

して臨床研究を実施した後に、疾患 B を対象として臨床研究を導入するという必然性は低いものと考えられ、今回疾患 A, B における 4 種類の病態を対象とした同一のプロトコールとした。なお、探索的臨床研究における対象疾患 B の位置づけとしての近年の評価としては、Sonpavde らの報告のごとく今回のような臨床研究の良い対象群であると考えられている (Cancer 110, 2628, 2007)。

REIC/Dkk-3 遺伝子は、岡山大学で 2000 年に発見された癌抑制遺伝子で、細胞のアポトーシスを司る遺伝子と考えられている。REIC/Dkk-3 遺伝子は種々の癌細胞 (肺非小細胞癌、腎癌、前立腺癌、精巣癌、) で発現が低下しており、これらの癌細胞に REIC/Dkk-3 遺伝子を過剰発現させると、癌細胞選択的にアポトーシスが誘導された。

研究担当医師である那須保友らは、マウス前立腺癌同所移植モデルを用いた前臨床試験において、ヒト REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与により、1) 局所前立腺腫瘍の発育抑制、2) 肺およびリンパ節転移の抑制という全身効果、3) 生存期間の延長効果、を確認し、原発巣のみならず、転移病巣の治療も目的とした REIC/Dkk-3 遺伝子の局所投与の有用性を明らかにした。すなわち局所への遺伝子導入 (*in situ* gene therapy) により、局所での腫瘍退縮とともに、全身への治療効果を期待するという臨床研究立案のための科学的根拠を明らかにした。

上記のような成績から、本研究の対象患者として、内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌患者ならびに、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患者を選定し、アデノウイルスベクターにより REIC/Dkk-3 遺伝子を直接癌細胞に導入する遺伝子治療臨床研究を計画した。

本臨床研究は前立腺癌における 4 種類の病態を対象としているが、いずれの病態も現時点においては標準的な治療法は存在せず、前立腺癌診療上の問題となっている。倫理的観点からもこれらの病態については出来るだけ早期に治療法を開発することが期待されている。アデノウイルスベクターを前立腺もしくは転移巣に局所投与する手法を用いた遺伝子治療に関しては、これら 4 種類の病態を対象に種々の臨床研究が国内外ですでに実施され安全性、有効性に関する知見は蓄積されている。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 4 種類の病態をそれぞれ個別の臨床研究として個別に審査・実施する必然性は低いものと考えられる。

遺伝子の種類及びその導入方法

1. ヒトに導入する REIC/Dkk-3 遺伝子の構造、性質、活性

(遺伝子の構造)

導入を企図する遺伝子は、Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 蛋白質の全ての翻訳領域を含む遺伝子である。ヒト REIC/Dkk-3 遺伝子発現 pAxCAwt (コスミドカセットであり、日本国の RIKEN BioResource Center の Recombinant Virus Database No. 1678 より情報を得た) 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した。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。REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを腫瘍組織内に直接注射することにより REIC/Dkk-3 遺伝子を導入する。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製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。

(REIC/Dkk-3 遺伝子の生物活性)

REIC/Dkk-3 は分子量 38.3kDa の糖蛋白質で、N 末端に 1 つのシグナルペプチドとシステインドメイン、coiled-coil ドメインをそれぞれ 2 つずつ有する 350 のアミノ酸より構成される。REIC/Dkk-3 は Dkk ファミリーと呼ばれる分泌型蛋白群の一種で、Wnt 受容体を介して Wnt シグナル伝達を阻害することが知られている。REIC/Dkk-3 は腫瘍特異的細胞アポトーシスを誘導する機能を有していると考えら

れており、その機序として、c-Jun-N-terminal kinase (JNK) を活性させることでの、Bax のミトコンドリアへの移行促進作用が考えられている。一連の研究において、様々な癌種において REIC/Dkk-3 遺伝子の発現が抑制されており、特に、前立腺癌において REIC/Dkk-3 の過剰発現により癌細胞特異的なアポトーシス効果や転移抑制効果が示されている。

2. 遺伝子導入方法の概略

(ベクターの生産)

本臨床研究に用いられる REIC/Dkk-3 ウイルスベクターは、現行の FDA ガイダンス、GMP 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原材料から製造工程、最終製品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おり、ベイラー医科大学より供与を受ける。

(遺伝子導入方法)

本遺伝子治療臨床研究の適応が予測される患者について、岡山大学病院にて患者または代諾者^{注1}に対し、文書によるインフォームド・コンセント（第1回目）を行い、同意が得られた場合に限り、本臨床研究へエンロール（患者登録）し治療前検査を開始する。治療前検査にて後述する選択基準に合致、さらに除外基準に抵触しないことが明らかになった場合、治療前検査データを基に院内の遺伝子治療臨床研究審査委員会の下に設置された安全・効果評価・適応判定部会にて適応を評価する。安全・効果評価・適応判定部会で本臨床研究の適応と判断された場合、岡山大学病院にて患者または代諾者に対し、文書によるインフォームド・コンセント（第2回目）を行う。同意が得られた場合に限り、以下の方法によって本臨床研究を実施する。

注1：代諾者とは後見人、保佐人、成人の子、親、成人の兄弟姉妹をさす

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

①内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用い病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2ヵ所（最大2ヵ所）に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヶ所につき1ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

②内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

②-1. 前立腺全摘出手術未施行例

岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用い病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2ヵ所（最大2ヵ所）に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヶ所につき1ml とする。尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

②-2. 前立腺全摘出手術施行例

局所再発腫瘍に対しては岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用いて病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2ヵ所（最大2ヵ所）に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヶ所につき1ml とする。尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

転移性腫瘍に対しては、超音波下で投与する場合は岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて全身麻酔を施行し、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を注入する。CTガイド下で注入する場合は岡山大学病院中央放射線部 CT 室にて局所麻酔を施行し、CTガイド下にベクター溶液を注入する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

	<p>B) ハイリスク初発限局性前立腺癌</p> <p>岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用い病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を 1 ないし 2 ヶ所(最大 2 ヶ所) に注入する。ウイルスベクター溶液は 1 ヶ所につき 1 ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後 3 日間の抗生剤投与を行う。</p> <p>上記 A) ①、②-1、②-2、及び B) に関し、ウイルスベクター注入後の岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室ならびに岡山大学病院中央放射線部 CT 室内の消毒、清掃は専門業者(医療関連サービスマーク認定)に依頼する。</p> <p>また上記 A) ①、②-1、②-2、及び B) に関しては、ベクター溶液はベクター力価漸増式にそれぞれ A)B) 群独立して 3 段階設定し、各ステージの安全性を注入後少なくとも 28 日目までのデータを基に「遺伝子治療臨床研究審査委員会」にて安全であると判定された後、次のステージを開始する。</p>
<p>これまでの研究成果</p>	<p>1. REIC/Dkk-3 遺伝子治療に関して</p> <p>前立腺癌に対する 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の研究は、研究分担者である那須保友、雑賀隆史、枝村 康平、ならびに研究協力者である Timothy C. Thompson、谷本竜太(旧ベイラー医科大学・泌尿器科、現:テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター)らにより精力的に行われてきた。ヒトおよびマウス前立腺癌培養細胞(内分泌療法感受性細胞および内分泌療法抵抗性細胞)、実験動物であるマウスを用いた遺伝子治療の基礎研究において、腫瘍増殖抑制効果、転移抑制効果などの有効性が確認された。また治療実験および安全性実験等の動物実験においては問題となるような有害事象は発生していない。</p> <p>本臨床研究において用いる REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターはベイラー医科大学遺伝子ベクター室において作製されたものを用いる予定である。</p> <p>前立腺癌以外の癌種について：</p> <p>研究分担者である、那須保友、枝村康平や谷本竜太らは、精巣腫瘍に対しても、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の研究を行い、実験動物であるマウスを用いた遺伝子治療の基礎研究において、腫瘍増殖抑制効果、転移抑制効果などの有効性を確認した。</p> <p>2. 前立腺癌遺伝子治療について</p> <p>アデノウイルスベクターを前立腺局所に投与することの手技、安全性、ならびに倫理的、科学的妥当性に関しては、既に米国ベイラー医科大学ならびに岡山大病院において実施されている前立腺癌に対する 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及びガンシクロビル(GCV)を用いた遺伝子治療臨床研究、および Interleukin-12 (以下:IL-12) 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において確認された。岡山大学では内分泌療法中に再燃してきた臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺癌を対象とし HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後ガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施した。本研究は平成 13 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、平成 17 年 7 月に最終登録例である 9 例目の被験者の治療を実施し、6 ヶ月以上観察し、臨床試験を終了とした(8 名のべ 9 症例)。9 症例すべてにおいて有意な副作用を認めなかった。また、ウイルスベクター投与後の抗アデノウイルス中和抗体価の上昇は軽度でかつ一過性であった。ウイルスベクター投与後、48 時間において採取した組織において mRNA レベルでの HSV-tk 遺伝子の発現が確認された。治療効果の指標として腫瘍マーカーである PSA は 9 例中 6 例において低下した。結論として局所再燃前立腺癌に対し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所内投与し、その後 GCV を全身投与することの安全性および治療効果が確認された。</p> <p>転移病巣に対するアデノウイルスベクターの直接投与については、米国バージニア大学、神戸大学において実施され、オステオカルシン・プロモータを組み込んだ HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの投与が承認され安全性・有効性が確認</p>

された。(注：ベイラー医科大学・岡山大学はサイトメガロウイルス・プロモータを使用。)

さらに、岡山大学では、遠隔転移症例も含めた内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌を対象とし、IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを癌組織内に直接注入する臨床研究も平成 20 年 5 月より実施し、現在までに、6 例にベクターの投与を行なっているが、重篤な有害事象はみられていない。以下に対比表を示す。

内分泌療法抵抗性癌を対象とした 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を用いた遺伝子治療臨床研究、ならびに IL-12 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と本臨床研究との対比表を示す。

研究名	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 (内分泌療法抵抗性癌)	前立腺癌に対する Interleukin-12 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	前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 遺伝子発現ア デノウイルスベクター及 びガンシクロビルを用いた遺 伝子治療臨床研究	
承認日		平成 19 年 12 月 27 日 (国の承認)	平成 11 年 9 月 16 日 (国の承認)	
実施症例	未実施	6 例	9 例 (8 名のべ 9 症例)	
ベクターの種類	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター	
遺伝子	Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3	Interleukin-12	HSV-tk	
対象となる患者	年齢	上限なし	上限なし	上限なし
	前治療	内分泌療法	内分泌療法	内分泌療法
	病期	B, C, D	B, C, D	B, C
	転移症例	含まれる	含まれる	含まれない
	術後の再発	含まれる	含まれる	含まれない
注入部位	前立腺、術後再発部位、 転移部	前立腺、術後再発部位、 転移部	前立腺	
治療としての 位置付け	局所治療および全身治療	局所および全身治療	局所治療	
全身効果	マウスでは確認、 ヒトではこれから確認	マウスでは確認、 ヒトでは一部確認された	マウスでは確認、ヒトでは 一部確認された (米国)	
米国での 状況		FDA の実施承認済み、 2004 年 5 月に実施	36 例終了 (2000)、拡大研究 実施中 (オランダ、メキシ コ)、他の治療との併用	
安全性	確認中 (日)	確認中 (日、米)	確認済み (日、米)	
治療効果 (日米を含め)		観察中 (日、米)	有意な効果を確認 (日、米)	

また、ハイリスク初発限局性前立腺癌については、北里大学において、平成 20

年より術後再発のリスクの高い限局性前立腺癌に対して、neoadjuvant 療法としての、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が開始されており、現在までのところ、3例に施行されているが、重篤な副作用の報告はなされていない。以下に北里大学で施行されている 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を用いた遺伝子治療臨床研究本臨床研究との対比表を示す。

研究名	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 (ハイリスク初発限局性前立腺癌・未治療例)	前立腺癌に対する 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を用いた 遺伝子治療臨床研究 (北里大学)	
承認日		平成 18 年 1 月 19 日 (国の承認)	
実施症例	未実施	3 例 (3 名のべ 3 症例)	
ベクターの種類	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター	
遺伝子	Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3	HSV-tk	
対象となる患者	年齢	75 歳まで	75 歳まで
	前治療	なし	なし
	病期	A, B	A, B
	転移症例	含まれない	含まれない
注入部位	前立腺	前立腺	
治療としての位置付け	術前局所治療	術前局所治療	
米国での状況			
安全性	確認予定 (日)	確認済み (日)	
治療効果 (日米を含め)		有意な効果を確認 (日、米、蘭)	

安全性についての評価

1. 遺伝子導入方法の安全性

1) ウイルスベクターの純度と安全性

本遺伝子治療臨床研究に用いるベクターの生産には、以下のマスターセルバンク、マスターウイルスバンクを用いた。以下のバンクは FDA のガイダンスに沿った管理試験項目の条件を満たしている。

2) 増殖性ウイルス出現の可能性

アデノウイルスベクターの大量製造過程でベクターのゲノムが 293 細胞に組み込まれている E1 遺伝子領域に近接し、相同組み換えが起きることがあり、その結果、現在のアデノウイルスベクター生産の技術では、ある程度の確率で RCA が生じてし

	<p>まうことは避けられないと考えられている。現在、FDA では RCA 量の許容限度は「3×10^{10} ウイルス粒子あたり 1 個未満」であることを推奨している。当該遺伝子治療臨床研究で使用されるアデノウイルスベクターは現在ベイラー医科大学で作製されており、「3×10^{10} ウイルス粒子あたり 1 個未満」であるという条件を満たしたものが使用される。</p> <p>3) 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性 アデノウイルスベクターを腫瘍内投与した場合の腫瘍周囲及び全身の他臓器への偶発的遺伝子導入の可能性を調べるために、ヒト前立腺への至適投与量 (1.0×10^{10} PFU: ベイラー医科大学での臨床研究より) の 0.5 倍から 50 倍 (体重換算) に相当するベクター量をマウス前立腺に投与しその広がりを解析する動物実験がベイラー医科大学で実施された。その結果、前立腺部においては容易にベクター DNA が検出され、解剖学的に隣接する臓器である精嚢、リンパ節 (骨盤部)、肝臓、腸管への広がりが認められた。尿、精嚢液、精子、肺への広がりは全く認められなかった。精巣においては高濃度注入群において 1 匹に認められた。血液においては低濃度において 1 匹にのみ認められた。</p> <p>マウスにおいては、アデノウイルスベクターの注入側からの広がりは解剖学的に隣接する臓器にのみ主に認められ、全身的な広がりを示唆する所見はなかった。またベクターの投与によるマウスの死亡は認めなかった。この動物実験は条件上、マウス前立腺体積の約 3 分の 1 に相当する容積のベクター液を注入する実験であり一部は周囲に漏出したと考えられるが、ヒトの場合は 30 分の 1 又は 15 分の 1 に相当する容積を注入するため (ヒト前立腺 30ml、注入ベクター量 1ml 又は 2ml) 漏出の可能性は極めて低いと考えられる。</p> <p>4) 患者以外のヒトへの遺伝子導入の可能性 REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの患者以外の人への感染の可能性は極めて低いが、患者の家族や医療従事者への感染を防止するために、治療後尿中ならびに血液中のアデノウイルスベクターの存在がないことを確認するまで個室管理とし、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。</p> <p>5) 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点 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。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。</p> <p>6) がん原性の有無 ヒト・アデノウイルスには 41 種の亜型が存在し、6 群に分類されているが、げっ歯類におけるその腫瘍形成能は群によって異なり、2 型、5 型を含む群では発癌性は示されていない。アデノウイルス 5 型は幼児期の「かぜ」の原因ウイルスの一つであり、ヒトにおいても感染による悪性腫瘍の発生は報告がない。さらに、哺乳類の細胞をトランスフォームさせる機能を持ち、げっ歯類における癌化に関与するとされる E1 領域を REIC/Dkk-3 遺伝子発現ウイルスベクターにおいては欠損させてあり、癌原性はないと考えられる。</p>
<p>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</p>	<p>培養前立腺癌細胞ならびに実験動物を用いた遺伝子治療基礎実験において、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター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、今回用いる予定である REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、ベ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、ベイラー医科大学より供給を受ける。また、研究者の那須保友は、ベ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や IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの開発から基礎実験、さらに前立腺癌に対する臨床試験に立案から直接関与し、以後継続的に岡山大学よりベイラー</p>

	<p>医科大学に研究員を派遣している。</p> <p>岡山大学ではすでに前立腺癌・肺癌に対する遺伝子治療臨床研究が所定の審査を通過して（肺癌：非小細胞肺癌に対する正常型 p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びシスプラチン(CDDP)を用いた遺伝子治療臨床研究、前立腺癌：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、前立腺癌に対する Interleukin-12 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）、既に研究が実施されている。ベクターの取り扱い場所、患者の研究を実際に行う施設（病棟の隔離室、手術室）およびそれらの運用を含めてすでに整備され、経験豊富なスタッフを擁しており、病院側の受け入れ態勢は整備されている。また、平成 15 年度からは遺伝子治療を代表とする一連のトランスレーショナル・リサーチの推進を目的として岡山大学病院内に遺伝子・細胞治療センターが設置され稼働しており、当該遺伝子治療臨床研究も同センターの活動の一環として実施される予定である。</p> <p>以上の背景から、今回申請する遺伝子治療臨床研究を岡山大学病院で実施することは、十分可能であると判断した。</p>
<p>実施計画</p>	<p>1. 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画</p> <p>A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対する臨床研究においては、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者は、遺伝子治療を開始する 28 日以上前に LH-RH アゴニストを除く前立腺癌に対するすべての治療を中止する。LH-RH アゴニストについては本遺伝子治療実施中も登録前の用法・用量を継続投与とする。その理由であるが、前立腺癌細胞を用いた基礎実験において、アンドロゲンが除去された環境下においても増殖可能となった前立腺癌細胞のうち、アンドロゲンの刺激によって増殖速度が増す細胞が存在することが報告されている。このことは臨床的には LH-RH アゴニストの中断によってアンドロゲン血中濃度が再上昇し、癌細胞の増殖が刺激され、病勢の悪化を生じる可能性があることを示唆している。また Taylor らによると、内分泌療法を継続し次の治療を施行した群と、内分泌療法を中止し次の治療を施行した群における 50%生存期間はそれぞれ 9.9 ヶ月、3.6 ヶ月と有意な差を認め、内分泌療法を継続することの有用性が報告されている。以上の基礎的、臨床的な根拠により、内分泌療法再燃前立腺癌の治療に際し、前立腺癌の生物学的特性ならびに患者への不利益を最小限に抑える目的から、LH-RH アゴニストを継続することが妥当であると判断した。</p> <p>B) ハイリスク初発限局性前立腺癌に対する臨床研究においては、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者は、遺伝子治療を開始する。</p> <p>A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌に対するそれぞれの本遺伝子治療前検査にて選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを明らかにした上で、治療計画にしたがって遺伝子治療を施行する。REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与による副作用の評価、治療効果、及び REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの最大耐量（定義：最大の効果を認めかつ最小の副作用を示す用量）を推定するために、投与量をそれぞれ 1.0×10^{10}vp (viral particle) から開始して 10 倍ずつ増量し 1.0×10^{11}vp, 1.0×10^{12}vp に至る 3 レベルの治療群を設定する。A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌それぞれの群において独立して、ベクターの各用量レベルでそれぞれ 3 人の被験者を評価し、有害事象が発生しなければ逐次用量レベルの上昇を行う。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、試験を中止するかを判断する。最大耐量(Maximum Tolerated Dose, MTD)では 3 人ずつに投与して問題なければさらに 3 人ずつ、計 6 人ずつの被験者で評価する。つまり、A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌それぞれの群において独立して、各用量レベルでの安全性の検討（最大耐量の推定）を行った後、治療効果の観察も行うことを目的とする第 I / II 相試験として計画した。</p>

2. 治療実施

本遺伝子治療臨床研究の適応が予測される患者について、岡山大学病院にて患者または代諾者に対し、文書によるインフォームド・コンセント（第1回目）を行い、同意が得られた場合に限り、本臨床研究へエンロール（患者登録）し治療前検査を開始する。治療前検査にて後述する選択基準に合致、さらに除外基準に抵触しないことが明らかになった場合、治療前検査データを基に安全・効果評価・適応判定部会にて適応を評価する。安全・効果評価・適応判定部会には岡山大学病院外部の前立腺癌専門医が委員として参加している。安全・効果評価・適応判定部会にて被験者における全血清 PSA 測定値、画像評価ならびに前立腺癌と診断されてからの治療内容が提出され、本臨床研究の適応と判断された場合、岡山大学病院にて患者または代諾者に対し、文書によるインフォームド・コンセント（第2回目）を行う。同意が得られた場合に限り、以下の方法によって臨床研究を実施する。

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

①内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用い病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2ヵ所（最大2ヵ所）に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヶ所につき1ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

②内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

②-1. 前立腺全摘出手術未施行例

岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用い病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2ヵ所（最大2ヵ所）に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヶ所につき1ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

②-2. 前立腺全摘出手術施行例

局所再発腫瘍に対しては岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用いて病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2ヵ所（最大2ヵ所）に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヶ所につき1ml とする。尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

転移性腫瘍に対しては、超音波下で投与する場合は岡山大学病院北病棟3階手術場無菌室内にて全身麻酔を施行し、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を注入する。CT ガイド下で注入する場合は岡山大学病院中央放射線部 CT 室にて全身麻酔を施行し、CT ガイド下にベクター溶液を注入する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

その後、プロトコルを遵守して安全性ならびに治療効果の評価を行う。重篤な副作用を認めない場合は28日毎に2回の治療を実施する。2回目の治療を終了した28日後に、臨床症状、検査結果および病変部の総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行う。総合評価にて安全性が確認されるとともに悪化傾向を認めず

(PD:Progressive Disease でなく)、追加投与について患者の希望があり了解が得られた場合、担当医師および総括責任者は8週時点の総合評価を含めた治療中、治療後に集積されたデータを含めて、追加投与と申請書を安全・効果評価・適応判定部会に提出する。部会において追加投与に関する適格性を科学的、倫理的に評価し、その上部組織である遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。投与回数の上限は設定しないが、「治療中止の判定基準」を満たす場合には投与を中止する。また投与を継続する場合は、初回と同様に2回目毎に治療を終了した28日後に総