

## 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

### 資料 5

#### 評価項目およびスケジュール

項目	治療前	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day14 (2回目投与)	Day15	Day16	Day17	Day18	Day19	Day20	Day21	Day28	Day42
理学所見(体重、PSを含む)	X		毎日観察する															X
排尿状態 (Uroflowmetry, AUAScore)	X								X								X	X
血液一般 (血小板、白血球分画を含む)	X		2日毎に観察する															X
生化学検査一般	X		X					X	X		X					X	X	X
クレアチンクリアランス	X								X									
出血・凝固時間	X							X	X							X	X	
PT, PTT, fibrinogen	X		X					X			X					X	X	
血液ガス(動脈血)	X																	
尿沈渣	X		X					X	X		X					X	X	X
尿培養、感受性試験	X								X								X	
PSA	X							X	X							X	X	X
アデノウイルス抗体、 中和抗体測定	X								X								X	X
アデノウイルスの同定 (血液、尿、鼻腔)	X		X					X	X		X					X	X	X
心電図	X																	
胸部レントゲン	X																	
経直腸的超音波検査	X								X								X	X
前立腺生検	X		(X)*								(X)*							
骨シンチ	X																	
(骨転移の疑われる部位の MRI)	X																	
(骨の単純撮影)	X																	
腹部、骨盤部CT	X																	
FACS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ELISA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NK活性	X							X	X							X	X	
ELISPOT																		
病理学的解析																		

注記: \*ベクター投与48~72時間後に担当医が可能と判断した症例に実施





## 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

### 資料10

#### 前立腺がん遺伝子治療臨床研究の説明書

# 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19年3月12日改訂)

## 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
7. 他の治療法について
8. 遺伝子治療の安全性と危険性（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・国内の状況）
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の患者さんに対して、手術前に遺伝子治療を行ない、その後、手術を受けていただくことで、再発の予防につなげることを目標としています。

しかし、この遺伝子治療臨床研究は、まだ研究段階のもので、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、この説明書を読まれてから、あなたの自由意思でお決めいただければと思います。これに参加されなくても、わたしたちは、すでに広く使われている治療法を用いて、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、途中でこの臨床研究への参加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。

この文書をお読みいただいて、遺伝子治療臨床研究に参加を希望される場合は、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、遠慮なく何度でも担当医師にご質問ください。

## 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 50%以上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、通常、数年以内にあまり効かなくなり、半数以上の症例で、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。

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ると予測されています。

### 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。

今回ご紹介する遺伝子治療臨床研究では、前立腺の摘出手術をすぐには行なわず、まず手術の前に、あなたのがん細胞にウイルスの酵素の遺伝子を入れてから、抗ウイルス剤を 4週間毎日点滴注射し、その後、手術によって前立腺を摘出します。

培養細胞や動物を使った実験の結果からは、がん細胞にウイルスの遺伝子を入れてから抗ウイルス剤を投与すると、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させたりすることがわかっていますが、患者さんでも同様にがんを小さくする効果があるかどうかは、まだ研究段階のため確実ではありません。また手術後の再発を予防する効果についても、明らかではありません。そこで、今回の遺伝子治療臨床研究において、この方法が患者さんにとって安全かどうか、どのような

作用があって、その結果どのような免疫反応が認められるか、治療効果があるかないか、などを検討させていただきたいと考えています。

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人と推定される人
- (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、ベッドにいる時間が1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）の過敏症の既往歴や出血傾向がなく、末梢血の顆粒球数が $2,000 / \text{mm}^3$ および血小板数が $100,000 / \text{mm}^3$ より高く、かつ総ビリルビン・クレアチニンともに $1.5 \text{ mg/dl}$ より低い人
- (8) 放射線治療、内分泌療法（ホルモン注射など）、前立腺に対する外科的治療（経尿道的前立腺摘除術や温熱療法など）、アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療のいずれも、以前受けたことのない人
- (9) 最近6か月以内に未承認薬の投与を受けたことのない人

#### 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。

### (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、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼという酵素の遺伝子を、ある一定量（ $10^{10}$  PFU）、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、抗菌薬を事前に投与（注射）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人工的に欠損させて、増殖しないようにあらかじめ操作してあります。（このベクターの安全性については「8. 遺伝子治療の安全性と危険性（リスク）」についてをご覧ください。）

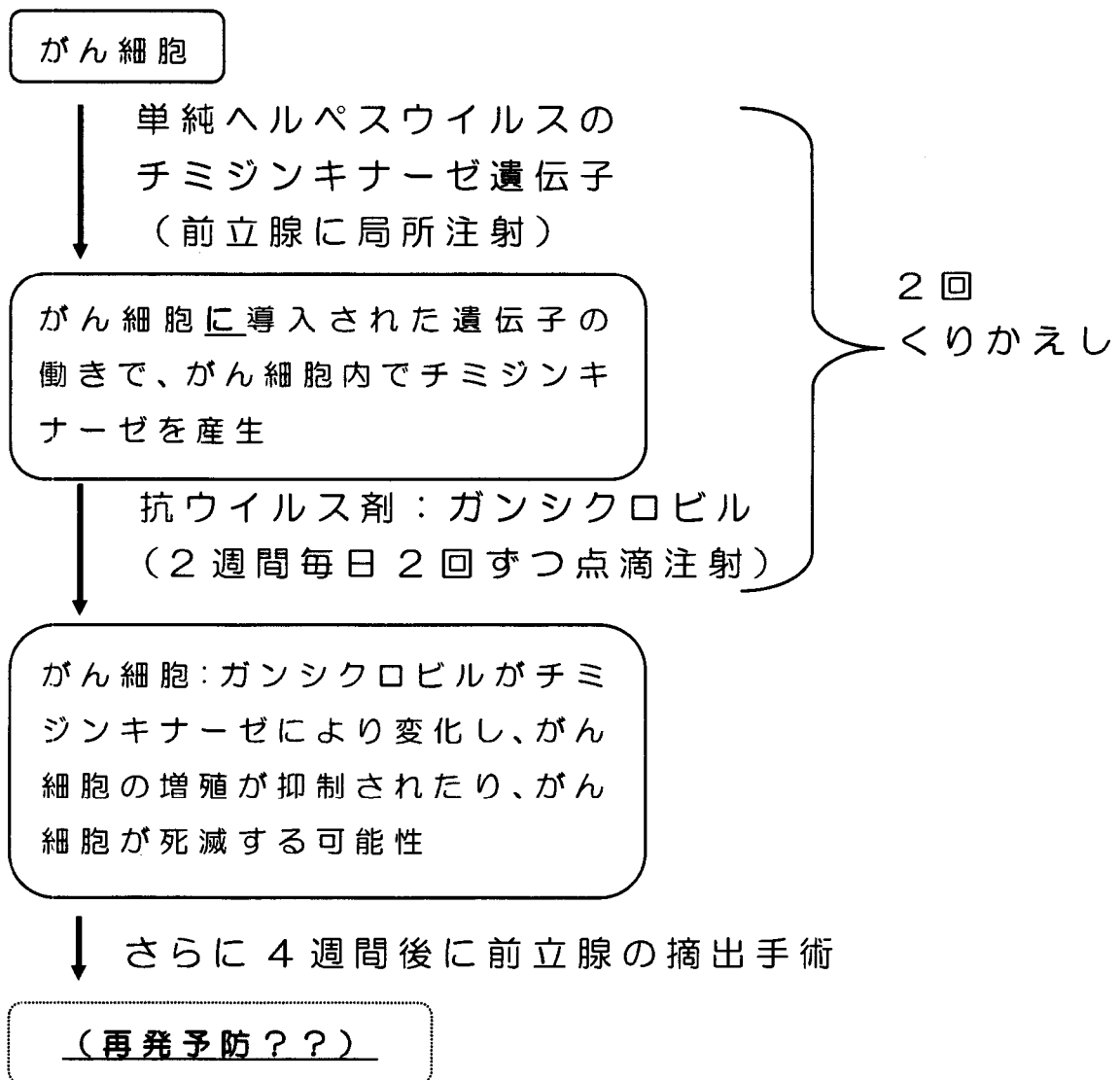
### (3) 導入した当日の夜

ベクター注入後は、原則として一晩、個室で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、これによってあなたが「ヘルペス」になることはありません。

単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子をがん細胞に導入することによって期待され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、死滅させたりすることが期待されています。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1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（遺伝子の注射をしたあと、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。

(8) 遺伝子導入後から手術まで

2回の遺伝子導入とその後のガンシクロビルの投与が終わると（最初の遺伝子導入から4週間後を予定しています）、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、通常の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

2 回の遺伝子導入とその後のガンシクロビル投与終了後からさらに 4 週間後に、前立腺の摘出手術を行いません。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摘出手術の実績など、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 人の患者さんに遺伝子治療を行いません。最大で 25 人の患者さんに行なう予定です。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。すべての患者さんの遺伝子治療は同じ内容となります。

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、すぐに臨床研究を中止し、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 年間は受診をお願いします。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や異常の有無を観察し、それらを防止、あるいは、治療するためであり、また、先に述べました遺伝子治療の効果を明らかにする意味もあります。

## 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、外科手術でとり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。このような免疫の反応を解析し、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。

## 6. 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。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、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、むしろ患者さん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」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。

## 7. 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

「3. 遺伝子治療臨床研究の目的について」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、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と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。

## 8. 遺伝子治療の安全性と危険性（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、米国のペイラー医科大学が製造し、米国食品医薬品局（FDA）が、人体への使用を許可したものです。このベクターは、遺伝子組換え技術によって体内で増殖しないように工夫しており、通常、体内からはベクターの投与後 2 日くらいで排出されます。しかし、現在のベクター製造技術では、体内で増殖

する能力をもつアデノウイルス（増殖型アデノウイルス）の混入や体内での出現を完全に防止することはできません。体内で増殖する能力をもつ天然のアデノウイルスは、「かぜ」の症状を起こすウイルスですので、万一、体内での増殖型アデノウイルスが生じて、重大な副作用を引き起こす可能性は極めて小さいものと考えています。しかしながら、遺伝子治療を行なう場合に極めて低い確率で増殖型アデノウイルスが出現する可能性も含めて、ベクターの投与によって重大な副作用や予測できない未知の副作用が起きる可能性が、完全には否定できないことをご理解ください。

これまで、今回の臨床研究で用いるものと同じベクターが米国ペイラー医科大学と岡山大学で計 140 人の患者さんに使われましたが、増殖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（「9. これまで行なわれた遺伝子治療について（海外・国内の状況）」参照）。

また岡山大学での同じベクターによる治療でも、計 8 人の患者さんに投与されましたが、重い副作用は認められず、血尿、頭痛、発熱、嘔気などを投与当日から 3 日目までに認めましたが、いずれも軽度であり、自然に良くなっています。また炎症を表す血液検査の値（CRP）が、高い用量（ $10^{10}$  PFU）を投与した患者さんの 6 人中 4 人に認めています。こちらも自然に正常の値に戻っています。

また前立腺がんを対象としたものではありませんが、米国の他の施設において、アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療で、生命にかかわる重い副作用が報告されています。

アデノウイルスベクターによる全身性炎症反応症候群（1999 年、米国）：

ある種の遺伝病（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症）の18歳男性に対し、アデノウイルスベクターを全身投与したところ、血液障害と多臓器不全を起こし4日後に死亡しました。アデノウイルスベクターの投与を受けたときの患者さんの状態が良くなかったことに加え、血液中に投与したアデノウイルスベクターの量が多かったために免疫反応が強く出過ぎて、全身性炎症反応症候群と呼ばれる状態に陥ったと推定されています。

今回の臨床研究で投与するアデノウイルスベクターの量は、全身性炎症反応症候群を認めたときと比べて、150から300分の1の量に相当し、また、投与する部位も違うため、このような副作用が起きることは考えにくいと考えております。

## （2）ガンシクロピルの安全性

ガンシクロピルは、抗ウイルス剤として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つよい場合、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、必要な処置を速やかに行います。

## 9. これまで行なわれた遺伝子治療について（海外・国内の状況）

今回とほぼ同様の遺伝子治療は、最初に米国ベイラー医科大学で、安全性の検討が1996年8月から1998年8月にかけて行なわれました。

この研究では、放射線治療後に局所で再発した前立腺がん患者さんに対し、今回の臨床研究で用いるベクターと同じベ