

遺伝子治療臨床研究実施計画の終了報告について

○ 信州大学医学部附属病院からの終了報告書P 1

課題名：正電荷多重膜リポソーム包埋ヒト β 型インターフェロン
遺伝子を用いる進行性悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究

○ 神戸大学医学部附属病院からの終了報告書P17

課題名：前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性オステオ
カルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター
(Ad-OC-TK) 及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床
研究

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成 1 8 年 8 月 2 9 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	長野県松本市旭 3 - 1 - 1 (郵便番号 390-8621)
	名 称	信州大学医学部附属病院 (電話番号 0263-35-4600) (F A X 番号 0263-37-3024)
	代 表 者 役職名・氏名	信州大学医学部附属病院長 勝 山 努

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

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
正電荷多重膜リポソーム包埋ヒト β 型インターフェロン遺伝子を用いる進行性悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究	信州大学医学部皮膚科学講座 教授 斎 田 俊 明

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成14年8月30日

研究の名称	正重荷多重膜リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる進行期悪性黒色腫の遺伝子治療臨床研究
研究の実施期間	平成15年7月1日から平成18年6月30日まで

総括責任者	所属部局の所在地	長野県松本市旭3-1-1（郵便番号390-8621）	
	所属機関・部局・職	信州大学医学部・皮膚科学講座・教授	
	氏名	齋田俊明	
実施の場所	所在地	長野県松本市旭3-1-1（郵便番号390-8621）	
	名称	信州大学医学部附属病院	
	連絡先	長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部皮膚科学講座（電話番号0263-37-2643）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	高田実	信州大学医学部・皮膚科学講座・助教	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	松本和彦	信州大学医学部附属病院治験管理センター・助教 名古屋大学大学院医学系研究科細胞情報医学専攻脳神経病態制御学脳神経外科学分野・非常勤講師（平成17年3月31日まで）	遺伝子製剤の調製・薬剤投与・臨床観察・効果判定
	宇原久	信州大学医学部・皮膚科学講座・講師	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	久保仁美	信州大学医学部・皮膚科学講座・助手	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	村田浩	信州大学医学部・皮膚科学講座・助手	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	吉田純	名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学分野・教授	本臨床研究に関する基礎的・臨床的指導・助言
	水野正明	名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・助教	遺伝子製剤の調製とその品質管理と安全性の確認
影下登志郎	熊本大学医学部・皮膚科学講座・助教	アポトーシス等の免疫組織化学的検索	

審査委員会の開催状況	平成 16 年 1 月 19 日、平成 16 年 3 月 8 日、平成 16 年 3 月 26 日、平成 16 年 4 月 12 日、平成 16 年 5 月 24 日、平成 16 年 7 月 12 日、平成 17 年 6 月 27 日、平成 17 年 8 月 15 日、平成 18 年 8 月 23 日に開催し、本遺伝子治療臨床研究に係る対象患者の適否についての審査、および本臨床研究の進行状況、各症例に対する本遺伝子治療の有効性、安全性についての検討を行った。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	信州大学医学部 社会予防医学講座・教授	福 嶋 義 光

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	<p>転移を生じた進行期の悪性黒色腫は化学療法、放射線療法などに抵抗性で、予後はきわめて不良である。本研究の目的は、この難治な進行期悪性黒色腫に対する新しい治療法として、正電荷リポソームに包埋したヒトβ型インターフェロン遺伝子を用いる遺伝子治療の安全性と効果を検討することであり、第Ⅰ／Ⅱ相試験として実施する。悪性黒色腫の皮膚などへの転移巣を対象とし、病巣内へ遺伝子製剤を注入し、局所的、全身的効果と有害反応の有無・程度を検討する。遺伝子製剤は2000年4月に名古屋大学医学部附属病院脳神経外科で共同研究者の吉田らが悪性グリオーマに対して開始した臨床研究で用いているものと同じ製剤を用いる。名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室では、安定性と保存性に優れ、液剤と同等の品質、効果を確認済みの凍結剤と凍結乾燥製剤の作製に成功している。本臨床研究では信州大学の共同研究者が名古屋大学の研究者と共同して、名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室において凍結乾燥製剤を調製し、それを信州大学へ輸送して、最終調製と活性の確認、検定を行った後に院内製剤として使用する。本研究は、このような共同研究のモデルケースとしても大きな意味を有する。</p>
対象疾患	悪性黒色腫
実施方法	<p>1. 本臨床研究の対象者の選択基準及び除外項目</p> <p>① 組織学的に悪性黒色腫の診断が確定されている第Ⅳ期の患者、または他の治療法が不可能と判定された他の病期の患者で、皮膚、皮下あるいはリンパ節に転移がある症例から選択する。ただし、脳転移のある患者、及び生命予後が6カ月以内と予想される患者は除外する。</p> <p>② 治療前に肉眼的にあるいは超音波、CT、MRIなどの画像検査にて腫瘍径などの評価が可能な病変を有する症例から選択する。</p> <p>③ 手術療法あるいはこれまで有効性が確認されている化学療法などの療法を施行したにもかかわらず無効な症例、あるいはこれらの治療法の適応がないと判定された症例から選択する。ただし、前治療が行われた患者については、治療終了から4週間以上経過し、その影響が認められない症例から選択する。</p> <p>④ 対象病変は注射針にて刺入可能な病変で、腫瘍の直径が2cm程度までのものを選択する。</p> <p>⑤ 尿・血液検査などの結果、重篤な合併症が無く、原則として血液データが下記を満足する症例を選択する。</p> <p>白血球数 > 3000/mm³ 血小板数 > 100000/mm³ ヘモグロビン > 8.5 g/dl 出血・凝固時間：正常</p>

血清ビリルビン < 2.5 mg/dl

sGOT・sGPT < 50 U/l

血清クレアチニン < 1.5 mg/dl

⑥ 18歳以上の男女を対象とする。ただし、妊娠している可能性のある場合や母乳育児中の者、75歳以上の患者、及び担当医が本臨床研究の対象として不適切であると判断した症例は除外する。

2. 実施期間及び目標症例数

本研究の実施期間は厚生労働省の了解が得られてからすべての患者の臨床研究が終了するまで約2年間を予定し、さらに約1年間の経過観察期間を設ける。本治療法の臨床研究は5症例を予定する。

3. 遺伝子治療臨床研究の実施方法

① 遺伝子導入方法

本臨床研究では名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室にて作製、調製された pDRSV-IFN β 包埋リボソーム IAB-1 の凍結乾燥製剤を用いる。

転移腫瘍巣部に注射針を刺入し、リン酸緩衝液 1ml 中に 30 μ g DNA を含有する製剤を転移巣内とその周囲に注入する。1転移巣への1回当たりの注入 DNA 量は、直径 1cm 程度までの病巣には 10 μ g、それ以上で直径 2cm 程度までの病巣には 30 μ g とする。注入頻度と回数は隔日ごとに週3回、2週連続の合計6回を予定する。第1例目では1回投与量を 30 μ gDNA までとして安全性を確認する。転移巣が多発している場合には、第2例目以降は dose escalation し、2個以上の転移巣にそれぞれ 30 μ gDNA 量までの同製剤を注入する。ただし、1回当たりの DNA 注入総量は 150 μ g までとする。各症例について投与終了から4週後に安全性と有効性を評価する。その結果、安全性が確認され、かつ注入転移巣の一つ以上で PR（有効）以上の反応が認められ、病理組織学的にも抗腫瘍効果が確認され、かつ患者が追加治療を希望した場合は、上述と同様の遺伝子治療をさらに2コース追加できるものとする。

② 臨床検査項目および観察項目

(1) 臨床症状を十分に観察する。

(2) 肉眼的に計測可能な皮膚、皮下、リンパ節病変については原則として週3回、腫瘍径を計測する。画像診断が必要な病変については適時に超音波、CT あるいは MRI などにより腫瘍径を計測する。

(3) 必要があれば病巣の細胞診あるいは摘出を行い、光顕的および電顕的観察を施行し、腫瘍細胞の変性やアポトーシス、炎症反応などにつき解析する。また、ヒト β 型インターフェロン遺伝子発現（蛋白量、mRNA）の有無と程度についても検討する。

(4) 入院中は週1～3回、尿および末梢血を採取し、各種血液・生化学検査を施行する。血中 5-S-cysteinyldopa

値も経時的に測定する。

(5)免疫学的検討事項

免疫学的検討項目を以下に示す。

(1) 摘出組織

- 1.HE、免疫染色 (CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis)
- 2.遺伝子発現 (RT-PCR, in situ hybridization: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)
- 3.HSP (heat shock protein)

(2) 血液

- 1.PCR (plasmid DNA) , RT-PCR
- 2.CD4/8
- 3.抗プラスミド抗体
- 4.EIA (サイトカインアッセイ: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)

(3) 尿

- 1.PCR (plasmid DNA)
- 2.細胞診

この中でも特に、①ヒト β 型インターフェロン遺伝子の腫瘍内での発現の有無、②ヒト β 型インターフェロン遺伝子の導入により腫瘍細胞のアポトーシスが誘導されているか否か、③腫瘍局所へ細胞障害性 T リンパ球や NK 細胞が誘導されるか否かに注目して検討する。

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

(1)安全性の評価

理学的所見、血液・尿の検査所見、免疫学的検査、遺伝子発現などの検索により行う。

(2)治療効果の評価

有効性は治療終了から4週後の時点における腫瘍の縮小効果にて判定する。局注病巣の病巣別評価とともに非局注病巣への効果も含めた個別別評価についても検討する。追加投与が行われた症例については、各コース毎に同様の評価を行う。全コース終了後も原則として月1回の経過観察を行い、少なくとも1年間は安全性と効果の評価を継続する。

可能であれば評価可能病変を治療終了後に生検して検索する。

(3)中止判定基準

(1)重篤な副作用とは以下に示すような生命に直接危機を及ぼす可能性のあるものと定義し、これが発生し、かつ今後治療の継続が困難と判断された場合、中止する。

- 1.外科的治療が必要とされる出血
- 2.アナフィラキシーショック
- 3.その他、重篤な臓器障害

	<p>なお副作用が発生した場合、臨床研究担当者はそれを詳細にカルテに記載すると同時に本院に設置されている遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告し、その重篤さの程度を検討してもらい、中止すべきか否かの判断を下してもらおう。</p> <p>(2)患者が拒否した場合、または主治医が無効例と認めた場合には臨床研究を中止する。</p> <p>5. 遺伝子治療臨床研究の責任の所在</p> <p>本遺伝子治療臨床研究において、万一事故が発生した場合、その最終的責任は総括責任者が負うものとする。</p>
<p>研究結果の概要 及び考察</p>	<p>概要</p> <p>5症例が登録され、総合的な効果判定結果はMR 1例、NC 1例、PD 3例であった（別紙1参照）。実施コース数は、すべての患者で1コースのみであった。</p> <p>1) MR症例の経過</p> <p>MRと判定された患者（症例1）は63歳、男性。左臀部に原発したメラノーマで、原発巣切除と左鼠径、骨盤リンパ節郭清術施行後、種々の化学療法を施行したが、皮膚転移、臓器転移を生じてきた症例である。遺伝子治療開始前には縦隔リンパ節と両側肺野に多数の転移がみられ、また左大腿部前面に多数（37個）の微小な皮膚転移巣が、左臀部の原発巣切除後の植皮部内に大豆大までの転移巣が3-4個認められた。DNA量として10μgのIAB-1を左臀部の皮膚転移巣のひとつに週3回、2週間、合計6回局所注入した。同部は2回目の注入後から結節周囲に発赤が生じてきて、徐々に鱗屑、痂皮も生じ、平坦化した。注入終了後8日目ころには鱗屑、痂皮もとれ、臨床的に癒痕となり、その後変化はなかった。左大腿前面の多数の微小な皮膚転移巣は臀部転移巣への遺伝子製剤注入4回目ころから約半数の結節周囲に発赤を認め、表面に軽い鱗屑を伴うようになり、徐々に平坦化した。しかし、他方では皮膚転移巣の新生もあって、左大腿部の皮膚転移巣の数は増加した。</p> <p>組織学的にIAB-1注入転移巣は癒痕組織となっており、腫瘍細胞は全く認められず、完全消失と判定した。非注入皮膚転移巣の注入終了後3日目の発赤、鱗屑を認める結節の組織では、腫瘍細胞周囲にCD4陽性細胞が主体の著明なリンパ球浸潤がみられ、腫瘍細胞にはHLA-Class I抗原のみでなく、Class II抗原を発現するものもみられた（治療前の組織では腫瘍細胞はClass I抗原（+）、Class II抗原（-））。注入終了後31日目の平坦化した結節の組織では変性した腫瘍細胞がリンパ球（主としてCD8陽性細胞）やマクロファージに混在して認められ、退縮と判断した（腫瘍細胞のClass I抗原、Class II抗原はともに陽性）。皮膚転移巣については、このように退縮した病変がある一方で、前述のごとく新生する転移巣もみられた。内臓病変は増大傾向を示したが、新生は検出されなかった。以上より、本症例をMRと判定した。血清中、尿中のHuIFNβ、Plasmid DNAの濃度を検討したところ、Plasmid DNA、HuIFNβがIAB-1投与期間中、血清中に一過性に検出された。</p>

	<p>2) PD 症例の経過 (別紙 2 参照)</p> <p>PD の症例 (症例 2, 3, 4) では IAB-1 投与終了後に遺伝子製剤注入皮膚転移巣が一旦平坦化した症例 (症例 2, 4) もみられたが、最終的には症例 4 のひとつの注入皮膚転移巣以外のすべての注入部皮膚転移巣や非注入部皮膚転移巣が増大した。内臓転移巣も縮小傾向はみられなかった。以上より PD と判定された。</p> <p>3) NC 症例の経過 (別紙 2 参照)</p> <p>症例 5 は IAB-1 注入皮膚転移巣、非注入皮膚転移巣、内臓転移巣に治療前後に大きさの変化がなく、また新たな転移巣も認められず、NC と判定した。</p> <p>なお、5 症例のうち腫瘍細胞に Class I 抗原を発現していた症例は症例 1 と症例 3 の 2 症例のみであった。</p> <p>5 症例とも遺伝子製剤投与によると考えられる検査値の変動、有害事象は認められなかった。</p> <p>まとめと考察</p> <p>メラノーマ患者 5 症例が本臨床研究に登録された。治療効果は MR 1 例 (症例 1)、NC 1 例 (症例 5)、PD 3 例であった。Class I 抗原を発現していた症例は症例 1 と症例 3 のみであったが、そのうちの症例 I では IAB-1 注入部位の皮膚転移巣の完全消退と IAB-1 注入部位 (左臀部) から遠く離れた左大腿の皮膚転移巣のうち約半数のものが平坦化し、組織学的に腫瘍細胞の変性、リンパ球の浸潤がみられた。内臓の転移巣には 5 症例とも明らかな効果はみられなかった。症例 1 のような現象が見られたことは、腫瘍細胞が Class I 抗原の発現を保持していれば、本遺伝子治療によって T 細胞の関与する全身的な免疫応答を誘導できる可能性があることを示唆するものと思われる。なお、本治療によると考えられる有害事象は全くみられなかった。(名古屋大学の遺伝子治療との成績の比較は別紙 3 参照)</p> <p>本遺伝子製剤の投与量を増加させたり、樹状細胞療法や他のサイトカイン療法と併用することにより、全身的な免疫応答を誘導し、より高い治療効果を引き起こすよう工夫することが望まれる (別紙 4 参照)。</p>
研究成果の公表状況	<p>本臨床研究の要旨は第 11 回日本遺伝子治療学会 (平成 17 年 7 月 28-30 日、東京) 及び第 43 回癌治療学会学術総会 (平成 17 年 10 月 25-28 日、名古屋) にて発表し、日本臨床 63 (増刊) : 566-571, 2005 及び日本臨床 64(7):1321-1326, 2006 に誌上公表した。また、細胞 2006 年 10 月臨時増刊号にて誌上公表予定。</p>

別紙 1 IFN-β 遺伝子治療を施行したメラノーマ 5 症例の概要 (2006 年 7 月)

患者	原発部位	病期 (転移部位)	治療期間	評価			価値		転帰
				IAB-1 注入皮膚転移巣 (注入個数と注入量)	非注入皮膚転移巣	内臓転移巣	総合判定	副作用	
63 歳、男性	左臀部	IV (皮膚、肺、縦隔 LNs)	1/19~1/30/04	完全消失 (1 個に 10 μg 注入)	注入部位から離れた転移巣の半数は平坦化, 転移巣は増数	新たな転移臓器なし, それぞれの転移巣は増大したが増数なし	MR*	(一)	12/15/04 永眠 (脳転移)
73 歳、男性	右拇趾	IV (皮膚、右腸骨 LNs)	4/5~4/16/04	一旦平坦化したが、その後増大 (3 個に 10 μg ずつ注入)	それぞれ増大, 増数	新たな転移臓器はないが、増数、増大	PD	(一)	10/17/04 永眠 (肺転移)
33 歳、女性	頭部	IV (皮膚、肺、腎、肝、眼窩、LNs)	5/24~6/4/04	増大 (1 個に 30 μg 注入)	それぞれ増大したが、数は増えない	新たな転移臓器なし, それぞれの転移巣は増大したが増数なし	PD	(一)	4/24/05 永眠 (多臓器不全)
71 歳、男性	右足蹠	III (皮膚)	6/27~7/8/05	3 個のうち 2 個は一旦平坦化したがその後増大。1 個は平坦化 (3 個に 10 μg ずつ注入)	それぞれ増大, 増数	転移臓器なし	PD	(一)	生存 (7/13/06)
61 歳、女性	右足蹠	IV (皮膚、右腸骨 ~ 下大動脈周囲、後腹膜 LNs)	6/27~7/8/05	変化なし (1 個に 10 μg 注入)	変化なし	新生、増大なし	NC	(一)	生存 (7/13/06)

* MR (Mixed Response) : Some of their tumors showed regression by >25% of the pretreatment mass while others showed progression by >25% of the pretreatment mass or new metastases appeared. (日本臨床 64: 1321-1326, 2006 改変)

別紙2 PDの症例（症例2，3，4）とNCの症例（症例5）の経過

症例2

73歳、男性。右第1趾原発のメラノーマで、右第1趾切断術と右膝窩、右浅・深鼠径リンパ節郭清術（右膝窩、右浅・深鼠径リンパ節いずれも転移あり）を施行後、化学療法（DAV-Feron）を行った。その後、右下肢に皮膚、皮下転移が生じ、インターフェロンβ（Feron）の転移巣への局注、化学療法（DAC-tam）を行ったが、皮膚、皮下転移の増数と右腸骨動脈周囲リンパ節の転移を認めた。遺伝子治療開始前には右下肢に灰青色から黒色の2cm程度までの大きさの皮内から皮下の結節が多数（601個）存在していた。

右大腿部の3個の転移巣にそれぞれDNA量として10μgのIAB-1を週3回、2週間連続の合計6回局注した。注入転移巣は3回目注入後頃から周囲に発赤と表面に鱗屑を認め、注入中はこれらの症状が増強した。注入終了3日後より周囲の発赤は徐々に減じてきたが、病巣表面の鱗屑は投与終了12日後まで増加した。この時点において病巣は少し柔らかく触知し、大きさはやや平坦化した。その後、徐々に病巣とその周囲の鱗屑は減少し、結節は徐々に増大した。右下肢に多発する皮膚および皮下の遺伝子製剤非注入転移巣は製剤投与期間、投与終了後を通じて、周囲に紅暈を生じることや、表面に鱗屑を認めるなどの変化は認められなかった。効果判定のために非注入転移巣の5個を選択し大きさを計測したが、投与開始から投与終了後4週間の経過観察終了まで漸次増大した。皮膚転移巣の数も増加し、投与前に601個あった右下肢の転移巣は投与終了後31日目には727個になった。

組織学的に、IAB-1を注入した3個の病変（投与終了後31日目）では腫瘍細胞が真皮上層から皮下組織まで存在しており、腫瘍層の中央部では腫瘍細胞の変性、壊死がみられ、この部位ではメラニンや脂肪を貪食したマクロファージが認められた。腫瘍辺縁にはリンパ球、マクロファージの浸潤がみられた。このうち2個の組織ではこの変性病変に接して大型で類円形の腫瘍細胞のシート状の増殖が見出され、残存腫瘍細胞の再増殖と考えられた。非注入転移巣（投与終了後4日目）では、腫瘍細胞がシート状に真皮に存在し、リンパ球が腫瘍巣周囲の血管周囲にわずかにみられたのみで、治療前と同様の組織像であった。腫瘍細胞は治療前、治療後ともにHLA-Class I抗原は陰性、Class II抗原は陽性であった。

内臓病変は増大傾向を示し、右鼠径、右外腸骨動脈領域から右鼠径部の多発するリンパ節は治療前に比べ増大し、大動脈傍領域にも内部に壊死を伴うリンパ節が新たに出現した。以上より本症例をPDと判定した。血清中、尿中のHuIFNβ、Plasmid DNAの濃度を検討したところ、HuIFNβのみがIAB-1投与期間中、血清中に一過性に検出された。

症例3

33歳、女性。後頭部の皮膚に原発したメラノーマ。腫瘍の広汎切除、左後頭部リンパ節郭清（55個中1個に転移あり）後、化学療法（DAV療法、3クール）が施行された。その後、皮膚、肝、肺に複数の転移がみられ、化学療法を変更（DAC-Tam療法）したが、肝、

肺の転移巣に変化なく、皮膚転移巣は増数した。そのため1ヶ月に1回インターフェロンβ蛋白 (Feron) の点滴と、(本人の希望により) 他院で免疫細胞療法(詳細不明)を1ヶ月に1回行っていた。右眼窩内転移と脊柱管内転移が出現し、肝転移巣に動注化学療法、脊柱管転移巣に放射線療法を行った。本遺伝子治療開始前には両側性多発肺転移、多発肝転移、多発腎転移を認め、縦隔、左肺門、肝門部、副腎周囲、脾門部、大動脈周囲、腓背側、両側頸部、鎖骨窩、腋窩のリンパ節および皮下に多数の転移が認められた(皮下転移は胸腹部、背部に合計22個)。

左胸部の1個の皮下転移巣にDNA量として30μgのIAB-1を隔日週3回、2週間連続の合計6回局注した。2回目の遺伝子製剤注入後頃より発赤が出現し、転移巣周囲および上部が浮腫状にやわらかく触知した。6回注入終了後まではこのような状態であったが、その後、発赤、浮腫は減少し、注入終了後5日目には注入前のような硬い結節に戻り、次第に増大してきた。遺伝子製剤非投与部位の胸腹部、背部に多発する皮内、皮下の転移巣は製剤投与期間、投与終了後を通じて、周囲に紅暈を伴ったり、表面に鱗屑を付着することはなかった。効果判定のため、5個の非注入転移巣を計測したが、投与開始から経過観察終了時(投与終了後4週)まで漸次増大傾向を示した。皮膚転移巣の新生はなかった。

IAB-1注入転移巣(投与終了後32日目)の組織では、腫瘍細胞はシート状に皮下に増殖し、腫瘍巣内には広範な壊死巣が散在していた。腫瘍巣は結合織性の被膜に被われ境界は鮮明であった。腫瘍巣の上方の皮下組織には泡沫状の胞体を有する組織球の集塊および、ごく軽度のリンパ球浸潤が見出された。IAB-1非注入転移巣(右側腹部、投与終了4日後)の組織では、腫瘍細胞巣は皮下の脂肪織内に存在し、大型で類円形の腫瘍細胞がシート状に増殖していた。周囲には小円形細胞の浸潤はほとんどみられなかった。遺伝子製剤投与前の組織所見と同様であった。この症例では腫瘍細胞は治療前、治療後ともにHLA-Class I抗原、Class II抗原を発現していた(ただし、Class I抗原は低発現であった)。

両側眼窩内や頭部皮膚、両側頸部、鎖骨上窩のリンパ節などの転移巣の明らかな増大、増数はみられなかったが、両側性多発肺転移、多発肝転移、多発腎転移および、縦隔、左肺門、肝門部、副腎周囲、脾門部、大動脈周囲、腓背側リンパ節などの転移巣の大きさはそれぞれわずかに増大していた。内臓には転移巣の新生はみられなかった。総合的効果判定は進行(PD)であった。HuIFNβ、Plasmid DNAは治療中、治療後ともに血清中、尿中に検出されなかった。

症例4

71歳、男性。右踵部原発のメラノーマ。原発巣拡大切除、右鼠径リンパ節郭清術を施行され(右鼠径リンパ節には転移なし)、その後化学療法(DAV-Feron療法)を3クール行ったが、右下肢に小さな皮膚転移巣が出現し、増数した。皮膚転移巣の切除、インターフェロン蛋白(Feron)局所注入、化学療法(DAC-Tam)で治療された。遺伝子治療開始までに皮膚転移巣172個を切除されていた。内臓諸臓器に転移はない。本遺伝子治療開始前に

は右下肢に多数（106 個）の微小な皮膚転移巣を認めた。

右下肢の 3 個の皮下転移巣にそれぞれ DNA 量として $10\mu\text{g}$ の IAB-1 を隔日週 3 回、2 週間連続の合計 6 回局所注入した。なお、遺伝子製剤 $10\mu\text{g}$ の 1 回投与後 1 週間目、6 回投与後 1 週間目の腫瘍の組織反応を調べるため、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認下で、さらに 2 つの病変に DNA 量として 1 回量 $10\mu\text{g}$ の IAB-1 を規定回数投与し、生検した。注入部位の病変はいずれも 1 回目の遺伝子製剤注入後より、結節及びその周囲に発赤を認め、強い浸潤を触知した。2 日後では結節部が浮腫状で一部水疱を形成し、表面に鱗屑、痂皮を認めた。3 回目投与後頃から結節中央部に潰瘍を形成し潰瘍周囲に広く鱗屑を伴う紅斑を認めるようになった。（1 回のみ遺伝子製剤を注入した転移巣も注入後 1 週間で結節中央に小さい潰瘍を形成し、痂皮の付着がみられた。）6 回投与した腫瘍病変の潰瘍は徐々に小さくなり、1 週間後には痂皮が付着してきた（組織反応確認用の 1 個の病変はこの時点で切除）。その後、結節は平坦化し、浸潤も徐々に触れなくなり、鱗屑を付着した赤褐色斑が残ったが、3 個のうち 2 個の転移巣では投与終了後 2～3 週間より褐色斑中央に再び小結節が出現し、徐々に増大してきた。右下肢に多発する遺伝子製剤非投与小転移巣は、転移巣周囲の発赤や表面に鱗屑を認めることはなかった。5 個の非注入皮膚転移巣の大きさを計測していたが、いずれも治療前に比べ治療後 4 週ではわずかに増大していた。皮膚転移巣は新生し、投与前 106 個の転移巣が、投与終了後 31 日目には 211 個と急激に増数した。

組織学的には、遺伝子製剤注入転移巣（4 週間の観察期間終了後の組織）で再発がみられなかった病変は、真皮中層に大型類円形でメラニンを多量に含んだ変性した腫瘍細胞が個別性に、多くのリンパ球、脂肪を貪食したマクロファージに混在する状態で存在した。結節が再発した病変の組織では臨床的にみられた小さな結節の部分に一致して、表皮直下から真皮上層に大型類円形の腫瘍細胞のシート状、一部胞巣状の増殖がみられた。表皮内にも腫瘍細胞の浸潤がみられた。この病巣の下方の真皮網状層では変性した腫瘍細胞や脂肪を貪食したマクロファージやリンパ球の浸潤がみられた。遺伝子製剤を 1 回投与した病変の 1 週間後の組織では表皮は壊死に陥り、潰瘍を形成していたが、潰瘍底から真皮上層にかけて大型類円形の腫瘍細胞がシート状、一部胞巣を形成しながら増殖していた。真皮上層から中層にかけて泡沫状の胞体をもつ組織球の集塊がみられ、中等度のリンパ球浸潤を伴っていた。同部には腫瘍細胞も個別性に存在していた。浸潤リンパ球は CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞が同程度であった。遺伝子製剤を 6 回投与した病変の投与 1 週後の組織像では真皮中層から深層にかけて広汎な壊死組織を認め、その周囲には泡沫状の胞体をもつ組織球の集塊がみられた。同部には腫瘍細胞は認めなかったが、表皮直下には大型類円形の腫瘍細胞がわずかにみられ、その周囲にはリンパ球の稠密な浸潤をみた。リンパ球のマーカーは CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞が同程度であった。遺伝子製剤非投与の皮膚転移巣では類円形で大型の腫瘍細胞は表皮下より真皮上層にシート状に、一部は胞巣を形成して存在し、一部、表皮内へも腫瘍細胞は浸潤していた。ごくわずかな小円形細胞浸潤が腫瘍

巣周囲にみられた。治療前の組織と同様であった。腫瘍細胞は治療前後ともに HLA-Class I 抗原の発現はなく、HLA-Class II 抗原は 1 回注入後 1 週間の組織、6 回注入後 1 週間の組織では陽性であったが、治療前、6 回投与後 4 週間の組織では陰性であった。

内臓の転移巣は治療後も検出されなかった。

治療効果に関しては、遺伝子製剤注入部位では 3 個のうち 2 個に再増殖を認めたが、これは表皮下に残っていた腫瘍細胞が再増殖したものと考えた。非投与部位である左下肢の皮膚転移巣は増数しており、全体の評価は進行 (PD) であった。HuIFN β 、Plasmid DNA は治療中、治療後において血清中、尿中に検出されなかった。

症例 5

61 歳、女性。右踵部原発のメラノーマ。原発巣切除術及び化学療法 (DAV-Feron 療法、2 クール) を施行し、術後 3 ヶ月目に右鼠径、外腸骨リンパ節郭清術を行った (リンパ節転移なし)。その後化学療法 (10 回の DAV-Feron 療法、5 回の DTIC-Feron 療法) を施行したが、術後 2 年 6 ヶ月、右鼠径部から大腿にかけて皮下転移が出現し、インターフェロン蛋白 (Feron) の局注を施行された。施行中は大腿から鼠径部の皮下の転移巣は変化がなかった。本遺伝子治療開始前には右外腸骨から両側総腸骨、傍大動脈領域のリンパ節腫大を新たに認め、また骨盤内に大きな病変がありリンパ節転移と考えられた。右下肢全体に浮腫があり、右大腿部前面に 3 ~ 4 個の皮下結節を触知した。

右大腿部の 1 個の転移巣に DNA 量として 10 μ g の IAB-1 を週 3 回、2 週間連続の合計 6 回局注入した。遺伝子製剤注入部位は 1 回目の遺伝子製剤注入 1 日後より腫瘍の被覆皮膚に軽度発赤を認め、2 日後には同部に強い浸潤を触れた。2 回目投与後から徐々に発赤がおさまり、投与終了後 1 週間で発赤は消失した。皮下の腫瘍結節の大きさは治療前後で大きさの変化はなかった。遺伝子製剤注入部位以外の大腿部に触知される皮下転移巣は、遺伝子製剤の注入中、注入後の経過観察期間中に発赤などの変化を認めることはなく大きさも変わらなかった。

組織学的には遺伝子製剤注入皮膚転移巣は皮下脂肪織にメラニンを多量に含む大型の腫瘍細胞巣が周囲と境界明瞭に存在し、腫瘍巣の上方から側方に向けリンパ球と泡沫状の胞体をもつマクロファージの浸潤がみられた。遺伝子製剤非投与皮膚転移巣は真皮深層から皮下脂肪織にかけ、メラニンを多量に含む大型の腫瘍細胞巣が周囲と比較的境界明瞭に存在した。腫瘍細胞巣の中央部は広範な壊死に陥っていたが、腫瘍巣周囲のリンパ球浸潤は一部にわずかにみられたのみであった。遺伝子製剤投与前の組織と同様であった。

内臓転移巣の大きさの変化はなく、新たな転移巣も検出されなかった。総合的効果判定は不変 (NC) であった。HuIFN β 、Plasmid DNA は治療中、治療後において血清中、尿中に検出されなかった。

別紙3 本臨床研究と名古屋大学の遺伝子治療臨床研究との治療成績の比較

インターフェロンβ発現ベクターを用いた遺伝子治療は、今までのところ名古屋大学におけるグリオーマに対する臨床研究以外には、報告がない。

名古屋大学で行われた「正電荷リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究」は、悪性グリオーマ（悪性星細胞腫または膠芽腫）の症例のうち、放射線治療、化学療法、あるいは免疫療法などの補助療法をしたにも拘わらず腫瘍の再発あるいは増悪進行が確認された症例を対象としている。治療法は再度開頭術で腫瘍を摘出した後に、取り残した腫瘍内に IAB-1 を DNA 量として 30 μg を直視下に数ヶ所に分けて直接注入し、術後2週間目より神経内視鏡、定位脳手術装置を介し、組織学的に腫瘍確認後、腫瘍内に週2回の割合で IAB-1 を DNA 量として 15 μg を5回あるいは週1回の割合で合計3回注入し、その治療効果と安全性を検討している。28歳から64歳までの5人の悪性グリオーマ患者（男性1人、女性4人）が登録され、IAB-1の投与回数は6回（術中1回、術後5回）が1症例、4回（術中1回、術後3回）が3症例、1回（術中1回のみ）が1症例であった（1回のみ投与した症例はその後組織学的にグリオーマ細胞が確認できなかったことによる）。治療効果は腫瘍の大きさが比較的小さな2症例にPR、そのほかの3症例のうち2症例がNC、1症例は腫瘍細胞が最初から確認できず判定不能という結果であった。PRの2例は治療後それぞれ、15ヶ月、16ヶ月は腫瘍の再発・再燃は認めなかったが、その後治療部位とは異なった場所に播種を起こし、最終的にはそれぞれ治療後26ヶ月、29ヶ月で亡くなられた。一般状態、神経学的な改善は治療開始から3ヶ月の時点で4症例にみられ、残りの1症例も2ヶ月間は改善がみられた。

名古屋大学の臨床研究は遺伝子治療のみならず手術療法も合わせた治療法の効果であり、遺伝子製剤のみを投与する今回のメラノーマに対する遺伝子治療と治療法が全く異なるのでその効果判定の比較はできない（グリオーマに対する治療でPR症例が2例あったことから、インターフェロンβ遺伝子の投与による治療効果はグリオーマのほうがメラノーマより高いと結論づけることはできない）。遺伝子製剤 IAB-1 投与の安全性に関しては本臨床研究と同様に名古屋大学の臨床研究においても遺伝子製剤によると考えられる有害事象、検査値の異常はなく、今回と同程度の量では比較的安全に使用できる製剤であると考えた。

別紙4 遺伝子治療の今後の展開

本臨床研究ではインターフェロン β 遺伝子導入によるインターフェロン β の直接的な抗腫瘍効果及びインターフェロン β の産生による免疫学的な抗腫瘍効果を期待していたが、登録5症例のうち、1例のみ Mixed Response (MR) という結果であり、今回の投与方法では十分な治療効果が得られなかった。免疫学的な抗腫瘍効果としては細胞障害性 T 細胞 (CTL) を中心とする細胞性免疫の誘導が重要となるが、この効果は腫瘍細胞が HLA-Class I 抗原を発現していることが必要である。本治療に登録された5症例のうちメラノーマ細胞に HLA-Class I 抗原を提示していた症例は2症例のみであり、残りの3症例の腫瘍細胞は HLA-class I 抗原を欠落していたため、CTL 誘導による免疫学的効果は期待できない。また、今回の遺伝子治療で遺伝子製剤注入転移巣は一旦退縮傾向を認めたが、その後再増殖をみたものが多く、このことは遺伝子製剤が腫瘍全体に十分量、分布していなかったためと考えられた。今後は遺伝子製剤の投与量の増加、さらに樹状細胞療法の併用を考えている。

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成 18 年 9 月 28 日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	神戸市中央区楠町7-5-2 (郵便番号650-0017)
	名 称	神戸大学医学部附属病院 (TEL 078-382-5202) (FAX 078-382-5693)
	代表者 役職名・氏名	病院長・春日 雅人 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

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
前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性オステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-OC-TK) 及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	神戸大学医学部・ 助教授・白川利朗

遺伝子治療臨床研究終了報告書

(受付番号)

平成14年2月15日

研究の名称	前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性オステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-OC-TK) 及びバラ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15年2月5日から 平成18年9月27日まで

総括責任者	所属部局の所在地	神戸市中央区楠町7-5-1 (郵便番号650-0017)	
	所属機関・部局・職	神戸大学・医学部・助教授	
	氏名	白川 利朗 (印)	
実施の場所	所在地	神戸市中央区楠町7-5-2 (郵便番号650-0017)	
	名称	神戸大学医学部附属病院	
	連絡先	神戸大学医学部総務課庶務第二係 (電話番号078-382-5012)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	後藤 章暢	兵庫医科大学・教授	臨床効果判定, 基礎効果判定 泌尿器科的診療の統括
	藤澤 正人	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	臨床効果判定
	守殿 貞夫	神戸大学・理事	泌尿器科的診療
	荒川 創一	神戸大学・医学部・助教授	泌尿器科的診療
	原 勲	神戸大学・大学院医学系研究科・助教授	臨床観察, 臨床効果判定
	寺尾 秀治	神戸大学・大学院医学系研究科・大学院生	基礎効果判定
	和田 義孝	神戸大学・大学院医学系研究科・研究員	全般的指導
	松尾 雅文	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	ベクターの投与, 臨床効果判定
	杉村 和朗	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	ベクターの投与, 臨床効果判定
	佐々木良平	神戸大学・大学院医学系研究科・講師	臨床効果判定, 基礎効果判定
前田 盛	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	全般的指導	
Leland W. K. Chung	エモリー大学・泌尿器科学教室・教授	全般的指導	

審査委員会の開催状況	<p>平成 17 年 12 月 7 日、審査委員会を開催し、総括責任者の変更および研究実施期間の延長について審議し、承認した。</p> <p>平成 18 年 9 月 27 日、本研究の概要、経過、および成果について審査委員会、各委員に報告し、全委員の承諾を得て、本研究の終了が承認された。</p> <p>なお研究期間中、被験者選定の際に、安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会を毎回開催し、被験者の適応について審議、承認するとともに途中経過報告についても審議したが、重篤な副作用が発生した事例は認めなかった。</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>審査委員会の長の職名</td> <td>氏 名</td> </tr> <tr> <td>教授</td> <td>横野 浩一 (印)</td> </tr> </table>	審査委員会の長の職名	氏 名	教授
審査委員会の長の職名	氏 名			
教授	横野 浩一 (印)			

研究の区分	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px; display: inline-block;">遺伝子治療臨床研究</div> 遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>癌に対する遺伝子治療において、対象とする遺伝子を癌細胞に特異的に効率良く発現させるために、近年、癌細胞特異的に活性化される臓器特異性プロモーターを用いた癌遺伝子治療法の基礎研究、及び臨床研究が盛んにおこなわれている。特に臓器特異性プロモーターと自殺遺伝子を組み合わせた治療法が注目を集めている。自殺遺伝子とは、細胞毒性のないプロドラッグを細胞毒性を有する物質に変換する酵素をコードする遺伝子であり、この遺伝子を導入された細胞はプロドラッグの投与によって殺傷される。癌細胞に特異的なプロモーターと自殺遺伝子を組み合わせた場合、自殺遺伝子は癌細胞特異的に発現し、正常細胞に自殺遺伝子が導入されても発現せず、プロドラッグを投与しても正常細胞は殺傷されない。このように臓器特異性プロモーターを用いることによって癌遺伝子治療の安全性を高め、副作用を軽減させることができると考えられる。本研究は、内分泌療法抵抗性前立腺癌の骨転移、リンパ節転移及び、局所再発例に対し、自殺遺伝子として、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ (Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase (以下: HSV-TK) 遺伝子を、臓器特異性オステオカルシン (Osteocalcin, 以下: OC) プロモーターにより制御発現させるアデノウイルスベクター (以下: Ad-OC-TK) を単独で癌転移巣又は局所再発巣に局所内投与し、その後バラシクロビルを経口投与するという局所療法を施行した場合の安全性の検討及び、治療効果の観察 (評価可能症例) を目的とする第 I/II 相試験である。</p>
対象疾患	<p>対象疾患は、根治的前立腺全摘出術後の前立腺癌再発例又は、外科的切除不能な進行性前立腺癌症例 (臨床病期 C, D) で、内分泌療法 (放射線療法, 抗癌化学療法の併用を含む) を施行された経験があり、腫瘍マーカーである PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性前立腺癌と診断され、かつ画像診断学的に評価可能な病巣を有する患者を対象とする。</p> <p>選択基準</p> <p>次の全ての項目に該当する者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 被験者は 20 歳以上の成人とし、その年齢に上限を設けないが、医学的に本試験を遂行するに足る十分な身体的機能を有すると判断された者。 2) 外科的切除では根治不可能な進行性前立腺癌、臨床病期 C, D の前立腺癌症例で、内分泌療法が施行された者、若しくは、前立腺全摘出術後の局所又は転移による再発症例で、内分泌療法が施行された者、並びに患者の希望により外科的切除が選択されず、内分泌療法療法が施行された者。 3) 前立腺又は転移巣の生検にて組織学的に前立腺癌と診断された者。 4) 内分泌療法を施行中であり血清 PSA が正常値 (4ng/ml 以下) となった既往があること。 5) 血中テストステロンが 1 ng/ml 以下の症例。 6) 内分泌療法施行中に血清 PSA の有意な上昇 (2 週間以上の間隔での 3 回の測定において連続的に上昇し、かつ最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) を認める生物学的

	<p>に活動性の再燃癌。</p> <p>7) 前治療の影響がないと考えられる症例。</p> <p>8) CTやMRIなどの画像診断上評価可能で、CTガイド下又は超音波ガイド下にベクターの注入が可能な病変部(局所再発巣, リンパ節転移巣, 骨転移巣)を有する症例。</p> <p>9) 被験者は、効果判定のため少なくとも12週以上の生存が期待でき、performance status(PS)が2以下の者。</p> <p>10) バラシクロビル又は類似化合物(ガンシクロビル, アシクロビル等)に対する過敏症の既往歴のない症例</p> <p>11) 被験者は正常な骨髄機能, 肝機能, 腎機能を保っていること。その指標としては、末梢血顆粒球数 >2000/mm³, 血小板 100,000/mm³, 総ビリルビン<1.5mg/dl, クレアチニン<1.5mg/dl, クレアチニンクリアランス>30ml/min。</p> <p>除外基準</p> <p>症例の選択に際し、次の項目の何れか一つに該当する被験者は本研究の対象としない。</p> <p>1) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がある場合。</p> <p>2) 本研究参加6ヶ月以内に未承認薬の臨床試験に参加している場合。</p> <p>3) 前立腺癌以外の悪性腫瘍歴がある場合。ただし根治しており、無病期間が2年以上に達している場合はこの限りではない。</p> <p>4) アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入療法歴がある場合。</p> <p>5) その他、担当医が不相当と認める場合。</p>
<p>実施方法</p>	<p>Ad-OC-TK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、臨床研究材料として本研究に用いられる。Ad-OC-TKベクターの局所投与とバラシクロビル全身投与による副作用の評価、治療効果、及びAd-OC-TKベクターの安全性の検討のために、投与量を2.5×10^9pfuの低用量群と、2.5×10^{10}pfuの高用量群との2群に設定する。低用量レベルで3人の被験者を安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて評価し、有害事象が発生しなければ高用量レベルに移行する。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症例数を追加し同一用量で検討するか、試験を中止するか安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて判定する。高用量群では3人の被験者に投与し安全性の検討及び、治療効果の観察も行う。遺伝子導入方法は被験者に対しCT又は経直腸的超音波を用い病変部(骨転移巣, リンパ節転移巣, 又は局所再発巣)を確認した後、CT又は超音波穿刺用ガイド装置を用いAd-OC-TKベクターの溶液を注入する。溶液の容量は病巣に応じ0.5-2mlに希釈する。Ad-OC-TKベクターは1病巣のみに治療第1日目と第8日目に計2回注入する。バラシクロビルの投与は遺伝子導入第1日目から開始し21日間連日投与し、1回1000mgを1日3回経口投与する。薬剤はバラシクロビル500mgを含有するバルトレックス錠500(グラクソ・ウェルカム社)を用い1回2錠を経口投与する。その後、プロトコールを遵守して安全性並びに治療効果の評価を行う。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</p>

	<p>効果及び危険性を理解した上で、同意書に署名したものとする。</p> <p>安全性の評価は、1) 有害事象及び副作用、2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、3) バイタルサインについて定期的に観察、測定を行い実施する。</p> <p>有効性評価は、1) PSA 効果判定基準による Complete Response (CR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD), Progressive Disease (PD) の評価により行う。</p> <p>CR：血清 PSA の正常化（$< 0.2\text{ng/ml}$：post-prostatectomy, $< 4.0\text{ng/ml}$：no-prostatectomy）が少なくとも 2 週間以上の測定間隔を空け、2 回連続で認められた症例。PR：治療前の血清 PSA 値より 50%以上の減少が少なくとも 2 週間以上の測定間隔を空け、2 回連続で認められた症例。SD：CR, PR 又は PD に当てはまらない症例。PD：治療前の血清 PSA 値より 50%以上の増加が少なくとも 2 週間以上の測定間隔を空け、2 回連続で認められた症例。</p> <p>2) Ad-OC-TK 注入病変部の治療効果判定基準による Complete Response (CR), Partial Response (PR), No Change (NC), Progressive Disease (PD) の評価により行う。</p> <p>CR：病変部がすべて消失した場合。PR：測定可能病変の最大腫瘍面積の縮小率が 50%以上である場合。NC：病変部の縮小率が 50%未満で、25%未満の増大率にとどまるもの。PD：25%以上の増大率を認めるもの。</p> <p>被験者の適応判定については安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて審議し承認することとする。また安全性および有効性の評価については、治療後、少なくとも 6 ヶ月間の経過観察を行い安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて評価する。</p>
<p>研究結果の概要 及び考察</p>	<p>「研究結果の概要」（別紙 1 参照）</p> <p>低用量 3 例（Ad-OC-TK：$2.5 \times 10^9\text{pfu} \times 2$回）、高用量 3 例（$2.5 \times 10^{10}\text{pfu} \times 2$回）の合計 6 症例に本治療を施行した。内 2 症例は局所再発巣、他 4 症例は骨転移巣を治療部位に選択した。いずれの症例においても重篤な副作用（National Cancer Institute の common toxicity criteria に基づき、肝機能、腎機能、循環器系、神経系等において grade3 以上、血液系では grade4 以上の副作用）は認めなかった（重篤でない副作用の詳細については別紙 1 参照）。また骨転移巣を治療部位とした低用量症例 1 例において、血清 PSA 値効果判定基準上、PR（治療前 341.7ng/ml、治療後 241 日目 4.897ng/ml）を認めた。他の 5 症例においては血清 PSA 値効果判定基準上、PD が 4 例、SD が 1 例であった。Ad-OC-TK 注入病変部の治療効果判定基準については局所再発巣を治療部位とした低用量症例 1 例についてのみ評価を行ったが結果は NC であった。現在、6 人の被験者中、4 名がすでに死亡しているが、死亡した被験者はいずれも遺伝子治療後 8 ヶ月以上生存しており、その後、血清 PSA 値の著明な上昇後に死亡していることから、死因は癌死と推定される。</p> <p>「考察」</p> <p>内分泌療法抵抗性進行性前立腺癌 6 症例に対し遺伝子治療臨床研究を行った。全ての症例において急性期の重篤な副作用は認めず、PSA を指標とした効果判定では 1 例に抗腫瘍効果を認めた。本症例については治療開始後約 100 日後から PSA が著明に低下</p>

	<p>するという経過をたどったが（別紙1参照）、遺伝子治療後長期にわたって CD8, 4 陽性リンパ球が活性化されているという報告もあり、今後、腫瘍免疫に関する検討も必要と思われた。また遺伝子治療後 PSA 再上昇例にドセタキセルを用いた化学療法が 3 例中 3 例ともに奏功したが（別紙1参照）、遺伝子治療と化学療法との併用療法も今後の大きな検討課題であると思われた。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>研究発表</p> <p>(1) 学会誌等</p> <p>「英文」</p> <p>Hinata N, Shirakawa T, Terao S, Goda K, Tanaka K, Yamada Y, Hara I, Kamidono S, Fujisawa M, Gotoh A, Progress report on phase I/II clinical trial of Ad-OC-TK plus VAL therapy for metastatic or locally recurrent prostate cancer: Initial Experience at Kobe University, <i>International Journal of Urology</i>, Vol.13, No.6, pp.834-837, 2006</p> <p>「和文」</p> <p>後藤章暢, 白川利朗, 和田義孝, 日向信之, 寺尾秀治, 原勲, 荒川創一, 守殿貞夫, 岡田弘, 武中篤, 藤澤正人, ホルモン抵抗性前立腺癌転移巣に対する治療法について, 泌尿器科紀要, 51 巻 2 号, 2005 年 2 月</p> <p>白川利朗, 後藤章暢, 再燃前立腺癌に対する治療戦略: 遺伝子治療の現状と展望, ウロロジービュー, 4 巻 1 号, 2006 年 1 月</p> <p>(2) 口頭発表</p> <p>「国内主要学会におけるシンポジウム, ワークショップ, 特別講演」</p> <p>後藤章暢, 泌尿器癌の浸潤・転移に対する新たな展開 前立腺癌骨転移と治療 (シンポジウム), 第 91 回日本泌尿器科学会総会, 2003 年 4 月 3 日</p> <p>白川利朗, 後藤章暢, 守殿貞夫, 前立腺癌骨転移巣に対する遺伝子治療臨床研究の現況 (ワークショップ), 第 41 回日本癌治療学会総会, 2003 年 10 月 24 日</p> <p>後藤章暢, 白川利朗, 守殿貞夫, <i>bed to bench to bed</i> 泌尿器癌集学的治療の展開 ホルモン抵抗性前立腺癌転移巣に対する治療法について (ワークショップ), 第 53 回日本泌尿器科学会中部総会, 2003 年 11 月 1 日</p> <p>後藤章暢, 「泌尿器科における遺伝子治療の現状」オステオカルシプロモーターを用いた前立腺癌転移巣への対応 (ワークショップ), 第 92 回日本泌尿器科学会総会, 2004 年 4 月 11 日</p> <p>白川利朗, 前立腺癌骨転移巣に対する遺伝子治療臨床研究 (若手特別講演), 第 69 回日本泌尿器科学会東部総会, 2004 年 9 月 23 日</p> <p>後藤章暢, 白川利朗, 原勲, 守殿貞夫, ホルモン抵抗性前立腺癌転移巣に対する遺伝子治療臨床研究 (シンポジウム), 第 42 回日本癌治療学会総会, 2004 年 10 月 28 日</p>

	<p>「国際学会発表」</p> <p>Shirakawa T, Hinata N, Terao S, Shigemura K, Taniguchi N, Fukushima K, Sugimoto K, Sugimura K, Matsuo M, Maeda S, Matsuo M, Kamidono S, Chinghai K, Gardner TA, Chung LW, Gotoh A, Phase I/II clinical trial of Ad-OC-TK plus VAL for the patients with metastatic or local recurrent prostate cancer: Initial Experience in Japan, 7th American Society of Gene Therapy Annual Meeting, June 4th 2004</p>
--	---

平成 18 年 9 月 6 日

別紙1

臨床研究報告書

神戸大学における「前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性プロモーターオステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター(Ad-OC-TK)及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」の経過につき、全6症例の薬剤投与および半年以上の経過観察が完了いたしましたので、ご報告させていただきます。

遺伝子治療臨床研究
総括責任者
白川利朗
神戸大学医学部
附属医学医療国際交流センター

1、患者背景

症例番号 1

登録時年齢: 77 歳

家族歴: 兄(肺癌)、弟(膵臓癌)

既往歴: 35 歳時 十二指腸潰瘍にて手術加療

55 歳時 痔核にて手術加療

60 歳時 胆石にて手術加療

現病歴: 1991 年 12 月 PSA 高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。1992 年 3 月に根治的前立腺摘出術を受けるも 1999 年 1 月に CT にて局所再発が確認された。その後、2003 年 7 月の骨シンチ検査において頭蓋骨、左後肋骨に骨転移が確認された。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 低分化型腺癌(1991 年 12 月)

1991 年 12 月 酢酸クロルマジノン開始

1992 年 3 月 根治的前立腺摘出術

1993 年 1 月 酢酸リュープロレリン追加(TAB: Total Androgen Blockade 療法)

1999 年 1 月 CT 上、前立腺摘除部に径 2cm の局所再発巣

1999 年 9 月 酢酸クロルマジノンをビカルタミドに変更

2000 年 1 月 局所再発巣に対し放射線治療 54Gy 施行

2001 年 9 月 ビカルタミドをリン酸エストラムスチンに変更

2002 年 12 月 ジエチルスチルベストロール 2 リン酸大量療法を 21 日施行

2003 年 1 月 リン酸デキサメタゾンナトリウム追加

2003 年 3 月 テガフル/ウラシル配合剤追加

2003 年 4 月 エトポシド追加

以降も血清 PSA 上昇

2003 年 8 月 12 日 局所再発巣に対し遺伝子治療開始(低用量: Ad-OC-TK 2.5×10^9 PFU/week $\times 2$)

遺伝子治療開始時血清 PSA 値: 112ng/ml

症例番号 2

登録時年齢: 74 歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1998 年 3 月 PSA 高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。またその時期施行された骨シンチ検査において腰椎 L3 部に骨転移を認めた。2003 年 7 月の骨シンチ検査においては腰椎 L3 部および右腸骨に骨転移が確認された。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 低分化型腺癌(1998 年 3 月)

1998 年 4 月 フルタミドおよび酢酸リュープロレリン(TAB 療法)、5-フルオロウラシル開始

1998年9月 フルタミドおよび5-フルオロウラシルを中止
1999年6月 ビカルタミド追加(TAB療法)
2001年2月 ビカルタミドをリン酸エストラムスチンに変更
2002年3月 リン酸エストラムスチンをリン酸デキサメタゾンナトリウムに変更
2002年12月 リン酸デキサメタゾンナトリウムを ジエチルステルベストール 2リン酸に変更
2003年1月 5-フルオロウラシルを追加
以降も血清 PSA 上昇
2003年10月14日 L3 骨転移巣に対し遺伝子治療開始(低用量)
遺伝子治療開始時血清 PSA 値:318ng/ml

症例番号 3

登録時年齢: 63 歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1998年1月 PSA 高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。1998年2月に根治的前立腺摘出術を受ける。2001年7月17日には骨シンチ検査にて右第6肋骨への骨転移を認めた。2003年7月の骨シンチ検査上、頭蓋骨、頸椎、左上上腕骨頭部、右鎖骨、左胸鎖関節、肋骨、胸椎、腰椎、仙骨、右腸骨に多発性骨転移を認めた。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 高～中分化型腺癌(1998年1月)

1998年2月 根治的前立腺摘出術

1998年5月 骨盤部放射線療法(計66Gy)を施行

1999年6月 酢酸ゴセレリン開始

2000年8月 ビカルタミド追加(TAB療法)

2001年6月 ビカルタミドをリン酸エストラムスチンに変更

2001年10月 右第4、6肋骨に放射線療法(計50Gy)を施行

2001年11月 硫酸ビンブラスチン(エグザール)7mg iv/week を1ヶ月施行

2001年12月 エトポシド追加

2002年3月 エトポシドをジエチルステルベストール 2リン酸に変更

2003年4月 ジエチルステルベストール 2リン酸をリン酸デキサメタゾンナトリウムに変更

2003年10月 DE療法を施行

その後も血清 PSA 値上昇

2004年1月20日 L3の骨転移巣に対する遺伝子治療開始(低用量)

遺伝子治療開始時血清 PSA 値:311ng/ml

症例番号 4

登録時年齢: 65 歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2001年3月 PSA高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。1998年2月に根治的前立腺摘出術を受ける。2003年6月には骨シンチ検査上、仙骨部の骨転移が確認された。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 中分化型腺癌(2001年3月)

2001年3月 酢酸リュープロレリンおよびビカルタミドによるTAB療法を開始

2002年2月 ビカルタミドを中止

2002年7月 リン酸エストラムスチン追加

2003年1月 リン酸エストラムスチンを中止して酢酸クロルマジノンを4ヶ月間投与

その後も血清PSA値上昇

2004年3月2日 仙骨の骨転移巣に対する遺伝子治療開始(高用量 Ad-OC-TK 2.5×10^{10} PFU/week $\times 2$)

遺伝子治療開始時血清PSA値:455ng/ml

症例番号5

登録時年齢: 65歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2003年8月 PSA高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。2004年6月には骨シンチ検査上、腰椎、胸椎、両肋骨、仙骨、腸骨、恥骨、左大腿骨、左坐骨に多発性骨転移を認めた。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 中分化型腺癌(2003年8月)

2003年11月 酢酸ゴセレリンおよびビカルタミド(TAB療法)開始

2004年8月 ジエチルスチルベストロール2リン酸およびエトポシドを静注

2004年9月 ジエチルスチルベストロール2リン酸およびエトポシド内服に変更

2005年1月 リン酸エストラムスチンナトリウム追加

その後も血清PSA値上昇

2005年5月31日 前立腺原発巣に対し遺伝子治療開始(高用量)

遺伝子治療開始時血清PSA値:92ng/ml

症例番号6

登録時年齢: 65歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 虫垂炎(30年前)

現病歴: 2001年7月 PSA高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。同じく2001年7月の骨シンチ検査上、腰椎、第7肋骨、右肩関節に多発性骨転移を認めた。2005年9月の骨シンチ検査上、新たに頸椎、胸椎にも骨転移を認めた。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 高分化型腺癌(2001年7月)

2001年7月 酢酸リュープロレリンおよびビカルタミド(TAB療法)

2001年9月 除手術施行、酢酸リュープロレリン中止

2002年10月 リン酸エストラムスチンナトリウムに変更

2003年5月 フルタミドおよびデカフル・ウラシル配合剤に変更

2003年8月 骨盤部に放射線(60Gy)照射

2003年9月 エチニルエストラジオールに変更

2005年1月 リン酸デキサメタゾンナトリウム追加

2005年7月 シクロフォスファミド 1000mg/日、2回投与

2005年8月 エチニルエストラジオールおよびリン酸デキサメタゾンナトリウムをフルタミドおよびリン酸ジエチルスチルベンストールに変更

その後も血清 PSA 値上昇

2006年1月17日 T12の骨転移巣に対する遺伝子治療開始(高用量)

遺伝子治療開始時血清 PSA 値:47ng/ml

「患者背景まとめ」

登録時平均年齢: 68.2歳±5.3(年齢±SD)

遺伝子治療開始時血清 PSA 平均値:222.5ng/ml±147.8(PSA±SD)

治療部位: 術後局所再発巣 1例、骨転移巣 4例、前立腺原発巣 1例

2、副作用

NCIのCommon Toxicity Criteriaに基づいた副作用の出現(観察期間:1回目ベクター注入後から28日後まで)

症例番号1

① 血液/骨髄の分類に関する副作用について

2003年8月19日(2回目ベクター注入直後): grade2のリンパ球減少(936/ μ l)

転帰: 一過性のリンパ球減少を認めたが、速やかに基準値まで回復した。

症例番号2

① 全身症状の分類に関する副作用について

2003年10月21日(2回目ベクター注入直後): grade1の発熱(38.6°C)

grade1の戦慄、悪寒

grade1の発汗

転帰: 発熱、戦慄、悪寒、発汗及び高血圧を認めたが、いずれも一過性であった。

② 心血管系(一般)の分類に関する副作用について

2003年10月15、16日(1回目ベクター注入翌日、翌々日): grade 1の高血圧

症例番号 3

① 血液/骨髄の分類に関する副作用について

2004年1月21日(1回目ベクター注入翌日): grade 2のリンパ球減少(978 / μ l)

2004年1月28日(2回目ベクター注入翌日): grade 2のリンパ球減少(504 / μ l)

2004年1月29日(2回目ベクター注入翌々日): grade 1の好中球(1528 / μ l)

転帰: リンパ球、好中球の減少を認めたが、いずれも一過性であった。

② 肝臓の分類に関する副作用について

2004年1月20日(1回目ベクター注入直後)から2月17日(2回目ベクター注入21日後)までの期間: grade 1のAST上昇(最大上昇値 60mIU/ml)

grade 2の γ -GTP上昇(最大上昇値, 193mIU/ml)

転帰: その後、両値の低下を認めたが正常値までは低下しなかった。

③ 心血管系(一般)の分類に関する副作用について

2004年1月21、22日(1回目ベクター注入翌日、翌々日)及び、

2004年1月27、28日(2回目ベクター注入直後、翌日): grade 1の高血圧

転帰: 血圧上昇は一過性であった。

症例番号 4

① 血液/骨髄の分類に関する副作用について

2004年3月3日(1回目ベクター注入翌日): grade 3のリンパ球減少(304 / mm^3)

2004年3月4日(1回目ベクター注入翌々日): grade 3のリンパ球減少(360 / mm^3)

2004年3月5日(1回目ベクター注入3日後): grade 1の白血球減少(1528 / mm^3)

grade 2のリンパ球減少(583.2 / mm^3)

2004年3月19日(2回目ベクター注入9日後): grade 1の好中球減少(1952.5 / mm^3)

2004年3月22日(2回目ベクター注入12日後): grade 1の好中球減少(1600 / mm^3)

転帰: いずれも一過性であった。

② 心血管系(一般)の分類に関する副作用について

2004年3月3、4、5日(1回目ベクター注入翌日、翌々日、3日後): grade 2の低血圧

2004年3月9日(2回目ベクター注入直後): grade 1の高血圧

転帰: いずれも一過性であった。

③ 全身症状の分類に関する副作用について

2004年3月2、3日(1回目ベクター注入直後、翌日): grade 2の発熱

2004年3月4、5日(1回目ベクター注入翌々日、3日後): grade 1の発熱

2004年3月2-5日(1回目ベクター注入直後から3日後): grade 1の戦慄、悪寒

2004年3月2-5日(1回目ベクター注入直後から3日後): grade 1の発汗

転帰: いずれも一過性であった。

④ 肝臓の分類に関する副作用について

2004年3月2日(1回目ベクター注入直後)から3月22日(2回目ベクター注入12日後)までの期間:
grade 2のAST(最大上昇値 122 mIU/ml)、ALT(最大上昇値 158 mIU/ml)、 γ -GTP(最大上昇値 225mIU/ml)の上昇

転帰: いずれも一過性で基準値まで回復した。

症例番号 5

① 全身症状の分類に関する副作用について

2005年6月7日(2回目ベクター注入直後): grade 1の戦慄、悪寒、grade 1の発汗

転帰: いずれも一過性であった。

② 肝臓の分類に関する副作用について

2005年6月14日(2回目ベクター注入後7日): grade 1の γ -GTP上昇(65 mIU/ml)

転帰: 一過性でその後、基準値に回復

症例番号 6

① 血液／骨髄の分類に関する副作用について

2006年1月18、20日(1回目ベクター注入後翌日、3日後)、25、27日(2回目ベクター注入後翌日、3日後): grade1の白血球減少

2006年1月18-19日(1回目ベクター注入後翌日、2日後): grade2の白血球減少

2006年1月18日(1回目ベクター注入後翌日): grade3のリンパ球減少

2006年1月25日(2回目ベクター注入後翌日): grade2のリンパ球減少

転帰: 一過性でその後、基準値に回復

「副作用まとめ」

いずれの症例においても重篤な副作用(National Cancer Instituteのcommon toxicity criteriaに基づき、肝機能、腎機能、循環器系、神経系等において grade3以上、血液系では grade4以上の副作用)は認めなかった。

副作用発現件数の一覧

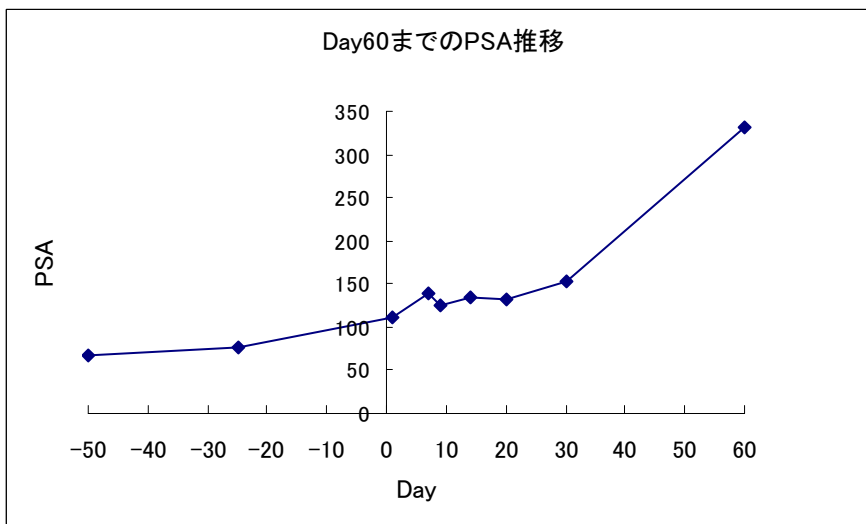
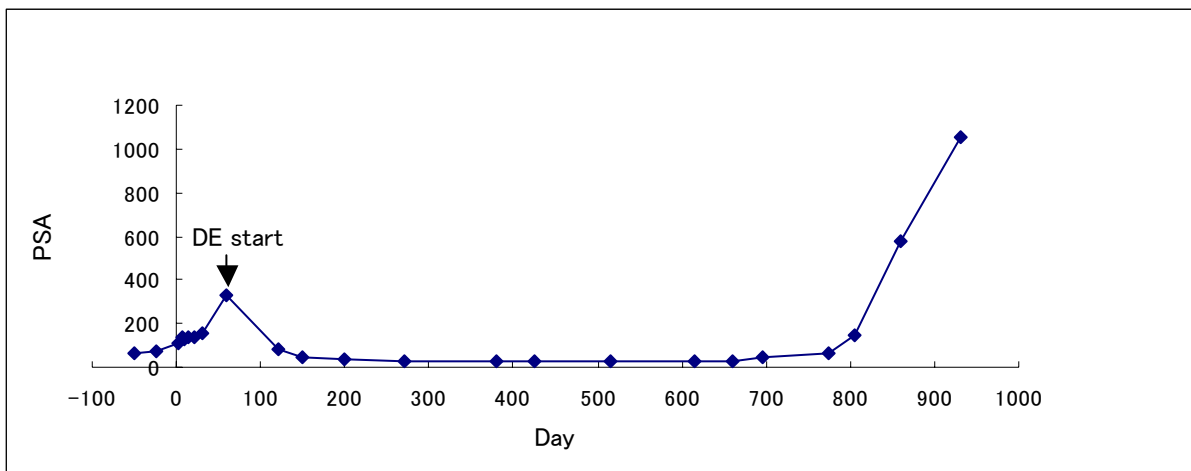
副作用の種類	発現件数(延べ件数)		
	grade 1	grade 2	grade 3
血液/骨髄の分類に関する副作用			
リンパ球減少		5	3
好中球減少	3		
白血球減少	2		
全身症状の分類に関する副作用			
発熱	2	1	
戦慄、悪寒	3		
発汗	3		
心血管系(一般)の分類に関する副作用			
高血圧	4		
低血圧		1	
肝臓の分類に関する副作用			
AST 上昇	1	1	
ALT 上昇		1	
γ-GTP 上昇	1	2	

3、遺伝子治療後の経過および血清 PSA 値の推移(血清 PSA による効果判定基準)

症例番号 1

経過: 遺伝子治療終了後、血清 PSA 値の上昇に伴い熊本大学医学部附属病院にてドセタキセル、エストラムスチン併用抗癌化学療法(DE療法)を2003年10月より開始し、再び血清 PSA 値の低下を認めたが、その後、再び血清 PSA 値が上昇し全身状態悪化のため抗癌化学療法も施行できず、2006年4月1日永眠された。

血清 PSA 値の推移

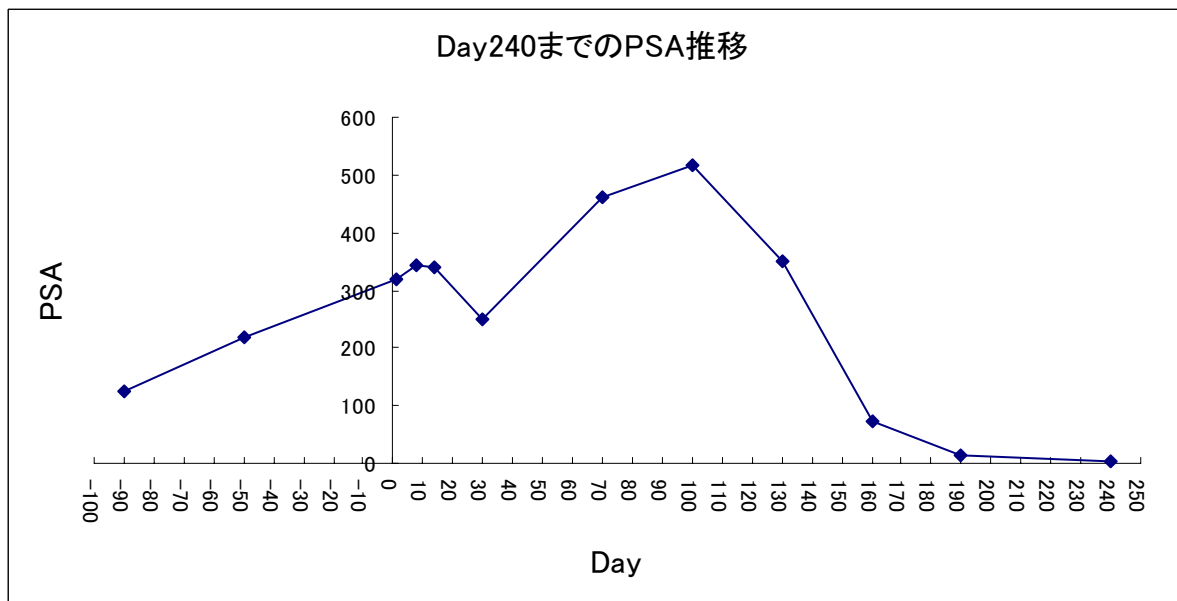
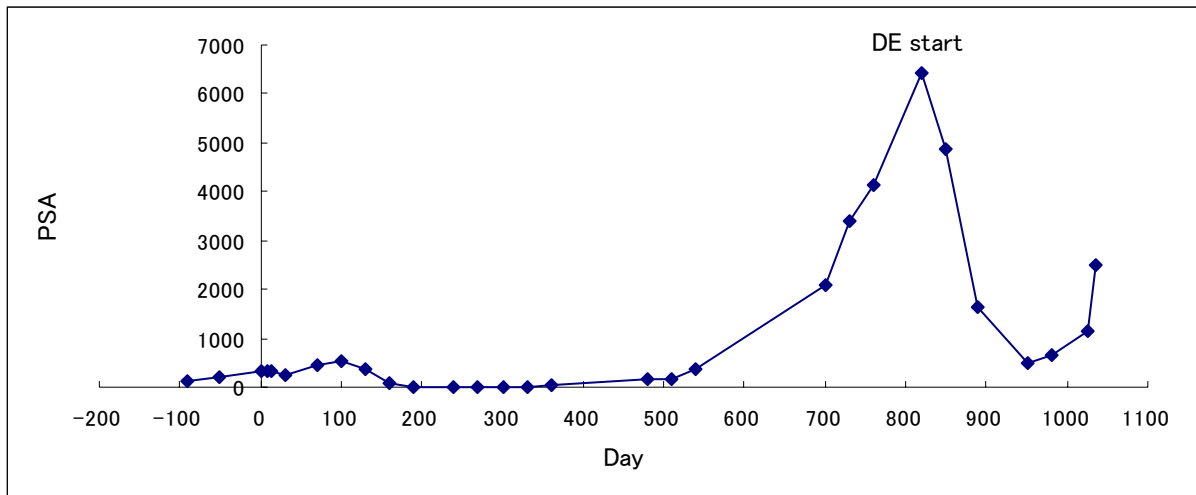


血清PSA効果判定基準: PD

症例番号 2

経過: 遺伝子治療後低下した血清 PSA 値は退院後、再上昇を認めましたが遺伝子治療開始後約 100 日後より再び血清 PSA 値の低下を認め、4.9 ng/ml まで低下した。血清 PSA 値効果判定基準上は PR (Partial Response) である。その後、血清 PSA 値は再び上昇を始め遺伝子治療開始後約 800 日後に DE 療法を開始、再び血清 PSA 値の低下を認めたものの、現在血清 PSA 値は上昇中である。

血清 PSA 値の推移

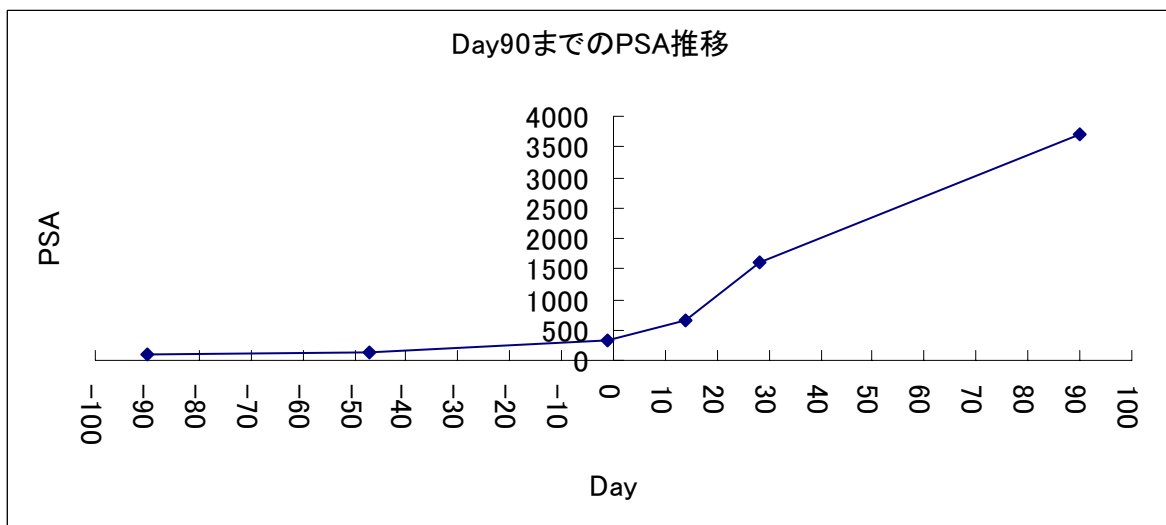
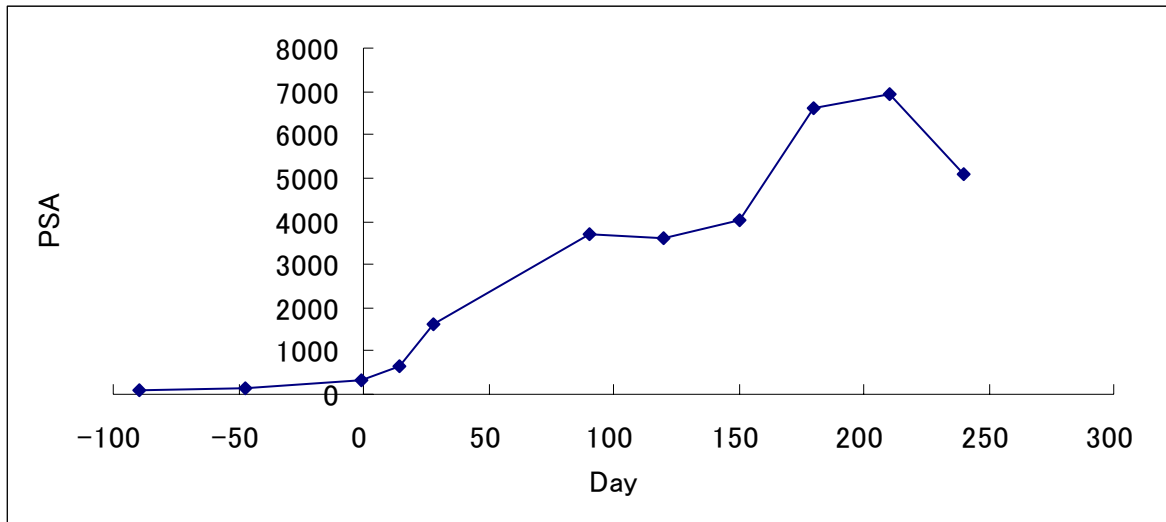


血清PSA効果判定基準: PR

症例番号 3

経過: 退院後、PSA の上昇に伴い疼痛の増強を認めたため、大阪赤十字病院で入院して塩酸モルヒネを増量しながら対症療法を行っていた。その後本人の希望もあり、在宅での治療となったが、2004 年 10 月 11 日永眠された。

血清 PSA 値の推移

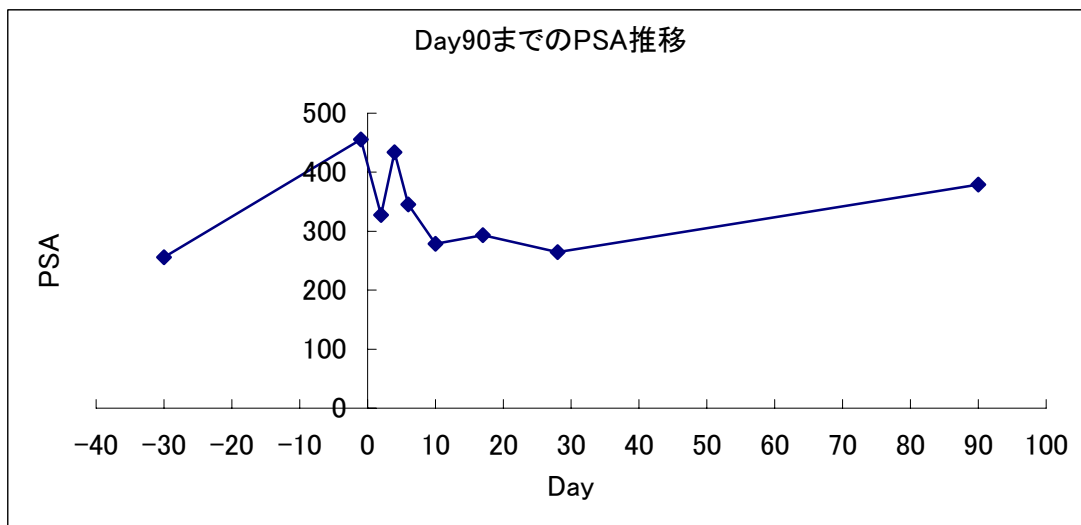
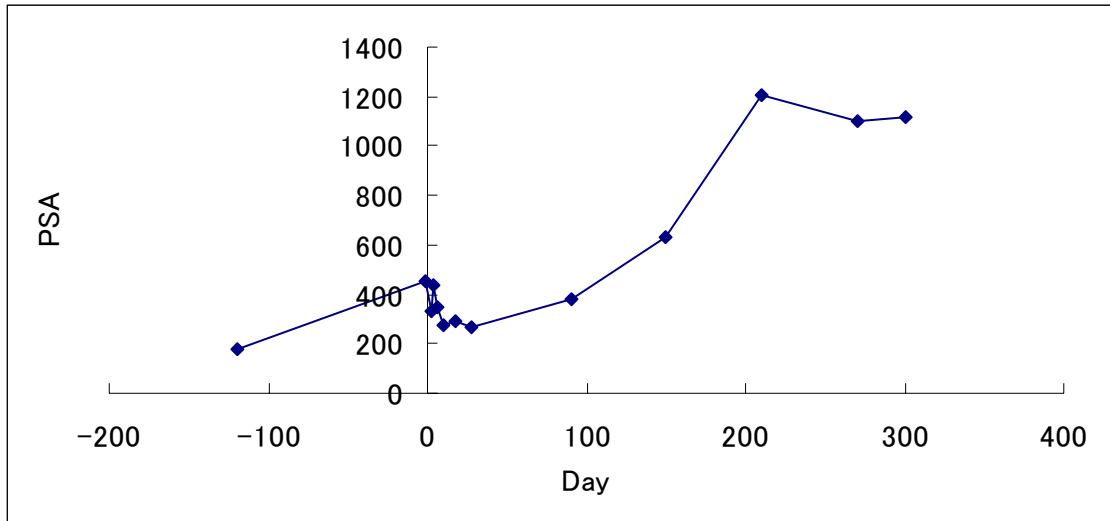


血清PSA効果判定基準: PD

症例番号 4

経過: 蒲郡市民病院にて癌性疼痛に対する強オピオイドの投与を受けるが、その後も血清 PSA 値の持続的な上昇を認め、2005 年 1 月 4 日永眠された。

血清 PSA 値の推移

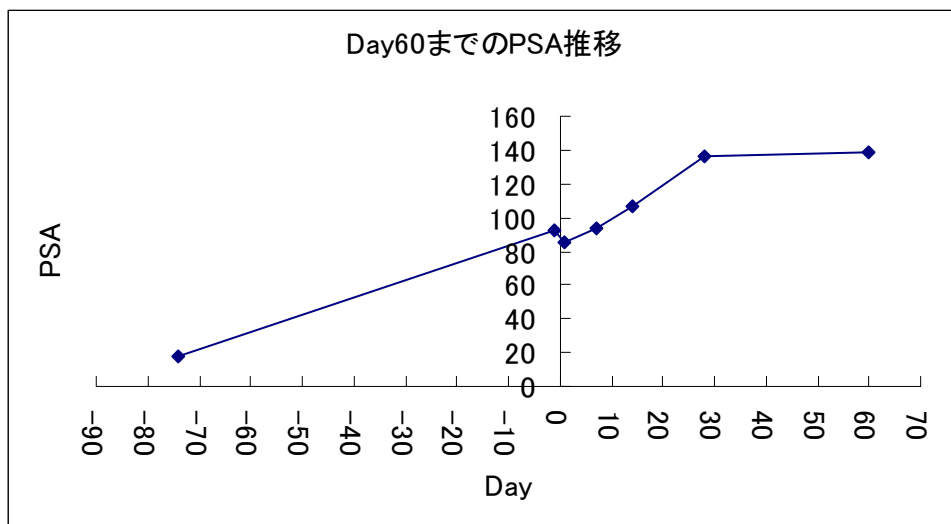
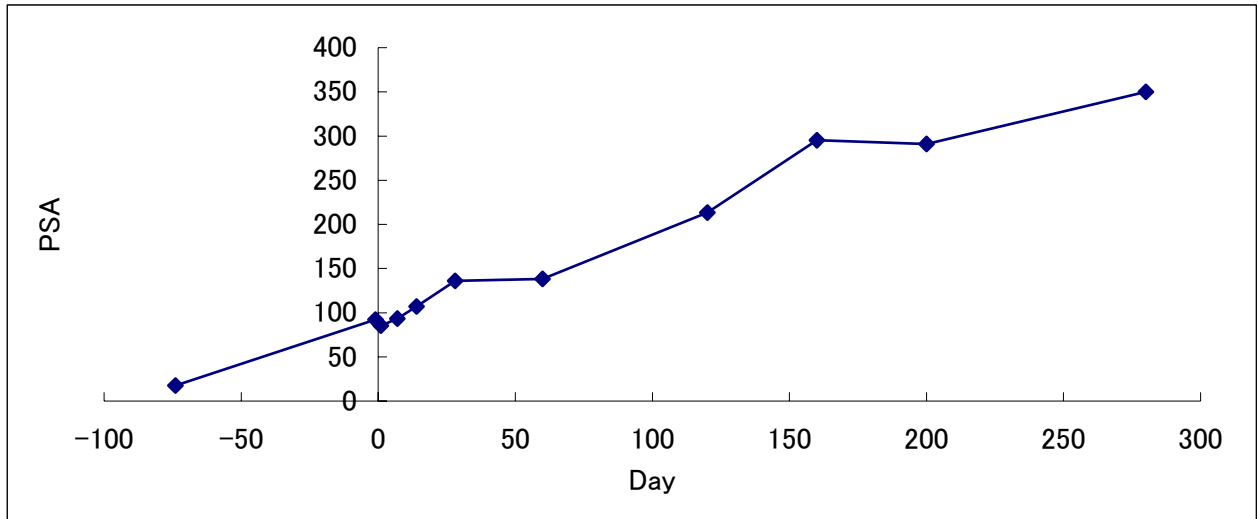


血清PSA効果判定基準: SD

症例番号 5

経過: 遺伝子治療終了後、持続的な血清 PSA 値の上昇を認め、2006 年 3 月 12 日永眠された。

血清 PSA 値の推移

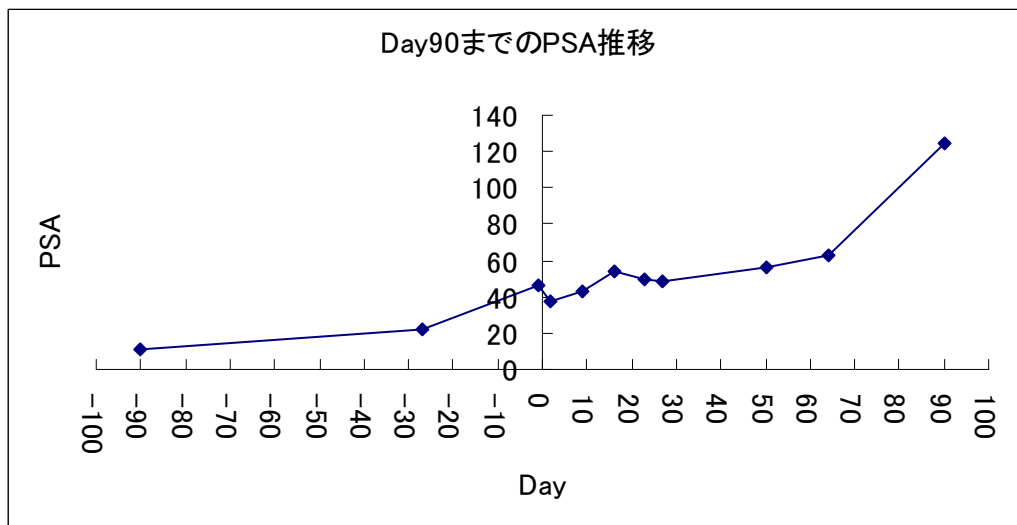
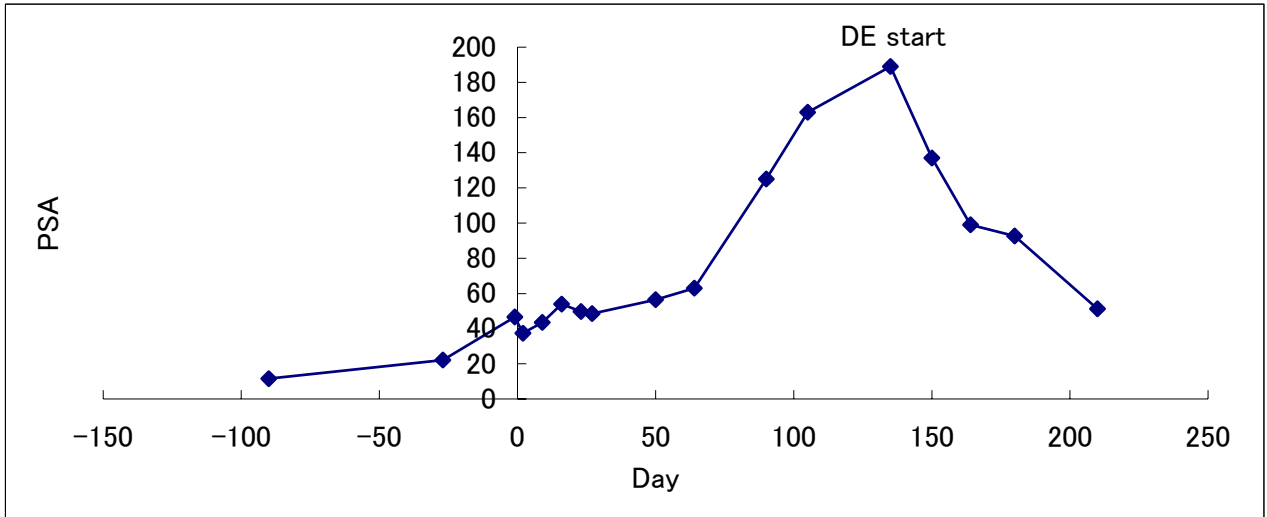


血清PSA効果判定基準: PD

症例番号 6

経過: 遺伝子治療終了後、血清 PSA 値の再上昇を認め、遺伝子治療開始後、約 130 日後に DE 療法を開始し血清 PSA 値が再び低下し、現在 DE 療法継続中である。

血清 PSA 値の推移



血清PSA効果判定基準: PD

「血清 PSA による効果判定基準」

1 例に PR および SD 症例を認めたが、残り 4 例は PD であった。

4、Ad-OC-TK 注入病変部の治療効果判定基準

症例番号 1 については、遺伝子治療前および治療後 30 日後の Ad-OC-TK 注入部位、局所再発巣の腫瘍縮小率を MRI にて計測した。結果、効果判定は NC(No Change) であった。症例番号 1 以外の 5 症例では注入部位が骨転移巣、あるいは前立腺原発巣であり、厳密な腫瘍径の測定が困難であった。

5、その他の検査所見

「Ad-OC-TK の定量的 PCR 法による検出測定」

血中への Ad-OC-TK の流出を確認するため HSV-TK 遺伝子 DNA をターゲットとした定量的 Real time-PCR を実施した。結果、低用量群、高用量群全ての症例において Ad-OC-TK 注入後、2 日目まで Ad-OC-TK の血中内の存在を認めたが、3 日目には全て消失した。

「血清アデノウイルス中和抗体の出現」

Ad-OC-TK 注入後の血清アデノウイルス中和抗体を測定した。結果、全ての症例において 1 回目の Ad-OC-TK 注入後、8 日目までに中和抗体の一過性の上昇を認めた(最高値 1:256, normal<1:4)。

6、総括

この度の遺伝子治療臨床研究の最も大きな特徴は臓器特異的 Osteocalcin プロモーターを用いることによりウイルスベクターの安全性を高めたことである。本臨床研究と同じ治療遺伝子、HSV-Tk を用いた前立腺癌遺伝子治療の臨床研究および臨床試験が岡山大学および米国 Baylor 医科大学で実施されたがウイルスベクター注入部位はウイルスベクターの臓器外への漏出の可能性の低い前立腺部に限局されていた (Herman JR et al., Human Gene Therapy, 10:1239-, 1999)。本臨床研究ではウイルスベクターの安全性を高めることによりウイルスベクターの血中への漏出の可能性が高い骨転移巣にも注入部位を拡大することが可能となった。その結果として低用量群、高用量群全ての症例において Ad-OC-TK 注入後、2 日目まで Ad-OC-TK の血中内の存在を認めたが、全例において重篤な副作用は認めなかった。

もともと Osteocalcin プロモーターは前立腺癌細胞、および前立腺癌との細胞間相互作用で前立腺癌細胞の増殖を刺激するとされる骨芽細胞、双方でプロモーター活性が高く、前立腺癌骨転移巣に対する治療での有用性が期待されていた(Kubo H et al., Human Gene Therapy, 14:227-, 2003a)。したがって本臨床研究では 6 例中 4 例の症例において骨転移巣に Ad-OC-TK が注入された。また骨転移症例も適応としたため、6 例全例が病期 D2 の患者で血清 PSA 値も平均 222.5 ± 147.8 ng/ml (PSA \pm SD) と非常に高値であった。全般において治療前血清 PSA 値が高値を示したにもかかわらず血清 PSA 値効果判定基準上は 6 症例中 1 例に PR (Partial Response)、1 例に SD (Stable Disease) を認めた。SD を認めた症例番号 4 においては治療前の血清 PSA 値の急激な上昇を考慮すれば本遺伝子治療が何らかの薬効を挙げていることが強く示唆される。また PR を認めた症例番号 2 については治療開始後約 100 日後から PSA が著明に低下するという経過をたどったが、遺伝子治療後長期にわたって CD8、4 陽性リンパ球が活性化されているという報告 (Fujita T et al., Int. J. Radiation Biol. Phys., 65: 84-, 2006) もあり、今後、腫瘍免疫に関する検討も必要と思われた。また遺伝子治療後 PSA 再上昇例にドセタキセルを用いた化学療法が 3 例中 3 例 (症例番号 1、2、6) とともに奏功したが、遺伝子治療と化学療法との併用療法も今後の大きな検討課題であると思われた。

最後に患者背景および血清 PSA 効果判定基準などをまとめた別表を添付する。

別表

症例番号	年齢 (歳)	1回注入用量(PFU)	治療部位	治療前 PSA 値 (ng/ml)	PSA 最小値 (ng/ml) 注	PSA 効果判定	転帰(観察期間)
1	77	2.5X10 ⁹	術後局所再発巣	112	125	PD	死亡(31ヶ月)
2	74	2.5X10 ⁹	L3 骨転移巣	318	4.9	PR	生存(34ヶ月)
3	63	2.5X10 ⁹	L3 骨転移巣	311	482	PD	死亡(8ヶ月)
4	65	2.5X10 ¹⁰	仙骨転移巣	455	265	SD	死亡(10ヶ月)
5	65	2.5X10 ¹⁰	前立腺原発巣	92	93	PD	死亡(9ヶ月)
6	65	2.5X10 ¹⁰	T12 骨転移巣	47	37	PD	生存(7ヶ月)

注:遺伝子治開始 1 日後より他の治療導入までの期間の血清 PSA 値の最小値