

1. はじめに

あなたは、医師から今の病状が現在行っている治療だけでは良ならず、また、慢性肉芽腫症に対して有効と考えられる HLA 一致造血幹細胞移植もドナー不在などの理由により実施することが難しいとお聞きしていると思います。同時に、医師から新しい治療法としての遺伝子治療について、簡単な説明を受けていると思います。

遺伝子治療は、研究段階の治療法のため、その有効性、安全性について調べています。

そこで、国立成育医療研究センターの免疫科で慢性肉芽腫症の方を対象とした遺伝子治療の臨床研究を行うこととしました。これから、この説明文書を用いて、その内容をご説明します。心配なこと、わからないことがありましたら、遠慮なく、この遺伝子治療を担当する医師にお尋ねください。

なお、この説明文書は、「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」（以下、「臨床研究」とします。）の説明資料であり、慢性肉芽腫症の病気の特徴や一般的な治療方法ならびに遺伝子治療に関しては、別冊「慢性肉芽腫症についてのパンフレット」をご覧ください。

この説明文書と同意書の控えは、大切に保管してください。

《臨床研究とは》

現在、日常的に行われている診療では、いろいろな予防法、診断法、治療法の中から安全性や有効性などの点で最善と認められた方法が選択されます。このように標準的な医療が生み出されるためには、前もってその安全性や有効性を、ヒト（患者さんや健康な方）を対象とした科学的検証によって確認する必要があります。そこで、患者さんの生活の質の向上を目的として、医療の標準化を目指した医学研究を「臨床研究」とよびます。

今回の臨床研究は、当センター内に設置された「遺伝子治療臨床研究審査委員会」（倫理委員会）及び国の遺伝子治療審査委員会において、この臨床研究に参加される患者さんの人権保護や安全性確保ならびに科学的に問題がないか等について審査され、上記の点に関して「特段、問題はなく、実施して良い」と承認を受けております。

（独）国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会：平成 23 年 2 月 24 日承認
厚生労働大臣（国の遺伝子治療審査委員会）：平成 24 年 6 月 14 日 承認

なお、あなたは、当センター内に設置された「遺伝子治療臨床研究適応判定委員会（以下：「適応判定委員会」）」において、臨床研究へ参加することが適切であるか審査されます。また、臨床研究に参加している間、今回の遺伝子治療の安全性、有効性に関して「遺伝子治療臨床研究評価判定委員会」において評価されます。

2. この臨床研究で行う遺伝子治療について

慢性肉芽腫症は、活性酸素を作るための必要な酵素（この酵素を“NADPH オキシダーゼ”^{☆i}といいます）が働かないために発症する病気です。

慢性肉芽腫症の方は、この“NADPH オキシダーゼ”を構成するタンパク質をつくる遺伝子に異常があるため、病原体を殺菌する正常な好中球をもちません。

そこで、好中球など血液細胞の源（みなもと）となる細胞（造血幹細胞といいます）に正しく機能する“遺伝子”を入れ、そこから生み出される好中球に病原体を殺菌してもらいます。このように“遺伝子”を用いて病気を治す治療法を「遺伝子治療」といい、今回、遺伝子を入れる細胞が造血幹細胞であることから「造血幹細胞遺伝子治療」といいます。

☆ i NADPH オキシダーゼについては、付録用語集をご覧ください。

3. 目的

今回の遺伝子治療臨床研究では、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療の安全性と有効性を評価します。

4. この研究に参加できる方とできない方

1) この遺伝子治療臨床研究に参加できる方

以下の選定項目を全て満たす場合は、参加できます。

- ① 遺伝子検査で X 連鎖慢性肉芽腫症^{☆ii}の診断が確定している方
- ② 3歳以上の患者さんで、体重が10kg以上の方
- ③ 遺伝子治療に必要な自分の造血幹細胞を体重あたり 5×10^6 個以上が採取可能な方
- ④ 2ヶ月以上の治療を行っても臨床症状や検査所見に改善が見られず、今後、治療を継続しても病状の改善が期待できない方
- ⑤ 同種造血幹細胞移植のためのHLAアレル検査で5/6以上一致ドナーの見つからない方
- ⑥ 文書による今回の遺伝子治療臨床研究への参加の意思を示す方
- ⑦ 腎臓、肝臓、心臓、肺などの機能が、検査によりこの臨床研究に参加できると担当医師が判断した方
- ⑧ 遺伝子治療期間中及び終了後5年間、避妊をすることに同意された方

☆ ii X 連鎖慢性肉芽腫症については、付録用語集をご覧ください。

2) この遺伝子治療臨床研究に参加できない方

以下の除外項目にひとつでも当てはまる場合は、参加できません。

- ① HIV（エイズ）に感染している方
- ② 悪性腫瘍（がん）にかかっている方
- ③ 慢性肉芽腫症と関連しない重い合併症がある方
- ④ 過去の病歴から薬物などに対し重いアレルギー反応（意識障害や血圧低下な

- どの循環障害)を発症する可能性がある方
- ⑤ 長期（3ヶ月程度）の生命予後が見込まれない方
 - ⑥ 成人の方で本人からの同意の取得が困難な精神障害を有している方

また、診察や検査などの結果により、この臨床研究の参加条件に合わないと思担当医師が判断した場合は、この臨床研究には参加できませんので、あらかじめご了承ください。

5. この臨床研究の方法

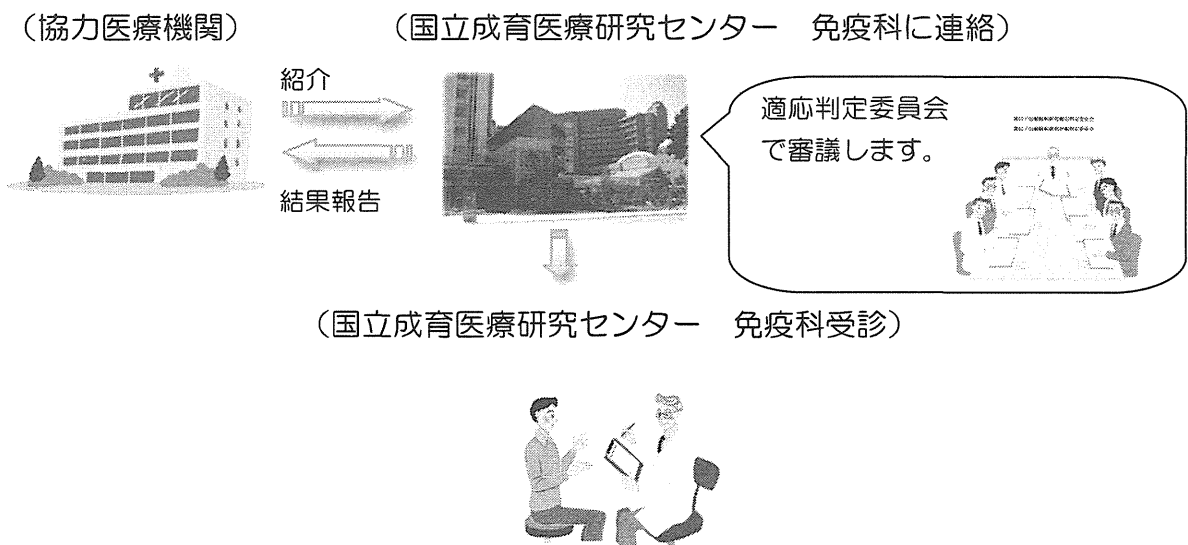
1) この臨床研究に参加する人数と期間

この臨床研究に参加される方は、5名を予定しており、治療を受けてから少なくとも5年間は健康状態を確認するため、当センター病院「免疫科」を受診していただきます。

2) この臨床研究の流れ

遺伝子治療に関する簡単な説明を受け、この臨床研究に参加して治療を希望される方は、当センター病院「免疫科」を受診してください。なお、他院で治療を受けている方は、一度、その病院から当免疫科に紹介していただくことになります。当免疫科では、あなたの病状を協力医療機関の医師と共に検討し、今回の臨床研究に適していると判断した場合は、当センターの「適応判定委員会」にあなたの疾患に関するデータを提出し、遺伝子治療の適応となるのか、実施に関する審査を申請します。そこで「実施可能」と判断された場合は、当免疫科の医師があなたに今回の臨床研究に関する詳細な説明を行い、同意の有無を確認いたします。

なお、あなたの疾患に関するデータを提出する際には、あなた個人を特定できるような情報を使用することはありません。



3) 当センターで行う遺伝子治療の流れ

この遺伝子治療臨床研究のスケジュールは別紙「スケジュール」をご参照ください。

① 遺伝子治療臨床研究の説明

免疫科の医師から、臨床研究について詳しい説明があります。臨床研究の説明を受け、参加して良いと思われましたら、同意書に署名します。

あなたを診察し、病状が安定している事を確認した上で、遺伝子治療の日程と入院日を決めます。

② 当センターへ入院

遺伝子治療のために入院をします。

③ 登録時の検査

遺伝子治療を受けることができるか確認するため血液検査、骨髄検査、画像検査、心電図などの生理学的検査を行います。また、前処置として使用するブスルファンの適量を決めるため、試験投与を行います。これら検査結果によっては、この臨床研究に参加できない場合もありますので、ご了承ください。

*ただし、2 ヶ月以内に同様の検査を行っている場合は、これら検査を省略できる場合もあります。

*外来受診時に検査する事もあります。

④ 造血幹細胞の採取

今回の臨床研究（遺伝子治療）では、少なくとも体重 1 kg あたり 500 万個の造血幹細胞が必要です。ただ、何らかの原因で治療後にあなたの血液を造る能力（造血能）が回復しない可能性もあります。そのような場合に備えて、同時に造血能を回復するための予備の造血幹細胞も保存したいと考えております。そのため、一回の採取で十分の造血幹細胞が取れない場合は、1～2 ヶ月程度期間を空け、再度、造血幹細胞を採取することもあります。

方法は、毎日、造血幹細胞を増やす薬（顆粒球コロニー刺激因子 G-CSF^{☆iii}）を皮下に注射し、5 日後（少ない場合は 6 日後も）に静脈より造血幹細胞を含む血液細胞を採取します。一回の採取には、おおよそ 3～4 時間かかります。

☆ iii 顆粒球コロニー刺激因子：G-CSF については、付録用語集をご覧ください。

⑤ クリーンルーム（個室）入室

今回の臨床研究（遺伝子治療）では、遺伝子をいれた造血幹細胞が、あなたの骨髄へ効率よく戻れるようにするために、造血能を低下させる薬を使用します（下記の「前処置」参照）。このため、一定期間、免疫の機能が低下しますので、感染症を予防するためにクリーンルーム（個室）に入室します。

⑥ 前処置

正常な遺伝子が入った造血幹細胞が、あなたの体内で長期間定着するためには、骨髄の中にあらかじめ十分な居場所を用意する必要があります。造血機能を抑える薬（ブスルファン）を一定期間点滴することで、あなたの骨髄にその場所を作ることができます。体重にあった量を 1 日 4 回、2 時間くらいかけて、3 日間、静脈から点滴（点滴静注）

します。体重による投与量・投与方法は以下の通りですが、薬に対する個人差があるため、予め行ったブスルファンの試験投与にてその量を調整する可能性があります。なお、投与するブスルファンの量は同様の遺伝子治療臨床研究を行った NIH の例に従っています。

【ブスルファンの投与量の目安】		
体重 (kg)	体重あたりの 1 回量	体重あたりの総投与量 (回数)
10 ≤ 体重 ≤ 23	1.00mg	10.0mg (10 回)
23 < 体重 ≤ 34	0.95mg	9.5mg (10 回)
34 < 体重	0.80mg	9.6mg (12 回)

⑦ 遺伝子を入れた造血幹細胞の点滴

最後にブスルファンを点滴してから 24～36 時間後に、遺伝子を入れた細胞をゆっくりと（10 分以上かけて）静脈から点滴します。遺伝子を入れた細胞を点滴する前後で、安全確認のため、体温、呼吸、血圧などの全身状態を注意深く観察します。また、この段階ではあなたの免疫は著しく低下しているため、生活面で一定の制限があります。

なお、具体的な内容については、入院時に医師や看護師より説明があります。

⑧ 一般病室への移動

この臨床研究で使用するレトロウイルスベクター^{☆iv}の安全性は確立されたものですが、あなたの身体の中に感染能力のあるウイルスがでていないかを確認するために、造血幹細胞を戻した後、あなたの血液や尿を調べます。このような感染能力があるウイルスが検出させず、造血能も回復したら、クリーンルームから一般病室に移ります。一般病室に移るまでの期間は、個人差があり明確には示せませんが、およそ 2～4 週間を予定しています。一般病室に移り、検査でも問題がないと判断されたら、退院することができます。遺伝子治療の全入院期間は、約 3 ヶ月程度の予定です。

☆ivレトロウイルスベクターについては付録用語集をご覧ください。

⑨ 退院後

退院後も定期的に免疫科を受診していただき、治療の効果や副作用などを確認します。感染症にかかった回数や、抗生剤を使用の有無、学校や仕事を休んだ回数なども確認します。

退院後 1 年目まで 1 カ月毎に診察と検査が必要となります。免疫科には、3 カ月毎に受診してください。それ以外は、かかりつけの病院を受診することもできます。

1 年目以降 5 年間は、3 カ月毎に診察と検査を行います。当免疫科は、6 カ月毎に受診してください。骨髄検査があるときは、入院することがあります。

詳しくは、別紙「スケジュール表」をご確認ください。

⑩ 退院後 5 年以降のフォローアップ

長期にわたり、この遺伝子治療の安全性と有効性を評価するために、あなたの病状や血液検査を確認する必要があります。できるだけ 1 年毎に、免疫科を受診していただきますが、困難な場合は、かかりつけの医療機関を受診することも可能です。その医療機関からあなたの情報を提供して頂く必要がありますので、かかりつけの

医療機関名、所在地、連絡先等をお知らせください。

6. この研究の参加により期待される効果と、予想される不利益

1) 期待される効果について

今回の臨床研究では、大きく分けて2つの効果が期待されます。それは、今ある重い感染症が治まること（即時的な感染治療効果）と長期にわたり重い感染症にかからないこと（長期的な感染予防効果）です。即時的な感染治療効果に関しては、2006年にアメリカで同様の遺伝子治療を受けた慢性肉芽腫症3名のうち、2名の方において肝膿瘍や肺膿瘍などの重い感染症が軽快したことから、今回の遺伝子治療においても速やかな感染症の改善効果は期待できると思います。ただ、感染症に対する予防効果に関しては、体内に残った治療遺伝子を持つ細胞（遺伝子導入細胞）が極端に少ないため、今回の遺伝子治療において長期にわたる感染症予防効果が得られる可能性は低いかもしれません。これは、他の原発性免疫不全症（X連鎖重症複合免疫不全症やアデノシン・デアミナーゼ欠損症など）に対する遺伝子治療とは異なり、慢性肉芽腫症では治療遺伝子を持つ細胞が他の細胞より良く増える特性（これを増殖優位性とよびます）をもたないことが原因とされています。つまり、X連鎖重症複合免疫不全症やアデノシン・デアミナーゼ欠損症では、治療遺伝子を持つ細胞の方が周りの細胞より良く増えるので、体内で治療遺伝子を持つ細胞が十分に増え、その結果、長期にわたる感染症の予防効果が続くと考えられています。また、アメリカで遺伝子治療を受けた慢性肉芽腫症の3名のうち1名の方は真菌感染症が改善せず、治療効果と予防効果は全くありませんでした。具体的な内容を下記の表に示します。

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢	28 歳	28 歳	19 歳
遺伝子導入効率	73%	41%	25%
移植直後の遺伝子導入細胞の比率	26%	5%	4%
最終的な遺伝子導入細胞の比率（期間）	0.7~1%（3年）	0%	0.03%（2年）
遺伝子治療前の感染症	ブドウ球菌の巨大肝膿瘍。3~6ヶ月ごとに感染症に罹患	真菌肺感染症（Paecilomyces）。胸部から肋骨にわたり膿瘍を形成し、2年間のドレナージ施行	アスペルギルス肺炎。1年間の抗真菌剤にて改善せず。
遺伝子治療後の感染症	新たな肝膿瘍	真菌感染症のため6ヶ月後に死亡。移植準備中	肝膿瘍を1回発症
遺伝子治療後の治療	抗生剤のみで軽快	ICU 管理	外科的切除と抗菌剤にて現在は軽快
遺伝子治療の感染治療効果	あり	なし	あり
遺伝子治療の感染予防効果	不明	なし	不明

このように遺伝子治療の効果は患者さんごとで大きく異なり、また、症状の回復程度や治療効果が続く期間も患者さんによって異なることが予想されます。特に、前述のように慢性肉芽腫症では、治療遺伝子を持つ細胞が体内で増え易いという特性をもたないため、他の原発性免疫不全症で見られるような遺伝子治療の劇的な治療効果が得られない場合が多いとされています。さらに、慢性肉芽腫症に合併する腸炎に関しては造血幹細胞移植と同様に、遺伝子治療でも改善すると推測されます。しかし、これまで腸炎を合併した慢性肉芽腫症の方に対する遺伝子治療は行われておらず、腸炎に関する治療効果は不明です。

遺伝子治療に使われる造血幹細胞は、もともとあなたの細胞ですから、これまで行われてきた輸血や顆粒球輸注あるいは同種造血幹細胞移植とは異なり、重度のアレルギー反応や移植片対宿主病を合併することはありません。

2) 予想される不利益

(1) 薬の副作用や手技に関する危険性

・遺伝子導入細胞は体外で培養されているため、時にアレルギー反応（かゆみ、発疹、発熱）が起こることがあります。

・造血幹細胞を採取することによって、採血部位に出血や感染症が起こることがあります。また、細胞採取中に全身の倦怠感、手足のしびれ、めまい、吐き気、嘔吐などが発症する場合があります。

・G-CSF は血液中の造血幹細胞を増やす薬ですが、時に関節痛や筋肉痛などの全身の痛み、発疹、吐き気、嘔吐、頭痛、発熱、食欲不振などが起こります。また、重度の副作用としてアレルギー性ショック、間質性肺炎、血圧の低下、心筋梗塞、脳血管障害、脾臓の破裂などがあります。

・ブスルファンには以下のような副作用があります。

【吐き気とけいれん】

吐き気や嘔吐は 70%以上の患者さんで認められます。このため、吐き気が強いときは、点滴で吐き気止めを使用します。また、けいれんはブスルファンが脳脊髄液中に流れ込むことで起こるといわれ、重大な副作用です。その発症頻度は、けいれん予防薬を使用しない場合は、10%以上で起こると報告されています。このため、今回の臨床研究では、ブスルファンを点滴する前には抗けいれん薬を使用し、また、ブスルファンを複数回に分け、ゆっくりと点滴することでけいれんを予防します。

【造血機能抑制】

ブスルファンを使用することで、造血能が低下します。そのため、使用後に複数回血液検査を行い、必要であれば輸血等を含めて迅速に対処いたします。

なお、ブスルファンの影響で、免疫の機能も一定期間低下します。免疫の機能が回復するまでは、感染症を予防するためにクリーンルームに入室していただきます。

【肝障害】

重大な副作用として、肝中心静脈閉塞症があります。これは肝臓の細い静脈が急速につきまり、肝臓が急激に腫れ、腹水（おなかに水が貯まる）や黄疸をきたす病気です。その発症はブスルファンの使用例の 7.5%でおこり、肝中心静脈閉塞症により急激に

肝不全が進行すると、死亡することもあります。

【生殖細胞への影響】

マウスなどの動物実験から、ブスルファンにより生殖細胞（精子）が障害されると報告されています。今回使用する用量は、通常の造血幹細胞移植で使用される量と比べて少なく、あなたの生殖細胞がどの程度、障害を受けるかはわかりませんが、将来、子どもを持つ際に何からの影響がある可能性があります。

（２）あなたに戻した造血幹細胞が骨髄に定着しない危険性

今回使用する細胞はあなたの造血幹細胞ですから、あなたの骨髄に定着しない可能性は低いと思われます。ただ、何らかの原因により投与した細胞が定着せず、ブスルファンによる造血能の抑制が遷延する危険性が考えられます。そのような状態が長引くと、造血能が低下して貧血、感染症の悪化、出血などを合併することがあります。その場合には、予備として保存しておいたあなたの造血幹細胞を点滴します。しかし、この治療を行っても造血能が回復しない場合は、緊急処置として臍帯血を含めた HLA 不完全一致の造血幹細胞移植が必要な場合もあります。

（３）レトロウイルスベクターの危険性

一般にウイルスは、次から次に周囲の細胞に感染することで増えていきますが、今回使用するレトロウイルスベクターは遺伝子治療用に開発されたもので、安全性の面から、周りの細胞に感染しないよう工夫されています。そのため、あなたの身体で新しいウイルスが出現する可能性は極めて少ないと考えられます。ただ、何らかの原因でこのような感染性ウイルスが発生する危険性もあります。万が一、そのようなウイルスが出現した際は抗ウイルス薬等を用いて早急に対処します。

（４）重大な危険性 遺伝子を入れた細胞のがん化

今回の遺伝子治療では、正しく機能する遺伝子をあなたの造血幹細胞に入れるためレトロウイルスを使用します。このレトロウイルスは染色体に入るとき、特定の場所だけに入るのではなく、いろいろな場所に入ることが分かっています。特に、最近の研究からレトロウイルスは私たちがもともと染色体のなかに持っている「がん遺伝子」（「がん」の原因となる遺伝子）や「がん抑制遺伝子」（「がん」の発生を抑える遺伝子）の近くに入りやすいことが明らかになりました。このように、もし、あなたの染色体に入ったレトロウイルスが「がん遺伝子」を活性化（遺伝子を動かすこと）したり、「がん抑制遺伝子」を不活性化（遺伝子の働きを止めること）したりすると、がん（白血病）を発生する危険性があります。

実際、2002 年 10 月に次のような有害事象がフランスより報告されました。それは、X 連鎖重症複合免疫不全症に対して行われた造血幹細胞遺伝子治療において白血病が発症したというものでした。X 連鎖重症複合免疫不全症は重い免疫不全症の一つで、共通ガンマ鎖という遺伝子に異常があることが知られており、造血幹細胞遺伝子治療では患者さんの造血幹細胞にレトロウイルスベクターにてこの共通ガンマ鎖遺伝子を入れ、再び、患者さんに戻しました。現在まで 11 名の方がこの遺伝子治療を受け、9 名の方で治療が成功し、患者さんは通常の日常生活を送れるようになりました。しかし、4 番目に遺伝子治療を受けた方が、急性リンパ性白血病（血液のがん）を発症しました。ただ、この方はすぐに化学療法を受けられ、白血病は寛解になり（治まった状態）、再び、通常の日常生活を送れるようになっています。白血病が起こった原因は、治療に使用した

レトロウイルスベクターが染色体に入ったとき、近くにあった「がん遺伝子」を活性化したためと考えられていますが、このようにフランスでは遺伝子治療を受けられ、白血病を発症した患者さんは現在まで 4 名おられ、うち 1 名は治療の効果なく亡くなられています。また、同様の遺伝子治療を行ったイギリスでも 10 名中 1 名で白血病を発症しています。

また、最近ではウィスコット・アルドリッチ症候群（WAS）において遺伝子治療を受けた患者さん 1 名に、上記 X 連鎖重症複合免疫不全症での遺伝子治療で見られたのと同じ白血病が発症したと報告があります。また、使用したベクターは異なりますが、レンチウイルスベクターを用いたヘモグロビン症で、ある遺伝子（HMGA2）の近くに治療遺伝子を持った細胞が増殖したとの報告があります。

一方、慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療では、使用したレトロウイルスベクターの種類がドイツ・スイスとアメリカでは異なり、ドイツ・スイスでのベクターの方が強力なものが使用されています。その結果、他の国と比べ長期にわたる治療効果が得られましたが、逆にウイルスベクターの強さが原因と思われる副作用が出現し、治療を受けた患者さん 4 名中 3 名で重い血液の病気（骨髄異形成）を発症しました。ただ、アメリカでは比較的弱いレトロウイルスベクターを使用したため、ドイツ・スイスのような治療効果を確認できた症例は一例のみでしたが、現時点（2010 年）で重い血液の病気を発症した患者さんは一名もおられません（前処置を行った症例 3 名、前処置を行わなかった症例 5 名の合計 8 症例）。なお、イギリスでの遺伝子治療のうち 1 名がアメリカで使用されたベクターを使用し、残り 3 名がドイツ・スイスで使用したベクターを使用しましたが、いずれの患者さんにおいても白血病を発症しておりません。また、韓国で行われた遺伝子治療ではアメリカで使用されたベクターに近いベクターを使用しましたが、白血病等の有害事象は発症していません。

以下の表に、遺伝子治療に伴って発症した白血病など重い血液の病気の頻度をまとめました。

病名	実施国	遺伝子治療患者(人)	重い血液の病気	病気別の頻度
X 連鎖重症複合免疫不全症	フランス	12	4人(白血病)	5/26人
	イギリス	11	1人(白血病)	
	アメリカ	3	0	
慢性肉芽腫症	ドイツ・スイス	4	3人(骨髄異形成)	3/13人
	イギリス	4	0	
	アメリカ	3	0	
	韓国	2	0	
ADA欠損症	イタリア	15	0	0/32人
	アメリカ	6	0	
	イギリス	9	0	
	日本	2	0	
WAS	ドイツ	10	1	1/10人
合 計				9/81人

今回の臨床研究は、レトロウイルスベクターを含め、アメリカで行われた遺伝子治療とほぼ同一の方法で行われますので、この臨床研究で白血病などのがんが発症する危険

性は高くないと思われます。ただ、遺伝子治療によって白血病が発症するメカニズムは、いまだ十分には解明されておらず、また、疾患は異なるとは言え、今回使用するベクターは X 連鎖重症複合免疫不全症において白血病を起こしたベクターとほぼ同一のものでありますから、あなたに白血病が発症する危険性は否定できません。

白血病などを発症した際には、抗がん剤治療を含め、適切な治療を行います。必要に応じて、臍帯血を含めた造血幹細胞移植を実施することも考慮します。

なお、今回の臨床研究ではこれら白血病の発症を予測し、また、早期に発見するために欧米で採用されている最新の検査技術を導入し、危険性を最小限に抑えるように努めています。

(5) 免疫の機能が回復しない危険性

たとえ、あなたの身体にもどした造血幹細胞が骨髄に定着し造血能が回復しても、遺伝子を入れた細胞が十分に働かない場合、あなたの免疫の機能（病原体を殺菌する能力）は回復しません。この場合、現在行っている抗生剤、抗真菌剤、インターフェロン・ガンマ等の治療を継続することになります。しかし、それでも慢性肉芽腫症による症状が悪化する時には、非血縁者骨髄あるいは臍帯血を用いた造血幹細胞移植も考慮します。その場合には、再度、その内容を詳細に説明します。ただし、今回の臨床研究ではこのような場合でも、同様の遺伝子治療を繰り返し行うことはありません。

(6) 子どもを持つ際の問題点

今回、使用するレトロウイルスベクターがあなたの生殖細胞（精子）に影響を与える可能性は極めて低いと思われませんが、その危険性を完全に否定することは出来ません。そのため、一定期間（5 年程度）の避妊にご協力ください。

7. この臨床研究に参加されない場合の治療法

今回の臨床研究に参加されない場合は、下記のような治療法を継続あるいは提案いたします。

(1) 薬物療法

重い感染症にかかっている方は、いままで通り抗生剤や抗真菌剤による治療を継続します。また、インターフェロン・ガンマ治療は、慢性肉芽腫症の 3 割の方に有効であると考えられ、国内では慢性肉芽腫症の方のうち約 40%の方が週 1～3 回程度受けています。

感染症以外に、肉芽腫によって様々な臓器障害をきたしている方には、必要に応じてステロイド治療を行います。

(2) 外科的治療法

上記の薬物治療を行っても、症状が改善しない場合、手術によって病気の部位を取り除くこともあります。しかし、病気の部位や程度によっては摘出できないこともあります。

(3) 臍帯血あるいは非血縁者からの造血幹細胞移植

慢性肉芽腫症に対する根本的な治療は、HLA が一致したご家族（血縁）からの造血

幹細胞移植（同種造血幹細胞移植）です。しかし、一致する方がいない時は、骨髄バンクや臍帯血バンクから HLA が一致する方を探すことになります。ただ、このような条件で幹細胞移植を行う場合、最低でもドナーと患者の方の HLA が 5/6 以上一致することが望めます。それ以下の条件で移植を行っても、重い副作用（移植片対宿主病など）や移植した細胞が拒絶される可能性も高いため、積極的には勧めていません。ただ、病状によっては慎重な判断が求められるため、移植の詳細については血液専門の医師から説明させていただきます。

8. 臨床研究参加に伴う費用について

この臨床研究に係わる費用は、健康保険等の公的な医療保険は適応されません。そのため、臨床研究に参加するために必要な費用、たとえば治療用レトロウイルスベクターの費用や遺伝子導入細胞の調製費、また、その際に使用する薬剤の費用、ならびに今回の遺伝子治療臨床研究の安全性を確認するための必要な検査や個室使用料等は、この臨床研究費用にて負担します。ただし、今回の遺伝子治療臨床研究期間中であっても、遺伝子治療に直接関係しない、病状に対する治療費などはこれまでどおり公的医療保険が適応され、あなたの負担となります。

なお、この遺伝子治療に参加することでの協力費などは支払われません。

9. 健康被害に対する治療と補償について

この臨床研究に参加したことにより、あなたに好ましくない症状があった場合には、適切な治療及び処置を行います。この医療の提供をもって補償といたします。その際、診察や治療にかかる費用は臨床研究費用にて負担します。金銭的な補償はありませんので、ご了承ください。また、補償の対象となるのは、その健康被害がこの臨床研究に起因するものに限られ、遺伝子治療に直接関係しない、病状に対する治療費などはこれまでどおり公的医療保険が適応され、あなたの負担となります。あなたやご家族の方の故意や重大な過失による健康被害に関しては補償の対象とはなりませんので、ご了承ください。

10. 新たな情報の提供について

今回の臨床研究に関連する新たな情報等を、担当医師が入手した際は速やかにお伝えしますので、この臨床研究に参加するかどうかの意思決定にお役立てください。また、治療を受けられた後も、欧米で先行して行われている遺伝子治療の情報も速やかにお伝えいたします。

11. プライバシーの保護について

この臨床研究がきちんと行われているかどうか調べるために、厚生労働省などの人たちが、あなたのカルテなど資料を見る場合があります。あなたのカルテなど、個人を特定する情報（お名前、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号など）は、個人情報の保護に関する法律に従って取り扱われます。この遺伝子治療臨床研究を共同で行う他の施設の研究者もこれに従います。よって、あなたの個人情報は守られます。

今回の遺伝子治療臨床研究については、その安全性や有効性を公の場で正式に評価するために、治療成績、副作用の発生につきましては公開が原則となっております。ただし、そのような場合でも、公開される内容については、あなたと特定できないように配慮いたします。最終的な研究の結果は、学術誌や学会等で公表されることもあります。その際にあなたのお名前や個人を特定できるような情報を使用することはありません。

なお、この臨床研究の参加に同意され、同意書に署名することは、あなたのカルテの閲覧をご了承いただいたこととなります。

12. 知的財産権の帰属について

この臨床研究の結果により、新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利は、あなたにではなく、(独)国立成育医療研究センターに帰属します。なお、この臨床研究に関わる全ての研究者、医師はいかなる企業とも利益相反関係にないことをお伝えします。

13. 保存サンプルに関して

あなたの血液が予定された検査に使用された後、血液検体につきましては保存したいと考えております。この保存サンプルは、将来、予期せぬ副作用などが発生した際、必要な検査を行うために使用されます。

保存期間は 10 年を予定しています。保存サンプルは、症例番号によって匿名化されますので、個人が特定されることはありません。また、保存期間を越えた保存サンプルは自動的に破棄されます。ただし、副作用が発生し検査をさらに追加する必要がある場合、あなたが同意された場合のみ、保存期間は延長されます。

なお、これら保存サンプルの所有権は国立成育医療研究センターに帰属し、保存サンプルの返還請求は応じかねます。

14. データの二次利用について

この研究のために集められたデータを、この研究とは別の目的の研究で利用することがあります。現時点では計画・予測されていないものの、将来非常に重要な検討が必要となる場合があります。こうしたデータの二次利用に関しては、再同意取得を含め国立成育医療研究センターに設置された倫理委員会の判断に従って行われます。ただし、この際も「二次利用」データに個人の特定できる情報を含むことはありません。

15. お願いしたいこと

- 1) この臨床研究期間中は、医師の指示に従ってください。
- 2) 別の病気にかかり他の医師の診療を受ける場合は、担当医師にお知らせ下さい。
- 3) 遺伝子治療後のあなたの健康状態や治療効果を確認する必要があります。

また、遺伝子治療は、急速に発展する治療であり、新しい情報が得られた時にはすぐにお伝えしますので、住所や電話番号など連絡先が変わった際には速やかにご連絡ください。

- 4) この遺伝子治療は、あなたの生殖細胞（精子）に影響を与える可能性は極めて

低いと思われませんが、その危険性はいまだ不明なため、一定期間（5 年程度）の避妊をお願いします。

16. 臨床研究参加に対する拒否および撤回について

この臨床研究への参加に同意するかどうかは、あなたの自由意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。もちろん、必要な場合には誰かに相談していただいてもかまいません。またこの臨床研究に参加することに一旦同意した場合でも、いつでもこの臨床研究への参加を取りやめることができます。

ただし、ブスルファンの点滴により長期間白血球数を減少させ、重症な感染症を引き起こす危険性があります。一旦、ブスルファンを点滴した後は、遺伝子の入った細胞をあなたの身体に戻すことをお勧めします。

また、造血幹細胞を点滴した後に参加を取り止めた際でも、あなたの健康状態を確認するための検査だけは継続したいと考えておりますのでご協力ねがいます。

17. 相談窓口

この臨床研究に関する薬剤や検査のことでわからないことや、心配なことなどがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。あなたが理解できるまで十分に説明をいたします。

《担当医師の連絡先》

担当医師名	河合 利尚
所属	国立成育医療研究センター病院 免疫科
連絡先	(03) 3416-0181 (代)

《研究代表者 研究事務局》

臨床研究責任者	小野寺 雅史
所属	国立成育医療研究センター病院 免疫科
所在地	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 TEL:03-5494-7295



《スケジュール》

	登録前		造血幹細胞採取						退院	入院	前処置				投与 0日	投与直後観察							短期的観察		長期的観察 5年目以降
	登録前	8週前	0日	1日	2日	3日	4日	5日			6日	4日前	3日前	2日前		1日前	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	2週目	
外来	○	○	△*1	→								治療のために、中心静脈のカテーテルを挿入します。									△*1	△*1	○		
入院									○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
臨床研究の説明	○																								
同意の確認	○																								
患者適性調査 (病歴等)	○																								
診察		○								○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
登録時検査*2		○																							
骨髄検査*3		○*2																					★6/ 12ヵ月後	●1年毎	●1年毎
血液検査	血液一般検査	○*2								○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学検査(免疫学的検査含む)	○*2								○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	感染症の検査*4	○*2																			○	○	○	○	○
	特殊検査*5	○*2																			○	○	★4/8週目	★3ヵ月毎	★6ヵ月毎
尿検査		○*2								○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CT画像検査			○																			★4週目	★3/6/12ヵ月	★1年毎	★1年毎
G-CSF投与			○	○	○	○	○																		
造血幹細胞採取																									
ブスルファンの点滴										○	○	○													
造血幹細胞の投与														○											

△：外来と入院の場合があるとき ○：必須です ★スケジュールに沿って実施します

*1必要な場合は入院

*2登録時の検査(血液検査、尿検査、感染症の検査(HIV、HBs、HCV、梅毒)、CT検査、心電図検査、心エコー検査、肺機能検査、骨髄検査)

*3骨髄検査(入院することがあります。)

*4感染症の検査(β-Dグルカン、プラチリアアスベルギルス抗原、カンジダ抗原)

*5特殊検査(末梢好中球gp91phox検査、好中球活性酸素産生能検査)・・・移植した血液のあたりをみる検査

※遺伝子治療の6ヵ月後からは、骨髄検査と特殊検査があるときは、国立成育医療研究センターに受診して頂きます。その以外も、かかりつけの病院で検査をすることもできます。

《付録 用語集》

☆ i 【NADPHオキシダーゼ】

NADPH酸化酵素と呼ばれ、好中球はこの酵素の働きで病原体を殺菌するために必要な活性酸素をつくります。この酵素は6種類のタンパク質から成り、主に顆粒球に存在します。

X連鎖慢性肉芽腫症の方では、この酵素の一つであるgp91^{ジービー91フォックス}phoxと呼ばれるタンパク質が機能しないため、活性酸素をつくることができません。

☆ ii 【X連鎖慢性肉芽腫症】

形質の遺伝パターンを遺伝形式と呼び、常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖性に分類されます。2本一組で存在する染色体は父親と母親のそれぞれに由来し、染色体には常染色体と性別で異なる性染色体があります。性染色体が2本ともX染色体であれば女性、X染色体とY染色体であれば男性となります。

常染色体の2本のうち、どちらかに異常があっても発症しない遺伝形式を「常染色体劣性遺伝」といいます。また、X連鎖遺伝では、性染色体のうち1本のX染色体に病気の原因になる遺伝子がありますが、女性は他方に正常なX染色体をもつため発症しません。しかし、男性はX染色体を1本しかもたないため、X染色体に病気の遺伝子があると病気は発症します。X連鎖慢性肉芽腫症の方は、X連鎖遺伝の遺伝形式をとります。

☆ iii 【顆粒球コロニー刺激因子 G-CSF】

主にマクロファージからつくられるサイトカインで、骨髄を刺激して好中球などの白血球を多くつくらせる作用をもちます。医薬品として、この遺伝子組み換え製剤が好中球の減少した方に使用されています。また、骨髄の造血幹細胞を血液中へ放出する作用ももっており、血液から造血幹細胞を採取する際に使用されます。

☆ iv 【レトロウイルスベクター】

細胞に遺伝子を導入する目的で使用する、遺伝子の「運び屋」です。もともと自然界にいるウイルスは、ヒトなどの細胞に感染する能力を持っています。なかでも、レトロウイルスは感染した細胞の染色体に自らの遺伝子を入れる特徴をもちます。さらに、病原性を限りなく除去するとともに、ヒトの造血幹細胞に効率よく感染するように人為的に改良したレトロウイルスをレトロウイルスベクターといいます。

【前処置】

骨髄には血液の細胞をつくる造血幹細胞で隙間なく占められています。そのため造血幹細胞移植や遺伝子治療の際に、移植された造血幹細胞が骨髄に入り込む「場所」をつくる必要があります。前処置は、移植をする直前に、薬剤を使ってあなたの骨髄にある造血幹細胞を減らし、「場所」をつくるために行われます。

【造血能】

造血幹細胞は、白血球、赤血球、血小板など血液の細胞をつくったり、自分自身を複製したりする能力を持っています。この能力を造血能と呼びます。

【脳脊髄液】

頭蓋骨の中で、脳の周りは脳脊髄液で満たされています。脳脊髄液は脳や脊髄を取り囲むように循環しており、脳や脊髄神経が安定して機能するように緩衝する役割を担っています。

【間質性肺炎】

「呼吸」によって取り込まれた酸素は、気道から肺の奥にある「肺胞」と呼ばれる部屋に運ばれ、そこで血液中の二酸化炭素とガス交換されます。間質性肺炎は、細菌やウイルスの感染症によっておこる一般的な肺炎とは異なり、肺胞の壁に炎症がおこり肺胞壁が厚く硬くなるため、呼吸をしてもガス交換ができにくくなる病気です。特殊な感染症やリウマチ性疾患、薬剤など原因は様々ですが、重症になることも多く治療が難しいため、予防することが大切です。

【X 連鎖重症複合免疫不全症】

リンパ球が正常につくられないためにおこる免疫不全症です。生後まもなくから重症な感染症を繰り返すため、造血幹細胞移植などの根本的な治療がすみやかに行われなければ、救命されない重篤な病気です。

【ADA欠損症】

ADA欠損症は重症複合免疫不全症の亜型で、アデノシン・デアミナーゼ(ADA)という酵素の働きが著しく低下しているためにおこる免疫不全症です。このため、リンパ球が減り免疫の機能が低下するため、感染症を繰り返し、重い感染症にもかかります。

【WAS：Wiskott-Aldrich（ウイスコット・アルドリッチ）症候群】

Wiskott-Aldrich 症候群(以下 WAS)は、WASP 遺伝子の異常によっておこる免疫不全症です。感染症を繰り返すだけでなく、血小板が減少するため出血し易くなったり、アトピー性皮膚炎に類似した難治性の湿疹がみられたりします。

同意書

カルテ ID: _____

氏名: _____

独立行政法人国立成育医療研究センター 総長 殿

臨床研究名：慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究

説明内容：下記の項目について理解できたものに☑チェックしてください。

- 治療は臨床研究であること
- 臨床研究の参加は自由であり、参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 臨床研究で行う遺伝子治療について
- この臨床研究の対象者
- 臨床研究の方法について
- 臨床研究による期待される効果と不利益
- この臨床研究に参加しない場合の別な治療法
- 臨床研究の参加に伴う費用について
- 健康被害に対する治療と補償について
- プライバシーの保護について
- 知的財産権について
- 保存サンプルの取り扱いについて
- データの二次利用について
- 臨床研究参加に対する拒否及び撤回について
- 相談窓口と連絡先

上記の臨床研究について、わたしが説明しました。

説明年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明担当医師署名： _____

上記の臨床研究について、わたしが説明補助を行いました。

説明年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明担当者： _____

上記の臨床研究について担当医師から説明を受け、よく理解しましたので、臨床研究に参加します。

同意年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さんのご署名： _____ (年齢 _____ 歳)

代諾者のご署名： _____ (続柄 _____)

*口頭によるアセントを取得(6歳以上)： した しない

同意書

カルテ ID: _____

氏名: _____

独立行政法人国立成育医療研究センター 総長 殿 _____

臨床研究名：慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究

説明内容：遺伝子治療臨床研究適応・判定委員会の判定結果、遺伝子治療臨床研究参加者として「適格」と判定されました。

下記の項目について理解できたものに チェックしてください。

- 治療は臨床研究であること
- 臨床研究の参加は自由であり、参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 臨床研究で行う遺伝子治療について
- この臨床研究の対象者
- 臨床研究の方法について
- 臨床研究による期待される効果と不利益
- この臨床研究に参加しない場合の別な治療法
- 臨床研究の参加に伴う費用について
- 健康被害に対する治療と補償について
- プライバシーの保護について
- 知的財産権について
- 保存サンプルの取り扱いについて
- データの二次利用について
- 臨床研究参加に対する拒否及び撤回について
- 相談窓口と連絡先

上記の臨床研究について、わたしが説明しました。

説明年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明担当医師署名： _____

上記の臨床研究について、わたしが説明補助を行いました。

説明年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明担当者： _____

上記の臨床研究について担当医師から説明を受け、よく理解しましたので、臨床研究に参加します。

同意年月日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者さんのご署名： _____ (年齢 歳)

代諾者のご署名： _____ (続柄)

同意撤回書

国立成育医療研究センター総長
加藤 達夫 殿

私は、「慢性肉芽腫に対する遺伝子治療臨床研究」への参加に同意したことを撤回いたします。

平成 年 月 日

被験者 住所
氏名 印

代諾者 住所
氏名 印

「慢性肉芽腫に対する遺伝子治療臨床研究」の臨床研究について、同意の撤回を確認いたしました。

説明医師 所属
氏名 印

同席医師 所属
氏名 印

『慢性肉芽腫症』についてのパンフレット

(第1版 2010.10.11)

(1-2版 2010.12.17)

(第2版 2011.12.21)

国立成育医療研究センター