

総括研究報告書

1. 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
2. 研究開発代表者： 松岡 賢市（岡山大学病院 血液・腫瘍内科）
3. 研究開発の成果

ステロイド抵抗性慢性GVHDは、高い致死率を来す重大な移植合併症であり、治療法確立が緊喫の課題であることは論を待たない。初期の報告で、マウス骨髄移植で移植後免疫寛容にTregが不可欠であることが報告され、実際に慢性GVHD患者でTregの減少が示された。移植後のTreg減少要因を探る過程で、研究開発者らは、移植後の相対的なIL-2不足を基盤とするTreg恒常性異常を発見し（Matsuoka et al, JCI 2010）、さらにこの異常は少量のIL-2投与により可逆的に補正しうることを臨床研究により明らかにした（Koreth, Matsuoka et al, NEJM 2011; Matsuoka et al, Sci Trans Med 2013）。

先の米国での臨床試験では、IL-2は8週間連日投与されたが、Tregの増加効果は開始後4週間でピークに達し、その後は緩やかに減少、8週間の投与終了後に元のレベルまで低下した。慢性GVHDの臨床改善には3~4ヶ月を要することから、8週間の治療期間は不十分と考えられる。われわれは、IL-2によるTreg増幅及び免疫制御効果を最適化する運用法を模索するため、①導入期（治療開始後~4週）IL-2週7回投与、及び②維持期（5~12週）IL-2週3回投与、の合計12週間に及ぶ臨床試験を計画した。

本研究は、IL-2製剤テセロイキンを新規慢性GVHD治療薬として再開発するため、安全性の評価と推奨用量の決定、さらに臨床効果の評価を目的とするPhase I/IIa試験である。対象患者は、18歳以上のステロイド抵抗性GVHD患者とする。研究実施期間は3年間、合計12名（最大18名）の患者登録を予定する。研究初年度である平成26年度は、7月に実施したPMDA薬事戦略相談での助言をもとに、試験の完遂のための基盤整備を行った。希少疾患を対象とする本試験で着実な患者組み入れを担保するため、日本有数の移植施設と共同で行う多施設共同試験として実施するよう、臨床研究中核拠点病院を中心に10施設を選定した。多施設試験の円滑な運行のため各施設に分担研究者を配置し、さらにこれらの施設から速やかに確実なデータ収集・解析を行えるようにEDCシステムを構築した。試験全般に対して、岡山大学病院新医療研究開発センターが支援する。試験実施施設には多くの臨床研究中各拠点病院が含まれており、各施設のARO機能とネットワークを形成することにより、迅速かつ適切に医師主導試験を実施する。試験薬について、塩野義製薬株式会社と岡山大学との間で、無償提供の契約を締結し、必要な試験薬が安定的に供給される体制を構築した。NIH基準に基づく臓器別スコアのみで評価する予定であった臨床効果を、より多角的に評価するために、主治医による主観的評価スコアおよび治療維持生存率、を新たに治療効果判定基準に加えた。当該年度である平成27年度は、これまでに構築した試験実施体制をもとに、試験の患者組み入れを開始した。多施設での実施となるため、定期的に施設責任者を招集して会合を開催し、施設間の標準化に努めた。また試験開始後6ヶ月後の平成28年1月に中間報告会を開催し、患者組み入れ状況を評価し、今後の試験実施体制について確認した。第1例目の登録を8月に行い、試験を実施した。平成27年12月までに用量レベルAを3症例（DLTなし）で通過し、効果安全性評価委員会に諮問の上、平成28年2月より用量レベルBに移行した。3月までに3症例（DLTなし）を登録しており、効果安全性評価委員会に諮問の上、平成28年6月から用量レベルCに移行する予定である。試験患者組み入れは順調に進捗していると考えている。

今後、平成28年度までに予定数の登録を完了する。平成29年度に症例観察を終了し、データ固定、解析、監査を経て、総括報告書を作成する。平成30年度には論文を発表して次段階の臨床試験へと繋ぎ、テセロイキンの慢性GVHD治療薬への適応拡大を目指す。