

い、審議結果は病院長へ報告される。

### 3. 実施期間及び目標症例数

本研究の実施期間は病院長の下承を得られてからすべての患者の臨床研究に関する登録が終了するまで2年間を予定している。前述の選択基準、除外基準に照らした上で適格症例であると判定部会が判定し、審査委員会で評価・承認された後に、文書による同意が得られた時点で本臨床研究に登録されるものとする。さらに治療開始後1年間の効果判定、予後調査なども含めた経過観察を行なう。本治療法の臨床研究は5症例を予定する。本研究の実施期間は厚生労働省の承認が得られた時点から3年間とする。

### 4. 遺伝子治療臨床研究の実施方法

#### ① 遺伝子導入方法

本臨床研究では IAB-1 の凍結乾燥製剤を用いる。肺、肝、リンパ節の転移病巣を主な対象病変とするが、複数回の穿刺が安全にできる部位であれば、深部の病変も治療対象とする。1%キシロカイン®による穿刺部の浸潤麻酔を施行した後、超音波あるいは CT ガイド下に、腎細胞癌の転移病巣内に、リン酸緩衝液 1ml 中に 30  $\mu$ gDNA を含有する製剤を注入する。腫瘍あたりの製剤注入量は、腫瘍体積[長径cm $\times$ (短径cm)<sup>2</sup> $\times$ 0.5(ml)]と同容積とし、1回当たりの注入最大 DNA 総量は 250  $\mu$ g (8.3ml) とする。なお、治療対象とする総腫瘍体積の上限を 8.3ml とする。超音波あるいは CT ガイド下穿刺用の穿刺針を用いて穿刺し、微量注入ポンプを用いて注入する。注入は週1回、合計6回を予定する。第1例目の1回目治療では投与量を 30  $\mu$ gDNA までとして安全性を確認する。第1例目の2回目の治療以降は上述の投与量まで dose escalation し、1回当たりの DNA 注入総量を 250  $\mu$ g までとする。各症例について投与開始から7週後と11週後に安全性と有効性を主治医が評価し、さらに投与開始から13週後に安全性(有害事象と治療の因果関係を含む)と有効性を判定部会が判定し、審査委員会が最終的に評価する。1コースは遺伝子治療6週間、経過観察期間5週間の計11週間とする。その結果、安全性が確認され、かつ IAB-1 を注入した病巣の一つ以上でSD(安定)もしくはPR(有効)以上の反応が認められ、かつ開始より13週間目の判定部会により安全性が確認され、追加治療可能と判定後に審査委員会でも評価・承認されれば、患者が追加治療を希望した場合にのみ、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する。ただし、その追加コースごとに判定部会により適格性があると判定され審査委員会でも評価・承認された後に、患者より同意書を得ることとする。また、第1例目の治療開始13週目の判定部会の判定後に審査委員会の評価において、安全性が確認された場合に限り、第2例目の遺伝子治療を開始する。第2例の1回目以降の投与量は、上述の通り、腫瘍体積と同容積とし、1回当たりに注入する DNA 総量の上限を 250  $\mu$ g とする。以降の(第 n+1 例)に対する遺伝子治療の開始も、同様に第 n 例の13週目の判定部会の判定後に審査委員会の評価において、安全性が確認された場合に限り、実施する。

なお、本遺伝子治療を実施中に中枢神経系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する。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するが、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する。いずれの場合も、患者に病状を説明し了承を得ることとする。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、患者に説明し了承を得た上で他の治療へ変更する。

#### ② 臨床検査項目及び観察項目

- 1) 臨床症状を十分に観察する。
- 2) 超音波、CT あるいは MRI などにて治療開始後6週間は週1回、それ以