

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 自閉スペクトラム症中核症状に対する世界初の治療薬を開発するための医師主導多施設治験

(英語) Investigator initiated multicenter clinical trials in the aim to develop the first therapeutic for autism spectrum core symptoms

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 山末 英典  
(英語) Hidenori Yamasue

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人浜松医科大学・精神医学講座・教授  
(英語) Professor and Chairman, Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine

## II 研究開発の概要

和文:

研究開発の背景・前年度までの研究進捗状況の概要

自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder: ASD) は一般人口の54人に1人の割合で認められる頻度の高い発達障害である。知的には優秀でも社会的コミュニケーションの障害のために職場や学校での生活に適応できず、自宅で非生産的な生活を送る当事者も多い。これはわが国の社会や経済にとって大きな損失であり、治療薬の開発に対する社会の期待は大変大きい。しかし社会的コミュニケーションの障害等の中核症状に有効な治療薬や介入方法は未だに開発されておらず、ASDは巨大なUnmet Medical Needsの一つとなっている。

こうした状況の中、代表者らは、ASDの中核症状に対する初の治療薬を開発するため、授乳促進の適応で欧州では販売承認されていた既存のオキシトシン経鼻剤の自主臨床試験をJST CRESTやAMED脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)の支援で、単施設での単回投与及び連続投与の予備的検討から多施設自主臨床試験まで、複数行ない、中核症状である社会的コミュニケーションの障害やその脳画像バイオマーカーに対する有効性と安全性を示す結果を繰り返し報告してきた。しかしその一方で、これらの自主臨床試験から、既存製剤では噴霧回数を多く要し当事者に負担が大きいこと、薬効発現に個人差が大きいこと、特許が無く採算性に乏しいことを課題として抽出した。そこで代表者らは、この既存製剤の問題を解決するため、AMED A-Stepの支援で帝人ファーマ社と協同して、吸収性が10倍以上向上した1噴霧

型の新規オキシトシン経鼻製剤 TTA-121 を開発し、さらに薬効の個人差を予測するバイオマーカーを探索して、平成 27 年度までにこれらについて特許出願した。さらに、開発した新規製剤について脳プロ融合脳で開発を進め、平成 28 年度に Phase I の医師主導治験を開始して平成 29 年度に完了させた。その上で同年度内に、PMDA の対面助言と治験届提出を完了させて、多施設医師主導治験の Phase IIa 試験を開始した。国立大学法人浜松医科大学の代表研究者は、治験実施機関の国立大学法人北海道大学、東北大学、東京大学、名古屋大学、大阪大学、九州大学と繰り返し会議を行って緊密に連携してこの試験を遂行した。そして、当初の計画通り令和 2 年 3 月に同試験は last patient out を迎え、本計画に移行した。並行して、新規経鼻オキシトシン製剤を共同開発した帝人ファーマ社とは緊密に連携し、本医師主導治験の後に速やかに企業主導治験に導出し、承認申請に遅滞なく進めることが出来るように準備を進めてきた。

#### 研究開発の目標・ねらい

本研究開発計画は、TTA-121 を ASD の中核症状に対する世界初の治療薬として開発する研究プロジェクトのうちの必要不可欠な部分を提案するものであった。令和 2 年 3 月に last patient out を迎えた TTA-121 の多施設医師主導治験について、本申請では、データ固定、統計解析、報告書作成について、令和 2 年 4-10 月で速やかに進めて、治験を完了させる計画としていた。

このような薬に対する ASD 当事者とその家族の期待は大変大きく、開発に成功すれば巨大な Unmet medical needs を解消できる。またわが国は急速に少子高齢化が進んでおり、ASD の出現頻度の高さを考えると、中核症状治療薬の開発は若年労働力の減少が続くわが国の経済を支える上できわめて重要である。さらに ASD というだけで埋もれている多くの有為な人材を活用した新たな富や価値の創出が期待できる。これはわが国と ASD 当事者双方にとって幸福なことである。

また、並行して探索する薬効予測マーカーにより個々の ASD 当事者に最適の用法・用量を見出すことができれば、奏効率を上げることができ、大勢の当事者を救える可能性がある。また治験実施を通して、ASD 中核症状の客観的・定量的評価指標やそれを用いることの出来る体制を日本全国で確立出来るようになるため、次世代の治療薬の開発に大変役立つ。さらに、この研究プロジェクトでは、臨床試験参加者から血液や DNA などの検体を収集し、オキシトシンの治療効果発現メカニズムの探索や ASD の病態解明を進め、ASD に対する新たな治療薬候補物質を探索する。このように本研究の成果となる新たな治療薬開発は、社会的インパクトが大きいだけでなく、更なる治療の最適化や次世代の治療薬開発につながる知見を与えることが期待される。

#### 研究開発の成果およびその意義

新規オキシトシン経鼻製剤の医師主導治験 Phase IIa の最終段階の位置付けで、ASD 中核症状に対する TTA-121 の多施設、二重盲検、プラセボ対照でクロスオーバーデザインの Phase IIa 試験を 109 名の ASD 当事者の参加を得て令和元年中にデータ収集を完了させた。さらに、治験を迅速かつ円滑に完了させるために、CRO にデータ固定、統計解析、報告書作成を委託した。各実施機関の研究者と国立大学法人浜松医科大学の ARO と連携して進めた。

令和 2 年 3 月末で last patient out を迎えた TTA-121 の医師主導治験 Phase IIa 試験について、令和 2 年 4 月に速やかに各実施機関（国立大学法人浜松医科大学、北海道大学、東北大学、東京大学、名古屋大学、大阪大学、九州大学）から収集したデータを国立大学法人浜松医科大学で集約した。

評価項目として、プロトコールで定めた治験薬投与期間前後のタイミング実施した半構造化面談中の動画をもとに、主要評価項目である Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) の評点を行った。評点は、同評価方法の国際ライセンス保持者からなる評価委員会の委員が、投薬内容や評価順序について盲検化した状態で行った。その上で、同年 6 月 4 日に ADOS 評点委員会（オンライン開催）を行い、録

音録画状況に不備が生じた症例についての評点の是非などについて検討して解決した。また、副次評価項目に含まれる表情や視線の定量解析については、国立大学法人浜松医科大学で代表研究者らが、データ処理を一部外部委託して、すでに論文発表済みの確立した手法で (PLOS ONE 2018; Molecular Psychiatry 2018; Brain 2019)、速やかに進めてすでに終了した。探索的評価項目である発話特徴の定量解析 (PLOS ONE 2019) についても、同年7月上旬で完了した。オキシトシン血中濃度測定については委託して行った。

探索的項目として設定した、薬効の個人差を規定する遺伝子を同定するための解析と薬効発現の背景を成す分子メカニズムを推定するための解析に向けて行う、投薬開始前の時点で収集した血液からのDNA抽出および投与期間の前後で収集した血漿検体を用いたメタボローム解析についても、それぞれ委託解析によって行った。

並行して、CROとの契約を締結し、データ固定、統計解析、報告書作成を進めた。迅速かつ円滑に完了させるために、CROにこれらの過程を委託した。研究開発代表者は、各実施機関の研究者と国立大学法人浜松医科大学のAROと連携してこれらの過程を進めた。

マイルストーンの(a) データ固定、(b) 統計解析、(c) 報告書作成、について、治験データの訪問モニタリングがコロナ禍で一時不能となり遅延が生じたが、それでも令和2年8月にデータ固定と開鍵を終えて、同年11月中までに、いずれのマイルストーンも100%達成した。本治験データの解析によって、ASDの社会性の障害に対するTTA-121の有効性ならびに安全性が確認された(具体的な結果は現在論文査読中のため非公開とする)。得られた結果を基にPhase IIb以降の開発に向けてTTA-121を共同開発した帝人ファーマ社との会議を行った。

英文：

This research proposal was an essential part of our project of clinical trial to develop a novel intranasal spray of oxytocin as the first therapeutic for autism spectrum core symptoms. As a large number of population such as individuals with ASD and their families in worldwide strongly expect such development of treatment for ASD core symptoms, this project can contribute to resolve this huge unmet medical need. Since a rapid decreasing birthrate and aging population are progressed in Japan, development of a therapeutic for this highly prevalent ASD core symptoms should be critical to support the economics in Japan by increasing production population. Furthermore, as ASD impedes efficient use of large human resources with high intelligence, success in the treatment of ASD can produce a novel wealth and value not only for individuals with ASD and their families but also for entire society.

The proof of concept for the efficacy of novel spray of intranasal oxytocin on ASD core symptom was obtained by accomplishing this proposal of the phase II clinical trial. Furthermore, two different doses and two different intervals between administrations were included in the trial, the optimized doses and the optimized administration interval were revealed (under review).

As this project was also aimed to develop bio-markers which is efficiently predictive of oxytocin's efficacy in advance to administrations, such bio-marker induced improvements in response rate to oxytocin can be a benefit for many subjects with ASD.

In addition, through completion of the multicenter trial for ASD core symptoms in this project made many institutes as having potential to conduct clinical trial with objective and quantitative clinical measures of ASD core symptoms. Therefore, this project can take clear advantages in Japan to develop the first as well as the next generation drug for ASD core symptoms. Moreover, our project collected bio-resources such as blood and DNA from clinical trial participants with ASD to promote identification of a novel candidate for therapeutic agent for ASD by uncovering

pathophysiology of ASD and therapeutic mechanism of oxytocin in translational studies with the bio-resources.

As described above, development of novel therapeutics for ASD core symptom, the main purpose of current study, can have not only high impact for entire society as well as for academic field by optimization of treatment and contribution to develop the next generation excellent therapeutic agent for ASD core symptoms, a huge unmet medical need at this time point.