

## Ⅶ. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由

以下の理由により、本臨床研究は実施可能と判断される。

- (1) 本臨床研究で使用されるレトロウイルスベクター-SFCMM-3 はイタリアのモルメド社により GMP に従って製造され、本邦では筑波大学附属病院における臨床研究に使用実績がある。またモルメド社は、これを用いて調製した HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球に対して、造血幹細胞移植における付加的治療として、2003 年に欧州におけるオーファン医薬品の指定を受けており、現在、同ベクターを用いて本臨床研究と同様の治験を欧州 4 施設において実施している。2005 年 12 月に開催された米国血液学会における発表では、登録患者 29 例のうち 17 例に遺伝子導入 T リンパ球が Add-back され、その 14 例 (82%) に免疫系再構築を確認している。また 14 例中 6 例 (43%) に Add-back 後の急性 GVHD が発症したが、うち 5 例に GCV 製剤が投与されいずれも GVHD 症状が完全に沈静化している。免疫系再構築に至った 14 例では、その後の感染症頻度及び治療関連死が減少しており、途中経過ではあるが 800 日時点での全般生存率は 46% に上り、EBMT が集計したハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植のみの場合に比し、有意に改善を示している。このことから、ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法は、非常に有望であり、T 細胞除去ミスマッチ移植を安全かつ有効に行える可能性が示唆されている。
- (2) 国立がんセンター中央病院は我が国の悪性腫瘍治療の基幹病院である。本臨床研究対象疾患の診療では、国立がんセンター中央病院が設立されて以来の豊富な経験を有し、経験豊富なスタッフを擁している。また、本臨床研究対象疾患に合致する患者が多く受診している。
- (3) 本研究総括責任者である平家勇司は、国立がんセンター研究所並びに中央病院において、細胞療法並びに遺伝子治療の開発研究を行ってきた。また、1997～1998 年にかけて、米国アラバマ大学遺伝子治療センターにおいて、アデノウイルスベクター開発に携わると共に遺伝子治療臨床研究の研修を行った。前勤務地である国立病院四国がんセンター（現独立行政法人国立病院機構四国がんセンター）では、治験を含む複数の臨床研究に携わった。現在、国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室において細胞療法並びに遺伝子治療の開発研究を行うと共に、固形腫瘍に対する骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植療法の臨床開発に従事している。分担研究者である、吉田輝彦並びに青木一教は、国立がんセンター研究所において、ベクター開発を含む遺伝子治療開発研究を行っている。高上洋一、飛内賢正、森慎一郎、

金 成元、福田隆浩、田野崎隆二は、造血幹細胞移植の専門家であり、数多くの治験並びに医師主導の臨床試験の実績がある。

## IX. 遺伝子治療臨床研究の実施計画

### IX. 1 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画

#### IX. 1. 1 本臨床研究の実施に際し国立がんセンター中央病院内に設置される委員会・事務局

本遺伝子治療臨床研究実施計画が了承された後に、遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会及び遺伝子治療臨床研究実施事務局を国立がんセンター中央病院内に設置する。それぞれの委員会・事務局の運営に関しては、別途作成する業務手順書に従うものとする。

##### IX. 1. 1. 1 遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会

遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会は、被験者選定の適格性確認の妥当性の判定、臨床研究の安全性の客観的な判定、臨床効果の客観的な判定、プロトコールの変更の妥当性確認、5例終了時点での臨床研究の目的が評価できたかについての判定等を行う。本委員会は国立がんセンター内外の専門家から構成される。本遺伝子治療臨床研究に関与する研究者は原則として本委員会への参加、審議への参加は行わない。但し、本委員会が特に必要と認めた場合には、総括責任者他の研究者の参加を要請することができるが、判定などの審議の際は退室する。また、必要に応じ、委員以外の専門家を招聘し、その意見を聴取し判定などの審議の参考とすることができる。本委員会で審議を行った場合には、その審議内容を記した議事録とともに審議結果を総括責任者に通知する。

委員：金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学	教授	中尾眞二
自治医科大学医学部内科学講座血液学部門、 輸血・細胞移植部、		
及び分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部	教授	小澤敬也
国立がんセンター中央病院総合病棟 14A	医長	國頭英夫

##### IX. 1. 1. 2 遺伝子治療臨床研究実施事務局

遺伝子治療臨床研究実施事務局は、遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会との連絡等事務局業務、症例登録業務等の本遺伝子治療臨床研究を適切に実施するための支援業務を行う。

## IX. 1.2 本臨床研究の実施手順

本臨床研究の実施手順は、個々の症例の該当する時期により、大きく以下の 4 期に分類される。全体の計画を図 21 に示す。

### 1. 被験者・ドナー選定、登録～遺伝子導入 T リンパ球調製・移植細胞の分離・移植前処置

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、本遺伝子治療臨床研究への適応が予測される被験者及びそのドナーに対し、文書によるインフォームドコンセントを行い、文書による同意が得られた場合、適格性確認に必要な検査を開始する。適格性が確認できた被験者及びそのドナーについて、遺伝子治療臨床研究実施事務局に本臨床研究への仮登録及び登録をそれぞれ依頼する。遺伝子治療臨床研究実施事務局は、被験者及びドナーの適格性を確認したうえで、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）に仮登録及び登録となった旨通知する。

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、被験者及びドナーが仮登録及び登録となったことを確認した後、ドナーより、血漿、末梢血単核球 (PBMC) 画分及び末梢血幹細胞 (PBSC) の採取を行い、一連の細胞調製を行う。遺伝子導入 T リンパ球は、品質を確認した後に Add-back に用いる。PBSC については、専用の細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞の分離を行い、この分離細胞を移植細胞とする。なお CD34 陽性細胞の分離に際しては、分離前後の T リンパ球数 (CD3 陽性細胞数) を測定し、T リンパ球除去率を算出する。

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、遺伝子導入 T リンパ球の調製及び移植細胞の採取後、被験者の適格性を確認し、遺伝子治療臨床研究実施事務局に本臨床研究への本登録を依頼する。遺伝子治療臨床研究実施事務局は、仮登録時と同様に被験者の適格性を確認したうえで、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）に本登録となった旨通知する。

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、被験者が本登録となったことを確認した後、Fludarabine 製剤、Thiotepa 製剤、Thymoglobulin 製剤、及び放射線全身照射 (total body irradiation; TBI) を用いた骨髄破壊的前処置を移植前処置として施行し、移植前処置の安全性及び原疾患の状態を確認する。

### 2. 造血幹細胞移植

移植前処置後、CD34 陽性細胞の分離細胞  $4.0 \times 10^6$  個/kg 以上を移植細胞として造血幹細胞移植を行う。

### 3. 造血幹細胞移植後～遺伝子導入 T リンパ球 Add-back

IX. 3 「臨床研究実施スケジュール」の項の記載に従い、移植直後の転帰の確認

及び自発的な免疫系再構築の開始の確認を目的に造血幹細胞移植 30 日後から 40 日後の間に被験者の検査・観察を行う。遺伝子導入 T リンパ球 Add-back は以下に従い、免疫再構築の確認が得られるまで最大 3 回、それぞれ定められた日から 7 日以内に行うものとする。

初回の遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 以降、GVHD が発症した場合には IX. 6. 2. 6 「GVHD 発症時の対応」の項の記載に従い、治療を行う。GCV 製剤を投与した場合には GCV 製剤投与による GVHD の沈静化能に関する検査・観察を行う。

初回の遺伝子導入 T リンパ球以前に治療を要する GVHD が発症した場合には、本遺伝子治療臨床研究を中止し、適切な治療を施す。治療の内容については本実施計画では規定しない。

### **初回の Add-back**

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植を受けた後、自発的な免疫系再構築の開始（移植後 30 日から 40 日の免疫表現型評価で循環血液中 CD3 陽性細胞  $>100$  個/ $\mu$ l となった場合）が確認されない場合、かつ GVHD を発症しないあるいは Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合には造血幹細胞移植日を 0 日として 42 日目に  $1 \times 10^6$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back する。

### **2 回目の Add-back**

初回の Add-back 以降、免疫系再構築（初回の Add-back 後 14 日、21 日、28 日の免疫表現型評価で連続して循環血液中 CD3 陽性細胞が  $>100$  個/ $\mu$ l となった場合）が確認されない場合、かつ GVHD を発症しないあるいは Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合には初回の Add-back から 30 日後（造血幹細胞移植日を 0 日として 72 日目に  $1 \times 10^7$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back する。

### **3 回目の Add-back**

2 回目の Add-back 以降、免疫系再構築（2 回目の Add-back 後 14 日、21 日、28 日の免疫表現型評価で連続して循環血液中 CD3 陽性細胞が  $>100$  個/ $\mu$ l となった場合）が確認されない場合、かつ GVHD を発症しないあるいは Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合には 2 回目の Add-back から 30 日後（造血幹細胞移植日を 0 日として 102 日目に  $1 \times 10^7$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back する。

#### 4. 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後のフォローアップ

XI.3 「臨床研究実施スケジュール」の項の記載に従い、安全性の判定に関する検査・観察、免疫系再構築の判定に関する検査・観察、GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能の判定に関する検査・観察等を行う。

遺伝子導入 T リンパ球の Add-back に伴い、重篤な GVHD が発症した場合には IX.6.2.6 「GVHD 発症時の対応」の項の記載に従って、GCV 製剤を投与する。その場合、GCV 製剤投与による GVHD の沈静化能に関する検査・観察を行う。

本研究終了後も、被験者の生存期間中にわたり、追跡調査を行う。

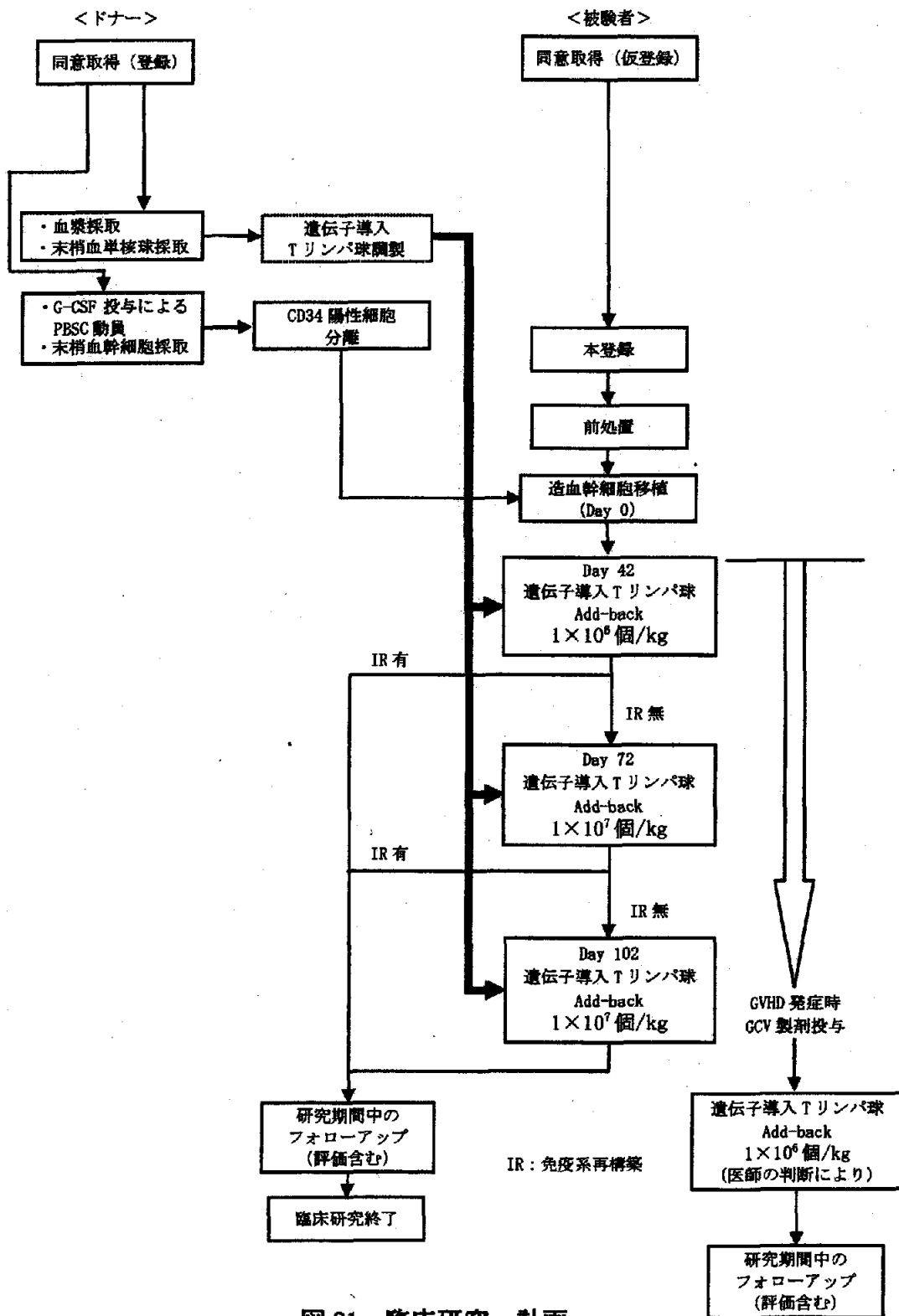


図 21 臨床研究 計画

## IX.2 ドナー・被験者の選択基準及び除外基準

### IX.2.1 ドナーの選択基準及び除外基準

#### IX.2.1.1 選択基準

以下の基準を満たす健常人を対象とする。

なお、ドナーの選択基準・除外基準は、同種末梢血幹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（日本造血細胞移植学会・日本輸血学会、2003年4月21日：改訂第3版）をもとに設定した。また、各臓器機能及び造血機能の具体的な基準に関しては、日本骨髄バンク コーディネートマニュアル「ドナー適格性判定基準」（2005年1月1日：第4版）を参考に設定した。

- (1) 被験者の4親等以内の血縁者である者。4親等以内には、父母、兄弟姉妹、祖父母、孫、叔父叔母、甥姪、従兄弟などが含まれる。
- (2) 患者とのHLAが2抗原あるいは3抗原（血清型）不一致のドナーである者。なお、不一致の対象となるHLA抗原はHLA-A、B、DRとする。
- (3) 登録時の年齢が20歳以上65歳以下である者。
- (4) ECOG Performance Status (XI.4「Performance StatusのGradeと判定基準」)が0である者。
- (5) ドナーとしてじゅうぶんな心・肺・腎・肝機能を有する者。
  - 1) 心電図上虚血性変化や治療を要する不整脈を認めない者。
  - 2) 血清クレアチニン値が1.5 mg/dL未満及び血清総ビリルビン値が2.0 mg/dL以下の者。
  - 3) 胸部X線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が93%以上の者。
  - 4) ASTが56 IU/L未満の者。
  - 5) ALTが66 IU/L未満の者。
- (6) ドナーとしてじゅうぶんな造血機能を有する者。
  - 1) 白血球数が3,000/ $\mu$ L以上の者。
  - 2) 血小板が130,000/ $\mu$ L以上の者。
  - 3) ヘモグロビン濃度が13.0 g/dL以上の男性、又は11.0 g/dL以上（鉄剤服用後でも可）の女性。
- (7) 本臨床研究協力に対する自由意思による同意が本人から文書により得られている者。

#### IX.2.1.2 除外基準

以下のいずれかに該当するドナーは除外する。

- (1) 自己免疫疾患（膠原病を含む）の現有及び既往のある者。
- (2) 静脈血栓、動脈硬化性疾患の現有及び既往のある者。



- (3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有及び既往のある者。
- (4) 間質性肺炎の現有及び既往のある者。
- (5) 悪性腫瘍の現有及び既往のある者。
- (6) 薬物治療を必要とする高血圧、糖尿病を現有する者。
- (7) 脾腫を認める者。
- (8) 臨床研究参加に対する同意に影響を及ぼす精神的疾患、薬物依存がある者。
- (9) 重篤な薬剤アレルギーの既往がある者。
- (10) G-CSF 製剤に対するアレルギーがある者。
- (11) 妊婦あるいは妊娠している可能性がある者及び授乳中である者。
- (12) HBs 抗原、HIV 抗体のいずれかが陽性の者。
- (13) 他の臨床試験・臨床研究に参加している者。
- (14) その他、総括責任者（又は、治療に当たる分担研究者）が不適当と認めた者。

## IX. 2. 2 被験者の選択基準及び除外基準

### IX. 2. 2. 1 仮登録時の選択基準及び除外基準

#### IX. 2. 2. 1. 1 仮登録時選択基準

造血器悪性腫瘍患者の診断および分類は新 WHO 分類に従うものとし、本遺伝子治療臨床研究による治療効果が、現在可能な他の方法と比較して優れていることが予測され、かつ以下の(1)～(8)の全てを満たす患者を対象とする。

なお、選定にあたっては、提供可能な HLA 適合または 1 抗原不一致（血清型）の適切な血縁ドナーの存在の確認及び骨髄バンクの検索サービス〔海外骨髄バンク（全米、台湾、韓国、中国）を含む〕を用いての非血縁ドナーの存在の確認を行い、さらに日本さい帯血バンクネットワークの検索システムを用いての移植可能な臍帯血の存在を確認するものとする。なお、患者の疾患、病期、候補となる臍帯血ユニットの細胞数及び HLA 等を慎重に検討した上で、選定の時点で得られている日本さい帯血バンクネットワークが公式に公開している最新の治療成績で、95%信頼下限が 50%を超えている疾患、病期の組み合わせについては、臍帯血移植を優先する。

- (1) 以下のいずれかを満たす患者
  - ・高リスク急性骨髄性白血病の初回寛解期。高リスクとは、1 回の寛解導入療法にて完全寛解が得られなかった、初発時白血球数が  $20,000/\mu\text{l}$  以上、二次性白血病、M0、M6、M7、又は予後不良染色体異常〔複雑な異常、-7, -5, abn (3q), del (5q)] を有する、のうちいずれかの条件を満たす例とする。
  - ・急性骨髄性白血病（二次性含む）の第二以上の寛解期。
  - ・骨髄異形成症候群のうち、IPSS (International Prognosis Scoring System) Intermediate-2 以上の予後不良群。

- ・骨髄異形成症候群であり、週 10 単位以上の血小板輸血、もしくは 2 週に 2 単位以上の赤血球輸血を要する輸血依存例。
  - ・慢性骨髄性白血病の第一慢性期以降の慢性期、又は移行期。メシル酸イマチニブによる治療歴を有する例に限る。
  - ・高リスク急性リンパ性白血病初回寛解期。高リスクとは、初発時年齢が 30 歳以上、初発時白血球数 30,000/ $\mu$ l 以上、表面形質が mature B-cell 又は early T-cell である、予後不良の染色体異常 [t (9;22), t (4;11), t (1;19), hypodiploid, -7, +8] を有する例、寛解導入に 4 週間以上要した、のうちいずれかの条件を満たす例とする。
  - ・急性リンパ性白血病の第二以上の寛解期。
- (2) 提供可能な HLA 適合 (1 抗原不一致 (血清型) 含む) の適切な血縁ドナー及び非血縁ドナーがいない患者。
  - (3) 選択基準に合致し、除外基準に抵触しないドナーを有している患者。
  - (4) 造血幹細胞移植後 9 ヶ月以上の生存が可能であると思われる 20 歳以上 60 歳以下の患者。
  - (5) ECOG Performance Status 0 又は 1 の患者。
  - (6) 以下の全ての主要臓器機能が保たれている患者。
    - ・酸素非投与下での動脈血中酸素飽和度が 93%以上 (経皮的測定でも可)
    - ・血清クレアチニン値が施設基準値上限 (男性: 1.1 mg/dL、女性: 0.7 mg/dL) の 2 倍以内
    - ・血清ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下
    - ・AST が施設基準値上限 (33 IU/L) の 3 倍以内
    - ・ALT が施設基準値上限 (男性: 42 IU/L、女性: 27 IU/L) の 3 倍以内
    - ・心電図上、治療を要する異常を認めない
  - (7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。
  - (8) 治療開始にあたり、自由意思により文書で同意が得られた患者。

#### IX. 2. 2. 1. 2 仮登録時除外基準

- (1) CMV 感染症を発症、又は CMV 抗原血症を呈し、ガンシクロビル製剤にて治療中の患者。
- (2) ACV 製剤で治療中の患者。
- (3) 心エコーにて安静時の心駆出率 (Ejection Fraction) が 50%未満の患者。
- (4) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する患者。
- (5) コントロール不良の高血圧症を合併する患者。
- (6) 本臨床研究の参加に対する同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症などの疾患を有する患者。

- (7) 治療を要するアレルギー、又は本臨床研究で用いられる薬剤に対してアレルギーのある患者。
- (8) 活動性の感染症を有する患者。
- (9) 中枢神経系にコントロール不能な明らかな腫瘍細胞の浸潤を認める患者。
- (10) 活動性の重複癌がある患者。
- (11) 過去に TBI、全身リンパ節照射 (total lymphoid irradiation; TLI) を実施した患者。
- (12) HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、又は HCV 抗体陽性の患者。
- (13) 妊婦、妊娠の可能性のある患者、授乳中の患者又は臨床研究終了後 5 年間の避妊に協力できない患者。
- (14) 他の臨床試験・臨床研究に参加している患者。
- (15) その他、総括責任者 (又は治療にあたる分担研究者) が不適当と認めた患者。

#### IX. 2. 2. 2 本登録時の選択基準及び除外基準

##### IX. 2. 2. 2. 1 本登録時選択基準

- (1) 本臨床研究への参加の同意の撤回がない患者。
- (2) 本臨床研究における Add-back に必要な量の遺伝子導入 T リンパ球が得られた患者。
- (3) ドナーから採取された純化後の CD34 陽性細胞数が  $4.0 \times 10^6$  個/kg 以上の患者。\*
- (4) 造血幹細胞移植後 9 ヶ月以上の生存が可能であると思われる患者。
- (5) ECOG Performance Status 0 又は 1 の患者。
- (6) 以下の全ての主要臓器機能が保たれている患者。
  - ・酸素非投与下での動脈血中酸素飽和度が 93% 以上 (経皮的測定でも可)
  - ・血清クレアチニン値が施設基準値上限 (男性: 1.1 mg/dL、女性: 0.7 mg/dL) の 2 倍以内
  - ・血清ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下
  - ・AST が施設基準値上限 (33 IU/L) の 3 倍以内
  - ・ALT が施設基準値上限 (男性: 42 IU/L、女性: 27 IU/L) の 3 倍以内
  - ・心電図上、治療を要する異常を認めない
- (7) 臨床研究参加期間中に安全性や免疫系再構築等、必要な評価が可能であると考えられる患者。

##### \*: (3) の設定根拠

HLA ハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞移植における必要最低 CD34 陽性細胞数についてはじゅうぶんな検討はなされていない。すでに報告されている論文(22, 89, 90)では平均  $1 \times 10^7$  個/kg 以上であり、ある程度大量の CD34 陽性細胞数を必要とすることが示されている。また、Aversa F らの報告(22)では合計の CD34 陽性細胞数として  $3.8 \sim 33.7 \times 10^6$  個/kg の範囲で移植され、Handgretinger R らの報告(90)では合計の CD34 陽性細胞数として

5.4~39×10<sup>6</sup>個/kgの範囲で移植され、ほとんどの症例で生着が確認されている。このことから、純化後のCD34陽性細胞数としては4.0×10<sup>6</sup>個/kg以上が必要であるとした。

#### IX. 2. 2. 2. 2 本登録時除外基準

- (1) CMV感染症を発症、又はCMV抗原血症を呈し、ガンシクロビル製剤にて治療中の患者。
- (2) 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない患者。
- (3) 治療を必要とするGVHDが発症した患者。
- (4) ACV製剤で治療中の患者。
- (5) 心エコーにて安静時の心駆出率が50%未満の患者。
- (6) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する患者。
- (7) コントロール不良の高血圧症を合併する患者。
- (8) 本臨床研究の参加に対する同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症などの疾患を有する患者。
- (9) 治療を要するアレルギー、又は本臨床研究で用いられる薬剤に対してアレルギーのある患者。
- (10) 体表面積当たりのクレアチニン・クリアランスが20 mL/分/m<sup>2</sup>未満[標準体表面積1.48m<sup>2</sup>で算出した場合のクレアチニン・クリアランスが30 mL/分未満]。
- (11) 活動性の感染症を有する患者。
- (12) 中枢神経系にコントロール不能な明らかな腫瘍細胞の浸潤を認める患者。
- (13) 活動性の重複癌がある患者。
- (14) 過去にTBI、TLIを実施した患者。
- (15) HIV抗体陽性、HBs抗原陽性、又はHCV抗体陽性の患者。
- (16) 妊婦、妊娠の可能性のある患者、授乳中の患者又は臨床研究終了後5年間の避妊に協力できない患者。
- (17) その他、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が不適当と認めた患者。

### IX. 3 登録

#### IX. 3. 1 ドナーの登録

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、適格であると予測されるドナー候補者に対し、本臨床研究のための末梢血単核球採取及び末梢血幹細胞採取についてじゅうぶんな説明を行い、自由意思による文書同意を得る。文書同意を得た後、適格性確認に必要な検査・観察を行う。適格性が確認できた場合、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局にドナーの登録を依頼する。

#### IX. 3. 2 被験者の仮登録

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、適格であると予測される被験者候補者

に対し、本臨床研究参加について十分な説明を行い、自由意思による文書同意を得る。文書同意を得た後、適格性確認に必要な検査・観察を行う。適格性が確認できた場合、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局に被験者の仮登録を依頼する。

### IX. 3.3 被験者の本登録

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、遺伝子導入 T リンパ球の調製及び移植細胞の採取後に、被験者の適格性を確認する。遺伝子導入 T リンパ球が調製後の品質試験に不合格となった場合、本臨床研究における Add-back に必要な細胞数の遺伝子導入 T リンパ球の確保ができなかった場合、純化後の CD34 陽性細胞数が移植に必要な数に満たなかった場合には、本登録には移行せず、臨床研究は中止とする。適格性が確認できた場合は、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局に被験者の本登録を依頼する。

## IX. 4 ドナー・被験者に対する説明及びその同意の取得方法

### IX. 4.1 被験者に対する説明及びその同意の取得方法

本遺伝子治療臨床研究の開始に先立ち、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は被験者の同意を得るに際し、施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が得られた同意説明文書（XI. 7）を説明の前、又は説明するときに渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。その後、自由意思による同意を文書にて取得する。なお、同意を取得する前には、質問する機会と臨床研究に参加するか否かを判断するじゅうぶんな時間を被験者本人に与えることとし、質問についてはじゅうぶんに答える。

1. はじめに
2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者
3. 遺伝子治療臨床研究の概要
4. 遺伝子治療臨床研究により予期される効果
5. 予期される危険（副作用）
6. 他の治療法（特にさい帯血移植について）
7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の遺伝子治療臨床研究・治療の状況
8. 遺伝子治療臨床研究の目的・意義
9. 遺伝子治療臨床研究の方法
10. 研究の公正性について
11. 遺伝子治療臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
12. 個人情報の保護について

### 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師

#### IX. 4. 2 ドナーに対する説明及びその同意の取得方法

ドナーより末梢血単核球 (PBMC) 及び血漿を採取するに先立ち、総括責任者 (又は治療にあたる分担研究者) はドナーの同意を得るに際し、施設の遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認が得られた同意説明文書 (XI. 8) を説明の前、又は説明するときに渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。その後、自由意思による同意を文書にて取得する。なお、同意を取得する前には、質問する機会と臨床研究に参加するか否かを判断するじゅうぶんな時間をドナー本人に与えることとし、質問についてはじゅうぶんに答える。

1. はじめに
2. 遺伝子治療臨床研究の内容
3. Tリンパ球採取について
4. 血漿採取について
5. 末梢血幹細胞採取について
6. 採取前後の健康診断
7. 臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
8. 個人情報の保護について
9. 臨床研究を担当する医師

#### IX. 4. 3 ドナー・被験者に対する説明の体制

- (1) 総括責任者 (又は治療にあたる分担研究者) が被験者の同意を取得する前には、移植専門医に加えて血液科医師並びに移植科レジデント・移植を主業務とするがん専門看護師・移植病棟専門薬剤師・移植病棟専門栄養士・移植コーディネーターが参加するカンファレンスにて当該被験者の症例を紹介し、客観的な判断に基づいた確認を得るものとする。被験者への説明の際には、総括責任者 (又は治療にあたる分担研究者) からの説明に加え、がん専門看護師から異なる立場で説明補助を行う。  
さらに、上記のカンファレンス並びにがん専門看護師からの説明にて、総括責任者 (又は治療にあたる分担研究者) 以外の移植専門医が被験者に説明を行う必要があると判断された場合には、院内外の移植専門医が中立的立場での説明を行うものとする。
- (2) ドナーに対する説明は、被験者と別に行うものとする。また、ドナーの適格性が確認できるまでは、被験者にドナーに関する情報を伝えないことで、ドナーとなることに同意する以前に患者より有形・無形の圧力がかからないように配慮する。

#### IX. 5 実施期間及び目標症例数

実施期間は厚生労働大臣から実施が差し支えない旨の回答を得た時点から最長 3 年間で

ある。各症例毎の実施期間は、最終の遺伝子導入 T リンパ球 Add-back 後 6 ヶ月迄で、臨床研究終了後も当該被験者の生存期間にわたり長期追跡調査を実施する。

目標症例数は 10 例とする。なお 5 例終了時点で、遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会にて、以降の研究の継続の可否について審議を行うものとする。審議により、当該遺伝子治療臨床研究の目的がじゅうぶんに評価されうると判断された場合には、その 5 例をもって当該遺伝子治療臨床研究は終了とする。

## IX. 6 遺伝子治療臨床研究の実施方法

### IX. 6. 1 対照群の設定方法

特に設けない。

### IX. 6. 2 遺伝子導入方法、遺伝子導入 T リンパ球の追加輸注 (Add-back) 等

IX. 6. 2. 1 「ドナーからの末梢血単核球 (PBMC) の採取」～IX. 6. 2. 3. 3 「CD34 陽性細胞分離」のドナーに関するスケジュールの概略については、XI. 3 「臨床研究実施スケジュール」に記載する。

#### IX. 6. 2. 1 ドナーからの末梢血単核球 (PBMC) の採取

ドナーの選択・除外基準に関する適否を確認した後、ドナーの特定に必要な情報を確認し、ドナーの健康診断〔身長、体重、血液型、患者との関係 (HLA など)、血算、生化学、感染症 (B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、成人 T 細胞白血病ウイルス、梅毒血清反応、HIV、CMV、EBV、HSV)、過去の造血幹細胞採取の有無、尿、胸部単純写真、心電図〕を行い、異常がないことを確認する。同意取得日から採取当日までの使用薬剤についても確認する。血球分離装置にてドナーより PBMC 画分を採取する。採取する細胞数は、輸注に必要な遺伝子導入 T リンパ球の必要量によって異なるが、 $1 \times 10^{10}$  個を採取目標量の最大とし、1 回のアフレーシスにつき最大 200 mL/kg の血液を処理する。

ドナーからの PBMC 画分採取は、国立がんセンター中央病院内に設置する遺伝子治療臨床研究実施事務局での本臨床研究へのドナーの登録、被験者の仮登録後に行う。

#### IX. 6. 2. 2 遺伝子導入 T リンパ球の調製

採取されたドナー PBMC 画分を用いて、VII. 3. 1 「遺伝子導入細胞の調製方法」に従い、細胞調製を行う。細胞調製後、VII. 3. 4 「被験者に投与する細胞の安全性」に示した各種試験により、遺伝子導入 T リンパ球としての品質を確認したうえで、Add-back に用いる。

#### IX. 6. 2. 3 CD34 陽性細胞採取

末梢血幹細胞の動員・採取は「同種末梢血幹細胞移植のための健常人からの末梢血幹細胞

胞動員・採取に関するガイドライン（日本造血細胞移植学会・日本輸血学会、2003年4月21日改訂第3版）」に準じて行う。なお、動員・採取中はもとより採取終了後もドナーを慎重に観察し、安全の確保に努めることとする。

#### IX. 6. 2. 3. 1 造血幹細胞の末梢血への動員

G-CSF 製剤を用法・用量に従って投与する。

#### IX. 6. 2. 3. 2 アフェレーシス

CD34 陽性細胞が多量に採取可能と考えられる適当な時期〔目安：動員開始から4日後より3回（200～250 mL/kg/日処理）〕に、アフェレーシスにより末梢血幹細胞（PBSC）を採取する。

#### IX. 6. 2. 3. 3 CD34 陽性細胞分離

アフェレーシス後は、直ちに CD34 陽性細胞分離装置を用い CD34 陽性細胞を分離し、この分離細胞を移植細胞とする。CD34 陽性細胞純化確認のため、アフェレーシス毎に CD34 陽性細胞数を測定し、分離前後の CD34 陽性細胞の純度、及び回収率を算出する。

#### IX. 6. 2. 4 末梢血幹細胞移植

移植治療前に末梢ラインあるいは中心静脈ラインを確保する。移植日に用意した移植細胞（CD34 陽性細胞の分離細胞  $4.0 \times 10^6$  個/kg 以上）を末梢ラインあるいは中心静脈ラインから患者に輸注する。

#### IX. 6. 2. 5 遺伝子導入 T リンパ球の Add-back

遺伝子導入 T リンパ球の Add-back は以下に従い、それぞれ定められた日から7日以内に行う。

##### IX. 6. 2. 5. 1 初回の Add-back

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植を受けた後、自発的な免疫系再構築の開始（造血幹細胞移植後30日から40日間の免疫表現型評価で循環血液中 CD3 陽性細胞  $>100$  個/ $\mu$ l となった場合）が確認されない場合、かつ GVHD を発症しないあるいは Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合には造血幹細胞移植日を0日として42日目に細胞数  $1 \times 10^6$  個/kg の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back する。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植を受けた後、自発的な免疫系再構築の開始が確認された場合には、遺伝子導入 T リンパ球の追加の Add-back は行わず、造血幹細胞移植後42日を0日として、XI. 3 「臨床研究実施スケジュール」に従い、検査・観



察を行う。但し、免疫表現型評価で免疫系再構築が解除されたと判断される場合には、総括責任者の判断により  $1 \times 10^8$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back することができる。この遺伝子導入 T リンパ球の Add-back を初回の Add-back として、IX. 6. 2. 5. 2 「2 回目の Add-back」以降の実施手順に従うものとする。

初回の遺伝子導入 T リンパ球の Add-back より前に治療を要する GVHD が発症した場合には、本遺伝子治療臨床研究を中止し、適切な処置を施す。治療の内容については本遺伝子治療実施計画では規定しない。

#### IX. 6. 2. 5. 2 2 回目の Add-back

初回の Add-back 以降、免疫系再構築（初回の Add-back 後 14 日、21 日、28 日の免疫表現型評価で連続して循環血液中 CD3 陽性細胞  $> 100$  個/ $\mu$ l となった場合）が確認されない場合、かつ GVHD を発症しないあるいは Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合には、初回の Add-back から 30 日後（造血幹細胞移植日を 0 日として 72 日目）に細胞数  $1 \times 10^7$  個/kg の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back（2 回目）する。

初回の Add-back 以降、免疫系再構築が確認された場合には、遺伝子導入 T リンパ球の追加の Add-back は行わず、初回の Add-back を行った日を 0 日として、XI. 3 「臨床研究実施スケジュール」に従って、検査・観察を行う。但し、免疫表現型評価で免疫系再構築が解除されたと判断される場合には、総括責任者の判断により  $1 \times 10^7$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back することができる。この遺伝子導入 T リンパ球の Add-back を 2 回目の Add-back として、IX. 6. 2. 5. 3 「3 回目の Add-back」以降の実施手順に従うものとする。

#### IX. 6. 2. 5. 3 3 回目の Add-back

2 回目の Add-back 以降、免疫系再構築（2 回目の Add-back 後 14 日、21 日、28 日の免疫表現型評価で連続して循環血液中 CD3 陽性細胞  $> 100$  個/ $\mu$ l となった場合）が確認されない場合、かつ GVHD を発症しないあるいは Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合には、2 回目の Add-back から 30 日後（造血幹細胞移植日を 0 日として 102 日目）に  $1 \times 10^7$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back（3 回目）する。

2 回目の Add-back 以降、免疫系再構築が確認された場合には、遺伝子導入 T リンパ球の Add-back は行わず、2 回目の Add-back を行った日を 0 日として、XI. 3 「臨床研究実施スケジュール」に従って、検査・観察を行う。但し、免疫表現型評価で免疫系再構築が解除されたと判断される場合には、総括責任者の判断により  $1 \times 10^7$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back することができる。この遺伝子導入 T リンパ球の Add-back を 3 回目の Add-back として、IX. 6. 2. 5. 4 「3 回目の Add-back 以降」の実施手順に従うものとする。

#### IX. 6. 2. 5. 4 3 回目の Add-back 以降

3回目のAdd-back以降、免疫系再構築（3回目のAdd-back後14日、21日、28日の免疫表現型評価で連続して循環血液中CD3陽性細胞 $>100$ 個/ $\mu$ lとなった場合）が確認されない場合は、以降は遺伝子導入Tリンパ球のAdd-backは行わず、3回目のAdd-backを行った日を0日として、XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従って、検査・観察を行う。

3回目のAdd-back以降、免疫系再構築が確認された場合には、遺伝子導入Tリンパ球のAdd-backは行わず、3回目のAdd-backを行った日を0日として、XI.3「臨床研究実施スケジュール」に従って、検査・観察を行う。

#### IX. 6. 2. 6 GVHD 発症時の対応

##### IX. 6. 2. 6. 1 GVHD に対する治療

遺伝子導入Tリンパ球のAdd-back後、GVHD発症時には免疫系再構築の有無にかかわらず、以下に従う。

Grade Iの急性GVHDが発症した場合には、そのまま経過観察を行う。

Grade IIの急性GVHD又は慢性GVHDが発症した場合には、総括責任者の判断のもと、治療を行ってもよい。

Grade III以上の急性GVHDを発症した場合、又はGrade IIの急性GVHD又は慢性GVHDを発症しかつ総括責任者により治療が必要であると判断された場合、GCV製剤5 mg/kg/回を1日2回7~14日間点滴静注する。急性GVHDのGradeはXI.5「急性GVHDのGrade」に従い、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断する。急性GVHDか慢性GVHDかはその病態から総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断する。

GVHDが改善しない場合は、免疫抑制剤（例、タクロリムス製剤、メチルプレドニゾン製剤及びシクロスポリンA製剤）を総括責任者の判断により投与する。GVHDの改善の判断は、日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植ガイドライン-GVHDの診断と治療に関するガイドライン」に示された「標準的なsecondary treatmentの治療適応」である以下の基準に従う。

- 治療開始3日目以降の病状の悪化
- 治療開始7日目の時点で、不変（特に肝と腸管のstage 3以上の臓器障害）
- 治療開始14日目の時点で、効果不十分（特に肝と腸管のstage 2以上の臓器障害）

重篤なGVHDが発症し、GCV製剤を投与してもGVHDが改善しない場合のsecondary treatmentは本実施計画では規定しない。

遺伝子導入Tリンパ球のAdd-backより前に治療を要するGVHDが発症した場合には、本遺伝子治療臨床研究を中止し、適切な処置を施す。治療の内容については本遺伝子治療実施計画では規定しない。

#### **IX. 6. 2. 6. 2 GVHD 治療後の遺伝子導入 T リンパ球の Add-back**

遺伝子導入 T リンパ球の Add-back 後に、Grade II 以上の GVHD が発症し、GCV 製剤投与により、じゅうぶんに沈静化できた場合には、GCV 製剤投与直前の遺伝子導入 T リンパ球の Add-back が初回あるいは 2 回目の場合に限り、GCV 製剤投与終了後、総括責任者の判断により  $1 \times 10^6$  個/kg の細胞数の遺伝子導入 T リンパ球を Add-back することができる。

発症した GVHD が GCV 製剤投与に反応しない場合には、新たな遺伝子導入 T リンパ球の輸注は行わず、本臨床研究を中止するものとし、以降の治療は規定しない。

#### **IX. 6. 2. 7 CMV 感染症時の対応**

IX. 6. 3. 2. 2 「感染症予防薬」に従う。

#### **IX. 6. 2. 8 細菌、真菌感染時の対応**

本実施計画では規定しない。症状に応じて、適切な抗生剤、抗真菌剤を投与する。

#### **IX. 6. 2. 9 再発時の対応**

原疾患の増悪又は再発が認められた場合には、研究を中止し、以降の治療については規定しない。

### **IX. 6. 3 前処置及び併用療法の有無**

#### **IX. 6. 3. 1 移植前処置**

##### **IX. 6. 3. 1. 1 移植前処置**

骨髄破壊的前処置法として、TBI (7.5 Gy 単回照射 Day -9) + thiotepa 製剤 (5 mg/kg/q12h Day -8) + fludarabine phosphate 製剤 (40 mg/m<sup>2</sup>/日 Day -7~Day -3) + methylpredonisolone 製剤 (2 mg/kg/日) と併せて Thymoglobulin 製剤 [3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) Day -6~Day -2] + 安静 (Day -1) を用いる。

移植前処置は、適格の判定を受け、本登録となった後、可及的速やかに開始することとする。

表 15 移植前処置

		Day	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI	7.5 Gy											
thiotepa	5 mg/kg/q12h			↓								
fludarabine phosphate	40 mg/m <sup>2</sup> /日				↓	↓	↓	↓	↓			
Thymoglobulin	3 mg/kg/日 (Merieux)											
	5 mg/kg/日 (Fresenius)					↓	↓	↓	↓	↓		
+methylpredonisolone	2 mg/kg/日											
末梢血幹細胞移植												↓

IX. 6. 3. 1. 2. 前処置薬剤投与方法

前処置薬剤の投与量は、本登録時の身長、体重及び身長・体重から算出される体表面積に従って以下のように算出し、投与期間中変更しない。

標準体重を以下の計算式により求める。

$$[\text{標準体重}] = (\text{身長} - 100) \times 0.9$$

実体重が標準体重を下回る場合は、計算に用いる体重は実体重とする。

実体重が標準体重を上回る場合は、計算に用いる体重は以下のように求める。

$$[\text{計算に用いる体重}] = (\text{標準体重}) + (\text{実体重} - \text{標準体重}) / 3$$

体表面積は、以下の式により算出し、投与期間中は変更しない。

$$[\text{体表面積}] = \text{計算に用いる体重}[\text{kg}]^{0.444} \times \text{身長}[\text{cm}]^{0.663} \times 88.83 / 100$$

それぞれの算出にあたり、身長及び実体重は小数点以下第1位を四捨五入した整数値を使用する。体表面積を算出した場合は小数点以下第4位を四捨五入し、第3位までの値を用いる。

(1) チオテパ (thiotepa)

チオテパ製剤 5 mg/kg を 1 日 2 回、4 時間かけて経静脈的に投与する。

(2) リン酸フルダラビン (fludarabine phosphate)

リン酸フルダラビン製剤は 40 mg/m<sup>2</sup>/日を Day -7 から Day -3 までの 5 日間投与する。

ただし、腎機能が低下している患者（体表面積当たりのクレアチニンクリアランスが 20~47 mL/min/m<sup>2</sup>）では、腎機能の低下に応じて、下記に示す式により投与量を減量して、安全性を確認しながら慎重に投与すること。

（投与量の算出方法）

上記に記載した方法で得られた体表面積を用い、下記の計算式にて体表面積あたりの

クレアチニンクリアランス [mL/min/m<sup>2</sup>] を算出する。

$$\text{CLcr} [\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2] = (\text{Ucr} \times \text{Uv}) / \{(\text{Scr} \times \text{Bsa}) \times 1440\}$$

CLcr [mL/min/m<sup>2</sup>] : 体表面積あたりのクレアチニンクリアランス

Ucr [mg/dL] : 尿中クレアチニン濃度

Uv [mL] : 尿量

Scr [mg/dL] : 血清クレアチニン濃度

Bsa [m<sup>2</sup>] : 体表面積

体表面積あたりのクレアチニンクリアランス (CLcr: 小数点以下第1位を四捨五入し、整数値を使用) により表 16 の通り投与量を算出、又は投与不適格と判定する。

表 16 リン酸フルダラピン製剤投与

体表面積あたりのクレアチニンクリアランス	投与量算出式
48 ≤ CLcr	投与量 [mg/day] = 30 × 体表面積
20 ≤ CLcr ≤ 47	投与量 [mg/day] = 30 × (0.4 + 0.01 × 体表面積あたりの CLcr) × 体表面積
CLcr < 20	投与不適格

(3) 抗胸腺グロブリン (Thymoglobulin)

抗胸腺グロブリン製剤は、メチルプレドニゾン製剤 2 mg/kg/日と併せ、3 mg/kg/日 (Merieux) あるいは 5 mg/kg/日 (Fresenius) を Day -6 から Day -2 の5日間投与する。

(4) 安静

Day -1 は化学療法等は行わず、安静を保つ。

IX. 6. 3. 2 許容される併用療法

IX. 6. 3. 2. 1 メシル酸イマチニブ

慢性骨髄性白血病に対するメシル酸イマチニブ製剤は、前処置開始までに終了することを条件に使用可能である。

IX. 6. 3. 2. 2 感染症予防薬

細菌・真菌・ウイルス感染の予防の投薬について規定はしないが、以下の方法を推奨する。

(1) 細菌感染症予防

前処置開始時から好中球の生着確認時までキノロン系経口薬を投与する。

(2) 真菌感染症予防

フルコナゾール製剤 200 mg/日 を前処置開始時から免疫系再構築確認時まで投与する。

カリニ肺炎予防のため、Sulfamethoxazole/Trimethoprim 合剤を前処置開始前は連日少なくとも2週間、好中球の生着後から少なくとも免疫系再構築確認時までは週に2回、1日4錠の2分割投与を行う。

(3) ウイルス感染症予防

単純ヘルペス感染症及び带状疱疹予防のため、ビダラビン製剤を Day -7 から Day 35 まで 1,500 mg/日、点滴静注の投与を行う。

CMV 感染予防として、CMV 抗原血症検査 (C7-HRP あるいは C10/C11) を生着後 Day 100 まで週に1回ずつ施行する。CMV 抗原血症検査の結果に基づいて適宜ホスカルネットナトリウム製剤\*を投与する。

(\*ホスカルネットナトリウム製剤の投与開始基準)

陽性細胞が1個以上存在する場合にはホスカルネットナトリウム製剤 90 mg/kg 1日1回投与を開始する。次週、陽性細胞数が50%以上上昇していた場合には90 mg/kg 1日2回に増量する。1日2回投与を行っている期間に抗原血症の減少が認められたら1日1回投与に減量する。抗原血症が陰性化したら中止する。

### IX. 6. 3. 3 併用禁止療法

- (1) 移植前処置開始時以降、臨床研究参加期間中を通じ、移植前処置で用いる以外の抗がん剤治療は禁止とする。抗がん剤治療とは、一般的な化学療法薬を用いた治療の他、抗体療法、インターフェロン製剤やインターロイキン2製剤等を含む非特異的免疫賦活薬療法を含むものとする。ただし、本臨床研究が対象としている疾患には、進行期も含まれることを考慮し、仮登録から移植前処置開始までの期間については、他の抗がん剤による治療を禁止しない。
- (2) 免疫系再構築及び免疫学的多様性に対して悪影響を及ぼす末梢血幹細胞移植後のシクロスポリンA製剤の使用は禁止する。又、やむを得ず感染症合併時に使用するG-CSF製剤投与などの場合を除き、原則としてG-CSF製剤の投与は禁止する。
- (3) 初回の遺伝子導入Tリンパ球の輸注以降は、GCV製剤・ACV製剤の投与は禁止する。CMVの再活性化の場合には、GCV製剤の投与は避け、抗ウイルス薬であるホスカルネットナトリウム製剤の投与で代替する。  
ホスカルネットナトリウム製剤投与に不応性でCMV感染症が改善しない場合には、GCV製剤による治療を行い、遺伝子導入Tリンパ球の輸注はGCV製剤の投与中止後、24時間経過以降であれば行うことができる。

#### IX. 6. 4 臨床検査項目及び観察項目

被験者の適格性他の確認、本臨床研究における安全性の判定、免疫系再構築の判定、GCV製剤投与による GVHD 沈静化の判定、治療反応性の判定 等のために以下の検査・観察を実施する。なお、検査時期については、XI. 3「臨床研究実施スケジュール」に記載する。

但し、病状により、以下の項目以外についても検査・観察を実施することがある。検査・観察スケジュールについても定めた時期以外にも実施されることがある。

##### IX. 6. 4. 1 被験者の適格性他の確認に関する検査・観察

###### (1) ドナー背景：

文書同意取得日、被験者との続柄、HLA の型、性別、生年月日、体重、血圧、脈拍、体温呼吸数、現有、既往、Performance Status、心電図、血液学的検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板、網状赤血球数）、血液生化学検査〔総たん白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、血清電解質 (Na、K、Cl、Ca)、CRP、血糖〕、感染症検査 (HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体等)、胸部 X 線検査、動脈血液中酸素飽和度、腹部エコーなどによる脾腫のチェック、過去の末梢血幹細胞採取の有無・時期

###### (2) 被験者仮登録時：

文書同意取得日、HLA の型、性別、生年月日、身長、体重、血圧、脈拍、体温呼吸数、臨床診断名・病歴、現有、既往、HLA 適合又は 1 抗原不一致の血縁ドナーの有無、妊娠の有無、

Performance Status、心エコー、心電図、動脈血液中酸素飽和度、胸部 X 線検査（感染症の検査として）、血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板）、血液生化学検査〔総たん白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、血清電解質 (Na、K、Cl、Ca)、CRP、血糖〕、感染症検査 (HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体等)、血液型

###### (3) 被験者本登録時：

血圧、脈拍、体温呼吸数、現有、既往、妊娠の有無、

Performance Status、心エコー、心電図、動脈血液中酸素飽和度、胸部 X 線検査（感染症の検査として）、血液学的検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板）、血液生化学検査〔総たん白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、血清電解質 (Na、K、Cl、Ca)、CRP、血糖〕、感染症検査 (TPHA、HBs 抗原、HCV 抗体)、ドナーからの採取 CD34 陽性細胞数、遺伝子導入 T リンパ球数、クレアチニン・クリアランス

#### IX. 6. 4. 2 移植細胞数

移植された CD34 陽性細胞数、及びこれに含まれる CD3 陽性細胞数

#### IX. 6. 4. 3 輸血状況

輸血日、血小板輸血量 (単位)、赤血球輸血量 (単位)

#### IX. 6. 4. 4 併用薬剤使用状況

併用薬剤名、1 日用法用量、併用期間、使用目的

#### IX. 6. 4. 5 遺伝子導入 T リンパ球数

輸注した遺伝子導入 T リンパ球数

#### IX. 6. 4. 6 原疾患に関する検査・観察

臨床検査 [芽球の有無、ヘモグロビン量、好中球数、血小板数、LDH、CRP、血清電解質 (Ca)]、骨髓像 (有核細胞数、腫瘍細胞割合、骨髓球の成熟、形態学的異常、巨核球数、M/E 比)、細胞遺伝学的検査、分子学的検査、キメリズム解析、腫瘍関連症状 (発熱、盗汗、体重減少)、血清 M 蛋白・尿中 M 蛋白、画像診断

#### IX. 6. 4. 7 安全性の判定に関する検査・観察

##### (1) 臨床検査

血液学的検査 (白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板、網状赤血球数)

血液生化学検査 [総たん白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、血清電解質 (Na、K、Cl、Ca)、CRP、血糖]

免疫学的検査 (IgG 量、IgA 量、IgM 量)

感染症検査 (CMV 抗体価、CMV Antigenemia あるいは血清中の CMV-DNA 定量測定等)

尿定性検査 (たん白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣)

その他 (体重、脈拍、血圧)

##### (2) 有害事象 (感染事象、GVHD、臨床検査値異常変動含む)

有害事象とは、本治療が実施された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のことであり、本治療との因果関係の有無は問わない。

総括責任者 (又は治療にあたる分担研究者) は臨床研究期間中を通して発生した有害事象について、その症状、発現時期、グレード、研究継続・中止の別、処置の有無及び内容、本治療との因果関係、転帰を調査する。



- (3) RCR 発現の有無  
末梢血中の RCR を RT-PCR 法により測定する。
- (4) LAM-PCR による遺伝子導入 T リンパ球クローナリティー解析

#### IX. 6. 4. 8 免疫系再構築の判定に関する検査・観察

- (1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数
- (2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型  
末梢血中のリンパ球の免疫表現型をヒトリンパ球マーカーに対する各種抗体 (CD3、CD4、CD8、CD11c、CD56、CD123 等) を用いた FACS 解析により評価する。
- (3) 末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子生物学的解析  
細胞内サイトカインの測定、Pentamer 解析、T 細胞受容体レパトア解析、TREC 法を用いた解析等により評価する。  
細胞内サイトカインとしては、サイトメガロウイルス抗原並びに PMA 抗原刺激後の、リンパ球内のインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 及び IL-4 を定量解析する。IFN- $\gamma$  は TH-1 反応 (細胞性免疫) の指標として、IL-4 は TH-2 反応 (液性免疫) の指標であり、ドナーリンパ球追加輸注療法後に、ドナー由来リンパ球 (ドナーリンパ球輸注に使用した遺伝子導入リンパ球並びにドナー幹細胞より分化したリンパ球の双方を含む) の再活性化が起こるか否かの指標となる。  
Pentamer 解析とは、蛍光標識した合成 HLA 蛋白分子に抗原ペプチドを結合させ、それを用いて抗原特異的リンパ球の定量解析を行うものである。本研究ではサイトメガロウイルス抗原ペプチドを有する HLA-A2402 並びに HLA-A0201 ペンタマーを用いて、遺伝子導入ドナーリンパ球輸注による抗原特異的免疫に与える影響を検証する。  
T 細胞レパトア解析とは、PCR 法を用いて T 細胞レセプターの可変領域の多様性を PCR 法を用いて解析する方法である。TREC 解析とは、Naive T 細胞が抗原特異的 T 細胞に成熟する際に切り出される遺伝子断片の量を、PCR 法を用いて解析する方法である。両者とも、T 細胞の多様性を示す指標と考えられており、遺伝子導入リンパ球ならびに投与後患者におけるリンパ球の多様性を評価すると共に、感染症や GVHD 発症時に多様性の変化が起こるか否かを検証する。  
なお、上記の解析方法は、申請機関内の研究室にて既に確立された作業手順書に基づいて行なうこととする。

#### IX. 6. 4. 9 GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能の判定に関する検査・観察

- (1) GVHD 症状評価
- (2) GCV 製剤投与無効時の免疫抑制剤使用頻度
- (3) GVHD 発症組織における遺伝子導入 T リンパ球の存在確認 (実施可能な場合)  
組織診断用の検体採取が可能な場合、組織切片を作製し、抗 LNGFR 抗体を用いた免

疫染色により遺伝子導入 T リンパ球の存在を確認する。もしくは、検体から DNA を抽出してリアルタイム PCR を用いてレトロウイルスベクター-SFCMM-3 に特異的な領域を測定することにより遺伝子導入 T リンパ球の存在を確認する。

#### **IX. 6. 4. 10 その他の検査・観察**

##### **IX. 6. 4. 10. 1 無病生存率**

腫瘍性疾患に関わる検査、転帰、最終確認日

##### **IX. 6. 4. 10. 2 全般生存率**

転帰、最終確認日

##### **IX. 6. 4. 10. 3 感染症の頻度**

治療を要した感染事象の頻度、事象確認日、転帰、最終確認日

##### **IX. 6. 4. 10. 4 輸注後血中動態**

抗 LNGFR 抗体を用いた FACS 解析又は PCR 法を用いて測定された血中遺伝子導入 T リンパ球比率の推移

##### **IX. 6. 4. 10. 5 研究終了後の追跡調査**

遺伝子治療を受けた患者については、本臨床研究終了後も生存期間中にわたり、以下の項目について追跡調査を行う。

- (1) RCR 出現の有無
- (2) 血中遺伝子導入 T リンパ球比率測定
- (3) LAM-PCR による遺伝子導入 T リンパ球クローナリティーの解析
- (4) 転帰 (原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)

#### **IX. 6. 5 予測される副作用及びその対処方法**

##### **IX. 6. 5. 1 ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性**

ドナーからのリンパ球採取は基本的に安全性が確立した手技であるが、特に以下の 4 点には注意を払う。対処法については、下記の記載のほか、「日赤成分採血マニュアル」の記載に従うこととする。

- (1) ドナー末梢血リンパ球採取は、血球分離装置を用いて行われ、リンパ球採取中はクエン酸ナトリウム (ACD-A 液) が抗凝固剤として用いられるため、低カルシウム血症をきたすことがある。

- ⇒ (対処法) 予防するためにカルシウムを補充しながら行う。
- (2) リンパ球の採取は通常は末梢静脈ラインを確保することによって可能であるが、ドナーの体格、血管の状態などによりじゅうぶんな血流が確保できない時には、中心静脈ラインを確保する必要がある。ごく稀に静脈血栓症、動静脈ろう等を合併することがある。
- ⇒ (対処法) 中心静脈穿刺に関しては、習熟した医師が行う。合併症にはじゅうぶんな注意を払い、発生時には症状にあわせた薬剤投与・処置を行う。
- (3) リンパ球採取後の血球減少に関しても幾つかの報告がある。白血球に関しては一過性の好中球減少を合併したとの報告があるが、易感染性をきたすまでには至らない。ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上低下する症例が 23.5%に、血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以下に低下する症例が 10.8%に認められるという報告もあり、注意を要する。
- ⇒ (対処法) 原則的に経過観察する。血小板については、採取終了後に検査を行い、必要に応じて返血を行う。
- (4) 採取スピードが速い場合には、急激な循環血漿量の減少により、一時的な血圧低下をまねく可能性がある。
- ⇒ 生理食塩水の点滴により対処可能である。

#### IX. 6. 5. 2 ドナー末梢血幹細胞採取に伴うドナーへの危険性

IX. 6. 5. 1 「ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性」で示した以外に、以下の2点に注意を払う。

- (1) めまい、吐き気、嘔吐など血管迷走神経反射 (vaso-vagal reflex: VVR) を認めることがある。
- ⇒ (対処法) VVR は重篤な場合は高度の「徐脈 (脈拍数 29/分以下)」が出現し、意識喪失、失禁がみられることがあり、さらに「心停止」にいたる可能性があることから、必ず ECG モニターを用い、硫酸アトロピン、エチホール、エフェドリンなどを直ちに静注するための準備を行う。
- (2) 血小板も大量に採取されるので、採取後に血小板減少が高頻度 (50%以上) に見られ、50,000/ $\mu$ L 未満の高度の血小板減少も少なからず見られる。
- ⇒ (対処法) 採取終了後 1 週間くらいは血小板数を確認し、採取前値への回復を確認する。PBSC 動員から採取終了までアスピリン製剤は使用しない。

#### IX. 6. 5. 3 T 細胞除去造血幹細胞移植に伴う被験者への危険性

- (1) 感染症を主要因とする移植関連死
- ⇒ (対処法) 本遺伝子治療実施計画では規定しないが、医師の判断による適切な予防投薬等の徹底した予防策を実施し、早期発見により早期治療を行う。

(2) 原疾患の再発

⇒ (対処法) 本遺伝子治療臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。

**IX. 6. 5. 4 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back に伴う被験者への危険性**

特に以下の 3 点については注意を払う。

- (1) 遺伝子導入ドナー T リンパ球投与時に被験者に発熱、悪寒、筋痛等を認めることがある。

⇒ (対処法) 鎮痛解熱剤等の適切な薬剤にて対処する。

- (2) アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応を認めることがある。

⇒ (対処法) 輸注速度を遅くし、経過観察を行う。

- (3) 重症の GVHD を発症することがある。

⇒ (対処法) IX. 6. 2. 6. 1 「GVHD に対する治療」に従い、治療を行う。

遺伝子導入ドナー T リンパ球 Add-back 後に発症した GVHD は、理論上は GCV 製剤投与によって沈静化に向うが、遺伝子導入 T リンパ球を完全に死滅させることができず沈静化できない可能性も否定できない。その場合には、総括責任者の判断のもと、免疫抑制剤を投与することとする。

**IX. 6. 5. 5 ガンシクロビル (GCV) 製剤投与に伴う被験者への危険性**

GCV 製剤は、免疫能低下を引き起こす先天性及び後天性の病状の分野で、CMV の再活性化の予防と治療のために広く使用されている。遺伝子導入 T リンパ球を輸注した被験者における GVHD 発症に対する治療に使用される用量 (10 mg/kg/日) は、CMV 感染に対する治療に使用される用量であり、腎機能に障害がある場合にはその程度に応じて適宜減量する。GCV 製剤の使用には、骨髄抑制、消化管障害、腎機能障害等の副作用を伴う可能性があるため、じゅうぶんな観察を行い、減量若しくは投与を中止する等の適切な処置を講じる。

**IX. 6. 5. 6 RCR の危険性**

本臨床研究においては RCR が出現する可能性は極めて低い。また、たとえ RCR が PCR 等で検出されても、マウス由来のパッケージ細胞株より生産されるレトロウイルスはヒト補体により破壊されるので、ウイルス血症は一過性に終わる可能性が高い。しかしながらヒト細胞から RCR が出現した場合、悪性リンパ腫を発症する可能性も否定できないので、被験者の経過を注意深く観察して対処するものとする。

**IX. 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**

安全性、免疫系再構築、GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能等に関する検査・観察スケジュールは、XI. 3 「臨床研究実施スケジュール」に記載の通りである。

本臨床研究の主たる評価は遺伝子導入Tリンパ球最終 Add-back 後6ヵ月までのデータによって行われるが、遺伝子導入Tリンパ球のクローナルな増殖、RCR出現の可能性を完全には否定できないため、遺伝子治療を受けた被験者については臨床研究終了後も生存期間中にわたり、国立がんセンター中央病院にて以下の項目について年1回のフォローアップを行う。

- (1) RCR出現の有無
- (2) 血中遺伝子導入Tリンパ球比率測定
- (3) LAM-PCRによる遺伝子導入Tリンパ球クローナリティーの解析
- (4) 転帰(原疾患評価、生死の別、最終転帰確認日)

#### IX.6.6.1 安全性の判定方法、基準

##### IX.6.6.1.1 安全性に関する判定に必要な検査・観察項目

- (1) 臨床検査
- (2) 有害事象
- (3) RCR
- (4) LAM-PCR

##### IX.6.6.1.2 安全性に関する判定基準・評価方法

- (1) 臨床検査値の異常及び異常変動の判定法
  - ・臨床検査値の異常の判定は、国立がんセンター中央病院の基準範囲を逸脱した場合とする。
  - ・異常変動「有」の判定は、正常値→異常値、もしくは異常値→異常値の増強がみられた場合に、その臨床的意義を考慮して総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が判断する。これに該当しない場合においても、その変動の臨床的意義を考慮した結果、総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が異常変動「有」と判断した場合も含まれる。
  - なお、異常変動の判定について、正常値→異常値、もしくは異常値の増強が見られ、かつ異常変動を「無」と判断した場合にはその理由について、臨床経過を踏まえて考察を行う。
- (2) 有害事象(感染事象、GVHD、臨床検査値異常変動を含む)

総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)は、開始時より終了時までの臨床研究期間中を通して発生した有害事象について、その症状、発現時期、程度、臨床研究継続・中止の別、処置の有無及び内容、遺伝子導入Tリンパ球輸注との因果関係、転帰(回復した場合にはその回復日)を調査する。遺伝子導入Tリンパ球輸注との因果関

係を否定できない有害事象（副作用）は、原則として、消失又は軽快するまで追跡調査を行う。

総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、有害事象に対する治療が必要となった場合には、速やかに被験者にその旨を伝える。同時に適切な処置を施し、被験者の安全を確保し、その原因究明に努める。

また、重篤な有害事象については、IX. 6. 7「重篤な有害事象が発現した場合の措置」に従う。

・グレード

有害事象のグレードは、2003年米国 National Cancer Institute（NCI）が発表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0（CTCAE v3.0）～日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日～」に従い、判定を行う（表17）。

表 17 有害事象のグレード

Grade 1	軽度の有害事象
Grade 2	中等度の有害事象
Grade 3	高度の有害事象
Grade 4	生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象
Grade 5	有害事象による死亡

・因果関係

レトロウイルスベクター-SFCMM-3により遺伝子導入されたTリンパ球Add-backとの因果関係は被験者の状態、既往歴、合併症、併用薬、Add-backと有害事象発現の時間的關係及びAdd-back自体の影響等を考慮し、以下の4分類で判定する（表18）。

表 18 因果関係の分類

因果関係	判定基準
(1) 関連あり	<p>この分類は、高い確度で遺伝子導入 T リンパ球 Add-back に関連があると考えられる有害事象が該当する。次の項目に該当するものを「関連あり」と判定する。:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back から合理的かつ一時的な推移が見られる</li> <li>□ 被験者の臨床的状态、環境又は有害因子あるいは被験者に実施している別の治療法の既知の特性からは合理的に説明できない</li> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back を中止するか Add-back 量を減量すると有害事象が消失するか軽減される</li> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back に対して、既知の反応パターンを示す</li> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back を再開すると再び現れる</li> </ul>
(2) 関連があるかもしれない	<p>この分類では、遺伝子導入 T リンパ球 Add-back とは関連性はないように見えるが、完全には排除できない有害事象が該当する。次の項目に該当するものを「関連があるかもしれない」と判定する。:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back から合理的かつ一時的な推移が見られる</li> <li>□ 被験者の臨床的状态、環境、有害因子あるいは被験者に実施している別の治療法が原因になっている可能性がある</li> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back に対して、既知の反応パターンを示す</li> </ul>
(3) おそらく関連なし	<p>次の項目に該当するものを「おそらく関連なし」と判定する。:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back から合理的かつ一時的な推移をたどらない</li> <li>□ 被験者の臨床的状态、有害因子あるいは被験者に実施している別の治療法によって容易に起こっている可能性がある</li> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back に対して、既知の反応パターンを示さない</li> <li>□ 遺伝子導入 T リンパ球 Add-back を再開したときに有害事象が再び現れるようなこと、又は症状が悪化するようなことは見られない</li> </ul>
(4) 関連なし	<p>この分類は外部にのみ原因(疾患、環境等)があると明確かつ異論なく判定される有害事象が該当し、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「関連あり」の項に記載された判定基準を満たさない。</p>

- (3) RCR については、臨床研究期間中の出現を検討する。
- (4) LAM-PCR については、遺伝子導入 T リンパ球のクロナリティーを検討する。

#### **IX. 6. 6. 2 免疫系再構築の判定方法、基準**

##### **IX. 6. 6. 2. 1 免疫系再構築の判定に必要な検査・観察項目**

- (1) 末梢血中の CD3 陽性リンパ球数
- (2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型
- (3) 末梢血の免疫回復の細胞生物学的解析及び分子生物学的解析

##### **IX. 6. 6. 2. 2 免疫系再構築に関する判定基準・評価方法**

- (1) XI. 3「臨床研究実施スケジュール」に従い、免疫表現型に関する検査を行い、「GVHD 発症の有無に関係なく、2 回の連続した検査で CD3 陽性細胞数が 1 $\mu$ l あたり 100 を超えるとき免疫再構築が達成されたと判定する。」という基準に従い、免疫系再構築の達成を評価する。
- (2) 末梢血中のリンパ球の免疫表現型をヒトリンパ球マーカーに対する各種抗体を用いた FACS 解析により評価する。
- (3) 細胞内サイトカインの測定、Pentamer 解析、T 細胞受容体レパトア解析、TREC 法を用いた解析等により評価する。

#### **IX. 6. 6. 3 GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能の判定方法、基準**

##### **IX. 6. 6. 3. 1 GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能の判定に必要な検査・観察項目**

- (1) GVHD 症状評価
- (2) GCV 製剤投与無効時の免疫抑制剤使用頻度
- (3) GVHD 発症組織における遺伝子導入 T リンパ球の存在確認（実施可能な場合）

##### **IX. 6. 6. 3. 2 GCV 製剤投与による GVHD 沈静化能に関する判定基準・評価方法**

- (1) XI. 6「急性 GVHD の治療効果判定基準」により、GCV 製剤投与による GVHD 沈静化の評価を行う。
- (2) IX. 6. 2. 6「GVHD 発症時の対応」に従い、GVHD に対し GCV 製剤を投与したが、GVHD が改善せず免疫抑制剤を投与した場合を集計し、その頻度を検討する。
- (3) IX. 6. 2. 6「GVHD 発症時の対応」に従い、GVHD に対し GCV 製剤を投与した場合には、GVHD 発症組織における遺伝子導入 T リンパ球の存在を確認する（実施可能な場合）。



#### **IX. 6. 6. 4 臨床研究の中止判定基準**

##### **IX. 6. 6. 4. 1 個々の被験者での中止**

###### **IX. 6. 6. 4. 1. 1 同意取得から前処置の開始前**

以下の場合には、遺伝子導入ドナーTリンパ球のAdd-backを行わず、臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。

- 被験者あるいはドナーの同意が撤回された場合
- 被験者あるいはドナーが選択基準に合致していないことが判明した場合
- 被験者あるいはドナーが除外基準に抵触していることが判明した場合
- 症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- 有害事象発生のため、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合

###### **IX. 6. 6. 4. 1. 2 前処置開始後から遺伝子導入Tリンパ球Add-back前**

以下の場合には、臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は必要に応じ、適切な処置を施し、中止日時、中止理由、中止後の処置及び転帰を確認する。総括責任者は必要に応じ、国立がんセンター総長に報告する。また、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、その時点での観察、検査、評価を行う。

- 被験者の同意が撤回された場合
- 重篤なCMV感染症が発症し、GCV製剤を投与するに至った時
- 移植した末梢血幹細胞の生着が確認できない場合
- 初回の遺伝子導入Tリンパ球Add-backより前に、治療を必要とするGVHDが発症した場合
- 有害事象発生のため、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- 症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合

#### IX. 6. 6. 4. 1. 3 遺伝子導入Tリンパ球 Add-back 後

以下の場合には、臨床研究を中止し、以降の治療については規定しない。総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は必要に応じ、適切な処置を施し、中止日時、中止理由、中止後の処置及び転帰を確認する。総括責任者は必要に応じ、国立がんセンター総長に報告する。また、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は、その時点での観察、検査、評価を行う。

- 被験者の同意が撤回された場合
- 重篤な GVHD が発症し、免疫抑制剤を投与するに至った時
- 重篤な CMV 感染症が発症し、GCV 製剤を投与するに至った時
- RCR の出現が認められた時
- 有害事象発生のため、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- 症状が悪化し、臨床研究の実施が困難と総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合
- その他、臨床研究の実施が適当でないと総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）が判断した場合

#### IX. 6. 6. 4. 2 臨床研究全体の中止

総括責任者は、被験者の安全性に重大な影響を及ぼし、臨床研究の実施に影響を与え、又は臨床研究継続に関する遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を変更する可能性がある情報を得た場合は、遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会に意見を求め、その提言を参考にして分担研究者と協議し、本臨床研究の中止を決定することができる。

中止を決定した場合には、中止をした旨及びその理由の詳細を速やかに国立がんセンター総長に報告する。国立がんセンター総長はその旨を厚生労働省に報告する。

「被験者の安全性に重大な影響を及ぼし、臨床研究の実施に影響を与え、又は臨床研究継続に関する遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を変更する可能性がある情報」とは以下に該当する場合を指す。

- 最初の 5 例の遺伝子治療実施例に、免疫系再構築の確認ができた症例がなかった旨の情報
- 最終 Add-back 後 6 ヶ月以内の被験者の死亡に関する情報
- 重篤な有害事象に関する情報
- 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back との因果関係を否定できない grade IV 以上の有害事象（副作用）に関する情報
- 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 後の GCV 製剤投与にても沈静化できない GVHD 発症

例に関する情報

- その他、総括責任者並びに分担研究者が中止すべきと判断する情報

#### IX.6.7 重篤な有害事象が発現した場合の措置

重篤な有害事象には重大な危険、禁忌となる副作用あるいは警戒の必要を示唆するようなあらゆる所見が該当する。当該所見に関する具体的な症状は次の通りである。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のために入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害/機能不全に至るもの
- 先天異常/先天奇形をきたすもの
- その他、被験者にとって著しく有害なことが示唆されるもの

なお、「その他、被験者にとって著しく有害なことが示唆されるもの」については、2003年米国 National Cancer Institute (NCI) が発表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) ~日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日~」の Grade 4 を参考にする。

臨床研究との因果関係の有無に関わらず、上記に示す重篤な有害事象が発現した場合は、総括責任者（又は治療にあたる分担研究者）は適切な処置を行うとともに、国立がんセンター中央病院の規定に従い、国立がんセンター総長に報告する。国立がんセンター総長はその旨を速やかに厚生労働省に報告する。

#### IX.6.8 症例記録に関する記録用紙等の様式

一般入院患者同様に、カルテに被験者の容態、治療内容、検査内容と結果及び同意に関する記録を記載する。

また、カルテとは別に本臨床研究専用の症例報告書を作成することとする。専用の症例報告書様式に記載された内容の原資料は原則カルテとし、コメント、有害事象に関する判定等については症例報告書様式に記載された内容を原資料として取り扱う。

#### IX.6.9 記録の保存及び成績の公表の方法

記録の保存は、国立がんセンター総長が指名した保管責任者が適切に行う。

成績の公表は、ドナー・被験者本人の同意のもと、研究者全員の合意を得て行う。公表の際には、被験者のプライバシーにじゅうぶんに配慮し、個人情報 that 特定できないよう必要な措置を行う。

## IX. 6. 10 個人情報の保護の徹底

### IX. 6. 10. 1 個人情報保護に関する責務

国立がんセンターは、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）第 6 条、厚生労働省保有個人情報管理規程（平成 17 年厚生労働省訓令第 3 号）及び国立がんセンター個人情報保護関係組織規程の規定に基づき、国立がんセンターの保有する個人情報の適切な管理のために必要な措置について定めた国立がんセンター保有個人情報管理規程に従い、保有する個人情報の漏洩、毀損などを防止し、適正な管理を図っている。

国立がんセンターでは保有する個人情報管理業務の適正な企画、管理及び運用を図ることを目的として個人情報保護委員会を設置しており、組織毎に 5 つの部会が置かれている。国立がんセンター中央病院には中央病院部会が置かれ、部会長は中央病院長が務める。国立がんセンター中央病院では、中央病院部会のもと、各規程に従い、組織的に個人情報の保護に対する措置を図っている。

### IX. 6. 10. 2 個人情報の取得と利用に関する制限

#### (1) 診療・研究機関としての国立がんセンター中央病院における一般的な取扱い

国立がんセンター中央病院はがん対策の中核として総合的な診療・研究機関として、診療、研究、研修、情報収集・発信を続け、我が国のがん施策において中心的な役割を果たすという社会的な使命の実現に向けて、一般的な診療行為等に関する以下に掲げる目的に限り、患者の個人情報を使用する。この使用に関しては、個人情報の保護の法律に基づいた国立がんセンター保有個人情報管理規程や研究活動の実施に関する法令や倫理指針等を遵守した上で取り扱われる。また、国立がんセンター中央病院を受診する患者には「国立がんセンター中央病院における個人情報の利用目的について」を用いて国立がんセンター中央病院で使用する個人情報の使用目的について理解と協力を求めている。

#### ①医療の提供に必要な利用目的

- ・医療サービス（診療）を適切に行うため
- ・提供した医療サービスに関する医療保険事務を行うため
- ・医療サービスの品質管理のため（治療成績や有害事象評価も含む）
- ・医療に関する外部監査機関への情報提供のため（日本医療機能評価機構等）
- ・法律等に基づく情報提供義務遂行のため
- ・国立がんセンター東病院での情報利用
- ・診療上必要な場合で、他の医療機関医師の意見・助言を求めるため
- ・外部委託検査（検体検査など）の実施のため
- ・院内感染予防対策のため
- ・院外調剤薬局から処方に関する問い合わせがあった場合

## ②上記以外の利用目的

(当病院内部での利用)

- ・ 国立がんセンターがん予防・検診研究センターでの情報利用
- ・ 院内がん登録への情報の登録及び利用（個人を特定できる情報を削除した上で診療情報等を全国がん（成人病）センター協議会等に提出）
- ・ アンケート調査やサービスに関する情報収集時に活用
- ・ 医学生などの実習、研修等での利用のため
- ・ 病歴内に既に存在する情報を集計して行う臨床研究のため（治療品質管理の一環との判断）

(院外への情報提供)

- ・ 疾患別がん登録への情報提供
- ・ 地域がん登録を行う都道府県への情報提供
- ・ がん検診事業者への情報提供

(他の事業者等への情報提供を行う利用)

- ・ 医学知識普及を目的とした講演、著述等での利用や、当院ホームページ等への掲載のため（個人を識別できる情報を削除した上で診療画像等を利用）
- ・ 医療スタッフの専門認定等の資格申請での提出のため

## (2) その他本遺伝子治療臨床研究の遂行に必要な被験者の個人情報の利用・取扱い

上記の診療・研究機関としての国立がんセンター中央病院における個人情報の一般的な取扱いに加え、本臨床研究の遂行における個人情報の利用・取り扱いについては、総括責任者はあらかじめ被験者の個人情報の利用を公開している場合を除き、速やかに、その利用目的を被験者等に通知し、又は公表しなければならない。

本臨床研究で扱う被験者の診療記録をはじめとする個人情報は、主として病状経過観察、本臨床研究の緊急事態発生のための連絡など、被験者の生命を守るために用いる。その他特別の目的で使用する場合は、事前に被験者に再度説明し了解を得てから使用する。

また、本臨床研究の成果検討時や医療向上のためなどを目的に試験成績などを公表・公開する場合は、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開する。これらのことは、被験者への同意説明文書中に記載し、被験者へ個人情報の保護及び使用目的について通知し同意を得る計画とした。

被験者の同意取得は、自由意思によるものであり、臨床研究に参加しない場合であっても被験者の不利益はない。このことは医学研究を行ううえで大切な倫理であるため、本臨床研究では、これらのことを同意説明文書に記載し、被験者へ通知している。

総括責任者は利用目的の達成に必要な範囲において、個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。

(3) 個人情報保護に関する安全管理措置

国立がんセンター総長は国立がんセンター保有個人情報管理規程に従い、個人情報保護に関して、組織的に安全管理措置を実施し、個人情報の漏洩、滅失又は棄損の防止に関する措置を講じている。一方で個人情報の漏洩等に関わる新しい犯罪手法などが急速な勢いで多様化していることを鑑み、本臨床研究では規程等の柔軟な意運用を以て、個別に適切な対応を行う。

さらに本臨床研究では、死者に関する個人情報が死者の人としての尊厳や遺族の感情及び遺伝情報が血縁者と共通していることを鑑み、生存する個人と同様に死者に関する個人情報についても同様の管理下で取り扱う。

(4) 外部共同研究者が閲覧可能なデータ

本臨床研究は国立がんセンター中央病院が主体的に実施するものであるが、遺伝子導入用レトロウイルスベクターSFCMM-3に関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言を行うため、タカラバイオ（株）は外部共同研究者として本研究に関与する。したがって、遺伝子導入Tリンパ球の安全性や機能に関する客観的な記録をタカラバイオ（株）が閲覧することを可能とするが、遺伝子導入用レトロウイルスベクターSFCMM-3及び遺伝子導入Tリンパ球の調製に限定されたものであり、本臨床研究のデータの客観的かつ公正な記録はその意向に影響を受けることはない。

本臨床研究は国立がんセンター中央病院内で実施され、被験者・ドナーから取得したデータは治験と同様、個人を容易に特定できないよう個人情報保護が図られている。共同研究のために、タカラバイオ（株）がデータを閲覧する場合でも、治験と同様に被験者識別コードを用いることにより、個人を特定できない措置を講じて個人情報を保護する。

なお、被験者識別コードから被験者・ドナーを特定する情報については、総括責任者が厳重に管理を行うものとする。

(5) 第三者提供の制限

総括責任者は、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九で掲げる内容に従い、あらかじめ被験者等の同意を得ないで個人情報を第三者に提供してはならない。本臨床研究では、タカラバイオ（株）が個人情報を保護した上で一部データを共同研究のために閲覧を行う予定であるが、あらかじめ、その旨を被験者等に通知し同意を得る。個人情報としては第三者への提供は予定しておらず、第三者へ個人情報の提供を行う場合は、適切な目的であることを確認し、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」第六章第九に従い、その旨被験者等へ通知する。

(6) 個人情報の開示、訂正、利用停止等

総括責任者は、保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知りうる状態にしなければならない。

- ・臨床研究実施機関の名称
- ・個人情報の利用目的
- ・個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続き
- ・苦情の申出先

本臨床研究においては、「臨床研究実施機関の名称」、「個人情報の利用目的」、「苦情の申出先」について同意説明文書に明記した。また、「個人情報の開示、訂正、利用停止等に関する手続き」については、それらの手続きができることを同意説明文書に明記し、その申し出に応じて、手続きの詳細を国立がんセンター個人情報開示等取扱規程に従い、被験者に説明する。

総括責任者は被験者から当該被験者が識別される保有する個人情報についての開示、訂正、利用停止等について国立がんセンター個人情報開示等取扱規程に従い求めがあった場合は、遅滞なく必要な対応を行うほか、対応結果について被験者に通知しなければならない。

さらに、国立がんセンター中央病院では個人情報に関する苦情等の窓口を設置し、被験者からの苦情や問い合わせに対して迅速に対応できるように体制を整備している。

[個人情報に関する苦情等の窓口]

国立がんセンター中央病院医事課（初診窓口）

電話：03-3542-2511

## X. 用語説明

本遺伝子治療に関して、重要と思われる用語につき、以下に簡単に説明する。説明の対象とした用語は、本実施計画書の本文中（「IV. 遺伝子治療臨床研究の目的」以降の記載。但し、図表は除く）の初出の箇所に\*と番号を付している。

### \*1 HLA (human leukocyte antigen; ヒト白血球抗原) 及びハプロタイプ:

HLA は、自己と非自己を区別して認識する最も重要な抗原で、ヒトの6番染色体に存在し、一塊(ハプロタイプ)として遺伝する。ここには多数の遺伝子が存在するが、HLA 適合性を検査されているのは、A、B、DRの3種類の遺伝子座であり、ヒト細胞はA抗原、B抗原、DR抗原の遺伝子を各2個、計6個有しており、これらの抗原は細胞表面に発現している。親子間では、父母から必ずハプロタイプを一つずつ共有していることから、骨髄移植を受ける患者の親又は子供はハプロタイプ一致(ただし、通常2~3座HLA不一致)のドナーとなることを意味する。これのメリットは、血縁者をドナーとすることができるため、ほぼ100%に近い確率でドナーを見出すことができることである。

### \*2 Add-back:

追加輸注療法は、化学療法又は放射線療法後の白血病患者に対して、HLA不一致(ハプロタイプ一致)移植でのT細胞除去造血幹細胞移植後に、同一ドナー由来のリンパ球を輸注することをいう。すなわち、移植時には急性GVHDを回避する目的でTリンパ球を除去するが、そのままでは、重篤な感染症に陥る場合が多く、また白血病が再発する場合もあり、これらを予防する目的で、先の造血幹細胞の生着が確認できた時点でドナーリンパ球を追加輸注して、患者の免疫系を再構築する治療法である。

### \*3 レトロウイルスベクター:

レトロウイルスとは、一本鎖RNAをゲノムとする約0.1 $\mu$ mのウイルスで、このウイルスが感染した細胞では、RNAゲノムから合成されたDNAが染色体に組み込まれる。遺伝子治療用ベクターとして、レトロウイルスの一種であるモロニーマウス白血病ウイルス(Moloney murine leukemia virus: MoMLV)を特別な細胞(パッケージング細胞)の中でのみ増殖できるように改変し、自己増殖能を奪ったものが広く用いられている。このベクターを使用すれば種々の細胞に遺伝子導入を行うことができ、安定した形質発現が期待できる。

### \*4 ドナーリンパ球輸注:

ドナーリンパ球には、白血病細胞を免疫的に攻撃し、死滅させる能力(GVL効果)



があることがわかっている。微少残存病変 (minimal residual disease; MRD) の根絶を図る等の目的でドナーリンパ球を輸注することをいう。通常のドナーリンパ球輸注は、同種造血幹細胞移植後の再発及びウイルス関連リンパ腫に対して実施される。

**46 モルメド社：**

1997年に設立されたイタリア・ミラノにあるベンチャー企業。聖ラファエル病院を拠点として、HSV-TK 遺伝子治療の臨床開発のほか、癌ワクチンやエイズワクチンの遺伝子治療研究を推進。社長の Claudio Bordignon は、この領域における著名な研究者。モルメド社は、HSV-TK 遺伝子治療に関し、これまでの臨床研究を踏まえ、現在イタリア 2 施設、英国 1 施設、イスラエル 1 施設の計 4 施設での臨床第 I-II 相試験 (TK007) を実施中。当該遺伝子治療の基本特許を保有している。

**46 アフェレーシス：**

専用の装置に供血者の血液を通して体外循環させ、必要に応じて血小板・赤血球・白血球・血漿の各成分を取り出し、残りを供血者に戻す処理。

**47 ベクター：**

目的遺伝子を宿主細胞に導入するときに使われる運搬体をいう。ただし、組換えウイルスを使用する場合には導入遺伝子を含めてウイルスベクターという。目的遺伝子を含むプラスミドを直接細胞に導入する場合にはプラスミド DNA をベクターという。

**48 RCR (replication competent retrovirus; 増殖性レトロウイルス)：**

遺伝子治療に使用されるレトロウイルスベクターは、増殖能を欠損しているが、ウイルス粒子を構成するたん白質の遺伝子 (gag, pol, env 遺伝子) を獲得して増殖能を持つようになったレトロウイルスを RCR と呼ぶ。

RCR が出現する原因は、レトロウイルスベクターが、相同組換えによりパッケージング細胞のこれら遺伝子を獲得してしまうことによる。ちなみに、第 3 世代のパッケージング細胞は、3 回の相同組換えが起これなければ RCR が出現しないようになっており、その出現確率は極めて低い。

**48 ウイルスベクター：**

ベクターとして用いられる組換えウイルスであって、野生型ウイルスゲノムの代わりに目的遺伝子を組み込んだ組換えウイルスゲノムがウイルス粒子内にパッケージされているものをいう。

●10 **パッケージング細胞：**

ヘルパー機能を持った遺伝子を導入した細胞をいう。

遺伝子治療に使用されるレトロウイルスベクターは、増殖能を欠損させるために、ウイルス粒子を構成するたん白質の遺伝子 (gag, pol, env 遺伝子) を除去してある。従って、ウイルス粒子を形成するためには、欠損している遺伝子が導入された細胞を使用する必要があり、そのような細胞をパッケージング細胞という。

●11 **アンフォトロピックウイルス：**

両種指向性ウイルスともいい、自然宿主のみならず、他種動物にも感染し増殖するウイルス。おもにレトロウイルス、中でもマウス白血病ウイルスにおいて用いられる分類。アンフォトロピックウイルスはヒト細胞にも感染できることから、このウイルス由来の遺伝子導入用のベクターが開発されている。

●12 **LAM-PCR 法 (linear amplification mediated-PCR 法)：**

レトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入において、in vivo における幹細胞からの分化細胞の挿入部位の解析やクローンの存在状態をモニタリングする手法である。

この方法では、まずレトロウイルス特有の配列である LTR 配列に相補的なビオチン化プライマーを使用し、染色体 DNA を鋳型に linear PCR (1 本鎖 DNA の合成) を行なう。この linear PCR 産物をストレプトアビジン固定化磁性ビーズにより回収し、相補鎖を合成して二本鎖とした後、制限酵素で切断し、その末端にリンカーカセットとよばれる二本鎖 DNA を連結する。こうして得られた連結産物を鋳型として、LTR とリンカーカセットにそれぞれ相補的なプライマーで nested PCR (内部プライマーによる増幅) を行い、LTR とそれに隣接する宿主染色体由来の領域を含む DNA 断片を増幅する。

●13 **プロトオンコジーン：**

RNA 型腫瘍ウイルスのゲノム上に見出されるオンコジーン (ウイルス性がん遺伝子) に相同な、細胞由来の遺伝子。細胞性のオンコジーンという意味で、c-onc と表記される。染色体上の遺伝子に突然変異が起こり、細胞ががん化能を有するようになる場合、この変化する前の遺伝子をプロトオンコジーンとよぶ。プロトオンコジーン産物は、細胞内の種々のオルガネラに存在し、細胞の増殖や分化に基本的な役割をになっていることが知られている。増殖因子として働くもの、チロシンキナーゼ活性をもつもの、GTP 結合たん白質、転写因子として働くものなどに分類される。このように細胞の生命活動に基本的な機能に変異が起こることによって、増殖の制御機構に異常が起こり、細胞のがん化が引き起こされると考えられる。

## XI. その他の必要な事項

### XI.1 遵守する法令/省令など

本遺伝子治療臨床研究は、以下の法令/省令等を遵守して実施される。

- (1) 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」  
(平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第二号、平成 16 年 12 月 28 日)
- (2) 「臨床研究に関する倫理指針」  
(厚生労働省告示第四百五十九号、平成 16 年 12 月 28 日)
- (3) 「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」  
(薬食発第 0219011 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成 16 年 2 月 19 日)
- (4) 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」  
(薬発第 1062 号、各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知、平成 7 年 11 月 15 日)
- (5) 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」  
(医薬発第 329004 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬局長通知、平成 14 年 3 月 29 日)
- (6) 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」  
(平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号)
- (7) 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 5 月 30 日法律第 58 号)
- (8) 厚生労働省保有個人情報管理規程  
(平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省訓令第 3 号)

## XI.2 引用文献

1. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerback AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 321:1174-1178, 1989.
2. 服部欽哉、矢部普正、矢部みはる他. 臍帯血幹細胞移植を施行した急性骨髄性白血病 (M1). *臨床血液* 37:1371-1376, 1996.
3. Kato S, Nishihira H, Sako M, et al. Cord Blood transplantation from sibling donors in Japan. A report of the national survey. *Int J Hematol* 67:389, 1998.
4. Laughlin MJ, Baker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 344:1815-1822, 2001.
5. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood* 98:2332-2338, 2001.
6. Long GD, Laughlin M, Madan B, et al. Unrelated cord blood transplantation in adult patients. *Biol. Blood Marrow Transplantation* 9:772-780, 2003.
7. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adults patients with hematological malignancies. *Blood* 104:3813-3820, 2004.
8. 甲斐ら口頭発表. 第27回日本造血細胞移植学会総会(岡山)シンポジウム4, 2004.
9. 日本さい帯血バンクネットワーク. さい帯血バンク NOW. 第27号:2-3ページ, 2006年1月15日発行.
10. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 351:2276-2285, 2004.
11. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 351:2265-2275, 2004.
12. 日本さい帯血バンクネットワークホームページ わが国における非血縁者間さい帯血移植の成績 (1997年2月~2005年3月集計)
13. Baker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of two partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 105(3):1343-1347, 2005.
14. 原宏 編著. 臍帯血移植. 新興医学出版社 107ページ, 2006.

15. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, et al. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Identification of host-derived antidonor allocytotoxic T lymphocytes. *Transplantation*. 43(6):842-847, 1987.
16. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 313(13):765-771, 1985.
17. Cunningham I, Aversa F, Martelli MF. Making successful haplotype-mismatched transplants possible. *Forum* 72:203, 1997.
18. Besinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, et al. Transplantation of allogeneic blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 85(6):1655-1658, 1995.
19. Schmitz N, Dreger P, Suttorp M, et al. Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor). *Blood* 86(2):1666-1672, 1995.
20. Korbling M, Huh YO, Durett A, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: peripheralization and yield of donor-derived primitive hematopoietic progenitor cells (CD34+Thy-1dim) and lymphoid subsets, and possible predictors of engraftment and graft-versus-host disease. *Blood* 86(7):2842-2848, 1995.
21. Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 84(11):3948-3955, 1994.
22. Aversa F, Antonio T, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 339:1186-1193, 1998.
23. Aversa F, Massimo F, Martelli MF. Transplantation of haploidentically mismatched cells for the treatment of malignant diseases. *Springer Semin Immun* 26:155-168, 2004.
24. Aversa F. Hematopoietic stem cell transplantation from full-haplotype mismatched donors. *Transfus Apheresis Sci* 27:175-181, 2002.
25. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, et al. Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, DR incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood* 61(2):341-348,

1983.

26. Muller SM, Schulz AS, Reiss UM, et al. Definition of a critical T cell threshold for prevention of GVHD after HLA non-identical PBPC transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 24:575-581, 1999.
27. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: A phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 23:3447-3454, 2005.
28. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* 102(4):1541-1547, 2003.
29. Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two- or three- loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 33:279-289, 2004.
30. Claas FH, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, et al. Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during fetal life. *Science* 241:1815-1817, 1988.
31. Shimazaki C, Ochiai N, Uchida R, et al. Non-T-cell-depleted HLA haploidentical stem cell transplantation in advanced hematologic malignancies based on the fetomaternal microchimerism. *Blood* 101(8):3334-3336, 2003.
32. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood* 104(12):3821-3828, 2004.
33. Ikegame K, Tanji Y, Kitai N, et al. Successful treatment of refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia by unmanipulated stem cell transplantation from an HLA 3-loci mismatched (haploidentical) sibling. *Bone Marrow Transplant* 31(6):507-510, 2003.
34. Ikegame K, Mukouchi C, Kunitomi A, et al. Successful treatment of bcr/abl-positive acute mixed lineage leukemia by unmanipulated bone marrow transplantation from an HLA-haploidentical (3-antigen-mismatched) cousin. *Bone Marrow Transplant* 31(12):1165-1168, 2003.
35. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation

- without ex vivo graft manipulation. *Transplantation* 79(10):1351-1357, 2005.
36. Oshima K, Sakata-Yanagimoto M, Asano-Mori Y, et al. Cardiac complications after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. *Bone Marrow Transplant* 36(9):821-824, 2005.
  37. Perruccio K, Tosti A, Burchielli E, et al. Transferring functional immune responses to pathogens after haploidentical hematopoietic transplantation. *Blood* 106(13):4397-4406, 2005.
  38. Hings IM, Severson R, Filipovich AH, et al. Treatment of moderate and severe acute GVHD after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 58(4):437-442, 1994.
  39. Aschan J. Treatment of moderate to severe acute graft-versus-host disease: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 14(4):601-607, 1994.
  40. Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, et al. HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. *Science* 276:1719-1724, 1997.
  41. Tiberghein P, Ferrand C, Lioure B, et al. Administration of herpes simplex-thymidine kinase-expressing donor T cells with a T-cell-depleted allogeneic marrow graft. *Blood* 97(1):63-72, 2001.
  42. Burt RK, Drobyski WR, Seregina T, et al. Herpes simplex thymidine kinase gene-transduced donor lymphocyte infusions. *Exp Hematol* 31:903-910, 2003.
  43. Johnson D, Lanahan A, Buck CR, et al. Expression and structure of the human NGF receptor. *Cell* 47:545-554, 1986.
  44. Hempstead BL, Patil N, Thiel B, et al. Deletion of cytoplasmic sequences of the nerve growth factor receptor leads to loss of high affinity ligand binding. *J Biol Chem* 265:9595-9598, 1990.
  45. Mavilio F, Ferrari G, Rossini S, et al. Peripheral blood lymphocytes as target cells of retroviral vector-mediated gene transfer. *Blood* 83:1988-1997, 1994.
  46. Wagner MJ, Sharp JA, Summers WC. Nucleotide sequence of the thymidine kinase gene of herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:1441-1445, 1981.
  47. Casaccia-Bonofil P, Gu C, Chao MV. Neurotrophins in cell survival/death decisions. *Adv Exp Med Biol* 468:275-282, 1999.
  48. Klein R, Jing SQ, Nanduri V, et al. The trk proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell* 65:189-197, 1991.
  49. Moolten FL, Wells JM. Tumor chemosensitivity conferred by inserted herpes

- thymidine kinase genes: paradigm for a prospective cancer control strategy. *Cancer Res* 46:5276-5281, 1986.
50. Reardon JE. Herpes simplex virus type 1 and human DNA polymerase interactions with 2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate analogues: kinetics of incorporation into DNA and induction of inhibition. *J Biol Chem* 264:19039-19044, 1989.
  51. Bonini C, Grez M, Traversari C, et al. Safety of retroviral gene marking with a truncated NGF receptor. *Nat Med* 9:367-369, 2003.
  52. Moolten FL. Drug sensitivity ("suicide") genes for selective cancer chemotherapy. *Cancer Gene Ther* 1:279-287, 1994.
  53. St Clair MH, Lambe CU, and Furman PA. Inhibition by ganciclovir of cell growth and DNA synthesis of cells biochemically transformed with herpesvirus genetic information. *Antimicrob Agents Chemother* 31:844-849, 1987.
  54. Lyons RM, Forry-Schaudies S, Otto E, et al. An improved retroviral vector encoding the herpes simplex virus thymidine kinase gene increases antitumor efficacy in vivo. *Cancer Gene Therapy* 2:273-280, 1995.
  55. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270:475-480, 1995.
  56. Onodera M, Ariga T, Kawamura N, et al. Successful peripheral T-lymphocyte-directed gene transfer for a patient with severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *Blood* 91:30-36, 1998.
  57. Riddell SR, Elliott M, Lewinsohn DA, et al. T-cell mediated rejection of gene-modified HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in HIV-infected patients. *Nat Med* 2:216-223, 1996.
  58. Heslop HE, Ng CY, Li C, et al. Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes. *Nat Med* 2:551-555, 1996.
  59. Dunbar C, Kohn D. Retroviral mediated transfer of the cDNA for human glucocerebrosidase into hematopoietic stem cells of patients with Gaucher disease. A phase I study. *Hum Gene Ther* 7:231-253, 1996.
  60. Woffendin C, Ranga U, Yang Z, et al. Expression of a protective gene-prolongs survival of T cells in human immunodeficiency virus-infected patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:2889-2894, 1996.
  61. Toneguzzo F, Hayday AC, Keating A. Electric field-mediated DNA transfer: transient and stable gene expression in human and mouse lymphoid cells. *Mol Cell*



- Biol 6:703-706, 1986.
62. Ohtani K, Nakamura M, Saito S, et al. Electroporation: application to human lymphoid cell lines for stable introduction of a transactivator gene of human T-cell leukemia virus type I. *Nucleic Acids Res* 17:1589-1604, 1989.
  63. Harui A, Suzuki S, Kochanek S, et al. Frequency and stability of chromosomal integration of adenovirus vectors. *J Virol* 73:6141-6146, 1999.
  64. Hanazono Y, Brown KE, Dunbar CE. Primary T Lymphocytes as Targets for Gene Therapy. *J Hematother Stem Cell Res* 9:611-622, 2000.
  65. Markowitz D, Goff S, Bank A. Construction and use of a safe and efficient amphotropic packaging cell line. *Virology* 167:400-406, 1988.
  66. 渡辺 格、福見秀雄 編集. ウイルスの研究 181、1984.
  67. Weiss R, et al. RNA TUMOR VIRUSES, 901-911, 1982.
  68. Miller AD, Rosman GJ. Improved retroviral vectors for gene transfer and expression. *Biotechniques* 7:980-990, 1989.
  69. Markowitz D, Goff S, Bank A. A safe packaging line for gene transfer: separating viral genes on two different plasmids. *J Virol* 62:1120-1124, 1988.
  70. Garin MI, Garrett E, Tiberghien P, et al. Molecular mechanism for ganciclovir resistance in human T lymphocytes transduced with retroviral vectors carrying the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Blood* 97:122-9, 2001.
  71. 早川堯夫、山崎修道、延原正弘 編集、バイオ医薬品の品質・安全性評価 第2部、第1章、第1節 レトロウイルスベクター, 351-363.
  72. Chong H, Vile RG. Replication-competent retrovirus produced by a 'split-function' third generation amphotropic packaging cell line. *Gene Therapy* 3:624-629, 1996.
  73. Garrett E, Miller AR, Goldman JM, et al. Characterization of recombination events leading to the production of an ecotropic replication-competent retrovirus in a GP+env12-derived producer cell line. *Virology* 266:170-179, 2000.
  74. 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* 302:415-419, 2003.
  75. Check E. Gene therapy put on hold as third child develops cancer. *Nature* 433:561, 2005.
  76. Commentary from the Board of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT) Fourth case of leukaemia in the first SCID-X1 gene therapy trial, and the diversity of gene therapy.

77. Thrasher A and Gaspar B. Severe Adverse Event in Clinical Trial of Gene Therapy for X-SCID. ([http://www.esgct.org/upload/X-SCID\\_statement\\_AT.pdf](http://www.esgct.org/upload/X-SCID_statement_AT.pdf)) December 18, 2007.
78. Board of the European Society of Gene and Cell Therapy, Executive Committee of the Clinigene Network of Excellence, Executive of the Consort Integrated Project. Case of Leukaemia Associated with X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Gene Therapy Trial in London. Hum Gene Ther 19(1):3-4, 2008.
79. Williams DA. An international conversation on Stem Cell Gene Therapy. 4th Stem Cell Conference on Stem Cell Gene Therapy, Thessaloniki, Greece, 13-17 September 2007. Mol Ther 15(12):2058-2059, 2007.
80. Fischer A, and Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. Lancet 371:2044-2047, 2008.
81. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. N Engl J Med 360(5):447-458, 2009.
82. Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, et al. HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. Science 276: 1719-1724, 1997.
83. Ciceri F, Bonini C, Markt S, et al. Anti-tumor effect of HSV-TK engineered donor lymphocytes after allogeneic stem cell transplantation. Blood 109(11):4698-4704, 2007.
84. Ciceri F, Bonini C, Markt S, et al. HSV-TK engineered donor lymphocytes provide early immune reconstitution after haplo-identical hemopoietic stem cell transplantation. Paper presented at presidential symposium from European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting (Istanbul, EBMT), 2003.
85. Bonini C, Ciceri F, Apperley J, et al. HSV-TK engineered donor lymphocytes provide early immune reconstitution and control of GVHD after haplo-identical hemopoietic stem cell transplantation. Blood 102(11): Abstract #534, 2003.
86. Ciceri F, Bonini C, Bondanza Z, et al. Early immune reconstitution and abrogation of GVHD after infusion of HSV-TK engineered donor lymphocytes after haplo-identical hemopoietic stem cell transplantation. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Abstract #6515, 2004.
87. Tiberghien P, Ferrand C, Lioure B, et al. Administration of herpes simplex-thymidine kinase-expressing donor T cells with a T-cell-depleted

- allogeneic marrow graft. *Blood* 97:63-72, 2001.
88. Li Z, Dullmann J, Schiedlmeier, et al. Murine leukemia induced by retroviral gene marking. *Science* 296:497, 2002.
  89. Reisner Y, Bachar-Lustig E, Li HW, et al. The role of megadose CD34+ progenitor cells in the treatment of leukemia patients without a matched donor and in tolerance induction for organ transplantation. *Ann N Y Acad Sci* 872:336-348; discussion 348-350, 1999.
  90. Handgretinger R, Schumm M, Lang P. Transplantation with megadoses of haploidentical mobilized stem cells highly purified by magnetic-activated cell sorting. *Blood* 92:688a, 1998.

XI.3 臨床研究実施スケジュール

XI.3.1 臨床研究実施スケジュール (患者)

表 19 臨床研究実施スケジュール (患者)

	幹細胞移植前			幹細胞移植日 0	幹細胞移植後 (移植日を0として)				最終 Add-back <sup>1</sup> 後 (最終 Add-back <sup>1</sup> 日を0として)								患者生存期間中 1年毎	
	仮登録時以前	本登録時以前	本登録後		42日以前	42日	72日	102日	1週	2週	3週	4週	6週	10週	14週	18週		24週
同意取得	○																	
仮登録	○																	
本登録		○																
患者背景	○																	
自覚症状・他覚所見 (PS 等)	○	○		○	○ <sup>2</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○	○		○	○ <sup>3</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○		○	○ <sup>3</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫学的検査	○	○							○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査	○	○			○ <sup>4</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿定性		○			○ <sup>4</sup>						○	○	○	○	○	○	○	○
カルシウム・クレアチン		○																
動脈血液中酸素飽和度	○	○																
心電図	○	○																
心エコー	○	○																
胸部 X 線検査	○	○																
原疾患に関する検査・観察	○	○							4週に1回、中止あるいは終了時他、治療上で必要な時期									
移植前処置			○															
造血幹細胞移植				○														
遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back						○	○	○										
輸血・併用療法状況確認	実施期間を通して確認																	
RCR									○ <sup>5</sup>			○		○			○	○
LAM-PCR <sup>6</sup>												○	○	○	○	○	○	○
免疫系再構築の判定に関する検査・観察					○ <sup>4</sup>	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD 評価 <sup>6</sup>					○ <sup>4</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD 発症組織の遺伝子導入 Tリンパ球の存在確認	GVHD 発症時、GCV 製剤投与前、4 日後、終了あるいは中止の翌日																	
血中遺伝子導入 Tリンパ球比率測定					○ <sup>4</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	実施期間を通して確認																	

- 1: 診察日時点から見て最終(直近)の遺伝子導入 Tリンパ球の Add-back をさし、初回あるいは2回目の Add-back が最終(直近)の場合にも上記スケジュールに従う
- 2: 造血の確認(生着)が確認されるまでの毎日と造血幹細胞移植後 30 日から 40 日の間に 1 回
- 3: 造血の確認(生着)が確認されるまでは週3回と造血幹細胞移植後 30 日から 40 日の間に 1 回
- 4: 造血幹細胞移植後 30 日から 40 日の間に 1 回
- 5: 検査検体採取を行う。検査実施は必要時

6: GVHD 発症時等、必要時にはスケジュールに定められた以外でも実施する

7: 最終 Add-back 後、1~3 日の間に 1 回

- ・ 造血幹細胞移植は臨床研究実施スケジュールに定められた日から 7 日以内に実施する。
- ・ 最終 Add-back 後の検査・観察は定められた週のいずれかの日に実施する。



#### XI.4 Performance Status の Grade と判定基準

(出典 : Oken MM, et al. Am J Clin Oncol 5: 649-655, 1982)

表 21 Grade と判定基準

Grade	判定基準
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等に振舞える。
1	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に介助が要ることもある。日中の 50%以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助が要り、日中の 50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助が要り、終日就床している。

この基準は全身状態の指標であり、局所状態で活動性が制限されている場合は臨床的に判断する。

### XI.5 急性 GVHD の Grade

(出典：造血細胞移植学会ガイドライン—GVHD の診断と治療に関するガイドライン及び Przepiorka D, et al. Bone Marrow Transplant 15: 825-828, 1995)

表 22 急性 GVHD の重症度 stage 分類

stage <sup>a)</sup>	皮膚	肝	消化管
	皮疹 (%) <sup>b)</sup>	総ビリルビン (mg/dL)	下痢 (mL/day) <sup>c)</sup>
1	< 25	2.0~2.9	500~1000 又は持続する嘔気 <sup>d)</sup>
2	25~50	3.0~5.9	1000~1500
3	> 50	6.0~14.9	> 1500
4	全身性紅皮症 (水泡形成)	≥ 15.0	高度の腹痛・出血 <sup>e)</sup> (腸閉塞)

- a) ビリルビン上昇、下痢、皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合は stage を 1つ落とし、疾患名を明記する。複数の合併症が存在したり、急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は治療にあたる分担研究者判断で stage を 2~3 落としても良い。
- b) 火傷における“rule of nines” (成人)、“rule of fives” (乳幼児・小児) を適応。
- c) 3日間の平均下痢量。小児の場合は mL/m<sup>2</sup> とする。
- d) 胃・十二指腸の組織学的証明が必要。
- e) 消化管 GVHD の stage 4 は、3日間平均下痢量 > 1500 mL で、かつ、腹痛又は出血 (visible blood) 伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わないこととする。

表 23 急性 GVHD 重症度 Grade の分類

Grade	皮膚	肝	消化管
	stage	stage	stage
I	1~2	0	0
II	3	or 1	or 1
III	—	2~3	or 2~4
IV	4	or 4	—

- 注1) パフォーマンスステータス (PS) が極端に悪い場合 (PS 4、又はカルノフスキースコア < 30%)、臓器障害が stage 4 に達しなくとも Grade IV とする。GVHD 以外の病変が合併し、そのために全身状態が悪化する場合は、判定は容易ではないが、急性 GVHD 関連病変による PS を対象とする。
- 注2) “or” は、各臓器障害の stage のうち、1つでも満たしていればその Grade とするという意味である。
- 注3) “—” は、皮膚の場合、stage が 0、1、2、3 の範囲で何であつても構わないという意味で、例えば、肝障害が stage 2、3 ならば自動的に Grade III となる。つまり皮膚障害の程度は Grade III を規定しない。同様に腸管の場合は、障害の程度が何であれ Grade IV には関与せず、たとえ stage 4 でも皮膚又は肝に stage 4 病変がない限り、Grade IV とは判定されない。



## XI.6 急性 GVHD の治療効果判定基準

急性 GVHD に対する primary treatment 開始後は以下の表に従い治療効果判定を行う。

(出典：McSweeney PA, et al. Blood 97: 3390-3400, 2001.)

表 24 臓器別効果判定

Complete response (CR)	障害の消失	
Partial response (PR)	障害の軽減	
	皮膚：	体表の 25%以上の皮疹の消退
	肝：	総ビリルビン 2~3.9 mg/dL の場合、 2 mg/dL 未満への減少。 4~7.9 mg/dL の場合、 2 mg/dL 以上の減少。 8 mg/dL 以上の場合、 25%以上の減少。
	下痢：	消失又は 3 日間の平均下痢量が 500 mL 以上減少。あるいは腹痛・下血の消失。
	障害の再燃：	一旦消失した障害の再出現。このとき PSL などの治療薬の早過ぎる減量による場合は含まない。
Progression (PG)	障害の増悪	
	皮膚：	体表の 25%以上の皮疹の増加
	肝：	総ビリルビン 2~3.9 mg/dL の場合、 3.9 mg/dL 超への増加。 4~7.9 mg/dL の場合、 2 mg/dL 以上の増加。 8 mg/dL 以上の場合、 25%以上の増加。
	下痢：	3 日間の平均下痢量が 500 mL 以上増加。 あるいは腹痛・下血の増悪。
No change (NC)	障害の不変	
	皮膚：	体表の 25%未満の皮疹の増加 あるいは減少
	肝：	総ビリルビン 2~3.9 mg/dL の場合、 2~3.9 mg/dL での変動。 4~7.9 mg/dL の場合、 ±2 mg/dL 以内の変動。 8 mg/dL 以上の場合、 ±25%以内の変動。
	下痢：	3 日間の平均下痢量が ±500 mL 以内の変動。

Unevaluable (UE)	no involvement	治療中に該当臓器障害が認められなかった場合。
	early death	治療開始後 3 日以内の死亡。
	other complication	急性 GVHD 以外の合併症が主体のため評価不能の場合。
	data missing	記載がなく不明。
	その他	

表 25 治療効果総合判定

Complete response (CR)	急性 GVHD によるすべての臓器障害が消失 (CR) し、かつ再燃などに対する追加治療を必要としない場合。
Partial response (PR)	少なくとも一臓器の障害が改善 (CR 又は PR) し、他の臓器障害が悪化 (PG) しない場合。  又は、全ての臓器障害が一旦改善 (CR 又は PR) したが、再燃などのため追加治療を必要とした場合 (ステロイド剤の早すぎる減量や不十分な初期治療による場合を除く)。
Mixed response (MR)	少なくとも一臓器の障害が改善 (CR 又は PR) し、他の臓器障害が悪化 (PG) した場合。
Progression (PG)	少なくとも一臓器の障害が悪化 (PG) し、他の臓器障害の改善が認められない (NC 又は PG) 場合。
No Change (NC)	いずれの臓器障害においても改善も悪化もみられない場合。
Unevaluable (UE)	全ての臓器別障害の治療反応性が UE の場合。

XI.7 同意説明文書及び同意文書（被験者用）

同意取得の際に用いられる説明文書及び同意書

「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純  
ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入  
T リンパ球 “<sup>アド バック</sup>Add-back” 療法」

<被験者用>

遺伝子治療臨床研究

ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入Tリンパ球“Add-back”療法

（説明文書及び同意書）

1. はじめに

これから、あなたに今回参加していただきたい遺伝子治療臨床研究の目的、内容について説明させていただきます。

わからないことがあれば何でも遠慮なく担当医師にお尋ねください。あなたの質問に対して、納得していただけるようじゅうぶんに説明させていただきます。

説明いたしました内容をじゅうぶんに把握していただいた上で、この遺伝子治療臨床研究に参加するかどうか、あなた自身の意思で決めてください。参加しても良いと決めた場合には、同意書に署名をお願いいたします。

あなたの病気（造血器悪性腫瘍）に対しては、最初に行われるのが化学療法です（場合によっては放射線療法を行うこともあります）。しかし、現在の化学療法によって完全治癒が得られる例はまれであり、それらの疾患に対して同種造血幹細胞移植療法が行われています。同種造血幹細胞移植とは、大量の抗がん剤や全身への放射線療法で腫瘍細胞を減少させると共に患者さんの造血能を破壊し、その後提供（ドナー\*）から採取した「造血幹細胞」と呼ばれる血液のもとになる細胞を移植するというもので、造血器悪性腫瘍の治療を目指した治療法のひとつです。この治療には、白血球の型が完全に一致あるいは一致度の高いドナーが適しています。中でも血縁者、特に兄弟・姉妹であることが好ましいのですが、そういったドナーが見つかる確率は高くありません。白血球の型が完全に一致あるいは一致度の高い血縁ドナーが見つからない患者さんのために骨髄バンクが準備されており、非血縁者（他人）の中で適したドナーからの移植が行われています。ここまでの治療が標準的治療と考えられていますが、骨髄バンクを用いても適切なドナーが見つからず移植できない患者さんが多数いらっしゃいます。

このように、適切なドナーが見つからないために標準的治療としての移植を受けられない患者さんに対し、現在、さい帯血移植という治療法、あるいはハプロタイプ一致移植という治療法が試みられています（いずれも後ほど詳しくご説明いたします）。欧米ではハプロタイプ一致移植の研究が主に行われていますが、日本では、特にさい帯血移植の研究が

（ 1/33 ）

盛んに行われています。どちらもまだ標準的治療として確立された治療法ではありませんが、日本のさい帯血移植の実施症例は急速に拡大しており、白血球の型が一致するドナーが見つからない場合、日本では主にさい帯血移植について検討するのが一般的になっています。

さい帯血移植の治療成績も徐々に明らかになりつつあり、良好といえる成績が示される疾患がある一方で、現時点では満足できる治療成績が得られていないタイプの疾患もあることがわかってきました。また、さい帯血では移植できる細胞数が限られていることから、体格のよい患者さんでは、さい帯血移植の適応とならないという問題も残されています。そのような患者さんには、日本ではまだ一般的ではありませんが、ハプロタイプ一致移植が次の選択肢となります。

本研究では、白血球の型が一致するドナーが見つからない造血器腫瘍の患者さんに対して、ハプロタイプ一致移植を有効・安全な治療法として確立することを目的として計画されています。さい帯血移植に関する最新のデータを用いて検討しても、満足できる治療成績が期待しにくいと思われる患者さん、あるいは体格等の問題からさい帯血移植を受けられない患者さんが主な対象となります。

\* 「提供者」、「ドナーさん」、「ドナー」などの表現がありますが、この説明文書においては、以後、「ドナー」という表現に統一させていただきますことをご了解ください。

### 1.1 遺伝子治療臨床研究とは

臨床研究により新しい治療法を確立することは、国立病院の役割の一つであり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は、厚生労働省の指針の中で「疾病の治療を目的として遺伝子または遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること」と定義されている遺伝子治療に相当するもので実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社等が行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。この遺伝子治療臨床研究は、当院の審査委員会の審議にもとづき国立がんセンター総長の許可を得て、更にその後、厚生労働大臣に意見を求めたうえで実施されています。

### 1.2 遺伝子治療臨床研究への参加について

この遺伝子治療臨床研究への参加については、ご協力いただけるあなた自身の意思が最も尊重されますので、あなたの自由な判断に委ねられます。また、ご家族の方と相談していただいても結構です。ご自身の判断で決めていただくために、医師もしくは医療スタッフから「あなたの病気に関すること、遺伝子治療臨床研究の目的や方法、その他の治療法」

( 2/33 )

等について説明を受けていただきます。その結果、ご参加していただかなくてもあなたが不利益を受けることは一切ありません。通常の治療法の中で、あなたにとって最も良いと考えられる治療法が受けられます。

### 1.3 遺伝子治療臨床研究への参加の取り消しについて

あなたが「遺伝子治療臨床研究への参加をやめたい」と思われたときには、いつでも同意を取り消して遺伝子治療臨床研究への参加をやめることができます。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意した後でも、参加の取り消しを希望する場合は遠慮なくおっしゃってください。たとえそれが遺伝子治療臨床研究中であっても、あなたはいつでもこの遺伝子治療臨床研究への参加を取りやめることができます。その場合にも、あなたが不利益を受けることは一切ありません。通常の治療法の中で、あなたにとって最も良いと考えられる治療法が受けられます。

## 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者

- 名 称：ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の  
HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back”<sup>アドバック</sup>療法
- 実施施設：国立がんセンター中央病院
- 総括責任者：平家勇司（国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室  
医長）
- 分担研究者：吉田輝彦（国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部・  
部長）
- 青木一教（国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室・室長）
- 高上洋一（国立がんセンター中央病院・薬物療法部・薬物療法部長）
- 飛内賢正（国立がんセンター中央病院・第一領域外来部・第一領域  
外来部長）
- 森慎一郎（国立がんセンター中央病院・臨床検査部・細菌検査室・  
医長）
- 金 成元（国立がんセンター中央病院・特殊病棟部・13B 病棟医師）
- 福田隆浩（国立がんセンター中央病院・特殊病棟部・12B 病棟医長）
- 田野崎隆二（国立がんセンター中央病院・臨床検査部・輸血管理室医長）

## 3. 遺伝子治療臨床研究の概要

### 3.1 造血幹細胞移植療法について

#### 3.1.1 同種造血幹細胞移植療法とは

同種造血幹細胞移植療法とは、病気におかされた患者さんの血液細胞を健康な他人のもの

( 3/33 )

のと入れ替える治療法のことをいいます。造血幹細胞移植を受ける前には、患者さんに大量の抗がん剤の投与や全身への放射線照射を行います。これは移植前に病気のもととなっている病的な細胞を可能な限り減らすことや、移植した造血幹細胞が患者さんの免疫細胞に攻撃されて拒絶されてしまうことを防ぐことを目的としています。この移植前の抗がん剤投与や放射線照射による治療のことを「移植前治療」あるいは「移植前処置」と呼びます。「移植前治療」により、病的な細胞は壊滅的なダメージを受けますが、同時に患者さんの骨髄も破壊されてしまい正常な血液細胞を作る造血幹細胞が著しく減少し、患者さんは自らの骨髄で血液細胞を作ることができなくなります。しかし、そこに健康なドナーから提供を受けた造血幹細胞を入れると、その造血幹細胞が患者さんの骨髄に根付いて（生着して）、新しい血液細胞を造るようになります。このように、患者さんが自分以外の人（患者さんと同じ生物種である人間：同種といえます）から造血幹細胞をもらうことを同種造血幹細胞移植といえます。

### 3.1.2 白血球の型 (HLA) が一致していないドナーからの造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植は白血病などの血液のがん（造血系腫瘍）に対する有効な治療として、広く行われていますが、通常白血球の型 (HLA) が一致するドナーが見つかることが条件となります。白血球の型 (HLA) が一致するドナーが見つかる確率は血縁者間で約 3 割、骨髄バンクを通して約 8 割であり、実際に移植を受けられるのはその半分ぐらいとあまり高くありません。この問題の解決法のひとつとして、白血球の型 (HLA) が半分程度しか一致していないドナー（親・子）からの造血幹細胞の中に含まれる T リンパ球を除去したうえで移植する方法として、ハプロタイプ一致 (HLA 2 座、3 座不一致) T 細胞除去同種造血幹細胞移植が世界中で試みられています。

ハプロタイプとは両親から受け継いだ二組の遺伝子のセットの片方のことで、理論的には、両親と本人、本人と子供であれば一組のハプロタイプは必ず一致し、兄弟姉妹と本人のハプロタイプは 75% の確率で一致することになります。（図 1 をご参照下さい。）ただし、もう一組のハプロタイプが一致していないため、この移植では、特にドナー由来のリンパ球が患者さんの臓器を攻撃する移植片対宿主病 (GVHD) が強く起こることが問題であるといわれています。そのため、移植するドナー造血幹細胞から、あらかじめ移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こすと考えられている T リンパ球をできる限り除去する操作を加えます。

ここ数年、血液細胞の研究が進み、各血液細胞の表面に発現している抗原（マーカー）によって各細胞の役割を区別することができ、細胞表面の抗原（マーカー）に番号付けがなされるようになりました。造血幹細胞はマーカーとして CD34 抗原を発現していることがわかっており、CD34 陽性細胞とよばれています。

この CD34 陽性細胞を選択的に分離・濃縮する装置を用いて、ドナーより採取した造血幹細胞から、安全な移植の妨げともなる T リンパ球の大部分を取り除きます。このように選

( 4/33 )



択的に純化した CD34 陽性細胞を移植することで、先に述べた移植片対宿主病 (GVHD) の発症を回避しつつ、白血球の型 (HLA) が一致していないハプロタイプ一致血縁者間でも造血幹細胞移植が可能であることが海外の臨床試験の結果で明らかになってきています。しかしながら、Tリンパ球は免疫機能の重要な役割を担っているため、Tリンパ球を完全に除去した造血幹細胞移植では、移植後の重篤な感染症、疾患再発・増悪といった課題は残されています。

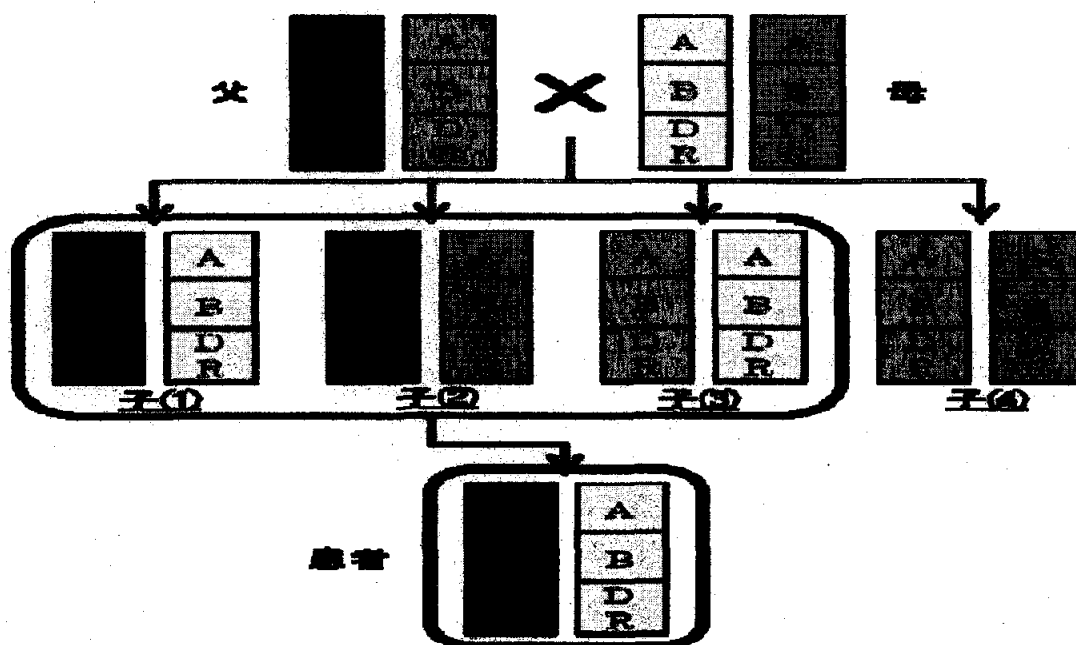


図1 ハプロタイプ一致 (HLA 2座、3座不一致) 移植

### 3.2 HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 “Add-back” 療法について

#### 3.2.1 HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 “Add-back” 療法とは

上記の3.1.2「白血球の型 (HLA) が一致していないドナーからの造血幹細胞移植」で話したハプロタイプ一致ドナー由来 T細胞除去造血幹細胞移植の課題を解決するために、移植した造血幹細胞が患者さんの骨髄に根付いた (生着した) ことが確認されてから、ドナーの Tリンパ球を追加輸注 (Add-back) するという試みが行われています。ドナーの Tリンパ球を追加輸注 (Add-back) することで、免疫系再構築 (感染症の防御) の促進およびドナーの Tリンパ球が有している移植片対悪性腫瘍 [GVM: 追加輸注 (Add-back) されたドナー Tリンパ球が悪性腫瘍細胞を攻撃する作用のこと] 効果が発揮され、悪性腫瘍の治療効果が期待されます。しかしながら、ドナーの Tリンパ球を追加輸注 (Add-back) した場合には、移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こす場合があります。この関係を図2に示しま

( 5/33 )

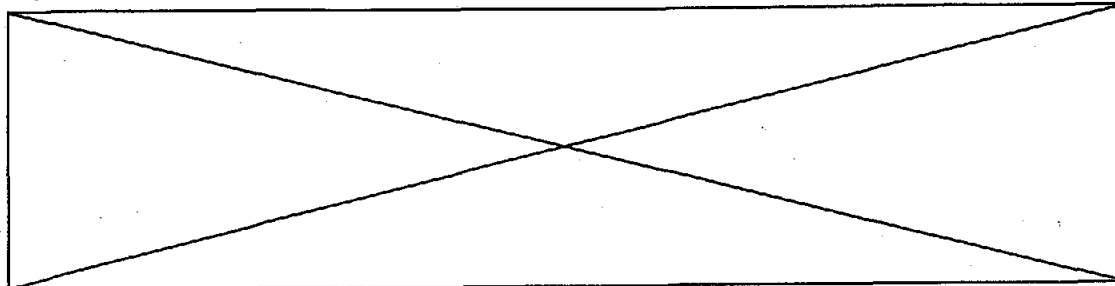
す。移植後 100 日以内位に見られる皮膚・肝臓・消化管の障害を特徴とする急性 GVHD が発症した場合、致命的となることもあるため、ドナー T リンパ球の量を少なくすることでその発症の危険を避けざるを得ず、その場合じゅうぶんな抗腫瘍効果が得られない場合があります。

そこで、今回の遺伝子治療臨床研究では、ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植の補助的治療としてドナー T リンパ球の追加輸注 (Add-back) 療法で懸念される移植片対宿主病 (GVHD) の問題を回避する目的で、自滅装置としての単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が導入されたドナー T リンパ球を使います。

この HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球は、ガンシクロビルという薬剤 (医薬品として承認されている抗ウイルス薬です) と出会うと、これが自滅装置のスイッチとして働き、減少・消失するように工夫されています。よって、移植片対宿主病 (GVHD) が起こった場合には、このガンシクロビルを点滴投与することで、移植片対宿主病 (GVHD) の原因として作用しているリンパ球を自滅させることができます。図 3 は、ガンシクロビルにより自滅装置のスイッチが入り、活性型のガンシクロビルの作用で、HSV-TK 遺伝子が導入されたドナー T リンパ球が自滅することを示した図です。

すなわち、もし Add-back 療法により重症の移植片対宿主病 (GVHD) が発症しても、ガンシクロビルを点滴投与すれば、発症の原因であるドナー由来 T リンパ球には HSV-TK 遺伝子が導入されているので、自滅装置が作動して消滅し、症状を沈静化できることとなります。よって、これまでのように、Add-back 療法の際に、重症の移植片対宿主病 (GVHD) 発症への危惧から、輸注する T リンパ球の量を控えめに調整せざるをえないということがなくなり、必要な量の T リンパ球を輸注することが可能となりますので、輸注する T リンパ球の量を減らすことに伴う、移植後の重篤な感染症、疾患再発・増悪といった課題の克服が期待できます。(図 4 をご参照下さい。)

この遺伝子導入により、Add-back 療法における移植片対宿主病 (GVHD) に対する安全性は高まりますので、輸注する T リンパ球の量を減らすことに伴う、移植後の重篤な感染症、疾患再発・増悪といった問題を改善できる可能性はありますが、Add-back 療法による免疫系再構築をさらに促進させたり、ドナー T リンパ球が有している移植片対悪性腫瘍 (GVM) 効果をさらに強化させたりといった、悪性腫瘍に対する治療効果が直接的に増強されるわけではありませんので、この点にはどうぞ十分にご留意ください。



( 6/33 )

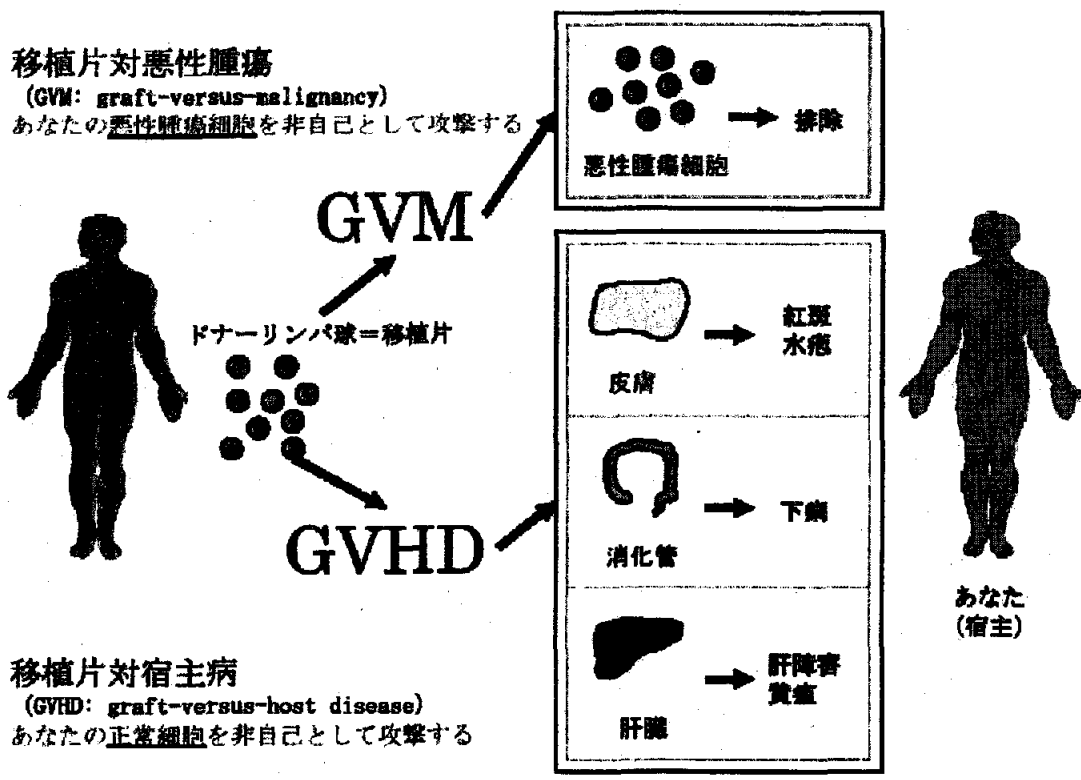


図2 ドナーリンパ球による移植片対悪性腫瘍 (GVM) 効果と移植片対宿主病 (GVHD)

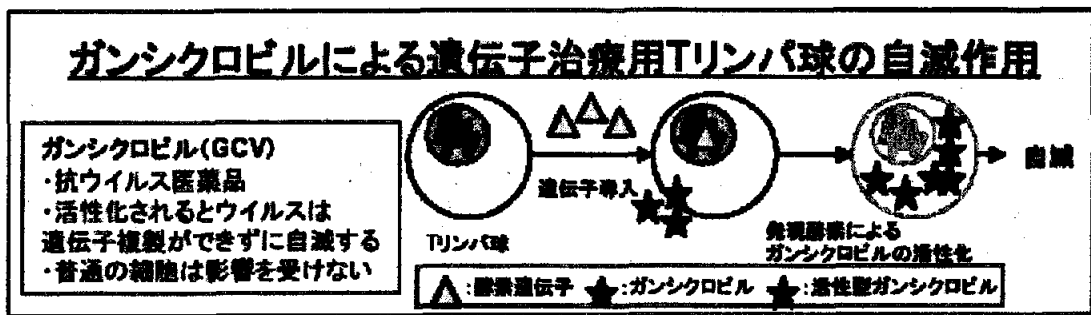
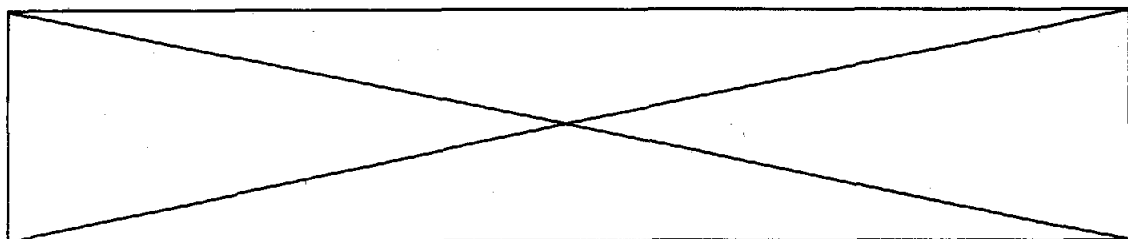


図3 遺伝子導入細胞のガンシクロビル (GCV) による自滅作用



( 7/33 )

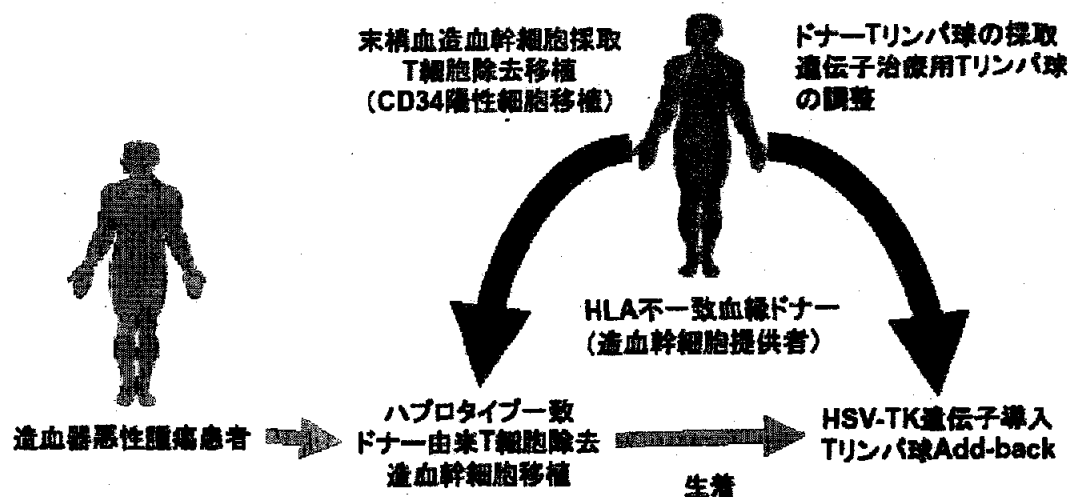


図4 ハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去造血幹細胞移植後のHSV-TK遺伝子導入 Tリンパ球<sup>アドバック</sup>療法

### 3.2.2 遺伝子導入Tリンパ球の調製

ドナーリンパ球に遺伝子が組み込まれるためには、遺伝子を細胞の中に運ぶ遺伝子の運び屋つまりベクターが必要となります。このベクターにはいろいろな種類があり、今回使用するベクターは、レトロウイルス（自分の遺伝子であるRNAをDNAに写し変えて、宿主のDNAの中に入り込み、宿主の中で自分のウイルスを増殖させる仲間のこと）と呼ばれるウイルスの一種で、マウスに感染する種類のレトロウイルスをもとに、遺伝子組換え技術で治療用に改良されたレトロウイルスベクターです。このマウスに感染する種類のレトロウイルスはヒトの細胞には通常感染しませんが、このレトロウイルスベクターはヒト細胞にも感染するように工夫がなされています。同時に、安全性を高めるために、あらかじめ人工的に不完全なウイルスをつくり、感染しても細胞内でウイルスが増殖することが出来ず、周りの細胞に次々に感染しないように改良されています。

このレトロウイルスベクターにより、2つの遺伝子がドナーリンパ球に組み込まれることとなります。一つは単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子です。これはガンシクロビル (GCV) との組み合わせで自滅装置として働く遺伝子です。もう一つは不活性型ヒト神経成長因子受容体遺伝子 ( $\Delta$ LNGFR) です。ヒト神経成長因子受容体遺伝子はもともと神経細胞の増殖に必要なものですが、不活性型ヒト神経成長因子受容体遺伝子 ( $\Delta$ LNGFR) は神経細胞の増殖機能を人工的に失わせてあり、ここではあくまでも遺伝子を組み込んだ細胞に印をつける（マーキングのこと）ために使用します。

試験管内でドナーリンパ球にウイルスベクターを感染させても全部のリンパ球に遺伝子が組み込まれるのではなく、遺伝子が組み込まれるのは全体の10~20%程度です。つまり、

( 8/33 )

80～90%のリンパ球は、単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子を持たないこととなります。もし、この状態でドナーTリンパ球を補助的に追加輸注 (Add-back) した場合、移植片対宿主病 (GVHD) 発症の際にガンシクロビル (GCV) を投与しても自滅するリンパ球は一部で、残り 80%以上のリンパ球は死滅せず、移植片対宿主病 (GVHD) の状態は続くこととなります。

このことを避けるためには、補助的に追加輸注 (Add-back) するドナーTリンパ球をできる限り単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が入ったリンパ球だけにしなければなりません。単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が入ったリンパ球のみを取り出すために、遺伝子が組み込まれた細胞にマーキングの必要があるのです。前述のヒト神経成長因子受容体遺伝子 ( $\Delta$ LNCFR) でマーキングされたリンパ球は、神経成長因子受容体と反応する抗体を用いて他のリンパ球 (遺伝子が組み込まれていないリンパ球) から分離することができます。このような方法で、追加輸注 (Add-back) するドナーTリンパ球をできるだけ遺伝子が組み込まれたリンパ球 [単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が入ったリンパ球] のみにすることが可能となります (図5をご参照下さい)。

なお、今回の遺伝子治療臨床研究に用いる単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子そのものをあなたが直接服用したり、あなたが直接注射されたりすることはありません。この単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子は、病院内のじゅうぶんに管理された無菌細胞調整施設でドナーのリンパ球に遺伝子として組み込まれ (遺伝子導入のこと)、いくつかの操作を経て、HLA 2、3 座不一致血縁者間のT細胞除去同種造血幹細胞移植後のドナーTリンパ球の補助的追加輸注 (Add-back) に用いられます。

この遺伝子治療臨床研究で用いられる単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子をドナーTリンパ球に組み込むための製剤の製造や運搬は、すべて、遺伝子治療を安全に実施するための国の法律や取り決めに従って、細心の注意のもとに行われることとなります。ドナーTリンパ球に遺伝子導入する操作なども同様です。

これらの細心の注意のもとに調製したリンパ球は、患者さんに投与する前に、安全性に関する複数の検査を行います。これらの検査の中には、最終的な結果が判明するまでに、時に長い期間を要することがあるものもあり、Add-back 療法として患者さんに投与する時点で、すべての最終的な安全性の検査結果がえられていない可能性があります。万が一、投与後に検査に不適合であったことが判明した場合には、あなたの臨床研究は中止し、すぐに医学的に最善と思われる対処をいたします。具体的な対処法については「5.2.2 遺伝子導入 Tリンパ球の投与後に、投与したリンパ球が製剤の検査に不合格であることが判明した場合に予測される危険 (副作用)」をご覧ください。

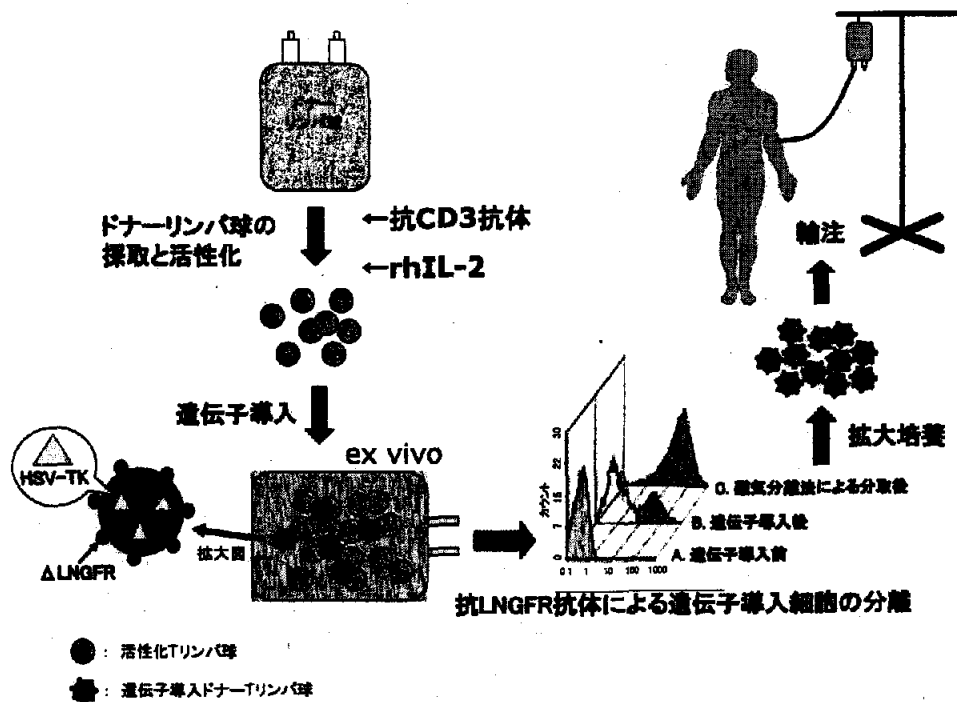


図5 遺伝子を組み込んでマーキングされたドナーTリンパ球の分離とあなたへの追加輸注

#### 4. 遺伝子治療臨床研究により予期される効果

今回の遺伝子治療臨床研究は、造血幹細胞移植の補助的な治療法です。本遺伝子治療臨床研究では、レトロウイルスベクターそのものを投与するわけではなく、レトロウイルスベクターによって単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が導入されたドナーTリンパ球を投与します。したがって、単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入ドナーTリンパ球を投与したときに予期される効き目についてお話しします。

これまでもお話ししましたが、単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入ドナーTリンパ球とは、自滅装置をもったドナーTリンパ球です。この自滅装置をもったドナーTリンパ球は、理論上、ガンシクロビル (GCV) の投与によって減少・消失して (図3)、生体内から排除されます。これまでの多くの事例からも、この理論は実証されています。この自滅装置のおかげで、HLA 2、3 座不一致血縁者間のハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去同種造血幹細胞移植を受けられた患者さんにも、移植片対宿主病 (GVHD) を心配せずにじゅうぶん量のドナーTリンパ球を補助的に追加輸注 (Add-back) することができます。したがって、HLA 2、3 座不一致血縁者間のハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去同種造血幹細胞移植後の免疫系の再構築を促進し、感染症の予防及び移植片対悪性腫瘍 (GVM) 効果による造血器悪性腫瘍の再発・増悪に対する高い治療効果が発揮されること

( 10/33 )

が期待できます。

## 5. 予期される危険（副作用）

### 5.1 造血幹細胞移植に伴い予期される危険（副作用）

ドナーから採取した末梢血単核球から CD34 陽性細胞を純化して、安全な移植の妨げともなる T リンパ球（免疫細胞）の大部分を取り除いて移植します（T 細胞除去造血幹細胞移植）。このため、特に移植直後は、ウイルス等に対する抵抗力が低下した状態になり、サイトメガロウイルス感染症（日本人の成人では約 90% が感染しています。健康なときには問題ありませんが、極端に免疫が抑制された状態の時に肺、胃、網膜の炎症を起こします。）などにかかりやすくなるという危険性があります。

また、CD34 陽性細胞を純化することで移植される T リンパ球を少なくしているとはいえ、移植片対宿主病（GVHD）が発生することもあります。

移植の前には、移植前治療として大量の抗がん剤投与や放射線治療が行われます。その影響によると考えられる副作用[悪心、嘔吐、脱力感、発熱、血液毒性（好中球および血小板減少）、疲労、呼吸困難、不整脈、肝・腎機能障害、色素沈着、脱毛、消化管出血、出血性膀胱炎、皮膚障害など]が起こることがありますが、抗がん剤投与や放射線照射が終われば徐々に回復してきます。また、副作用が現れている時には適切な治療が行われます。

CD34 陽性細胞を純化するときには、鉄分を含むビーズにマウスの抗体のついたものを用います。これは CD34 陽性細胞のみに選択的に付着する物質で、この物質についている鉄の磁力を利用して CD34 陽性細胞を純化します。あなたの体に輸注するときには、この物質が CD34 陽性細胞についた状態で入ることになりますが、3~4 時間で CD34 陽性細胞から離れていきます。輸注された CD34 陽性細胞の働きは、あなた自身の CD34 陽性細胞の働きと変わらず、白血球や血小板などの回復を促進しています。ビーズに含まれる鉄分は造影剤の検査薬としても使われているもので、あなたの体に悪影響を与えることはないと考えられます。また、用いたマウスの抗体はあなたの体の中に入ると異物として認識されて、あなたの体の中に抗体ができる可能性があります。しかしながら、あなたの体に入る量は少ないため、抗体ができる可能性は低いと考えられます。

### 5.2 単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナー T リンパ球 “Add-back” 療法に伴い予測される危険（副作用）

#### 5.2.1 レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療に伴い予測される危険（副作用）

レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、現在までアメリカを中心とした世界各国で数百例をこえる患者に行われており、多くの実績があります。しかし、何らかの理由で患者の体内でこのウイルスベクターが増殖をはじめめる可能性や遺伝子を導入した細胞ががん化する可能性は完全には否定できません。

( 11/33 )

最悪の場合として、この増殖型のウイルスが患者の身体に新たなウイルス性疾患を引き起こす可能性は否定されていません。この可能性を最小限にするため、法律や取り決めに従ってウイルスベクターの安全性と品質の管理が行われています。

また、3.2.2「遺伝子導入Tリンパ球の調製」の項でも説明しましたが、用いられるのは人工的に改良した安全性の高いレトロウイルスベクターです。しかしながら、レトロウイルスベクターがドナーTリンパ球の中に導入され、その後染色体内に組み込まれたときに悪影響を及ぼす可能性は完全には否定できません。そこで、レトロウイルスベクターによる副作用、危険性について説明します。

第1点目は、レトロウイルスベクターで遺伝子を細胞の染色体に組み込む際におこる可能性のある「挿入変異」という問題です。染色体には、たん白質の設計図である多数の遺伝子があり、レトロウイルスベクターは治療用の遺伝子をこの染色体のいずれかの部分に組み込むのですが、その場所については予測できません。治療のための遺伝子が染色体に組み込まれるということは、長期にわたり期待する効果が持続するという利点がありますが、裏を返せば一度組み込まれると長期にわたり取り除くことができないという欠点もあります。この組み込まれる部位によっては、他の遺伝子を壊したり、他の遺伝子に悪影響を及ぼしたりして、細胞をがんにしてしまう危険性があります。通常、染色体の中には、がん遺伝子やがんの発生を抑制する遺伝子が含まれていますが、遺伝子導入によりこれらの遺伝子に何らかの影響を及ぼし、がん化へと進む可能性もあります。一般的には、一つの遺伝子に影響を及ぼしたからといってがんになる可能性は高くはないと考えられていますが、少なくとも危険性は増えることになります。

特にがんになる可能性については、極めて大切なことなので詳しく説明をいたします。ある遺伝子の欠損により正常に免疫細胞をつくれない X 連鎖重症複合性免疫不全症（遺伝的に身体の抵抗力が弱く、重症の細菌やウイルス感染症を起こしやすい病気）という先天性の病気があります。近年、フランスでこの病気に対してレトロウイルスベクターを用いて欠けている遺伝子を血液のもとである造血幹細胞へ導入する遺伝子治療が行われました。この遺伝子治療により、患者の免疫細胞の機能が正常化し、感染症の防御機能を得ました。この遺伝子治療は、これまでに11例に実施されて9例で治療が成功し、遺伝子治療の最大の成功例として注目を集めました。しかしながら、この遺伝子治療で「挿入変異」が実際におこり、その後2002年に2例の遺伝子治療を受けた患者が白血病を発症しました。この白血病発症の原因としては、LMO-2というがん遺伝子の近くにレトロウイルスベクターの遺伝子が組み込まれ、その結果、このがん遺伝子が活性化されてしまったという可能性が考えられています。さらに、レトロウイルスベクターで導入した治療用遺伝子が細胞増殖を制御する遺伝子だったことも、白血病の発症リスクを高めたと考えられています。この報告の後に、アメリカでは、先天性免疫不全症に対する遺伝子治療を一時中断し、公聴会での議論がなされ、この症例に関する内容を患者さんやその家族に正しく伝えたいと再開

( 12/33 )



することとなりました。しかし、フランスで3例目（2005年1月）及び4例目（2007年3月）の白血病発症の報告がなされ、白血病発症第1例目の患者さんが白血病によってお亡くなりになりました。フランスのグループは安全なベクターが開発されるまでこの遺伝子治療を中断しています。さらに、フランスのグループと異なるレトロウイルスベクターを用いて同様の遺伝子治療を行ったイギリスのグループでも、10例中1例で白血病発症の報告がなされました（2007年12月）。また、慢性肉芽腫症（好中球などの食細胞が機能しないため重症な細菌・真菌性感染症を反復して発症する先天性免疫不全症）に対して、レトロウイルスベクターを用いて欠けている遺伝子を血液のもとである造血幹細胞へ導入するドイツの遺伝子治療では、遺伝子導入細胞を投与された2例の患者さんで、特定のがん遺伝子の近くにレトロウイルスベクターの遺伝子が挿入された細胞が多く認められており、骨髄異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。一方、アデノシンデアミナーゼ欠損症（アデノシンデアミナーゼという酵素が先天的に欠けているために血液中の正常に働くリンパ球が減少し、感染症が発症しやすくなる病気）に対して、レトロウイルスベクターを用いて欠けている遺伝子を血液のもとである造血幹細胞へ導入するイタリアの遺伝子治療では、10例中8例で酵素補充療法の必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されるとともに、がん化は見られなかったと報告されています。このように、レトロウイルスベクターによるがん化の可能性は、対象となる病気、遺伝子を挿入する細胞、ベクターの種類によって大きく異なっています。ちなみに、本研究で使用する末梢リンパ球に対するレトロウイルスベクターによる遺伝子導入ではこれまでがん化の報告はありません。

先天性免疫不全症以外に対する遺伝子治療では、白血病の発症の頻度は低いと考えられ、その危険性についてじゅうぶんに説明をした上で、継続しても良いとの決定が実施国の所轄官庁からなされております。日本においても、同様の状況で先天性免疫不全症に対する遺伝子治療は中断されていますが、それ以外の遺伝子治療についてはその危険性をじゅうぶんに説明し、インフォームドコンセントを徹底すること、フォローアップをじゅうぶんに実施することを条件に継続されています。

第2点目は、何らかの理由でレトロウイルスベクターが無秩序に増殖をはじめめる可能性を完全には否定できないという問題です。今回の遺伝子治療に使うレトロウイルスベクターは、一度感染すると二度は感染しないように作成され、安全性を高める種々の工夫が施されています。しかし、このレトロウイルスベクター自身が増殖を始め、患者の体に白血病あるいはリンパ腫を引き起こす危険性を完全には否定できません。この危険性を可能な限り排除するために、あらかじめ定められた規格に合致する遺伝子導入ドナーTリンパ球のみを追加輸注（Add-back）に用い、その後も繰り返し検査が行われます。

その他、今回目印として用いるヒト神経成長因子受容体遺伝子（ΔLNGFR）をレトロウイルスベクターで導入したマウス骨髄細胞で白血病が高率に発症したとの報告もありますが、

（13/33）

そのメカニズムの詳細は明らかとはなっておりません。

単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入ドナーT リンパ球 “Add-back” 療法では、先に述べた先天性免疫不全症に対する遺伝子治療臨床研究のような造血幹細胞に遺伝子を導入するものではありませんが、類似のレトロウイルスベクターを用いますので、新たながん（白血病やリンパ腫）を発症させる可能性を完全には否定できませんが、遺伝子を挿入する細胞はドナーT リンパ球であり、造血幹細胞との性質の違いから、新たながんが発症する可能性は先天性免疫不全症に対する遺伝子治療のそれと比較し、低いものと考えています。造血幹細胞（CD34 陽性細胞）は未熟な細胞で、極めて増殖力が高く、何らかの原因でがん化しやすい細胞ですが、ドナーT リンパ球は、造血幹細胞から分化した細胞で、増殖力も弱く、がん化しにくい細胞です。

単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入ドナーT リンパ球 “Add-back” 療法では、末梢血造血幹細胞移植も行われますが、移植する造血幹細胞に遺伝子を導入することはありませんので、この造血幹細胞からのがん化の危険はありません。また、ドナーT リンパ球を採取する際に、末梢血中に存在する造血幹細胞が混入し、それに遺伝子を導入してしまう可能性も考えておかねばなりません。通常末梢血中には造血幹細胞はほとんど存在しません。造血幹細胞移植用の細胞を採取する時は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) というお薬を用いて造血幹細胞を骨髄から末梢血へ動員し採取します。遺伝子治療用のリンパ球を採取する際は、そのお薬を使いません。遺伝子治療用のリンパ球に造血幹細胞が混入したとしても、そのほとんどは遺伝子を導入する際には増殖力を失っており、これらの造血幹細胞が原因となつてがん化する可能性はほとんどないと考えられています。

これまでに私たちが繰り返してきた研究の結果からは、補助的に追加輸注 (Add-back) する細胞の 98%以上がドナーT リンパ球であると考えられます。さらには、万が一、がん化したとしても、追加輸注 (Add-back) するドナーT 細胞には自滅遺伝子が導入されていますので、自滅機能を作動させて、がん化した細胞を排除することも考えられます。ただ、遺伝子治療自体が未だ研究中であり確立されたものではないので、もし、がん化してしまった場合には、自滅機能を作動させるとともに化学療法を併用し、最善の治療を行うこととなります。

今回の遺伝子治療臨床研究で用いられるレトロウイルスベクターは、その作製にあたっては安全性を高めるための種々の工夫がなされています。

これまで、今回の遺伝子治療臨床研究と全く同じベクターを用いて単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子を導入したドナーT リンパ球が、海外の患者を対象とした臨床試験で用いられていますが、1 例で発熱・悪寒が認められた以外には、今のところ副作用の報告はありません。

( 14/33 )

### 5.2.2 遺伝子導入Tリンパ球の投与後に、投与したリンパ球が製剤の検査に不合格であることが判明した場合に予測される危険（副作用）

今回の臨床研究で使用する遺伝子導入リンパ球は、患者さんに投与する前に、安全性に関する複数の検査を行います。これらの検査の中には、最終的な結果が判明するまでに、時に長い期間を要することがあるものもあり、Add-back 療法として患者さんに投与する時点で、すべての最終的な安全性の検査結果がえられていない可能性があります。万が一、投与後に検査に不適合であったことが判明した場合には、あなたの臨床研究は中止し、すぐに医学的に最善と思われる対処をいたします。

以下に Add-back 療法後に結果の出る可能性のある試験の項目と、不適合になった場合の対処方法についてまとめます。専門的な内容も含まれますので、より詳しくお知りになりたい場合は、担当医にご質問ください。

安全性検査の項目	不適合であった場合の対処法
無菌試験	直ちに感染症治療を開始できるよう準備
RCR 試験	ウイルス感染症治療を含めた対応法を考慮
マイコプラズマ否定試験	直ちに感染症治療を開始できるよう準備
GCV 感受性試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>医師の判断により、必要に応じガンシクロビル (GCV) 投与</li> <li>GVHD 発症時には通常の GVHD 治療</li> </ul>
IL-2 依存的増殖試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>リンパ球ががん化しないか慎重に観察</li> <li>がん化に対しては GCV 投与</li> <li>GCV を投与してもがん化した細胞が取り除けない場合には通常のがん治療</li> </ul>

### 5.2.3 ガンシクロビル (Ganciclovir: GCV) の使用に伴い予期される危険（副作用）

ガンシクロビル (GCV) は、抗サイトメガロウイルス化学療法剤として、後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍に伴う重篤なサイトメガロウイルス感染症（通常誰もが持っているウイルスですが、体の免疫力が低下したときに発症します。症状としては、肺炎、網膜炎、胃腸炎がよくみられます。）に対して使用されます。ガンシクロビル (GCV) は、感染症の治療薬として国の承認を受けて医薬品として市販されています。

単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入ドナーT リンパ球 “Add-back” 療法では、遺伝子導入したドナーT リンパ球が重症の移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こした場合に、遺伝子導入細胞の自滅装置を働かせる薬として使用します。つまり、遺伝子導入ドナーT リンパ球追加輸注 (Add-back) 後に重症の移植片対宿主病 (GVHD) が発症した際、ガンシクロビル (GCV) を投与することによって、その原因として作用して

( 15/33 )

いる追加輸注 (Add-back) されたドナーTリンパ球を自滅させて、移植片対宿主病 (GVHD) を沈静化させます (7頁の図3をご参照下さい)。

なお、サイトメガロウイルス感染症の治療薬としてのガンシクロビル (GCV) の重大な副作用として、汎血球減少 (血液中の赤血球、白血球、血小板、全ての血球が減少した状態)、重篤な白血球減少、重篤な血小板減少、腎不全 (腎臓の働きが低下して、不要な老廃物や水分の排泄がじゅうぶんにできなくなった状態)、脾炎 (すい臓の炎症で腹部・背部の痛みがある)、深在性血栓性静脈炎 (主に足の静脈に血液の塊ができ、その部分の血流が悪くなり、炎症をおこした状態。その塊が血流に乗って他臓器に運ばれ障害を起こすこともある)、昏睡、錯乱、けいれん発作、敗血症 (細菌が血液中に入って、全身が感染した状態) および消化管出血が知られています。初期投与症例の場合、白血球減少、血小板減少がそれぞれ 20.7%、15.1%に認められたことが報告されています。ガンシクロビル (GCV) 投与に伴い血球減少が出現した場合には、輸血や顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) (好中球を増やす薬) などの投与により適切に治療することとしています。

#### 5.2.4 サイトメガロウイルス感染時に予期される危険 (副作用)

ガンシクロビル (GCV) は、本来、サイトメガロウイルス感染症の治療薬です。重症のサイトメガロウイルス感染症は、放置すれば致命的となりますので治療をしなければなりません。ガンシクロビル (GCV) を投与してしまうと遺伝子導入ドナーTリンパ球の自滅機能が作動してしまい、遺伝子導入ドナーTリンパ球は死滅します。したがって、この時点で遺伝子治療は断念しなければなりません。単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入ドナーTリンパ球 “Add-back” 療法では、サイトメガロウイルス感染症にかかって薬剤の投与が必要な場合には、フォスカルネットナトリウムというガンシクロビル (GCV) の代替薬剤で対処します。このフォスカルネットナトリウムという薬剤は、諸外国ではサイトメガロウイルス感染症の薬として使われていますが、日本国内ではサイトメガロウイルス感染症の効能・効果での承認は取得されておらず、後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の効能・効果で承認されて、既に医療現場で用いられています。

なお、後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療薬としてのフォスカルネットナトリウムの重大な副作用としては、ショック (発熱・悪寒、発疹等を初発症状に、ふるえ、顔面蒼白、呼吸困難等の症状)、腎不全 (腎臓の働きが低下して、不要な老廃物や水分の排泄がじゅうぶんにできなくなった状態)、心不全 (心臓が血液のポンプとしての役割を果たせなくなることで起こる疲れやすさ、息切れ、呼吸困難、むくみ等の症状)、けいれん発作 (自らの意思とは関係なく起こる筋肉の収縮による発作)、テタニー (血清中のカルシウム濃度が低下し、筋肉が収縮すること)、呼吸抑制、麻

( 16/33 )

痺性イレウス（腸管の神経・筋肉が影響をうけて腸管運動が麻痺した状態）、失語症（うまくしゃべれない、言っていることが理解できないといった状態）、痴呆、横紋筋融解症（筋肉を作っている骨格筋細胞というものが融解したり壊死したりして、筋肉の成分が血液中に流れ出すこと）、敗血症（細菌が血液中に入って、全身が感染した状態）が報告されています。このような場合には投与を中止するなどの適切な処置が施されます。

## 6. 他の治療法（特にさい帯血移植について）

白血球の型（HLA）が一致するドナーが見つからない場合は、わが国では主としてさい帯血を用いた同種造血幹細胞移植（さい帯血移植）が行われています。さい帯血とは、母親と胎児を結ぶさい帯（へその緒）と、胎盤の中に含まれる血液のことをいいます。出産のときに胎児とともに出てくる胎盤からとった血液ですが、便宜的に「さい帯血」と呼ばれています。さい帯血の中には骨髄と同様の、血液細胞を作り出すもとである「造血幹細胞」がたくさん含まれています。ですから、骨髄移植と同様の病気に対して、移植して治療に役立てることができます。さい帯血は胎児のものであり、含まれる造血幹細胞は骨髄由来のものより未熟な細胞であるために、患者さんと HLA が一致しない場合でも移植することができます。また、さい帯血はすでに凍結保存されているため、ドナーを探す必要もなく、早期の移植が可能です。さい帯血移植は保険診療が承認されたこともあり、ここ数年で急速に移植症例数が増加し、その評価が定まりつつあります。事実、国立がんセンター中央病院においても、2006 年度には計 8 例のさい帯血移植を行っています。一方で、さい帯血に含まれる造血幹細胞の数には限りがあり、特に体の大きな大人への移植には細胞数が不十分な場合があり、生着が遅れたり、うまく生着しなかったりする（報告毎に異なりますが、約 15%前後の頻度で発生します。）例が見られ、その結果、感染症の危険性が高まるという問題点が明らかになってきました。大人への移植時の細胞数不足の問題に対しては、欧米や日本で複数のさい帯血を同時に移植するという試みが始められていますが、未だ研究段階にあり最終的な評価は定まっていません。さらに、先にも述べましたが、さい帯血に含まれる造血幹細胞はより未熟な細胞であるため、移植後の免疫力の回復が遅れ、生着後もウイルスなどの感染に弱いとも考えられています。急性 GVHD に関しては、わが国のさい帯血バンクネットワークのデータでは通常治療を要する重症度（II 度以上）の急性 GVHD は全体で約 40%程度にみられており、その発症率は HLA 一致血縁者間の末梢血幹細胞移植とほぼ同等と報告されています。重症例が少ない傾向があるとはされていますが、最終的にさい帯血移植を受けた患者さん全体のうち約 6%の方が急性 GVHD を直接の原因として死亡されています。一方、さい帯血移植後に急性 GVHD を発症した患者さんにおいて原病の再発率が低下する現象は確認されておらず、どの程度の GVM 効果が得られるかは、現時点では、はっきりしていません。この点に関しても、さい帯血バンクネットワークが行っている詳細な追跡調査の結果を待たねばなりません。

( 17/33 )

参考として、以下に日本さい帯血ネットワークが発行する広報誌“さい帯血バンク NOW 第27号”（2006年1月15日発行）に発表された1,860例の成績のうち、1,197例の成人さい帯血移植のまとめを紹介します。骨髄破壊的前処置による急性白血病初回移植の移植後3年の無イベント生存率（「移植したさい帯血が生着し、もとの病気の再発がなく生存している患者さん」の率）は初回寛解期、第2寛解期移植でそれぞれ40%、56%、非寛解期移植で18%です（図6A）。また、骨髄異形成症候群に対する成績は良好であり、長期生存率が約50%、そのうち標準危険群（不応性貧血での移植例および白血病化後の初回寛解期移植例が相当します）では79%、高度危険群（標準危険群以外の病期の移植例、移行期や白血病化後の初回寛解期以外の移植例が相当します）でも43%の無イベント生存率が得られています（図6B）。日本さい帯血バンクネットワークより公表されている最新の治療成績は「説明補足資料：さい帯血移植の治療成績」を用いて、別途、説明いたします。これ以降も引き続き治療成績の集積・解析は行われますので、随時最新の成績を入手しお知らせいたします。

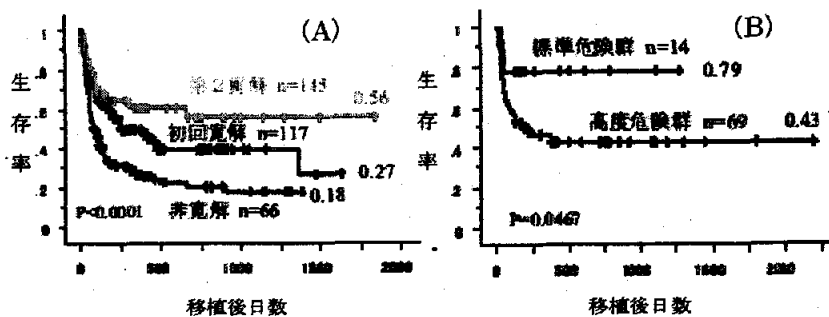
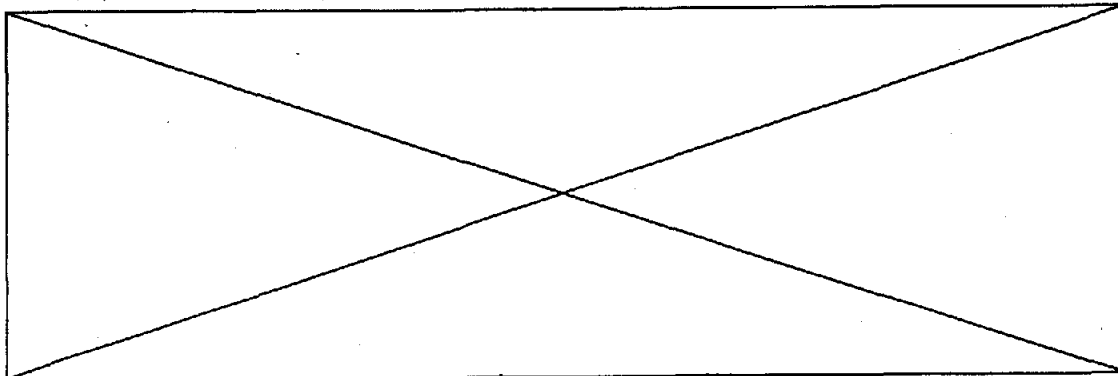


図6 骨髄破壊的前処置による成人さい帯血移植の成績  
急性白血病 (A)、および骨髄異形成症候群 (B) における移植病期と無イベント生存率

主な説明は以上のとおりですが、次頁にさい帯血移植と今回の遺伝子治療と比較した表を示します。さい帯血移植による治療も含め、今回遺伝子治療臨床研究の内容をじゅうぶんに把握いただいた上で、参加するかどうかを決めてください。



( 18/33 )

	さい <sup>さいけつ</sup> 帯血移植	今回の遺伝子治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>●HLA 一致度</li> <li>●急性 GVHD の危険性</li> <li>●移植までの時間</li> <li>●ドナーの負担</li> <li>●スケジュール調整</li> <li>●ドナーからの感染症</li> <li>●GVM 効果</li> <li>●拒絶・生着不全</li> <li>●治療関連毒性</li> <li>●再発時の対応</li> <li>●遺伝性疾患が引き継がれる可能性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●2 座不一致まで移植可能。</li> <li>●発症しても、重症化しにくい。</li> <li>●バンクに適合するものがあれば、検索の開始から最短 7~10 日間で移植することが可能。</li> <li>●なし。</li> <li>●患者の都合だけで決められる。</li> <li>●危険性は低い。</li> <li>●期待できる。</li> <li>●15%前後の頻度で発生するとする報告もあり。移植する幹細胞数の不足に関連して生着不全の頻度が高くなる。生着しても時間のかかる場合が多い。</li> <li>●移植する幹細胞数の不足の問題に対しては、複数の臍帯血を同時に移植する試みが開始されている。</li> <li>●生着不全・造血回復の遅延に伴う治療関連毒性が多い。</li> <li>●同一ドナーから GVM 効果を期待してのリンパ球輸注ができない。</li> <li>●可能性は否定できない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●3 座不一致まで移植可能。</li> <li>●発症しても、自滅機能で対応可能。</li> <li>●血縁ドナーが原則であるため、遺伝子導入 T リンパ球の調製期間も含め、最短 2~3 週間で施行することが可能。</li> <li>●通常の移植*と同等の負担に加え、遺伝子導入 T リンパ球調製のためのリンパ球等の採取が必要。遺伝子導入 T リンパ球の調製後に、それらが規格を満たさないことが判明した場合には、遺伝子治療を行えない可能性がある。</li> <li>●ドナー、患者双方のスケジュールを調整する必要あり。</li> <li>●通常の移植*と同等で、事前にチェックできれば避けられる。</li> <li>●期待できる。</li> <li>●通常の移植*と同等。</li> <li>●移植後、免疫系が元通りになるまでの期間は感染症の危険性が高まる。</li> <li>●同一ドナーからの GVM 効果を期待してのリンパ球輸注**が可能。</li> <li>●可能性は否定できないが、血縁ドナーが原則ゆえに有無を把握しやすく、排除しやすい。</li> </ul>

\*さい<sup>さいけつ</sup>帯血移植を除く。

\*\*遺伝子治療臨床研究の対象外になりますので、輸注されるリンパ球には遺伝子は組み込まれていません。

その他に、あなたの病気に対しては、化学療法、放射線療法といった従来から行われている治療法も考えられます。これらの治療法では、通常認められる副作用が起こる可能性があります。

( 19/33 )

慢性骨髄性白血病の場合、飲み薬であるグリベック（一般名：メシル酸イマチニブ）は治療効果があります。また、急性骨髄性白血病の場合、昨年、マイロターゲット（一般名：ゲムツズマブオゾガマイシン）という新しいお薬が発売され、効果が期待されています。

それぞれの治療法の詳細については、担当医師にお尋ね下さい。

あなたが今回の遺伝子治療臨床研究に参加することを望まれないということであれば、遠慮なく申し出てください。現在、この病院で使用している他の治療薬や実施可能な他の治療法のうち、あなたに最もよいと考えられる薬・方法で治療を行います。

## 7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の遺伝子治療臨床研究・治験の状況

### 〈国内の治験・遺伝子治療臨床研究〉

現在、単純ヘルペスウイルス1型・チミジinkinナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球“Add-back”療法と同じレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究が2003年10月に文部科学省および厚生労働省の承認を受け、筑波大学附属病院において同種造血幹細胞移植後の、再発白血病の方と骨髄異形成症候群の方を対象に『同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジinkinナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究』という課題名で行われています（総括責任者：長澤俊郎 筑波大学臨床医学系血液内科教授）。

筑波大学でのこの遺伝子治療臨床研究においては、今回単純ヘルペスウイルス1型・チミジinkinナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球“Add-back”療法で用いるものと同じレトロウイルスベクターが使われており、対象の患者数は5～10名が予定されています。2006年12月の時点で5名に遺伝子を導入したドナーTリンパ球が輸注されていますが、その安全性・有効性に関する最終的な報告書は作成されていません。

### 〈海外の治験〉

イタリアのモルメド社は、2003年10月に欧州医薬品審査庁から<sup>もしょうしつがい</sup>希少疾病用医薬品（患者数が限定されているが医療上の必要性が高いと考えられる疾患の治療薬開発を支援する制度。いわゆるオーファン指定のこと）の指定を受け、今回の『単純ヘルペスウイルス1型・チミジinkinナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球“Add-back”療法』で使用するものと同じベクターを使って遺伝子導入したリンパ球を用いた、『造血器悪性腫瘍患者に対するハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去同種造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス1型・チミジinkinナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球輸注療法・第I/II相臨床試験（目標30症例）』を実施しています。2007年9月時点で、51名の症例登録が完了しており、そのうち27名の患者さんに実際に遺伝子導入されたドナーTリンパ球が輸注されています。安全性・有効性に関する最終報告書は現時点では作成されたとの報告はありません。

（20/33）



最新の途中解析の結果報告によりますと、免疫能の回復についての評価では、遺伝子導入ドナーTリンパ球が輸注された27名中22名（およそ80%）で初期の有効性が確認されています。

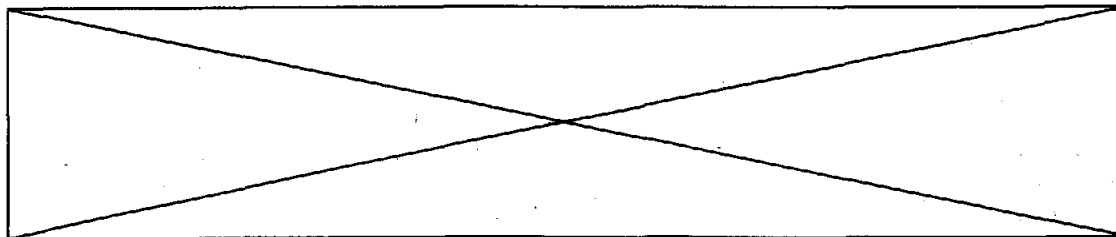
一方、有害事象（治験との関連にかかわらず、参加期間中に、それぞれの方に認められた医学的に好ましくないできごと）は、51名の登録症例において375件が報告されています。このうち283件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生しており、そのうち、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された有害事象は22件でした（GVHD、発熱など）。また、重篤な有害事象は108件報告されており、このうち81件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生し、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された重篤な有害事象として、2件のGVHDが報告されています。遺伝子導入ドナーリンパ球の投与後に、急性のGVHDはgrade Iが1例、grade IIが7例、grade IIIが1例、及びgrade IVが1例の計10例で発症し、慢性のGVHDは1例で発症しました。grade IのGVHD発症例は、投薬等の治療を施すことなく症状は消失しました。その他のgrade II以上のGVHD発症例（9例）及び慢性GVHD（1例）は、ガンシクロビル（遺伝子導入されたドナーリンパ球の自滅装置のスイッチとなる薬剤）の投与による治療で、その症状はほぼ消失しました。

## 8. 遺伝子治療臨床研究の目的・意義

今回の遺伝子治療臨床研究では、HLA 2、3抗原不一致血縁者間のT細胞除去同種造血幹細胞移植〔今回の場合は、白血球の型（HLA）が一致していない血縁ドナーからのT細胞除去同種造血幹細胞移植のこと〕を受けられた方に、単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球の補助的“Add-back”療法を受けていただきます。

この遺伝子治療臨床研究では、この治療法の安全性および有効性について詳しく検討したいと考えています。

この治療法が確立すれば、重症の移植片対宿主病（GVHD）が発症する可能性を恐れずにドナー由来のTリンパ球の補助的な追加輸注（Add-back）を行うことができ、HLAが一致したドナーが見つからない造血器悪性腫瘍患者さんに、安全かつ有効にHLA 2、3抗原不一致血縁者間のT細胞除去同種造血幹細胞移植後のドナー由来Tリンパ球の補助的な追加輸注（Add-back）を行うことが可能となり、有効な治療手段となることが期待されています。



( 21/33 )

## 9. 遺伝子治療臨床研究の方法

### 9.1 今回の遺伝子治療の対象となる患者さん

今回の遺伝子治療臨床研究では以下のいずれかと診断され、HLA 適合または1座不一致の適切なドナーが見つからず、かつ適切なさい帯血<sup>さいけつ</sup>も見つからない患者さん、すなわち、血縁者間 HLA ハプロタイプ不一致以外に適切なドナーが見つからない患者さん、並びに、さい帯血<sup>さいけつ</sup>移植後の2年生存率が50%を下回ると考えられる疾患の患者さん、すなわちさい帯血<sup>さいけつ</sup>移植で十分な治療効果が得られないと考えられる方が対象となります。

- ・ 高リスク急性骨髄性白血病の初回寛解期
- ・ 急性骨髄性白血病の第二以上の寛解期
- ・ 骨髄異形成症候群の予後不良群
- ・ 骨髄異形成症候群の輸血依存例
- ・ 慢性骨髄性白血病の第一慢性期以降の慢性期、または移行期  
(グリベック (メシル酸イマチニブ) による治療歴のある患者さんに限られます。)
- ・ 高リスク急性リンパ性白血病初回寛解期

なお、あなたが本研究に参加いただくことが医学的に見て妥当であるか否かは、本研究にかかわる移植医だけでなく、血液専門医、移植科レジデント、移植を担当する専門看護師、移植病棟薬剤師、移植病棟栄養士、移植コーディネーターが一同に介するカンファレンスにて検討いたします。この場で、医学的に見てあなたが本研究によって得られる不利益が利益を上回る可能性が高いと客観的に判断された場合には、本研究に参加いただけない可能性があることをご承知おきください。また、同意いただき、上記カンファレンスにて本研究への参加が妥当であると判断された後、入院前に先立って移植病棟看護師によるオリエンテーションを受けていただくことになります。オリエンテーションには医師は同席せず、看護師により移植治療を受ける際の注意事項、特に衣食住の注意事項の説明をさせていただくと共に、看護師の視点からあなたが本研究についてじゅうぶんにご理解いただいているかどうか、並びに参加の意思の再確認をさせていただきます。何度も似たような説明を受けるかもしれませんが、とても大切なことですのでご理解くださいますようお願い申し上げます。なお、よく理解できなかったことに関してはその都度説明者にご質問下さい。あなたにご理解いただけるよう、できる限りの説明をさせていただきます。

### 9.2 参加予定被験者数

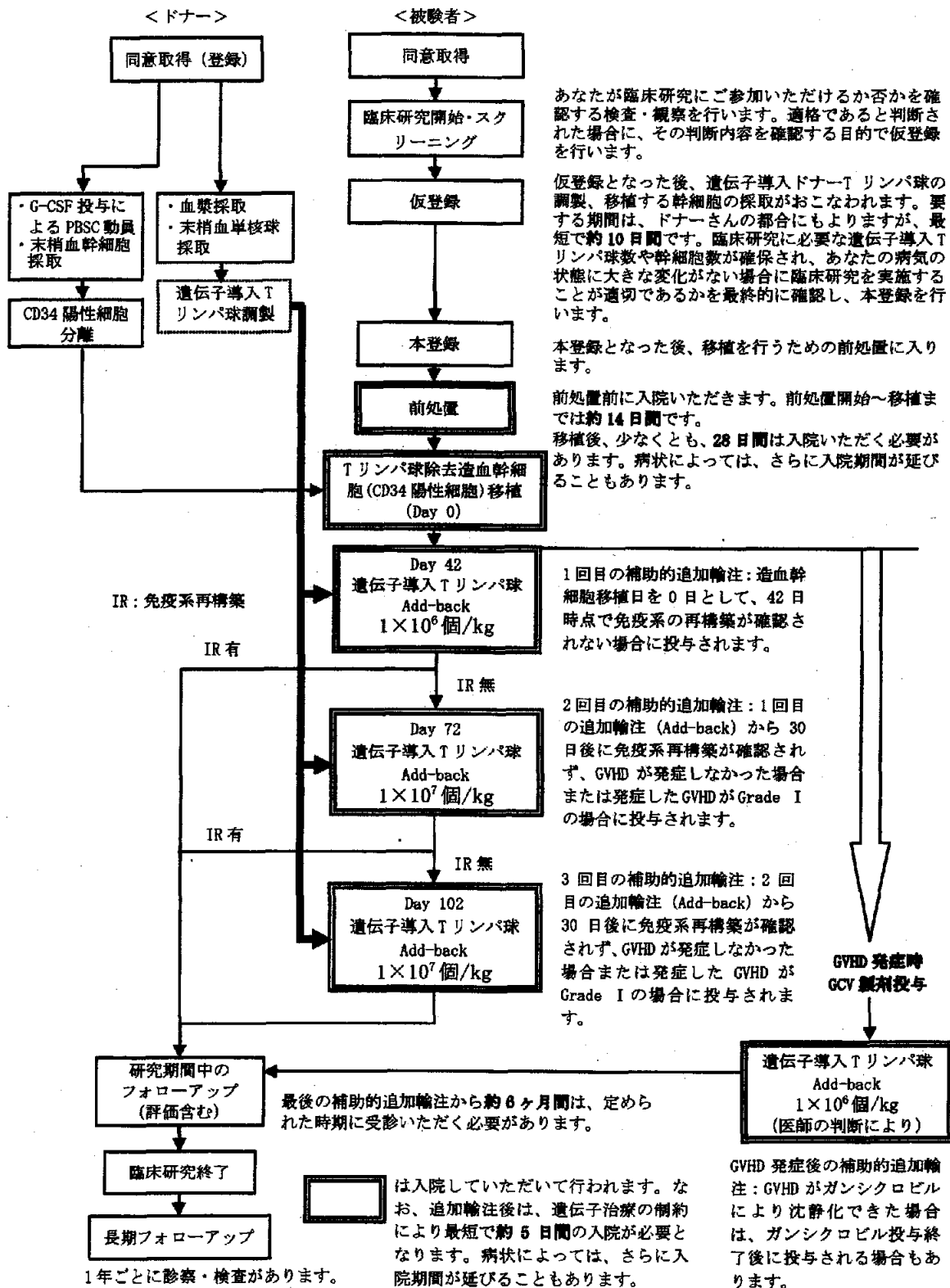
この遺伝子治療臨床研究には10名の方に被験者として参加していただく予定です。

### 9.3 参加予定期間

この遺伝子治療臨床研究の参加予定期間は、最長で約360日間(入院期間を含む)です。

( 22/33 )

9.4 治療スケジュールと検査項目



### 【遺伝子治療臨床研究のおおよそのスケジュール】

今回の遺伝子治療臨床研究は前ページにお示したフローにより実施されます。

まず、今回の臨床研究に適格かどうかの検査を受けていただき、適格と判断されれば仮登録となります。この時点でドナーからの細胞採取が開始され、臨床研究に必要な細胞の調製にはいります。十分な遺伝子導入 T リンパ球並びに幹細胞数の確保が確認できた段階で、あなたの病状の最終的な確認を行い、問題がなければ本登録となります。

本登録となりましたら入院いただき、移植に必要な前処置を経て、T 細胞除去造血幹細胞移植を行います。

移植後、ドナーから移植された細胞があなたの体内に生着し、移植の目標のひとつである免疫系の再構築が起こっているかを検査いたしますが、検査の結果、十分な免疫系の再構築が確認できない場合には、移植から 42 日目に、免疫系再構築を促進させる目的で、遺伝子導入ドナー T リンパ球の補助的追加輸注 (Add-back) を行います。この追加輸注 (Add-back) によっても十分な免疫系再構築が確認できない場合には、72 日目にも第 2 回目の追加輸注 (Add-back)、その後の状態によってはさらに 102 日目にも第 3 回目の追加輸注 (Add-back) を行いますので、移植後のあなたの免疫系の状態により、最大で 3 回の追加輸注 (Add-back) を行う可能性があることとなります。

また、追加輸注 (Add-back) によって重症の移植片対宿主病 (GVHD) が発症した場合、これまでに説明してきましたように、ガンシクロビル製剤にて症状の鎮静化をはかりますが、沈静化された場合には、その後の医師の判断により、GCV 製剤投与直前の追加輸注 (Add-back) が初回あるいは 2 回目の場合に限り、ガンシクロビル製剤投与終了後に追加輸注 (Add-back) を行う可能性もあります。この場合には、担当医師より改めて説明を行いますのでご相談ください。

最後の追加輸注 (Add-back) から約 6 ヶ月間は、定期的な受診により診察・検査を受けていただき臨床研究は終了となりますが、それ以降も毎年 1 回、長期フォローアップのための受診をお願いいたします。

入院は、前処置・T 細胞除去造血幹細胞移植 (移植直後の観察期間含む) 時、遺伝子導入ドナー T リンパ球の補助的追加輸注 (Add-back) 時を予定しています。追加輸注 (Add-back) のための入院回数は、あなたの免疫系再構築の状況により最大で 3 回です。それぞれの入院期間は、前処置・T 細胞除去造血幹細胞移植時の入院が最短で約 42 日間、追加輸注 (Add-back) 時の入院が 1 回あたり最短で約 5 日間です。ただし、移植関連合併症が出現した場合には、その治療のために新たな入院が必要となることや入院期間が長期間となることをご承知おきください。

検査・観察や処置の内容やおおよそのスケジュールは 26 頁に示した表のとおりです。

( 24/33 )

仮登録、本登録前にあなたが臨床研究にご参加いただくのに適格かどうかの検査・観察を行います。最終的に適格であると判断された場合、前処置を経て移植が行われます。移植後の免疫系の再構築の状況によって、42日、72日、102日に追加輸注（Add-back）が必要となる場合も想定されます。移植後の検査・観察は初回の追加輸注（Add-back）前に1回、その後はその時点での最終の遺伝子導入ドナーTリンパ球補助的追加輸注（Add-back）から1, 2, 3, 4, 6, 10, 14, 18, 24週の時点で行います。それ以降は毎年1回、長期フォローアップのための診察・検査となります。

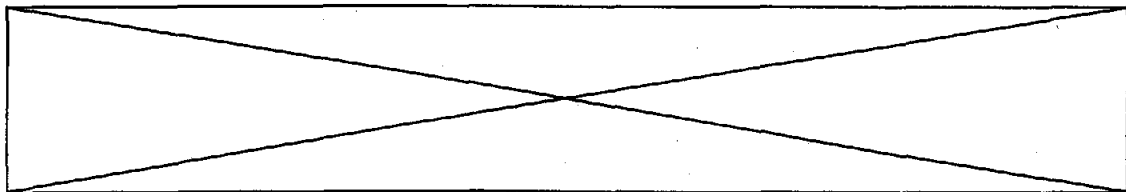
#### 【検査に必要な採血量】

検査項目によって異なりますが、1日あたり約50mLの採血が必要になる場合があります。当日のあなたの体調を診て、担当医師がその可否を判断いたします。体調がすぐれない場合には、担当医師に申し出てください。

#### 【個室における管理について】

今回の臨床研究では遺伝子組換え技術で製造された改良型レトロウイルスベクターを用いますので、これが環境中に漏れ出すことを防ぐよう、法律により定められています。そこで、(1)～(6)の対応を取らせていただきますので、あらかじめご了解ください。

- (1) HSV-TK 遺伝子導入 T ドナーリンパ球輸注(Add-back)前から Add-back の3日後までは、指定された個室に入院していただきます。
- (2) 個室に入院していただく期間中、検査などのために個室の外に出る場合は、マスクとガウンを着けていただきます。
- (3) Add-back の翌日から3日後までの間に採血し、レトロウイルスベクターが増殖していないことの検査を行います。この検査に合格しなかった場合、引き続き個室に入院していただきます。
- (4) (3)の検査に合格の結果が出るまでの間、あなたの排泄物は個室の中で消毒してから処分させていただきます。
- (5) 個室に入院していただく間、病院のスタッフが個室内で器具類を消毒したり洗ったりすることがあります。
- (6) 臨床研究が終了した後の毎年1回のフォローアップ検査で、レトロウイルスベクターが増殖していないことの検査も行います。万一この検査に不合格となった場合、ただちに個室に入院していただきます。



( 25/33 )

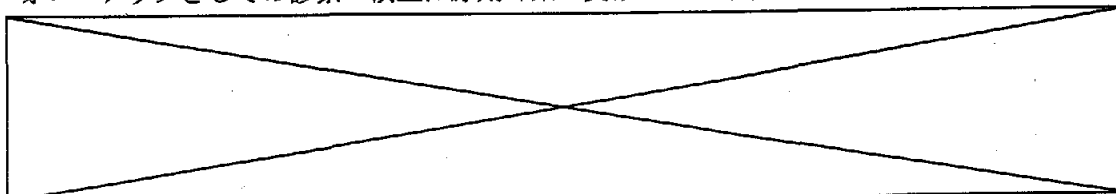
臨床研究のスケジュール

	移植前			移植日	移植後 (移植日を0として)				遺伝子導入Tリンパ球の 補助的追加輸注 (Add-back) 後 (直近の Add-back 日を0として)								研究終了後	
	仮登録時以前	本登録時以前	本登録後	0	42日以前	42日	72日	102日	1週	2週	3週	4週	6週	10週	14週	18週	24週	1年毎
診察	○	○		○	○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査のための採血	○	○		○	○ <sup>1</sup>				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査		○			○							○	○	○	○	○	○	
腎臓の機能検査		○																
呼吸器の機能検査	○	○																
心電図	○	○																
心エコー	○	○																
胸部X線検査	○	○																
病気に関する検査・観察	○	○							4週に1回、中止あるいは終了時他、治療上で必要な時期									
移植前処置			○															
移植				○														
補助的追加輸注 (Add-back)						○	○	○										
レトロウイルスベクターの増殖の検査									○			○					○	○
挿入変異の検査のための採血												○	○	○	○	○	○	○
免疫系再構築の判定に関する検査・観察					○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHDの観察					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GVHD発症した場合、障害部位の遺伝子導入Tリンパ球の存在確認					GVHD発症時、GCV製剤投与前、4日後、終了あるいは中止の翌日													
遺伝子導入Tリンパ球の血中の比率測定					○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
副作用等の確認					実施期間を通して確認													

<sup>1</sup>: 造血の確認 (生着) が確認されるまでの毎日と造血幹細胞移植後 30日から40日の間に1回

【遺伝子治療臨床研究への参加予定期間】

あなたの免疫系の再構築にもよりますが、最短で約 30 週間、最長で約 45 週間です。それ以降は毎年 1 回、長期フォローアップとして診察・検査が必要となります。この長期フォローアップとしての診察・検査は原則外来で受診いただき、1 年間に 1 回となります。



## 9.5 情報の提供について

この遺伝子治療臨床研究に参加中、あなたの参加継続の意思に影響を与えると考えられるような新しい情報については、速やかに担当医師からお知らせいたします。その説明を聞いて遺伝子治療臨床研究への参加を取り消したい場合は、いつでも参加を取りやめることができますので、担当医師に遠慮なくおっしゃってください。

## 9.6 守っていただきたいこと

この遺伝子治療臨床研究への参加に同意いただいた場合、以下の(1)～(4)の事項を守ってください。また、他の病気などで担当医師以外の医師の治療を受けている場合や他の薬を服用している場合には、そのことを必ず担当医師に伝えてください。

- (1) 担当医師の指示に従い、定められた来院日は守るようにしてください
- (2) この遺伝子治療臨床研究期間中、今までと比べて身体の調子がおかしいと感じた場合には、いつでも、必ず、担当医師などに相談してください
- (3) この遺伝子治療臨床研究期間中には、他の臨床研究・治験には参加しないでください
- (4) この遺伝子治療臨床研究期間中及び終了後5年間は避妊をするようにしてください

## 9.7 遺伝子治療臨床研究の中止について

あなたの遺伝子治療臨床研究への参加の同意が得られましたら、参加可能かどうかを確認するために血液検査や十分な臓器機能が保たれているかといった適格性の検査をします。その結果、あなたの健康状態が思わしくない場合には、遺伝子治療臨床研究への参加をお断りすることになりますので、あらかじめご承知おきください。

より安全にCD34陽性細胞を移植するためには、患者さんの体重1kg当たり、 $4 \times 10^6$ 個以上のCD34陽性細胞が必要とされています。本遺伝子治療臨床研究では、ドナーの方より必要な細胞数のCD34陽性細胞が採取できなかつた場合は、安全に造血幹細胞移植を実施することが困難なため、本研究を中止させていただくことになります。

また、白血球の型(HLA)が一致していないドナーの方からCD34陽性細胞を移植する場合には、混在するTリンパ球をじゅうぶんに除去し、純化する必要があります。Tリンパ球をじゅうぶんに除去できなかつた場合には、重症の移植片対宿主病(GVHD)の発症が懸念されるため、移植を行うことができません。この場合も、本研究を中止させていただくことになります。

その他、追加輸注(Add-back)に必要なHSV-TK遺伝子導入ドナーTリンパ球が得られなかつた場合や移植したCD34陽性細胞が生着しなかつた場合、及び以下の(1)～(5)のいずれかに該当する場合は、あなたに遺伝子治療臨床研究への参加継続の意思があつたとしても、本研究を中止させていただくことになります。

- (1) 担当医師が遺伝子治療臨床研究を中止することが適切と判断した場合

( 27/33 )

- (2) 遺伝子治療臨床研究との関係にかかわらず、あなたに好ましくない症状などが現れ、遺伝子治療臨床研究の継続が困難と判断された場合
- (3) あなたがこの遺伝子治療臨床研究の参加基準に合わないことが判明した場合
- (4) あなたの病気の症状が悪化し、遺伝子治療臨床研究の継続が困難と判断された場合
- (5) その他、あなたが担当医師の指示を守らない等、遺伝子治療臨床研究の継続が困難と担当医師が判断した場合

この遺伝子治療臨床研究への参加継続を中止させていただく場合には、中止した時点のあなたの状態を確認するため、遺伝子治療臨床研究終了時に予定されている検査を受けていただきますので、その点ご了解ください。

なお、遺伝子治療臨床研究が中止となった場合でも、その時点であなたに最善と考えられる治療が行われます。

#### 9.8 遺伝子治療臨床研究中の治療費について

今回の遺伝子治療臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適応されません。今回の遺伝子治療臨床研究にかかる費用、たとえば CD34 陽性細胞純化にかかわる費用、ウイルスベクターや遺伝子導入にかかわる費用、ならびに本臨床研究にかかわる一切の治療・検査経費に関しては研究グループが負担します。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病気に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金等はあなたの負担となります。

#### 10. 研究の公正性について

本遺伝子治療臨床研究は国立がんセンター中央病院が自主的に実施しますが、外部共同研究者としてタカラバイオ（株）という会社が限定的な役割で関わります。診療行為においてタカラバイオ（株）が関与することは一切ありません。調製された細胞をあなたに投与した場合の安全性や機能に関する記録は、個人が特定できないように個人情報の保護が図られたうえでタカラバイオ（株）が閲覧することもあります。

タカラバイオ（株）の本遺伝子治療臨床研究における役割は、ウイルスベクターに関する基礎的助言や遺伝子導入 T リンパ球調製技術の提供・助言に限定されています。本遺伝子治療臨床研究における治療行為の実施、国立がんセンター中央病院遺伝子治療臨床研究審査委員会、遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会、遺伝子治療臨床研究実施事務局等、あなたの診療に直接関わり、かつ臨床的評価を行う議決組織等の全てにおいて、タカラバイオ（株）の関係者は一切除外されており、本遺伝子治療臨床研究のデータの客観性および公正性はその意向になんら影響を受けることなく厳正に保たれます。



## 11. 遺伝子治療臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償

今回は遺伝子治療臨床研究であり、他の治療法では治癒が難しいと判断される病態の患者さんに対して行うもので危険性を完全には否定することはできません。本遺伝子治療臨床研究との関連が否定できない有害事象が発生した場合には、最も適切な治療を行い、その医療費は研究グループが負担します。なお、補償金は支払われません。

## 12. 個人情報の保護について

### 12.1 あなたの個人情報の取扱いにおける国立がんセンター中央病院の責務

国立がんセンター中央病院で扱っているあなたの診療記録などをはじめとするあなたの情報は個人情報に当たります。あなたの診療記録は法律（刑法）で定められた「医師の守秘義務」に則り、国立がんセンター中央病院にて厳重に管理し、秘密保持を厳守します。その他、国立がんセンター中央病院で働いている者も守秘義務を守ることが定められています。さらに、国立がんセンター中央病院では、個人情報を保護することを徹底するために個人情報保護の法律に基づいた規則を定め、適切な管理者等を配置し、個人情報の保護につとめています。

### 12.2 国立がんセンター中央病院における個人情報の一般的な取扱い

国立がんセンター中央病院は、がん対策の中核の責を担い総合的な診療・研究機関として、最先端の医療、質の高い医療を提供してまいりました。さらには、我が国のがん施策における中心的な役割を果たすという社会的な使命を担っております。

つきましては、国立がんセンター中央病院におけるあなたの貴重な個人情報を含む記録を医療機関として利用させていただきたいと思っております。あなたの個人情報は、各種法令や各種法令に基づいた院内規程を遵守した上で以下の目的のために利用されますので、あなたのご理解とご協力を頂きますようお願い申し上げます。

#### (1) 医療の提供に必要な利用目的

- ・ 医療サービス（診療）を適切に行うため
- ・ 提供した医療サービスに関する医療保険事務を行うため
- ・ 医療サービスの品質管理のため（治療成績や有害事象評価も含む）
- ・ 医療に関する外部監査機関への情報提供のため（日本医療機能評価機構等）
- ・ 法律等に基づく情報提供義務遂行のため
- ・ 国立がんセンター東病院での情報利用
- ・ 診療上必要な場合で、他の医療機関医師の意見・助言を求めめるため
- ・ 外部委託検査（検体検査など）の実施のため
- ・ 院内感染予防対策のため
- ・ 院外調剤薬局から処方に関する問い合わせがあった場合

( 29/33 )

(2) 上記以外の利用目的（当院内部での利用）

- ・ 国立がんセンターがん予防・検診研究センターでの情報利用
- ・ 院内がん登録への情報の登録及び利用〔個人を特定できる情報を削除した上で診療情報等を全国がん（成人病）センター協議会等に提出〕
- ・ アンケート調査やサービスに関する情報収集時に活用
- ・ 医学生等の実習、研修等での利用のため
- ・ 病歴内に既に存在する情報を集計して行う臨床研究のため（治療品質管理の一環との判断）

(3) 院外への情報提供

- ・ 疾患別がん登録への情報提供
- ・ 地域がん登録を行う都道府県への情報提供
- ・ がん検診事業者への情報提供

(4) 他の事業者等への情報提供

- ・ 医学知識普及を目的とした講演、著述等での利用や、当院ホームページ等への掲載のため（個人を識別できる情報を削除した上で診療画像等を利用）
- ・ 医療スタッフの専門認定等の資格申請での提出のため

### 12.3 本遺伝子治療の遂行に必要なあなたの個人情報の使用について

12.2 に掲げました国立がんセンター中央病院における個人情報の一般的な取扱いに加え、さらに本遺伝子治療臨床研究を遂行するために必要な利用目的のためにも利用されます。これは原則的に、本遺伝子治療臨床研究の実施に関する緊急事態発生のためのご連絡やお手続き、検査のご連絡、あなたの生命を守るために必要な場合です。

あなたの個人情報に直接接することが可能なのは、国立がんセンター中央病院に所属する本遺伝子治療臨床研究実施関係者に加え、第三者となる当院の審査委員会・効果安全性評価委員会の人や、厚生労働省の審査委員会の人及び同省の担当者のみです。これらの第三者におけるあなたの個人情報の取扱いならびにその監督については、後述いたします。

これらの目的と異なる目的のためにあなたの個人情報を使用する場合は、事前あなたに説明し、ご了解を得たうえで使用いたします。本遺伝子治療臨床研究は、国立がんセンター中央病院内で実施するため、あなたを特定し得る情報を上記以外の第三者に提供することは原則としてありません。

第三者へ情報を提供する必要が生じた場合には、その目的が適切であることを確認し、あなたに説明のうえ、ご了解を頂いた場合に限り提供することとしています。

#### 12.4 あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と国立がんセンター中央病院の個人情報管理と監督

前述のように、本遺伝子治療臨床研究においては、主に当院の医師などからなる審査委員会・効果安全性評価委員会の人や、厚生労働省の審査委員会の人および同省の担当者があなたの診療記録を閲覧することがありますが、このような人たちには守秘義務が課せられており、あなたの個人情報は全て秘密として取り扱われます。

一方、この病院の審査委員会並びに効果安全性評価委員会には、審査等の客観性を確保するため、あるいはあなたの病状や診療に関わるより専門的な医学的・科学的知識の提供を受けるために、国立がんセンター中央病院以外の外部の委員が参加することがあります。外部の委員は第三者に相当しますので、このような場合については国立がんセンター中央病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われます。したがって、あなたの個人情報は全て秘密として取り扱われます。

また、本遺伝子治療臨床研究は、国立がんセンター中央病院が主体となって実施していますが、タカラバイオ（株）が外部共同研究者として間接的に関与しています。すでに申し上げたとおり、本遺伝子治療臨床研究においては、あなたの診察・治療そのものに直接関与することはありませんが、ウイルスベクターに関する基礎的助言や遺伝子導入 T リンパ球調製技術の提供・助言に限定し、間接的に関与しています。この場合、調製された細胞をあなたに投与した場合の安全性や機能に関する記録は、個人が特定できないように個人情報を完全に匿名化してから、タカラバイオ（株）が閲覧する場合があります。

#### 12.5 あなたの病状情報の公開による社会への還元と、その際あなたの個人情報の管理措置

これまでに述べた個人情報保護の体制のもと、あなたの情報は医療の向上のため、本遺伝子治療臨床研究の成果を検討するときや、病状経過、研究成績などを公表・公開する場合は、あなたであることを特定できない形、すなわち個人情報を保護して取り扱います。遺伝子治療臨床研究は社会的に広く関心を集めておりますので、病状経過などにつきましては、個人を特定できない状態での公開（学術雑誌、学会、マスコミ含む）を行う場合があります。その際はあなたの個人情報保護を厳守して実施することをお約束しますのでご了承ください。

前述いたしましたように、タカラバイオ（株）はあなたの診察・治療そのものに直接関与することはありませんが、ウイルスベクターに関する基礎的助言や遺伝子導入 T リンパ球調製技術の提供・助言に限定したうえで間接的に関与します。同社に対しては、個人が特定できないように個人情報は完全に匿名化してから、調製された細胞をあなたに投与した場合の安全性や機能に関する記録が一般公開に先立ち、閲覧に供されますが、国立がんセンターでの一般公開に先行して同社から公になることはありません。

( 31/33 )

## 12.6 あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利

本遺伝子治療臨床研究で取り扱っている個人情報について、あなたが開示、訂正、利用停止を求めることができます。あなたが個人情報について疑問などがある場合は、担当医師にお問い合わせください。お申し出に応じて、その手続きに関する詳細を説明いたします。

また、担当医師とは別に個人情報に関する苦情等の窓口もございますので、疑問等がございましたらお問い合わせください。

### 【個人情報に関する苦情等の窓口】

以下の個人情報に関する苦情等の窓口では、個人情報に関する疑問やご相談に対応いたします。

国立がんセンター中央病院 医事課（初診窓口）

電話：03-3542-2511（病院代表）

## 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師

遺伝子治療臨床研究に参加していただく場合の心配事や遺伝子治療臨床研究についての説明、安全性、補償などのご質問についても、お気軽にお尋ねください。あなたに納得していただけるまでじゅうぶんに説明させていただきます。

国立がんセンター中央病院 薬物療法部	TEL: 03-3542-2511		
幹細胞移植療法室医長	平家勇司	薬物療法部	(職名・医師名・診療科)
薬物療法部長	高上洋一	薬物療法部	(職名・医師名・診療科)
第一領域外来部長	飛内賢正	第一領域外来部	(職名・医師名・診療科)
細菌検査室医長	森慎一郎	臨床検査部	(職名・医師名・診療科)
13B 病棟医師	金 成元	特殊病棟部	(職名・医師名・診療科)
12B 病棟医長	福田隆弘	特殊病棟部	(職名・医師名・診療科)
輸血管理室医長	田野崎隆二	臨床検査部	(職名・医師名・診療科)

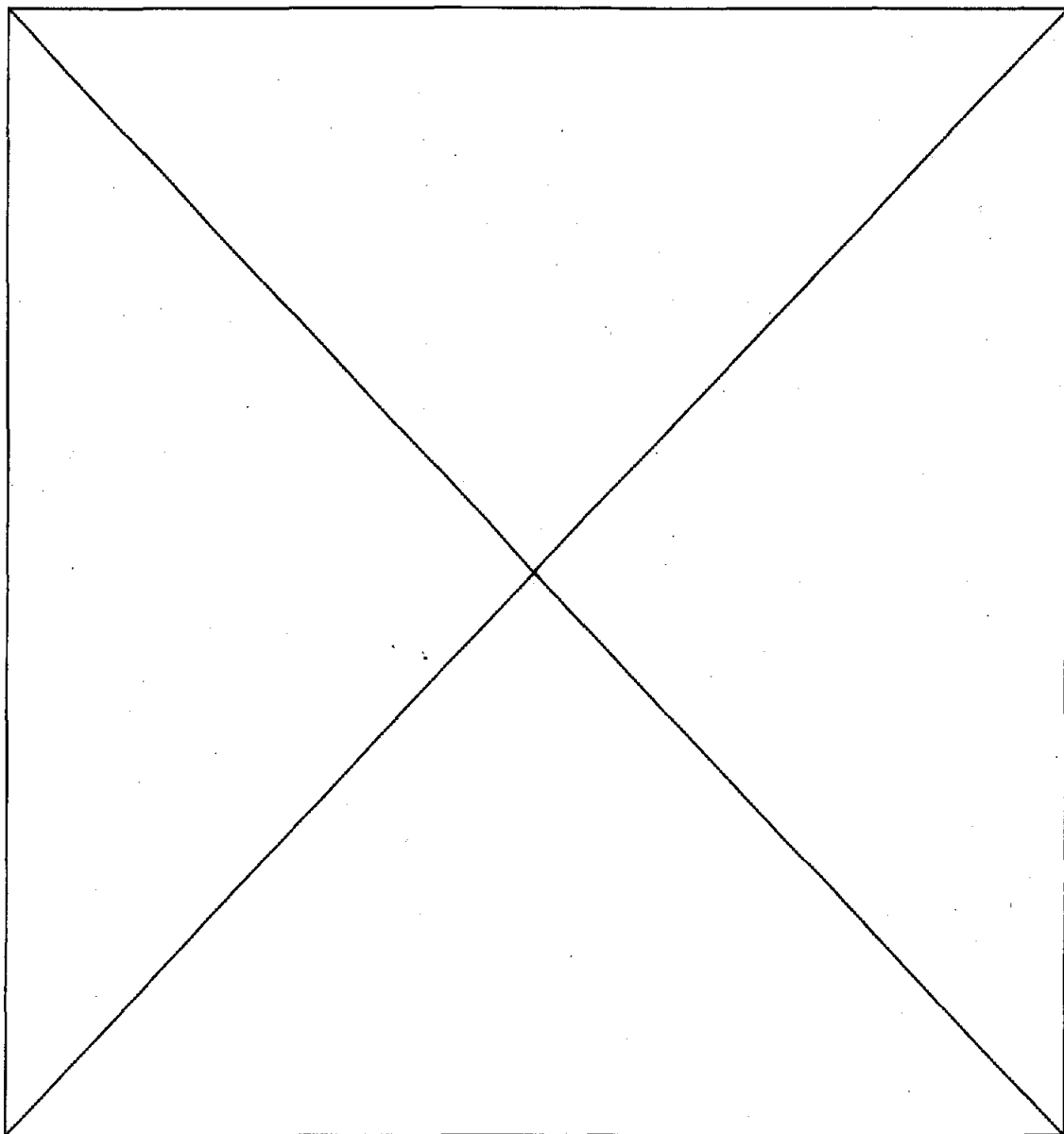
なお、この遺伝子治療臨床研究は、当病院に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会で、参加される方のプライバシーと安全性に最大限に配慮して科学性及び倫理性について審議され、承認を受けたうえで、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」等を守って行われます。また、国からの通達に従い、この遺伝子治療臨床研究の計画は総長から厚生労働大臣に意見を求めています。

以上、遺伝子治療臨床研究『ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法』についてお話をさせていただきました。

この内容をじゅうぶんに把握していただいて、この遺伝子治療臨床研究に参加しても良いと決めた場合は、次の同意書に署名をお願いいたします。

なお、この説明文書と署名した同意書の写しをお渡しいたします。

作成年月日：○年○月○日



( 33/33 )

(カルテ貼付用)

同意書

国立がんセンター中央病院

病院長： \_\_\_\_\_ 殿

私は臨床研究『ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法』について、すべての説明を受け、内容を理解し、納得した上で臨床研究に参加することに同意いたします。

また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取りました。

[同意内容]

- 1. はじめに
- 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者
- 3. 遺伝子治療臨床研究の概要
- 4. 遺伝子治療臨床研究により予期される効果
- 5. 予期される危険 (副作用)
- 6. 他の治療法 (特にさい帯血移植について)
- 7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の遺伝子治療臨床研究・治験の状況
- 8. 遺伝子治療臨床研究の目的・意義
- 9. 遺伝子治療臨床研究の方法
- 10. 研究の公正性について
- 11. 遺伝子治療臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
- 12. 個人情報の保護について
- 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師

同意年月日：平成 年 月 日

ご署名： \_\_\_\_\_

(説明した医師の記入欄)

説明年月日：平成 年 月 日

総括責任者 (又は分担研究者) 所属・氏名： \_\_\_\_\_

(その他の説明者がいた場合)

説明年月日：平成 年 月 日

説明者 所属・氏名： \_\_\_\_\_

( 1/3 )

同意書

国立がんセンター中央病院

病院長：\_\_\_\_\_殿

私は臨床研究『ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法』について、すべての説明を受け、内容を理解し、納得した上で臨床研究に参加することに同意いたします。

また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取りました。

[同意内容]

- 1. はじめに
- 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者
- 3. 遺伝子治療臨床研究の概要
- 4. 遺伝子治療臨床研究により予期される効果
- 5. 予期される危険 (副作用)
- 6. 他の治療法 (特にさい帯血移植について)
- 7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の遺伝子治療臨床研究・治験の状況
- 8. 遺伝子治療臨床研究の目的・意義
- 9. 遺伝子治療臨床研究の方法
- 10. 研究の公正性について
- 11. 遺伝子治療臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
- 12. 個人情報の保護について
- 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師

同意年月日：平成 年 月 日

ご署名：\_\_\_\_\_

(説明した医師の記入欄)

説明年月日：平成 年 月 日

総括責任者 (又は分担研究者) 所属・氏名：\_\_\_\_\_

(その他の説明者がいた場合)

説明年月日：平成 年 月 日

説明者 所属・氏名：\_\_\_\_\_

( 2/3 )

(患者用)

同意書

国立がんセンター中央病院

病院長：\_\_\_\_\_殿

私は臨床研究『ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法』について、すべての説明を受け、内容を理解し、納得した上で臨床研究に参加することに同意いたします。

また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取りました。

[同意内容]

- 1. はじめに
- 2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者
- 3. 遺伝子治療臨床研究の概要
- 4. 遺伝子治療臨床研究により予期される効果
- 5. 予期される危険（副作用）
- 6. 他の治療法（特にさい帯血移植について）
- 7. 今回用いるものと同じレトロウイルスベクターを使用したその他の遺伝子治療臨床研究・治験の状況
- 8. 遺伝子治療臨床研究の目的・意義
- 9. 遺伝子治療臨床研究の方法
- 10. 研究の公正性について
- 11. 遺伝子治療臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
- 12. 個人情報の保護について
- 13. 遺伝子治療臨床研究を担当する医師

同意年月日：平成 年 月 日

ご署名：\_\_\_\_\_

(説明した医師の記入欄)

説明年月日：平成 年 月 日

総括責任者（又は分担研究者）所属・氏名：\_\_\_\_\_

(その他の説明者がいた場合)

説明年月日：平成 年 月 日

説明者 所属・氏名：\_\_\_\_\_

( 3/3 )



XI.8 同意説明文書及び同意文書（ドナー用）

同意取得の際に用いられる説明文書及び同意書

「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純  
ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入  
T リンパ球 “<sup>アドバック</sup>Add-back” 療法」

<ドナー用>

遺伝子治療臨床研究「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法」における造血幹細胞、リンパ球、及び血漿の提供を考えておられるドナーへのご説明

(説明文書及び同意書)

今回、標記遺伝子治療臨床研究において、あなたの造血幹細胞、血液中のリンパ球、及び血漿（血液中の血球以外の成分）を使わせていただきたいと思います。これから今回の臨床研究の内容、造血幹細胞、リンパ球及び血漿採取の方法、採取にともなう副作用、採取前後の検査の必要性・内容についてご説明します。よくお読みいただき、ご理解の上、ドナーとして本遺伝子治療臨床研究にご協力いただけるかどうかご判断ください。

## 1. はじめに

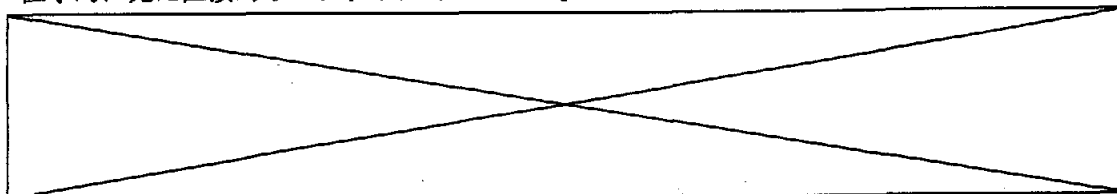
### 1.1 遺伝子治療臨床研究とは

臨床研究により新しい治療法を確立することは先端医療を手掛ける国立病院の使命であり、患者さん及びドナーのご協力により成し遂げることができるものです。今回協力をお願いする臨床研究は、遺伝子治療に関するもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。この遺伝子治療臨床研究を実施するにあたっては、当院の審査委員会の審議にもとづく総長の許可を得て、更にその後、厚生労働大臣に意見を求めています。臨床研究にご協力いただくかどうかはあなたの自由意思で決めてください。たとえご協力いただかなくとも、あなた並びに移植療法を必要とする患者さんが不利益を被ることはありません。

### 1.2 遺伝子治療臨床研究へのご協力について

この遺伝子治療臨床研究へのご協力については、あなた自身の意思が最も尊重されますので、あなたの自由な判断で決めてください。また、ご家族の方と相談していただいても結構です。ご自身の判断で決めていただくために、医師若しくは医療スタッフから臨床研究の目的や方法、及びご協力をお願いしたい内容などについて説明を受けていただきます。その結果、ご協力ただかなくともあなた並びに移植療法を必要とする患者さんが不利益を受けることは一切ありません。

あなたには、この遺伝子治療臨床研究ではドナーとしてご協力をお願いいたしますので、医学的に見た直接的なメリットはありません。



( 1/13 )

### 1.3 遺伝子治療臨床研究へのご協力の取消しについて

あなたが「遺伝子治療臨床研究への協力をやめたい」と思われたときには患者さんへの治療が開始される前であれば、同意を取り消して臨床研究への協力をいつでもやめることができます。しかし、患者さんの治療が開始された後は、あなたから採取したリンパ球から作製した遺伝子導入Tリンパ球や採取した末梢血幹細胞の患者さんへの追加輸注や移植を中止することはできません。今回の臨床研究においては、あなたから末梢血幹細胞を採取し、必要な数のCD34陽性細胞が確保できた段階で、患者さんがあなたの造血幹細胞を受け入れるために「移植前処置」と呼ばれる患者さんの骨髄を完全に破壊する治療に入ります。患者さんが「移植前処置」に入った後に、あなたの造血幹細胞の移植や遺伝子導入Tリンパ球の輸注を受けられないということになりますと、患者さんは致命的状況に陥ることになり、これを防ぐためです。遺伝子治療臨床研究へのご協力については、今ご説明申し上げたことをご理解の上、じゅうぶんにお考えの上、お決めください。

## 2. 遺伝子治療臨床研究の内容

### 2.1 骨髄移植と末梢血幹細胞移植について

血液のがんである白血病や血液を造る力そのものが弱くなる再生不良性貧血といった血液難病の治癒的治療法として、これまで骨髄移植という治療が広く行われており、その治療効果が確認されています。

さらに最近、全身麻酔や手術を必要とすることなく、末梢血から種々の血液細胞（白血球、赤血球、血小板など）の源になる造血幹細胞を採取して移植する、あるいは採取後一時凍結保存して移植する末梢血幹細胞移植という方法が、骨髄移植の代替法として実施されています。この方法は、ドナー（提供者）の末梢血中に循環している造血幹細胞を血球分離装置で大量に採取し、これを骨髄細胞と同様の方法で移植する治療法です。なお、通常は末梢血にはこの造血幹細胞はわずかしかな循環していませんが、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）という薬をドナーに投与すると、より多くの造血幹細胞が骨髄から動員されてくることが判っています。この方法を用いた移植は、世界で20,000例以上、我が国でも2,000例以上に行われていますが、移植されたドナーの末梢血幹細胞は順調に生着し、患者さんの造血回復が確認されています。

### 2.2 白血球の型（HLA）が一致していないドナーからの造血幹細胞移植 （血縁者間のハプロタイプ一致造血幹細胞移植）

このように、他人からの造血幹細胞移植は白血病などの血液のがん（造血系腫瘍）に対する有効な治療として、広く行われていますが、白血球の型（HLA）が一致するドナーが見つかる確率はあまり高くありません。自身以外に2人の兄弟姉妹がいたとしても、約60%の患者さんは白血球の型（HLA）が一致した兄弟姉妹を見出すことができません。そういった場合には、骨髄バンクあるいは臍帯血バンクで非血縁者のドナーあるいは移植細胞を探すこととなります。しかしながら、実際には、骨髄バンクではドナーが見つからないある

( 2/13 )

いは見つかったとしても移植までに時間がかかってしまう、臍帯血バンクで体の大きい大人では移植細胞数が不足するといったような問題があります。そのため、白血球の型 (HLA) が一致していない血縁者のドナーからの造血幹細胞移植をより安全に行えるように、移植細胞に含まれる T リンパ球を除去したうえで造血幹細胞だけを移植する方法の確立が望まれており、血縁者間のハプロタイプ一致 (HLA 2 座、3 座不一致) 造血幹細胞移植という方法が海外を中心に試みられています。

ハプロタイプとは両親から受け継いだ二組の遺伝子のセットの片方のことで、理論的には、両親と本人、本人と子供であれば一組のハプロタイプは必ず一致し、兄弟姉妹と本人のハプロタイプは 75% の確率で一致することになります。ただし、白血球の型 (HLA) が一致していないため、ドナー由来の T リンパ球が患者さんの臓器を攻撃する移植片対宿主病 (GVHD) が問題になります。試みられている方法では、この問題を解決するため、ドナーから採取された造血幹細胞から、あらかじめ移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こすと考えられている T リンパ球をできる限り除去する操作を加えたものを移植します。

### 2.3 T リンパ球を取り除く方法

ここ数年、血液細胞等の研究が進み、各血液細胞の細胞表面に発現している抗原 (マーカー) によって各細胞の役割を区別することができ、細胞表面の抗原 (マーカー) に番号付けがなされるようになりました。造血幹細胞はマーカーとして CD34 抗原を発現していることが確認されており、CD34 陽性細胞とよばれています。

この CD34 陽性細胞を選択的に分離・濃縮する装置を用いて、ドナーから採取した末梢血から CD34 陽性細胞を分離して、安全な移植の妨げともなる T リンパ球の大部分を取り除きます。このように選択的に純化した CD34 陽性細胞を移植することで、先に述べた移植片対宿主病 (GVHD) の発症を回避しつつ、白血球の型 (HLA) が一致していないハプロタイプ一致血縁者間でも造血幹細胞移植が可能であることが海外の臨床試験の結果で明らかになってきています。

### 2.4 血縁者間のハプロタイプ一致造血幹細胞移植の問題点と遺伝子治療臨床研究

しかしながら、T リンパ球は免疫反応では重要な役割を担っているため、T リンパ球を除去した造血幹細胞移植では、移植後の感染症による死亡、疾患再発・増悪といった課題は残されています。これらの課題を解決するために、移植した造血幹細胞が患者さんの骨髄に根付いた (生着した) ことが確認されてから、ドナーの T リンパ球を追加輸注 (Add-back) するという試みが行われています。ドナーの T リンパ球をそのまま追加輸注した場合には致死的な急性 GVHD が発症する可能性があるため、ドナーの T リンパ球の量を少なくすることでその発症の危険を避けざるを得ず、結果としてじゅうぶんな治療効果を得られないことがあります。

そこで、今回の遺伝子治療臨床研究では、ドナーの T リンパ球の追加輸注療法で懸念さ

( 3/13 )

れる移植片対宿主病 (GVHD) の問題を回避する目的で、自滅装置を備えた HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球を使います。すなわち、もし、重症の GVHD が発症しても、この自滅装置を作動させれば、GVHD 発症の原因として作用しているドナー由来のリンパ球を自滅させることができ、GVHD 症状が沈静化され、この安全装置を備えたドナーの T リンパ球の GVHD についての安全性は高いといえます。したがって、必要な量のドナー T リンパ球を追加輸注することが可能となり、移植後の感染症による死亡、疾患再発・増悪といった課題の克服が期待できます。

本臨床研究では、下図に示すフローで T リンパ球・血漿、末梢血幹細胞をご提供いただきます。T リンパ球・血漿の採取は遺伝子導入 T リンパ球調製のために行うもので、本臨床研究特有のものです。余分に T リンパ球・血漿採取のご負担をお願いすることになり、デメリットとなります。また、遺伝子導入 T リンパ球調製後に、それらが規格を満たさないことが判明した場合には、遺伝子治療が行えない可能性があります。

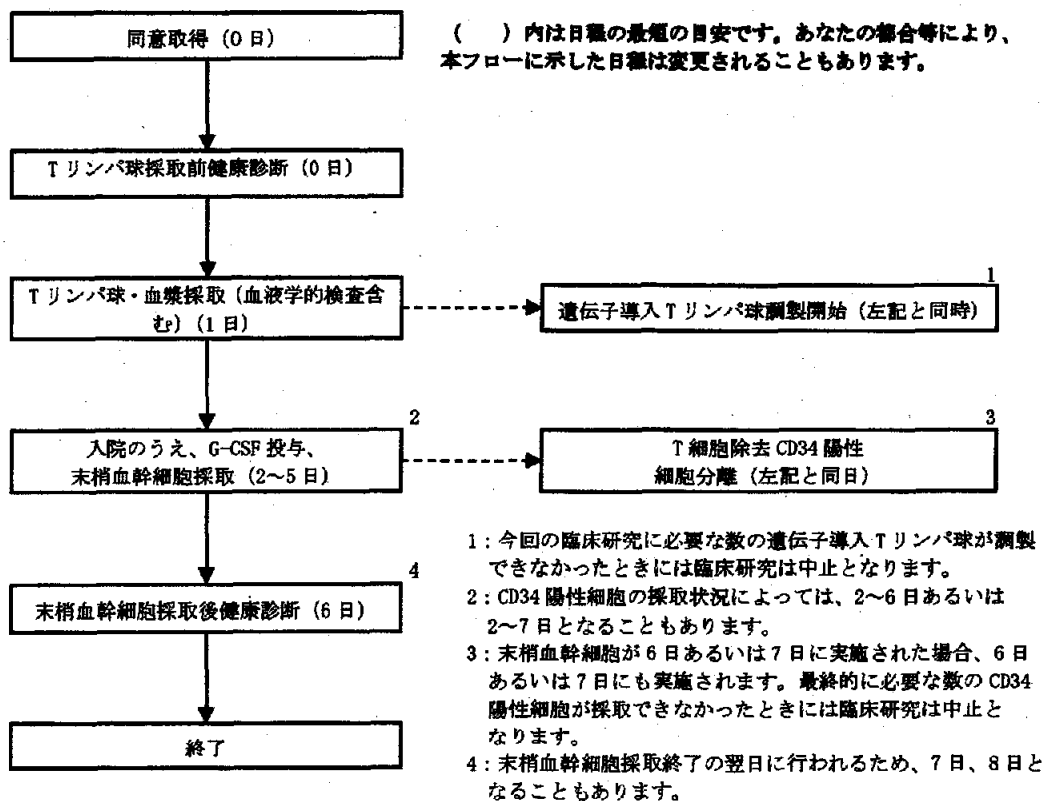


図 1 T リンパ球・血漿、末梢血幹細胞採取のフロー

あなたから提供いただいた末梢血幹細胞から T 細胞を除去した CD34 陽性細胞を患者さんに移植し、その後、自滅遺伝子 [単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK)

遺伝子)を組み込んだTリンパ球を患者さんに追加輸注いたします。

また自滅遺伝子を組み込んだ必要な数のTリンパ球を調製するために、Tリンパ球とともにあなたから提供いただいた血漿(血液の血球以外の液体成分)がリンパ球の数を増やすための栄養分として必要になります。

### 3. Tリンパ球採取について

#### 3.1 採取方法

リンパ球の採取には連続血球分離装置を使用します。

連続血球分離装置を用いた採取では、左(右)腕の静脈から血液を体外循環させ、血球分離装置によって末梢血単核細胞を選択的に採取し、残りの血液成分は右(左)の静脈へ返血します。もし両腕に十分な太さの血管がない場合には、あらかじめカテーテルと呼ばれるやわらかいチューブを、体の太い血管に入れておくことが検討されます。カテーテルは局所麻酔を使用して首、肩(鎖骨の下の部分)、そけい部(足の付け根の部分)などから入れることが可能であり、担当医が最も適切な方法を選択します。それぞれ長所と短所、入れることによって生じる合併症もあるため、カテーテルをいれる場合には担当医が詳しく説明いたします。採取に必要な処理時間は、このような両腕法で約3時間、片腕の血管を用いておこなう片腕法で約4時間となります。採取に際しては、医療機器が備えられた専用のスペースが確保され、楽な姿勢が維持できるベットやテレビ、空調設備等が用意されています。また、採取中は定期的に関診、血圧測定など体調のチェックが行われます。採血の直前及び直後には、血液検査が行われ、血小板数などのチェックが行われます。

以上のように、末梢血幹細胞の採取では、あなたの安全確保を最優先して、熟練した専門医師が採取を担当するとともに、副作用が見られた場合はそれに対応できる専門領域の医師が待機し適切な処置を行います。また採取中は、常にあなたの側に医師、看護師あるいは臨床工学技士等の医療スタッフが待機し、安心して採取が受けられるように配慮します。

#### 3.2 危険性

##### ①血球分離装置による採取に関連すること

##### 1) 採取のための血管確保に関すること

採血用と返血用のために左右の腕のなるべく太い静脈に、やや太めの注射針が入れられます。もし、両腕に十分な太さの血管がない場合で、首、肩(鎖骨の下の部分)、そけい部(足の付け根の部分)などから太い静脈にカテーテルを入れる場合には、稀に出血、感染などの危険性があることが報告されています。肩からカテーテルを入れる場合には、合併症として気胸が稀にみられます。

##### 2) 採取中に関すること

採取中の副作用として全身倦怠感、手足のしびれ、及び血管迷走神経反射に伴うめまい、吐き気、嘔吐などがみられることがあります。全身倦怠感は約30%と多く見られ、また手足のしびれは、採取中に分離装置内を循環する血液が固まらないよう

( 5/13 )

にするために用いる薬剤（抗凝固剤：クエン酸ナトリウム）によります。また、きわめて稀なことですが、血管迷走神経反射によると考えられる一過性の心停止が発生した方が我が国で1件報告されています。幸い迅速な処置により回復し、後遺症無く社会復帰されています。

### 3) 採取後に関すること

末梢血幹細胞の採取では血小板も大量に採取されます。このため血小板減少が約50%の方に見られます。採取終了後は血小板数をチェックしますが、規定以下に減少した場合は、採取した末梢血幹細胞の中から、あなたの血小板成分を分離して、点滴注射で返血する処置を行います。

### ②その他

上記以外に、採取中に迷走神経反射（血圧低下、冷や汗、気分不快）、動悸、不整脈、採取中及び採取後の白血球減少、血小板減少、採取後穿刺部位からの出血などを合併することがあります。万が一これらの合併症を来したときには、当院で適切に治療及び処置をさせていただきます。

## 4. 血漿採取について

### 4.1 採取方法

今回あなたから頂くリンパ球の培養に際して、あなたの血液成分（血漿）が必要になります。血漿は血液中の血球以外の液体成分であり、リンパ球を培養する時には栄養分として働きます。採取量は200～400 mL程度で、リンパ球採取時に併せて行わせていただきます。

### 4.2 危険性

血漿採取に伴う危険は殆どありませんが、血液量の減少による一時的な血圧の低下が起こる可能性がまれにあります。そのような場合には、生理食塩水の点滴などで対処可能です。

## 5. 末梢血幹細胞採取について

### 5.1 採取方法

今回の遺伝子治療臨床研究への協力をいただき、末梢血幹細胞をご提供いただく場合には、末梢血から十分量の造血幹細胞を採取するために顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）という薬を400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （又は10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を1日1回、又は2回に分割し、5日間又は採取終了時まで連日皮下注射します。

そして投与開始4日目から6日目までの期間に1～3回、Tリンパ球採取時と同様の方法で末梢血（静脈）から血球分離装置を用いて造血幹細胞を採取します。採取した細胞からT細胞を除去したCD34陽性細胞を分離・濃縮し、十分量あることを確認してから患者さんに移植します。今回の遺伝子治療臨床研究では、採取後すぐに移植せずに冷凍保存して、後

( 6/13 )

日移植を行います。

末梢血幹細胞の採取は、あなたの安全性を十分に配慮して行われます。

具体的には、

- 1) 安全性確保のため、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用前日から細胞採取の最終日までの約一週間は担当医が責任をもってあなたの安全管理を行います。必要な場合は入院していただくこともあります。
- 2) G-CSF の投与に先立ち血液、尿の検査、及び胸部 X 線検査を行うとともに、採取中、採取終了時及び終了後にも安全性を確認するためにこれらの検査が適宜繰り返行われます。また、G-CSF 投与中に脾臓が大きくなることが報告されており、このチェックのために腹部超音波検査が行われます。腹部超音波検査は身体に負担は全くありません。
- 3) G-CSF は少量の薬液が皮下注射で投与されます。次のような身体状況をお持ちの方は、G-CSF の投与を避ける、又は慎重に行うなどの措置が取られます。また、年齢については原則として 20 歳～54 歳とし、55 歳～65 歳の方については本院の遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会での審議を経て、慎重に適格性を判定させていただきます。

- ・ G-CSF に対する薬剤アレルギーのある方

- ・ 妊娠あるいは妊娠している可能性のある方及び授乳中の方

- ・ 血栓症の既往あるいはリスク：高血圧、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高脂血症などを有する方

- ・ 脾腫を認める方

- ・ 白血球増多、血小板増多など骨髄増殖性疾患が疑われる方

- ・ これまでにがんの診断や治療を受けられたことのある方

- ・ 現在治療中の、心臓、肺、腎臓の病気を有する方

- ・ 自己免疫性疾患や炎症性疾患といわれる病気を有する方

- ・ 肝機能障害を有する方

- ・ 神経障害を有する方

- 4) G-CSF 投与中、血液検査において規定以上の白血球増多や血小板減少が見られた場合は G-CSF の投与量を減量するか、又は G-CSF 投与を中止します。
- 5) 末梢血幹細胞採取は、T リンパ球と同様の方法で連続血球分離装置を用いて行います。

## 5.2 危険性

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与に関連することと、血球分離装置による採取に関連することに分けて説明します。

### ①血球分離装置による採取に関連すること

T リンパ球採取の危険性と同様です。

( 7/13 )



## ②G-CSF 投与に関連すること

G-CSF を使用することにより造血幹細胞が骨髓から末梢血に動員され、移植に必要な造血幹細胞の採取が期待されます。この方法は、ドナーに全身麻酔や骨髓採取の手術を施すことなく、造血幹細胞を採取でき、患者さんへの移植治療が可能になると考えられています。G-CSF は、がんの患者さんにおいて化学療法後の白血球減少に対する有効な薬剤としてこれまできわめて多くの患者さんに投与されてきています。

したがって安全性の高い薬剤といえますが、健常人ドナーに対して使用した場合、これまで以下のような副作用が報告されています。

### 1) 投与中又は投与後間もない時期の副作用

軽度なものとしては腰痛、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、動悸などの症状が認められています。特に腰部や胸部などの骨痛は約 70%以上と高頻度にみられていますが、いずれも一過性であり通常の鎮痛剤で軽減します。血液検査では白血球増加、血小板減少、肝機能異常、尿酸値上昇、腎機能異常（血清クレアチニン値上昇）などが知られていますが、いずれも一過性であり、G-CSF 投与終了後 2～3 日で正常値に回復します。白血球増加、血小板減少に関しては、前述のように注意深く経過をみさせていただき、必要に応じ G-CSF の減量や中止を考慮します。

重大なものとしては、G-CSF に対するアレルギーによると思われるショック、間質性肺炎、血圧低下などが報告されています。また、きわめて稀な副作用として、心筋梗塞、脳血管障害、脾臓破裂などの他、急性虹彩炎、痛風の増悪、さらには基礎疾患を有するドナーにおける死亡例も外国で報告されています。

### 2) 投与後、長期的な副作用

健常人に対する長期的（数年以上）な影響に関しては、じゅうぶんなデータは得られていません。しかし、我が国では G-CSF の投与を受けた血縁ドナー 2 例における骨髓増殖性疾患（G-CSF 投与後 1 年目のフォローアップ時に診断）と急性骨髄性白血病（G-CSF 投与後 14 ヶ月目に診断）の発症が報告されました。日本造血細胞移植学会の見解は、「健常者に短期間 G-CSF を投与しただけで白血病が発症する可能性は科学的には考えられないが、完全に否定することはできない」とされています。G-CSF に対する副作用は、多くの場合一過性であり、あなたへの負担は少ないものと思われませんが、担当医師は、稀な副作用に対しても、常に注意しながら G-CSF の投与を行います。その他、製剤としての G-CSF に含まれる添加物に問題となる成分は入っていません。G-CSF を使用することによって、副作用と思われる症状がありましたら担当の医師に申し出てください、直ちに適切な処置を行います。

### ③その他

T リンパ球採取の危険性と同様です。

## 6. 採取前後の健康診断

今回、ドナーとしてTリンパ球及び血漿、末梢血幹細胞を提供していただくにあたり、Tリンパ球及び血漿採取前に以下の1~8、採取後に1~3、末梢血幹細胞採取前に1~9、採取後に1~3の項目の健康診断を受けていただきます。これ以外にも、担当の医師の判断により、以下のいずれかを適切に組み合わせて検査・観察をさせていただきます。

1. 身体所見、血圧
2. 一般血液検査
3. 血液生化学検査
4. 血液凝固能検査
5. 尿一般検査
6. 感染症検査
7. 心電図検査
8. 胸部X線単純撮影
9. 腹部超音波検査

## 7. 臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償

今回の臨床研究への協力については、その危険性を完全には否定することはできません。本臨床研究への協力に関連する健康被害が発生した場合には、最も適切な治療を行います。その場合の医療費はあなたの加入している健康保険が適用されます。また、補償金は支払われません。

## 8. 個人情報の保護について

### 8.1 あなたの個人情報の取扱いにおける国立がんセンター中央病院の責務

国立がんセンター中央病院で扱っているあなたの診療記録などをはじめとするあなたの情報は個人情報に当たります。あなたの診療記録は法律（刑法）で定められた「医師の守秘義務」に則り、国立がんセンター中央病院にて厳重に管理し、秘密保持を厳守します。その他、国立がんセンター中央病院で働いている者も守秘義務を守ることが定められています。さらに、国立がんセンター中央病院では、個人情報を保護することを徹底するために個人情報保護の法律に基づいた規則を定め、適切な管理者等を配置し、個人情報の保護につとめています。

### 8.2 国立がんセンター中央病院における個人情報の一般的な取扱い

国立がんセンター中央病院は、がん対策の中核として総合的な診療・研究機関として、最先端の医療、質の高い医療を提供してまいりました。さらには、我が国のがん施策における中心的な役割を果たすという社会的な使命を担っております。

つきましては、国立がんセンター中央病院におけるあなたの貴重な個人情報を含む記録

( 9/13 )

を医療機関として利用させていただきたいと思います。通常は、各種法令や各種法令に基づいた院内規程を遵守した上で、以下の一般的な目的のために利用されますので、あなたのご理解とご協力を頂きますようお願い申し上げます。

(1) 医療の提供に必要な利用目的

- ・ 医療サービス（診療）を適切に行うため
- ・ 提供した医療サービスに関する医療保険事務を行うため
- ・ 医療サービスの品質管理のため（治療成績や有害事象評価も含む）
- ・ 医療に関する外部監査機関への情報提供のため（日本医療機能評価機構等）
- ・ 法律等に基づく情報提供義務遂行のため
- ・ 国立がんセンター東病院での情報利用
- ・ 診療上必要な場合で、他の医療機関医師の意見・助言を求めるため
- ・ 外部委託検査（検体検査など）の実施のため
- ・ 院内感染予防対策のため
- ・ 院外調剤薬局から処方に関する問い合わせがあった場合

(2) 上記以外の利用目的（当院内部での利用）

- ・ 国立がんセンターがん予防・検診研究センターでの情報利用
- ・ 院内がん登録への情報の登録及び利用〔個人を特定できる情報を削除した上で診療情報等を全国がん（成人病）センター協議会等に提出〕
- ・ アンケート調査やサービスに関する情報収集時に活用
- ・ 医学生等の実習、研修等での利用のため
- ・ 病歴内に既に存在する情報を集計して行う臨床研究のため（治療品質管理の一環との判断）

(3) 院外への情報提供

- ・ 疾患別がん登録への情報提供
- ・ 地域がん登録を行う都道府県への情報提供
- ・ がん検診事業者への状提供

(4) 他の事業者等への情報提供

- ・ 医学知識普及を目的とした講演、著述等での利用や、当院ホームページ等への掲載のため（個人を識別できる情報を削除した上で診療画像等を利用）
- ・ 医療スタッフの専門認定等の資格申請での提出のため

### 8.3 本遺伝子治療の遂行に必要なあなたの個人情報の使用について

8.2 に掲げました国立がんセンター中央病院における個人情報の一般的な取扱いに加え、本遺伝子治療臨床研究の実施にあたっては、さらに本遺伝子治療臨床研究を遂行するために必要な利用目的のためにも利用されます。これは原則的に、本遺伝子治療臨床研究の実施に関する緊急事態発生のためのご連絡や手続き、検査のご連絡、あなたの生命を守るために必要な場合です。

( 10/13 )

あなたの個人情報に直接接することが可能なのは、国立がんセンター中央病院に所属する本遺伝子治療臨床研究実施関係者に加え、第三者となる本院の審査委員会・効果安全性評価委員会の人や、厚生労働省の審査委員会の人及び同省の担当者のみです。これらの第三者におけるあなたの個人情報の取扱い並びにその監督については、後述いたします。

これらの目的と異なる目的のためにあなたの個人情報を使用する場合は、事前にあなたに説明し、ご了解を得たうえで使用いたします。本臨床研究は、国立がんセンター中央病院内で実施するため、あなたを特定し得る情報を上記以外の第三者に提供することは原則としてありません。

第三者へ情報を提供する必要が生じた場合には、その目的が適切であることを確認し、あなたに説明のうえ、ご了解を頂いた場合に限り提供することとしています。

#### **8.4 あなたの個人情報を閲覧可能な第三者と国立がんセンター中央病院の個人情報管理と監督**

前述のように、本遺伝子治療臨床研究においては、主に本院の医師などからなる審査委員会・効果安全性評価委員会の人や、厚生労働省の審査委員会の人及び同省の担当者があなたの診療記録を閲覧することがありますが、このような人たちには守秘義務が課せられており、あなたの個人情報は全て秘密として取り扱われます。

一方、この病院の審査委員会や効果安全性評価委員会には、審査等の客観性を確保するため、あるいはあなたの本遺伝子治療臨床研究における経過に関わるより専門的な医学的・科学的知識の提供を受けるために、国立がんセンター中央病院以外の外部の委員が参加することがあります。外部の委員は第三者に相当しますので、このような場合については国立がんセンター中央病院と第三者の秘密保持契約のもとで行われます。従って、あなたの個人情報は全て秘密として取り扱われます。

また、本遺伝子治療臨床研究は、国立がんセンター中央病院が主体となって実施していますが、タカラバイオ（株）という会社が外部共同研究者として間接的に関与しています。本遺伝子治療臨床研究においては、タカラバイオ（株）はあなたからの T リンパ球等の採取や健康診断そのものに直接関与することはありませんが、遺伝子導入 T リンパ球の調製技術の提供・助言等に限定したうえで、間接的に関与しています。この場合、調製された細胞の安全性や機能に関する記録は、個人が特定できないように個人情報を完全に匿名化してから、タカラバイオ（株）が閲覧する場合があります。

#### **8.5 あなたの病状情報の公開による社会への還元と、その際のあなたの個人情報の管理措置**

これまでに述べた個人情報保護の体制のもと、あなたの情報は医療の向上のため、本遺伝子治療臨床研究の成果を検討するときや、患者さんの病状経過、研究成績などを公表・公開する場合は、ドナーがあなたであることを特定できない形、すなわち個人情報を保護して取り扱います。遺伝子治療臨床研究は社会的に広く関心を集めておりますので、病状

( 11/13 )

経過などにつきましては、個人を特定できない状態での公開（学術雑誌、学会、マスコミ含む）を行う場合があります。その際はあなたの個人情報保護を厳守して実施することをお約束しますのでご了承下さい。

前述いたしました、タカラバイオ（株）はあなたからの T リンパ球等の採取や健康診断そのものに直接関与することはありませんが、遺伝子導入 T リンパ球の調製技術の提供・助言等に限定したうえで間接的に関与します。同社に対しては、個人が特定できないように個人情報を完全に匿名化したうえで、調製された細胞の安全性や機能に関する記録が一般公開に先立ち、閲覧に供されますが、国立がんセンターの一般公開に先行して同社から公になることはありません。

### 8.6 あなたの個人情報の管理におけるあなたの権利

本遺伝子治療臨床研究で取り扱っている個人情報について、あなたが開示、訂正、利用停止を求めることができます。あなたが個人情報について疑問などがある場合は、担当医師にお問い合わせください。お申し出に応じて、その手続きに関する詳細を説明いたします。

また、担当医師とは別に個人情報に関する苦情等の窓口もごございますので、疑問等がございましたらお問い合わせください。

#### 【個人情報に関する苦情等の窓口】

以下の個人情報に関する苦情等の窓口では、個人情報に関する疑問やご相談に対応いたします。

国立がんセンター中央病院 医事課（初診窓口）

電話：03-3542-2511（病院代表）

### 9. 臨床研究を担当する医師

臨床研究に協力していただく場合の心配事や臨床研究についての説明、安全性、補償などのご質問についても、お気軽にお尋ねください。あなたに納得していただけるまでじゅうぶんにお話させていただきます。

国立がんセンター中央病院

TEL：03-3542-2511

幹細胞移植療法室医長 平家勇司

薬物療法部（職名・医師名・診療科）

薬物療法部長 高上洋一

薬物療法部（職名・医師名・診療科）

第一領域外来部長 飛内賢正

第一領域外来部（職名・医師名・診療科）

細菌検査室医長 森慎一郎

臨床検査部（職名・医師名・診療科）

13B 病棟医師 金 成元

特殊病棟部（職名・医師名・診療科）

12B 病棟医長 福田隆弘

特殊病棟部（職名・医師名・診療科）

輸血管理室医長 田野崎隆二

臨床検査部（職名・医師名・診療科）

（12/13）

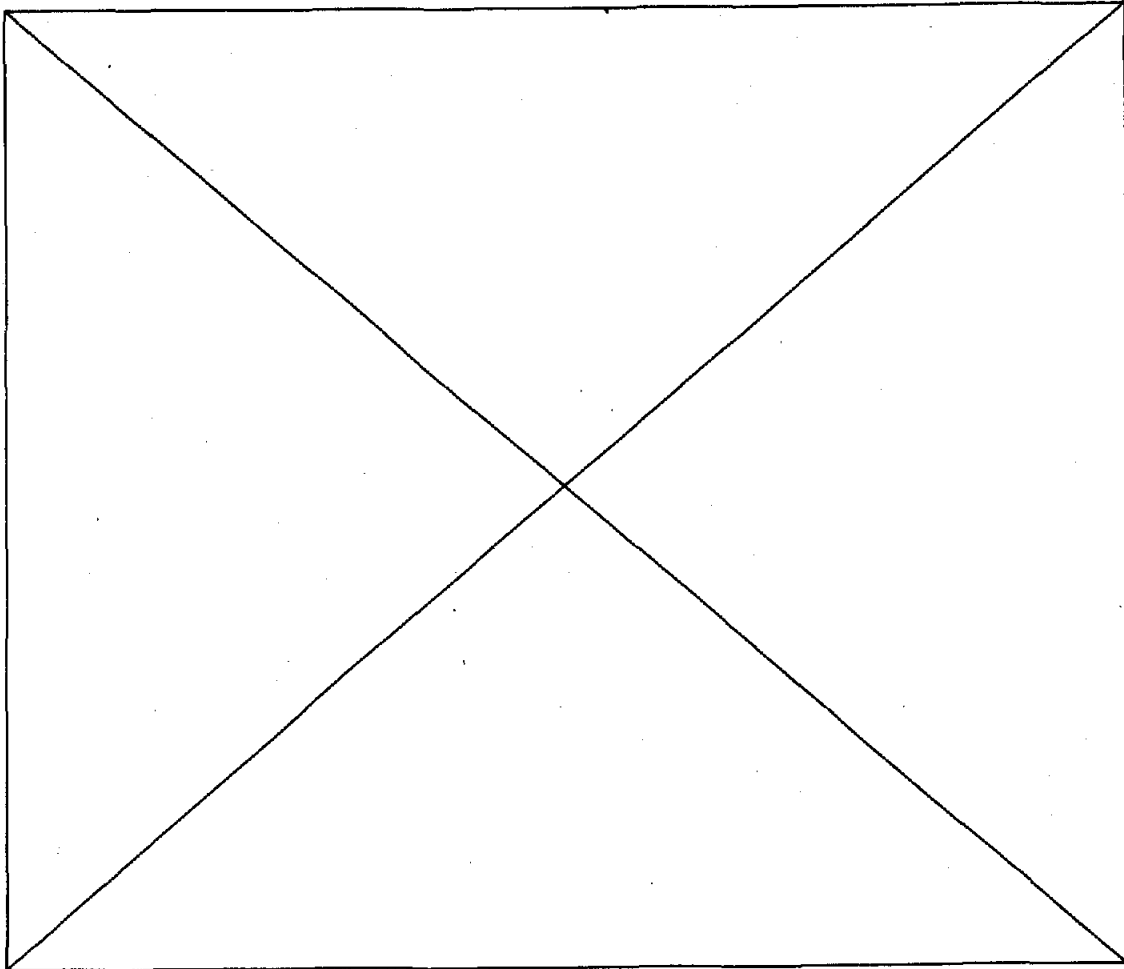
なお、この遺伝子治療臨床研究は、当病院に設置された遺伝子治療臨床研究審査委員会で、臨床研究に参加・協力される方のプライバシーと安全性に最大限に配慮して科学性及び倫理性について審議され、承認を受けたうえで、国が定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」等を守って行われます。また、国からの通達に従い、この臨床研究の計画は総長から厚生労働大臣に意見を求めています。

以上、遺伝子治療臨床研究「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法」へのご協力についてお話をさせていただきました。

この内容をじゅうぶんに把握していただき、この遺伝子治療臨床研究に協力しても良いと決めた場合は、次の同意書に署名をお願いいたします。

なお、この説明文書と署名した同意書の写しをお渡しいたします。

作成年月日：○年○月○日



( 13/13 )

(カルテ貼付用)

同意書

国立がんセンター中央病院長

病院長： \_\_\_\_\_ 殿

私は臨床研究「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法」について、すべての説明を受け、内容を理解し、納得した上で臨床研究に協力することに同意いたします。

また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取りました。

[同意内容]

- 1. はじめに
- 2. 遺伝子治療臨床研究の内容
- 3. T リンパ球採取について
- 4. 血漿採取について
- 5. 末梢血幹細胞採取について
- 6. 採取前後の健康診断
- 7. 臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
- 8. 個人情報の保護について
- 9. 臨床研究を担当する医師

同意年月日：平成 年 月 日

ご署名： \_\_\_\_\_

(説明した医師の記入欄)

説明年月日：平成 年 月 日

総括責任者 (又は分担研究者) 所属・氏名： \_\_\_\_\_

(その他の説明者がいた場合)

説明年月日：平成 年 月 日

説明者 所属・氏名： \_\_\_\_\_

( 1/3 )

同意書

国立がんセンター中央病院長

病院長： \_\_\_\_\_ 殿

私は臨床研究「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法<sup>アドバック</sup>」について、すべての説明を受け、内容を理解し、納得した上で臨床研究に協力することに同意いたします。

また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取りました。

[同意内容]

- 1. はじめに
- 2. 遺伝子治療臨床研究の内容
- 3. T リンパ球採取について
- 4. 血漿採取について
- 5. 末梢血幹細胞採取について
- 6. 採取前後の健康診断
- 7. 臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
- 8. 個人情報の保護について
- 9. 臨床研究を担当する医師

同意年月日：平成 年 月 日

ご署名： \_\_\_\_\_

(説明した医師の記入欄)

説明年月日：平成 年 月 日

総括責任者（又は分担研究者）所属・氏名： \_\_\_\_\_

(その他の説明者がいた場合)

説明年月日：平成 年 月 日

説明者 所属・氏名： \_\_\_\_\_



(ドナー用)

同意書

国立がんセンター中央病院長

病院長： \_\_\_\_\_ 殿

私は臨床研究「ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法」について、すべての説明を受け、内容を理解し、納得した上で臨床研究に協力することに同意いたします。

また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取りました。

[同意内容]

- 1. はじめに
- 2. 遺伝子治療臨床研究の内容
- 3. T リンパ球採取について
- 4. 血漿採取について
- 5. 末梢血幹細胞採取について
- 6. 採取前後の健康診断
- 7. 臨床研究に関する健康被害が発生した場合の治療及び補償
- 8. 個人情報の保護について
- 9. 臨床研究を担当する医師

同意年月日：平成 年 月 日

ご署名： \_\_\_\_\_

(説明した医師の記入欄)

説明年月日：平成 年 月 日

総括責任者 (又は分担研究者) 所属・氏名： \_\_\_\_\_

(その他の説明者がいた場合)

説明年月日：平成 年 月 日

説明者 所属・氏名： \_\_\_\_\_

( 3/3 )