

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 (岡山大学医学部・歯学部附属病院)

(遺伝子治療臨床研究実施計画の申請)

- 諮問及び付議P 1
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書P 3
- 遺伝子治療臨床研究のための説明と同意P19

添付書類 12-1 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌 (非転移症例)	P 1 9 ~
添付書類 12-2 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌 (有転移症例)	P 3 9 ~
添付書類 12-3 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌 (前立腺全摘症例)	P 5 9 ~
添付資料 12-4 継続投与に関する説明と同意書	P 7 9 ~
- 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P90
 (岡山大学医学部・歯学部附属病院の遺伝子治療実施計画関係)

(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)

- 諮問及び付議P91
- 第一種使用規程承認申請書P93
- 生物多様性影響評価書P96
- 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P107

(参考資料)

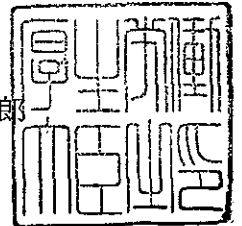
- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧P109
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れP110
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号)P111
- 遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧P120
- 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による
 生物の多様性の確保に関する法律の概要等P121
- 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による
 生物の多様性の確保に関する法律等(参照条文)P123
- 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に
 関する法律」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との関係についてP127



厚生労働省発科第0725005号
平成18年7月25日

厚生科学審議会会長
久道茂 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



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。

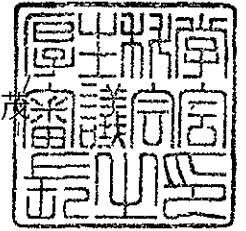
記

平成18年7月18日に岡山大学医学部・歯学部附属病院病院長から提出された「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」計画

厚科審第11号
平成18年7月25日

科学技術部会部会長
矢崎 義雄 殿

厚生科学審議会会長
久道 茂



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18年7月25日付け厚生労働省発科第0725005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	岡山県岡山市鹿田町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 086-223-7151) (Fax 番号 086-235-7636)
	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 3 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 	
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)・助教授	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、ベクターの調整、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・助手	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・助手	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察
	真 鍋 大 輔	岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科・助手	患者への説明及び同意の取得、分子生物学的解析
	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
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 研究審査委員会副委員長 （委員長が平成 18 年 6 月 30 日退職のため副委員長 の決裁とする。）	二宮 善文 

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 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 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 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>本臨床研究は米国ベイラー医科大学の遺伝子治療臨床研究プロトコールを参考に、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</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</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晚期合併症 (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。</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。これら抗癌化学療法剤は、単剤では stable (不変) 以上を含めても 10%前後の奏功率で、単剤の効果には限界があると考えられている。本邦ではエストラムスチンを含む多剤併用療法が実施されているが、奏功率は 20~40%前後と上昇するものの、生存期間の延長には有意差を認めておらず、さらには嘔吐などの消化器症状や骨髄抑制といった副作用が 60~70%と高率に認められ、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>古くから免疫系を解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 gene therapy</i>) 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) たんぱく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>

(IL-12 遺伝子の生物活性)

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、現行の米国 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の原材料から、その製造工程から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いる。

(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 ヶ所（最大 2 ヶ所）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 ヶ所（最大 2 ヶ所）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 ヶ所（最大 2 ヶ所）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。注入直後に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。
 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。

これまでの研究成果

① IL-12 遺伝子治療に関して
 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 (バイラー医科大学・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17日バイラー医科大学において第一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。本臨床研究とバ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とのプロトコル比較表を以下に提示する。

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	米国バイラー医科大学	
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	3名(平成18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	バイラー医科大学遺伝子ベクター室		
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)

注入部位	前立腺、術後再発部位、 転移部位	前立腺
治療としての 位置付け	局所および全身治療	

ベイラー医科大学では平成 18 年 6 月現在までに 3 例に対して実施されており重篤な副作用は発生していないとの情報を得ている。

前立腺癌以外の癌種について：

本臨床研究と同様に IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを腫瘍局所に直接投与する手法については進行消化器癌を対象とした第 1 相試験がスペインにおいて実施され、安全性が確認された。また 21 例中 1 例に部分寛解 (PR:partial response) 10 例に病状の安定化 (SD: stable disease) を認め有効症例が確認されている (2004 年)。

ベクターの局所投与以外の手法として、IL-12 遺伝子発現レトロウイルスベクターを用いて体外において遺伝子導入された自己の繊維芽細胞を腫瘍内に投与する手法を用いて種々の悪性腫瘍を対象とした研究が米国において実施された。副作用はまったく出現せず、腫瘍の 50%以上の縮小を 6 例中 2 例に認めた (1996 年)。さらに、自己の悪性黒色腫細胞にプラスミドを用いて IL-12 を遺伝子導入し IL-12 産生細胞を調整し、ワクチンとして皮下投与するという手法を用いた研究が実施された (1998 年ドイツ)。本研究においては軽度の発熱を認めたのみで重篤な副作用は出現しなかった。2 例において自己の腫瘍細胞に対する遅延型皮膚反応を認めた、1 例に若干の腫瘍縮小効果を認めた。

② 前立腺癌遺伝子治療について

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学医学部・歯学部附属病院において実施されている 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 2001 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。

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ている。(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。)

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

現行の米国 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の原材料から、その製造工程から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いる。最終製品については、FDA 基準に従った純度を含む安全性項目のすべてが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>2) 増殖性ウイルス出現の可能性</p> <p>アデノウイルスベクターのサイズは 34.7kb、IL-12 発現カセットのサイズは 2.4kb であり、増殖可能になるために必要な E1 領域が挿入されるとウイルス粒子にパッケージ可能な限界サイズである 105%を超えるので、理論的には増殖可能な IL-12 遺伝子発現ウイルスが生じる可能性はない。またヒトアデノウイルスは、遺伝的に安定な二重鎖 DNA ウイルスであり、生体内で突然変異が起きる可能性は低い。</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</p> <p>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 (1.0x10¹⁰PFU: 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 に相当する容積を注入するため (ヒト前立腺 30 ml、注入ベクター量 1 ml) 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</p> <p>IL-12 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が、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発現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</p> <p>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</p> <p>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も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 IL-12 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動物を用いた遺伝子治療基礎実験において、IL-12 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、臨床研究プロトコールは、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、2004 年 5 月 17 日ベイラー医科大学において第一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。今回用いる予定である IL-12 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 IL-12 遺伝子発現</p>

	<p>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）、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医学部・歯学部附属病院内に遺伝子・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医学部・歯学部附属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>選択基準に合致した被験者は、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>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。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る副作用の評価、治療効果、及び IL-12 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 1.0×10^{10} vp (viral particle) から開始して 2 ないし 5 倍ずつ増量し 5.0×10^{10} vp, 1.0×10^{11} vp, 5.0×10^{11} vp, 1.0×10^{12} vp, 5.0×10^{12} vp に至る 6 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、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第 I / II 相試験として計画した。</p> <p>2. 治療実施</p> <p>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安全・効果評価・適応判定部会にて適応を評</p>

価する。安全・効果評価・適応判定部会には岡山大学医学部・歯学部附属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た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 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注入する。ウイルスベクター液は 1 ヶ所につき 1 ml 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 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注入する。ウイルスベクター液は 1 ヶ所につき 1 ml 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 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注入する。ウイルスベクター液は 1 ヶ所につき 1 ml とする。注入直後に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。

その後、プロトコー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 3 回の治療を実施する。3 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 12 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 3 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。

3. 安全性の評価

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。

安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール

項目	治療前	2日後	7日後	2週後	4,8週後	12週後	以後3ヶ月毎	1年後
理学所見(体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液一般(血小板、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	○					○		
出血・凝固時間	○		○	○				
PT, PTT, fibrinogen	○		○	○				
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○
尿培養、感受性試験	○			○				
PSA	○			○	○	○	○	○
アデノウィルス抗体、中和抗体測定	○		○	○	○	○	○	○
アデノウィルスの同定(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, AUAscore)	○*					○*	○*	○*

4. 有効性の評価

以下に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。

治療効果判定に関する検査ならびにタイムスケジュール

項目	治療前	7日 後	2週後	4週後	8週後	12週後	6ヶ月毎	9ヶ月 毎	1年後
PSA	○		○		○	○	○	○	○
CD4, CD8, CD11b, CD16, CD56 (ヘパリン 入り 5ml)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NK 細胞活性 (NK 用ラベ ル 5ml)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IL-2, IFN- γ, TNF-α (ミーカス 5ml)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ELISPOT 用 採血	○	○	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超 音波検査	○				○	○	○	○	○
前立腺生検 または組織 生検	○					○*		○*	
骨シンチ	○						○		○
骨転移部の MRI	○						○		○
前立腺部 MRI	○						○		○
腹部、骨盤 部 CT	○					○	○	○	○

5. 同意の得られた患者から治療 3 ヶ月後ならびに 1 年後に生検にて組織を採取し、組織中の癌細胞の有無、アポトーシスの有無と程度、浸潤細胞の種類と程度を解析する。

6. 本臨床研究終了後、患者のフォローアップとして岡山大学医学部歯学部附属病院において投与後 60 ヶ月まで追跡調査をする。

7. 選択基準

以下の条件を満たす患者を対象とする。

(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いが、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 1 ng/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

	<p>ビリルビン<1.5mg/dl, クレアチニン<1.5mg/dl。</p> <p>8. 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) その他、担当医が不相当と認める場合。 <p>9. 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ならびに家族（あるいは親族）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、その情報を被験者ならびに家族（あるいは親族）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>10. 実施期間および目標症例数 本研究の実施期間は了承が得られた時点から3年間とする。予定症例数は計画通りに進めば21例、各用量レベルでの副作用の出現の有無によって最大36例とする。</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医学部・歯学部附属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> <p>なお、本計画については、平成15年11月27日付けで審査委員会より研究計画の実施について適当である旨の判定を受けているが、その後、厚生労働省との調整による変更等について、平成18年7月14日付けで持ち回りにより審査委員会の了承を得ている。</p>

別紙

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が研究計画の実施を適当と認める理由

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

泌尿器科学講座公文裕巳教授から、平成15年3月14日付けで岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という）規定に基づき、「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」の審査申請書の提出があった。

平成15年5月7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日制定）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、米国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科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。

この間、米国テキサス州ベイラー医科大学におけるウイルスベクターの品質および安全性に関する資料の内容を調査検討した結果、十分評価できるものと判定した。

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5名の部会員から成る「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15年11月27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、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日制定）もクリアされており、文部科学省、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日制定）の必要要件を満たしており、また、ウイルスベクターの品質及び安全性は十分評価できるものであると認め、文部科学省、厚生労働省に申請することを決定した。

平成15年11月27日

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

白鳥康史



添付書類 12-1.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

①. 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	3
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	5
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	8
10.	期待される治療効果について	9
11.	安全性と副作用について	9
12.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	11
13.	外国での状況について	12
14.	患者さんの権利と義務ならびに注意点について	13
15.	治療に関わる諸経費について	14
16.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	14
17.	同意の撤回について	14
18.	同意撤回後の資料取り扱いについて	15
19.	個人情報の保護について	15
20.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	16
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	16

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説 明

1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話いたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することに同意した場合でも、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出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者さんのご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者さんが恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが医薬品として認められます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、患者さんに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

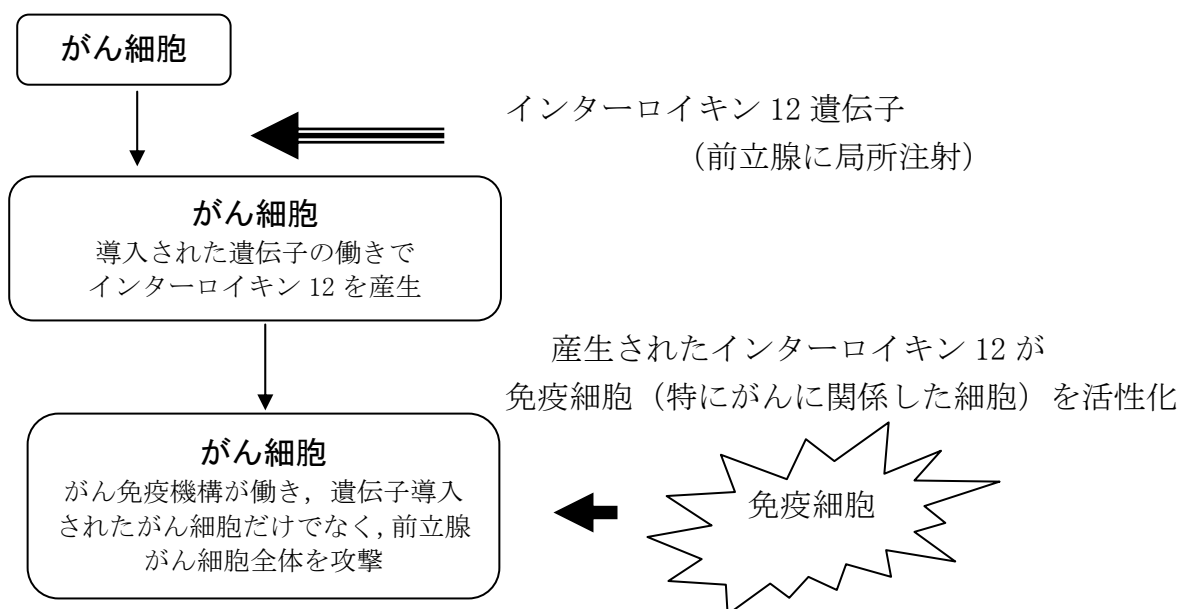
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みや前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者さんに対する遺伝子治療以外の治療法としては、前立腺に放射線を照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療を行っても60%以上の確率でリンパ節転移や骨転移などが認められます。抗癌剤治療では最近、海外の施設でドセタキセルという抗癌剤の使用によって予後が改善したとの報告がありますが、2~3ヶ月の短期間の改善であることならびにドセタキセルが日本において保険適応となっていない問題があります。現在日本で保険適応となっている抗癌剤では明らかな予後の改善を認める薬剤がなく、また70%以上の確率で嘔吐、脱毛といった副作用が出現する問題があり、決定的な治療法がないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

私たちの計画している遺伝子治療は、白血球から産生されるタンパク質の1つであるインターロイキン 12 の遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。治療により導入された遺伝子をもとにして、このタンパク質が前立腺がん細胞であらたに作られるようになります。このインターロイキン 12 のはたらきでがん免疫機構が体内で活性化され、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。

図1 インターロイキン 12 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



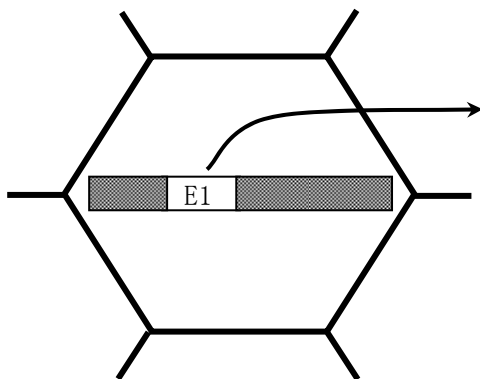
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルス

スベクターにインターロイキン 12 遺伝子を組み込んで、これをがんに注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、インターロイキン 12 遺伝子ががん細胞の中に持ち込まれますと、タンパク質であるインターロイキン 12 が作られるようになります。このインターロイキン 12 のはたらきでがん免疫機構が体内で活性化され、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約 2 週間で細胞の中から消えてしまいます。

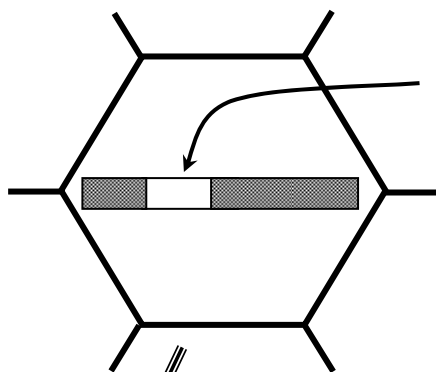
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



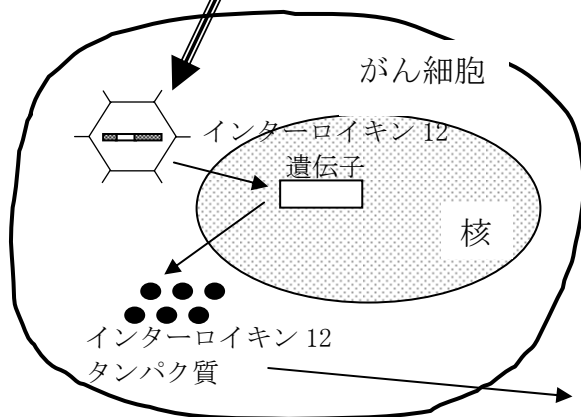
- 1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



インターロイキン 12 遺伝子

- 2) このアデノウイルスベクターにインターロイキン 12 遺伝子が組み込まれます。



- 3) このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれたインターロイキン 12 遺伝子の働きで、インターロイキン 12 タンパク質が作られるようになります。

細胞外にインターロイキン 12 たんぱく質が放出

6. 臨床研究の目的について

これまでの研究によって、インターロイキン 12 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞から産生されたインターロイキン 12 タンパク質によって体内の免疫細胞が活性化され、がん細胞が攻撃されることが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果があることが明らかになり、さらに前立腺だけでなく肺にも同時にがん細胞を移植されたマウス動物実験転移モデルにおいて、前立腺にインターロイキン 12 遺伝子を導入することによって前立腺だけでなく、肺の病変部にも治療効果があることが明らかになりました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がりを解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者さんの治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者さんについて、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、このインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者さんのがんが縮小したり増殖が止まったりするかどうかを明らかにすることにあります。

私たちはこの臨床研究に参加していただく患者さんの前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的はインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクター用量は低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、がんが縮小したり増殖が止まったりする臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

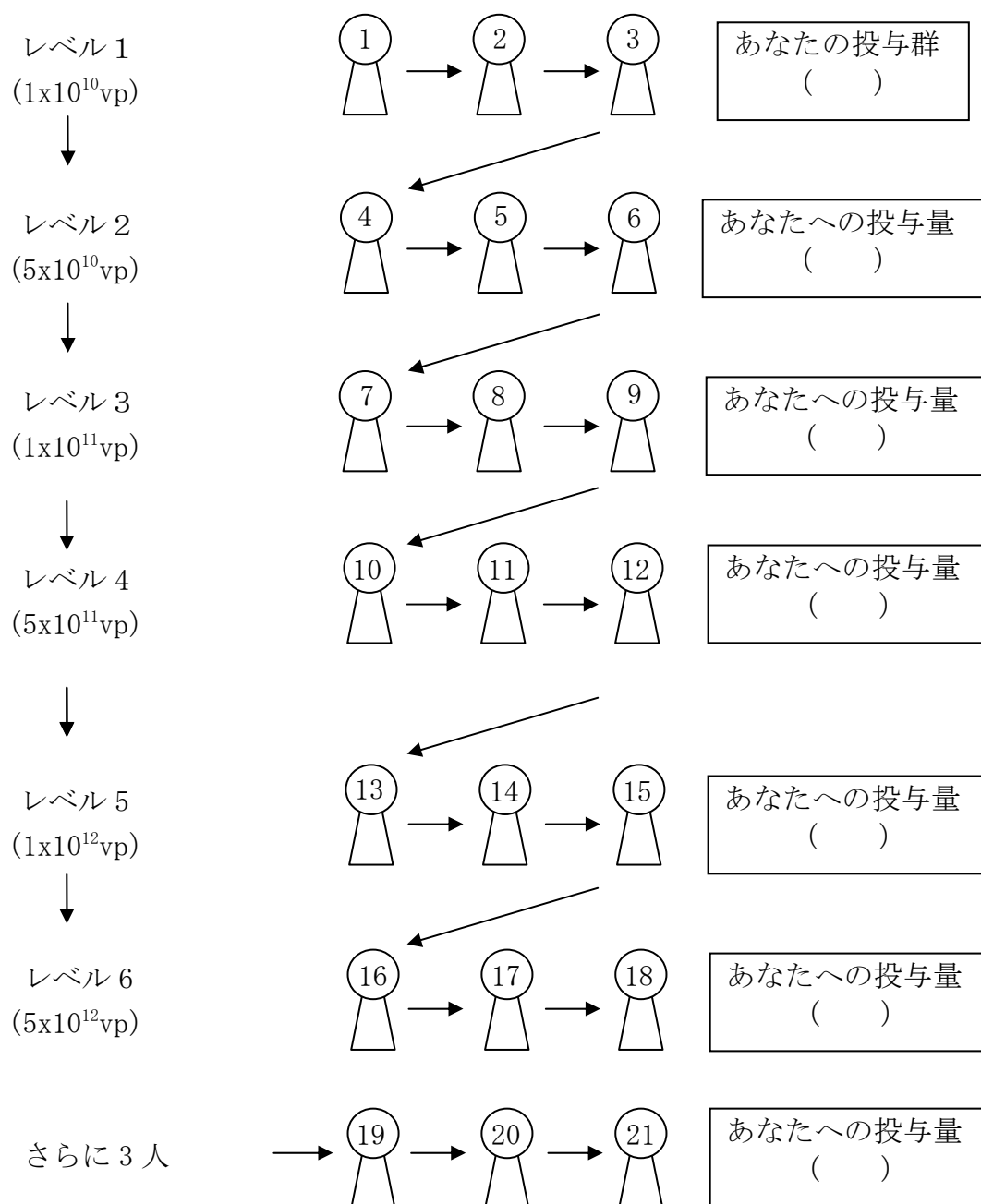
この臨床研究では、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者さんに投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます (レベル 1)。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者さんには 5 倍増量したアデノウイルスベクター (5×10^{10} vp) が投与されます (レベル 2)。重い副作用が認められない場合には投与量をさらに 2 倍 (1×10^{11} vp) 増やすように段階的に進め (レベル 3)、最終的には予定しています最大投与量 (5×10^{12} vp) で 3 人の患者さんの治療を行います (レベル 6)。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者さんの治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 21 人の患者さんでこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められ

たときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者さんの数を増やして検討することとなります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原 (PSA) の値が上昇しつつある方 (転移のある場合と、無い場合) , ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もし

くは転移を認め内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した方です。前述したように、インターロイキン 12 は体内の免疫機構を活性化させるため、インターロイキン 12 遺伝子を導入した前立腺局所のみならず転移巣にも効果があると考えられます。

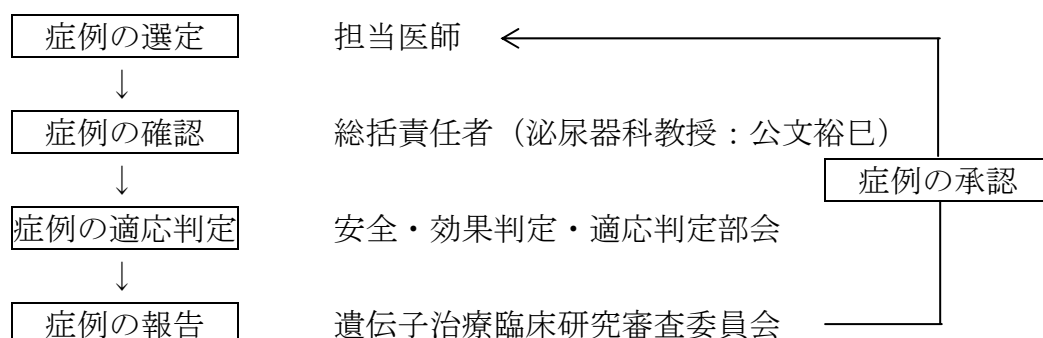
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学医学部歯学部附属病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図 4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

また、インターロイキン 12 遺伝子治療が開始された後も、今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者さんへの不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者さんの医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。
- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (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) していること。
- 4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベットにいるのが一日の半分以下であること。
- 5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がないこと。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験（治験も含む）に参加していないこと。
- 8) 前立腺癌以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。

図 4 適応判定の過程の流れ



9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

(1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺してがん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注射します。注入後、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(2) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後 4 週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ 2 回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には 3 回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(3) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用およびベクターの体内での濃度を調べる必要があります。2 日毎に採血・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。3 回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影 (CT)、核磁気共鳴画像診断 (MRI) などによって治療効果判定を行います。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、岡山大学医学部・歯学部附属病院では少なくとも投与後 60 ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。これは遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。

以下に安全性・有効性に関する検査・評価項目のスケジュールを示します。

<安全性に関する検査項目ならびにスケジュール>

項目	治療前	2日後	7日後	2週後	4、8週後	12週後	以後3ヶ月毎	1年後
身体的所見（血圧・脈拍・体温など）	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液検査	○	2日毎に観察○		○	○	○	○	
尿検査 （細菌の有無）	○			○	○	○	○	○
ベクターの同定 検査（尿、血液）	○	2日毎に観察○		○	○	○	○	○
心電図	○						○	
胸部レントゲン	○					○	○	○
排尿状態	○	○		○	○	○	○	○

<有効性に関する全検査項目ならびにスケジュール>

項目	治療前	7日後	2週後	4週後	8週後	12週後	6ヶ月毎	9ヶ月毎	1年後
PSA	○		○		○	○	○	○	○
免疫学的検査 (血液検査)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音波 検査 (ベクターを注入 した前立腺の評価)	○				○	○	○	○	○
前立腺生検 (ベクターを注入 した前立腺がん細 胞の評価)	○					○		○	
骨シンチ (骨転移の有無)	○						○		○
前立腺部 MRI (ベクターを注入 した前立腺の評価)	○						○		○
腹部 CT (転移の有無)	○					○	○	○	○

(5) 治療の継続について

治療効果によって病状の悪化が認められず、病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を引き続き続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーである PSA または CT などによる画像検査での判定となります。PSA が治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、新病変も認めない場合が該当します。追加投与について患者さんの了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者さんが同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることとなります。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター3回目の投与 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、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。追加投与回数の上限はありませんが、安全性の問題や患者さんから中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また遺伝子治療継続中に、同じ患者さんへ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、継続治療を行わず外来で経過観察されている中で、再び本臨床研究を受ける希望がある場合は、本臨床研究における 2 重登録とみなされるため、お受けできないことをご了承ください。

10. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が下降したり、上昇が止まることです。また、排尿困難や血尿を自覚されている場合には、がんにより腫大した前立腺が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

11. 安全性と副作用について

1) インターロイキン 12 の安全性

インターロイキン 12 を投与する方法としては遺伝子を投与する方法と、遺伝子から作られたタンパク質そのものを投与する方法があります。またそれぞれを点滴や静脈注射で全身に投与する方法、皮下注射、癌病巣に直接注射する方法があります。これらの投与方法により副作用の出現の仕方が異なるためその点について詳しく述べます。

インターロイキン 12 は以前より癌に効果のある薬剤として注目されていました。1995 年インターロイキン 12 遺伝子より作られるインターロイキン 12 タンパク質の効果を調べる研究が米国でおこなわれました。この試験はインターロイキン 12 タンパク質を点滴にて 5 日間連続で全身に投与する方法にておこなわれましたが、2 名の患者さんが大腸における潰瘍からの出血、多臓器不全、壊死性肺炎といった重篤な副作用で死亡するという事故が起きました。これは実際の投与を行う 2 週間前に一度テスト投与を行い様子を見て安全性を確認してから投与する方法をおこなわなかったためと判明しました。

その後、点滴で全身に投与する方法は中止され、皮下注射をおこなうことがおこなわれ副作用は低く抑えられるようになりました。副作用としては発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、一時的な血液検査の異常（好中球、リンパ球減少、血清トランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇）が認められました。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ており、一定の治療効果が得られました。

さらに安全かつ効果的な方法としてインターロイキン 12 遺伝子を癌そのものに注入することで、腫瘍局所にインターロイキン 12 タンパク質が発現し、インターロイキン 12 タンパク質が全身的に広がらない方法が考案され研究されました。これが今回予定している遺伝子治療です。

2) アデノウイルスベクターの安全性

インターロイキン 12 遺伝子をごん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用するインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のベイラー医科大学によって製造および検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし 1999 年 9 月に米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝

子治療において1例で肝機能障害が認められました。この症例ではアデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起こりますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに解毒薬によって改善します。麻酔は腰椎麻酔で行いますが、腰椎麻酔後に頭痛などの副作用が起きることがあります。治療後から翌朝までベッド上安静を保つことで予防できますし、もし頭痛が生じた場合でも点滴を行うことによって症状は改善されます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんに行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

12. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学医学部歯学部附属病院は、本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をするこ

とは出来ません。

13. 外国での状況について

(1) インターロイキン12遺伝子治療

インターロイキン12遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療は米国ベイラー医科大学でも開始されました。平成18年6月までに3名の患者さんに遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はないのが現状です。以下に岡山大学における本臨床研究との比較表を示します。

研究名	前立腺癌に対するインターロイキン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	前立腺癌に対するインターロイキン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	米国ベイラー医科大学	
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	3名(平成18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	ベイラー医科大学遺伝子ベクター室		
遺伝子	インターロイキン12遺伝子		
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)
注入部位	前立腺、術後再発部位、転移部位	前立腺	
治療としての位置付け	局所および全身治療		

また本臨床研究と同様にインターロイキン12遺伝子を持つアデノウイルスベクターを腫瘍局所に直接投与する手法については、進行消化器癌を対象とした第1相試験がスペインにおいて実施され、安全性が確認されました。また有効性に関しては21例中1例に部分寛解が認められ、10例に病状の安定化が認められています。

(2) インターロイキン12遺伝子以外の遺伝子治療

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で1996年8月から開始され1998年4月に終了しました。放射線治療後再燃してきて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て18人の前立腺がん患者さんに治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。ここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については17人目までの患者さんにおいて発熱が3名、肝機能障害が3名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が1名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし18人目の患者さんにおいて、最高用量である 1×10^{11} IU (infection unit) のウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者さんの血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始16日目に正常値に回復しました。

上記の18名の患者さんを対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに18名の患者さんが $1 \sim 3 \times 10^{10}$ IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約20%に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。岡山大学ではベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、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、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施しました。本研究は2001年3月より第1例目の被験者の治療を開始し、2006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ています（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ませんでした。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、安全性および治療効果が確認されました。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン12遺伝子を持つアデノウイルスベクターを使用して、治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

1.4. 患者さんの権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られて

も、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療であなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学医学部・歯学部附属病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診されることを希望します。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいはコンピューター断層撮影（CT）を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医に報告してください。

15. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究の入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学医学部・歯学部附属病院の公費ならびに研究費でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学医学部・歯学部附属病院の公費ならびに研究費で負担いたします。

16. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学医学部・歯学部附属病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意した場合でも、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ます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝

え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

18. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

19. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課で保管し秘密を厳守します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号）
- ② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）
- ③ 国立大学法人岡山大学医学部・歯学部附属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（平成 17 年 3 月 24 日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

(5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

○担当係： 岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課患者支援係
(電話 086-235-7205)

20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学医学部歯学部附属病院泌尿器科（TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986）、または岡山大学医学部歯学部附属病院総務課（TEL 086-235-7507）にご連絡下さい。

21. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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（前立腺がんに対するインターロイキン 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) 実施施設

岡山大学医学部歯学部附属病院

連絡先：岡山大学医学部歯学部泌尿器科

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

公文裕巳（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教授）

(4) 試験担当医師

那須保友（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野助教授）

雑賀隆史（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科講師）

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手）

江原 伸（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手）

真鍋大輔（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手）

小林知子（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科医員）

谷本竜太（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学大学院生）

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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ついて、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 患者さんの権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印） (印)
連絡先

家族あるいは親族（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

立会人（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印）(印)

連絡先

家族あるいは親族（署名又は捺印）(印)

連絡先

患者さんとの関係

立会人（署名又は捺印）(印)

連絡先

患者さんとの関係

添付書類 12-2.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

②-1. 内分泌抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	3
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	5
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	8
10.	期待される治療効果について	9
11.	安全性と副作用について	10
12.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	11
13.	外国での状況について	12
14.	患者さんの権利と義務ならびに注意点について	14
15.	治療に関わる諸経費について	14
16.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	14
17.	同意の撤回について	15
18.	同意撤回後の資料取り扱いについて	15
19.	個人情報の保護について	15
20.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	16
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	16

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説 明

1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話いたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することに同意した場合でも、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出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者さんのご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者さんが恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、患者さんに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

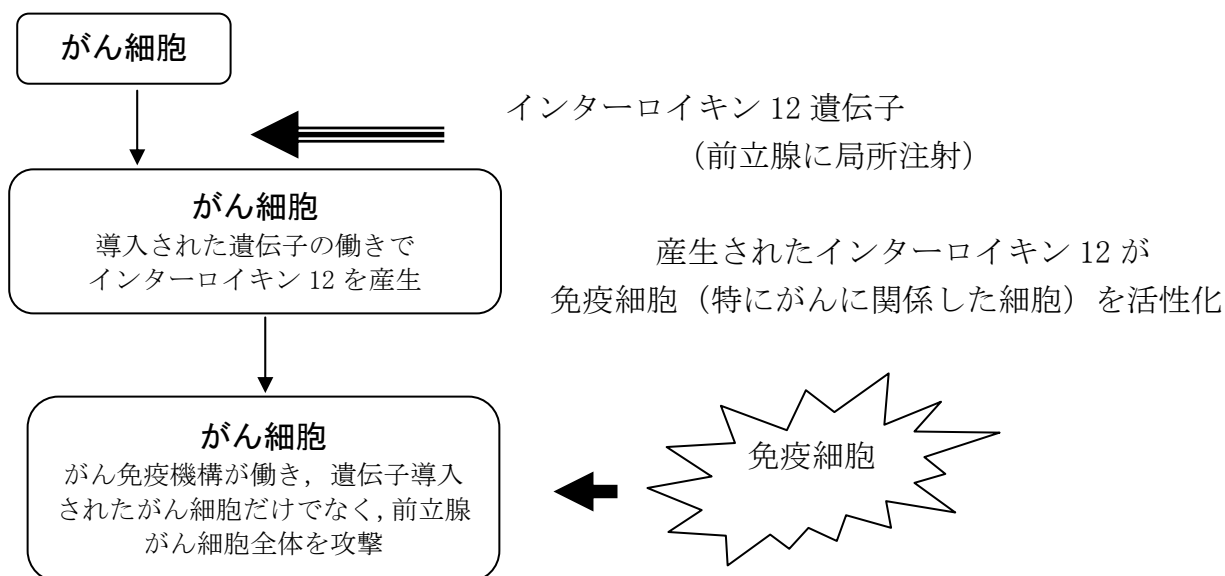
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みが出現または増強、新たな転移巣の出現、前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者さんに対する遺伝子治療以外の治療法としては、放射線を痛みの場所に照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療を行っても痛みの緩和は期待できるものの、放射線を照射していない病巣の治療にはなっていないため、50%以上の確率でリンパ節転移や骨転移などが認められます。抗癌剤治療では最近、海外の施設でドセタキセルという抗癌剤の使用によって予後が改善したとの報告がありますが、2~3ヶ月の短期間の改善であることならびにドセタキセルが日本において保険適応となっていない問題があります。現在日本で保険適応となっている抗癌剤では明らかな予後の改善を認める薬剤がなく、また70%以上の確率で嘔吐、脱毛といった副作用が出現する問題があり、決定的な治療法がないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

私たちの計画している遺伝子治療は、白血球から産生されるタンパク質の1つであるインターロイキン 12 の遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。治療により導入された遺伝子をもとにして、このタンパク質が前立腺がん細胞であらたに作られるようになります。このインターロイキン 12 のはたらきでがん免疫機構が体内で生じ、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。

図1 インターロイキン 12 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



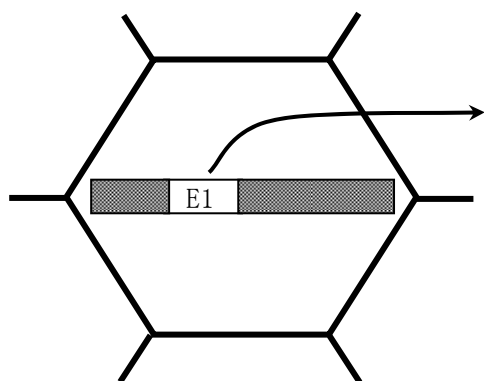
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で

増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターにインターロイキン 12 遺伝子を組み込んで、これをがん細胞に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、インターロイキン 12 遺伝子ががん細胞の中に持ち込まれますと、タンパク質であるインターロイキン 12 が作られるようになります。このインターロイキン 12 のはたらきでがん免疫機構が体内で活性化され、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約 2 週間で細胞の中から消えてしまいます。

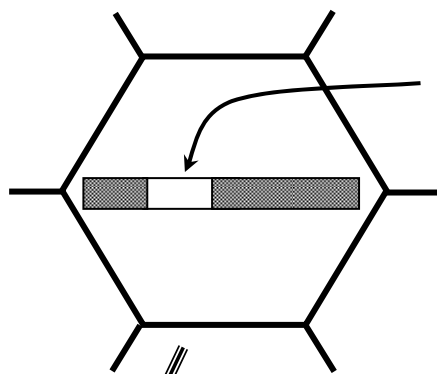
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



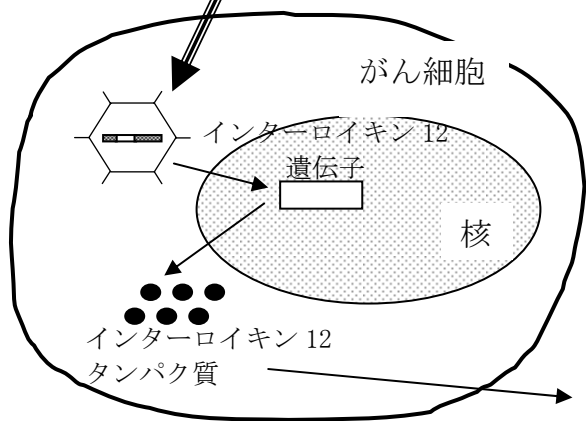
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターにインターロイキン 12 遺伝子が組み込まれます。

インターロイキン 12 遺伝子



3) このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれたインターロイキン 12 遺伝子の働きで、インターロイキン 12 タンパク質が作られるようになります。

細胞外にインターロイキン 12 たんぱく質が放出

6. 臨床研究の目的について

これまでの研究によって、インターロイキン 12 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞から産生されたインターロイキン 12 タンパク質によって体内の免疫細胞が活性化され、がん細胞が攻撃されることが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果があることが明らかになり、さらに前立腺だけでなく肺にも同時にがん細胞を移植されたマウス動物実験転移モデルにおいて、前立腺にインターロイキン 12 遺伝子を導入することによって前立腺だけでなく、肺の病変部にも治療効果があることが明らかになりました。つまり転移がある場合でも前立腺にインターロイキン 12 遺伝子を導入した際に、その効果が全身に波及し、転移にも効くことが証明されました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がりを解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者さんの治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者さんについて、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、このインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者さんのがんが縮小したり増殖が止まったりするかどうかを明らかにすることにあります。

私たちはこの臨床研究に参加していただく患者さんの前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的はインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクター用量は低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、がんが縮小したり増殖が止まったりする臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

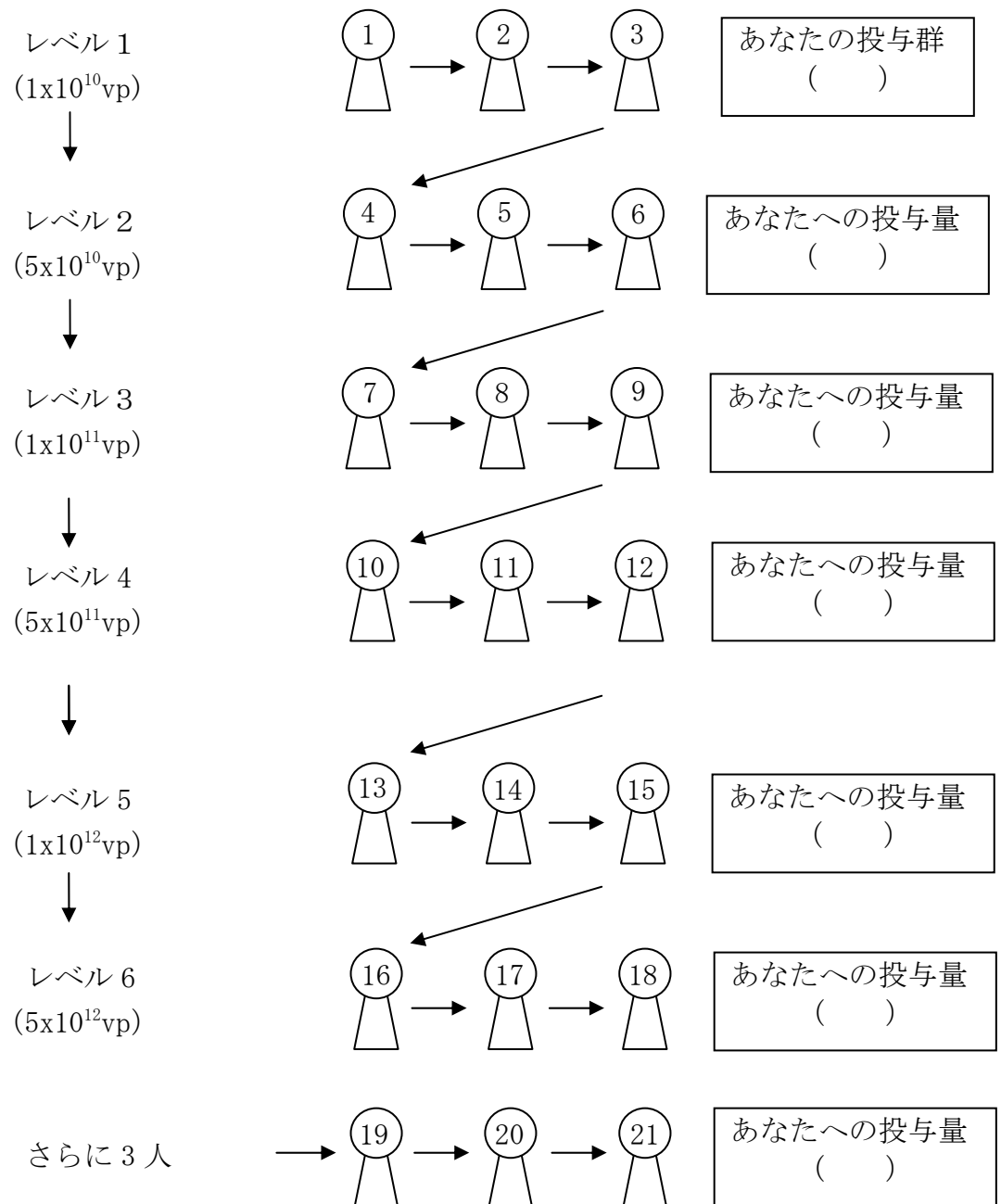
この臨床研究では、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

まず 1×10^{10} vp(viral particle)のアデノウイルスベクターを3人の患者さんに投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます(レベル1)。この治療で重い副作用が認められなければ、次の3人の患者さんには5倍増量したアデノウイルスベクター(5×10^{10} vp)が投与されます(レベル2)。重い副作用が認められない場合には投与量をさらに2倍(1×10^{11} vp)増やすように段階的に進め(レベル3)、最終的には予定しています最大投与量(5×10^{12} vp)で3人の患者さんの治療を行います(レベル6)。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに3人の患者さんの治療を行います。したがって計画通りに進めば合計21人の患者さんでこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められ

たときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者さんの数を増やして検討することとなります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原 (PSA) の値が上昇しつつある方 (転移のある場合と、無い場合) , ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もし

くは転移を認め内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した方です。前述したように、インターロイキン 12 は体内の免疫機構を活性化させるため、インターロイキン 12 遺伝子を導入した前立腺局所のみならず転移巣にも効果があると考えられます。

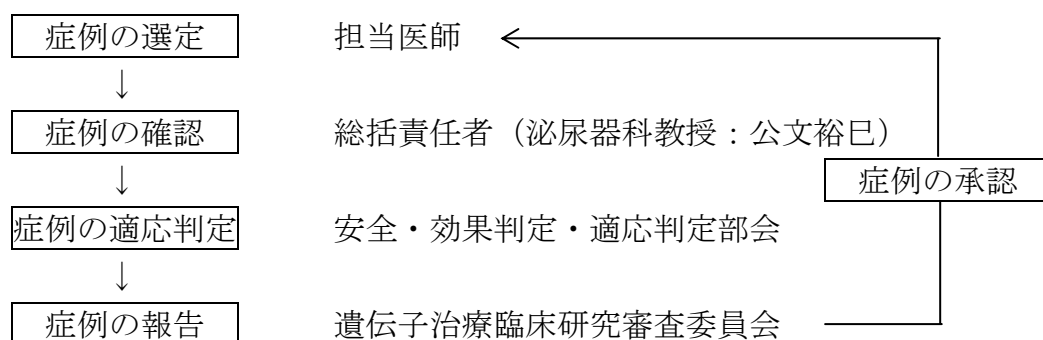
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学医学部歯学部附属病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図 4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

また、インターロイキン 12 遺伝子治療が開始された後も今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者さんへの不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者さんの医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。
- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (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) していること。
- 4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベットにいるのが一日の半分以下であること。
- 5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がないこと。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験（治験も含む）に参加していないこと。
- 8) 前立腺癌以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。

図 4 適応判定の過程の流れ



9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

(1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺してがん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注射します。注入後、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(2) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後 4 週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ 2 回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には 3 回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(3) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用およびベクターの体内での濃度を調べる必要があります。2 日毎に採血・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。3 回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影 (CT)、核磁気共鳴画像診断 (MRI) などによって治療効果判定を行います。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、岡山大学医学部・歯学部附属病院では少なくとも投与後 60 ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。これは遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。

以下に安全性・有効性に関する検査・評価項目のスケジュールを示します。

<安全性に関する検査項目ならびにスケジュール>

項目	治療前	2 日後	7 日後	2 週後	4、8 週後	12 週後	以後 3 ヶ月毎	1 年後
身体的所見 (血圧・脈拍・体温など)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液検査	○	2 日毎に観察○		○	○	○	○	
尿検査 (細菌の有無)	○			○	○	○	○	○
ベクターの同定検査 (尿、血液)	○	2 日毎に観察○		○	○	○	○	○
心電図	○						○	
胸部レントゲン	○					○	○	○
排尿状態	○	○		○	○	○	○	○

<有効性に関する全検査項目ならびにスケジュール>

項目	治療前	7日後	2週後	4週後	8週後	12週後	6ヶ月毎	9ヶ月毎	1年後
PSA	○		○		○	○	○	○	○
免疫学的検査 (血液検査)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音波 検査 (ベクターを注入 した前立腺の評価)	○				○	○	○	○	○
前立腺生検 (ベクターを注入 した前立腺がん細 胞の評価)	○					○		○	
骨シンチ (骨転移の評価)	○						○		○
骨転移部の MRI (骨転移の評価)	○						○		○
前立腺部 MRI (ベクターを注入 した前立腺の評価)	○						○		○
腹部 CT (転移部の評価)	○					○	○	○	○

(5) 治療の継続について

治療効果によって病状の悪化が認められず、病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を引き続き続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーである PSA または CT などによる画像検査での判定となります。PSA が治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、新病変も認めない場合が該当します。追加投与について患者さんの了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者さんが同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることとなります。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター3 回目の投与 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、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。追加投与回数の上限はありませんが、安全性の問題や患者さんから中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また遺伝子治療継続中に、同じ患者さんへ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、継続治療を行わず外来で経過観察されている中で、再び本臨床研究を受ける希望がある場合は、本臨床研究における 2 重登録とみなされるため、お受けできないことをご了承ください。

10. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が下降したり、上昇が止まることです。また、排尿困難や血尿を自覚されている場合には、がんにより腫大した前立腺が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

1 1. 安全性と副作用について

1) インターロイキン 12 の安全性

インターロイキン 12 を投与する方法としては遺伝子を投与する方法と、遺伝子から作られたタンパク質そのものを投与する方法があります。またそれぞれを点滴や静脈注射で全身に投与する方法、皮下注射、癌病巣に直接注射する方法があります。これらの投与方法により副作用の出現の仕方が異なるためその点について詳しく述べます。

インターロイキン 12 は以前より癌に効果のある薬剤として注目されていました。1995 年インターロイキン 12 遺伝子より作られるインターロイキン 12 タンパク質の効果を調べる研究が米国でおこなわれました。この試験はインターロイキン 12 タンパク質を点滴にて 5 日間連続で全身に投与する方法にておこなわれましたが、2 名の患者さんが大腸における潰瘍からの出血、多臓器不全、壊死性肺炎といった重篤な副作用で死亡するという事故が起きました。これは実際の投与を行う 2 週間前に一度テスト投与を行い様子を見て安全性を確認してから投与する方法をおこなわなかったためと判明しました。

その後、点滴で全身に投与する方法は中止され、皮下注射をおこなうことがおこなわれ副作用は低く抑えられるようになりました。副作用としては発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、一時的な血液検査の異常（好中球、リンパ球減少、血清トランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇）が認められました。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ており、一定の治療効果が得られました。

さらに安全かつ効果的な方法としてインターロイキン 1 2 遺伝子を癌そのものに注入することで、腫瘍局所にインターロイキン 1 2 タンパク質が発現し、インターロイキン 1 2 タンパク質が全身的に広がらない方法が考案され研究されました。これが今回予定している遺伝子治療です。

2) アデノウイルスベクターの安全性

インターロイキン 12 遺伝子をがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用するインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のベイラー医科大学によって製造および検査され、米国食品医薬品庁 (FDA) によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし 1999 年 9 月に米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた単純ヘルペスウイルスチ

ミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において1例で肝機能障害が認められました。この症例ではアデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起きますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに解毒薬によって改善します。麻酔は腰椎麻酔で行いますが、腰椎麻酔後に頭痛などの副作用が起きることがあります。治療後から翌朝までベッド上安静を保つことで予防できますし、もし頭痛が生じた場合でも点滴を行うことによって症状は改善されます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

12. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学医学部歯学部附属病院は、本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、社会的問題などによる臨床

研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることは出来ません。

13. 外国での状況について

(1) インターロイキン12遺伝子治療

インターロイキン12遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療は米国ベイラー医科大学でも開始されました。平成18年6月までに3名の患者さんに遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はないのが現状です。以下に岡山大学における本臨床研究との比較表を示します。

研究名	前立腺癌に対するインターロイキン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	前立腺癌に対するインターロイキン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	米国ベイラー医科大学	
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	3名(平成18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	ベイラー医科大学遺伝子ベクター室		
遺伝子	インターロイキン12遺伝子		
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)
注入部位	前立腺、術後再発部位、転移部位	前立腺	
治療としての位置付け	局所および全身治療		

また本臨床研究と同様にインターロイキン12遺伝子を持つアデノウイルスベクターを腫瘍局所に直接投与する手法については、進行消化器癌を対象とした第1相試験がス

ペインにおいて実施され、安全性が確認されました。また有効性に関しては 21 例中 1 例に部分寛解が認められ、10 例に病状の安定化が認められています。

(2) インターロイキン 12 遺伝子以外の遺伝子治療

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で 1996 年 8 月から開始され 1998 年 4 月に終了しました。放射線治療後再燃してきて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て 18 人の前立腺がん患者さんに治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。ここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者さんにおいて発熱が 3 名、肝機能障害が 3 名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が 1 名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし 18 人目の患者さんにおいて、最高用量である 1×10^{11} IU (infection unit:PFU) のウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者さんの血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始 16 日目に正常値に回復しました。

上記の 18 名の患者さんを対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに 18 名の患者さんが $1 \sim 3 \times 10^{10}$ IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約 20% に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。岡山大学ではベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、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、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施しました。本研究は 2001 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、2006 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ています（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ませんでした。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、安全性および治療効果が確認されました。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを使用して、治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

1 4. 患者さんの権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療でああなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学医学部・歯学部附属病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診されることを希望します。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいはコンピューター断層撮影（CT）を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医に報告してください。

1 5. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究の入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学医学部・歯学部附属病院の公費ならびに研究費でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学医学部・歯学部附属病院の公費ならびに研究費で負担いたします。

1 6. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学医学部・歯学部附属病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意した場合でも、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ます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

18. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

19. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課で保管し秘密を厳守します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月30日法律第57号）
- ② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月27日文科科学省・厚生労働省告示第1号）
- ③ 国立大学法人岡山大学医学部・歯学部附属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（平成17年3月24日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができ

ない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

(5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

○担当係： 岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課患者支援係
(電話 086-235-7205)

20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学医学部歯学部附属病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986) , または岡山大学医学部歯学部附属病院総務課 (TEL 086-235-7507) にご連絡下さい。

21. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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 (前立腺がんに対するインターロイキン 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) 実施施設

岡山大学医学部歯学部附属病院

連絡先：岡山大学医学部歯学部泌尿器科

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

公文裕巳 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教授)

(4) 試験担当医師

那須保友 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野助教授)

雑賀隆史 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科講師)

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手)

江原 伸 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手)

真鍋大輔 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手)

小林知子 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科医員)

谷本竜太 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学大学院生)

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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ついて、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 患者さんの権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印） (印)
連絡先

家族あるいは親族（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

立会人（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師 _____ に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

家族あるいは親族（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

立会人（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

添付資料 12-3.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

②-2. 内分泌抵抗性転移性再燃前立腺癌（前立腺全摘症例）

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	3
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	5
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	8
10.	期待される治療効果について	9
11.	安全性と副作用について	10
12.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	11
13.	外国での状況について	12
14.	患者さんの権利と義務ならびに注意点について	14
15.	治療に関わる諸経費について	14
16.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	14
17.	同意の撤回について	15
18.	同意撤回後の資料取り扱いについて	15
19.	個人情報の保護について	15
20.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	16
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	16

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説 明

1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話いたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することに同意した場合でも、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出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者さんのご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者さんが恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、患者さんに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

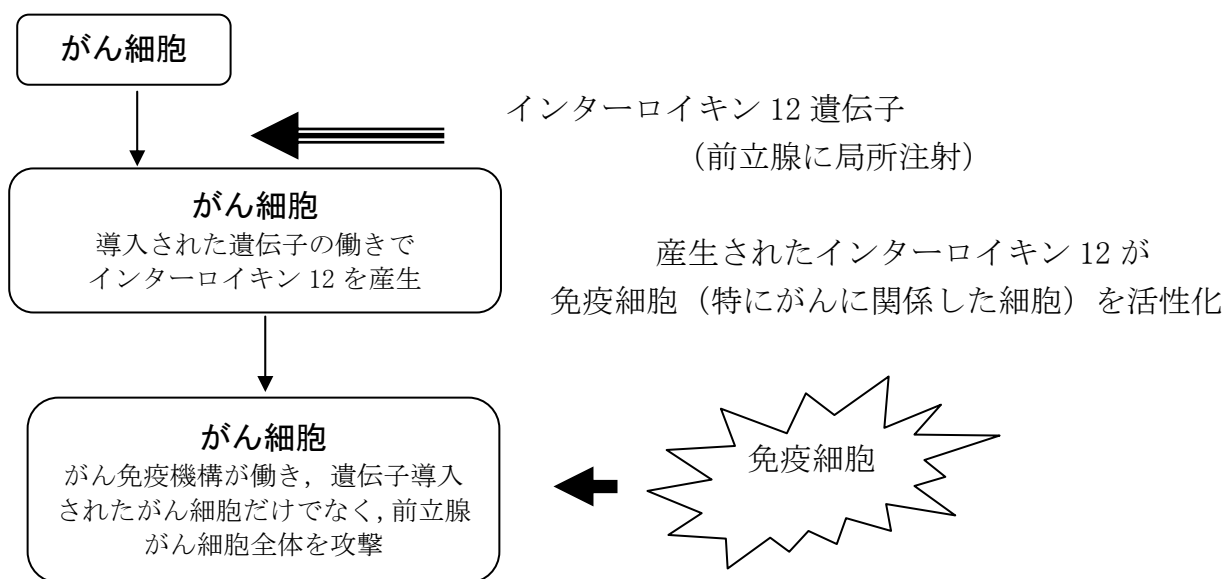
あなたの前立腺がんの治療には前立腺全摘出術の後の再発に対して内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇しています。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で新たな転移巣の出現、すでに転移を認めている方は転移に伴う痛みの増強、局所再発部の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者さんに対する遺伝子治療以外の治療法としては、局所再発部や転移巣に放射線を照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療に関しては痛みの緩和は期待できるものの、放射線を照射していない病巣の治療にはなっていないため、50%以上の確率で新たな転移などが認められます。抗癌剤治療では最近、海外の施設でドセタキセルという抗癌剤の使用によって予後が改善したとの報告がありますが、2~3ヶ月の短期間の改善であることならびにドセタキセルが日本において保険適応となっていない問題があります。現在日本で保険適応となっている抗癌剤では明らかな予後の改善を認める薬剤がなく、また70%以上の確率で嘔吐、脱毛といった副作用が出現する問題があり、決定的な治療法がないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

私たちの計画している遺伝子治療は、白血球から産生されるタンパク質の1つであるインターロイキン 12 の遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。治療により導入された遺伝子をもとにして、このタンパク質が前立腺がん細胞であらたに作られるようになります。このインターロイキン 12 のはたらきでがん免疫機構が体内で生じ、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。

図1 インターロイキン 12 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



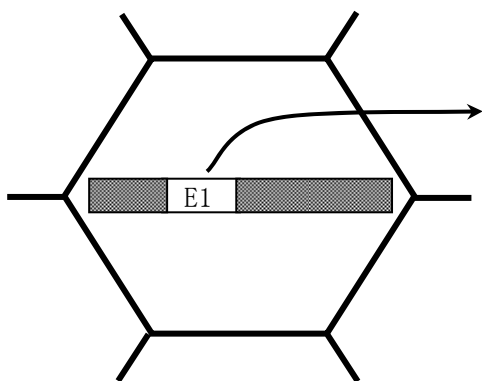
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。ア

デノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターにインターロイキン 12 遺伝子を組み込んで、これをがん細胞に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、インターロイキン 12 遺伝子ががん細胞の中に持ち込まれますと、タンパク質であるインターロイキン 12 が作られるようになります。このインターロイキン 12 のはたらきでがん免疫機構が体内で活性化され、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約 2 週間で細胞の中から消えてしまいます。

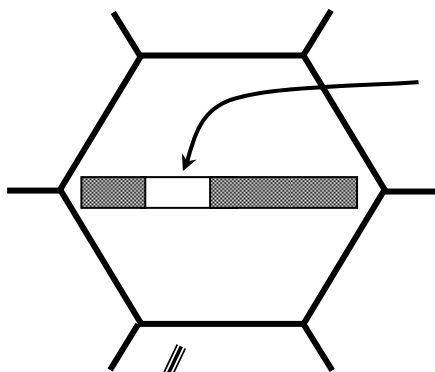
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



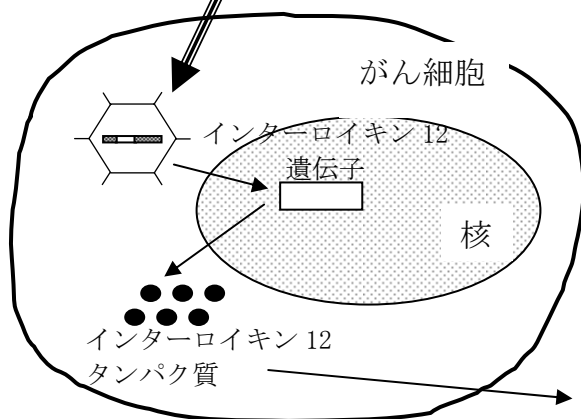
- 1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



- 2) このアデノウイルスベクターにインターロイキン 12 遺伝子が組み込まれます。

インターロイキン 12 遺伝子



- 3) このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれたインターロイキン 12 遺伝子の働きで、インターロイキン 12 タンパク質が作られるようになります。

細胞外にインターロイキン 12 たんぱく質が放出

6. 臨床研究の目的について

これまでの研究によって、インターロイキン 12 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞から産生されたインターロイキン 12 タンパク質によって体内の免疫細胞が活性化され、がん細胞が攻撃されることが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果があることが明らかになり、さらに前立腺だけでなく肺にも同時にがん細胞を移植されたマウス動物実験転移モデルにおいて、前立腺にインターロイキン 12 遺伝子を導入することによって前立腺だけでなく、肺の病変部にも治療効果があることが明らかになりました。つまり転移がある場合でも前立腺にインターロイキン 12 遺伝子を導入した際に、その効果が全身に波及し、転移にも効くことが証明されました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がりを解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者さんの治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者さんについて、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、このインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者さんのがんが縮小したり増殖が止まったりするかどうかを明らかにすることにあります。

私たちはこの臨床研究に参加していただく患者さんの前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的はインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクター用量は低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、がんが縮小したり増殖が止まったりする臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

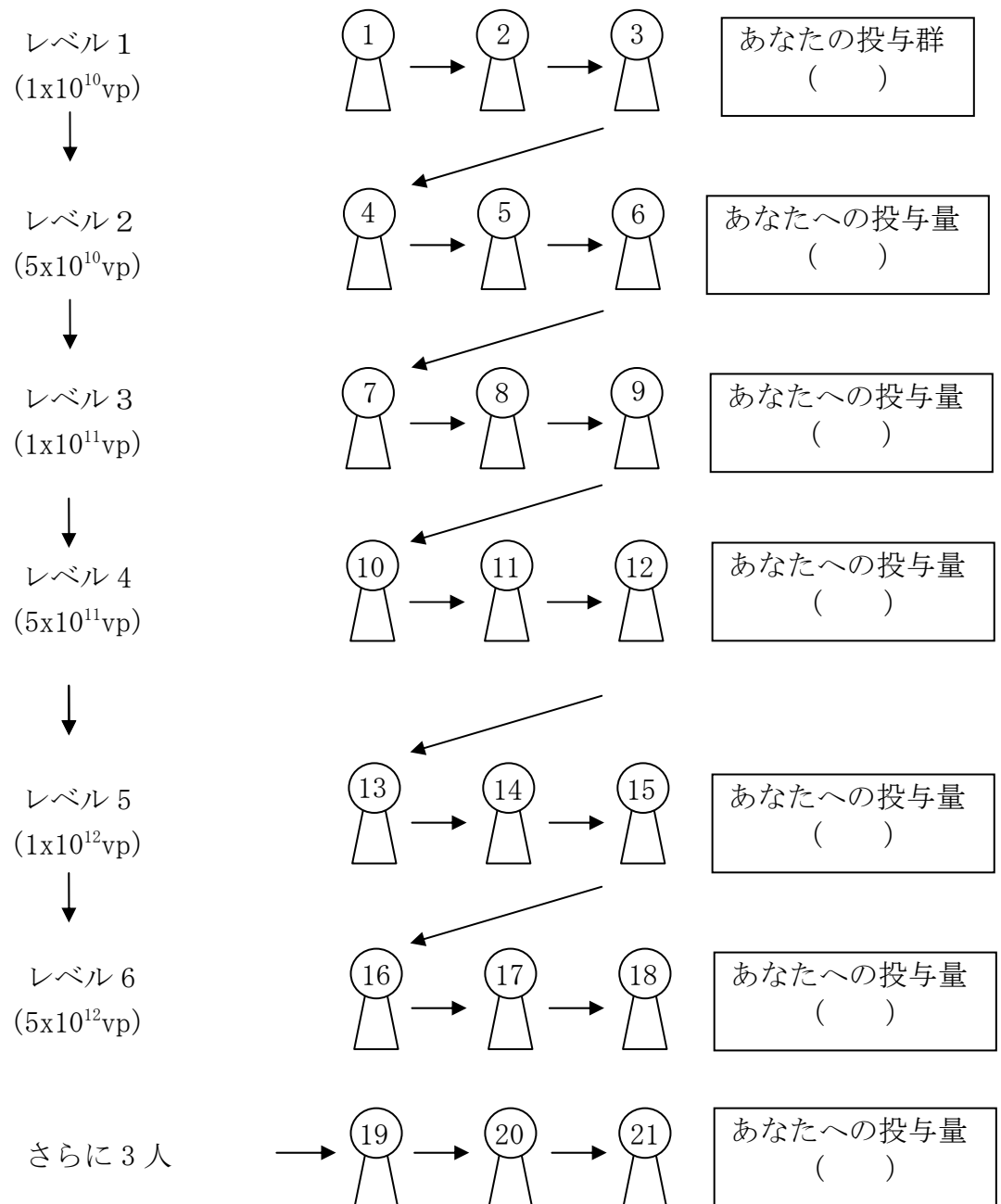
この臨床研究では、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

まず 1×10^{10} vp(viral particle)のアデノウイルスベクターを3人の患者さんに投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます(レベル1)。この治療で重い副作用が認められなければ、次の3人の患者さんには5倍増量したアデノウイルスベクター(5×10^{10} vp)が投与されます(レベル2)。重い副作用が認められない場合には投与量をさらに2倍(1×10^{11} vp)増やすように段階的に進め(レベル3)、最終的には予定しています最大投与量(5×10^{12} vp)で3人の患者さんの治療を行います(レベル6)。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに3人の患者さんの治療を行います。したがって計画通りに進めば合計21人の患者さんでこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められ

たときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者さんの数を増やして検討することとなります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原 (PSA) の値が上昇しつつある方 (転移のある場合と、無い場合) , ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もし

くは転移を認め内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した方です。前述したように、インターロイキン 12 は体内の免疫機構を活性化させるため、インターロイキン 12 遺伝子を導入した前立腺局所のみならず転移巣にも効果があると考えられます。

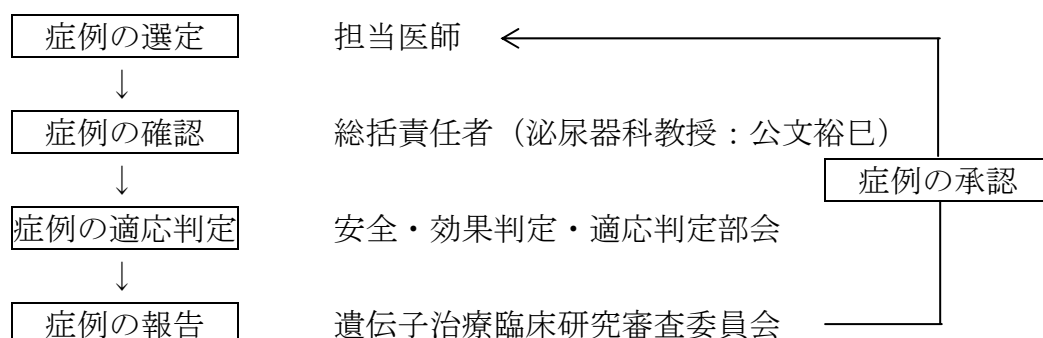
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学医学部歯学部附属病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図 4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

また、インターロイキン 12 遺伝子治療が開始された後も今まで投与されていた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者さんへの不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者さんの医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。
- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (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) していること。
- 4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベットにいるのが一日の半分以下であること。
- 5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がないこと。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験（治験も含む）に参加していないこと。
- 8) 前立腺癌以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。

図 4 適応判定の過程の流れ



9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

(1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、局所再発部位に注入する場合、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺してがん病巣に直接アデノウイルスベクターを1ないし2カ所（最大2カ所）に注射します。骨やリンパ節などの転移部位に超音波を使用してベクターを注入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、超音波にて病変部を確認しながらベクターを注入します。CTでベクターを注入する場合、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にて病巣を確認しながらベクターを注入します。局所再発部にベクターを注入した場合、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去しますが、転移部にベクターを注入する場合は尿道カテーテルは留置しません。また感染症予防のため、治療後3日間の抗生剤投与を行います。

(2) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ2回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には3回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(3) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用およびベクターの体内での濃度を調べる必要があります。2日毎に採血・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また排泄物、着衣や病室内も消毒等が実施されます。3回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、岡山大学医学部・歯学部附属病院では少なくとも投与後60ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。これは遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。

以下に安全性・有効性に関する検査・評価項目のスケジュールを示します。

<安全性に関する検査項目ならびにスケジュール>

項目	治療前	2日後	7日後	2週後	4、8週後	12週後	以後3ヶ月毎	1年後
身体的所見（血圧・脈拍・体温など）	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液検査	○	2日毎に観察○		○	○	○	○	
尿検査（細菌の有無）	○			○	○	○	○	○
ベクターの同定検査（尿、血液）	○	2日毎に観察○		○	○	○	○	○
心電図	○						○	
胸部レントゲン	○					○	○	○
排尿状態	○	○		○	○	○	○	○

<有効性に関する全検査項目ならびにスケジュール>

項目	治療前	7日後	2週後	4週後	8週後	12週後	6ヶ月毎	9ヶ月毎	1年後
PSA	○		○		○	○	○	○	○
免疫学的検査 (血液検査)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音 波検査 (局所再発部の 評価)	○				○	○	○	○	○
前立腺生検ま たは組織生検 (ベクターを注 入したがん細胞 の評価)	○					○		○	
骨シンチ (骨転移の評価)	○						○		○
骨転移部の MRI (骨転移の評価)	○						○		○
骨盤部 MRI (局所再発部の 評価)	○						○		○
腹部 CT (転移部の評価)	○					○	○	○	○

(5) 治療の継続について

治療効果によって病状の悪化が認められず、病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を引き続き続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーである PSA または CT などによる画像検査での判定となります。PSA が治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、新病変も認めない場合が該当します。追加投与について患者さんの了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者さんが同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることとなります。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター3 回目の投与 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、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。追加投与回数の上限はありませんが、安全性の問題や患者さんから中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また遺伝子治療継続中に、同じ患者さんへ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、継続治療を行わず外来で経過観察されている中で、再び本臨床研究を受ける希望がある場合は、本臨床研究における 2 重登録とみなされるため、お受けできないことをご了承ください。

10. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が下降したり、上昇が止まることです。また、排尿困難や血尿を自覚されている場合には、がんにより腫大した前立腺が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

1 1. 安全性と副作用について

1) インターロイキン 12 の安全性

インターロイキン 12 を投与する方法としては遺伝子を投与する方法と、遺伝子から作られたタンパク質そのものを投与する方法があります。またそれぞれを点滴や静脈注射で全身に投与する方法、皮下注射、癌病巣に直接注射する方法があります。これらの投与方法により副作用の出現の仕方が異なるためその点について詳しく述べます。

インターロイキン 12 は以前より癌に効果のある薬剤として注目されていました。1995 年インターロイキン 12 遺伝子より作られるインターロイキン 12 タンパク質の効果を調べる研究が米国でおこなわれました。この試験はインターロイキン 12 タンパク質を点滴にて 5 日間連続で全身に投与する方法にておこなわれましたが、2 名の患者さんが大腸における潰瘍からの出血、多臓器不全、壊死性肺炎といった重篤な副作用で死亡するという事故が起きました。これは実際の投与を行う 2 週間前に一度テスト投与を行い様子を見て安全性を確認してから投与する方法をおこなわなかったためと判明しました。

その後、点滴で全身に投与する方法は中止され、皮下注射をおこなうことがおこなわれ副作用は低く抑えられるようになりました。副作用としては発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、一時的な血液検査の異常（好中球、リンパ球減少、血清トランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇）が認められました。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ており、一定の治療効果が得られました。

さらに安全かつ効果的な方法としてインターロイキン 12 遺伝子を癌そのものに注入することで、腫瘍局所にインターロイキン 12 タンパク質が発現し、インターロイキン 12 タンパク質が全身的に広がらない方法が考案され研究されました。これが今回予定している遺伝子治療です。

2) アデノウイルスベクターの安全性

インターロイキン 12 遺伝子をがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用するインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のベイラー医科大学によって製造および検査され、米国食品医薬品庁 (FDA) によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし 1999 年 9 月に米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた単純ヘルペスウイルスチ

ミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において1例で肝機能障害が認められました。この症例ではアデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。またはCT画像を用いて、転移のある場所を観察しながらがん病巣に直接注射します。前立腺を摘出した局所での再発部に対する針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。局所再発部にベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起こりますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに解毒薬によって改善します。麻酔は腰椎麻酔で行いますが、腰椎麻酔後に頭痛などの副作用が起きることがあります。治療後から翌朝までベッド上安静を保つことで予防できますし、もし頭痛が生じた場合でも点滴を行うことによって症状は改善されます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

12. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について

臨床研究の期間中及び終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出て下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学医学部歯学部附属病院は、本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる身体的障害に対しても十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたいかなる有害事象に対し

ても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院，社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることは出来ません。

13. 外国での状況について

(1) インターロイキン12遺伝子治療

インターロイキン12遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療は米国ベイラー医科大学でも開始されました。平成18年6月までに3名の患者さんに遺伝子治療が実施され，今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが，長期的に見た安全性と治療効果に関する情報は無いのが現状です。以下に岡山大学における本臨床研究との比較表を示します。

研究名	前立腺癌に対するインターロイキン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	前立腺癌に対するインターロイキン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	米国ベイラー医科大学	
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	3名(平成18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	ベイラー医科大学遺伝子ベクター室		
遺伝子	インターロイキン12遺伝子		
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)
注入部位	前立腺、術後再発部位、転移部位	前立腺	
治療としての位置付け	局所および全身治療		

また本臨床研究と同様にインターロイキン12遺伝子を持つアデノウイルスベクターを腫瘍局所に直接投与する手法については，進行消化器癌を対象とした第1相試験がス

ペインにおいて実施され、安全性が確認されました。また有効性に関しては 21 例中 1 例に部分寛解が認められ、10 例に病状の安定化が認められています。

(2) インターロイキン 12 遺伝子以外の遺伝子治療

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ベイラー医科大学で 1996 年 8 月から開始され 1998 年 4 月に終了しました。放射線治療後再燃してきて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て 18 人の前立腺がん患者さんに治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。ここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者さんにおいて発熱が 3 名、肝機能障害が 3 名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が 1 名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし 18 人目の患者さんにおいて、最高用量である 1×10^{11} IU (infection unit) のウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者さんの血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始 16 日目に正常値に回復しました。

上記の 18 名の患者さんを対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに 18 名の患者さんが $1 \sim 3 \times 10^{10}$ IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約 20% に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。岡山大学ではベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、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、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施しました。本研究は 2001 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、2006 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ています（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ませんでした。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、安全性および治療効果が確認されました。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを使用して、治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

1 4. 患者さんの権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認して下さい。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療であなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学医学部・歯学部附属病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診されることを希望します。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいはコンピューター断層撮影（CT）を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するために病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医に報告してください。

1 5. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究の入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学医学部・歯学部附属病院の公費ならびに研究費でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学医学部・歯学部附属病院の公費ならびに研究費で負担いたします。

1 6. 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、岡山大学医学部・歯学部附属病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、厚生科学審議会科学技術部会ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。すべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意した場合でも、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ます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

18. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承下さい。

19. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき、岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課で保管し秘密を厳守します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成15年5月30日法律第57号）
- ② 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月27日文科科学省・厚生労働省告示第1号）
- ③ 国立大学法人岡山大学医学部・歯学部附属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（平成17年3月24日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた、あなた自身が識別できる個人情報の開示を求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかかる手数料については、当院が定めた料金規程により納めていただきます。

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合あるいは不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」には利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができ

ない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

(5) 個人情報に関してあなたのご理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律及び当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせ願います。

○担当係： 岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課患者支援係
(電話 086-235-7205)

20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学医学部歯学部附属病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986) , または岡山大学医学部歯学部附属病院総務課 (TEL 086-235-7507) にご連絡下さい。

21. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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 (前立腺がんに対するインターロイキン 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) 実施施設

岡山大学医学部歯学部附属病院

連絡先：岡山大学医学部歯学部泌尿器科

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

公文裕巳 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教授)

(4) 試験担当医師

那須保友 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野助教授)

雑賀隆史 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科講師)

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手)

江原 伸 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手)

真鍋大輔 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手)

小林知子 (岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科医員)

谷本竜太 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学大学院生)

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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ついて、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について
- 外国での状況について
- 患者さんの権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印） (印)
連絡先

家族あるいは親族（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

立会人（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師 _____ に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

家族あるいは親族（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

立会人（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

添付書類 12-4.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究
継続投与に関する説明と同意書

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	遺伝子治療臨床研究開始後の経過について	3
4.	継続投与について	3
5.	期待される治療効果について	4
6.	安全性と副作用について	4
7.	治療に関わる諸経費	6
8.	同意の撤回について	6
9.	同意撤回後の資料取り扱いについて	6
10.	緊急連絡先およびお問い合わせ先について	6
11.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	7

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書 (継続投与について)

説 明

1. はじめに

現在あなたは「前立腺癌に対するインターロイキン 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」（以下「臨床研究」と略します）への参加を同意いただき、アデノウイルスベクターの投与を受けてこられました。

これから、現在までを受けてこられた遺伝子治療の安全性および効果に関するあなたの経過、治療を継続することで期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として引き続き参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話しいたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に継続して参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に継続して参加することに同意した場合でも、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出来ること。

2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者さんのご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者さんが恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、患者さんに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

3. 遺伝子治療臨床研究開始後の経過について

あなたの場合、遺伝子治療開始後、重篤な副作用も認めず、安全性を評価する検査にても異常が認められなかったことから安全性についても問題ないと考えています。また、少なくともあなたの前立腺がんの病勢はPSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくはCTなどの画像検査によって病変部が増大しておらず、また新病変も認めないことから、インターロイキン12遺伝子治療による効果があると考えています。したがって、この遺伝子治療を継続できる可能性があり、以下に継続投与に関する説明をさせていただきます。

4. 継続投与について

1) 継続投与の規定

当初の計画は注射後4週間、安全性について副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ同様にアデノウイルスベクターを注射し、基本的には3回のアデノウイルスベクターの注射を行います。3回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。3回の投与による安全性が確認され、また治療効果によって、病状の悪化が認められず病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を引き続き続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーであるPSAまたはCTなどによる画像検査での判定となります。PSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、あらたな病変も認めない場合が該当します。追加投与についてあなたの了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて、追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そしてあなたが再度同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることとなります。

2) 投与の方法と量

いままで受けてこられた投与方法にて投与します、投与するアデノウイルスベクターの量も同じです。

3) 継続投与の回数について

投与の回数に制限は設けませんが、あらかじめ定められた以下に示す「治療中止の判定基準」を満たす場合には投与を中止します。

- ① 血小板減少、肝機能障害等の重篤な副作用が認められた場合。その他の有害事象が発生して生命に危険があり、（または）非可逆性で対症療法によって管理できない場合。
- ② 抗癌剤やIL-12以外の実験的薬物を投与した場合。
- ③ 本研究に登録された後に、被験者の都合で必要な検査、調査の実施が不可能であることが判明した場合。
- ④ 被験者が本研究の円滑な遂行に非協力的である場合。

- ⑤ 被験者が治療の中止を申し出た場合。
- ⑥ その他、担当医が中止の必要性を認めた場合。

また投与を継続する場合は、今回と同様に3回目毎に引き続いて臨床研究に参加し投与をうけるかどうかご検討いただくこととなります。面倒でもその際には今回と同様な手順を毎回踏ませていただくこととなります。これは、継続的に投与することの安全性、倫理性、科学性を私たちだけで判断せず、客観的な目からも判断いただき、あなたの人権が損なわれることのないよう、この臨床研究を実施してゆくべきであるという考えに基づいています。

5. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、がんが原因で生じている症状が改善されることが期待されます。

6. 安全性と副作用について

この点については以前も説明させていただいておりますが、継続するかどうか判断いただくに際して重要な点ですので再度説明させていただきます。

1) インターロイキン 12 の安全性

インターロイキン 12 を投与する方法としては遺伝子を投与する方法と、遺伝子から作られたタンパク質そのものを投与する方法があります。またそれぞれを点滴や静脈注射で全身に投与する方法、皮下注射、癌病巣に直接注射する方法があります。これらの投与方法により副作用の出現の仕方が異なるためその点について詳しく述べます。

インターロイキン 12 は以前より癌に効果のある薬剤として注目されてきました。1995年インターロイキン 12 遺伝子より作られるインターロイキン 12 タンパク質の効果を調べる研究が米国でおこなわれました。この試験はインターロイキン 12 タンパク質を点滴にて5日間連続で全身に投与する方法にておこなわれましたが、2名の患者さんが大腸における潰瘍からの出血、多臓器不全、壊死性肺炎といった重篤な副作用で死亡するという事故が起こりました。これは実際の投与を行う2週間前に一度テスト投与を行い様子を見て安全性を確認してから投与する方法をおこなわなかったためと判明しました。

その後、点滴で全身に投与する方法は中止され、皮下注射をおこなうことがおこなわれ副作用は低く抑えられるようになりました。副作用としては発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、一時的な血液検査の異常（好中球、リンパ球減少、血清トランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇）が認められました。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ており、一定の治療効果が得られました。

さらに安全かつ効果的な方法としてインターロイキン 12 遺伝子を癌そのものに注入することで、腫瘍局所にインターロイキン 12 タンパク質が発現し、インターロイキン 12 タンパク質が全身的に広がらない方法が考案され研究されました。これが今回予定

している遺伝子治療です。

2) アデノウイルスベクターの安全性

インターロイキン 12 遺伝子をがん細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスが混入することは避けられません。

我々が使用するインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のベイラー医科大学によって製造および検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし 1999 年 9 月に米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者が死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ベイラー医科大学で行われた単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺癌遺伝子治療において 1 例で肝機能障害が認められました。この症例ではアデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来るような装置を使用します。すでに私たちは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しましたが、確実に前立腺内に投与できることを確認しており重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれたアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

これまでの治療法と同じ方法でアデノウイルスベクターを注入します。前回は投与方法に関する副作用は認めませんでした。再度ご説明します。針を前立腺内、局所再発部または転移部に注入するため、出血、感染などの合併症が起こる可能性があります。通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに解毒薬によって改善します。腰椎麻酔を行う場合、腰椎麻酔後に頭痛などの副作用が起きることがあります。治療後から翌朝までベッド上安静を保つことで予防できますし、もし頭痛が生じた場合でも点滴を行うことによって症状は改善されます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにし
か行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状につ
いては、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定部会の複数の
委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、
私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解い
ただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

7. 治療に関わる諸経費

今までと同じく、本臨床研究の入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学医
学部歯学部附属病院の公費ならびに研究費でまかなわれますので、あなたへの金銭的負
担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものであるものにつ
いては保険適応となりますが、本臨床研究に特有の検査についてはすべて岡山大学医学部
歯学部附属病院の公費ならびに研究費で負担いたします。

8. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意した場合でも、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
出来ます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けな
いことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝
え、その後確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

9. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床
検体については貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させ
ていただきますことをご了承下さい。

10. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、またこの臨床研究について、何らかの問題や質問が生じたときには、下記に
ご連絡ください。

○岡山大学医学部・歯学部附属病院泌尿器科

(TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)

○岡山大学医学部・歯学部附属病院総務課 (TEL 086-235-7507)

1 1. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 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（前立腺がんに対するインターロイキン 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) 実施施設

岡山大学医学部・歯学部附属病院

連絡先：岡山大学医学部・歯学部泌尿器科

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

公文裕巳（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教授）

(4) 試験担当医師

那須保友（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野助教授）

雑賀隆史（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科講師）

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手）

江原 伸（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手）

真鍋大輔（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手）

小林知子（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科医員）

谷本竜太（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学大学院生）

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書
(継続投与について)

岡山大学医学部・歯学部附属病院
病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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の継続投与について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に引き続き参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- 遺伝子治療臨床研究開始後の経過について
- 継続投与について
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 治療に関わる諸経費
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 緊急連絡先およびお問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印） (印)
連絡先

家族あるいは親族（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

立会人（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者さんとの関係

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン 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ついて、研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回する事を担当医師 _____ に口頭で伝え、確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

家族あるいは親族（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

立会人（署名又は捺印） _____ (印)

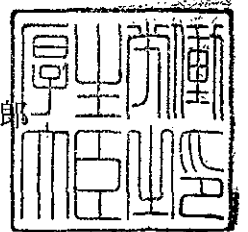
連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

厚生労働省発科第0725004号
平成18年7月25日

厚生科学審議会会長
久道 茂 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



諮 問 書

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）第4条第1項に基づく第一種使用規程等の主務大臣承認に関し、下記の遺伝子治療臨床研究について、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号イの規定に基づき、貴会の意見を求めます。

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 森田 潔

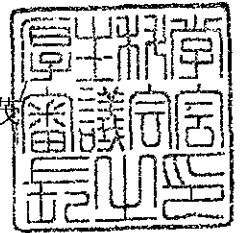
遺伝子組換え生物等の種類の名称

インターロイキン-12を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型 (Adv/IL-12)

厚科審第12号
平成18年7月25日

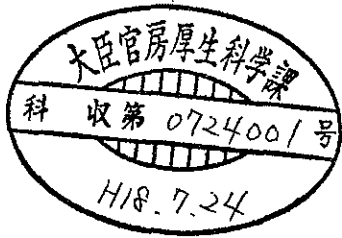
科学技術部会部会長
矢崎 義雄 殿

厚生科学審議会会長
久道 茂



遺伝子治療臨床研究に係る生物多様性影響評価について（付議）

標記について、平成18年7月25日付け厚生労働省発科第0725004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。

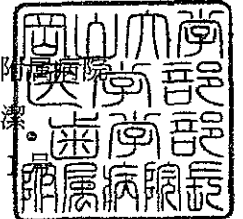


第一種使用規程承認申請書

平成18年7月18日

厚生労働大臣 殿
環境大臣 殿

申請者 氏名 岡山大学医学部・歯学部附属病院
病院長 森田 潔
住所 岡山市鹿田町二丁目5番1



第一種使用規程について承認を受けたいので、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第4条第2項の規定により、次のとおり申請します。

<p>遺伝子組換え生物等の種類 の名称</p>	<p>インターロイキン-12 を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型 (Adv/IL-12)</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容</p>	<p>治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為</p>
<p>遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法</p>	<p>治療施設の所在地 岡山県岡山市鹿田町 2 丁目 5 番 1 号 治療施設の名称 岡山大学医学部・歯学部附属病院</p> <p>(1) Adv/IL-12 溶液は、ガラスバイアルに密封後、治療施設に輸送され、凍結状態のまま施設内の P2 レベル実験室内の冷凍庫に保管する。</p> <p>(2) 凍結状態の Adv/IL-12 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 レベル実験室内の安全キャビネット内で行う。Adv/IL-12 の希釈溶液の保管は、P2 レベル実験室内の冷凍庫において行う。なお、Adv/IL-12 の希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通過して他の P2 レベル区域に運搬する必要がある場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬する。</p> <p>(3) Adv/IL-12 溶液（希釈溶液を含む。）を廃棄する際には、0.5% 次亜塩素酸ナトリウムに 2 時間以上浸漬して不活化後に廃棄する。</p> <p>(4) 被験者に対する Adv/IL-12 の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った個室（以下、「個室 1」という。現時点では岡山大学医学部・歯学部附属病院中央診療棟 3 階中央手術部無菌室ならびに岡山大学医学部・歯学部附属病院中央放射線部 CT 室を想定）において、内分泌療法中に再燃した前立腺がんの前立腺腫瘍内もしくは前立腺摘除術後の局所再発巣に対しては超音波検査装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い、遠隔転移病巣内に対しては CT ガイド下注入用穿刺針を用いて Adv/IL-12 希釈溶液を注入することにより行う。Adv/IL-12 投与に用いた注射針、注射器、チューブ等の容器は使い捨てとし、個室 1 内ではまとめてバイオハザード・バックに入れた後、バイオハザードボックスに入れる。施行医、麻酔医のガウン、グローブはバイオハザードボックスに入れ、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。超音波穿刺用プローブなどはグルタールアルデヒド系消毒薬（20%ステリハイド）による洗浄を行う。</p> <p>(5) 被験者を個室 1 から環境中への拡散防止措置を適切に執った</p>

	<p>個室（以下、「個室2」という。）に移した後、投与後24時間まで、被験者を個室2内で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室1及び2から外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウンの着用等を義務付ける。</p> <p>(6) 個室2における管理期間中の被験者の排泄物（血液、体液、尿及び糞便等）は、個室2内では尿は0.5%次亜塩素酸ナトリウムに2時間以上浸漬などの適切な不活化／除去処理を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。糞便は専用容器（バイオハザード・バック）に入れた後、バイオハザードボックスに入れ、感染性廃棄物処理規程に従い、廃棄する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物の取扱いは、上記Adv/IL-12溶液の取扱いに準じる。</p> <p>(7) 個室2における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物に接触した器具等は、個室2内で0.5%次亜塩素酸ナトリウムに2時間以上浸漬などの適切な不活化適切な不活化／除去処理を実施後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄するか、又は個室2内で十分洗浄する。</p> <p>(8) 個室2における被験者の管理を解除する前に、被験者の血液及び尿中のAdv/IL-12が陰性であることを確認する。Adv/IL-12が確認されたときは、個室2における管理を継続する。</p> <p>(9) 個室2における管理解除後に被験者の血液又は尿中からAdv/IL-12が検出された場合には、直ちに被験者を個室2における管理下に移し、上記(5)から(8)までと同様の措置を執る。</p>
--	--

生物多様性影響評価書

(区分：遺伝子治療臨床研究)

I 宿主又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

1 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況

ヒトアデノウイルスはアデノウイルス科マストアデノウイルス属に分類されている (文献 1、2)。これまでに分離されたウイルスは、中和抗体を誘導する抗原性の違いで 51 の血清型に分けられており (文献 1、2)、インターロイキン-12 を発現する非増殖性の遺伝子組換えアデノウイルスベクター (Adv/IL-12) はヒトアデノウイルス 5 型 (Ad5) を宿主として作製された。

Ad5 は 4 歳以下の乳幼児の多くに感染しており、咽頭及び糞便からウイルスが分離される (文献 2)。Ad1、2、5、6 に対する中和抗体保有率は 1~2 歳齢では 46.7~93.3% で、20 歳齢迄に 100% に達している。 (文献 3)。自然環境において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない。実験室内では、コットンラット及びニュージーランドウサギへの経鼻接種でウイルス増殖が報告されている (文献 1)。

文献 1 : Kaipe DM, Howley PM ed.: Fields VIROLOGY fourth edition, pp.2265-2326, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)

文献 2 : 畑中正一編: ウイルス学, pp.198-208, 朝倉書店, 東京 (1997)

文献 3 : 水田克巳など: 山形県衛生研究所報, 32: 5-7 (1999)

2 使用等の歴史及び現状

Ad5 を生ワクチン等に使用した報告はない。Ad5 に由来するウイルスベクターが遺伝子治療で汎用されている (IV 章参照)。

3 生理・生態学的特性 (文献 1, 2)

(1) 基本的特性

ウイルスキャプシドは直径 80 nm の正二十面体で、エンベロープはない。ゲノムは約 36 kb の 2 本鎖 DNA である。

(2) 生育又は生育可能な環境の条件

ヒトに感染し、増殖する。培養細胞でも、ヒト由来の細胞でのみ効率よく増殖する。サル由来培養細胞で低レベルの増殖が起こる。経口感染することから推定されるように、

室温で比較的安定である。

(3) 捕食性又は寄生性

自然界では、ヒトでのみ増殖を伴う感染が起こる。

(4) 繁殖又は増殖の様式

Ad5 は、ヒトに経口感染し、増殖したウイルスは便と共に排泄される。

(5) 病原性

Ad5 の感染は不顕性に終わることが多いが、4 歳以下の乳幼児では急性熱性咽頭炎となる場合もある。いずれの場合も感染後に産生される中和抗体で再感染は阻止される。リンパ節に潜伏する例や小児の腸重積症に関わる可能性も指摘されている。

(6) 有害物質の産生性

Ad5 の感染で細胞内に産生されるたん白質等の毒性は報告されていない。

(7) その他の情報

Ad5 は 56℃、30 分の加熱で感染性を失う（文献 4）。

文献 4 : Bardell D: J Clin Microbiol 4: 322-325 (1976)

II 遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

1 供与核酸に関する情報

(1) 構成及び構成要素の由来

ヒトサイトメガロウイルス (CMV) プロモーター(750bp)、IL-12 をコードする DNA (IL-12 遺伝子 ; p40 1080bp, p35 795bp) 及び SV40 の poly A 付加シグナルを宿主に導入した (供与核酸の全塩基配列及び対応するアミノ酸配列などは別紙 1)。

(2) 構成要素の機能

CMV プロモーターは IL-12 遺伝子のみを転写させることになるため、IL-12 遺伝子が発現される。CMV プロモーターの方向と E2 及び E4 遺伝子の向きは逆方向になるため、CMV プロモーター活性が E2 及び E4 遺伝子の転写を引き起こすことはない。また、SV40 ポリ A シグナルにより転写が終了する。

これらの供与核酸の導入によって、Adv/IL-12 の感染性及び増殖性が Ad5 から変わることはないと考えられる。

2 ベクターに関する情報

(1) 名称及び由来

Adv/IL-12 は pCA3hIL12 及び pBHG10 の 2 つのプラスミドより作製される。pCA3hIL12 は CMV プロモーターの転写制御下にあるヒト IL-12 cDNA のサブユニットである p40 及び p35 を含むプラスミドである。pCA3hIL12 は pBHG10 プラスミドと 293 細胞中に共感染され、最終的な遺伝子組換えアデノウイルスベクター Adv/IL-12 が生成される (ベクターの構造は別紙 2)。

(2) 特性

pCA3hIL12 は Ampicilin 耐性遺伝子を有する。

3 遺伝子組換え生物等の調製方法

(1) 宿主内に移入された核酸全体の構成

Ad5 の E1 領域を供与核酸と置換した (Ad5、Adv/IL-12 のゲノム構造概略図は別紙 3)。

(2) 宿主内に移入された核酸の移入方法 (別紙 2)

IL-12 サブユニット (p35、p40) はホルボール 12, 13-ブチレート (PDBU) 添加ヒトリンパ球細胞株 NC-37 (ATCC CCL214) より誘導する。p35、p40 の全シークエンスをコードした cDNA は RT-PCR 法により増幅し TA クローニングベクターに挿入、シークエンスする。シークエンスされた pTAp35 クローンと pTAp40 クローンはマンチェスター大学 Frank Graham 博士により供給されたアデノウイルスシャトルベクター (pCA3) にそれぞれ挿入する。このアデノウイルスベクターは E1 部位である 342base から 3523base 部が欠損しており導入された遺伝子の Polylinker と置き換わっている。この挿入遺伝子の発現はヒトサイトメガロウイルス (CMV) 直接初期遺伝子プロモーター (HMV IE) により転写され、シミアンウイルス 40 (SV40) ポリアデニル化シグナル (pA) によりポリアデニル化され、終結する。

この製造法は基本的に 3 段階であり、各段階において配位位置の確認、挿入シークエンスにおける欠損や変異のなきを確認する。第 1 段階として、レトロウイルスベクター pLN ϕ - ϕ (pLXSN GenBank アクセス番号 M28248、ヘンリーフォード病院医療センター Svend O. Ferytag 博士) から脳心筋炎ウイルス IRES シークエンスを Bam HI、Eco RI 制限酵素を用い取り出し、pCA3 プラスミドに挿入、pCA3IRES プラスミドを作製する。第 2 段階として、p40 遺伝子を IRES と p40 が結合し 3'末端側に Bam HI 制限酵素サイトを有するようなプライマーを使用して pTAp40 ベクターより PCR 法にて増幅した。この PCR 産物を含む p40 遺伝子は Bam HI により切断され pCA3IRES に挿入し pCA3p40IRES となる。第 3 段階としては pTAp35 を Spe I と Xho I 制限酵素により切断し、Sal I 制限酵素により切断された pCA3p40IRE と結合させた。上記のようにしてヒト IL-12 cDNA の

サブユニットである p40、p35 を含むプラスミド pCA3hIL12 が作製された。全挿入遺伝子はシークエンスし、報告されている p35 (Gen Bank LOCUS AF050083) と p40 (Gen Bank LOCUS HSU89323) との相違がないことを確認した。全塩基配列も確認している。このプラスミドは、pBHG10 プラスミドと 293 細胞中に共感染され、最終的な組換えアデノウイルスベクター Adv/IL-12 が生成される。(概略図は別紙 2)。

(3) 遺伝子組換え生物等の育成の経過

Adv/IL-12 はウイルスの E1 及び E3 領域を欠失している。E1A 及び E1B 遺伝子産物はウイルス DNA の複製に必要なので、これらの遺伝子を継続的に発現している 293 細胞を使って増殖させた。Adv/IL-12 の最終製品は米国 Baylor 医科大学細胞遺伝子治療センターで製造した。製造工程は現行の米国 GMP 基準に従ってセルバンクシステム及びウイルスバンクシステムを用い、各バンクの品質管理は FDA 基準に従った(各バンク及び最終製品の品質管理試験の詳細は別紙 4)。凍結した状態で日本へ輸送した最終製品は、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 (P2 レベル) において受入れ試験を実施する(受入れ試験の詳細は別紙 5)。

最終製品は岡山大学医学部・歯学部附属病院中央診療棟 5 階遺伝子細胞治療センターのベクター保存室内のディープフリーザーに施錠の上、保管する(当該治療施設の地図及び保管場所の概略図は別紙 6)。

また、マスターウイルスバンク、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクは、すべて米国 Baylor 医科大学細胞遺伝子治療センターに保管されている。

4 移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性

移入した核酸は Adv/IL-12 の 2 本鎖 DNA ゲノムの一部として存在し、保管中は極めて安定で、感染する動植物等の種類及び感染様式が保管中に変化することはない(文献 5)。細胞に感染すると、Adv/IL-12 のゲノムは核内の染色体外に存在し、IL-12 遺伝子が転写される。IL-12 遺伝子の発現は一過性である(文献 5)。

Adv/IL-12 を 293 細胞で増殖させる過程で、293 細胞染色体に組み込まれている E1 遺伝子と Adv/IL-12 ゲノムの間で相同組換えが起こり、増殖能を獲得したウイルス (RCA) が生じる可能性がある。生じる可能性のある RCA の大部分は、供与核酸を失った Ad5 の E3 領域欠損株ないしは Ad5 そのもの(これらは遺伝子組換え生物等に該当しない)と考えられるが、供与核酸の一部を保持した RCA (遺伝子組換え生物等に該当)が生じる可能性は否定できない。

文献 5 : Nasu Y, et al.: Gene Ther 6: 338-349 (1999)

5 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性

Adv/IL-12 は宿主の Ad5 に存在しない IL-12 遺伝子を含むので、IL-12 遺伝子 DNA の一部を PCR で増幅、定量する方法で Adv/IL-12 を検出できる。細胞から抽出した

DNA 1 µg 中に 1 コピーの Adv/IL-12 があれば検出することができる（文献 6）。

Adv/IL-12 由来の RCA はアデノウイルスに感受性をもつ細胞（ヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞）を用いたバイオアッセイが一般的に行われており、この方法の検出感度及び信頼性は高く、FDA もこの検出方法を推奨している。

文献 6 : Sterman DH, et al.: Hum Gene Ther 9: 1083-1092 (1998)

6 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

Adv/IL-12 は Ad5 の E1 及び E3 領域の遺伝子を欠失しているため、これらの領域にコードされているウイルスたん白質群を発現できない。E1A 及び E1B 遺伝子から作られるたん白質はウイルス DNA の複製に必要なため（文献 1、2）、E1A 及び E1B 遺伝子を持続的に発現している細胞（例えば 293 細胞）や Ad5 と共感染した細胞でなければ Adv/IL-12 の増殖は起こらない。また、Adv/IL-12 は外来 CMV プロモーターから転写される IL-12 遺伝子のみが発現することになる（文献 5）。これらの点を除くと、Adv/IL-12 の感染する動植物等の種類、感染経路、伝搬様式等は野生型 Ad5 とまったく同等である。

Adv/IL-12 由来の RCA は、遺伝子組換え生物に該当するものも含め、ヒトや動植物等への感染性、感染様式、病原性など、生物多様性に影響を与える性質は野生型 Ad5 と同等であると考えられる。

III 遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

1 使用等の内容

治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為。

2 使用等の方法

治療施設の所在地：岡山県岡山市鹿田町 2 丁目 5 番 1 号

治療施設の名称：岡山大学医学部・歯学部附属病院

(1) Adv/IL-12 溶液は、ガラスバイアルに密封後、治療施設に輸送され、凍結状態のまま施設内の P2 レベル実験室内の冷凍庫に保管する。

(2) 凍結状態の Adv/IL-12 溶液の融解、希釈及び分注操作は、P2 レベル実験室内の安全キャビネット内で行う。Adv/IL-12 の希釈溶液の保管は、P2 レベル実験室内の冷凍庫において行う。なお、Adv/IL-12 の希釈溶液又はその凍結品を開放系区域を通して他の P2 レベル区域に運搬する必要がある場合には、二重に密閉した容器に入れて運搬す

る。

- (3) Adv/IL-12 溶液（希釈溶液を含む。）を廃棄する際には、0.5%次亜塩素酸ナトリウムに2時間以上浸漬して不活化後に廃棄する。
- (4) 被験者に対する Adv/IL-12 の投与は、環境中への拡散防止措置を適切に執った個室（以下、「個室 1」という。現時点では岡山大学医学部・歯学部附属病院中央診療棟3階中央手術部無菌室ならびに岡山大学医学部・歯学部附属病院中央放射線部 CT 室を想定）において、内分泌療法中に再燃した前立腺がんの前立腺腫瘍内もしくは前立腺摘除術後の局所再発巣に対しては超音波検査装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い、遠隔転移病巣内に対しては CT ガイド下注入用穿刺針を用いて Adv/IL-12 希釈溶液を注入することにより行う。Adv/IL-12 投与に用いた注射針、注射器、チューブ等の容器は使い捨てとし、個室 1 内ではまとめてバイオハザード・バックに入れた後、バイオハザードボックスに入れる。施行医、麻酔医のガウン、グローブはバイオハザードボックスに入れ、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。超音波穿刺用プローブなどはグルタールアルデヒド系消毒薬（2%ステリハイド）による洗浄を行う。
- (5) 被験者を個室 1 から環境中への拡散防止措置を適切に執った個室（以下、「個室 2」という。）に移した後、投与後 24 時間まで、被験者を個室 2 内で管理する。検査等の理由で被験者が一時的に個室 1 及び 2 から外の開放系区域に出る場合には、マスク及びガウンの着用等を義務付ける。
- (6) 個室 2 における管理期間中の被験者の排泄物（血液、体液、尿及び糞便等）は、個室 2 内では尿は 0.5%次亜塩素酸ナトリウムに2時間以上浸漬などの適切な不活化／除去処理を実施した後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄する。糞便は専用容器（バイオハザード・バック）に入れた後、バイオハザードボックスに入れ、感染性廃棄物処理規程に従い、廃棄する。なお、臨床検体として使用する被験者の排泄物の取扱いは、上記 Adv/IL-12 溶液の取扱いに準じる。
- (7) 個室 2 における管理期間中、被験者に対して侵襲的に使用した器具等及び被験者の排泄物に接触した器具等は、個室 2 内で 0.5%次亜塩素酸ナトリウムに2時間以上浸漬などの適切な不活化適切な不活化／除去処理を実施後、感染性廃棄物処理規程に従い廃棄するか、又は個室 2 内で十分洗浄する。
- (8) 個室 2 における被験者の管理を解除する前に、被験者の血液及び尿中の Adv/IL-12 が陰性であることを確認する。Adv/IL-12 が確認されたときは、個室 2 における管理を継続する。
- (9) 個室 2 における管理解除後に被験者の血液又は尿中から Adv/IL-12 が検出された場合には、直ちに被験者を個室 2 における管理下に移し、上記(5)から(8)までと同様の措置を執る。

3 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法

被験者への Adv/IL-12 投与後、被験者体内で増殖能を獲得した遺伝子組換えウイルスの有無については、血液及び尿を用いて PCR 法にて検査し、検出された場合は消失するまで、被験者を個室管理下に移して追跡する。

4 生物多様性影響が生じるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置

Adv/IL-12 投与後の被験者については、個室管理下、PCR 法にて血液及び尿中の遺伝子組換えウイルスが消失するまで追跡する。

5 実験室等での使用又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等の結果

マウスモデルに Adv/IL-12 溶液を投与した動物実験では、マウス血清中の IL-12 レベルは投与翌日にピークとなり (15000pg/ml)、投与 3 日後にはベクター投与前のレベルに低下した。IL-12 の上昇後に脾臓の重量は増加したが IL-12 レベルの低下に伴い脾臓の重量は正常に戻った。一過性の IL-12 上昇に伴うと考えられる死亡例はマウスには認められず、また体重減少等も認められなかった (文献 5)。Adv/IL-12 の消長及び体外への排出については詳細が不明であるが、同じく非増殖性アデノウイルスベクターである Adv.RSV-TK を用いたマウスモデルの動物実験では、ベクター注入 1 週間後、ベクター DNA は尿、精液及び精子には認めず、血中にはマウス 40 匹中 1 匹のみに認めた。ベクターの広がりには前立腺、精囊、精巣、骨盤リンパ節、消化管及び肝において観察された (文献 7)。

岡山大学医学部歯学部附属病院において、前立腺がん患者に対する Adv/IL-12 の投与はまだ行っていないが、2001 年以後に前立腺がんに対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase を発現する非増殖性のアデノウイルスベクター (単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス 5 型; Adv.RSV-TK) 及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究を行い、9 例 (2 例は同一症例) の前立腺がん患者に Adv.RSV-TK の投与を行った。投与後の被験者の血液および尿中の Adv.RSV-TK の有無を PCR 法により検査したところ、血液中へのアデノウイルスベクターの移行は低用量群においては認められず、中用量群において投与 30 分をピークに認められたが翌日には消失した。尿中への移行は投与直後において認められたが多くの場合は 2 日目に消失した。被験者の個室管理期間中の医療従事者や被験者の家族等面会者の健康状態からみて、Adv.RSV-TK の環境中への放出及び医療従事者や面会者への感染は認められていない。

文献 7 : Timme TL, et al.: Cancer Gene Ther 5: 74-82 (1998)

6 国外における使用等により得られた情報

1996 年 8 月より、放射線治療後に局所再燃がんに対する Adv.RSV-TK 及びガンシクロビルの併用療法の第 I 相臨床試験が米国 Baylor 医科大学で実施された。当該試験において Adv.RSV-TK を前立腺巣内に局所内投与された 18 名の患者の尿を検体として、PCR 法によるアデノウイルス DNA の確認が行われた。Adv.RSV-TK 投与後、尿中にはアデ

ノウイルス DNA が、症例により差はあるが、0-32 日間（平均 6.8 日間）検出された（文献 8）。

また、2004 年 5 月から米国 Baylor 医科大学において第 1 例目の前立腺がんに対する IL-12Adv/IL-12 を用いた遺伝子治療を施行した。

文献 8 : Herman JR, et al.: Human Gene Ther 10: 1239-1249 (1999)

IV 生物多様性影響評価

1 他の微生物を減少させる性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv/IL-12 及び Adv/IL-12 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、微生物に感染せず、また、競合、有害物質の産生により他の微生物を減少させることはないと考えられる。よって、影響を受ける可能性のある微生物は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

（該当せず。）

(3) 影響の生じやすさの評価

（該当せず。）

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、他の微生物を減少させる性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

2 病原性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv/IL-12 及び Adv/IL-12 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、自然界で感染する対象はヒトのみである（文献 1、2）。

(2) 影響の具体的内容の評価

Adv/IL-12 が感染したヒトで一過性に IL-12 遺伝子を発現する可能性はあるが、これによるヒトへの病原性は知られていない（文献 5）。

Adv/IL-12 由来 RCA の病原性は、野生型 Ad5 と同等である。

なお、Ad5 を宿主とする遺伝子治療用ウイルスベクター（遺伝子組換え生物等）は 1990 年以後、国内外で汎用されているが（文献 8）、環境への悪影響に関する報告はない。

1998年に初めて遺伝子治療薬の投与に起因する死亡例が、当該ベクターを用いた米国での遺伝子治療臨床研究において発生したが、その後の調査研究により、当該事例は、ベクター大量投与の結果、循環血中に漏れ出たベクターのウイルスたん白により引き起こされた全身的免疫反応に起因するものであることが明らかにされている（文献8）。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv/IL-12 及び Adv/IL-12 由来 RCA の環境中への拡散は極めて微量である。さらに、Adv/IL-12 は増殖能を失っているため、野生型アデノウイルスとの共感染がないかぎり、環境中で増殖することはない。さらに、Adv/IL-12 が効率よく感染する対象はヒトに限られること（文献1、2）を踏まえると、Adv/IL-12 及び Adv/IL-12 由来 RCA が被験者以外のヒトに対して病原性を示す可能性は極めて少ないと考えられる。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、病原性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

文献8：日本遺伝子治療学会編：遺伝子治療開発研究ハンドブック，pp. 360-368，エヌ・ディー・エス，東京（1999）

3 有害物質の産生性

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv/IL-12 の有害物質の産生性は知られておらず、影響を受ける可能性のある野生動植物等は特定されなかった。

(2) 影響の具体的内容の評価

（該当せず。）

(3) 影響の生じやすさの評価

（該当せず。）

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、有害物質の産生性について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

4 核酸を水平伝達する性質

(1) 影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定

Adv/IL-12 及び Adv/IL-12 由来 RCA の感染性は野生型 Ad5 と同一と考えられるので、自然界で感染する対象はヒトのみである（文献 1、2）。

(2) 影響の具体的内容の評価

Adv/IL-12 が感染したヒトで一過性に IL-12 遺伝子を発現する可能性はあるが、これによるヒトへの核酸の水平伝達は知られていない（文献 5）。

Adv/IL-12 由来の遺伝子組換え生物に該当する RCA が出現したとしても、核酸を水平伝達する性質は野生型 Ad5 と同等である。

(3) 影響の生じやすさの評価

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv/IL-12 及び Adv/IL-12 由来 RCA の環境中への拡散は極めて微量である。Adv/IL-12 は増殖能を失っているため、被験者に野生型アデノウイルスが共感染しないかぎり、環境中で増殖することはない。さらに、Adv/IL-12 が効率よく感染する対象はヒトに限られること（文献 1、2）及びヒト体内の同一細胞に Adv/IL-12 及び野生型アデノウイルスが感染する可能性は極めて低いことも踏まえると、Adv/IL-12 はやがて環境中から消滅すると考えられる。

Adv/IL-12 由来の遺伝子組換え生物に該当する RCA が出現したとしても、核酸を水平伝達する可能性は野生型 Ad5 と同程度である。

(4) 生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断

よって、核酸を水平伝達する性質について、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

5 その他の性質

なし。

V 総合的評価

Adv/IL-12 が感染する動植物等の種類は野生型 Ad5 と同等で、ヒトにのみ感染し、自然界で他のほ乳動物、植物及び微生物には感染しないと考えられる。

第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法によるかぎり、Adv/IL-12 の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしても、その量は検出レベル以下であると推定される。Adv/IL-12 による IL-12 遺伝子の一過性発

現はヒトに病原性をもたないので、ヒトに対する影響はないと考えられる。さらに、Adv/IL-12は増殖能を失っているため、野生型アデノウイルスとの共感染がない限り、環境中で増殖することはない。ヒト体内の同一の細胞にAdv/IL-12と野生型アデノウイルスが感染する可能性は極めて低く、Adv/IL-12はやがて環境中から消滅すると考えられる。

極めて微量のAdv/IL-12由来RCAの環境中への放出も完全には否定できないが、アデノウイルス粒子へパッケージングできるDNAのサイズに上限があるため、RCAは野生型Ad5と同じになるか、あるいは短い外来遺伝子を含んでも野生型Ad5に極めて近い構造になると考えられる。RCAの感染性、増殖性、病原性及び核酸を水平伝達する性質は野生型Ad5と同等であり、ヒト及び他のほ乳動物、植物並びに微生物に新たな影響を与えることはないと考えられる。

従って、第一種使用規程承認申請書に記載した遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法による限り、Adv/IL-12による生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断される。

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の設置について

(平成16年1月14日開催 第18回厚生科学審議会科学技術部会において了承)

1. 設置目的

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づき、遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関し、専門の学識経験者による生物多様性影響の評価等を行うため、「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」（以下「作業委員会」という。）を設置する。

2. 検討事項

- (1) 遺伝子治療臨床研究に係る遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する生物多様性影響の評価について
- (2) その他

3. 作業委員会の位置づけ

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の下に置く。

4. 作業委員会の構成

作業委員会の委員は別紙のとおりとする。なお、必要に応じて参考人を招致することができる。

5. 作業委員会の守秘義務

作業委員会の委員は、議事に関して知り得た秘密を外部に漏らしてはならない。委員を退いた後も同様とする。

6. 会議及び議事録の取扱い

作業委員会の会議及び議事録は非公開とする。なお、議事要旨を作成し、公開する。

7. 作業委員会の庶務

作業委員会の事務局は、厚生労働省大臣官房厚生科学課において処理する。

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

氏名	所属・役職
いわ さき かず ひろ 岩 崎 一 弘	国立環境研究所生物多様性の減少機構の解明 と保全プロジェクトグループ主任研究員
お ざわ けい や 小 澤 敬 也	自治医科大学医学部教授
かん た ただ ひと 神 田 忠 仁	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター長
ささ つき たけ ひこ 笹 月 健 彦	国立国際医療センター総長
しま た たかし 島 田 隆	日本医科大学医学部教授
はや かわ たか お 早 川 堯 夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
やま ぐち てる ひで 山 口 照 英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
よし くら ひろし ○ 吉 倉 廣	厚生労働省医薬食品局 食品安全部企画情報課参与
わた なべ まこと 渡 邊 信	筑波大学生命環境科学研究科教授

○委員長 (五十音順 敬称略)

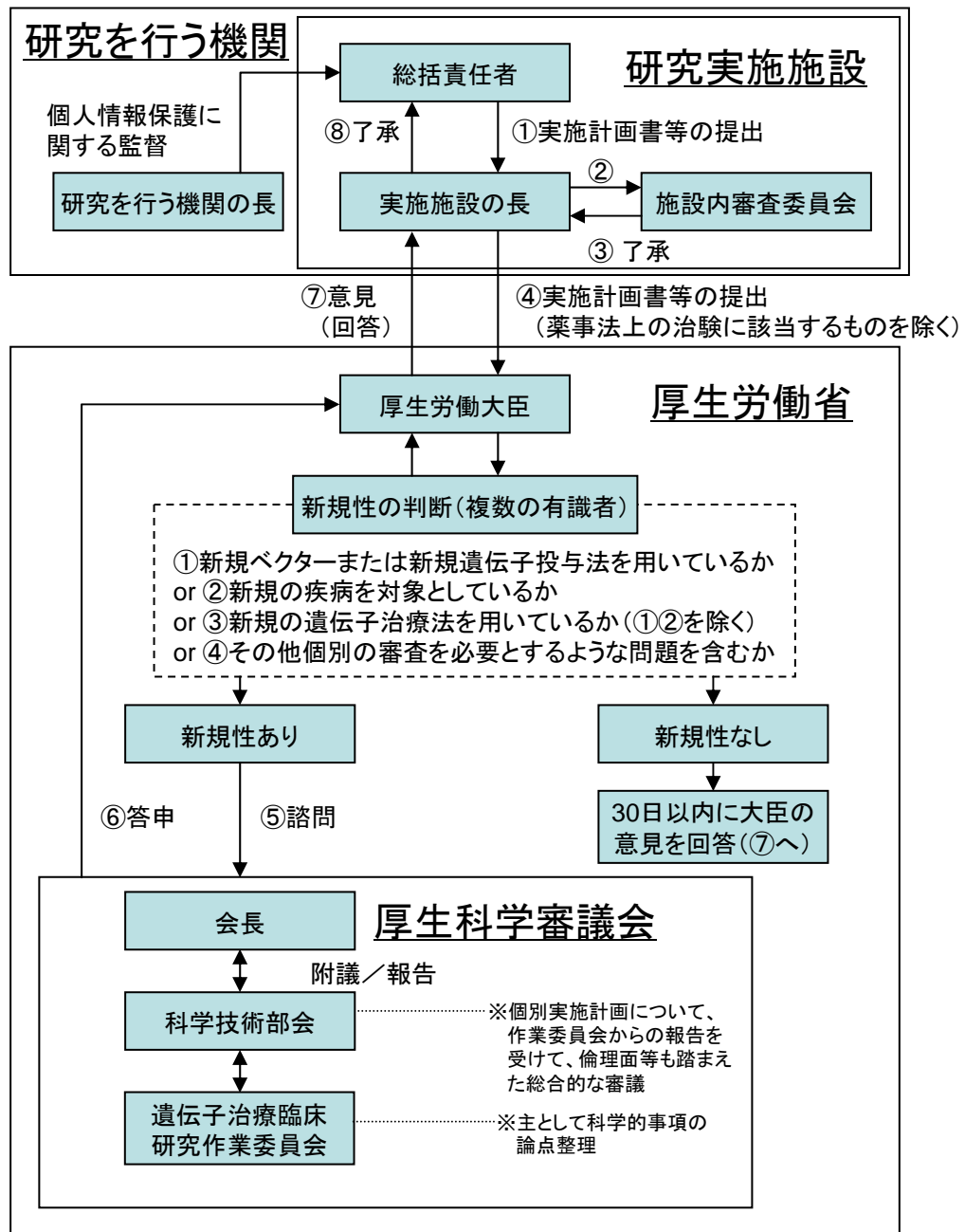
(平成18年4月1日現在)

我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧について

2006年7月現在

番号	実施施設名	対象疾患	導入遺伝子の種類	導入方法(ベクター)	申請書提出	大臣回答	状態
1	北海道大学医学部附属病院	アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症	ADA遺伝子	モノマーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のT細胞に導入し投与	1994/8/31	1995/2/13	終了 2003/3/31
2	東京大学医学部研究所附属病院	腎細胞がん	顆粒球マクロファージ(GM-CSF)遺伝子	モノマーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の腎がん細胞に導入し投与	1996/12/2	1998/8/10	継続
3	岡山大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1996/12/2	1998/10/23	終了 2003/10/23
4	財団法人癌研究会附属病院及び化学療法センター	乳がん	多剤耐性遺伝子(MDR1)遺伝子	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2000/7/24 1998/7/14 (変更届了承 2004/1/20)	2000/5/30	継続
5	千葉大学医学部附属病院	食道がん(進行食道がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1998/7/14	2000/5/30	終了 2004/10/20
6	名古屋大学医学部附属病院	悪性グリオーマ	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リボソーム →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	継続
7	東京慈恵会医科大学附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	終了 2003/5/1
8	東北大学加齢医学研究所附属病院(組織統合、医学部附属病院で継続 #12)	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/5/14	2000/1/17	施設変更 →#12
9	岡山大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/16	2000/6/29	終了 2006/1/12
10	東京医科大学病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/17	2000/1/17	終了 2003/7/9
11	大阪大学医学部附属病院	閉塞性動脈硬化化症・パーキンソン病	肝細胞増殖因子(HGF)遺伝子	プラスミドDNA →大腿筋肉内注射	1999/11/10	2001/5/9	終了 2005/5/9
12	東北大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2000/9/21	2000/9/29	終了 2005/6/24
13	筑波大学附属病院	再発性白血病	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子、低親和性神経成長因子受容体の細胞外～細胞膜貫通領域	モノマーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →ドナーのTリンパ球に導入し投与	2001/9/17	2002/3/14 (変更届了承 2003/10/2)	継続 (条件付き)
14	東京大学医学部研究所附属病院	神経芽腫	インターロイキン-2遺伝子、リンフォタクトイン遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2001/10/16	2002/3/14	終了 2003/3/13
15	神戸大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2002/2/15	2003/2/5	継続
16	北海道大学医学部附属病院	ADA欠損症	ADA遺伝子	モノマーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/18	2002/6/17 (変更届了承 2003/10/2)	継続 (条件付き)
17	東北大学医学部附属病院	X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)	γ鎖遺伝子	モノマーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/28	2002/6/17	自主保留中
18	信州大学医学部附属病院	進行期悪性黒色腫	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リボソーム →癌組織内に局所投与	2002/8/30	2003/7/1	継続
19	九州大学病院	閉塞性動脈硬化化症・パーキンソン病	塩基性繊維芽細胞増殖因子(FGF-2)遺伝子	センダイウイルスベクター →下肢部筋肉内注射	2002/10/28	2006/1/31	継続
20	北里大学病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2006/1/19	審議中	-
21	自治医科大学附属病院	進行期パーキンソン病	芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子	アデノ随伴ウイルスベクター →一定位脳手術により被殻へ直接注入	2006/1/25	審議中	-
22	札幌医科大学附属病院	閉塞性動脈硬化化症・パーキンソン病	血管内皮増殖因子(hVEGF)ヒトアンジオポエチン-1(hAng1)	プラスミドDNA →筋肉内注射	2005/10/28	審議中	-
23	岡山大学医学部・歯学部附属病院	前立腺がん	インターロイキン12遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与(前立腺局所又は転移巣)	2006/7/18	今回申請	-

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく 審査の流れ



遺伝子治療臨床研究に関する指針

目次

第一章	総則	1
第二章	被験者の人権保護	3
第三章	研究及び審査の体制	4
第四章	研究実施の手続	6
第五章	厚生労働大臣の意見等	7
第六章	個人情報保護に関する措置	8
第七章	雑則	15

平成14年3月27日
(平成16年12月28日全部改正)

文 厚 省
部 生 科 学 省
省 働 省

第一章 総則

第一 目的

この指針は、遺伝子治療の臨床研究（以下「遺伝子治療臨床研究」という。）に関し遵守すべき事項を定め、もって遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的とする。

第二 定義

- この指針において「遺伝子治療」とは、疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること及び二に定める遺伝子標識をいう。
- この指針において「遺伝子標識」とは、疾病の治療法の開発を目的として標識となる遺伝子又は標識となる遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。
- この指針において「研究者」とは、遺伝子治療臨床研究を実施する者をいう。
- この指針において「総括責任者」とは、遺伝子治療臨床研究を実施する研究者に必要な指示を行うほか、遺伝子治療臨床研究を総括する立場にある研究者をいう。
- この指針において「実施施設」とは、遺伝子治療臨床研究が実施される施設をいう。
- この指針において「研究を行う機関」とは、実施施設を有する法人及び行政機関（行政機関の保有する個人情報保護に関する法律（平成15年法律第58号）第2条に規定する行政機関をいう。）などの事業者及び組織をいう。
- この指針において「研究を行う機関の長」とは、研究を行う機関に該当する法人の代表者及び行政機関の長などの事業者及び組織の代表者をいう。
- この指針において「個人情報」とは、生存する個人に関する情報であつて、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。
- この指針において「保有する個人情報」とは、研究を行う機関の長、総括責任者又は研究者が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有する個人情報であつて、その存否が明らかになることにより公益その他の利益が害されるものとして次に掲げるもの又は6月以内に消去することとなるものを除くものをいう。
 - 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、被験者又は第三者の生命、身体又は財産に危害が及ぶおそれがあるもの
 - 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、違法又は不当な行為を助長し、又は誘発するおそれがあるもの

- 当該保有する個人情報存否が明らかになることにより、国の安全が害されるおそれ、他国若しくは国際機関との信頼関係が損なわれるおそれ又は他国若しくは国際機関との交渉上不利を被るおそれがあるもの
- 当該保有する個人情報存否が明らかになることにより、犯罪の予防、鎮圧又は捜査その他の公共の安全と秩序の維持に支障が及ぶおそれがあるもの

第三 対象疾患等

- 遺伝子治療臨床研究（遺伝子標識の臨床研究（以下「遺伝子標識臨床研究」という。）を除く。以下この第三で同じ。）の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - 重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体機能を著しく損なう疾患であること。
 - 遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分に予測されるものであること。
 - 被験者にとつて遺伝子治療臨床研究により得られる利益が、不利益を上回ることが十分に予測されるものであること。
- 遺伝子標識臨床研究の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - 重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体機能を著しく損なう疾患であること。
 - 遺伝子標識臨床研究により得られる医学的知見が、他の方法により得られるものと比較して優れていることが十分に予測されるものであること。
 - 遺伝子標識臨床研究が、被験者に対し実施される治療に組み入れて実施できるものであること。

第四 有効性及び安全性

遺伝子治療臨床研究は、有効かつ安全なものであることが十分な科学的知見に基づき予測されるものに限る。

第五 品質等の確認

遺伝子治療臨床研究に使用される遺伝子その他の人に投与される物質については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）第17条第1項において求められる水準に達している施設において製造され、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。

第六 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であつて、そのまま又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるものうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。）の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたずおそれのある遺伝子治療臨床研究は、行つてはならない。

第七 適切な説明に基づく被験者の同意の確保

遺伝子治療臨床研究は、適切な説明に基づく被験者の同意（インフォームド・コンセント）が確実に確保されて実施されなければならない。

第八 公衆衛生上の安全の確保

遺伝子治療臨床研究は、公衆衛生上の安全が十分確保されて実施されなければならない。

第二章 被験者の人権保護

第一 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討しなければならない。

第二 被験者の同意

- 一 総括責任者又は総括責任者の指示を受けた医師である研究者（以下「総括責任者等」という。）は、遺伝子治療臨床研究の実施に際し、第三に掲げる説明事項を被験者に説明し、文書により自由意思による同意を得なければならない。
- 二 同意能力を欠く等被験者本人の同意を得ることが困難であるが、遺伝子治療臨床研究を実施することが被験者にとって有用であることが十分に予測される場合には、審査委員会の審査を受けた上で、当該被験者の法定代理人等被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者（以下「代諾者」という。）の文書による同意を得るものとする。この場合においては、当該同意に関する記録及び同意者と当該被験者の関係を示す記録を残さなければならない。

第三章 被験者に対する説明事項

- 総括責任者等は、第二の同意を得るに当たり次のすべての事項を被験者（第二の二に該当する場合には、代諾者）に対し十分な理解が得られるよう可能な限り平易な用語を用いて説明しなければならない。
- 一 遺伝子治療臨床研究の目的、意義及び方法
 - 二 遺伝子治療臨床研究を実施する機関名
 - 三 遺伝子治療臨床研究により予期される効果及び危険
 - 四 他の治療法の有無、内容並びに当該治療法により予期される効果及び危険
 - 五 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと。
 - 六 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意した場合であっても随時これ

- 七 個人情報保護に関し必要な事項
- 八 その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

<個人情報保護に関し必要な事項に関する細則>

個人情報保護に関し必要な事項には、次に掲げる事項が含まれる。

- 一 共同研究を行う場合は、共同研究であること、共同して利用される個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 二 個人情報を第三者（代諾者を除く。）へ提供する可能性があり、第六章第九の一の1から4に掲げる事項に該当しない場合には、当該内容（第三者へ提供される個人情報の項目など）
- 三 第六章第十の三、第十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求めに応じる手続（第十六の規定により手数料の額を定めたときはその手数料の額を含む）
- 四 個人情報等の取扱に関する苦情の申出先

第三章 研究及び審査の体制

第一 研究者

- 一 研究者（総括責任者を除く。）は、総括責任者を補助し遺伝子治療臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、総括責任者に対し必要な報告を行わなければならない。
- 二 研究者は、遺伝子治療臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者とする。

第二 総括責任者

- 一 総括責任者は、次の業務を行わなければならない。
 - 1 遺伝子治療臨床研究の実施に関して内外の入手し得る資料及び情報に基づき、遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について検討すること。
 - 2 1の検討の結果に基づき、遺伝子治療臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、実施施設の長の了承を求めること。
 - 3 遺伝子治療臨床研究を総括し、研究者に必要な指示を行うこと。
 - 4 遺伝子治療臨床研究が実施計画書に従い適切に実施されていることを随時確認すること。
 - 5 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果に関し、実施施設の長及び審査委員会に対し必要な報告を行うこと。
 - 6 1から5までに定めるもののほか、遺伝子治療臨床研究を総括するに当たって必要となる措置を講ずること。
- 二 総括責任者は、一の遺伝子治療臨床研究について一名とし、一に掲げる業務を適確に実施できる者とする。

第三章 実施施設

- 実施施設は、次のすべての要件を満たさなければならぬ。
- 十分な臨床観察及び検査並びにこれらの結果の分析及び評価を行うことができる人的能力及び施設機能を持つこと。
 - 被験者の病状に応じた必要な措置を採ることができる人的能力及び施設機能を備えたものであること。
 - 審査委員会が置かれているものであること。

第四 実施施設の長

- 実施施設の長は、次の業務を行わなければならない。
- 総括責任者から遺伝子治療臨床研究の実施（当該遺伝子治療臨床研究の重大な変更を含む。第四章第三を除き、以下同じ。）の了承を求められた際に、遺伝子治療臨床研究の実施について審査委員会及び厚生労働大臣に意見を求めるとともに、当該意見に基づき必要な指示を与え、実施を承認すること。
 - 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について、総括責任者又は審査委員会から報告又は意見を受け、必要に応じ、総括責任者に対しその留意事項、改善事項等に関して指示を与え、必要に応じて厚生労働大臣に対し報告を行うこと。
 - 総括責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。
 - 被験者の死亡その他遺伝子治療臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及び遺伝子治療臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報について、速やかに厚生労働大臣に報告すること。
 - 実施施設が大学、大学共同利用機関又は文部科学大臣が所管する法人であつて、法律により直接に設立された法人若しくは民法（明治29年法律第89号）第34条の規定により設立された法人（以下「大学等」という。）である場合においては、一から四までに掲げるもののほか、一の規定による意見の求めの写しを文部科学大臣に提出するとともに、二及び四の規定による報告並びに三の規定による提出を文部科学大臣に対しても行うこと。

第五 審査委員会

- 審査委員会は、次の業務を行わなければならない。
 - 実施計画書等に基づき、当該遺伝子治療臨床研究の実施についてこの指針に即し審査を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について、実施施設の長に対し意見を提出するとともに、当該審査の過程の記録を作成し、これを保管すること。
 - 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等について実施施設の長に対し、意見を提出すること。
- 審査委員会は、次のすべての要件を満たさなければならない。
 - 審査委員会は、遺伝子治療臨床研究の実施に関する医療上の有用性及び倫理性を総合的に審査できるよう分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学等の専門家、遺伝子治療臨床研究の対象となる疾患

に係る臨床医、法律に関する専門家及び生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有する者を含めて構成されるものであること。

- 審査委員会は、男性委員及び女性委員双方から構成され、複数の外部委員を含むものとする。
- 審査委員会における審査が公正に行われるよう審査委員会の活動の自由及び独立が保障されていること。なお、実施計画書を提出している研究者は、審査委員会の求めに応じてその会議に出席し、説明する場合は、当該遺伝子治療臨床研究に関する審査に参加できないものであること。
- 審査委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他遺伝子治療臨床研究の審査に必要な手続に関する規則が定められ、公開されているものであること。
- 審査委員会による審査の過程は、記録を作成してこれを保管し、個人の情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き公開すること。

第四章 研究実施の手続

第一 研究の開始の手続

- 総括責任者は、遺伝子治療臨床研究を実施するに当たっては、あらかじめ実施計画書を作成し、実施施設の長の了承を得なければならない。
- 一の実施計画書には、次の事項を記載しなければならない。
 - 遺伝子治療臨床研究の名称
 - 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割
 - 実施設の名称及びその所在地
 - 遺伝子治療臨床研究の目的
 - 対象疾患及びその選定理由
 - 遺伝子の種類及びその導入方法
 - 安全性についての評価
 - 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由
 - 遺伝子治療臨床研究の実施計画
 - その他必要な事項
- 一の実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。
 - 研究者の略歴及び研究業績
 - 実施施設の施設設備の状況
 - 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果
 - 遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況
 - その他必要な資料
- 実施計画書には、その概要を可能な限り平易な用語を用いて記載した要旨を添付しなければならない。

第二 研究中の手続

総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の進行状況を審査委員会及び実施施設の長に随時報告しなければならない。

第三 研究の終了の手續

総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の終了後直ちに次の事項を記載した総括報告書を作成し、実施施設の長に対し提出しなければならない。

- 一 遺伝子治療臨床研究の目的及びその実施期間
- 二 総括責任者及びその他の研究者の氏名
- 三 実施施設の名称及び所在地
- 四 遺伝子治療臨床研究の実施方法
- 五 遺伝子治療臨床研究の結果及び考察
- 六 その他必要な事項

第五章 厚生労働大臣の意見等

第一 厚生労働大臣の意見

- 一 厚生労働大臣は、実施施設の長の求めに応じ、あらかじめ当該実施施設における遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。
- 二 実施施設の長は、第三章第四の一に基づき厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次の書類を提出しなければならない。
 - 1 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料
 - 2 審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類
 - 3 第三章第五の二の4に定める規則
- 三 厚生労働大臣は、二に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会の意見を聴くものとする。
 - 1 疾病の治療のための遺伝子が組み込まれたDNA又はこれを含むウイルスその他の粒子であって、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。
 - 2 新規の疾病を対象としていること。
 - 3 新規の遺伝子治療方法を用いていること（一又は二に該当するものを除く。）
 - 4 その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。
- 四 厚生労働大臣は、三の規定による厚生科学審議会からの意見の聴取が必要ないと判断する場合には、意見を求められた日から三十日以内に、当該遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。

第二 重大な事象等に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第三章第四の四に基づき実施施設の長から報告を受けた場合には、必要に応じ、遺伝子治療臨床研究に関して意見を述べるものとする。

第三 厚生労働大臣の調査等

厚生労働大臣は、第一の一又は第二の意見を述べるときその他必要があると認めるときは、実施施設の長に対し第一の二に定める書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該実施施設の長の承諾を得て当該実施施設の調査その他必要な調査を行うものとする。

第四 文部科学大臣への連絡

厚生労働大臣は、実施施設が大学等である場合においては、第一の一又は第二の規定による意見を記載した書面の写しを文部科学大臣に送付するものとする。

第六章 個人情報の保護に関する措置

第一 研究を行う機関の長の最終的な責務

- 一 研究を行う機関の長は、当該研究機関における遺伝子治療臨床研究の実施に際し、個人情報保護が図られるようにしなければならない。
- 二 研究を行う機関の長は、個人情報保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、総括責任者に対して、監督上必要な命令をすることができ、
- 三 研究を行う機関の長は、当該機関により定められる規程により、この章に定める権限又は事務を当該機関内の適当な者に委任することができる。

第二 利用目的の特定

- 一 総括責任者は、個人情報を取り扱うに当たっては、その利用の目的（以下「利用目的」という。）をできる限り特定しなければならない。
- 二 総括責任者は、個人情報の利用の目的を変更する場合には、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲を超えて行ってはならない。

第三 利用目的による制限

- 一 総括責任者は、あらかじめ被験者又は代諾者（以下「被験者等」という。）の同意を得ないで、第二の規定により特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて個人情報を取り扱ってはならない。
- 二 総括責任者は、他の総括責任者から研究を承継することに伴って個人情報取得した場合に、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。
- 三 一及び二の規定は、次に掲げる場合であって、審査委員会が承認した場合については、適用しない。
 - 1 法令に基づく場合

- 2 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
- 3 公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき。
- 4 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

第四 適正な取得

総括責任者は、偽りその他不正の手段により個人情報取得してはならない。

第五 取得に際しての利用目的の通知等

- 一 総括責任者は、個人情報取得した場合、あらかじめその利用目的を公表している場合を除き、速やかに、その利用目的を、被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- 二 総括責任者は、一の規定にかかわらず、被験者等との間で契約を締結することに伴って契約書その他の書面（電子的方式、磁気的方式その他の他人の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。以下この項において同じ。）に記載された当該被験者の個人情報取得する場合同他被験者等から直接書面に記載された当該被験者の個人情報取得する場合は、あらかじめ、被験者等に対し、その利用目的を明示しなければならない。ただし、人の生命、身体又は財産の保護のために緊急に必要がある場合は、この限りでない。
- 三 総括責任者は、利用目的を変更した場合は、変更された利用目的について、被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- 四 一から三までの規定は、次に掲げる場合であって、審査委員会が承認した場合については、適用しない。
 - 1 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
 - 2 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究を行う機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
 - 3 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
 - 4 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

第六 内容の正確性確保

総括責任者は、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

第七 安全管理措置

- 一 研究を行う機関の長は、その取り扱う個人情報漏えい、滅失又はき損の防止その他個人情報の安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。
- 二 研究を行う機関の長は、死者に関する個人情報及び死者の個人としての尊厳や遺族の感情及び遺伝情報が血縁者と共通していることに鑑み、生存する個人に関する情報と同様に死者に関する個人情報についても安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

<安全管理措置に関する細則>
組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置とは、取り扱う情報の性質に応じて、必要かつ適切な措置を定めるものである。

1. 組織的安全管理措置
 - 組織的安全管理措置とは、安全管理について研究者等の責任と権限を明確に定め、安全管理に対する規程や手順書（以下「規程等」という）を整備運用し、その実施状況を確認することを行う。組織的安全管理措置には以下の事項が含まれる。
 - 個人情報の安全管理措置を講じるための組織体制の整備
 - 個人情報の安全管理措置を定める規程等の整備と規程等に従った運用
 - 個人情報の取扱い状況を一覧できている手段の整備
 - 個人情報の安全管理措置の評価、見直し及び改善
 - 事故又は違反への対応
2. 人的安全管理措置
 - 人的安全管理措置とは、研究者等に対する、業務上秘密と指定された個人情報の非開示契約の締結や教育・訓練等を行うことを行う。人的安全管理措置には以下の事項が含まれる。
 - 雇用契約時及び委託契約時における非開示契約の締結
 - 研究者等に対する教育・訓練の実施
3. 物理的安全管理措置
 - 物理的安全管理措置とは、入退館（室）の管理、個人情報の盗難の防止等の措置をいう。物理的安全管理措置には以下の事項が含まれる。
 - 入退館（室）管理の実施
 - 盗難等の防止
 - 機器・装置等の物理的保護
4. 技術的安全管理措置
 - 技術的安全管理措置とは、個人情報及びそれを取り扱う情報システムのアクセス制御、不正ソフトウェア対策、情報システムの監視等、個人情報に対する技術的な安全管理措置をいう。技術的安全管理措置には、以下の事項が含まれる。
 - 個人情報へのアクセスにおける識別と認証
 - 個人情報へのアクセス制御
 - 個人情報へのアクセス権限の管理
 - 個人情報のアクセス記録

個人情報を取り扱う情報システムについての不正ソフトウェア対策

個人情報の移送・通信時の対策

個人情報を取り扱う情報システムの動作確認時の対策

個人情報を取り扱う情報システムの監視

第八 委託者等の監督

- 一 総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の実施に関し、委託を行う場合は、委託された業務に関して取り扱われる個人情報の安全管理及び個人情報の適切な取扱いが図られるよう、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなくてはならない。

<委託を受けた者に対する監督に関する細則>

委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督とは、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- 二 総括責任者は、研究者に個人情報を取り扱わせるに当たっては、当該個人情報の安全管理が図られるよう、研究者に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

第九 第三者提供の制限

- 一 総括責任者は、次に掲げる場合を除くほか、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、個人情報を第三者に提供してはならない。
 - 1 法令に基づく場合
 - 2 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき
 - 3 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることが困難であるとき
 - 4 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、被験者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき
- 二 総括責任者は、第三者に提供される個人情報について、被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の第三者への提供を停止することとしている場合であって、次に掲げる事項について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているときは、一の規定にかかわらず、当該個人情報を第三者に提供することができる。
 - 1 第三者への提供を利用目的とすること
 - 2 第三者に提供される個人情報の項目
 - 3 第三者への提供の手段又は方法
 - 4 被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の第三者への提供を停止すること
- 三 二の2又は3に掲げる事項を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置かなければならない。

- 四 次に掲げる場合において、当該個人情報の提供を受ける者は、一から三までの規定の適用については、第三者に該当しないため、あらかじめ被験者等の同意を得ずに個人情報を提供することができる。
 - 1 総括責任者が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合
 - 2 研究の承継に伴って個人情報が提供される場合
 - 3 個人情報特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき
- 五 総括責任者は、四の3に規定する利用する者の利用目的又は個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置かなければならない。

第十 保有する個人情報に関する事項の公表等

- 一 総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。
 - 1 当該研究を行う機関の名称
 - 2 すべての保有する個人情報の利用目的(第五の四の1から3までに該当する場合を除く。)
 - 3 二、第十一の一又は第十三の一若しくは二の規定による求めに応じる手続（第十六の規定により手数料の額を定めるときは、その手数料の額を含む。)
 - 4 保有する個人情報の取扱いに関する苦情の申出先
- 二 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の利用目的の通知を求められたときは、被験者等に対し、遅滞なく、これを通知しなければならぬ。ただし、次の各号のいずれかに該当する場合は、この限りでない。
 - 1 一の規定により当該被験者が識別される保有する個人情報の利用目的が明らかでない場合
 - 2 第五の四の1から3までに該当する場合
 - 3 総括責任者は、二の規定に基づき求められた保有する個人情報の利用目的を通知しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

第十一 個人情報の開示

- 一 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示（当該被験者が識別される保有する個人情報が存在しないときにその旨を知らせることを含む。以下同じ。）を求められたときは、被験者等に対し書面の交付による方法（被験者等が同意した方法があるときには、当該方法）で開示しなければならない。ただし、開示することにより次の

いずれれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 1 被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
 - 2 研究を行う機関の業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
 - 3 他の法令に違反することとなる場合
- 二 総括責任者は、一の規定に基づき求められた情報の全部又は一部を開示しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。
- 三 他の法令の規定により、被験者等に対し一の本文に規定する方法に相当する方法により当該被験者が識別される保有する個人情報又は一部の保有する個人情報については、一の規定は、適用しない。

第十二 訂正等

- 一 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の内容が事実でないという理由によって、当該保有する個人情報に対して訂正、追加又は削除（以下「訂正等」という。）を求められた場合は、その内容の訂正等に関して法令の規定により特別の手続が定められている場合を除き、利用目的の達成に必要な範囲において、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該保有する個人情報の内容の訂正等を行わなければならない。
- 二 総括責任者は、一の規定に基づき求められた個人情報内容の全部若しくは一部について訂正等を行ったとき、又は訂正等を行わない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨（訂正等を行ったときは、その内容を含む。）を通知しなければならない。

第十三 利用停止等

- 一 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報が第三の規定に違反して取り扱われているという理由又は第四の規定に違反して取得されたものであるという理由によって、当該保有する個人情報の利用の停止又は消去（以下「利用停止等」という。）を求められた場合であって、その求めに理由があることが判明したときは、違反を是正するために必要限度で、遅滞なく、当該保有する個人情報の利用停止等を行わなければならない。ただし、当該保有する個人情報の利用停止等に多額の費用を要する場合その他の利用停止等を行うことが困難な場合であって、被験者の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- 二 総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報第九の一の規定に違反して第三者に提供されているという理由によって、当該保有する個人情報の第三者への提供の停止を求められた場合であって、その求めに理由があることが判明したときは、遅滞なく、当該保有する個人情報の第三者への提供を停止しなければならない。ただし、当該保有する個人情報の第三者への提供の停止に多額の費用を要する場合その他の第三者への提供を停止することから、事由に応じて慎重に検討のうえ、対応しなくてはならない。

利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

- 三 総括責任者は、一の規定に基づき求められた保有する個人情報の全部若しくは一部について利用停止等を行ったとき若しくは利用停止等を行わない旨の決定をしたとき、又は二の規定に基づき求められた保有する個人情報の全部若しくは一部について第三者への提供を停止したとき若しくは第三者への提供を停止しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

<利用停止等に関する細則>

以下の場合については、利用停止等の措置を行う必要はない。

- ・ 訂正等の求めがあった場合であっても、利用目的から見て訂正等が必要でない場合、誤りである指摘が正しくない場合又は 訂正等の対象が事実でなく評価に関する情報である場合
- ・ 利用停止等、第三者への提供の停止の求めがあった場合であっても、手続違反等の指摘が正しくない場合

第十四 理由の説明

総括責任者は、第十の三、第十一の二又は第十二の二又は第十三の三の場合には、被験者等から求められた措置の全部又は一部について、その措置をとらない旨を通知する場合またはその措置と異なる措置をとる旨を通知する場合は、被験者等に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。なお、この場合、被験者等の要求内容が事実でないこと等を知らせることにより、被験者等の精神的負担になり得る場合等、説明を行うことが必ずしも適当でないことがあり得ることから、事由に応じて慎重に検討のうえ、対応しなくてはならない。

第十五 開示等の求めに応じる手続

- 一 総括責任者は、第十の二、第十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求め（以下「開示等の求め」という。）に関し、以下の事項につき、その求めを受け付ける方法を定めることができる。この場合において、被験者等は、当該方法に従って、開示等の求めを行わなければならない。
 - 1 開示等の求めの申し出先
 - 2 開示等の求めに際して提出すべき書面（電子的方式、磁気的方式その他の人の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。）の様式その他の開示等の求めの方式
 - 3 開示等の求めをする者が被験者等であることの確認の方法
 - 4 手数料の徴収方法
- 二 総括責任者は、被験者等に対し、開示等の求めに関し、その対象となる保有する個人情報特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、総括責任者は、被験者等が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有する個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者等の利便性を考慮した適切な措置をとらなければならない。

三 総括責任者は、一及び二の規定に基づき開示等の求めに応じる手続きを定めるに当たっては、被験者等に過重な負担を課するものとならないよう配慮しなければならない。

第十六 手数料

研究を行う機関の長は、第十の二の規定による利用目的の通知又は第十一の二の規定による開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。また、その場合には実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その手数料の額を定めなければならない。

第十七 苦情の対応

研究を行う機関の長は、被験者等からの苦情等の窓口を設置する等、被験者等からの苦情や問い合わせ等に適切かつ迅速に対応しなければならない。なお、苦情等の窓口は、被験者等にとって利用しやすいように、担当者の配置、利用手続等に配慮しなくてはならない。

第七章 雑則

第一 記録の保存

実施施設の長は、遺伝子治療臨床研究に関する記録に関し、保管責任者を定め、適切な状態の下で、研究終了後少なくとも五年間保存しなければならないものとする。

第二 秘密の保護

研究者、審査委員会の委員、実施施設の長その他研究に携わる関係者は、遺伝子治療臨床研究を行う上で知り得た個人に関する秘密を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を辞した後も同様とする。

第三 情報の公開

実施施設の長は、計画又は実施している遺伝子治療臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

第四 啓発普及

研究者は、あらゆる機会を利用して遺伝子治療臨床研究に関し、情報の提供等啓発普及に努めるものとする。

第五 適用除外

第二章から第六章まで及び本章第二及び第四の規定は、薬事法（昭和 3 5

年法律第 1 4 5 号)に定める治験に該当する遺伝子治療臨床研究については、適用しない。

第六 細則

この指針に定めるもののほか、この指針の施行に関し必要な事項は、別に定める。

第七 施行期日等

- 一 この指針は、平成 1 7 年 4 月 1 日から施行する。
- 二 この指針の施行前に旧指針等の規定によってした手続その他の行為であつて、この指針に相当の規定があるものは、この指針の相当の規定によってしたものとみなす。

遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧

平成18年7月 現在

番号	承認日 (承認番号)	実施施設	遺伝子組み換え生物等の種類の名称	研究課題名	ベクターの種類	対象疾患	導入方法(概要)
1	H17.9.1 (05-36V-0001)	北海道大学病院	ヒトアデノジンデアミナーゼcDNA遺伝子配列を含み、テナガザル白血病ウイルスenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモノマーマウス白血病ウイルス(GSsapM-ADA)	アデノジンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究	モノマーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	ADA欠損症	レトロウイルスベクターにより自己血液幹細胞(CD34陽性細胞)に遺伝子導入後、患者に静注
2	H17.9.1 (05-36V-0002)	筑波大学附属病院	単純ヘルペスウイルス1型チミジンキナーゼ及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体を発現し、マウスアノプオトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモノマーマウス白血病ウイルス(SFCMM-3)	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ナドナーリンパ球輸注療法の臨床研究	モノマーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター	再発性白血病	レトロウイルスベクターによりHSV-TKをex vivo導入したドナー末梢血リンパ球による輸注(DLT)
3	H17.9.1 (05-36V-0003)	財団法人癌研究会附属病院	ヒト多剤耐性遺伝子MDR1遺伝子配列を含み、マウスアノプオトロピックウイルス4070Aのenv蛋白質をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモノマーマウス白血病ウイルス(HaMDR)	乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター	乳がん	レトロウイルスベクター(HaMDR)を患者の造血幹細胞にex vivo導入後移植
4	H17.9.1 (05-36V-0004)	神戸大学医学部付属病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子配列を含む非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Ad-OC-TK)	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)及びパラシクロピルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクターによる転移巣、再発巣へのin vivo局所投与後、パラシクロピル経口投与
5	H17.9.1 (05-36V-0005)	岡山大学医学部・歯学部附属病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Adv.RSV-TK)	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ピルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	アデノウイルスベクター(Ad5CMV-p53)の癌組織へのin vivo直接投与
6	H18.1.31 (06-36V-0001)	九州大学病院	ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(hFGF-2)を発現する非増殖性の遺伝子組換えセンダイウイルス(SeV/dF-hFGF2)	血管新生因子(線維芽細胞増殖因子:FGF-2)遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターに対する血管新生遺伝子治療臨床研究	センダイウイルスベクター	閉塞性動脈硬化症・パージャヤー病	センダイウイルスベクター(FGF-2)を大腿及び下腿に注射
7	審査中	北里大学病院	単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼを発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Adv.RSV-TK)	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ピルを用いた遺伝子治療臨床研究	アデノウイルスベクター	前立腺がん	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
8	審査中	自治医科大学附属病院	ヒトアミノ酸脱炭酸酵素遺伝子を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス2型(AAV-hAADC-2)	AADC発現AAVベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	アデノ随伴ウイルスベクター	進行期パーキンソン病	患者の線条体に、hAADC遺伝子を組み込んだAAV-2ベクターを定位脳手術的に注入
9	今回申請	岡山大学医学部・歯学部附属病院	インターロイキン-12を発現する非増殖性の遺伝子組換えヒトアデノウイルス5型(Adv./IL-12)	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	アデノ随伴ウイルスベクター	前立腺がん	IL-12遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与(前立腺局所又は転移巣)

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律の概要

目的

国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより、生物多様性条約カルタヘナ議定書の的確かつ円滑な実施を確保。

主務大臣による基本的事項の公表

遺伝子組換え生物等の使用等による生物多様性影響を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、これを公表。

遺伝子組換え生物等の使用等に係る措置

遺伝子組換え生物等の使用等に先立ち、使用形態に応じた措置を実施

「第1種使用等」
= 環境中への拡散を防止しないで行う使用等

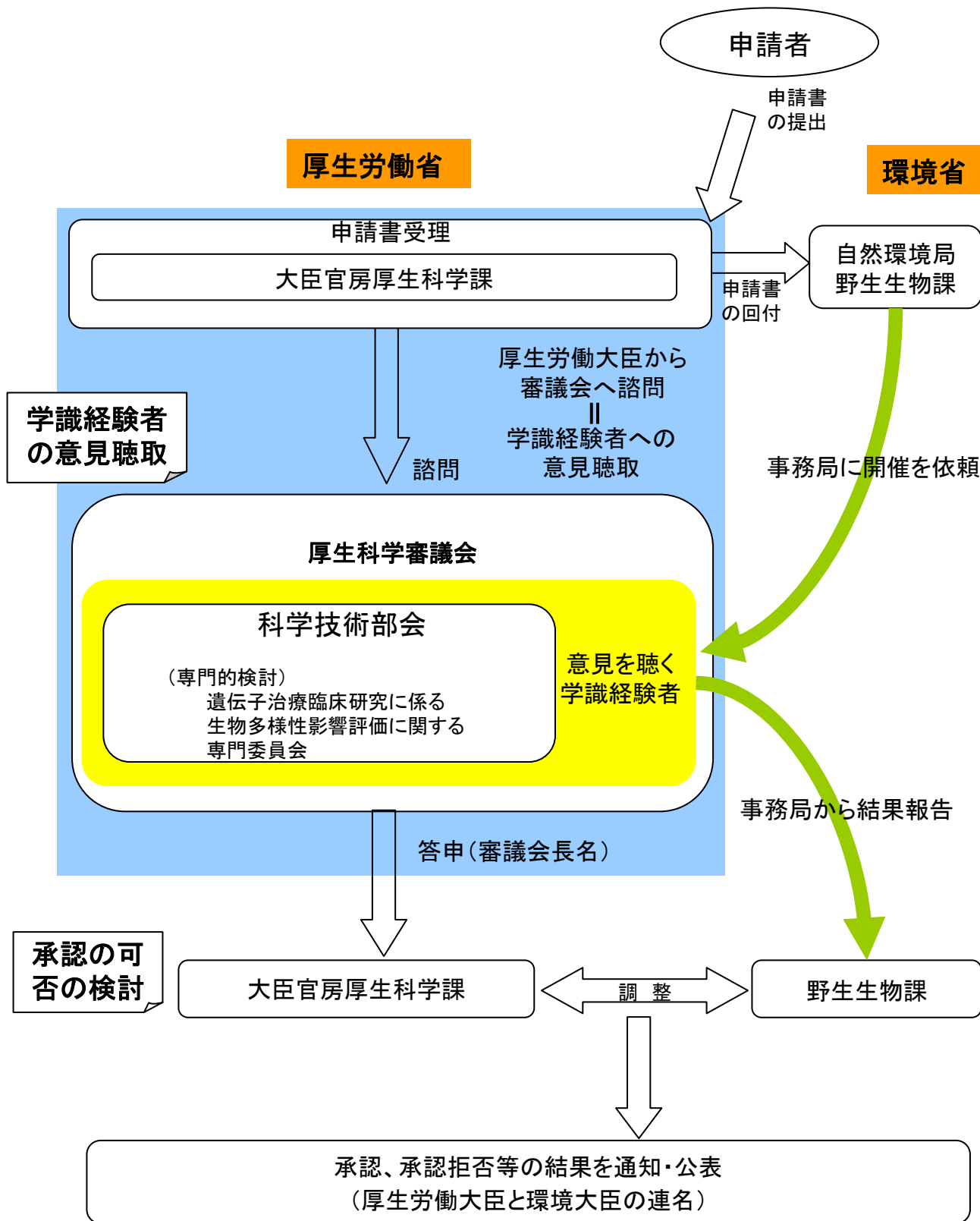
新規の遺伝子組換え生物等の環境中での使用等をしようとする者(開発者、輸入者等)等は事前に使用規程を定め、生物多様性影響評価書等を添付し、主務大臣の承認を受ける義務。

「第2種使用等」
= 環境中への拡散を防止しつつ行う使用等

施設の態様等拡散防止措置が主務省令で定められている場合は、当該措置をとる義務。
定められていない場合は、あらかじめ主務大臣の確認を受けた拡散防止措置をとる義務。

未承認の遺伝子組換え生物等の輸入の有無を検査する仕組み、輸出の際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等所要の規定を整備する。

厚生労働大臣がその生産又は流通を所管する遺伝子組換え生物等の第一種使用規程承認手続き
 (遺伝子治療臨床研究関係のフロー)



＜参照条文＞

○ 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）（抄）

（目的）

第一条 この法律は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることにより生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書（以下「議定書」という。）の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的とする。

（定義）

第二条 この法律において「生物」とは、一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群であって核酸を移転し又は複製する能力を有するものとして主務省令で定めるもの、ウイルス及びウイロイドをいう。

2 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう。

一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの

二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

3 この法律において「使用等」とは、食用、飼料用その他の用に供するための使用、栽培その他の育成、加工、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為をいう。

4 この法律において「生物の多様性」とは、生物の多様性に関する条約第二条に規定する生物の多様性をいう。

5 この法律において「第一種使用等」とは、次項に規定する措置を執らないで行う使用等をいう。

6 この法律において「第二種使用等」とは、施設、設備その他の構造物（以下「施設等」という。）の外の大気、水又は土壤中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する意図をもって行う使用等であって、そのことを明示する措置その他の主務省令で定める措置を執って行うものをいう。

7 この法律において「拡散防止措置」とは、遺伝子組換え生物等の使用等に当たって、施設等を用いることその他必要な方法により施設等の外の大気、水又は土壤中に当該遺伝子組換え生物等が拡散することを防止するために執る措置をいう。

（遺伝子組換え生物等の第一種使用等に係る第一種使用規程の承認）

第四条 遺伝子組換え生物等を作成し又は輸入して第一種使用等をしようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等をしようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等に関する規程（以下「第一種使用規程」という。）を定め、これにつき主務大臣の承認を受けなければならない。ただし、その性状等からみて第一種使用等による生物多様性影響が生じないことが明らかな生物として主務大臣が指定する遺伝子組換え生物等（以下「特定遺伝子組換え生物等」という。）の第一種使用等をしようとする場合、この項又は第九条第一項の規定に基づき主務大臣の承認を受けた第一種使用規程（第七条第一項（第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定に基づき主

- 務大臣により変更された第一種使用規程については、その変更後のもの)に定める第一種使用等をしようとする場合その他主務省令で定める場合は、この限りでない。
- 2 前項の承認を受けようとする者は、遺伝子組換え生物等の種類ごとにその第一種使用等による生物多様性影響について主務大臣が定めるところにより評価を行い、その結果を記載した図書(以下「生物多様性影響評価書」という。)その他主務省令で定める書類とともに、次の事項を記載した申請書を主務大臣に提出しなければならない。
 - 一 氏名及び住所(法人にあっては、その名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地。第十三条第二項第一号及び第十八条第四項第二号において同じ。)
 - 二 第一種使用規程
 - 3 第一種使用規程は、主務省令で定めるところにより、次の事項について定めるものとする。
 - 一 遺伝子組換え生物等の種類の名称
 - 二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容及び方法
 - 4 主務大臣は、第一項の承認の申請があった場合には、主務省令で定めるところにより、当該申請に係る第一種使用規程について、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者(以下「学識経験者」という。)の意見を聴かなければならない。
 - 5 主務大臣は、前項の規定により学識経験者から聴取した意見の内容及び基本的事項に照らし、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程に従って第一種使用等をする場合に野生動植物の種又は個体群の維持に支障を及ぼすおそれがある影響その他の生物多様性影響が生ずるおそれがないと認めるときは、当該第一種使用規程の承認をしなければならない。
 - 6 第四項の規定により意見を求められた学識経験者は、第一項の承認の申請に係る第一種使用規程及びその生物多様性影響評価書に関して知り得た秘密を漏らし、又は盗用してはならない。
 - 7 前各項に規定するもののほか、第一項の承認に関して必要な事項は、主務省令で定める。

(承認した第一種使用規程等の公表)

- 第八条** 主務大臣は、次の各号に掲げる場合の区分に応じ、主務省令で定めるところにより、遅滞なく、当該各号に定める事項を公表しなければならない。
- 一 第四条第一項の承認をしたとき その旨及び承認された第一種使用規程
 - 二 前条第一項の規定により第一種使用規程を変更したとき その旨及び変更後の第一種使用規程
 - 三 前条第一項の規定により第一種使用規程を廃止したとき その旨
- 2 前項の規定による公表は、告示により行うものとする。

(本邦への輸出者等に係る第一種使用規程についての承認)

- 第九条** 遺伝子組換え生物等を本邦に輸出して他の者に第一種使用等をさせようとする者その他の遺伝子組換え生物等の第一種使用等を他の者にさせようとする者は、主務省令で定めるところにより、遺伝子組換え生物等の種類ごとに第一種使用規程を定め、これにつき主務大臣の承認を受けることができる。
- 2 前項の承認を受けようとする者が本邦内に住所(法人にあっては、その主たる事務所。

以下この項及び第四項において同じ。)を有する者以外の者である場合には、その者は、本邦内において遺伝子組換え生物等の適正な使用等のために必要な措置を執らせるための者を、本邦内に住所を有する者その他主務省令で定める者のうちから、当該承認の申請の際選任しなければならない。

- 3 前項の規定により選任を行った者は、同項の規定により選任した者（以下「国内管理人」という。）を変更したときは、その理由を付してその旨を主務大臣に届け出なければならない。
- 4 第四条第二項から第七項まで、第五条及び前条の規定は第一項の承認について、第六条の規定は第一項の承認を受けた者（その者が本邦内に住所を有する者以外の者である場合にあつては、その者に係る国内管理人）について、第七条の規定は第一項の規定により承認を受けた第一種使用規程について準用する。この場合において、第四条第二項第一号中「氏名及び住所」とあるのは「第九条第一項の承認を受けようとする者及びその者が本邦内に住所（法人にあつては、その主たる事務所）を有する者以外の者である場合にあつては同条第二項の規定により選任した者の氏名及び住所」と、第七条第一項中「第四条第一項」とあるのは「第九条第一項」と読み替えるものとする。

○ 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則（平成15年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第1号）（抄）

（生物の定義）

第一条 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（以下「法」という。）第二条第一項の主務省令で定める一の細胞（細胞群を構成しているものを除く。）又は細胞群（以下「細胞等」という。）は、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 ヒトの細胞等
- 二 分化する能力を有する、又は分化した細胞等（個体及び配偶子を除く。）であつて、自然条件において個体に成育しないもの

（遺伝子組換え生物等を得るために利用される技術）

第二条 法第二条第二項第一号の主務省令で定める技術は、細胞、ウイルス又はウイロイドに核酸を移入して当該核酸を移転させ、又は複製させることを目的として細胞外において核酸を加工する技術であつて、次に掲げるもの以外のものとする。

- 一 細胞に移入する核酸として、次に掲げるもののみを用いて加工する技術
 - イ 当該細胞が由来する生物と同一の分類学上の種に属する生物の核酸
 - ロ 自然条件において当該細胞が由来する生物の属する分類学上の種との間で核酸を交換する種に属する生物の核酸
- 二 ウイルス又はウイロイドに移入する核酸として、自然条件において当該ウイルス又はウイロイドとの間で核酸を交換するウイルス又はウイロイドの核酸のみを用いて加工する技術

(第一種使用規程の記載事項)

第八条 第一種使用規程に定める法第四条第三項 各号（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）に掲げる事項については、次の各号に掲げる区分に応じ、当該各号に定めるところによるものとする。

- 一 遺伝子組換え生物等の種類の名称 当該遺伝子組換え生物等の宿主（法第二条第二項 第一号 に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物に移入される生物をいう。以下同じ。）又は親生物（法第二条第二項 第二号 に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物が由来する生物をいう。以下同じ。）の属する分類学上の種の名称及び当該遺伝子組換え生物等の特性等の情報を含めることにより、他の遺伝子組換え生物等と明確に区別できる名称とすること。
- 二 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の内容 当該遺伝子組換え生物等について行う一連の使用等について定めること。
- 三 遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法 当該第一種使用等を行うに当たって執るべき生物多様性影響を防止するための措置について定めること（生物多様性影響を防止するため必要な場合に限る。）。

(学識経験者からの意見聴取)

第九条 主務大臣は、法第四条第四項（法第九条第四項 において準用する場合を含む。）の規定により学識経験者の意見を聴くときは、次条の学識経験者の名簿に記載されている者の意見を聴くものとする。

(学識経験者の名簿)

第十条 主務大臣は、生物多様性影響に関し専門の学識経験を有する者を選定して、学識経験者の名簿を作成し、これを公表するものとする。

(第一種使用規程の公表の方法)

第十四条 法第八条第一項（法第九条第四項において準用する場合を含む。）の規定による公表は、官報に掲載して行うものとする。

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」との関係について

1. 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（カルタヘナ法）制定の背景

平成12年1月、遺伝子組換え生物等の使用による生物多様性への悪影響を防止することを目的とした「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」（以下「議定書」という。）が採択され、平成15年9月に国際発効となったところである。

我が国では、議定書締結に当たって必要となる国内法令の整備を図るため、本法が第135回国会において成立し、平成15年6月に公布されたところである。

これを受け、我が国は同年11月に議定書を締結し、本年2月19日より国内発効されたところである。（カルタヘナ法及び関連政省令等も同日施行。）

2. カルタヘナ法の概要

本法は、国際的に協力して生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物等の使用等に対する規制の措置を講ずることにより議定書の的確かつ円滑な実施を確保し、もって人類の福祉に貢献するとともに現在及び将来の国民の健康で文化的な生活の確保に寄与することを目的としている。

第1章においては、議定書の的確かつ円滑な実施を図るため、主務大臣に対し、遺伝子組換え生物等の使用等により生ずる影響であって、生物の多様性を損なうおそれのあるもの（以下「生物多様性影響」という。）を防止するための施策の実施に関する基本的な事項等を定め、公表すること等を定めている。

第2章においては、使用者等に対し、遺伝子組換え生物等の使用形態に応じた措置を実施する義務を課すこと等を定めている。

このほか、第3章、第4章及び第5章においては、遺伝子組換え生物等を輸出する際の相手国への情報提供、科学的知見の充実のための措置、国民の意見の聴取、違反者への措置命令、罰則等について、所要の規定を整備している。（別紙2に法及び関連政省令等を掲載。）

3. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（指針）との関係

上記のとおり、カルタヘナ法は、生物多様性影響の防止の観点から、遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する措置を講ずることを目的としている。

一方、指針は、遺伝子治療臨床研究に関し遵守すべき事項を定め、もって遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的としており、法とは策定目的が異なるものである。

したがって、遺伝子治療臨床研究を実施する場合には、引続き指針を遵守する必要があるが、本法の適用対象となる遺伝子組換え生物等を当該臨床研究において使用等する場合（保管、運搬、廃棄する場合も含まれる。）、当該臨床研究の総括責任者等は、本法に規定する措置を併せて遵守しなければならないこととなる。