

第 67 回 科学技術部会	資料 5
平成 23 年 11 月 9 日	

遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの報告について

【 岡山大学病院 】

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

○ 変更報告書 P. 1



別紙様式第2

23.10.12

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成23年10月11日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	岡山市北区鹿田町二丁目5-1 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 (電話番号 086-223-7151) (FAX番号 086-235-7636)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 榎野博史 (職印)

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を変更したことを報告します。

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	岡山大学病院新医療開発研究センター 教授 那須保友

別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書


(受付番号)	(初回申請年月日) 平成21年7月6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23年1月6日から最終症例の治療終了後5年間まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市北区鹿田町二丁目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 印	
実施の場所	所在地	岡山市北区鹿田町二丁目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	岡山市北区鹿田町二丁目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
	江 原 伸	岡山大学病院・泌尿器科・講師	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・新医療研究開発センター・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・新医療研究開発センター・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・病理診断科・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
佐藤 威文	北里大学医学部泌尿器科・講師	免疫学的解析
公文 裕巳	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・教授 岡山大学新医療創造支援本部長	研究の円滑な遂行のための包括的アドバイス
清水 憲二	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(分子遺伝学分野)・教授	組織内における REIC/Dkk-3 遺伝子の同定
山田 雅夫	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻(病原ウイルス学分野)・教授	ウイルスベクター力価の測定
中山 睿一	川崎医療福祉大学・教授	免疫学的解析
七條 茂樹	久留米大学医学部免疫学講座・准教授	CTL 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定
Timothy C. Thompson	テキサス大学・MD アンダーソンがんセンター 臨床腫瘍科・教授	遺伝子治療臨床研究における全般的指導
Malcolm K. Brenner	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	岡山大学病院・泌尿器科・助教	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
Marc Gaal	The SAFC Project Manager (米国・サンディエゴ)	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理
Richard Rpwenthal	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

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を 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	遺伝子標識臨床研究
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、</p> <p>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。</p> <p>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的外科的切除を行う。</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>本臨床研究は米国ベ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 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>対 象 疾 患</p>	<p>1. 対象疾患</p> <p>本研究では病理組織学的に前立腺癌と診断され、</p> <p>A) 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、</p> <p>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>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、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌と診断され、かつ臨床的に遠隔転移を認めない患者。</p> <p>②. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：(有転移症例)</p> <p>前立腺全摘出術の有無により、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> <p>前立腺癌診断時、既に臨床的に遠隔転移を有し、外科的切除により根治不能な進行前立腺癌症例で内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断された患者。</p> <p>②-2：前立腺全摘出手術施行例</p> <p>根治的前立腺全摘術後に局所ないし遠隔転移(軟部組織を含む)にて再発した前立腺癌症例で、内分泌療法(放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む)の経過中に、PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断され、かつ再燃時に組織学的に転移が確認された患者。</p> <p>B) ハイリスク初発限局性前立腺癌(未治療例)</p> <p>遠隔転移を有さない限局性初発前立腺癌(未治療例)と診断され、外科的切除の適応があるが、術後再発のリスクが高いと判断された患者。具体的には、血清前立腺特異抗原値(PSA)、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測(ノモグラム評価)において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例(総得点115点以上)</p>
<p>変 更 時 期</p>	<p>平成 23 年 9 月 17 日</p>
<p>変 更 内 容</p>	<p>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の製造先を英国 EdenBiodesign 社から英国 EdenBiodesign 社及び米国 SAFC 社に変更する。</p>

<p>変 更 理 由</p>	<p>本臨床研究は、当初英国 Eden Biodesign 社で作製された REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター(以下「ベクター」という。)を使用して開始された。この臨床用製剤は、英国 Eden Biodesign 社が作成し、当初の基準をクリアすることができた製剤であるが、ベクターの収量が必ずしも良くないことが作製後に判明し、結果として当初発注した製剤のみでは本遺伝子治療臨床研究を完遂することが不可能であるとわかった。同社に対し追加オーダーを行ったところ、同社の製造ラインの使用予定から、追加のベクターの納入は1年先以上になるとの返信があり、本臨床研究の遂行に支障をきたすこととなった。そのため、同等のベクターが製造可能である他の施設として米国 SAFC 社を選定し、本臨床研究遂行の為に今後は同社製のベクターを使用するという変更を、岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会に申請するに到った。</p>
<p>今 後 の 研 究 計 画</p>	<p>申請時の計画に基づき、平成 23 年 10 月 1 日現在、治療 A 群においては 3 名、治療 B 群においては 9 名に治療を実施した。今後は患者に投与するベクターをこれまで使用してきた英国 Eden Biodesign 社製ロットから米国 SAFC 社製ロットに変更し、引き続き研究を実施する。</p>
<p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p>	<p>現時点(平成 23 年 10 月 1 日)で、計 12 名の前立腺癌患者において REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた治療を実施し、重篤な副作用は認められず、当該治療の安全性が確認されている。また、一部の症例においては、一過性ではあるが前立腺癌の腫瘍マーカーである血中の前立腺特異抗原 (PSA) の値の低下を認め、また、前立腺標本において抗癌免疫の活性化を示唆する組織学的所見が認められている。本臨床研究の終了後に、当該研究結果をまとめた上、公表することとしている。</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 研究計画の変更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が、本遺伝子治療臨床研究実施計画の変更は適当であると認める理由は、次のとおりであります。

1. 審査の経過状況

岡山大学病院新医療研究開発センター・那須保友教授から、平成23年9月7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（「以下本研究」という。）の変更申請書の提出があった。

平成23年9月14日に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：平成20年12月1日一部改正）に基づき、本研究の変更の内容について審査を行った。

審査委員会では、本研究の実施計画変更に関し、総括責任者である新医療研究開発センター那須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を求め、慎重に検討を行った。特に、英国 Eden Biodesign 社で製造した臨床用の REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターが不足するに到った理由、またどのような経緯で米国 SAFC 社製の REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターに変更されることになったのかという点について説明を求め、慎重に検討を行った。

2. 実施を適当と認める理由

審査委員会は、提出された本研究実施計画変更書、添付資料、当日のプレゼンテーション、質疑応答を基に慎重に審査した。その結果、平成23年9月に岡山大学で実施された効能試験により、英国 Eden Biodesign 社製と米国 SAFC 社製の REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターがほぼ同等の効能を示したことにより、これらは同等の製剤であると判断した。また変更するに至った経緯についてもやむを得ないと判断し、今後の本研究遂行の為に SAFC 社製 REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを使用するという変更は適当であるとの合意に達し、研究計画の変更を承認した。

平成23年10月11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

