

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。

項目	投与前	1日後	7日後	2週後 (2回目投与)	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後 (治療終了) (外科的切除4週後)	治療終了後 3ヶ月毎	治療終了後 1年後
	各投与毎に実施							(以後3ヶ月ごと 5年目まで)	
	2週ごとの2回投与を行う							治療終了とは外科的切除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	10.2	14	8.2	8.2

項目	投与前	3日	7日後	2週後	4週後	8週後 (外科的切除)	12週後 (外科的切除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)
PSA	○			○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 mRNA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
REIC/Dkk-3 蛋白	○	○	○	○	○	○	○	○	○
経直腸的超音波検査	○					○			
前立腺生検	○								
骨シンチ	○						○	○	○ (1年毎)
前立腺部MRI	○					○			
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

(4) 前立腺全摘手術を施行

2回目のアデノウイルスベクターを投与して42日目に通常の手術方法で、前立腺を摘出します。

(5) 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。

10. 期待される治療効果について

この遺伝子治療を、手術の前に行うことによって、腫瘍が小さくなり（退縮）、外科手術による治療効果を高めることが期待されています。

また、がん細胞に対する免疫を担当する細胞の働きを高められる可能性もあり、外科手術で摘出しきれなかったがん細胞に対して、免疫を担当する細胞が攻撃することで、再発が抑えられることも期待しています。

しかし、これらの臨床効果は、まだ明らかになっておりません。このような免疫反応を解析し、治療効果に結びつく情報を得ることも、この臨床研究の目的です。

本臨床研究に参加して頂くことによって、手術の時期が約2か月遅くなります。この2か月は遺伝子治療を行う期間であり、この期間でのがんの縮小効果を期待しておりますが、手術後の再発を抑える効果に関しては、まだ確実なものではありません。また手術を遅らせることと、がんが治りにくくなる可能性との関係については、米国の研究で、前立腺がんと診断されてから1年以内に手術を行えば、治療の成績はかわらないとの報告もされておりますが、本臨床研究に参加していただくことによる手術の遅れを心配される方は、参加を自由に断ることができますので、遠慮なく担当医師までお申し出ください。

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

今回、手術の前に遺伝子治療を行なうことで、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞が死滅することが期待されています。しかし、遺伝子治療だけで、すべてのがん細胞を完全に死滅させることは、まだ科学的に実証されていません。従いまして、遺伝子治療のみを受けて、手術を行わないという方法は、現段階では、患者様にリスクが大きいと考えています。

また、今回、遺伝子治療をご紹介している患者様は、基本的に手術が可能な患者様で、その中でも再発の可能性が高いと予想される患者様です。手術前に遺伝子治療を組み合わせることで、現時点では実証されていませんが、手術による治療効果を高めて再発を予防することが期待されています。遺伝子治療だけを行なって手術をしない、ということは、むしろ患者様の不利益になると考えています。

しかしながら、遺伝子治療を受けた後、手術治療を行う前に、あなたがこの臨床研究への参加をとりやめたいとお考えになった場合には、「1. はじめに」(P.2)でご説明したように、この臨床研究への参加の同意をいつでも撤回することができます。同意を撤回され、途中でこの臨床研究への参加治療を中止する場合でも、あなたが不利益をこうむることはありません。

12. 他の治療方法について

今回参加をお願いしている「遺伝子治療と手術治療の併用」以外に、あなたがいま受けることが可能な他の治療方法として、大きくわけて以下のものがあります。以下に、

それぞれの治療方法の概要を説明します。内容や実施施設について詳しく知りたい場合は、担当の医師にたずねてください。

- ①放射線を前立腺に照射する放射線治療
- ②男性ホルモンの分泌をおさえる内分泌療法
- ③手術のみを行なう手術療法（遺伝子治療を行わない方法）
- ④内分泌療法と、手術療法や放射線治療との組み合わせ

①放射線治療

放射線治療については、一般に③の手術療法と同等の治療効果といわれております。尿失禁の出現や、男性機能の温存に優れている半面、放射線による膀胱や尿道への障害や、直腸への障害が出現する可能性があります。また、この治療法についても、前立腺の中から照射をする方法（低線量率密封小線源療法、および高線量率密封小線源療法）と外から照射する方法（3次元原体照射等）があり、当院および、当院の提携施設でもそれぞれの治療を行っております。詳しい内容につきましては、担当の医師から別紙にて説明させていただきます。

②内分泌療法

前立腺がん細胞は、通常男性ホルモンに依存して増えていくことが知られています。この内分泌療法は、男性ホルモンを抑えることによって、前立腺がん細胞が成長できないような環境を作って、治療をする方法となります。この治療は、外来で投薬治療ができる反面、通常、数年以内に、男性ホルモンに依存せずに増えるがん細胞（ホルモン抵抗性がん）が出現してくることが知られています。したがって、この治療だけでは、がんを完全に治すことは難しいと考えられています。また、この治療期間中は、男性機能が低下したり、顔がほてったり、肝臓の機能が悪化する可能性があります。

③手術療法のみ

「2. 臨床研究について」（P.2）でご説明いたしましたように、手術療法のみでは、現在のあなたの検査結果から想定しますと、手術後5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があります。

④内分泌療法と、手術療法や放射線治療との組み合わせ

これまでに、内分泌療法と外科手術療法、または、内分泌療法と放射線治療との組み合わせの治療が多くの施設で実施されています。

内分泌療法を手術前に行うことで、血液中のPSAは明らかに低下しますが、米国における大規模な検討では、内分泌療法を事前に行なっても行わなくても、手術後にPSAが再度大きく上昇（PSA再発）する可能性は変わらないという結果も報告されており、手術前の内分泌療法の有効性に関する確実な結論は得られていません。これまでの米国における他の研究から、「血液中のPSAの低下」という点だけでは、遺伝子治療よ

り内分泌療法の方が優れている可能性が高いのですが、臨床的にもっと重要な「手術後の再発率」という点からみると、それぞれ異なった作用でがん細胞を殺すものでもあり、手術前に行なうにあたって、どちらの方法が優れているかの結論は、現時点では得られておりません。

また、内分泌療法を放射線療法の前に行なう治療方法や、手術後または放射線療法を行なったあとに、内分泌療法を行なう治療方法も検討されておりますが、いずれの場合も、どの組み合わせが優れているかの結論は、同じく現時点では得られておりません。

1.3. 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、今まで患者様に使用されたことはなく、この臨床研究で患者様に 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、約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。

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

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。

15. 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、ペ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。

16. 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か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。

17. 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。

18. 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。

19. 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出来ます。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。

20. 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。

21. 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。患者様が患者様個人の情報の開示を請求する場合は、開示料金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)

22. 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。

23. 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（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、遺伝子細胞治療センター講師）

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、または記名捺印いたします。

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（署名又は捺印） (印)
連絡先
患者様との関係

添付書類 12-5.

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	5
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	6

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

現在あなたには「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」(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、REIC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2回のアデノウイルスベクターの注射を行います。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。2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になります。

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 血小板数減少、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(内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌の場合、LH-RHアゴニストは含まない)の投与や、放射線治療を受けた場合。
- ③ REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター以外の実験的薬物を投与した場合。
- ④ 本臨床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。

- ⑤被験者が本研究の円滑な遂行に非協力的である場合。
- ⑥被験者が治療の中止を申し出た場合。
- ⑦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2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) REIC の安全性

REIC 遺伝子は、今ま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ていることとなります。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。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ま

2) アデノウイルスベクターの安全性

REIC 遺伝子をご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

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

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。

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。

- 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学
(TEL 086-235-7287 または 086-235-7285, FAX 086-231-3986)
- 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)

11. 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）