

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	インターロイキン2の免疫抑制作用を活用する新しい免疫制御療法の開発
代表機関名	岡山大学病院 血液・腫瘍内科
研究開発代表者名	松岡 賢市
全研究開発期間	平成26年5月16日 ～ 平成29年3月31日

1. 研究開発成果

本邦では、移植後の長期生存患者の増加や非血縁者間PBSCTの開始を背景に、今後慢性GVHD患者の増大が予測されるが、とりわけ難治症例に対する二次治療の選択肢は非常に限られる状況にある。QOLの保持される質の高い治療を目指していく上で、我が国における慢性GVHD治療選択肢の拡充、ひいては、新規治療法開発の基盤となる効率的な治験トラックの整備が求められる。

免疫を負に制御する制御性T細胞(Treg)は、移植後寛容に重要であることが示され、ex vivo増幅からの輸注療法が模索されてきたが、増幅の非効率性やコストの問題などから、実臨床への応用には至っていない。2000年代後半から、Tregの生体内維持に関与するインターロイキン2(IL-2)を少量直接投与することでTregを体内増幅させる臨床試験が米国において開始され(Low-dose IL-2)、臨床的な有効性が示された。既存のGVHD治療法が攻撃因子を抑制することに主眼が置かれるのに対し、本治療法は防御因子を積極的に増幅させる新しい戦略であり、従来の治療に組み入れて使用できる可能性がある。

これらを背景とし、平成25年度より、本邦で承認済の抗悪性腫瘍薬であるIL-2製剤テセロイキン(イムネース®, 塩野義製薬)について、免疫抑制療法剤としての再開発を目指す医師主導治験の準備を開始した。前臨床試験を経て、平成26年度よりAMED創薬基盤整備事業の支援のもと、プロトコル策定および治験実施体制の整備を進め、平成27年度より患者登録を開始、平成28年11月までに予定12症例の登録を完了した。

投与開始28日でのDLT判定期間でDLTの発生は一例も認めず、また2ヶ月目以降は間欠投与に減量するため懸念されたインフルエンザ様症状も軽微にとどまった。新しい慢性GVHDの治療効果指標として、Failure-Free-Survival(FFS:治療維持生存率)が提唱されているが、現時点まで本治験では3months FFS 100%と高い安全性が示されている。この治療継続性のもと、登録された症例の多くで臨床的奏功が見られており、最終的な臨床奏効率は米国治験での60%を上回る見込みである。

Tregはもとより活性化した表現型を有しており、免疫刺激により容易にアポトーシスしうる特徴を持つ。米国での慢性GVHDを対象とした臨床治験では、IL-2は8週間連日投与されたが、Tregの増加は開始後4週間でピークに達した直後から一転減少に転じ、8週間の投与終了後に元のレベルに低下した。今回、われわれはマウスモデルによる前臨床試験を実施、導入期の連日投与と維持期の間欠投与を組み合わせるアルゴリズムを考案し、本治験で検証した。この結果、開始後4週間までにTreg

はピークに達し、その後も高いレベルを安定して維持した。類似の研究においても、Treg を数ヶ月に渡って高いレベルに維持し得た試験はなく、本法は新たな免疫寛容導入のプラットフォームとして期待が持てる結果であった。

平成29年度中にすべてのデータを固定し、有効性安全性解析、監査を経て、総括報告書作成を完了する見込みである。この作業と並行し、治験薬提供企業およびPMDA と、今後の薬事申請を視野に入れた戦略相談を進行中である。本研究班は、移植医療現場における重要ニーズである慢性GVHD 治療法の拡充について、臨床医師が、アカデミア主導による治験を多施設共同により、AMED の期待する短いスパンで完遂することが実際に可能であることを示し得た点において、本邦における免疫抑制療法開発のプラットフォーム確立に向け、一定の寄与を果たしたと考えている。引き続き、Low-dose IL-2 療法の早期薬事承認を目指し、各部署と連携して進めていきたい。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

- ・非臨床モデルにおける治療プロトコルの最適化検討を行い、それに基づき治験を開始し、良好な結果が期待できる状況にある。
- ・PMDA との治験相談を経て、安全性、薬効をみる医師主導治験が進められており、導出先との交渉も進んでいる。
- ・期待できる成果を挙げているものの、最終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。

以上