



#### 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
III	—	2~3	or
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、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 “<sup>アド</sup>バック” 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。

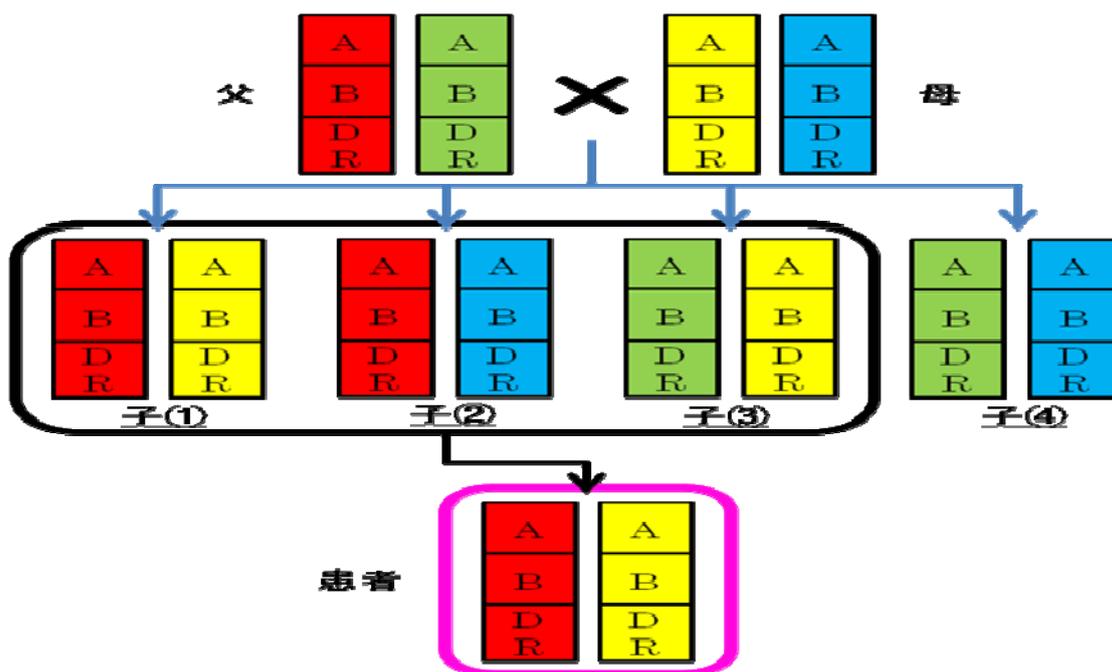


図1 ハプロタイプ一致（HLA 2 座、3 座不一致）移植

### 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

（ 5/33 ）

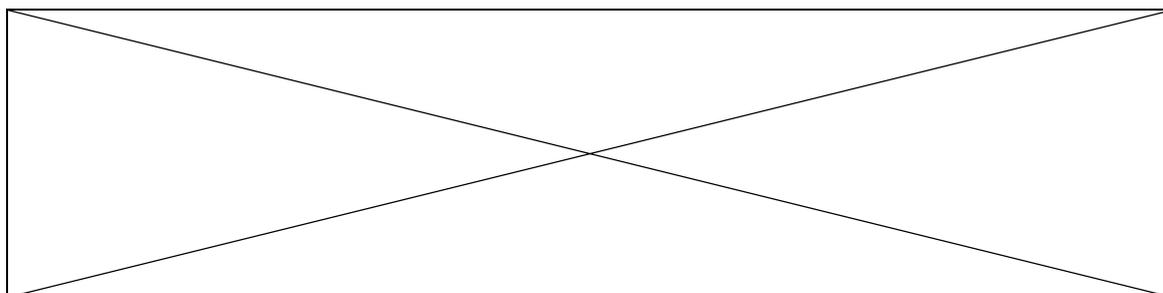
す。移植後 100 日以内位に見られる皮膚・肝臓・消化管の障害を特徴とする急性 GVHD が発症した場合、致命的となることもあるため、ドナー T リンパ球の量を少なくすることでその発症の危険を避けざるを得ず、その場合じゅうぶんな抗腫瘍効果が得られない場合があります。

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 )