

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: 非悪性疾患の小児患者に対する同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの安全性および有効性に関する研究開発

Study of safety and efficacy of alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with non-malignant disease

研究開発実施期間: 令和 3年 10月 1日～令和 5年 3月 31日(予定)

研究開発代表者 氏名: 坂口 大俊

Hirotooshi Sakaguchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科 診療部長

Head, Department of Transplantation and Cellular Therapy, Children's Medical Center, National Center for Child Health and Development

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

造血幹細胞移植 (HSCT) は、造血不全症や原発性免疫不全症、先天性代謝異常症などの非悪性疾患に対する根治療法として適応が広がっている。HLA 一致同胞ドナー (MSD) が得られない場合、骨髄バンクドナーや HLA ハプロ一致血縁ドナー、非血縁臍帯血が代替ドナーソースとして選択される。これら代替ドナー HSCT では、MSD-HSCT に比べて生着不全および移植片対宿主病 (GVHD) のリスクが高くなる。GVHD のリスクに対しては、移植前治療に抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) を組み込まれることが多いが、慢性 GVHD は 30%程度で発生し、退院後の長期間にわたる生活の質 (QOL) の低下を招いている。慢性肉芽腫腫症やムコ多糖症での生着不全に対しては低用量全身放射線照射 (TBI) を追加するなどの前治療の強化が行われているが、これらの患者の多くは乳幼児であり、成長障害や性腺機能障害などの晩期合併症は大きな課題である。非悪性疾患の小児患者に対する代替ドナー HSCT において、生着率を維持しながら TBI を最小化し、GVHD (特に慢性 GVHD) 予防効果も高める前治療の開発は、大きな Unmet Medical

Needs となっている。アレムツズマブ（マブキャンパス）はヒト化抗 CD52 IgG1 モノクローナル抗体製剤で免疫細胞上の CD52 抗原に結合し、抗体依存性細胞障害作用および補体依存性細胞傷害作用を介して細胞溶解を引き起こすことから、強力な免疫抑制作用を有す。アレムツズマブを移植前治療に組み込むことで、生着不全のリスクを抑えつつ、ATG に比べて慢性 GVHD の発生を抑えることが期待される。国内では成人での治験を元に HSCT の前治療の効能又は効果が追加承認されたが、小児を対象とされた臨床試験は実施されておらず、用法用量の記載は成人のみとなっている。本研究では小児の非悪性疾患に対する代替ドナーHSCT の前治療にアレムツズマブを組み込み、その安全性と有効性を評価する特定臨床研究を計画する。本研究によって、非悪性疾患の小児患者に対する代替ドナーHSCT におけるアレムツズマブ投与のエビデンスを創出することで、これらの患者の長期 QOL の維持と晩期合併症の軽減につながることを期待される。

研究期間中においては、国立成育医療研究センター臨床研究センターの支援の下、プロトコル作成、中央検査依頼票、検体取り扱いマニュアルなどを完成させた。特にプロトコル作成においては、小児におけるアレムツズマブ投与方法や薬物動態解析の手法、安全性と有効性を評価するための指標などを詳細に検討し、プロトコルに反映させた。特に薬物動態解析においては、経験豊富な臨床薬学の専門家 2 名を交えて検討を重ねた。また、目標症例数の設定においても、統計家を交えて議論し設定した。併行して、3H メディソリューション株式会社との契約の下、医療機関への来院に依存しない Virtual Clinical Trial 手法の当該臨床研究への組み入れとして、研究参加時の説明同意書取得時に電磁的同意取得できるシステムと退院後の遠隔フォローアップとして ePRO を用いた慢性移植片対宿主病の評価システムを構築して、実際に利用できることを確認した。今後、多施設共同前方視試験を実施するべく臨床研究運営資金を獲得して、研究実施に進んでいく計画である。

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is increasingly indicated as a curative therapy for non-malignant diseases such as bone marrow failure, primary immunodeficiency and congenital metabolic disorders. For patients for whom an HLA-matched sibling donor (MSD) is not available, volunteer unrelated donors, HLA-haplo-identical related donors and unrelated cord blood are the alternative donor sources; however, alternative donor HSCT carries an increased risk of graft failure and graft-versus-host disease (GVHD) compared to MSD-HSCTs. Anti-thymocyte immunoglobulin (ATG) has been incorporated into conditioning regimen for GVHD prophylaxis, but chronic GVHD occurs in around 30% of patients, leading to a long-term reduction in quality of life (QOL). The addition of low-dose total-body irradiation (TBI) to conditioning regimen has been used as a preventive measure against risk of graft failure in children with chronic granulomatous disease and mucopolysaccharidosis, but late-onset complications such as growth retardation and gonadal dysfunction are a major challenge. In alternative donor HSCT for children with non-malignant diseases, there is a great unmet medical need for the development of conditioning regimen that minimizes TBI dose while maintaining engraftment and increasing the effectiveness of GVHD (especially chronic GVHD) prophylaxis. Alemtuzumab (Mabcampath) is a humanized anti-CD52 IgG1 monoclonal antibody that binds to CD52 antigens on immune cells and causes cytolysis via antibody-dependent and complement-dependent cytotoxic effects, and thus has a potent immunosuppressive effect. Incorporating alemtuzumab into conditioning regimen is expected to reduce the incidence of chronic GVHD compared to ATG, while also reducing the risk of graft failure. In Japan, alemtuzumab was approved as an additional indication for the conditioning regimen of HSCT

based on clinical trials in adults, but clinical trials in pediatric patients have not been conducted, and dosage and administration are listed only for adults. We plan to conduct a clinical study to evaluate the safety and efficacy of alemtuzumab for conditioning regimen of alternative donor HSCT for non-malignant diseases in children. It is hoped that this study will generate evidence for the administration of alemtuzumab in alternative donor HSCT for pediatric patients with non-malignant diseases, leading to the maintenance of long-term QOL and reduction of late-onset complications in these patients.