

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究 6) 悪性胸膜中皮腫に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター(Ad-REIC)を用いた遺伝子治療臨床研究

研究分担者 豊岡 伸一 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

本臨床研究は、悪性胸膜中皮腫に対し 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、安全性の検討(最大耐量の推定)を行うことを主目的とする。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫症例に対して、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で胸水または局所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、治療効果の判定を行うとともに、腫瘍退縮や腫瘍マ - カ - の低下を期待する際の根拠となる、組織学的、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 相試験とする。

B. 研究方法

悪性胸膜中皮腫に対する、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、投与量を 1.0×10^{11} vp から開始し約 3 倍ずつ増量し、 3.0×10^{12} vp に至る 4 レベルの治療群を設定する。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、安全・効果評価・適応判定部会における検討結果に従い、症例数を追加して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 人に投与して問題なければさらに 3 人、計 6 人の被験者で評価する。つまり、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。遺伝子治療終了後、評価基準に従って安全性ならびに治療効果を評価する。

（倫理面への配慮）

REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた本遺伝子治療においては、CT ガイド下にごん病変部を直視しながらベクターを局所注入する手法、及び胸水貯留を認める胸腔中に注入する手法を用いており、導入された REIC/Dkk-3 遺伝子の過剰発現による腫瘍特異的アポトーシスを介して、一連の治療効果が誘導されることが期待される。REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター投与におけるヒトでの安全性をさらに確認、確保する目的で、種々の動物実験が実施されているが、動物実験レベルではいずれも有害事象は生じていない。

対象は前立腺がんであるが、すでに 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が実施されており、平成 25 年 7 月現在までに計 20 症例（A 群 6 例及び B 群 14 例）で治療が実施され、主要エンドポイントである Ad-REIC を用いた遺伝子治療臨床研究の安全性については、現時点での確認が為された状況にある。したがって、これらの蓄積された情報より安全性に関して、重篤な副作用発現の可能性は低いと推測される。

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。

C . 研究結果

現時点では REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデ

ノウイルスベクターの入手を完了し、ベクターを保管している。

D . 考察

臨床研究を始めるため準備を進めている。

E . 結論

現在は、臨床研究の準備段階である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

発明の名称：新規悪性中皮腫治療剤及び免疫賦活化剤

出 願 人 ： 岡山大学 他

公開番号 ： WO 2010/013846

国内特許 ： 特願 2010-522773

（特許査定通知）

特願 2014-106448

（分割出願）

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし