

(1) 対象となる患者さん

この臨床研究では、16歳から40歳までの家族性LCAT欠損症と診断された患者さんで、その病気の症状が進行していて将来において生活するうえで支障が出る可能性が高いと担当医師が判断した患者さんを対象とします。

またさらに、参加いただくためには、この臨床研究についての説明を受けられた後にご自身の判断で臨床研究への参加の同意を文書にて表明していただくことと、その後（あるいは直後）に行う検査などの結果をもとに「遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という）」という専門家が集まった委員会で参加が妥当と判断されることが条件です。このため、あなたがこの臨床研究への参加に同意された場合でも、委員会での判断により参加できないことがありますのでご了承ください。

(2) 治療の方法

この臨床研究についての説明を受けられ、その内容を十分に理解されたうえであなたご自身の判断で文書にて参加することに同意された後に、以下の手順で治療を行います。

① 適格性の調査（臨床研究参加のための条件を満たしているかどうかの調査）

この臨床研究への参加について文書で同意をいただきましたら、できるだけ早い時期に事前検査（ウイルス検査と血液検査、尿検査）を受けていただきます。また、あなたのこれまでの病歴や病状などをカルテなどの記録から調べさせていただきます。この検査と調査によって、あなたの身体の状態や病気の状態を調べ、臨床研究に参加いただけるかどうかを審査委員会で判断します。

なお、検査項目の中に24時間の尿を集めて行う項目が含まれていることから、検査のために1日入院（1泊2日）をしていただくこととなります。

② 皮下脂肪組織の摘出

臨床研究への参加が決まりましたら、LCAT遺伝子を組み込む前脂肪細胞を採取するために、皮下脂肪組織の摘出手術を受けていただきます。摘出手術は、腹部に局所麻酔を行った後、メスで臍部（へそ）の周辺部を約3mm程度切り開き、手動の脂肪吸引器具を用いて約20gの皮下の脂肪組織を吸引摘出します。この際、

あなたの腹部の脂肪が少なかったり硬かったりして脂肪吸引による摘出手術ができない場合は、腹部の適当な場所を3~5cm程切り開いて皮下の脂肪組織を切り取る手術を行います。手術終了後は切開部を糸で縫い合わせ、手術翌日と1週間後に手術部位に問題がないかを診察します。また1週間後の診察時に手術部の抜糸を行います。

なお、手術日から翌日にかけて、手術後の診察と身体の状態を診るために1日入院（1泊2日）をしていただきます。また、この間のあなたの身体の状態を調べるために検査（血液検査、尿検査）を受けていただきます。

③ LCAT 遺伝子を導入した前脂肪細胞の製造と投与

摘出した皮下脂肪組織から脂肪細胞を分離し、更に特殊な培養法（天井培養法）を用いて前脂肪細胞のみを選別し、選別した前脂肪細胞にLCAT 遺伝子を組み込みます。LCAT 遺伝子を前脂肪細胞に入れ込むために、LCAT 遺伝子を組み込んだベクターといわれる遺伝子の運び屋が必要で、この臨床研究ではレトロウイルスベクターを使用します。レトロウイルスベクターを用いてLCAT 遺伝子を組み込んだ前脂肪細胞を、あなたの治療に必要な細胞数になるまで培養しますが、この間に、この前脂肪細胞の性質が変わったりしていないか、この細胞を体内に戻す際に副作用などをおこすような不純物が含まれていないかどうかについて、厳しい検査を行います。

これらの検査に合格し、また必要な細胞数まで増やされた前脂肪細胞は、培養液などを除くために十分に洗った後、あなたの腹部の皮下脂肪組織の中に注射により戻されます。なお、前脂肪細胞を皮下脂肪組織内に定着させるため医療用として広く用いられている生理的組織接着剤（血液を凝固させるフィブリノゲンを主成分とする製剤で、組織の接着や閉鎖に用います）と混ぜた後、注射します。

あなたの脂肪組織を摘出してから、LCAT 遺伝子を組み込んだ前脂肪細胞をあなたの体に戻すまでの期間は、おおよそ3週間から4週間かかります。

④ 投与前後のフォローアップ（検査や調査について）

このLCAT 遺伝子を組み込んだ前脂肪細胞をあなたの体に戻すにあたって、あなたの体に対して副作用などの悪い影響が出ないかどうか、また体に戻した前脂肪細胞に組み込んだLCAT 遺伝子が期待通りにはたらき、あなたの病気の治療に

役立っているかどうかについて調べるために、投与する前から投与の後5年間に
おいて、その節目で何度となく検査や調査を受けていただきます。

そのスケジュールについては別紙に示す通りであります。これら検査のほと
んどは採血を伴う血液検査であります。また、24時間の尿を集めて行う検査も
含まれていることから入院して検査を行っていただくこともあります。LCAT遺
伝子を組み込んだ前脂肪細胞をあなたの体に戻す前後におけるあなたの体の様子
を慎重に観察し、血液中に増殖性ウイルス（「自己を複製し、増殖することのでき
るウイルス」のことをさします。詳しくは11ページを参照ください）が存在し
ないことが確認されるまで、個室に入院する必要があります。その期間は、投与
前日から投与1週間（7泊8日）程度と予想されますが、個室入院期間中には個
室外に出る自由が制限されます。また、排泄物等は消毒薬などを使用して特別な
ウイルス不活性化処理（ウイルスを死滅させる処理）を行います。増殖性ウイル
スの現れる危険性は極めて低いと考えられていますが、これらは増殖性ウイル
スが環境中に散らばって自然界の生物及び微生物に影響を与える可能性を最小限に
抑えるための予防的措置ですので、ご協力をお願いいたします。

これ以降にも、別紙のスケジュールに従って、通院診察あるいは入院診察（1
泊2日）にて検査や調査を行っていただきます。

この臨床研究の評価は投与した後の6カ月間で行いますが、体に戻した前脂肪
細胞の長期における安全性や治療効果の持続性を調べるために、更に4年6カ月
（投与後5年間）にわたり、検査や調査を行う予定です。

これ以降も、担当医師から定期的に連絡をとり、症状の把握に努めます。また
必要と判断した場合は来院していただき適切な検査・処置を行う場合があります。

可能な限りの別紙のスケジュールに従って、通院診察あるいは入院診察（1泊
2日）にて検査や調査を行っていただきます。

⑤ この臨床研究期間中における注意事項

あなたが、この臨床研究による治療を受けている間は、この病気の治療のため
に新しい治療を始めたり、新しいお薬を飲み始めたりはしないでください。必ず、
それらを始められる前に、担当医師に相談をしてください。また、熱が出たり、
下痢を起こしたり、頭痛が起きたりして、その症状の治療のためにお薬を飲まれ

た場合には、その後の最初の診察の時に、必ず担当医師に連絡してください。

また、この臨床研究による治療を受ける前から、低脂肪食や低蛋白食などの食事療法を行っておられる場合は、担当医師とも相談しながらその治療内容を変えないで、この臨床研究期間の間も続けてください。

4. この臨床研究の予定参加期間

この臨床研究に参加された場合の予定参加期間は、あなたがこの臨床研究への参加に文書にて同意された日から脂肪組織摘出手術を受けるまで最低 1 週間、脂肪組織摘出術を受けられてから LCAT 遺伝子が組み込まれた前脂肪細胞があなたの体に戻されるまで 3 週間から 4 週間を要します。その後、この治療法の評価のために行う安全性や効果をみるための検査や調査を行う観察期間が 6 ヶ月間設定されていますので、合計で臨床研究の評価を終えるまでには 7 ヶ月から 7 ヶ月半の期間を要します。また、あなたの体に戻された前脂肪細胞の長期にわたる安全性や効果の持続性をフォローアップする目的で、臨床研究の評価後更に 4 年半の間にわたって検査や調査を行います。これら期間を全て含めて、5 年と 2 ヶ月の参加期間となります。これ以降も、担当医師から定期的に連絡をとり、症状の把握に努めます。また必要と判断した場合は来院していただき適切な検査・処置を行う場合があります。

5. この臨床研究への予定参加人数

この臨床研究では、3 名の家族性 LCAT 欠損症の患者さんに参加いただくことを予定しております。

6. この臨床研究において起こるかもしれない危険性と予想される治療の効果

この臨床研究で実施しようとしている新しい治療法（LCAT 遺伝子を組み込んだ前脂肪細胞を用いた遺伝子治療）は、まだ実際の患者さんに行われたことがありませんので、その危険性や治療効果などについては、わかりません。この臨床研究において起こるかもしれない危険性についていくつかの注意しなければならない点、またこの治療による予想される効果について以下に説明いたします。

(1) この臨床研究において起こるかもしれない危険性

1) レトロウイルスベクターを用いることにもなう危険性について

LCAT 遺伝子を前脂肪細胞に組込むためにはベクターといわれる遺伝子の運び屋が必要です。この臨床研究ではモロニー Maus 白血病ウイルスと呼ばれ、マウスに白血病を引き起こすレトロウイルスベクターを用いています。このベクターは、安全性を高めるための種々の工夫が施され、細胞の中で単独で増えることができません。また、LCAT 遺伝子を含むベクターを患者さんに服用あるいは注射するようなことは行わず、前脂肪細胞にこれを取り込ませた後で患者さんの皮下脂肪組織へ戻します。したがって、前脂肪細胞以外の細胞にこのベクターが組込まれることはなく、また前脂肪細胞が皮下脂肪組織以外の組織へ移動することはないと考えられています。このようにこのベクターに伴う危険性は極めて低いと考えられますが、思いがけない副作用が起こる可能性は否定できません。

① 増殖性ウイルス（自己を複製し、増殖することのできるウイルス）に関する危険性について

この遺伝子治療に用いるレトロウイルスベクターは単独で増殖できないよう設計され、安全性や品質検査に合格したものを用いています。また、LCAT 遺伝子を導入した前脂肪細胞は安全性を確認した後、患者さんの皮下脂肪組織に戻しており、今までに行われた動物実験や基礎研究において増殖性ウイルスの発現は認められていません。さらに、1987 年から欧米を中心に、すでに 3000 人を超える患者さんの遺伝子治療として類似のレトロウイルスベクターが使用されていますが、これまでのところ、増殖性ウイルスの発生、それに起因する副作用ともに認められていません。以上のように、このベクターの特性および使用経験から増殖性ウイルスが現れる可能性は極めて低いと考えられます。しかし、なんらかの理由により患者さんの体内で増殖性ウイルスが長期間にわたって発生した場合、がんを発症する可能性が考えられます。このため、この臨床研究では定期的に検査を行い、あなたを注意深く観察します。万が一増殖性ウイルスの発現が疑われる場合には、精密検査などを実施するなど十分な症状の把握を行った後、適切に対処いたします。

② 遺伝子が細胞の染色体に組み込まれることによる危険性について

レトロウイルスベクターは遺伝子を染色体に組み込むため長期間の治療効果が期待できます。反面、染色体の思い通りの位置に遺伝子を組み込むことができず、また一度組み込まれた遺伝子は取り除くことができません。レトロウイルスの組み込み位置によっては、他の遺伝子を壊したり、あるいは他の遺伝子に悪い影響を与えるなどして、細胞ががん化する危険性があり、実際、このような症例がフランスとイギリスで起きたことが報告されました。以下にこの報告について説明いたします。

I. X連鎖重症複合免疫不全症で報告された白血病の発症について、

ある種の白血球が足りず、細菌やウイルスに全く抵抗力を持たない X 連鎖重症複合免疫不全症という遺伝病に対して、1999年からフランスでレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が始まり、十分な治療効果が得られました。ところが、その後、フランスで治療を受けた10名の患者さんのうち4名が白血病（リンパ球のがん）を発症しました。これらの患者さんは化学療法を受け、3名の症状は改善されましたが、残念ながら1名は死亡しました。また、イギリスで行われた同様な治療では10名の患者さんのうち1名が白血病を発症しましたが、化学療法で症状は改善されました。がん化の引き金となるがん遺伝子の近くにレトロウイルスが組み込まれたことに加え、この治療はある種の白血球を増やす作用を期待した遺伝子治療であるという特殊な事情が重なり、白血病になってしまったと考えられます。

II. この臨床研究で行われる遺伝子治療で白血病様の症状が起こる可能性について

フランスとイギリスの遺伝子治療で用いられた導入遺伝子は免疫という生存に直接関わる遺伝子であるのに対して、この臨床研究で用いる LCAT は不要なコレステロールを回収するために必要な酵素です。フランスとイギリスの場合は造血幹細胞という骨髄に存在し血液を造る働きをもつ細胞に遺伝子を導入しますが、この臨床研究では脂肪細胞のもととなる前脂肪細胞を用いています。フランスとイギリス以外で実施されているレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療では、白血病様の症状はこれまでのところ報告されていません。また、この臨床研究で用いるベクターはフランスとイギリスで用いられたそれよりもがん化の危険性が低く、今までに行われた動物実験や基礎研究においてがん化は認められていません。

現在の時点では、この臨床研究で同様な副作用が起こる可能性は低いと考えられますが、それを完全には否定できません。そこで、この臨床研究では定期的に検査を行い、あなたを注意深く観察します。万が一、がんの発症が疑われる場合、精密検査を実施します。これでがん化が認められた場合、周辺部位を含むがん化部位を摘出するなどして、適切に対処いたします。

2) 手術にともなう危険性

脂肪組織の摘出手術は形成外科および美容整形科で広く行われており、その安全性は十分確認されております。しかしながら、まれに下記のような症状があらわれることがあります。

① 痛み

脂肪組織の摘出手術は局所麻酔を注射した後で行ないますが、術後において、違和感や痛みが残る場合があります。この場合に鎮痛薬を飲んでいただくなど適切な処置を行います。

② 感染症の可能性

LCAT 遺伝子を組込んだ前脂肪細胞の製造は細菌などの不純物や不要物が紛れ込まないように細心の注意を払って作業を行い、しかもこれらの物質が含まれていないことを検査で確認した後治療に用いるため、この前脂肪細胞は完全に無菌的です。また、切開部の処置を含め手術は細菌感染が起こらないように慎重に行います。このようなことからこの治療に伴う感染の危険性は極めて低いと考えられます。また、この前脂肪細胞をあなたの皮下脂肪組織へ移植する際に血清アルブミンや生理的組織接着剤を加えますが、これはヒトの血液を原材料として用いているため製造工程において感染症の原因となる細菌やウイルスの不活性化・除去またこれらの混入防止などの様々な安全対策が講じられています。今までに本製剤の使用による感染症は報告されておらず、この使用にともなう感染症の危険性は極めて低いと考えられます。前脂肪細胞を培養する際に牛の血清を用いますが、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリア等）で飼育された牛の血清に放射線を照射し細菌やウイルスの不活性化を確認した血清を用いております。したがって、この使用にともなう感染症の危険性は極

めて低いと考えられます。

この臨床研究では、前脂肪細胞移植後のあなたの経過を十分に観察するとともに、万が一、感染症が疑われるような症状が発生した場合には、抗生剤などの投与を行うなど適切な処置を行います。

3) 子孫（お子さん）への影響の可能性

この臨床研究では前脂肪細胞に遺伝子を体外から導入させ、服用や注射などで遺伝子を直接体内へ取り込むようなことは行いません。卵子や精子などの生殖細胞に遺伝子を直接導入することはなく、親から子へと伝わる遺伝子そのものに直接手を加えることもありません。この臨床研究で行う遺伝子治療はこのような特徴を持つため、この治療が将来生まれる子またはその子孫に影響を与えることはありません。しかし、この遺伝子治療はまだ実際の患者さんを対象に行われたことがなく、現在の段階では子孫への影響を完全に否定することができません。このため、あなたが現在妊娠またはお子さんに授乳している場合、あるいは妊娠を希望している場合はこの臨床研究に参加できませんのでご了承ください。

4) 免疫反応（体内に入ってきた異物を除去する生体反応）が起きる危険性について

今までに行われた動物実験や基礎研究から、LCAT 遺伝子が組込まれた前脂肪細胞は正常なLCATを分泌することが確認されています。しかし、家族性LCAT欠損症の患者さんではLCATが存在しないあるいは分泌量が少ないため、このLCATを異物として認識しこれを除去しようとする反応（免疫反応）が起きる可能性が考えられます。一方、LCAT 遺伝子を組込んだ前脂肪細胞の製造には細心の注意を払って作業を行い、しかもこれらの物質が含まれていないことを検査で確認した後治療に用いますが、万が一、製造工程において細菌などの不純物や不要物が紛れ込んだ場合には、これら不純物を異物として除去しようとする反応（免疫反応）が起きる可能性が考えられます。免疫反応が起きていないか定期的な検査や観察を行い、免疫反応が疑われた場合には適切な処置を行います。

5) その他、予想できない危険性

上記以外にも予想できない重い副作用が現れる可能性があります。その一部は個人

差によるものと考えられます。予想できない副作用の中には回復不可能なものが含まれる可能性があります。このような場合、できる限り適切な処置を速やかに行います。

(2) この臨床研究において予想される治療の効果

治療効果については、これまでに行った動物実験や基礎研究の結果から考えますと、LCAT 遺伝子を組み込んだ前脂肪細胞を体に戻すことで、血中に LCAT が作り出され、LCAT 欠損によって引き起こされる角膜混濁による視力障害あるいは腎機能障害、溶血性貧血や HDL-コレステロールの異常な減少などの症状が改善される、あるいは好影響を与える可能性があることが推察されますが、まだヒトでの確認はなされていないことをご理解ください。

7. この臨床研究に参加しない場合の他の治療法

現在のところ、あなたの病気に対する根本的な治療法はありませんが、コレステロールの組織への蓄積を抑え、角膜や腎臓への障害の発生などの病状の進行を遅らせるために、低脂肪食などの食事療法により脂肪の採り込みを制限する治療がなされています。また、これまで、全血または血漿輸血による LCAT の補充治療が行われた例がありますが、その補充効果は 1 週間程度しか維持できなかったとの報告があります。

8. この臨床研究への参加中にあなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われますが、もし臨床研究の期間中あるいは終了後に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診療と治療を行います。この診療と治療の費用については病院が負担しますので、あなたに負担をかけることはありません。しかし、この診療と治療に要する期間に対する休業補償、後遺障害に対する補償や医療手当てなどの金銭的な補償は受けることはできません。

また、あなたの故意または重大な過失によって健康に被害が生じた場合、病状が悪化して治療方法を変える必要が生じた場合や明らかにこの臨床研究と関係のない原因で健康に被害が生じた場合には、あなたがこの臨床研究への参加を中止した以降の診療と治療の費用は、通常の保険診療となります。

9. この臨床研究への参加はあなたの自由意思によるものです

この試験へ参加するかどうかは、あなたご自身が決めることであり、あなたの自由です。あなたご自身の意思を大切にしますので自由な判断で決めて下さい。また、一度参加を決められた後でも、いつでもどんな理由であっても途中で参加を止めることができます。

たとえば、参加することに同意されない場合や途中で止められる場合、担当医師に悪いのではないだろうか、適切な治療が行われなくなるのではないだろうかといったような心配をされるかもしれませんが、決してそのようなことはありません。あなたがこの試験に参加しなくても、あるいは途中で参加を止められても、今後の治療において何ら不利益を受けることはありません。いずれの場合もあなたの治療には最善を尽くします。

10. この臨床研究に関する情報は速やかにお伝えします

この臨床研究の計画が変更される場合や、研究期間中に副作用などの新しい情報があった場合など、あなたの臨床研究への参加する意思に影響を与える可能性がある情報が得られたり発生した場合は、担当医師より速やかに詳細な説明が行われます。あなたが不安を覚えるような重要な情報が得られた時には、このまま試験を続けるかどうかについてあなたの意思を確認いたします。

11. この臨床研究への参加を途中で中止させていただく場合があります

この臨床研究の実施中に、あなたを含めた患者さんにおいて、重い副作用が発生しこの治療法の安全性に問題がある、治療の効果が全く認められず臨床研究を継続する

こと自体に問題があるなどと審査委員会で判断された場合は、この臨床研究全体が中止されます。

また、あなたの病気の症状が進行し他の治療法に変更する必要性が生じた場合、重い副作用が起こり臨床研究の継続が難しくなった場合あるいはあなたの臨床研究への参加がこの臨床研究へ参加するための条件を満たしていないことが LCAT 遺伝子を組み込んだ前脂肪細胞を体に戻して以降にわかった場合など、担当医師あるいは審査委員会の判断であなたの参加を中止することがあります。

なお、いずれの場合においても、臨床研究への参加を中止した以降においても、担当医師が必要な適切な処置を行います。また、それと同時に、中止後の経過を引続き調べさせていただき、今後の治療のための貴重な資料としてまとめさせていただくこともありますことをご了承ください。

12. この臨床研究に参加された場合、あなたのカルテなどの臨床研究に関する資料などが臨床研究中あるいは臨床研究終了後に調査されることがあります

この臨床研究が、病院の審査委員会で認められ病院長が許可した臨床研究計画書に基づいて行われているか、患者さんの人権が守られて進められているかなどを確認するために、担当医師以外のこの臨床研究の関係者（病院の職員など）、審査委員会委員および厚生労働省担当官（厚生科学審議会員を含む）が、あなたのカルテなどの医療記録をみることがあります。しかし、どの場合においても、あなたから得られたデータが、報告書などにおいてあなた自身のデータであると特定されるようなことはありませんのでご安心ください。

13. この臨床研究結果が公表される場合においてもあなたの身元が明らかになることはありません

あなたがこの臨床研究への参加に同意をされた時から、あなたに関するデータやこの臨床研究で得られたあなたに関するデータは、コード番号などで匿名化されます。従いまして、この臨床研究で得られたデータが今後報告書などにまとめられ、またその結果を医学雑誌や学会において公表されることがありますが、いずれの場合においても、あなたの情報やデータ（診察や検査結果）を使用する際には、あなたの名前は

コード番号などで置き換えられ、あなたの個人的な情報は一切分からないようにしますので、プライバシーは守られます

また、この臨床研究で得られたデータは、この臨床研究以外の目的で使用されることはありません。

なお、あなたがこの臨床研究への参加同意書にご署名されますと、あなたに関するこれまでの診察記録や検査結果などのデータも使用させていただくことに同意されたこととなりますので、そのことをご了解ください。

14. この臨床研究への参加に同意された場合に守っていただきたい事項

あなたがこの臨床研究に参加いただく場合は、次のことを守ってくださるようお願いいたします。もし、守っていただけなかった場合、せっかく参加していただいているいろいろな検査や診察を行っていただいていたデータが使えなくなることになってしまいます。また、守っていただけなかった結果、副作用が起こったり、その発見が遅れたりして重大な状況になってしまう可能性や、治療の効果が得られなかったりする可能性もあります。

- ・ あなたが臨床研究を中断あるいは中止したくなった場合は、担当医師に相談してください。あなたの意思を十分に尊重して対応します。
- ・ あなたが他の医師あるいは他の病院などで治療を受けている場合、あるいはこれから受けようとする場合は、担当医師に相談してください。あなたに同意をしていただいたうえで、担当医師から他の医師あるいは病院に、あなたがこの臨床研究に参加していることを知らせさせていただきます。
- ・ もし、あなたが担当医師に相談しないで他の医師あるいは病院で治療を受けた場合は、その後でも結構ですので、必ず担当医師にそのことを伝えてください。
- ・ この臨床研究ではいろいろな検査や診察を受けていただきますが、その実施する時期が決まっていますので、決められた日に必ず来院するようにしてください。可能な範囲で日程の調整を行いますので、あなたに不都合などがある場合は、担当医師にお知らせください。
- ・ 受けていただいた検査や診察の結果によりましては、追加の検査や診察を受け