

## 遺伝子治療臨床研究のチェックリスト

患者氏名 \_\_\_\_\_

代理人氏名 \_\_\_\_\_

担当医氏名 \_\_\_\_\_

今回、国立成育医療センターで行われる「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」に関して、主治医より説明を受けられ、ご理解された項目のチェック（□にレを記入）をお願い致します。

- |  | 医 患<br>師 者 |
|--|------------|
| 1. 全体（治療、費用、など）に関して  |            |
| 今回の遺伝子治療以外にも慢性肉芽腫症に対する治療法があること                                   | □ □        |
| 今回の遺伝子治療への参加を同意しない場合でもなんら不利益を受けないこと                              | □ □        |
| 今回の遺伝子治療に参加を同意した場合でもいつでもこれを撤回できること                               | □ □        |
| 今回の遺伝子治療に参加しても遺伝子治療に関わる費用は一切掛からないこと                              | □ □        |
| 今回の遺伝子治療に参加した場合、5年程度の避妊に協力すること                                   | □ □        |
| 今回の遺伝子治療に参加した場合でも個人的な秘密は厳守されること                                  | □ □        |
| 当院の過失以外での損失に対する損害賠償は請求できないこと                                     | □ □        |
| 2. 今回の遺伝子治療の目的と方法に関して  |            |
| gp91 <sup>phox</sup> 遺伝子を導入したあなたの造血幹細胞移植により正常に機能する好中球の産生が期待できること | □ □        |
| 好中球が正常化すれば、重い感染症に罹る危険性を減らすことができること                               | □ □        |
| 移植した細胞を長期間、骨髄で維持するためブスルファンを使用すること                                | □ □        |
| ブスルファンは通常の造血幹細胞移植の前処置として使用されていること                                | □ □        |
| 移植する造血幹細胞が骨髄に生着しない危険性があること                                       | □ □        |
| 同様の遺伝子治療が欧米や韓国で行われているが、症例数が少ないため、その安全性や有効性に関しては、いまだ不明な点が多いこと     | □ □        |
| 細胞に遺伝子を導入するのにレトロウイルスベクターを用いること                                   | □ □        |
| レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療において白血病などの血液のがんが発症していること                     | □ □        |

## 2. 今回の遺伝子治療の副作用に関して

- 遺伝子導入細胞を投与する際に、発熱、悪寒、筋肉痛を認めることもあること
- ブスルファンの副作用として、吐き気、けいれん、肝機能障害があること
- ブスルファンの投与により造血能が低下し、貧血や感染症、血小板減少などの症状が出現する危険性があること
- 造血能に回復が見られない場合、保存していた造血幹細胞または臍帯血による幹細胞移植を行う可能性があること
- 今回の遺伝子治療と同じベクターを用いた遺伝子治療では、今のところ血液の異常は報告されていないが、がんを発症する危険性は否定できないこと
- 免疫反応により、一度、確認された治療効果が消失する可能性もあること

私は、本遺伝子治療臨床研究を行いにあたり、担当医が治療を受けられる方に本研究内容を十分に説明し、治療を受けられる方が本研究の内容を十分に理解した上で、自由意思で本研究への参加に同意したものと認めます。

平成 年 月 日

総括責任者 \_\_\_\_\_ 印

**「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」  
参加のしおり**

**国立成育医療センター**

## <内容目次>

I. はじめに -----	5
II. 臨床研究とは -----	7
III. 慢性肉芽腫症 (CGD) について -----	8
1. 病気の特徴 -----	8
1) 病気の原因 -----	8
2) 原因遺伝子 -----	9
2. 現在の治療法 -----	9
1) 薬物療法など -----	9
2) 造血幹細胞移植 -----	9
3. 遺伝子治療 -----	11
1) どの細胞に遺伝子を入れるのか -----	12
2) どのように遺伝子を入れるのか -----	12
3) どのように投与するのか -----	13
IV. 今回の遺伝子治療臨床研究について -----	15
1. 目的 -----	15
2. 参加基準 -----	15
3. 参加に関する注意点 -----	16
1) 16 歳以上 20 歳未満の場合 -----	16
2) 16 歳未満の場合 -----	16
3) 参加が許可されないとき -----	16

4. 臨床研究の流れ -----	16
1) 登録時検査 -----	16
2) G-SCF 投与と危険性 -----	17
3) ブスルファン投与と危険性 -----	18
4) 遺伝導入細胞投与と危険性 -----	19
5) 退院後の短期的観察 -----	20
6) 退院後の長期的観察 -----	20
5. 重大な危険性について -----	21
1) 投与細胞が生着しない危険性 -----	21
2) レトロウイルスベクターの危険性 -----	21
3) 免疫能が回復しない危険性 -----	25
4) 子どもを持つ際の問題点 -----	25
6. 治療効果に関して -----	26
7. 費用に関して -----	26
8. 副作用発生時に関して -----	27
9. 個人情報に関して -----	27
10. おねがい -----	28
1) 住所や連絡先が変わった時のおねがい -----	28
2) この臨床研究から離れられる際のおねがい -----	29
3) 保存サンプルに関するおねがい -----	29
V. おわりに -----	30
VI. Q & A -----	

VII. 用語集 -----

VIII. 参考になる資料 -----

IX. 緊急連絡先 -----

## 1. はじめに

このしおりは、「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」についてご理解いただけるよう作成されたものです。よくお読みになって、今回の遺伝子治療臨床研究に参加されるかどうかをご検討ください。なお、参加の有無に関しては、特に**以下の点**をご留意の上、ご判断いただければ幸いです。

- ・今回の遺伝子治療臨床研究の参加はあなたの**自由意思**によって決定されること
- ・今回の遺伝子治療臨床研究に参加されなくても、今後の治療に関して**何ら不利益を受けないこと**
- ・今回の遺伝子治療臨床研究に参加された場合でも、あなたは**いつでも研究から離れられること**
- ・今回の遺伝子治療臨床研究に参加された場合、あなたの臨床データが**治療法の評価として使用されること**
- ・今回の遺伝子治療臨床研究に参加された場合でも、あなたに**何ら利益をもたらさないこと**もあること

また、参加を希望される場合でも、輸血などのある種の医療行為を希望されない場合があるかもしれません。もし、希望されない医療行為がある場合には、事前に遺伝子治療医療スタッフ（以下、医療スタッフと略します）にご相談ください。

ただ、場合によっては今回の遺伝子治療臨床研究にご参加いただけないこともあることをご留意ください

なお、今回の遺伝子治療臨床研究に参加される方が未成年の場合は、このしおり

における「**あなたは**」は「**あなたのお子様は**」の意味であり、「**あなたの**」は「**あなたのお子様の**」を意味します。

もし、少しでも不安に思うことがあり、家族以外の方に相談したい場合は、国立成育医療センター内にカウンセラー（相談役）がおりますので、遠慮なく相談してください。また、今回の治療に関し第三者の意見（セコンドオピニオン）をお聞きになりたい場合は、適任者を複数名ご紹介致します。



## II. 臨床研究とは

ある病気に対する新しい治療法が世に出るまでには、いくつかの段階を踏まなくてはなりません。その治療法が「安全であるか」、「どのくらい効果があるのか」、「どのような副作用があるのか」を確かめのために、治療法を開発したときには実際にヒトに応用する前に、まず、私たちは動物実験をはじめとするさまざまな実験を行って、安全性や有効性を確認します。しかし、たとえ動物実験を行い、安全性や有効性が確認されても、ヒトで同様の安全性や有効性があるかはわかりません。臨床研究とは、薬や医療用器具、手術の方法など新しい病気の治療法や予防法をヒトで行い、それが安全であるか、また、どのくらい有効であるかを**科学的に評価する医学的な研究**です。このため、すべての臨床研究は、倫理に反しないよう計画・実行され、患者様の安全性を守るために国が定めた厳しい規則や指針に従って行わなければなりません。これらの条件を満たした上で初めて、通常の医療とは異なる、研究的側面の強い治療が行えるのです。

**遺伝子治療**はいまだ**実験的な治療法**であり、今回の臨床研究もその安全性と有効性を評価するために行われるもので、一定の治療効果を得られる可能性もある反面、全く効果がない場合やあなたに重大な障害を及ぼす危険性も否定はできません。もちろん、私たちは現在ある情報をもとに最大限安全性に留意した遺伝子治療を行う予定でおりますが、今回の遺伝子治療臨床研究は研究性、実験的側面が強い治療法であるため、これからその内容を詳しくご説明致します。そして、最終的にはあなた自身で以下の点をお決めください。

・今回の遺伝子治療は自分にとって納得できる治療法であるか

・実験的治療法である今回の遺伝子治療に積極的に参加する意思はあるか

### III. 慢性肉芽腫症 (CGD) について

#### 1. 病気の特徴

##### 1) 病気の原因

私たちのからだには、細菌や真菌（カビ）など病気を起こすもの（病原体）と闘い、自分を守るしくみ（免疫といいます）が備わっています。特に、血液の中には白血球の一種の好中球と呼ばれる細胞があり、病原体が侵入すると、その好中球は感染部位に移動し、病原体を食べ、活性酸素という化学物質を作って病原体を殺します。しかし、**慢性肉芽腫症**（Chronic Granulomatous Disease; **CGD**）では、好中球は活性酸素を作ることができず、**病原体を壊す（殺菌）ことができません**。このため、生後まもなく細菌やカビなどの感染症が起り、また、抗生剤などを使っても完全に病原体を取り除くことができません。また、一旦良くなっても、直ぐに同じような感染症を何度も、何度も繰り返し、さらには、残った病原体の周りにいろいろな細胞が集まり、**肉芽腫**という一種のこぶのようなものを作り、これがまわりの組織を押しつぶして**障害を起こす**こともあります。

CGD では幼少期での感染症は細菌によるものが主で、これにより入退院を繰り返すこともあります。現在では有効な複数の薬（抗生剤）により、ある程度、健常人と同様の日常生活を送ることが可能です。ただ、行動範囲が広がる思春期以降はカビの一種の**アスペルギルス**や**カンジダ**などの**真菌感染症**が増えてきます。確かに、カビに対する有効な薬（抗菌剤）も開発されていますが、抗生剤のような切れの良い効果は期待できず、また、**腎臓に対する副作用**の問題から長期・大量使用は困難で、一旦、**真菌感染症**が肺や肝臓などの内部臓器に発症するとその**治療は困難**を極めます。

## 2) 原因遺伝子

この病気に関し、厚生労働省の研究班では全国の CGD の方の数や病状を調査してきました。現在（平成 19 年）、その登録数は 272 名であり、**先天性免疫不全症の中で最も多い疾患**となっています（全体の 18%を占めます）。CGD は活性酸素を作る酵素（NADPH オキシダーゼとよびます）ができないため発症する病気ですが、この酵素は 6 種類のタンパク質から構成され、どの一つのタンパク質が欠けても病気を発症します。そのうち最も多いのが gp91<sup>phox</sup> と呼ばれるタンパク質の欠損で、この遺伝子が性を決定する X 染色体にあるので **X-CGD**（X 染色体にある gp91<sup>phox</sup> の異常による CGD）ともよばれ、主に**男性に発症し**、国内では**全 CGD の約 80%**を占めます。

## 2. 現在の治療法

### 1) 薬物療法など

日常の感染症を予防するため、**抗菌剤**（バクタ）や**抗真菌剤**（イトリゾール）を使用します。また、注射薬として**インターフェロン・ガンマ**があり、約 3 割の方で有効とされており、国内で 40%の CGD の方が週 2～3 回程度受けておられます。しかし、このような治療を継続的に行っても感染症が重症になる場合があり、その際には入院して点滴による**抗生剤**投与を行います。また、肉芽腫が大きくなり、肺や腸管、脊髄神経を圧迫して様々な症状を発症する場合は、**ステロイド**により炎症を抑えたり、**手術**によって肉芽腫を取り除いたりすることもあります。

### 2) 造血幹細胞移植

私たちの身体の中では、日々、古い細胞や使われた細胞が壊され、新しく生まれ

た細胞に置き換わります。血液細胞も同様で、日々、古い血液細胞は新しい細胞に置き換わっていますが、これら細胞を生み出している細胞が**造血幹細胞**と呼ばれる細胞で、骨の中の**骨髓**と呼ばれる場所にいます。私たちの血液には、酸素を運ぶ赤血球、病原体と戦う白血球（好中球）、出血したときに血液を固まらせる血小板など多くの種類の細胞が含まれていますが、これら細胞は全て、この造血幹細胞から生み出されており、造血幹細胞はまさに**血液細胞の源（みなもと）**として働いています。このため、好中球が機能していない CGD の方に、好中球の源となる造血幹細胞を移植することは、その身体の中に新たな好中球の源を植え付けるわけで、**幹細胞移植**は現在ある CGD の治療法の中で**唯一完全に病気を治すことができる**治療法と考えられています。日本においても、現在まで 34 人の CGD の方がこの移植を受けています（2008 年 7 月末）。しかし、造血幹細胞移植は簡単な治療ではなく、移植を行うには種々の制限があります。特に重要なのが、幹細胞を提供する方（ドナーと呼びます）と移植を受ける方（レシピエントと呼びます）の血液型が一致しなければならないことです。この血液型は一般に使われている赤血球の型（ABO 型）とは異なり、**HLA** と呼ばれる白血球の型のことを指します。HLA が一致する確率は兄弟の場合で 4 人にひとり（25%）ですので、ご親族にこのような方がおられましたらその方から移植を行うこととなります。ただ、HLA が一致する方がご親族におられない場合は、**骨髓バンク**より**ドナー**の方を探すこととなりますが、その頻度は 10 万にひとり程度で、必ずしも適切なドナーの方が見つかるとは限りません。また、移植する造血幹細胞として**臍帯血**を用いる方法もありますが、**前処置**（ドナーの造血幹細胞をレシピエントの骨髓にうまく着かせるために行う移植の前の抗がん剤治療）が強力であり、前処置による強い副作用が予想されます。また、実

際の細胞数も決して多くはなく、身体の大い方では適応とはならない場合もあります。

次に、**幹細胞移植の成績**ですが、CGD は他の先天性免疫不全症と比べて不利な点があります。これは、他の先天性免疫不全症と違って CGD の方では、移植されたドナーの細胞を拒絶するリンパ球という細胞が正常に働いているため、このリンパ球の機能を強く抑えるため、強い前処置が必要であるからです。また、他人の血液細胞を用いるため、**移植片対宿主病**（移植した細胞が移植を受けた細胞を攻撃する反応）と呼ばれる**重い副作用**が起こる場合があります、残念ながら現在まで幹細胞移植を受けられ、亡くなった方は34名中8名（24%）になります。

また、たとえ HLA が一致したドナーの方が見つかったとしても、重い感染症のために移植を行えない CGD の方も多くいらっしゃることから、造血幹細胞移植に代わる安全で、治療効果の高い方法が求められているところです。

### 3. 遺伝子治療

X-CGD は NADPH オキシダーゼの構成タンパク質のひとつ gp91<sup>phox</sup> の遺伝子に異常があることが分かっています。この遺伝子の異常により、あなたの造血幹細胞は病原体を殺菌する好中球を生み出せないわけですから、あなたの造血幹細胞に正しく機能する gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を入れることができれば、あなたの造血幹細胞は病原体を殺菌する好中球を生み出すようになると期待できます。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**と言います。ここでは、今回の遺伝子治療に関する重要な点として、1) **どの細胞に遺伝子を入れるか**、2) **どのように遺伝子を入れるか**、3) **遺伝子の入った細胞をどのようにあなたに投与するのか**、についてご説明

します。

1) どの細胞に遺伝子を入れるのか

これは先ほどの造血幹細胞移植の項で説明しましたが、使用する細胞は骨髄中にあって、すべての血液の源となる**造血幹細胞**です。この細胞に正常遺伝子を入れることで、そこから生み出される好中球も正常な gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を持ち、正常に機能して病原体を殺菌してくれると予想されます。また、造血幹細胞は寿命が極めて長く、いったん正常遺伝子を組み込まれた細胞は長期にわたり正常な好中球を生み出すので、**効果が継続する**ことが期待できます。これまで、この造血幹細胞は骨髄から直接採取される場合が多かったのですが、最近では G-CSF（好中球コロニー刺激因子）を使用して骨髄から末梢血へと誘導し、末梢血管から回収する方法も行われています。今回の遺伝子治療臨床研究では**末梢血由来の造血幹細胞**を使用します。これは、本研究と同じ遺伝子治療を行う米国でも採用され、有効性も確かめられています。また、骨髄採取とは異なり、造血幹細胞採取の際に全身麻酔を必要としないため、負担の少ない方法です。しかし、G-CSF 投与による副作用（後述）の心配もありますので、これに関しては後ほど、ご説明いたします。

2) どのように遺伝子を入れるのか

今回の遺伝子治療臨床研究において、造血幹細胞に遺伝子を入れる方法はウイルスベクターを用いています。このウイルスベクターの元となるウイルスは**レトロウイルス**と呼ばれ、自然界に存在し、マウス等の細胞に感染して、マウスに白血病などのがんを引き起こします。しかし、ウイルスそのものががんを引き起こす性質を持っているのではなく、むしろ本質的な特徴は、ウイルスが持ち込んだ遺伝子を感染した細胞の染色体に効率良く組み入れる（組み込む）働きをもっていることです。

このように**細胞の外にある遺伝子を細胞の中まで運び込むものをベクター**と呼び、今回はレトロウイルスを元に作られているので、**レトロウイルスベクター**と呼ばれます。ただ、元となったレトロウイルスを用いると、ヒト細胞には感染しないことや、感染後に新たなウイルスが産生される危険性もありますので、今回使用するレトロウイルスベクターには種々の工夫がなされ、ヒト細胞に感染し、また、一度感染すると新たなウイルスが生まれないように工夫されています。これまで、同様なベクターを用いて遺伝子治療臨床研究がなされ、現在まで 1000 人を超える方に使われていますが、自然感染を起こすようなウイルス（野生型ウイルスと呼びます）が検出された例は 1 例もありません。

今回の遺伝子治療臨床研究では、このレトロウイルスベクターに X-CGD の原因遺伝子である gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を組み込み、フラスコ内であなたの造血幹細胞と培養することで**正常 gp91<sup>phox</sup> 遺伝子をあなたの造血幹細胞に効率良く組み込み**、それを再びあなたに戻すことで、**正常に機能する造血幹細胞を移植**します。

### 3) 遺伝子が入った細胞をどのようにあなたに投与するのか

レトロウイルスベクターを用いて造血幹細胞に正常の gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を組み込み、それをあなたに投与するわけですが、その前にこれらの細胞があなたの身体の中で長期間留まるように、あなたの**骨髄に場所を作らなければなりません**。実は、これまでも今回と同様の遺伝子治療が行われたことがあります。ただ、そのときは骨髄に場所を作ることなく、遺伝子導入細胞を投与したため、これら細胞は短期間のうちに体内から消滅してしまいました。そのため、現在では、遺伝子導入細胞が長期間、体内で留まるよう薬などを用いて骨髄に場所を作る必要があると考えられています。

私たちもこのことをふまえ、今回は**ブスルファン**という薬を使用します。これは**抗がん剤**であり、さまざまな副作用がありますが（後述します）、長期間、安定して遺伝子導入細胞があなたの骨髄中で留まるためには、必要不可欠な方法と考えています。



## IV. 今回の遺伝子治療臨床研究について

### 1. 目的

この遺伝子治療臨床研究では、X-CGD に対する根治療法として、あなたの造血幹細胞を末梢血より回収し、その造血幹細胞に gp91<sup>Prox</sup> 遺伝子を持つレトロウイルスベクターを感染させ、再び、あなたの体内に戻します。そして、前処置を含めた今回の遺伝子治療の安全性と有効性を評価します。

### 2. 参加基準

この臨床研究に参加するためには以下の基準を全て満たす必要があります。

- ・ X-CGD の診断が確定していること
- ・ 造血幹細胞移植の適応にはならないこと
- ・ 治療を継続しても感染症が悪化、あるいはその効果が確認できないこと
- ・ 腎、肝、心、肺などの機能が一定の基準を保っていること
- ・ 遺伝子治療に必要な造血幹細胞が採取可能なこと
- ・ 3歳以上であり、体重が 10kg 以上であること

ただし、以下の除外項目にひとつでも当てはまると参加できません。

- ・ 文書による同意が得られない
- ・ HIV (エイズ) に感染している
- ・ 悪性腫瘍 (がん) に罹っている
- ・ 腎、肝、心、肺機能が著しく低下している
- ・ 脳炎など、中枢神経系に活動性炎症がある
- ・ 過去の病歴から重いアレルギー症状を発症する可能性がある

### 3. 参加に関する注意点

#### 1) 16歳以上20歳未満の場合

この遺伝子治療臨床研究に参加するかどうかは、ご両親など保護者の方とよく話し合ってください。この臨床研究に参加する際には、「同意書」にあなたの自筆の署名と保護者の方の自筆の署名が必要となります。

#### 2) 16歳未満の場合

この遺伝子治療臨床研究に参加するかどうかを決定できるのは、あなたのご両親など保護者の方です。しかし、あなたにわかるように説明いたしますので、わからないことや心配なことがあったら、いつでもご相談ください。

#### 3) 参加が許可されないとき

あなたがこの遺伝子治療臨床研究に参加することを決められ、同意書に署名した場合でも、当院の審査委員会によってその参加が適当でないと判断される可能性があります。また、治療前に予想外の重い副作用などにより研究を継続することが困難と判断された場合は、たとえ、同意書に署名があっても、この研究を中止し、他の適切な治療法を選択いたします。

### 4. 臨床研究のながれ

今回の遺伝子治療臨床研究の全体の流れをご説明いたします。

#### 1) 登録時検査

今回の遺伝子治療臨床研究に参加することを同意された場合、私たちはあなたの現在の免疫機能を再評価します。ただし、2ヶ月以内に同様の検査が行われていればこの検査は行いませんが、必要最小限の血液検査、画像検査、心電図などの生理

学的検査を行います。

## 2) G-CSF 投与と危険性

今回の遺伝子治療のために少なくとも 500 万個の造血幹細胞が必要です。また、何らかの原因によりあなたの骨髓造血能が回復しなかった時のために、バックアップ用として遺伝子が導入されていない造血幹細胞も必要です。このため、これら細胞を一度の採血で回収できない場合には、末梢血からの回収は複数回になる可能性があります。回収方法としては、体重 1 キログラムあたり 10 $\mu$ g の G-CSF を 1 日分として 6 日間、連続して皮下に注射し、5 日目と 6 日目に末梢血より機械を用いて造血幹細胞を含む細胞を回収します。時間は一回の採血につき 2~3 時間程度かかります。なお、この血液採取は熟練した医師が行いますので危険性は少ないと考えられますが、以下のような副作用が考えられます。

### ・ G-CSF の危険性

G-CSF は骨髓中の造血幹細胞を末梢血へと誘導する薬剤ですが、副作用として、腰痛、胸痛、関節痛、筋肉痛などの全身の痛み、発疹、吐き気、嘔吐、頭痛、発熱、食欲不振などの軽いものから、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、脾臓の破裂など重症のものもあります。軽いものに関しては、通常の鎮痛剤や吐き気止め、重いものに関しては症状に即した最適な治療法を行います。

### ・ 細胞回収の危険性

採血部位の出血や感染症、中心静脈ライン挿入時の気胸などがありますが、熟練した医師がこれらの操作を注意深く行いますので、危険性は高くないものと思います。また、細胞回収中に全身の倦怠感、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が、このような症状が現れた場合は、細胞回収の中止を含め適切な処置を行います。

### 3) プスルファン投与と危険性

前述のように、遺伝子が組込まれた造血幹細胞が、長期間、あなたの体内に留まるためには、骨髄に生着するために場所（スペース）が必要です。このため、抗がん剤であるプスルファンを投与しますが、この薬は一度の大量に投与しますと副作用が強いので、体重に見合った投与量を1日4回に分け、2時間の点滴で投与します。

体重 (kg)	体重あたりの一用量	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)

あなたの体重は \_\_\_\_\_ kg ですので、

一用量は \_\_\_\_\_ mg で、

これを \_\_\_\_\_ 回 ( \_\_\_\_\_ 日) で投与します。