

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) 免疫チェックポイント阻害薬により誘発された irAE 大腸炎に対するメサラジンの有効性及び安全性を評価するランダム化プラセボ対照二重盲検比較, 第 II 相臨床試験

(英語) A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II clinical trial, comparative study to evaluate the efficacy and safety of mesalazine in immune checkpoint inhibitor-induced colitis

研究開発実施期間: 令和 6 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) 山下 賢
(英語) Yamashita Ken

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人広島大学 病院内視鏡診療科 助教
(英語) Assistant Professor, Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital

II 研究開発の概要

近年、抗 PD-1/PD-L1 抗体や抗 CTLA-4 抗体といった免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は多岐にわたる癌種に有効性を認め、その使用症例も増加傾向にある。一方、同剤により誘発される免疫関連有害事象 (irAE) が問題となっており、特に大腸炎は頻度の高い irAE (irAE 大腸炎) として知られ、重篤になると死亡するリスクもある。

国内外のガイドラインでは、ICI 中止後の irAE 大腸炎に対して副腎皮質ステロイド (CCS) から治療を開始することが記載されている。しかし、CCS は導入後の漸減・中止までの期間が長くなると言われており、漸減後に再燃する症例も多い。また、短期使用でも感染症リスクの上昇が懸念され、長期に渡れば糖尿病や骨粗鬆症といった副作用リスクも上昇する。さらに、CCS 不耐の場合に使用を推奨されているインフリキシマブ (IFX) は、本邦では irAE 大腸炎に対する薬事承認及び保険適用がないため、その使用に制限がある。

irAE 大腸炎は潰瘍性大腸炎 (UC) に類似した症状・内視鏡像を示すことが知られており、上記のように UC に準じて治療薬剤も使用される。しかし、UC において第一選択薬であるメサラジン (5-アミノサリチル酸製剤)

は、現状 irAE 大腸炎には使用されていない。メサラジンは有効性、即効性、安全性の高い薬剤であり、特に全身の免疫抑制作用を持たないため CCS や IFX よりも副作用の懸念が少ない。メサラジンが irAE 大腸炎に対する治療薬として選択肢に挙げれば、CCS や IFX の投与を回避できる症例や、CCS から離脱できる症例が増加することが期待できる。また、irAE 大腸炎に対してより早期からメサラジンを使用することで、速やかな irAE 大腸炎症状の改善と早期の ICI の再開を達成できると思われる。

以上のように、医療ニーズが高いにも関わらずメサラジンの製薬企業による適応症拡大に向けた臨床開発は行われていない。そこで、今般、医師主導による irAE 大腸炎に対するメサラジンの有効性および安全性を評価するランダム化プラセボ対照二重盲検比較（第 II 相試験）を多施設で行うことを計画した。本試験は、CCS 投与よりも前に、かつ早期に投与すべき薬剤としてのメサラジンのエビデンスを構築し、新たな効能・効果として irAE 大腸炎での薬事承認を目指すことを目的とする。

PMDA 相談(1: 対象患者, 2: 主要評価項目及び副次評価項目, 3: 用法・用量, 4: プラセボ対照試験とすること, 5: 症例数の妥当性について相談)を R6/8 月に行い、相談記録を受理した。指摘と対応は以下の通りである。

(1) メサラジンの用量を 4.8g とする用量設定の妥当性については説明が必要である。:

PMDA 対面助言における「潰瘍性大腸炎に対して、4.8 g/日の有効性が 3.6 g/日を上回ることが検証されており、本邦で承認されている本剤の用量は 3.6 g/日までである。したがって、irAE 大腸炎に対する本剤の用量を 4.8 g/日とすることを目指すのであれば、4.8 g/日が 3.6 g/日を上回る有効性があることを確認できる開発計画とすることが適切と考える。」という機構の意見を踏まえ、再検討した結果、本研究では 3.6g/日とプラセボの比較試験を採用することとした。

(2) モニタリング方法や有害事象発生時の診療体制など被験者の安全確保策も検討して頂きたい。:

モニタリング方法に関しては、患者の臨床症状、血液性化学検査などから随時収集予定としており、visit の設定とともにプロトコールに記載済みである。このモニタリング方法・visit に関しては PMDA と対面助言で相談済みである。被験者の安全確保が多施設でも可能となるような対策を盛り込んだプロトコールを作成中である。

(3) 企業が効能拡大を目指さなかった理由は答えることが出来るようにしておくのが望ましい。作用の力価はコルチコステロイドよりも弱い上に、新規性に乏しく、狙うべき効果の着地点を明確にして頂きたい。:

- ・臨床的な効果としては疑う余地はないが、市場規模が小さいこと等を踏まえての開発上の判断による。
- ・潰瘍性大腸炎と同様に、CCS よりも前の段階で、軽症～中等症の irAE 大腸に早急に導入可能な薬剤としての立ち位置を考えている（CCS に変わるものではなく、むしろ潰瘍性大腸炎と同様に併用も考えうる薬剤である）旨をプロトコールに詳細に記載した。

企業とは契約関連-秘密保持契約締結済、医師主導治験共同契約を R6 年度に締結した。当院において IRB 提出書類を提出（治験実施計画書、説明同意文書等）し、R6/12 月実施許可を得た。多施設研究を行う予定であり、当院以外の 4 施設を選定し承諾書を得た。その上で R6/12 月の臨床研究・治験推進研究事業、既に作成済みのプロトコールに基づいて実施する臨床研究・医師主導治験の推進【実施（ステップ 2）】、医師主導治験（新効能医薬品又は新用量医薬品）の実施に応募した。R7/1 月には治験届を提出した。採択次第、企業へ治験薬製造依頼、製造後（半年が目安）、本治験の実施開始を予定である。なお、症例集積が速やかに進むような実施体制構築中（他実施施設及び診療科横断的な実施体制の構築、当院を含め 7 施設検討中。4 施設は承諾済み）

In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) such as anti-PD-1/PD-L1 antibodies and anti-CTLA-4 antibodies have shown to be effective for a wide range of cancer types, and their uses are increasing. On the other hand, immune-related adverse events (irAEs) induced by these agents have become a problem. Especially, colitis, irAE colitis, is known to occur frequently and leads to death in some severe cases.

National and international guidelines recommend the use of corticosteroids (CCSs) after discontinuation of ICI as a starting treatment of irAE colitis. However, in irAE colitis, it is said that longer periods are needed for tapering and discontinuation of CCSs than in other conditions, and many patients relapse after tapering. CCSs are associated with an increased risk of

infection even with short-term use, and long-term use increases the risk of side effects such as diabetes mellitus and osteoporosis. Furthermore, the use of infliximab (IFX) in refractory CCSs cases, is currently limited by the lack of regulatory approval and insurance coverage for irAE colitis in Japan.

It is known that irAE colitis presents the symptoms and the endoscopic picture similar to those of ulcerative colitis (UC), and drugs are used as well. However, mesalazine, the first-line drug in UC, is not used in irAE colitis. Mesalazine is a highly effective, quick-acting and safe drug, especially since it is not immunosuppressant, has no risk of infection, and has fewer side effects than CCSs or IFX. If mesalazine become the treatment of choice for irAE colitis, the number of patients who can avoid CCSs or who can wean themselves from CCSs will increase. In addition, the use of mesalazine for irAE colitis at an earlier stage may achieve prompt improvement of irAE colitis symptoms and early restart of ICI.

In spite of clinical needs, there are no clinical developments by pharmaceutical companies. Therefore, here, we plan a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy and safety of mesalazine in patients with irAE colitis. The results of this study will establish the evidence of mesalazine as a drug that should be administered earlier and before CCS, with the aim of gaining regulatory approval.

PMDA consultation (1: target patients, 2: primary and secondary endpoints, 3: dosage and administration, 4: placebo-controlled study, 5: consultation on the appropriateness of the number of cases) was conducted in R6/8, and the consultation record was accepted.

A contractual non-disclosure agreement was concluded with the company, and an investigator-initiated clinical trial collaboration agreement was concluded in R6. We submitted IRB documents (study protocol, consent document, etc.) to the IRB at our hospital and obtained permission to conduct the study in December, 2006. We plan to conduct a multi-center study, and we selected 4 sites other than our hospital and obtained written consent. In January R7, we submitted a notification of clinical trial. As soon as the application is accepted, we will request the company to manufacture the investigational drug, and after manufacturing (approximately six months), we plan to start implementation of the clinical trial. We are currently constructing an implementation system that will enable rapid cases registration (construction of a cross-departmental implementation system with other sites and departments is under consideration at 7 sites including ours, and 4 sites have agreed to accept the system).