

酸素で見ると限りではディテクトされないんですけども、そういうふうな考えますと、これはそうなる遺伝子治療の定義から始まっちゃうんですけども、もしかしたら根治というよりも、やっぱりその緊急の感染症の治療というのも一つの目標になるんじゃないか。これはちょっとはっきりデータがそろっていないので、私どもも言い切れないんですけども、もちろんブスルファンを投与しますので永続的な治療は期待します。ただNIH等々のデータから見ますと、1%で果たしてブスルファン10ミリグラムで永続的な治療効果が得られるかというのと、やはり疑問符がつくと思います。となると、逆な言い方をすれば現時点である感染症の治癒というのも一つのエンドポイントとして認可されて、果たしてそれがいいかどうかというのは非常に御議論があることだと思いますが、第1位まで永続的、たとえ永続的でなくても、今ある感染症をコントロールできるということも一つの遺伝子治療の優位点ではないかというふうには考えております。

森尾委員 CGD腸炎とかキコゲン疾患というのは何でしょうか。

小野寺部長 CGD腸炎に関しては実際遺伝子治療でCGD腸炎ってないですね。よくなったって、これに関しては移植の例がよくあるんですけども、意外とCGD腸炎というのは移植するとよく治る、前処置すると治るということで、でも感染症よりも免疫システムの異常が多いというふうに言われていますので、前処置で意外とCGD腸炎って治ってしまうことがあるので。

森尾委員 これ1%が正常になってこのCGD腸炎がよくなるかどうかということですけども。

小野寺部長 データ的には……

河合室長 CGD腸炎の場合は、好中球が悪さをしているのではないんじゃないかという考え方もありまして、一つは感染症を契機にCGD腸炎を起こす方、それから感染症はないのにCGD腸炎を起こす方がいらっしゃいます。ですから、好中球以外の部分でも何らかの影響があるのではないかと。ですから、ジンマツキが1%というところで、そしてほかの細胞とは実際どういう事情でCGD腸炎に影響しているのかということころは、なかなか骨髄移植等々でも難しいのではないかと思います。

藤原副委員長 先ほどの御質問とも関係しているんですけども、ステムセルに入れてもうかなり年数がたった症例があると思うんですけども、その年数たっている間に遺伝子が導入された細胞の頻度をはかったデータというのはいないんですか。

小野寺部長 例えばこれはちょっと逆というか、悪い例で申しわけないんですけども、余りいい例ではないんですけども、ちょっとお待ちください。これなので、現在造血幹細胞で先ほどお話ししましたように遺伝子を入れたときに、かなり多数、これはLAM-PCRという方法でありまして、こちらです。具体的な方法論はちょっと差し控えますが、この1本1本が異なる造血幹細胞という細胞の集団だと思っていただきたいんです。すなわち、これで見ると複数のバンドが非常に患者さんの細胞の中で生きているということです。それで、例えばここが非常に重要なんですけども、最初のうちは非常にもう多数のクローンによって患者さんの造血系は維持されています。しかし、この例では700日目ぐらいからあるバンドが非常に強

なくなってくるんです。つまりこのクローンがイクスパンジョンすると。例えばこちらが、これはMDS 1が100カ所ぐらいに入っているんですけども、これは100カ所って、1つの細胞に100カ所入っているのではなくて、かなりの数のところにいろんなどころに入っていると。それで、例えばこのクローン、このちょっと見にくいですけども、MDSのこの真ん中のクローンというものは、最初のうちは200日はしっかり患者さんの細胞の体にディテクトできたんです。それがこの時期になってくるともう消えてしまうと。逆に悪さするこっち側の細胞がどんどん強くなってきていると。ですから、造血系というのは必ずしも一つの造血幹細胞が一生ずっと続くものではなくて、入れかわり立ちかわりどんどん幹細胞を変えていく、集団を変えていくと。たまたまそのときにある集団のものがふえ出すと。それがこういう形で、最初はほとんどいなかった細胞集団がどんどんふえて、最終的にMDS 1になったという形ですので、現在これは例えばADA欠損症ですとか、私たちもこのシステムは取り入れていますので、今回の遺伝子治療におきましても、このLAM-PCRあるいは今はパイルシーケンスという方法がありまして、すべてのシーケンスというか、その入った部位が場所がわかるようになっていきますので、それを追うことによって白血病をとめることはできないんですけども、非常にクローナルなバンドが出て、クローナルな細胞がふえてくるものをある程度事前に多分ディテクト、検出できるんじゃないかというふうに考えております。

藤原副委員長　これは血液異常が出てきた例なんですけれども、そういうことが起きない例でも効果の持続性という観点から、導入細胞のパーセンテージがだんだん減っていくというようなことはないかということをお聞きしたかったんですが、それは。

小野寺部長　それは、例えばADA欠損症であれば物すごく多分複数のクローンがあってすべてADAが出ているわけですよ。あるときはこのクローンが出てきてあるときはこのクローン、ただしどっちもADAが出ていますので、常に患者さんはオーケーなんです。だから細胞は、これは実は先ほど言ったようにALDの頭の症例で見ると、よくふえている細胞からベスト10をとると毎回変わるんです。ただ治療効果は常に一定ですので……

藤原副委員長　全体としてはじゃ同じで保たれると。

小野寺部長　同じなんです。保っているけれども、そこに入ってくるパーセンテージは常に変わっていく。だから、骨髄の中で次から次にステムセルが変わって次のステムセル、ステムセルと、たまたまこういう形で、あるバンドがふえてきたときに白血病が起こっているというふうに考えます。

藤原副委員長　ちょっとこのスライドで関連してなんですけれども、そのSFFVのベクターはエンブのところにおンコジミみたいなもので、その作用とEVI1のところに入れたということと、それと相まって白血病にかかわっているということ。

小野寺部長　多分SFFVはまず非常に強いと、強いと……

藤原副委員長　強いということはプロモーター活性しているということ。

小野寺部長　そうです。プロモーター活性が強いので周りの遺伝子に影響を与えやすい。例えばこういうところに入ったら、ここの周りのMDS 1-EVI1に対して強く、普通はとま

ってしまう、弱ければほかの周囲に対しては影響を与えないんですけれども、こういうところに入ることによって周囲のプロトオンコジンを活性化させてしまう。それが今の私たちが使っているベクターに比べてより10倍から100倍強いということがまずわかっています。ただSFVが先ほどから出ていますように、すべてがMDS1-EVI1に入るわけではなくて、非常にブロードにまず入るわけです。最初の段階、多分この段階では非常にブロードにいろんなところに入っていると。たまたまMDS1-EVI1に入ったものだけがふえてきて、その結果が最終的に好中球系、グラニューロ系の仕様になっているということで、必ずしもSFVだからMDS1に入るのではなくて、入った細胞がふえやすくなっているということです。

藤原副委員長　この治療が行われた時点では、そのエンブのところにおんこジンのようなものがあるとか、あるいはEVI1のところに入りやすいというようなことはまるきり考えていなかったと。

小野寺部長　そうです。もともとSFVはもうプロトオンコジンがあるというのは知られてはいるんです。ドイツのグループは非常にこのウイルスを好んでいまして、アメリカとヨーロッパでちょっとウイルスのベクターの使い方が違っていて、彼らは非常に強いので、より治療効果が出やすいということで、昔からずっと使っていたんです。ただアメリカ側はどっちかというと、先ほどのようにもろに系統のウイルスを弱いほうを使っていたので、多分そこで治療効果をより求めるために強いウイルスを使うと、逆に強く発生しちゃうのではないかと。だから、治療効果を求めるか安全性を求めるかという点になってくるんですけれども。

湯坐委員　すみません、私は何かちょっと混同しちゃったんですけれども、ベクターの投入された細胞というのは、今までの海外の報告だと、要するにかなり減っちゃうわけですよね。それで減ったときに発現している細胞というか、そのgp91の正常なのを導入して外から入れて、ただ、最終的にこの活性が1%以下になっているということは、要するにもうほとんど消えちゃうと。

小野寺部長　そうです。消えちゃうんです。

だから、どこに入った細胞が残りやすいかということではなくて、全体的に消えていくと。

湯坐委員　あともう一つは、アメリカのモロニー系というのは実際には白血病の発生率というのはどれぐらいと想定しているんですか。

小野寺部長　例えば先ほどからお話ししましたように、まずSFVであればマウス、これはマウスに感染するウイルスですので、マウスに感染すると数カ月以内に骨髄系の白血病を起こします。ただ私たちが使うのは、あとマウスですけれども、マウスに感染すると数年単位でリンパ腺の白血病を起こして、非常に弱い、進行が遅いということでそこでまた違うということです。ただ、じゃ私たちが使うウイルスで白血病が起こらないかということ、決してそうではなくて、それがエックスキット、LMO2に入ったものは、これはすべてモロニー系のウイルスですから、モロニーを使ったから絶対安全だということではないと思います。あくまでも比較の問題ですので、そのプロモーターの周りの遺伝子に対する影響があくまでも弱いわけがありますので、モロニーを使ったから、じゃ絶対安全かというわけではなくて、やはり入る場所が何らかの形で悪ければ白血病が起こる可能性というのは否定はできません。

湯坐委員 例えばそのエクスビボでエクспанジョンして、感染させてエクспанジョンさせる時間が数日間入って、その数日間では多分間に合わないと思うんですけども、単純な話でこの辺のLMO2のあたりをスクリーニングかけて何かセレクションをするというのは難しいんでしょうか。

小野寺部長 いや、多分入った段階では500クローン入っていて、必ずLMO2のクローンというのはいるんです。だから問題は入って、先ほど例えばさっきのMDS1もそうなんですけれども、MDS1に入ったから白血病になるわけではないんです。例えば、LMO2に入ったから白血病になるのではなくて、そのうちのあるクローンだけがふえてくる。だから例えばLMO2が入ったクローンを最初にもう抜いちゃえばもう起こらないかというところはなかなか難しく、やはりそれが多分長期間の俗にいうグロースアドバンテージ、もう一つある白血病と同じようなメカニズムでふえやすい状況、さらにもう一つで白血病と考えるので、当初から最初のうちディテンションできないかという話があったんですけども、調べていくとかなりの数入っているんで、なかなかそれから1個だけ、そういう意味では、例えば将来的にiPSですとかそういうものは理想的なんでしょうが、現時点ではなかなか難しいと。

辻委員 さっきの質問に関連するんですけども、このリスクをどういうふうに説明するかというところが、僕はもっと正確な記述があったほうが良いと思うんですけども、いただいた資料を斜め読みしかなかったんですけども、ちょっと具体的じゃないかなと思ってこうやって見ていたんですけども、いかがでしょう。

小野寺部長 この部分は非常に時間をとにかくかけるべきだと思っています。もう一度読ませていただいて、私なりには一応書いたつもりではいるんですけども。

辻委員 いや、結局どれぐらいのリスクかということが、ある程度確率なり数値的なもので示せない、文学的に表現してもそれは説明にならないと僕は思うんですけども。

小野寺部長 多分アメリカの例であれば、今のところは白血病が起こらないということはいえると思います。ドイツの例は、今お話ししましたように4例中3例起こった、そういう記述はできると思います。パーセンテージという意味であれば、例えばフランスの例、エクスキットに関して、あるいはそれからCGDのドイツの例、あるいはヨーロッパ、アメリカの例で何例中何例起こったという書き方は多分できると思います。

辻委員 少なくとも同じような系統のウイルスを骨格として使った場合に、トータルでどれだけ行われていて、その中で何例ぐらいそういった例があったとかというのは。

小野寺部長 もうレトロウイルスに関してはもう2,000例以上行っていますけれども、白血病が起こった例はまさにこの部分だけで、これは多分レトロウイルスだけの問題ではなくて、やはり患者様の免疫の問題が非常にかかわってきます。それでやはりこちらのフランスの例というのは非常にキーセルがないので、非常にやはり白血病が起こりやすい。そのCGDと比べてなぜこんなに起こるかという、多分キーセルがないからだというふうには考えております。ですから、なかなかこのエクスキットとここにいうCGDを同レベルで、ここで5例起こったから、じゃこっちは5例起こるといのはなかなか難しいというふうには考えます。もちろんその部分は非常にデリケートな部分でありますので、極力こういう資料を添付して御

説明したいというふうには考えております。

大橋委員長　ほかには。

その発がんの問題というのは一番恐らく、インフォームド・コンセントでも一番中核をなすものだと思うんですけども、ほかにはございますですか。

田上委員　もう1点だけ確認なんですけれども、アメリカでこのベクターを使ってCGDの患者さんに遺伝子治療を行って、現在のところは白血病は起こっていないと。現在何年間フォローをしてあるという話ですか。

小野寺部長　簡単に言えば、多分ここはちょっと適応にはならない。なぜかというところブスルファンを使っていないので、この例から始めれば症例、15年間起こしてはいますけれども、全くゼロですけれども、多分一番近い点とすればこの2006年ですね、つまり2006年ですからほぼ4年、5年の段階でさらにここで——もうちょっと出ていないですけれども、2006年から4年間の間フォローアップしていますが、今のところはないという。

田上委員　4年間のフォローで一応ないと。

小野寺部長　ないというふうなことしかやはり言えないです。私たちがこれはやはり、こういう言い方をすると非常に語弊があるんですけども、予測できないというのはやはり入る場所が非常にわからない面が1点と、それからこれは今非常に話題になっているんですが、培養の仕方ですとか患者さんの状態ですとかウイルス、すべてがトータルされて白血病という結果に出ます。例えばエックスキットであればフランス、例えば同じフランスとイギリスというのはあるんですけども、フランスが12名やってイギリスが11名やっていて、白血病が起こったのはこちら4例で、こちら1例しか起こっていないんです。それは多分使ったサイトカインが違うんですが、ウイルスもほぼ同じで同じ導入方法を使っているのに、なぜかフランスは12名中4名起こして、イギリスのほうの11名中1名しか起こらない。多分それは培養の方法だとか何かだと思んですけども、そこはまだはっきりわかりません。そしてその部分が非常にまだ未知な部分でありますので、現時点では確かに決してやっぱり安全であるとは、たとえ先ほど言った2006年に起こって一例も起こっていないから安全であるというふうにはやはり言えないことはもう間違いないことですので、先ほどから出ている臍帯血等の兼ね合いとやっぱりリスク・アンド・ベネフィットの考えで最終的に行くと。

辻委員　そのあたりのところが、何か説明書には十分書き込まれていないような感じがするんですけども。

小野寺部長　非常にそこってデリケートなものですから、もう一度読みまして再度検討したいと思います。

大橋委員長　きょう出た質問と、それから事前で受けた質問等に答える形で、またもう一度書き直してまた会議でやりますので。

森尾委員　同じような内容なんですけれども、それは数を出すこととあとは白血病の発生をつかまえる努力をどうされるかということで、挿入部位のランクにシヤパルシーケンス加えて、

どういふふうに早期につかまえるかということが書かれるといいのかなという感じがしたのが一つなんです。もう一つは全く別ですが、せっかく入れた限りはなるべく活性を保っていたということが希望であると思うんです。それで、遺伝子が不活化されるという現象がどのくらいあるのかということと、あと本文中にも書いてありましたけれども、免疫学的な理由で排除される可能性があるとして、こちら辺の可能性というのはどのくらいわかっているのか。

小野寺部長　まず俗に言うジーンサイレンシングという不活性化の問題なんですけれども、これも非常に難しいところで、これも疾患によって違うんです。例えばADA欠損症もそうなんですけれども、もしADA欠損症で遺伝子が不活化すると、その細胞はふえられないわけですよね。ですから、その細胞は常にジーンサイレンシングが起こらないでふえ続けます。ただ先ほどちょっと出ていた、これも余り詳しくないのでやめたんですけれども、ここです。例えば慢性肉芽腫症というのは増殖優位性ないんで、たとえCGD gp91が発現しなくてもふえられるんです。ですから、これ最初これは入った細胞数です。遺伝子導入率なんですけれども、そのうちの活性酸素率なんです。最初のうちは遺伝子導入率と活性酸素率はほぼ同じだったんですけれども、あるときからジーンサイレンシングが起こっちゃったんです。ジーンサイレンシングが起こって細胞はちゃんといるんですけれども、活性酸素がなくなっちゃう。すなわち、この細胞というのは別にgp91が発現しなくても生きられるのでふえちゃうんです。ADAとかエクスキットというのはこれ発現しなければずぼんと死んでしまうので、多分細胞の種類によって、つまり疾患の種類によってグロースアドバンテージがあるかないかというところが極めて重要な点だと思います。もちろんレトロウイルスをいろいろ変革することによってありますけれども、変えることによってありますけれども、ただこの部分というのはなかなか長期間になってくると非常に難しいかなと思います。それからもう一点が、gp91というのはもちろん患者さんに対しての免疫、もともとはヌルの患者さんであれば、gp91の抗体というのは認められておりますが、そこも非常にまだクエスチョナブルなところで、例えばマレック先生らは免疫抑制剤を使われて、ラップ回しに使われてやるという、ただ治療効果はそれほどではないということで、私たちも抗体ですとか、あとはCTLを調べていますけれども、余りはつきりしたものは現時点では見つかっていないです。

大橋委員長　ほかにいかがですか。ほかにございますでしょうか。

藤原副委員長　いいですか。一つ仕組みのことなんですけれども、適応判定委員会というものがありますね。その適応判定委員会を対象患者を選定する場合には、この48ページにあります選定基準と除外基準、これにほとんどこれだけに、これを基準にして選ぶのか、あるいはもう少し総合的にもう一回判定するのでしょうか。

小野寺部長　現時点では先ほどお話ししましたように患者様というのは特定していませんので、まず適当な患者様がいらして、それで先ほどから出ているように一応主治医が遺伝子治療は適当でないかという形で、確かにそれは合同でいくと。それを審査委員会にかけたいと。そして審査委員会の方で、多分その段階ではその症例が提示されると思うんです。こういう患者さんでこういう患者さんで、例えば移植がどうでどうだというので、さらにここに出てくるものが適応されますので、多分症例というのは1対1、この患者さんに遺伝子治療をやろうという形での承認になってくると思います。

大橋委員長　ほかにございますか。

この選定基準と除外基準、これはマレック先生のところと大体同じようなものなんですかね。

小野寺部長 大方同じ、ちょっと移植のところがたしか違っていたような、彼らは臍帯血とかがないから。

河合室長 基本的にはその主治医が幹細胞移植の適応と判断した症例という、そういったところが少し変わってくると思います。こちらでは臍帯血移植の適応者をどうするかという議論があるんですが、向こうでは基本的にはドナーさんがいるようであれば、感染症がひどくてもという無理をしながら移植をやるということも考えているようなので、そのあたりが日本の今の治療、移植の現状とアメリカの現状とは違うと思います、そこらあたりは違うと思います。

大橋委員長 下から3つ目ですか、その選定基準、抗菌剤の投与にても症状が軽快しないあるいは病状が進行する症例というのがあるんですけども、小野寺先生の話からも永続的なものができればいいけれども、どちらかという目の前の感染、重症感染症というんですか、それを駆逐するというか、それを制御するために行うというようなニュアンスに聞こえたんですけども、マレックのところもそれは同じようなことなんでしょうか。

小野寺部長 本質的にはもちろんブスルファン使っていますので永続的ですけども、ただ先ほど出た1例の症例ですけども、3例目の症例は1%ないですけども、今のところ感染症も起こらず将来的にどうなるかわかりませんが、一応それももちろんよしとしていますので、そこが非常に、今非常に話題となっているところが実はそこで、例えばヨーロッパの例というのは、より強化、前処置を強くするという流れにきています。それはなぜかという、こういう症例でなかなかうまくいかない症例が出ていると。一時的な症例がうまくいったとしても永続的にはいかない可能性があるということで、ALDの結果からどうもフルで行おうとしているのが遺伝子治療かなり、つまり彼らはやっぱり遺伝子治療という一つの治療の概念として認識し出しているの、移植とはほぼ同一的に考えているので、意外と前処置をフルでエンドキサン使うとか、それとかブスルファンもフルドーズで使うとかという流れになってきています。ただ、アメリカのほうは、やはりそこまではいなくて、この10ミリとか8ミリのドーズで一応このまま継続したいということで、多分このドーズでいけば、先ほど言った根治というよりは一時的にはトランジェットかもしれないが、治療効果をねらっているというふうに考えています。そこは非常に温度差はあると思うんですが、私たちも一応今のところはアメリカと同じようにブスルファンの量を制限して使っていきたいと思っております。

大橋委員長 10ミリグラムのパッケージというのはリーサルではないということで。

小野寺部長 16ミリでということですけども、果たしてそこは将来的な問題として、もちろん性の問題、染色の問題とか、決して容認できる量ではないとは思いますが。

森尾委員 1度あるいは2度移植して拒絶された方はどうされるんですか。除外に入らずにやはり認定基準、選定されますか。

小野寺部長 多分それは私も血液の専門家ではないので、多分それが耐えられるかどうか。

森尾委員 前処置に耐えられるかという問題ですけども。

小野寺部長 そこはちょっとさらに議論をいただきたいと思います。私も判断しかねます。

大橋委員長 抗菌剤の投与を見ても症状が軽快しないというのは、もうちょっと具体的にはならないですかね。どのような感じで。

小野寺部長 実は今回つけていない、多分後ろのほうに診断基準が多分ついていると。概略の別添か何かで見たような気がする。すみません、申請書の概略の9ページに、これはどのような形かということを考えても、これは遺伝子治療をどうするかという話ですが、ここに書いてあるように、前と比べてよくなったかどうかという話、そこはちょっと書いてありますが、その遺伝子治療のみならず、ある治療を行って変わらないか変わるかという形で、一応こういうような形をつくらせていただいて、数値化できるかどうかは別にして、こういう評価でやっていきたいと。

大橋委員長 じゃ、少し遺伝子治療全体的なことなんかでもございますでしょうか、今までの。

辻委員 ちょっと話がそれるかもしれない一般論ですけども、その費用の負担に関して保険との併用というところは、いつもすごく納得できんなと思って私は見ているんですけども、どんなものなんですか。

小野寺部長 保険の話は、私よりも先生が。

藤本センター長 その辺に関しましては、今、病院の幹部並びに医事課と話し合いを開始したというふうなところでございますので、いわゆる保険診療でできる範囲と、それから今回の臨床研究でやらないといけない範囲というのは明確にしながら、どういうふうな形で費用を捻出していかうかというのをまず考えているということと、それから保険に関しましては、ちょっとこの成育医療センター全体でどういうふうな方針を持つべきかというあたりが、今後ディスカッションしていかないとはいけませんので、それをちょっと待ってからというか、それちょっとあいまいで。

辻委員 理想論から言うと、これは臨床研究なんだからやっぱり全体をしっかり公的に研究費でもって負担したほうがいいわけですよ。

藤本センター長 そうですね。なるべくそういう形になるんでしょうか。ちょっとオフィシャルな見解はまだ私からは申し上げられませんが。

辻委員 全体がそうですね、日本はね。

藤本センター長 ええ、そうです。

大橋委員長 混合診療とかそういう問題ですか。

辻委員 これもし企業が主導してやる時というのは、企業が全部丸ごと負担しますよね。だから、何かこう、すごく矛盾を感じるんです、私は。

大橋委員長　やっぱりいつもほかの臨床研究でも問題なんですけれども、混合診療に当たるんじゃないかということがあるし、副作用が出たときに保険使って治療するのはどうだとかというのはありますし、その辺はいつも問題になって、いつもなあなあになっているんですけれども、いけないですよ、実際。

辻委員　日本全体の問題ですけれども、ただ政府直轄なんだから本当はもうちょっとそういうきちっとした見解を持って。

大橋委員長　確かにここの病院の臨床研究が、もうある意味、子供を対象とした臨床研究のお手本になるわけですから、我々も重責だということですかね。

辻委員　やっぱりそういうしっかりした理念を持って通したほうが、本当はいいんだと思いますね。

大橋委員長　成育が丸抱え、全部出したからもっと助成しろと。

辻委員　というか、国としてやっぱり積極的に臨床研究といったのを、もし本当に主導するんだったら、しっかりしたものをちゃんとやるだけのものを、パイナシヤルにサポートしたほうがいいですよ、絶対に。

大橋委員長　国がサポートしてくれるんだったら一番話はあれですし、保険を使う必要もないし、混合診療云々という問題もクリアされちゃうと。

辻委員　やっぱりベンチャーだとか、私はよくわかりませんが。

大橋委員長　補償とかそういう問題も多分出てくるとは思うんですけれども。

森尾委員　保険に入られるんですね、臨床試験のときに。

藤本センター長　基本的に保険会社と個別のこれから相談になると思うんですけれども。

大橋委員長　あと遺伝子治療に関して何か。

何回かちょっと回を重ねて、恐らくインフォームド・コンセントとかも含めて、そこが一番重要になると思うんですけれども、完全な形のものにしていかなきゃいけないと思うんですけれども、きょうは初日ということもあるので、ディテールというよりは全体の研究の理解と、つまり情報の共有というんですかね、それを主眼にしたいんですけれども。

森尾委員　森尾ですが、やっぱりこれ遺伝子治療、細胞加工ということに当たると思うんですね。そうすると最近のレギュレーションはかなりきつくなってきていて、ヒト幹指針以降にも幾つかの指針ができてきていますので、それに合った用の、恐らく遺伝子細胞センターというんですか、そこの体系、人の体系とあと文書体系とか、あとは機器のバリテーションとか、あとは清浄度とか清掃とか、教育だれが当たるのかということをつくられるといいのかなというふうに思いました。ここが恐らく遺伝子治療、子供に対してはセンターになられるので、

うまいことこの機会にもっとグレードアップして手順というのができたらいいのかなんなんていう希望もございますので、次回ちょっとそこら辺を示していただければと思います。

小野寺部長 本当におっしゃるとおりで、ただ、今遺伝子治療はまだ指針には書かれていないんです。多分将来的に変わってきて、それに向けてやはり先生おっしゃられるとおりで、ぜひちょっといろいろ御相談させていただきたいと。

森尾委員 この後の指針に遺伝子導入などを含むと書いてあるんですね。加工の概念です。

小野寺部長 ヒト幹のところですか。

森尾委員 ヒト幹とあとは最近出た、ちょっと名前を覚え切れない、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施についてという最近出たやつに関してもそうですね。

辻委員 細かいことで僕は理解が十分できていないのかもしれませんが、生殖細胞の保存を希望した場合というのはどう対応するんですか。そういうのは必要ない。

小野寺部長 いや、もちろんそれに対応というか、私たちでは個人的にはできませんので、共同研究、何らかの形でお願いして

辻委員 文書には対応、それには対応しないと書いてあったような気がしたんですけれども、違いましたか。

湯坐委員 この施設としては対応しないけれども、紹介するみたいなことが書いてあったっけ。

斎藤委員 27ページです。

辻委員 これが何か不親切というか、どちらかというか、何かもうちょっとしっかりその説明も必要だろうし、その場合はどうするかとかというのをちゃんと書かないと、これだと何となく非常によそよそしい記載だと私は思ったんです。

武山委員 そういう部分が多い、後ろのほうではあるかなと、だから、その最初の15年だった、その15年の根拠ってどこら辺にあるんだらうとか、後々ちょっとあれかなというところがある。

大橋委員長 なかなか医療者が読むと納得しても、納得できないところっていっぱいあるんですけれども、五十子先生とかどうですか。

五十子委員 すごくそういうあたりを感じるんです。今回に限らずお医者様方とのこういう委員会を開いているときに、私たちが法的に考えていることとかなり、特にインフォームド・コンセントだとかそういうところに感じます。この中でも多少感じます。

大橋委員長 武山さん、どうですかね。

武山委員　私も意見のところを書かせていただいたんですけども、だれがどういうふう
不安ですとか、それから説明のときの同席ですとか、そういったところなんかも少し丁寧にし
ていかないと、やはり例えば親の思いとか本人の思いはかなり狭くなりがちなんです。そう
いったときに、そのときは納得したつもりであっても、そうではなかったというような場合が
非常に多いので、一つ一つの説明にしる、それから同意書にしる、そういったものをどうい
うふうな形で進めていくかというところも議論はされていて、質問があったら答えられる
形で進められるような、そういう手だてというのが必要なというふうに思いました。

非常に一般的にはわかりにくいことをいいことだというふうにとらえて進むのがこの事業とい
いますかね、治療だと思うんですけども、それだけではない問題もいっぱい実は過去のいろ
いろな新しい治療についてはあったりするということもあるので、それはもう物すごく長いス
パンで先々いろんなことの影響を与えると思うんですね。ですから、せっかくこういうふうな
場でこれだけの協議がされるということは、そこで1つずつこれから先の研究ですとか治療に
対しても使えるものをつくっていただけたらというふうに思います。

大橋委員長　ありがとうございます。斎藤先生。

斎藤委員　31ページのところの、例えばこの「遺伝子治療臨床研究の同意を撤回する際のお
ねがい」というところに、「一旦、ブスルファンを投与した後は、私たちはあなたに遺伝子導
入細胞の投与を受けられることを強く希望します」みたいな、何かプレッシャーなんですよ。ね。
撤回したいのに撤回するな、みたいな感じの表現というのが、すごく何か圧力を感じる表現が
すごく多いみたいです。

大橋委員長　この辺は実際あれですかね、文書による同意というのはどの辺を先生たち。3
歳以上がインクルージョンですけれども、例えば15歳とか未成年の方とかには。

田上委員　16歳以上です。

大橋委員長　16歳以上。16歳以上はこの同意書を使ってやるということですね。

藤本センター長　基本的にその成育医療研究センターにおけます説明と同意に関する基準と
いいですか、それはここに書いてございますように、16歳以上に関しましてはいわゆる指針に
従って本人及び保護者からの同意というふうな形になっております。それ以下につきましては、
親からの同意プラス本人からのアセントという形の原則を、今、それで進めているということ
です。

大橋委員長　小児がんのあれだと、何か子供のアセント用の用紙なんかをつくっているのが
結構ありますよね。

斎藤委員　それを期待したんですよ。成育医療センターの研究の同意書なので、今回から
入っているのかなと思ったら、一切……

大橋委員長　お花とか子犬ちゃんの絵がかいてあって、アセント用の……

藤本センター長　　この委員会からそういう御指示がございましたら早速つくります。

大橋委員長　　がんはみんなついていますよね、最近の。

武山委員　　子どもの権利条約の中のその部分を抜粋したものを、わかりやすい言葉で子供に示すという、そういうようなものでもいいのかと思うんですけども、何らかの形でこれだけではないものを期待したいという。

大橋委員長　　普通のセンターだとこれでいいんでしょうけれども、成育とついているから、やっぱりかわいらしいのを一つ。振り仮名が振ってあるとかね。五十子先生。

五十子委員　　先ほどちょっとインフォームド・コンセントということをお話にちょっと出したんですけども、判例などは出てきているのはインフォームド・コンセントがよくされなかったというのがほとんどなんですね。ですから、先ほどもう少し説明のときの内容について具体化したほうがいいのではないかという御意見が出ていましたけれども、そういうところがすごく重要じゃないかと思うんです。それと、むしろマイナス要素をよく説明してあげないと、私はそれを聞いていなかったということに言われてしまって、いざ裁判になった折には、そんなことでせつかくの研究というものがマイナス効果になってしまえば、私はもったいないなという気がするので、そういうあたりをよく考えていただければと思います。

医療にかかわっている方々は本当にいいことをするんだからという意識がすごくおありで、それはすごくわかるし、私たちも医学の進歩というのは本当に望んでいることですから、進めていっていただきたいんですけども、そういうようなことがあるので、そのあたりもお考えいただけたらと思います。以上です。

大橋委員長　　ありがとうございます。ほかにございますか。

湯坐委員　　そのインフォームド・コンセントの件で、かなり今回の遺伝子治療、今国内でも北大に続いて2件目ということだからかなりしっかりとしたICをとらなければいけないとなったときに、ちょっと何か話がずれて、選定基準で結構調子の悪くない人が対象となったときに、それだけのICをうまくとれるかというのは結構難しいですよ。そのときに例えばの話、あともう一つはやっぱりフェーズ1でもあるしフェーズ2で有効性評価となったときに、ある程度確実にそれ以外のことで患者さんがうまくいかなくなるということのない患者さんを選択するというのも一つの手かなと思ったんですけども、そうすると今度選択基準、選定基準が少しその辺の感染症、アクティブ——重症な感染症を起こした既往はあるけれども、今自体は現時点ではアクティブではなくてとかという適応になってくるのかなと。そのICをとることを含めると。

小野寺部長　　現時点では、やはり先ほどのお話のように、現時点で何らかのことをしなければならぬ患者さんをやっぱり対象にしたいと考えていますので、もし落ちついている症例がいらっしやっただとしても、非常に適応と考えて、適応という意味があるんですけども、私たちはそういう患者さんはやはり今の段階でもうちょっと症例を含んで、この遺伝子治療がある程度安全であると自分なりに判断した段階でない限りは、やはり適応にはなかなかならないと。そういう意味でフェーズ1・2ですので、じゃ有効性は何を考えるとということ、一応さつき先生から多分いただいたところなんですけれども、例えば治療効果の問題ですか、それか

ら先ほども出たんですけれども、遺伝子導入が何%ですとか、そういうあたりをちょっとエンドポイントに置かせていただいて、このまず5年間で5例という、5年間はあくまでも5例が終わった段階で一つの評価になると思いますので、その段階でこの遺伝子治療が一体どっちの方向に向いていくのかということが一つと。

それから、先ほどから出ておりますが、やはりヨーロッパがどんどん進んでおりますので、果たしてこのままこの遺伝子治療がいくのか、今出ているようにレンチウイルスとかいろんなものが出てきたときに、やはり安全性を求めれば途中で変わる可能性ももちろんあるだろうと思うので、今の段階では先ほどお話ししたように、やはり喫緊の治療、そこに書いてあるとおり、まさにその治療が本当に必要な患者さんのみを対象にしたいと。

湯坐委員　　じゃ、そうするとインフォームド・コンセントがなかなかとりづらい可能性というのがあるので、そうするとそれはやっぱり説明を練り込まないと。

大橋委員長　　その辺はアクティブな感染症があるけれども、十分なインフォームド・コンセントがとれる状態の患者さんということになりますね。新しい抗生剤といったら何ですけれども、そういう感染をコントロールするツールとしてやっていきたいというところが小野寺先生の一つの、もう落ちついている患者さんにはとるところが一つのポイントだと思います。ほかにはございますでしょうか。どうぞ。

岡田委員　　具体的なことでいいですか。この計画書に対してこの3つの委員会があるわけですよ。適応判定委員会というのと研究評価判定委員会というのと、今これは審査委員会という、そういう構成になっているんじゃないかと思うんですが、ここの多分審査委員会というのは、そういう意味では全体を評価して、これを進めるかどうかを決めているという、そういう委員会と理解するんですが、ちょっとよくわからないんですが。何となくこれを受けたときは、生命及び医の倫理に基づいて、これが適正に行われるために審査するだけかなと思ったら、先ほどの話だと随分専門的な話で、そういうところは例えば適応とかそういうところでしてもらおうとか、あるいは実際に治療が終わった後の判定は、もっとその専門家の方の臨床家の先生が判定すればいいのかなという気もしますが、しかし、その前提としてこの研究の申請を出すに当たって全体をやらないといけないということで、今こういう話をしているということで。

小野寺部長　　具体的に説明させていただきますと、まず3つ今回委員会を設定させていただきました。一番親委員会というか最も上部委員会はこの委員会というふうに考えております。遺伝子治療臨床研究審査委員会が。ただ先ほどもお話ししましたように、患者様が例えば選定に関してはかなり非常にお忙しい先生方ですので、なかなかお集まりになれないということで、この委員会に対する最終的には方向性はまず認可していただきたいと。個別なところはこの判定委員会で、多分この委員内の先生ですとか、もうちょっとなるべく集まりやすい先生だけで集まっていたら判定したいと。あるいはその評価、例えば肉芽腫症の問題がやはりありまして、何らかの形で患者様に肉芽腫症があったときに早急に判断しなければならない。そういう意味でそういう評価委員会というものでまず判定していただこうと。それで、それを最終的に国のほうに上げなければならないんですけれども、その最終的な承認という形は、ここの委員会にもう一度かかっていくということで、この委員会は成育における最終的な機関として、より下部な委員会というところとちょっと語弊がありますが、動きやすい委員会として判定委員会と評価委員会をつくらせたいと。

岡田委員　そうすると、もう一つ質問は大体どれくらいのタイムスケジュールでこれをお考えになっているんですか。何か先ほどの話だと、これを何回もやってどれくらい結局5年ぐらいかかってやっぱりここも不備があるという話なのか、それとも1年なのかがよくわからないんですが。

小野寺部長　私が言うのも変な話ですけども、今回いただいて、質疑、サイド・バイ・サイドで答え、私たちもう一度集まりまして一件一件についてお答えをしていくというのが、多分次回の委員会である程度お答えしたいというふうに考えております。もちろんさらにその後に出てくる可能性があると思いますので、それに対しても対応していくということで、私の理想もあれですが、できれば3度程度の委員会によって、理想ですけども承認をいただきたいというふうに考えております。それで、この委員会から出てくる議事録はすべて国の委員会に上がりますので、その議事録は極めて重要として、その委員会のもとに国の委員会が判断しますので、いかにここで非常に有意義な質疑が行われるかによって、国の委員会での時間の短縮が可能ですので、できればあと1度、2度、よく説明をしたいというふうに考えております。

大橋委員長　いわゆる通常の倫理委員会という位置づけですかね、ここは。

岡田委員　ですから、先ほどの議論は、むしろそういうことよりはこの実験の経過、その科学性のほうが主体になっていて、特に白血病の発生の可能性については非常に難しい問題で、ただ現実には今このベクターを使った場合の具体的な発症例はないし、それから何%ということとは書けないわけですよ。それ以前について違ったベクターを使った場合には12例中4例ですか、確かにかなり高頻度ですが、ちょっとそこは違うので現時点では何とも言えないので、だからそういう科学的なところと、それとこの一定の手術というか、あるいはこの申請書の不備な点とか、そういうところはちょっと分けて議論していったほうが、きょうは初回なので僕らも非常に勉強になって、どういう疾患でどういうことが問題かということがよくわかったんで、それはいいんですが、ちょっと分けていかないといけないような気がするんです。先ほどの患者さんに対するICのとり方とかいうのは、もちろん非常に重要なことで、それがこういう形ではちょっとわかりにくいとかというのは非常に重要だと思うんですが、それはそれでまた別個のところでもそういうものをつくっていただいて次に出してもらおうようにして、そういう全体的なことを指摘していけばこの会はいいのかなという感じはちょっとするんです。

大橋委員長　どうですかね、会のあり方というか、一応その倫理の専門の先生、それから移植、それから免疫、遺伝子治療、それから遺伝、それから患者会というふうに一応そろって、小野寺先生というか、大体そういうつもりで構成していただいたんですよ。

小野寺部長　指針に書かれている委員の先生方を選出させていただいて、幅広くといたらあれですけども、今回の委員の先生方にはそういう先生方で評価していただきたいと一応考えております。

大橋委員長　それでは、この委員会ではインフォームド・コンセントを含めたそういう今倫理的な妥当性ととも、科学的な妥当性も審議していくということだと思わなければならないんですけども、もし科学的妥当性、もしくは倫理的妥当性がどうもこの委員では不足だということであれば、また新たにそういう人を委員長から指名してこの会に呼ぶということもできますので、もしその辺のことがありましたら、私のほうに言っていただければと思います。ほかにどうです

かね。

4 その他

大橋委員長　今回最初に趣旨はちょっとディテールに入るというよりは、CGDという病気、それから遺伝子治療、それから今そのCGDを含めた遺伝性疾患、免疫不全症に対する遺伝、現状とあとは計画の概略というんですかね、説明してもらったんですけども、いかがでしょうか。ほかにもしないようでしたら、事前審査から出た質問、それからきょうディスカッションで出た、いろんな内容が出たと思うんですけども、その質問に答えて、それを訂正というんですか、踏まえた書類というのを作成していただいて、できたら夏過ぎぐらいですか、ちょっと暑さも緩んだころを目標に、今回の会のディスカッションを踏まえた返事並びにその対応、計画書、同意説明書等を提出して、また会議ということになると思うんですけども、ちょっと時間は早いんですけども、いかがでしょうか。きょう全体的なことをございますでしょうか。私もこういうことをやるのは初めてなので、ちょっとふなれなこともあると思うんですけども。

田上委員　進行に関してなんですけれども、先ほど河合先生の説明では、正規に適応になるかもしれない患者さんが3名ほどと。

河合室長　希望されている方が。

田上委員　そうですね。そういう方がいつまた悪くなる可能性もあるかもしれないし。

河合室長　十分あると思います。

田上委員　ということ考えた上で、またさらにこの計画は厚労省に上げて承認を得なければいけないということを考えて、できるだけ早急に審査を進めたほうがいいかと思うんですけども。

大橋委員長　実際適応になる患者さんもいらっしゃるみたいなので。

田上委員　そこら辺、事務局のほうではできるだけ早急にまた。

5 閉会

大橋委員長　早急かつ慎重に。ほかに。御意見がないようでしたら、きょうの会はこれで終わりにしたいと思います。どうも皆様、お疲れさまでした。ふなれなもので、申しわけございませんでした。

第1回遺伝子治療臨床研究審査委員会

質疑内容とその回答 1

事前評価一覧

・実施計画書関係

1. SFFV ベクターと MFSGS ベクターの安全性の違いを明確にして IC と計画書に記載する必要がある。

実施計画書 33 ページ、同意説明文 11 ページに SFFV、MoMLV に違いを明記しました。

2. アメリカの症例と比べて、このプロトコールで示される造血幹細胞の投与数が少ないのではないか。

今回の遺伝子治療臨床研究におきましては、米国での遺伝子治療と同様、最低で体重 1kg あたり 5×10^6 個を投与する予定です。その際、より多くの細胞が調製された場合はその全量を投与し、調製した細胞数がその数に満たない場合は、保存してある患者末梢血単核球を補充し、体重 1kg あたり 5×10^6 個の細胞を投与します。その意味で、アメリカとの症例に比べ、投与数が少ないことはありません。

3. 発がんを早期に検出するために、どのような検査を行うのか。

今回の遺伝子治療臨床研究におきまして、最も危惧される有害事象は白血病を含む造血系障害だと思われませんが、その発がんの機序として、1. 野生型ウイルス (replication competent retrovirus: RCR) の出現と 2. ウイルスベクターの癌原遺伝子 (proto-oncogene) 近傍への挿入が考えられます。1 に関しては、その可能性は極めて低いですが、定期的に PCR 法を用いて、患者血清、細胞中のウイルス envelope 遺伝子 (env) の存在を確認します (野生型ウイルスが出現すると env が検出される)。2 に関しては、造血系細胞の異常を検出するために、定期的な血液検査 (血算、生化学検査) と適宜、骨髄検査を行います。さらに、抗 gp91phox 抗体 (7D5) によるフローサイトメトリ法や定量的 PCR 法にて遺伝子導入細胞の患者体内での推移を追跡し、必要に応じて (増加傾向が確認された場合など)、遺伝子導入細胞のクロナリティーを確認できる LAM-PCR (遺伝子導入部位の同定) を行います。

・有効性

1. 今回の遺伝子治療の効果はどれくらい持続すると思われるか。IC と計画書に明記して参加する患者さんに理解してもらう必要があるのではないか。

共同研究者である NIH Malech 博士が行った同一のプロトコールでは、3名中2名で肺膿瘍、肝膿瘍が治癒し、4年経った現在でも重篤な感染症を発症していません。このことから、遺伝子治療が成功すれば、その効果が長期間維持されると思われれます。

これに関して、IC2版 p8~9 6. 1) 期待される効果に記載。実施計画書では 35 ページに文書を追記しました。

2. 効果が短い場合、繰り返し遺伝子治療を行うのか。

今回のプロトコールでは、遺伝子導入細胞の投与は一回となります。治療効果が確認されない場合でも、繰り返し遺伝子治療を行うことはありません。

3. 今遺伝子治療臨床研究の目的はわかるが、評価基準についてエンドポイント (プライマリー、セカンダリー等) として明記したほうがよいのではないか。

本遺伝子治療での症例数は5名と少なく、また、対照群も設定していないことから、本臨床研究は「観察研究」の範疇と思われます。そのため、一般的な臨床研究で行われる明確なエンドポイント（プライマリー、セカンダリー等）を定めるのは困難かと思われ、実施計画書 p12 で示す有効性、安全性の評価項目（エンドポイント）としたいと思います。

4. 本治療法の先行研究における有効性と、具体的に、一般の方にもその有効性が理解できるように記述した方がよいのではないか。

本遺伝子治療における有効性を示すデータを、CGD パンフレットに追記しました。

5. ページ8、備考欄に、初期の治療で無効であった主な理由がブスルファン処置による骨髄生着のための前処置がなかったためであり、最近の治療法ではその点の改善により有効例が増えていることを表の直下に説明を入れてはどうか。また、その説明も計画書にきちんと書いた方がわかりやすいのではないか。

上記内容に関して、CGD パンフレット 12 ページに追記しました。また、同内容は実施計画書 16 ページに記載されています。

・ 研究対象

1. 今回選定基準と除外基準はアメリカ NIH の基準と同じなのか

NIH 及び今回の遺伝子治療臨床研究における選定基準、除外基準の対照表を示します。

	今回の遺伝子治療臨床研究	NIH
選定基準	X連鎖慢性肉芽腫症 (gp91phox 異常) と遺伝子診断された男性例	X連鎖慢性肉芽腫症 (gp91phox 異常) と遺伝子診断された症例
	体重あたり 5.0×10^6 個の CD34 陽性細胞を採取可能な症例	体重あたり 5.0×10^6 個の CD34 陽性細胞を採取可能な症例
	3歳以上、体重 10kg 以上	3~55歳、体重 20kg 以上
	2ヶ月以上、一般的な治療を継続しても、臨床症状かつ検査結果 (CRP、 α -グルカン、画像など) が改善しない、あるいは悪化する症例で、今後も、その治療効果が確認できないと思われる症例	以下のような不反応で、難治性の感染症を有する症例 1) 2ヶ月以上の一般的な抗菌剤の投与によっても、感染症が進行するか、持続する症例 2) 組織検査にて、多剤耐性菌による感染症を罹患している症例
	造血幹細胞に対し、5/6 以上の HLA 一致ドナーがいないこと	造血幹細胞に対し、HLA 一致血縁ドナーがいないこと
	実施期間中ならびに終了後 5 年間、避妊を行える症例	二つ以上の方法で避妊を行える症例
	文書による同意が得られる症例	
除外基準	下記の心肺機能を有する症例 <u>performance status (PS) 0-2 (別添)</u> <u>左室駆出率 $\geq 50\%$</u> <u>安静時の動脈酸素飽和度 (SpO_2) $\geq 95\%$</u> <u>AST、ALT $\leq 100IU/L$</u> <u>体表面積 ($1.73m^2$) 補正クレアチニン・クリアランス (Ccr) $\geq 70ml/min$</u> <u>随時または食後 2 時間後の血糖値 $\leq 200mg/dl$、HbA1c $\leq 9\%$</u>	
	HIV 陽性例	
	悪性腫瘍併発例	
	同意に影響を及ぼす精神障害を有する症例	
	既往歴により重篤なアレルギー反応を起こす可能性のある症例	
	これまでにマウス血清を含む薬剤を受けた既往のある症例	
	長期 (3ヶ月程度) の生命予後が見込まれない症例	
	原病と関連しない重篤な合併症を有する症例 (心疾患、肺疾患など)	血液動態が不安定な症例 高濃度酸素の補助呼吸機が必要な症例

	体重 20 以下 HLA 一致血縁ドナーがいる 二つ以上の方法で避妊ができない
	ブスルファンに耐えられない
	他の遺伝子治療に参加している

NIH との選定、除外基準の違い

- 1) 対象疾患: NIH では重症感染症のみを対象としていますが、本遺伝子治療では、慢性肉芽腫症が原因となる肉芽腫発症例も対象としています。
 - 2) 移植ドナー: NIH では血縁ドナーのみを対象としていますが、本遺伝子治療では、骨髄バンク、臍帯血バンクのドナーも想定し、非血縁ドナーもいない症例としています。
 - 3) 対象疾患の体重: NIH では 20kg 以上の症例を対象としていますが、本遺伝子治療では、10kg 以上の症例を対象としています。
- 2)と 3)に関しては、遺伝子治療の違いというよりは、幹細胞移植の両国の違いによるものと思われる。

2. 活動性のある感染症をきたした患者さんだけが遺伝子治療の適応になるのか。ドナーがいる場合はどうか。

治療に抵抗性を示すという意味で、活動性の感染症がある症例が対象となると思います。ただ、ブスルファンの使用を考えると、実施においては、極力、複数の抗菌剤を多用し、少しでも病状を鎮静化させてから行いたいと考えています。また、疾患に関連する肉芽腫形成をきたした症例（ステロイド等抵抗性）も対象と考えてありますが、こちらの方は比較的病状は安定（機能障害はありますが）していると思います。

ドナーに関しては、適当なドナー（HLA で 5/6 以上）がいる場合は、幹細胞移植が適当となります。今回の臨床研究では、移植を想定した遺伝子治療（ドナーがいるが、活動性感染症があるため、病状を鎮静化させるための遺伝子治療）は行いません。

3. “患者選定基準”で「抗生剤、抗菌剤などでも症状が進行する症例」とするのは、ブスルファンを使用することを考慮するとやや危険性が高いのではないかな。

ご指摘の通りと思います。これに関しては、全身状態を鑑み、ブスルファンによる骨髄抑制が病状を極端に悪化させないように、極力、病状が鎮静化させた段階（たとえば、高熱が続いていないとか炎症反応(CRP)が落ち着いている状態）で行いたいと思っております。慢性肉芽腫症では、真菌感染症などの場合、発熱や高度の炎症反応は見られなくても PET-CT などにより病変の活動性が指摘されることは珍しくありません。

4. ドナーがいらないため骨髄移植はできないが、感染症などの問題が少ない患者さんでも遺伝子治療を行うのか。

治療に抵抗する重い感染症（肉芽腫形成も含む）をきたしていない慢性肉芽腫症の患者は、今回の遺伝子治療の対象にはなりません。

5. 「抗菌剤などの投与でも症状が軽快しない」だけでなく、具体的な記載は必要ないのか。

ご指摘の通り、NIH の選定基準と合わせて、以下のように変更させていただきます。

「2ヶ月以上、一般的な治療を継続しても、臨床症状かつ検査結果（CRP、β-グルカン、画像など）が改善しない、あるいは悪化する症例で、今後も、その治療効果が確認できないと思われる症例」