

【遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師】

臨床研究の名称：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

実施施設：九州大学病院

総括責任医師：前原 喜彦（九州大学病院第2外科・科長）

分担研究医師：居石 克夫（九州大学病院病理部・部長）

砂川 賢二（九州大学病院循環器内科・科長）

小野原俊博（九州大学病院第2外科）

江頭 健輔（九州大学病院循環器内科）

米満 吉和（九州大学大学院医学研究院 病理病態学）

【血管新生遺伝子治療臨床研究への参加】

この血管新生遺伝子治療臨床研究に関する説明を担当医師から受けた上で、本臨床研究に参加されるかどうかは、あなたの自由な意思で決めて下さい。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることは全くなく、現在行われている最善の治療を行います。

また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。

【血管新生遺伝子治療臨床研究の辞退】

この血管新生遺伝子治療臨床研究に参加することを同意した後でも、また実際に開始した後でも、あなたが何らかの理由で辞退を申し出た場合は、いつでも自由に辞退することができます。また辞退の後でも今後の治療に不利益になることはなく、現在行われている最善の治療を行います。

【血管新生遺伝子治療臨床研究の目的】

今からあなたに説明する遺伝子治療臨床研究と同じ治療法は、まだ世界で行われていません。今からあなたに説明する遺伝子治療臨床研究と類似の臨床試験は欧米や我が国でも一部の施設で実施されていますが、まだ始まって間もない治療法であるために、はっきりとした結果は出ていません。

臨床研究（あるいは臨床試験）とは、新しく考え出された治療方法や薬物を患者さんのご協力を受けて投与することにより、実施の診療・治療の場で安全性や治療効果を検討することを言います。

このような新しい治療方法を一般的に実施し、広く患者さんがその恩恵を受けることができるようにするためには、臨床研究（あるいは臨床試験）を行い、安全性に問題がないか、そして治療効果があるかについて科学的な評価を受けなければなりません（図1に治療薬が医薬品として認められるまでの一般的な流れを示しています）。

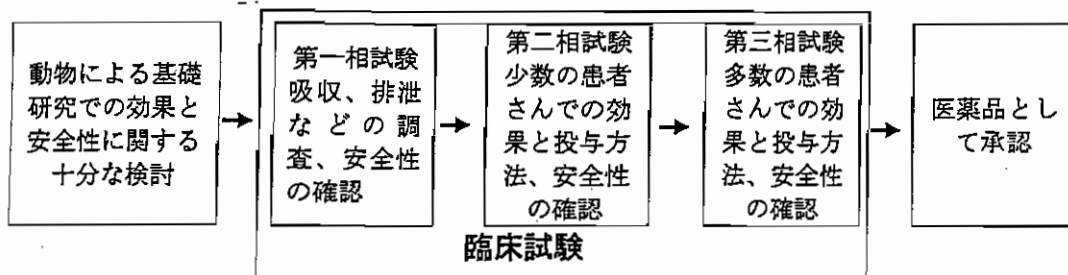


図1：臨床試験の流れ

試験管の中の細胞や実験動物を用いて行われる基礎実験により発見された、治療薬として働くと考えられる物質などは、その後小動物、大動物などを用いて繰り返し安全性と効果について検討されます。その結果、人体へ投与しても強い副作用は起こさず、かつ治療効果が期待できると科学的に判断されたものは、慎重に注意を払いながら臨床研究（試験）へ移ることになります。

一般的には、臨床試験はまず少数の人を対象として安全性を確認する第一相試験、少数の患者さんを対象に安全性に注意を払いつつ効果を示す投与方法と投与量を決定する第二相試験、多くの患者さんを対象に治療効果を科学的に証明する第三相試験へと進みます。これらの臨床試験を経て、十分な効果があることが科学的に証明され、かつ安全性に大きな問題がないと判断されたものが医薬品として認められます。

これからご説明する遺伝子治療臨床研究は、人体への初めての投与になるため、安全性を主眼とした試験となります（第一相試験）。また後に述べますように、3名の方に同じ量を投与した後、安全であることを確認して次の3名の方には増量して投与する試験デザイン（合計4段階＝12名の患者さんが対象）になっていますが、これは遺伝子治療臨床研究を多数実施している米国のガイドラインに従ったデザインであり、治療前後での症状の差を比較することにより、効果を示す投与量を決定致します（第二相試験）。従って、本遺伝子治療臨床研究は、第一・二相試験として位置付けられています。

本遺伝子治療臨床研究の目的は、（1）治療薬剤を安全に投与することができるか、（2）血管が閉塞し血行が悪くなった下肢が治療薬剤により新しい血管ができて血行が改善し、歩行時や安静時の脚の痛みを軽くするあるいは無くすることができるか、そして脚にできた潰瘍を治療することができるかどうか、を検討することです。このように新しい血管ができることを「血管新生」と呼び、血管新生は「血管新生因子」というタンパク質により誘導できることが広く知られています。

通常の治療法は、血管を拡げるお薬（血管拡張薬）や血液が固まるのを防ぐお薬（抗凝固剤）など薬物療法、狭くなった血管を風船で広げる方法（血管拡張術）、患者さん自身の静脈あるいは人工血管で閉塞した部分をバイパスする方法で血流を増やすことにより、脚の痛みを無くしたり脚の潰瘍を治療したりする手術療法があります。しかしあなたの脚はこのような手術療法が受けられないほど重症である、あるいはこれまでにこのような治療法を受けても十分な効果がありませんでした。血管を拡げるお薬や血液が固まるのを防ぐお薬も使いましたが、十分な効果が得られませんでした。

まだ人における効果は確認されておりませんが、私たちは血管新生遺伝子治療という、新しい治療法があなたのような症状を持つ患者さんに有効であるかどうかを検討しています。従って私たちは、もしあなたの同意が得られるならば、あなたにこの治

療を行って、この治療法の安全性を調べ、また、新しい血管があなたの脚に作られて、脚の痛みや潰瘍を治すことができるかどうかを検討させて頂きたいと思っています。

【遺伝子治療とは】

病気の治療を目的として遺伝子あるいは遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する治療法です。病気の原因になっている異常な遺伝子の代わりに正常な遺伝子を外部から補充して本来の機能を回復させたり、病気の回復に役立つ成分を産生する遺伝子を外部から補充して体内でそれらの成分を作り出すことにより病気の治療を行います。

【血管新生治療とは】

新しい血管を作り血流が少なくなった足を助けることを目的とした治療法です。動物あるいはヒトはあたらしく血管を作る機能をもっており、体内にある血管新生を誘導する蛋白質として線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 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) など複数知られています。

これら血管新生を誘導する蛋白質を直接投与あるいは、遺伝子を投与し体内でこれらの血管新生を誘導する蛋白質を作り出すことにより病気を治療する方法がいろいろ研究されています。

【現在研究が始まっている他の類似の治療法について】

今回の治療法に類似した「血管新生治療 (新しい血管を作り、血流が少なくなった足を助けることを目的とした治療法)」は、他にもいくつかの方法が日本を含め世界中で始まっています。ここでは日本で行われている他の代表的な治療法を紹介致します。

1) 骨髄細胞移植療法

ヒトの骨の中には「骨髄」という、血液を造り出す細胞があります。最近の研究でこの中に血管を作る能力がある細胞が、少数ですが含まれていることが明らかにされました。この治療法は患者さんの骨髄からこの細胞を含む細胞を取り出し、足の筋肉に注射するもので、一部の患者さんに効果があることが報告されています。この治療法は、国内では主に久留米大学病院、関西医科大学病院、名古屋大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、山口大学医学部附属病院などで行われております。

2) 肝細胞増殖因子 (HGF) による遺伝子治療

肝臓の細胞を増殖させる HGF というタンパク質には、血管を造り出す作用もあることが知られており、この HGF の遺伝子により同様の治療を行うものです。この治療法は大阪大学医学部附属病院で行われ、一部の患者さんで痛みが軽くなるなどの効果が報告されています。既に第一・二相試験が終了し、安全性が確認されたことから、現在、国内の複数の施設で第三相試験が開始されています (第三相試験は大阪大学医学部附属病院では行われていないのでご注意ください)。

以上のように血管新生療法は色々な方法で始められておりますが、まだ治療を受けた患者さんの数が少なく、どの方法がよいという結果は出ておりません。

【治療の実施方法と注意事項】

(1) 今回の遺伝子治療臨床研究の対象となる患者さん

今回の遺伝子治療臨床研究では、年齢が40歳以上の閉塞性動脈硬化症または閉塞性血栓性血管炎 (バージャー病あるいはピュルガー病と呼びます) の患者さんで、じっとしていても下肢に痛みがある (安静時疼痛) あるいは下肢に部分的に潰瘍・壊疽がある方です。さらに手術・血管拡張術が不可能な方、そして2週間の継続した薬物

治療で症状の改善が認められない方を対象としています。

(2) 治療に参加できない方

(1) の条件を満たしていても、以下のいずれかに該当する場合には、この臨床研究には参加できません。また、参加に同意（今回：第1回目）いただいた後に実施する検査の結果から、参加できなくなることがあります。また、参加に同意いただく前の検査結果から、研究に参加いただくことが可能であるかどうかを判断させていただくことがあります。

研究に参加頂くか否かの最終的な判断は、本遺伝子治療臨床研究の担当医師が関与しない第三者委員会（九州大学病院先進医療適応評価委員会）が、試験前検査とあなたの意思（今回：第1回目）を総合して判断致します。

[本臨床研究に参加できない方]

- 1) 40歳未満の方
- 2) 重いアレルギーを有するか、有したことがある方
- 3) がんを有するか、有している疑いがある方
- 4) 糖尿病性網膜症を有する方
- 5) 慢性人工透析を受けている方
- 6) 心臓あるいは肝臓あるいは腎臓に重い障害を有する方
- 7) 慢性関節リウマチなどの重い炎症性の病気を有する方
- 8) 過去5年以内のがんの手術を受けた方
- 9) 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞を起こした方
- 10) 血液疾患を有する方
- 11) アルコール依存、薬物依存の方
- 12) 妊娠中、あるいは妊娠が疑われる方
- 13) 研究に参加することにより不利益を受けると予測される方
- 14) あなたのご家族が、研究の参加に同意しない方
- 15) その他の理由により研究に参加することが不適当であると判断される方

(3) 治療の実施方法（一連の流れ）

今回、私たちのご説明に際し、あなた並びにあなたのご家族（あるいはご親族）が本遺伝子治療臨床研究への参加をご承諾なさった場合（今回：第一回目の承諾）、まず臨床研究参加候補患者さんとして登録されます。登録の後、後にご紹介させて頂く検査スケジュールに沿って治療前検査を行います。治療前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（パーチ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。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。

治療前検査が完了した後、そのデータとあなたの病状に基づいて、あなたが本臨床研究を受けることが可能か否かに、第三者機関である九州大学病院先進医療適応評価委員会が判定をします。九州大学病院先進医療適応評価委員会があなたの参加を認めた場合に限り、担当医師より第二回目のご説明を致します。この第二回目のご説明において、本臨床研究への参加をご承諾頂いた場合にのみ、あなたへの治療が開始されます。

入院中の一切の治療・検査経費に関しては、九州大学病院の公費あるいは研究費でまかなわれますので、あなたへの金銭的負担は発生しません。

治療後の検査の場合、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。

今回、私たちがご紹介する治療は、あなたの脚の筋肉内に遺伝子を含む溶液を少量（0.5ml）ずつ20～30ヶ所注射するもので、注射に伴う痛みを軽減するために、しばらく腰に麻酔用のチューブを入れて脚に軽い麻酔を行います。動物実験では筋肉内に注射された遺伝子から血管新生を起こすタンパク質（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）が一定期間（約2週間程度）産生され、新しい血管ができて血流が回復し、血行阻害のために壊疽を起こして脱落する脚が脱落しなかったなどが観察されています。

この臨床研究では、4種類の濃度の異なる遺伝子を含む溶液を用います。最も薄い濃度（ 5×10^7 ciu/60kg：ciu=ベクターの量）から開始し、3名の方に同じ量の治療薬を使用し、3名ともに問題がないこと、つまり安全性を確認しながら順に濃度を上げて行きます（約5倍ずつ増量、以後 2×10^8 ciu/60kg、 1×10^9 ciu/60kg、 5×10^9 ciu/60kg）。それぞれの濃度で3名、計12名の方にこの臨床研究に参加いただく予定です。各ステージごとの増量が可能かどうかの判断は、本臨床研究の担当医師ではなく、九州大学病院先進医療適応評価委員会が第三者の立場で決定致します。また、あなたに、どの濃度の遺伝子を含む溶液が用いられるかについては、担当医師にお尋ね下さい。また、後で記載する「可能性のある副作用（有害事象）」を予防するため、治療前日からステロイドホルモン（ソル・メドロール 125mg）および抗生物質を3日間のみ点滴致します。

この治療法は始まったばかりのため、まだ試験段階のものであり、ヒトの場合の安全性は現在のところ保証されている訳ではありません。また確実に成功するという保証もありません。さらには一時的に効果が見られたとしても、時間が経つにつれて症状が少しずつ悪くなる可能性もあります。従ってあなたがこの臨床研究に参加なさっている間は、いなる症状があっても必ず担当医師あるいは看護師に報告して下さい。

また不幸にして何らかの原因で死に至った場合、本試験との因果関係の有無に関わらず病理解剖の許可が求められます。従って、本臨床研究へ参加する際に家族あるいは親族の方々へ解剖の許可についてご相談されることをお勧め致します。

本遺伝子治療臨床研究では、あなたへの治療を行って1ヶ月後から毎月6ヶ月後まで定期的に外来を受診して頂き、必要な検査を受けて頂くことが必要です。この時期の検査も治療前検査と同様、病状に関するものについては保険適応となりますので、一部負担金が発生することをご承知置き下さい。バージャー病の患者さんの場合は自己負担がないことも同様です。

本臨床研究は、治療を行ってから6ヶ月で終了となりますが、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。これは、あなたが罹患している慢性動脈閉塞症という疾患が比較的ゆっくり進行する病気であるため、治療により一時的に症状が改善してもまた次第に悪化する可能性があるためです。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臨床研究であるため、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。これは遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、試験終了後に問題が生じることがないか、を追跡するために行います。

（4）治療にあたって注意して頂きたいこと

本臨床研究中は、医師の了解なしに薬局で購入できる薬を含む、いかなる薬も使用し

ないで下さい。

また本臨床研究は遺伝子を用いるため、子孫への影響についてその安全性が明確ではありません。よって今後お子様を御希望される方は、その旨担当医師に御相談下さい。少なくとも試験実施期間の6ヶ月は避妊を行う必要があります。

また本臨床研究は試験デザイン上、1度限りかつ片方の足への投与しか行えませんので、ご承知置き下さい。これは動物実験のデータから、2回目の投与は治療効果が低くなることが明らかになっているためです。

遺伝子を含む溶液の投与前日あるいは当日から、投与した遺伝子が血液及び尿中がないことが確認されるまで（原則的に投与7日後までですが、延長となることもあります）、特別な治療室（遺伝子治療室）で治療が行われます。この間、トイレは遺伝子治療室内のトイレのみを使用していただきます。面会や外出はできますが、体液や排泄物（唾液、血液、尿、便など）が遺伝子治療室以外に出ないように制限されます。

第 I & IIa 相 臨床研究実施方法

用量漸増式安全性・効果判定試験

対象患者数 計12名

(ciu=活性組換えウイルス粒子数)

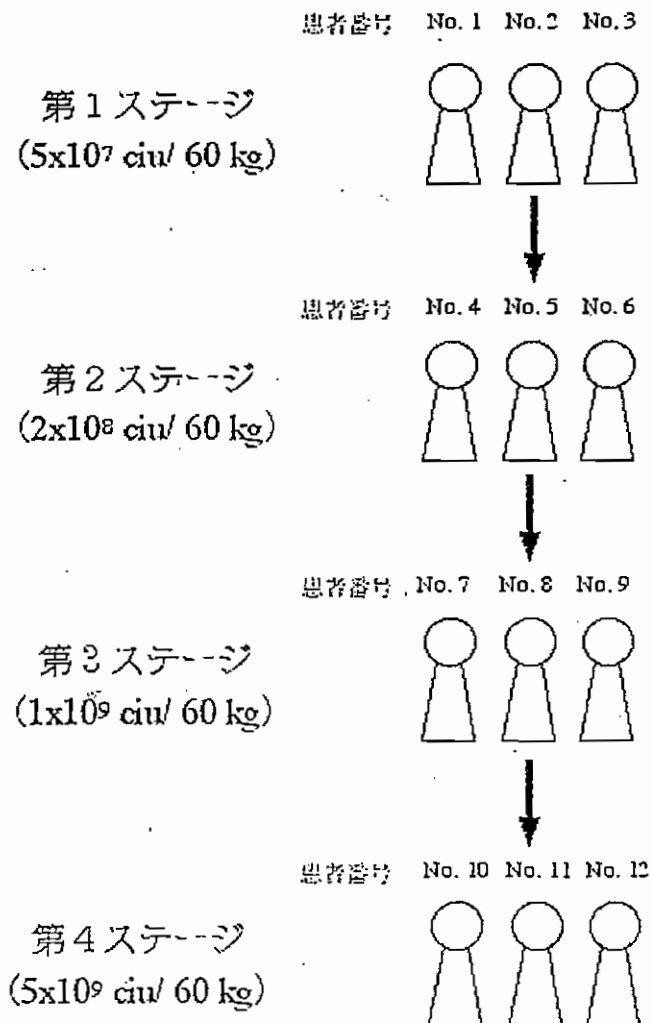


図2：本臨床研究のデザイン

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100,000～1,000,000 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（ダイナベック株式会社：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られません。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られません（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）など複数知られています。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。
- を動物実験で見い出したからです。

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、シピリダモール負荷心筋シンチ)：

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、細菌検査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	6	月1	12	月1	24	月1	36	月1	48	月1	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)					◎	◎	◎																						
ベクター液投与					◆																								
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⁾			○	○	○	○	○					○	○	○					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
総蛋白量(mL)		37.5	40.5	26.5	26.5	26.5	26.5					40.5	26.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	16.5										

* : 投与直前に測定 ** : 血圧、脈拍のみ *** : 頭部・胸部・腹部 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1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。