

合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価する。

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて、全身麻酔を施行し、経直腸的超音波装置を用い病変部を確認した後、その超音波装置に装着された穿刺用ガイド装置を用い REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を 1 ないし 2 ヶ所(最大 2 ヶ所) に注入する。ウイルスベクター溶液は 1 ヶ所につき 1 ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。治療後 3 日間の抗生剤投与を行う。その後、プロトコルを遵守して安全性ならびに治療効果の評価を行う。重篤な副作用を認めない場合は 14 日後に 2 回目のウイルスベクター注入を実施する。2 回目の治療を終了した 42 日後に、外科的切除(根治的前立腺全摘術)を行う。その後、プロトコルを遵守して安全性ならびに治療効果の評価を行う。

3. 安全性の評価

それぞれ、以下に示すタイムスケジュールにて安全性の評価に関する検査を行う。

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

項目	投与前	1日後	7日後	2週後	4週後 (2回目投与前)	8週後 (2回目投与4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年日まで)
	各投与毎に実施				4週ごとの2回投与を1サイクルとする 継続投与症例はこのサイクルを繰り返す		治療終了とは 最終投与4週後をさす	
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	2日毎に観察		○	○	○	○	○
生化学検査一般 (腎機能・肝機能を含む)	○	2日毎に観察		○	○	○	○	○
クレアチニン・クリアランス	○					○		
PT, PTT, fibrinogen	○					○		
尿沈渣	○			○	○	○	○	○
尿培養、感受性試験	○			○	○	○	○	○
アデノウイルス中和抗体測定	○			○	○	○	○	○
アデノウイルスベクターの同定 (血液、尿中PCR法)	○	2日毎に観察			○	○		
心電図	○			○		○	○	○
胸部レントゲン	○			○		○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○*			○*	○*	○	○*	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	14	8.2	8.2

\*前立腺内注入例または前立腺全摘出後の局所再発に実施

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

項目	投与前	1日後	7日後	2週後 (2回目投与)	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後(治療終了) (外科的切除4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後 (以後3ヶ月ごと 5年日まで)
	各投与毎に実施				2週ごとの2回投与を行う		治療終了とは外科的切除4週後をさす		
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○	○
血液一般 (血小板数、白血球分画を含む)	○	2日毎に観察		○	○	○	○	○	○
生化学検査一般 (腎機能・肝機能を 含む)	○	2日毎に観察		○	○	○	○	○	○
クレアチニン・クリア ランス	○					○	○		
PT, PTT, fibrinogen	○					○	○		
尿沈渣	○			○	○	○	○	○	○
尿培養、感受性試験	○			○	○	○	○	○	○
アデノウイルス中和抗 体測定	○			○	○	○	○	○	○
アデノウイルスベク ターの同定 (血液、尿中PCR法)	○	2日毎に観察			○	○	○		
心電図	○			○		○	○	○	○
胸部レントゲン	○			○		○	○	○	○
排尿状態 (Uroflowmetry, IPSS score)	○			○	○	○	○	○	○
採血量 (ml)	14	10	10.2	8.2	10.2	10.2	14	8.2	8.2

4. 有効性の評価

以下にそれぞれ示すタイムスケジュールにて効果判定に関する検査を行い、臨床症

状や腫瘍マーカーの推移、画像評価を行う。

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

項目	投与前	各投与毎に実施				4週後 (2回目投与前)	8週後 (2回投与4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
		3日	7日後	2週後	4週後				
4週ごとの2回投与を1サイクルとする 継続投与症例はこのサイクルを繰り返す									
								治療終了とは 最終投与4週後をさす	
PSA	○			○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音波検査(注)	○						○	○	○
前立腺生検 または組織生検	○	○*					○		○(1年毎)**
骨シンチ	○						○		○(1年毎)
骨転移部のMRI (骨転移症例)	○						○	○	○
前立腺部MRI(注)	○						○	○	○
腹部、骨盤部CT	○						○	○	○
採血量(ml)	19.5	9.5	14.5	14.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5

注 前立腺全摘除例については、吻合部の検索を行う

\*主治医が医学的に可能と判断し、同意が得られた場合 48-72 時間後に実施 (遺伝子発現解析)

\*\*同意が得られた患者に対して治療終了後1年後より1年毎に施行予定 (組織学的治療効果判定)

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

項目	投与前	3日	7日後	2週後	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後 (外科的切除4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後
									1年後 (以後3ヶ月ごと5年目まで)
PSA	○			○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音波検査	○					○			
前立腺生検	○								
骨シンチ	○						○	○	○(1年毎)
前立腺部MRI	○					○			
腹部、骨盤部CT	○							○	○
採血量(ml)	19.5	9.5	14.5	14.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5

5. 本臨床研究終了(最終投与から4週後をさす)後、患者のフォローアップとして岡山大学病院において投与後60ヶ月まで追跡調査をする。

6. 選択基準

それぞれ、以下の条件を満たす患者を対象とする。

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌

- (ア) 被験者は20歳以上の成人としその年齢に上限を設けないが、医学的に本試験を遂行するに足る十分な身体的機能を有すると判断された者
- (イ) 内分泌治療を施行中であること。
- (ウ) 血中テストステロンが1 ng/ml以下の症例。
- (エ) 血清PSAの有意な上昇(2週間以上の間隔での3回の測定において連続的に上昇し、最終的にPSA値が4.0 ng/ml以上)を認める生物学的に活動性の局所再燃癌。被験者登録時から3回前に測定した数値からの3回連続上昇となる。
- (オ) 前治療の影響がないと考えられる症例。
- (カ) 被験者は、効果判定のため少なくとも12週以上の生存が期待でき、performance status(PS)が2以下の者。
- (キ) 被験者は正常な骨髄機能、肝機能、腎機能を保っていること。その指標としては、末梢血顆粒球数 $>2000/mm^3$ 、血小板数 $>100,000/mm^3$ 、総ビリルビン $<1.5mg/dl$ 、クレアチニン $<1.5mg/dl$ とする

B) ハイリスク初発限局性前立腺癌

- (ア) 被験者は20歳以上75歳以下の成人とし、医学的に本試験を遂行するに足る十分な身体的機能を有すると判断された症例
- (イ) 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症例
- (ウ) 初発例で前立腺癌に対する治療を受けていない症例
- (エ) 画像上明らかな転移を病巣有さない症例
- (オ) 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予測される症例(総得点115点以上)
- (カ) 被験者は、効果判定のため少なくとも12週以上の生存が期待でき、

	<p>performance status(PS)が2以下の症例。</p> <p>(キ) 被験者は正常な骨髄機能、肝機能、腎機能を保っていること。その指標としては、末梢血顆粒球数<math>&gt;2000/mm^3</math>、血小板数<math>&gt;100,000/mm^3</math>、総ビリルビン<math>&lt;1.5mg/dl</math>、クレアチニン<math>&lt;1.5mg/dl</math>とする</p> <p>(ク) 出血傾向を認めない (PT・PTTの著明延長を認めない) 症例。</p> <p>7. 除外基準 以下の項目に該当する被験者は本研究の対象としない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がある場合。</li> <li>2) 本研究参加6ヶ月以内に未承認薬の臨床試験(治験も含む)に参加している場合。</li> <li>3) 前立腺癌以外の悪性腫瘍歴がある場合。ただし根治しており、無病期間が2年以上に達している場合はこの限りではない。</li> <li>4) 当該臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した場合(重複登録の禁止)</li> <li>5) その他、担当医が不相当と認める場合。</li> </ol> <p>8. 被験者の同意の取得方法 内分泌抵抗性前立腺癌の病態と従来の治療法に対し抵抗性であること、本臨床研究の理論的背景と動物実験成績、安全性に関する成績に関して十分な説明を患者本人または代諾者に対して行い、十分な理解を得た上で自由な意思によって本臨床研究の被験者となることについて文書に基づいて同意を得る。 同意の取得は患者登録時、および全身検索が終了し、安全・効果評価・適応判定部会が適応有りと判定した後の計2回行う。 また、同意に関連する新たな重要な情報を入手した場合は、その情報を被験者または代諾者に伝え、継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認する。</p> <p>9. 実施期間および目標症例数 本研究の実施期間は最終症例の治療終了5年間とする。予定症例数は計画通りに進めばA、B各群それぞれ、12例、各用量レベルでの副作用の出現の有無によって最大それぞれ18例とする。</p>
備 考	<p>被験者の同意取得について：被験者は本臨床研究について、文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される治療効果及び危険性を十分に理解し、自主的に同意をした上で、同意書に署名するものとする。なお、同意後も被験者からの申し出により同意を撤回し、本臨床研究への参加をいつでも中止することができるものである。</p> <p>個人情報については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程」に沿って適切な取り扱いを行うものとする。</p>

## 別紙理由書

### 岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 が研究計画の実施を適当と認める理由

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の遺伝子治療臨床研究実施計画に係わる審査状況及び実施計画が適当であると承認した理由は、次のとおりであります。

#### 1. 審査の経過状況

泌尿器病態学講座公文裕巳教授から、平成 20 年 5 月 1 日付けで岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という）規定に基づき、「前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究」の審査申請書の提出があった。

平成 20 年 7 月 23 日第 1 回審査委員会を開催し、平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 14 年 3 月 27 日告示：平成 16 年 12 月 28 日全部改正）に基づき、本遺伝子治療計画の研究の目的、対象疾患、遺伝子の導入方法、国内外におけるこれまでの研究の成果、安全性及び有効性、インフォームド・コンセント等について審査を開始した。

審査委員会では、本遺伝子治療臨床研究実施計画概要書、実施計画書等に関し、総括責任者である泌尿器病態学講座公文裕巳教授ほか臨床研究者から詳細な説明を求めるとともに、審査委員の質疑に対する説明資料の提出を求め、慎重に検討を重ねた。

特に、新規性という観点より REIC/Dkk-3 遺伝子導入による抗腫瘍効果発現の詳細な機序、また安全性について解説をもとめ慎重に検討を行った。

また、審査委員会に本遺伝子治療の安全性や効果の評価並びに被験者の適応性に関する専門的事項を調査検討する組織として、生物薬品製造学等の研究者を含めた「安全・効果評価・適応判定部会」を設置し、本臨床研究の具体的実施に関して、その留意点、改善点等があれば審査委員会に意見を提出する体制とした。

さらに、「説明書と同意書」については、よりわかりやすい内容とする観点から、報道機関に公開し、広くその意見を反映させるなど社会に開かれた臨床研究とすべく審査が進められた。

平成 21 年 4 月 6 日開催の第 3 回審査委員会において、今日までの審議結果から、申請に向けての条件がクリアされており、厚生労働省へ申請手続きを進めることの結論に達した。

#### 2. 実施を適当と認める理由

審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画概要書、実施計画書等を慎

重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究は、平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 14 年 3 月 27 日告示：平成 16 年 12 月 28 日全部改正）の必要要件を満たしていると認め、所轄官庁への臨床研究実施計画申請を承認することを差し支えないものと判断した。

平成 21 年 4 月 27 日

岡山大学病院  
遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長

伊達 勲



添付書類 12-1.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

①. 内分泌抵抗性局所再燃前立腺癌（非転移症例）

# 目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	あなたの前立腺がんについて	2
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	3
5.	アデノウイルスベクターについて	3
6.	臨床研究の目的について	5
7.	臨床研究の進め方について	5
8.	適応判定について	6
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	7
10.	期待される治療効果について	9
11.	安全性と副作用について	10
12.	遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象が生じた場合について	11
13.	外国での状況について	11
14.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	12
15.	治療に関わる諸経費について	13
16.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	13
17.	同意の撤回について	14
18.	同意撤回後の資料取り扱いについて	14
19.	個人情報の保護について	14
20.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	15
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	15

最終頁 「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書」

# 遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

## 説 明

### 1. はじめに

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を得る遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）を考えています。これから、この臨床研究で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

もちろん、実際にはこの文書に基づいて担当の医師が詳しくお話いたしますし、わからない点があれば何度でも説明いたします。

このような臨床研究に参加される方の人権を守るため、あなたが臨床研究に参加することは、あくまでもあなたの自主性に基づいた自由意思によるものであることを前提として以下のことを約束します。

- a) 臨床研究に参加することを私たちがお勧めして、あなたが拒否された場合も、今後の治療には不利益を受けることは一切ないこと。
- b) 臨床研究に参加することをいったん同意した後や臨床研究が開始されてからでも、いつでもあなたの希望に従い研究参加の同意を撤回することが出来ること。

### 2. 臨床研究について

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者様のご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。このような新しい治療法を一般的に実施し、広く患者様が恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません。

一般的に臨床研究は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第一相試験）、第一相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第二相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第三相試験）に分けられます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが医薬品として認められます。

前立腺癌の遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ研究段階の治療です。患者様に行って、本当に効果があるかどうか、安全に行えるかどうか、わからないところもたくさんあります。今回、あなたに紹介する臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的（主要エンドポイントと呼びます）とし、同時に治療の効果も調べることを目的としており（副次エンドポイントと呼びます）第一／第二相試験に相当すると考えられます。

### 3. あなたの前立腺がんについて