

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こりますが、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。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、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、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。

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。

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。

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（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野講師）

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)

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 12-4

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

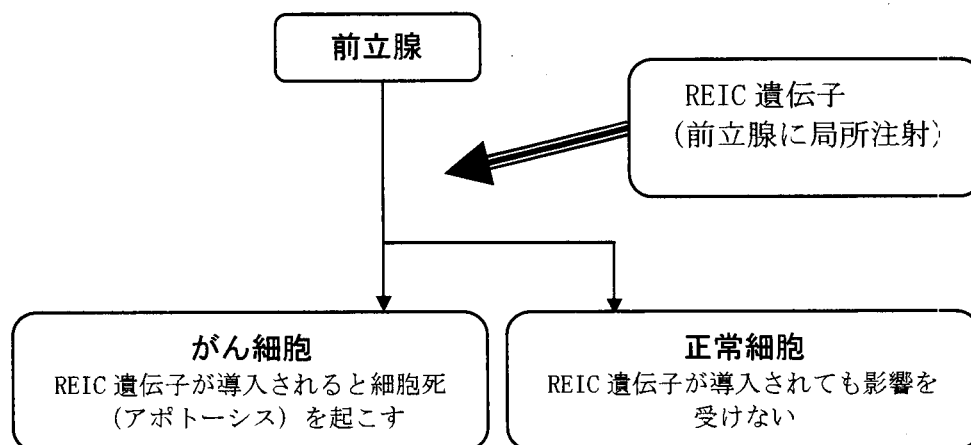
あなたは、今回はじめて前立腺がんと診断されましたが、各種画像検査では、明らかな遠隔転移は認めず、がんは前立腺の内部にとどまっている状態と考えられています。従って、手術によって前立腺を全摘することで、がんを根治できる可能性が十分にあります。しかしながら、過去に行われた多くの患者様のデータから推測（ノモグラムとよびます）すると、あなたの場合、手術によって前立腺を摘出しても、約 35%の高い確率で術後がんが再発すると考えられています（あなたの場合は %です）。

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、再発率を下げることは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

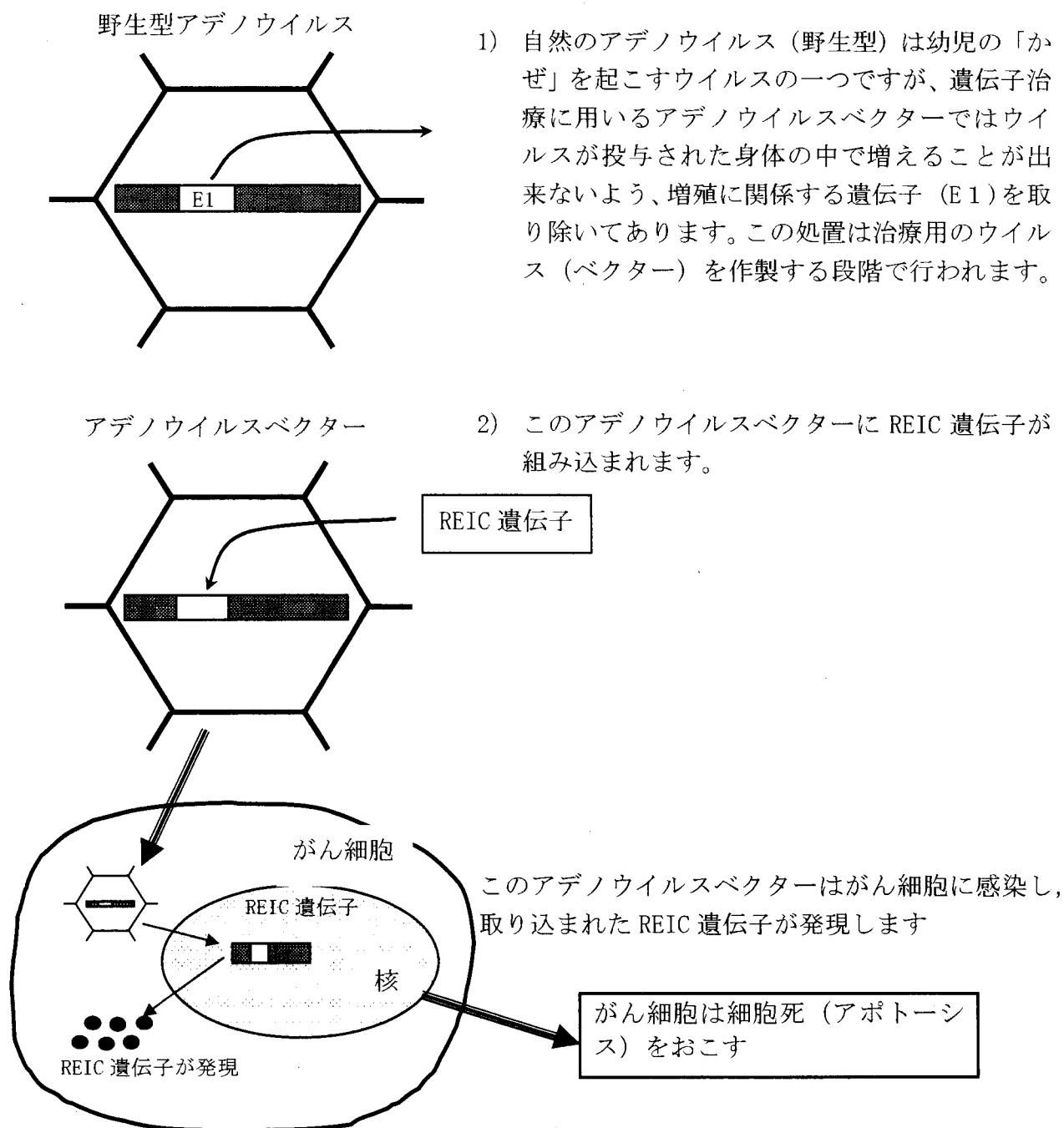


5. アデノウイルスベクターについて

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



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。

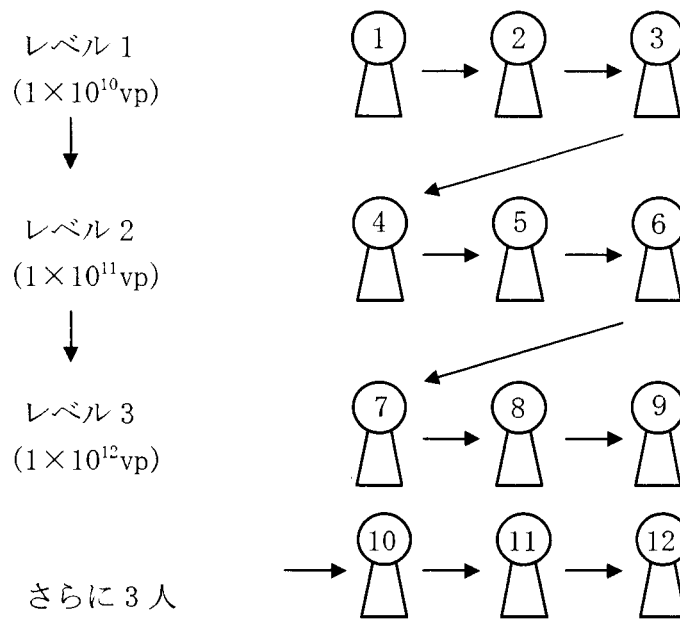
まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。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ますと、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。

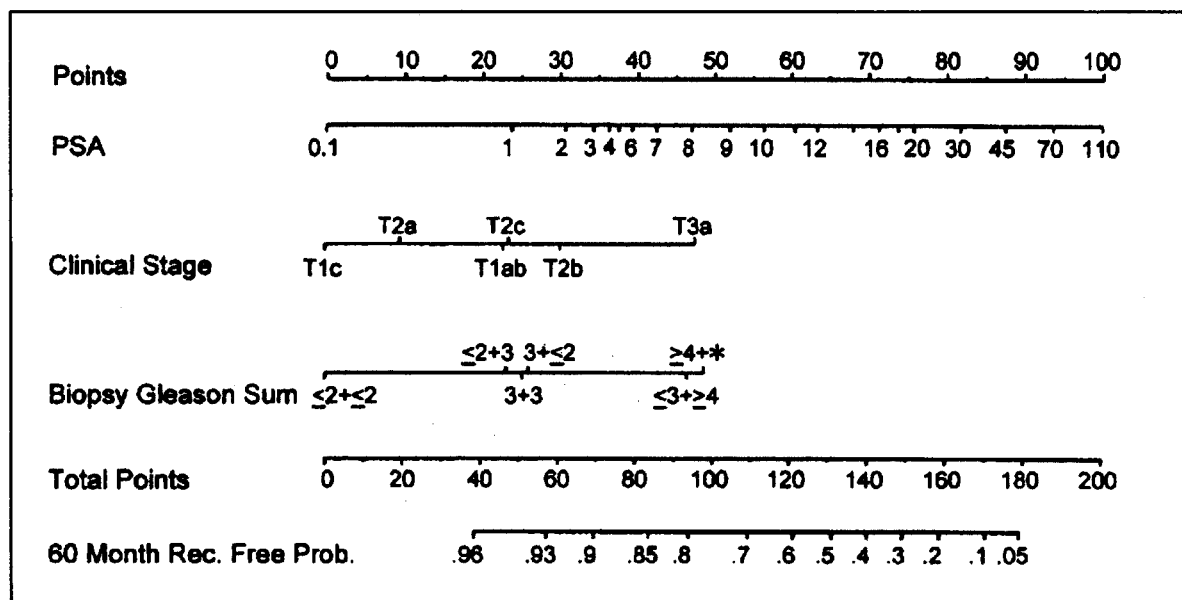
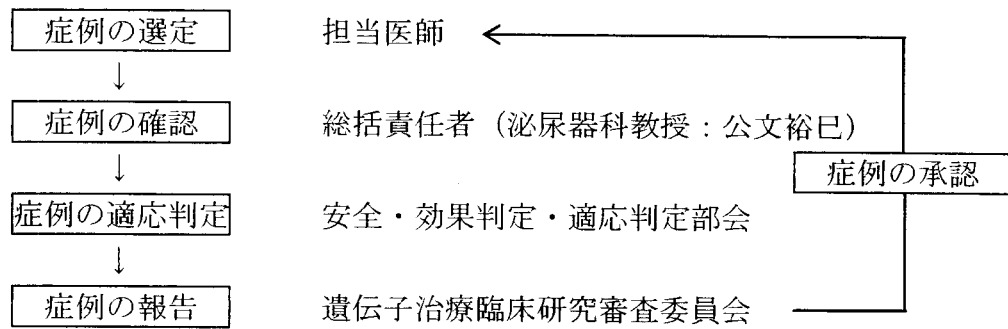


図4 適応判定の過程の流れ



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。