

また本遺伝子治療臨床研究は、遺伝情報を明らかにする研究ではなく、研究において個人の遺伝情報が明らかになるものではない。

10-2. 研究を行う機関の長の最終的な責務

研究を行う機関の長である岡山大学学長は、遺伝子治療臨床研究の実施に際し、個人情報保護が図られるよう務める。個人情報保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、総括責任者に対して、監督上必要な命令をする。

総括責任者：所属 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科

職種 病態制御科学専攻（泌尿器病態学分野）教授 氏名 公文裕巳

10-3. 診療・教育機関としての岡山大学医学部・歯学部附属病院における個人情報の一般的な取り扱い

岡山大学医学部・歯学部附属病院は診療・教育機関として、臨床医学の発展と次世代を担う医療人の育成という社会的な使命の実現に向けて、一般的な診療行為・教育に関する以下の目的に限り、患者様の個人情報を使用する。この使用に関しては、個人情報の保護の法律に基づいた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（添付資料 12-12）や研究活動の実施に関する法令や倫理指針等を遵守した上で取り扱われる。

1) 岡山大学での利用

- ・被験者が受ける医療サービス
- ・医療保険事務
- ・被験者に関する管理運営業務

（入退院等の病棟管理、会計・経理、医療事故の報告、医療サービスの向上）

2) 岡山大学医学部・歯学部附属病院および岡山大学での医療教育における利用

- ・医学・私学・薬学・保健学系の教育（病院内での診療等に関わる医学教育に限る）
- ・教職員の研修（研修医や新任看護師等への病院内研修や病院事務系職員の研修等に限る）

- ・研究活動（遺伝子治療臨床研究を含め、実施に関する法令や倫理指針、関係団体等のガイドライン等が定められている場合は、それを遵守する）

3) 他の事業者等への情報提供

- ・他の病院・診療所・薬局・訪問看護ステーション・介護サービス事業者等との医療サービス等に関する連携
- ・他の医療機関等からの医療サービス等に関する照会の回答
- ・被験者の診療等にあたり、外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・検体検査業務の委託、その他業務委託
- ・被験者の家族等への診療に関わる説明
- ・医療保険事務
- ・審査支払機関または保険者からの照会への回答
- ・関係法令等に基づく届出および報告書
- ・関係法令に基づいて事業者等からの委託を受けて健康診断を行った場合の事業者等へのその結果の通知
- ・医師賠償責任保険等に関わる医療に関する専門の団体、保険会社等への相談または届出等
- ・医療上の安全に関わる行政機関または医療に関する専門の団体等への届出等
- ・医学・歯学・薬学・保健学系の教育研究機関への提出
- ・他の医療機関等との医学の発展を目的とした共同研究活動

10-4. 本遺伝子治療臨床研究の遂行に必要な被験者の個人情報の利用・取り扱い

本遺伝子治療臨床研究で扱う被験者の診療録をはじめとする個人情報は、主として病状経過観察、本臨床研究の緊急事態発生のための連絡など、被験者の生命を守るために用いる。その他、特別の目的で使用する場合は、事前に被験者および家族（あるいは親族）（以下「被験者等」という。）に再度説明し、了解を得てから使用する。また本臨床研究の成果検討時や医療向上のためなどを目的に、研究成績などを公表・公開する場合は、個人を特定できない形、すなわち個人情報を保護して

公開する。これらのことは被験者等への同意説明文書中に記載し、被験者への個人情報および使用目的について通知し、同意を得ることとする。

10-5. 利用目的による制限

総括責任者は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、あらかじめ特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて個人情報を取り扱わない。ただし以下に列挙する場合であって、遺伝子治療臨床研究審査委員会が承認した場合については、適用しない。

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

10-6. 適正な取得と取得に際しての利用目的の通知等

総括責任者は本遺伝子治療臨床研究において、偽りその他不正の手段により個人情報を取得しない。個人情報を取得した場合は、あらかじめその利用目的を公表している場合を除き、速やかに、その利用目的を被験者等に通知し又は公表するとともに、利用目的を変更した場合は、変更された利用目的について被験者等に文書にて通知し、又は公表するものとする。

10-7. 内容の正確性確保

治療結果データを含めた個人情報は、定期召集される安全・効果評価・適応判定部会で常に検証されるものとし、その内容の正確性と最新の内容に保つよう努める。

10-8. 安全管理措置

組織的、人的、物理的、および技術的安全管理措置については、「個人情報保護法」、「ガイドライン」、「指針」および「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」に基づいた措置を講ずる。

10-9. 委託者等の監督

本臨床研究は岡山大学医学部・歯学部附属病院内で実施され、被験者から取得したデータは治験と同様、個人を容易に特定できないよう個人情報が図られている。しかし、一部の臨床検査データは外部検査業者に委託されるため、岡山大学医学部・歯学部附属病院は、契約書及び機密保持契約書にて岡山大学医学部・歯学部附属病院個人情報規定に定められている業務の委託に関する条項について、岡山大学医学部・歯学部附属病院が求める個人情報の管理状況について確認している。

10-10. 第三者提供の制限

本臨床研究は、米国ベイラー医科大学との共同研究であり、前述共同機関とデータを共有する可能性について、予め「前立腺がん遺伝子臨床研究のための説明と同意書」に記載・説明し、同項についても合わせて文書での同意を得るものとする。また原則として、共同研究機関以外に対する個人情報の提供は行わないが、止む得ず研究・解析目的での提供が必要な場合には、適切な目的であることを確認し、遺伝子治療臨床研究に関する指針の第六章第九に従い、その旨被験者へ文書にて通知する。

10-11. 保有する個人情報に関する事項の公表等

総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）におく。

- 1 本臨床研究を行う機関の名称
- 2 すべての保有する個人情報の利用目的

- 3 利用目的の通知、個人情報の開示、訂正、利用停止に応じる手続き
- 4 保有する個人情報の取扱いに関する苦情の申出先

10-12. 個人情報の開示

総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示（当該被験者が識別される保有する個人情報が存在しないときにその旨を知らせることを含む。以下同じ。）を求められたときは、被験者等に対し書面の交付による方法（被験者等が同意した方法があるときには、当該方法）で開示する。ただし以下に記載した事項に該当する場合はその全部又は一部を開示しない。

- 1 被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 2 研究を行う機関の業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- 3 他の法令に違反することとなる場合

10-13. 個人情報の訂正および利用停止等

被験者または代諾者から、岡山大学医学部・歯学部附属病院が保有する被験者が識別される個人情報の内容が事実でないという理由によって当該情報に対して訂正、追加または削除を求められた場合、総括責任者が調査を行い、その結果に基づき総括責任者は必要な是正措置を行う。なお法定代理人等を含めた代諾者からの申し出も受け付けるものとするが、その事実性や提供者の判断および理解力について、総括責任者は慎重に判断するものとする。

10-14. 理由の説明

「10-12, 10-13」に関して個人情報の開示、訂正、利用停止等に関し、被験者等から求められた措置の全部又は一部について、その措置をとらない旨を通知する場合またはその措置と異なる措置をとる旨を通知する場合は、被験者等に対し、その理由を説明するよう努める。

10-15. 個人情報の開示、訂正、利用停止等の求めに応じる手続

個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続きは、岡山大学医学部・歯学部附属病院個人情報保護法取り扱い規定（国立大学附属病院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に準拠）に基づいた一連の指針に沿って実施する。

10-16. 苦情の対応

苦情相談の窓口として、以下のとおり設置する。

岡山大学医学部・歯学部附属病院 医事課患者支援係

郵便番号 700-8558

岡山市鹿田町 2-5-1

電話 : 086-235-7205

11-2. 実施施設の施設設備の状況

岡山大学医学部泌尿器科学教室の研究室では、日常的に各種癌細胞や正常細胞の組織培養が行われており、プラスチック器具（ディスプレイ）や各種培養液は常備され、クリーンベンチやCO₂培養器の設備も整っている。切除標本や生検材料のモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的染色も教室員や技官によって行われており、さらにPCRやウェスタンブロットなどの分子生物学的実験や蛋白質分析の実験も行われている。本臨床研究に用いる非増殖性IL-12アデノウイルスベクターに関しては、臨床研究棟泌尿器科学教室P2実験室及び基礎研究棟ウイルス学教室P2実験室で使用可能であり、受け入れ試験としての変性の有無を確認する外観試験、ウイルスの力価の測定、さらにIL-12の生物学的活性を確かめるための殺細胞効果試験は実施可能である。一方、本臨床研究の場合、アデノシンデアミナーゼ欠損症などのex vivo遺伝子治療と異なり、被験者の細胞をウイルスベクターとともに研究室で培養する必要はない。したがって、治療上最も重要なことは被験者に投与するアデノウイルスベクターの品質管理であり、この点は製造元のベイラー医科大学により十分な管理が行われている。岡山大学医学部・歯学部附属病院泌尿器科では、前立腺癌患者あるいは前立腺癌が疑われた患者に対する通常の処置として、超音波ガイド下生検を日常的に施行しており、また超音波ガイド下の前立腺薬液注入に関しても前立腺炎治療として多数例に施行している。CTガイド下の穿刺については治療、検査目的にて日常的に施行しており、またCTガイド下のベクター注入に関しては、岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子・細胞治療センターにおける実施経験がある。以上より、臨床的技術の点では本臨床研究の実施には問題ないと考えられる。ウイルスベクター液の注入を受けた被験者は、24時間監視モニターが設置された南病棟5階の個室にて管理される。もし重篤な副作用が認められた場合は、集中治療室(ICU)で麻酔科蘇生科の管理下で治療を行うことができる。以上のように、施設設備の面では基礎レベルから臨床レベルまで治療計画で設定したすべての事項を遂行することができる。また、本臨床研究中に生じた重篤な副作用など不測の事態に対しても適切に対処することが可能であると考えられる。

11-3. 本遺伝子治療研究に関連する国内外の研究状況

11-3-1. IL-12 遺伝子治療に関して

前立腺癌について：

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ー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) |

| | | |
|----------------|---------------------|-----|
| 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 | |

バイラー医科大学では 2007 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バイラー医科大学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³²⁾。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。

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)³⁰⁾。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)³¹⁾。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。

11-3-2. 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²⁵⁾³⁴⁾ならびに岡山大学において実施されている 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。

以下に 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を用いた遺伝子治療臨床研究と本臨床研究との対比表を示す。

| | | | |
|------------|---|--|-------|
| 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 Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (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を用いた遺伝子治療臨床研究 | |
| 承認日 | 平成 15 年 11 月 27 日 (学内承認) | 平成 11 年 9 月 16 日 (国の承認) | |
| 実施症例 | 未実施 | 9 名(終了) | |
| ベクターの種類 | アデノウイルスベクター | アデノウイルスベクター | |
| 遺伝子 | Interleukin-12 | HSV-tk | |
| 対象となる患者 | 年齢 | 上限なし | 上限なし |
| | 前治療 | 内分泌療法 | 内分泌療法 |
| | 病期 | B,C,D | B,C |
| | 転移症例 | 含まれる | 含まれない |
| | 術後の再発 | 含まれる | 含まれない |
| 注入部位 | 前立腺、術後再発部位、転移部 | 前立腺 | |
| 治療としての位置付け | 局所および全身治療 | 局所治療 | |
| 全身効果 | マウスでは確認、 | マウスでは確認、ヒトでは一部確 | |

| | | |
|--------------|---------------------------|---|
| | ヒトではこれから確認 | 認められた (米国) |
| 米国での状況 | FDA の実施承認済み、2004 年 5 月に実施 | 36 例終了(2000)、拡大研究実施中 (オランダ、メキシコ)、他の治療との併用 |
| 安全性 | 確認 | 確認済み (日、米) |
| 治療効果 (日米を含め) | 観察中 | 有意な効果を確認 (日、米) |

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。)

11-4. IL-12 アデノウイルスベクターの供給、保管、及び品質管理

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。

岡山大学附属病院遺伝子・細胞治療センター（平成 15 年度設置）において受け入れ試験を施行した後、同所において保管される。

11-5. 引用文献のリスト

- 1) 黒石哲生, 広瀬かおる, 田島和雄 : 日本のがん死亡の将来予測. がん・統計白書罹患/死亡/予後 219-234, 篠原出版新社, 2004
- 2) Stephen A. Mangar, Robert A. et al : Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. European Journal of Cancer 41 : 908-921, 2005
- 3) Christopher L. Amling, MD, FACS : Biochemical Recurrence after Localized Treatment. Urol Clin N Am 33 147-159 2006
- 4) Anthony V. D'Amico Evidence Based Approach to Combining Androgen Suppression and Radiation Therapy for Locally Advanced or Clinically Localized Prostate Cancer AUA Update series 24, 189-195, 2005
- 5) Lankford SP., Pollack A., Zagars GK. : Radiotherapy for regionally localized hormone refractory prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 33 : 907-12, 1995
- 6) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. New England Journal of Medicine, 351 : 1513-1520, 2004
- 7) Tannock IF., et al : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New England Journal of Medicine, 351 : 1502-1512, 2004
- 8) 濱岡利之, 藤原大美 : IL-12 の腫瘍免疫における役割と臨床応用の可能性. Moleccular Medicine, 35 (9) : 1126-1136, 1998
- 9) Leonard JP., Sherman ML., Fisher GL., Buchanan LJ., Larson G., Atkins MB., Sosman JA., Dutcher JP., Vogelzang NJ., Ryan JL. : Effects of single-dose interleukin-12 exposure on interleukin-12 associated toxicity and interferon-gamma production. Blood, 90 : 2541-2548, 1997
- 10) Motzer RJ., Rakhit A., Schwartz LH., Olencki T., Malone TM., Sandstrom K., Nadeau R., Parmar H., Bukowski. : Phase I trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 in

- patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res* , 4:1183-1191, 1998
- 11) Bajetta E., Del Vecchio M., Mortarini R., Nadeau R., Rakhit A., Rimassa L., Fowst C., Borri A., Anichini A., Parmiani G.: Pilot study of subcutaneous recombinant human interleukin 12 in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 4:75-85, 1998
 - 12) Rook AH. : Weukin-12 therapy of cutaneous T-Cell lymphoma induces lesion regression and cytotoxic T-cell responses. *Blood*, 94:902-8, 1999
 - 13) Zeuzem S., Hopf U., Carreno V., Diago M., Shiffman M., Grune S., Dudley FJ., Rakhit A., Rittweger K., Yap SH., Koff RS., Thomas HC.: A phase I/II study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* , 29:1280-7, 1999
 - 14) Caruso M., Nguyen KP., Kwong YL., Xu B., Kosai K., Finegold M., Woo SLC., Chen SH. : Adenovirus-mediated interleukin-12 gene therapy for metastatic colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*, 93 : 11302-11306, 1996
 - 15) Bramson J., Hitt M., Gallichan WS., Rosenthal KL., Gauldie J., Graham FL. : Construction of a Double Recombinant Adenovirus Vector Expressing a Heterodimeric Cytokine : In Vitro and In Vivo Production of Biologically Active Interleukin-12. *Human Gene Therapy* , 7 : 333-342, 1996
 - 16) Duda DG., Sunamura M., Lozonschi L., Kodama T., Egawa S., Matsumoto G., Shimamura H., Shibuya K., Takeda K., Matsuno S. : Direct in Vitro Evidence and in Vivo Analysis of the Antiangiogenesis Effects of Interleukin 12. *Cancer Research*, 60 : 1111-1116, 2000
 - 17) Nasu Y., Bangma CH., Hull GW., Lee HM., Hu J., Wang J., McCurdy MA., Shimura S., Yang G., Timme TL., Thompson TC. : Adenovirus-mediated interleukin-12 gene therapy for prostate cancer : suppression of orthotopic tumor growth and pre-established lung metastases in an orthotopic model. *Gene Ther*, 6 : 338-349, 1999
 - 18) Taylor CD., Elson P., Trump DL. : Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 11 : 2167-72, 1993

- 19) 藤原俊義, 田中紀章 : 遺伝子治療はどこまで進んでいるのか, p53 遺伝子を用いたがんの遺伝子治療. 分子がん治療, 2:84-91, 2001
- 20) 那須保友 : 遺伝子治療はどこまで進んでいるのか, 泌尿器科領域のがん. 分子がん治療, 2:92-98, 2001
- 21) Thompson TC., Timme TL., Ebara S., Sato T., Yang G., Wang J., Ayala G., Wheeler TM., Kadmon D. : In situ gene therapy for prostate cancer: immunomodulatory approaches. *Exp Opin Biol Ther*, 1 : 481-495, 2001
- 22) 藤原大美 : 造血医学と細胞療法. 腫瘍免疫の制御, 腫瘍免疫とサイトカイン. 医学のあゆみ, 194: 1222-1229, 2000
- 23) Srivastava S., Katayose D., Tong YA., Craig CR., Mcleod DG., Moul JW., Cowan KH., Seth P.: Recombinant Adenovirus Vector Expressing Wild Type p53 Is a Potent Inhibitor of Prostate Cancer Cell Proliferation. *Adult Urology*, 46:843-848, 1995
- 24) Timme TL. et al.: Local inflammatory response and vector spread after direct intraprostatic injection of a recombinant adenovirus containing the herpes simplex virus thymidine kinase gene and ganciclovir therapy in mice. *Cancer Gene Therapy*, 5:74-82, 1998
- 25) Herman JR., Adler HL., Aguilar-Cordova E., Rojas-Martinez A., Woo S., Timme TL., Wheeler TM., Thompson TC. and Scardino PT.: *In Situ* Gene Therapy for denocarcinoma of the Prostate: A Phase I Clinical Trial. *Human Gene Therapy* 10:1239- 1249, 1999
- 26) Atkins MA., Robertson MJ., DeCoste M., DuBois JS., Ritz Jerome., Sandler AB., Edington HD., Garzone PD., Mier JM., Canning CM., Battiato L., Tahara H., Sherman ML. : Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin-12 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*, 3:409-417, 1997
- 27) Sacco S., Heremans H., Echtenacher B., Wuurman WA., Amraoui Z., Goldman M., Ghezzi P.: Protective effect of a single interleukin-12 (IL-12) predose against the toxicity of subsequent chronic IL-12 in mice, Role of cytokines and glucocorticoids. *Blood*, 90:4473-4479, 1997

- 28) Weiss G., O'Donnell M., Conlon K., Sherman M.: Phase I trial of the intravesical administration of recombinant human interleukin-12 (rhIL-12) for superficial transitional cell bladder carcinoma (STCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* , 18:1284A. 1999
- 29) Lenzi R., Kudelka AP., Verschraegen C., Nash M., Loercher A., Zhang HZ., Katz RL., Abbruzzese JL., Kavanagh JJ., Platsoucas CD., Freedman RS.: Recombinant human interleukin-12 (rhIL-12) in patients with ovarian and gastrointestinal cancers. Evidence of biological activity and lack of significant toxicity with low-dose intraperitoneal (IP) administration. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18:1721A, 1999
- 30) Tahara H., Zitvogel L., Sorkus WJ., Elder EM., Kinzler D., Whiteside TL., Robbins PD., Lotze MJ.: Phase I trial of interleukin-12 (IL-12) gene therapy using direct injection of tumors with genetically engineered autologous fibroblasts. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 15:579A, 1996
- 31) Sun Y., Jurgovsky K., Moller P., Alijagic S., Dorbic Y., Georgieva J., Wittig B., Schadendorf D.: Vaccination with IL-12 gene-modified autologous melanoma cells: preclinical results and a first clinical phase I study. *Gene Ther*, 5:481-490, 1998
- 32) Sangro B., Mazzolini G., Ruiz J., Herraiz M., Quiroga J., Herrero I., Benito A., Larrache J., Pueyo J., Subtil JC., Olague C., Sola J., Sadaba B., Lacasa C., Melero I., Qian C., Prieto, J. :Phase I trial of intratumoral injection of an adenovirus encoding interleukin-12 for advanced digestive tumors. *J Clin Oncol*, 22: 1389-1397, 2004
- 33) Komatsu N, Shichijo S, Nakagawa M, and Itoh K: New multiplexed flow cytometric assay to measure anti-peptide antibody: A novel tool for monitoring immune responses to peptides used for immunization. *The Scandinavian journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 64: 535-546, 2004
- 34) Miles BJ., Shalev M., Aguilar-Cordova E., Timme TL., Lee H-M., Yang G., Adler HL., Kern K., Pramudji CK., Satoh T., Gdor Y., Ren C., Ayala G., Wheeler TM., Butler EB., Kadmon D.,and Thompson T.C.: Prostate-Specific Antigen Response and Systemic T Cell

Activation After *In Situ* Gene Therapy in Prostate Cancer Patients Failing Radiotherapy.

Human Gene Therapy 12:1955–1967,2001

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をいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い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