

降 11 週目までは原則的に週 1 回、腫瘍径およびその状態(壊死の混在の比率など)を評価する。安全性を含めた総合的な評価は治療開始後 7 週目と 11 週目に実施する。

- 3) 遺伝子治療実施の際には、治療実施 1 週間前に、遺伝子治療製剤の皮膚テストを実施する。また、1 回目および 6 回目の遺伝子治療製剤注入時に、病巣の生検を行い、病理組織学的観察を施行し、腫瘍細胞の変性やアポトーシス、炎症反応などについて解析する。また、ヒト β 型インターフェロン遺伝子の発現(蛋白量、mRNA)の有無とその程度について可能な限り検討する。
- 4) 入院中は週 1~3 回、尿および末梢血を採取し、各種血液・生化学検査を施行する。
- 5) 免疫学的検討事項
免疫学的検討事項を以下に示す。

(1) 摘出組織

- ・ HE、免疫染色(CD3, 4, 8, macrophage, NK, apoptosis など)
- ・ 遺伝子発現(RT-PCR: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)

(2) 血液(投与日は、投与の前後で)

- ・ PCR(plasmid DNA), RT-PCR
- ・ CD4/8
- ・ 抗プラスミド抗体
- ・ EIA(サイトカインアッセイ: IFN- β , TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6)

(3) 尿(投与日は、投与の前後で)

- ・ PCR(plasmid DNA)

この中でも特に、①ヒト β 型インターフェロン遺伝子の腫瘍内での発現の有無、②ヒト β 型インターフェロン遺伝子の導入により腫瘍細胞のアポトーシスが誘導されているか否か、③腫瘍局所へ NK 細胞や細胞障害性 T リンパ球が誘導されるか否かに重点を置いて検討する。

5. 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準

本臨床研究は第 I / II 相試験として実施し、エンドポイントを以下のように定める。

① 安全性の評価と実行計画

理学的所見、血液、尿の検査所見、免疫学的検査、遺伝子発現などの検索により行う。Grade 4 の有害反応がみられたら、直ちに治療を中止し、適切な処置を施す。Grade 3 の有害反応が出現した際は、主治医は速やかに総括責任者および遺伝子治療審査委員会審査委員長に報告するものとし、総括責任者の判断のもとで中止可能とする。審査委員長は個々の Grade 3 以上の有害反応の報告を受けた後、独自の判断で、緊急審査委員会を開き、本臨床研究の継続の可否について審議できる。有害反応と本遺伝子治療の因果関係の判定を判定部会に諮問した場合は、判定部会の判定を審査委員会で審議し、最終的な判断を行う。また、安全性の評価は治療開始後 7 週以降も 11 週まで毎週定期的に行われ、さらにその後も原則として 4 週毎に評価する。

② 治療効果の評価

1) primary endpoint

本剤を局注した病巣の大きさの変化に基づき、縮小率にて判定する(病巣別効果)。また、非局注病巣の大きさの変化についても評価し、個別評価を行う。評価基準は日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会/編の「腎癌取り扱い規約 第 3 版、第 1 部 臨床的事項、E. 治療効果判定基準」および米国の National Cancer Institute (NCI) が提示している RECIST (Response