

遺伝子治療臨床研究に関するフランスの有害事象を踏まえた国内の取扱いについて（報告）

1. フランスでの有害事象の発生について

- フランスで実施されているX-SCID遺伝子治療（※）において、平成14年の2例の有害事象（白血病）に続き、本年1月下旬、第3例目の有害事象（白血病）の発生が報告された。
※ X連鎖性複合免疫不全症（X-SCID）に対し、レトロウイルスベクターにより、 γc 遺伝子を造血幹細胞に導入する遺伝子治療。
- 第3例の白血病発症の原因については、現在フランスにおいて解析中。
- フランスはX-SCID遺伝子治療を中断。遺伝子治療の導入に用いるレトロウイルスベクターを使用した遺伝子治療は継続。
アメリカにおいても、X-SCID遺伝子治療を中断するとともに、その取扱いについて、FDA等で対応を検討中。

2. 我が国のレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究の実施状況について

- 現在、我が国においては、レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究は、4施設：4研究が存在。（詳細は別紙参照）
- 平成14年のフランスの有害事象の報告後、がん・小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会を開催し、国内の取扱いについて審議。
実施中のレトロウイルスベクターを用いる研究は、全て一時的保留。
なお、その後の海外での再開等の動きを踏まえつつ、患者へのインフォームドコンセントの徹底や患者への十分なフォローアップの実施等を条件に実施計画変更を行い、15年10月以降、フランスと同じX-SCIDを用いる研究（東北大）以外の研究の再開申請等を認めている。
※ なお、東北大は計画策定から今日に至るまで患者への遺伝子導入は行っておらず、自主保留中。
- 今般のフランス有害事象の報告を受け、各施設は、患者へのインフォームドやフォローアップを実施。なお、各施設とも本有害事象報告後、新規患者の実施はない。

3. がん・小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会における国内の取扱いの検討（3／8）

- 厚生科学審議会科学技術部会の下に置かれている「がん遺伝子治療臨床研究作業委員会」及び「小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会」の合同委員会を開催し、国内の現状確認と取扱いについて審議。

【審議結果の概要】

- ① 東北大学病院において、X-SCIDに対しレトロウイルスベクターにより γc 遺伝子を造血幹細胞に導入する遺伝子治療臨床研究（フランスで実施された遺伝子治療臨床研究のベクターを用いたもの）は現在保留中としており、フランスの第3症例の遺伝子組み込み部位の解析結果等が明らかになり次第、対応を検討するとの施設からの報告について、委員会としては妥当と判断するが、さらに、今般のフランスの有害事象を踏まえ、実施計画の再点検を行うべき。
- ② 免疫不全を引き起こすADA欠損症に対し、レトロウイルスベクターを用いてADA遺伝子を造血幹細胞に導入する北海道大学病院の遺伝子治療臨床研究に関し、委員会としては、現在までに行われた2症例の臨床状況等を調査分析して報告を行うとともに、それを踏まえ、今後の実施計画を検討すべき。
- ③ 進行再発乳癌に対し、レトロウイルスベクターを用いてMDR1遺伝子を造血幹細胞に導入する財団法人癌研究会付属病院の遺伝子治療臨床研究に関し、現在までに行われた3症例の臨床状況等の報告を行った後に4症例以降の検討を行う予定との施設からの報告を受け、委員会としては、その報告内容を検討した上で、さらに議論すべき。
- ④ 再発白血病に対し、レトロウイルスベクターを用いてHSV-TK遺伝子をドナー末梢血Tリンパ球に導入する筑波大学附属病院の遺伝子治療臨床研究に関し、第1症例の投与後の遺伝子導入部位検索を行っているとの施設からの報告を受け、委員会としては、今後その状況を報告するとともに、将来、第2症例についても、患者への導入前に遺伝子導入部位の検索を行うべきとの意見。更に、第1症例の臨床経過や今回のフランスの有害事象を踏まえ、リスク・ベネフィットを考慮して取り扱うべき。
- ⑤ このほか、フランスの有害事象等について、引き続き情報収集を行うべき。

(別紙) レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究実施計画

研究課題名	アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究	X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する遺伝子治療臨床研究
実施機関及び 総括責任者	実施機関：北海道大学病院 総括責任者：北海道大学大学院医学研究科 有賀 正 教授	実施機関：東北大学病院 総括責任者：東北大学病院 小児腫瘍科 土屋 滋 教授
申請年月日	平成14年2月18日 平成14年6月17日 回答	平成14年2月28日 平成14年6月17日 回答
対象疾患	アデノシンデアミナーゼ欠損症	X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID)
導入遺伝子	ヒトアデノシンデアミナーゼ (ADA) 遺伝子	ヒト γ c鎖野生型完全長cDNA
ベクター	レトロウイルスベクターGCsap M-ADA	レトロウイルスベクターMoloney murine leukemia virus (MLV)由来 MFG ベクター
実施期間・ 対象症例数 (予定)	14年6月17日～17年3月31日 4症例	14年6月17日～18年6月16日 5症例
実施症例数	2症例	0症例
治療研究の 概要	患者骨髄から分離した血液幹細胞であるCD34陽性細胞に、生体外でヒトアデノシンデアミナーゼ遺伝子を含むレトロウイルスベクターを導入し、遺伝子導入CD34陽性細胞を静脈内投与する。	患者の骨髄から細胞を採取し、CD34陽性細胞を分離、サイトカインによる前刺激を加え、これに γ c鎖cDNAを組み込んだレトロウイルスベクターMGF/B2- γ cを導入。静脈内に遺伝子導入CD34陽性細胞を投与する。 遺伝子を発現させ、 γ c鎖の発現と機能を維持したまま、T細胞、NK細胞へ分化、免疫機能の回復を図る。

(別紙) レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究実施計画

研究課題名	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	乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究
実施機関及び 総括責任者	実施機関：筑波大学附属病院 総括責任者：筑波大学臨床医学系血液内科 長澤俊郎 教授	実施機関：財団法人癌研究会附属病院 総括責任者：財団法人癌研究会附属病院化学療法科兼化学療法センター臨床部 高橋俊二医長
申請年月日	平成13年9月17日 平成14年3月14日 回答	平成10年7月14日 平成12年2月24日 回答
対象疾患	再発白血病（同種造血幹細胞移植後の再発白血病）	乳がん
導入遺伝子	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子	ヒト多剤耐性 (MDR1) 遺伝子
ベクター	レトロウイルスベクター SFCMM-3	レトロウイルスベクター (Harvey murine sarcoma virus(HaMSV)由来 HaMDR ベクター)
実施期間・ 対象症例数 (予定)	14年3月14日～17年10月1日 10症例	12年2月24日～18年12月31日 第一段階3症例、第二段階10症例
実施症例数	1症例	3症例
治療研究の 概要	患者の末梢血単核細胞を採取し、前刺激したドナー末梢血リンパ球に HSV-TK 遺伝子を導入する。遺伝子導入したリンパ球は凍結保存する。同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して、TK ドナーリンパ球輸注療法を行う。重度移植片対宿主病 (GVHD) 発症の際にはガンシクロピル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。	患者の末梢血単核細胞を採取し、CD34 抗原陽性細胞を分離、これに MDR1 遺伝子を導入する。遺伝子導入した CD34 抗原陽性細胞は凍結保存する。患者に大量化学療法を施行した後、MDR1 遺伝子導入 CD34 抗原陽性細胞を未処理の末梢血単核細胞とともに移植する。その後骨髄の再構築を確認し、抗ガン剤投与を行う。

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:029-853-3904
	代表者 役職名・氏名	筑波大学附属病院 附属病院長 山口 廉



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 (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: 0298-53-3900、FAX: 0298-53-3904

総括責任者以外の研究	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
	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・チミジンキナーゼ(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 7.7×10^7 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。