



# 遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 概 要 書

平成21年 8月27日

研究の名称	前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成 年 月 日 (承認日) から最終症例の治療終了後5年間

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町 2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・教授	
	氏 名	公文裕巳	
実施施設	所在地	岡山市北区鹿田町 2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名称	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野) 及び岡山大学病院	
	連絡先	岡山市北区鹿田町 2-5-1 (電話番号 086-235-7287) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (泌尿器病態学分野)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	那 須 保 友	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・准教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、臨床効果判定
	雑 賀 隆 史	岡山大学病院・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調製、ベクターの投与、臨床観察、基礎的效果判定
	賀 来 春 紀	岡山大学病院、遺伝子・細胞治療センター・講師	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察
	渡 部 昌 実	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、分子生物学的解析
	佐 々 木 克 己	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察
	枝 村 康 平	岡山大学病院・泌尿器科・医員	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、分子生物学的解析

清水 憲 二	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻（分子遺伝学分野） ・教授	組織内における REIC/Dkk-3 遺伝子の同定
山 田 雅 夫	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻（病原ウイルス 学分野）・教授	ウイルスベクター力価の測 定
中 山 睿 一	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻（免疫学分野）・教授	免疫学的解析
七 條 茂 樹	久留米大学医学部免疫学講座・准教授	C T L 誘導ペプチドに対す る特異的 IgG 抗体の測定
Timothy C. Thompson	テキサス大学・MD アンダーソンがんセ ンター 臨床腫瘍科・教授	遺伝子治療臨床研究におけ る全般的指導
Malcolm K. Brenner	ベイラー医科大学・小児科・教授・遺 伝子・細胞治療センター所長	ウイルスベクターの作製、安 全性のチェック、品質管理
谷 本 竜 太	ベテキサス大学・MD アンダーソンがん センター・研究員	ウイルスベクター・遺伝子治 療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	別紙のとおり（末尾に添付）	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	岡山大学病院 遺伝子治 療臨床研究審査委員会委 員長	伊達 勲 

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	<p>本臨床研究は、</p> <p>A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対し Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (以下: REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で投与した場合、もしくは、</p> <p>B) 外科的切除の適応のあるハイリスク初発限局性前立腺癌に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを術前 neoadjuvant 療法として投与した場合に</p> <p>1) 安全性の検討 (最大耐量の推定) を確認することを本試験の主な目的とする (主要エンドポイント)。</p> <p>2) 治療効果の観察 (評価可能症例) を行い、治療効果判定を総合的に解析する (副次エンドポイント)。</p> <p>3) 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を解析し、同治療効果の病理学的な評価を行う (副次エンドポイント) 特に B) に関しては外科的切除後の病理学的な評価も含む</p> <p>A) 遠隔転移の有無にかかわらず、内分泌療法中に再燃してきた前立腺癌症例に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で前立腺腫瘍内もしくは局所ないし遠隔転移 (軟部組織を含む) 病巣内に直接投与する。また、</p> <p>B) 外科的切除の適応があるが、術後再発の可能性が高いと考えられる、ハイリスク初発限局性前立腺癌に対して、術前 neoadjuvant 療法として、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺腫瘍内へ投与後に通常的外科的切除を行う。</p> <p>その際の質的、量的安全性を確認し、治療効果の判定、を行うとともに、腫瘍退縮や腫瘍マーカーの低下を期待する際の根拠となる、組織学的 (外科的切除後の病理学的な評価も含む)、分子生物学的効果、ベクターの感染、mRNA レベル及びたんぱく質レベルでの REIC/Dkk-3 遺伝子の発現について総合的に解析することを目的とした第 I / II 相試験とする。</p> <p>本臨床研究は米国ベイラー医科大学の遺伝子治療臨床研究プロトコルを参考に、同医科大学 (現: テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター 臨床腫瘍科) の Timothy C. Thompson 博士等の研究協力者と岡山大学の研究者間で実施される共同研究であり、製造販売承認を目的とした治験ではない。本臨床研究に用いられる REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターは同じく研究協力者である Malcolm Brenner 博士が所長を務める同医科大学遺伝子・細胞治療センターで作製され、直接供給される。</p>	
対象患者及びその選定理由	<p>1. 対象疾患</p> <p>本研究では病理組織学的に前立腺癌と診断され、</p> <p>A) 内分泌療法で治療された患者のうち、経過中に腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA: Prostate Specific Antigen) を用いた生化学診断上、内分泌療法が無効と診断された症例、もしくは</p> <p>B) 外科的切除の適応のあるハイリスク初発限局性前立腺癌を対象とし、以下のカテゴリーに分類する。</p> <p>A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌</p> <p>①. 内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌: (非転移症例)</p> <p>外科的切除により根治不能な局所的に進行した前立腺癌症例で、内分泌療法 (放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む) の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌と診断され、かつ臨床的に遠隔転移を認めない患者。</p> <p>②. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌: (有転移症例)</p> <p>前立腺全摘出術の有無により、2 カテゴリーに分類する。</p> <p>②-1: 前立腺全摘出手術未施行例</p> <p>前立腺癌診断時、既に臨床的に遠隔転移を有し、外科的切除により根治不能な進行前立腺癌症例で内分泌療法 (放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む) の経</p>	

過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断された患者。

#### ②-2：前立腺全摘出手術施行例

根治的前立腺全摘術後に局所ないし遠隔転移（軟部組織を含む）にて再発した前立腺癌症例で、内分泌療法（放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む）の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断され、かつ再燃時に組織学的に転移が確認された患者。

#### B) ハイリスク初発限局性前立腺癌(未治療例)

遠隔転移を有さない限局性初発前立腺癌(未治療例)と診断され、外科的切除の適応があるが、術後再発のリスクが高いと判断された患者。具体的には、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)

### 2. 対象疾患の選定理由

内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌に対する放射線治療の有効性は、排尿障害などの症状の緩和に対しては約 90%と良好な成績が報告されているものの、2 年以内に約 75%の症例において PSA の再上昇を認め、予後の改善に関しては満足すべき成績は得られていない。しかも放射線治療については、種々の合併症が認められ、頻度は 3-5%と低率とはいえ、重篤な晩期合併症（消化管穿孔、潰瘍）の発生も報告されており、Quality of Life(QOL)の観点から問題があるといえる。また内分泌療法抵抗性転移性前立腺癌に対する放射線治療の有効性は骨転移やリンパ節転移に伴う疼痛緩和には有効性が示されるものの、放射線照射部以外の病巣に対する効果は期待できないことが問題となる。

内分泌療法治療中に再燃してきた内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対しては一般に抗癌化学療法が選択されるが、抗癌化学療法として本邦では保険適応のある化学療法剤であるエストラサイト、イフォマイド、シスプラチン、ペプロマイシンおよび UFT が挙げられる。一過性の PSA 減少、および症状の改善は期待できるものの、生存率の延長効果は認められていない。また対象症例の多くが高齢者であり患者の認容性に問題がある。対象となる患者として高齢者が多い現実を考えると、より low risk and high benefit な治療法の開発が望まれている。

また、遠隔転移を有さない限局性前立腺癌に対しては、一般的に外科的切除が行われるが、一部のハイリスク症例では、術後再発の頻度がハイリスク症例に比べて有意に高く、このような症例では、放射線療法や内分泌療法が追加されるが、最終的に上記の内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌へと移行する。術後再発率を低下させる術前療法として、内分泌療法を行った報告が日米双方より散見されるが、いずれも術前療法としての内分泌療法に術後再発率を低下させる効果がないことが示唆された。その後、抗腫瘍薬や最近注目されている分子標的薬を用いた術前療法が検討されたが、いずれも期待された効果が得られず、外科的切除後の再発率、特にハイリスク症例の術後再発率を低下させる新規術前療法の開発、確立は、依然重要な臨床的課題のままである。対象疾患 B (ハイリスク初発限局性前立腺癌) に対する遺伝子治療臨床研究は Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 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) を用いた遺伝子治療臨床研究としてすでに国外で実施されその安全性・有効性については確認されている。国内においても北里大学において実施中である。HSV-tk の臨床研究の開始された当初は前立腺癌を対象に局所にアデノウイルスベクターを投与することに関する知見が限定されており、対象疾患 A (内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌) もしくは放射線治療後再燃前立腺癌に対して当該遺伝子を用いて臨床研究を実施したのちに疾患 B を対象とした臨床研究が導入された経緯がある。しかし、既に前立腺癌を対象にアデノウイルスベクターを局所投与することの安全性は国内外における多数の知見より確立されていると判断される。当該臨床研究においては、アデノウイルスベクターの局所投与という部分での新規性はないものと判断され、REIC 遺伝子を導入することにおいて新規性を有するものと考えられる。これまでに蓄積された科学的データより、アデノウイルスベクターを局所投与するという限りにおいては疾患 A を対象と