

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が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 “^{アド}バック” 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る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うえで再開

(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（ Δ LNGFR）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っ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"> 医師の判断により、必要に応じガンシクロビル（GCV）投与 GVHD 発症時には通常の GVHD 治療
IL-2 依存的増殖試験	<ul style="list-style-type: none"> リンパ球ががん化しないか慎重に観察 がん化に対しては GCV 投与 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

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）、膵炎（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ます、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。

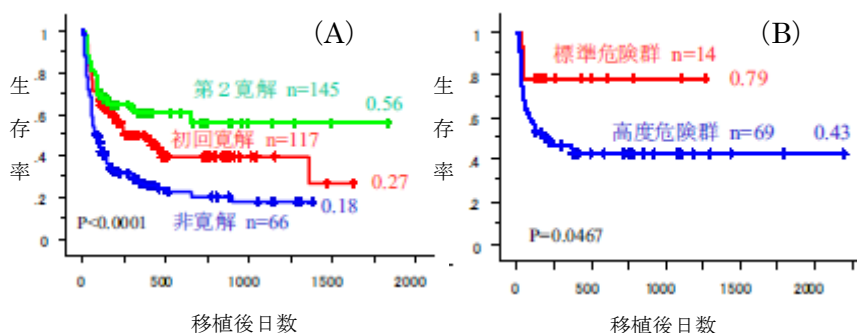
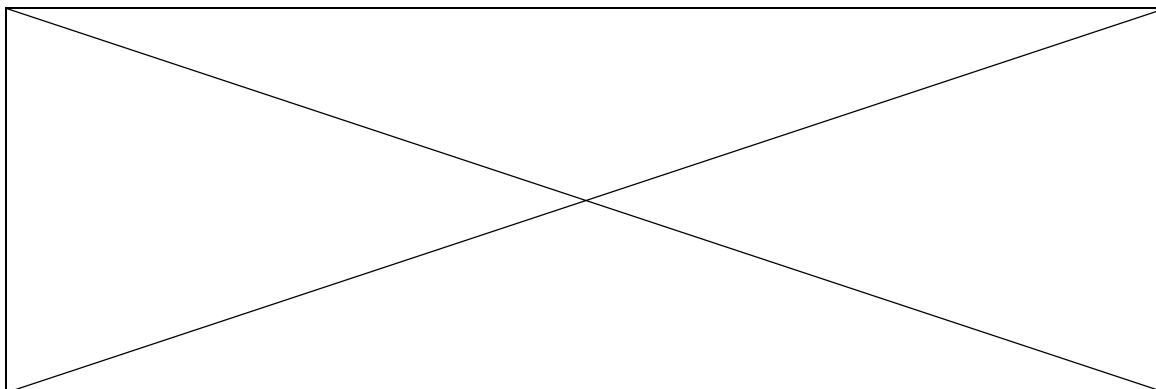


図6 骨髄破壊的前処置による成人さい帯血移植の成績
急性白血病 (A)、および骨髄異形成症候群 (B) における移植病期と無イベント生存率

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)

	さい帯血移植 ^{たいけつ}	今回の遺伝子治療
<ul style="list-style-type: none"> ●HLA 一致度 ●急性 GVHD の危険性 ●移植までの時間 ●ドナーの負担 ●スケジュール調整 ●ドナーからの感染症 ●GVM 効果 ●拒絶・生着不全 ●治療関連毒性 ●再発時の対応 ●遺伝性疾患が引き継がれる可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ●2 座不一致まで移植可能。 ●発症しても、重症化しにくい。 ●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。 ●なし。 ●患者の都合だけで決められる。 ●危険性は低い。 ●期待できる。 ●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。 ●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。 ●生着不全・造血回復の遅延に伴う治療関連毒性が多い。 ●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。 ●可能性は否定できない。 	<ul style="list-style-type: none"> ●3 座不一致まで移植可能。 ●発症しても、自滅機能で対応可能。 ●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。 ●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。 ●ドナー、患者双方のスケジュールを調整する必要あり。 ●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。 ●期待できる。 ●通常の移植*と同等。 ●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。 ●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。 ●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。

*さい帯血移植を除く。

**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、マイロターグ（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、遠慮なく申し出て下さい。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・チミジンキナーゼ（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・チミジンキナーゼ導入ドナー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^{きしょうしつべい}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・チミジンキナーゼ（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。

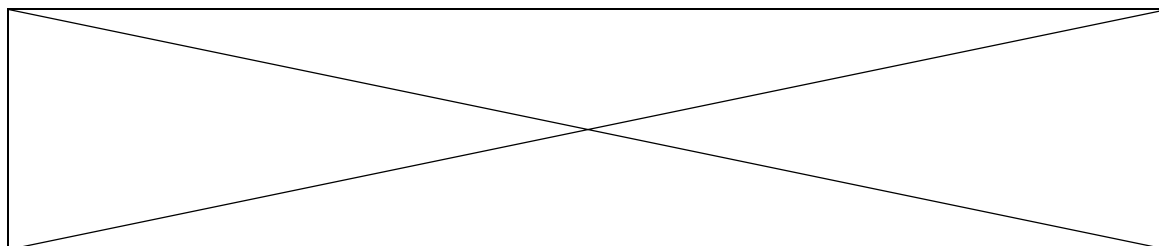
一方、有害事象（治験との関連にかかわらず、参加期間中に、それぞれの方に認められた医学的に好ましくないできごと）は、51名の登録症例において375件が報告されています。このうち283件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生しており、そのうち、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された有害事象は22件でした（GVHD、発熱など）。また、重篤な有害事象は108件報告されており、このうち81件は遺伝子導入ドナーリンパ球が投与された患者さんで発生し、遺伝子導入ドナーリンパ球との「関連あり」と判断された重篤な有害事象として、2件のGVHDが報告されています。遺伝子導入ドナーリンパ球の投与後に、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^{さいけつ}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^{さいけつ}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となります。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きますと共に、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

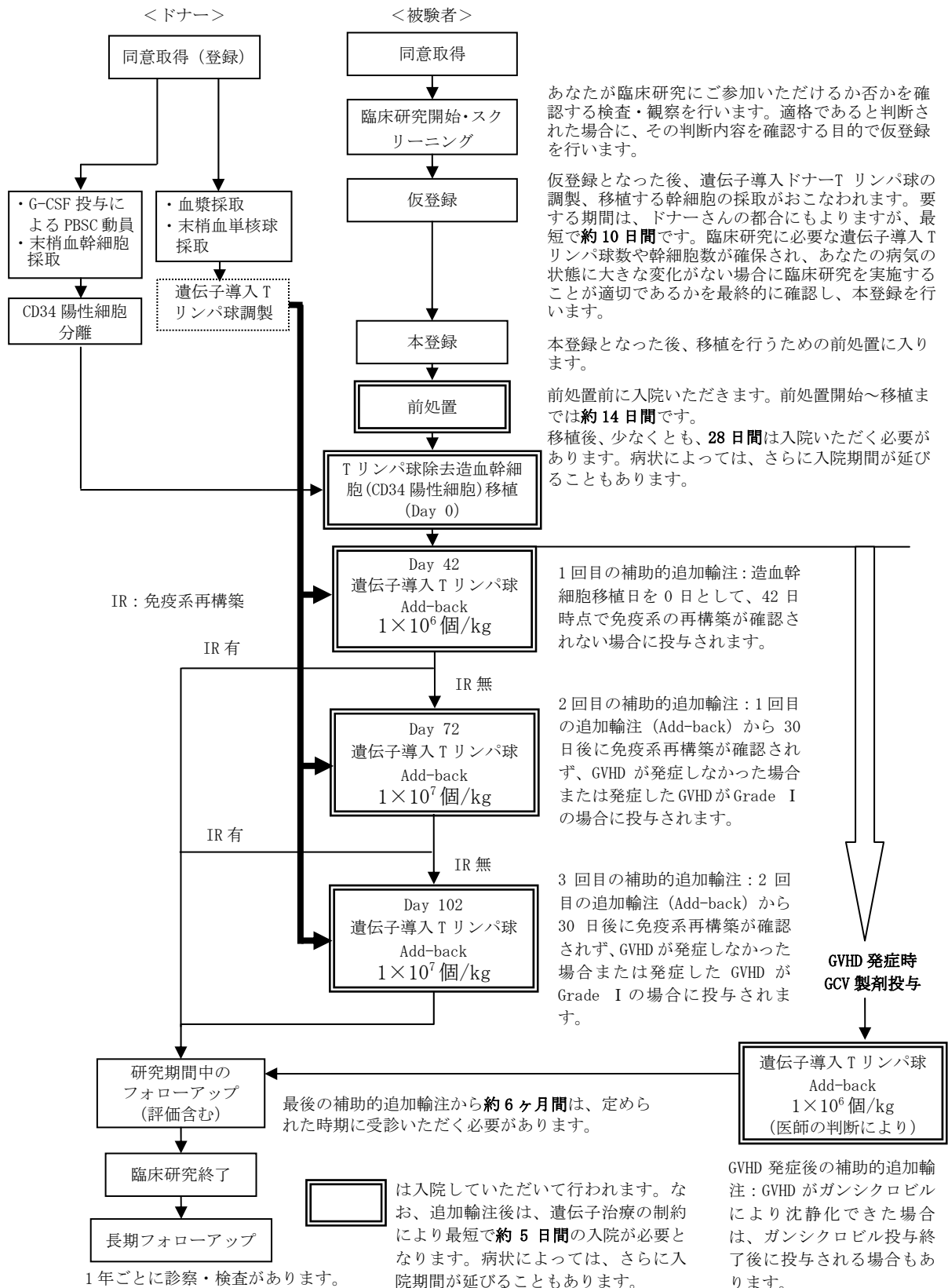
この遺伝子治療臨床研究には10名の方に被験者として参加していただく予定です。

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。

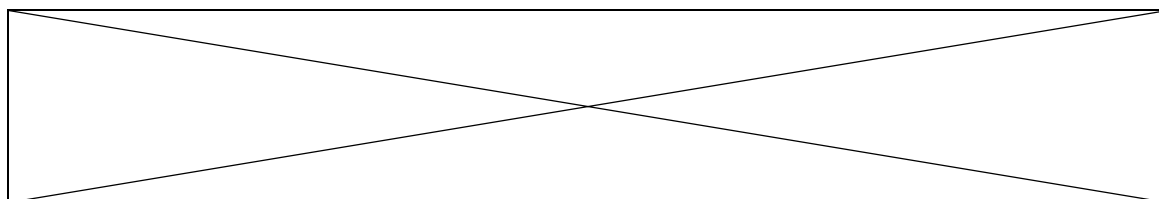
【検査に必要な採血量】

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しますので、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)