

### 9-6-5-3. 予想される有害事象とその対処法

治療中及びその後の観察期間中に発症する有害事象としては下記のようなものがあげられ、各々の有害事象に対しては現行の医療行為のなかで最良と考えられるものを速やかに行うことで対処する。

#### 1. 末梢血由来 CD34 陽性細胞の採取に伴う有害事象

骨髓から末梢血中に 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

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

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

上記、症状は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が、必要に応じて鎮痛解熱剤等を使用し、また、過度な白血球増加や血小板の減少に関しては G-CSF の減量や中止も検討する。

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。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）に骨髓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

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。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。

#### 2. ブスルファン投与に関連する有害事象

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、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-HT<sub>3</sub> 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、被験者自身の骨髓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、骨髓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髓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ィーを確認し、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<sup>phox</sup> 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. 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
3. 観察期間中に造血幹細胞移植を施行した場合
4. 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、上記の場合であっても、有害事象の発症により被験者の安全が損なわれると考えられる場合は、積極的に経過観察のみなどの追跡調査を患者に依頼する。

#### 9-6-6-2-2. 遺伝子治療臨床研究の中止判定基準

1. 予測できない有害事象の発生した場合
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. 外部評価委員会からの中止要請があった場合

なお、上記理由にて本遺伝子治療臨床研究の継続が困難と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、本遺伝子治療臨床研究の新規登録中止を申し出る。

#### 9-6-7. 症例記録に関する記録用紙の様式

担当医師は、「国立成育医療研究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研究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、国立成育医療研究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、国立成育医療研究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、国立成育医療研究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- $\gamma$  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. LM02-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.



別添 1 :

同意取得の際に用いられる説明および同意書

別添 1-1 :

同意説明書、同意書及び同意撤回書

## 患者さんまたは保護者の方へ

### 「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」

#### 説明文書及び同意書(本人用及び保護者用)

これから「臨床研究」についてご説明します。この「臨床研究」への参加に同意していただけるかどうかは、あなたとあなたのお子さまの自由な意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。あなたとあなたのお子さまの参加に同意できない場合には、遠慮なく申し出てください。また、保護者の方が参加に同意した場合でも、あなたのお子さまが拒否した場合は、臨床研究に参加することはできません。ただ、この「臨床研究」への参加に同意していただけない場合でも、今後の診療や治療になんら不利益が生じることはありませんので、ご安心ください。

この説明文書は、研究に参加される16歳以上の方を対象としていますので、保護者の方が読まれる場合は、あなたを「あなたのお子さま」と読み替えてください。

## 目次

1. はじめに	3
2. この臨床研究で行う遺伝子治療について	4
3. 目的	4
4. この研究に参加できる方とできない方	4
5. この臨床研究の方法	5
6. この研究の参加により期待される効果と、予想される不利益	8
7. この臨床研究に参加されない場合の治療法	12
8. 臨床研究参加に伴う費用について	12
9. 健康被害に対する治療と補償について	12
10. 新たな情報の提供について	13
11. プライバシーの保護について	13
12. 知的財産権の帰属について	13
13. 保存サンプルに関して	13
14. データの二次利用について	14
15. お願いしたいこと	14
16. 臨床研究参加に対する拒否および撤回について	14
17. 相談窓口	15
《スケジュール》	16
《付録 用語集》	17
同意書	19

## 1. はじめに

あなたは、医師から今の病状が現在行っている治療だけでは良ならず、また、慢性肉芽腫症に対して有効と考えられる HLA 一致造血幹細胞移植もドナー不在などの理由により実施することが難しいとお聞きしていると思います。同時に、医師から新しい治療法としての遺伝子治療について、簡単な説明を受けていると思います。

遺伝子治療は、研究段階の治療法のため、その有効性、安全性について調べています。

そこで、国立成育医療研究センターの免疫科で慢性肉芽腫症の方を対象とした遺伝子治療の臨床研究を行うこととしました。これから、この説明文書を用いて、その内容をご説明します。心配なこと、わからないことがありましたら、遠慮なく、この遺伝子治療を担当する医師にお尋ねください。

なお、この説明文書は、「慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究」（以下、「臨床研究」とします。）の説明資料であり、慢性肉芽腫症の病気の特徴や一般的な治療方法ならびに遺伝子治療に関しては、別冊「慢性肉芽腫症についてのパンフレット」をご覧ください。

この説明文書と同意書の控えは、大切に保管してください。

### 《臨床研究とは》

現在、日常的に行われている診療では、いろいろな予防法、診断法、治療法の中から安全性や有効性などの点で最善と認められた方法が選択されます。このように標準的な医療が生み出されるためには、前もってその安全性や有効性を、ヒト（患者さんや健康な方）を対象とした科学的検証によって確認する必要があります。そこで、患者さんの生活の質の向上を目的として、医療の標準化を目指した医学研究を「臨床研究」とよびます。

今回の臨床研究は、当センター内に設置された「遺伝子治療臨床研究審査委員会」（倫理委員会）及び国の遺伝子治療審査委員会において、この臨床研究に参加される患者さんの人権保護や安全性確保ならびに科学的に問題がないか等について審査され、上記の点に関して「特段、問題はなく、実施して良い」と承認を受けております。

（独）国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会：平成 X 年 Y 月 Z 日承認  
厚生労働大臣（国の遺伝子治療審査委員会）：平成 X 年 Y 月 Z 日 承認

なお、あなたは、当センター内に設置された「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」）」において、臨床研究へ参加することが適切であるか審査されます。また、臨床研究に参加している間、今回の遺伝子治療の安全性、有効性に関して「遺伝子治療臨床研究評価判定委員会」において評価されます。

## 2. この臨床研究で行う遺伝子治療について

慢性肉芽腫症は、活性酸素を作るための必要な酵素（この酵素を“NADPH オキシダーゼ”<sup>☆i</sup>といいます）が働かないために発症する病気です。

慢性肉芽腫症の方は、この“NADPH オキシダーゼ”を構成するタンパク質をつくる遺伝子に異常があるため、病原体を殺菌する正常な好中球をもちません。

そこで、好中球など血液細胞の源（みなもと）となる細胞（造血幹細胞といいます）に正しく機能する“遺伝子”を入れ、そこから生み出される好中球に病原体を殺菌してもらいます。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」といい、今回、遺伝子を入れる細胞が造血幹細胞であることから「造血幹細胞遺伝子治療」といいます。

☆ i NADPH オキシダーゼについては、付録用語集をご覧ください。

## 3. 目的

今回の遺伝子治療臨床研究では、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療の安全性と有効性を評価します。

## 4. この研究に参加できる方とできない方

### 1) この遺伝子治療臨床研究に参加できる方

以下の選定項目を全て満たす場合は、参加できます。

- ① 遺伝子検査でX連鎖慢性肉芽腫症<sup>☆ii</sup>の診断が確定している方
- ② 3歳以上の患者さんで、体重が10kg以上の方
- ③ 遺伝子治療に必要な自分の造血幹細胞を体重あたり $5 \times 10^6$ 個以上が採取可能な方
- ④ 2ヶ月以上の治療を行っても臨床症状や検査所見に改善が見られず、今後、治療を継続しても病状の改善が期待できない方
- ⑤ 同種造血幹細胞移植のためのHLAアレル検査で5/6以上一致ドナーの見つからない方
- ⑥ 文書による今回の遺伝子治療臨床研究への参加の意思を示す方
- ⑦ 腎臓、肝臓、心臓、肺などの機能が、検査によりこの臨床研究に参加できると担当医師が判断した方
- ⑧ 遺伝子治療期間中及び終了後5年間、避妊をすることに同意された方

☆ ii X連鎖慢性肉芽腫症については、付録用語集をご覧ください。

### 2) この遺伝子治療臨床研究に参加できない方

以下の除外項目にひとつでも当てはまる場合は、参加できません。

- ① HIV（エイズ）に感染している方
- ② 悪性腫瘍（がん）にかかっている方
- ③ 慢性肉芽腫症と関連しない重い合併症がある方
- ④ 過去の病歴から薬物などに対し重いアレルギー反応（意識障害や血圧低下な

- どの循環障害) を発症する可能性がある方
- ⑤ 長期 (3 ヶ月程度) の生命予後が見込まれない方
- ⑥ 成人の方で本人からの同意の取得が困難な精神障害を有している方

また、診察や検査などの結果により、この臨床研究の参加条件に合わないと思われ、担当医師が判断した場合は、この臨床研究には参加できませんので、あらかじめご了承ください。

## 5. この臨床研究の方法

### 1) この臨床研究に参加する人数と期間

この臨床研究に参加される方は、5 名を予定しており、治療を受けてから少なくとも 5 年間は健康状態を確認するため、当センター病院「免疫科」を受診していただきます。

### 2) この臨床研究の流れ

遺伝子治療に関する簡単な説明を受け、この臨床研究に参加して治療を希望される方は、当センター病院「免疫科」を受診してください。なお、他院で治療を受けている方は、一度、その病院から当免疫科に紹介していただくことになります。当免疫科では、あなたの病状を協力医療機関の医師と共に検討し、今回の臨床研究に適していると判断した場合は、当センターの「適応判定委員会」に実施に関する審査を申請します。そこで「実施可能」と判断された場合は、当免疫科の医師があなたに今回の臨床研究に関する詳細な説明を行い、同意の有無を確認いたします。

(協力医療機関)



紹介



結果報告

(国立成育医療研究センター 免疫科に連絡)



適応判定委員会  
で審議します。



(国立成育医療研究センター 免疫科受診)



### 3) 当センターで行う遺伝子治療の流れ

この遺伝子治療臨床研究のスケジュールは別紙「スケジュール」をご参照ください。

#### ① 遺伝子治療臨床研究の説明

免疫科の医師から、臨床研究について詳しい説明があります。臨床研究の説明を受け、参加して良いと思われましたら、同意書に署名します。

あなたを診察し、病状が安定している事を確認した上で、遺伝子治療の日程と入院日を決めます。

#### ② 当センターへ入院

遺伝子治療のために入院をします。

#### ③ 登録時の検査

遺伝子治療を受けることができるか確認するため血液検査、骨髄検査、画像検査、心電図などの生理学的検査を行います。この検査結果によっては、この臨床研究に参加できない場合もありますので、ご了承ください。

\*ただし、2ヵ月以内に同様の検査を行っている場合は、これら検査を省略できる場合もあります。

\*外来受診時に検査する事もあります。

#### ④ 造血幹細胞の採取

今回の臨床研究（遺伝子治療）では、少なくとも体重 1kgあたり 500 万個の造血幹細胞が必要です。ただ、何らかの原因で治療後にあなたの血液を造る能力（造血能）が回復しない可能性もあります。そのような場合に備えて、同時に造血能を回復するための予備の造血幹細胞も保存したいと考えております。そのため、一回の採取で十分の造血幹細胞が取れない場合は、1~2 ヶ月程度期間を空け、再度、造血幹細胞を採取することもあります。

方法は、毎日、造血幹細胞を増やす薬（顆粒球コロニー刺激因子 G-CSF<sup>☆iii</sup>）を皮下に注射し、5日後（少ない場合は6日後も）に静脈より造血幹細胞を含む血液細胞を採取します。一回の採取には、おおよそ3~4時間かかります。

☆ iii 顆粒球コロニー刺激因子：G-CSF については、付録用語集をご覧ください。

#### ⑤ クリーンルーム（個室）入室

今回の臨床研究（遺伝子治療）では、遺伝子をいれた造血幹細胞が、あなたの骨髄へ効率よく戻れるようにするために、造血能を低下させる薬を使用します（下記の「前処置」参照）。このため、一定期間、免疫の機能が低下しますので、感染症を予防するためにクリーンルーム（個室）に入室します。

#### ⑥ 前処置

正常な遺伝子が入った造血幹細胞が、あなたの体内で長期間定着するためには、骨髄の中にあらかじめ十分な居場所を用意する必要があります。造血機能を抑える薬（ブスルファン）を一定期間点滴することで、あなたの骨髄にその場所を作ることができます。体重にあった量を1日4回、2時間くらいかけて、3日間、静脈から点滴（点滴静注）します。体重による投与方法は以下の通りです。