

3. 説明と同意書 (変更後)

(1) 説明と同意書－患者用

「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」を考えておられる方、あるいは親族の方へ

担当医師から白血病が再発していること、そしてこれに対する治療としてヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーリンパ球輸注療法に関してお聞きになったあなたはとまどっておられるかも知れません。まず、私たちは今回の治療がどのようなものであり、そして実際にどのように行うかを簡単な模式図を用いて説明いたしましたが、再度、このパンフレットをよくお読みになり、御理解いただいた上、治療をお受けになるかどうかをご判断ください。なお、たとえ今回の治療計画に同意しない場合でも、あなたの不利益になることはありませんし、これに代わる最善の治療が行われることをお約束いたします。また、今回の遺伝子治療に参加を同意した場合でも随時これを撤回できることもお約束いたします。

(慢性骨髄性白血病、慢性期再発の患者さんは1-1を、それ以外の患者さんは1-2をお読み下さい。)

1-1. 同種造血幹細胞移植後再発の慢性骨髄性白血病(慢性期)の患者さんへ

あなたの病気は造血器の悪性腫瘍(血液の癌)の一種であり、この病気を治療するために白血球の血液型(HLA)の合った血縁者からの造血幹細胞移植が最善の方法であると考え、治療を続けてまいりましたが、今回再発していることが明らかになりました。慢性骨髄性白血病が移植後に再発した場合の治療と

しては、従来はインターフェロンの投与または再移植が最も有効な治療法であると考えられていました。インターフェロン投与は比較的安全な治療法ですが、再び寛解に至る確率は30-50%に過ぎません。また、再移植はインターフェロンと同等もしくはそれ以上の治療効果が期待されますが、初回移植と比較して危険性も高く、残念ながら約50%の方が治療に直接関連した副作用でお亡くなりになっています。近年、あなたのような慢性骨髄性白血病の移植後再発に対し、インターフェロン投与および再移植に代わる有効な治療法として、ドナーリンパ球輸注療法が注目されるようになってきました。まず、この治療法についてご説明いたします。なお、あなたの病気の状態に応じて、化学療法(抗癌剤による治療)などの他の治療も同時に行うこともあることを申し添えます。

1-2. 同種造血幹細胞移植後再発の慢性骨髄性白血病(移行期、急性期)、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群の患者さんへ

あなたの病気は造血器の悪性腫瘍(血液の癌)の一種であり、この病気を治療するために白血球の血液型(HLA)の合った血縁者からの造血幹細胞移植が最善の方法であると考え、治療を続けてまいりましたが、今回再発していることが明らかになりました。あなたと同じ病気(慢性骨髄性白血病の移行期、急性期再発、急性骨髄性白血病・急性リンパ性白血病・骨髄異形成症候群の再発)の移植後の再発に対する治療としては、従来は抗癌剤を用いた化学療法(再寛解導入療法)や再移植が選択されてきました。化学療法を選択した場合の再寛解導入率は40%と報告されていますが、長期に寛解を維持するのは非常に困難であるとも報告されています。また、再移植を選択した場合には、長期生存率が約20%であると報告されていますが、再移植は初回移植と比較して危険性も

高く、残念ながら約 50%の方が治療に直接関連した副作用でお亡くなりになっています。近年、白血病の移植後再発症例に対する有効な治療法として、ドナーリンパ球輸注療法が開発されました。あなたの病気に関してこの治療法は、まだ研究段階の治療法ではありますが、将来的には、移植後再発した造血器悪性腫瘍に対する有効な治療法となることが期待されています。まず、この治療法についてご説明いたします。なお、あなたの病気の状態に応じて、化学療法(抗癌剤による治療)などの他の治療も同時に行うこともあることを申し添えます。

注)「寛解」とは通常の形態学的検査法によって骨髓、末梢血中に白血病細胞が確認されず、正常の造血能が完全に回復している状態を意味します。寛解は病気が完全に治った状態(治癒)ではありませんが、寛解状態を数年間にわたって維持することで、白血病を治癒に導くことが可能になります。

2. ドナーリンパ球輸注療法

造血幹細胞移植を行った場合、造血器悪性腫瘍(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、骨髓異形成症候群)が完全に治る(治癒)過程において、移植前に行う大量化学療法や全身照射などの前処置だけでなく、移植によってあなたの骨髓に生着したドナーのリンパ球があなたの身体の中に残っている白血病細胞を攻撃することが重要であることもわかってきました。このようなドナーのリンパ球が白血病細胞を攻撃することを移植片対白血病(GVL)効果と呼んでいます。ここで説明するドナーリンパ球輸注療法とは、このドナーリンパ球が持っている白血病を攻撃する効果(GVL効果)を移植後に起った再発白血病の治療に応用したもので、ドナーの末梢血から採取したリン

パ球をあなたの身体に投与(輸注)する治療法です。ドナーリンパ球輸注療法によって、骨髄移植後に再発した慢性骨髄性白血病の41~72%、急性骨髄性白血病の15~29%、急性リンパ性白血病の0~30%、骨髄異形成症候群の25~80%が再び寛解に至ったと報告されています。このようにドナーリンパ球は白血病細胞を攻撃する能力を持っていますが、一方であなたの体内でさまざまな臓器(特に皮膚、肝臓、消化管)を同様に攻撃します。このような状態を移植片対宿主病(GVHD)と呼んでいて、GVHDが軽い場合は問題ありませんが、重症化すると時に死亡することもあります。実際、ドナーリンパ球輸注療法を受けた方のうち、34%に重症のGVHDがおこったとの報告もあります。したがって、GVHDを起こすことなくドナーリンパ球を投与することが可能になれば治療成績が改善することが期待されますが、現在のところこのような重症GVHDに対する有効な治療法がありません。そこで、この重症GVHDに対する有効な治療法の開発を目指して考えられたのが、今回お話しするヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法です。

ここで遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法のお話をする前に、慢性骨髄性白血病の移植後再発のあなたには、もう一つ近年開発された飲み薬による別の治療法があることをご説明しなくてはなりません。その飲み薬とはグリベックという薬で、慢性骨髄性白血病の白血病細胞が増える直接の原因と考えられているbcr-ablという分子の作用を妨害します。移植後に再発した慢性骨髄性白血病にグリベックを使った場合、どの程度の効果が期待されるかということに関してはまだ十分にデータが蓄積されていませんが、この治療法の利点としては、ドナーリンパ球輸注に比べて副作用が少なく、飲み薬で治療できる点にあります。今回私たちが計画しているヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法に先立ち、まずは副作用の少ないグリベックによる治療をお勧め

めします。この治療の効果が充分ではなかった場合には、ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法を行うのが適当ではないかと考えています。

3. ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーリンパ球輸注療法

ドナーより提供していただいたリンパ球はあなたの白血病を攻撃する効果(GVL効果)を発揮しますが、一方であなたの正常な臓器(肝臓、消化管、皮膚など)を攻撃するGVHDの原因にもなります。残念ながら、ドナーリンパ球輸注前に副作用としてのGVHDが強くなるか否かを予測することはできません。そこで、もし必要な時にあなたの身体からドナーリンパ球を排除できるようにドナーリンパ球にあらかじめ細工を加えておけば(ドナーリンパ球に自爆装置を備え付ける)、万が一、重症なGVHDが発症した場合にも自爆装置を働かせることでGVHDの原因であるドナーリンパ球を死滅させ、GVHDを沈静化させることが可能となります。この自爆装置のことを「自殺遺伝子」と呼んでいます。自殺遺伝子とは、ある特別な状況下でのみ働き、自殺遺伝子を持っている細胞のみを自爆(自殺)させる仕掛けのことです。今回使用される自殺遺伝子はヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ(HSV-TK)遺伝子と呼ばれ、ガンシクロビル(デノシン)と呼ばれる薬(本来はヘルペスウイルス感染症の治療に使われる抗ウイルス剤です)の存在下においてのみ働きます。私たちの正常の細胞はこの自殺遺伝子(HSV-TK)を持っていませんから、たとえガンシクロビルが体内に入ってもなんら影響はありません。しかし、ヘルペスウイルスに感染した細胞(HSV-TK遺伝子を持っています)や人工的にHSV-TK遺伝子を持たせた細胞は、投与されたガンシクロビルを自ら毒性の強い物質に変えて死んでしまいます(自殺する)。こ

のように HSV-TK とガンシクロビルを組み合わせた自爆装置を取り入れたのが今回の遺伝子治療です。すなわち、ドナーリンパ球に前もって HSV-TK 遺伝子を導入しておき、万が一、重症の GVHD を発症した時にはガンシクロビルを投与することで、ドナーリンパ球を自滅させ GVHD を沈静化することを目標としています。この方法で重い GVHD を回避することができれば、GVHD を心配することなくドナーリンパ球を投与することが可能になり、現在、治療成績が思わしくない移植後に再発した白血病や骨髄異形成症候群の治療成績が改善する可能性があります。しかしながら、この治療法はまだ開発段階の治療法であり、本当にガンシクロビル投与によって GVHD を回避することができるのか、通常のドナーリンパ球輸注療法と比較して優れた治療効果が認められるのか、遺伝子導入に伴う危険性はないかなどの点に関しては、ごく限られたデータしかありません。そこで本研究はこの治療法の安全性および有効性について検討することを目的として立案されました。

4. 遺伝子導入の方法

ドナーリンパ球に HSV-TK 遺伝子を組み入れるためには、遺伝子を細胞内に運ぶ遺伝子の運び屋が必要です。これをベクターと呼びます。この運び屋にはいろいろな種類があり、今回使用する運び屋はレトロウイルスと呼ばれるウイルスをもとに作製されたレトロウイルスベクターです。もともとこのレトロウイルスはねずみにしか感染せず、ひとに感染することはありませんが、今回使用されるレトロウイルスベクターはヒト細胞にも感染できるよう改変されています。また、安全性を高めるために一度しか感染できないようにも改良されています。このレトロウイルスベクターにより、今回 2 つの遺伝子がドナーリンパ球に組み込まれるこ

とになります。

1つは HSV-TK です。これは「3. ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーリンパ球輸注療法」の項で説明したように、ガンシクロビルとの組み合わせで自爆装置として働く遺伝子です。もう1つは神経成長因子受容体と呼ばれる遺伝子です。これは本来は神経細胞の増殖に必要なものですが、今回はあくまでもウイルスベクター感染細胞に印をつけるために使用します(マーキングと呼びます)。理由を簡単に説明しますと、試験管内でドナーリンパ球にウイルスベクターを感染させても全部のリンパ球には感染せず、感染するのは全体の10〜20%程度です。つまり、80〜90%のリンパ球は感染せず、HSV-TK 遺伝子を持たないことになります。もし、この状態であなたにドナーリンパ球を投与した場合、GVHD 発症の際にガンシクロビルを投与しても自爆するリンパ球はごく一部で(10〜20%程度)、残り80%以上のリンパ球は死滅せず、GVHD の状態は続くことになります。このことを避けるためには、あなたに投与するリンパ球をできる限り HSV-TK 遺伝子が入ったリンパ球にしなければなりません。HSV-TK 遺伝子が入ったリンパ球のみを取り出すためには、ウイルスベクター感染リンパ球に印をつける必要があるのです。印のついたリンパ球は、抗体と呼ばれるものを用いて簡単に他のリンパ球(ウイルスベクターが感染していないリンパ球)から分離することができます。このように、あなたに投与するリンパ球を極力ウイルスベクター感染リンパ球(HSV-TK 遺伝子が入ったリンパ球)のみ(90%以上と考えられます)にすることを目的として使用します。

5. 期待される治療効果

HSV-TK 遺伝子導入ドナーリンパ球は、理論的にはガンシクロビル投与

によって生体内から排除されるため、GVHDを心配せずにドナーリンパ球を投与することができます。ドナーリンパ球輸注療法によって、現在、慢性骨髄性白血病の移植後再発症例の41~72%が再寛解に至ることより、ドナーリンパ球輸注療法は、少なくとも慢性骨髄性白血病においては標準的な治療法であると考えられています。しかしながら急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群においては、必ずしも満足のいく治療成績が上げられていません。今回の治療計画では、標準的なドナーリンパ球輸注療法とほぼ同数のリンパ球投与を計画しています。したがって、造血器腫瘍に対する治療効果は、従来行われてきたドナーリンパ球輸注療法と同等であると予想されます。さらに、今回計画している遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法の最大の特徴は、万が一、重症のGVHDが発症したとしても、ガンシクロビルを投与することによってドナーリンパ球を排除し、GVHDを沈静化することが可能であるという点にあります。つまり、従来のドナーリンパ球輸注療法で最大の弱点であったGVHDの合併を回避しつつ、抗腫瘍効果を発現させることが可能であると考えています。

6. 予想される副作用と危険性

(1)ドナーリンパ球輸注に伴う副作用

遺伝子導入ドナーリンパ球投与時に、発熱、悪寒、筋肉痛を認めることがあります。これらの副作用を防止するために、ドナーリンパ球輸注前に抗ヒスタミン剤などの薬を予防投与しますが、それでも症状が出現した場合には、主治医が適切に対処します。

通常のドナーリンパ球輸注療法では、ドナーリンパ球輸注後の血球減少が約20%の症例に認められることが報告されています。今回計画しているへ

ルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法においても、同程度の割合で血球減少が出現することが予想されます。血球減少は一過性のこともありますが、白血球が長期にわたって減少した場合には、感染症を合併することもあります。血球減少が持続した場合には、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の注射、輸血などにて対処しますが、重症の場合には再移植が必要になることもあります。

重症のGVHDが発症した場合には、ガンシクロビルという薬を点滴にて投与することによって自殺遺伝子を作動させ、GVHDを沈静化させます。理論的にはガンシクロビル投与によってGVHDは完全に消退するはずですが、臨床データの蓄積が充分ではありませんので、自殺遺伝子がうまく作動せず、重症GVHDが持続する可能性を完全には否定できません。万が一、自殺遺伝子がうまく働かない場合には、通常のGVHD治療法に準じた治療を行います。

なお、ドナーリンパ球輸注後に移植片対白血病(GVL)効果が十分に認められているにもかかわらず、重症GVHDが発症した場合には、止むを得ずGVHDの治療を優先させなければならない場合も想定されます。この場合にはガンシクロビルを投与してGVHDの沈静化を図りますが、同時に移植片対白血病(GVL)効果も抑制され、白血病細胞の増加につながる可能性があります。その場合には化学療法など別の治療法を選択することになります。

(2) ベクターの危険性

今回使用されるレトロウイルスベクターはねずみの細胞に感染するレトロウイルスから作製されました。このウイルスはモロニーマウス白血病ウイルスと呼ばれ、自然界でマウスに白血病を引き起こすウイルスです。このため、遺伝子治療用のベクターの作製においては安全性を高めるための種々の工夫がこのウイ

ルスになされました。たとえば、あらかじめ人工的に不完全なウイルスをつくり、完全なウイルス産生のためには数工程を経なければならぬようにしたり、一度感染すると二度と感染しないようにしたり、と極めて安全性を重視した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あなたの細胞の中に導入され、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否定できません。ここでは、レトロウイルスベクターによる副作用、危険性についてご説明いたします。

私たちの染色体の中には、がん遺伝子やがんの発生を抑制する遺伝子(がん抑制遺伝子)が存在します。遺伝子導入によって、がん遺伝子が活性化されたり、あるいはがん抑制遺伝子の働きが阻害される可能性が否定できません。もしこのようなことが起これば、遺伝子導入細胞が本来の性格を変えて、悪性化へと進むことが心配されます。一般に、ひとつのがん遺伝子の活性化、またはひとつのがん抑制遺伝子の障害だけで、がんになることはないと考えられています。発がんの危険性が増えることは予想されます。今回の遺伝子治療ではレトロウイルスベクターを用いますので、新たながんが発生する可能性は否定できません。実際、2002年10月にこのような症例があったことが報告されました。これは大事なことです。少し話が長くなりますが、詳しくご説明いたします。

問題となったのは、フランスで行われた X連鎖性重症複合免疫不全症(X-SCID)という重い免疫不全症に対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療です。この病気は免疫の機能、つまり感染などへの抵抗に重要な役割を果たすタンパク質(共通ガンマ鎖と呼ばれています)ができない、あるいは働かないために免疫を担うリンパ球がほとんどできないという病気です。この病気に対しては、これまでは健康な人の骨髄を移植する以外には有効な治療法がなく、骨髄移植を受けられなかったり、骨髄移植がうまくいかなかった場合には、重い感染

症のために乳児期に死亡することがほとんどでした。フランスのネッカー小児病院のフィッシャー博士らは、レトロウイルスベクターを用いて X-SCID 患者本人の造血幹細胞に正常な共通ガンマ鎖遺伝子を導入して患者へ戻す遺伝子治療を 1999 年 3 月より開始しました。これまでに 11 例の患者さんに遺伝子治療を行ったところ、9 例で治療が成功し、患者は重い感染症の心配なく普通の生活ができるようになりました。この結果は有名な学術雑誌に発表され、遺伝子治療の最大の成功例として世界中の注目を集めました。しかし、この遺伝子治療を受けた第 4 例目の患者さんが、急性リンパ性白血病(リンパ球のがん)を発症しました。この患者さんは 1999 年 10 月に生後 1 ヶ月で遺伝子治療を受けたところ、リンパ球が正常の人と同じレベルまで回復し、1999 年末よりは普通の生活を送っていました。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。この患者さん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。なぜこの患者さんが白血病になったのかはまだよくわかっていませんが、レトロウイルスベクターが白血病の発症に関与している LMO-2 という遺伝子の近くに組み込まれ、その結果この遺伝子を活性化してしまった可能性があります。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。この患者さん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、この患者さん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、今回おこったことを患者さん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。しかし、その後、2002年末に別の患者さんからも白血病が発症したとの報告がフィッシャー博士らからなされましたことから、米国では、最終的には X-SCID に対する遺伝子治療では白血病の発症が極めて高いと考え、X-SCID に対する遺伝子治療は現在のところ延期の状態となっております。しかし、X-SCID 以外の遺伝子治療では白血病の発症頻度は比較的低いと判断され、その実行に際しては危険性を充分にご説明した上で、遺伝子治療を続けても良いとの決定もなされております。

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。私たちが計画している遺伝子治療は、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。しかし、私たちは使用する細胞の違いから、今回の遺伝子治療で白血病が発症する確率はフランスの症例と比べて比較的低いものと考えます。それは、資料8に示しますように、フランスの遺伝子治療で用いられた細胞が造血幹細胞（CD34陽性細胞）と呼ばれる未熟な細胞で、極めて増殖力に富み、何かの原因で白血病化しやすい細胞であり、一方、私たちが今回用いる細胞は造血幹細胞から派生した末梢血リンパ球（T細胞）と呼ばれる成熟した細胞で、その増殖力が造血幹細胞と比べ極めて弱く、白血病になりにくい細胞だからです。また、ドナー様から末梢血リンパ球を回収する際に、末梢血内に存在するCD34陽性細胞を回収し、それに遺伝子を導入してしまう可能性も考えておかなければなりません。末梢血中に存在す

るCD34陽性細胞の数は極めて少なく(0.1%以下)、その大半は遺伝子を導入する際に増殖力を失ってしまいますので、これらCD34陽性細胞から白血病が発症する可能性は極めてゼロに近いものと考えております。私たちの研究結果からもあなたに投与する細胞の98%以上が末梢血リンパ球(T細胞)であることが示されています。さらに、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ことも十分に考えられます。ただ、未だ遺伝子治療は不明な点も多く、白血病の発症を完全には否定できませんので、もしあなたに遺伝子治療による白血病またはリンパ腫が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。

また、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と感染しないように作製され、安全性を高めるための種々の工夫がされています。しかしながら、このレトロウイルスベクターが自ら増殖をはじめ、この増殖ウイルスがあなたの身体に新たな白血病あるいはリンパ腫を引き起こす可能性を完全には否定できません。この可能性を最少にするために、厳しい安全性の試験に合格したウイルスベクターのみを使用し、ウイルスベクター感染ドナーリンパ球輸注後も、増殖ウイルス出現の検出を繰り返し行います。

(3) 導入される遺伝子の危険性

今回導入を予定している遺伝子はヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子と神経成長因子受容体遺伝子の2種類です。海外においてこれら遺伝子を用いた遺伝子治療は少なからず行われていますが、今までに遺伝子導入

にともなう重篤な副作用は報告されていません。ただ一つ問題点として、ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ遺伝子はヘルペスウイルス由来の遺伝子であり、ヒトにとっては異物であるため、免疫の機構によって生体内から排除されてしまう可能性があります。このことは、せっかく遺伝子導入したドナーリンパ球をあなたに投与しても、このリンパ球がすぐにいなくなってしまうことを意味します。この場合、遺伝子導入リンパ球を投与しても、十分な治療効果が得られない可能性があります。

(4) ガンシクロビルの副作用

ガンシクロビル(デノシン)は通常はサイトメガロウイルス感染症の治療薬として使用されますが、本臨床試験においては遺伝子導入細胞の自殺遺伝子を作動させる薬として使用します。つまり、遺伝子導入ドナーリンパ球輸注後に重症のGVHDが発症した際、ガンシクロビルを投与することによってGVHDを沈静化させます。ガンシクロビルの副作用として白血球減少、血小板減少がそれぞれ42%、19%に認められることが報告されています。また、腎機能障害を来す可能性があることも報告されています。ガンシクロビル投与に伴い血球減少が出現した場合には、輸血、顆粒球コロニー刺激因子などの投与によって適切に対処させていただきます。

7. サイトメガロウイルス感染時の対応

ガンシクロビルは本来、サイトメガロウイルス感染症の治療薬であります。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、このような場合にはガンシクロビルを投与しますが、ガンシクロビルを投与すると自殺遺伝子が作動し、遺伝子導入ドナーリンパ球は死滅します。従って、この時点で再

発白血病に対するドナーリンパ球輸注療法は断念し、化学療法等の他治療に移行することになります。たとえサイトメガロウイルス感染を来たしたとしても、重症ではないと主治医が判断した場合には、遺伝子導入リンパ球の死滅を回避するために、ガンシクロビルの代替薬剤であるホスカルネットおよび抗サイトメガロウイルス高力価γグロブリンの投与で対処することもあります。

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。

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。

9. 産児制限の協力

今回の遺伝子治療において、ドナー細胞へのウイルスベクター感染は試験管中で行いますので、あなたの身体の中にウイルスベクターそのものが直

接入ことはありません。しかし、「(2)ベクターの危険性」の項で述べたように、あなたの身体で新たなウイルスが出現してくる可能性は完全には否定できませんので、胎児への感染を防ぐための一定期間(5年程度)の避妊に御協力ください。

10. 秘密保持

あなたの診療記録および研究データは当院にて保存され、秘密は厳守されます。ただし、今回の治療は日本において初めて行われ、広く社会の注目するところですので、治療成績、副作用を公開することが原則になっています。この様な場合であっても、個人名が特定できないように配慮することをお約束いたします。

11. 費用負担

本研究にかかる費用のうち、ウイルスベクター、遺伝子導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治療にかかる費用は健康保険または校費負担が適用されますので、通常のドナーリンパ球輸注療法を受ける場合に比べて、あなたに余分な負担がかかることはありません。

同意書

(患者用)

筑波大学附属病院長 殿

私は「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」の研究について、その目的、方法、その成果並びに合併症について十分な説明を受けました。また、本法を受けることに同意しなくても何ら不利益を受けないことも確認した上で、本法による治療を受けることに同意いたします。

ただし、この同意は、あくまでも私自身の自由意志によるものであり、随時撤回できるものであることを確認いたしております。

平成 年 月 日

患者 住所
氏名

印

生年月日

代理人 住所
氏名
生年月日

印

「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」の研究について、書面及び口頭により平成 年 月 日に説明を行い、上記のとおり同意を得ました。

説明者 所属
氏名

印