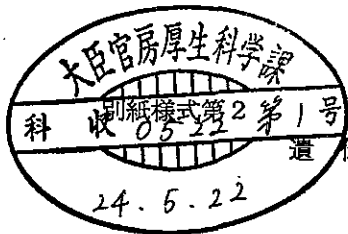


遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 北里大学病院 】

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

○ 変更報告届 P. 1



遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成 24 年 5 月 18 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 (郵便番号 252-0375)
	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	病院長 海野 信也 

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を変更したことを報告します。

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・診療教授 (北里大学病院・泌尿器科・科長代理) 吉田 一成

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(受付番号)	(初回申請年月日) 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	平成19年 3月 26日(承認日) から 平成25年 5月31日まで

総括責任者	所属部局の所在地	神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 (郵便番号 252-0375)	
	所属機関・部局・職	北里大学医学部・泌尿器科学・診療教授 (北里大学病院・泌尿器科・科長代理)	
	氏 名	吉 田 一 成 	
実施の場所	所 在 地	神奈川県相模原市南区北里1丁目15番1号 (郵便番号 252-0375)	
	名 称	北里大学病院	
	連 絡 先	神奈川県相模原市南区北里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・診療准教授	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	独協医科大学越谷病院・泌尿器科・准教授	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
	藤田哲夫	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、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・講師	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
	岡安 勲	北里大学医学部・名誉教授	病理学的評価・解析、遺伝子治療臨床研究における指導

小幡文弥	北里大学医療衛生学部・免疫学・教授	免疫学的評価・解析、遺伝子治療臨床研究における指導
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	遺伝子治療臨床研究における指導
那須保友	岡山大学病院新医療研究開発センター・教授	遺伝子治療臨床研究における指導、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	MD アンダーソンがんセンター・泌尿器科腫瘍学・教授	遺伝子治療臨床研究における臨床的解析の指導
Dov Kadmon	ペイラー医科大学・泌尿器科・教授	遺伝子治療臨床研究における指導、評価判定
Thomas M. Wheeler	ペイラー医科大学・病理学科・教授	病理学的評価・解析の指導
Malcolm K. Brenner	ペイラー医科大学・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製、安全性の確認、品質管理
田畑健一	北里大学医学部・治験管理センター・講師	ウイルスベクターに関する情報の提供
山下英之	国際医療福祉大学三田病院泌尿器科	ウイルスベクターに関する情報の提供
審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	北里大学病院では、手術単独では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、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投与する術前補助療法としての遺伝子治療臨床研究を計画し、厚生労働大臣の承認（平成19年3月26日付け）の後、被験者のリクルートを開始した。当該臨床研究における被験者の適格性ならびに安全性の審査につき、北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に所属する北里大学医学部・病院遺伝子治療・安全・効果評価・適応判定専門小委員会において、各症例の適格性等について検討・判定を行い、当該臨床研究の実施期間の期日である平成24年3月25日までに計5症例が適格と判断され、臨床研究が実施されている。総括責任者からのこれまでの経過報告において、生体内へのベクターの移行は同定されず、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の認容性は高く、全身に及ぼす影響も比較的軽微なことを確認した。また5症例目の最終ベクター投与が平成23年5月26日であり、遺伝子治療実施後の必須観察期間については、プライマリーエンドポイントである安全性の検討の目的から2年と設定している。現時点ではベクター供給の事情により、新たな症例のエントリーを予定していないことから、5症例目の最	

	終ベクター投与を起点として2年後までの研究実施期間の延長が必要であり、同研究期間の変更申請について、北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で協議・検討を行った。その結果、平成25年5月末日までの研究実施期間の延長・変更は適当と判断され、北里大学病院長への報告の後、所轄官庁へ報告することとした。 また、総括責任者の退任に伴う変更について、同委員会において審議を行った結果、現泌尿器科・科長代理者への変更は特に問題ないと判断し、併せて所轄官庁へ報告することとした。		
		審査委員会の長の職名 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)	氏 名 東原 正明 
研 究 の 区 分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究		
研 究 の 目 的	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）限局性前立腺癌に対し、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Herpes Simplex Virus-tymidine 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、以下：GCV）を全身投与した後、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、および直接的な抗腫瘍効果と、間接的な免疫学的効果の解析・評価を目的とした第I/II相試験である。 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する。当該研究の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来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を目的とする		
対 象 疾 患	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限局性前立腺癌症例を対象とした。		
変 更 時 期	①研究実施期間 ： 平成24年3月26日 ②総括責任者 ： 平成24年4月 1日		
変 更 内 容	実施計画書における事項 ①研究期間の変更 9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画 (4) 実施期間および目標症例数	変 更 前 本研究の研究実施期間は厚生労働省の承認が得られた時点から5年間とする	変 更 後 本研究の研究実施期間は、平成25年5月31日までとする。

	②総括責任者 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 北里大学医学部・泌尿器科学・診療教授（北里大学病院・泌尿器科・科長代理） 吉田 一成 ③総括責任者以外の研究者の所属機関・役職等 別紙のとおり 別紙のとおり
変 更 理 由	5症例目のベクター投与が平成23年5月26日であり、遺伝子治療実施後の必須観察期間については、プライマリーエンドポイントである安全性の検討の目的から2年と設定している。現時点ではベクター供給の事情により、新たな症例のエントリーを予定していないことから、同症例の最終ベクター投与を起点として、2年後までの研究実施期間の延長・変更が必要である。 また、総括責任者の変更については、前任者（馬場志郎）退任のため。
今 後 の 研 究 計 画	遺伝子治療実施後の必須観察期間となる2年間に付き、治療後の安全性ならびに有効性について、実施計画書に準じて検査・観察を実施する。またそれ以後の観察期間については、通常の術後症例と同じく可能な限り観察することを予定しているがその期間を問わない。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	（１）安全性の評価 １）有害事象 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（GCV）投与に関わる有害事象は、CTCAE（common terminology criteria for adverse event）ver. 4.0（日本語訳 JCOG 版）を基に分類された。 上記ベクターならびに GCV 投与に関わる有害事象は、計 5 症例の述べ 36 件に認められた。頻度が最も多く認められた有害事象は発熱であり、grade 1 が 6 件（以下、全て述べ件数）、grade 2 が 3 件に認められた。次いで CRP の上昇を 7 件に認めた。ALT の増加は grade 1 が 4 件、grade 3 を 1 件に認め、AST の増加は grade 1 が 3 件、grade 3 を 1 件に認めた。白血球数の減少は grade 1 を 3 件に認め、血小板数の減少は grade 1 を 2 件に認めた。頻尿は grade 2 を 1 件に認め、血尿は grade 1 を 1 件に認めた。また grade 1 の APTT 延長を 1 件、下痢は grade 1 を 1 件、grade 1 相当の腰痛を 1 件、便秘の grade 1 を 1 件にそれぞれ認めた。上記の ALT ならびに AST の grade 3 有害事象症例は同一症例であり、遺伝子治療 14 日目のフォローアップ採血において ALT 207 U/L、AST 268 U/L と高値を認め（施設基準上限のそれぞれ 5.9 倍、6.7 倍）、grade 3 の肝機能障害と判断した。同日の消化器内科専門医の診察の結果、理学所見を含め、全身状態は安定しており、発熱・炎症反応もなく（CRP 0.19 mg/dL）、肝庇護剤の投与による保存的な加療にて経過観察となる。また北里大学医学部・病院遺伝子治療・安全・効果評価・適応判定専門小委員会が招集され、審議の結果、遺伝子治療翌日以後の採血評価において肝機能障害を含めた異常値を認めず、遺伝子治療開始 7 日後の定期採血評価でも肝機能は正常であることより、遺伝子治療後に投与を行った抗生剤、ならびに継続して投与を施行している抗ウイルス剤等に伴う薬剤性肝機能障害が考えられ、同症例に対するプロトコル治療の継続については、標準治療への変更が適切と判断し、所轄官庁への報告と共に変更となった。なお同肝機能障害については、事象確認から 42 日目に ALT 35 U/L、AST 35 U/L へと正常値まで保存的に回復し退院となった。また 1 症例においては、遺伝子治療臨床研究終了後の深部静脈血栓症に起因した肺梗塞にて死亡となり、他因子での死亡であった。また同有害事象については、遺伝子治療臨床研究重大事態等報告として所轄官庁へ報告した。

2) アデノウイルスベクターの生体内における移行

①血液中へ移行：治療後2日、7日、14日、16日、21日、28日、42日、56日の各時点で検査を実施し、血液中へのアデノウイルスベクターの移行は全てのポイントで同定されなかった。

②尿中への移行：治療後2日、7日、14日、16日、21日、28日、42日、56日の各時点で検査を実施し、尿中へのアデノウイルスベクターの移行につき評価を施行するも、治療後2日の時点を含め、尿中へのアデノウイルスベクターは同定されなかった。

③鼻腔への移行：治療後2日、7日、14日、16日、21日、28日、42日、56日の各時点で検査を実施し、鼻腔へのアデノウイルスベクターの移行につき評価を施行するも、全てのポイントにおいてアデノウイルスベクターは同定されなかった。

(2) 治療効果の評価

1) 血清前立腺特異抗原 (PSA: prostate specific antigen)

治療効果の指標として腫瘍マーカーである PSA は、5例中5例の全例において低下を認めた。遺伝子治療後56日目までの最大 PSA 減少率 (PSA reduction) は平均 23.1% (1.7 -32.0%) であり、遺伝子治療毎となる2峰性に一過性の PSA 上昇を認めた後、緩やかに低下する結果であった。

2) フローサイトメトリー

①CD3+/CD19-

治療前の平均 60.4%から治療後2日目、7日目、14日目、16日目、56日目にはそれぞれ平均 58.5%、63.5%、67.1%、69.8%、62.0%へと変化し、一過性の CD3 陽性 T リンパ球の増加が確認された。

②CD3-/CD19+

治療前の平均 14.5%から治療後2日目、7日目、14日目、16日目、56日目にはそれぞれ平均 14.4%、15.0%、12.6%、9.7%、14.9%へと推移し、治療後緩やかに減少する傾向が認められた。

③CD3+/CD8+

治療前の平均 16.9%から治療後2日目、7日目、14日目、16日目、56日目にはそれぞれ平均 18.0%、7.8%、24.6%、29.5%、20.9%へと変化し、治療後16日目をピークとして増加する傾向が認められた。

④CD3+/CD4+

治療前の平均 40.7%から治療後2日目、7日目、14日目、16日目、56日目にはそれぞれ平均 39.6%、44.5%、41.5%、39.2%、40.7%へと変化し、遺伝子治療直後に一過性に減少する傾向が認められた。

⑤CD8+/HLA-DR+

治療前の平均 10.2%から治療後2日目、7日目、14日目、16日目、56日目にはそれぞれ平均 14.0%、12.3%、19.7%、25.4%、14.0%へと変化し、今回の末梢血リンパ球解析において、有意かつ最も増加変動が大きな項目であった。

⑥CD4+/HLA-DR+

治療前の平均 6.9%から治療後2日目、7日目、14日目、16日目、56日目にはそれぞれ平均 9.1%、7.7%、7.9%、8.0%、6.8%へと変化し、遺伝子治療に伴う大きな変化は確認されなかった。

⑦CD3+/HLA-DR+

治療前の平均 13.3%から治療後2日目、7日目、14日目、16日目、56日目にはそれぞれ平均 16.9%、15.2%、22.3%、28.4%、16.3%へと変化し、CD8+/HLA-DR+と同じく、有意な増加が確認された。

⑧CD3-/CD56+CD16+

	治療前の平均 13.5%から治療後 2 日目、7 日目、14 日目、16 日目、56 日目にはそれぞれ平均 17.3%、14.5%、14.5%、15.6%、14.2%へと変化し、大きな変動は確認されなかった。 ⑧CD4+/CD25+ 治療前の平均 13.3%から治療後 2 日目、7 日目、14 日目、16 日目、56 日目にはそれぞれ平均 10.6%、12.2%、10.9%、10.4%、10.4%へと変化し、遺伝子治療後に継続して減少する傾向が認められた。 3) 病理学的解析 ①殺細胞効果 (Cytopathic Effect) 殺細胞効果に関して ssDNA LI を用いて解析を行い、症例間での比較において、症例 4 が有意に高い殺細胞効果を示し、全体を通して前立腺尖部 (apex) における殺細胞効果が高い結果が確認された。また前立腺の解剖学的領域での検討では、前立腺移行領域 (transition zone) との比較において、殺細胞効果は辺縁領域 (peripheral zone) に高く認められる結果であった。 また各因子間の比較において、ssDNA と CD68, CD4 の逆相関が認められた。 ②局所免疫反応 (Local Immune Response) 炎症細胞浸潤は症例 1、症例 5 に強く認められ、CD68、CD3、CD8 は、全体を通して前立腺尖部 (apex) と中部 (mid) に高い浸潤が確認された。また CD20 のみ、前立腺辺縁領域 (peripheral zone) との比較において、移行領域 (transition zone) に高い傾向が確認された。また各因子間の比較において、CD20 は治療効果との弱い負の相関を認めた。CD68、CD3、CD4、CD8 の各因子間において、有意な正の相関が認められた。 ③コクサッキーウイルスアデノウイルス受容体 (Coxsackievirus and adenovirus receptor: CAR) 発現 CAR 発現の検討において、残存腫瘍が多い症例 1 において、その治療効果との関係が示唆される結果が確認された。 (3) 研究結果の公表状況 (学会等発表) 1. Kubo M, Satoh T, Tabata K, Matsumoto K, Baba S, Obata F. Immune responses in prostate cancer patients received in situ gene therapy of repeated HSV-tk injection and ganciclovir administration. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 (京都) 2008 年 2. 佐藤威文、久保 誠、柳澤信之、田畑健一、松本和将、佐藤絵里奈、大草 洋、岩村正嗣、小幡文弥、岡安 勲、邦須保友、公文裕巳、馬場志郎 ハイリスク前立腺癌に対する HSV-tk ネオアジュバント遺伝子治療 平成 20 年度科学技術振興調整費 国際共同研究の推進 「アジア人の癌体質と遺伝子治療共同臨床研究」 第 1 回 国際研究者会議 (岡山) 2009 年 3. 佐藤威文、久保 誠、柳澤信之、田畑健一、松本和将、佐藤絵里奈、大草 洋、岩村正嗣、小幡文弥、岡安 勲、邦須保友、公文裕巳、馬場志郎 ハイリスク前立腺癌に対するネオアジュバント遺伝子治療の検討 第 97 回日本泌尿器科学会総会 (岡山) 2009 年 4. Kubo M, Satoh T, Tabata K, Matsumoto K, Baba S, Obata F. The increase
--	---

	of. activated CD8⁺ T cells in prostate cancer patients received in situ gene therapy of repeated HSV-tk injection and ganciclovir administration. 第39回 日本免疫学会総会・学術集会（大阪）2009年 5. 佐藤威文、久保 誠、柳澤信之、田畑健一、松本和将、佐藤絵里奈、大草 洋、岩村正嗣、小幡文弥、岡安 勲、邦須保友、公文裕巳、馬場志郎 Neoadjuvant In Situ Gene Therapy for Prostate Cancer 平成20年度科学技術振興調整費 国際共同研究の推進「アジア人の癌体質と遺伝子治療共同臨床研究」第2回 国際研究者打合せ会（岡山）2010年 6. Kubo M, Satoh T, Tabata K, Matsumoto K, Baba S, Obata F. Immune responses in prostate cancer patients received in situ gene therapy of repeated HSV-tk injection and ganciclovir administration. 14th International Congress of Immunology (Kobe) 2010 7. Kubo M, Satoh T, Tabata K, Matsumoto K, Baba S, Obata F. Immune responses in prostate cancer patients received in situ gene therapy of repeated HSV-tk injection and ganciclovir administration. 16th Japan Society of Gene Therapy (Utsunomiya) 2010 8. 佐藤威文、久保 誠、柳澤信之、田畑健一、松本和将、佐藤絵里奈、大草 洋、岩村正嗣、小幡文弥、岡安 勲、邦須保友、公文裕巳、馬場志郎 Neoadjuvant In Situ Gene Therapy for Prostate Cancer: Kitasato Trial 平成20年度科学技術振興調整費 国際共同研究の推進「アジア人の癌体質と遺伝子治療共同臨床研究」第3回 国際研究者打合せ会（岡山）2011年 9. Kubo M, Satoh T, Tabata K, Matsumoto K, Baba S, Obata F. Enhanced CD8⁺ T-cell activation after in situ gene therapy of repeated HSV-tk injection and ganciclovir administration in prostate cancer patients -第40回日本免疫学会総会・学術集会（幕張）2011 10. 佐藤威文 久保 誠 田畑健一 黒坂真二 柳澤信之 松本和将 藤田哲夫 佐藤絵里奈 伊東一郎 小幡文弥 三枝 信 岡安 勲 那須保友 公文裕巳 馬場志郎 ハイリスク前立腺癌に対するネオアジュバント HSV-tk 遺伝子治療の検討 第49回日本癌治療学会学術集会（名古屋）2011年 11. Satoh T, Kubo M, Tabata K, Kurosaka S, Kimura M, Matsumoto K, Fujita T, Obata F, Nasu Y, Kumon H, Kadmon D, Brenner MK, Thompson TC, Baba S. Systemic T-cell activation following neoadjuvant in situ gene therapy in high-risk prostate cancer patients. American Urological Association Annual Meeting, Atlanta, USA, 2012
--	---

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙

【変更内容欄】

実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
①研究期間の変更 9. 遺伝子治療臨床研究 の実施計画 (4) 実施期間および目標 症例数	本研究の研究実施期間は厚生労働省の 承認が得られた時点から5年間とする	本研究の研究実施期間は、平成25年5月 31日までとする。
②総括責任者	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	北里大学医学部・泌尿器科学・診療教 授（北里大学病院・泌尿器科・科長代 理） 吉 田 一 成
③総括責任者以外の研究者 の所属機関・役職等	宋 成浩 北里大学医学部・泌尿器科・講師 藤田哲夫 北里大学医学部・泌尿器科・助手 松本和将 北里大学医学部・泌尿器科・助手 岡安 勲 北里大学医学部・病理学・教授 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 Timothy C. Thompson ペイラー医科大学・泌尿器科・教授 田畑健一 ペイラー医科大学・泌尿器科・研究員 山下英之 ペイラー医科大学・泌尿器科・研究員	独協医科大学越谷病院・泌尿器科・准 教授 北里大学医学部・泌尿器科・講師 北里大学医学部・泌尿器科・講師 北里大学医学部・名誉教授 岡山大学病院新医療研究開発センター ・教授 MD アンダーソンがんセンター・ 泌尿器科腫瘍学・教授 北里大学医学部・治験管理センター・ 講師 国際医療福祉大学三田病院泌尿器科