

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 12-3.

前立腺がん遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書
②-2. 内分泌抵抗性転移性再燃前立腺癌（前立腺全摘症例）

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 | 4 |
| 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 | 10 |
| 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 | 12 |
| 14. | 患者様の権利と義務ならびに注意点について | 13 |
| 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 | 14 |
| 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

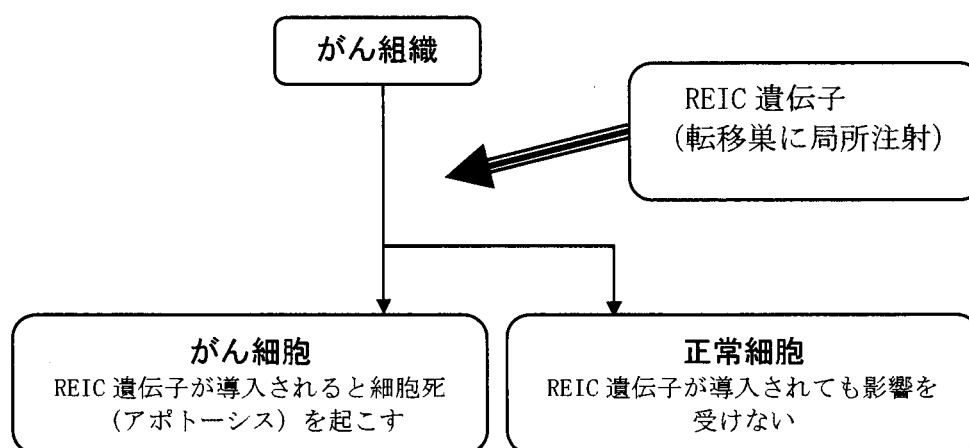
あなたの前立腺がんの治療には前立腺全摘出術の後の再発に対して内分泌療法を行っていますが、腫瘍の増殖の程度を適切に反映する指標（腫瘍マーカー）である前立腺特異抗原（PSA）が徐々に上昇しています。これは治療にもかかわらず前立腺がんが進行しつつある兆候です。このままあなたの前立腺がんが進行すると、半数以上の確率で新たな転移巣の出現、すでに転移を認めている方は転移に伴う痛みの増強、局所再発部の腫大に伴う排尿困難ならびに血尿の出現が予測されます。

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、局所再発部や転移巣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、放射線治療に関しては痛みの緩和は期待できるものの、放射線を照射していない病巣の治療にはなっていません。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。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

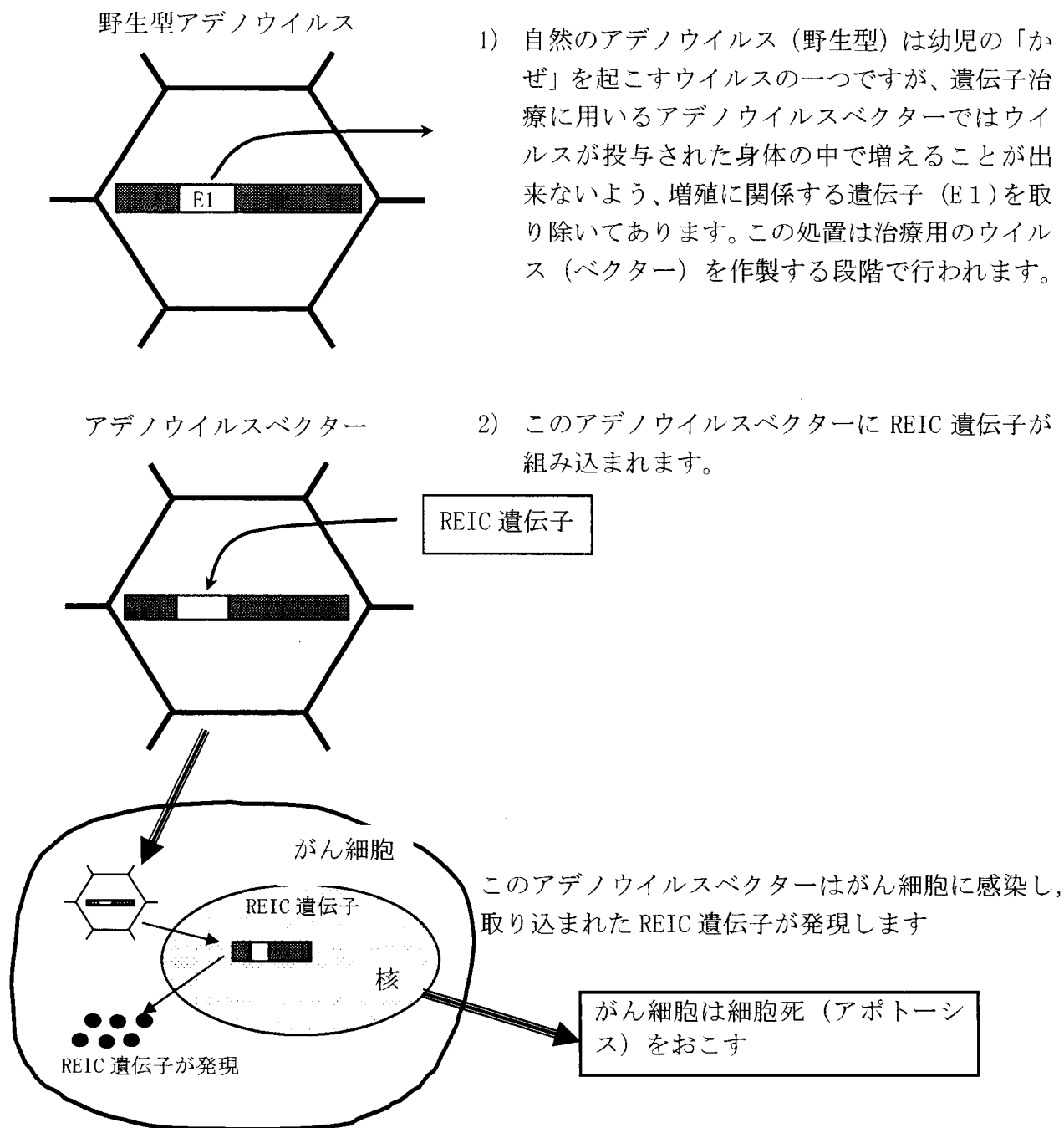


5. アデノウイルスベクターについて

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）として使います。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ベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これをがんに注射します。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

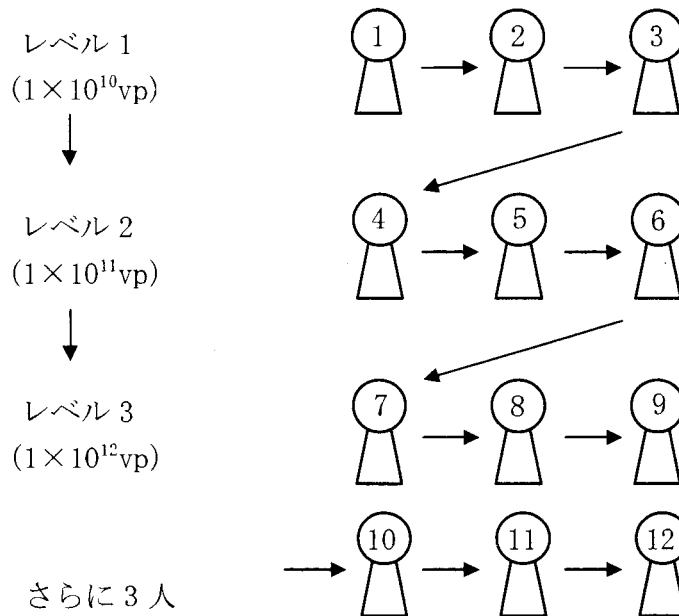
この臨床研究では、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の人体での安全性と治療効果を確認するために、投与量を段階的に増やしながら進めます。

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。

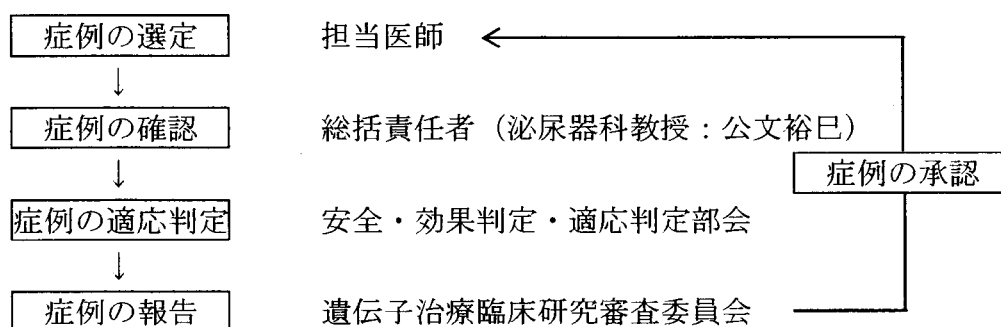
研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。

- 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、局所再発部位に注入する場合、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、前立腺全摘後の再発部位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 ヶ所（最大 2 ヶ所）注射します。骨やリンパ節などの転移部位に超音波を使用してベクターを注入する場合は、岡山大学病院北病棟 3 階手術場無菌室内にて局所麻酔を施行し、超音波にて病変部を確認しながらベクターを注入します。CT を使用してベクターを注入する場合、岡山大学病院中央放射線部 CT 室にて局所麻酔を施行し、CT にて病巣を確認しながらベクターを注入します。局所再発部にベクターを注入した場合、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去しますが、転移部にベクターを注入する場合は尿道カテーテルは留置しません。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、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になります。

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) |
|------------------------------------|---------|-------------|------|-----|--|-------------------|-----------------------|----------------------------|
| | 各投与前に実施 | | | | 4週ごとの2回投与前を1サイクルとする 継続投与前症例はこのサイクルを繰り返す | | 治療終了とは 最終投与前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 (血小球数、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 | | | | | | 治療終了とは最終投与4週後をさす |
| | 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査を行う

*：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)

**：同意を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)

<組織生検について>

- 主治医が医学的に可能と判断し、同意がえられたならば、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一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決めます。
- もし同意がえられたならば、治療効果を判定するためにアデノウイルスベクターを注入した部分の生検を、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**行い、がん細胞の有無、変化などを調べます。方法は今回治療を受けた方法と同じ方法を用いて組織を採取します。

(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、治療を続けることが可能です。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け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記名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、前立腺摘出後のがん再発により排尿困難や血尿を自覚されていたり、遠隔転移病変により痛みを自覚されている場合には、再発および転移がん病変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。

11. 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 遺伝子の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