

岡山大学医学部・歯学部附属病院の 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・・・・・・・・・・ P1
(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・・・・・・・・・・ P7
 - 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書（改訂後）・・・・ P8
 - 遺伝子治療臨床研究実施計画（改訂後）・・・・・・・・・・ P25
 - 前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための
説明と同意書（改訂後）・・・・・・・・・・ P110
- {

添付資料 12-1 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

添付資料 12-2 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌（有転移症例）

添付資料 12-3 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌（前立腺全摘症例）

添付資料 12-4 継続投与に関する説明と同意書

平成 19 年 11 月 22 日

岡山大学医学部・歯学部附属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

岡山大学医学部・歯学部附属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 Interleukin-12 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臨床研究

申請者：岡山大学医学部・歯学部附属病院 病院長 森田 潔

申請日：平成 18 年 7 月 18 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 Interleukin-12 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臨床研究

(2) 申請年月日： 平成 18 年 7 月 18 日

(3) 実施施設： 岡山大学医学部・歯学部附属病院

代表者： 病院長 森田 潔

(4) 総括責任者： 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学分野
教授 公文 裕巳

(5) 対象疾患： 内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん

導入遺伝子： ヒトインターロイキン 12 (IL-12) 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 (Ad-5) ベクター

用法・用量： 28 日毎に計 3 回 (追加投与が認められた場合は 3 回以上)、①非転移症例及び②-1 有転移症例で前立腺全摘出手術未施行例では前立腺腫瘍内に、②-2 有転移症例で前立腺全摘出手術施行例では局所ないし遠隔転移病巣内に穿刺により注入。投与量は各回 1×10^{10} viral particles (vp)、 5×10^{10} vp、 1×10^{11} vp、 5×10^{11} vp、 1×10^{12} vp、 5×10^{12} vp の 6 段階の用量レベルで増量。

研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から最終症例の治療終了後 5 年間

目標症例数： 標準 21 例、最大 36 例 (各用量群 3~6 例)

(6) 研究の概略：

本研究は、内分泌療法抵抗性再燃前立腺がんに対して、非増殖性の IL-12 遺伝子発現 Ad-5 ベクターを前立腺局所又は遠隔転移巣の病変部内に注入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治療効果の観察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遺伝子治療臨床研究は、国内では単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子発現非増殖性 Ad-5 ベクターを用いて内分泌療法抵抗性再燃前立腺がんを対象に岡山大学医学部・歯学部附属病院及び神戸大学医学部附属病院で実施され、終了している。また、限局性前立腺がんを対象に北里大学病院で実施中である。

非増殖性の IL-12 遺伝子発現 Ad-5 ベクターを用いた遺伝子治療は国内では本臨床研究が初めてであるが、本臨床研究と同一のベクターを用いて、放射線療法・内分泌療法・凍結療法に抵抗性を示す前立腺がんを対象に米国ベイラー医科大学で 4 例実施されている (但し、ベクターの投与は単回のみで、前立腺全摘出手術施行後の再発症例は含まな

い)。上記の遺伝子治療は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9月13日(水) 13:00～15:00

② 議事概要：

平成18年7月18日付けで岡山大学医学部・歯学部附属病院により申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん）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) 本臨床研究での副次的評価項目の1つに挙げられているヒトインターロイキン12 (IL-12) 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検討に関して

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を、バ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すること。特に、IL-12 遺伝子発現ベクターを用いた遺伝子治療において、ヒトでのIL-12 及びインターフェロン γ の血中濃度推移や発現したIL-12の分布については、詳しく説明すること。

② 免疫学的反応の検討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 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検討内容を、病変組織・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。

2) 被験者に対する同意説明文書に関して、IL-12 遺伝子発現ベクターを用いた

遺伝子治療における IL-12 及びインターフェロン γ の血中濃度推移等を踏まえて、本臨床研究において投与局所から離れた部位にも IL-12 遺伝子発現ヒトアデノウイルス 5 型ベクターが有効性を発揮することが予想されとする根拠を、腫瘍組織にベクターを直接投与することとした理由及び想定される作用機序と共に、同意説明文書に平易な表現で追記すること。

- 3) 本臨床研究において許容されている追加投与に関して、追加投与を可とする条件の 1 つとして「悪化傾向を認めず (PD : Progressive Disease でなく)」が挙げられているが、これを「PR : Partial Response 以上」としなかった理由を説明すること。

2) 第 2 回審議

- ① 開催日時： 平成 19 年 9 月 19 日 (水) 13:00～14:45

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、岡山大学医学部・歯学部附属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。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、検査スケジュールの見直しや同意説明文書の記載整備等、各委員より指摘のあった点については、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 11 月 22 日に委員長了承。)

(各委員からの主な指摘の内容)

- 1) 治療効果判定に関する検査スケジュールに関して、血液中リンパ球サブセット及び血清サイトカインの検査を投与後 7 日目まで毎日実施するとされているが、患者の採血の負担等を考慮し、安全性の評価に合わせて 2 日毎の検査としても評価は可能と思われるので、当該検査のスケジュールについて再検討すること。
- 2) 血清 CTL 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定に関して、実際に使用する具体的なペプチドの種類 (名称) 及びその選択理由 (測定目的) をペプチドの分類毎に表にまとめて提示すること。
- 3) 同意説明文書中に 1 回あたりのおよその採血量を追記すること。
- 4) 同意説明文書に「臨床研究に参加することを同意した場合でも、あなたが健康に不安を感じたり、あなたにとって何らかの不都合が生じた場合は、いつでも研究

参加の同意を撤回することができること。」とあるが、下線を削除し、いつでも同意を撤回できるという趣旨がより明確な記載に修正すること。

- 5) 同意説明文書中、遺伝子治療以外の方法として挙げられている放射線治療及び抗癌剤治療についてより正確に記載すること。

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)

- ・ 研究体制に関して、下記のとおり新たな免疫学的解析方法が導入されたことに伴い、専門家として久留米大学の研究者が新たに追加された。
- ・ 有効性評価における遺伝子治療に伴う免疫学的反応の検討に関して、本作業委員会の意見を踏まえ、患者の負担も配慮しながら、検査項目及び各検査の実施時期がより充実したものに改められた。また、新たな検査項目として、導入遺伝子の解析のための組織検査及び新たな免疫学的解析方法（CTL 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定）が追加された。
- ・ 安全性及び有効性の評価に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、治療終了後 5 年間の長期フォローアップが追加された。これに伴い、申請時には承認日から 3 年間としていた研究実施期間が、承認日から最終症例の治療終了後 5 年間に改められた。

(患者への同意説明文書)

- ・ 同意の撤回に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、いつでも同意を撤回できるという趣旨がより明確な記載に改められた。
- ・ 遺伝子治療以外の治療法について、本作業委員会の意見を踏まえて、放射線治療及び抗癌剤治療の現状をより正確に説明する記載に改められた。
- ・ 遺伝子治療臨床研究の概要に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、IL-12 遺伝子発現 Ad-5 ベクターの作用機序と、腫瘍組織内に直接投与する理由が明記された。
- ・ 安全性及び有効性の評価の充実に伴い、安全性及び治療効果判定に関する検査のスケジュール表が改められ、表中に採血量も記載された。また、導入遺伝子の解析のための生検の説明が追加され、退院後の検査項目、検査時期が明記された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

岡山大学医学部・歯学部附属病院からの遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん）に関して、がん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。

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

氏 名	所 属
あさの 浅野 しのぶ 茂隆	早稲田大学理工学術院特任教授
あらと 荒戸 てるよ 照世	独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部審査役
うえだ 上田 りゅうぞう 龍三	名古屋市立大学大学院医学系研究科教授
おざわ 小澤 けいや 敬也	自治医科大学医学部教授
かきぞえ 垣添 ただお 忠生	国立がんセンター名誉総長
かねこ 金子 しゅういち 周一	金沢大学医学部長
かねだ 金田 やすふみ 安史	大阪大学大学院医学系研究科教授
○ ささづき 笹月 たけひこ 健彦	国立国際医療センター総長
しまだ 島田 たかし 隆	日本医科大学医学部教授
はまだ 濱田 ひろふみ 洋文	札幌医科大学教授（教育研究機器センター）
はやかわ 早川 たかお 堯夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
よしくら 吉倉 ひろし 廣	厚生労働省医薬食品局食品安全部企画情報課参与

（前立腺がん・腎がん）

<兼任> かきぞえ 垣添 ただお 忠生 国立がんセンター名誉総長

○委員長 （五十音順 敬称略）

（平成19年4月12日現在）