



別紙様式第1

平成 18 年 1 月 19 日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 (郵便番号 228-8555)
	名称	北里大学病院 (電話番号 042-778-8440) (Fax 番号 042-778-9371)
	代表者 役職名・氏名	北里大学病院病院長 藤井 清孝

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 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	北里大学医学部泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長) 馬場 志郎

## 別紙様式第1の別添

## 遺伝子治療臨床研究実施計画概要書(改訂後)

申請年月日	平成18年1月19日 (平成19年3月12日改訂)
-------	------------------------------

研究の名称	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
研究実施期間	平成 年 月 日(承認日)から5年間

総括責任者	所属部局の所在地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号(郵便番号 228-8555)	
	所属機関・部局・職	北里大学医学部・泌尿器科学・教授(北里大学病院・泌尿器科・科長)	
	氏名	馬場 志郎	
実施の場所	所在地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号(郵便番号 228-8555)	
	名称	北里大学病院	
	連絡先	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号(電話番号 042-778-9091) 北里大学医学部泌尿器科学教室内	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	佐藤威文	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調整投与、臨床観察、臨床効果判定、基礎的効果判定
	岩村正嗣	北里大学医学部・泌尿器科・診療助教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、病理学的評価判定
	宋 成浩	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、病理学的評価判定
	藤田哲夫	北里大学医学部・泌尿器科・助手	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、基礎的効果判定、免疫学的評価、組織内における HSV-tk 遺伝子の同定
松本和将	北里大学医学部・泌尿器科・助手	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、基礎的効果判定、免疫	

		学的評価
岡安 勲	北里大学医学部・病理学・教授	病理学的評価・解析、 遺伝子治療臨床研究に おける指導
小幡文弥	北里大学医療衛生学部・免疫学・教授	免疫学的評価・解析、 遺伝子治療臨床研究に おける指導
公文裕巳	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科 学専攻病態機構学（泌尿器病態学分野）・教授 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・所長	遺伝子治療臨床研究に おける指導
那須保友	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科 学専攻腫瘍制御学（泌尿器病態学分野）・助教 授	遺伝子治療臨床研究に おける指導、評価判定
山田雅夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科・社会環境生 命科学専攻国際環境科学（ウイルス学講座）・ 教授	ウイルスベクター力価 の測定、安全性の確認、 遺伝子治療臨床研究に おける指導
Timothy C. Thompson	ベイラー医科大学・泌尿器科・教授	遺伝子治療臨床研究に おける臨床的解析の指 導
Dov Kadmon	ベイラー医科大学・泌尿器科・教授	遺伝子治療臨床研究に おける指導、評価判定
Thomas M. Wheeler	ベイラー医科大学・病理学科・教授	病理学的評価・解析の 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・室長	アデノウイルスベクタ ーの作製、安全性の確 認、品質管理
田畑健一	ベイラー医科大学・泌尿器科・研究員	ウイルスベクターに関 する情報の提供
山下英之	ベイラー医科大学・泌尿器科・研究員	ウイルスベクターに関 する情報の提供

<p>審査委員会が研究計画の実施を          適当と認める理由</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 前立腺癌は、わが国においても急速に罹患率の上昇が認められている。根治的前立腺摘除術をもってしても再発症例もみられ、その手術成績向上のための対策を必要とするのが現状である。</li> <li>2. 本遺伝子治療は、ノモグラムにより再発の可能性が高いと想定される前立腺全摘適応患者を対象にしている、術前内分泌療法に代わるネオアジュバント療法として遺伝子治療をおこなうもので、手術成績向上に寄与することが十分に期待できると判断される。</li> <li>3. 本審査委員会は、総計4回開催した。「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省、厚生労働省；平成16年12月28日改正)に基づき、審査を行なった。</li> <li>4. 遺伝子治療に用いるウイルスベクターの安全性を再確認するとともに、実施可能な内容であると判断した。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本ウイルスベクターは既に岡山大学泌尿器科学教室の遺伝子治療で使用されているものと同じで、バイラー医科大学より提供される。既にバイラー医科大学の臨床研究により実証されている。</li> <li>2) 本遺伝子治療研究メンバーは、既にバイラー医科大学への留学より帰国した医員3名を含め、すべて前立腺癌の基礎、臨床両面における専門医により構成されている。</li> <li>3) 北里大学病院内において実施可能である。</li> </ol> </li> <li>5. 遺伝子治療臨床実施計画申請書の内容については、以下の3事項に関しては特に、十分に時間をかけて審査し、修正も加えた。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治療プロトコルの戦略が、エビデンスに基づいているか</li> <li>2) 患者への説明・同意書内容が適切で、理解しやすいか</li> <li>3) 個人情報保護法(平成17年4月1日施行)に配慮したものか</li> </ol> </li> <li>6. 本臨床研究開始後に『安全・効果評価・適応判定専門小委員会』の召集も準備されている。</li> </ol>			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="804 1451 1163 1514">審査委員会の長の職名</th> <th data-bbox="1163 1451 1420 1514">氏名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="804 1514 1163 1666">北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長(医学部内科学教授・血液内科長)</td> <td data-bbox="1163 1514 1420 1666">東原 正明</td> </tr> </tbody> </table>	審査委員会の長の職名	氏名	北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長(医学部内科学教授・血液内科長)
審査委員会の長の職名	氏名			
北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長(医学部内科学教授・血液内科長)	東原 正明			

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>本研究は、単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、単純ヘルペスウイルススチミジンキナーゼ（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を前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビル（Ganciclovir、以下：GCV）を全身投与した後、根治的前立腺摘除術（以下鏡視下手術を含む）を施行した場合の安全性、および直接的な抗腫瘍効果と、間接的な免疫学的効果の解析・評価を目的とした第I/II相試験である。</p> <p>臨床的に遠隔転移を認めず、かつ術後5年以内に再発する可能性の高い予後不良限局性前立腺癌に対し、まずHSV-tk遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に直接注入し、次いでGCVを全身投与する。その後同治療を反復加療した後、根治的前立腺摘除術を施行する。当該研究のプライマリーエンドポイントは、アデノウイルスを用いたHSV-tk遺伝子発現ベクターの反復投与、ならびに外科手術を併用するネオアジュバント療法としての安全性の確認であり、セカンダリーエンドポイントは、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の解析と、同治療効果の病理学的な評価を目的とする。</p>
対象患者及びその選定理由	<p>外科的切除は可能ではあるが、手術前における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）で、かつ臨床的に遠隔転移を認めない局所限局性前立腺癌患者を対象とする。</p> <p>以下にその選定理由を述べる。</p> <p>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。</p> <p>前立腺に限局した癌の場合は根治的前立腺摘除術が適応となり、近年PSAのスクリーニングにより、外科的切除可能と判断される早期癌の患者が増加してきている。しかしながら外科的切除後の再発頻度は、一般に20～57%とされ、依然高い再発率が問題となっている。</p> <p>この前立腺癌において、低分化癌の存在や前立腺被膜外浸潤、術前におけるPSAの高値等は予後不良因子とされ、このような症例における根治的前立腺摘除術後の再発が問題となっている。一般に再発症例に対しては、局所放射線照射や内分泌療法等が救済療法として選択されるが、根治を得る可能性は概して低いとされている。術前に内分泌療法を施行するネオアジュバント療法も完全切除の可能性を高くする目的で行われているものの、多くの検討では術後のPSA再発リスクは軽減することはなく不満足な結果となっている。したがって治療戦略の一環として、「何らかの術前治療による根治的前立腺摘除術成績の向上を目指すこと」は検討の価値が十分あるものであり、「新たな術前治療法」の確立が切に望まれる。すなわち、術前内分泌療法に代わるより有効な治療法を確立できれば、外科切除による根治の可能性を高めることができると考えられ、本研究の対象患者として、将来術後再発する可能性の高い（ハイリスク群）限</p>

	<p>局性前立腺癌患者を選定した。前立腺癌に対する遺伝子治療は、1995年に米国ヴァンダービルト大学のレトロウイルスベクターによるアンチセンス myc RNA 遺伝子を用いた治療が開始され、次いで米国ベイラー医科大学において、アデノウイルスベクターによる HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療が開始された(試験 1~4: 下記「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」欄参照)。その後現在までに、前立腺癌を対象とした遺伝子・細胞治療は、米国国立衛生研究所 (NIH) においてこれまでに 59 の臨床研究プロトコールが認可、開始されており、前立腺癌に対する「新たな治療法」としての地位を確立してきている。また米国ベイラー医科大学で施行された <math>10^{10}</math> PFU 単回投与での HSV-tk 遺伝子を用いたネオアジュバント遺伝子治療 (同試験 3) の検討において、腫瘍体積全体に占める殺細胞効果の割合が、平均 26%、中央値 20% と不十分な結果であり、この結果を鑑みて、当該プロトコールでは腫瘍体積の大きいハイリスク群に対して、同ベクターの 2 回投与を選択・設定した。さらに同ベクターの 2 回投与に関しては、同じく放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした検討 (同試験 2) で、その安全性が確認されているが、外科手術併用における検討・解析は未だ施行されていない。また HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療は、同じく米国ベイラー医科大学におけるこれまでの臨床検討において、殺細胞効果のみならず免疫系の賦活効果を期待させる結果も確認されてきており、有効性を来す可能性のある更なる免疫学的な反応の検証が必要とされている。当該ベクターにおいては、すでに本邦における投与実績があり、早急なる「新たな術前治療法」の確立が望まれるハイリスク前立腺癌に対して、根治を目指したネオアジュバント遺伝子治療の検証を将来的な目的として、当該遺伝子治療を選択し計画した。</p>
<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>導入を企図する遺伝子は、HSV-tk たんぱく質の全ての翻訳領域を含む遺伝子である。ラウスサルコマウイルスプロモーター配列、HSV-tk 遺伝子、シミアンウイルス 40 (SV40) ポリ A 付加シグナルからなる HSV-tk 遺伝子発現カセットを、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する。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。HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを経直腸超音波ガイド下に、針を用いて前立腺内に注入することにより HSV-tk 遺伝子を導入する。</p> <p>当該ウイルスであるヒトアデノウイルス 5 型の野生型は、いわゆる気道感染による「かぜ」を起こすウイルスの 1 つであるが、E1 領域を欠き複製能力を持たない組換えアデノウイルスベクターを用いることで、その安全性を確保している。この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。</p> <p>一般に HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療は、別名「自殺遺伝子治療」とも呼ばれ、遺伝子導入を受けた細胞を死に至らしめる治療法である。HSV-tk 遺伝子が導入された細胞に、本来活性を持たない薬剤 (プロドラッグ) である GCV を作用させた場合、GCV は細胞内で発現したチミジンキナーゼにより段階的にリン酸化され、最終的には 3 リン酸化 GCV となり DNA の合成を阻害し、細胞をアポトーシスに導く。従って HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを細胞に作用させて遺伝子を導入しただけでは細胞の増殖抑制は起こらない。引き続き GCV を作用させることにより障害性を発揮するわけである。さらにその機序は完全には解明されていないものの、HSV-tk 遺伝子導入細胞</p>

	<p>がアポトーシスに陥り細胞死を来すときに、遺伝子が導入されていない周囲の細胞も巻き込まれて死滅するというバイスタンダー効果を有する。このバイスタンダー効果は、必ずしもすべての腫瘍細胞に遺伝子を導入しなくとも、治療効果が得られるということの意味している。これは癌の治療に際し有利な現象である。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>本研究に用いられる HSV-tk ウイルスベクターは、癌原性のないアデノウイルス 5 型をもとに作製されたベクターであり、現行の米国 cGMP (current Good Manufacturing Practices) 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の原材料から、その製造工程に至るまで一貫した品質管理のもとに米国ベイラー医科大学遺伝子ベクター室において生産されている。理論的にはアデノウイルスベクターは E1 遺伝子を欠損しており、複製能力はないが、大量製造過程では相同組換えによりある程度の確率で野生型アデノウイルスが生じてしまうことは避けられない。最終製品については、米国食品医薬品局 (FDA) 基準に従った安全性項目のすべてが米国ベイラー医科大学遺伝子ベクター室などにおいて確認される。</p> <p>また染色体へ当該遺伝子の組み込まれる可能性については、通常アデノウイルス 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。またアデノウイルス 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>遺伝産物の安全性については、HSV-tk アデノウイルスベクターによる HSV-tk たんぱく質の発現は一過性であり、たんぱく質そのものの細胞毒性は認められておらず安全性の点からも問題はないと思われる。</p> <p>実際に米国ベイラー医科大学における第 I 相臨床試験 (試験 1) では、<math>10^8</math> から <math>10^{11}</math> PFU レベルまでの投与が行われ、FDA はこの濃度の HSV-tk ウイルスベクターを生体に投与することを了承している。さらに同一患者における当該ベクターの再注入 (2 回目、3 回目注入を含む)、および複数箇所注入の検討においても (計 52 名、述べ 76 回の遺伝子治療)、重篤な副作用は認められず、その安全性が確認されている (試験 1~3)。</p> <p>また現在継続中である同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療 (試験 4) についても、その安全性が報告され、計 30 名中、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) スコアで、それぞれ 1 名の患者に Grade 3 にあたる ALT の上昇と頻尿の症状を認めたものの、薬物療法にて改善し、他の症例においては Grade 3 以上の重篤な副作用を認めなかった。また 1999 年 9 月に米国で、肝動脈内に直接アデノウイルスベクターを投与する OTC 欠損症に対する遺伝子治療において患者が死亡しているが、当該遺伝子治療は前立腺組織内にベクターを投与する方法であり、このような投与経路の相違も考慮に入れると安全性は確保されていると考えられる。</p> <p>また本邦においても、同一ベクターの前立腺癌患者への投与が岡山大学において 2001 年 3 月より施行され、これまでの使用実績 (8 名、のべ 9 症例) で副作用の出現を認めていない。</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動物を用いた遺伝子治療基礎実験において、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターと GCV 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、臨床研究プロトコールは、1996 年 1 月に NIH の Office of Recombinant DNA Activities (ORDA: 旧 RAC) 及び FDA の認可を受け、1996 年 8 月より米国ベイラー医科大学にて放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした第 I 相臨床試験が実施された (試験 1)。その後、同</p>

第 I 相臨床試験患者に対する同アデノウイルスベクターの追加投与（試験 2）、および前立腺全摘出症例に対する術前遺伝子治療との組み合わせの第 II 相臨床試験（試験 3）がそれぞれ終了し、1999 年 7 月からは同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療が第 II 相臨床試験として現在継続中である（試験 4）。

同医科大学における、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターと GCV（またはバラシクロビル）を用いた遺伝子治療は、2002 年 10 月の時点で計 124 名の前立腺癌患者が治療終了、継続中であり、アデノウイルスベクター投与による有害事象および、その第 I 相臨床試験効果の評価については詳細な解析が行われ、安全性が確認されるとともに有効性が確認されたことが論文として公表された（1999 年 5 月）。また第 II 相臨床試験の結果として、血清 PSA の低下のみならず、細胞障害性 T リンパ球の活性化や、同 T リンパ球の腫瘍内浸潤度と腫瘍組織におけるアポトーシスの頻度とに優位な相関関係が認められたことも報告されている（2001 年 11 月）。その後の同アデノウイルスベクターの反復追加投与に放射線治療を組み合わせた検討においては、2 回目のベクター反復投与によりさらにその CD8 T リンパ球の活性化が増加することも認められている（2004 年 9 月）。これらの結果より、当該遺伝子治療による殺細胞効果のみならず、抗腫瘍免疫の誘導・活性化の可能性も示唆されている。しかしながら米国ベイラー医科大学においても、術前補助療法として同アデノウイルスベクターを反復投与する検討は施行されておらず、米国ベイラー医科大学で対象とされていた、より大きな腫瘍体積を有するハイリスク群に対してより効果的であると予測され、当該研究は現時点の見地より、術前補助療法としての遺伝子治療を確立する上で考える安全かつ先進的なプロトコールと思われる。また岡山大学における検討においても、術前補助療法としての検討は行われていない。

今回用いる予定である HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、米国ベイラー医科大学遺伝子ベクター室において作製され安全性試験を通過した製品として、米国ベイラー医科大学より供給を受ける。本ベクターは米国ベイラー医科大学での遺伝子治療、および本邦での岡山大学の臨床研究で用いられているものと同一である。

北里大学泌尿器科学教室では、従来より国内および海外の研究施設で、前立腺癌をはじめとする尿路性器悪性腫瘍の治療に関する基礎的・臨床的研究を積極的に行っている。

研究総括責任者である馬場志郎は、西ドイツ・マインツ大学において前立腺癌患者におけるテストステロン代謝の基礎研究や、米国ミネソタ大学において腎細胞癌の免疫学的活性に関する基礎研究を行ってきた。また佐藤威文は、米国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を用いた基礎研究とともに臨床研究に直接関与している。岩村正嗣は米国ロチェスター大学で同じく前立腺癌の基礎研究を、宋成浩は同じく米国ベイラー医科大学で前立腺癌の病理学的研究に従事した経験を有している。現在も北里大学よりベイラー医科大学に山下英之研究員、田畑健一研究員を派遣している。一方、共同研究施設の岡山大学ではすでに 2001 年 3 月から前立腺癌に対する HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの臨床研究をすでに始めており、今回申請する臨床研究は、同一ベクターを用いた、ベイラー医科大学と北里大学、岡山大学との共同研究として実施するものである。

以上の背景より、今回申請する遺伝子治療臨床研究を北里大学で実施することは可能であると判断した。



<p>実施計画</p>	<p>本研究は、単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤である GCV を全身投与した後、根治的前立腺摘除術（以下鏡視下手術を含む）を施行した場合の安全性の検討、および直接的な抗腫瘍効果と間接的な免疫学的効果の解析・評価を目的とした第 I/II 相試験に相当する。本研究の主要評価項目は、アデノウイルスを用いた HSV-tk 遺伝子発現ベクターの反復投与、ならびに外科手術を併用するネオアジュバント療法としての安全性の確認である。副次的評価項目は、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の解析と、同治療効果の病理学的な評価である。また HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、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。</p> <p>遺伝子導入方法は被験者に対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 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を 4 ヶ所に注入する（計 <math>10^{10}</math> PFU）。GCV の投与は遺伝子導入 24 時間後から開始する。1 回投与量は体重 1 kg あたり原則として 5 mg とし 1 日 2 回 14 日間投与する（計 28 回）が、腎機能に応じてその投与量を調節する。薬剤は 500 mg が 1 バイアルに包装されており 10 ml の生理食塩水で溶解し 50 mg/ml に調整する。この一連のベクター投与から GCV 投与終了までを 1 サイクルとし、初回ベクター投与日より 2 週間後に、2 サイクル目の投与を同一スケジュールで行う。最終ベクター投与日より起算して 6 週間後に根治的前立腺全摘除術を行い、プロトコルを遵守してその治療効果の評価を行なう。</p> <p>対象は北里大学病院、あるいはその関連病院に通院中のハイリスク前立腺癌で、以下の選択基準を満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない症例とする。</p> <p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 被験者は 35 歳以上から 75 歳以下の成人男性を原則とし、医学的に本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。</li> <li>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者。</li> <li>3) ノモグラムにおいて、手術後再発する可能性が高いと判断されるハイリスク症例であること。（注記 1）</li> <li>4) 画像診断上明らかな転移病巣を認めないこと。（注記 2）</li> <li>5) 被験者は以下の骨髄機能、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 <math>&gt; 2,000 /\text{mm}^3</math>、血小板数 <math>&gt; 100,000 /\text{mm}^3</math>、総ビリルビン <math>&lt; 1.5 \text{ mg/dl}</math>、クレアチニン <math>&lt; 1.5 \text{ mg/dl}</math>。</li> <li>6) 出血傾向を認めない（PT・PTT の著明延長を認めない）。</li> </ol> <p>注記 1： 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（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。</p> <p>注記 2： 骨シンチグラフィにて骨転移の有無、CT にて腹部並びに骨盤部における転移の有無を検索し、骨シンチグラフィにて疑わしい病変を認めた場合は磁気共鳴装置（MRI）にて確認する。</p> <p>除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) GCV、又は類似化合物（アシクロビル等）に対する過敏症の既往歴</li> </ol>
-------------	---

を有する場合。

- 2) 本研究参加以前に放射線治療や内分泌療法を受けた治療歴を有する場合。
- 3) 前立腺に対し、経尿道的前立腺切除術や温熱療法等の外科的治療歴を有する場合。
- 4) 副腎皮質ホルモン製剤による加療を行っている場合。
- 5) 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。
- 6) 本研究参加前 6 ヶ月以内に未承認薬の治験/臨床研究に参加している場合。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) その他、担当医が不相当と認める場合。

なお、目標症例数はその安全性の検討として、当初対象症例数を 5 例ごとにその安全性を確認し、最大で 25 例までとする。

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。

また被験者の適格性・有効性・安全性の判断・評価・確認を客観的に行うため、学外の前立腺癌専門医が入る安全・効果評価・適応判定専門小委員会を北里大学病院 C 倫理委員会の下に設置し、登録時の被験者の適格性の判断、ならびに有効性及び安全性の判定を行う。

なお、米国ペイラー医科大学で既に実施された同様の臨床研究との主な相違点は以下のとおりである。

- 1) 米国の当該遺伝子治療と外科的治療の併用臨床試験（試験 3）では、ベクターの投与は 1 回のみであるが、その後開始された当該遺伝子治療と放射線治療との併用臨床試験（試験 4）において、ベクターの反復 2 回投与が施行されている。この同臨床試験の末梢血におけるリンパ球の解析から、ベクターの反復 2 回投与のさらなる細胞性免疫の活性化が確認されている。米国と同じく（試験 3）、腫瘍体積の大きいハイリスク前立腺癌症例を対象とした本研究では、遺伝子治療のより優れた局所殺細胞効果ならびに腫瘍免疫効果を必要とすることから、ベクターの反復 2 回投与を施行するものとした。
- 2) 本研究のセカンダリーエンドポイントは、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の解析と、病理学的な評価を目的とするものである。同治療における免疫学的反応の解析として、調節性 T リンパ球を含む末梢血における各リンパ球の解析（フローサイトメトリー解析）、血清中における IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-12 の測定（ELISA 法）、細胞障害性試験による NK 細胞の機能解析およびリンパ節由来リンパ球の機能解析（ELISPOT アッセイ）を予定しており、病理学的評価としては、全前立腺体積、全腫瘍体積、殺細胞効果の範囲（affected tumor volumes）、および免疫染色評価（CD20、CD8、CD68、CD3、CD4）、アポトーシス（TUNEL 染色）、CAR 発現（Coxsackievirus and Adenovirus Receptor Expression）、Microvessel Density の解析、検討を予定している。また投与後 16～17 日目（2 回目のベクター投与後 48～72 時間後）、および投与後 56 日目の摘出病理組織において、リアルタイム PCR をおこない導入遺

	<p>伝子のコピー数を確認する。</p> <p>3) GCVの投与は一定とせず、安全性の配慮より、腎機能に応じて投与量を調整することとした。</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、同意書に署名したものとする。なお、被験者はそ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。</p> <p>本臨床研究における「検査・観察項目およびそのスケジュール」を別紙として添付する。</p>

(別紙) 検査・観察項目およびそのスケジュール

項目	治療前	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day14 (2回目投与)	Day15	Day16	Day17	Day18	Day19	Day20	Day21	Day28	Day42
理学所見(体重、PSを含む)	X		毎日観察する															X
排尿状態 (Uroflowmetry, AUAScore)	X								X								X	X
血液一般 (血小板、白血球分画を含む)	X		2日毎に観察する															X
生化学検査一般	X		X					X	X		X					X	X	X
クレアチンクリアランス	X								X									
出血・凝固時間	X							X	X							X	X	
PT, PTT, fibrinogen	X		X					X			X					X	X	
血液ガス(動脈血)	X																	
尿沈渣	X		X					X	X		X					X	X	X
尿培養、感受性試験	X								X								X	
PSA	X							X	X							X	X	X
アデノウイルス抗体、 中和抗体測定	X								X								X	X
アデノウイルスの同定 (血液、尿、鼻腔)	X		X					X	X		X					X	X	X
心電図	X																	
胸部レントゲン	X																	
経直腸的超音波検査	X								X								X	X
前立腺生検	X		(X)*								(X)*							
骨シンチ	X																	
(骨転移の疑われる部位の MRI)	X																	
骨の単純撮影)	X																	
腹部、骨盤部CT	X																	
FACS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ELISA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NK活性	X							X	X							X	X	
ELISPOT																		
病理学的解析																		

注記: \*ベクター投与48~72時間後に担当医が可能と判断した症例に実施

項目	Day56 (術前)	Day56 (術後)	Day57 (術後1日目)	Day59 (術後3日目)	Day63 (術後7日目)	Day84	以後 3ヶ月毎	1年後	以後 3ヶ月毎	2年後
理学所見(体重、PSを含む)	毎日観察する					X	X	X	X	X
排尿状態 (Uroflowmetry, AUAScore)	X									
血液一般 (血小板、白血球分画を含む)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生化学検査一般	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
クレアチンクリアランス										
出血・凝固時間										
PT, PTT, fibrinogen		X								
血液ガス(動脈血)		X								
尿沈渣	X				X	X	X	X	X	X
尿培養、感受性試験					X					
PSA	X				X	X	X	X	X	X
アデノウイルス抗体、 中和抗体測定	X				X	X	X	X	X	X
アデノウイルスの同定 (血液、尿、鼻腔)	X				X	X				
心電図								X		X
胸部レントゲン								X		X
経直腸的超音波検査	X									
前立腺生検										
骨シンチ								X		X
(骨転移の疑われる部位の MRI)								X		X
(骨の単純撮影)								X		X
腹部、骨盤部CT								X		X
FACS	X		X	X	X	X	X	X	X	X
ELISA	X		X	X	X	X	X	X	X	X
NK活性	X					X	X	X	X	X
ELISPOT		X								
病理学的解析		X								

