

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

【筑波大学附属病院】

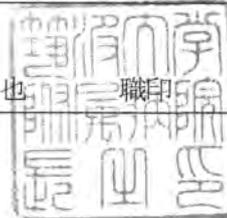
課題名：同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーT リンパ球輸注療法の臨床研究

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成21年 7月16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:029-853-3904
	代表者 役職 氏名	筑波大学附属病院長 五十嵐 徹也



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 総括責任者 千葉 滋

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成13年9月17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	平成14年3月14日 から 平成22年3月13日 (8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	千葉 滋	(印)
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: 029-853-3900、FAX: 029-853-3904	

総括責任者以外 の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
		須磨崎 亮	筑波大学人間総合科学研究科・教授
	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)
	福島 敬	筑波大学人間総合科学研究科・講師	末梢血単核球分離・細胞保存
	鈴川 和己	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (小児科)
	大越 靖	筑波大学人間総合科学研究科・講師	内科的診療 (内科)
	金子 新	筑波大学人間総合科学研究科・非常勤講師 東京大学医科学研究所・助教	分子生物学的検査 内科的診療 (内科)
	大塚 藤男	筑波大学人間総合科学研究科・教授	遺伝子導入、安全管理
	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
	中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	移植片対宿主病の診断
	大津 真	東京大学医科学研究所・助教	免疫学的検査の管理と指導
	小野寺 雅史	国立成育医療センター研究所・部長	PCR を用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析
	坂卷 壽	都立駒込病院血液内科・副院長	遺伝子治療全般に関する情報の収集と助言
	大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医長	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・病院長	適応患者の選定 (内科)
	小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・部長	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	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。	
	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	赤座 英之 (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	本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し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、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病 (GVHD) の際にはガンシクロビル (GCV) を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHD の沈静化を図るものである。
対象疾患	本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療として DLI が考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病 (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)、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。
重大事態等の発生時期	平成20年10月31日
重大事態等の内容及びその原因	<p>患者死亡 死因：原病である白血病の増悪とそれに伴う肺炎</p> <p>1. 遺伝子治療実施までの経過</p> <p>平成12年8月発症 (当時9歳)。東京小児がんスタディグループ TCCSG 超危険群の化学療法スケジュール (全脳照射 18Gy を含む) によって第1完全寛解を得た。</p> <p>平成14年7月に第1骨髄再発。TCCSG 再発 ALL プロトコールを使用して第2完全寛解に到達。平成15年2月に HLA-A ローカス不一致の父親 (hetero to homo) をドナーとして同種骨髄移植を実施。皮膚グレードIIの急性移植片対宿主病 (GVHD) が認められたため、シクロスポリンAの投与を継続した。</p> <p>移植後2年5か月が経過した平成17年8月、第2骨髄再発。この時点で骨髄中の白血病細胞は93%であった。シクロスポリンAを中止し、プレドニソロン+ビンクリスチン+L-アスパラギナーゼおよびリツキシマブを併用して、化学療法を再開した。</p> <p>2. 遺伝子治療の実施</p> <p>平成17年11月21日、骨髄中の白血病細胞が9%まで減少した時点で、初回のヘルペスウイルススチミジンナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法 (以下TK-DLI) を実施した。輸注細胞数は、$6.7 \times 10^7 / \text{kg}$であった。末梢血中の HSV-TK 遺伝子は輸注後35日間で検出されなくなった。GVHD は発症せず、移植片対白血病 (GVL) 効果の出現を期待できる時間的余裕なく、12月19日には骨髄中の白血病細胞が50%以上まで増加したため、シタラビン+6メルカプトプリン、プレドニソロン+ビンクリスチン+L-アスパラギナーゼの併用療法を行った。</p> <p>骨髄白血病細胞が検出感度未満に減少した平成18年3月22日に第2回目のTK-DLIを実施した。細胞数は $18.0 \times 10^7 / \text{kg}$であった。末梢血中の HSV-TK 遺伝子は輸注後14日間で検出されなくなった。GVHD 及びGVL効果は観察されず、4月20日の骨髄検査で白血病細胞が20%見られた。プレドニソロン+ビンクリスチン+L-アスパラギナーゼ、またはメソトレキセートの投与によって、骨髄中の白血病細胞は5%以内に制御されていた。</p> <p>3. 後療法</p> <p>平成18年10月24日、無処理のドナーリンパ球輸注 (DLI) 第1回目を実施。細胞数は $5.0 \times 10^7 / \text{kg}$であった。GVHD は発症せず、また11月8日には骨髄中の白血病細胞が14%と、増加傾向が確認され、プレドニソロン+ビンクリスチン+L-アスパラギナーゼの併用療法を再開した。本化学療法の反復によって、骨髄中の白血病細胞は、再び1%未満に減少した。</p> <p>平成19年2月14日、骨髄中の白血病細胞0.12%の時に、第2回無処理DLIを実施。細胞数は $1.0 \times 10^8 / \text{kg}$であった。GVHD は発症せず、3月以降は骨髄</p>

	<p>中の白血病細胞が再度増加傾向を示し、プレドニソロン+ビンクリスチン+L-アスパラギナーゼの併用療法によって病勢制御を試みた。発症当時から抗白血病療法に関連した副作用の発症により、投薬スケジュールの制限を余儀なくされ、徐々に白血病の病勢が優位になり、白血病細胞が末梢血中にも出現するようになった。治療不応状態に陥り、化学療法を全面的に休止しても、正常造血機能がほぼ廃絶した状態になった。無顆粒球状態が続き、重症感染症を反復した。初回のTK-DLI から 1076 日後に原病の増悪によって死亡した。直接死因は肺炎であった。</p> <p>4. 白血病治療関連と考えられる合併症（嘔吐・下痢・血液毒性・脱毛を除く）</p> <p>易感染性（顆粒球減少症と関連した病巣不明の菌血症、縦隔炎、副睾丸炎、膀胱炎）、耐糖能異常（主にL-アスパラギナーゼ、プレドニソロンによる）、心機能障害（主にアントラサイクリン系薬剤、シクロフォスファミド、骨髄移植前処置による）、腎機能障害（骨髄移植前処置、アミノグリコシド系抗生剤の多用による）、血液凝固異常症（主にL-アスパラギナーゼによる）、脳梗塞・多発脳動脈狭窄（主に全脳照射、L-アスパラギナーゼによる）が認められたが、これらは全て小児白血病の治療と関連して一定の頻度で発症することが記載されているものであり、本遺伝子治療の関与を示す所見はない。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>1. 病理解剖所見</p> <p>ご遺族の承諾のもと平成 20 年 11 月 1 日 10 時 35 分（死後 13 時間 9 分）に病理解剖が行われた。所見として、全身諸臓器への白血病細胞の浸潤があり、心および左肺を主体として浸潤性アスペルギルス症および肺炎・肺出血梗塞あり、これによる呼吸不全・心機能不全が死因と考えられる。また、生殖器系およびその他の臓器を含めて、活動性を有する感染を示唆するような、明らかなウイルス封入体などは認められなかった。</p> <p>2. 本遺伝子治療の安全性の確認</p> <p>準備した遺伝子導入ドナーリンパ球および TK-DLI 直後に採取した患者血液を用いて施行した S+L-test、env 遺伝子の PCR、逆転写酵素活性は全て陰性であった。更に継続して患者末梢血中の逆転写酵素活性、env 遺伝子の評価を行ったが、一貫して検出されず、増殖性レトロウイルス（RCR）の出現を示す所見は皆無であった。また、病理解剖時に採取した各臓器（中枢神経、性腺を含む）組織を PCR によって検索した結果、HSV-TK 遺伝子および env 遺伝子は検出されなかった。</p> <p>剖検時に見られた白血病細胞は、発症時のものと同じ形質を示し、遺伝子治療と関連して新たに発症した白血病であることを示す所見は認められなかった。</p>