

## 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。この問題の解決法として、さい帯血移植とハプロタイプ一致移植が試みられています（後ほど詳しくご説明差し上げます）。わが国では、このうちさい帯血移植の研究が盛んですが、欧米ではハプロタイプ一致移植の研究が盛んに行われています。わが国のさい帯血移植の実施症例は急速に拡大しており、その治療成績も徐々に明らかになってきています。本研究は、それらの最新の情報に基づき、

( 1/31 )

さい<sup>たいけつ</sup>帯血移植を受けられない、あるいは現時点では満足できる治療成績が得られていない疾患の患者さんを対象として、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。

- \* 「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<sup>かんが</sup>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」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。

( 2/31 )

## 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” 療法<sup>アドバック</sup>
- 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を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：同種といいます）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います。

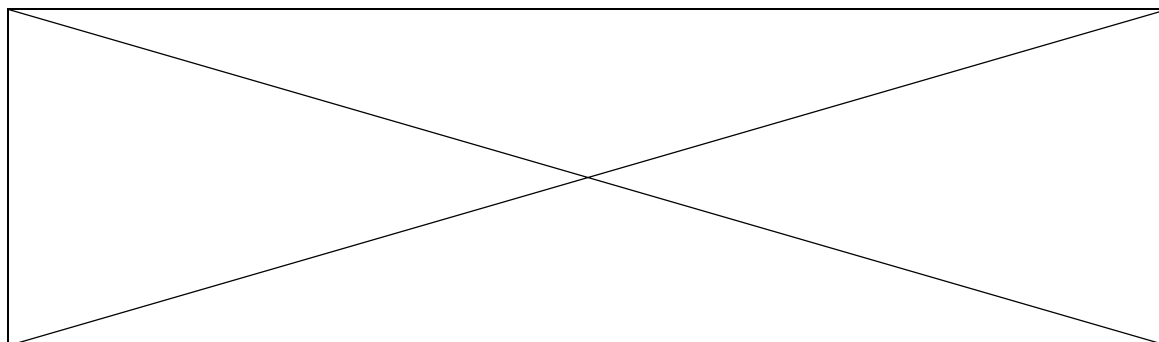
### 3.1.2 白血球の型 (HLA) が一致していないドナーからの造血幹細胞移植

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。



( 4/31 )

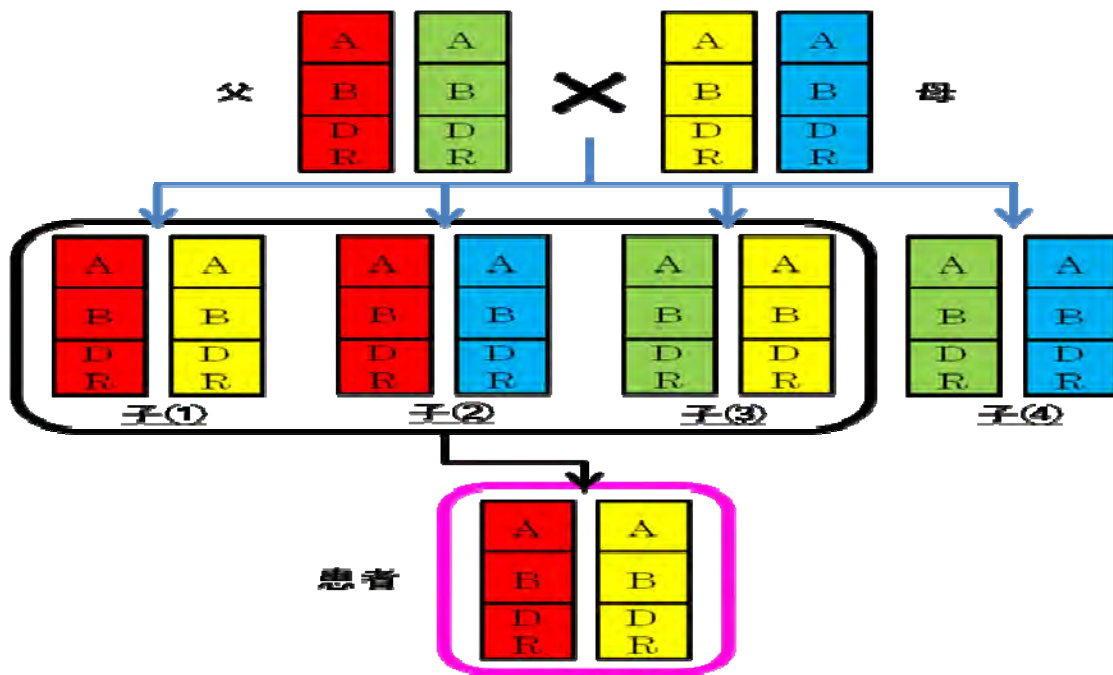


図1 ハプロタイプ一致 (HLA 2 座、3 座不一致) 移植

### 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」でお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。

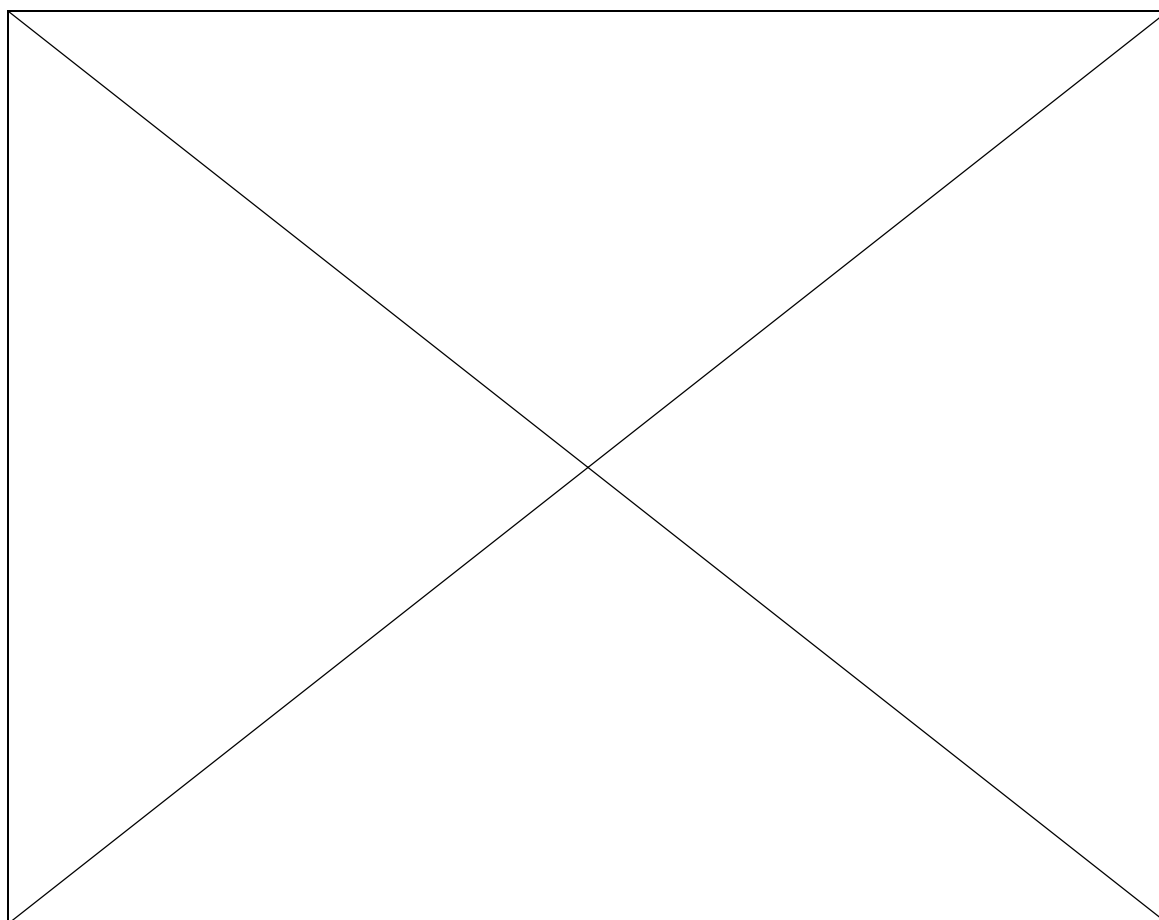
そこで、今回の遺伝子治療臨床研究では、ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植の補助的治療としてドナー T リンパ球の追加輸注 (Add-back) 療法で懸念される移植片対宿主病 (GVHD) の問題を回避する目的で、自滅装置としての単純ヘルペスウイルス

( 5/31 )

ス1型・チミジキナーゼ（HSV-TK）遺伝子が導入されたドナーTリンパ球を使います。ドナーのTリンパ球を追加輸注（Add-back）による免疫系再構築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）効果発揮を強化する、すなわち悪性腫瘍の治療効果の増強が直接的な目的ではありません。

このHSV-TK遺伝子が導入されたドナーTリンパ球は、自滅装置のスイッチとなる薬（ガンシクロビル:GCV、医薬品として承認されている抗ウイルス薬）を点滴により静脈に注射することで減少・消失します。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、移植片対宿主病（GVHD）の原因として作用している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、重症の移植片対宿主病（GVHD）が発症してもこの自滅装置を作動させれば、移植片対宿主病（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で移植片対宿主病（GVHD）症状を沈静化することができ、この自滅装置を備えたドナーTリンパ球の移植片対宿主病（GVHD）についての安全性は高いといえます。したがって、重症の移植片対宿主病（GVHD）の発症の危険を避けるための調節をすることなく、必要な量を補助的に追加輸注（Add-back）することが可能となり、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。）



( 6/31 )

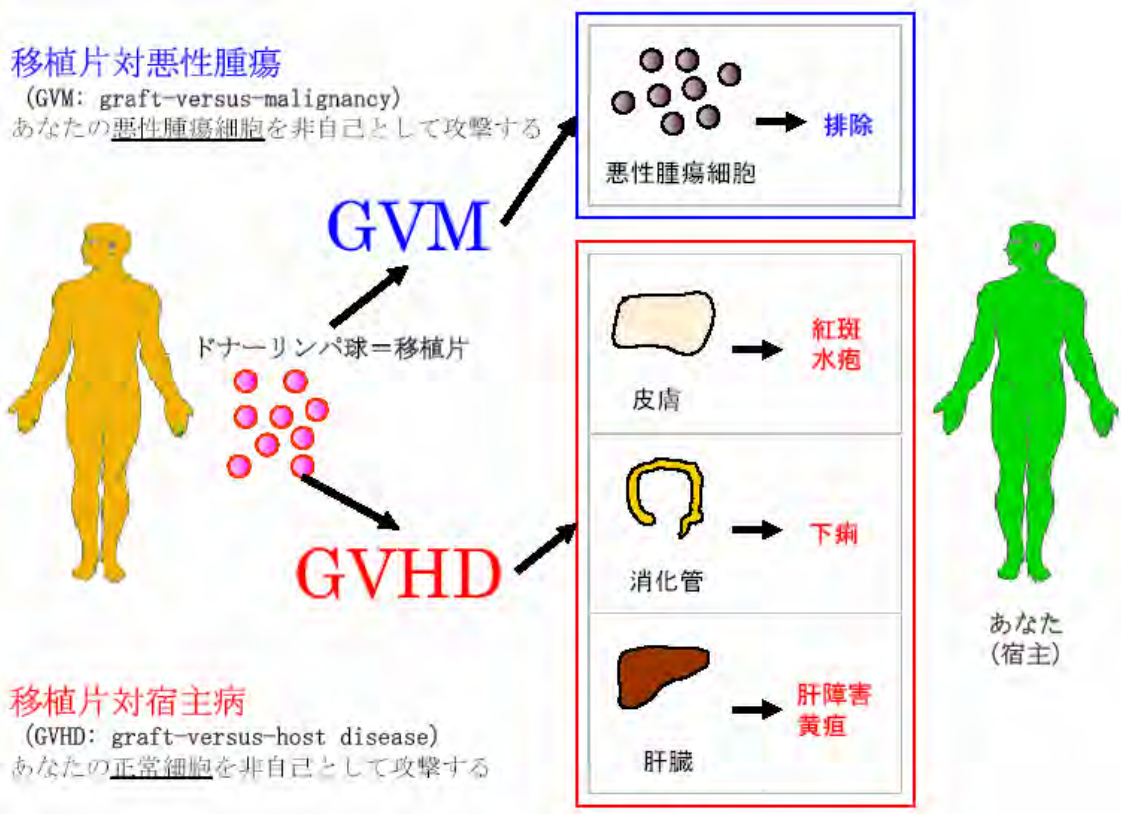


図2 ドナーリンパ球による移植片対悪性腫瘍 (GVM) 効果と移植片対宿主病 (GVHD)



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

