

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2022A-5	
研究開発課題名	α β T 細胞および B 細胞除去による造血細胞移植法の開発	
分類※	<input type="checkbox"/> ① <input checked="" type="checkbox"/> ② <input type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	
区分	<input checked="" type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> S	
主任研究者	所属	小児がんセンター血液内科
	役職	診療部長
	氏名	井口晶裕
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日	

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者の QOL 向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要。

- (1) 本移植法の安全性と実施可能性を検証するための少数例のパイロット試験のプロトコルを作成し、2023年8月には特定臨床研究として jRCT に登録し、保険が使用可能となった9月1日から症例登録可能となった。骨子として、主要評価項目を生着不全および移植後30日以内の早期死亡の有無とすること、対象疾患は HLA 一致ドナーがいない FA あるいは SCID 症例で、症例数は3例としている。2024年2月に1例目が登録されたが、ドナーの体調不良などのため延期となっていたが、4月2日から移植治療が開始され9日に移植が行われた。
- (2) パイロット試験の1例目実施に先立ってαβT細胞とB細胞除去の品質の安定性を確立するため、実際に欧州で実臨床に使用されているαβT/B細胞除去ハプロ移植のための試薬と機器 (CliniMACS) を用いてαβT細胞とB細胞除去を行い動作確認を行った (ドライラン)。ドライランでは CliniMACS の動作確認を行い、細胞除去率については安定した品質をあたためて確認した。
- (3) パイロット試験後には本移植法の保険収載を目指して治験を行う方針であり、リツキシマブおよび CliniMACS の承認を目指すことでミルテニー社および全薬工業と合意を得ている。PMDA とは協議を続けており、2024年度は対面助言面談を行う予定である。
- (4) 治験のためのプロトコル作成については AMED 資金を獲得することができ、プロトコル骨子は概

ね完成している。対象は造血細胞移植が必要な患者のうちハプロ一致ドナーしか得られない症例で、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。プロトコルにおいては本移植の遂行に不可欠な、症例登録方法、CRF の整備、除去工程の手順書整備、幹細胞の評価方法、感染症の評価方法、移植後の免疫再構築の評価方法、および移植治療前と治療中の臨床医的評価項目などを設定した。

- (5) 2022 年 10 月に HLA 一致ドナーが得られなかったファンconi貧血 (FA) の 11 歳男児に対し、父親をドナーとする $\alpha\beta$ T/B 細胞除去ハプロ移植を行った。本報告書提出段階で移植後 1 年 6 か月を経過しドナー造血による生着と免疫再構築が得られ、GVHD や PTL D などの合併症はなく経過している。本症例については IJH 誌に症例報告し論文化した。今後は引き続き GVHD や感染症などの合併症に注意しながら晩期障害についても確認する。(図)

International Journal of Hematology
<https://doi.org/10.1007/s12185-023-03703-x>

CASE REPORT

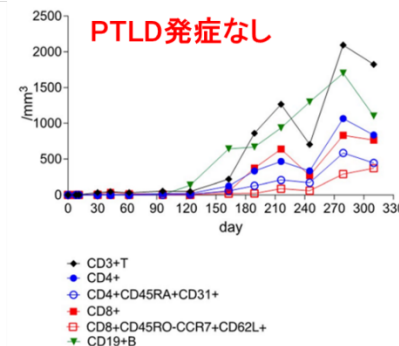


HLA-haploidentical T-cell receptor $\alpha\beta$ T/B-cell-depleted stem cell transplantation for Fanconi anemia

Akihiro Iguchi¹ · Toru Uchiyama^{1,2} · Kentaro Fujimori¹ · Yoshihiro Gocho¹ · Hirotohi Sakaguchi¹ · Takao Deguchi¹ · Daisuke Tomizawa¹ · Ken-Ichi Imadome³ · Masafumi Onodera² · Kimikazu Matsumoto¹

Table 1 Cell dose (per kg)

	PBSC (harvested)	After depletion using CliniMACS
Total	5.27×10^9	2.88×10^8
CD34	2.74×10^7	1.17×10^7
TCR $\alpha\beta$	8.87×10^8	1.3×10^5
TCR $\gamma\delta$	2.67×10^7	2.9×10^6
NK cells	1.47×10^8	1.4×10^7
CD20	3.71×10^8	0.0×10^6



ドナー型100%で生着
 急性GVHD & 慢性GVHD発症なし

Iguchi A, et al. Int J Hematol. 2024