

平成 22 年 12 月 6 日

岡山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 島田 隆

岡山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 Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 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：岡山大学病院 病院長 森田 潔

申請日：平成 21 年 8 月 27 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 Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 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 21 年 8 月 27 日

(3) 実施施設： 岡山大学病院
代表者： 岡山大学病院 病院長 森田 潔

(4) 総括責任者： 岡山大学病院・新医療研究開発センター 教授
那須 保友

(5) 対象疾患： 前立腺癌
A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌
① 内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌 (非転移症例)
② 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌 (有転移症例)
B) ハイリスク初発限局性前立腺癌 (未治療例)

導入遺伝子： ヒト REIC/Dkk-3 遺伝子

ベクターの種類： アデノウイルスベクター

用法・用量： 本試験においては、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの投与量を 1.0×10^{10} vp(viral particle)、 1.0×10^{11} vp、 1.0×10^{12} vp の 3 段階設定し、最大耐量 (最大の効果を認め、最小の副作用を示す用量) を推定する。病変部に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を 1 又は 2 カ所 (最大 2 カ所) に注入する。ウイルスベクター溶液は、1 カ所につき 1 ml とする。

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： A、B 各群それぞれ 12 例、各用量レベルでの副作用の出現の有無により、それぞれ最大 18 例

(6) 研究の概略：

本臨床研究は、A)内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対し、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で投与した場合、もしくは、B)外科的切除の適応のあるハイリスク初発限局性前立腺癌に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを術前 neoadjuvant 療法として投与した場合に、安全性の検討 (最大耐量の推定) を主要エンドポイントとする。また、本治療法の有効性の評価を副次エンドポ

イントとする。加えて本治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応を解析し、同治療効果の病理的な評価を行うことも副次エンドポイントとする。

(7) その他（外国での状況等）：

REIC/Dkk-3 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は米国においても実施予定であり、現在患者の登録受付を行っている。

アデノウイルスベクターを用いた類似の前立腺癌治療の臨床研究としては、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臨床研究が、岡山大学、神戸大学、北里大学、米国ベイラー医科大学にて実施され、インターロイキン-12 (IL-12)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が、岡山大学、米国ベイラー医科大学にて実施されている。

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 21 年 11 月 9 日(月) 10:00～12:00

② 議事概要：

平成 21 年 8 月 27 日付けで岡山大学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：前立腺癌）について第 1 回の審議を行った。

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った。

その結果、同意説明文書の記載等に関する各委員の意見について、事務局で整理し、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. 作業委員会で説明された内容の多くは、実施計画書等に記載されていないため、以下の指摘も踏まえ、現時点までに得られている知見やデータを概要書、実施計画書及び同意説明文書に記載すること。
2. 大きく分けると A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌及び B) ハイリスク初発限局性前立腺癌の二つの群を対象としているが、A 群と B 群では、標準的治療等それぞれ状況が異なり、また、主目的である安全性の検討はともかく、治療効果の観察等においても相違するところがあるため、A 群と B 群のそれぞれにおいて留意すべき事項が適切に反映されているか、概要書、実施計画書及び同意説明文書について再検討すること。
3. A 群に関し、被験者の選択基準としてドセタキセル治療無効例を追加することの検

討も含め、患者への適切な情報提供に十分留意して、概要書、実施計画書及び同意説明文書に詳しく記載すること。

4. B群に関して、REIC 遺伝子の導入により **adjuvant** 効果が期待できる実験的根拠について計画書に記載すること。また、患者への適切な情報提供の観点から、他の治療法とこの臨床研究とが比較検討しやすいように、同意説明文書の記載等について再検討すること。
5. REIC によるアポトーシス誘導作用や免疫学的な反応のメカニズムに関して、現時点までに得られている知見・データに基づいて、概要書、実施計画書等の記載を整備すること。また、具体的にどのような免疫学的及び病理学的な解析を行う予定であるのか、共同研究として既に実施されている HSV-tk 遺伝子治療での **neoadjuvant** 効果の評価も参考にして、その詳細を概要書、実施計画書等に追記すること。なお、関連する文献等を追加提出すること。
6. REIC による遺伝子治療に関し、既に臨床研究として実施されている前立腺癌を対象とした遺伝子治療と非臨床試験で直接的に比較したデータがあれば提出すること。
7. REIC 投与の安全性に関し、現時点までに得られている非臨床試験成績、特に、正常細胞に対する安全性（選択的アポトーシス）に関する成績について、概要書、実施計画書等に適切に追記すること。また、動物実験で肝毒性が認められていないか、データを示して説明すること。なお、関連する文献等を追加提出すること。
8. 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書の添付書類 12-13.「アデノウイルスベクターの供給、品質管理について」では、「3) 当該遺伝子組換えウイルス製剤製造工程における品質試験管理項目と試験の概要、規格値及び試験結果 ならびに臨床研究に使用する当該遺伝子組換えウイルス製剤の品質試験管理項目と試験の概要、規格値及び臨床研究用ロットに関する品質試験結果」において、「現在当該アデノウイルスベクターは製造中であるため開示不能である。したがってこれまでに同一施設から供給を受けた IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターに関する情報を添付する。当該アデノウイルスベクターの製造が終了次第差し替えることとしたい。」とあるがベクターに関する情報の入手見込み時期（資料の差し替えの時期）について回答すること。既に製造が終了しているのであれば、早急に資料を差し替えること。特に、品質に関する試験結果については、早急に提出すること。

上記「1.」から「7.」の項目については平成 21 年 11 月 30 日付け、「8.」については平成 22 年 1 月 4 日付けで岡山大学病院へ照会を行った。

2) 第 2 回審議

- ① 開催日時： 平成 22 年 10 月 12 日(火) 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、岡山大学病院から平成 22 年 6 月 21 日付けで回答書及び追加資料が提出されたことを受けて（その後修正事項が生じたため最終版一式の提出は平成 22 年 9 月 2 日）、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から説明を受けた後、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、品質管理に関して委員より指摘のあった点等については、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 22 年 11 月 24 日に委員長了承。）

（各委員からの主な指摘の内容）

1. アデノウイルスベクターの品質管理試験において、同一ロットを使用して試験を実施しているか確認すること。
2. 臨床試験を行うにあたっての「代諾者の同意」について、想定されている内容を実施計画書中に追記すること。（代諾者の同意のみでは臨床研究を行わない旨の記載を含む。）

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

- ・ アデノウイルスベクターの製造元が、米国ベイラー医科大学遺伝子・細胞治療センターから、英国 Eden Biodesign 社に変更された。
- ・ 治療開始前・治療中・治療後のそれぞれの安全性評価において、免疫学的な解析項目が追加された。また、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌における治療後安全性評価において、病理組織学的検査項目が具体的に追加された。
- ・ B) ハイリスク初発限局性前立腺癌における治療の有効性の評価の観察項目に、外科的切除により摘出した前立腺組織を用いた、組織学的検討（アポトーシスの有無、免疫学的検討）が追加された。
- ・ 被験者への同意説明文書において、ドセタキセルを用いた治療に関する国内の状況に関する記載を変更した。（内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌では、原則としてドセタキセル無効例を対象とすることとなった。）

- ・ 被験者への同意説明文書において、米国においても同様の臨床研究が予定されていることを記載し、情報を迅速に入手できる状況にあり、得られた情報を被験者に提供することについて、明記された。
- ・ 被験者への同意説明文書において、他の治療方法に関する記載として、抗癌剤や分子標的薬を手術前に用いて、術後の再発率を減らすことができるかどうかの検討が海外を中心に行われたことについて追記された。

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：前立腺癌）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。