

骨髄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、必要に応じて輸血や血小板輸注を含め迅速に対応する。また、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。

なお、重大な副作用として肝中心静脈閉塞症（VOD）があり、晩期副作用として不妊が上げられる。

3. 移植した細胞が生着不全を起こす危険性

遺伝子を導入する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これら細胞が生着せず、被験者自身の骨髄造血能が回復しない場合がある。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、骨髄生着が見られないときには、これら細胞を投与する。また、保存した細胞の投与によっても骨髄造血能の回復が認められない場合は、緊急的な事態と考え、同種幹細胞移植（HLA 不完全一致）を含めた処置を講ずる。

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、筋肉痛などが認められた場合は鎮痛解熱剤など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 などで検出されても、レトロウイルス血症は補体などにより一過性で収束する可能性は高い。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などを引き起こす可能性もあり、細胞投与後は PCR などをを用いた検査にて RCR の出現をモニターし、陽性の場合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

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否定できないため、PCR 等により定期的に遺伝子導入細胞のクロナリテューを確認し、必要に応じてその挿入部位の同定を試みる。

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. 遺伝子治療臨床研究の評価方法と評価基準

別表7に基づき、本遺伝子治療臨床研究の評価を行う。

1. 被験者への遺伝子導入細胞投与前の評価方法と評価基準

- 1) 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
5%以上の遺伝子導入細胞の存在
- 2) 無菌性検査、マイコプラズマ検査、エンドトキシン検査
上記検査項目陰性による無菌性等の確認
- 3) RCR 出現に対する Env 遺伝子の PCR
上記検査項目の陰性による RCR の存在の否定

2. 被験者への遺伝子導入細胞投与後の評価方法と評価基準

1) 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、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 年ごとの臨床症状の観察。ただし、何らかの異常を認めた場合は、速やかに分子生物学的検査を含めた詳細な解析。

薬物有害反応判定基準 (別添 9) で grade II を越えない

2) 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、肛門周囲膿瘍など) の罹患回数の比較。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の比較。また、患者末梢血の遺伝子導入細胞数や好中球活性酸素産生能 (DHR 検査、NBT 検査、ケミルミネッセンス) の比較。

上記難治性感染症の改善、末梢血中に遺伝子導入細胞の確認あるいは好中球活性酸素産生能の上昇

9-6-6-2. 中止判定基準

9-6-6-2-1. 症例の中止判定基準

治療中およびその後の経過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、有害事象の発生など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、速やかに最善の処置を執り、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判定基準

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. 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、住所など、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及び利用目的の通知

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「IV 今回の遺伝子治療臨床研究について 1. 目的」(16頁)に基づくものとする。また、個人情報保護法 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(未成年者の場合は代諾者)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

本遺伝子治療臨床研究における個人情報は、国立成育医療センターが定める保有個人情報管理規定(別添2)に基づき保護される。

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」、「個人情報保護法施行令」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・解析など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

被験者などから、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、被験者などに通知する。なお、法定代理人などから同様の申し出があった場合は、その事実性などに関し、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

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、法定代理人などから同様の申し出があった場合は、その事実性などに関し、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、利用停止などができない場合の理由説明

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

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などに関しては、「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 granulomatosis of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med.* 1957;40:309-312.
2. Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child.* 1959;97:387-408.
3. Landing BH, Shirkey HS. A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes. *Pediatrics.* 1957;20:431-438.
4. Kang EM, Malech HL. Advances in treatment for chronic granulomatous disease. *Immunol Res.* 2009;43:77-84.
5. Babior BM. NADPH oxidase: an update. *Blood.* 1999;93:1464-1476.
6. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med.* 2000;343:1703-1714.
7. Dinauer MC, Orkin SH, Brown R, Jesaitis AJ, Parkos CA. The glycoprotein encoded by the X-linked chronic granulomatous disease locus is a component of the neutrophil cytochrome b complex. *Nature.* 1987;327:717-720.
8. Holmes B, Quie PG, Windhorst DB, Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function. *Lancet.* 1966;1:1225-1228.
9. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol.* 2003;15:578-584.
10. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr., et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:155-169.
11. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol.* 2008;129:103-114.
12. Bakri FG, Martel C, Khuri-Bulos N, et al. First report of clinical, functional, and molecular investigation of chronic granulomatous disease in nine Jordanian families. *J Clin Immunol.* 2009;29:215-230.
13. Roos D. The genetic basis of chronic granulomatous disease. *Immunol Rev.* 1994;138:121-157.
14. Bjorgvinsdottir H, Ding C, Pech N, Gifford MA, Li LL, Dinauer MC.

Retroviral-mediated gene transfer of gp91phox into bone marrow cells rescues defect in host defense against *Aspergillus fumigatus* in murine X-linked chronic granulomatous disease. *Blood*. 1997;89:41-48.

15. Di Matteo G, Giordani L, Finocchi A, et al. Molecular characterization of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease and identification of novel CYBB mutations: an Italian multicenter study. *Mol Immunol*. 2009;46:1935-1941.

16. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:170-200.

17. al-Tawil YS, Abramson SL, Gilger MA, Paul ME. Steroid-responsive esophageal obstruction in a child with chronic granulomatous disease (CGD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:182-185.

18. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004;114:462-468.

19. 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;37:250-267.

20. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr*. 1989;114:555-560.

21. 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 Pediatr*. 2008;167:1389-1394.

22. Finn A, Hadzic N, Morgan G, Strobel S, Levinsky RJ. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:942-945.

23. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:509-516.

24. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2416-2422.

25. Weening RS, Leitz GJ, Seger RA. Recombinant human interferon-gamma in patients with chronic granulomatous disease--European follow up study. *Eur J*

Pediatr. 1995;154:295-298.

26. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2004;39:692-699.
27. Ohga S, Okamura J, Nakayama H, Nagatoshi Y, Ueda K. Interferon-gamma therapy for infection control in chronic granulomatous disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37:315-320.
28. 崎山幸雄, 倉辻忠俊, 布井博幸, 他. 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;98:1048-1056.
29. Sato T, Kobayashi R, Toita N, et al. Stem cell transplantation in primary immunodeficiency disease patients. *Pediatr Int.* 2007;49:795-800.
30. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 Suppl 1:S49-S52.
31. 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;100:4344-4350.
32. 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;344:881-888.
33. 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;12:401-409.
34. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol.* 2008;140:255-266.
35. Hara K, Kajiume T, Kondo T, Sera Y, Kawaguchi H, Kobayashi M. Respiratory complications after haematopoietic stem cell transplantation in a patient with chronic granulomatous disease. *Transfus Med.* 2009;19:105-108.
36. 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;322:32-38.
37. Takeya R, Sumimoto H. Molecular mechanism for activation of superoxide-producing NADPH oxidases. *Mol Cells.* 2003;16:271-277.

38. Porter CD, Parkar MH, Collins MK, Levinsky RJ, Kinnon C. Efficient retroviral transduction of human bone marrow progenitor and long-term culture-initiating cells: partial reconstitution of cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease by gp91-phox expression. *Blood*. 1996;87:3722-3730.
39. Li F, Linton GF, Sekhsaria S, et al. CD34+ peripheral blood progenitors as a target for genetic correction of the two flavocytochrome b558 defective forms of chronic granulomatous disease. *Blood*. 1994;84:53-58.
40. Gunzburg WH, Salmons B. Mouse mammary tumor virus mediated transfer and expression of neomycin resistance to infected cultured cells. *Virology*. 1986;155:236-248.
41. Adam MA, Miller AD. Identification of a signal in a murine retrovirus that is sufficient for packaging of nonretroviral RNA into virions. *J Virol*. 1988;62:3802-3806.
42. Goff S. *Retroviridae: the retroviruses and their replication*. Fields Virology, 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007:1999-2069.
43. Rosenzweig M, MacVittie TJ, Harper D, et al. Efficient and durable gene marking of hematopoietic progenitor cells in nonhuman primates after nonablative conditioning. *Blood*. 1999;94:2271-2286.
44. 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;8:1459-1467.
45. Chen J, Reeves L, Cornetta K. Safety testing for replication-competent retrovirus associated with gibbon ape leukemia virus-pseudotyped retroviral vectors. *Hum Gene Ther*. 2001;12:61-70.
46. Fehse B, Roeder I. Insertional mutagenesis and clonal dominance: biological and statistical considerations. *Gene Ther*. 2008;15:143-153.
47. 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;302:415-419.
48. 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;118:3132-3142.

49. Kohn DB, Sadelain M, Glorioso JC. Occurrence of leukaemia following gene therapy of X-linked SCID. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:477-488.
50. Schwarzwaelder K, Howe SJ, Schmidt M, et al. Gammaretrovirus-mediated correction of SCID-X1 is associated with skewed vector integration site distribution in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117:2241-2249.
51. Cavazzana-Calvo M, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency: are we there yet? *J Clin Invest*. 2007;117:1456-1465.
52. Moreno-Carranza B, Gentsch M, Stein S, et al. Transgene optimization significantly improves SIN vector titers, gp91phox expression and reconstitution of superoxide production in X-CGD cells. *Gene Ther*. 2009;16:111-118.
53. Malech HL, Maples PB, Whiting-Theobald N, et al. Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:12133-12138.
54. 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;88:1104-1112.

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

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
師 者

1. 臨床研究について

臨床研究とは、新しい治療法をヒトで行い安全性と有効性を科学的に評価する医学的な研究であること □ □

臨床研究は倫理に反しないよう、またあなたの安全性を守るために国が定めた規則や指針に従って行われること □ □

2. 慢性肉芽腫症について

感染症や肉芽腫等を繰り返し種々の障害がおこる病気であること □ □

感染症への予防や治療、肉芽腫に対する治療が一般的に行われること □ □

慢性肉芽腫症の根治療法には、今回の遺伝子治療以外に骨髄移植もあること □ □

3. 今回の遺伝子治療臨床研究について

今回の臨床研究は遺伝子治療の安全性と有効性を評価する目的で行われること □ □

今回の臨床研究へ参加するにあたり、参加基準を満たす必要があること □ □

今回の臨床研究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 □ □

今回の臨床研究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 □ □

4. 臨床研究の実施にあたって

臨床研究への登録時に、免疫能や生理学的検査を行うこと □ □

G-CSF の投与に伴い、疼痛や消化器症状、発熱等をきたす恐れがあること □ □

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 □ □

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
- 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
- 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
- 退院後は治療経過を短期的、長期的に評価する目的で定期的な通院が必要なこと

5. 重大な危険性について

- 投与細胞が生着しない危険性があり、造血幹細胞の保存が必要なこと
- 細胞に遺伝子を導入するため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血液のがんが発症していること
- 今回の臨床研究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、血液の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
- 今回の臨床研究に参加した場合、5年程度の避妊に協力すること

6. 治療効果に関して

- gp91^{phox} 遺伝子を導入したあなたの造血幹細胞から正常に機能する好中球が産生されること
- 好中球の機能が正常化することで、重い感染症に罹る危険性を減らせること

7. 費用に関して

- 今回の臨床研究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

8. 副作用発生時に関して

- 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

9. 個人情報に関して

- 今回の臨床研究に参加した場合、あなたの個人情報は「個人情報保護法」にしたがって取り扱われること
- 個人情報の取り扱いや診療情報の開示に関して問い合わせができること

10. その他

- 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

「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. 慢性肉芽腫症について -----	9
1. 病気の特徴 -----	9
1) 病気の原因 -----	9
2) 原因遺伝子 -----	10
2. 現在の治療法 -----	10
1) 薬物療法など -----	10
2) 造血幹細胞移植 -----	11
3. 遺伝子治療 -----	13
1) どの細胞に遺伝子を入れるのか -----	13
2) どのように遺伝子を入れるのか -----	14
3) どのように投与するのか -----	15
IV. 今回の遺伝子治療臨床研究について -----	16
1. 目的 -----	16
2. 参加基準 -----	16
3. 参加に関する注意点 -----	17
1) 16歳以上20歳未満の場合 -----	17
2) 16歳未満の場合 -----	17
3) 参加が許可されないとき -----	17

4. 臨床研究の流れ -----	18
1) 登録時検査 -----	18
2) G-SCF 投与とその副作用 -----	18
3) ブスルファン投与とその副作用 -----	19
4) 遺伝子導入細胞投与とその副作用 -----	21
5) 退院後の短期的観察 -----	22
6) 退院後の長期的観察 -----	22
5. 重大な危険性について -----	23
1) 投与細胞が生着しない危険性 -----	23
2) レトロウイルスベクターの危険性 -----	23
3) 免疫能が回復しない危険性 -----	27
4) 子どもを持つ際の問題点 -----	27
6. 治療効果に関して -----	28
7. 費用に関して -----	28
8. 副作用発生時に関して -----	29
9. 個人情報に関して -----	29
10. おねがい -----	30
1) 住所や連絡先が変わった時のおねがい -----	30
この臨床研究から離れられる際のおねがい -----	30
2) 保存サンプルに関するおねがい -----	31
V. おわりに -----	32
VI. Q & A -----	33

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」（以下、「遺伝子治療臨床研究」と表記します）への参加を検討されている慢性肉芽腫症の患者様やご家族に、遺伝子治療臨床研究について十分にご理解いただき、遺伝子治療臨床研究への参加/不参加を決めていただけるよう、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への参加/不参加についてご検討ください。なお、参加の参加/不参加を決定される際に、特に**以下の点**についてご留意くださいますようお願いいたします。

- ・今回の遺伝子治療臨床研究への参加/不参加は、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、あなたには今後も変わらぬ最善の治療が提供され、**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、**いつでも遺伝子治療臨床研究への参加をとりやめることができること**
- ・今回の遺伝子治療臨床研究に参加された場合、あなたの治療に関する医学的なデータ（以下、「臨床データ」と表記します）が、**遺伝子治療の治療効果を判定するうえで使用されること**
- ・今回の遺伝子治療臨床研究に参加された場合でも、あなたにとって**利益をもたらさないこと（これまでの治療以上の、より大きな治療効果が得られない）、あるいは副作用などの不利益を被ることもあるうること**