

平成 21 年 3 月 19 日

東京大学医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

東京大学医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まとめましたので報告いたします。

記

1. 進行性膠芽腫患者に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47 Δ を用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
申請者：東京大学医学部附属病院 病院長 武谷 雄二
申請日：平成 19 年 10 月 23 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

- (1) 研究課題名： 進行性膠芽腫に対する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス G47Δを用いた遺伝子治療（ウイルス療法）の臨床研究
- (2) 申請年月日： 平成19年10月23日
- (3) 実施施設： 東京大学医学部附属病院
代表者： 病院長 武谷 雄二
- (4) 総括責任者： 東京大学大学院医学系研究科・TRセンター（脳神経外科）
特任教授 藤堂 具紀
- (5) 対象疾患： 進行性膠芽腫
導入遺伝子・
ベクターの種類： 増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型（HSV-1）
G47Δ（大腸菌 LacZ 遺伝子を含む）
用法・用量： 各コホート 1 例目は 7 日以上 14 日以内、2 例目以降は 5 日以上 14 日以内の間隔で計 2 回、定位的に腫瘍内に G47Δを投与。1 回あたりの投与量は 3.0×10^8 プラーク形成単位 (pfu)、 1.0×10^9 pfu 及び 3.0×10^9 pfu の 3 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 5 年間
目標症例数： 標準 21 例、最大 30 例（各用量群 3～18 例）

(6) 研究の概略：

本研究は、初期放射線治療にもかかわらず再増大または進行する膠芽腫の患者に対して、増殖型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δの定位的腫瘍内投与を行った場合の安全性の評価を主目的とする。副次目的として、G47Δの効果を評価する。

(7) その他（外国での状況等）：

増殖型遺伝子組換え HSV-1 である G47Δは、国内外を含めてヒトへの投与経験がない。G47Δは、増殖型遺伝子組換え HSV-1 である G207 のウイルスゲノムに $\alpha 47$ 遺伝子の欠失変異を加えて改変したものである。G207 については、米国で再発悪性グリオーマの患者 21 例を対象とした第 I 相臨床試験が実施され、その結果、G207 に起因する grade3 以上の有害事象は認められていない。

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 19 年 12 月 25 日（火） 15:00-16:40

② 議事概要：

平成 19 年 10 月 23 日付けで東京大学医学部附属病院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：進行性膠芽腫）について第一回目の審議を行なった。

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審議を行なった。

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. G47Δはこれまでヒトに投与された経験がないことから、被験者への安全性を考慮し、本臨床研究における投与スケジュールに関して、1 回目投与の安全性を十分に確認した上で 2 回目投与を行うよう、投与間隔を再検討すること（定位脳手術の数日後に有害事象が認められることも考えられ、2 日後に 2 回目投与を実施する妥当性については再検討すること）。また、生体内でのウイルス量の推移等も考慮すると、投与間隔によって、安全性あるいは有効性に影響があることも考えられ、投与間隔はできるだけ一定の間隔とするよう検討すること。

2. 有害事象の早期発見・対処等の観点から、脳神経外科の専門家のみならず、内科医及び臨床心理士等の本臨床研究への参画について検討すること。

3. G47Δ 製剤の製造方法に関して

①G47Δ 製剤の cGMP 生産の詳細が不明であり、精製が十分かどうか疑問もあることから、製造工程、精製工程の各段階について、フローチャートを示すとともに、製造に使用する施設・設備、培地や試薬類の組成、濃度、精製条件等を含めて具体的かつ詳細に回答すること。また、標準操作手順書 (SOP) 及び SOP に従って製造したかどうかを確認するチェックリストを作成した上で提出すること。なお、製造された製剤のチェックリスト等を確認する者も研究組織に加えるよう検討すること。

②最終製品の精製度、純度を具体的に回答するとともに、最終製品の SDS-PAGE のデータ (CBB 染色と銀染色の両者のデータに、Western 分析による HSV 蛋白質の正しいバンド位置を併せて示したものを) を提出すること。

③G47Δ 製剤は人の脳内に直接投与するものであり、G207 の臨床試験でもサイズ排除クロマトグラフィー及び超遠心により精製したものが使用されており (Gene Therapy (2000) 7, 867-874)、G47Δ 製剤について高速遠心のみの精製しか行っていないのであれば精製度は不十分と考えられるので、G207 と同程度の精製の実施を検討すること。

4. 研究組織に入っている統計解析責任者に関して、その役割分担について明確に説明すること。
5. 被験者への同意説明文書に関し、2回目の投与が行われない場合についての分かりやすい説明を再検討すること。

2) 第2回審議

① 開催日時： 平成 21 年 1 月 23 日（金） 10:00-12:00

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、東京大学医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、同意説明文書の記載に関して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、委員長の確認を得た後に、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 21 年 3 月 19 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）

- ・ 研究体制に関して、本作業委員会の意見を踏まえ、有害事象の早期発見・対処等の観点から、内科医及び臨床心理士が新たに追加された。
- ・ 本作業委員会の意見を踏まえて、投与スケジュールが検討され、1回目投与の安全性を十分に確認した上で2回目投与を行うため、各群の2例目以降も1回目投与後4日間の観察期間を設けることに改められた。それに伴い、1回目投与と2回目投与の間隔は各コホート1例目に関しては7日以上14日以内、2例目以降は5日以上14日以内となった。
- ・ G47Δの製造方法及び精製度に関して、添付資料の製造工程のフローチャートがより詳細なものに改められ、製造施設及び設備に関する資料が追加された。また、添付資料の品質試験項目に関して、全ての品質試験が終了し全項目で合格したことが示された。
- ・ 臨床検査項目及び観察項目について、遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評

価に関する作業委員会の意見を踏まえて、HSV の排出に関する尿の検査に加えて唾液の検査が追加された。

(患者への同意説明文書)

- ・ 本作業委員会の意見を踏まえて、2 回目の投与が行われない場合の説明について、より分かりやすい記載に改められた。
- ・ 本作業委員会の意見を踏まえて、G47Δの製造工程には G207 の製造工程にあるカラムクロマトグラフィーという工程がないこと、G47Δと全く同じ方法で製造された単純ヘルペスウイルス製剤が患者に投与されたという情報は得られていないので、製造方法の相違に起因して、G207 の第 I 相臨床試験では認められていない有害事象が生じる可能性があることが明記された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

東京大学医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（対象疾患：進行性膠芽腫）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。