に投与する。この製造過程は十分に確立され、また、調製された輸注用の TCR 遺伝子導入リンパ球の品質は、調製時毎に確保される。</p> <p>本臨床研究で遺伝子導入する細胞は、小児由来の造血幹細胞ではなく、成人末梢血由来の T リンパ球であり、T リンパ球への遺伝子導入の場合、レトロウイルスベクターによる癌化のリスクは極めて低く、対象疾患とのリスク・ベネフィットを総括すると、レトロウイルスベクターを使用した遺伝子治療の施行に問題はない。</p> <p>免疫不全マウスに TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を投与した安全性比較試験において、対照とした非遺伝子導入ヒトリンパ球と比較して、遺伝子導入に起因する毒性所見は観察されなかった。</p> <p>レトロウイルスベクターによる遺伝子導入で同様にして調製された、他の腫瘍抗原を認識する TCR 遺伝子導入リンパ球のヒトへの投与は、NIH の Rosenberg らのグループで既の実績があり、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。</p> <p>③本臨床研究の期待される有効性</p> <p>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 <i>in vitro</i> において確認されている。また、免疫不全マウスに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に特異的な腫瘍径増大抑制効果が認められた。</p> <p>NIH の Rosenberg らは、転移性悪性黒色腫患者 17 例に腫瘍抗原 MART-1 の TCR 遺伝子導入リンパ球を投与する遺伝子治療臨床研究を行った結果、2 例 (12%) に PR (部分奏功) を認めており、本臨床研究においても同様の抗腫瘍効果が見込まれる可能性がある。</p> <p>④当施設・研究者の能力</p> <p>当施設内に設置された細胞調製施設は GMP 準拠で運営・管理される体制にあり、TCR 遺伝子導入リンパ球は同基準に準拠して調製される。本臨床研究の研究者は、遺伝子ベクター調製、リンパ球アフエレーシス、遺伝子導入、細胞培養、品質管理</p>

	及び当施設における腫瘍抗原由来ペプチドワクチン臨床試験の経験者により構成される。
実施計画	<p>1. 本臨床研究の実施に際し三重大学医学部附属病院内に設置される委員会 遺伝子治療臨床研究審査委員会に安全・効果評価・適応判定部会及び遺伝子製剤 検証部会を設置する。</p> <p>1.1. 遺伝子治療臨床研究審査委員会安全・効果評価・適応判定部会 安全・効果評価・適応判定部会は、本臨床研究の安全性及び効果並びに被験者の 適応性に関する具体的事項について評価及び判定を行い、その適否及び留意事項、 改善事項等について遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。</p> <p>1.2. 遺伝子治療臨床研究審査委員会遺伝子製剤検証部会 遺伝子製剤検証部会は、本臨床研究に用いる遺伝子導入細胞製剤の検証及びその 品質の評価を行い、その結果を遺伝子治療臨床研究審査委員会に提出する。</p> <p>2. 本臨床研究の実施手順 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う。 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 TCR α 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、一旦凍結保存する。 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う。 TCR 遺伝子導入リンパ球（単回投与）を経静脈的に投与する。 1日投与量 300 μg 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、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、皮下投与する。 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する。 TCR 遺伝子導入リンパ球投与後 63 日目に本臨床研究を終了とする。</p> <p>TCR 遺伝子導入リンパ球数の設定： 投与する TCR 遺伝子導入リンパ球数は 1 回投与量 2×10^8 個、1×10^9 個、5×10^9 個の各コホート別とする。各コホートは 3 例とし、1 回投与量を 1×10^9 個、5×10^9 個へと増加させる。ただし、有害事象が発現した場合には、投与量増加基準に従っ てそのコホートの症例数を増加し、安全性の評価を強化する。</p> <p>3. 被験者の選択基準及び除外基準 選択基準（一次登録）： 以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。 1) 組織診で確定診断の得られた食道癌の患者 2) 根治切除不能かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）抵抗性の臨床病 期Ⅲ期あるいはⅣ期（TNM 分類）の食道癌患者、又は術後あるいは初回放射線化 学療法後に再発転移をきたした治療抵抗性の食道癌患者 3) HLA-A2402 陽性の患者 4) PCR 法にて腫瘍組織に MAGE-A4 発現が確認されている患者 5) 画像診断等による臨床効果判定に必要とされる測定可能な腫瘍病変を有する患 者 6) ECOG Performance Status 0~1 の患者 7) 本臨床研究参加時点の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者 8) 細胞採取時に前治療（手術、化学療法、放射線療法）終了から 4 週間以上の経 過が見込める患者 9) 同意取得後 4 ヶ月以上の生命予後が見込める患者</p>

10) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎等）に高度な障害がなく、臨床検査が以下の基準を満たす患者

- ・白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
- ・好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ・ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ・血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ・総ビリルビン (T-Bil) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ・AST (GOT)、ALT (GPT) $\leq 150 \text{ IU/dL}$
- ・クレアチニン (Cr) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

11) 免疫組織染色法にて腫瘍組織に HLA クラス I 分子発現が確認されている患者

12) 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた患者

除外基準（一次登録）：

以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外する。

1) 以下の重篤な合併症を有する患者

- ・不安定狭心症、心筋梗塞又は心不全
- ・コントロール不良な糖尿病又は高血圧症
- ・活動性の感染症
- ・胸部 X 線検査による明らかな間質性肺炎又は肺線維症
- ・自己免疫疾患
- ・出血傾向〔プロトロンビン時間 (PT) < 50%、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) > 60 sec、フィブリノゲン (Fbg) < 100 mg/dL、フィブリン分解産物 (FDP) > 20 $\mu\text{g/mL}$ 〕
- ・血栓形成傾向

2) 重篤な過敏症の既往歴を有する患者

3) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者

4) コントロール不能な胸水・腹水・心嚢水を有する患者

5) 制御困難な脳内転移を有する患者

6) 副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤を全身投与中の患者

7) MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチド投与に適さない患者 (例えば MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドの成分、アジュバントに対して過敏症の既往を有する患者)

8) 本臨床研究参加への同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症等の疾患を有する患者

9) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望している女性患者。又は挙子希望の男性患者 (ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合は該当しない)

10) 一次登録前 4 ヶ月以内に他の臨床試験 (臨床研究) に参加している患者

11) その他、総括責任者又は分担研究者が不適当と認めた患者

選択基準（二次登録）：

以下の全ての基準を満たす患者を対象とする。

1) 本臨床研究における最小輸注量 (2×10^8 個) の TCR 遺伝子導入リンパ球が得られた患者

2) 画像診断等による臨床効果判定に必要なとされる測定可能な腫瘍病変を有する患者

3) ECOG Performance Status 0~1 の患者

4) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎等）に高度な障害がなく、臨床検査が以下の基準を満たす患者

- ・白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
- ・好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ・ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ・血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ・総ビリルビン (T-Bil) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ・AST (GOT)、ALT (GPT) $\leq 150 \text{ IU/dL}$
- ・クレアチニン (Cr) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

5) 一次登録後に同意撤回がなく、治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた患者

除外基準（二次登録）：

以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外する。

- 1) 以下の重篤な合併症を有する患者
 - ・不安定狭心症、心筋梗塞又は心不全
 - ・コントロール不良な糖尿病又は高血圧症
 - ・活動性の感染症
 - ・胸部 X 線検査による明らかな間質性肺炎又は肺線維症
 - ・自己免疫疾患
 - ・出血傾向〔プロトロンビン時間 (PT) < 50%、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) > 60 sec、フィブリノゲン (Fbg) < 100 mg/dL、フィブリン分解産物 (FDP) > 20 μ g/mL〕
 - ・血栓形成傾向
- 2) 重篤な過敏症の既往歴を有する患者
- 3) コントロール不能な胸水・腹水・心嚢水を有する患者
- 4) 制御困難な脳内転移を有する患者
- 5) 副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤を全身投与中の患者
- 6) MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチド投与に適さない患者 (例えば MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチドの成分、アジュバントに対して過敏症の既往を有する患者)
- 7) 本臨床研究参加への同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症等の疾患を有する患者
- 8) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望している女性患者。又は挙子希望の男性患者 (ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合は該当しない)
- 9) その他、総括責任者又は分担研究者が不適当と認めた患者

4. 被験者の同意の取得方法

本臨床研究の開始に先立ち、総括責任者又は分担研究者は被験者の同意を得るに際し、三重大学医学部附属病院内に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が得られた同意・説明文書を説明の前又は説明するときには渡し、内容を口頭で詳しく説明する。その後、自由意思による同意を文書にて取得する (文書による同意取得は一次登録時及び二次登録時の計 2 回行う)。なお、同意を取得する前には、質問する機会と本臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を被験者本人に与え、全ての質問に対して被験者が満足するように答えるものとする。また、二次登録時には治験コーディネーター等が説明補助を行うものとする。

5. 実施期間及び目標症例数

実施期間は厚生労働大臣から実施が差し支えない旨の回答を得た時点から 3 年間とする。症例毎の実施期間は TCR 遺伝子導入リンパ球輸注後 63 日であるが、本臨床研究終了後も当該被験者の生存期間にわたり、1 年に 1 回の頻度で二次発癌や RCR の有無について追跡調査を実施する。

目標症例数は以下のとおり 9 例とするが、有害事象が発現した場合には、投与量増加基準に従ってそのコホートの症例数を最大 6 例まで増加し、安全性の評価を強化する。

1 回当たりの TCR 遺伝子導入リンパ球輸注量：

コホート 1	2×10 ⁸ 個	3 例
コホート 2	1×10 ⁹ 個	3 例
コホート 3	5×10 ⁹ 個	3 例

6. 臨床検査項目及び観察項目

検査・観察スケジュール (別紙) に定められたとおりに検査・観察を実施する。

7. 予測される副作用及びその対処方法

7.1. アフェレーシスに伴う副作用

①血管ルート確保に関すること

まれに出血、感染、気胸の合併の危険がある。穿刺皮膚部位を十分に消毒し、手技に習熟した医師が行う。

②迷走神経反射

重篤な場合、意識障害、嘔吐、血圧低下、徐脈（グレード2）、さらに高度では痙攣、失禁（グレード3）がみられることもある。グレード2以上の副作用が出現した場合は、直ちに採取を中止し、補液、昇圧剤、硫酸アトロピン投与等、必要な処置を行う。

③クエン酸反応

抗凝固剤に含まれるクエン酸による低カルシウム血症をきたすことがある。軽症の場合、採取速度を低下させて観察するが、それでも改善しない場合、グルコン酸カルシウムを緩徐に静注する。

④血小板減少

アフェレーシス後に血小板減少が高頻度に見られ、高度の減少も5%前後みられる。アフェレーシス終了後1週間位は必ず血小板をチェックし、採取前値への回復を確認する。

7.2. TCR 遺伝子導入リンパ球輸注に伴う副作用

①発熱、発疹、アレルギー類似反応等

解凍に伴い一部崩壊した細胞内のサイトカイン等による発熱、悪寒、皮疹、関節痛、嘔気等をきたす可能性がある。対処法は、経過観察、あるいは解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤等の適切な薬剤を投与する。また、グレード3以上の場合には副腎皮質ステロイド剤の投与を行う。

②肺障害

本臨床研究は自己血液細胞輸注によるものであり、輸血関連急性肺障害（TRALI: Transfusion-Related Acute Lung Injury）類似病態発症の可能性は考えにくい。TCR 遺伝子導入リンパ球投与後の肺障害に留意すべきと考えられる。対処法として、発症時は副腎皮質ステロイド剤の大量投与等、適切な処置を行う。

③免疫反応に伴う事象

MAGE-A4 は腫瘍特異性が極めて高いため正常組織への細胞傷害の可能性は極めて低い。自己免疫疾患様症状には常に留意する必要がある。対処法は、グレード2以上では対症療法を行い、さらに重篤な場合には副腎皮質ステロイド剤を投与する。

④レトロウイルスベクターを用いる危険性

RCR が出現する可能性は極めて低いと考えられるが、被験者体内における RCR 出現を RT-PCR 法によってモニタリングする。万が一、RCR が出現した場合には、抗ウイルス剤によるウイルス感染症治療等の最善の治療を行う。

遺伝子導入した T リンパ球の癌化の危険性は極めて低いと考えられるが、遺伝子導入細胞の被験者体内におけるクローン増殖を LAM-PCR によってモニタリングする。万が一、異常増殖が認められた場合には、化学療法等の最善の治療を行う。

7.3. ペプチド投与に伴う副作用

CTL 認識腫瘍抗原ペプチドを用いた臨床研究での軽微な副作用として、皮膚反応、微熱、倦怠感等が報告されている。本臨床研究ではペプチド反応性 T 細胞の頻度を上昇させた状態においてペプチドを投与する。ペプチド反応性 T 細胞の活性化に伴う微熱、倦怠感等の症状、あるいは予測できない症状が出現する可能性は否定できないが、これまでの異なるペプチド等の抗原と T 細胞を用いた同様な臨床試験ではそのような機序によると考えられる副作用の出現は報告されていない。対処法は、グレード2以上では対症療法を行い、さらに重篤な場合には副腎皮質ステロイド剤

を投与する。

8. 評価方法、評価基準及び中止判定基準

8.1. 主要評価項目

①安全性の評価

1) 有害事象

有害事象とは、本治療が実施された被験者に生じるあらゆる好ましくないあるいは意図しない症状、徴候（臨床検査の異常も含む）又は病気のことであり、当該治療との因果関係の有無は問わない。有害事象のグレードは、2003年に米国 National Cancer Institute (NCI) が発表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAEv3.0) 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日」に従い、判定を行う。

2) 臨床検査

総括責任者又は分担研究者は、臨床検査値の正常・異常について（三重大学医学部附属病院の基準範囲を逸脱した場合、「異常」と判定する）、及び臨床検査値の異常変動の有無について判定する。

3) RCR

本臨床研究期間中の RCR の出現の有無を RT-PCR により検討する。

4) LAM-PCR

TCR 遺伝子導入リンパ球のクローナリティを検討する。

8.2 副次的評価項目

①TCR 遺伝子導入リンパ球の血中動態

被験者から採取した PBMC について、以下の試験を行う。

1) PBMC から DNA を分離し、定量的 PCR によって TCR 遺伝子及びベクター配列を定量する。

2) テトラマー解析により特異的 TCR 発現細胞の血中濃度を測定する。

②TCR 遺伝子導入リンパ球の腫瘍組織への浸潤度

治療期間中、腫瘍組織又はリンパ節の生検の可能な病変を有し、侵襲的検査のリスクが少ないと判断される場合、生検を行い、以下の試験を行う。

1) 腫瘍から RNA を抽出・精製し、定量的 RT-PCR によって MAGE-A4 抗原の発現を評価する。

2) 生検組織内へのリンパ球浸潤度を抗ヒト CD3 抗体及び抗ヒト CD8 抗体を用いて評価する。また、定量的 PCR によって生検組織内のリンパ球中の導入 TCR の定量化を行う。

③腫瘍特異的免疫反応

被験者から PBL を採取し、以下の試験を行う。

1) ELISPOT アッセイにより MAGE-A4 反応性 T リンパ球を定量する。

2) テトラマーにより MAGE-A4 反応性 T リンパ球を定量する。

3) 細胞内サイトカイン染色により MAGE-A4 反応性 T リンパ球の反応特性を解析する。

④腫瘍縮小効果

「RECIST ガイドライン (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)」にしたがって、腫瘍縮小効果を判定する。

8.3 中止基準

①被験者ごとの中止基準

本臨床研究期間中に以下のような事例が発生した場合、総括責任者又は分担研究者は当該被験者における本臨床研究を中止する。また、必要な検査・観察を行うとともに、必要に応じて三重大学医学部附属病院長に本臨床研究を中止した旨を連絡

する。なお、有害事象の発現や対象疾患の悪化等、安全性に問題が生じ中止した場合、総括責任者又は分担研究者は速やかに適切な処置を行い、被験者の安全性が確認されるまで追跡調査を実施する。

- 1) 被験者が同意を撤回した場合
- 2) 本臨床研究開始後に対象として不適格であることが判明した場合
- 3) 本臨床研究継続困難な有害事象が発現した場合
- 4) 本臨床研究継続困難な対象疾患の悪化が生じた場合
- 5) その他、総括責任者又は分担研究者が本臨床研究の中止が必要と判断した場合

②研究全体の中止

総括責任者又は分担研究者は以下の情報が得られ、臨床研究全体の続行が困難であると考えられる場合、安全・効果評価・適応判定部会と本臨床研究全体の中止について協議のうえ決定する。また、必要な検査・観察を行うとともに三重大学医学部附属病院長に中止した旨を報告する。

- 1) 本臨床研究との因果関係を否定できない重篤な有害事象が発生した場合
- 2) 総括責任者又は分担研究者が本臨床研究の継続が不適切であると判断する情報を入手した場合

9. 有害事象が発現した場合の措置

9.1 有害事象が発現した場合

総括責任者又は分担研究者は、有害事象に対する医療が必要になったことを知った場合、被験者にその旨を伝える。また、総括責任者又は分担研究者は、有害事象の発現に際して適切な処置を施し、被験者の安全確保に留意し、その原因究明に努める。

9.2 重篤な有害事象が発現した場合

重篤な有害事象が発現した場合、総括責任者又は分担研究者は、「9.1 有害事象が発現した場合」の対応に加え、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、三重大学医学部附属病院の規定に従い、速やかに三重大学医学部附属病院長に報告する。報告を受けた三重大学医学部附属病院長は、文書をもって速やかに厚生労働大臣に報告する。

10. 記録の保存及び成績の公表の方法

記録の保存は三重大学医学部附属病院長が指名した保管責任者が行う。保管責任者は適切な状態の下で、本臨床研究終了後少なくとも5年間保存するものとする。

成績の公表は、被験者の同意のもと、研究者全員の合意を得て行う。公表の際には、被験者のプライバシーに十分配慮し、個人情報が入らないよう必要な措置を講じる。

11. 個人情報の保護の徹底

11.1. 個人情報保護に関する責務

三重大学医学部附属病院においては、三重大学医学部附属病院長が総括保護管理者から保護管理者として指名を受けており、三重大学医学部附属病院長は国立大学法人三重大学個人情報保護規程、三重大学医学部附属病院の保有する個人情報管理規程に従い、組織的に個人情報保護に対する措置を図っている。保護管理者である三重大学医学部附属病院長はこれらの規程に従い、本臨床研究に関する個人情報保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するために必要があると認めるときは、本臨床研究の総括責任者に対して、適宜必要な措置を講ずることができる。

11.2. 個人情報の取得と利用に関する制限

本臨床研究で扱う被験者の診療録をはじめとする個人情報は、主として病状経過

	<p>観察、本臨床研究の緊急事態発生のための連絡等、被験者の生命を守るために使用する。その他、特別な目的で使用する場合は、事前に被験者に説明し、了承を得てから使用する。</p> <p>また、本臨床研究の成果検討時や医療向上のため等を目的に本臨床研究成績等を公表・公開する場合は、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開する。これらのことは、被験者への同意・説明文書中に記載し、被験者へ個人情報の保護及び使用目的について通知し、同意を得る計画とした。</p> <p>11.3. 個人情報保護に関する安全管理措置</p> <p>三重大学医学部附属病院長は国立大学法人三重大学個人情報保護規程及び三重大学医学部附属病院の保有する個人情報管理規程に従い、個人情報保護に関して、組織的、人的、物理的及び技術的に安全性管理措置を実施し、個人情報の漏洩、滅失又は棄損の防止に対する措置を講じている。</p> <p>11.4. 第三者提供の制限</p> <p>総括責任者は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九で掲げる内容に従い、あらかじめ被験者の同意を得ずに個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、タカラバイオ（株）が外部協力者として「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」に限定し、間接的に関与する。したがって、タカラバイオ（株）の担当者が研究協力のために一部データを閲覧する予定であるが、治験と同様に被験者識別コードを用いることにより個人を特定できない措置を講じて個人情報を保護する。</p> <p>11.5. 個人情報の開示、訂正、利用停止等</p> <p>総括責任者は被験者から当該被験者が識別される保有する個人情報についての開示、訂正、利用停止等について、三重大学医学部附属病院の保有する個人情報管理規程に従い求めがあった場合は、遅滞なく必要な対応を行う他、対応結果について被験者に通知しなければならない。</p> <p>さらに、三重大学医学部附属病院では個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口を設置し、被験者からの苦情や問い合わせ等に適切かつ迅速に対応できる体制を整えている。</p>
備 考	

臨床研究ご参加についての説明書

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

この臨床研究の内容は人権と安全性に最大限の配慮をして、当院に設置されている倫理委員会において、患者さまの人権が保護され、科学的・倫理的に妥当であることが確認されております。

(遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日： 年 月 日)

作成年月日：2008年〇〇月〇〇日

1. はじめに-----	3
2. 臨床研究について-----	3
3. あなたの食道癌について-----	4
4. 遺伝子治療臨床研究の概要について-----	5
5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について-----	6
6. 臨床研究の方法-----	7
7. 参加できる方、参加できない方-----	8
8. 臨床研究のスケジュール-----	10
9. 期待される効果-----	12
10. 予想される危険性および副作用-----	12
11. 臨床研究への参加予定期間-----	16
12. 臨床研究への参加患者数-----	16
13. 他の治療法について-----	16
14. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて-----	16
15. 健康被害の補償について-----	17
16. 新たな情報のお知らせについて-----	17
17. 遺伝子治療臨床研究の中止について-----	17
18. あなたに守っていただきたいこと-----	18
19. あなたの費用負担について-----	18
20. 個人情報の保護について-----	18
21. 個人情報の第三者への提供の制限について-----	18
22. 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の 窓口について-----	19
23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について-----	19
24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制-----	19

1. はじめに

近年、癌細胞の表面のみに発現する“目印”（この目印を「癌抗原」といいます）が存在することが科学的に解明され、また、この癌抗原を認識して、癌を攻撃・破壊することができる細胞（この細胞を「細胞傷害性 T 細胞」といいます）の存在も証明されました。

本臨床研究では、患者さま自身の細胞をいったん体の外に取り出し、そこに細胞傷害性 T 細胞が癌抗原を認識するために必要な「アンテナ」の遺伝子を導入した後、再びその細胞を患者さまに戻すことによって、治療効果を得る遺伝子治療を考えています。

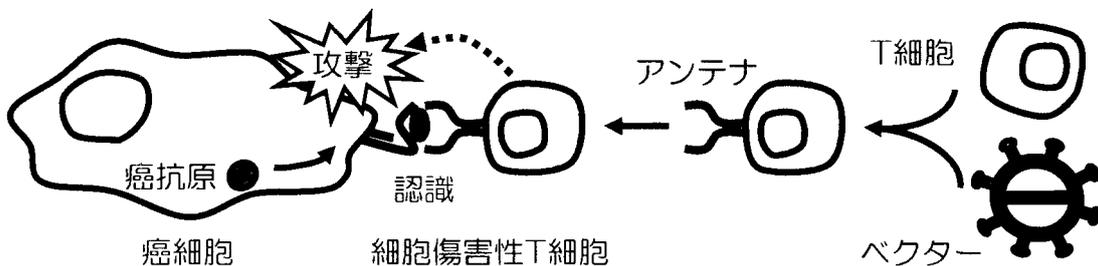


図 1 細胞傷害性 T 細胞による癌抗原の認識

2. 臨床研究について

これまでに多くの病気の原因が解明され、また、たくさんの「薬」や「治療法」が開発され、広く一般に使用されるようになりました。どの「薬」や「治療法」も、患者さまに使っていただけるようになるためには、はじめに試験管等を使った実験により、目的とする作用を持ったいくつもの「薬」や「治療法」を選び出し、次に動物を使ってそれがどれくらい効くか（効果）、また、安全かどうか（安全性）を調べる実験が行われます。そして、最終的に実際の患者さまに試みて、効果と安全性を検討する必要があります。

患者さまを対象にして、「薬」や「治療法」を評価するために行うものを臨床研究といいます。一般的に臨床研究には、安全性を調べる段階（第 I 相試験）、効果（例えば、癌であればどの程度縮小するか）を調べる段階（第 II 相試験）、現在一般的に使われている「薬」や「治療法」と比較する段階（第 III 相試験）があり、段階を踏みながら進んでいきます。このように臨床研究には、研究的な一面があることを十分ご理解ください。

今回、患者さまに説明する臨床研究は、安全性を調べることを目的とした臨床研究（第 I 相試験）に相当するものです。本臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、当院の倫理委員会（臨床研究を実施する者から独立した委員会）と国の審議会の厳しい審査を受け、承認されたものです。

3. あなたの食道癌について

癌にはその進行の程度をあらわす分類法があり、癌がどのくらいの大きさになっているか（深達度）、周辺のリンパ節にどれほど転移しているか（リンパ節転移）、遠く離れた臓器への転移があるか（他臓器の転移）、の3つの要素によって決められています。以下にその分類を示します。

表1 食道癌の病期分類

病期	説明
0期	癌が粘膜にとどまっており、早期癌、初期癌と呼ばれるもの
I期	癌が粘膜にとどまっているが近くのリンパ節に転移があるもの、あるいは粘膜下層まで浸潤しているがリンパ節や他の臓器、さらに胸膜・腹膜に癌が認められないもの
II期	癌が筋層あるいは食道の壁の外にわずかに出ているもの、あるいは食道の癌病巣のごく近くのリンパ節のみに転移しているもの
III期	癌が食道の外に明らかに出てると判断された時、食道壁にそっているリンパ節か、あるいは食道の癌病巣から少し離れたリンパ節に癌があると判断され、他の臓器や胸膜・腹膜に癌が認められないもの
IV期	癌が食道周囲の臓器におよんでいるか、癌から遠く離れたリンパ節に癌が転移している時、あるいは他の臓器や胸膜・腹膜に癌が認められたもの

食道癌に対する一般的な治療法として、内視鏡粘膜切除（内視鏡を用いて粘膜上の癌を切除する方法）、手術（身体から癌を切除する方法）、化学療法（抗癌剤による治療）および放射線療法（癌に放射線を照射する治療）の4つの治療法があります。

現在あなたは、

- 根治切除が不可能で、かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）に抵抗性のⅢ期、Ⅳ期の食道癌
- 術後あるいは初回放射線化学療法（化学療法と放射線療法を組み合わせたもの）後に再発転移をきたした、治療抵抗性の食道癌

であることが判明しました。

食道癌では、初回の治療がきちんと行われたにもかかわらず再発することが多く、再発した食道癌に対する治療法については、広く確立されたものはありません。その治療法にあたっては、延命効果、あるいは患者さまのQOL（「生活の質」といいます）の改善を目的としますが、再発した癌が治る可能性は非常に少ないと考えねばなりません。（本臨床研究以外の他の治療法については、後ほど説明します。）

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

私たちの計画している遺伝子治療は、以下のとおりです。この臨床研究は、三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学（タカラバイオ株式会社との産学連携講座）とタカラバイオ株式会社（本社：滋賀県大津市瀬田）との共同研究に基づいて、三重大学医学部附属病院で実施します。

- 1) 食道癌に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「MAGE-A4」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA-A2402」である患者さまから末梢血（「末梢血」とは血管の中を流れている血液のことをいいます）中のリンパ球を採取します。
- 2) 採取した末梢血中のリンパ球に、MAGE-A4 を認識するアンテナ（これを「T 細胞受容体：TCR」といいます）の遺伝子を、レトロウイルスベクターという運び屋を使って導入します。
- 3) TCR 遺伝子を導入したリンパ球を体外で培養して数を増やした後に、再び患者さま自身に投与します。
- 4) MAGE-A4 ペプチド（蛋白の小さいもので、9 個のアミノ酸からできたもの）を投与し、患者さまの体内での TCR 遺伝子導入リンパ球の増殖を図ります。
- 5) 癌細胞を認識するアンテナ（TCR）を発現した細胞が、患者さまの体内で活性化され、癌細胞を攻撃・破壊することが期待されます。

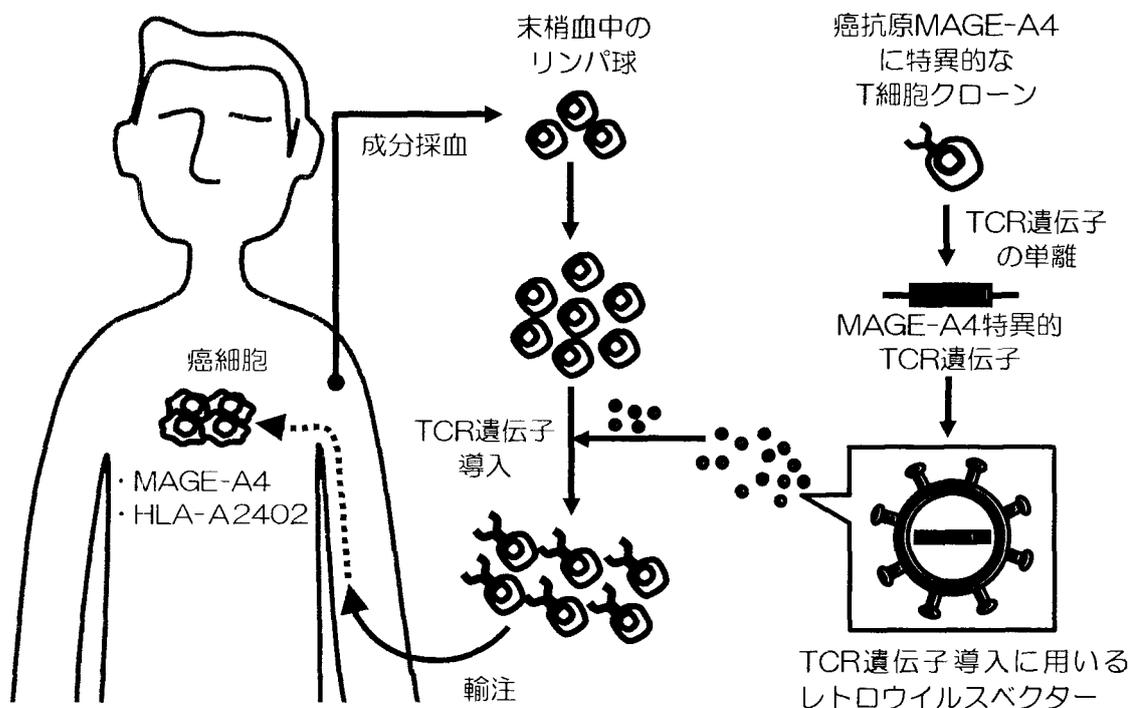


図2 遺伝子治療臨床研究の概要