

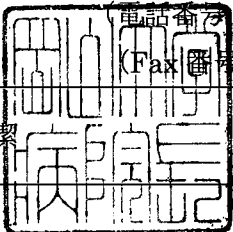
別紙様式第1

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

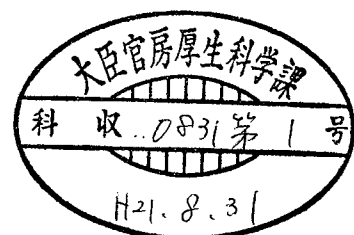
実施施設	所在地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 電話番号 086-223-7151 (Fax) 番号 086-235-7636
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 森田 潔



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（旧ベイラー医科大学・泌尿器科、現：テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター）らにより精力的に行われてきた。ヒトおよびマウス前立腺癌培養細胞（内分泌療法感受性細胞および内分泌療法抵抗性細胞）、実験動物であるマウスを用いた遺伝子治療の基礎研究において、腫瘍増殖抑制効果、転移抑制効果などの有効性が確認された。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、既に米国ベイラー医科大学ならびに岡山大病院において実施されている前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase（以下：HSV-tk）遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビル（GCV）を用いた遺伝子治療臨床研究、および Interleukin-12（以下：IL-12）遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究において確認された。岡山大学では内分泌療法中に再燃してきた臨床的に遠隔転移を認めない局所再</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嚢、リンパ節(骨盤部)、肝臓、腸管への広がりが認められた。尿、精嚢液、精子、肺への広がりは全く認められなかった。精巣においては高濃度注入群において1匹に認められた。血液においては低濃度において1匹にのみ認められた。 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 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。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>
備 考	<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