

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)

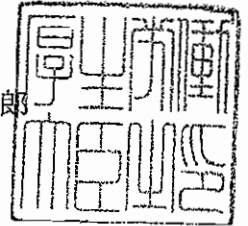
(参考資料)

- 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

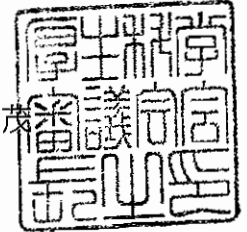
平成18年1月19日に北里大学病院病院長から提出された「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」計画



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 茂



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	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。 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。 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。	
対象患者及びその選定理由	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。 以下にその選定理由を述べる。 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。 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。 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で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。	

遺伝子の種類及びその導入方法	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。 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。 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を意味している。これは癌の治療に際し有利な現象である。
安全性についての評価	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。 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。 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。 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、10^8 から 10^{11} 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

	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。 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。 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。
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	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。 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（またはバラサイクロビル）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）。 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。 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。 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

	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。 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。
実 施 計 画	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 10^{10}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。 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 ヵ所に注入する。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 パリ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。 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。 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。 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。 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。 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。
備 考	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。

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。

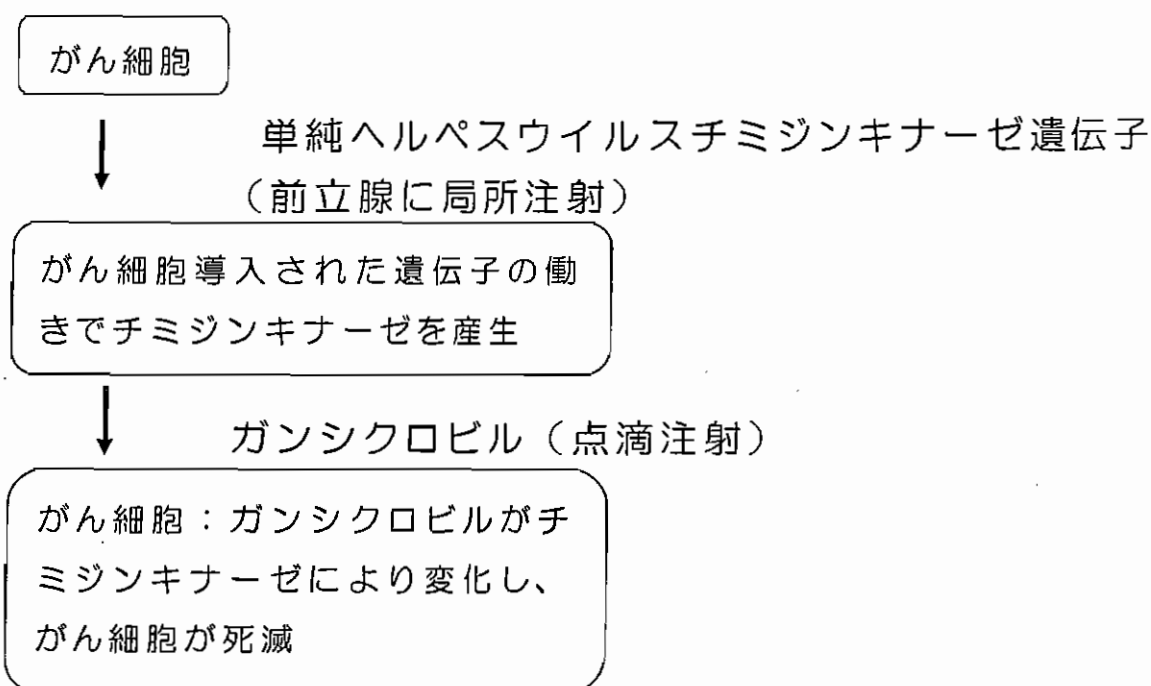
遺伝子は、遺伝子の乗り物（ベクター）に乗せて、がん細胞まで届けられます。このベクターは、「かぜ」をおこすウイルス（アデノウイルス）を使用していますが、アデノウイルスは一部の遺伝子を欠損して増殖しないように、あらかじめ操作してあります。（安全性については、11ページをご覧ください。）

(3) 導入した当日の夜

ベクター注入後は、原則として一晩、安静にさせていただきます。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、通常の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) ガンシクロビルの安全性

ガンシクロビルは、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ビ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

さとうたけふみ
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/identshi/0504sisin.html>

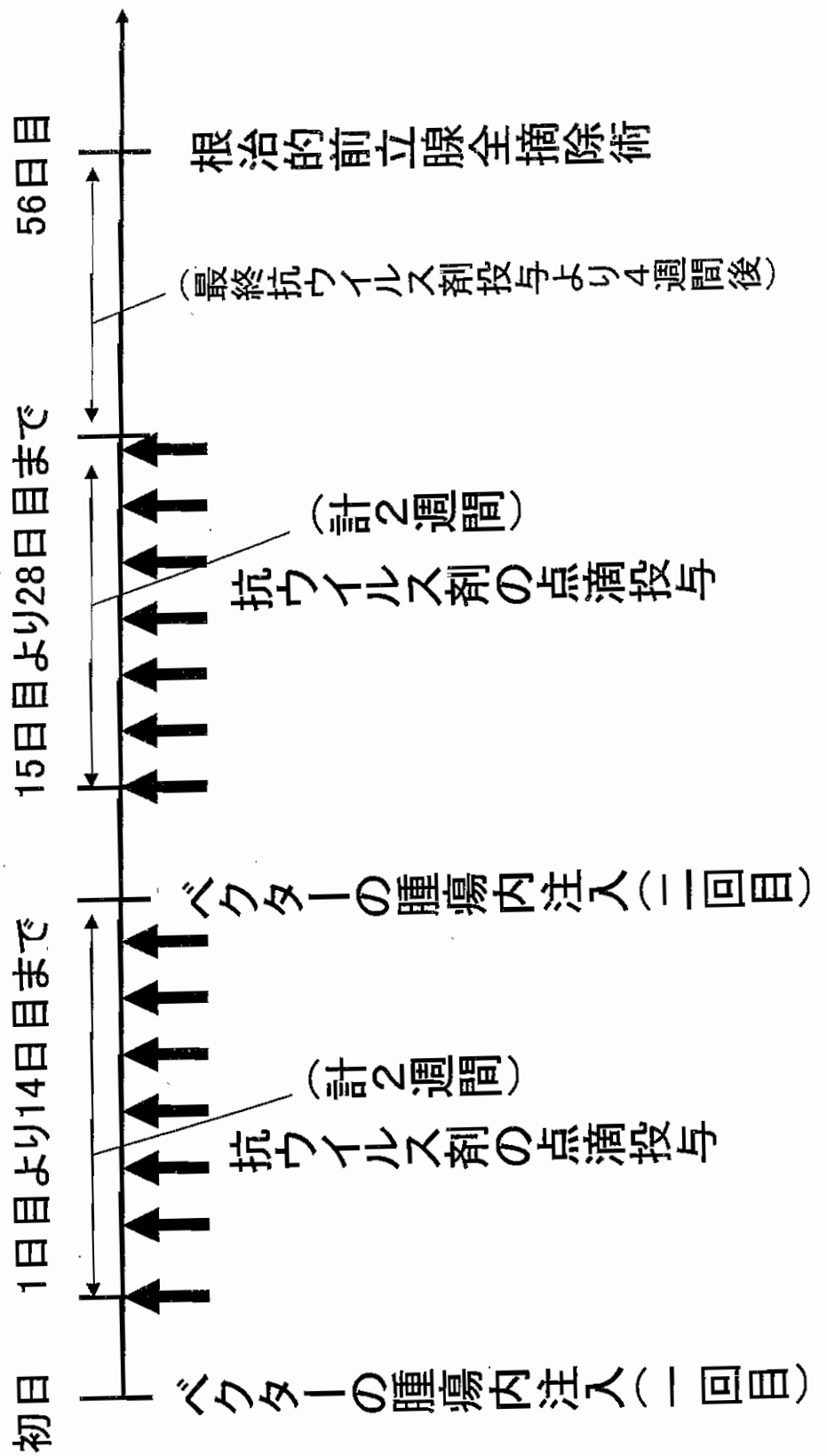
④北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程

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

患者様説明用

【治療スケジュール】

入院治療		外来通院	入院治療
------	--	------	------



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

☐ 個人情報の保護について

☐ 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

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

この説明書は、先にお渡し致しました「前立腺がん遺伝子臨床研究の説明書」に加えて、より専門的な内容の説明を御希望される方を対象としたものです。

本臨床試験の設定について

新しい治療法あるいは薬剤が一般的に使われるようになるためには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験といいます。一般的に試験は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第1相試験）、第1相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第2相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第3相試験）に分けられます。遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ開始されたばかりであり、個々の研究や試験の位置付けは必ずしも明確にはなっていません。今回の臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的とし、同時に治療の効果をも調べることを目的としており第1／第2相試験に相当すると考えられます。

これから、この遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

遺伝子治療臨床研究について

1. あなたの前立腺がんについて

あなたの前立腺がんは、現在他の臓器に転移はしておりませんが、がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前の前立腺特異抗原（PSA）の数値より、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確立でがんが再発する可能性があると言われます。あなたの様な状態の患者さんに対する他の治療法として、放射線を前立腺に照射する放射線治療や、男性ホルモンの分泌をおさえる内分泌療法などがあげられます。しかしながら放射線治療においては、外科的治療との比較において、その治療効果の優位性は未だ明らかではありません。また内分泌療法に関しても、ある一定期間の治療の後、治療抵抗性となる場合が多く認められ、根治し得る可能性が低い問題があります。

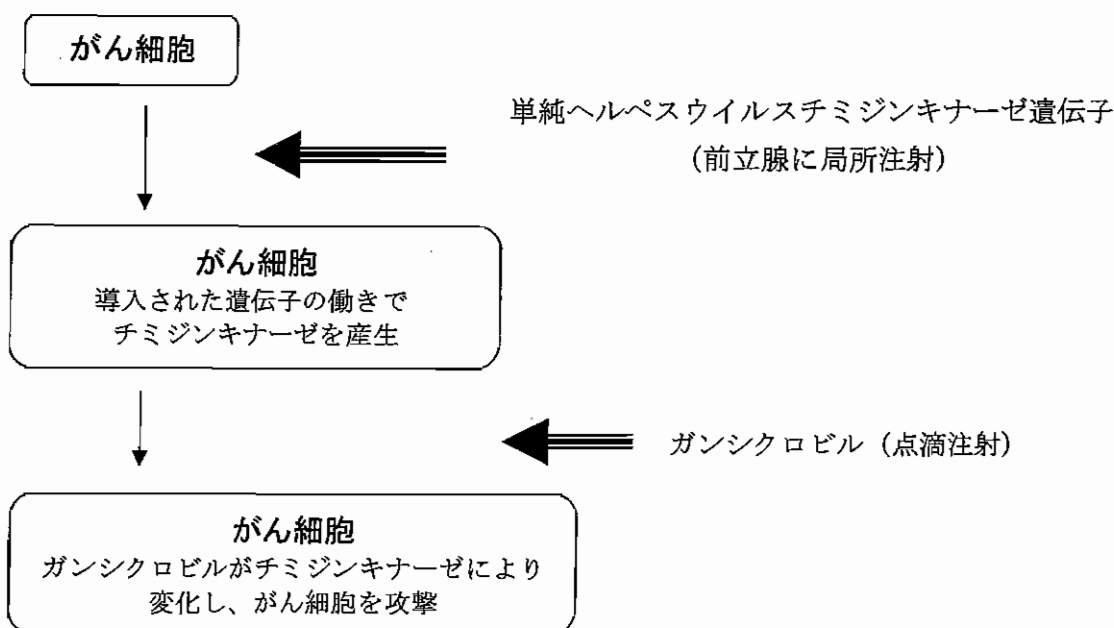
これらの治療によりある程度の効果は認められますが、決定的な治療法がないのが現状です。

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を期待する遺伝子治療を考えています。私たちは、あなたにこの遺伝子治療の臨床研究に参加していただきたいと思います。私たちが提案するがんの遺伝子治療の仕組みについてこれから説明いたします。

2. 遺伝子治療について

私たちの計画している遺伝子治療は、単純ヘルペスウイルスが持っているチミジンキナーゼ (HSV-tk) という酵素を作る遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。この酵素はヒトにはありませんが、治療により導入された遺伝子をもとにして、この酵素が前立腺がん細胞であらたに作られるようになります。その後、ガンシクロビルという薬を注射します。ガンシクロビルは遺伝子治療によって作られるようになった酵素のチミジンキナーゼのはたらきで構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。

図1 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明

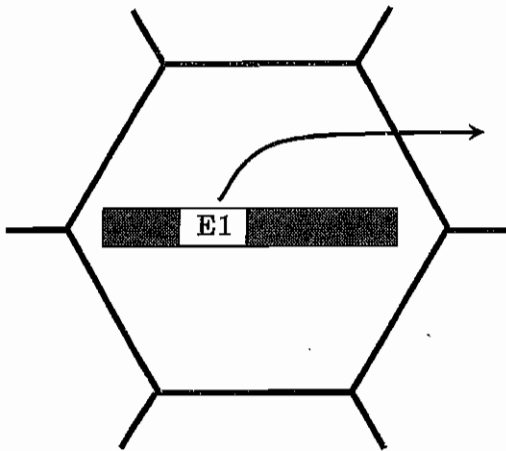


3. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋 (ベクター) として用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの遺伝子の一部を欠損 (E1: 図2参照) させる操作を行っております。このアデノウイルスベクターに単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んで、これをがんに注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、チミジンキナーゼ遺伝子のがん細胞の中に持ち込まれますと、酵素であるチミジンキナーゼが作られるようになります。ここでガンシクロビルという薬を注射しますが、これはチミジンキナーゼの働きで構造が変わり、がん細胞を攻撃するようになります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターは、その後細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

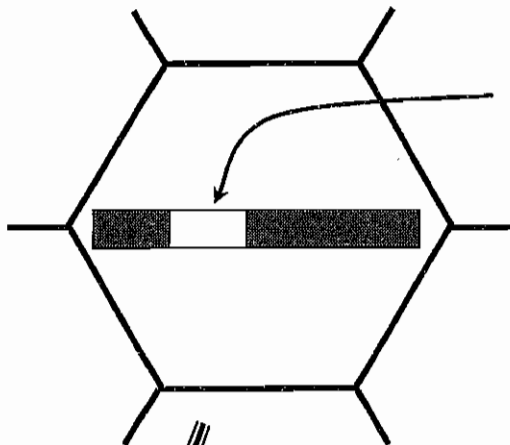
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



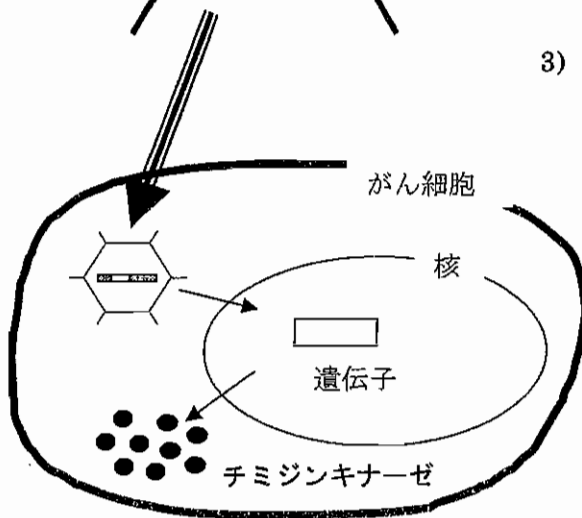
- 1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関係する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作成する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



単純ヘルペスウイルス
チミジンキナーゼ遺伝子

- 2) このアデノウイルスベクターに単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれます。



- 3) このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれた単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子の働きで、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。

4. ガンシクロビルについて

ガンシクロビルはウイルス感染症に効果のある薬剤です。商品名「デノシン」として、一般に使用されています。ガンシクロビルは、今回導入された遺伝子によって作られるチミジンキナーゼによってガンシクロビル-3リン酸に構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。具体的には、前立腺がん細胞の遺伝子の合成を阻害したり、遺伝子に取り込まれることにより前立腺がん細胞の増殖を抑えたり、死滅させたりします。

ガンシクロビルはあなたの身体の状態をみながらアデノウイルスベクターを注射した翌日から2週間、1日2回点滴注射します。その投与量はあなたの腎機能を参考にして調節します。

5. 研究の目的

これまでの研究によって、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を導入しガンシクロビルを投与する治療はがん細胞の分裂を阻害し、がん細胞の自己死を引き起こす作用があることが明らかになりました。また、マウスを使った動物実験では前立腺に移植されたヒト及びマウスの前立腺がんに対して治療効果があることが明らかになりました。これらの結果に基づき、米国で120名以上の前立腺がん患者さんに同治療が行われ一定の臨床効果が確認されてきております。また国内においても、内分泌療法が効かなくなった前立腺がん患者さんに対する検討が始まっており、その安全性が確認されつつあります。

今回の臨床研究の目的は、大きく分けて2つあります。まず最初に、この単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターおよびガンシクロビルを患者さんに反復投与し、外科的手術を併用した場合に、副作用等をおこすことなく治療が行えるかどうかの検討があります。次に腫瘍の退縮や、前立腺特異抗原の変動等を含めた臨床効果の観察を行うことがあげられます。

またこの当該遺伝子治療臨床研究は、個人の遺伝情報を明らかにする研究ではありません。また遺伝を担う精子などの生殖細胞を操作して遺伝に影響を与えるものでもありません。

6. 臨床研究の進め方

この臨床研究では、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターを反復投与し、外科的手術を併用した場合の安全性の確認とその臨床効果の観察を行いながら進めていきます。

まず、ある一定濃度のアデノウイルスベクターを5人の患者さんに投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます。この治療で重い副作用が認められなければ、次の5人の患者さんにも同じように治療を行い、順次その安全性を確認しながら最大で25人の患者さんまで治療をおこなう予定です。

実際の治療の日程は、前述に御説明致しましたベクターと呼ばれるウイルスを前立腺がんの中に細い針を用いて肛門から注入します。その翌日からこのベクターに感染したがん細胞を殺すお薬を点滴で2週間の投与をおこない、その後この治療をもう一度繰り返します。この遺伝子

治療が終わってから4週間後に前立腺を手術で摘出します。この手術に関しては、開腹手術（恥骨後式根治的前立腺摘除術）または、内視鏡手術（腹腔鏡下前立腺摘除術）のどちらでも選択することが可能です。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることになります。この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

7. 適応判定の仕組み及び治療の計画

この遺伝子治療の対象としてお勧めする方は、がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前の前立腺特異抗原（PSA）の数値より、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確立でがんが再発する可能性のある比較的予後が悪いと推定される患者さんです。また、アデノウイルスベクターを前立腺のがん病巣に直接注射して治療しますので、前立腺から離れた部位にがんの転移がないことが条件です。このため、骨シンチグラフィ、コンピュータ断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などを行って転移がないことを確認します。

こうして担当医師により本臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合には、あなたの病歴、全身状態を含めた諸検査結果は安全・効果評価・適応判定専門小委員会に提出されます。この委員会において、あなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断し、そしてあなたが同意書に署名・捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることになります。適応判定の基準については、先にお渡しした説明書に記載されております。

8. 期待される治療効果について

この遺伝子治療を外科的治療の前に行うことによって、腫瘍が退縮し、外科切除による治療効果を高め、転移や再発を抑制する効果を期待しておりますが、まだこの治療におけるこれらの臨床効果は明らかではありません。

9. 安全性について

（1）アデノウイルスベクター

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のペイラー医科大学によって製造されたもので、ウイルスが増えないように処理されています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する可能性のある自然のアデノウイルス（野生型アデノウイルス）が出現することは避けられません。今回の製剤も、米国のペイラー医科大学によって検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めてその安全性が認められ、ヒトへの使用が許可されたものです。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能な野生型アデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。米国ならびに岡山大学においても遺伝子治療の目的で、ベクターとしてアデノウイルスが使用されていますが、野生型ウイルスの発生による副作用はこれまでのところ報告されていません。ただし、アデノウイルスベクターの投与によって一過性の発熱などの副作用が認められています。

(2) ガンシクロビル

ガンシクロビルはウイルス感染症（サイトメガロウイルス）に対して一般的に使用されている薬剤で、安全性について十分に調べられています。サイトメガロウイルス感染症に使用した場合の主な副作用としては、白血球減少が22%、血小板減少が16%、肝機能障害が4%、腎機能障害が3%と報告されています。白血球減少と血小板減少は、時に強く見られることがありますので、腎機能に応じてその投与量を調節するとともに、ガンシクロビル投与期間中は2日毎に血液検査を行って観察します。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ビルの投与を中止するなど、異常が認められた時期や程度に応じて必要な処置を行います。

(3) ベクターの注射

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起こりますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一このようなことが起こった場合には適切に処置を致します。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定専門小委員会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、治療を中止せざるを得ない場合があることも、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

10. 外国での状況

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ペイラー医科大学で1996年8月から開始され1998年4月に終了しました。18人の前立腺がん患者さんに治療が行われ、安全性と治療効果に関するいくつかの情報が得られています。

ペイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については、17人目までの患者さんにおいて発熱が3名、肝機能障害が3名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が1名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし、18人目の患者さんにおいて、ウイルス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、その時点で試験は中止されました。なお、本患者さんの血小板減少、肝機能障害は可逆的であり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名に腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）の50%以上の低下が認められ、そのうちの1名では治療後の前立腺生検にて癌細胞の消失が確認されました。また8名においてPSAの上昇がとまりました。その後、36人まで前立腺がん患者さんを追加して治療を行

い、アデノウイルスベクターの反復投与の安全性や、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が論文として追加報告されました。また全体の77.8%の患者さんで、前立腺特異抗原（PSA）が平均28%低下したことや、このPSAが倍になる時間の延長も確認されています。また現在も放射線治療とアデノウイルスベクターを2週間開けて連続投与する併用療法が行われており、30名のうちそれぞれ1名に頻尿と肝機能の悪化が認められましたが、お薬で改善しております。そのほかの、重篤な副作用は認められず、これまでに計120人の前立腺がんの患者さんが一連の遺伝子治療を受けております。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ペイラー医科大学より提供されたアデノウイルスベクターを使用して、同様の方法で治療を行う予定です。

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 ・ 役 職

(共 通)

あさ	の	しげ	たか	
浅	野	茂	隆	早稲田大学理工学部特任教授
お	ざわ	けい	や	
小	澤	敬	也	自治医科大学医学部教授
かき	ぞえ	ただ	お	
垣	添	忠	生	国立がんセンター総長
かね	こ	しゅう	いち	
金	子	周	一	金沢大学大学院癌遺伝子治療学教授
かね	だ	やす	ふみ	
金	田	安	史	大阪大学大学院医学系研究科教授
きた	がわ	とも	ゆき	
北	川	知	行	財団法人癌研究会癌研究所長
ささ	づき	たけ	ひこ	
○ 笹	月	健	彦	国立国際医療センター総長
しま	だ	たかし		
島	田	隆		日本医科大学医学部教授
はま	だ	ひろ	ふみ	
濱	田	洋	文	札幌医科大学教授（教育研究機器センター）
はや	かわ	たか	お	
早	川	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	ひろし		
吉	倉	廣		厚生労働省医薬品食品局食品安全部企画情報課参与

○委員長 （五十音順 敬称略）

(前立腺がん)

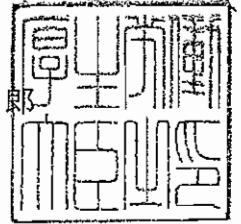
かき	ぞえ	ただ	お	
〈兼任〉垣	添	忠	生	国立がんセンター総長

（平成17年4月1日現在）

厚生労働省発科第0130002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。

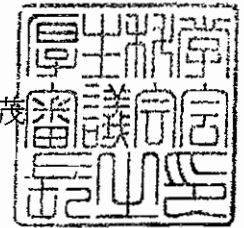
記

平成18年1月25日に自治医科大学附属病院病院長から提出された「AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究」計画

厚 科 審 第 8 号
平成18年1月30日

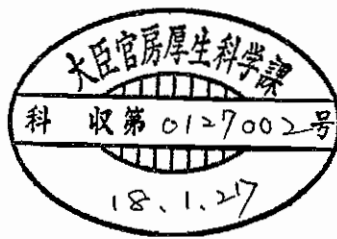
科学技術部会部会長
矢 崎 義 雄 殿

厚生科学審議会会長
久 道 茂



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0130002号をもって厚生労働大臣より諮問があつたので、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

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成 18 年 1 月 25 日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿

実施施設	所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院	0285-44-2111 (電話番号) 0285-44-8169 (FAX 番号)
	代表者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院 病院長 布施 勝生 	

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画書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
AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	自治医科大学医学部・神経内科・教授 中野 今治

遺伝子治療臨床研究 実施計画 概要書

		H 18 年 1 月 25 日	(申請年月日)
		H 年 月 日	(改正年月日)
研究の名称		AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	
研究実施期間		平成 年 月 日 (承認日) から 10 年間	
総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部 神経内科・教授	
	氏 名	中 野 今 治	
実施の場所	所 在 地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名 称	自治医科大学附属病院 病院長 布施勝生	
	連 絡 先	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (電話番号 0285-58-7352)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	・小澤敬也	自治医科大学・遺伝子治療研究部・教授	副責任医師、ウィルスベクターに関する全般管理
	・渡辺英寿	自治医科大学・脳神経外科・教授	副責任医師、脳内へのベクター注入の管理・助言
	・藤本健一	自治医科大学・神経内科・助教授	患者評価統括と定位脳手術補助
	・村松慎一	自治医科大学・神経内科・助教授	適応患者の選択・評価およびウィルスベクターの管理
	・加藤正哉	自治医科大学・脳神経外科・助教授	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	・久米晃啓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助教授	ウィルスベクターの品質検査と管理
	・池口邦彦	自治医科大学・神経内科・講師	患者への説明と同意の取得および患者評価
	・水上浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの検出
	・岡田尚巳	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの管理と注入に関する情報収集
・ト部匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウィルスベクターの解析	
・川上忠孝	自治医科大学・神経内科・助手	適応患者の選択、患者評価および定位脳手術補助	
・松下 卓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助手	ウィルスベクターの品質検査と管理	
・佐藤俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET 検索	

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究実施計画は平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号(「遺伝子治療臨床研究に関する指針」平成 14 年 3 月 27 日告示(平成 16 年 12 月 28 日全部改正)の必要条件を満たしていると認めた。 さらにパーキンソン病モデルサルに於ける前臨床試験成績から、従来の治療法では対処困難である進行期パーキンソン病に対し治療効果が期待できること、さらに本研究で使用される組換えウイルスの品質および安全性は十分に保証されるものと認められたため、所轄官庁に臨床研究実施計画を申請することを決定した。(資料 1)	
	審査委員会の長の職名	氏名
	自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 自治医科大学地域医療学講座 教授	梶井英治 
研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究	

4 遺伝子治療臨床研究の目的	本研究は、進行したパーキンソン病患者の線条体(被殻)に、芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic l-amino acid decarboxylase: AADC) 遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus: AAV) ベクターを定位脳手術的に注入し、その安全性を検証するとともに、経口投与する L-DOPA によってドパミン産生を促し、パーキンソン症状を改善することを目的とする。ドパミンの過剰合成に伴って生じるジスキネジアは L-DOPA の投与量を減らすことにより予防する。
5 遺伝子治療臨床研究の対象疾患およびその選定理由	(1) パーキンソン病の現状と遺伝子治療臨床研究を選定する理由 ① パーキンソン病に関する現時点での知見 パーキンソン病は振戦、寡動、筋強剛、姿勢反射障害を主たる症候とし、40-70 歳で発症し、10 年前後で臥床状態となる進行性神経変性疾患である。パーキンソン病は、線条体に投射する黒質ドパミン合成ニューロンが脱落する結果、線条体のドパミンが欠乏して発症すると考えられている。パーキンソン病に対しては薬物療法や深部脳電気刺激療法など、複数の治療法があるが、いずれも問題を有している。治療の主流となる薬物療法では、長期投与により①効果が減弱し、②wearing-off 現象、on-off 現象、ジスキネジアが出現、③幻覚や妄想が現れるようになり、新規治療法の開発が望まれている。 ② 当該遺伝子治療臨床研究の概要 AADC 遺伝子を搭載した AAV ベクター (AAV-AADC) を進行したパーキンソン病患者の被殻に定位脳手術的に注入する。AADC は L-DOPA をドパミンに変換する酵素であり、L-DOPA の服用でドパミン産生が増加し、症状の改善が期待できる。仮に AADC が過剰に発現した場合には L-DOPA 服用量を減らすことでジスキネジアを予防できる。 ③ 他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由 a. ドパミン産生細胞の移植 ドパミン産生細胞を被殻に移植する治療法で、これまで自家副腎髄質細胞、交感神経節細胞の移植が行われてきたが、効果は不十分である。 近年、米国においてパーキンソン病患者の両側被殻に中絶胎児の黒質ドパミン細胞を移植する二重盲検試験が実施された。治療 1 年後、運動症状の多少の改善が認められたが、多くの症例でジスキネジアが出現した。この治療では、患者 1 人当たり胎児 4 人分のドパミン細胞が必要であり、我が国では中絶胎児組織の臨床応用に関するガイドラインが存在せず、この治療法を実施することは困難である。 b. 幹細胞治療 幹細胞は適切な条件下で神経細胞を含む種々の細胞に分化させることができ、これをパーキンソン病の移植治療に用いる研究がなされている。この領域の研究は大きな成果をもたらす可能性を秘めているが、ドナー細胞をどこに求めるか、腫瘍化の阻止

	にはどうすればよいかなど、実用化の前に解決すべき問題が多い。 c. 遺伝子導入療法 脳内に存在する自己細胞にドパミン産生に関わる酵素遺伝子(本研究では AADC)を導入して自己細胞にドパミンを産生させる遺伝子導入療法が考えられる。ドパミンが機能するには、線条体の細胞間隙に一定量が徐々に漏れ出ていれば十分であるとの考えもあり、ドパミン合成に必要な酵素遺伝子を線条体の神経細胞に導入してドパミンを産生させることで症状が改善することが期待される。AADC 遺伝子の導入と L-DOPA の経口投与を組み合わせる方法は安全性も高く、パーキンソン病モデルサルにおいて有効性も確認されている。そこでパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の第一歩として、この方法を選択した。
6 遺伝子の種類及びその導入方法	(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質 ① 人に導入する遺伝子の構造 ヒト AADC 遺伝子は、第 7 染色体上に位置しており、8 万 5 千塩基対以上におよぶ大きな DNA から成り、15 のエキソンを含んでいる。本研究ではヒト AADC の cDNA (1443 塩基対) を治療遺伝子として用いる。 ② 人に導入する遺伝子の性質 2 型 AAV ベクターに搭載する AADC cDNA は、ベクター内では一本鎖 DNA であるが、細胞内で二本鎖 DNA に変換される。 ③ 導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性 AADC は二量体として存在し、L-dopa の脱炭酸によりドパミンを合成する。その他に 5-水酸化トリプトファン (5-HTP) の脱炭酸によりセロトニンを合成する。 (2) 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質 本計画では他の組換え DNA は使用しない。 (3) 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに当該細胞を標的細胞とした理由 本計画では、黒質-線条体路の投射先である被殻の背外側部に存在する神経細胞を標的として遺伝子導入を行い、ドパミンを産生させる。パーキンソン病では、線条体に投射している黒質ニューロンの脱落によって、線条体のドパミンが欠乏している。したがって、被殻の神経細胞を標的として遺伝子導入を行うことが、治療効果を得るために効果的であると考えられる。 (4) 遺伝子導入方法の概略および当該導入法を選択した理由 AAV ベクターは、神経細胞に効率良く遺伝子導入できること、非分裂細胞で長期間遺伝子発現できること、細胞毒性が少なく非病原性のウイルスを基本骨格としていて安全性が高いことから、臨床研究に適している。AAV には 2 型以外に様々な血清型が同定されているが、2 型 AAV は神経細胞への特異性が高い。従来、2 型 AAV ベクターを用いた臨床研究が欧米で実施されてきており、血友病に対して第 IX 凝固因子発現 2 型 AAV ベクターの骨格筋あるいは肝動脈への注入、パーキンソン病に対してグルタミン酸デカルボキシラーゼ発現 2 型 AAV ベクターの視床下核への注入などが既に試みられている。以上のことから、今回の臨床研究では、2 型 AAV ベクターを利用するのが妥当と考えられる。 (5) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合 ① 野生型ウイルスの生物学的特徴および人に対する影響 AAV はパルボウイルス科デベンドウイルス属に分類される直径約 26nm のエンベロープを持たない球形ウイルスである。ウイルス粒子は物理化学的にきわめて安定である。ゲノムは 4679 ヌクレオチドから成る 1 本鎖 DNA であり、プラス鎖あるいはマイナス鎖が含まれている。ゲノム両末端 145 ヌクレオチドは T 字型ヘアピン構造を形成しており inverted terminal repeat (ITR) と呼ばれる。AAV ゲノムの左半分は rep 遺伝子、右半分は cap 遺伝子で、それぞれ非構造蛋白質とキャプシド蛋白質をコードしている。AAV はヘルパーウイルスの存在下でのみ増殖でき、自律増殖はできない。単独で細胞に感染した場合、第 19 番染色体の AAVS1 領域(19q13.42)に特異的にそのゲノムを組み込み、潜伏感染の状態となる。AAV は呼吸器を主たる感染経路として人から人へ感染するとされている。大部分は不顕性感染で AAV の感染に伴う特有の疾患は報告されて

	ならず、非病原性と考えられている。米国での調査によると、出生直後は AAV に対する抗体は検出できないが、学童期で人口の 50%以上で抗体が陽性となる。 ② ウイルスベクターの作製方法 AAV ゲノムの ITR を除いた <i>rep/cap</i> 遺伝子部分を挿入した AAV ヘルパープラスミド (pHLP19), 両端に ITR を連結した AADC 発現カセットを挿入した AAV ベクタープラスミド (pAAV-hAADC-2), 2 型アデノウイルスの E2A, E4, VA RNA 遺伝子を挿入したアデノウイルスヘルパープラスミド (pladen05) の 3 種類をリン酸カルシウム法にて HEK293 細胞にトランスフェクションする。3 日後、凍結融解操作で細胞内の AAV ベクターを遊離させ、2 回の塩化セシウム密度勾配超遠心によって精製する。10mM リン酸ナトリウム/140mM NaCl/5% ソルビトール溶液 (pH 7.4) にて透析を行い、Poloxamer 188 を最終濃度 0.001% になるよう加え、0.22mm のフィルターで滅菌処理を行いウイルスベクター液とする。使用する培地、血清、試薬等はすべて米国の Food and Drug Administration (FDA) の good manufacturing practice (GMP) 規格に適合しており、Avigen 社の内部規定に基づいて作製されている。 ③ ウイルスベクターの構造 キャプシドは野生型ウイルスと同じである。キャプシドに被われるベクターゲノムは 3466 ヌクレオチドから成り、両末端の ITR は野生型と同じであるが、その間にはサイトメガロウイルスのプロモーター/エンハンサー、CMV/βグロビンキメライントロン、ヒト AADC 遺伝子、ヒト成長ホルモン遺伝子ポリ A シグナルに置き換えられている。 ④ ウイルスベクターの生物学的特徴 AAV ベクターは神経細胞、筋細胞、肝臓などに遺伝子を効率良く導入できる。一本鎖ベクターゲノムは核内で二本鎖となり、導入遺伝子を発現できるようになる。大半はエピソームとして存在し、染色体に組み込まれるのはごく一部である。非分裂細胞ではベクターゲノムは長期間に亘って安定に保持される。動物実験では年余に亘る導入遺伝子の発現が報告されている。 AAV ベクターゲノムは一部が染色体に組み込まれたとしても、<i>rep</i> 遺伝子を欠いているため AAVS1 領域への部位特異性は失われている。
7 安全性についての評価	(1) 遺伝子導入方法の安全性 ① 遺伝子導入に用いるウイルスベクター、またはその他のベクター (担体) の純度 組換えウイルスの製造および純度の検定は、ベクター供給元である米国 Avigen 社において行う。Avigen 社は FDA による医療用装置に関する GMP の認可を受けており、品質管理のための設備を有している。 ② 患者に投与する物質の純度およびその安全性 患者に投与するベクターは GMP ガイドラインに従って品質管理される。ベクター溶液への添加物 (ソルビトール並びに Poloxamer 188) はいずれも医薬品添加物として認可されたものであり、純度および安全性に問題のないものを用いる。 ③ 増殖性ウイルス出現の可能性 野生型 AAV は単独では複製できず、ヘルパーウイルスの存在を必要とする。さらに AAV ベクターはウイルス由来遺伝子が除去されているため、ヘルパーウイルスが存在しても複製できない。但し、ベクター作製時に野生型 AAV が生成された場合、ヘルパーウイルス存在下で複製することがあり得る。また、AAV ヘルパープラスミドと AAV ベクタープラスミドの間の組換えによる偽野生型 AAV の出現についても、pHLP19 ではそれを抑える工夫をしてある。 野生型あるいは偽野生型 AAV は HEK293 細胞にベクターストックと野生型アデノウイルスとを同時に感染させた後、検出する。この方法の検出感度は 10^7 ゲノムあたり 1 コピーであり、検出感度以下を基準とする。 ④ 遺伝子導入に用いるウイルスベクター、またはその他のベクター (担体) の細胞傷害性 本研究に用いる用量以上の AAV ベクターをサル脳の脳内に注入した前臨床研究では、細胞傷害性は認められなかった。

⑤ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

AAV ベクターを用いた血友病 B の臨床研究において、肝動脈にベクターを投与した際、数週間精液中にベクターが検出された。しかし、精子ゲノムへのベクターゲノムの組込みはなかったものと結論された。本研究では血友病の臨床研究に用いられた量のおおよそ 1/100 量のベクターを頭蓋内に局所投与するものであり、頭蓋外の細胞に遺伝子導入が起こる可能性は低い。サルの脳へのベクター投与実験では、脾臓、心臓、肝臓、卵巣でベクターゲノムは検出されなかった。

⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

本研究では血友病の臨床研究（血管内投与）に比べて極めて少量のベクターの局所投与であり、ベクターが患者体外に排出される可能性は低い。しかしながら、ベクター拡散の可能性を最小限にするため、本研究の対象患者はベクター投与後、個室に隔離する。また、患者の尿、便、血液および唾液は PCR 法でベクター DNA が陰性になるまで検査する（9.5.4 を参照のこと）。

⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

AAV ベクターは標的細胞の染色体に組み込まれる可能性はあるが、その頻度は著しく低いものと推定される。また、遺伝子導入の標的が非分裂細胞のニューロンであることから、挿入変異を契機にがん化が進む危険性はほとんどないものと考えられる。

マウス肝臓への遺伝子導入実験で、組込み部位が遺伝子存在領域に多いこと、組込み部位近傍のゲノムが約 2kb まで欠失しているとの報告がある。但し、AAV ベクターゲノムの組込みが一部起きたとしても、非分裂細胞のニューロンでは癌化の危険性は低いものと考えられる。なお、肝臓で AAV ベクターゲノムの組込みが観察されたのは、再生しうる臓器であることと関係があるかもしれない。因みに、筋肉細胞では AAV ベクターゲノムの染色体への組込みは検出されない。

⑧ がん原性の有無

これまでのところ野生型 AAV や AAV ベクターを原因とするがん発生の報告はなく、癌原性はないものと考えられる。

(2) 遺伝子産物の安全性

AADC は線条体内のドパミンニューロン終末に存在する酵素である。この酵素は L-dopa の供給がなくてはドパミンを産生することは出来ない。したがって本臨床研究では、L-dopa の投与量を調節することで線条体内のドパミン濃度が過剰とならないように制御することが可能であり、安全性が高い。また、ドパミンの他に AADC により 5-HTP を基質としてセロトニンが生成されるが、内因性の 5-HTP は少量であり、AADC の過剰発現が起こっても生成されるセロトニンの量は生理的範囲内であると予想されるため、これによる副反応は生じないと考えられる。

(3) 細胞の安全性

AAV ベクターは HEK293 細胞に 3 種類のプラスミドをトランスフェクションして製造される。この HEK293 細胞の品質はベクターを製造する Avigen 社において厳重に管理されている。

① 培養細胞の純度

HEK293 細胞は Avigen 社において FDA 基準の品質管理試験が施行されている。細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス等による汚染の有無については専門の検査会社でテストされ、安全性が確認されている。細胞培養に用いられる培地、FBS などは FDA の基準を満たすものである。

② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性

いくつかの細胞内酵素の発現パターンを電気泳動法によって比較し、他種細胞の混入のないことを確認している。また、ベクター作成にはマスターセルバンクからの継代数が 4 から 20 までの HEK293 細胞を用いており、表現型が安定していると考えられる時期の細胞を使用している。

③ 被検者に投与する細胞の安全性

被験者には細胞成分を投与しない。

8 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由	当施設で診療している多数の進行期パーキンソン病患者は、新しい治療法に大きな期待を寄せている。パーキンソン病モデルサル被験への AAV-AADC 注入による前臨床研究では、AADC が長期間被験内で発現して治療効果が認められ、かつ副作用は見られず安全性が確認されている。本臨床研究の遂行には、DNA 技術をはじめとする遺伝子工学、パーキンソン病診療、定位脳手術に精通した専門家の協力が必要である。当施設はこの条件を満たし、綿密な協力体制が出来上がっており、遺伝子治療臨床研究の実施が可能である。
9 遺伝子治療臨床研究の実施計画	(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 本研究は患者間用量比較オープン試験であり、臨床治験の第 I/II 相に相当する。 ① 研究の目的 本研究の第一の目的は、AAV-AADC を、進行期パーキンソン病患者の被験に定位脳手術的に投与して、安全性を確認することである。第二の目的は①AAV-AADC の効果を症状日誌、臨床症状、L-DOPA の必要量から確認すること、②AAV-AADC の投与量と被験での発現量を PET で確認することである。 ② AAV-AADC の投与 進行期パーキンソン病患者の被験に左右 2 カ所ずつ計 4 カ所に、1 カ所あたり 50 μ L の AAV-AADC を定位脳手術的に注入する。注入するベクター量は 3 群を予定している。第 1 群での注入量 (vector genomes : vg) は 1 症例あたり 3×10^{11} vg を予定している。第 2 群では 9×10^{11} vg を注入し、第 3 群では、第 1 群と 2 群の安全性の評価および治療効果に応じて用量を調整する予定である。治療後の評価に関しては各群とも同じとする。 ③ 対象患者 対象は自治医科大学付属病院、あるいはその関連病院に通院中の進行期パーキンソン病患者で、実施計画書に記載された選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない 9 症例とする。 ④ 評価項目 (詳細は実施計画書に記載)。 a. 安全性の評価として、i) 一般身体所見、ii) UPDRS I~IV を含む神経学的所見、iii) 有害事象、iii) 抗パーキンソン病薬の必要量、iv) 臨床検査 (特に血清抗 AAV 抗体検査と血液、尿、便、唾液の PCR 分析、v) 脳の PET スキャンと MRI、vi) Hoehn & Yahr の重症度、vii) Geriatric Depression Scale (GDS) の short form、および viii) Mini-Mental State Examination (MMSE) ⑤ 対象者の参加取り止め 全ての対象者は研究のいかなる時点においても、不利益を被ることなく本研究への参加を取り止めることができる。対象者が参加を取り止めた場合、次の基準にしたがって他の対象者に振り替える。 a. 対象者が遺伝子導入以前に参加を取り止めた場合、次の対象者に振り替える。 b. 対象者が遺伝子導入後に参加を取り止めた場合、次の対象者への振り替えは行わない。この場合、安全性に関する経過観察は継続する。 (2) 被験者の同意の取得方法 本研究に参加する候補者は、自治医科大学付属病院あるいはその関連病院に通院している患者の中から募集する。募集に当たっては、この臨床治療研究についての情報を関係する神経内科医に広く提供する。被験者に対しては臨床治療研究実施医師より、「パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究ご参加のしおり」を基にして十分な説明を行い、文書による同意を得る。 (3) 実施期間および目標症例数 実施期間は平成**年**月**日より 10 年間とする。目標症例数は 9 例とする。 (4) 遺伝子治療臨床研究の実施方法：詳細は実施計画書参照 ① 遺伝子導入方法 (安全性および有効性に関する事項を除く)

	被験者は治療開始10日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。 遺伝子の導入は全身麻酔下で定位脳手術によって被殻へ直接注入する。 AAV-AADC を注入する目標となる部位は手術に先だって撮影した MRI 上で同定する。 2 箇所の目標点は、被殻の中心に近い背外側寄りで十分に離れている事を条件として決定する。 頭蓋骨の burr hole は 1 側につき 1 つとし、そこから 2 トラックの刺入路で上 AAV-AADC を注入する。 AAV-AADC を含む溶液は別記の方法で調整し、専用のポンプを用いて 1 カ所当たり 1 μl/min の速度で計 50 μl 注入する。 4 箇所の注入が完了したら、cannula を抜去して出血が無いことを確認し、皮膚を縫合閉鎖する。麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症が無いことを確認する。 ② 臨床検査項目および観察項目 遺伝子導入手術後、全例 2 週間 (Day 14) は入院することとする。患者はスケジュールにしたがって評価と臨床検査を受ける。ベクター投与後 3 日間は個室に隔離し、外出・外泊は認めない。なお投与後 3 日目に PCR 法で血液、唾液、尿、便のいずれかにベクターDNA を認める場合には、ベクターDNA が陰性になるまで個室への隔離期間を延長する。Day 14 には退院可能とし、スケジュールにしたがって外来における観察を受けることとする。 ③ 予測される副作用およびその対処方法 a. ベクターによる合併症 炎症反応を惹起し、発熱などの全身症状や脳浮腫による痙攣や意識障害をきたす可能性は低いと完全に否定することは出来ない。患者を注意深く観察することによって合併症の発生をいち早く察知し、適切な処置をとる。 AAV ベクターが患者細胞の染色体に組み込まれる確率は著しく低いものと推定される。万一、このような事態が生じた場合に最も懸念されるのは、発癌の危険性が高まることである。身体所見および画像診断などを通じて、早期発見に努める。またベクターDNA が生殖細胞に組み込まれる可能性も否定はできない。患者には安全性が確認されるまで避妊するよう指導し、将来子供をもうけることを希望する患者には、治療前に精子を凍結保存しておくようカウンセリングを行う。 b. 手術による合併症 定位脳手術は侵襲の少ない手技であるが、予期しない合併症を起こす危険は避けられない。全ての定位脳手術における手術合併症の報告は、ほとんど無症状のものを含めても 5 % 以下で、出血、感染および麻酔の合併症が主である。 ④ 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準 安全性と有効性に関する総合的評価は施設内評価委員会が行う。 ⑤ 症例記録に関する記録用紙等の様式 本研究の記録に関する様式 (症例報告書) は、別添のとおり定める。 ⑥ 記録の保存および成績の公表の方法 本研究に関連した記録は、自治医科大学付属病院において、研究の中止もしくは終了の後 10 年間保存する。また遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づき、研究に関する情報は適切かつ正確に公開するように努め、かつプライバシーの保護を徹底する。これは、文部科学省・厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」〔平成 14 年 3 月 27 日 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正)〕に則って行う。
備考	1) 被験者の同意取得について：被験者は本遺伝子治療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および危険性を十分に理解し、自主的に同意した上で、同意書に署名したものとする。なお、被験者はその申し出により同意を撤回し、本遺伝子治療臨床研究への参加、あるいは継続を取りやめることができる。 2) 本遺伝子治療臨床研究については、平成 14 年 11 月 1 日から平成 17 年 3 月 14 日まで自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議され、その科学的および倫理的妥当性について承認されている。

臨床研究 「パーキンソン病遺伝子治療」

参加のしおり

このしおりは 『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期
パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究』 に参加される予定の患者
さんに、具体的な内容を説明するために作られたものです。

内容について、わからないことや聞きたいことがありましたら、
いつでもご遠慮なくお申し出ください。

<目 次>

1. 臨床研究とは	4
2. パーキンソン病とドパミン	4
3. パーキンソン病の薬物療法とその問題点	6
4. この臨床研究の概要について	8
5. AAV ベクターとは	10
6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況	11
7. 臨床研究の具体的な方法	
A. 参加できる人, できない人	11
B. 臨床研究のスケジュール	13
C. 線条体への治療用ベクターの注射	15
D. 期待される効果	16
E. 予想される危険性および副作用	16
1) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性	17
① 炎症	
② 免疫反応	
③ 神経細胞に遺伝子を入れることで起こる異常	
④ ベクターが生殖細胞に感染する危険性	
⑤ ベクターが増えて散らばる危険性	
2) 手術に伴う危険性	19
① 出血	
② 感染	
③ 麻酔の副作用・合併症	
④ その他, 手術に関係した予想し得ない副作用	
8. 臨床研究への参加予定期間, 参加患者数	20
9. 臨床研究の参加をことわったら	20
10. 途中でやめなくなったら	21
11. 健康被害がおこったら (健康被害の治療と補償に関する事項)	21
12. あなたの個人情報の保護について	22
13. 臨床研究の成績の使用と公表について	22
14. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口	23

15. 臨床研究に参加するために必要な費用について-----	2 4
16. 臨床研究に参加する間にお願いすること-----	2 4
17. その他-----	2 4

1. 臨床研究とは

臨床研究とは、ある病気の患者さんに新しい治療法を試みて、それが安全であるかどうか、あるいは効果があるかどうかを判定するために医師が行う研究です。その治療法は、患者さんで行う前に動物実験をはじめとして様々な実験を行って、少なくとも動物実験レベルでは安全であることと効果があることが確認されています。

さらに、臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、実施する病院の倫理委員会と国の審議会の厳格な審議を受けて承認された後に行われます。私たちの研究もこのような厳しい審査を受けて認められたものです。

ただし、動物で安全であって効果があったからといって人でも同じように安全で効果があるとは言いきれません。したがって、多くの患者さんに応用する前に、少ない患者さんで治療を行ってみて、安全性と効果を確かめる必要があります。このように、臨床研究には文字通り研究的な一面があることを十分ご理解の上、以下の文章を読み、説明をお聞きください。

2. パーキンソン病とドパミン

脳はものを考えたり動く命令を発するなど、様々な働きをしています。脳にはたくさんの神経細胞があります。肝臓にも細胞はたくさんありますが、肝臓はものを考えたり動く命令を発することはありません。脳と肝臓はどう違うのでしょうか？

脳はたくさんの神経細胞があり、お互いに情報をやりとりしながらネットワークを形成して複雑な働きをします。これに対して肝臓の細胞は、細胞それぞれが重要な働きをしますが、お互いに情報をやりとりすることはほとんどありません。

細胞間の情報のやりとりは「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質によって行われます。たとえばA細胞がB細胞に情報を伝えるとしましょう(図1)。A細胞は神経伝達物質を放出します。これがB細胞の受容体に結合して情報が伝えられます。現在脳では約40種の神経伝達物質が見つかっており、ドパミンはその1つです。ドパミンが不足するとパーキンソン病になります。

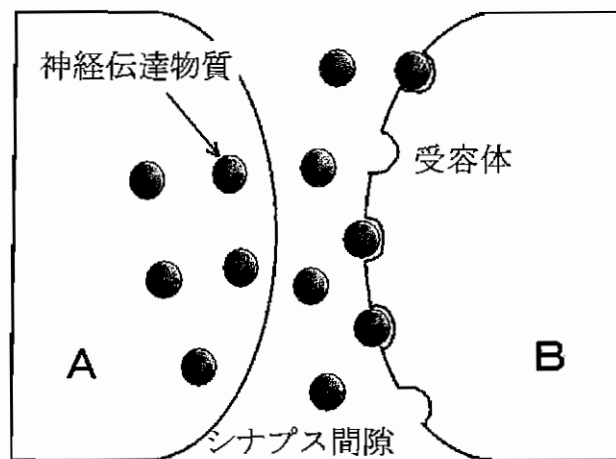


図1 神経細胞間の情報の伝達

神経伝達物質は一つの神経細胞(A)から放出され、次の神経細胞(B)の受容体に結合して情報を伝えます。この神経細胞(A)と神経細胞(B)の間のすきまをシナプス間隙と呼びます。

ドパミンを作る神経細胞は、黒質と呼ばれる部分にたくさん集まっています。ドパミンを作る細胞は突起を伸ばして線条体にドパミンを送ります(図2)。ドパミンは、線条体細胞の受容体に結合して情報を伝えます。パーキンソン病では黒質のドパミンを作る細胞が減って線条体に情報が届かなくなり、その結果①ふるえ、②関節が硬い、③動作が遅い、④さっと足が出なくて転びやすいなどの症状が出ます。

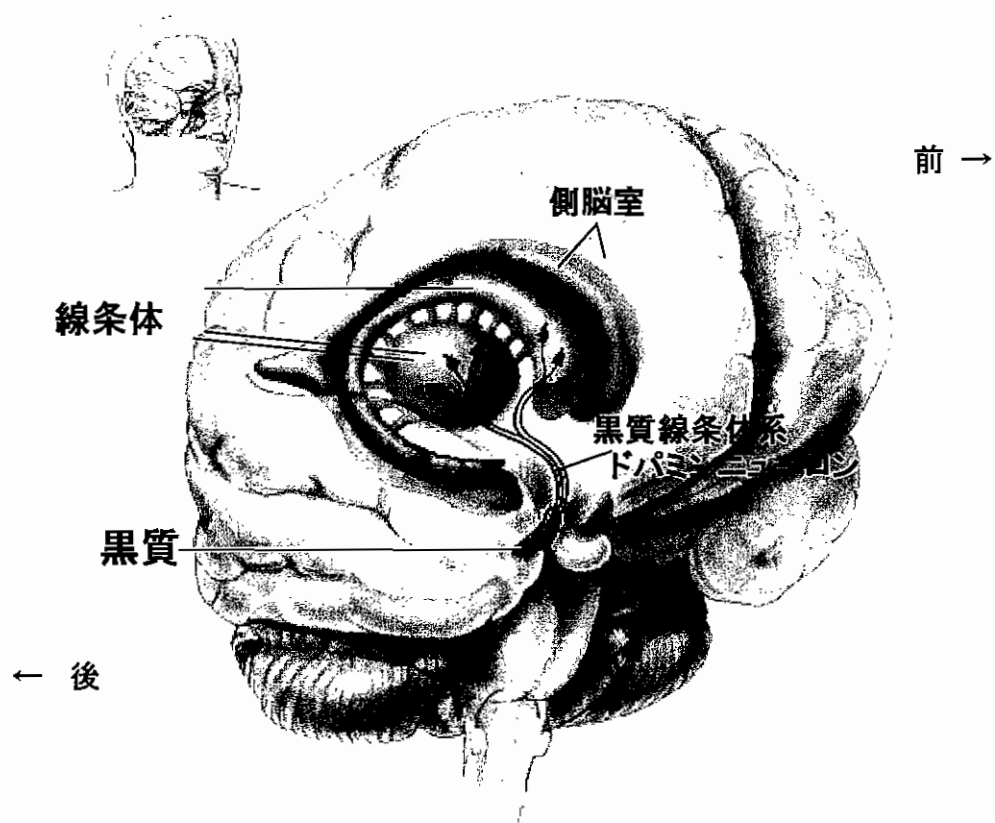


図2 脳内の黒質と線条体の位置

中脳に在る黒質の神経細胞からは突起が線条体に伸びています。この突起でドパミンが合成されて線条体に放出されることによって運動がなめらかに行われます。

3. パーキンソン病の治療法と問題点

基本はお薬による治療です。しかし病気を根本的に治療する「原因療法」ではありません。不足したドパミンをお薬で補って症状を緩和する「補充療法」です。お薬の中で最も強力なのがレボドパです。ドパミンをのんでも脳に到達しないため、ドパミンの原料であるレボドパを使います。レボドパは線条体の中で芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の働きによってドパミンに変わります (図3 A)。

パーキンソン病の初期には AADC が十分にあるため、レボドパをのむと速やかにドパミンとなり症状が良くなります (図3 B)。しかし進行すると AADC が減ってしまうので、レボドパをのんでもドパミンが出来ません (図3 C)。あなたがレボドパをのんでも満足できる効果が得られない原因の一つは、線条体における AADC の極端な減少と考えられています。

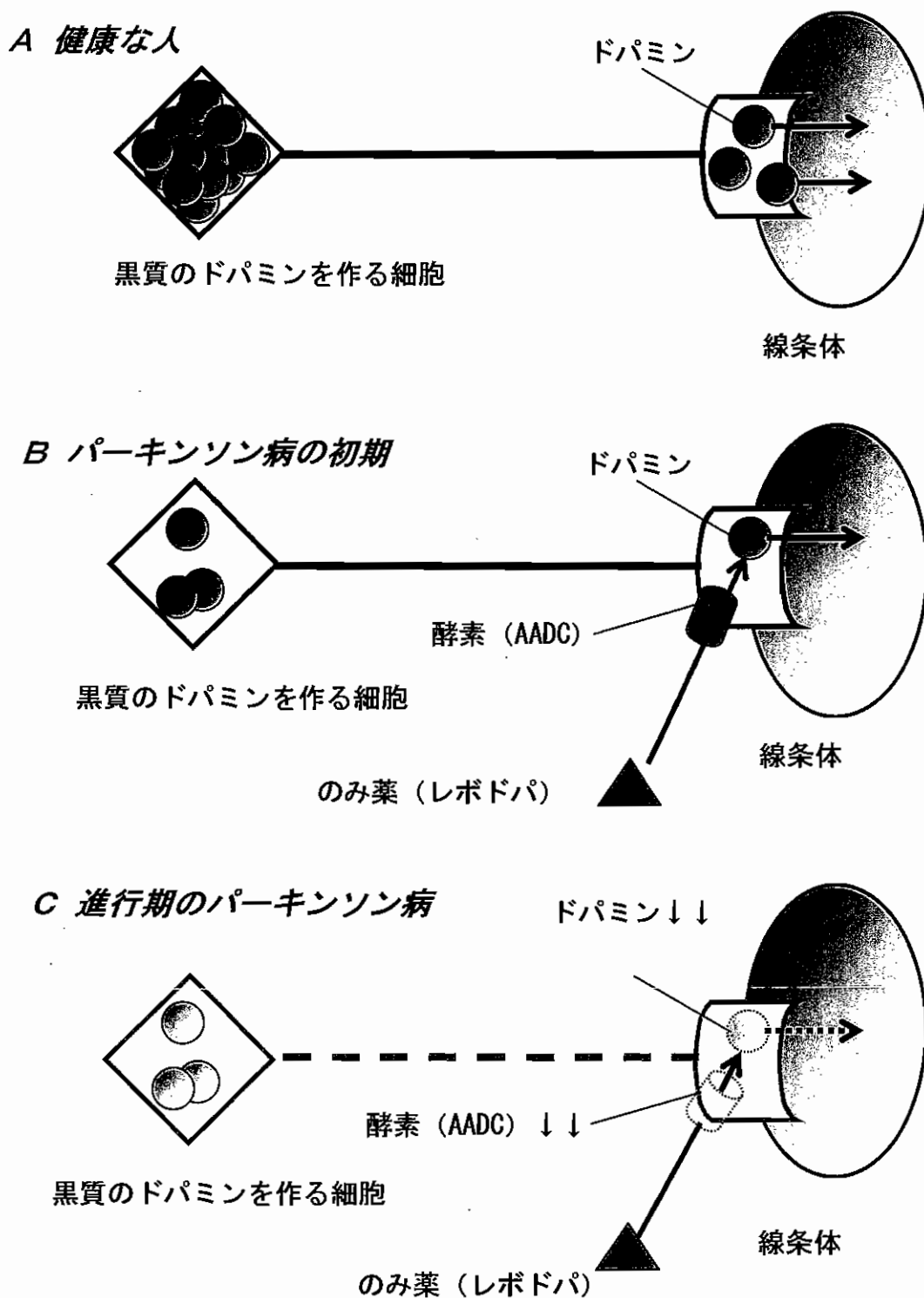


図3 パーキンソン病の病期による違い

パーキンソン病の初期には黒質の細胞が作るドパミンが減るので、レボドパを服用して補うことができます。進行期パーキンソン病では、レボドパをドパミンに変える AADC という酵素が極端に減りますので、レボドパを服用してもドパミンを補えなくなります。

お薬以外の治療法として①手術によって脳の一部を熱凝固する凝固療法、②手術

によって脳内に電極を植え込み前胸部の刺激装置で持続刺激する脳深部刺激療法、
③ドパミンを作る細胞の移植 ④幹細胞の移植 ⑤カプセルに入れた腫瘍細胞の移植などがあります。このうち保険適用があつて現実に実施可能な治療法は①と②です。

凝固療法は原則として片側にしか実施できないため、あなたのように両側に症状があるときには効果が不十分です。またふるえや関節の硬さ、不随意運動には効果があつても、歩行障害や転びやすさに対しては十分な効果が期待できません。脳深部刺激療法は両側に行うことが可能ですが、レボドパの効果が無い症例には効きません。また根本的な治療法ではありませんので、一時的には有効でも症状は徐々に進行します。さらに脳内の刺激電極や前胸部の刺激装置が異物として体内に残る点も問題です。

4. この臨床研究の概要について

『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療』は現在開発中の治療法です。極端に減少した AADC という酵素の遺伝子を、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使って線条体の細胞に入れ AADC を作らせます。その結果レボドパからドパミンが効率よく作られるようになり、症状が改善することが期待されます。