

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)

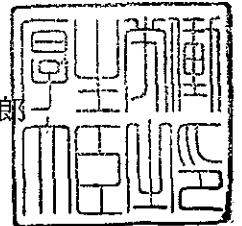
- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧P109
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れP110
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号)P111
- 遺伝子治療臨床研究に係る第一種使用規程の承認状況一覧P120
- 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による
 生物の多様性の確保に関する法律の概要等P121
- 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による
 生物の多様性の確保に関する法律等(参照条文)P123
- 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に
 関する法律」の概要及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針」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

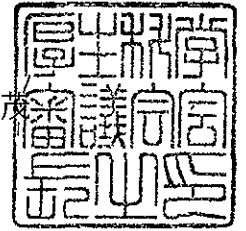
記

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 086-223-7636)
	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 名のベ 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 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 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> 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>4) 患者以外のヒトへの遺伝子導入の可能性 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 アデノウイルス DNA は宿主細胞のゲノムに組み込まれることなく複製するため、積極的に染色体内に組み込まれる機構を持っていない。アデノウイルス DNA が染色体に取り込まれた場合でも、組み込まれた DNA が活性化されウイルス粒子として染色体上から複製を認めた報告はない。</p> <p>6) がん原性の有無 ヒト・アデノウイルスには 41 種の亜型が存在し、6 群に分類されているが、げっ歯類におけるその腫瘍形成能は群によって異なり、2 型、5 型を含む群では発癌性は示されていない。アデノウイルス 5 型は幼児期の「かぜ」の原因ウイルスの一つであり、ヒトにおいても感染による悪性腫瘍の発生は報告がない。さらに、哺乳類の細胞をトランスフォームさせる機能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>
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	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>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>
実 施 計 画	<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

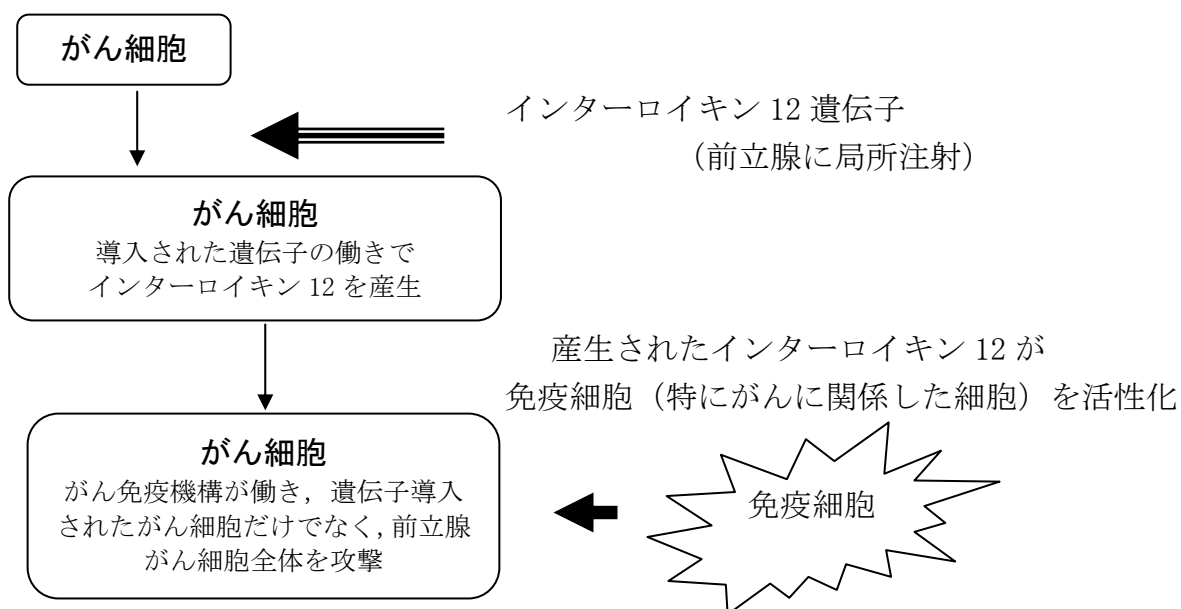
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みや前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

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



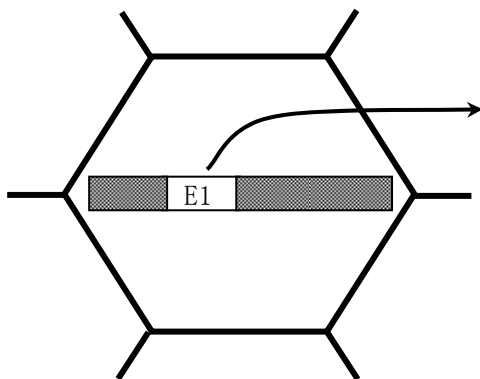
5. アデノウイルスベクターについて

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。

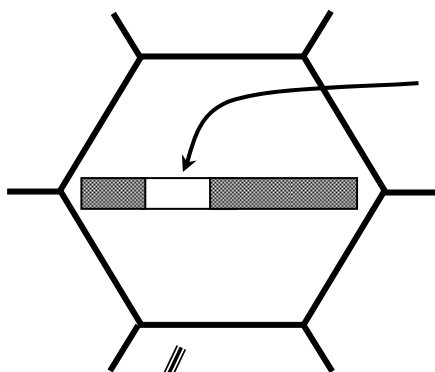
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



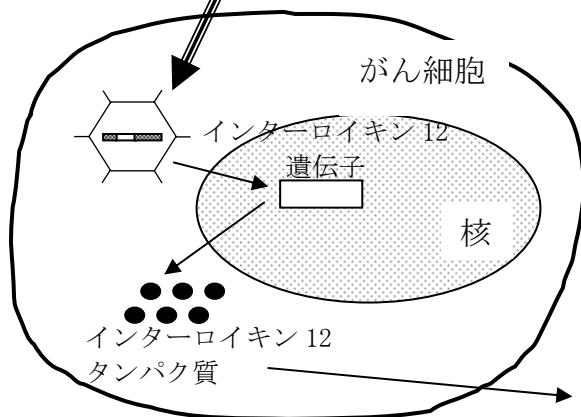
- 1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



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 タンパク質が放出

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

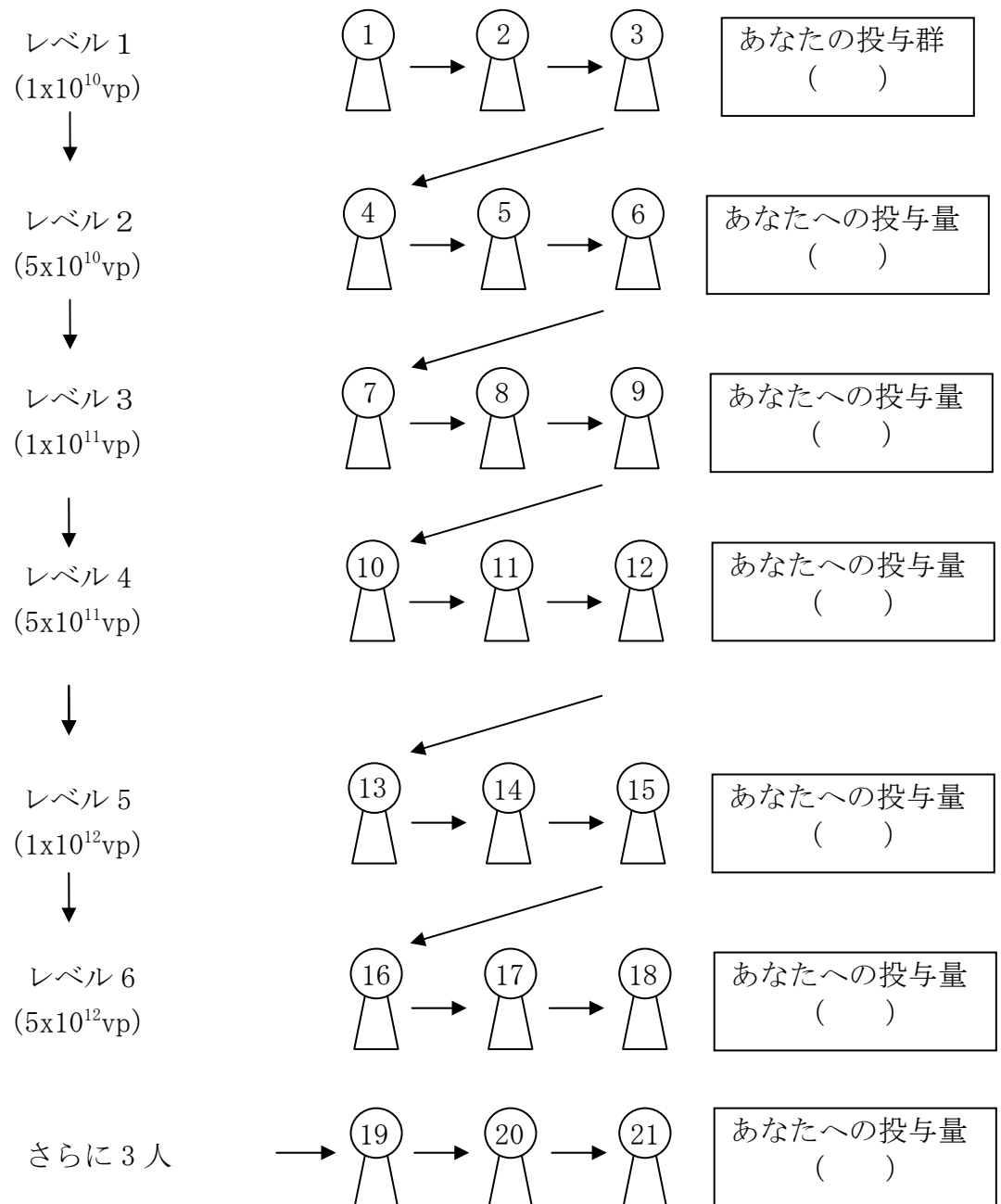
この臨床研究では、インターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

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。

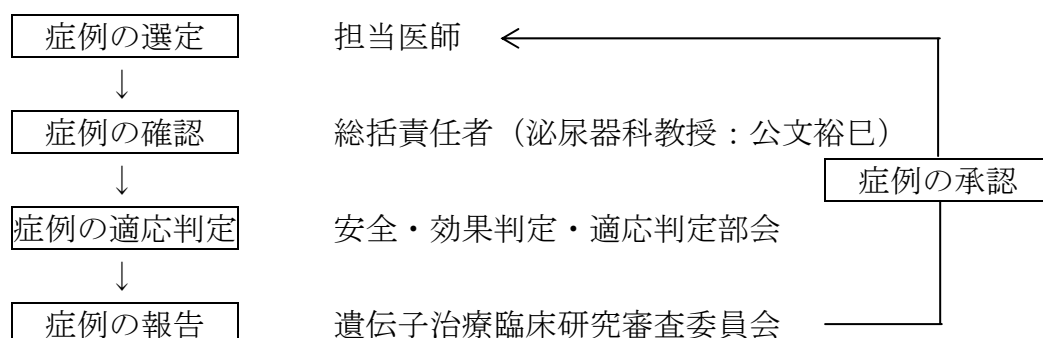
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学医学部歯学部附属病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図 4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

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カ所（最大2カ所）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 遺伝子をは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) 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。

14. 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