

## 科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発に関する研究

研究分担者 平家 勇司 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野ユニット長

### 研究要旨

再生医療関連新法の成立に関連し、細胞療法の開発事情が大きく変化した。条件付き承認、先進医療 B により、細胞製剤製造並びに臨床試験の進め方をどのようにすべきか、多角的方面から議論した。これらを、珠玖班、アジア細胞治療学会と協同して、国内外の規制をどう作るべきかを議論した。併せて、本研究班内で以前から実施している、ハプロ移植関連遺伝子治療の患者検体の解析を行った。

### A．研究目的

再生医療関連新法の成立によって、細胞療法開発の環境が一変した。治療用細胞の製造委託制度と早期承認制度は、これまでに積み上げてきた院内調整品としての細胞製剤製造を前提とした臨床開発戦略を大きく揺らがせている。それらに対応するため、本年度は細胞製剤の各種規制に対する議論を深めるとともに、それに対応するための対応準備と共に、現在までに行った細胞療法の科学的裏付けを取る検討を行った。

### B．研究方法

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：

1) 国際細胞治療学会並びにアジア細胞治療学会において、海外の規制事情と開発事情を情報を収集し、日本における細胞療法にかかわる規制の現状並びに再生医療関連新法と比較検討する、2) 共同研究を実施中の細胞製剤製造企業、関連資材の提供企業（培地、培養バッグ等）と新法の有用性と問題点、並びにそれに対する対応店を協議し、細胞製造法に反映させる、3) それらの結果を、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業：珠玖班)の議論の中に反映させ、省令等作成の際の提言につなげる。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法：1) 臨床研究実施に関して・・・患者登録が困難との判断のもと、プロトコルの変更の手続きを行う。ハプロ移植が多く実施されている韓国との共同治験実施をめざし、対応を行う。細胞製剤製造に使用する原材料が変更となったため、製造法の再確認を行う。

2) 遺伝子治療を受けた患者検体の解析に関して・・・過去に遺伝子治療を受けた患者検体を用いて、詳細な免疫解析を行う。特に投与細胞製剤の詳細な解析と、免疫再構築の解析に焦点を絞る。

（倫理面への配慮）

患者あるいはボランティア検体を用いた研究実施に際しては、臨床研究倫理指針等の関連指針を踏まえた研究計画を作成し、国立がん研究センター内の倫理審査委員会の承認を受けた上で行った。

### C．研究結果

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：

1) 国際細胞治療学会並びにアジア細胞治療学会の中で、細胞療法開発にかかわる規制に関して、EMA、KFDA 等と議論をした。細胞医療分野に、条件付き承認制度をいち早く取り入れた韓国では、条件付き承認後の有効性評価の試験実施に大きな労力が払われており、同様の制度を取り入れようとしているわが国の参考になると思われる。

2) 共同研究を実施中の細胞製剤製造企業に関しては、院内調整品としての治療用細胞製剤製造と共に、センター化した施設での細胞製剤製造を見据えた、細胞製剤製造並びに品質管理法の確立をめざした検証を行った。また、共同研究培地製造工場の GMP 化を支援、並びに培養バッグ、洗浄・濃縮バッグ等の医療用具への申請の可否に関して関連機関との協議を行った。

3) それらの成果を、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業：珠玖班)での議論に反映させた。省令等作成の際の提言は、珠玖班にゆだねる。

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法：ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球“Add-back”療法：

1) 臨床研究実施に関して・・・代替ドナーとして臍帯血が主流となっているわが国では、ハプロ移植の患者登録が困難との判断のもと、プロトコ

ールの変更の手續きを実施中。韓国との共同治療実施に際し、韓国側の体制は順調に整った。一方、細胞製剤製造に使用する原材料が変更となったため、細胞製剤製造の製造法の再検証、同等性の確認を実施中。

2) 過去に遺伝子治療を受けた患者検体を用いた、詳細な免疫解析を行った。解析に際しては、がん研究開発費を用いて立ち上げた、Biotherapy Core Facility を用いて、Cancer Immunotherapy Consortium 等が提唱する MIATA 基準に準じて行った。

## D. 考察

細胞製剤関連規制に対する提言に向けた議論：細胞製剤製造と臨床試験・承認に分けて考察する。細胞製剤製造は、薬事法下で取り扱うのはセンター化した施設で製造された細胞製剤に限定され、医療機関で製造したものは医師法下で取り扱われるべきという意見が大勢であった。アカデミア発の細胞療法開発において重要なのは、院内調製品とセンター化した細胞調製施設で製造する細胞製剤の同等性の保証に関しては、今後の議論を要する。臨床試験・承認に関しては、現在議論されている「薬事法下での条件付き承認」は、センター化した細胞調製機関による製造が前提であり、「院内調製品」を用いた試験は先進医療 B にとどめ、条件付き承認の対象にならないとの意見が大勢である。これらの意見を踏まえると、現在まで行ってきた院内調製品を用いた臨床開発の出口戦略を再考する必要があると考えられる。がん治療の領域においては、条件付き承認後の比較試験の実施に関し、疑問視する意見が得られた。アジア細胞治療学会における規制セッションでも、条件付き承認において先行する韓国で同様の問題が起こっており、最終ゴールである承認並びに標準治療につながる最短の道であるかを慎重に議論する必要があると考える。ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法：わが国における、代替ドナーの主流が臍帯血であることから、ハプロ移植の臨床開発の困難さは予想されていた。また、クリニマックスを使用しない in vivo での T 細胞除去によるハプロ移植が特にアジア諸国で猛烈な勢いで広まっていることも、本研究の実施におけるマイナス要因となったと思われる。一方で、本研究と同様のプロトコールでの国際共同治療が開始されている。今後の進め方に関しては、再生医療新法に伴う開発戦略の議論と、わが国の移植医療の開発の動向を見極めながら、再考する必要があると考えている。

一方、現在までに実施した症例の検体解析においては、活性化された遺伝子導入細胞製剤が投与されたこと、リンパ球の増加に伴い、GVHD が発症したこと、GVHD 発症時に活性化された遺伝子導入細胞が血中に存在し、ガンシクロビルの投与により、それが除去されていること、その後、移植幹細胞からのドナー由来のリンパ球の増殖がみられていること、が免疫学的に明らかとなった。これらは、この治療法の目指すところであり、初期の目的が達成されていることを、科学的視点から明らかとした。

## E. 結論

規制面での対応：本年度、再生医療関連新法が成立したものの、関連法規作成途中であり、結論に至っていない。細胞免疫療法は、新しい分野の再生医療と異なり、すでに多くの研究者の自主研究が行われていることから、それらの成果の活用を含め慎重な議論が必要と考える。また、この結論によっては、細胞療法の開発を進めてきた企業の開発戦略が大きな影響を受けることから、開発企業の意見も確認しながら進めるべきと考える。本研究内で行っている、ハプロ移植の遺伝子治療においては、臨床研究計画、また再生医療関連新法の推移を見ながら対応を検討する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tanosaki R, Kumazawa T, Yoshida A, Oguni S, Nakano A, Yamagata S, Takahashi N, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Mori S, Heike Y, Fukuda T, Hamaguchi Y, Tsuda H. Novel and rapid enumeration method of peripheral blood stem cells using automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol*. 2013 Dec 27. doi: 10.1111/ijlh.12182. [Epub ahead of print]
- 2) Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, Fukuda T. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol*. 2013 Oct 15. doi: 10.1111/ejh.12214. [Epub ahead of print]
- 3) Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimoda T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima

T, Heike Y. Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens. Int J Hematol. 2013 Mar;97(3):421-6. doi: 10.1007/s12185-013-1297-9. Epub 2013 Feb 23

- 4) 平家勇司、変貌するがん免疫療法「5.細胞免疫療法の現状と展望」、腫瘍内科,12(2),2013,137-142
- 5) 平家勇司、臨床試験実施における重要点「免疫療法の臨床試験を行う際に考えること」実験医学 31(12),2013,214-217

## 2. 学会発表

- 1) Kitano S, Yuan J, Tada K, Itoh A, Ueda R, Hashimoto H, Michael A Postow, Alexander M Lesokhin, Jedd D Wolchok, Heike Y. Immunomonitoring for anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) therapy in metastatic melanoma. 第17回日本がん免疫学会総会 2013
- 2) 平家勇司 免疫療法開発を支えるための、バイオマーカー解析の標準化「HLA-Class I 免疫染色の標準化の試み」第26回 日本バイオセラピー学会学術集会総会2013
- 3) Heike Y. Standardization of immunostaining and evaluation of HLA class I expression in tumor tissues. Cancer Immunotherapy Consortium, 2013 Scientific Colloquium
- 4) 分田貴子、西岡琴江、菊池弥寿子、多田敬一郎、小川利久、平家勇司。がん治療に伴う外見変化へのカバーメイク：患者に使いやすい製品の開発と評価。第72回日本がん学会学術集会総会
- 5) 松山卓哉、今井俊夫、平家勇司、青木一教、加藤和則、金成元、中釜齊、五十嵐美德。NKT細胞リガンドはドナーT細胞の増殖を抑制することによって移植片対宿主病を制限する。第72回日本がん学会学術集会総会2013

## G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1.特許取得

該当なし

### 2.実用新案登録

該当なし

### 3.その他

該当なし