

## 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書

北里大学病院泌尿器科  
(平成18年1月12日改定)

## 目 次

1. はじめに
  2. あなたの病気と治療法について
  3. 遺伝子治療臨床研究の目的について
  4. 遺伝子治療臨床研究の方法とスケジュールについて
  5. 期待される治療効果について
  6. 遺伝子治療と手術治療の併用による実施について（遺伝子治療単独では実施しないこと）
  7. 他の治療法について
  8. 遺伝子治療の安全性とリスクについて
  9. これまで行なわれた遺伝子治療について（海外の状況）
  10. 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について
  11. 医療費について
  12. 個人情報の保護について
  13. 緊急連絡先および問い合わせ先について
  14. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
  15. その他
- 最終頁「前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書」

## 1. はじめに

この文書は、北里大学病院で行なわれる前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書です。この遺伝子治療臨床研究は、手術後に再発する可能性の高い前立腺がんに対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を行なうことで、再発の予防につなげたいと考えています。またこの遺伝子治療は、まだ研究段階の治療です。患者さんに行なって、本当に効果があるかどうか、安全に行なえるかどうか、わからないところもたくさんあります。したがって、この臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由です。参加されなくても、わたしたちは、あなたの治療に最善をつくします。

また、いったん遺伝子治療が開始されてからでも、いつでも同意を撤回することができます。同意を撤回され、途中で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。お読みいただいて、遺伝子治療臨床研究に参加をご希望される場合は、最終項の同意書に署名・捺印の上、担当医師にご提出ください。

よくわからないところ、もっとお知りになりたいことがありましたら、遠慮なく何度でもご質問ください。

## 2. あなたの病気と治療法について

担当の医師から説明させていただいたと思いますが、あなたの病気は、前立腺がんです。前立腺がんは、早期に発見されれば手術療法で根治させることが可能な病気です。

しかし、がんがお腹の中で広がっている場合や、病理学的に悪性度の高い場合（生検や手術後の病理診断でわかります）や、手術前の血液検査でPSA（前立腺特異抗原）の値が高い場合などは、手術をしても比較的多くの人にがんの再発が起きることが知られています。

前立腺がんが再発した人に対しては、内分泌療法（ホルモン注射など）が行われますが、内分泌療法も一定期間を過ぎるとあまり効かなくなり、がんが進行する傾向があります。

また、手術療法および内分泌療法で、根治できなかった前立腺がんに対しては、有効な治療法がないのが現状です。

### 3. 遺伝子治療臨床研究の目的について

北里大学病院では、手術療法が可能な患者さんのうち、手術後に再発する可能性の高い人に対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を行なうことで、再発の予防につなげたいと考えています。

あなたの前立腺がんは、現在、他の臓器に転移していませんが、がんの進行具合（臨床病期）、病理組織学的悪性度、PSAの数値からみて、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があるかと予測されています。

今回ご紹介する遺伝子治療臨床研究は、あなたのがん細胞に手術の前に遺伝子を入れ、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させ、その後、手術によって前立腺を摘出することで、これまで以上に再発予防ができるかどうか、この方法が患者さんにとって安全かどうか、治療効果をあげることができるかどうかについて、検討させていただくものです。

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とおりです。

- (1) 前立腺がん罹患している人
- (2) 35歳以上75歳以下で、医学的に本臨床研究を行なうために十分な身体的機能を有している人
- (3) がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前のPSAの数値により、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確率で再発する可能性があるかと推定される人
- (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で、ベッドにいたる時間が一日の半分以下の人
- (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人
- (6) 画像診断上、明らかな転移病巣が認められない人
- (7) ガンシクロビル又は類似化合物（アシクロビル等）の過敏症の既往歴がなく、好中球数  $500/\text{mm}^3$  以上または血小板数  $25,000/\text{mm}^3$  以上の人

#### 4. 遺伝子治療の方法とスケジュールについて

今回行なわれる遺伝子治療について説明します。専門的な解説を加えた詳しい説明を希望される方には、別の説明書を用意しております。

##### (1) 事前の検査

最初に、前立腺から離れた場所に、がんの転移がないかどうか、骨シンチグラフィ、CT（コンピューター断層撮影）、MRI（磁気共鳴画像診断）などを行って確認します。

##### (2) 遺伝子の導入

検査によって、条件を満たしていることが確認された後、まず、ある一定濃度の遺伝子を、肛門から直接前立腺に注射します（遺伝子の導入）。これは、あなたが受けたことがある前立腺生検と同じ方法です。注射に伴う感染を予防するために、抗菌薬を投与します。

遺伝子は、遺伝子の乗り物（ベクター）に乗せて、がん細胞まで届けられます。このベクターは、「かぜ」をおこすウイルス（アデノウイルス）を使用していますが、アデノウイルスは一部の遺伝子を欠損して増殖しないように、あらかじめ操作してあります。（安全性については、11ページをご覧ください。）

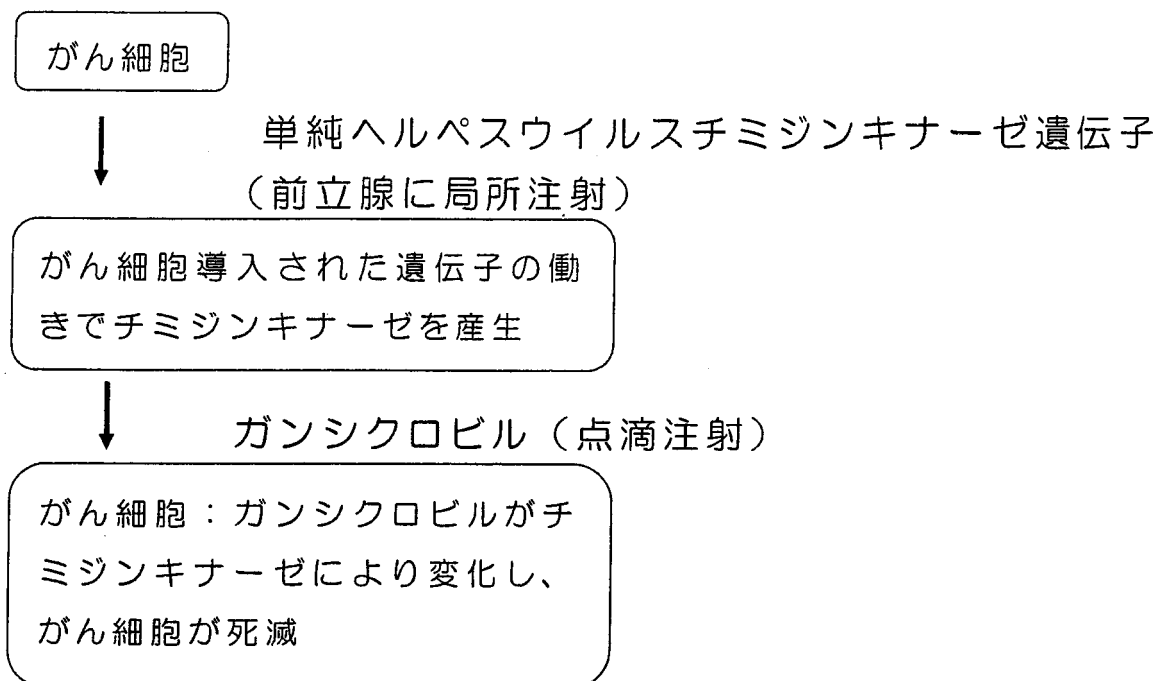
##### (3) 導入した当日の夜

ベクター注入後は、原則として一晩、安静にさせていただきます。膀胱に外からカテーテル（細い管）を入れたままにし、トイレに行かなくても自然に尿が外の袋にたまるようにします。カテーテルは翌朝には抜きます。治療に伴う出血や感染は、通常は軽く医療処置でよくなります。万一、重い合併症が起きた場合には、直ちに適切な対処をいたします。

##### (4) からだの中に入った遺伝子はどうなるのか

がん細胞に遺伝子が導入されると、あなたのからだの中でチミジンキナーゼという酵素が作られるようになります。チミジンキナーゼは、単純ヘルペスウイルスがもっている酵素ですが、この治療で、あなたが「ヘルペス」に罹ることはありません。

## 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子の導入による治療効果について



### (5) 遺伝子導入の翌日以降

遺伝子の注射をした翌日から、2週間、毎日2回ずつ、ガンシクロビルという薬を点滴注射します。

ガンシクロビルは、先に導入しておいた遺伝子のはたらきで構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃しがん細胞の増殖を抑えたり、死滅させたりします。ガンシクロビルの投与量は、あなたの腎臓の機能を考慮して、注意深く調節します。経過を把握するために、ガンシクロビル投与期間中は2日毎に血液検査を行います。また、1回の採血量は約20mlとなります。

### (6) くりかえし (反復投与)

その後、(2)～(5)の治療をもう一度くり返します。

### (7) 遺伝子導入後の管理

遺伝子の注射をしたあと、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ベクターが尿に混ざるため、これを回収することを主な目的としています。尿の中にベクターが混ざらなくなったことを確認した後は、自由にお部屋の出入りができるようになります。

#### (8) 遺伝子導入後から手術まで

2回の遺伝子導入が終わると、いったん退院して、ご自宅で待機していただきます。この間、激しい運動や、極端な過労は避けていただきますが、通常的生活をしていただいても結構です。

この間、おからだの不調やご心配が生じた場合は、いつでもご連絡ください。

#### (9) 手術

遺伝子導入から4週間後に、前立腺の摘出手術を行ないます。手術の方法は、開腹手術・腹腔鏡手術、どちらでも患者さんのご希望に合わせてます。北里大学病院泌尿器科のこれまでの実績など、担当医師の説明をお聞きになり、納得のいく方法を選択してください。

#### (10) 退院時期

手術から退院までの期間は、開腹手術の場合は約10日間、腹腔鏡手術の場合は約7日程度となりますが、手術後の経過によって、変わる可能性があります。この治療のスケジュールにつきましては、この説明書の最後に分かり易く図で説明してあります。

#### (11) 最大で25人の患者さんに行なわれます

この臨床研究は、まず、5人の患者さんに実施し、安全性が確認された段階で、別の5人の患者さんの治療を行ないます。最大で、25人の患者さんまで治療を行なう予定です。あなたが、何人目の患者さんなのかは、担当医師におたずねください。全ての患者さんの遺伝子治療は同一の内容となります。

一連の治療は、すべて慎重に安全性を確認しながら行ないます。もしも、途中で重い副作用があらわれた場合、すぐに治療を中止し、最善の手当をいたします。

#### (12) 退院後のお願い

あなたが臨床研究に参加された場合は、治療終了後も経過観察のために北里大学病院、あるいは関連医療施設（担当医師からお知らせします）

を定期的に受診してください。この遺伝子治療の安全性の確認を目的として、治療後、最低2年間は受診していただきます。また、その後は通常の前立腺がん手術後と同じように経過観察いたします。

これは、あなたにとって不利益となる副作用を観察し、それを防止、あるいは、治療するためであり、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もあります。

#### 5. 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、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があります。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。

#### 6. 遺伝子治療と手術治療の併用による実施について（遺伝子治療単独では実施しないこと）

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。したがって、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、患者さん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さんは、基本的に手術が可能な患者さんで、その中でも再発の可能性が高い患者さんです。手術前に遺伝子治療を組み合わせることで、より治療効果を高め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、むしろ患者さんの不利益になると考えています。

#### 7. 他の治療方法について

今回検討されている、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) 内分泌療法と外科手術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、外科的治療と比べた治療の効果は、明らかではなく、一般に外科的治療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（密封小線源療法）と外から照射する方法（原体照射等）がありますので、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、ある一定期間を過ぎると、男性ホルモンに依存しない細胞（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、この治療によって、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

現在、あなたが希望している治療方法となりますが、「3. 遺伝子治療臨床研究の目的について」（P.4）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。また、その手術方法や、予想される合併症につきましては、先にお渡しした別紙をご覧ください。

#### ④内分泌療法と外科手術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、または放射線治療との組み合わせの治療が多くの施設で検討されてきておりますが、まだ検討されている段階で、その有効性についての結論は得られておりません。

### 8. 遺伝子治療の安全性とリスクについて

#### (1) アデノウイルスベクターの安全性

今回使用するアデノウイルスベクターは、米国のベイラー医科大学が製造し、米国食品医薬品庁（FDA）が、人体への使用を許可したものです。しかし、現在の技術で、自然のアデノウイルス（野生型アデノウイルス）の出現を完全に防止することはできません。アデノウイルスは、「かぜ」の症状を起こすウイルスで、体内で増殖しないように工夫してありますが、遺伝子治療を行なう場合に極めて低い確率でウイルスが出現する可能性もあることをご理解ください。

これまで、米国と岡山大学で同じベクターが使われましたが、野生型ウイルスによる副作用の報告はありません。ただし、アデノウイルスベクター投与後に、一過性の発熱などの副作用が起きた方がいます。

#### (2) ガンシクロピルの安全性

ガンシクロピルは、一般的に使用されている薬で安全性について十分に調べられております。

主な副作用は、白血球減少（22%）、血小板減少（16%）、肝機能障害（4%）、腎機能障害（3%）です。白血球減少と血小板減少がよい場合、患者さんの腎機能に応じて投与量を調節します。血液検査で異常が認められた場合には、それ以降のガンシクロピルの投与を中止するなどの必要な処置を行います。

### 9. これまで行なわれた遺伝子治療について（外国の状況）

今回とほぼ同様の遺伝子治療臨床研究は、最初に米国ベイラー医科大学で、その安全性の検討が1996年8月から1998年8月まで行なわれました。

この研究では、まず18人の前立腺がんの患者さんに治療が行われ、副作

用については、17人目までの患者さんで発熱（3名）、肝機能障害（3名）、静脈注射をした場所が痛くなって腫れる（蜂窩織炎）（1名）でした。いずれも軽い症状で、経過観察を含めた保存的治療でよくなりました。しかし、18人目の患者さんで、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、その時点でその人に対するガンシクロビルの投与は中止されました。なお、この患者さんの血小板減少、肝機能障害は、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。

治療効果については、18名中3名でPSAの50%以上の低下が認められています。そのうちの1名では治療後の前立腺生検でがん細胞の消失が確認されています。また18名中8名において、PSAの上昇がとまりました。

その後、追加の検討でさらに36人まで治療を行い、アデノウイルスベクターを2回投与することの安全性や、がんが死んでいくのみならず、患者さんの持つ免疫がこのがんを殺す可能性があること、また、全体の77.8%の患者さんで、PSAが平均28%低下し、PSAの値が倍になる時間の延長も確認されました。

現在も、放射線治療とアデノウイルスベクターを2週間空けて連続投与する併用療法が行われており、30名のうち重篤なものは、頻尿（1名）と肝機能の悪化（1名）が認められました。いずれも薬の治療で改善しています。

そのほかの重篤な副作用は認められず、現在までに約120人の前立腺がんの患者さんが、これら一連の遺伝子治療を受けています。

#### 10. 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について

この臨床研究の期間中および終了後に、からだの異常に気づかれた場合には、担当医師、または、看護師に連絡してください。直ちに適切な処置を行ないます。副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせし、医学的対応をいたします。

## 1 1. 医療費について

この臨床研究にかかわる費用（入院治療や検査にかかる費用）のうち、健康保険の給付対象とならない治療費（アデノウイルスベクター、ガンシクロビル、それらの注射手技、個室の室料）については、当院が負担します。また、遺伝子治療に伴う副作用が生じた場合、この治療費についても当院が負担いたします。但し、この治療に関係した副作用との判断が難しい場合には、この遺伝子治療臨床研究のために当院が設置する「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」で検討し、判断させていただきます。手術後の経過観察等、通常の検査の費用については、健康保険の自己負担分のお支払いをお願いします。

## 1 2. 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北里大学病院事務部管理課で厳重に保管・管理します。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 年法律第 57 号）
- ②医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省）
- ③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）
- ④北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程（平成 17 年 4 月 1 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もとめることができます。その際には、上記の指針・規程および「北里大学病院における診療情報の提供等に関する指針」に照らし開示の妥当性を判断します。開示できない場合には、必要に応じてその旨を説明します。開示に係わる費用については別途請求さ

させていただきます。

○料 金 コピー料金 1枚につき45円

×線フィルム 北里大学病院の規定料金

- (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・追加または削除をもと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訂正・追加または削除の必要性を判断します。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取り扱いに違反があると判断した場合」には、利用の停止または消去をもと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) その他、北里大学病院で遺伝子治療が行われることは、公開されております。治療実施をしている間は、研究がきちんと行なわれているかどうか、「安全・効果評価・適応判定専門小委員会」があなたの治療経過や診療記録を閲覧することがあります。

治療開始後に遺伝子治療の中止、あるいは、同意の撤回があった場合には、それまでのあなたの治療経過や診療記録は、貴重な記録になりますので、研究に使用させていただきますことをご了承ください。

なお、この臨床研究における個人情報の取り扱いに関するお問合せは、以下の窓口までお願いいたします。

○北里大学病院事務部管理課：金子 弘幸（かねこ ひろゆき）

電 話 042-778-8111（内線 8440）

### 1.3. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、また、この研究について問題や質問が生じたときは、下記にご連絡ください。

○北里大学病院泌尿器科医師 佐藤 威文（さとう たけふみ）

電 話 042-778-8111（内線 9091）

## 1 4. 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

前立腺がんに対する 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（前立腺がんに対する単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ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）

### (2) 実施施設

北里大学病院

### (3) 総括責任医師

ばばしろう  
馬場志郎（北里大学医学部泌尿器科学教授・北里大学病院泌尿器科長）

### (4) 試験担当医師

さとうたけふみ  
佐藤威文（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院泌尿器科医師）

いわむらまさつぐ  
岩村正嗣（北里大学医学部泌尿器科学助教授・北里大学病院泌尿器科主任）

そう しげひろ  
宋 成浩（北里大学医学部泌尿器科学講師・北里大学病院泌尿器科医師）

ふじたてつお  
藤田哲夫（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院泌尿器科医師）

まつもとかずまさ  
松本和将（北里大学医学部泌尿器科学助手・北里大学病院泌尿器科医師）

## 1 5. その他

### (1) 遺伝子治療臨床研究実施を国に申請するために必要な手続き

日本の遺伝子治療臨床研究は、厚生労働省が定めた指針（遺伝子治療臨床研究に関する指針）により、北里大学病院の審査委員会と厚生労働省の厚生科学審議会で審議されます。そこで研究の科学性と倫理性が了承されて初めて、臨床研究を開始することができます。

## (2) 関係法令等

### ① 個人情報の保護に関する法律

<http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html>

### ② 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（厚生労働省）

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf>

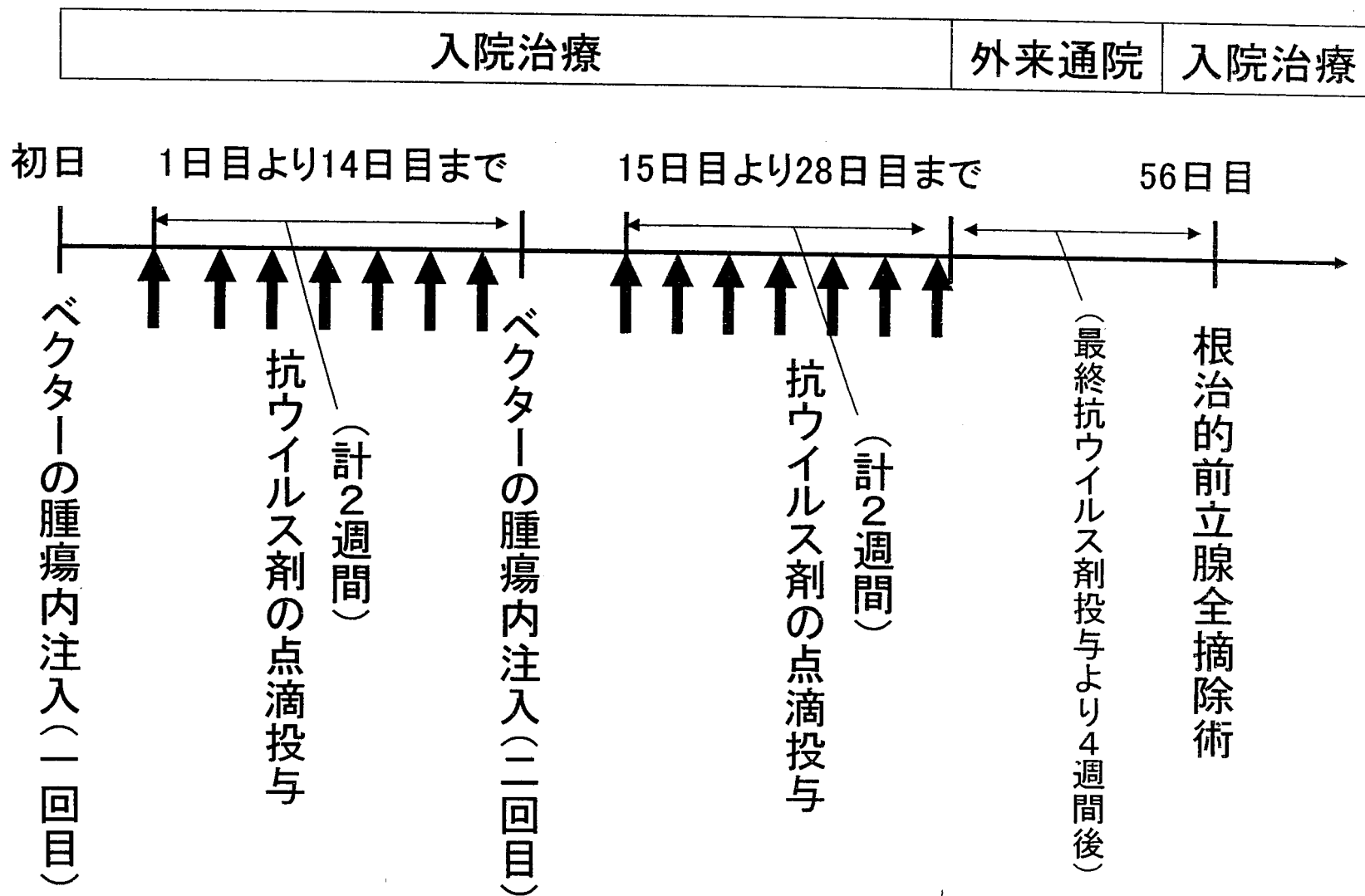
### ③ 遺伝子治療臨床研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp//general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>

### ④ 北里大学病院における患者の個人情報保護に関する基本規程

<http://www.khp.kitasato-u.ac.jp/kojinj>

# 【治療スケジュール】





## 前立腺がん遺伝子治療臨床研究に関する同意書

北里大学病院

病院長 藤井 清孝 殿

私は、前立腺がん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、上記臨床治験を行う上で必要な処置、及び上記臨床治験において予測されない状況が発生した場合、それに対処するための緊急処置を受けることも併せて同意します。

- あなたの病気と治療法について
- 遺伝子治療臨床研究の目的について
- 遺伝子治療臨床研究の方法とスケジュール
- 期待される治療効果について
- 遺伝子治療と手術治療の併用による実施について（遺伝子治療単独では実施しないこと）
- 他の治療法について
- 遺伝子治療の安全性とリスクについて
- これまでに行なわれた遺伝子治療について（海外の状況）
- 遺伝子治療臨床研究で副作用が生じた場合について
- 医療費について
- 個人情報の保護について
- 緊急連絡先および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
- その他

平成 年 月 日

患者氏名（署名又は記名捺印）(印)

連絡先

親族又は理解補助者（署名又は記名捺印）(印)

連絡先

患者さんとの関係

説明医師（署名又は記名捺印）(印)

所 属

立会人（署名又は記名捺印）(印)

連絡先あるいは所属

患者さんとの関係