

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、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 _____

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

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	4
6.	臨床研究の目的について	5
7.	臨床研究の進め方について	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.	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	12
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	14
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	15
17.	同意の撤回について	15
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。

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

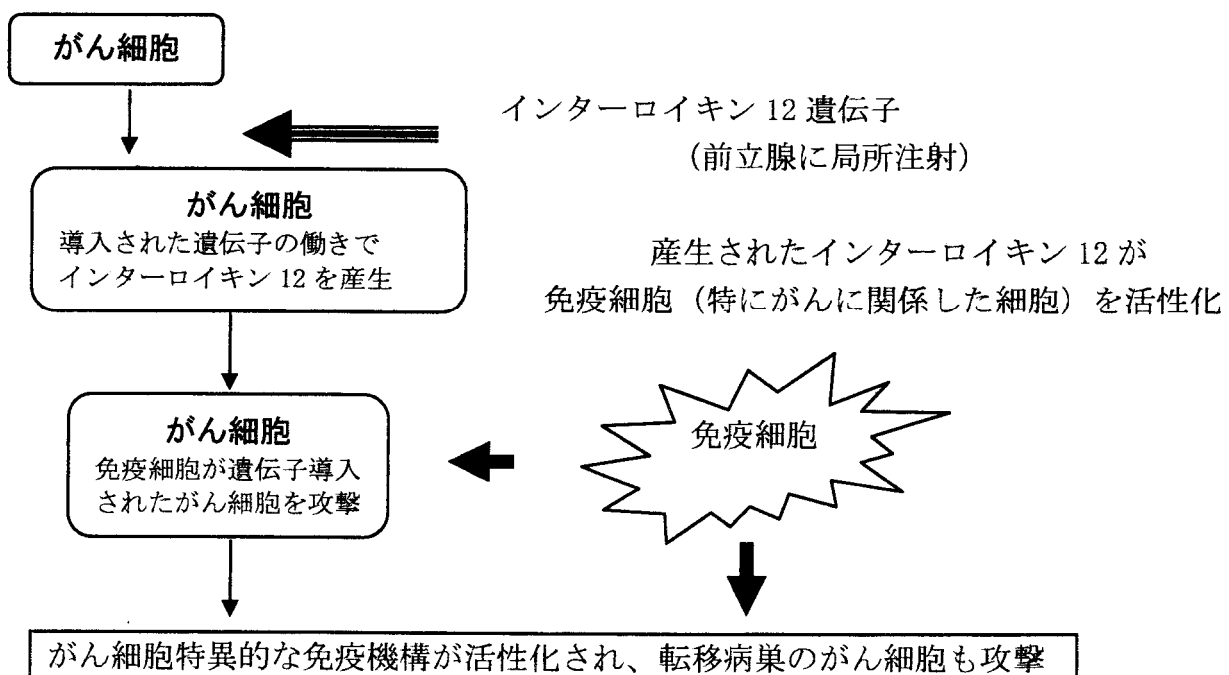
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇しています。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みが出現または増強、新たな転移巣の出現、前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

あなたのような状態の患者さん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、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や転移病巣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。

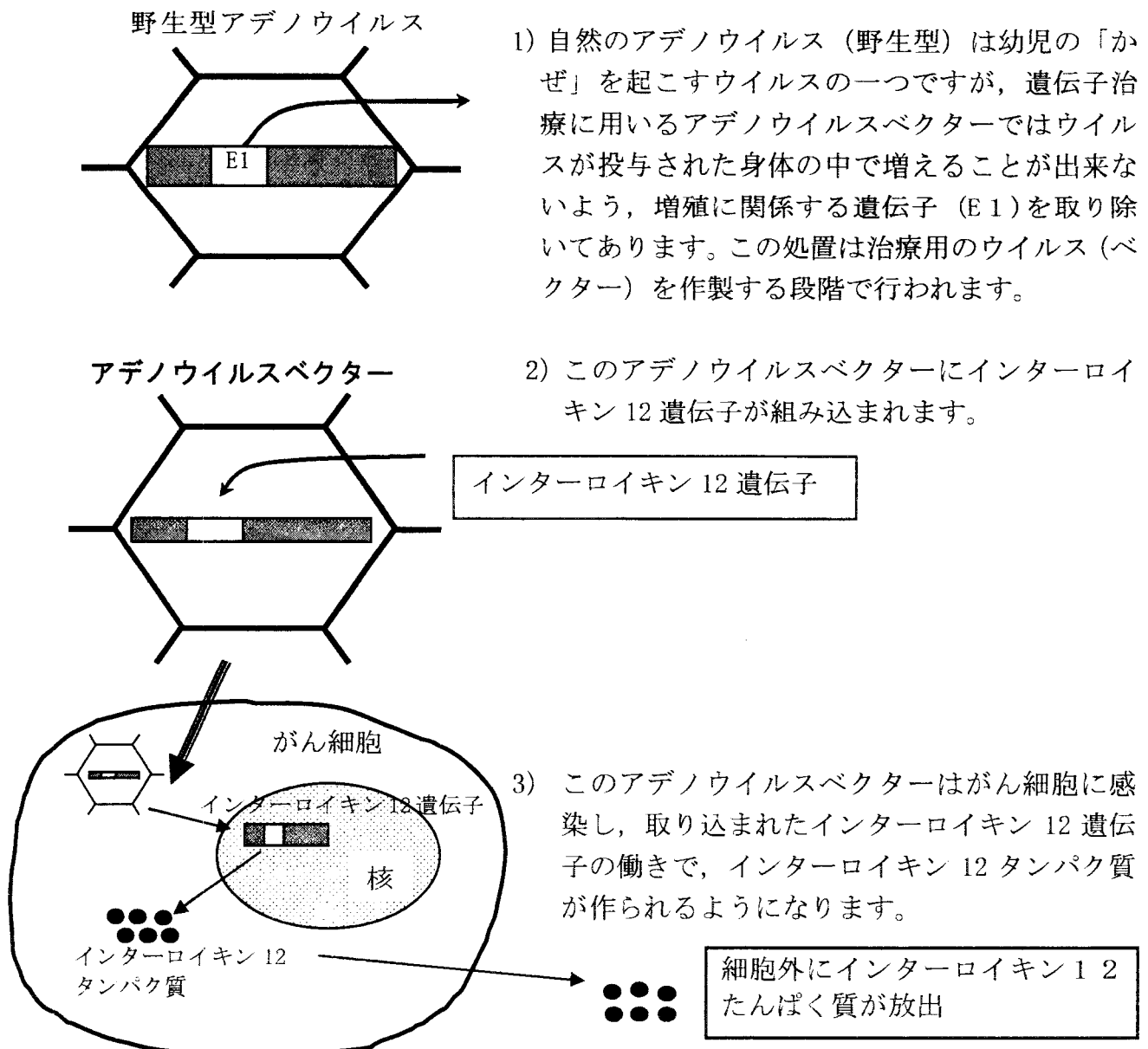
図1 インターロイキン 12 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



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、インターロイキン 12 遺伝子が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。つまり転移がある場合でも前立腺にインターロイキン 12 遺伝子を導入した際に、その効果が全身に波及し、転移にも効くことが証明されました。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、その広がりを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。

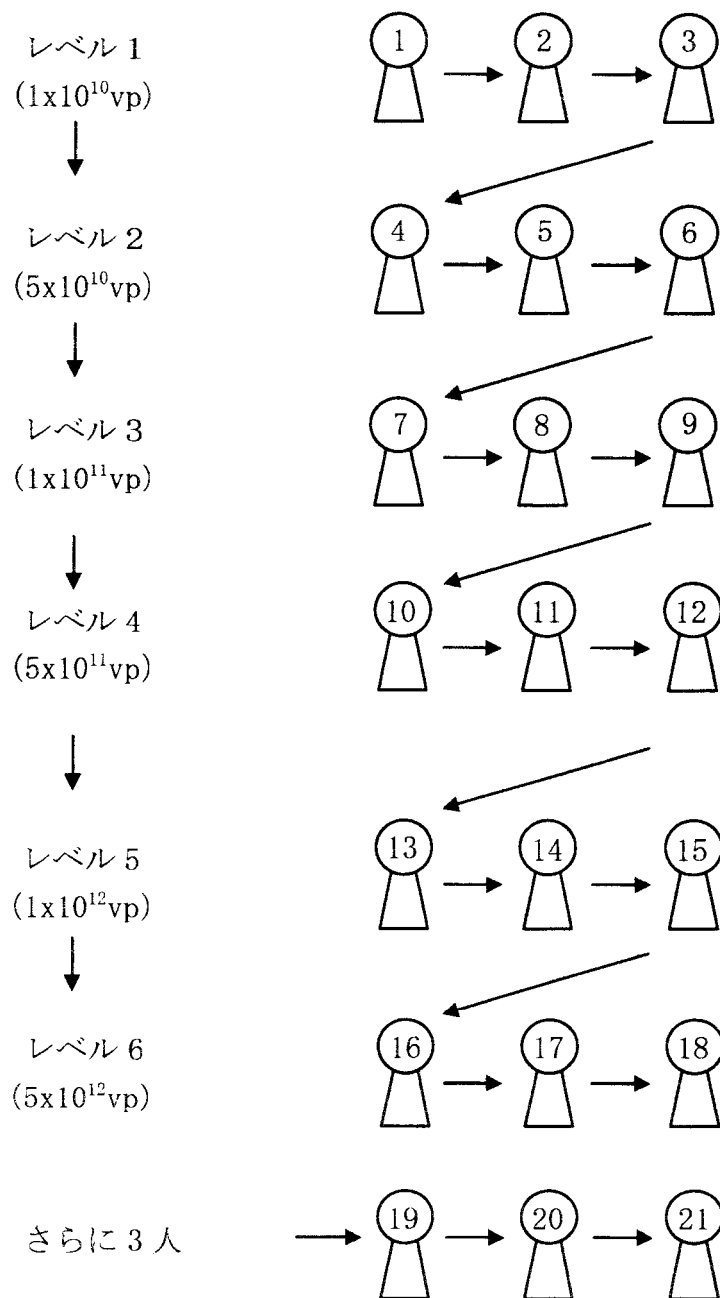
まず 1×10^{10} vp(viral particle)のアデノウイルスベクターを3人の患者さんに投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます(レベル1)。この治療で重い副作用が認められなければ、次の3人の患者さんには5倍増量したアデノウイルスベクター(5×10^{10} vp)が投与されます(レベル2)。重い副作用が認められない場合には投与量をさらに2倍(1×10^{11} vp)増やすように段階的に進め(レベル3)、最終的には予定しています最大投与量(5×10^{12} vp)で3人の患者さんの治療を行います(レベル6)。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果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さん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

ある方（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 の値が上昇した方です。前述したように、インターロイキン 12 は体内の免疫機構を活性化させるため、インターロイキン 12 遺伝子を導入した前立腺局所のみならず転移巣にも効果があると考えられます。

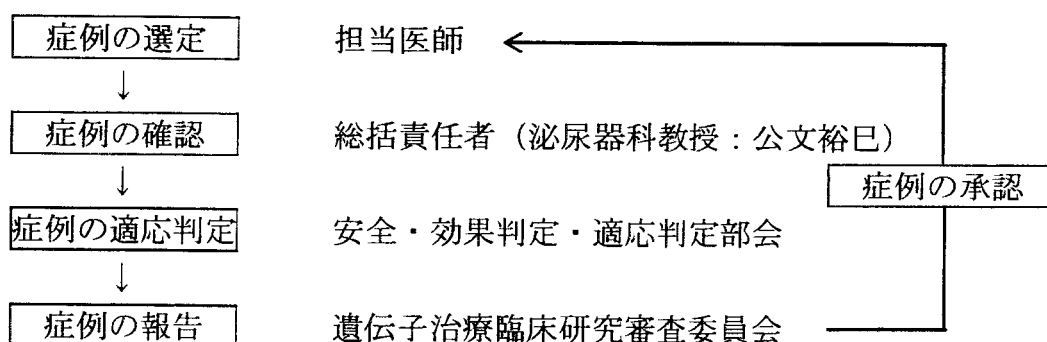
担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合，あなたの病歴，全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され，そしてあなたが同意書に自署又は捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと，治療が開始されることとなります。

また，インターロイキン 12 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，患者さん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さん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，ベット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) 前立腺癌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。

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腰椎麻酔を施行し、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、尿道カテーテルを注入直後に留置し、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3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（注：投与3日後までは連日採血を行います）。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。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。

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 (3回目投与前)	12週後 (3回目投与4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後 (治療3ヶ月ごと5年 日まで)
		4週ごとの3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							治療終了後は 最終投与4週後をさす
理学所見 (体重、PSを含む)	○	毎日観察する			○	○	○	○	○
血球一般 (血小板数、白血球分類を 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・カリウム ス	○						○		
出血・凝固時間	○						○		
PT, PTT, fibrinogen	○						○		
尿沈渣	○		○	○		○	○	○	○
尿培養、感染性試験	○		○						
アデノウイルス中和抗体測定	○		○	○		○	○	○	○
アデノウイルスベクター の検定 (血清、尿中PCR法)	○	2日毎に観察 ○			○	○	○		
心電図	○			○			○	○	○
胸前レントゲン	○		○				○	○	○
腎臓状態 (Ureolometry, Alascore)	○*		○*		○*	○*	○*	○*	○*
採血量 (ml)	14	10	10.2	9.2	10.3	10.2	11	8.2	8.2

*前立腺内注入時または前立腺全摘出前後の観察頻度例に実定

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	1,2, 3,5 日	7日 後	3週後	4週後 (2回目投与前)	8週後 (3回目投与前)	12週後 (3回目投与4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後 (治療3ヶ月ごと 5年日まで)
		4週ごとの3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							治療終了後は 最終投与4週後をさす
PSA	○			○	○	○	○	○	○
血液中リンパ球サブセット	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NK 細胞活性	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清サイトカイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清CTL誘導ペプチドに対 する特異的IgG抗体	○				○	○	○	○	○
HLA-Aタイピング	○								
経直腸的超音波検査 (注)	○						○	○	○
前立腺生検または 組織生検	○	○*					○		○ (1年毎) **
骨シンチ	○						○	○	○
骨転移部のMRI (骨転移症例)	○						○	○	○
前立腺部MRI (注)	○						○	○	○
腹部、骨盤部CT	○						○	○	○
採血量 (ml)	19.5	9.5	14.5	14.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5

注)：前立腺全摘除術については術直後の検査を行う

*：治療区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 (骨盤全摘除術)

**：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)

<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。
- もし同意がえられたならば、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 12 週後、(後で説明するように 12 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。方法はいままですべて受けてこられた方法と同じです。