

201433011A

厚生労働科学研究委託費

創薬基盤推進研究事業

抗HIV-1核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人T細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 高折 晃史

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、高折晃史が実施した平成26年度「抗HIV-1核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの成人T細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

抗HIV-1核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの成人T細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究	1
高折晃史	

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 非臨床POCの取得に関わる研究開発	7
小林 正行・新堂 啓祐・高折 晃史	
2. 医師主導治験の実施に関わる研究開発	11
菱澤 方勝・高折 晃史・清水 章・高谷 宗男・ 池田 隆文・森田 智視	
3. 資料1：事前面談の概略	14
4. 資料2：臨床研究プロトコル素案	17

III. 学会等発表実績	81
--------------	----

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

「抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究」
委託業務成果報告書（総括）

抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究

業務主任者：高折 晃史（京都大学医学研究科）

研究要旨

本研究の目的は、難治性血液悪性疾患である成人 T 細胞白血病に対する新たな治療開発として、抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグリポジショニングによる ATL への適応拡大を目標とした医師主導治験の実施、並びにさらなる非臨床 POC の取得を行うことである。本年度は、引き続き、各種非臨床 POC の取得を行うのみならず、医師主導治験実施準備として、PMDA での事前面談、戦略相談を行うとともに、プロトコールの作製、EDC システムの導入を行った。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病(ATL)は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)によって惹き起こされる、極めて予後不良の血液悪性疾患である。通常化学療法による長期生存率は極めて低く、唯一根治を期待できる造血幹細胞移植術においても3年生存率は依然33%にとどまる。本邦には約108万人のHTLV-1感染者が存在するが、本疾患の発症率は年間約1200人と希少疾患であるため、新規治療法の開発は極めて困難である。

一方、欧米においては、インターフェロン α (IFN α)/逆転写酵素阻害剤ジドブジン(AZT)の有効性が報告されているが、その作用機序に関してはまったく未解明であった。申請者らは、AZTと同系の薬剤であるアバカビルが極めて強力な抗 ATL 細胞効果を有すること、さらにその作用機序として1本鎖DNA断裂修復酵素 TDP1 の発現異常を標的としていることを先行研究により明らかにし

た。

従って、本研究では、抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグリポジショニングによる希少難治性疾患 ATL への適応拡大を目標として、医師主導治験の実施、並びにさらなる非臨床 POC の取得を行う。

B. 研究方法

研究計画は、アバカビルの ATL への適応拡大のための医師主導治験の実施準備、並びに実施を行うと同時に、さらなる非臨床 POC (薬効・薬理) を取得する。

医師主導治験の実施に関し、PMDA との薬事戦略相談対面助言の結果に基づき、プロトコールを修正、IRB 承認を経て、臨床研究を開始する。

また、アバカビルのさらなる非臨床 POC を得て、知財形成、特許申請を行う。

具体的には、すでにアバカビルは既承認薬として安全試験を終了しており、先行研究により、単剤での抗 ATL 細胞効果に関して非臨床 POC を取得済みであることから、なによりまず、臨床での安全性並びに有効性を明らかにするための ATL 患者への適応拡大を目指した医師主導治験実施を目指す。同時に、他の抗癌剤との併用効果やあるいは TDP1 異常を伴う他の癌腫への抗腫瘍効果に関するさらなる非臨床 POC 取得に努め、ATL に対する多剤併用療法や他の癌腫への適応拡大のための臨床研究展開のための準備を行う。

1. ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する（高折、菱澤、清水、池田、森田）。

血液・腫瘍内科においては、臨床研究総合センターの全面的支援のもと、ATL 患者を対象とした医師主導治験のプロトコル作製等の実施準備を行う（高折、菱澤）。本準備に関しては、PMDA との薬事戦略相談を受け、これを進める。

一方、臨床研究総合センターでは、PMDA との薬事戦略相談を基に治験計画立案を行いつつ、患者リクルーティングを効率よく行うべく、施設間の協力体制を構築する（清水、高谷、池田、森田）。

薬剤に関しては、現在グラクソスミスクライン社と提供に関して交渉中であり、内諾を得ている。

以上、本年度中にプロトコル作製、IRB 承認を経て、臨床研究開始を目標とする。

2. 非臨床 POC の取得のための薬効・薬理試験の実施（高折、小林、新堂）：

アバカビルの抗 ATL 作用のさらなる非臨床 POC として、

1) 同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を in vitro において検討する。

2) ATL モデルマウスを用いた in vivo での併用効果を検討する。

3) TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を in vitro において検討する。

これらに関しては、新たな知財形成、特許申請を行う（高谷）。

（倫理面への配慮）

平成 27 年 4 月より施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（新指針）」に準拠した形で臨床研究の準備を進めている。

C. 研究結果

当初の研究計画に沿って、H26 年度に下記の進捗があった。

1. ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する（高折、菱澤、清水、池田、森田）。

臨床研究総合センターの全面的支援のもと、プロトコルの作製が順調に行われている（進捗率 80%）。またそれに基づき、年内に電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture: EDC) システムの構築並びに契約を行った。

11 月 11 日に PMDA との薬事戦略相談事前面談を受けた（資料 1. の相談概要参照）。今後、H27 年 1 月 6 日に薬事戦略相談対面助言を申込み、3 月中に実施予定である。

施設間の協力体制に関しては、ATL 患者症例数の多い九州地方の大学病院へ協力を要請し、現時点で、長崎大学（原研内科 宮

崎泰司教授)、佐賀大学(血液・呼吸器・腫瘍内科 木村晋也教授)から内諾を得、既にプロトコール作製等の段階から、研究に参加していただいている。今後は、分担研究者として本研究計画に加わっていただき、臨床研究の遂行を分担していただく。

薬剤の提供に関しても、グラクソスミスクライン社との契約締結が進んでおり、年度内に契約の予定である(進捗率80%)。

2. 非臨床 POC の取得のための薬効・薬理試験の実施(高折、小林、新堂) :

1) 同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を *in vitro* において検討する。

TDP1 に協調的に働く PARP や Top1 に対する阻害薬との併用効果を示した。

2) ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果を検討する。

現在、HTLV-1 感染モデル(キャリアモデル)を有する関西医大 藤澤順一教授との共同研究にて、キャリアモデルにおける本剤の効果を検討中である。今後は、分担研究者として本研究計画に加わっていただき、さらに解析を推進する。

3) TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を *in vitro* において検討する。

ATL 細胞における TDP1 発現低下が、転写調節異常であることを示し、その標的転写因子を絞り込んでいる。

肺癌に関して、川崎医大 瀧川奈義夫教授との共同研究にて、肺癌細胞株のスクリーニングを施行、複数の細胞株での発現低下を認めた。今後は、分担研究者として、本研究計画に加わっていただき、さらに解析を推進す

る。

D. 考察

医師主導治験の準備状況に関しては、上述のように、プロトコール作製、EDC システム構築が順調に進んだ。PMDA との事前面談、並びに戦略相談も終了した。今後は、これらに基づき最終的なプロトコールの修正、確定、IRB への申請を行う。実施施設に関しても、長崎大学、佐賀大学に参加をお願いし、連携の構築が進んでいる。以上のように、本研究課題採択が 8 月であった分の遅れはあったが、ほぼ計画通り進んでいる。

一方、非臨床 POC の取得に関しても、上述のように順調な進捗が見られ、アバカビルの ATL 細胞への効果とその分子機構に関しては論文投稿にて現在 *in revision* である。さらに、さらなる薬効・薬理試験に関しても一定の進展が見られている。

E. 結論

医師主導治験の実施準備、非臨床 POC 取得ともに一定の進捗が得られた。今後、医師主導治験の実施へ向けさらに進みたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumagai S, Tashima M, Fujikawa J, Iwasaki M, Iwamoto Y, Sueki Y, Fukunaga A, Yanagita S, Nishikori M, Takaori-Kondo A, Arima N. Ratio of peripheral blood absolute lymphocyte count to absolute monocyte count at diagnosis is associated with progression-free survival in follicular lymphoma. *Int J Hematol*.99(6):737-42, 2014.
- 2) Hashimoto T, Fujimoto M, Nishikori M, Takeuchi K, Kimura M, Nakajima N, Miyagawa-Hayashino A, Takaori-Kondo A,

- Haga H. Plasmacytic ALK-positive large B-cell lymphoma: A potential mimic of extramedullary plasmacytoma. *Pathol Int.*64(6):292-4, 2014.
- 3) Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris RS, Takaori-Kondo A. Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G. *Virology* 11(1):122, 2014.
 - 4) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Nishikori M, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma. *Hematology*. in press (2014).
 - 5) Mikawa T, Leonart ME, Takaori-Kondo A, Yokode M, Kondoh H. RING-mutant Mdm2-M459I Confers Anti-apoptotic Effect in Primary Cells. *J Cytol Histol.* 5(6) 2014.
 - 6) Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y. APOBEC3D and APOBEC3F Potently Promote HIV-1 Diversification and Evolution in Humanized Mouse Model. *PLoS Pathog.* 10(10): e1004453, 2014.
 - 7) Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Kaneko H, Yagi H, Shibayama H, Tanaka H, Kosugi S, Uoshima N, Kobayashi M, Adachi Y, Ohta K, Ishii K, Uchiyama H, Matsuda M, Nakatani E, Tsudo M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Nomura S, Matsumura I, Taniwaki M, Kanakura Y. Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.*101(1):37-45, 2015.
 - 8) Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Kadowaki N, Yamamoto T, Yano I, Matsubara K, Takaori-Kondo A. Monitoring mycophenolate mofetil is necessary for the effective prophylaxis of acute GVHD after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.*50(2):312-4, 2015.
 - 9) Mizugishi K, Inoue T, Hatayama H, Bielawski J, Pierce JS, Sato Y, Takaori-Kondo A, Konishi I, Yamashita K. Sphingolipid Pathway Regulates Innate Immune Responses at the Fetomaternal Interface during Pregnancy. *J Biol Chem.*290(4):2053-68, 2015.
 - 10) Mikawa T, ME LL, Takaori-Kondo A, Inagaki N, Yokode M, Kondoh H. Dysregulated glycolysis as an oncogenic event. *Cell Mol Life Sci.* in press (2015).
 - 11) Kawanishi M, Yano I, Yoshimura K, Yamamoto T, Hashi S, Masuda S, Kondo T, Takaori-Kondo A, Matsubara K. Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biomed Chromatogr.* in press (2015).
 - 12) Kawabata H, Uchiyama T, Sakamoto S, Kanda J, Oishi S, Fujii N, Tomosugi N, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. A HAMP promoter bioassay system for identifying chemical compounds that modulate hepcidin expression. *Exp Hematol.* in press (2015).

- 13) Sumi E, Sugie T, Yoshimura K, Tada H, Ikeda T, Suzuki E, Tanaka Y, Teramukai S, Shimizu A, Toi M, Minato N. Effects of zoledronic acid and the association between its efficacy and $\gamma\delta$ T cells in postmenopausal women with breast cancer treated with preoperative hormonal therapy: a study protocol. *Journal of Translational Medicine* 12:310, 2014.
- 14) Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara Toshiko, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine* 12:219, 2014.
- 15) Kakizume T, Morita S. A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 213-219, 2014.
- 16) Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. Detection of ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 644-650, 2014.
- 17) Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat* 145: 143-153, 2014.
- 18) Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018, 2014.
2. 学会発表
- 1) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takiuchi Y, Tada K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A screening for DNA repair enzymes related to HIV-1 life cycle (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
- 2) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Yoshinaga N, Maruyama W, Shirakawa K, Kobayashi M, Takaori-Kondo A. CBF β stabilizes HIV-1 Vif by inhibiting MDM2-mediated degradation (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
- 3) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Anti-lactoferrin autoantibodies contribute to the pathogenesis of IgG4 related disease by inducing neutrophil extracellular trap formation. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2014, Paris, France. June 11-15, 2014.
- 4) Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Human DCs with high retinoic acid-producing capacity. the 13th

- International Symposium on Dendritic Cells, Tours, France. September 14-18, 2014.
- 5) Sugino N, Kawahara M, Suzuki T, Nagai Y, Shimazu Y, Fujii S, Yamamoto R, Hishizawa M, Takaori-Kondo A. The Pharmacological Inhibition of KDM1A Displays Preclinical Efficacy in AML and MDS By Inducing Myelomonocytic Differentiation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 6) Nishikori M, Kishimoto W, Arima H, Shirakawa K, Kitawaki T, Takaori-Kondo A. Expression of Tim-1 and Its Pathogenetic Role in Primary CNS Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 7) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J-i, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraiishi Y, Shimamura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S. Landscape of Genetic Alterations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 8) Chonabayashi K, Kawahara M, Okita K, Nishizawa M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulate the Maturation Defect of Myelodysplastic Syndromes. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 9) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Presepsin (soluble CD14 subtype) Is Secreted from Human Monocytes after Phagocytosis – in Vitro Analyses and a Retrospective Cohort Study in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplantation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 10) Takaori-Kondo A. Functional Interaction between APOBEC3 and HIV-1 Vif (AIDS Panel Meeting). 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases Taipei, Taiwan. Jan 28-29, 2015.
 - 11) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A Screening for DNA Repair Enzymes That Affect HIV-1 Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015, Seattle, USA. Feb 23-26, 2015.
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
特願 2013-37426：がんの予防または治療用医薬組成物（2013/2/27 出願）
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
「抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究」
委託業務成果報告書（業務項目）

非臨床 POC の取得に関わる研究開発

担当責任者：小林 正行、新堂 啓祐、高折 晃史（京都大学医学研究科）

研究要旨

本研究の目的は、アバカビルの抗癌剤としての作用のさらなる解析として、①既存の抗癌剤との併用効果の検討、②ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果の検討、③TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングへの殺細胞効果の検討を行った。その中で、既存の抗癌剤との併用効果、並びに肺癌での TDP1 発現低下を明らかにした。

A. 研究目的

アバカビルの抗癌剤としての特性をさらに明らかにするために、さらなる非臨床 POC の取得を目指す。

B. 研究方法

アバカビルの抗 ATL 作用のさらなる非臨床 POC として、

1) 同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を *in vitro* において検討する。

2) ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果を検討する。

3) TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を *in vitro* において検討する。

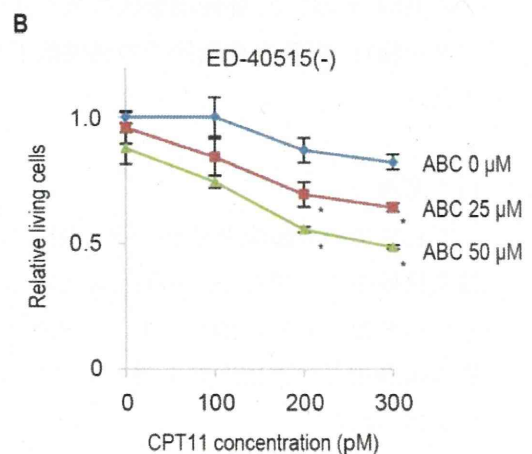
（倫理面への配慮）

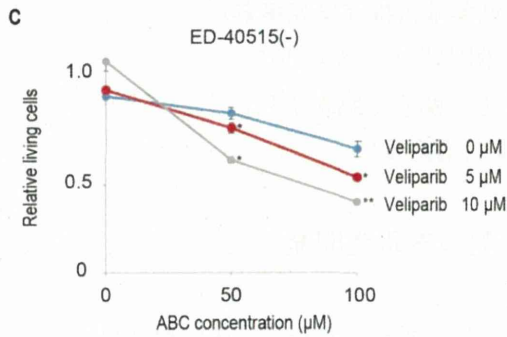
本研究計画は、京都大学医の倫理委員会の承認を得て行われている。患者検体（血液・骨髄）を採取する際に十分な説明を行い、同意が得られた検体を実験に供している。

C. 研究結果

1) 同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を *in vitro* において検討する。

TDP1 に協調的に働く PARP や Top1 に対する阻害薬との併用効果を示した（Top1 阻害薬 CPT11；下図 B、PARP 阻害薬 Veliparib；下図 C）。





2) ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果を検討する。

現在、HTLV-1 感染モデル (キャリアモデル) を有する関西医大 藤澤順一教授との共同研究にて、キャリアモデルにおける本剤の効果を検討中である。

3) TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、それら癌腫細胞株、ならびに患者検体への殺細胞効果を *in vitro* において検討する。

ATL 細胞における TDP1 発現低下が、転写調節異常であることを示し、その標的転写因子を絞り込んでいる。

肺癌に関して、川崎医大 瀧川奈義夫教授との共同研究にて、肺癌細胞株のスクリーニングを施行、複数の細胞株での発現低下を認めた。

D. 考察

これまでの非臨床 POC データに関しては、論文投稿中にて現在 *in revision* である。さらなる非臨床 POC に関しても、上述の如く、他の抗癌剤との併用効果を明らかにし、進捗が認められた。

E. 結論

今後は、マウスキャリアモデルでの効果解析、他の癌腫における作用解析、TDP1 低下の

分子機構を明らかにしたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumagai S, Tashima M, Fujikawa J, Iwasaki M, Iwamoto Y, Sueki Y, Fukunaga A, Yanagita S, Nishikori M, Takaori-Kondo A, Arima N. Ratio of peripheral blood absolute lymphocyte count to absolute monocyte count at diagnosis is associated with progression-free survival in follicular lymphoma. *Int J Hematol.* 99(6):737-42, 2014.
- 2) Hashimoto T, Fujimoto M, Nishikori M, Takeuchi K, Kimura M, Nakajima N, Miyagawa-Hayashino A, Takaori-Kondo A, Haga H. Plasmacytic ALK-positive large B-cell lymphoma: A potential mimic of extramedullary plasmacytoma. *Pathol Int.* 64(6):292-4, 2014.
- 3) Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris RS, Takaori-Kondo A. Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G. *Virology.* 11(1):122, 2014.
- 4) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Nishikori M, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma. *Hematology.* in press (2014).
- 5) Mikawa T, Leonart ME, Takaori-Kondo A, Yokode M, Kondoh H. RING-mutant Mdm2-M459I Confers Anti-apoptotic Effect in Primary Cells. *J Cytol Histol.* 5(6) 2014.

- 6) Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y. APOBEC3D and APOBEC3F Potently Promote HIV-1 Diversification and Evolution in Humanized Mouse Model. *PLoS Pathog.* 10(10): e1004453, 2014.
 - 7) Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Kaneko H, Yagi H, Shibayama H, Tanaka H, Kosugi S, Uoshima N, Kobayashi M, Adachi Y, Ohta K, Ishii K, Uchiyama H, Matsuda M, Nakatani E, Tsudo M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Nomura S, Matsumura I, Taniwaki M, Kanakura Y. Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 101(1):37-45, 2015.
 - 8) Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Kadowaki N, Yamamoto T, Yano I, Matsubara K, Takaori-Kondo A. Monitoring mycophenolate mofetil is necessary for the effective prophylaxis of acute GVHD after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 50(2):312-4, 2015.
 - 9) Mizugishi K, Inoue T, Hatayama H, Bielawski J, Pierce JS, Sato Y, Takaori-Kondo A, Konishi I, Yamashita K. Sphingolipid Pathway Regulates Innate Immune Responses at the Fetomaternal Interface during Pregnancy. *J Biol Chem.* 290(4):2053-68, 2015.
 - 10) Mikawa T, ME LL, Takaori-Kondo A, Inagaki N, Yokode M, Kondoh H. Dysregulated glycolysis as an oncogenic event. *Cell Mol Life Sci.* in press (2015).
 - 11) Kawanishi M, Yano I, Yoshimura K, Yamamoto T, Hashi S, Masuda S, Kondo T, Takaori-Kondo A, Matsubara K. Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biomed Chromatogr.* in press (2015).
 - 12) Kawabata H, Uchiyama T, Sakamoto S, Kanda J, Oishi S, Fujii N, Tomosugi N, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. A HAMP promoter bioassay system for identifying chemical compounds that modulate hepcidin expression. *Exp Hematol.* in press (2015).
2. 学会発表
- 1) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takiuchi Y, Tada K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A screening for DNA repair enzymes related to HIV-1 life cycle (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
 - 2) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Yoshinaga N, Maruyama W, Shirakawa K, Kobayashi M, Takaori-Kondo A. CBF β stabilizes HIV-1 Vif by inhibiting MDM2-mediated degradation (poster) . Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, NY, USA. May 19-24, 2014.
 - 3) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Anti-lactoferrin autoantibodies contribute to the pathogenesis of IgG4 related disease by inducing neutrophil extracellular trap formation. Annual European Congress of Rheumatology

- EULAR 2014, Paris, France. June 11-15, 2014.
- 4) Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Human DCs with high retinoic acid-producing capacity. the 13th International Symposium on Dendritic Cells, Tours, France. September 14-18, 2014.
 - 5) Sugino N, Kawahara M, Suzuki T, Nagai Y, Shimazu Y, Fujii S, Yamamoto R, Hishizawa M, Takaori-Kondo A. The Pharmacological Inhibition of KDM1A Displays Preclinical Efficacy in AML and MDS By Inducing Myelomonocytic Differentiation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 6) Nishikori M, Kishimoto W, Arima H, Shirakawa K, Kitawaki T, Takaori-Kondo A. Expression of Tim-1 and Its Pathogenetic Role in Primary CNS Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 7) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J-i, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraishi Y, Shimamura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S. Landscape of Genetic Alterations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 8) Chonabayashi K, Kawahara M, Okita K, Nishizawa M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulate the Maturation Defect of Myelodysplastic Syndromes. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 9) Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Presepsin (soluble CD14 subtype) Is Secreted from Human Monocytes after Phagocytosis – in Vitro Analyses and a Retrospective Cohort Study in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplantation. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA. December 6-9, 2014.
 - 10) Takaori-Kondo A. Functional Interaction between APOBEC3 and HIV-1 Vif (AIDS Panel Meeting). 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases Taipei, Taiwan. Jan 28-29, 2015.
 - 11) Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takeda S, Takaori-Kondo A. A Screening for DNA Repair Enzymes That Affect HIV-1 Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015, Seattle, USA. Feb 23-26, 2015.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特願 2013-37426 : がんの予防または治療用医薬組成物 (2013/2/27 出願)
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

「抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの
成人 T 細胞白血病への適応拡大に関する臨床研究」
委託業務成果報告書（業務項目）

医師主導治験の実施に関わる研究開発

担当責任者：菱澤 方勝・高折 晃史（京都大学医学研究科）

清水 章・高谷 宗男・池田 隆文・森田 智視

（京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター）

研究要旨

本研究の目的は、抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグリポジショニングによる希少難治性疾患 ATL への適応拡大を目標として、医師主導治験の実施を行うことである。アバカビルの抗癌剤としての作用のさらなる解析として、①既存の抗癌剤との併用効果の検討、②ATL モデルマウスを用いた *in vivo* での併用効果の検討、③TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングへの殺細胞効果の検討を行った。その中で、既存の抗癌剤との併用効果、並びに肺癌での TDP1 発現低下を明らかにした。

A. 研究目的

抗 HIV-1 逆転写酵素阻害剤アバカビルのドラッグリポジショニングによる希少難治性疾患 ATL への適応拡大を目標として、医師主導治験の実施を行うこと。

B. 研究方法

本年度の目標は、医師主導治験の実施に関し、PMDA との薬事戦略相談対面助言の結果に基づき、プロトコルを修正、IRB 承認を経て、臨床研究を開始することである。京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学 高折、菱澤は、臨床研究の企画を、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 清水、高谷、池田、森田はこれをそれぞれに役割に応じて臨床研究の企画・準備・実施をサポートする。併せて、多施設共同臨床研究の統括・管理も行う。

1. ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する（高折、菱澤、清水、池田、森田）。

血液・腫瘍内科においては、臨床研究総合センターの全面的支援のもと、ATL 患者を対象とした医師主導治験のプロトコル作製等の実施準備を行う（高折、菱澤）。本準備に関しては、PMDA との薬事戦略相談を受け、これを進める。

一方、臨床研究総合センターでは、PMDA との薬事戦略相談を基に治験計画立案を行いつつ、患者リクルーティングを効率よく行うべく、施設間の協力体制を構築する（清水、高谷、池田、森田）。

薬剤に関しては、現在グラクソスミスクライン社と提供に関して交渉中であり、内諾を得ている。

以上、本年度中にプロトコル作製、IRB

承認を経て、臨床研究開始を目標とする。

(倫理面への配慮)

平成 27 年 4 月より施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（新指針）」に準拠した形で臨床研究の準備を進めている。

C. 研究結果

1. ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 1/2 相臨床試験を準備、実施する（高折、菱澤、清水、池田、森田）。

臨床研究総合センターの全面的支援のもと、プロトコルの作製が順調に行われている（進捗率 80%）。またそれに基づき、年内に電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture: EDC) システムの構築並びに契約を行った。

11 月 11 日に PMDA との薬事戦略相談事前面談を受けた（資料 1. の相談概要参照）。今後、H27 年 1 月 6 日に薬事戦略相談対面助言を申込み、3 月中に実施予定である。

施設間の協力体制に関しては、ATL 患者症例数の多い九州地方の大学病院へ協力を要請し、現時点で、長崎大学（原研内科 宮崎泰司教授）、佐賀大学（血液・呼吸器・腫瘍内科 木村晋也教授）から内諾を得、既にプロトコル作製等の段階から、研究に参加していただいている。今後は、分担研究者として本研究計画に加わっていただき、臨床研究の遂行を分担していただく。

薬剤の提供に関しても、グラクソスミスクライン社との契約締結が進んでおり、年度内に契約の予定である（進捗率 80%）。

D. 考察

医師主導治験の準備に関して、EDC システ

ムの構築を終了、PMDA 薬事戦略相談事前面談(11 月 11 日)並びに対面助言(3 月 23 日)を受け、実施施設(長崎大学、佐賀大学)並びに支援企業(グラクソスミスクライン社)との連携体制の構築も終了し、一定の進捗が認められた。

E. 結論

医師主導治験実施にむけた準備が進んだ。今後は、3 月 23 日の PMDA 薬事戦略相談対面助言の結果を受け、プロトコルの確定、IRB 審査を経て、早期に治験を開始したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sumi E, Sugie T, Yoshimura K, Tada H, Ikeda T, Suzuki E, Tanaka Y, Teramukai S, Shimizu A, Toi M, Minato N. Effects of zoledronic acid and the association between its efficacy and $\gamma\delta$ T cells in postmenopausal women with breast cancer treated with preoperative hormonal therapy: a study protocol. *Journal of Translational Medicine* 12:310, 2014.
- 2) Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara Toshiko, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Medicine* 12:219, 2014.
- 3) Kakizume T, Morita S. A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior

- probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 213-219, 2014.
- 4) Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. Detection of ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 48: 644-650, 2014.
- 5) Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat* 145: 143-153, 2014.
- 6) Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018, 2014.
2. 学会発表
特になし。
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特願 2013-37426 : がんの予防または治療用医薬組成物 (2013/2/27 出願)
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 1. PMDA 事前面談概要

2014 年 11 月 11 日 15:30-16:30

参加者（敬称略）

京都大学 血液・腫瘍内科：高折晃史、北野俊行、菱澤方勝

京都大学 臨床研究総合センター(iACT)：清水 章、楠 康代、池田隆文

グラクソスミスクライン社(GSK)：中野 毅、沖本 綾

PMDA：大家有佳子、井口豊崇、河野陽一、寺島武志

PMDA よりの質問とそれに対する回答、どのように研究計画に反映させたか

【Q1】 治験薬、安全性情報は GSK が提供するという理解で良いか？

【A】 その理解で良い。

【研究計画】 GSK と薬剤提供に関する契約を進めている、本年度中に契約予定。

【Q2】 アバカビルの試験を行う理由は？

【A】 アバカビルの薬効として、腫瘍細胞の DNA 修復機構の異常を標的とするメカニズム等の説明を高折が行った。メカニズムからトポイソメラーゼ阻害剤との併用効果も期待できる由を説明。

【Q3】 ATL 患者への投与経験があるか？

【A】 投与経験はない。

【Q4】 Orphan 申請を行うか？

【A】 臨床データがないので、現時点で申請可能かどうか GSK に持ち帰り検討する。

【Q5】 症例数の設定根拠は？特に期待奏功 30%の根拠を明確にすること。

【A】 プロトコール委員会で再検討した。

【研究計画】 設定根拠は、添付書類 3. 臨床試験実施計画書に詳述。

再発・難治性 ATL 患者での化学療法の有効率は非常に低く、最近認可された抗 CCR 抗体の第 I 相治験においても奏効率は約 30%であった。本剤の奏効率は、現時点で予測が不可能であるため、奏効率が 30%あれば臨床的に十分な意義があると考えられる。

そこで、本剤の奏効率を 30%と期待し、化学療法奏効後の再発又は再燃患者に対して有効な治療法がないことから、閾値奏効率 5%を上回ることによって有効性を検証できると考えた。αエラー（片側）5.0%、検出力 90%のもとで必要症例数は 18 例と計算される。若干の解析除外例の発生を考慮して集積目標症例数を 20 例に設定した。

【Q6】用量の設定根拠は？

- 増量する根拠等も必要。
- 用量設定根拠となる PK データの論文があれば、そこに有害事象等のデータも記載されているのか。もしないとすると、補完するデータも必要。
- 1200mg から 1800mg に増量する根拠が明確でない。古くはこのようなデザインがあったが、通常は高い用量から減量する。

【A】 PK データを基に、プロトコール委員会において用量設定を再検討した。添付書類 3. 臨床試験実施計画書に詳述。臨床治験の際の有害事象の詳細なデータに関しては、GSK から提供済み。

グラクソスミスクライン社の有する社内資料、及びインタビューフォーム等より、日本人における 300mg 単回投与時の血漿中濃度は、 $C_{max}=3.9\mu\text{g/mL}$, $AUC_{\infty}=8.3\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、外国人における 300mg 単回投与時の $C_{max}=2.87\mu\text{g/mL}$, $AUC_{\infty}=6.00\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ をやや上回っている。反復投与時の血漿中濃度は、外国人データのみであるが、300mg 1 日 2 回投与時、 $C_{max}=3.00\mu\text{g/mL}$, $AUC_{0-12}=6.02\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、300mg 単回投与と C_{max} , AUC とともに同等であった。さらに、外国人においては 1800 mg/日(600mg tid)まで増量しても、 C_{max} 並びに AUC に大きな変化はない。これは、本薬剤の半減期が約 1 時間程度と短いことを考慮に入れると、bid, tid 投与は、qd 投与と同等の C_{max} , AUC で、かつ、24 時間の総暴露量は、それぞれ 2 倍、3 倍となると考えられる。

一方、申請者らの動物実験での有効投与量は、50mg/kg において投与時の腫瘍の増殖抑制、75mg/kg において、投与終了後も効果の持続を認めた。マウスにおける血漿中濃度は、55mg/kg 投与時、 $C_{max}=2.9(\text{Male}), 3.2(\text{Female})\mu\text{g/mL}$, $AUC_{0-24}=6.8(\text{M}), 7.0(\text{F})\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、外国人成人における 300mg 単回投与と同等であり、マウスにおける 75mg/kg は、ヒトにおいて 410mg qd と想定され、日本人における血漿中濃度はややそれを上回る可能性がある。

また、HIV 感染患者の第 I 相試験（外国人データ）では、1800 mg/日まで、DLT は認められていない。

上記の人とマウスの体内動態のデータから、ヒトでは 450mg qd 投与することで、マウスで持続的効果の期待される 75mg/kg に相当する血中濃度に達すると考えられる。そこで本試験においては、本剤の半減期より投与方法を tid にすることにより、より有効性を期待できると考え、また、HIV 感染患者の第 I 相試験で DLT を認めない 600mg tid(1800mg/日)を用量に設定した。

【Q7】動物モデルに関して：ATL 細胞を移植したのか？

【A】 ED-40515(-)を移植した。

PMDA よりのコメントとそれに対する回答

1. 質問事項 2 としている臨床データパッケージを質問事項 1 とする事。
 - (1) 用法・用量の設定根拠を述べる。
 - (2) PK データにおいて国内外差を考慮し、用量・用法の妥当性を述べる。引用文献は添付とする。

【A】 上述の如く、用量を再検討した、添付書類 3. 臨床試験実施計画書に詳述。

2. 質問事項 2 として試験デザインについて記載する事。
 - (1) 2-1 として奏功を主要評価項目とする設定根拠を述べる。

【A】 設定根拠は、添付書類 3. 臨床試験実施計画書に詳述。

本治験は、再発・再燃した aggressive ATL の患者を対象としている。本邦における aggressive ATL を対象とした化学療法の反応性の評価としては、JCOG 治療効果判定規準が広く用いられている。そのため、本治験においても本規準を用いた評価を行うこととし、primary endpoint は奏効割合とした。

- (2) 2-2 として症例数の算定根拠（期待値、閾値のそれぞれの根拠）を述べる。

【A】 設定根拠は、添付書類 3. 臨床試験実施計画書に詳述。上記に記載。

3. 対面助言の資料としては相談内容の概要、プロトコール、治験薬概要書、既存治療法の問題点と治験薬の予想されるメリット、主要な文献でよい。説明文書・同意文書は不要。
 - (1) 概要書はインタビューフォームより詳細な情報があることが望ましいので、GSK に作成を検討してほしい。

【A】 GSK 内で検討する。→その後難しいとの回答有、インタビューフォームに新たな薬剤情報を補完したものを作製中である。

4. 非対照試験の妥当性は相談事項とする必要なし。
 - (1) 非対照の根拠として、余命が短いとか奏功が期待できないというのは理由として適当ではないが、対面助言の相談事項としては必要な項目とは考えないので相談項目から外して良い。

[臨床試験のコードまたは略名]

**再発・難治性成人 T 細胞白血病に対する 1592U89 の
有効性および安全性に関する多施設共同治験**

治験実施計画書（案）

主任研究者：	血液・腫瘍内科	高折 晃史
副主任研究者：	血液・腫瘍内科	菱澤 方勝

2015 年 3 月 11 日

0.34 版