

ユニットより構成された異型二量体である。

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

2. 遺伝子導入方法の概略

(ベクターの生産)

本臨床研究に用いられるIL-12ウイルスベクターは、現行のFDAガイダンス、GMP基準に従って、マスターセルバンク、マスターウイルスバンクなど原材料から製造工程、最終製品に至るまで一貫した品質管理のもとに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おり、ベイラー医科大学より供与を受ける。

(遺伝子導入方法)

本遺伝子治療臨床研究の適応が予測される患者について、岡山大学医学部・歯学部附属病院にて患者ならびに家族（あるいは親族）に対し、文書によるインフォームド・コンセント（第1回目）を行い、同意が得られた場合に限り、本臨床研究へエンロール（患者登録）し治療前検査を開始する。治療前検査にて後述する選択基準に合致、さらに除外基準に抵触しないことが明らかになった場合、治療前検査データを基に院内の遺伝子治療臨床研究審査委員会の下に設置された安全・効果評価・適応判定部会にて適応を評価する。安全・効果評価・適応判定部会で本臨床研究の適応と判断された場合、岡山大学医学部・歯学部附属病院にて患者ならびに家族（あるいは親族）に対し、文書によるインフォームド・コンセント（第2回目）を行う。同意が得られた場合に限り、以下の方法によって本臨床研究を実施する。

①内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用いIL-12遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は1ヶ所につき1mlとする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

②内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

②-1. 前立腺全摘出手術未施行例

岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用いIL-12遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は1ヶ所につき1mlとする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

②-2. 前立腺全摘出手術施行例

局所再発腫瘍に対しては岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、経直腸的超音波を用いて病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用いIL-12遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1-2カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は1ヶ所につき1mlとする。尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

転移性腫瘍に対しては、超音波下で投与する場合は岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて局所麻酔を施行し、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用いIL-12遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を注入する。CTガイド下で注入する場合は岡山大学医学部・歯学部附属病院中央放射線部CT室にて局所麻酔を施行し、CTガイド下にベクターを注入する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

注入後の岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室ならびに岡山

	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（ベイラー医科大学・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 18 日ベイラー医科大学において第 1 例目の前立腺癌に対する IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療が施行された。本臨床研究とベイラー医科大学で行われている IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究とのプロトコル比較表を以下に提示する。 <table border="1"> <tr> <th>研究名</th><td>前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究</td><td>前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究</td></tr> <tr> <th>実施施設</th><td>岡山大学</td><td>米国ベイラー医科大学</td></tr> <tr> <th>承認日/実施日</th><td>平成 15 年 11 月 27 日 (学内承認)</td><td>平成 13 年 8 月 (FDA の承認) / 平成 16 年 5 月 18 日 (実施)</td></tr> <tr> <th>実施症例</th><td>未実施</td><td>4 名 (平成 19 年 6 月現在)</td></tr> <tr> <th>ベクターの種類</th><td colspan="2">アデノウイルスベクター</td></tr> <tr> <th>ベクターの生産</th><td colspan="2">ベイラー医科大学遺伝子ベクター室 (同一の構造、方法にて製造)</td></tr> <tr> <th>遺伝子</th><td colspan="2">Interleukin-12</td></tr> <tr> <th rowspan="6">ベクター投与量</th><td>レベル 1</td><td>1x10¹⁰vp</td></tr> <tr> <td>レベル 2</td><td>5x10¹⁰vp</td></tr> <tr> <td>レベル 3</td><td>1x10¹¹vp</td></tr> <tr> <td>レベル 4</td><td>5x10¹¹vp</td></tr> <tr> <td>レベル 5</td><td>1x10¹²vp</td></tr> <tr> <td>レベル 6</td><td>5x10¹²vp</td></tr> <tr> <th rowspan="6">対象となる患者</th><td>年齢</td><td>上限なし</td></tr> <tr> <td>前治療</td><td>内分泌療法を必ず含む 内分泌療法、放射線療法、凍結療法</td></tr> <tr> <td>病期</td><td>B,C,D B,C,D</td></tr> <tr> <td>転移症例</td><td>含まれる</td></tr> <tr> <td>術後の再発</td><td>含まれる 含まれない</td></tr> <tr> <td>症例数</td><td>各レベル標準 3 人 (最大 6 名) 標準 21 人 (最大 36 名) 各レベル標準 3 人 (最大 5 名) 標準 21 人 (最大 35 名)</td></tr> </table>		研究名	前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	実施施設	岡山大学	米国ベイラー医科大学	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	4 名 (平成 19 年 6 月現在)	ベクターの種類	アデノウイルスベクター		ベクターの生産	ベイラー医科大学遺伝子ベクター室 (同一の構造、方法にて製造)		遺伝子	Interleukin-12		ベクター投与量	レベル 1	1x10 ¹⁰ vp	レベル 2	5x10 ¹⁰ vp	レベル 3	1x10 ¹¹ vp	レベル 4	5x10 ¹¹ vp	レベル 5	1x10 ¹² vp	レベル 6	5x10 ¹² vp	対象となる患者	年齢	上限なし	前治療	内分泌療法を必ず含む 内分泌療法、放射線療法、凍結療法	病期	B,C,D B,C,D	転移症例	含まれる	術後の再発	含まれる 含まれない	症例数	各レベル標準 3 人 (最大 6 名) 標準 21 人 (最大 36 名) 各レベル標準 3 人 (最大 5 名) 標準 21 人 (最大 35 名)
研究名	前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究	前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究																																															
実施施設	岡山大学	米国ベイラー医科大学																																															
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	4 名 (平成 19 年 6 月現在)																																															
ベクターの種類	アデノウイルスベクター																																																
ベクターの生産	ベイラー医科大学遺伝子ベクター室 (同一の構造、方法にて製造)																																																
遺伝子	Interleukin-12																																																
ベクター投与量	レベル 1	1x10 ¹⁰ vp																																															
	レベル 2	5x10 ¹⁰ vp																																															
	レベル 3	1x10 ¹¹ vp																																															
	レベル 4	5x10 ¹¹ vp																																															
	レベル 5	1x10 ¹² vp																																															
	レベル 6	5x10 ¹² vp																																															
対象となる患者	年齢	上限なし																																															
	前治療	内分泌療法を必ず含む 内分泌療法、放射線療法、凍結療法																																															
	病期	B,C,D B,C,D																																															
	転移症例	含まれる																																															
	術後の再発	含まれる 含まれない																																															
	症例数	各レベル標準 3 人 (最大 6 名) 標準 21 人 (最大 36 名) 各レベル標準 3 人 (最大 5 名) 標準 21 人 (最大 35 名)																																															

	<table><tr><td>注入部位</td><td>前立腺、術後再発部位、 転移部位</td><td>前立腺</td></tr><tr><td>治療としての 位置付け</td><td colspan="2">局所および全身治療</td></tr></table>	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	
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						
	ペイラー医科大学では平成 19 年 6 月現在までに 4 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。本臨床研究において用いる IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターはペイラー医科大学の臨床研究と同じく、同医科大学遺伝子ベクター室において作製されたものを用いる。 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線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 産生細胞を調製し、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、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、既に米国ペ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安全性・有効性が確認された。（注：ペイラー医科大学・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 本遺伝子治療臨床研究に用いるベクターの生産には、以下のマスターセルバンク、マスターウイルスバンクを用いた。以下のバンクは F D A のガイダンスに沿った管理試験項目の条件を満たしている。						

	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大量製造過程でベクターのゲノムが 293 細胞に組み込まれている E1 遺伝子領域に近接し、相同組み換えが起きることがあり、その結果、現在のアデノウイルスベクター生産の技術では、ある程度の確率で RCA が生じてしまうことは避けられないと考えられている。現在、FDA では RCA 量の許容限度は「3×10^{10} ウイルス粒子あたり 1 個未満」であることを推奨している。当該遺伝子治療臨床研究で使用されるアデノウイルスベクターは現在ベイラー医科大学で作製されており、「3×10^{10} ウイルス粒子あたり 1 個未満」であるという条件を満たしたものが使用される。 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 (1.0×10^{10} PFU: 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。 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 又は 15 分の 1 に相当する容積を注入するため (ヒト前立腺 30ml、注入ベクター量 1ml 又は 2ml) 漏出の可能性は極めて低いと考えられる。 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、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ベクターの存在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。 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。 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を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。
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 18 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。 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。 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。
実施計画	1. 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者は、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。 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。 2. 治療実施 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）もしくは立会人（患者に家族ならびに親族がいない場合、患者の親しい間柄の人を同席させたいという希望が患者からあった場合）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て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）もしくは立会人に対し、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カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は1ヶ所につき1ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

② 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

②-1. 前立腺全摘出手術未施行例

岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用い IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は1ヶ所につき1ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

②-2. 前立腺全摘出手術施行例

局所再発腫瘍に対しては岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて、腰椎麻酔を施行し、経直腸的超音波を用いて病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用い IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1-2カ所（最大2カ所）に注入する。ウイルスベクター液は1ヶ所につき1ml とする。尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

転移性腫瘍に対しては、超音波下で投与する場合は岡山大学医学部・歯学部附属病院北病棟3階手術場無菌室内にて局所麻酔を施行し、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用い IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を注入する。CT ガイド下で注入する場合は岡山大学医学部・歯学部附属病院中央放射線部 CT 室にて局所麻酔を施行し、CT ガイド下にベクターを注入する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。

その後、プロトコ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。