

【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。本臨床研究で使用する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良好な副作用。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もの

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になります。

【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。同意なさら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いません。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）。

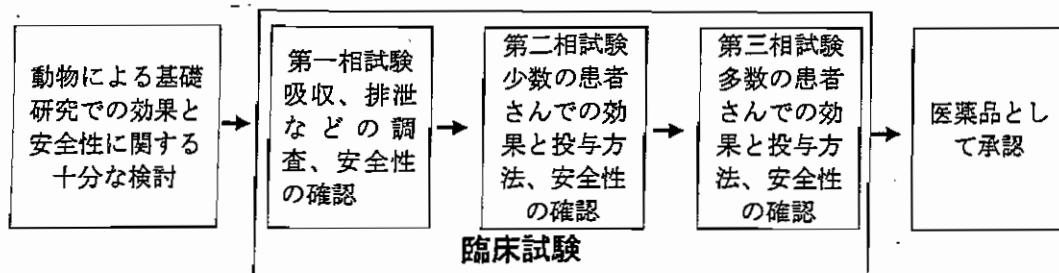


図1：臨床試験の流れ

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う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 (パーリ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当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ったため（第1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（パーリ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（ 5×10^7 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、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・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)

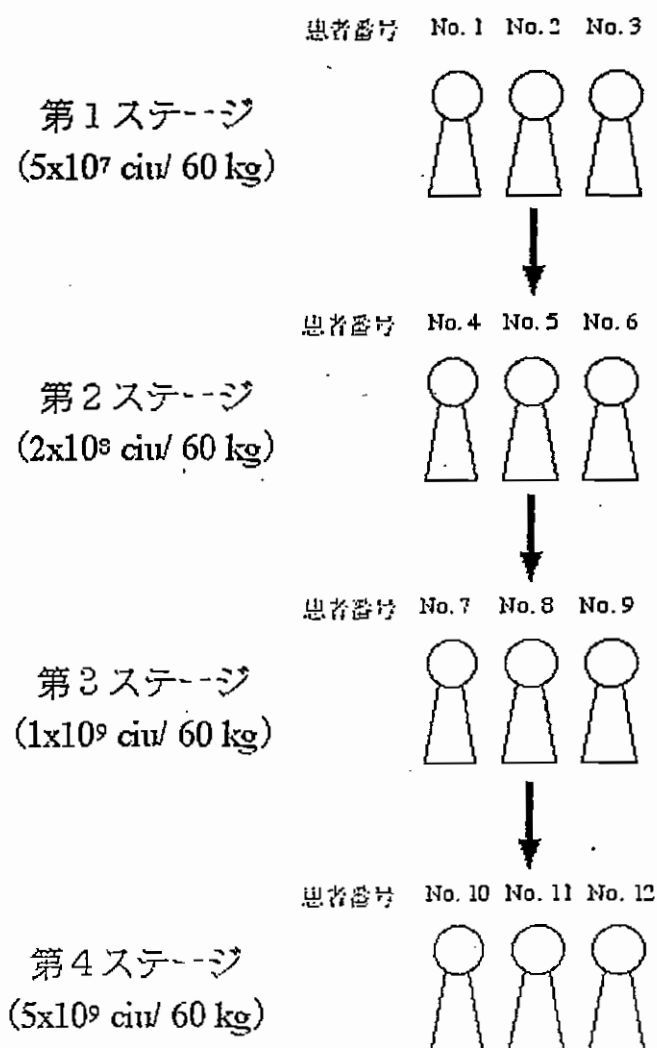


図2：本臨床研究のデザイン

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 100,000～1,00,000 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取ってきて、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 ～-4	-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)					◎	◎	◎																															
ペクター液投与					◆																																	
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⁾		○																																				
筋生検 ¹⁶⁾								○																														
血管新生因子定量 ¹⁷⁾				○		○	○	○					○	○																								
血液検査 ¹⁸⁾		○		○		○	○	○					○	○	○		○		○		○																	
尿検査		○		○		○	○	○					○	○	○		○		○		○																	
ペクター検査 ¹⁹⁾				○		○	○	○					○	○	○*		○*		○*																			
総蛋白量(mL)		37.5		40.5		26.5	26.5	26.5				40.5	26.5	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 ★ : 血中抗ペ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（バーチャ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関与する治療・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になります。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。本臨床研究で使用する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) 比較的によ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ことであり、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場合がある場合は、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に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になります。

【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

分担研究者： 居石 克夫 (すえいし かつお)

(1) 略歴

現職： 九州大学大学院医学研究院病理病態学 教授

学位： 1977年5月 医学博士 (九州大学)

学歴： 1970年7月 九州大学医学部卒業
1972年4月 九州大学大学院医学系研究科入学
1976年3月 同上修了

職歴： 1970年11月 九州大学医学部附属病院研修医 (小児科)
1976年4月 九州大学医学部助手 (病理学)
1978年7月 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ医科校
～1980年6月
1980年8月 九州大学医学部講師 (病理学)
1983年4月 九州大学医学部附属病院助教授 (病理学)
1985年6月 九州大学医学部教授 (病理学)
現在に至る

所属学会：

日本病理学会、理事、2000年4月～現在
日本血栓止血学会、理事、2000年1月～現在
日本動脈硬化学会、理事、1993年5月～現在
日本脈管学会、理事、1997年2月～現在
日本肺癌学会、評議員、1998年4月～現在
日本界面医学会、理事
日本血管細胞生物学会、理事
日本老年医学会、評議員

(2) 専門分野

研究歴： 1972～1978 新生児病理および肺病理の研究
1978～1980 肺病態の生化学・病理学の研究
1980～現在 循環器病、特に血管内皮細胞の機能を中心にした血栓症、
動脈硬化の生化学・分子病理学、血管新生病 (炎症性、癌、糖尿病性
網膜症など) の分子病理、肺癌の病理、
遺伝子治療

分担研究者： 砂川 賢二 (すながわ けんじ)

(1) 略歴

現職： 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授

学位： 医学博士 (九州大学)

学歴： 1974 年 九州大学医学部卒業

職歴： 1974 年～1977 年 九州大学医学部附属病院研修医、医員 (循環器内科)

1978 年～1983 年 米国マリーランド州 Johns Hopkins 大学

(循環器内科、生物医学工学部)に留学、心機能および血行動態の研究・教育に従事。

Johns Hopkins 大学医学部循環器内科で講師、助教授を歴任

1983 年～1989 年 九州大学医学部助手 (循環器内科)

1990 年～1992 年 九州大学医学部講師 (循環器内科)

1992 年～2004 年 国立循環器病センター研究所、循環動態機能部部长

国立循環器病センター心臓内科部長

1997 年～ 立命館大学理工学部教授 (連携大学院)

2003 年～ 大阪大学大学院医学系研究科教授 (連携大学院)

2004 年 3 月 九州大学大学院医学研究院 循環器内科教授

現在に至る

免許等：

専門医 内科指導医、内科認定医、循環器専門医

所属学会：

日本内科学会、日本循環器学会、日本エム・イー学会 (理事)、

日本ペーシング学会、日本心電学会、日本循環制御医学会 (理事)、

American Physiological Society,

American Heart Association (FAHA), Cardiovascular System Dynamic Society (理事)

賞罰等：

Society of Scholar Award: Johns Hopkins University, 1998

Paul White Award: American Heart Association 2000

The Isaac Starr Lecture Award: Cardiovascular System Dynamics Society 2000

(2) 専門分野

研究分野 基礎：バイオニック心臓病学、心血管の力学、計算心臓病学

臨床：心不全、突然死

分担研究者： 小野原 俊博（おのはら としひろ）

(1) 略歴

現職： 九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科） 講師

学位： 1992年11月17日 医学博士（九州大学）（乙第001341号）

学歴： 1986年3月27日 九州大学医学部医学科卒業

職歴： 1986年6月1日 九州大学医学部附属病院医員(研修医)(第二外科)
1987年4月1日 国立福岡中央病院（外科臨床研修医）
1988年4月1日 九州大学医学部附属病院医員（研修医）
1988年6月1日 九州大学医学部附属病院医員
1989年4月1日 九州大学医学部第二外科研究生
1990年4月1日 九州大学医学部附属病院医員
1991年6月1日 社会保険仲原病院 医師（外科）
1991年7月1日 米国ハーネマン大学研究員（外科学）
1992年7月13日 福岡亀山栄光病院 医師（外科）
1993年4月1日 松山赤十字病院 外科副部長
1998年4月1日 九州大学医学部附属病院 助手（第二外科）
1999年4月1日 公立学校共済組合九州中央病院 第三外科部長
2001年8月1日 同上 第二外科部長
2003年4月1日 国立病院九州医療センター血管外科科長
2004年3月1日 九州大学病院 助手（第二外科）
2004年4月1日 同上 併任講師
2004年6月1日 同上 講師
現在に至る

所属学会：

日本外科学会
日本血管外科学会
日本心臓血管外科学会（国際会員）
日本消化器外科学会
日本脈管学会

免許等：

1986年5月19日 第80回医師国家試験合格 医師免許証（第295713号）
1993年12月1日 日本外科学会認定医（認定番号：8741）
1995年12月6日 日本消化器外科学会認定医（認定番号：1754）
2002年12月1日 日本外科学会外科専門医（認定番号：1902708）
2003年12月1日 日本外科学会指導医（認定番号：S006391）
2003年12月2日 心臓血管外科専門医（認定番号：5100316）

(2) 専門分野

血管外科学、外科治療学

分担研究者： 江頭 健輔 (えがしら けんすけ)

(1) 略歴

現職： 九州大学病院循環器内科 講師

学位： 1988年7月1日 医学博士(九州大学)(乙第001341号)

学歴： 1981年3月27日 九州大学医学部医学科卒業

職歴： 1981年6月1日 九州大学医学部附属病院 医員(研修医)(循環器内科)
1983年6月1日 九州大学医学部研究生(心臓血管研究施設)
1981年6月1日 九州大学医学部附属病院 医員(循環器内科)
1981年7月1日 九州厚生年金病院 医員
1981年7月1日 九州大学医学部附属病院 医員(循環器内科)
1988年9月1日 米国ハーバード大学医学部留学 Beth Israel 病院循環器科
研究員(W.Grossman 教授)
1990年4月1日 九州大学医学部附属病院 医員(循環器内科)
1992年8月1日 九州大学医学部附属病院 助手(循環器内科)
1994年10月1日 九州大学大学院医学系研究科併任講師(循環器内科)
1995年10月16日 九州大学医学部附属病院 講師(循環器内科)
現在に至る

所属学会：

日本内科学会

日本循環器学会(評議員、FJCS：平成13年～)

日本動脈硬化学会(評議員：平成10年～)(編集委員：平成11年～現在)
(YIA 選考委員：平成11年～)

日本高血圧学会(評議員：平成13年～、特別正会員(FJSH)平成15年～)

日本血管細胞生物学会(評議員：平成13年～)

米国心臓学会(AHA)：FAHA Council on Basic Cardiovasc Science

欧州心臓学会(ESC)：FESC

雑誌「血管医学」(編集委員：平成12年～)

雑誌「分子心血管病」(編集委員：平成12年～)

賞罰：

1986年3月 日本循環器学会 Young Investigator Awards (優秀賞)

1993年6月 日本動脈硬化学会若手研究者奨励賞(最優秀賞)

1993年6月 循環器病研究振興財団 第一回バイエル循環器病助成1等賞

1995年4月 日本循環器学会 Cardiovascular Pharmacotherapy International
Symposium(CPIS)賞

1995年9月 成人血管病研究振興財団 若手研究者研究奨励賞

2001年9月 日本心臓財団日本循環器学会 佐藤賞

2001年10月 日本高血圧学会 Hypertension Research-Novartis 賞

2003年9月 日本遺伝子治療学会 第3回 Journal of Gene Medicine(JGM)賞

2003年11月 日本医師会医学研究助成費

(2) 専門分野

1)虚血性心疾患・冠循環の病態生理。

とくに、狭心症・心筋虚血の発生機構における内皮細胞機能の役割

2)血管生物学

3)虚血性心臓病の遺伝子治療・細胞療法

分担研究者： 米満 吉和 (よねみつ よしかず)

(1) 略歴

現職： 九州大学大学院 医学研究院 病理病態学 助教授

学位： 1996年 3月 医学博士 (九州大学) (甲 第1131号)

学歴： 1990年 3月 九州大学医学部医学科卒業
1992年 4月 九州大学医学部大学院医学研究科博士課程入学
1996年 3月 同上修了

職歴： 1990年 6月 九州大学医学部附属病院医員 (研修医)
1991年 4月 公立学校共済組合九州中央病院外科
1996年 4月 九州大学医学部附属病院医員 (第2外科)
1997年 11月 Research Associate
(Awarded by the Traveling Research Fellow of The Wellcome Trust)
Department of Gene Therapy, National Heart and Lung Institute,
Imperial College School of Medicine, London, U.K.
(Professor Eric Alton, Professor Duncan Geddes)
1999年 5月 九州大学医学部附属病院・病理部 助手
2003年 6月 九州大学病院・病理部 講師
2004年 10月 九州大学大学院 医学研究院 病理病態学 助教授
現在に至る

所属学会：

(国内学会)

日本外科学会 (平成2年～)
日本血管外科学会 (平成4年～)
日本動脈硬化学会 (平成4年～、評議員 平成12年～)
日本脈管学会 (平成4年～、評議員 平成11年～、総会幹事 平成14～15年)
日本遺伝子治療学会 (平成7年～、評議員 平成13年～)
日本病理学会 (平成11年～)
日本呼吸器学会 (平成11年～)
日本炎症・再生医学会 (平成12年～)
外科遺伝子治療研究会 (常任幹事 平成15年～)

(国際学会)

American Heart Association (平成7年～, Fellow 平成13年～)
American Society of Gene Therapy (平成9年～, International Active Member)
European Society of Gene Therapy (平成12年～)
American Association of Immunologists (平成14年～)

(併任・兼任等)

中華人民共和国 江西省人民病院 客員教授 (平成16年4月～)

(賞罰)

平成 8年 上原記念生命科学財団 リサーチ・フェローシップ
平成 9年～11年 英国ウェルカム・トラスト財団 海外特別研究員
平成15年 第8回 日本遺伝子治療学会 学会賞

(2) 専門分野

遺伝子治療学、循環器病学、循環器病理学、血管外科学

(4) 参考文献リスト

1. Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor EK, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71:510-515, 1985.
2. The Study Group of Critical Chronic Ischemia of the Lower Extremities. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. *The I.C.A.I. Eur J Vasc Endovasc Surg.* 14:91-95, 1997.
3. European Working Group on Critical Leg Ischemia. Second European consensus document on chronic critical limb ischemia. *Circulation* 84:IV-1-26, 1991.
4. Mawatari K, Muto Y, Komori K, et al. Value of the profundopopliteal collateral index for selecting between an in-flow and sequential arterial reconstruction in patients with multisegment arterial occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 41:79-82, 2000.
5. Hockel M, Schlenger K, Doctrow S, et al. Therapeutic Angiogenesis. *Arch Surg* 128: 423-429, 1993.
6. Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F, et al. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 257:1401-1403, 1992.
7. Collinson DJ, Donnelly R. Therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease: Can biotechnology produce an effective collateral circulation? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28:9-23, 2004.
8. Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation.* 108:1933-1938, 2003.
9. Epstein SE, Fuchs S, Zhou YF, et al. Therapeutic interventions for enhancing collateral development by administration of growth factors: basic principles, early results and potential hazards. *Cardiovasc Res.* 49:532-542, 2001.
10. Epstein SE, Kornowski R, Fuchs S, et al. Angiogenesis therapy: amidst the hype, the neglected potential for serious side effects. *Circulation.* 104:115-119, 2001.
11. Isner JM, Vale PR, Symes JF, et al. Assessment of risks associated with cardiovascular gene therapy in human subjects. *Circ Res.* 89:389-400, 2001.
12. Baumgartner I, Rauh G, Pieczek A, et al. Lower-extremity edema associated with gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor. *Ann Intern Med.* 132:880-884, 2000.
13. Hershey JC, Baskin EP, Corcoran HA, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates angiogenesis without improving collateral blood flow following hindlimb ischemia in rabbits. *Heart Vessels.* 18:142-149, 2003.
14. Masaki I, Yonemitsu Y, Yamashita A, et al. Gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpression of VEGF165, but not of FGF-2. *Circ Res* 90:966-973, 2002.
15. Yonemitsu Y, Kaneda Y, Morishita R, et al. Characterization of *in vivo* gene transfer into the arterial wall mediated by the Sendai virus (HVJ)-liposomes: an effective tool for the *in vivo* study of arterial diseases. *Lab Invest* 75: 313-323, 1996.
16. Carmeliet P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genesis? *Nat Med.* 2000 6:1102-1103.
17. Lee RJ, Springer ML, Blanco-Bose WE, et al. VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression. *Circulation.* 102:898-901, 2000.
18. Springer ML, Chen AS, et al. VEGF gene delivery to muscle: potential role for vasculogenesis in adults. *Mol Cell.* 2:549-558, 1998.

19. Nalbantoglu J, Pari G, Karpati G, et al. Expression of the primary coxsackie and adenovirus receptor is downregulated during skeletal muscle maturation and limits the efficacy of adenovirus-mediated gene delivery to muscle cells. *Hum Gene Ther.* 10:1009-1019, 1999.
20. Onimaru M, Yonemitsu Y, Nakagawa K, et al. FGF-2 gene transfer can stimulate HGF expression, irrespective of hypoxia-mediated downregulation in ischemic limbs. *Circ Res* 91:723-730, 2002.
21. Shoji T, Yonemitsu Y, Komori K, et al. Intramuscular gene transfer of FGF-2 attenuates regenerative endothelial dysfunction and inhibits neointimal hyperplasia of autologous femoral vein grafts in poor runoff limbs of rabbit. *Am J Physiol* 285:H173-H182, 2003.
22. Tsutsumi N, Yonemitsu Y, Shikada Y, et al. Essential role of PDGFRalpha-p70S6K signaling in mesenchymal cells during therapeutic and tumor angiogenesis in vivo: role of PDGFRalpha during angiogenesis. *Circ Res.* 94:1186-1194, 2004.
23. Li HO, Zhu YF, Asakawa M, et al. A cytoplasmic RNA vector derived from nontransmissible Sendai virus with efficient gene transfer and expression. *J Virol.* 74:6564-6569, 2000.
24. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. *Lancet* 359:2053-2058, 2002.
25. Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, et al. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: synergistic interaction with hypoxia. *Circulation.* 92:11-14, 1995.
26. Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, et al. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol.* 168:450-457, 2002.
27. Kurtz A, Wang HL, Darwiche N, et al. Expression of a binding protein for FGF is associated with epithelial development and skin carcinogenesis. *Oncogene.* 14:2671-2681, 1997.
28. Czubyko F, Liaudet-Coopman ED, Aigner A, et al. A secreted FGF-binding protein can serve as the angiogenic switch in human cancer. *Nat Med.* 3:1137-1140, 1997.
29. Laham RJ, Chronos NA, Pike M, et al. Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in patients with severe ischemic heart disease: results of a phase I open-label dose escalation study. *J Am Coll Cardiol.* 36:2132-2139, 2000.
30. Coffin JD, Florkiewicz RZ, Neumann J, et al. Abnormal bone growth and selective translational regulation in basic fibroblast growth factor (FGF-2) transgenic mice. *Mol Biol Cell.* 6:1861-1873, 1995.
31. Inzer JM, Walsh K, Symes J, et al. Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Hum Gene Ther* 7:959-988, 1996.
32. Isner JM, Pieczec A, Schainfield R, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischemic limb. *Lancet* 348:370-374, 1996.
33. Sakai Y, Kiyotani K, Fukumura M, et al. Accommodation of foreign genes into the Sendai virus genome: sizes of inserted genes and viral replication. *FEBS Lett.* 456:221-226, 1999.
34. Yonemitsu Y, Kitson C, Ferrari S, et al. Efficient gene transfer to airway epithelium using recombinant Sendai virus. *Nat Biotechnol.* 18:970-973, 2000.
35. Masaki J, Yonemitsu Y, Komori K, et al. Recombinant Sendai virus-mediated gene transfer to vasculature: a new class of efficient gene transfer vector to the vascular system. *FASEB J.* 15:1294-1296, 2001.
36. Wang Z, Troilo PJ, Wang X, et al. Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Ther.* 11:711-721, 2004.
37. Kafo A, Sakai Y, Shioda T, Kondo T, Nakanishi M, Nagai Y. Initiation of Sendai virus multiplication from transfected cDNA or RNA with negative or positive sense. *Genes Cells.* 1:569-579, 1996.

38. Kato A, Kiyotani K, Sakai Y, Yoshida T, Nagai Y. The paramyxovirus, Sendai virus, V protein encodes a luxury function required for viral pathogenesis. *EMBO J.* 16:578-587, 1997.
39. Hasan MK, Kato A, Shioda T, Sakai Y, Yu D, Nagai Y. Creation of an infectious recombinant Sendai virus expressing the firefly luciferase gene from the 3' proximal first locus. *J Gen Virol.* 78:2813-2820, 1997.
40. Hurwitz JL, Soike KF, Sangster MY, et al. Intranasal Sendai virus vaccine protects African green monkeys from infection with human parainfluenza virus-type one. *Vaccine* 15:533-540, 1997.
41. Slobod KS, Shenep JL, Luján-Zilbermann J, et al. Safety and immunogenicity of intranasal murine parainfluenza virus type 1 (Sendai virus) in healthy human adults. *Vaccine* 22:3182-3186, 2004.
42. Florkiewicz RZ, Anchin J, Baird A. The inhibition of fibroblast growth factor-2 export by cardenolides implies a novel function for the catalytic subunit of Na⁺,K⁺-ATPase. *J Biol Chem.* 273:544-551, 1998.
43. Itoh H, Komori K, Funahashi S, et al. Intimal hyperplasia of experimental autologous vein graft in hyperlipidemic rabbits with poor distal runoff. *Atherosclerosis* 110:259-270, 1994.
44. Ishida M, Komori K, Yonemitsu Y, et al. Immunohistochemical phenotypic alterations of rabbit autologous vein grafts implanted under arterial circulation with or without poor distal runoff-implications of vein graft remodeling. *Atherosclerosis* 154:345-354, 2001.
45. Ito Y, et al. Immunological interrelationships among human and non-human paramyxoviruses. revealed by immunoprecipitation. *J Gen Virol.* 68:1289-1297, 1987.
46. Sangster M, et al. Human parainfluenza virus type 1 immunization of infant mice protects from subsequent Sendai virus infection. *Virology.* 212:13-19, 1995.
47. Celletti FL, Hilfiker PR, Ghafouri P, et al. Effect of human recombinant vascular endothelial growth factor165 on progression of atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol.* 37:2126-2130, 2001.
48. Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG, et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med.* 7:425-429, 2001.
49. Heliopoulos I, Papazoglou D, Piperidou H, et al. Carotid plaque echomorphology and serum vascular endothelial growth factor levels. *Eur Neurol.* 51:104-108, 2004.
50. Brogi E, Winkles JA, Underwood R, et al. Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and nonatherosclerotic arteries. Association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. *J Clin Invest.* 92:2408-2418, 1993.
51. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 97:1114-1123, 1998.
52. Rajagopalan S, Trachtenberg J, Mohler E, et al. Phase I study of direct administration of a replication deficient adenovirus vector containing the vascular endothelial growth factor cDNA (CI-1023) to patients with claudication. *Am J Cardiol.* 90:512-516, 2002.
53. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *J Am Coll Cardiol.* 36:1239-1244, 2000.
54. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet.* 359:2053-2058, 2002.
55. Simons M, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation.* 105:788-793, 2002.

56. Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER, et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. *Ann Thorac Surg.* 65:1540-1544, 1998.

57. Ruel M, Laham RJ, Parker JA, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy with fibroblast growth factor 2 protein. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 124:28-34, 2002.

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、バジュー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究

別紙資料：

別紙 1：九州大学病院先進医療適応評価委員会規定(案)、内規(案)

別紙 2：効果判定委員会手順書

別紙 3：実施計画書作成・改訂の流れ（フローチャート）

別紙 4：重大事態発生時の流れ（フローチャート）

別紙 5：その他審査の流れ（フローチャート）

別紙 6：検査項目一覧表

別紙 7：九州大学病院先進医療適応評価委員会に関わる様式

別紙 8：効果判定委員会に関わる様式

別紙 9：九州大学個人情報管理規程

別紙 10：九州大学病院個人情報保護規程

別紙 11：九州大学個人情報開示等取扱規程

九州大学病院先進医療適応評価委員会規定（案）

（設置）

第 1 条 この規定は、九州大学病院先進医療適応評価委員会（以下「委員会」という）の任務及び組織に関し、必要な事項を定めるものとする。

（任務）

第 2 条 委員会は、以下の件に関する審議を行い、その結果を直ちに病院長へ報告しなければならない。

- （1） 試験責任医師より提出された先進医療プロトコールが、本委員会での適応評価の対象となるか否かの審議
- （2） 先進医療実施予定の個別の候補患者について、適応の有無に関する審議
- （3） その他、先進医療適応評価業務において必要とされる事項

（組織）

第 3 条 委員会は、病院長が指名した各領域の専門家の委員をもって組織する。

- 2 委員の任期は 2 年とし、再任することができる。ただし、委員に欠員が生じた場合の後任者は、前任者の任期期間とする。
- 3 委員会に委員長及び副委員長を置き、委員の互選により決する。
- 4 委員長は委員の中の教授または助教授のうちから選ぶものとする。
- 5 委員長は、委員会を招集してその議長となる。
- 6 委員長に事故があるときは、副委員長がその職務を代行する。

（議事）

第 4 条 委員会は、以下のことをすべて満たさない限り議事を開き、議決をすることができない。

- （1） 委員長または副委員長が出席すること
- （2） 6 名以上の委員の出席があること
- （3） 委任状に明記した代理出席者を含めて過半数の出席があること
- 2 議事は、出席した委員の過半数をもって決し、可否同数の時は議長の決するところによる。代理出席者は採決には加わることができない。
- 3 委員長が必要と認めるときは、委員以外の者に出席を求めて意見を聴くことができる。

（事務）

第 5 条 委員会に関する事務は、九州大学病院事務部医療管理課において処理する。

(雑則)

第 6 条 この規定に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、委員会が別に定める。

附則

- 1 この規定は、平成 16 年 10 月〇〇日から施行する。
- 2 この規定の実施前から指名されている委員の任期は、第 3 条第 2 項の規定にかかわらず、平成 18 年 3 月 31 日までとする。

九州大学病院先進医療適応評価委員会内規（案）

（設置）

第1条 この内規は、九州大学病院先進医療適応評価委員会（以下「委員会」という）規定に従い、その任務および組織に関し、必要かつ具体的な運用事項を定めるものとする。

（先進医療の定義）

第2条 委員会において適応評価の対象とする先進医療は、以下のことを満たすものとする。

- （1） 人を対象とする臨床研究
- （2） 治験以外の自主研究
- （3） 分子治療、細胞療法、遺伝子治療、先端医工学医療などの先進医療
- （4） 九州大学病院臨床試験審査委員会または、九州大学医学研究院倫理審査委員会の審査を通過したもの
- （5） 医学的、社会的に重要度が高く、今後の医療の発展への貢献が期待されるもの

（組織）

第3条 委員会委員は、次の要件を満たす専門家を含めて10名以上をもって構成する。

- （1） 分子細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学、放射線診断学等の専門家
 - （2） 精神科学、心身医学、臨床心理学、看護学等の専門家
 - （3） 法律に関する専門家
 - （4） 生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有するもの
- 2 委員会は、男性委員及び女性委員から構成され、かつ外部委員を含むものとする。
なお、病院長は、委員会委員にはなれないものとする。
- 3 審議対象である臨床研究の対象となる疾患にかかる臨床医を必要に応じて加えることができる。
- 4 委員は、必要に応じて被験者の容態の診察や診療録などを直接閲覧する権限を有するものとする。
- 5 審議対象である臨床研究に直接関わる者は、委員会の審議及び議決に参加することはできない。

（会議）

第4条 委員会は、病院長又は試験責任医師から意見を求められた場合に開催する。毎月1回、定期の会議を開催するものとする。

- 2 会議においては、以下のことについて審議する。
 - (1) 試験責任医師より提出されたプロトコールが、適応評価の対象となるか（プロトコール審査）
 - (2) 適応評価の対象になると認定されたプロトコールに参加する患者が、治療適応となるか（個別症例の適応評価）
 - (3) その他、必要とされる案件に関する会議
- 3 委員会は、必要に応じて臨時の委員会を開催することができるものとする。
- 4 試験責任医師は、緊急を要する事例が生じた際には、臨時の委員会の開催を委員長に依頼することができるものとする。

（プロトコール審査と承認）

- 第5条 委員会において、適応評価を受けることを希望する試験責任医師は、プロトコール及び倫理審査承認書のコピーを添えて、審議依頼書を提出するものとする。また、プロトコールを変更した場合は、その変更を報告すること。
- 2 審議依頼書及び資料は、医療管理課へ提出するものとする。
 - 3 審議依頼されたプロトコールが、適応評価の対象となると決定された際には、委員長はすみやかに病院長へ文書によって報告しなくてはならない。
 - 4 病院長は、審査結果について最終承認を行い、文書にて試験責任医師へ報告する。

（個別症例の適応評価）

- 第6条 委員会において、個別症例の先進医療適応について審議をする際には、第3条を満たす委員に加え、必要に応じて試験実施診療科の医師、看護師等が出席し説明することができる。
- 2 審議依頼書及び資料は、医療管理課へ提出するものとする。
 - 3 委員長（または副委員長）は、審議結果と議事録をすみやかに病院長へ文書にて報告しなくてはならない。
 - 4 病院長は、審議結果について最終承認を行い、文書にて試験責任医師へ報告する。

（その他、必要とされる案件に関する会議）

- 第7条 委員会において、その他、必要とされる案件について審議をする際には、第3条を満たす委員に加え、必要に応じて試験実施診療科の医師、看護師等が出席し説明することができる。
- 2 審議依頼書及び資料は、医療管理課へ提出するものとする。

- 3 委員長（または副委員長）は、審議結果と審議録をすみやかに病院長へ文書にて報告しなくてはならない。
- 4 病院長は、審議結果について最終承認を行い、文書にて試験責任医師へ報告する。
- 5 重大事態に限っては、委員長（または副委員長）が、安全性監査チームにその緊急対応を依頼することができる。

（議事録の作成と保管）

- 第8条 議事録は、委員長（または副委員長）が作成する。委員長（または副委員長）が議事録作成者を指名した場合には、委員長（または副委員長）が議事録を最終確認する。
- 2 議事録等審議に関する記録は、医療管理課にて適切に保管する。

（会議内容の公開）

- 第9条 患者、患者家族、報道機関等より会議内容の公開が求められた際は、原則として公開する。なお、その内容と範囲については、患者個人情報の保護を最優先事項とする。
- 2 委員会は、全ての被験者の人権、安全、および福祉を保護しなければならない。委員、その他委員会の関係者は、任務遂行上知り得た個人に関する情報を正当な理由なく漏らしてはならない。

（会議内容公開の方法）

- 第10条 会議内容公開の可否とその内容及び範囲については、委員会で検討し、その結果を病院長へ報告する。
- 2 病院長は、委員会からの報告に基づき、会議内容の公開の可否とその内容を決定する。
 - 3 会議内容の公開は病院長名で行う。

附則

- 1 この内規は、平成16年10月〇〇日から施行する。
- 2 遺伝子治療臨床研究に関して審議した場合には、当該審議に関する記録を研究終了後少なくとも五年間保存する。

効果判定委員会手順書

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

【承認】

九州大学病院長

年 月 日 _____

作成年月日：2004年8月 日（第1版）

I. 目的と適用範囲

1. 本手順書は、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（以下、本臨床研究という）における効果判定委員会（以下、本委員会という）の構成、組織および運営並びに公開その他本臨床研究の審査の手順について定めるものである。

II. 委員会の責務

1. 本委員会は、すべての被験者の人権、安全、および福祉を保護しなければならない。
2. 本委員会は、本臨床研究の医療上の有用性および倫理性を総合的に審査し、臨床研究の有効性を科学的および医学的妥当性の観点から判定する。

III. 構成および設置

1. 本委員会は、九州大学病院内に設置する。
2. 本委員会委員は、病院長が指名（様式-B5）し、次の各要件を満たす者を含めて計5名以上をもって構成する。
 - (1) 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学、病理学等の専門家
 - (2) 本臨床研究の対象となる疾患にかかる臨床医
 - (3) 法律に関する専門家
 - (4) 生命倫理に関する意見を述べるにふさわしい識見を有するもの本委員会は、男性委員および女性委員双方から構成され、複数の外部委員を含むものとする。なお、病院長は、本委員会委員にはなれないものとする。
3. 委員長は、委員の中から委員全員の合意により選出するものとする。
4. 特別な理由により委員に欠員が生じた場合は、病院長は、後任者の選出を行う。

IV. 本委員会の業務

1. 本委員会は、次の事項について調査審議し、その評価、留意事項、改善事項等について病院長に対し、意見を提出する。
 - (1) 本委員会は、全ステージの全症例について、ベクター投与6ヶ月後までの臨床データを基に、本臨床研究実施計画に定める評価項目に基づき、臨床的効果を総合的に判定する。
 - ① 主観的評価
痛みや入院・日常生活における自由度を被験者に点数化させ、QOLを評価する。（SF-36 version 2：スタンダードによる）。
 - ② 客観的評価
本臨床研究実施計画に定める判定項目に基づき、「The Journal of Vascular Surgery：虚血肢取扱い基準（改訂版）：版權取得1999年8月」をもとに判定する。
2. 本委員会は、調査ならびに審議に関する記録を保存する。

V. 本委員会の運営

1. 本委員会は、病院長または総括責任者から意見を求められた場合に、開催する。
 - (1) 総括責任者より、全ステージの全症例について、ベクター投与6ヶ月後までの臨床研究の概要に関する報告および本委員会開催の要請(様式-B1)があった場合、本委員会委員長は、本委員会を招集する。
 - (2) 本委員会は、本臨床研究実施計画に定める評価項目に基づき、臨床的効果を総合的に判定する。
 - (3) 本委員会は、決定事項の合議に基づき、効果判定委員会結果報告書(様式-B2)(以下、本委員会報告書という)および議事録(様式-B3)を作成し、病院長に提出する。
 - (4) 病院長は、本委員会の意見に基づいた判定結果等を本委員会報告書および議事録の写しとともに総括責任者に通知(様式-B4)し、九州大学医学部倫理委員会、厚生労働省担当部局および文部科学省担当部局に報告する。
2. 本委員会の開催にあたっては、委員長より各委員に通知するものとする。
3. 本委員会は、以下の要件を満たす会議においてのみ、その意志を決定できるものとする。
 - (1) Ⅲ. 構成および設置 2. に定める(1)～(4)の委員について、それぞれ少なくとも1名以上の委員が出席していること
 - (2) 男性委員および女性委員双方が出席していること
 - (3) 複数の外部委員が出席していること
4. 採決にあたっては、審議に参加した委員のみが採決への参加を許されるものとする。
5. 総括責任者を含め本臨床研究に関与する研究者等は、委員になること並びに判定など決定事項の合議に参加することはできない。但し、委員会が必要と認め、本臨床研究に関与する研究者等に参加を要請した場合には、本委員会に出席し、本委員会に情報を提供することができる。
6. 本委員会は、必要に応じて委員以外の外部の専門家を招聘し、その意見を聴くことにより判定など決定事項の参考にすることができる。
7. 本委員会の委員は、必要に応じて被験者の容態の診察や診療録などを直接閲覧する権限を有するものとする。
8. 採決は、出席した委員による委員全員の合意により決定することを原則とする。意見の提示を求められた場合は、原則として多数意見を採用するものとする。
9. 判定は、病院長または総括責任者から意見を求められた審議事項に則して行うものとする。なお、判定の際には、必要に応じて留意事項、改善事項等を提示するものとする。
10. 審議および採決に参加した委員に関する記録および議事録を作成し、保存するものとする。また、本委員会は、委員会終了後速やかに病院長に、本委員会報告書により、委員会結果を報告する。なお、議事録には、出席委員全員の署名または記名捺印を受けた出欠リストを添付するものとする。

VI. 委員会事務局の業務

1. 本委員会事務局は、本委員会委員長の指示により、次の業務を行うものとする。

- (1) 本委員会の開催準備
- (2) 本委員会の議事録（審議および採決に参加した委員に関する記録を含む）の作成
- (3) 本委員会報告書の作成および病院長への提出
- (4) 記録の保存
本委員会では審議の対象としたあらゆる資料、議事録、本委員会が作成するその他の資料を保存する。
- (5) その他本委員会に関する業務の円滑化を図るために必要な事務および支援

VII. 記録の保存

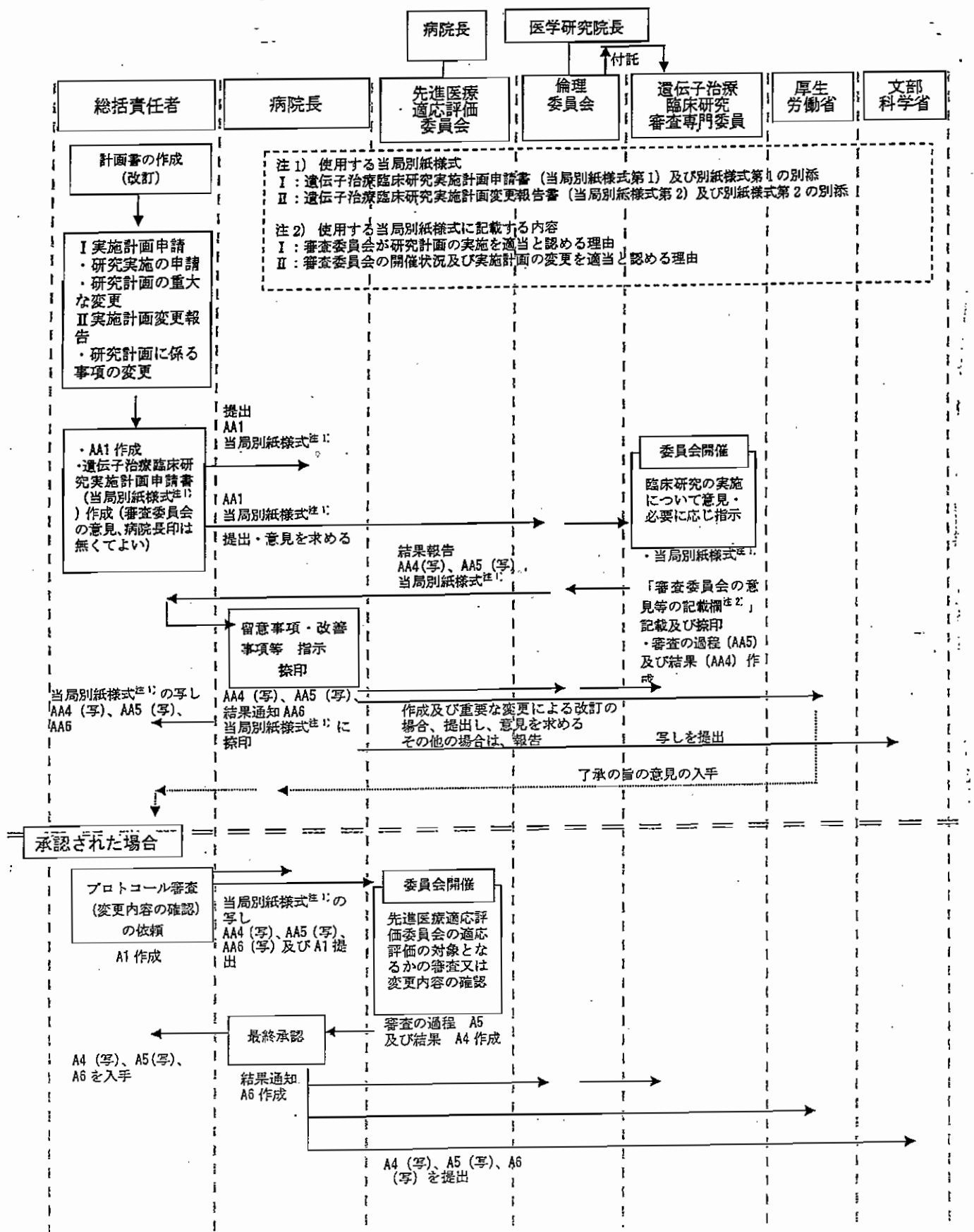
1. 本委員会における記録の保存責任者は、九州大学病院臨床研究センター長とする。
2. 本委員会において保存する文書は以下のものとする。
 - (1) 臨床研究の概要に関する報告書（様式-B1）
 - (2) 議事録（様式-B3）および審議資料
 - (3) その他の記録
3. 本委員会において保存する文書の保存期間は、本研究終了後少なくとも5年間とする。九州大学病院臨床研究センター長は、本委員会において保存する文書を適切に保管する。
4. 本委員会による審査の過程は、記録を作成してこれを保管し、個人の情報、研究の独立性および知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除き、公開するものとする。

VIII. 改訂

1. 本手順書を改訂する必要がある場合は、病院長の承認を得るものとする。

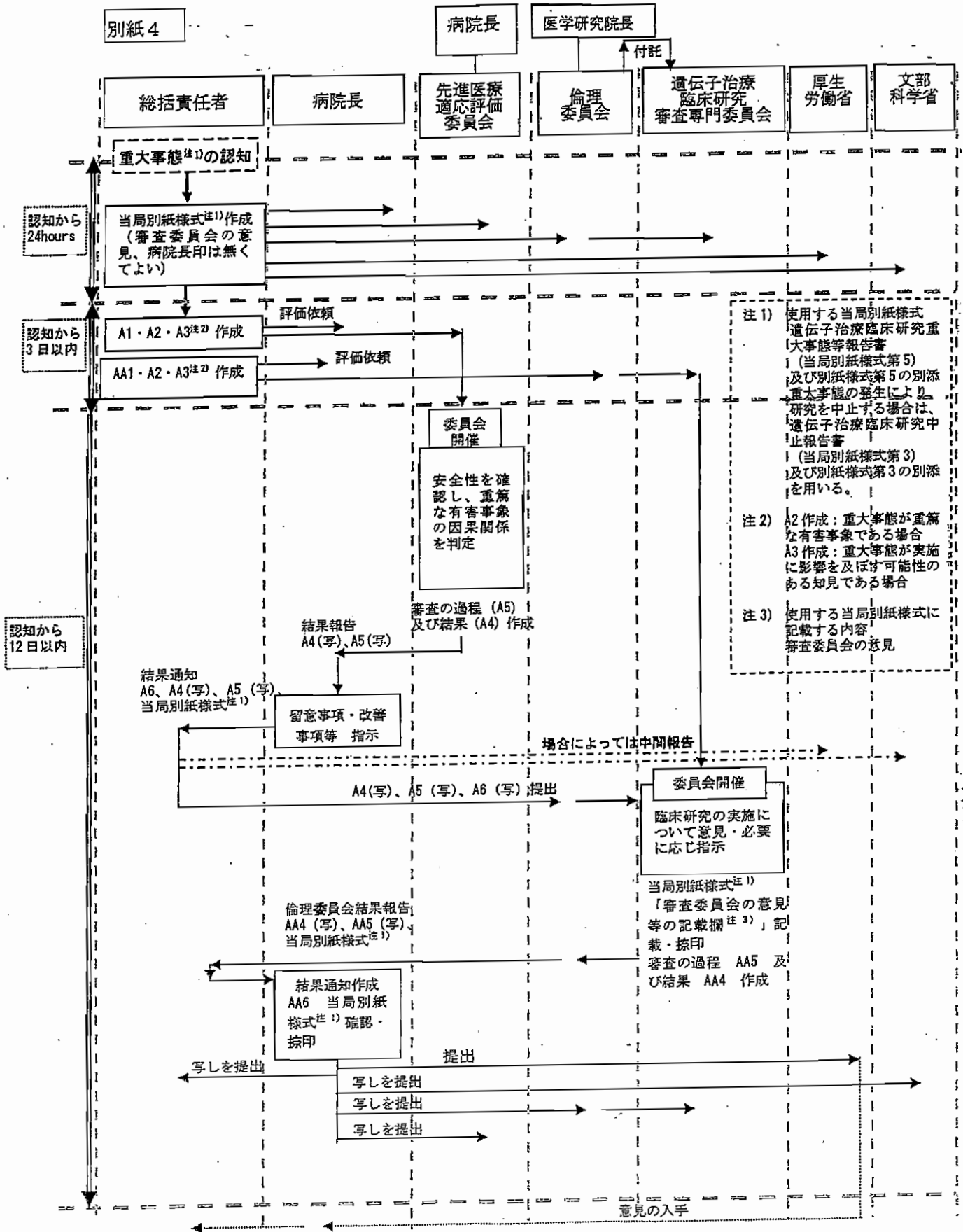
発行日：2004年8月 日

別紙3



重大事態等発生時の流れ

別紙4



別紙4

厚生労働省及び文部科学省に報告する必要がある
重大な事態等の範囲

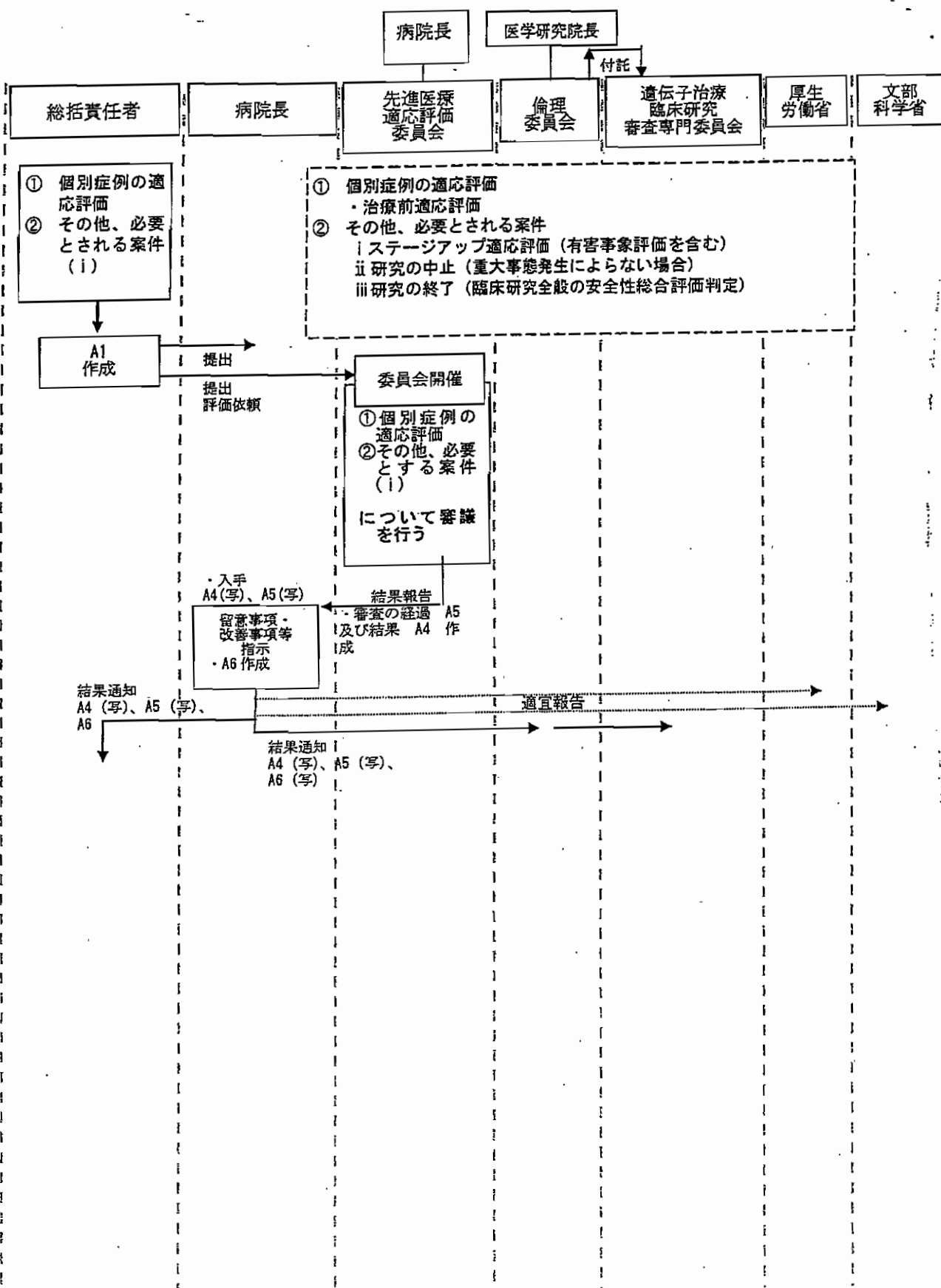
- ① 被験者が死亡した場合
- ② 重篤^{注4)}な副作用が発生した場合
- ③ 本臨床研究の実施に影響を及ぼす可能性のある知見（国内外を問わない）
を入手した場合

注4) 重篤の定義

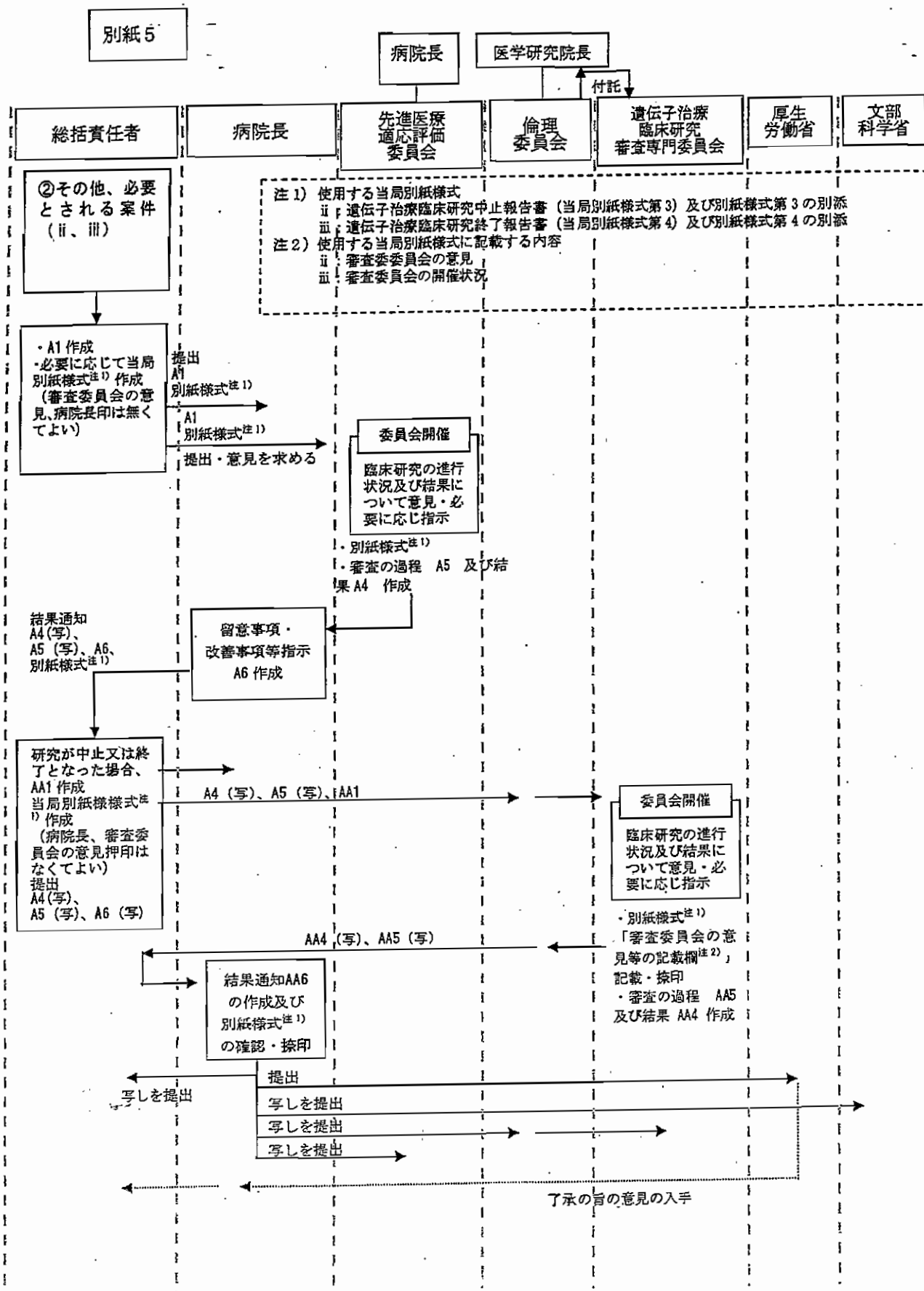
- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのある事象
- 3) 入院または入院期間の延長が必要とされる事象
- 4) 永続的もしくは重大な機能障害・機能不全を呈した事象
- 5) 先天異常・出生異常
- 6) その他医学的に重要な事象

「死亡」、「死亡につながる恐れ」または「入院」には至らなくとも、被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らぬように内科的または外科的処置を必要とした場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な事象と判断する。

別紙5



その他の審査の流れ



外来(治療後)

P. 154