

## 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。遺伝子治療とは健康なヒトの細胞の中にある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。

### 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、一旦同意した後でも随時、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  $\beta$  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  $\beta$  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. セカンドオピニオンについて
9. 個人情報の保護について
10. 問い合わせ先
11. 遺伝子治療臨床研究の正式名称と実施組織体制
12. 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。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人のうち1~2人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。生存期間の延長についてのインターフェロンの効果を黄体ホルモンと比較した場合、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。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 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る。④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、分子標的治療があります。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。分子標的治療は、癌細胞の増殖などの機能に関わる特定の分子(タンパク質)に作用する薬剤を用いる治療です。近年、国内では2個の分子標的治療薬の第Ⅱ相臨床治験が行われ、現在その結果につき解析されていますので、日本人における治療成績はまだわかっていません。これらは、内服薬であり、単独およびインターフェロンとの併用の国外における臨床治験の解析では、奏効率は30-40%で、1年生存率は60-80%と報告されています。しかし、長期の治療成績結果はまだわかっていません。

以上の3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えます。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
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

治療方法	長所	短所
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
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
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
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
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
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

### 3. 遺伝子治療について

#### (1) 遺伝子治療とは

健康なヒトの細胞の中にある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  $\beta$  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  $\beta$  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(7%)で有効、7例(22%)で不変、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 $\mu$ 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 $\beta$ 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
DNA 1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) 髄液鼻漏:1例(軽度)、髄膜炎:1例(軽度) 術後気胸: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)
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℃)
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



対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
有効性 <sup>**</sup> (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。

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は、脳腫瘍では定位的脳手術により、皮膚癌では注射針で、本遺伝子治療臨床研究ではCTまたは超音波で見ながら注入用の針を用いて、腫瘍に直接注入します。径1cmの病変に対して投与するヒト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の量をDNA量にして比較しますと、脳腫瘍では1回あたり30μgを計3回、総投与量は90μgであり、皮膚癌(悪性黒色腫)では1回あたり30μgを計6回、総投与量は180μgとなります。腎細胞癌に対する本遺伝子治療では、1回あたり75μgを計6回、総投与量は450μgとなります。

## (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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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。本臨床試験で想定される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、また本臨床試験で用いる 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、本臨床試験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定めるための事前検査を行います。
- 2) 転移巣あるいはリンパ節の腫瘍病巣内とその周囲に遺伝子治療薬(ヒト  $\beta$  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 2 回、3 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  $\mu$ 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 3 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

転移巣あるいは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  $\beta$  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。1 回当たりの注入 DNA 量は  $250 \mu\text{g}$  までとし、注入は週 2 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  $250 \mu\text{g}$  DNA 量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。

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- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , 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 4 週後と 8 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 10 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。8 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有効性が認められ、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、患者様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。

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  $\beta$  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  $\beta$  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<sup>®</sup>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。

## (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かると、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終了後少なくとも5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。

## 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10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(腫瘍の縮小効果が50%以上あるか、および患者様の症状の改善があるか)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

遺伝子治療実施目的で入院中の、一連の遺伝子治療及び一般治療に関わる諸経費(入院治療や検査などにかかる費用)は、自費となります。ただし、この治療に関連した副作用が発生した場合の治療費は、京都府立医科大学附属病院が負担いたします。

## 8. 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。

## 9. 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、このような人たち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

