

添付資料 1 2

## 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の詳細説明書：追記書類

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について

この説明書は、先にお渡し致しました「前立腺がん遺伝子臨床研究の説明書」に加えて、より専門的な内容の説明を御希望される方を対象としたものです。

#### 本臨床試験の設定について

新しい治療法あるいは薬剤が一般的に使われるようになるためには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験といいます。一般的に試験は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第1相試験）、第1相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第2相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第3相試験）に分けられます。遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ開始されたばかりであり、個々の研究や試験の位置付けは必ずしも明確にはなっていません。今回の臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的とし、同時に治療の効果をも調べることを目的としており第1／第2相試験に相当すると考えられます。

これから、この遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

#### 遺伝子治療臨床研究について

##### 1. あなたの前立腺がんについて

あなたの前立腺がんは、現在他の臓器に転移はしておりませんが、がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前の前立腺特異抗原（PSA）の数値より、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確立でがんが再発する可能性があるとして予測されます。あなたの様な状態の患者さんに対する他の治療法として、放射線を前立腺に照射する放射線治療や、男性ホルモンの分泌をおさえる内分泌療法などがあげられます。しかしながら放射線治療においては、外科的治療との比較において、その治療効果の優位性は未だ明らかではありません。また内分泌療法に関しても、ある一定期間の治療の後、治療抵抗性となる場合が多く認められ、根治し得る可能性が低い問題があります。

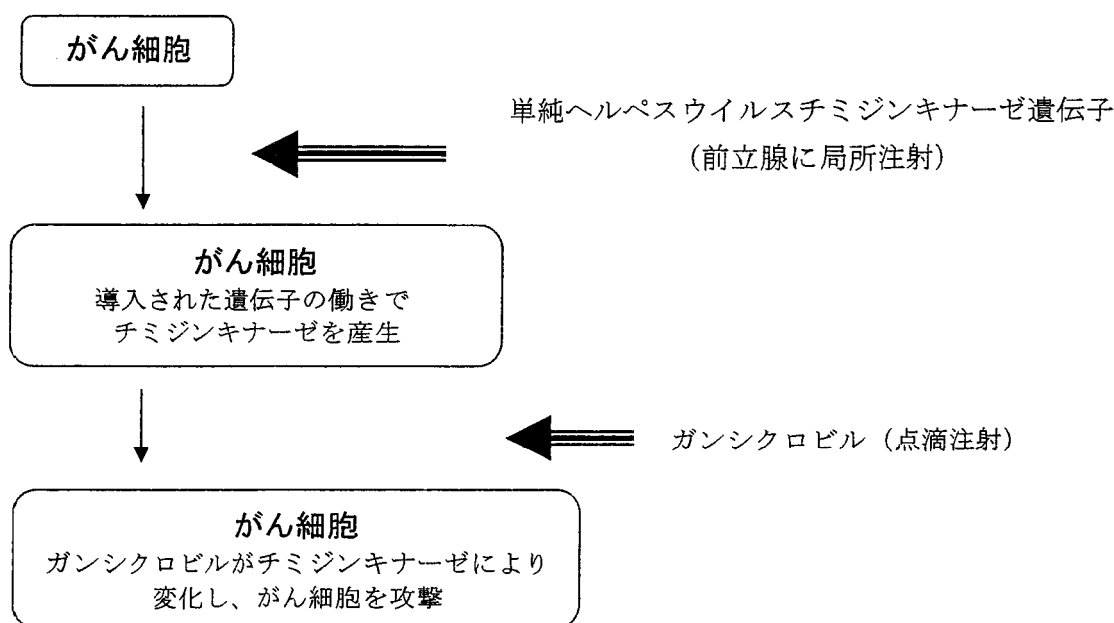
これらの治療によりある程度の効果は認められますが、決定的な治療法がないのが現状です。

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を期待する遺伝子治療を考えています。私たちは、あなたにこの遺伝子治療の臨床研究に参加していただきたいと思います。私たちが提案するがんの遺伝子治療の仕組みについてこれから説明いたします。

## 2. 遺伝子治療について

私たちの計画している遺伝子治療は、単純ヘルペスウイルスが持っているチミジンキナーゼ (HSV-tk) という酵素を作る遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。この酵素はヒトにはありませんが、治療により導入された遺伝子をもとにして、この酵素が前立腺がん細胞であらたに作られるようになります。その後、ガンシクロビルという薬を注射します。ガンシクロビルは遺伝子治療によって作られるようになった酵素のチミジンキナーゼのはたらきで構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。

図1 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明

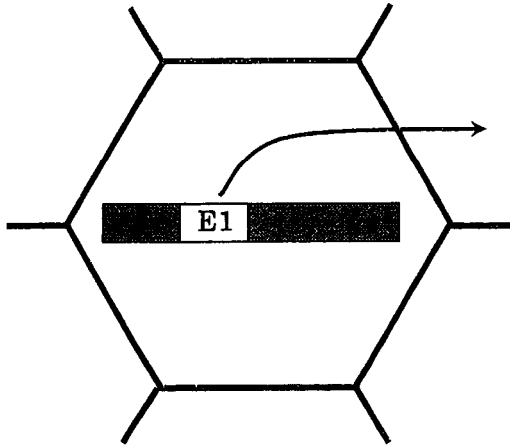


## 3. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋 (ベクター) として用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの遺伝子の一部を欠損 (E1 : 図2 参照) させる操作を行っております。このアデノウイルスベクターに単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んで、これをがん注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、チミジンキナーゼ遺伝子のがん細胞の中に持ち込まれますと、酵素であるチミジンキナーゼが作られるようになります。ここでガンシクロビルという薬を注射しますが、これはチミジンキナーゼの働きで構造が変わり、がん細胞を攻撃するようになります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターは、その後細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

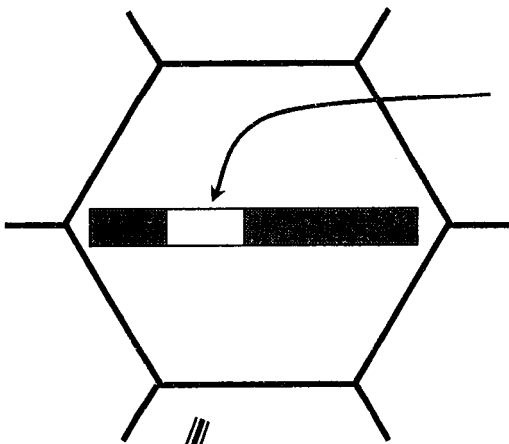
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



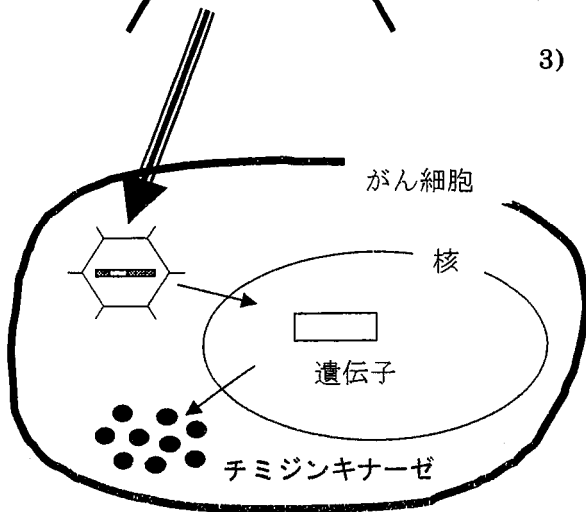
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作成する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターに単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれます。

単純ヘルペスウイルス  
チミジンキナーゼ遺伝子



3) このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれた単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子の働きで、チミジンキナーゼという酵素が作られるようになります。

#### 4. ガンシクロビルについて

ガンシクロビルはウイルス感染症に効果のある薬剤です。商品名「デノシン」として、一般に使用されています。ガンシクロビルは、今回導入された遺伝子によって作られるチミジンキナーゼによってガンシクロビル-3リン酸に構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。具体的には、前立腺がん細胞の遺伝子の合成を阻害したり、遺伝子に取り込まれることにより前立腺がん細胞の増殖を抑えたり、死滅させたりします。

ガンシクロビルはあなたの身体の状態をみながらアデノウイルスベクターを注射した翌日から2週間、1日2回点滴注射します。その投与量はあなたの腎機能を参考にして調節します。

#### 5. 研究の目的

これまでの研究によって、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を導入しガンシクロビルを投与する治療はがん細胞の分裂を阻害し、がん細胞の自己死を引き起こす作用があることが明らかになりました。また、マウスを使った動物実験では前立腺に移植されたヒト及びマウスの前立腺がんに対して治療効果があることが明らかになりました。これらの結果に基づき、米国で120名以上の前立腺がん患者さんに同治療が行われ一定の臨床効果が確認されてきております。また国内においても、内分泌療法が効かなくなった前立腺がん患者さんに対する検討が始まっており、その安全性が確認されつつあります。

今回の臨床研究の目的は、大きく分けて2つあります。まず最初に、この単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターおよびガンシクロビルを患者さんに反復投与し、外科的手術を併用した場合に、副作用等をおこすことなく治療が行えるかどうかの検討があります。次に腫瘍の退縮や、前立腺特異抗原の変動等を含めた臨床効果の観察を行うことがあげられます。

またこの当該遺伝子治療臨床研究は、個人の遺伝情報を明らかにする研究ではありません。また遺伝を担う精子などの生殖細胞を操作して遺伝に影響を与えるものでもありません。

#### 6. 臨床研究の進め方

この臨床研究では、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターを反復投与し、外科的手術を併用した場合の安全性の確認とその臨床効果の観察を行いながら進めていきます。

まず、ある一定濃度のアデノウイルスベクターを5人の患者さんに投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます。この治療で重い副作用が認められなければ、次の5人の患者さんにも同じように治療を行い、順次その安全性を確認しながら最大で25人の患者さんまで治療をおこなう予定です。

実際の治療の日程は、前述に御説明致しましたベクターと呼ばれるウイルスを前立腺がんの中に細い針を用いて肛門から注入します。その翌日からこのベクターに感染したがん細胞を殺すお薬を点滴で2週間の投与をおこない、その後この治療をもう一度繰り返します。この遺伝子

治療が終わってから4週間後に前立腺を手術で摘出します。この手術に関しては、開腹手術（恥骨後式根治的前立腺摘除術）または、内視鏡手術（腹腔鏡下前立腺摘除術）のどちらでも選択することが可能です。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

## 7. 適応判定の仕組み及び治療の計画

この遺伝子治療の対象としてお勧めする方は、がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前の前立腺特異抗原（PSA）の数値より、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確立でがんが再発する可能性のある比較的予後が悪いと推定される患者さんです。また、アデノウイルスベクターを前立腺のがん病巣に直接注射して治療しますので、前立腺から離れた部位にがんの転移がないことが条件です。このため、骨シンチグラフィ、コンピュータ断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などを行って転移がないことを確認します。

こうして担当医師により本臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合には、あなたの病歴、全身状態を含めた諸検査結果は安全・効果評価・適応判定専門小委員会に提出されます。この委員会において、あなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断し、そしてあなたが同意書に署名・捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されまると、治療が開始されることとなります。適応判定の基準については、先にお渡しした説明書に記載されております。

## 8. 期待される治療効果について

この遺伝子治療を外科的治療の前に行うことによって、腫瘍が退縮し、外科切除による治療効果を高め、転移や再発を抑制する効果を期待しておりますが、まだこの治療におけるこれらの臨床効果は明らかではありません。

## 9. 安全性について

### （1）アデノウイルスベクター

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のベイラー医科大学によって製造されたもので、ウイルスが増えないように処理されています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する可能性のある自然のアデノウイルス（野生型アデノウイルス）が出現することは避けられません。今回の製剤も、米国のベイラー医科大学によって検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めてその安全性が認められ、ヒトへの使用が許可されたものです。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能な野生型アデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。米国ならびに岡山大学においても遺伝子治療の目的で、ベクターとしてアデノウイルスが使用されていますが、野生型ウイルスの発生による副作用はこれまでのところ報告されていません。ただし、アデノウイルスベクターの投与によって一過性の発熱などの副作用が認められています。

## (2) ガンシクロビル

ガンシクロビルはウイルス感染症（サイトメガロウイルス）に対して一般的に使用されている薬剤で、安全性について十分に調べられております。サイトメガロウイルス感染症に使用した場合の主な副作用としては、白血球減少が22%、血小板減少が16%、肝機能障害が4%、腎機能障害が3%と報告されています。白血球減少と血小板減少は、時に強く見られることがありますので、腎機能に応じてその投与量を調節するとともに、ガンシクロビル投与期間中は2日毎に血液検査を行って観察します。血液検査で異常が認められた場合には、それ以降のガンシクロビルの投与を中止するなど、異常が認められた時期や程度に応じて必要な処置を行います。

## (3) ベクターの注射

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起きますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定専門小委員会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、治療を中止せざるを得ない場合があることも、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

## 10. 外国での状況

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で1996年8月から開始され1998年4月に終了しました。18人の前立腺がん患者さんに治療が行われ、安全性と治療効果に関するいくつかの情報が得られています。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については、17人目までの患者さんにおいて発熱が3名、肝機能障害が3名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が1名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし、18人目の患者さんにおいて、ウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者さんの血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始16日目に正常値に回復しました。治療効果については、18名中3名に腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）の50%以上の低下が認められ、そのうちの1名では治療後の前立腺生検にて癌細胞の消失が確認されました。また8名においてPSAの上昇がとまりました。その後、36人まで前立腺がん患者さんを追加して治療を行

い、アデノウイルスベクターの反復投与の安全性や、がんが死んでいくのみならず、患者さんの持つ免疫がこのがんを殺す可能性があることが論文として追加報告されました。また全体の77.8%の患者さんで、前立腺特異抗原（PSA）が平均28%低下したことや、このPSAが倍になる時間の延長も確認されています。また現在も放射線治療とアデノウイルスベクターを2週間開けて連続投与する併用療法が行われており、30名のうちそれぞれ1名に頻尿と肝機能の悪化が認められましたが、お薬で改善しております。そのほかの、重篤な副作用は認められず、これまでに計120人の前立腺がんの患者さんが一連の遺伝子治療を受けております。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ベイラー医科大学より提供されたアデノウイルスベクターを使用して、同様の方法で治療を行う予定です。