

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： 200 年 月 日

患者氏名： _____

説明医師名： _____

はじめに

これから私たちが、直接あなたに信州大学医学部附属病院で行われる遺伝子治療の臨床研究について説明します。まずはじめに、私たちの研究に参加される場合に、その全ての人に適用される、以下のいくつかの一般的原則を読んで了承されることが必要です。

- (1)この研究に参加されることは、あくまでもあなたの自由意志によるものです。したがっていつでも（たとえ研究の途中であっても）この研究への参加を断ることができます。
- (2)この研究に参加することによって、必ずしも個人的な利益が得られないかもしれません。しかし、ほかの人々やこれからの新しい医療に役立つ知見が得られることでしょう。
- (3)たとえこの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。

以下の文章では、この研究の特徴、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説明されています。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。

目次

はじめに

1. 悪性黒色腫とは
2. 悪性黒色腫の治療について
 - (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ベクター（運び屋）とは
 - ③悪性黒色腫に対する遺伝子治療の種類
 - (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身体検査
 - 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. 賠償請求について
9. 問い合わせ先
10. 責任者一覧
11. 書類その他

1. 悪性黒色腫とは

人間の皮膚にはメラノサイトというメラニン色素を産生する細胞があり、この細胞ががん細胞へ変化したものが悪性黒色腫という疾患です。がん化してもメラニン色素を産生するため、通常は黒褐色調の病変としてみられます。わが国では、1年間に発生するメラノーマ患者の発生頻度は人口10万人に対しおよそ2人程度です。全身どこの部位の皮膚にも生じますが、日本人ではとくに足底や手足の指の爪などに多くみられます。

2. 悪性黒色腫の治療について

(1)現在行われている治療法

手術療法は最も効果的な治療法であり、腫瘍病変が限局していて、その厚さが薄い場合には切除のみで治癒します。腫瘍が厚くなるとがん細胞が他部位へ移動し、リンパ節や他部位の皮膚やその他の臓器にまで腫瘍病変を生じてきます（これをがんの転移といいます）。こうなると手術療法のみでは対処できなくなります。このような場合、悪性黒色腫は放射線療法に抵抗性であるため、まず抗がん剤による化学療法が考慮されます。しかし、悪性黒色腫に対して効果のある抗がん剤はごく少なく、その効果も一時的で限られたものです。欧米ではインターフェロンやインターロイキン2などのサイトカインと呼ばれる物質も用いられますが、効果はやはりごく限られたものです。また、複数の抗がん剤とインターフェロン、インターロイキン2を併用する生物化学療法により病変の縮小はかなりの率で見られますが、生存期間が延びることは少ないのが現状です。日本では現在、インターフェロンβが悪性黒色腫に対して保険適用となっていますが、進行期になるとインターフェロンβのみではほとんど効果を期待できません。なお、日本ではインターロイキン2は悪性黒色腫に対して保険適用ではないため、これを用いた治療は事実上不可能です。腫瘍抗原と樹状細胞（免疫反応を引き起こす作用を有する細胞）などを用い、がん細胞への免疫学的攻撃力を高める免疫療法の研究も進んでいますが、まだ実験段階のものです。このように悪性黒色腫に対しては確実に有効な治療法がまだ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

手術とその後に行われる化学療法などによりメラノーマの治療成績は向上しましたが、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、再発してきたこと、あるいはこれらの治療の実施が困難な状況にあることから、今後の治療法の選択は大変難しい状況にあります。今後の治療としてあなたが選択できるのは①再手術（再手術の場合は腫瘍の一部を摘出するのみにとどまります。）②各種抗がん剤による追加化学療法などがあります。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、以上のいずれの治療法にも大きな効果を期待することは難しいと思われます。

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がん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 3 万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メラノーマ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え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ベクター (運び屋) とは

遺伝子を細胞に入れるために用いられる遺伝子の運び屋をベクターと呼びます。ベクターにはウイルスベクターと非ウイルスベクターの 2 つがあります。ウイルスベクターとは、治療のための遺伝子を組み込んだウイルスをいいます。もちろん本来のウイ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の起こることが指摘されています。一方非ウイルスベクターとはウイルスベクターの副作用を避けるために作られた人工ベクターです。今回の遺伝子治療ではリポソームと呼ばれる非ウイルスベクターを用います。

③悪性黒色腫に対する遺伝子治療の種類

1992 年、米国のローゼンバーグらは腫瘍部に浸潤するリンパ球を取り出して体外でサイトカインの一種である腫瘍壊死因子(TNF)の遺伝子を導入し、悪性黒色腫患者へ移入する最初の癌遺伝子治療を行いました。その後も悪性黒色腫に対しては、米国などにおいて種々のサイトカインや組織適合抗原(HLA-B7)などの遺伝子を導入する遺伝子治療や免疫遺伝子治療が試みられています。

(2) 今回の遺伝子治療について

今回の遺伝子治療では、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、運び屋であるベクターとしてリポソームを用います。

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 が悪性黒色腫の細胞の中に入りますと、細胞の中で遺伝子が働きだしてヒトβ型インターフェロンが作られます。今まで行われた実験では、ヒトβ型インターフェロンの遺伝子がメラノーマの細胞内で働き始めますと、遺伝子が働いた細胞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確認されています（付図1）。これまでの基礎的研究により、この遺伝子治療によって、単にヒトβ型インターフェロンのみの投与に比べて格段に優れた治療効果がえ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がん剤などの薬の運び屋として医療においても利用されてきましたが、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。しかし私たちはリポソームの表面にプラスの電気を帯びさせることで遺伝子の運び屋としての能力を高めることに成功しました（付図2）。またリポソームは基本的には私たちの体を作っている細胞とほぼ同じ成分でできていることからウイルスベクターに比べ、安全性が高いと考えられています。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（遺伝子の運び屋）として使われます。

③今回の遺伝子治療の方法とそれを選んだ理由

悪性黒色腫の細胞が他部位にまで及んで増殖した段階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ができません。特に既に手術や化学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ますます強くなります。また、合併症などのために外科療法や化学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悪性黒色腫細胞は、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、局所に産生されたヒトβ型インターフェロンが周囲の悪性黒色腫細胞にも作用します。また悪性黒色腫に対する免疫反応が高まり、局所的、全身的効果を期待できる可能性もあることが基礎的実験で明らかにされています。

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。

- 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身体検査を行います。
- 2) 皮膚、皮下、リンパ節の腫瘍病巣内とその周囲に遺伝子治療薬（ヒトβ型インターフェロン遺伝子を包埋したリポソーム）を注入します。この操作を週3回、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150μgまでとします。

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身体検査

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。

a) 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。

b) 尿検査（早朝尿）

腎臓の働きや感染症の有無を調べます。

c) 病巣の大きさの計測

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

d) 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アレルギーがないかどうかを調べます。

e) 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、信州大学医学部ならびに共同研究施設の該当する委員会の

承認をえて、実施致します。この場合もあなたに十分な説明を行い、自発的な同意をえ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、あなたが同意して下されば、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。

②遺伝子治療の内容

皮膚、皮下、リンパ節の転移病巣内とその周囲に注射針を刺入し、pDRSV-IFN β 包埋リポソーム製剤 IAB-1 を直接注入します。1 転移巣への 1 回当たりの注入 DNA 量は 30 μ g までとし、注入は週 3 回、合計 6 回の予定で行います。注入時の疼痛が強い場合には、注入前に局所麻酔剤を作用させ、その軽減を図ります。転移巣が多発している場合には、2 個以上の転移巣にそれぞれ 30 μ gDNA 量までの同製剤を注入する予定です。ただし、1 回当たりの DNA 注入総量は 150 μ g までとします。治療終了から 4 週後に安全性と有効性を検討します。その結果、有用と判定され、かつあなたが治療の継続を希望された場合には、上述と同様の遺伝子導入療法をさらに 2 回追加実施する予定です。

③現時点で想定できる不測の事態

- a) 直接針を刺すことにより腫瘍内から出血を来すことがあります。
- b) 感染症
- c) 注射された物質に対するアレルギー反応として、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。
- d) アナフィラキシーショック；非常に稀ですが、人によってはアナフィラキシーショックと呼ばれる激しいアレルギー反応を経験することがあります。
- e) 病巣内への pDRSV-IFN β 包埋リポソーム製剤 IAB-1 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 には悪性黒色腫の転移を抑制する作用を有することが知られており³²⁾、また病巣周囲にも pDRSV-IFN β 包埋リポソーム製剤 IAB-1 を注入しますので、転移促進の危険性は低いものと考えます。

(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 4 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、他の治療は何も行わないこととなります。

(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 遺伝子治療中または経過観察中にあなたの体に悪性黒色腫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 遺伝子治療の代表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たからの生存期間。
- ④ 機能的改善度

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3年間の追跡調査への参加が必要となります。

また、再発時には本人及び家族と現在の病状、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

あなたの健康と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遺伝子治療薬の投与を続けることがあなたにとって安全であるかどうかを評価します。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

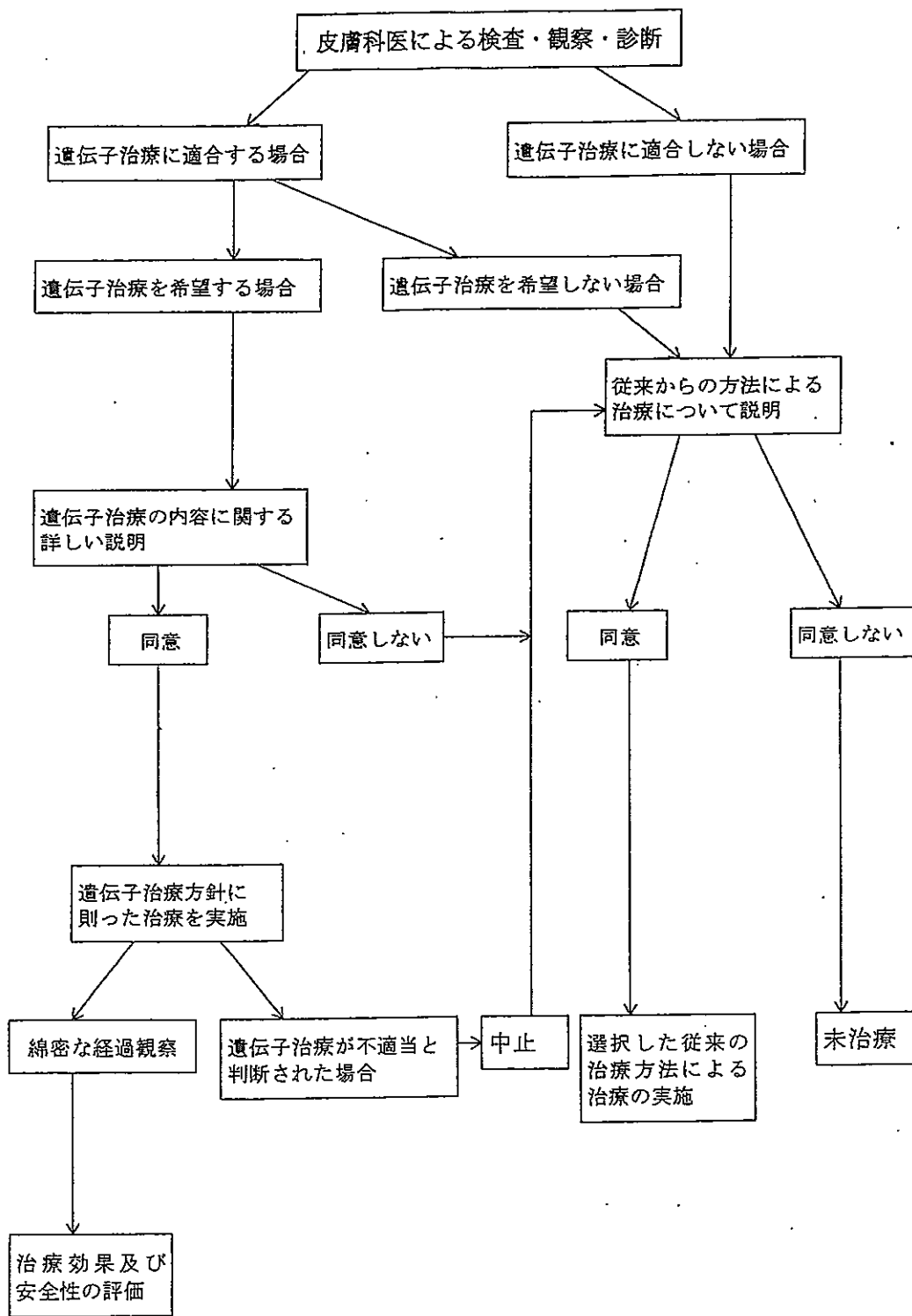
遺伝子治療及び一般治療に関わる諸経費（入院治療や検査などにかかる費用）のうち、保険診療の対象とならない検査などにかかる費用はすべて無料となります。ただし、保険診療でまかなわれる経費については、通常の保険適用によって処理されます。

8. 賠償請求について

遺伝子治療を担当する医師あるいはスタッフの故意、過失によって、あるいはその他の原因によって損害が生じることはないと確信しております。しかし万が一そのようなことがあれば、可能な限り誠意をもって対応いたします。

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



9. 問い合わせ先

総括責任者および共同研究者らは、この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。もしあなたがこの研究中に研究に関連して、なにか質問したい場合には、通常の勤務時間内であれば主治医である松本和彦博士、宇原 久博士、久保 仁美博士、村田 浩博士に連絡して下さい。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、あなた、あるいは親族、親権者・監護権者を通じて上記の担当医師に必ず連絡するようにして下さい。

連絡先：信州大学医学部皮膚科

電話：0263-37-2647（皮膚科医局）、0263-37-2788（皮膚科病棟）

FAX：0263-37-2646（皮膚科医局）

10. 責任者一覧

この研究は悪性黒色腫の皮膚、皮下、リンパ節転移巣に対するヒトβ型インターフェロン遺伝子包埋リポソームの安全性及び生物学的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、本臨床研究に関して、万一事故が生じた場合にはその最終的責任は総括責任者が負うものと致します。

実施施設長： 信州大学医学部附属病院長

医学博士 清澤研道

総括責任者： 信州大学医学部皮膚科学教授

医学博士 斎田俊明

共同研究者： 信州大学医学部皮膚科学講師

医学博士 松本和彦

信州大学医学部皮膚科学講師

医学博士 宇原 久

信州大学医学部皮膚科学助手

医学博士 久保仁美

信州大学医学部皮膚科学助手

博士（医学） 村田 浩

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学分野教授

医学博士 吉田 純

名古屋大学大学院医学系研究科遺伝子治療学分野助教授

医学博士 水野正明

熊本大学医学部皮膚科学助教授

医学博士 影下登志郎

11. 書類その他

この説明書と同意書の原本は信州大学医学部附属病院で保管します。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管して下さい。

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。

平成 年 月 日

信州大学医学部附属病院

官職

説明者医師 (印)

同意に関する文書

(1)成人用

今までの文章を十分に理解されたら次に進んで下さい。これから先は、あなた自身が作られたと仮定して代筆された文章です。内容がご自身の意思と相違ないことを確認しながら読み進めて下さい。

信州大学医学部附属病院長 殿

同 意 書

私、遺伝子治療希望者は、この書式の写しを受け取り、十分に時間をかけて読み、熟慮を重ねました。私は、この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。したがってこの臨床研究への参加は、まったく私の自由意志によるものです。また、私は臨床研究を続ける上でいかなる不利益を被ることもなく、いつでもこの臨床研究への参加を拒否することができるものと理解します。私は、この同意書に署名することにより、総括責任者の指示の下に、ヒトβ型インターフェロン遺伝子包埋リボソームによる臨床研究を受けることに同意するものであります。なお今回の臨床研究を受けるうえで、私の親族の代表者並びに入院中、日常の看護をうける看護師にも立会人として臨床研究の説明の場に同席して頂きました。これは、私の受けた臨床研究の説明内容を私と共に聞いて頂き、私が正確に理解したと思われるかどうかを親族、看護師の立場で判断して頂くためです。私がこの臨床研究の内容を誤解なく理解できたと判断した場合には、下記の所定欄に私と一緒に署名をして頂きます。

平成 年 月 日

患者

住所：

氏名：

署名

(印)

患者親族

住所：

氏名：

(続柄：)

署名 (印)

治療総括責任者

住所：

氏名： 署名 (印)

説明医師 (担当医)

住所：

氏名： 署名 (印)

立会人 (看護師)

住所：

氏名： 署名 (印)

(1)未成年用

今までの文章を十分に理解されたら次に進んで下さい。これから先は、あなた自身が作られたと仮定して代筆された文章です。内容がご自身の意思と相違ないことを確認しながら読み進めて下さい。

信州大学医学部附属病院長 殿

同意書

私、遺伝子治療希望者は、この書式の写しを受け取り、十分に時間をかけて読み、熟慮を重ねました。私は、この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。したがってこの臨床研究への参加は、まったく私の自由意志によるものです。また、私は臨床研究を続ける上でいかなる不利益を被ることもなく、いつでもこの臨床研究への参加を拒否することができるものと理解します。私はこの同意書に署名することにより、総括責任者の指示の下に、ヒトβ型インターフェロン遺伝子包埋リボソームによる臨床研究を受けることに同意するものであります。私が未成年者であることから、私の理解や判断を介助するものとして親権者・監護権者（ ）氏にも同席してもらいました。これは私が受けた臨床研究の説明内容を私が正しく理解できたと判断された場合に、下記の所定欄に私と一緒に署名していただくためです。

なお私の親族の代表者並びに今回の臨床研究を受けるうえで、入院中、日常の看護をうける看護師にも立会人として臨床研究の説明の場に同席して頂きました。これは、私の受けた臨床研究の説明内容を私と共に聞いて頂き、私が正確に理解したと思われるかどうかを親族・看護師の立場で判断して頂くためです。私がこの臨床研究の内容を誤解なく理解できたと判断した場合には、下記の所定欄に私と一緒に署名をして頂きます。

平成 年 月 日

患者

住所：

氏名：

署名

(印)

患者親族

住所：

氏名： (続柄：)

署名 (印)

患者親権者・監護権者

住所：

氏名： 署名 (印)

治療総括責任者

住所：

氏名： 署名 (印)

説明医師 (担当医)

住所：

氏名： 署名 (印)

立会人 (看護師)

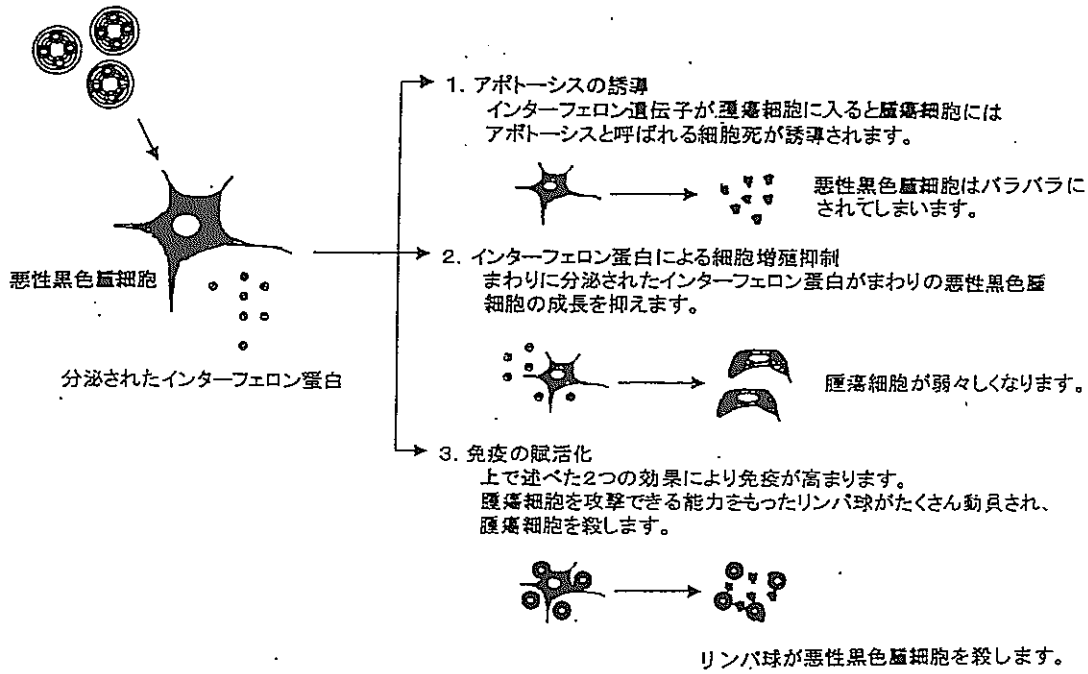
住所：

氏名： 署名 (印)

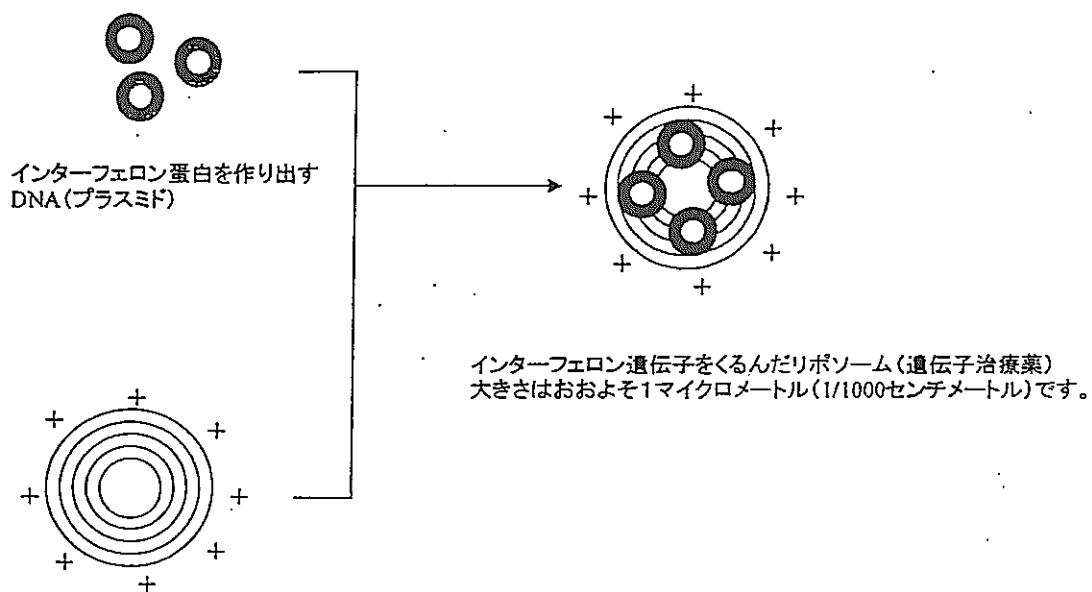
付図1. リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性黒色腫への抗腫瘍効果

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は以下の図に示すメカニズムで悪性黒色腫細胞を殺します。

インターフェロン遺伝子をくんだリポソーム



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



表面がプラスに荷電(電気を帯びていること)している
リポソームと呼ばれるベクター(運び屋)