

遺伝子治療臨床研究実施計画について (岡山大学病院)

- 岡山大学病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画に係る
意見について(がん遺伝子治療臨床研究作業委員会)..... P1
- がん遺伝子治療臨床研究作業委員会..... P7
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書(改訂後)..... P8
- 遺伝子治療臨床研究実施計画書(改訂後)..... P29
- 遺伝子治療臨床研究実施計画書 添付書類(改訂後)..... P179

平成 22 年 12 月 6 日

岡山大学病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究
実施計画に係る意見について

がん遺伝子治療臨床研究
作業委員会
委員長 島田 隆

岡山大学病院から申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 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

申請者：岡山大学病院 病院長 森田 潔

申請日：平成 21 年 8 月 27 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

(1) 研究課題名： 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

(2) 申請年月日： 平成 21 年 8 月 27 日

(3) 実施施設： 岡山大学病院
代表者： 岡山大学病院 病院長 森田 潔

(4) 総括責任者： 岡山大学病院・新医療研究開発センター 教授
那須 保友

(5) 対象疾患： 前立腺癌
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)
② 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌 (有転移症例)
B) ハイリスク初発限局性前立腺癌 (未治療例)

導入遺伝子： ヒト REIC/Dkk-3 遺伝子

ベクターの種類： アデノウイルスベクター

用法・用量： 本試験においては、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの投与量を 1.0×10^{10} vp(viral particle)、 1.0×10^{11} vp、 1.0×10^{12} vp の 3 段階設定し、最大耐量 (最大の効果を認め、最小の副作用を示す用量) を推定する。病変部に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を 1 又は 2 カ所 (最大 2 カ所) に注入する。ウイルスベクター溶液は、1 カ所につき 1 ml とする。

研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から最終症例の治療終了後 5 年間

目標症例数： A、B 各群それぞれ 12 例、各用量レベルでの副作用の出現の有無により、それぞれ最大 18 例

(6) 研究の概略：

本臨床研究は、A)内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対し、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、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、安全性の検討 (最大耐量の推定) を主要エンドポイントとする。また、本治療法の有効性の評価を副次エンドポ

イントとする。加えて本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、同治療効果の病理的な評価を行うことも副次エンドポイントとする。

(7) その他（外国での状況等）：

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は米国においても実施予定であり、現在患者の登録受付を行っている。

アデノウイルスベクターを用いた類似の前立腺癌治療の臨床研究としては、HSV-tk 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が、岡山大学、神戸大学、北里大学、米国ベイラー医科大学にて実施され、インターロイキン-12 (IL-12)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が、岡山大学、米国ベイラー医科大学にて実施されている。

2. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第1回審議

① 開催日時： 平成21年11月9日(月) 10:00～12:00

② 議事概要：

平成21年8月27日付けで岡山大学病院より申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：前立腺癌）について第1回の審議を行った。

まず、研究実施計画について同病院の総括責任者から説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、同意説明文書の記載等に関する各委員の意見について、事務局で整理し、申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本作業委員会の意見）

1. 作業委員会で説明された内容の多くは、実施計画書等に記載されていないため、以下の指摘も踏まえ、現時点までに得られている知見やデータを概要書、実施計画書及び同意説明文書に記載すること。
2. 大きく分けると A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌及び B) ハイリスク初発限局性前立腺癌の二つの群を対象としているが、A 群と B 群では、標準的治療等それぞれ状況が異なり、また、主目的である安全性の検討はともかく、治療効果の観察等においても相違するところがあるため、A 群と B 群のそれぞれにおいて留意すべき事項が適切に反映されているか、概要書、実施計画書及び同意説明文書について再検討すること。
3. A 群に関し、被験者の選択基準としてドセタキセル治療無効例を追加することの検

討も含め、患者への適切な情報提供に十分留意して、概要書、実施計画書及び同意説明文書に詳しく記載すること。

4. B群に関して、REIC 遺伝子の導入により **adjuvant** 効果が期待できる実験的根拠について計画書に記載すること。また、患者への適切な情報提供の観点から、他の治療法とこの臨床研究とが比較検討しやすいように、同意説明文書の記載等について再検討すること。
5. REIC によるアポトーシス誘導作用や免疫学的な反応のメカニズムに関して、現時点までに得られている知見・データに基づいて、概要書、実施計画書等の記載を整備すること。また、具体的にどのような免疫学的及び病理学的な解析を行う予定であるのか、共同研究として既に実施されている HSV-tk 遺伝子治療での **neoadjuvant** 効果の評価も参考にして、その詳細を概要書、実施計画書等に追記すること。なお、関連する文献等を追加提出すること。
6. REIC による遺伝子治療に関し、既に臨床研究として実施されている前立腺癌を対象とした遺伝子治療と非臨床試験で直接的に比較したデータがあれば提出すること。
7. REIC 投与の安全性に関し、現時点までに得られている非臨床試験成績、特に、正常細胞に対する安全性（選択的アポトーシス）に関する成績について、概要書、実施計画書等に適切に追記すること。また、動物実験で肝毒性が認められていないか、データを示して説明すること。なお、関連する文献等を追加提出すること。
8. 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書の添付書類 12-13.「アデノウイルスベクターの供給、品質管理について」では、「3) 当該遺伝子組換えウイルス製剤製造工程における品質試験管理項目と試験の概要、規格値及び試験結果 ならびに臨床研究に使用する当該遺伝子組換えウイルス製剤の品質試験管理項目と試験の概要、規格値及び臨床研究用ロットに関する品質試験結果」において、「現在当該アデノウイルスベクターは製造中であるため開示不能である。したがってこれまでに同一施設から供給を受けた IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターに関する情報を添付する。当該アデノウイルスベクターの製造が終了次第差し替えることとしたい。」とあるがベクターに関する情報の入手見込み時期（資料の差し替えの時期）について回答すること。既に製造が終了しているのであれば、早急に資料を差し替えること。特に、品質に関する試験結果については、早急に提出すること。

上記「1.」から「7.」の項目については平成 21 年 11 月 30 日付け、「8.」については平成 22 年 1 月 4 日付けで岡山大学病院へ照会を行った。

2) 第 2 回審議

- ① 開催日時： 平成 22 年 10 月 12 日(火) 10:00～12:00

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、岡山大学病院から平成 22 年 6 月 21 日付けで回答書及び追加資料が提出されたことを受けて（その後修正事項が生じたため最終版一式の提出は平成 22 年 9 月 2 日）、第 2 回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について同病院の総括責任者らから説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、品質管理に関して委員より指摘のあった点等については、申請者と事務局との間で整備の上、委員長の確認を得た後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

（なお、これら実施計画書等の整備については、平成 22 年 11 月 24 日に委員長了承。）

（各委員からの主な指摘の内容）

1. アデノウイルスベクターの品質管理試験において、同一ロットを使用して試験を実施しているか確認すること。
2. 臨床試験を行うにあたっての「代諾者の同意」について、想定されている内容を実施計画書中に追記すること。（代諾者の同意のみでは臨床研究を行わない旨の記載を含む。）

3. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を踏まえた第 1 回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書の主な変更内容

- ・ アデノウイルスベクターの製造元が、米国ベイラー医科大学遺伝子・細胞治療センターから、英国 Eden Biodesign 社に変更された。
- ・ 治療開始前・治療中・治療後のそれぞれの安全性評価において、免疫学的な解析項目が追加された。また、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌における治療後安全性評価において、病理組織学的検査項目が具体的に追加された。
- ・ B) ハイリスク初発限局性前立腺癌における治療の有効性の評価の観察項目に、外科的切除により摘出した前立腺組織を用いた、組織学的検討（アポトーシスの有無、免疫学的検討）が追加された。
- ・ 被験者への同意説明文書において、ドセタキセルを用いた治療に関する国内の状況に関する記載を変更した。（内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌では、原則としてドセタキセル無効例を対象とすることとなった。）

- ・ 被験者への同意説明文書において、米国においても同様の臨床研究が予定されていることを記載し、情報を迅速に入手できる状況にあり、得られた情報を被験者に提供することについて、明記された。
- ・ 被験者への同意説明文書において、他の治療方法に関する記載として、抗癌剤や分子標的薬を手術前に用いて、術後の再発率を減らすことができるかどうかの検討が海外を中心に行われたことについて追記された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

岡山大学病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：前立腺癌）に関して、がん遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のとおり論点整理を進めて、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。次回以降の科学技術部会に報告する。

厚生科学審議会科学技術部会 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿

氏名	所属
あさの しげたか 浅野 茂隆	早稲田大学先端科学・健康医療融合機構機構長
あらと てるよ 荒戸 照世	(独)医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部審査役
おざわ けいや 小澤 敬也	自治医科大学医学部教授
おの であら まきふみ 小野寺 雅史	(独)国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部長
かねこ しゅういち 金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系教授
かねだ やすふみ 金田 安史	大阪大学大学院医学系研究科教授
さいとう いずむ 斎藤 泉	東京大学医科学研究所遺伝子解析施設教授
○しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学医学部教授
はまだ ひろふみ 濱田 洋文	札幌医科大学教授
はやかわ たかお 早川 堯夫	近畿大学薬学総合研究所所長

【前立腺がん】

あかさ ひでゆき
赤座 英之 東京大学先端技術研究センター特任教授

○委員長 (五十音順 敬称略)

(平成22年6月28日現在)

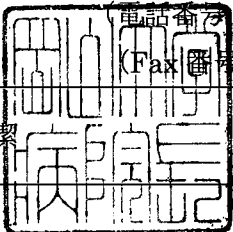
別紙様式第1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成21年8月27日

厚生労働大臣 殿

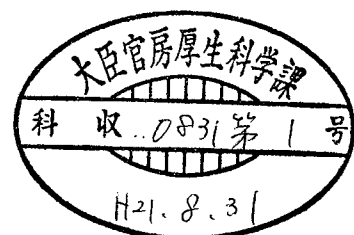
実施施設	所在地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 電話番号 086-223-7151 (Fax) 番号 086-235-7636
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 森田 潔



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画に対する意見を求めます。

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 病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・教授・公文裕巳




遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 概 要 書

平成 年 月 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	岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授	
	氏名	那 須 保 友 	
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
	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
	宇野太	岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教	研究のモニタリング、分子生物学的解析
	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	

研 究 協 力 者	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	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	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 イエゴ)	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	
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)を行う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の外科的切除を行う。</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>本臨床研究は米国バ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、(株)桃太郎源社が製造委託した、英国EdenBiodesign社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。</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^{注1}、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>注1: 原則的に内分泌療法が無効と判断されたのちに投与されるドセタキセルが無効となった症例を対象とするが、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例についてはドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。</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>	

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。

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。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治療薬剤となりつつある。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。

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おり、国内においても北里大学において実施中である。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（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、前立腺癌を

	<p>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、その後の国内外における多数の知見より、すでに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、今回提出するプロトコールは、疾患 A, B における 4 種類の病態を対象とした同一のものとした。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、近年では、Sonpavde らの報告 (Cancer 110, 2628, 2007) のごとく、臨床研究の良い対象群であると考えられている。</p> <p>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。</p> <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た。すなわち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。</p> <p>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。なお、内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌患者では、上記のごとく、ドセタキセルを用いた抗癌化学療法が標準的治療になりつつあるため、基本的に同薬無効例を対象とするが、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例はドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。</p> <p>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が必ずしも満足できるものでなく、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新規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。</p>
<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>1. ヒトに導入する REIC/Dkk-3 遺伝子の構造、性質、活性</p> <p>(遺伝子の構造)</p> <p>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</p>

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) を活性化させることでの、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 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、(株) 桃太郎源社が製造委託した、英国 Eden Biodesign 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。

(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。正常な理解と判断は行えるものの、身体的な事由により患者の署名が不可能、もしくは困難な場合は、患者とともに、代諾者^{注 2} に対しても文書によるインフォームド・コンセントを行い、代諾者より同意署名を得ることとする。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もと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。インフォームド・コンセントの方法は第 1 回目と同様とする。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 2: 代諾者とは後見人、補佐人、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 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 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 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 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

	<p>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 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 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。</p> <p>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> <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 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。</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（旧ペイラー医科大学・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。その作用機序については病巣に直接投与することによる①直接的な殺細胞効果と同時に誘導される②抗腫瘍免疫の活性化による相乗効果であることが明らかとなった。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、（株）桃太郎源社が製造委託した、英国 Eden Biodesign 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。</p> <p>前立腺癌以外の癌種について：</p> <p>研究責任者である那須保友、研究分担者である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、既に米国ペ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</p>

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。

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、9 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	9 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
	前治療	内分泌療法	内分泌療法
	病期	B, C, D	B, C, D
	転移症例	含まれる	含まれる
	術後の再発	含まれる	含まれる
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、術前療法としての、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	<p>1. 遺伝子導入方法の安全性</p> <p>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、別紙記載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。これらのバンクは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。</p> <p>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。本臨床研究で用いられるREIC/Dkk-3遺伝子発現アデノウイルスベクターは、(株)桃太郎源社が製造委託した、英国Eden Biodesign社で作製され、「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囊、リンパ節 (骨盤部)、肝臓、腸管への広がりが認められた。尿、精囊液、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。 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</p>		

	<p>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しているとされる 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、(株) 桃太郎源社が製造委託した、英国 Eden Biodesign 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。</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、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、平成 15 年度からは岡山大学病院内に遺伝子・細胞治療センターが、平成 22 年からは、新医療研究開発センターが設置され稼動しており、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×</p>

10¹⁰vp(viral particle)から開始して10倍ずつ増量し1.0×10¹¹vp, 1.0×10¹²vp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。

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。正常な理解と判断は行えるものの、身体的な事由により患者の署名が不可能、もしくは困難な場合は、患者とともに、代諾者に対しても文書によるインフォームド・コンセントを行い、代諾者より同意署名を得ることとする。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。インフォームド・コンセントの方法は第1回目と同様とする。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カ所(最大2カ所)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カ所(最大2カ所)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カ所(最大2カ所)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、プロトコー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 回の投与を実施する。2 回目の投与を終了した 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 回目毎に投与を終了した 28 日後に総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価する。

B) 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 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。その後、プロトコー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 14 日後に 2 回目のウイルスベクター注入を実施する。2 回目の投与を終了した 42 日後に、外科的切除(根治的前立腺全摘術)を行う。その後、プロトコールを遵守して安全性ならびに治療効果の評価を行う。

3. 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う。

A) 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週後	4週後 (2回目投与前)	8週後 (2回目投与4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
	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		治療終了とは最終投与4週後をさす	
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	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・クリアランス	○					○		
PT, PTT, fibrinogen	○					○		
尿沈渣	○			○	○	○	○	○
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	○		○			○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○*		○*		○*	○	○*	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	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

B) 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週後 (2回目投与)	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後 (治療終了) (外科的切除4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後
	各投与毎に実施							(以後3ヶ月ごと 5年目まで)	
	2週ごとの2回投与を行う							治療終了とは外科的切除4週 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 画を含む)	○	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・クリア ランス	○					○	○		
PT, PTT, fibrinogen	○						○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○	○
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	○			○			○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○			○	○		○	○	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	10.2	14	8.2	8.2

4. 有効性の評価

以下にそれぞれ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、画像評価を行う。

A) 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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)	
	各投与毎に実施							治療終了とは 最終投与4週後をさす	
	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	○	○*				○		○ (1年毎) **	
骨シンチ	○					○		○ (1年毎)	
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	19.5	19.5	

注 前立腺全摘除例については、吻合部の検索を行う

* 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)

** 同意が得られた患者に対して治療終了後 1 年後より 1 年毎に施行予定 (組織学的治療効果判定)

B) 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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後 (以後3ヶ月ごと 5年目まで)
	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	○					○	○	○	○ (1年毎)
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	19.5	19.5

上記表での項目に加えて、B)ハイリスク初発限局性前立腺癌では、外科的切除により摘出した前立腺組織を用いた、組織学的検討 (アポトーシスの有無、免疫学的検討) も行う。

5. 本臨床研究による治療終了 (最終投与又は外科的切除から 4 週後をさす) 後、患者のフォローアップとして岡山大学病院において投与後 60 ヶ月まで追跡調査をする。

6. 選択基準

それぞれ、以下の条件を満たす患者を対象とする。

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

(ア) 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

- (イ) 内分泌治療を施行中であること。
- (ウ) 血中テストステロンが 1 ng/ml 以下の症例。
- (エ) 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、最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) を認める生物学的に活動性の局所再燃癌。被験者登録時から 3 回前に測定した数値からの 3 回連続上昇となる。
- (オ) 前治療の影響がないと考えられる症例。
- (カ) 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。
- (キ) 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、血小板数 >100,000/mm³、総ビリルビン <1.5mg/dl、クレアチニン <1.5mg/dl とする
- (ク) 被験者はドセタキセルが無効となった者。ただし、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例はドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

- (ア) 被験者は 20 歳以上 75 歳以下の成人とし、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症例
- (イ) 前立腺生検にて組織学的に前立腺癌と診断され、かつ臨床的に前立腺に局在すると判断された症例
- (ウ) 初発例で前立腺癌に対する治療を受けていない症例
- (エ) 画像上明らかな転移を病巣有さない症例
- (オ) 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予測される症例 (総得点 115 点以上)
- (カ) 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 以下の症例。
- (キ) 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、血小板数 >100,000/mm³、総ビリルビン <1.5mg/dl、クレアチニン <1.5mg/dl とする
- (ク) 出血傾向を認めない (PT・PTT の著明延長を認めない) 症例。

7. 除外基準

以下の項目に該当する被験者は本研究の対象としない。

- 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。
- 2) 本研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加している場合。
- 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。
- 4) 当該臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した場合 (重複登録の禁止)
- 5) その他、担当医が不適当と認める場合。

8. 被験者の同意の取得方法

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌 では、内分泌療法抵抗性前立腺癌の病態と従来の治療法に対し抵抗性であること、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌 では、手術単独療法では、将来再発を来す可能性が高いこと、をそれぞれ説明した上で、さらに本臨床研究の理論的背景と動物実験成績、安全性に関する成績に関して十分な説明を患者本人または代諾者に対して行い、十分な理解を得た上で自由な意思によって本臨床研究の被験者となることについて文書に基づいて同意を得る。

同意の取得は患者登録時、および全身検索が終了し、安全・効果評価・適応判定部会が適応有りと判定した後の計 2 回行う。

また、同意に関連しうる新たな重要な情報を入手した場合は、その情報を被験者または代諾者に伝え、継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認す

	<p>る。</p> <p>9. 実施期間および目標症例数 本研究の実施期間は最終症例の治療終了後5年間とする。予定症例数は計画通りに進めばA、B各群それぞれ、12例、各用量レベルでの副作用の出現の有無によって最大それぞれ18例とする。</p>
<p>備 考</p>	<p>被験者の同意取得について：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治療効果及び危険性を十分に理解し、自主的に同意をした上で、同意書に署名するものとする。なお、同意後も被験者からの申し出により同意を撤回し、本臨床研究への参加をいつでも中止することができるものである。</p> <p>個人情報については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程」に沿って適切な取り扱いを行うものとする。</p>

別紙理由書

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 が研究計画の実施を適当と認める理由

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の遺伝子治療臨床研究実施計画に係わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は、次のとおりであります。

1. 審査の経過状況

泌尿器病態学講座公文裕巳教授から、平成20年5月1日付けで岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という）規定に基づき、「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」の審査申請書の提出があった。

平成20年7月23日第1回審査委員会を開催し、平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年3月27日告示：平成16年12月28日全部改正）に基づき、本遺伝子治療計画の研究の目的、対象疾患、遺伝子の導入方法、国内外におけるこれまでの研究の成果、安全性及び有効性、インフォームド・コンセント等について審査を開始した。

審査委員会では、本遺伝子治療臨床研究実施計画概要書、実施計画書等に関し、総括責任者である泌尿器病態学講座公文裕巳教授ほか臨床研究者から詳細な説明を求めるとともに、審査委員の質疑に対する説明資料の提出を求め、慎重に検討を重ねた。

特に、新規性という観点より REIC/Dkk-3 遺伝子導入による抗腫瘍効果発現の詳細な機序、また安全性について解説をもとめ慎重に検討を行った。

また、審査委員会に本遺伝子治療の安全性や効果の評価並びに被験者の適応性に関する専門的事項を調査検討する組織として、生物薬品製造学等の研究者を含めた「安全・効果評価・適応判定部会」を設置し、本臨床研究の具体的実施に関して、その留意点、改善点等があれば審査委員会に意見を提出する体制とした。

さらに、「説明書と同意書」については、よりわかりやすい内容とする観点から、報道機関に公開し、広くその意見を反映させるなど社会に開かれた臨床研究とすべく審査が進められた。

平成21年4月6日開催の第3回審査委員会において、今日までの審議結果から、申請に向けての条件がクリアされており、厚生労働省へ申請手続きを進めることの結論に達した。

2. 実施を適当と認める理由

審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画概要書、実施計画書等を慎

重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究は、平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 14 年 3 月 27 日告示：平成 16 年 12 月 28 日全部改正）の必要要件を満たしていると認め、所轄官庁への臨床研究実施計画申請を承認することを差し支えないものと判断した。

平成 21 年 4 月 27 日

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



総括責任者の変更に関する遺伝子治療臨床研究審査委員会の検討通知書
(該当する別紙1の資料のみ添付)

遺伝子治療臨床研究審査委員会検討結果通知書

平成22年 6月22日

申請者

所属及び官職 泌尿器科 教授
氏 名 公文 裕 巳 殿

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

検討依頼のあった次の1)・2)に対しては、承認されましたので、お知らせ
します。

【審議事項】

- 1) 総括責任者の変更を含む研究組織の変更 (別紙1)
- 2) がん遺伝子治療臨床研究作業委員会からの意見
(平成21年11月30日/平成22年1月4日)に対する回答(別紙2)

別紙 1

総括責任者の変更を含む研究組織の変更

1) 総括責任者の変更： 公文裕巳から那須保友に変更（公文裕巳は研究協力者に変更）

変更事由：

- ① 本臨床研究は、文部科学省・平成18年度科学技術振興調整費「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」採択事業である「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点（ICONT）の形成（研究代表者：公文裕巳）」において、(株)桃太郎源社を協働企業のひとつとするマッチングファンドとして企画されたものであった。平成21年度末をもって、同事業が振興調整費事業から、岡山の自主的な産学連携事業となり、研究経費の切り分けを明確とする必要が生じたこと。
- ② 公文裕巳は(株)桃太郎源社の取締役（非常勤）を兼務しており、同社より臨床研究に使用するアデノウイルスベクターの供与を受けて臨床研究を実施するため、利益相反の観点より望ましいと考えられること。
- ③ 公文裕巳は岡山大学病院・遺伝子・細胞治療センター長、岡山大学新医療創造支援本部長を兼務しており、これらの立場より当該臨床研究の円滑な遂行のための包括的アドバイスを行うという立場が望ましいこと。
- ④ 那須保友は分担研究者として一連の遺伝子治療臨床研究の実務に中心的に担当してきたが、平成22年1月より新医療研究開発センター教授に昇進。総括責任者の任に相当すると判断されること。

2) 追加研究分担者とその用務：

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
柳井広之	岡山大学病院・病理部准教授 病理組織学的解析
宇野 太	岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教 研究のモニタリング、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

3) 追加研究協力者とその実務：

公文裕巳	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学・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
Simon J. Hall	Mount Sinai Medical Center ・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
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
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

遺伝子治療臨床研究実施計画書

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

岡山大学病院

1. 遺伝子治療臨床研究の名称

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

2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに本遺伝子治療臨床研究において担当する役割

2-1. 総括責任者の氏名及び担当する役割

那須保友 岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授

遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の総括

2-2. 総括責任者以外の研究者氏名及び担当する役割

研究担当医師

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

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

宇野 太 新医療研究開発センター・助教

研究のモニタリング、分子生物学的解析

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、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

研究協力者

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

免疫学的解析に関するアドバイス

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

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

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

アデノウイルスベクター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. 遺伝子治療臨床研究の実施施設の名称及びその所在地

名称：岡山大学病院

所在地：〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

(TEL) 086-235-7507 (総務課) 086-235-7287 (泌尿器科)

(FAX) 086-232-1534 (総務課) 086-231-3986 (泌尿器科)

4. 遺伝子治療臨床研究の目的

本研究は、

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、

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

- 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)。
- 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)。
- 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

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、

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。

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。

本臨床研究は米国バイラー医科大学の遺伝子治療臨床研究プロトコールを参考に、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、(株) 桃太郎源社が製造委託した、英国 EdenBiodesign 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。

5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患及びその選定理由

5-1. 研究区分 遺伝子治療臨床研究

5-2. 対象疾患に対する現時点での知見

5-2-1. 前立腺癌に対する現時点での一般的な知見

近年、本邦における前立腺癌患者の発生は増加の一途を辿っている。前立腺癌による死亡者数は、1950年には83人であったが、1970年にはその約10倍の930人となり、1990年には約45倍の3,460人となった。さらに1999年には7,005人に達し、1990年から僅か10年足らずの間に2倍以上の増加となっている。またその罹患者数についても、1994年は10,940人であったが、2015年には30,285人へと著しい増加が予測されている。一方米国においては、2003年度は200,900人が新たに前立腺癌と診断され、28,900人が同疾患で死亡すると推定されている¹⁾。

また前立腺特異抗原（PSA：Prostate specific antigen）のスクリーニングにより、前立腺に限局した早期癌の患者が増加してきており、本邦では診断時における限局性前立腺癌（病期 A, B）症例が全体の約40%となっている。限局性前立腺癌の場合、一般的に外科的切除（根治的前立腺全摘出術）が適応となる事が多いが、外照射治療や2003年より本邦に導入された密封小線源治療といった組織内照射などの放射線治療の普及により、外科的切除以外での治療法も選択される。放射線治療に関しては初期治療として施行された場合の有効性は認められており、特に癌病巣が前立腺被膜内に限局した病期 B 症例に対する局所療法としての有効性は確立されている²⁾。これら外科的切除ならびに放射線治療によって多くの症例は根治可能であるものの、一部のハイリスク症例では術後30-40%の症例においてPSA再発をきたしており³⁾、特にハイリスク症例での再発では、その後の各種治療に対し抵抗性となることが多く、術後再発率をいかに低下させるかが臨床的課題である。術後再発率を低下させるための術前療法として、従来内分泌療法が行われてきたが、近年の報告⁴⁾で、内分泌療法に術後再発率を低下させる効果はないとされた。そのため、抗腫瘍薬（ドセタキセル、エストラムスチン）や近年注目されている分子標的薬（ゲフェチニブ、イマチニブ）を用いた術前療法の可能性が検討された⁵⁾、⁶⁾が、いずれも満足な結果を得ることはできず、術後再発率低下を目的とした術前療法の開発、確立は、依然重要な臨床的課題である。また、外科切除後の再発に対する治療法選択等も今日的な臨床上の問題点であるが⁷⁾、本邦では内分泌療法が主に選択される。

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おり⁸⁾⁹⁾、国内においても北里大学において実施中である。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、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局所投与の安全性を確認したのちに、疾患 B を対象とした臨床研究が導入された経緯がある¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、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、その後の国内外における多数の知見より、すでに確立されていると判断される¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。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、今回提出するプロトコールは、疾患 A, B における 4 種類の病態を対象とした同一のものとした。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、近年では、Sonpavde らの報告¹³⁾のごとく、臨床研究の良い対象群であると考えられている。

一方、診断時において全体の約 30%を占める、被膜をこえて進展した症例（病期 C）の場合は、前立腺全摘出術単独では根治する可能性は低く、内分泌療法併用前立腺全摘出術または、初期治療としての内分泌療法と放射線治療の併用療法が行われる。病期 C のみに限られたものではないが、それを中心とした局所進行性前立腺癌に対する内分泌療法と放射線療法との併用療法の有効性を検討したいくつかの大規模比較試験では、放射線療法単独より併用群のほうが無病生存率、癌特異的生存率は有意に勝っているものの、併用群においても無病生存率は 3 年から 5 年で 21%から 74%であり、概して約半数例で再発を認める¹⁴⁾。内分泌療法単独での治療においても 40-60%の症例において 2 - 3 年以内に局所再発もしくは遠隔転移を生じると報告されており¹⁴⁾、このような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に関しては、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¹⁵⁾。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¹⁵⁾。

また診断時遠隔転移を有する症例（病期 D）は全体の約 30%を占めており、治療法としては内分泌療法が第一選択である。病期 D 症例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。

このように内分泌療法は外科的切除後の再発症例のみならず放射線治療後の再発症例、局所進行例、転移症例に対し幅広く用いられるが、内分泌療法治療中にも関わらず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¹⁶⁾。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。

ドセタキセルはタキサン系抗癌剤で、2004 年 New England Journal of Medicine に発表された 2 編の大規模 RCT(Randomized controlled study)に関する報告ではいずれも同薬を用いた抗癌化学療法により内分泌療法抵抗性前立腺癌に対する生命予後延長効果が認められた¹⁶⁾¹⁷⁾。TAX327 はドセタキセル+プレドニゾン、SWOG9916 はドセタキセル+エストラムチンを用いた多施設共同ランダム化試験でありいずれも欧米での標準療法であるミトキサントロン+プレドニゾロンをコントロール群とした¹⁶⁾。

TAX327 では、平均生存期間が 3 週ごとのドセタキセル群 18.9 ヶ月に対し、コントロール群 16.5 ヶ月であり、PSA 効果もそれぞれ 45.8%、32%であった¹⁷⁾。また、SWOG9916 では、平均生存期間はドセタキセル群が 18 ヶ月に対し、コントロール群 15 ヶ月であり、評価病変への効果はそれぞれ 17%、10%であった¹⁶⁾。その結果を踏まえ、米国では 2004 年 5 月にドセタキセルの内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌への使用が承認された。本邦でも、ドセタキセルにステロイド剤を併用した第Ⅱ相試験¹⁸⁾の後、平成 20 年 8 月にドセタキセルは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治療薬剤となりつつある。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¹⁹⁾、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、副作用の面でも、海外において有効性の高いといわれている taxane-based chemotherapy は心血管系、消化器系および血液系を中心とした grade3/4 の副作用を 45-54%に認め、治療関連死を 0.3-2%に認めている^{16) 17)}。本邦での報告¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾でも、特に血液系の副作用発現率は75~80%と高頻度で、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。

5-2-2. 前立腺癌に対する新しい治療法として注目されている REIC/Dkk-3 遺伝子治療

REIC/Dkk-3 遺伝子は、岡山大学で平成12年に発見された癌抑制遺伝子²²⁾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^{23)~25)}、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²⁶⁾²⁷⁾。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²⁸⁾²⁹⁾。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。上記のような知見から、本臨床研究の対象患者として、内分泌療法抵抗性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。なお、内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌患者では、上記のごとく、ドセタキセルを用いた抗癌化学療法が標準的治療になりつつあるため、基本的に同薬無効例を対象とするが、高齢、薬剤へのアレルギーなどの

理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例はドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。

5-3. 本遺伝子治療臨床研究の概要

5-3-1. REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの作製

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（株）桃太郎源社が製造委託した、英国 Eden Biodesign 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。（詳細は「7-1-1. 遺伝子導入に用いるアデノウイルスベクターの純度」参照）

5-3-2. 対象疾患の選定

本臨床研究では病理組織学的に前立腺癌と診断され、

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^{注1}、もしくは、

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。

注 1：原則的に内分泌療法が無効と判断されたのちに投与されるドセタキセルが無効となった症例を対象とするが、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例についてはドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。

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)

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。

②. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：(有転移症例)

前立腺全摘出術の有無により、2 カテゴリーに分類する。

②-1 前立腺全摘出手術未施行例

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。

②-2 前立腺全摘出手術施行例

根治的前立腺全摘出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

遠隔転移を有さない初発限局性前立腺癌と診断され、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)

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。

5-3-3. 被験者の選択基準

症例の選択に際し、次の項目に該当する被験者を対象とする。

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

- 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、医学的に本臨床研究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。(注記1)
- 2) 内分泌治療を施行中であること。(注記2)
- 3) 血中テストステロンが1 ng/ml以下の症例。
- 4) 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、最終的にPSA値が4.0ng/ml以上)を認める生物学的に活動性の局所再燃癌。被験者登録時から3回前に測定した数値からの3回連続上昇となる。(注記3)
- 5) 前治療の影響がないと考えられる症例。
- 6) 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。

- 7) 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 $>2000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$ 、総ビリルビン $<1.5\text{mg/dl}$ 、クレアチニン $<1.5\text{mg/dl}$ 。
- 8) 被験者はドセタキセルが無効となった者。ただし、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例はドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

- 1) 被験者は20歳以上75歳以下の成人とし、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症例
- 2) 前立腺生検にて組織学的に前立腺癌と診断され、かつ臨床的に前立腺に局在すると判断された症例
- 3) 初発例で前立腺癌に対する治療を受けていない症例
- 4) 画像上明らかな転移を病巣有さない症例
- 5) 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予測される症例 (総得点115点以上)
- 6) 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以下の症例。
- 7) 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 $>2000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$ 、総ビリルビン $<1.5\text{mg/dl}$ 、クレアチニン $<1.5\text{mg/dl}$ とする

8) 出血傾向を認めない (PT・PTT の著明延長を認めない) 症例。

(注記 1) 前立腺癌における患者の年齢構成は 75 歳以上が 32% と高い割合を示すこと、米国での臨床試験においても年齢の上限は無いことより年齢に上限は設定しない。

(注記 2) 内分泌療法として LH-RH アゴニストが投与されている被験者の場合、LH-RH アゴニストの投与が中止されれば血中のテストステロン濃度は去勢術前のレベルに回復する。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おり、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。Taylor³⁰⁾らは内分泌療法無効例に対する次の治療を行う際に、それまでの内分泌療法を継続した場合と中止した場合の予後の差を解析した。それ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 ヶ月と有意の差を認め、内分泌療法を継続することの有用性を報告している。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、前治療である内分泌療法を中止するか継続するかについては、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、内分泌療法を継続することが妥当であると判断した。

(注記 3) 抗アンドロゲン剤を併用している症例では、投薬を中止し抗アンドロゲン除去症候群でないことを確認する。

5-3-4. 除外基準

症例の選択に際し、次の項目に該当する被験者は本臨床研究の対象としない。

- 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。
- 2) 本臨床研究参加6ヶ月以内に未承認薬の臨床試験（治験も含む）に参加している場合。
- 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。
- 4) 当該臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した場合（重複登録の禁止）
- 5) その他、担当医が不相当と認める場合。

5-3-5. 遺伝子導入法

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。正常な理解と判断は行えるものの、身体的な事由により患者の署名が不可能、もしくは困難な場合は、患者とともに、代諾者^{注2}に対しても文書によるインフォームド・コンセントを行い、代諾者より同意署名を得ることとする。治療前検査にて上述した選択基準に合致、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。インフォームド・コンセントの方法は第1回目と同様とする。

説明と同意書は、本計画書に添付資料 12-1、12-2、12-3、12-4、12-5（前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書）として含まれている書式である。同意書は2部作成し署名または記名捺印されたの1部を被験者に手渡し、他の1部を診療記録とともに保存する。

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2：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

1. 術当日、岡山大学病院北病棟 5 階遺伝子細胞治療センターに -80°C 凍結保管してある REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター液を封入しているポリプロピレン製クリオチューブを投与量に合わせた必要なクリオチューブを同施設内安全キャビネット内へ移動、溶液を融解する。
2. REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター液を専用のキャリアバック内に厳重に封入して、保冷下で岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室もしくは中央放射線部 CT 室に搬入する。
3. 各症例に対し、以下の方法にてアデノウイルスベクターを注入する。

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、原則として全身麻酔を施行し、経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、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 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。

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、原則として全身麻酔を施行し、経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、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 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。

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、原則として全身麻酔を施行し、経直腸的超音波を用いて病変部を確認した後、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1ないし2カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は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原則とし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を注入する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。投与量、投与箇所については投与組織（リンパ節、骨）、転移巣の数さらに大きさについては個々の症例においてばらつきがあるため、事前に規定することは困難であり、個々の症例に対して適宜検討することとする。

B) 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カ所（最大2カ所）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。

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。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、

- A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌については、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、検査および病変部の総合評価を行う。また
- B) ハイリスク初発限局性前立腺癌については、初回ウイルスベクター注入14日後に2回目のウイルスベクター注入を実施する。2回目の治療を終了した42日（6週）後に、外科的切除（根治的前立腺全摘術）を行う。

ベクター液は、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ベクター力価漸増式に3段階ずつ設定し、ステージアップの適応評価については、それぞれの群で各ステージ終了後に安全・効果評価・適応判定部会を開催することとし、当該ステージの最終症例において、A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌については、2回目投与28日以降に開催し全ての症例について2回目投与28日後までのデータを基に総合評価する。また、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌については、外科的切除（根治的前立腺全摘術）28日後までのデータを基に総合評価する。安全であると判定された後、次のステージを開始する。「安全・効果評価・適応判定部会」での判定結果については、会議毎に結果報告書ならびに参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録を作成し、その写しを遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見として報告する。規定にのっとり委員長は審査または調査を行い終了後速やかにその結果を岡山大学病院長に報告する。岡山大学病院長は委員長の報告を受けて通知書を作成し、委員会の記録の写しとともに総括責任者に提出する。通知の写しは必要に応じ適宜所轄官庁に提出する。（指針第四章第四の規定に基づく）

- 4. 添付資料12-6. に掲げるタイムスケジュールで安全性の評価に関する検査（理学所見、血液一般検査、生化学一般検査、尿検査、尿培養検査、尿中・血中ベクターゲノム数測定、尿中・血中のアデノウイルスに対する抗体及びアデノウイルス中和抗体の産生をチェック、血中REIC蛋白濃度など）を行う。
- 5. A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対する遺伝子治療においては、治療前において同意の得ら

れた被験者から、経直腸的前立腺生検術ならびに超音波または CT による生検術にてアデノウイルスベクターを注入した組織中の癌細胞の有無、アポトーシスの有無と程度、浸潤細胞の種類と程度を解析する。実施時期は初回投与後 3 ヶ月目(継続投与を行う際には、3 ヶ月ごとに実施)、投与終了 1 年後より 1 年毎とする。また、アデノウイルスベクター投与後の導入遺伝子の発現解析を目的として被験者の同意が得られ、担当医師が医学的に可能と判断した被験者のみを対象とし 1 回目のベクター注入終了 48-72 時間後に生検術を実施する。

6. 添付資料 12-6. に掲げるタイムスケジュールで効果判定に関する検査(血中 REIC 蛋白濃度などの分子生物学的解析、血清 PSA の測定、CT、骨シンチなどの画像診断)を行い、臨床症状の経過を観察する。
7. 本臨床研究終了後、患者のフォローアップとして岡山大学病院において投与終了後 60 ヶ月まで追跡調査をする。

5-4. 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由

5-4-1. 従来行われてきた他の治療法との比較

前述のごとく、本臨床研究の対象疾患は内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌および、ハイリスク初発限局性前立腺癌である。カテゴリーA)-①である内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌に対しては放射線治療の選択があるものの、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。カテゴリーA)-②である内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌に対しては抗癌化学療法の選択があるが、再燃前立腺癌に対する抗癌化学療法については taxane-based chemotherapy の有効性が海外において報告されつつあり、本邦でも、平成 20 年 8 月にドセタキセルは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治療薬剤となりつつある。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い¹⁹⁾。また、副作用の面でも、海外での報告では血液系を中心とした grade3/4 の副作用を 45-54%に認め、治療関連死を 0.3-2%に認めている。¹⁶⁾¹⁷⁾ 本邦での報告¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾でも、特に血液系の副作用発現率は 75~80%と高頻度で、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。また分子標的薬の開発治験も実施されているがいずれも試験段階である。

また、ハイリスク初発限局性前立腺癌に対する、術後再発率の低下を目的としたネオアジュバント療法の試みは古くは内分泌療法から近年は抗癌化学療法、分子標的薬の投与が試みられてきたが、いずれも満足される結果を得ていない^{6)~8)}。

5-4-2. 遺伝子治療を選択した理由

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る局所前立腺腫瘍の発育抑制、さらに肺転移、リンパ節転移の抑制および生存期間の延長効果を確認し、前立腺局所のみならず、転移病巣に対しても REIC/Dkk-3 遺伝子の局所投与の有用性を明らかにした²⁸⁾²⁹⁾。また岡山大学泌尿器科では内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対する遺伝子治療臨床研究（研究課題名：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(GCV)を用いた遺伝子治療臨床研究および、前立腺癌に対する Interleukin-12 (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)を実施した。これらの臨床研究は、治療用アデノウイルスベクターを前立腺内へ局所投与する手法で実施されたが、重篤な副作用は認められなかった。

Patinets No	Increased CRP	hematuria	headache	Dermoreaction	others
Level 1 1x10 ⁹ PFU					
1		Grade 1			
2					Voiding disturbance pollakisuria increased LD
3			Grade 1		nausea
Level2 1x10 ¹⁰ PFU					
4	Grade 1	Grade 1		Grade 2 (eczema)	Fever leukocytopenia
5	Grade 1		Grade 1		Increased T.bil
6	Grade 1				Micturition pain
7		Grade 1			
8	Grade 1				
9					

表に 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時の副作用の内訳を示す。Level 1 および Level 2 のベクター投与量であったが、研究期間を通じて grade-3 もしくは grade-4 の重篤な副作用は認められなかった。いずれも grade1-2 であり特に治療を要せず自然軽快し、副作用により治療を中止した症例は認められなかった。血尿、頭痛、発熱、嘔気などをアデノウイルスベクター注入当日から 3 日目までに認めたが、軽度であり自然軽快した。CRP の軽度かつ一過性上昇を高用量投与群の 6 例中 4 例に認めた¹²⁾。

また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ならびに低侵襲性につ

いては上記のごとき岡山大学における臨床研究（前立腺内投与）、神戸大学における臨床研究（前立腺内投与、リンパ節および骨などの転移巣への投与）、ならびに北里大学（前立腺内投与：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）において確認されており、わが国独自の研究成果の蓄積が存在する。

以上のように、本臨床研究の対象疾患として、有効かつ安全で低侵襲な治療法が確立していない内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌症例や、治療は確立しているものの、再発率が高く、やがて各種治療に抵抗性となる可能性の高い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法を実施することは安全性、低侵襲性ならびに進行を抑制するという有効性、もしくは、術後再発率を抑制するという有効性が確保される点において、他の治療法と比較して優れていることが十分に予想されると判断し、本遺伝子治療臨床研究を計画した。なお、内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌症例では、上記のごとく、ドセタキセルを用いた抗癌化学療法が標準的治療になりつつあるため、基本的に同薬無効例を対象とするが、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例はドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。

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が必ずしも満足できるものでなく、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新規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。

表に内分泌療法抵抗性癌を対象とした当該遺伝子治療臨床計画と岡山大学で実施・終了した 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、ならびに同大

学で実施中の、前立腺癌に対する Interleukin-12 (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の比較表を添付する。

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)	前立腺がんに対する 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	9 名	9 名 (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
	前治療	内分泌療法	内分泌療法
	病期	B, C, D	B, C, D
	転移症例	含まれる	含まれる
	術後の再発	含まれる	含まれる
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、ヒトではこれから確認	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と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	確認中 (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)

6. 遺伝子の種類及びその導入方法

遺伝子治療の臨床応用は、外来遺伝子を効率よく標的細胞に導入することのできるベクターの開発により、現実のものとなってきている。その中でも、できるだけ多くの癌細胞に遺伝子導入することが局所効果を期待するためには重要であり、高い導入効率を有するベクターが適しているといえる。高力価で非増殖性細胞にも感染可能なアデノウイルスベクターにおいて、種々の組織での高い遺伝子導入効率が認められており、前立腺癌、肺癌などを対象にした遺伝子治療の基礎実験、臨床試験でもその有用性が確認されている³¹⁾³²⁾。特に、安全性の面からも腫瘍組織内に直接注入する in situ (in vivo) 遺伝子治療に適している³³⁾。このような背景により本臨床研究では、REIC/Dkk-3 遺伝子を組み込んだ REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いる。

6-1. REIC/Dkk-3 遺伝子の構造と性質

6-1-1. REIC/Dkk-3 遺伝子の構造

REIC/Dkk-3 遺伝子の構造およびアデノウイルスベクターの構造の詳細については添付資料 12-8. に記載する。

6-1-2. REIC/Dkk-3 遺伝子の性質、作用メカニズム

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³⁴⁾³⁵⁾。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²⁶⁾。一連の研究において、種々の癌腫で(肺非小細胞癌、腎癌、前立腺癌、精巣癌、)でREIC/Dkk-3の発現が低下しており^{23)~25)}、その機序として、REIC/Dkk-3遺伝子プロモーターの過メチル化が指摘されている。これらの癌細胞にREIC/Dkk-3遺伝子を過剰発現させると、癌細胞のアポトーシスが誘導された²⁶⁾²⁷⁾。一方、正常細胞にREIC/Dkk-3遺伝子を過剰発現させてもアポトーシスはほとんど生ずることはなく、REIC/Dkk-3には腫瘍特異的なアポトーシス誘導作用があると考えられた。具体的には、現在までに検討されたヒト正常前立腺細胞として、PrEC(前立腺上皮細胞)とPrSC(前立腺間質細胞)が挙げられる。REIC/Dkk-3遺伝子をコードするアデノウイルスベクター(Ad-REIC)を10MOIの濃度でこれら正常細胞に感染させ、36時間後にアポトーシスを観察したところ、アポトーシス発生頻度は前立腺上皮細胞:1.0%、前立腺間質細胞:0.5%であった²⁶⁾。また、同様の実験をヒト正常乳腺細胞(HMEC)においても行っている。この場合は濃度100MOIで48時間後に観察したところ、無処置群の細胞と比べ有意なアポトーシス誘導は認められなかった(無処置群:3.7%、REIC/Dkk-3発現群:5.5%)。また、未発表データではあるが、ヒトの各種細胞における、AD-REIC投与3日後のアポトーシスを生じた割合は、癌細胞では70%以上と高率であったが、正常細胞(肺上皮細胞、血管内皮細胞、腎近位尿細管細胞)ではいずれも5%未満であった。これらの結果も含め、現時点においては、正常細胞にREIC/Dkk-3遺伝子を過剰発現させてもアポトーシスが高率に誘導された例は確認されていない。これには、熱ショックタンパク(HSP)や小胞体ストレスが関与しているとされており、その機序も徐々に解明されつつある³⁶⁾。すなわち、本来癌細胞ではREIC/Dkk-3タンパク質発現が抑制されているため、REIC/Dkk-3が癌細胞において強制発現され多量のREIC/Dkk-3タンパク質が細胞内の小胞体において作られる場合、癌細胞においてより選択的に小胞体ストレスが発生すると考えられる。このことが、REIC/Dkk-3タンパク質の強制発現による腫瘍特異的細胞アポトーシス誘導の一つの機序と考えられる。この小胞体ストレスによるシグナルにより、c-Jun-N-terminal kinase (JNK)が活性化され、JNKの活性化に依存的にアポトーシスが誘導されることが明らかとなっている。また、JNKの活性化による細胞増殖シグナル経路の活性化の可

能性も否定できないと考えられる。しかしながら、アデノウイルスベクターを用いた REIC/Dkk-3 タンパク質の強制発現により、これまで調べ得た多くの種類の癌細胞においてアポトーシスが誘導され、また細胞増殖が活性化された細胞株は一つも存在しない。このことを踏まえると、仮に JNK の活性化により細胞増殖シグナル経路が活性化されるにしても、小胞体ストレスによる大きな細胞死への流れには打ち勝つことができず、結果として細胞増殖が促進されることはないものと推察される。

6-2. 当該細胞を標的細胞とした理由

本遺伝子治療は、前立腺癌細胞を標的細胞とし、REIC/Dkk-3 遺伝子を導入することで、腫瘍細胞特異的なアポトーシス誘導を介する抗腫瘍効果を期待する。アデノウイルスベクターの前立腺癌細胞への遺伝子導入・発現効率ならびに抗腫瘍効果に関しては *in vitro* および *in vivo* 実験結果から良好な成績が得られている³⁷⁾³⁸⁾。さらに本臨床研究における前立腺内へのアデノウイルスベクター液の注入は、一般診療にて行われている経直腸的前立腺針生検と手技的には同様であり、経直腸的超音波にて癌病変部を直視しながら注入可能である。また転移腫瘍に対するアデノウイルスベクター液の注入に関しても、CT ガイド下での転移病巣の針生検と手技的には同様であり、ベクター注入手技は容易であると考えられる。

6-3. アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入方法の概略及び当導入法を選択した理由

6-3-1. 遺伝子導入方法の理論的根拠

ヒトアデノウイルス 5 型は、幼児期に気道感染によるいわゆる「かぜ」を起こすウイルスの一である。米国では 30 年以上の間、約 100 万人の兵士に対しワクチンとしてアデノウイルスが投与され、その後重篤な副作用の報告がなかったという実績を持つ。

本遺伝子治療臨床研究にて用いられるベクターは、E1A 欠損型の非増殖性アデノウイルスベクター

が用いられる。E1A 欠損領域には REIC/Dkk-3 の cDNA が、サイトメガロウイルス (CMV) ・プロモーター及びシミアンウイルス 40 (SV40) ・ポリ A シグナルとともに組み込まれている。この組み換えウイルスベクターは、E1A 遺伝子を持続的に発現しているヒト胎児腎由来細胞株 (293 細胞) 内で高力価になるまで増殖する。このウイルスベクター液を他の培養細胞や動物組織に感染させると、ウイルス粒子は細胞内に高率に侵入してウイルスゲノムは核内へと注入される。しかし、次に発現すべき E1A 遺伝子が欠損しているため、このタンパク質により転写活性化を受ける他のすべてのアデノウイルスプロモーターは駆動することができず、ウイルスの生活環はここで停止する。そして、外来 CMV プロモーターから転写される REIC/Dkk-3 遺伝子のみが発現することになる。CMV プロモーターの方向と E2 及び E4 遺伝子の向きは逆方向になるため、CMV プロモーター活性が E2 及び E4 遺伝子の転写を引き起こすことはない。また、他の正方向のアデノウイルス由来の遺伝子は CMV プロモーターの位置から遠く離れており、なおかつリニアなアデノウイルスゲノム上には SV40 ポリ A シグナルの他に少なくとも 4 個のポリ A シグナルが存在することから、CMV プロモーター活性がこれらの遺伝子を活性化する可能性は考えにくい。アデノウイルスベクターによる外来遺伝子発現の持続性は比較的長いものの一過性発現であり、染色体への積極的な組み込み機構は有していない。したがって、患者に直接ウイルスベクターを投与する in vivo 治療においても、移入遺伝子による副作用が永続することは考え難く、また宿主ゲノム内への組み込みに伴う insertional mutagenesis を考慮する必要もないと考えられる。さらに、極めて高力価の精製ウイルスが得られる点も、アデノウイルスベクターが in vivo 遺伝子治療に適している理由の一つである。

6-3-2. 遺伝子導入方法の概略

本項については「5-3-5. 遺伝子導入法」の項を参照されたい。

6-3-3. REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの作製方法と構造

本臨床研究に用いられる REIC/Dkk-3 ウイルスベクターは、(株) 桃太郎源社の製造委託をうけた英国 Eden Biodesign 社で、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生産されている。

詳細は添付資料 12-8. に REIC/Dkk-3 遺伝子の構造ならびにアデノウイルスベクターの構造を記載し、添付資料 12-9. に REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの作製方法を記載する。

6-3-4. 本遺伝子治療臨床研究に関する研究成果

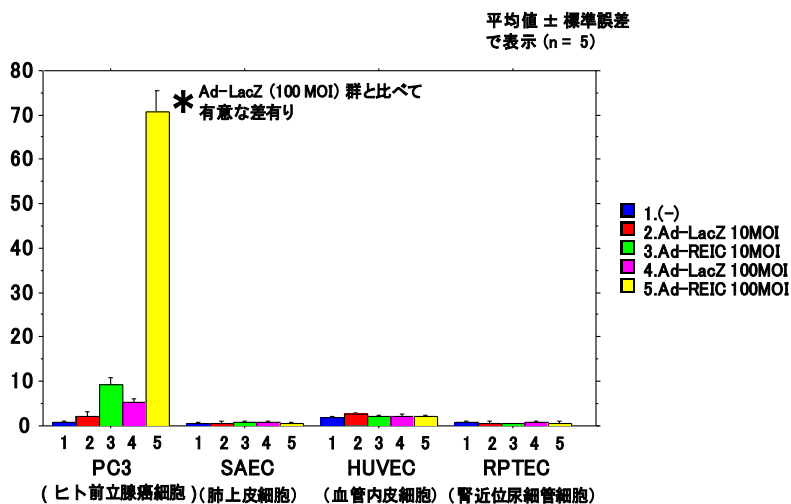
本研究は、総括責任者である那須保友ならびに研究協力者である公文裕巳らの研究グループによって実施されている²⁶⁻²⁹⁾

6-3-4-1. 培養細胞を用いた研究成果

PC3 ヒト前立腺癌細胞株を用いた *in vitro* 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細胞当たり 0.1~20 活性ウイルス粒子 (multiplicity of infections:MOI) 投与し、36 時間後の培養液中に分泌される REIC/Dkk-3 タンパク量を Western blotting 法 (BioSource 社) にて検出した。その結果、最小量のベクター投与から十分な REIC/Dkk-3 タンパク分泌量を認めた。また、各種ヒト前立腺癌細胞株 (PC3, DU145, LNCaP) および正常細胞 (OUMS-24, 前立腺間質細胞, 前立腺上皮細胞) に REIC/Dkk-3 遺伝子をアデノウイルスベクターを用いて導入し、遺伝子導入後 36 時間で TUNEL 染色にて細胞のアポトーシスの検討を行った。その結果、前立腺癌細胞株では 24~49% にアポトーシスが認められたが、正常細胞で観察されたアポトーシス細胞の頻度は、OUMS-24 : 1.5%、前立腺間質細胞 : 0.5%、前立腺上皮細胞 : 1.0% であった²⁶⁾。また、未発表であるが、ヒト正常細胞における、REIC の安全性を示す実験を岡山大学泌尿器科学教室において 2009 年 6 月に行った。ヒト正常細胞由来の様々な初代培養細胞株 (SAEC : 肺上皮細胞、HUVEC : 血管内皮細胞、RPTEC : 腎近位尿細管細胞) をヒトの正常細胞として用いた実験において、Ad-REIC 投与時の毒性の検討を行ったものである。

PC3はヒトの前立腺癌由来の細胞で、Ad-REIC投与時にアポトーシスが誘導されることが明らかとなっており、本実験でアポトーシスをおこす細胞のポジティブコントロールとして用いた。Ad-LacZは、アポトーシスを誘導しないことが明らかとなっているLacZ遺伝子をコードしたアデノウイルスで、Ad-REICのネガティブコントロールとして用いた。それぞれの細胞を6ウェルのプレートに1ウェルあたり50万個まき、翌日に、Ad-LacZおよびAd-REICを10MOIおよび100MOIにてした。その3日後にアポトーシスをおこしている細胞の全細胞に占める割合をヘキスト染色下に測定した。PC3細胞では、Ad-REICを100MOIで投与したウェルにおいて平均で70%を越える割合でアポトーシスが誘導され、Ad-LacZを100MOIで投与したウェルと比べて有意に多くの細胞でアポトーシスが誘導されていた（対応無しのt検定で、 $p < 0.0001$ 。観察n数は各群5。）。一方、3つの正常細胞（SAEC細胞、HUVEC細胞、RPTEC細胞）においては、投与無し群、Ad-LacZ群、Ad-REIC群いずれの群においても、アポトーシス誘導細胞の頻度は5%未満であり、投与無し群とAd-REIC群の間に有意な差を認めなかった（対応無しのt検定で、 $p > 0.05$ ）。（図1）

**図1 ヒトの各種細胞における、
投与後3日後のアポトーシスを起こした細胞の割合(%)**



6-3-4-2. マウス動物実験系を用いた研究成果

1) 局所腫瘍発育抑制効果、転移抑制効果

前臨床試験において REIC/Dkk-3 遺伝子治療の効果を検討するため、マウス前立腺癌移植モデルを用いた²⁶⁾。まず、前立腺癌皮下移植モデルを用いた実験を行った。2.5×10⁶個の PC3 ヒト前立腺癌細胞株を BALB/C ノードマウス (8 週齢) の背部皮下へ注入した。1 週間後、腫瘍径が 5mm 程度 (腫瘍容積が 30~100mm³) となったところで、2.5×10⁸PFU のヒト REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを腫瘍内に注入した。ベクター注入後 30 日間、腫瘍量の検討を行ったところ、コントロール群では腫瘍量の増大が見られたのに対して、REIC/Dkk-3 遺伝子治療群では 5 例中 4 例で腫瘍は完全に消失し、残りの 1 例についても、腫瘍は縮小し、観察期間を通じて縮小したまま増大傾向を示さなかった (図-2)。

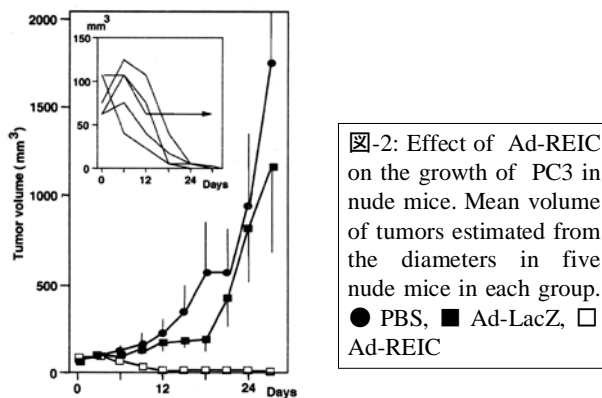


図-2: Effect of Ad-REIC on the growth of PC3 in nude mice. Mean volume of tumors estimated from the diameters in five nude mice in each group. ● PBS, ■ Ad-LacZ, □ Ad-REIC

続いて、前立腺癌同所移植モデルを用いた実験を行った²⁸⁾。5000 個の RM-9 マウス前立腺癌細胞株を C57B1/6 マウス (12 週齢、オス) の前立腺部に同所移植した。1 週間後、腫瘍径が 5mm 程度 (腫瘍容積が 30~100mm³) となったところで、1.2x10⁸ PFU のマウスもしくはヒト REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを腫瘍内に注入し、経直腸超音波装置にて腫瘍の観察および、腫瘍量の測定を行った。その結果、REIC/Dkk-3 遺伝子治療群では、腫瘍の増大は有意に抑制された (図-3)。また、ベクター投与後の腫瘍組織を TUNEL 染色すると、REIC/Dkk-3 遺伝子治療群ではアポトーシスに陥った腫瘍細胞がコントロール群に比べて有意に多く見られた (図-4)。さらに、腫瘍量が 750mm³ となったところで、後腹膜リンパ節を摘出し、リンパ節転移の有無を検討したところ、REIC/Dkk-3 遺伝子治療群ではコントロール群に比べリンパ節転移の頻度は有意に低かった (図-5)。これらの結果より、REIC/Dkk-3 遺伝子治療は局所効果のみならず、転移抑制効果も有し、すなわち、術前療法

として用いられた場合に、手術療法の根治率を上昇させることが示唆された。

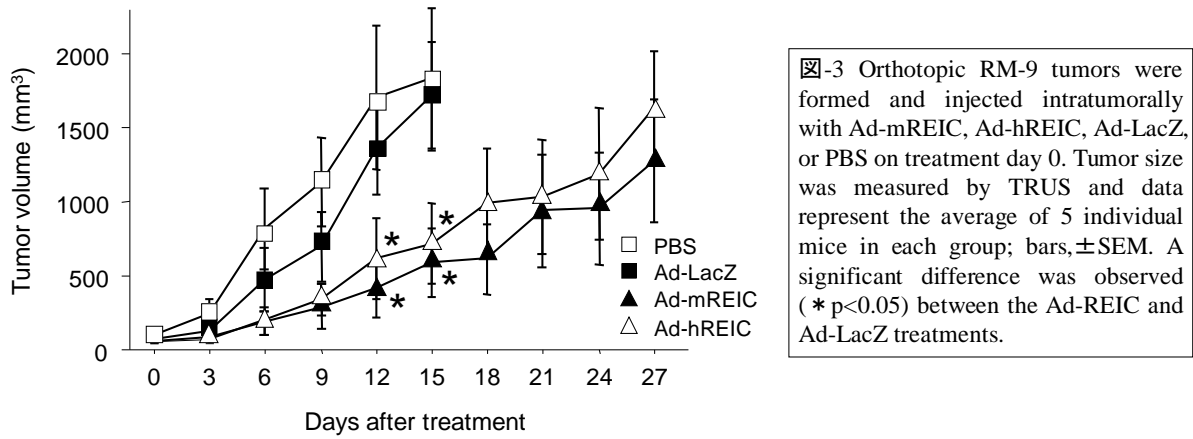


図-3 Orthotopic RM-9 tumors were formed and injected intratumorally with Ad-mREIC, Ad-hREIC, Ad-LacZ, or PBS on treatment day 0. Tumor size was measured by TRUS and data represent the average of 5 individual mice in each group; bars, \pm SEM. A significant difference was observed (* p<0.05) between the Ad-REIC and Ad-LacZ treatments.

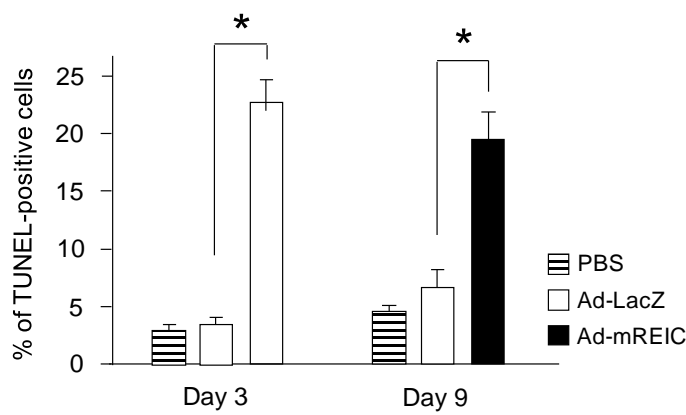


図-4 Quantitative analyses of the TUNEL-positive cells were done using the data from the TUNEL staining of the RM-9 tumors on days 3 and 9 after the treatments. The data represent the average of 5 individual mice in each group; bars, \pm SEM. There was a significant difference (* p<0.01) between the Ad-mREIC and Ad-LacZ treatments.

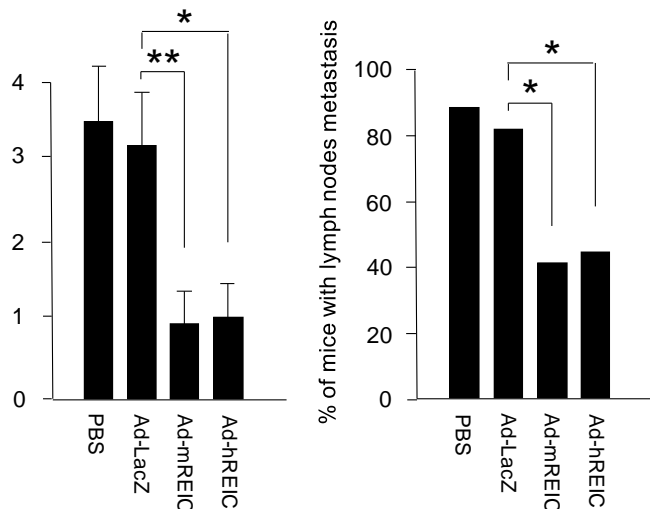
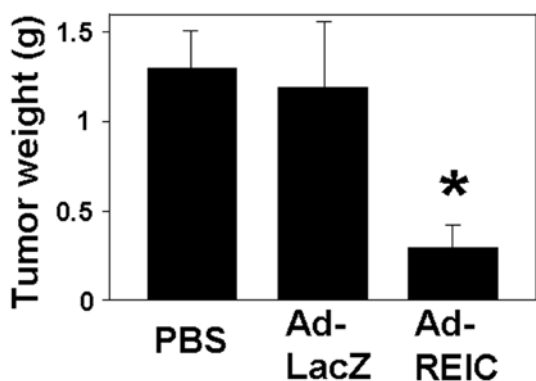


図-5 The number of metastatic lymph nodes and incidence of metastasis were analyzed when the tumor volume reached an average of 750mm³ by TRUS measurement. The data represent the average of 10 to 12 individual mice in each group; bars, \pm SEM, or percentage of animals with lymph node metastasis. (* P<0.05, ** P<0.01)

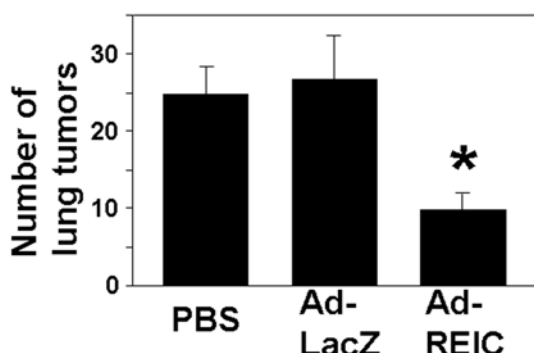
前臨床試験において REIC/Dkk-3 遺伝子治療の直接的、ならびに免疫学的抗腫瘍効果を検討するた

め、前立腺癌同所一肺移植モデルを用いて実験を行った²⁹⁾。5000 個の RM-9 マウス前立腺癌細胞株を C57B1/6 マウスの前立腺部に同所移植し、その後 50000 個の RM-9 細胞を尾静脈から注入した。一週間後、 2.25×10^8 PFU のヒト REIC/Dkk-3 遺伝子発現ベクターを前立腺部腫瘍内に注入し、さらに 2 週間後にすべてのマウスを屠殺し、前立腺部腫瘍の重量、肺転移腫瘍の数、脾臓細胞による *in vitro* での抗 RM-9 細胞殺傷能について解析を行った。その結果、REIC/Dkk-3 遺伝子治療群では、前立腺部腫瘍の重量および肺転移腫瘍の数のいずれにおいても腫瘍抑制効果が認められた (図-6, 7)。また、REIC/Dkk-3 遺伝子治療群のマウスの脾臓細胞において、対照群と比べ有意に高い抗 RM-9 細胞殺傷能が観察された (図-8)。以上より、REIC/Dkk-3 遺伝子治療の直接的、ならびに免疫学的抗腫瘍効果が示唆された。またそれらのメカニズムとして、REIC/Dkk-3 遺伝子の過剰発現による IL-7 の発現³⁹⁾ や、REIC/Dkk-3 蛋白そのものによる、未成熟な免疫担当細胞の樹状様細胞への分化誘導機構²⁹⁾ が考えられている。



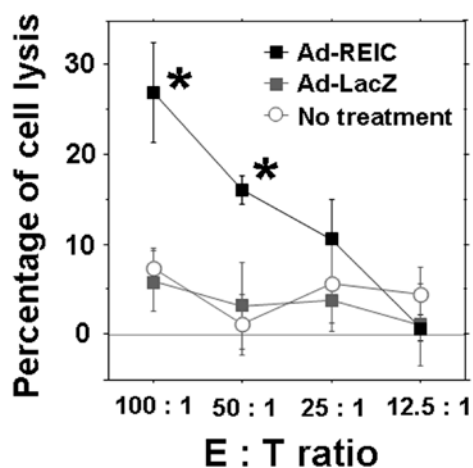
(図-6)

The tumor weight of the orthotopic RM9 tumors is shown on day 14 after the treatment. Five mice were analyzed for each group. *: A significant difference between Ad-REIC and Ad-LacZ treatment.



(図-7)

The number of RM9 lung tumors is shown on day 14 after the treatment. Five mice were analyzed for each group. *: A significant difference between Ad-REIC and Ad-LacZ treatment.



(図-8)

An *in vitro* RM9-cytolytic assay was performed using the splenocytes from each treated mouse. In the indicated effector/target (E : T) ratio, the percentage of the lysed cells was calculated. *: A significant difference between Ad-REIC and Ad-LacZ treatment. Four mice were analyzed for

2) 生存効果

上記と同じマウス前立腺癌同所移植モデルにて生存実験が行われた。生存実験では治療群において有意な生存期間の延長を認めた (図-9)

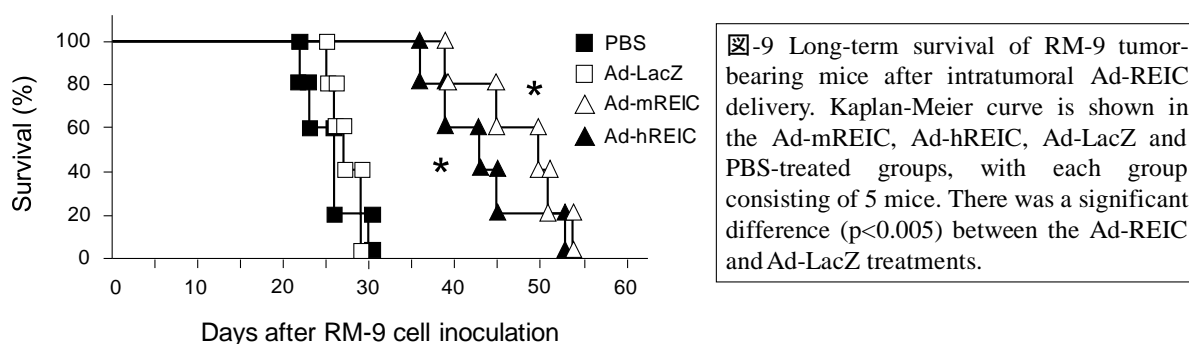


図-9 Long-term survival of RM-9 tumor-bearing mice after intratumoral Ad-REIC delivery. Kaplan-Meier curve is shown in the Ad-mREIC, Ad-hREIC, Ad-LacZ and PBS-treated groups, with each group consisting of 5 mice. There was a significant difference ($p < 0.005$) between the Ad-REIC and Ad-LacZ treatments.

3) 血液生化学データ (肝機能) の変化

さらにマウス REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター投与後の安全性に関する検討を行った。マウス前立腺癌皮下移植モデルを用いて、 5×10^{10} vp の濃度のヒト REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを腫瘍内投与し、ベクター投与 32 日後に屠殺した。一方、対照として、通常のマウスに 5×10^{10} vp の濃度のマウス REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを皮下投与し、ベクター投与後 21 日後に屠殺した。それぞれのマウスの体重変化、肝機能を中心とした血液生化学検査、病理組織学的検査 (脳、肺、心臓、肝臓、胃、脾臓、腎臓、膀胱、直腸) を行った。その結果、マウス前立腺癌皮下移植群、対照群で、体重の変化に有意差を認めず、代表的な肝機能の指標である ALT:Alanine aminotransferase AST:Aspartate aminotransferase は正常値内に保たれており、他のパラメーターである LDH、bilirubin, total protein, albumin における変化も認められなかった。さらに、病理組織学的検討でも、細胞浸潤などの、異常な病理組織学的所見は認めなかった。(図 10, 11 表 1 ; 未発表データ)

Figure 10

Experiment	Mouse	Treatment group	Dose (viral particle)	Injection site	Time frame (Days)
No.1 PC3, subcutaneous tumor	BALB/C-nu/nu	PBS Ad-LacZ Ad-hREIC	5 x 10 ¹⁰	Intra-tumor	
No.2 (No tumor)	C57BL/6	PBS Ad-LacZ Ad-mREIC	5 x 10 ¹⁰	Intra-prostate	

Figure 11

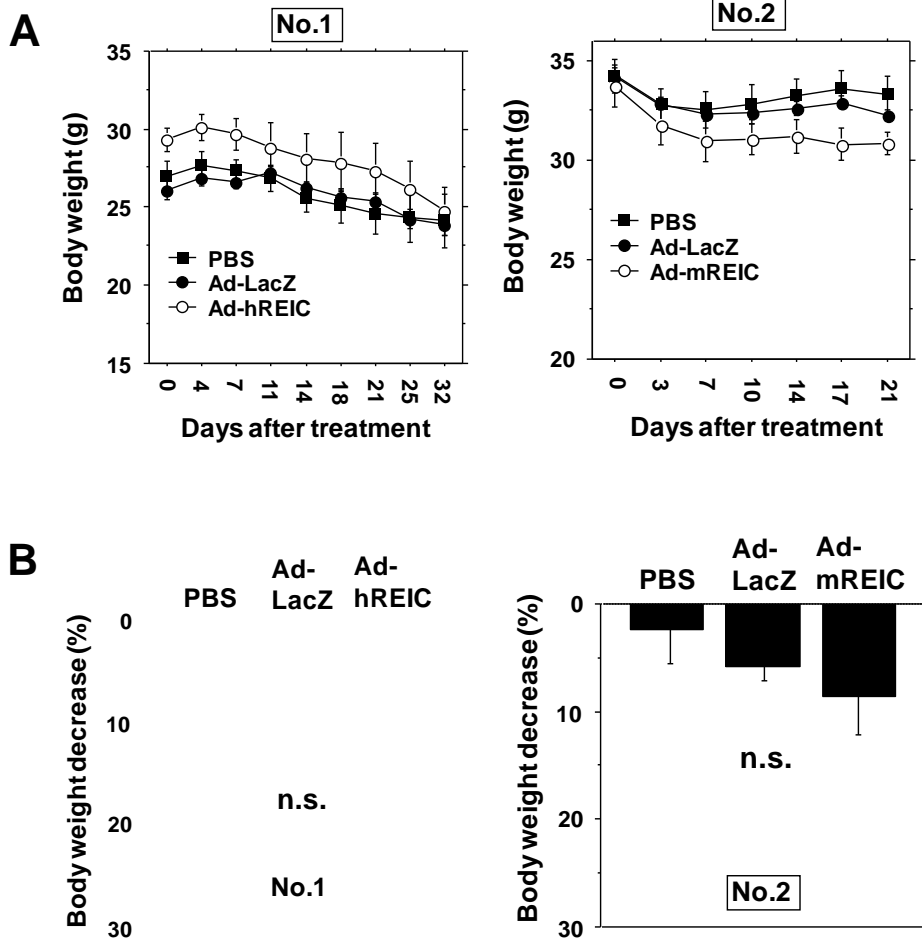


表1

Treatment	WBC (10 ² cells/ μ l)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	Platelets (10 ⁴ / μ l)	Alb (g/dl)	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	ALP (IU/l)	Total Bilirubin (mg/dl)
No.1									
PBS	53.0 \pm 11.1	11.6 \pm 1.5	43.5 \pm 4.7	66.7 \pm 21.6	2.2 \pm 0.11	36.0 \pm 1.9	100.2 \pm 9.9	107.6 \pm 4.2	0.04 \pm 0.01
Ad-LacZ	71.0 \pm 5.8	10.2 \pm 0.5	38.7 \pm 1.8	98.3 \pm 9.0	2.1 \pm 0.10	36.6 \pm 1.4	102.8 \pm 13.1	76.6 \pm 7.4	0.03 \pm 0.00
Ad-hREIC	53.0 \pm 5.1	10.2 \pm 0.3	37.7 \pm 1.0	87.6 \pm 10.9	2.0 \pm 0.08	42.4 \pm 7.3	85.6 \pm 12.5	94.2 \pm 8.8	0.02 \pm 0.01
No.2									
PBS	50.5 \pm 7.4	9.6 \pm 0.2	35.4 \pm 0.7	75.6 \pm 16.6	2.2 \pm 0.05	44.8 \pm 26.5	52.8 \pm 18.9	124.8 \pm 2.9	0.03 \pm 0.00
Ad-LacZ	67.0 \pm 6.7	9.6 \pm 0.5	35.6 \pm 1.6	60.8 \pm 9.9	2.1 \pm 0.08	26.5 \pm 8.9	41.3 \pm 7.4	136.3 \pm 7.6	0.04 \pm 0.01
Ad-mREIC	69.5 \pm 9.6	9.6 \pm 0.9	35.7 \pm 3.0	73.9 \pm 14.8	1.9 \pm 0.05	42.3 \pm 19.0	47.5 \pm 11.2	125.3 \pm 2.9	0.03 \pm 0.00

7. 安全性についての評価

7-1. 遺伝子導入方法の安全性

7-1-1. 遺伝子導入に用いるアデノウイルスベクターの純度

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（株）桃太郎源社が製造委託した、英国 Eden Biodesign 社で作製され、同社より直接岡山大学に供給される。すでに製造ならびに所定の品質管理試験は終了している。添付資料 12-13 に純度を含めた品質保証書を添付する。尚、品質保証書に記載されたロット番号は一貫した製造過程のそれぞれのステップにおいて附されており、工程を識別するものである。すなわち品質管理の検査がどのステップにおいてサンプリングされて実施されたかということが識別できることになる。このことは当該アデノウイルスベクターがエデンバイオデザイン社における原料から最終産物までの一貫した製造工程において製造されたことを意味する。また発行された品質保証書についてもエデンバイオデザイン社の管理の下に発行されていることを意味する。

REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの最終製品は凍結した状態で日本へ輸送され、受け入れ機関である岡山大学病院遺伝子・細胞治療センターにおいて受け入れ試験を行う。具体的には、変性の有無を確認する外観試験、ウイルスの力価の測定、さらに REIC/Dkk-3 の生物学的活性を確かめるため培養細胞への遺伝子導入時における REIC 蛋白の産生能を検定する。

7-1-2. 増殖性ウイルス出現の可能性

非増殖性アデノウイルスベクターや腫瘍溶解性アデノウイルスベクターの臨床使用経験の蓄積やベクター製造・分析技術の進歩等に伴って RCA に関する見解も変化している。RCA に関しては日米 EU 医薬品規制調和国際会議（The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ; ICH）Gene Therapy Discussion Group（ICH-GTDC）において情報交換、意見交換が行われ、見解・声明および活動状況が communication paper として公開されている。日本の当局代表としては国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部が参加している。

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。日本では、FDA の推奨値を参考としながら、RCA が混入している場合に想定されるリスクをケースバイケースの原則で評価した上で、個別に許容限度を設定している。（ICH-GTDC 会議における RCA に関する見解：平成 16 年 6 月 10 日）

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、(株) 桃太郎源社が製造委託した英国 Eden Biodesign 社において製造され、「 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すことも確認されている。（添付資料 12-13）

また平成 16 年 6 月 10 日の ICH-GTDC 会議では多量の RCA を含有する非増殖性アデノウイルスベクターを高用量投与された症例に関するデータが米国研究製薬工業協会（PhRMA）によりとりまとめられ、がん患者において、RCA に起因する重篤な副作用はみられず、RCA の対外への排出も認められなかったということが報告されている。さらにアデノウイルスベクター製品の各ロットに RCA が高レベルで混入することは認めないという点について、ICH 各極は合意に至っている。

(ICH-GTDG 会議の見解 日本語訳より抜粋：国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 仮訳)」

7-1-3. 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

1) 動物実験の結果

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 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター臨床研究より) 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⁴⁰⁾。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囊、リンパ節 (骨盤部)、肝臓、腸管への広がりが認められた。尿、精囊液、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。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。またアデノウイルス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。本研究は REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターではなく Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた実験結果であるが、ウイルス学的に同一構造を有するアデノウイルスベクターであり、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターについても同様の結果であることが予想される。岡山大学泌尿器科において実施された 2 つの臨床研究 (研究課題名：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 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) において治療直後から 7 日間において尿中ならびに血液中のアデノウイルス量を PCR 法に

て確認したが、血液中へのアデノウイルスベクターの存在は9例中8例においては認めておらず、投与後90分まで存在するも翌日には消失した症例を1例認めた。本臨床研究においても、治療直後からの尿中ならびに血液中のアデノウイルスベクターの存在をモニタリングし、安全性の確認を行う。

7-1-4. 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、被験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被験者を個室管理とし、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。

7-1-5. 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。また、REIC/Dkk-3 によるタンパク質の発現は一過性であり、この点は安全性の観点から長所と考えられる。

7-1-6. 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しているとされる E1 領域を REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノ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。最近、アデノウイルス9型のE4領域にコードされている蛋白が、ヒト細胞に形質転換能を持つという報告がなされたが、アデノウイルス5型では形質転換能は認められなかった。

7-1-7. アデノウイルスベクターの投与によって生じた重篤な副作用について

平成11年9月に米国でアデノウイルスベクターを用いたOTC欠損症に対する遺伝子治療で患者が死亡した。アデノウイルスベクターには急性毒性があり、doseとadverse eventの間に直線性がなく、ある種の閾値を越えると強いadverse eventが生じることが示されており、肝動脈からベクターを 3×10^{13} vpを接種された患者が死亡し、 3×10^{12} vpの接種を受けた患者に強いadverse eventが認められた例も報告された。

一方、米国ベイラー医科大学で行われた試験においては 1×10^{11} PFUの投与量において1例ではあるが、肝機能障害が生じている¹⁰⁾。この症例に関してはベクターが誤って血管内に一部投与された可能性も示唆されている。臨床的に問題となりうるのは前立腺周囲の静脈叢への直接穿刺であると考えられる。ベクター投与に際して注入針の先端が確実に前立腺組織内にある場合には大きな問題ではないかもしれない。しかし、注入されたベクターのごく一部が拡散し、血管内に溢流する可能性は否定できない。

われわれは、ベイラー医科大学でのadverse eventに関する結果等を考慮し、前立腺内への確実な注入を目指したリアルタイム・バイプレーン式超音波ガイド下穿刺装置（アロカ社製）ならびに専用の微量注入装置（根本杏林堂社製）を使用する。先行して実施したHSV-TK発現アデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療臨床研究および、IL-12発現アデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療臨床研究においてわれわれはすでに当該注入システムを使用し安全に注入を実施した実績がある。その際、血液中へのアデノウイルスベクターの拡散について検討したが 1×10^{10} PFU投与した6例中3例において前立腺癌注入直後に血液中への移行を認めたが翌日には検出されていない。また血液移行に起因したと想定できる副作用は生じていない。当該研究に用いられるアデノウイ

ルスベクターの最高用量は 1×10^{12} vp であり、直接血管内に投与されると副作用が発生する可能性は否定できないものの、投与経路の相違、採用する注入システムを考慮に入れると安全性は確保されていると推察される。

7-2. REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター投与のヒトにおける安全性について

REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター投与におけるヒトでの安全性をさらに確認、確保する目的にて種々の動物実験が実施されているが²⁸⁾²⁹⁾³⁶⁾、動物実験レベルではいずれも有害事象は生じていない。

また、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた本遺伝子治療においては、経直腸的超音波を使用し、超音波によって癌病変部を直視しながらベクターを局所へ注入する手法、または転移巣病変に対しても、超音波またはCTにて病変部を確認し、転移巣病変内に注入する手法を用いており、局所において導入された REIC/Dkk-3 遺伝子の過剰発現による腫瘍特異的アポトーシスを介して、一連の治療効果が誘導されることを企図している。したがって、安全性に関して、重篤な副作用発現の可能性は低いと予想される。

8. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する根拠

現在、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌ならびに内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌に対する標準治療、および、ハイリスク初発限局性前立腺癌に対する術前ネオアジュバント療法に関して、一定のコンセンサスは得られていないのが現状である。適切な説明に基づく被験者の同意（インフォームドコンセント）が確実に確保され、使用される遺伝子、その他被験者に投与される物質についてその品質、有効性および安全性が確認され、当該遺伝子治療臨床研究そのものが有効かつ安全なものであることが十分な科学的知見に基づき予測される場合に限り倫理的に許容されると考えられる。培養前立腺癌細胞ならびに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いる。²⁸⁾²⁹⁾³⁶⁾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、(株) 桃太郎源社より製造委託をうけた英国 Eden Biodesign 社において作製され、安全性試験を通過した製品として、同社より供給を受ける。また、研究総括責任者の那須保友らは、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医科大学に研究員を派遣している。一方、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、既に臨床研究が実施され、一部は終了し、一部は継続している（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)。ベクターの取り扱い場所、臨床研究を実際に行う施設（病棟の隔離室、手術室、CT 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、病院側の受け入れ体制は整備されている。更に審査体制を含めた学内の体制も充分確立され有機的に機能している。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、平成 22 年からは、新医療研究開発センターが設置され稼動しており、本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。

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。

9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画

9-1. 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画

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する。正常な理解と判断は行えるものの、身体的な事由により患者の署名が不可能、もしくは困難な場合は、患者とともに、代諾者に対しても文書によるインフォームド・コンセントを行い、代諾者より同意署名を得ることとする。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。インフォームド・コンセントの方法は第1回目と同様とする。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。

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌では、内分泌療法としてLH-RHアゴニストが投与されている被験者の場合は投与を継続するが(注記1)、抗アンドロゲン剤の投与を受けている場合には投与を中止し、抗アンドロゲン剤除去症候群を認めないことを確認したのちに患者登録を行う(注記2)。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いずれも、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、それぞれ、投与量を 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レベルずつ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、プロトコールに従い、症例数を追加して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人に投与して問題なければさらに3人、計6人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。遺伝子治療終了

後、評価基準に従って安全性ならびに治療効果を評価する。

(注記 1) 内分泌療法として LH-RH アゴニストが投与されている被験者の場合、LH-RH アゴニストの投与が中止されれば血中のテストステロン濃度は去勢術前のレベルに回復する。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おり、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。Taylor³⁰⁾らは内分泌療法無効例に対する次の治療を行う際に、それまでの内分泌療法を継続した場合と中止した場合の予後の差を解析した。それ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 ヶ月と有意の差を認め、内分泌療法を継続することの有用性を報告している。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、前治療である内分泌療法を中止するか継続するかについては、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、内分泌療法を継続することが妥当であると判断した。

(注記 2) 抗アンドロゲン剤（フルタミド、酢酸クロルマジノン、ビカルタミド）の投与を中止すると、PSA の上昇が抑制、または低下する現象が認められることがある。抗アンドロゲン剤除去症候群とよばれ、抗アンドロゲン剤そのものが、前立腺癌の増殖を促進する現象が近年確認されており、本症候群を呈する場合は再燃とはみなされない。したがって、抗アンドロゲン剤を併用している症例では、投薬を中止し抗アンドロゲン除去症候群でないことを確認する。

9-2. 被験者の選択基準及び除外基準

内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌、および ハイリスク初発限局性前立腺癌を対象とし、以下のカテゴリーと合致し、9-2-1. に記載された選択基準を満たすものを被験者とする。内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に関しては、原則的に内分泌療法療法が無効と判断されたのちに投与されるドセタキセルが無効となった症例を対象とするが、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難

と判断される症例についてはドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。

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)

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。

②. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：

②-1 前立腺全摘出手術未施行例

前立腺癌診断時、既に臨床的に遠隔転移を有する進行前立腺癌症例で内分泌療法（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。

②-2 前立腺全摘出手術施行例

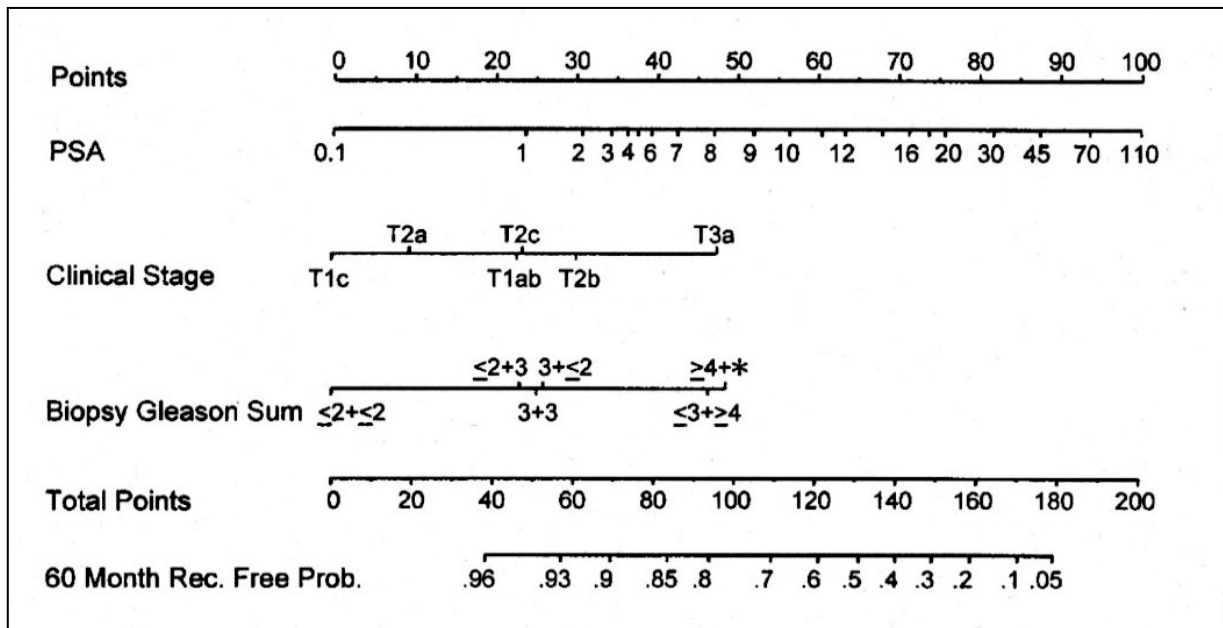
根治的前立腺全摘術後に局所ないし遠隔転移（軟部組織を含む）にて再発した前立腺癌症例で、内分泌療法（抗癌化学療法の併用を含む）の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断され、かつ再燃時に組織学的に転移が確認された患者。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

遠隔転移を有さない初発限局性前立腺癌と診断され、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：注記）。

注記： 手術前の血清前立腺特異抗原値（PSA）、臨床病期、および前立腺生検での病理学的評価

(Gleason Sum)を加味したノモグラムにおいて(引用文献3:Kattan MW et al. J Natl Cancer Inst 90: 766-71, 1998)、総得点 115 点以上を占めるもの。すなわち手術後 5 年以内に 35% 以上の症例が、再発すると考えられる予後不良症例を示す。以下に文献 3 から引用したノモグラムを示す。



9-2-1. 選択基準

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

- 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、医学的に本臨床研究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。(注記 1)
- 2) 内分泌治療を施行中であること。(注記 2)
- 3) 血中テストステロンが 1 ng/ml 以下の症例。
- 4) 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、最終的に PSA 値が 4.0 ng/ml 以上) を認める生物学的に活動性の局所再燃癌。被験者登録時から 3 回前に

測定した数値からの3回連続上昇となる。(注記3)

- 5) 前治療の影響がないと考えられる症例。
- 6) 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。
- 7) 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 $>2000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$ 、総ビリルビン $<1.5\text{mg/dl}$ 、クレアチニン $<1.5\text{mg/dl}$ 。
- 8) 被験者はドセタキセルが無効となった者。ただし、高齢、薬剤へのアレルギーなどの理由で同薬の投与が不適切・困難と判断される症例はドセタキセル投与の有無にかかわらず対象とする。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

- 1) 被験者は20歳以上75歳以下の成人とし、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症例
- 2) 前立腺生検にて組織学的に前立腺癌と診断され、かつ臨床的に前立腺に局在すると判断された症例
- 3) 初発例で前立腺癌に対する治療を受けていない症例
- 4) 画像上明らかな転移を病巣有さない症例
- 5) 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予測される症例(総得点115点以上)
- 6) 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以下の症例。

- 7) 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 $>2000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$ 、総ビリルビン $<1.5\text{mg/dl}$ 、クレアチニン $<1.5\text{mg/dl}$ とする
- 8) 出血傾向を認めない (PT・PTT の著明延長を認めない) 症例。

(注記 1) 前立腺癌における患者の年齢構成は 75 歳以上が 32% と高い割合を示すこと、米国での臨床試験においても年齢の上限は無いことより年齢に上限は設定しない。

(注記 2) 内分泌療法の内容は問わない。放射線治療、抗癌化学療法の併用の有無についても問わないが症例記録用紙にその詳細を記載すること。内分泌療法を継続することの理由については 9-1 の注記 1 を参照。

(注記 3) 抗アンドロゲン剤を併用している症例では、投薬を中止し抗アンドロゲン除去症候群でないことを確認する。

5)、6)、7) については「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従い関連した項目として設定した。

9-2-2. 除外基準

症例の選択に際し、次の項目に該当する被験者は本臨床研究の対象としない。

- 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。
- 2) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加している場合。
- 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。

- 4) 当該臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した場合（重複登録の禁止）
- 5) その他、担当医が不相当と認める場合。

設定の根拠

- 1)、3)は安全性配慮のため設定した。
- 2)は安全性評価または有効性評価に影響すると考えられるため除外基準として設定した。
- 5)は一般的な除外基準

9-3. 被験者の同意の取得方法

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌 では、内分泌療法抵抗性前立腺癌の病態と従来の治療法に対し抵抗性であること、B) ハイリスク初発限局性前立腺癌 では、手術単独療法では、将来再発を来す可能性が高いこと、をそれぞれ説明した上で、さらに本臨床研究の理論的背景と動物実験成績、安全性に関する成績に関して十分な説明を患者に対して行い、十分な理解を得た上で自由な意思によって本臨床研究の被験者となることについて文書に基づいて同意を得る。正常な理解と判断は行えるものの、身体的な事由により患者の署名が不可能、もしくは困難な場合は、患者とともに、代諾者に対しても文書による説明を行い、代諾者より同意署名を得ることとする。同意の取得は患者登録時、および全身検索が終了し、安全・効果評価・適応判定部会が適応有りと判定した後の計2回行う。また、同意に関連する新たな重要な情報を入手した場合は、その情報を被験者または代諾者に伝え、継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認する。

9-4. 実施期間及び目標症例数

本臨床研究の実施期間は了承が得られた時点から3年間とする。目標症例数は原則として、内分

泌療法抵抗性前立腺癌、ハイリスク初発限局性前立腺癌それぞれ 12 例とするが、各用量レベルでの副作用の出現の有無によってそれぞれ最大 18 例とする（「9-5-1. 対象群及び治療群の設定」、「9-5-5. 予測される副作用及びその対処方法」参照）。

9-5. 遺伝子治療臨床研究の実施方法（治療計画）

9-5-1. 対象群及び治療群の設定

- 1) 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の決定のために各群 3 レベルを以下に示すごとく設定する。

	REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクター
レベル 1	1.0×10^{10} vp (viral particle)
レベル 2	1.0×10^{11} vp
レベル 3	1.0×10^{12} vp

- 2) それぞれの用量レベルでそれぞれ 3 人の被験者を評価し、最大耐量 (Maximum Tolerable Dose, MTD)（「9-5-5. 副作用の判定基準」参照）では 6 人の被験者を評価する。各用量レベルが終了すれば、逐次用量レベルの上昇を行う。ステージアップの適応評価については各ステージ終了後に安全・効果評価・適応判定部会を開催することとし、当該ステージの最終症例における、内分泌療法抵抗性前立腺癌では 2 回目投与 28 日以降、ハイリスク初発限局性前立腺では外科的切除後 28 日以降に開催し、全ての症例について 2 回目投与 28 日後までのデータ、もしくは、外科的切除後 28 日後までのデータを基に総合評価する。同部会で安全であると判定された後、次のステージを開始する。「安全・効果評価・適応判定部会」での判定結果については、会議毎に結果報告書ならび

に参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録を作成し、その写しを遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見として報告する。規定に従い委員長は審査または調査を行い、終了後速やかにその結果を岡山大学病院長に報告する。岡山大学病院長は委員長の報告を受けて通知書を作成し、委員会の記録の写しとともに総括責任者に提出する。通知の写しは必要に応じ適宜所轄官庁に提出する。(指針第四章第四の規定に基づき)

9-5-2. 遺伝子導入方法と導入回数

9-5-2-1. 遺伝子導入方法

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 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。

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 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。

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 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。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。

B) 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 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。

9-5-2-1. 遺伝子導入回数

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクター溶液の注入後、プロトコー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。

【追加投与について】

総合評価にて安全性が確認されるとともに、腫瘍の増悪傾向を認めず（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、追加投与申請書を安全・効果評価・適応判定部会に提出する。同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し、同委員会にて承認された場合、追加投与を行う。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日後に総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価する。追加投与の際には用量の変更は行わない。

また追加投与に関する説明と同意書は、本計画書に添付資料12-5（前立腺がん遺伝子治療臨床研究、継続投与のための説明と同意書）として含まれている書式である。

【設定根拠について】

当該臨床研究に先行して実施されている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）においては28日毎の投与を行っている。両研究とも内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌を対象としており両者の統一性を確保するため28日毎の投与とした。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクター溶液の注入後、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、初回ウイルスベクター注入14日後に2回目のウイルスベクター注入を実施する。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）を行う。外科的前立腺摘出後28日目に、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。

【設定根拠について】

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先行して北里大学において実施されている（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）。被験者の選定基準ならびに投与回数・間隔は当該臨床研究と同一として、研究の統一性を確保している。

9-5-3. 前処置及び併用療法の有無

9-5-3-1. 前立腺癌の治療に関して

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

内分泌療法として LH-RH アゴニストが投与されている被験者の場合は、LH-RH アゴニストの投与を継続する。前立腺癌に対する他の治療法については遺伝子治療実施 28 日以上前に中止する。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

前立腺癌診断後は、原則として LH-RH アゴニストも含めて前立腺癌に対する治療は行わない。

9-5-3-2. アデノウイルスベクター注入に関して

前立腺ならびに前立腺摘出部局所再発腫瘍部に注入する際は、原則として全身麻酔下にて実施するため、全身麻酔に必要な前処置を実施する。注入後はバルーンカテーテルを膀胱内に留置し感染予防のための抗生剤投与を治療後 3 日間実施する。バルーンカテーテルは翌日抜去する。リンパ節、骨などの転移部位に注入する場合は原則として局所麻酔下にて実施し抗生剤投与を治療後 3 日間実施する。

9-5-4. 臨床検査項目及び観察項目

本臨床研究における安全性の判定、有害事象の予見、効果判定のために、以下の各種検査を実施する。検査時期の概略については以下に示すが詳細は添付資料 12-5 に示す。

<効果判定に関する検査>

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

1) 腫瘍マーカー

PSA

2) 画像検査

経直腸的超音波検査、骨シンチ、骨転移部の MRI、前立腺部 MRI、腹部・骨盤部 CT

3) 組織検査

3)-1 治療効果の判定

初回生検組織との grade、病変範囲および治療による細胞死の有無、腫瘍の消失を比較検討する目的で組織生検を行う。

【実施時期】 初回ベクター投与から3ヶ月後(継続投与を行う際には、3ヶ月ごとに実施)、投与終了1年後よりは、1年ごとに実施する

【採取方法】 経直腸的もしくは経皮的針生検にて、4本の腫瘍組織を採取する

【解析方法】 パラフィン処理を行い、HE染色で腫瘍細胞の壊死や形態の変化などの殺細胞効果を評価する

3)-2 (組織学的解析：アポトーシスの検討， 分子生物学的解析：導入遺伝子の解析)

被験者の同意が得られ、主治医が医学的に可能と判断した患者のみを対象とし発現解析を実施する。

【実施時期】 1回目のベクター注入終了48-72時間以内

【採取方法】

前立腺局所注入の場合、超音波ガイド下に局所麻酔にてベクター注入部位より採取し直ちに凍結する。転移巣部の場合、CTガイド下に局所麻酔にてベクター注入部位より採取し直ちに凍結する。

【解析方法（アポトーシスの検討）】

① TUNEL 染色により、アポトーシスに陥った腫瘍細胞の割合を計算する。

【解析方法（導入遺伝子の解析）】

①凍結した生検組織より RNeasy Mini Kit (QIAGEN 社) を用いてトータル RNA を抽出し、更に、そのトータル RNA の一部からスーパースクリプト II (Invitrogen 社) を用いて逆転写反応を行い、相補的な DNA を合成する。

②相補的 DNA を用いて同一条件下で DNA 合成酵素の rTaq DNA polymerase (Takara Bio 社) を用いて PCR 法を行い、増幅された DNA を電気泳動し、導入した REIC/Dkk-3 特異的バンドの有無、強さを解析する。PCR 施行時に必要なプライマーの設計および PCR 法の条件については、ベイラー医科大学と協議の上、また岡山大学における予備的実験を踏まえ、以下のように決定した。

Primer. (1050 bp, in REIC gene)

atgcagcggcttggggccaccctgctgtgc---F

aatctcttcccctcccagcagtgccagcggc---R

cDNA-PCR condition

98°C 30sec

[30cycle]

98°C 10sec

55°C 10sec

72°C 30sec

72°C 5min

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

1) 腫瘍マーカー

PSA

2) 画像検査

経直腸的超音波検査、骨シンチ、骨転移部の MRI、前立腺部 MRI、腹部・骨盤部 CT

3) 組織検査：治療効果の判定、アポトーシスの検討、導入遺伝子の解析

前立腺癌診断時生検組織と全摘された前立腺組織との **grade**、病変範囲および治療による細胞死の有無、腫瘍の消失を比較検討する。

【解析方法（組織学的解析）】パラフィン処理を行い、**HE** 染色で腫瘍細胞の壊死や形態の変化などの殺細胞効果を評価する。また、**TUNEL** 染色により、アポトーシスに陥った腫瘍細胞の割合を計算する。

【解析方法（導入遺伝子の解析）】

①凍結した生検組織より RNeasy Mini Kit (QIAGEN 社) を用いてトータル RNA を抽出し、更に、そのトータル RNA の一部からスーパースクリプト II (Invitrogen 社) を用いて逆転写反応を行い、相補的な DNA を合成する。

②相補的 DNA を用いて同一条件下で DNA 合成酵素の rTaq DNA polymerase (Takara Bio 社) を用いて PCR 法を行い、増幅された DNA を電気泳動し、導入した REIC/Dkk-3 特異的バンド

の有無、強さを解析する。PCR 施行時に必要なプライマーの設計および PCR 法の条件については、ベイラー医科大学と協議の上、また岡山大学における予備的実験を踏まえ、以下のように決定した。

Primer. (1050 bp, in REIC gene)

atgcagcggcttggggccaccctgctgtgc---F

aatctcttcccctcccagcagtgccagcggc---R

cDNA-PCR condition

98°C 30sec

[30cycle]

98°C 10sec

55°C 10sec

72°C 30sec

72°C 5min

<安全性評価に関する検査>

(1) 症状に関する問診：

アレルギーの有無（例：発疹、呼吸困難感）など

(2) バイタルサイン：

体重、体温、血圧（収縮期/拡張期）、脈拍

(3) 呼吸機能検査：

胸部X線（正、横）

(4) 腎機能検査：

BUN、クレアチニン、尿蛋白、尿潜血、クレアチニンクリアランス

(5) 肝機能検査：

アルブミン、免疫グロブリン（IgG, IgA, IgM, IgD, IgE）、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST, ALT, アルカリフォスファターゼ、LDH, γ -GTP

(6) 血液・凝固系：

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、PT, APTT, fibrinogen

(7) 炎症マーカー：

CRP

(8) 血液電解質：

Na, K, Cl, Ca

(9) アデノウイルス中和抗体

(10) 血液中、尿中 アデノウイルスベクターの検出（PCR法）

(11) 病理解剖

遺伝子導入後の死亡例で、家族あるいは親族の承諾が取れた症例全てにおいて病理解剖を行う。

9-5-4-1. 治療開始前評価

- 1) 初回の治療を開始する前に、被験者の病歴（並存疾患、アレルギー歴、手術歴、既往歴、常用薬、喫煙歴）及び現症について記録する。この記録にはPS(performance status)、体重、最近の体重減少、他の悪性あるいは良性疾患の有無及びその治療状況、さらに過去に行われた内分泌療法を含む抗癌治療の方法と施行年月日などについても記録する。
- 2) 臨床検査データとしては、定量的免疫グロブリン、白血球分画、血小板数を含むCBC、電解質、ビリルビン、クレアチニン、クレアチニン・クリアランス、トランスアミナーゼなどを含む生化学検査一般、及び尿検査、胸部X線写真、腫瘍マーカーなどを記録する。
- 3) 治療開始以前に施行された抗癌療法の影響が認められる場合は、有害事象の評価指標（添付資料12-10.「有害事象の評価指標」参照）に従ってその重篤度を判定し記録する。
- 4) 治療開始前の臨床病期を画像診断及び触診所見により評価する。臨床病期は前立腺癌取扱規約に基づいて決定する。
- 5) 治療前に血液サンプルを採取する。白血球と血清を分離し、血清を用いてアデノウイルス5型に対し感受性の高い培養細胞を用いて感染効率に対する阻害作用を確認し、アデノウイルス中和抗体価を測定する。
- 6) 免疫学的検査：以下の項目について実施する。

血清中インターフェロン γ 、IL-2、IL-6、IL-7、TNF α 、末梢血リンパ球中NK細胞、細胞傷害性Tリンパ球、CTL誘導ペプチドに対する特異的IgG抗体

9-5-4-2. 治療中評価

以下の検査を実施する。治療中の安全性ならびに効果判定に関する検査項目は、添付資料12-6「安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール」、「効果判定に関する検査項目ならびにタイムスケジュール」を参照。

- 1) 理学所見：一般的な理学所見をチェックする。すなわち被験者の病状及びPS(performance status)

や体重を含む現症を記録する。

- 2) 排尿試験：アデノウイルスベクター注入直後に留置した尿道カテーテルを 24 時間後に抜去した際、その後の自然排尿の有無を確認する。自然排尿が不可能な場合は再度留置する。
- 3) 被験者の CBC、血小板数、PT、APTT、電解質、生化学検査一般などの検査は、治療中定期的に行い記録する。
- 4) 血清中、尿中におけるアデノウイルスベクターの検索を、PCR 法にて治療後 7 日目まで 2 日毎にチェックする。
- 5) アデノウイルスに対する中和抗体の産生を投与ごと 7 日、2 週、4 週後にチェックする。
- 6) 免疫学的検査：以下の項目について実施する。

血清中インターフェロン γ 、IL-2、IL-6、IL-7、TNF α 、末梢血リンパ球中 NK 細胞、細胞傷害性 T リンパ球、CTL 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体

9-5-4-3. 治療後評価

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

2 回目の治療を終了した 28 日後に、臨床症状、検査および病変部の総合評価を行う。また、初回生検組織との grade、病変範囲および治療による細胞死の有無、腫瘍の消失を比較検討する目的で組織生検を行う。なお、8 週時点の総合評価にて悪化傾向を認めず (Progressive Disease でなく)、患者が希望する場合には治療を継続することができるものとする。追加投与について患者の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。追加投与の際には用量の変更は行わない。

- 1) 被験者の病状及び PS や体重を含む現症

- 2) 尿沈渣及び尿細菌培養ならびに感受性試験
- 3) 経直腸的前立腺超音波検査
- 4) 経直腸的前立腺生検術

初回投与後3ヶ月目(継続投与を行う際には、3ヶ月ごとに実施)、投与終了1年後より1年毎に実施する。

組織中の癌細胞の有無、アポトーシスの有無と程度、浸潤細胞の種類と程度を解析する。

- 5) CTならびに骨シンチによる遠隔転移部の画像評価
- 6) 血清中、尿中におけるアデノウイルスの有無の検索ならびに血清中のアデノウイルス抗体価
- 7) 血清PSAの測定
- 8) 免疫学的検査：以下の項目について実施する。

血清中インターフェロン γ 、IL-2、IL-6、IL-7、TNF α 、末梢血リンパ球中NK細胞、細胞傷害性Tリンパ球、CTL誘導ペプチドに対する特異的IgG抗体

尚、被験者が死亡した場合は剖検を依頼し、癌組織及び正常組織を採取し、生検時と同様の組織学的・分子生物学的検討を行う。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

ベクター注入後42日後に外科的前立腺摘除を行い、前立腺摘除8週間(ベクター注入より12週間後)に、臨床症状、検査および病変部の総合評価を行う。

- 1) 被験者の病状及びPSや体重を含む現症

2) 尿沈渣及び尿細菌培養ならびに感受性試験

3) 組織学的検討

アポトーシスに関する解析 (Tunnel 法)、遺伝子導入の解析に追加して免疫学的解析としてホルマリン固定パラフィン包埋ホルマウント標本を抗 CD20 抗体 (B cells)、抗 CD8 抗体 (killer T cells)、および抗 CD68 抗体 (macrophages) を用い、アビジン・ビオチン・ペルオキシダーゼ複合体 (ABC) 法で免疫染色を行う。

4) CT ならびに骨シンチによる遠隔転移出現の有無判定

5) 血清中、尿中におけるアデノウイルスの有無の検索ならびに血清中のアデノウイルス抗体価

6) 血清 PSA の測定

7) 免疫学的検査：以下の項目について実施する。

血清中インターフェロン γ 、IL-2、IL-6、IL-7、TNF α 、末梢血リンパ球中 NK 細胞、細胞傷害性 T リンパ球、CTL 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体

タイムスケジュールについて：

以下に、上記で示した安全性、有効性に関する評価について、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、それぞれの評価項目、タイムスケジュールをまとめて表に示す。

1. 安全性の評価

A) 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週後	4週後 (2回目投与前)	8週後 (2回目投与4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
	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		治療終了とは 最終投与4週後をさす	
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	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・クリアランス	○					○		
PT, PTT, fibrinogen	○					○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○
尿培養、感受性試験	○					○		
アデノウイルス中和抗体測定	○				○	○	○	○
アデノウイルスペクターの同定 (血液、尿中PCR法)	○	2日毎に観察 ○			○	○		
心電図	○				○	○	○	○
胸部レントゲン	○				○	○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○*		○*		○*	○	○*	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	14	8.2	8.2

B) 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週後 (2回目投与)	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後 (治療終了) (外科的切除4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後
	各投与毎に実施				2週ごとの2回投与を行う		治療終了とは外科的切除4週後をさす (以後3ヶ月ごと5年目まで)		
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する		○	○	○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	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・クリアランス	○					○	○		
PT, PTT, fibrinogen	○					○	○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○	○
尿培養、感受性試験	○					○			
アデノウイルス中和抗体測定	○				○	○	○	○	○
アデノウイルスペクターの同定 (血液、尿中PCR法)	○	2日毎に観察 ○			○	○	○		
心電図	○				○	○	○	○	○
胸部レントゲン	○				○	○	○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○				○	○	○	○	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	10.2	14	8.2	8.2

2. 有効性の評価

A) 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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
	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		治療終了とは 最終投与4週後をさす	
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	○	○*				○		○ (1年毎) **
骨シンチ	○					○		○ (1年毎)
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	19.5	19.5

B) 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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後
									1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
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	○						○	○	○ (1年毎)
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	19.5	19.5

上記表での項目に加えて、B)ハイリスク初発限局性前立腺癌では、外科的切除により摘出した前立腺組織を用いた、組織学的検討（アポトーシスの有無、免疫学的検討）も行う。

長期的なフォローアップについて：

本臨床研究終了後、患者のフォローアップとして岡山大学病院において投与終了後 60 ヶ月まで追跡調査をする。

有害事象について：

定義：本治療が実施された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも本治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、本治療に際して生ずる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、又は疾患のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。本治療との因果関係が否定できないものを副作用とする。

記録・報告内容：

上記安全性評価のための検査において有害事象が認められた場合は、以下の細目についてすべて症例記録用紙に記録する。

a) 有害事象の症状の詳細と、その前後の状況

b) 有害事象の重症度（程度）

添付資料 12-10. 「有害事象の評価指標」に基づいて grade0～4 で評価する。この「副作用の評価指標」は、NCI (National Cancer Institute) の common toxicity criteria 日本語版（有害事象共通用語基準 v3.0）に基づいて作成されたものである。

c) 発現日

有害事象の発現日（または確認日）を記録する。

d) 処置

有害事象に対して行われた処置について記録する。

e) 転帰

有害事象の転帰について下記の基準により判断し、記録する。

転帰を確認した日付も同時に記録する。

1：後遺症あり：有害事象により後遺症が残った

2：未回復：有害事象が回復していない

3：軽快：有害事象の程度が発現当時と比較して軽快している

4：回復：発現した有害事象が消失した

5：死亡

6：不明

f) 併用薬および臨床研究薬以外の被疑薬の有無

有害事象発生前後の併用薬の投薬状況について、全て記録する。併用薬の中に有害事象との関連が疑われるものがある場合は、その旨、ならびにその根拠について略述する。

有害事象と臨床研究薬の関連性の判定は、以上の臨床的所見ならびに診療録（併用薬、併用療法、合併症、患者背景）などを総合的に考慮し、安全・効果評価・適応判定部会は以下の4段階で判定する。本委員会の結果報告書ならびに参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録を作成し、遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告され、遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長は病院長に意見を報告しその結果が総括責任者に通知される。またその写しを所轄官庁へ報告する。

関連性の4段階評価：

1：明確にあり

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性が否定され、投薬中止により症状が消失した場合。

2：多分にあり

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性がおそらくないと考えられ、投薬中止により症状が消失した場合。

3：可能性を否定できない

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、臨床研究薬と有害事象が関連する可能性があるが、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性も否定できない場合。

4：関連無し

明らかに臨床研究薬との関連性が否定でき、かつ明らかに他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤

や治療など)との関連性がある場合。あるいは臨床研究薬を投与した後、一定期間外に発現した事象であり(投与してから有害事象が起こるまでの期間が明らかに短すぎる、もしくは長すぎる)、かつ明らかに他の要因(原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など)との関連性がある場合。

9-5-5. 予測される副作用及びその対処方法

9-5-5-1. 当該治療によって生じると考えられる副作用とその対処法

ウイルスベクターによる感染・炎症、局所投与に伴う尿閉、出血(直腸出血、血尿)などがあるので、治療期間中は嚴重な症状観察を行い対処する。

1) 排尿痛：尿道へのカテーテル留置によるもの

(対処法) 消炎鎮痛剤、軽度な場合は経過観察する

2) 血尿：尿道へのカテーテル留置によるもの

(対処法) 止血剤、軽度な場合は経過観察する

3) 尿路性器感染症：尿道へのカテーテル留置によるもの

(対処法) 抗菌薬の投与、発熱を認める場合は解熱剤を投与

4) 直腸出血：経直腸的前立腺穿刺によるもの

(対処法) 止血剤、軽度な場合は経過観察する

5) 頭痛：腰椎麻酔に起因

(対処法) 鎮痛剤、軽度な場合は経過観察する

9-5-5-2. これまでの国内外の報告から、遺伝子治療一般に比較的良好に見られる軽い副作用

対処法は定型的なものを記載するが、これに限るものではない。

1) 感冒様症状（発熱、鼻水、など）

→（対処法）消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、抗生物質、抗アレルギー剤、

抗ヒスタミン剤などの投与

2) 消化器症状（下痢、吐き気など）

→（対処法）症状に合わせた薬剤の投与

3) 軽いアレルギー性反応（発疹など）

→（対処法）抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、ステロイドなどの投与

4) 軽度の白血球減少

→（対処法）原則的に経過観察

9-5-5-3. これまでの国内外の報告から、まれではあるが遺伝子治療に見られた比較的強いと考えられる副作用。対処法は典型的なものを記載するが、これに限るものではない。

1) 腎機能障害

→（対処法）試験中止、抗ウイルス薬、輸液、利尿剤などの投与

2) 骨髄抑制（高度の貧血、高度の白血球減少など）

→（対処法）試験中止、抗ウイルス薬、G-CSF 投与、輸血

3) 重度アレルギー症状（喘息発作、ショック）

→（対処法）試験中止、ステロイド投与

4) 血液凝固障害（出血傾向、血栓症など）など

→（対処法）試験中止、蛋白分解酵素阻害剤、血栓溶解剤投与など

9-5-5-3. 有害事象等重大事態発生時の報告等について

1) 重大事態等：下記のいずれかに該当する場合は、「重大事態等」として取り扱う。

- (1) 被験者が死亡した場合
- (2) 重篤^{注)}な副作用が発生した場合
- (3) 本臨床研究の実施に影響を及ぼす可能性のある知見（国内外を問わない）を入手した場合

注) 重篤の定義

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながる恐れのある事象
- (3) 入院または入院期間の延長が必要とされる事象
- (4) 永続的もしくは重大な機能障害・機能不全を呈した事象
- (5) 先天異常・出生異常
- (6) その他医学的に重要な事象

「死亡」、「死亡につながる恐れ」または「入院」には至らなくとも被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的または外科的処置を必要とした場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な事象と判断する。

1) 重大事態発生の対応・報告

- (1) 報告：重大事態の場合、岡山大学病院長、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会、ならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う（認知から24時間以内。文書での報告は15日以内）。この時の重篤な副作用の本臨床研究との関連については、総括責任者の判断とする。
- (2) 記録・報告内容：総括責任者と実施担当医師は、認知より15日以内を目安に重大事態報告書を用いて報告を行い、同一のものを診療記録に添付する。

2) 重大事態でない有害事象の対応・報告

重大な事態でない有害事象は、次ステージへの移行時、必要時、及び総合的判断時実施される安全・効果評価・適応判定部会判定される。委員会は結果報告書ならびに参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録を作成し、委員会の記録の写しとともに、遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告され、遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長は病院長に意見を報告しその結果が総括責任者に通知される。またその写しを所轄官庁へ報告する。

9-5-5-4. 最大耐量の決定方法について

REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの各濃度につきそれぞれ3人ずつの被験者に投与する。3人の内1人に grade3 以上(血液系では grade4)の副作用（添付資料 12-10. 「有害事象の評価指標」参照）が認められた場合、さらに3人の被験者にその濃度の REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクターを投与する。6人中2人以上の被験者で grade3 以上(血液系では grade4)の副作用が見られた時点で、その濃度より1段階低くそれらの副作用を生じない濃度を最大耐量(MTD)とする。

最大耐量の決定方法

grade3 以上（血液系では grade4）の

副作用が見られた被験者数	次回 REIC/Dkk-3 投与量
0/3	10 倍増量
1/3	さらに 3 人の被験者を評価
1/3 + 0/3	10 倍増量
1/3 + 1/3	中止：10 分の 1 量＝最大耐量
1/3 + 2/3	中止：10 分の 1 量＝最大耐量
1/3 + 3/3	中止：10 分の 1 量＝最大耐量
2/3	中止：10 分の 1 量＝最大耐量
3/3	中止：10 分の 1 量＝最大耐量

9-5-6. 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準

9-5-6-1. 治療効果の評価方法及び評価基準

臨床的効果

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

①. 治療効果は PSA ならびに CT などの画像により評価をおこなう。以下に PSA の評価指標を示す。

- 1) Complete Response (CR) : 血清 PSA の値が 4ng/ml 以下に下降し、前立腺生検にて癌病巣が検出されず、癌に関連した症状を認めない場合
- 2) Partial Response (PR) : 血清 PSA の値が 50%以上下降したものの 4ng/ml 以下には下降しなかった場合。もしくは血清 PSA の値が 4ng/ml 以下に下降したものの生検で癌細胞を認める場合

- 3) No Change (NC) : 血清 PSA の値が 50%未満の改善か 25%未満の増悪を呈した場合
- 4) Progressive Disease (PD) : 血清 PSA の値が 25%以上の増悪を来した場合、もしくは推定腫瘍体積の 25%あるいはそれ以上の増加が見られた場合、また同等の新しい病変が生じた場合

効果持続期間は効果判定の条件とはせずに、効果発現時期、PR 到達時期、CR 到達時期、病変の増悪時期および患者生存期間を観察し別に明記する（前立腺癌取り扱い規約：前立腺癌の非観血的治療効果判定基準に準拠）。

②. CT などによる画像評価は The Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group (RECIST Group) の評価基準を用いて評価する。測定可能病変（1 臓器 5 個、全体で 10 個まで）の最大長の和をもって効果を評価する。以下に RECIST 評価基準を示す。

- 1) Complete Response (CR) : すべての測定可能病変の消失
- 2) Partial Response (PR) : 少なくとも治療前の最大長の和と比して 30%減少
- 3) Progression (PD) : 少なくとも治療前の最大長の和と比して 20%増加、あるいは新病変の出現
- 4) Stable Disease (SD) : PR とするには腫瘍の縮小が不十分で、かつ PD とするには腫瘍の増大が不十分な場合

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

治療効果は外科的摘除された前立腺組織における腫瘍体積の変化、腫瘍細胞の変性、アポトーシスの程度、炎症細胞浸潤の程度により評価を行う。以下に組織学的判定基準（前立腺癌取り扱い規約；日本泌尿器科学会・日本病理学会）を示す

Grade 0 : Viable な癌細胞群が組織断片で病巣面積の全体を占める

Grade 0a : Viable な癌細胞に変性が認められない

Grade 0b : Viable な癌細胞に変性が認められる

Grade 1 : Non-viable な癌細胞群が組織切片で全癌巣面積の 1/2 未満

Grade 2 : Non-viable な癌細胞群が組織切片で全癌巣面積の 1/2 以上

Grade 3 : Non-viable な癌細胞群のみを認める。ないし、癌細胞が認められない

Grade 3a : Non-viable な癌細胞群のみを認める

Grade 3b : 癌細胞が認められない

Grade X : artifact などにより判定が不可能

9-5-6-2. 治療中止の判定基準

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

- 1) 血小板数減少、肝機能障害等の重篤な副作用が認められた場合。その他の有害事象が発生して生命に危険があり、(または) 非可逆性で対症療法によって管理できない場合。
- 2) 抗癌剤 (内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌の場合、LH-RH アゴニストは含まない) の投与や、放射線治療を受けた場合。
- 3) REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター以外の実験的薬物を投与した場合。
- 4) 本臨床研究に登録された後に、被験者の都合で必要な検査、調査の実施が不可能であることが判明した場合。
- 5) 被験者が本研究の円滑な遂行に非協力的である場合。
- 6) 被験者が治療の中止を申し出た場合。
- 7) その他、担当医が中止の必要性を認めた場合。

9-5-6-3. 試験の安全性確保

- 1) 本実施計画書は、岡山大学病院に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議され承認を得た後、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて科学面、倫理面について審議される。(添付資料 12-11)
- 2) 安全・効果評価・適応判定部会は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」により第三者的な委員会として設置することが推奨されている効果・安全性評価委員会に相当する。本部会は、担当医師及び総括責任者より提出された被験者の病歴や諸検査結果などの情報をもとに本臨床研究における被験者の適格性を科学的・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しなければならない。また、治療中あるいは治療後に集積されたデータの妥当性を検討し、個々の被験者における治療効果について評価し、遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。さらに、予期しない重篤な副作用が発現した場合、または本臨床研究の最大耐量の判定が可能となった場合に、本臨床研究を中止あるいは終了するか否かを協議する。
- 3) 重篤な有害事象や副作用が確認されたとき、担当医師は直ちに治療（投与）を中止するなど適切な処置を講ずる。その場合、症状（検査値）が投与開始直前の状態にほぼ回復するまで、経過観察するのものとし、ほぼ現状に回復したと認められる場合でも、最低 28 日間（4 週間）は経過観察しなければならない。総括責任者は岡山大学病院長、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会、ならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う（認知から 24 時間以内。文書での報告は 15 日以内）。また試験継続の可否について安全・効果評価・適応判定部会に諮るものとする。

9-5-7. 症例記録に関する記録用紙などの様式

被験者の容態、治療内容、検査内容と結果、及び代諾者への説明などは一般の入院患者と同様に診療記録（カルテ）に記載し保存する。診療記録とは別に、遺伝子治療臨床研究に関連する全ての事項は症例記録に関する記録用紙の様式に従って、定期的に記入する。

9-5-8. 記録の保存及び成績の公表の方法

本遺伝子治療研究によって得られる情報は 項目「10. 当該遺伝子治療研究における個人情報保護に関する対処」において定義される個人情報に該当するため適切な取り扱いが求められる。

- 1) 被験者からの正式な同意は、すべての試験手順を開始する前に、対象となる被験者本人に「遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書」に基づいて十分に説明する。被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本臨床研究への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得るものとする。正常な理解と判断は行えるものの、身体的な事由により患者の署名が不可能、もしくは困難な場合は、患者とともに、代諾者に対しても文書による説明を行い、代諾者より同意署名を得ることとする。署名または記名捺印された2通の同意書の1通を被験者に手渡し、他の1通を診療記録とともに保存する。
- 2) 被験者の同意が得られた後、担当医師は被験者の登録を行う。この時、被験者ごとに症例報告書（症例記録）を作成する。症例記録には、病期（前立腺癌取扱規約に基づく臨床病期）、PS(performance status)、体重減少、登録前に施行された治療及びその結果などを記載する。
- 3) アデノウイルスベクター投与前に、本臨床研究に携わっている医師及び看護師は治療の遂行が可能かどうかを十分に検討し、その結果を症例記録に記載する。
- 4) 担当医師は、被験者と接するときに毎回、具体的質問や検査（適宜）によって有害事象に関する情報を調査する。有害事象に関する情報は、直ちにすべて症例記録の有害事象記録欄に記載する。重篤な有害事象については、それ以外に重篤有害事象報告書にも必要事項を記入する。明らかに関連性がある徴候、症状及び異常な診断検査結果は、まとめて単一の事象として症例記録に記入

する。研究期間中に発生した有害事象はすべて症例記録に記載する。各事象の臨床経過は、消失または安定化するまで、かつウイルスベクター液投与や試験への参加が原因でないことが確認されるまで追跡する。本臨床研究終了時にも持続している重篤な有害事象は、転帰が明らかになるまで追跡する。臨床研究終了後に発生した重篤な有害事象は薬剤投与もしくは試験への参加によるものである疑いがあると考えられる場合は、そのすべてを直ちに症例記録に記載する。

- 5) 治療期間中及び治療終了後の臨床検査データは、岡山大学病院医事課にて保存し、必要に応じて統計解析を行う。
- 6) 治療期間中及び治療終了後、本臨床研究に携わっている医師は評価基準に基づいて治療効果と副作用を判定する。その結果は、安全・効果評価・適応判定部会において評価され、上部組織である遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見が提出される。ここでその評価が了承されれば、必要に応じて統計学的解析を行う。
- 7) 本臨床研究に関するすべての記録は、総括責任者の責任のもと岡山大学病院医事課に保存される。
- 8) 本臨床研究の結果を医学雑誌や学会で報告する場合でも被験者のプライバシーは守られる。
- 9) 実施施設の長である岡山大学病院長は、遺伝子治療臨床研究審査委員会が判断した基準のもと、本臨床研究に関する適切かつ正確な情報の公表等の措置を講じるよう努める。

9-5-9. 実施計画の変更について

実施計画を変更する必要がある場合は、指針第3章第4の2により、岡山大学病院長を介して厚生労働大臣（大学等にあつては、厚生労働大臣及び文部科学大臣）に対し報告する。具体的には総括責任者は変更内容を遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告する。委員会での審査を行いその結果を委員長は岡山大学病院長に通知する。

10. 本遺伝子治療臨床研究における個人情報保護に関する対処

本項目は遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成16年12月28日公表、平成17年4月1日から適用）、「第6章 個人情報の保護に関する処置」に準拠している。

10-1. 個人情報の定義について

「個人情報」とは「個人情報の保護に関する法律」（以下「個人情報保護法」という）、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」（以下「ガイドライン」という）および「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）に基づく症例に関する情報を示し、「生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう」と定義する。

また本遺伝子治療臨床研究は、遺伝情報を明らかにする研究ではなく、研究において個人の遺伝情報が明らかになるものではない。

10-2. 研究を行う機関の長の最終的な責務

研究を行う機関の長である岡山大学学長は、遺伝子治療臨床研究の実施に際し、個人情報保護が図られるよう務める。個人情報保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、総括責任者に対して、監督上必要な命令をする。

総括責任者：所属 岡山大学病院

職種 新医療研究開発センター 教授

氏名 那須保友

10-3. 診療・教育機関としての岡山大学病院における個人情報の一般的な取り扱い

岡山大学病院は診療・教育機関として、臨床医学の発展と次世代を担う医療人の育成という社会的な使命の実現に向けて、一般的な診療行為・教育に関する以下の目的に限り、患者の個人情報を使用する。この使用に関しては、個人情報の保護の法律に基づいた国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程（添付資料 12-12）や研究活動の実施に関する法令や倫理指針等を遵守した上で取り扱われる。

1) 岡山大学での利用

- ・被験者が受ける医療サービス
- ・医療保険事務
- ・被験者に関する管理運営業務

（入退院等の病棟管理、会計・経理、医療事故の報告、医療サービスの向上）

2) 岡山大学病院および岡山大学での医療教育における利用

- ・医学・歯学・薬学・保健学系の教育（病院内での診療等に関わる医学教育に限る）
- ・教職員の研修（研修医や新任看護師等への病院内研修や病院事務系職員の研修等に限る）
- ・研究活動（遺伝子治療臨床研究を含め、実施に関する法令や倫理指針、関係団体等のガイドライン等が定められている場合は、それを遵守する）

3) 他の事業者等への情報提供

- ・他の病院・診療所・薬局・訪問看護ステーション・介護サービス事業者等との医療サービス等に関する連携
- ・他の医療機関等からの医療サービス等に関する照会の回答

- ・被験者の診療等にあたり、外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・検体検査業務の委託、その他業務委託
- ・被験者の家族等への診療に関わる説明
- ・医療保険事務
- ・審査支払機関または保険者からの照会への回答
- ・関係法令等に基づく届出および報告書
- ・関係法令に基づいて事業者等からの委託を受けて健康診断を行った場合の事業者等へのその結果の通知
- ・医師賠償責任保険等に関わる医療に関する専門の団体、保険会社等への相談または届出等
- ・医療上の安全に関わる行政機関または医療に関する専門の団体等への届出等
- ・医学・歯学・薬学・保健学系の教育研究機関への提出
- ・他の医療機関等との医学の発展を目的とした共同研究活動

10-4. 本遺伝子治療臨床研究の遂行に必要な被験者の個人情報の利用・取り扱い

本遺伝子治療臨床研究で扱う被験者の診療録をはじめとする個人情報は、主として病状経過観察、本臨床研究の緊急事態発生のための連絡など、被験者の生命を守るために用いる。その他、特別の目的で使用する場合は、事前に被験者および家族（あるいは親族）（以下「被験者等」という。）に再度説明し、了解を得てから使用する。また本臨床研究の成果検討時や医療向上のためなどを目的に、研究成績などを公表・公開する場合は、個人を特定できない形、すなわち個人情報を保護して公開する。これらのことは被験者等への同意説明文書中に記載し、被験者への個人情報および使用目的について通知し、同意を得ることとする。

10-5. 利用目的による制限

総括責任者は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、あらかじめ特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて個人情報を取り扱わない。ただし以下に列挙する場合であって、遺伝子治療臨床研究審査委員会が承認した場合については、適用しない。

- 1 法令に基づく場合
- 2 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
- 3 公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
- 4 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

10-6. 適正な取得と取得に際しての利用目的の通知等

総括責任者は本遺伝子治療臨床研究において、偽りその他不正の手段により個人情報を取得しない。個人情報を取得した場合は、あらかじめその利用目的を公表している場合を除き、速やかに、その利用目的を被験者等に通知し又は公表するとともに、利用目的を変更した場合は、変更された利用目的について被験者等に文書にて通知し、又は公表するものとする。

10-7. 内容の正確性確保

治療結果データを含めた個人情報、定期召集される安全・効果評価・適応判定部会で常に検証されるものとし、その内容の正確性と最新の内容に保つよう努める。

10-8. 安全管理措置

組織的、人的、物理的、および技術的安全管理措置については、「個人情報保護法」、「ガイドライン」、「指針」および「国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程」に基づいた措置を講ずる。

10-9. 委託者等の監督

本臨床研究は岡山大学病院内で実施され、被験者から取得したデータは治験と同様、個人を容易に特定できないよう個人情報が図られている。しかし、一部の臨床検査データは外部検査業者に委託されるため、岡山大学病院は、契約書及び機密保持契約書にて岡山大学病院個人情報規定に定められている業務の委託に関する条項について、岡山大学病院が求める個人情報の管理状況について確認している。

10-10. 第三者提供の制限

本臨床研究は、米国ベイラー医科大学との共同研究であり、前述共同機関とデータを共有する可能性について、予め「前立腺がん遺伝子臨床研究のための説明と同意書」に記載・説明し、同項についても合わせて文書での同意を得るものとする。また原則として、共同研究機関以外に対する個人情報の提供は行わないが、止む得ず研究・解析目的での提供が必要な場合には、適切な目的であることを確認し、遺伝子治療臨床研究に関する指針の第六章第九に従い、その旨被験者へ文書にて通知する。

10-11. 保有する個人情報に関する事項の公表等

総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）におく。

- 1 本臨床研究を行う機関の名称
- 2 すべての保有する個人情報の利用目的
- 3 利用目的の通知、個人情報の開示、訂正、利用停止に応じる手続き
- 4 保有する個人情報の取り扱いに関する苦情の申出先

10-12. 個人情報の開示

総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示（当該被験者が識別される保有する個人情報が存在しないときにその旨を知らせることを含む。以下同じ。）を求められたときは、被験者等に対し書面の交付による方法（被験者等が同意した方法があるときには、当該方法）で開示する。ただし以下に記載した事項に該当する場合はその全部又は一部を開示しない。

- 1 被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 2 研究を行う機関の業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- 3 他の法令に違反することとなる場合

10-13. 個人情報の訂正および利用停止等

被験者または代諾者から、岡山大学病院が保有する被験者が識別される個人情報の内容が事実でないという理由によって当該情報に対して訂正、追加または削除を求められた場合、総括責任者が調査を行い、その結果に基づき総括責任者は必要な是正措置を行う。なお法定代理人等を含めた代諾者からの申し出も受け付けるものとするが、その事実性や提供者の判断および理解力について、総括責任者は慎重に判断するものとする。

10-14. 理由の説明

「10-12, 10-13」に関して個人情報の開示、訂正、利用停止等に関し、被験者等から求められた措置の全部又は一部について、その措置をとらない旨を通知する場合またはその措置と異なる措置をとる旨を通知する場合は、被験者等に対し、その理由を説明するよう努める。

10-15. 個人情報の開示、訂正、利用停止等の求めに応じる手続

個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続きは、岡山大学病院個人情報保護法取り扱い規定（国立大学附属病院における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドラインに準拠）に基づいた一連の指針に沿って実施する。

10-16. 苦情の対応

苦情相談の窓口として、以下のとおり設置する。

岡山大学病院 医事課患者支援係

郵便番号 700-8558

岡山市鹿田町 2-5-1

電話 : 086-235-7205

11. その他必要な事項

11-1. 研究者の略歴及び研究業績

那須保友

略歴：

昭和56年 3月 岡山大学医学部卒業

昭和61年 3月 岡山大学大学院医学研究科卒業

昭和61年 4月 岡山大学医学部附属病院医員

平成 3年 4月 岡山大学医学部附属病院講師

平成 8年 6月～平成9年3月 文部省長期在外研究員

(米国テキサス州ベイラー医科大学泌尿器科)

平成 9年 5月～平成10年7月 米国テキサス州ベイラー医科大学泌尿器科・客員研究員

平成10年 7月 帰国

平成16年 4月 岡山大学大学院医歯学総合研究科 泌尿器病態学 助教授

平成17年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学 助教授

平成17年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学 准教授

平成22年1月 岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授 現在に至る

業績：

1. Edamura K, Nasu Y, Takaishi M, Kobayashi T, Abarzua F, Sakaguchi M, Kashiwakura Y, Ebara S, Saika T, Watanabe M, Huh NH, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer

- inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model. *Cancer Gene Ther*, 14(9):765-72, 2007
2. Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonogawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med*, 20(1):37-43, 2007
 3. Nasu Y, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Kaku H, Abarzua F, Manabe D, Thompson TC, Kumon H. Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol Ther*, 15(4):834-40, 2007
 4. Tanimoto R, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer. *Int J Mol Med*, 19(3):363-8, 2007
 5. Kaku H., Saika T., Tsushima T., Ebara S., Senoh T., Yamato T., Nasu Y., Kumon H. :Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. **The Prostate**, 66:439-444, 2006
 6. Nakamura K., Nasu Y., Hongo A., Matsuo T., Kodama J., Ebara S., Nagai A., Abarzua F., Kumon H., Hiramatsu Y. : Hepsin shows inhibitory effects through apoptotic pathway on ovarian cancer cell lines. **International Journal of Oncology**, 28:393-8, 2006
 7. 那須保友, 公文裕巳 : 前立腺癌の遺伝子治療. **日本臨床**, 63:335-338, 2005
 8. Koizumi F., Noguchi Y., Saika T., Nakagawa K., Sato S., Eldib A.M.A., Nasu Y., Kumon H., Nakayama E. :XAGE-1 mRNA expression in prostate cancer and antibody response in patients. **Microbiol Immunol**, 49:471-476 , 2005

9. Watanabe M., Nasu Y., Kashiwakura Y., Kusumi N., Tamayose K., Nagai A., Sasano T., Shimada T., Daida H., Kumon H. :Adeno-Associated Virus 2-Mediated intratumoral prostate cancer gene therapy:Long-term maspin expression efficiently suppresses tumor growth. **Human Gene Therapy**, 16:699-710, 2005
10. Watanabe M., Kashiwakura Y., Kusumi N., Tamayose K., Nasu Y., Nagai A., Shimada T., Daida H., Kumon H. :Adeno-associated virus-mediated human IL-10 gene transfer suppresses the development of experimental autoimmune orchitis. **Gene Therapy**, 12:1126-1132, 2005
11. Edamura K., Saika T., Senoh T., Koizumi F., Manabe D., Ebara S., Kaku H., Yokoyama T., Abarzua F., Nagai A., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H. :Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. **Acta Med Okayama**, 59:195-199, 2005
12. Abarzua F., Sakaguchi M., Takaishi M., Nasu Y., Kurose K., Ebara S., Miyazaki M., Namba M., Kumon H., Huh Nam-ho :Adenovirus-mediated overexpression of REIC / Dkk-3 selectively induces apoptosis in human prostate cancer cells through activation of c-Jun-NH2-Kinase. **Cancer Research**, 65 :9617-9622, 2005
13. Kurose K., Sakaguchi M., Nasu Y., Ebara S., Kaku H., Kariyama R., Arao Y., Miyazaki M., Tsushima T., Namba M., Kumon H., Huh N. : Decreased expression of REIC/Dkk-3 in human renal clear cell carcinoma. **J Urol** , 171:1314-1318, 2004
14. Miyaji Y., Saika T., Yamamoto Y., Kusaka N., Arata R., Ebara S., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H. : Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. **Urology**, 64:128-131, 2004

15. 那須保友, 江原 伸, 公文裕巳 : Interleukin-12による前立腺癌に対する新しい遺伝子治療の試み. **日本臨床**, 62:1181-1191, 2004
16. Nakada T., Noguchi Y., Satoh S., Ono T., Saika T., Kurashige T., Gnjatic S., Ritter G., Chen Y-T., Stockert E., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H., Old LJ., Nakayama E. : *MY-ESO-1* mRNA expression and immunogenicity in advanced prostate cancer. **Cancer Immunity**, 3:10-21, 2003
17. 那須保友, 公文裕巳: 前立腺癌遺伝子治療の現状と展望. **岡山医学会雑誌**, 114: 173-177, 2002
18. Nasu Y., Bangma CH., Hull GW., Yang G., Wang J., Shimura S., McCurdy MA., Ebara S., Lee HM., Timme TL., Thompson TC. : Combination gene therapy with adenoviral vector-mediated HSV-tk+GCV and IL-12 in an orthotopic mouse model for prostate cancer. **Prostate Cancer Prostatic Dis**, 4:44-55, 2001
19. Nasu Y., Kusaka N., Saika T., Tsushima T., Kumon H. : Suicide gene therapy for urogenital cancer -current outcome and future prospect-. **Molecular Urology**, 4:67-71, 2000
20. Nasu Y., Bangma CH., Hull GW., Lee H-M., Hu J., McCurdy MA., Shimura S., Yang G., Timme TL., Thompson TC. : Adenovirus-mediated interleukin-12 gene therapy for prostate cancer: suppression of orthotopic tumor growth and pre-established lung metastases in an orthotopic model. **Gene Therapy**, 6 : 338-349, 1999
21. Nasu Y., Timme TL., Yang G., Bangma CH., Li L., Ren C., Park SH., Deleon M., Thompson TC. : Suppression of caveolin induces androgen sensitivity in metastatic androgen insensitive mouse prostate cancer cells. **Nature Medicine**, 4:1062-1064, 1998

雑賀隆史

略歴：

- 昭和63年 3月 岡山大学医学部卒業
- 平成 4年 3月 岡山大学大学院医学研究科卒業
- 平成 4年 4月 岡山大学医学部附属病院医員
- 平成 5年 4月 香川県立中央病院泌尿器科
- 平成 7年 7月 総合病院落合病院泌尿器科
- 平成 9年 4月 三豊総合病院泌尿器科
- 平成11年 7月 岡山大学医学部附属病院泌尿器科助手
- 平成12年 4月 ベイラー医科大学研究員
- 平成14年 4月 名古屋大学医学部附属病院泌尿器科助手
- 平成15年 4月 岡山大学医学部附属病院泌尿器科助手
- 平成16年 4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院泌尿器科講師
- 平成22年 1月 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 現在に至る

業績：

1. Edamura K, Nasu Y, Takaishi M, Kobayashi T, Abarzua F, Sakaguchi M, Kashiwakura Y, Ebara S, Saika T, Watanabe M, Huh NH, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model. Cancer

Gene Ther, 14(9):765-72, 2007

2. Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonogawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med*, 20(1):37-43, 2007
3. Nasu Y, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Kaku H, Abarzua F, Manabe D, Thompson TC, Kumon H. Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol Ther*, 15(4):834-40, 2007
4. Kaku H., Saika T., Tsushima T., Ebara S., Senoh T., Yamato T., Nasu Y., Kumon H.
:Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. **The Prostate**, 66:439-444, 2006
5. Saika T., Kusaka N., Mouraviev V., Satoh T., Kumon H., Timme T.L., Thompson T.C.
:Therapeutic effects of adoptive splenocyte transfer following in situ AdIL-12 gene therapy in a mouse prostate cancer model. **Cancer Gene Therapy** , 13:91-98, 2006
6. Koizumi F., Noguchi Y., Saika T., Nakagawa K., Sato S., Eldib A.M.A., Nasu Y., Kumon H., Nakayama E.:XAGE-1 mRNA expression in prostate cancer and antibody response in patients. **Microbiol Immunol**, 49:471-476 , 2005
7. Edamura K., Saika T., Senoh T., Koizumi F., Manabe D., Ebara S., Kaku H., Yokoyama T., Abarzua F., Nagai A., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H. :Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. **Acta Med Okayama**, 59:195-199, 2005

8. Saika T., Nishiguchi J., Tsushima T., Nasu Y., Nagai A., Miyaji Y., Maki Y., Akaeda T., Saegusa M., Kumon H. and OUCCG : Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis. **Urology**, 63:848-852, 2004
9. Miyaji Y., Saika T., Yamamoto Y., Kusaka N., Arata R., Ebara S., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H. : Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. **Urology**, 64:128-131, 2004
10. Shirasaki Y., Tsushima T., Saika T., Nasu Y., Kumon H. : Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. **Urology**, 64:43-47, 2004
11. Nakada T., Noguchi Y., Satoh S., Ono T., Saika T., Kurashige T., Gnjjatic S., Ritter G., Chen Y-T., Stockert E., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H., Old LJ., Nakayama E. : *NY-ESO-1* mRNA expression and immunogenicity in advanced prostate cancer. **Cancer Immunity**, 3:10-21, 2003
12. Saika T., Tsushima T., Nasu Y., Arata R., Kaku H., Akebi N., Kusaka N., Kumon H. : Anterior urethral recurrence of superficial bladder cancer:Its clinical significance. **Acta Medica Okayama** , 57:293-297, 2003

渡部 昌実

略歴 :

- | | |
|-----------|---------------------------|
| 平成 8年 3月 | 岡山大学医学部卒業 |
| 平成 8年 4月 | 岡山大学大学院医学研究科 (泌尿器科学専攻) 入学 |
| 平成 12年 3月 | 岡山大学大学院医学研究科 (泌尿器科学専攻) 修了 |

平成12年 4月 岡山大学医学部附属病院泌尿器科 医員

平成12年12月 高知県立中央病院泌尿器科

平成13年 4月 岡山中央病院泌尿器科 医師

平成15年 4月 岡山大学医学部附属病院泌尿器科 医員

平成16年12月 Baylor College of Medicine, Scott department of Urology,
Research Associate

平成18年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科助教

平成21年 4月 岡山大学病院泌尿器科 助教

平成22年 4月 岡山大学病院 遺伝子細胞治療センター 准教授 現在に至る

業績：

1. **Watanabe M**, Yang G, Cao G, Tahir SA, Naruishi K, Tabata K, Fattah EA, Rajagopalan K, Timme TL, Park S, Kurosaka S, Edamura K, Tanimoto R, Demayo FJ, Goltsov AA, Thompson TC. Functional analysis of secreted caveolin-1 in mouse models of prostate cancer progression. *Mol Cancer Res.* 2009 Sep;7(9):1446-55. Epub 2009 Sep 8.
2. Thompson TC, Tahir SA, Li L, **Watanabe M**, Naruishi K, Yang G, Kadmon D, Logothetis CJ, Troncoso P, Ren C, Goltsov A, Park S. The role of caveolin-1 in prostate cancer: clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009 Jul 7. [Epub ahead of print]
3. Sakaguchi M, Kataoka K, Abarzua F, Tanimoto R, **Watanabe M**, Murata H, Than SS, Kurose K, Kashiwakura Y, Ochiai K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Overexpression of REIC/Dkk-3 in normal fibroblasts suppresses tumor growth via induction of IL-7. *J Biol Chem.* 2009 Mar 11. [Epub ahead of print]
4. **Watanabe M**, Kashiwakura Y, Huang P, Ochiai K, Futami J, Li SA, Takaoka M, Nasu Y, Sakaguchi M, Huh NH, Kumon H. Immunological aspects of REIC/Dkk-3 in monocyte differentiation and tumor regression. *Int J Oncol.* 2009 Mar;34(3):657-63.
5. Otsuka A, Abe T, **Watanabe M**, Yagisawa H, Takei K, Yamada H. Dynamin 2 is required for actin assembly in phagocytosis in Sertoli cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Jan 16;378(3):478-82. Epub 2008 Nov 24.

6. Kawasaki K, Watanabe M, Sakaguchi M, Ogasawara Y, Ochiai K, Nasu Y, Doihara H, Kashiwakura Y, Huh NH, Kumon H, Date H. REIC/Dkk-3 overexpression downregulates P-glycoprotein in multidrug-resistant MCF7/ADR cells and induces apoptosis in breast cancer. *Cancer Gene Ther.* 2009 Jan;16(1):65-72. Epub 2008 Jul 25.
7. Nakanishi A, Abe T, Watanabe M, Takei K, Yamada H. Dynamin 2 cooperates with amphiphysin 1 in phagocytosis in sertoli cells. *Acta Med Okayama.* 2008 Dec;62(6):385-91.
8. Tabata K, Watanabe M, Naruishi K, Edamura K, Satoh T, Yang G, Abdel Fattah E, Wang J, Goltsov A, Floryk D, Soni SD, Kadmon D, Thompson TC. Therapeutic effects of gelatin matrix-embedded IL-12 gene-modified macrophages in a mouse model of residual prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008 Dec 23. [Epub ahead of print].
9. Kashiwakura Y, Ochiai K, Watanabe M, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaoka M, Tanimoto R, Nasu Y, Huh NH, Kumon H. Down-regulation of inhibition of differentiation-1 via activation of activating transcription factor 3 and Smad regulates REIC/Dickkopf-3-induced apoptosis. *Cancer Res.* 2008 Oct 15;68(20):8333-41.
10. Abarzua F, Kashiwakura Y, Takaoka M, Watanabe M, Ochiai K, Sakaguchi M, Iwawaki T, Tanimoto R, Nasu Y, Huh NH, Kumon H. An N-terminal 78 amino acid truncation of REIC/Dkk-3 effectively induces apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Oct 31;375(4):614-8. Epub 2008 Aug 24.
11. Huang P, Watanabe M, Kaku H, Kashiwakura Y, Chen J, Saika T, Nasu Y, Fujiwara T, Urata Y, Kumon H. Direct and distant antitumor effects of a telomerase-selective oncolytic adenoviral agent, OBP-301, in a mouse prostate cancer model. *Cancer Gene Ther.* 2008 May;15(5):315-22. Epub 2008 Feb 15.
12. Tahir SA, Yang G, Goltsov AA, Watanabe M, Tabata K, Addai J, Fattah el MA, Kadmon D, Thompson TC. Tumor cell-secreted caveolin-1 has proangiogenic activities in prostate cancer. *Cancer Res.* 2008 Feb 1;68(3):731-9.

賀来春紀

略歴：

平成 1年 3月 岡山大学医学部卒業

平成 1年 4月 岡山大学大学院医学研究科入学

平成 6年 3月 岡山大学医学博士を取得

平成 6年 4月 岡山大学医学部附属病院医員

平成14年 4月 岡山大学医学部附病院助手

平成15年 4月 岡山大学医学部附属病院遺伝子細胞治療センター助手

平成16年 4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子細胞治療センター助手

平成21年 4月 岡山大学病院 遺伝子細胞治療センター 講師 現在に至る

業績

1. Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonogawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med*, 20(1):37-43, 2007
2. Nasu Y, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Kaku H, Abarzua F, Manabe D, Thompson TC, Kumon H. Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol Ther*, 15(4):834-40, 2007
3. Kaku H., Saika T., Tsushima T., Ebara S., Senoh T., Yamato T., Nasu Y., Kumon H. :Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. **The Prostate**, 66:439-444, 2006
4. Kaku H., Ito S., Ebara S., Ouchida M., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H., Shimizu K. : Positive correlation between allelic loss at chromosome 14q24-31 and poor prognosis of patients with renal cell carcinoma. **Urology**, 64:176-181, 2004
5. Saika T., Tsushima T., Nasu Y., Arata R., Kaku H., Akebi N., Kusaka N., Kumon H. : Anterior urethral recurrence of superficial bladder cancer:Its clinical significance. **Acta Medica Okayama** , 57:293-297, 2003

6. 賀来春紀, 津島知靖, 那須保友, 雜賀隆史, 新 良治, 白崎義範, 黒瀬恭平, 中田哲也, 公文裕巳, 大橋輝久, 宮地禎幸: 再燃前立腺癌に対する化学療法 Estramustine phosphate, Ifosfamide, Cis-platin 併用療法. **西日本泌尿器科**, 64:236-241, 2002
7. 白崎義範, 津島知靖, 倉繁拓志, 日下信行, 新 良治, 賀来春紀, 雜賀隆史, 那須保友, 公文裕巳: 転移性腎細胞癌に対するインターフェロン α 療法の治療成績. **西日本泌尿器科**, 63:344-346, 2001
8. 津島知靖, 那須保友, 日下信行, 新 良治, 賀来春紀, 山本康雄, 宮地禎幸, 岸 幹雄, 公文裕巳: T1-T2 腎細胞癌の腫瘍径と予後についての検討. **西日本泌尿器科**, 62:55-58, 2000
9. 山本康雄, 賀来春紀, 日下信行, 津島知靖, 公文裕巳: 歩行困難にて発見された精巣腫瘍の1例. **骨転移 病態・診断・治療**, 15:21-25, 1999
10. 那須保友, 日下信行, 賀来春紀, 新 良治, 山本康雄, 津島知靖, 公文裕巳: 前立腺癌遺伝子治療の現状と展望—将来の新しい治療法となりうるか?—. **西日本泌尿器科**, 61:405-411, 1999

柳井広之

略歴:

平成3年3月 岡山大学医学部医学科卒業

平成3年4月 岡山大学大学院医学研究科病理学専攻(病理学第2)入学

平成8年3月 同 修了、医学博士

平成8年4月 岡山大学医学部附属病院病理部 医員

平成9年8月 国立福山病院(現・福山医療センター) 研究検査科 第一研究検査科長

平成11年4月 社会保険広島市民病院（現・広島市立広島市民病院）病理部 医師

平成12年4月 同 副部長

平成16年1月 岡山大学医学部・歯学部附属病院病理部 助手

平成16年7月 同 副部長、助教授

平成19年4月 同 副部長、准教授

平成22年4月 岡山大学病院 病理診断科 副科長、准教授

現在に至る

業績：

1. Yanai H, Wani Y, Notohara K, Takada S, Yoshino T. Uterine leiomyosarcoma arising in leiomyoma. Clinicopathological study of four cases and literature review. Pathol Int, 60 ; 506-50, 2010
2. Ochi N, Takigawa N, Yasugi M, Ishida E, Kawamoto H, Tanigushi A, Harada D, Hayashi E, Toda H, Yanai H, Tanimoto M, Kiura K. Obstructive jaundice at the initial presentation in small-cell lung cancer Int Med Case Reports J, 3 ; 9-12, 2010
3. Kodama J, Seki N, Yanai H, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. α -fetoprotein-producing endometrial adenocarcinoma without an obvious hepatoid component. Oncol Letter, 1 ; 243-245, 2010
4. Tanaka T, Ichimura K, Sato Y, Takata K, Morito T, Tamura M, Kondo E, Ohara N, Yanai H, Sakai M, Takahashi S, Yoshino T. Frequent downregulation or loss of CD79a expression in plasma cell myelomas: potential clue for diagnosis. Pathol Int, 59 ; 804-808, 2009
5. Iishi T, Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Kurose T, Fujiwara H, Sakurai J, Yanai H, Yoshino T, Kanazawa S. Infusion of hypertonic saline into the lung parenchyma during radiofrequency ablation of the lungs with multitined expandable electrodes: results using a porcine model.

Acta Med Okayama. , 63, 3, 137-144, 2009

6. Sadamori H, Yagi T, Iwagaki H, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, Ohara N, Yanai H, Ogino T, Tanaka N. Immunohistochemical staining of liver grafts with a monoclonal antibody against HCV-Envelope 2 for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol. , 24, 4, 574-580, 2009
7. Kinomura M, Maeshima Y, Kodera R, Morinaga H, Saito D, Nakao K, Yanai H, Sada K, Sugiyama H, Makino H. A case of immunotactoid glomerulopathy exhibiting nephrotic syndrome successfully treated with corticosteroids and antihypertensive therapy. Clin Exp Nephrol. , [Epub ahead of print], 2009
8. Yanai H, Takahashi N, Omori M, Oda W, Yamadori I, Takada S, Matsuura H, Yoshino T. Immunohistochemical study of p63 in primary and secondary vulvar Paget' s disease. Pathol Int, 58, 10, 648-651, 2008
9. Matsuo T, Yanai H, Sugi K, Tominaga S, Kimata Y. Orbital exenteration after transarterial embolization in a patient with Wyburn-Mason syndrome: Pathological findings. Jpn J Ophthalmol. , 52, 4, 308-313, 2008
10. Kobayashi N, Toyooka S, Yanai H, Soh J, Fujimoto N, Yamamoto H, Ichihara S, Kimura K, Ichimura K, Sano Y, Kishimoto T, Date H. Frequent p16 inactivation by homozygous deletion or methylation is associated with a poor prognosis in Japanese patients with pleural mesothelioma. Lung Cancer, 62 ; 120-125, 2008
11. Goto J, Otsuka F, Kodera R, Miyoshi T, Kinomura M, Otani H, Mimura Y, Ogura T, Yanai H, Nasu Y, Makino H. A rare tumor in the adrenal region: Neuron-specific enolase (NSE)-producing leiomyosarcoma in an elderly hypertensive patient. Endocr J , 55 ; 175-181, 2008
12. Sato Y, Ichimura K, Tanaka T, Takata K, Morito T, Sato H, Sato Y, Kondo E, Yanai H, Ohara N, Oka T, Yoshino T. Duodenal follicular lymphomas share common characteristics with

- mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Clin Pathol.*, 61 ; 377-381, 2008
13. Kinomura M, Sugiyama H, Saito T, Matsunaga A, Sada KE, Kanzaki M, Takazawa Y, Maeshima Y, Yanai H, Makino H. A Novel Variant Apolipoprotein E Okayama in a Patient with Lipoprotein Glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* , 23, 2, 751-756, 2008
 14. Kobayashi N, Toyooka S, Soh J, Ichimura K, Yanai H, Suehisa H, Ichihara S, Yamane M, Aoe M, Sano Y, Date H. Risk factors for recurrence and unfavorable prognosis in patients with stage I non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 20 mm or less. *J Thorac Oncol*, 2, 9, 808-812, 2007
 15. Fukatsu H, Kawamoto H, Tsutsumi K, Kato H, Hirao K, Kurihara N, Ogawa T, Ishida E, Okamoto Y, Okada H, Sakaguchi K, Yanai H. Intraductal tubular adenoma, pyloric gland-type, of the pancreas. *Endoscopy.*, 39, Suppl 1, E88-89, 2007
 16. Hiraki T, Gobara H, Sakurai J, MD, Mimura H, Mukai T, Hase S, Iguchi T, Fujiwara H, Tajiri N, Yanai H, Yoshino T, Kanazawa S. Radiofrequency Ablation of Normal Lungs after Pulmonary Artery Embolization with Use of Degradable Starch Microspheres: Results in a Porcine Model. *J Vasc Interv Radiol*, 17 ; 1991-1998, 2006
 17. Nakamura S, Ichimura K, Sato Y, Nakamura S, Nakamine H, Inagaki H, Sadahira Y, Ohshima K, Sakugawa S, Kondo E, Yanai H, Ohara N, Yoshino T. Follicular lymphoma frequently originates in the salivary gland. *Pathol Int*, 56 ; 576-583, 2006
 18. Shigematsu H, Sano Y, Kasahara S, Yanai H, Date H. Calcifying fibrous tumor arising from the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132 ; e21-e22, 2006
 19. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, Dendo S, Yoshino T, Kanazawa S, Ozaki T. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol*, 94 ; 21-27, 2006
 20. Toyooka S, Yatabe Y, Tokumo M, Ichimura K, Asano H, Tomii K, Aoe M, Yanai H, Date H, Mitsudomi T, Shimizu N. Mutations of epidermal growth factor receptor and K-ras genes in adenocarcinoma

carcinoma of the lung. Int J Cancer, 118 ; 1588-1590, 2006

佐々木 克己

略歴：

平成 10年 3月 岡山大学医学部卒業

平成10年 4月 岡山大学大学院医学研究科入学

平成12年 5月 ピッツバーグ大学・泌尿器科・研究員

平成14年10月 岡山大学医学部附属病院医員

平成15年 4月 香川県立中央病院泌尿器科

平成18年 4月 岡山市立市民病院泌尿器科

平成19年 7月 岡山大学医学部・歯学部附属病院医員

平成19年 11月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科助教

平成22年 4月 岡山大学病院 泌尿器科 助教 現在に至る

業績：

1. Bennett NE, Kim JH, Wolfe DP, Sasaki K, Yoshimura N, Goins WF, Huang S, Nelson JB, de Groat WC, Glorioso JC, Chancellor MB. Improvement in erectile dysfunction after neurotrophic factor gene therapy in diabetic rats. J Urol, 173(5):1820-4, 2005
2. 西口潤, 横山光彦, 佐々木克己, 公文裕巳, 関聡, Chancellor Michael B., 吉村直樹. 排尿機構研究の最先端 知覚路をターゲットとした排尿機構の研究;選択的ニューロトキシン(ISOLLECTIN B4-SAPORIN CONJUGATE)を用いて 西日本泌尿器科(0029-0726)67巻5号 Page238-247(200

5.05)

3. Sasaki K, Chancellor MB, Goins WF, Phelan MW, Glorioso JC, de Groat WC, Yoshimura N. Gene therapy using replication-defective herpes simplex virus vectors expressing nerve growth factor in a rat model of diabetic cystopathy. *Diabetes*, 53(10):2723-30, 2004
4. Nishiguchi J, Sasaki K, Seki S, Chancellor MB, Erickson KA, de Groat WC, Kumon H, Yoshimura N. Effects of isolectin B4-conjugated saporin, a targeting cytotoxin, on bladder overactivity induced by bladder irritation. *Eur J Neurosci*, 20(2):474-82, 2004
5. Watanabe T, Yokoyama T, Sasaki K, Nozaki K, Ozawa H, Kumon H. Intravesical resiniferatoxin for patients with neurogenic detrusor overactivity. *Int J Urol*, 11(4):200-5, 2004
6. Seki S, Sasaki K, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Suppression of detrusor-sphincter dyssynergia by immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord in spinal cord injured rats. *J Urol*, 171(1):478-82, 2004
7. Sasaki K, Yoshimura N, Chancellor MB. Implications of diabetes mellitus in urology. *Urol Clin North Am*, 30(1):1-12, 2003
8. Sasaki K, Chancellor MB, Phelan MW, Yokoyama T, Fraser MO, Seki S, Kubo K, Kumon H, de Groat WC, Yoshimura N. Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia. *J Urol*, 168(3):1259-64, 2002
9. Seki S, Sasaki K, Fraser MO, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, de Groat WC,

- Yoshimura N. Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. J Urol, 168(5):2269-74, 2002
10. Yoshimura N, Franks ME, Sasaki K, Goins WF, Goss J, Yokoyama T, Fraser MO, Seki S, Fink J, Glorioso J, de Groat WC, Chancellor MB. Gene therapy of bladder pain with herpes simplex virus (HSV) vectors expressing preproenkephalin (PPE). Urology, 57(6 Suppl 1):116, 2001
11. Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. Tech Urol, 7(1):47-9, 2001
12. 小澤秀夫, 横山光彦, 渡邊雄一, 西口潤, 野崎邦浩, 佐々木克己, 二部野肇, 渡辺豊彦, 公文裕巳, DingYew Yoong, Chancellor Michael B. 超音波ドプラを用いた非侵襲的ビデオウロダイナミクスの開発 日本神経因性膀胱学会誌(0915-678X)12巻2号 Page200-206(2001.12)

宇野 太

略歴:

平成 8 年 3 月 岡山大学医学部医学科卒業

平成 8 年 4 月 岡山大学大学院医学研究科 (第一外科学講座) 入学

平成 8 年 10 月 同上休学

平成 8 年 11 月 社会保険広島市民病院研修医

平成 10 年 10 月 同上退職

平成 10 年 11 月 岡山大学大学院医学研究科 (第一外科学講座) 復学

平成 13 年 11 月 テキサス大学 MD アンダーソン癌センター胸部心臓血管外科留学

平成 14 年 4 月 岡山大学大学院医学研究科（第一外科学講座）修了

平成 17 年 4 月 岡山大学医学部附属病院消化器腫瘍外科医員

平成 17 年 11 月 岡山大学病院遺伝子・細胞治療センター流動研究員採用

平成 19 年 11 月 岡山大学大学院医歯薬総合研究科助教

平成 22 年 4 月 岡山大学病院新医療研究開発センター助教

業績：

1. Sakai, R., Kagawa, S., Yamasaki, Y., Kojima, T., Uno, F., Hashimoto, Y., Watanabe, Y., Urata, Y., Tanaka, N., Fujiwara, T. Preclinical evaluation of differentially targeting dual virotherapy for human solid cancer. *Mol Cancer Ther.*, 9:1884-93, 2010
2. Kojima, T., Watanabe, Y., Hashimoto, Y., Kuroda, S., Yamasaki, Y., Yano, S., Ouchi, M., Tazawa, H., Uno, F., Kagawa, S., Kyo, S., Mizuguchi, H., Urata, Y., Tanaka, N., Fujiwara, T. In vivo biological purging for lymph node metastasis of human colorectal cancer by telomerase-specific oncolytic virotherapy. *Ann Surg.*, 251:1079-86, 2010
3. Watanabe, Y., Kojima, T., Kagawa, S., Uno, F., Hashimoto, Y., Kyo, S., Mizuguchi, H., Tanaka, N., Kawamura, H., Ichimaru, D., Urata, Y., Fujiwara, T. A novel translational approach for human malignant pleural mesothelioma: heparanase-assisted dual virotherapy. *Oncogene.*, 29:1145-54, 2010
4. Kojima, T., Hashimoto, Y., Watanabe, Y., Kagawa, S., Uno, F., Kuroda, S., Tazawa, H., Kyo, S., Mizuguchi, H., Urata, Y., Tanaka, N., Fujiwara, T. A simple biological imaging system for detecting viable human circulating tumor cells. *J Clin Invest.*, 119:3172-81, 2009
5. Ikeda, Y., Kojima, T., Kuroda, S., Endo, Y., Sakai, R., Hioki, M., Kishimoto, H., Uno, F., Kagawa, S., Watanabe, Y., Hashimoto, Y., Urata, Y., Tanaka, N., Fujiwara, T. A novel

- antiangiogenic effect for telomeras-specific virotherapy through host immune system. *J. Immunol.*, 182: 1763-1769, 2009.
6. Yang, Y., Wislez, M., Fujimoto, N., Prudkin, L., Izzo, J.G., Uno, F., Ji, L., Hanna, A.E., Langley, R.R., Liu, D., Johnson, F.M., Wistuba, I., Kurie, J.M. A selective small molecule inhibitor of c-Met, PHA-665752, reverses lung premalignancy induced by mutant K-ras. *Mol Cancer Ther.*, 7:952-60, 2008.
 7. Hashimoto, Y., Watanabe, Y., Shirakiya, Y., Uno, F., Kagawa, S., Kawamura, H., Nagai, K., Tanaka, N., Kumon, H., Urata, Y., Fujiwara, T. Establishment of Biological and Pharmacokinetic Assays of Telomerase-Specific Replication-Selective Adenovirus (TRAD). *Cancer Sci.*, 99:385-390, 2008.
 8. Endo, Y., Sakai, R., Ouchi, M., Onimatsu, H., Hioki, M., Kagawa, S., Uno, F., Watanabe, Y., Urata, Y., Tanaka, N., Fujiwara, T. Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic-T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation. *Oncogene.*, 27: 2375-2381, 2008.
 9. Kishimoto, H., Kojima, T., Watanabe, Y., Kagawa, S., Fujiwara, T., Uno, F., Teraishi, F., Kyo, S., Mizuguchi, H., Hashimoto, Y., Urata, Y., Tanaka, N., Fujiwara, T. *In vivo* imaging of lymph node metastasis with telomerase-specific replication-selective adenovirus. *Nature Med.*, 12:1213-9, 2006.
 10. Uno, F., Sasaki, J., Nishizaki, M., Carboni, G., Xu, K., Atkinson, EN., Kondo, M., Minna, J.D., Roth, J.A., Ji, L. Myristoylation of the fus1 protein is required for tumor suppression in human lung cancer cells. *Cancer Research*, 64:2969-76, 2004.
 11. Takaoka, M., Naomoto, Y., Ohkawa, T., Uetsuka, H., Shirakawa, Y., Uno, F., Fujiwara, T., Gunduz, M., Nagatsuka, H., Nakajima, M., Tanaka, N., Haisa, M. Heparanase expression correlates with invasion and poor prognosis in gastric cancers. *Lab Invest.*, 83:613-22, 2003.

12. Tango, Y., Fujiwara, T., Itoshima, T., Takata, Y., Katsuda, K., Uno, F., Ohtani, S., Tani, T., Roth, J.A., Tanaka, N. Adenovirus-mediated p14ARF gene transfer cooperates with Ad5CMV-p53 to induce apoptosis in human cancer cells. *Human Gene Therapy*, 13:1373-82, 2002.
13. Katsuda, K., Kataoka, M., Uno, F., Murakami, T., Kondo, T., Roth, J.A., Tanaka, N., Fujiwara, T. Activation of caspase-3 and cleavage of Rb are associated with p16-mediated apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. *Oncogene*, 21:2108-13, 2002.
14. Uno, F., Fujiwara, T., Takata, Y., Ohtani, S., Katsuda, K., Takaoka, M., Ohkawa, T., Naomoto, Y., Nakajima, M., Tanaka, N. Antisense-mediated suppression of human heparanase gene expression inhibits pleural dissemination of human cancer cells. *Cancer Res.*, 61:7855-60, 2001.

枝村康平

略歴：

- | | |
|--------------|----------------------------|
| 平成 13 年 3 月 | 宮崎医科大学医学部卒業 |
| 平成 13 年 4 月 | 岡山大学大学院医歯学研究科 研修医 |
| 平成 14 年 3 月 | 岡山中央病院泌尿器科 |
| 平成 16 年 4 月 | 岡山大学大学院医歯薬学研究科 大学院生 |
| 平成 18 年 7 月 | ベイラー医科大学泌尿器科 |
| 平成 19 年 10 月 | テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター 研究員 |
| 平成 20 年 10 月 | 岡山大学病院泌尿器科 医員 |

業績：

1. Edamura K, Nasu Y, Takaishi M, Kobayashi T, Abarzua F, Sakaguchi M, Kashiwakura Y, Ebara S, Saika T, Watanabe M, Huh NH, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model. *Cancer Gene Ther*, 14(9):765-72, 2007
2. Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonogawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med*, 20(1):37-43, 2007
3. 江原 伸, 能勢宏幸, 真鍋大輔, 枝村康平, 雑賀隆史, 那須保友, 公文裕巳, 武本充広, 姫井健吾, 金澤 右 :125I シード線源による前立腺癌永久挿入密封小線源治療. **西日本泌尿器科**, 67:328-336, 2005
4. Edamura K., Saika T., Senoh T., Koizumi F., Manabe D., Ebara S., Kaku H., Yokoyama T., Abarzua F., Nagai A., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H. :Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. **Acta Med Okayama**, 59:195-199, 2005
5. 枝村康平, 林 俊秀, 秋山博伸, 入江 伸, 金重哲三, 森末浩一:Siemens Lithostar Multiline による外来日帰り ESWL の検討. **日本EE学会誌**, 17:247-250, 2004

佐藤 威文

略歴:

平成6年3月 北里大学医学部卒業

平成6年5月 北里大学病院 泌尿器科 研修医

平成 8 年 4 月 聖路加国際病院 泌尿器科 医官

平成 9 年 4 月 北里大学病院 泌尿器科 病棟医

平成 11 年 4 月 北里大学医学部 泌尿器科 助手

平成 11 年 11 月 米国ペイラー医科大学泌尿器科 研究員

平成 14 年 11 月 北里大学医学部 泌尿器科 復職 助手

平成 16 年 10 月 同 診療講師

平成 18 年 1 月 同 講師

業績：

1. Ayala G, Satoh T, Li R, Shalev M, Gdor Y, Aguilar-Cordova E, Frolov A, Wheeler T, Miles B, Rauen K, Teh BS, Butler EB, Thompson TC, Kadmon D. Biological response determinants in HSV-tk+gancyclovir gene therapy for prostate cancer. **Mol Ther** 13: 716-728, 2006
2. Satoh T, Matsumoto K, Fujita T, Tabata K, Okusa H, Tsuboi T, Arakawa T, Irie A, Egawa S, Baba S. Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy. **Urology** 66: 111-118, 2005
3. Satoh T, Irie A, Egawa S, Baba S. *In situ* gene therapy for prostate cancer. **Cur Gene Ther.** 5:111-119, 2005.
4. Satoh T, Teh, B.S., Timme, T.L., Mai, W-Y., Gdor, Y., Kusaka, N., Fujita, T., Pramudji, C.K., Vlachaki, M.T., Ayala, G., Wheeler, T.M., Miles, B.J., Kadmon, D., Butler, E.B., Thompson, T.C. Enhanced systemic T-cell activation following *in situ* gene therapy with radiotherapy in prostate cancer patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 59:562-571, 2004
5. Satoh T, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Timme TL, Yang G, Wang J, Mouraviev V, Cao G, Abdel Fattah EM, Thompson TC. Macrophages transduced with adenoviral vector expressing interleukin 12 suppress tumor growth and metastasis in a preclinical metastatic prostate

- cancer model. **Cancer Res.**, 63: 7853–7860, 2003.
6. Satoh T, Yang G, Egawa S, Addai J, Frolov A, Kuwao S, Timme TL, Baba S, Thompson TC. Caveolin-1 Expression is a predictor of recurrence-free survival in pT2N0 prostate carcinoma diagnosed in Japanese patients. **Cancer** 97, 1225–1233, 2003.
 7. Timme TL, Satoh T, Tahir SA, Hogyu W, The BS, Butler EB, Miles BJ, Amato RJ, Kadmon D, Thompson TC. Therapeutic targets for metastatic prostate cancer. **Current Drug Targets** 4(3):251–61. 2003.
 8. Satoh T, Timme TL, Saika T, Ebara S, Yang G, Wang J, Ren C, Kusaka N, Mouraviev V, Thompson TC. Adenoviral vector-mediated mRTVP-1 gene therapy for prostate cancer. **Hum Gene Ther** 14: 91–101, 2003.
 9. Mouraviev V, Li L, Tahir SA, Yang G, Timme TL, Goltsov A, Ren C, Satoh T, Wheeler TM, Ittmann MM, Miles BJ, Amato RJ, Kadmon D, Thompson TC. The role of caveolin-1 in androgen-insensitive prostate cancer growth. **J Urol.** 168:1589–96, 2002.
 10. Uchida T, Gao JP, Wang C, Muramoto M, Satoh T, Minei S, Shimura S, Irie A, Kameya T, Baba S. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. **Urology.** 59:615–20, 2002.
 11. Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, Koch MO, Ishii D, Minei S, Satoh T, Hyodo T, Irie A, Baba S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. **Urology.** 59:394–398, 2002.
 12. Miles BJ, Shalev M, Estuardo Aguilar-Cordova, Timme TL, Lee HM, Yang G, Adler HL, Kernan K, Pramudji CK, Satoh T, Gdor Y, Ren C, Ayala G, Wheeler TM, Butler EB, Kadmon D, Thompson TC. Prostate-Specific Antigen Response and Systemic T Cell Activation After *In Situ* Gene Therapy in Prostate Cancer Patients Failing Radiotherapy. **Hum Gene Ther** 12(16):1955–1967, 2001.
 13. Li L, Yang G, Ebara S, Satoh T, Nasu Y, Timme TL, Ren C, Wang J, Tahir SA, Thompson

- TC. Caveolin-1 mediates testosterone-stimulated survival/clonal growth and promotes metastatic activities in prostate cancer cells. **Cancer Res.**, 61: 4386-92, 2001.
14. Tahir SA, Yang G, Ebara S, Timme TL, Satoh T, Li L, Goltsov A, Ittmann M, Morrisett JD, Thompson TC. Secreted caveolin-1 stimulates cell survival/clonal growth and contributes to metastasis in androgen-insensitive prostate cancer. **Cancer Res.**, 61: 3882-3885, 2001.
15. Thompson TC, Timme TL, Ebara S, Satoh T, Yang G, Wang J, Miles BJ, Ayala G, Wheeler TM, Kadmon D. *In situ* gene therapy for prostate cancer: immunomodulatory approaches. **Exp. Opin. Biol. Ther.** 1:481-495, 2001. (review)
16. Hull GW, McCurdy MA, Nasu Y, Bangma CH, Yang G, Shimura S, Lee HM, Wang J, Albani J, Ebara S, Sato T, Timme TL, Thompson TC. Prostate Cancer Gene Therapy: Combination of Adenovirus mediated Expression of Interleukin 12 with Interleukin 12 plus B7-1 for *in situ* Gene Therapy and Gene-modified, Cell-based Vaccines. **Clin. Cancer Res.** 6: 4101-4109, 2000.
17. Egawa S, Suyama K, Masumoto K, Satoh T, Uchida T, Kuwao S, Koshiha K.: Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate cancer in Japanese men. **Urology** 52(3): 433-440, 1998
18. Egawa S, Satoh T, Iwamura M, Aihara M, Kuwao S, Uchida T, Koshiha K.: Deoxyribonucleic acid ploidy status as no basis for pathologic stage prediction in clinically resectable prostate cancer. **Urology** 47 (4) 548-552, 1996
19. 佐藤威文、穎川 晋、大堀 理、松本和将、桑尾定仁、柳本邦雄、岩村正嗣、馬場志郎: 術前血清前立腺特異抗原 4.0ng/ml 以下を呈した前立腺癌の根治術病理所見. 日本泌尿器科学会雑誌 90 (3) 429-435, 1999

略歴：

昭和49年 3月 岡山大学医学部卒業

昭和49年 4月 岡山大学大学院医学研究科入学（ウイルス学専攻）

昭和53年 3月 同上修了（医学博士）

昭和56年 7月 同上助手

平成 1年 7月 同上講師

平成 2年 9月 岡山大学医学部泌尿器科助教授

平成 6年 6月 文部省長期在外研究員：Queen's University (Kingston, Canada)

～7年 4月 Thomas Jefferson Medical College (Philadelphia) 客員教授

平成10年 4月 岡山大学医学部泌尿器科教授

平成15年 4月 岡山大学附属病院遺伝子・細胞治療センター センター長

岡山大学附属病院総合患者支援センター センター長

平成16年 4月 岡山大学医歯工学先端技術開発センター副センター長（医歯学部部門長）

平成17年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長

平成18年 7月 ナノバイオ標的医療イノベーションセンター センター長

（平成18年度科学技術振興調整費事業「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」）

業績：

1. Edamura K, Nasu Y, Takaishi M, Kobayashi T, Abarzua F, Sakaguchi M, Kashiwakura Y, Ebara S, Saika T, Watanabe M, Huh NH, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer

- inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model. *Cancer Gene Ther*, 14(9):765-72, 2007
2. Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonogawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med*, 20(1):37-43, 2007
 3. Nasu Y, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Kaku H, Abarzua F, Manabe D, Thompson TC, Kumon H. Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol Ther*, 15(4):834-40, 2007
 4. Tanimoto R, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer. *Int J Mol Med*, 19(3):363-8, 2007
 5. Kaku H., Saika T., Tsushima T., Ebara S., Senoh T., Yamato T., Nasu Y., Kumon H. :Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. **The Prostate**, 66:439-444, 2006
 6. Nakamura K., Nasu Y., Hongo A., Matsuo T., Kodama J., Ebara S., Nagai A., Abarzua F., Kumon H, Hiramatsu Y. Hepsin shows inhibitory effects through apoptotic pathway on ovarian cancer cell lines. **International Journal of Oncology**, 28:393-8, 2006
 7. Saika T., Kusaka N., Mouraviev V., Satoh T., Kumon H, Timme T.L., Thompson T.C. :Therapeutic effects of adoptive splenocyte transfer following in situ AdIL-12 gene therapy in a mouse prostate cancer model. **Cancer Gene Therapy** , 13:91-98, 2006
 8. 那須保友, 公文裕巳 : 前立腺癌の遺伝子治療. **日本臨床**, 63:335-338, 2005

9. Koizumi F., Noguchi Y., Saika T., Nakagawa K., Sato S., Eldib A.M.A., Nasu Y., Kumon H., Nakayama E. :XAGE-1 mRNA expression in prostate cancer and antibody response in patients. **Microbiol Immunol**, 49:471-476 , 2005

10. Watanabe M., Nasu Y., Kashiwakura Y., Kusumi N., Tamayose K., Nagai A., Sasano T., Shimada T., Daida H., Kumon H. :Adeno-Associated Virus 2-Mediated intratumoral prostate cancer gene therapy:Long-term maspin expression efficiently suppresses tumor growth. **Human Gene Therapy**, 16:699-710, 2005

11. Watanabe M., Kashiwakura Y., Kusumi N., Tamayose K., Nasu Y., Nagai A., Shimada T., Daida H., Kumon H. :Adeno-associated virus-mediated human IL-10 gene transfer suppresses the development of experimental autoimmune orchitis. **Gene Therapy**, 12:1126-1132, 2005

12. Edamura K., Saika T., Senoh T., Koizumi F., Manabe D., Ebara S., Kaku H., Yokoyama T., Abarzua F., Nagai A., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H. :Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. **Acta Med Okayama**, 59:195-199, 2005

13. Watanabe M., Nagai A., Kusumi N., Tsuboi H., Nasu Y., Kumon H. :Minimal invasiveness and effectivity of subinguinal microscopic varicocelectomy:A comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. **International Journal of Urology**, 12:892-898, 2005

14. Abarzua F., Sakaguchi M., Takaishi M., Nasu Y., Kurose K., Ebara S., Miyazaki M., Namba M., Kumon H., Huh Nam-ho :Adenovirus-mediated overexpression of REIC / Dkk-3 selectively induces apoptosis in human prostate cancer cells through activation of c-Jun-NH2-Kinase. **Cancer Research**, 65 :9617-9622, 2005

15. Saika T., Nishiguchi J., Tsushima T., Nasu Y., Nagai A., Miyaji Y., Maki Y., Akaeda T., Saegusa M., Kumon H. and OUCCG : Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis. **Urology** , 63:848-852, 2004
16. Kurose K., Sakaguchi M., Nasu Y., Ebara S., Kaku H., Kariyama R., Arao Y., Miyazaki M., Tsushima T., Namba M., Kumon H., Huh N. : Decreased expression of REIC/Dkk-3 in human renal clear cell carcinoma. **J Urol** , 171:1314-1318, 2004
17. Akaza H., Yamaguchi A., Matsuda T., Igawa M., Kumon H., Soeda A., Arai Y., Usami M., Naito S., Kanetake H., Ohashi Y. : Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer:interim results of a randomized study in Japanese patients. **Jpn J Clin Onco**, 134:20-28 , 2004
18. Miyaji Y., Saika T., Yamamoto Y., Kusaka N., Arata R., Ebara S., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H. : Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. **Urology**, 64:128-131, 2004
19. Shirasaki Y., Tsushima T., Saika T., Nasu Y., Kumon H. : Kidney function after nephrectomy for renal cell carcinoma. **Urology**, 64:43-47, 2004
20. Kaku H., Ito S., Ebara S., Ouchida M., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H., Shimizu K. : Positive correlation between allelic loss at chromosome 14q24-31 and poor prognosis of patients with renal cell carcinoma. **Urology**, 64:176-181, 2004
21. Shirasaki Y., Tsushima T., Nasu Y., Kumon H. : Long-term consequence of renal function following nephrectomy for renal cell cancer. **International Journal of Urology**, 11:704-708, 2004

22. Nakada T., Noguchi Y., Satoh S., Ono T., Saika T., Kurashige T., Gnjatic S., Ritter G., Chen Y-T., Stockert E., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H., Old LJ., Nakayama E. : *NY-ESO-1* mRNA expression and immunogenicity in advanced prostate cancer. **Cancer Immunity**, 3:10-21, 2003
23. Saika T., Tsushima T., Nasu Y., Arata R., Kaku H., Akebi N., Kusaka N., Kumon H. : Anterior urethral recurrence of superficial bladder cancer:Its clinical significance. **Acta Medica Okayama** , 57:293-297, 2003

清水憲二

略歴 :

- 昭和46年 九州大学大学院理学研究科修了
- 昭和48年 九州大学理学部助手
- 昭和51年 理学博士取得
- 昭和55年 米国コールドスプリングハーバー研究所研究員
- 昭和63年 九州大学理学部助教授
- 昭和63年 九州大学医学部第一生化学講座助教授
- 平成6年 岡山大学医学部分子細胞医学研究施設病態遺伝子解析部門教授 現在に至る

業績 :

1. Gunduz M, Beder LB, Gunduz E, Nagatsuka H, Fukushima K, Pehlivan D, Cetin E, Yamanaka N, Nishizaki K, Shimizu K. Nagai N. Downregulation of ING3 mRNA expression predicts poor prognosis in head and neck cancer. **Cancer Sci**, 99(3):531-8, 2008

2. Suzuki H, Ouchida M, Yamamoto H, Yano M, Toyooka S, Aoe M, Shimizu N, Date H, Shimizu K. Decreased expression of the SIN3A gene, a candidate tumor suppressor located at the prevalent allelic loss region 15q23 in non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**, 59(1):24-31, 2008
3. Kanzaki H, Ouchida M, Hanafusa H, Sakai A, Yamamoto H, Suzuki H, Yano M, Aoe M, Imai K, Date H, Nakachi K, Shimizu K. Single nucleotide polymorphism in the RAD18 gene and risk of colorectal cancer in the Japanese population. **Oncol Rep**, 18(5):1171-5, 2007
4. Ichihara S, Toyooka S, Fujiwara Y, Hotta K, Shigematsu H, Tokumo M, Soh J, Asano H, Ichimura K, Aoe K, Aoe M, Kiura K, Shimizu K, Date H, Shimizu N. The impact of epidermal growth factor receptor gene status on gefitinib-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. **Int J Cancer**, 120(6):1239-47, 2007
5. Beder LB., GunduzM., OuchidaM., Gunduz E., Sakai A., Fukushima K., Nagatsuka H., Ito S., Honjo N., Nishizaki K., Shimizu K. :Identification of a candidate tumor suppressor gene RHOBTB1 located at a novel allelic loss region 10q21 in head and neck cancer. **J Cancer Res Clin Oncol**, 132: 19-27, 2006.
6. Ito T., Ouchida M., Morimoto Y., Yoshida A., Jitsumori Y., Ozaki T., Sonobe H., Inoue H., Shimizu K. : Significant growth suppression of synovial sarcomas by the histone deacetylase inhibitor FK228 in vitro and in vivo. **Cancer Lett**, 224: 311-319, 2005
7. Kawai A., Naito N., Yoshida A., Morimoto Y., Ouchida M., Shimizu K., Beppu Y. : Establishment and characterization of a biphasic synovial sarcoma cell line, SY0-1. **Cancer Lett**, 204:105-113, 2004

8. Kaku H., Ito S., Ebara S., Ouchida M., Nasu Y., Tsushima T., Kumon H., Shimizu K.: Positive correlation between allelic loss at chromosome 14q24-31 and poor prognosis of patients with renal cell carcinoma. **Urology**, 64 :176-181, 2004
9. Yano M., Ouchida M., Shigematsu H., Tanaka N., Ichimura K., Kobayashi K., Inaki Y., Toyooka S., Tsukuda K., Shimizu N., Shimizu K.: Tumor-specific exon creation of the HELLS/SMARCA6 gene in non-small cell lung cancer. **Int J Cancer**, 112:8-13, 2004
10. Ito T., Ouchida M., Ito S., Jitsumori Y., Morimoto Y., Ozaki T., Kawai A., Inoue H., Shimizu K.: SYT, a partner of SYT-SSX oncoprotein in synovial sarcomas, interacts with mSin3A, a component of histone deacetylase complex. **Lab Invest**, 84:1484-1490, 2004
11. Toyooka S., Maruyama R., Toyooka O., McLerran D., Feng Z., Fukuyama Y., Virmani A K., Zochbauer-Muller S., Tsukuda K., Sugio K., Shimizu N., Shimizu K., Lee H., Chen C Y., Fong KM., Gilcrease M., Roth JA., Minna JD., Gazdar AF.: Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer. **Int J Cancer**, 103: 153-160, 2003
12. Beder LB., Gunduz M., Ouchida M., Fukushima K., Gunduz E., Ito S., Sakai A., Nagai N., Nishizaki K., Shimizu K.: Genome-wide analyses on loss of heterozygosity in head and neck squamous cell carcinomas. **Lab. Invest**, 83: 99-105, 2003
13. Toyooka S., Tsukuda K., Ouchida M., Tanino M., Inaki Y., Kobayashi K., Yano M., Soh J., Kobatake T., Shimizu N., Shimizu K.: Detection of codon 61 point mutations of the K-ras gene in lung and colorectal cancers by enriched PCR. **Oncol Rep**, 10:1455-1459, 2003
14. Morimoto Y., Ozaki T., Ouchida M., Umehara N., Ohata N., Yoshida A., Shimizu K., Inoue H.: Single nucleotide polymorphism in fibroblast growth factor receptor 4 at codon 388

- is associated with prognosis in high-grade soft tissue sarcoma. **Cancer**, 98:2245-2250, 2003
15. Kobayashi K., Ouchida M., Tsuji T., Hanafusa H., Miyazaki M., Namba M., Shimizu N., Shimizu K. : Reduced expression of the REIC/Dkk-3 gene by promoter-hypermethylation in human tumor cells. **Gene**, 282:151-158, 2002
 16. Gunduz M., Ouchida M., Fukushima K., Ito S., Jitsumori Y., Nakashima T., Nagai N., Nishizaki K., Shimizu K. : Allelic loss and reduced expression of the ING3, a candidate tumor suppressor gene at 7q31, in human head and neck cancers. **Oncogene**, 21:4462-4470, 2002
 17. Oka T., Ouchida M., Koyama M., Ogama Y., Takada S., Nakatani Y., Tanaka T., Yoshino T., Hayashi K., Ohara N., Kondo E., Takahashi K., Tsuchiyama J., Tanimoto M., Shimizu K., Akagi T. : Gene silencing of the tyrosine phosphatase SHP1 gene by aberrant methylation in leukemias/lymphomas. **Cancer Research**, 62:6390-6394 , 2002
 18. Ito S., Sakai A., Nomura T., Miki Y., Ouchida M., Sasaki J., Shimizu K. : A novel WD40 Repeat Protein, WDC146, Highly Expressed during Spermatogenesis in a Stage-specific Manner. **Biochem Biophys Res Commun**, 280:656-663, 2001
 19. Takashima H., Matsumoto Y., Matsubara N., Shirakawa Y., Kawashima R., Tanino M., Ito S., Isozaki H., Ouchida M., Meltzer S.J., Shimizu K., Tanaka N. : Effect of naturally occurring E2F-4 alterations on transcriptional activation and proliferation in transfected cells. **Laboratory Investigation**, 81: 1565-1573, 2001
 20. Kambara T., Matsubara N., Nakagaw H., Nagasaka T., Notohara K., Yoshino T., Isozaki H., Sharp G., Jass J., Shimizu K., Tanak N. : High frequency of low level microsatellite instability in early colorectal cancer with invasion limited to submucosa. **Cancer Res** ,

6: 7743-7746, 2001

山田雅夫

略歴：

昭和54年 3月 岡山大学医学部卒業

昭和58年 3月 岡山大学大学院医学研究科修了（学位取得）

昭和58年 4月 岡山大学医学部助手

昭和59年 4月 大阪大学微生物病研究所内地留学(1年間)

昭和63年 3月 米国ウイスター研究所留学（2年間）

平成 1年 7月 岡山大学医学部講師

平成 5年 4月 岡山大学医学部助教授

平成 9年 4月 岡山大学医学部教授 現在に至る

業績：

1. Yoshida M, Yamada M. Morphology of human alpha-herpesviruses. Nippon Rinsho, Suppl 3:121-6, 2006
2. Hayashi K., Joho H., Onoda S., Z-S Jin., Munemasa M., Ohara N., Oda W., Tanaka T., Oka T., Kondo E., Yoshino T., Takahashi K., Yamada M., Akagi T. : Therapeutic trials for a rabbit model of EBV-associated Hemophagocytic Syndrome (HPS): Effects of vidarabine or CHOP, and development of Herpesvirus papio (HVP)-negative lymphomas surrounded by HVP-infected lymphoproliferative disease. **Histol Histopathol**, 18:1155-1168, 2003

3. Isomura H., Yoshida M., Namba H. : Interaction of Human Herpesvirus 6 With Human CD34 Positive Cells. **J Med Virol**, 70: 444-450, 2003
4. Yoshida M., Torigoe S., Yamada M. : Elucidation of the cross-reactive immunoglobulin M response to human herpesviruses 6 and 7 on the basis of neutralizing antibodies. **Clin Diagn Lab Immunol**, 9: 394-402, 2002
5. Yoshida M., Torigoe S., Ikeue K., Yamada M. : Neutralizing antibody responses to human herpesviruses 6 and 7 do not cross-react with each other, and maternal neutralizing antibodies contribute to sequential infection with these viruses in childhood. **Clin Diagn Lab Immunol**, 9:388-393, 2002
6. Yoshida M., Torigoe S., Yamada M. : Elucidation of the cross-reactive immune response based on neutralizing antibodies between Human herpesviruses 6 and 7 (HHV-6 and HHV-7) : The IgM antibody against HHV-7 cross-reacts to HHV-6. **Clin Diagn Lab Immunol**, 9: 394-402, 2002
7. Hatano Y., Yoshida M., Uno F., Yoshida S., Osafune N., Ono K., Yamada M., Nii S. : Budding of fowlpox and pigeonpox viruses at the surface of infected cells. **J Electron Microsc**, 50: 113-124, 2001
8. Kuzuya M., Fujii R., Hamano M., Ohata R., Ogura H., Yamada M. : Seroepidemiology of human group C rotavirus in Japan based on a blocking enzyme-linked immunosorbent assay. **Clin Diagn Lab Immunol**, 8: 161-165, 2001
9. Yamada M. : Human herpesviruses 6 and 7: effects on haematopoiesis and mode of transmission. **Jap J Inf Dis**, 54:47-54, 2001
10. Yamauchi Y., Wada K., Goshima F., Takakuwa H., Daikoku T., Yamada M., Nishiyama Y. : The UL14 protein of herpes simplex virus type 2 translocates the minor capsid protein VP26

and the DNA cleavage and packaging UL33 protein into the nucleus of coexpressing cells.

J Gen Virol, 82: 321-330, 2001

11. Hatano Y., Yoshida M., Uno F., Yoshida S., Osafune N., Ono K., Yamada M., Nii S. : Budding of fowlpox and pigeonpox viruses at the surface of infected cells. **J Elec Microsc**, 50: 113-124, 2001
12. Yoshida M., Yamada M., Tsukazaki T., Chatterjee S., Lakeman FD., Nii S., Whitley RJ. : Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus-6 and -7. **Antiviral Res**, 40:73-84, 1998
13. Isomura H., Yamada M., Yoshida M., Tanaka H., Kitamura T., Oda M., Nii S., Seino Y. :Suppressive effects of human herpesvirus 6 on in vitro colony formation of hematopoietic progenitor cells. **J Med Virol** , 52: 406-412, 1997
14. Padilla J., Yamada M., Takahashi Y., Tsukazaki T., Nakamura J., Yoshida M., Uno F., Arai Y., and Nii S. : *In vitro* selection of variants of herpes simplex virus type 1 which differ in cytopathic changes. **Microbiol Immunol**, 41: 203-207, 1997

中山睿一

略歴 :

- | | |
|---------------|-------------------------|
| 昭和 45 年 | 北海道大学医学部卒業 |
| 昭和 49 年～ 50 年 | スローンケタリング癌研究所リサーチフェロー |
| 昭和 52 年～ 55 年 | スローンケタリング癌研究所リサーチアソシエイト |
| 昭和 55 年～ 60 年 | 大阪府立成人病センター主幹 |

昭和60年～平成3年 長崎大学医学部助教授

平成3年 岡山大学医学部教授 現在に至る

業績：

1. Tsuji K, Hamada T, Uenaka A, Wada H, Sato E, Isobe M, Asagoe K, Yamasaki O, Shiku H, Ritter G, Murphy R, Hoffman EW, Old LJ, Nakayama E, Iwatsuki K. Induction of immune response against NY-ESO-1 by CHP-NY-ESO-1 vaccination and immune regulation in a melanoma patient. *Cancer Immunol Immunother*, 2008 Mar 1
2. Sato S, Noguchi Y, Ohara N, Uenaka A, Shimono M, Nakagawa K, Koizumi F, Ishida T, Yoshino T, Shiratori Y, Nakayama E. Identification of XAGE-1 isoforms: predominant expression of XAGE-1b in testis and tumors. *Cancer Immun*, 7:5, 2007
3. Nakamura S, Nouse K, Noguchi Y, Higashi T, Ono T, Jungbluth A, Chen YT, Old LJ, Nakayama E, Shiratori Y. Expression and immunogenicity of NY-ESO-1 in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 21(8):1281-5, 2006
4. Matsushita H., Uenaka A., Ono T., Hasegawa K., Sato S., Koizumi F., Nakagawa K., Toda M., Shingo T., Ichikawa T., Noguchi Y., Tamiya T., Furuta T., Kawase T., Date I., Nakayama E. : Identification of glioma-specific RFX4-E and -F isoforms and humoral immune response in patients. **Cancer Sci**, 96: 801-9 2005
5. Hasegawa K., Ono T., Matsushita H., Shimono M., Noguchi Y., Mizutani Y., Kodama J., Kudo T. and Nakayama E. : AKAP3 mRNA expression in ovarian cancer and its implication on prognosis. **Int J Cancer**, 108:86-90, 2004
6. Sugita Y., Wada H., Fujita S., Nakata T., Sato S., Noguchi Y., Jungbluth AA., Yamaguchi M., Chen Y-T., Stocclert E., Gnjatic S., Williamson B., Scanlan MJ., Ono T., Sakita I.,

- Yasui M., Miyoshi Y., Tamaki Y., Matsuura N., Noguchi S., Old LJ., Nakayama E. and Monden M. : NY-ESO-1 expression and immunogenicity in malignant and benign breast tumors. **Cancer Sci**, 64:2199-2204, 2004
7. Takada I., Noguchi Y., Kenjo A., Wada H., Uenaka A., Fujita T., Inoue H. and Nakayama E. : Analysis of CD8 T cell response by IFN γ ELISPOT and H-2Hd/pRL1a tetramer assays in pRL1a multiple antigen peptide-immunized by RL male 1-bearing BALB/c and (BALB/c x C57BL/6)F1 mice. **Cancer Sci**, 95:254-259, 2004
8. Fujita S., Wada H., Jungbluth AA., Sato S., Nakata T., Noguchi Y., Doki Y., Yasui M., Sugita Y., Yasuda T., Yano M., Ono T., Chen Y-T., Williamson B., Stockert E., Gnjatich S., Old LJ., Nakayama E. and Monden M. : NY-ESO-1 expression and immunogenicity in esophageal cancer. **Clinical Cancer Res**, 10:6551-6558, 2004
9. Hasegawa K., Koizumi F., Noguchi Y., Hongo A., Mizutanim Y., Kodama J., Hiramatsu Y. and Nakayama E. : SSX expression in gynecological cancers and antibody response in patients. **Cancer Immunity** ,4:16-19, 2004
10. Kuroki M., Noguchi Y., Shimono M., Tomono K., Tashiro T., Obata Y., Nakayama E. and Kohno S. : Repression of bleomycin-induced pneumopathy by tumor necrosis factor. **J Immunol** , 170:567-574, 2003
11. Uenaka A., Hirano Y., Hata H., Win S., Aji T., Skipper JCA., Shimizu K. and Nakayama E. : Cryptic cytotoxic T lymphocyte epitope on a murine sarcoma Meth A generated by exon extension as a novel mechanism. **J Immunol**, 170:4862-4868, 2003
12. Uemura M., Nouse K., Kobayashi Yi., Tanaka H., Nakamura S., Higashi T., Ono T., Nakayama E., Hanafusa T. and Shiratori Y. : Identification of the antigens predominantly reacted with serum from patients with hepatocellular carcinoma. **Cancer**, 97:2474-2479, 2003

13. Hata, H., Uenaka, A., Takada, I., Kenjo, A., Takahashi, M., Ono, T., Fujita, T. and Nakayama, E. : Occurrence of tumor antigen pRL1a specific CD8 T cells in spleen cells from syngeneic BALB/c, semiallogeneic (BALB/c x C57BL/6)F₁ and allogeneic C57BL/6 mice. **Int J Oncol**, 20:1019-25, 2002
14. Ota S., Ono T., Morita A., Uenaka A., Harada M. and Nakayama E. : Cellular processing of a multibranch lysine core with tumor antigen peptides and presentation of peptide epitopes recognized by cytotoxic T lymphocytes on antigen presenting cells. **Cancer Res**, 62: 1471-1476, 2002
15. Uenaka A., Hata H., Sanda W., Ono T., Wada H. and Nakayama E. : ELISPOT cloning of tumor antigens recognized by cytotoxic T-lymphocytes from a cDNA expression library. **Cancer Immunity**, 1: 8-17, 2001
16. Kurashige T., Noguchi Y., Saika T., Ono T., Nagata Y., Jungbruth A., Ritter G., Chen Y-T., Stockert E., Tsushima T., Kumon H., Old L.J. and Nakayama E. : NY-ESO-1 expression and immunogenicity associated with transitional cell carcinoma: correlation with tumor grade. **Cancer Res**, 61: 4671-4674, 2001
17. Ono T., Kurashige T., Harada S., Noguchi Y., Saika T., Niikawa N., Aoe M., Nakamura S., Higashi T., Hiraki A., Wada H., Kumon H., Old L.J. and Nakayama E. : Identification of proacrosin binding protein sp32 precursor as a human cancer/testis antigen. **Proc Natl Acad Sci USA**, 98:3282-3287, 2001

Timothy C. Thompson

略歴 :

1985 : Colorado University, Boulder, CO. Ph.D.

1998-1992 : Assist. Prof. of Urology, Cell Biology, Baylor Coll. of Medicine

1992-present: Director of Research, Department of Urology, Baylor College of Medicine

1992-1996 : Assoc. Prof. of Urology, Cell Biology, Baylor Coll. of Medicine

1993-1996 : Associate Professor of Radiology, Baylor College of Medicine

1996-present : Professor of Urology, Cell Biology and Radiology Baylor College of Medicine

業績 :

1. Tahir SA, Yang G, Goltsov AA, Watanabe M, Tabata K, Addai J, Fattah el MA, Kadmon D, Thompson TC. Tumor cell-secreted caveolin-1 has proangiogenic activities in prostate cancer. *Cancer Res*, 68(3):731-9, 2008
2. Kiniwa Y, Miyahara Y, Wang HY, Peng W, Peng G, Wheeler TM, Thompson TC, Old LJ, Wang RF. CD8+ Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 13(23):6947-58, 2007
3. Wang H, Yang G, Timme TL, Fujita T, Naruishi K, Frolov A, Brenner MK, Kadmon D, Thompson TC. IL-12 gene-modified bone marrow cell therapy suppresses the development of experimental metastatic prostate cancer. *Cancer Gene Ther*. 2007 Oct;14(10):819-27. Epub 2007 Jul 13. Erratum in: *Cancer Gene Ther*, 2007 Oct;14(10):873-4.
4. Nasu Y, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Kaku H, Abarzua F, Manabe D, Thompson TC, Kumon H. Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol Ther*, 15(4):834-40, 2007

5. Ayala GE., Dai H., Li R., Ittmann M., Thompson TC., Rowley D., Wheeler TM. :F Bystin in perineural invasion of prostate cancer. **Prostate**, 66:266-272, 2006
6. Yang G., Timme TL., Frolov A., Wheeler TM., Thompson TC. :F Combined c-Myc and caveolin-1 expression in human prostate carcinoma predicts prostate carcinoma progression. **Cancer**, 103:1186-1194, 2005
7. Ayala GE., Dai H., Ittmann M., Li R., Powell M., Frolov A., Wheeler TM., Thompson TC., Rowley D. :F Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer. **Cancer Res**, 64:6082-6090, 2004
8. Satoh T., Teh BS., Timme TL., Mai WY., Gdor Y., Kusaka N., Fujita T., Pramudji CK., Vlachaki MT., Ayala G., Wheeler T., Amato R., Miles BJ., Kadmon D., Butler EB., Thompson TC. :F Enhanced systemic T-cell activation after in situ gene therapy with radiotherapy in prostate cancer patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 59:562-571, 2004
9. Saika T., Satoh T., Kusaka N., Ebara S., Mouraviev VB., Timme TL., Thompson TC. :F Route of administration influences the antitumor effects of bone marrow-derived dendritic cells engineered to produce interleukin-12 in a metastatic mouse prostate cancer model. **Cancer Gene Ther**, 11:317-324, 2004
10. Yang G., Addai J., Tian WH., Frolov A., Wheeler TM., Thompson TC. : F Reduced infiltration of class A scavenger receptor positive antigen-presenting cells is associated with prostate cancer progression. **Cancer Res**, 64:2076-2082, 2004
11. Ren C., Li L., Yang G., Timme TL., Goltsov A., Ren C., Ji X., Addai J., Luo H., Ittmann MM., Thompson TC. : RTVP-1, a tumor suppressor inactivated by methylation in prostate cancer. **Cancer Res**, 64:969-9976, 2004
12. Li L., Ren CH., Tahir SA., Ren C., Thompson TC. : Caveolin-1 maintains activated Akt in

- prostate cancer cells through scaffolding domain binding site interactions with and inhibition of serine/threonine protein phosphatases PP1 and PP2A. **Mol Cell Biol**, 23:9389-9404, 2003
13. Satoh T., Saika T., Ebara S., Kusaka N., Timme TL., Yang G., Wang J., Mouraviev V., Cao G., Fattah el MA., Thompson TC.: Macrophages transduced with an adenoviral vector expressing interleukin 12 suppress tumor growth and metastasis in a preclinical metastatic prostate cancer model. **Cancer Res**, 63:7853-7860, 2003
 14. Tahir SA., Ren C., Timme TL., Gdor Y., Hoogeveen R., Morrisett JD., Frolov A., Ayala G., Wheeler TM., Thompson TC.: Development of an immunoassay for serum caveolin-1: a novel biomarker for prostate cancer. **Clin Cancer Res**, 9:3653-3659, 2003
 15. Timme TL., Satoh T., Tahir SA., Wang H., Teh BS., Butler EB., Miles BJ., Amato RJ., Kadmon D., Thompson TC.: Therapeutic targets for metastatic prostate cancer. **Curr Drug Targets**, 4:251-261, 2003
 16. Satoh T., Timme TL., Saika T., Ebara S., Yang G., Wang J., Ren C., Kusaka N., Mouraviev V., Thompson TC.: Adenoviral vector-mediated mRTVP-1 gene therapy for prostate cancer. **Hum Gene Ther**, 14:91-101, 2003
 17. Satoh T., Yang G., Egawa S., Addai J., Frolov A., Kuwao S., Timme TL., Baba S., Thompson TC.: Caveolin-1 expression is a predictor of recurrence-free survival in pT2N0 prostate carcinoma diagnosed in Japanese patients. **Cancer**, 97:1225-1233, 2003
 18. Yang G., Ayala G., De Marzo A., Tian W., Frolov A., Wheeler TM., Thompson TC., Harper JW.: Elevated Skp2 protein expression in human prostate cancer: association with loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 and PTEN and with reduced recurrence-free survival. **Clin Cancer Res**, 8:3419-3426, 2002

19. Teh BS., Aguilar-Cordova E., Vlachaki MT., Aguilar L., Mai WY., Caillouet J., Davis M., Miles B., Kadmon D., Ayala G., Lu HH., Chiu JK., Carpenter LS., Woo SY., Grant WH 3rd., Wheeler T., Thompson TC., Butler EB. : Combining radiotherapy with gene therapy (from the bench to the bedside): a novel treatment strategy for prostate cancer. **Oncologist**, 7:458-466, 2002
20. Mouraviev V., Li L., Tahir SA., Yang G., Timme TM., Goltsov A., Ren C., Satoh T., Wheeler TM., Ittmann MM., Miles BJ., Amato RJ., Kadmon D., Thompson TC. : The role of caveolin-1 in androgen insensitive prostate cancer. **J Urol**, 168:1589-1596, 2002
21. Gdor Y., Timme TL., Miles BJ., Kadmon D., Thompson TC. : Gene therapy for prostate cancer. **Expert Rev Anticancer Ther**, 2:309-321, 2002
22. Ren C., Li L., Goltsov AA., Timme TL., Tahir SA., Wang J., Garza L., Chinault AC., Thompson TC. : mRTVP-1, a novel p53 target gene with proapoptotic activities. **Mol Cell Biol**, 22:3345-3357, 2002

谷本竜太

略歴 :

平成13年 3月 岡山大学医学部卒業

平成13年 4月 岡山大学医学部附属病院医員

平成14年 7月 広島市立市民病院医員

平成17年 6月 岡山大学大学院医歯薬学研究科 大学院生

平成20年 8月 テキサス大学・MDアンダーソンがんセンター 研究員

業績 :

1. Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonogawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med*, 20(1):37-43, 2007
2. Tanimoto R, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer. *Int J Mol Med*, 19(3):363-8, 2007
3. 谷本竜太, 那須保友：前立腺肥大症の鑑別診断. **Current Therapy**, 24(4): 32-35, 2006
4. 谷本竜太, 那須保友：前立腺肥大症に対するレーザー治療—Visual laser ablation of prostate (VLAP)を中心に—. **臨床泌尿器科**, 60(3): 205-209, 2006
5. 谷本竜太, 市川孝治, 眞鍋大輔, 三枝道尚, 荒巻謙二, 津川昌也：軟性尿管鏡にて治療した右腎出血の一例. **広市病医誌**, 20: 106-109, 2004

Malcolm K. Brenner, MD, PhD

略歴：

1975: MB, B Chir, Cambridge University, London, England

1981: Ph.D., Cambridge University, England

1990: FRCPATH, FRCP

1983-89 Lecturer and Senior Lecturer in Haematology, Royal Free Hospital and Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London

1990-97 Professor, Departments of Pediatrics, Medicine, University of Tennessee, Memphis, TN

- 1990-97 Member, Hematology/Oncology, and Director, Bone Marrow Transplant Division, St. Jude Children' s Research Hospital, Memphis, TN
- 1994-1997 Director of Cell and Gene Therapy Program, St. Jude Children' s Research Hospital, Memphis, TN
- 1998-present Director, Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, TX, Professor of Medicine and of Pediatrics-Hematology/Oncology, Baylor College of Medicine, Houston, TX
- 1999-2000 President, International Society for Cell Therapy (ISCT)
- 2001-2002 President, American Society for Gene Therapy (ASGT)

業績 :

1. Aiuti A, Bachoud-Lévi AC, Blesch A, Brenner MK, Cattaneo F, Chiocca EA, Gao G, High KA, Leen AM, Lemoine NR, McNeish IA, Meneguzzi G, Peschanski M, Roncarolo MG, Strayer DS, Tuszynski MH, Waxman DJ, Wilson JM. Progress and prospects: gene therapy clinical trials (part 2). *Gene Ther*, 14(22):1555-63, 2007
2. Wang H, Yang G, Timme TL, Fujita T, Naruishi K, Frolov A, Brenner MK, Kadmon D, Thompson TC. IL-12 gene-modified bone marrow cell therapy suppresses the development of experimental metastatic prostate cancer. *Cancer Gene Ther*, 14(10):819-27, 2007
3. Tey SK, Brenner MK. The continuing contribution of gene marking to cell and gene therapy. *Mol Ther*, 15(4):666-76, 2007
4. Rousseau RF, Biagi E, Dutour A, Yvon ES, Brown MP, Lin T, Mei Z, Grilley B, Popek E, Heslop HE, Gee AP, Krance RA, Popat U, Carrum G, Margolin JF, Brenner MK. Immunotherapy of high-risk acute leukemia with a recipient (autologous) vaccine expressing transgenic human CD40L

- and IL-2 after chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 107(4):1332-41, 2006
5. Straathof KC., Pule MA., Yotnda P., Dotti G., Vanin EF., Brenner MK., Heslop HE., Spencer DM., Rooney CM.: An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy. *Blood*, 105:4247-4254, 2005
 6. Bollard CM., Aguilar L., Straathof KC., Gahn B., Huls MH., Rousseau A., Sixbey J., Gresik MV., Carrum G., Hudson M., Dilloo D., Gee A., Brenner MK., Rooney CM., Heslop HE.: Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus+ Hodgkin's disease. *J Exp Med*, 200:1623-1633, 2004
 7. Brenner MK.: Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential. *Best Pract Res Clin Haematol*, 17:359-374, 2004
 8. Wagner HJ., Bollard CM., Vigouroux S., Huls MH., Anderson R., Prentice HG., Brenner MK., Heslop HE., Rooney CM.: A strategy for treatment of Epstein-Barr virus-positive Hodgkin's disease by targeting interleukin 12 to the tumor environment using tumor antigen-specific T cells. *Cancer Gene Ther*, 11:81-91, 2004
 9. Olmsted-Davis EA., Gugala Z., Camargo F., Gannon FH., Jackson K., Kienstra KA., Shine HD., Lindsey RW., Hirschi KK., Goodell MA., Brenner MK., Davis AR.: Primitive adult hematopoietic stem cells can function as osteoblast precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:15877-15882, 2003
 10. Takahashi S., Mok H., Parrott MB., Marini FC 3rd., Andreeff M., Brenner MK., Barry MA.: Selection of chronic lymphocytic leukemia binding peptides. *Cancer Res*, 63:5213-5217, 2003
 11. Fu X., Tao L., Jin A., Vile R., Brenner MK., Zhang X.: Expression of a fusogenic membrane

glycoprotein by an oncolytic herpes simplex virus potentiates the viral antitumor effect.

Mol Ther, 7:748-754, 2003

12. Biagi E., Yvon E., Dotti G., Amrolia P.J., Takahashi S., Popat U., Marini F., Andreeff M., Brenner MK., Rousseau RF.: Bystander transfer of functional human CD40 ligand from gene-modified fibroblasts to B-chronic lymphocytic leukemia cells. **Hum Gene Ther**, 14:545-59, 2003
13. Voo KS., Fu T., Heslop HE., Brenner MK., Rooney CM., Wang RF.: Identification of HLA-DP3-restricted peptides from EBNA1 recognized by CD4(+) T cells. **Cancer Res**, 62(24):7195-9, 2002
14. Dotti G., Savoldo B., Yotnda P., Rill D., Brenner MK.: Transgenic expression of CD40 ligand produces an in vivo antitumor immune response against both CD40(+) and CD40(-) plasmacytoma cells. **Blood**, 100:200-207, 2002
15. Bollard CM., Rossig C., Calonge M.J., Huls M.H., Wagner H.J., Massague J., Brenner MK., Heslop HE., Rooney CM.: Adapting a transforming growth factor beta-related tumor protection strategy to enhance antitumor immunity. **Blood**, 99:3179-3187, 2002
16. Yotnda P., Chen D.H., Chiu W., Piedra P.A., Davis A., Templeton N.S., Brenner MK.: Bilamellar cationic liposomes protect adenovectors from preexisting humoral immune responses. **Mol Ther**, 5:233-241, 2002
17. Shohet J.M., Hicks M.J., Plon S.E., Burlingame S.M., Stuart S., Chen S.Y., Brenner MK., Nuchtern J.G.: Minichromosome maintenance protein MCM7 is a direct target of the MYCN transcription factor in neuroblastoma. **Cancer Res**, 62:1123-1128, 2002

Simon J. Hall

略歷：

- 1983 B.A. Columbia College, Columbia University
- 1988 M.D. College of Physicians & Surgeons, Columbia University
- 1988-90 Intern & Junior Resident, Dept. of Surgery, Mt. Sinai School of Medicine, New York, NY
- 1990-94 Resident & Chief Resident, Dept. of Urology, Boston University Medical Center, Boston, MA
- 1994-96 Uro-Oncology Fellow, Scott Dept. of Urology, Baylor College of Medicine, Houston TX.
- 1997-2002 Assistant Professor, Dept. of Urology & The Carl C. Icahn Center for Gene Therapy and Molecular Medicine,
- 2002-2003 Associate Professor, Dept. of Urology & Assistant Professor, The Carl C. Icahn Center for Gene Therapy and Molecular Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York.
- 2003-Present Chairman and Associate Professor, Dept. of Urology, Assistant Professor, Department of Gene and Cell Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York

業績：

1. Shelton RC, Winkel G, Davis SN, Roberts N, Valdimarsdottir H, Hall SJ, and Thompson HS. Validation of the Group-Based Medical Mistrust Scale Among Urban Black Men. J Gen Intern Med. 102:174-82, 2010.

2. Davis SG, Diefenbach MA, Valdimarsdottir H, Chen T, Hall SJ, and Thompson HS. Pros and Cons of Prostate Cancer Screening: Associations With Screening Knowledge and Attitudes Among Urban African American Men. *J Nat Med Assoc* 102: 2010.
3. Stock RG, Hall SJ and Stone NN. Impact of Hormonal Therapy on Intermediate Risk Prostate Cancer Patients treated with Combination Brachytherapy and External Beam Irradiation. *J Urol* 183: 546-50, 2010.
4. Stock RG, Cesaretti JA, Hall SJ, and Stone NN. Outcomes for patients with high-grade prostate cancer treated with a combination of brachytherapy, external beam radiotherapy and hormonal therapy. *BJU Int* 104:1631-6, 2009
5. Narla G, DiFeo A, Fernandez Y, Dhanasekaran S, Huang F, Sangodkar J, Hod E, Leake D, Friedman SL, Hall SJ, Chinnaiyan AM, Gerald WL, Rubin MA and Martignetti JA. KLF6-SV1 Overexpression Accelerates Human and Mouse Prostate Cancer Progression and Metastasis. *J Clin Invest* 118: 2711-21, 2008.
6. Ip C and Hall SJ. Hormonal Implications in the Development and Treatment of Prostate Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 36:421-34. 2007
7. Stanizzi MA and Hall SJ. Clinical Experience with Gene Therapy for the Treatment of Prostate Cancer. *Rev Urol.* 9 Suppl 1:S20-8, 2007.
8. Jandorf L, Chang MS, Smith K, Florio A and Hall SJ. Community Based Free Prostate Cancer Screening Program. *Prog in Community Health Partnerships*, 13: 215-220, 2007.
9. Schnur JB, DiLorenzo TA, Montgomery GH, Erblich J, Winkel G, Hall SJ and Bovbjerg DH. Perceived Risk and Worry About Prostate Cancer: A Proposed Conceptual Model. *Behavioral Med*, 32: 89-96, 2006.
10. Ferrari AC, Stone NN, Kurek R, Mulligan E, McGregor R, Stock R, Unger P, Tunn U, Kaisary A, Droller M, Hall SJ, Renneberg H, Livak KJ, Gallagher RE, and Mandeli J. The Molecular Load of Pathologically-Occluded Metastases in Pelvic Lymph Nodes Is An Independent

- Prognostic Marker of Biochemical Failure After Localized Prostate Cancer Treatment. *J Clin Oncol*, 24: 3081-3018, 2006.
11. Gade TPF, Hassen WA, Santos E, Gunset G, Saudemont A, Gong MC, Brentjens R, Zhong X-S, Stephan M, Stefanski A, Lyddane C, Osbourne JR, Buchanan IM, Hall SJ, Weston WD, Riviere I, Larson SM, Kouchter JA and Sadelain MC. Targeted Elimination of Prostate Cancer by Genetically Directed Human T Lymphocytes. *Cancer Res*, 65: 9080-8, 2005.
 12. Selleck WA, Canfield SE, Hassen WA, Kuzmin AI, Eisensmith RC, Chen S-H, and Hall SJ. IFN- γ Sensitization of Prostate Cancer Cells to Fas-Mediated Death: A Gene Therapy Approach. *Mol Ther*. 7: 185-192, 2003.
 13. Cardozo C, Michaud C, Ost MC, Fliss AE, Yang E, Patterson C, Hall SJ and Caplan AJ. Chip Slows Androgen Receptor Synthesis and Reduces Its Rate of Degradation. *Arch Biochem Biophys* 410:134-140, 2003
 14. Hall SJ, Canfield SE, Yan Y, Hassen W, and Chen S-H. A Novel Bystander Effect Involving Tumor Cell Derived Fas and FasL Interactions Following Ad.HSV-tk and Ad.mIL-12 Gene Therapies in Experimental Prostate Cancer. *Gene Ther*. 9: 511-517, 2002.
 15. Canfield SE, Gans W, Unger P and Hall SJ. Post-Radiation Prostatic Sarcoma: De Novo Carcinogenesis or Dedifferentiation of Prostatic Adenocarcinoma? *Tech Urol* 7: 294-295, 2001
 16. Sanford MA, Yan Y, Canfield SE, Hassan W, Selleck WA, Atkinson G, Chen SH, and Hall SJ. Independent Contributions of Gr-1+ Leukocytes and Fas/FasL Interactions to Induce Apoptosis Following IL-12 Gene Therapy in a Mouse Model of Prostate Cancer. *Hum Gene Ther*, 12: 1485-1498, 2001.

Crawford Brown

現在の会社の沿革と業績：

Crawford co-founded Eden Biodesign in 2000 from Celltech-Medeva where he was Director of Product Development responsible for managing the development and cGMP manufacturing aspects of the biotech product pipeline, both internal projects plus those acquired or co-developed with international biotech partners.

Among his achievements Crawford managed and led a successful pan-European submission for a complex recombinant vaccine which included an EMEA-sponsored pre-approval inspection. Crawford has held senior technical management positions in both biotech and pharmaceutical companies - Celltech-Medeva (Liverpool), British Biotech (Oxford) and Wellcome Biotech (Beckenham, Kent) and has been actively engaged in commercial biopharmaceutical development for over 25 years. During this time he has engaged with supporting products to gain approval for clinical investigation in Japan, Europe and the USA.

He qualified from Strathclyde University with a BSc in Applied Microbiology and PhD in Chemical and Process Engineering.

Eden Biodesign has grown from a one room office to locations in US and Europe where it operates a £35m MHRA licensed multi-technology biomanufacturing centre in Liverpool with around 100 staff. Since 2003, the business has raised over £10m of expansion capital lead by Stephens Inc. As well as leading the company he retains a major role in Eden's consultancy services completing assignments ranging from due diligence support for both product acquisition and venture investment through to being an instrumental member of client project teams leading the design of product development programmes and strategies across a wide range of biopharmaceutical technologies including gene therapy, prophylactic and therapeutic vaccines, cell therapy and monoclonal antibodies. Assignments have been completed internationally in Africa, North America, Europe, Asia, and Australasia. In January 2010, Eden Biodesign became part of Watson Pharmaceuticals, Inc. (NYSE: WPI).

Crawford has previously been a member of the BIA Manufacturing Sub-Committee and North West Development Agency' s Biomedical Steering Committee. For a number of years he supported the process validation course of UCL' s modular biomanufacturing training programme. He currently sits on the steering committee of the Bioprocessing Research Industry Club, part sponsored through the UK Biotechnology and Biological Sciences Research Council, that evaluates research funding for UK academic institutes.

Richard Lowenthal, MS, MSEL (MBA)

略歷 :

1982-86 Florida State University - Tallahassee, FL

1986-87 Massachusetts Institute of Technology - Cambridge, MA

1987-88 MASS. INSTITUTE OF TECHNOLOGY, Cambridge, MA, Laboratory Manager

1988-93 UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Rockville, MD, New Drug Review Chemist

1993-95 SOMERSET PHARMACEUTICALS, INC., Tampa, FL, Director of Regulatory Affairs and Quality Assurance

1995-96 JANSSEN RESEARCH FOUNDATION (J&J), Titusville, NJ, Director Regulatory Affairs

1996-99 JANSSEN RESEARCH FOUNDATION (J&J), Titusville, NJ, Global Development Project Leader

1999-2000 JANSSEN RESEARCH FOUNDATION (J&J), Titusville, NJ, Global Director of Regulatory Affairs

2000-2002 AnGes INC., San Diego, CA, Vice President of Regulatory Affairs and Quality

Assurance

- 2002-2004 MAXIM PHARMACEUTICALS, INC., San Diego, CA, Vice President, Worldwide Regulatory Affairs, Quality Assurance and Drug Safety
- 2004-2006 University of San Diego Graduate School of Business - San Diego, CA
- 2004-2007 CADENCE PHARMACEUTICALS, INC., San Diego, CA, Vice President (Corporate Officer), Worldwide Regulatory Affairs and Quality Assurance
- 2007-Present PACIFIC-LINK REGULATORY CONSULTING, San Diego, CA, Founder, President and Owner

塩見 均

略歴：

昭和 56 年 3 月 神戸市外国語大学卒業

昭和 58 年 4 月 岡山県中学・高校教職員

平成 4 年 1 月 国際コンベンション関係会社入社

平成 11 年 4 月 国際展示会関係会社常務取締役兼務

平成 13 年 7 月 新江州株式会社入社、バイオインフォデザイン出向

平成 14 年 4 月 バイオインフォデザインジャパン株式会社常務取締役

(後に株式会社バイオサイエンスリンクへ社名変更)

平成 18 年 4 月 株式会社バイオサイエンスリンク 代表取締役社長

11-2. 実施施設の施設設備の状況

岡山大学医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教室の研究室では、日常的に各種癌細胞や正常細胞の組織培養が行われており、プラスチック器具（ディスポーザブル）や各種培養液は常備され、クリーンベンチや CO₂ 培養器の設備も整っている。切除標本や生検材料の HE 染色、免疫組織学的染色ならびに TUNEL 染色も教室員や技官によって行われており、さらに PCR やウェスタンブロットなどの分子生物学的実験や蛋白質分析の実験も行われている。本臨床研究に用いる非増殖性 REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクターに関しては、臨床研究棟泌尿器科学教室 P2 実験室及び基礎研究棟ウイルス学教室 P2 実験室で使用可能であり、受け入れ試験としての変性の有無を確認する外観試験、ウイルスの力価の測定、さらに REIC/Dkk-3 の生物学的活性を確かめるための腫瘍細胞特異的アポトーシス誘導効果試験は実施可能である。一方、本臨床研究の場合、アデノシンデアミナーゼ欠損症などの *ex vivo* 遺伝子治療と異なり、被験者の細胞をウイルスベクターとともに研究室で培養する必要はない。したがって、治療上最も重要なことは被験者に投与するアデノウイルスベクターの品質管理であり、この点は製造元の英国 Eden Biodesign 社により十分な管理が行われている。岡山大学病院泌尿器科では、前立腺癌患者あるいは前立腺癌が疑われた患者に対する通常の処置として、超音波ガイド下生検を日常的に施行しており、また超音波ガイド下の前立腺薬液注入に関しても前立腺炎治療として多数例に施行している。CT ガイド下の穿刺については治療、検査目的にて日常的に施行しており、また CT ガイド下のベクター注入に関しては、岡山大学病院遺伝子・細胞治療センターにおける実施経験がある。以上より、臨床的技術の点では本臨床研究の実施には問題ないと考えられる。ウイルスベクター液の注入を受けた被験者は、24 時間監視モニターが設置された岡山大学病院西病棟 5 階の個室にて管理される。もし重篤な副作用が認められた場合は、集中治療室 (ICU) で麻酔科蘇生科の管理下で治療を行うことができる。以上のように、施設設備の面では基礎レベルから臨床レベルまで治療計画で設定したすべての事項を遂行することができる。また、本臨床研究中に生

じた重篤な副作用など不測の事態に対しても適切に対処することが可能であると考える。

11-3. 本遺伝子治療研究に関連する国内外の研究状況

11-3-1. REIC/Dkk-3 遺伝子治療に関して

桃太郎源社は、エデンバイオデザイン社に REIC 遺伝子発現アデノウイルス製剤を製造委託するとともに、米国での臨床研究実施を計画し FDA との事前協議（平成 20 年 11 月 20 日）、Pre-preIND 会議（21 年 1 月 22 日）、ワシントン DC での Pre-IND 会議（21 年 11 月 10 日）を実施し、平成 22 年 3 月 1 日に Ad-REIC 製剤を米国 FDA に IND（Investigational New Drug）申請した。3 月 11 日 NIH の RAC（Recombinant DNA Advisory Committee）公聴会を通過し、3 月 31 日付けで IND を通過した。本年 7 月よりニューヨークマウントサイナイ病院での「再発高リスク限局性前立腺がんを対象とする術前治療」ネオアジュバント遺伝子治療として FIM（First-in-Man）試験を実施する予定である。米国における臨床研究の総括責任者である Simon J. Hall 博士は当該臨床研究における研究協力者である。

11-3-2. 前立腺癌遺伝子治療について

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¹⁰⁾¹¹⁾ならびに岡山大学¹²⁾において実施されている 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（GCV）を用いた遺伝子治療臨床研究および、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³⁷⁾。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（平成 22 年 4 月）までに、9 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 (内分泌療法抵抗性再燃癌)	前立腺がんに対する 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	9 名	9 名 (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
	前治療	内分泌療法	内分泌療法
	病期	B, C, D	B, C, D

	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、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、ヒトではこれから確認	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）	

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ている。（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。）

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	確認中 (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)	

11-4. REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクターの供給、保管、及び品質管理

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、(株) 桃太郎源社より製造委託をうけた英国 Eden Biodesign 社において生産されており、同社より供与を受ける。英国 Eden Biodesign 社における施設概要、製造工程、関連した品質管理項目等については資料 1 2 - 1 3 に添付する。

同社より提供を受けた後は、岡山大学病院遺伝子・細胞治療センター（平成 15 年度設置）において受け入れ試験を施行した後、同所において保管される。

11-5. 引用文献のリスト

- 1) 黒石哲生, 広瀬かおる, 田島和雄 : 日本のがん死亡の将来予測. *がん・統計白書罹患/死亡/予後* 219-234, 篠原出版新社, 2004
- 2) Stephen A. Mangar, Robert A. et al : Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *European Journal of Cancer* 41 : 908- 921, 2005
- 3) Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 90(10):766-771, 1998
- 4) Oh WK. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy in high-risk localized prostate cancer: defining appropriate endpoints. *Urol Oncol* 21(3):229-34, 2003
- 5) Vuky J, Porter C, Isacson C, Vaughan M, Kozlowski P, Picozzi V, Corman J. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. *Cancer* 15:115(4):784-91, 2009
- 6) Mathew P, Pisters LL, Wood CG, Papadopoulos JN, Williams DL, Thall PF, Wen S, Horne E, Oborn CJ, Langley R, Fidler IJ, Pettaway CA. Neoadjuvant platelet derived growth factor receptor inhibitor therapy combined with docetaxel and androgen ablation for high risk localized prostate cancer. *J Urol* 181(1):81-7, 2009
- 7) Christopher L. Amling, MD, FACS : Biochemical Recurrence after Localized Treatment. *Urol Clin N Am* 33 147-159 2006
- 8) van der Linden RR., Haagmans BL., Mongiat-Artus P., van Doornum GJ., Kraaij R., Kadmon D., Aguilar-Cordova E., Osterhaus AD., van der Kwast TH., Bangma CH. :Virus specific

- immune responses after human neoadjuvant adenovirus-mediated suicide gene therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 48(1):153-61, 2005
- 9) Ayala G., Satoh T., Li R., Shalev M., Gdor Y., Aguilar-Cordova E., Frolov A., Wheeler TM., Miles BJ., Rauen K., Teh BS., Butler EB., Thompson TC., Kadmon D. :Biological response determinants in HSV-tk + ganciclovir gene therapy for prostate cancer. *Mol Ther*13(4) :716-28, 2006
- 10) Herman JR., Adler HL., Aguilar-Cordova E., Rojas-Martinez A., Woo S., Timme TL., Wheeler TM., Thompson TC. and Scardino PT. :*In Situ* Gene Therapy for adenocarcinoma of the Prostate:A Phase I Clinical Trial. *Human Gene Therapy* 10:1239- 1249, 1999
- 8
- 11) Miles BJ., Shalev M., Aguilar-Cordova E., Timme TL., Lee H-M., Yang G., Adler HL., Kern K., Pramudji CK., Satoh T., Gdor Y., Ren C., Ayala G., Wheeler TM., Butler EB., Kadmon D., and Thompson T.C. : Prostate-Specific Antigen Response and Systemic T Cell Activation After *In Situ* Gene Therapy in Prostate Cancer Patients Failing Radiotherapy. *Human Gene Therapy* 12:1955- 1967, 2001
- 12) Nasu Y, Saika T, Ebara S, Kusaka N, Kaku H, Abarzua F, Manabe D, Thompson TC, Kumon H. :Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tK gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy. *Mol Ther* 15(4), 834-40, 2007
- 13) Sonpavde G, Chi KN, Powles T, Sweeney CJ, Hahn N, Hutson TE, Galsky MD, Berry WR, Kadmon D. Neoadjuvant therapy followed by prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 110(12), 2628-39, 2007
- 14) Anthony V. D' Amico Evidence Based Approach to Combining Androgen Suppression and

Radiation Therapy for Locally Advanced or Clinically Localized Prostate Cancer AUA
Update series 24, 189-195, 2005

- 15) Lankford SP., Pollack A., Zagars GK. : Radiotherapy for regionally localized hormone refractory prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 33 : 907-12, 1995
- 16) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. New England Journal of Medicine, 351 : 1513-1520, 2004
- 17) Tannock IF., et al : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New England Journal of Medicine, 351 : 1502-1512, 2004
- 18) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, Harabayashi T, Sumiyoshi Y, Hoshi S, Akaza H. Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. Jpn J Clin Oncol. 38(5):365-72, 2008
- 19) 鳥居徹, 赤座英之. 日本でのドセタキセルの使用状況. 泌尿器外科 22(4):551-56, 2009
- 20) Shimazui T, Kawai K, Miyanaga N, Kojima T, Sekido N, Hinotsu S, Oikawa T, Joraku A, Akaza H. Three-weekly docetaxel with prednisone is feasible for Japanese patients with hormone-refractory prostate cancer: a retrospective comparative study with weekly docetaxel alone. Jpn J Clin Oncol. 37(8):603-8, 2007
- 21) 三浦徳宣, 楠原義人, 白戸玲臣, ほか. ホルモン抵抗性前立腺癌に対するDocetaxel, Predonisolone併用療法の成績. 泌尿器外科 21:1091-95, 2008
- 22) Tsuji T, Miyazaki M, Sakaguchi M, Inoue Y, Namba M. A REIC gene shows down-regulation in human immortalized cells and human tumor-derived cell lines. Biochem Biophys Res

Commun, 268(1):20-4, 2000

- 23) Nozaki I, Tsuji T, Iijima O, Ohmura Y, Andou A, Miyazaki M, Shimizu N, Namba M. Reduced expression of REIC/Dkk-3 gene in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*, 19(1):117-21, 2001
- 24) Kobayashi K, Ouchida M, Tsuji T, Hanafusa H, Miyazaki M, Namba M, Shimizu N, Shimizu K. Reduced expression of the REIC/Dkk-3 gene by promoter-hypermethylation in human tumor cells. *Gene*, 282(1-2):151-8, 2002
- 25) Kurose K, Sakaguchi M, Nasu Y, Ebara S, Kaku H, Kariyama R, Arao Y, Miyazaki M, Tsushima T, Namba M, Kumon H, Huh NH. Decreased expression of REIC/Dkk-3 in human renal clear cell carcinoma. *J Urol*, 171(3):1314-8, 2004
- 26) Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kurose K, Ebara S, Miyazaki M, Namba M, Kumon H, Huh NH. Adenovirus-mediated overexpression of REIC/Dkk-3 selectively induces apoptosis in human prostate cancer cells through activation of c-Jun-NH2-kinase. *Cancer Res*, 65(21):9617-22, 2005
- 27) Tanimoto R, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer. *Int J Mol Med*, 19(3):363-8, 2007
- 28) Edamura K, Nasu Y, Takaishi M, Kobayashi T, Abarzua F, Sakaguchi M, Kashiwakura Y, Ebara S, Saika T, Watanabe M, Huh NH, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model. *Cancer Gene Ther*, 14(9):765-72, 2007
- 29) Watanabe M, Kashiwakura Y, Huang P, Ochiai K, Futami J, Li SA, Takaoka M, Nasu Y, Sakaguchi M, Huh NH, Kumon H. Immunological aspects of REIC/Dkk-3 in monocyte

- differentiation and tumor regression. *Int J Oncol*, 34(3):657-63, 2009
- 30) Taylor CD., Elson P., Trump DL. : Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 11 : 2167-72, 1993
- 31) 藤原俊義, 田中紀章 : 遺伝子治療はどこまで進んでいるのか, p53 遺伝子を用いたがんの遺伝子治療. *分子がん治療*, 2:84-91, 2001
- 32) 那須保友 : 遺伝子治療はどこまで進んでいるのか, 泌尿器科領域のがん. *分子がん治療*, 2:92-98, 2001
- 33) Thompson TC., Timme TL., Ebara S., Sato T., Yang G., Wang J., Ayala G., Wheeler TM., Kadmon D. : In situ gene therapy for prostate cancer: immunomodulatory approaches. *Exp Opin Biol Ther*, 1 : 481-495, 2001
- 34) Bafico A, Liu G, Yaniv A, Gazit A, Aaronson SA. Novel mechanism of Wnt signalling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/Arrow. *Nat Cell Biol*, 3(7):683-6, 2001
- 35) Hoang BH, Kubo T, Healey JH, Yang R, Nathan SS, Kolb EA, Mazza B, Meyers PA, Gorlick R. Dickkopf 3 inhibits invasion and motility of Saos-2 osteosarcoma cells by modulating the Wnt-beta-catenin pathway. *Cancer Res*, 64(8):2734-9, 2004
- 36) Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonogawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. *Int J Mol Med*, 20(1):37-43, 2007
- 37) Nasu Y., Bangma CH., Hull GW., Lee HM., Hu J., Wang J., McCurdy MA., Shimura S.,

- Yang G., Timme TL., Thompson TC. : Adenovirus-mediated interleukin-12 gene therapy for prostate cancer : suppression of orthotopic tumor growth and pre-established lung metastases in an orthotopic model. *Gene Ther*, 6 : 338-349, 1999
- 38) Srivastava S., Katayose D., Tong YA., Craig CR., Mcleod DG., Moul JW., Cowan KH., Seth P. : Recombinant Adenovirus Vector Expressing Wild Type p53 Is a Potent Inhibitor of Prostate Cancer Cell Proliferation. *Adult Urology*, 46:843-848, 1995
- 39) Sakaguchi M, Kataoka K, Abarzua F, Tanimoto R, Watanabe M, Murata H, Than SS, Kurose K, Kashiwakura Y, Ochiai K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. Overexpression of REIC/Dkk-3 in normal fibroblasts suppresses tumor growth via induction of interleukin-7. *J Biol Chem*, 284(21):14236-44, 2009
- 40) Timme TL. et al: Local inflammatory response and vector spread after direct intraprostatic injection of a recombinant adenovirus containing the herpes simplex virus thymidine kinase gene and ganciclovir therapy in mice. *Cancer Gene Therapy*, 5:74-82, 1998

添付書類 12-1.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

①. 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	2
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	5
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	7
10.	期待される治療効果について	9
11.	安全性と副作用について	10
12.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	11
13.	外国での状況について	11
14.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	12
15.	治療に関わる諸経費について	13
16.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	13
17.	同意の撤回について	14
18.	同意撤回後の資料取り扱いについて	14
19.	個人情報の保護について	14
20.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	15
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	15

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説 明

1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話しいたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者様のご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者様が恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが医薬品として認められます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者様に行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、あなたに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

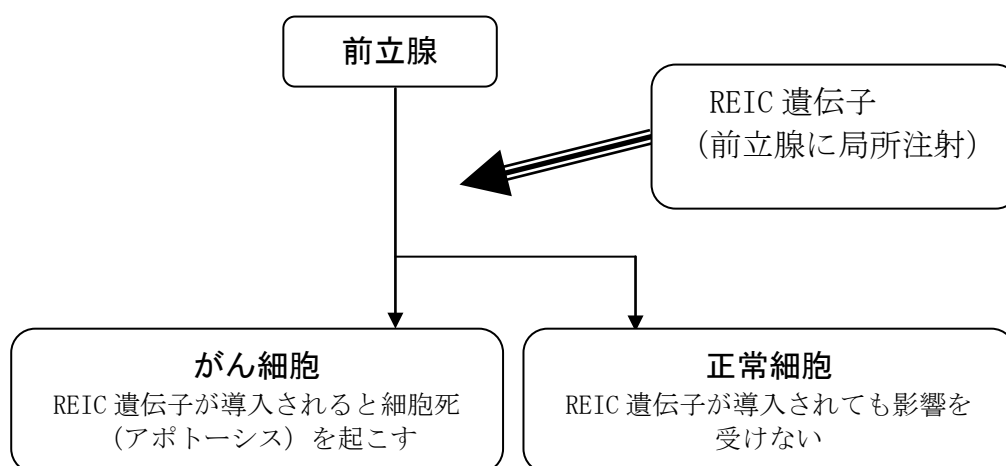
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みや前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者様に対する遺伝子治療以外の治療法としては、前立腺に放射線を照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療を行っても2年以内に約75%の確率で再発が認められます。抗癌剤治療では、平成20年にドセタキセルが、前立腺癌に対して保険の適応となり、現在は、あなたのような状態の患者様に対する標準的治療薬になりつつあります。しかし、その効果は無増悪期間が3~11ヶ月と必ずしも満足できるものではなく、また、70%以上の確率で嘔吐、脱毛、白血球減少といった副作用が出現する問題もあり、ドセタキセルも決定的な治療法となっていないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、この REIC 遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明

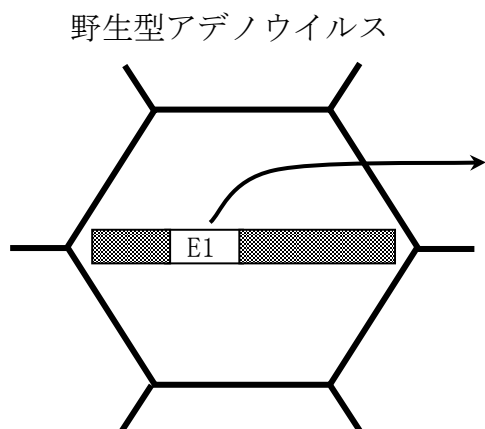


5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。ア

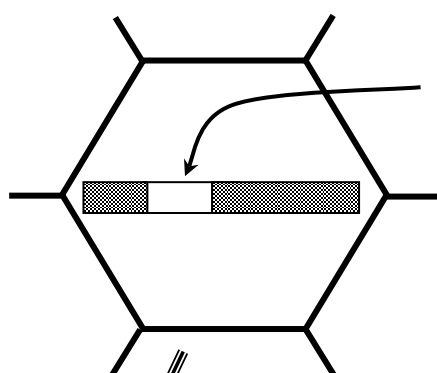
デノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これをがん細胞に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

図2 アデノウイルスベクター・システムの説明



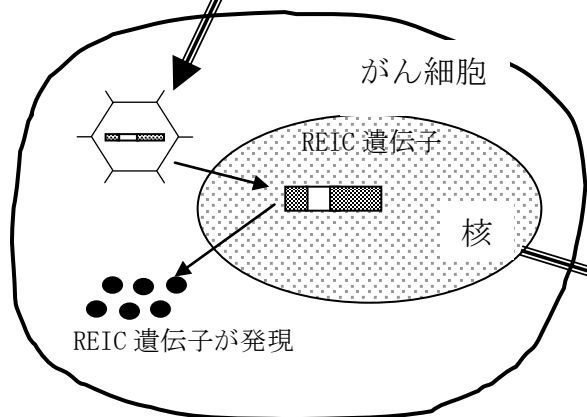
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。

REIC 遺伝子



このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれた REIC 遺伝子が発現します

REIC 遺伝子が発現

がん細胞は細胞死（アポトーシス）をおこす

6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、正常細胞は影響を受けないことが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する全身的な効果があることも明らかになっています。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者様について、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、この REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがんが縮小したり増殖が止まったりするかどうかを明らかにすることにあります。

私たちは、この臨床研究に参加していただく患者様の前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクターは低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、がんが縮小したり増殖が止まったりする臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

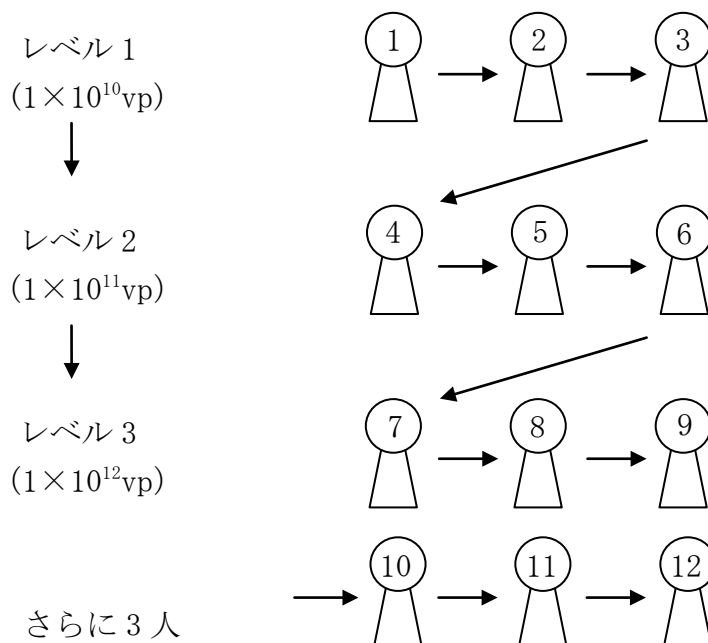
この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベクターの投与量はレベル（ ）であり、（ ） vp となります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原（PSA）の値が上昇しつつある患者様（転移のある場合と、無い場合）、ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もしくは転移を認め、内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した患者様です。また、原則的に、ドセタキセルによる抗癌剤治療も行われたものの、PSA が上昇した患者様が対象ですが、高齢であったり、ドセタキセルにアレルギーがあったりする場合には、ドセタキセルの投与の有無にかかわらず、対象となります。前述したように、今回の REIC 遺伝子治療は前立腺局所だけでなく、転移巣にも効果があると考えられます。

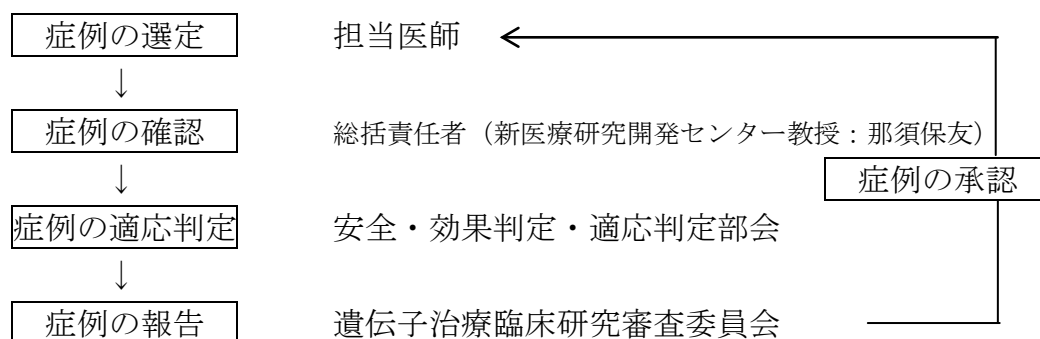
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

また、REIC 遺伝子治療が開始された後も、今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者様への不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。
- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (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、最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) していること。
- 4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がないこと。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加していないこと。
- 8) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。
- 9) 原則的にドセタキセルを用いた抗癌剤治療が行われたにもかかわらず、PSA が有意に上昇していること。ただし、高齢やドセタキセルに対するアレルギーなどで、ドセタキセルの投与が難しいと判断された場合は、この限りではありません。

図 4 適応判定の過程の流れ



9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

(1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺して、がん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 カ所 (最大 2 カ所) に注射します。注入後、尿道カテーテルを留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(2) 遺伝子導入後の管理

遺伝子を注入したあと、原則として個室に入院していただきます。これは、遺伝子の乗り物であるウイルスベクターが尿などに混ざって体外に排出され、それが他の人に

感染することを防ぐため、これを回収することを主な目的としています。血液や尿の中にベクターが混ざらなくなったことを検査によって確認した後（遺伝子を注射したあとおよそ数日間と考えています）は、自由にお部屋の出入りができるようになります。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ2回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(4) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用およびベクターの体内での濃度を調べる必要があります、2日毎に採血・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくことになります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり20～30mlです。

①安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール

項目	投与前	1日後	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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
	各投与前に実施				4週ごとの2回投与前を1サイクルとする 連続投与前症例はこのサイクルを繰り返す		治療終了とは 最終投与前4週後をさす	
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	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・クリアランス	○					○		
PL, FII, fibrinogen	○					○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○
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	○		○			○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○*		○*		○*	○	○*	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	14	8.2	8.2

*前立腺内注入例または前立腺全摘出術後の局所再発例に実施

②治療効果判定に関する検査ならびにタイムスケジュール

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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
		各投与前に実施 4週ごとの2回投与を1サイクルとする 継続投与前症例はこのサイクルを繰り返す						治療終了とは 最終投与前4週後をさす
PSA	○			○	○	○	○	○
REC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○
REC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○
組織学的超音波検査(注)	○					○	○	○
前立腺生検 または組織生検	○	○*				○		○(1年毎)**
骨シンチ	○					○		○(1年毎)
骨転移部のMRI (骨転移症例)	○					○	○	○
前立腺MRI(注)	○					○	○	○
腹部、骨盤部CT	○					○	○	○
採血量(ml)	19.5	9.5	14.5	14.5	19.5	19.5	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う

*：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)

**：同意が得られた患者に対して治療終了1年後より1年毎に施行予定(組織学的治療効果判定)

<前立腺生検について>

- 主治医が医学的に可能と判断し、同意が得られたならば、治療部位に実際に遺伝子が入っているかどうかを調べるために、第1回目の治療を行った48-72時間後に実施します。しかし短期間に2回前立腺に針をさすこととなりますので、体に負担がかかることもありますので、体の状態を十分考慮して実施するかどうか決めます。以前、同様の研究において3名の方に実施しましたが特に副作用等は認めておりません。
- もし同意が得られたならば、治療効果を判定するために前立腺の生検を治療をはじめて8週後、(後で説明するように8週後も治療を継続した場合は治療中8週ごと)、治療が終了した1年後より1年毎に5年間実施して、がん細胞の有無、変化などを調べます。方法はいままで受けてこられた方法と同じです。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、岡山大学病院では少なくとも投与後60ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知下さい。これは、遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。検査の内容、時期については今まで受けてこられた血液検査、画像検査、組織検査を先ほどのスケジュールに沿って予定します。

(5) 治療の継続について

治療効果によって病状の悪化が認められず、病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーであるPSAまたはCTなどによる画像検査での判定となります。PSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、新病変も認めない場合が該当します。追加投与について患者様の了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者様が同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されまると、追加治療が開始されることになり

ます。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター2回目の投与28日後に、スケジュールに沿って安全性・効果に関する諸検査を実施し、その後すみやかに総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。追加投与回数の上限はありませんが、安全性の問題や患者様から中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また、遺伝子治療継続中に、同じ患者様へ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、継続治療を行わず外来で経過観察されている状態で、再び本臨床研究を受ける希望がある場合も、本臨床研究における2重登録とみなされるため、お受けできないことをご了承ください。

10. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、排尿困難や血尿を自覚されている場合には、がんにより腫大した前立腺が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

11. 安全性と副作用について

1) REIC 遺伝子の安全性

REIC 遺伝子は、ヒトの正常細胞では普通に機能して REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成22年6月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、マウスを用いて REIC 遺伝子を投与する実験を繰り返しましたが、いずれのマウスにも重篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん細胞を死滅させますが、正常細胞には REIC 遺伝子が存在しており、作用させてもほとんど影響を与えないことを確認しています。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われま

す。米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子のがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし1999年9月に、米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者様が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において、1例で肝機能障害が認められました。この症例では、アデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、尿道カテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起きますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで、治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに抗アレルギー薬によって改善します。麻酔は全身麻酔で行います。全身麻酔後にのどの違和感などの副作用が起きる可能性があります。多くの場合時間とともに軽快していきます。以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者様にしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思っております。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

12. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学病院は、本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる有害事象に対しても、公費にて

全額負担いたします。ただし、通院や入院、社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることは出来ません。

1 3. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。まず、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で 1996 年 8 月から開始され、1998 年 4 月に終了しました。放射線治療後再燃してきて臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺がんを対象として 18 人の前立腺がん患者様に治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。また、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療も、同大学で 2004 年 5 月より開始されました。2007 年 6 月までに 4 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従ってここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 3 名、肝機能障害が 3 名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が 1 名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし 18 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{11} IU (infection unit) のウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者様の血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始 16 日目に正常値に回復しました。

上記の 18 名の患者様を対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに 18 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約 20% に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。岡山大学ではベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、内分泌療法中に再燃してきて臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺がんを対象とし、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施しました。本研究は 2001 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、2006 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ています（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ませんでした。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、安全性および治療効果が確認されました。さらに、岡山大学では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン 12 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを用いて、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、アデノウイルスベクターを単独で前立腺がん病巣もしくは、転移病巣内に直接投与する遺伝子治療臨床研究も 2008 年 5 月より開始しています。現在までに 9 例の治療を行いました。重篤な副作用は生じていません。

今回、私たちが計画している臨床研究では、(株)桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造される REIC 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使用して治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁 (FDA) によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

1 4. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことからは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療でああなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設 (担当医師からお知らせします) を定期的に受診されることをお勧めします。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血や核磁気共鳴画像診断 (MRI) あるいはコンピューター断層撮影 (CT) を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医に報告してください。

また本臨床研究は遺伝子を用いるため、子孫への影響についてその安全性が明確ではありません。よって今後お子様をご希望されるかたは、その旨担当医にご相談ください。今回使用するアデノウイルスベクターがあなたの精液に一時的に混ざる可能性は極めて低いものと思われませんが、完全に否定はできません。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った避妊を行う必要があります。

15. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究にかかわる入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学病院が管理する資金でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学病院が管理する資金で負担いたします。したがって、この臨床研究に参加することによって、今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金等は負担していただきます。

16. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

18. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については、貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

19. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学病院医事課で保管し秘密を厳守します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）
- ② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）
- ③ 国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程（平成 17 年 3 月 24 日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

(5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

○担当係： 岡山大学病院医事課患者支援係
(電話 086-235-7205)

20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西 5 病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

2 1. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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

(2) 実施施設

岡山大学病院

連絡先：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友（岡山大学病院新医療研究開発センター教授）

(4) 試験担当医師

雑賀隆史（岡山大学病院泌尿器科准教授）

賀来春紀（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師）

渡部昌実（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学病院、泌尿器科助教）

枝村康平（岡山大学病院、泌尿器科医員）

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 患者さんの権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

以上の内容を証明するため、ここに署名、捺印いたします。

なお、私は前立腺生検の実施に、 同意いたします。 同意いたしません。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) _____ (印)

(署名) _____ (印)

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

代諾者（署名又は記名捺印） (印)
連絡先
患者様との関係 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） (印)
連絡先
患者様との関係

添付書類 12-2.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

②-1. 内分泌抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	3
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	4
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	7
10.	期待される治療効果について	10
11.	安全性と副作用について	10
12.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	11
13.	外国での状況について	12
14.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	13
15.	治療に関わる諸経費について	13
16.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	14
17.	同意の撤回について	14
18.	同意撤回後の資料取り扱いについて	14
19.	個人情報の保護について	14
20.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	15
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	15

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説 明

1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話しいたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者様のご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者様が恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが医薬品として認められます。

前立腺がんの遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者様に行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、患者様に紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

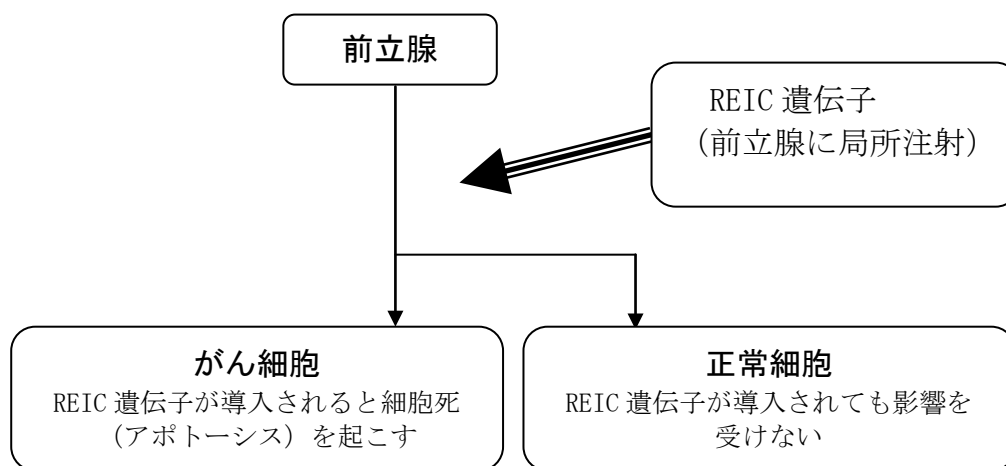
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みが出現または増強、新たな転移巣の出現、前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者様に対する遺伝子治療以外の治療法としては、放射線を痛みの場所に照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療を行っても痛みの緩和は期待できるものの、放射線を照射していない病巣の治療にはなっていません。抗癌剤治療では、平成 20 年にドセタキセルが、前立腺癌に対して保険の適応となり、現在は、あなたのような状態の患者様に対する標準的治療薬になりつつあります。しかし、その効果は無増悪期間が 3~11 ヶ月と必ずしも満足できるものではなく、また、70%以上の確率で嘔吐、脱毛、白血球減少といった副作用が出現する問題もあり、ドセタキセルも決定的な治療法となっていないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000 年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、この REIC 遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図 1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



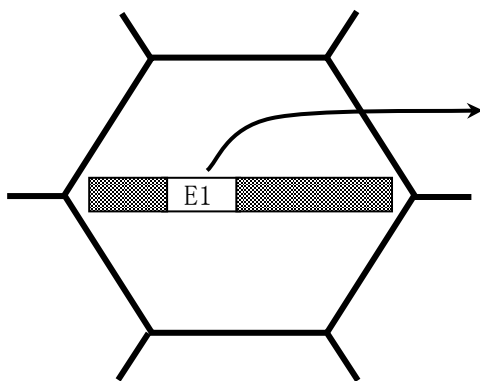
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として

用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これをがんに注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

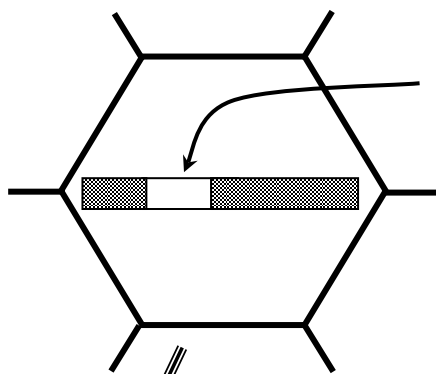
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



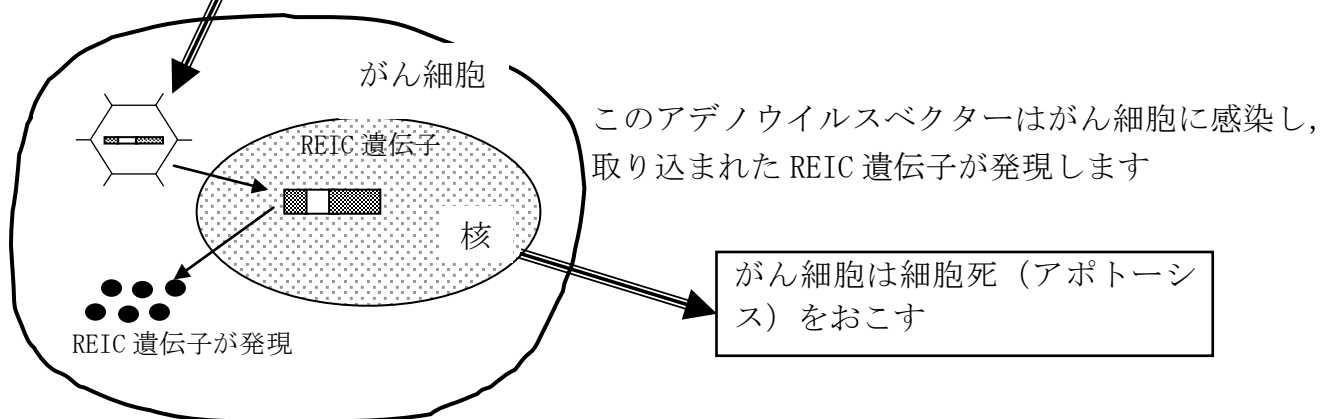
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



REIC 遺伝子

2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。



6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、正常細胞は影響を受けないことが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する作用があることも明らかになってきました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者様について、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、この REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがんが縮小したり増殖が止まったりするかどうかを明らかにすることにあります。

私たちは、この臨床研究に参加していただく患者様の前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクターは低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、がんが縮小したり増殖が止まったりする臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

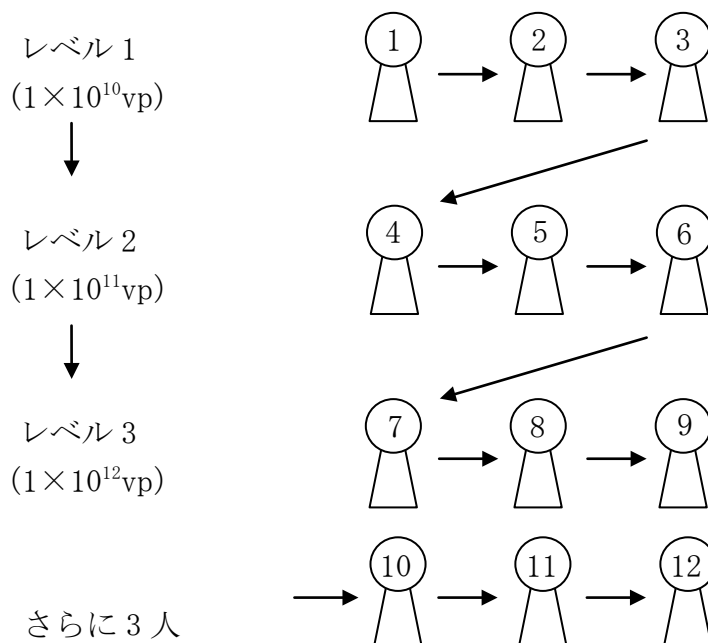
まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベクターの投与量はレベル（ ）であり、（ ） vp となります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたう

えで同意するか否かの判断をして下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原（PSA）の値が上昇しつつある患者様（転移のある場合と、無い場合）、ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もしくは転移を認め内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した患者様です。また、原則的に、ドセタキセルによる抗癌剤治療も行われたものの、PSA が上昇した患者様が対象ですが、高齢であったり、ドセタキセルにアレルギーがあったりする場合には、ドセタキセルの投与の有無にかかわらず、対象となります。前述したように、今回の REIC 遺伝子治療は前立腺局所だけでなく、転移巣にも効果があると考えられます。

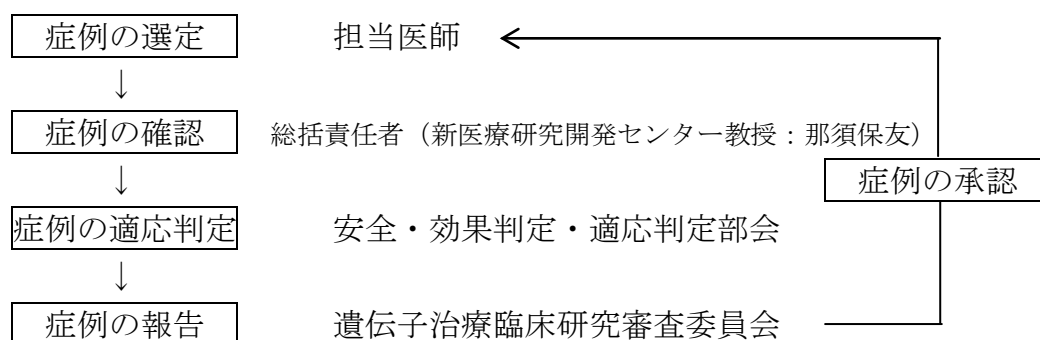
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

また、REIC 遺伝子治療が開始された後も、今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者様への不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。
- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (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、最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) していること。
- 4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がないこと。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加していないこと。
- 8) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。
- 9) 原則的にドセタキセルを用いた抗癌剤治療が行われたにもかかわらず、PSA が有意に上昇していること。ただし、高齢やドセタキセルに対するアレルギーなどで、ドセタキセルの投与が難しいと判断された場合は、この限りではありません。

図 4 適応判定の過程の流れ



9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

(1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺して、がん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 カ所 (最大 2 カ所) に注射します。注入後、尿道カテーテルを留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(2) 遺伝子導入後の管理

遺伝子を注入したあと、原則として個室に入院していただきます。これは、遺伝子の

乗り物であるウイルスベクターが尿などに混ざって体外に排出され、それが他の人に感染することを防ぐため、これを回収することを主な目的としています。血液や尿の中にベクターが混ざらなくなったことを検査によって確認した後（遺伝子を注射したあとおよそ数日間と考えています）は、自由にお部屋の出入りができるようになります。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ2回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(4) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用およびベクターの体内での濃度を調べる必要があります。2日毎に採血・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくことになります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり20～30mlです。

①安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール

項目	投与前	1日後	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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
	各投与前に実施				4週ごとの2回投与前を1サイクルとする 連続投与前症例はこのサイクルを繰り返す		治療終了とは 連続投与前4週後をさす	
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	2日毎に観察 ○		○	○	○	○	○
生化学検査一般 (腎臓・肝臓を含む)	○	2日毎に観察 ○		○	○	○	○	○
クレアチニン・クリアランス	○					○		
FI, FII, fibrinogen	○					○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○
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	○		○			○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○*		○*		○*	○	○*	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	14	8.2	8.2

*前立腺内注入例または前立腺全摘出術後の局所再発例に実施

②治療効果判定に関する検査ならびにタイムスケジュール

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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
		各投与毎に実施						治療終了とは 最長投与4週後をさす
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	○			○	○	○	○	○
REC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○
REC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○
経路的超音波検査(注)	○					○	○	○
前立腺生検 または組織生検	○	○*				○		○(1年毎)**
骨シンチ	○					○		○(1年毎)
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	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う

*：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)

**：同意が得られた患者に対して治療終了1年後より1年毎に施行予定(組織学的治療効果判定)

<前立腺生検について>

- 主治医が医学的に可能と判断し、同意が得られたならば、治療部位に実際に遺伝子が入っているかどうかを調べるために、第1回目の治療を行った48-72時間後に実施します。しかし短期間に2回前立腺に針をさすこととなりますので、体に負担がかかることもありますので、体の状態を十分考慮して実施するかどうか決めます。以前、同様の研究において3名の方に実施しましたが特に副作用等は認めておりません。
- もし同意が得られたならば、治療効果を判定するために前立腺の生検を治療をはじめて8週後、(後で説明するように8週後も治療を継続した場合は治療中12週ごと)、治療が終了した1年後より1年毎に5年間実施して、がん細胞の有無、変化などを調べます。方法はいままで受けてこられた方法と同じです。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、岡山大学病院では少なくとも投与後60ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知下さい。これは、遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。検査の内容、時期については今まで受けてこられた血液検査、画像検査、組織検査を先ほどのスケジュールに沿って予定します。

(5) 治療の継続について

治療効果によって病状の悪化が認められず、病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーであるPSAまたはCTなどによる画像検査での判定となります。PSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、新病変も認めない場合が該当します。追加投与について患者様の了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者様が同意書に自署又は記名捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されまると、追加治療が開始されることに

なります。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター2回目の投与28日後に、スケジュールに沿って安全性・効果に関する諸検査を実施し、その後すみやかに総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。追加投与回数の上限はありませんが、安全性の問題や患者様から中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また、遺伝子治療継続中に、同じ患者様へ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、継続治療を行わず外来で経過観察されている状態で、再び本臨床研究を受ける希望がある場合も、本臨床研究における2重登録とみなされるため、お受けできないことをご了承ください。

10. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、排尿困難や血尿を自覚されている場合には、がんにより腫大した前立腺が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

11. 安全性と副作用について

1) REIC 遺伝子の安全性

REIC 遺伝子は、ヒトの正常細胞では普通に機能して REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成22年6月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、マウスを用いて REIC 遺伝子を投与する実験を繰り返しましたが、いずれのマウスにも重篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん細胞を死滅させますが、正常細胞には REIC 遺伝子が存在しており、作用させてもほとんど影響を与えないことを確認しています。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われれます。

米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子をがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症

状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし1999年9月に、米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者様が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において、1例で肝機能障害が認められました。この症例では、アデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、尿道カテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起きますが、通常は軽度のもので一時的に起こるだけで、治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一このようなことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに抗アレルギー薬によって改善します。麻酔は全身麻酔で行います。全身麻酔後にのどの違和感などの副作用が起きる可能性があります。多くの場合時間とともに軽快していきます。以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

12. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学病院は、本臨床研究に

よる治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることは出来ません。

13. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。まず、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で 1996 年 8 月から開始され、1998 年 4 月に終了しました。放射線治療後再燃してきて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て 18 人の前立腺がん患者様に治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。また、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療も、同大学で 2004 年 5 月より開始されました。2007 年 6 月までに 4 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従ってここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 3 名、肝機能障害が 3 名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が 1 名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし 18 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{11} IU (infection unit) のウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者様の血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始 16 日目に正常値に回復しました。

上記の 18 名の患者様を対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに 18 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約 20% に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。岡山大学ではベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、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がんを対象とし、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施しました。本研究は 2001 年 3 月

より第1例目の被験者の治療を開始し、2006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ています（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ませんでした。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、安全性および治療効果が確認されました。さらに、岡山大学では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン12遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを用いて、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、アデノウイルスベクターを単独で前立腺がん病巣もしくは、転移病巣内に直接投与する遺伝子治療臨床研究も2008年5月より開始しています。現在までに6例の治療を行いましたが、重篤な副作用は生じていません。

今回、私たちが計画している臨床研究では、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国Eden Biodesign社が製造するREIC遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使用して治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

14. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療であなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診されることをお勧めします。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいはコンピューター断層撮影（CT）を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医に報告してください。

また本臨床研究は遺伝子を用いるため、子孫への影響についてその安全性が明確ではありません。よって今後お子様をご希望されるかたは、その旨担当医にご相談ください。今回使用するアデノウイルスベクターがあなたの精液に一時的に混ざる可能性は極めて低いものと思われませんが、完全に否定はできません。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った避妊を行う必要があります。

1 5. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究にかかわる入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学病院が管理する資金でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学病院が管理する資金で負担いたします。したがって、この臨床研究に参加することによって、今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金等は負担していただきます。

1 6. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

1 7. 同意の撤回について

臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することができます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

1 8. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については、貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

1 9. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学病院医事課で保管し秘密を厳守します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めて

ご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）
- ② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年 3 月 27 日文科科学省・厚生労働省告示第 1 号）
- ③ 国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程（平成 17 年 3 月 24 日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

(5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

○担当係： 岡山大学病院医事課患者支援係
(電話 086-235-7205)

20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西 5 病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

2 1. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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

(2) 実施施設

岡山大学病院

連絡先：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友（岡山大学病院新医療研究開発センター教授）

(4) 試験担当医師

雑賀隆史（岡山大学大学病院・准教授）

賀来春紀（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、遺伝子細胞治療センター講師）

渡部昌実（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科助教）

枝村康平（岡山大学病院・泌尿器科医員）

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 患者様の権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

以上の内容を証明するため、ここに署名、捺印いたします。

なお、私は前立腺生検の実施に、 同意いたします。 同意いたしません。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) _____ (印)

(署名) _____ (印)

添付書類 12-3.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

②-2. 内分泌抵抗性転移性再燃前立腺癌（前立腺全摘症例）

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	2
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	4
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	7
10.	期待される治療効果について	10
11.	安全性と副作用について	10
12.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	11
13.	外国での状況について	12
14.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	13
15.	治療に関わる諸経費について	13
16.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	14
17.	同意の撤回について	14
18.	同意撤回後の資料取り扱いについて	14
19.	個人情報の保護について	14
20.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	15
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	15

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説 明

1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話しいたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者様のご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者様が恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが医薬品として認められます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者様に行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、あなたに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

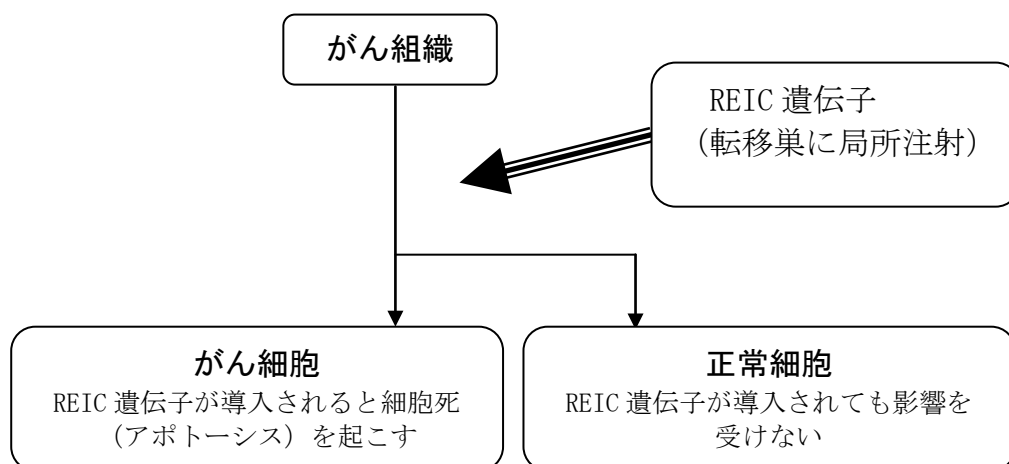
あなたの前立腺がんの治療には前立腺全摘出術の後の再発に対して内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇しています。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このままあなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で新たな転移巣の出現、すでに転移を認めている方は転移に伴う痛みの増強、局所再発部の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者様に対する遺伝子治療以外の治療法としては、局所再発部や転移巣に放射線を照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療に関しては痛みの緩和は期待できるものの、放射線を照射していない病巣の治療にはなっていません。抗癌剤治療では、平成 20 年にドセタキセルが、前立腺癌に対して保険の適応となり、現在は、あなたのような状態の患者様に対する標準的治療薬になりつつあります。しかし、その効果は無増悪期間が 3～11 ヶ月と必ずしも満足できるものではなく、また、70%以上の確率で嘔吐、脱毛、白血球減少といった副作用が出現する問題もあり、ドセタキセルも決定的な治療法となっていないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000 年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、この REIC 遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図 1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



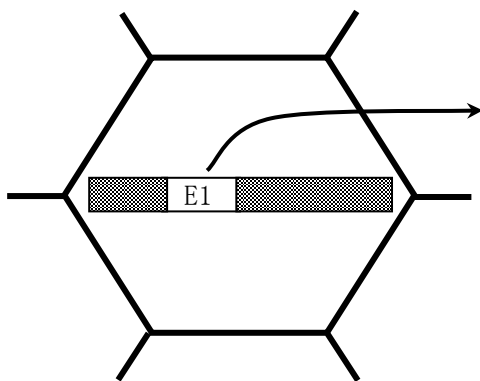
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として

用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これをがん細胞に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

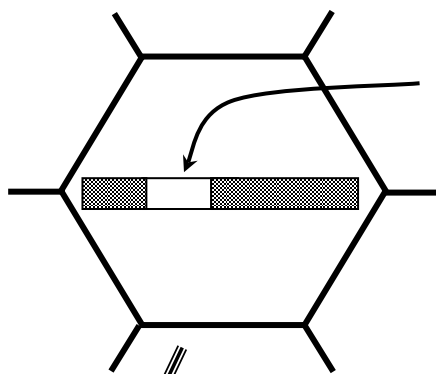
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



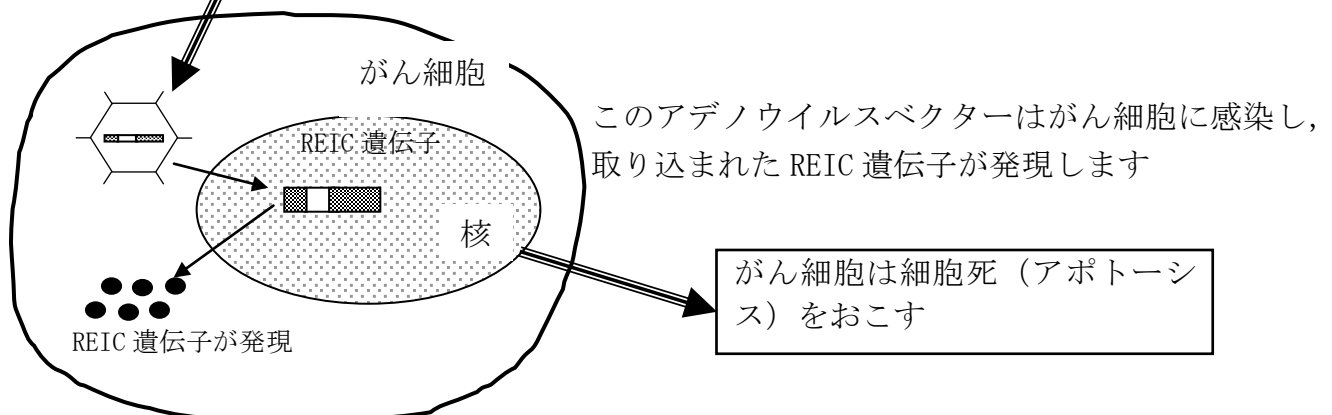
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。

REIC 遺伝子



6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、正常細胞は影響を受けないことが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する作用があることも明らかになってきました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者様について、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、この REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがんが縮小したり増殖が止まったりするかどうかを明らかにすることにあります。

私たちは、この臨床研究に参加していただく患者様の前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクターは低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、がんが縮小したり増殖が止まったりする臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

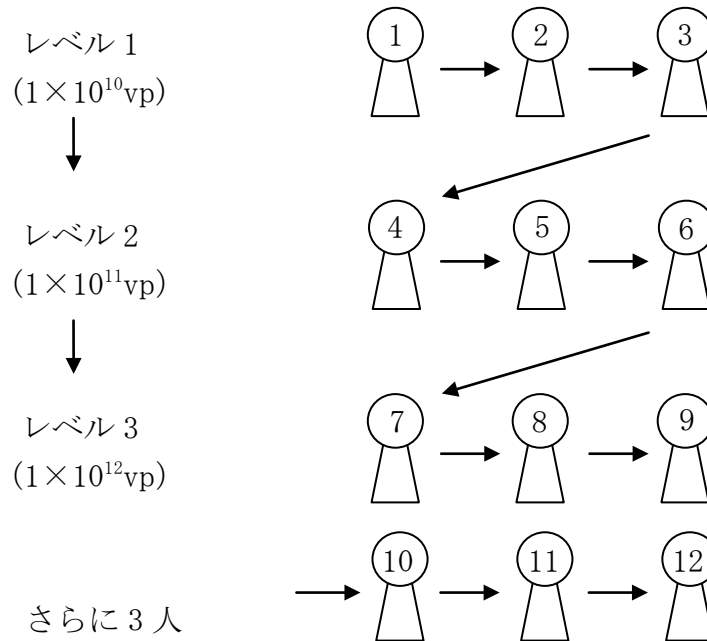
この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベクターの投与量はレベル（ ）であり、（ ） vp となります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原（PSA）の値が上昇しつつある患者様（転移のある場合と、無い場合）、ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もしくは転移を認め内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した患者様です。また、原則的に、ドセタキセルによる抗癌剤治療も行われたものの、PSA が上昇した患者様が対象ですが、高齢であったり、ドセタキセルにアレルギーがあったりする場合には、ドセタキセルの投与の有無にかかわらず、対象となります。前述したように、今回の REIC 遺伝子治療は前立腺局所だけでなく、転移巣にも効果があると考えられます。

担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されると、治療が開始されることとなります。

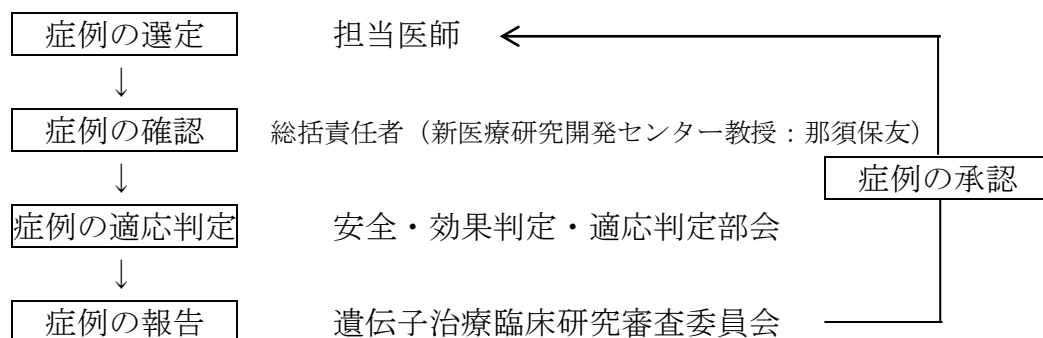
また、REIC 遺伝子治療が開始された後も、今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者様への不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。

- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (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、最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) していること。
- 4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がないこと。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加していないこと。
- 8) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。
- 9) 原則的にドセタキセルを用いた抗癌剤治療が行われたにもかかわらず、PSA が有意に上昇していること。ただし、高齢やドセタキセルに対するアレルギーなどで、ドセタキセルの投与が難しいと判断された場合は、この限りではありません。

図 4 適応判定の過程の流れ



9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

(1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、局所再発部位に注入する場合、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺全摘後の再発部位を観察しながら針を刺してがん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 ヶ所 (最大 2 ヶ所) 注射します。骨やリンパ節などの転移部位に超音波を使用してベクターを注入する場合は、岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて局所麻酔を施行し、超音波にて病変部を確認しながらベクターを注入します。CT を使用してベクターを注入する場合、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 にて病巣を確認しながらベクターを注入します。局所再発部にベクターを注入した場合、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去しますが、転移部にベクターを注入する場合は尿道カテーテルは留置しません。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(2) 遺伝子導入後の管理

遺伝子を注入したあと、原則として個室に入院していただきます。これは、遺伝子の乗り物であるウイルスベクターが尿などに混ざって体外に排出され、それが他の人に感染することを防ぐため、これを回収することを主な目的としています。血液や尿の中にベクターが混ざらなくなったことを検査によって確認した後（遺伝子を注射したあとおよそ数日間と考えています）は、自由にお部屋の出入りができるようになります。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ2回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(4) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用およびベクターの体内での濃度を調べる必要があります、2日毎に採血・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくこととなります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり20～30mlです。

①安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール

項目	投与前	1日後	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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
	各投与前に実施						治療終了とは 最終投与4週後をさす	
4週ごとの2回投与を1サイクルとする 連続投与症例はこのサイクルを繰り返す								
理学所見 (体温、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	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・カリアランス	○					○		
PL, FII, fibrinogen	○					○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○
尿培養、感受性試験	○		○			○		
アデノウイルス中核抗体測定	○		○	○	○	○	○	○
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	○		○			○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○*		○*		○*	○	○*	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	14	8.2	8.2

*前立腺内注入例または前立腺全摘出術後の局所再発例に実施

②治療効果判定に関する検査ならびにタイムスケジュール

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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
		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		
							治療終了とは 最終投与4週後をさす	
PSA	○			○	○	○	○	○
REC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○
REC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○
経路的超音波検査(注)	○					○	○	○
前立腺生検 または組織生検	○	○*				○		○(1年毎)**
骨シンチ	○					○		○(1年毎)
骨転移部のMRI (骨転移定例)	○					○	○	○
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	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う

*：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)

**：同意が得られた患者に対して治療終了1年後より1年毎に施行予定(組織学的治療効果判定)

<組織生検について>

- 主治医が医学的に可能と判断し、同意がえられたならば、治療部位に実際に遺伝子が入っているかどうかを調べるために第一回目の治療を行った **48-72** 時間後に実施します。しかし短期間に **2** 回針をさすことになり、体に負担がかかることもありますので、体の状態を十分考慮して実施するかどうか決めます。
- もし同意がえられたならば、治療効果を判定するためにアデノウイルスベクターを注入した部分の生検を、治療をはじめて 8 週後(後で説明するように 8 週後も治療を継続した場合は治療中 8 週ごと)、治療が終了した 1 年後より 1 年毎に 5 年間行い、がん細胞の有無、変化などを調べます。方法は今回治療を受けた方法と同じ方法を用いて組織を採取します。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、岡山大学病院では少なくとも投与後 60 ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知下さい。これは、遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。検査の内容、時期については今まで受けてこられた血液検査、画像検査、組織検査を先ほどのスケジュールに沿って予定します。

(5) 治療の継続について

治療効果によって病状の悪化が認められず、病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーである PSA または CT などによる画像検査での判定となります。PSA が治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、新病変も認めない場合が該当します。追加投与について患者様の了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者様が同意書に自署又は記名捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることとなります。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター 2 回目の投与 28 日後

に、スケジュールに沿って安全性・効果に関する諸検査を実施し、その後すみやかに総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。追加投与回数の上限はありませんが、安全性の問題や患者様から中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また、遺伝子治療継続中に、同じ患者様へ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、継続治療を行わず外来で経過観察されている状態で、再び本臨床研究を受ける希望がある場合も、本臨床研究における 2 重登録とみなされるため、お受けできないことをご了承ください。

10. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、前立腺摘出後のがん再発により排尿困難や血尿を自覚されていたり、遠隔転移病変により痛みを自覚されている場合には、再発および転移がん病変が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

11. 安全性と副作用について

1) REIC 遺伝子の安全性

REIC 遺伝子は、ヒトの正常細胞では普通に機能して REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、マウスを用いて REIC 遺伝子を投与する実験を繰り返しましたが、いずれのマウスにも重篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん細胞を死滅させますが、正常細胞には REIC 遺伝子が存在しており、作用させてもほとんど影響を与えないことを確認しています。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われまます。

米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子のがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、株) 桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用

には結びつかないと考えています。

しかし 1999 年 9 月に、米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者様が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において、1 例で肝機能障害が認められました。この症例では、アデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して膀胱頸部を観察しながら直腸粘膜を通して、前立腺を摘出した局所での再発がん病巣に直接注射します。または CT 画像を用いて、転移のある場所を観察しながらがん病巣に直接注射します。局所再発部にベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起こりますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに抗アレルギー薬によって改善します。酔は全身麻酔で行います。全身麻酔後にのどの違和感などの副作用が起きる可能性がありますが、多くの場合時間とともに軽快していきます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

12. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学病院は、本臨床研究に

よる治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることは出来ません。

1 3. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。まず、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で 1996 年 8 月から開始され、1998 年 4 月に終了しました。放射線治療後再燃してきて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て 18 人の前立腺がん患者様に治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。また、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療も、同大学で 2004 年 5 月より開始されました。2007 年 6 月までに 4 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従ってここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 3 名、肝機能障害が 3 名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が 1 名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし 18 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{11} IU (infection unit) のウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者様の血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始 16 日目に正常値に回復しました。

上記の 18 名の患者様を対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに 18 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約 20% に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。岡山大学ではベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、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がんを対象とし、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施しました。本研究は 2001 年 3 月

より第1例目の被験者の治療を開始し、2006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ています（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ませんでした。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、安全性および治療効果が確認されました。さらに、岡山大学では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン12遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを用いて、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、アデノウイルスベクターを単独で前立腺がん病巣もしくは、転移病巣内に直接投与する遺伝子治療臨床研究も2008年5月より開始しています。現在までに6例の治療を行いました。重篤な副作用は生じていません。

今回、私たちが計画している臨床研究では、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国Eden Biodesign社が製造するREIC遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使用して治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

14. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療であなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診されることをお勧めします。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいはコンピューター断層撮影（CT）を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医に報告してください。

また本臨床研究は遺伝子を用いるため、子孫への影響についてその安全性が明確ではありません。よって今後お子様をご希望されるかたは、その旨担当医にご相談ください。今回使用するアデノウイルスベクターがあなたの精液に一時的に混ざる可能性は極めて低いものと思われませんが、完全に否定はできません。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った避妊を行う必要があります。

15. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究にかかわる入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学病院が管理する資金でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学病院が管理する資金で負担いたします。したがって、この臨床研究に参加することによって、今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金等は負担していただきます。

16. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することができます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

18. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については、貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

19. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学病院医事課で保管し秘密を厳守します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）
- ② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）
- ③ 国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程（平成 17 年 3 月 24 日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

(5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

○担当係： 岡山大学病院医事課患者支援係
(電話 086-235-7205)

20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西 5 病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

2 1. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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

(2) 実施施設

岡山大学病院

連絡先：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友（岡山大学病院新医療研究開発センター教授）

(4) 試験担当医師

雑賀隆史（岡山大学病院泌尿器科准教授）

賀来春紀（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師）

渡部昌実（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学病院、泌尿器科助教）

枝村康平（岡山大学病院、泌尿器科医員）

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 患者様の権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

以上の内容を証明するため、ここに署名、捺印いたします。

なお、私は前立腺生検の実施に、 同意いたします。 同意いたしません。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) _____ (印)

(署名) _____ (印)

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

代諾者（署名又は記名捺印） (印)
連絡先
患者様との関係 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） (印)
連絡先
患者様との関係

添付書類 12-4

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書
ハイリスク初発限局性前立腺がん

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	3
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	5
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	8
10.	期待される治療効果について	10
11.	遺伝子治療のあとに手術治療を必ず実施すること（遺伝子治療単独では実施しないこと）について	10
12.	他の治療方法について	10
13.	安全性と副作用について	12
14.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	13
15.	外国での状況について	13
16.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	15
17.	治療に関わる諸経費について	15
18.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	16
19.	同意の撤回について	16
20.	同意撤回後の資料取り扱いについて	16
21.	個人情報の保護について	16
22.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	17
23.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	18

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説 明

1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話しいたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者様のご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者様が恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は、治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い、効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが、新規治療法や医薬品として認められます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究自体が、まだ研究段階の治療です。患者様に遺伝子治療を行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、あなたに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／

第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

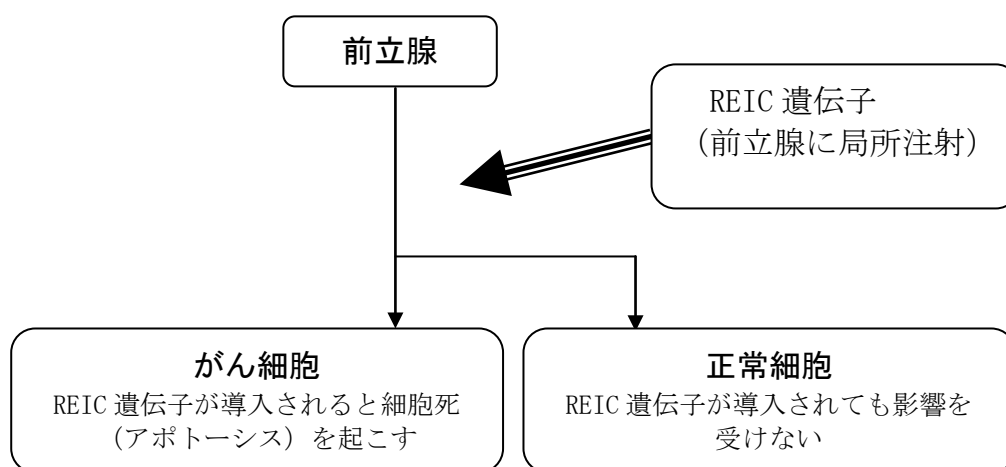
あなたは、今回はじめて前立腺がんと診断されましたが、各種画像検査では、明らかな遠隔転移は認めず、がんは前立腺の内部にとどまっている状態と考えられています。従って、手術によって前立腺を全摘することで、がんを根治できる可能性が十分にあります。しかしながら、過去に行われた多くの患者様のデータから推測（ノモグラムとよびます）すると、あなたの場合、手術によって前立腺を摘出しても、約 35%の高い確率で術後がんが再発すると考えられています（あなたの場合は %です）。

あなたのような状態の患者様が手術を行った場合の、がんの再発率を下げるため手術前に行う治療（術前治療）については、過去にさまざまな治療法が試みられてきましたが、決定的なものではなく、今回私たちは遺伝子治療によって、再発率を下げるのができないかと考えています。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、この REIC 遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



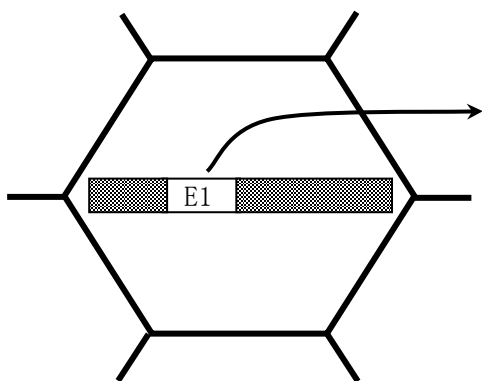
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として

用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような特殊な処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これを前立腺に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 遺伝子が導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約 2 週間で細胞の中から消えてしまいます。

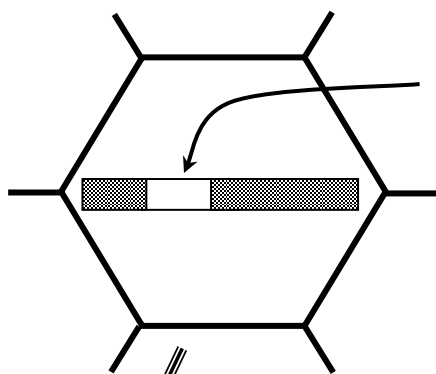
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



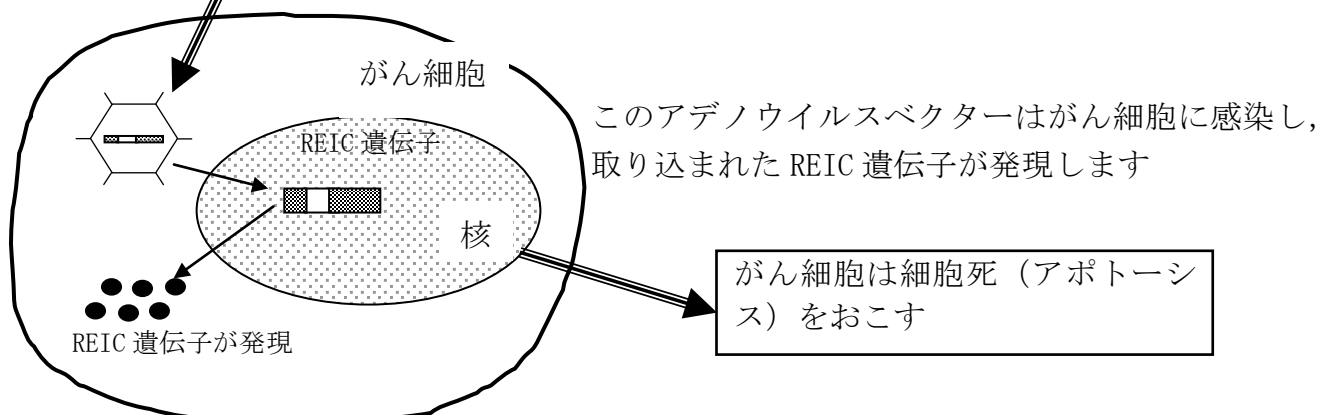
- 1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



- 2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。

REIC 遺伝子



6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、正常細胞は影響を受けないことが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する作用があることも明らかになってきました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者様について、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、この REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがんが縮小したり増殖が止まることで、手術によって前立腺を摘出したのちに、再発をおこしにくくなるかどうかを明らかにすることにあります。

私たちは、この臨床研究に参加していただく患者様が、手術で前立腺を摘出した後に、がんが再発せず経過することを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床研究の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクターは低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、手術で前立腺を摘出した後にがんが再発するなど、臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

この臨床研究は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の、人体での安全性と治療効果を確認するために、ベクターの投与量を段階的に増やしながら進めます。

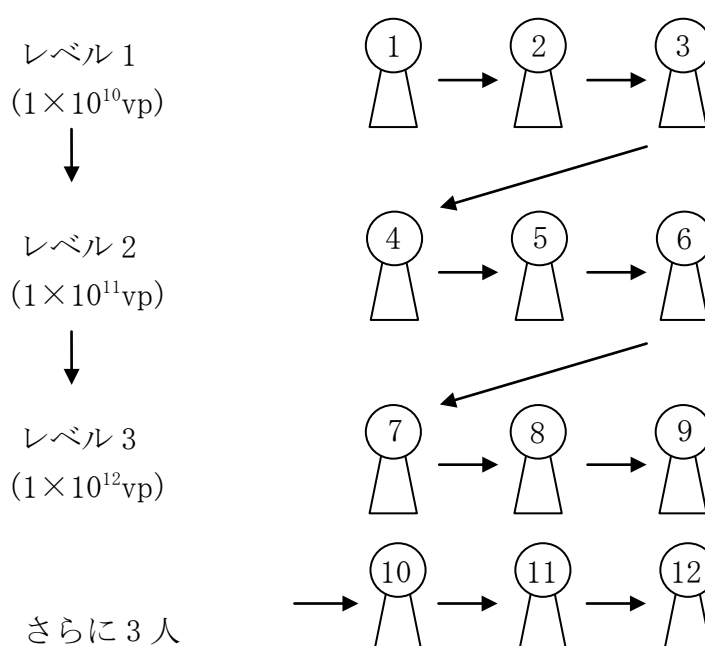
まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められ

たときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベクターの投与量はレベル（ ）であり、（ ）vpとなります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、以下のような方です。

- 今回はじめて前立腺がんと診断され、各種画像検査で明らかな遠隔転移は認めず、がんが前立腺の内部にとどまっている状態と考えられ、手術によって前立腺を全摘することで、がんを根治できる可能性が十分にある。
- 過去に行われた多くの患者様のデータから推測（ノモグラム）すると、手術によって前立腺を摘出しても、約35%の高い確率で術後がんが再発すると考えられる。

担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されると、治療が開始されることとなります。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 年齢は 20 歳以上 75 歳以下で、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 2) 前立腺に限局したがんと診断されていること。
- 3) 前立腺癌に対する治療をいままで受けていないこと
- 4) 各種画像検査で、遠隔転移を認めないこと。
- 5) 過去に行われた多くの患者様のデータ（ノモグラム）により、手術で前立腺を摘出しても、術後に 35%以上の確率でがんの再発をきたすと考えられること。注
- 6) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 7) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能、凝固機能に重い障害がないこと。
- 8) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 9) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験（治験も含む）に参加していないこと。
- 10) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。

注：

あなたの

PSA は ()、病気の進行度は T()、グリーソンスコアは () + () です。

以下のノモグラムから算出される合計点数は () 点であり

5 年後の非再発率は () %、再発率は () % と判定されます。

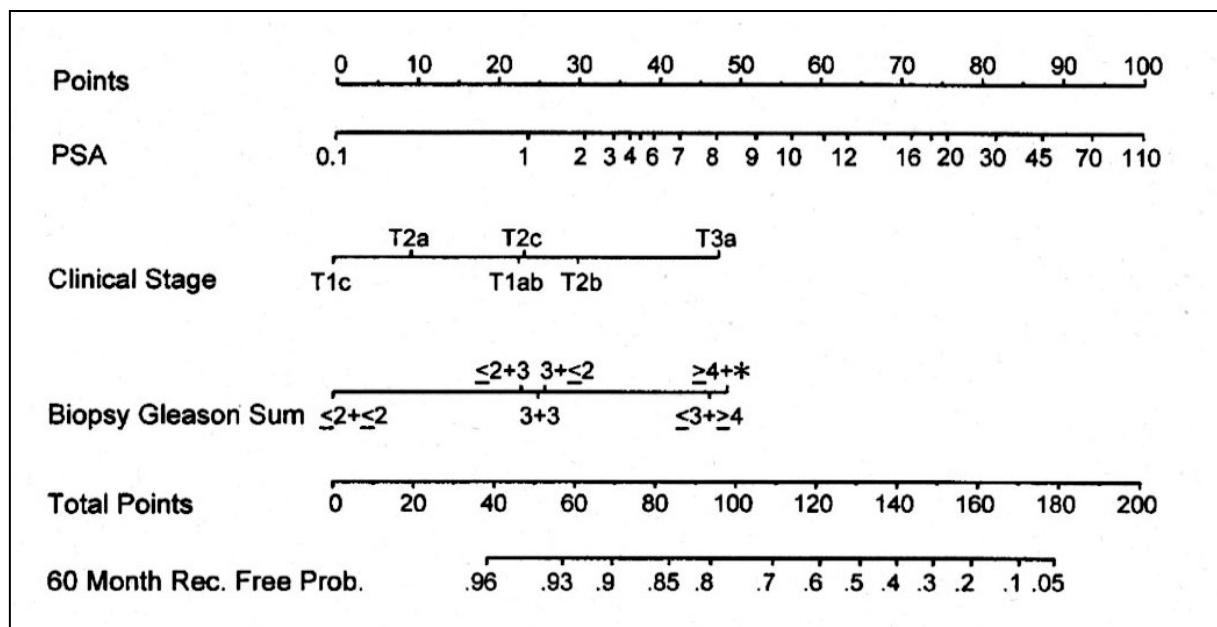
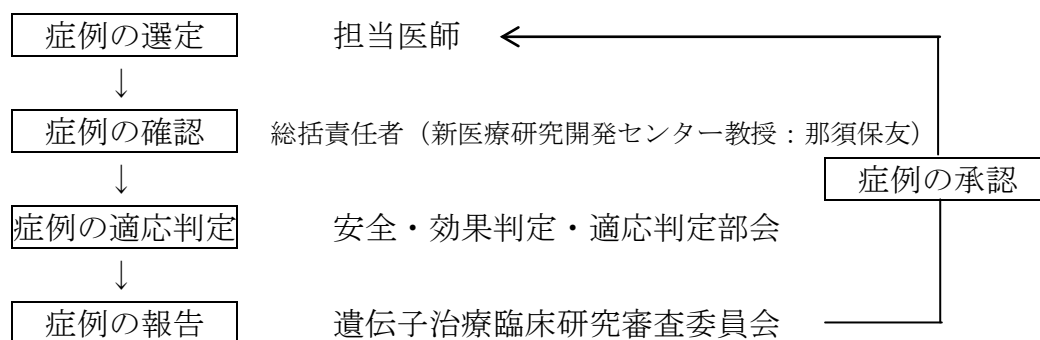


図 4 適応判定の過程の流れ



9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

(1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺して、前立腺に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注射します。注入後、尿道カテーテルを留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(2) 遺伝子導入後の管理

遺伝子治療を行ったあと、原則として個室に入院していただきます。これは、遺伝子の乗り物であるウイルスベクターが尿などに混ざって体外に排出され、それが他の人に感染することを防ぐため、これを回収することを主な目的としています。血液や尿の中にベクターが混ざらなくなったことを検査によって確認した後（遺伝子を注射したあとおよそ数日間と考えています）は、自由にお部屋の出入りができるようになります。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後 2 週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ 2 回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には 2 回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(4) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用およびベクターの体内での濃度を調べる必要があります、2 日毎に採血・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2 回のアデノウイルスベクター注入後 42 日後に通常の方法（根治的前立腺全摘術）で、前立腺の外科的切除を行い、治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくこととなります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり 20~30ml です。

項目	投与前	1日後	7日後	2週後 (2回目投与)	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後 (治療終了) (外科的切除4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後
	各投与毎に実施								(以後3ヶ月ごと 5年目まで)
	2週ごとの2回投与を行う								治療終了とは外科的切除4週 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 画を含む)	○	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・クリア ランス	○					○	○		
PT, PTT, fibrinogen	○						○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○	○
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	○			○			○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○			○	○		○	○	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	10.2	14	8.2	8.2

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)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後
									1年後 (以後3ヶ月ごと 5年目まで)
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	○						○	○	○ (1年毎)
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	19.5	19.5

(4) 前立腺全摘手術を施行

2回目のアデノウイルスベクターを投与して 42 日目に通常の手術方法で、前立腺を摘出します。

(5) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、岡山大学病院では少なくとも投与後 60 ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知下さい。これは、遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。検査の内容、時期については今まで受けてこられた血液検査、画像検査、組織検査を先ほどのスケジュールに沿って予定します。

10. 期待される治療効果について

この遺伝子治療を、手術の前に行うことによって、腫瘍が小さくなり（退縮）、外科手術による治療効果を高めることが期待されています。

また、がん細胞に対する免疫を担当する細胞の働きを高められる可能性もあり、遺伝子治療後の外科手術で摘出しきれなかったがん細胞に対して、免疫を担当する細胞が攻撃することで、再発が抑えられることも期待しています。

しかし、これらの臨床効果は、まだ明らかになっておりません。このような免疫反応を解析し、治療効果に結びつく情報を得ることも、この臨床研究の目的です。

本臨床研究に参加して頂くことによって、手術の時期が約2か月遅くなります。この2か月は遺伝子治療を行う期間であり、この期間でのがんの縮小効果を期待しておりますが、手術後の再発を抑える効果に関しては、まだ確実なものではありません。また手術を遅らせることと、がんが治りにくくなる可能性との関係については、米国の研究で、前立腺がんと診断されてから1年以内に手術を行えば、治療の成績はかわらないとの報告もされておりますが、本臨床研究に参加していただくことによる手術の遅れを心配される方は、参加を自由に断ることができますので、遠慮なく担当医師までお申し出ください。

11. 遺伝子治療のあとに手術治療を必ず実施すること（遺伝子治療単独では実施しないこと）について

今回、手術の前に遺伝子治療を行なうことで、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞が死滅することが期待されています。しかし、遺伝子治療だけで、すべてのがん細胞を完全に死滅させることは、まだ科学的に実証されていません。従いまして、遺伝子治療のみを受けて、手術を行わないという方法は、現段階では、患者様にリスクが大きいと考えています。

また、今回、遺伝子治療をご紹介している患者様は、基本的に手術が可能な患者様で、その中でも再発の可能性が高いと予想される患者様です。手術前に遺伝子治療を組み合わせることで、現時点では実証されていませんが、手術による治療効果を高めて再発を予防することが期待されています。遺伝子治療だけを行なって手術をしない、ということは、むしろ患者様の不利益になると考えています。

しかしながら、遺伝子治療を受けた後、手術治療を行う前に、あなたがこの臨床研究への参加をとりやめたいとお考えになった場合には、「1. はじめに」(P.2)でご説明したように、この臨床研究への参加の同意をいつでも撤回することができます。同意を撤回され、途中でこの臨床研究への参加治療を中止する場合でも、あなたが不利益をこうむることはありません。

12. 他の治療方法について

今回参加をお願いしている「遺伝子治療と手術治療の併用」以外に、あなたがいま受けることが可能な他の治療方法として、大きくわけて以下のものがあります。以下に、

それぞれの治療方法の概要を説明します。内容や実施施設について詳しく知りたい場合は、担当の医師にたずねてください。

- ①放射線を前立腺に照射する放射線治療
- ②男性ホルモンの分泌をおさえる内分泌療法
- ③手術のみを行なう手術療法（遺伝子治療を行わない方法）
- ④内分泌療法と、手術療法や放射線治療との組み合わせ

①放射線治療

放射線治療については、一般に③の手術療法と同等の治療効果といわれております。尿失禁の出現や、男性機能の温存に優れている半面、放射線による膀胱や尿道への障害や、直腸への障害が出現する可能性があります。また、この治療法についても、前立腺の中から照射をする方法（低線量率密封小線源療法、および高線量率密封小線源療法）と外から照射する方法（3次元原体照射等）があり、当院および、当院の提携施設でもそれぞれの治療を行っております。詳しい内容につきましては、担当の医師から別紙にて説明させていただきます。

②内分泌療法

前立腺がん細胞は、通常男性ホルモンに依存して増えていくことが知られています。この内分泌療法は、男性ホルモンを抑えることによって、前立腺がん細胞が成長できないような環境を作って、治療をする方法となります。この治療は、外来で投薬治療ができる反面、通常、数年以内に、男性ホルモンに依存せずに増えるがん細胞（ホルモン抵抗性がん）が出現してくることが知られています。したがって、この治療だけでは、がんを完全に治すことは難しいと考えられています。また、この治療期間中は、男性機能が低下したり、顔がほてったり、肝臓の機能が悪化する可能性があります。

③手術療法のみ

「2. 臨床研究について」（P.2）でご説明いたしましたように、手術療法のみでは、現在のあなたの検査結果から想定しますと、手術後5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があります。

④内分泌療法と、手術療法や放射線治療との組み合わせ

これまでに、内分泌療法と外科手術療法、または、内分泌療法と放射線治療との組み合わせの治療が多くの施設で実施されています。

内分泌療法を手術前に行うことで、血液中のPSAは明らかに低下しますが、米国における大規模な検討では、内分泌療法を事前に行なっても行わなくても、手術後にPSAが再度大きく上昇（PSA再発）する可能性は変わらないという結果も報告されており、手術前の内分泌療法の有効性に関する確実な結論は得られていません。これまでの米国における他の研究から、「血液中のPSAの低下」という点だけでは、遺伝子治療よ

り内分泌療法の方が優れている可能性が高いのですが、臨床的にもっと重要な「手術後の再発率」という点からみると、それぞれ異なった作用でがん細胞を殺すものもあり、手術前に行なうにあたって、どちらの方法が優れているかの結論は、現時点では得られておりません。

また、内分泌療法を放射線療法の前に行なう治療方法や、手術後または放射線療法を行なったあとに、内分泌療法を行なう治療方法も検討されておりますが、いずれの場合も、どの組み合わせが優れているかの結論は、同じく現時点では得られておりません。

⑤抗癌剤や分子標的薬と手術療法との組み合わせ

抗癌剤や最近注目されている分子標的薬を手術前に用いて、術後の再発率を減らすことができるかどうかの検討が、海外を中心に行われましたが、残念ながら、これらの薬剤では術後再発率を下げることはできないことが明らかになっています。

1 3. 安全性と副作用について

1) REIC 遺伝子の安全性

REIC 遺伝子は、ヒトの正常細胞では普通に機能して REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、マウスを用いて REIC 遺伝子を投与する実験を繰り返しましたが、いずれのマウスにも重篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん細胞を死滅させますが、正常細胞には REIC 遺伝子が存在しており、作用させてもほとんど影響を与えないことを確認しています。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われまます。

米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子のがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のペイラー医科大学によって製造および検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし 1999 年 9 月に、米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者様が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において、1 例で肝機能障害が認められました。この症例では、アデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、約 20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、尿道カテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起こりますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで、治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一このようなことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに抗アレルギー薬によって改善します。麻酔は全身麻酔で行います。全身麻酔後にのどの違和感などの副作用が起きる可能性があります。多くの場合時間とともに軽快していきます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者様にしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

14. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学病院は、本臨床研究に

よる治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることは出来ません。

15. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。まず、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で 1996 年 8 月から開始され、1998 年 4 月に終了しました。放射線治療後再燃してきて臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺がんを対象として 18 人の前立腺がん患者様に治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。また、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療も、同大学で 2004 年 5 月より開始されました。2007 年 6 月までに 4 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告を受けていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従ってここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 3 名、肝機能障害が 3 名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が 1 名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし 18 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{11} IU (infection unit) のウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者様の血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始 16 日目に正常値に回復しました。

上記の 18 名の患者様を対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに 18 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約 20% に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。岡山大学ではベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、内分泌療法中に再燃してきて臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺がんを

対象とし、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施しました。本研究は2001年3月より第1例目の被験者の治療を開始し、2006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ています（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ませんでした。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、安全性および治療効果が確認されました。さらに、岡山大学では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン12遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを用いて、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、アデノウイルスベクターを単独で前立腺がん病巣もしくは、転移病巣内に直接投与する遺伝子治療臨床研究も2008年5月より開始しています。現在までに6例の治療を行いました。重篤な副作用は生じていません。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ベイラー医科大学より提供された REIC 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使用して治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

16. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことからは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療であなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診されることをお勧めします。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいはコンピューター断層撮影（CT）を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医に報告してください。

また本臨床研究は遺伝子を用いるため、子孫への影響についてその安全性が明確で

はありません。よって今後お子様をご希望されるかたは、その旨担当医にご相談ください。今回使用するアデノウイルスベクターがあなたの精液に一時的に混ざる可能性は極めて低いものと思われませんが、完全に否定はできません。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った避妊を行う必要があります。

17. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究にかかわる入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学病院が管理する資金でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学病院が管理する資金で負担いたします。したがって、この臨床研究に参加することによって、今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金等は負担していただきます。

18. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会、ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究は、このような手続きを経て承認された臨床研究です。

19. 同意の撤回について

臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

20. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については、貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

2 1. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学病院医事課で保管し、秘密を厳守します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）
- ② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）
- ③ 国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程（平成 17 年 3 月 24 日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者様が患者様個人の情報の開示を請求する場合は、開示料金は無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

(5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

○担当係： 岡山大学病院医事課患者支援係
(電話 086-235-7205)

22. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西5病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

23. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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

(2) 実施施設

岡山大学病院

連絡先：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友 (岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授)

(4) 試験担当医師

雑賀隆史 (岡山大学病院泌尿器科准教授)

賀来春紀 (岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師)

渡部昌実 (岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授)

佐々木克己 (岡山大学病院、泌尿器科助教)

枝村康平 (岡山大学病院、泌尿器科医員)

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 患者様の権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

以上の内容を証明するため、ここに署名、または記名捺印いたします。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

代諾者（署名又は記名捺印） (印)
連絡先
患者様との関係 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） (印)
連絡先
患者様との関係

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) (印)
(署名) (印)

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師 _____ に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

添付書類 12-5.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究
継続投与に関する説明と同意書

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	遺伝子治療臨床研究開始後の経過について	3
4.	継続投与について	3
5.	期待される治療効果について	4
6.	安全性と副作用について	4
7.	治療に関わる諸経費	5
8.	同意の撤回について	6
9.	同意撤回後の資料取り扱いについて	6
10.	緊急連絡先およびお問い合わせ先について	6
11.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	6

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書 (継続投与について)

説 明

1. はじめに

現在あなたには「前立腺がんに対する REIC 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」（以下「臨床研究」と略します）への参加を同意いただき、アデノウイルスベクターの投与を受けてこられました。

これから、現在までを受けてこられた遺伝子治療の安全性および効果に関するあなたの経過、治療を継続することで期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として引き続き参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話しいたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に継続して参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に継続して参加することに同意した場合でも、あなたが健康に不安を感じたり、あなたにとって何らかの不都合が生じた場合は、いつでも研究参加の同意を撤回することが出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者さんのご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者さんが恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、患者さんに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. 遺伝子治療臨床研究開始後の経過について

あなたの場合、遺伝子治療開始後、重篤な副作用も認めず、安全性を評価する検査にても異常が認められなかったことから安全性についても問題ないと考えています。また、少なくともあなたの前立腺がんの病勢はPSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくはCTなどの画像検査によって病変部が増大しておらず、また新病変も認めないことから、REIC遺伝子治療による効果があると考えています。したがって、この遺伝子治療を継続できる可能性があり、以下に継続投与に関する説明をさせていただきます。

4. 継続投与について

1) 継続投与の規定

当初の計画は注射後4週間、安全性について副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ同様にアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影(CT)、核磁気共鳴画像診断(MRI)などによって治療効果判定を行います。2回の投与による安全性が確認され、また治療効果によって、病状の悪化が認められず病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を引き続き続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーであるPSAまたはCTなどによる画像検査での判定となります。PSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、あらたな病変も認めない場合が該当します。追加投与についてあなたの了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて、追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そしてあなたが再度同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることとなります。

2) 投与の方法と量

いままで受けてこられた投与方法にて投与します、投与するアデノウイルスベクターの量も同じです。

3) 継続投与の回数について

投与の回数に制限は設けませんが、あらかじめ定められた以下に示す「治療中止の判定基準」を満たす場合には投与を中止します。

- ① 血小板数減少、肝機能障害等の重篤な副作用が認められた場合。その他の有害事象が発生して生命に危険があり、(または)非可逆性で対症療法によって管理できない場合。
- ② 抗癌剤(内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌の場合、LH-RHアゴニストは含まない)の投与や、放射線治療を受けた場合。
- ③ REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター以外の実験的薬物を投与した場合。
- ④ 本臨床研究に登録された後に、被験者の都合で必要な検査、調査の実施が不可

- 能であることが判明した場合。
- ⑤被験者が本研究の円滑な遂行に非協力的である場合。
 - ⑥被験者が治療の中止を申し出た場合。
 - ⑦その他、担当医が中止の必要性を認めた場合。

また投与を継続する場合は、今回と同様に2回目毎に引き続いて臨床研究に参加し投与をうけるかどうかご検討いただくこととなります。面倒でもその際には今回と同様な手順を毎回踏ませていただくこととなります。これは、継続的に投与することの安全性、倫理性、科学性を私たちだけで判断せず、客観的な目からも判断いただき、あなたの人権が損なわれることのないよう、この臨床研究を実施してゆくべきであるという考えに基づいています。

5. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、がんが原因で生じている症状が改善されることが期待されます。

6. 安全性と副作用について

この点については以前も説明させていただいておりますが、継続するかどうか判断いただくに際して重要な点ですので再度説明させていただきます。

1) REIC の安全性

人に投与された経験はあなたを含めて限られています。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、マウスを用いて REIC 遺伝子を投与する実験を繰り返しましたが、いずれのマウスにも重篤な副作用は生じませんでした。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われま

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子をがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし 1999 年 9 月に米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において 1 例で肝機能障害が認められました。この症例ではアデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

これまでの治療法と同じ方法でアデノウイルスベクターを注入します。前回は投与方法に関する副作用は認めませんでした。再度ご説明します。針を前立腺内、局所再発部または転移部に注入するため、出血、感染などの合併症が起こる可能性があります。通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに解毒薬によって改善します。腰椎麻酔を行う場合、腰椎麻酔後に頭痛などの副作用が起きることがあります。治療後から翌朝までベッド上安静を保つことで予防できますし、もし頭痛が生じた場合でも点滴を行うことによって症状は改善されます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

7. 治療に関わる諸経費

本臨床研究にかかわる入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学病院が管理する資金でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学病院が管理する資金で負担いたします。したがって、この臨床研究に参加することによって、今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金等は負担していただきます。

8. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意した場合でも、あなたが健康に不安を感じたり、あなたにとって何らかの不都合が生じた場合は、いつでも研究参加の同意を撤回することができます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

9. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

10. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、またこの臨床研究について、何らかの問題や質問が生じたときには、下記にご連絡ください。

- 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学
(TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)
- 岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)
- 夜間休日であれば、岡山大学病院西5病棟 (TEL 086-235-6723)

11. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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

(2) 実施施設

岡山大学病院

連絡先：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友 (岡山大学病院・新医療研究開発センター教授)

(4) 試験担当医師

雑賀隆史 (岡山大学病院・泌尿器科准教授)

賀来春紀 (岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師)

渡部昌実（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学病院、泌尿器科助教）

枝村康平（岡山大学病院、泌尿器科医員）

）

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書
(継続投与について)

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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の継続投与について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に引き続き参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- 遺伝子治療臨床研究開始後の経過について
- 継続投与について
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 治療に関わる諸経費
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 緊急連絡先およびお問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

代諾者（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

患者様との関係 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

患者様との関係

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) (印)

(署名) (印)

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する REIC 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師 _____ に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)

連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者様との関係 _____