

10-8. 安全管理措置

組織的、人的、物理的、および技術的安全管理措置については、「個人情報保護法」、「ガイドライン」、「指針」および「国立大学法人岡山大学医学部・歯学部附属病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程」に基づいた措置を講ずる。

10-9. 委託者等の監督

本臨床研究は岡山大学医学部・歯学部附属病院内で実施され、被験者から取得したデータは治験と同様、個人を容易に特定できないよう個人情報が図られている。しかし、一部の臨床検査データは外部検査業者に委託されるため、岡山大学医学部・歯学部附属病院は、契約書及び機密保持契約書にて岡山大学医学部・歯学部附属病院個人情報規定に定められている業務の委託に関する条項について、岡山大学医学部・歯学部附属病院が求める個人情報の管理状況について確認している。

10-10. 第三者提供の制限

本臨床研究は、米国ベイラー医科大学との共同研究であり、前述共同機関とデータを共有する可能性について、予め「前立腺がん遺伝子臨床研究のための説明と同意書」に記載・説明し、同項についても合わせて文書での同意を得るものとする。また原則として、共同研究機関以外に対する個人情報の提供は行わないが、止む得ず研究・解析目的での提供が必要な場合には、適切な目的であることを確認し、遺伝子治療臨床研究に関する指針の第六章第九に従い、その旨被験者へ文書にて通知する。

10-11. 保有する個人情報に関する事項の公表等

総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）におく。

- 1 本臨床研究を行う機関の名称
- 2 すべての保有する個人情報の利用目的

- 3 利用目的の通知、個人情報の開示、訂正、利用停止に応じる手続き
- 4 保有する個人情報の取扱いに関する苦情の申出先

10-12. 個人情報の開示

総括責任者は、被験者等から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示（当該被験者が識別される保有する個人情報が存在しないときにその旨を知らせることを含む。以下同じ。）を求められたときは、被験者等に対し書面の交付による方法（被験者等が同意した方法があるときには、当該方法）で開示する。ただし以下に記載した事項に該当する場合はその全部又は一部を開示しない。

- 1 被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 2 研究を行う機関の業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- 3 他の法令に違反することとなる場合

10-13. 個人情報の訂正および利用停止等

被験者または代諾者から、岡山大学医学部・歯学部附属病院が保有する被験者が識別される個人情報の内容が事実でないという理由によって当該情報に対して訂正、追加または削除を求められた場合、総括責任者が調査を行い、その結果に基づき総括責任者は必要な是正措置を行う。なお法定代理人等を含めた代諾者からの申し出も受け付けるものとするが、その事実性や提供者の判断および理解力について、総括責任者は慎重に判断するものとする。

10-14. 理由の説明

「10-12, 10-13」に関して個人情報の開示、訂正、利用停止等に関し、被験者等から求められた措置の全部又は一部について、その措置をとらない旨を通知する場合またはその措置と異なる措置をとる旨を通知する場合は、被験者等に対し、その理由を説明するよう努める。

10-15. 個人情報の開示、訂正、利用停止等の求めに応じる手続

個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続きは、岡山大学医学部・歯学部附属病院個人情報保護法取り扱い規定（国立大学附属病院における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドラインに準拠）に基づいた一連の指針に沿って実施する。

10-16. 苦情の対応

苦情相談の窓口として、以下のとおり設置する。

岡山大学医学部・歯学部附属病院 医事課患者支援係

郵便番号 700-8558

岡山市鹿田町 2-5-1

電話 : 086-235-7205

11-2. 実施施設の施設設備の状況

岡山大学医学部泌尿器科学教室の研究室では、日常的に各種癌細胞や正常細胞の組織培養が行われており、プラスチック器具（ディスポーザブル）や各種培養液は常備され、クリーンベンチやCO₂培養器の設備も整っている。切除標本や生検材料のモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的染色も教職員や技官によって行われており、さらにPCRやウェスタンブロットなどの分子生物学的実験や蛋白質分析の実験も行われている。本臨床研究に用いる非増殖性IL-12アデノウイルスベクターに関しては、臨床研究棟泌尿器科学教室P2実験室及び基礎研究棟ウイルス学教室P2実験室で使用可能であり、受け入れ試験としての変性の有無を確認する外観試験、ウイルスの力価の測定、さらにIL-12の生物学的活性を確かめるための殺細胞効果試験は実施可能である。一方、本臨床研究の場合、アデノシンデアミナーゼ欠損症などのex vivo遺伝子治療と異なり、被験者の細胞をウイルスベクターとともに研究室で培養する必要はない。したがって、治療上最も重要なことは被験者に投与するアデノウイルスベクターの品質管理であり、この点は製造元のペイラー医科大学により十分な管理が行われている。岡山大学医学部・歯学部附属病院泌尿器科では、前立腺癌患者あるいは前立腺癌が疑われた患者に対する通常の処置として、超音波ガイド下生検を日常的に施行しており、また超音波ガイド下の前立腺薬液注入に関しても前立腺炎治療として多数例に施行している。CTガイド下の穿刺については治療、検査目的にて日常的に施行しており、またCTガイド下のベクター注入に関しては、岡山大学医学部・歯学部附属病院遺伝子・細胞治療センターにおける実施経験がある。以上より、臨床的技術の点では本臨床研究の実施には問題ないと考えられる。ウイルスベクター液の注入を受けた被験者は、24時間監視モニターが設置された南病棟5階の個室にて管理される。もし重篤な副作用が認められた場合は、集中治療室(ICU)で麻酔科蘇生科の管理下で治療を行うことができる。以上のように、施設設備の面では基礎レベルから臨床レベルまで治療計画で設定したすべての事項を遂行することができる。また、本臨床研究中に生じた重篤な副作用など不測の事態に対しても適切に対処することが可能であると考えられる。

11-3. 本遺伝子治療研究に関連する国内外の研究状況

11-3-1. IL-12 遺伝子治療に関して

前立腺癌について：

IL-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プロトコールは、2001年8月に米国国立衛生研究所(NIH)の Office of Recombinant DNA Activities (ORDA:旧 RAC)及び米国食品医薬品庁(FDA)の認可を受けた。2004年5月18日ベイラー医科大学において第1例目の前立腺癌に対するIL-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が施行された。本臨床研究とベイラー医科大学で行われているIL-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とのプロトコール比較表を以下に提示する。

研究名		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
実施施設		岡山大学	米国ベイラー医科大学
承認日/実施日		平成 15 年 11 月 27 日 (学内承認)	平成 13 年 8 月 (FDA の承認) / 平成 16 年 5 月 18 日 (実施)
実施症例		未実施	4名(平成 19 年 6 月現在)
ベクターの種類		アデノウイルスベクター	
ベクターの生産		ベイラー医科大学遺伝子ベクター室 (同一の構造、方法にて製造)	
遺伝子		Interleukin-12	
ベクター投与量	レベル1	1x10 ¹⁰ vp	
	レベル2	5x10 ¹⁰ vp	
	レベル3	1x10 ¹¹ vp	
	レベル4	5x10 ¹¹ vp	
	レベル5	1x10 ¹² vp	
	レベル6	5x10 ¹² vp	
対象となる患者	年齢	上限なし	
	前治療	内分泌療法を必ず含む	内分泌療法、放射線療法、凍結療法
	病期	B,C,D	B,C,D
	転移症例	含まれる	
	術後の再発	含まれる	含まれない
	症例数	各レベル標準3人(最大6名) 標準21人(最大36名)	各レベル標準3人(最大5名) 標準21人(最大35名)

注入部位	前立腺、術後再発部位、 転移部位	前立腺
治療としての 位置付け	局所および全身治療	

ペイラー医科大学では 2007 年 6 月現在までに 4 例に対して実施されており重篤な副作用は発生していないとの情報を得ている。本臨床研究において用いる IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターはペイラー医科大学医科大学の臨床研究と同じく、同医科大学遺伝子ベクター室において作製されたものを用いる。

前立腺癌以外の癌種について：

本臨床研究と同様に IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを腫瘍局所に直接投与する手法については進行消化器癌を対象とした第 1 相試験がスペインにおいて実施され、安全性が確認された³²⁾。また 21 例中 1 例に部分寛解 (PR:partial response) 10 例に病状の安定化 (SD:stable disease) を認め有効症例が確認されている。

ベクターの局所投与以外の手法として、IL-12 遺伝子発現レトロウイルスベクターを用いて体外において遺伝子導入された自己の線維芽細胞を腫瘍内に投与する手法を用いて種々の悪性腫瘍を対象とした研究が米国において実施された。副作用はまったく出現せず、腫瘍の 50%以上の縮小を 6 例中 2 例に認めた (1996 年)³⁰⁾。さらに、自己の悪性黒色腫細胞にプラスミドを用いて IL-12 を遺伝子導入し IL-12 産生細胞を調製し、ワクチンとして皮下投与するという手法を用いた研究が実施された (1998 年ドイツ)³¹⁾。本研究においては軽度の発熱を認めたのみで重篤な副作用は出現しなかった。2 例において自己の腫瘍細胞に対する遅延型皮膚反応を認め、1 例に若干の腫瘍縮小効果を認めた。

11-3-2. 前立腺癌遺伝子治療について

アデノウイルスベクターを前立腺局所に投与することの手技、安全性、ならびに倫理的、科学的妥当性に関しては、既に米国²⁵⁾³⁴⁾ならびに岡山大学において実施されている Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究において確認された。岡山大学では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癌を対象とし HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後ガンシクロビルを全身投与する臨床研究を実施した。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、平成17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た(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なかった。また、ウイルスベクター投与後の抗アデノウイルス中和抗体価の上昇は軽度でかつ一過性であった。ウイルスベクター投与後、48時間において採取した組織においてmRNAレベルでの HSV-tk 遺伝子の発現が確認された。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例において低下した。結論として局所再燃前立腺癌に対し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所内投与し、その後 GCV を全身投与することの安全性および治療効果が確認された。

以下に HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究と本臨床研究との対比表を示す。

研究名	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	前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	
承認日	平成15年11月27日 (学内承認)	平成11年9月16日 (国の承認)	
実施症例	未実施	9名(終了)	
ベクターの種類	アデノウイルスベクター	アデノウイルスベクター	
遺伝子	Interleukin-12	HSV-tk	
対象となる患者	年齢	上限なし	上限なし
	前治療	内分泌療法	内分泌療法
	病期	B,C,D	B,C
	転移症例	含まれる	含まれない
	術後の再発	含まれる	含まれない
注入部位	前立腺、術後再発部位、転移部	前立腺	
治療としての位置付け	局所および全身治療	局所治療	
全身効果	マウスでは確認、	マウスでは確認、ヒトでは一部確	

	ヒトではこれから確認	認された（米国）
米国での状況	FDA の実施承認済み、2004 年 5 月に実施	36 例終了(2000)、拡大研究実施中（オランダ、メキシコ）、他の治療との併用
安全性	確認	確認済み（日、米）
治療効果（日米を含め）	観察中	有意な効果を確認（日、米）

転移病巣に対するアデノウイルスベクターの直接投与については、米国バージニア大学、神戸大学において実施され、オステオカルシン・プロモータを組み込んだ HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの投与が承認されている。（注：ペイラー医科大学・岡山大学はサイトメガロウイルス・プロモータを使用。）

11-4. IL-12 アデノウイルスベクターの供給、保管、及び品質管理

本臨床研究に用いられる IL-12 ウイルスベクターは、現行の FDA ガイダンス、GMP 基準に従って、マスターセルバンク、マスターウイルスバンクなど原材料から製造工程、最終製品に至るまで一貫した品質管理のもとにペイラー医科大学遺伝子ベクター室において生産されており、ペイラー医科大学より供与を受ける。

岡山大学附属病院遺伝子・細胞治療センター（平成 15 年度設置）において受け入れ試験を施行した後、同所において保管される。

11-5. 引用文献のリスト

- 1) 黒石哲生, 広瀬かおる, 田島和雄: 日本のがん死亡の将来予測. *がん・統計白書罹患/死亡/予後* 219-234, 篠原出版新社, 2004
- 2) Stephen A. Mangar, Robert A. et al : Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *European Journal of Cancer* 41 : 908-921, 2005
- 3) Christopher L. Amling, MD, FACS : Biochemical Recurrence after Localized Treatment. *Urol Clin N Am* 33 147-159 2006
- 4) Anthony V. D'Amico Evidence Based Approach to Combining Androgen Suppression and Radiation Therapy for Locally Advanced or Clinically Localized Prostate Cancer AUA Update series 24, 189-195, 2005
- 5) Lankford SP., Pollack A., Zagars GK. : Radiotherapy for regionally localized hormone refractory prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 33 : 907-12, 1995
- 6) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 351 : 1513-1520, 2004
- 7) Tannock IF., et al : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 351 : 1502-1512, 2004
- 8) 濱岡利之, 藤原大美 : IL-12 の腫瘍免疫における役割と臨床応用の可能性. *Molecular Medicine*, 35 (9) : 1126-1136, 1998
- 9) Leonard JP., Sherman ML., Fisher GL., Buchanan LJ., Larson G., Atkins MB., Sosman JA., Dutcher JP., Vogelzang NJ., Ryan JL. : Effects of single-dose interleukin-12 exposure on interleukin-12 associated toxicity and interferon-gamma production. *Blood*, 90 : 2541-2548, 1997
- 10) Motzer RJ., Rakhit A., Schwartz LH., Olencki T., Malone TM., Sandstrom K., Nadeau R., Parmar H., Bukowski.: Phase I trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 in

- patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res* , 4:1183-1191, 1998
- 11) Bajetta E., Del Vecchio M., Mortarini R., Nadeau R., Rakhit A., Rimassa L., Fowst C., Borri A., Anichini A., Parmiani G.: Pilot study of subcutaneous recombinant human interleukin 12 in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 4:75-85, 1998
 - 12) Rook AH. : Weukin-12 therapy of cutaneous T-Cell lymphoma induces lesion regression and cytotoxic T-cell responses. *Blood*, 94:902-8, 1999
 - 13) Zeuzem S., Hopf U., Carreno V., Diago M., Shiffman M., Grune S., Dudley FJ., Rakhit A., Rittweger K., Yap SH., Koff RS., Thomas HC.: A phase I/II study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* , 29:1280-7, 1999
 - 14) Caruso M., Nguyen KP., Kwong YL., Xu B., Kosai K., Finegold M., Woo SLC., Chen SH. : Adenovirus-mediated interleukin-12 gene therapy for metastatic colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*, 93 : 11302-11306, 1996
 - 15) Bramson J., Hitt M., Gallichan WS., Rosenthal KL., Gauldie J., Graham FL. : Construction of a Double Recombinant Adenovirus Vector Expressing a Heterodimeric Cytokine : In Vitro and In Vivo Production of Biologically Active Interleukin-12. *Human Gene Therapy* , 7 : 333-342, 1996
 - 16) Duda DG., Sunamura M., Lozonschi L., Kodama T., Egawa S., Matsumoto G., Shimamura H., Shibuya K., Takeda K., Matsuno S. : Direct in Vitro Evidence and in Vivo Analysis of the Antiangiogenesis Effects of Interleukin 12. *Cancer Research*, 60 : 1111-1116, 2000
 - 17) Nasu Y., Bangma CH., Hull GW., Lee HM., Hu J., Wang J., McCurdy MA., Shimura S., Yang G., Timme TL., Thompson TC. : Adenovirus-mediated interleukin-12 gene therapy for prostate cancer : suppression of orthotopic tumor growth and pre-established lung metastases in an orthotopic model. *Gene Ther*, 6 : 338-349, 1999
 - 18) Taylor CD., Elson P., Trump DL. : Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 11 : 2167-72, 1993

- 19) 藤原俊義, 田中紀章 : 遺伝子治療はどこまで進んでいるのか, p53 遺伝子を用いたがんの遺伝子治療. 分子がん治療, 2:84-91, 2001
- 20) 那須保友 : 遺伝子治療はどこまで進んでいるのか, 泌尿器科領域のがん. 分子がん治療, 2:92-98, 2001
- 21) Thompson TC., Timme TL., Ebara S., Sato T., Yang G., Wang J., Ayala G., Wheeler TM., Kadmon D. : In situ gene therapy for prostate cancer: immunomodulatory approaches. *Exp Opin Biol Ther*, 1 : 481-495, 2001
- 22) 藤原大美 : 造血医学と細胞療法. 腫瘍免疫の制御, 腫瘍免疫とサイトカイン. 医学のあゆみ, 194: 1222-1229, 2000
- 23) Srivastava S., Katayose D., Tong YA., Craig CR., Mcleod DG., Moul JW., Cowan KH., Seth P.: Recombinant Adenovirus Vector Expressing Wild Type p53 Is a Potent Inhibitor of Prostate Cancer Cell Proliferation. *Adult Urology*, 46:843-848, 1995
- 24) Timme TL. et al: Local inflammatory response and vector spread after direct intraprostatic injection of a recombinant adenovirus containing the herpes simplex virus thymidine kinase gene and ganciclovir therapy in mice. *Cancer Gene Therapy*, 5:74-82, 1998
- 25) Herman JR., Adler HL., Aguilar-Cordova E., Rojas-Martinez A., Woo S., Timme TL., Wheeler TM., Thompson TC. and Scardino PT.: *In Situ* Gene Therapy for denocarcinoma of the Prostate: A Phase I Clinical Trial. *Human Gene Therapy* 10:1239- 1249, 1999
- 26) Atkins MA., Robertson MJ., DeCoste M., DuBois JS., Ritz Jerome., Sandler AB., Edington HD., Garzone PD., Mier JM., Canning CM., Battiato L., Tahara H., Sherman ML. : Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin-12 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*, 3:409-417, 1997
- 27) Sacco S., Heremans H., Echtenacher B., Wuurman WA., Amraoui Z., Goldman M., Ghezzi P.: Protective effect of a single interleukin-12 (IL-12) predose against the toxicity of subsequent chronic IL-12 in mice, Role of cytokines and glucocorticoids. *Blood*, 90:4473-4479, 1997

- 28) Weiss G., O'Donnell M., Conlon K., Sherman M.: Phase I trial of the intravesical administration of recombinant human interleukin-12 (rhIL-12) for superficial transitional cell bladder carcinoma (STCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* , 18:1284A, 1999
- 29) Lenzi R., Kudelka AP., Verschraegen C., Nash M., Loercher A., Zhang HZ., Katz RL., Abbruzzese JL., Kavanagh JJ., Platsoucas CD., Freedman RS.: Recombinant human interleukin-12 (rhIL-12) in patients with ovarian and gastrointestinal cancers. Evidence of biological activity and lack of significant toxicity with low-dose intraperitoneal (IP) administration. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18:1721A, 1999
- 30) Tahara H., Zitvogel L., Sorkus WJ., Elder EM., Kinzler D., Whiteside TL., Robbins PD., Lotze MJ.: Phase I trial of interleukin-12 (IL-12) gene therapy using direct injection of tumors with genetically engineered autologous fibroblasts. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 15:579A, 1996
- 31) Sun Y., Jurgovsky K., Moller P., Alijagic S., Dorbic Y., Georgieva J., Wittig B., Schadendorf D.: Vaccination with IL-12 gene-modified autologous melanoma cells: preclinical results and a first clinical phase I study. *Gene Ther*, 5:481-490, 1998
- 32) Sangro B., Mazzolini G., Ruiz J., Herraiz M., Quiroga J., Herrero I., Benito A., Larrache J., Pueyo J., Subtil JC., Olague C., Sola J., Sadaba B., Lacasa C., Melero I., Qian C., Prieto, J. :Phase I trial of intratumoral injection of an adenovirus encoding interleukin-12 for advanced digestive tumors. *J Clin Oncol*, 22: 1389-1397, 2004
- 33) Komatsu N, Shichijo S, Nakagawa M, and Itoh K: New multiplexed flow cytometric assay to measure anti-peptide antibody: A novel tool for monitoring immune responses to peptides used for immunization. *The Scandinavian journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 64: 535-546, 2004
- 34) Miles BJ., Shalev M., Aguilar-Cordova E., Timme TL., Lee H-M., Yang G., Adler HL., Kern K., Pramudji CK., Satoh T., Gdor Y., Ren C., Ayala G., Wheeler TM., Butler EB., Kadmon D.,and Thompson T.C.: Prostate-Specific Antigen Response and Systemic T Cell

Activation After *In Situ* Gene Therapy in Prostate Cancer Patients Failing Radiotherapy.

Human Gene Therapy 12:1955-1967,2001

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	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	9
11. 安全性と副作用について	9
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. 患者さん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	14
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	15
19. 個人情報の保護について	15
20. 緊急連絡先および質問の問い合わせ先について	16
21. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制	16

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。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. あなたの前立腺がんについて

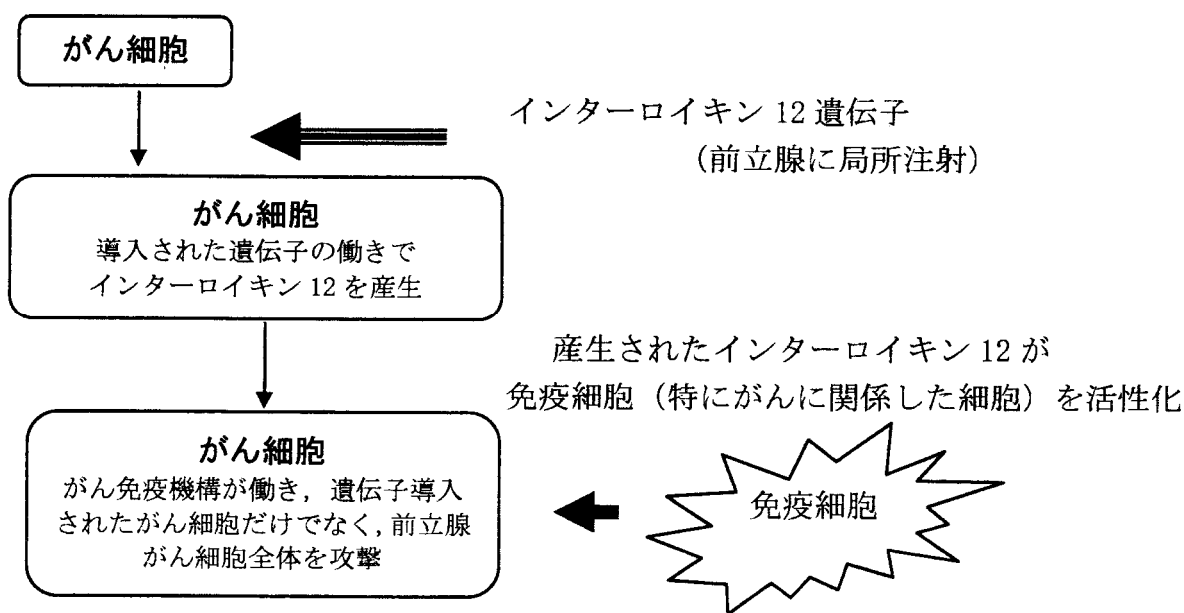
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇しています。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みや前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者さん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、ドセタキセルが無作為化比較試験によって2-3ヶ月ではあるものの明らかな生存期間の延長が認められる薬剤として位置付けられています。しかし日本において保険適応となっていない問題があります。現在日本で保険適応となっている抗癌剤では明らかな予後の改善を認める薬剤がなく、また70%以上の確率で嘔吐、脱毛といった副作用が出現する問題があり、決定的な治療法がないのが現状です。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

私たちの計画している遺伝子治療は、白血球から産生されるタンパク質の1つであるインターロイキン12の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。インターロイキン12の遺伝子を腫瘍内に投与することによって、腫瘍細胞がインターロイキン12のタンパクを産生し、このタンパクによって活性化された免疫細胞が遺伝子を投与した腫瘍細胞を攻撃することが期待されます。さらに、がん細胞特異的な免疫機構が活性化され、遺伝子を直接投与していない病変も攻撃することが期待されます。また、腫瘍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 インターロイキン12遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明

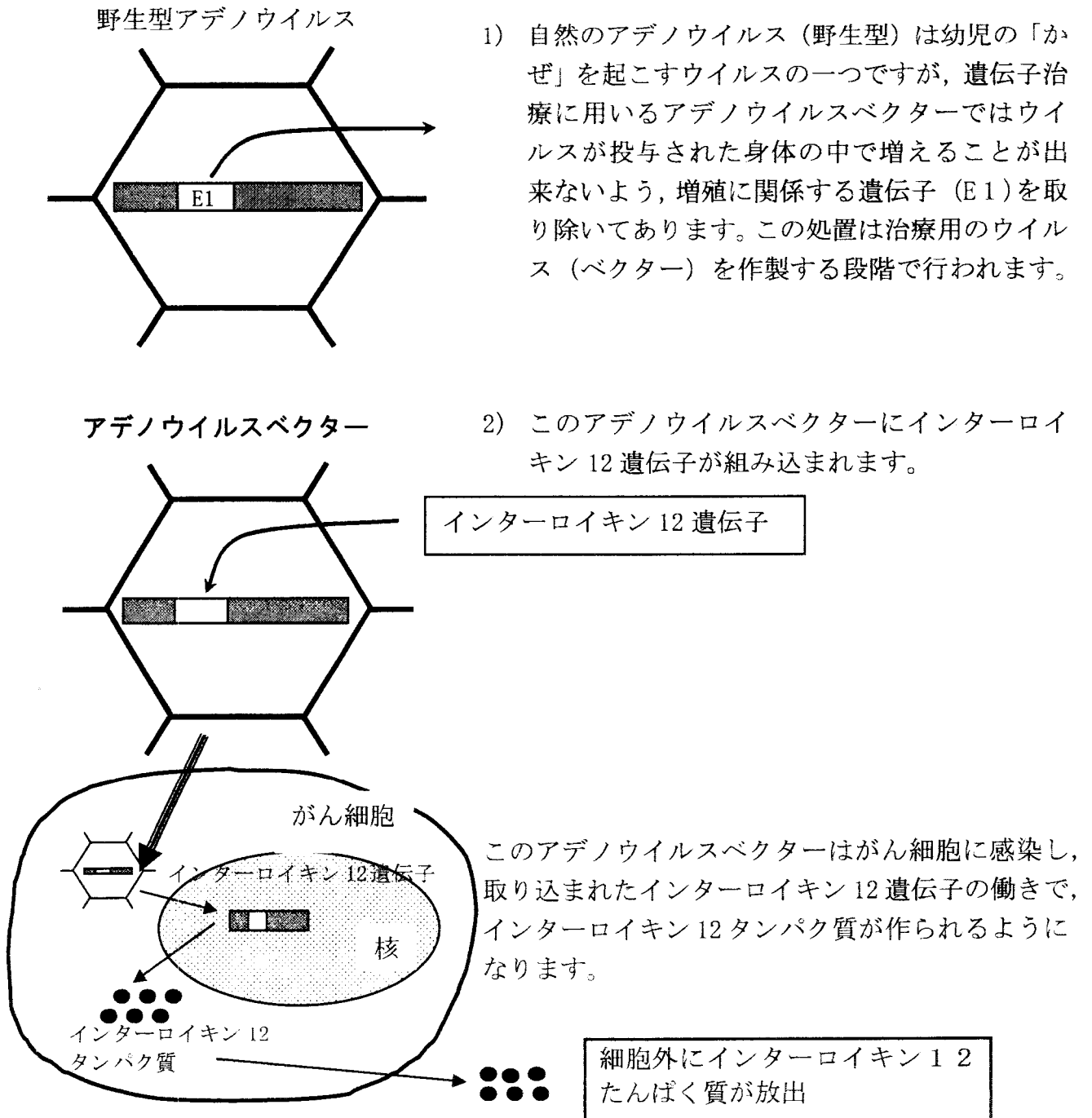


5. アデノウイルスベクターについて

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インターロイキン 12 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、インターロイキン 12 遺伝子のがん細胞の中に持ち込まれますと、タンパク質であるインターロイキン 12 が作られるようになります。このインターロイキン 12 のはたらきでがん免疫機構が体内で活性化され、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。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



6. 臨床研究の目的について

これまでの研究によって、インターロイキン 12 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞から産生されたインターロイキン 12 タンパク質によって体内の免疫細胞が活性化され、がん細胞が攻撃される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があることが明らかになり、さらに前立腺だけでなく肺にも同時にがん細胞を移植されたマウス動物実験転移モデルにおいて、前立腺にインターロイキン 12 遺伝子を導入することによって前立腺だけでなく、肺の病変部にも治療効果があることが明らかになりました。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さん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さんについて、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、このインターロイキン 12 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者さんに投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者さんの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さん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患者さんに投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクター用量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、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人の患者さんに投与して、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人の患者さんには5倍増量したアデノウイルスベクター(5×10^{10} 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投与量をさらに2倍(1×10^{11} vp)増やすように段階的に進め(レベル3)、最終的には予定しています最大投与量(5×10^{12} vp)で3人の患者さんの治療を行います(レベル6)。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人の患者さんの治療を行います。したがって計画通りに進めば合計21人の患者さんでこの臨床