

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成18年9月28日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	神戸市中央区楠町7-5-2 (郵便番号650-0017)
	名称	神戸大学医学部附属病院 (TEL 078-382-5202) (FAX 078-382-5693)
	代表者 役職名・氏名	病院長・春日 雅人 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

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
前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性オステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター(Ad-OC-TK)及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	神戸大学医学部・ 助教授・白川利朗

遺伝子治療臨床研究終了報告書

(受付番号)	平成14年2月15日
--------	------------

研究の名称	前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性オステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-OC-TK) 及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成15年2月5日から 平成18年9月27日まで

総括責任者	所属部局の所在地	神戸市中央区楠町7-5-1 (郵便番号650-0017)	
	所属機関・部局・職	神戸大学・医学部・助教授	
	氏名	白川 利朗	(印)
実施の場所	所在地	神戸市中央区楠町7-5-2 (郵便番号650-0017)	
	名称	神戸大学医学部附属病院	
	連絡先	神戸大学医学部総務課庶務第二係 (電話番号078-382-5012)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	後藤 章暢	兵庫医科大学・教授	臨床効果判定, 基礎効果判定 泌尿器科的診療の統括
	藤澤 正人	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	臨床効果判定
	守殿 貞夫	神戸大学・理事	泌尿器科的診療
	荒川 創一	神戸大学・医学部・助教授	泌尿器科的診療
	原 勲	神戸大学・大学院医学系研究科・助教授	臨床観察, 臨床効果判定
	寺尾 秀治	神戸大学・大学院医学系研究科・大学院生	基礎効果判定
	和田 義孝	神戸大学・大学院医学系研究科・研究員	全般的指導
	松尾 雅文	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	ベクターの投与, 臨床効果判定
	杉村 和朗	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	ベクターの投与, 臨床効果判定
	佐々木良平	神戸大学・大学院医学系研究科・講師	臨床効果判定, 基礎効果判定
前田 盛	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	全般的指導	
Leland W. K. Chung	エモリー大学・泌尿器科学教室・教授	全般的指導	

審査委員会の開催状況	平成 17 年 12 月 7 日、審査委員会を開催し、総括責任者の変更および研究実施期間の延長について審議し、承認した。	
	平成 18 年 9 月 27 日、本研究の概要、経過、および成果について審査委員会、各委員に報告し、全委員の承諾を得て、本研究の終了が承認された。	
	なお研究期間中、被験者選定の際に、安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会を毎回開催し、被験者の適応について審議、承認するとともに途中経過報告についても審議したが、重篤な副作用が発生した事例は認めなかった。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	教授	横野 浩一 (印)

研究の区分	<p style="text-align: center;"> 遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究 </p>
研究の目的	<p>癌に対する遺伝子治療において、対象とする遺伝子を癌細胞に特異的に効率良く発現させるために、近年、癌細胞特異的に活性化される臓器特異性プロモーターを用いた癌遺伝子治療法の基礎研究、及び臨床研究が盛んにおこなわれている。特に臓器特異性プロモーターと自殺遺伝子を組み合わせた治療法が注目を集めている。自殺遺伝子とは、細胞毒性のないプロドラッグを細胞毒性を有する物質に変換する酵素をコードする遺伝子であり、この遺伝子を導入された細胞はプロドラッグの投与によって殺傷される。癌細胞に特異的なプロモーターと自殺遺伝子を組み合わせた場合、自殺遺伝子は癌細胞特異的に発現し、正常細胞に自殺遺伝子が導入されても発現せず、プロドラッグを投与しても正常細胞は殺傷されない。このように臓器特異性プロモーターを用いることによって癌遺伝子治療の安全性を高め、副作用を軽減させることができると考えられる。本研究は、内分泌療法抵抗性前立腺癌の骨転移、リンパ節転移及び、局所再発例に対し、自殺遺伝子として、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ (Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase (以下: HSV-TK) 遺伝子を、臓器特異性オステオカルシン (Osteocalcin, 以下: OC) プロモーターにより制御発現させるアデノウイルスベクター (以下: Ad-OC-TK) を単独で癌転移巣又は局所再発巣に局所内投与し、その後バラシクロビルを経口投与するという局所療法を施行した場合の安全性の検討及び、治療効果の観察 (評価可能症例) を目的とする第 I/II 相試験である。</p>
対象疾患	<p>対象疾患は、根治的前立腺全摘出術後の前立腺癌再発例又は、外科的切除不能な進行性前立腺癌症例 (臨床病期 C, D) で、内分泌療法 (放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む) を施行された経験があり、腫瘍マーカーである PSA を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性前立腺癌と診断され、かつ画像診断学的に評価可能な病巣を有する患者を対象とする。</p> <p>選択基準</p> <p>次の全ての項目に該当する者</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 2) 外科的切除では根治不可能な進行性前立腺癌、臨床病期 C, D の前立腺癌症例で、内分泌療法が施行された者、若しくは、前立腺全摘出術後の局所又は転移による再発症例で、内分泌療法が施行された者、並びに患者の希望により外科的切除が選択されず、内分泌療法療法が施行された者。 3) 前立腺又は転移巣の生検にて組織学的に前立腺癌と診断された者。 4) 内分泌療法を施行中であり血清 PSA が正常値 (4ng/ml 以下) となった既往があること。 5) 血中テストステロンが 1 ng/ml 以下の症例。 6) 内分泌療法施行中に血清 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、かつ最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) を認める生物学的

	<p>に活動性の再燃癌。</p> <p>7) 前治療の影響がないと考えられる症例。</p> <p>8) CTやMRIなどの画像診断上評価可能で、CTガイド下又は超音波ガイド下にベクターの注入が可能な病変部(局所再発巣、リンパ節転移巣、骨転移巣)を有する症例。</p> <p>9) 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。</p> <p>10) パラシクロビル又は類似化合物(ガンシクロビル、アシクロビル等)に対する過敏症の既往歴のない症例</p> <p>11) 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 100,000/mm³、総ビリルビン<1.5mg/dl、クレアチニン<1.5mg/dl、クレアチニンクリアランス>30ml/min。</p> <p>除外基準</p> <p>症例の選択に際し、次の項目の何れか一つに該当する被験者は本研究の対象としない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入療法歴がある場合。 5) その他、担当医が不適当と認める場合。
<p>実施方法</p>	<p>Ad-OC-TKベクターは、増殖性アデノウイルスの混入否定試験をはじめ、各種安全性試験を経た後、臨床研究材料として本研究に用いられる。Ad-OC-TKベクターの局所投与とパラシクロビル全身投与による副作用の評価、治療効果、及びAd-OC-TKベクターの安全性の検討のために、投与量を2.5×10^9pfuの低用量群と、2.5×10^{10}pfuの高用量群との2群に設定する。低用量レベルで3人の被験者を安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて評価し、有害事象が発生しなければ高用量レベルに移行する。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、試験を中止するか安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて判定する。高用量群では3人の被験者に投与し安全性の検討及び、治療効果の観察も行う。遺伝子導入方法は被験者に対しCT又は経直腸的超音波を用い病変部(骨転移巣、リンパ節転移巣、又は局所再発巣)を確認した後、CT又は超音波穿刺用ガイド装置を用いAd-OC-TKベクターの溶液を注入する。溶液の容量は病巣に応じ0.5-2mlに希釈する。Ad-OC-TKベクターは1病巣のみに治療第1日目と第8日目に計2回注入する。パラシクロビルの投与は遺伝子導入第1日目から開始し21日間連日投与し、1回1000mgを1日3回経口投与する。薬剤はパラシクロビル500mgを含有するバルトレックス錠500(グラクソ・ウェルカム社)を用い1回2錠を経口投与する。その後、プロトコールを遵守して安全性並びに治療効果の評価を行う。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臨床</p>

	<p>効果及び危険性を理解した上で、同意書に署名したものとする。</p> <p>安全性の評価は、1) 有害事象及び副作用、2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、3) バイタルサインについて定期的に観察、測定を行い実施する。</p> <p>有効性評価は、1) PSA 効果判定基準による Complete Response (CR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD), Progressive Disease (PD) の評価により行う。</p> <p>CR : 血清 PSA の正常化 (< 0.2ng/ml : post-prostatectomy, < 4.0ng/ml : no-prostatectomy) が少なくとも 2 週間以上の測定間隔を空け、2 回連続で認められた症例。PR : 治療前の血清 PSA 値より 50%以上の減少が少なくとも 2 週間以上の測定間隔を空け、2 回連続で認められた症例。SD : CR, PR 又は PD に当てはまらない症例。PD : 治療前の血清 PSA 値より 50%以上の増加が少なくとも 2 週間以上の測定間隔を空け、2 回連続で認められた症例。</p> <p>2) Ad-OC-TK 注入病変部の治療効果判定基準による Complete Response (CR), Partial Response (PR), No Change (NC), Progressive Disease (PD) の評価により行う。</p> <p>CR : 病変部がすべて消失した場合。PR : 測定可能病変の最大腫瘍面積の縮小率が 50%以上である場合。NC : 病変部の縮小率が 50%未満で、25%未満の増大率にとどまるもの。PD : 25%以上の増大率を認めるもの。</p> <p>被験者の適応判定については安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて審議し承認することとする。また安全性および有効性の評価については、治療後、少なくとも 6 ヶ月間の経過観察を行い安全・効果判定・適応判定部会および審査委員会にて評価する。</p>
<p>研究結果の概要 及び考察</p>	<p>「研究結果の概要」(別紙 1 参照)</p> <p>低用量 3 例 (Ad-OC-TK : 2.5×10^9 pfu \times 2 回), 高用量 3 例 (2.5×10^{10} pfu \times 2 回) の合計 6 症例に本治療を施行した。内 2 症例は局所再発巣, 他 4 症例は骨転移巣を治療部位に選択した。いずれの症例においても重篤な副作用 (National Cancer Institute の common toxicity criteria に基づき、肝機能、腎機能、循環器系、神経系等において grade3 以上、血液系では grade4 以上の副作用) は認めなかった (重篤でない副作用の詳細については別紙 1 参照)。また骨転移巣を治療部位とした低用量症例 1 例において、血清 PSA 値効果判定基準上、PR (治療前 341.7ng/ml, 治療後 241 日目 4.897ng/ml) を認めた。他の 5 症例においては血清 PSA 値効果判定基準上、PD が 4 例、SD が 1 例であった。Ad-OC-TK 注入病変部の治療効果判定基準については局所再発巣を治療部位とした低用量症例 1 例についてのみ評価を行ったが結果は NC であった。現在、6 人の被験者中、4 名がすでに死亡しているが、死亡した被験者はいずれも遺伝子治療後 8 ヶ月以上生存しており、その後、血清 PSA 値の著明な上昇後に死亡していることから、死因は癌死と推定される。</p> <p>「考察」</p> <p>内分泌療法抵抗性進行性前立腺癌 6 症例に対し遺伝子治療臨床研究を行った。全ての症例において急性期の重篤な副作用は認めず、PSA を指標とした効果判定では 1 例に抗腫瘍効果を認めた。本症例については治療開始後約 100 日後から PSA が著明に低下</p>

	<p>するという経過をたどったが（別紙1参照）、遺伝子治療後長期にわたって CD8, 4 陽性リンパ球が活性化されているという報告もあり、今後、腫瘍免疫に関する検討も必要と思われた。また遺伝子治療後 PSA 再上昇例にドセタキセルを用いた化学療法が3例中3例ともに奏功したが（別紙1参照）、遺伝子治療と化学療法との併用療法も今後の大きな検討課題であると思われた。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>研究発表</p> <p>(1) 学会誌等</p> <p>「英文」</p> <p>Hinata N, Shirakawa T, Terao S, Goda K, Tanaka K, Yamada Y, Hara I, Kamidono S, Fujisawa M, Gotoh A, Progress report on phase I/II clinical trial of Ad-OC-TK plus VAL therapy for metastatic or locally recurrent prostate cancer: Initial Experience at Kobe University, <i>International Journal of Urology</i>, Vol. 13, No. 6, pp. 834-837, 2006</p> <p>「和文」</p> <p>後藤章暢, 白川利朗, 和田義孝, 日向信之, 寺尾秀治, 原勲, 荒川創一, 守殿貞夫, 岡田弘, 武中篤, 藤澤正人, ホルモン抵抗性前立腺癌転移巣に対する治療法について, 泌尿器科紀要, 51 巻 2 号, 2005 年 2 月</p> <p>白川利朗, 後藤章暢, 再燃前立腺癌に対する治療戦略: 遺伝子治療の現状と展望, ウロロジービュー, 4 巻 1 号, 2006 年 1 月</p> <p>(2) 口頭発表</p> <p>「国内主要学会におけるシンポジウム, ワークショップ, 特別講演」</p> <p>後藤章暢, 泌尿器癌の浸潤・転移に対する新たな展開 前立腺癌骨転移と治療 (シンポジウム), 第 91 回日本泌尿器科学会総会, 2003 年 4 月 3 日</p> <p>白川利朗, 後藤章暢, 守殿貞夫, 前立腺癌骨転移巣に対する遺伝子治療臨床研究の現状 (ワークショップ), 第 41 回日本癌治療学会総会, 2003 年 10 月 24 日</p> <p>後藤章暢, 白川利朗, 守殿貞夫, -bed to bench to bed-泌尿器癌集学的治療の新たな展開 ホルモン抵抗性前立腺癌転移巣に対する治療法について (ワークショップ), 第 53 回日本泌尿器科学会中部総会, 2003 年 11 月 1 日</p> <p>後藤章暢, 「泌尿器科における遺伝子治療の現状」オステオカルシンプロモーターを用いた前立腺癌転移巣への対応 (ワークショップ), 第 92 回日本泌尿器科学会総会, 2004 年 4 月 11 日</p> <p>白川利朗, 前立腺癌骨転移巣に対する遺伝子治療臨床研究 (若手特別講演), 第 69 回日本泌尿器科学会東部総会, 2004 年 9 月 23 日</p> <p>後藤章暢, 白川利朗, 原勲, 守殿貞夫, ホルモン抵抗性前立腺癌転移巣に対する遺伝子治療臨床研究 (シンポジウム), 第 42 回日本癌治療学会総会, 2004 年 10 月 28 日</p>

	<p>「国際学会発表」</p> <p>Shirakawa T, Hinata N, Terao S, Shigemura K, Taniguchi N, Fukushima K, Sugimoto K, Sugimura K, Matsuo M, Maeda S, Matsuo M, Kamidono S, Chinghai K, Gardner TA, Chung LW, Gotoh A, Phase I/II clinical trial of Ad-OC-TK plus VAL for the patients with metastatic or local recurrent prostate cancer: Initial Experience in Japan, 7th American Society of Gene Therapy Annual Meeting, June 4th 2004</p>
--	---