

(2) 表

表 1. 遺伝子製剤 IAB-1 の規格

試験項目	規格
性状	白色の塊ないし粉末(凍結乾燥剤)
確認試験	257~261nm に極大吸収
pH	7.0~7.6
浸透圧比	1.0~1.4(凍結乾燥剤)
純度試験(類縁物質)	15%以下
発熱性物質試験	陰性
無菌試験	適合
生物活性(pDRSV-IFN β 15ng 当たり)	
ヒト β 型インターフェロン産生量	150 国際単位/ml 以上
細胞増殖抑制率	30%以上
定量	
pDRSV-IFN β	0.10~0.17mg/ml(凍結乾燥剤)
リボソーム膜成分	
TMAG	3.6~7.2mg/mg-DNA
DLPC	7.8~13.8mg/mg-DNA
DOPE	9.0~16.8mg/mg-DNA
大腸菌染色体 DNA	10 μ g/mg プラスミド DNA 以下
タンパク質	10 μ g/mg プラスミド DNA 以下
エンドトキシン	10EU/mg プラスミド DNA 以下

表2-1 I A B - 1 凍結乾燥製剤の規格及び試験方法

(1) 性状

本品は白色の塊又は粉末である。

(2) 確認試験

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁する。この液をメタノール溶液で希釈 (1→10) した液につき、220 nm ~ 320 nm の吸収スペクトルを測定するとき、波長 257~ 261 nm に吸収の極大を認める。

(3) pH

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁した液の pH は 7.0~7.6 である。

(4) 浸透圧比

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁した液の浸透圧比は 1.0 ~ 1.4 である。

(5) 純度試験 (プラスミド DNA 分解物)

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁した液 20 μ L に可溶化緩衝液 10 μ L を加えて溶かし、試料溶液とする。この液 15 μ L を正確にとり、50 w/v% グリセリン水溶液 20 μ L、水 35 μ L 及び可溶化緩衝液 30 μ L を加えて混合し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 12 μ L につき、アガロースゲルを用いて以下の条件で電気泳動を行う。泳動後、トランスイルミネーター上でデントグラムを測定するとき、試料溶液の主バンド以外のバンドのピークの合計面積値は標準溶液から得たピーク面積値より大きくない。

泳動条件

装置：コスモ・バイオ製ミューピッド2サブマリン型電気泳動装置

電圧：50 V

泳動時間：70 分

ゲル：0.75 w/v% アガロースゲル

泳動緩衝液：0.5 μ g/mL 臭化エチジウム混合 TAE 緩衝液

表2-2 I A B - 1 凍結乾燥製剤の規格及び試験方法

(6) 発熱性物質試験

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁する。この液に生理食塩液を加え、1 mL 中に pDRSV-IFN β 60 μ g を含むように調製した液 1 mL/kg を投与し、発熱性物質試験を行うとき、これに適合する。

(7) 無菌試験

本品 10 個 をとり、1 w/v % デオキシコール酸ナトリウム水溶液 3 mL をそれぞれ加えて内容物を溶解した液につき、無菌試験法のメンブランフィルター法により試験を行うとき、これに適合する。

(8) 生物活性試験

1) ヒトインターフェロン β 産生試験

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁する。次いで、プラスチック製滅菌培養プレートに接種し(3×10^3 cells/100 μ L/ウエル), 37 $^{\circ}$ C で一晩培養した U251 SP 細胞の上清を静かに除き、本品の表示量に従い調製した pDRSV-IFN β 15 ng に対応する量を含むダルベッコ MEM 培地 0.1 mL を加え、37 $^{\circ}$ C で 48 時間培養後、上清をとり、ELISA 法により培養上清中のヒトインターフェロン β 量を求めるとき、150 国際単位/mL 以上である。

2) 細胞増殖抑制試験

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁する。次いで、プラスチック製滅菌培養プレートに接種し(3×10^3 cells/100 μ L/ウエル), 37 $^{\circ}$ C で一晩培養した U251 SP 細胞の上清を静かに除き、本品の表示量に従い調製した pDRSV-IFN β 15 ng に対応する量を含むダルベッコ MEM 培地 0.1 mL を加え、37 $^{\circ}$ C で 48 時間培養後、上清を除去する。PBS を用いて細胞及び ウエル を 2 回洗浄後、0.5 w/v% クリスタルバイオレット・20 vol% メタノール溶液 0.1 mL を加え、室温で 15 分間染色する。次いで、細胞及びウエルを水で余分な色素を洗浄し、乾燥させた後、33 vol% 酢酸 0.1 mL を用いて細胞からクリスタルバイオレットを抽出する。この液につきマイクロプレートリーダーを用い 600 nm の吸光度を測定し、細胞増殖抑制率を求めるとき、30 % 以上である。

表2-3 I A B - 1 凍結乾燥製剤の規格及び試験方法

(9) 定量

1) pDRSV-IFN β

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁する。この液 0.5 mL を正確にとり、メタノールを加えて正確に 5 mL とし、試料溶液とする。別に pDRSV-IFN β 標準原液 0.1 mL を正確にとり、膜成分定量用標準液原液 0.6 mL 及び 30 w/v% 白糖溶液 0.15 mL をそれぞれ正確に加え、メタノールを加えて正確に 5 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、波長 259 nm における吸光度 A_T 及び A_S をそれぞれ測定し、以下の式に挿入して本品 1 個に含まれる pDRSV-IFN β の量を求めるとき、0.10 ~ 0.17 mg の pDRSV-IFN β を含む。

$$\text{pDRSV-IFN}\beta \text{ の量 (mg)} = 0.02 \times A_T / A_S \times 10$$

2) リポソーム膜成分 (TMAG, DLPC, DOPE)

本品 1 個をとり、内容物に水 1 mL を加えて懸濁する。この液 0.5 mL を正確にとり、メタノール 4 mL を加えて溶かした後、直ちに 20 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 2.6) 0.25 mL を加え、更にメタノールを加えて正確に 5 mL とし、試料溶液とする。別に TMAG 31 mg, DLPC 62 mg 及び DOPE 74 mg を精密に量り、メタノールを加えて溶解し正確に 50 mL とする。次いで、この液 1 mL を正確に量り、メタノールをそれぞれ加え、正確に 5 mL, 10 mL, 20 mL とし、検量線用標準溶液とする。試料溶液及び検量線用標準溶液 40 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。各検量線標準溶液から得られたそれぞれの膜成分のピーク面積値より検量線を作成し、この検量線により試料溶液から得られた各膜分量を求めるとき、pDRSV-IFN β 1 mg 当たり、TMAG, DLPC, DOPE をそれぞれ 3.6 ~ 7.2 mg, 7.8 ~ 13.8 mg, 9.0 ~ 16.8 mg を含む。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：210 nm)

カラム：内径約 4 mm, 長さ約 30 cm のステンレス管に 7 μ m の液体クロマトグラフ用シリカゲルを充填する。(Wakosil-7SIL-120)

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/3 mmol/L 過塩素酸ナトリウム・10 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 2.6) 混液 (17:29)

流量：DOPE, TMAG, DLPC の保持時間がそれぞれ約 6.5, 9, 20 分になるように調製する。

表2-4 I A B - 1 凍結乾燥製剤の規格及び試験方法

(10) 試液及び調製法

可溶化緩衝液：Triton X-100 10 g に 0.5 mol/L EDTA 溶液 (pH 8.0) 20 mL
及び水を加えて 100 mL とする。

TAE 緩衝液：トリス 242 g に 酢酸 57.1 mL, 0.5 mol/L EDTA 溶液 100 mL
及び水を加えて 1000 mL とする。この液を用時 50 倍希釈して
泳動に用いる。

20 mmol/L リン酸塩緩衝液 (pH 2.6)：無水リン酸一ナトリウム 1.2 g を 400mL
の水に溶解し、1 mol/L リン酸を加えて pH
を 2.6 にした後、水で 500 mL にする。

移動相：20 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 2.6) 100 mL に過塩素酸ナト
リウム 73.5 mg を加えて溶かした後、水
で 200 mL にする。この液 145 mL にア
セトニトリル 855 mL を加えて混合する。

(3) 図

図 1. ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの全塩基配列

10	20	30	40	50	60
GACGGATCGG	GAGATCTCCC	GATCCCCTAT	GGTGCACTCT	CAGTACAATC	TGCTCTGATG
70	80	90	100	110	120
CCGCATAGTT	AAGCCAGTAT	CTGCTCCCT	GCTTGTGTGTT	GGAGGTCGCT	GAGTAGTGCG
130	140	150	160	170	180
CGAGCAAAAT	TTAAGCTACA	ACAAGGCAA	GGCTTGACCGA	CAATTGCATG	AAGAATCTGC
190	200	210	220	230	240
TTAGGGTTAG	GCGTTTTGCG	CTGCTTCGCG	ATGTACGGGC	CAGATATACG	CGTATCTGAG
250	260	270	280	290	300
GGGACTAGGG	TGTGTTTAGG	CGAAAAGCGG	GGCTTCGGTT	GTACGCGGTT	AGGAGTCCCC
310	320	330	340	350	360
TCAGGATATA	GTAGTTTCGC	TTTTGCATAG	GGAGGGGGAA	ATGTAGTCTT	ATGCAATACT
370	380	390	400	410	420
CTTGTAGTCT	TGCAACATGG	TAACGATGAG	TTAGCAACAT	GCCTTACAAG	GAGAGAAAAA
430	440	450	460	470	480
GCACCGTGCA	TGCCGATTGG	TGGAAGTAAG	GTGGTACGAT	CGTGCCTTAT	TAGGAAGGCA
490	500	510	520	530	540
ACAGACGGGT	CTGACATGGA	TTGGACGAAC	CACTGAATTC	CGCATTGCAG	AGATATTGTA
550	560	570	580	590	600
TTTAAGTGCC	TAGCTCGATA	CAATAAACGC	CATTTGACCA	TTCACCACAT	TGGTGTGCAC
610	620	630	640	650	660
CTCCAAGCTT	GCCTGCAGGT	CAACATGACC	AACAAGTGTC	TCCTCCAAAT	TGCTCTCCTG
670	680	690	700	710	720
TTGTGCTTCT	CCACTACAGC	TCTTTCCATG	AGCTACAAC	TGCTTGATT	CCTACAAAGA
730	740	750	760	770	780
AGCAGCAATT	TTCAGTGTCA	GAAGCTCCTG	TGGCAATTGA	ATGGGAGGCT	TGAATATTGC
790	800	810	820	830	840
CTCAAGGACA	GGATGAACTT	TGACATCCCT	GAGGAGATTA	AGCAGCTGCA	GCAGTCCAG
850	860	870	880	890	900
AAGGAGGACG	CCGCATTGAC	CATCTATGAG	ATGCTCCAGA	ACATCTTTCG	TATTTTCAGA
910	920	930	940	950	960
CAAGATTCAT	CTAGCACTGG	CTGGAATGAG	ACTATTGTTG	AGAACCTCCT	GGCTAATGTC

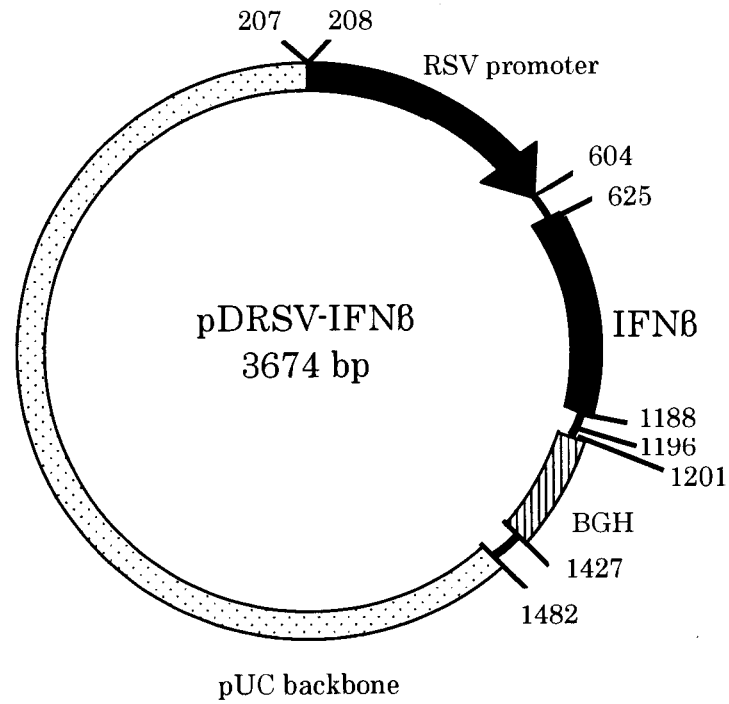
970	980	990	1000	1010	1020
TATCATCAGA	TAAACCATCT	GAAGACAGTC	CTGGAAGAAA	AACTGGAGAA	AGAAGAT TTC
1030	1040	1050	1060	1070	1080
ACCAGGGGAA	AACTCATGAG	CAGTCTGCAC	CTGAAAAGAT	ATTATGGGAG	GATTCTGCAT
1090	1100	1110	1120	1130	1140
TACCTGAAGG	CCAAGGAGTA	CAGTCACTGT	GCCTGGACCA	TAGTCAGAGT	GGAAATCCTA
1150	1160	1170	1180	1190	1200
AGGAACTTTT	ACTTCATTA	CAGACTTACA	GGTTACCTCC	GAAACTGAAG	ATCCCCTAGA
1210	1220	1230	1240	1250	1260
GCTCGCTGAT	CAGCCTCGAC	TGTGCCTTCT	AGTTGCCAGC	CATCTGTTGT	TTGCCCTCC
1270	1280	1290	1300	1310	1320
CCCGTGCCTT	CCTTGACCCT	GGAAGGTGCC	ACTCCCCTG	TCCTTTCCTA	ATAAAATGAG
1330	1340	1350	1360	1370	1380
GAAATTGCAT	CGCATTGTCT	GAGTAGGTGT	CATTCTATTC	TGGGGGGTGG	GGTGGGGCAG
1390	1400	1410	1420	1430	1440
GACAGCAAGG	GGGAGGATTG	GGAAGACAAT	ACCAGGCATG	CTGGGGATGC	GGTGGGCTCT
1450	1460	1470	1480	1490	1500
ATGGCTTCTG	AGGCGGAAAG	AACCAGCTGG	GGCTCGAGGG	GGGATCCGTC	GACCTCGAGA
1510	1520	1530	1540	1550	1560
GCTTGGCGTA	ATCATGGTCA	TAGCTGTTTC	CTGTGTGAAA	TTGTTATCCG	CTCACAATTC
1570	1580	1590	1600	1610	1620
CACACAACAT	ACGAGCCGGA	AGCATAAAGT	GTAAAGCCTG	GGGTGCCTAA	TGAGTGAGCT
1630	1640	1650	1660	1670	1680
AACTCACATT	AATTGCGTTG	CGCTCACTGC	CCGCTTTCCA	GTCGGGAAAC	CTGTCGTGCC
1690	1700	1710	1720	1730	1740
AGCTGCATTA	ATGAATCGGC	CAACGCGCGG	GGAGAGGCGG	TTTGCGTATT	GGGCGCTCTT
1750	1760	1770	1780	1790	1800
CCGCTTCCTC	GCTCACTGAC	TCGCTGCGCT	CGGTGCTTCG	GCTGCGGCGA	GCGGTATCAG
1810	1820	1830	1840	1850	1860
CTCACTCAAA	GGCGGTAATA	CGGTTATCCA	CAGAATCAGG	GGATAACGCA	GGAAAGAACA
1870	1880	1890	1900	1910	1920
TGTGAGCAAA	AGGCCAGCAA	AAGGCCAGGA	ACCGTAAAAA	GGCCGCGTTG	CTGGCGTTTT

1930	1940	1950	1960	1970	1980
TCCATAGGCT	CCGCCCCCCT	GACGAGCATC	ACAAAAATCG	ACGCTCAAGT	CAGAGGTGGC
1990	2000	2010	2020	2030	2040
GAAACCCGAC	AGGACTATAA	AGATACCAGG	CGTTTCCCCC	TGGAAGCTCC	CTCGTGCGCT
2050	2060	2070	2080	2090	2100
CTCCTGTTC	GACCCTGCCG	CTTACCGGAT	ACCTGTCCGC	CTTTCTCCCT	TCGGGAAGCG
2110	2120	2130	2140	2150	2160
TGGCGCTTTC	TCATAGCTCA	CGCTGTAGGT	ATCTCAGTTC	GGTGTAGGTC	GTTGCTCCA
2170	2180	2190	2200	2210	2220
AGCTGGGCTG	TGTGCACGAA	CCCCCGTTC	AGCCCGACCG	CTGCGCCTTA	TCCGGTAACT
2230	2240	2250	2260	2270	2280
ATCGTCTTGA	GTCCAACCCG	GTAAGACACG	ACTTATCGCC	ACTGGCAGCA	GCCACTGGTA
2290	2300	2310	2320	2330	2340
ACAGGATTAG	CAGAGCGAGG	TATGTAGGCG	GTGCTACAGA	GTTCTTGAAG	TGGTGGCCTA
2350	2360	2370	2380	2390	2400
ACTACGGCTA	CACTAGAAGA	ACAGTATTTG	GTATCTGCGC	TCTGCTGAAG	CCAGTTACCT
2410	2420	2430	2440	2450	2460
TCGGAAAAAG	AGTTGGTAGC	TCTTGATCCG	GCAAACAAAC	CACCGCTGGT	AGCGGTGGTT
2470	2480	2490	2500	2510	2520
TTTTTGTTTG	CAAGCAGCAG	ATTACGCGCA	GAAAAAAGG	ATCTCAAGAA	GATCCTTTGA
2530	2540	2550	2560	2570	2580
TCTTTTCTAC	GGGGTCTGAC	GCTCAGTGGA	ACGAAAACTC	ACGTTAAGGG	ATTTTGGTCA
2590	2600	2610	2620	2630	2640
TGAGATTATC	AAAAAGGATC	TTCACCTAGA	TCCTTTTAAA	TTAAAAATGA	AGTTTTAAAT
2650	2660	2670	2680	2690	2700
CAATCTAAAG	TATATATGAG	TAAACTGGT	CTGACAGTTA	CCAATGCTTA	ATCAGTGAGG
2710	2720	2730	2740	2750	2760
CACCTATCTC	AGCGATCTGT	CTATTTGTT	CATCCATAGT	TGCTGACTC	CCCGTCGTGT
2770	2780	2790	2800	2810	2820
AGATAACTAC	GATACGGGAG	GGCTTACCAT	CTGGCCCCAG	TGCTGCAATG	ATACCGCGAG
2830	2840	2850	2860	2870	2880
ACCCACGCTC	ACCGGCTCCA	GATTTATCAG	CAATAAACCA	GCCAGCCGGA	AGGGCCGAGC
2890	2900	2910	2920	2930	2940
GCAGAAGTGG	TCCTGCAACT	TTATCCGCT	CCATCCAGTC	TATTAATTGT	TGCCGGGAAG

2950	2960	2970	2980	2990	3000
CTAGAGTAAG	TAGTTCGCCA	GTTAATAGTT	TGCGCAACGT	TGTTGCCATT	GCTACAGGCA
3010	3020	3030	3040	3050	3060
TCGTGGTGTC	ACGCTCGTCG	TTTGGTATGG	CTTCATTCAG	CTCCGGTTCC	CAACGATCAA
3070	3080	3090	3100	3110	3120
GGCGAGTTAC	ATGATCCCCC	ATGTTGTGCA	AAAAAGCGGT	TAGCTCCTTC	GGTCCTCCGA
3130	3140	3150	3160	3170	3180
TCGTGTGCAG	AAGTAAGTTG	GCCGCAGTGT	TATCACTCAT	GGTTATGGCA	GCACTGCATA
3190	3200	3210	3220	3230	3240
ATTCTCTTAC	TGTCATGCCA	TCCGTAAGAT	GCTTTTCTGT	GACTGGTGAG	TACTCAACCA
3250	3260	3270	3280	3290	3300
AGTCATTCTG	AGAATAGTGT	ATGCGGCGAC	CGAGTTGCTC	TTGCCCGGCG	TCAATACGGG
3310	3320	3330	3340	3350	3360
ATAATACCGC	GCCACATAGC	AGAACTTTAA	AAGTGCTCAT	CATTGGAAAA	CGTTCTTCGG
3370	3380	3390	3400	3410	3420
GGCGAAAACT	CTCAAGGATC	TTACCGCTGT	TGAGATCCAG	TTCGATGTAA	CCCCTCCTG
3430	3440	3450	3460	3470	3480
CACCCAACCTG	ATCTTCAGCA	TCTTTTACTT	TCACCAGCGT	TTCTGGGTGA	GCAAAAAACAG
3490	3500	3510	3520	3530	3540
GAAGGCAAAA	TGCCGCAAAA	AAGGGAATAA	GGGCGACACG	GAAATGTTGA	ATACTCATAC
3550	3560	3570	3580	3590	3600
TCTTCCTTTT	TCAATATTAT	TGAAGCATTT	ATCAGGGTTA	TTGTCTCATG	AGCGGATACA
3610	3620	3630	3640	3650	3660
TATTTGAATG	TATTTAGAAA	AATAAACAAA	TAGGGGTTCC	GCGCACATTT	CCCCGAAAAG
3670	3680				
TGCCACCTGA	CGTC				

(未発表)

図2 ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの遺伝子構成成分



注 1: 図内の番号は、図 1 に示した「ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの全塩基配列」の番号に相当する。

IFNβ: interferon β (注2: 625-1196 がヒトβ型インターフェロン cDNA を含む組換え配列であり、625-1188 がストップコドンを含むコーディング配列である。)

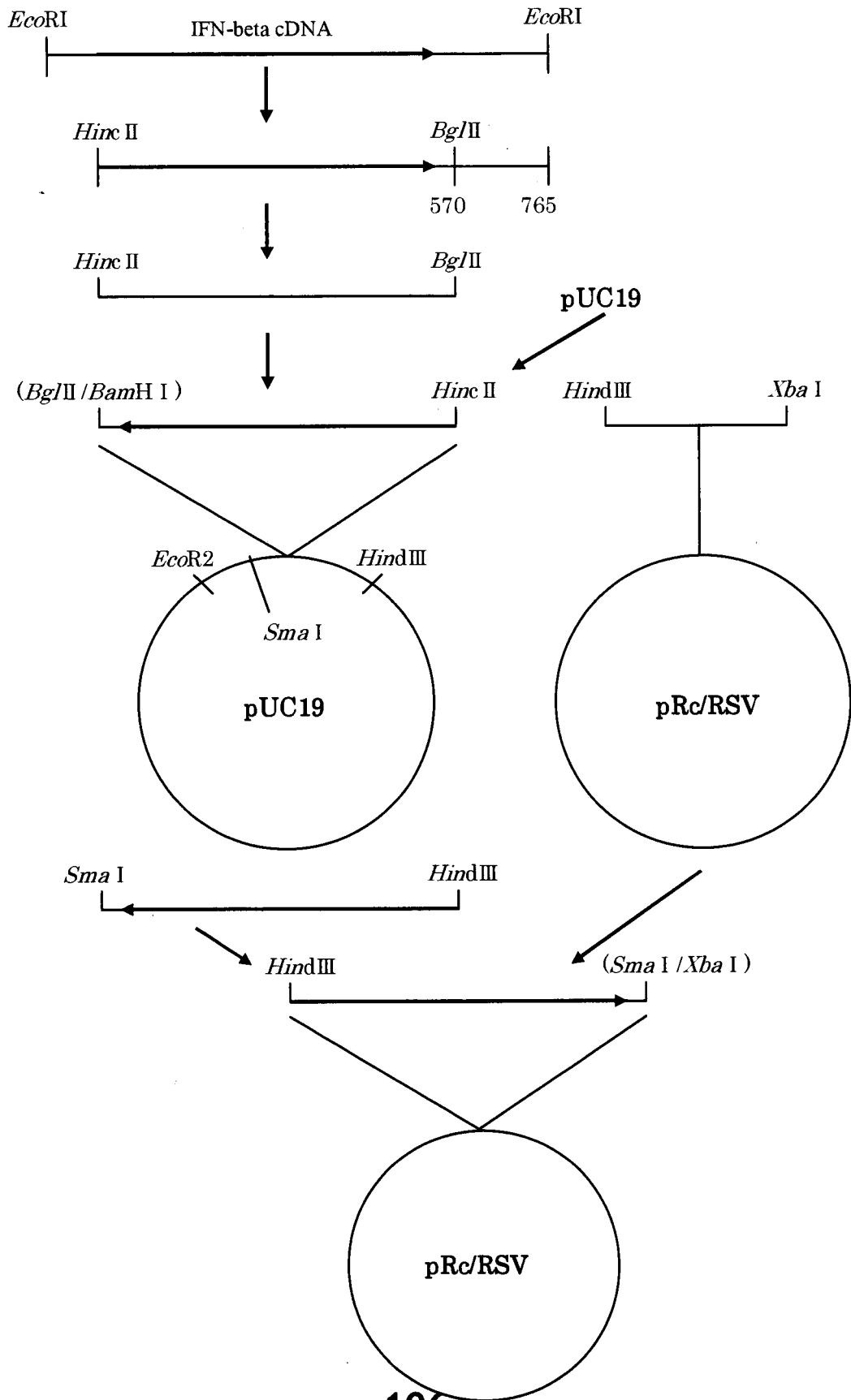
BGH: bovine growth hormone polyadenylation signal

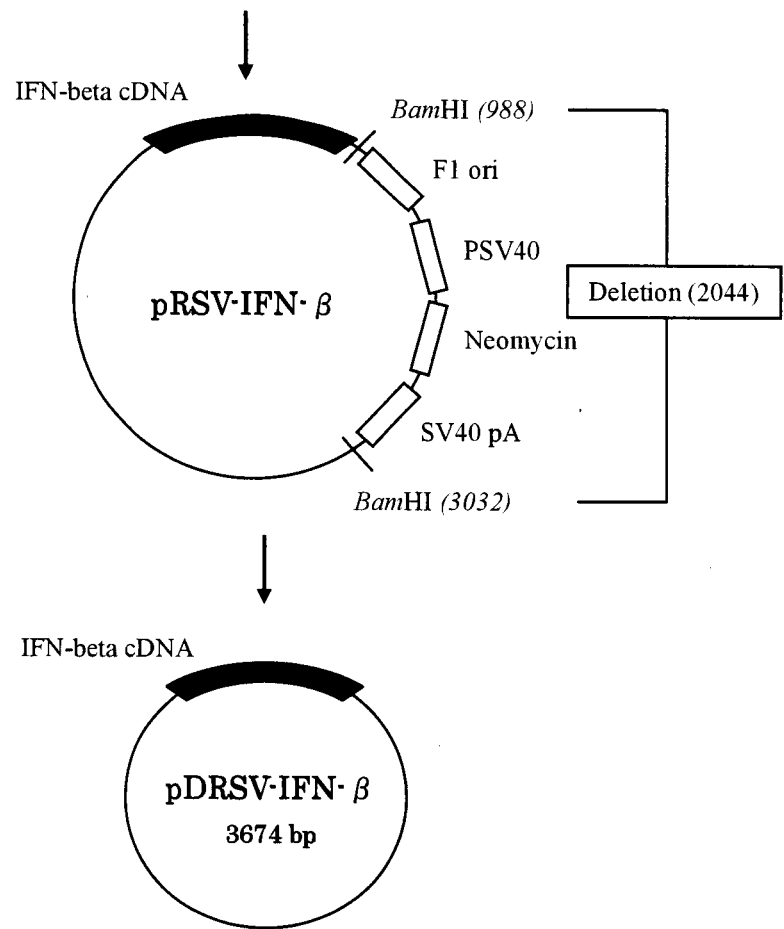
図3. ヒトβ型インターフェロンのアミノ酸配列

	-20															-10											-1
M		T	N	K	C	L	L	Q	I	A	L	L	L	C	F	S	T	T	A	L	S	10	20				
		M	S	Y	N	L	L	G	F	L	Q	R	S	S	N	F	Q	C	Q	K	L	30	40				
		L	W	Q	L	N	G	R	L	E	Y	C	L	K	D	R	M	N	F	D	I	50	60				
		P	E	E	I	K	Q	L	Q	Q	F	Q	K	E	D	A	A	L	T	I	Y	70	80				
		E	M	L	Q	N	I	F	A	I	F	R	Q	D	S	S	S	T	G	W	N	90	100				
		E	T	I	V	E	N	L	L	A	N	V	Y	H	Q	I	N	H	L	K	T	110	120				
		V	L	E	E	K	L	E	K	E	D	F	T	R	G	K	L	M	S	S	L	130	140				
		H	L	K	R	Y	Y	G	R	I	L	H	Y	L	K	A	K	E	Y	S	H	150	160				
		C	A	W	T	I	V	R	V	E	I	L	R	N	F	Y	F	I	N	R	L	166					
		T	G	Y	L	R	N																				

図4. ヒトβ型インターフェロン cDNA を含むプラスミドの作製手順

供与された IFN-beta cDNA を含む DNA 断片 (約 800 base pairs) *注 1





*注1 : 文献 20(Gene 10, 11-15, 1980)に記載されている Hybrid plasmid TpIF319-13 の *Eco*RI サイトに組み込まれていた IFN-beta cDNA を含む約 800 base pairs の DNA 断片

資料 1

遺伝子導入に用いる正電荷リポソームの膜組成は、以下の3成分N-(α -トリメチルアンモニオアセチル)-デドデシル-D-グルタメイト クロライド (TMAG)、デラウロイル-ホスファチジルコリン (DLPC)、デオレオイル-ホスファチジエタノールアミン (DOPE)からなる。この3成分をクロロホルムに溶解し、モル比がそれぞれ1:2:2で、総脂質量が1 μ molになるよう調製する。これをpyrex tubeにとり、ロータリーエバポレーターを用いて減圧濃縮し、さらに真空ポンプを用いて減圧乾燥を行う。次にヒト β 型インターフェロン遺伝子発現プラスミド pSV2IFN- β あるいは pDRSV-IFN β を20 μ g含むリン酸塩緩衝液を加え、約2分間振盪させた後、リン酸塩緩衝液を加え、再分散させ、培養細胞を用いた実験に用いた。はじめに遺伝子を含まない空のリポソームを調製し、本研究で対象とするヒトグリオーマ細胞を始め、COS-1細胞、ヒト線維芽細胞、肝初代培養細胞など種々の細胞について毒性に関する検討を行った。その結果、ヒトグリオーマ細胞の場合は培養液中のリポソームの総脂質濃度が20 μ M以下ではほとんど毒性が認められず、有意な細胞増殖抑制も観察されなかった。したがって以下のヒトグリオーマ細胞を用いた基礎実験においては原則として15 μ Mの濃度のリポソームが使用されている。一方リポソームの毒性は培養細胞の種類によっていくらかの違いを認めたが、総脂質濃度が10 μ M以下ではほとんど毒性が認められず、細胞増殖も抑制されなかった(表)。

表 IAB-1による細胞毒性の評価 (%)

細胞名	種類	由来	脂質濃度 (nmol/ml)			
			7.5	15	30	60
U251MG	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	8	64
U251SP	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	10	52
U251nu/nu	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	8	66
U251NN	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	6	50
U87MG	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	12	81
SK-MG-1	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	14	65
SK-MG-4	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	7	60
SK-MG-6	グリオーマ細胞	ヒト	<5	6	12	46
SK-MG-15	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	8	44
T98	グリオーマ細胞	ヒト	<5	<5	7	54
FB-9	胎児グリア細胞	ヒト	<5	<5	9	27
Tera2	奇形腫細胞	ヒト	<5	<5	8	24
HepG2	肝癌細胞	ヒト	<5	<5	9	40
Calu-1	肺癌細胞	ヒト	<5	<5	14	49
Paca2	膵臓癌細胞	ヒト	<5	7	16	37
LAK	リンパ球	ヒト	<5	<5	13	27
	線維芽細胞	ヒト	<5	<5	14	57
GL261	グリオーマ細胞	マウス	<5	<5	<5	15
MBEC	血管内皮細胞	マウス	<5	<5	11	26
NIH3T3	線維芽細胞	マウス	<5	<5	<5	25
T9	グリオーマ細胞	ラット	<5	<5	17	48
C6	グリオーマ細胞	ラット	<5	<5	12	42
GMI-R1	ミクログリア細胞	ラット	<5	<5	6	14
肝初代培養細胞	肝細胞	ラット				
COS-1	腎細胞	サル	<5	9	38	39

(未発表データ)

資料 2-1

Table . Tissue concentration of pDRSV-IFN β for 3 month after single intracerebral administration of IAB-1 (0.12 μ g DNA/head) to male mice

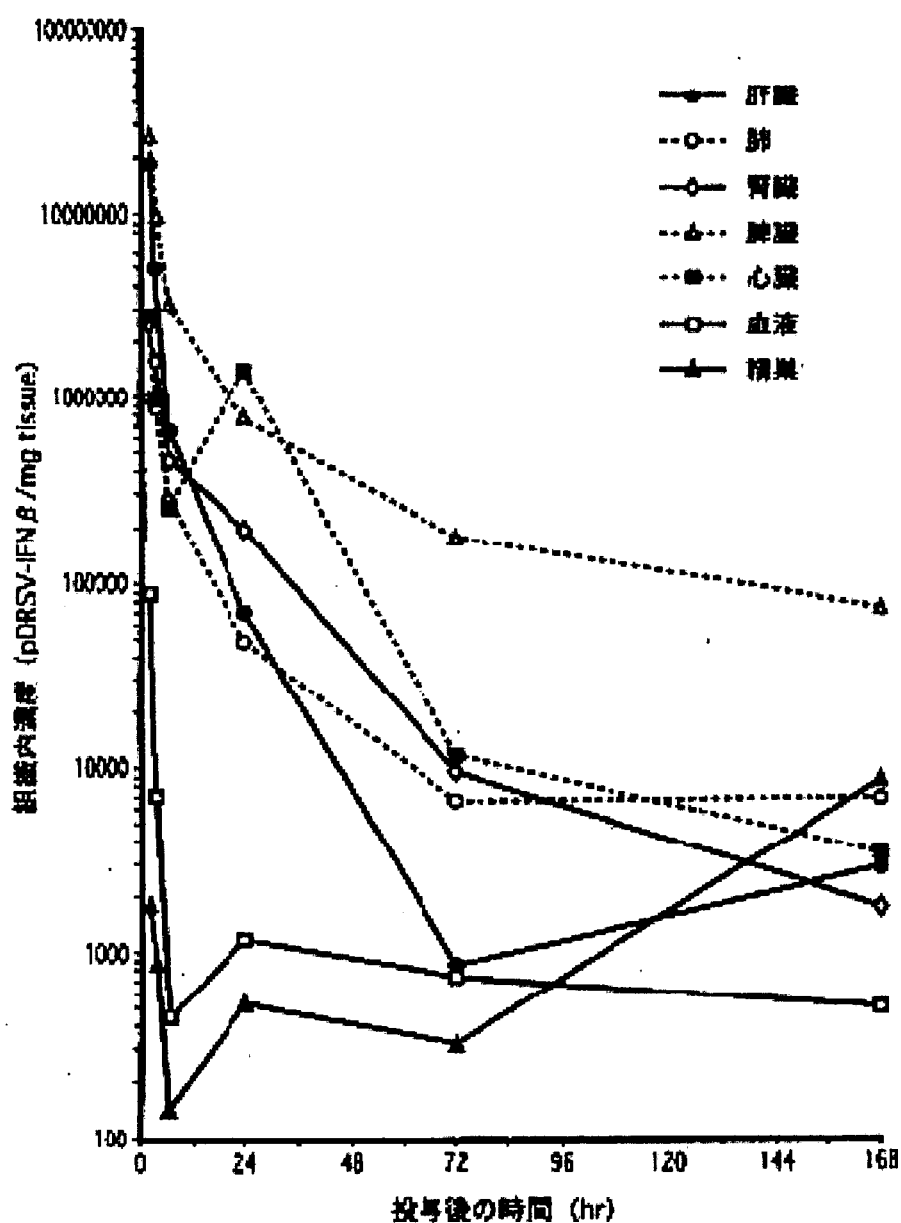
Tissue	Concentration (pDRSV-IFN β /mg tissue)					
	1day	1week	2week	1month	2month	3month
Blood	4400	1800	1000	39	24	N. D.
Brain						
Right	45000000	27000	20000	2800	310	18
Left	170000	19000	1800	360	N. D.	N. D.
Lung	800	520	370	N. D.	N. D.	N. D.
Liver	1600	1100	320	84	N. D.	N. D.
Spleen	4000	2700	1200	140	10	N. D.
Testis	2400	710	370	N. D.	N. D.	N. D.

Results are expressed as the mean of four mice.

N. D. : not detectable (<10 pDRSV-IFN β /mg tissue)

BALB/c A Jcl 系 SPF マウスに IAB-1 (0.12 μ g/brain) を脳内投与した後の各臓器への移行を PCR 法で検出した。正常マウスの右脳内に pDRSV-IFN β を 0.12 μ g (約 3×10^{10} pDRSV-IFN β)/0.5 μ l 注入してからの各臓器への移行を PCR 法で検出した。

IAB-1をマウスに静脈内投与したときの
pDRSV-IFN β の経時的臓器・組織内濃度
(DNA精製とPCR法による定量)



Stage-病期分類 (I, II, III, IV) *3

I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N0, N1	M0
	T3b	N0, N1	M0
IV 期	T3c	N0, N1	M0
	T4	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N2	M0
	T, Nに関係なく		M1

* 3 本規約では病理学的所見に基づく病期分類を原則とする。

参考【Robson分類】(J. Urol., 101: 297-301, 1969)

I 期：腫瘍は腎被膜内限局例

II 期：腫瘍は腎被膜をこえて浸潤するが, Gerota 筋膜をこえない例

III 期：A. 腎静脈腫瘍血栓を伴う例

B. 所属リンパ節転移例

C. A + B

IV 期：A. 腫瘍は Gerota 筋膜をこえて隣接臓器へ浸潤する例

B. 遠隔転移を伴う例

資料 4

Performance Status (ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group)

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	軽症の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽作業や坐業はできる。 例えば、軽い家事、事務など。
2	歩行や身の廻りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。
3	身の廻りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。
4	身の廻りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

資料 5-1

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会規程

平成 15 年 8 月 1 日

京都府立医科大学附属病院長 8 号

(目的及び設置)

第1条 京都府立医科大学附属病院（以下「附属病院」という。）において行う遺伝子治療臨床研究については、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成10年文部科学省・厚生労働省告示第1号）に基づき審査を行うことを目的として、附属病院に京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という。）を置く。

(任務)

第2条 審査委員会は、附属病院長の諮問に基き、次に掲げる業務を行うものとする。

- ① 遺伝子治療臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）等に基づき、当該遺伝子治療臨床研究の実施について審査を行い、その適否及び留意事項、改善事項等について意見を提出すること。
- ② 遺伝子治療臨床研究の実施に関する重大な変更について審査を行い、その実施の適否及び留意事項、改善事項等について意見を提出すること。
- ③ 遺伝子治療臨床研究の進行状況及び結果について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等について意見を提出すること。

(組織等)

第3条 審査委員会は、次に掲げる委員をもって組織する。

- ① 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病態学等の専門的知識を有する基礎医学系の教授又は准教授 5人
 - ② 臨床医学系の教授又は准教授 3人
 - ③ 法律に関する専門家 2人
 - ④ 生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有する者 2人
 - ⑤ 提出された実施計画書の対象となる疾患に係る臨床医 若干人
- 2 委員は、臨床部長会の議を経て、医学部教授会において選任する。
 - 3 第1項第1号から第4号までの委員の任期は、2年とする。ただし、委員に欠けを生じた場合の補次の委員の任期は、前任者の残任期間とする。
 - 4 第1項第1号から第4号までの委員は、再任されることができる。
 - 5 第1項第5号の委員は、提出された実施計画書ごとに選任する。
 - 6 審査委員会は、男性委員及び女性委員双方から構成され、京都府立医科大学の教職員以外の者を2人以上含むものとする。

(委員長及び副委員長)

- 第4条 審査委員会に委員長及び副委員長を置く。
- 1 委員長は委員の互選により選出し、副委員長は委員長が指名する。
 - 2 委員長は、会務を総理し、委員会を代表する。
 - 3 委員長に事故あるときは、副委員長がその職務を代理する。

(議事)

- 第5条 審査委員会の会議は、委員長が招集し、委員長が議長となる。
- 1 審査委員会の会議は、委員の3分の2以上が出席し、かつ、第3条第1項第3号から第5号までの委員のうち、それぞれ1人以上が出席しなければ開くことができない。
 - 2 審査の対象となっている実施計画書を提出した委員は、当該審査に参加することができない。ただし、審査委員会の同意があったときは、会議に出席し、発言することができる。
 - 3 審査委員会の議事は、出席委員の3分の2以上の同意により決するものとする。

(審査の方法)

- 第6条 審査委員会は、第2条に掲げる事項につき、医療上の有用性及び倫理性を総合的に審査する。
- 1 審査委員会は、審査に当たり、実施計画書の総括責任者を出席させ、当該実施計画書の内容その他審査に必要な事項について、説明を求め、又は意見を聴取することができる。
 - 2 審査委員会が必要と認めるときは、委員以外の者に出席を求め、その意見を聴くことができる。

(報告)

- 第7条 委員長は、審査終了後速やかに、その結果を書面により附属病院長に報告するものとする。

(公開等)

- 第8条 この規程及びこの規程に基づいて審査委員会が定めた事項は、公開するものとする。
- 1 審査委員会による審査の過程は、記録を作成し、10年間保存するものとする。
 - 2 前項の記録は、個人の情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き、公開するものとする。

(秘密の保護)

- 第9条 審査委員会の委員、附属病院長、実施計画書の総括責任者その他研究に携わる関係者は、遺伝子治療臨床研究を行う上で知り得た個人に関する秘密を正当な理由なく漏

（その他）

2. 前項の規定は、その趣を脱した後も同様とする。

（審査の公正保持）

第10条 附属病院長その他の関係者は、審査委員会における審査の公正を保持するため、審査委員会の活動の自由及び独立が保障されるよう努めなければならない。

（記録の保存）

第11条 遺伝子治療臨床研究に関する記録に関し、適切な状態で保存するため、附属病院に保管責任者を置く。

2. 保管責任者は、附属病院事務部病院管理課長をもって充てる。

（事務）

第12条 審査委員会の事務は、附属病院事務部病院管理課において処理する。

（その他）

第13条 この規則に定めるもののほか、審査委員会の運営に關し必要な事項は、審査委員会が別に定める。

附 則

1. この訓令は、公布の日から施行する。

2. この訓令が定めるところによる任期に選任された第3条第1項第1号から第1号までの委員の任期は、第3条第3項の規定にかかわらず、平成19年3月31日までとする。

附 則

この訓令は、平成19年1月1日から施行する。

資料 5-2

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員名簿

分 野		職 名	氏 名
1号委員	基礎医学系 (5名)	京都府立医科大学大学院教授 (生体機能形態科学)	横 山 尚 彦
		京都府立医科大学大学院教授 (分子病態病理学)	伏 木 信 次
		京都府立医科大学大学院教授 (病態分子薬理学)	矢 部 千 尋
		京都府立医科大学大学院准教授 (免疫・微生物学)	松 田 修
		京都府立医科大学大学院教授 (ゲノム医科学)	田 代 啓
2号委員	臨床医学系 (3名)	京都府立医科大学大学院教授 (循環器病態制御学)	松 原 弘 明
		京都府立医科大学大学院教授 (神経病態制御学)	中 川 正 法
		京都府立医科大学大学院教授 (分子病態検査医学)	谷 脇 雅 史
3号委員	法 律 (2名)	同志社大学法科大学院教授 (司法)	前 田 達 明
		龍谷大学法科大学院教授 (法務)	石 塚 伸 一
4号委員	生命倫理 (2名)	京都府立医科大学大学院教授 (医学生命倫理学)	棚 次 正 和
		大阪歯科大学准教授 (倫理学)	櫻 則 章
5号委員	対象疾患に 係る臨床医 (若干名)	大阪市立大学大学院医学研究科 教授 (泌尿器病態学)	仲 谷 達 也
		大阪医科大学医学部教授 (泌尿器科科学)	勝 岡 洋 治

資料 5-3

京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 安全・効果評価・適応判定部会要綱

(設置)

- 第1条 京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会規程（以下「規程」という。）第13条に基づき、京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という。）に安全・効果評価・適応判定部会（以下「部会」という。）を置く。
- 2 部会は、提出された実施計画書ごとに置くものとする。

(任務)

- 第2条 部会は、審査委員会の諮問に応じ、臨床研究の安全性及び効果並びに被験者の適応性に関する具体的な事項について評価及び判定を行い、その実施の適否及び留意事項、改善事項等について審査委員会に意見を提出するものとする。

(組織等)

- 第3条 部会は、次に掲げる委員をもって組織する。
- (1) 審査委員会委員長
 - (2) 規程第3条第1項第1号の委員 1人
 - (3) 規程第3条第1項第2号の委員 1人
 - (4) 規程第3条第1項第5号の委員 2人
 - (5) その他審査委員会委員長が必要と認めた者
- 2 委員は、審査委員会において選任する。
- 3 第1項第1号から第4号までの委員の任期は、審査委員会委員の職にある期間とする。

(部会長)

- 第4条 部会に部会長を置き、第3条第1項第1号の委員をもって充てる。
- 2 部会長は、会務を総理し、部会を代表する。
 - 3 部会長は、部会を招集し、その議長となる。
 - 4 部会長に事故あるときは、部会長があらかじめ指名した委員がその職務を代行する。

(審査)

- 第5条 部会は、審査に当たり、実施計画書の総括責任者その他委員以外の者を出席させ、当該実施計画書の内容その他審査に必要な事項について、説明を求め、その意見を聴くことができる。

(重大事態の報告)

第6条 部長は、評価及び判定の結果、当該遺伝子治療臨床研究の実施について重大な事態が生じたと認めるときは、速やかにその旨を審査委員会に報告しなければならない。

(秘密の保護)

第7条 部会の委員その他部会の関係者は、任務遂行上知り得た個人に関する秘密を正当な理由なく漏らしてはならない。

2 前項の規定は、その職を辞した後も同様とする。

(事務)

第8条 部会の事務は、附属病院事務部病院管理課において処理する。

(その他)

第9条 この規程に定めるもののほか、部会の運営に関し必要な事項は、審査委員会が別に定める。

附 則

この要領は、平成16年3月15日から施行する。

京都府立医科大学附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会

安全・効果評価・適応判定部会 委員

分 野		職 名	氏 名
1号委員	基礎医学系	京都府立医科大学大学院教授 (分子病態病理学)	伏 木 信 次
		京都府立医科大学大学院准教授 (免疫・微生物学)	松 田 修
2号委員	臨床医学系	京都府立医科大学大学院教授 (分子病態検査医学)	谷 脇 雅 史
5号委員	対象疾患に係る臨床医	大阪市立大学大学院医学研究科教授 (泌尿器病態学)	仲 谷 達 也
		大阪医科大学医学部教授 (泌尿器科学)	勝 岡 洋 治

資料 6

RECIST guidelines

Characteristic	RECIST
Measurability of lesions at baseline	<ol style="list-style-type: none"> 1. Measurable, unidimensional (LD only, size with conventional technique $\geq 20\text{mm}$; spiral computed tomography $\geq 10\text{mm}$) 2. Nonmeasurable: all other lesions, including small lesions. Evaluable is not recommended
Objective response	<ol style="list-style-type: none"> 1. Target lesions (change in sum of LDs, maximum of 5 per organ up to 10 total [more than one organ]) CR: disappearance of all target lesions, confirmed at ≥ 4 wk PR: $\geq 30\%$ decrease from baseline, confirmed at 4 wk PD: $\geq 20\%$ increase over smallest sum observed, or appearance of new lesions SD: neither PR or PD criteria met 2. Nontarget lesions CR: disappearance of all target lesions and normalization of tumor markers, confirmed at ≥ 4 wk PD: unequivocal progression of nontarget lesions, or appearance of new lesions Non-PD: persistence of one or more nontarget lesions and/or tumor markers above normal limits
Overall response	<ol style="list-style-type: none"> 1. Best response recorded in measurable disease from treatment start to disease progression or recurrence 2. Non-PD in nontarget lesion(s) will reduce a CR in target lesion(s) to an overall PR 3. Non-PD in nontarget lesion(s) will not reduce a PR in target lesion(s)
Duration of response	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overall CR From: date CR criteria first met To: date recurrent disease first noted 2. Overall response From: date CR or PR criteria first met (whichever status came first) To: date recurrent disease or PD first noted 3. SD From: date of treatment start To: date PD first noted

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, LD = longest diameter, CR = complete response, PR = partial response, PD = progressive disease, NC = no change, SD = stable disease.

Journal of the National Cancer Institute, Vol.92, No.3, February 2, 180, 2000

E 治療効果判定基準

1 非観血的治療効果判定基準

a. 奏効度の表現*1

1) 著効：Complete Response (CR) *2

測定可能病変，評価可能病変および腫瘍による二次的病変がすべて消失し，新病変の出現がない場合。

2) 有効：Partial Response (PR) *3

i. 二方向測定可能病変の縮小率が50%以上であるとともに，評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず，かつ新病変の出現しない場合。

ii. 一方向測定可能病変において，それぞれの算定式で求めた縮小率が30%以上であり，評価可能病変および腫瘍による二次的病変が増悪せず，かつ新病変の出現しない場合。

3) 不変：No Change (NC) *4

二方向測定可能病変の縮小率が50%未満，一方向測定可能病変においては縮小率が30%未満であるか，またはそれぞれの25%以内の増大にとどまり，腫瘍による二次的病変が増悪せず，かつ新病変が出現しない場合。

4) 進行：Progressive Disease (PD) *5

測定可能病変の積または径の総和が25%以上の増大，または他病変の増悪または新病変の出現がある場合。

* 1 腎細胞癌非観血的治療効果判定基準に準じる（日本泌尿器科学会雑誌83巻4号，1992）。

同一臓器に二方向測定可能病変と，一方向測定可能病変とが共存する場合は，おのおの測定可能病変に該当する病変についてそれぞれ奏効率を求め，その臓器における総合した奏効率を求める。

* 2 ① 測定困難，評価可能病変のうち，触診による腹部の腫瘍のみが病変である場合は，腫瘍が消失してもCRとはせずPRとする。

② 触診による腹部の一方向あるいは二方向測定可能病変のみが病変である症例の場合は，腫瘍を触れなくなってもCRとはせずPRとする（腫大肝を含む）。

③ 奏効持続期間は評価の基準にしないが，別記する。

* 3 ① 測定困難，評価可能病変のうち，肺の融合性またはびまん性結節性病変，皮膚，皮下のびまん性病変，骨転移を伴うもの，またはこれらの病変のみが対象である症例については，これら病変が明らかに50%以上改善することが条件とされる。

② 測定困難，評価可能病変のうち，触診による腹部腫瘍を伴う症例またはこれら病変のみが対象である症例については，これら病変が明らかに50%以上改善することが条件とされる（CT等で大きさが計測できる場合は2）のi.による）。

③ がん性体腔液によって腫瘍に対する効果の判定が困難な症例，または体腔液のみが対象である症例は腫瘍効果の判定から除外し，別に定める基準*により判定する。

* がん性体腔液のみの症例に対する効果については，別の判定基準，表現法を用いる（日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準の12項参照）。

④ 奏効持続期間は評価の基準としないが，別記する。

* 4 ① 測定困難，評価可能病変を伴う症例，またはこれに該当する病変のみが対象である症例については，これら病変が*3の①②に定めたPRの条件を満たさない場合，または観察された増悪が25%以内であることが条件とされる。

② 癌性体腔液を伴う症例では，体腔液の増加があっても測定可能病変の測定，または測定困難な病変の評価に支障がない範囲であること。

③ 持続時間を評価の基準としないが，別記する。

④ 二方向測定可能病変の25%以上50%未満縮小した症例は，minor response (MR)として別途に記録する。ただしMRは奏効率の算出に加えてはならない。

* 5 癌性体腔液の新たな出現，または著明な増加があった場合は進行とする。

【付】骨転移巣

CR：破骨性病変では，そのすべてが再石灰化すること。造骨性病変では，摂取像が消失することが骨シンチグラムで確認されること。

PR：破骨性病変では，一カ所以上の部位でその再石灰化が認められること。造骨性病変では，骨シンチグラム上，少なくとも病変箇所の一部がuptakeの減少あるいは消失を示し，他に増悪がみられない場合。

NC：破骨性病変では，明らかな病変の進行を示さないこと。造骨性病変では，骨シンチグラム上病変の増悪をみないこと。

PD：X-Pまたは骨シンチグラム上，明らかな新病変の出現かまたは病変の増悪を認めた場合。

b. 奏効率*6

若効 (CR)，有効 (PR) のみを奏効として奏効率を算出し，次の2つを併記する。

$$1) \text{ 適格例}^{*7} \text{の奏効率} = \frac{(\text{CR例数}) + (\text{PR例数})}{(\text{適格例数})} \times 100\%$$

$$2) \text{ 完全例}^{*8} \text{の奏効率} = \frac{(\text{CR例数}) + (\text{PR例数})}{(\text{完全例数})} \times 100\%$$

* 6 原発巣がある症例と原発巣が切除された再発例は区別して算出する。

* 7 適格例とは，下記に示した条件を満たしている例。

① 原発巣の實質腫瘍で，組織型が判明しているもの

② 測定可能な他覚的病変のあるもの

③ 活動性の重複癌のないもの

④ 一般的状態 (Performance Status : P.S.) がGrade 0～3のもの

- ⑤ 腎機能、肝機能、骨髄機能に高度の障害のないもの
- ⑥ 重篤な合併症のないもの
- ⑦ 対象が再治療の場合は、先行治療終了後4週間以上期間があり、かつ前治療の影響が全く認められないもの。ただし、先行治療が無効の場合はこの限りではない。

* 8 完全例とは、治療開始後、中止、脱落、観測不備などがなく完全に遂行できた例。

c. 病変が複数臓器にわたる場合

- ① 各臓器ごとの効果を「a. 奏効度の表現」の規定に従い、別々に判定し記載する。
- ② 著効 (CR) : 各臓器の病変がすべてCRに該当する効果を示した場合。
- ③ 有効 (PR) : 各臓器ごとに判定された効果がすべてPRか、またはCR, PR, NCが混在するときは、CR + PRの数がNCの数と同じか、または多い場合はPRとする。
- ④ 不変 (NC) : 各臓器ごとに判定された効果がすべてNCか、またはCR, PR, NCが混在するときは、NCの数がCR + PRの数より多い場合はNCとする。
- ⑤ 進行 (PD) : 各臓器ごとに判定された効果のいずれかにPDがある場合はPDとする。

d. 手術より得られた病理組織からみた奏効度の表現

手術より十分病理組織学的に検討可能な標本が得られた場合、CRは以下のように細分する*9。

- pCR : 病理組織診にても癌病巣をまったく認めない場合。
- CRs : 病理組織診にて癌病巣の残存を認めるが、手術により病巣が完全に摘除されたと判断される場合 (PRの状態、この条件に合致した場合もCRsと記載する)。
- CRr : 肉眼的に癌病巣を認めないが、病理組織診では癌病巣の残存を認め、かつ手術により癌病巣が完全には摘出されていないと判断される場合。

* 9 十分な手術標本を得られない場合は、cCRとのみ記載する。

② 組織学的治療効果判定基準^{*10}

腎癌に対してさまざまな治療を行った場合、抗癌剤や免疫療法剤の種類、投与量、投与方法、治療期間、放射線の質、線量、照射方法、治療期間、温熱療法の加温方法、時間、回数、動脈塞栓療法 of 塞栓物質の種類、量、回数と塞栓部位、およびこれらの最終治療から手術あるいは剖検までの期間により、癌組織、癌細胞にさまざまな変化と間質反応がみられる。これらの変化ならびに反応の程度によって、下記のように治療効果の程度を分類する。

a. 判定基準分類

Grade 0 : 無効

癌組織、癌細胞に、治療による変性、壊死などの障害をほとんど認めない場合。

Grade 1 : 軽度の効果

Grade 1-a ごく軽度の効果

癌の約1/3未満に癌細胞の変性、壊死、消失あるいは肉芽腫様病変などを認める場合。

Grade 1-b 軽度の効果

癌の1/3以上2/3未満に癌細胞の変性、壊死、消失あるいは肉芽腫様病変などを認める場合。

Grade 2 : かなりの効果

癌の約2/3以上に癌細胞の変性、壊死、消失、肉芽腫様病変ならびに線維化、硝子化、嚢胞化などを認める場合。

Grade 3 : 著効

癌のすべてに変性、壊死、消失、肉芽腫様病変ならびに線維化、硝子化、嚢胞化などを認める場合。

b. 原発病巣

原発病巣の検索と治療効果判定は、原則として取扱い規約に従って作られた腫瘍の中心を通る最大断面について行う。

c. 転移病巣

転移病巣の検索と治療効果判定は原発巣に準じて行う。

*10 腎細胞癌、組織学的効果判定基準に準ずる（日泌尿会誌83巻4号、1992）。

① 癌巣中心にみられる変性、壊死、出血、肉芽腫様病変ならびに線維化、硝子化あるいは嚢胞形成などの変化は、非治療例でもしばしばみられる。このような変化で治療効果とみなし得ないときは、癌先進部位における組織学的変化を重要視する。組織切片のみでは効果判定が困難な場合があるので、臨床

所見（治療前の画像所見など）や肉眼所見を参考にしなければならない。

癌細胞が生存し得ないとみなされる高度の変性ならびに壊死を効果判定の基準とする。癌細胞の核の膨化、濃縮、崩壊、消失など、細胞質の空胞化、好酸化、細胞膜の破綻など、また腺管状、乳頭状、あるいは胞巣状構造の破綻などは治療効果に含める。

壊死巣あるいは肉芽腫様病変にしばしばみられる泡沫状の組織球は、かつてそこに癌組織が存在していたことを示す重要な所見である。

- ② 原発病巣には手術ならびに剖検材料が含まれる。
- ③ 治療効果判定のために完全に摘出された転移病巣については、原発病巣と同様の判定を行うこととする。不完全な切除材料や部分的生検材料では効果判定は行わず、個々の材料についての組織学的所見を記載するにとどめる。

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版

有害事象名	グ レード				
	1	2	3	4	5
血液/骨髄					
ヘモグロビン	<LLN - 10.0 g/dL	<10.0-8.0 g/dL	<8.0-6.5 g/dL	<6.5 g/dL	死亡
白血球	<LLN - 3000 /mm ³	<3000 - 2000 /mm ³	<2000 - 1000 /mm ³	<1000 /mm ³	死亡
好中球/顆粒球	<LLN - 1500/mm ³	<1500 - 1000/mm ³	<1000 - 500/mm ³	<500 /mm ³	死亡
血小板	<LLN - 75,000/mm ³	<75,000 - 50,000/mm ³	<50,000 - 25,000/mm ³	<25,000 /mm ³	死亡
代謝/臨床検査値					
ビリルビン	>ULN - 1.5 × ULN	>1.5 - 3.0 × ULN	>3.0 - 10.0 × ULN	>10.0 × ULN	-
ALT, AST	>ULN - 2.5 × ULN	>2.5 - 5.0 × ULN	>5.0 - 20.0 × ULN	>20.0 × ULN	-
アルカリホスファターゼ	>ULN - 2.5 × ULN	>2.5 - 5.0 × ULN	>5.0 - 20.0 × ULN	>20.0 × ULN	-
クレアチニン	>ULN - 1.5 × ULN	>1.5 - 3.0 × ULN	>3.0 - 6.0 × ULN	>6.0 × ULN	死亡
タンパク尿	1+, または 0.15 - 1.0 g/24時間	2+ ~ 3+, または >1.0 - 3.5 g/24時間	4+, または >3.5 g/24時間	ネフローゼ症候群	死亡
消化器					
悪心	食欲不振だが食習慣に変化なし	経口摂取量が減少するが、有意な体重減少、脱水、栄養失調は伴わない; 静脈内補液の適応<24時間	カロリーおよび水分の経口摂取不十分; ≥24時間の静脈内補液、経管栄養、またはTPNの適応	生命を脅かす病態	死亡
嘔吐	24時間に1回	24時間に2~5回; <24時間の静脈内補液の適応	24時間に≥6回; ≥24時間の静脈内補液、またはTPNの適応	生命を脅かす病態	死亡
便秘	時々または間欠的の症状; 下剤を時々使用、食事の修正、または洗腸	慢性的の症状と下剤の常用または洗腸の適応	症状のためADLに支障; 便秘のため排便の適応	生命を脅かす病態(例、閉塞、中毒性巨大結腸)	死亡
下痢	治療前より<4回/1日の排便回数増加; 人工肛門排出が治療前に比べて軽度増加	治療前より4~6回/1日の排便回数増加; <24時間の静脈内補液の適応; 人工肛門排出が治療前に比べて中等度増加; ADLに支障なし	治療前より≥7回/1日の排便回数増加; 失禁あり; ≥24時間の静脈内補液の適応; 人工肛門排出が治療前に比べて重度の増加; ADLに支障あり	生命を脅かす病態(例、血流動態虚脱)	死亡
粘膜炎/口内炎	粘膜の紅斑	パッチ状の潰瘍形成または偽膜形成	融合性の潰瘍形成または偽膜形成; 小さい創傷からの出血	組織潰瘍; 多量の自然出血; 生命を脅かす病態	死亡
出血					
消化管出血	軽度、(鉄剤以外の)医療処置の適応なし	症状あり、医療処置または小規模な焼灼術の適応	輸血、インターベンション・ラジオロジー、内視鏡、または手術による医療処置の適応; 放射線療法(すなわち出血部位の止血)	生命を脅かす病態。大規模な緊急手術の適応	死亡
泌尿生殖器出血	軽微または顕微鏡的出血; 医療処置の適応なし	著しい出血。医療処置、または尿路洗浄の適応	輸血、インターベンション・ラジオロジー、内視鏡、または手術による医療処置の適応; 放射線療法(すなわち出血部位の止血)	生命を脅かす病態; 大規模な医療処置の適応	死亡
肺/上気道					
呼吸困難(息切れ)	労作時呼吸困難があるが、階段の一続きを止まらずに上ることが可能	労作時呼吸困難があり、階段の一続きを止まらずに上ることは不可能だが、止まらずに1街ブロック(0.1km)歩行可能	呼吸困難あり、ADLに支障	安静時に呼吸困難; 挿管/人工呼吸器の適応	死亡
全身症状					
発熱	38.0 - 39.0°C	>39.0 - 40.0°C	>40.0°C ≤24時間	>40.0°C >24時間	死亡

LLN: 施設基準値下限 ULN: 施設基準値上限 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版より抜粋引用)

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版

有害事象名	グ レ ード				
	1	2	3	4	5
アレルギー/免疫					
アレルギー反応 / 過敏症	一過性の潮紅または発疹; <38°Cの薬剤熱	発疹; 潮紅; 蕁麻疹; 呼吸 困難、≥38°Cの薬剤熱	蕁麻疹を伴うまたは伴わな い症状のある気管支けいれ ん; 非経口的治療の適応; アレルギーによる浮腫/血 管性浮腫; 血圧低下	アナフィラキシー	死亡
感染					
感染—その他	軽症	中等症	重症	生命を脅かす; 活動不能/動作不能	死亡
不整脈/心臓一般					
伝導異常/房室ブロック	無症状、医療処置の適応な し	緊急ではないが医療処置の 適応	薬物ではコントロール不十 分、または機器にてコントロ ール(例、ペースメーカー)	生命を脅かす病態(例、 CHF、低血圧、失神、ショッ クを伴う不整脈)	死亡
左心室拡張機能障害	無症状の拡張期所見; 治療 適応なし	無症状、治療の適応あり	症状を有するうつ血性心不 全、治療に反応	難治性のうつ血性心不全、 コントロール不良; 左室補助 装置、または心臓移植の適 応	死亡
左心室収縮機能障害	無症状、安静時駆出率(EF) <60-50%; 局所心筋短縮率 (SF)<30-24%	無症状、安静時、 EF<50-40%; SF<24-15%	症状を有するうつ血性心不 全。治療に反応; EF<40-20% SF<15%	難治性またはコントロール 不良のうつ血性心不全; EF<20%; 左室補助装置、 左室縮小手術、または心臓移 植の適応	死亡
心嚢液(非悪性)	無症状の滲出液	—	生理機能的影響を伴う滲出 液	生命を脅かす病態(例、タン ポナーデ); 緊急処置の適 応	死亡
心外膜炎	無症状、心電図、または身 体診察(摩擦音)で心膜炎 の所見	症状を有する心膜炎(例、 胸痛)	生理機能的影響を伴う心膜 炎(例、心膜狭窄)	生命を脅かす病態; 緊急処 置の適応	死亡
その他					
傾眠/意識レベル低下	—	傾眠または鎮静は機能に影 響を及ぼすが、ADLに支障 なし	鈍麻または昏迷; 覚醒困難 ; ADLに支障あり	昏睡	死亡
脱毛	薄毛、またはパッチ状脱毛	完全な脱毛	—	—	—

LLN: 施設基準値下限 ULN: 施設基準値上限 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG版より抜粋引用)

資料 9

インフォームド・コンセントと患者及びその家族からの同意
遺伝子治療臨床研究のための説明と同意書

説明日： 年 月 日

患者氏名：

説明医師名：

ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究についての説明書

【はじめに】

あなたの病気は腎癌です。残念なことに、腎癌に有効とされる標準的治療法が行われたにも関わらず、①再発・②腫瘍の増大傾向・③従来有効とされてきた治療がこれ以上実施困難な状況を認めることから、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

そこで、我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法である、「腎癌に対するベータ型インターフェロン遺伝子治療」について、説明させていただきたいと思います。遺伝子治療とは 遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。

これまでに実施された癌に対する遺伝子治療はそれほど多くはなく、治療効果・安全性がまだ完全には確立されていません。サルなどを用いた安全性試験の結果から、今回あなたに説明する本臨床研究は比較的安全であろうと考えられますが、予測し得ない副作用が起こる可能性も否定できません。

今回説明する遺伝子治療は、少用量の同一製剤を用いたヒトの他疾患(脳腫瘍・悪性黒色腫)での臨床使用実績はありますが、今回の使用予定量は従来よりも多く、ヒトの腎細胞癌に使用されるのも今回が世界で初めてです。

また、本臨床研究は医師が実施する研究であり、文字通り研究的一面も持っています。

臨床研究について

新しい治療法、あるいは薬剤が一般的に使われるようになるまでには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験と言います。これまでに患者さんに行われた遺伝子治療は臨床研究などとして実施されています。

一般的に臨床研究は次の3つの段階からなっています、(1) 第Ⅰ相試験: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。(2) 第Ⅱ相試験:第Ⅰ相で確認された方法で治療を行い、その投与量で効果があるかまた安全性はどうかを調べる段階。(3) 第Ⅲ相試験:現在一般的に使用されている治療や薬剤と比較する段階。

今回あなたにご紹介する遺伝子治療も臨床研究として実施されます。さらに本臨床研究は、治療の安全性を調べることを主たる目的としており(主要エンドポイントと呼びます)、さらに治療効果を示す投与量を調べる目的も含まれています(副次エンドポイントと呼びます)。従って、本臨床研究は第Ⅰ相+第Ⅱ相試験に相当します。

これから私達が、京都府立医科大学附属病院で行われる遺伝子治療の臨床研究について文章および担当医師の口頭で説明します。以下の説明をよく読んで十分に理解していただいた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをお考えください。

- (1) この臨床研究に参加されることは、あくまでもあなたの自由意思によるものです。したがって、一旦同意した後も随時、この臨床研究への参加を文書にて拒否できます。
- (2) この臨床研究に参加することによって、必ずしも病気が治癒するとは限りません。しかし、ほかの人々やこれからの新しい医療に役立つ多くの知見が得られることが期待できます。
- (3) 本治療法のヒトでの安全性は確認されていません。そのため予測し得ない副作用が起こる可能性もあります。
- (4) たとえこの臨床研究を断っても、あなた自身がその後の治療で不利益をこうむることはありません。

以下の説明文では、この臨床研究の特徴、期待される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項が、次頁の目次に従って記載されています。説明の内容を十分理解した上であなたのお考えをお示し下さい。なお、あなたが抱かれている疑問については、どんな些細なことでも結構ですので、説明を行う医師にお尋ね下さい。

日時： 年 月 日

担当医師：

目次

はじめに

1. あなたの病気(腎細胞癌)について
2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
 - (1) 現在行われている治療法
 - (2) 今後のあなたの治療法
3. 遺伝子治療について
 - (1) 遺伝子治療とは
 - ① 遺伝子とは
 - ② 遺伝子導入担体(ベクター)とは
 - ③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類
 - ④ ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いたグリオーマ、悪性黒色腫に対する遺伝子治療
 - (2) 今回の遺伝子治療について
 - ① ヒトβ型インターフェロン遺伝子
 - ② リポソーム
 - ③ IAB-1
 - ④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由
4. 具体的な手順について
 - (1) 手順
 - ① 事前検査
 - ② 遺伝子治療の内容
 - ③ 現時点で想定できる不測の事態
 - (2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について
 - (3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について
5. 効果判定と追跡調査について
6. あなたの保護について
7. 費用について
8. 本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合について
9. セカンドオピニオンについて
10. 個人情報の保護について
11. 問い合わせ先
12. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
13. 書類その他

1. あなたの病気(腎細胞癌)について

腎細胞癌とは血液を濾過して尿を作る腎臓という臓器に発生する癌で、40歳代から70歳代に多く発症します。男女比はおよそ2:1です。血尿やお腹の違和感で見つかることもありますが、深い所にある臓器なのでなかなか症状が出にくく、症状が出てくる段階では他の臓器へ転移している場合も少なくありません。最近では人間ドックや癌検診などで行われている超音波検査で偶然発見される患者さんが増えてきています。

2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について

(1) 現在行われている治療法

腎細胞癌の特徴は、他の癌で一般的に使われる抗癌剤などのお薬や放射線があまり効かないという事です。したがって手術で完全に摘出する事がたいへん重要です。しかし、発見が遅れた場合などのいわゆる進行した状態になると、多くの場合、周囲に広がっていくと同時に、リンパ節、肺、骨、肝臓などへ転移を起こしてきます。転移病巣が単発の場合、原発病巣(腎臓の腫瘍)および転移病巣を手術で完全に摘除できた場合の術後5年目の生存率は約30%と報告されており、転移病巣への手術の効果もある程度期待できます。また、転移病巣への手術は、骨転移病巣による神経圧迫などの、転移病巣が原因で生じている自覚症状の軽減を図ることは期待できます。しかしながら、転移病巣が多発している場合には、転移病巣への手術を行っても患者さんの予後が明らかに改善するという報告はありません。手術で取りきれないものや、転移してしまったものに対しては、インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカインと呼ばれる蛋白を利用した薬物治療が行われています。これらのサイトカインを用いた薬物治療は患者さんの免疫力を高めることによって、癌を攻撃するので、免疫療法と呼ばれています。10~20%の患者さんはこの治療によって、癌が縮小するといわれていますが、残念ながら残りの8割程度の患者さんには効果がありません。また、この治療によって一時的に癌が小さくなくても、やがて大きくなっていく場合がほとんどです。なお、インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカインが腎細胞癌の転移病巣の治療として使用されるようになる以前は、女性ホルモンの一種である黄体ホルモンが腎細胞癌に対する薬物治療として使用されていました。腎細胞癌に対するインターフェロンの効果を判定するために、インターフェロンと黄体ホルモンのそれぞれの効果を比較する臨床試験が海外で行われ、生存期間の延長については、中央値で8.5ヶ月と6.0ヶ月と、インターフェロンの方が長かったと報告されています。また、インターロイキンとインターフェロンが生存期間の延長に及ぼす効果は、ほぼ同等であると報告されています。近年、ソラフェニブ、スニチニブなどの分子標的治療薬が転移のある腎細胞癌の患者さんの治療に用いられるようになりました。これらの薬は、複数の酵素(分子)を選択的に阻害することにより、癌細胞の増殖とその栄養血管の増殖を抑える作用を持っています。これまでに海外で第Ⅲ相臨床試験が、国内で第Ⅱ相臨床試験が行われました。転移に対する治療がこれまでに行われていない腎細胞癌の患者さんを対象にスニチニブとインターフェロンαを比較した海外の第Ⅲ相臨床試験では、インターフェロンαによる腫瘍縮小効果が6%の患者さんに認められ、これまでに報告されているよりもやや低い効果でした。これに対して、スニチニブで

は 31%の患者さんに認められ、スニチニブの縮小効果の方が優れていることが示されました。しかしながら、スニチニブにより完全に腫瘍がなくなった患者さんは 1%未満でした。また、腫瘍の進行・増大を抑える作用についても、スニチニブの方がインターフェロン α よりも優れていることも示されましたが、1 年後には 80～90%の患者さんで進行していました。免疫療法が無効となった転移を持つ腎細胞癌の患者さんに対して、ソラフェニブとプラセボ(偽薬)を比較した臨床試験では、プラセボの腫瘍縮小効果が 2%の患者さんに認められたのに対して、ソラフェニブでは 11%の患者さんに認められ、ソラフェニブの方が有効であることが示されましたが、ソラフェニブにより完全に腫瘍が消失した患者さんは 1%未満でした。また、腫瘍の進行・増大を抑える作用についても、ソラフェニブの方がプラセボよりも優れていることも示されましたが、1 年後には 80～90%の患者さんで進行していました。国内の臨床試験でも国外とほぼ同様もしくはやや良い効果とほぼ同等もしくはやや高い頻度の副作用が報告がされました。この結果、日本国内では、2008 年よりスニチニブおよびソラフェニブの保険治療が開始されています。分子標的治療薬による治療には、従来の免疫治療よりも優れた効果や免疫治療が無効となった患者さんに対する効果が期待できるものの、効果の得られない患者さんもあり、まだ確実に有効な治療とは言えない状況です。これらの治療薬は内服薬であるため、患者さんの負担は少ないと思われませんが、以下のような特有の副作用が比較的高頻度に認められることも明らかになりました: 高血圧(約 10～50%)、手足症候群(約 20～60%)、甲状腺機能低下症(約 5-15%)。これらの副作用は薬の減量または休薬で対応できることもわかってきましたが、嚴重な経過観察のもとに、投与する必要があると認識されています。

このように進行した腎細胞癌の患者さんには確実に有効な治療法が確立されていないため、新しい治療法の開発が望まれています。

(2) 今後のあなたの治療法

健康診断での超音波検査などによる早期発見と手術療法の進歩、その後に実施されるインターフェロンなどのいわゆるサイトカインを用いた免疫療法及び分子標的治療薬による治療などにより腎細胞癌の治療成績は向上しました。あなたに対しても、これまでの様々な過去のデータ(治療成績など)から、状況に応じ最善と考えられる治療法が行われてきました。

しかし、あなたの場合、このような治療法が行われたにも関わらず、再発または腫瘍の増大傾向が認められるか、従来有効とされてきた治療が、これ以上実施困難な状況であることから、残念ではありますが、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

今後の治療としてあなたが選択できるのは

- ① 手術(再手術の場合、腫瘍の完全な摘出は困難です。)
- ② 各種抗癌剤による化学療法
- ③ サイトカインなどを用いた免疫療法の継続
- ④ 分子標的治療薬による治療の継続
- ⑤ 国内で治験が実施されている医薬品や国内外における臨床研究段階の治療法

などがあります。しかし、上記の①②③④の治療方法は、当施設での経験およびこれまでの国内外からの報告から判断して、いずれも現在のあなたの病状に対して効果を期待することは難しい

と思われます。⑤については、骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)、癌ペプチドワクチンがあります。骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)は、HLA 適合ドナー(組織適合性がある程度同じ人:兄弟、姉妹のことが多い)より提供された骨髄を腎癌の患者さんに移植すると、移植された骨髄細胞の中の免疫細胞が癌細胞を非自己と認識し攻撃することを利用した治療方法です。国外の治療成績は、奏効率(病巣が50%以上縮小する率)が40-50%と良好な結果でありましたが、国内で行われた約20例の報告では、奏効率は約20%で、死亡例が1例ありました。ミニ移植では、移植された骨髄が生着し、腫瘍に対する効果が現れるまでに、数ヶ月かかります。また、移植された骨髄細胞は癌のみならず、患者さんの正常の臓器をも攻撃するため、色々な副作用が生じます。癌ペプチドワクチンは、腎癌特異的に発現されているタンパク質のごく一部(ペプチド)を合成し、患者さんの皮下に注射することにより、患者さんの腎癌に対する免疫力を高める治療法です。注射されたペプチドは患者さんのHLA分子(組織の型を決める分子)とともに、免疫細胞の一種に認識された後に、癌に対する免疫力が高められます。よって、用いるペプチドに合うHLAの型の患者さんにしか用いられません。近年、国内ではCA9と呼ばれる、腎癌特異的に発現しているタンパクのペプチドを用いた臨床試験が23名の腎癌の患者さんに対して行われました。3例(13%)で病巣の50%以上の縮小がみられ、6例(26%)では、腫瘍の増大が6ヶ月以上にわたりみられませんでした。生存期間の中央値は21ヶ月でした。

以上の2つの治療法については、まだ国内では保険治療として承認されておらず、長期の治療成績もまだ報告されていません。

そこで、我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法である、“ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療”について、説明させていただきたいと思います。腎細胞癌の免疫療法として通常行われるインターフェロンを用いた治療は、腫瘍に対する全身の免疫力を強めるために、インターフェロン α を皮下注射または筋肉内注射で投与します。通常、外来通院または患者さんによる自己注射で行える治療ではありますが、副作用として発熱、倦怠感などがみられます。一方、本遺伝子治療では、IAB-1(インターフェロン β の遺伝子を含むプラスミドをリポソームという脂質の膜に包んだもの)をCTや超音波を用いて観察しながら穿刺針を用いて、転移病巣部に直接注入します。穿刺に伴う合併症(出血、感染など)は低いながらもあるため、入院による治療が必要です。本遺伝子治療では、病変部でインターフェロン β の遺伝子よりインターフェロン β タンパクが産生され癌細胞に直接作用する効果と癌細胞に対する全身の免疫力を高める作用が期待できると考えられています(付図1)。腎癌の培養細胞や動物の皮下に形成した腎癌を用いた基礎実験では、インターフェロン β タンパクを直接、病変部に投与するよりも強い治療効果がえられることを確認しています。なお、以下に各治療法の長所と短所を示します。

治療法	長所	短所	保険適応
骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)	奏効率の高い報告がある	副作用が多い ドナーが必要 効果発現が遅い(5-6ヶ月) 国内では治療関連死の報告あり	なし
癌ペプチドワクチン	副作用が少ない 治療方法が比較的簡単	HLA が適合しないと施行できない	なし
分子標的治療	癌の増殖を抑える効果がある 内服薬である 奏効率が高い	副作用が多い(高血圧、手足症候群、甲状腺機能低下症)	あり
手術	すべて摘除しえた場合には完治の可能性が見込める	侵襲(からだにかかる負担)が大きい	あり
化学療法	免疫療法との併用で効果が上がる場合あり	単独では、ほとんど効果がない	なし
サイトカインの継続	癌の増殖を抑制できることがある	副作用が多い	あり
本遺伝子治療	直接効果(癌の増殖抑制)と間接効果(癌に対する免疫力の活性化)の両方が期待できる 局所投与のため全身の副作用は低いと予想される	CT または超音波装置を用いて、針で穿刺を行う必要があり、それに伴う合併症の可能性がある	なし

3. 遺伝子治療について

(1) 遺伝子治療とは

遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。直接的投与とは治療のための遺伝子を注射や点滴あるいは噴霧を使って患者さんの体内に投与する方法です。間接的投与とは、患者さんの体からリンパ球や癌細胞などを取り出し、これに治療のための遺伝子を入れて再び患者さんの体内にもどす方法です。今回私たちがお話する遺伝子治療は直接的投与になります。

① 遺伝子とは

遺伝子とは私たちの体を作っているタンパク質の設計図です。その本体は DNA(デオキシ

リボ核酸)という化学物質で、ヒトの細胞の場合、約 2 万 2 千個の設計図があるといわれています。今回の遺伝子治療ではヒトβ型インターフェロン遺伝子が用いられます。この遺伝子が作り出すヒトβ型インターフェロン蛋白は以前より腎細胞癌の治療に用いられてきましたが、遺伝子を使うことで蛋白よりもっと効果的な治療効果が得られることが基礎的な動物実験などで確かめられています。

② 遺伝子導入担体(ベクター)とは

遺伝子を細胞に運び込むために用いられる遺伝子導入担体をベクターと呼びます。大きく分けてベクターにはウィルスベクターと非ウィルスベクターの2つがあります。ウィルスベクターとは、治療のための遺伝子を組み込んだウィルスです。もちろん本来のウィルスの持っている病原性はさまざまな方法で弱められていますが、大量に使用したときには問題が起こる可能性も指摘されています。一方、非ウィルスベクターとは合成脂質など人工的に合成されたベクターの総称です。様々な種類のものが研究・報告されていますが、今回の遺伝子治療では正電荷多重膜リポソームと呼ばれる非ウィルスベクターを用います。

③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類

1994 年、米国の Simons らは手術的に摘出した腎細胞癌の腫瘍細胞を体外で培養し、これにサイトカインの一種である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の遺伝子をレトロウィルスベクターを用いて導入し、増殖を防ぐために放射線を照射した後、腎細胞癌患者へ移入する最初の腎細胞癌の遺伝子治療を行いました。彼らの報告によると、18 人に対し実施し、1例で腫瘍の50%以上の縮小効果を認めています。13例は治療開始後12ヶ月以内に死亡しています。副作用として、掻痒(4例)、蕁麻疹(2例)、便秘(1例)、深部静脈血栓症(1例)、筋肉痛(2例)が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。同様の遺伝子治療は1999年から日本でも4人に対し実施されました。しかしこの臨床研究では、どの患者さんにも50%以上の腫瘍の縮小を確認できませんでした。4例ともすでに亡くなり、治療開始後の生存期間は7ヶ月、45ヶ月、72ヶ月、103ヶ月でした。また、副作用として発熱(38℃未満)(2例)、接種局所の発赤、腫脹、硬結(4例)、が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。その後も腎細胞癌に対しては、米国などにおいて種々のサイトカイン遺伝子を中心に、いくつかの遺伝子治療が試みられています。中でも Galanis らは、インターロイキン2遺伝子を用いた、非ウィルスベクター(正電荷リポソーム製剤;詳しくは後に述べます)による進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の臨床研究を実施して、その結果を2004年に報告しています。使用した遺伝子は異なりますが、この臨床研究の実施方法は、私たちが行う臨床研究と比較的類似しており、同じ種類の非ウィルスベクターを用いて遺伝子治療を行っています。その報告によると、登録31症例が腎細胞癌患者であり、1例(3%)で著効、2例(6%)で有効、7例(23%)で安定、21例(68%)で進行という結果でした。また、この臨床研究では最大4,000μgという比較的大量のプラスミドDNAを皮下、リンパ節、肝臓、腎臓、副腎、後腹膜、胸壁などに対し週1回、計6回注入しています。副作用として、注入部痛(軽度;5例、中等

度;3例)、倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒などの全身症状(軽度;19例、中等度;4例)、疲労6例(軽度)、嘔気3例(軽度もしくは中等度)、アレルギー反応(中等度;1例)が、報告されていますが、重篤な副作用は認められませんでした。治療開始後の生存期間は、2-72ヶ月(中央値11ヶ月)で、1年生存率が48%、3年生存率が19%と報告されています。

④ ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いた脳腫瘍(グリオーマ)、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する遺伝子治療

今回あなたに使用予定のヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いた遺伝子治療は、5人の脳腫瘍の患者さんに対して、名古屋大学医学部附属病院にて、また、5人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんに対して、信州大学医学部附属病院において、すでに実施されています。この2つの遺伝子治療臨床研究の内容と結果のまとめを以下の表に示します。両方の遺伝子治療とも、認められた副作用はすべて軽度で、特に問題になるものではなく、遺伝子治療と直接の関連が疑われたものはわずかでした。

脳腫瘍に対する治療効果については、一時的に2人(40%)の患者さんの脳腫瘍が50%以上縮小しました。5人の脳腫瘍の患者さんとも、すでに亡くなっていますが、腫瘍が50%以上縮小した2人の患者さんが治療開始後に生存した期間は、26および29ヶ月であり、腫瘍の縮小が認められなかった3人の患者さんより、明らかに長いものでした。

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
施設名	名古屋大学脳外科	信州大学皮膚科
患者数	5例	5例
投与方法	定位脳手術による腫瘍内局所注入	腫瘍内局所注入
DNA1回投与量	15μg(2回/週) 30μg(1回/週)	10μg/病変(1cm未満:1病変:2例、3病変:2例) 30μg/病変(1cm以上2cm未満:1病変:2例)
投与間隔	4例:30μg/回、1回/週 1例:1回目:30μg/回、2-6回目:15μg	3回/週
総投与回数	1-6回(平均:3.4回)	6回
DNA総投与量	平均:87μg(30-120μg)	平均:132μg(60μg:2例、180μg:3例)
副作用 (本治療と直接関連が薄いもの)	貧血:3例(軽度:術後一過性) 白血球減少:1例(軽度:一過性) 白血球増多:1例(軽度) CRP上昇:5例(軽度:3例は術後一過性) γ-GTP上昇:3例(軽度:2例は抗生剤による) 低蛋白血症:1例(軽度:長期入院による)	蜂窩織炎:1例(軽度:治療前より繰り返していた) 食欲不振、悪心:1例(軽度:リン酸コデイン服用による)

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
	脳出血;1例(軽度)、硬膜下血腫;1例(軽度) 髄液鼻漏;1例(軽度)、髄膜炎;1例(軽度) 術後気胸;1例(軽度)	
副作用 (本治療と直接関連 が疑われるもの)	脳浮腫;1例(軽度)、髄液貯留;1例(軽度) 一過性麻痺;1例(軽度)	発熱;1例(軽度:37.3°C)
有効性*(治療した 腫瘍の縮小効果)	有効;2例、不変;3例	完全消失;1例、不変;1例、進行;3例
有効性**(総合判定)	有効;2例、不変;3例	不変;1例、進行;3例、 増大と縮小の混在;1例
転帰	死亡;5例(生存期間;6、11、13、26、29ヶ月)	死亡;3例(生存期間;6、10、11ヶ月) 生存;2例(治療開始後12ヶ月)

* 有効;病変の50%以上の縮小

** 有効;病変の50%以上の縮小

また、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する効果については、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤が投与された病変部のみで評価すると、1人の患者さんで完全消失しましたが、1人で不変、3人で進行しました。病変部全体での評価では、どの患者さんにも有効性を確認できませんでした。3人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんが治療開始後、6-11ヶ月で亡くなっていますが、2人の患者さんは、治療開始後12ヶ月の時点で生存しています。残念ながら、この脳腫瘍と皮膚癌の10人の患者さんの中では、最終的に癌が治った方はいません。

(2) 今回の遺伝子治療について

今回の遺伝子治療では、癌細胞に入れる遺伝子としてヒトβ型インターフェロン遺伝子を、遺伝子を細胞内に運び込むための物質であるベクターとしてリポソームを、それぞれ用います。

① ヒトβ型インターフェロン遺伝子

ヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させるためにプラスミド pDRSV-IFNβを用います。プラスミド pDRSV-IFNβとは輪になったDNAで、この中にはヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させる引き金となるプロモーターとヒトβ型インターフェロン遺伝子が組み込まれています。プラスミド pDRSV-IFNβが腎細胞癌の細胞の中に入りますと、細胞の中で遺伝子が動き出してヒトβ型インターフェロン蛋白が作られます。今まで行われた培養細胞や動物を用いた実験では、ヒトβ型インターフェロンが腎細胞癌の細胞内で働き始めますと、遺伝子が働いた細胞の多くは死滅することがわかっています。さらに遺伝子が働くことによって

作られたヒトβ型インターフェロン蛋白は細胞の外に分泌され、まわりの腫瘍細胞の増殖を抑えたり、免疫力を高めたりすることが期待されています(付図1)。これまでの研究により、この遺伝子治療によって、培養細胞や動物に対する基礎的実験においては、単にヒトβ型インターフェロン蛋白のみの投与に比べて優れた治療効果が得られる可能性が示されています。

② リポソーム

脂質の二重膜で作られた小さな容器(マイクロカプセル)をリポソームと呼びます。リポソームは昔から抗癌剤などの薬の細胞内への導入法としての研究が行われていました。しかし、実際に臨床で薬として用いられているリポソーム製剤は現時点でもありません。また、遺伝子を運ぶ能力は低かったので遺伝子治療への応用はむずかしいと考えられていました。しかしリポソームの表面にプラスの電気を帯びさせることで、その中に包埋できる遺伝子の量が6-8倍に増えその結果として導入された細胞内での遺伝子発現が25-27倍に高まることが確認され、遺伝子導入担体としての能力が高まりました(付図2)。今回の遺伝子治療では私たちが新しく開発したリポソームがベクターとして使われます。

③ IAB-1

上で説明しましたプラスに帯電したリポソーム製剤の中にヒトβ型インターフェロンを発現させるプラスミドを包埋したものをIAB-1と呼びます。今回の遺伝子治療では、IAB-1を病巣部に直接注入します。

④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由

腎細胞癌の細胞が他部位にまで及んで増殖した段階(癌の転移)では先に述べてきたように現在行われている治療だけでは完全に治すことは困難です。特に既に手術や免疫療法などがおこなわれてきたにも関わらず、再発してきたケースではその傾向はいつそう強く見られます。また、合併症や副作用などのために外科療法や免疫療法などを施行できないこともあります。以上のような場合、他に有効な治療法は存在しないのが実情です。そこで今回、ヒトβ型インターフェロン遺伝子を使う治療を考えたわけです。ヒトβ型インターフェロン遺伝子を取り込んだ腎癌細胞は、病巣内に高濃度のヒトβ型インターフェロンを産生しつつ死滅していくことが、我々の行った培養細胞や動物を用いた実験で確認されています。

また、今回の遺伝子治療で使用するIAB-1の毒性については、ラットおよびカニクイザルを用いた静脈内投与および脳内投与の実験で検討しました。各実験では、投与量を変えて毒性の発現について比較しましたが、死に至るような重篤な副作用は認めませんでした。よって、概略の致死量は最大投与量以上と判定されました。副作用として、体重増加の抑制、摂餌量の減少が見られましたが、すべて軽度で一過性でした。軽度の精子形成低下を1匹のラットで認めました。血液検査では、白血球増加、血小板減少が見られましたがすべて軽度で一過性でした。また、脾臓の重量増大、リンパ節腫大を認めましたが、病理組織

検査では特に異常を指摘されませんでした。本臨床研究で想定される DNA の最大総投与量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの総投与安全量の 14% 以下(男性)もしくは 9% 以下(女性)にすぎず、また本臨床研究で用いる 1 回あたりの最大投与量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの 1 回投与安全量の約 40% であります。以上より、本臨床研究における遺伝子治療製剤の投与は安全に行い得ると推測されます。

4. 具体的な手順について

(1) 手順

まず今回の遺伝子治療のおおまかな流れ(概要)を示します。

- 1) あなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを決めるための事前検査を行います。
- 2) 転移巣(肺、肝臓など)あるいはリンパ節(表在および深部リンパ節)の腫瘍病巣内に遺伝子治療薬(ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤)を注入します。この操作を週 1 回、6 週間、合計 6 回施行します。1 度に注入する病巣の個数は 1 個から数個とし、DNA の 1 回総量を 250 μ g までとします。
- 3) 本臨床研究の目標症例数は 5 例です。また実施期間(病院長の最終的な実施の認可を得てから、5 人目の臨床研究に関する登録が終了するまでの期間)は 2 年を予定しています。

以上が概要です。以下にこの遺伝子治療を行うために必要な手順を詳しく説明します。

① 事前検査

これはあなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを決めるため、必要な検査です。

1) 血液検査

貧血・出血傾向の有無、肝臓・腎臓・心臓などの各臓器の働き、栄養状態を調べます。

2) 尿検査(早朝尿)

腎臓の働きや感染症の有無を調べます。

3) 病巣の大きさの計測

肉眼的、あるいは超音波、X 線検査(CT、MRI など)で、全身の病巣を検出し、各病巣の大きさを計測します。

4) 皮膚テスト

今回の遺伝子治療で用いられる遺伝子治療薬に対してアレルギーがないかどうかを調べます。

5) 遺伝子発現の検索

治療前後の病変部におけるインターフェロンなどの遺伝子発現についても検索致します。これに関する同意書は別に定め、京都府立医科大学ならびに共同研究施設の該当する

委員会の承認を得て、実施致します。この場合もあなたに十分な説明を行い、自発的な同意を得た上で検査を実施します。なお、原則として本研究において解析される生体試料を他の目的のために用いることはありません。ただし、あなたに同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、あなたの生体試料を符号化し、人名を特定できないようにした上で研究終了後も保管させていただきます。なお将来、その試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理委員会等に提出し、承認を受けた上で利用させていただきます。

以上の事前検査から、以下の基準を満たす人が今回の遺伝子治療の対象となります。

- ・ 原発腫瘍病巣を手術で摘除し、病理組織学的に腎細胞癌の診断が確定しており、転移を有する(手術施行時に転移を認めたか、もしくは術後に転移を認めた場合)。
- ・ 臨床研究への参加について、十分な同意(インフォームド・コンセント)が得られている。
- ・ 治療前に肉眼的あるいは胸部 X 線写真、超音波、CT、MRI などの画像検査で、腫瘍径などの評価可能な病変を有する。
- ・ 転移病巣に対して、これまで有効性が確認されているインターフェロン、インターロイキン 2 などの免疫療法およびスニチニブ、ソラフェニブなどによる分子標的治療を含む保険適応のある従来の治療法を施行したにもかかわらず、無効であった、あるいはこれらの治療の適応がないと判定された。ただし、前治療が行われていれば、治療終了から4週間以上経過し、その影響が認められない場合。
- ・ 仮に無治療の状態でも 6 ヶ月以上は生存できると主治医が判断した場合。
- ・ 超音波あるいは CT ガイド下に IAB-1 の注入が安全に施行可能と判断される。
- ・ 尿・血液検査などの結果、重篤な合併症が無く、原則として血液データが下記を満たす。
 - 白血球数 $> 3000 / \mu\text{l}$
 - 血小板数 $> 100,000 / \mu\text{l}$
 - ヘモグロビン $> 8.5 \text{ g/dl}$
 - 出血・凝固時間: 正常値範囲内
 - 血清ビリルビン $< 2.5 \text{ mg/dl}$
 - sGOT・sGPT $< 50 \text{ U/l}$
 - 血清クレアチニン $< 1.5 \text{ mg/dl}$
- ・ 40 歳以上 75 歳未満。
- ・ 無症状であるか、あるいは症状があっても歩行、軽作業が可能。
- ・ 導入遺伝子の生殖腺への分布の可能性が完全には否定できないことから、最終の遺伝子治療後、最低 1 年間は確実なバリア型避妊法を行うことができる場合。
- ・ Sarcomatoid RCC、collecting duct carcinoma などの特殊なタイプの腎細胞癌でない。
- ・ 脳などの中枢神経系の転移を有さない。
- ・ 狭心症、心不全がない。または、心筋梗塞の既往があっても、梗塞後 1 年以上経過しており、循環器の専門医が本治療を可能と判断した場合。
- ・ コントロール不可能な糖尿病や高血圧がない。
- ・ 活動性のウイルス性肝炎がない。
- ・ HIV 抗体(いわゆる AIDS(エイズ)検査)が陰性。
- ・ 精神科で加療を要する精神病、または精神症状を有しておらず、精神科への受診の既往があっても、精神科専門医から臨床研究への参加が可能と判断された場合。

- ・ 妊娠中、あるいは妊娠の可能性のない女性、授乳中でない女性。
- ・ 活動性の重複癌を有さない。
- ・ 活動性の感染症がない。
- ・ 前処置を含む本臨床研究に用いる薬剤に対して、過敏症の既往を持たない。
- ・ その他、担当医の判断で適当と見なされた場合。

これらの条件および事前検査の結果などから、あなたの同意があっても最終的に本臨床研究に登録できない場合があることをご了承ください。

② 遺伝子治療の内容

転移巣(肺、肝臓など)あるいはリンパ節(表在および深部リンパ節)の腫瘍病巣内に超音波またはCTガイド下に専用の穿刺針を刺入して、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を微量注入ポンプを用いて直接注入します。なお、過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、穿刺針を刺すことにより腫瘍が広がる(播種)などの副作用の可能性は低いと考えています。リン酸緩衝液1ml中に $30\mu\text{gDNA}$ を含有する製剤を注入します。腫瘍あたりの製剤注入量は、腫瘍体積と同容積とし、1回当たりの注入DNA総量の上限を $250\mu\text{g}$ (8.3ml)とします。つまり、治療対象とする腫瘍の総体積の上限を8.3mlとします。注入は週1回、合計6回を1コースの予定で行います。1回の治療時間は1~3時間程度を予定しています。治療の際には遺伝子治療製剤の注入前に、穿刺予定部の皮膚より局所麻酔剤を作用させ、疼痛の軽減を図ります。病巣が多発している場合には、2個以上の病巣に合計 $250\mu\text{gDNA}$ (8.3ml)までの同製剤を注入する予定です。ただし、第1例目の方の、第1回目の遺伝子治療に限り、その安全性をより慎重に評価するため、最大の使用DNA量を $30\mu\text{g}$ とします。なお、第1回目の治療後に安全性が確認されれば、第1例目の2回目以降の治療では、1回当たりのDNA注入総量を $250\mu\text{g}$ までとし、安全性を確認しながら、慎重に投与量を増やしていきます。このため、第1例目の方の第1回目の治療効果が2回目以降よりも低くなる可能性はあります。

腫瘍の大きさの変化は、製剤の注入毎にCTスキャンあるいは超音波にて評価していきます。また、1回目および6回目の遺伝子治療製剤注入の際には、それに先立って遺伝子治療製剤注入予定部位から、専用の組織生検用穿刺針を用いて腎細胞癌の組織を採取します。採取した組織を用いて治療効果判定および研究の目的で、以下の遺伝子や分子について科学的に解析する予定です。

1. HE染色(病理組織学的検査用)
2. 免疫染色(CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis など)
3. 遺伝子発現(RT-PCR:IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)

さらに、1コース目の遺伝子注入がすべて終了しても、遺伝子治療開始後8週間は、可能な限り毎週、血液検査とレントゲン検査などにより、全身状態・腫瘍の大きさなどを調べていきます。

ここまでの治療スケジュールを付図3に示します。

最終的には治療開始から7週後と11週後に、主治医がこの治療法の安全性と有効性を総合的に検討します。さらに投与開始から13週後に、京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会にて安全性と有効性が評価されます。11週目のCTやレントゲン検査などで、遺伝子治療製剤を注入した病巣の一つ以上で腫瘍の縮小効果もしくは腫瘍の増大を抑制する効果が認められ、継続が困難となるような副作用をふくむ有害事象を認めなければ、患者さんが追加治療を希望された場合にのみ、総括責任者の判断で上述と同様の遺伝子治療をさらに2コース追加できるものとします。ただし、その追加コースごとに同意書をいただくこととなります。

なお、本遺伝子治療を実施中に中枢神経系(脳)への転移が確認された場合は、速やかに脳神経外科および放射線科などと協議し、ガンマナイフおよびサイバーナイフなどの放射線治療もしくは手術などの中枢神経系転移に対する治療を検討いたします。中枢神経系転移の状態および全身状態より判断し、可能であれば本遺伝子治療を継続しますが、継続困難な場合には本遺伝子治療を中止し、中枢神経系転移の治療を開始します。いずれの場合も、患者さんに病状を説明し了承をいただいてから治療を開始いたします。また、本遺伝子治療完了後、経過観察中にいくつかの病変が進行した場合には、患者さんに病状を説明した上で他の治療へ変更いたします。

ご本人またはご家族の同意をいただいた上で、不幸にして死亡された場合には、直接の死因を明らかにするために、ご遺体の病理解剖を原則として実施させていただきたく存じます。以上をご了承頂きますようお願いいたします。

③ 現時点で想定できる不測の事態

- 1) 直接針を刺すことにより腫瘍内あるいは周囲臓器から出血を来すことがあります。出血の程度によっては、輸血や手術による止血が必要となることも想定されますが、これまでの腎腫瘍生検のデータよりその可能性は極めて低いです。
- 2) 針を刺した部位の感染症の可能性がありますが、また腫瘍を直接、針で刺すために、それに沿って腫瘍が広がる可能性があります。過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、その可能性は極めて低いです。
- 3) 注射された物質に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。
- 4) 病巣内へのヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤の注入により転移が促進されるのではないかと、という懸念を持たれるかもしれませんが、しかし、インターフェロンβは腎細胞癌の転移を抑制する作用を有することが知られており、転移促進の危険性は低いものと考えます。
- 5) 局所麻酔薬としてキシロカイン®を使用することから、本薬剤に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。
- 6) 同様の方法でプラスミドを投与した遺伝子治療の報告では、肺転移への投与で気胸が、

肝臓への投与で一過性の低血圧が報告されています。本遺伝子治療でも、これらが生じる可能性はあります。気胸の程度によっては、胸腔のドレナージが必要になります。

(2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について

あなたがこの遺伝子治療を選択した場合には、遺伝子治療を開始する日からさかのぼって4週間以内および遺伝子治療中、さらに遺伝子治療薬の最終回投与後に続く5週間は、あなたから特別な要望がなく、あなたの容態が急変しない限り、腎癌に対する他の治療は何も行わないことになります。

もちろん、腎癌以外の病気(例えば肺炎・胃潰瘍など)に対しては最善と考えられる治療を実施します。また、遺伝子治療によると考えられる症状(発熱・疼痛など)に対しても、最善と考えられる治療を行います。

(3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について

以下に示す事態が生じたときには遺伝子治療を中止します。

- ① 遺伝子治療に着手した後でも、あなたから「中止してほしい」という希望が出されれば、その意向を尊重し、以後の遺伝子治療を中止します。
- ② 遺伝子治療開始後に重篤な副作用が出現した場合、あなたにその旨をお伝えし、遺伝子治療を中止します。
- ③ 遺伝子治療中にあなたの体に腎細胞癌以外の問題がみつき、かつその問題が重大と判断された場合には遺伝子治療を中止します。
- ④ 遺伝子治療の総括責任者が遺伝子治療の継続が難しいと判断した場合は、遺伝子治療を中止します。

5. 効果判定と追跡調査について

治療効果については以下に示す項目をもって評価します。

- ① 腫瘍の縮小効果
- ② 遺伝子治療薬が最初に投与されてから腫瘍の増大が確認されるまでの期間
- ③ 遺伝子治療薬が最初に投与されてからの寿命
- ④ 機能的改善度(自覚症状や歩行、食事などの生活上の問題)

上に述べられた項目を基にこの研究の治療効果を評価するためにあなたには治療開始後少なくとも1年間は追跡調査にご協力いただくことになります。この期間中は原則4週間ごとに検査および病状の評価を行います。ですから、本遺伝子治療終了後であっても、あなたが他の医療施設にかかったり、他の治療を受けたりした場合、またそこでもらった薬や薬局で買った薬などがあった場合には、本臨床研究の主治医にその事を連絡していただく必要があります。

また、再発時には本人と現在の病状、本臨床研究の経緯及びその効果について十分に話し

合いを行った後、可能な治療があればそれを実施します。

なお、1年間の追跡調査が終了し本臨床研究が終了した後も、一般の腎細胞癌患者さんの経過観察と同様に、外来通院にて血液検査やレントゲン検査を行い少なくとも2年間の追跡調査を実施いたします。これは、あなたにとって不利益となる副作用が生じないかを経過観察し、生じた場合は速やかに対応するためです。また、病状の変化を把握し、病状に応じた治療および検査を行なうためです。

6. あなたの保護について

あなたの生命と身体の安全を保護するために、遺伝子治療を担当する医師以外の委員で構成される審査委員会が治療開始13週後に本遺伝子治療の安全性(重篤な副作用がないか)と有効性(腫瘍の縮小効果もしくは腫瘍の増大を抑制する効果)を評価します。あなたの診療に関する記録は、当院で保管し、秘密を厳守します。またこの遺伝子治療の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、あなたのプライバシーは守られます。

7. 費用について

遺伝子治療実施の目的で入院中の、医療費については健康保健等の公的医療保険は適用されませんが、この遺伝子治療臨床研究実施に係る医療費については、京都府立医科大学附属病院が負担するため、あなたが負担する費用はありません。ただし、交通費や宿泊費、研究参加に係る謝礼金などの給付はありません。また、この遺伝子治療臨床研究の実施期間中であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費については、今まで通り公的医療保険が適用され、その費用の一部を負担していただきます。

8. 本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合について

本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合には、担当の医師、または、看護師へすぐにお知らせ下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。なお、本遺伝子治療臨床研究との関連が否定できない副作用の場合、この副作用に対する治療費について京都府立医科大学附属病院が負担いたしますので、患者さんの医療費負担はありません。ただし、患者さんの副作用と本遺伝子治療臨床研究との因果関係に関する判定は、私達とは利害関係が無く、当院において本遺伝子治療臨床研究のために設置している「安全・効果評価・適応判定部会」で検討して行います。また、医療費以外の実費(通院のための交通費、宿泊費など)や、療養による休業中の補償金、その他補償金については受けられません。

9. セカンドオピニオンについて

我々はあなたの本研究に関する疑問点には、可能な限りお答えする準備をしています。しかし、それでも不明な点がある場合や、他の人の意見も別に聞きたい場合などには“セカンドオピニオン(その領域について十分な知識のある第三者の意見)”を求めているだけでも構いません。ま

た、そのことにより、あなたがいかなる不利益も被ることはありません。

10. 個人情報の保護について

(1) あなたの個人情報の取り扱いにおける京都府立医科大学附属病院の責務

京都府立医科大学附属病院で扱っているあなたの診療記録などをはじめとするあなたの情報は個人情報に当たります。あなたの診療記録は法律(刑法)で定められた「医師の守秘義務」に則り、京都府立医科大学附属病院にて厳重に管理し、秘密保持を厳守します。その他、京都府立医科大学附属病院で働いているものも守秘義務をまもる事が定められています。さらに、京都府立医科大学附属病院では個人情報を保護することを徹底するために京都府個人情報保護条例に基づいて、適切な管理者等を配置し、個人情報の保護に努めております。

(2) 京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱い

京都府立医科大学附属病院は 100 年を越える歴史を持ち、地域における中核病院として、高度の医療、質の高い医療を提供することに努めて参りました。このような活動を通じて、さらには医学教育機関としてこれまで以上に優れた医療人を育成するという、社会的な責務を担っております。

つきましては、京都府立医科大学附属病院におけるあなたの貴重な個人情報を含む記録を医療機関として、また教育機関として利用させて頂きたいと思っております。あなたの個人情報は、各種法令や各種法令に基づいた院内規程を遵守した上で以下の目的のために利用されますので、あなたのご理解とご協力をいただけますようお願い申し上げます。

① 京都府立医科大学附属病院での利用

- ・ あなたがお受けになる医療サービス
- ・ 医療保険事務
- ・ あなたに関する管理運營業務
(入退院等の病棟管理、会計・経理、医療事故の報告、医療サービスの向上)
- ・ 医療サービスや業務の維持・改善のための基礎資料

② 京都府立医科大学附属病院および京都府立医科大学での医学教育における利用

- ・ 医学・歯学・薬学・保健学系等の教育(ベッドサイドティーチングなど病院内での診療等に関わる医学教育に限る)
- ・ 教職員の研修(研修医や新任看護師等への病院内研修、および医療サービス等、前項(1)に関わる病院事務系職員の研修等に限る)
- ・ 研究活動(本遺伝子治療臨床研究を含め、研究活動を実施する際に、実施に関する法令や倫理指針、関係団体等のガイドライン等が定められている場合には、それを遵守して誠実に遂行致します)

③ 他の事業者等への情報提供

- ・ 他の病院、診療所、助産所、薬局、訪問看護ステーション、介護サービス事業者等との

医療サービス等に関する連携

- ・ 他の医療機関等からの医療サービスに関しての照会への回答
- ・ あなたの診療等にあたり外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・ 検体検査業務の委託その他の業務委託
- ・ あなたの家族等への診療に関わる説明
- ・ 医療保険事務(保険事務の委託、審査支払機関への提出)
- ・ 審査支払機関または保険者からの照会への回答
- ・ 関係法令等に基づく届出および報告書
- ・ 関係法令に基づいて事業者等からの委託を受けて健康診断を行った場合の事業者等へのその結果の通知
- ・ 医師賠償責任保険等に関わる医療に関する専門の団体、保険会社等への相談または届出等
- ・ 医療上の安全に関わる行政機関または医療に関する専門の団体等への届出簿
- ・ 医学・歯学・薬学・保健学等の教育機関への提出
- ・ 他の医療機関等との医学の発展を目的とした共同研究活動
- ・ 外部監査機関への情報提供

(3) 本臨床研究の遂行に必要なあなたの個人情報の使用について

(2) に掲げました京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱いに加え、本遺伝子治療臨床研究の実施にあたっては、さらに本臨床研究を遂行するために必要な利用目的のためにも使用されます。これは原則的に、本臨床研究の実施に関する緊急事態の発生に際する、ご連絡やお手続き、検査のご連絡、あなたの生命を守るために必要な場合です。

あなたの個人情報に接することが可能なのは、本臨床研究実施関係者に加え、第三者となるこの病院の審査委員会、監査委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の審査委員会の人および同省の担当者のみです。これら第三者におけるあなたの個人情報の取り扱いならびにその監督については、後述します。

これらの目的と異なる目的のために、あなたの個人情報を使用する場合は、事前にあなたおよび、あなたの家族(あるいは親族)にご説明し、了解を得てから使用いたします。本臨床研究は、京都府立医科大学附属病院内で実施するため、あなたを特定する情報を上記以外の第三者へ提供することは原則的にありません。

第三者へ情報を提供する必要がある場合は、その目的が適切であることを確認し、あなたおよび、あなたの家族(あるいは親族)にご説明の上、ご了承を頂いた場合に限り提供させていただきます。

(4) あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と、京都府立医科大学附属病院の個人情報管理と監督

前述のように、本臨床研究においては、主にこの病院の医師などからなる審査委員会・監査

委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の審査委員会の人および同省の担当者が、あなたの診療記録を閲覧することがありますが、このような人々には守秘義務が課せられており、あなたの個人情報全ては秘密とされます。

一方、この病院の審査委員会や監査委員会には、審査等の客観性を確保するため、あるいはあなたの病状や診療に関わるより専門的な医学的・科学的知識の提供を受けるために京都府立医科大学附属病院以外の外部の委員が参加しています。このような方々は第三者に相当しますので、このような場合については京都府立医科大学附属病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われます。従ってあなたの個人情報は全て秘密とされます。

(5) あなたの病状情報の公開による社会への還元と、その際のあなたの個人情報の管理措置

上記のような個人情報保護の体制のもと、あなたの情報は医療の向上のため、本臨床研究の成果を検討するときや、病状経過、試験成績などを公表・公開する場合は、あなたであることを特定できない形で、すなわち個人情報を完全に保護した状態で取り扱います。遺伝子治療臨床研究は社会的に広く関心を集めておりますため、病状経過などについては、個人を特定できない状態での公開(学術雑誌、学会、マスコミを含む)を原則として行います。その際は、あなたの個人情報を厳守して実施することをお約束しますのでご了承ください。

(6) あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利

本臨床研究で取り扱っている個人情報について、あなたが開示、訂正、利用停止を求めることができます。あなたが個人情報について疑問などがある場合には、担当医師にお問い合わせください。そのお申し出に応じて、手続きに関する詳細をご説明いたします。

また、担当医師とは別に個人情報に関する苦情等の窓口もございますので、疑問等がございましたらお問い合わせください。

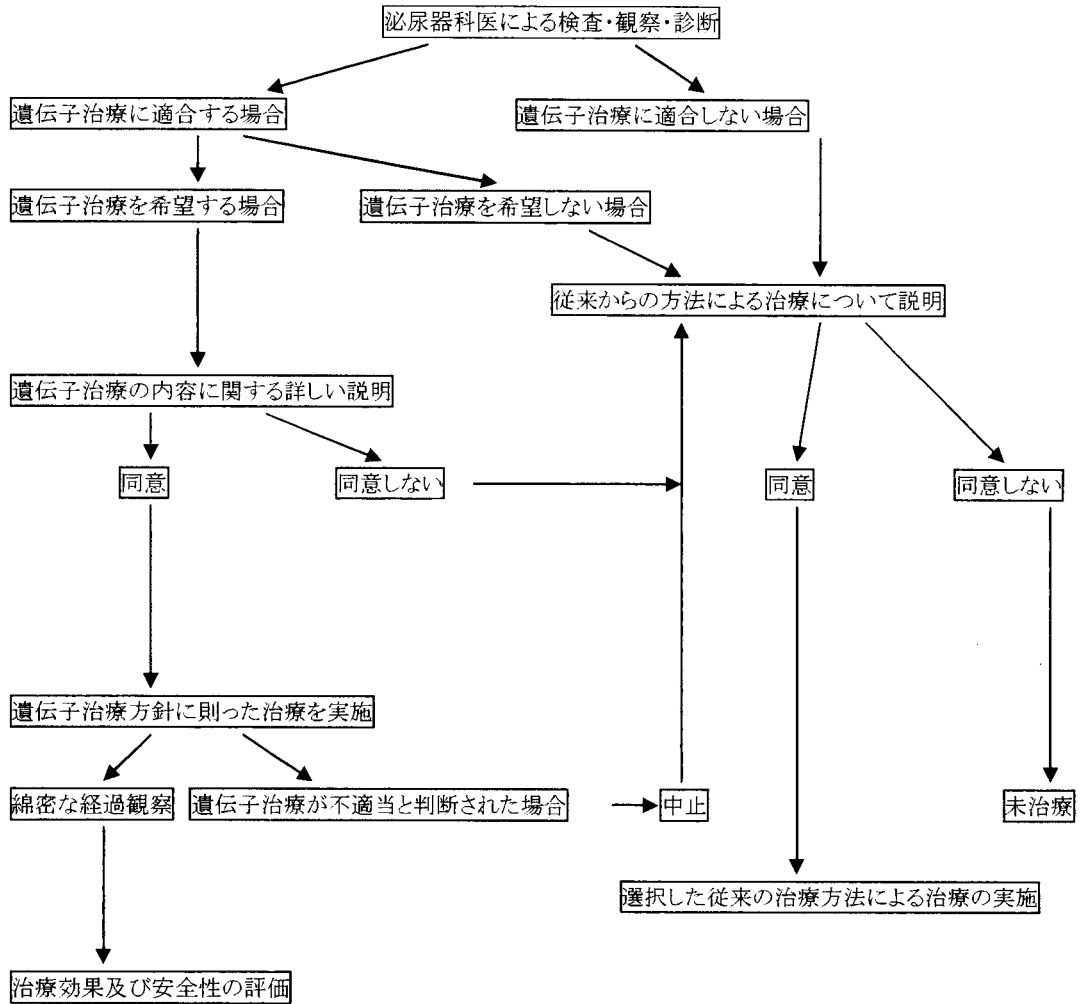
【個人情報に関する苦情等の窓口】

京都府立医科大学附属病院総務調整係 患者様相談窓口

TEL: 075-251-5233

以上説明させていただきました一連の臨床研究の流れを一覧表にしますと、付表1のようになります。

付表1. 治療計画の流れ



11. 問い合わせ先

総括責任者および共同研究者らは、この臨床研究についてあなたに詳しくそして分かりやすく説明できるようにこの説明文を作成し、またあらゆる質問に答えられるよう準備をしております。もしあなたがこの臨床研究に関連して、なにか質問したい場合には、通常の勤務時間内であれば三木恒治、若しくは主治医に連絡して下さい。でき得る限りすみやかに対応できるよう準備致します。外泊時・帰宅時など、今回の臨床研究現場(病院)から離れた場所で発生した医療上の緊急事態には、連絡が取れる方であればどなたでも構いませんので、下記の連絡先を通じて、担当医への連絡を依頼して下さい。

連絡先: 京都府立医科大学附属病院泌尿器科

電話: 075-251-5595(京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

075-251-5646(京都府立医科大学附属病院救急医療部)

FAX: 075-251-5598(京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

12. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

この研究は進行期腎細胞癌に対するヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる臨床研究の安全性及び医学的効果(治療効果)を評価するために、生命維持が施行直前に困難な状態ではない患者さんを対象として計画され、以下に示す研究者の総意によって実施されるものです。なお、本臨床研究に関する最終的な責任は総括責任者が負うものと致します。

臨床研究の正式名称: ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

実施施設: 京都府立医科大学附属病院

実施施設長: 京都府立医科大学附属病院病院長

岩井直躬

総括責任者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・教授

三木恒治

共同研究者: 京都府立医科大学医学部医学科・腫瘍薬剤制御学・准教授

高羽夏樹

共同研究者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・准教授

河内明宏

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・講師
沖原宏治

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・助教
三神一哉

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・助教
中村晃和

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・講師
山上卓士

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学分野・教授
若林俊彦

共同研究者:独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院・院長
吉田 純

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授
水野正明

13. 書類その他

この説明書と同意書の原本は京都府立医科大学附属病院で保存します。今後の参考と個人的な記録としてこの書類の写しをあなたにお渡しますので大切に保存して下さい。

私は患者 殿(代諾者 殿)に対して、この遺伝子治療臨床研究の目的、必要性、危険性、合併症などについて説明いたしました。

年 月 日

京都府立医科大学附属病院

役職

説明者医師 (印)

「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」に関する同意書

京都府立医科大学附属病院長 殿

私は、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の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。また、私は、この遺伝子治療臨床研究について主治医と話し合い、私が抱く疑問について主治医及び研究者に尋ねる機会を持つことができました。私は、私の自由意思により、この遺伝子治療臨床研究に参加することに同意します。また、この遺伝子治療を行う上で必要な処置を受けること、及びこの治療中に予測し得ない状況が発生した場合にそれに対処するための緊急処置を受けることにも併せて同意します。この臨床研究への参加に一旦同意した後でも、いかなる不利益を被ることなく、この臨床研究への参加を随時拒否することができることについても説明を受け理解しています。

- あなたの病気(腎細胞癌)について
- あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
- 遺伝子治療について
- 具体的な手順について
- 病巣部を治療効果判定および研究の目的で生検することについて
- 病理解剖について
- 効果判定と追跡調査について
- あなたの保護について
- 費用について
- 本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合について
- セカンドオピニオンについて
- 個人情報の保護について
- 問合せ先・緊急連絡先
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
- その他

年 月 日

患者

住所:

氏名:

署名

(印)

患者親族または理解補助者

住所:

氏名:

(続柄:)

署名

(印)

説明医師(担当医)

所属:

氏名:

署名

(印)

立会人

連絡先または所属 :

患者との関係:

氏名:

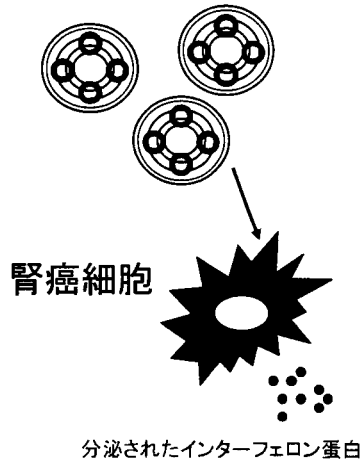
署名

(印)

付図1:リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による腎細胞癌への抗腫瘍効果

リポソームにくるまれたヒトβ型インターフェロン遺伝子による遺伝子治療は以下の図に示すメカニズムで腎癌細胞を殺します。

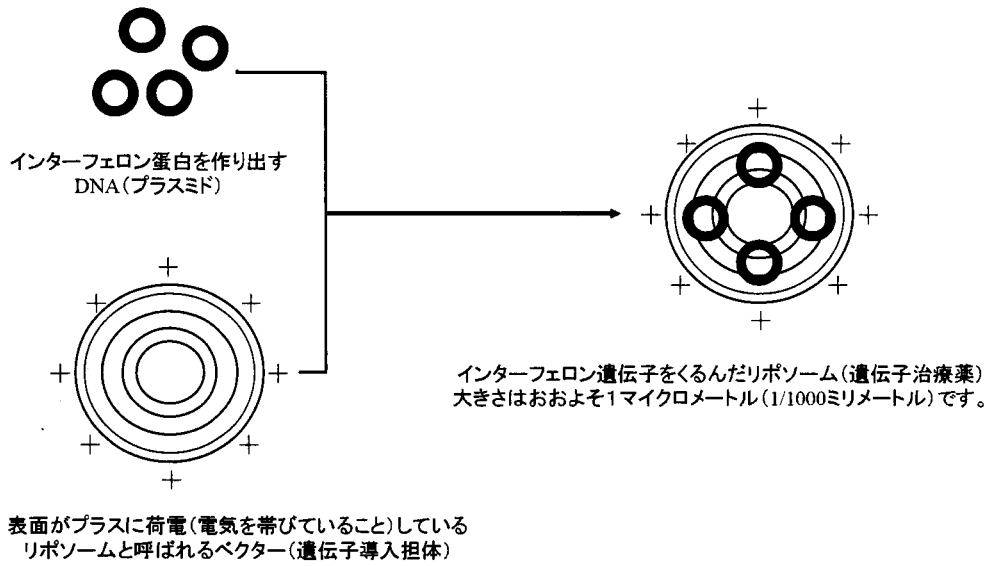
インターフェロン遺伝子をくるんだリポソーム



- 1.アポトーシスの誘導
インターフェロン遺伝子が腫瘍細胞に入ると腫瘍細胞にはアポトーシスと呼ばれる細胞死が誘導されます。
- 2.インターフェロン蛋白による細胞増殖抑制
まわりに分泌されたインターフェロン蛋白が腎癌細胞の成長を抑えます。
- 3.免疫の活性化
上で述べた2つの効果により免疫力が高まります。腎癌細胞を攻撃できる能力をもったリンパ球がたくさん動員され、腎癌細胞を殺します。

注:これらの抗腫瘍効果は、これまでの培養細胞あるいは実験動物での検討によって確認されたものです。人間の治療においても同様の効果が期待できると考えておりますが、人間において上記のような効果が実証されているわけではありません。

付図2: 遺伝子導入に用いられるリポソーム製剤の模式図



付図3.

治療スケジュールを以下に示します。

項目	1回目		2回目		3回目		4回目		5回目		6回目		
	投与前 一週 以内	第1週 Day1 治療前	Day1 治療後	第2週 Day8 治療前	Day8 治療後	第3週 Day15 治療前	Day15 治療後	第4週 Day22 治療前	Day22 治療後	第5週 Day29 治療前	Day29 治療後	第6週 Day36 治療前	Day36 治療後
同意取得	○												
皮膚テスト	○												
腫瘍径の測定	○	○		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価													
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現)		○										○	
プラスミドDNAのPCR (血液、尿)		○						○					
血中抗プラスミド抗体		○						○					
血中サイトカイン		○						○					
血中CD4/8		○						○					

項目	第7週 Day43	第8週 Day50	第9週 Day57	第10週 Day64	第11週 Day71
同意取得					
皮膚テスト					
腫瘍径の測定	○	○	○	○	○
血液検査	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○
安全性の評価	○	○	○	○	○
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現)					
プラスミドDNAのPCR (血液、尿)	○				○
血中抗プラスミド抗体	○				○
血中サイトカイン	○				○
血中CD4/8	○				○

(上記の各点に1回を1週とする)
(入院は原則として7週間必要)

項目	第15～55週 第(4n+3)週 (n=3～13) (1回/4週)
腫瘍径の測定	○
血液検査	○
尿検査	○
安全性の評価	○

(研究対象者) 様

1 課題名

ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究における遺伝子解析に関する研究

2 実施責任者及び実施担当者の職・氏名

(実施責任者) 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授 三木恒治
 (実施担当者) 京都府立医科大学医学部医学科 腫瘍薬剤制御学 准教授 高羽夏樹
 (実施担当者) 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 准教授 河内明宏
 (実施担当者) 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 講師 沖原宏治
 (実施担当者) 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 助教 三神一哉
 (実施担当者) 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 助教 中村晃和
 (実施担当者) 京都府立医科大学大学院医学研究科 放射線診断治療学 講師 山上卓士
 (共同実施機関) 名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学分野 教授 若林俊彦
 (共同実施機関) 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 院長 吉田 純
 (共同実施機関) 名古屋大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学分野 准教授 水野正明

3 実施計画の意義、目的及び方法について

研究の意義: ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療によって治療病巣における遺伝子発現がどのように変化するかを明らかにすることにより、本遺伝子治療の分子生物学的作用機序が明らかになる可能性が考えられます。また、個々の患者さんの治療病巣における遺伝子発現の変化と治療効果の関連を解析することにより、本遺伝子治療の改良およびより有効な治療の開発につながる可能性が考えられます。一方、本遺伝子治療により病巣へ注入されたプラスミド DNA が血液中、尿中にどの程度存在するかを調べることにより、本遺伝子治療の安全性をより詳細に評価することができ、より安全な治療方法の開発につながる可能性があります。

研究の目的: 個々の患者さんの治療病巣における遺伝子発現の変化と治療効果の関連を解析し、さらに血液中および尿中のプラスミド DNA を測定することにより、本遺伝子治療の効果予測因子の同定、ならびに本遺伝子治療の効果および安全性の向上を目的とした研究です。

研究の方法: 本遺伝子治療製剤の 1 回目および 6 回目 (1 コースの最終回) の投与時に治療する病巣より、組織生検用の穿刺針を用いて採取した組織におけるいろいろな遺伝子の発現の変化について調べます。遺伝子については、本遺伝子治療により導入されるヒト β 型インターフェロンのほか、炎症反応、免疫反応、細胞死の誘導などに関わる遺伝子について調べます。また、本遺伝子治療開始前および後の血液中、尿中にどの程度、病巣部に注入されたプラスミド DNA が存在するかを調べます。本研究では、本遺伝子治療の効果および病気の状態と各遺伝子の発現の変化が関係しているかを検討することも重要です。研究のためにカルテの情報や、アンケート内容も匿名化 (個人情報容易にわからない状態) を施した後、利用させていただきます。

4 実施計画の概要について

1 回目および 6 回目（1 コースの最終回）の本遺伝子治療製剤注入の際に、それに先立って製剤注入予定部位から、専用の組織生検用穿刺針を用いて腎細胞癌の組織を採取します。採取した組織を用いて治療効果判定および研究の目的で、いろいろな遺伝子の発現を解析する予定です。遺伝子発現の解析は、採取した組織より抽出した RNA を用いて行います。また、血液および尿より DNA を抽出した後に血中および尿中のプラスミド DNA について調べます。

5 研究対象者等からインフォームド・コンセントを受けるに当たっての説明事項

(1) 実施計画への参加は任意です。

この計画への協力の同意はあなたの自由意思で決定してください。決して強制いたしません。自由なお気持ちでご判断ください。

(2) 実施計画への参加に同意しないことにより不利益な対応は受けません。

この計画への協力の同意をしなくても、あなたは何ら不利益を被ることはありません。

(3) 同意した場合でも、いつでも文書により不利益を受けることなく撤回することができます。

一旦同意した場合でも、いつでも同意を文書により撤回することができます。その場合、あなたが不利益を受けることは一切ありません。しかし、本研究の結果が学会や医学雑誌などに発表された後の撤回は不可能となりますのでご承知おきください。

(4) 同意が撤回された場合、試料等及び研究結果は廃棄されます（連結不可能匿名化されている場合等を除く）

同意を撤回された場合は採取した組織や遺伝子を調べた研究結果などはすべて廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように研究結果を廃棄することができない場合があります。

(5) 研究対象者等に選ばれた理由

本研究は、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」に同意の上、参加される患者さん 5 人を対象に行う予定です。あなたの病気の状況は、医師の診断により、この遺伝子治療臨床研究の参加基準に合致していましたので研究への協力を依頼することになりました。

(6) 実施期間

承認日 ～ 年 月 日

(7) 予測される研究結果及び研究対象者等に対して予測される危険や不利益（社会的な差別等社会生活上の不利益も含む。）及びその対応

本研究の結果が、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療の改良・向上に貢献する可能性があります。この研究に参加することにより、社会的な不利益や危険性を受けることは常識的には考えられません。この研究のために病巣部の生検を行いますが、遺伝子治療製剤の注入と同様に穿刺用針を用いて行いますので、遺伝子治療製剤の注入と同様の危険性は伴います。つまり、出血と感染の危険性がありま

すが、生検は本遺伝子治療製剤の1回目および6回目（1コースの最終回）の投与時に注入の直前に行うため、注入に伴う危険性を有意に高めるものではないと考えられます。なお、この研究のために行う生検に伴い、副作用が生じた場合は、専門の医師が直ちに適切な処置を行いますので、直ちに担当の医師、または、看護師へお知らせ下さい。この副作用に対する治療費については、京都府立医科大学附属病院が負担しますので、患者さんの医療費負担はありません。ただし、患者さんの副作用との因果関係に関する判定は、私達とは利害関係が無く、当院において本遺伝子治療臨床研究のために設置している「安全・効果評価・適応判定部会」で検討して行います。また、医療費以外の実費（通院のための交通費、宿泊費など）や、療養中の休業中の補償金、その他補償金については受けられません。

- (8) 研究対象者及び代諾者等の希望により、他の提供者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で実施計画及び実施方法についての資料を入手又は閲覧することができます。

ご希望があれば、この研究の詳しい研究計画書の内容を見ていただくことができます。他の患者さんの個人情報の保護や本研究を行う上で支障がない場合には、ご希望をかなえることができます。

(9) 個人情報の保護方法

各患者さんの個人情報は、試料の提供が行われる病院の個人情報管理者と呼ばれる研究者が同機関にて厳重に保管・管理します。本研究では、個人情報管理者は試料等提供者に対して独自の研究用ID（記号や番号）をつけて、病院での患者ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日などの個人を特定しうる情報を削除する連結可能匿名化という作業を行います。共同研究機関には研究用IDをつけて組織またはRNA、DNAが送られますので、個人情報の伝達は行われなくなります。また個人情報は個人情報管理者が試料等の提供が行われる院内の外部記憶装置（専用ノートパソコンのハードディスクや外付けハードディスク）に記録し、鍵をかけて責任を持って厳重に保管・管理し外部へ持ち出さないものとし、コンピューターで情報を管理する場合はネットワークより隔離いたします。これにより、第三者が個人情報を得ることとはならない状態になると考えられます。

(10) 計画の一部を委託する場合の匿名化の方法等

組織からのRNAの抽出および遺伝子発現の解析、または血液、尿からのDNA抽出およびプラスミドDNAの検出検査を共同研究機関に委託することがあります。その場合は、組織、RNA、DNAを匿名化した上で個人の情報がわからないようにして委託します。

(11) 特許権等の知的財産権を生み出した場合の帰属先について

この実施計画の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利やそれに基づく経済的利益は国、研究機関を含む共同実施機関及び実施担当者などに属します。

(12) 成果の公表について

あなたの協力によって得られたこの研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名など個人を特定できる情報は一切明らかにされないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

(13) 試料等の保存及び使用方法について

組織サンプル、血液サンプル、尿サンプルとも分析されるまでは、京都府立医科大学泌尿器科研究室において-80℃にて凍結保存されます。組織サンプルより RNA を、血液サンプルおよび尿サンプルよりプラスミド DNA を分離した後に分析いたします。

(14) 研究終了後の試料等の保存、使用又は廃棄の方法について（他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む）

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。しかしながら、もし、あなたが同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保管させていただきたいと思っております。この場合も(9)で説明した方法により分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。

なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその計画書を「京都府立医科大学医学倫理審査委員会」において承認を受けた上で利用します。

(15) 費用負担に関する事項

ここで行われる遺伝子治療臨床研究における遺伝子解析に関する研究については、必要な費用は、京都府立医科大学泌尿器科の研究費から支払われますので、あなたが負担することはありません。また、交通費などの支給は行いません。

(16) 試料等の提供は無償です

試料の提供に対しては報酬をお支払いいたしませんのでご了承願います。

(17) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等について

この実施計画についてのお問い合わせ先は京都府立医科大学泌尿器科・腫瘍薬剤制御学において受け付けております。

電話番号：075-251-5595（京都府立医科大学泌尿器科医局）

担当者名：高羽 夏樹（京都府立医科大学腫瘍薬剤制御学・准教授）

中村 晃和（京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学・助教）

6 説明者の氏名、所属及び捺印並びに説明を行った日時、場所

氏名				印
所属				
日時	年	月	日	
場所				

同 意 書

実施責任者

所属・職 京都府立医科大学大学院医学系研究科・泌尿器外科学 教授
氏 名 三木 恒治 様

私は（課題名）ヒトB型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究における遺伝子解析に関する研究の実施について（説明者）より（日時） 年 月 日、（場所）

において説明文書を用いて説明を受け、実施計画の意義、目的、方法、個人情報の保護方法などについて十分理解しました。

1 説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けてください）

- | | |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子の分析を行うこと | <input type="checkbox"/> 実施計画・実施方法の資料入手及び閲覧について |
| <input type="checkbox"/> 研究責任者の氏名及び職名について | <input type="checkbox"/> 個人情報の保護方法 |
| <input type="checkbox"/> 計画の意義、目的 | <input type="checkbox"/> 計画の一部を委託する場合の匿名化の方法 |
| <input type="checkbox"/> 研究方法 | <input type="checkbox"/> 研究から生じる特許権等の知的財産権の帰属先について |
| <input type="checkbox"/> 研究計画参加の任意性と撤回の自由について | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表について |
| <input type="checkbox"/> 同意撤回時の試料及び研究結果の廃棄について | <input type="checkbox"/> 試料等の保存及び使用方法について |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者に選ばれた理由 | <input type="checkbox"/> 研究終了後の試料等の保存、使用、廃棄について |
| <input type="checkbox"/> 実施期間 | <input type="checkbox"/> 費用負担について |
| <input type="checkbox"/> 予測される研究結果 | <input type="checkbox"/> 試料等提供の対価はないこと |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者に対して予測される危険・不利益 | <input type="checkbox"/> 問合せ、苦情等の窓口（連絡先）について |

2 研究協力への同意（□の中にご自分でレを付けてください）

- 私は、以上の説明を十分理解した上で、私の試料等を提供すること、及び提供する試料等が本研究に使用されることに同意します。

3 研究試料の保存への同意（□の中にご自分でレを付けてください）

- 私は、以上の説明を十分理解した上で、私の試料が将来の研究のために本研究終了後も保管されることに同意します。

年 月 日

試料等の提供者

氏 名
生年月日
住 所
電話番号

印

資料 11

インフォームド・コンセントと患者及びその家族からの同意
遺伝子治療臨床研究の追加継続のための説明と同意書

説明日： 年 月 日

患者氏名：

説明医師名：

ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究の追加継続についての説明書

【はじめに】

あなたの病気は腎癌です。残念なことに、腎癌に有効とされる標準的治療法が行われたにも関わらず、①再発・②腫瘍の増大傾向・③従来有効とされてきた治療がこれ以上実施困難な状況を認めることから、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法として、「腎癌に対するベータ型インターフェロン遺伝子治療」について説明させていただいた上で、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」にすでに参加いただき、遺伝子治療製剤を用いた治療を受けていただきました。そこで、本遺伝子治療の追加継続について説明させていただきたいと思います。遺伝子治療とは 遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。

これまでに実施された癌に対する遺伝子治療はそれほど多くはなく、治療効果・安全性がまだ完全には確立されていません。サルなどを用いた安全性試験の結果から、今回あなたに説明する本臨床研究は比較的安全であろうと考えられますが、予測し得ない副作用が起こる可能性も否定できません。

今回説明する遺伝子治療は、少量の同一製剤を用いたヒトの他疾患(脳腫瘍・悪性黒色腫)での臨床使用実績はありますが、今回の使用予定量は従来よりも多く、ヒトの腎細胞癌に使用されるのも今回が世界で初めてです。

また、本臨床研究は医師が実施する研究であり、文字通り研究的一面も持っています。

あなたはすでにヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いた遺伝子治療を受けておられますが、遺伝子治療を担当する医師以外の委員で構成される審査委員会が治療開始 13 週後に開かれ、あなたに対する本遺伝子治療の安全性(重篤な副作用がないか)と有効性(腫瘍の縮小効果もしくは腫瘍の増大を抑制する効果があるか)が確かめられました。このような場合には、十分な説明を受けていただいた後に患者さんの希望があれば、同様の治療を追加することができますので、今回はその説明をさせていただきます。

臨床研究について

新しい治療法、あるいは薬剤が一般的に使われるようになるまでには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験と言います。これまでに患者さんに行われた遺伝子治療は臨床研究などとして実施されています。

一般的に臨床研究は次の3つの段階からなっています、(1) 第Ⅰ相試験: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。(2) 第Ⅱ相試験:第Ⅰ相で確認された方法で治療を行い、その投与量で効果があるかまた安全性はどうかを調べる段階。(3) 第Ⅲ相試験:現在一般的に使用されている治療や薬剤と比較する段階。

今回あなたにご紹介する遺伝子治療も臨床研究として実施されます。さらに本臨床研究は、治療の安全性を調べることを主たる目的としており(主要エンドポイントと呼びます)、さらに治療効果を示す投与量を調べる目的も含まれています(副次エンドポイントと呼びます)。従って、本臨床研究は第Ⅰ相+第Ⅱ相試験に相当します。

これから私達が、京都府立医科大学附属病院で行われる遺伝子治療の臨床研究について文章および担当医師の口頭で説明します。以下の説明をよく読んで十分に理解していただいた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをお考えください。

- (1) この臨床研究に参加されることは、あくまでもあなたの自由意思によるものです。したがって、一旦同意した後も随時、この臨床研究への参加を文書にて拒否できます。
- (2) この臨床研究に参加することによって、必ずしも病気が治癒するとは限りません。しかし、ほかの人々やこれからの新しい医療に役立つ多くの知見が得られることが期待できます。
- (3) 本治療法のヒトでの安全性は確認されていません。そのため予測し得ない副作用が起こる可能性もあります。
- (4) たとえこの臨床研究を断っても、あなた自身がその後の治療で不利益をこうむることはありません。

以下の説明文では、この臨床研究の特徴、期待される効果、安全性と危険性、その他の関連した事項が、次頁の目次に従って記載されています。説明の内容を十分理解した上であなたのお考えをお示し下さい。なお、あなたが抱かれている疑問については、どんな些細なことでも結構ですので、説明を行う医師にお尋ね下さい。

日時： 年 月 日

担当医師：

目次

はじめに

1. あなたの病気(腎細胞癌)について
2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
 - (1) 現在行われている治療法
 - (2) 今後のあなたの治療法
3. 遺伝子治療について
 - (1) 遺伝子治療とは
 - ① 遺伝子とは
 - ② 遺伝子導入担体(ベクター)とは
 - ③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類
 - ④ ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いたグリオーマ、悪性黒色腫に対する遺伝子治療
 - (2) 今回の遺伝子治療について
 - ① ヒト β 型インターフェロン遺伝子
 - ② リポソーム
 - ③ IAB-1
 - ④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由
4. 具体的な手順について
 - (1) 手順
 - ① 事前検査
 - ② 遺伝子治療の内容
 - ③ 現時点で想定できる不測の事態
 - (2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について
 - (3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について
5. 効果判定と追跡調査について
6. あなたの保護について
7. 費用について
8. 本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合について
9. セカンドオピニオンについて
10. 個人情報の保護について
11. 問い合わせ先
12. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
13. 書類その他

1. あなたの病気(腎細胞癌)について

腎細胞癌とは血液を濾過して尿を作る腎臓という臓器に発生する癌で、40歳代から70歳代に多く発症します。男女比はおおよそ2:1です。血尿やお腹の違和感で見つかることもあります。深い所にある臓器なのでなかなか症状が出にくく、症状が出てくる段階では他の臓器へ転移している場合も少なくありません。最近では人間ドックや癌検診などで行われている超音波検査で偶然発見される患者さんが増えてきています。

2. あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について

(1) 現在行われている治療法

腎細胞癌の特徴は、他の癌で一般的に使われる抗癌剤などのお薬や放射線があまり効かないという事です。したがって手術で完全に摘出する事がたいへん重要です。しかし、発見が遅れた場合などのいわゆる進行した状態になると、多くの場合、周囲に広がっていくと同時に、リンパ節、肺、骨、肝臓などへ転移を起こしてきます。転移病巣が単発の場合、原発病巣(腎臓の腫瘍)および転移病巣を手術で完全に摘除できた場合の術後5年目の生存率は約30%と報告されており、転移病巣への手術の効果もある程度期待できます。また、転移病巣への手術は、骨転移病巣による神経圧迫などの、転移病巣が原因で生じている自覚症状の軽減を図ることは期待できます。しかしながら、転移病巣が多発している場合には、転移病巣への手術を行っても患者さんの予後が明らかに改善するという報告はありません。手術で取りきれないものや、転移してしまったものに対しては、インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカインと呼ばれる蛋白を利用した薬物治療が行われています。これらのサイトカインを用いた薬物治療は患者さんの免疫力を高めることによって、癌を攻撃するので、免疫療法と呼ばれています。10~20%の患者さんはこの治療によって、癌が縮小するといわれていますが、残念ながら残りの8割程度の患者さんには効果がありません。また、この治療によって一時的に癌が小さくなくても、やがて大きくなっていく場合がほとんどです。なお、インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカインが腎細胞癌の転移病巣の治療として使用されるようになる以前は、女性ホルモンの一種である黄体ホルモンが腎細胞癌に対する薬物治療として使用されていました。腎細胞癌に対するインターフェロンの効果を判定するために、インターフェロンと黄体ホルモンのそれぞれの効果を比較する臨床試験が海外で行われ、生存期間の延長については、中央値で8.5ヶ月と6.0ヶ月と、インターフェロンの方が長かったと報告されています。また、インターロイキンとインターフェロンが生存期間の延長に及ぼす効果は、ほぼ同等であると報告されています。近年、ソラフェニブ、スニチニブなどの分子標的治療薬が転移のある腎細胞癌の患者さんの治療に用いられるようになりました。これらの薬は、複数の酵素(分子)を選択的に阻害することにより、癌細胞の増殖とその栄養血管の増殖を抑える作用を持っています。これまでに海外で第Ⅲ相臨床試験が、国内で第Ⅱ相臨床試験が行われました。転移に対する治療がこれまでに行われていない腎細胞癌の患者さんを対象にスニチニブとインターフェロン α を

比較した海外の第Ⅲ相臨床試験では、インターフェロン α による腫瘍縮小効果が6%の患者さんに認められ、これまでに報告されているよりもやや低い効果でした。これに対して、スニチニブでは31%の患者さんに認められ、スニチニブの縮小効果の方が優れていることが示されました。しかしながら、スニチニブにより完全に腫瘍がなくなった患者さんは1%未満でした。また、腫瘍の進行・増大を抑える作用についても、スニチニブの方がインターフェロン α よりも優れていることも示されましたが、1年後には80~90%の患者さんで進行していました。免疫療法が無効となった転移を持つ腎細胞癌の患者さんに対して、ソラフェニブとプラセボ(偽薬)を比較した臨床試験では、プラセボの腫瘍縮小効果が2%の患者さんに認められたのに対して、ソラフェニブでは11%の患者さんに認められ、ソラフェニブの方が有効であることが示されましたが、ソラフェニブにより完全に腫瘍が消失した患者さんは1%未満でした。また、腫瘍の進行・増大を抑える作用についても、ソラフェニブの方がプラセボよりも優れていることも示されましたが、1年後には80~90%の患者さんで進行していました。国内の臨床試験でも国外とほぼ同様もしくはやや良い効果とほぼ同等もしくはやや高い頻度の副作用が報告がされました。この結果、日本国内では、2008年よりスニチニブおよびソラフェニブの保険治療が開始されています。分子標的治療薬による治療には、従来の免疫治療よりも優れた効果や免疫療法が無効となった患者さんに対する効果が期待できるものの、効果の得られない患者さんもあり、まだ確実に有効な治療とは言えない状況です。これらの治療薬は内服薬であるため、患者さんの負担は少ないと思われませんが、以下のような特有の副作用が比較的高頻度に認められることも明らかになりました: 高血圧(約10~50%)、手足症候群(約20~60%)、甲状腺機能低下症(約5~15%)。これらの副作用は薬の減量または休薬で対応できることもわかってきましたが、嚴重な経過観察のもとに、投与する必要があると認識されています。

このように進行した腎細胞癌の患者さんには確実に有効な治療法が確立されていないため、新しい治療法の開発が望まれています。

(2) 今後のあなたの治療法

健康診断での超音波検査などによる早期発見と手術療法の進歩、その後に実施されるインターフェロンなどのいわゆるサイトカインを用いた免疫療法及び分子標的治療薬による治療などにより腎細胞癌の治療成績は向上しました。あなたに対しても、これまでの様々な過去のデータ(治療成績など)から、状況に応じ最善と考えられる治療法が行われてきました。

しかし、あなたの場合、このような治療法が行われたにも関わらず、再発または腫瘍の増大傾向が認められるか、従来有効とされてきた治療が、これ以上実施困難な状況であることから、残念ではありますが、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。

今後の治療としてあなたが選択できるのは

- ① 手術(再手術の場合、腫瘍の完全な摘出は困難です。)
- ② 各種抗癌剤による化学療法
- ③ サイトカインなどを用いた免疫療法の継続
- ④ 分子標的治療薬による治療の継続
- ⑤ 国内で治験が実施されている医薬品や国内外における臨床研究段階の治療法

などがあります。しかし、上記の①②③の治療方法は、当施設での経験およびこれまでの国内外からの報告から判断して、いずれも現在のあなたの病状に対して効果を期待することは難しいと思われまます。⑤については、骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)、癌ペプチドワクチンがあります。骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)は、HLA 適合ドナー(組織適合性がある程度同じ人:兄弟、姉妹のことが多い)より提供された骨髄を腎癌の患者さんに移植すると、移植された骨髄細胞の中の免疫細胞が癌細胞を非自己と認識し攻撃することを利用した治療方法です。国外の治療成績は、奏効率(病巣が50%以上縮小する率)が40-50%と良好な結果でありましたが、国内で行われた約20例の報告では、奏効率は約20%で、死亡例が1例ありました。ミニ移植では、移植された骨髄が生着し、腫瘍に対する効果が現れるまでに、数ヶ月かかります。また、移植された骨髄細胞は癌のみならず、患者さんの正常の臓器をも攻撃するため、色々な副作用が生じます。癌ペプチドワクチンは、腎癌特異的に発現されているタンパク質のごく一部(ペプチド)を合成し、患者さんの皮下に注射することにより、患者さんの腎癌に対する免疫力を高める治療法です。注射されたペプチドは患者さんのHLA分子(組織の型を決める分子)とともに、免疫細胞の一種に認識された後に、癌に対する免疫力が高められます。よって、用いるペプチドに合うHLAの型の患者さんにしか用いられません。近年、国内ではCA9と呼ばれる、腎癌特異的に発現しているタンパクのペプチドを用いた臨床試験が23名の腎癌の患者さんに対して行われました。3例(13%)で病巣の50%以上の縮小がみられ、6例(26%)では、腫瘍の増大が6ヶ月以上にわたりみられませんでした。生存期間の中央値は21ヶ月でした。

以上の2つの治療法については、まだ国内では保険治療として承認されておらず、長期の治療成績もまだ報告されていません。

そこで、我々のこれまでの研究成果などから、あなたの病状の改善が期待できる可能性のある方法である、“ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療”について、説明させていただきたいと思ひます。腎細胞癌の免疫療法として通常行われるインターフェロンを用いた治療は、腫瘍に対する全身の免疫力を強めるために、インターフェロンαを皮下注射または筋肉内注射で投与します。通常、外来通院または患者さんによる自己注射で行える治療がありますが、副作用として発熱、倦怠感などがみられます。一方、本遺伝子治療では、IAB-1(インターフェロンβの遺伝子を含むプラスミドをリポソームという脂質の膜に包んだもの)をCTや超音波を用いて観察しながら穿刺針を用いて、転移病巣部に直接注入します。穿刺に伴う合併症(出血、感染など)は低いながらもあるため、入院による治療が必要です。本遺伝子治療では、病変部でインターフェロンβの遺伝子よりインターフェロンβタンパクが産生され癌細胞に直接作用する効果と癌細胞に対する全身の免疫力を高める作用が期待できると考えられています(付図1)。腎癌の培養細胞や動物の皮下に形成した腎癌を用いた基礎実験では、インターフェロンβタンパクを直接、病変部に投与するよりも強い治療効果がえられることを確認しています。なお、以下に各治療法の長所と短所を示します。

治療法	長所	短所	保険適応
骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植)	奏効率の高い報告がある	副作用が多い ドナーが必要 効果発現が遅い(5-6ヶ月) 国内では治療関連死の報告あり	なし
癌ペプチドワクチン	副作用が少ない 治療方法が比較的簡単	HLA が適合しないと施行できない	なし
分子標的治療	癌の増殖を抑える効果がある 内服薬である 奏効率が高い	副作用が多い(高血圧、手足症候群、甲状腺機能低下症)	あり
手術	すべて摘除しえた場合には完治の可能性が見込める	侵襲(からだにかかる負担)が大 きい	あり
化学療法	免疫療法との併用で効果が上がる場合あり	単独では、ほとんど効果がない	なし
サイトカインの継続	癌の増殖を抑制できることがある	副作用が多い	あり
本遺伝子治療	直接効果(癌の増殖抑制)と間接効果(癌に対する免疫力の活性化)の両方が期待できる 局所投与のため全身の副作用は低いと予想される	CT または超音波装置を用いて、針で穿刺を行う必要があり、それに伴う合併症の可能性がある	なし

3. 遺伝子治療について

(1) 遺伝子治療とは

遺伝子を一部取り出して加工し、これを患者さんの体内に直接もしくは間接的に投与して治療効果を得ようとする治療法です。直接的投与とは治療のための遺伝子を注射や点滴あるいは噴霧を使って患者さんの体内に投与する方法です。間接的投与とは、患者さんの体からリンパ球や癌細胞などを取り出し、これに治療のための遺伝子を入れて再び患者さんの体内にもどす方法です。今回私たちがお話しする遺伝子治療は直接的投与になります。

① 遺伝子とは

遺伝子とは私たちの体を作っているタンパク質の設計図です。その本体は DNA(デオキシ

リボ核酸)という化学物質で、ヒトの細胞の場合、約 2 万 2 千個の設計図があるといわれています。今回の遺伝子治療ではヒト β 型インターフェロン遺伝子が用いられます。この遺伝子が作り出すヒト β 型インターフェロン蛋白は以前より腎細胞癌の治療に用いられてきましたが、遺伝子を使うことで蛋白よりもっと効果的な治療効果が得られることが基礎的な動物実験などで確かめられています。

② 遺伝子導入担体(ベクター)とは

遺伝子を細胞に運び込むために用いられる遺伝子導入担体をベクターと呼びます。大きく分けてベクターにはウィルスベクターと非ウィルスベクターの2つがあります。ウィルスベクターとは、治療のための遺伝子を組み込んだウィルスです。もちろん本来のウィルスの持っている病原性はさまざまな方法で弱められていますが、大量に使用したときには問題が起こる可能性も指摘されています。一方、非ウィルスベクターとは合成脂質など人工的に合成されたベクターの総称です。様々な種類のもので研究・報告されていますが、今回の遺伝子治療では正電荷多重膜リポソームと呼ばれる非ウィルスベクターを用います。

③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類

1994 年、米国の Simons らは手術的に摘出した腎細胞癌の腫瘍細胞を体外で培養し、これにサイトカインの一種である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の遺伝子をレトロウィルスベクターを用いて導入し、増殖を防ぐために放射線を照射した後、腎細胞癌患者へ移入する最初の腎細胞癌の遺伝子治療を行いました。彼らの報告によると、18 人に対し実施し、1例で腫瘍の 50%以上の縮小効果を認めています。13例は治療開始後 12ヶ月以内に死亡しています。副作用として、掻痒(4例)、蕁麻疹(2例)、便秘(1例)、深部静脈血栓症(1例)、筋肉痛(2例)が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。同様の遺伝子治療は 1999 年から日本でも 4 人に対し実施されました。しかしこの臨床研究では、どの患者さんにも 50%以上の腫瘍の縮小を確認できませんでした。4 例ともすでに亡くなり、治療開始後の生存期間は7ヶ月、45ヶ月、72ヶ月、103ヶ月でした。また、副作用として発熱(38℃未満)(2例)、接種局所の発赤、腫脹、硬結(4例)、が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。その後も腎細胞癌に対しては、米国などにおいて種々のサイトカイン遺伝子を中心に、いくつかの遺伝子治療が試みられています。中でも Galanis らは、インターロイキン2遺伝子を用いた、非ウィルスベクター(正電荷リポソーム製剤;詳しくは後に述べます)による進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の臨床研究を実施して、その結果を 2004 年に報告しています。使用した遺伝子は異なりますが、この臨床研究の実施方法は、私たちが行う臨床研究と比較的類似しており、同じ種類の非ウィルスベクターを用いて遺伝子治療を行っています。その報告によると、登録 31 症例が腎細胞癌患者であり、1例(3%)で著効、2例(6%)で有効、7例(23%)で安定、21例(68%)で進行という結果でした。また、この臨床研究では最大 4,000 μ g という比較的大量のプラスミド DNA を皮下、リンパ節、肝臓、腎臓、副腎、後腹膜、胸壁などに対し週 1 回、計 6 回注入しています。副作用として、注入部痛(軽度;5例、中等

度;3例)、倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒などの全身症状(軽度;19例、中等度;4例)、疲労6例(軽度)、嘔気3例(軽度もしくは中等度)、アレルギー反応(中等度;1例)が、報告されていますが、重篤な副作用は認められませんでした。治療開始後の生存期間は、2-72ヶ月(中央値11ヶ月)で、1年生存率が48%、3年生存率が19%と報告されています。

④ ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤を用いた脳腫瘍(グリオーマ)、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する遺伝子治療

今回あなたに使用予定のヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤を用いた遺伝子治療は、5人の脳腫瘍の患者さんに対して、名古屋大学医学部附属病院にて、また、5人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんに対して、信州大学医学部附属病院において、すでに実施されています。この2つの遺伝子治療臨床研究の内容と結果のまとめを以下の表に示します。両方の遺伝子治療とも、認められた副作用はすべて軽度で、特に問題になるものはなく、遺伝子治療と直接の関連が疑われたものはわずかでした。

脳腫瘍に対する治療効果については、一時的に2人(40%)の患者さんの脳腫瘍が50%以上縮小しました。5人の脳腫瘍の患者さんとも、すでに亡くなっていますが、腫瘍が50%以上縮小した2人の患者さんが治療開始後に生存した期間は、26および29ヶ月であり、腫瘍の縮小が認められなかった3人の患者さんより、明らかに長いものでした。

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
施設名	名古屋大学脳外科	信州大学皮膚科
患者数	5例	5例
投与方法	定位脳手術による腫瘍内局所注入	腫瘍内局所注入
DNA1回投与量	15μg(2回/週) 30μg(1回/週)	10μg/病変(1cm未満:1病変;2例、3病変:2例) 30μg/病変(1cm以上2cm未満:1病変;2例)
投与間隔	4例:30μg/回、1回/週 1例:1回目:30μg/回、2-6回目:15μg	3回/週
総投与回数	1-6回(平均:3.4回)	6回
DNA総投与量	平均:87μg(30-120μg)	平均:132μg(60μg:2例、180μg:3例)
副作用 (本治療と直接関連が薄いもの)	貧血:3例(軽度:術後一過性) 白血球減少:1例(軽度:一過性) 白血球増多:1例(軽度) CRP上昇:5例(軽度:3例は術後一過性) γ-GTP上昇:3例(軽度:2例は抗生剤による) 低蛋白血症:1例(軽度:長期入院による) 脳出血:1例(軽度)、硬膜下血腫:1例(軽度)	蜂窩織炎:1例(軽度:治療前より繰り返していた) 食欲不振、悪心:1例(軽度:リン酸コデイン服用による)

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
	髄液鼻漏;1例(軽度)、髄膜炎;1例(軽度) 術後気胸;1例(軽度)	
副作用 (本治療と直接関連 が疑われるもの)	脳浮腫;1例(軽度)、髄液貯留;1例(軽度) 一過性麻痺;1例(軽度)	発熱;1例(軽度:37.3°C)
有効性*(治療した 腫瘍の縮小効果)	有効;2例、不変;3例	完全消失;1例、不変;1例、進行;3例
有効性**(総合判定)	有効;2例、不変;3例	不変;1例、進行;3例、 増大と縮小の混在;1例
転帰	死亡;5例(生存期間;6、11、13、26、29ヶ月)	死亡;3例(生存期間;6、10、11ヶ月) 生存;2例(治療開始後12ヶ月)

* 有効;病変の50%以上の縮小

** 有効;病変の50%以上の縮小

また、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する効果については、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤が投与された病変部のみで評価すると、1人の患者さんで完全消失しましたが、1人で不変、3人で進行しました。病変部全体での評価では、どの患者さんにも有効性を確認できませんでした。3人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんが治療開始後、6-11ヶ月で亡くなっていますが、2人の患者さんは、治療開始後12ヶ月の時点で生存しています。残念ながら、この脳腫瘍と皮膚癌の10人の患者さんの中では、最終的に癌が治った方はいません。

(2) 今回の遺伝子治療について

今回の遺伝子治療では、癌細胞に入れる遺伝子としてヒトβ型インターフェロン遺伝子を、遺伝子を細胞内に運び込むための物質であるベクターとしてリポソームを、それぞれ用います。

① ヒトβ型インターフェロン遺伝子

ヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させるためにプラスミド pDRSV-IFNβ を用います。プラスミド pDRSV-IFNβ とは輪になった DNA で、この中にはヒトβ型インターフェロン遺伝子を発現させる引き金となるプロモーターとヒトβ型インターフェロン遺伝子が組み込まれています。プラスミド pDRSV-IFNβ が腎細胞癌の細胞の中に入りますと、細胞の中で遺伝子が動き出してヒトβ型インターフェロン蛋白が作られます。今まで行われた培養細胞や動物を用いた実験では、ヒトβ型インターフェロンが腎細胞癌の細胞内で働き始めますと、遺伝子が働いた細胞の多くは死滅することがわかっています。さらに遺伝子が働くことによって作られたヒトβ型インターフェロン蛋白は細胞の外に分泌され、まわりの腫瘍細胞の増殖を

抑えたり、免疫力を高めたりすることが期待されています(付図1)。これまでの研究により、この遺伝子治療によって、培養細胞や動物に対する基礎的実験においては、単にヒト β 型インターフェロン蛋白のみの投与に比べて優れた治療効果が得られる可能性が示されています。

② リポソーム

脂質の二重膜で作られた小さな容器(マイクロカプセル)をリポソームと呼びます。リポソームは昔から抗癌剤などの薬の細胞内への導入法としての研究が行われていました。しかし、実際に臨床で薬として用いられているリポソーム製剤は現時点でもありません。また、遺伝子を運ぶ能力は低かったので遺伝子治療への応用はむずかしいと考えられていました。しかしリポソームの表面にプラスの電気を帯びさせることで、その中に包埋できる遺伝子の量が6-8倍に増えその結果として導入された細胞内での遺伝子発現が25-27倍に高まることが確認され、遺伝子導入担体としての能力が高まりました(付図2)。今回の遺伝子治療では私たちが新しく開発したリポソームがベクターとして使われます。

③ IAB-1

上で説明しましたプラスに帯電したリポソーム製剤の中にヒト β 型インターフェロンを発現させるプラスミドを包埋したものをIAB-1と呼びます。今回の遺伝子治療では、IAB-1を病巣部に直接注入します。

④ 今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由

腎細胞癌の細胞が他部位にまで及んで増殖した段階(癌の転移)では先に述べてきたように現在行われている治療だけでは完全に治すことは困難です。特に既に手術や免疫療法などがおこなわれてきたにも関わらず、再発してきたケースではその傾向はいつそう強く見られます。また、合併症や副作用などのために外科療法や免疫療法などを施行できないこともあります。以上のような場合、他に有効な治療法は存在しないのが実情です。そこで今回、ヒト β 型インターフェロン遺伝子を使う治療を考えました。ヒト β 型インターフェロン遺伝子を取り込んだ腎癌細胞は、病巣内に高濃度のヒト β 型インターフェロンを産生しつつ死滅していくことが、我々の行った培養細胞や動物を用いた実験で確認されています。

また、今回の遺伝子治療で使用するIAB-1の毒性については、ラットおよびカニクイザルを用いた静脈内投与および脳内投与の実験で検討しました。各実験では、投与量を変えて毒性の発現について比較しましたが、死に至るような重篤な副作用は認めませんでした。よって、概略の致死量は最大投与量以上と判定されました。副作用として、体重増加の抑制、摂餌量の減少が見られましたが、すべて軽度で一過性でした。軽度の精子形成低下を1匹のラットで認めました。血液検査では、白血球増加、血小板減少が見られましたがすべて軽度で一過性でした。また、脾臓の重量増大、リンパ節腫大を認めましたが、病理組織検査では特に異常を指摘されませんでした。本臨床研究で想定されるDNAの最大総投与

量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの総投与安全量の 14% 以下(男性)もしくは9%以下(女性)にすぎず、また本臨床研究で用いる1回あたりの最大投与量は、ラットへの連日静脈内投与の結果にもとづき算出されるヒトでの1回投与安全量の約40%であります。以上より、本臨床研究における遺伝子治療製剤の投与は安全に行い得ると推測されます。あなたに対しては、すでに本遺伝子治療製剤の投与を計6回もしくは12回行っていますが、あなたに対する効果と安全性が確認されています。

4. 具体的な手順について

(1) 手順

まず今回の遺伝子治療のおおまかな流れ(概要)を示します。あなたに対してこれまでに行った本遺伝子治療製剤を用いた治療と同様に行います。

- 1) あなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを定めるための事前検査を行います。
- 2) 転移巣(肺、肝臓など)あるいはリンパ節(表在および深部リンパ節)の腫瘍病巣内に遺伝子治療薬(ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リボソーム製剤)を注入します。この操作を週1回、6週間、合計6回施行します。1度に注入する病巣の個数は1個から数個とし、DNAの1回総量を250μgまでとします。
- 3) 本臨床研究の目標症例数は5例です。また実施期間(病院長の最終的な実施の認可を得てから、5人目の臨床研究に関する登録が終了するまでの期間)は2年を予定しています。

以上が概要です。以下にこの遺伝子治療を行うために必要な手順を詳しく説明します。

① 事前検査

これはあなたが今回の遺伝子治療の対象となりうるか否かを定めるため、必要な検査です。

1) 血液検査

貧血・出血傾向の有無、肝臓・腎臓・心臓などの各臓器の働き、栄養状態を調べます。

2) 尿検査(早朝尿)

腎臓の働きや感染症の有無を調べます。

3) 病巣の大きさの計測

肉眼的、あるいは超音波、X線検査(CT、MRIなど)で、全身の病巣を検出し、各病巣の大きさを計測します。

4) 皮膚テスト

今回の遺伝子治療で用いられる遺伝子治療薬に対してアレルギーがないかどうかを調べます。

5) 遺伝子発現の検索

治療前後の病変部におけるインターフェロンなどの遺伝子発現についても検索致します。

これに関する同意書は別に定め、京都府立医科大学ならびに共同研究施設の該当する委員会の承認を得て、実施致します。この場合もあなたに十分な説明を行い、自発的な同意を得た上で検査を実施します。なお、原則として本研究において解析される生体試料を他の目的のために用いることはありません。ただし、あなたに同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、あなたの生体試料を符号化し、人名を特定できないようにした上で研究終了後も保管させていただきます。なお将来、その試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理委員会等に提出し、承認を受けた上で利用させていただきます。

以上の事前検査から、以下の基準を満たす人が今回の遺伝子治療の継続の対象となります。

- ・ 原発腫瘍病巣を手術で摘除し、病理組織学的に腎細胞癌の診断が確定しており、転移を有する(手術施行時に転移を認めたか、もしくは術後に転移を認めた場合)。
- ・ 臨床研究への参加について、十分な同意(インフォームド・コンセント)が得られている。
- ・ 治療前に肉眼的あるいは胸部X線写真、超音波、CT、MRIなどの画像検査で、腫瘍径などの評価可能な病変を有する。
- ・ 転移病巣に対して、これまで有効性が確認されているインターフェロン、インターロイキン2などの免疫療法およびスニチニブ、ソラフェニブなどによる分子標的治療を含む保険適応のある従来の治療法を施行したにもかかわらず、無効であった、あるいはこれらの治療の適応がないと判定された。ただし、前治療が行われていれば、治療終了から4週間以上経過し、その影響が認められない場合。
- ・ 仮に無治療の状態でも6ヶ月以上は生存できると主治医が判断した場合。
- ・ 超音波あるいはCTガイド下にIAB-1の注入が安全に施行可能と判断される。
- ・ 尿・血液検査などの結果、重篤な合併症が無く、原則として血液データが下記を満たす。
 - 白血球数 $>3000/\mu\text{l}$
 - 血小板数 $>100,000/\mu\text{l}$
 - ヘモグロビン $>8.5\text{ g/dl}$
 - 出血・凝固時間: 正常値範囲内
 - 血清ビリルビン $<2.5\text{ mg/dl}$
 - sGOT・sGPT $<50\text{ U/l}$
 - 血清クレアチニン $<1.5\text{ mg/dl}$
- ・ 40歳以上75歳未満。
- ・ 無症状であるか、あるいは症状があっても歩行、軽作業が可能。
- ・ 導入遺伝子の生殖腺への分布の可能性が完全には否定できないことから、最終の遺伝子治療後、最低1年間は確実なバリア型避妊法を行うことができる場合。
- ・ Sarcomatoid RCC、collecting duct carcinomaなどの特殊なタイプの腎細胞癌でない。
- ・ 脳などの中枢神経系の転移を有さない。
- ・ 狭心症、心不全がない。または、心筋梗塞の既往があっても、梗塞後1年以上経過しており、循環器の専門医が本治療を可能と判断した場合。
- ・ コントロール不可能な糖尿病や高血圧がない。
- ・ 活動性のウイルス性肝炎がない。
- ・ HIV抗体(いわゆるAIDS(エイズ)検査)が陰性。

- ・ 精神科で加療を要する精神病、または精神症状を有しておらず、精神科への受診の既往があっても、精神科専門医から臨床研究への参加が可能と判断された場合。
- ・ 妊娠中、あるいは妊娠の可能性のない女性、授乳中でない女性。
- ・ 活動性の重複癌を有さない。
- ・ 活動性の感染症がない。
- ・ 前処置を含む本臨床研究に用いる薬剤に対して、過敏症の既往を持たない。
- ・ 本遺伝子治療製剤による治療をすでに受けており、その効果と安全性が確認されている。
- ・ その他、担当医の判断で適当と見なされた場合。

これらの条件および事前検査の結果などから、あなたの同意があっても最終的に本臨床研究の継続ができない場合があることをご了承ください。

② 遺伝子治療の内容

転移巣(肺、肝臓など)あるいはリンパ節(表在および深部リンパ節)の腫瘍病巣内に超音波またはCTガイド下に専用の穿刺針を刺入して、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を微量注入ポンプを用いて直接注入します。なお、過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、穿刺針を刺すことにより腫瘍が広がる(播種)などの副作用の可能性は低いと考えています。リン酸緩衝液1ml中に30μgDNAを含有する製剤を注入します。腫瘍あたりの製剤注入量は、腫瘍体積と同容積とし、1回当たりの注入DNA総量の上限を250μg(8.3ml)とします。つまり、治療対象とする腫瘍の総体積の上限を8.3mlとします。注入は週1回、合計6回を1コースの予定で行います。1回の治療時間は1~3時間程度を予定しています。治療の際には遺伝子治療製剤の注入前に、穿刺予定部の皮膚より局所麻酔剤を作用させ、疼痛の軽減を図ります。病巣が多発している場合には、2個以上の病巣に合計250μgDNA(8.3ml)までの同製剤を注入する予定です。

腫瘍の大きさの変化は、製剤の注入毎にCTスキャンあるいは超音波にて評価していきます。また、1回目および6回目の遺伝子治療製剤注入の際には、それに先立って遺伝子治療製剤注入予定部位から、専用の組織生検用穿刺針を用いて腎細胞癌の組織を採取します。採取した組織を用いて治療効果判定および研究の目的で、以下の遺伝子や分子について科学的に解析する予定です。

1. HE染色(病理組織学的検査用)
2. 免疫染色(CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis など)
3. 遺伝子発現(RT-PCR:IFN-β, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6)

さらに、今回の遺伝子注入がすべて終了しても、遺伝子治療開始後8週間は、可能な限り毎週、血液検査とレントゲン検査などにより、全身状態・腫瘍の大きさなどを調べていきます。

ここまでの治療スケジュールを付図3に示します。

最終的には治療開始から7週後と11週後に、主治医がこの治療法の安全性と有効性を

総合的に検討します。さらに投与開始から13週後に、京都府立医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会にて安全性と有効性が評価されます。11週目のCTやレントゲン検査などで、遺伝子治療製剤を注入した病巣の一つ以上で腫瘍の縮小効果もしくは腫瘍の増大を抑制する効果が認められ、継続が困難となるような副作用をふくむ有害事象を認めなければ、患者さんが追加治療を希望された場合にのみ、総括責任者の判断で上述と同様の遺伝子治療を合計3コースまで追加できるものとします。ただし、その追加コースごとに同意書をいただくこととなります。

なお、本遺伝子治療を実施中に中枢神経系(脳)への転移が確認された場合は、速やかに脳神経外科および放射線科などと協議し、ガンマナイフおよびサイバーナイフなどの放射線治療もしくは手術などの中枢神経系転移に対する治療を検討いたします。中枢神経系転移の状態および全身状態より判断し、可能であれば本遺伝子治療を継続しますが、継続困難な場合には本遺伝子治療を中止し、中枢神経系転移の治療を開始します。いずれの場合も、患者さんに病状を説明し了承をいただいてから治療を開始いたします。また、本遺伝子治療完了後、経過観察中にいくつかの病変が進行した場合には、患者さんに病状を説明した上で他の治療へ変更いたします。

ご本人またはご家族の同意をいただいた上で、不幸にして死亡された場合には、直接の死因を明らかにするために、ご遺体の病理解剖を原則として実施させていただきたく存じます。以上をご了承頂きますようお願いいたします。

③ 現時点で想定できる不測の事態

- 1) 直接針を刺すことにより腫瘍内あるいは周囲臓器から出血を来すことがあります。出血の程度によっては、輸血や手術による止血が必要となることも想定されますが、これまでの腎腫瘍生検のデータよりその可能性は極めて低いです。
- 2) 針を刺した部位の感染症の可能性がありますが、また腫瘍を直接、針で刺すために、それに沿って腫瘍が広がる可能性があります。過去の腎腫瘍生検のデータなどから考えて、その可能性は極めて低いです。
- 3) 注射された物質に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。
- 4) 病巣内へのヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤の注入により転移が促進されるのではないかと、という懸念を持たれるかもしれませんが、インターフェロンβは腎細胞癌の転移を抑制する作用を有することが知られており、転移促進の危険性は低いものと考えます。
- 5) 局所麻酔薬としてキシロカイン®を使用することから、本薬剤に対するアレルギー反応として、ショック状態、発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢などの可能性があります。
- 6) 同様の方法でプラスミドを投与した遺伝子治療の報告では、肺転移への投与で気胸が、肝臓への投与で一過性の低血圧が報告されています。本遺伝子治療でも、これらが

生じる可能性はあります。気胸の程度によっては、胸腔のドレナージが必要になります。

(2) 遺伝子治療薬以外の薬の使用制限について

あなたがこの遺伝子治療の追加を選択した場合には、本遺伝子製剤を用いた追加治療を開始する日からさかのぼって4週間以内および遺伝子治療中、さらに遺伝子治療薬の最終回投与後に続く5週間は、あなたから特別な要望がなく、あなたの容態が急変しない限り、腎癌に対する他の治療は何も行わないこととなります。

もちろん、腎癌以外の病気(例えば肺炎・胃潰瘍など)に対しては最善と考えられる治療を実施します。また、遺伝子治療によると考えられる症状(発熱・疼痛など)に対しても、最善と考えられる治療を行います。

(3) 遺伝子治療実施後の中止の方法について

以下に示す事態が生じたときには遺伝子治療を中止します。

- ① 遺伝子治療に着手した後でも、あなたから「中止してほしい」という希望が出されれば、その意向を尊重し、以後の遺伝子治療を中止します。
- ② 遺伝子治療開始後に重篤な副作用が出現した場合、あなたにその旨をお伝えし、遺伝子治療を中止します。
- ③ 遺伝子治療中にあなたの体に腎細胞癌以外の問題がみつき、かつその問題が重大と判断された場合には遺伝子治療を中止します。
- ④ 遺伝子治療の総括責任者が遺伝子治療の継続が難しいと判断した場合は、遺伝子治療を中止します。

5. 効果判定と追跡調査について

治療効果については以下に示す項目をもって評価します。

- ① 腫瘍の縮小効果
- ② 遺伝子治療薬が最初に投与されてから腫瘍の増大が確認されるまでの期間
- ③ 遺伝子治療薬が最初に投与されてからの寿命
- ④ 機能的改善度(自覚症状や歩行、食事などの生活上の問題)

上に述べられた項目を基にこの研究の治療効果を評価するためにあなたには治療開始後少なくとも1年間は追跡調査にご協力いただくこととなります。この期間中は原則4週間ごとに検査および病状の評価を行います。ですから、本遺伝子治療終了後であっても、あなたが他の医療施設にかかったり、他の治療を受けたりした場合、またそこでもらった薬や薬局で買った薬などがあった場合には、本臨床研究の主治医にその事を連絡していただく必要があります。

また、再発時には本人と現在の病状、本臨床研究の経緯及びその効果について十分に話し合いを行った後、可能な治療があればそれを実施します。

なお、1年間の追跡調査が終了し本臨床研究が終了した後も、一般の腎細胞癌患者さんの経過観察と同様に、外来通院にて血液検査やレントゲン検査を行い少なくとも2年間の追跡調査を実施いたします。これは、あなたにとって不利益となる副作用が生じないかを経過観察し、生じた場合は速やかに対応するためです。また、病状の変化を把握し、病状に応じた治療および検査を行なうためです。

6. あなたの保護について

あなたの生命と身体の安全を保護するために、遺伝子治療を担当する医師以外の委員で構成される審査委員会が治療開始13週後に本遺伝子治療の安全性(重篤な副作用がないか)と有効性(腫瘍の縮小効果もしくは腫瘍増大を抑制する効果があるか)を評価します。あなたの診療に関する記録は、当院で保管し、秘密を厳守します。またこの遺伝子治療の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、あなたのプライバシーは守られます。

7. 費用について

遺伝子治療実施の目的で入院中の、医療費については健康保健等の公的医療保険は適用されませんが、この遺伝子治療臨床研究実施に係る医療費については、京都府立医科大学附属病院が負担するため、あなたが負担する費用はありません。ただし、交通費や宿泊費、研究参加に係る謝礼金などの給付はありません。また、この遺伝子治療臨床研究の実施期間中であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費については、今まで通り公的医療保険が適用され、その費用の一部を負担していただきます。

8. 本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合について

本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合には、担当の医師、または、看護師へすぐにお知らせ下さい。専門の医師が直ちに適切な処置を行います。なお、本遺伝子治療臨床研究との関連が否定できない副作用の場合、この副作用に対する治療費について京都府立医科大学附属病院が負担いたしますので、患者さんの医療費負担はありません。ただし、患者さんの副作用と本遺伝子治療臨床研究との因果関係に関する判定は、私達とは利害関係が無く、当院において本遺伝子治療臨床研究のために設置している「安全・効果評価・適応判定部会」で検討して行います。また、医療費以外の実費(通院のための交通費、宿泊費など)や、療養による休業中の補償金、その他補償金については受けられません。

9. セカンドオピニオンについて

我々はあなたの本研究に関する疑問点には、可能な限りお答えする準備をしています。しかし、それでも不明な点がある場合や、他の人の意見も別に聞きたい場合などには“セカンドオピニオン(その領域について十分な知識のある第三者の意見)”を求めていただいても構いません。また、そのことにより、あなたがいかなる不利益も被ることはありません。

10. 個人情報の保護について

(1) あなたの個人情報の取り扱いにおける京都府立医科大学附属病院の責務

京都府立医科大学附属病院で扱っているあなたの診療記録などをはじめとするあなたの情報は個人情報に当たります。あなたの診療記録は法律(刑法)で定められた「医師の守秘義務」に則り、京都府立医科大学附属病院にて厳重に管理し、秘密保持を厳守します。その他、京都府立医科大学附属病院で働いているものも守秘義務をまもる事が定められています。さらに、京都府立医科大学附属病院では個人情報を保護することを徹底するために京都府個人情報保護条例に基づいて、適切な管理者等を配置し、個人情報の保護に努めております。

(2) 京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱い

京都府立医科大学附属病院は 100 年を越える歴史を持ち、地域における中核病院として、高度の医療、質の高い医療を提供することに努めて参りました。このような活動を通じて、さらには医学教育機関としてこれまで以上に優れた医療人を育成するという、社会的な責務を担っております。

つきましては、京都府立医科大学附属病院におけるあなたの貴重な個人情報を含む記録を医療機関として、また教育機関として利用させて頂きたいと思っております。あなたの個人情報は、各種法令や各種法令に基づいた院内規程を遵守した上で以下の目的のために利用されますので、あなたのご理解とご協力をいただけますようお願い申し上げます。

① 京都府立医科大学附属病院での利用

- ・ あなたがお受けになる医療サービス
- ・ 医療保険事務
- ・ あなたに関する管理運営業務
(入退院等の病棟管理、会計・経理、医療事故の報告、医療サービスの向上)
- ・ 医療サービスや業務の維持・改善のための基礎資料

② 京都府立医科大学附属病院および京都府立医科大学での医学教育における利用

- ・ 医学・歯学・薬学・保健学系等の教育(ベッドサイドティーチングなど病院内での診療等に関わる医学教育に限る)
- ・ 教職員の研修(研修医や新任看護師等への病院内研修、および医療サービス等、前項(1)に関わる病院事務系職員の研修等に限る)
- ・ 研究活動(本遺伝子治療臨床研究を含め、研究活動を実施する際に、実施に関する法令や倫理指針、関係団体等のガイドライン等が定められている場合には、それを遵守して誠実に遂行致します)

③ 他の事業者等への情報提供

- ・ 他の病院、診療所、助産所、薬局、訪問看護ステーション、介護サービス事業者等との医療サービス等に関する連携

- ・ 他の医療機関等からの医療サービスに関する照会への回答
- ・ あなたの診療等にあたり外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・ 検体検査業務の委託その他の業務委託
- ・ あなたの家族等への診療に関わる説明
- ・ 医療保険事務(保険事務の委託、審査支払機関への提出)
- ・ 審査支払機関または保険者からの照会への回答
- ・ 関係法令等に基づく届出および報告書
- ・ 関係法令に基づいて事業者等からの委託を受けて健康診断を行った場合の事業者等へのその結果の通知
- ・ 医師賠償責任保険等に関わる医療に関する専門の団体、保険会社等への相談または届出等
- ・ 医療上の安全に関わる行政機関または医療に関する専門の団体等への届出簿
- ・ 医学・歯学・薬学・保健学等の教育機関への提出
- ・ 他の医療機関等との医学の発展を目的とした共同研究活動
- ・ 外部監査機関への情報提供

(3) 本臨床研究の遂行に必要なあなたの個人情報の使用について

(2) に掲げました京都府立医科大学附属病院における個人情報の一般的な取り扱いに加え、本遺伝子治療臨床研究の実施にあたっては、さらに本臨床研究を遂行するために必要な利用目的のためにも使用されます。これは原則的に、本臨床研究の実施に関する緊急事態の発生に際する、ご連絡やお手続き、検査のご連絡、あなたの生命を守るために必要な場合です。

あなたの個人情報に接することが可能なのは、本臨床研究実施関係者に加え、第三者となるこの病院の審査委員会、監査委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の審査委員会の人および同省の担当者のみです。これら第三者におけるあなたの個人情報の取り扱いならびにその監督については、後述します。

これらの目的と異なる目的のために、あなたの個人情報を使用する場合は、事前にあなたおよび、あなたの家族(あるいは親族)にご説明し、了解を得てから使用いたします。本臨床研究は、京都府立医科大学附属病院内で実施するため、あなたを特定する情報を上記以外の第三者へ提供することは原則的にありません。

第三者へ情報を提供する必要がある場合は、その目的が適切であることを確認し、あなたおよび、あなたの家族(あるいは親族)にご説明の上、ご了承を頂いた場合に限り提供させていただきます。

(4) あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と、京都府立医科大学附属病院の個人情報管理と監督

前述のように、本臨床研究においては、主にこの病院の医師などからなる審査委員会・監査委員会の人や、厚生労働省や文部科学省の審査委員会の人および同省の担当者が、あなたの

診療記録を閲覧することがありますが、このような人々には守秘義務が課せられており、あなたの個人情報 は全て秘密とされます。

一方、この病院の審査委員会や監査委員会には、審査等の客観性を確保するため、あるいはあなたの病状や診療に関わるより専門的な医学的・科学的知識の提供を受けるために京都府立医科大学附属病院以外の外部の委員が参加しています。このような方々は第三者に相当しますので、このような場合については京都府立医科大学附属病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われます。従ってあなたの個人情報は全て秘密とされます。

(5) あなたの病状情報の公開による社会への還元と、その際のあなたの個人情報の管理措置

上記のような個人情報保護の体制のもと、あなたの情報は医療の向上のため、本臨床研究の成果を検討するときや、病状経過、試験成績などを公表・公開する場合は、あなたであることを特定できない形で、すなわち個人情報を完全に保護した状態で取り扱います。遺伝子治療臨床研究は社会的に広く関心を集めておりますため、病状経過などについては、個人を特定できない状態での公開(学術雑誌、学会、マスコミを含む)を原則として行います。その際は、あなたの個人情報を厳守して実施することをお約束しますのでご了承ください。

(6) あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利

本臨床研究で取り扱っている個人情報について、あなたが開示、訂正、利用停止を求めることができます。あなたが個人情報について疑問などがある場合には、担当医師にお問い合わせください。そのお申し出に応じて、手続きに関する詳細をご説明いたします。

また、担当医師とは別に個人情報に関する苦情等の窓口もございますので、疑問等ございましたらお問い合わせください。

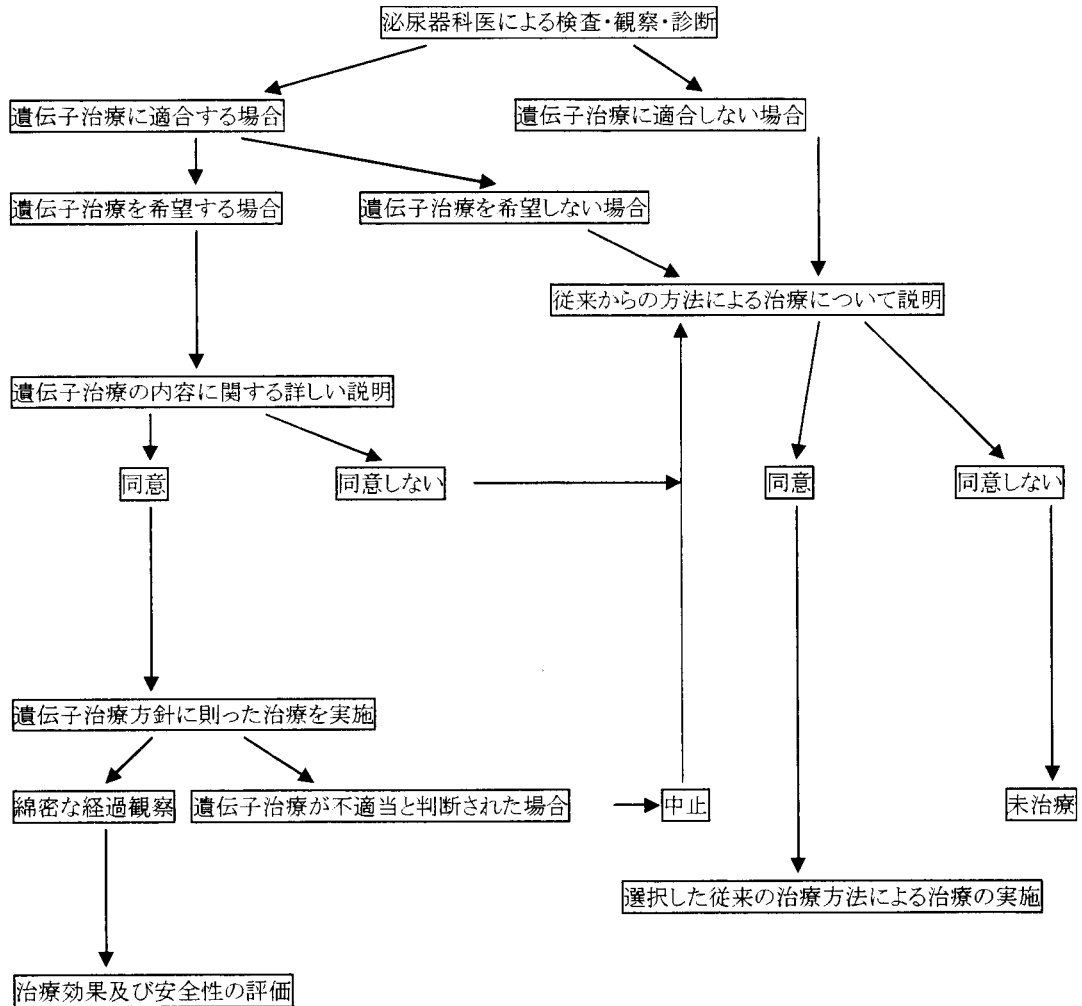
【個人情報に関する苦情等の窓口】

京都府立医科大学附属病院総務調整係 患者様相談窓口

TEL: 075-251-5233

以上説明させていただきました一連の臨床研究の流れを一覧表にしますと、付表1のようになります。

付表1. 治療計画の流れ



11. 問い合わせ先

総括責任者および共同研究者らは、この臨床研究についてあなたに詳しくそして分かりやすく説明できるようにこの説明文を作成し、またあらゆる質問に答えられるよう準備をしております。もしあなたがこの臨床研究に関連して、なにか質問したい場合には、通常の勤務時間内であれば三木恒治、若しくは主治医に連絡して下さい。でき得る限りすみやかに対応できるよう準備致します。外泊時・帰宅時など、今回の臨床研究現場(病院)から離れた場所で発生した医療上の緊急事態には、連絡が取れる方であればどなたでも構いませんので、下記の連絡先を通じて、担当医への連絡を依頼して下さい。

連絡先: 京都府立医科大学附属病院泌尿器科

電話: 075-251-5595 (京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

075-251-5646 (京都府立医科大学附属病院救急医療部)

FAX: 075-251-5598 (京都府立医科大学附属病院泌尿器科医局)

12. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制

この研究は進行期腎細胞癌に対するヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる臨床研究の安全性及び医学的効果(治療効果)を評価するために、生命維持が施行直前に困難な状態ではない患者さんを対象として計画され、以下に示す研究者の総意によって実施されるものです。なお、本臨床研究に関する最終的な責任は総括責任者が負うものと致します。

臨床研究の正式名称: ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究

実施施設: 京都府立医科大学附属病院

実施施設長: 京都府立医科大学附属病院病院長

岩井直躬

総括責任者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・教授

三木恒治

共同研究者: 京都府立医科大学医学部医学科・腫瘍薬剤制御学・准教授

高羽夏樹

共同研究者: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・准教授

河内明宏

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・講師

冲原宏治

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・助教

三神一哉

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・助教

中村晃和

共同研究者:京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・講師

山上卓士

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学分野・教授

若林俊彦

共同研究者:独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院・院長

吉田 純

共同研究者:名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学分野・准教授

水野正明

13. 書類その他

この説明書と同意書の原本は京都府立医科大学附属病院で保存します。今後の参考と個人的な記録としてこの書類の写しをあなたにお渡ししますので大切に保存して下さい。

私は患者 殿(代諾者 殿)に対して、この遺伝子治療臨床研究の目的、必要性、危険性、合併症などについて説明いたしました。

年 月 日

京都府立医科大学附属病院

役職

説明者医師

(印)

「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる 進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」の追加継続に関する同意書

京都府立医科大学附属病院長 殿

私は、「ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤を用いる進行期腎細胞癌の遺伝子治療臨床研究」の追加継続について、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。また、私は、この遺伝子治療臨床研究について主治医と話し合い、私が抱く疑問について主治医及び研究者に尋ねる機会を持つことができました。私は、私の自由意思により、この遺伝子治療臨床研究への参加を継続することに同意します。また、この遺伝子治療を行う上で必要な処置を受けること、及びこの治療中に予測し得ない状況が発生した場合にそれに対処するための緊急処置を受けることにも併せて同意します。この臨床研究への参加に一旦同意した後でも、いかなる不利益を被ることなく、この臨床研究への参加を随時拒否することができることについても説明を受け理解しています。

- あなたの病気(腎細胞癌)について
- あなたの病気(腎細胞癌)の治療法について
- 遺伝子治療について
- 具体的な手順について
- 病巣部を治療効果判定および研究の目的で生検することについて
- 病理解剖について
- 効果判定と追跡調査について
- あなたの保護について
- 費用について
- 本遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合について
- セカンドオピニオンについて
- 個人情報の保護について
- 問合せ先・緊急連絡先
- 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
- その他

年 月 日

患者

住所:

氏名:

署名

(印)

患者親族または理解補助者

住所:

氏名:

(続柄:)

署名

(印)

説明医師(担当医)

所属:

氏名:

署名

(印)

立会人

連絡先または所属 :

患者との関係:

氏名:

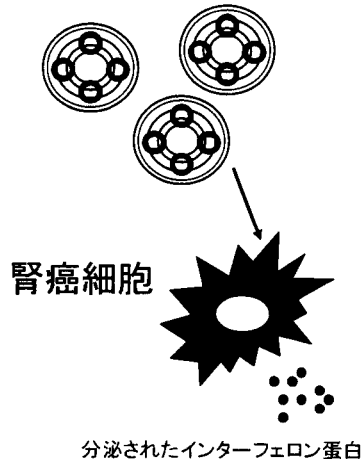
署名

(印)

付図1:リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による腎細胞癌への抗腫瘍効果

リポソームにくるまれたヒトβ型インターフェロン遺伝子による遺伝子治療は以下の図に示すメカニズムで腎癌細胞を殺します。

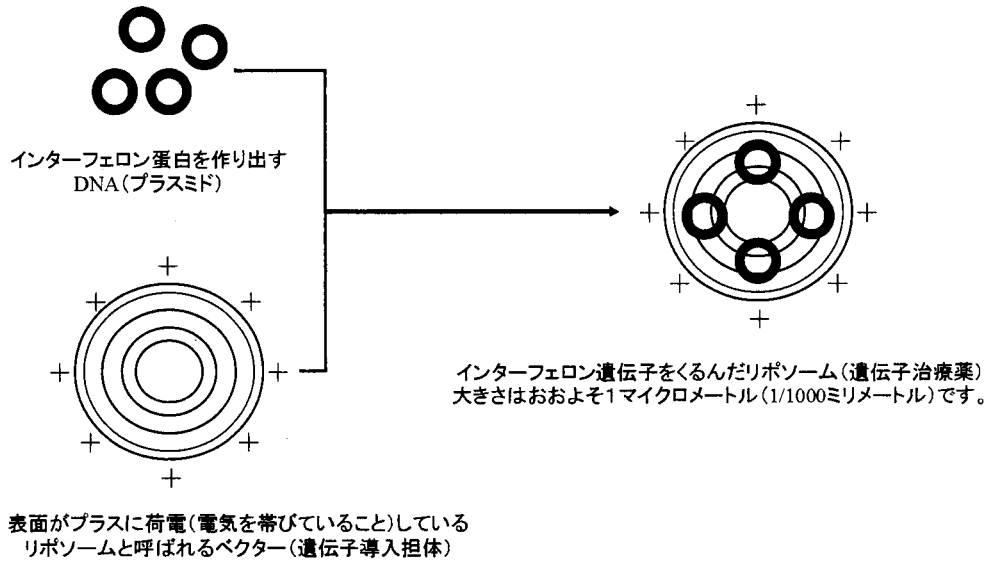
インターフェロン遺伝子をくるんだリポソーム



- 1.アポトーシスの誘導
インターフェロン遺伝子が腫瘍細胞に入ると腫瘍細胞にはアポトーシスと呼ばれる細胞死が誘導されます。
- 2.インターフェロン蛋白による細胞増殖抑制
まわりに分泌されたインターフェロン蛋白が腎癌細胞の成長を抑えます。
- 3.免疫の活性化
上で述べた2つの効果により免疫力が高まります。腎癌細胞を攻撃できる能力をもったリンパ球がたくさん動員され、腎癌細胞を殺します。

注:これらの抗腫瘍効果は、これまでの培養細胞あるいは実験動物での検討によって確認されたものです。人間の治療においても同様の効果が期待できると考えておりますが、人間において上記のような効果が実証されているわけではありません。

付図2: 遺伝子導入に用いられるリポソーム製剤の模式図



付図3.

治療スケジュールを以下に示します。

項目	1回目		2回目		3回目		4回目		5回目		6回目		
	投与前 一週 以内	第1週 Day1 治療前	Day1 治療後	第2週 Day8 治療前	Day8 治療後	第3週 Day15 治療前	Day15 治療後	第4週 Day22 治療前	Day22 治療後	第5週 Day29 治療前	Day29 治療後	第6週 Day36 治療前	Day36 治療後
同意取得	○												
皮膚テスト	○												
腫瘍径の測定	○	○		○		○		○		○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安全性の評価			○		○		○		○		○		○
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現) プラスミドDNAのPCR (血液、尿)		○						○				○	
血中抗プラスミド抗体		○						○					
血中サイトカイン		○						○					
血中CD4/8		○						○					

項目	第7週 Day43	第8週 Day50	第9週 Day57	第10週 Day64	第11週 Day71
同意取得					
皮膚テスト					
腫瘍径の測定	○	○	○	○	○
血液検査	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○
安全性の評価	○	○	○	○	○
腫瘍生検 (病理検査、 免疫染色、遺伝子発現) プラスミドDNAのPCR (血液、尿)	○				○
血中抗プラスミド抗体	○				○
血中サイトカイン	○				○
血中CD4/8	○				○

(上記のように1コースを1週とする)
(入院は原則として7週間必要)

項目	第15～55週 第(4n+3)週 (n=3～13) (1回/4週)
腫瘍径の測定	○
血液検査	○
尿検査	○
安全性の評価	○