

平成 18 年 9 月 6 日

別紙1

臨床研究報告書

神戸大学における「前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性プロモーター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」の経過につき、全6症例の薬剤投与および半年以上の経過観察が完了いたしましたので、ご報告させていただきます。

遺伝子治療臨床研究
総括責任者
白川利朗
神戸大学医学部
附属医学医療国際交流センター

1、患者背景

症例番号 1

登録時年齢: 77 歳

家族歴: 兄(肺癌)、弟(膵臓癌)

既往歴: 35 歳時 十二指腸潰瘍にて手術加療

55 歳時 痔核にて手術加療

60 歳時 胆石にて手術加療

現病歴: 1991 年 12 月 PSA 高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。1992 年 3 月に根治的前立腺摘出術を受けるも 1999 年 1 月に CT にて局所再発が確認された。その後、2003 年 7 月の骨シンチ検査において頭蓋骨、左後肋骨に骨転移が確認された。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 低分化型腺癌(1991 年 12 月)

1991 年 12 月 酢酸クロルマジノン開始

1992 年 3 月 根治的前立腺摘出術

1993 年 1 月 酢酸リュープロレリン追加(TAB: Total Androgen Blockade 療法)

1999 年 1 月 CT 上、前立腺摘除部に径 2cm の局所再発巣

1999 年 9 月 酢酸クロルマジノンをピカルタミドに変更

2000 年 1 月 局所再発巣に対し放射線治療 54Gy 施行

2001 年 9 月 ピカルタミドをリン酸エストラムスチンに変更

2002 年 12 月 ジエチルスチルベストロール 2 リン酸大量療法を 21 日施行

2003 年 1 月 リン酸デキサメタゾンナトリウム追加

2003 年 3 月 テガフル/ウラシル配合剤追加

2003 年 4 月 エトポシド追加

以降も血清 PSA 上昇

2003 年 8 月 12 日 局所再発巣に対し遺伝子治療開始(低用量: Ad-OC-TK 2.5×10^9 PFU/week $\times 2$)

遺伝子治療開始時血清 PSA 値: 112ng/ml

症例番号 2

登録時年齢: 74 歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1998 年 3 月 PSA 高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。またその時期施行された骨シンチ検査において腰椎 L3 部に骨転移を認めた。2003 年 7 月の骨シンチ検査においては腰椎 L3 部および右腸骨に骨転移が確認された。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 低分化型腺癌(1998 年 3 月)

1998 年 4 月 フルタミドおよび酢酸リュープロレリン(TAB 療法)、5-フルオロウラシル開始

1998年9月 フルタミドおよび5-フルオロウラシルを中止
1999年6月 ビカルタミド追加(TAB療法)
2001年2月 ビカルタミドをリン酸エストラムスチンに変更
2002年3月 リン酸エストラムスチンをリン酸デキサメタゾンナトリウムに変更
2002年12月 リン酸デキサメタゾンナトリウムをジエチルステルベストロール2リン酸に変更
2003年1月 5-フルオロウラシルを追加
以降も血清PSA上昇
2003年10月14日 L3骨転移巣に対し遺伝子治療開始(低用量)
遺伝子治療開始時血清PSA値:318ng/ml

症例番号3

登録時年齢: 63歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1998年1月 PSA高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。1998年2月に根治的前立腺摘出術を受ける。2001年7月17日には骨シンチ検査にて右第6肋骨への骨転移を認めた。2003年7月の骨シンチ検査上、頭蓋骨、頸椎、左上腕骨頭部、右鎖骨、左胸鎖関節、肋骨、胸椎、腰椎、仙骨、右腸骨に多発性骨転移を認めた。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 高～中分化型腺癌(1998年1月)

1998年2月 根治的前立腺摘出術

1998年5月 骨盤部放射線療法(計66Gy)を施行

1999年6月 酢酸ゴセリン開始

2000年8月 ビカルタミド追加(TAB療法)

2001年6月 ビカルタミドをリン酸エストラムスチンに変更

2001年10月 右第4、6肋骨に放射線療法(計50Gy)を施行

2001年11月 硫酸ビンブラスチン(エグザール)7mg iv/weekを1ヶ月施行

2001年12月 エトポシド追加

2002年3月 エトポシドをジエチルステルベストロール2リン酸に変更

2003年4月 ジエチルステルベストロール2リン酸をリン酸デキサメタゾンナトリウムに変更

2003年10月 DE療法を施行

その後も血清PSA値上昇

2004年1月20日 L3の骨転移巣に対する遺伝子治療開始(低用量)

遺伝子治療開始時血清PSA値:311ng/ml

症例番号4

登録時年齢: 65歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2001年3月 PSA高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。1998年2月に根治的前立腺摘出術を受ける。2003年6月には骨シンチ検査上、仙骨部の骨転移が確認された。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 中分化型腺癌(2001年3月)

2001年3月 酢酸リュープロレリンおよびビカルタミドによるTAB療法を開始

2002年2月 ビカルタミドを中止

2002年7月 リン酸エストラムスチン追加

2003年1月 リン酸エストラムスチンを中止して酢酸クロルマジノン[®]を4ヶ月間投与

その後も血清PSA値上昇

2004年3月2日 仙骨の骨転移巣に対する遺伝子治療開始(高用量 Ad-OC-TK 2.5×10^{10} PFU/week $\times 2$)

遺伝子治療開始時血清PSA値: 455ng/ml

症例番号 5

登録時年齢: 65歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2003年8月 PSA高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。2004年6月には骨シンチ検査上、腰椎、胸椎、両肋骨、仙骨、腸骨、恥骨、左大腿骨、左坐骨に多発性骨転移を認めた。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 中分化型腺癌(2003年8月)

2003年11月 酢酸ゴセレリンおよびビカルタミド(TAB療法)開始

2004年8月 ジエチルステルベストール[®]2リン酸およびエトポシドを静注

2004年9月 ジエチルステルベストール[®]2リン酸およびエトポシド内服に変更

2005年1月 リン酸エストラムスチンナトリウム追加

その後も血清PSA値上昇

2005年5月31日 前立腺原発巣に対し遺伝子治療開始(高用量)

遺伝子治療開始時血清PSA値: 92ng/ml

症例番号 6

登録時年齢: 65歳

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 虫垂炎(30年前)

現病歴: 2001年7月 PSA高値のため前立腺生検を施行され、前立腺癌と診断される。同じく2001年7月の骨シンチ検査上、腰椎、第7肋骨、右肩関節に多発性骨転移を認めた。2005年9月の骨シンチ検査上、新たに頸椎、胸椎にも骨転移を認めた。

前立腺癌治療歴:

病理診断: 高分化型腺癌(2001年7月)

2001年7月 酢酸リュープロレリンおよびピカルタミド(TAB療法)

2001年9月 除手術施行、酢酸リュープロレリン中止

2002年10月 リン酸エストラムスチンナトリウムに変更

2003年5月 フルタミドおよびデカフル・ウラシル配合剤に変更

2003年8月 骨盤部に放射線(60Gy)照射

2003年9月 エチニルエストラジオールに変更

2005年1月 リン酸デキサメタゾンナトリウム追加

2005年7月 シクロフォスファミド 1000mg/日、2回投与

2005年8月 エチニルエストラジオールおよびリン酸デキサメタゾンナトリウムをフルタミドおよびリン酸ジエチルステルベンストールに変更

その後も血清PSA値上昇

2006年1月17日 T12の骨転移巣に対する遺伝子治療開始(高用量)

遺伝子治療開始時血清PSA値:47ng/ml

「患者背景まとめ」

登録時平均年齢: 68.2歳±5.3(年齢±SD)

遺伝子治療開始時血清PSA平均値:222.5ng/ml±147.8(PSA±SD)

治療部位: 術後局所再発巣 1例、骨転移巣 4例、前立腺原発巣 1例

2. 副作用

NCIのCommon Toxicity Criteriaに基づいた副作用の出現(観察期間:1回目ベクター注入後から28日後まで)

症例番号1

① 血液/骨髄の分類に関する副作用について

2003年8月19日(2回目ベクター注入直後): grade2のリンパ球減少(936/ μ l)

転帰: 一過性のリンパ球減少を認めたが、速やかに基準値まで回復した。

症例番号2

① 全身症状の分類に関する副作用について

2003年10月21日(2回目ベクター注入直後): grade1の発熱(38.6°C)

grade1の戦慄、悪寒

grade1の発汗

転帰: 発熱、戦慄、悪寒、発汗及び高血圧を認めたが、いずれも一過性であった。

② 心血管系(一般)の分類に関する副作用について

2003年10月15、16日(1回目ベクター注入翌日、翌々日): grade 1の高血圧

症例番号 3

① 血液/骨髄の分類に関する副作用について

2004年1月21日(1回目ベクター注入翌日): grade 2のリンパ球減少(978 / μ l)

2004年1月28日(2回目ベクター注入翌日): grade 2のリンパ球減少(504 / μ l)

2004年1月29日(2回目ベクター注入翌々日): grade 1の好中球(1528 / μ l)

転帰: リンパ球、好中球の減少を認めたが、いずれも一過性であった。

② 肝臓の分類に関する副作用について

2004年1月20日(1回目ベクター注入直後)から2月17日(2回目ベクター注入21日後)までの期間: grade 1のAST上昇(最大上昇値 60mIU/ml)

grade 2の γ -GTP上昇(最大上昇値, 193mIU/ml)

転帰: その後、両値の低下を認めたが正常値までは低下しなかった。

③ 心血管系(一般)の分類に関する副作用について

2004年1月21、22日(1回目ベクター注入翌日、翌々日)及び、

2004年1月27、28日(2回目ベクター注入直後、翌日): grade 1の高血圧

転帰: 血圧上昇は一過性であった。

症例番号 4

① 血液/骨髄の分類に関する副作用について

2004年3月3日(1回目ベクター注入翌日): grade 3のリンパ球減少(304 / mm^3)

2004年3月4日(1回目ベクター注入翌々日): grade 3のリンパ球減少(360 / mm^3)

2004年3月5日(1回目ベクター注入3日後): grade 1の白血球減少(1528 / mm^3)

grade 2のリンパ球減少(583.2 / mm^3)

2004年3月19日(2回目ベクター注入9日後): grade 1の好中球減少(1952.5 / mm^3)

2004年3月22日(2回目ベクター注入12日後): grade 1の好中球減少(1600 / mm^3)

転帰: いずれも一過性であった。

② 心血管系(一般)の分類に関する副作用について

2004年3月3、4、5日(1回目ベクター注入翌日、翌々日、3日後): grade 2の低血圧

2004年3月9日(2回目ベクター注入直後): grade 1の高血圧

転帰: いずれも一過性であった。

③ 全身症状の分類に関する副作用について

2004年3月2、3日(1回目ベクター注入直後、翌日): grade 2の発熱

2004年3月4、5日(1回目ベクター注入翌々日、3日後): grade 1の発熱

2004年3月2-5日(1回目ベクター注入直後から3日後): grade 1の戦慄、悪寒

2004年3月2-5日(1回目ベクター注入直後から3日後): grade 1の発汗

転帰: いずれも一過性であった。

④ 肝臓の分類に関する副作用について

2004年3月2日(1回目ベクター注入直後)から3月22日(2回目ベクター注入12日後)までの期間:
grade 2のAST(最大上昇値 122 mlU/ml)、ALT(最大上昇値 158 mlU/ml)、 γ -GTP(最大上昇値 225mlU/ml)の上昇
転帰: いずれも一過性で基準値まで回復した。

症例番号 5

① 全身症状の分類に関する副作用について

2005年6月7日(2回目ベクター注入直後): grade 1の戦慄、悪寒、grade 1の発汗
転帰: いずれも一過性であった。

② 肝臓の分類に関する副作用について

2005年6月14日(2回目ベクター注入後7日): grade 1の γ -GTP上昇(65 mlU/ml)
転帰: 一過性でその後、基準値に回復

症例番号 6

① 血液／骨髄の分類に関する副作用について

2006年1月18、20日(1回目ベクター注入後翌日、3日後)、25、27日(2回目ベクター注入後翌日、3日後): grade1の白血球減少
2006年1月18-19日(1回目ベクター注入後翌日、2日後): grade2の白血球減少
2006年1月18日(1回目ベクター注入後翌日): grade3のリンパ球減少
2006年1月25日(2回目ベクター注入後翌日): grade2のリンパ球減少
転帰: 一過性でその後、基準値に回復

「副作用まとめ」

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。

副作用発現件数の一覧

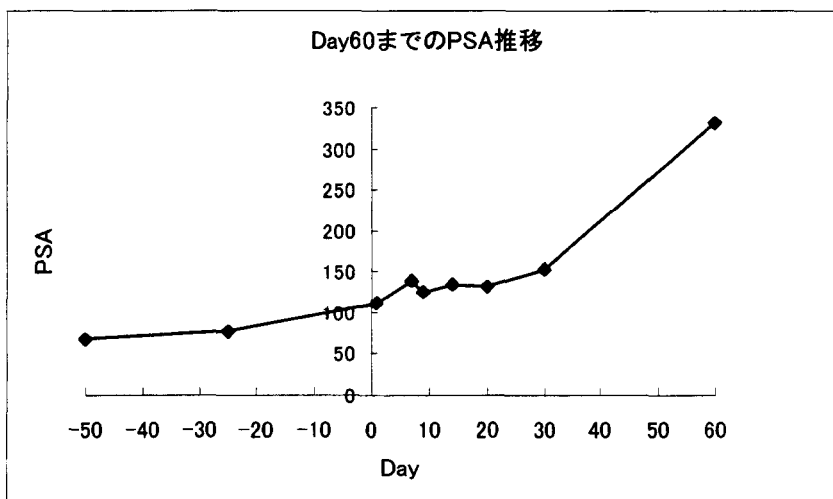
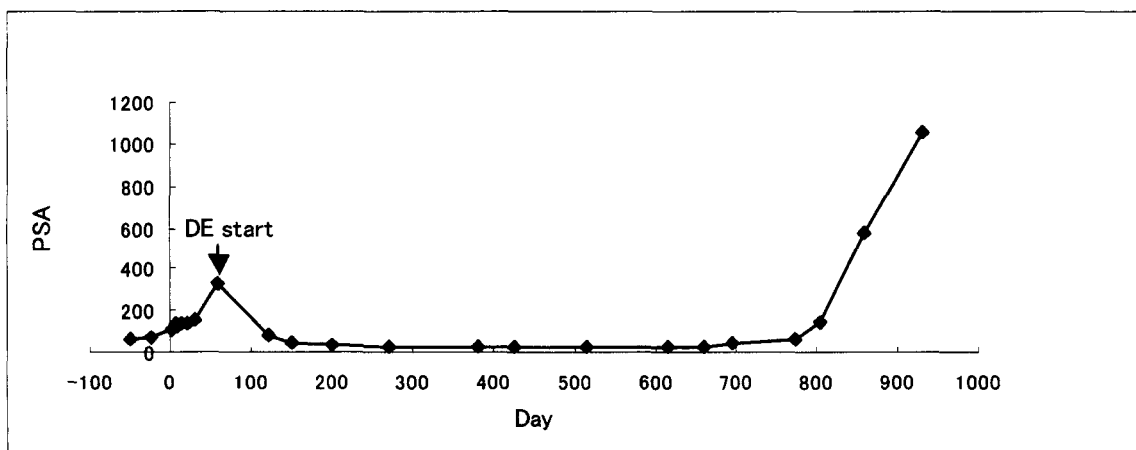
副作用の種類	発現件数(延べ件数)		
	grade 1	grade 2	grade 3
血液/骨髄の分類に関する副作用			
リンパ球減少		5	3
好中球減少	3		
白血球減少	2		
全身症状の分類に関する副作用			
発熱	2	1	
戦慄、悪寒	3		
発汗	3		
心血管系(一般)の分類に関する副作用			
高血圧	4		
低血圧		1	
肝臓の分類に関する副作用			
AST 上昇	1	1	
ALT 上昇		1	
γ-GTP 上昇	1	2	

3、遺伝子治療後の経過および血清 PSA 値の推移(血清 PSA による効果判定基準)

症例番号 1

経過: 遺伝子治療終了後、血清 PSA 値の上昇に伴い熊本大学医学部附属病院にてドセタキセル、エストラムスチン併用抗癌化学療法(DE療法)を2003年10月より開始し、再び血清 PSA 値の低下を認めたが、その後、再び血清 PSA 値が上昇し全身状態悪化のため抗癌化学療法も施行できず、2006年4月1日永眠された。

血清 PSA 値の推移

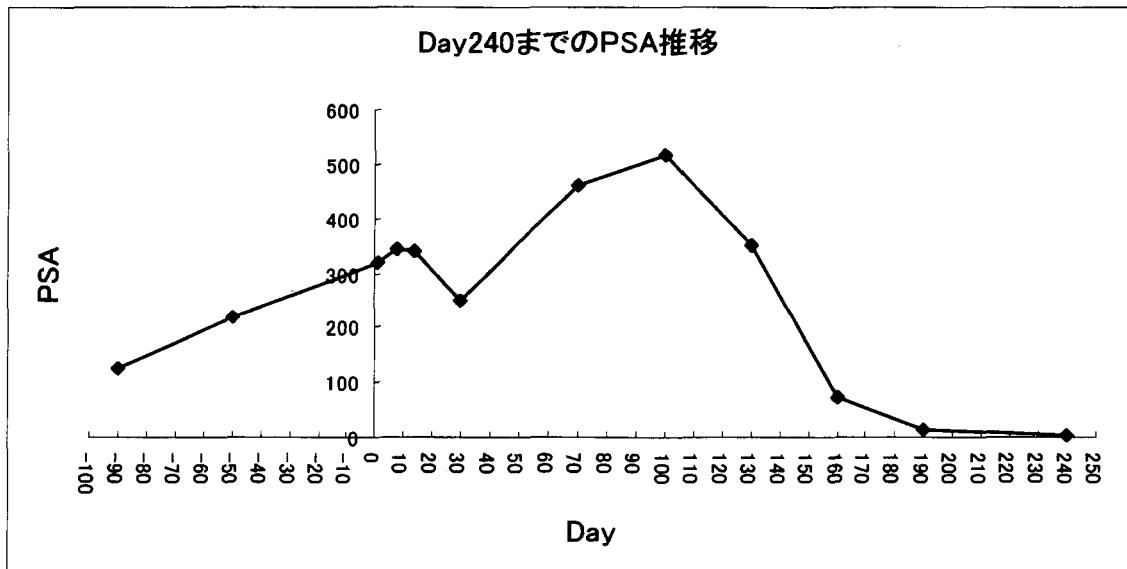
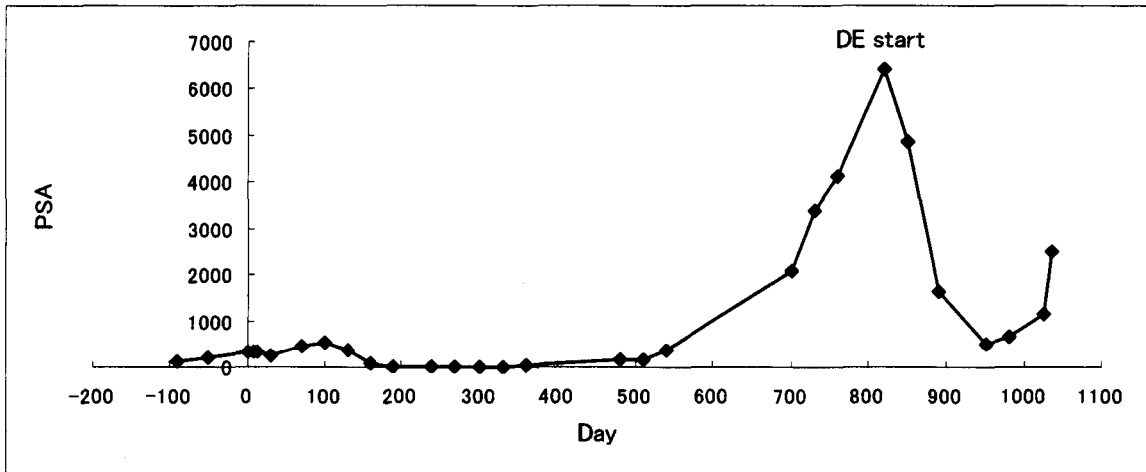


血清PSA効果判定基準: PD

症例番号 2

経過: 遺伝子治療後低下した血清 PSA 値は退院後、再上昇を認めましたが遺伝子治療開始後約 100 日後より再び血清 PSA 値の低下を認め、4.9 ng/ml まで低下した。血清 PSA 値効果判定基準上は PR (Partial Response) である。その後、血清 PSA 値は再び上昇を始め遺伝子治療開始後約 800 日後に DE 療法を開始、再び血清 PSA 値の低下を認めたものの、現在血清 PSA 値は上昇中である。

血清 PSA 値の推移

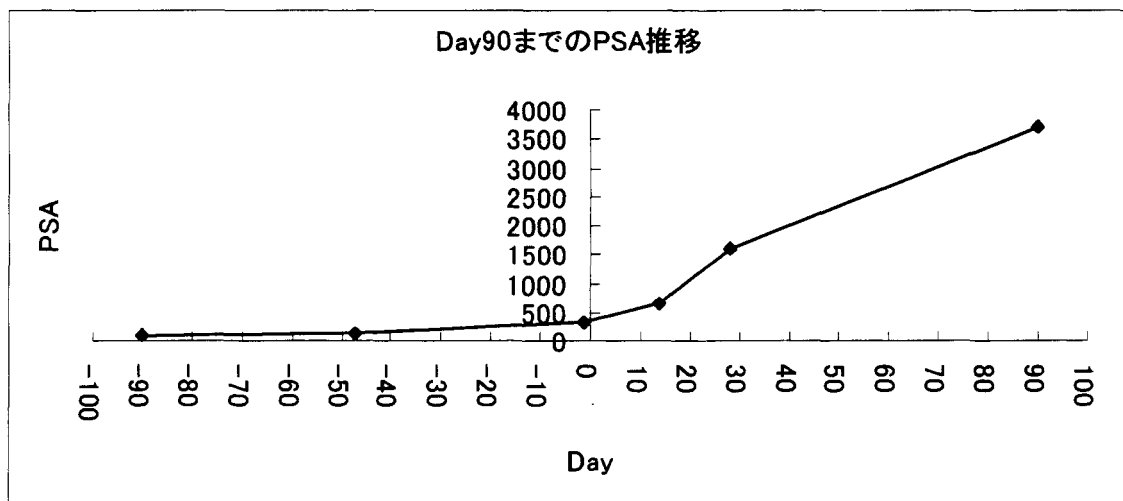
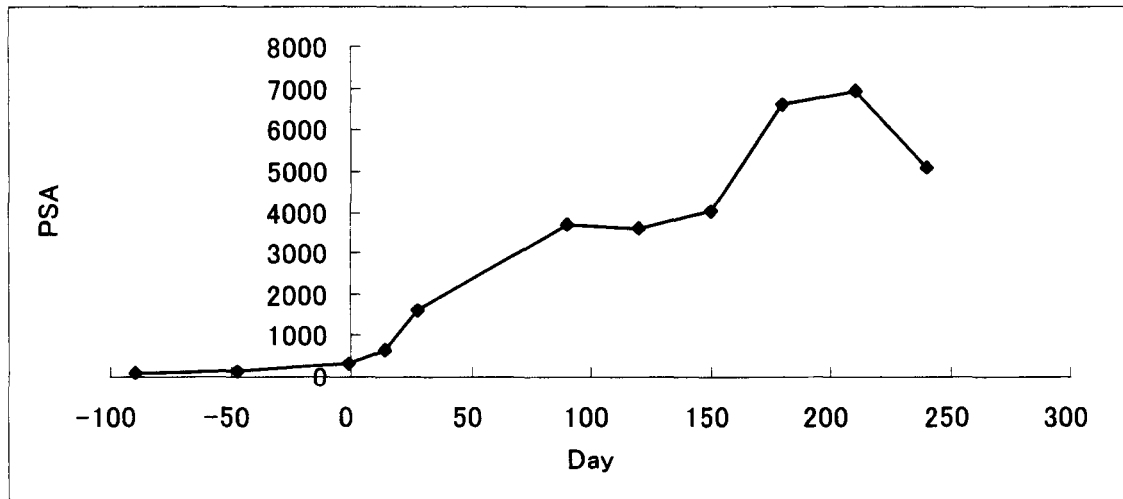


血清PSA効果判定基準: PR

症例番号 3

経過:退院後、PSA の上昇に伴い疼痛の増強を認めたため、大阪赤十字病院で入院して塩酸モルヒネを増量しながら対症療法を行っていた。その後本人の希望もあり、在宅での治療となったが、2004 年 10 月 11 日永眠された。

血清 PSA 値の推移

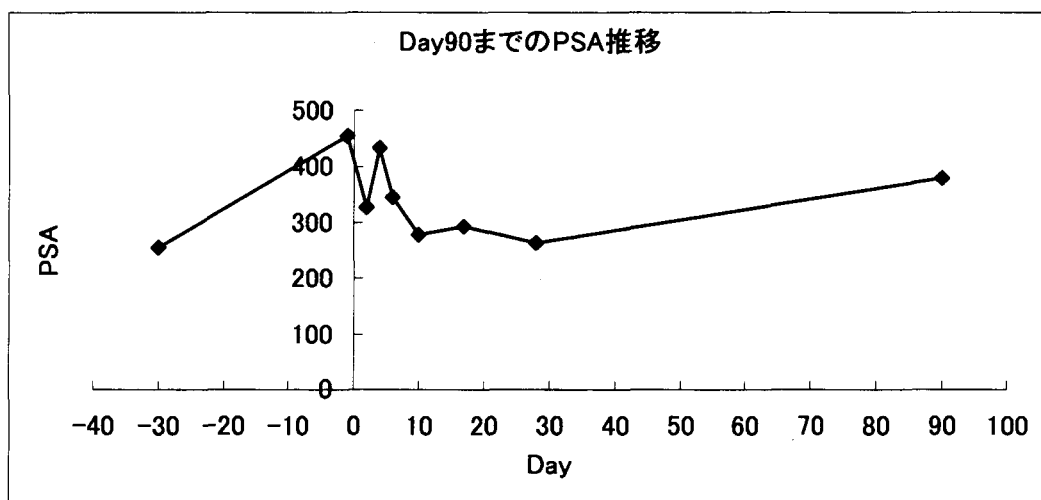
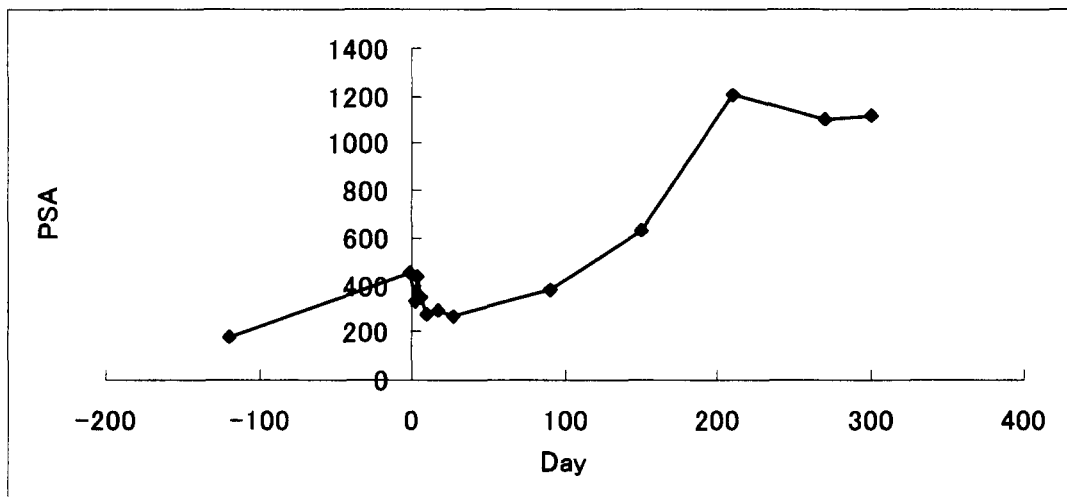


血清PSA効果判定基準: PD

症例番号 4

経過: 蒲郡市民病院にて癌性疼痛に対する強オピオイドの投与を受けるが、その後も血清 PSA 値の持続的な上昇を認め、2005 年 1 月 4 日永眠された。

血清 PSA 値の推移

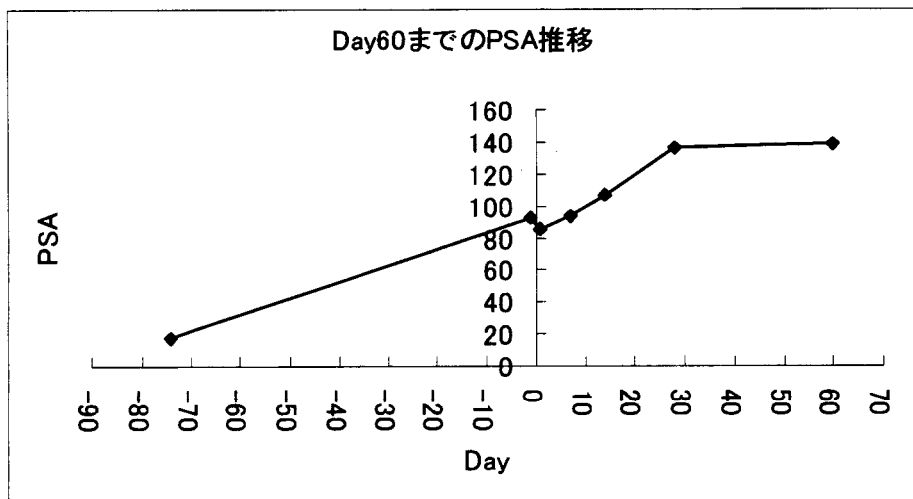
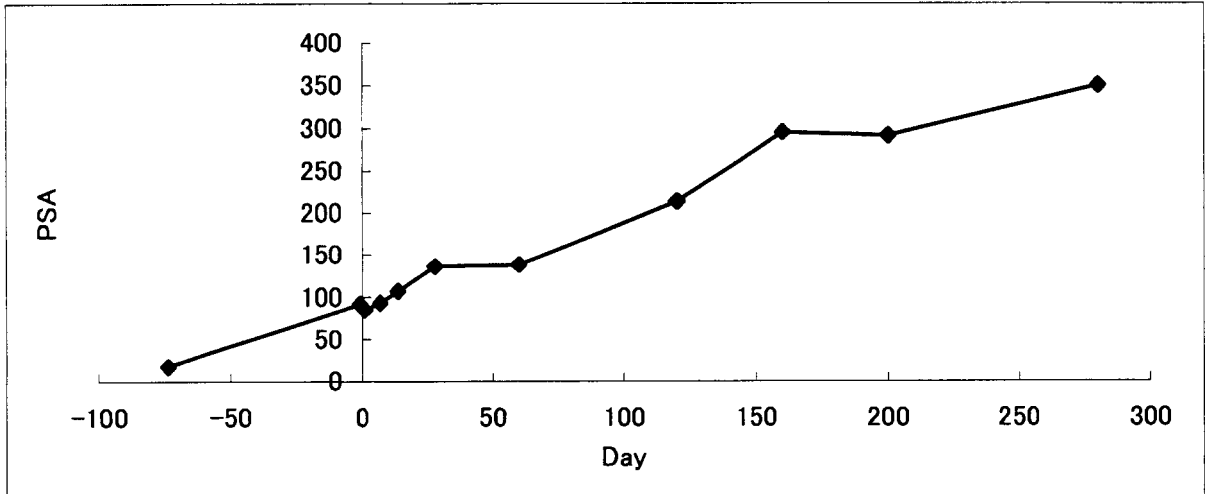


血清PSA効果判定基準: SD

症例番号 5

経過: 遺伝子治療終了後、持続的な血清 PSA 値の上昇を認め、2006 年 3 月 12 日永眠された。

血清 PSA 値の推移

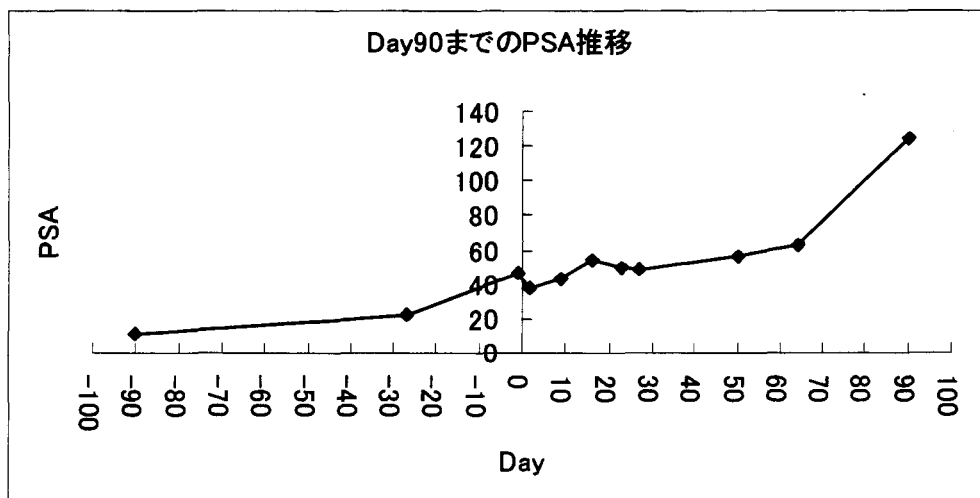
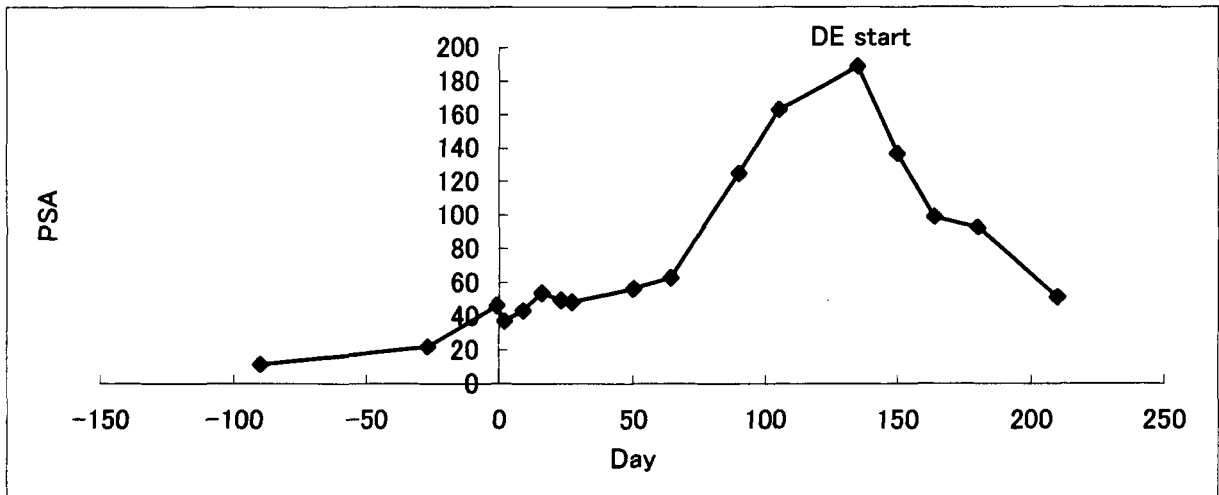


血清PSA効果判定基準: PD

症例番号 6

経過: 遺伝子治療終了後、血清 PSA 値の再上昇を認め、遺伝子治療開始後、約 130 日後に DE 療法を開始し血清 PSA 値が再び低下し、現在 DE 療法継続中である。

血清 PSA 値の推移



血清PSA効果判定基準: PD

「血清 PSA による効果判定基準」

1 例に PR および SD 症例を認めたが、残り 4 例は PD であった。

4. Ad-OC-TK 注入病変部の治療効果判定基準

症例番号 1 については、遺伝子治療前および治療後 30 日後の Ad-OC-TK 注入部位、局所再発巣の腫瘍縮小率を MRI にて計測した。結果、効果判定は NC (No Change) であった。症例番号 1 以外の 5 症例では注入部位が骨転移巣、あるいは前立腺原発巣であり、厳密な腫瘍径の測定が困難であった。

5、その他の検査所見

「Ad-OC-TK の定量的 PCR 法による検出測定」

血中への Ad-OC-TK の流出を確認するため HSV-TK 遺伝子 DNA をターゲットとした定量的 Real time-PCR を実施した。結果、低用量群、高用量群全ての症例において Ad-OC-TK 注入後、2 日目まで Ad-OC-TK の血中内の存在を認めたが、3 日目には全て消失した。

「血清アデノウイルス中和抗体の出現」

Ad-OC-TK 注入後の血清アデノウイルス中和抗体を測定した。結果、全ての症例において 1 回目の Ad-OC-TK 注入後、8 日目までに中和抗体の一過性の上昇を認めた(最高値 1:256, normal<1:4)。

6、総括

この度の遺伝子治療臨床研究の最も大きな特徴は臓器特異的 Osteocalcin プロモーターを用いることによりウイルスベクターの安全性を高めたことである。本臨床研究と同じ治療遺伝子、HSV-Tk を用いた前立腺癌遺伝子治療の臨床研究および臨床試験が岡山大学および米国 Baylor 医科大学で実施されたがウイルスベクター注入部位はウイルスベクターの臓器外への漏出の可能性の低い前立腺部に限局されていた (Herman JR et al., Human Gene Therapy, 10:1239-, 1999)。本臨床研究ではウイルスベクターの安全性を高めることによりウイルスベクターの血中への漏出の可能性が高い骨転移薬にも注入部位を拡大することが可能となった。その結果として低用量群、高用量群全ての症例において Ad-OC-TK 注入後、2 日目まで Ad-OC-TK の血中内の存在を認めたが、全例において重篤な副作用は認めなかった。

もともと Osteocalcin プロモーターは前立腺癌細胞、および前立腺癌との細胞間相互作用で前立腺癌細胞の増殖を刺激するとされる骨芽細胞、双方でプロモーター活性が高く、前立腺癌骨転移薬に対する治療での有用性が期待されていた(Kubo H et al., Human Gene Therapy, 14:227-, 2003a)。したがって本臨床研究では 6 例中 4 例の症例において骨転移薬に Ad-OC-TK が注入された。また骨転移症例も適応としたため、6 例全例が病期 D2 の患者で血清 PSA 値も平均 222.5 ± 147.8 ng/ml (PSA \pm SD) と非常に高値であった。全般において治療前血清 PSA 値が高値を示したにもかかわらず血清 PSA 値効果判定基準上は 6 症例中 1 例に PR (Partial Response)、1 例に SD (Stable Disease) を認めた。SD を認めた症例番号 4 においては治療前の血清 PSA 値の急激な上昇を考慮すれば本遺伝子治療が何らかの薬効を挙げていることが強く示唆される。また PR を認めた症例番号 2 については治療開始後約 100 日後から PSA が著明に低下するという経過をたどったが、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 (Fujita T et al., Int. J. Radiation Biol. Phys., 65: 84-, 2006) 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(症例番号 1、2、6)ともに奏功したが、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。

最後に患者背景および血清 PSA 効果判定基準などをまとめた別表を添付する。

別表

症例番号	年齢 (歳)	1回注入用量(PFU)	治療部位	治療前 PSA 値 (ng/ml)	PSA 最小値 (ng/ml) 注	PSA 効果判定	転帰(観察期間)
1	77	2.5X10 ⁹	術後局所再発巣	112	125	PD	死亡(31ヶ月)
2	74	2.5X10 ⁹	L3 骨転移巣	318	4.9	PR	生存(34ヶ月)
3	63	2.5X10 ⁹	L3 骨転移巣	311	482	PD	死亡(8ヶ月)
4	65	2.5X10 ¹⁰	仙骨転移巣	455	265	SD	死亡(10ヶ月)
5	65	2.5X10 ¹⁰	前立腺原発巣	92	93	PD	死亡(9ヶ月)
6	65	2.5X10 ¹⁰	T12 骨転移巣	47	37	PD	生存(7ヶ月)

P40

注: 遺伝子治療開始 1 日後より他の治療導入までの期間の血清 PSA 値の最小値