

○ 基礎実験において、7日間の投与では十分な効果が得られないものの、14日間の投与で有効であった事例を認めたため。

(19) 9-5-2-7. 細菌、真菌感染症  
症状に応じて、適当な抗生剤、抗真菌剤を投与する。

(20) 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  
以下の場合には総括責任者の判断の元に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、または追加してもよい。

1. 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

(19) 9-5-2-7. 細菌、真菌感染症  
症状に応じて、適当な抗生剤、抗真菌剤が投与される。

(20) 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、または追加してもよい。

1. 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

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場合は、再度ドナーからの同意も取得する。

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) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後2ヶ月以内であるが、白血球増多、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. ALL、AML、MDSの再発、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療法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。

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場合は、再度ドナーからの同意も取得する。

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。

3. ALLの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)、AML、ALL、MDS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療法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。

○ 移植後再発の検出において、より感度の高い細胞分子生物学的検査（キメリズム検出、定量的PCR法、Flow cytometry など）が一般診療に普及したため。

(21) 9-5-4. 臨床検査項目及び観察項目

遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後以下の診察を行う。  
ドナーリンパ球輸注後3年間は2ヶ月に1~4回の診察を外来にて継続する。

1. 体温、血圧、脈拍、その他自他覚所見（入院：毎日；  
外来：必要時）
2. performance status 評価（入院：週1回；外来：外来受診時）
3. 血算（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、血小板数、網状赤血球）  
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：受診時）  
生化学検査（総タンパク、アルブミン、AST、ALT、LDH、Alp、 $\gamma$ GTP、Bil、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、CRP、血糖）  
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：受診時）

(21) 9-5-4. 臨床検査項目及び観察項目

遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後8週間は定期的に以下の観察、健康診断を行う。以後3年間は月に1~2回の健康診断を外来にて継続する。

1. 体温、血圧、脈拍、その他自他覚所見（入院：毎日；  
外来：週1回）
2. performance status（週1回）
3. 血算（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、血小板数、網状赤血球）  
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：週1回）  
生化学検査（総タンパク、アルブミン、AST、ALT、LDH、Alp、 $\gamma$ GTP、Bil、BUN、Cre、UA、Na、K、Cl、CRP、血糖）  
（入院：週2回、必要に応じて適宜追加；外来：週1回）

| 時)                                                                                                                              | 回)                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4. 血液凝固能 (PT、APTT、Fbg、FDP) (入院：週1回、必要に応じて適宜追加；外来：必要時)                                                                           | 4. 血液凝固能 (PT、APTT、Fbg、FDP) (週1回、必要に応じて適宜追加)                                                                                 |
| 5. 尿一般検査 (タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣)<br>(入院：2週に1回、必要に応じて適宜追加；外来：必要時)                                                                | 5. 尿一般検査 (タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣)<br>(2週に1回、必要に応じて適宜追加)                                                                      |
| 6. IgG、IgA、IgM (入院：月1回；外来：必要時)                                                                                                  | 6. IgG、IgA、IgM (月1回)                                                                                                        |
| 7. CMV antigenemia、 $\beta$ -D-glucan などの感染症検査、各種培養検査 (必要時)                                                                     | 7. CMV antigenemia、 $\beta$ -D-glucan などの感染症検査、各種培養検査 (必要時)                                                                 |
| 8. 骨髄穿刺および骨髄染色体検査、FISH、PCR (必要時)                                                                                                | 8. 骨髄穿刺および骨髄染色体検査、FISH、PCR (月1~2回)                                                                                          |
| 9. GVHD 評価のための肝生検、皮膚生検、消化管粘膜生検 (必要時)                                                                                            | 9. GVHD 評価のための肝生検、皮膚生検 (必要時)                                                                                                |
| 10. HSV-TK に対する免疫学的検査<br>(必要時：HSV-TK に対する CTL の存在は、治療開始後の患者リンパ球を治療前に保存していた末梢血リンパ球と HSV-TK 遺伝子発現自己リンパ球への細胞傷害性能に関して比較・検討することで行う。) | 10. HSV-TK に対する免疫学的検査<br>(HSV-TK に対する CTL の存在は、治療開始後の患者リンパ球を治療前に保存していた末梢血リンパ球と HSV-TK 遺伝子発現自己リンパ球への細胞傷害性能に関して比較・検討することで行う。) |
| 11. 遺伝子導入細胞のクロナリティー解析のため LAM-PCR (必要時)                                                                                          | 11. 遺伝子導入細胞のクロナリティー解析のため LAM-PCR (適宜)                                                                                       |
| ○ 検査の必要性と受診患者 (特に外来患者) の利便性を考慮して見直しを行ったため。                                                                                      |                                                                                                                             |

(22) 9-5-5-1. ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性

ドナー末梢血リンパ球採取は、Baxter 社 CS-3000, Cobe 社 Spectra などの血球分離装置を用いて行われる。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来すことがあるので、これを予防するためにカルシウムを補充しながら行う。

リンパ球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十分な血流が確保できないときには、中心静脈ラインを確保する必要がある。この場合、ごく稀に静脈血栓症、動静脈瘻などを合併することがある。

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、易感染性を来すまでには至らない。ヘモグロビン値が 2g/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。

以上の合併症に充分注意を払い、中心静脈穿刺に際し

(22) 9-5-5-1. ドナー末梢血リンパ球採取に伴うドナーへの危険性

ドナー末梢血リンパ球採取は、Baxter 社 CS-3000, Cobe 社 Spectra などの血球分離装置を用いて行われる。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来すことがあるので、これを予防するためにカルシウムを補充しながら行う。

リンパ球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十分な血流が確保できないときには、中心静脈ラインを確保する必要がある。この場合、ごく稀に静脈血栓症、動静脈瘻などを合併することがある。

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、易感染性を来すまでには至らない。ヘモグロビン値が 2g/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。

以上の合併症に充分注意を払い、中心静脈穿刺に際し

ては習熟した医師が行うことが大切であるが、ドナーからのリンパ球採取は基本的には安全な確立された手技である。本臨床研究によってドナーに何らかの障害が生じた際には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段を講じることで行う。

〔 ○ ドナーへの保障の範囲について言及した。 〕

(23) 9-5-5-2. ドナー末梢血リンパ球投与に伴う患者への危険性

遺伝子導入ドナーリンパ球投与時に、患者に発熱、悪寒、筋痛等を認めたときには鎮痛解熱剤等の適切な薬剤にて対処する。重症のGVHDを発症したときには、前述の原則(9-5-2-5)に従い治療をすすめる。遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に発症したGVHDは、理論上はGCV投与によって収束するが、GCV投与によってドナーリンパ球を排除できない可能性を完全には否定できない。その他、本臨床研究によって何らかの障害が生じた際には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段を講じることで行う。

〔 ○ 患者への保障の範囲について明記した。 〕

ては習熟した医師が行うことが大切であるが、ドナーからのリンパ球採取は基本的には安全な確立された手技である。

(23) 9-5-5-2. ドナー末梢血リンパ球投与に伴う患者への危険性

遺伝子導入ドナーリンパ球投与時に、患者に発熱、悪寒、筋痛等を認めたときには鎮痛解熱剤等の適切な薬剤にて対処する。重症のGVHDを発症したときには、前述の原則(9-5-2-5)に従い治療をすすめる。遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に発症したGVHDは、理論上はGCV投与によって収束に向かうが、GCV投与によってドナーリンパ球を排除できない可能性を完全には否定できない。その他、本臨床研究によって何らかの障害が生じた際には、主治医が適切な処置を行う。

- (24) 9-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前
1. 磁気ビーズ処理前後での  $\Delta$  LNGFR 発現率を Flow cytometry で確認することで、遺伝子導入効率と抗体を用いたウイルスベクター導入細胞の回収率を決定する。さらに in vitro において GCV を添加することで遺伝子導入細胞の死滅も確認する。
  2. 細菌感染、マイコプラズマ感染、エンドトキシンの混入の有無を検査する。
  3. 遺伝子導入細胞の表面形質 (CD3、CD4、CD8、CD56、CD19、CD20、CD14、CD11b) を Flow cytometry にて解析する。
  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 遺伝子の有無を検討する。

[ ○ 正式な表記に変更 ]

- (25) 9-5-6-1-2. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後
- 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に以下の検査を行う。全治療終了後も3年間または遺伝子導入ドナーリンパ球が完全に消退するまで、下記の1、2の検査を繰り返す。検査の時期は、投与後4-6週目に1回、その後は3ヵ月毎とし、2年目からは年に1回とする。3、4に関

- (24) 9-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前
1. 磁気ビーズ処理前後での  $\Delta$  LNGFR 発現率を FACS で確認することで、遺伝子導入効率と抗体を用いたウイルスベクター導入細胞の回収率を決定する。さらに in vitro において GCV を添加することで遺伝子導入細胞の死滅も確認する。
  2. 細菌感染、マイコプラズマ感染、エンドトキシンの混入の有無を検査する。
  3. 遺伝子導入細胞の表面形質 (CD3、CD4、CD8、CD56、CD19、CD20、CD14、CD11b) を FACS にて解析する。
  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 遺伝子の有無を検討する。

- (25) 9-5-6-1-2. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後
- 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に以下の検査を行う。全治療終了後も3年間または遺伝子導入ドナーリンパ球が完全に消退するまで、下記の1、2の検査を繰り返す。検査の時期は、投与後4-6週目に1回、その後は3ヵ月毎とし、2年目からは年に1回とする。3、4に関

しては必要時に検査を行う。

1. 末梢血中での遺伝子導入ドナーリンパ球の存在を Flow cytometry、PCR によって確認する。また、そのクロナリティーを LAM-PCR を用いて経時的に確認する。
2. RCR 出現の可能性を否定するために、患者末梢血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無を検討する。
3. GVHD が出現した際には、生検材料を用いて抗 LNGFR 抗体による免疫染色、PCR によって輸注リンパ球の組織への浸潤を観察する。
4. GVHD 治療目的で GCV が投与された際には、最初の週は毎日、その後は1週間おきに Flow cytometry、PCR にて遺伝子導入細胞の消退を観察する。

[ ○ 正式な表記に変更 ]

(26) 9-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法

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

しては必要時に検査を行う。

1. 末梢血中での遺伝子導入ドナーリンパ球の存在を FACS、PCR によって確認する。また、そのクロナリティーを LAM-PCR を用いて経時的に確認する。
2. RCR 出現の可能性を否定するために、患者末梢血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子の発現の有無を検討する。
3. GVHD が出現した際には、生検材料を用いて抗 LNGFR 抗体による免疫染色、PCR によって輸注リンパ球の組織への浸潤を観察する。
4. GVHD 治療目的で GCV が投与された際には、最初の週は毎日、その後は1週間おきに FACS、PCR にて遺伝子導入細胞の消退を観察する。

(26) 9-5-6-1-3. 造血器悪性腫瘍治療の評価方法

遺伝子導入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



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法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法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法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の順で最優先となった検査の減少率をもとに判定する。

〔 ○ 正式な表記に変更 〕

(27) 10. 関連文献

56. De Ravin SS, Malech HL. Partially corrected X-linked severe combined immunodeficiency: long-term problems and treatment options. Immunol Res. 43: 223-42, 2009.

57. (略)

58. Shiobara S, Nakao S, Ueda M, Yamazaki H, Takahashi S, Asano S, Yabe H, Kato S, Imoto S, Manuta A, Yoshida T, Gondo H, Morishima Y, Kodera Y. Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation.

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の順で最優先となった検査の減少率をもとに判定する。

(27) 10. 関連文献

56. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science 302: 415-419, 2003.

57. (略)

58. Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nushbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science

indications and dose escalation Ther Apher 5. 40-5. 2001.

59. Bonini C, Bondanza A, Perna SK, Kaneko S, Traversari C, Ciceri F, Bordignon C. The suicide gene therapy challenge: how to improve a successful gene therapy approach. Mol Ther. 15:1248-52. 2007.

60. Bondanza A, Valtolina V, Magnani Z, Ponzoni M, Fleischhauer K, Bonyhadi M, Traversari C, Sanvito F, Toma S, Radrizzani M, La Seta-Catamancio S, Ciceri F, Bordignon C, Bonini C. Suicide gene therapy of graft-versus-host disease induced by central memory human T lymphocytes. Blood 107:1828-36. 2006.

61. Kaneko S, Mastaglio S, Bondanza A, Ponzoni M, Sanvito F, Aldrighetti L, Radrizzani M, La Seta-Catamancio S, Provasi E, Mondino A, Nagasawa T, Fleischhauer K, Russo V, Traversari C, Ciceri F, Bordignon C, Bonini C. IL-7 and IL-15 allow the generation of suicide gene-modified alloreactive

[ ○ 本臨床研究に深く関連する最新の論文を追加 ]

3 別添1 一1 「同意取得の際に用いられる説明および同意書 (患者用)」

288: 69-72, 2000.

59. Dardalhon V, Noraz N, Pollok K, Rebouissou C, Boyer M, Bakker AQ, Spits H, Taylor N. Green fluorescent protein as a selectable marker of fibronectin-facilitated retroviral gene transfer in primary human T lymphocytes. Hum Gene Ther. 10: 5-14, 1999.

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)」

別添1-2「同意取得の際に用いられる説明および同意書（患者繰り返し投与用）」

○ 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ィ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」を含め修正。

- (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

(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、この方はす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

- (1) 6. 予想される副作用と危険性  
(2) ベクターの危険性

(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。この患者の方はす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

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て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。また、同様な治療をおこなっているイギリスのグループでも10症例中1名の患者に白血病を発症しております(平成20年夏時点)。このような白血病の発症の報告を受け、一時的に遺伝子治療は見合わせられた時期がありましたが、遺伝子治療を受けることにより利益とその危険性について、治療を受けられる方ならびにそのご家族がこれら情報も含めて十分に理解した上で、ご本人(あるいは後見人)の同意を得て施行することは妥当であると考えられます。

1990年、アデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全

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りませんが、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おこり、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、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

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られ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、私たちと同様の遺伝子治療（ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子を用いた遺伝子治療）が現在までに海外4施設で50名以上の方に行われており、このような副作用は全く認められておりません。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、白血病やその他の疾患の発症などの副作用を認められておりません。以上のことから今回の遺伝子治療において

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上で、遺伝子治療を再開しようというものでした。

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はじめての報告です。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

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し去る  
ことができる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。

- (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

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

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

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。

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）。速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段を講じることで行います。また、本臨床研究では医療費の補助や報酬、過失責任が無い健康被害に対する金銭的な補償は行えませんので、ご了承ください。

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。

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。ただしこのような副作用、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。

(3) 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。

| <u>担当医師氏名</u> | <u>連絡先 (直通電話)</u> |
|---------------|-------------------|
| 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のお願い

2002年、フランスで行われた先天性免疫不全症に対する遺  
伝子治療において、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の報告がありました。現在まで遺伝子  
治療を受けられて白血病を発症した方は4名おられ、うち1

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のお願い

2002年、フランスで行われた遺伝子治療において、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  
の報告がありました。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



名の方は残念ながら白血病のために亡くなっております。ただ、同様の治療を行っているイギリスのグループでも 10 症例中 1 名の患者に白血病を発症しております (平成 20 年夏時点)。ただ、私たちと同様の遺伝子治療を受けられた 50 名以上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。

- 5 別添 1 7 Bonodanza A. et al. Suicide gene therapy of graft-versus-host disease induced by central memory human T lymphocytes. Blood 107 : 1828 - 36 , 2006.
- 6 別添 1 8 Kaneko S. et al. IL-7 and IL-15 allow the generation of suicide gene-modified alloreactive self-renewing central memory human T lymphocytes. Blood. 113 : 1006 - 15 , 2009.
- 7 別添 1 9 Porter D. et al. A phase 1 trial of donor lymphocyte infusions expanded and activated ex vivo via CD3/CD28 costimulation . Blood. 107 : 1325 - 31 , 2006.

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)

8 資料

(1) 添付資料 3 A SFCMM-3 ベクターを用いた末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法 (電子ファイル版)

添付資料 3 B SFCMM-3 ベクターを用いた末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法 (遺伝子導入 SOP)

[ ○ 最新のものに改訂した。改定部分は本文中に赤字で表示した。 ]

添付資料 3 C 末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法 (SOP 定義マニュアル)

添付資料 5 遺伝子治療実行委員会委員名簿

[ ○ 実行委員会委員名簿を添付した。 ]

(2) 2. 実施施設の施設設備の状況

当該遺伝子治療臨床研究は、筑波大学附属病院の遺伝子・細胞治療室及び細胞調製室 (Cell Processing Factory)にて行う。これらの室内にはクラス II 安全キャビネット、遠心器や高圧滅菌器を備えており、その物理的封じ込めレベルは P2 である (添付資料 1)。

8 資料

(1) 添付資料 3 SFCMM-3 ベクターを用いた末梢血 T リンパ球への HSV-TK 遺伝子導入法

(2) 2. 実施施設の施設設備の状況

当該遺伝子治療臨床研究は、筑波大学附属病院遺伝子・細胞治療室にて行う。この治療室内にはクラス II 安全キャビネット、遠心器や高圧滅菌器を備えており、その物理的封じ込めレベルは P2 である (添付資料 1)。

9 別紙3

「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に参加される皆様へ」

〔○ 今回の計画変更も含め、これまでの臨床研究に関し、被験者に対する適切な情報提供をするために追加した。〕