

平成31年4月24日


別紙様式第5

遺伝子治療等臨床研究終了報告書

平成31年 3月 5日

厚生労働大臣 殿

研究 機 関	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	国立がん研究センター (電話番号) 03-3542-2511 (FAX番号) 03-3545-3567
	代表者 役職名・氏名	国立がん研究センター 理事長 中釜 斉



下記の遺伝子治療等臨床研究について、別添の総括報告書を提出します。

記

遺伝子治療等臨床研究の課題名	研究責任者の所属・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	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科長 福田 隆浩


遺伝子治療等臨床研究総括報告書

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

1. 基本情報

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	平成21年5月11日から平成37年12月19日まで (遺伝子治療終了日 平成22年12月20日 から 15年)
多施設共同臨床研究	該当 <input type="radio"/> 非該当 <input checked="" type="radio"/>

2. 研究責任者及び研究機関に関する情報

研究責任者	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	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科長	
	氏名	福田 隆浩	 (印)
研究機関	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	国立がん研究センター中央病院	
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511	
研究責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	吉田 輝彦	国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門 部門長	遺伝子導入細胞製剤の品質管理責任者
	青木一教	国立がん研究センター研究所 免疫創薬部門 部門長	遺伝子導入細胞製剤の製造管理責任者
	黒澤彩子	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医長	投与患者の診療
	金成元	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 医長	投与患者の診療
	吉村清	国立がん研究センター中央病院 先端医療科 医長	長期追跡調査の検体の解析
峰野純一	タカラバイオ株式会社 常務取締役 バイオ産業支援事業部門本部長	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	

3. 総括責任者及び総括責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

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	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 造血幹細胞移植科長
	氏名	福田 隆浩
研究機関	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	国立がん研究センター中央病院
	連絡先	(電話番号) 03-3542-2511

4. 総括責任者以外の研究責任者及び当該研究責任者が所属する研究機関に関する情報（多施設共同臨床研究に該当する場合は、以下の項目を記載すること。）

研究責任者①	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関①	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者②	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研究機関②	所在地	(郵便番号)
	名称	
	連絡先	(電話番号)

研究責任者③	所属部局の所在地	(郵便番号)
	所属機関・部局・職	
	氏名	
研	所在地	

究 機 関 ③		(郵便番号)
	名 称	
	連 絡 先	(電話番号)

5. 倫理審査委員会の見解

倫 理 審 査 委 員 会 の 意 見	本遺伝子治療臨床研究は安全性と有効性につき一定の成果が得られた。新規症例登録を終了してから5年が経過し新規登録予定も無い。継続中の生存症例1例に関しても5年のフォローアップ中に異常はなく今後、本遺伝子治療による増殖性ウイルス感染が生じる可能性は極めて低く、フォローアップ体制もあることから研究終了は妥当と判断し承認する。	倫 理 審 査 委 員 会 の 長 の 職 名	氏 名
		研究所 発がん・予防研究分野 長	清野 透 (印)

研 究 の 区 分	治療に係る臨床研究	予防に係る臨床研究
研究の目的及び意義	<p>“研究の目的”</p> <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> <p>「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</p> <p>“研究の意義”</p> <p>モルメド社の臨床試験 (TK-007, TK-008) の結果により、HSV-TK遺伝子導入Tリンパ球を大量にAdd-backすることにより早期に免疫系を再構築でき、感染症を含む治療関連死の発生率低下やGVHD効果による疾患再発阻止が期待できるため、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、T細胞除去ミスマッチ移植を安全かつ有効に行える可能性が示唆される。</p>	
対 象 疾 患 及 び そ の 選 定 理 由	ヒト白血球抗原 (HLA) 一致又は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	
	以下の選択基準に合致した患者を対象とし、図1に示す全体計画フロー (プロトコ	

実施方法

ル概要)に基づいて行われる。

<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 (1 抗原不一致 (血清型) 含む) の適切なドナーがいない
- 3) 末梢血幹細胞提供可能な HLA 2~3 抗原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

本臨床研究の操作ステップは、以下①~③のとおりである。

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 (T 細胞除去ミスマッチ移植)

ドナーに顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) を投与して造血幹細胞を末梢血に動員し (mobilize)、造血幹細胞を含む末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) 画分を採取する。細胞分離装置により PBMC 画分から T 細胞を除去して CD34 陽性細胞を純化し、これを化学療法剤等による前処置後の対象患者に移植 (T 細胞除去ミスマッチ移植) する。

② HSV-TK 遺伝子導入細胞の調製

同一ドナー由来 T リンパ球を採取し、これに自殺遺伝子としての HSV-TK 遺伝子及び細胞表面マーカー遺伝子としての細胞内領域欠損ヒト低親和性神経成長因子受容体 (truncated low-affinity nerve growth factor receptor: ΔLNGFR) 遺伝子をレトロウイルスベクター*3により ex vivo で導入し、遺伝子が導入された細胞を分離後、拡大培養して遺伝子導入細胞を調製する。

③ HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球の Add-back

T 細胞除去ミスマッチ移植した造血幹細胞が生着した時点以降で、遺伝子導入 T リンパ球を大量に Add-back する。

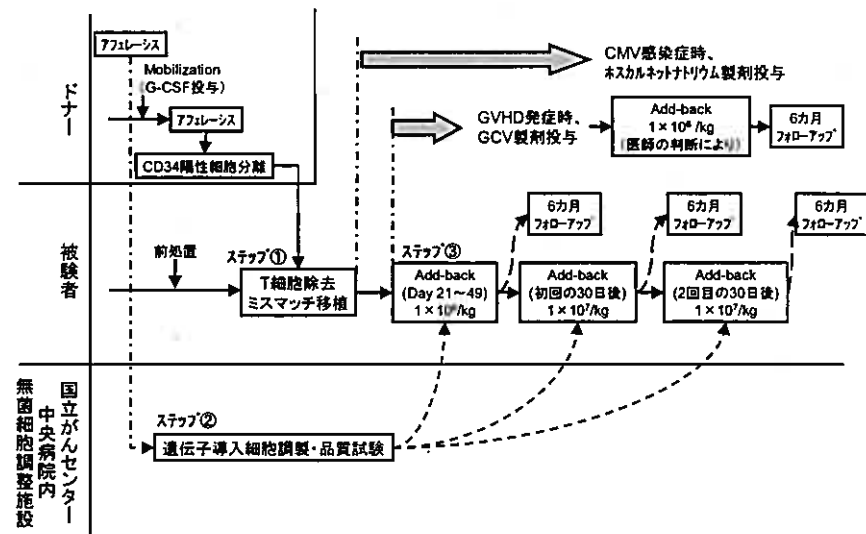


図1 本遺伝子治療臨床研究の全体計画フロー (プロトコール概要)

本遺伝子治療臨床研究を実施するにあたっては、国立がん研究センター中央病院内に設置された無菌細胞調整施設 (CPR) にて、タカラバイオ (株) からの技術提供と助言を受け、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。また、ハプロタイプ一致ドナー

	<p>からの造血幹細胞のG-CSF製剤による動員 (mobilization) 後のアフエレーシス#6及び同一ドナーからの遺伝子導入用リンパ球アフエレーシスは、国立がん研究センター中央病院で行う。</p>
<p>研究結果の概要及び考察</p>	<p>登録は2例であった。</p> <p>長期フォローアップ継続中の1例目については、HLA半合致移植後、計3回の遺伝子導入Tリンパ球のAdd-backを行い、免疫系再構築が達成された後、急性GVHDを発症したが、GCV投与によりGVHDは沈静化し、安全にコントロールできたことを報告した (Hashimoto H, et al. Cytotherapy 2015, Hashimoto H, et al. Int J Hematol 2015)。5年目の追跡調査 () の結果、血中遺伝子導入Tリンパ球比率測定はHSV-TK 5.3×10^1 copies/10^5細胞、LNGFR 14.7% of CD3+cellsで、RCRは出現しておらず、LAM-PCRによる遺伝子導入リンパ球クローナリティは認めなかった。転帰は、 現在、原疾患は寛解を維持しており生存中である。</p> <p>一方、2例目については、HLA半合致移植後に遺伝子導入Tリンパ球のAdd-backを実施後、免疫系再構築を達成する前にEBVやCMVによる重症ウイルス感染症のため死亡した。中止時の調査 () の結果、血中遺伝子導入Tリンパ球比率測定はHSV-TK 3.2×10^1 copies/10^5細胞、LNGFRは検出せず、RCRは出現しておらず、LAM-PCRによる遺伝子導入リンパ球クローナリティ検査は行われなかった。転帰は、 原疾患は寛解を維持したまま、第1回目のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back後38日目、第2回目のHSV-TK遺伝子導入Tリンパ球Add-back後2日目に死亡した。</p> <p>本有害事象について詳細な検討が行われた同時期には、臍帯血移植など他の移植法が広く行われるようになっており、本研究の対象症例の集積が思うように進まない状況であったため、新規の被験者登録を終了した。これらの経緯により、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にHSV-TK遺伝子を導入したTリンパ球を追加輸注する治療法の全体としての安全性および有効性を検討するまでの症例数を集積できなかった。今後のHSV-TK遺伝子導入リンパ球を用いた遺伝子治療の開発、レトロウイルスベクターを用いたTリンパ球遺伝子治療の長期安全性データの蓄積になり得ると考える。</p>
<p>今後の研究計画</p>	<p>「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」遺伝子治療臨床研究へ登録され生存中の患者で、自由意思により文書で同意が得られた患者を対象とし、臨床情報のみを収集しフォローアップを行い、本治療法の安全性及び有効性について検討することを目的とした前方視的観察研究を新規に開始した。本研究の生存症例については新規の観察研究に登録し長期フォローアップを行う。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>Hashimoto H, Kitano S, Yamagata S, Miyagi Maeshima A, Ueda R, Ito A, Tada K, Fuji S, Yamashita T, Tomura D, Nukaya I, Mineno J, Fukuda T, Mori S, Takaue Y, Heike Y. Donor lymphocytes expressing the herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene: detailed immunological function following add-back after haplo-identical transplantation. Cytotherapy. 2015 Dec;17 (12):1820-30.</p> <p>Hashimoto H, Kitano S, Ueda R, Ito A, Tada K, Fuji S, Yamashita T, Tomura D, Nukaya I, Mineno J, Fukuda T, Mori S, Takaue Y, Heike Y. Infusion of donor lymphocytes expressing the herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene for recurrent hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2015 Jul;102 (1):101-10. (Erratum: Int J Hematol. 2015 Oct;102 (4):506)</p>

	追加の報告予定はなし。
--	-------------

備 考 (共同研究機関の実施 状況等)	
------------------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 各項目数行程度で簡潔に記載すること。記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙()のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 多施設共同臨床研究に該当する場合は、備考欄に共同研究機関の進捗状況を記載すること。