

添付書類 12-4.

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	6
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	7

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

現在あなたは「前立腺癌に対するインターロイキン 12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究」（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、インターロイキン12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3回のアデノウイルスベクターの注射を行います。3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。3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 抗癌剤やIL-12以外の実験的薬物を投与した場合。
- ③ 本研究に登録された後に、被験者の都合で必要な検査、調査の実施が不可能であることが判明した場合。
- ④ 被験者が本研究の円滑な遂行に非協力的である場合。

- ⑤ 被験者が治療の中止を申し出た場合。
- ⑥ その他、担当医が中止の必要性を認めた場合。

また投与を継続する場合は、今回と同様に3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) インターロイキン 12 の安全性

インターロイキン 12 を投与する方法としては遺伝子を投与する方法と、遺伝子から作られたタンパク質そのものを投与する方法があります。またそれぞれを点滴や静脈注射で全身に投与する方法、皮下注射、癌病巣に直接注射する方法があります。これらの投与方法により副作用の出現の仕方が異なるためその点について詳しく述べます。

インターロイキン 12 は以前より癌に効果のある薬剤として注目されてきました。1995年インターロイキン 12 遺伝子より作られるインターロイキン 12 タンパク質の効果を調べる研究が米国でおこなわれました。この試験はインターロイキン 12 タンパク質を点滴にて5日間連続で全身に投与する方法にておこなわれましたが、2名の患者さんが大腸における潰瘍からの出血、多臓器不全、壊死性肺炎といった重篤な副作用で死亡するという事故が起きました。これは実際の投与を行う2週間前に一度テスト投与を行い様子を見て安全性を確認してから投与する方法をおこなわなかったためと判明しました。

その後、点滴で全身に投与する方法は中止され、皮下注射をおこなうことがおこなわれ副作用は低く抑えられるようになりました。副作用としては発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、一時的な血液検査の異常（好中球、リンパ球減少、血清トランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇）が認められました。評価可能症例9例中5例において完全もしくは部分寛解が認められており、一定の治療効果が得られました。

さらに安全かつ効果的な方法としてインターロイキン 12 遺伝子を癌そのものに注入することで、腫瘍局所にインターロイキン 12 タンパク質が発現し、インターロイキン 12 タンパク質が全身的に広がらない方法が考案され研究されました。これが今回予定

している遺伝子治療です。

2) アデノウイルスベクターの安全性

インターロイキン 12 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、米国ペ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

今までと同じく、本臨床研究の入院中の一切の治療・検査経費に関しては岡山大学医学部歯学部附属病院の公費ならびに研究費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医学部歯学部附属病院の公費ならびに研究費で負担いたします。

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。

○岡山大学医学部・歯学部附属病院泌尿器科

(TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)

○岡山大学医学部・歯学部附属病院総務課 (TEL 086-235-7507)

1 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 Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究（前立腺がんに対するインターロイキン 12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究）

(2) 実施施設

岡山大学医学部・歯学部附属病院

連絡先：岡山大学医学部・歯学部泌尿器科

TEL 086-235-7286

FAX 086-231-3986

(3) 総括責任医師

公文裕巳（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学教授）

(4) 試験担当医師

那須保友（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野助教授）

雑賀隆史（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科講師）

賀来春紀（岡山大学医学部・歯学部附属病院、遺伝子細胞治療センター助手）

江原 伸（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手）

真鍋大輔（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科助手）

小林知子（岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科医員）

谷本竜太（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学大学院生）

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)

岡山大学医学部・歯学部附属病院
病院長殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン12遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究の継続投与について、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

平成 年 月 日

患者氏名 (署名又は捺印) (印)

連絡先

家族あるいは親族 (署名又は捺印) (印)

連絡先

患者さんとの関係

立会人 (署名又は捺印) (印)

連絡先

患者さんとの関係

前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

岡山大学医学部・歯学部附属病院

病 院 長 殿

私は、前立腺がんに対するインターロイキン12遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究について、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（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

家族あるいは親族（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____

立会人（署名又は捺印） _____ (印)

連絡先 _____

患者さんとの関係 _____