

北里大学病院の 遺伝子治療臨床研究実施計画について

- 遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見についてP 1
(がん遺伝子治療臨床研究作業委員会)
- がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿P 7
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書(改訂後)P 9
- 遺伝子治療臨床研究実施計画(改訂後)P23

添付書類 5 評価項目およびスケジュール P 73～
添付書類 10 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書 P 77～
添付書類 13 免疫学的ならびに病理組織学的解析方法 P 107～
添付資料 14 前立腺がん遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検の説明書 P 113～
添付資料 15 前立腺がん術後病理組織における遺伝子治療との対照比較研究 P 127～
(術後病理組織の解析、および医学情報の研究利用の説明書)

(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.....P139
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ.....P140
- 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).....P141

平成 19 年 3 月 12 日

北里大学病院から申請のあった遺伝子治療 臨床研究実施計画に係る意見について

がん遺伝子治療臨床研究
作業委員会

委員長 笹月 健彦

北里大学病院から申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 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
申請者：北里大学病院 病院長 藤井 清孝
申請日：平成 18 年 1 月 19 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

- (1) 研究課題名： 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
- (2) 申請年月日： 平成 18 年 1 月 19 日
- (3) 実施施設： 北里大学病院
代表者： 病院長 藤井 清孝
- (4) 総括責任者： 北里大学 医学部 泌尿器科学
教授 馬場 志郎
- (5) 対象疾患： 限局性前立腺がん
導入遺伝子： 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-tk) 遺伝子
ベクターの種類： 非増殖性ヒトアデノウイルス 5 型 (Ad5) ベクター
用法・用量： 2 週間の間隔をあけて計 2 回、各 1×10^{10} プラーク形成単位 (PFU) を前立腺内に経直腸的に穿刺して注入。ガンシクロビルは各遺伝子治療実施 24 時間後から 14 日後まで 1 日 2 回、原則 5 mg/kg を静脈内投与
研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から 5 年間
目標症例数： 25 例

(6) 研究の概略：

本研究は、根治的前立腺摘除術単独では術後に再発する可能性が高い限局性前立腺がんに対して、非増殖性の HSV-tk 遺伝子発現 Ad5 ベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与した後、根治的前立腺摘除術を施行した場合の安全性を検討することを主要な目的とする。また、免疫学的反応の解析及び病理学的評価を副次的な目的とする (第 I/II 相臨床研究)。

(7) その他 (外国での状況等)：

前立腺がんに対する非増殖性 HSV-tk 遺伝子発現 Ad5 ベクターを用いた遺伝子治療臨床研究は、国内では内分泌療法抵抗性再燃前立腺がんを対象として岡山大学医学部・歯学部附属病院及び神戸大学医学部附属病院で、それぞれのべ 9 例、6 例に対して実施され、いずれも昨年終了している。

根治的前立腺摘除術施行前に HSV-tk 遺伝子発現 Ad5 ベクターを投与するとの実施計画は、国内では本研究が初めてであるが、米国においてはベイラー医科大学及びマウントシナイ医療センターで、また、オランダにおいてはエラスムス医療センターで既に実施されている (但し、いずれもベクターの投与は単回のみ)。

上記の遺伝子治療はすべて安全性の評価を主要な目的としており、重篤な副作用はこれまで報告されていない。

2. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第1回審議

① 開催日時： 平成18年3月22日(月) 15:00～17:00

② 議事概要：

平成18年1月19日付けで北里大学病院から申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：限局性前立腺がん）について第1回目の審議を行った。

まず、研究実施計画について同病院の総括責任者らから説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等についての審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本作業委員会の意見）

- 1) 米国ベイラー医科大学等、他施設における当該ベクターを用いた臨床研究等での免疫系への影響及びそれを介した治療効果を含め、本遺伝子治療における効果の全貌の検討状況を示すこと。また、それらを踏まえて当該研究はどのような新たな科学的知見を得て、その結果を今後の研究にどのように反映させるのかを明確に示すこと。
- 2) 上記を踏まえて、当該遺伝子治療臨床研究の目的を明確にすること。再発予防等の治療効果については、免疫系の賦活効果が期待されるのであれば、それを計画書に明記するとともに、HSV-tk 遺伝子／ガンシクロビルの方法を選択した理由、治療効果の判定基準（がんの再発率の低下や手術により切除した組織の病理的な検討など）を計画書に示すこと。
- 3) 1 のコメントを踏まえ、インフォームドコンセント文書においても、本研究を通じてどのような科学的知見を得るのか、より正確に示すこと。
- 4) インフォームドコンセントの文書において、遺伝子治療と他の治療法との比較をより公平な視点で示すこと。（たとえば PSA 値低下の観点からでは内分泌療法が有利であることと、それにもかかわらず、当該治療法を選択する科学的な意義について、より正確に患者に示すこと。）
- 5) 切除したがん細胞の病理的な診断及び免疫学的な評価を行うための専門家を

研究体制に追加し、より専門的かつ客観的な評価が可能となるようにすること。

2) 第2回審議

① 開催日時： 平成 18 年 9 月 13 日(水) 13:00～15:00

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、北里大学病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について同病院の総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

(本作業委員会の意見)

1) 本臨床研究での副次的評価項目とされている単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-tk) 遺伝子発現ヒトアデノウイルス 5 型ベクター投与による免疫学的反応の解析及び病理学的評価に関して

① 遺伝子治療によって誘導される腫瘍免疫について現時点で得られている知見 (特に HSV-tk 遺伝子発現ヒトアデノウイルス 5 型ベクターによるもの) を、バイラー医科大学系列以外の研究施設からの知見も含めて説明した上で、本臨床研究では免疫学的効果を期待して導入遺伝子に HSV-tk 遺伝子を選択した理由を説明すること。

② 免疫学的反応の解析及び病理学的評価に係る試験項目並びに各試験の実施時期及び試験方法について、当該試験を実施する必要性を踏まえながら、試験方法の感度・再現性等も含めて、それぞれ内容及び妥当性を詳細かつ具体的に説明すること。

③ 本臨床研究で得られる被験者の検体は大変に貴重であることを踏まえて、リンパ球の動的解析や調節性 T 細胞についての解析を追加する等、本臨床研究で実施する免疫学的反応の解析及び病理学的評価の内容を、病変組織局所・末梢血の双方においてさらに充実するよう検討すること。なお、追加した試験項目については、上記②と同様に各試験の実施時期及び試験方法を詳細に説明すること。

④ 本臨床研究の結果から PSA 再発予防に寄与し得る免疫学的因子をどのように決定する計画であるのか説明すること。

2) 被験者に対する同意説明文書に関して

① 医療現場で広く採用されている既存の治療法に比べて、遺伝子治療は研究開発段階にある発展途上の治療法であることを明確に記載すること。

② 本遺伝子治療の目的として、抗腫瘍効果それ自体よりも遺伝子治療の安全

性並びに免疫学的反応の解析及び病理学的評価に重点が置かれていることを、同意説明文書において被験者に対して明確に説明すること。また、本遺伝子治療による抗腫瘍効果に対して被験者に過大な期待を抱かせるような記載がないか点検すること。

- ③ 被験者の選択基準として規定されている「ノモグラムにおいて、手術後再発する可能性が高いと判断されるハイリスク症例であること」との具体的な内容についての説明を、同意説明文書に平易な表現で追記すること。
- ④ その他、被験者にとって理解し難いと思われる記載や矛盾しているように思われる記載が散見されることから、同意説明文書の記載を全面的に見直すこと。

3) 第3回審議

① 開催日時： 平成 18 年 12 月 21 日(木) 14:30～15:40

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、北里大学病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第3回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、同病院の総括責任者らから会議の場で追加が提案された検査項目の実施計画書への追記等、申請者と事務局との間で整備の上、委員長が確認した後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

(なお、これら実施計画書等の整備については、平成 19 年 3 月 12 日に委員長了承。)

3. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書の主な変更内容

(実施計画)

- ・ 研究の目的に関して、申請時には、主要な目的として安全性の確認が設定されていた一方で、「遺伝子治療による局所殺細胞効果ならびに腫瘍免疫効果により引き続いて行われる根治的前立腺摘除術の治療効果を高めることが予想される」及び「治療効果、術後再発抑制効果の確認を主とする」との記載もみられていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、「プライマリーエンドポイントは、アデノウイルスを用いた HSV-tk 遺伝子発現ベクターの反復投与、ならびに外科手術を併用するネオアジュバント療法としての安全性の確認であり、セカンダリーエンドポイントは、当該遺伝子治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応の解析と、同治療効果の病理学的な評価」に改められた。

- ・ 上記のとおり研究の目的が適切に改められたことに合わせて、本作業委員会の意見を踏まえて、遺伝子治療に伴う免疫学的反応の解析及び病理学的評価の内容が充実された。
- ・ 研究体制に関しても、本作業委員会の意見を踏まえて、免疫学的評価の専門家及び病理学的診断の専門家が新たに追加された。

(患者への同意説明文書)

- ・ 研究の目的に関して、申請時には「まず最初に…副作用等をおこすことなく治療が行えるかどうかの検討があります。次に腫瘍の退縮や、前立腺特異抗原の変動等を含めた臨床効果の観察を行うことがあげられます」とされていたが、本作業委員会の意見を踏まえて、本研究では抗腫瘍効果それ自体よりも遺伝子治療の安全性の確認並びに免疫学的反応の解析及び病理学的評価に重点が置かれている旨が明記された。
- ・ 医療現場で広く採用されている既存の治療法との比較に関して、本作業委員会の意見を踏まえて、本研究による抗腫瘍効果に対して被験者に過大な期待を抱かせることのない、より科学的に公平な記載に改められた。
- ・ 被験者にとって難解と思われる記載や不明確な記載が散見されたことから、本作業委員会の意見を踏まえて、全面的に見直された。
また、本臨床研究で実施される検査・観察等のスケジュールを示す一覧表、及び被験者に対する前立腺針生検実施時の同意説明文書、並びに本研究での対照データとして用いることを目的に、過去に遺伝子治療を受けずに根治的前立腺摘除術が実施された患者に対して、手術時に摘出された病理組織の提供・解析やその医学的情報の利用を求めるための同意説明文書も追加された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

北里大学病院からの遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：限局性前立腺がん）に関して、がん病遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のとおり論点整理を進めて、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

**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
(前立腺がん・腎がん)**

氏 名 所 属 ・ 役 職

(共 通)

あさ の しげ たか
浅 野 茂 隆 早稲田大学理工学部特任教授

お ざわ けい や
小 澤 敬 也 自治医科大学医学部教授

かき ぞえ ただ お
垣 添 忠 生 国立がんセンター総長

かね こ しゅう いち
金 子 周 一 金沢大学医学部長

かね だ やす ふみ
金 田 安 史 大阪大学大学院医学系研究科教授

きた がわ とも ゆき
北 川 知 行 財団法人癌研究会癌研究所名誉所長

○ ささ づき たけ ひこ
笹 月 健 彦 国立国際医療センター総長

しま だ たかし
島 田 隆 日本医科大学医学部教授

はま だ ひろ ふみ
濱 田 洋 文 札幌医科大学教授 (教育研究機器センター)

はや かわ たか お
早 川 堯 夫 独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問

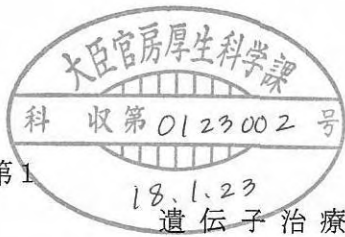
よし くら ひろし
吉 倉 廣 厚生労働省医薬品食品局食品安全部企画情報課参与

○委員長 (五十音順 敬称略)

(前立腺がん・腎がん)

かき ぞえ ただ お
<兼任> **垣 添 忠 生** 国立がんセンター総長

(平成18年7月27日現在)



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 1 月 19 日

厚生労働大臣 殿

実施 施設 設	所在地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 (郵便番号 228-8555)
	名称	北里大学病院 (電話番号 042-778-8440) (Fax 番号 042-778-9371)
	代表者 役職名・氏名	北里大学病院病院長 藤井 清孝

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 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	北里大学医学部泌尿器科学・教授 (北里大学病院泌尿器科科長) 馬場 志郎

別紙様式第1の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画概要書(改訂後)

申請年月日	平成18年1月19日 (平成19年3月12日改訂)
-------	------------------------------

研究の名称	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
研究実施期間	平成 年 月 日 (承認日) から 5 年間

総括責任者	所属部局の所在地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 (郵便番号 228-8555)	
	所属機関・部局・職	北里大学医学部・泌尿器科学・教授 (北里大学病院・泌尿器科・科長)	
	氏名	馬場 志郎	
実施の場所	所在地	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 (郵便番号 228-8555)	
	名称	北里大学病院	
	連絡先	神奈川県相模原市北里1丁目15番1号 (電話番号 042-778-9091) 北里大学医学部泌尿器科学教室内	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	佐藤威文	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調整投与、臨床観察、臨床効果判定、基礎的効果判定
	岩村正嗣	北里大学医学部・泌尿器科・診療助教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、病理学的評価判定
	宋 成浩	北里大学医学部・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、病理学的評価判定
	藤田哲夫	北里大学医学部・泌尿器科・助手	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、基礎的効果判定、免疫学的評価、組織内における HSV-tk 遺伝子の同定
松本和将	北里大学医学部・泌尿器科・助手	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、基礎的効果判定、免疫	

岡安 勲	北里大学医学部・病理学・教授	学的評価 病理学的評価・解析、 遺伝子治療臨床研究に おける指導
小幡文弥	北里大学医療衛生学部・免疫学・教授	免疫学的評価・解析、 遺伝子治療臨床研究に おける指導
公文裕巳	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科 学専攻病態機構学（泌尿器病態学分野）・教授 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・所長	遺伝子治療臨床研究に おける指導
那須保友	岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科 学専攻腫瘍制御学（泌尿器病態学分野）・助教 授	遺伝子治療臨床研究に おける指導、評価判定
山田雅夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科・社会環境生 命科学専攻国際環境科学（ウイルス学講座）・ 教授	ウイルスベクター力価 の測定、安全性の確認、 遺伝子治療臨床研究に おける指導
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 おける臨床的解析の指 導
Dov Kadmon	ベイラー医科大学・泌尿器科・教授	遺伝子治療臨床研究に おける指導、評価判定
Thomas M. Wheeler	ベイラー医科大学・病理学科・教授	病理学的評価・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・室長	アデノウイルスベクタ ーの作製、安全性の確 認、品質管理
田畑健一	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
山下英之	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

<p>審査委員会が研究計画の実施を 適当と認める理由</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 前立腺癌は、わが国においても急速に罹患率の上昇が認められている。根治的前立腺摘除術をもってしても再発症例もみられ、その手術成績向上のための対策を必要とするのが現状である。 2. 本遺伝子治療は、ノモグラムにより再発の可能性が高いと想定される前立腺全摘適応患者を対象にしている、術前内分泌療法に代わるネオアジュバント療法として遺伝子治療をおこなうもので、手術成績向上に寄与することが十分に期待できると判断される。 3. 本審査委員会は、総計4回開催した。「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省、厚生労働省；平成16年12月28日改正)に基づき、審査を行なった。 4. 遺伝子治療に用いるウイルスベクターの安全性を再確認するとともに、実施可能な内容であると判断した。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 本ウイルスベクターは既に岡山大学泌尿器科学教室の遺伝子治療で使用されているものと同じで、ベイラー医科大学より提供される。既にベイラー医科大学の臨床研究により実証されている。 2) 本遺伝子治療研究メンバーは、既にベイラー医科大学への留学より帰国した医員3名を含め、すべて前立腺癌の基礎、臨床両面における専門医により構成されている。 3) 北里大学病院内において実施可能である。 5. 遺伝子治療臨床実施計画申請書の内容については、以下の3事項に関しては特に、十分に時間をかけて審査し、修正も加えた。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 治療プロトコールの戦略が、エビデンスに基づいているか 2) 患者への説明・同意書内容が適切で、理解しやすいか 3) 個人情報保護法(平成17年4月1日施行)に配慮したものか 6. 本臨床研究開始後に『安全・効果評価・適応判定専門小委員会』の召集も準備されている。 			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="821 1478 1197 1534">審査委員会の長の職名</th> <th data-bbox="1197 1478 1460 1534">氏名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="821 1534 1197 1713">北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長(医学部内科学教授・血液内科長)</td> <td data-bbox="1197 1534 1460 1713">東原 正明</td> </tr> </tbody> </table>	審査委員会の長の職名	氏名	北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長(医学部内科学教授・血液内科長)
審査委員会の長の職名	氏名			
北里大学医学部・病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長(医学部内科学教授・血液内科長)	東原 正明			

	<p>局性前立腺癌患者を選定した。前立腺癌に対する遺伝子治療は、1995年に米国ヴァンダービルト大学のレトロウイルスベクターによるアンチセンス myc RNA 遺伝子を用いた治療が開始され、次いで米国ベイラー医科大学において、アデノウイルスベクターによる HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療が開始された(試験 1~4: 下記「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」欄参照)。その後現在までに、前立腺癌を対象とした遺伝子・細胞治療は、米国立衛生研究所 (NIH) においてこれまでに 59 の臨床研究プロトコールが認可、開始されており、前立腺癌に対する「新たな治療法」としての地位を確立してきている。また米国ベイラー医科大学で施行された 10¹⁰ PFU 単回投与での HSV-tk 遺伝子を用いたネオアジュバント遺伝子治療(同試験 3)の検討において、腫瘍体積全体に占める殺細胞効果の割合が、平均 26%、中央値 20%と不十分な結果であり、この結果を鑑みて、当該プロトコールでは腫瘍体積の大きいハイリスク群に対して、同ベクターの 2 回投与を選択・設定した。さらに同ベクターの 2 回投与に関しては、同じく放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした検討(同試験 2)で、その安全性が確認されているが、外科手術併用における検討・解析は未だ施行されていない。また HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療は、同じく米国ベイラー医科大学におけるこれまでの臨床検討において、殺細胞効果のみならず免疫系の賦活効果を期待させる結果も確認されてきており、有効性を来す可能性のある更なる免疫学的な反応の検証が必要とされている。当該ベクターにおいては、すでに本邦における投与実績があり、早急なる「新たな術前治療法」の確立が望まれるハイリスク前立腺癌に対して、根治を目指したネオアジュバント遺伝子治療の検証を将来的な目的として、当該遺伝子治療を選択し計画した。</p>
<p>遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>導入を企図する遺伝子は、HSV-tk たんぱく質の全ての翻訳領域を含む遺伝子である。ラウスサルコーマウイルスプロモーター配列、HSV-tk 遺伝子、シミアンウイルス 40 (SV40) ポリ A 付加シグナルからなる HSV-tk 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する。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。HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを経直腸超音波ガイド下に、針を用いて前立腺内に注入することにより HSV-tk 遺伝子を導入する。</p> <p>当該ウイルスであるヒトアデノウイルス 5 型の野生型は、いわゆる気道感染による「かぜ」を起こすウイルスの 1 つであるが、E1 領域を欠き複製能力を持たない組換えアデノウイルスベクターを用いることで、その安全性を確保している。この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> <p>一般に HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療は、別名「自殺遺伝子治療」とも呼ばれ、遺伝子導入を受けた細胞を死に至らしめる治療法である。HSV-tk 遺伝子が導入された細胞に、本来活性を持たない薬剤(プロドラッグ)である GCV を作用させた場合、GCV は細胞内で発現したチミジンキナーゼにより段階的にリン酸化され、最終的には 3リン酸化 GCV となり DNA の合成を阻害し、細胞をアポトーシスに導く。従って HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを細胞に作用させて遺伝子を導入しただけでは細胞の増殖抑制は起こらない。引き続き GCV を作用させることにより障害性を発揮するわけである。さらにその機序は完全には解明されていないものの、HSV-tk 遺伝子導入細胞</p>

	<p>がアポトーシスに陥り細胞死を来すときに、遺伝子が導入されていない周囲の細胞も巻き込まれて死滅するというバイスタンダー効果を有する。このバイスタンダー効果は、必ずしもすべての腫瘍細胞に遺伝子を導入しなくとも、治療効果が得られるということの意味している。これは癌の治療に際し有利な現象である。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>本研究に用いられる HSV-tk ウイルスペクターは、癌原性のないアデノウイルス 5 型をもとに作製されたベクターであり、現行の米国 cGMP (current Good Manufacturing Practices) 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、その製造工程に至るまで一貫した品質管理のもとに米国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。理論的にはアデノウイルスベクターは E1 遺伝子を欠損しており、複製能力はないが、大量製造過程では相同組換えによりある程度の確率で野生型アデノウイルスが生じてしまうことは避けられない。最終製品については、米国食品医薬品局 (FDA) 基準に従った安全性項目のすべてが米国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> <p>また染色体へ当該遺伝子の組み込まれる可能性については、通常アデノウイルス 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。またアデノウイルス 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>遺伝産物の安全性については、HSV-tk アデノウイルスベクターによる HSV-tk たんぱく質の発現は一過性であり、たんぱく質そのものの細胞毒性は認められておらず安全性の点からも問題はないと思われる。</p> <p>実際に米国ベイラー医科大学における第 I 相臨床試験 (試験 1) では、10^8 から 10^{11} PFU レベルまでの投与が行われ、FDA はこの濃度の HSV-tk ウイルスペクターを生体に投与することを了承している。さらに同一患者における当該ベクターの再注入 (2 回目、3 回目注入を含む)、および複数箇所注入の検討においても (計 52 名、述べ 76 回の遺伝子治療)、重篤な副作用は認められず、その安全性が確認されている (試験 1~3)。</p> <p>また現在継続中である同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療 (試験 4) についても、その安全性が報告され、計 30 名中、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) スコアで、それぞれ 1 名の患者に Grade 3 にあたる ALT の上昇と頻尿の症状を認めたものの、薬物療法にて改善し、他の症例においては Grade 3 以上の重篤な副作用を認めなかった。また 1999 年 9 月に米国で、肝動脈内に直接アデノウイルスベクターを投与する OTC 欠損症に対する遺伝子治療において患者が死亡しているが、当該遺伝子治療は前立腺組織内にベクターを投与する方法であり、このような投与経路の相違も考慮に入れると安全性は確保されていると考えられる。</p> <p>また本邦においても、同一ベクターの前立腺癌患者への投与が岡山大学において 2001 年 3 月より施行され、これまでの使用実績 (8 名、のべ 9 症例) で副作用の出現を認めていない。</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、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターと GCV 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、1996 年 1 月に NIH の Office of Recombinant DNA Activities (ORDA : 旧 RAC) 及び FDA の認可を受け、1996 年 8 月より米国ベイラー医科大学にて放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした第 I 相臨床試験が実施された (試験 1)。その後、同</p>

第 I 相臨床試験患者に対する同アデノウイルスベクターの追加投与（試験 2）、および前立腺全摘出症例に対する術前遺伝子治療との組み合わせの第 II 相臨床試験（試験 3）がそれぞれ終了し、1999 年 7 月からは同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療が第 II 相臨床試験として現在継続中である（試験 4）。

同医科大学における、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターと GCV（またはバラシクロビル）を用いた遺伝子治療は、2002 年 10 月の時点で計 124 名の前立腺癌患者が治療終了、継続中であり、アデノウイルスベクター投与による有害事象および、その第 I 相臨床試験効果の評価については詳細な解析が行われ、安全性が確認されるとともに有効性が確認されたことが論文として公表された（1999 年 5 月）。また第 II 相臨床試験の結果として、血清 PSA の低下のみならず、細胞障害性 T リンパ球の活性化や、同 T リンパ球の腫瘍内浸潤度と腫瘍組織におけるアポトーシスの頻度とに優位な相関関係が認められたことも報告されている（2001 年 11 月）。その後の同アデノウイルスベクターの反復追加投与に放射線治療を組み合わせた検討においては、2 回目のベクター反復投与によりさらにその CD8 T リンパ球の活性化が増加することも認められている（2004 年 9 月）。これらの結果より、当該遺伝子治療による殺細胞効果のみならず、抗腫瘍免疫の誘導・活性化の可能性も示唆されている。しかしながら米国ベイラー医科大学においても、術前補助療法として同アデノウイルスベクターを反復投与する検討は施行されておらず、米国ベイラー医科大学で対象とされていた、より大きな腫瘍体積を有するハイリスク群に対してより効果的であると予測され、当該研究は現時点の見地より、術前補助療法としての遺伝子治療を確立する上で考える安全かつ先進的なプロトコールと思われる。また岡山大学における検討においても、術前補助療法としての検討は行われていない。

今回用いる予定である HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、米国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、米国ベイラー医科大学より供給を受ける。本ベクターは米国ベイラー医科大学での遺伝子治療、および本邦での岡山大学の臨床研究で用いられているものと同一である。

北里大学泌尿器科学教室では、従来より国内および海外の研究施設で、前立腺癌をはじめとする尿路性器悪性腫瘍の治療に関する基礎的・臨床的研究を積極的に行っている。

研究総括責任者である馬場志郎は、西ドイツ・マインツ大学において前立腺癌患者におけるテストステロン代謝の基礎研究や、米国ミネソタ大学において腎細胞癌の免疫学的活性に関する基礎研究を行ってきた。また佐藤威文は、米国ベイラー医科大学泌尿器科にて HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた基礎研究とともに臨床研究に直接関与している。岩村正嗣は米国ロチェスター大学で同じく前立腺癌の基礎研究を、宋成浩は同じく米国ベイラー医科大学で前立腺癌の病理学的研究に従事した経験を有している。現在も北里大学よりベイラー医科大学に山下英之研究員、田畑健一研究員を派遣している。一方、共同研究施設の岡山大学ではすでに 2001 年 3 月から前立腺癌に対する HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの臨床研究をすでに始めており、今回申請する臨床研究は、同一ベクターを用いた、ベイラー医科大学と北里大学、岡山大学との共同研究として実施するものである。

以上の背景より、今回申請する遺伝子治療臨床研究を北里大学で実施することは可能であると判断した。

<p>実 施 計 画</p>	<p>本研究は、単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に注入し、抗ウイルス剤である GCV を全身投与した後、根治的前立腺摘除術（以下鏡視下手術を含む）を施行した場合の安全性の検討、および直接的な抗腫瘍効果と間接的な免疫学的効果の解析・評価を目的とした第 I/II 相試験に相当する。本研究の主要評価項目は、アデノウイルスを用いた HSV-tk 遺伝子発現ベクターの反復投与、ならびに外科手術を併用するネオアジュバント療法としての安全性の確認である。副次的評価項目は、当該遺伝子治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応の解析と、同治療効果の病理学的な評価である。また HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、増殖性アデノウイルスの混入否定試験をはじめ、各種安全性試験を経た後、臨床研究材料として本研究に用いられる。</p> <p>遺伝子導入方法は被験者に対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 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を 4 ヶ所に注入する（計 10^{10} PFU）。GCV の投与は遺伝子導入 24 時間後から開始する。1 回投与量は体重 1 kg あたり原則として 5 mg とし 1 日 2 回 14 日間投与する（計 28 回）が、腎機能に応じてその投与量を調節する。薬剤は 500 mg が 1 バイアルに包装されており 10 ml の生理食塩水で溶解し 50 mg/ml に調整する。この一連のベクター投与から GCV 投与終了までを 1 サイクルとし、初回ベクター投与日より 2 週間後に、2 サイクル目の投与を同一スケジュールで行う。最終ベクター投与日より起算して 6 週間後に根治的前立腺全摘除術を行い、プロトコルを遵守してその治療効果の評価を行なう。</p> <p>対象は北里大学病院、あるいはその関連病院に通院中のハイリスク前立腺癌で、以下の選択基準を満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない症例とする。</p> <p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 被験者は 35 歳以上から 75 歳以下の成人男性を原則とし、医学的に本研究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。 2) 前立腺生検にて組織学的に前立腺癌と診断され、かつ臨床的に前立腺に局在すると判断された者。 3) ノモグラムにおいて、手術後再発する可能性が高いと判断されるハイリスク症例であること。（注記 1） 4) 画像診断上明らかな転移病巣を認めないこと。（注記 2） 5) 被験者は以下の骨髄機能、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 $>2,000 /\text{mm}^3$、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 $<1.5 \text{ mg/dl}$。 6) 出血傾向を認めない（PT・PTT の著明延長を認めない）。 <p>注記 1： 手術前の血清前立腺特異抗原値（PSA）、臨床病期、および前立腺生検での病理学的評価（Gleason Sum）を加味したノモグラムにおいて（Kattan MW et al. J Natl Cancer Inst 90: 766-71, 1998）、総得点 115 点以上を占めるもの。すなわち手術後 5 年以内に 35%以上の症例が再発すると考えられる予後不良症例を示す。</p> <p>注記 2： 骨シンチグラフィーにて骨転移の有無、CT にて腹部並びに骨盤部における転移の有無を検索し、骨シンチグラフィーにて疑わしい病変を認めた場合は磁気共鳴装置（MRI）にて確認する。</p> <p>除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GCV、又は類似化合物（アシクロビル等）に対する過敏症の既往歴
----------------	---

を有する場合。

- 2) 本研究参加以前に放射線治療や内分泌療法を受けた治療歴を有する場合。
- 3) 前立腺に対し、経尿道的前立腺切除術や温熱療法等の外科的治療歴を有する場合。
- 4) 副腎皮質ホルモン製剤による加療を行っている場合。
- 5) 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。
- 6) 本研究参加前 6 ヶ月以内に未承認薬の治験／臨床研究に参加している場合。
- 7) 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。
- 8) アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入療法歴がある場合。
- 9) その他、担当医が不相当と認める場合。

なお、目標症例数はその安全性の検討として、当初対象症例数を 5 例ごとにその安全性を確認し、最大で 25 例までとする。

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臨床効果及び危険性を理解した上で、同意書に署名したものとする。

また被験者の適格性・有効性・安全性の判断・評価・確認を客観的に行うため、学外の前立腺癌専門医が入る安全・効果評価・適応判定専門小委員会を北里大学病院 C 倫理委員会の下に設置し、登録時の被験者の適格性の判断、ならびに有効性および安全性の判定を行う。

なお、米国ベイラー医科大学で既に実施された同様の臨床研究との主な相違点は以下のとおりである。

- 1) 米国の当該遺伝子治療と外科的治療の併用臨床試験（試験 3）では、ベクターの投与は 1 回のみであるが、その後を開始された当該遺伝子治療と放射線治療との併用臨床試験（試験 4）において、ベクターの反復 2 回投与が施行されている。この同臨床試験の末梢血におけるリンパ球の解析から、ベクターの反復 2 回投与のさらなる細胞性免疫の活性化が確認されている。米国と同じく（試験 3）、腫瘍体積の大きいハイリスク前立腺癌症例を対象とした本研究では、遺伝子治療のより優れた局所殺細胞効果ならびに腫瘍免疫効果を必要とすることから、ベクターの反復 2 回投与を施行するものとした。
- 2) 本研究のセカンダリーエンドポイントは、当該遺伝子治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応の解析と、病理学的な評価を目的とするものである。同治療における免疫学的反応の解析として、調節性 T リンパ球を含む末梢血における各リンパ球の解析（フローサイトメトリー解析）、血清中における IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 の測定（ELISA 法）、細胞障害性試験による NK 細胞の機能解析およびリンパ節由来リンパ球の機能解析（ELISPOT アッセイ）を予定しており、病理学的評価としては、全前立腺体積、全腫瘍体積、殺細胞効果の範囲（affected tumor volumes）、および免疫染色評価（CD20、CD8、CD68、CD3、CD4）、アポトーシス（TUNEL 染色）、CAR 発現（Coxsackievirus and Adenovirus Receptor Expression）、Microvessel Density の解析、検討を予定している。また投与後 16～17 日目（2 回目のベクター投与後 48～72 時間後）、および投与後 56 日目の摘出病理組織において、リアルタイム PCR をおこない導入遺

	<p>伝子のコピー数を確認する。</p> <p>3) GCV の投与は一定とせず、安全性の配慮より、腎機能に応じて投与量を調整することとした。</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、同意書に署名したものとする。なお、被験者はそ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。</p> <p>本臨床研究における「検査・観察項目およびそのスケジュール」を別紙として添付する。</p>

(別紙) 検査・観察項目およびそのスケジュール

項目	治療前	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day14 (2回目投与)	Day15	Day16	Day17	Day18	Day19	Day20	Day21	Day28	Day42		
理学所見(体重、PSを含む)	X									毎日観察する										X
排尿状態 (Uroflowmetry, AUAScore)	X								X									X	X	
血液一般 (血小板、白血球分画を含む)	X									2日毎に観察する										X
生化学検査一般	X	X						X	X		X						X	X	X	
クレアチニンクリアランス	X								X											
出血・凝固時間	X							X	X								X	X		
PT, PTT, fibrinogen	X		X					X			X						X	X		
血液ガス(動脈血)	X																			
尿沈渣	X	X						X	X		X						X	X	X	
尿培養、感受性試験	X								X								X	X		
PSA	X							X	X								X	X	X	
アデノウイルス抗体、 中和抗体測定	X								X									X	X	
アデノウイルスの同定 (血液、尿、鼻腔)	X		X					X	X		X						X	X	X	
心電図	X																			
胸部レントゲン	X																			
経直腸的超音波検査	X								X									X	X	
前立腺生検	X	(X)*									(X)*									
骨シンチ	X																			
(骨転移の疑われる部位の MRI)	X																			
(骨の単純撮影)	X																			
腹部、骨盤部CT	X																			
FACS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ELISA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
NK活性	X							X	X								X	X		
ELISPOT																				
病理学的解析																				

注記: *ベクター投与48~72時間後に担当医が可能と判断した症例に実施

項目	Day56 (術前)	Day56 (術後)	Day57 (術後1日目)	Day59 (術後3日目)	Day63 (術後7日目)	Day84	以後 3ヶ月毎	1年後	以後 3ヶ月毎	2年後
	毎日観察する									
理学所見(体重、PSを含む)						X	X	X	X	X
排尿状態 (Uroflowmetry, AUAScore)	X									
血液一般 (血小板、白血球分画を含む)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生化学検査一般	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
クレアチニンクリアランス										
出血・凝固時間										
PT, PTT, fibrinogen		X								
血液ガス(動脈血)		X								
尿沈渣	X				X	X	X	X	X	X
尿培養、感受性試験					X					
PSA	X				X	X	X	X	X	X
アデノウイルス抗体、 中和抗体測定	X				X	X	X	X	X	X
アデノウイルスの同定 (血液、尿、鼻腔)	X				X	X				
心電図								X		X
胸部レントゲン								X		X
経直腸的超音波検査	X									
前立腺生検										
骨シンチ								X		X
(骨転移の疑われる部位の MRI)								X		X
(骨の単純撮影)								X		X
腹部、骨盤部CT								X		X
FACS	X		X	X	X	X	X	X	X	X
ELISA	X		X	X	X	X	X	X	X	X
NK活性	X					X	X	X	X	X
ELISPOT		X								
病理学的解析		X								

遺伝子治療臨床研究実施計画書

(平成 19 年 3 月 12 日改訂)

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

北里大学病院

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

目 次

目次	1
1. 遺伝子治療臨床研究の名称	5
2. 総括責任者およびその他の研究者の氏名	
ならびに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割	5
(1) 総括責任者の氏名	5
(2) 総括責任者以外の研究者氏名およびその担当する役割	5
3. 実施施設の名称およびその所在地	7
4. 遺伝子治療臨床研究の目的	7
5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患およびその選定理由	8
(1) 治療を直接の目的とした遺伝子治療臨床研究を行う場合	8
① 対象疾患に関する現時点での知見	8
② 当該遺伝子治療臨床研究の概要	9
③ 他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由	10
6. 遺伝子の種類およびその導入法	11
(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質	12
① 人に導入する遺伝子の構造	12
② 人に導入する遺伝子の性質	12
③ 導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性	12
(2) 本計画で使用するその他の組換えDNAの構造と性質	12
(3) 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに当該細胞を標的細胞とした理由	12
(4) 遺伝子導入方法の概略および当該導入法を選択した理由	13
(5) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合	14
① 野生型ウイルスの生物学的特徴および人に対する影響	14
② ウイルスベクターの作製方法	14
③ ウイルスベクターの構造	15
④ ウイルスベクターの生物学的特徴	15
7. 安全性についての評価	15
(1) 遺伝子導入方法の安全性	15

① 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度	15
② 患者に投与する物質の純度およびその安全性	17
③ 岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子・細胞治療センターで実施される試験	17
④ 増殖性ウイルス出現の可能性	19
⑤ 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの細胞障害性	20
⑥ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性	21
⑦ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性	24
⑧ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点	24
⑨ がん原性の有無	25
(2) 遺伝子産物の安全性	25
8. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由	25
9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画	27
(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画	27
(2) 被験者の選択基準及び除外基準	27
① 選択基準	27
② 除外基準	28
(3) 被験者の同意の取得方法	29
(4) 実施期間および目標症例数	29
(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法	29
① 対照群の設定および治療スケジュール	29
② 遺伝子導入方法(安全性および有効性に関する事項を除く)	30
③ ガンシクロビル(GCV)の投与	30
④ 臨床検査項目および観察項目	32
⑤ 副作用の判定基準	35
⑥ 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準	36
⑦ 被験者の安全性確保および健康被害補償	36
⑧ 症例記録に関する記録用紙等の様式	37
10. 患者のプライバシー保護と秘密の安全	38
(1) 実施施設での安全管理措置	38
(2) 本研究における個人情報の保護	38
(3) 記録の保存	39
11. 同意の取得ならびに成績の公表の方法	39

12. 当該遺伝子治療臨床研究の実施設の施設設備の状況、およびベクターの移送	41
13. 当該遺伝子治療研究に関連する国内外の研究状況、 および当該研究における今後の研究への反映	42
(1) 当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物、および臨床研究成果	42

<実施計画書に添付すべき資料>

研究者の略歴および研究業績	49
---------------	----

<添付資料>

資料 1: HSV-tk遺伝子の塩基配列	
資料 2: HSV-tk遺伝子発現アデノウイルスベクターの作製法	
資料 3: ベイラー医科大学との共同研究に関する公式書簡、IND6636、 患者同意書（各、和訳含む）、およびベクターの品質証明書	
資料 4: ガンシクロビル（デノシン）添付文書	
資料 5: 評価項目およびスケジュール	
資料 6: Performance Statusの評価指標	
資料 7: 副作用の評価指標	
資料 8: 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 症例記録用紙	
資料 9: 遺伝子治療における重篤な有害事象などに関する報告書	
資料10: 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書	
資料11: 審査の過程及び結果を示す資料	
資料12: 個人情報保護に関する資料	
資料13: 免疫学的ならびに病理組織学的解析方法に関する資料	
資料14: 前立腺がん遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検の説明書	
資料15: 前立腺がん術後病理組織における遺伝子治療との対照比較研究。 術後病理組織の解析、および医学情報の研究利用の説明書	

<参考文献>

文献 1: Jemal A, et al. CA Cancer J Clin 56: 106-130, 2006.
文献 2: Egawa S, et al. Int J Urol. 6: 295-300, 2001.

- 文献 3 : Donohue JF, et al. J Urol. 176: 991-995, 2006.
- 文献 4 : Shipley WU, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 54: 1302-1310, 2002.
- 文献 5 : Kadmon D. Rev Urol. 4: 87-89, 2002.
- 文献 6 : Eastham JA, et al. Hum Gene Ther 7: 515-523, 1996.
- 文献 7 : Hall SJ, et al. Int J Cancer 70: 183-187, 1997.
- 文献 8 : Hall SJ, et al. Cancer Res 58: 3221-3225, 1998.
- 文献 9 : Timme TL, et al. Cancer Gene Ther 5: 74-82, 1998.
- 文献10 : Herman JR, et al. Hum Gene Ther 10: 1239-1249, 1999.
- 文献11 : Ayala G, et al. Hum Pathol 31: 866-870, 2000.
- 文献12 : Shalev M, et al. J Urol 163: 1747-1750, 2000.
- 文献13 : Miles BJ, et al. Hum Gene Ther 12: 1955-1967, 2001.
- 文献14 : Teh BS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51: 605-613, 2001.
- 文献15 : Kattan MW, et al. J Natl Cancer Inst 90: 766-771, 1998.
- 文献16 : Soloway MS, et al. J Urol 167: 112-115, 2002.
- 文献17 : Satoh T, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59: 562-571, 2004.
- 文献18 : Satoh T, et al. Curr Gene Ther 5: 111-119, 2005.
- 文献19 : Ayala G, et al. Mol Ther 13: 716-728, 2006.

1. 遺伝子治療臨床研究の名称

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

2. 総括責任者およびその他の研究者の氏名ならびに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割

(1) 総括責任者の氏名

馬場志郎 北里大学医学部・泌尿器科学・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) 総括責任者以外の研究者氏名およびその担当する役割

研究担当医師

佐藤威文 北里大学医学部・泌尿器科学・講師
患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調整投与、臨床観察、臨床効果判定、基礎的効果判定

岩村正嗣 北里大学医学部・泌尿器科学・診療助教授
患者の選定、患者への説明及び同意の取得、病理学的評価判定

宋 成浩 北里大学医学部・泌尿器科学・講師
患者の選定、患者への説明及び同意の取得、病理学的評価判定

藤田哲夫 北里大学医学部・泌尿器科学・助手
患者の選定、患者への説明及び同意の取得、基礎的効果判定、免疫学的評価、組織内における HSV-tk 遺伝子の同定

松本和将 北里大学医学部・泌尿器科学・助手
患者の選定、患者への説明及び同意の取得、基礎的効果判定、免疫学的評

価

岡安 勲 北里大学医学部・病理学・教授
病理学的評価・解析、遺伝子治療臨床研究における指導

小幡文弥 北里大学医療衛生学部・免疫学・教授
免疫学的評価・解析、遺伝子治療臨床研究における指導

研究協力者

公文裕巳 岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科学専攻病態機構学（泌尿器
病態学分野）・教授

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・所長
遺伝子治療臨床研究における指導

那須保友 岡山大学大学院医歯学総合研究科・病態制御科学専攻腫瘍制御学（泌尿器
病態学分野）・助教授

遺伝子治療臨床研究における指導、評価判定

山田雅夫 岡山大学大学院医歯学総合研究科・社会環境生命科学専攻国際環境科学（ウ
イルス学講座）・教授

ウイルスベクター力価の測定、安全性の確認、遺伝子治療臨床研究におけ
る指導

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臨床的解析の指導

Dov Kadmon 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指導、評価判定

Thomas M. Wheeler ベイラー医科大学・病理学科・教授
病理学的評価・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・室長

	アデノウイルスベクターの作製、安全性の確認、品質管理
田畑健一	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
山下英之	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

3. 実施施設の名称およびその所在地

名称：北里大学病院

所在地：〒228-8555 神奈川県 相模原市 北里 1-15-1

電話（代表）042(778)8111

4. 遺伝子治療臨床研究の目的

本研究は、単独治療では治療後に再発する可能性が高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌に対し、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を前立腺内に注入し、抗ウイルス剤であるガンシクロビル（Ganciclovir：GCV）を全身投与した後、根治的前立腺摘除術（以下鏡視下手術を含む）を施行した場合の安全性、および直接的な抗腫瘍効果と、間接的な免疫学的効果の解析・評価を目的とした第 I/II 相試験である。

臨床的に遠隔転移を認めず、かつ術後 5 年以内に再発する可能性の高い予後不良限局性前立腺癌に対し、まず HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを前立腺内に直接注入し、次いで GCV を全身投与する。その後同治療を反復加療した後、根治的前立腺摘除術を施行する。当該検討のプライマリーエンドポイントは、アデノウイルスを用いた HSV-tk 遺伝子発現ベクターの反復投与、ならびに外科手術を併用するネオアジュバント療法としての安全性の確認であり、セカンダリーエンドポイントは、当該遺伝子治療における有効性を示す可能性のある免疫学的な反応の解析と、同治療効果の病理学的な評価を目的とする。

5. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患およびその選定理由

(1) 治療を直接の目的とした遺伝子治療臨床研究を行う場合

①対象疾患に関する現時点での知見

外科的切除は可能ではあるが、手術前における血清前立腺特異抗原値（PSA）、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測（ノモグラム評価）において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例（総得点115点以上）で、かつ臨床的に遠隔転移を認めない限局性前立腺癌患者を対象とする。

この背景として、近年、本邦における前立腺癌患者の発生は増加の一途を辿っている。前立腺癌による死亡者数は、1950年には83人であったが、1970年にはその約10倍の930人となり、1990年には約45倍の3,460人となった。さらに1999年には7,005人に達し、1990年から僅か10年足らずの間に2倍以上の増加となっている。またその罹患者数についても、1994年は10,940人であったが、2015年には30,285人へと著しい増加が予測されている。一方米国においては、2006年度は234,460人が新たに前立腺癌と診断され、27,350人が同疾患で死亡すると推定されている¹⁾。

前立腺に限局した癌の場合は一般に根治的前立腺摘除術が適応となる事が多く、近年PSAのスクリーニングにより、外科的切除可能と判断される早期癌の患者が増加してきている。しかしながら外科的切除後の全体での再発頻度は、20～57%^{2, 3)}とその高い再発率が問題となっている。悪性腫瘍の治療において、外科的切除後の再発に対する追加治療で完治することは困難なことが多く、前立腺癌においても同様であるとされる。このような高い再発率の一因として、腫瘍の被膜外浸潤、精嚢浸潤、リンパ節転移、あるいは外科切除縁陽性など様々な理由で外科的切除が不完全に終わることが約半数にも見られることがあげられる。この状況を改善するべく無作為抽出を含めた数々のトライアルがなされてきた。その多くは術前一定期間の内分泌療法後に根治的前立腺摘除術を適用し、より完全な切除を目指そうというものである。然るに、根治成績に関しては術前内分泌療法を併用しても術後PSA再発のリスクは軽減することはなく不満足な結果¹¹⁾となっている。同様のトライアルは放射線治療の分野でも行われているが、術前内分泌療法後のテス

トステロン分泌回復の遅れなどが影響するため、その優位性については未だ明らかな結論は得られておらず⁴⁾、当該疾患に対する治療戦略の一環として「新たな術前治療による根治的前立腺摘除術成績の向上を目指した検討」が必要とされている。このような背景に基づき、本研究の対象患者として術後再発する可能性の高い（ハイリスク群）限局性前立腺癌患者を選定し、アデノウイルスベクターにより HSV-tk 遺伝子を直接癌細胞に導入し、ガンシクロビルを投与する遺伝子治療と根治的前立腺摘除術を併用する臨床研究を計画した。

②当該遺伝子治療臨床研究の概要

毒性の低い薬剤（プロドラッグ）を代謝して、強い細胞障害性のある物質に変換させる働きを持つ酵素をコードする遺伝子は、別名「自殺遺伝子」と呼称され、外来性にこの遺伝子を導入された細胞はプロドラッグの投与により選択的に死に至る。一般に細菌やウイルスが保有し哺乳動物細胞には存在しない代謝系酵素をコードする遺伝子が自殺遺伝子として用いられる。我々が用いる自殺遺伝子である HSV-tk 遺伝子は、単純ヘルペスウイルスに存在するチミジンキナーゼをコードしており、この酵素は哺乳動物細胞の有するチミジンキナーゼとは異なる基質特異性を有している。この基質特異性の違いを利用して開発された抗ウイルス薬であるガンシクロビル（GCV : Ganciclovir）がプロドラッグとして用いられる。遺伝子導入された細胞内で発現した HSV-tk は GCV を特異的にリン酸化し、1 リン酸化 GCV がつくられる。その後細胞内のチミジンキナーゼにより段階的にリン酸化され、最終的には 3 リン酸化 GCV となり、DNA ポリメラーゼを阻害したり、DNA に取り込まれ DNA の伸長を阻害し、細胞をアポトーシスに導く。遺伝子非導入細胞では、このリン酸化反応の律速段階である最初のリン酸化反応が起こらないため、GCV は活性化されず細胞毒性を示すことはない。一方、本治療法において最も興味深い点は、薬剤代謝性遺伝子が導入されていない周りの腫瘍細胞も死滅現象（バイスタンダー効果）が認められることである。このバイスタンダー効果のメカニズムは不明な部分もあるが、遺伝子導入細胞で産生された細胞障害性物質が、gap junction を介して周囲の遺伝子非導入細胞に伝播されることにより、これらの細胞も死滅すると考えられている。さらに、腫瘍特異的免疫の活性も *in vivo* におけるバイスタン

ダー効果の発現に関与していると考えられている。

本研究においては、術後再発の可能性が高い局所限局性前立腺癌にこの自殺遺伝子治療を併用し、その安全性のみならず、殺細胞効果によってもたらされる臨床効果と根治的前立腺摘除術との併用効果も観察する。詳細については後述の「9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画」の項で述べる。

③他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由

前立腺癌において、低分化癌の存在や前立腺被膜外浸潤、術前における PSA の高値等は予後不良因子とされ、このような症例における根治的前立腺摘除術後の再発が問題となっている。一般に再発症例に対しては、局所放射線照射や内分泌療法等が救済療法として選択されるが、根治を得る可能性は全体の 10～20%程度であり、概して低い⁵⁾とされている。術前に内分泌療法を施行するネオアジュバント療法も完全切除の可能性を高くする目的で行われているものの、多くの検討では術後の PSA 再発リスクは軽減することはなく不満足な結果¹¹⁾となっている。然るに治療戦略の一環として「何らかの術前治療による根治的前立腺全摘除術成績の向上を目指すこと」は検討の価値が十分あるものであり、「新たな術前治療法」の確立が切に望まれる。すなわち、術前内分泌療法に代わるより有効な治療法を確立できれば、外科切除による根治の可能性を高めることができる。

前立腺癌に対する遺伝子治療は、1995年に米国ヴァンダービルト大学のレトロウイルスベクターによるアンチセンス myc RNA 遺伝子を用いた治療が開始され、次いで米国ベイラー医科大学において、放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象として、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる第 I 相臨床研究が開始された。その後現在までに、前立腺癌を対象とした遺伝子・細胞治療は、NIH においてこれまでに 59 の臨床研究プロトコールが認可、開始されており、前立腺癌に対する「新たな治療法」としての地位を確立してきている。また HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療は、同じく米国ベイラー医科大学における上記第 I 相臨床研究患者に対する同アデノウイルスベクターの追加投与や、前立腺全摘出症例に対する術前遺伝子治療との組み合わせによる第 II 相臨床研究などの検討において、殺細胞効果のみならず免疫系の賦活効果を期待させる

結果も確認されてきており、有効性を来す可能性のある更なる免疫学的な反応の検証が必要とされている。また当該ベクターにおいては、すでに本邦における投与実績があり、早急なる「新たな術前治療法」の確立が望まれるハイリスク前立腺癌に対して、根治を目指したネオアジュバント遺伝子治療の検証として、当該遺伝子治療を選択し計画した。

6. 遺伝子の種類およびその導入法

遺伝子治療の臨床応用は、外来遺伝子を効率よく標的細胞に導入することのできるベクターの開発により、現実のものとなってきている。生細胞に外来遺伝子を導入する方法としては、非増殖性ウイルスベクターを用いる方法、リポソームを用いる方法、naked DNA を直接導入する方法などが実用されており、さらに新しい工夫もいろいろ試みられている。しかし、HSV-tk 遺伝子を直接癌組織に導入する本研究の場合、できるだけ多くの癌細胞に遺伝子導入することが局所効果を期待するためには重要であり、高い導入効率を有するベクターが適しているといえる。マウス白血病由来のレトロウイルスベクターが基礎実験や臨床応用の実績から、その遺伝子導入効率や安全性についてもよく研究されており、米国を初めとする各国の遺伝子治療のプロトコールに用いられている。しかし、このレトロウイルスベクターの短所としては、高力価のウイルスを得ることが困難なこと、活発に増殖している細胞にしか感染できないことなどがあげられる。一方、アデノウイルスベクターにおいては、高力価で非増殖性細胞にも感染可能な特徴を有し、その高い遺伝子導入効率から、前立腺癌に対する *in vivo* 遺伝子治療として、すでに本邦においても検討されるなどの実績を有している。アデノウイルスベクターの問題点としては、1) 細胞毒性の問題、2) 免疫反応の問題があげられる。細胞毒性については、細胞数に比して高い MOI (multiplicity of infection) のアデノウイルスベクターが作用した場合に問題となる。また免疫反応としては標的細胞からの IL-6 や IL-8 などのサイトカインの産生による非特異的炎症反応、中和抗体が産生される液性免疫反応等が考えられている。その他の導入効率の高い方法として、膜融合型リポソームもあるが、その調製が煩雑であるという問題がある。本研究では、複製能を失うよう遺伝子改変したヒトアデノウイルス 5 型に HSV-tk 遺伝子を組み込んだ HSV-tk 遺伝子発現組換えアデノウイルスベクター (Adv. RSV-TK) を

用いる。

(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質

①人に導入する遺伝子の構造

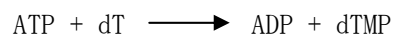
ラウスサルコーマウイルス (RSV) プロモーター (428 bp) と HSV-tk (SV40 ポリ A 付加シグナルを含む 2,801 bp、このうち HSV-tk の構造遺伝子は 1,131 bp) を順番につないだ DNA である。HSV-tk 遺伝子の塩基配列を資料 1 に示す。

②人に導入する遺伝子の性質

Adv. RSV-TK 粒子は細胞内に感染・侵入して、上記①に記載した遺伝子を含むゲノムをその核内に注入する。核内で RSV プロモーターは HSV-tk 遺伝子の cDNA のみを転写させることになり、HSV-tk が発現される。この転写は SV40 ポリ A 付加シグナルにより終了する。

③導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性

HSV-tk は単純ヘルペスウイルスのもつチミジンキナーゼで、チミジン (正確にはデオキシチミジン ; dT) の代謝に関与した酵素であり、以下の反応を触媒する。



376 アミノ酸よりなる。

(2) 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質

本計画では他の組換え DNA は使用しない。

(3) 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに当該細胞を標的細胞とした理由

前立腺癌細胞を標的として HSV-tk 遺伝子導入を行う。遺伝子導入された細胞内で発現した HSV-tk は、別途投与された GCV を特異的にリン酸化し、1 リン酸化 GCV がつくられる。その後細胞内のチ

ミジンキナーゼにより段階的にリン酸化され、最終的には 3 リン酸化 GCV となり、DNA ポリメラーゼを阻害したり、DNA に取り込まれ DNA の伸長を阻害し、癌細胞をアポトーシスに導くことが期待される。

(4) 遺伝子導入方法の概略および当該導入法を選択した理由

ヒトアデノウイルス 5 型は、気道感染によるいわゆる「かぜ」を起こすウイルスの 1 つである。遺伝子導入の目的では、ヒトアデノウイルス 5 型から E1A、E1B、および E3 領域を欠損させた非増殖性アデノウイルスベクターが多く用いられている。今回使用する非増殖性の HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターでは、ヒトアデノウイルス 5 型から E1A・E1B 領域のみを欠損させてあり、代わりに HSV-tk の cDNA が RSV プロモーター及び SV40 ポリ A シグナルとともに組み込まれている。この組換えウイルスベクターは、E1A・E1B 遺伝子を持続的に発現しているヒト胎児腎由来細胞株 (293 細胞) 内で増殖する。このウイルスベクター液を他の培養細胞や動物組織に感染させると、ウイルス粒子は細胞内に高率に侵入してウイルスゲノムは核内へと注入される。しかし、発現すべき E1A 遺伝子が欠損しているため、このたん白質により転写活性化を受ける他のすべてのアデノウイルスプロモーターは駆動することができず、ウイルスの生活環はここで停止する。そして、外来 RSV プロモーターから転写される HSV-tk 遺伝子が発現することになる。一方、RSV プロモーターの方向と E2 及び E4 遺伝子の向きは逆方向になるため、RSV プロモーターが E2 及び E4 遺伝子の転写を引き起こすことはない。また、他の正方向のアデノウイルス由来の遺伝子は RSV プロモーターの位置から遠く離れており、なおかつリニアなアデノウイルスゲノム上には SV40 ポリ A 付加シグナルの他に少なくとも 4 個のポリ A 付加シグナルが存在することから、RSV プロモーターがこれらの遺伝子を活性化する可能性は考えにくい。アデノウイルスベクターによる外来遺伝子発現の持続性は比較的長いものの一過性発現であり、染色体への積極的な組込み機構は有していない。したがって、患者に直接ウイルスベクターを投与する *in vivo* 治療においても、移入遺伝子による副作用が永続することは考え難く、また宿主ゲノム内への組込みに伴う insertional mutagenesis を考慮する必要もないと考えられる。さらに、極めて高力価の精製ウイルスが得られる点も、アデノウイルスベクター

が *in vivo* 遺伝子治療に適している理由の1つである。アデノウイルスに対しては生体内で抗アデノウイルス抗体が産生されることが知られており、繰り返し投与時には初回投与と同等の効果を出せない可能性が指摘されている。しかし、米国で進行中の臨床研究では、初回のベクター投与により血清抗アデノウイルス抗体が上昇するにもかかわらず、2回目以降の投与によってもその臨床効果が得られる症例が確認されている。

(5) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合

①野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響

ヒトアデノウイルスはアデノウイルス科マストアデノウイルス属に分類されている。これまでに分離されたウイルスは、中和抗体を誘導する抗原性の違いで51の血清型に分けられており、Adv. RSV-TKはヒトアデノウイルス5型(Ad5)を宿主として作製された。Ad5は4歳以下の乳幼児の多くに感染しており、咽頭及び糞便からウイルスが分離される。Ad1、2、5、6に対する中和抗体保有率は1~2歳齢では46.7~93.3%で、20歳齢までに100%に達している。自然環境において、ヒト以外の動物での増殖は報告されていない。実験室内では、コットンラット及びニュージーランドウサギへの経鼻接種でウイルス増殖が報告されている。Ad5を生ワクチン等に使用した報告はない。Ad5に由来するウイルスベクターが遺伝子治療で汎用されている。

Ad5のウイルスキャプシドは直径80nmの正二十面体で、エンベロープはない。ゲノムは約36kbの2本鎖DNAである。Ad5はヒトに感染し、増殖する。培養細胞でも、ヒト由来の細胞でのみ効率よく増殖する。サル由来培養細胞で低レベルの増殖が起こる。経口感染することから推定されるように、室温で比較的安定である。Ad5の感染は不顕性に終わることが多いが、4歳以下の乳幼児では急性熱性咽頭炎となる場合もある。いずれの場合も感染後に産生される中和抗体で再感染は阻止される。リンパ節に潜伏する例や小児の腸重積症に関わる可能性も指摘されている。

Ad5は56℃、30分の加熱で感染性を失う。

②ウイルスベクターの作製方法

本研究に用いられる HSV-tk 遺伝子発現ウイルスベクターは、現行の米国 cGMP (current Good Manufacturing Practices) 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。資料 2 に作製方法の詳細を示す。

③ウイルスベクターの構造

資料 1 に HSV-tk 遺伝子の塩基配列を示す。

④ウイルスベクターの生物学的特徴

Adv. RSV-TK は Ad5 の E1 領域の遺伝子を欠失しているため、これらの領域にコードされているウイルスたん白質群を発現できない。E1A 及び E1B 遺伝子から作られるたん白質はウイルス DNA の複製に必要なため、E1A 及び E1B 遺伝子を持続的に発現している細胞 (例えば 293 細胞) や Ad5 と共感染した細胞でなければ Adv. RSV-TK の増殖は起こらない。また、Adv. RSV-TK は感染した細胞内で外来 RSV プロモーターから転写される HSV-tk 遺伝子のみが発現することになる。

7. 安全性についての評価

(1) 遺伝子導入方法の安全性

①遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度

本研究に用いられる HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター液は、ベイラー医科大学遺伝子ベクター室において生産され、北里大学病院で輸入して使用する。ベクターの受入れ試験は、岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子・細胞治療センターで実施する。ベイラー医科大学、ならびに岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子・細胞治療センターで実施される安全性試験について以下に述べる。

A. 293 細胞のマスターセルバンクの品質管理試験

ウイルス存在否定 *in vitro* 試験

ウイルス存在否定 *in vivo* 試験

透過型電子顕微鏡によるウイルス粒子の評価

HIV 否定試験 (バイオアッセイ・ELISA)

アインザイムによる細胞確認試験

ソフトアガロース培養試験

サイトメガロウイルス否定 *in vitro* 試験

B型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 検出試験

EBウイルス DNA 検出 *in vitro* 試験

アデノ随伴ウイルス (AAV) DNA 検出 *in vitro* 試験

ヒトパルボウイルス B-19 DNA 検出試験

HTLV-I・HTLV-II 検出 PCR 試験

無菌・真菌否定試験

マイコプラズマ否定試験

レトロウイルス否定試験 (逆転写酵素活性)

C型肝炎ウイルス検出試験 (PCR)

腫瘍形成能確認試験 (ヌードマウス)

B. HSV-tk マスターウイルスバンクの品質管理試験

無菌試験

ウイルス存在否定 *in vitro* 試験

ウイルス存在否定 *in vivo* 試験

マイコプラズマ否定試験

HTLV-I・HTLV-II 検出 PCR 試験

HIV 検出 PCR 試験

EB ウイルス検出 PCR 試験

サイトメガロウイルス検出 PCR 試験

B 型肝炎ウイルス検出 PCR 試験

アデノ随伴ウイルス (AAV) DNA 検出 *in vitro* 試験

ヒトパルボウイルス B-19 DNA 検出試験

C. 最終製品の品質管理試験

純度：力価測定、OD 比、塩化セシウム残量、たん白質含量、ウイルス粒子/PFU 比、SDS-PAGE

確認試験：ウェスタンブロット解析、制限酵素マッピング

無菌試験：培養上清中の好気性・嫌気性細菌、真菌、マイコプラズマの混入をチェック

異常毒性試験：外来性の毒性物質の混入を検出するために、モルモットとマウスに検体を接種し体重の変化と予知できない生体反応について観察

エンドトキシン試験：Limulus Amebocyte Lysate (LAL) gel-clot 法を用いて、検体中のグラム陰性菌のエンドトキシン・レベルを定量的に検出

RCA 検出試験：最終バイアルより 10 バイアルをサンプリングして実施（試験方法については「④増殖性ウイルス出現の可能性」の項を参照）

②患者に投与する物質の純度およびその安全性

上記の HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター液は、北里大学病院において PBS (Phosphate-buffered Saline) で適切な濃度に希釈した後、被験者に投与する。この PBS は、米国で医薬品添加物として認可されたものであり、純度および安全性に問題ないものを用いる。

③岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子・細胞治療センターで実施される試験

A. 受入れ試験

HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの最終製品は凍結した状態で日本へ輸送され、北里大学病院が受け入れる。国内での受入れ試験は、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て行い、その品質を再確認する。同アデノウイルスベクターは、同一ロットの製品が概ね 1 回分の治療分に分注された状態で搬入されるため、凍結された 1 本を抽出、融解後に受入れ試験を実施する。受入れ試験項目を以下に記載する。

a. 変性の有無を確認する外観試験

融解後ベクター液の混濁の有無を肉眼で確認する。

b. ウイルス粒子数 (VP) の測定

試料を 10 倍希釈し分光光度計で吸光度 (OD_{260} 値：溶解液のみの吸光度で補正した値) を計測し、下記の数式より VP を求める。なお、吸光度は 6 回計測の平均値とする。

$$VP = \text{平均吸光度 (平均 } OD_{260} \text{ 値)} \times 10 \text{ (希釈率)} \times 1.1 \times 10^{12} \text{ viral particle/ml}$$

ベクターの破棄基準はバイラー医科大学における破棄基準に沿う。すなわち、製造直後に測定された VP の値から 25% 以内に維持されていない場合は、当該ロットは破棄する。

c. HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの生物学的活性を確かめるための殺細胞効果試験

ヒト前立腺癌細胞である PC-3 を用いた *in vitro* cytotoxicity assay を行う (詳細は参考文献 6 に記載)。50 MOI における殺細胞効果は平均して 50% であり、かつこの殺細胞効果のそれぞれが平均値の 25% 以内に維持されていることを適格基準とする。

なお、本受入れ試験項目 a~c は、空輸時における予期せぬ温度上昇に起因する力価低下の有無検定を目的とし、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搬入された時点で施行する。

B. 年 2 回の力価測定

ベイラー医科大学ではすべての最終製品につき、資料 2 に示した方法によって年 2 回試験管内での効力（力価）を検査することになっている。当該臨床研究において使用されるベクターについてもベイラー医科大学において同様の検査が行われる（注記 1）。

C. 製品の保管について

品質管理用として、米国ベイラー医科大学において同じロットの製品が一部保管されることとなっているが、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いても同様にバイアルの一部を保管する。

注記 1：バクテリア、マイコプラズマ、増殖可能なウイルス等が検出された場合、および年 2 回の試験管内での効力（力価）検査において、製造直後に測定された力価（PFU）から 25%以内に維持されていなければ、当該ロットは破棄する。また破棄したベクターについては、臨床研究の終了日を基点として、少なくとも 3 年間は保管する。

④増殖性ウイルス出現の可能性

細胞内で増殖可能なアデノウイルス（replication competent adenovirus、RCA）の混入を調べるためには、現在、アデノウイルスに感受性をもつ細胞（ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞）を用いたバイオアッセイが一般的に行われており、FDA もこの検出方法を推奨している。研究室レベルでは精製された HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いて、HeLa 細胞アッセイが行われている。HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを HeLa 細胞に 100 MOI で感染させ、その細胞から頻回の凍結／融解の繰り返しにより得た抽出物を、再び HeLa 細胞と混合培養する。この HeLa 細胞から DNA を抽出し、PCR 解析を行って、アデノウイルス E1 領域プロモーターが検出されず、RCA が出現していないことを確認する。また、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター液に [³H]Thymidine を加え、ウイルス DNA がラベルされず、増殖可能な RCA が存在しないことを確認する。

HSV-tk 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、相同組換えが起きることがある。その結果、293 細胞を使用するアデノウイルスベクター生産では、極めてわずかではあるが、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。本 HSV-tk アデノウイルスベクターの規格では「 3×10^{10} VP 中の RCA が 1 以下」としていることから、 3×10^{10} VP を超える量の HSV-tk ウイルスベクターでは RCA 混入の可能性は否定できない。しかし、アデノウイルスベクターのゲノムのサイズは 34.7 kb、HSV-tk 発現カセットのサイズは 2.4 kb であり、増殖可能になるために必要な E1 領域がさらにベクターのゲノムに挿入されると、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、増殖可能な HSV-tk 遺伝子発現ウイルスが生じる可能性は理論的にはない。米国ペイラー医科大学における放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした第 I 相遺伝子治療臨床研究では、FDA の了承のもと、本研究と同一のアデノウイルスベクターを用いて、すでに 10^{11} PFU レベルの投与も行っている。当該臨床研究において 10^{11} PFU レベルのベクターを投与された被験者では、増殖性アデノウイルスに由来するとみられる副作用は起こっていない。

ヒトアデノウイルスは、遺伝的に安定な二重鎖 DNA ウイルスであり、レトロウイルスと比較して、生体内で突然変異が起きる可能性は低い。また、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作用するため、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを患者に投与後、被験者の体内で内在性ウイルスなどとの組換えにより RCA が出現する可能性は極めて低い。さらに、被験者の体内で、ヒト由来の転写因子を利用して、わずかながら HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターが再度パッケージされる可能性があるが、このウイルス粒子にも E1 領域が欠損しているため増殖性はないと考えられる。

⑤ 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの細胞障害性

HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを細胞に作用させて遺伝子を導入しただけでは細胞の増殖抑制は起こらない。引き続いてガンシクロビルを作用させることにより障害性を発揮するが、このことは動物実験においても確認されている（参考文献 6、7）。

ヒトならびにマウス前立腺癌細胞 2.5×10^4 個に HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを 2

時間作用させ (MOI 5、10、25、50、100)、その後 PBS を 72 時間作用させた場合の生細胞数をカウントした。コントロール群とした β -gal 遺伝子発現アデノウイルスベクター感染群にも PBS を作用させた。その結果、生細胞数はコントロール群と有意な差を認めなかった。しかし PBS のかわりにガンシクロビルを作用させた場合は、コントロールに比し生細胞数は有意に減少し、殺細胞効果が発揮されることが確認された (参考文献 6 Fig. 3 参照)。

また、マウス同所移植モデルを用いた実験において、RM-1 細胞 (マウス前立腺癌細胞) を前立腺に移植し、移植 7 日目に再開腹し前立腺の腫瘍に対して HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター、またはコントロールベクターを注入した。翌日より 6 日間ガンシクロビルを腹腔内投与し、腫瘍移植後 14 日に屠殺して、その腫瘍増殖抑制効果を確認した。その結果、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを投与した群において、コントロール群と比較して有意な腫瘍増殖抑制効果を確認した (参考文献 7 Fig. 3 参照)。

⑥体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

A. 動物実験の結果

HSV-tk 遺伝子発現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およ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、ヒトの最高用量の 100 倍に相当する高用量を用いて動物実験が実施された。その結果、体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性は低いことが確認された。マウス前立腺にアデノウイルスベクターを注入し 1 週間後に PCR 法によるベクターシーケンスの発生数を解析した結果を以下に示す (参考文献 9)。

	2.5×10^6 PFU	2.5×10^7 PFU	2.5×10^8 PFU
前立腺 (注入側)	9/10	8/10	8/8
前立腺 (反対側)	3/10	1/10	5/8
精囊	3/10	0/10	5/8

精囊液	0/6	0/7	0/4
膀胱	0/10	0/9	0/8
尿	0/5	0/6	0/5
精巣	0/10	0/10	1/8
精巣上体	0/10	0/10	0/8
精子	0/3	0/3	0/3
血液	1/9	0/9	0/8
リンパ節	8/10	7/10	5/8
肝臓	2/8	1/7	7/8
腸管	2/7	1/7	3/5
肺	0/10	0/10	0/10

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、腸管への広がり認められた。尿、精囊液、精子、肺への広がりはいずれも全く認められなかった。精巣においては高濃度注入群の1匹に認められた。血液においては低濃度群の1匹に認められた。参考文献9の結論として、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解剖学的に隣接する臓器にのみ主に認められたが、全身的な広がり示唆する所見はなかった。

B. 当該ベクターを用いた臨床研究に基づく安全性の検討結果

実際に米国ベイラー医科大学における放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした第I相遺伝子治療臨床研究では、米国食品医薬品局（FDA）の了承のもと、本臨床研究で用いるものと同じベクターについて、 10^8 から 10^{11} PFU レベルまでの投与が行われている。

さらに、米国ベイラー医科大学での同第I相臨床研究患者に対する同アデノウイルスベクタ

一の追加投与検討（2回目：9名、3回目：2名）、および複数箇所注入の検討においても（計52名、のべ76回の遺伝子治療を実施）、重篤な副作用は認められず、その安全性が確認されている。

また、米国ベイラー医科大学にて現在継続中である同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療（注記1）についても、その安全性が報告され、計30名中、それぞれ1名の患者にRTOG（Radiation Therapy Oncology Group）スコアでGrade 3にあたるALTの上昇と頻尿の症状を認めたものの、薬物療法にて改善し、他の症例においてはGrade 3以上の重篤な副作用を認めなかった。

また本邦においても、内分泌療法再燃を呈した前立腺癌患者に対する同一ベクターの投与が、岡山大学において2001年3月より施行され、これまでの使用実績（ 1×10^9 PFUの投与3例、および 1×10^{10} PFUの投与6例）で重篤な副作用の出現を認めていない。

*注記1：次の3種の治療群にて施行中である。Arm A：HSV-tk 遺伝子治療（2回：Day 0, Day 14）とIMRT（強度変調放射線治療 76 Gy）の同時施行。Arm B：HSV-tk 遺伝子治療（1回：Day 0）と内分泌療法の同時施行、その後、遺伝子治療後（2回：Day 56, Day 70）とIMRT（強度変調放射線治療 76 Gy）の同時施行。Arm C：Arm Bに45 Gyの骨盤照射の併用。

C. 米国における死亡例（アデノウイルスベクター肝動注）と当該遺伝子導入法との関連性

1999年9月に米国ペンシルバニア大学における非増殖性遺伝子組換えアデノウイルスベクターを用いたOTC欠損症に対する遺伝子治療で患者が死亡した。アデノウイルスベクターには急性毒性があり、dose と adverse event の間に直線性がなく、ある種の閾値を越えると強いadverse eventが生じることが示されており、死亡例は肝動脈からベクターを 3×10^{13} viral particleを接種された患者であったが、 3×10^{12} viral particleの接種を受けた患者にも強いadverse eventが認められた。

北里大学病院で今回計画している当該研究に用いられるベクターのPFU/ウイルス粒子数の比は1：10から1：20であるので、この値を用いて換算すると、ペンシルバニア大学での上記

死亡例における投与量を PFU に換算すると 3×10^{12} から 1.5×10^{12} PFU に相当する。また、もう 1 例の強い adverse event が生じた症例での投与量は、 3×10^{11} から 1.5×10^{11} PFU に相当すると考えられる。

今回計画している当該研究における投与量は 1×10^{10} PFU であり、米国での死亡例における投与量の 150~300 分の 1 であり、また、誤って直接血管内に全量を投与すると副作用が発生する可能性は否定できないものの、投与経路の相違も考慮にいれると安全性は確保されていると推察される。一方、米国ペイラー医科大学で行われた試験においては 1×10^{11} PFU の投与量において 1 例ではあるが、肝機能障害を生じている。この症例に関してはベクターが誤って血管内に一部投与された可能性も示唆されている。ベクター投与に際して注射針の先端が確実に前立腺組織内に有る場合においては、このような副作用の生じる可能性は極めて低いと推測される。

⑦患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

HSV-tk 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が、患者の家族や医療従事者への感染を防止するために、治療中はマスクや予防衣の着用など注意を払う。また、ベクター拡散の可能性を最小限にするために、本研究の対象患者はベクター投与後一定の方法で隔離する。また患者の血液および尿検体は、PCR 法でベクター DNA が陰性になるまで検査する。

⑧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。また、HSV-tk によるたん白質の発現は一過性であり、この点は安全性の観点から長所と考えられる。

⑨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。または、ヒトにおいてもアデノウイルス5型の感染による悪性腫瘍発生の報告はない。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かつげっ歯類における癌化に関与しているとされる E1領域は、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターでは欠損させてあり、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターにおいて癌原性はないと考えられる。

(2) 遺伝子産物の安全性

HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる HSV-tk たん白質の発現は一過性である上に、たん白質そのものの細胞毒性は認められておらず、安全性の点からも問題はないと思われる。

8. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由

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、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターとガンシクロビル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、1996年1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、1996年8月より米国ペイラー医科大学にて放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした第 I 相臨床研究が実施された (試験 1)。その後、同第 I 相臨床研究患者に対する同アデノウイルスベクターの追加投与 (試験 2)、および前立腺全摘出症例に対する術前遺伝子治療との組み合わせの第 II 相臨床研究 (試験 3) がそれぞれ終了し、1999年7月からは同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療が第 II 相臨床研究として現在継続中である (試験 4)。

同医科大学における、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターとガンシクロビル (またはバラシクロビル) を用いた遺伝子治療は、2002年10月の時点で計 124 名の前立腺癌患者が治療終了、継続中であり、アデノウイルスベクター投与による有害事象および、その第 I 相臨床研究効果の評

価については詳細な解析が行われ、安全性が確認されるとともに有効性が確認されたことが論文として公表された（1999年5月）。また第II相臨床研究の結果として、血清PSAの低下のみならず、細胞障害性Tリンパ球の活性化や、同Tリンパ球の腫瘍内浸潤度と腫瘍組織におけるアポトーシスの頻度とに優位な相関関係が認められたことも報告されている（2001年11月）。その後の同アデノウイルスベクターの反復追加投与に放射線治療を組み合わせた検討においては、2回目のベクター反復投与によりさらにそのCD8 Tリンパ球の活性化が増加することも認められている（2004年9月）。これらの結果より、当該遺伝子治療による殺細胞効果のみならず、抗腫瘍免疫の誘導・活性化の可能性も示唆されている。しかしながら米国ベイラー医科大学においても、術前補助療法として同アデノウイルスベクターを反復投与する検討は施行されておらず、ベイラー医科大学で対象とされていた、より大きな腫瘍体積を有するハイリスク群に対して、より効果的であると予測され、当該研究は現時点の見地より、術前補助療法としての遺伝子治療を確立する上で考える安全かつ先進的なプロトコールと思われる。また岡山大学における検討においても、術前補助療法としての検討は行われていない。

今回用いる予定であるHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターは、米国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。本ベクターは米国ベイラー医科大学での遺伝子治療、および本邦での岡山大学の臨床研究で用いられているものと同一である。

北里大学泌尿器科学教室では、従来より、国内および海外の研究施設で、前立腺癌をはじめとする尿路性器悪性腫瘍の治療に関する基礎的・臨床的研究を積極的に行っている。

研究総括責任者である馬場志郎は、西ドイツ・マインツ大学において前立腺癌患者におけるテストステロン代謝の基礎研究や、米国ミネソタ大学において腎細胞癌の免疫学的活性に関する基礎研究を行ってきた。また佐藤威文は、米国ベイラー医科大学泌尿器科にてHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた基礎研究とともに臨床研究に直接関与している。岩村正嗣は米国ロチェスター大学で同じく前立腺癌の基礎研究を、宋成浩は同じく米国ベイラー医科大学で前立腺癌の病理学的研究に従事した経験を有している。現在も北里大学よりベイラー医科大学に山下英之研究員、

田畑健一研究員を派遣している。一方、共同研究者が所属している岡山大学ではすでに 2001 年 3 月から前立腺癌に対する HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの臨床研究をすでに始めており、今回申請する臨床研究は、同一ベクターを用いた、ベイラー医科大学と北里大学、岡山大学との共同研究として実施するものである。

以上の背景より、今回申請する遺伝子治療臨床研究を北里大学で実施することは可能であると判断した。

9. 遺伝子治療臨床研究の実施計画

(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画

HSV-tk 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および根治的前立腺摘除術との併用効果を確認、検証するものである。その患者選択基準、除外基準ならびに治療スケジュールを後述する。また原則として、本プロトコル以外の治療の併用は行わないとするが、経過中に前立腺癌の進行、または被験者からの申し出、希望があった場合においては、他の治療を開始、併用するものとする。

(2) 被験者の選択基準及び除外基準

① 選択基準

- 1) 被験者は 35 歳以上から 75 歳以下の成人男性を原則とし、医学的に本研究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。
- 2) 前立腺生検にて組織学的に前立腺癌と診断され、かつ臨床的に前立腺に局在すると判断された者。
- 3) ノモグラムにおいて、手術後再発する可能性が高いと判断されるハイリスク症例であること（注記 1）。
- 4) 画像診断上明らかな転移病巣を認めないこと（注記 2）。
- 5) 被験者は以下の骨髄機能、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 $>2,000 /\text{mm}^3$ 、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 $<1.5 \text{ mg/dl}$ 。

- 6) 出血傾向を認めない (PT・PTT の著明延長を認めない)。

注記1：手術前の血清前立腺特異抗原値 (PSA)、臨床病期、および前立腺生検での病理学的評価 (Gleason Sum) を加味したノモグラムにおいて (Kattan MW, et al. J Natl Cancer Inst 90: 766-71, 1998)、総得点 115 点以上を占めるもの。すなわち手術後 5 年以内に 35%以上の症例が、再発すると考えられる予後不良症例を示す (参考文献 10 Figure 2 参照)。

注記2：骨シンチグラフィにて骨転移の有無、CTにて腹部並びに骨盤部における転移の有無を検索し、骨シンチグラフィにて疑わしい病変を認めた場合は磁気共鳴装置 (MRI)にて確認する。

②除外基準

症例の選択に際し、次の項目に該当する被験者は本研究の対象としない。

- 1) ガンシクロビル、又は類似化合物 (アシクロビル等) に対する過敏症の既往歴を有する場合。
- 2) 本研究参加以前に放射線治療や内分泌療法を受けた治療歴を有する場合。
- 3) 前立腺に対し、経尿道的前立腺切除術や温熱療法等の外科的治療歴を有する場合。
- 4) 副腎皮質ホルモン製剤による加療を行っている場合。
- 5) 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。
- 6) 本研究参加前 6 ヶ月以内に未承認薬の治験/臨床研究に参加している場合。
- 7) 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。
- 8) アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入療法歴がある場合。
- 9) その他、担当医が不相当と認める場合。

設定の根拠

- 1)、5)、7)は安全性配慮のため設定した。

2)、3)、4)、6) は安全性評価または有効性評価に影響すると考えられるため除外基準として設定した。

9) は一般的な除外基準。

(3) 被験者の同意の取得方法

- 1) 被験者は、本研究について文書により説明を受け、その内容と期待される治療効果及び危険性を理解した上で、同意書に署名した者とする（資料 10「前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書」参照）。
- 2) 説明と同意書は、本計画書に資料 10 として含まれている書式である。

(4) 実施期間および目標症例数

本研究の研究実施期間は厚生労働省の承認が得られた時点から 5 年間とする。また遺伝子治療実施後の必須観察期間については、プライマリーエンドポイントである安全性の検討の目的から 2 年とする。それ以後の観察期間については、通常の術後症例と同じく可能な限り観察するものとし、その期間を問わない。

目標症例数はその安全性の検討として、当初対象症例数を 5 例ごとにその安全性を確認し、最大で 25 例までとする。

(5) 遺伝子治療臨床研究の実施方法

①対照群の設定および治療スケジュール

前述の選択基準 (9 (2)①) を満たす局存性進行前立腺癌患者を対象とし、以下にアデノウイルスベクターの投与量設定の具体的な科学根拠を述べる。

当初米国において、FDA は 10^8 PFU を初回投与として推奨し、それに基づきベイラー医科大学では 10^8 PFU から 10^9 PFU、 10^{10} PFU、 10^{11} PFU までの 4 段階のベクター投与量の安全性を検討する臨床第 I 相研究を実施した。その結果、安全性について 10^{11} PFU の 1 例を除いて問題とな

る副作用を認めず、その臨床効果よりすでに 100 例以上の症例が 10^{10} PFU のベクター投与量を用いている。また同様のベクターを用いた岡山大学の臨床研究においても、 10^9 PFU および 10^{10} PFU の安全性が確認されている。以上より、本研究に用いる HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの投与量設定を 10^{10} PFU とした。

また治療スケジュールを以下に記載する。

経直腸的超音波を用いて、前立腺内にベクターを注入した日を治療開始日 (Day 0) とする。治療開始翌日 (Day 1: 遺伝子導入より 24 時間後) よりガンシクロビルの投与を開始し、計 14 日間の連日投与をする。初回ベクター投与より 2 週間後 (Day 14) に、2 回目となるベクターを前立腺内に注入し、この 2 回目ベクター投与の翌日 (Day 15: 2 回目遺伝子導入より 24 時間後) よりガンシクロビルの投与を同様に計 14 日間の連日投与をする。この最終ベクター投与日 (Day 14) を起算として、6 週間後 (Day 56) に根治的前立腺癌全摘除術を施行する。同術後加療スケジュールは、根治的前立腺癌全摘除術のクリティカルパスに準ずる。

②遺伝子導入方法 (安全性および有効性に関する事項を除く)

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 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を 4 ヶ所に注入する。注入後、針を抜去する。注入する HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター液の総量は 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。

③ガンシクロビル (GCV) の投与

ガンシクロビルの投与は遺伝子導入 24 時間後から開始する。腎機能正常例での 1 回投与量は体重 1 kg あたり 5 mg とし、1 日 2 回 14 日間 (計 28 回) とする。薬剤は 500 mg が 1 バイアルに包装されており 10 ml の生理食塩水で溶解し 50 mg/ml に調整する。体重あたりの投与量より換算された量の溶解液を 100 ml の点滴用生理食塩水に注入し 1 時間かけて静脈内投与する。腎機能障害

例ではその障害の程度に応じて以下の表に示すごとくに減量もしくは投与間隔を変更する。

クレアチンクリアランス値 (ml/min)	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)
≥70	5.0	12
50～69	2.5	12
25～49*	2.5	24

* 血清クレアチニン値は 1.5mg/dl であること。

(資料 4 : 薬剤添付文書より抜粋)

<ガンシクロビルの体内分布について>

薬剤開発時点における薬剤の体内分布（マウスへの静脈内投与）の検討においては、前立腺への移行は検討されていない（ガンシクロビル販売元：田辺製薬 社内資料、製造元：米国ロッシュ社にて行われた体内分布の結果を訳したもの）。しかし薬剤は検討された臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、脾臓、腸、胃、骨格筋、脂肪組織、眼球、精巣）に分布しており、24 時間以内に 79～93%が尿中に回収されていた。このことよりガンシクロビルの静脈内投与により、薬剤は血流により前立腺を含む全身臓器に分布し、腎より排泄されることが推察される。ベイラー医科大学における遺伝子治療臨床研究において、サイトメガロウイルス感染症における投与量と同一量のガンシクロビルが投与され臨床的有効症例が確認されたことから、ガンシクロビルの前立腺移行が推定される。

<ガンシクロビル投与量設定の具体的な科学的根拠>

当初行われた米国ベイラー医科大学の遺伝子治療臨床研究におけるガンシクロビルの投与量は、サイトメガロウイルス感染症治療での用法・用量に準じて設定された経緯がある。動物実

験においては、遺伝子の発現期間等により 6~7 日間の投与期間が設定された。ヒトにおいて 14 日間投与が他の投与期間と比較して妥当か否かは検討されていない。

最終的な投与期間は今後の臨床試験において明らかにされていくものと考えられるが、当面はサイトメガロウイルス感染症の治療において設定されている用法・用量に従うことに大きな問題は無いものと考えている。

④臨床検査項目および観察項目

A. 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およびその治療状況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、および尿検査、胸部 X 線写真、腫瘍マーカーなどを記録する。
- 3) 治療開始前の臨床病期を画像診断およ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。
- 4) 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に対する抗体価 (ELISA 法にて確認) を測定する。また、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。
- 5) フローサイトメトリー法にて CD45/CD14、CD3/CD19、CD3/CD8、CD3/CD4、CD8/HLA-DR、CD4/HLA-DR、CD3/HLA-DR、CD3/CD56+CD16 を検討すると共に血液中の IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 を ELISA 法にて検査する。また CD4⁺CD25⁺を指標とした血液中の調節性 T 細胞の変化についてもフローサイトメトリー法にて検討する。

B. 治療中評価（資料 5：「評価項目およびスケジュール」参照）

以下の検査をガンシクロビル投与中の期間において実施する。

- 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および 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。特に、CBC はガンシクロビルの用法・用量に関する使用上の注意に沿って、2 日毎に測定する（資料 4：薬剤添付文書）。
- 4) 血清中、尿中、鼻腔粘膜中におけるアデノウイルスの有無の検索。
- 5) 初回アデノウイルスベクター注入後 2 週間目、および 4 週間目に血清を採取し、アデノウイルスに対する抗体およびアデノウイルス中和抗体の評価。
- 6) 末梢血における各リンパ球の解析（フローサイトメトリー解析）
CD45/CD14、CD3/CD19、CD3/CD8、CD3/CD4、CD8/HLA-DR、CD4/HLA-DR、CD3/HLA-DR、
CD3/CD56+CD16、CD4/CD25。
- 7) 血清中における IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 の測定（ELISA 法）。
- 8) 細胞障害性試験による NK 細胞の機能解析、およびリンパ節由来リンパ球の機能解析（ELISPOT アッセイ）。
- 9) HSV-tk 発現アデノウイルスベクターからの HSV-tk 遺伝子の発現の程度に関する評価（RT-PCR）も含めた分子生物学的検討として、ベクター注入後、発熱など早期の副作用が認められず、患者本人の同意が得られ、かつ早期の再生検が治療の安全性を損なわないと担当医が判断した症例に対して、2 回目のベクター注入後 48 ないし 72 時間以内にベクター注入部の生検を施行して検査材料とする。

C. 治療後評価（資料 5「評価項目および評価スケジュール」参照）

- 1) 被験者の病状およびPS や体重を含む現症。
- 2) 尿沈渣および尿細菌培養ならびに感受性試験。
- 3) 血清中、尿中、鼻腔粘膜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。
- 4) 血清 PSA の測定。
- 5) 末梢血における各リンパ球の解析（フローサイトメトリー解析）
CD45/CD14、CD3/CD19、CD3/CD8、CD3/CD4、CD8/HLA-DR、CD4/HLA-DR、CD3/HLA-DR、
CD3/CD56+CD16、CD4/CD25。
- 6) 手術摘出検体における病理学的評価（摘出リンパ節検体を含む）
全前立腺体積、全腫瘍体積、殺細胞効果の範囲（affected tumor volumes）、免疫染色項目（CD20、CD8、CD68、CD3、CD4）、アポトーシス（TUNEL 染色）、CAR 発現（Coxsackievirus and Adenovirus Receptor Expression）、Microvessel Density。
上記について、コンピューターイメージ解析（Optimas 6.1）を用いて定量的評価。
- 7) 血清中における IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 の測定（ELISA 法）。
- 8) 細胞障害性試験による NK 細胞の機能解析、およびリンパ節由来リンパ球の機能解析（ELISPOT アッセイ）。

上記検査の実施時期に関して、別紙添付書類（添付書類 5「評価項目スケジュール」）に記載する。また当該臨床研究に関する免疫学的、組織学的解析方法については、別紙添付資料（資料 13）に記載する。

なお、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。

D, 臨床研究実施中の患者の管理

全ての被験者は個室管理とする。ベクター投与後の被験者は、尿中へのベクター排出の可能性があるため、排尿は専用の便器を使用する。被験者に接するすべての医療従事者は、被験者

の血中および尿中からのベクター排出の消失が確認されるまでは予防衣を着用する。また退院時には、必ず血中および尿中ベクター排出の消失が確認されているものとする。

⑤副作用の判定基準

1) 本 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた米国ベイラー医科大学にて行われた臨床研究では、放射線治療後の局所再燃前立腺癌 18 例に対して、 10^8 から 10^{11} PFU レベルまでの投与による治療が施行された(参考文献 10)。17 例目までの症例においては発熱 3 例、肝機能異常 3 例、静脈注射部位の蜂窩織炎 1 例が認められた。いずれも grade 2 以下の軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療にて軽快した。しかし 18 例目の患者において 10^{11} PFU のウイルスベクター投与後に grade 2 の発熱、grade 4 の血小板減少と grade 3 の肝機能障害が出現したためその時点で試験は中止され、血小板減少に対して 5 単位の血小板輸血が施行された。なお、本患者の血小板減少、肝機能障害については、遺伝子治療開始 16 日目に臨床検査値が正常値に回復した(参考文献 10 表 2)。また、現在継続中である同遺伝子治療と放射線治療、内分泌療法との併用治療(23 ページ注記 1)についても、その安全性が報告され、計 30 名中、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) スコアで Grade 3 にあたる ALT の上昇と頻尿の症状をそれぞれ 1 名に認めたものの、薬物療法にて改善し、他の症例においては Grade 3 以上の重篤な副作用を認めなかった(参考文献 14)。

その他考えられる有害事象としては、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)、ガンシクロビル投与に関連した副作用(資料 4: 薬剤添付文書)などがあるので、治療期間中は厳重な症状観察を行い対処する。

2) 治療中及び治療後に見られるすべての有害事象のうち、治療に関する毒性・副作用は、資料 7「副作用の評価指標」に基づいて grade 0~4 で評価する(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 日本語版)。副作用の認められた期間およびそれに対する治療についても記録する。重篤な副作用が生じた場合は、実施施設の長である北里大学病院長を通じて厚生労働大臣(および文部科学大臣)に報告する。

⑥遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準

本検討のプライマリーエンドポイントは、予後不良局所限局性前立腺癌に対する HSV-tk 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、ならびに根治的前立腺全摘除術を施行した場合の安全性の確認であり、その評価については、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 日本語版を基準とした、副作用の発現頻度、程度、合併症を検討する。

またセカンダリーエンドポイントとして、当該遺伝子治療における有効性を来す可能性のある免疫学的な反応の解析と、同治療効果の病理学的な評価を目的としており、その治療効果の評価基準として、病理学的病期および Gleason score を一致させた遺伝子治療未施行のハイリスク前立腺癌をコントロール群として、各種評価項目における定量的評価の比較・検定を行うものとする。また対照比較研究となる症例に関しても、書面で同意を得る（添付資料 15）（評価パラメーター：9 (5)④C「治療後評価」参照）。

治療中止の判定基準につき、以下に記載する。

- 1) 治療開始後、血小板減少、および肝機能障害等の重篤な副作用が認められた場合。
- 2) 抗癌剤や HSV-tk 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) 本研究に登録された後で、治療開始前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。

⑦被験者の安全性確保および健康被害補償

- 1) 本実施計画書は、北里大学病院に設置された遺伝子治療審査小委員会で審議され承認を得た後、厚生労働省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にて科学面、倫理面について審議される。

- 2) 安全・効果評価・適応判定専門小委員会は、「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。本委員会は、北里大学医学部・病院C委員会の下におくこととし、遺伝子治療審査小委員会と並列な位置付けとした。

本委員会は、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研究における被験者の適格性を科学的・倫理的に評価する。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、病院へ意見を提出する。さらに、予期しない重篤な副作用が発現した場合、または本治療法の最大耐量の判定が可能となった場合に、本治療を中止あるいは終了するか否かを協議する。

- 3) 予期せぬ重大な副作用の発現等、不測の事態が生じた場合、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。総括責任者は安全・効果評価・適応判定専門小委員会に諮るのものとし、同委員会は試験継続の可否を決定する。
- 4) 重大事態や実施に影響を及ぼすおそれのある情報を確認した際（被験者の死亡、重篤な副作用の発現等の重大な事態：平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号に準ずる）には、当該研究との因果関係の有無にかかわらず、厚生労働大臣、および文部科学大臣に速やかに報告するものとする。

- 5) 健康被害補償

急性期および症状が固定または治癒するまでの治療費、検査費、入院費は本研究グループが負担する。ただし、治療後最長 1 年までとする。

また医療費以外の実費や、副作用等による症状が固定した後の治療費を含む費用については補償しない。また上記は、他の医療機関で治療された場合にも適応する。

⑧ 症例記録に関する記録用紙等の様式（資料 8 「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 症例記録用紙」参照)

被験者の容態、治療内容、検査内容と結果、およ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。

10. 患者のプライバシー保護と秘密の安全

患者のプライバシー保護と秘密の保全に関しては、「北里大学病院の患者等の個人情報保護に関する取り扱い要領」ならびに「北里大学病院の患者等の個人情報保護に関する規定」を遵守することとする。以下、要点となる事項を転記する。

(1) 実施施設での安全管理措置

組織的、人的、物理的及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」及び「北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程」に基づいた措置を講ずる。

(2) 本研究における個人情報の保護

A. 個人情報の定義

この臨床研究における「個人情報」とは、「個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年法律第 57 号）（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扱いのためのガイドライン」（平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省）（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」（平成 14 年 3 月 27 日文科科学省・厚生労働省告示第 1 号）（以下「指針」という。）に基づく情報を示すものとし、当該治療情報に含まれる氏名、生年月日、カルテ番号等その他の記述により、特定の個人を識別することができるものとする。

また、この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。

B. 利用目的の特定・利用目的の通知

この臨床研究における利用目的については、「指針」に基づいて作成された本実施計画書、ならびに「前立腺がん遺伝子臨床研究のための説明書」に記載された「研究の目的」に基づくものとする。また、個人情報保護法第15条第2項の規定において認められない範囲の利用目的の変更については、改めて本人に通知し書面にて同意を得る。

C. データ内容の正確性の確保

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・適応判定専門小委員会」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。

D. 第三者提供の制限

この臨床研究は、米国ベイラー医科大学ならびに岡山大学との共同研究であり、前述の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書・同意書」に記載、説明し、同項についても合わせて書面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ものとするが、止むを得ず研究・解析目的での提供が必要な場合には、改めて書面で通知を行い、同意を得る。

(3) 記録の保存

本研究に関連した記録は、北里大学病院において、研究の中止もしくは終了の後10年間保存することとする。

11. 同意の取得ならびに成績の公表の方法

- 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に「遺伝子治療臨床研究のための説明書」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) 各薬剤（HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター液あるいはガンシクロビル）投与前に、本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「重篤な有害事象などに関する報告書」（資料9）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、あるいは各薬剤（HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター液あるいはガンシクロビル）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。試験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。試験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、北里大学病院管理課にて保存し、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・適応判定専門小委員会において評価され、遺伝子治療臨床研究審査委員会にも意見が提出される。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) 本研究に関するすべての記録は、総括責任者の責任のもと北里大学病院管理課に保存される。
- 8) 本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（「10. 患

者のプライバシー保護と秘密の安全」参照)。

- 9) 実施施設の長である北里大学病院長は、遺伝子治療審査小委員会が判断した基準のもと、本研究に関する適切かつ個人情報保護法に準じて、遵守するものとする。
- 10) 遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づき、同じく北里大学病院長は、遺伝子臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

12. 当該遺伝子治療臨床研究の実実施施設の施設設備の状況、およびベクターの移送

北里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（ディスポーザブル）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免疫組織学的染色も教室員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たん白質分析の実験も行われている。また2002年度より遺伝子高次機能解析センターが開設され、遺伝子治療における *in vivo* を含めた解析がより優れた環境で行える施設を有する。さらに臨床組織検体を管理する tissue bank についても、すでに病院内に設置されている。

本研究に用いる非増殖性 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターに関しては、岡山大学遺伝子・細胞治療センターにおいて、受入れ試験としての変性の有無を確認する外観試験、ウイルス粒子数の測定、さらに HSV-tk 発現アデノウイルスベクターの生物学的活性を確かめるための殺細胞効果試験も実施可能であり、現在も行なっている。一方、本遺伝子治療臨床研究の場合、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。北里大学病院泌尿器科では、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、臨床的技術の点では本治療の実施には問題はないと考えられる。ウイルスベクター液の注入を受けた被験者は、24時間のモニターが可能な新棟6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える。

また当該臨床研究に用いる非増殖性 HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの移送に関しては、ベクターの作製機関である米国ベイラー医科大学遺伝子・細胞治療センターから、北里大学医学部泌尿器科が受け入れ、その一部が受入れ試験のため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移送される。

13. 当該遺伝子治療研究に関連する国内外の研究状況、および当該研究における今後の研究への反映

(1) 当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物、および臨床研究成果

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を用いた遺伝子治療の研究は、主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) の研究室において行われている (参考文献 6、7)。培養細胞、実験動物であるマウスを用いた前臨床研究においてその有効性、安全性が確認され、第 I 相臨床研究が 1996 年 8 月に開始、1998 年 4 月に終了し、その安全性が確認された。その後、同アデノウイルスベクターの反復投与による第 II 相臨床研究が、第 I 相臨床研究の 18 例を含む計 36 例に行われ、結果が 2001 年 11 月に報告された。それによると、患者血清 PSA 倍化時間の平均は治療前の 15.9 ヶ月から 42.5 ヶ月に延長し、治療を受けた内の 28 例 (77.8%) において、血清 PSA が平均 28% 低下するといった具体的な臨床有効性が確認されている。また同治療後に、末梢血における細胞障害性 T リンパ球の有意な活性化や、治療後の前立腺生検における癌細胞のアポトーシスと細胞障害性 T リンパ球の癌組織内浸潤の程度が有意に相関するといった、免疫学的なメカニズムの解析も報告、確認されている。1998 年 9 月からは、同遺伝子治療と根治的前立腺癌全摘除術との併用療法のところみが、同じく米国ベイラー医科大学泌尿器科において施行され、その病理学的評価において細胞障害性 T リンパ球の癌組織内浸潤が確認され、末梢血における細胞障害性 T リンパ球の優位な活性化も確認

されている（参考文献 13）。さらに、1999 年 7 月からは、同アデノウイルスベクターの反復追加投与に放射線治療を組み合わせた併用療法が始まっており、その安全性については、計 30 名中 RTOG（Radiation Therapy Oncology Group）スコアで、それぞれ 1 名の患者に Grade 3 にあたる ALT の上昇と頻尿の症状を認めたものの、薬物療法にて改善し、他の症例においては Grade 3 以上の重篤な副作用を認めなかった（参考文献 14）。

A. 培養細胞を用いた研究成果（参考文献 6 より抜粋）

① *In vitro* における遺伝子導入

アデノウイルスベクターの導入実験には RM-1 細胞を用いた。RM-1 細胞は研究協力者である Thompson らによって樹立されたマウス前立腺癌細胞である。レポーター遺伝子である β -ガラクトシダーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクター（ADV- β -gal）を使用し、RM-1 細胞への導入効率を調べた。50 万個の RM-1 細胞に、種々の感染濃度（MOI）の ADV- β -gal を添加し 48 時間後に x-gal 染色を行い染色陽性細胞をカウントし感染効率を算出した。その結果 12.5 MOI にて導入が確認され、100 MOI にて 100% の細胞への遺伝子導入が確認された（参考文献 6 Fig. 1A 参照）。さらに Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクター（ADV/HSV-tk）の活性を評価する実験を行った。50 万個の細胞に ADV/HSV-tk を添加し 48 時間後に細胞よりたん白質を抽出して、thymidine kinase の酵素活性を、トリチウムでラベルしたアシクロビルを用いて測定した。酵素活性は添加するアデノウイルスベクターの用量に依存して増加した。（参考文献 6 Fig. 1B 参照）

② HSV-tk 遺伝子導入と GCV による殺細胞効果（参考文献 7 Fig. 2 参照）

HSV-tk 遺伝子導入と GCV による前立腺癌細胞に対する殺細胞効果を検討するために、マウス前立腺癌細胞株である RM-1、ヒト前立腺癌細胞株である PC-3、DU-145 を用いた。 $2.5 \times 10^4 / \text{cm}^3$ の細胞にそれぞれ ADV- β -gal、ADV/HSV-tk を添加し 24 時間反応させた後、それぞれ PBS もしくは GCV $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ を 72 時間作用させ、生存細胞数をカウントした。ADV- β -gal+PBS 群の細胞数を 100% として補正した。その結果、治療群である ADV/HSV-tk+GCV 群において、対照群

と比較して明らかに生存細胞数の有意な減少を認めた。治療群（100 MOI）での生存細胞分画に関して、ADV- β -gal+PBS 群に対する比率は RM-1 で 31%、PC-3 で 44%、DU-145 で 12% となり、GCV 治療による殺細胞効果を認めた。

B. 実験動物を用いた研究成果（参考文献 6、7 より抜粋）

① HSV-tk 遺伝子導入と GCV による腫瘍増殖抑制効果（皮下腫瘍モデル）

In vivo における本治療法の効果を検討するためにまず、皮下腫瘍モデルを用いた。 4×10^6 個の RM-1 細胞を C57BL/6 マウス（12 週齢、オス）の皮下に移植し、移植後 3 日目にベクター（ADV- β -gal もしくは ADV/HSV-tk）を腫瘍内に直接注入した。注入量はそれぞれ 5×10^8 PFU とした。翌日より GCV $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ を連続 6 日間腹腔内投与した。対照群は 3 種類設定し、ADV- β -gal+PBS、ADV- β -gal+GCV、ADV/HSV-tk+PBS とした。移植後 15 日目において治療群のマウスは健康な状態を維持したが、対照群である他の 3 群においては 15 日目までに半数が死亡し、他は 15 日の時点で病的状態を呈し、24~48 時間以内に屠殺を必要とする状態であった。参考文献 6 Fig. 4 に移植後 25 日目までの腫瘍容積の推移を示した。移植後 13 日の時点で計測した腫瘍容積は治療群 $295 \pm 107 \text{ mm}^3$ 、対照群 $1855.2 \pm 223 \text{ mm}^3$ と統計学的な有意差を認め、ADV/HSV-tk と GCV による増殖抑制効果が確認された ($p < 0.001$, Kruskal-Wallis rank sum)。

治療効果発現のメカニズムを検討するために摘出したそれぞれの腫瘍組織におけるアポトーシスと壊死（ネクローシス）の程度を解析したが、治療群におけるアポトーシスの亢進、壊死領域の増大を認めた（参考文献 6 Fig. 7 参照）。

② HSV-tk 遺伝子導入と GCV 治療による生存実験（皮下移植モデル）

同様の実験系を用いて生存実験を行ったところ、治療群において生存期間の延長を認めた ($p < 0.001$, Mantel-Cox rank test)（参考文献 6 Fig. 5 参照）。

③ HSV-tk 遺伝子導入と GCV による腫瘍増殖抑制効果（同所移植モデル）（参考文献 7 Fig. 2 参照）

Thompsonらにより確立された、同所移植マウス前立腺癌を用いて、治療効果の検討を行った。RM-1細胞5,000個を前立腺に移植し、移植7日目に再開腹し前立腺部の腫瘍に対してベクターを

注入した。翌日より6日間GCVを腹腔内投与し、腫瘍移植後14日に屠殺した。前立腺部に発育した腫瘍の重量は治療群と対照群で有意差を認め ($p < 0.0001$, unpaired t test)、皮下移植腫瘍のみならず同所移植腫瘍に対しても、HSV-tk遺伝子導入とGCVによる腫瘍増殖抑制効果が確認された。

④HSV-tk 遺伝子導入と GCV 治療による生存実験 (同所移植モデル) (参考文献 7 Fig. 3 参照)

さらに同様の実験モデルを用いて生存実験を行ったところ、治療群において生存期間の延長を認めた ($p < 0.0001$, Mantel-Cox rank test)。

⑤局所への HSV-tk 遺伝子導入と GCV の全身投与によって誘導される全身的効果 (転移抑制効果)

(参考文献 7、8)

Hall は HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの局所投与と GCV の全身投与により、転移抑制という全身効果が存在することを報告し (参考文献 7 Fig. 5 参照)、その機序として、局所における NK 細胞 (natural killer cell) の誘導が、局所のみならず全身の抗腫瘍効果発現に関与していることを突き止めた。

C. 臨床検討における結果

前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 遺伝子を用いた遺伝子治療の研究は、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) の研究室において行われており、当該臨床研究計画の研究者である那須保友、および佐藤威文は、それぞれ 1996 年 6 月から 1998 年 7 月、1999 年 11 月から 2002 年 11 月まで同施設に留学し、前立腺癌に対する HSV-tk 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臨床研究とともに基礎研究に従事した経験を持つ。同研究室における培養細胞ならびに実験動物であるマウスを用いた前臨床試験において、その有効性、安全性が確認され (Hum Gene Ther 7: 515-523, 1996, Int J Can 70: 183-187, 1997)、この結果に基づき 1996 年 1 月に NIH の Office of Recombinant DNA Activities および米国食品 FDA の認可を受け、1996 年 8 月よりベイラー医科大学にて放射線治療後の局所再燃前立腺癌患者を対象とした第 I 相臨床研究が実施された。対象は根治手術不能

例で放射線治療後の局所再燃症例で、かつ内分泌療法未施行の 18 例の前立腺癌患者である。HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター 10^8 PFU の用量から試験は開始され順次 10 倍量ずつ増量された。17 例目 (10^{11} PFU 投与) までの症例においては発熱 3 例、肝機能異常 3 例、静脈注射部位の蜂窩織炎 1 例が認められたが、いずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療にて軽快した。しかし 18 例目の患者において 10^{11} PFU のウイルスベクター投与後に、高度の血小板減少 ($10,000/\mu\text{l}$) と高度の肝機能障害が出現したためプロトコールの規定により、その時点で試験は中止された。なお、本患者の血小板減少、肝機能障害は可逆的であり、GCV 投与開始 16 日目に臨床検査値は正常値に回復した。臨床効果に関しては PSA が 50%以上下降した症例を 3 例に認めた。有効症例は 10^8 PFU 投与群では認められず、 10^9 PFU、 10^{10} PFU、 10^{11} PFU 投与群においてそれぞれ 1 例に認められた。以上より、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの前立腺局所投与および GCV 全身投与に関する安全性ならびに臨床的有効性は認められたものと判断された。また本治療法は放射線治療、抗癌化学療法と相違し、手技的にも簡便であり、考えられる副作用も他の治療法と比較して軽微であることより、患者の QOL を損なう可能性は極めて低いことも確認された。

その後、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの反復投与による第 II 相臨床研究の結果が第 I 相臨床研究の 18 例を含む計 36 例に行われ、結果が 2001 年 11 月に報告された。それによると、患者血清 PSA 倍化時間の平均は治療前の 15.9 ヶ月から 42.5 ヶ月に延長し、治療を受けた内の 28 例 (77.8%) の血清 PSA レベルが平均 28%低下するといった具体的な臨床効果が確認されている。また 2 回目の治療となる反復投与 (second cycle) においても、再度血清 PSA は平均 29.4%低下することが確認された。これらの第 I/II 相臨床研究においては、HSV-tk 遺伝子を用いたケースとして初めて免疫学的な解析が行われ、病理学的な解析として、同遺伝子治療 2 週後の前立腺生検病理組織において、CD4 陽性 T リンパ球、CD8 陽性 T リンパ球、アポトーシス (TUNEL 陽性) 細胞について免疫染色での解析を施行した結果、遺伝子治療後にアポトーシス細胞と CD8 陽性 T リンパ球との density (cells/mm^3) に有意な相関関係を認めた。また末梢血におけるリンパ球についてフローサイトメトリーを用いて解析した結果、活性型 (HLA-DR 陽性) CD8 陽性 T リン

ンパ球において、治療前の平均 11.8%から治療 2 週間後には平均 22.9%へと有意な増加を認めた。2 回目の治療においても、活性型 (HLA-DR 陽性) CD8 陽性 T リンパ球は平均 13.1%から、治療 2 週間後には平均 19.3%へと増加を認めた。

治療開始前のアデノウイルス抗体の有無についても検討され、検討した 13 名の内 5 名 (38%) の症例において、遺伝子治療前にアデノウイルス抗体を有していた。しかしながら、同アデノウイルス抗体陰性症例との比較検討において、血清 PSA 倍化時間の反応に有意な差を認めておらず、同アデノウイルス抗体の存在が limiting factor になるとは断定できないと考えられた (参考文献 13)。

同遺伝子治療と根治的前立腺癌全摘除術との併用療法の検討が、同じく米国ベイラー医科大学泌尿器科において、計 23 名のハイリスク前立腺癌を対象として施行された (参考文献 19)。病理学的に確認された殺細胞効果は、全症例を通して 3~80%の腫瘍体積に確認され (平均 26%、中央値 20%)、殺細胞効果の範囲は、腫瘍体積の大きさや術前の PSA 値に比例して有意に増加していた。また癌細胞における細胞構築の破壊や、核変性などの変化の他、病理学的免疫染色評価において、CD8 陽性 T リンパ球の浸潤や、CD68 陽性細胞 (マクロファージ) の浸潤が確認された。同遺伝子治療群の腫瘍内における CD8 陽性 T リンパ球の細胞数は平均 264 であったのに対し、遺伝子治療未施行のコントロール群における同細胞数は平均 84 であった。さらにアポトーシスの評価 (apoptotic index) において、遺伝子治療群の平均 1.500 に対し、遺伝子治療未施行のコントロール群においては平均 0.872 であり、同遺伝子治療によって有意に増加することが確認された。

また患者末梢血におけるリンパ球についてフローサイトメトリーを用いて解析した結果、活性型 (HLA-DR 陽性) CD8 陽性 T リンパ球において、治療前の平均 16.7%から治療 2 週間後には平均 26.2%へと有意な増加を認めた。同じく CD8 陽性 T リンパ球においても、治療前の平均 18.9%から治療 2 週間後には平均 23.6%へと有意な増加を認めた。

さらに、血清におけるインターロイキン-12 レベルの測定においては、治療開始前の平均 33.9 pg/ml から、治療 1 週間後には平均 50.3 pg/ml へと有意に増加し、治療 2 週間後には平均 26.8 pg/ml へと低下するも、治療 4 週間後の手術直前には、再度平均 40.0 pg/ml へと有意に増加することが確認された。

また国内においても、岡山大学泌尿器科において、内分泌療法再燃前立腺癌を対象として同一ベクターの遺伝子治療が施行され、2001年3月より2005年7月までに8名（のべ9症例）の治療が実施され、9症例すべてにおいて重篤な副作用を認めなかった。また血中PSAは9例中6例（66.7%）において低下し、この6例のPSA減少率（PSA reduction）は6.7～43.9%（平均24.1%）であった（第33回科学技術部会資料3-2）。

本遺伝子治療臨床研究は、共同研究機関である米国ベイラー医科大学で行われた上記臨床研究結果を鑑み、腫瘍体積が大きいとされるハイリスク群の前立腺癌症例に対しては、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの反復追加投与が、より効果的であると考えられ、当該研究は現時点の見地より考える安全かつ先進的なプロトコールと思われる。また本邦における当該ベクターの2回投与に関しては、共同研究機関である岡山大学にて1名で施行されており、複数回投与の安全性が示唆されているが、当研究においても症例を重ねることで複数回投与の更なる安全性を確認し、かつ外科手術を併用するネオアジュバント療法としての遺伝子治療の安全性も確認したい。また本遺伝子治療においては、直接的な殺細胞効果のみならず、間接的な抗免疫学的な反応に関しても明らかにし、同治療効果の病理学的な評価を加味することで、アデノウイルスを用いた今後の更なるベクターにおける至適治療回数等のプロトコール、ならびにネオアジュバント療法としての遺伝子治療の確立に反映していきたい。

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

資料 5

評価項目およびスケジュール

項目	治療前	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day14 (2回目投与)	Day15	Day16	Day17	Day18	Day19	Day20	Day21	Day28	Day42		
理学所見(体重、PSを含む)	X									毎日観察する										X
排尿状態 (Uroflowmetry, AUAscore)	X								X									X	X	
血液一般 (血小板、白血球分画を含む)	X									2日毎に観察する										X
生化学検査一般	X	X						X	X		X						X	X	X	
クレアチニンクリアランス	X							X	X											
出血・凝固時間	X							X	X								X	X		
PT, PTT, fibrinogen	X	X						X	X		X						X	X		
血液ガス(動脈血)	X																			
尿沈渣	X	X						X	X		X						X	X	X	
尿培養、感受性試験	X								X									X		
PSA	X							X	X								X	X	X	
アデノウイルス抗体、 中和抗体測定	X								X									X	X	
アデノウイルスの同定 (血液、尿、鼻腔)	X	X						X	X		X						X	X	X	
心電図	X																			
胸部レントゲン	X																			
経直腸的超音波検査	X								X									X	X	
前立腺生検	X	(X)*									(X)*									
骨シンチ	X																			
(骨転移の疑われる部位の MRI)	X																			
(骨の単純撮影)	X																			
腹部、骨盤部CT	X																			
FACS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ELISA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
NK活性	X							X	X									X	X	
ELISPOT																				
病理学的解析																				

注記: *ベクター投与48~72時間後に担当医に担当医が可能と判断した症例に実施

項目	Day56 (術前)	Day56 (術後)	Day57 (術後1日目)	Day59 (術後3日目)	Day63 (術後7日目)	Day84	以後 3ヶ月毎	1年後	以後 3ヶ月毎	2年後
理学所見(体重、PSを含む)			毎日観察する			X	X	X	X	X
排尿状態 (Uroflowmetry, AUAscore)	X									
血液一般 (血小板、白血球分画を含む)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生化学検査一般	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
クレアチンクリアランス										
出血・凝固時間										
PT, PTT, fibrinogen		X								
血液ガス(動脈血)		X								
尿沈渣	X				X	X	X	X	X	X
尿培養、感受性試験					X					
PSA	X				X	X	X	X	X	X
アデノウイルス抗体、 中和抗体測定	X				X	X	X	X	X	X
アデノウイルスの同定 (血液、尿、鼻腔)	X				X	X				
心電図								X		X
胸部レントゲン								X		X
経直腸的超音波検査	X									
前立腺生検										
骨シンチ								X		X
(骨転移の疑われる部位の MRI)								X		X
(骨の単純撮影)								X		X
腹部、骨盤部CT								X		X
FACS	X		X	X	X	X	X	X	X	X
ELISA	X		X	X	X	X	X	X	X	X
NK活性	X					X	X	X	X	X
ELISPOT		X								
病理学的解析		X								

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

資料10

前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書

前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書

北里大学病院泌尿器科
(平成19年3月12日改訂)

目 次

1. はじめに
2. あなたの病気と治療法について
3. 遺伝子治療臨床研究の目的について
4. 遺伝子治療臨床研究の方法とスケジュールについて
5. 期待される治療効果について
6. 遺伝子治療のあとに手術治療を必ず実施すること
（遺伝子治療単独では実施しないこと）について
7. 他の治療法について
8. 遺伝子治療の安全性と危険性（リスク）について
9. これまで行なわれた遺伝子治療について
（海外・国内の状況）
10. 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について
11. 医療費について
12. 個人情報保護について
13. 緊急連絡先および問い合わせ先について
14. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
15. その他

最終頁「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

1. はじめに

この文書は、北里大学病院で行なわれる「前立腺がん遺伝子治療臨床研究」の説明書です。

この遺伝子治療臨床研究は、手術後に再発する可能性の高い前立腺がんの患者さんに対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を受けていただくことで、再発の予防につなげることを目標としています。

しかし、この遺伝子治療臨床研究は、まだ研究段階のもので、患者さんに行なって、本当に効果があるかどうか、安全に行なえるかどうか、わからないところもたくさんあります。したがって、この臨床研究に参加されるかどうかは、この説明書を読まれてから、あなたの自由意思でお決めいただければと思います。これに参加されなくても、わたしたちは、すでに広く使われている治療法を用いて、あなたの治療に最善をつくします。

また、いったん遺伝子治療が開始されてからでも、いつでも同意を撤回することができます。同意を撤回され、途中でこの臨床研究への参加を中止する場合でも、あなたが不利益をこうむることはありません。

この文書をお読みいただいて、遺伝子治療臨床研究に参加を希望される場合は、最終項の同意書に署名・捺印の上、担当医師にご提出ください。

よくわからないところ、もっとお知りになりたいことがありましたら、遠慮なく何度でも担当医師にご質問ください。

2. あなたの病気と治療法について

担当の医師から説明させていただいたと思いますが、あなたの病気は、前立腺がんです。前立腺がんは、早期に発見されれば手術療法で根治させることが可能な病気です。

しかし、がんがお腹の中で広がっている場合や、病学的に悪性度の高い場合（生検や手術後の病理診断でわかります）や、手術前の血液検査でPSA（前立腺特異抗原）の値が高い

場合などは、手術をしても 50%以上の人にがんの再発が起きることが知られています。

前立腺がんが再発した人には、内分泌療法（ホルモン注射など）が行われますが、内分泌療法も、通常、数年以内にあまり効かなくなり、半数以上の症例で、がんが進行する傾向があります。

また、手術療法および内分泌療法で、根治できなかった前立腺がんに対しては、有効な治療法がないのが現状です。

あなたの前立腺がんは、現在、他の臓器に転移していませんが、がんの進行具合（臨床病期）、病理組織学的悪性度、PSAの数値からみて、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があるかと予測されています。

3. 遺伝子治療臨床研究の目的について

北里大学病院では、手術が可能な患者さんのうち、手術後に再発する可能性の高い人に対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を行なうことで、再発の予防につなげたいと考えています。

今回ご紹介する遺伝子治療臨床研究では、前立腺の摘出手術をすぐには行なわず、まず手術の前に、あなたのがん細胞にウイルスの酵素の遺伝子を入れてから、抗ウイルス剤を4週間毎日点滴注射し、その後、手術によって前立腺を摘出します。

培養細胞や動物を使った実験の結果からは、がん細胞にウイルスの遺伝子を入れてから抗ウイルス剤を投与すると、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させたりすることがわかっていますが、患者さんでも同様にがんを小さくする効果があるかどうかは、まだ研究段階のため確実ではありません。また手術後の再発を予防する効果についても、明らかではありません。そこで、今回の遺伝子治療臨床研究において、この方法が患者さんにとって安全かどうか、どのような

作用があって、その結果どのような免疫反応が認められるか、治療効果があるかないか、などを検討させていただきたいと考えています。

研究に参加いただける患者さんの医学的な条件は以下のとおりです。

- (1) 前立腺がん罹患している人
- (2) 35歳以上 75歳以下で、医学的に本臨床研究を行なうために十分な身体的機能を有している人
- (3) がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前のPSAの数値により、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確率で再発する可能性がある人と推定される人
- (4) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能で、ベッドにいる時間が1日の半分以下の人
- (5) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がない人
- (6) 画像診断上、明らかな転移病巣が認められない人
- (7) ガンシクロビル又は類似化合物（アシクロビル等）の過敏症の既往歴や出血傾向がなく、末梢血の顆粒球数が $2,000 / \text{mm}^3$ および血小板数が $100,000 / \text{mm}^3$ より高く、かつ総ビリルビン・クレアチニンともに 1.5 mg/dl より低い人
- (8) 放射線治療、内分泌療法（ホルモン注射など）、前立腺に対する外科的治療（経尿道的前立腺摘除術や温熱療法など）、アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療のいずれも、以前受けたことのない人
- (9) 最近6か月以内に未承認薬の投与を受けたことのない人

4. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

今回行なわれる遺伝子治療について説明します。

(1) 事前の検査

最初に、前立腺から離れた場所に、がんの転移がないかどうか、骨シンチグラフィ、CT（コンピューター断層撮影）、MRI（磁気共鳴画像診断）などを行って確認します。

(2) 遺伝子の導入

検査によって、条件を満たしていることが確認された後、まず、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼという酵素の遺伝子を、ある一定量（ 10^{10} PFU）、肛門から直接前立腺に注射します（遺伝子の導入）。これは、あなたが受けたことがある前立腺生検と同じ方法です。注射に伴う感染を予防するために、抗菌薬を事前に投与（注射）します。

遺伝子は、遺伝子の乗り物（ベクター）に乗せて、がん細胞まで届けられます。このベクターは、「かぜ」をおこすウイルス（アデノウイルス）を使用していますが、アデノウイルスは一部の遺伝子を人工的に欠損させて、増殖しないようにあらかじめ操作してあります。（このベクターの安全性については「8. 遺伝子治療の安全性と危険性（リスク）について」をご覧ください。）

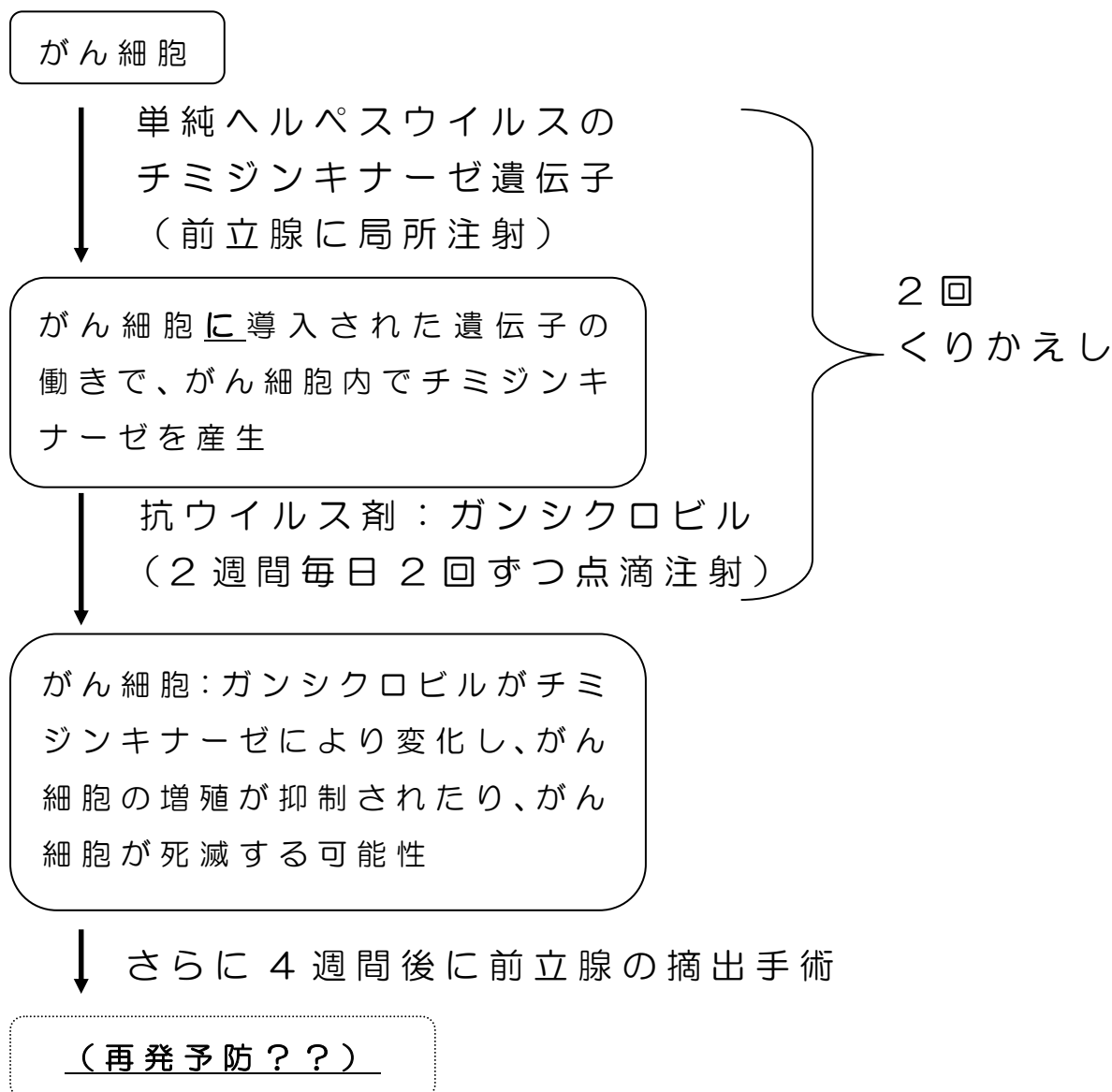
(3) 導入した当日の夜

ベクター注入後は、原則として一晩、個室で安静にさせていただきます。膀胱に外からカテーテル（細い管）を入れたままにし、トイレに行かなくても自然に尿が外の袋にたまるようにします。カテーテルは翌朝には抜きます。治療に伴う出血や感染は通常は軽く、医療処置でよくなります。万一、重い合併症が起きた場合には、直ちに適切な対処をいたします。

(4) からだの中に入った遺伝子はどうなるのか

がん細胞に遺伝子が導入されると、あなたのからだの中でチミジンキナーゼという酵素が作られるようになります。チミジンキナーゼは、単純ヘルペスウイルスがもっている酵素ですが、これによってあなたが「ヘルペス」になることはありません。

単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子をごん細胞に導入することによって期待される治療効果について



(5) 遺伝子導入の翌日以降

遺伝子の注射をした翌日から、2週間、毎日2回ずつ、ガンシクロビルという薬を点滴注射します。

ガンシクロビルは、先に導入しておいた遺伝子のはたらきで構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃し、がん細胞の増殖を抑えたり、死滅させたりすることが期待されています。ガンシクロビルの投与量は、あなたの腎臓の機能を考慮して、注意深く調節します。経過を把握するために、ガンシクロビル投与期間中は2日毎に血液検査を行います。また、1回の採血量は約20mlとなります。

(6) くりかえし（反復投与）

その後、(2)～(5)の治療をもう1度くり返します。

(7) 遺伝子導入後の管理

遺伝子の注射をしたあと、原則として個室に入院していただきます。これは、遺伝子の乗り物であるウイルスベクターが尿などに混ざって体外に排出され、それが他人に感染することを防ぐため、これを回収することを主な目的としています。血液や尿の中にベクターが混ざらなくなったことを検査によって確認した後（遺伝子の注射をしたあと、およそ数日間と考えています）は、自由にお部屋の出入りができるようになります。

(8) 遺伝子導入後から手術まで

2回の遺伝子導入とその後のガンシクロビルの投与が終わると（最初の遺伝子導入から4週間後を予定しています）、いったん退院して、ご自宅で待機していただきます。この間、激しい運動や、極端な過労は避けていただきますが、通常的生活をしていただいても結構です。

この間、おからだの不調やご心配が生じた場合は、いつでもご連絡ください。

(9) 手術

2 回の遺伝子導入とその後のガンシクロビル投与終了後からさらに 4 週間後に、前立腺の摘出手術を行いません。手術の方法は、開腹手術・腹腔鏡手術、どちらでも患者さんのご希望に合わせます。北里大学病院泌尿器科のこれまでの摘出手術の実績など、担当医師の説明をお聞きになり、納得のいく方法を選択してください。

(10) 退院時期

手術から退院までの期間は、開腹手術の場合は約 10 日間、腹腔鏡手術の場合は約 7 日程度となりますが、手術後の経過によって、変わる可能性があります。この治療のスケジュールにつきましては、この説明書の最後に分かり易く図で説明してあります。

(11) 最大で 25 人の患者さんに行なわれます

この臨床研究は、まず 5 人の患者さんに実施し、安全性が確認された段階で、別の 5 人の患者さんに遺伝子治療を行いません。最大で 25 人の患者さんに行なう予定です。あなたが何人目の患者さんなのかは、担当医師におたずねください。すべての患者さんの遺伝子治療は同じ内容となります。

一連の治療は、すべて慎重に安全性を確認しながら行ないます。もしも途中で重い副作用があらわれた場合、すぐに臨床研究を中止し、最善の手当をいたします。

(12) 退院後のお願い

あなたが臨床研究に参加された場合は、治療終了後も経過観察のために北里大学病院、あるいは関連医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的に受診してください。この遺伝子治療の安全性の確認を目的として、治療後、最

低 2 年間は受診をお願いします。また、その後は通常の前立腺がん手術後と同じように経過観察いたします。

これは、あなたにとって不利益となる副作用や異常の有無を観察し、それらを防止、あるいは、治療するためであり、また、先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにする意味もあります。

5. 期待される治療効果について

この遺伝子治療を、手術の前に行うことによって、腫瘍が小さくなり（退縮）、外科手術による治療効果を高めることが期待されています。

また、がん細胞に対する免疫を担当する細胞の働きを高められる可能性もあり、外科手術でとりきれなかったがん細胞に対して、免疫を担当する細胞が攻撃することで、再発が抑えられることも期待しています。

しかし、これらの臨床効果は、まだ明らかになっておりません。このような免疫の反応を解析し、治療効果に結びつく情報を得ることも、この臨床研究の目的です。

本臨床研究に参加して頂くことによって、手術の時期が約 2 か月遅くなります。この 2 か月は遺伝子治療を行う期間であり、この期間でのがんの縮小効果を期待しておりますが、手術後の再発を抑える効果に関しては、まだ確実なものではありません。また手術を遅らせることと、がんが治りにくくなる可能性との関係については、米国の研究で、前立腺がんと診断されてから 1 年以内に手術を行えば、治療の成績はかわらないとの報告もされておりますが、本臨床研究に参加していただくことによる手術の遅れを心配される方は、参加を自由に断ることができますので、遠慮なく担当医師までお申し出ください。

6. 遺伝子治療のあとに手術治療を必ず実施すること（遺伝子治療単独では実施しないこと）について

今回、手術の前に遺伝子治療を行なうことで、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞が死滅することが期待されています。しかし、遺伝子治療だけで、すべてのがん細胞を完全に死滅させることは、まだ科学的に実証されていません。したがって、遺伝子治療のみを受けて、手術を行わないという方法は、現段階では、患者さんにリスクが大きいと考えています。

また、今回、遺伝子治療をご紹介している患者さんは、基本的に手術が可能な患者さんで、その中でも再発の可能性が高い患者さんです。手術前に遺伝子治療を組み合わせることで、現時点では実証されていませんが、手術による治療効果を高めて再発を予防することが期待されています。遺伝子治療だけを行なって手術をしない、ということは、むしろ患者さんの不利益になると考えています。

しかしながら、遺伝子治療を受けた後、手術治療を行う前に、あなたがこの臨床研究への参加をとりやめたいとお考えになった場合には、「1. はじめに」でご説明したように、この臨床研究への参加の同意をいつでも撤回することができます。同意を撤回され、途中でこの臨床研究への参加治療を中止する場合でも、あなたが不利益をこうむることはありません。

7. 他の治療方法について

今回参加をお願いしている「遺伝子治療と手術治療の併用」以外に、あなたがいま受けることが可能な他の治療方法として、大きくわけて以下のものがあります。以下に、それぞれの治療方法の概要を説明します。内容や実施施設について詳しく知りたい場合は、担当の医師にたずねてください。

- ①放射線を前立腺に照射する放射線治療
- ②男性ホルモンの分泌をおさえる内分泌療法
- ③手術のみを行なう手術療法（遺伝子治療を行わない方法）
- ④内分泌療法と、手術療法や放射線治療との組み合わせ

① 放射線治療

放射線治療については、一般に③の手術療法と同等の治療効果といわれております。尿失禁の出現や、男性機能の温存に優れている半面、放射線による膀胱や尿道への障害や、直腸への障害が出現する可能性があります。また、この治療法についても、前立腺の中から照射をする方法（低線量率密封小線源療法、および高線量率密封小線源療法）と外から照射する方法（3次元原体照射等）があり、当院でもそれぞれの治療を行っております。詳しい内容につきましては、担当の医師から別紙にて説明させていただきます。

② 内分泌療法

前立腺がん細胞は、通常男性ホルモンに依存して増えていくことが知られています。この内分泌療法は、男性ホルモンを抑えることによって、前立腺がん細胞が成長できないような環境を作って、治療をする方法となります。この治療は、外来で投薬治療ができる反面、通常、数年以内に、男性ホルモンに依存せずに増えるがん細胞（ホルモン抵抗性がん）が出現してくることが知られています。したがって、この治療だけでは、がんを完全に治すことは難しいと考えられています。また、この治療期間中は、男性機能が低下したり、顔がほてったり、肝臓の機能が悪化する可能性があります。

③ 手術療法のみ

「3. 遺伝子治療臨床研究の目的について」でご説明いたしましたように、手術療法のみでは、現在のあなたの検査結果から想定しますと、手術後5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があります。また、その手術方法や、予想される合併症につきましては、先にお渡しした別紙をご覧ください。

④ 内分泌療法と、手術療法や放射線治療との組み合わせ

これまでに、内分泌療法と外科手術療法、または、内分泌療法と放射線治療との組み合わせの治療が多くの施設で実施されています。

内分泌療法を手術前に行うことで、血液中の PSA は明らかに低下しますが、米国における大規模な検討では、内分泌療法を事前に行なっても行わなくても、手術後に PSA が再度大きく上昇（PSA 再発）する可能性は変わらないという結果も報告されており、手術前の内分泌療法の有効性に関する確実な結論は得られていません。これまでの米国における他の研究から、「血液中の PSA の低下」という点だけでは、遺伝子治療より内分泌療法の方が優れていると可能性が高いのですが、臨床的にもっと重要な「手術後の再発率」という点からみると、それぞれ異なった作用でがん細胞を殺すものでもあり、手術前に行なうにあたって、どちらの方法が優れているかの結論は、現時点では得られておりません。

また、内分泌療法を放射線療法の前に行なう治療方法や、手術後または放射線療法を行なったあとに、内分泌療法を行なう治療方法も検討されておりますが、いずれの場合も、どの組み合わせが優れているかの結論は、同じく現時点では得られておりません。

8. 遺伝子治療の安全性と危険性（リスク）について

(1) アデノウイルスベクターの安全性

今回使用するアデノウイルスベクターは、米国のバイラー医科大学が製造し、米国食品医薬品局（FDA）が、人体への使用を許可したものです。このベクターは、遺伝子組換え技術によって体内で増殖しないように工夫しており、通常、体内からはベクターの投与後 2 日くらいで排出されます。しかし、現在のベクター製造技術では、体内で増殖

する能力をもつアデノウイルス（増殖型アデノウイルス）の混入や体内での出現を完全に防止することはできません。体内で増殖する能力をもつ天然のアデノウイルスは、「かぜ」の症状を起こすウイルスですので、万一、体内での増殖型アデノウイルスが生じて、重大な副作用を引き起こす可能性は極めて小さいものと考えています。しかしながら、遺伝子治療を行なう場合に極めて低い確率で増殖型アデノウイルスが出現する可能性も含めて、ベクターの投与によって重大な副作用や予測できない未知の副作用が起きる可能性が、完全には否定できないことをご理解ください。

これまで、今回の臨床研究で用いるものと同じベクターが米国ベイラー医科大学と岡山大学で計 140 人の患者さんに使われましたが、増殖型ウイルスによる副作用の報告はありません。ただし、アデノウイルスベクター投与後に、一過性の発熱などの副作用が起きた方がいます（「9. これまで行なわれた遺伝子治療について（海外・国内の状況）」参照）。

また岡山大学での同じベクターによる治療でも、計 8 人の患者さんに投与されましたが、重い副作用は認められず、血尿、頭痛、発熱、嘔気などを投与当日から 3 日目までに認めましたが、いずれも軽度であり、自然に良くなっています。また炎症を表す血液検査の値（CRP）が、高い用量（ 10^{10} PFU）を投与した患者さんの 6 人中 4 人に認めています。こちらも自然に正常の値に戻っています。

また前立腺がんを対象としたものではありませんが、米国の他の施設において、アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で、生命にかかわる重い副作用が報告されています。

アデノウイルスベクターによる全身性炎症反応症候群（1999 年、米国）：

ある種の遺伝病（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症）の18歳男性に対し、アデノウイルスベクターを全身投与したところ、血液障害と多臓器不全を起こし4日後に死亡しました。アデノウイルスベクターの投与を受けたときの患者さんの状態が良くなかったことに加え、血液中に投与したアデノウイルスベクターの量が多かったために免疫反応が強く出過ぎて、全身性炎症反応症候群と呼ばれる状態に陥ったと推定されています。

今回の臨床研究で投与するアデノウイルスベクターの量は、全身性炎症反応症候群を認めたときと比べて、150から300分の1の量に相当し、また、投与する部位も違うため、このような副作用が起きることは考えにくいと考えております。

（2）ガンシクロビルの安全性

ガンシクロビルは、抗ウイルス剤として一般的に使用されている薬で、安全性について十分に調べられております。

主な副作用は、白血球減少（22%）、血小板減少（16%）、肝機能障害（4%）、腎機能障害（3%）です。白血球減少と血小板減少がつよい場合、患者さんの腎機能に応じて投与量を調節します。血液検査で異常が認められた場合には、それ以降のガンシクロビルの投与を中止するなど、必要な処置を速やかに行います。

9. これまで行なわれた遺伝子治療について（海外・国内の状況）

今回とほぼ同様の遺伝子治療は、最初に米国ベイラー医科大学で、安全性の検討が1996年8月から1998年8月にかけて行なわれました。

この研究では、放射線治療後に局所で再発した前立腺がん患者さんに対し、今回の臨床研究で用いるベクターと同じベ

クターを使って、まず 18 人の前立腺がんの患者さんに遺伝子治療が行われました。ベクターの投与量は 4 段階に分けられ (10^8 から 10^{11} PFU)、それぞれ 1 回の投与を行い、その安全性を確認したところ、副作用については、17 人目までの患者さんで発熱 (3 名)、肝機能障害 (3 名)、静脈注射をした場所が痛くなって腫れること (蜂窩織炎) (1 名) がありました。いずれも軽い症状で、経過観察を含めた、お薬などの投与の治療でよくなりました。

しかし 10^{11} PFU の投与量のベクターが投与された 18 人目の患者さんで、軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点でその人に対するガンシクロビルの投与は中止されました。なお、この患者さんの血小板減少と肝機能障害は、ガンシクロビルの投与をやめてから 14 日目に正常値に回復しました。治療効果については、18 名中 3 名で PSA の 50% 以上の低下が認められています (それぞれ 56%、51%、62% の低下)。そのうちの 1 名では治療後の前立腺生検でがん細胞の消失が確認されています。また、18 名中 14 名では PSA の上昇がとまり、平均 25% の PSA 値の低下を認めましたが、残り 4 名では PSA 値の改善は認められませんでした。これらの 18 名の患者さんのうち、その後 2 名は外科的手術による摘出術を受けられ、2 名は超音波による前立腺の加療 (HIFU) を、1 名は精巣を摘出する手術を受けられております。

その後、上記 18 人の内、7 人を含む 36 人の前立腺がん患者さん (同じく放射線治療後の局所再発がん) に対して、 10^{11} PFU のアデノウイルスベクターを 2 回投与する追加の検討が行われました。その結果、この遺伝子治療の安全性や、ベクターを投与した場所のがん細胞が死んでいく可能性があること、がんに対する患者さんの免疫が強まる可能性があることがわかりました。全体の 77.8% の患者さんで PSA が平均 28% 低下し、また、患者さん全体では、PSA の値が遺伝子治療を実施する前に比べて 2 倍に上昇するまでの時間が、平均

15.9 か月から 42.5 か月へ延長することも確認されました。

現在も、放射線治療の後にアデノウイルスベクターを 2 週間空けて連続投与する併用する療法がベイラー医科大学で引き続き行われております。これは予後の良い（ローリスク）前立腺がんや、予後の悪い（ハイリスク）前立腺がん、およびリンパ節に転移を認める前立腺がんを対象として、遺伝子治療と同時に放射線治療を行い、その安全性と効果を確認するものです。ベクターの用量を 5×10^{11} v.p.（およそ $2.5 \sim 5 \times 10^{10}$ PFU に相当）ずつ、2 週の間隔で 2 回投与して遺伝子治療を行い、同時に放射線治療を併用する方法となります。この遺伝子治療を受けた 30 名の患者さんのうち、重い副作用がみられた患者さんは 2 名で、その内訳は頻尿（1 名）と肝機能の悪化（1 名）でした。いずれも薬による治療で改善しています。治療効果については、遺伝子治療を受けてからの時間がまだ経っていないので、何ともいえません。

米国ベイラー医科大学では、現在までに約 130 人の前立腺がんの患者さんが、今回の臨床研究と同じベクターを用いているこれら一連の遺伝子治療を受けていますが、上に述べた以外の重い副作用は、今のところ認められていません。

また、国内におきましても、前立腺の摘出手術を受けた後に再発した（または手術を受けられなかった）ホルモン抵抗性の局所前立腺がんや、前立腺がんの骨転移巣等に対しての遺伝子治療臨床研究が、それぞれ岡山大学病院では 2001 年から 8 人に、神戸大学病院では 2003 年から 6 人に行われております。どちらもヘルペスウイルスのチミジンキナーゼの遺伝子をもったアデノウイルスベクターを使ったもので、このうち岡山大学病院では今回の臨床研究で用いるものと完全に同じベクターを用いました。これらの治療成績は、現在その効果を観察しているところですが、岡山大学病院では、全体の 66.7% の患者さんで PSA が平均 24.1% 低下する効果が確認されています。また、重い副作用は、国内においては報告されていません。

10. 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について

この臨床研究の期間中（最初の遺伝子治療を実施してから2年間）および終了後に、からだの異常に気づかれた場合には、担当医師、または、看護師にすぐに連絡してください。直ちに適切な処置を行ないます。副作用や異常が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合でも、こちらから速やかにお知らせし、医学的対応をいたします。

11. 医療費について

臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適用されません。その代わりに、この臨床研究にかかわる費用（入院治療や検査にかかる費用）、たとえばアデノウイルスベクターやガンシクロピルの薬代やそれらの注射料、前立腺を摘出する手術にかかる費用、入院中の個室の室料、検査にかかわる費用（本臨床研究への参加に同意なしてから、最初の遺伝子治療を受けた2年後まで）などは、当院がすべて負担します。この臨床研究に参加することによって、今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金等は負担していただきます。

この臨床研究との関連が否定できない副作用が生じた場合、この副作用に対する検査や治療にかかる医療費についても当院が負担いたしますので、患者さんの医療費負担はありません。ただし、あなたの健康被害がこの臨床研究と関係があるかどうかの判定は、私たちとは利害関係のない、この遺伝子治療臨床研究のために当院が独立して設置する「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」で検討し、判断させていただきます。

また、臨床研究期間中に起こった副作用以外の健康被害は、

症状が固定するまで（健康被害が発生してから最長1年まで）の医療費を当院が負担します。ただし、副作用以外の健康被害が生じた場合の医療費以外の実費や、症状が固定した後の治療費や療養費については補償されません。上記の補償の条件は他の医療機関で検査・治療した場合にも同様に適応します。

12. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき北里大学病院事務部管理課で厳重に保管・管理します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ① 個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）
- ② 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成16年12月24日厚生労働省）
- ③ 遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月27日文部科学省・厚生労働省告示第1号）
- ④ 北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程（平成17年4月1日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報」の開示をもとめることができます。その際には、上記の指針・規程および「北里大学病院における診療情報の提供等に関する指針」に照らし開示の妥当性を判断します。開示できない場合

には、必要に応じてその旨を説明します。開示にかかわる費用については別途請求させていただきます。

○料 金 コピー料金 1枚につき45円

×線フィルム 北里大学病院の規定料金

- (3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し訂正・追加または削除の必要性を判断します。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。
- (4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の取り扱いに違反があると判断した場合」には、利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。
- (5) その他、北里大学病院で遺伝子治療臨床研究が行われることは、公開されております。臨床研究を実施している間は、研究がきちんと行なわれているかどうか、「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」があなたの治療経過や診療記録を閲覧することがあります。
- (6) 遺伝子治療開始後に治療の中止、あるいは、同意の撤回があった場合には、それまでのあなたの治療経過や診療記録は、貴重な記録になりますので、研究に使用させていただきたいと思っております。このことについて、

ご了承くださいませようお願いします。

なお、この臨床研究における個人情報の取扱いに関するお問合せは、以下の窓口までお願いいたします。

○北里大学病院事務部管理課：

若林 良雄（わかばやし よしお）

電話 042-778-8111（内線 8440）

1 3. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、また、この研究について問題や質問が生じたときは、下記にご連絡ください。

○北里大学病院泌尿器科：

医師 佐藤 威文（さとう たけふみ）

電話 042-778-8111（内線 9091）

1 4. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

（1）研究の名称

前立腺がんに対する 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（前立腺がんに対する単純ヘルペスウィルスチミジンキナーゼ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）

（2）実施施設

北里大学病院

（3）総括責任医師

^{ばばしろう}馬場志郎（北里大学医学部泌尿器科学教授・北里大学病院泌尿器科長）

（4）試験担当医師

^{さとうたけふみ}佐藤威文（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院泌尿器科医師）

いわむらまさつぐ
岩村正嗣（北里大学医学部泌尿器科学助教授・北里大学病院
泌尿器科主任）

そう しげひろ
宋成浩（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院
泌尿器科医師）

ふじたてつお
藤田哲夫（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院
泌尿器科医師）

まつもとかずまさ
松本和将（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院
泌尿器科医師）

おかやす いさお
岡安 勲（北里大学医学部病理学教授）

おばたふみや
小幡文弥（北里大学医療衛生学部免疫学教授）

15. その他

（1）本臨床研究に参加している期間中のお願い

今回使用するアデノウイルスベクターがあなたの精液に一時的に混ざる可能性は極めて低いものと思われませんが、完全に否定はできません。そのため、本臨床研究に参加している期間中は、担当医師の許可があるまでは、必ずコンドームを使った避妊を行ってください。

また、本臨床研究の参加期間中に、他の診療科や他の病院にかかったり、他の治療を受ける場合、また、そこでもらった薬や薬局で買われた薬がありましたら、担当医師にお知らせください。

（2）遺伝子治療臨床研究実施を開始するために必要な手続き

日本の遺伝子治療臨床研究は、厚生労働省が定めた指針（遺伝子治療臨床研究に関する指針）により、北里大学病院の審査委員会と厚生労働省の厚生科学審議会で審議されます。そこで研究の科学性と倫理性が了承されて初めて、臨床研究を開始することができます。

（3）関係法令等

① 個人情報保護に関する法律

<http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html>

② 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（厚生労働省）

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>

③ 遺伝子治療臨床研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp//general/seido/kousei/i-kenkyu/identshi/0504sisin.html>

④ 北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程

<http://www.khp.kitasato-u.ac.jp/kojinj>

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

北里大学病院

病院長 藤井 清孝 殿

私は、前立腺がん遺伝子治療臨床研究について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、上記臨床研究を行う上で必要な処置、及び上記臨床研究において予測されない状況が発生した場合、それに対処するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- あなたの病気と治療法について
- 遺伝子治療臨床研究の目的について
- 遺伝子治療臨床研究は開発途上の治療法であることについて
- 遺伝子治療臨床研究の方法とスケジュール
- 期待される治療効果について
- 遺伝子治療のあとに手術治療を必ず実施すること（遺伝子治療単独では実施しないこと）について
- 他の治療法について
- 遺伝子治療の安全性と危険性（リスク）について
- これまでに行なわれた遺伝子治療について（海外・国内の状況）
- 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について
- 医療費について
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
- その他

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印）（印）

連絡先

親族又は理解補助者（署名又は記名捺印）（印）

連絡先

患者さんとの関係

説明医師（署名又は記名捺印）（印）

所 属

立会人（署名又は記名捺印）（印）

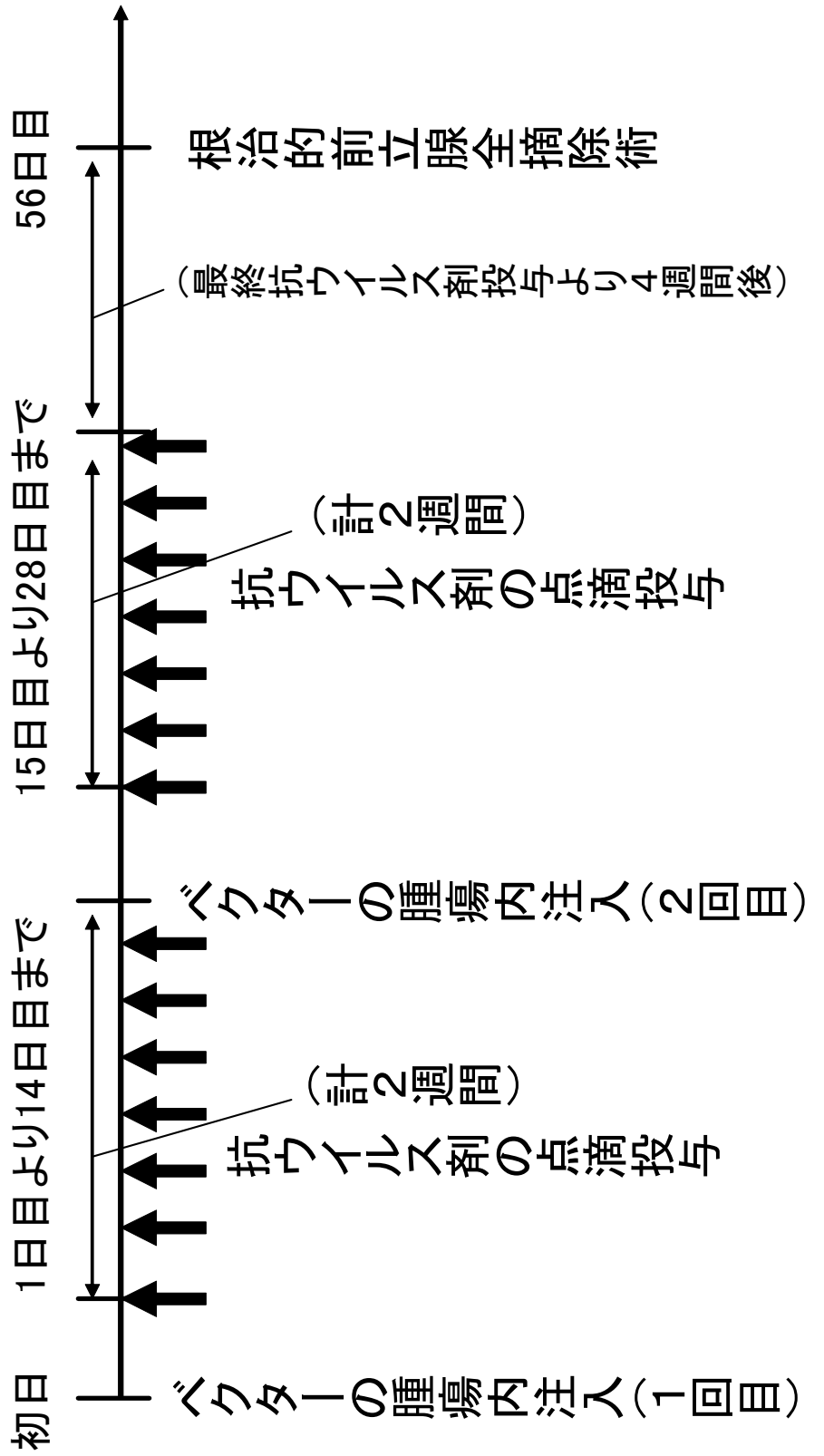
連絡先あるいは所属

患者さんとの関係

患者様説明用

【治療スケジュール】

入院治療		外来通院	入院治療
------	--	------	------



【検査・観察項目とそのスケジュール】

項目	治療前	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day14	Day15	Day16	Day17	Day18	Day19	Day20	Day21	Day28
		(1回目投与翌日)	毎日							2日毎							
診察	X								X								X
排尿の確認	X								X								
血液の検査	X								X								
血液の検査 (肝臓、腎臓)	X	X						X	X		X					X	X
血液の検査 (動脈血の採血)	X																
尿の検査	X	X						X	X		X					X	X
尿の培養 (細菌の検査)	X								X								X
PSA	X							X	X							X	X
心電図	X																
胸部レントゲン	X																
経直腸的超音波検査	X								X								X
前立腺生検	X										(X)*						
骨シンチ	X																
(骨転移の疑われる 部位のMRI)	X																
(骨の単純撮影)	X																
腹部、骨盤部CT	X																
リンパ球の検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫の検査	X							X	X							X	X

注記: *ベクター投与48~72時間後に担当医が可能と判断し、患者さんから同意が得られた場合に行います。

【検査・観察項目とそのスケジュール（続）】

項目	Day42	Day56 (術前)	Day56 (術後)	Day57 (術後1日目)	Day59 (術後3日目)	Day63 (術後7日目)	Day84	以後 3ヶ月毎	1年後	以後 3ヶ月毎	2年後
診察	X			毎日観察する			X	X	X	X	X
排尿の確認	X	X									
血液の検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液の検査 (肝臓、腎臓)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液の検査 (動脈血の採血)			X								
尿の検査	X	X				X	X	X	X	X	X
尿の培養 (細菌の検査)						X					
PSA	X	X				X	X	X	X	X	X
心電図									X		X
胸部レントゲン									X		X
経直腸的超音波検査	X	X									
前立腺生検											
骨シンチ									X		X
(骨転移の疑われる 部位のMRI)									X		X
(骨の単純撮影)									X		X
腹部、骨盤部CT									X		X
リンパ球の検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
免疫の検査		X					X	X	X	X	X

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

資料13

免疫学的ならびに病理組織学的
解析方法に関する資料

免疫学的ならびに病理組織学的解析方法

1. 腫瘍組織の解析

- ① 摘出前立腺の4 mm スライスホルマウントスライドを作成し、腫瘍のマッピングを行い、全前立腺体積、全腫瘍体積、殺細胞効果範囲 (affected tumor volume) を計測する。
- ② パラフィン包埋した組織を脱パラフィン処理し、Mol Ther 13: 727-728, 2006 に記載された方法に則って、Tunnel 染色によるアポトーシスの検定、CAR に対する抗体を用いた CAR 発現細胞の検出を行う。
- ③ ホルマリン固定パラフィン包埋ホルマウント標本で抗 CD20 抗体 (B cells) (Dako)、抗 CD8 抗体 (killer T cells) (Neomarkers)、抗 CD68 抗体 (macrophages) (Dako)、抗 CD3 抗体 (T cells) (Dako) および抗 CD4 抗体 (helper T cells) (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 Pathological stage、Gleason grade がマッチしたもの*をコントロールとし、局所免疫反応を評価する。
- ⑤ 上の②、③、④は、コンピューターイメージ解析 (Optimas 6.1) を用いた定量評価で行う。

* 当院で過去に診断された前立腺癌病理標本を対象とし、書面による同意取得を行う。

2. リンパ節の免疫組織学的解析

- ① 前立腺全摘除術の施行時に、同じく郭清したリンパ節検体を用いる。
- ② 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)、抗 CD68 抗体 (macrophages) (Dako)、抗 CD3 抗体 (T cells) (Dako) および抗 CD4 抗体 (helper T cells) (Dako) を用い免疫染色を行う。
- ③ 上記はコンピューターイメージ解析 (Optimas 6.1) を用いた定量評価で行う。

3. リンパ節由来リンパ球の機能解析

- ① 前立腺全摘除術の施行時に、同じく郭清したリンパ節検体を用いる。
- ② 培養液を満したシャーレ内で、細かく切片化し、スライドグラスを用いてさらに細かく粉砕する。
- ③ 粉砕したリンパ節を含む培養液をメッシュに通し、細胞分画のみを分離する。
- ④ 前立腺全摘除術で得られた前立腺検体より、癌病巣部を punched out して採取する。なお採取病巣部の同定に関しては、当該検討の共同研究者である岡安 勲が確認、同定するものとする。
- ⑤ 同癌病巣から得られた腫瘍組織を、液体窒素での急速凍結ならびに解凍を繰り返し、腫瘍ペプチドの抽出を行う。
- ⑥ 上記③で分離したリンパ球と、腫瘍ペプチドとを共培養する。コントロール群として、上記③で分離したリンパ球のみを培養した群と、fibroblast と共培養した群も設定する。
- ⑦ ⑥から回収したリンパ球を ELISPOT アッセイ用のプレートに移し、IFN- γ を分泌している細胞のスポット数をそれぞれカウントする。

4. 末梢血リンパ球の解析（調節性 T 細胞についての解析を含む）

- ① 投与前、投与後 1～7 日目、14～21 日目、28 日目、42 日目、56 日目、57 日目、59 日目、63 日目、84 日目、以後 3 か月毎（術後 2 年まで）にヘパリンにてコーティングされた 5 ml の注射器を用いて、4.5 ml の血液を採取する。
- ② 抗体を含まない血液のみのコントロール、および 2 種の異なる蛍光色素でラベルされた各種交代の組み合わせ（CD45/CD14、CD3/CD19、CD3/CD8、CD3/CD4、CD8/HLA-DR、CD4/HLA-DR、CD3/HLA-DR、CD3/CD56+CD16、CD3/CD11b、CD4/CD25）を用いる。各血液検体 100 μ l とそれぞれの抗体各 20 μ l を、室温かつ遮光した状態で 30 分インキュベートする。
- ③ Coulter Q-Prep を用いて赤血球を除去し、固定する。A 液 635 μ l : (ギ酸)、B 液 265 μ l : (炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム)、C 液 100 μ l : (パラホルムアルデヒド)。
- ④ FACS 解析を行う（1 アッセイにつき、10,000 細胞以上）。

5. 血清中サイトカインの測定

- ① 投与前、投与後 1～7 日目、14～21 日目、28 日目、42 日目、56 日目、57 日目、59 日目、63 日目、84 日目、以後 3 か月毎（術後 2 年まで）に 5 ml の注射器にて 5 ml の血液を採取する。
- ② 2,000×g、15 分、4℃で遠心分離後、0.5 ml の血清を分離し、-80℃で保存する。
- ③ IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 を ELISA 法にて測定する。

6. 細胞障害性試験による NK 細胞の機能解析

- ① 投与前、投与後 7 日目、14 日目、21 日目、28 日目、56 日目、84 日目、以後 3 か月毎（術後 2 年まで）に採取された PBMC を解析に用いる。
- ② PBMC の細胞数を測定し、⁵¹Cr 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 1 N 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。

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

7. 生検組織及び摘出病理組織による導入遺伝子の解析

- ① 投与後 16～17 日目（2 回目のベクター投与後 48～72 時間後）、および投与後 56 日目の摘出病理組織において検討を行う。
- ② 生検組織ならびに摘出病理組織の凍結標本に DNazol（Invitrogen）を加えてホモジナイズする。
- ③ エタノールを加えて DNA を沈殿後、遠心分離により DNA を回収する。
- ④ アプライドバイオシステムズの Assays-by-Design サービスにより、HVS-tk gene の遺伝子配列から、TaqMan MGB プローブ、プライマーを設計、合成する。
- ⑤ TaqMan Universal PCR Master Mix を加え、ABI PRISM 7700 Sequence Detection System（Applied

Biosystems) を用いてリアルタイム PCR をおこない、導入遺伝子のコピー数を確認する。

8. 免疫学的反応のフォローアップ

前述の内容を含めて、末梢血リンパ球の解析、ならびに血清中サイトカインの測定に関して、同じく投与前、投与後 1~7 日目、14~21 日目、28 日目、42 日目、56 日目、57 日目、59 日目、63 日目、84 日目、以後 3 か月毎（術後 2 年まで）と、より長期的な術後フォローアップ期間を行う。また NK 細胞の機能解析に関しても、投与前、投与後 7 日目、14 日目、21 日目、28 日目、56 日目、84 日目、以後 3 か月毎（術後 2 年まで）と長期のフォローを実施する。

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

資料14

前立腺がん遺伝子治療臨床研究における

前立腺針生検の説明書

前立腺がん遺伝子治療臨床研究における
前立腺針生検の説明書

北里大学病院泌尿器科
(平成19年3月12日改訂)

目 次

1. はじめに
2. 遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検の目的について
3. 前立腺針生検の方法とスケジュールについて
4. 前立腺針生検の安全性と危険性（リスク）について
5. 前立腺針生検で副作用が生じた場合について
6. 医療費について
7. 個人情報保護について
8. 緊急連絡先および問い合わせ先について
9. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
10. その他

最終頁「前立腺がん遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検に関する同意書」

1. はじめに

この文書は、北里大学病院で行なわれる「前立腺がん遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検」の説明書です。

あなたが受けられているこの遺伝子治療臨床研究は、手術後に再発する可能性の高い前立腺がんの患者さんに対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を受けていただくことで、再発の予防につなげることを目標としているものです。

しかし、この遺伝子治療臨床研究は、まだ研究段階のものです。そこで私たちは、前立腺内にベクターを投与したことによって、細胞の中に目的とする遺伝子がどれくらい届いているのかを、生検細胞を検査することで、明らかにしたいと考えております。

この検査は、細胞の中のウイルス酵素の遺伝子（の発現の程度）を検討する検査です。したがって、この検査を受けていただくことで、あなたの遺伝子治療の効果が高まるわけではありません。この臨床研究に参加されるかどうかは、この説明書を読まれてから、あなたの自由意思でお決めいただければと思います。

また、いったん検査に同意されてからでも、いつでも同意を撤回することができます。その場合、生検を行うことなく、遺伝子治療を行います。同意を撤回された場合も、あなたの遺伝子治療は予定通り行われ、あなたが不利益をこうむることはありません。

この文書をお読みいただいて、前立腺針生検に同意される場合は、最終頁の同意書に署名・捺印の上、担当医師にご提出ください。

よくわからないところ、もっとお知りになりたいことがありましたら、遠慮なく何度でも担当医師にご質問ください。

2. 遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検の目的について

すでに参加していただいているこの遺伝子治療ですが、ま

ず手術の前に、あなたのがん細胞にウイルスの酵素の遺伝子を入れてから、抗ウイルス剤を4週間毎日点滴注射し、その後、手術によって前立腺を摘出し、再発の予防につなげることを目標とします。

培養細胞や動物を使った実験の結果からは、がん細胞にウイルスの遺伝子を入れてから抗ウイルス剤を投与すると、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させたりすることがわかっていますが、患者さんでも同様にがんを小さくする効果があるかどうかは、まだ研究段階のため確実ではありません。

またこの遺伝子治療によって、どのくらい目的とする遺伝子が、がん細胞の中に届いているのかについても明らかになっていません。

そこで、今回の遺伝子治療臨床研究を受けられる患者さんの細胞に、目的としているウイルス酵素の遺伝子が、治療後、どの程度存在しているのかを、生検細胞によって検討させていただきたいと考えています。

3. 前立腺針生検の方法とスケジュールについて

前立腺針生検の方法ですが、肛門から超音波プローブと呼ばれる機器を挿入し、超音波で前立腺の内部を観察した後、直腸の内側から直径約1.5 mmの針を前立腺に向かって刺し、前立腺の組織を採取します（図1）。

検査は約30分で終了します。検査後は病室で安静にさせていただきますが、強い出血や発熱がなければ、検査後の歩行などは自由です。食事についても、普段通りに食べられます。

検査を行なう前と後に、抗生剤を点滴で投与し、その後3日間、抗生剤を飲んでいただきます。食事の制限は特にありません。

検査の予定日は、2回目のベクター投与後から2日目、または3日目に予定しております。

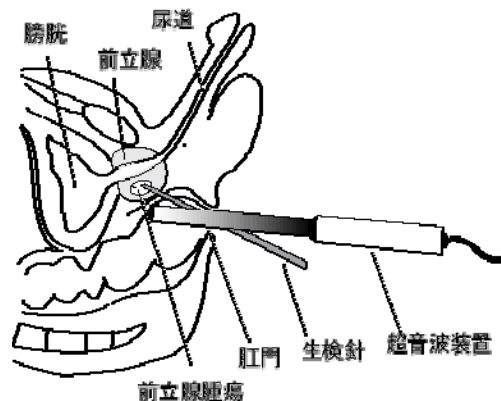


図 1 前立腺針生検の方法

4. 前立腺針生検の安全性と危険性（リスク）について

前立腺針生検は、外来で日常的に行われている検査で、安全性は確認されておりますが、以下のような合併症が起きることがあります。

（1）血尿

前立腺が膀胱の出口にある関係上、血尿となることがあります。通常は2～3日で自然によくなりますが、血尿が強く排尿が困難になるような場合は、点滴治療や膀胱洗浄などの処置を必要とします。

（2）発熱

直腸から針を刺す検査法のため、大腸菌などの細菌が体内に入り、感染症をおこす危険性があります。その予防のために、検査の前後には抗生剤を点滴注射し、検査後も数日間は抗生剤を飲んでいただきます。発熱の程度によっては点滴治療を継続します。

（3）血便・血精液症

検査後、下着に血液が付いたり、便に血液が混じることがあります。また精液に血が混じり、赤色～茶褐色になることがあります。前立腺に針を刺したために生じる症状で、治療は必要ありません。

5. 前立腺針生検で副作用が生じた場合について

一連の検査は、すべて慎重に安全性を確認しながら行ないます。もしも途中で重い副作用があらわれた場合、すぐに臨床研究を中止し、最善の手当をいたします。

「1. はじめに」でご説明したように、この臨床研究への参加の同意をいつでも撤回することができます。同意を撤回され、途中でこの臨床研究への参加治療を中止する場合でも、あなたが不利益をこうむることはありません。

この検査を受け、からだの異常に気づかれた場合には、担当医師、または、看護師にすぐに連絡してください。直ちに適切な処置を行ないます。副作用や異常が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合でも、こちらから速やかに医学的対応をいたします。

6. 医療費について

この検査にかかる費用は、当院がすべて負担します。この検査に同意され、受けられた場合でも、余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金等は負担していただきます。

この臨床研究（前立腺針生検を含む）との関連が否定できない副作用が生じた場合、この副作用に対する検査や治療にかかる医療費についても当院が負担いたしますので、患者さんの医療費負担はありません。あなたの健康被害がこの臨床研究と関係があるかどうかの判定は、私たちとは利害関係の

ない、この遺伝子治療臨床研究のために当院が独立して設置する「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」で検討し、判断させていただきます。

また、臨床研究期間中に起こった副作用以外の健康被害は、症状が固定するまで（健康被害が発生してから最長 1 年まで）の医療費を当院が負担します。但し、副作用以外の健康被害が生じた場合の医療費以外の実費や、症状が固定した後の治療費や療養費については補償されません。上記の補償の条件は他の医療機関で検査・治療した場合にも同様に適用します。

7. 個人情報の保護について

(1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に伴う診療記録や臨床データは、以下の法律等の規定に基づき北里大学病院事務部管理課で厳重に保管・管理します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ①個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号）
- ②医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省）
- ③遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 14 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）
- ④北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程（平成 17 年 4 月 1 日施行）

(2) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報」の開示をもとめることがで

きます。その際には、上記の指針・規程および「北里大学病院における診療情報の提供等に関する指針」に照らし開示の妥当性を判断します。開示できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。開示にかかわる費用については別途請求させていただきます。

○料 金 コピー料金 1枚につき45円

×線フィルム 北里大学病院の規定料金

- (3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し訂正・追加または削除の必要性を判断します。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。
- (4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の取り扱いに違反があると判断した場合」には、利用の停止または消去を求めることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。
- (5) その他、北里大学病院で遺伝子治療臨床研究が行われることは、公開されております。臨床研究を実施している間は、研究がきちんと行なわれているかどうか、「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」があなたの治療経過や診療記録を閲覧することがあります。
- (6) 遺伝子治療開始後に治療の中止、あるいは、同意の

撤回があった場合には、それまでのあなたの治療経過や診療記録は、貴重な記録になりますので、研究に使用させていただきたいと思えます。このことについて、ご了承くださいませようお願いします。

なお、この臨床研究における個人情報の取扱いに関するお問合せは、以下の窓口までお願いいたします。

○北里大学病院事務部管理課：

若林 良雄（わかばやし よしお）

電話 042-778-8111（内線 8440）

8. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、また、この研究について問題や質問が生じたときは、下記にご連絡ください。

○北里大学病院泌尿器科：

医師 佐藤 威文（さとう たけふみ）

電話 042-778-8111（内線 9091）

9. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

（1）研究の名称

前立腺がんに対する 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（前立腺がんに対する単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ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）

（2）実施施設

北里大学病院

（3）総括責任医師

^{ばばしろう}馬場志郎（北里大学医学部泌尿器科学教授・北里大学病院

泌尿器科長)

(4) 試験担当医師

佐藤 威文 (北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院
泌尿器科医師)

岩村 正嗣 (北里大学医学部泌尿器科学助教授・北里大学病院
泌尿器科主任)

宋 成浩 (北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院
泌尿器科医師)

藤田 哲夫 (北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院
泌尿器科医師)

松本 和将 (北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院
泌尿器科医師)

岡安 勲 (北里大学医学部病理学教授)

小幡 文弥 (北里大学医療衛生学部免疫学教授)

10. その他

(1) 本臨床研究に参加している期間中のお願い

今回使用するアデノウイルスベクターがあなたの精液に一時的に混ざる可能性は極めて低いものと思われませんが、完全に否定はできません。そのため、本臨床研究に参加している期間中は、担当医師の許可があるまでは、必ずコンドームを使った避妊を行ってください。

また、本臨床研究の参加期間中に、他の診療科や他の病院にかかったり、他の治療を受ける場合、また、そこでもらった薬や薬局で買われた薬がありましたら、担当医師にお知らせください。

(2) 遺伝子治療臨床研究実施を開始するために必要な手続き

日本の遺伝子治療臨床研究は、厚生労働省が定めた指針(遺伝子治療臨床研究に関する指針)により、北里大学病

院の審査委員会と厚生労働省の厚生科学審議会で審議されます。そこで研究の科学性と倫理性が了承されて初めて、臨床研究を開始することができます。

(2) 関係法令等

① 個人情報の保護に関する法律

<http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html>

② 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（厚生労働省）

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>

③ 遺伝子治療臨床研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp//general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>

④ 北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程

<http://www.khp.kitasato-u.ac.jp/kojinj>

前立腺がん遺伝子治療臨床研究における 前立腺針生検に関する同意書

北里大学病院
病院長 藤井 清孝 殿

私は、前立腺がん遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究の過程で前立腺針生検により組織を採取し、それを導入遺伝子の評価・解析に用いることに同意します。また、上記前立腺針生検を行う上で必要な処置、及び上記前立腺針生検において予測されない状況が発生した場合、それに対処するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- 遺伝子治療臨床研究における前立腺針生検の目的について
- 前立腺針生検の方法とスケジュールについて
- 前立腺針生検の安全性と危険性（リスク）について
- 前立腺針生検で副作用が生じた場合について
- 医療費について
- 個人情報保護について
- 緊急連絡先および問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
- その他

平成 年 月 日

患者氏名(署名又は記名捺印) _____ (印)

連絡先 _____

親族又は理解補助者(署名又は記名捺印) _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

説明医師(署名又は記名捺印) _____ (印)

所 属 _____

立会人(署名又は記名捺印) _____ (印)

連絡先あるいは所属 _____

患者さんとの関係 _____

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

資料15

前立腺がん術後病理組織における

遺伝子治療との対照比較研究

術後病理組織の解析

および医学情報の研究利用の説明書

前立腺がん術後病理組織における
遺伝子治療との対照比較研究

術後病理組織の解析、および医学情報の
研究利用の説明書

北里大学病院泌尿器科
(平成19年3月12日改訂)

目 次

1. はじめに
2. 研究の目的について
3. 同意・撤回の自由
4. 対照比較研究の方法・内容について
5. 研究に参加することの利益と不利益について
6. 費用について
7. この研究の成果の発表について
8. 個人情報の保護について
9. 連絡先および問い合わせ先について
10. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
11. その他

最終頁「術後病理組織の解析、および医学情報の研究利用に関する
同意書」

1. はじめに

この文書は、「前立腺がん術後病理組織における遺伝子治療との対照比較研究」に関する説明書です。過去に北里大学病院で前立腺がんの摘除術を受けられた患者さんにお渡ししています。

2. 研究の目的について

北里大学病院では、現在、「前立腺がんの遺伝子治療臨床研究」を行っています。遺伝子治療は、研究段階で、その効果や安全性、まだ明らかではありません。遺伝子治療の効果を検討するためには、遺伝子治療を受けた患者さんと、受けていない患者さんの細胞や組織を比較検討する必要があります。

そこで、過去に前立腺がんの摘除手術を行い、遺伝子治療を受けていない患者さんに、術後に保存してある病理組織を提供いただき、遺伝子治療の患者さんの結果と比較して、遺伝子治療の効果を明らかにしたいと考えています。

つきましては、病理部で保存しているあなたの病理組織を、この研究のために提供いただけるかどうか、ご検討いただければと思います。

3. 同意・撤回の自由

この研究に参加されるかどうか、すなわちあなたの病理組織のご提供をいただけるかどうかは、この説明書を読まれてから、あなたの自由意思でお決めください。

同意はいつでも撤回することができ、同意を撤回されても、あなたの医療はこれまで通り行われます。あなたが不利益をこうむることはありません。

この文書をお読みいただき、参加に同意される場合は、最終項の同意書に署名・捺印の上、担当医師にご提出ください。

4. 対照比較研究の方法・内容について

この研究に同意していただくことで、あなたの体へ新たな検査が加わるものではございません。

具体的には、過去に手術で摘除した前立腺がん組織に免疫染色などの追加検査を新たに行い、がん組織における様々な細胞

の情報を確認したいと考えております。

特に、様々な免疫を担当するリンパ球や、がん細胞の状態などを評価し、遺伝子治療を行った患者さんと比較することで、その効果について明らかにしたいと考えております。

また、研究にあたって、あなたのこれまでの診療の記録も貴重な情報となります。参加される場合、診療情報の研究利用にも同意いただければと思います。

5. 研究に参加することの利益と不利益について

この研究に参加することで、あなたの治療に直接のメリットはありません。病理組織をご提供いただくことで、今後の遺伝子治療の発展のために役立てることが出来ます。

研究に参加される場合、病理組織と、過去の臨床情報を提供するのみであり、新たな身体的・時間的なご負担はありません。

6. 費用について

この臨床研究に同意していただくことによって、なんらかの費用を負担していただくことはございません。免疫染色など、研究に必要な費用は、すべて北里大学病院が負担します。

7. この研究の成果の発表について

この研究の成果は、学術論文や学会等で、公表されます。その際、患者さんの個人情報、公表されることはありません。

8. 個人情報の保護について

- (1) あなたの診療記録および同意書など、この遺伝子治療臨床研究に関連する臨床データは、以下の法律等の規定に基づき北里大学病院事務部管理課で厳重に保管・管理します。得られた臨床データはこの臨床研究に利用する他、この研究の結果を医学雑誌や学会、厚生労働省およびその審議会に報告することがありますが、あなたの個人情報は保護されます。なお、利用目的に変更が生じた場合には、改めてご連絡させていただきます。

- ①個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号）

- ②医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省)
- ③遺伝子治療臨床研究に関する指針 (平成 14 年 3 月 27 日文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)
- ④北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程 (平成 17 年 4 月 1 日施行)

(2) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報」の開示をもとめることができます。その際には、上記の指針・規程および「北里大学病院における診療情報の提供等に関する指針」に照らし開示の妥当性を判断します。開示できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。開示にかかわる費用については別途請求させていただきます。

○料 金 コピー料金 1 枚につき 45 円
 X線フィルム 北里大学病院の規定料金

(3) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の内容が事実ではないと判断した場合」には、訂正・追加または削除をもとめることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し訂正・追加または削除の必要性を判断します。訂正・追加または削除できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。

(4) あなたは、この臨床研究により得られた「あなた自身が識別できる個人情報の取り扱いに違反があると判断した場合」には、利用の停止または消去をもとめることができます。その際には、総括責任医師が内容を調査し、違反が判明した場合には必要な措置を講じるとともに、必要に応じてその旨を説明します。なお、利用の停止または消去ができない場合にも、必要に応じてその旨を説明します。

- (5) その他、北里大学病院で遺伝子治療臨床研究が行われることは、公開されております。臨床研究を実施している間は、研究がきちんと行なわれているかどうか、「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」があなたの治療経過や診療記録を閲覧することがあります。

なお、この臨床研究における個人情報の取り扱いに関するお問合せは、以下の窓口までお願いいたします。

○北里大学病院事務部管理課：
若林 良雄（わかばやし よしお）
電話 042-778-8111（内線 8440）

9. 連絡先およびお問い合わせ先について

この研究について問題や質問が生じたときは、下記にご連絡ください。

○北里大学病院泌尿器科：
医師 佐藤 威文（さとう たけふみ）
電話 042-778-8111（内線 9091）

10. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

あなたの病理組織・臨床情報は、下記の遺伝子治療を受けた患者さんの細胞・情報と比較されます。ご希望があれば、遺伝子治療の研究計画書を見ることができます。

(1) 研究の名称

前立腺がんに対する 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（前立腺がんに対する単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ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）

(2) 実施施設

北里大学病院

(3) 総括責任医師

ばばしろう
馬場志郎（北里大学医学部泌尿器科学教授・北里大学病院
泌尿器科長）

（4）試験担当医師

さとうたけふみ
佐藤威文（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院
泌尿器科医師）

いわむらまさつぐ
岩村正嗣（北里大学医学部泌尿器科学助教授・北里大学病院泌
尿器科主任）

そう しげひろ
宋 成浩（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院
泌尿器科医師）

ふじたてつお
藤田哲夫（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院
泌尿器科医師）

まつもとかずまさ
松本和将（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院
泌尿器科医師）

おかやす いさお
岡安 勲（北里大学医学部病理学教授）

おばたふみや
小幡文弥（北里大学医療衛生学部免疫学教授）

1 1. その他

（1）遺伝子治療臨床研究実施を開始するために必要な手続き
日本の遺伝子治療臨床研究は、厚生労働省が定めた指針
（遺伝子治療臨床研究に関する指針）により、北里大学病
院の審査委員会と厚生労働省の厚生科学審議会で審議され
ます。そこで研究の科学性と倫理性が了承されて初めて、
臨床研究を開始することができます。

（2）関係法令等

①個人情報保護に関する法律

<http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html>

②医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱い のためのガイドライン（厚生労働省）

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>

③遺伝子治療臨床研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp//general/seido/kousei/i-kenkyu/identsi/0504sisin.html>

④北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本

規程

<http://www.khp.kitasato-u.ac.jp/kojinj>

術後病理組織の解析、および医学情報の
研究利用に関する同意書

北里大学病院
病院長 藤井 清孝 殿

私は、前立腺がん術後病理組織の解析、および医学情報の研究利用について、口頭および文書により説明を受け、下記の内容を理解しました。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。

- 研究の目的について
- 同意・撤回の自由
- 対照比較研究の内容・方法について
- 研究に参加することの利益と不利益について
- 費用について
- この研究の成果の発表について
- 個人情報の保護について
- 連絡先および問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
- その他

平成 年 月 日

患者氏名(署名又は記名捺印) _____ (印)

連絡先 _____

親族又は理解補助者(署名又は記名捺印) _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

説明医師(署名又は記名捺印) _____ (印)

所 属 _____

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)

連絡先あるいは所属 _____

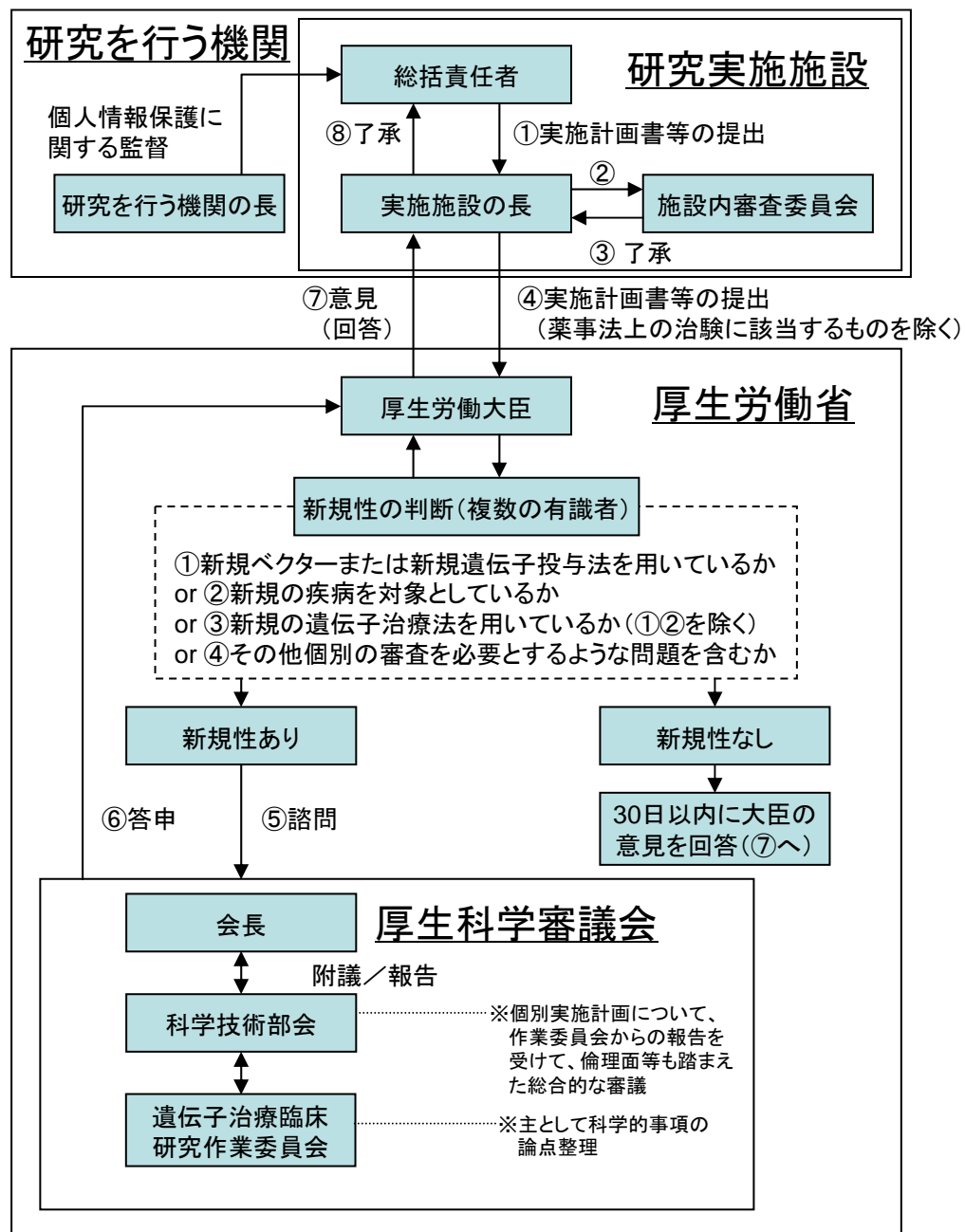
患者さんとの関係 _____

我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧について

2007年3月現在

番号	実施施設名	対象疾患	導入遺伝子の種類	導入方法(ベクター)	申請書提出	大臣回答	状態
1	北海道大学医学部附属病院	アデノジンデアミナーゼ(ADA)欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のT細胞に導入し投与	1994/8/31	1995/2/13	終了 2003/3/31
2	東京大学医学部研究所附属病院	腎細胞がん	顆粒球マクロファージ(GM-CSF)遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の腎がん細胞に導入し投与	1996/12/2	1998/8/10	継続
3	岡山大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1996/12/2	1998/10/23	終了 2003/10/23
4	財団法人癌研究会附属病院及び化学療法センター	乳がん	多剤耐性遺伝子(MDR1)遺伝子	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2000/2/24 1998/7/14	2000/2/24 (変更届了承 2004/1/20)	継続
5	千葉大学医学部附属病院	食道がん(進行食道がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1998/7/14	2000/5/30	終了 2004/10/20
6	名古屋大学医学部附属病院	悪性グリオーマ	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リポソーム →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	継続
7	東京慈恵会医科大学附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	終了 2003/5/1
8	東北大学加齢医学研究所附属病院(組織統合、医学部附属病院で継続 #12)	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/5/14	2000/1/17	施設変更 →#12
9	岡山大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/16	2000/6/29	終了 2006/1/12
10	東京医科大学病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/17	2000/1/17	終了 2003/7/9
11	大阪大学医学部附属病院	閉塞性動脈硬化化症・パーキンソン病	肝細胞増殖因子(HGF)遺伝子	プラスミドDNA →大腿部筋肉内注射	1999/11/10	2001/5/9	終了 2005/5/9
12	東北大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2000/9/21	2000/9/29	終了 2005/6/24
13	筑波大学附属病院	再発性白血病	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子、低親和性神経成長因子受容体の細胞外～細胞膜貫通領域	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →トナーのTリンパ球に導入し投与	2001/9/17	2002/3/14 (変更届了承 2003/10/2)	継続 (条件付き)
14	東京大学医学部研究所附属病院	神経芽腫	インターロイキン-2遺伝子、リンフォタクチン遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2001/10/16	2002/3/14	終了 2003/3/13
15	神戸大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2002/2/15	2003/2/5	終了 2006/9/28
16	北海道大学医学部附属病院	ADA欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/18	2002/6/17 (変更届了承 2003/10/2)	継続 (条件付き)
17	東北大学医学部附属病院	X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)	γ鎖遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/28	2002/6/17	自主保留中
18	信州大学医学部附属病院	進行期悪性黒色腫	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リポソーム →癌組織内に局所投与	2002/8/30	2003/7/1	終了 2006/8/29
19	九州大学病院	閉塞性動脈硬化化症・パーキンソン病	塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)遺伝子	センダイウイルスベクター →下肢部筋肉内注射	2002/10/28	2006/1/31	継続
20	自治医科大学附属病院	進行期パーキンソン病	芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子	アデノウイルスベクター →定位脳手術により被殻へ直接注入	2006/1/25	2006/10/31	開始
21	北里大学病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2006/1/19	今回審議	-
22	札幌医科大学附属病院	閉塞性動脈硬化化症・パーキンソン病	血管内皮増殖因子(hVEGF)ヒトアノジオポエチン1(hAng1)	プラスミドDNA →筋肉内注射	2005/10/28	2007/2/21 申請取り下げ	-
23	岡山大学医学部・歯学部附属病院	前立腺がん	インターロイキン12遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与(前立腺局所又は転移巣)	2006/7/18	審議中	-

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく 審査の流れ



遺伝子治療臨床研究に関する指針

目次

第一章	総則	1
第二章	被験者の人権保護	3
第三章	研究及び審査の体制	4
第四章	研究実施の手続	6
第五章	厚生労働大臣の意見等	7
第六章	個人情報保護に関する措置	8
第七章	雑則	15

平成14年3月27日
(平成16年12月28日全部改正)

文 厚 省
部 生 科 学 省
省 働 省

〈参考資料〉

第一章 総則

第一 目的

この指針は、遺伝子治療の臨床研究（以下「遺伝子治療臨床研究」という。）に関し遵守すべき事項を定め、もって遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的とする。

第二 定義

- この指針において「遺伝子治療」とは、疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること及び二に定める遺伝子標識をいう。
- この指針において「遺伝子標識」とは、疾病の治療法の開発を目的として標識となる遺伝子又は標識となる遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。
- この指針において「研究者」とは、遺伝子治療臨床研究を実施する者をいう。
- この指針において「総括責任者」とは、遺伝子治療臨床研究を実施する研究者に必要な指示を行うほか、遺伝子治療臨床研究を総括する立場にある研究者をいう。
- この指針において「実施施設」とは、遺伝子治療臨床研究が実施される施設をいう。
- この指針において「研究を行う機関」とは、研究を行う機関に該当する法人の代表者及び行政機関の長などの事業者及び組織の代表者をいう。
- この指針において「個人情報」とは、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。
- この指針において「保有する個人情報」とは、研究を行う機関の長、総括責任者又は研究者が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有する個人情報であつて、その存否が明らかになることにより公益その他の利益が書かれるものとして次に掲げるもの又は6月以内に消去することとなるものを除くもの以外をいう。
 - 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、被験者又は第三者の生命、身体又は財産に危害が及ぶおそれがあるもの
 - 当該保有する個人情報の存否が明らかになることにより、違法又は不当な行為を助長し、又は誘発するおそれがあるもの

- 当該保有する個人情報存否が明らかになることにより、国の安全が害されるおそれ、他国若しくは国際機関との信頼関係が損なわれるおそれ又は他国若しくは国際機関との交渉上不利を被るおそれがあるもの
- 当該保有する個人情報存否が明らかになることにより、犯罪の予防、鎮圧又は捜査その他の公共の安全と秩序の維持に支障が及ぶおそれがあるもの

第三 対象疾患等

- 遺伝子治療臨床研究（遺伝子標識の臨床研究（以下「遺伝子標識臨床研究」という。）を除く。以下この第三で同じ。）の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - 重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体機能を著しく損なう疾患であること。
 - 遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して優れていることが十分に予測されるものであること。
 - 被験者にとつて遺伝子治療臨床研究により得られる利益が、不利益を上回ることが十分に予測されるものであること。
- 遺伝子標識臨床研究の対象は、次のすべての要件に適合するものに限る。
 - 重篤な遺伝性疾患、がん、後天性免疫不全症候群その他の生命を脅かす疾患又は身体機能を著しく損なう疾患であること。
 - 遺伝子標識臨床研究により得られる医学的知見が、他の方法により得られるものと比較して優れていることが十分に予測されるものであること。
 - 遺伝子標識臨床研究が、被験者に対し実施される治療に組み入れて実施できるものであること。

第四 有効性及び安全性

遺伝子治療臨床研究は、有効かつ安全なものであることが十分な科学的知見に基づき予測されるものに限る。

第五 品質等の確認

遺伝子治療臨床研究に使用される遺伝子その他の人に投与される物質については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）第17条第1項において求められる水準に達している施設において製造され、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。

第六 生殖細胞等の遺伝的改変の禁止

人の生殖細胞又は胚（一の細胞又は細胞群であつて、そのまま又は動物の胎内において発生の過程を経ることにより一の個体に成長する可能性のあるものうち、胎盤の形成を開始する前のものをいう。以下同じ。）の遺伝的改変を目的とした遺伝子治療臨床研究及び人の生殖細胞又は胚の遺伝的改変をもたすおそれのある遺伝子治療臨床研究は、行つてはならない。

第七 適切な説明に基づく被験者の同意の確保

遺伝子治療臨床研究は、適切な説明に基づく被験者の同意（インフォームド・コンセント）が確実に確保されて実施されなければならない。

第八 公衆衛生上の安全の確保

遺伝子治療臨床研究は、公衆衛生上の安全が十分確保されて実施されなければならない。

第二章 被験者の人権保護

第一 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討しなければならない。

第二 被験者の同意

- 一 総括責任者又は総括責任者の指示を受けた医師である研究者（以下「総括責任者等」という。）は、遺伝子治療臨床研究の実施に際し、第三に掲げる説明事項を被験者に説明し、文書により自由意思による同意を得なければならない。
- 二 同意能力を欠く等被験者本人の同意を得ることが困難であるが、遺伝子治療臨床研究を実施することが被験者にとって有用であることが十分に予測される場合には、審査委員会の審査を受けた上で、当該被験者の法定代理人等被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者（以下「代諾者」という。）の文書による同意を得るものとする。この場合においては、当該同意に関する記録及び同意者と当該被験者の関係を示す記録を残さなければならない。

第三 被験者に対する説明事項

- 総括責任者等は、第二の同意を得るに当たり次のすべての事項を被験者（第二の二に該当する場合には、代諾者）に対し十分な理解が得られるよう可能な限り平易な用語を用いて説明しなければならない。
- 一 遺伝子治療臨床研究の目的、意義及び方法
 - 二 遺伝子治療臨床研究を実施する機関名
 - 三 遺伝子治療臨床研究により予期される効果及び危険
 - 四 他の治療法の有無、内容並びに当該治療法により予期される効果及び危険
 - 五 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと。
 - 六 被験者が遺伝子治療臨床研究の実施に同意した場合であっても随時これ

- 七 個人情報保護に関し必要な事項
- 八 その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

<個人情報保護に関し必要な事項に関する細則>

個人情報保護に関し必要な事項には、次に掲げる事項が含まれる。

- 一 共同研究を行う場合は、共同研究であること、共同して利用される個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 二 個人情報を第三者（代諾者を除く。）へ提供する可能性があり、第六章第九の一の1から4に掲げる事項に該当しない場合には、当該内容（第三者へ提供される個人情報の項目など）
- 三 第六章第十の三、第十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求めに応じる手続（第十六の規定により手数料の額を定めたときはその手数料の額を含む）
- 四 個人情報等の取扱に関する苦情の申出先

第三章 研究及び審査の体制

第一 研究者

- 一 研究者（総括責任者を除く。）は、総括責任者を補助し遺伝子治療臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、総括責任者に対し必要な報告を行わなければならない。
- 二 研究者は、遺伝子治療臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者とする。

第二 総括責任者

- 一 総括責任者は、次の業務を行わなければならない。
 - 1 遺伝子治療臨床研究の実施に関する内外の入手し得る資料及び情報に基づき、遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について検討すること。
 - 2 1の検討の結果に基づき、遺伝子治療臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、実施施設の長の了承を求めること。
 - 3 遺伝子治療臨床研究を総括し、研究者に必要な指示を行うこと。
 - 4 遺伝子治療臨床研究が実施計画書に従い適切に実施されていることを随時確認すること。
 - 5 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果に関し、実施施設の長及び審査委員会に対し必要な報告を行うこと。
 - 6 1から5までに定めるもののほか、遺伝子治療臨床研究を総括するに当たって必要となる措置を講ずること。
- 二 総括責任者は、一の遺伝子治療臨床研究について一名とし、一に掲げる業務を適確に実施できる者とする。

第三 実施施設

実施施設は、次のすべての要件を満たさなければならぬ。

- 一 十分な臨床観察及び検査並びにこれららの結果の分析及び評価を行うことができない人的能力及び施設機能を備えたものであること。
- 二 被験者の病状に応じた必要な措置を採ることができ人的能力及び施設機能を備えたものであること。
- 三 審査委員会が置かれているものであること。

第四 実施施設の長

実施施設の長は、次の業務を行わなければならない。

- 一 総括責任者から遺伝子治療臨床研究の実施（当該遺伝子治療臨床研究の重大な変更を含む。第四章第三を除き、以下同じ。）の了承を求められた際に、遺伝子治療臨床研究の実施について審査委員会及び厚生労働大臣に意見を求めるとともに、当該意見に基づき必要な指示を与え、実施を承認すること。
- 二 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について、総括責任者又は審査委員会から報告又は意見を受け、必要に応じ、総括責任者に対しその留意事項、改善事項等に関して指示を与え、必要に応じて厚生労働大臣に報告を行うこと。
- 三 総括責任者から受理した総括報告書の写しを速やかに厚生労働大臣に提出すること。
- 四 被験者の死亡その他遺伝子治療臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及び遺伝子治療臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報について、速やかに厚生労働大臣に報告すること。
- 五 実施施設が大学、大学共同利用機関又は文部科学大臣が所管する法人であつて、法律により直接に設立された法人若しくは民法（明治29年法律第89号）第34条の規定により設立された法人（以下「大学等」という。）である場合においては、一から四までに掲げるもののほか、一の規定による意見の求めの写しを文部科学大臣に提出するとともに、二及び四の規定による報告並びに三の規定による提出を文部科学大臣に対しても行うこと。

第五 審査委員会

- 一 審査委員会は、次の業務を行わなければならない。
 - 1 実施計画書等に基づき、当該遺伝子治療臨床研究の実施についてこの指針に即し審査を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について、実施施設の長に対し意見を提出するとともに、当該審査の過程の記録を作成し、これを保管すること。
 - 2 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等について実施施設の長に対し、意見を提出すること。
- 二 審査委員会は、次のすべての要件を満たさなければならない。
 - 1 審査委員会は、遺伝子治療臨床研究の実施に関する医療上の有用性及び倫理性を総合的に審査できるよう分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学等の専門家、遺伝子治療臨床研究の対象となる疾患

に係る臨床医、法律に関する専門家及び生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有する者を含めて構成されるものであること。

- 2 審査委員会は、男性委員及び女性委員双方から構成され、複数の外部委員を含むものとする。
- 3 審査委員会における審査が公正に行われるよう審査委員会の活動の自由及び独立が保障されていること。なお、実施計画書を提出している研究者は、審査委員会の求めに応じてその会議に出席し、説明する場合は除き、当該遺伝子治療臨床研究に関する審査に参加できないものであること。
- 4 審査委員会の構成、組織及び運営並びに公開その他遺伝子治療臨床研究の審査に必要な手続に関する規則が定められ、公開されているものであること。
- 5 審査委員会による審査の過程は、記録を作成してこれを保管し、個人の情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き公開すること。

第四章 研究実施の手続

第一 研究の開始の手続

- 一 総括責任者は、遺伝子治療臨床研究を実施するに当たっては、あらかじめ実施計画書を作成し、実施施設の長の了承を得なければならない。
 - 一 の実施計画書には、次の事項を記載しなければならない。
 - 1 遺伝子治療臨床研究の名称
 - 2 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割
 - 3 実施設の名称及びその所在地
 - 4 遺伝子治療臨床研究の目的
 - 5 対象疾患及びその選定理由
 - 6 遺伝子の種類及びその導入方法
 - 7 安全性についての評価
 - 8 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由
 - 9 遺伝子治療臨床研究の実施計画
 - 10 その他必要な事項
- 三 一の実施計画書には、次の資料を添付しなければならない。
 - 1 研究者の略歴及び研究業績
 - 2 実施施設の施設設備の状況
 - 3 実施施設における当該遺伝子治療臨床研究に関する培養細胞、実験動物を用いた研究成果
 - 4 遺伝子治療臨床研究に関連する実施施設以外の内外の研究状況
 - 5 その他必要な資料
- 四 実施計画書には、その概要を可能な限り平易な用語を用いて記載した要旨を添付しなければならない。

第二 研究中の手続

総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の進行状況を審査委員会及び実施施設の長に随時報告しなければならない。

第三 研究の終了の手續

総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の終了後直ちに次の事項を記載した総括報告書を作成し、実施施設の長に対し提出しなければならない。

- 一 遺伝子治療臨床研究の目的及びその実施期間
- 二 総括責任者及びその他の研究者の氏名
- 三 実施施設の名称及び所在地
- 四 遺伝子治療臨床研究の実施方法
- 五 遺伝子治療臨床研究の結果及び考察
- 六 その他必要な事項

第五章 厚生労働大臣の意見等

第一 厚生労働大臣の意見

- 一 厚生労働大臣は、実施施設の長の求めに応じ、あらかじめ当該実施施設における遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。
- 二 実施施設の長は、第三章第四の一に基づき厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次の書類を提出しなければならない。
 - 1 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料
 - 2 審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類
 - 3 第三章第五の二の4に定める規則
- 三 厚生労働大臣は、二に基づき意見を求められた場合において、複数の有識者の意見を踏まえ、当該遺伝子治療臨床研究が次に掲げる事項のいずれかに該当すると判断するときは、当該遺伝子治療臨床研究の医療上の有用性及び倫理性について厚生科学審議会の意見を聴くものとする。
 - 1 疾病の治療のための遺伝子が組み込まれたDNA又はこれを含むウイルスその他の粒子であって、当該遺伝子を細胞内に導入する際に用いられる新規のもの又は新規の遺伝子投与方法を用いていること。
 - 2 新規の疾病を対象としていること。
 - 3 新規の遺伝子治療方法を用いていること（一又は二に該当するものを除く。）
 - 4 その他個別の審査を必要とするような事項を含んでいること。
- 四 厚生労働大臣は、三の規定による厚生科学審議会からの意見の聴取が必要ないと判断する場合には、意見を求められた日から三十日以内に、当該遺伝子治療臨床研究の実施に関し意見を述べるものとする。

第二 重大な事象等に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第三章第四の四に基づき実施施設の長から報告を受けた場合には、必要に応じ、遺伝子治療臨床研究に関して意見を述べるものとする。

第三 厚生労働大臣の調査等

厚生労働大臣は、第一の一又は第二の意見を述べるときその他必要があると認めるときは、実施施設の長に対し第一の二に定める書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該実施施設の長の承諾を得て当該実施施設の調査その他必要な調査を行うものとする。

第四 文部科学大臣への連絡

厚生労働大臣は、実施施設が大学等である場合においては、第一の一又は第二の規定による意見を記載した書面の写しを文部科学大臣に送付するものとする。

第六章 個人情報の保護に関する措置

第一 研究を行う機関の長の最終的な責務

- 一 研究を行う機関の長は、当該研究機関における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にしなければならない。
- 二 研究を行う機関の長は、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ことができ、
- 三 研究を行う機関の長は、当該機関により定められる規程により、この章に定める権限又は事務を当該機関内の適当な者に委任することができる。

第二 利用目的の特定

- 一 総括責任者は、個人情報を取り扱うに当たっては、その利用の目的（以下「利用目的」という。）をできる限り特定しなければならない。
- 二 総括責任者は、個人情報の利用の目的を変更する場合には、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲を超えて行つてはならない。

第三 利用目的による制限

- 一 総括責任者は、あらかじめ被験者又は代諾者（以下「被験者等」という。）の同意を得ないで、第二の規定により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ってはならない。
- 二 総括責任者は、他の総括責任者から研究を承継することに伴って個人情報取得した場合に、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。
- 三 一及び二の規定は、次に掲げる場合であって、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

第七 安全管理措置

- 一 研究を行う機関の長は、その取り扱う個人情報情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他個人情報情報の安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。
- 二 研究を行う機関の長は、死者に関する個人情報情報が死者の人としての尊厳や遺族の感情及び遺伝情報が血縁者と共通していることに鑑み、生存する個人に関する情報と同様に死者に関する個人情報についても安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

<安全管理措置に関する細則>
 組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置とは、取り扱う情報の性質に応じて、必要かつ適切な措置を求めるものである。

- 1. 組織的安全管理措置
 - 組織的安全管理措置とは、安全管理について研究者等の責任と権限を明確に定め、安全管理に対する規程や手順書（以下「規程等」という）を整備運用し、その実施状況を確認することをいう。組織的安全管理措置には以下の事項が含まれる。
 - 個人情報情報の安全管理措置を講じるための組織体制の整備
 - 個人情報情報の安全管理措置を定める規程等の整備と規程等に依った運用
 - 個人情報情報の取扱い状況を一覧できる手段の整備
 - 個人情報情報の安全管理措置の評価、見直し及び改善
 - 事故又は違反への対応
- 2. 人的安全管理措置
 - 人的安全管理措置とは、研究者等に対する、業務上秘密と指定された個人情報情報の非開示契約の締結や教育・訓練等を行うことをいう。人的安全管理措置には以下の事項が含まれる。
 - 雇用契約時及び委託契約時における非開示契約の締結
 - 研究者等に対する教育・訓練の実施
- 3. 物理的安全管理措置
 - 物理的安全管理措置とは、入退館（室）の管理、個人情報の盗難の防止等の措置をいう。物理的安全管理措置には以下の事項が含まれる。
 - 入退館（室）管理の実施
 - 盗難等の防止
 - 機器・装置等の物理的保護
- 4. 技術的安全管理措置
 - 技術的安全管理措置とは、個人情報及びそれを取り扱う情報システムのアクセス制御、不正ソフトウェア対策、情報システムの監視等、個人情報に対する技術的な安全管理措置をいう。技術的安全管理措置には、以下の事項が含まれる。
 - 個人情報へのアクセスにおける識別と認証
 - 個人情報へのアクセス制御
 - 個人情報へのアクセス権限の管理
 - 個人情報のアクセス記録

- 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。

第四 適正な取得

総括責任者は、偽りその他不正の手段により個人情報取得してはならない。

第五 取得に際しての利用目的の通知等

- 一 総括責任者は、個人情報取得した場合、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、又は公表しなければならない。
- 二 総括責任者は、一の規定にかかわらず、被験者等との間で契約を締結することに伴って契約書その他の書面（電子的方式、磁気的方式その他の他人の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。以下この項において同じ。）に記載された当該被験者の個人情報取得する場合同他被験者等から直接書面に記載された当該被験者の個人情報取得する場合は、あらかじめ、被験者等に対し、その利用目的を明示しなければならない。ただし、人の生命、身体又は財産の保護のために緊急に必要がある場合は、この限りでない。
- 三 総括責任者は、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、被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- 四 一から三までの規定は、次に掲げる場合であって、審査委員会が承認した場合については、適用しない。
 - 1 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより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 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究を行う機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
 - 3 国の機関又は地方公共団体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、利用目的を被験者等に通知し、又は公表す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。
 - 4 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

第六 内容の正確性確保

総括責任者は、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

個人情報を取り扱う情報システムについての不正ソフトウェア対策

個人情報の移送・通信時の対策

個人情報を取り扱う情報システムの動作確認時の対策

個人情報を取り扱う情報システムの監視

第八 委託者等の監督

- 一 総括責任者は、遺伝子治療臨床研究の実施に関し、委託を行う場合は、委託された業務に関して取り扱われる個人情報の安全管理及び個人情報の適切な取扱いが図られるよう、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなくてはならない。

<委託を受けた者に対する監督に関する細則>

委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督とは、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- 二 総括責任者は、研究者に個人情報を取り扱わせるに当たっては、当該個人情報の安全管理が図られるよう、研究者に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

第九 第三者提供の制限

- 一 総括責任者は、次に掲げる場合を除くほか、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、個人情報を第三者に提供してはならない。
 - 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 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進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
- 二 総括責任者は、第三者に提供される個人情報について、被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の第三者への提供を停止することとしている場合であって、次に掲げる事項について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているときは、一の規定にかかわらず、当該個人情報を第三者に提供することができる。
 - 1 第三者への提供を利用目的とすること
 - 2 第三者に提供される個人情報の項目
 - 3 第三者への提供の手段又は方法
 - 4 被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の第三者への提供を停止すること
- 三 二の2又は3に掲げる事項を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置かなければならない。

- 四 次に掲げる場合において、当該個人情報の提供を受ける者は、一から三までの規定の適用については、第三者に該当しないため、あらかじめ被験者等の同意を得ずに個人情報を提供することができる。
 - 1 総括責任者が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合
 - 2 研究の承継に伴って個人情報が提供される場合
 - 3 個人情報を持定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき
- 五 総括責任者は、四の3に規定する利用する者の利用目的又は個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置かなければならない。

第十 保有する個人情報に関する事項の公表等

- 一 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。）に置かなければならない。
 - 1 当該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(第五の四の1から3までに該当する場合を除く。)
 - 3 二、十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求めに応じる手続（第十六の規定により手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む。)
 - 4 保有する個人情報の取扱いに関する苦情の申出先
- 二 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利用目的の通知を求められたときは、被験者等に対し、遅滞なく、これを通知しなければならぬ。ただし、次の各号のいずれかに該当する場合は、この限りでない。
 - 1 一の規定により当該被験者が識別される保有する個人情報の利用目的が明らかでない場合
 - 2 第五の四の1から3までに該当する場合
 - 3 総括責任者は、二の規定に基づき求められた保有する個人情報の利用目的を通知しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

第十一 個人情報の開示

- 一 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）で開示しなければならない。ただし、開示することにより次の

いずれれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 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
- 二 総括責任者は、一の規定に基づき求められた情報の全部又は一部を開示しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。
- 三 他の法令の規定により、被験者等に対し一の本文に規定する方法に相当する方法により当該被験者が識別される保有する個人情報又は一部の保有する個人情報については、一の規定は、適用しない。

第十二 訂正等

- 一 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内容が事実でないという理由によって、当該保有する個人情報に対して訂正、追加又は削除（以下「訂正等」という。）を求められた場合は、その内容の訂正等に関して法令の規定により特別の手続が定められている場合を除き、利用目的の達成に必要な範囲において、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該保有する個人情報の内容の訂正等を行わなければならない。
- 二 総括責任者は、一の規定に基づき求められた個人情報内容の全部若しくは一部について訂正等を行ったとき、又は訂正等を行わない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨（訂正等を行ったときは、その内容を含む。）を通知しなければならない。

第十三 利用停止等

- 一 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に第三の規定に違反して取り扱われているという理由又は第四の規定に違反して取得されたものであるという理由によって、当該保有する個人情報の利用の停止又は消去（以下「利用停止等」という。）を求められた場合であって、その求めに理由があることが判明したときは、違反を是正するために必要限度で、遅滞なく、当該保有する個人情報の利用停止等を行わなければならない。ただし、当該保有する個人情報の利用停止等に多額の費用を要する場合その他の利用停止等を行うことが困難な場合であって、被験者の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- 二 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に第九の一の規定に違反して第三者に提供されているという理由によって、当該保有する個人情報の第三者への提供の停止を求められた場合であって、その求めに理由があることが判明したときは、遅滞なく、当該保有する個人情報の第三者への提供を停止しなければならない。ただし、当該保有する個人情報の第三者への提供の停止に多額の費用を要する場合その他の第三者への提供を停止すること困難な場合であって、被験者の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

- 三 総括責任者は、一の規定に基づき求められた保有する個人情報の全部若しくは一部について利用停止等を行ったとき若しくは利用停止等を行わない旨の決定をしたとき、又は二の規定に基づき求められた保有する個人情報の全部若しくは一部について第三者への提供を停止したとき若しくは第三者への提供を停止しない旨の決定をしたときは、被験者等に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

<利用停止等に関する細則>

以下の場合については、利用停止等の措置を行う必要はない。

- ・ 訂正等の求めがあった場合であっても、利用目的から見て訂正等が必要でない場合、誤りである指摘が正しくない場合又は 訂正等の対象が事実でなく評価に関する情報である場合
- ・ 利用停止等、第三者への提供の停止の求めがあった場合であっても、手続違反等の指摘が正しくない場合

第十四 理由の説明

総括責任者は、第十の三、第十一の二又は第十二の二又は第十三の三の場合には、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なければならない。なお、この場合、被験者等の要求内容が事実でないこと等を知らせることにより、被験者等の精神的負担になり得る場合等、説明を行うことが必ずしも適当でないことがあり得ることから、事由に応じて慎重に検討のうえ、対応しなくてはならない。

第十五 開示等の求めに応じる手続

- 一 総括責任者は、第十の二、第十一の一、第十二の一又は第十三の一若しくは二の規定による求め（以下「開示等の求め」という。）に関し、以下の事項につき、その求めを受け付ける方法を定めることができる。この場合において、被験者等は、当該方法に従って、開示等の求めを行わなければならない。
 - 1 開示等の求めの申し出先
 - 2 開示等の求めに際して提出すべき書面（電子的方式、磁気的方式その他の人の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。）の様式その他の開示等の求めの方式
 - 3 開示等の求めをする者が被験者等であることの確認の方法
 - 4 手数料の徴収方法
- 二 総括責任者は、被験者等に対し、開示等の求めに関し、その対象となる保有する個人情報特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、総括責任者は、被験者等が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有する個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者等の利便性を考慮した適切な措置をとらなければならない。

三 総括責任者は、一及び二の規定に基づき開示等の求めに応じる手続きを定めるに当たっては、被験者等に過重な負担を課するものとならないよう配慮しなければならない。

第十六 手数料

研究を行う機関の長は、第十の二の規定による利用目的の通知又は第十一の二の規定による開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。また、その場合には実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その手数料の額を定めなければならない。

第十七 苦情の対応

研究を行う機関の長は、被験者等からの苦情等の窓口を設置する等、被験者等からの苦情や問い合わせ等に適切かつ迅速に対応しなければならない。なお、苦情等の窓口は、被験者等にとって利用しやすいように、担当者の配置、利用手続等に配慮しなくてはならない。

第七章 雑則

第一 記録の保存

実施施設の長は、遺伝子治療臨床研究に関する記録に関し、保管責任者を定め、適切な状態の下で、研究終了後少なくとも五年間保存しなければならないものとする。

第二 秘密の保護

研究者、審査委員会の委員、実施施設の長その他研究に携わる関係者は、遺伝子治療臨床研究を行う上で知り得た個人に関する秘密を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を辞した後も同様とする。

第三 情報の公開

実施施設の長は、計画又は実施している遺伝子治療臨床研究に関する情報の適切かつ正確な公開に努めるものとする。

第四 啓発普及

研究者は、あらゆる機会を利用して遺伝子治療臨床研究に関し、情報の提供等啓発普及に努めるものとする。

第五 適用除外

第二章から第六章まで及び本章第二及び第四の規定は、薬事法（昭和 3 5

年法律第 1 4 5 号)に定める治験に該当する遺伝子治療臨床研究については、適用しない。

第六 細則

この指針に定めるもののほか、この指針の施行に関し必要な事項は、別に定める。

第七 施行期日等

- 一 この指針は、平成 1 7 年 4 月 1 日から施行する。
- 二 この指針の施行前に旧指針等の規定によってした手続その他の行為であつて、この指針に相当の規定があるものは、この指針の相当の規定によってしたものとみなす。