

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FDA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。

	<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。</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 (1.0×10^{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 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。</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。</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>
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、ペ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、ペ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、ペ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ペ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働しており、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。

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）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。

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。

項目	投与前	4週ごとの評価毎に1回実施する 最終投与前はこのタイムスケジュールを繰り返す				投薬終了後 3ヶ月毎				投薬終了後 1年後 (24ヶ月時点) 24ヶ月まで
		1日後	1週間	2週間	4週後 (28日後投与前)	8週後 (56日後投与前)	12週後 (84日後投与前)	16週後 (112日後投与前)	20週後 (140日後投与前)	24週後 (168日後投与前)
体温測定 (体温、腋温含む)	○									
血圧測定 (血圧検査 自動血圧測定装置)	○		2回毎に実施							
心電図検査 (心電図検査 12誘導)	○		2回毎に実施							
血液検査 (全血球算数・尿検査を含む) アミノアシド・クレアチニン	○									
尿検査 (尿検査)	○									
ECG, PTT, Measurement	○									
視力検査	○									
聴覚検査 (聴覚検査 聴覚検査装置)	○									
呼吸器検査 (呼吸器検査)	○									
心電図 (心電図)	○									
胸部レントゲン	○									
がん検査 (PSA, Hemoglobin, Microsatellite)	○									
尿検査 (尿)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○：検査項目は、実施スケジュールに従って実施される。

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。

項目	投与前	4週ごとの評価毎に1回実施する 最終投与前はこのタイムスケジュールを繰り返す				投薬終了後 3ヶ月毎				投薬終了後 1年後 (24ヶ月時点) 24ヶ月まで
		1週間 後	1週間 後	2週間 後	4週後 (28日後投与前)	8週後 (56日後投与前)	12週後 (84日後投与前)	16週後 (112日後投与前)	20週後 (140日後投与前)	24週後 (168日後投与前)
PSA	○									
血清PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-β(群)のPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PSA-α1	○	○	○							

	<p>(オ) 前治療の影響がないと考えられる症例。</p> <p>(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。</p> <p>(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 $>2000/\text{mm}^3$、血小板数 $>100,000/\text{mm}^3$、総ビリルビン $<1.5\text{mg/dl}$、クレアチニン $<1.5\text{mg/dl}$。</p> <p>7. 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>8. 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。</p> <p>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と判定した後の計 2 回行う。</p> <p>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最終症例の治療終了 5 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>
備 考	<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（別紙 1）、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（別紙 2）。</p> <p>さらに上記平成 18 年 7 月 14 日以降における実施計画書等の変更点に関して、平成 19 年 1 月 29 日に審査委員会が開催され、変更点として、免疫学的検査項目の追加、それに伴う研究者の追加及びそれらの変更に伴う概要書、計画書及び同意説明文書の改訂について審査された。その結果、変更内容は妥当であること、研究計画書等が適切に変更されていることが確認され、研究計画遂行に支障がないものと判定された（別紙 3）。</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の成果、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）もクリアーされており、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



別紙2：平成18年7月14日 審査委員会の審議結果通知

研究計画の変更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審査委員会における審議結果

平成15年11月27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より研究計画の実施を適当と判定された「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」について、当該判定以降における実施計画書等の変更点に関して、持ち回りにより審査委員会を開催し、審議の結果、変更点については適切に変更されていることが確認され、研究計画遂行に支障がないものと判定した。

平成18年7月14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副委員長

二 宮 善 文 

別紙3：平成19年1月29日 審査委員会の審議結果通知

研究計画の変更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審査委員会
における審査結果

平成18年7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
委員会より研究計画の一部変更について適当と判定された「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」について、当該判定以
降における実施計画書等の変更点に関して、平成19年1月29日に審査委員会を開催し
た。

変更点として、免疫学的検査項目の追加、それに伴う研究者の追加ならびに関連した概
要書、計画書及び同意説明文書の改訂について諮り、検査項目の意義、妥当性、測定法、
研究者の業績等について審査の結果、変更内容は妥当であること、研究計画書等が適切に
変更されていることが確認され、研究計画遂行に支障がないものと判定した。

平成19年1月29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

伊 達



遺伝子治療臨床研究実施計画書

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

岡山大学医学部・歯学部附属病院

目次

1. 遺伝子治療臨床研究の名称	1
2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに本遺伝子治療臨床研究 において担当する役割	1-2
2-1. 総括責任者の氏名及び担当する役割	
2-2. 総括責任者以外の研究者氏名及び担当する役割	
3. 遺伝子治療臨床研究の実施施設の名称及びその所在地	3
4. 遺伝子治療臨床研究の目的	3
5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患及びその選定理由	4-16
5-1. 研究区分	4
5-2. 対象疾患に対する現時点での知見	4-7
5-3. 本遺伝子治療臨床研究の概要	7-13
5-4. 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由	13-16
6. 遺伝子の種類及びその導入方法	16-27
6-1. IL-12 遺伝子の構造と性質	16-18
6-2. 当該細胞を標的細胞とした理由	18
6-3. アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入方法の概略及び 当導入法を選択した理由	18-27
7. 安全性についての評価	27-40
7-1. 遺伝子導入方法の安全性	27-35
7-2. 遺伝子産物の安全性	36-40
8. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断する根拠	40-41
9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画	42-68
9-1. 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画	42-43
9-2. 被験者の選択基準及び除外基準	43-45
9-3. 被験者の同意の取得方法	45-46
9-4. 実施期間及び目標症例数	46
9-5. 遺伝子治療臨床研究の実施方法（治療計画）	46-68
10. 本遺伝子治療研究における個人情報保護に関する対処	68-74
11. その他必要な事項	75-122
11-1. 研究者の略歴及び研究業績	75-112
11-2. 実施施設の施設設備の状況	113
11-3. 本遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の研究状況	114-117
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	117
11-5. 引用文献のリスト	118-122

12. その他の必要な事項

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. 内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌：(非転移症例) >
- 12-2. 前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書
 <②-1. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：(有転移症例) >
- 12-3. 前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書
 <②-2. 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：(前立腺全摘症例) >
- 12-4. 前立腺がん遺伝子治療臨床研究、継続投与のための説明と同意書
- 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
- 12-6. 免疫学的解析項目の測定方法
- 12-7. IL-12 遺伝子の構造ならびにアデノウイルスベクターの構造
- 12-8. IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターの作製方法
- 12-9. ベイラー医科大学における IL-12 遺伝子治療プロトコル概要の最新版
- 12-10. 有害事象の評価指標
- 12-11. 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に
 関する資料一式
 - 1) 一連の審議に関する経過の説明
 - 2) 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規定
 - 3) 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
 安全・効果評価・適応判定部会要項
 - 4) 遺伝子治療臨床研究審査委員会ならびに安全・効果評価・適応判定部会名簿
 - 5) 第1回 岡山大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会要旨
 - 6) 第2回 岡山大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会要旨
 - 7) 第3回 岡山大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会要旨
 - 8) 第4回 持ち回り委員会資料
 - 9) 第5回 岡山大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会要旨
- 12-12. 国立大学法人岡山大学および医学部・歯学部附属病院の保有する個人情報の
 適切な管理に関する資料
 - 1) 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
 適切な管理に関する規定
 - 2) 国立大学法人岡山大学の保有する個人情報の適切な管理に関する規定
 - 3) 国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定

1. 遺伝子治療臨床研究の名称

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

2. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに本遺伝子治療臨床研究において担当する役割

2-1. 総括責任者の氏名及び担当する役割

公文裕巳 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
遺伝子治療臨床研究実施の総合判断及び研究全体の総括

2-2. 総括責任者以外の研究者氏名及び担当する役割

研究担当医師

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）・准教授
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、ベクターの調製、
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・助教
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・助教
患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察

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

研究協力者

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

七條茂樹

久留米大学医学部免疫学講座・准教授

CTL誘導ペプチドに対する特異的 IgG 抗体の測定

Timothy C. Thompson

ベイラー医科大学・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

ベイラー医科大学・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

ベイラー医科大学・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

ベイラー医科大学・泌尿器科・研究員

ウイルスベクターに関する情報の提供