

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、 $4 \times 10^6$  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  $1 \times 10^6$  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  $1 \times 10^7$  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( $1 \times 10^6$  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性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。