

HLA 半合致以上の血縁ドナーから作成した
複数ウイルスに対する抗原特異的 T 細胞を用いた
造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する細胞療法

同意説明文書

責任医師 高橋 聡
東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科 准教授

連絡先
住所 〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
電話番号 03-5449-5543

平成 30 年 4 月 10 日改訂 第 4 版

改訂日記録	版数
平成29年5月16日 作成	第1版
平成29年6月14日 改訂	第2版
平成30年2月15日 改訂	第3版
平成30年4月10日 改訂	第4版

内容

1.	はじめに.....	3
2.	この研究の目的.....	4
3.	この研究に至った経緯および背景.....	4
3.1	あなたの病気について（病気と一般的な治療法の説明）.....	4
3.2	試験薬について.....	7
3.3	国内外の状況と、細胞調製方法の違い.....	8
4.	この研究の方法.....	9
4.1	この研究のデザイン.....	9
4.2	参加基準について.....	10
4.3	研究のスケジュール.....	11
5.	この研究への参加予定期間.....	14
6.	この研究へ参加する人数.....	14
7.	この治療によって予測される利益と不利益について.....	14
8.	この研究に参加されない場合の他の治療方法について.....	15
9.	健康被害が起きた場合の補償と治療について.....	16
10.	この研究への参加は自由意思であること.....	17
11.	同意はいつでも撤回できること.....	17
12.	この研究に関する新たな情報の提供について.....	17
13.	この研究への参加を中止させていただく場合の条件.....	17
14.	個人情報の保護について.....	18
15.	この研究の結果が公表される場合もプライバシーは守られること.....	18
16.	記録の閲覧について.....	19
17.	この研究へ参加していただく場合の費用負担について.....	19
18.	この研究に関連して起こりうる利害の衝突に関して.....	19
19.	この研究中に守っていただくこと.....	20
20.	この研究の責任医師 相談窓口の連絡先.....	20

1. はじめに

患者さんに最善の治療を提供するためには、新しい治療法の研究・開発の取り組みが必要になります。病気の治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。

新しい治療法や薬が病気に対して効果があり安全であるかどうかを、実際に患者さんに協力していただいて調査することを「臨床試験」と言います。

臨床試験は、実験室での、あるいは実験動物などを使った研究で有望であった治療薬が安全であるかどうかを確認することが目的となる第Ⅰ相試験から始まり、その治療がどれだけ効果的かを調べる第Ⅲ相試験まで、目的によって第Ⅰ相～第Ⅲ相に分けられています（図1）。この臨床試験は第Ⅰ相試験にあたります。また、この臨床試験は、厚生労働省から医薬品や医療機器として製造・販売の承認を得るために行われる臨床試験（いわゆる治験）とは異なります。この臨床試験はそのまだ前の段階の研究になります。

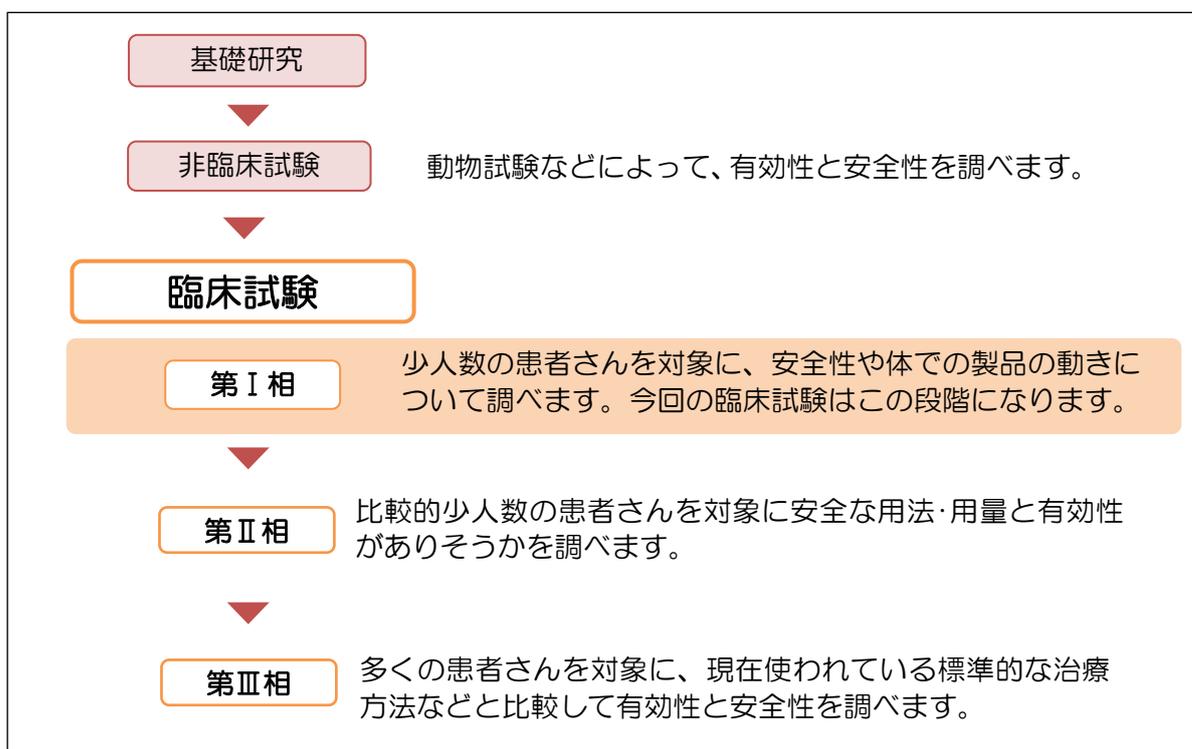


図1 臨床試験の流れ

臨床試験は、通常の治療と異なり、十分な効果や安全性が確認されておらず研究的な側面を持っています。そのため、患者さんの安全や権利を守るために

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」という法律に従い、綿密な計画が立てられ、細心の注意をはらいながら行われます。試験の内容については、東京医科歯科大学特定認定再生医療等委員会、東京医科歯科大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の審査・承認を受け、厚生労働大臣に計画を提出した臨床試験だけが実施されます。

これから本臨床試験の内容について、あなたに詳しく説明いたしますが、この研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。

2. この研究の目的

造血細胞移植後には免疫力・抵抗力が落ちて、様々なウイルスによる感染症にかかりやすくなります。しかし、ウイルス感染症に対し、抗ウイルス薬による治療を行っても、十分な効果が見られない場合があります。またウイルスに対して効果的な治療法がない場合もあります。そのような患者さんに対する治療法として、ウイルスに感染した細胞を、捕まえ殺すことができる「ウイルス特異的 T 細胞」を投与する治療法が開発されています。

この臨床研究の目的は、造血細胞移植後に難治性（標準的な抗ウイルス薬などの治療法によって十分な効果がみられない）ウイルス感染症を発症した患者さんに、ウイルス特異的 T 細胞を安全に投与できるかどうかを明らかにすることです。また、副次的な目的としてその効果についても検討を行います。

3. この研究に至った経緯および背景

3.1 あなたの病気について（病気と一般的な治療法の説明）

あなたは造血細胞移植を受け、その後ウイルス感染症を発症しています。現時点で標準的とされる治療を受けましたが、その効果は十分ではありません。ウイルス感染症としては下に記載するもののうち、1つかそれ以上の数のウイルスに感染しています。まず、それぞれのウイルス感染症に対する今までの治療法とその問題点について説明させていただきます。

以下に、あなたがかかっているウイルスについては番号に○をつけて示します。

(1) サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス（以後 CMV と記載します）は、通常は幼少時期に感

染した後、潜伏感染の状態(症状を現さず体の中にウイルスが潜んでいる状態)となっています。造血細胞移植後に問題となるCMV感染症の多くは、この潜伏感染しているCMVが再活性化(再び体の中でウイルスが増殖を始めること)し、肺炎、胃腸炎、網膜炎、視神経炎などを引き起こします。

《治療法》

多くはガンシクロビルやホスカビルといった抗ウイルス薬が効果を示します。

《問題点》

抗ウイルス薬が十分な効果を示さなかったり、抗ウイルス薬の副作用で、効果があっても続けられなかったりする場合があります。

(2) エプスタイン・バー (EB) ウイルス感染症

エプスタイン・バーウイルス(以後EBVと記載します)は、通常は成人になるまでの間に感染し、軽い症状が出た後、B細胞という血液の中にあるリンパ球の一種に潜伏感染します。造血細胞移植後のEBV感染症の多くは、この潜伏感染しているEBVの再活性化によるもので、移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)という病気をもたらすことがあります。PTLDでは肝臓、脾臓、リンパ節といった臓器において、EBVに感染したB細胞(リンパ球の一種)が増え、それに対して身体が反応して発熱を起こすなどの症状が出ます。このPTLDは造血細胞移植後患者さんの約1%程度で発症します。

《治療法》

「リツキシマブ」という薬が多くの患者さんで効果を示します。

《問題点》

病気の種類によっては「リツキシマブ」の効果が期待出来ない場合があります。また、リツキシマブは正常なB細胞を約半年間、減らしてしまう(そのため感染症に対する抗体が作れなくなり、感染しやすくなる)という問題があります。

(3) アデノウイルス感染症

アデノウイルス(以後ADVと記載します)は「風邪症候群」の原因ウイルスの1つで、多くの種類があります。種類によって結膜炎、胃腸炎、膀胱炎など異なる症状を引き起こします。ADVは症状がなくなった後でも数ヶ月程度体内に潜伏感染し、造血細胞移植後に再活性化することがあります。健康な方ではADV感染症が重くなることは稀ですが、免疫力が低下していると重症化することがあり、肺炎、出血性膀胱炎、腎炎、大腸炎、肝炎、脳炎などを引き起こす危険性があります。

《治療法》

日本では承認されている(厚生労働省で治療薬として認められている)抗ウイルス薬はありません。シドフォビルという薬を輸入し使用することがありま

すが、効果についてはまだ十分明らかになっていません。ビダラビン、リバビリンといった抗ウイルス薬が用いられることもあります。これらも有効性は明らかではありません。一般的には、症状に合わせて症状を良くするための対症療法が行われます。

《問題点》

対症療法のための治療では効果が不十分な場合、効果が明らかになっている抗ウイルス薬がありません。

(4) BK ウイルス感染症

BK ウイルス（以後 BKV と記載します）は、多くの人は10歳頃までに感染し、その後、潜伏感染の状態となります。免疫力が低下すると、ウイルスが再活性化し尿検査でウイルスが検出されることがあります。造血細胞移植後でも50%前後の方でBKVが検出されますが、症状がなく無治療で良くなっていくことがあります。しかし、出血性膀胱炎を起こした場合などは治療が必要になることがあります。

《治療法》

ADV 感染症と同様に、日本では承認されている（厚生労働省で治療薬として認められている）抗ウイルス薬はありません。シドフォビルという薬を輸入し使用することがありますが、効果についてはまだ十分明らかになっていません。対症療法を中心とした治療が行われます。

《問題点》

効果が明らかになっている抗ウイルス薬がなく、標準的な治療が定められていません。

(5) ヒトヘルペスウイルス6型感染症

ヒトヘルペスウイルス6型（以後 HHV6 と記載します）は幼児期の突発性発疹の原因となるウイルスです。感染後は、潜伏感染の状態となり、造血細胞移植後は再活性化して、いろいろな病気を起こします。中でも、辺縁系という記憶などを司る大脳に炎症が起こる辺縁系脳炎が一番問題になります。短期記憶障害や健忘、時間や場所がわからなくなるなどといった症状から始まって、進行すると意識障害や全身性けいれんを生じることもあります。また、治癒しても記憶障害が後遺症として残ることがあります。

《治療法》

海外で標準治療とされるホスカルネットあるいはガンシクロビルという薬を用いて治療が行われます。

《問題点》

辺縁系脳炎が疑われた場合、早期に有効な治療が必要となりますが、腎臓への毒性といった副作用が問題になることがあります。

いずれも代表的な治療法について説明をさせていただきました。記載した治療法以外で、あなたに対して現在行っている治療がある場合は、別途説明させていただきます。

3.2 試験薬について

T細胞はリンパ球の一種で、その働きの1つに、体の中にウイルスなどの異物が入ってくると、攻撃して退治する働きがあります。T細胞はウイルスなどの異物についている特定の目印を認識して攻撃します。このように特定の目印を認識できるT細胞を「特異的T細胞」といいます。このT細胞の働きは、ウイルスを排除する上で大切な役割を果たしています。

今まではウイルスに対する特異的T細胞を調製するためには、ウイルスに感染した細胞を用いたり、1～2ヶ月をかけて抗原提示細胞というT細胞の教育係の細胞を作ったり、培養に特別な技術を用いる必要がありました。技術的に難しく、用意するのに時間がかかり、安全性にも懸念があるなど、実際に難治性ウイルス感染症患者さんがいるときに、すぐに用意して投与する、といった状況にはまだまだ遠いという段階でした。今回、私たちは新しい方法を用いて、比較的簡単にまた短期間にウイルス特異的T細胞を用意する方法を開発し、上記で説明した造血細胞移植後にかかりやすい5つのウイルスに対して反応する複数ウイルス特異的T細胞を調製しました。

《複数ウイルス特異的T細胞の調製方法》

- (1) あなたの血縁者（造血細胞移植の提供者（ドナー）の場合と、そうではない場合があります）から血液を50mL程度採取します。
- (2) 採取した血液から単核球というリンパ球や単球などが含まれる細胞を分離します。
- (3) 分離した細胞と、ウイルスの抗原（免疫細胞が認識するタンパクなど）を細かく同じ長さに分断した合成ペプチド、インターロイキン4（IL-4）、インターロイキン7（IL-7）といった免疫細胞を刺激する物質を共に10日から14日程度かけて培養します。

《複数ウイルスに反応するT細胞を用いる理由》

今回の治療法の特徴として、あなたが現在感染しているウイルスだけでなく、感染する可能性があるウイルスに対して反応する特異的T細胞を投与するという点があります。これは、造血細胞移植後には、複数のウイルスに同時に、あるいは連続してかかることがしばしば認められるからです。

造血細胞移植後に免疫力（微生物と戦う力）が十分に回復するまでには時間がかかります（様々な免疫の働きがありますが、一部の機能の回復には1年以上かかるとされています）。また免疫抑制薬を使っていると、やはり感染症を起こしやすくなります。その間には複数のウイルスに同時にかかることもありますし、また1つのウイルスにかかったあと、別のウイルスにかかることもあります。今回試みる治療法では、最初に1つ（あるいは2つ以上）のウイルスの治療がうまく行かなかったときに、他のウイルス感染症が発症する恐れも一気になくすことを目指しています。

3.3 国内外の状況と、細胞調製方法の違い

ウイルス特異的 T 細胞治療は、国内では名古屋大学医学部附属病院で実施されています。名古屋大学では、第三者の提供者（ドナー）から、CMV あるいは EBV 単独のウイルスに対する特異的 T 細胞を調製し、それを投与する臨床試験を行っています。本研究と異なり日本人に多い型の HLA^{*1} をもつ患者さんが対象となっています。また、名古屋大学において以前行っていた、造血細胞移植ドナーから用意した、EBV 特異的 T 細胞治療、CMV 特異的 T 細胞治療では、有効性を示した一方、懸念されている副作用の1つである GVHD^{*2} が悪くなることはありませんでした。

海外では米国の Baylor 医科大学などを中心に複数ウイルス特異的 T 細胞治療が行われています。簡単に本研究との違い及びその報告について表1に記載しました。

表1 海外からの報告

区分	本研究	Leen 博士ら	Gendermann 博士ら	Papadoulou 博士ら
ドナー	血縁者 ※造血細胞移植ドナーか否かは問わない	健常人	健常人	造血細胞移植ドナー
HLA ^{*1} 合致度	3/6(4/8) 以上	1/6~4/6	1/6 以上	3/6~6/6 (ドナー)
効果		50名中37名でウイルス量の減少もしくは臨床症状改善	10名中7名が完全寛解	8名中8名がウイルス量減少等の治療効果あり
副作用		急性 GVHD ^{*2} 増悪: 8例 慢性 GVHD ^{*2} 発症: 1例 TMA ^{*3} 2例	局所紅斑 1例 GVHD ^{*2} なし	急性 GVHD ^{*2} 発症: 1例 TMA ^{*3} 2例

海外での臨床試験の結果からは、一定の効果を示し、今のところ GVHD^{*1} な

どの有害事象は少ないことが報告されています。一方、TMA^{※3}などの有害事象も認められています。TMA^{※3}は造血細胞移植後約10%の患者さんに発症し、移植に用いられる免疫抑制薬によるものと推察されており、特異的T細胞投与との直接的な因果関係はまだ明らかではありません。

※1：HLA

HLAはHuman Leukocyte Antigen＝ヒト白血球抗原の略で、白血球の血液型のようなものです。HLAはA,B,C,DR,DQ,DPなど多くの抗原の組み合わせで構成されその種類は数万通りと言われています。造血細胞移植や臓器移植では、自分のHLAのタイプに合わないものはすべて異物と認識して攻撃を始めてしまうため、HLAの適合性が重要視されます。

なお、親子ではHLA-A,-B,-C,-DR（おのおの2つずつ）の合計8つの組み合わせのうち、最低半分（4つ）が合っていて、5つや6つ合っていることがあります。きょうだいでも同じように、半分以上合っていることがあります。この臨床試験のタイトルに示すように、これを「HLA半合致以上」と呼んでいます。

※2：GVHD

GVHDは日本語では移植片対宿主病といいます。白血球は自分以外を敵と見なして攻撃する性質を持っており、移植されたドナーの造血幹細胞がうまく患者に生着すると、患者の体の中をドナーの白血球が回るようになります。すると、このドナーの白血球にとっては、患者の体は「他人」とみなされますから、免疫反応を起こして患者さんの体を攻撃してしまいます。この現象による病気をGVHDといい、皮疹、下痢、肝障害等のさまざまな症状を引き起こします。

※3：TMA

TMAは日本語では移植関連血栓性微小血管障害症といい、移植後の重大な合併症の1つです。消化管などのごく細い血管が詰まって、血便などの症状がでるものです。

4. この研究の方法

4.1 この研究のデザイン

この臨床試験は、第I相試験です。複数ウイルス特異的T細胞の適切な投与量を決定するため、少ない投与量（体表面積(m²)あたり1000万個）から投与をはじめ、責任医師や効果安全性評価委員会^{※1}により安全性が確認されれば、

体表面積(m²)あたり 2000 万個、体表面積(m²)あたり 5000 万個と投与量を増やしていきます。

各投与量において、3人に投与を行い、問題となる副作用がでなければ、次の用量を新たな3人に投与します。3人のうち1人に問題となる副作用が発生した場合には、同じ投与量を新たに3人の患者さんに投与します。ある投与量で2人に問題となる副作用が発生した場合は、その時点で、その投与量の1つ前の投与量が適切な投与量となります。最も少ない投与量において、2人に問題となる副作用が発生した場合、この臨床試験は中止になります。

※1：効果安全性評価委員会

第三者的な立場から、臨床試験の進行や安全性などを審査し、臨床試験の継続、変更または中止を提言することを目的として設置される委員会

4.2 参加基準について

この研究に参加いただける方は、以下の基準をすべて満たしている方です。

- 1) 同種造血細胞移植歴を有する(過去36ヶ月以内)。また移植後30日以降である。
- 2) 標準療法を行ったにも関わらずADV, BKV, CMV, EBV, HHV6感染症のいずれか1つ以上が持続している。
- 3) 登録時の状況として、急性GVHDがグレードⅡ以下で安定しており、ステロイドの投与量はプレドニゾン0.5 mg/kg/日以下である。
- 4) 登録時の状況として、慢性GVHDが中等症以下で安定しており、ステロイドの投与量はプレドニゾン0.5 mg/kg/日以下である。
- 5) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者さん本人の自由意思による文書同意が得られた方(20歳以上)、同様に十分な説明を受けた上、十分な理解の上、患者さん及び代諾者の自由意思による文書同意が得られた16歳以上20歳未満の方、あるいは親(または親権者)からの文書同意が得られた小児患者さん(なお小児患者さんでは年齢にあわせてできるだけ理解を得るように努めます)。
- 6) 小児以外で代諾者を必要とする場合は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則に従い、代諾者からの文書同意が得られた方。

また、以下の項目のうち、いずれかに当てはまる方は参加していただけませんので、あらかじめご理解ください。

- 1) 登録前28日以内に抗T細胞グロブリン、Campath-1H（T細胞に対する抗体）、又はその他の免疫抑制に働く抗T細胞モノクローナル抗体が投与された。
- 2) 本研究による治療をおこなおうとするウイルス感染症以外に制御不能な感染を有する。
- 3) 登録前28日以内にドナーリンパ球注入（DLI）を受けた。
- 4) 通常免疫抑制薬（プレドニゾンについては0.5 mg/kg以下）にて制御できない活動性の急性GVHDグレードIII-IVあるいは慢性GVHDを有する。
- 5) 悪性腫瘍の既往がある（最終治療から5年以上再発なく経過の場合、若しくは消化管または皮膚腫瘍で治癒的切除が行われた場合は除く）
- 6) 心機能の低下（心エコー検査で駆出率が40%以下）を認める。
- 7) 担当医師により本研究の対象として不適格と判断された。

4.3 研究のスケジュール

《適格性の確認》

本臨床試験へ参加する事に同意いただいた場合、まず、あなたがこの臨床試験へ参加する基準を満たしているかどうかを確認するための診察や検査を行います。診察や検査の結果を「適応判定委員会」にて、あなたが本臨床試験の参加の基準を満たしているかどうかを審査します。審査の結果、基準を満たしていないことがわかった場合には、この臨床試験には参加できません。

《ドナーからの血液の採取》

適応判定委員会で適格であると判断された場合、ドナーの方に本臨床試験の内容を説明します。ドナーの方から同意が得られたら、ドナーの方の適格性検査を行い、同様に「適応判定委員会」にて本臨床試験への参加の基準を満たしているかどうか審査を行います。適格と判断された場合、血液を採取し、複数ウイルス特異的T細胞の調製を行います。

《試験薬の投与》

原則として1回だけの投与を考えていますが、効果があるものの、ウイルスがまだあなたの身体に残存していたり、症状が残っていたりする場合には、2週間以上の間隔で4回までの追加投与を行う場合もあります。試験薬は、点滴にて30分以上かけて静脈内に投与します。

以下の表に適格性検査で実施する検査項目や、試験薬投与後の検査スケジュールを示しました。

研究のスケジュール（1） 投与2週後まで

項目	適格性 検査	細胞調製 期間	投与前日	投与日	投与 1週後	投与 2週後
入院・受診	○	○	○	○	○	○
同意取得	○					
患者背景の確認	○					
診察	○	○	○	○	○	○
併用薬の調査	○	○	○	○	○	○
有害事象関連項目				○	○	○
急性 GVHD の評価	○	○	○	○	○	○
慢性 GVHD の評価	○	○	○		○	○
血圧・脈拍・体温・SpO ₂ ¹⁾	○	○	○	○	○	○
身長・体重	○					
採 血	臨床検査	○	○		○	○
	ウイルス検査 ²⁾	○	○	○	○	○
	ウイルス特異的 T細胞検査					○
	アロ反応性検査				○	
採尿	○	○	○		○	○
心電図	○					
心エコー	○					
効果判定					○	○

研究スケジュール（2）投与終了以降

項目	最終投与後からの経過期間								中止時
	3週	4週	5週	6週	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	
入院・受診	○	○	○	○	○	○	○	○	○
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬の調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象目	○	○	○	○	○	○	○	○	○
急性GVHDの評価	○	○	○	○	○	○		○	○
慢性GVHDの評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧・脈拍・体温 ・SpO ₂ ¹⁾		○		○	○	○	○	○	○
採血	臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○
	ウイルス検査 ²⁾	○	○	○	○	○		○	○
	ウイルス特異的 T細胞検査		○			○			
	アロ反応性検査								
採尿	○	○	○	○	○	○	○	○	○
効果判定	○	○	○	○	○	○		○	○

1) 経皮的動脈血酸素飽和度

2) 血液あるいは感染局所（例えば尿や喀痰など）で、ウイルスがいるかどうか（定性）を検査し、またどのくらいの量（定量）かを調べます。当該ウイルス以外にヒト単純ヘルペス1型（HSV1）、同2型（HSV2）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ヒトヘルペスウイルス7型（HHV7）、JCウイルス（JCV）、パルボウイルスB19（Parvovirus B19）も測定します。

各検査での採血量は下記の表の通りです。

各検査での採血量

検査項目	1回あたりの採血量	採血回数	試験全体での採血量
臨床検査	約15mL	16回	約240mL
ウイルス検査	約1mL	18回	約18mL
ウイルス特異的 T細胞検査	約10mL	6回	約60mL
アロ反応検査	約10mL	1回	約10mL

※採血回数と試験全体での採血量は試験薬を2週間ごとに4回投与した際に、想定される量を記載しています。

5. この研究への参加予定期間

あなたのこの研究への参加予定期間は、あなたがこの研究への参加に最初に同意されてから試験薬の最終投与後1年までを予定しています。

また、臨床試験終了後も試験薬投与後の安全性や臨床効果を見るため、試験薬最終投与後10年間は年に1回外来に来院いただき診察を受けていただきます。

6. この研究へ参加する人数

この研究には、最低2名、最大18名が参加する予定です。

7. この治療によって予測される利益と不利益について

《この治療によって予測される利益》

この治療により、抗ウイルス薬などの標準的治療で効果がなかったあなたのウイルス感染症が軽快・改善する可能性があります。その効果は現時点では未知です。

《この治療によって予測される不利益》

投与した複数ウイルス特異的T細胞によるGVHDがあげられます。投与する細胞は少ないのですが、今までの報告でも軽微ではありますが、GVHDが増悪した症例が報告されています。またその他の有害事象として移植関連血栓性微小血管障害症があげられています。このような症状が出現した場合には、程度に応じてそれぞれに対する標準的な治療を行います。

細胞を増やす過程で、染色体異常が生じ腫瘍化することが理論上は想定されますが、今までリンパ球を増やして投与した治療においてそのような報告はありません。

また、もし血縁者であるドナーから培養したウイルス特異的T細胞が決められた基準に達しなかった場合には、細胞を投与することはできません。このような場合は、「8.この研究に参加されない場合の他の治療方法について」で説明する他の治療を行います。私たちの細胞治療を希望して研究に参加して下さった方には、身体的負担と精神的負担をかけることになって大変申し訳ないのですが、ご理解いただけますようお願いいたします。

ただし、培養したウイルス特異的T細胞が決められた基準に達しなかったとしても、次に示す①～③のいずれかにあてはまる場合、試験的に投与を行うこ

ともできます。その場合、他に標準的な治療法がない方を対象とした試験であることや過去の報告などから投与を行うことの利益と不利益を説明した上で、試験薬の投与を行うかあなたに改めて確認いたします。

- ① 1 回分の投与細胞数を確保でき、生細胞率（生きている細胞の割合）が60%以上の場合：

投与細胞数や生細胞率が決められた基準に達していないため、効果が得られる可能性が低下することが予想されますが、副作用は通常の投与時と変わらないと考えられます。

- ② 投与細胞にEB ウイルス（EBV）が潜伏感染※（感染力なく体内に潜んでいる状態）しているが、活性化していない（活性化の指標である遺伝子が検出されていない）場合：

EBVは成人の90%以上に潜伏感染していることや活性化していなければ感染力はないと考えられることから、投与可能と考えています。なお、EBV や EBV による病気（PTLD）、その治療法についての詳細は「3. 1 あなたの病気について（2）EB ウイルス感染症」をご覧ください。

- ③ 投与細胞にヒトヘルペスウイルス 7 型（HHV7）が検出された※場合：

HHV7 もEBVと同様に成人の90%以上に潜伏感染していることや造血幹細胞移植後にも40%以上の症例で検出されること、移植後の感染症におけるHHV7の関与が不明であることから、HHV7 が検出されたとしても投与に問題はないと考えています。なお、HHV7 感染症が認められた場合、適応が認められていませんが、ガンシクロビルやホスカルネットによる治療を行います。

②③に関しては、想定外に重症化する場合がありますが、その際は適切な治療を行い、改善に努めます。

※ 投与細胞からウイルスが検出される理由について

投与細胞は、活動性のウイルス感染がなく感染症の症状がないドナーの細胞から作成されていますが、作成された投与細胞からウイルスが検出されることがあります。これは細胞の作成中に新たにウイルスが感染したのではなく、ドナーの細胞に検出されない程度のウイルスが潜伏感染していたところに培養による刺激が加わり、ウイルスが検出される程度にまで増えたことによると考えられます。ウイルスが検出された場合は別の検査でウイルスが活性化していないことを確認しています。

8. この研究に参加されない場合の他の治療方法について

抗ウイルス薬治療の継続、抗ウイルス薬の変更、免疫抑制薬の減量、状態を

出来るだけ保つための支持療法を行います。

免疫抑制薬の減量は最初に行われる方法ですが、さらなる減量により免疫の回復を図ることができます。しかし、その場合には GVHD の発症が問題になります。

抗ウイルス薬はウイルスの種類により異なりますが、例えば CMV 感染症でガンシクロビル、ホスカビル抵抗性の場合にはシドフォビルを他の臨床研究として実施することも考慮に入れることがあります。

BKV 出血性膀胱炎では、膀胱内への粘膜保護薬やプロスタグランジンの投与、高圧酸素治療などを複合的に用いた保存的治療を行うことができます。一部についてはやはり臨床研究として行われます。

EBV 関連リンパ増殖症候群ではドナーからリンパ球を得て投与する、ドナーリンパ球輸注 (DLI) を行うことができる場合があります。骨髄移植推進財団を経た非血縁ドナーの場合は DLI 投与の申請が行えます。また血縁ドナーの場合にも同意をえて、DLI が実施可能です。一方で GVHD などの有害事象が多いことが報告されています。臍帯血移植の場合には DLI は行えません。

HHV6 感染症ではガンシクロビルとホスカビルの併用などが方策の 1 つとして考えられます。

いずれの場合にも、ウイルスの種類や、ご病状、感染部位などに合わせて共に他の治療法について考え、提示をさせていただきます。

9. 健康被害が起きた場合の補償と治療について

この研究に参加して、もし普段と違った症状、異常を感じたら、すぐに担当医師に申し出てください。適切な処置または治療を行います。

また、この研究に参加したことによって、あなたに何らかの健康被害が起こる可能性があります。万が一、そのようなことが起こった場合は、この研究の責任医師が加入する医師賠償責任保険と東京大学医科学研究所附属病院が加入する再生医療等臨床研究保険で補償します。

再生医療等を提供する私たちに過失責任がある場合の補償のことを「賠償」といいます。健康被害の原因が医師の医療行為の過誤による場合は、医師賠償責任保険で賠償いたします。医師の医療行為には過誤がないものの、本臨床研究が原因で健康被害を被ったと再生医療学会の設置する第三者機関が判定した場合、また、過失がなく、健康被害と臨床研究の因果関係が合理的に否定できない場合には、「再生医療等臨床研究における健康被害補償に関するガイドライン」に規定されている範囲内で、再生医療等臨床研究保険で補償いたします。

このような賠償や補償は必ず支払われるわけではなく、この点についてもご要望に応じてさらに説明をさせていただきます。

10. この研究への参加は自由意思であること

この研究に参加するかどうかは、よくお考えの上、あなたの自由意思によってお決めください。あなたが研究に参加することをお断りになった場合でも、不利な扱いを受けたりすることはありません。

11. 同意はいつでも撤回できること

研究への参加に同意された後でも、参加をやめたいと思えば、いつでも同意を取り消すことができますので、その場合は担当医師へお申し出ください。その場合は同意撤回書にご署名をいただいて、担当医師も署名させていただき、参加撤回の手続きとさせていただきます。

この場合も、不利な扱いを受けることはありません。ただし、研究への参加を途中で取りやめた場合、あなたの健康状態を確認するために、診察や検査をさせていただくことがありますので、ご協力をお願いいたします。

12. この研究に関する新たな情報の提供について

複数ウイルス特異的 T 細胞治療については、米国で同様の治療内容の臨床試験が行われています。また国内では第三者からの単ウイルス特異的 T 細胞についての臨床試験が行われています。

これらの研究の有害事象が明らかになった場合やあなたの意思に影響を与える可能性がある情報が得られた場合には、あなたに速やかにお知らせします。希望があれば有害事象の一覧をお示しします。また、この研究に引き続き参加されるかどうか、もう一度確認させていただきます。

13. この研究への参加を中止させていただく場合の条件

研究参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、あなたの研究への参加を中止させていただくことがありますので、ご承知ください。

- 1) ドナーからの T 細胞調製を完遂できなかった場合：条件を満たす量、質のウイルス特異的 T 細胞が培養できなかった場合、あるいはウイルス・マイコプラズマが検出された場合（「7. この治療によって予測される利益と不利益について」の①1 回分の投与細胞数を確保でき、生細胞率（生きている細胞の割合）が 60% 以上の場合、②投与細胞に EBV が潜伏感染しているが、活性化していない場合、③投与細胞に HHV7 が検出された場合のいずれかにあてはまる際には、あなたの同意を得られれば試験を継続する

こともできます)

※ただし、同一ドナーから再度の調製や他の血縁ドナーからの調製が可能な場合は継続できます。

- 2) 他の造血細胞由来の細胞治療や間葉系幹細胞治療を受けた場合
- 3) 血液悪性腫瘍を再発し、そのための治療を受けた場合
- 4) 研究責任(分担)医師が臨床研究の継続を困難と判断した場合
- 5) 選択基準違反、除外基準抵触など、本臨床研究の対象として不適格であることが臨床研究開始後に判明した場合
- 6) あなたから同意撤回の申し出があった場合
- 7) その他、投与開始前の全身状態の悪化などの場合

14. 個人情報の保護について

あなたがこの研究に同意され、その後の検査などで適格と確認されたら、あなたに対して匿名化番号を発行いたします。そして、その後の研究の記録は、あなたのお名前ではなく、この匿名化番号を用いて行います。あなたの名前と匿名化番号は対応表で確認できるようになっています。

この研究では、あなたの血縁者の血液を採取し、体外でウイルス特異的T細胞を増殖させ、あなたに投与するという手順になりますが、採取した血液や培養した細胞もあなたのお名前ではなく番号で管理されます。また、必要な場合にあなたのお名前を識別できるように、あなたの血縁者のお名前と細胞の番号の対応表を残す方法による匿名化を行います。従って、培養のスタッフにはあなたのお名前や個人情報(氏名、住所、電話番号、生年月日、診療記録など)は一切わからないようにします。培養終了後の細胞が担当医師に手渡されると、担当医師は保管する対応表をもとにその細胞が誰のものであるか識別し、あなたのお名前を確認してから投与します。

また、この研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、東京大学医科学研究所附属病院のモニター担当者や、特定認定再生医療等委員会、臨床試験審査委員会および国(厚生労働省)の担当者があなたの診療記録を閲覧することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合もあなたの個人情報やプライバシーが外部に漏れる心配はありません。あなたが同意文書に署名された場合、閲覧を認めたこととなります。

15. この研究の結果が公表される場合もプライバシーは守られること

この研究は、UMINサイトにおいて臨床研究登録(事前登録)が行われます。また、結果を厚生労働省へ提出する資料として使用したり、学術集会・学術雑誌に公表したりすることがあります。しかし、いずれの場合においても、あな

たのお名前など個人を特定する内容はわからないようにします。またこの研究で得られたデータが、本研究の目的以外に使用されることはありません。

本研究の試料や情報は研究終了後10年間、厳重に管理・保管し、その後適切に廃棄されます。ただし、新たな発見によりあなたの試料を再分析したい場合などに備えて、10年を超えて保管する可能性もあります。

16. 記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者さんの個人情報保護などに差し障りのない範囲で、この研究の計画や方法についての資料を見ることができます。ご希望がございましたら、担当医師または相談窓口にお申しつけください。

17. この研究へ参加していただく場合の費用負担について

この研究に対してかかる費用（あなた及びドナーに対するウイルス測定検査や、免疫などの特殊検査、細胞培養や細胞の検査にかかる費用など）は、研究費から支払われます。しかし、本研究とは関係ない通常の治療費などについては、研究費からの支払いはございません。

18. この研究に関連して起こりうる利害の衝突に関して

この研究は平成28年度日本医療研究開発機構研究費「免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）」（代表者：森尾 友宏、課題名：移植後日和見感染症に対する特異的 T 細胞療法の開発と臨床応用に関する研究）により実施します。

また本研究の基盤技術のうち、刺激に用いるペプチドの使用や培養法については、米国の Baylor 大学及び Wilson Wolf Manufacturing 社が特許を有しています。しかし本研究においては、利益相反は生じません。

また無血清培地については、ミルテニー・バイオテック社及び日水製薬と共同研究先の東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野の共同研究の形で研究を進めています。

この研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために、専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。このことは、東京医科歯科大学の医学部臨床研究利益相反委員会/東京大学医科学研究所臨床研究利益相反委員会、および厚生労働省へ申告しています。

19. この研究中に守っていただくこと

この研究中は、担当医師の指示に従ってください。決められた日程・時間で診察や検査を必ず受けてください。もし、都合が悪くなった場合には、早めにご連絡ください。薬や、投与後の食事などについても、担当医師の指示をお守り下さい。この研究に参加している間に新たに他の薬（市販薬や健康食品を含む）を服用する場合には、事前に必ず相談してください。担当医師の指示を守らない場合、研究に参加いただいても正しい情報が得られず、得られた結果を役立てることができない場合があります。

20. この研究の責任医師 相談窓口の連絡先

この研究でわからないことや不安なこと、何か困ったことがある場合は、下記の責任医師または相談窓口にお申し出ください。

実施施設	国立大学法人 東京大学医科学研究所附属病院
責任医師	分子細胞療法分野・准教授 高橋 聡 (実施診療科：血液腫瘍内科)
連絡先	東京都港区白金台4-6-1 TEL：03-5449-5543、あるいは03-5449-5542（平日8:30~17:00）

相談窓口	TR・治験センター
連絡先	東京都港区白金台4-6-1 TEL：03-5449-5462（平日9:00~17:00）

<休日・夜間連絡先>

TEL：03-3443-8111（代表）にご連絡いただき、医科学研究所附属病院血液腫瘍内科当直医につなぐよう、お伝えください。血液腫瘍内科当直医が対応させていただいたうえで、必要に応じて責任医師に連絡いたします。

医師用

同意書

私は、臨床研究「HLA 半合致以上の血縁ドナーから作成した複数ウイルスに対する抗原特異的T細胞を用いた造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する細胞療法」について、説明を受け、十分に理解した上で、自らの自由意思により、本臨床研究に参加することに同意します。なお、本同意書に署名した後に説明文書および同意書の写しを確かに受け取りました。

同意日：平成	年	月	日
研究対象者			
住所：			
本人署名：			
もしくは代諾者署名：		(続柄：)

説明日：平成 年 月 日

説明医師署名： _____

補足説明日 平成 年 月 日

補足説明者： _____

(署名または記名・押印)

研究対象者用

同意書

私は、臨床研究「HLA 半合致以上の血縁ドナーから作成した複数ウイルスに対する抗原特異的T細胞を用いた造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する細胞療法」について、説明を受け、十分に理解した上で、自らの自由意思により、本臨床研究に参加することに同意します。なお、本同意書に署名した後に説明文書および同意書の写しを確かに受け取りました。

同意日：平成	年	月	日
研究対象者			
住所：			
本人署名：			
もしくは代諾者署名：		(続柄：)

説明日：平成 年 月 日

説明医師署名： _____

補足説明日 平成 年 月 日

補足説明者： _____

(署名または記名・押印)

同意撤回書

研究責任医師
血液腫瘍内科 高橋 聡 殿

私は、臨床研究「HLA 半合致以上の血縁ドナーから作成した複数ウイルスに対する抗原特異的T細胞を用いた造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する細胞療法」への参加を同意しましたが、同意を撤回します。

今後、私の医療情報を本臨床研究のために使用しないようにお願いします。

同意撤回日：平成	年	月	日
研究対象者 住所：			
本人署名：			
もしくは代諾者署名：		(続柄：)

医師確認日：平成 年 月 日

確認医師署名： _____
(署名または記名・押印)