

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しいたしますし、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

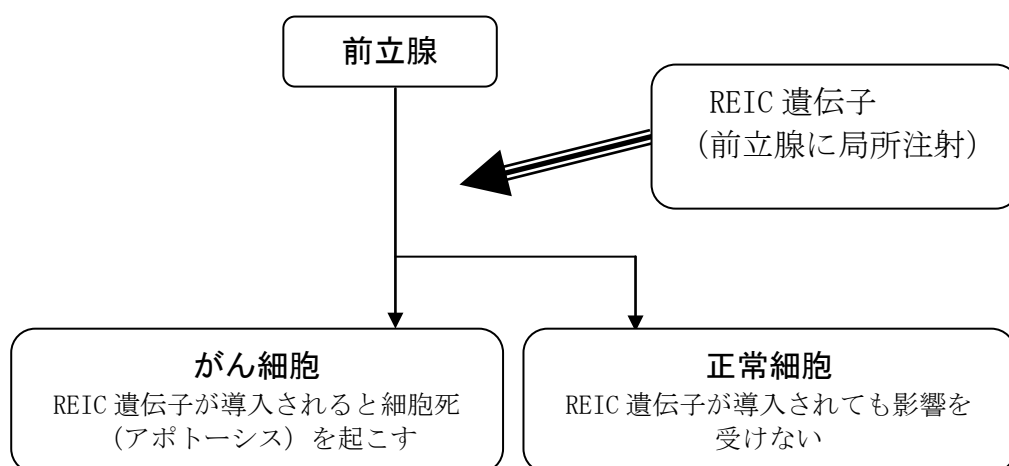
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みや前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者様に対する遺伝子治療以外の治療法としては、前立腺に放射線を照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療を行っても2年以内に約75%の確率で再発が認められます。抗癌剤治療では、平成20年にドセタキセルが、前立腺癌に対して保険の適応となり、現在は、あなたのような状態の患者様に対する標準的治療薬になりつつあります。しかし、その効果は無増悪期間が3～11ヶ月と必ずしも満足できるものではなく、また、70%以上の確率で嘔吐、脱毛、白血球減少といった副作用が出現する問題もあり、ドセタキセルも決定的な治療法となっていないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、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前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明

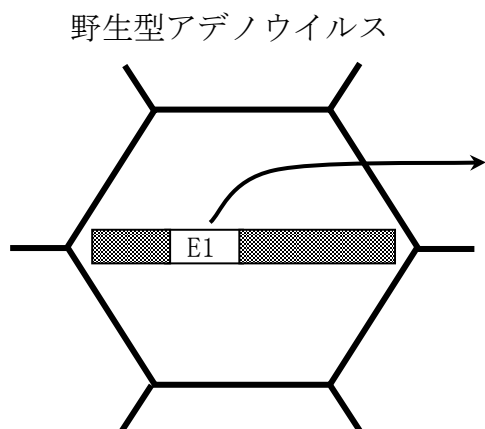


5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、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

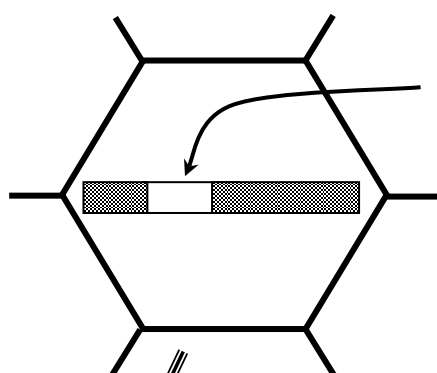
デノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これをがん細胞に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

図2 アデノウイルスベクター・システムの説明



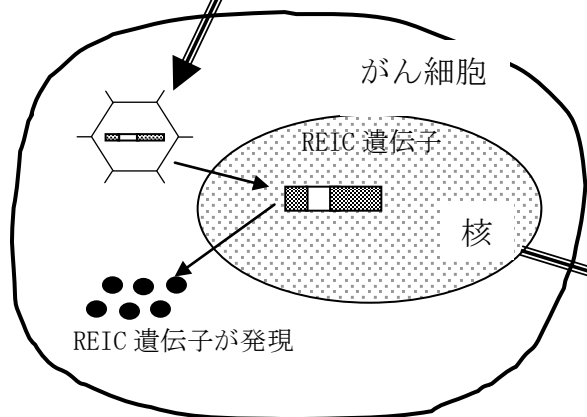
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。

REIC 遺伝子



このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれた REIC 遺伝子が発現します

REIC 遺伝子が発現

がん細胞は細胞死（アポトーシス）をおこす

6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、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、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制す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にアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ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様について、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様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがん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様の前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様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。そのため用量が低すぎることも予測され、がん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

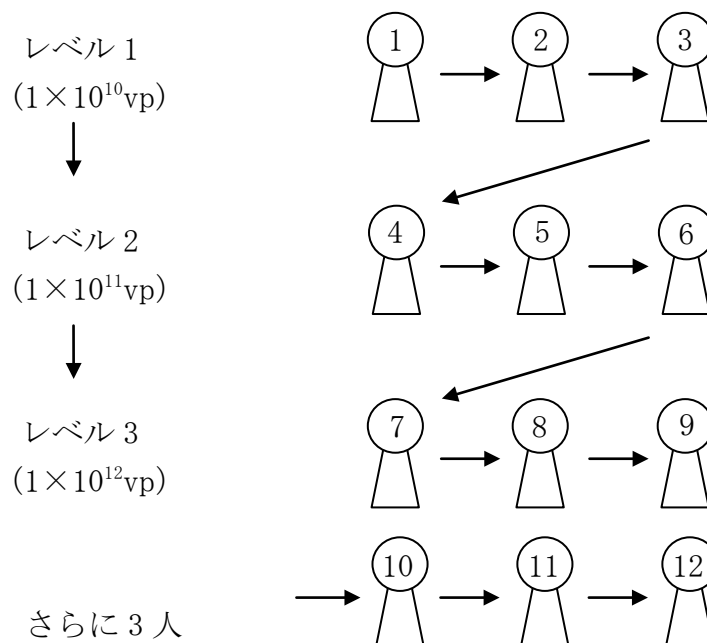
この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。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直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。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様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベ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下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原（PSA）の値が上昇しつつある患者様（転移のある場合と、無い場合）、ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もしくは転移を認め、内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した患者様です。また、原則的に、ドセタキセルによる抗癌剤治療も行われたものの、PSA が上昇した患者様が対象ですが、高齢であったり、ドセタキセルにアレルギーがあったりする場合には、ドセタキセルの投与の有無にかかわらず、対象となります。前述したように、今回の REIC 遺伝子治療は前立腺局所だけでなく、転移巣にも効果があると考えられます。

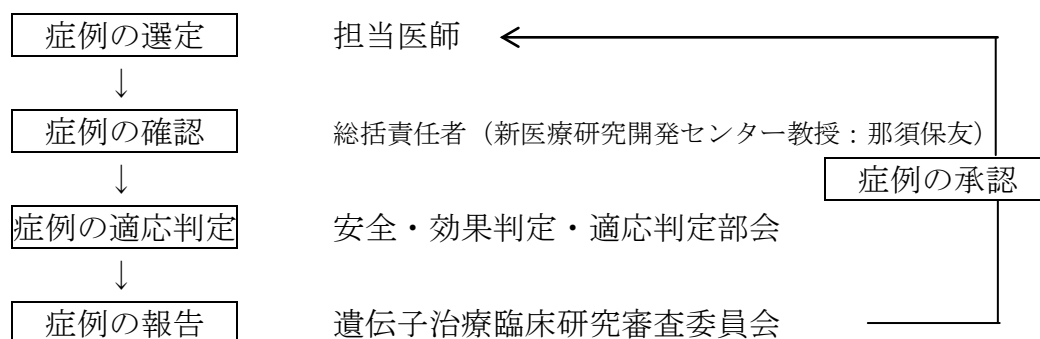
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。

また、REIC 遺伝子治療が開始された後も、今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者様への不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。
- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (2 週間以上の間隔での 3 回の測定において連続的に上昇し、最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) していること。
- 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か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 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。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加していないこと。
- 8) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。
- 9) 原則的にドセタキセルを用いた抗癌剤治療が行われたにもかかわらず、PSA が有意に上昇していること。ただし、高齢やドセタキセルに対するアレルギーなどで、ドセタキセルの投与が難しいと判断された場合は、この限りではありません。

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、岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて全身麻酔を施行し、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺して、がん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 カ所 (最大 2 カ所) に注射します。注入後、尿道カテーテルを留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(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、それが他の人に

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（遺伝子を注射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。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ2回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(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、副作用および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・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに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、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくことになります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり20～30mlです。

①安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール

項目	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)
	各投与前に実施				4週ごとの2回投与前を1サイクルとする 連続投与前症例はこのサイクルを繰り返す			
							治療終了とは 最終投与前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	○					○		
PL, FII, 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術後の局所再発例に実施

②治療効果判定に関する検査ならびにタイムスケジュール

項目	投与前	各投与毎に実施				8週後 (2回目投与後)	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 (2回目投与前)			
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	○		○	○	○	○	○	
REC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	
REC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	
組織学的超音波検査(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	

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1年後より1年毎に施行予定(組織学的治療効果判定)

<前立腺生検について>

- 主治医が医学的に可能と判断し、同意が得られたならば、治療部位に実際に遺伝子が入っているかどうかを調べるために、第1回目の治療を行った48-72時間後に実施します。しかし短期間に2回前立腺に針をさすこととなりますので、体に負担がかかることもありますので、体の状態を十分考慮して実施するかどうか決めます。以前、同様の研究において3名の方に実施しましたが特に副作用等は認めておりません。
- もし同意が得られたならば、治療効果を判定するために前立腺の生検を治療をはじめて8週後、(後で説明するように8週後も治療を継続した場合は治療中8週ごと)、治療が終了した1年後より1年毎に5年間実施して、がん細胞の有無、変化などを調べます。方法はいままで受けてこられた方法と同じです。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、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下さい。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に行います。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予定します。

(5) 治療の継続について

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。この効果判定は腫瘍マーカーであるPSAまたはCTなどによる画像検査での判定となります。PSAが治療前に比べて上昇していないか、もしく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該当します。追加投与について患者様の了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者様が同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されまると、追加治療が開始されることになり

ます。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター2回目の投与28日後に、スケジュールに沿って安全性・効果に関する諸検査を実施し、その後すみやかに総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。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様から中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また、遺伝子治療継続中に、同じ患者様へ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、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、本臨床研究における2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、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、排尿困難や血尿を自覚されている場合には、がんにより腫大した前立腺が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

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 REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成22年6月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、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篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん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、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。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われま

す。米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子をがん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出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。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が混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、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様が死亡しました。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。米国ベ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癌遺伝子治療において、1例で肝機能障害が認められました。この症例では、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刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来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が、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での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たアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

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、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、尿道カテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起きますが、通常は軽度のものが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、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。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。麻酔は全身麻酔で行います。全身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。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様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、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。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っております。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が生じた場合について

臨床研究の期間中及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下さい。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いかなる身体的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いかなる有害事象に対しても、公費にて

全額負担いたします。ただし、通院や入院、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出来ません。

13. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。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（第一相臨床試験）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様に治療が行われ、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 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 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従って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ました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 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 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{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、本患者様の血小板減少、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 名の患者様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 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ 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。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、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実施しました。本研究は 2001 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、2006 年 7 月に最終登録例である 9 例目の被験者の治療を実施し、6 ヶ月以上観察し臨床試験を終了としています（8 名のべ 9 症例）。9

症例すべてにおいて有意な副作用を認めませんでした。治療効果の指標として腫瘍マーカーであるPSAは9例中6例において低下し、安全性および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もしくは、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 月より開始しています。現在までに 9 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、(株)桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造される 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。

1 4. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことからは最初に説明しましたが、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下さい。

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) を定期的に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、採血や核磁気共鳴画像診断 (MRI) あるいは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に病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また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・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医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に報告してください。

また本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。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った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

本臨床研究にかか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ますので、あなたへ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であるものについては保険適応となりますが、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、これまでどおり公的医療保険が適応され、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。

16. 遺伝子治療臨床研究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実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、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ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、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。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下さい。

19. 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、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 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、当院が定めた料金規程により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あるいは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) 個人情報に関してあなたのご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及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願います。

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

20. 緊急連絡先および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、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西 5 病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

2 1. 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

(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 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友（岡山大学病院新医療研究開発センター教授）

(4) 試験担当医師

雑賀隆史（岡山大学病院泌尿器科准教授）

賀来春紀（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師）

渡部昌実（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学病院、泌尿器科助教）

枝村康平（岡山大学病院、泌尿器科医員）

前立腺がん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、前立腺がんに対する 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、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、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 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
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 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、捺印いたします。

なお、私は前立腺生検の実施に、 同意いたします。 同意いたしません。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) _____ (印)

(署名) _____ (印)

前立腺がん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、前立腺がんに対する 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事を担当医師に口頭で伝え、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（署名又は記名捺印）(印)
連絡先

代諾者（署名又は記名捺印）(印)
連絡先
患者様との関係 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印）(印)
連絡先
患者様との関係

添付書類 12-2.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

②-1. 内分泌抵抗性転移性再燃前立腺癌（有転移症例）

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	3
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	4
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	10
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	12
14.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	13
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	14
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しいたしますし、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。

前立腺がん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、患者様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

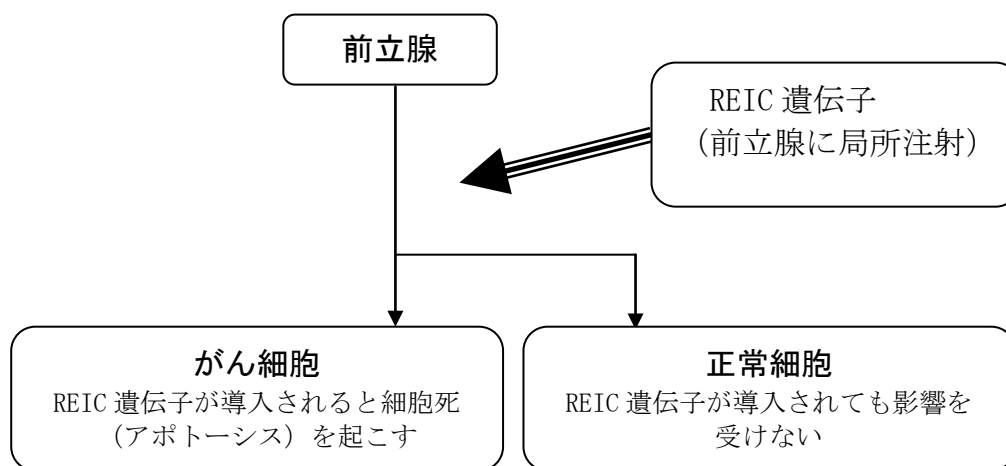
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みが出現または増強、新たな転移巣の出現、前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者様に対する遺伝子治療以外の治療法としては、放射線を痛みの場所に照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療を行っても痛みの緩和は期待できるものの、放射線を照射していない病巣の治療にはなっていません。抗癌剤治療では、平成 20 年にドセタキセルが、前立腺癌に対して保険の適応となり、現在は、あなたのような状態の患者様に対する標準的治療薬になりつつあります。しかし、その効果は無増悪期間が 3~11 ヶ月と必ずしも満足できるものではなく、また、70%以上の確率で嘔吐、脱毛、白血球減少といった副作用が出現する問題もあり、ドセタキセルも決定的な治療法となっていないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000 年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、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前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図 1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



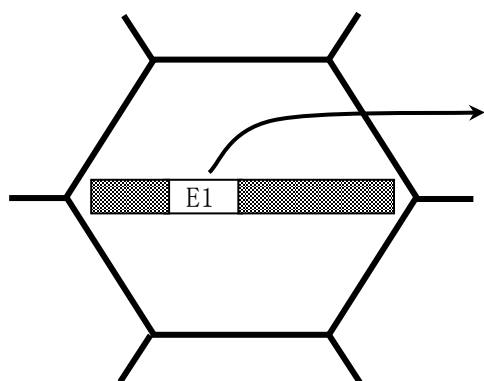
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、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。アデノウイルスは幼児の「かぜ」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出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これをがん細胞に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

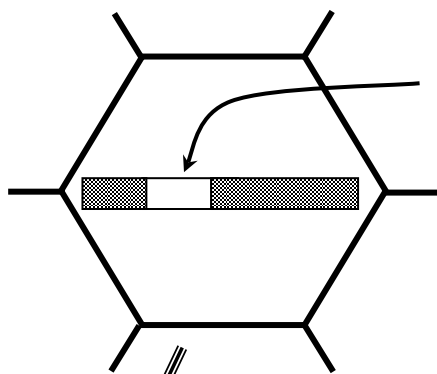
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



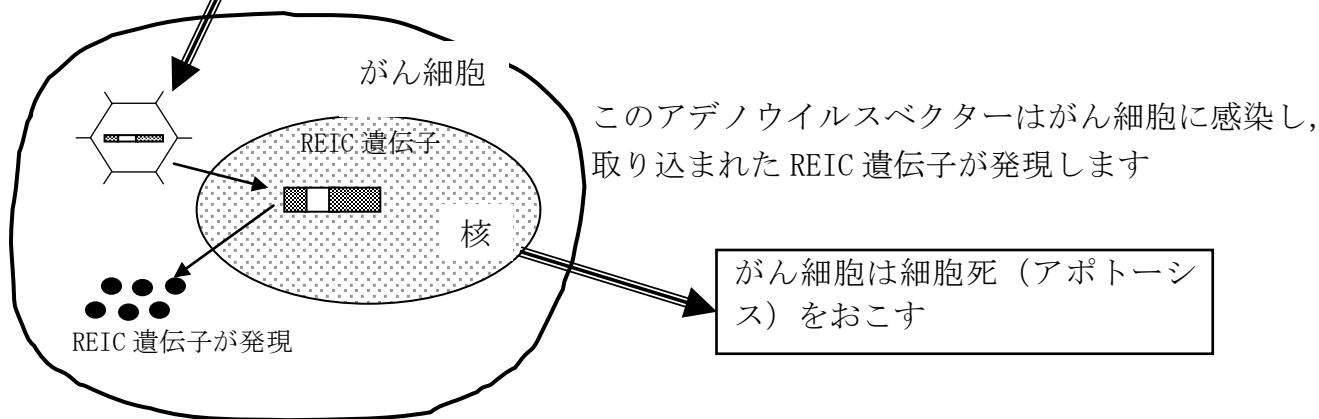
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。

REIC 遺伝子



6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、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、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する作用があることも明らかになってきました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ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様について、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様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがん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様の前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様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。そのため用量が低すぎることも予測され、がん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に、投与量を段階的に増やしながら進めます。

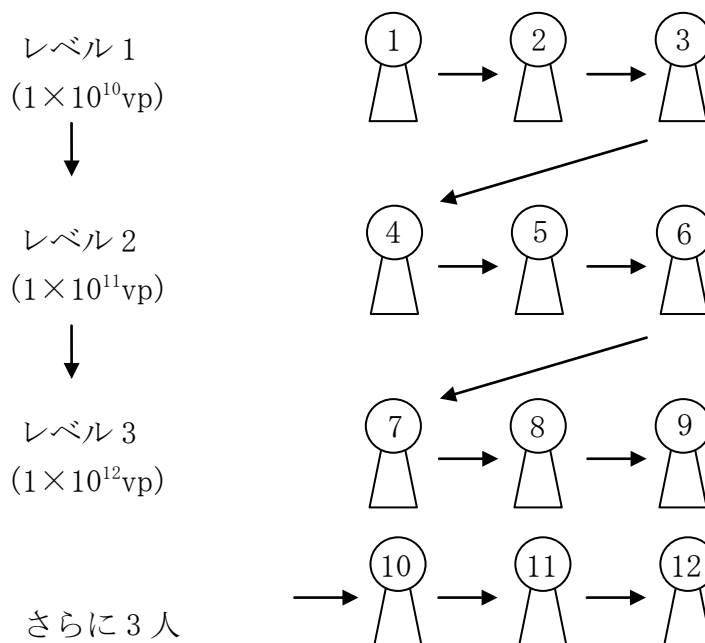
まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。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直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。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様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベ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下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原（PSA）の値が上昇しつつある患者様（転移のある場合と、無い場合）、ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もしくは転移を認め内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した患者様です。また、原則的に、ドセタキセルによる抗癌剤治療も行われたものの、PSA が上昇した患者様が対象ですが、高齢であったり、ドセタキセルにアレルギーがあったりする場合には、ドセタキセルの投与の有無にかかわらず、対象となります。前述したように、今回の REIC 遺伝子治療は前立腺局所だけでなく、転移巣にも効果があると考えられます。

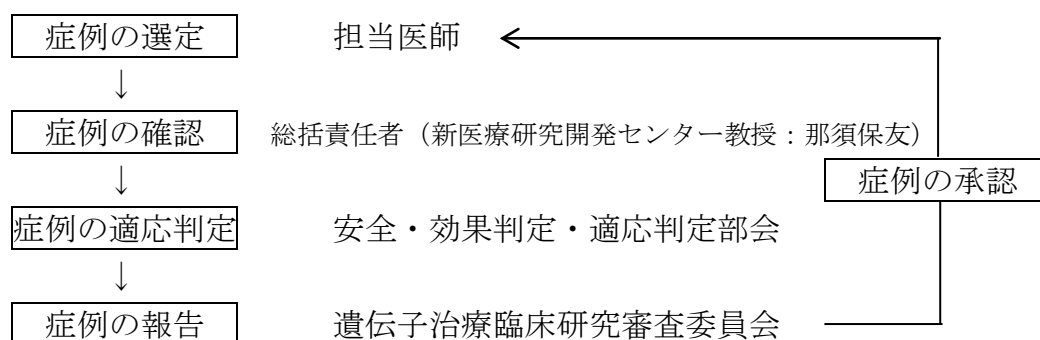
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されると、治療が開始されることとなります。

また、REIC 遺伝子治療が開始された後も、今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者様への不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。
- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (2 週間以上の間隔での 3 回の測定において連続的に上昇し、最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) していること。
- 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か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 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。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加していないこと。
- 8) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。
- 9) 原則的にドセタキセルを用いた抗癌剤治療が行われたにもかかわらず、PSA が有意に上昇していること。ただし、高齢やドセタキセルに対するアレルギーなどで、ドセタキセルの投与が難しいと判断された場合は、この限りではありません。

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、岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて全身麻酔を施行し、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺して、がん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 カ所 (最大 2 カ所) に注射します。注入後、尿道カテーテルを留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(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

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、それが他の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（遺伝子を注射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。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ2回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(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、副作用および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・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに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、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくことになります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり20～30mlです。

①安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール

項目	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年目まで)
	各投与前に実施				4週ごとの2回投与前を1サイクルとする 連続投与前症例はこのサイクルを繰り返す		治療終了とは 最終投与前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	○					○		
FI, FII, 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術後の局所再発例に実施

②治療効果判定に関する検査ならびにタイムスケジュール

項目	投与前	各投与毎に実施				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年目まで)
		3日	7日後	2週後	4週後 (2回目投与前)			
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	○			○	○	○	○	○
REC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○
REC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○
経動脈的超音波検査(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

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1年後より1年毎に施行予定(組織学的治療効果判定)

<前立腺生検について>

- 主治医が医学的に可能と判断し、同意が得られたならば、治療部位に実際に遺伝子が入っているかどうかを調べるために、第1回目の治療を行った48-72時間後に実施します。しかし短期間に2回前立腺に針をさすこととなりますので、体に負担がかかることもありますので、体の状態を十分考慮して実施するかどうか決めます。以前、同様の研究において3名の方に実施しましたが特に副作用等は認めておりません。
- もし同意が得られたならば、治療効果を判定するために前立腺の生検を治療をはじめて8週後、(後で説明するように8週後も治療を継続した場合は治療中12週ごと)、治療が終了した1年後より1年毎に5年間実施して、がん細胞の有無、変化などを調べます。方法はいままで受けてこられた方法と同じです。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、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下さい。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に行います。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予定します。

(5) 治療の継続について

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。この効果判定は腫瘍マーカーであるPSAまたはCTなどによる画像検査での判定となります。PSAが治療前に比べて上昇していないか、もしく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該当します。追加投与について患者様の了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者様が同意書に自署又は記名捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることに

なります。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター2回目の投与28日後に、スケジュールに沿って安全性・効果に関する諸検査を実施し、その後すみやかに総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。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様から中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また、遺伝子治療継続中に、同じ患者様へ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、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、本臨床研究における2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、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、排尿困難や血尿を自覚されている場合には、がんにより腫大した前立腺が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

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 REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成22年6月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、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篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん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、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。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われれます。

米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子をがん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出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。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が混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、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様が死亡しました。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。米国ベ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癌遺伝子治療において、1例で肝機能障害が認められました。この症例では、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刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来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が、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での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たアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

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、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、尿道カテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起きますが、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致します。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。麻酔は全身麻酔で行います。全身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。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、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。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が生じた場合について

臨床研究の期間中及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下さい。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いかなる身体的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いかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、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出来ません。

13. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。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（第一相臨床試験）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癌を対象として 18 人の前立腺がん患者様に治療が行われ、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 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 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従って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ました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 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 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{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、本患者様の血小板減少、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 名の患者様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 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ 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。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実施しました。本研究は 2001 年 3 月

より第1例目の被験者の治療を開始し、2006年7月に最終登録例である9例目の被験者の治療を実施し、6ヶ月以上観察し臨床試験を終了としています（8名のべ9症例）。9症例すべてにおいて有意な副作用を認めませんでした。治療効果の指標として腫瘍マーカーであるPSAは9例中6例において低下し、安全性および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もしくは、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月より開始しています。現在までに6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、(株)桃太郎源社の製造委託を受けた英国Eden Biodesign社が製造する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。

14. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、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下さい。

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）を定期的に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、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいは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に病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また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・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医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に報告してください。

また本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。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った避妊を行う必要があります。

1 5. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究にかか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ますので、あなたへ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であるものについては保険適応となりますが、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、これまでどおり公的医療保険が適応され、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。

1 6. 遺伝子治療臨床研究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実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、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ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、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。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。

1 7. 同意の撤回について

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。

1 8. 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下さい。

1 9. 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、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

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 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 日文科科学省・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、当院が定めた料金規程により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あるいは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) 個人情報に関してあなたのご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及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願います。

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

20. 緊急連絡先および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、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西 5 病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

2 1. 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

(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 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友（岡山大学病院新医療研究開発センター教授）

(4) 試験担当医師

雑賀隆史（岡山大学大学病院・准教授）

賀来春紀（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、遺伝子細胞治療センター講師）

渡部昌実（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科助教）

枝村康平（岡山大学病院・泌尿器科医員）

前立腺がん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、前立腺がんに対する 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、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、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 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
- 患者様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
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 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、捺印いたします。

なお、私は前立腺生検の実施に、 同意いたします。 同意いたしません。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) _____ (印)

(署名) _____ (印)

添付書類 12-3.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

②-2. 内分泌抵抗性転移性再燃前立腺癌（前立腺全摘症例）

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	4
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	10
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	12
14.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	13
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	14
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しいたしますし、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

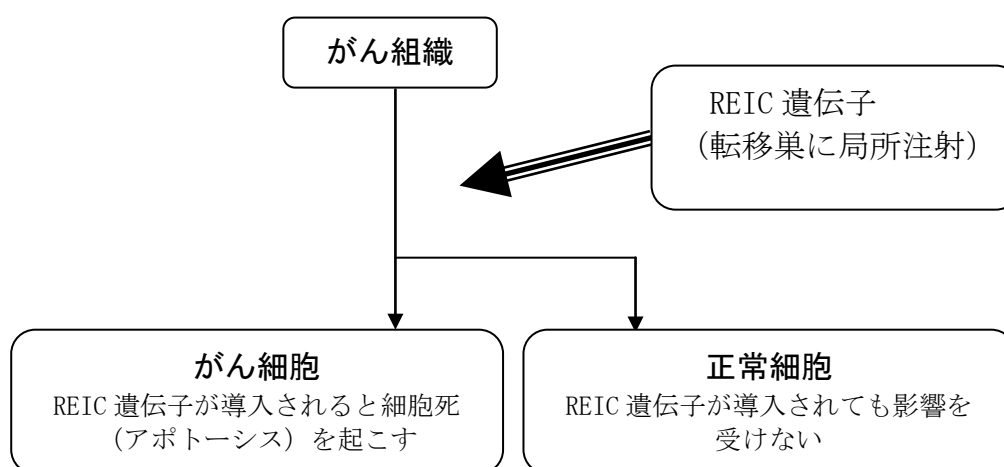
あなたの前立腺がんの治療には前立腺全摘出術の後の再発に対して内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇しています。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このままあなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で新たな転移巣の出現、すでに転移を認めている方は転移に伴う痛みの増強、局所再発部の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者様に対する遺伝子治療以外の治療法としては、局所再発部や転移巣に放射線を照射することや抗癌剤による治療が行われています。しかし、放射線治療に関しては痛みの緩和は期待できるものの、放射線を照射していない病巣の治療にはなっていません。抗癌剤治療では、平成 20 年にドセタキセルが、前立腺癌に対して保険の適応となり、現在は、あなたのような状態の患者様に対する標準的治療薬になりつつあります。しかし、その効果は無増悪期間が 3～11 ヶ月と必ずしも満足できるものではなく、また、70%以上の確率で嘔吐、脱毛、白血球減少といった副作用が出現する問題もあり、ドセタキセルも決定的な治療法となっていないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000 年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、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前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図 1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明

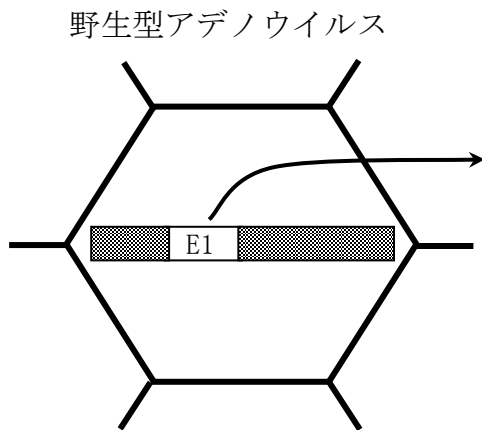


5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、ウイルスを遺伝子の運び屋（ベクター）として

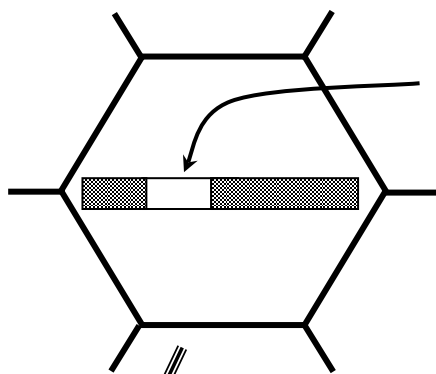
用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないような処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これをがんに注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

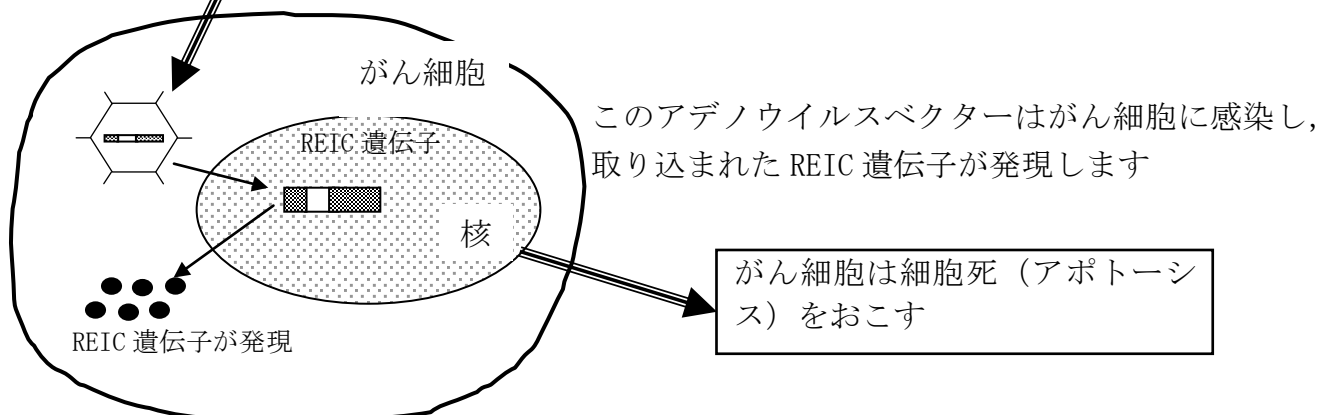


1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。



6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、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、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する作用があることも明らかになってきました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ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様について、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様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがん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様の前立腺がんが小さくなったり、増殖が止まったりすることを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床試験の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様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。そのため用量が低すぎることも予測され、がん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

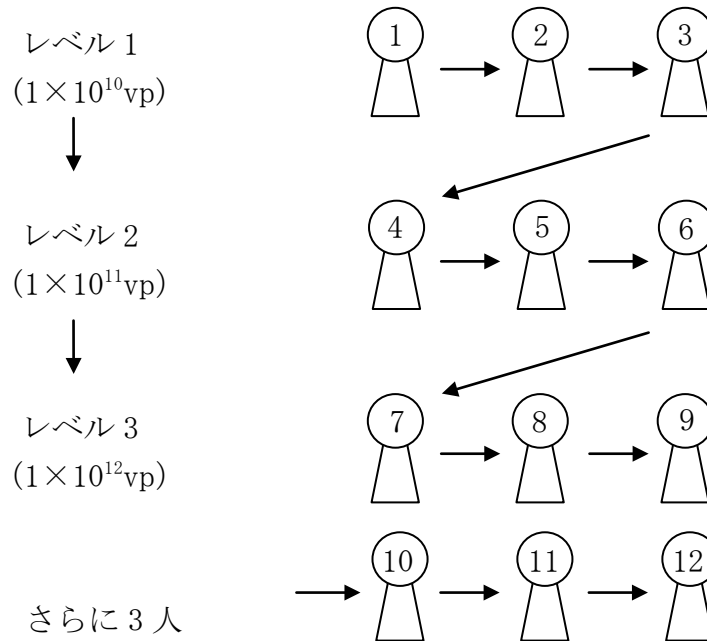
この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。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直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。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様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベ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下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、前立腺全摘出術を行えないことから内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーの前立腺特異抗原（PSA）の値が上昇しつつある患者様（転移のある場合と、無い場合）、ならびに前立腺全摘出術後に、局所再発もしくは転移を認め内分泌療法が行われているにもかかわらず PSA の値が上昇した患者様です。また、原則的に、ドセタキセルによる抗癌剤治療も行われたものの、PSA が上昇した患者様が対象ですが、高齢であったり、ドセタキセルにアレルギーがあったりする場合には、ドセタキセルの投与の有無にかかわらず、対象となります。前述したように、今回の REIC 遺伝子治療は前立腺局所だけでなく、転移巣にも効果があると考えられます。

担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本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）。この部会にて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自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されると、治療が開始されることとなります。

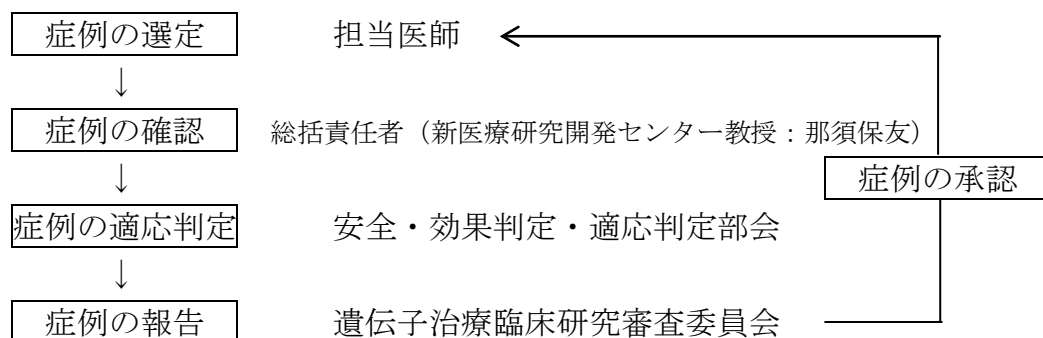
また、REIC 遺伝子治療が開始された後も、今まで投与されてきた LH-RH アゴニストが引き続き投与されることをご理解ください。この理由として、LH-RH アゴニストを中止することで前立腺がん細胞の増殖が刺激され、がんの病勢が悪化することが知られており、患者様への不利益を最小限に抑えることを目的としています。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 前立腺がんを有していること。

- 2) 年齢は 20 歳以上で上限はないが、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 3) 内分泌療法が行われているにもかかわらず、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) が有意に上昇 (2 週間以上の間隔での 3 回の測定において連続的に上昇し、最終的に PSA 値が 4.0ng/ml 以上) していること。
- 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か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 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。
- 6) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 7) 本臨床研究参加 6 ヶ月以内に未承認薬の臨床試験 (治験も含む) に参加していないこと。
- 8) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。
- 9) 原則的にドセタキセルを用いた抗癌剤治療が行われたにもかかわらず、PSA が有意に上昇していること。ただし、高齢やドセタキセルに対するアレルギーなどで、ドセタキセルの投与が難しいと判断された場合は、この限りではありません。

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、局所再発部位に注入する場合、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、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺全摘後の再発部位を観察しながら針を刺してがん病巣に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 ヶ所 (最大 2 ヶ所) 注射します。骨やリンパ節などの転移部位に超音波を使用してベクターを注入する場合は、岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて局所麻酔を施行し、超音波にて病変部を確認しながらベクターを注入します。CT を使用してベクターを注入する場合、岡山大学病院中央放射線部 CT 室にて局所麻酔を施行し、CT にて病巣を確認しながらベクターを注入します。局所再発部にベクターを注入した場合、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去しますが、転移部にベクターを注入する場合は尿道カテーテルは留置しません。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(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、それが他の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（遺伝子を注射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。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後4週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ2回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(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、副作用および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・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに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、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などによって治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくこととなります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり20～30mlです。

①安全性の評価に関する検査項目ならびにタイムスケジュール

項目	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年目まで)
	各投与前に実施						治療終了とは 最終投与4週後をさす	
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								
理学所見 (体温、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・カリアランス	○					○		
PL, FII, fibrinogen	○					○		
尿沈渣	○		○	○	○	○	○	○
尿培養、感受性試験	○		○			○		
アデノウイルス中核抗体測定	○		○	○	○	○	○	○
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術後の局所再発例に実施

②治療効果判定に関する検査ならびにタイムスケジュール

項目	投与前	3日	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年目まで)
		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	
PSA	○			○	○	○	○	○
REC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○
REC/Dkk-3蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○
経路的超音波検査(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

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)

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

<組織生検について>

- 主治医が医学的に可能と判断し、同意がえられたならば、治療部位に実際に遺伝子が入っているかどうかを調べるために第一回目の治療を行った **48-72** 時間後に実施します。しかし短期間に **2** 回針をさすことになり、体に負担がかかることもありますので、体の状態を十分考慮して実施するかどうか決めます。
- もし同意がえられたならば、治療効果を判定するためにアデノウイルスベクターを注入した部分の生検を、治療をはじめて8週後(後で説明するように8週後も治療を継続した場合は治療中8週ごと)、治療が終了した1年後より1年毎に5年間行い、がん細胞の有無、変化などを調べます。方法は今回治療を受けた方法と同じ方法を用いて組織を採取します。

(4) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、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下さい。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に行います。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予定します。

(5) 治療の継続について

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。この効果判定は腫瘍マーカーである PSA または CT などによる画像検査での判定となります。PSA が治療前に比べて上昇していないか、もしく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該当します。追加投与について患者様の了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そして患者様が同意書に自署又は記名捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されまると、追加治療が開始されることとなります。また投与を継続する場合は、アデノウイルスベクター2回目の投与28日後

に、スケジュールに沿って安全性・効果に関する諸検査を実施し、その後すみやかに総合評価を安全・効果評価・適応判定部会にて行い、さらなる追加投与継続の適格性を科学的、倫理的に評価します。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様から中止の申し出があった場合には投与を中止いたします。

また、遺伝子治療継続中に、同じ患者様へ投与されるアデノウイルスベクター量は増量できません。さらに遺伝子治療後、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、本臨床研究における 2 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、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、前立腺摘出後のがん再発により排尿困難や血尿を自覚されていたり、遠隔転移病変により痛みを自覚されている場合には、再発および転移がん病変が縮小することにより、これら症状が改善されることが期待されます。

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 REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、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篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん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、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。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われまます。

米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子のがん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出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。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が混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、株) 桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、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様が死亡しました。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。米国ベ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癌遺伝子治療において、1 例で肝機能障害が認められました。この症例では、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刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来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が、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での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たアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

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、超音波診断装置を肛門から挿入して膀胱頸部を観察しながら直腸粘膜を通して、前立腺を摘出した局所での再発がん病巣に直接注射します。または CT 画像を用いて、転移のある場所を観察しながらがん病巣に直接注射します。局所再発部にベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起きますが、通常は軽度のものが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、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。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。酔は全身麻酔で行います。全身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、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。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が生じた場合について

臨床研究の期間中及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下さい。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いかなる身体的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いかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、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出来ません。

1 3. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。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（第一相臨床試験）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癌を対象として 18 人の前立腺がん患者様に治療が行われ、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 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 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従って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ました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 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 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{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、本患者様の血小板減少、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 名の患者様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 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ 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。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実施しました。本研究は 2001 年 3 月

より第1例目の被験者の治療を開始し、2006年7月に最終登録例である9例目の被験者の治療を実施し、6ヶ月以上観察し臨床試験を終了としています（8名のべ9症例）。9症例すべてにおいて有意な副作用を認めませんでした。治療効果の指標として腫瘍マーカーであるPSAは9例中6例において低下し、安全性および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もしくは、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月より開始しています。現在までに6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、(株)桃太郎源社の製造委託を受けた英国Eden Biodesign社が製造する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。

14. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、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下さい。

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)を定期的に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、採血や核磁気共鳴画像診断(MRI)あるいは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に病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また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・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医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に報告してください。

また本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。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った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

本臨床研究にかか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ますので、あなたへ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であるものについては保険適応となりますが、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、これまでどおり公的医療保険が適応され、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。

16. 遺伝子治療臨床研究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実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、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ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、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。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下さい。

19. 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、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 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、当院が定めた料金規程により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あるいは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) 個人情報に関してあなたのご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及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願います。

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

20. 緊急連絡先および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、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西 5 病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

2 1. 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

(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 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友（岡山大学病院新医療研究開発センター教授）

(4) 試験担当医師

雑賀隆史（岡山大学病院泌尿器科准教授）

賀来春紀（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師）

渡部昌実（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学病院、泌尿器科助教）

枝村康平（岡山大学病院、泌尿器科医員）

前立腺がん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、前立腺がんに対する 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、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、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 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
- 患者様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
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 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、捺印いたします。

なお、私は前立腺生検の実施に、 同意いたします。 同意いたしません。

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) _____ (印)

(署名) _____ (印)

添付書類 12-4

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書
ハイリスク初発限局性前立腺がん

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	3
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	8
10.	期待される治療効果について	10
11.	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	10
12.	他の治療方法について	10
13.	安全性と副作用について	12
14.	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	13
15.	外国での状況について	13
16.	患者様の権利と義務ならびに注意点について	15
17.	治療に関わる諸経費について	15
18.	遺伝子治療臨床研究実施に必要な手続きについて	16
19.	同意の撤回について	16
20.	同意撤回後の資料取り扱いについて	16
21.	個人情報の保護について	16
22.	緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	17
23.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	18

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しいたしますし、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、新規治療法や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自体が、まだ研究段階の治療です。患者様に遺伝子治療を行って、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

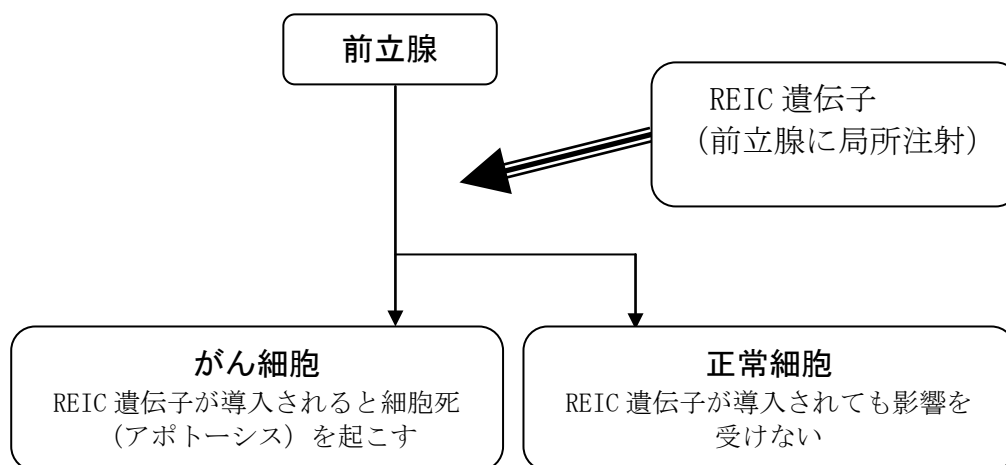
あなたは、今回はじめて前立腺がんと診断されましたが、各種画像検査では、明らかな遠隔転移は認めず、がんは前立腺の内部にとどまっている状態と考えられています。従って、手術によって前立腺を全摘することで、がんを根治できる可能性が十分にあります。しかしながら、過去に行われた多くの患者様のデータから推測（ノモグラムとよびます）すると、あなたの場合、手術によって前立腺を摘出しても、約 35%の高い確率で術後がんが再発すると考えられています（あなたの場合は %です）。

あなたのような状態の患者様が手術を行った場合の、がんの再発率を下げるため手術前に行う治療（術前治療）については、過去にさまざまな治療法が試みられてきましたが、決定的なものではなく、今回私たちは遺伝子治療によって、再発率を下げるのができないかと考えています。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、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前立腺がん細胞に導入します。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



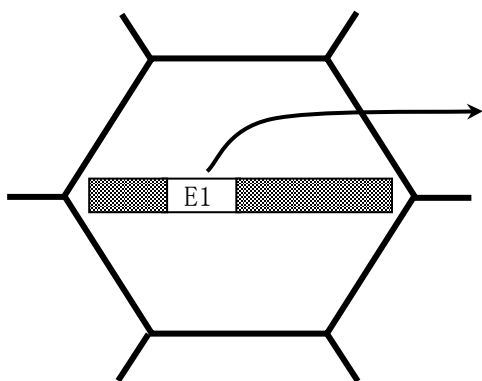
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、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。アデノウイルスは幼児の「かぜ」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出来ないような特殊な処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これを前立腺に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 遺伝子が導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターはその後、細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約 2 週間で細胞の中から消えてしまいます。

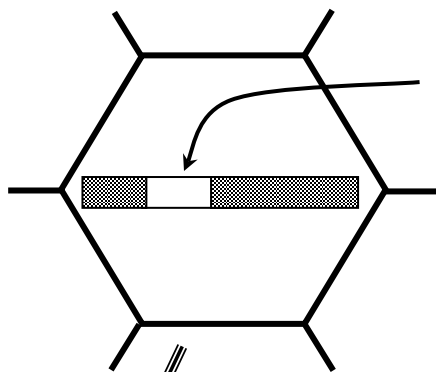
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス

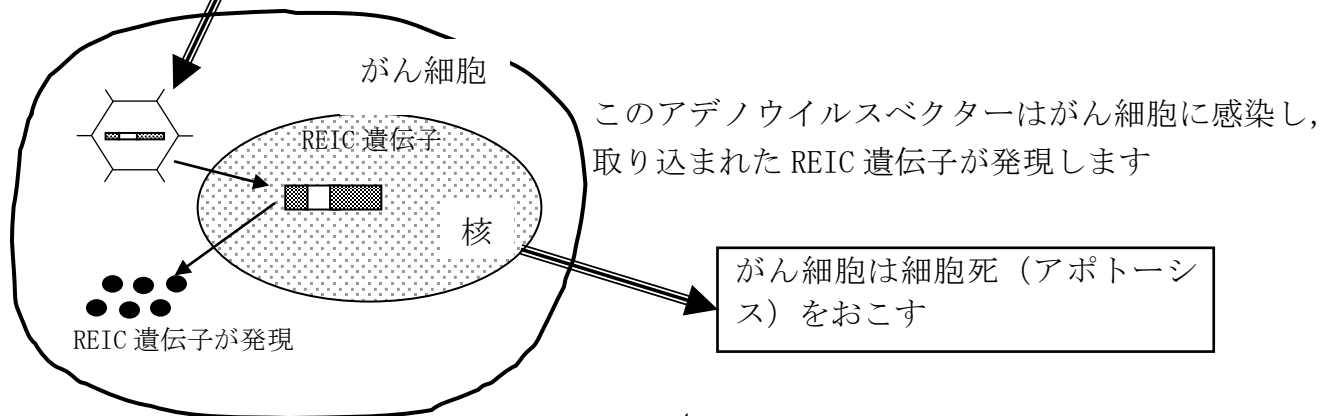


- 1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



- 2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。



6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、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、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する作用があることも明らかになってきました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がり解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ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様について、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様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがんが縮小したり増殖が止まることで、手術によって前立腺を摘出したのちに、再発をおこしにくくな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様が、手術で前立腺を摘出した後に、がんが再発せず経過することを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床研究の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様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。そのため用量が低すぎることも予測され、手術で前立腺を摘出した後にがんが再発するなど、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に、ベクターの投与量を段階的に増やしながら進めます。

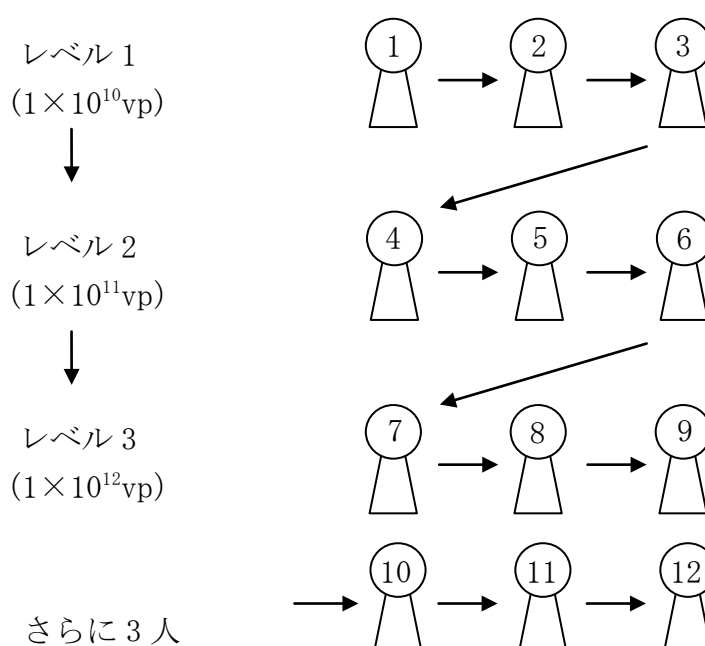
まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められ

たときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。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様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベ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下さい。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、以下のような方です。

- 今回はじめて前立腺がんと診断され、各種画像検査で明らかな遠隔転移は認めず、がんが前立腺の内部にとどまっている状態と考えられ、手術によって前立腺を全摘することで、がんを根治できる可能性が十分にある。
- 過去に行われた多くの患者様のデータから推測（ノモグラム）すると、手術によって前立腺を摘出しても、約35%の高い確率で術後がんが再発すると考えられる。

担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本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）。この部会にて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自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されると、治療が開始されることとなります。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 1) 年齢は20歳以上75歳以下で、医学的に本臨床研究を行うために十分な身体的機能を有すると判断されること。
- 2) 前立腺に限局したがんと診断されていること。
- 3) 前立腺癌に対する治療をいままで受けていないこと
- 4) 各種画像検査で、遠隔転移を認めないこと。
- 5) 過去に行われた多くの患者様のデータ（ノモグラム）により、手術で前立腺を摘出しても、術後に35%以上の確率でがんの再発をきたすと考えられること。注
- 6) 現在無症状であるか、あるいは症状があっても歩行可能か、ベッドにいるのが一日の半分以下であること。
- 7) 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能、凝固機能に重い障害がないこと。
- 8) コントロールされていない活動性感染症など、重篤な併発疾患がないこと。
- 9) 本臨床研究参加6ヶ月以内に未承認薬の臨床試験（治験も含む）に参加していないこと。
- 10) 前立腺がん以外の悪性腫瘍歴がないこと。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ありません。

注：

あなたの

PSAは（ ）、病気の進行度はT（ ）、グリーソンスコアは（ ）+（ ）です。

以下のノモグラムから算出される合計点数は（ ）点であり

5年後の非再発率は（ ）%、再発率は（ ）%と判定されます。

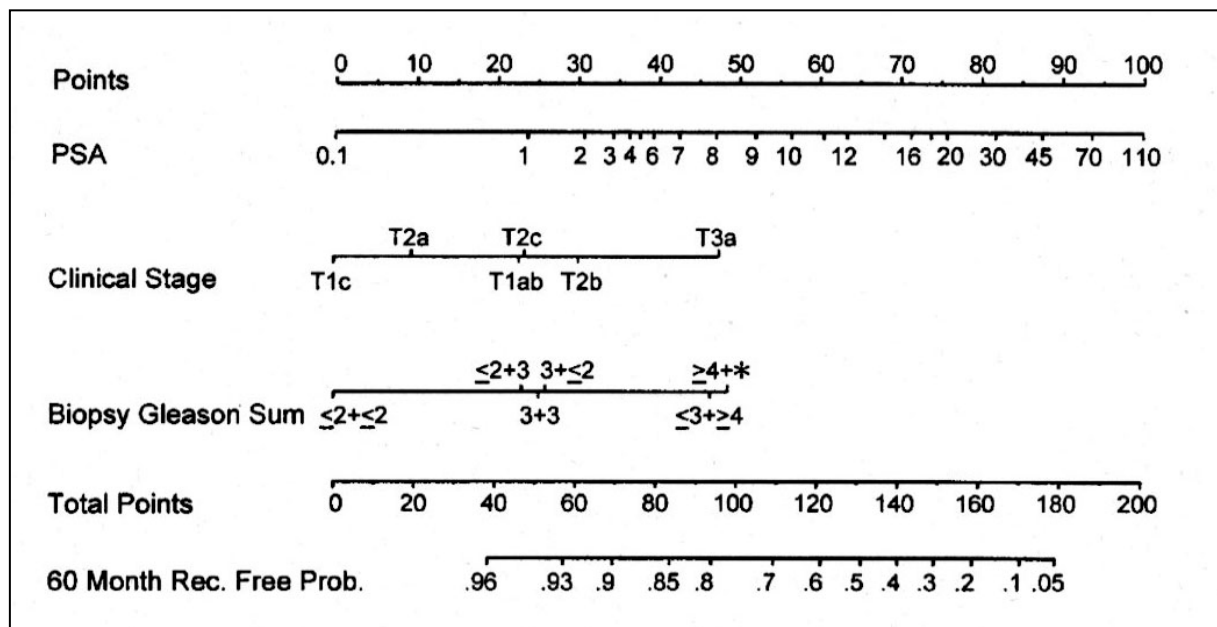
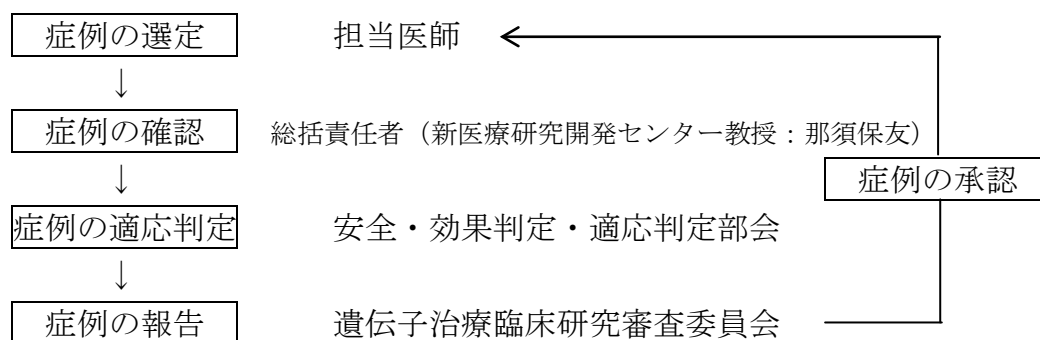


図4 適応判定の過程の流れ



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、岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて全身麻酔を施行し、肛門から超音波を発信する器械を挿入して、前立腺を観察しながら針を刺して、前立腺に直接アデノウイルスベクターを 1 ないし 2 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注射します。注入後、尿道カテーテルを留置し、翌日抜去します。また感染症予防のため、治療後 3 日間の抗生剤投与を行います。

(2) 遺伝子導入後の管理

遺伝子治療を行ったあと、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、それが他の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（遺伝子を注射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。

(3) アデノウイルスベクターの投与回数

アデノウイルスベクターの注射後 2 週間、副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ 2 回目のアデノウイルスベクターを注射し、基本的には 2 回のアデノウイルスベクターの注射を行います。

(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、副作用および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・採尿を行います。ベクター注入後、尿中ならびに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、着衣や病室内も消毒等が実施されます。2 回のアデノウイルスベクター注入後 42 日後に通常の方法（根治的前立腺全摘術）で、前立腺の外科的切除を行い、治療効果判定を行います。

入院の期間については治療中の健康状態、居住地により適宜相談し判断させていただきますが、遺伝子を注入して一週間はかならず入院していただくこととなります。

以下に検査の項目とスケジュールを示します。

採血させていただく血液の量についてもスケジュール表に記載していますが、概ね一回あたり 20~30ml です。

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
	各投与毎に実施								(以後3ヶ月ごと 5年目まで)
	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

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

(4) 前立腺全摘手術を施行

2回目のアデノウイルスベクターを投与して42日目に通常の手術方法で、前立腺を摘出します。

(5) 退院後のスケジュール

本臨床研究終了後、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下さい。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に行います。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予定します。

10. 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、遺伝子治療後の外科手術で摘出し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。

11. 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。従いまして、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、患者様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様は、基本的に手術が可能な患者様で、その中でも再発の可能性が高いと予想される患者様です。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、むしろ患者様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」(P.2)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。

12. 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、当院および、当院の提携施設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

「2. 臨床研究について」（P.2）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。

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。

⑤抗癌剤や分子標的薬と手術療法との組み合わせ

抗癌剤や最近注目されている分子標的薬を手術前に用いて、術後の再発率を減らすことができるかどうかの検討が、海外を中心に行われましたが、残念ながら、これらの薬剤では術後再発率を下げることはできないことが明らかになっています。

1 3. 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 REIC 蛋白を作っている遺伝子です。現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、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篤な副作用は生じませんでした。また REIC 遺伝子はがん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、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。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われまます。

米国において患者様に投与された場合、その安全性・治療効果に関する情報は直ちに入手できる状況であり、入手され次第お知らせいたします。

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子のがん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出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。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が混入することは避けられません。

我々が使用する 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および検査され、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様が死亡しました。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。米国ベ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癌遺伝子治療において、1 例で肝機能障害が認められました。この症例では、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刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために、私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来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が、確実に前立腺内に投与できることを確認しており、重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での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たアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、約 20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

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、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺針生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、尿道カテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起こりますが、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致します。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。麻酔は全身麻酔で行います。全身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。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様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、先の安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。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。

1 4. 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

臨床研究の期間中及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下さい。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いかなる身体的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いかなる有害事象に対しても、公費にて全額負担いたします。ただし、通院や入院、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出来ません。

15. 外国での状況について

REIC 遺伝子以外の遺伝子治療

REIC 遺伝子治療は、現在米国においても同様の研究が予定されていますが、現時点においては（平成 22 年 6 月）治療の目的で患者様に使用されていません。ここでは、REIC 遺伝子治療以外の遺伝子治療について述べたいと思います。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（第一相臨床試験）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様に治療が行われ、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 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 名の患者様に遺伝子治療が実施され、今のところ副作用は認められていないと報告をうけていますが、長期的に見た安全性と治療効果に関する情報はまだ得られていません。従って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ました論文によりますと、副作用については 17 人目までの患者様において発熱が 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 人目の患者様において、最高用量である 1×10^{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、本患者様の血小板減少、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 名の患者様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 名の患者様が $1 \sim 3 \times 10^{10}$ 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。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、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実施しました。本研究は2001年3月より第1例目の被験者の治療を開始し、2006年7月に最終登録例である9例目の被験者の治療を実施し、6ヶ月以上観察し臨床試験を終了としています（8名のべ9症例）。9症例すべてにおいて有意な副作用を認めませんでした。治療効果の指標として腫瘍マーカーであるPSAは9例中6例において低下し、安全性および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もしくは、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月より開始しています。現在までに6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、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国Eden Biodesign社によって製造される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。

16. 患者様の権利と義務ならびに注意点について

人権にかかる重要なことがらは最初に説明しましたが、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下さい。

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）を定期的に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、採血や核磁気共鳴画像診断（MRI）あるいは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に病理解剖にご協力下さいますようお願いいたします。

また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・他科の担当医に報告し、本遺伝子治療臨床研究の担当医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に報告してください。

また本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。そのため臨床研究実施期間中はコンドームを使った避妊を行う必要があります。

17. 治療に関わる諸経費について

本臨床研究にかか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ますので、あなたへ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であるものについては保険適応となりますが、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、これまでどおり公的医療保険が適応され、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。

18. 遺伝子治療臨床研究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実施する場合には、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」の規定に従って、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、ならびにがん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて、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。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。

19. 同意の撤回について

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。

20. 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下さい。

2 1. 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、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 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。患者様が患者様個人の情報の開示を請求する場合は、開示料金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、当院が定めた料金規程により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あるいは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) 個人情報に関してあなたのご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及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願

ます。

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

22. 緊急連絡先および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、岡山大学病院泌尿器科 (TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)、または岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)、夜間休日であれば、岡山大学病院西5病棟 (TEL 086-235-6723) にご連絡下さい。

23. 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

(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 泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友 (岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授)

(4) 試験担当医師

雑賀隆史 (岡山大学病院泌尿器科准教授)

賀来春紀 (岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師)

渡部昌実 (岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授)

佐々木克己 (岡山大学病院、泌尿器科助教)

枝村康平 (岡山大学病院、泌尿器科医員)

前立腺がん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、前立腺がんに対する 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、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、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの前立腺がんについて
- 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
- 患者様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
- プライバシーの保護について
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 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

前立腺がん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、前立腺がんに対する 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事を担当医師 _____ に口頭で伝え、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（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は捺印） _____ (印)
連絡先 _____
患者様との関係 _____

添付書類 12-5.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究
継続投与に関する説明と同意書

目 次

1.	はじめに	2
2.	臨床研究について	2
3.	遺伝子治療臨床研究開始後の経過について	3
4.	継続投与について	3
5.	期待される治療効果について	4
6.	安全性と副作用について	4
7.	治療に関わる諸経費	5
8.	同意の撤回について	6
9.	同意撤回後の資料取り扱いについて	6
10.	緊急連絡先およびお問い合わせ先について	6
11.	遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	6

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 (継続投与について)

説 明

1. はじめに

現在あなたには「前立腺がんに対する 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」（以下「臨床研究」と略します）への参加を同意いただき、アデノウイルスベクターの投与を受けてこられました。

これから、現在までを受けてこられた遺伝子治療の安全性および効果に関するあなたの経過、治療を継続することで期待される効果、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）として引き続き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しいたしますし、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) 臨床研究に継続して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) 臨床研究に継続して参加することに同意した場合でも、あなたが健康に不安を感じたり、あなたにとって何らかの不都合が生じた場合は、いつでも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さん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、広く患者さん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。

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。患者さんに行って、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、患者さん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. 遺伝子治療臨床研究開始後の経過について

あなたの場合、遺伝子治療開始後、重篤な副作用も認めず、安全性を評価する検査にても異常が認められなかったことから安全性についても問題ないと考えています。また、少なくともあなたの前立腺がんの病勢はPSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくはCTなどの画像検査によって病変部が増大しておらず、また新病変も認めないことから、REIC遺伝子治療による効果があると考えています。したがって、この遺伝子治療を継続できる可能性があり、以下に継続投与に関する説明をさせていただきます。

4. 継続投与について

1) 継続投与の規定

当初の計画は注射後4週間、安全性について副作用の有無を調査し、重篤な副作用が認められなければ同様にアデノウイルスベクターを注射し、基本的には2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。2回のアデノウイルスベクターの注射終了後に組織検査、コンピューター断層撮影(CT)、核磁気共鳴画像診断(MRI)などによって治療効果判定を行います。2回の投与による安全性が確認され、また治療効果によって、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、治療を引き続き続行することが可能です。この効果判定は腫瘍マーカーであるPSAまたはCTなどによる画像検査での判定となります。PSAが治療前に比べて上昇していないか、もしくは画像検査によって病変部が増大しておらず、あらたな病変も認めない場合が該当します。追加投与についてあなたの了解が得られた場合、それまでの治療に関するデータを含めて、追加投与の申請書を適応判定部会に提出します。この部会において治療を続行することが適切であると判断され、そしてあなたが再度同意書に自署又は捺印をして追加の遺伝子治療を受けることに同意されますと、追加治療が開始されることとなります。

2) 投与の方法と量

いままで受けてこられた投与方法にて投与します、投与するアデノウイルスベクターの量も同じです。

3) 継続投与の回数について

投与の回数に制限は設けませんが、あらかじめ定められた以下に示す「治療中止の判定基準」を満たす場合には投与を中止します。

- ① 血小板数減少、肝機能障害等の重篤な副作用が認められた場合。その他の有害事象が発生して生命に危険があり、(または)非可逆性で対症療法によって管理できない場合。
- ② 抗癌剤(内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌の場合、LH-RHアゴニストは含まない)の投与や、放射線治療を受けた場合。
- ③ REIC/Dkk-3 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。
- ④ 本臨床研究に登録された後に、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。
- ⑤被験者が本研究の円滑な遂行に非協力的である場合。
 - ⑥被験者が治療の中止を申し出た場合。
 - ⑦その他、担当医が中止の必要性を認めた場合。

また投与を継続する場合は、今回と同様に2回目毎に引き続いて臨床研究に参加し投与をうけるかどうかご検討いただくこととなります。面倒でもその際には今回と同様な手順を毎回踏ませていただくこととなります。これは、継続的に投与することの安全性、倫理性、科学性を私たちだけで判断せず、客観的な目からも判断いただき、あなたの人権が損なわれることのないよう、この臨床研究を実施してゆくべきであるという考えに基づいています。

5. 期待される治療効果について

具体的な効果としては、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が下降したり、上昇が止まることです。また、がんが原因で生じている症状が改善されることが期待されます。

6. 安全性と副作用について

この点については以前も説明させていただいておりますが、継続するかどうか判断いただくに際して重要な点ですので再度説明させていただきます。

1) REIC の安全性

人に投与された経験はあなたを含めて限られています。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、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篤な副作用は生じませんでした。今回、患者様に使用する REIC 遺伝子はマウスに投与されたものよりも少量であり、重篤な副作用は生じないと思われま

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子をがん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出来ないように、ウイルスの一部を欠損させる操作をしています。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が混入することは避けられません。

我々が使用する REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、（株）桃太郎源社の製造委託を受けた英国 Eden Biodesign 社によって製造および検査され、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。米国ベ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癌遺伝子治療において 1 例で肝機能障害が認められました。この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刺入し、血液内にベクターが流れ込んだ疑いが示唆されました。このために私たちは血管内に誤って投与することなく確実に前立腺内への注入が出来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が、確実に前立腺内に投与できることを確認しており重篤な副作用は認めておりません。ただし、米国ベイラー医科大学での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たアデノウイルスベクターによる前立腺癌遺伝子治療では、20%に一過性の発熱などの副作用が認められています。

3) アデノウイルスベクターの投与方法による副作用

これまでの治療法と同じ方法でアデノウイルスベクターを注入します。前回は投与方法に関する副作用は認めませんでした。再度ご説明します。針を前立腺内、局所再発部または転移部に注入するため、出血、感染などの合併症が起こる可能性があります。通常は軽度のものが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、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。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、点滴ならびに解毒薬によって改善します。腰椎麻酔を行う場合、腰椎麻酔後に頭痛などの副作用が起きることがあります。治療後から翌朝までベッド上安静を保つことで予防できますし、もし頭痛が生じた場合でも点滴を行うことによって症状は改善されます。

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な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、さきの安全・効果評価・適応判定部会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。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。

7. 治療に関わる諸経費

本臨床研究にかか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ますので、あなたへ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であるものについては保険適応となりますが、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、これまでどおり公的医療保険が適応され、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。

8. 同意の撤回について

臨床研究に参加することに同意した場合でも、あなたが健康に不安を感じたり、あなたにとって何らかの不都合が生じた場合は、いつでも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。

9. 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下さい。

10. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、またこの臨床研究について、何らかの問題や質問が生じたときには、下記にご連絡ください。

- 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学
(TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)
- 岡山大学病院総務課 (TEL 086-235-7507)
- 夜間休日であれば、岡山大学病院西5病棟 (TEL 086-235-6723)

11. 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

(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泌尿器病態学

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

那須保友 (岡山大学病院・新医療研究開発センター教授)

(4) 試験担当医師

雑賀隆史 (岡山大学病院・泌尿器科准教授)

賀来春紀 (岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター講師)

渡部昌実（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター准教授）

佐々木克己（岡山大学病院、泌尿器科助教）

枝村康平（岡山大学病院、泌尿器科医員）

）

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書
(継続投与について)

岡山大学病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対する 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の継続投与について、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引き続き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、それに対応するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- はじめに
- 臨床研究について
- 遺伝子治療臨床研究開始後の経過について
- 継続投与について
- 期待される治療効果について
- 安全性と副作用について
- 治療に関わる諸経費
- 同意の撤回について
- 同意撤回後の資料取り扱いについて
- 緊急連絡先およびお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

同意年月日 平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

代諾者（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

患者様との関係 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） (印)
連絡先

患者様との関係

説明をした医師及び説明日

平成 年 月 日

(署名) (印)

(署名) (印)

前立腺がん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、前立腺がんに対する 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事を担当医師 _____ に口頭で伝え、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（署名又は記名捺印） _____ (印)

連絡先 _____

代諾者（署名又は記名捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者様との関係 _____ 生年月日： 年 月 日生

立会人（署名又は記名捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者様との関係 _____