

第2版（作成日：平成22年7月20日）
被験者候補患者への説明・同意書

課題名「神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究」

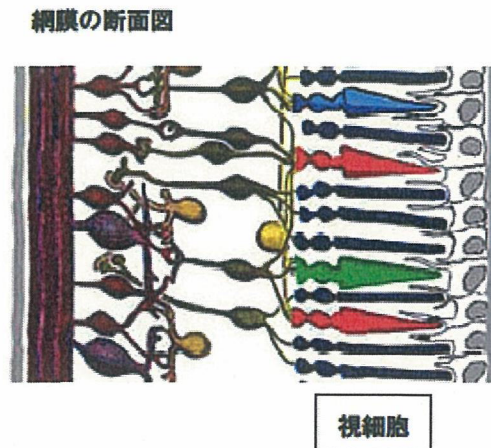
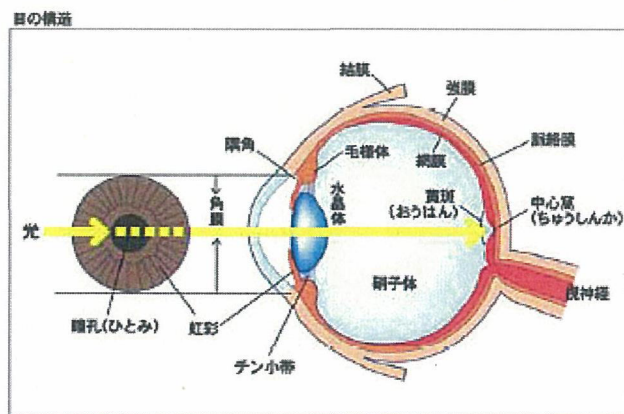
視細胞保護遺伝子治療臨床研究への参加を
希望される患者さんへ
(第1回目 説明と同意書)

【はじめに】

あなたの現在の眼の状態、すなわち網膜色素変性という病気は、光や色を感じる能力を持つ細胞（視細胞）が遺伝子のキズが原因で徐々に悪くなっていくことにより生じています。一般に、暗い所で見えにくくなる夜盲という症状にはじまり、少しずつ周りが見えにくくなり、最終的には失明に至る可能性があります。これまでに病状を改善させる有効な治療法（手術やお薬）は報告されていません。そこで、私たちは「視細胞保護遺伝子治療」という、全く新しい治療法をここであなたにご紹介しようと考えています。

治療法といっても、この方法はまだ効果と安全性が確認されたものではありません。従って、ここで視細胞保護遺伝子治療に関する情報を聞いていただき、この臨床研究の意義などについて、十分にご理解いただきたいと思っております。

遺伝子治療は非常に専門的かつ先進的な分野ですので、これからの説明の途中で分かりにくい言葉なども多く出てくると思います。少しでも分からないな、と感じられたら、話の途中で結構ですので、担当医師・看護師、臨床研究コーディネーターへお気軽にお尋ね下さい。



【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：神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)遺伝子搭載
第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの
網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療
臨床研究

実施施設：九州大学病院

総括責任医師：石橋 達朗（九州大学病院・眼科・科長／教授）

分担研究医師：池田 康博（九州大学病院・眼科・助教：副総括責任者）

米満 吉和（九州大学大学院薬学研究院・客員教授）

久富 智朗（九州大学大学院医学研究院・眼科学・助教）

宮崎 勝徳（九州大学病院・眼科・助教）

【視細胞保護遺伝子治療臨床研究への参加】

この視細胞保護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、今後の診療上、あなたの不利益になることは全くありません。

また視細胞保護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します。その場合には、本臨床研究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。

【視細胞保護遺伝子治療臨床研究の辞退】

この視細胞保護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診療上、あなたの不利益になることはありません。

【視細胞保護遺伝子治療臨床研究の目的】

本遺伝子治療臨床研究において使用する臨床研究薬（治療用ベクター：遺伝子を導入する担体、SIV-hPEDF）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。従って、本遺伝子治療臨床研究の目的は、「臨床研究薬を安全に投与することができるか」を検討することです。

今からあなたにご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研究は欧米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、安全性などいろいろな点をはっきりしておりません。ラットおよびサルなどを用いた安全性試験の結果から、本臨床研究は比較的安全であろうと判断していますが、予測し得ない副作用が起こる可能性は否定できません。

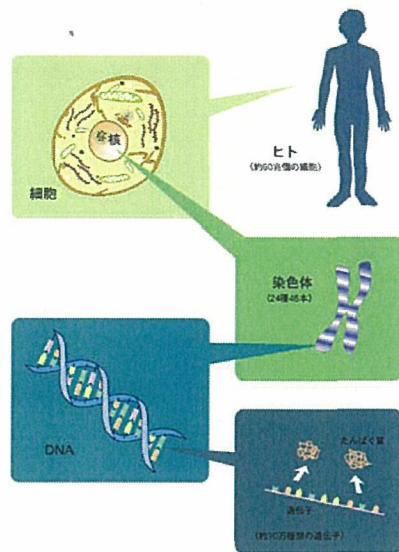
また、マウス、ラットおよびサルを用いた動物実験では、眼内に注射された遺伝子から神経保護作用をもつ蛋白質（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）が長期間（2009年3月現在確認されている所見では、少なくとも約4年間）産生されていること（ラットおよびサル）、また変性して消失していく視細胞が保護され、脱落を免れることにより、光に対してよく反応していたことなど（マウス、ラット）が観察されています。

まだ人における効果は確認されておきませんが、私たちは視細胞保護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最終的には検討したいと考えています。その前段階として、もしあなたの同意が得られるならば、あなたにこの臨床研究に参加いただいて、まず臨床研究薬投与の安全性を検討させていただきたいと思っています。

【遺伝子とは】

人間の「遺伝子」は細胞の核と呼ばれる部分にあります。その中にある「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。

「遺伝子」の何らかの異常によって、重要な蛋白質が作られなかったり、蛋白質が正常な機能を持たなかったりした場合に、病気が生じることが一般に知られています。あなたのような症状を持つ網膜色素変性も、この「遺伝子」の何らかの異常が原因と考えられています。



【遺伝子治療とは】

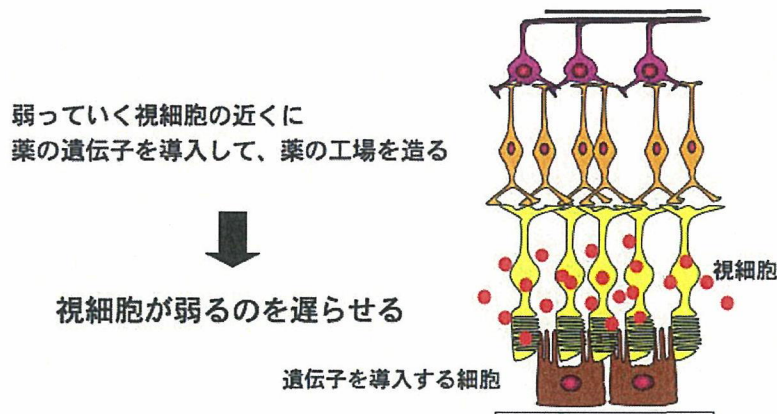
病気の治療を目的として遺伝子あるいは遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する治療法です。病気の原因になっている異常な遺伝子の代わりに正常な遺伝子を外部から補充して本来の機能を回復させたり、病気の回復に役立つ成分を産生する遺伝子を外部から補充して体内でそれらの成分を作り出させることにより病気の治療を行います。

先天的に感染症に罹りやすい病気（先天性免疫不全症）に対する遺伝子治療がアメリカで1990年に開始されて18年、我が国では1995年に北海道大学附属病院において第1例目へ治療が行われて以来、13年を経過しました。しかしこれらの臨床研究は副作用が起きる危険性を最小限にするために慎重に進められており、個々の研究や試験の位置付けは、未だ十分ではありません。

【神経保護治療とは】

神経を保護する蛋白質（神経栄養因子）により、視細胞などの神経細胞を変性（死）から守る方法です。神経保護効果を持つ蛋白質として、色素上皮由来因子（PEDF）、線維芽細胞増殖因子（FGF-2）、脳由来神経栄養因子（BDNF）、毛様体神経栄養因子（CNTF）、神経成長因子（NGF）など複数知られています。

これら神経を保護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蛋白質を作り出させることにより病気を治療する方法が研究されています。私たちは、神経栄養因子のうち色素上皮由来因子の遺伝子を眼の中の細胞に導入して、あなたのような症状を持つ患者さんの病気の進行を遅らせたいと考えています。



【本臨床研究で使用する臨床研究薬の骨格となるベクターについて】

今回あなたが参加する臨床研究に用いられる臨床研究薬は、遺伝子を運ぶ「運び屋」（これを「ベクター」と呼びます）として、「レンチウイルスベクター」が骨格となっています。「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いたします。

これまで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
- 2) アデノウイルスベクター
- 3) アデノ随伴ウイルスベクター
- 4) センダイウイルスベクター
- 5) レンチウイルスベクター

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。

まず、この病気は数年から数十年の経過でゆっくり進行するため、かなり長い間治療を続けなければなりません。そこでベクターとしては、可能な限り長期間治療が可能なものが第一に選ばれることになります。

そこで上記1)、3)、5)が適しますが、1) レトロウイルスベクターは分裂しない細胞には導入ができないことから、分裂する細胞がほとんど存在しない眼の中で遺伝子を発現させることには適しません。3) アデノ随伴ウイルスベクターは血液中でも安定であることから、血液を通じて他の組織に移動する可能性があり、長期の安全性について不明です。5) レンチウイルスベクターは分裂しない細胞にも導入可能で、また血液中で容易に不活性化することから、この病気の治療に有効であると考えられます。従って、本遺伝子治療臨床研究では、このレンチウイルスベクターを使用することにいたしました。

今回は、レンチウイルスベクターの中でも、アフリカミドリザルより分離されたレンチウイルス（サル免疫不全ウイルス：simian immunodeficiency virus from African green monkey: SIVagm）を基に作成したものを用います。これについては、後で説明いたします。

一方で、レンチウイルスベクターはレトロウイルスベクターなどと同様、危惧される点があります。それは、低い確率ですが副作用を起こす可能性が残っていることが指摘されていることです。以下にその概略を説明いたします。

1) 副作用を起こす可能性 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、その一部が増殖して病気をおこさないよう人工的に手を加えています。しかし低い確率ですが、その製造過程で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 RCL: replication competent lentivirus 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。

別の種類のベクターに関してですが、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います（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）。但し、今回使用するレンチウイルスベクターについては、同様の報告はありません。

2) 副作用を起こす可能性 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ので、多くの場合は問題にならないと考えられますが、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。

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 10 名の患者さんのうち、4 名に T 細胞性白血病が発生したと報告されています。また最近、英国でも 1 例について同様の報告がなされました。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、そしてプロウイルスの挿入部位が、がん関連遺伝子（LMO2 など）の近くであったためではないか、と考えられております。さらに、ドイツで行われた別の先天性免疫不全症（慢性肉芽腫症）の遺伝子治療でも同様に、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」が原因で骨髄異形成症候群という異常な白血球増殖が 2 名の患者で発生したと報告されました。この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。

3) 今回あなたに用いられる「アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター」の特徴

「非増殖型アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルス」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。これはレンチ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ベクターです。

アフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクター（以下 SIVagm ベクターと略

します)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、「SIVagm ベクター」は、他の種類のものを含めたレンチウイルスベクターに共通する特徴である「長期遺伝子発現」が可能です。この SIVagm ベクターを用いたカニクイザルにおける研究で、少なくとも約3年間の安定した遺伝子発現を確認しています。理論的にはさらに長期間において遺伝子を発現させることが可能であると考えられており、この性質から、遺伝性疾患である網膜色素変性に適したベクターであると考えられます。

第2に、現在国内外で最も研究が進んでいるレンチウイルスベクターは、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) ベクター (エイズウイルスを基にしたもの) です。世界中の研究者の努力により改良が進み、ベクターの製造過程において上記の「先祖返り」をしたウイルスが混入する可能性は理論的に非常に低いと考えられています。私たちの知る限り、現時点で前述の先祖返りウイルス (RCL) の報告はありません。

しかしながら、ヒトに投与された場合に野生型ウイルス (自然界に存在する HIV) とベクター (HIV ベクター) の相同組み換えにより、先祖返りだけでなく、さらに重度の病気の原因になるウイルスが出現する可能性が、完全には否定出来ません。

本臨床研究で使用するベクターの基になっている SIVagm は野生型 HIV と遺伝子配列が約60%一致しています。しかしながら、SIVagm ベクターでは、そのほとんどが削除されており、野生型 HIV に対する相同組み換えの可能性は理論上ほとんどなく、従来型の HIV ベクターと比較して、より安全性が高いと考えられます。

さらに万が一先祖返りが生じたり、野生型のウイルスが混入していたりした場合でも、この SIVagm 自体はもともとの感染対象であるサルにおいても病気を発症しないことが広く知られており、免疫不全が生じる可能性は理論上低いと予想されます。

第3に、遺伝子導入によりあなたの遺伝子が構造的・機能的に一部変化する可能性についてですが、フランスで報告された副作用はレトロウイルスベクターであることや、導入する遺伝子の種類に誘因があったこと、また導入する細胞が増殖しやすい細胞であり、特定の部位に挿入されやすい状態であったことなどが原因と考えられています。

本臨床研究で使用する SIV-hPEDF (hPEDF 遺伝子を搭載した SIVagm ベクターをこのように記載します) についてもヒト網膜色素上皮細胞 (あなたにベクターが投与された場合に、遺伝子が入り込むと考えられる細胞) を用いた検討を行っており、特定のがん関連遺伝子へ集中した挿入がないことを確認しています。さらにマウスやラットを用いた実験を繰り返していますが、現在までのところがんの発生を含む明らかな異常は全く認められていません。

今回あなたに投与されるベクターは、厳重な管理のもと、海外の委託会社 (ベクター・ジーン・テクノロジー社: 中華人民共和国・北京市) で生産されたものです。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。

【本臨床研究に用いられる遺伝子(治療用遺伝子)】

本臨床研究の遺伝子として用いるものは、ヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) と呼ばれる、もともとあなたの身体中に存在する蛋白質のもとになる設計図 (遺伝子) です。この hPEDF は眼の中に存在する網膜色素上皮細胞という細胞から発見され、15 年以上を経過して世界中の研究者によりその働きが明らかになっています。

hPEDF の機能の最も重要なものに、「神経保護作用」があります。同様の作用を持つものに、線維芽細胞増殖因子 (FGF-2)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、神経成長因子 (NGF) など複数知られています。

また、hPEDF のもう一つの重要な機能に「血管新生抑制作用」があり、この効果は 1999 年に初めて報告されました。血管新生とは本来存在しない血管が新しく作られる現象であり、糖尿病性網膜症や加齢黄斑変性など、視力低下を来す眼の疾患の一部では、この血管新生がよく発生します。眼の中で発生する血管新生は視力・視野を悪くする可能性があるため、その抑制効果を持つこの hPEDF は世界中で注目されています。さらに加齢黄斑変性に対し、アメリカで hPEDF を用いた遺伝子治療研究が実施されており、重篤な副作用は報告されていません。

今回私共が hPEDF を使用することを決定した理由は、

- 1) hPEDF は他の因子と比較して高い神経保護作用を示すこと
- 2) hPEDF は血管新生抑制作用を持ち併せていること
- 3) hPEDF は、元来眼の中に豊富に存在する蛋白質であるため、眼内での濃度が上昇しても炎症や免疫反応を起こす可能性が理論的にないことです。

私たちはこれまで繰り返しマウス、ラットおよびサルを用いて動物実験を行い、以下の成績を得ました。即ち SIVagm を用いて hPEDF を遺伝子 (蛋白質の設計図) の状態で眼内の細胞に導入すると、

- 1) 少なくとも 1 年 (マウス・ラット) あるいは 3 年 (サル) 以上持続して蛋白質が産生されること
- 2) 網膜色素変性の遺伝性モデル動物で、症状の悪化を有意に遅延させること (マウス・ラット)

を見い出しました。

あなたの治療に用いられる hPEDF 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 hPEDF 蛋白質は、あなたが本来からだの中に持っているあなたの hPEDF 蛋白質と全く同じものです。

【視細胞保護遺伝子治療臨床研究の実施方法】

1) 今回の視細胞保護遺伝子治療臨床研究の対象となる患者さん

今回の視細胞保護遺伝子治療臨床研究では、年齢が満40歳以上の網膜色素変性の患者さんで、九州大学病院眼科・網膜色素変性再来において1年以上の診療記録が保管されている、症状が安定している方を対象としています。

本遺伝子治療臨床研究の対象となる網膜色素変性は、遺伝子異常による疾患と考えられていますが、確定診断は遺伝子異常ではなく、厚生労働省特定疾患治療研究事業／網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する調査研究班の定める診断基準に基づいて実施されます。従って本臨床研究への参加に際し、遺伝子診断がなされることはありません。

2) 本臨床研究に参加できない方

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。

研究に参加いただ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）を総合して判断いたします。

[本臨床研究に参加できない条件]

- ① 臨床研究への参加登録時に40歳未満の方
- ② ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体陽性の方
- ③ 片方の眼が失明している方
- ④ 黄斑部と呼ばれる網膜の中心部分に病気のある方
- ⑤ 緑内障のある方
- ⑥ その他、眼底検査で異常のある方
- ⑦ 重いアレルギーを有するか、これまで経験したことがある方
（花粉症や小児ぜんそくなど、生命に関わる可能性が低いアレルギーと考えられる場合は、これにあたりません）
- ⑧ がんを有するか、有している疑いがある方
（既に治療がなされており、治療前検査で再発の疑いがない場合は、これにあたりません）
- ⑨ 慢性人工透析を受けている方
- ⑩ 心臓あるいは肝臓あるいは腎臓に重い障害を有する方
- ⑪ 活動性の慢性関節リウマチなど、重い炎症性の病気を有する方
（炎症反応が沈静化あるいは低レベルで安定している場合は、これにあたりません）
- ⑫ 最近6ヶ月以内に脳出血、脳梗塞を起こした方
- ⑬ 重症の血液疾患を有する方
（高度の貧血や血液凝固異常など）
- ⑭ アルコール依存、薬物依存の方
- ⑮ 妊娠中、あるいは妊娠が疑われる方
- ⑯ 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
- ⑰ あなたのご家族が、研究の参加に同意しない方
- ⑱ 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)本臨床研究の開始までの流れ

今回、私たちの説明に際し、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1回目の承諾）、まず臨床研究参加候補患者として登録されます。登録の後、後にご紹介させていただきます検査スケジュールに沿って治療前検査を行います。

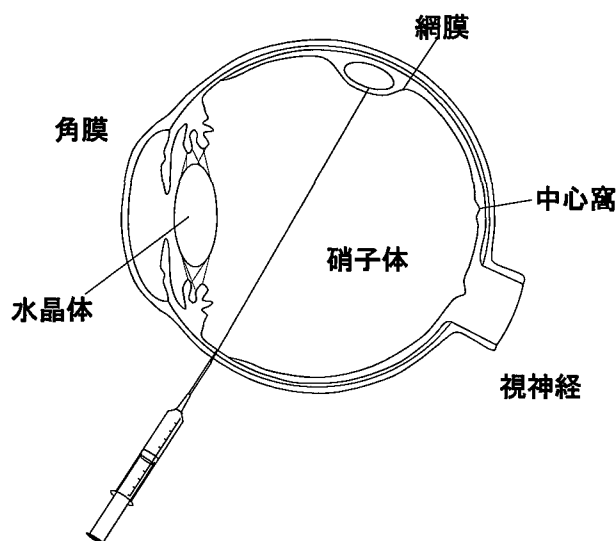
治療前検査が完了した後、そのデータとあなたの病状に基づいて、あなたが本臨床研究を受けることが適切か否かについて、第三者機関である九州大学病院先進医療適応評価委員会が判定を行います。

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2回目の説明をいたします。

さらにこの第2回目の説明において、本臨床研究への参加をご承諾いただいた場合にのみ、あなたへの臨床研究が開始されます。

4)治療用ベクター投与方法の概略と投与後の隔離について

今回、私たちがご紹介する臨床研究は、あなたの眼の中に遺伝子を含む溶液（治療用ベクター）を少量（50 μ l : 1 μ lは 1 mlの 1/1,000）原則4カ所（網膜変性が強く、網膜下投与が不可能と術中に判断された場合は、投与場所を減らすことがあります。）に注射するもので（計 200 μ l）、注射に伴う痛みを軽減するために、眼の奥の方に麻酔液を注入します（局所麻酔）。



本臨床研究では、2種類の濃度の治療用ベクターを用います。薄い濃度（ 2.5×10^7 TU/mlを 200 μ l:合計 5×10^6 TU : TU=細胞1個に1つの遺伝子を導入できるベクターの単位で力価を示します）から開始し、5名の方に同じ量の治療用ベクターを使用し、その後経過を観察します。5名の患者さんともに問題がないこと、つまり安全性を確認し、九州大学先進医療適応評価委員会ですべての許可を得た後、より高い濃度の治療用ベクター（濃度が10倍、 2.5×10^8 TU/mlを 200 μ l: 合計 5×10^7 TU）の投与を開始します。治療低用量で5名、治療高用量で15名の計20名の方にこの臨床研究に参加いただく予定です。

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、前述のごと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いたします。また、あなたに、どの濃度の治療用ベクターが用いられるかについては、担当医師にお尋ね下さい。

後で記載する「可能性のある副作用あるいは有害事象」を予防するため、治療前日から治療3日後まで抗生物質の点滴、および治療前日から抗生剤の点眼を、治療翌日からステロイドホルモンの点眼を開始いたします。

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、検査の結果によっては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。遺伝子治療室は、主要各国が批准したカルタヘナ議定書に基づく法律「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）」に沿って使用が義務付けられている基準を満たす施設です。原則 1 週間ではありますが、あなたに投与されるベクターが外部に漏れ出さないようにするため、原則としてこの部屋を出ることは禁じられています。

この部屋でのあなたの生活は著しく規制されますので、特にご注意ください。主に以下の各点についてご留意いただきますが、その他遺伝子治療室での生活の細かい点については、担当医および看護師へお気軽にお尋ね下さい。

(1) 本臨床研究の実施に必要な検査などの特別な事情がない限り、期間内は遺伝子治療室から出ることは出来ません。

(2) 遺伝子治療室に入室する医師・看護師・検査技師他、また面会者は、すべて専用のガウンやマスク等を着用します。

(3) 歯磨き、排尿・排便、着替えなどはすべて遺伝子治療室内で行っていただきます。これらはすべてベクターが外部に漏れださないようにする措置であるため、治療期間中は厳守していただく必要があります。

5) 治療用ベクター投与後の観察期間(実施期間内)とその後のフォローアップ期間(実施期間後)

本遺伝子治療臨床研究では、あなたへの治療用ベクターの投与を行って 1 ヶ月後から毎月、24 ヶ月（2 年）後まで定期的に外来を受診していただき、必要な検査を受けていただくことが必要です。投与を受けてからこの 2 年後までの期間が、本臨床研究の実施期間です。

以上のように本臨床研究は、投与を行ってから 2 年で終了となりますが、九州大学病院眼科では最低 1 年に 1 度の定期的外来受診を、終生（一生涯）続けていただけるようお願いしております。これは、あなたが罹患している網膜色素変性という疾患が比較的ゆっくり進行する病気であるため、臨床研究が終了した後でも症状が変化する可能性があるためです。また多くの遺伝子治療臨床研究が進んでいるアメリカでは、本臨床研究にて使用するレンチウイルスベクターを含めた遺伝子組込型ベクターを用いた臨床研究被験者の終生のフォローアップを推奨しており、我が国もその傾向にあります。

これは遺伝子治療全般における長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、臨床研究終了後に問題が生じることがないか、仮に問題が起こったときに早期に発見し対処するために行います。

この治療法は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明らかではありません。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されている間は、いなかるとも必ず担当医師あるいは看護師に報告して下さい。

【本臨床研究によって起こり得る副作用】

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) 網膜下投与の操作に伴う、可能性がある副作用

(1) 一般的事項: 投与眼周囲の痛み・腫脹

本臨床研究では、眼の後ろ側に麻酔の注射をする局所麻酔（球後麻酔またはテノン嚢下麻酔）下に、硝子体手術により硝子体を切除後、ベクター溶液を網膜下に 50 μ l ずつ4カ所注入します。従って手術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ります。痛みがひどい場合は担当医師・看護師にお知らせいただければ、状態に応じて麻酔の追加または鎮痛剤を使うことがあります。

また手術後に眼周囲の痛みや腫れが見られることがあります。これには、手術操作に伴う炎症反応による痛みや腫れ、が想定されます。通常は一過性のもので、経過観察により自然に改善すると考えられますが、極端にひどくなると眼球運動障害などに繋がる危険性があります。

(2) 細菌性眼内炎

硝子体手術後に眼内で細菌が繁殖することがあります。非常にまれで 2000 例に 1 例ぐらいの割合と報告されています。薬や手術による洗浄で対処しますが高度になると失明することがあります。九州大学病院眼科では年間 1,000 例の眼内手術を実施していますが、最近 5 年間に細菌性眼内炎の発生はありません。

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いきます。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。

(3) 網膜・脈絡膜出血、および硝子体出血

まれですが高度の出血（駆逐性出血）の場合手術が続けられなくなることがあります。眼の手術の 0.2% 程度に起こると言われていますが、この場合失明に至ることがあります。九州大学病院眼科では最近 5 年間にこのような出血で失明に至った症例は経験しておりません。

また、術後に一過性に少量～中等量出血することがあります。止血剤、血管強化剤の投与を行いながら様子を見ます。多くは 1 から 2 週間で自然に治癒します。硝子体出血が遷延する場合は硝子体手術による洗浄を施行する場合があります。

(4) 網膜裂孔および網膜剥離

治療前に見つからなかった網膜裂孔や網膜剥離が手術中に見つかったり、また治療前に存在しなかったこれらの状態が、手術操作により生じることがあります。網膜裂孔は硝子体手術の 10-20%、網膜剥離は 1-2% に生じると報告されています。

網膜剥離の原因となる裂孔周囲にレーザー光凝固や、空気やガスを眼内に入れること（ガスタンポナーデ）という手術中の処置で多くは治癒します。また、手術後しばらくして網膜剥離が起こることがあります。この場合、光凝固により網膜剥離の進行が防止できない場合は再手術（硝子体手術、もしくは強膜内陥術）が必要になる場合もあります。

(5) 増殖硝子体網膜症

硝子体手術に伴い、術後に網膜の上に増殖膜が張ってくることがあります。硝子体手術の約1%に生じると報告されています。増殖膜が張ってくることにより、網膜剥離などの合併症が生じる場合は、再度硝子体手術を行う場合があります。

2) ベクター投与に関して起こりえる副作用

(1) 免疫反応

これまでのベクターと同様にアフリカミドリザル由来サル免疫不全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します。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可能性があります。

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。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傷害性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。

(2) 発がん性

本臨床研究において用いる組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターは細胞へ遺伝子を導入した後、あなたの染色体にランダムに組み込まれることが知られています。この組み込みという現象によって、遺伝子挿入変異誘発（insertional mutagenesis）が生じる可能性があります。この遺伝子挿入変異誘発とは、組み込まれたベクターの遺伝子によって、あなたの細胞で本来作られるはずの蛋白質が正常に作られなかったり、作らなくていい余計な蛋白質を作ってしまったことなどです。これによって発がんが惹起される危険性は否定できません。後述しますが実際に、染色体に組み込まれるタイプの別の種類のベクター（レトロウイルスベクター）を用いた臨床研究において、白血病が生じたことが報告されています。

動物を用いた本臨床研究の安全性試験では、発がん性は認められていませんが、遺伝子治療後、臨床研究期間内だけでなく臨床研究終了後も、外来にて定期的に悪性腫瘍に関するスクリーニングを行っていきます。

(3)眼圧上昇

サルにおける安全性試験（急性毒性試験）で、ベクターを投与した9個体中の1個体において、術後3ヵ月までの持続した眼圧上昇が観察されています。ベクター投与との因果関係ははっきりしていませんが、眼圧上昇により、あなたの見え方（視野）へ悪影響を及ぼす可能性があります。従って、本臨床研究の実施前後には詳細な眼圧測定、隅角鏡検査を定期的に行い、あなたの視機能に対し悪影響を及ぼすような変化が生じないかをスクリーニングします。万一、眼圧が上昇した場合は、緑内障治療薬点眼など適切な治療を行います。

(4)網膜変性

小動物を用いたベクターの網膜下投与で、一部の個体に網膜変性が認められました。サルによる急性毒性試験ならびに長期安全性試験においては、明らかな網膜変性は確認されておりませんが、万一に備え、本臨床研究では視力に重要な部分（黄斑部）にはベクターを投与しないことになっています。

3)神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)の過剰産生に伴い、予想される副作用

本来、hPEDFは網膜色素上皮細胞より恒常的に分泌されている蛋白質であり、眼内には比較的豊富に存在することが知られています。従って、眼局所においては過剰産生に対する安全域は比較的広いと予想しています。また、その生理活性は神経保護効果と病的血管新生に対する抑制効果であるため、比較的安全性の高い蛋白質と考えられ、眼内の環境を悪化させる可能性は低いと予想しています。さらに、サルにおける安全性試験の結果、SIV-hPEDF投与眼において多量のhPEDFが産生されているにも関わらず、肉眼的ならびに光学顕微鏡的に病的な変化を認めなかったことから、眼局所への影響は少ないと予想しています。全身への影響は現時点では予測できない部分もありますが、少なくとも安全性試験では重篤な副作用は観察されていません。

さらに、米国において施行されているhPEDFを搭載したアデノウイルスベクターの硝子体内投与による加齢黄斑変性に対する臨床研究においても、hPEDFの過剰発現による毒性は示されていません。

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

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います。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ご承知下さい。

1) 比較的良好に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強い副作用（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重篤な有害事象は2件報告されています。

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います。

2) T細胞性白血病(2001年フランス、2007年英国)

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10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4名の患児がT細胞性白血病を発症してしまいました。4名とも制癌剤などによる治療を受けていましたが、残念ながら1名の死亡を認めています。その他の3名は現在も生存中であり、制癌剤による治療が奏功しています（2010年7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います。また同様の症例が1例、英国でも報告されました。

本件について新たな情報が得られました時には、随時報告いたします。

4. 有害事象に関してご理解いただきたいこと

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、以上の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、十分にご理解下さい。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。

【本臨床研究にあたって注意していただきたいこと】

1) 必要な検査について

今回あなたにご紹介している視細胞保護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いたします。

<検査概要>

(1) 眼の機能と状態を調べる検査

あなたの眼の状態が、本臨床研究に適しているか、治療用ベクター投与による副作用が発生していないか、などを調べるために、臨床研究期間中は以下に示すように数多くの検査が頻回に必要です。多くは痛みを伴わない非侵襲的検査です。

①視力・視野検査:

視力検査と視野検査であなたの見え方を調べます。視力は、万国式試視力表（ランドルト環）を用いて測ります。視野は、標準的な視野計を用いて測ります。

②眼底検査:

散瞳剤を用いて瞳孔を広げ、眼底を詳細に観察し、病気の広がり具合や他の合併症がないかどうかを調べます。また、眼底の中心部分の写真を記録・保存します。

③眼圧検査:

眼の硬さ（眼の中の圧力を反映します）を測り、緑内障の可能性について調べます。

④細隙灯検査:

眼の前方の部分（角膜など）に病気がないかを調べます。

⑤蛍光眼底造影検査(FA、IA):

フルオレセインとインドシアニングリーンという造影剤を用いて、血管を中心とした眼底の状態を調べます。

⑥網膜電図(ERG)ならびに多局所網膜電図(multifocal ERG):

網膜の光に対する反応を調べます。

⑦光学的干渉断層計(OCT):

網膜の断面を観察し、網膜とくに黄斑部の合併症の有無を調べます。

⑧暗順応曲線:

暗い場所での眼の慣れ具合を調べます。

(2) 全身の状態を調べる検査

あなたの全身の状態が、本臨床研究に適しているか、治療用ベクター投与による副作用が発生していないか、などを調べるために、以下に示すように数多くの検査が必要です。特に血液検査は臨床研究期間中は頻回に必要です。

①QOL 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。

②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。

③呼吸機能検査(肺活量、一秒率):

肺の機能を調べます。

④がんの検査:以下の検査を行います。

①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。

- ②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。
- ③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。
- ④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。

⑤頭部・胸部・腹部 CT:

放射線を使って、頭部、胸部、及び腹部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。

⑥妊娠検査(女性のみ):

尿を採取して、妊娠していないかどうかを調べます。

⑦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ないかどうかを調べます。

⑧血液検査:

全身状態、体液中のイオン濃度、腎機能、肝機能、血液・血液凝固機能などを調べます。

(3) 治療用ベクターの挙動を調べる検査

あなたに投与された治療用ベクターが、あなたの眼だけでなく全身へ散布されていないか、またあなたの身体が治療用ベクターに対しどの程度反応しているか、などを調べるために、以下に示すような検査が必要です。

- 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。

2)本臨床研究の参加に必要な費用について

本臨床研究への参加をご希望いただく患者さんには、本臨床研究の対象となる網膜色素変性だけでなく、他の眼の病気（白内障や緑内障など）や、全く別の病気（高血圧や糖尿病など）を別途治療なさっている場合があります。また臨床研究における治療用ベクターの投与とは関係なくとも、参加のために実施した検査の際に思わぬ副作用により、新たに診療経費が発生することがあります。

これらの診療経費について、本臨床研究では以下のように取り決めておりますので、よくお読みになり十分にご理解下さい（「図表：臨床研究の実施期間における診療経費について」をご参照下さい）。

また診療経費について不明な点があれば、担当医師、あるいは高度先端医療センター臨床研究コーディネーターまで、お気軽にお問い合わせ下さい。

(1) 本臨床研究への参加に必要な経費について

臨床研究には、健康保険等の公的な保険は一切適応されません。

従って、この臨床研究の参加に必要な経費（例えば、ベクターに関する費用、手術に関する費用、投与前後の検査に関わる費用、入院中のベッドに要する費用など）は、全て「自由診療（保険診療を適応しない診療）」経費として取り扱われます。

原則として、この臨床研究の参加に必要な経費（自由診療経費）は、本臨床研究を実施する九州大学病院眼科が研究関係経費から全額負担いたします。一方で、本臨床研究のための投与前検査、入院中、投与後調査期間中には、診療経費について様々な状況が発生します。以下に本臨床研究の実施における診療関係経費に関する具体的な取り決めを記載します。

(2) 本臨床研究への参加に必要な経費と通常の保険診療の関係と、その取扱い

我が国の医療制度上、「自由診療」と「保険診療」は、同時に取り扱うこと（これを「混合診療」とよびます）は、原則的にできないことになっています。

従って本臨床研究では、以下のように取り決めております。一部ご不便をお掛けすることがありますので、十分にご理解とご協力をいただけますようよろしくお願いいたします。

<入院中の取扱い>

本臨床研究へのご参加をお決めになり、治療用ベクターの投与を受けるために入院なさった場合、本臨床研究に必要な検査等に必要な経費以外にも、例えば高血圧用のお薬などが必要になります。

この場合は「自由診療」と「保険診療」を別途に扱うことが難しいため、入院中の全ての経費を「自由診療」で取扱います。つまりあなたに必要な全ての医療費を、九州大学病院眼科の研究関係経費から負担いたします。

<外来での投与前、投与後検査時の取扱い>

例えば、今回本臨床研究へのご参加をお決めになり、九州大学病院眼科外来で投与前後の検査を受ける（これは「自由診療」）ことになったあなたが、他にも高血圧で九州大学病院内科外来に通院されている（これは「保険診療」）とします。この場合、高血圧は本臨床研究とは関係のない疾患であり、通常の保険診療の対象であるため、現在の我が国の制度上は、同時に九州大学病院での診療は受けられません。

従って、このような場合は、

- a) 当院眼科外来（自由診療）と内科外来（保険診療）の受診日を別の日にしていたかどうか、あるいは、
- b) 一度眼科外来での手続きを済まされた後、同日に別途内科外来の受診手続きをし

ていただく（あるいはその逆）、こととなります。

(3) 健康被害（有害事象）に関わる医療費について

本臨床研究の実施には細心の注意が払われますが、予期せぬ健康被害が発生する可能性があります。またこれまで実施されたことのない初めての臨床研究であるため、どの程度の頻度でどのような健康被害が発生するか、については、それを予測するデータがありません。またベクター投与とは直接関係なくとも、本臨床研究に参加するために必要な検査の実施過程で、思わぬ副作用が発生する可能性もあります。

健康被害については、臨床研究や治験では「有害事象」という言葉で表現されます。有害事象には、「臨床研究が原因で発生する有害事象（一般的には副作用と呼ばれています）」だけでなく、「臨床研究とは直接関係せずに発生する有害事象」が含まれます。

有害事象は臨床研究における治療用ベクターの投与が原因であったか否か、については、本臨床研究と利害関係の無い独立した委員会で判定されます。

この健康被害（有害事象）の治療に必要な経費についても、やはり「自由診療」と「保険診療」の考え方による区別を必要とします。本臨床研究では、以下のように取り決めておりますので、ご理解をいただきますようお願いいたします。

<入院中の取扱い>

本臨床研究の実施に関わる入院中に発生した健康被害（有害事象）については、「自由診療」と「保険診療」の区別を別途に行うことが難しいため、入院中の全ての経費を「自由診療」で取扱います。つまりあなたに必要な全ての医療費を、九州大学病院眼科の研究関係経費から負担いたします。

<外来での投与前、投与後検査時の取扱い>

例えば、今回本臨床研究へのご参加をお決めになり、治療前検査に直接関係した健康被害（有害事象）が発生した場合、これは九州大学病院眼科の研究関係経費から全額負担いたします。臨床研究に必要な治療前検査と無関係な健康被害（有害事象）が発生した場合は、保険診療（原則3割負担）となります。

ベクター投与により生じた健康被害（有害事象）、あるいは投与後検査により生じた健康被害（有害事象）についても、同様にあなたに自己負担は発生しません。ただし臨床研究に必要な治療後検査と無関係な健康被害（有害事象）が発生した場合は、保険診療（原則3割負担）となります。

<臨床研究終了後（追跡期間・外来）における診療経費の取扱い>

ベクター投与後24ヶ月が経過した時点で臨床研究は終了します。以後長期観察を外来にて継続しますが、この期間は本臨床研究の実施に関わる健康被害（有害事象）の発生の有無に関わらず、一切の診療経費は保険診療（原則3割負担）となります。

<健康被害（有害事象）により後遺症が発生した場合の診療経費の取扱い>

臨床研究の実施により健康被害（有害事象）が発生し、のちに何らかの後遺症が発生した場合、臨床研究期間中（治療用ベクター投与後24ヶ月まで）は、後遺症に関わる診療経費は、全て九州大学病院眼科の研究関係経費から負担いたします。ただし、これ以後の長期観察期間では、いかなる場合でも一切の診療経費は保険診療（原則3割負担）となります。

<健康被害（有害事象）により後遺症が発生した場合の補償・賠償について>

臨床研究の実施により健康被害（有害事象）が発生し、のちに何らかの後遺症が発生した場合、本臨床研究では補償・賠償の制度はありません。後遺症などのために就労が困難になるなどの不利益が生じた場合、あるいは心身の苦痛が生じた場合などにおいても、補償や賠償はされません。

あらかじめご了承下さい。

3) 同意の確認について

本臨床研究への参加の前には、臨床研究に参加いただく旨を2回にわたり説明し、ご同意をいただきます(今回は第1回目です)。また検査などに関しても説明しご同意をいただきますが、一度同意し、捺印をいただいたあとでも、研究への参加を辞退することは自由です。たとえ参加されなくても、今後の不利益になることは全くありません。

視細胞保護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します。その場合には、本臨床研究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) 解剖について

不幸にして何らかの原因で死に至った場合、本臨床研究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事前にご相談されることをお勧めいたします。病理解剖の同意がなくても本臨床研究への参加は可能です。あなたの自由な意思で決めて下さい。

5) 臨床研究のフォローアップについて

本臨床研究で使用している臨床研究薬は世界でも初めて使用されるものであるため、投与後2年間は定期的な外来と検査を受けていただき、その後は終生(一生涯)投与を受けた患者さんがどのような経過をたどるか追跡することになっております。

従いまして、以下の2点について、ご了解とご協力をお願い致します。

1. 九州大学病院からのご連絡：

本臨床研究へご参加なさった方は、投与を受けて2年後以降は、担当医あるいは担当臨床研究コーディネーター(CRC)から月に一度程度お電話などの手段にて、現在の病状等についてお尋ねさせていただくように致しますので、ご了解ください。

2. ご本人ならびにご家族へのお願い：

患者さんご本人ならびにご家族におかれましても、眼の病気だけでなく他に身体の不調などにお気づきの場合、また他の病院を受診なさることがありましたら、その旨お気軽に担当医あるいは担当CRCまでご一報いただきますよう、重ねてよろしくお願ひいたします。

また、他の病院を受診なさる際は、お渡しする『遺伝子治療臨床研究参加カード』を医師にご提示いただきますようお願いいたします。

ご連絡先：九州大学病院眼科外来

【担当医：_____】

(電話 092-642-5660)

九州大学病院高度先端医療センター

【担当臨床研究コーディネーター：_____】

(電話 092-642-5858)

6)その他

本臨床研究中は、担当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希望される方は、その旨担当医師にご相談下さい。少なくとも試験実施期間の12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、片方の眼への投与しか行いませんので、ご承知下さい。

【現在開発中の他の治療法について】

網膜色素変性に関して、現在明らかに有効な治療はありません。実際に患者さんに試みられている治療、動物実験が進められている治療について、海外における状況を含めてご紹介いたします。

1) 薬物による治療

暗いところで見やすくする薬（暗順応改善薬）や網膜への血液の流れを良くする薬（末梢血管拡張薬）、ビタミンAを大量に投与する治療（ビタミンA大量療法）、血圧を下げる薬（カルシウム拮抗薬）などが試されています。

しかし現時点で、いずれも明らかな効果は得られていません。

2) 遺伝子治療

網膜色素変性は遺伝性の病気ですので、遺伝子治療が有効であるという動物実験が数多く報告されています。特に、レーバー先天盲と言われるこの病気に類似の病気の犬が、遺伝子治療により視力が改善し、障害物を避けて歩けるようになったとする報告があり、その可能性が非常に期待されています。さらに本疾患に対する遺伝子治療の臨床研究が英国において開始されたと、2007年5月に報告されました。効果や安全性についての報告はまだありませんが、新しい情報が入り次第、お知らせいたします。

また加齢黄斑変性という別の病気に対しては、本臨床研究で使用する遺伝子である色素上皮由来因子（PEDF）と同じ遺伝子を用いた遺伝子治療が、患者さんに開始されており、現在までのところ安全であることが報告されています。

3) 他家細胞移植治療

眼の中は拒絶反応が起こりにくい場所と考えられていますので、胎児の網膜や成人の眼球から得られた視細胞を含めた網膜細胞の移植が行われている施設があります。2008年3月現在、総計20人以上に行われています。その中の1例で視力の改善が報告されていますが、治療効果の詳細なしくみはわかりません。

4) 人工視覚

網膜色素変性は、光を感じる視細胞が悪くなる病気ですので、その働きを機械に代用させる方法が人工視覚です。シート状の電極を網膜の上もしくは下に設置して、光の刺激を電気刺激に変えて脳へ伝える方法で、これまでに米国において試験的に数人の患者さんに行われました。日本でも2001年から新しい方式を用いた人工視覚システムの研究開発を行うプロジェクトが進行中です。開発が始まったばかりの方法であり、2008年3月現在、その効果は明確ではありませんが、光を感じるができない患者さんにとっては将来よい治療法になると考えられています。

5) 網膜再生治療

いろいろな細胞に変化することが出来る細胞（幹細胞）を、視細胞へ分化させて移植する方法です。原理的には理想的な方法であり、動物実験では治療効果を示すことが報告されていますが、まだ患者さんへの投与は行われていません。また移植した視細胞が網膜の中できちんと生き続けられるかどうか、また他の細胞とうまく連携ができて、光の信号を伝えることが出来るのかどうかなど、動物実験レベルでも未知のことが多く、実際に治療に利用されるまでには、かなりの時間がかかると考えられています。

以上のように網膜色素変性に対して色々な治療法が試みられていますが、まだ治療を受けた患者さんの数が少なく、また試験が終了したものも効果を得るには至っておらず、現時点でどの方法がよいという結果は出ていません。

【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いますが、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、ベクター製造受託会社（ベクター・ジーン・テクノロジー社）に九州大学病院が治療用ベクター製造を委託しています。

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います。

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米満吉和客員教授の、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、米満吉和客員教授およびディナベック株式会社関係者は除外されているため、中立性と客観性は保たれています。

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、中華人民共和国の企業（ベクター・ジーン・テクノロジー社）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競争的資金（研究費）および委任経理費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あるいは九州大学大学院医学研究院の競争的資金（研究費）および委任経理費などでまかなわれます。

【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います。

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います。

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いただきたいと思っております。あなたの個人情報は、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いただけますようお願いいたします。

(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いたします）

(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しての照会への回答
- ・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が発生した場合のご連絡やお手続き、検査のご連絡など、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のみです。

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、あなたのご家族（あるいはご親族）にご説明し、ご了承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、あなたのご家族（あるいはご親族）にご説明のうえ、ご承諾をいただ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、本臨床研究は、九州大学病院が行っていますが、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・技術的協力を実施いたしますので、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いますので、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いたしますのでご了承ください。

前述いたしました、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下さい。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。

九州大学病院 眼科

総括責任者：石橋達朗 分担研究者：池田康博

電話：092-642-5648

尚、休日・夜間は眼科当直医を通じ対応致します。電話（092-642-5654）で眼科当直医の呼び出しをお願い致します。

【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

視細胞保護遺伝子治療臨床研究に関する同意書
(第1回目)

1. 私は「神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護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、

その内容を理解しました。

医師	患者
<input type="checkbox"/> はじめに	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当医師	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 視細胞保護遺伝子治療臨床研究への参加	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 視細胞保護遺伝子治療臨床研究の辞退	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 視細胞保護遺伝子治療臨床研究の目的	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 遺伝子とは	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 遺伝子治療とは	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 神経保護治療とは	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 本臨床研究で使用する臨床研究薬の骨格となるベクターについて	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 本臨床研究に用いられる遺伝子（治療用遺伝子）	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 視細胞保護遺伝子治療臨床研究の実施方法	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 本臨床研究によって起こり得る副作用	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 本臨床研究にあたって注意していただきたいこと	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 現在開発中の他の治療法について	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 利益相反（りえきそうはん）に関する説明	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 個人情報の保護について	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 疑問点や質問について	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 個人情報に関する苦情等の窓口	<input type="checkbox"/>

2. 以下の臨床研究除外項目に該当しないことを確認しました

- 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) 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
- 4) 私には臨床研究の概要は十分に理解できました
- 5) 私はアルコール依存、薬物依存症ではありません
- 6) (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・捺印いたします。

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

*******臨床研究に参加しています*******

わたしは九州大学病院で、
遺伝子治療 の臨床研究に参加しています。

開始日は平成 年 月 日です。
投与後、終生の経過観察が義務付けられています。

〈医療関係者の方へ〉

遺伝子治療臨床研究参加中の患者様に関するお願い

この患者様は、九州大学病院で実施中の『神経栄養因子(ヒト色素上皮由来因子:hPEDF)遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究』に参加しています。

本遺伝子治療臨床研究に参加している患者様については、臨床研究薬投与後、終生注意深く経過観察することが義務付けられています。

この患者様を貴院にてご加療いただく場合には、下記までご連絡ください。

眼科：

臨床研究コーディネーター：

平日(8:30~17:30)

高度先端医療センター 092-642-5516・5858

眼科外来 092-642-5660

夜間・土・日祝日 092-642-()

九州大学病院