

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

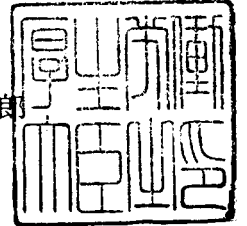
(参考資料)

- 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。

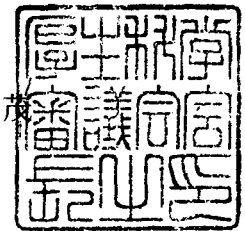
記

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

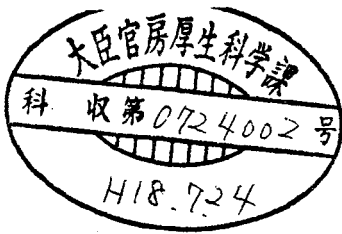
科学技術部会部会長
矢崎 義雄 殿

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。



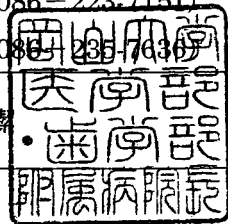
別紙様式第1

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 086-235-7635)
	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	ペイラー医科大学・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	ペイラー医科大学・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	ペイラー医科大学・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	ペイラー医科大学・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>本臨床研究は米国ペイラー医科大学の遺伝子治療臨床研究プロトコルを参考に、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晩期合併症 (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ンの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いての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 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

	<p>する。治療後3日間の抗生剤投与を行う。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>																																																						
<p>これまでの研究成果</p>	<p>① IL-12 遺伝子治療に関して</p> <p>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 (ペイラー医科大学・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日ペ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。本臨床研究とペ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。</p> <table border="1" data-bbox="555 992 1522 2121"> <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>米国ペイラー医科大学</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>3名(平成18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">ペイラー医科大学遺伝子ベクター室</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 colspan="2">上限なし</td> </tr> <tr> <td>前治療</td> <td>内分泌療法を必ず含む</td> <td>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</td> <td>B,C,D</td> </tr> <tr> <td>転移症例</td> <td colspan="2">含まれる</td> </tr> <tr> <td>術後の再発</td> <td>含まれる</td> <td>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)</td> <td>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	米国ペイラー医科大学	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	ペ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)
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	米国ペイラー医科大学																																																					
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	ペ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 ウィルスであり、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囊、リンパ節 (骨盤部)、肝臓、腸管への広がりが認められた。尿、精囊液、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> <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> <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、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。</p>
<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</p>	<p>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>

	<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>
<p>実 施 計 画</p>	<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、プロトコー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。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	○			○	○	○	○	○
アデノウイルス抗体、中和抗体測定	○		○	○	○	○	○	○
アデノウイルスの同定 (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>
<p>備考</p>	<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

