

慢性移植片対宿主病に対するタミバロテン (AM80G) の医師主導臨床第Ⅱ相試験

西森久和*, 前田嘉信

岡山大学病院 血液・腫瘍内科

キーワード：臨床研究中核病院, 慢性GVHD, タミバロテン, 同種造血幹細胞移植, Th17

An investigator initiated phase II clinical trial of tamibarotene (AM80G) for chronic graft-versus-host disease

Hisakazu Nishimori*, Yoshinobu Maeda

Department of Hematology and Oncology, Okayama University Hospital

はじめに

同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 以下 allo-HSCT) は、白血病などの血液悪性疾患に治療をもたらす治療法として確立している¹⁾。しかし、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) は、allo-HSCT における致命的合併症として克服すべき課題である。これまでにわれわれは、慢性 GVHD 発症のメカニズムとして Th1・Th17 細胞に着目し、これらを制御する合成レチノイドであるタミバロテン (AM80G) が、マウスモデルにおいて慢性 GVHD を抑制することを見出した²⁾。本研究は allo-HSCT における難治性慢性 GVHD を対象とした多施設共同医師主導臨床第Ⅱ相試験であり、タミバロテンの慢性 GVHD 治療薬としての適応拡大を目的としている。本稿では、この試験の経緯と概略を紹介する。

慢性 GVHD の現状と本試験の位置づけ

Allo-HSCT は、近年の移植医療の進歩により年々その症例数は増加傾向にある。当院では中国・四国・近畿地方などの関連病院と連携して積極的に allo-HSCT に取り組んでおり、2013年における年間 allo-HSCT は53件と国公立大学病院の中で最も多い (図1)。一方、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) は、感染症と並んで allo-HSCT 後の重要な合併症であ

移植件数 (件)

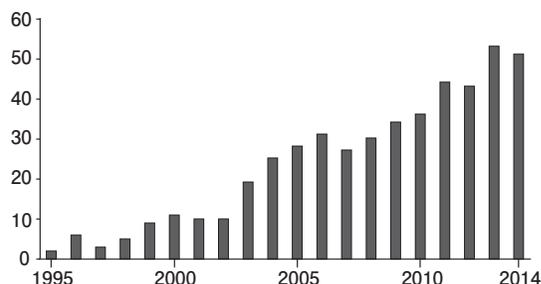


図1 岡山大学病院血液・腫瘍内科における同種造血幹細胞移植件数の年次推移
2013年は53件で国公立大学病院中、トップの件数であった。

る。GVHD はドナー由来の免疫担当細胞が患者の各種臓器を攻撃することにより発症する。従って allo-HSCT 後には、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤の投与により GVHD を予防するが、移植後早期に発症する重症の急性 GVHD は約30%、100日以降に発症する慢性 GVHD は約50%にみられる。

慢性 GVHD は、ドナー細胞によりレシピエントの体内で免疫が再構築される段階で、自己抗原反応性 T 細胞が出現し自己免疫疾患に類似した臨床像を呈すると想定されている^{3,4)}。慢性 GVHD を発症した患者には副腎皮質ステロイドが使用されるが、有効率は50~60%にとどまり、ステロイド治療後の再発難治症例はさらに治療が困難である。白血病は治療しているにもかかわらず慢性 GVHD により著しく患者の quality of life (QOL) を損なうだけでなく、致命的となり得る。しかし、慢性 GVHD の二次治療としての標準的な治療法は未だ確立されていない。1990年から2011年までに

平成27年5月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7227 FAX：086-232-8226

E-mail：n-mori@md.okayama-u.ac.jp

約60の臨床試験がなされ、17の薬剤が評価・報告されている⁵⁾。それぞれ奏効率は20～86%と報告されているが、これら臨床試験ごとのデザインに違いが大きいいため、文献間で単純に奏効率を比較することは容易でない。体外循環光療法(extracorporeal photophoresis: ECP)や松岡らによる低用量 IL-2 療法⁶⁾などの有望な2次治療の報告が海外からなされており、本邦においても臨床試験が進められているところである。

タミバロテンについて

タミバロテンは、首籐らによって本邦で合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドである^{7,8)}。現在、ATRAは急性前骨髄性白血病(APL)の治療薬として広く使用されている。タミバロテンはこのATRAに比べ熱、光、酸化作用に対し安定であるなどの薬学的特徴に加え、HL-60などのAPLのcell lineに対しても、ATRAに比べ非常に強力な分化誘導能を持つ⁹⁾。更にタミバロテンは、ATRA耐性の1つのメカニズムとされる細胞内レチノイン酸結合蛋白(CRABP)に親和性がないことや長期連用によっても血中濃度が減少しないことなど、ATRA耐性の克服と、ATRAを上回る治療効果が期待される^{9,10)}。本邦においても品川らによってタミバロテンのAPLに対する第Ⅲ相試験(Japan Adult Leukemia Study Group APL204)での良好な結果が報告されている¹¹⁾。タミバロテンはATRAに比べて副作用が軽度であることも確認されており¹²⁾、タミバロテンの市販後調査においても高トリグリセライド血症と高コレステロール血症が主な副作用であった(表)。

タミバロテンの慢性GVHDに対する作用機序

ATRAやタミバロテンなどのレチノイン酸には、上記のAPL治療薬としての作用以外に様々な作用を有しており、免疫学的にはTh1, Th17への分化を抑制する作用が報告されている^{13,14)}。そこでわれわれは、慢性GVHDマウスモデルにおいてレチノイン酸の作用を検討した。このモデルマウスでは、図1に示すとおり、移植後day21頃より慢性GVHDを発症し、所見としては後頸部を中心とした脱毛と皮膚の痂皮化が観察され、体重減少が著明となる。病理所見では皮膚脂肪組織の減少と炎症細胞浸潤、表皮組織の肥厚が認められる。他に、唾液腺の萎縮、肺、肝臓における炎症細胞浸潤と肝内胆管の肉眼的減少(vanishing bile duct)

表 タミバロテンの副作用と発現頻度(厚生労働省班研究)

副作用	N=24 (発現率)
高トリグリセライド血症	16 (66.7%)
高コレステロール血症	15 (62.5%)
白血球増多症	4 (16.7%)
肝障害	3 (12.5%)
レチノイン酸症候群	1 (4.2%)
皮膚炎	5 (20.8%)
頭痛	6 (25.0%)
骨痛	5 (20.8%)
消化管症状	2 (8.3%)
乾皮症	9 (37.5%)
口唇炎	8 (33.3%)

が観察される。これらの表現型はヒトにおけるものとよく類似しており、マウスモデルとしてはもっとも汎用されている系である。この系において、移植後day0より連日ATRAを投与したところ、コントロール投与群に比べ慢性GVHDが抑制される傾向が見られ、タミバロテン投与ではさらに明らかな慢性GVHD抑制作用が認められた(図2)。このメカニズムについて、タミバロテン投与マウスでは、有意にCD4⁺IFN- γ ⁺細胞と、CD4⁺IL-17⁺細胞の産生が抑制されていた。以上より、Am80はTh1, Th17サイトカイン産生を抑制することにより慢性GVHDを軽減させたと考えられた^{2,15)}。これらのデータをもとに、われわれはbench to bedsideの研究として、慢性難治性GVHDに対する保険適応薬が未だ存在しない現状において、タミバロテンの本疾患における適応拡大を視野にいたした医師主導多施設共同臨床第Ⅱ相試験を計画し、施行している。

本試験の選択基準・除外基準

症例のおもな選択基準として、以下を定めている。

- ① 同意取得時に年齢が18歳以上85歳未満であること。
- ② Karnofsky performance status (KPS) が60以上であること。
- ③ 被験者本人(未成年の場合は本人と代諾者)から文書で本試験への参加同意が得られていること。
- ④ PSL 0.5mg/kg (または相当するステロイド治療) 以上で開始され、以下のいずれかに該当するステロイド治療抵抗性の患者。

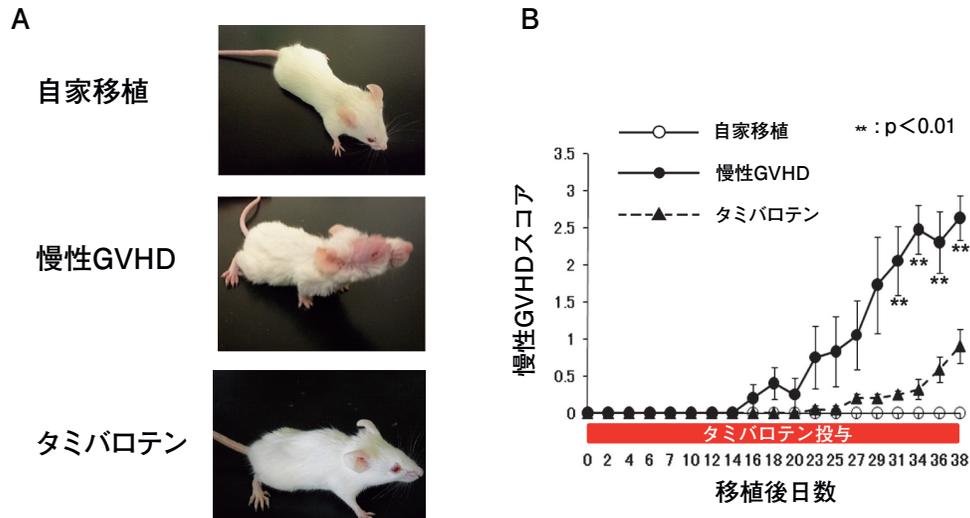


図2 Am80による慢性GVHD予防と治療

慢性GVHDモデルマウスは、自家移植マウスに比べて著明な脱毛と皮膚の痲癢化を認めるが、タミバロテンを投与すると著明に慢性GVHDが抑制される(A)。慢性GVHDの皮膚所見をスコア化すると、タミバロテンを投与しない慢性GVHDマウス(●)に比べてタミバロテン投与マウス(▲)の著明なスコア減少を認める(B)。

- 1) PSL 1mg/kg以上を2週間投与しても増悪するため追加治療が必要。
 - 2) PSL 0.5mg/kg以上2週間を含む4週間の治療で改善しないため追加治療が必要。
 - 3) ステロイド減量中のGVHD再燃，悪化。
 - 4) ステロイド10mg/day(または相当するステロイド治療)からの減量が困難なステロイド治療依存性の患者。
 - ⑤ 女性の場合，同意取得後から治験期間中および治験終了後2年間避妊する意思のあること。または妊娠する可能性がないこと。
 - ⑥ 男性の場合，治験薬投与中および投与終了後6ヵ月間避妊可能なこと。
- 次に，おもな除外基準を以下に示す。
- ① 抗精神病薬の投与が必要な精神病，または精神症状を有して本治験への参加が困難と思われる患者。
 - ② コントロールが困難な感染症(抗菌剤・抗真菌剤・抗ウイルス薬投与によっても感染症が悪化する)を現有する患者。
 - ③ 登録前(登録日を含まず)12週間以内にビタミンA誘導体であるエトレチナート，タミバロテンまたはATRAの投与歴を有する患者。
 - ④ タミバロテン，その他のレチノイド製剤(ビタミンA製剤，トレチノイン，エトレチナート)に対して過敏症の既往のある患者。
 - ⑤ 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者。
 - ⑥ DLco(Hb補正值)<40%またはFEV1%<40%(同意取得後28日以内かつ登録前の検査値)。
 - ⑦ 6ヵ月間の治験実施が困難と予想される患者。
 - ⑧ その他担当医師(治験責任医師または治験分担医師)が本治験の対象に不適格と判断した患者。
- いずれにおいても，被験者の安全性を第一に確保するために設定した。

試験デザイン

多施設共同非対照オープンラベル試験(フェーズII探索的試験)で，目標症例数を18例と設定した。投与方法はタミバロテン2mg錠を用いて，経口で24週間投与する。投与は1日4mg(3mg/m²相当)を朝夕食後2回(朝夕2mg錠1錠ずつ)で開始する。

本治験での主要評価項目はタミバロテン治療終了時点(24週)での治療不成功(死亡，再発，追加治療施行)のない状態での生存，すなわちfailure-free survival(FFS:治療奏効維持生存率)かつ奏効率(complete response; CR + partial response; PR)である¹⁶⁾。

本治験での副次的評価項目は，

- ・タミバロテン治療12週でのFFSかつ奏効率(CR + PR)
- ・タミバロテン治療開始24週後より1年後の生存率及

び FFS

・タミバロテン治療開始24週時点での FFS かつ PSL を50%以上減量できた被験者の割合である。

医師主導治験の実施体制と開発スケジュール (図3)

2013年5月21日に本学のIRB承認を得た。それに引き続き8月29日にはPMDAに治験届を提出し、受理された。11月18日には本学において治験スタートアップミーティングを開催し、当院新医療研究開発センターならびに治験推進部を中心としたデータセンター、モニタリング機能その他が整備されていることを確認し、実施体制を固めた。12月11日には当院における治験薬の納入を完了した。2014年には本研究の付随研究についても本学IRBで承認された。現在、第1例目が当院にて治療中である。また、本学以外の治験実施施設についても(都立駒込病院, 安城厚生病院, 大阪市立大学医学部附属病院, 九州大学病院)実施体制を確立している所である。今後は2017年に症例観察期間を終了し、有効性・安全性の解析とデータのまとめと監査を行う予定である。さらに2018年には総括報告書を作成し、論文発表と慢性GVHD治療薬としての適応拡大を目指していく。

おわりに

慢性GVHDは、移植後のQOLを低下させる最大の合併症である。治療法がない本疾患に対し、タミバロテンは全く新たな作用機序をもつ薬剤として臨床応用が期待される。

謝辞

本試験は臨床研究中核病院事業として当院新医療研究開発センターや治験推進部の先生方をはじめとする多くのスタッフの方々による多大なご支援とご協力により進行中であることに、深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Teshima T, Maeda Y, Ozaki K : Regulatory T cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease. Immunotherapy (2011) 3, 833-852.
- 2) Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, Kadohisa S, Uryu H, Takeuchi K, Tanaka T, Yoshino T, Iwakura Y, et al. : Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17. Blood (2012) 119, 285-295.
- 3) Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M : Chronic graft-versus-host disease : disease biology and novel therapeutic strategies. Acta Med Okayama (2013) 67, 1-8.

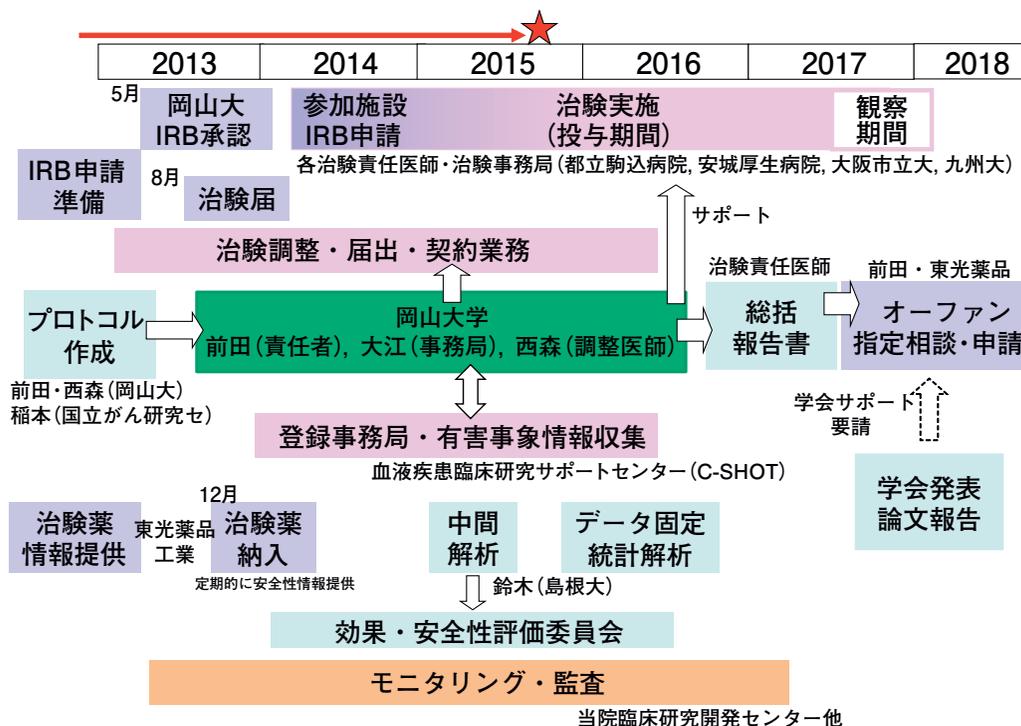


図3 本治験の開発スケジュール

- 4) Ferrara JL, Antin JH : The pathophysiology of graft-vs-host disease ; in Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Malden, Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds), Blackwell Science, MA, USA (2004) pp353-368.
- 5) Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers ME : Treatment of chronic graft-versus-host disease : Past, present and future. Korean J Hematol (2011) 46, 153-163.
- 6) Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, McDonough SM, Bindra B, Alyea EP 3rd, Armand P, Cutler C, Ho VT, Treister NS, Bienfang DC, Prasad S, et al. : Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. N Engl J Med (2011) 365, 2055-2066.
- 7) Hashimoto Y, Shudo K : Retinoids and their nuclear receptors. Cell Biol Rev (1991) 25, 209-235.
- 8) Hashimoto Y : Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. Cell Struct Funct (1991) 16, 113-123.
- 9) Hashimoto Y, Kagechika H, Kawachi E, Fukasawa H, Saito G, Shudo K : Correlation of differentiation-inducing activity of retinoids on human leukemia cell lines HL-60 and NB4. J Cancer Res Clin Oncol (1995) 121, 696-698.
- 10) Kagechika H, Kawachi E, Hashimoto Y, Himi T, Shudo K : Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. J Med Chem (1988) 31, 2182-2192.
- 11) Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, et al. : Tamibarotene as maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia : results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol (2014) 32, 3729-3735.
- 12) Tobita T, Takeshita A, Kitamura K, Ohnishi K, Yanagi M, Hiraoka A, Karasuno T, Takeuchi M, Miyawaki S, Ueda R, Naoe T, Ohno R : Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. Blood (1997) 90, 967-973.
- 13) Nagai H, Matsuura S, Bouda K, Takaoka Y, Wang T, Niwa S, Shudo K : Effect of Am-80, a synthetic derivative of retinoid, on experimental arthritis in mice. Pharmacology (1999) 58, 101-112.
- 14) Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H : Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. Science (2007) 317, 256-260.
- 15) Okamoto S, Fujiwara H, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Yoshimura A, Tanimoto M, Maeda Y : Anti-IL-12/23 p40 antibody attenuates experimental chronic graft-versus-host disease via suppression of IFN-gamma/IL-17-producing cells. J Immunol (2015) 194, 1357-1363.
- 16) Inamoto Y, Storer BE, Lee SJ, Carpenter PA, Sandmaier BM, Flowers ME, Martin PJ : Failure-free survival after second-line systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. Blood (2013) 121, 2340-2346.