

遺伝子治療臨床研究実施計画について (国立がんセンター)

- 国立がんセンターから申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について (がん遺伝子治療臨床研究作業委員会) P1
- がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿 P7
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請書及び概要書 (改訂後) P8
- 遺伝子治療臨床研究実施計画 (改訂後) P36

平成 21 年 3 月 19 日

国立がんセンターから申請のあった
遺伝子治療臨床研究実施計画に係る意見について

がん遺伝子治療臨床研究
作業委員会
委員長 笹月 健彦

国立がんセンターから申請のあった下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 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
申請者：国立がんセンター 総長 廣橋 説雄
申請日：平成 20 年 6 月 9 日

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

- (1) 研究課題名： 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
- (2) 申請年月日： 平成 20 年 6 月 9 日
- (3) 実施施設： 国立がんセンター
代表者： 国立がんセンター 総長 廣橋 説雄
- (4) 総括責任者： 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 平家 勇司
- (5) 対象疾患： 造血器悪性腫瘍
導入遺伝子： 単純ヘルペスウイルス 1 型-チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体 (Δ LNGFR) 遺伝子
ベクターの種類： 非増殖性レトロウイルスベクター
用法・用量： 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、免疫系再構築の開始が確認されず、かつ Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合、移植 42 日後に 1×10^6 個/kg の遺伝子導入ドナー T リンパ球を追加輸注 (Add-back) する。Add-back 後も免疫系再構築が確認されず、かつ Grade II 以上の治療を必要とする GVHD を発症しない場合、移植後 72 日目及び 102 日目にそれぞれ 1×10^7 個/kg の遺伝子導入ドナー T リンパ球を Add-back する。
研究実施期間： 厚生労働大臣より了承された日から 3 年間
目標症例数： 10 例 (5 例終了時点で遺伝子治療臨床研究効果安全性評価委員会にて目的が十分に評価されうると判断された場合は 5 例で終了)

(6) 研究の概略：

本研究は、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) 適合又は 1 抗原不一致 (血清型) の適切なドナーのいない、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対して、HLA ハプロタイプ一致ドナー由来 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 HSV-TK 遺伝子及び Δ LNGFR 遺伝子を導入した同ドナー由来の T リンパ球を Add-back する治療法の安全性の評価と Add-back 後の免疫系再構築並びに GVHD 発症頻度及び制御能の評価を主要エンドポイントとする。また本治療法における感染症頻度、無病生存率及び全般生存率等の有効性を検討することを副次的エンドポイントとする。

(7) その他（外国での状況等）：

イタリアのモルメド社により欧州で同一のベクターを用いた同様の第 I/II 相臨床試験が実施され、イタリアで第 III 相臨床試験が開始されている。また、筑波大では、同種造血幹細胞移植後の再発白血病を対象として、同一のベクターを用いた遺伝子治療臨床研究を実施中である。タカラバイオ（株）では、同種造血幹細胞移植後の再発した造血器悪性腫瘍患者を対象として、同一のベクターを用いた治療が計画されている。

2. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第 1 回審議

① 開催日時： 平成 20 年 7 月 15 日(火) 10:00~12:30

② 議事概要：

平成 20 年 6 月 9 日付けで国立がんセンターより申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：造血器悪性腫瘍）について第 1 回目の審議を行った。

まず、研究実施計画について同センター中央病院の総括責任者らから説明を受けた後、説明及び提出資料を基に、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

各委員の意見については、事務局で整理の上、本作業委員会の意見として申請者に検討を依頼することとし、その結果を基に再度審議することとした。

（本作業委員会の意見）

1. モルメド社の欧州での臨床試験（Phase I/II）について、最新の詳細なデータを入手し、以下の点について説明すること。
 - ・ Add-back 2 回目までの投与における免疫系再構築の頻度
 - ・ 3 回以上の Add-back 例、及び IL-2 投与がなされた例についての詳細な情報
 - ・ 免疫系の再構築が見られなかった例について、その理由の解析が行われたかどうか
 - ・ 遺伝子導入細胞の動態と長期的な免疫系再構築に関する情報
2. モルメド社がイタリアで開始した Phase III のプロトコールに関し、IL-2 の使用の有無、Add-back の量、投与回数等について説明すること。
3. GCV 投与による HSV-TK 遺伝子導入細胞の殺細胞効果の確実性について、動物実験及びモルメド社の臨床データ等に基づき説明すること。なお、GCV 投与の回数、タイミングと殺細胞効果との関係について、モルメド社のデータ及び他のデータを確認すること。また、GCV 投与に関するモルメド社のプロトコールと本臨床研究のプロトコールに相違があれば相違点を明確にすること。モルメド社以外にも GCV 投与に関するデータが入手できれば参考データとして提出すること。

4. 被験者の選択基準について、最近の知見を踏まえて再検討した上で修正すること。
5. これまでの T 細胞への遺伝子導入効率について説明すること。
6. 遺伝子を導入した T 細胞が投与された後、どういう表現型のものが生体内で寄与すると考えられているのか説明すること。
7. 被験者用の同意説明文書に関し、プロトコールが複雑なので丁寧な説明が必要であることを踏まえ、以下について検討すること。
 - ・導入している HSV-TK は治療そのものではなく GVHD に対する介入措置であることを分かりやすく説明すること。
 - ・被験者への Add-back 投与が複数回になる可能性があるということについて、同意説明文書 22 頁（計画書 157 頁）の図や文章での説明ではわかりにくいので、計画書 83 頁の図を参考に説明を修正すること。
 - ・遺伝子導入細胞を投与後、一定期間被験者を個室管理することについて、同意説明文書に記載すること。
 - ・本遺伝子治療は、既存の方法ではドナーが得られない患者を対象とすることを同意説明文書でより明確に説明し、ハプロタイプ一致移植は我が国においては必ずしも確立している治療方法ではないことがわかりやすいように記載を再検討すること。なお、海外のデータを提示する場合には、我が国との状況の相違についても十分説明すること。
 - ・モルメド社の成績については、HSV-TK 遺伝子導入細胞投与前に死亡した 10 例を含めて生存率を解析し、臍帯血移植、骨髄移植と比較した結果について同意説明文書で説明すること。また、同意説明文書 19 頁（計画書 154 頁）には 2006 年 11 月で 21 例登録とあるが、説明資料には 2006 年 1 月時点で 29 名とあり、最新の情報を得た上で、正確な記載とすること。
 - ・HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球の品質試験に関し、Add-back 後に試験結果が判明するものがあること、及びその場合の対応について、同意説明文書にわかりやすく記載すること。

2) 第 2 回審議

① 開催日時： 平成 21 年 1 月 23 日(金) 10:00～12:00

② 議事概要：

前回の審議における本作業委員会の意見に対し、国立がんセンターから回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第 2 回目の審議を行った。

まず、回答書及び追加資料について同センター中央病院の総括責任者らより説明を受けた後、委員間で実施計画の妥当性等について審議を行った。

その結果、本実施計画を概ね了承することとしたが、遺伝子導入細胞のクローナリティー検査等に関して委員より指摘のあった点については、申請者と事務局との間で整備の上、委員長が確認した後に、次回以降の科学技術部会に報告することとした。(なお、これら実施計画書等の整備については、平成21年3月19日に委員長了承。)

(各委員からの主な指摘の内容)

1. 血液中の遺伝子導入Tリンパ球の動態について、臨床研究終了後もフォローアップを実施すること。また、経過観察により遺伝子導入細胞の増加が観察された場合等においては、LNGFR陽性細胞を分画してクローナリティー解析を追加実施することにより、遺伝子導入細胞の増加は何らかの抗原刺激を受けてポリクローナルに増殖したことによるものなのか、あるいは、遺伝子導入に伴う挿入変異を契機にTリンパ球が単クローン性増殖を起こしたことによるものかを検討すること。
 2. 申請書の「がん原性の有無」及び同意説明書の「レトロウイルスベクターを用いることによる危険性」の項に、XSCIDでの白血病の発症例だけではなく、CGDでのMDSの発症例や、ADA欠損症での成功例などの最新の情報も追記すること。その上で、レトロウイルスベクターによる癌化の頻度は対象疾患、標的細胞、ベクターの種類により大きく異なっており、本研究で行う分化した末梢リンパ球に対するレトロウイルスベクターによる遺伝子導入ではこれまで白血病化の報告がないことも追記すること。
- 3. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書の主な変更内容**

(実施計画)

- ・ 本作業委員会の意見を踏まえ、被験者の仮登録時選択基準について、臍帯血移植を優先する場合の具体的なデータが明記され、また、最近の知見を踏まえ、「3回目又はそれ以降の寛解期にある悪性リンパ腫の患者」及び「自家移植後に再発、あるいは悪化した多発性骨髄腫の患者」は選択基準から削除された。
- ・ モルメド社の臨床試験について、本作業委員会の意見を踏まえ、実施計画書に最新の状況が追記された。同意説明文書にも説明が追記された。
- ・ レトロウイルスベクターのがん原性について、実施計画書に最新の情報が追記されるとともに、レトロウイルスベクターによるがん化の頻度は、対照疾患、標的細胞、ベクターの種類により大きく異なることが追記された。同意説明文書にも説明が追記された。
- ・ 臨床研究終了後の追跡調査について、本作業委員会の意見を踏まえ、血液中の遺伝

子導入 T リンパ球比率測定が 1 年毎のフォローアップ検査項目として追加された。

(患者への同意説明文書)

- ・ 本作業委員会の意見を踏まえ、本臨床研究の対象患者は、既存の方法ではドナーが得られない患者であること、及びハプロタイプ一致移植は我が国では必ずしも確立している治療方法ではないことについて、より明確な記載に改められた。
- ・ HSV-TK 遺伝子について、悪性腫瘍に対する治療効果があるものではなく、GVHD に対する安全性を高めるために導入されているものであることが明記された。
- ・ 遺伝子導入リンパ球の品質試験について、Add-back 後に試験結果が判明するものがあることの説明、及び投与後に不合格であることが判明した場合の対応と予測される危険（副作用）に関する説明が追加された。
- ・ 臨床研究のスケジュールについて、Add-back が複数回になる可能性があることが分かりやすく記載され、治療スケジュールを説明する図も改訂された。
- ・ 臨床研究中に個室管理が行なわれることに関する説明が追加された。

4. がん遺伝子治療臨床研究作業委員会の検討結果

国立がんセンターから申請のあった遺伝子治療臨床研究実施計画（対象疾患：造血器悪性腫瘍）に関して、がん遺伝子治療臨床研究作業委員会は、主として科学的観点から以上のおり論点整理を進めて、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本作業委員会は本実施計画の内容が科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

**厚生科学審議会科学技術部会
がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿**

氏 名	所 属
浅野 茂隆	早稻田大学理工学術院特任教授
荒戸 照世	独立行政法人医薬品医療機器総合機構生物系審査部審査役
上田 龍三	名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学教授
小澤 敬也	自治医科大学医学部教授
金子 周一	金沢大学医学部長
金田 安史	大阪大学大学院医学系研究科教授
○笹月 健彦	国立国際医療センター一名誉総長
島田 隆	日本医科大学医学部教授
濱田 洋文	札幌医科大学教授
早川 堯夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
吉倉 廣	厚生労働省医薬食品局食品安全部企画情報課参与
(がん化学療法、造血器)	
兼任 上田 龍三	名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学教授

○委員長 (五十音順 敬省略)

(平成 21 年 3 月 29 日現在)

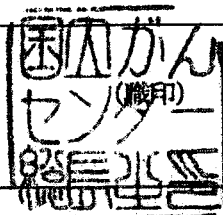
別紙様式第1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成20年 6月 9日

厚生労働大臣 殿

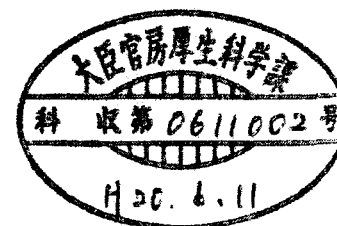
実 施 設	所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号
	名称	国立がんセンター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3545-3567
	代表者 役職名・氏名	国立がんセンター 総長 廣橋 説雄



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実実施計画に対する意見を求めます。

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
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	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 平家 勇司




遺伝子治療臨床研究実施計画概要書

平成 20 年 6 月 9 日	(申請年月日)
-----------------	---------

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
研究実施期間	年 月 日 (承認日) から 3 年間

総括責任者	所属部局の所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	所属機関・部局・職	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	
	氏名	平家 勇司	(印)
実施の場所	所在地	(郵便番号) 104-0045 東京都中央区築地五丁目1番1号	
	名称	国立がんセンター中央病院	
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	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
	森僕一郎	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	投与患者の診療	

	<p>福田隆浩</p> <p>田野崎隆二</p>	<p>・特殊病棟部・13B 病棟医師</p> <p>国立がんセンター中央病院</p> <p>・特殊病棟部・12B 病棟医長</p> <p>国立がんセンター中央病院</p> <p>・臨床検査部・輸血管理室医長</p>	<p>投与患者の診療</p> <p>投与患者の診療</p>
外部共同研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	峰野純一	<p>タカラバイオ株式会社</p> <p>・細胞・遺伝子治療センター</p> <p>・センター長</p>	<p>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</p>
審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由		<p>審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究実施計画は平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」平成 14 年 3 月 27 日告示(平成 16 年 12 月 28 日全部改正)の必要条件を満たしていると認めた。</p> <p>さらに先行する海外での臨床研究での成績から、従来の治療法では対処困難である HLA 適合ドナーを持たない高リスク造血器悪性腫瘍患者に対するハプロタイプ一致(HLA2~3 座不一致)血縁ドナーからの移植において有効な治療法となること、本研究で輸注する遺伝子導入 Tリンパ球の品質および安全性は十分に保証されるものと認められたため、所轄官庁への臨床研究実施計画申請を承認することを差つかえないものと判断した。</p> <p>国立がんセンター遺伝子治療臨床研究審査委員会・委員長 国立がんセンター中央病院・院長</p> <p style="text-align: right;">土屋 了介 </p>	

研究の区分	<p><u>遺伝子治療臨床研究</u> 遺伝子標識臨床研究</p>
研究の目的	<p>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)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。</p> <p><主要エンドポイント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「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」の安全性 ・ HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 後の免疫系再構築並びに GVHD 発症頻度及び制御能 <p><副次的エンドポイント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「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」における感染症頻度、無病生存率、及び全般生存率

対象疾患及びその選定理由	<p>1. 対象疾患 ヒト白血球抗原(HLA)適合又は1抗原不一致(血清型)の適切なドナーのいない、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。</p> <p>2. 対象疾患に対する現時点での知見 【造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植の現状】 HLA 適合血縁者間での造血幹細胞移植は確立された治療手段であるが、約60%の患者はHLA 適合ドナーが存在しない。この場合、骨髄バンクを介して、非血縁者ドナーを探すこととなるが、ドナーが存在しない可能性及びコーディネートに時間を要するという問題がある。</p> <p>【本邦における成人に対する臍帯血移植の現状】 本邦では、1994年に最初の同胞間臍帯血移植、1997年に非血縁者間臍帯血移植が行われて以来、緊急的移植にも迅速に対応可能であること、ドナーの負担がないこと、HLA 2座不一致まで移植可能であること等の利点があり、増加の一途を辿っている。2002年以降は成人における移植件数が小児のそれを上回るようになった。</p> <p>【当施設における臍帯血移植の経験】 国立がんセンター中央病院では複数の臨床研究において症例登録を行い臍帯血移植を実施、着実に経験を蓄積している。</p> <p>【日米欧から報告された成人に対する臍帯血移植の成績】 今までに報告された日米欧の多施設あるいは単施設からの成人に対する臍帯血移植の成績から、以下が明らかにされた。 ・ 成人に対する骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植においても、造血の再構築が得られること。 ・ 発症する急性・慢性GVHDは許容できるものであること。 ・ ハイリスク患者を対象とした場合でも10~20数%の長期生存が得られること。 ・ 患者の年齢、移植されたCD34陽性細胞数が成績に相関すること。 ・ 移植後100日以内の早期死亡例では感染症や前処置関連毒性が多いこと。 また、日本国内では、学会を中心に継続して成績の集積が行われている。</p> <p>【日米欧から報告された成人における非血縁者骨髄移植と非血縁者臍帯血移植の成績の比較】 2004年末に欧米及び本邦から成人に対する非血縁臍帯血移植と非血縁者骨髄移植の治療成績が報告された。 欧米からの2つの報告の結果は、いずれも、HLA一致ドナーが見つからない場合には臍帯血は許容できる幹細胞ソースであると結論されており、類似していた。 本邦からの報告(単一施設による)では、血縁者ドナーが存在しない場合には、臍帯血が第一の幹細胞ソースであると結論されていた。臍帯血移植の成績としては、極めて優れていると評価されており、欧米からの報告とは異なっている。</p> <p>【成人に対する臍帯血移植の課題】 現時点では、成人に対する臍帯血移植は、造血幹細胞移植の中の一つの選択肢として捉えられているが、体重あたりの移植細胞数が少ない場合には、生着不全の頻度が高い、生着までに時間を要する、移植後の重症感染症による治療関連死が多いといった点が指摘されている。</p> <p>【ミスマッチ移植の現状と課題】 ミスマッチ移植は100%に近い確率でドナーを見つけることが可能である。しかし、移植片が非自己を認識する作用が強いため、そのままでは生着しにくく、拒絶のリスク及び重篤な急性GVHD発症のリスクが問題となる。G-CSFにより動員した末梢血幹細胞(peripheral blood stem cell; PBSC)からT細胞を除去した大量の造血幹細胞を急性白血病患者に移植することで、造血幹細胞を高率に生着させ、かつ重篤なGVHDを回避する手法も確立されているが、非血液疾患死亡率及び白血病再発率は依然として高く、この</p>
--------------	--

観点でのより有効な治療法の開発が必須となっている。

【本邦におけるミスマッチ移植の現状と課題】

近年行われた調査によると、HLA 2 座以上の不一致を伴う移植においては、通常のGVHD 予防のみを行った場合には生存率が大きく低下した。HLA 2 座以上の不一致血縁者間移植を成功させるために、体外での T 細胞除去又は CD34 陽性細胞純化を行うミスマッチ移植、母子間免疫寛容の仮説に基づいたミスマッチ移植、強力なGVHD 予防法を用いたミスマッチ移植、及びアテムツズマブを用いた in vivo での T 細胞除去によるミスマッチ移植などの応用・研究が進んでいる。

【T 細胞除去ミスマッチ移植における課題に対する対策】

ドナー由来の T 細胞は造血幹細胞の生着及び宿主免疫再構築を促進しており、移植患者から日和見感染を予防し、GVM 効果による再発防止に寄与している。したがって、T 細胞除去ミスマッチ移植では、移植後早期に免疫系を再構築する手立てが必須である。

イタリアのモルメド社は、自殺遺伝子である HSV-TK 遺伝子をレトロウイルスベクターにより導入したドナー T リンパ球を調製し、これを T 細胞除去ミスマッチ移植後に Add-back することで、早期に免疫系を再構築する臨床試験を実施している。HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球には重篤な GVHD 発症時に GCV 製剤投与により当該細胞を抹消して沈静化する安全装置としての機能が付与されており、大量に Add-back することにより早期の免疫系再構築、感染症を含む治療関連死の発生率低下、及び GVM 効果による疾患再発阻止が期待できる。

【モルメド社の臨床試験概要】

現在、「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」による第 I / II 相臨床試験 (TK007) を欧州 4 施設において実施している。第 47 回米国血液学会において発表された本試験の途中経過では、HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球の Add-back が、早期免疫系再構築を促進し、移植後の感染死を含む治療関連死を予防し、全体としての生存率を上げることが確認された。

【タカラバイオ株式会社の治験概要(予定)】

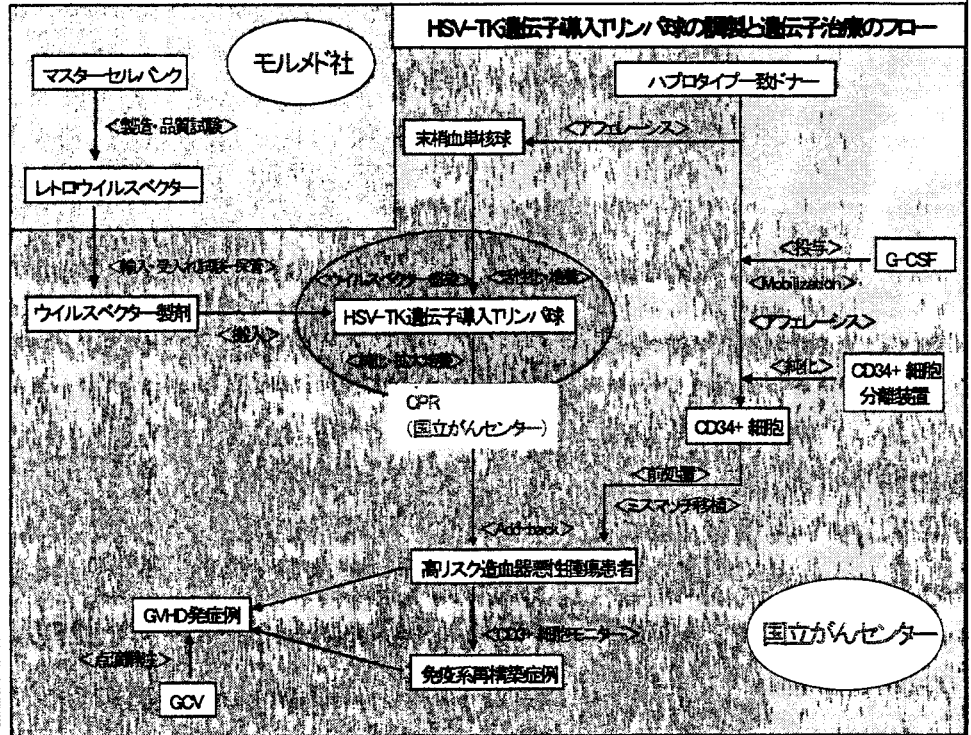
モルメド社から輸入した本臨床研究と同一のレトロウイルスベクターを用いた治験が、タカラバイオ(株)により計画されている。この治験では、同種造血幹細胞移植後に再発をきたした造血器悪性腫瘍患者を対象として、遺伝子導入 T リンパ球がドナーリンパ球輸注療法において投与される。タカラバイオ(株)は第 I 相試験を国立がんセンター中央病院で平成 20 年度に開始する予定である。

3. 本遺伝子治療臨床研究の概要

【本遺伝子治療臨床研究の全体フロー】

以上の状況を踏まえ、モルメド社が実施した臨床試験と同様のプロトコールによる遺伝子治療臨床研究を実施計画することとした。

本遺伝子治療臨床研究を実施するにあたっては、病院内に設置された無菌細胞調整施設(CPR)にて、モルメド社から輸入したレトロウイルスベクターを用いてHSV-TK 遺伝子導入細胞を GMP 基準に準拠して調製し、品質試験を行う。



【患者仮登録時選択基準の概要】

- 1) 予後不良の高リスク造血器悪性腫瘍患者(詳細は別途規定)
- 2) HLA 適合又は HLA 1 座不一致の適切なドナーがない
- 3) 末梢血幹細胞提供可能な HLA 2~3 座不一致の血縁ドナーがいる
- 4) 年齢が 20 歳以上 60 歳以下
- 5) ECOG の Performance Status が 0 又は 1
- 6) 主要臓器の機能が保たれている(詳細は別途規定)
- 7) ドナー及び患者の両者から文書での同意が得られている

【HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球の調製】

使用するレトロウイルスベクター-SFCMM-3 は、モルメド社で GMP 基準に則って作製され、品質規格に適合したものを輸入して受け入れる。なお、当該レトロウイルスベクターは、モルメド社が欧州で実施中の臨床試験(TK007)及び本邦における筑波大学付属病院での遺伝子治療臨床研究で使用されているものと同一である。

T細胞除去ミスマッチ移植ドナーと同一のドナーに由来するPBMCをアフレーションにより採取する。IL-2 存在下で抗 CD3 抗体により PBMC を刺激して活性化し、SFCMM-3 により HSV-TK 遺伝子及び細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体 (Δ LNGFR) 遺伝子を ex vivo 遠心法により導入する。その後、抗 LNGFR 抗体と二次抗体結合磁気ビーズ及び細胞分離装置による純化、並びに IL-2 存在下での拡大培養を経て遺伝子導入 Tリンパ球を調製し、品質試験に合格した後に用いる。一部の品質試験項目については、Add-back 後に試験を実施することとし、万一不合格となった項目があればその時点で臨床研究を中止して適切な措置を講ずることとする。つまり、化学療法や移植幹細胞ソースの再検索といった臨床現場において現時点で HLA 適合又は HLA 1 座不一致の血縁ドナーが見当たらない高リスク造血器悪性腫瘍患者に行われている中で、患者の状態に応じ

総括責任者(又は治療にあたる分担研究者)が最も適切と考える治療法を行う。

【T細胞除去ミスマッチ移植】

ドナーからの末梢血幹細胞は、G-CSF 製剤投与により動員し、アフエーシスにより採取する。その後、CD34 陽性細胞を分取し、 4×10^6 個/kg を最少量として患者に移植する。

前処置は、モルメド社の臨床試験(TK007)と同様の内容で実施する計画である。アシクロビル(ACV)製剤及びGCV製剤は、後にAdd-backするHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球の自殺機能を惹起することから、本臨床研究で感染予防・治療には使用しないこととする。サイトメガロウイルス(CMV)感染が問題となった場合には、ホスカルネットナトリウム製剤を使用する予定である。

【HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back 及びフォローアップ】

T細胞除去ミスマッチ移植後、免疫系再構築の開始が確認されない場合には、造血幹細胞の生着が見込まれる移植後42日目の時点で、HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 1×10^6 個/kgをAdd-backする。その後、免疫系再構築が認められず、かつGrade II以上の治療を必要とするGVHDを発症しない場合は、移植後72日目及び102日目の時点で、それぞれ 1×10^7 個/kgのHSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球をAdd-backする。最終のAdd-back実施の6ヵ月後に本臨床研究のフォローアップを終了する。Grade II~IVのGVHDの発症が認められた場合には、通常のCMV感染症治療に用いられる用法・用量に従ってGCV製剤を投与する。この場合、患者の状態によっては、それまでのAdd-backの回数が1回または2回の場合、医師の判断により、GCV製剤投与後に1回のみHSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球(1×10^6 個/kg)のAdd-backを許すものとする。

4. 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由

①ミスマッチ移植

ミスマッチ移植の課題の解決策を他の治療手段との比較をしながら段階的に示す。

【ミスマッチ移植 vs T細胞除去ミスマッチ移植】

ミスマッチ移植におけるT細胞除去は重篤なGVHD予防に最も有効な手段であるが、移植後の免疫抑制状態が感染症を引き起こすリスクを高めており、また再発などの問題も指摘されているため、早期の免疫系再構築、及びGVM効果が課題となる。

【T細胞除去ミスマッチ移植 vs T細胞除去ミスマッチ移植+Tリンパ球 Add-back】

T細胞除去ミスマッチ移植後の早期免疫系再構築においては、移植時と同じドナーに由来するTリンパ球のAdd-backは、理論的に有効な手段と考えられる。しかし、少量のTリンパ球のAdd-backでも致死的なGVHDを発症した例があり、改善が必須である。

【Tリンパ球 Add-back vs HSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球 Add-back】

本遺伝子治療では、T細胞除去ミスマッチ移植後の早期に免疫系を再構築するために、同一ドナー由来のHSV-TK 遺伝子導入 Tリンパ球をAdd-backする計画である。これはAdd-backしたTリンパ球が直接要因となる致死的なGVHD発症に対する対策として、安全装置としての自殺機能を当該Tリンパ球に付与するという考えに基づき、理論的には移植した造血幹細胞由来の免疫系には影響を与えずにGVHDを選択的に沈静化することが期待される。

②臍帯血移植

臍帯血移植については、近年、その評価は定まりつつあるが、成人に適用する場合の細胞数不足及び移植後療法としてのドナーリンパ球輸注などの細胞療法が不可能であることなどが問題点として挙げられている。臍帯血移植の利点である「ドナーの負担がない」という点では、本遺伝子治療は通常の移植以上にドナーの負担が大きいことから、臍帯血移植の方が優れているが、代表的な問題点である移植細胞数の不足、造血回復の遅延、生着不全の頻度の高さについては、本遺伝子治療により解決策を見出せる可能性がある。