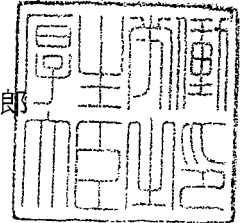




厚生労働省発科第0130001号  
平成18年1月30日

厚生科学審議会会長  
久道茂 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



### 諮問書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項第1号イ及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

### 記

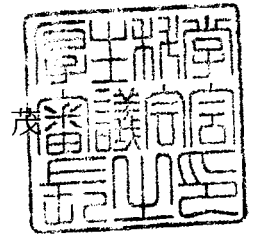
平成18年1月19日に北里大学病院病院長から提出された「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」計画



厚 科 審 第 7 号  
平成18年1月30日

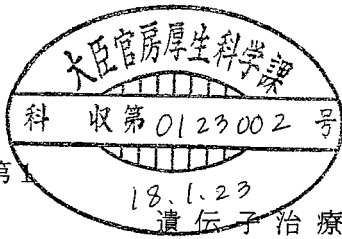
科学技術部会部会長  
矢 崎 義 雄 殿

厚生科学審議会会長  
久 道



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成18年1月30日付け厚生労働省発科第0130001号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。



別紙様式第1

平成18年1月19日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 (郵便番号 228-8555)
	名 称	北里大学病院 (電話番号 042-778-8440) (Fax 番号 042-778-9371)
	代 表 者 役職名・氏名	北里大学病院病院長 藤井 清孝


下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画に対する意見を求めます。

記

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総括責任者の所属・職・氏名
前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	北里大学医学部泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長)  馬場 志郎

平成 18 年 1 月 19 日


研究の名称	前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	許可日 平成 年 月 日 (承認日) から 2 年間

総括責任者	所属部局の所在地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)	
	所属機関・部局・職	北里大学医学部・泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長)	
	氏名	馬場 志郎 	
実施の場所	所在地	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号 (郵便番号 228-8555)	
	名称	北里大学病院	
	連絡先	神奈川県相模原市北里 1 丁目 15 番 1 号(電話番号 042-778-9091) 北里大学医学部泌尿器科学教室内	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	佐藤威文	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調整投与臨床観察、臨床効果判定、基礎的効果判定
	岩村正嗣	北里大学医学部・泌尿器科・診療助教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得 病理学的評価判定
	宋 成浩	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、 病理学的評価判定
	藤田哲夫	北里大学医学部・泌尿器科・助手	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、 基礎的効果判定、免疫学的評価、組織内における HSV-tk 遺伝子の同定
松本和将	北里大学医学部・泌尿器科・助手	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、 基礎的効果判定、免疫学的評価	

総括責任者以外の研究者	公文裕巳	岡山大学・大学院医歯学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学（泌尿器病態学分野）・教授 岡山大学医学部歯学部附属病院 遺伝子・細胞治療センター 所長	遺伝子臨床治療における指導
	那須保友	岡山大学・大学院医歯学総合研究科病態制御科学専攻腫瘍制御学（泌尿器病態学分野）・助教授	遺伝子臨床治療における指導、評価判定
	山田雅夫	岡山大学・大学院医歯学総合研究科社会環境生命科学専攻国際環境科学（ウイルス学講座）・教授	ウイルスベクター力価の測定、安全性の確認、遺伝子治療臨床研究における指導
	Timothy C. Thompson	ベイラー医科大学・泌尿器科・教授	遺伝子治療研究における臨床的解析の指導
	Dov Kadmon	ベイラー医科大学・泌尿器科・助教授	遺伝子臨床治療における指導、評価判定
	Thomas M. Wheeler	ベイラー医科大学・病理学科・教授	病理学的評価、解析の指導
	Malcolm K. Brenner	ベイラー医科大学・小児科・教授 遺伝子・細胞治療センター室長	アデノウイルスベクターの作成、安全性の確認、品質管理
	山下英之	ベイラー医科大学・泌尿器科・研究員	ウイルスベクターに関する情報の提供
田畑健一	ベイラー医科大学・泌尿器科・研究員	ウイルスベクターに関する情報の提供	

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由

1. 前立腺癌は、わが国においても急速に罹患率の上昇が認められている。根治的前立腺摘除術をもってしても再発症例もみられ、その手術成績向上のための対策を必要とするのが現状である。
2. 本遺伝子治療は、ノモグラムにより再発の可能性が高いと想定される前立腺全摘適応患者を対象にしている、術前内分泌療法に代わるネオアジュバント療法として遺伝子治療をおこなうもので、手術成績向上に寄与することが十分に期待できると判断される。
3. 本審査委員会は、総計4回開催した。「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省、厚生労働省；平成16年12月28日改正)に基づき、審査を行なった。
4. 遺伝子治療に用いるウイルスベクターの安全性を再確認するとともに、実施可能な内容であると判断した。
  - 1) 本ウイルスベクターは既に岡山大学泌尿器科学教室の遺伝子治療で使用されているものと同じで、ペイラー医科大学より提供される。既にペイラー医科大学の臨床研究により実証されている。
  - 2) 本遺伝子治療研究メンバーは、既にペイラー医科大学への留学より帰国した医員3名を含め、すべて前立腺癌の基礎、臨床両面における専門医により構成されている。
  - 3) 北里大学病院内において実施可能である。
5. 遺伝子治療臨床実施計画申請書の内容については、以下の3事項に関しては特に、十分に時間をかけて審査し、修正も加えた。
  - 1) 治療プロトコルの戦略が、エビデンスに基づいているか
  - 2) 患者への説明・同意書内容が適切で、理解しやすいか
  - 3) 個人情報保護法(平成17年4月1日施行)に配慮したものか
6. 本臨床研究開始後に『安全・効果評価・適応判定専門小委員会』の召集も準備されている。

審査委員会の長の職名	氏名
北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長(医学部内科学教授・血液内科長)	東原 正明 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究
研究の目的	<p>本研究は、単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）局所限局性前立腺癌に対し、Herpes Simplex Virus-thymidine kinase（以下：HSV-tk）遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビル（Ganciclovir:GCV）を全身投与した後に根治的前立腺摘除術（以下鏡視下手術を含む）を施行した場合の安全性と妥当性を検討することを目的とする。</p> <p>すなわち、臨床的に遠隔転移を認めず、かつ術後5年以内に再発する可能性の高い予後不良限局性前立腺癌に対し、まずHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で、腫瘍を含む前立腺内に直接注入し、次いでGCVを全身投与する。その後同治療を反復加療した後、根治的前立腺摘除術を施行した場合の安全性の確認を本試験の主な目的とする。</p> <p>また本臨床研究では、遺伝子治療による局所殺細胞効果ならびに腫瘍免疫効果により引き続いて行われる根治的前立腺摘除術の治療効果を高めることが予想されるが、このような外科療法との組み合わせにおける遺伝子療法の安全性を確立したいと考えている。</p>	
対象患者及びその選定理由	<p>外科的切除は可能ではあるが、手術前における血清前立腺特異抗原値（PSA）、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測（ノモグラム評価）において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例（総得点115点以上）で、かつ臨床的に遠隔転移を認めない局所限局性前立腺癌患者を対象とする。</p> <p>以下にその選定理由を述べる。</p> <p>近年、本邦における前立腺癌患者の発生は増加の一途を辿っている。前立腺癌による死亡者数は、1950年には83人であったが、1970年にはその約10倍の930人となり、1990年には約45倍の3,460人となった。さらに1999年には7,005人に達し、1990年から僅か10年足らずの間に2倍以上の増加となっている。またその罹患数についても、1994年は10,940人であったが、2015年には30,285人へと著しい増加が予測されている。一方米国においては、2003年度は200,900人が新たに前立腺癌と診断され、28,900人が同疾患で死亡すると推定されている。</p> <p>前立腺に限局した癌の場合は根治的前立腺摘除術が適応となり、近年PSAのスクリーニングにより、外科的切除可能と判断される早期癌の患者が増加してきている。しかしながら外科的切除後の再発頻度は、一般に20-57%とされ、依然高い再発率が問題となっている。</p> <p>この前立腺癌において、低分化癌の存在や前立腺被膜外浸潤、術前におけるPSAの高値等は予後不良因子とされ、このような症例における根治的前立腺摘除術後の再発が問題となっている。一般に再発症例に対しては、局所放射線照射や内分泌療法等が救済療法として選択されるが、根治を得る可能性は概して低いとされている。術前に内分泌療法を施行するネオアジュバント療法も完全切除の可能性を高くする目的で行われているものの、多くの検討では術後のPSA再発リスクは軽減することはなく不満足な結果となっている。したがって治療戦略の一環として、「何らかの術前治療による根治的前立腺摘除術成績の向上を目指すこと」は検討の価値が十分あるものであり、「新たな術前治療法」の確立が切に望まれる。すなわち、術前内分泌療法に代わるより有効な治療法を確立できれば、外科切除による根治の可能性を高めることができると考えられ、本研究の対象患者として、将来術後再発する可能性の高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌患者を選定し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療と根治的前立腺摘除術との併用臨床研究を計画した。</p>	

<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>導入を企図する遺伝子は、ヘルペスシンプレックスウイルスのチミジンキナーゼ ( Herpes Simplex Virus-thymidine kinase : HSV-tk) たんぱく質の全ての翻訳領域を含む遺伝子である。ラウスサルコーマウイルス・プロモーター配列、HSV-tk 遺伝子、シミアンウイルス 40 (SV40)・ポリ A シグナルからなる HSV-tk 遺伝子発現カセットを、E1 領域を欠き複製能力を持たないヒトアデノウイルス 5 型ベクターに組み込み、組換えアデノウイルスベクターを作製する。このアデノウイルスベクターを、E1 遺伝子導入ヒト胎児腎細胞 293 への感染により増殖させ、塩化セシウム (CsCl) を用いた超遠心にて精製したロットを臨床研究に用いる。 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを経直腸超音波ガイド下に、針を用いて前立腺内に注入することにより HSV-tk 遺伝子を導入する。</p> <p>当該ウイルスであるヒトアデノウイルス 5 型の野生型は、いわゆる気道感染による「かぜ」を起こすウイルスの一つであるが、E1 領域を欠き複製能力を持たない組換えアデノウイルスベクターを用いることで、その安全性を確保している。このアデノウイルスベクターは高力価の濃縮ベクター液を調整することが可能であり、またアデノウイルスベクターの高い遺伝子導入効率は腫瘍内直接投与に適していると思われる。</p> <p>一般に HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療は、別名「自殺遺伝子治療」とも呼ばれ、遺伝子導入を受けた細胞を死に至らしめる治療法である。 HSV-tk 遺伝子が導入された細胞に、本来活性を持たない薬剤 (プロドラッグ) であるガンシクロビル (GCV:Ganciclovir) を作用させた場合、GCV は細胞内で発現した thymidine kinase により段階的にリン酸化され、最終的には 3 リン酸化 GCV となり DNA の合成を阻害し、細胞をアポトーシスに導く。従って HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを細胞に作用させて遺伝子を導入しただけでは細胞の増殖抑制は起こらない。引き続いてガンシクロビルを作用させることにより障害性を発揮するわけである。さらにその機序は解明されていないものの、HSV-tk 遺伝子導入細胞がアポトーシスに陥り細胞死を来すときに、遺伝子が導入されていない周囲の細胞も巻き込まれて死滅するというバイスタンダー効果を有する。このバイスタンダー効果は、必ずしもすべての腫瘍細胞に遺伝子を導入しなくとも、治療効果が得られるということの意味している。これは癌の治療に際し有利な現象である。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>本研究に用いられる HSV-tk ウイルスベクターは、癌原性のないアデノウイルス 5 型をもとに作製されたベクターであり、現行の米国 cGMP (current Good Manufacturing Practices) 基準 に従って、マスターセルバンク、マスターウイルスバンクなどの原材料から、その製造工程に至るまで一貫した品質管理のもとにベイラー医科大学遺伝子ベクター室において生産されている。最終製品については、FDA 基準に従った安全性項目のすべてがベイラー医科大学遺伝子ベクター室などにおいて確認される。理論的にはアデノウイルスベクターは E1 遺伝子を欠損しており、複製能力はないが、大量製造過程では相同組換えによりある程度の確率で野生型アデノウイルスが生じてしまうことは避けられない。</p> <p>また染色体へ当該遺伝子の組み込まれる可能性については、通常アデノウイルス DNA は宿主細胞のゲノムに組み込まれることなく複製するため、積極的に染色体内に組み込まれる機構を持っていない。 またアデノウイルス DNA が染色体に取り込まれた場合でも、組み込まれた DNA が活性化されウイルス粒子として染色体上から複製を認めた報告はない。</p> <p>遺伝産物の安全性については、HSV-tk アデノウイルスベクターによる HSV-tk 蛋白質の発現は一過性であり、タンパク質そのものの細胞毒性は認められておらず安全性の点からも問題はないと思われる。</p> <p>実際に米国ベイラー医科大学における第 1 相臨床試験では、<math>10^8</math> から <math>10^{11}</math> PFU レベルまでの投与が行われ、米国食品医薬品局 (FDA) はこの濃度の</p>



	<p>HSV-tk ウイルスベクターを生体に投与することを了承している。さらに同一患者における当該ベクターの再注入（2回目、3回目注入を含む）、および複数箇所注入の検討においても（計52名、述べ76回の遺伝子治療）、重篤な副作用は認められず、その安全性が確認されている。</p> <p>また現在継続中である同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療についても、その安全性が報告され、計30名中、RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)スコアで、それぞれ1名の患者にGrade 3にあたるALTの上昇と頻尿の症状を認めたものの、薬物療法にて改善し、他の症例においてはGrade 3以上の重篤な副作用を認めなかった。</p> <p>また本邦においても、同一ベクターの前立腺癌患者への投与が岡山大学において2001年3月より施行されており、これまでの使用実績で副作用の出現を認めていない。</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>培養前立腺癌細胞ならびに動物を用いた遺伝子治療基礎実験において、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた際の抗腫瘍効果および安全性は確認されており、臨床研究プロトコールは、1996年1月に米国国立衛生研究所(NIH)のOffice of Recombinant DNA Activities (ORDA:旧RAC)及び米国食品医薬品庁(FDA)の認可を受け、1996年8月より米国ベイラー医科大学にて放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした第1相臨床試験が実施された。その後、同第1相臨床試験患者に対する同アデノウイルスベクターの追加投与、および前立腺全摘出症例に対する術前遺伝子治療との組み合わせの第2相臨床試験がそれぞれ終了し、1999年7月からは同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療が第2相臨床試験として現在継続中である。</p> <p>同医科大学における、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターとガンシクロビル（またはパラサイクロビル）を用いた遺伝子治療は、2002年10月の時点で計124名の前立腺癌患者が治療終了、継続中であり、アデノウイルスベクター投与による有害事象および、その第1相臨床試験効果の評価については詳細な解析が行われ、安全性が確認されるとともに有効性が確認されたことが論文として公表された（1999年5月）。また第2相臨床試験の結果として、血清PSAの低下のみならず、細胞障害性Tリンパ球の活性化や、同Tリンパ球の腫瘍内浸潤度と腫瘍組織におけるアポトーシスの頻度とに優位な相関関係が認められたことも報告されている（2001年11月）。</p> <p>今回用いる予定であるHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、米国ベイラー医科大学遺伝子ベクター室において作製され安全性試験を通過した製品として、ベイラー医科大学より供給を受ける。本ベクターは米国、および本邦での岡山大学の臨床試験で用いられているものと同一である。</p> <p>北里大学泌尿器科学教室では、従来より国内、および海外の研究施設で、前立腺癌をはじめとする尿路性器悪性腫瘍の治療に関する基礎的・臨床的研究を積極的に行っている。</p> <p>研究総括責任者である馬場志郎は、西ドイツ・マインツ大学において前立腺癌患者におけるテストステロン代謝の基礎研究や、米国ミネソタ大学において腎細胞癌の免疫学的活性に関する基礎研究を行ってきた。また佐藤威文は、米国ベイラー医科大学泌尿器科にてHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた基礎研究とともに臨床試験に直接関与している。岩村正嗣は米国ロチェスター大学で同じく前立腺癌の基礎研究を、入江啓は米国シティオブホープ医療センターでベクターの開発を、宋成浩は同じく米国ベイラー医科大学で前立腺癌の病理学的件研究に従事した経験を有している。現在も北里大学よりベイラー医科大学に奥野紀彦研究員、田畑健一研究員を派遣している。一方、共同研究施設の岡山大学ではすでに2001年3月から前立腺癌に対するHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの</p>

	<p>臨床試験をすでに初めており、今回申請する臨床研究は、同一ベクターを用いた、ベイラー医科大学と北里大学、岡山大学との共同研究として実施するものである。</p> <p>以上の背景より、今回申請する遺伝子治療臨床研究を北里大学で実施することは可能であると判断した。</p>
実 施 計 画	<p>HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、増殖性アデノウイルスの混入否定試験をはじめ、各種安全性試験を経た後、臨床試験材料として本研究に用いられる。HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与とガンシクロビル全身投与による治療効果、術後再発抑制効果の確認を主とするものであり、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの投与量は、すでに共同研究施設である米国ベイラー医科大学で確立された <math>10^{10}</math>PFU を用いるものとする。ただし有害事象が発生した場合はその重篤度を評価しプロトコールにのっとり試験を中止する。</p> <p>遺伝子導入方法は被験者に対し経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用い HSV-tk アデノウイルスベクターの溶液を 4 ヲ所に注入する。ガンシクロビル (GCV) の投与は遺伝子導入 24 時間後から開始する。一回投与量は体重 1 kg あたり原則として 5mg とし一日 2 回 14 日間投与する (計 28 回) が、腎機能に応じてその投与量を調節する。薬剤は 500mg が 1 バイアルに包装されており 10m l の生理食塩水で溶解し 50mg/ml に調整する。この一連のベクター投与から GCV 投与終了までを 1 サイクルとし、初回ベクター投与日より 2 週間後に、2 サイクル目の投与を同一スケジュールで行う。最終ベクター投与日より起算して 6 週間後に根治的前立腺全摘除術を行い、プロトコールを遵守してその治療効果の評価を行なう。</p> <p>被験者は、本臨床研究について文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される臨床効果及び危険性を理解した上で、同意書に署名したものとす。</p> <p>尚、米国ベイラー医科大学で既に実施された同様の臨床研究との主な相違点は以下のとおりである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 米国の当該遺伝子治療と外科的治療の併用臨床試験では、ベクターの投与は 1 回のみであるが、その後開始された当該遺伝子治療と放射線治療との併用臨床試験において、ベクターの反復 2 回投与が施行されている。この同臨床試験の末梢血におけるリンパ球の解析から、ベクターの反復 2 回投与のさらなる細胞性免疫の活性化が確認されており、腫瘍体積の大きい予後不良前立腺癌症例を対象とした本研究では、遺伝子治療のより優れた局所殺細胞効果ならびに腫瘍免疫効果を必要とすることから、ベクターの反復 2 回投与を施行するものとした。</li> <li>2) 本研究の最終評価目標は再発抑制効果の検証であり、そのメカニズムの根拠となるナチュラルキラー細胞活性 (NK 活性) の定量、ならびに腫瘍特異的免疫 (CTL) 誘導の有無につき解析を行う。前立腺癌における臨床研究での本検討は、米国を含め未だ報告がされていない。</li> <li>3) GCV の投与は一定とせず、安全性の配慮より、腎機能に応じて投与量を調整することとした。</li> </ol>
備 考	<p>被験者の同意取得について：被験者は本臨床研究について文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される治療効果及び危険性を十分に理解し、自主的に同意をした上で、同意書に署名したものとす。なお、被験者はその申し出により同意を撤回し、本臨床研究への参加をいつでも中止することができる。</p>