

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成 30 年 12 月 25 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所 在 地	岡山市北区鹿田町2-5-1 (郵便番号700-8558)
	名 称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代 表 者 役職名・氏名	岡山大学病院長 金澤 右 (印)



下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の総括報告書を提出します。

記

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 の 課 題 名	研 究 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 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	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・ 教授・那須 保友

遺 伝 子 治 療 等 臨 床 研 究 総 括 報 告 書

申 請 年 月 日	H30年11月 6日
-----------	------------

1. 基本情報

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	H23年 1月 1日から	H29年 6月 30日まで
多施設共同臨床研究	該当	非該当

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	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・教授	
	氏 名	那須 保友	
研究機関	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）	
研究責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	雑 賀 隆 史	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、ベクターの調製、ベクターの投与、臨床観察、基礎的効果判定
	渡 部 昌 実	岡山大学病院・遺伝子細胞治療センター・准教授	ベクターの投与、臨床観察、分子生物学的解析
	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
	柳 井 広 之	岡山大学病院・病理部准教授	病理組織学的解析
	佐々木 克己	岡山大学病院・泌尿器科・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
	佐 藤 威 文	北里大学医学部泌尿器科・講師	免疫学的解析
公 文 裕 巳	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 岡山大学新医療創造支援本部長 岡山大学病院遺伝子・細胞治療センター長	研究の円滑な遂行のための包括的ア ドバイス	

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	川崎医療福祉大学・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	CTL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	ペイラー医科大学・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	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
Simon J. Hall	マウントサイナイ・医療センター・准教授（米国・ニューヨーク）	米国臨床研究に関する情報提供
Crawford Brown	Eden Biodesign, CEO（英国・リバプール）	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
Richard Rowenthal	Pacific-Link Consulting（米国・サンディエゴ）	米国臨床研究に関する情報提供
塩見 均	桃太郎源株式会社 代表取締役社長	アデノウイルスベクターの供与

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究機関①	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

研究 責任 者 ②	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究 機関 ②	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

研究 責任 者 ③	所属部局の所在地	(郵便番号 )
	所属機関・部局・職	
	氏 名	
研究 機関 ③	所 在 地	(郵便番号 )
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号 )

5. 倫理審査委員会の見解

倫 理 審 査 委 員 会 の 意 見	平成30年12月25日の岡山大学医療系部局遺伝子治療等審査専門委員会において、本研究の概要、経過、及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、本研究の終了が了承された。	
	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
	岡山大学病院 遺伝子治療等臨床研究 審査専門委員会委員長	尾崎 敏文 (印)

研 究 の 区 分	○治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	<p>本臨床研究では、</p> <p>A 群) 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 群) 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、以下の 1) および 2) について解析を行うことを目的とした。</p> <p>1) 安全性の検討 (最大耐量の推定) を行うことを本試験の主な目的とした (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した (副次エンドポイント)。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</p>	

	<p>な反応を解析し、同治療効果の病理学的な評価を行い、特にB群)に関しては外科的切除後の病理学的な評価を行った(副次エンドポイント)。</p> <p>具体的には、</p> <p>A群)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)病巣内に直接投与した。また、</p> <p>B群)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った。これらA群)およびB群)の各症例において質的・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)、REIC/Dkk-3遺伝子の発現等について総合的に解析することを目的とした。本臨床研究は、第I/II相試験として実施された。</p>
<p>対象疾患及びその選定理由</p>	<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群)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群)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の症例を対象とし、以下のカテゴリーに分類した。</p> <p>A群)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、さらに以下の2カテゴリーに分類した。</p> <p>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。</p> <p>2)前立腺全摘出手術施行例</p> <p>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。</p> <p>B群)ハイリスク初発限局性前立腺癌(未治療例)</p> <p>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)。</p> <p>2. 対象疾患の選定理由</p> <p>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</p>

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、重篤な晚期合併症（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。これまで、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が用いられてきた。しかしながら、これらは一過性の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。平成20年8月にドセタキセルが前立腺癌に対して保険適応が拡大され、現在では、内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対する抗癌化学療法の標準的薬剤となっている。しかしながら、国内の種々の報告でも、無増悪期間が3~11ヶ月と、必ずしも満足される状況ではなく、同剤を用いた抗癌化学療法が内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌の標準的治療とまでは至っていないのが現状である。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り、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。

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。一部の再発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ている。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となっている。対象疾患B群) (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・有効性について確認されており、国内においても北里大学において実施されている。HSV-tk 遺伝子治療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群) (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群) を対象とした臨床研究が導入された経緯がある。これまでに、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既に確立されていると判断される。本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く、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た。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群) を対象として臨床研究を実施した後に、疾患B群) 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、本臨床研究のプロトコールでは疾患A群) およびB群) における4種類の病態を対象とした。

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る。

	<p>研究責任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ている。すなわちマウスを用いた前臨床試験において、局所への遺伝子導入 (<i>in situ</i> gene therapy) により、局所での腫瘍退縮と共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ている。</p> <p>上記のような知見から、本臨床試験の対象患者として、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。</p>								
<p>実 施 方 法</p>	<p>(ベクターの作製)</p> <p>本臨床研究に用いられた REIC/Dkk-3 ウイルスベクターは、該当する 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、桃太郎源株式会社が製造委託した英国 Eden Biodesign 社等で作製され、岡山大学に供給された。</p> <p>(同意取得方法)</p> <p>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した。治療前検査にて本臨床研究の選択基準に合致、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した。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) を行った。そこで同意が得られた場合に限り、以下に示す方法によって本臨床研究を実施した。</p> <p>(投与量)</p> <p>Dose escalation方式により、A群) およびB群) とともに投与する REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクターの用量に応じて4つの投与量レベルを設定した。レベル1とレベル2については3名ずつ、またレベル3とレベル4については6名ずつへの投与と設定した。</p> <table border="0"> <tr> <td>レベル 1</td> <td>1.0x10<sup>10</sup> vp (viral particle)</td> </tr> <tr> <td>レベル 2</td> <td>1.0x10<sup>11</sup> vp</td> </tr> <tr> <td>レベル 3</td> <td>1.0x10<sup>12</sup> vp</td> </tr> <tr> <td>レベル 4</td> <td>3.0x10<sup>12</sup> vp</td> </tr> </table> <p>(投与方法・投与スケジュール)</p> <p>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) の病巣 (前立腺局所病変、遠隔転移病変) に対して直接穿刺により注入投与した。必要に応じて生理食塩水で調整したウイルスベクター液の投与量は、原則として1ヵ所につき1ml と設定した。A群) およびB群) とともに2回の投与を実施し、さらに一部症例ではプロトコルに従い追加投与を実施した。研究計画で定めたタイムスケジュールに基づき各種評価を実施した。</p> <p>(カテゴリーによる投与方法)</p> <p>A群) 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>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</p>	レベル 1	1.0x10 <sup>10</sup> vp (viral particle)	レベル 2	1.0x10 <sup>11</sup> vp	レベル 3	1.0x10 <sup>12</sup> vp	レベル 4	3.0x10 <sup>12</sup> vp
レベル 1	1.0x10 <sup>10</sup> vp (viral particle)								
レベル 2	1.0x10 <sup>11</sup> vp								
レベル 3	1.0x10 <sup>12</sup> vp								
レベル 4	3.0x10 <sup>12</sup> vp								

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）に注入した。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、翌日抜去した。原則として、治療後3日間の抗生剤投与を行った。その後A群)においては、重篤な副作用を認めない場合は28日毎に計2回の治療を実施した。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評価を行った。

②内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

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）に注入した。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、翌日抜去した。治療後3日間の抗生剤投与を行った。

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）に注入することとした。

上記のいずれの症例においても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こととした。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した。治療後3日間の抗生剤投与を行った。

B群) ハイリスク初発限局性前立腺癌

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）に注入した。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、翌日抜去した。治療後3日間の抗生剤投与を行った。その後B群)においては、重篤な副作用を認めない場合は14日後に2回目のウイルスベクター注入を実施した。2回目の治療を終了した42日後に、外科的切除（根治的前立腺全摘術）を施行した。



(安全性の評価)

それぞれ、以下に示すタイムスケジュールにて安全性の評価に関する検査を行った。

A 群) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

項目	投与前	1日後	7日後	2週間後	4週間後 (2回目投与前)	8週間後 (2回目投与4週間後)	治療終了後 3ヶ月後	治療終了後1年後
	各投与前に実施 1回ごとの2回投与前に1サイクルとする 最終投与前は1サイクルを繰り返す						治療終了後12 最終投与前1週間をさす	
理学所見 (体重、PSを含む)	○		毎日観察する				○	○
血液一般 (血小板数、白血球分類を含む)	○		2日毎に観察	○	○	○	○	○
生化学検査一般 (腎機能・肝機能を含む)	○		2日毎に観察	○	○	○	○	○
クレアチニン・グリブアランス	○							
PT, PTT, fibrinogen	○							
尿検査	○							
尿培養、感受性試験	○							
アデノウイルス中和抗体測定	○							
アデノウイルスベクターの同定 (血液、尿中PCR法)	○		2日毎に観察					
心電図	○							
胸部レントゲン	○							
尿検査 (Uroflowmetry, IPSS score)	○*		○*		○*	○*	○*	○*
採血数 (n)	14	10	10.2	9.2	10.2	14	8.2	8.2

\* 前立腺内注入例または前立腺全摘出後の局所再発に実施

「治療終了」は最終投与の4週間後と定めてフォローを行った。

B 群) ハイリスク初発限局性前立腺癌

項目	投与前	1日後	7日後	2週間後 (2回目投与前)	4週間後	8週間後 (外科的切除)	12週間後 (治療終了) (外科的切除1週間後)	治療終了後 3ヶ月後	治療終了後 1年後
	各投与前に実施 2回ごとの2回投与前を1サイクルとする						治療終了後外科的切除1週間後をさす		
理学所見 (体重、PSを含む)	○		毎日観察する	○	○	○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分類を含む)	○		2日毎に観察	○	○	○	○	○	○
生化学検査一般 (腎機能・肝機能を含む)	○		2日毎に観察	○	○	○	○	○	○
クレアチニン・グリブアランス	○								
PT, PTT, fibrinogen	○								
尿検査	○								
尿培養、感受性試験	○								
アデノウイルス中和抗体測定	○								
アデノウイルスベクターの同定 (血液、尿中PCR法)	○		2日毎に観察						
心電図	○								
胸部レントゲン	○								
尿検査 (Uroflowmetry, IPSS score)	○								
採血数 (n)	14	10	10.2	8.2	10.2	10.2	14	8.2	8.2

「治療終了」は外科的切除（根治的前立腺全摘術）の4週間後と定めてフォローを行った。

(有効性の評価)

それぞれ、以下に示すタイムスケジュールにて効果判定に関する検査を行い、臨床症状や腫瘍マーカーの推移、画像等の評価を行った。

A 群) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

項目	投与前	3日	7日後	2週後	4週後 (2回目投与前)	8週後 (2回目投与4週後)
		各投与毎に実施 4週ごとの2回投与を1サイクルとする 継続投与症例はこのサイクルを繰り返す				
PSA	○			○	○	○
REIC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 蛋白	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音波検査 (注)	○					○
前立腺生検 または組織生検	○	○*				○
骨シンチ	○					○
骨転移部のMRI (骨転移症例)	○					○
前立腺部MRI (注)	○					○
腹部、骨盤部CT	○					○
採血量 (ml)	19.5	9.5	14.5	14.5	19.5	19.5

注) 前立腺全摘除例については、吻合部の検索を行った

\* 主治医が医学的に可能と判断し、同意が得られた場合 48-72 時間後に実施 (遺伝子発現解析を含む)

「治療終了」は最終投与の4週間後と定め、3ヶ月毎のフォローを行った。

B 群) ハイリスク初発限局性前立腺癌

項目	投与前	3日	7日後	2週後	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後 (外科的切除4週後)
PSA	○			○	○	○	○
REIC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 蛋白	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音波検査	○					○	
前立腺生検	○						
骨シンチ	○						○
前立腺部MRI	○					○	
腹部、骨盤部CT	○						○
採血量 (ml)	19.5	9.5	14.5	14.5	19.5	19.5	19.5

「治療終了」は外科的切除 (根治的前立腺全摘術) の4週間後と定め、3ヶ月毎のフォローを行った。

研究結果の概要  
及び考察

「研究結果の概要」 (詳細については、別紙1参照)

難治性固形癌である前立腺癌に対して、抗癌遺伝子療法としてのREIC/Dkk-3遺伝子治療の臨床研究を計25症例 (A群: 7症例、B群: 18症例) において実施した。第1例目 (B群に登録) に2011年1月25日に投与を開始した。B群については予定した18症例において投与を実施した。A群については対象となる患者が第7例目までしか登録されなかった為、本遺伝子治療臨床研究はA群およびB群の計25症例の経過観察の完了をもって臨床研究を終了した。

「考察」

A 群およびB 群において、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺癌病巣に直接注入する遺伝子治療は安全に施行可能であった。最大投与量 (最大耐量) については、 $3 \times 10^{12}$  vp 以上と判断された。有効性については、A 群では総合治療評価 (2 回投与後) にて7 例中1 例で部分奏効と判断された。この症例では計15 回の投与を実施し、著効例と判断された。B 群では、画像評価 (2 回投与後のMRI) では18 例中3 例で部分奏効と判断された。また、根治的前立腺全摘術後の全摘病理標本で、ベクター投与ドーズに依存する形で治療 (投与) 部位での癌細胞死とリンパ球浸潤が認められた。B 群においては、ベクター投与に基づ

	くと考えられる免疫学的反応として血清中のサイトカイン値の上昇と末梢血リンパ球数の変化が認められた。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投与することが臨床的に有用である可能性が示唆された。
今後の研究計画	特記すべき事なし
研究成果の公表状況	<p>●Adenovirus vector carrying REIC/DKK-3 gene: neoadjuvant intraprostatic injection for high-risk localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. Kumon H, Ariyoshi Y, Sasaki K, Sadahira T, Araki M, Ebara S, Yanai H, Watanabe M, Nasu Y. Cancer Gene Ther. 2016 Nov;23(11):400-409.</p> <p>●Feasibility of Neoadjuvant Ad-REIC Gene Therapy in Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. Kumon H, Sasaki K, Ariyoshi Y, Sadahira T, Araki M, Ebara S, Yanai H, Watanabe M, Nasu Y. Clin Transl Sci. 2015 Dec;8(6):837-40.</p> <p>●Ad-REIC Gene Therapy: Promising Results in a Patient with Metastatic CRPC Following Chemotherapy. Kumon H, Sasaki K, Ariyoshi Y, Sadahira T, Ebara S, Hiraki T, Kanazawa S, Yanai H, Watanabe M, Nasu Y. Clin Med Insights Oncol. 2015 Mar 23;9:31-8.</p>

備考 (共同研究機関の実施状況等)	
----------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙( )のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関の進捗状況を記載すること。

