

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去
造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入
T リンパ球 “ A d d - b a c k ” 療法

遺伝子治療臨床研究実施計画書

国立がんセンター

中央病院

作成年月日：平成 21 年 2 月 27 日

版 番 号：4.7

記号・略号一覧表

記号・略号	一般名等
ACV	aciclovir (アシクロビル)
Add-back	(追加輸注)
ALL	acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
AML	acute myelogenous leukemia (急性骨髄性白血病)
CMV	cytomegalovirus (サイトメガロウイルス)
CTL	cytotoxic T lymphocyte (細胞傷害性T細胞)
ΔLNGFR	truncated low-affinity nerve growth factor receptor (細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体)
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
GCV	ganciclovir (ガンシクロビル)
GVHD	graft-versus-host disease (移植片対宿主病)
GVL	graft-versus-leukemia (移植片対白血病作用)
GVM	graft-versus-malignancy (移植片対悪性腫瘍)
HLA	human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原)
HSV-TK	herpes simplex virus 1-thymidine kinase (単純ヘルペスウイルス1型-チミジンキナーゼ)
LAM	linear amplification-mediated PCR
LNGFR	human low affinity nerve growth factor receptor (ヒト低親和性神経成長因子受容体)
LTR	long terminal repeat (末端反復配列)
MCB	master cell bank (マスターセルバンク)
MoMLV	Molony murine leukemia virus (モロニーマウス白血病ウイルス)
NGF	nerve growth factor (神経成長因子)
OKT3	Orthoclone OKT3 (オルソクローン OKT3:抗CD3抗体)
PBMC	peripheral blood mononuclear cell (末梢血単核球)
PBSC	peripheral blood stem cell (末梢血幹細胞)
PCR	polymerase chain reaction (ポリメラーゼ連鎖反応)
RCR	replication competent retrovirus (増殖性レトロウイルス)
rhIL-2	recombinant human interleukin 2 (組換えヒトインターロイキン2)
WCB	working cell bank (ワーキングセルバンク)

目 次

	頁
I. 遺伝子治療臨床研究の名称	6
II. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割	7
II.1 総括責任者の氏名	7
II.2 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割	7
III. 実施施設の名称及びその所在地	8
IV. 遺伝子治療臨床研究の目的	9
V. 遺伝子治療臨床研究の対象疾患及びその選定理由	12
V.1 治療を直接の目的とした遺伝子治療臨床研究を行う場合	12
V.1.1 対象疾患に関する現時点での知見	12
V.1.2 当該遺伝子治療臨床研究の概要	35
V.1.3 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由	39
VI. 遺伝子の種類及びその導入方法	43
VI.1 人に導入する遺伝子の構造と性質	43
VI.1.1 人に導入する遺伝子の構造	43
VI.1.2 人に導入する遺伝子の性質	49
VI.1.3 導入遺伝子からの生成物の構造及びその生物活性	49
VI.2 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質	50
VI.3 標識細胞とした細胞の由来及び生物学的特徴並びに当該細胞を標的細胞とした理由	50
VI.4 遺伝子導入方法の概略及び当該導入法を選択した理由	50
VI.4.1 遺伝子導入方法の概略	50
VI.4.2 当該導入法を選択した理由	50
VI.4.3 レトロウイルスベクターの選択根拠	51
VI.5 ウイルスベクターを用いた遺伝子導入	51
VI.5.1 野生型ウイルスの生物学的特徴及び人に対する影響	51
VI.5.2 ウイルスベクターの作製方法	52
VI.5.3 ウイルスベクターの構造	55
VI.5.4 ウイルスベクターの生物学的特徴	60
VII. 安全性についての評価	61
VII.1 遺伝子導入方法の安全性	61
VII.1.1 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの純度	61
VII.1.2 患者に投与する物質の純度及びその安全性	63

VII. 1. 3 増殖性レトロウイルス（RCR）出現の可能性	64
VII. 1. 4 遺伝子導入に用いるウイルスベクターの細胞傷害性	68
VII. 1. 5 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性	68
VII. 1. 6 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性	69
VII. 1. 7 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点	69
VII. 1. 8 がん原性の有無	69
VII. 2 遺伝子産物の安全性	70
VII. 2. 1 HSV-TK 遺伝子の異常発現	70
VII. 2. 2 HSV-TK/GCV 自殺システムの臨床実績	71
VII. 2. 3 ΔLNGFR 遺伝子の異常発現	72
VII. 3 細胞の安全性	72
VII. 3. 1 遺伝子導入細胞の調製方法	72
VII. 3. 2 培養細胞の純度	74
VII. 3. 3 細胞の遺伝子型、表現型の安全性	74
VII. 3. 4 被験者に投与する細胞の安全性	75
VIII. 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由	77
IX. 遺伝子治療臨床研究の実施計画	79
IX. 1 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画	79
IX. 1. 1 本研究の実施に際し国立がんセンター中央病院に設置される委員会・事務局	79
IX. 1. 2 本臨床研究の実施手順	80
IX. 2 ドナー・被験者の選択基準及び除外基準	84
IX. 2. 1 ドナーの選択基準及び除外基準	84
IX. 2. 2 被験者の選択基準及び除外基準	85
IX. 3 登録	88
IX. 3. 1 ドナーの登録	88
IX. 3. 2 被験者の仮登録	89
IX. 3. 3 被験者の本登録	89
IX. 4 ドナー・被験者に対する説明及びその同意の取得方法	89
IX. 4. 1 被験者に対する説明及びその同意の取得方法	89
IX. 4. 2 ドナーに対する説明及びその同意の取得方法	90
IX. 4. 3 ドナー・被験者に対する説明の体制	90
IX. 5 実施期間及び目標症例数	91
IX. 6 遺伝子治療臨床研究の実施方法	91
IX. 6. 1 対照群の設定方法	91

IX. 6. 2 遺伝子導入方法、遺伝子導入 T リンパ球の追加輸注 (Add-back) 等	91
IX. 6. 3 前処置及び併用療法の有無	95
IX. 6. 4 臨床検査項目及び観察項目	99
IX. 6. 5 予測される副作用及びその対処方法	102
IX. 6. 6 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準及び中止判定基準	104
IX. 6. 7 重篤な有害事象が発現した場合の措置	111
IX. 6. 8 症例記録に関する記録用紙等の様式	111
IX. 6. 9 記録の保存及び成績の公表の方法	111
IX. 6. 10 個人情報の保護の徹底	112
X. 用語説明	116
XI. その他の必要な事項	119
XI. 1 遵守する法令／省令など	119
XI. 2 引用文献	120
XI. 3 臨床研究実施スケジュール	127
XI. 4 Performance Status の Grade と判定基準	130
XI. 5 急性 GVHD の Grade	131
XI. 6 急性 GVHD の治療効果判定基準	132
XI. 7 同意説明文書及び同意文書 (被験者用)	135
XI. 8 同意説明文書及び同意文書 (ドナー用)	172

I. 遺伝子治療臨床研究の名称

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法

II. 総括責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該遺伝子治療臨床研究において果たす役割

II.1 総括責任者の氏名

平家勇司

国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室・医長

遺伝子治療臨床研究に関する資料・情報の収集、遺伝子治療臨床研究の科学的妥当性・倫理性の検討、実験計画の作成及び国立がんセンター総長への提出、遺伝子治療臨床研究の適正実施の確認、遺伝子治療臨床研究の開始・終了・予期せぬ事態等の国立がんセンター総長及び遺伝子治療臨床研究審査委員会への説明/報告等

II.2 総括責任者以外の研究者の氏名及びその担当する役割

表1 総括責任者以外の研究者・協力者と役割分担

	氏名	所属	役職	役割分担
分担研究者	吉田輝彦	国立がんセンター研究所 ・腫瘍ゲノム解析・情報研究部	部長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	青木一教	国立がんセンター研究所 ・がん宿主免疫研究室	室長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	高上洋一	国立がんセンター中央病院 ・薬物療法部	薬物療法部長	臨床効果の評価
	飛内賢正	国立がんセンター中央病院 ・第一領域外来部	第一領域外来部長	臨床効果の評価
	森慎一郎	国立がんセンター中央病院 ・臨床検査部	細菌検査室医長	投与患者の診療
	金成元	国立がんセンター中央病院 ・特殊病棟部	13B病棟医師	投与患者の診療
	福田隆浩	国立がんセンター中央病院 ・特殊病棟部	12B病棟医長	投与患者の診療
	田野崎隆二	国立がんセンター中央病院 ・臨床検査部	輸血管理室医長	投与患者の診療
外部共同研究者	峰野純一	タカラバイオ株式会社 ・細胞・遺伝子治療センター	センター長	遺伝子導入用レトロウイルスベクターSFCMM-3に関する基礎的助言及び遺伝子導入Tリンパ球調製技術の提供と助言

Ⅲ. 実施施設の名称及びその所在地

名称：国立がんセンター 中央病院

所在地：東京都中央区築地五丁目1番1号

TEL：03-3542-2511 FAX：03-3547-5228

IV. 遺伝子治療臨床研究の目的

本遺伝子治療臨床研究は、高リスク造血器悪性腫瘍患者に対して、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) ハプロタイプ*1一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞の移植を施行した後、レトロウイルスベクターSFCMM-3 を用いて単純ヘルペスウイルス 1 型-チミジンキナーゼ (herpes simplex virus 1-thymidine kinase: HSV-TK) 遺伝子を導入した同一ドナー由来の T リンパ球を追加輸注 (Add-back*2) する治療法の全体としての安全性及び有効性について検討することを目的とする。

早期に移植治療を必要とする高リスク造血器悪性腫瘍患者にとり、HLA 適合血縁ドナーが存在せず、バンクからの HLA 適合非血縁ドナーが存在しない、あるいはドナー検索にかかる時間的余裕が無い場合、ハプロタイプ一致 (HLA 2~3 座不一致) 血縁ドナーから移植を行うことが有効である。

しかしながら、HLA ハプロタイプ一致ドナー由来造血幹細胞の移植 (ミスマッチ移植) を行う上では、以下の 2 つの大きなバリアーにより、現時点、ミスマッチ移植は普及するに至っておらず、これらのバリアーの克服が課題となっている。

- 1) 拒絶頻度が高いこと (宿主対移植片方向のミスマッチ移植のバリアー)
- 2) 生着が得られたとしても、その後、重度の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) が発症すること (移植片対宿主方向のミスマッチ移植のバリアー)

バリアー 1) に対しては、前処置により宿主側のリンパ球をある程度減少又は抑制させた上で、十分量の造血幹細胞を移植することにより、移植片に対する拒絶の頻度を減少させ、移植片の生着が得られることが周知となってきた。

本臨床研究においても、同様の手法を用いることを予定しており、その効果を検討することとなる。

バリアー 2) に対しては、ミスマッチ移植に用いる移植片から T 細胞を除去 (CD34 陽性細胞選択) することにより、GVHD 発症頻度を減少させる試みがなされてきたが、これに伴い易感染性と再発の回避が、新たな課題として発生した。

本臨床研究では、T 細胞除去したハプロタイプ一致ドナー由来の造血幹細胞を移植し、その後の早期免疫系再構築と移植片対悪性腫瘍作用 (graft-versus-malignancy: GVM) 効果を期待した T リンパ球の追加輸注 (Add-back) を実施することで、これらの課題の克服を企図している。その際、この T リンパ球の Add-back に伴う重度又は致死的な GVHD の発症が懸念されることから、GVHD 発症時に T リンパ球の制御が可能なように、自殺遺伝子である HSV-TK 遺伝子を導入した遺伝子導入 T リンパ球を用いた Add-back を計画している。

すなわち、本臨床研究の操作ステップは、大きく以下のとおりとなる (図 1 参照)。