

添付資料 3

インフォームドコンセント

3-1

インフォームドコンセント

説明と同意書

説明および同意書

はじめに

私たちは、ご両親（お子さん）に、北海道大学附属病院での遺伝子治療臨床研究について説明致します。

まず、私たちの研究に参加される全ての人々に適用される、以下の一般的原則を確認される必要があります。

- 1)この研究に参加することは、あくまでも自由意志によるものです。
- 2)この研究をいつ断っても、その後の治療で何らの不利益をこうむることはありません。

この研究の特徴、期待される効果、安全性と危険性、不都合に思われる点や他の関連した事項が、以下に述べられています。この研究に対してご両親が抱いている疑問について、説明を行う医師と十分に話し合ってください。

アデノシンデアミナーゼ欠損症とは

お子さんの病気は、体を構成する細胞の増殖・生存に関わる重要な酵素の一つであるアデノシンデアミナーゼ（以下ADAと略します）を生まれつき欠損していることによって起こる病気です。

ADA欠損症の原因は、ADA遺伝子の異常です。遺伝子は染色体の一部で、酵素などのタンパク質を作るための設計図です。ADA遺伝子の異常のために、この酵素を欠損すると、体中の細胞でもとりわけ免疫の働きを中心となるリンパ球（T細胞、B細胞）は障害を受けて、T細胞を主体に細胞死を起こして著しいリンパ球の欠乏状態となります。その結果、免疫の働きに大きな欠陥を生じます。免疫の働きの欠陥によって、感染症を反復・重症化する状態は免疫不全症と言われております。ADA欠損症は、免疫不全症の中でも最も重篤な重症複合免疫不全症の一つです。

ADA欠損による重症複合免疫不全症では、いろいろな病原微生物（細菌、ウイルス、真菌、原虫など）による感染症を繰り返し、免疫の働きが再建されなければ、ほとんどの患者さんは1歳前後までに重症感染症で死亡します。ですからADA欠損症と診断がついたら、できる限り早く、免疫の働きを再建できる根治的な治療法を考えなければなりません。

ADA欠損症の治療について

お子さんがADA欠損症と診断された時にもお話ししましたが、この病気の根治的な治

療とは、欠乏しているリンパ球を増やして、免疫の働きを再建することです。

もし白血球型の一致する兄弟、姉妹（同胞）がいれば、骨髄移植が第一選択の治療法です。骨髄移植をすることによって骨髄血中に存在する正常な血液幹細胞がお子さんの体内に生着し、血液幹細胞からADAを持つ正常なリンパ球が分化・増殖して免疫の働きは再建され、この病気を完全に治すことができます。しかし、この病気のほぼ3/4のお子さんは、あなたのお子さんがそうであるように、白血球型の一致する同胞がいません。このような場合、考えられる第二の治療法は二つあります。：（1） 組織適合抗原が一部一致した両親いずれかからの骨髄移植、（2） PEG-ADA酵素補充療法。

両親からの骨髄移植において可能性のある危険性としましては移植した骨髄が生着せず拒絶される、移植した骨髄がお子さんの細胞を攻撃する（GVHD: graft versus host disease）、免疫システムが回復するまでの間に感染症にかかる恐れがある、などがあります。

白血球型の一部が一致するご両親のいずれかからの骨髄移植は白血球型が一致している同胞からの骨髄移植とは異なり、その成功率はほぼ50-70%です。ご両親いずれかからの血液幹細胞がお子さんの体の中で働くようになるためには、お子さんに化学療法剤を予め使用することによって、残っているわずかなお子さんの免疫の働きを抑える方法をとる施設もあります。しかし、化学療法剤の使用のために、既に体の中に入っている細菌、ウイルスなどの病原微生物は増えて、重症感染症を起こす可能性が高くなります。化学療法なしでも成功している例（12例中7例、58%）もあります。また、化学療法の効果が不十分で、血液幹細胞の生着不全を起こすこともあります。お子さんの状況によっては化学療法の危険性は相当に高いと考えられます。これに変わる治療法として、ご両親と、お子さんの主治医はPEG-ADA酵素補充療法でお子さんを治療することを既に選択しました。

PEG-ADA（アダジェン）を用いた治療法は副作用はありませんが、補充療法ですから、根治するものではなく、一生続けなければなりません。さらに、アダジェンは大変高価な薬であり、1回の治療費が200,000~300,000円と経済的負担も多大です。

これまでの治療の経験

私たちは白血球型の一致する同胞の骨髄提供者を得られなかったADA欠損症の男児にアダジェンを用いた酵素補充療法下に1995年8月から患児の末梢血中リンパ球を標的に組換えレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療の併用を開始し、1997年3月までに11回の遺伝子治療を反復して行いました。この遺伝子治療によってリンパ球数は500~1000/ μ Lと低値ですが、末梢血単核細胞のADA活性は5~10単位を維持することができるようになり、さらに血中の免疫グロブリンレベルも漸増して正常域下限となりました。遺伝子治療と常用量のほぼ1/2-1/3量のアダジェン併用によって、抗菌剤の予防内服、免疫グロブリン置換療法を中止して、通常的生活とし、小学校にも入学して健全な生活を送ることができています。これまでに、遺伝子治療中の一時的な発熱以外にはこの遺伝子治療に関

連した副反応は認められていません。しかし、ADA遺伝子が導入されたのはT細胞の5～10%のみであるために酵素補充療法を中断することはできていません。また、この遺伝子を発現するT細胞の生存期間には制限があるものと考えています。

これまでの状況

血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究に関しては、臍帯血CD34陽性細胞を標的にした新生児期のADA欠損症での遺伝子治療が1993年にアメリカで行われております。この遺伝子治療では末梢血T細胞にADA遺伝子と酵素活性の発現を認めておりますが、導入遺伝子の陽性細胞は骨髄、末梢血単核細胞の1%以下とごく一部で、酵素補充療法を中断するまでには至っていません。

1999年にはフランスでX連鎖型重症複合免疫不全症（T,NK細胞を欠損する）の患児が自己骨髄血中CD34陽性細胞を標的にレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けて、経過が良好であることが報告されています。ADA欠損症とは病因、病態が異なりますし、アダジェンのような補充療法を受けてはいませんので、この結果をそのまま、ADA欠損症に当てはめることはできません。ただ、血液幹細胞（全ての血液細胞に分化する能力を持つ細胞）に遺伝子導入がより高い効率で可能になったことを示唆する報告として参考になります。

新たな遺伝子治療臨床研究とは

ADA欠損症は、既にお話ししたように遺伝子に異常があり、T細胞を中心にB、NK細胞などのリンパ系細胞で、その欠乏によって細胞死が誘導されているのが病気の本態です。そこで正常のADA遺伝子を、体外でお子さんの血液幹細胞に入れて、その後その細胞を体内に戻し、ADAを作れる血液幹細胞、リンパ系細胞を生みだし、免疫の働きをより全体的に再建しようとするのがこの遺伝子治療臨床研究の基本的な考えです。

計画している遺伝子治療臨床研究はお子さんの骨髄血CD34陽性細胞を分離し、これに遺伝子を入れる方法です。この方法は末梢血リンパ球を標的とする遺伝子導入法とは異なって1回の治療でT、B、NK細胞などより多くの血液細胞に治療の効果が発現される可能性が期待されます。

この遺伝子治療臨床研究では血縁者に骨髄移植の適応となる白血球型一致のドナーが存在しないADA欠損症の患者さんが対象となります。現在受けているアダジェンによる酵素補充療法は逆隔離下にお子さんの健康状態に十分配慮して注意深く中断、もしくは可及的減量を試みた後で治療を始めることにします。それは①アダジェンによる補充療法を併用したこれまでの血液幹細胞への遺伝子治療がいずれも治療後にアダジェンを止められる程度の効果を得られていないことと、②アダジェンが遺伝子導入細胞の体内での優位性を損なっている可能性を裏付けるいくつかの報告がなされたためです。

この遺伝子治療を受けても必要量の血液幹細胞に遺伝子の発現を維持できない可能性もあり、そのような場合には治療効果は認められないこととなります。そのような可能性が示唆される時には速やかにアダジェンを再開します。前処置は致しませんので、治療以前よりもお子さんの免疫の働きが遺伝子治療によって悪くなる可能性は少ないと考えられます。

本遺伝子治療臨床研究について

遺伝子治療は北海道大学附属病院で行われ、1～2ヶ月間の入院が必要です。ADA遺伝子導入血液幹細胞の生着を末梢血中のリンパ球、好中球などの血液細胞で確認するために治療後に2～4週毎に採血を行います。さらに年1-2回の皮膚テストやワクチン接種を行います。遺伝子治療の長期的影響を評価するため、この研究に参加した患者さんを毎年経過観察したいと思います。

(1) ADA遺伝子の導入方法

正常なADA遺伝子をお子さんの骨髓血CD34陽性細胞に入れるために、まず正常なADA遺伝子を組み込んだベクターと言われる運び屋が必要です。ベクターは細胞へ遺伝子を運ぶ働きをします。今回もマウス由来の組換えレトロウイルスベクターGCsap-M-ADAを使用しますが、このベクターは共同研究者であるアメリカ国立衛生研究所(NIH)のCandotti博士から供与を受けます。同博士らはこのベクターを用いてやはり骨髓血CD34陽性細胞を標的に既に遺伝子治療を開始しています。

全身麻酔下にお子さんから骨髓血を採血をします。採血にはは1時間半から2時間半かかります。全身麻酔下の骨髓血採取に関しては別紙にて同意を頂きます。採血される最大骨髓血量は、体重1kg当たり10-15ccです。骨髓血CD34陽性細胞を分離し、レトロネクチン、組換え型ヒトTPO, Stem Cell Factor, Flt3リガンドを併用下に新規の組換えレトロウイルスベクターGCsapM-ADA（共同研究者の米国国立衛生研究所F.Candotti博士供与）によって試験管内で遺伝子導入が行われます。レトロウイルスベクターはお子さんのCD34陽性細胞内に入り、その染色体へ正常のADA遺伝子を運び込むこととなります。このCD34陽性細胞を無菌性試験、ベクターの安全性などを検査した後にゆっくりお子さんの血管内へ点滴で投与します。約1億個程度のCD34陽性細胞の投与を考えております。

これまでに予備実験として、お子さんから少量の骨髓血を採血してCD34陽性細胞を分離し、これにレトロウイルスベクターGCsap-M-ADAを用いてADA遺伝子を入れて、免疫不全症マウスに投与しました。このマウスの体内でCD34陽性細胞の一部は、ヒトB細胞に分化してADA遺伝子を持っていることを確認しています。持続の期間は確認できていませんが、多分化能を持つ血液幹細胞に遺伝子が導入されていることを確認する結果が得られています。

(2)安全性について

この遺伝子治療臨床研究には、安全性の上でいくつかの注意しなければならないことがあります。

注射時の副作用の可能性を最小限に抑えるために、遺伝子導入操作時に微量に混入する可能性のある胎児ウシ血清に対するIgG抗体検査と、アレルギー反応の検査を予め行って対応します。注射している間のお子さんの状態は注意深く観察されます。注射日は骨髓血の採取日から5日後になります。注射には、ほぼ1時間かかります。注射時に起こりうる副作用としては、悪寒、発熱、嘔気、体の痛みなどがあります。自分自身のCD34陽性細胞を注射した後でも、一時的に関節痛や皮膚に紅斑が出現することもあります。もしもお子さんに、これらの副作用が出現した時には、その症状を抑えるために薬剤で治療します。普通に使用される薬剤としては、アスピリン、抗ヒスタミン剤やその他の鎮痛剤、ステロイド剤などがあります。もし薬剤を使っても症状が持続したり悪化する場合には、症状が消失するまで注射を遅くするかあるいは中止します。

お子さんのCD34陽性細胞にADA遺伝子を導入するために使用するレトロウイルスベクターは増殖性を除いてあり、ヒトには無害と考えられています。使用前にはこのことを確認するための検査を致します。しかし何らかの理由で、お子さんの体内で増殖性を再獲得するという可能性はゼロではありません。体内へ戻した細胞に、増殖性ウイルスが長期間にわたって発生したときには、ガンを発症することも起こり得ます。しかし、今回使用するレトロウイルスベクターは、アメリカ食品医薬品庁によって、安全性が確認され、ヒトへの使用が許可されたものです。

また1987年から欧米を中心に、既にほぼ2000人を越える患者さんの遺伝子治療に類似のレトロウイルスベクターは使用されております。北海道大学附属病院で行われた遺伝子治療でもレトロウイルスベクターを用いて11回の治療が反復されていますが、これらも含めてこれまでの所、増殖性ウイルスの発生や、治療を中止するような副作用は認められていません。

しかし、レトロウイルスベクターによる血液幹細胞への遺伝子導入は、ヒトに対してまだ始められたばかりでその効果、安全性は確立されたものではないことを強調しなければなりません。導入する遺伝子によってはマウスではありますが、白血病を発症したとする報告もあるので、この手技がADA欠損症の患者に、いまだ知られていない危険性をもたらすかも知れません。血液幹細胞への遺伝子導入は、ヒトに対する治療のいまだ実験的な形であり、私たちの最大限の努力にもかかわらず、その他の予知できない、場合によっては死亡を含めた重篤な問題が発生する可能性があります。

(3)治療効果

この臨床研究は血液幹細胞を標的とする遺伝子導入の臨床分野における我々の知見を高め、またあなたのお子さんがこのプロトコールに参加することから得られる結果は、研究の進展にも、またお子さんと似たような病気を持った患者さんのためにも有用であろうと考えられます。

私たちは、この臨床研究の結果として、感染症と戦うのに大切なあなたのお子さんの細

胞がADAを産生してくれるものと期待しています。もしそうになりましたら、それらの細胞はあなたのお子さんを酵素補充療法なしに感染症から守ってくれるでしょう。

しかしながら、ヒト血液幹細胞を標的にした遺伝子導入はまだ臨床研究が始められたばかりで、確立されたものではありません。ADA 欠損症に対する、過去のうまくいっていない酵素補充療法を併用した血液幹細胞を標的とする遺伝子導入研究の例に基づくと、あなたのお子さんは生涯 PEG-ADA の補充を必要とすることも予想されます。

(4)費用

あなたのお子さんの本研究にかかる費用であなたの負担するものは何もありません。

患者側の権利・義務等

お子さんが遺伝子治療臨床研究に参加されるかどうかはご両親の自由意志による決定で、決して強制されるものではありません。遺伝子治療臨床研究に参加されることを断られたとしても、その後の治療でお子さんがなんらの不利益を受けないことを保証致します。

遺伝子治療臨床研究に参加することを決められましたら、治療が終わった後の経過観察も長期にわたって当施設で受けられることを希望します。これは遺伝子治療の効果を明らかにするためであり、例えば少なくとも1年間に1回の採血をすることなどを含んでいます。

遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合

もし遺伝子治療を受けられる事で、何らかの副作用がお子さんに生じた場合には、北海道大学附属病院にて適切な治療を致します。退院後の緊急の事態には私達の指示の下で、近くの適切な医療機関で処置を受けられるように配慮致します。これらに関する北海道大学附属病院での医療処置について負担はありませんが他の病院で治療された場合は北海道大学はその費用を補償することはできません。

審査の必要性

今回の遺伝子治療臨床研究は、北海道大学医学部医の倫理委員会、同附属病院遺伝子治療審査委員会での承認を経て、厚生労働大臣の定めるところに従って、厚生科学審議会科学技術部会で審査、決定の後に実施されます。

秘密保持

お子さんの診療記録は、北海道大学附属病院小児科で保管し、秘密を厳守致します。治療に関する情報は公開を原則と致しますが、ご両親の意志に従ってプライバシーを厳守することを約束致します。

その他の関連情報

機密性

この研究の結果を医学雑誌や学会で報告する場合には、お子さんの身元は伏せられます。北海道大学附属病院小児科の医療記録は、法的規制の下に管理されます。

問題あるいは質問

この臨床研究への参加者としてのご両親の権利や、研究に関連した障害などに関して、何らかの問題や、疑問が生じた時には、総括責任者である崎山幸雄(電話011-700-5321)か共同研究者である小林邦彦(電話011-716-1161、内線5951、5954または011-747-0707)、または北海道大学附属病院事務部総務課;(電話011-716-1161、内線6960)に連絡してください。

書類の保管

今後の参考に個人的な記録としてこの書類のコピーを保管するようにしてください。

平成 年 月 日

説明者氏名 _____

同意

この度、アデノシンデアミナーゼ遺伝子を導入した自己CD34陽性細胞(血液幹細胞)によるアデノシンデアミナーゼ欠損症の遺伝子治療臨床研究に当たり、治療の目的と方法、予想される効果と副作用などについて十分に説明を受けました。また他の治療法の有無・内容、及び中止の申し出ができることなども理解し納得しましたので、私達の子供が本遺伝子治療臨床研究に参加することを同意いたします。

平成 年 月 日

平成 年 月 日

立会人

親権者（保護者）等代理人

氏名 _____

氏名 _____

氏名 _____

(続柄) _____

氏名 _____

(続柄) _____

説明書（患児用）

あなたの病気は「アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症」と呼ばれるものです。この病気に罹ると肺炎などの感染症に対する体の抵抗力が弱くなります。この病気では、細菌やウイルスと戦うのに大切な血液細胞の中のリンパ球が正しく働くために必要なタンパク質(ADA)を作ることができないということに問題があります。

私たちはあなたの病気を治療するために PEG-ADA（アダジェン）と言う ADA の注射してます。あなたの病気はこのアダジェンによってかなり良くなりましたが十分ではなく、私たちは七年前にあなたの血液の細胞を使った治療を一年半にわたって行いました。この治療はうまく行って、あなたの健康状態は普通の人と同じように生活しても大丈夫なくらいになりましたが、この治療は効き目がずっと続くやり方ではありませんでした。そのためにアダジェンの注射は今も止めることができずに続いています。そこで、私たちはあなたのお父さん、お母さんと相談した結果、今度は旨くゆくとアダジェンを止めることができるかも知れない新しい治療をあなたの骨髄の細胞を使ってしようと考えています。

この説明文は私たちが新しい治療をどの様にして行うかをあなたにわかってもらうためのものです。

新しい治療のため、あなたに入院してもらいます。この治療では効き目がより永く続き、アダジェンを止めるため、骨の中の骨髄という所から細胞をとりだすことが必要です。このため麻酔薬であなたに眠ってもらい、その間に腰の骨から細胞をとります。骨の中には全ての血液細胞の幹になる細胞、血液幹細胞があるのです。前日に麻酔をかける医師が麻酔薬を使う方法について詳しい説明に来ます。骨から細胞をとる時はあなたは眠っているのです。痛くはありませんが、目が覚めた時に腰が少し痛いかもしれま

せん。アダジェンは今度の治療前に中断する予定ですが、治療の効果が不十分な場合は再開します。

とった細胞から、実験室でまず血液細胞の幹になる細胞、血液幹細胞をとりわけて、ばいようし、ADA を造れるように処理をされます。このかていであなたの血液幹細胞にあなたに欠損している ADA を作る遺伝子を入れるのです。実験室の処理には数日かかります。このような処理を終えた血液幹細胞の準備ができたならそれをあなたの体に点滴でもどします。この時に熱が出たり、気持ちが悪くなったりするかもしれませんが、そのような場合はそれを治す薬を使います。以前の遺伝子治療と違って、何回も繰り返して治療はしません。

治療が終わった後は治療の効き目を調べるため、一ヶ月に1-2回でいろいろな検査をします。主に採血での検査ですが、それ以外の時もありそのつど説明する予定です。治療の効き目がずっと続くかどうか必要な限り検査をします。

私たちはこの治療が今のあなたにとって一番良い治療法だと思っています。必ずうまくいくとは言いきれませんが、あなたのお父さん、お母さんとも良く相談して決めたことです。わからないことや心配なことがあったら、私たちやご両親に話して下さい。

説明者の署名

日付

骨髓血採取についての説明書

骨髓とは

骨髓とは、骨の中心部にある海綿状の造血組織で、白血球（リンパ球）、赤血球、血小板が、ここで休むことなく造られています。骨髓には、これらの血球のもとになる血液幹細胞が含まれています。

どのようにして骨髓血を採取するのでしょうか

骨髓血は採取しやすい腸骨（骨盤骨）から採取します。骨盤の背中側のベルトの位置より少し下の部分で、骨髓穿刺針（鉛筆の芯くらいの太さ）を皮膚の上から刺して注射器で吸引し、採取します。

骨髓穿刺針を用いて、骨盤の背中側の左右でそれぞれ 3～5 カ所、合計で 6～10 カ所くらいの皮膚の穴から、1 回に数 ml から十数 ml 程度の骨髓血を注射器で吸引します。同じ皮膚の穴から何回も骨盤に刺し直しますから、骨盤そのものに数十回から百回以上針を刺すこととなりますが、骨に刺した針穴も、自然にふさがります。

採取する骨髓血の量は患者の体重 kg あたり 10～15ml を目標として採取します。ただし採取量は負担にならない範囲で設定されます。骨髓血採取によって血液をつくる力が落ちることはありません。また骨髓機能は約 2 週間から 1 ヶ月位で回復します。骨髓血採取によって貧血に陥らないように、前もって自己血を冷蔵保存しておいて、採取当日に返血致します。

骨髓血採取と麻酔の安全性について

骨髓血採取は、腸骨（骨盤骨）に太い針を何回も刺し注射器で吸引するため、麻酔をかけて行う必要があります。麻酔は原則として全身麻酔で行います。

全身麻酔をかける前には、浣腸や剃毛（うぶ毛などを剃る）を行うことがあります。麻酔前投与薬注射なども行います。また各種薬剤の投与や輸血をするための静脈点滴ルートを確認します。

麻酔導入薬を注射して意識が薄れてから、口から気管に柔らかいプラスチックの管を挿入して麻酔ガスと酸素を送り込み人工呼吸器で呼吸をコントロールします。また麻酔中は、定期的に血圧を測定し、心電図モニター（監視装置）などをとりつけて麻酔医が厳重に監視し続けます。

骨髄血採取にかかる時間は、手術室に入ってから出てくるまでが 2～4 時間ぐらいで、そのうち麻酔をかけている時間は 1～3 時間ぐらいです。

麻酔中の合併症としては、血圧低下、不整脈などを時に一過性に認めます。

骨髄血採取のあと

麻酔からさめたあと、骨髄穿刺部位の痛み、頭痛、気管チューブを抜いた後の喉の痛み、吐き気などが残ることがあります。吐き気などは翌日までにはほとんど消えます。また、採取後、37～38 度の熱がでることがありますが、これもふつう 1～2 日でおさまります。