

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題  
事後評価報告書**

研究開発課題名	抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究
代表機関名	京都大学医学研究科
研究開発代表者名	高折 晃史
全研究開発期間	平成 26 年 8 月 6 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

1. 研究開発成果

研究開発は、下記 2 点に関して行った。

**1) アバカビルの ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 II 相臨床試験を準備、実施した。**

再発・難治性 ATL に対するアバカビルの有効性および安全性に関する多施設共同治験のプロトコール作製、PMDA との戦略相談（事前面談 H26/11/11、対面助言 H27/3/23、フォローアップ面談 H27/4/28）、IRB 承認を経て（H27/7/16）、治験届を提出した（H27/8/19）。また、薬剤提供元であるグラクソ・スミスクライン社との医師主導治験に関する契約締結も行った（H27/4/1）。H27 年 10 月に医師主導治験を開始した。当院血液・腫瘍内科においては、臨床研究総合センターの全面的支援のもと、分担研究機関の長崎大学病院、佐賀大学医学部附属病院と連携しながら、ATL 患者を対象とした医師主導治験を行ったが、症例登録に難渋するため、プロトコールの改正、学会、HP 等での周知、新たな分担研究機関として九州大学病院を加えた。現在までに 3 例の登録があった。

**2) 非臨床 POC の取得のための薬効・薬理試験を実施した。**

アバカビルの抗 ATL 作用のさらなる非臨床 POC として、

- ① ATL における TDP1 発現低下の分子機構として、ウイルス蛋白 HBZ が、転写因子 NRF-1 の機能を抑制し、TDP1 遺伝子の転写を抑制することを見出した。
- ② アバカビルと同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を確認した。
- ③ 免疫不全マウスを用いた HTLV-1 感染発症モデルを用いて、アバカビルの in vivo での効果を検討した。アバカビルの内服は、マウス体内でのウイルス量を減らし、生存期間を延長する傾向が見られた。
- ④ TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、肺癌細胞株における TDP1 の発現低下と、アバカビルの殺細胞効果を in vitro において確認した。

2. 総合評価

- ・妥当である

**【評価コメント】**

- ドラッグリポジショニングを用いた ATL への医薬品開発という計画に斬新性がある。
- 目標症例数 20 に対して 3 例という実績であったが、今後は、研究期間内に結論が得られるような計画的な研究の遂行が求められる。
- 薬剤提供元である製薬会社と医師主導治験について契約済であり、結果がよければ承認申請に向けた道筋が示されていること、薬効、薬理試験データも追加されていることは評価できる。

以上