

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）リツキシマブを用いた T-cell Receptor $\alpha\beta$ +T 細胞及び B 細胞除去による造血細胞移植法に関する医師主導治験のプロトコル作成を行う研究

（英語） Study to develop a protocol for an investigator-initiated clinical trial of HLA-haploidentical TCR $\alpha\beta$ T/B cell depleted stem cell transplantation using Rituximab

研究開発実施期間：令和5年7月31日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）井口 晶裕

（英語） Akihiro Iguchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語） 国立成育医療研究センター・小児がんセンター血液内科・診療部長

（英語） Head, Division of Hematology, Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development (NCCHD)

II. 研究開発の概要

(和文)

1. 研究開発の概要

生後すぐの重大な造血不全である重症複合型免疫不全症(SCID)やファンconi貧血(FA)の救命には造血細胞移植(SCT)が必須である。SCT後の生存率は向上しているが、合併症死亡も皆無ではない。治癒が得られても合併症により生活の質が大きく損なわれる場合があり、長期生存が期待できる幼少児では「合併症が少ない状態での治癒率の向上」の診療現場のニーズは高い。HLA合致ドナーは移植片対宿主病(GVHD)等の合併症が少なく第一選択であるが、少子高齢化による同胞の減少や骨髄バンク登録者の不足により、ドナーの確保が困難となっている。

この状況の下でHLA半合致移植(ハプロ移植)が増加している。HLA合致移植に比べハイリスクとなるGVHDに対処するため、大多数の症例で移植後の大量シクロフォスファミド(PT-CY)が使用されている。しかし小児領域には放射線や抗がん剤の感受性が高くその有害事象が重大となるFAのように、PT-CY投与が極めて困難な先天性疾患や出産後すぐに緊急移植が必要なSCID等が存在する。乳児期早期において抗がん剤や放射線による前処置に加えてのPT-CY投与は、感染症や臓器障害等の急性合併症だけでなく二次がん等の晩期合併症のリスクも高くなる。このような課題を解決するため、我々は、PT-CYを用いない「リツキシマブを用いた $\alpha\beta$ T細胞及びB細胞除去によるハプロ移植」(以下、「本移植法」)を開発している。

本移植法は、幹細胞源からミルテニーバイオテック社製の機器CliniMACSにより $\alpha\beta$ T細胞とB細胞をそれぞれ一定量減少させた後に移植を行うものである。幹細胞であるCD34陽性細胞を十分量移植することで生着を担保し、 $\alpha\beta$ T細胞を除去することでGVHD発症を抑制し、T細胞分画で $\gamma\delta$ T細胞が保持されることで抗腫瘍効果を損なわず感染症の危険も増大しない。B細胞除去とリツキシマブ投与により移植後リンパ増殖疾患(PTLD)を抑制する(図)。このように本移植法はこれまでの移植の弱点を補うものと考えられる。

リツキシマブの本移植法における使用は効能効果として適応外であり、またCliniMACSについても医療機器としては未承認であるため、リツキシマブおよびCliniMACSを用いた本移植法の有効性及び安全性を確認し承認申請を可能とする治験の実施が必要である。しかし企業主導治験による開発計画がないため、本治験は医師主導治験として計画実施せざるを得ない状況であり、本課題ではPT-CY投与が困難な患者を対象とした本移植法の医師主導治験のプロトコル作成を行った。

本研究課題の実施にあたり、各研究者の具体的な役割は以下の通りである。

研究開発代表者 井口晶裕

研究の統括及び治験デザインの設定

研究開発分担者

瀧本哲也 EDC構築を前提としたデータ管理の観点からの研究計画立案

石川百合子 感染症の評価に関する研究計画立案

内山徹 移植方法及び細胞免疫学的観点からの評価項目に関する研究計画立案

出口隆生 幹細胞の細胞免疫学的評価に関する研究立案

富澤大輔 臨床的評価項目及び用法用量の設定

坂口大俊 臨床的評価項目及び用法用量の設定

プロトコル骨子は以下の通りである。対象はSCTが必要な患者のうちハプロ一致ドナーしか得られず、かつPT-CYを行うことが困難な患者である。主要評価項目は移植後100日における無イベント生存

割合であり、イベントは一次生着不全、grade3以上の急性GVHD、PTLDの発症、および死亡の4つである。症例数は10症例であり、ベイズ流の解析法により9例以上の成功で本移植法の成功と判定する予定である。プロトコルはPMDAとの協議を経て最終的に確定する予定である。

プロトコルにおいては、症例登録、CRF、除去工程の手順書、感染症の評価、幹細胞の評価、CliniMACSによる除去工程の確立、移植後の免疫再構築の評価、および臨床的評価項目などを設定した。(井口)

症例登録やCRFなどのデータ管理については、先行している特定臨床研究において構築したEDCを基本にEDC構築を行い、データ管理法を構築している。(瀧本)

感染症の評価についてはEBVやCMVなどのヘルペス属ウイルス、HBV、HCV、ADVを含む13種類のウイルスに対し、マルチプレックスPCR法によるウイルス検出の系を構築した。特にEBVについては感染細胞同定法についても確立した。(石川)

移植方法及び細胞免疫学的評価については、CliniMACSによる $\alpha\beta$ T細胞及びB細胞除去工程にかかる手順書を完成させるとともに移植後の免疫再構築評価のためのフローサイトメトリー法による細胞同定法を構築した。(内山)

幹細胞の細胞免疫学的評価についてはドナーから採取した末梢血幹細胞(PBSC)におけるCD34陽性細胞数、 $\alpha\beta$ T細胞数、B細胞数、NK細胞数、および $\gamma\delta$ T細胞数などをCliniMACSでの処理前後でフローサイトメトリーで評価する方法を適切な移植細胞数の評価方法として確立した。(出口)

臨床的評価項目及び用法用量については移植治療前、および経過中に評価すべき臨床的項目を設定した。また移植前処置、GVHD治療、および支持療法などに用いる薬剤などの用法用量を設定した。(富澤、坂口)

リツキシマブの製造販売メーカーである全薬工業株式会社およびCliniMACSの製造販売メーカーであるミルテニーバイオテック株式会社とは協議を重ねており、医師主導治験において本移植法の有効性と安全性が確認された場合は、治験データを両社に導出し両社は薬事申請することで基本合意している。

本移植法が日本で通常診療のひとつとして施行できるようになれば、以下のような意義があるものと考えられる。

(1) 移植合併症の軽減

$\alpha\beta$ T/B細胞除去によるハプロ移植が通常診療で施行可能となると、本移植法ではPT-CYを用いないため、抗腫瘍剤による移植合併症軽減が期待できる。大量シクロフォスファミド投与が困難な患者(FAやSCID)にも移植治療を提供できるようになる。これによりSCTにより治療した患者の二次がんや不妊のリスク低減につながりQOL向上に寄与できる。

欧州での実臨床では、既存の移植法に比べて本移植法はGVHDが最も低頻度であることが報告されており、これも治療した患者のQOL向上に寄与できる。

移植前日(day-1)にリツキシマブ投与は、 $\alpha\beta$ T細胞除去によりハイリスクと考えられるPTLDの対策であり、 $\alpha\beta$ T/B細胞除去移植の安全性を担保している。リツキシマブによる移植後のPTLD発症抑制は安全な移植治療に繋がる。

(2) 医療費削減

移植合併症の軽減は移植医療にかかる医療費削減にも貢献できるものと期待される。2022年に国立成育医療研究センター小児がんセンターに同種移植を受けた全小児患者の移植に要した全医療費は平均2330万円/人(223万点)に対し、本移植法を行ったFA患児の医療費は1070万円/人(107万点)であった。 $\alpha\beta$ T細胞及びB細胞除去に必要な回路や試薬の費用、 $\alpha\beta$ T細胞及びB細胞除去の手間などを考慮しても、本移植法による合併症軽減は大幅な医療費削減が期待できる。

(3) 少子高齢化に伴うドナー不足解消

少子高齢化による家族構成人数の減少、骨髄バンクのドナー登録者減少によるドナー不足は今後ますます深刻になるものと考えられるが、 $\alpha\beta$ T/B 細胞除去によるハプロ移植が通常診療で施行可能となると、移植治療が必要な患者のほぼすべてについてドナーが得られることが可能となる。しかも通常は GVHD などの移植合併症のハイリスクであるハプロ移植において、本移植法により安全かつ有効なハプロ移植法を提供することが可能となるため、小児高齢化に進む日本社会に大いに貢献できるものと考えられる。

(4) いわゆるドラッグ・ラグの解消

$\alpha\beta$ T/B 細胞除去によるハプロ移植は、2014 年ころから欧州から実臨床で報告されるようになり、小児患者を中心にいて行われている。 $\alpha\beta$ T/B 細胞除去のための機器である CliniMACS®は EU において $\alpha\beta$ T/B 細胞除去の技術で CE マークを獲得しており、欧州においては通常診療で施行可能な移植方法のひとつとして実臨床で多数行われている。欧州で通常診療に行われている本移植法が日本でも必要とする患者に普通に提供されることは、いわゆるドラッグ・ラグ解消に繋がるものと考えられる。

2. 顕著な成果

(1) 移植合併症の軽減

概要： $\alpha\beta$ T/B 細胞除去による移植は PT-CY を用いないため移植合併症軽減が期待できる。大量 CY 投与が困難な患者（FA や SCID）にも移植治療を提供できるようになる。これにより二次がんや不妊のリスク低減が期待される。海外の実臨床では既存の移植法に比べて本移植法は GVHD が最も低頻度であることが報告されており、これも患者の QOL 向上に寄与できる。移植前のリツキシマブ投与は PTLD の対策であり安全な移植治療に繋がる。

(2) 医療費削減

概要：移植合併症の軽減は医療費削減にも貢献できるものと期待される。2022 年に国立成育医療研究センターで同種移植を受けた小児患者の移植に要した全医療費は平均 2330 万円/人（223 万点）に対し、本移植法を行った FA 患児の医療費は 1070 万円/人（107 万点）であった。 $\alpha\beta$ T/B 細胞除去に必要な回路や試薬の費用、 $\alpha\beta$ T/B 細胞除去の手間などを考慮しても、本移植法による合併症軽減は大幅な医療費削減が期待できる。

(3) 少子高齢化に伴うドナー不足解消

概要：少子高齢化による家族構成人数の減少、骨髄バンクのドナー登録者減少によるドナー不足は喫緊の課題であるが、 $\alpha\beta$ T/B 細胞除去によるハプロ移植が通常診療で施行可能となると、移植治療が必要な患者のほぼすべてにドナーを得ることが可能となる。しかも通常は GVHD などの移植合併症のハイリスクであるハプロ移植において、安全かつ有効な移植法を提供することが可能となるため、小児高齢化に進む日本社会に大いに貢献できるものと考えられる。

(4) 海外との医療格差是正

概要： $\alpha\beta$ T/B 細胞除去によるハプロ移植は、2014 年ころから欧州で実臨床で行われ、小児患者を中心にいて行われている。 $\alpha\beta$ T/B 細胞除去のための機器である CliniMACS®は EU において $\alpha\beta$ T/B 細胞除去の技術で CE マークを獲得しており、欧州においては通常診療で施行可能な移植方法のひとつである。本移植法が日本でも必要とする患者に普通に提供されることは、欧州との医療格差是正解消に繋がるものと考えられる。

(英文)

Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) is essential to save lives in perinatal hematopoietic disorders such as severe combined immunodeficiency (SCID), and Fanconi anemia (FA). Survival rates after SCT are improving, but SCT-related complications can lead to death. Even in patients who are cured, there is a certain percentage of patients whose quality of life is severely impaired due to complications, and there is a strong need to "improve the cure rate with minimum complications" in infants who are expected to survive long-term. In addition, with the decrease in the number of donor sources due to the declining birth rate, HLA-haploidentical SCT (haplo-SCT) are increasing, and haplo-SCT using post-transplant high-dose cyclophosphamide (PT-CY) have been widespread. However, in pediatric field, there are congenital diseases for which PT-CY administration is extremely difficult, such as FA, which is highly sensitive to radiation and anticancer drugs and has serious adverse events, and SCID, which requires emergency transplantation immediately after delivery. Furthermore, PT-CY in addition to conditioning not only increases concerns about acute complications such as infection and organ dysfunctions, but also increases the risk of late complications such as secondary malignancy. To address these issues, we designed the development of haplo-SCT using rituximab and TCR $\alpha\beta$ T/B cell depletion ($\alpha\beta$ T/B depleted SCT).

In $\alpha\beta$ T/B depleted SCT, peripheral blood stem cells are harvested, and $\alpha\beta$ T cells and B cells are reduced by at least 3-4 logs each before transplantation. The transplantation of a sufficient number of CD34-positive cells ensures the successful engraftment, the removal of $\alpha\beta$ T cells suppresses acute graft-versus-host-disease (GVHD), and the infusion of the T cell fraction while retaining $\gamma\delta$ T cells does not impair the anti-tumor effect and does not increase the risk of infection. Post-transplantation lymphoproliferative disease (PTLD) is suppressed by B cell removal and rituximab administration. $\alpha\beta$ T/B depleted SCT is expected to compensate for the weak points of conventional transplantation by reducing SCT-related complications and addressing the decrease in donor sources.

Since the use of rituximab in conditioning regimen is not approved in Japan, it is necessary to conduct a clinical trial to confirm the efficacy and safety of the drug and to enable an application for approval. However, since there are currently no plans for company-led clinical trials, this clinical trial has to be planned and conducted as a physician-led clinical trial. In this project, we developed a protocol for an investigator-initiated clinical trial for patients who are difficult to receive PT-CY.

The protocol outline is as follows. The object is patients in need of hematopoietic cell transplantation for whom only haplo-matched donors are available and who are unable to undergo PT-CY. The primary endpoint is the event-free survival rate at 100 days post-transplant, with four events: primary graft failure, grade 3 or higher acute GVHD, development of PTLD, and death. The number of patients is 10, and this transplantation will be judged successful when 9 or more cases are successful according to the Bayesian inference in statistical analysis. The protocol will be finalized after consultation with PMDA.

We have discussed with Zenyaku Kogyo, the manufacturer of rituximab, and Miltenyi Biotech, the manufacturer of CliniMACS, and the two companies have agreed in principle that if the efficacy and safety of this transplantation method is confirmed in investigator-initiated clinical trials, the two companies will file a regulatory application using the clinical trial data.

If this transplantation method becomes available in Japan as a routine medical procedure, it would have the following significance, reduction of transplant complications, reduced medical costs, address donor shortages due to declining birth rates and aging populations, and elimination of drug lag.