

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Clinical development of in vivo Treg expansion therapy with Low-dose Interleukin-2 for chronic graft-versus-host disease

研究開発担当者 (日本語) 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 講師 松岡賢市  
所属 役職 氏名： (英語) Ken-ichi Matsuoka: Senior Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, Okayama University

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

稲本 賢弘 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科・医員  
(Yoshihiro Inamoto: Clinical fellow, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital)

井山 諭 札幌医科大学・腫瘍血液内科・助教  
(Satoru Iyama: Assistant Professor, Department of Medical Oncology and Hematology, Sapporo Medical University Hospital)

大橋 一輝 東京都立駒込病院・血液腫瘍内科・部長  
(Kazuteru Ohashi: Director, Hematology division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital)

村田 誠 名古屋大学・大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・准教授  
(Makoto Murata: Associate professor, Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine)

佐竹 敦志 関西医科大学・血液腫瘍内科・講師  
(Atsushi Satake: Lecturer, First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University)

中瀬 浩一 愛媛県立中央病院・血液内科・部長

(Koichi Nakase: Director, Division of Hematology, Ehime Prefectural Central Hospital)

大和田 千桂子 千葉大学医学部附属病院・血液内科・助教

(Chikako Ohwada: Assistant Professor, Department of Hematology, Chiba University Hospital)

森 康雄 九州大学病院・血液腫瘍内科・助教

(Yasuo Mori: Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, Kyushu University Hospital)

吉田 親正 南岡山医療センター・血液内科・医長

(Chikamasa Yoshida: Chief physician, Division of Hematology, National Hospital Organization Minami-Okayama Medical Center)

前田 嘉信 岡山大学病院・血液腫瘍内科・講師

(Yoshinobu Maeda: Senior Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, Okayama University)

藤井 信治 岡山大学病院・輸血部・講師

(Nobuharu Fujii: Senior Assistant Professor, Department of Transfusion medicine, Okayama University)

樋之津 史郎 岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授

(Shiro Hinotsu: Professor, Center for innovative clinical medicine, Okayama University)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

(和文)

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癒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。

(英文)

Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) is a curative therapy for hematological malignancies, however, graft-versus-host disease (GVHD) remains a major problem for transplantation survivors. Chronic GVHD, a systemic inflammatory disorder with pleomorphic autoimmune manifestations that is associated with considerable morbidity and mortality, develops in more than half of patients who have undergone HSCT. Treatment with systemic glucocorticoids has limited efficacy and substantial long-term toxicity. There is no established second-line therapy. To develop the new therapeutic strategy for patients with steroid-refractory chronic GVHD, we have started the clinical trials of low-dose IL-2 therapy to increase regulatory T cell (Treg) selectively in vivo. This trial is a multicenter phase I/IIa clinical trial and low-dose subcutaneous IL-2 is administered to patients with chronic GVHD daily in the first month to induce Treg expansion promptly and is administered intermittently (3 times a week) in the following months to maintain the expanded Tregs. This study has originally supported by AMED grant from May 2013 to March 2017 and we had successfully registered the planned number of patients (n=12) by the end of 2016. So far, we have not experienced dose-limiting toxicity and Failure-Free-Survival during 3 months (3month-FFS) was 100 %, demonstrating that this therapy is safe and sustainable. Based on the high sustainability, many enrolled patients showed clinical responses at various levels and the final result of OR (overall response) is expected to be more than 60%. Immunological analysis demonstrated that regulatory T cells (Tregs) increased soon after the initiation of low-dose IL-2 administration and sustained the high-levels during the treated period. With academic-industrial collaboration, we would like to continue and complete the trial for the early pharmaceutical approval. Therapeutic Treg in vivo-expansion is very promising strategy not only for patients with GVHD after HSCT but also for patients with severe autoimmune disease like SLE and type1-DM. The basic

research of regulatory T cell is leading the world and we hope this study will be a breakthrough for clinical application of Treg research in Japan.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌2件）

1. Asano T, Matsuoka KI, Iyama S, Ohashi K, Inamoto Y, Ohwada C, Murata M, Satake A, Yoshida C, Nakase K, Mori Y, Tanimoto M. Phase I/IIa Study of Low Dose Subcutaneous Interleukin-2 (IL-2) for Treatment of Refractory Chronic Graft Versus Host Disease. *Acta Med Okayama*. 2016 Oct;70(5):429-433
2. Asano T, Meguri Y, Yoshioka T, Kishi Y, Iwamoto M, Nakamura M, Sando Y, Yagita H, Koreth J, Kim HT, Alyea EP, Armand P, Cutler CS, Ho VT, Antin JH, Soiffer RJ, Maeda Y, Tanimoto M, Ritz J, Matsuoka KI. *Blood*. 2017 Apr 13;129(15):2186-2197

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Comprehensive Analyses of Early Lymphocyte Reconstitution after Haploidentical HSCT with Posttransplant Cyclophosphamide: Coordinated Treg-Dominant T-Cell Reconstitution and Stem Cell-Derived Mature B-Cell with Broad BCR-Repertoire Diversity. ポスター発表、Miki Iwamoto, Ken-ichi Matsuoka, Yusuke Meguri, Takeru Asano, Takanori Yoshioka, Yuriko Kishi, Makoto Nakamura, Yasuhisa Sando, Ryuji Suzuki, Kazutaka Kitaura, Yoshinobu Maeda, Mitsune Tanimoto. 米国血液学会総会、San Diego, 2017/12/5, 国外
2. Very Early Dynamics of Regulatory T-Cell Chimerism Significantly Varies According to the Donor Sources: Implication for Basic Immune Pathogenesis of Engraftment Phase. Miki Iwamoto, Ken-ichi Matsuoka, Yusuke Meguri, Takeru Asano, Takanori Yoshioka, Yuriko Kishi, Makoto Nakamura, Yasuhisa Sando, Yoshinobu Maeda, Mitsune Tanimoto 米国血液学会総会、San Diego, 2017/12/5, 国外
3. Impact of Incomplete Blood Count Recovery Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Engraftment and Early Infection in Patients with Acute Myeloid Leukemia, Takeru Asano, Shuntaro Ikegawa, Tomoko Inomata, Naoto Ikeda, Hiroyuki Sugiura, Taiga Kuroi, Shohei Yoshida, Hisakazu Nishimori, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Yoshinobu Maeda, Mitsune Tanimoto 米国血液学会総会、San Diego, 2017/12/5, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願