

## 北里大学病院の 遺伝子治療臨床研究実施計画について

- 遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について .....P 1  
(がん遺伝子治療臨床研究作業委員会)
- がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿 .....P 7
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書(改訂後) .....P 9
- 遺伝子治療臨床研究実施計画(改訂後) .....P23

添付書類 5 評価項目およびスケジュール P 73～  
添付書類 10 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書 P 77～  
添付書類 13 免疫学的ならびに病理組織学的解析方法 P 107～  
添付資料 14 前立腺がん遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検の説明書 P 113～  
添付資料 15 前立腺がん術後病理組織における遺伝子治療との対照比較研究 P 127～  
(術後病理組織の解析、および医学情報の研究利用の説明書)

### (参考資料)

- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧.....P139
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ.....P140
- 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).....P141

平成 19 年 3 月 12 日

北里大学病院から申請のあった遺伝子治療  
臨床研究実施計画に係る意見について

がん遺伝子治療臨床研究  
作業委員会  
委員長 笹月 健彦

北里大学病院から申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、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

1. 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  
申請者：北里大学病院 病院長 藤井 清孝  
申請日：平成 18 年 1 月 19 日

## 1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名： 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

(2) 申請年月日： 平成 18 年 1 月 19 日

(3) 実施施設： 北里大学病院  
代表者： 病院長 藤井 清孝

(4) 総括責任者： 北里大学 医学部 泌尿器科学  
教授 馬場 志郎

(5) 対象疾患： 限局性前立腺がん  
導入遺伝子： 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-tk) 遺伝子  
ベクターの種類： 非増殖性ヒトアデノウイルス 5 型 (Ad5) ベクター  
用法・用量： 2 週間の間隔をあけて計 2 回、各  $1 \times 10^{10}$  プラーク形成単位 (PFU) を前立腺内に経直腸的に穿刺して注入。ガンシクロビルは各遺伝子治療実施 24 時間後から 14 日後まで 1 日 2 回、原則 5 mg/kg を静脈内投与  
研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から 5 年間  
目標症例数： 25 例

### (6) 研究の概略：

本研究は、根治的前立腺摘除術単独では術後に再発する可能性が高い限局性前立腺がんに対して、非増殖性の HSV-tk 遺伝子発現 Ad5 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を全身投与した後、根治的前立腺摘除術を施行した場合の安全性を検討することを主要な目的とする。また、免疫学的反応の解析及び病理学的評価を副次的な目的とする (第 I/II 相臨床研究)。

### (7) その他 (外国での状況等)：

前立腺がんに対する非増殖性 HSV-tk 遺伝子発現 Ad5 ベクターを用いた遺伝子治療臨床研究は、国内では内分泌療法抵抗性再燃前立腺がんを対象として岡山大学医学部・歯学部附属病院及び神戸大学医学部附属病院で、それぞれのべ 9 例、6 例に対して実施され、いずれも昨年終了している。

根治的前立腺摘除術施行前に HSV-tk 遺伝子発現 Ad5 ベクターを投与するとの実施計画は、国内では本研究が初めてであるが、米国においてはベイラー医科大学及びマウントシナイ医療センターで、また、オランダにおいてはエラスムス医療センターで既に実施されている (但し、いずれもベクターの投与は単回のみ)。

上記の遺伝子治療はすべて安全性の評価を主要な目的としており、重篤な副作用はこれまで報告されていない。

## 2. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

### 1) 第1回審議

① 開催日時： 平成18年3月22日(月) 15:00～17:00

② 議事概要：

平成18年1月19日付けで北里大学病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：限局性前立腺がん）について第1回目の審議を行った。

まず、研究実施計画について同病院の総括責任者らから説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等についての審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

(本作業委員会の意見)

- 1) 米国ベイラー医科大学等、他施設における当該ベクターを用いた臨床研究等での免疫系への影響及びそれを介した治療効果を含め、本遺伝子治療における効果の全貌の検討状況を示すこと。また、それらを踏まえて当該研究はどのような新たな科学的知見を得て、その結果を今後の研究にどのように反映させるのかを明確に示すこと。
- 2) 上記を踏まえて、当該遺伝子治療臨床研究の目的を明確にすること。再発予防等の治療効果については、免疫系の賦活効果が期待されるのであれば、それを計画書に明記するとともに、HSV-tk 遺伝子/ガンシクロビルの方法を選択した理由、治療効果の判定基準（がんの再発率の低下や手術により切除した組織の病理的な検討など）を計画書に示すこと。
- 3) 1 のコメントを踏まえ、インフォームドコンセント文書においても、本研究を通じてどのような科学的知見を得るのか、より正確に示すこと。
- 4) インフォームドコンセントの文書において、遺伝子治療と他の治療法との比較をより公平な視点で示すこと。（たとえばPSA 値低下の観点からでは内分泌療法が有利であることと、それにもかかわらず、当該治療法を選択する科学的な意義について、より正確に患者に示すこと。）
- 5) 切除したがん細胞の病理的な診断及び免疫学的な評価を行うための専門家を

研究体制に追加し、より専門的かつ客観的な評価が可能となるようにすること。

## 2) 第2回審議

① 開催日時：平成18年9月13日(水) 13:00～15:00

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、北里大学病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について同病院の総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

(本作業委員会の意見)

1) 本臨床研究での副次的評価項目とされている単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-tk) 遺伝子発現ヒトアデノウイルス5型ベクター投与による免疫学的反応の解析及び病理学的評価に関して

① 遺伝子治療によって誘導される腫瘍免疫について現時点で得られている知見(特に HSV-tk 遺伝子発現ヒトアデノウイルス5型ベクターによるもの)を、ペイラー医科大学系列以外の研究施設からの知見も含めて説明した上で、本臨床研究では免疫学的効果を期待して導入遺伝子に HSV-tk 遺伝子を選択した理由を説明すること。

② 免疫学的反応の解析及び病理学的評価に係る試験項目並びに各試験の実施時期及び試験方法について、当該試験を実施する必要性を踏まえながら、試験方法の感度・再現性等も含めて、それぞれの内容及び妥当性を詳細かつ具体的に説明すること。

③ 本臨床研究で得られる被験者の検体は大変に貴重であることを踏まえて、リンパ球の動的解析や調節性T細胞についての解析を追加する等、本臨床研究で実施する免疫学的反応の解析及び病理学的評価の内容を、病変組織局所・末梢血の双方においてさらに充実するよう検討すること。なお、追加した試験項目については、上記②と同様に各試験の実施時期及び試験方法を詳細に説明すること。

④ 本臨床研究の結果から PSA 再発予防に寄与し得る免疫学的因子をどのように決定する計画であるのか説明すること。

2) 被験者に対する同意説明文書に関して

① 医療現場で広く採用されている既存の治療法に比べて、遺伝子治療は研究開発段階にある発展途上の治療法であることを明確に記載すること。

② 本遺伝子治療の目的として、抗腫瘍効果それ自体よりも遺伝子治療の安全

性並びに免疫学的反応の解析及び病理学的評価に重点が置かれていることを、同意説明文書において被験者に対して明確に説明すること。また、本遺伝子治療による抗腫瘍効果に対して被験者に過大な期待を抱かせるような記載がないか点検すること。

- ③ 被験者の選択基準として規定されている「ノモグラムにおいて、手術後再発する可能性が高いと判断されるハイリスク症例であること」との具体的な内容についての説明を、同意説明文書に平易な表現で追記すること。
- ④ その他、被験者にとって理解し難いと思われる記載や矛盾しているように思われる記載が散見されることから、同意説明文書の記載を全面的に見直すこと。

### 3) 第3回審議

① 開催日時： 平成 18 年 12 月 21 日(木) 14:30～15:40

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、北里大学病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第3回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、同病院の総括責任者らから会議の場で追加が提案された検査項目の実施計画書への追記等、申請者と事務局との間で整備の上、委員長が確認した後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。(なお、これら実施計画書等の整備については、平成 19 年 3 月 12 日に委員長了承。)

### 3. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書の主な変更内容

(実施計画)

- ・ 研究の目的に関して、申請時には、主要な目的として安全性の確認が設定されていた一方で、「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」及び「治療効果、術後再発抑制効果の確認を主とする」との記載もみられていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、「プライマリーエンドポイントは、アデノウイルスを用いた HSV-tk 遺伝子発現ベクターの反復投与、ならびに外科手術を併用するネオアジュバント療法としての安全性の確認であり、セカンダリーエンドポイントは、当該遺伝子治療における有効性を示す可能性のある免疫学的な反応の解析と、同治療効果の病理学的な評価」に改められた。

- ・ 上記のとおり研究の目的が適切に改められたことに合わせて、本作業委員会の意見を踏まえて、遺伝子治療に伴う免疫学的反応の解析及び病理学的評価の内容が充実された。
- ・ 研究体制に関しても、本作業委員会の意見を踏まえて、免疫学的評価の専門家及び病理学的診断の専門家が新たに追加された。

(患者への同意説明文書)

- ・ 研究の目的に関して、申請時には「まず最初に…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」とされていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、本研究では抗腫瘍効果それ自体よりも遺伝子治療の安全性の確認並びに免疫学的反応の解析及び病理学的評価に重点が置かれている旨が明記された。
- ・ 医療現場で広く採用されている既存の治療法との比較に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、本研究による抗腫瘍効果に対して被験者に過大な期待を抱かせることのない、より科学的に公平な記載に改められた。
- ・ 被験者にとって難解と思われる記載や不明確な記載が散見されたことから、本作業委員会の意見を踏まえて、全面的に見直された。  
また、本臨床研究で実施される検査・観察等のスケジュールを示す一覧表、及び被験者に対する前立腺針生検実施時の同意説明文書、並びに本研究での対照データとして用いることを目的に、過去に遺伝子治療を受けずに根治的前立腺摘除術が実施された患者に対して、手術時に摘出された病理組織の提供・解析やその医学的情報の利用を求めるための同意説明文書も追加された。

#### 4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

北里大学病院からの遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：限局性前立腺がん）に関して、がん病遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のとおり論点整理を進めて、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。



