

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
(前立腺がん・腎がん)

氏 名 所 属 ・ 役 職

(共 通)

あさ の しげ たか

浅 野 茂 隆

早稲田大学理工学部特任教授

お ざわ けい や

小 澤 敬 也

自治医科大学医学部教授

かき ぞえ ただ お

垣 添 忠 生

国立がんセンター総長

かね こ しゅう いち

金 子 周 一

金沢大学医学部長

かね だ やす ふみ

金 田 安 史

大阪大学大学院医学系研究科教授

きた がわ とも ゆき

北 川 知 行

財団法人癌研究会癌研究所名誉所長

ささ づき たけ ひこ

○ **笹 月 健 彦**

国立国際医療センター総長

しま だ たかし

島 田 隆

日本医科大学医学部教授

はま だ ひろ ふみ

濱 田 洋 文

札幌医科大学教授 (教育研究機器センター)

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

よし くら ひろし

吉 倉 廣

厚生労働省医薬品食品局食品安全部企画情報課参与

○委員長 (五十音順 敬称略)

(前立腺がん・腎がん)

かき ぞえ ただ お

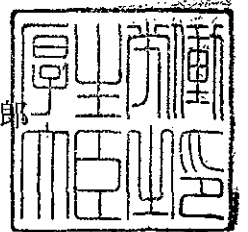
<兼任> **垣 添 忠 生**

国立がんセンター総長

(平成18年7月27日現在)

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

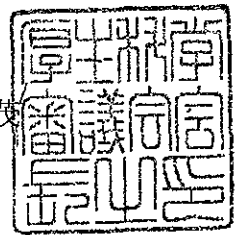
遺伝子組換え生物等の種類の名称

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

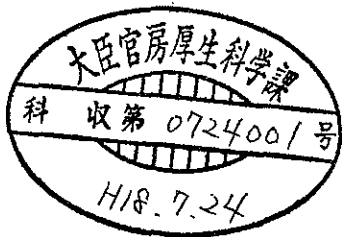
科学技術部会部会長
矢崎 義雄 殿

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。

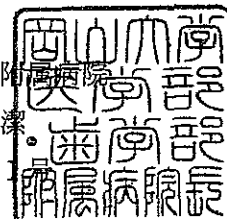


第一種使用規程承認申請書

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ぱく質群を発現できない。E1A 及び E1B 遺伝子から作られるたんぱく質はウイルス 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かぎり、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かぎり、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	-