

杏林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厚生労働大臣の意見について

令和3年7月9日
大臣官房厚生科学課

杏林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は、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（以下「指針」という。）第二章の第5節の第1の2の規定に基づき、複数の有識者（別記参照）に意見を伺った結果、新規性はなく、指針第二章の第5節の第1の2のいずれの項目にも該当しないものと判断された。

上記の意見を踏まえ、当該実施計画に係る厚生労働大臣の意見としては実施して差し支えないものと判断したので、報告する。

記

前立腺癌に対する G47Δ を用いたウイルス療法

申請者：杏林大学医学部附属病院
 病院長 市村 正一
申請日：令和3年3月29日

※本研究で使用するウイルス（G47Δ）を用いた遺伝子治療臨床研究については、すでに以下のとおり承認済みである。

- 平成21年5月11日 東京大学医学部附属病院
 (対象疾患：進行性膠芽腫)
- 平成24年8月7日 東京大学医学部附属病院 ※新規性なしと判断
 (対象疾患：前立腺がん)
- 平成25年3月22日 東京大学医科学研究所附属病院 ※新規性なしと判断
 (対象疾患：進行性膠芽腫)
- 平成25年6月7日 東京大学医科学研究所附属病院 ※新規性なしと判断
 (対象疾患：進行性嗅神経細胞腫)
- 平成29年9月7日 東京大学医科学研究所附属病院 ※新規性なしと判断
 (対象疾患：進行性悪性胸膜中皮腫)

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 G47Δ を用いたウイルス療法

(2) 申請年月日：令和 3 年 3 月 29 日

(3) 実施施設：杏林大学医学部附属病院

代表者：杏林大学医学部附属病院 病院長 市村 正一

(4) 総括責任者：杏林大学医学部附属病院・泌尿器科 教授 福原 浩

(5) 対象疾患：転移性前立腺癌

導入遺伝子・

ベクターの種類：大腸菌 *l a c Z* 遺伝子を発現し、 $\gamma 34.5$ 遺伝子・ $U_L 39$ 遺伝子・ $\alpha 47$ 遺伝子を不活化された制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (F 株由来) (G47Δ)

用法・用量：G47Δ の投与は入院の上、手術室にて行う。投与に際しては、砕石位にて MRI 画像と同期させた経直腸超音波ガイド下に前立腺腫瘍内に経会陰的に投与する。10% グリセリン加リン酸緩衝液 (PBS) で総量 1ml となるよう希釈した G47Δ を、前立腺腫瘍内の数カ所に分けて緩徐に注入する。1 回目と 2 回目は 7 日 (5-14 日) の間隔を置いて投与し、3 回目以降は 4 週間 (±2 週間) の間隔をおいて投与する。最大 6 回投与する。なお、前立腺針生検は、適宜行う。また、試験担当医師が退院可能と判断するまでを入院期間とする。

なお、G47Δ 初回投与までにアンドロゲン遮断 3 ヶ月製剤を皮下注射し、12-13 週毎に継続投与する。

研究実施期間：厚生労働大臣より了承された日から令和 8 年 3 月 31 日まで

目標症例数：30 例

(6) 研究の概略：

本研究は、転移性前立腺癌の患者を対象とし、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 (herpes simplex virus 1、以下 HSV-1) である G47Δ を前立腺癌内に投与する。ホルモン療法との併用を行う。1 年後 failure-free 生存割合 (無増悪生存割合) の調査を主目的とする。

(7) その他：

本研究で使用するウイルス（G47Δ）を用いた遺伝子治療臨床研究は、すでに国内で進行性膠芽腫^{注1)}、前立腺がん^{注2)}、進行性嗅神経細胞腫^{注3)}、及び進行性悪性胸膜中皮腫^{注4)}を対象として実施されている。

進行性膠芽腫に対する遺伝子治療臨床研究では、3症例（ 3×10^8 pfu/回）と10症例（ 1×10^9 pfu/回）に実施済みであり、これまでにG47Δに起因する重篤な有害事象は観察されていない。前立腺癌については、9症例（ 3×10^8 pfu/回）に実施済みであり、これまでにG47Δに起因する重篤な有害事象は観察されていない。嗅神経芽細胞腫については、現時点で5症例（ 1×10^9 pfu/回）に実施済みであり、これまでにG47Δに起因する重篤な有害事象は観察されていない。進行性悪性胸膜中皮腫については、現時点で予定されていた全6症例（ 1×10^9 pfu/回）の登録が終了し、6例目も5回まで実施済みである。これまでにG47Δに起因する重篤な有害事象は観察されていない。

注1) 東京大学医学部附属病院及び東京大学医科学研究所附属病院に対して、それぞれ平成21年5月11日及び平成25年3月22日に厚生労働大臣承認済み。

注2) 東京大学医学部附属病院に対して、平成24年8月7日に厚生労働大臣承認済み。

注3) 東京大学医科学研究所附属病院に対して、平成25年6月7日に厚生労働大臣承認済み。

注4) 東京大学医科学研究所附属病院に対して、平成29年9月7日に厚生労働大臣承認済み。

2. 有識者の意見

(1) 意見を伺った有識者（五十音順、所属は令和3年7月9日時点）

荒戸 照世	北海道大学病院臨床研究開発センター 教授
内田 恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 主任研究官
大橋 十也	東京慈恵会医科大学副学長
奥山 虎之	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臨床検査部統括部長
小野寺 雅史	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター センター長
掛江 直子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター生命倫理研究室 室長
鐘ヶ江 裕美	東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 基盤研究施設 教授
久米 晃啓	自治医科大学臨床研究支援センター 教授
竹内 隆正	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官
那須 保友	国立大学法人 岡山大学 理事・副学長（研究担当）
水口 裕之	大阪大学大学院薬学研究科分子生物学分野教授
三宅 弘一	日本医科大学大学院医学研究科 遺伝子治療学講座 社会連携講座教授
山口 照英	金沢工業大学 加齢医工学先端技術研究所 所長・特任教授、日本薬科大学 客員教授

(2) 有識者の意見

いずれの有識者からも、本臨床研究実施計画については、実質的に新規性はなく、指針第二章の第5節の第1の2のいずれの項目にも該当しないものと判断された。

【有識者からの主な意見】

○ 平成26年11月5日付で承認(14-36V-0002)されたG47Δ(膠芽腫への医薬品申請)を用い同じ適応(腫瘍)に対して臨床研究が行われており、新規性は特にないと思われる。

○ 本申請の研究代表者は、平成24年に東大病院で、同じG47Δをホルモン治療抵抗性再燃前立腺癌に投与する研究申請(第I・IIa相試験)を行い、第67回科学技術部会で「新規性なし」として報告・承認された。実際の投与経験もある。今回は異動した施設での実施であり、脳腫瘍を含めた本研究について多くの経験のある研究代表者が実施するので問題は無いと考えられる。

計画の内容も前回と多少相違しているが、投与量・投与回数については脳腫瘍での経験より安全性等は担保されるものと判断する。

○ 東京大学で実施された前立腺癌を対象とした臨床研究とは1回あたりの投与量及び投与回数が異なることから、これを「新規の遺伝子投与方法」とみなすのであれば、新規性等について該当することになる。ただし、投与量については、膠芽腫で投与経験のある量であり、投与回数については、(HSV-TKの前例もあるが)既に複数回投与を実施しており、更に回数が増えるだけであることから、新規性なしと判断する。

○ 東京大学で実施された前立腺癌を対象とした臨床研究では尿中への排出が認められたが、4日目以降は検出されてもかなり低いコピー数であった。本研究では投与量が増えるため排出量が増えたり排出期間が長くなったりする可能性があるが、排出の検査を「投与前日と各投与後3日以内」に限定せず、コピー数が10未満になるまで定量PCRを継続することから、カルタヘナ第一種使用等新規申請は不要と判断した。

3. 厚生労働大臣の意見

上記2の有識者の意見を踏まえ、本臨床研究実施計画については、新規性はなく、指針第二章の第5節の第1の2のいずれの項目にも該当しないことから、厚生労働大臣の意見としては実施して差し支えないものと判断した。

【参照】 遺伝子治療等臨床研究に関する指針

第2章 遺伝子治療等臨床研究に関し遵守すべき事項等

第5節 厚生労働大臣の意見等

第1 厚生労働大臣の意見

2 厚生労働大臣は、遺伝子治療等臨床研究の実施又は研究計画書の重大な変更について意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療等臨床研究が次のいずれかに該当すると判断したときは、当該遺伝子治療等臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会に意見を求めるものとする。

- (1) 遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる組換え遺伝子等であって新規のもの又は遺伝子の新規の投与方法を用いていること。
- (2) 遺伝子の改変に用いられるタンパク質、核酸等であって新規のもの又は遺伝子の新規の改変方法を用いていること。
- (3) 他の遺伝子治療等臨床研究において対象とされたことのない疾病が対象疾患であること。
- (4) 新規の遺伝子治療等の方法を用いていること(1)から(3)までのいずれかに該当するものを除く。)
- (5) その他厚生科学審議会に意見を求めることが必要と認められる事項を含んでいること。

3 厚生労働大臣は、2の規定により厚生科学審議会に意見を求める必要がないと判断したときは、意見を求められた日から起算して30日以内に、当該遺伝子治療等臨床研究の実施又は研究計画書の重大な変更に関し意見を述べるものとする。