

## 【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」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）を産生することがあります。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、時に身体へ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これら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（潜在がん）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、あなたの潜在がん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に強い副作用。時に生命に関わることがあります。

- 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、九州大学病院先進医療適応評価委員会、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年を越える歴史を持ち、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営業務  
(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、事前にあなたおよび、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、このような人々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と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す。

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1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) 私は慢性人工透析を受けておりません。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 私には臨床研究の概要は十分に理解できました。
- 6) 私はアルコール依存、薬物依存症ではありません。
- 7) (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。また本臨床研究の実施前に必要な全身状態に関する治療前検査を受け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) ⑩

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) ⑩

説明をした医師および説明日

平成 年 月 日

(署名) ⑩

(署名) ⑩

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) ⑩

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

## 患者への説明・同意書

課題名「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」

### 血管新生遺伝子治療臨床研究に参加される患者さんへ （第2回目 説明と同意書）

#### 【はじめに】

あなたの脚の状態は、血液を送る管（動脈）が閉塞することにより生じています。これまでの治療法（手術やお薬）で十分な効果が得られなかったことから、私たちは「血管新生遺伝子治療」という、全く新しい治療法をあなたにご紹介しようと考えています。

今回のご説明は第2回目であり、ほぼ第1回目の繰り返しになります。第1回目のご同意により種々の検査を行い、九州大学病院先進医療適応評価委員会により、あなたの病状と全身状態は本遺伝子治療臨床研究の適応と判断されました。従って、今回のご説明により再びご同意があれば、あなたへの治療が開始されます。本臨床研究への参加については、あなたの自由な意思で、そしてご家族・ご親族と十分にご相談の上決定して下さい。同意なされないこともあなたの自由であり、その場合は現在の医療で行い得る最善の治療を行います。また今回ご同意なさって臨床研究が開始されても、途中で辞退なさることも自由です。

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。

一般的に臨床研究（試験）は次の3つの段階からなっています。（1）第1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2相試験：第1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）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。

血管新生遺伝子治療に限らず、遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ始まったばかりであるため、個々の研究や試験の位置付けははっきりしていません。今回、あなたにご紹介する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1相+第2相試験に相当すると考えられます。

繰り返し申し上げますが、この治療法はまだ始まったばかりであり、安全性などいろいろな点がはっきりしておりません。サルなどを用いた安全性試験の結果から、本治療法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は起こる可能性は否定できません。

この臨床研究に関わることをあなたに文章および担当医師の口頭で、これから説明を致します。本臨床研究に関わる疑問点などは、どのような些細（ささい）なことで

も、担当医師にお尋ね下さい。また判らないことなども、いつでも気軽に質問して下さい。

#### 【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）。

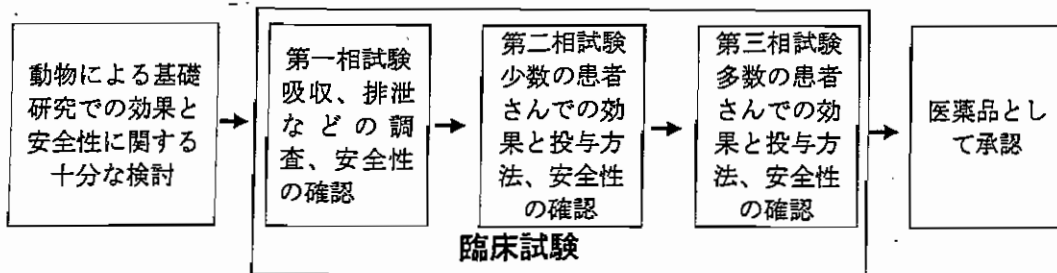


図1：臨床試験の流れ

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く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

療を行って安全性を調べ、また、新しい血管があなたの脚に作られ、脚の痛みや潰瘍を治すことができる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) など複数が知られています。

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 (パージャー病あるいはビ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

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（第1回目）を総合して判断致しました。その結果、あなたは本遺伝子治療臨床研究に適応があると判断されております。

### [本臨床研究に参加できない方]

あなたは以下のいずれにも該当しないことを、もう一度ご確認ください。

- 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年以内に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當であると判断される方

## (3) 治療の実施方法（一連の流れ）

前回、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同意なされたため（第一回目）、あなたは臨床研究参加候補患者さんとして登録されました。登録の後検査スケジュールに沿って治療前検査が行われました。

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、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ましたため、担当医師より今回のご説明（第二回目）を行っております。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。治療前検査及び治療後の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（パージャー病の方は国が定める特定疾患であるため、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。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。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。

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（0.5 ml）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、血行障害のため壊疽を起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（ $5 \times 10^7$  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  $2 \times 10^8$  ciu/60kg、 $1 \times 10^9$  ciu/60kg、 $5 \times 10^9$  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、いか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渡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ゝろ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になく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させていただきます。面会や外出はできますが、体液・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)

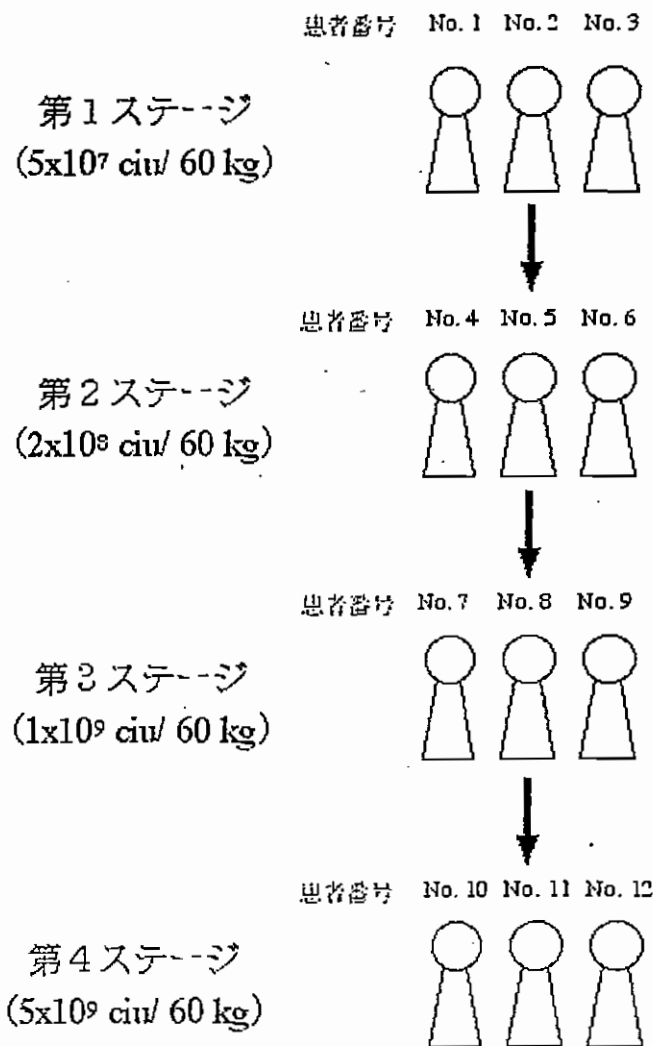


図2：本臨床研究のデザイン