

## 総括研究報告書

1. 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
2. 研究開発代表者：国立大学法人京都大学大学院医学研究科医学専攻 教授 上本 伸二
3. 研究開発の成果

### 医師主導治験

当初、肝移植後微小血管障害症(LTx-TMA)を対象とした抗補体 C5 抗体エクリズマブの臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画していたが、治験開始前(2015年3月16日)のPMDA対面助言において以下の助言を受け、安全性評価を主要評価項目とし、副次的にその有効性を検証する第Ⅰ相試験へ治験計画の変更を行った。

- ✓ 関連学会を通じて、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。

これに基づき、医師主導治験実施計画書、説明文書、同意文書等の修正は既に完了している。

一方で、治験薬提供元のアレクシオンファーマ社より、腎移植領域で先行する抗体関連拒絶反応に対するEculizumabの国際治験においてその有効性が確認されなかった結果を受けて、本治験においても、2015年11月、以下2点が確認できなければ治験薬提供できない、との方針変更の連絡があった。

- ✓ 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
- ✓ 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

2015年12月24日、同日本支社と急遽協議を行ったが、2016年1月5日、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治験実施の可否を同社が判断する」との通達があった。

2016年1月15日、以上の経緯をAMED医薬品研究課に報告のうえ、本課題の今後について御相談させて頂いた。治験薬提供がされない以上、本課題の予定年度内での治験実施は事実上困難となったが、非臨床試験を遂行し、更なるエビデンス構築と治験実施の可能性に向け邁進するよう助言を頂いた。

### 非臨床試験

上記アレクシオンファーマ社からの方針変更を受け、2016年1月14日、同米国本社と非臨床試験に関する協議を行った。当初計画していた非臨床試験内容を一部変更し、下記1)～5)に示す各病態モデルを用いた非臨床試験を遂行することとなった。

- 1) 肝虚血再灌流障害モデル (遺伝子改変マウス)  
補体 C5 欠損及び野生型マウスに肝虚血再灌流障害を行い、補体制御の有効性を検証
- 2) 全肝移植モデル (ラット)  
Lewis ラットを用いて同所性全肝移植を行い、抗補体 C5 抗体(18A10 mAb)の有効性を検証
- 3) 20%部分肝移植モデル (ラット)  
成人生体部分肝移植を模した 20%部分移植モデルを用い、抗 C5 抗体(BB5.1 mAb)の有効性を検証
- 4) 急性肝不全/劇症肝炎モデル (遺伝子改変マウス)  
補体 C5 欠損マウス及び野生型にチオアセトアミドにより劇症肝炎を誘発、両群の差異を検証すると共に、抗 C5 抗体(BB5.1 mAb)投与による変化を比較・検討する。
- 5) 急性肝不全/劇症肝炎モデル (ラット)  
Lewis ラットにチオアセトアミド負荷により劇症肝炎を誘発し、抗 C5 抗体の有効性を検証  
現在 上記 1)～3)を遂行中である。アレクシオンファーマ社との契約上、また知財管理上、未だ公開はできないが、1)において C5 knockout により肝虚血再灌流障害が増悪する確証を得られつつある。