

10. 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)

11. 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

木下茂

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: 京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学・准教授

水谷陽一

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:名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学分野・教授
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

12. 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
- 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:

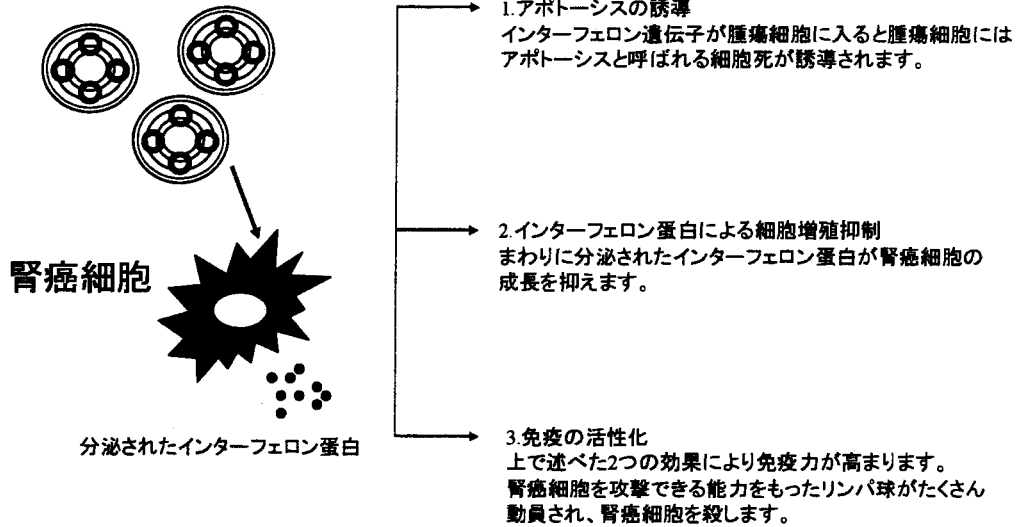
署名

(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

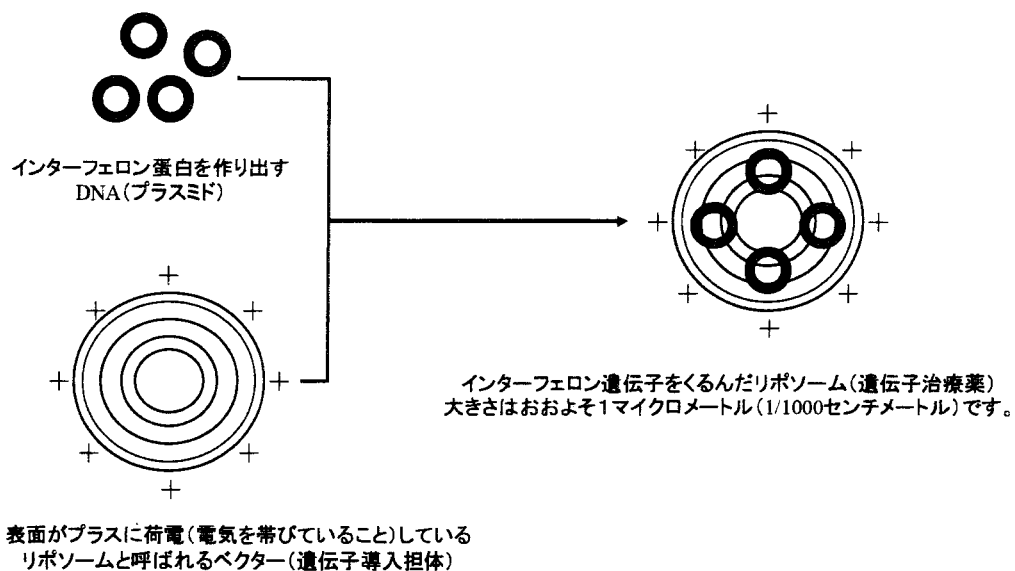
リポソームにくるまれたヒトβ型インターフェロン遺伝子による遺伝子治療は以下の図に示すメカニズムで腎癌細胞を殺します。

インターフェロン遺伝子をくんだりリポソーム



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	投与前 一週以内	1回目		2回目		3回目		4回目		5回目		6回目	
		第1週 Day1 治療前 月	Day1 治療後 月	Day4 治療前 木	Day4 治療後 木	第2週 Day8 治療前 月	Day8 治療後 月	Day11 治療前 木	Day11 治療後 木	第3週 Day15 治療前 月	Day15 治療後 月	Day18 治療前 木	Day18 治療後 木
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4週 Day22	Day25	第5週 Day29	Day32	第6週 Day36	Day39	第7週 Day43	Day46	第8週 Day50	Day53	Day56
	月	木	月	木	月	木	月	木	月	木	日
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8週とする)
(入院は原則として4週間必要)

項目	1年目(第9~52週)	2~5年目
	第4n週 (n=3~13) (1回/4週)	各月第1週 (1回/月)
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)	京都府立医科大学大学院医学研究科	泌尿器外科学	准教授	水谷陽一
(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)	京都府立医科大学腫瘍薬剤制御学		准教授	高羽夏樹
(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	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、個々の患者様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：個々の患者様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、参加される患者様 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。

- (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。他の患者様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

各患者様の個人情報は、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いようになります。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病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絶いたします。これにより、第三者が個人情報を得ることはでき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、あなたが同意してくだされば、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：水谷 陽一（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）

高羽 夏樹（京都府立医科大学腫瘍薬剤制御学・准教授）

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 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 10 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(腫瘍の縮小効果が 50%以上あるか、および患者様の症状の改善があるか)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様の希望があれば、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 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. 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相臨床試験が行われ、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試験の解析では、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
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はある

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