

遺伝子治療に関する説明

【治療に用いるベクター（遺伝子を導入する担体）】

今回あなたの治療に用いられる遺伝子を運ぶ「運び屋」（これを「ベクター」と呼びます。として、「センダイウイルスベクター」という、全く新しいものを用います。）「ウイルス」という名前に少し驚かれるかもしれませんが、以下にこのベクターについて簡単に説明をします。

これまで欧米を中心に開発されて来たベクターには、主に以下のものがあります。

- 1) レトロウイルスベクター（マウスの白血病の原因ウイルス）
- 2) アデノウイルスベクター（ヒトに肺炎や結膜炎を起こすウイルス）
- 3) アデノ随伴ウイルスベクター（病原性は知られていない）
- 4) ヘルペスウイルスベクター（ヒトに神経炎などを起こすウイルス）
- 5) レンチウイルスベクター（後天性免疫不全：エイズを起こすウイルス）

一見してお気付きになると思いますが、アデノ随伴ウイルスベクターを除き、多くのベクターは病原性ウイルス（ヒトに病気を起こすウイルス）を基礎に開発されたものです。

これらのウイルスの遺伝子構造に人工的に手を加えることによって、増殖せず病気を起こさない「ベクター」として生産され、これらが現在、実際の患者さんの治療に用いられています。

しかしこれらのベクターには低い確率ですが、危険性が残っていることが指摘されています。以下にその概略を説明致します。

危険性その（1）：野生型ウイルスへの「先祖返り」。

これらのウイルスベクターには低い確率ですが、その製造過程で一部が増殖せず病気を起こさないよう人工的に手を加えていない野生型ウイルスに先祖返りすることが知られています。この現象は「相同組み換え」として専門家の間で広く知られていて、この先祖返りした野生型ウイルス（専門的には RCR：replication competent retrovirus と呼ばれています）により新たな病気が引き起こされる可能性がわずかながら存在します。

例えば先祖返りしたウイルスを含むレトロウイルスベクターの接種を受けたサルにリンパ腫が起きたことなどが報告されております（1992年 J Exp Med：この報告では100,000～1,00,000 個のベクター粒子につき1個の先祖返りウイルスが検出されています）。

危険性その（2）：患者さんの遺伝子情報を攪乱する可能性。

レトロウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどは感染した細胞の染色体、つまりあなたの遺伝子の中にウイルス自身の遺伝子を挿入する機能を持っています。この性質のために、これらのベクターでは長期間の安定した治療効果をもたらすことが期待されているのですが、その反面、あなたの遺伝子がウイルス由来の遺伝子により構造的・機能的に一部変化する（専門的には「プロウイルスの染色体への挿入」と呼びます）ことは避けられません。ヒトの遺伝子は70%以上が活動していないと考えられていますため、多くの場合は問題になりませんが、極めてまれに細胞のガン化を抑制する遺伝子の中に入り込んだりすることがあり、その場合はガン化を促進することが培養細胞などでは確認されています。

「遺伝子」という言葉に驚かれるかもしれないので説明させていただきます。人間の「遺伝子」は細胞の中心（核）の中にある、「染色体」という構造に含まれる、「DNA（デオキシリボ核酸）」のことを指します。この「遺伝子」はあなたの身体を作っている蛋白質の設計図で、この遺伝子の情報をもとに蛋白質が作られます。レトロウイルスベク

ターの遺伝子はこの染色体の中のあなたの遺伝子の中に入り込みます。

残念ながら、最近このレトロウイルスベクターによる「プロウイルスの染色体への挿入」が原因で白血病が発生したことがフランスで報告されました。同じ治療を受けた、先天性免疫不全症（遺伝的に身体の抵抗力が弱く、重症の細菌やウイルス感染症を起こしやすい）の遺伝子治療を受けた11名の患者さんのうち、3名にT細胞性白血病が発生したと報告されています。現在専門家の統一見解として、「プロウイルスの染色体への挿入」に加えてフランスの治療で用いられた遺伝子（共通鎖）を用いたことによる特有の現象ではないか、と考えられております。フランスの治療は中止されていますが、レトロウイルスベクターを用いたその他の遺伝子治療は、国内外で安全性に最大限の注意を払いつつ、慎重に進められています。

今回あなたに用いられる「センダイウイルスベクター」の特徴。

「非伝播型センダイウイルス」というベクター用のウイルスを、日本の企業（ディナベック株式会社：茨城県つくば市）が人工的に造り出すことに成功しています。これはセンダイウイルスの感染に必要な部分をウイルス遺伝子より取り除くことにより、身体の中で増殖しないように改変された人工のウイルス様ベクターです。

センダイウイルスにはベクターとして優れた以下のような特徴があります。

第1に、「センダイウイルス」は相同組み換えの可能性がほとんどない、つまり先祖返りをする可能性が低いことが知られているため、先祖返りした野生型ウイルスにより、新たな病気が引き起こされる可能性がほとんどないと考えられます。

第2に、「センダイウイルス」は日本で最初に見つかった、マウス（ねずみ）に風邪、肺炎を起こすパラインフルエンザウイルスの一種ですが、ヒトには肺炎を含め、病気を起こしたことはこれまで報告されておりません。本臨床研究において患者さんに投与されるベクターでは、この野生型の混入がないことを綿密に検査したものが用いられますが、万が一野生型ウイルスが混入していたとしても、ヒトが病気になる危険性は理論的に低いと考えられます。例えば投与ルートが異なっており（本臨床研究では下肢筋肉内投与）、投与される最大ウイルス量も少ないですが（本臨床研究では最大投与量 5×10^9 感染ウイルス粒子）、野生型センダイウイルスをヒトパラインフルエンザ I 型ウイルスへの生ワクチンとして経鼻投与により使用した臨床試験が行われており、重篤な副作用は検出されておりません（最大投与量 5×10^7 感染ウイルス粒子）（Vaccine 2004;22:3182-3186）。

第3に、「センダイウイルス」は、全ての構造が「RNA（DNA から読み取られ、タンパク質合成の型になる物質）」から成り立っています。センダイウイルスの遺伝子は常に細胞の核の外（細胞質）で転写されることが判っており、あなたの「染色体の遺伝子」に入り込むことがないことが、これまでの研究から広く知られております。

あなたの脚に注射されるベクターは、この非伝播型センダイウイルスベクターに血管を増やす蛋白をつくる遺伝子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を乗せたものです。このベクターはあなたの脚の筋肉に遺伝子を運び、筋肉を工場として血管を作る蛋白 FGF-2 を産生させます。動物実験から得られた結果から予測して、投与されたベクターと FGF-2 の遺伝子、蛋白は投与後 2～4 週間で完全にあなたの身体から消えてしまうと考えられます。

今回あなたに投与されるベクターは、厳重な管理のもと、既に他のベクターの医薬品としての生産に実績のあるイギリスの委託会社（バイオ・リライアンス社：BioReliance 社）で生産されたもので、現時点では認可された医薬品ではありませんが、

人体に投与してもよいと判断される純度の基準（good manufacturing practice- GMP グレードと呼びます）による検査を合格したものです。既に同じ物をサルに投与して、重大な副作用がなかったことが確認されています。

【治療に用いられる遺伝子（治療用遺伝子）】

今回治療用の遺伝子として用いるものは、線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) と呼ばれる、もともとあなたの身体に存在する蛋白のもとになる設計図（遺伝子）です。この FGF-2 は発見されてから 15 年以上を経過して、世界中の研究者によりその働きの多くが明らかになっています。

FGF-2 の機能の最も重要なものに、「血管新生促進効果」があります。同様の作用を持つものに、他にも血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、肝細胞増殖因子 (HGF)、血小板由来内皮細胞増殖因子 (PD-ECGF) など複数があります。アメリカでは VEGF 遺伝子があなたと同じような症状を持つ患者さんに使用され、ある程度の効果があることが報告されています。今回私共が FGF-2 を使用することを決定した理由は、

- 1) VEGF は蛋白濃度が高くなると逆に副作用が強くて出て来ること。
 - 2) FGF-2 は高い蛋白濃度でも副作用が特段みられなかったこと。
 - 3) FGF-2 は VEGF と HGF の発現を促し、効果的な血管新生を起こすこと。
- を動物実験で見出したからです。

この FGF-2 は蛋白製剤（薬剤）として、既にアメリカの臨床試験であなたと同じような血管が閉塞している患者さん（慢性動脈閉塞症）の治療に用いられましたが、身体の中ではすぐに分解されて効果がすぐなくなり、明らかな改善効果は認められませんでした。

私たちは遺伝子の状態でこの FGF-2 を筋肉へ入れてあげると、2週間程度持続して蛋白が産生されること、血流が少なくなった脚に血流回復効果があり、血行不全による下肢の壊疽を 80% 以上の確率で救済できること（治療をしなければ約 20%）が可能であることを動物実験で確認しました。

あなたの治療に用いられる FGF-2 遺伝子は、その全ての遺伝子構造が正常であることが確認されています。即ち、この治療であなたのからだの中で作られる FGF-2 タンパク質は、あなたが本来からだの中に持っているあなたの FGF-2 タンパク質と全く同じものです。

【本臨床研究にあたって注意して頂きたいこと】

(1) 必要な検査について

今回あなたにご紹介している血管新生遺伝子治療は世界で初めてのものであり、人における安全性と効果はまだ確認されていません。あなたの病状を調べるものだけでなく、副作用を予知するため、また安全性を確保するため、以下のようなたくさんの検査が必要です。

以下に各検査の概要と目的を記載します。

<検査概要>

- 1) 潰瘍部細菌検査：潰瘍をおもちの患者さんに対して患部の細菌感染の有無を検査します。細菌感染が認められた場合は、血液 10mL を採取してさらに詳しく調べます。
- 2) 足の痛み、アレルギーの調査：痛みの程度やアレルギーの有無について、あなたにお聞きして経過を調べます。
- 3) 潰瘍の観察：経過を調べるため、大きさの測定と状態の観察と写真撮影を行います。
- 4) 歩行検査：(歩ける方のみ)トレッドミルという機械の上を歩き、痛みを感じずに何メートル歩けるかを測定します。
- 5) 足の血流を調べる検査：以下の検査のうちいくつかを行います。

血管造影検査：大腿部あるいは腕の動脈から細い管（カテーテル）を入れ、造影剤を使ってあなたの血管のどの部分が閉塞あるいは狭窄しているかを調べる検査です。

レーザードップラー検査：足の皮膚表面からレーザーを当てて血流を測定する検査です。痛みなどはありません。

サーモグラフィー：足の温度を表面から測定します。痛みなどはありません。

趾尖脈波：脚の趾先に近赤外光をあて、血管運動反応を記録します。痛みなどはありません。
- 6) 足の血圧を測定：足の血圧を測り、腕の血圧と比較し、足の血行状態を調べます。
- 7) QOL アンケート調査：日常生活の状態について調べるために、アンケート調査を行います。
- 8) 胸部レントゲン撮影：肺に異常がないかを調べるために行います。
- 9) 呼吸機能検査（肺活量、一秒率）：肺の機能を調べます。
- 10) 心機能検査（心電図、心エコー、シビリダモール負荷心筋ジブチ）：

心臓に異常がないかどうか、心臓に血流の少ない領域がないか、また心

臓の機能（働き）を調べるために行います。

1 1) がんの検査：以下の検査のうちいくつかを行います。

大腸がん検査：検便と直腸診により、大腸がんの可能性について調べます。

上部消化管内視鏡検査（胃カメラ）：胃がんの有無を調べます。

前立腺がん検査（男性のみ）：血液検査により前立腺がんの可能性について調べます。

子宮がん検査（女性のみ）：子宮の出口の部分から細胞をこすりとってきて、子宮がんの可能性について調べます。産婦人科で行います。

1 2) 頭部・胸部・腹部 CT、全身 PET：放射線を使って、頭部、胸部、腹部及び全身の異常がないかを調べる検査です。通常の X 線検査とは異なり、コンピュータを使って体の断面写真をとることが出来、より詳細に体の内部の状態を知ることができます。放射線科で行います。

1 3) 眼底検査：眼の異常の有無、特に血管が増えて起こる病気が無いかを調べ、写真撮影もします。眼科で行います。

1 4) 妊娠検査（女性のみ）：尿を採取して、妊娠しているかどうかを調べます。

1 5) ウイルス検査：血液を採取して、B 型肝炎、C 型肝炎、エイズウイルスに感染しているかどうかを調べます。

1 6) 筋生検（同意していただいた方のみ）：足の筋肉の組織を微量採取して、筋肉の中に血管新生因子 FGF-2 がどれくらい存在するかを調べます。ガン・バイオプシー針という大きめ（18 ゲージ程度）の針を持つ特殊な器具を用います。硬膜外麻酔に加え局所麻酔も追加しますが、多少の痛みを伴うことがあり、のちに出血したり腫れたりすることがあります。

1 7) 血管新生因子定量：血液を採取して、血管新生因子（FGF-2、VEGF、HGF）がどのくらい存在するかを調べます。

1 8) 血液検査：全身状態、体液中のイオン濃度、腎機能、肝機能、糖尿病の可能性、血液・血液凝固機能などを調べます。

1 9) ベクター検査：あなたの身体の中で投与されたベクターがどのような挙動を示すかを調べるために、以下の検査を行います。全て血液と尿のいずれかで調べる検査ですので、あなたに直接的な苦痛はありません。

①血中サイトカイン定量：ベクターにより炎症反応の原因となる物質が産生され

ていないかを調べる検査です。副作用の予知に有益です。

②血中・尿中ベクターゲノム定量：血液や尿にベクターが入り込んでいないかを調べる検査です。

③血中・尿中ベクター価定量：②と同様、血液や尿にベクターが入り込んでいないかを調べる検査です。

④血中抗ベクター抗体定量：あなたの身体がベクターに対し、免疫学的に反応していることを調べる検査です。

各時点の検査項目と1回あたりの採血量を次頁に示しますが、1回あたりの目安となる採血量は投与日から投与後14日までは40.5mLから26.5mLで計146.5mL、それから6ヶ月までは月1回17.5mLです。潰瘍をお持ちの患者さんで、細菌感染が認められた場合は、治療前の検査ではさらに10mLの採血が必要になります。

<検査スケジュール>

検査項目	治療前						治療後														追跡調査								
	-15	-14	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8-14	28-35	2	3	月1回	6	月1回	12	月1回	24	月1回	36	月1回	48	月1回	60
	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月	月
検査項目	外来	入院														外来													
同意	●	●																											
潰瘍部細菌検査 ¹⁾		▲																											
前処置 (硬膜外麻酔、ステロイド ホルモン点滴)				◎	◎	◎																							
ベクター混授与					◆																								
医師の診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重		○		○										○															
体温、血圧、脈拍		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
足の痛み、 アレルギーの調査 ²⁾		○					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
潰瘍の観察 ³⁾		○		○										○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行検査 ⁴⁾		○												○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
足の血流を調べる検査 ⁵⁾		○		○										○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
足の血圧を測定 ⁶⁾		○		○										○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
QOLアンケート調査 ⁷⁾		○												○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部レントゲン撮影 ⁸⁾		○												○															
呼吸機能検査 ⁹⁾		○																											
心機能検査 ¹⁰⁾		○																											
がんの検査 ¹¹⁾		○												○	○					○									
頭部・胸部・腹部 CT、 全身PET ¹²⁾		○												○						○									
眼底検査 ¹³⁾		○																		○									
妊娠検査 (女性のみ) ¹⁴⁾		○																											
ウイルス検査 ¹⁵⁾		○																											
新生児 ¹⁶⁾																													
血管新生因子定量 ¹⁷⁾				○	○	○	○	○						○	○														
血液検査 ¹⁸⁾		○	○	○	○	○	○							○	○	○				○	○	○							
尿検査		○	○	○	○	○	○							○	○	○				○	○	○							
ベクター検査 ¹⁹⁾			○	○	○	○	○							○	○	○*				○*	○*								
総採血量(mL)		37.5	40.5	26.5	26.5	26.5							40.5	26.5	17.5	17.5	17.5	17.5	16.5										

* : 投与直前に測定 ** : 血圧、脈拍のみ *** : 全身CTのみ **** : 投与6時間後 ★ : 血中抗ベクター抗体定量のみ測定

(2) 必要な費用について

本臨床研究に関わる治療前および治療後検査は、あなたの病状に関わるものであるものについては保険適応となるため、あなたに三割負担が必要となる場合がありますが（バージャー病の方は国が定める特定疾患であるため、あなたが手続きを行っている場合は病状に関わる検査経費も負担はありません）、本臨床研究に特有の検査については、全て九州大学病院における公費あるいは研究費で負担致します。また、あなたの入院中の本臨床研究に關与する治療・検査経費については、全額九州大学病院における公費あるいは研究費で負担致します。

個々の検査の経費に関する詳細は担当医師にお尋ね下さい。

(3) 同意の確認について

治療前には、臨床研究に参加頂く旨を2回にわたり御説明、御同意頂きます（今回は第2回目です）。また検査などに関しても御説明、御同意を頂きますが、一度御同意、御捺印頂いたあとでも、筋生検の実施あるいは研究への参加を辞退することは自由です。

血管新生遺伝子治療臨床研究実施中に新しい情報（例えば他の新しい治療法、安全性に関する情報など）が得られた時は、必ずあなたにお知らせ致します。その場合には、この治療法を続けるかどうかについて、再度あなたの意思をお尋ねします。

(4) 試験参加予定期間について

臨床研究のための入院期間は、原則として治療前2週間、治療後2週間を目安にして下さい。また治療後に退院なさった後も約6ヶ月間は試験期間であり、外来にて経過を観察させて頂くこととなります。月に1度は必ず外来を受診し、必要な検査を行います。詳細は担当医師の指示に従って下さい。

また本臨床研究が終了した後でも、疾患の性質上、九州大学病院第2外科では少なくとも5年間は外来受診をお勧めしております。また本臨床研究では世界で初めてのウイルスベクターを用いた遺伝子治療を行う関係上、定期的な外来受診をお願いし、5年の追跡調査を行う予定であることをご承知置き下さい。

【本臨床研究によって起り得る副作用】

本臨床研究における治療法は、これまで人体に投与されたことのないベクターを用いる全く新しいものであるために、副作用に関する情報は十分ではありません。本臨床研究中に少しでも気になることがありましたら、遠慮せずに必ず担当医師または看護師へ申し出て下さい。

1. 本臨床研究において、特有に見られる可能性がある副作用

1) 筋肉内注射の操作に伴う、起こりえる可能性がある副作用

(1) 一般的事項：投与部位の痛み・腫れ

本臨床研究では、背中に細いチューブを入れて下肢に軽い麻酔（硬膜外麻酔と言います）を行いながら、0.5 ml づつ 20～30カ所（合計約10～15 ml）にベクター溶液を注射致します。従って注射時の痛みは軽くなると予想されますが、痛みの感じ方には個人差があることをご承知置き下さい。痛みがひどい場合は担当医師・看護師にお知らせ頂ければ、状態に応じて鎮痛剤を使うことがあります。

また注射に伴う下肢の腫れが見られることがあります。これには、a) 注射に伴う出血による腫れ、b) 注射に伴って筋肉が傷つくことによる炎症反応に伴う腫れ、c) 血管新生反応や血流回復が始まる際に認められる腫れ、などが想定されます。いずれも通常は一過性のもので、経過観察により自然に腫れも引くと考えられますが、極端にひどくなると下肢の運動麻痺などに繋がる危険性も否定できません（コンパートメント症候群）。また、注射により筋肉が一部傷つきますが、ベクターを投与することでその傷害がさらに強くなる可能性も否定できません。筋肉が多量に傷害されると、血液中へミオグロビンなどの腎臓へ悪影響を及ぼす物質が放出され、最悪の場合は腎不全となり透析を余儀なくされる可能性も否定できません。

ベクター投与後にこのような状況に至る危険性があるかどうかについて、細かく診察や血液検査をすることで詳細にモニターして行きます。もしこれらの状態を疑わせる症状や検査結果が現れた場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。

(2) 感染の拡大

下肢に潰瘍がある患者さんの場合、潰瘍部に細菌感染がないかどうかの検査を行います。細菌感染が検出された場合、血液中に細菌が入り込んでいないかどうかの検査を行います。血液中に細菌が検出された場合、本臨床研究への御参加は不可能になることを御承知置き下さい。細菌感染が潰瘍部に限局され血液中に存在しない場合、抗生物質の予防的投与を行い臨床研究を始めることは可能です。ただしこの場合、注射や血流が増えることが原因で血液中に細菌が入り込む危険性（これを「敗血症」といいます）があります。敗血症は全身の臓器障害の原因となり命に関わる危険性もありますので、不安な場合は臨床研究を辞退することも自由です。臨床研究に参加なさった後、仮に敗血症に罹患した場合は、試験を直ちに中止し、最大限の治療を行います。

2) ベクター投与に関して起こりえる副作用

本臨床研究において用いるセンダイウイルスベクターは、前述のようにあなたの染色体への影響がないため、白血病などを引き起こす可能性は低いと考えられます。

一方で、これまでのベクターと同様にセンダイウイルスベクターがあなたの身体に注入されると、あなたの身体はこれを排除しようとするのが、マウス・サルなどの動物実験から明らかになっています。これを「ベクターの免疫原性」と呼び、いくつかの副作用の原因になることが予想されます。

以下にこれまでの動物実験から明らかになった、センダイウイルスベクターの免疫原性について記載致します。

(1) 自然免疫反応

ベクターのような異物が身体の中に入り込むと、ただちにこの自然免疫反応（非特異的免疫）が始まります。ベクターを認識したあなたの身体の細胞から、色々な物質（サイトカイン、ケモカインなど）が産生され、ベクターの周囲に白血球（ナチュラルキラー細胞、好中球など）が引き寄せられ炎症反応が始まります。この反応が非常に強く起こると発熱などの症状の原因となり、極端な場合には全身性炎症反応症候群による血液凝固異常と多臓器不全の原因になる場合があります。

この自然免疫反応による有害事象を予防するために、サイトカインなどの産生を抑制するステロイドホルモンを治療前日より3日間注射させて頂くと共に、この反応が有害レベルまで達しているか否かについて、血液中のサイトカインレベルをモニターします。仮に全身性炎症反応症候群を示唆する症状や検査データが得られた場合、試験をただちに中止し、最大限の治療を行います。

(2) 獲得免疫反応（細胞性免疫）

ベクターが注射され数日（4日目～約2週間）で始まる反応で、ベクターが入り込んだ細胞を除去するための細胞障害性T細胞（CTL）の誘導・増殖が主です。結核に対し予防接種として行われるBCGは、この細胞性免疫を利用したものです。

この細胞性免疫も炎症反応の原因となるため、血液中の白血球数・その分画など炎症に関わるデータを注意深くモニターします。仮に異常を示唆する症状や検査データが得られた場合、試験をただちに中止し、最大限の治療を行います。

(3) 獲得免疫反応（液性免疫）

一度入り込んだベクターに対し、あなたの身体はベクターの活性を中和する物質（抗体）を産生します。同様な現象は、種々のウイルス（インフルエンザ、ポリオ、おたふく風邪など）に対するワクチンとして利用されています。一方で抗体が産生されると、時に身体の他の臓器や細胞を障害することも報告されています。また、症状を感じない場合でも、ベクターが体内に存在している場合、身体はベクターの活性を中和する物質（抗体）を産生することがあります。

従って、治療前検査を含め、臨床研究期間中は血液中の抗体レベルを注意深くモニター致しますが、仮に臓器障害を示唆する症状や検査データが得られた場合、試験をただちに中止し、最大限の治療を行います。

3) 血管新生因子（ヒトFGF-2）の過剰発現に伴い、予想される副作用

(1) 血管腫（血管の腫瘍）：

血管新生因子の遺伝子を投与することにより、時に投与部位局所に血管腫を発生することが知られており、これは特にVEGFという遺伝子に実験的に報告されています。本臨床研究で使用されるFGF-2では、このような血管系の異常の報告はありませんが、この臨床研究でこのような病変を起こすことがないか、厳重に観察します。仮に血管腫ができてもしこれは良性腫瘍ですので、基本的に経過観察が一般的です。

(2) 悪性腫瘍（潜在癌）の増大：

FGF-2に限らず、血管新生因子の発現は悪性腫瘍の増殖を促進することが知られています。従って詳細な全身検索（全身CT、PET、その他）により悪性腫瘍の存在を否定するように細心の注意を払っていますが、各種検査の検出感度には限界があるため、あなたの潜在癌の存在が見落とされる可能性は否定できません。このため、治療後も定期的に外来を受診して頂き、悪性腫瘍が発生することがないか、チェックします。また血中血管新生因子（FGF-2、HGF、VEGF）、血中・

尿中センダイウイルスベクターゲノムコピー数、センダイウイルス価を測定し、危険性について詳細にモニターします。

(3) 動脈硬化の進展促進の可能性：

血管新生因子は動脈硬化を促進する可能性があることが指摘されています。従って試験期間中は血中血管新生因子 (FGF-2、HGF、VEGF) の推移を詳細にモニターします。

2. これまでの遺伝子治療で報告されている一般的な副作用 (有害事象)

これまでに欧米を中心に 4,000 人以上の患者さんが遺伝子治療を受けております。これまで実施されてきた遺伝子治療に関する国内外での報告から、以下の副作用が起こる可能性を御承知下さい。

(1) 比較的好く見られる軽い副作用 (多くの場合は一時的なものです)。

- 1) 発熱
- 2) 下痢
- 3) 吐き気
- 4) 感冒様症状 (鼻水、くしゃみ、など)
- 5) 肝機能障害
- 6) 発疹
- 7) 軽度の血圧低下 など

(2) まれに見られる比較的好い副作用。時に生命に関わる場合があります。

- 1) 腎機能障害
- 2) 骨髄抑制 (貧血、白血球減少など)
- 3) 重度のアレルギー症状 (喘息発作、ショック)
- 4) 血液凝固障害 (出血傾向、血栓症など) など

3. 遺伝子治療特有の有害事象

遺伝子治療では「ベクター」に関わる、通常の薬剤とは異なる特有の有害事象が報告されています。その中でも生命に関わる有害事象は2件報告されております。

(1) 全身性炎症反応症候群による血液凝固異常と多臓器不全 (1999年米国)

18歳男性、オルニチンカルバミラーゼ (OTC) 欠損症 (遺伝性疾患) 患者さんがアデノウイルスベクターの投与を受け、血液凝固異常と多臓器不全を発症した後、4日後に死亡。この患者さんには治療前検査で肝機能が低下しており、除外されるべきであったことが報告されております。

(2) T細胞性白血病 (2001年フランス)

遺伝的に免疫不全のために感染症を繰り返す疾患 (X連鎖複合性重症免疫不全症) の男性患児11名にレトロウイルスベクターにより欠損遺伝子が補充され、ほとんどの患児が通常の学校へ行けるようになるなど、高い治療効果が得られました。しかしながら、そのうち3名の患児がT細胞性白血病を発症してしまいました。3名とも制癌剤などによる治療を受けておりましたが、残念ながら1名の死亡を認めております。その他の2名は現在も生存中であり、1名は回復の兆候をみせています (2005年3月現在)。その後の解析により、レトロウイルスベクターの遺伝子が患児の造血幹細胞の染色体に入り込んだために白血病が発症したことが明らかにされております。本件について新たな情報が得られました時には、随時ご報告致します。

4. 有害事象に関して心得て頂きたいこと

繰り返しになりますが、本臨床研究はこれまで世界的にみても例のない初めてのものであり、以上御説明した内容以外にも予期せぬ副作用が起こる可能性があります。このため治療前後の検査は入念に行いますが、不幸にも命に関わる強い副作用が起こる可能性がゼロではないことを、十分に御理解下さい。

不幸にもこのような副作用が現れた場合、直ちに臨床研究を中止し、最大限の治療を行います。その際に必要な副作用（有害事象）に関わる治療費については、全額九州大学病院が負担致しますが、本臨床研究において生じた副作用に対する損害賠償の制度はないことを御承知置き下さい。

【利益相反（りえきそうはん）に関する説明】

1. 本臨床研究に関わる研究関連組織について

本遺伝子治療臨床研究は九州大学病院が自主的に実施しますが、この臨床研究に用いられるベクター技術は1995年4月から2004年3月まで医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現独立行政法人医薬品医療機器総合機構）ならびに民間企業7社が共同出資して設立したベンチャー企業である株式会社ディナベック研究所が開発したものです。株式会社ディナベック研究所は予定の事業期間が終了し、現在は研究成果管理会社になっておりますが、その技術は民間会社として新たに発足したディナベック株式会社（代表取締役社長 長谷川 護、茨城県つくば市）へ2004年4月より継承されました。本臨床研究においては、このベクター技術と材料を用いて、英国のベクター製造受託会社（BioReliance社：英国スターリング）に九州大学病院が治療用ベクター製造を委託しております。

従って、ベクターに関係する一部の専門的検査項目の測定技術などに関して、同社の助言、指導が必要な場合があります。つまり本臨床研究の実施にはディナベック株式会社は直接的に関与しませんが、あなたの血液、尿サンプルなどにおけるベクターの挙動に関する重要なデータ収集に対して、同社は科学的助言や、一部では技術的協力を行う予定であるため、本臨床研究における外部研究協力者として位置付けられております。

また動物実験データ収集など、本臨床研究に至るまでの基礎研究を同社と共同で行ってきた居石克夫教授、米満吉和助教授は、本臨床研究計画における役割は、ベクターの生体内挙動の検査などの基礎研究分野関連業務に限定されています。本臨床研究における治療行為の実施、先進医療適応委員会、効果判定委員会など、あなたの診療に直接関わり、かつ臨床的判断を行う議決組織の全てにおいて、居石克夫教授、米満吉和助教授およびディナベック株式会社関係者は一切除外されているため、中立性と客観性は保たれております。

2. 本臨床研究の実施における資金出所について

本臨床研究における資金分担は以下のようになっています。

(1) 本臨床研究に用いるベクターのGMP生産：

ヒトに投与可能な品質のベクターを、ベクター製造では世界的に実績のある英国の企業（BioReliance社）に委託して製造させるための経費です。これには九州大学大学院医学研究院および九州大学病院が獲得した公的な補助金が充てられています。

(2) 本臨床研究の実施に関わる診療・治療経費：

本臨床研究の安全性や有効性を十分見極め、あなたにできるだけ適切な診療と治療を行うための経費です。これには保険適応可能な経費には保険適応分が、保険適応外

の診療経費については九州大学病院の公費あるいは九州大学大学院医学研究院の委任経理費などでまかなわれます。

(付記) 前述のごとく、本臨床研究は九州大学病院が実施します。一方でディナベック株式会社は国費を用いて開発された遺伝子治療用ベクター技術を継承していることから、その研究成果として患者さんへ投与された場合のベクターの安全性や性能を客観的に記録することが必要とされております。そのために同社は外部受託会社(イーピーエス株式会社)に対し、第三者の立場から九州大学病院の本臨床研究のデータを客観的かつ公正に記録することを同社の資金を拠出して業務委託しており、九州大学病院はこれを認めています。このようなイーピーエス株式会社を含む外部受託会社は客観的、中立的に挙動することを使命とする会社であり、ディナベック株式会社の意向に影響を受けることはありません。

【個人情報の保護について】

1. あなたの個人情報の取扱いにおける九州大学病院の責務

九州大学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、九州大学病院にて厳重に管理し、秘密保持を厳守します。その他、九州大学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、九州大学病院では、個人情報を保護することを徹底するために個人情報保護の法律に基づいた規則を定め、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. 九州大学病院における個人情報の一般的な取扱い

九州大学病院は100年を超える歴史を持ち、地域における中核病院であることのみならず全国有数の基幹病院として高度の医療、質の高い医療を提供して参りました。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、九州大学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頂きますようお願い申し上げます。

(1) 九州大学病院での利用

- ・あなたがお受けになる医療サービス
- ・医療保険事務
- ・あなたに関係する管理運營業務
(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) 九州大学病院および九州大学での医学教育における利用

- ・医学・歯学・薬学・保健学系の教育(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、及び医療サービス等、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(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等に関する照会への回答
- ・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業務委託
- ・あなたのご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又は届出等
- ・医療上の安全に関わる行政機関又は医療に関する専門の団体等への届出等
- ・医学・歯学・薬学・保健学系の教育研究機関への提出
- ・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. に掲げました九州大学病院における個人情報の一般的な取扱いに加え、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のためのご連絡やお手続き、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、そして臨床研究の実施状況に関する調査員（イーピーエス株式会社）のみです。これら第三者におけるあなたの個人情報の取扱いならびにその監督については、後述致します。

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、九州大学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）にご説明のうえ、ご承諾を頂いた場合に限り提供することとなっています。

4. あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と、九州大学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、あなたの個人的な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、九州大学病院以外の外部の委員が参加することがあります。また、本遺伝子治療臨床研究がきちんと行われているかどうかを調べるための調査員（イーピーエ

ス株式会社)が九州大学病院が適正に本研究を実施しているか確認するときあなた
の診療記録を閲覧します。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
合については九州大学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。

また、本臨床研究は、九州大学病院が行っておりますが、一部企業の協力を受けて
実施されます(ディナベック株式会社:前述)。この企業には、すでに申し上げたとお
り、ベクターに関係する一部の専門的検査項目の測定技術などに関して、助言、指導
を求める場合があります。つまり本臨床研究の実施にはディナベック株式会社は直接
的に関与しませんが、あなたの血液、尿サンプルなどにおけるベクターの挙動に関す
る重要なデータ収集に対して、科学的助言や、一部では技術的協力を行うことがあり
ます。この場合においては、あなたの個人情報は全て匿名化され、あなたのサンプル
と個人情報は全て連結不可能な状態での科学的助言・技術的協力を実施致しますので、
ディナベック株式会社があなたの個人情報を得ることはありません。

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保護して取り扱います。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致しますのでご了承
ください。

前述いたしましたように、ディナベック株式会社は、直接的に本臨床研究には関与しま
せんが、あなたの血液、尿サンプルなどにおけるベクターの挙動に関する重要なデー
タ収集に対して、科学的助言や、一部では技術的協力を行うことがあります。この場
合、個人を特定できない状態での病状経過などについて、企業関係者に一般公開と同
等の情報が、一般公開に先立ち開示されることがありますが九州大学病院の一般公開
に先行して企業から個人情報が公になることはありません。

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は、担当医師
にお問い合わせください。お申し出に応じて、その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。

あなたが同意書に署名(自署)あるいは捺印すること、および、あなたの家族(ある
いは親族)が同意書に署名(自署)あるいは捺印することによって、これらの個人情
報についての取り扱いを認めることとなります。

【疑問点や質問について】

本臨床研究に関して、何か疑問点や質問などがありましたら、以下までお問い合わせ下さい。

(治療法、検査、副作用に関わる疑問・御相談)

九州大学病院 消化器・総合外科 (第2外科)

総括責任者：前原喜彦 分担研究者：小野原俊博

電話：092-642-5462 (内線 5462)

(ベクター、蛋白、安全性に関わる疑問・御相談)

九州大学大学院医学研究院 病理病態学 (第1病理)

分担研究者：居石克夫、米満吉和

電話：092-642-6060 (内線 6060)

【個人情報に関する苦情等の窓口】

個人情報に関する苦情等の窓口では、個人情報に関する疑問やご相談に対応いたしません。

九州大学病院地域医療連携室 患者様相談窓口

電話：092-642-5165

FAX：092-642-5155

血管新生遺伝子治療臨床研究に関する同意書
（第2回目）

1. 私は「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究」に協力するにあたり、担当医師である、

_____ 医師および、

_____ 医師より下記の説明を受け、

その内容を理解致しました。

- 1) 現在の私の病状が、これまでの治療法では改善する見込みが少ないこと
- 2) 血管新生因子 FGF-2 遺伝子搭載センダイウイルスベクターの構造と性質
- 3) この臨床研究の目的、意義及び方法
- 4) この臨床研究により予期される効果及び危険
- 5) 他の治療法の有無、内容並びに当該治療法により予期される効果及び危険
- 6) 私が臨床研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと。
- 7) 私が臨床研究の実施に同意した場合であっても随時これを撤回できること。
- 8) 私の人権の保護に関すること。
- 9) 個人情報の保護に関する九州大学病院の体制、および本臨床研究における私の個人情報の取り扱いについて。

2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認致しました。

- 1) 私は強いアレルギーを持っておりません。また既往もありません。
- 2) 術前検査にて私は癌関連検査が全て陰性であることが確認されました。
- 3) 私には糖尿病性網膜症はないと診断されました。
- 4) 私は慢性人工透析を受けておりません。
- 5) 術前検査にて重症の心機能障害がないことが確認されました。
- 6) 術前検査にて重症の肝機能障害がないことが確認されました。
- 7) 術前検査にて重症の腎機能障害がないことが確認されました。
- 8) 私には活動性の炎症性疾患（活動期の膠原病、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、敗血症など）はないと診断されました。
- 9) 過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けたことはありません。
- 10) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞などの既往はありません。
- 11) 術前検査にて貧血など血液疾患がないことが確認されました。
- 12) 私はアルコール依存、薬物依存症ではありません。
- 13) (女性のみ) 私は妊娠中、あるいは妊娠している可能性はありません。

以上をもって、誰からも強制されたものではなく、私の自由な意思で本臨床研究へ参加することに同意しました。

以上の内容を証明するため、ここに署名・捺印致します。

なお、私は筋生検の実施に 同意いたします。 同意いたしません。

同意年月日 平成 年 月 日

本人氏名(自署)

印

私は本人の本臨床研究へ参加することに同意し、ここに署名・捺印いたします。

同意年月日 平成 年 月 日

家族氏名 (本人との続柄：家族あるいは親族のみ)

(自署)

印

説明をした医師および説明日

平成 年 月 日

(署名)

印

(署名)

印

補足的な説明をした臨床研究コーディネーター及び説明日

平成 年 月 日

(署名)

印

説明文書をお渡しした日

平成 年 月 日

同意書を確認した日

平成 年 月 日

署名捺印済み同意書の写しをお渡しした日 平成 年 月 日

(3) 総括責任者及び主な分担研究者の経歴

総括責任者：前原 喜彦（まえはら よしひこ）

(1) 略歴

現職：九州大学大学院 医学研究院 臓器機能部門 外科学講座
消化器・総合外科分野 教授

学位 1983年3月 医学博士（九州大学 甲第576号）

学歴・職歴

1977年3月	九州大学医学部卒業
1977年6月	九州大学医学部附属病院医員（研修医）
1979年4月	九州大学大学院医学研究課程入学
1983年3月	九州大学大学院医学研究課程修了
1983年4月	九州大学生体防御医学研究所助手
1985年1月	九州大学医学部附属病院腫瘍センター助手
1986年12月	九州大学医学部附属病院腫瘍センター講師
1989年4月	九州大学医学部附属病院第二外科助手
1989年5月	九州大学医学部附属病院第二外科併任講師
1991年7月	九州大学医学部附属病院第二外科講師
1995年4月	米国 Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Instituteへ留学 (Visiting Assistant Professor)
1996年4月	九州大学医学部附属病院第二外科講師
1997年4月	九州大学医学部附属病院腫瘍センター助教授
1999年6月	九州大学大学院医学系研究科臓器機能医学部門 外科学講座 消化器・総合外科学分野 助教授
2000年4月	九州大学大学院医学研究院臓器機能医学部門 外科学講座 消化器・総合外科学分野 助教授（改組による）
2002年10月	九州大学大学院医学研究院臓器機能医学部門 外科学講座 消化器・総合外科学分野 教授

現在に至る。

免許等：

昭和52年(1977)4月27日	医師免許証(第235251号)
平成2年(1990)6月1日	日本消化器外科学会認定医(第1001939号)
平成2年(1990)12月1日	日本外科学会認定医(第9001129号)
平成6年(1994)12月1日	日本外科学会指導医(第S001305号)
平成9年(1997)5月24日	日本ハイパーサーミア学会認定医(第090号)
平成10年(1998)3月15日	日本乳癌学会認定医(第0896号)
平成11年(1999)10月14日	Fellow of the American College of Surgeons (FACS)
平成12年(2000)6月1日	日本消化器外科学会指導医(第2195号)
平成12年(2000)9月9日	日本ハイパーサーミア学会指導医(第036号)
平成13年(2001)8月1日	日本癌治療学会臨床試験登録医(第0013号)

所属学会名：

日本癌治療学会（評議員：平成5年～現在）
日本消化器外科学会（評議員：平成13年～現在）
日本胃癌学会（評議員：平成10年～現在）
日本消化器癌発生学会（評議員：平成9年～現在）
日本ハイパーサーミア学会（評議員：平成4年～現在、理事：平成12年～現在）
九州外科学会（評議員：平成10年～現在）
日本外科学会
日本消化器病学会
日本臨床外科学会

日本内視鏡外科学会
日本癌学会
日本乳癌学会
日本臨床化学会
日本化学療法学会
日本臨床腫瘍研究会（幹事：平成5年～現在）
がん分子標的治療研究会（世話人：平成8年～現在）
福岡がん懇話会（世話人）
Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae (CICD)
American Association For Cancer Research (AACR)
International Society of Surgery (ISS)
International Society of Gastroenterological Carcinogenesis (ISGC)
American College of Surgeons (ACS)

(2) 専門分野：外科手術学、外科腫瘍学、消化器外科学、血管外科学、臓器移植