

岡山大学医学部・歯学部附属病院の 遺伝子治療臨床研究実施計画について

- 遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について・・・・・・・・・・P1
(がん遺伝子治療臨床研究作業委員会)
 - がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿・・・・・・・・・・P7
 - 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書(改訂後)・・・・・・・・P8
 - 遺伝子治療臨床研究実施計画(改訂後)・・・・・・・・・・P25
 - 前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための
説明と同意書(改訂後)・・・・・・・・・・P110
- (添付資料 12-1 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌(非転移症例)
添付資料 12-2 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌(有転移症例)
添付資料 12-3 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌(前立腺全摘症例)
添付資料 12-4 継続投与に関する説明と同意書)

平成 19 年 11 月 22 日

岡山大学医学部・歯学部附属病院から申請のあった
遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について

がん遺伝子治療臨床研究
作業委員会

委員長 笹月 健彦

岡山大学医学部・歯学部附属病院から申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 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
申請者：岡山大学医学部・歯学部附属病院 病院長 森田 潔
申請日：平成 18 年 7 月 18 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

- (1) 研究課題名： 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
- (2) 申請年月日： 平成18年7月18日
- (3) 実施施設： 岡山大学医学部・歯学部附属病院
代表者： 病院長 森田 潔
- (4) 総括責任者： 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学分野
教授 公文 裕巳
- (5) 対象疾患： 内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん
導入遺伝子： ヒトインターロイキン12 (IL-12) 遺伝子
ベクターの種類： 非増殖性ヒトアデノウイルス5型 (Ad-5) ベクター
用法・用量： 28日毎に計3回 (追加投与が認められた場合は3回以上)、①非転移症例及び②-1 有転移症例で前立腺全摘出手術未施行例では前立腺腫瘍内に、②-2 有転移症例で前立腺全摘出手術施行例では局所ないし遠隔転移病巣内に穿刺により注入。投与量は各回 1×10^{10} viral particles (vp)、 5×10^{10} vp、 1×10^{11} vp、 5×10^{11} vp、 1×10^{12} vp、 5×10^{12} vp の6段階の用量レベルで増量。
研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から最終症例の治療終了後5年間
目標症例数： 標準21例、最大36例 (各用量群3~6例)

(6) 研究の概略：

本研究は、内分泌療法抵抗性再燃前立腺がんに対して、非増殖性の IL-12 遺伝子発現 Ad-5 ベクターを前立腺局所又は遠隔転移巣の病変部内に注入した場合の安全性を検討することを主要な目的とする。また、免疫学的反応の解析及び治療効果の観察を副次的な目的とする (第 I / II 相臨床研究)。

(7) その他 (外国での状況等)：

前立腺がんに対する遺伝子治療臨床研究は、国内では単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子発現非増殖性 Ad-5 ベクターを用いて内分泌療法抵抗性再燃前立腺がんを対象に岡山大学医学部・歯学部附属病院及び神戸大学医学部附属病院で実施され、終了している。また、限局性前立腺がんを対象に北里大学病院で実施中である。

非増殖性の IL-12 遺伝子発現 Ad-5 ベクターを用いた遺伝子治療は国内では本臨床研究が初めてであるが、本臨床研究と同一のベクターを用いて、放射線療法・内分泌療法・凍結療法に抵抗性を示す前立腺がんを対象に米国ペイラー医科大学で4例実施されている (但し、ベクターの投与は単回のみで、前立腺全摘出手術施行後の再発症例は含まな

い)。上記の遺伝子治療は安全性の評価を主要な目的としており、重篤な副作用はこれまで報告されていない。

2. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第1回審議

① 開催日時：平成18年9月13日(水) 13:00～15:00

② 議事概要：

平成18年7月18日付けで岡山大学医学部・歯学部附属病院により申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん）について第1回目の審議を行った。

まず、研究実施計画について同病院の総括責任者らから説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等についての審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本作業委員会の意見）

1) 本臨床研究での副次的評価項目の1つに挙げられているヒトインターロイキン12 (IL-12) 遺伝子発現ヒトアデノウイルス5型ベクター投与による免疫学的反応の検討に関して

① 遺伝子治療によって誘導される腫瘍免疫について現時点で得られている知見を、ペイラー医科大学系列以外の研究施設からの知見も含めて説明すること。特に、IL-12 遺伝子発現ベクターを用いた遺伝子治療において、ヒトでのIL-12 及びインターフェロン γ の血中濃度推移や発現したIL-12の分布については、詳しく説明すること。

② 免疫学的反応の検討に係る試験項目並びに各試験の実施時期及び試験方法について、当該試験を実施する必要性を踏まえながら、試験方法の感度・再現性等も含めて、それぞれの内容及び妥当性を詳細かつ具体的に説明すること。

③ リンパ球の動的解析や調節性T細胞についての解析を追加する等、本臨床研究で実施する免疫学的反応の検討内容を、病変組織・末梢血の双方においてさらに充実するよう検討すること。なお、追加した試験項目については、上記②と同様に各試験の実施時期及び試験方法を詳細に説明すること。

2) 被験者に対する同意説明文書に関して、IL-12 遺伝子発現ベクターを用いた

遺伝子治療における IL-12 及びインターフェロン γ の血中濃度推移等を踏まえて、本臨床研究において投与局所から離れた部位にも IL-12 遺伝子発現ヒトアデノウイルス 5 型ベクターが有効性を発揮することが予想されるとする根拠を、腫瘍組織にベクターを直接投与することとした理由及び想定される作用機序と共に、同意説明文書に平易な表現で追記すること。

- 3) 本臨床研究において許容されている追加投与に関して、追加投与を可とする条件の 1 つとして「悪化傾向を認めず (PD : Progressive Disease でなく)」が挙げられているが、これを「PR : Partial Response 以上」としなかった理由を説明すること。

2) 第 2 回審議

- ① 開催日時： 平成 19 年 9 月 19 日(水) 13:00~14:45

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、岡山大学医学部・歯学部附属病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第 2 回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について同病院の総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、検査スケジュールの見直しや同意説明文書の記載整備等、各委員より指摘のあった点については、申請者と事務局との間で整備の上、委員長が確認した後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

(なお、これら実施計画書等の整備については、平成 19 年 11 月 22 日に委員長了承。)

(各委員からの主な指摘の内容)

- 1) 治療効果判定に関する検査スケジュールに関して、血液中リンパ球サブセット及び血清サイトカインの検査を投与後 7 日目まで毎日実施するとされているが、患者の採血の負担等を考慮し、安全性の評価に合わせて 2 日毎の検査としても評価は可能と思われるので、当該検査のスケジュールについて再検討すること。
- 2) 血清 CTL 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定に関して、実際に使用する具体的なペプチドの種類 (名称) 及びその選択理由 (測定目的) をペプチドの分類毎に表にまとめて提示すること。
- 3) 同意説明文書中に 1 回あたりのおよその採血量を追記すること。
- 4) 同意説明文書に「臨床研究に参加することを同意した場合でも、あなたが健康に不安を感じたり、あなたにとって何らかの不都合が生じた場合は、いつでも研究

参加の同意を撤回することができること。」とあるが、下線を削除し、いつでも同意を撤回できるという趣旨がより明確な記載に修正すること。

- 5) 同意説明文書中、遺伝子治療以外の方法として挙げられている放射線治療及び抗癌剤治療についてより正確に記載すること。

3. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書の主な変更内容

(実施計画)

- ・ 研究体制に関して、下記のとおり新たな免疫学的解析方法が導入されたことに伴い、専門家として久留米大学の研究者が新たに追加された。
- ・ 有効性評価における遺伝子治療に伴う免疫学的反応の検討に関して、本作業委員会の意見を踏まえ、患者の負担も配慮しながら、検査項目及び各検査の実施時期がより充実したものに改められた。また、新たな検査項目として、導入遺伝子の解析のための組織検査及び新たな免疫学的解析方法（CTL 誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定）が追加された。
- ・ 安全性及び有効性の評価に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、治療終了後 5 年間の長期フォローアップが追加された。これに伴い、申請時には承認日から 3 年間としていた研究実施期間が、承認日から最終症例の治療終了後 5 年間に改められた。

(患者への同意説明文書)

- ・ 同意の撤回に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、いつでも同意を撤回できるという趣旨がより明確な記載に改められた。
- ・ 遺伝子治療以外の治療法について、本作業委員会の意見を踏まえて、放射線治療及び抗癌剤治療の現状をより正確に説明する記載に改められた。
- ・ 遺伝子治療臨床研究の概要に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、IL-12 遺伝子発現 Ad-5 ベクターの作用機序と、腫瘍組織内に直接投与する理由が明記された。
- ・ 安全性及び有効性の評価の充実に伴い、安全性及び治療効果判定に関する検査のスケジュール表が改められ、表中に採血量も記載された。また、導入遺伝子の解析のための生検の説明が追加され、退院後の検査項目、検査時期が明記された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

岡山大学医学部・歯学部附属病院からの遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん）に関して、がん遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のおり論点整理を進めて、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

**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**

氏 名	所 属
あさの 浅野 <small>しげたか 茂隆</small>	早稲田大学理工学術院特任教授
あらと 荒戸 <small>てるよ 照世</small>	独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部審査役
うえだ 上田 <small>りゅうぞう 龍三</small>	名古屋市立大学大学院医学系研究科教授
おざわ 小澤 <small>けいや 敬也</small>	自治医科大学医学部教授
かきぞえ 垣添 <small>ただお 忠生</small>	国立がんセンター名誉総長
かねこ 金子 <small>しゅういち 周一</small>	金沢大学医学部長
かねだ 金田 <small>やすふみ 安史</small>	大阪大学大学院医学系研究科教授
○ きまづき 笹月 <small>たけひこ 健彦</small>	国立国際医療センター総長
しまだ 島田 <small>たかし 隆</small>	日本医科大学医学部教授
はまだ 濱田 <small>ひろふみ 洋文</small>	札幌医科大学教授（教育研究機器センター）
はやかわ 早川 <small>たかお 堯夫</small>	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
よしくら 吉倉 <small>ひろし 廣</small>	厚生労働省医薬食品局食品安全部企画情報課参与

(前立腺がん・腎がん)

<兼任> かきぞえ 垣添 ただお 忠生 国立がんセンター名誉総長

○委員長 (五十音順 敬称略)

(平成19年4月12日現在)

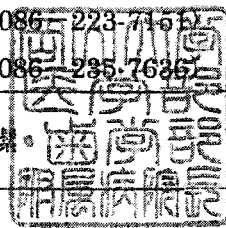
別紙様式第1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成18年7月18日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	岡山県岡山市慶田町2丁目5番1号 (郵便番号 700-8558)
	名称	岡山大学医学部・歯学部附属病院 (電話番号 086-223-7461) (Fax 番号 086-235-7685)
	代表者 役職名・氏名	岡山大学医学部・歯学部附属病院長 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 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	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 18 年 7 月 18 日

研究の名称	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
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	印
実施施設	所在地	岡山市鹿田町 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) 及び岡山大学医学部・歯学部附属病院	
	連絡先	岡山市鹿田町 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
	雑 賀 隆 史	岡山大学医学部・歯学部附属病院・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 来 春 紀	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・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
	江 原 伸	岡山大学医学部・歯学部附属病院・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
小 林 知 子	岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科・医員	患者への説明及び同意の取得、分子生物学的解析	

谷本竜太	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）・大学院生	患者への説明及び同意の取得、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 Interleukin-12 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	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 全般的指導
Brian J. Miles	ベイラー医科大学・泌尿器科・教授	遺伝子治療研究における基 礎的・臨床的解析の指導
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
枝村康平	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
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
	岡山大学医学部・歯学部附 属病院 遺伝子治療臨床 研究審査委員会委員長	伊達 勲 (印)

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、内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対し Interleukin-12 (以下: IL-12) 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の</p> <p>a) 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)。また腫瘍免疫を中心とした</p> <p>b) 免疫学的反応の検討 (局所および全身反応の解析) ならびに</p> <p>c) 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>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、IL-12 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。その際の質的、量的安全性を確認し、腫瘍免疫を中心とした生体における免疫学的反応の検討を行うとともに治療効果の判定を行い、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分子生物学的効果、免疫学的効果、ベクターの感染、mRNA レベル及びたんぱく質レベルでの IL-12 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 相試験である。</p> <p>本臨床研究は米国ペイラー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 IL-12 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、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を対象とし、以下の3カテゴリーに分類する。</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>2. 対象疾患の選定理由</p> <p>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</p>	

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>古くから免疫系を介した腫瘍特異的免疫療法は注目されてきたが、免疫抑制がかかった担癌状態のなかで腫瘍の退縮を導くメカニズムが今日の実験系で次第に明らかになってきた。なかでも、腫瘍特異的免疫活性を賦活化させるサイトカインの 1 つとして Interleukin-12 (IL-12) が注目されている。しかし種々の癌を対象とした臨床試験において IL-12 タンパクの静脈内投与後、重篤な副作用が発生し死亡例が発生した。この臨床試験における IL-12 タンパク投与は、(用量設定試験においては実施された) 2 週間前に実施するテスト投与を省略し、500ng/kg の IL-12 タンパクを静脈内に連日 5 日間投与し、3 週ごとに 2 回投与するスケジュールであった。重篤な副作用の原因が、テスト投与省略による血清中インターフェロニン濃度の著明上昇と相関していると判明した。引き続き IL-12 タンパクの皮下投与に投与方法を変更し、悪性腫瘍、C 型肝炎を対象に臨床試験が実施され、静脈内投与よりも低い投与量と長い投与間隔における安全性と有効性が確認された (皮膚 T 細胞性リンパ腫 10 例を対象に 50~300 ng/kg を週 2 回 24 週皮下投与するスケジュールで実施された。副作用は軽度の発熱、頭痛であり限られた症例においてのみ認められた。評価可能症例 9 例中 5 例において完全もしくは部分寛解が認められた。)。また、より確実に安全性の確保と高い臨床効果を目指し、IL-12 遺伝子治療の研究が開始され、前立腺癌を含む様々な癌種において IL-12 遺伝子 <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 実験が行われ、遺伝子治療の安全性と有用性が動物実験において確認された。</p> <p>研究担当医師である那須保友は、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、マウス IL-12 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) 肺転移および骨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、転移病巣の治療を目的とした IL-12 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) による免疫の賦活化などを介した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、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌患者ならびに内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌患者を選定し、アデノウイルスベクターにより IL-12 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>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>1. ヒトに導入する IL-12 遺伝子の構造、性質、活性 (遺伝子の構造)</p> <p>導入を企図する遺伝子は、インターロイキン 12 (Interleukin-12: IL-12) タンパク質の全ての翻訳領域を含む遺伝子である。サイトメガロウイルス・プロモーター (CMV) 配列、IL-12 遺伝子、シミアンウイルス 40 (SV40) ・ポリ A シグナルからなる IL-12 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。IL-12 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 IL-12 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>(IL-12 遺伝子の生物活性)</p> <p>IL-12 は分子量約 70kDa (p70) の糖蛋白質で、1 個の分子内ジスルフィド結合により結ばれた分子量各 40kDa (p40) と 35kDa (p35) の互いに相同性のない 2 つのサブ</p>

ユニットより構成された異型二量体である。

IL-12はNatural killer (NK)、Cytotoxic T lymphocyte (CTL)活性の誘導ならびに増強、さらにはT細胞およびNK細胞の分化刺激によるNK、T細胞からのInterferon- γ (IFN- γ)の産生誘導により抗腫瘍効果を発揮することが広く知られている。一連の研究において、様々な癌種に対しIL-12の用量依存的な殺細胞効果や転移抑制効果、持続的免疫反応が示されている。

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IL-12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ペ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、ペ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、岡山大学医学部・歯学部附属病院にて患者ならびに家族（あるいは親族）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、岡山大学医学部・歯学部附属病院にて患者ならびに家族（あるいは親族）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。

①内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、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IL-12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カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は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

岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、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IL-12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カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は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医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、経直腸的超音波を用いて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IL-12遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1-2カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は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医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて局所麻酔を施行し、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用いIL-12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医学部・歯学部附属病院中央放射線部CT室にて局所麻酔を施行し、CTガイド下にベクターを注入する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

注入後の岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室ならびに岡山

	<p>大学医学部・歯学部附属病院中央放射線部 CT 室内の消毒、清掃は専門業者に依頼する。</p> <p>ベクター液はベクター力価漸増式に6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 IL-12 遺伝子治療に関して</p> <p>前立腺癌について：前立腺癌に対する 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の研究は、研究分担者である那須保友、雑賀隆史、江原 伸ならびに研究協力者である Timothy C. Thompson (ペイラー医科大学・泌尿器科・教授)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。これらの基礎研究結果を踏まえ、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プロトコールは、2001年8月に米国国立衛生研究所(NIH)の Office of Recombinant DNA Activities (ORDA:旧 RAC) 及び米国食品医薬品庁(FDA)の認可を受けた。2004年5月18日ペイラー医科大学において第1例目の前立腺癌に対する 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が施行された。本臨床研究とペイラー医科大学で行われている 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のプロトコール比較表を以下に提示する。</p> <table border="1" data-bbox="432 891 1394 2040"> <tr> <td>研究名</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>実施施設</td> <td>岡山大学</td> <td>米国ペイラー医科大学</td> </tr> <tr> <td>承認日/実施日</td> <td>平成15年11月27日(学内承認)</td> <td>平成13年8月(FDAの承認) / 平成16年5月18日(実施)</td> </tr> <tr> <td>実施症例</td> <td>未実施</td> <td>4名(平成19年6月現在)</td> </tr> <tr> <td>ベクターの種類</td> <td colspan="2">アデノウイルスベクター</td> </tr> <tr> <td>ベクターの生産</td> <td colspan="2">ペイラー医科大学遺伝子ベクター室 (同一の構造、方法にて製造)</td> </tr> <tr> <td>遺伝子</td> <td colspan="2">Interleukin-12</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">ベクター投与量</td> <td>レベル1</td> <td>1x10¹⁰vp</td> </tr> <tr> <td>レベル2</td> <td>5x10¹⁰vp</td> </tr> <tr> <td>レベル3</td> <td>1x10¹¹vp</td> </tr> <tr> <td>レベル4</td> <td>5x10¹¹vp</td> </tr> <tr> <td>レベル5</td> <td>1x10¹²vp</td> </tr> <tr> <td>レベル6</td> <td>5x10¹²vp</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">対象となる患者</td> <td>年齢</td> <td>上限なし</td> </tr> <tr> <td>前治療</td> <td>内分泌療法を必ず含む</td> <td>内分泌療法、放射線療法、凍結療法</td> </tr> <tr> <td>病期</td> <td>B,C,D</td> <td>B,C,D</td> </tr> <tr> <td>転移症例</td> <td colspan="2">含まれる</td> </tr> <tr> <td>術後の再発</td> <td>含まれる</td> <td>含まれない</td> </tr> <tr> <td>症例数</td> <td>各レベル標準3人(最大6名) 標準21人(最大36名)</td> <td>各レベル標準3人(最大5名) 標準21人(最大35名)</td> </tr> </table>		研究名	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 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	実施施設	岡山大学	米国ペイラー医科大学	承認日/実施日	平成15年11月27日(学内承認)	平成13年8月(FDAの承認) / 平成16年5月18日(実施)	実施症例	未実施	4名(平成19年6月現在)	ベクターの種類	アデノウイルスベクター		ベクターの生産	ペイラー医科大学遺伝子ベクター室 (同一の構造、方法にて製造)		遺伝子	Interleukin-12		ベクター投与量	レベル1	1x10 ¹⁰ vp	レベル2	5x10 ¹⁰ vp	レベル3	1x10 ¹¹ vp	レベル4	5x10 ¹¹ vp	レベル5	1x10 ¹² vp	レベル6	5x10 ¹² vp	対象となる患者	年齢	上限なし	前治療	内分泌療法を必ず含む	内分泌療法、放射線療法、凍結療法	病期	B,C,D	B,C,D	転移症例	含まれる		術後の再発	含まれる	含まれない	症例数	各レベル標準3人(最大6名) 標準21人(最大36名)	各レベル標準3人(最大5名) 標準21人(最大35名)
研究名	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 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																																																				
実施施設	岡山大学	米国ペイラー医科大学																																																				
承認日/実施日	平成15年11月27日(学内承認)	平成13年8月(FDAの承認) / 平成16年5月18日(実施)																																																				
実施症例	未実施	4名(平成19年6月現在)																																																				
ベクターの種類	アデノウイルスベクター																																																					
ベクターの生産	ペイラー医科大学遺伝子ベクター室 (同一の構造、方法にて製造)																																																					
遺伝子	Interleukin-12																																																					
ベクター投与量	レベル1	1x10 ¹⁰ vp																																																				
	レベル2	5x10 ¹⁰ vp																																																				
	レベル3	1x10 ¹¹ vp																																																				
	レベル4	5x10 ¹¹ vp																																																				
	レベル5	1x10 ¹² vp																																																				
	レベル6	5x10 ¹² vp																																																				
対象となる患者	年齢	上限なし																																																				
	前治療	内分泌療法を必ず含む	内分泌療法、放射線療法、凍結療法																																																			
	病期	B,C,D	B,C,D																																																			
	転移症例	含まれる																																																				
	術後の再発	含まれる	含まれない																																																			
	症例数	各レベル標準3人(最大6名) 標準21人(最大36名)	各レベル標準3人(最大5名) 標準21人(最大35名)																																																			