

原疾患の進行により GCV 投与後 38 日に死亡した。残り 4 例は、遺伝子治療実施から約 4 ヶ月～2 年の時点でいずれも生存中である。

モルメド社の臨床第 I / II 相試験では、登録患者 29 例の内 17 例に遺伝子導入 T リンパ球が Add-back され、その 14 例に免疫系再構築が確認された。また、14 例中 6 例に Add-back 後の急性 GVHD が発症したが、その内の 5 例に GCV 製剤が投与されいずれも GVHD 症状が完全に沈静化した。登録された患者は高リスク造血器悪性腫瘍患者にもかかわらず、Add-back を受けた 17 例中 7 例に再発を認めたに過ぎなかった。免疫系再構築に至った 14 例では、その後の感染症エピソード及び治療関連死が極端に少なくなっており、特に CMV 感染による死亡例は、評価対象 16 例中わずか 1 例であった。以上より、HSV-TK 遺伝子導入ドナー T リンパ球の Add-back により、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。

これらの臨床研究・試験の結果から、HSV-TK 遺伝子及び ΔLNGFR 遺伝子をレトロウイルスベクターで導入したヒト T リンパ球について、ヒト体内において遺伝子治療に関連する重篤な副作用報告はなく、その免疫機能により発症した GVHD 症状は、HSV-TK の自殺機能により期待通り沈静化している状況である。

モルメド社の臨床第 I / II 相試験実施計画と本臨床研究実施計画は類似するものである。主要評価項目及び副次的評価項目に含まれる項目はほぼ同様であるが、安全性については本臨床研究では主要評価項目であるのに対し、モルメド社の臨床第 I / II 相試験では副次的評価項目である。これに関連して、本臨床研究では治療効果を期待しつつ安全性の評価を行うことを目的とするために、IL-2 を併用することなく、短期間により多くの遺伝子導入リンパ球を Add-back する用法・用量とした。その他、適格性確認の時点、再発時の対応等に相違があるが、評価に大きな影響を及ぼすものではなく計画全体としてはほぼ同様であると考えられる。一方で、筑波大学附属病院の臨床研究とは同一の遺伝子ベクターを用いるという点を除いて対象・治療法が大きく異なり、計画全体としては類似するものではない。

#### モルメド社の臨床第 I / II 相試験実施計画との主な異同

	モルメド社の 臨床第 I / II 相試験	本遺伝子治療
遺伝子ベクター	● モルメド社由来 SFCMM-3	● モルメド社由来 SFCMM-3
細胞調製法	● 遠心法による遺伝子導入 ● 培養期間が 10 日間	● 遠心法による遺伝子導入 ● 培養期間が 10 日間
対象疾患	● 移植が適応となる高リスク 白血病	● 移植が適応となる高リスク 白血病
実施期間	● 当初計画では 2 年間	● 3 年間
目標症例数	● 18 症例	● 10 症例
治療概要	● ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去移植 42 日後に遺伝子導入リンパ球を Add-back する療法	● ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去移植 42 日後に遺伝子導入リンパ球を Add-back する療法
用法・用量	● $1 \times 10^6$ /kg (Day 42) → $1 \times 10^7$ /kg (Day 72) → $1 \times 10^6$ /kg + IL-2 (Day 102) → $1 \times 10^7$ /kg + IL-2 (Day 132) の 4 回の Add-back	● $1 \times 10^6$ /kg (Day 42) → $1 \times 10^7$ /kg (Day 72) → $1 \times 10^7$ /kg (Day 102) の 3 回の Add-back
主要評価項目	● 免疫系再構築 ● GCV 製剤投与による GVHD 沈静化	● 安全性 ● 免疫系再構築 ● GCV 製剤投与による GVHD 沈