

## 添付書類 12-1

悪性胸膜中皮腫遺伝子治療臨床研究のための  
説明文書と同意書

# 目次

## 説明文書

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	悪性胸膜中皮腫について	2
4.	遺伝子治療臨床研究の概要について	4
5.	アデノウイルスベクターについて	4
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	6
8.	適応判定について	8
9.	遺伝子治療の方法とスケジュールについて	8
10.	期待される治療効果について	11
11.	安全性と副作用について	11
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	12
13.	遺伝子治療の現状について	13
14.	患者さんの権利と義務と注意点について	16
15.	治療に関わる諸経費について	17
16.	遺伝子治療臨床研究の実施に必要な手続きについて	17
17.	同意の撤回について	18
18.	同意撤回後の資料の取り扱いについて	18
19.	個人情報の保護について	18
20.	緊急連絡先と質問の問い合わせ先について	19
21.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	19
	悪性胸膜中皮腫遺伝子治療臨床研究に関する同意書	21
	悪性胸膜中皮腫遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書	23

# 説 明 文 書

## 1. はじめに

私たちのからだ中の細胞は、私たちのからだ中に組み込まれている遺伝子の命令で作られ、いろいろな役割を果たしています。

現在私たちは、人の正常な細胞には存在するけれども、がん(腫瘍)の細胞には存在しない遺伝子を、からだの外から腫瘍の細胞に入れて、その遺伝子の働きで腫瘍細胞が増えることを抑えたり、腫瘍細胞を死滅させたりすることにより、腫瘍を治療するという「遺伝子治療」を考えています。しかし、この遺伝子治療はまだ研究中で、どのような患者さんに、どのくらい効き目があるか、どのような好ましくない症状が現れるかはわかっていません。

そこで今回、悪性胸膜中皮腫の患者さんのなかで、参加することに同意いただける患者さんを対象に、この遺伝子治療の研究(以下「臨床研究」と略します)を計画しました。これから、この臨床研究で行われる悪性胸膜中皮腫の遺伝子治療の仕組み、期待される効果や安全性、予想される副作用などについて説明しますので、この臨床研究に参加して遺伝子治療を受けられるかどうかをご検討ください。

この臨床研究に参加される方の人権を守るため、この臨床研究への参加は、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す。この文書に基づいて担当の医師が詳しく、また、わからないことがあれば何度でも説明いたしますとともに、次の二つの事項を約束いたします。

- ① 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、今後の治療に不利益を受けることは一切ないこと。
- ② 臨床研究に参加することを同意した後や臨床研究が開始されてからでも、研究参加の同意を撤回することができること。

## 2. 臨床研究について

臨床研究とは、新しい薬や治療法などの有効性や安全性を調べるため、人間を対象として行われる試験的な研究のことです。広く患者さんに受けられるようにするためには、何段階もの臨床研究を行い、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に評価することが必要になります。悪性胸膜中皮腫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です。患者さんに本当に効果があるかどうか、安全かどうか、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では、安全性を調べるのが主な目的ですが、同時に、可能な範囲で治療の効果も調べる予定です。

## 3. 悪性胸膜中皮腫について

悪性胸膜中皮腫は、胸膜(胸腔や肺の表面を覆っている薄い組織層)から悪性の細

胞（腫瘍）が発生してくる疾患で、限局期と進行期に分類されます。

1) 限局期の悪性胸膜中皮腫（Ⅰ期）

限局期の悪性胸膜中皮腫の場合、胸壁の内側を覆う組織に腫瘍が認められ、さらに肺の表面や横隔膜の表面、または心嚢（心臓を包む袋状の組織）の表面（左右で分けて腫瘍が存在する方のみ）に腫瘍が拡がっていることもあります。

2) 進行期の悪性胸膜中皮腫（Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期）

進行期の悪性胸膜中皮腫には、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期の悪性胸膜中皮腫が含まれます。

・Ⅱ期では、胸壁の内側を覆う組織と、胸部の同側のリンパ節に腫瘍が認められます。さらに肺の表面、横隔膜の表面、または心嚢（心臓を包む袋状の組織）の表面（左右で分けて腫瘍が存在する方のみ）に腫瘍が拡がっていることもあります。

・Ⅲ期では、腫瘍が次の部位のいずれかに拡がっています。

- 胸壁
- 縦隔
- 心臓
- 横隔膜を越えた領域
- 腹膜

さらに、腫瘍とは反対側にある胸部のリンパ節か胸部以外のリンパ節に腫瘍が転移していることもあります。

・Ⅳ期では、遠く離れた臓器または組織に腫瘍が転移しています。

この他に、治療後に再び発生（再発）した再発悪性胸膜中皮腫があり、再発は胸部や腹部に起こることもあれば、体の別の部位に起こることもあります。

悪性胸膜中皮腫を発症する人の多くは、アスベストを吸入したり飲み込んだりすることの多い環境で勤務または生活していた経験をもっています。しかし、アスベストに曝された後も、実際に悪性胸膜中皮腫を発症するまでには通常長い潜伏期間があります。

悪性胸膜中皮腫の危険因子としては、この他に次のようなものがあります。

- ・アスベストの存在する環境で勤務している人と生活をともにしていること
- ・特定のウイルスに感染していること

悪性胸膜中皮腫の徴候として考えられるものには、次の症状が見られます。

- ・呼吸障害
- ・肋骨の奥の痛み
- ・腹部の痛みや腫れ
- ・腹部のしこり
- ・原因不明の体重減少

また、次のような要因が予後（回復の見込み）や治療法の選択に影響を及ぼします。

- ・腫瘍の病期
- ・腫瘍の大きさ
- ・手術によって腫瘍を完全に摘出できるかどうか
- ・胸腔内または腹腔内に溜まった液体の量
- ・患者さんの年齢と健康状態（特に肺と心臓の状態）
- ・中皮腫細胞の種類と顕微鏡で観察したときの外観
- ・新たに診断された腫瘍か、再発した腫瘍か。

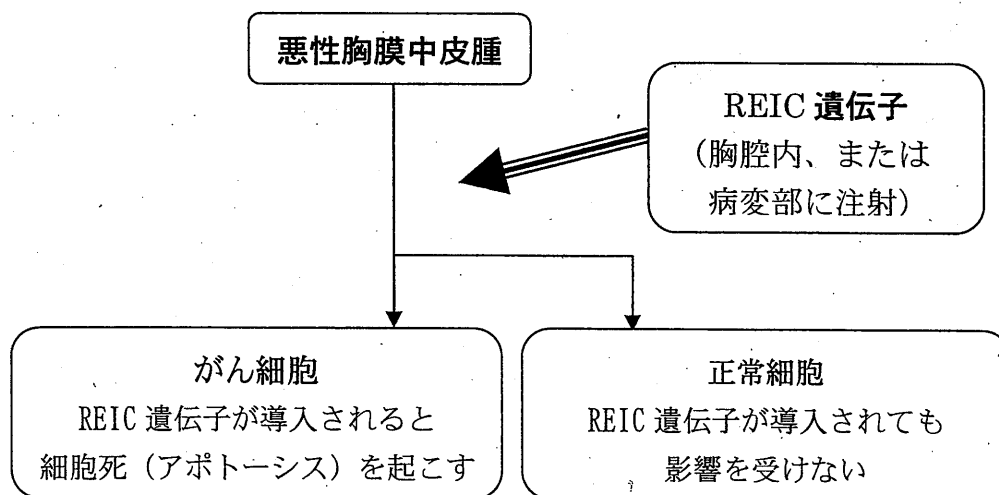
#### 4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

岡山大学では、2000年（平成12年）に REIC 遺伝子という新しい遺伝子を発見しました。この遺伝子を詳しく調べてゆくと、この遺伝子はがん抑制遺伝子という遺伝子の一種であり、腫瘍細胞の中で発現させる（作り出させる）と、その腫瘍細胞が死滅（アポトーシス）することがわかりました。このアポトーシスの誘導作用（導き出す作用）は、腫瘍細胞でだけ起こり、正常細胞は影響を受けないこともわかってきました。つまり、化学療法剤のような強い副作用を起こすことなく、腫瘍を治癒させることが期待されます。さらに、このような腫瘍細胞だけを死滅させる作用に加え、腫瘍に対する免疫力を高めて腫瘍を治癒に向かわせる免疫誘導能を持っていることも明らかになっています。

そこで、今回計画している遺伝子治療では、この REIC 遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って悪性胸膜中皮腫細胞の中に運んで（入れて）、悪性胸膜中皮腫細胞だけをアポトーシスに陥れさせる（細胞死させる）ことを期待しています。

このように、病変部（今回の試験では胸腔内にも）に REIC 遺伝子を直接投与する方法は、血管内に投与する方法に比べて安全性が高いことが予想されます。

図1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



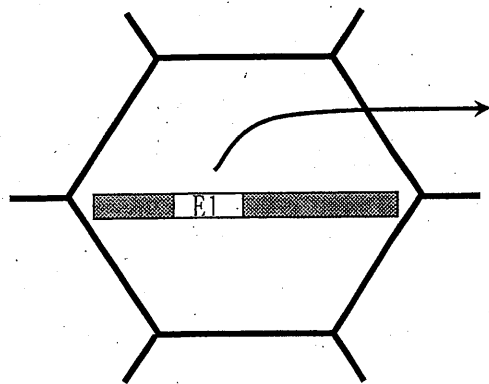
#### 5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるため、その運び屋（ベクター）としてウイルスを使いますが、今回の試験では、このベクターとしてアデノウイルスを使います。

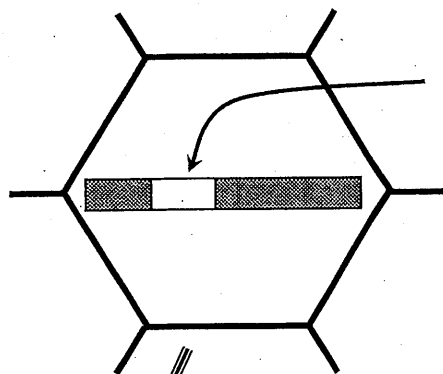
アデノウイルスは、幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、今回の試験では、身体の中で増えることができないように処理をし、このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで注射します。すると、アデノウイルスベクターが、腫瘍細胞に感染し、腫瘍細胞の中で REIC 遺伝子が発現し、腫瘍細胞が死滅します。

一方、腫瘍細胞に感染したアデノウイルスベクターは、約 2 週間で細胞の中から消えてしまい、新しいウイルスを作り出すことはありません。

図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

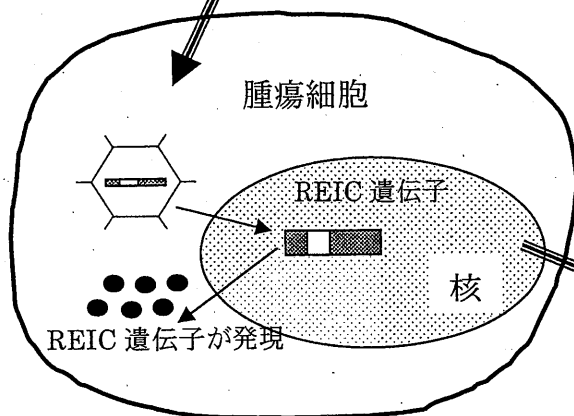


a) 自然のアデノウイルス（野生型のアデノウイルス）は、幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが身体の中で増えることができないよう、予め増殖に関する遺伝子 (E1) を取り除いておきます。この処置は、治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行います。



REIC 遺伝子

b) この身体の中で増えることができないようにしたアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込みます。



c) このアデノウイルスベクターが、腫瘍細胞に感染し、取り込まれた REIC 遺伝子が発現します。

腫瘍細胞が、細胞死（アポトーシス）を起こす。

## 6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞や動物を使った研究によって、REIC 遺伝子による遺伝子治療は、腫瘍細胞だけが細胞死（アポトーシス）し、正常細胞は影響を受けないことが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、胸膜に移植された悪性胸膜中皮腫に対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節への転移を抑える全身的な効果があることも明らかになっています。

また、安全性を評価するため、アデノウイルスベクターをマウス胸腔内に投与してその広がり解析した動物実験では、全身的な広がり認められず、解剖学的に隣接する臓器だけにアデノウイルスベクターが認められました。

このような実験の結果から、実際の患者さんの治療にも安全で効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者さんについて、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、この REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者さんの腫瘍が縮小したり増殖が止まったりするかどうかを明らかにすることにあります。

私たちは、この臨床研究に参加していただく患者さんの悪性胸膜中皮腫の病変部が小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待していますが、今回の臨床試験の主な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合の安全性を確認することにあります。

そのため、投与するアデノウイルスベクターは低い用量から開始しますので、治療効果を発揮するためには用量が低すぎることも予測され、腫瘍が縮小したり増殖が止まったりする臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

## 7. 臨床研究の進め方について

この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するため、投与量を段階的に増やしながら注進めます。

まず、3人の患者さんに  $1 \times 10^{11}$  vp のアデノウイルスベクターを投与して、副作用と腫瘍に対する効果の有無を調べます（レベル 1）

vp というのは、viral particle の略で、ウイルスの数を意味しています。

レベル 1 の治療で重い副作用が認められなければ、次の 3人の患者さんに約 3 倍増量したアデノウイルスベクター ( $3 \times 10^{11}$  vp) を投与します（レベル 2）。

レベル 2 の治療でも重い副作用が認められない場合には、さらに約 3 倍増量したアデノウイルスベクター ( $1 \times 10^{12}$  vp) を投与します（レベル 3）。

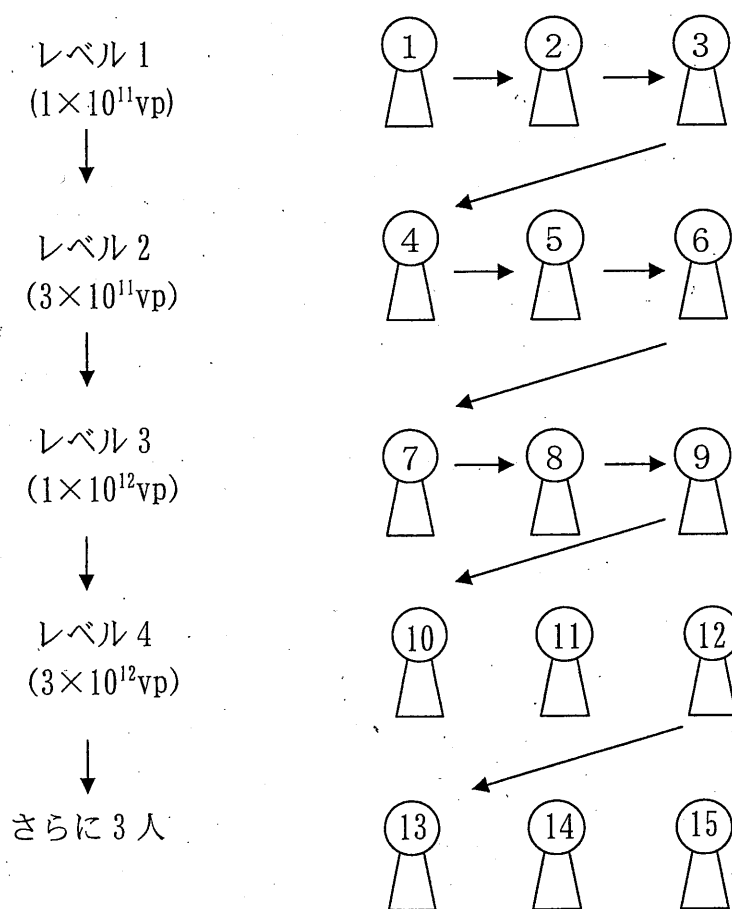
レベル 3 の治療でも重い副作用が認められない場合には、さらに約 3 倍増量したアデノウイルスベクター ( $3 \times 10^{12}$  vp) を投与します（レベル 4）。

レベル4の投与量が今回の試験の最大投与量になります。このレベル4の治療でも重い副作用が認められなければ、同じ投与量 ( $3 \times 10^{12}$ vp) での安全性と治療効果を確認するため、さらに3人の患者さんに投与します。

このように、研究が計画通りに進めば、合計15人の患者さんでこの臨床研究が終了します。この進め方の理解を助けるために、次の図3に計画の概要を示しました。

ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは投与を中止し、副作用に対する治療に努めます。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者さんの数を増やしてさらに検討を続けます。

図3 臨床研究の進め方



あなたに予定されているペクターの投与量はレベル ( ) であり、 ( ) vp となります。

この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をしてください。

#### 8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、①ペメトレキセドを含む全身化学療法による治療



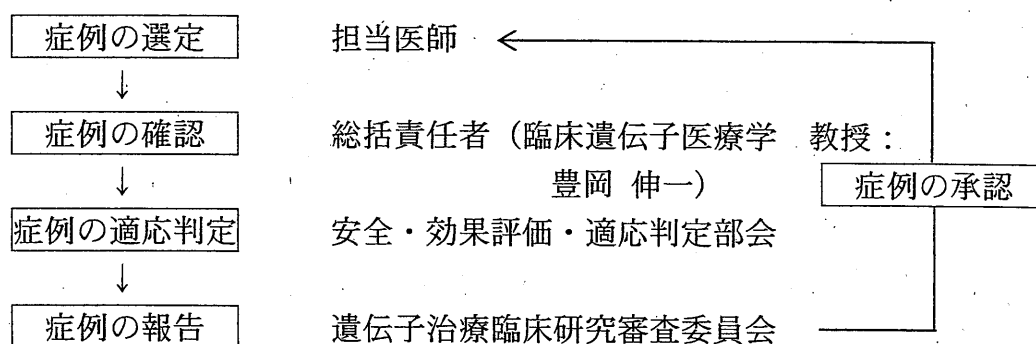
を受けたことがある悪性胸膜中皮腫の患者さん、または ②化学療法や手術による治療を受けることができないか、これらの治療を受けたくない患者さんのうち、根治目的の手術の適応とならない（手術では完全に治療することができない）と考えられる悪性胸膜中皮腫の患者さん、です。すでに前にも記載しましたように、今回の REIC 遺伝子による治療は胸水や胸膜局所だけでなく、転移巣にも効果があると考えられます。

担当医師により、あなたの病状が、この臨床研究に適している判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果が岡山大学病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会で、あなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に署名して遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されます。

なお、研究に参加いただける患者さんの、その他の医学的な条件には次のようなものがあります。

- ①悪性胸膜中皮腫に対してペメトレキセドを含む全身化学療法による治療を受けたことがあり、化学療法剤の最終投与日から症例登録申請まで3週間以上が経過しており、その有害事象（この試験の前に受けていた治療による副作用など）の影響を持ち越していないこと。
- ②悪性胸膜中皮腫に対する全身化学療法に対して過敏症等があり、化学療法による治療を受けることができないこと。
- ③画像診断により測定可能な病変が観察されること。
- ④同意取得時点の年齢が20歳以上75歳未満であること。
- 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こと。

図4 適応判定の過程の流れ



## 9. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

### 1) 遺伝子の導入

アデノウイルスベクターの注入は、岡山大学病院総合診療棟コンピューター断層撮影（CT）室で局所麻酔を行い、CT ガイド下に行います。胸水が溜まっている胸腔に注入する場合は、胸腔チューブを留置し、はじめに貯留している胸水を可能な限り体外に排出します。続いて50mlのアデノウイルスベクターをチューブから胸腔内に注入します。胸膜の腫瘍部に直接注入する場合は、1つの腫瘍に対してのみアデノウイルスベクターを1-2ml注入します。なお、胸腔内注入量と腫瘍内注入量

は液体の量としては違いますが、溶けているウイルスの数は同じです。胸腔チューブは注入後、胸水が増加することが考えられるため、原則として注入後7日間は留置したままとします。その後、問題がないようでしたら抜去します。また、感染症予防のため、治療後3日間、抗生剤を投与します。

## 2) 遺伝子導入後の管理

遺伝子を注入したあと、原則として個室に入院していただきます。これは、遺伝子の運び屋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、それが他の人に感染することを防ぐためです。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は、自由に病室の出入りができるようになります（遺伝子を注射したあとおよそ数日間と考えています）。

## 3) 遺伝子導入後の総合評価

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無の調査と治療効果の評価を行い、治療を終了した4週後に、安全・効果評価・適応判定部会において臨床症状、検査結果および病変部の総合評価を行います。

## 4) アデノウイルスベクター注入後のスケジュール

アデノウイルスベクター注入後は、副作用とベクターの体内での濃度を調べる必要があります、2日毎に採血を行います。ベクター注入後、血液中にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで、また、胸腔内にチューブが入っている場合は排泄胸水にアデノウイルスベクターが検出されなくなるまで個室隔離とし、専用の着衣の着用が義務づけられます。また、排泄物、着衣や病室内についても消毒等を行います。

アデノウイルスベクターを注射した後に、組織検査、コンピューター断層撮影(CT)、PET-CT撮影などによって治療効果を判定します。

入院の期間については治療中の健康状態、お住まいのご住所などにより適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して少なくとも一週間は入院していただきます。なお、担当医師が医学的に可能と判断し、同意がいただけた場合、治療効果を判定するため、治療前と治療をはじめて4週以降に胸水を、腫瘍が存在している場合には、胸水採取または投与部位の生検を行って、腫瘍細胞の有無、変化などを調べます。

以下に検査の項目とスケジュールを示しており、採血させていただく血液の量は、一回あたり概ね20~30mlです。

安全性の評価及び効果の判定に関する検査項目並びにタイムスケジュール

項目	登録時	投与前	投与初日	7日後	2週後	3週後	4週後	治療終了後 (4週毎)	1年後
理学所見	○	← 毎日 →				○	○	○	○
血液・生化学検査 (血液、尿、胸水)	○	○	2日毎		○	○	○		○
心電図	○			○			○		○
胸部X線	○						○	○	○
胸部CT	○	○		○	○		○	○	○
PET-CT	○						○		○
アデノウイルス中和抗体 (血液、胸水)		○	2日毎		○		○		○
アデノウイルスベクター の測定		○	2日毎		○	○	○		○
バイオマーカー		○					○		
細胞性・体液性免疫反応		○			○	○	○		
腫瘍におけるREIC/Dkk-3 発現の確認 (可能な場合)							△		

### 5) 退院後のスケジュール

この臨床研究が終了後、岡山大学病院では少なくとも投与後 60 ヶ月の追跡調査を行う予定であることをご承知ください。これは、遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないかを追跡するためです。検査の内容、時期については今まで受けてこられた血液検査、画像検査、組織検査を先ほどのスケジュールに沿って行います。

### 6) 治療の継続について

4 週時点で治療効果によって病状の悪化が認められず、病状が改善もしくは不変と判定された場合、治療を続行することが可能です。この効果判定は、病勢の判定に役立つと考えられている腫瘍マーカーである Mesothelin と VEGF の値の変化、CT による画像検査などで判定します。Mesothelin や VEGF の値が治療前に比べて上昇していないか、あるいは画像検査によって病変部が増大しておらず、新病変も認めない場合がこれに該当します。

追加投与について患者さんの了解が得られた場合、担当医師および総括責任者は 4 週時点の総合評価を含めた治療中・治療後に集積されたデータを含めて、追加投与申請書を安全・効果評価・適応判定部会に提出します。この部会で、追加投与について適格性を科学的、倫理的に評価し、その上部組織である遺伝子治療臨床研究審査委員会に意見を提出します。追加投与回数の上限はありませんが、安全性の問題や患者さんから中止の申し出があった場合には投与を中止します。

なお、遺伝子治療継続中に、同じ患者さんに投与するアデノウイルスベクターの量を増量することはできません。遺伝子治療後、継続治療を行わず外来で経過観察されている状態で、再び本臨床研究を受ける希望がある場合も、二重登録とみなされる

ため、お受けできないことをご了承ください。

## 10. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍の退縮および増大の停止、腫瘍マーカーである Mesothelin や VEGF の値が下降したり、上昇が止まること。症状に関しては、胸水の貯留量が減少することによる呼吸困難の改善、腫瘍の退縮に伴う痛みの軽減などが考えられます。さらに、これらの効果が長期にわたって保たれ、長期の生存が得られることがあります。

## 11. 安全性と副作用について

### 1) REIC 遺伝子の安全性

REIC 遺伝子は、ヒトの正常細胞では普通に機能している遺伝子で、治療の目的では岡山大学で、前立腺がんの患者さんで試験が始まっています。現在（平成 25 年 7 月末）、20 名に投与が終わっていますが、現在のところ重篤な副作用は認められていません。

なお、マウスを用いて REIC 遺伝子を投与する実験を繰り返しましたが、いずれのマウスにも重い副作用は生じませんでした。また、REIC 遺伝子は腫瘍細胞を死滅させますが、正常細胞には REIC 遺伝子が存在しており、正常細胞に REIC 遺伝子を作用させてもほとんど影響を与えないことを確認しています。

### 2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子を腫瘍細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として用います。私たちはこの目的のためにアデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることができないように、ウイルスの一部を取り除く操作を行っています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する能力のあるアデノウイルスを完全に除くことは非常に難しいのが現実です。

今回の試験で使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のペイラー医科大学によって製造・検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。先にも述べたようにアデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能なアデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。

しかし、1999 年 9 月に米国でアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で患者さんが死亡しました。この原因は、肝臓の血管内に高濃度のベクターを注入したために引き起こされたと考えられています。米国ペイラー医科大学で行われた、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子（「自殺遺伝子」と呼ばれ、がん細胞自らを死に至らしめる自殺機能を有しています）が組み込まれたアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんの遺伝子治療では、1 例で肝機能障害が認められました。

また、投与患者さんの20%に一時的な発熱などの副作用が認められています。

肝機能障害が認められた症例では、アデノウイルスベクターを注入する針が前立腺から外れて周囲の静脈に入り、血液内にベクターが流れ込んだ疑いがあります。このため、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に胸腔内あるいは病変部への注入ができるような装置を使用します。すでに私たちは、単純ヘルペスウイルススチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使って、前立腺に直接投与する遺伝子治療臨床研究を同様の装置を使用して実施しました。この試験では、重い副作用は起こらず、アデノウイルスベクターを前立腺内に確実に投与できることを確認しています。

### 3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

アデノウイルスベクター液は、前に述べましたように、胸腔内注入の場合は胸腔チューブを留置して注入し、胸膜の腫瘍性病変に対しては、直接一時的に針を刺して注入します。穿刺(針を刺すこと)やチューブの留置による出血、感染などの合併症が考えられますが、通常は軽度のもので一時的に起こるだけで、治療により軽快します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一このようなことが起こった場合には適切に処置をいたします。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。抗菌薬の使用によって発疹などのアレルギー反応が生じることがありますが、点滴ならびに抗アレルギー薬によって改善します。麻酔は局所麻酔で行います。局所麻酔後に、のどの違和感などの副作用が起きる可能性がありますが、多くの場合、時間とともに軽快していきます。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みになっています。もちろん、予測されなかった事態が生じた時には、私たちは全力でそれに対処しますが、治療を中止する場合もあることを、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

## 12. 遺伝子治療臨床研究に関わる有害事象(副作用など)が生じた場合について

臨床研究の期間中および終了後にあなたが身体の異常に気づかれたときは、担当医師や看護師にすぐに申し出てください。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。このような自覚症状がなくても、遺伝子治療による何らかの有害事象が発見された場合には、まずあなたにお知らせし、その上で適切な治療を行います。岡山大学病院は、本臨床研究による治療が原因で生じたどのような身体的な障害に対しても、十分な医療的処置を提供します。また本臨床研究による治療が原因で生じたどのような有害事象に対しても、その治療に対して全額負担いたします。

ただし、通院、入院、社会的問題などによる臨床研究期間中の減収や不快感などの精神的または肉体的な不利益に対する補償をすることはできません。

## 13. 遺伝子治療の現状について

## 1) アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療

今回の遺伝子治療ではアデノウイルスベクターを用います。岡山大学では前立腺癌を中心にアデノウイルスベクターに関する安全性を中心とした多くの情報を有していますので説明いたします。

まず、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターと抗ウイルス剤であるガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（臨床第1相試験）は、米国ベイラー医科大学で1996年8月から開始され、1998年4月に終了しました。放射線治療後再燃してきて臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺がんを対象として、18人の前立腺がん患者さんに治療が行われ、安全性に関するいくつかの情報が得られています。また、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、インターロイキン12（免疫機能を活性化するタンパク質の一種）遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた前立腺がんに対する遺伝子治療も、同大学で2004年5月より開始されました。2007年6月までに4名の患者さんに遺伝子治療が行われ、重い副作用は認められませんでした。そこで、ここでは単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験に関する情報について述べたいと思います。

ベイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表された論文によりますと、副作用については17人目までの患者さんにおいて発熱が3名、肝機能障害が3名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が1名に認められています。これらの副作用は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で軽快しています。しかし18人目の患者さんにおいて、最高用量である $1 \times 10^{11}$  IU (infection unit) のウイルスベクターが投与された後に、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、その時点で試験は中止されました。

なお、本患者さんの血小板減少と肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始16日目に正常値に回復しました。上記の18名の患者さんを対象とした臨床研究の結果をもとに、米国食品医薬品庁（FDA）の許可の下、さらに18名の患者さんが $1 \sim 3 \times 10^{10}$  IU のウイルスベクター量にて同様の治療を受けましたが、軽度の発熱ならびにかぜの症状を約20%に認めたものの、重篤な副作用は認められませんでした。

一方、岡山大学では、ベイラー医科大学より提供された単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを用い、内分泌療法中に再燃してきた臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺がんを対象とし、アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する臨床研究を行いました。この研究は、2001年3月から第1例目の被験者の治療を開始し、2006年7月に最終登録例である9例目の被験者の治療を行い、6ヶ月以上観察し臨床試験を終了しています（8名のべ9症例）。この9症例すべてにおいて副作用を認めませんでした。治療効果の指標とされる腫瘍マーカーであるPSAは、9例中6例で低下し、安全性と治療効果が確認されました。さらに、岡山大学では、ベイラー医科大学より提供されたインターロイキン12

遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを用いて、内分泌治療に反応しなくなった遠隔転移を含む再燃前立腺がんを対象として、アデノウイルスベクターを単独で前立腺がん病巣、または転移病巣内に直接投与する遺伝子治療臨床研究も 2008 年 5 月から開始しています。現在までに 10 例の治療を行いました。重篤な副作用は生じていません。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ベイラー医科大学より提供された REIC 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを使用して治療を行う予定です。前述したように米国食品医薬品庁 (FDA) によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めて、ヒトへの使用が許可されたものです。

## 2) REIC 遺伝子を用いた遺伝子治療について

REIC 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療は岡山大学において前立腺がんの患者さんを対象に行われています。平成 23 年 1 月 25 日に、研究が開始されました。対象となる病状は内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん (A 群)、ハイリスク初発限局性前立腺がん (B 群) であり、投与量の量を 4 段階に設定し、REIC 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターを投与した際の安全性の確認を主要な目的とし、治療効果の観察をその次の目的とした研究です。平成 25 年 7 月末現在で、20 名に投与が行われ研究が進行中です。現時点では重篤な副作用は認められておりません。研究が終了していない段階で結論的なことは言えませんが、研究の主目的である安全性についてはほぼ確認がなされた状態といえます。また一部の症例では有効性を示す結果が得られています。今回用いる REIC 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターは、現在前立腺がん用に用いている REIC 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターと構造が一部異なったものを用いますが、事前の研究でその安全性ならびに治療効果に差はないものと予想されています。変更するのは遺伝子そのものではなくプロモーターという部分です。現在前立腺がん用に用いているアデノウイルスベクターに何らかの問題があるのではなく、アデノウイルスベクターを作成し我々に供給する施設の変更に伴うものです。

## 3) 悪性胸膜中皮腫に対する遺伝子治療

悪性胸膜中皮腫に対する遺伝子治療は、米国とオーストラリアのそれぞれ 1 施設で行われています。国内ではまだ実施されておりません。悪性胸膜中皮腫の患者さんに対して REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は国内外で初めてです。

世界で報告された試験は、ペンシルバニア大学のグループにより 1995 年 11 月から行われました。前立腺がんと同様、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターを 1 回、胸腔内に直接投与し、その後抗ウイルス剤であるガンシクロビルを全身投与する方法です。悪性胸膜中皮腫患者に対して、今回の試験と同じように投与するウイルス量を約 3 倍ずつ上げていき、最大投与量を決定する臨床試験です。5.0×10<sup>13</sup> viral particle (vp: ウイルスの粒子の数) まで投与ウイルス量を増量しましたが、生命を脅かすような重篤な副作用は認められませんでした (一過性のリンパ球減少、肝機能異常、その他ごく軽度の一過性の発熱、低酸素血症、低血圧など)。抗腫瘍効果は、18 例のうち 3 例で画像上

腫瘍の進行が一時抑えられたと判断されました。その後、症例を重ね、合計 34 名の患者に単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターが投与されました。生存に関しましては、10 年以上長期生存中の患者さんを 1 名、認めています。

ペンシルベニア大学の同じグループは 2003 年 8 月からインターフェロン - ベータを組み込んだアデノウイルスを、悪性胸水を有する患者さんに 1 回、胸腔内投与を行う臨床第 1 相試験を行いました。悪性胸膜中皮腫 7 名、悪性胸水を伴う非小細胞肺癌 2 名、卵巣癌 1 名が試験に参加しました。投与開始量である  $9.0 \times 10^{11}$  vp では重篤な副作用は認められず、1 段階投与量を上げたウイルス量の  $3.0 \times 10^{12}$  vp では 4 例中 2 例で重篤な低酸素血症、肝機能障害が出現しました。低酸素血症を認めた症例は、併存疾患として慢性心不全を伴っている症例でした。また肝機能障害を伴った症例は、以前、悪性リンパ腫のため腹部に放射線治療を受けている症例でした。直接的な因果関係はあきらかになっておりませんが、このような既往歴のため、副作用が出やすい状態であった可能性があります。なお、この試験では至適ウイルス量として  $9.0 \times 10^{11}$  vp が採用されました。悪性胸膜中皮腫 7 例の治療効果に関しては、投与後 60 日の CT の評価において 4 例で腫瘍の大きさは変わらず、3 例で腫瘍の増大を認めています。PET 検査では 3 例で不変、1 例で明らかな効果を認めています。生存に関しては研究が発表された時点で、生存者は 3 名 (34 ヶ月、32 ヶ月、26 ヶ月) でした。

また、2006 年 9 月からは、インターフェロン - ベータを組み込んだアデノウイルスの繰り返し投与の安全性、有効性を検討する臨床研究が行われました。対象疾患の内訳は、悪性胸膜中皮腫 10 名、悪性胸水を伴う非小細胞肺癌 2 名、卵巣癌 2 名、乳癌 2 名でした。安全性に関しては、ほとんどがアデノウイルス、炎症に関連する予測可能な軽度から中等度の副作用でしたが (リンパ球減少、低アルブミン血症、低血圧、低カルシウム血症、発熱と震え、吐き気、頻脈など)、2 例に予期せぬ副作用が認められました。1 例目は、1 回目の投与後、血液の凝固能に関連する検査値が上昇し、規定上 2 回目の投与ができないう状態となりました。しかしながら、出血、凝固異常も含め、特に副作用はありませんでした。2 例目は、2 回目のウイルスベクター投与後 14 日の間に発症した心タンポナーデ (心嚢に水がたまり、心臓の動きが制限される状態) でした。呼吸困難の増悪、嘔吐の症状があり、心嚢に多量の水が溜まっていました。腫瘍の縮小効果として、悪性胸膜中皮腫 10 例中病変部の大きさが評価可能であった 8 例を検討したところ、投与後 60 日の評価において 2 例で不変、6 例で腫瘍の増大を認めています。生存に関しては、研究が発表された時点で、生存者は 3 名 (42 ヶ月、39 ヶ月、18 ヶ月) 認めています。

ペンシルベニア大学では、2009 年 2 月からインターフェロン - アルファを組み込んだアデノウイルスの繰り返し投与の安全性、有効性を検討する臨床研究が開始されています。重篤な副作用は認めておらず、9 人中 2 人に腫瘍の縮小を認め、4 人で不変、3 人で増大を認めております。また、2010 年 4 月からは同じくインターフェロン - アルファを用いた遺伝子治療に抗がん剤を組み合わせる治療の臨床試験を開始しております。



米国以外では、オーストラリアで遺伝子治療が行われています。西オーストラリア大学の Robinson 教授らは、インターロイキン-2 をワクシニアウイルスベクターに組み込み、12 週間にわたって腫瘍内に直接投与する遺伝子治療を 6 例の患者に行いました。特に重篤な副作用はみられませんでした。治療効果としては、臨床的、画像的效果は認められませんでした。

次頁に、米国での悪性胸膜中皮腫に対する遺伝子治療について表にまとめています。

研究名	悪性胸膜中皮腫に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	悪性胸膜中皮腫、悪性胸水を伴う転移性腫瘍に対する Interferon-beta 遺伝子発現アデノウイルスベクター単回投与による遺伝子治療臨床研究	悪性胸膜中皮腫、悪性胸水を伴う転移性腫瘍に対する Interferon-beta 遺伝子発現アデノウイルスベクター反復投与による遺伝子治療臨床研究	胸膜悪性胸膜中皮腫に対する Interferon-Alpha 遺伝子発現アデノウイルスベクター反復投与による遺伝子治療臨床研究	悪性胸膜中皮腫に対する Interferon-Alpha 遺伝子発現アデノウイルスベクターと化学療法による遺伝子治療臨床研究
実施機関	米国ペンシルベニア大学	米国ペンシルベニア大学	米国ペンシルベニア大学	米国ペンシルベニア大学	米国ペンシルベニア大学
実施症例	34 例	10 例(悪性胸膜中皮腫 7 例)	17 例(悪性胸膜中皮腫 10 例)	9 例(12 例予定)	20 例予定
ベクターの種類	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター
遺伝子	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ	インターフェロンベータ	インターフェロンベータ	インターフェロン-アルファ	インターフェロン-アルファ
年齢	75 歳未満	18 歳以上 上限なし	18 歳以上 上限なし	18 歳以上 上限なし	18 歳以上 上限なし
注入部位	胸腔	胸腔	胸腔	胸腔	胸腔
投与回数	1 回	1 回	2 回	2 回	2 回
米国での状況	1995 年 11 月に実施	2003 年 4 月に実施	2006 年 3 月に実施	2009 年 2 月から実施中	2010 年 4 月
安全性	死亡例なし	死亡例なし	死亡例なし	確認中	確認中
治療効果 (効果判定は治療後 60 日での評価です)	8 人中 3 人で腫瘍の増殖が停止	7 人中 4 人で腫瘍の増殖が停止	8 人中 2 人で腫瘍の増殖が停止	9 人中 2 人で腫瘍縮小、3 人で増殖が停止	観察中
生存(研究発表時点)	2 名の長期生存者(79, 5, 80 ヶ月)	3 名の生存者(34, 32, 26 ヶ月)	3 名の生存者(42, 39, 18 ヶ月)	観察中	観察中

#### 14. 患者さんの権利と義務と注意点について

人権に関わる重要なことから最初には説明しましたが、念のためにもう一度以下のことを申し上げますので確認してください。

あなたがこの臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によって決められるもので、決して強制されるものではありません。臨床研究に参加することを断られても、あるいは一度同意した後に、その同意を撤回して治療中止の申し出をされても、その後の治療であなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。臨床研究の参加に同意されても、医療訴訟を提起されることや人権が制約されることはありません。

臨床研究に参加されましたら、治療終了後も経過観察のために岡山大学病院、あるいはそれと密接な関連を持つ医療施設（担当医師からお知らせします）を定期的を受診されることをお勧めします。このことは何よりも、あなたにとって不利益となる副作用を監視し、それを防止するためであり、また先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにするためです。その際、採血やコンピューター断層撮影（CT）を行います。なお、不幸にして何らかの原因でお亡くなりになった場合には、治療の効果を確認するため、病理解剖にご協力くださいますようお願いいたします。

注意していただきたい点として、本臨床研究実施中に他院・他科の診察を受ける場合には本遺伝子治療臨床研究を受けている旨を必ず他院・他科の担当医師に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医師にも必ず報告してください。また他院・他科で処方された薬や、あなた自身が薬局で購入した薬がある場合、可能な限り服用前に本遺伝子治療臨床研究担当医師に相談するとともに、服用後は必ず本遺伝子治療臨床研究担当医師に報告してください。

この臨床研究は遺伝子を用いるため、子孫への影響についてその安全性が明確ではありません。よって今後お子様をご希望されるかたは、その旨担当医にご相談ください。今回使用するアデノウイルスベクターが、あなたの生殖細胞に一時的に混入す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。そのため臨床研究実施期間中は避妊を行う必要があります。

#### 15. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究に関わる入院中の一切の治療・検査経費に関しては、岡山大学病院が管理する資金でまかなわれ、あなたの金銭的負担は発生しません。治療後の検査の場合、あなたの病状に関わるものについては保険適用となりますが、本臨床研究に特有の検査については、すべて岡山大学病院が管理する資金で負担いたします。したがって、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、公的医療保険が適用される場合、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。なお、公的医療保険が適用されない病気、治療に関しては自己負担となります。

## 16. 遺伝子治療臨床研究の実施に必要な手続きについて

日本国内で遺伝子治療臨床研究を行う場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定にしたがって、岡山大学病院の遺伝子治療臨床研究審査委員会、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で、研究の安全性、予測される効果、倫理的な諸問題などについて慎重に審議し、臨床研究の実施に問題がないことを確認します。これらのすべての審議で了承されて、初めて臨床研究を開始することが許されています。

今回、あなたに提案した遺伝子治療臨床研究はこのような手続きを経て承認された臨床研究です。

## 17. 同意の撤回について

臨床研究に参加することを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したがって研究参加の同意を撤回することができます。同意を撤回された場合、その後の治療についてあなたが何ら不利益を受けないことを保証いたします。同意の撤回に際しては、撤回することを担当医師に口頭で伝え、その後、確認のために所定の同意撤回書を提出していただきます。

## 18. 同意撤回後の資料取り扱いについて

同意を撤回される以前のあなたの臨床経過や検査結果ならびに保管されている臨床検体については、貴重な資料となりますので、遺伝子治療臨床研究の資料として使用させていただきますことをご了承ください。

## 19. 個人情報の保護について

1) あなたの診療記録や同意書など、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いて岡山大学病院医事課で保管し、秘密を厳守します。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 5 月 30 日法律第 57 号）
- ② 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）
- ③ 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（平成 17 年 3 月 24 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求めることができます。その際には、上記の指針・規定および「国立大学法人岡山大学の情報公開に関する規定」に照らし、開示の妥当性を判断します。患者さんが個人情報の開示を請求する場合は、無料といたします。ただし、実施にかか

る手数料については、当院が定めた規程により料金を納めていただきます。

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。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内容が事実ではないと判断した場合、本臨床研究の目的達成に必要な範囲を超えて利用されていると判断した場合、不正の手段により個人情報が取得されたものと判断した場合」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、また、必要に応じてその旨を説明します。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) 個人情報について、あなたの理解を深めていただくため、個人情報の保護に関する法律および当病院の個人情報に関する院内規定を当病院のホームページ上に掲載しております (<http://www.uro.jp/okayama/index.html>)。また、個人情報の開示等に関する詳細な内容の照会や疑問等については、下記担当係にお問い合わせくださいますようお願いいたします。

○担当係： 岡山大学病院医事課患者支援係  
TEL 086-235-7205

## 20. 緊急連絡先と質問の問い合わせ先について

この臨床研究への参加者としてのあなたの権利や、研究に関連した障害などについて、何らかの問題や質問が生じたときには、岡山大学病院 呼吸器外科 (TEL 086-235-7265、FAX 086-235-7269) または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院東8病棟 (TEL 086-235-7862) にご連絡ください。

## 21. 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

悪性胸膜中皮腫に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-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

### 2) 実施施設

岡山大学病院

連絡先：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科学

TEL 086-235-7265

FAX 086-235-7269



## 悪性胸膜中皮腫遺伝子治療臨床研究に関する同意書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、悪性胸膜中皮腫に対する REIC 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究について口頭および文書により説明を受けました。その結果、下記の内容を理解しましたので、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およ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、それに対応するための緊急処置を受けることについても併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- 悪性胸膜中皮腫について
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- アデノウイルスベクターについて
- 臨床研究の目的について
- 臨床研究の進め方について
- 適応判定について
- 遺伝子治療の方法とスケジュールについて
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 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
- 外国での状況について
- 患者さんの権利と義務ならびに注意点について
- 治療に関わる諸経費について
- 遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて
- 同意の撤回について

- 同意撤回後の資料の取り扱いについて
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および質問の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

以上の内容を証明するため、ここに署名、捺印します。

なお、私は胸水および胸膜病変部の生検の実施に

- 同意します      同意しません

同意年月日 平成      年      月      日

患者氏名（署名） \_\_\_\_\_ 生年月日： 年      月      日  
 連絡先 \_\_\_\_\_

代諾者（署名） \_\_\_\_\_  
 連絡先 \_\_\_\_\_

患者さんとの関係 \_\_\_\_\_ 生年月日： 年      月      日

立会人（署名） \_\_\_\_\_  
 連絡先 \_\_\_\_\_

患者さんとの関係 \_\_\_\_\_ 生年月日： 年      月      日

説明した医師および説明日

平成      年      月      日

\_\_\_\_\_  
 (署名)

\_\_\_\_\_  
 (署名)

# 悪性胸膜中皮腫遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、悪性胸膜中皮腫に対する REIC 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究について研究協力を依頼され、同意書に署名しましたが、その同意を撤回することを担当医師 \_\_\_\_\_ に口頭で伝えました。

確認のため、同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

患者氏名（署名） \_\_\_\_\_ 生年月日： 年 月 日  
連絡先 \_\_\_\_\_

代諾者（署名） \_\_\_\_\_  
連絡先 \_\_\_\_\_  
患者さんとの関係 \_\_\_\_\_ 生年月日： 年 月 日

立会人（署名） \_\_\_\_\_  
連絡先 \_\_\_\_\_  
患者さんとの関係 \_\_\_\_\_ 生年月日： 年 月 日