

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

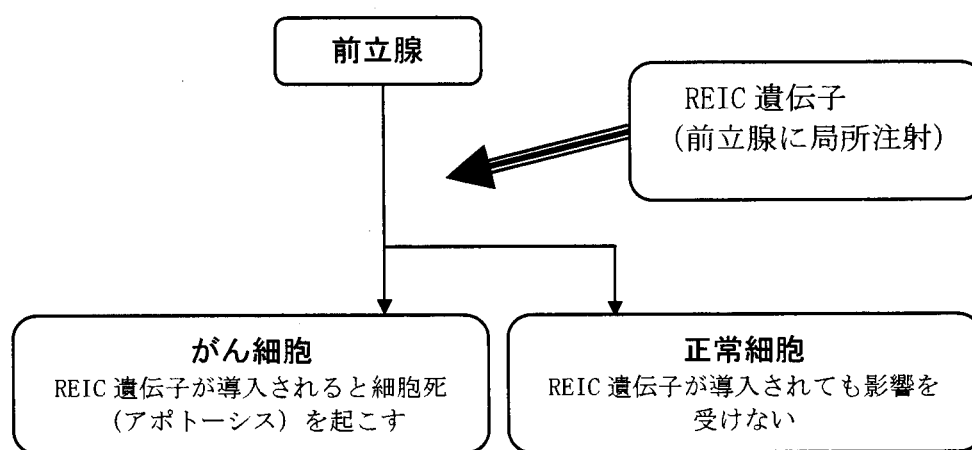
あなたの前立腺がんの治療には内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇していきます。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このまま、あなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で骨転移に伴う痛みや前立腺の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

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、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、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

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し、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

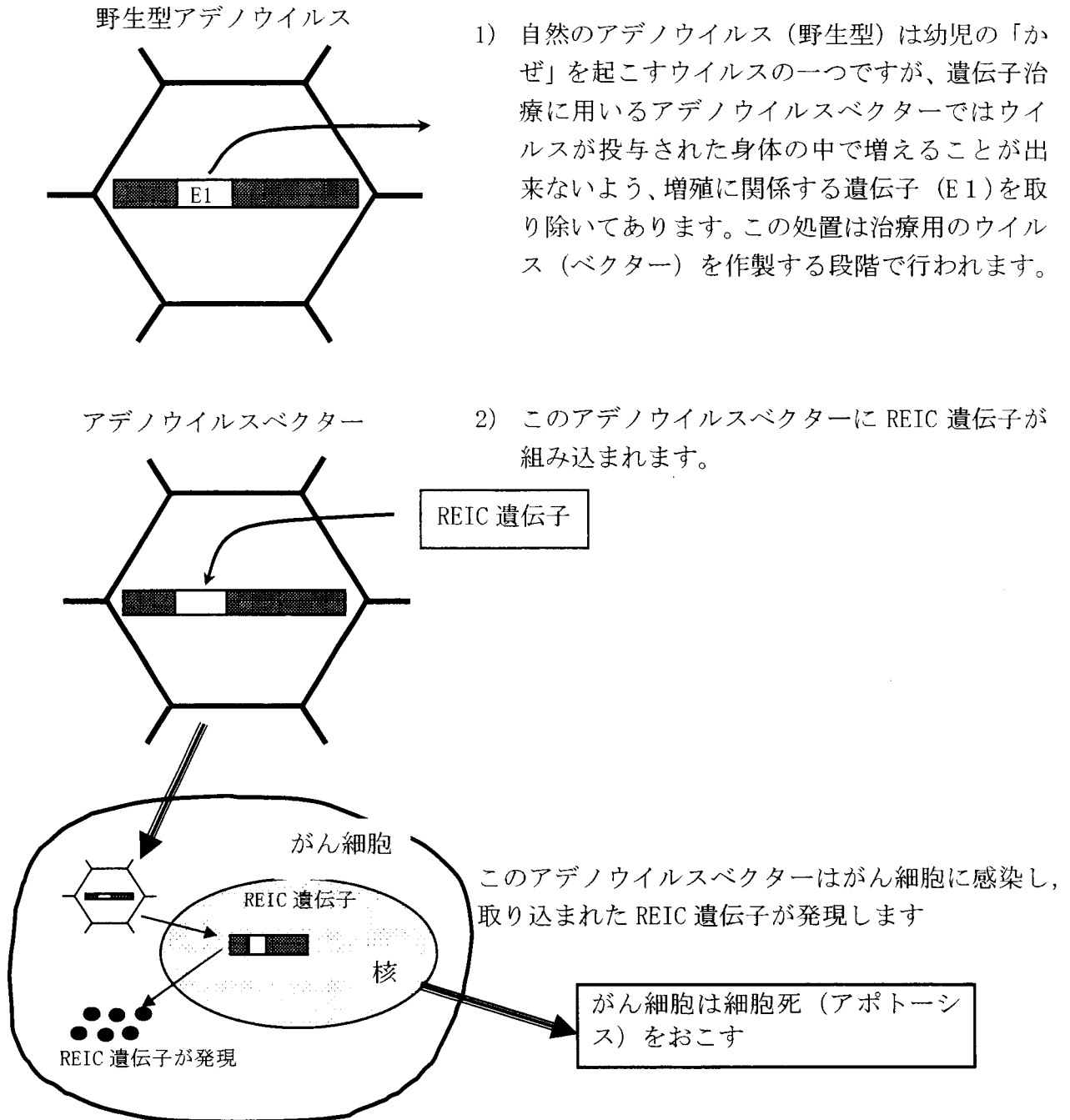


5. アデノウイルスベクターについて

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

スペクターに 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



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

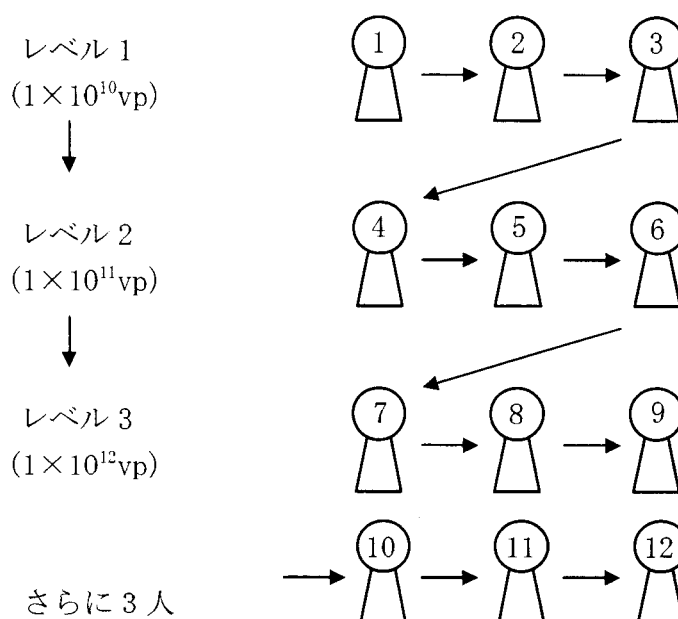
この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

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。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になります。

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。

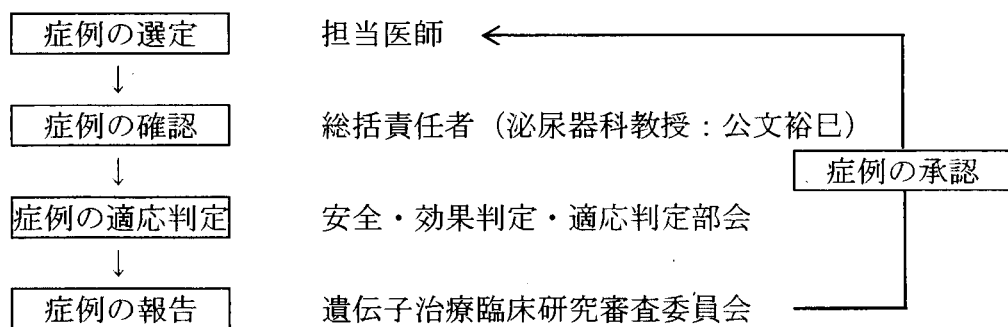
研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 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。

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			
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	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効果判定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	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	○			○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○
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	○					○		○ (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>

- a) 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が決めます。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。
- b) 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すと、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、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。

1 1. 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が、治療の目的で患者様に使用されたことはなく、この臨床研究でヒトに REIC 遺伝子が世界ではじめて投与されることとなります。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。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。

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、米国のベ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、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ひます。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 2. 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、本臨床研究が世界初となりますので、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ひます。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

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

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。

21. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

(1) 研究の名称

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

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准教授)

雑賀隆史（岡山大学病院泌尿器科講師）
賀来春紀（岡山大学病院、遺伝子細胞治療センター助教）
渡部昌実（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科助教）
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 _____