

遺伝子治療臨床研究実施計画の申請及び遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請について (岡山大学病院)

【遺伝子治療臨床研究実施計画の申請】

- 諮問・付議..... P1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書・概要書..... P3
- 同意説明文書..... P21
- 厚生科学審議会科学技術部会がん遺伝子治療臨床研究作業委員会
委員名簿..... P114

【遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する申請】

- 諮問・付議..... P115
- 第一種使用規程承認申請書..... P117
- 生物多様性影響評価書..... P121
- 厚生科学審議会科学技術部会遺伝子治療臨床研究作業委員会
遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価に関する作業委員会
委員名簿 P133

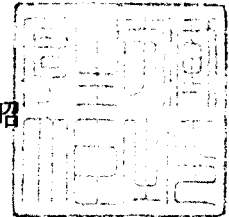


厚生労働省発科 1023 第 1 号
平成 21 年 10 月 23 日

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮 問 書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成 11 年法律第 97 号）第 8 条第 1 項第 1 号イ及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

平成 21 年 8 月 27 日に岡山大学病院長から提出された「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」計画

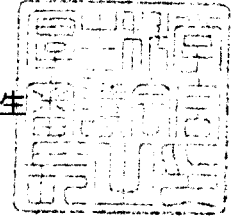
厚科審第20号
平成21年10月23日

科学技術部会部会長

永井良三殿

厚生科学審議会会長

垣添忠生



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成21年10月23日付け厚生労働省発科1023第1号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

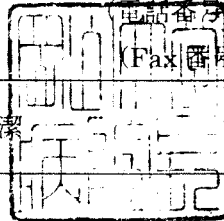
別紙様式第1

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

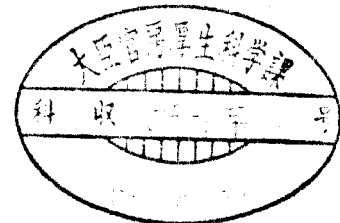
実施施設	所在地	岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学病院 電話番号 086-223-7151 (Fax) 番号 086-235-7636
	代表者 役職名・氏名	岡山大学病院長 森田 潔



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21年 8月27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・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	
	氏 名	公文裕巳 	
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
	那 須 保 友	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、ベクターの投与、臨床観察、臨床効果判定
	稚 賀 隆 史	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
	賀 米 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
	渡 部 昌 実	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・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、分子生物学的解析
	佐 々 木 克 己	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・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

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	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻（免疫学分野）・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	ベテキサス大学・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
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) を確認する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>本臨床研究は米国ベ일러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同じく研究協力者である Malcolm Brenner 博士が所長を務める同医科大学遺伝子・細胞治療センターで作製され、直接供給される。</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、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</p>	

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、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。

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が、抗癌化学療法として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が挙げられる。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。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る。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いる。国内においても北里大学において実施中である。HSV-tkの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、既に前立腺癌を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国内外における多数の知見より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いものと判断され、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

	<p>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、今回疾患 A, B における 4 種類の病態を対象とした同一のプロトコールとした。なお、探索的臨床研究における対象疾患 B の位置づけとしての近年の評価としては、Sonpavde らの報告のごとく今回のような臨床研究の良い対象群であると考えられている (Cancer 110, 2628, 2007)。</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>研究担当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。</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は存在せず、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>(REIC/Dkk-3 遺伝子の生物活性)</p> <p>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</p>

れており、その機序として、c-Jun-N-terminal kinase (JNK) を活性させることでの、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 ウイルスベクターは、現行の FDA ガイダンス、GMP 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原材料から製造工程、最終製品に至るまで一貫した品質管理のもとに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おり、ベイラー医科大学より供与を受ける。

(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または代諾者^{#1}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。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。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1: 代諾者とは後見人、保佐人、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ヵ所 (最大2ヵ所) 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ヵ所 (最大2ヵ所) 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ヵ所 (最大2ヵ所) 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>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ヵ所(最大2ヵ所)に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヵ所につき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。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ベイラー医科大学遺伝子ベクター室において作製されたものを用いる予定である。</p> <p>前立腺癌以外の癌種について:</p> <p>研究分担者である、那須保友、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。</p> <p>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</p>

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、6 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	6 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、neoadjuvant 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

1. 遺伝子導入方法の安全性

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、以下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。以下のバンクは 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。

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 EI 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

	<p>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。当該遺伝子治療臨床研究で使用されるアデノウイルスベクターは現在ベイラー医科大学で作製されており、「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。</p> <p>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、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 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、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、ベイラー医科大学より供給を受ける。また、研究者の那須保友は、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や IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの開発から基礎実験、さらに前立腺癌に対する臨床試験に立案から直接関与し、以後継続的に岡山大学よりベイラー</p>

	<p>医科大学に研究員を派遣している。</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、平成 15 年度からは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岡山大学病院内に遺伝子・細胞治療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 1.0×10^{10} vp (viral particle) から開始して 10 倍ずつ増量し 1.0×10^{11} vp, 1.0×10^{12} vp 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。</p>

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。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。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ヵ所（最大2ヵ所）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ヵ所（最大2ヵ所）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ヵ所（最大2ヵ所）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回の治療を実施する。2回目の治療を終了した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回目毎に治療を終了した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ヵ所(最大2ヵ所)に注入する。ウイルスベクター溶液は1ヵ所につき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回目の治療を終了した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年日まで)
	各投与毎に実施 4週ごとの2回目投与を1サイクルとする。継続投与経例はこのサイクルを繰り返す。							
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 (以後3ヶ月ごと5年日まで)
	各投与毎に実施 2週ごとの2回目投与を行う								
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	各投与毎に実施				4週後 (2回目投与前)	8週後 (2回投与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)
		3日	7日後	2週後	4週後				
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

5. 本臨床研究終了(最終投与前から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前後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1ng/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

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、

	<p>performance status(PS)が2以下の症例。</p> <p>(キ) 被験者は正常な骨髓機能、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$>2000/\text{mm}^3$、血小板数$>100,000/\text{mm}^3$、総ビリルビン$<1.5\text{mg/dl}$、クレアチニン$<1.5\text{mg/dl}$とする</p> <p>(ク) 出血傾向を認めない (PT・PTTの著明延長を認めない) 症例。</p> <p>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。</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(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、担当医が不相当と認める場合。 <p>8. 被験者の同意の取得方法 内分泌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、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、同意に関連す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>
<p>備考</p>	<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

