

第23回科学技術部会	資料
平成17年 3月18日	6-2

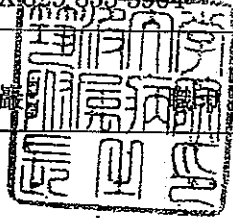
遺伝子治療臨床研究に関する実施施設からの  
報告について（1件）

# 遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成17年2月3日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名称	筑波大学附属病院 TEL:029-853-3900 FAX:029-858-3904
	代表者 役職名・氏名	筑波大学附属病院 附属病院長 山口 誠



下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。


記


遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
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	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科 教授 長澤 俊郎

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成13年9月17日

(申請年月日)

研究の名称	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		
研究実施期間	文部科学大臣及び厚生労働大臣による了承の日より3年間		
総括責任者	所属部署の所在地	茨城県つくば市天王台1丁目1-1	〒305-8575
	所属機関・部局・職	筑波大学人間総合科学研究科 血液内科 教授	
	氏名	長澤 俊郎	
実施の場所	所在地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1	〒305-8576
	名称	筑波大学附属病院	
	連絡先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 TEL: 0298-53-3900、FAX: 0298-53-3904	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	小野寺 雅史	筑波大学人間総合科学研究科・講師	ウイルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析
	小島 寛	筑波大学人間総合科学研究科・助教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(内科)
	松井 陽	筑波大学人間総合科学研究科・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)
	長谷川 雄一	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療(内科)
	須磨崎 亮	筑波大学人間総合科学研究科・助教授	内科的診療(小児科)
	福島 敬	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療(小児科)
	清水 崇史	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療(小児科)
	大塚 藤男	筑波大学人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
	野口 雅之	筑波大学人間総合科学研究科・教授	移植片対宿主病の診断
	松井 良樹	筑波大学人間総合科学研究科・助教授	末梢血単核球分離・細胞保存
	大津 真	筑波大学人間総合科学研究科・講師	ウイルスベクターの安全管理
	金子 新	筑波大学人間総合科学研究科・講師	遺伝子導入細胞の動態解析
	中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導
	坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定(内科)
大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定(内科)	
土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定(小児科)	
小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定(小児科)	
加藤 俊一	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定(小児科)	

審査委員会の意見	別紙(附属病院遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審査結果について)のとおり		
	審査委員会の長の職名	氏名	
	筑波大学人間総合科学研究科・教授	小山 哲夫(印  )	

研究の区分	遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究
研究の概要	本臨床研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し、有効な治療として広く行われているドナーリンパ球輸注療法(DLI)の安全性を高めるため、あらかじめレトロウイルスベクター SFCMM-3 にて自殺遺伝子であるヘルペスウイルス・チミジinkinナーゼ(HSV-TK)遺伝子を導入したドナーリンパ球を白血病再発患者に投与し、ドナーリンパ球による移植片対白血病(GVL)反応を期待し、不幸にして重篤な移植片対宿主病(GVHD)発症の際には DNA アナログのガンシクロビルを投与することでドナーリンパ球を死滅させ、GVHDの沈静化を図るものである。
対象疾患	骨髄異形成症候群(不反応貧血)より急性骨髄性白血病(巨核芽性白血病)へ進行した症例
重大事態等の発生時期	平成 16 年 12 月 9 日
重大事態等の内容及びその原因	患者死亡 死因:白血病による多臓器不全  本症例は 1998 年 3 月に骨髄異形成症候群(MDS)を発症し、2003 年 7 月に急性骨髄性白血病(M1)に進行、それに対し同年 10 月 HLA 一致同胞より骨髄非破壊的造血幹細胞移植を施行したものの 2004 年に白血病(M7)が再発した症例である。移植後の再発白血病に対し種々の化学療法を試みたが寛解に至らず、患者の自由意志により同一ドナーによるDLIが治療として選択された。平成 16 年 11 月 2 日、体重あたり $7.7 \times 10^7$ 個の HSV-TK ドナーリンパ球が 1 時間程度で点滴静注され、投与時に明らかな急性副反応は認めなかった。骨髄は線維化が強いためか吸引不良髄(dry tap)で骨髄中の芽球数の推移は不明であった。しかし、末梢血中の白血病細胞数に関しては開始前の 11% から 4.5~5.5% に減少し、WT-1 も 0.7123 から 0.4732/50ng RNA と半減した。開始 2 週目(11/16)より手掌、四肢近位、体幹を中心に紅丘疹が出現し、皮膚生検では真皮浅層の血管周囲性にリンパ球の浸潤を認めた。また、一部の浸潤リンパ球は導入遺伝子陽性であり、stage II の GVHD と診断した。3 週目に入る 11/20 頃より胆道系酵素と総ビリルビンが上昇し始めた。同時期に末梢血の白血病細胞も 40% 台に上昇し、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)も 1000 を超えるなど肝臓への腫瘍浸潤が最も疑われたが、肝 GVHD も否定できないため総ビリルビンが 3.6mg/dl まで上昇した時点で、プロトコールに従いガンシクロビル(GCV)の投与を開始した。GCV 投与開始後、速やかに総ビリルビン値が 3.6、3.2、3.0mg/dl と低下したが、そのころより白血病の病勢も進行し、末梢血白血病細胞の増加(40% 60% 80%)と総ビリルビン値の再上昇を認めるようになり、最終的には GCV 投与終了後 7 日目、12 月 9 日 18 時 59 分、原病の増悪による多臓器不全にて死亡した。
その後の対応状況	1. 病理解剖 ご遺族の承諾のもと平成 16 年 12 月 10 日 9 時 43 分(死後 14 時間 44 分)に

病理解剖が行われた。所見として肝臓門脈域、脾臓を含め各臓器への白血病細胞の高度浸潤を認めたが、皮膚ならびに肝臓に GVHD の所見(炎症性細胞の浸潤)は認められなかった。死因は各臓器への白血病細胞の浸潤による腫瘍死と診断された。

### 2. ウイルスペクターの安全性

投与前ならびに投与後2目に行われた野性型ウイルス(RCR)検出検査において、野性型ウイルスは検出されなかった。

### 3. GCVの感受性

フローサイト(FCM)にて GCV 投与前に検出された末梢血中の HSV-TK 陽性細胞は GCV 投与後には検出できなかった。また、PCR にも同様の所見が得られたが、好感度 PCR (nested PCR) では若干の HSV-TK 陽性細胞を末梢血中に検出した。しかし、肝臓においては nested PCR にも検出できなかった。以上のことから、GVHD に関与しないドナーリンパ球(静止期リンパ球)が GCV 投与後も患者体内で残存していることが示唆された。

平成17年1月25日

筑波大学附属病院

病院長 山口 巖 殿

## 筑波大学附属病院遺伝子治療審査委員会の意見

筑波大学附属病院遺伝子治療審査委員会

委員長 小山 哲 夫



当院における遺伝子治療実施患者における経過と結果につきまして、遺伝子治療審査委員会を開催し審議しました結果、下記のとおりご報告いたします。

## 記

## 1 審査委員会での審議内容

審査委員からの質問内容並びに意見	回答内容 (回答者：長澤総括責任者)
<p>○ 遺伝子治療の実施時期の判断としては、適正であったか。</p>	<p>○治療上最適の時期であったとはいえないが、遺伝子治療の準備に必要な6週間という期間を考慮すると、現行プロトコルで施行可能な最も早い時期に治療を開始することが出来たと考える。準備期間中には並行して化学療法を継続していたが効果は少なく、残念ながら本院転院時には骨髄の白血病細胞数が約75%と急増していた。</p> <p>本治療では、効果が期待できない可能性もあったが、他に有効な治療法は考えられず、本人の強い希望もあり、十分な説明をした上で同意を得て、本治療を開始しており、妥当な選択だったと考える。</p>
<p>○ 病理解剖診断において、GVHDはなかったとのことであるが、肝臓のGVHDはあったと考えるか。</p>	<p>○検査上、肝GVHDの存在を示唆したが、その診断は皮膚同様、生検にてなされるべきである。ただ、患者は当時肝生検を行うには危険な状態にあり、肝生検は行っていない。その意味で肝GVHDの有無は不明である。</p>

## 2 審査委員会としての意見

今回の死亡については、遺伝子治療による直接の因果関係は認められないが、今後も安全性の確認、治療効果の把握並びに有害事象が起きないように遺伝子治療を継続願いたい。

また、第1症例の経過と結果を踏まえ、遺伝子導入ドナーリンパ球の繰り返し投与並びに患者に投与する物質の純度及び安全性検査の採用順位の変更等について適当と判断し、本臨床研究実施計画の修正について承認した。