

の全経過を通じて、臨床心理士による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5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研究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

使用するレトロウイルスベクターは米国のMagenta社がGMPに準拠して製造したレトロウイルスベクター（293-SPA-MFGS91-155）を用いるが、輸入に関しては、厚生労働省からの本遺伝子治療臨床研究の承認が得られた段階で、必要な手続きを執った上で行う。レトロウイルスベクターの感染力は、凍結状態で保たれるので、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、輸入したベクター上清の一部を解凍し、前述の「国立成育医療研究センターにおけるベクター上清の受け入れ試験」（30頁）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などの検査を行う。

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⁵⁴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 10 μ g 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、10 μ g/kg)を5~6日間、一日一回皮下投与する。投与終了日に血球分離装置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 2.5 μ g/ml アンホテリシン B (ファンギゾン、ブリストル)、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、100ng/ml)、thrombopoietin (TPO、100ng/ml)、FLT3-L (100ng/ml)、interleukin-3 (IL-3、10ng/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 1.0~5.0 $\times 10^5$ /ml に調製し、炭酸ガス透過性バック (CultiLife SpinTM、タカラバイオ)にて、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂の条件で 48 時間培養する。その後、細胞を 37 $^{\circ}$ C 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)を固層化した 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 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などにて十分に洗浄し、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などである。

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し、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て、注射器あるいは輸血バッグを用いて患者へ投与する。なお、投与数の上限は定めがないが、最低投与数は体重あたり 5×10^6 個 ($5 \times 10^6/\text{kg}$) とし、不足分はあらかじめ保存していた自己 CD34 陽性細胞にて補充する。また、細胞濃度を $2 \sim 10 \times 10^7/\text{ml}$ とし、総投与量が 25~50ml 程度になるように調整する。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）を指標にモニターなどで管理する。

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 1kg あたり 10mg ($10\text{mg}/\text{kg}$) 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。なお、事前に行うブスルファンの試験投与にて投与量を調整することもある。

| 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) |
|-----------------------------|--------------|----------------|
| $10 \leq \text{体重} \leq 23$ | 1.00mg | 10.0mg (10回) |
| $23 < \text{体重} \leq 34$ | 0.95mg | 9.5mg (10回) |
| $34 < \text{体重}$ | 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24～36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、抗けいれ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、必要な際には輸血なども考慮する。

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IFN- γ は、遺伝子治療開始の2ヶ月前までに中止する。なお、遺伝子治療開始時の患者状況により、適宜、必要とする薬剤（抗生物質、抗真菌剤）を投与する。

造血幹細胞の培養、遺伝子導入、ブスルファン投与及び患者への細胞投与の日程は、培養開始時を0日として、以下のようなスケジュールになる。

| Day | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|---|---|-------------|---|---|------|
| 培養 | ○ | ○ | ● | ● | ● | ○ |
| | | | (遺 伝 子 導 入) | | | (回収) |
| ブスルファン投与 | | ○ | ○ | ○ | | |
| 細胞投与 | | | | | | ○ |

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研究センター病院に入院する。被験者は、別途定める検査一覧に従い、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、fibronogen、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 検査、必要に応じて上下部消化管内視鏡検査、超音波検査、PET-CT 検査

特殊検査 (遺伝子治療関連の検査)

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、ケミルミネッセンス

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

RCR 出現の検査：Env 遺伝子 PCR

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、治療中及びその後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、「医薬品など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

被験者に重篤な有害事象が発生した場合は、総括責任者は速やかに実施施設長に報告し、実施施設長が「適応・評価判定委員会」に報告する。また、総括責任者は発症時より48時間以内に、その旨を厚生労働大臣にも報告する。

「適当・評価判定委員会」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）を十分に審議し、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、「適当・評価判定委員会」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、「適当・評価判定委員会」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「適当・評価判定委員会」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などの関係各省に文書をもって報告する。

なお、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ならびに実施施設長に報告する。

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-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、抗 gp91^{phox} 抗体（7D5）を用いた FACS や定量 PCR 法にて、患者体内の遺伝子導入細胞の動態を追跡し、必要に応じて（増加傾向が確認された場合など）、遺伝子導入細胞のクローン数を確認できる LAM-PCR を行い、その挿入部位を pyrosequence 法にて同定する。

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. 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. 適当・評価判定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、「適当・評価判定委員会」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. 利益相反に関して

今回の遺伝子治療臨床研究に関わる全ての研究者、医師はいかなる企業とも利益相反関係にないことをここに示す（当センターにおける COI 委員会に申請済）

12. 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. 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.

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 | 13 |
| 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 | 14 |
| 13. 保存サンプルに関して | 14 |
| 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 | 15 |
| 17. 相談窓口 | 15 |
| 《スケジュール》 | 16 |
| 《付録 用語集》 | 17 |
| 同意書 | 19 |