

(アデノウイルスベクターの投与は 28 日毎に実施されるので上記サイクルを繰り返し実施する)

【解析方法】

- ① 5 ml の注射器にて 5ml の血液を採取
- ② 2000 x g、15 分、4℃で遠心分離後、0.5ml の血清を分離し、-80℃で保存
- ③ IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 を ELISA 法にて測定

* 細胞障害性試験による NK 細胞の機能解析

【実施時期】 治療前、投与後 7 日目、14 日目、28 日目

アデノウイルスベクターの投与は 28 日毎に実施されるので上記サイクルを繰り返し実施する

【解析方法】

- ① ヘパリンにてコーティングされた 20ml の注射器を用いて、20ml の血液を採取、室温で、400 x g で 10 分間遠心分離し上清の血漿を取り除き、PBS を加えてトータル 20ml にする。さらに 15ml の Ficoll-Paque 液 (Pharmacia 社) を加え、400 x g で 30 分間、室温で遠心分離する。3 層に分かれた中層の PBMC 分画より PBMC を含む液を分離し、PBS で 2 回洗浄し、PBMC として使用する。
- ② PBMC の細胞数を測定し、 ^{51}Cr で標識された標的細胞 (K562) とエフェクター細胞/標的細胞 (E/T) 比、100 : 1、50 : 1、25 : 1、12.5 : 1 で混合培養する。
- ③ 4 時間後、上清に放出される放射活性を γ 線カウンターで測定する。

ポジティブコントロールである最大放出は target cell 浮遊液に 1N 塩酸を加えたものとし、ネガティブコントロールである自然放出は target cell だけの浮遊液の測定をするものとする。また下記の計算式により、細胞傷害活性を算出する。

$$(\text{共培養での放出} - \text{自然放出}) / (\text{最大放出} - \text{自然放出}) = \text{細胞傷害活性 (\% lysis)}$$

*血清CTL誘導ペプチドに対する特異的IgG抗体³³⁾

【実施時期】 治療開始前、ならびにベクタ投与 4 週後で次のベクター投与直前

(アデノウイルスベクターの投与は4週毎に実施されるので上記サイクルを繰り返し実施する)

治療開始前に HLA-A のタイピングを実施し使用するペプチドを下記に示す表に基づき決定する。

【解析方法】

- ① 5 ml の注射器にて 5ml の血液を採取
- ② 2000 x g、15 分、4℃で遠心分離後、0.5ml の血清を分離し、-80℃で保存
- ③ CTL 惹起可能前立腺癌腫瘍抗原ペプチドをラベルした蛍光ビーズに 1.5 μl の血清を反応
- ④ ビオチン標識ウサギ抗ヒト IgG 抗体ならびに蛍光標識ストレプトアビジンを反応
- ⑤ Luminex system にサンプルを供しビーズ 100 個あたりの蛍光強度を測定する。

被検者の HLA-A 型のタイピングにより以下のペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定を実施する。

HLA-A2 結合抗原ペプチドのリスト (12 ペプチド)

名前	部位	アミノ酸配列
SART3-302	302-310	LLQAEAPRL
SART3-309	309-317	RLAEYQAYI
CypB-129	129-138	KLKHYGPGWV
Lck-246	246-254	KLVERLGAA
Lck-422	422-430	DVWSFGILL
ppMAPkkk-432	432-440	DLLSHAFFA
WHSC2-103	103-111	ASLSDPWV
WHSC2-141	141-149	ILGELREKV
UBE2V-43	43-51	RLQEWCSVI
UBE2V-85	85-93	LIADFLSGL
HNRPL-140	140-148	ALVEFEDVL
HNRPL-501	501-510	NVLHFFNAPL

HLA-A24 結合抗原ペプチドのリスト (14 ペプチド)

名前	部位	アミノ酸配列
SART2-93	93-101	DYSARWNEI
SART2-161	161-169	AYDFLYNYL
SART3-109	109-118	VYDYNCHVDL
Lck-208	208-216	HYTNASDGL
Lck-486	486-494	TFDYLRSLV
Lck-488	488-497	DYLRSVLEDF
MRP3-503	503-511	LYAWEPSFL

MRP3-1293	1293-1302	RYLTQETNKV
PAP-213	213-221	LYCESVHNF
PSA-248	248-257	HYRKWIKDTI
PSMA-624	624-632	TYSVSFDSL
EZH2-735	735-743	KYVGIEREM
EGF-R-800	800-809	DYVREHKDNI
PTH-rP-102	102-111	RYLTQETNKV

HLA-A3supertype (HLA-A11, HLA-A31, HLA-A33) 結合抗原ペプチド
のリスト (5 ペプチド)

名前	部位	アミノ酸配列
PSA-16	16-24	DYSARWNEI
PAP-155	155-163	AYDFLYNYL
PSA-248	248-257	HYRKWIKDTI
PSMA-207	207-215	TYSVSFDSL
PSMA-431	431-440	KYVGIEREM

重複してタイピングされる場合は、それぞれのペプチドに対する特異的 IgG 抗体を合わせて測定することとする。

理論上、日本人で HLA-A2, A11, A24, A31, A33 のいずれかを保有する確率は約 98.5%でありほぼ全ての日本人をカバーできると考えている。なお、少数ではあるもののどちらの型にもタイピングされない被検者が存在することとなるが、その場合は当該検査を実施しないこととする。

(Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics HLA data library より
<http://square.umin.ac.jp/JSHI/mhc.html>)

*組織検査 (免疫学的解析)

ベクターを注入した腫瘍内における組織学的検査について、注入初期においてはマクロファージなどの抗原提示細胞が組織内に誘導され、時期を経て腫瘍細胞特異的な CTL が誘導されることが予想される。本臨床研究では 28 日毎に 3 回の IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを投与するため、局所における免疫細胞の発現を検討する時期としては初回投与後 3 ヶ月目に組織採取することにした。検討内容としては、腫瘍細胞の形態変化ならびにマクロファージなどの APC の有無、CD8+T 細胞など

の腫瘍特異的 T 細胞の発現である。組織学的検査には麻酔、針刺入など、侵襲性の問題があり、頻回には行えない欠点があるが、長期的な免疫応答を検討する為、投与 1 年後においても同様に解析し、投与局所における APC ならびに T 細胞の時間的な発現の変化も含め検討項目とする。

【実施時期】 治療前、初回投与後 3 ヶ月目(継続投与を行う際には、3 ヶ月ごとに実施)、投与終了 1 年後より 1 年毎

【解析方法】

- ① 経直腸的ならびに経皮的針生検にて、4 本の腫瘍組織を採取
- ② 2 本はパラフィン処理を行い、HE 染色で腫瘍細胞の壊死や形態の変化などの殺細胞効果を評価
- ③ 残り 2 本の組織は凍結処理し、パラホルムアルデヒドで固定後、抗 CD20 抗体 (B cells) (Dako), 抗 CD8 抗体(killer T cells) (Neomarkers), および抗 CD68 抗体(macrophages) (Dako)を用い、アビジン・ビオチン・ペルオキシダーゼ複合体 (ABC) 法で免疫染色を行う。

4) 組織検査 (分子生物学的解析：導入遺伝子の解析)

被検者の同意が得られ、主治医が医学的に可能と判断した患者のみを対象とし発現解析を実施する。

【実施時期】 1 回目のベクター注入終了 48-72 時間以内

【採取方法】

前立腺局所注入の場合、超音波ガイド下に局所麻酔にてベクター注入部位より採取し直ちに凍結する。

転移巣部の場合、CT ガイド下に局所麻酔にてベクター注入部位より採取し直ちに凍結する。

【解析方法】

- ①凍結した生検組織より RNeasy Mini Kit(QIAGEN 社)を用いてトータル RNA を抽出し、更に、そのトータル RNA の一部からスーパースクリプト II (Invitrogen 社)を用いて逆転写反応を行い、相補的な DNA を合成する。
- ②相補的 DNA を用いて同一条件下で DNA 合成酵素の rTaq DNA polymerase(Takara Bio 社)を用いて PCR 法を行い、増幅された DNA を電気泳動し、導入した IL-12 特異的バンドの有無、強さを

解析する。PCR 施行時に必要なプライマーの設計および PCR 法の条件については、ペイラー医科大学と協議の上、また岡山大学における予備的実験を踏まえ、最終的に決定される（平成 19 年 9 月中を目途に決定したい）。

<安全性評価に関する検査>

(1) 症状に関する問診：

アレルギーの有無（例：発疹、呼吸困難感）など

(2) バイタルサイン：

体重、体温、血圧（収縮期/拡張期）、脈拍

(3) 呼吸機能検査：

胸部X線（正、横）

(4) 腎機能検査：

BUN、クレアチニン、尿蛋白、尿潜血、クレアチニンクリアランス

(5) 肝機能検査：

アルブミン、免疫グロブリン（IgG,IgA,IgM,IgD,IgE）、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST, ALT, アルカリフォスファターゼ、LDH, γ -GTP

(6) 血液・凝固系：

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、PT, APTT, fibrinogen, 出血・凝固時間

(7) 炎症マーカー：

,CRP

(8) 血液電解質：

Na, K, Cl, Ca

(9) アデノウイルス中和抗体

(10) 血液中、尿中 アデノウイルスベクターの検出（PCR 法）

(11) 病理解剖

遺伝子導入後の死亡例で、家族あるいは親族の承諾が取れた症例全てにおいて病理解剖を行う。

9-5-4-1. 治療開始前評価

- 1) 初回の治療を開始する前に、被験者の病歴（並存疾患、アレルギー歴、手術歴、既往歴、常用薬、喫煙歴）及び現症について記録する。この記録にはPS(performance status)、体重、最近の体重減少、他の悪性あるいは良性疾患の有無及びその治療状況、さらに過去に行われた内分泌療法を含む抗癌治療の方法と施行年月日などについても記録する。
- 2) 臨床検査データとしては、定量的免疫グロブリン、白血球分画、血小板数を含むCBC、電解質、ビリルビン、クレアチニン、クレアチニン・クリアランス、トランスアミナーゼなどを含む生化学検査一般、及び尿検査、胸部X線写真、腫瘍マーカーなどを記録する。
- 3) 治療開始以前に施行された抗癌療法の影響が認められる場合は、有害事象の評価指標（添付資料12-10.「有害事象の評価指標」参照）に従ってその重篤度を判定し記録する。
- 4) 治療開始前の臨床病期を画像診断及び触診所見により評価する。臨床病期は前立腺癌取扱規約に基づいて決定する。
- 5) 治療前に血液サンプルを採取する。白血球と血清を分離し、血清を用いてアデノウイルス5型に対し感受性の高い培養細胞を用いて感染効率に対する阻害作用を確認し、アデノウイルス中和抗体価を測定する。
- 6) 免疫学的解析：詳細については9-5-4. 臨床検査項目及び観察項目に記載した。また詳細な実施時期については添付資料12-5に示した。測定方法については同じく9-5-4. 臨床検査項目及び観察項目に記載したが、参考のため添付資料12-6に免疫学的解析項目の測定方法としてペイラー医科大学での実施方法を示した。おおむねそれらの方法に準拠して実施する予定であるが、適宜情報交換を行い両機関よりのデータの整合性・互換性を保つ予定である。

9-5-4-2. 治療中評価

以下の検査を実施する。治療中の安全性ならびに効果判定に関する検査項目は、添付資料 12-5「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」、「効果判定に関する検査項目ならびにタイムスケジュール」を参照。

- 1) 理学所見：一般的な理学所見をチェックする。すなわち被験者の病状及び PS (performance status) や体重を含む現症を記録する。
- 2) 排尿試験：アデノウイルスベクター注入直後に留置した尿道カテーテルを 24 時間後に抜去した際、その後の自然排尿の有無を確認する。自然排尿が不可能な場合は再度留置する。
- 3) 被験者の CBC、血小板数、出血・凝固時間、PT、PTT、電解質、生化学検査一般などの検査は、治療中定期的に行い記録する。
- 4) 血清中、尿中におけるアデノウイルスベクターの検索を、PCR 法にて治療後 7 日目まで 2 日毎にチェックする。
- 5) アデノウイルスに対する中和抗体の産生を投与ごと 7 日、2 週、4 週後にチェックする。
- 6) 免疫学的解析：別紙検査計画に準じて実施する（添付資料 12-5）

9-5-4-3. 治療後評価

3 回目の治療を終了した 28 日後に、臨床症状、検査および病変部の総合評価を行う。また、初回生検組織との grade、病変範囲および治療による細胞死の有無、腫瘍の消失を比較検討する目的で組織生検を行う。なお、12 週時点の総合評価にて悪化傾向を認めず (Progressive Disease でなく)、患者が希望する場合には治療を継続することができるものとする。追加投与について患者の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。追加投与の際には用量の変更は行わない。

- 1) 被験者の病状及び PS や体重を含む現症
- 2) 尿沈渣及び尿細菌培養ならびに感受性試験

3) 経直腸的前立腺超音波検査

4) 経直腸的前立腺生検術

初回投与後3ヶ月目(継続投与を行う際には、3ヶ月ごとに実施)、投与終了1年後より1年毎に実施する。

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。

5) CTならびに骨シンチによる遠隔転移部の画像評価

6) 血清中、尿中におけるアデノウイルスの有無の検索ならびに血清中のアデノウイルス抗体価

7) 血清PSAの測定

尚、被験者が死亡した場合は剖検を依頼し、癌組織及び正常組織を採取し、生検時と同様の組織学的・分子生物学的検討を行う。

8) 免疫学的解析：別紙検査計画に準じて実施する（添付資料12-5）

長期的なフォローアップについて：

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終了後60ヶ月まで追跡調査をする。

通常の診療における検査項目に追加して以下の免疫学的検査を実施する（添付資料12-5）

治療終了後は、3ヶ月毎に末梢血を採取し①末梢血リンパ球の解析、②血清中サイトカインの測定、③細胞障害性試験によるNK細胞の機能解析、④CTL惹起可能前立腺癌腫瘍抗原ペプチド群に対する特異的IgGの測定にて全身的な腫瘍免疫を検討する。追跡期間としては、治療終了後5年間とする（実施計画上、患者のフォローアップ期間は治療終了後5年と規定していることより）。

組織採取はインフォームド・コンセントにて同意が得られ、主治医により医学的に可能であると判断された患者に対し、投与終了1年後より1年毎に経直腸的または経皮的に針生検を施行し、組織検査方法（免疫学的解析を含む）にて局所における抗腫瘍効果を解析する。但し、対象となる患者が5年間生存が期待しうるか否かは対象の選択には考慮しない。

有害事象について：

定義：本治療が実施された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも本治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、本治療に際して起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。本治療との因果関係が否定できないものを副作用とする。

記録・報告内容：

上記安全性評価のための検査において有害事象が認められた場合は、以下の細目についてすべて症例記録用紙に記録する。

- a) 有害事象の症状の詳細と、その前後の状況
- b) 有害事象の重症度（程度）

添付資料 12-10.「有害事象の評価指標」に基づいて grade0～4 で評価する。この「副作用の評価指標」は、NCI (National Cancer Institute)の common toxicity criteria 日本語版（有害事象共通用語基準 v3.0）に基づいて作成されたものである。

- c) 発現日

有害事象の発現日（または確認日）を記録する。

- d) 処置

有害事象に対して行われた処置について記録する。

- e) 転帰

有害事象の転帰について下記の基準により判断し、記録する。

転帰を確認した日付も同時に記録する。

- 1：後遺症あり：有害事象により後遺症が残った
- 2：未回復：有害事象が回復していない
- 3：軽快：有害事象の程度が発現当時と比較して軽快している

4：回復：発現した有害事象が消失した

5：死亡

6：不明

f) 併用薬および臨床研究薬以外の被疑薬の有無

有害事象発生前後の併用薬の投薬状況について、全て記録する。併用薬の中に有害事象との関連が疑われるものがある場合は、その旨、ならびにその根拠について略述する。

有害事象と臨床研究薬の関連性の判定は、以上の臨床的所見ならびに診療録（併用薬、併用療法、合併症、患者背景）などを総合的に考慮し、安全・効果評価・適応判定部会は以下の4段階で判定する。

本委員会の結果報告書ならびに参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録を作成し、遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告され、遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長は病院長に意見を報告しその結果が総括責任者に通知される。またその写しを所轄官庁へ報告する。

関連性の4段階評価：

1：明確にあり

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性が否定され、投薬中止により症状が消失した場合。

2：多分にあり

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性がおそれないと考えられ、投薬中止により症状が消失した場合。

3：可能性を否定できない

臨床研究薬を投与した後、一定期間内に発現した事象であり、臨床研究薬と有害事象が関連する可能性があるが、他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性も否定できない場合。

4：関連無し

明らかに臨床研究薬との関連性が否定でき、かつ明らかに他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や

治療など）との関連性がある場合。あるいは臨床研究薬を投与した後、一定期間外に発現した事象であり（投与してから有害事象が起こるまでの期間が明らかに短すぎる、もしくは長すぎる）、かつ明らかに他の要因（原疾患、環境因子、他の薬剤や治療など）との関連性がある場合。

9-5-5. 予測される副作用及びその対処方法

9-5-5-1. 当該治療によって生じると考えられる副作用とその対処法

ウイルスベクターによる感染・炎症、局所投与に伴う尿閉、出血（直腸出血、血尿）などがあるので、治療期間中は嚴重な症状観察を行い対処する。

1) 排尿痛：尿道へのカテーテル留置によるもの

（対処法）消炎鎮痛剤、軽度な場合は経過観察する

2) 血尿：尿道へのカテーテル留置によるもの

（対処法）止血剤、軽度な場合は経過観察する

3) 尿路性器感染症：尿道へのカテーテル留置によるもの

（対処法）抗菌薬の投与、発熱を認める場合は解熱剤を投与

4) 直腸出血：経直腸的前立腺穿刺によるもの

（対処法）止血剤、軽度な場合は経過観察する

5) 頭痛：腰椎麻酔に起因

（対処法）鎮痛剤、軽度な場合は経過観察する

9-5-5-2. これまでの国内外の報告から、遺伝子治療一般に比較的良好に見られる軽い副作用

対処法は定型的なものを記載するが、これに限るものではない。

1) 感冒様症状（発熱、鼻水、など）

→（対処法）消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、抗生物質、抗アレルギー剤、
抗ヒスタミン剤などの投与

2) 消化器症状（下痢、吐き気など）

→（対処法）症状に合わせた薬剤の投与

3) 軽いアレルギー性反応（発疹など）

→（対処法）抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、ステロイドなどの投与

4) 軽度の白血球減少

→（対処法）原則的に経過観察

9-5-5-3. これまでの国内外の報告から、まれではあるが遺伝子治療に見られた比較的強いと考えられる副作用。対処法は典型的なものを記載するが、これに限るものではない。

1) 腎機能障害

→（対処法）試験中止、抗ウイルス薬、輸液、利尿剤などの投与

2) 骨髄抑制（高度の貧血、高度の白血球減少など）

→（対処法）試験中止、抗ウイルス薬、G-CSF 投与、輸血

3) 重篤アレルギー症状（喘息発作、ショック）

→（対処法）試験中止、ステロイド投与

4) 血液凝固障害（出血傾向、血栓症など）など

→（対処法）試験中止、蛋白分解酵素阻害剤、血栓溶解剤投与など

9-5-5-3. 有害事象等重大事態発生時の報告等について

1) 重大事態等：下記のいずれかに該当する場合は、「重大事態等」として取り扱う。

（1）被験者が死亡した場合

（2）重篤^{注）}な副作用が発生した場合

（3）本臨床研究の実施に影響を及ぼす可能性のある知見（国内外を問わない）を入手した場合

注） 重篤の定義

（1）死亡

（2）死亡につながる恐れのある事象

- (3) 入院または入院期間の延長が必要とされる事象
- (4) 永続的もしくは重大な機能障害・機能不全を呈した事象
- (5) 先天異常・出生異常
- (6) その他医学的に重要な事象

「死亡」、「死亡につながる恐れ」または「入院」には至らなくとも被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的または外科的処置を必要とした場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な事象と判断する。

1) 重大事態発生の対応・報告

- (1) 報告：重大事態の場合、岡山大学病院長、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会、ならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う（認知から24時間以内。文書での報告は15日以内）。この時の重篤な副作用の本臨床研究との関連については、総括責任者の判断とする。
- (2) 記録・報告内容：総括責任者と実施担当医師は、認知より15日以内を目安に重大事態報告書を用いて報告を行い、同一のものをカルテに添付する。

2) 重大事態でない有害事象の対応・報告

重大な事態でない有害事象は、次ステージへの移行時、必要時、及び総合的判断時実施される安全・効果評価・適応判定部会判定される。委員会は結果報告書ならびに参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録を作成し、委員会の記録の写しとともに、遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告され、遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長は病院長に意見を報告しその結果が総括責任者に通知される。またその写しを所轄官庁へ報告する。

9-5-5-4. 最大耐量の決定方法について

IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの各濃度につきそれぞれ3人ずつの被験者に投与する。3人の内1人に grade3 以上(血液系では grade4)の副作用（添付資料 12-10. 「有害事象の評価指標」 参

照)が認められた場合、さらに3人の被験者にその濃度の IL-12 アデノウイルスベクターを投与する。

6人中2人以上の被験者で grade3 以上(血液系では grade4) の副作用が見られた時点で、その濃度より1段階低くそれらの副作用を生じない濃度を最大耐量(MTD)とする。

最大耐量の決定方法

grade3 以上(血液系では grade4) の

副作用が見られた被験者数	次回 IL-12 投与量
0 / 3	2 ないし 5 倍増量
1 / 3	さらに 3 人の被験者を評価
1 / 3 + 0 / 3	2 ないし 5 倍増量
1 / 3 + 1 / 3	中止 : 2 ないし 5 分の 1 量 = 最大耐量
1 / 3 + 2 / 3	中止 : 2 ないし 5 分の 1 量 = 最大耐量
1 / 3 + 3 / 3	中止 : 2 ないし 5 分の 1 量 = 最大耐量
2 / 3	中止 : 2 ないし 5 分の 1 量 = 最大耐量
3 / 3	中止 : 2 ないし 5 分の 1 量 = 最大耐量

9-5-6. 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準

9-5-6-1. 治療効果の評価方法及び評価基準

臨床的効果

①. 治療効果は PSA ならびに CT などの画像により評価をおこなう。以下に PSA の評価指標を示す。

- 1) Complete Response (CR) : 血清 PSA の値が 4ng/ml 以下に下降し、前立腺生検にて癌病巣が検出されず、癌に関連した症状を認めない場合
- 2) Partial Response (PR) : 血清 PSA の値が 50%以上下降したものの 4ng/ml 以下には下降しなかった場合。もしくは血清 PSA の値が 4ng/ml 以下に下降したものの生検で癌細胞を認める場合
- 3) No Change (NC) : 血清 PSA の値が 50%未満の改善か 25%未満の増悪を呈した場合
- 4) Progressive Disease (PD) : 血清 PSA の値が 25%以上の増悪を来した場合、もしくは推定腫瘍

体積の 25%あるいはそれ以上の増加が見られた場合、また同等の新しい病変が生じた場合
効果持続期間は効果判定の条件とはせずに、効果発現時期、PR 到達時期、CR 到達時期、病変の増悪
時期および患者生存期間を観察し別に明記する（前立腺癌取り扱い規約：前立腺癌の非観血的治療
効果判定基準に準拠）。

②. CT などによる画像評価は The Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group (RECIST
Group) の評価基準を用いて評価する。測定可能病変（1 臓器 5 個、全体で 10 個まで）の最大長
の和をもって効果を評価する。以下に RECIST 評価基準を示す。

- 1) Complete Response (CR):すべての測定可能病変の消失
- 2) Partial Response (PR):少なくとも治療前の最大長の和と比して 30%減少
- 3) Progression (PD):少なくとも治療前の最大長の和と比して 20%増加、あるいは新病変の出現
- 4) Stable Disease (SD): PR とするには腫瘍の縮小が不十分で、かつ PD とするには腫瘍の増大が
不十分な場合

9-5-6-2. 治療中止の判定基準

- 1) 血小板数減少、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（LH-RH アゴニストは含まない）や IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクター以外の
実験的薬物を投与した場合。
- 3) 本臨床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。

9-5-6-3. 試験の安全性確保

- 1) 本実施計画書は、岡山大学医学部・歯学部附属病院に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議され承認を得た後、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科学面、倫理面について審議される。(添付資料 12-11)
- 2) 安全・効果評価・適応判定部会は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」により第三者的な委員会として設置することが推奨されている効果・安全性評価委員会に相当する。本部会は、担当医師及び総括責任者より提出された被験者の病歴や諸検査結果などの情報をもとに本臨床研究における被験者の適格性を科学的・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しなければならない。また、治療中あるいは治療後に集積されたデータの妥当性を検討し、個々の被験者における治療効果について評価し、遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出する。さらに、予期しない重篤な副作用が発現した場合、または本臨床研究の最大耐量の判定が可能となった場合に、本臨床研究を中止あるいは終了するか否かを協議する。
- 3) 重篤な有害事象や副作用が確認されたとき、担当医師は直ちに治療（投与）を中止するなど適切な処置を講ずる。その場合、症状（検査値）が投与開始直前の状態にほぼ回復するまで、経過観察するのものとし、ほぼ現状に回復したと認められる場合でも、最低 28 日間（4 週間）は経過観察しなければならない。総括責任者は岡山大学病院長、安全・効果評価・適応判定部会、遺伝子治療臨床研究審査委員会、ならびに所轄官庁へ速やかな報告を行う（認知から 24 時間以内。文書での報告は 15 日以内）。また試験継続の可否について安全・効果評価・適応判定部会に諮るものとする。

9-5-7. 症例記録に関する記録用紙などの様式

被験者の容態、治療内容、検査内容と結果、及び家族への説明などは一般の入院患者と同様に診療記録（カルテ）に記載し保存する。診療記録とは別に、遺伝子治療臨床研究に関連する全ての事項は症例記録に関する記録用紙の様式に従って、定期的に記入する。

9-5-8. 記録の保存及び成績の公表の方法

本遺伝子治療研究によって得られる情報は 項目「10. 当該遺伝子治療研究における個人情報保護に関する対処」において定義される個人情報に該当するため適切な取り扱いが求められる。

- 1) 被験者からの正式な同意は、すべての試験手順を開始する前に、対象となる被験者本人ならびに家族（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「遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書」に基づいて十分に説明する。被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本臨床研究への参加について被験者本人の自由意志による同意を文書にて得るものとする。記名捺印または署名された2通の同意書の1通を被験者に手渡し、他の1通を診療記録とともに保存する。
- 2) 被験者の同意が得られた後、担当医師は被験者の登録を行う。この時、各被験者ごとに症例報告書（症例記録）を作成する。症例記録には、病期（前立腺癌取扱規約に基づく臨床病期）、PS(performance status)、体重減少、登録前に施行された治療及びその結果などを記載する。
- 3) アデノウイルスベクター投与前に、本臨床研究に携わっている医師及び看護婦は治療の遂行が可能かどうかを十分に検討し、その結果を症例記録に記載する。
- 4) 担当医師は、被験者と接するときに毎回、具体的質問や検査（適宜）によって有害事象に関する情報を調査する。有害事象に関する情報は、直ちにすべて症例記録の有害事象記録欄に記載する。重篤な有害事象については、それ以外に重篤有害事象報告書にも必要事項を記入する。明らかに関連性がある徴候、症状及び異常な診断検査結果は、まとめて単一の事象として症例記録に記入する。研究期間中に発生した有害事象はすべて症例記録に記載する。各事象の臨床経過は、消失または安定化するまで、かつウイルスベクター液投与や試験への参加が原因でないことが確認されるまで追跡する。本臨床研究終了時にも持続している重篤な有害事象は、転帰が明らかになるまで追跡する。臨床研究終了後に発生した重篤な有害事象は薬剤投与もしくは試験への参加によるものである疑いがあると考えられる場合は、そのすべてを直ちに症例記録に記載する。
- 5) 治療期間中及び治療終了後の臨床検査データは、岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課にて保存し、必要に応じて統計解析を行う。

- 6) 治療期間中及び治療終了後、本臨床研究に携わっている医師は評価基準に基づいて治療効果と副作用を判定する。その結果は、安全・効果評価・適応判定部会において評価され、上部組織である遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見が提出される。ここでその評価が了承されれば、必要に応じて統計学的解析を行う。
- 7) 本臨床研究に関するすべての記録は、総括責任者の責任のもと岡山大学医学部・歯学部附属病院医事課に保存される。
- 8) 本臨床研究の結果を医学雑誌や学会で報告する場合でも被験者のプライバシーは守られる。
- 9) 実施施設の長である岡山大学医学部・歯学部附属病院長は、遺伝子治療臨床研究審査委員会が判断した基準のもと、本臨床研究に関する適切かつ正確な情報の公表等の措置を講じるよう努める。

9-5-9. 実施計画の変更について

実施計画を変更する必要がある場合は、指針第3章第4の2により、病院長を介して厚生労働大臣（大学等にあつては、厚生労働大臣及び文部科学大臣）に対し報告する。具体的には総括責任者は変更内容を遺伝子治療臨床研究審査委員会に報告する。委員会での審査を行いその結果を委員長は病院長に通知する。

10. 本遺伝子治療臨床研究における個人情報保護に関する対処

本項目は遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成16年12月28日公表、平成17年4月1日から適用）、「第6章 個人情報の保護に関する処置」に準拠している。

10-1. 個人情報の定義について

「個人情報」とは「個人情報の保護に関する法律」（以下「個人情報保護法」という）、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」（以下「ガイドライン」という）および「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）に基づく症例に関する情報を示し、「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」と定義する。