

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
事後評価報告書**

研究開発課題名	肝移植後微小血管障害症に対する補体制御の有効性に関する医師主導型第Ⅱ/Ⅲ相治験
代表機関名	京都大学大学院 医学研究科医学専攻
研究開発代表者名	上本 伸二
全研究開発期間	平成 26 年 8 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

1. 研究開発成果

【臨床試験（医師主導治験）】

当初、肝移植後微小血管障害症(以下 LTx-TMA)に対する抗補体 C5 抗体 エクリズマブ (ソリリス®) の第Ⅱ/Ⅲ相医師主導型治験を計画していたが、治験開始前の PMDA 対面助言(2015/3/16)において、「関連学会等を通じて、LTx-TMA の疾患概念の確立、診断基準の策定等が成されることが望ましい」、「その上で、まずは本学単施設による安全性試験を実施し、同試験において探索的に有効性を検討するデザインへの変更が望ましい」との助言を頂いた。これに基づき、安全性評価を primary endpoint とし、副次的にその有効性を検証する第Ⅰ相試験へ治験計画を変更した。

一方で、治験薬提供元より、腎移植領域での国際治験結果を受け、2015 年 11 月、本治験においても、以下二点が確認できなければ治験薬提供ができない、との方針変更の通達があった。

- A) 生体肝移植動物実験モデルなど非臨床試験において、補体関与の確証を得ること
- B) 肝移植臨床データの再レビュー等により、LTx-TMA 病態における補体関与の確証を得ること

2016 年 1 月、正式な文書により、治験開始前に非臨床試験を遂行し、その結果に基づいて臨床試験実施の可否を Alexion 社が判断する、との通達であった。

2016/1/15、上記経緯を AMED 医薬品研究課に御報告の上、本研究課題の今後について御相談させて頂いた。まずは非臨床試験を遂行し、エビデンス構築に向け邁進するよう助言を頂いた。

【非臨床試験 / 基礎研究】

以上の経緯を受け、2016 年 1 月、同社と非臨床試験に関する協議を行い、肝虚血再灌流障害モデル、肝移植モデルを用いた非臨床試験を遂行することとなった。Materials 供与のあった 2017 年 2 月より非臨床試験を開始、現在も研究継続中である。

今後は、動物モデルでの検証を進めると共に、更なる病態解明と保護効果の検証に邁進する所存である。

2. 総合評価

- ・妥当である

【評価コメント】

- ・腎移植後臓器機能障害を対象としたエクリズマブの海外の企業治験では有意差が示されなかったが、病態が異なる肝移植後の微少血管障害症に有用であるとの仮説に基づいて戦略を構築し、AMED と協議の上で研究計画を変更し、非臨床試験に集中することとなった。
- ・肝移植後の病態 LTx-TMA に関する試験において、新たな知見を見出すことが出来た。また、非臨床試験においても、抗補体 C5 抗体の治療効果に関する成果を得ることができた。

以上