

胞の一部を SRL 社に送付し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。

尚、RCR テストにおける PG-4 S⁺L⁻テストは最終結果が判明するまで約 4 週間かかるため、患者投与に際しては逆転写酵素活性が測定感度以下ならびに PCR による env 遺伝子が増幅されないことを確認の上、調製細胞を投与できるものとする。ただし、後に判明した PG-4 S⁺L⁻テストにて陽性が確認された場合は、即座に患者末梢血ならびに血漿を用いた逆転写酵素活性の測定、PCR 法による env 遺伝子の増幅、PG-4 S⁺L⁻テストを行い、いずれの一つでも陽性と判明した場合は GVHD 時と同用量のガンシクロビルを投与し、遺伝子導入細胞を死滅させる。更に抗ウイルス剤等も併用し、最善の治療を行う。そして、上記検査がすべて陰性化するまで患者を外界との接触を断った個室にて管理する（「遺伝子組換え生物等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づく）。その過程でリンパ腫を含む異常細胞の増殖が確認された場合、種々の検査結果を基に最適な治療法を選択し、治療を開始する。患者細胞を用いた検査にて陰性と判明した場合でも定期的に野生型ウイルスの存在を確認する。

2. 細胞の RCR テスト (*Mus dunni* 細胞との共培養後の PG-4 S⁺L⁻テスト、逆転写酵素活性、env 遺伝子。治療開始時の RCR の

胞の一部を SRL 社に送付し、以下の検査を行うことで安全性を確かめる。安全性が確認されるまで遺伝子導入細胞は-80℃で保存され、安全性が確認された後に使用される。

2. 細胞の RCR テスト (*Mus dunni* 細胞との共培養後の PG-4 S⁺L⁻テスト等)

有無は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う)

3. 上清中の RCR テスト (*Mus dunni* 細胞への感染後の PG-4 S⁺L⁻ テスト、逆転写酵素活性、env 遺伝子。治療開始時の RCR の有無は逆転写酵素活性、env 遺伝子の有無によって行う))

3. 上清中の RCR テスト (*Mus dunni* 細胞への感染後の PG-4 S⁺L⁻ テスト等)

⑥ 現在まで当院で実施した前臨床研究の2回及び8症例に対する9回の遺伝子導入細胞の調整においてRCRは検出しておらず、また、今後もS⁺L⁻テストにおいて安全性を確認した同一ウイルスを使用し、さらには同一の臨床試験を行っているイタリアH. S. Raffaele研究所においてもEnv PCRをもって治療を開始していることから、次症例より投与前のRCR有無の確認検査を「逆転写酵素活性ならびにenv 遺伝子の有無」をもって行いたい。この申請変更の最大の理由は、PG-4 S⁺L⁻テスト細胞が細胞を用いたRCR assayであるためきわめて時間がかかり（およそ1ヶ月程度かかる。一方、逆転写酵素活性ならびにenv 遺伝子の検査は1週間以内で結果が得られる）、その期間に再発白血病が急激に進行し、治療のタイミングを逸する可能性が極めて高いためである。投与前の細胞ならびに上清を用いたPG-4 S⁺L⁻テスト細胞は並行して行う。

(2) 9-2-2. 再発の定義

「再発」を以下の1-2のごとく定義する。

1. 異常芽球の増加が光顕上明らかな場合
2. 染色体核型解析、FISH、PCRなどの検査法によって腫瘍細胞特異的な異常が検出される場合

○ より治療効果が期待できる分子再発などの早期再発例を含めるため。

(3) 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

(2) 10-2-2. 再発の定義

「再発」を以下の1-4のごとく疾患別に定義する

1. CML慢性期再発

染色体解析またはFISH法で異常クローンの存在が明らかであるが、芽球の増加を認めない場合 (cytogenetic relapse、hematological relapse とも含む)。

2. CML移行期および急性転化時再発

異常芽球の増加が光顕上明らかな場合

3. PH1陽性ALLの細胞遺伝学的再発 (cytogenetic relapse)

PH1陽性ALLにおいて、染色体検査、FISH、PCRの何れかの方法で異常クローンの存在が明らかになった場合

4. AML, ALL, MDSの血液学的再発 (hematological relapse)

異常芽球の増加が光顕上明らかな場合

(3) 10-5-3. 他の抗白血病療法の併用

以下の場合には主治医の判断で他の抗白血病療法を併用、または追加してもよい。

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。

1. 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。

(4) 9-5-5-3. RCRの危険性

本臨床研究においてRCRが出現する可能性は極めて低い。また、たとえRCRがPCR等で検出されても、マウス由来のパッケージング細胞株より産生されるレトロウイルスはヒト補体により破壊されるので、ウイルス血症は一過性に終わる可能性が高いが、ヒト細胞からRCRが出現した場合、悪性リンパ腫を発症する可能性も否定できないので、患者の経過を注意深く観察して対処する。

なお、筑波大学附属病院では別添10のように現在まで10回を超える遺伝子導入操作を行ってきているが、調製した細胞ならびに培養上清、患者血漿にRCRを検出したことはない。

(5) 9-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前

2. 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。
3. 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。

(4) 10-5-5-3. RCRの危険性

本臨床研究においてRCRが出現する可能性は極めて低い。また、たとえRCRがPCR等で検出されても、マウス由来のパッケージング細胞株より産生されるレトロウイルスはヒト補体により破壊されるので、ウイルス血症は一過性に終わる可能性が高いが、ヒト細胞からRCRが出現した場合、悪性リンパ腫を発症する可能性も否定できないので、患者の経過を注意深く観察して対処する。

(5) 10-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前

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。

○ Env の発現 (RNA) を検討するのではなく、provirus の存在 (genome) の有無を確認する。

(6) 9-5-6-1-2. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後
2. RCR 出現の可能性を否定するため、患者抹消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。

(7) 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

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 遺伝子発現の有無を検討する。

(6) 10-5-6-1-2. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与後
2. RCR 出現の可能性を否定するために、患者抹消血単核球を材料として、逆転写酵素活性、env 遺伝子発現の有無を検討する。

(7) 10-5-6-1-3. 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、PCR、FISH などの方法を駆使して、残存病変を評価し、効果判定に付記する。

最優先となった検査の減少率をもとに判定する。

3 別添1-1「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)」

○ 繰り返し投与用の説明同意書も作成し別添資料として2種類に分ける。以下のとおり、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」および「11. 費用負担」の内容を被験者に健康被害が発症した際の費用負担も含め修正。
ドナーの説明同意書も費用負担の内容を修正。

- (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

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)」

- (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。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。ただ、同様の治療を行っているイギリスのグループでは10例を超える治療を行っているにもかかわらず、1例も白血病の発症をみていません。このような白血病の発症の報告を受け、一時的にレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は見合わせられましたが、現在

(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っていませんが、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、

では全世界的に、遺伝子治療が与える利益がその危険性より大きいと予想され、また、治療を受けられる方（ならびにそのご家族）がこれら情報を十分に正しく理解した場合には、ご本人（あるいは後見人）の意志により行うことが再びできるようになりました。

1990年、アデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全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

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

遺伝子を用いた遺伝子治療が現在までに世界中で104名の方に行われており、このような副作用は全く認めておりません。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、白血病やその他の発症などの副作用を認めておりません。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。

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)。直ちに適切な処置を行います。

(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。