

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 成人 T 細胞白血病の治癒を目指した病因ウイルス特異抗原を標的とする新規複合的ワクチン療法：抗 CCR4 抗体を併用した樹状細胞療法 第 I/II 相試験

2. 研究開発代表者： 末廣 陽子

(独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 細胞治療科・血液内科)

3. 研究開発の成果

本研究の目的は、成人 T 細胞白血病 (ATL) の病因ウイルス蛋白 Tax を標的とする自家樹状細胞ワクチン (Tax-DC) による非侵襲的治療法の開発である。ATL は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染症の約 5% に発症するウイルス発癌であり、従来の多剤併用化学療法では生存期間中央値が 13 ヶ月と短く極めて予後不良な疾患である。唯一治癒が望める同種造血幹細胞移植術では、致死的な感染症や移植片対宿主反応を惹起するリスクがあることから、高齢化した患者 (発症年齢中央値 67 歳) では耐容性に欠ける。その結果、移植適応となるのは 2 割未満であり、多数の患者に対しては、非侵襲的な治療法の開発が急務である。本課題では、研究班で開発した Tax-DC ワクチン (ATL-DC-101) と制御性 T 細胞の抑制効果を持つ抗 CCR4 抗体併用の医師主導治験を開始し、安全性と忍容性を検証した。

1) Tax 特異的樹状細胞ワクチン療法の第 I 相臨床研究長期追跡調査：

平成 24 年に実施したプロトタイプ臨床研究登録の被験者 3 例において長期追跡調査を実施した。Tax-DC ワクチン接種後 39-44 ヶ月の経過で重篤な有害事象を認めず、Tax-DC ワクチン単独療法の長期的な安全性が確認された。部分寛解が得られた 2 症例は、全身状態が良好であり 3 年以上無治療で外来通院中という期待以上の効果が得られている (Suehiro Y, *Br J Haematol*, 2015)。Tax-DC ワクチン接種後、全ての症例で Tax 特異的 T 細胞応答が認められ、特に経過中に完全寛解が得られた症例では散発的ではあるが長期的 Tax 特異的 T 細胞応答が認められ、2 年半以上完全寛解を維持し腫瘍マーカー (sIL-2R) が正常化している。現在治療有効性の機序を証明する科学的検証が進み極めて興味深い結果が得られている (論文作成中)。

2) 第 Ia/Ib 相医師主導治験の実施 (治験製品：ATL-DC-101)：

本研究ではプロトタイプ臨床研究で得られた知見を基に Tax-DC ワクチンの効果増強を目的として、抗 CCR4 抗体を併用する複合的免疫療法の第 Ia/Ib 相治験を推進した (平成 26 年 12 月治験計画届承認)。九州がんセンターに治験調整事務局を設置し GCP 組織整備と情報の一元管理を行った。また治験製品に関しては、GCTP 省令に準拠した製造体制の整備および品質管理を実施した。平成 27 年 3 月に九州がんセンター、九州大学の 2 施設で患者登録を開始した。6 月には 1 例目登録を達成 (FPI)、10 月にコホート I が完遂し安全性評価委員会で DLT 評価後、コホート 2 を開始。治験と並行して治験製品の国内搬送による品質・安全性の検証が終了し、本治験製品における陸路及び空路による 48 時間搬送での品質安定性を検証した。これを基に PMDA 薬事戦略相談を実施した結果、治験製品輸送による治験実施施設の追加及び治験製品の使用期限延長の妥当性が確認され、コホート 2 からは、治験製品輸送による治験実施施設を追加し、被験者のリクルートを加速させた。現在、本治験の計画症例数の約半分に当たる 5 例 (コホート 1：3 例、コホート 2：2 例) が治験を完遂し追跡観察中である。これまでのところ治験製品に関連した重篤な有害事象は一事象も認められず、またコホート 1 のワクチン単独療法においても本治験の計画当初に予想した以上の有効性が得られている (登録から 9-11 ヶ月で全例が完全寛解維持)。付随研究として Tax 特異的 CTL の解析、HTLV-1 プロウイルス解析、抗 CCR4 抗体による液性免疫賦活作用の解析、制御性 T 細胞の解析を実施しており、科学的検証を通して効果発現の機序が明らかになれば、将来的には、発症高リスクキャリアに対する発症予防ワクチンや種々のウイルス感染症の治療用ワクチンとして展開できる可能性があり社会的意義が大きい。