

## 遺伝子治療臨床研究実施計画の申請について

### (北里大学病院)

- 諮問及び付議 .....P 1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書 .....P 3
- 遺伝子治療臨床研究のための説明と同意 .....P11  
〔添付資料 11 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書 P 1 1～  
添付資料 12 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の詳細説明書：追記書類 P 2 9～〕
- 厚生科学審議会科学技術部会  
がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿 .....P37  
(北里大学病院の遺伝子治療実施計画関係)

### (自治医科大学附属病院)

- 諮問及び付議 .....P38
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書 .....P40
- 遺伝子治療臨床研究のための説明と同意 .....P48  
(資料1 臨床研究「パーキンソン病遺伝子治療」参加のしおり)
- 厚生科学審議会科学技術部会  
パーキンソン病遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿(案) .....P76  
(自治医科大学附属病院の遺伝子治療実施計画関係)

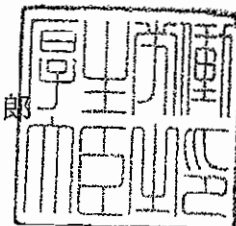
### (参考資料)

- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧.....P77
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ.....P78
- 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) .....P79

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

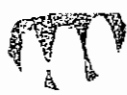


### 諮 問 書

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

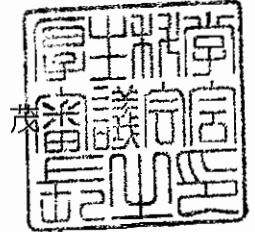
平成18年1月19日に北里大学病院病院長から提出された「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」計画



厚 科 審 第 7 号  
平成18年1月30日

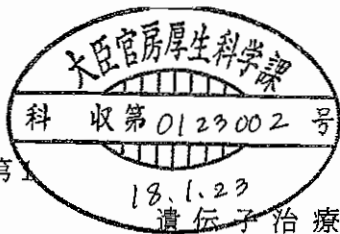
科学技術部会部会長  
矢 崎 義 雄 殿

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) 治療プロトコールの戦略が、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ystander 効果を有する。このバystander 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 I 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月より米国ペ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、米国ペ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、ペ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、米国ペ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ペイラー医科大学で前立腺癌の病理学的研究に従事した経験を有している。現在も北里大学よりペ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、ペ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>
<p>実 施 計 画</p>	<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ペ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 ヶ所に注入する。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 パイアルに包装されており 10ml 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である。</p> <p>尚、米国ペ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>
<p>備 考</p>	<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である。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>

## 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書

北里大学病院泌尿器科  
(平成18年1月12日改定)

## 目 次

1. はじめに
2. あなたの病気と治療法について
3. 遺伝子治療臨床研究の目的について
4. 遺伝子治療臨床研究の方法とスケジュールについて
5. 期待される治療効果について
6. 遺伝子治療と手術治療の併用による実施について（遺伝子治療単独では実施しないこと）
7. 他の治療法について
8. 遺伝子治療の安全性とリスクについて
9. これまで行なわれた遺伝子治療について（海外の状況）
10. 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について
11. 医療費について
12. 個人情報の保護について
13. 緊急連絡先および問い合わせ先について
14. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
15. その他

最終頁「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

## 1. はじめに

この文書は、北里大学病院で行なわれる前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書です。この遺伝子治療臨床研究は、手術後に再発する可能性の高い前立腺がんに対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を行なうことで、再発の予防につなげたいと考えています。またこの遺伝子治療は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行なって、本当に効果があるかどうか、安全に行なえるかどうか、わからないところもたくさんあります。したがって、この臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由です。参加されなくても、わたしたちは、あなたの治療に最善をつくします。

また、いったん遺伝子治療が開始されてからでも、いつでも同意を撤回することができます。同意を撤回され、途中で治療を中止する場合でも、あなたが不利益をこうむることはありません。お読みいただいて、遺伝子治療臨床研究に参加をご希望される場合は、最終項の同意書に署名・捺印の上、担当医師にご提出ください。

よくわからないところ、もっとお知りになりたいことがありましたら、遠慮なく何度でもご質問ください。

## 2. あなたの病気と治療法について

担当の医師から説明させていただいたと思いますが、あなたの病気は、前立腺がんです。前立腺がんは、早期に発見されれば手術療法で根治させることが可能な病気です。

しかし、がんがお腹の中で広がっている場合や、病理学的に悪性度の高い場合（生検や手術後の病理診断でわかります）や、手術前の血液検査でPSA（前立腺特異抗原）の値が高い場合などは、手術をしても比較的多くの人にがんの再発が起きることが知られています。

前立腺がんが再発した人に対しては、内分泌療法（ホルモン注射など）が行われますが、内分泌療法も一定期間を過ぎるとあまり効かなくなり、がんが進行する傾向があります。

また、手術療法および内分泌療法で、根治できなかった前立腺がんに対しては、有効な治療法がないのが現状です。

### 3. 遺伝子治療臨床研究の目的について

北里大学病院では、手術療法が可能な患者さんのうち、手術後に再発する可能性の高い人に対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を行なうことで、再発の予防につなげたいと考えています。

あなたの前立腺がんは、現在、他の臓器に転移していませんが、がんの進行具合（臨床病期）、病理組織学的悪性度、PSAの数値からみて、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があるかと予測されています。

今回ご紹介する遺伝子治療臨床研究は、あなたのがん細胞に手術の前に遺伝子を入れ、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させ、その後、手術によって前立腺を摘出することで、これまで以上に再発予防ができるかどうか、この方法が患者さんにとって安全かどうか、治療効果をあげることができるかどうかについて、検討させていただくものです。

研究に参加いただける患者さんの医学的な条件は以下のとおりです。

- (1) 前立腺がん罹患している人
- (2) 35歳以上75歳以下で、医学的に本臨床研究を行なうために十分な身体的機能を有している人
- (3) 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PSAの数値により、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があるかと推定される人
- (4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能で、ベッドにいたる時間が一日の半分以下の人
- (5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がない人
- (6) 画像診断上、明らかな転移病巣が認められない人
- (7) ガンシクロビル又は類似化合物（アシクロビル等）の過敏症の既往歴がなく、好中球数  $500/\text{mm}^3$  以上または血小板数  $25,000/\text{mm}^3$  以上の人

#### 4. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

今回行なわれる遺伝子治療について説明します。専門的な解説を加えた詳しい説明を希望される方には、別の説明書を用意しております。

##### (1) 事前の検査

最初に、前立腺から離れた場所に、がんの転移がないかどうか、骨シンチグラフィ、CT（コンピューター断層撮影）、MRI（磁気共鳴画像診断）などを行って確認します。

##### (2) 遺伝子の導入

検査によって、条件を満たしていることが確認された後、まず、ある一定濃度の遺伝子を、肛門から直接前立腺に注射します（遺伝子の導入）。これは、あなたが受けたことがある前立腺生検と同じ方法です。注射に伴う感染を予防するために、抗菌薬を投与します。

遺伝子は、遺伝子の乗り物（ベクター）に乗せて、がん細胞まで届けられます。このベクターは、「かぜ」をおこすウイルス（アデノウイルス）を使用していますが、アデノウイルスは一部の遺伝子を欠損して増殖しないように、あらかじめ操作してあります。（安全性については、11ページをご覧ください。）

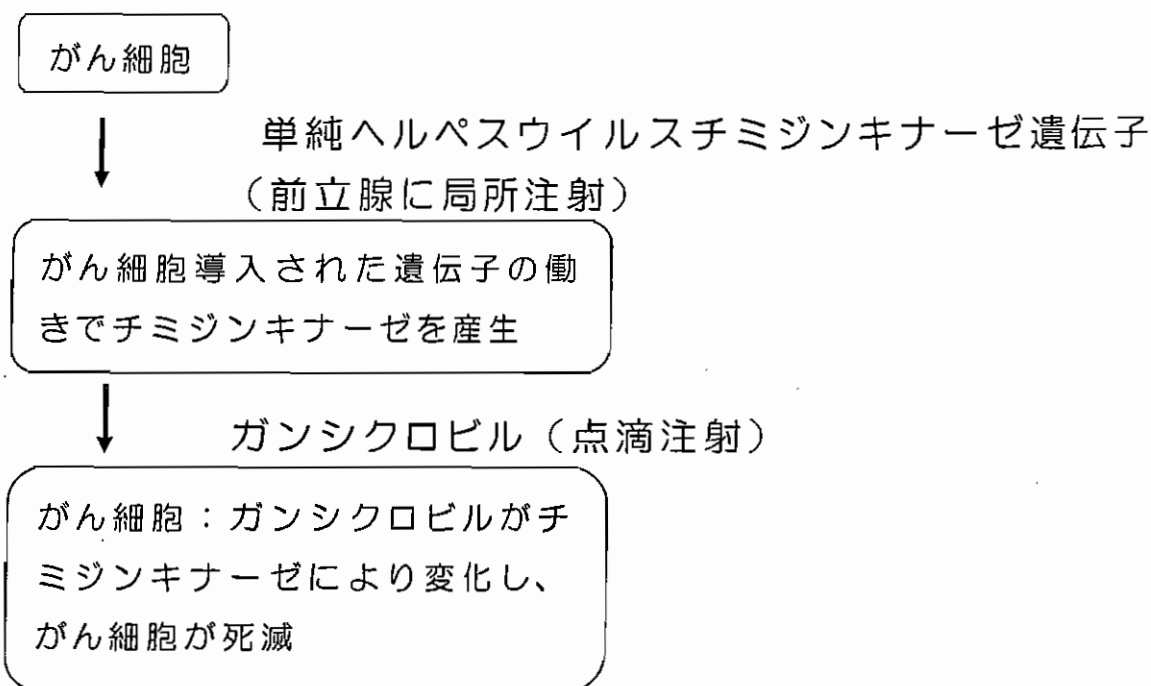
##### (3) 導入した当日の夜

ベクター注入後は、原則として一晩、安静にしていただきます。膀胱に外からカテーテル（細い管）を入れたままにし、トイレに行かなくても自然に尿が外の袋にたまるようにします。カテーテルは翌朝には抜きます。治療に伴う出血や感染は、通常は軽く医療処置でよくなります。万一、重い合併症が起きた場合には、直ちに適切な対処をいたします。

##### (4) からだの中に入った遺伝子はどうなるのか

がん細胞に遺伝子が導入されると、あなたのからだの中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。チミジンキナーゼは、単純ヘルペスウイルスがもっている酵素ですが、この治療で、あなたが「ヘルペス」に罹ることはありません。





(5) 遺伝子導入の翌日以降

遺伝子の注射をした翌日から、2週間、毎日2回ずつ、ガンシクロビルという薬を点滴注射します。

ガンシクロビルは、先に導入しておいた遺伝子のはたらきで構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃しがん細胞の増殖を抑えたり、死滅させたりします。ガンシクロビルの投与量は、あなたの腎臓の機能を考慮して、注意深く調節します。経過を把握するために、ガンシクロビル投与期間中は2日毎に血液検査を行います。また、1回の採血量は約20mlとなります。

(6) くりかえし (反復投与)

その後、(2)～(5)の治療をもう一度くり返します。

(7) 遺伝子導入後の管理

遺伝子の注射をしたあと、原則として個室に入院していただきます。これは、遺伝子の乗り物であるベクターが尿に混ざるため、これを回収することを主な目的としています。尿の中にベクターが混ざらなくなったことを確認した後は、自由にお部屋の出入りができるようになります。

#### (8) 遺伝子導入後から手術まで

2回の遺伝子導入が終わると、いったん退院して、ご自宅で待機していただきます。この間、激しい運動や、極端な過労は避けていただきますが、通常的生活をしていただいても結構です。

この間、おからだの不調やご心配が生じた場合は、いつでもご連絡ください。

#### (9) 手術

遺伝子導入から4週間後に、前立腺の摘出手術を行ないます。手術の方法は、開腹手術・腹腔鏡手術、どちらでも患者さんのご希望に合わせてみます。北里大学病院泌尿器科のこれまでの実績など、担当医師の説明をお聞きになり、納得のいく方法を選択してください。

#### (10) 退院時期

手術から退院までの期間は、開腹手術の場合は約10日間、腹腔鏡手術の場合は約7日程度となりますが、手術後の経過によって、変わる可能性があります。この治療のスケジュールにつきましては、この説明書の最後に分かり易く図で説明してあります。

#### (11) 最大で25人の患者さんに行なわれます

この臨床研究は、まず、5人の患者さんに実施し、安全性が確認された段階で、別の5人の患者さんの治療を行ないます。最大で、25人の患者さんまで治療を行なう予定です。あなたが、何人目の患者さんなのかは、担当医師におたずねください。全ての患者さんの遺伝子治療は同一の内容となります。

一連の治療は、すべて慎重に安全性を確認しながら行ないます。もしも、途中で重い副作用があらわれた場合、すぐに治療を中止し、最善の手当をいたします。

#### (12) 退院後のお願い

あなたが臨床研究に参加された場合は、治療終了後も経過観察のために北里大学病院、あるいは関連医療施設（担当医師からお知らせします）

を定期的に受診してください。この遺伝子治療の安全性の確認を目的として、治療後、最低2年間は受診していただきます。また、その後は通常の前立腺がん手術後と同じように経過観察いたします。

これは、あなたにとって不利益となる副作用を観察し、それを防止、あるいは、治療するためであり、先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためでもあります。

#### 5. 期待される治療効果について

この遺伝子治療を、手術の前に行うことによって、腫瘍が小さくなり（退縮）、外科手術による治療効果を高め、また、がん細胞に対する免疫を担当する細胞の働きを高められる可能性があります。しかし、これらの臨床効果は、まだ明らかになっておりません。

#### 6. 遺伝子治療と手術治療の併用による実施について（遺伝子治療単独では実施しないこと）

今回、手術の前に遺伝子治療を行なうことで、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞が死滅することが期待されています。しかし、遺伝子治療だけで、すべてのがん細胞を完全に死滅させることは、まだ科学的に実証されていません。したがって、遺伝子治療のみを受けて、手術を行わないという方法は、現段階では、患者さんにリスクが大きいと考えています。

また、今回、遺伝子治療をご紹介している患者さんは、基本的に手術が可能な患者さんで、その中でも再発の可能性が高い患者さんです。手術前に遺伝子治療を組み合わせることで、より治療効果を高めることが期待されています。遺伝子治療だけを行なって手術をしない、ということは、むしろ患者さんの不利益になると考えています。

#### 7. 他の治療方法について

今回検討されている、遺伝子治療と手術治療の併用以外に、あなたがいま受けることが可能な他の治療方法として、大きくわけて以下のものがあります。以下に、それぞれの治療方法の概要を説明します。内容や実施施設について詳しく知りたい場合は、担当の医師にたずねてください。

（1）放射線を前立腺に照射する放射線治療

- (2) 男性ホルモンの分泌をおさえる内分泌療法
- (3) 手術のみを行なう手術療法（遺伝子治療を行なわない方法）
- (4) 内分泌療法と外科手術や放射線治療との組み合わせ

#### ①放射線治療

放射線治療については、外科的治療と比べた治療の効果は、明らかではなく、一般に外科的治療と同等の治療効果といわれております。尿失禁の出現や、男性機能の温存に優れている半面、放射線による膀胱や尿道への障害や、直腸への障害が出現する可能性があります。また、この治療法についても、前立腺の中から照射をする方法（密封小線源療法）と外から照射する方法（原体照射等）がありますので、詳しい内容につきましては、担当の医師から別紙にて説明させていただきます。

#### ②内分泌療法

前立腺がん細胞は、通常男性ホルモンに依存して増えていくことが知られています。この内分泌療法は、男性ホルモンを抑えることによって、前立腺がん細胞が成長できないような環境を作って、治療をする方法となります。この治療は、外来で投薬治療ができる反面、ある一定期間を過ぎると、男性ホルモンに依存しない細胞（ホルモン抵抗性がん）が出現してくることが知られています。したがって、この治療だけでは、がんを完全に治すことは難しいと考えられています。また、この治療によって、男性機能が低下したり、顔がほてったり、肝臓の機能が悪化する可能性があります。

#### ③手術療法のみ

現在、あなたが希望している治療方法となりますが、「3. 遺伝子治療臨床研究の目的について」（P.4）でご説明いたしましたように、手術療法のみでは、現在のあなたの検査結果から想定しますと、手術後5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があります。また、その手術方法や、予想される合併症につきましては、先にお渡しした別紙をご覧ください。

#### ④内分泌療法と外科手術や放射線治療との組み合わせ

これまでに、内分泌療法と外科手術、または放射線治療との組み合わせの治療が多くの施設で検討されてきておりますが、まだ検討されている段階で、その有効性についての結論は得られておりません。

### 8. 遺伝子治療の安全性とリスクについて

#### (1) アデノウイルスベクターの安全性

今回使用するアデノウイルスベクターは、米国のバイラー医科大学が製造し、米国食品医薬品庁（FDA）が、人体への使用を許可したものです。しかし、現在の技術で、自然のアデノウイルス（野生型アデノウイルス）の出現を完全に防止することはできません。アデノウイルスは、「かぜ」の症状を起こすウイルスで、体内で増殖しないように工夫してありますが、遺伝子治療を行なう場合に極めて低い確率でウイルスが出現する可能性もあることをご理解ください。

これまで、米国と岡山大学で同じベクターが使われましたが、野生型ウイルスによる副作用の報告はありません。ただし、アデノウイルスベクター投与後に、一過性の発熱などの副作用が起きた方がいます。

#### (2) ガンシクロピルの安全性

ガンシクロピルは、一般的に使用されている薬で安全性について十分に調べられております。

主な副作用は、白血球減少（22%）、血小板減少（16%）、肝機能障害（4%）、腎機能障害（3%）です。白血球減少と血小板減少がよい場合、患者さんの腎機能に応じて投与量を調節します。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ピルの投与を中止するなどの必要な処置を行います。

### 9. これまで行なわれた遺伝子治療について（外国の状況）

今回とほぼ同様の遺伝子治療臨床研究は、最初に米国バイラー医科大学で、その安全性の検討が1996年8月から1998年8月まで行なわれました。

この研究では、まず18人の前立腺がんの患者さんに治療が行われ、副作

用については、17人目までの患者さんで発熱（3名）、肝機能障害（3名）、静脈注射をした場所が痛くなって腫れる（蜂窩織炎）（1名）でした。いずれも軽い症状で、経過観察を含めた保存的治療でよくなりました。しかし、18人目の患者さんで、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、その時点でその人に対するガンシクロビルの投与は中止されました。なお、この患者さんの血小板減少、肝機能障害は、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名でPSAの50%以上の低下が認められています。そのうちの1名では治療後の前立腺生検でがん細胞の消失が確認されています。また18名中8名において、PSAの上昇がとまりました。

その後、追加の検討でさらに36人まで治療を行い、アデノウイルスベクターを2回投与することの安全性や、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、また、全体の77.8%の患者さんで、PSAが平均28%低下し、PSAの値が倍になる時間の延長も確認されました。

現在も、放射線治療とアデノウイルスベクターを2週間空けて連続投与する併用療法が行われており、30名のうち重篤なものは、頻尿（1名）と肝機能の悪化（1名）が認められました。いずれも薬の治療で改善しています。

そのほかの重篤な副作用は認められず、現在までに約120人の前立腺がんの患者さんが、これら一連の遺伝子治療を受けています。

#### 10. 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について

この臨床研究の期間中および終了後に、からだの異常に気づかれた場合には、担当医師、または、看護師に連絡してください。直ちに適切な処置を行ないます。副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせし、医学的対応をいたします。

## 1.1. 医療費について

この臨床研究にかかわる費用（入院治療や検査にかかる費用）のうち、健康保険の給付対象とならない治療費（アデノウイルスベクター、ガンシクロビル、それらの注射手技、個室の室料）については、当院が負担します。また、遺伝子治療に伴う副作用が生じた場合、この治療費についても当院が負担いたします。但し、この治療に関係した副作用との判断が難しい場合には、この遺伝子治療臨床研究のために当院が設置する「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」で検討し、判断させていただきます。手術後の経過観察等、通常の検査の費用については、健康保険の自己負担分のお支払いをお願いします。

## 1.2. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき北里大学病院事務部管理課で厳重に保管・管理します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

①個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号）

②医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省）

③遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）

④北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程（平成 17 年 4 月 1 日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示をもとめることができます。その際には、上記の指針・規程および「北里大学病院における診療情報の提供等に関する指針」に照らし開示の妥当性を判断します。開示できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。開示に係わる費用については別途請求さ

せていただきます。

○料 金 コピー料金 1枚につき45円

×線フィルム 北里大学病院の規定料金

- (3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報」の内容が事実ではないと判断した場合には、訂正・追加または削除をもとめることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し訂正・追加または削除の必要性を判断します。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。
- (4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報」の取り扱いに違反があると判断した場合には、利用の停止または消去をもとめることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。
- (5) その他、北里大学病院で遺伝子治療が行われることは、公開されております。治療実施をしている間は、研究がきちんと行なわれているかどうか、「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」があなたの治療経過や診療記録を閲覧することがあります。

治療開始後に遺伝子治療の中止、あるいは、同意の撤回があった場合には、それまでのあなたの治療経過や診療記録は、貴重な記録になりますので、研究に使用させていただきますことをご了承ください。

なお、この臨床研究における個人情報の取り扱いに関するお問合せは、以下の窓口までお願いいたします。

○北里大学病院事務部管理課：金子 弘幸（かねこ ひろゆき）

電 話 042-778-8111（内線 8440）

### 1.3. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、また、この研究について問題や質問が生じたときは、下記にご連絡ください。

○北里大学病院泌尿器科医師 佐藤 威文（さとう たけふみ）

電 話 042-778-8111（内線 9091）



## 1 4. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

### (1) 研究の名称

前立腺がんに対する 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（前立腺がんに対する単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ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) 実施施設

北里大学病院

### (3) 総括責任医師

ばばしろう  
馬場志郎（北里大学医学部泌尿器科学教授・北里大学病院泌尿器科長）

### (4) 試験担当医師

さとうたけみ  
佐藤威文（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院泌尿器科医師）

いわむらまさつぐ  
岩村正嗣（北里大学医学部泌尿器科学助教授・北里大学病院泌尿器科主任）

そう しげひろ  
宋 成浩（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院泌尿器科医師）

ふじたてつお  
藤田哲夫（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院泌尿器科医師）

まつもとかずまさ  
松本和将（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院泌尿器科医師）

## 1 5. その他

### (1) 遺伝子治療臨床研究実施を国に申請するために必要な手続き

日本の遺伝子治療臨床研究は、厚生労働省が定めた指針（遺伝子治療臨床研究に関する指針）により、北里大学病院の審査委員会と厚生労働省の厚生科学審議会で審議されます。そこで研究の科学性と倫理性が了承されて初めて、臨床研究を開始することができます。

## (2) 関係法令等

### ①個人情報保護に関する法律

<http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html>

### ②医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（厚生労働省）

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>

### ③遺伝子治療臨床研究に関する指針

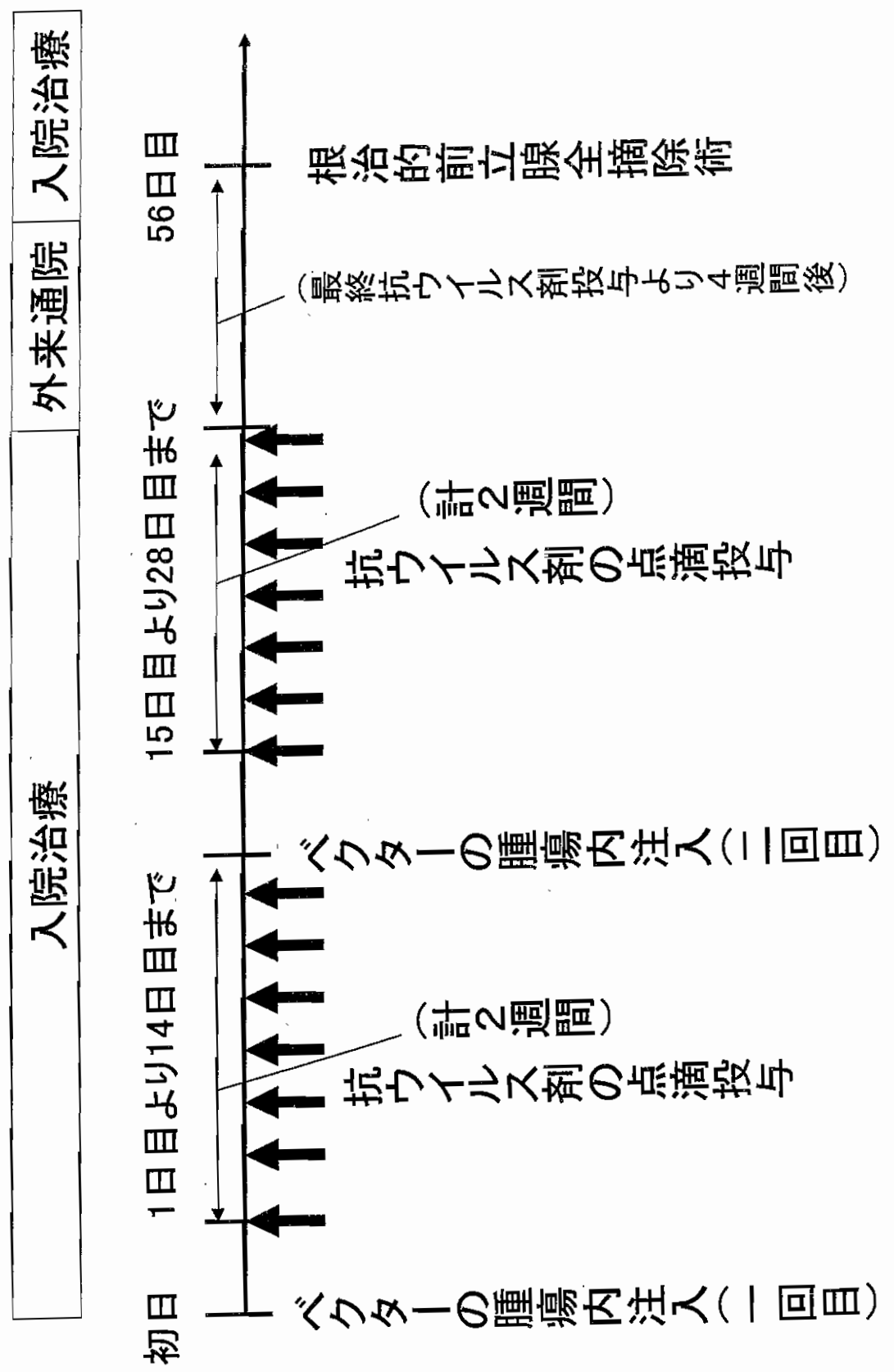
<http://www.mhlw.go.jp//general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>

### ④北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程

<http://www.khp.kitasato-u.ac.jp/kojinj>

患者様説明用

【治療スケジュール】



## 前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

北里大学病院

病院長 藤井 清孝 殿

私は、前立腺がん遺伝子治療臨床研究について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床試験を行う上で必要な処置、及び上記臨床試験において予測されない状況が発生した場合、それに対処するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

あなたの病気と治療法について

遺伝子治療臨床研究の目的について

遺伝子治療臨床研究の方法とスケジュール

期待される治療効果について

遺伝子治療と手術治療の併用による実施について（遺伝子治療単独では実施しないこと）

他の治療法について

遺伝子治療の安全性とリスクについて

これまでに行なわれた遺伝子治療について（海外の状況）

遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について

医療費について

個人情報保護について

緊急連絡先および問い合わせ先について

遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

その他

平成      年      月      日

患者氏名（署名又は記名捺印）(印)

連絡先

親族又は理解補助者（署名又は記名捺印）(印)

連絡先

患者さんとの関係

説明医師（署名又は記名捺印）(印)

所 属

立会人（署名又は記名捺印）(印)

連絡先あるいは所属

患者さんとの関係

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