

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

1. 実施状況

計 10 名において投与を実施し、経過を観察した。第 1 例目に [REDACTED] に投与を開始した。対象となる患者が第 10 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第 10 例目までの症例の経過観察の完了をもって終了した。その後のフォローアップの期間は、原則として投与終了後 5 年間とした。

2. 登録患者一覧

①治療前患者情報一覧

患者番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年齢	69	67	71	60	75	68	81	70	62	71
ベクター投与レベル	レベル1			レベル2			レベル3			レベル4
(viral particle)	1 × 10 ¹⁰			5 × 10 ¹⁰			1 × 10 ¹¹			5 × 10 ¹¹
遺伝子治療前PSA	70.2	17.82	9.94	152.9	21.07	265	15.21	22.45	18.64	18.08
遺伝子治療前に施行された内分泌療法	除癌術 リュープロレリン ビカルタミド クロルマジノン エストラムスチン デキサメサゾン	ゴセレリン ビカルタミド クロルマジノン エストラムスチン	リュープロレリン ゴセレリン ビカルタミド エストラムスチン	除癌術 ゴセレリン ビカルタミド フルタミド デキサメサゾン	ゴセレリン ビカルタミド エストラムスチン	リュープロレリン ビカルタミド フルタミド クロルマジノン エストラムスチン	除癌術 ビカルタミド フルタミド クロルマジノン エストラジオール	リュープロレリン ビカルタミド フルタミド クロルマジノン	除癌術 リュープロレリン ビカルタミド フルタミド	リュープロレリン ゴセレリン ビカルタミド フルタミド クロルマジノン
施行された化学療法	-	ドセタキセル	-	-	ドセタキセル	ドセタキセル テガフル	-	-	-	-
施行された放射線療法	骨盤骨	肋骨、脊椎	前立腺	-	-	前立腺	-	前立腺	-	-
施行されたその他の治療	-	-	-	-	-	免疫療法	-	遺伝子治療 免疫療法	-	-
遺伝子治療前の転移病巣	骨	骨 リンパ節	骨	骨	骨	骨	骨	-	骨	骨 リンパ節

②治療経過一覧

患者番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年齢	69	67	71	60	75	68	81	70	62	71
ベクター投与レベル	レベル1			レベル2			レベル3			レベル4
(viral particle)	1 × 10 ¹⁰			5 × 10 ¹⁰			1 × 10 ¹¹			5 × 10 ¹¹
投与の完遂	前立腺 完遂	前立腺 中断	骨盤骨転移巣 完遂	前立腺 完遂	前立腺 完遂	前立腺 完遂	前立腺 完遂	前立腺 完遂	前立腺 完遂	前立腺 完遂
有害事象	(grade 0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(grade 1)	発熱 倦怠感	-	-	-	排尿困難	-	-	TA上昇	-
	(grade 2)	-	-	-	急性胆嚢炎 (直接関連性なし)	-	-	-	-	-
	(grade 3)	-	-	-	-	-	-	-	-	発熱 TA上昇
	(grade 4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
遺伝子治療前PSA	70.2	17.82	9.94	152.9	21.07	265	15.21	22.45	18.64	18.08
遺伝子治療後PSA	242.2		36.6	590.3	48.83	211.1	34.49	21.25	53.93	15.07
画像評価(CT, MRI)	進行		進行	進行	進行	進行	進行	進行	進行	部分奏効
総合治療評価(2回投与後)	進行		進行	進行	進行	進行	進行	進行	進行	部分奏効
投与回数の合計(追加投与を含む)	3回	1回	3回	3回	5回	3回	3回	3回	3回	5回

TA：肝トランスアミナーゼ (AST, ALT)

- ・患者 2 については、1 回投与後に病状の急激な進行を確認し、中断となった。
- ・患者 5 については、3 回投与終了後の評価にて PSA の上昇は認めるも、緩徐であり、本人の希望もあり、2 回の追加投与を行った。2 回の追加投与後の評価に

て増悪と判断し、治療を終了した。

・患者 10 については、3 回投与終了後の評価にて PSA の低下、画像上の治療効果を認めたため、2 回の追加投与を行った。2 回の追加投与後の評価にて増悪と判断し、治療を終了した。

3. 安全性の評価

[2. 登録患者一覧]の治療経過一覧に示すごとく、ベクター投与レベル 3 (1×10^{11} vp) までは、有害事象は Grade1 までのごく軽微なもので、経過観察のみで自然軽快した。ベクター投与レベル 4 (5×10^{11} vp) では Grade2 の倦怠感、および Grade3 の発熱、TA の上昇を認め、それぞれ、解熱鎮痛剤、肝臓保護剤の投与により軽快した。以上より、本遺伝子治療臨床研究における IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、少なくとも 1×10^{11} vp までは安全に投与可能と考えられた。 5×10^{11} vp 以上の投与量については、患者数が 1 名のため、評価は難しいと考えられた。

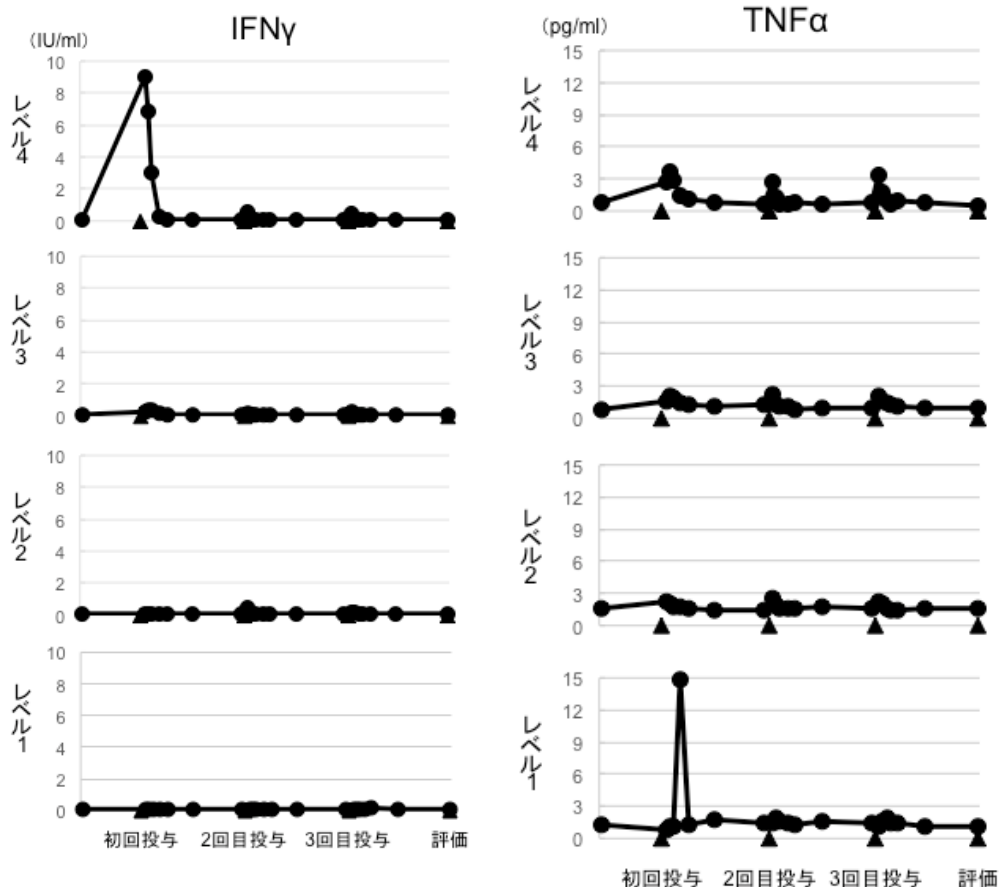
4. 有効性評価

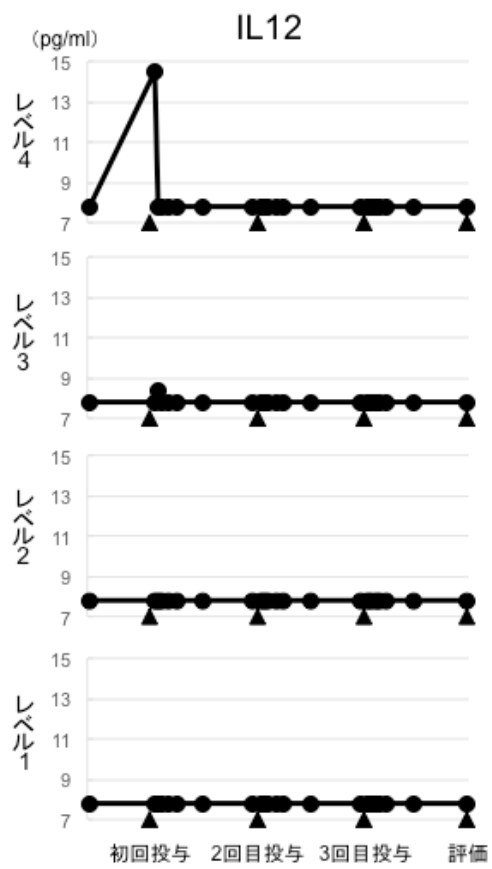
[2. 登録患者一覧]の治療経過一覧に示すごとく、患者 10 (ベクター投与レベル 4 : 5×10^{11} vp) において、PSA の低下、画像上の一部奏効所見を認め、総合評価にて一部奏効と判断し、2 回の追加投与を行った。本患者の詳細については、後の項目で別に表記する。

5. 免疫学的評価

①血清サイトカインの評価（値は全て平均値で示した）

末梢血血清 IFN γ 、TNF α 、IL-12 のアデノウイルスベクター投与ごとの数値の変化をグラフに表示した。なお、IL-2 は全レベル、全経過を通じて 0.8U/ml であり、アデノウイルスベクター投与による変化を認めなかった。

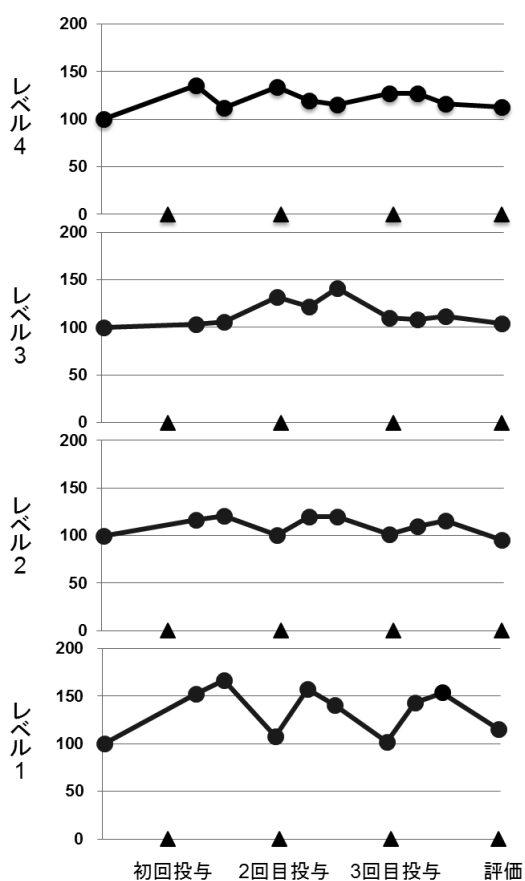




②末梢血フローサイトメトリー（値は全て平均値で示した）

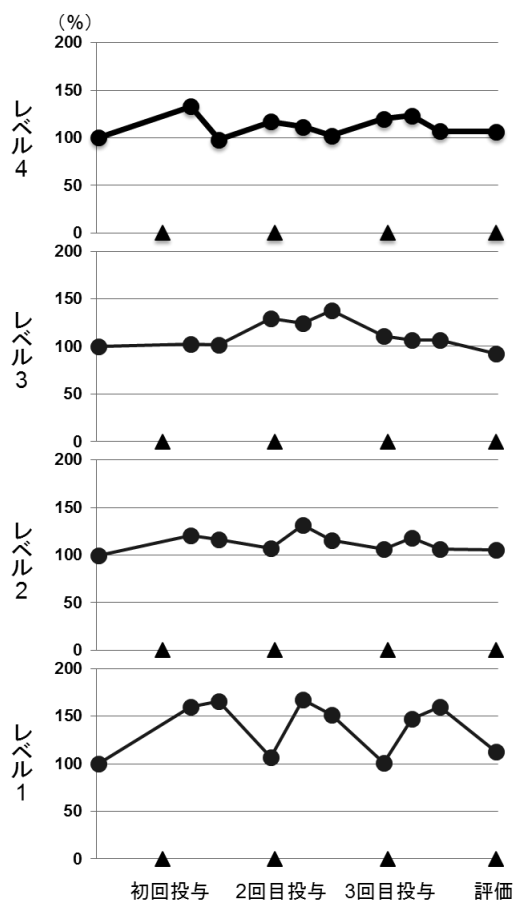
治療前の細胞数を 100%とし、アデノウイルスベクター投与ごとの細胞数の変化をグラフに表示した。

リンパ球コントロール(CD14-CD45+)

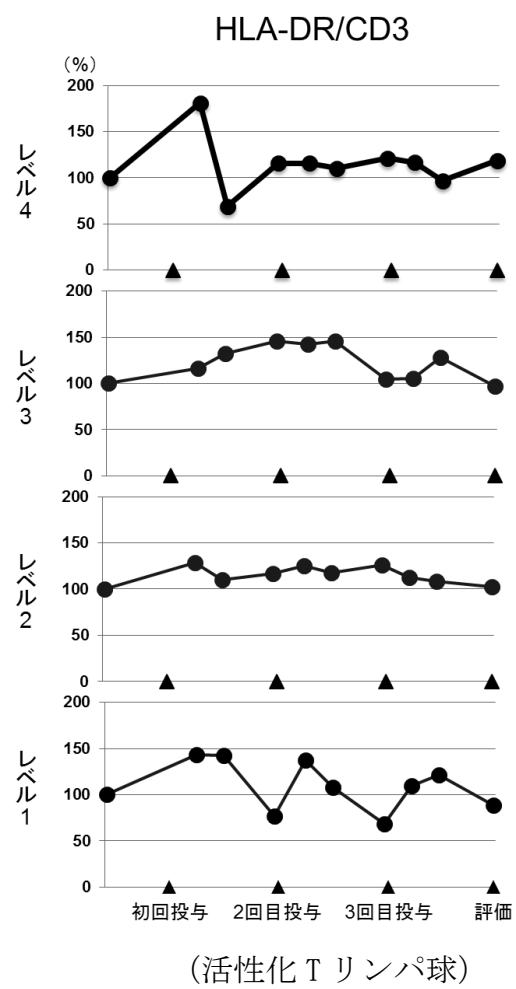
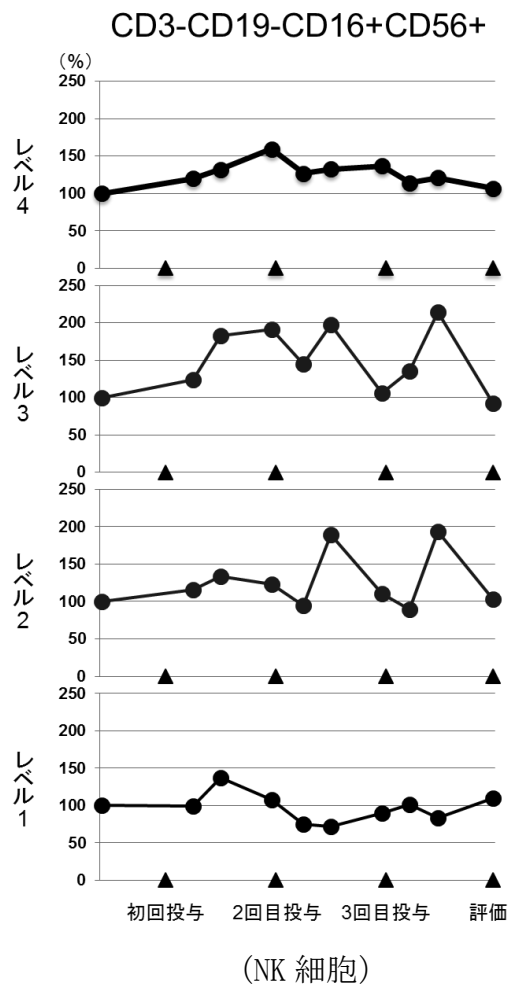


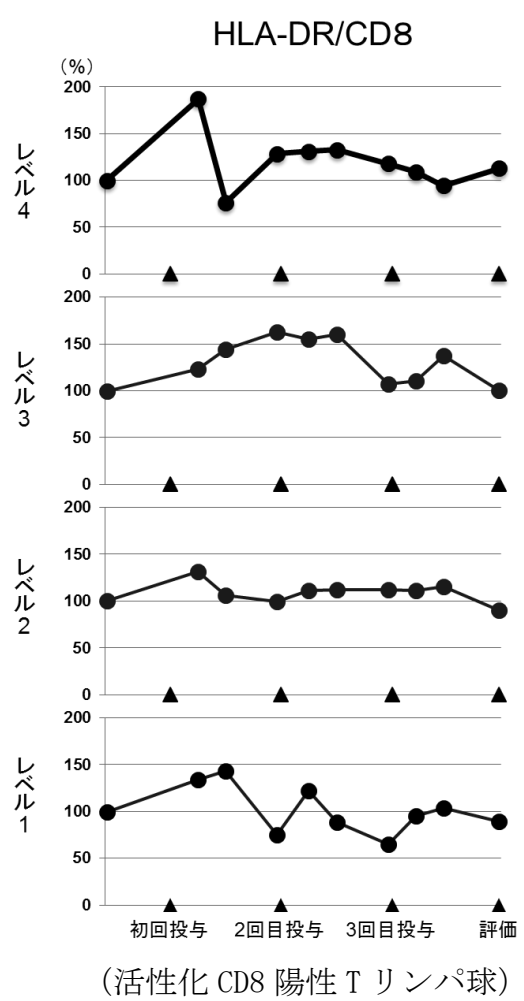
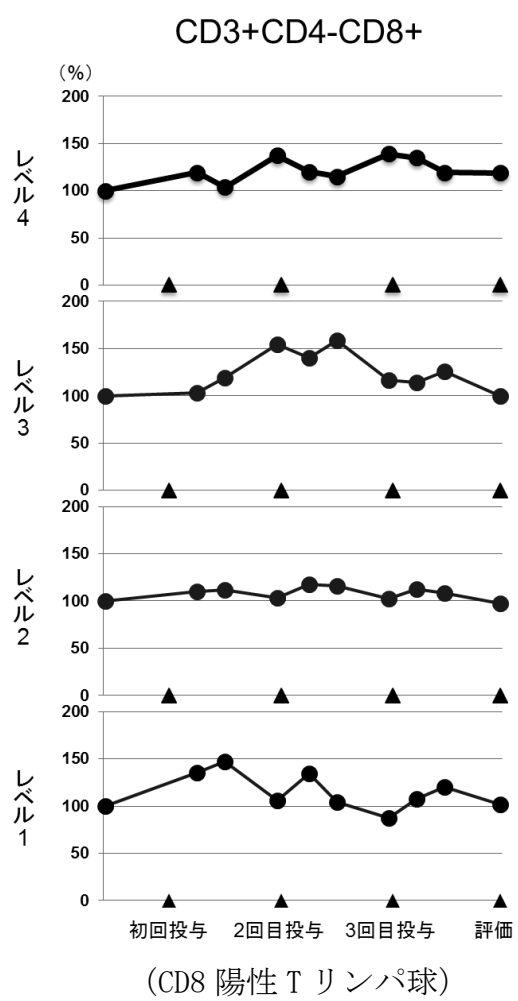
(全てのリンパ球として)

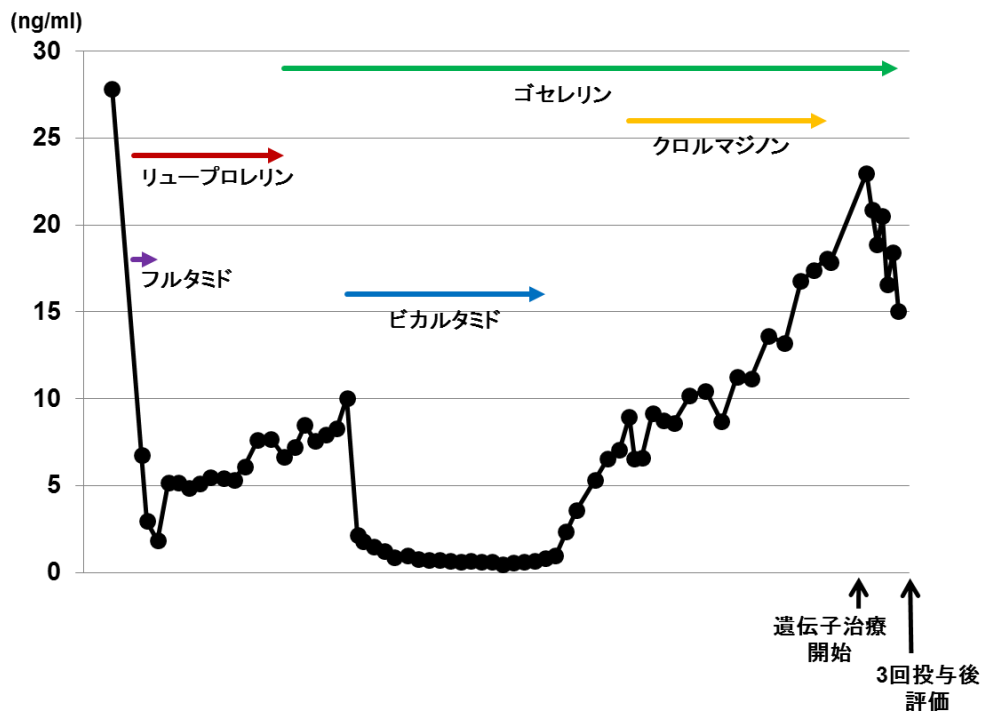
CD3+CD18-



(Tリンパ球として)



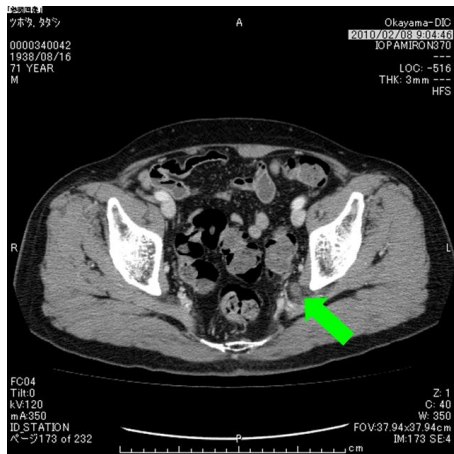




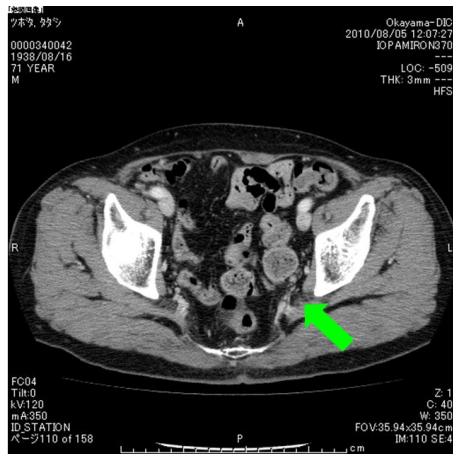
2) 画像評価

前立腺 MRI 検査：前立腺癌病変の増大を認めなかった。

CT：下記に示すように、左内腸骨リンパ節転移巣の縮小を認めた。



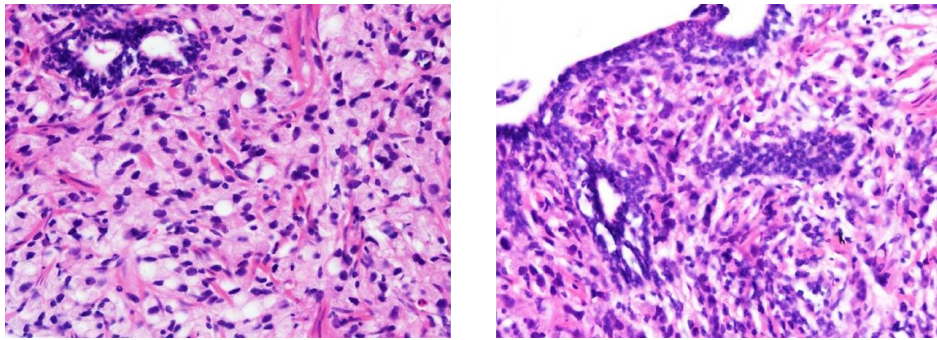
治療前



評価時

3) 病理組織学的評価 (前立腺の投与部位の生検)：

下記に示すように、明らかな腫瘍の壊死像は認めなかったが、腫瘍組織へのリンパ球の浸潤像を認めた。



- 4) 免疫学的評価：
 [5. 免疫学的評価]の項目中のレベル4のデータを参照されたい。
- 5) 総合評価：予定された3回のベクター投与により部分的有効（PR）と判断した。
- 6) 遺伝子治療後の経過：
 上記のように、3回のベクター投与により臨床的有効性を認めたため、患者と相談し、[REDACTED]と2回の追加投与を行った。しかしながら、2回の投与を通じて腫瘍マーカー（PSA）の上昇を認め、最終的に病状の進行（PD）と判断し、[REDACTED]（追加2回目の投与後28日後）をもって治療を終了した。

8. 登録患者の転帰一覧

患者番号	治療終了日	治療終了日から最終受診（カルテ記載）日までの当院での経過期間（ヶ月）	転帰
IL-12 症例 1	[REDACTED]	16	癌死
IL-12 症例 2	[REDACTED]	0.3	癌あり生存
IL-12 症例 3	[REDACTED]	25.2	癌死
IL-12 症例 4	[REDACTED]	0.4	癌あり生存
IL-12 症例 5	[REDACTED]	転院の為、他院でfollow	癌あり生存
IL-12 症例 6	[REDACTED]	20.3	癌あり生存
IL-12 症例 7	[REDACTED]	101.8	癌あり生存
IL-12 症例 8	[REDACTED]	13.6	癌死
IL-12 症例 9	[REDACTED]	48.8	癌死
IL-12 症例 10	[REDACTED]	41.8	癌死

以上