

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：同種移植後再発の成人T細胞白血病リンパ腫に対する次世代型レトロウイルスベクターによるT細胞レセプター遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法
2. 研究開発代表者：池田 裕明（国立大学法人 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学 教授）
3. 研究開発の成果

本研究では同種造血幹細胞移植後の再発 ATLL の治療に、ATLL に高発現する NY-ESO-1 抗原特異的な T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子を導入したドナーリンパ球輸注療法の医師主導治験実施の為に準備を実施する。内因性 TCR 発現を抑制する独自開発レトロウイルスベクターを用いて TCR 遺伝子を導入し、腫瘍特異的反応性を強め GVHD を低減し有効かつ安全性の高いドナーリンパ球輸注療法を開発する。

本研究では以下の成果を得た。

- (1) 非臨床試験により安全性、顕著な抗腫瘍性、GVHD 抑制を示し、非臨床 POC を獲得。

NY-ESO-1 抗原陽性 HLA-A*24:02 陽性腫瘍細胞を背部皮下に接種した重度免疫不全 NOG マウスに独自開発 siTCR ベクターによる NY-ESO-1 特異的 TCR 遺伝子導入ヒトリンパ球を輸注すると輸注後約 3 週間で腫瘍が完全退縮。非遺伝子ヒトリンパ球輸注では GVHD を発症し最終的にマウスが死亡したが、遺伝子改変ヒトリンパ球輸注では GVHD 発症を抑制。
- (2) 治験実施施設の組織化、患者登録の見通しを確保。

ATLL 治療の実績と経験が豊富な以下の全国 8 施設を治験実施施設として選定。国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、国立病院機構九州がんセンター、名古屋市立大学、愛媛大学 血液内科、長崎大学、久留米大学。治験参加施設と支援施設の医師、研究者らを集め、2015 年 11 月 30 日、2016 年 3 月 7 日に合同会議を開催。治験プロトコル、患者リクルート、治験実施体制等について協議し、参加施設の組織化と実施体制ネットワークを形成。
- (3) 治験実施プロトコルを作成。

治験プロトコルは 2 コホートとし、コホート 1 はシクロフォスファミド $750\text{mg}/\text{m}^2$ 2 日間による前処置後に治験薬（遺伝子改変ドナーリンパ球）を 5×10^8 個輸注し、コホート 2 は同様の処置後に治験薬（遺伝子改変ドナーリンパ球） 5×10^9 個輸注することを決定。予定症例数は各コホート 3 名で全体 6 名。
- (4) PMDA との品質・安全性に関する事前面談と合意。

2015 年 10 月 7 日に PMDA と品質安全性に関する薬事戦略相談の事前面談を行った。PMDA の助言を踏まえて、本事業にて取得した基礎データ／非臨床データと TBI-1301(自家リンパ球を使用)で取得済みのデータを非臨床試験項目に用い、品質安全性相談は対面助言を行わず、プロトコル相談の後に治験届けを提出する方針とした。
- (5) PMDA との Protokol に関する事前面談、薬事戦略相談と治験開始可能との合意。

治験プロトコルを作成した。2016 年 1 月 21 日に PMDA と Protokol に関する薬事戦略相談の事前面談を行い、前処置の方法や輸注細胞数を含むコホート設定に関する意見を交換した。事前面談の内容を踏まえて 2016 年 3 月 24 日に薬事戦略相談を行った。結論として、上記 Protokol で治験開始可能と合意した。

以上より、目的である医師主導治験の実施にむけ非臨床 POC の取得、患者登録の見通し、治験実施体制の構築、薬事関連の対応が全て完了し、当初の目的が完全に達成された。したがって本事業は高く評価され、今後本研究開発の成果の有効な活用と継続して、当初目標の医師主導治験の実施が速やかに開始されることが望まれる。