

CTTGAAGTCA	TGGGTAGCCT	GCTGTTTTAG	CCTTCCCACA	TCTAAGATTA	5100
CAGGTATGAG	CTATCATTTT	TGGTATATTG	ATTGATTGAT	TGATTGATGT	5150
GTGTGTGTGT	GATTGTGTTT	GTGTGTGTGA	NTGTGWANAT	GTGTGTATGG	5200
NTGTGTGTGA	KTGTGTGTAT	GTATGNYTGT	GTGTGANTGY	GTGTGTGTGA	5250
NTGTGCATGT	GTGTGTGTGT	GACTGTGTCT	ATGTGTATGA	CTGTGTGTGT	5300
GTGTGTGTGT	GTGTGTGTGT	GTGTGTGTGT	GTGTGTGTTG	TGAAAAATA	5350
TTCTATGGTA	GTGAGAGCCA	ACGCTCCGGC	TCAGGTGTCA	GGTTGGTTTT	5400
TGAGACAGAG	TCTTTCACCT	AGCTTGAAT	TCTTGAAGAC	GAAAGGGCCT	5450
CGTGATACGC	CTATTTTTAT	AGGTTAATGT	CATGATAATA	ATGTTTTCTT	5500
AGACGTCAGG	TGGCACTTTT	CGGGGAAATG	TGCGCGGAAC	CCCTATTTGT	5550
TTATTTTTCT	AAATACATTC	AAATATGTAT	CCGCTCATGA	GACAATAACC	5600
CTGATAAATG	CTTCAATAAT	ATTGAAAAAG	GAAGAGTATG	AGTATTC AAC	5650
ATTTCCGTGT	CGCCCTTATT	CCCTTTTTTG	CGGCATTTTG	CCTTCCTGTT	5700
TTTGCTCACC	CAGAAACGCT	GGTGAAAGTA	AAAGATGCTG	AAGATCAGTT	5750
GGGTGCACGA	GTGGGTTACA	TCGAACTGGA	TCTCAACAGC	GGTAAGATCC	5800
TTGAGAGTTT	TCGCCCCGAA	GAACGTTTTC	CAATGATGAG	CACTTTTAAA	5850
GTTCTGCTAT	GTGGCGCGGT	ATTATCCCGT	GTTGACGCCG	GGCAAGAGCA	5900
ACTCGGTGCG	CGCATACACT	ATTCTCAGAA	TGACTTGGTT	GAGTACTCAC	5950
CAGTCACAGA	AAAGCATCTT	ACGGATGGCA	TGACAGTAAG	AGAATTATGC	6000
AGTGCTGCCA	TAACCATGAG	TGATAACACT	GCGGCCAACT	TACTTCTGAC	6050
AACGATCGGA	GGACCGAAGG	AGCTAACCGC	TTTTTTGCAC	AACATGGGGG	6100
ATCATGTAAC	TCGCCTTGAT	CGTTGGGAAC	CGGAGCTGAA	TGAAGCCATA	6150
CCAAACGACG	AGCGTGACAC	CACGATGCCT	GCAGCAATGG	CAACAACGTT	6200
CCGCAAACTA	TAACTGGCG	AACTACTTAC	TCTAGCTTCC	CGGCAACAAT	6250
TAATAGACTG	GATGGAGGCG	GATAAAGTTG	CAGGACCACT	TCTGCGCTCG	6300
GCCCTTCCGG	CTGGCTGGTT	TATTGCTGAT	AAATCTGGAG	CCGGTGAGCG	6350
TGGGTCTCGC	GGTATCATTG	CAGCACTGGG	GCCAGATGGT	AAGCCCTCCC	6400
GTATCGTAGT	TATCTACACG	ACGGGGAGTC	AGGCAACTAT	GGATGAACGA	6450
AATAGACAGA	TCGCTGAGAT	AGGTGCCTCA	CTGATTAAGC	ATTGGTAACT	6500
GTCAGACCAA	GTTTACTCAT	ATATACTTTA	GATTGATTTA	AAACTTCATT	6550
TTTAATTTAA	AAGGATCTAG	GTGAAGATCC	TTTTTGATAA	TCTCATGACC	6600
AAAATCCCTT	AACGTGAGTT	TTCGTTCCAC	TGAGCGTCAG	ACCCCGTAGA	6650
AAAGATCAAA	GAGATCTTCT	GAGATCTTCT	TTTTCTGCGC	GTAATCTGCT	6700
GCTTGCAAAC	AAAAAAACCA	CCGCTACCAG	CGGTGGTTTTG	TTTGCCGGAT	6750
CAAGAGCTAC	CAACTCTTTT	TCCGAAGGTA	ACTGGCTTCA	GCAGAGCGCA	6800
GATACCAAAT	ACTGTCCTTC	TAGTGTAGCC	GTAGTTAGGC	CACCACTTCA	6850
AGAACTCTGT	AGCACCGCCT	ACATACCTCG	CTCTGCTAAT	CCTGTTACCA	6900
GTGGCTGCTG	CCAGTGGCGA	TAAGTCGTGT	CTTACCGGGT	TGGACTCAAG	6950
ACGATAGTTA	CCGATAAAG	CGCAGCGGTC	GGGCTGAACG	GGGGGTTTCGT	7000
GCACACAGCC	CAGCTTGGAG	CGAACGACCT	ACACCGAACT	GAGATACCTA	7050
CAGCGTGAGC	TATGAGAAAAG	CGCCACGCTT	CCCGAAGGGA	GAAAGGCGGA	7100
CAGGTATCCG	GTAAGCGGCA	GGGTCGGAAC	AGGAGAGCGC	ACGAGGGAGC	7150
TTCCAGGGGG	AAACGCCTGG	TATCTTTATA	GTCTGTGTCG	GTTTCGCCAC	7200
CTCTGACTTG	AGCGTCGATT	TTTGTGATGC	TCGTCAGGGG	GGCGGAGCCT	7250
ATGGAAAAAC	GCCAGCAACG	CGGCCTTTTT	ACGGTTCCTG	GCCTTTTGCT	7300
GGCCTTTTGC	TCACATGTTC	TTTCCTGCGT	TATCCCCTGA	TTCTGTGGAT	7350
AACCGTATTA	CCGCCTTTGA	GTGAGCTGAT	ACCGCTCGCC	GCAGCCGAAC	7400
GACCGAGCGC	AGCGAGTCAG	TGAGCGAGGA	AGCGGAAGAG	CGCCTGATGC	7450
GGTATTTTTCT	CCTTACGCAT	CTGTGCGGTA	TTTCACACCG	CATATGGTGC	7500
ACTCTCAGTA	CAATCTGCTC	TGATGCCGCA	TAGTTAAGCC	AGTATACACT	7550
CCGCTATCGC	TACGTGACTG	GGTCATGGCT	GCGCCCCGAC	ACCCGCCAAC	7600
ACCCGCTGAC	GCGCCCTGAC	GGGCTTGTCT	GCTCCC GGCA	TCCGCTTACA	7650

GACAAGCTGT	GACCGTCTCC	GGGAGCTGCA	TGTGTCAGAG	GTTTTACCG	7700
TCATCACCGA	AACGCGCGAG	GCAGCTGCGG	TAAAGCTCAT	CAGCGTGGTC	7750
GTGAAGCGAT	TCACAGATGT	CTGCCTGTTC	ATCCGCGTCC	AGCTCGTTGA	7800
GTTTCTCCAG	AAGCGTTAAT	GTCTGGCTTC	TGATAAAGCG	GGCCATGTTA	7850
AGGGCGGTTT	TTTCTGTTT	GGTCACTTGA	TGCCTCCGTG	TAAGGGGGAA	7900
TTTCTGTTCA	TGGGGGTAAT	GATACCGATG	AAACGAGAGA	GGATGCTCAC	7950
GATACGGGTT	ACTGATGATG	AACATGCCCC	GTTACTGGAA	CGTTGTGAGG	8000
GTAAACAAC	GGCGGTATGG	ATGCGGCGGG	ACCAGAGAAA	AATCACTCAG	8050
GGTCAATGCC	AGCGCTTCGT	TAATACAGAT	GTAGGTGTTC	CACAGGGTAG	8100
CCAGCAGCAT	CCTGCGATGC	AGATCCGGAA	CATAATGGTG	CAGGGCGCTG	8150
ACTTCCGCGT	TTCCAGACTT	TACGAAACAC	GGAAACCGAA	GACCATTCAT	8200
GTTGTTGCTC	AGGTGCGAGA	CGTTTTGCAG	CAGCAGTCGC	TTCACGTTCC	8250
CTCGCGTATC	GGTGATTCAT	TCTGCTAACC	AGTAAGGCAA	CCCCGCCAGC	8300
CTAGCCGGGT	CCTCAACGAC	AGGAGCACGA	TCATGCGCAC	CCGTGGCCAG	8350
GACCCAACGC	TGCCCCGAGAT	GCGCCGCGTG	CGGCTGCTGG	AGATGGCGGA	8400
CGCGATGGAT	ATGTTCTGCC	AAGGGTTGGT	TTGCGCATT	ACAGTTCTCC	8450
GCAAGAATTG	ATTGGCTCCA	ATTCTTGGAG	TGGTGAATCC	GTTAGCGAGG	8500
TGCCGCCGGC	TTCCATTGAG	GTCGAGGTGG	CCCGGCTCCA	TGCACCGCGA	8550
CGCAACGCGG	GGAGGCAGAC	AAGGTATAGG	GCGGCGCCTA	CAATCCATGC	8600
CAACCCGTTT	CATGTGCTCG	CCGAGGCGGC	ATAAATCGCC	GTGACGATCA	8650
GCGGTCCAGT	GATCGAAGTT	AGGCTGGTAA	GAGCCGCGAG	CGATCCTTGA	8700
AGCTGTCCCT	GATGGTTCGT	ATCTACCTGC	CTGGACAGCA	TGGCCTGCAA	8750
CGCGGGCATC	CCGATGCCGC	CGGAAGCGAG	AAGAATCATA	ATGGGGGAAG	8800
CCATCCAGCC	TCGCGTCGCG	AACGCCAGCA	AGACGTAGCC	CAGCGCGTCG	8850
GCCGCCATGC	CGGCGATAAT	GGCCTGCTTC	TCGCCGAAAC	GTTTGGTGGC	8900
GGGACCAGTG	ACGAAGGCTT	GAGCGAGGGC	GTGCAAGATT	CCGAATACCG	8950
CAAGCGACAG	GCCGATCATC	GTCGCGCTCC	AGCGAAAGCG	GTCCTCGCCG	9000
AAAATGACCC	AGAGCGCTGC	CGGCACCTGT	CCTACGAGTT	GATGATAAAA	9050
GAAGACAGTC	ATAAGTGCGG	CGACGATAGT	CATGCCCCGC	GCCCACCGGA	9100
AGGAGCTGAC	TGGGTTGAAG	GCTCTCAAGG	GATCGGTTCG	ACGCTCTCCC	9150
TTATGCGACT	CCTGCATTAG	GAAGCAGCCC	AGTAGTAGGT	TGAGGCCGTT	9200
GAGCACCGCC	GCCGCAAGGA	ATGGTGCATG	CAAGGAGATG	GCGCCCAACA	9250
GTCCCCCGG	CACGGGGCCT	GCCACCATA	CCACGCCGAA	ACAAGCGCTC	9300
ATAGACCCTGA	AGTGGCGAGC	CCGATCTTCC	CCATCGGTGA	TGTCGGCGAT	9350
ATAGGCGCCA	GCAACCGCAC	CTGTGGCGCC	GGTGATGCCG	GCCACGATGC	9400
GTCCGGCGTA	GAGCGCCACA	GGACGGGTGT	GGTCGCCATG	ATCGCGTAGT	9450
CGATAGTGGC	TCCAAGTAGC	GAAGCGAGCA	GGACTGGGCG	GCGGCCAAAG	9500
CGGTGCGACA	GTGCTCCGAG	AACGGGTGCG	CATAGAAATT	GATCAACGC	9550
ATATAGCGCT	AGCAGCACGC	CATAGTGACT	GGCGATGCTG	TCGGAATGGA	9600
CGATATCCCG	CAAGAGGCC	GGCAGTACCG	GCATAACCAA	GCCTATGCCT	9650
ACAGCATCCA	GGGTGACGGT	GCCGAGGATG	ACGATGAGCG	CATTGTTAGA	9700
TTTCATACAC	GGTGCCTGAC	TGCGTTAGCA	ATTTAACTGT	GATAAACTAC	9750
CGCATTAA					9757

別添 6 :

Performance Status

Performance Status

PS0 : 無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、発病前と同等にふるまえる。

PS1 : 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。

PS2 : 歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。

PS3 : 身の回りにある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。

PS4 : 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

「固形癌化学療法直接効果判定基準」

別添 7 :

本遺伝子治療臨床研究の安全性、有効性の判定基準

遺伝子治療臨床研究の安全性、有効性判定基準

1. 安全性評価

1) 遺伝子導入細胞

無菌性検査、マイコプラズマ検査、エンドトキシン検査、RCR

上記、全ての検査項目の陰性を持って安全性を評価

2) 被験者

細胞投与後～12ヶ月 4週ごと

12ヶ月～60ヶ月 3ヶ月ごと

60ヶ月～ 最低でも1年ごとの臨床症状、検査による観察

薬物有害反応判定基準で grade II を越えないことで安全性を評価

2. 有効性評価

1) 遺伝子導入細胞

PCR、抗 gp91^{phox} 抗体 (7D5) 染色による遺伝子導入効率の解析

投与前、5%以上の遺伝子導入細胞の存在、
投与後、末梢中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、
にて評価

2) 被験者

2-1) 感染症に関する短期的評価

治療前に存在していた感染症の遺伝子治療 1 ヶ月後の変化

1	・治療前の感染症が治癒
2	・治療前より感染症が改善し、治療強度を減弱できている
3	・治療前よりも感染症が明らかに改善している (同じ治療を継続)
4	・治療前の感染症が不変
5	・治療前よりも感染症が悪化

2-2) 感染症に関する長期的評価

短期的評価後、1年ごとに、治療前 12 ヶ月間の 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) の罹患程度と比較する。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の比較を基に、下記のような治療後の感染頻度を決定する。

1	・全くない (予防なし)
2	・全くない (予防あり)
3	・治療前より少ない
4	・治療前と同じ
5	・治療前より多い

2-3) 被験者に対する本遺伝子治療の有効性に関する総合判断基準

短期的有効性及び長期的有効性を基に、治療前後の患者の病状を下記の項目から選び、レベルの減少をもって有効であると判断する。

1	・ 何ら症状/検査異常がなく治療/予防ともに不要である（検査のみ実施）
2	・ 感染予防が必要で定期的に外来通院しているが臨床症状はない
3	・ 軽度の臨床症状/検査異常が時折あり、時に外来で治療を要す
4	・ 外来通院が主体であるが、時に臨床症状/検査異常のため入院治療を要す
5	・ 主に入院治療が主体であるが、治療によって症状/検査が改善する
6	・ 入院して濃厚な治療をするも反応が悪く、退院のめどがたたない
7	・ あらゆる治療にも拘らず死期がせまっている（死）

別添 8 :

CGD に対する造血幹細胞移植の現状

CGD移植のデータのまとめ		欧州	米国	日本
患者数		27	10	32
年齢	成人	25	5(平均23.2歳)	7(平均22.0歳)
	小児	2	5(平均8.6歳)	15(平均7.9歳)
性別	男性	23	10	28
	女性	4	0	1
	不明			3
病型	X-CGD	22	8	23
	p22-	1	1	1
	p47-	1	1	
	p67-	0	0	
	不明	2	0	8
移植時感染症の有無	重症活動性	9(10.4歳)	0	19(10.6歳)
	慢性炎症、腸炎	7(12.3歳)	0	6(15.3歳)
	活動性感染なし	11(7歳)	10(15歳)	4(8.8歳)
ドナーの種類	HLA一致同胞	25(うち5名保因者)	10	13
	HLA一致非血縁	2		8
	HLA1座不一致血縁			5(1名再移植)
	HLA3座不一致血縁			2(1名再移植)
	HLA座不明非血縁BM			1
	HLA1座不一致CB			1
	HLA2座不一致CB			1
	HLA座不明非血縁CB			1
移植ソースの種類	骨髄	24(T cell deplet)		26(1名再移植)
	末梢血	3(T cell deplet)	10(T cell deplet)	2(1名再移植)
	臍帯血			4(2名再移植)
骨髄破壊的前処置		21	0	11
	Bu+Cy	21		6
	Bu+Cy+ATG			3
	Bu+Cy+TLI			1
	Bu+Cy+VP			1
骨髄非破壊的前処置		6	10	18
	Bu(8)+Flu+ATG	1		1
	Bu(8) or TBI(2Gy)	3		
	Cy + Flu + ATG	1	10	1
	Cy + Flu + TBI or TLI			6
	Cy + Flu + ATG + TBI			2
	Cy + Flu + ALG + TBI			2
	Cy + Flu			1
	Cy + TBI			2
	Cy + ATG + TAI			1
	Flu+LPAM+ATG			1
	Flu + LPAM + ATG + TBI			1
	Bu+Mel	1		
骨髄抑制期間		18.5日	10日	15.8日

表1 CGD移植のデータのまとめ		EU	USA	日本
免疫抑制剤	サイクロスポリンA	27	10	14
	メソトレキセート	13		25
	プレドニゾン	4		
	FK506			16
	不明			3
生着	完全ドナー型	4(2名生着後死亡)	6	10
	部分キメラ		2	ドナー優位1 徐々にドナー型↑8 徐々にドナー型↓8
	生着不全		1	1
	拒絶	1	1	2(2名再移植)
	生着前早期死亡	2		
	不明			4
GVHD	急性Ⅱ-Ⅳ	7	3	8
	慢性Ⅱ-Ⅳ	3	1	Extend 5, Limited 2
転帰	健常	19	5	18
	制約あり生存	3	1	6
	拒絶後自己造血再構築	1	1	1
	死亡	4	3	7

別添 9 :

薬物有害反応判定基準

日本癌治療学会薬物有害反応判定基準¹⁾

grade		0	1	2	3	4
項目						
血液						
血色素 (g/dl)		≥11.0	10.9-10.0	9.9-8.0	<8.0	-
白血球数 (×10 ³ /μl)		≥4.0	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	<1.0
好中球数 (×10 ³ /μl)		≥2.0	1.99-1.5	1.49-1.0	0.99-0.5	<0.5
血小板数 (×10 ³ /μl)		≥100	99-75	74-50	49-25	<25
出血		なし	軽度、点状出血など	中等度の出血	大出血	出血に血圧下降を伴う 重篤な感染
感染		なし	小感染	中等度の感染	重症の感染	
消化器		なし	悪心のみ	24時間中1-5回の嘔吐	24時間中6回以上の嘔吐	
悪心・嘔吐		なし	悪心のみ	24時間中1-5回の嘔吐	24時間中6回以上の嘔吐	
下痢		なし	治療前に比し1日2-3回の排便回数の増加	1日4-6回の排便回数の増加、または夜間便、軽度の腹痛	1日7-9回の排便回数の増加、中等度の以上の腹痛	1日10回以上の排便回数 の増加、または血性下痢
口内炎		なし	軽度の疼痛・紅斑 鎮痛剤の投与を必要とし ない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍 浮腫、食餌摂取可能、鎮 痛剤(非麻薬性)の投与を 要する	中等度～重度の潰瘍・浮 腫、食餌摂取不能、麻薬の 投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫、経管栄 養を必要とする
咽頭炎/食道炎		なし	軽度の疼痛・紅斑 軽度の嚥下困難 鎮痛剤の投与を必要とし ない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍 浮腫、中等度の嚥下困難 食餌摂取可能、鎮痛剤(非 麻薬性)の投与を必要と する	中等度～重度の潰瘍・浮 腫、食餌摂取不能、麻薬の 投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫 完全閉塞、穿孔
消化器その他		なし	軽度	中等度	重度	重篤
肝臓		なし	軽度	中等度	重度	重篤
血清ビリルビン		正常範囲	-	≤2.0×Nu	2.1-10×Nu	>10×Nu
GOT/GPT		正常範囲	≤2.5×Nu	2.6-5.0×Nu	5.1-30×Nu	>30×Nu
Alkaline phosph		正常範囲	≤2.5×Nu	2.6-5.0×Nu	5.1-10×Nu	>10×Nu
肝臓その他		なし	軽度	中等度	重度	重篤
腎/泌尿器		なし	軽度	中等度	重度	重篤
血清クレアチニン		正常範囲	<1.5×Nu	1.5-3.0×Nu	3.1-6.0×Nu	>6.0×Nu
蛋白尿		不変*	1+, ≤300mg/l	2-3+, >300mg/l, ≤1000mg/l	4+, >1000mg/l, ≤3000mg/l	ネフローゼ症候群

1) 本基準は NCI Common Toxicity Criteria(CTC)(Grading of toxicity. In Manual of Oncologic Therapeutics 1991/1992, Wittes, R.E., ed. Lippincott, Philadelphia, p448-455,1991)に準拠して作製された Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の副作用判定基準(Tobinai, K., Khono, A., Shimada, Y. et al.:Jpn.J.Clin. Oncol.23:250-257,1993)を一部修正したものである。
*蛋白尿が最初から出ていても、治療の副作用として増加しなかった場合は「不変」とする。

日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 (続)

項目	grade	0	1	2	3	4
血尿		なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、凝血塊なし	肉眼的血尿、凝血塊あり	大量の肉眼的血尿輸血を必要とする
出血性膀胱炎		なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、治療を要しない	膀胱灌流を要する	膀胱摘出を要する
腎不全		-	-	-	-	透析を要する
腎/泌尿器その他		なし	軽度	中等度	重度	重篤
心臓		なし	無症状、一過性治療不要	周期性もしくは持続性治療不要	要治療	緊急に治療を要する 低血圧
不整脈		なし	無症状、一過性治療不要	無症状、治療前より20%以上のEFの減少	軽度の心不全治療に反応	心室性頻脈、心室細動重篤、または治療に不応性の心不全 急性心筋梗塞
心機能		正常	無症状、治療前より10-20%のEFの減少	無症状、虚血性ST/T変化	狭心症 (心筋梗塞の所見なし)	心タンポンナーデ 緊急ドレナージを要する
心虚血		なし	非特異的T波平坦化	心外膜炎(摩擦音、胸痛、心電図変化)	重篤	重篤
心臓その他		なし	無症状、心嚢水貯留治療不要	中等度	要治療	高血圧性クライシス
循環		なし	軽度	中等度	重度	重篤
高血圧		なし	無症状 一過性の20mgHg以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧は治療前正常血圧で150/100mgHg以上への一過性の上昇	間欠性、持続性の20mmHg以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧で150/100mmHg以上への間欠性、持続性の上昇	要治療	高血圧性クライシス
低血圧		なし	治療不要 治療を要しない変化(起立性低血圧など)	治療不要 輸液などの治療を要するが、入院不要	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後48時間以上持続	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後48時間以上持続
静脈炎/血栓症		なし	-	表在性静脈炎	深部静脈血栓症	重篤な血栓症、脳、肝、肺の血栓症
循環その他		なし	軽度	中等度	重度	重篤

日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 (続)

項目	grade				
	0	1	2	3	4
脱毛	なし	軽度または中等度の脱毛	重度または全脱毛	—	—
呼吸器	なし	無症状、肺機能検査での異常	運動時の呼吸困難	安静時での軽度の呼吸困難	安静時での重篤な呼吸困難、40%以上の酸素吸入または補助呼吸を要する
呼吸器その他 (除感染、心不全)	なし	無変化、 ≥ 85	69.9-60	59.9-50	<50
神経系	なし	軽度	中等度	重度	重篤
知覚	正常あるいは無変化	軽度知覚異常 深部腱反射低下	軽度または中等度の知覚消失 中等度知覚異常	機能を損なう重度の知覚消失もしくは知覚異常	—
運動	正常あるいは無変化	自覚的筋力低下	明らかでない軽度の客観的筋力低下 中等度の傾眠、焦燥感	機能障害を伴う筋力低下	麻痺
大脳皮質	正常	軽度の傾眠、焦燥感	中等度の傾眠、焦燥感	重度の傾眠、焦燥感、錯乱、見当識障害、幻覚	昏睡、痙攣、中毒性精神障害
小脳	正常	軽度の協調運動障害	企図性振戦、運動距離障害、構語障害、眼振	歩行性運動失調	—
気頭痛	無変化	軽度の不安、抑鬱	中等度の不安、抑鬱	重度の不安、抑鬱	自殺願望
便秘	なし	軽度	中等度	重度	—
聴覚	正常あるいは無変化	軽度 無症状	中等度 耳鳴	重度 補聴器で補正可能な聴覚障害	96時間以上のイレウス 補正不能の難聴
視覚	なし	—	—	視力低下(有症状)	失明
神経系その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
皮膚	なし	軽度の疼痛、発赤、浮腫	炎症もしくは静脈炎を伴う疼痛と浮腫	潰瘍	外科治療を要する
局所	なし	軽度の発疹、紅斑、色素沈着	重症感などの症状を伴う散在性の発疹、紅斑	症状を伴う全身性の発疹もしくは水疱形成	剥離性皮膚炎、潰瘍性皮膚炎

日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 (続)

項目	Grade	0	1	2	3	4
皮膚その他		なし	軽度	中等度	重度	重篤
アレルギー		なし	一過性の発疹、38°C未満の薬剤性発熱	蕁麻疹、38°C以上の薬剤性発熱、軽度の気管支攣縮	経静脈的治療を要する気管支攣縮	アナフィラキシー
発熱(非感染)		なし	<38°C	38-40°C	>40°C	血圧低下を伴う発熱
体重増加または減少		<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20%	-
代謝		<116	116-160	161-250	251-500	>500 またはケトアシドーシス
高血糖 (mg/dl)		>64	64-55	54-40	39-30	>30
低血糖 (mg/dl)		正常範囲	≤1.5×Nu	1.51-2.0×Nu	2.01-5.0×Nu	>5.0×Nu
アミラーゼ (mEq/l)		<5.3	5.3-5.79	5.8-6.29	6.3-6.79	≥6.8
高カルシウム血症** (mEq/l)		>4.2	4.2-3.9	3.89-3.5	3.49-3.0	≥2.99
低カルシウム血症 (mEq/l)		>1.4	1.4-1.2	1.19-0.9	0.89-0.6	≥0.59
低ナトリウム血症 (mEq/l)		>135	135-130.1	130-125.1	125-120.1	≤120
低カリウム血症 (mEq/l)		>3.5	3.5-3.01	3.0-2.51	2.5-2.01	≥2.0
代謝その他		なし	軽度	中等度	重度	重篤
血液凝固		正常範囲	0.99-0.75×N1	0.74-0.50×N1	0.49-0.25×N1	<0.25×N1
フィブリノーゲン		正常範囲	1.01-1.25×Nu	1.26-1.50×Nu	1.51-2.00×Nu	>2.00×Nu
P T		正常範囲	1.01-1.66×Nu	1.67-2.33×Nu	2.34-3.00×Nu	>3.00×Nu
P T T/A P T T		正常範囲	軽度	中等度	重度	重篤
血液凝固その他		なし				

** Payne 法による補正 Ca 値を以下の式で求めて判定する。

補正 Ca 値 (mEq/l) = 血清 Ca (mEq/l) + 1/2 {4.0 - 血清7M7 シン (g/dl) }

Nu は正常値の上限, N1 は正常の下限

PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; APTT, activated partial thromboplastin time.

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tozuka Y, Kumon M, Wada E, <u>Onodera M</u> , Mochizuki H, Wada K.	Material obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring.	Neurochem Int	57	235-247	2010
Hirata Y Hamanaka S, <u>Onodera M</u> .	Transactivation of the dopamine receptor 3 gene by a single provirus integration results in development of B cell lymphoma in transgenic mice generated from retrovirally transduced embryonic stem cells.	Blood	115 (19)	3930-3938	2010
Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, Watanabe T, Mori H, <u>Onodera M</u> , Mochizuki H, Hattori N, Urabe T.	Phosphodiesterase III inhibition promotes differentiation and survival of oligodendrocyte progenitors and enhances regeneration of ischemic white matter lesions in the adult mammalian brain.	J Cereb Blood Flow Metab	30 (2)	299-310	2010
Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, <u>Kawai T</u> , Sakurai K, Urashima T, Ijima M, Fujiwara M, Kaneshiro K, Ohashi T, Eto Y, Ishigaki K, Osawa M, Kyosen SO, Ida H.	Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case.	Mol Genet Metab	100 (1)	14-19	2010
Kato I, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Watanabe K, Heike T, Adachi N, Endo F, Mizukami T, <u>Nunoi H</u> , Nakahata T, Adachi S.	Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia with rituximab.	Pediatr Blood Cancer	54(2)	329-331	2010
Moritake H, Shimonodan H, Marutsuka K, Kamimura S, Kojima H, <u>Nunoi H</u> .	C-MYC rearrangement may induce an aggressive phenotype in anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma: Identification of a novel fusion gene ALO17/C-MYC.	Am J Hematol.	86(1)	75-78	2011

Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, Roesler J, Lopez JA, <u>Ariga T</u> , Avcin T, de Boer M, Bustamante J, Condino-Neto A, Di Matteo G, He J, Hill HR, Holland SM, Kannengieser C, Köker MY, Kondratenko I, van Leeuwen K, Malech HL, Marodi L, <u>Nunoi H</u> , Stasia MJ, Ventura AM, Witwer CT, Wolach B, Gallin JI.	Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update).	Blood Cells Mol Dis	45(3)	246-265	2010
Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, <u>Kume A</u> , Sato T, Watanabe E, Ozawa K,	A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease.	Mol Ther	18(9)	1731-1735	2010
Takayama N, Nishimura S, Nakamura S, Shimizu T, Ohnishi R, Endo H, Yamaguchi T, <u>Otsu M</u> , Nishimura K, Nakanishi M, Sawaguchi A, Nagai R, Takahashi K, Yamanaka S, Nakauchi H, Eto K.	Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells.	J Exp Med	207 (13)	2817	2010
Hayashi Y, Chan T, Warashina M, Fukuda M, Ariizumi T, Okabayashi K, Takayama N, <u>Otsu M</u> , Eto K, Furue MK, Michiue T, Ohnuma K, Nakauchi H, Asashima M.	Reduction of N-glycolylneuraminic acid in human induced pluripotent stem cells generated or cultured under feeder- and serum-free defined conditions.	PLoS One	5(11)	e14099	2010
Kaneko S, <u>Otsu M</u> , Nakauchi H.	Reprogramming adult hematopoietic cells.	Curr Opin Hematol	17(4)	271	2010
Ogawa S, Sanada M, Shih LY, Suzuki T, <u>Otsu M</u> , Nakauchi H, Koefler HP.	Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms.	Cell Cycle	9(6)	1051	2010
Ogawa S, Shih LY, Suzuki T, <u>Otsu M</u> , Nakauchi H, Koefler HP, Sanada M.	Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms.	Clin Cancer Res	16 (15)	3825	2010

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
有賀 正	全身に見られる症候易感染症、	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針。	医学書院	東京	2011	1196-1197
有賀 正	全身に見られる症候易感染症、	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針第六版	医学書院	東京	2010	67-70
久米晃啓	造血幹細胞遺伝子治療後のLMO2、EVI1の活性化	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二	Annual Review 血液 2011	中外医学社	東京	2011	40-47
大澤光次郎、大津 真、岩間厚志	幹細胞の分化誘導と臨床応用、組織幹細胞、造血幹細胞と再生医療	中辻憲夫・監、中内啓光・監修	実験医学	羊土社	東京	2010	247

学会発表

発表者氏名	発表タイトル名	発表学会名	開催地	発表年
小野寺雅史	遺伝子治療における我が国と欧米の違い	第1回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム(特別講演)	東京	2011
村山静子、田村英一郎、河合利尚、井田博幸	非感染性腸炎を合併した慢性肉芽腫症の検討。	第42回小児感染症学会	仙台	2010
明城和子、藤本慎一郎、河合利尚	慢性腸炎からマクロファージ活性化症候群を合併した慢性肉芽腫症の1例。	第42回小児感染症学会	仙台	2010
Kume A, Yagi H, Mizukami H, Urabe M, Tsukahara T, Ishiwata A, Mimuro J, Madoiwa S, Ohmori T, Sakata Y, Ozawa K.	Promoter selection for AAV vector-mediated factor IX expression in skeletal muscle.	American Society of Gene and Cell Therapy 13th Annual Meeting	Washington, DC, USA	2010
Yagi H, Mizukami H, Tsukahara T, Urabe M, Hamada H, Kume A, Yoshikawa H, Ozawa K.	Prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus 2, 8 and 9 in non-human primate colonies.	American Society of Gene and Cell Therapy 13th Annual Meeting	Washington, DC, USA	2010
Kume A, Yagi H, Mizukami H, Urabe M, Tsukahara T, Ishiwata A, Mimuro J, Madoiwa S, Ohmori T, Sakata Y, Ozawa K.	Choice of small-sized promoter for AAV-mediated factor IX expression in skeletal muscle.	第16回日本遺伝子治療学会	宇都宮	2010