

は、人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を十分に考慮し、慎重に選定する。また、実施症例の決定にあたっては、実施施設長が本遺伝子治療臨床研究の総括責任者からの要請により、諮問機関である「遺伝子治療臨床研究適応判定委員会（9-3-1参照）」の開催を同委員委員長に要求する。同委員会は迅速にかつ十分に症例の適応性を審議し、その適応性の有無を実施施設長に文書として提出し、実施施設長は実施許可に関する判断を委員会の判断を参考に総括責任者に伝える。

9-2-1. 被験者の選定基準

1. 遺伝子学的検査により gp91^{phox} に異常のある X-CGD と診断された男性
2. 3歳以上、体重 10kg 以上
3. 最低 3 ヶ月以上の生存が可能と推測される症例
4. 患者もしくはその法定代理人（家族、配偶者、親権者等）からの本遺伝子治療臨床研究に対する文書による同意が得られている症例
5. ドナー不在あるいは全身状態不良等なんらかの理由にて移植医療の適応とならない症例
6. 治療に抵抗性を示し、治療を行っても症状の悪化が危惧される症例
7. 以下に示す心肺肝腎機能を有する症例
performance status (PS) 0-2 (別添)
左室駆出率 $\geq 50\%$
安静時の動脈酸素飽和度 (SpO₂) $\geq 95\%$
AST、ALT $\leq 100\text{IU/L}$
体表面積 (1.73m²) 補正クレアチニン・クリアランス (Ccr) $\geq 70\text{ml/min}$
随時または食後 2 時間後の血糖値 $\leq 200\text{mg/dl}$ 、HbA1c $\leq 9\%$
8. 治療期間中及び治療終了後 5 年間の避妊に同意した症例

9-2-2. 被験者の除外基準

1. X-CGD 以外の症例あるいは女性例
2. 文書による同意が得られない症例
3. HIV 陽性例
4. 悪性腫瘍併発例
5. ウイルス性脳炎等の活動性病変がある症例
6. 重篤な精神障害を有する症例

7. 重篤な合併症を有する症例（心疾患、肺疾患等）
8. 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
9. 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
10. その他、総括責任者が不相当と認めた症例

9-3. 本遺伝子治療臨床研究に関連する各委員会

本遺伝子治療臨床研究を円滑に、かつ適正に実施するために、国立成育医療センター内に下記の委員会を設置する。

9-3-1. 遺伝子治療臨床研究適応判定委員会

実施施設長は、本遺伝子治療臨床研究が承認された時点で、国立成育医療センター内に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」）を設置し、委員長を任命する。委員の選任法は別途定める。当適応判定委員会は遺伝子治療臨床研究において実施される症例の適応判定を行う。

9-3-2. 遺伝子治療臨床研究評価委員会

実施施設長は、本遺伝子治療臨床研究が承認された時点で、国立成育医療センター内に遺伝子治療臨床研究評価委員会（以下、「評価委員会」）を設置し、委員長を任命する。委員の選任法は別途定める。当評価委員会は遺伝子治療臨床研究において実施される症例の評価を行う。

9-3-3. 遺伝子治療臨床研究審査委員会

実施施設長は、本遺伝子治療臨床研究が、生命及び医の倫理に基づき、また、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」を遵守し、適正に行われるようにするために遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下、「審査委員会」）を設置する。当審査委員会は、本遺伝子治療臨床研究の実実施計画及び実施の適否について、科学的観点ならびに倫理的観点から審査する。委員長は実施施設長が任命し、委員の選任法は別途定める。

9-4. 被験者の同意の取得法

本遺伝子治療臨床研究を実施するにあたっては、総括責任者あるいはその代理の医師が、本遺伝子治療臨床研究の適応となると考えられる患者(被験者)に対し、添付資料三-5-2(「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究」参加のしおり)を基に、下記の1~9の事項について説明したうえで、患者自身の自由意思により本遺伝子治療臨床研究の参加の同意を文書にて得る。被験者が3~18歳の小児あるいは文書による同意が得ることが困難な被験者の場合は、その法定代理人(家族、配偶者、保護者、親権者等)に対して同様の説明を行ったうえで、本遺伝子治療臨床研究に参加する旨の同意を文書にて得る。

1. X-CGDの病態説明
2. X-CGDに対する現行の治療法の説明及びその治療効果
3. 本遺伝子治療臨床研究の目的及びその方法
4. 予想される効果及び危険性
5. 被験者が遺伝子治療臨床研究への参加は強制ではなく、同意しない場合でも決して不利益を被らないこと
6. 被験者が遺伝子治療臨床研究への参加について同意した場合でも、随時これを撤回できること
7. 被験者の人権は確実に保護されること
8. 被験者の個人情報保護されること
9. その他、本遺伝子治療臨床研究の体制等

9-4-1. 被験者が小児の場合の同意の取得法と家族への支援体制

被験者が18歳以下の小児の場合、被験者本人のみならず、代わりに同意を表明することとなる保護者等について、本遺伝子治療臨床研究についての文書による同意の取得ならびに治療経過中の精神的負担に関して、特別な配慮が必要となる。そのため、被験者及びその保護者に対して、これら精神的負担を少しでも軽減することを目的に、国立成育医療センターにおいて臨床心理学の専門チームを作り、説明、同意、実施、実施後の全経過を通じて積極的な心理的支援を行う。

9-5. 実施期間及び目標症例数

実施期間は、関係各省より承認を得た時点から3年間で、目標症例数を5症例と設定する。

9-6. 遺伝子治療臨床研究の実施方法

9-6-1. 対照群の設定

特に設けない

9-6-2. 遺伝子導入方法（安全性及び有効性に関する事項は除く）

9-6-2-1. 無菌性の確保

本遺伝子治療臨床研究の実施施設である国立成育医療センター研究所内に設置した P2 レベルの遺伝子導入専用培養室を使用する。入室時は消毒液による手洗いとガウンテクニックを確実に実行する。使用する器具、試薬品は全て無菌的なものを使用し、可能な限り使い捨てとする。また、同時に複数の被験者の細胞を扱わず、可能な限り閉鎖系操作により細胞を調製する。これら培養室への入室法は別途、標準作業手順書（standard operating procedure; SOP）にて定める。

9-6-2-2. ベクターの入手先及び保存法

使用するウイルスベクターは米国の Magenta 社が GMP 基準に準拠して製造したレトロウイルスベクター（293-SPA-MFGS91-155）を用いる。輸入にあたっては、厚生労働省から本遺伝子治療臨床研究の承認が得られたのちに、必要な手続きを執ることとしている。ウイルスベクターの感染力は、凍結しても保たれるので、輸入後はベクター上清を-80℃の冷凍庫に使用時まで保管する。なお、輸入したウイルス上清の一部を解凍し、前述の「国立成育医療センターにおけるウイルス上清の受け入れ試験（pX）に基づき、遺伝子導入効率、RCR の存在の有無、マイコプラズマを含む無菌性ならびにエンドトキシン等の検査を行う。

9-6-2-3. 被験者からの末梢血 CD34 陽性細胞の採取

被験者からの自己末梢血由来 CD34 陽性細胞の採取は、「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」（2003

年4月21日改定第3版)ならびに共同研究者の Malech 博士らが報告した慢性肉芽腫症患者からの G-CSF 誘導末梢血 CD34 陽性細胞の採取法 (25) に基づいて行われる。採取に関する詳細は別途「被験者末梢血由来 CD34 陽性細胞採取のための手順書」に示されるが、概略は以下の通りである。

被験者の健康状態を視診、聴診、触診ならびに各種検査 (血液、尿、胸部単純 X 線写真、心電図など) にて確認し、末梢血由来 CD34 陽性細胞の採取が可能と判断された場合、体重あたり 10mg の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF、グラン キリンファーマ株式会社、10mg/kg) を 5~6 日間、一日一回皮下投与する。投与終了日に血液分離装置 (Baxter 社 CS-3000) にて末梢血単核球分画を採取する。得られた末梢血単核球より CD34 陽性細胞を CliniMACS (Miltenyi Biotec 社) を用いて分離し、純度ならびに細胞数を確認した後に生理食塩水にて洗浄して遺伝子導入の標的細胞とする。一部は検査用として保存する。

9-6-2-4. 標的細胞への遺伝子導入

分離した末梢血由来 CD34 陽性細胞を用いて遺伝子導入操作を行う。これら操作に使用する培地は、1%ヒト血清アルブミン添加 X-VIVO 10 (Lonza 社) に 2.5mg/ml アンホテリシン B (ファンギゾン、プリストル)、100U/ml ペニシリン G、100mg/ml ストレプトマイシンを添加したもので、サイトカインとして stem cell factor (SCF、100mg/ml)、thrombopoietin (TPO、100mg/ml)、FLT3-L (100mg/ml)、interleukin-3 (IL-3、10mg/ml) をこれら培地に加える。遺伝子導入の詳細は別途、「被験者末梢血由来 CD34 陽性細胞への遺伝子導入のための手順書」に示されるが、概略は以下の通りである。

分離した CD34 陽性細胞を、上記培地を用いて $1.0 \sim 5.0 \times 10^5$ /ml に調製し、炭酸ガス透過性バック (CultiLife Spin™、タカラバイオ) にて、37℃、5% CO₂ の条件で 24 時間培養する。その後、細胞を 37℃ で迅速に融解したレトロウイルスベクター上清 MFGSgp91 に浮遊させ、組換えヒトフィブロネクチン CH-296 RetroNectin® (タカラバイオ) を固相化した RetroNectin® 固相化培養バッグに移し、2 時間遠心操作にて CYBB 遺伝子を CD34 陽性細胞に導入する。感染操作終了後、再び、細胞を培地に浮遊させ、22 時間培養する。その後、同様の感染操作を、感染効率を確認しながら、2~3 回行う。

遺伝子導入操作終了後、遺伝子導入細胞を生理食塩水等にて十分に洗浄し、回収する。その際、検体の一部を用いて無菌性検査ならびに遺伝子導入効率を確認する。検査項目は、無菌性検査 (グラム染色、BACTEC™ NR16A、NR17A)、エンドトキシ

ン検査、マイコプラズマ検査、遺伝子導入効率 (gp91^{phox} 遺伝子の PCR、7D5 抗体を用いた FACS 解析)、RCR の検出 (envPCR)、細胞表面マーカーの解析等である。

9-6-2-5. 遺伝子導入細胞の患者への投与

上記、検査にて安全性が確認された遺伝子導入細胞のうち、5%は検査用として保存する。残り 95%の細胞を 1% ヒト血清アルブミンを含む生理食塩水にて再浮遊し、注射器あるいは輸血バッグにて患者に投与する。総投与量は体重あたり 10ml (10ml/kg) であり、総投与細胞数は体重あたり 6×10^6 個 (6×10^6 /kg) とする。投与方法は静脈内投与であるが、最初に総投与量の 2~5%の量をゆっくりと投与し、その後、5~10 分間被験者の全身状態を観察して、異常所見が観察されなかった場合には、残りの細胞をさらに 20 分かけて投与する。投与中ならびに終了後 2 時間にわたって被験者の状態を、循環系 (血圧、脈拍、体温、呼吸) を指標にモニター等で管理する。

9-6-3. 前処置及び併用療法の有無

遺伝子導入細胞の骨髄生着を促すため、細胞投与前に造血能抑制作用を有するブスルファン静注用ブスルフェクス* (キリンファーマ株式会社) を被験者に投与する。総投与量は体重あたり 10mg (10mg/kg) とし、一回の投与量ならびに投与回数は下記のように体重によって定められる。

体重 (kg)	体重あたりの一回の投与量	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)

一回の点滴時間は 2 時間とし、これを最大で一日 4 回行う。また、ブスルファンの投与開始時期は、ブスルファンの最終投与から遺伝子導入細胞投与までの時間が 30 時間となるように決定する。ブスルファン投与中は、十分な排尿の確保と電解質平衡化のため輸液による水分補給を十分に行い、抗てんかん薬のクロナゼパムと必要に応じて制吐剤 (グラニセトロン、商品名 カイトリル) の投与を行う。治療期間中は、幹細胞移植における無菌室に準じた管理を行う。ブスルファンによる骨髄抑制

の程度を血液検査にて評価し、必要な際には輸血等も考慮する。

なお、本遺伝子治療臨床研究においては、X-CGD 患者に対して日常的に使用されているインターフェロン・ガンマ (IFN- γ) は、遺伝子治療開始の 2 ヶ月前までに中止する。また、トリメトプリン/スルファメトキサゾール (ST 合剤) は細胞投与日の前日まで内服し、その後 2 週間にわたり内服を中止する。

9-6-4. 治療中の観察項目及び臨床検査項目

被験者は、治療前 21 日目から国立成育医療センター病院に入院する。被験者は、添付書類の表に従い、定期的な観察ならびに臨床検査を受ける。主な診察項目、検査項目は以下の通りである。

診察項目

身体測定：身長、体重

バイタルサイン：体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、呼吸数

内科診察：頭頸部、口腔内、胸腹部（視診、聴診、触診）、皮膚所見、四肢、リンパ節（頸部、腋窩、鼠頸部、その他）、外陰部（肛門周囲、その他）

一般検査項目

血液一般検査：血液細胞数、白血球分画、網状赤血球数

尿一般検査：蛋白、潜血、糖、沈渣

生化学検査：尿酸、血清電解質 (Na、K、Cl、Ca、P)、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白質、アルブミン、血糖

免疫学検査：IgG、IgA、IgM、IgE、CH50、リンパ球表面マーカー (CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD56)

血液凝固能検査：PT、APTT、fibrinogen、FDP

骨髄穿刺検査（骨髄細胞染色検査）

感染症関連検査：CRP、 β -D-グルカン、アスペルギルス抗原、カンジダ抗原

画像検査：頭部、胸腹部 CT scan、必要に応じて上下部消化管内視鏡検査、超音波検査、PET scan

遺伝子治療関連検査項目

末梢血細胞の gp91^{phox} の発現：7D5 抗体を用いた FACS 解析

末梢血好中球活性酸素産生能：DHR 検査、NBT 検査

導入遺伝子 gp91^{phox} の定量 PCR (末梢血ならびに骨髓細胞)

RCR 出現の検査: Env 遺伝子 PCR、逆転写酵素の確認、S⁺L⁻テスト

LAM-PCR: ベクターの染色体挿入部位の確認

9-6-5. 有害事象ならびにその対処方法

9-6-5-1. 有害事象の定義

有害事象とは、本遺伝子治療臨床研究との因果関係の有無に関わらず、研究開始から 5 年間の観察期間中に被験者に生ずるあらゆる好ましくない医療上の症状、徴候、疾患を指す。程度のカテゴリは、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日付厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号)を参考に、かつ被験者の全身状態、原疾患、合併症の状況も勘案して総合的に評価する。

また、以下のような事象は、重篤な有害事象として評価する(「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」平成 7 年 3 月 20 日付厚生省薬務局安全課長通知薬審第 227 号)。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的または顕著な障害、機能不全に陥るもの
5. 先天異常をきたすもの
6. その他の状況でも、被験者が危機に瀕したり、1~5 のような結果に至らぬよう処置を必要とする重大な事象

9-6-5-2. 有害事象発生時の対応

被験者に有害事象が発生した場合、総括責任者は速やかに実施施設長に報告し、実施施設長は「評価委員会」に報告する。「評価委員会」は、報告を受けた有害事象の詳細な内容(症状、発症日、程度、処置の有無、経過)を十分な審議し、有害事象と本遺伝子治療臨床研究との関連性、総括責任者より提案された有害事象に対する医療処置ならびに研究継続の可否を含めた意見書を実施施設長に速やかに提出する。なお、被験者の状態により、「評価委員会」の開催が待てない場合は、総括責任者の判断のもと有害事象に対する処置を開始することとする。ただし、全ての医療処

置は、総括責任者あるいはその代理人となる医師が、被験者に対してその旨を十分に説明し、同意を得た後に開始するものとする。同時に原因の究明に努める。

実施施設長は、「評価委員会」の意見書を基に「審査委員会」の開催を審査委員長に要求する。「審査委員会」では「評価委員会」の意見書を基に本遺伝子治療臨床研究の安全性・有効性を評価し、継続の可否を含めて最終的な意見を実施施設長に報告する。実施施設長は、これら意見書を速やかに厚生労働省等の関係各省に文書をもって報告する。尚、重篤な有害事象の場合には、たとえ本遺伝子治療臨床研究が終了後であっても、発生時から 48 時間以内に厚生労働大臣に報告する。また、本遺伝子治療臨床研究に関連する国内外の事象に関しても、速やかに厚生労働大臣に報告する。

9-6-5-3. 予想される有害事象とその対処法

1. 末梢血由来 CD34 陽性細胞の採取に伴う有害事象

骨髄から末梢血中に CD34 陽性細胞を誘導するための G-CSF 投与に関する有害事象と血液分離装置による CD34 陽性細胞の採取に関する有害事象がある。

1) G-CSF 投与に関連する有害事象とその対処法

軽微なもの

臨床症状：腰痛、胸痛、骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛、発疹、紅斑、悪心、嘔吐、発熱、倦怠感、頭痛、食思不振、動悸、などに関しては症状に適した鎮痛剤等を使用する。

血液検査：白血球増加、血小板減少、肝機能異常、尿酸値の上昇、腎機能異常（血清クレアチニン値の上昇）、などはいずれも一過性の反応であり、G-CSF 投与後 2、3 日で正常に回復する。過度な白血球増加や血小板の減少に関しては、必要に応じて G-CSF の減量や中止を検討する。

重大なもの

G-CSF に対するアレルギー性ショック、間質性肺炎、血圧低下などがあり、稀な有害事象として、心筋梗塞、脳血管障害、脾臓破裂などがある。これら事象に対しては適切に対処する。なお、投与後の長期的な観察期間において、G-CSF 投与を受けたドナー 2 例（移植症例）に骨髄増殖性疾患と急性骨髄性白血病が発症したとの報告があるため、本遺伝子治療臨床研究においても、慎重に観察を行う。

2) 血液分離装置による CD34 陽性細胞の採取に関連する有害事象とその対処法

CD34 陽性細胞の採取に際しては、血管確保の際に出血、感染症の危険性があるほか、鎖骨窩静脈へのカテーテル挿入の際には、気胸を発症する危険性がある。また、採取中に全身倦怠、手足のしびれ、血管迷走神経反射に伴うめまい、嘔気、嘔吐などがみられることがあり、また、終了時に血小板減少による出血傾向を示す場合もある。これら有害事象を防ぐために、患者末梢血 CD34 陽性細胞の採取は当センターの熟練した医師が担当する。

2. ブスルファン投与に関連する有害事象とその対処法

骨髓造血能抑制効果が強いブスルファンを投与することにより、種々の造血系異常が観察される。確かに、骨髓非破壊的幹細胞移植に対して行われる前処置に比べてその投与総量は少なく、また、他の抗がん剤を使用しないことを考慮するとその造血能抑制期間は短縮できるものと考えられるが、全過程において、貧血や血小板減少の程度を血液学的検査にて評価し、必要であれば輸血や血小板輸注を含め迅速に対応する。

また、特に、ブスルファンの重大な副作用として肝内性肝静脈閉塞症 (VOD) があるため、投与後は身体的所見、血液学的所見、画像診断を含めた十分な観察を行い、何らかの異常が判明した際には、速やかで、かつ適切に対応する。

なお、悪心、嘔吐に関しては 5-HT₃ 拮抗剤である塩酸グラニセトロン (商品名 カイトリル) を投与し、ブスルファンの髄液移行による痙攣誘発に関してはクロナゼパムを使用する。

3. 移植した細胞が生着不全を起こす危険性

遺伝子を導入した細胞は被験者の末梢血由来 CD34 陽性細胞であるが、何らかの理由により投与した細胞が生着せず、被験者自身の骨髓造血能が回復しない可能性がある。これに対しては、被験者末梢血由来 CD34 陽性細胞を採取する際に移植用の CD34 陽性細胞も保存しておき、骨髓生着が見られないときに投与こととする。また、保存した細胞の投与によっても骨髓造血能の回復が認められない場合は、臍帯血バンクを含め可能な限り移植ドナーの確保を行い、造血幹細胞移植を試みる。

4. 遺伝子導入細胞の投与に伴う有害事象

遺伝子導入細胞投与時に、被験者に発熱、悪寒、筋肉痛等が認められた場合は鎮痛解熱剤等にて適切に対処する。

5. RCR 発生の危険性

本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低い。また、たとえ RCR が PCR 等で検出されても、レトロウイルス血症は補体等により一過性で収束する可能性が高い。ただ、免疫機構が再構築されていない段階での RCR が時に悪性リンパ腫等を引き起こす可能性もあり、細胞投与後は PCR 等を用いた検査にて RCR の出現をモニターし、陽性の場合には逆転写酵素阻害剤などにより適切に対応する。

6. 染色体へのレトロウイルスベクター挿入による白血病発症の危険性

前述のように、挿入部位近傍の遺伝子が活性化することによって遺伝子導入細胞ががん化する可能性は決して低いものではない。確かに、現在まで同一ベクターを用いた CGD 遺伝子治療臨床研究においては造血系異常を示した症例はないが、異なった種類のベクターを用いたドイツ・スイスの遺伝子治療臨床研究において造血系異常を発症したため、定期的に LAM-PCR 等により遺伝子導入細胞のクロナリティーを確認し、必要に応じてその挿入部位を同定する。また、何らかの造血系異常が生じた場合は、速やかに適切な抗がん剤の投与を行い、移植の適応について考慮に入れて積極的に被験者に治療にあたる。

9-6-6. 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準

9-6-6-1. 遺伝子導入方法の評価基準

1. 被験者への遺伝子導入細胞投与前

- ・ PCR 及び抗 gp91^{phox} 抗体 (7D5) 染色による投与細胞の遺伝子導入効率の解析
- ・ 無菌性検査、マイコプラズマ検査、エンドトキシン検査
- ・ FACS を用いた投与細胞の膜表面抗原解析 (CD34、CD33、CD11b など)
- ・ RCR 出現に対する Env 遺伝子の PCR

2. 被験者への遺伝子導入細胞投与後

安全性に関して

遺伝子導入細胞投与後より 12 ヶ月目までは 4 週ごとに臨床症状を観察し、それ以降 5 年目までは 3 ヶ月ごと、5 年目以降は最低でも 1 年ごとに臨床症状を観察する。ただし、定期検査にて血液細胞等に異常が認められた場合は、速やかに分子生物学的検査を含めた詳細な解析を行う。被験者細胞を用いた LAM-PCR は必要に応じて

行う。

有効性に関して

難治性感染症の改善程度を指標とし、治療前 12 ヶ月間と投与後の CGD 特有の感染症（皮膚化膿症、膿瘍、細菌・真菌性肺炎、化膿性リンパ節炎、肝膿瘍、肛門周囲膿瘍等）の罹患回数を比較する。具体的には、治療前後の発熱日数、外来受診回数、入院回数、入院日数、感染症に対する使用薬剤の種類（抗菌剤、抗真菌剤）、用量、治療日数、学校・職場などへの欠勤数を比較する。また、入院して注射用抗生剤を使用した場合は重症感染症として集積する。同時に、治療前、治療後 3、6、12 ヶ月後の患者末梢血好中球活性酸素産生能（DHR 検査、NBT 検査）の比較を行い、治療効果の指標とする。

9-6-6-2. 脱落及び中止基準

9-6-6-2-1. 症例の脱落及び中止基準

治療中に下記のような理由で治療の継続が困難になった場合は、総括責任者が治療の中止を決定する。

1. 被験者又は代諾者（法定代理人）から離脱の申し出があった場合
2. 有害事象が生じた場合
3. 併存疾患あるいは合併症が著しく増悪した場合
4. 観察期間中に被験者との接触が困難となり、経過観察が不可能となった場合
5. 観察期間中に造血幹細胞移植を施行した場合
6. その他、総括責任者が治療の継続を困難と判断した場合

なお、有害事象の発生等により被験者の安全性が損なわれ、観察中止を余儀なくされた場合は、速やかに最適な処置を執り、被験者の安全性が確認されるまでは可能なかたちで追跡調査を行う。

9-6-6-2-2. 遺伝子治療臨床研究の中止基準

以下の理由により、本遺伝子治療臨床研究の継続が困難になったと考えられる場合は、総括責任者は速やかに実施施設長にその旨を報告し、臨床研究の中止を申し出る。

1. 予測できない有害事象が発生した場合
2. 予測可能な有害事象であっても、その有害事象が重大と考えられる場合
3. 何らの理由により、総括責任者が臨床研究の実施の中止を判断した場合

9-6-7. 症例記録に関する記録用紙の様式

担当医師は、「国立成育医療センター診療情報諸記録管理規定」（平成 14 年 3 月 1 日施行。以下、「診療情報管理規定」と略）に基づき、臨床研究被験者以外の患者同様、診療録に被験者の容態、診療内容、検査内容、結果、および家族への説明などを記載する。一被験者一診療録として、その管理は国立成育医療センター病院運営部調査課の診療録管理担当者が担当する。また、診療録とは別に本遺伝子治療臨床研究の症例記録用紙を作成し、観察項目と臨床検査項目について記録する。

9-6-8. 記録の保存及び成績の公表方法

診療録に準じて実施施設内で保存される。また、成績の公表は被験者の個人情報に十分に留意しながら、2-3 に掲げた、本遺伝子治療臨床研究に参加する研究者全員の合意のもとに行われる。

10-1. 本遺伝子治療臨床研究における個人情報について

10-1-1. 個人情報の定義

本遺伝子治療臨床研究における「個人情報」とは、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第58号。以下「個人情報保護法」と略）、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律施行令」（平成17年4月1日施行。以下「個人情報保護法施行令」と略）および「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく情報を示すものとし、本遺伝子治療臨床研究に含まれる氏名、生年月日、カルテ番号、住所等、その他の記述により特定の個人を識別できることが可能なものを指す。

なお、本遺伝子治療臨床研究は、遺伝情報を明らかにすることを目的としない。

10-1-2. 個人情報の利用目的の特定および利用目的の通知

本遺伝子治療臨床研究における個人情報の利用目的については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づいて作成された本実施計画の「9-1. 遺伝子治療臨床研究の概要」ならびに「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究の参加のしおり」の10-13項に基づくものとする。また、法第3条第3項の規定において認められる範囲の利用目的の変更については、改めて本人に通知し、書面によって被験者（16歳未満の場合は代諾者（法定代理人））の同意を得る。

10-2. 本遺伝子治療臨床研究における個人情報保護に関する取り組み

10-2-1. 個人情報の正確性の確保

治療結果を含めた個人情報は、「評価委員会」で検証されるものとし、その内容の正確性を確保するとともに、常に最新の内容に保つように努める。

10-2-2. 安全管理処置

個人情報の組織的、人的、物理的及び技術的安全管理処置については、「個人情報保護法」、「個人情報保護処置施行令」および「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づいた処置を講ずる。

10-2-3. 第三者への提供の制限

本遺伝子治療臨床研究は、複数の機関に在籍する研究者による共同研究であり、本遺伝子治療臨床研究に関わる研究者が在籍する機関（以下、「共同研究機関」と略）と得られた結果を共有する可能性がある。このことについては、予め「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究参加のしおり」に記載・説明し、本項についても合わせて書面での同意を得るものとする。また、原則として、共同研究機関以外への被験者個人情報の提供は行わないものとするが、やむを得ず研究・解析等の目的で提供が必要な時は、改めて書面での通知を行い、本被験者の同意を得るものとする。

10-2-4. 開示

個人情報の開示手続きについては、「診療情報管理規定」に基づき行うものとする。また、「診療情報管理規定」に基づいて「開示しないことができる場合」に該当する場合は開示をしない。

10-2-5. 訂正について

被験者等から、国立成育医療センターが保有する、被験者が識別される個人情報の内容が事実ではないとの理由にて、当該情報に対し訂正・追加、または削除を求められた場合には、「診療情報管理規定」に定められた診療情報開示委員会が調査を行い、その調査結果に基づき、実施施設長が必要な内容の訂正を行い、被験者等に通知する。なお、法定代理人等から同様の申し出があった場合は、その事実性等に関し、実施施設長は診療情報開示委員会の答申に基づき、慎重に判断するものとする。

10-2-6. 利用停止について

被験者から、国立成育医療センターが保有する、被験者が識別される個人情報を識別できるような個人情報の取り扱いに違反があるとの理由にて利用の停止、あるいは削除を求められた場合は、「診療情報管理規定」に定められた診療情報開示委員会が調査を行い、その調査結果に基づいて、実施施設長が必要な是正処置を講ずるものとする。なお、法定代理人等から同様の申し出があった場合は、その事実性等に関し、実施施設長は診療情報開示委員会の答申に基づき、慎重に判断するものとする。

10-2-7. 開示、訂正、利用等ができない場合の理由説明

開示、訂正、利用停止等についての申し立てがあった場合、個人情報の開示、訂正、利用の停止等が出来ない場合には、その理由を被験者等に説明する。

10-2-8. 参照、質問

本遺伝子治療臨床研究における個人情報に関する照会方法ならびに質問の受付先等に関しては、「慢性肉芽腫症の遺伝子治療臨床研究参加のしおり」に記載する。

11. 参考文献

- (1) Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957;40:309-12
- (2) Lekstrom-Himes JA and Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000; 343:1703-14
- (3) Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a National Registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-69
- (4) 国内の論文検索中
- (5) Mariciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004;114:462-8
- (6) Francke U, Ochs HD, de Martinville B, et al. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome. *Am J Hum Genet* 1985;37:250-67
- (7) Mouy R, Fischer A, Vilmer E, et al. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1989;114:555-60
- (8) Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Ped* 2008;167:1389-94
- (9) Finn A, Hadzic N, Morgan G, et al. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 1990;65:942-5
- (10) The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509-16
- (11) 崎山幸雄、倉辻忠俊、布井博幸ら 慢性肉芽腫症におけるインターフェロン- γ 長期投与の感染抑制効果-国内 32 施設共同研究報告- 日本小児科学会雑誌 1994 第 98 巻、1048-56
- (12) Hong R, Cooper MD, Allan MJ, et al. Immunological restitution in lymphopenic immunological deficiency syndrome. *Lancet* 1968;1:503-6
- (13) Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002;

100:4344-50

- (14) Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344:881-8
- (15) Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K et al. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* 2006;12:401-9
- (16) 2007ASH の抄録
- (17) Royer-Pokora B, Kunkel LM, Monaco AP, et al. Cloning the gene for an inherited human disorder—chronic granulomatous disease—on the basis of its chromosomal location. *Nature* 1986;322:32-8
- (18) MoMLV の論文
- (19) Goff SP: *Retroviridae: the retroviruses and their replication*. In: “Fields Virology, 5th ed” (Knipe DM and Howley PM ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007:1999-2069
- (20) Davis JL, Witt RM, Gross PR, et al. Retroviral particles produced from a stable human-derived packaging cell line transduce target cells with very high efficiencies. *Hum Gene Ther* 1997;8:1459-67
- (21) Chen J, Reeves L, Cornetta K. Safety testing for replication-competent retpvirus associated with gibbon ape leukemia virus-psuedotyped retroviral vectors. *Hum Gene Ther* 2001;12:61-70
- (22) retroviral insertion の論文
- (23) Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003;302:415-9
- (24) Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 2008;114:3132-42
- (25) Sekhsaria S, Fleisher TA, Vowells S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor recruitment of CD34+ progenitors to peripheral blood: Impaired mobilization in chronic granulomatous disease and adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency disease patients. *Blood* 1996;88:1104-12

Ⅲ. 資 料

2) 同意書・同意説明書

同意書

国立成育医療センター病院長

松井 陽 殿

私は、「慢性肉芽腫に対する遺伝子治療臨床研究」に参加するにあたり、本研究の総括責任者または総括責任者の代理の医師から、「参加のしおり」をもとに、今回の研究の目的、方法、成果ならびに危険性について十分な説明を受けました。

また、本遺伝子治療臨床研究に参加することを同意しなくとも、何ら不利益を受けないことを確認した上で、本遺伝子治療臨床研究による治療を受けることに同意します。

ただし、この同意は、あくまでも私自身の自由意思によるものであり、随時撤回できるものであることを確認しております。

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、書面及び口頭により 平成 年 月 日に説明を行い、上記のとおり同意を得ました。

説明医師 所属
氏名 印

同席医師 所属
氏名 印