

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究		
研 究 の 目 的	本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法（DLT）の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病（GVHD）の際にはガンシクロビル（GCV）を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHDの沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の3点に要約される。 1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われる DLT において、レトロウイルスベクターによる HSV-TK 遺伝子導入ドナーT細胞が患者にとって安全であるのか。 2. 上記遺伝子導入T細胞が患者体内で治療効果を示すのか。 3. 上記遺伝子導入T細胞がGVHD発症の際に、GCVの投与により患者体内で死滅し、それによりGVHDが沈静化するのか。		
対 象 疾 患	本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療として DLT が考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病（慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。		
変 更 時 期	平成19年4月1日		
変 更 内 容	実施計画書における事項	変 更 前	変 更 後
	1. 研究実施期間の延長 2. 所属部局名の変更 3. 7-1-2 「患者に投与する物質の純度および安全性」におけるRCRテストの変更 4. 9-2-2 「再発の定義」の変更 5. 9-5-3 「遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与、ならびに他の抗白血病療法の併用」として繰り返し投与の追加 6. 9-5-5-3 「RCRの危険性」に本院における安全性を追加 7. 9-5-6-1-1 「患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前」の第4項の修正 8. 9-5-6-1-2 「患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後」の第2項の修正	1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり	1. 別紙1のとおり 2. 別紙1のとおり 3. 別紙1のとおり 4. 別紙1のとおり 5. 別紙1のとおり 6. 別紙1のとおり 7. 別紙1のとおり 8. 別紙1のとおり

	9. 9-5-6-1-3 「造血器悪性腫瘍治療の評価方法」を具体的に修正 10. 別添 1-1「説明および同意書（患者用）」に最新の情報を追記 11. 別添 1-2「説明および同意書（患者繰り返し投与用）」として再度同意を得る 12. 別添 3「個人情報関係」を追加 13. 別添 9「DLT 治療効果の判定基準」の変更 14. 別添 10「当該遺伝子治療 RCR 検査結果」を追加	9. 別紙 1 のとおり 10. 別紙 1 のとおり 11. 別紙 1 のとおり 12. 別紙 1 のとおり 13. 別紙 1 のとおり 14. 別紙 1 のとおり	9. 別紙 1 のとおり 10. 別紙 1 のとおり 11. 別紙 1 のとおり 12. 別紙 1 のとおり 13. 別紙 1 のとおり 14. 別紙 1 のとおり
変 更 理 由	1. 遺伝子治療の有効性並びに対象患者の基準を明確にすることを目的に、対象症例を増やしデータを集積する必要があるため。 2. 大学院博士課程の改組再編に伴い総括責任者等の所属を「人間総合科学研究科」へ変更する。 3. 現在、野性型ウイルス（RCR）の検出は S⁺L⁻テスト、Env PCR および逆転写酵素測定により行われているが、S⁺L⁻テストはその結果が得られるまでおよそ 1 ヶ月かかり、その期間中に患者病状が悪化し、治療のタイミングを逸することが多い。このため、今後は S⁺L⁻テストは行わず、その結果を待たず、1 週間程度で結果が得られる Env PCR および逆転写酵素の測定結果を基に治療を開始する。これは、現在まで当院で実施した前臨床研究の 2 回及び 8 症例に対する 9 回の遺伝子導入細胞の調整において RCR を検出しておらず、また、治療に使用するウイルス上清は事前に S⁺L⁻テストで安全性を確認したもので、さらには同一の遺伝子治療臨床研究を行っているイタリア H.S. Raffaele 研究所においても Env PCR の結果をもって治療を開始していることによる。 4. より治療効果が期待できる分子再発などの早期再発例を含めるため。 5. 遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与基準を明確にするため。現行の治療計画書には遺伝子導入ドナーリンパ球の再投与に関する記載がなく、その方針を明確にするため。 6. 現在までに行った遺伝子導入操作にて野性型ウイルス（RCR）が存在しないことを明確に表示するため。 7. 3 と同様の理由。 8. 3 と同様の理由。 9. 治療効果の判定基準を明確にするため。 10. 遺伝子治療の現状を明確に患者に示すため。 11. 繰り返し投与の際も、再度、治療に関する同意を得るため。 12. 全ての患者ならびにドナーの個人情報は「国立大学法人筑波大学個人情報保護管理規則」に基づいて管理されるため。 13. 治療効果の判定基準を明確にするため。 14. 遺伝子導入の前後に RCR の検査を行い患者の経過を観察するため。		

今後の研究計画	上記変更内容を含む遺伝子治療臨床研究計画書をもとに遺伝子治療を進める。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	平成 18 年 10 月 23 日付けで、5 症例に対する臨床経過等を本遺伝子治療の中間報告として作成（別紙 2）し、厚生労働省へ報告して以降、特になし

（注意）

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この報告書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

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

ジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究新旧対照表

(新) (旧) (筑波大学・平成19年10月)

1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書 (1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成22年3月13日(8年間) (承認日) ○ 遺伝子治療の有効性並びに対象患者の基準を明確にすることを目的に、対象症例を増やしデータを集積する必要があるため研究実施期間を延長する。 (2) 総括責任者等の所属の変更 「人間総合科学研究科」 ○ 総括責任者等の所属を大学院博士課程の改組再編に伴い変更 (3) 総括責任者以外の研究者 小野寺 雅史 筑波大学・人間総合科学研究科・講師 ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入	1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書 (1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成17年3月13日(3年間) (承認日) (2) 総括責任者等の所属の変更 「基礎医学系」・「臨床医学系」 (3) 総括責任者以外の研究者 小野寺 雅史 筑波大学・臨床医学系・講師 ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条
---	--

条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析		条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析	
小島 寛	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>准教授</u>	小島 寛	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>助教授</u>
説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)		説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)	
須磨崎 亮	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>教授</u>	松井 陽	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>教授</u>
説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)		説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)	
長谷川 雄一	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	長谷川 雄一	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u>
向井 陽美	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	向井 陽美	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u>
大越 靖	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>		
福島 敬	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	須磨崎 亮	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>助教授</u>
大塚 藤男	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>教授</u>	福島 敬	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u>
野口 雅之	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>教授</u>	清水 崇史	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u>
松井 良樹	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>助教授</u>	大塚 藤男	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>教授</u>
胞保存		野口 雅之	筑波大学・ <u>基礎医学系</u> ・ <u>教授</u>
		松井 良樹	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>助教授</u>
		保存	
		大津 真	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u>
		ウィルスベクターの安全管理・PCR を用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析	
金子 新	筑波大学・ <u>人間総合科学研究科</u> ・ <u>講師</u>	金子 新	筑波大学・ <u>臨床医学系</u> ・ <u>講師</u>
		遺伝子導入細胞の動態解析	

解析		解析	
中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導	免疫学的検査の管理と指導
大津 真	東京大学医科学研究所・助教	ウィルススベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析	
坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定 (内科)	適応患者の選定 (内科)
大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定 (内科)	適応患者の選定 (内科)
土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定 (小児科)	適応患者の選定 (小児科)
小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定 (小児科)	適応患者の選定 (小児科)
加藤 俊一	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定 (小児科)	適応患者の選定 (小児科)
2 遺伝子治療臨床研究実施計画書		2 遺伝子治療臨床研究実施計画書	
(1) 7-1-2. 患者に投与する物質の純度および安全性		(1) 8-1-2. 患者に投与する物質の純度および安全性	
患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清はウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血 T 細胞培養に際してはドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に關しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に 3% ドナー自己血漿を含む培地で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細		患者に投与する物質は、遺伝子が導入されたドナー末梢血リンパ球のみである。培養に用いられる血清はウシ血清が患者にとって異種タンパク質であり、時として患者にとって抗原となり得るため、末梢血 T 細胞培養に際してはドナーの自己血漿が用いられる。遺伝子導入の際に用いられる種々の試薬や抗体に關しては、遺伝子導入細胞を患者に投与する前に 3% ドナー自己血漿を含む培地で十分に洗浄されるが、遺伝子導入終了後、細	

胞の一部を SRL 社に送付し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。 尚、RCR テストにおける PG-4 S⁺L⁻テストは最終結果が判明するまで約 4 週間かかるため、患者投与に際しては逆転写酵素活性が測定感度以下ならびに PCR による env 遺伝子が増幅されないことを確認の上、調製細胞を投与できるものとする。ただし、後に判明した PG-4 S⁺L⁻テストにて陽性が確認された場合は、即座に患者末梢血ならびに血漿を用いた逆転写酵素活性の測定、PCR 法による env 遺伝子の増幅、PG-4 S⁺L⁻テストを行い、いずれの一つでも陽性と判明した場合は GVHD 時と同用量のガンシクロビルを投与し、遺伝子導入細胞を死滅させる。更に抗ウイルス剤等も併用し、最善の治療を行う。そして、上記検査がすべて陰性化するまで患者を外界との接触を断った個室にて管理する（「遺伝子組換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく）。その過程でリンパ腫を含む異常細胞の増殖が確認された場合、種々の検査結果を基に最適な治療法を選択し、治療を開始する。患者細胞を用いた検査にて陰性と判明した場合でも定期的に野生型ウイルスの存在を確認する。	胞の一部を SRL 社に送付し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。
2. 細胞の RCR テスト (<i>Mus dunni</i> 細胞との共培養後の PG-4 S⁺L⁻テスト、逆転写酵素活性、env 遺伝子。治療開始時の RCR の	2. 細胞の RCR テスト (<i>Mus dunni</i> 細胞との共培養後の PG-4 S⁺L⁻テスト等)

<u>有無は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う</u> 3. 上清中の RCR テスト (<i>Mus dunni</i> 細胞への感染後の PG-4 S⁺L⁻ テスト、<u>逆転写酵素活性、env 遺伝子</u>。治療開始時の RCR の有無は<u>逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う</u>) 6 現在まで当院で実施した前臨床研究の 2 回及び 8 症例に対する 9 回の遺伝子導入細胞の調整において RCR は検出しておらず、また、今後も S⁺L⁻テストにおいて安全性を確認した同一ウイルスを使用し、さらには同一の臨床試験を行っているイタリア H. S. Raffaele 研究所においても Env PCR をもって治療を開始していることから、次症例より投与前の RCR 有無の確認検査を「逆転写酵素活性ならびに env 遺伝子の有無」をもって行いたい。この申請変更の最大の理由は、PG-4 S⁺L⁻テスト細胞が細胞を用いた RCR assay であるためきわめて時間がかかり（およそ 1 ヶ月程度かかる。一方、逆転写酵素活性ならびに env 遺伝子の検査は 1 週間以内で結果が得られる）、その期間に再発白血病が急激に進行し、治療のタイミングを逸する可能性が極めて高いためである。投与前の細胞ならびに上清を用いた PG-4 S⁺L⁻テスト細胞は並行して行う。	3. 上清中の RCR テスト (<i>Mus dunni</i> 細胞への感染後の PG-4 S⁺L⁻ テスト等)
--	---

(2) 9-2-2. 再発の定義 「再発」を以下の1-2のごとく定義する。 1. 異常芽球の増加が光顕上明らかな場合 2. 染色体核型解析、FISH、PCRなどの検査法によって腫瘍細胞特異的な異常が検出される場合 〔○より治療効果が期待できる分子再発などの早期再発例を含めるため。〕 (3) 9-5-3. 遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与、ならびに他の抗白血病療法の併用 以下の場合には遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与ならびに他の抗白血病療法を併用、または	(2) 10-2-2. 再発の定義 「再発」を以下の1-4のごとく疾患別に定義する 1. CML慢性期再発 - 染色体解析またはFISH法で異常クロソーム存在が明らかであるが、芽球の増加を認めない場合 (cytogenetic relapse、hematological relapseとも含む)。 2. CML移行期および急性転化時再発 - 異常芽球の増加が光顕上明らかな場合 3. PH1陽性ALLの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse) - PH1陽性ALLにおいて、染色体検査、FISH、PCRの何れかの方法で異常クロソームの存在が明らかになった場合 4. AML, ALL, MDSの血液学的再発 (hematological relapse) - 異常芽球の増加が光顕上明らかな場合 (3) 10-5-3. 他の抗白血病療法の併用 以下の場合には主治医の判断で他の抗白血病療法を併用、または追加してもよい。
--	--

追加してもよい。 1. <u>初回の遺伝子導入ドナーリンパ球投与で、初回投与日から12週経過し、別添9の血液学的評価でCHRかつ細胞遺伝学的評価が施行可能であった場合はMCR以上であり、GVHD以外の有害事象が認められないか、またはGVHDが認められても既に沈静化し、かつ9-2-3の選択基準、9-2-4の除外基準を満たす症例では、繰り返し投与を行っても良い。繰り返し投与に際しては、遺伝子治療実行委員会において当該症例のこれまでの臨床経過、特に有害事象、治療効果について報告した上で適格性を判断し、さらに別添1-2の繰り返し投与用の同意説明文書を用いてあらためて被験者の同意を取得する。ドナーより末梢血単核球を採取する必要があるれば、再度ドナーからの同意も取得する。</u>	2. CML慢性期：1) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注前にグリベック（STI1571）投与の適応があると判断される場合、2) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以上経過しても原病の改善が認められない場合、3) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以内であるが、白血球増加、血小板増多の治療が必要であると主治医が判断する場合。
	1. CML慢性期：1) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注前にグリベック（STI1571）投与の適応があると判断される場合。2) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以上経過しても原病の改善が認められない場合、3) 遺伝子導入リンパ球輸注後、2ヶ月以内であるが、白血球増加、血小板増多の治療が必要であると主治医が判断する場合。

3. A L Lの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)、AML、A L L, M D Sの血液学的再発 (hematological relapse)、CMLの移行期および急性転化時再発：遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法前に白血病患者を減らすことが必要と判断される場合。 4. その他、病状の急速な進行・悪化に伴い、他の抗白血病療法を併用することが望ましいと主治医が判断する場合。 (4) 9-5-5-3. RCRの危険性 本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低い。また、たとえ RCR が PCR 等で検出されても、マウス由来のパッケージング細胞株より産生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が、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、患者の経過を注意深く観察して対処する。 なお、筑波大学附属病院では別添 10 のように現在まで 10 回を超える遺伝子導入操作を行ってきたが、調製した細胞ならびに培養上清、患者血漿に RCR を検出したことはない。 (5) 9-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前	2. A L Lの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)、AML、A L L, M D Sの血液学的再発 (hematological relapse)、CMLの移行期および急性転化時再発：遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法前に白血病患者を減らすことが必要と判断される場合。 3. その他、病状の急速な進行・悪化に伴い、他の抗白血病療法を併用することが望ましいと主治医が判断する場合。 (4) 10-5-5-3. RCRの危険性 本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低い。また、たとえ RCR が PCR 等で検出されても、マウス由来のパッケージング細胞株より産生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が、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、患者の経過を注意深く観察して対処する。 (5) 10-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前
--	---

4. RCR の出現を否定するために、遺伝子導入リンパ球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無を検討する。	4. RCR の出現を否定するために、遺伝子導入リンパ球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子発現の有無を検討する。
〔○ Env の発現 (RNA) を検討するのではなく、provirus の存在 (genome) の有無を確認する。〕	(6) 10-5-6-1-2. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後 2. RCR 出現の可能性を否定するため、患者抹消血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子発現の有無を検討する。
(7) 9-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法 <u>遺伝子導入ドナーリンパ球輸注の直前、4 週後、8 週後に骨髄穿刺を施行し、別添 9 の血液学的評価基準に従って治療効果を判定し記載する。形態学的観察を行うとともに、分子マーカーによる評価が可能な症例においては、核型解析、PCR、FISH のうち施行可能なものを全て行い、残存病変を評価し、細胞遺伝学的評価を効果判定に付記する。核型解析、PCR、FISH の減少率が異なった場合、FISH 法、核型解析、PCR の順で再現性、定量性に優れていると考えられる。よって、核型解析、PCR、FISH の減少率が異なった場合や、三者全てを行えないまたは判定に使用できない場合は、施行したまたは判定に使用可能な検査のうち FISH 法、核型解析、PCR の順で</u>	(7) 10-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法 <u>遺伝子導入ドナーリンパ球輸注の直前、4 週後、8 週後に骨髄穿刺を施行し、別添 9 の評価基準に従って治療効果を判定し記載する。形態学的観察を行うとともに、分子マーカーによる評価が可能な症例においては、PCR、FISH などの方法を駆使して、残存病変を評価し、効果判定に付記する。</u>

<u>最優先となった検査の減少率をもとに判定する。</u> 3 別添1-1「同意取得の際に用いられる説明および同意書（患者用）」 別添1-2「同意取得の際に用いられる説明および同意書（患者緑用）」 <u>返し投与用」</u> ○ 繰り返し投与用の説明同意書も作成し別添資料として2種類に分ける。以下のとおり、被験者の説明同意書の「6. 予想される副作用と危険性」の「(2) ベクターの危険性」に国内外のレトロウイルスベクター遺伝子治療に関する最新の情報を追記する。 ドナーへの説明同意文書も最新の情報を追記する。 また、「8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益」および「11. 費用負担」の内容を被験者に健康被害が発症した際の費用負担も含め修正。 ドナーの説明同意書も費用負担の内容を修正。 (1) 6. 予想される副作用と危険性 (別添1-1) 5. 予想される副作用と危険性 (別添1-2) (2) ベクターの危険性	3 別添1「同意取得の際に用いられる説明および同意書（患者用）」 (1) 6. 予想される副作用と危険性 (2) ベクターの危険性
---	--

(略)	(略)
ところが、2002 年 4 月になってリンパ球が増えだし、2002 年 8 月には白血病の状態になりました。ただ、この方はずぐ化学療法を受けられ、2002 年 10 月には白血病は寛解状態になっています。現在のところなぜ治療を受けられた方に白血病が発症したのかはよくわかっていませんが、治療に使用したレトロウイルスベクターが染色体に組み込まれた際、近くにあったがんに関係のある遺伝子も一緒に活性化させたためと考えられています。このように遺伝子治療を受けられ白血病を発症した方は現在まで 4 名おられ、うち 1 名の方は残念ながら白血病の治療に抵抗性を示し、死亡いたしました。ただ、同様の治療を行っているイギリスのグループでは 10 例を超える治療を行っているにもかかわらず、1 例も白血病の発症をみていません。このような白血病の発症の報告を受け、一時的にレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は見合わせられました。現在、	ところが、2002 年 4 月になってリンパ球が増えだし、2002 年 8 月には白血病の状態になりました。この患者の方はずぐに化学療法を受け、2002 年 10 月現在白血病は寛解状態になっています。この様な例は現在まで 3 例報告され、白血病になった原因が病気 (X-SCID) によるものなのか、あるいはレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療において一般的に起こりうるのかはいまだよくわかっていませんが、レトロウイルスベクターの組み込みが白血病の発症に関与している遺伝子の近くで起こり、その結果この遺伝子を活性化してしまった可能性が極めて高いと推測されています。つまりレトロウイルスがたまたまがん遺伝子の近くに組み込まれて、がん遺伝子を活性化してしまった可能性があるということです。この患者様はリンパ球が少し増えはじめた時期に水痘に感染していますが、これがリンパ球のさらなる増殖の引き金になったのかも知れません。また、

では全世界的に、<u>遺伝子治療が与える利益がその危険性より大きいと予想され、また、治療を受けられる方（ならびにそのご家族）がこれら情報を十分に正しく理解した場合</u>には、ご本人（あるいは後見人）の意志により行うことが再びできるようになりました。 1990年、アデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全症の患児に対してレトロウイルスベクターを用いて遺伝子治療が行われて以来、これまでにレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けた方は世界中で数百人になります。今回のフランスの症例は、そのなかで白血病を発症した初めての報告です。今回、私たちが行っている遺伝子治療においても、類似のレトロウイルスベクターを使用していますので新たながん（白血病またはリンパ腫）を発症させる可能性は否定できません。しかし、<u>私たちと同様の遺伝子治療（ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ</u>	<u>この患者様の家族には遺伝性と思われるがんの方がいますので、もともとがんになりやすい体質であったことも否定はできません。このフランスの報告を受けて、米国ではX-SCIDに対する遺伝子治療を一時中止し、なぜこのようなことが起こったかを公聴会で議論し、その結果を公開しました。アメリカの公聴会の結論は、今回起こったことを患者様およびそのご家族に正しく伝えたと、遺伝子治療を再開しようというものでした。</u> 1990年にアデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全の患者に対してレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われて以来、これまでにレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けた人は世界中で数百人になります。今回のフランスの症例は、そのなかで白血病を発症した初めての報告です。今回、私たちが計画している遺伝子治療においても、類似のレトロウイルスベクターを使用
--	--

<u>遺伝子を用いた遺伝子治療）が現在までに世界中で104名の方に行われており、このような副作用は全く認めておりません。また、私たちの筑波大学附属病院でも平成16年より5名の患者さまに今回の遺伝子治療を行っておりますが、白血病やその他の発症などの副作用を認めておりません。以上のことから今回の遺伝子治療において白血病が発症する危険性は極めてすくないものと考えますし、また、万が一白血病またはリンパ腫が発症したとしても、投与する細胞には自殺遺伝子が導入されていますので、この自殺遺伝子を作動させれば白血病細胞を消去することができます可能性が高いとも考えられます。もしあなたが遺伝子治療によって白血病またはリンパ腫を発症してしまった場合には、自殺遺伝子を作動させるとともに化学療法を行い、白血病の治療に最善の方法を選択させていただきます。</u>	しますので新たながん（白血病またはリンパ腫）を発症させる可能性は否定できません。万が一白血病またはリンパ腫が発症したとしても、T細胞には自殺遺伝子が導入されていますので、この自殺遺伝子を作動させれば白血病細胞を消し去ることができる可能性があります。もしあなたが遺伝子治療によって白血病またはリンパ腫を発症してしまった場合には、自殺遺伝子を作動させるとともに化学療法を行い、白血病の治療に最善の方法を選択させていただきます。
--	--

(2) 8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益(別添1-1) 7. 本研究に参加されることでの治療上の不利益(別添1-2) 造血器悪性腫瘍の移植後再発に対してのドナーリンパ球輸注療法は、現在多くの医療機関で日常的に行われている治療法であり、本研究に参加しても治療法が本質的に変わるわけではありません。従って、先にご説明したベクターの危険性、導入される遺伝子の危険性を除けば、あなたに治療上の不利益は何らありません。また、不幸にして重症のGVHDを発症し、ガンシクロビル投与によって自殺遺伝子がうまく作動しなかった場合でも、通常のGVHDに対する治療を行いますので、この点でも不利益はないと考えています。 <u>この臨床研究では、これまで動物実験を重ね、安全性には十分配慮してきましたが、予測できない副作用が起こる可能性はゼロではありません。もしあなたに何か健康被害が生じたら、すぐに担当医に連絡してください(連絡先はこの説明文の最後にあります)。直ちに適切な処置を行います。</u>	(2) 8. 本研究に参加されることでの治療上の不利益 造血器悪性腫瘍の移植後再発に対してのドナーリンパ球輸注療法は、現在多くの医療機関で日常的に行われている治療法であり、本研究に参加しても治療法が本質的に変わるわけではありません。従って、先にご説明したベクターの危険性、導入される遺伝子の危険性を除けば、あなたに治療上の不利益は何らありません。また、不幸にして重症のGVHDを発症し、ガンシクロビル投与によって自殺遺伝子がうまく作動しなかった場合でも、通常のGVHDに対する治療を行いますので、この点でも不利益はないと考えています。 <u>今回の臨床研究によって副作用、障害が生じた場合には、当院で最善の治療を行わせていただきます。ただしこの様な副作用、障害が発生しても、当院および当大学の研究担当者の過失による場合以外は、本研究にかかわる損害賠償には応じられません。</u>
---	--

(3) 11. 費用負担 (別添1-1) 10. 費用負担 (別添1-2) <u>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。その代わり、臨床研究に参加するた</u> <u>めの必要な経費、たとえば治療用ベクターの代金や遺伝子導</u> <u>入細胞の調製費、またその際使用する薬剤の代金、ならびに</u> <u>今回の遺伝子治療臨床研究の安全性を確認するために必要</u> <u>な検査や個室使用料等は本臨床研究グループがすべて負担</u> <u>します。この臨床研究に参加することで、あなたが今まで以</u> <u>上に余分なお金を負担していただくことはありません。ただ</u> <u>し、今回の遺伝子治療臨床研究期間中であっても、遺伝子治</u> <u>療が直接関与しない病状に対する治療費はこれまでどおり</u> <u>公的医療保険が適応され、その医療費にかかる一部負担金は</u> <u>あなたの負担となります。</u> <u>なお、今回の遺伝子治療臨床研究に関してあなたが副作用</u>	(3) 11. 費用負担 <u>本研究にかかる費用のうち、ウイルスベクター、遺伝子導</u> <u>入に関わる費用は当院が負担します。それ以外の検査および</u> <u>治療にかかる費用は健康保険または公費負担が適用されま</u> <u>すので、通常のドナーリンパ球輸注療法を受ける場合に比べて、</u> <u>あなたに余分な負担がかかることはありません。</u>
--	--

	などによる何らかの健康被害を受けた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。その費用に関しては、明らかに遺伝子治療が原因と判断されるものの、たとえば GVHD のガンシクロビル代などは本臨床研究グループが支払います。また、その関連性の判断が困難な場合は、私たちと利害関係のない独立した機関（遺伝子治療審査委員会）にその審議を依頼し、関連性が否定できない場合はそこにかかる検査や治療費のすべては本臨床研究グループが支払いますので、あなたへの医療費負担はありません。これら健康被害に対する補償期間は副作用の症状が固定するまでか、あるいは最長で5年間です。ただし、期間内であっても今回の遺伝子治療臨床研究との関連性が認められない健康被害に関してはこれまでどおり公的医療保険が適応され、そこにかかる医療費の一部負担はあなたの負担となります。
--	--

(4) 1 2. 担当医連絡先 (追記) (別添 1-1) 1 1. 担当医連絡先 (追記) (別添 1-2) ご心配なことがございましたら、なんなりと下記までご連絡ください。 担当医師氏名 連絡先 (直通電話) 1. _____ 2. _____ 3. _____	
4 別添 2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナー用) (1) 7. 遺伝子解析の御協力をお願い 2002 年、フランスで行われた<u>先天性免疫不全症に対する遺伝子治療</u>において、治療用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したと報告がありました。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが発症した方から白血病のために亡くなっており、うち 1 名の方は残念ながら白血病のためには 1 例も白血病が発症していませんし、また、私たちと同様の遺伝子治療を受けた 104 名の方においても同様の副作用を全く認めていません。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。	4 別添 2 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」(ドナー用) (1) 7. 遺伝子解析の御協力をお願い 2002 年、フランスで行われた<u>遺伝子治療</u>において、治療用のレトロウイルスベクターによって白血病が発症したと報告がありました。詳しい検査の結果、これは使用したレトロウイルスベクターが細胞に感染した際、がんになりやすい遺伝子の近くに入り込んだためということがわかりました。 (略)

(2) 8. 費用負担 (追記) 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が、<u>遺伝子導入細胞の調製など遺伝子治療に関する費用はすべて本臨床研究グループが負担します</u>ので、あなたに費用負担がおよぶことはありません。また、あなたに何らかの健康被害が生じた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医に連絡してください。その際にかかる費用は独立した機関 (遺伝子治療審査委員会) の審議の上、本臨床研究グループによって全額支払われます。	(略)
5 別添3 個人情報関係の追加 「国立大学法人筑波大学個人情報保護管理規則」及び「個人情報の取り扱いについて」	5 別添9 DLT 治療効果の判定基準 1. 血液学的評価 CHR: 骨髄中芽球が5%で、末梢血・骨髄中ともに異常細胞を認めない MHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 30%以下に減少 PHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 50%以下に減少 mHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 70%以下に減少
6 別添9 DLT 治療効果の判定基準 1. 血液学的評価 CHR: 骨髄中芽球が5%で、末梢血・骨髄中ともに異常細胞を認めない MHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 30%以下に減少 PHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 50%以下に減少 mHR: 骨髄中芽球が DLT 前値の 70%以下に減少	5 別添9 DLT 治療効果の判定基準 1. CML再発 骨髄穿誌針で得られた細胞を材料としてFISHにて細胞遺伝学的評価を行い、血液学的評価の結果を併記する。 1) 細胞遺伝学的評価 CCR: FISH陽性率が検出感度以下

2. <u>細胞遺伝学的評価</u> CCR: <u>核型解析、FISH、PCR にて異常細胞が検出できない</u> MCR: <u>核型解析、FISH、PCR の何れかで異常細胞が DLT 前値の 30%以下に減少</u> PCR: <u>核型解析、FISH、PCR の何れかで異常細胞が DLT 前値の 50%以下に減少</u> mCR: <u>核型解析、FISH、PCR の何れかで異常細胞が DLT 前値の 70%以下に減少</u> 但し、核型解析、FISH、PCR の減少率が異なった場合や三者全てが行えない、あるいは判定に使用できない場合は、判定可能な検査のうち FISH 法、核型解析、PCR の順で最優先となった検査の減少率をもとに DLT の治療効果を判定する。 ☐ 疾患別ではなく、広く治療効果を判定するため。 ☐	PCR: <u>FISH 陽性率が DLT 開始前の 50%以下</u> MCR: <u>FISH 陽性率が DLT 開始前の 50～70%</u> NCR: <u>CCR、PCR、MCR 以外</u> 2) <u>血液学的評価</u> (1) <u>慢性期・移行期再発の場合</u> CHR: <u>白血球<10000/μl 幼稚顆粒球の消失、血小板<30万/μl の全てを満たす場合</u> PHR: <u>CHR の基準は満たさないが白血球数が DLT 前値の 50%以下</u> NHR: <u>CHR、PHR 以外</u> (2) <u>急性期再発の場合</u> CHR: <u>骨髄中芽球<5%、末梢血・骨髄中ともに異常細胞を認めない</u> PHR: <u>骨髄中芽球<10%、または骨髄中芽球<5%だが異常細胞を認める場合</u> MHR: <u>CHR、PHR の基準は満たさないが骨髄中芽球が DLT 前値の 50%以下</u> NHR: <u>CHR、MHR、PHR 以外</u> 2. <u>Ph1 陽性 ALL 細胞遺伝学的再発</u> CCR: <u>PCR 検出感度以下</u> PCR: <u>FIDH が検出感度以下であるにもかかわらず PCR 陽性</u>
--	---

7 別添10「当該遺伝子治療 RCR 検査結果」の追加 「野生型ウイルス(RCR)の検査結果」 ○ 本臨床研究において RCR が出現する可能性は極めて低いが、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ため、遺伝子導入の前後に RCR の検査を行い患者の経過を注意深く観察して対処することとした	<u>MCR : FISH 陽性率が DLT 開始前の 50 % 以下</u> <u>NCR : CCR, PCR 以外</u>
--	---