

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：原発性免疫不全症に対する ex vivo 遺伝子・細胞治療の治験実施体制の構築と人材育成に関する研究

2. 研究開発代表者：小野寺 雅史

国立研究法人国立成育医療研究センター研究所・成育遺伝研究部・部長

3. 研究開発の成果：

日本において小児稀少難病に対する遺伝子・細胞治療を保険医療として実施するため、全国の免疫不全症と先天代謝異常症の専門家が共同で臨床研究中核病院である成育医療研究センターが中心となり、国内企業との連携の下、欧米で行われている遺伝子治療臨床試験に共同研究として参加し、そこで得られる情報や経験を基に我が国独自の治験実施体制を整備する。なお、当センターでは、すでに慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療を行っているが、本研究ではウイスコット・アルドリッチ症候群（WAS）に対する造血幹細胞遺伝子治療を医師主導治験として実施する。

1) 治験開始に向けた取り組み（体制）

今回、WAS に対する造血幹細胞遺伝子治療（WAS 遺伝子治療）は、欧州で当該遺伝子治療のグローバルな展開を目指すグラクソスミス・クライン（GSK）社との協調の下に行われるが、これまでに複数の秘密保持契約の下、欧州で行われている WAS 遺伝子治療の関連書類（治験薬概要書及び臨床プロトコル等）を入手し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の対面助言を臨床プロトコルに関しては平成 28 年 2 月 25 日、品質に関しては同年 3 月 11 日に実施した。今後も非臨床安全性試験等に関して薬事戦略相談を計画しているが、実施に関しては、第 3 四半期中に当センター IRB の承認を得て、第 4 四半期中の開始を目指している。なお、症例数は期間内 3 年で 3 名、欧州での臨床データも参考資料として、製造・販売承認のための資料作成を行っていく。

2) 治験開始に向けた取り組み（試験法）

遺伝子治療の有効性、安全性を評価するため、遺伝子治療を受けた患者の末梢血あるいは骨髄血を用いた検査方法を確立した（T 細胞の刺激増殖反応、フローサイトメトリーおよび Western blot によるリンパ球および血小板での WASP 発現解析、FCM による TCR レパトア解析、digital PCR を用いた遺伝子導入効率およびベクターコピー数の測定等）。また、治療ベクターの染色体挿入部位を解析する次世代シーケンサーを用いた網羅的挿入部位解析法も確立した。

3) ICH-GCP 関係

本遺伝子治療は治験で行われるため患者管理等は ICH-GCP に則って行わなければならない。臨床試験における品質管理（モニタリング、データマネージメント等）は、当センターの臨床研究開発センターに依頼して行うが、遺伝子治療の開発には通常の医薬品開発と馴染まないところが多く、より高度な品質管理が求められ、一部の業務は外部委託も検討する。ただ、この場合であっても、臨床研究開発センタースタッフが on-site training としてこれら知識の取得に努めている。なお、本試験は当センター単施設 3 例の実施であり、紙ベースの case report form（CRF）でも対応可能と考えるが、今後の遺伝子治療の発展性を鑑み EDC システムの導入を試みている。

4) 新生児スクリーニングの導入

先天代謝異常症や原発性免疫不全症に対する遺伝子治療の有効性が数多くの臨床試験の中で報告されているが、たとえその場合であっても病状の進行した症例ではその有効性は期待できない。従って発症早期あるいは発症前診断及び治療が必要となり、これに対し、当センターでは T 細胞の発生・分化の過程で出現し、胸腺における T 細胞新生と相関する環状 DNA の T cell receptor excision circles（TREC）を定量 PCR で測定する重症複合免疫不全症に対する新生児スクリーニングのパイロット研究を当センターにて開始した。これまでの 500 以上の検体を解析し、陽性症例は 2 名で、1 名は出生時の一過性リンパ球減少であり、1 名は擬陽性（false positive）であり、その率は 0.1%程度であった。