

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



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 原発性免疫異常症患者を対象としたシロリムスの有効性及び安全性を検討する医師主導治験

(英語) Phase 2 study of the efficacy and safety of sirolimus in patients with primary immunodeficiency

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 今井 耕輔

(英語) Kohsuke Imai

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 防衛医科大学校・小児科学講座・教授

(英語) National Defense Medical College・Pediatrics・Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

原発性免疫不全症患者を対象としたシロリムスの有効性及び安全性を検討する第 II 相臨床試験を医師主導治験として実施した。シロリムスは、イースター島の土壌から単離された放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* が産生するマクロライド系抗生物質であり、強力な免疫抑制作用を持つ製剤である。mTOR を阻害することで、IL-2、IL-4、IL-7 及び IL-15 のサイトカイン誘発 T 細胞増殖を抑制し、G1 期から S 期への細胞周期を遮断する。腎移植時の拒絶反応予防に対して、1999 年 9 月に米国で、2001 年 3 月にヨーロッパで承認を取得、現在 100 を超える国又は地域で免疫抑制剤として承認されている。日本では 2014 年 7 月にリンパ脈管筋腫症を適応に上市された。本治験では、原発性免疫不全症(PID)患者を対象に、シロリムスの有効性及び安全性を検討することを目的として、10 例の被験者に治験薬を投与した。PID の中でも特に、リンパ増殖、腸炎、血球減少等を有する患者、すなわち、原発性自己免疫・リンパ増殖性免疫不全症 (autoimmune lymphoproliferative primary immunodeficiency diseases : ALPID) 患者を対象とした。ALPID に含まれる病型では、シロリムスの作用点である、mTOR 経路の活性化が見られる。本治験は PID によるリンパ増殖、血球減少症、腸炎に対するシロリムスの有効性及び安全性を確認する単群非盲検試験として実施された。

定期的に WEB 会議を行い、安全性情報の共有、有効性の評価などを行った。2022 年 4 月 1 日、治験調整医師代表の防衛医科大学校への転出に伴い、兼任していた治験責任医師の変更を行った。また 2023 年 7 月に実施計画書に関し、見直しを行い、実施計画書を第 5 版に変更し、IRB の承認を得た。2023 年 8 月に同意説明文章の修正を行い、第 7 版に変更し IRB の承認を得た。実施状況としては 2021 年 1 名、2022 年 4 名、2023 年 5 名の被験者の参加を得てこれまで合計 10 名の被験者が参加し目標症例数に達した。医療機関別には東京医科歯科大学病院 5 名、北海道大学病院 2 名、京都大学医学部附属病院 1 名、広島大学病院 1 名、九州大学病院 1 名であった。また効果安全性評価委員が開かれ、安全性および被験者の適格性について、検討が行われた同意を取得した 10 例が、登録され、治験薬が投与された。投与例 10 例のうち、投与中止例 3 例を除く 7 例が治験を完了した。投与中止理由は「(1) 被験者又は代諾者により同意が撤回された場合」が 1 例、「(2) 被験者が本治験の適格基準に合致しないことが判明した場合」が 1 例、「(4) 治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が適切ではないと判断した場合」が 1 例であった。登録例 10 例のうち、治験実施計画書から逸脱した被験者は 7 例 (70.0%) であった。逸脱の内訳は、多い順に「検査・観察・評価方法違反」が 5 例 (50.0%)、「その他の逸脱」が 4 例 (40.0%)、「治験薬投与違反」が 2 例 (20.0%)、「選択基準及び除外基準に関する逸脱」が 1 例 (10.0%) であった。性別は男性 66.7% (6/9 例)、女性 33.3% (3/9 例) であった。

同意取得時の年齢の平均値 (最小値 - 最大値) は、23.94 歳 (1.7 歳 - 47.7 歳) であった。年齢のカテゴリでは、12 歳未満が 33.3% (3/9 例)、12 歳以上 40 歳未満が 44.4% (4/9 例)、40 歳以上が 22.2% (2/9 例) であった。原疾患のカテゴリは多い順に、X 連鎖性免疫調節不全・多発性内分泌障害・腸疾患症候群 (IPEX) 群が 44.4% (4/9 例) (CTLA4 ハプロ不全 : 33.3% [3/9 例]、IPEX 症候群 : 11.1% [1/9 例]、IPEX-like : 0% [0/9 例]、LRBA 欠損症 : 0% [0/9 例])、分類不能型免疫不全症 (CVID) 群が 33.3% (3/9 例) (CVID : 22.2% [2/9 例]、APDS : 11.1% [1/9 例]、その他の原発性免疫不全症 : 0% [0/9 例])、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) 群が 22.2% (2/9 例) (ALPS : 11.1% [1/9 例]、ALPS-like : 11.1% [1/9 例]) であっ

た。2024年9月に症例検討会を行い、被験者の適格性について審議した。この結果登録された10例全てが安全性解析対象集団(SAF)として採用された。SAF 10例のうち、選択基準(1)を満たさなかった1例を除く9例が最大の解析対象集団(FAS)として採用された。

主要評価項目、副次的評価項目ともに評価可能であった。主要評価項目については投与12週時点で改善した被験者の割合を算定した。副次評価項目でのリンパ組織腫大に関しては、中央判定、施設判定ごとに投与24週時、36週時、52週時の改善割合解析した。また評価時点ごとのリンパ組織腫大、腸炎、血球減少症ごとの効果判定を行った。評価時点ごとの、その他のPID症状の有無及びその他の自己免疫症状(関節炎、皮疹、I型糖尿病、その他)並びにその他のPID症状の評価において「改善」又は「軽快」と評価された被験者の割合についても解析した。各評価時点で、改善の基準(「改善」/「非改善」)ごとのQOLスコア(EQ-5D-5L)についても解析した。投与12週時、24週時、52週時でステロイドの漸減が成功した被験者の割合についても解析した。探索的評価項目として、腸炎の内視鏡的改善割合、細胞性及び液性免疫系に対するシロリムスの影響の評価、全血中薬物濃度(トラフ値)についても解析した。安全性に関しては全登録例10例に治験薬が投与され、10例SAFとし解析を行った。本治験では新たな安全性上の懸念は認められなかった。

付随研究として行われているバイオマーカー研究に関してはシングルセル解析技術を用いた、本試験の対象となる原発性免疫不全症患者の解析に関して、検討を進めるべく準備をしている。

A Phase II clinical trial to investigate the efficacy and safety of sirolimus in patients with primary immunodeficiency was conducted as a physician-led clinical trial. On April 1, 2022, the principal investigator was changed due to the transfer of the coordinating physician to the National Defense Medical College. In July 2023, the protocol was reviewed and revised to the 5th edition, which was approved by the IRB. As for the implementation status, two subjects participated in October and December 2023 at Tokyo Medical and Dental University, five subjects participated in FY2023, and a total of 10 subjects have participated so far, reaching the target number of patients. In addition, an efficacy and safety evaluation committee was held to review safety and eligibility of subjects. Ten subjects who gave consent were enrolled and administered the study drug. Of the 10 patients, 7 completed the study except for 3 patients who discontinued the drug. The reasons for discontinuation of administration were “(1) When the subject or surrogate withdrew consent” in one case, “(2) When the subject was found not to meet the eligibility criteria for this study” in one case, and “(4) When the investigator or subinvestigator judged that continuation of the study was not appropriate” in one case. A summary report was prepared on the results of the clinical trial for these subjects, and the audit was completed. As for the biomarker study being conducted as an ancillary study, we are preparing to proceed with the analysis of primary immunodeficiency patients who are eligible for this study using single-cell analysis technology.

[ここまでを総括報告としてAMEDのホームページに掲載](#)