

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：慢性肉芽腫症腸炎に対する小児用サリドマイド製剤の実用化に向けた研究
2. 研究開発代表者：河合利尚（国立研究開発法人 国立成育医療研究センター成育遺伝研究部）
3. 研究開発の成果

慢性肉芽腫症（CGD）は厚生労働省が指定する難治性疾患であり、国内では約 300 名が登録される稀少疾患である。CGD は、乳幼児期から感染症を繰り返す重症の原発性免疫不全症であるが、約半数に炎症性腸疾患（IBD）に類似した難治性の慢性腸炎（CGD 腸炎）を合併する。CGD 腸炎に対して、欧米や国内では IBD に準じた治療が選択され、ステロイド、免疫調節剤、免疫抑制剤、生物学製剤の有効性が報告されている。しかし、免疫不全症において免疫を抑制する治療は致死性感染症を引き起す危険性があり、その使用は厳しく制限される。現状では、CGD 腸炎に対して抗炎症作用の強い薬剤ほど易感染性を悪化させる可能性が高い。実際に、米国 NIH の報告では、生物学製剤を使用した CGD 腸炎の 5 例中 2 例が致死性感染症を発症している。

近年、難治性の腫瘍性疾患に対する治療薬（以下、本薬剤）が、感染症に対する生体防御反応に影響せず抗炎症作用を示すとの報告があった。すでに、欧州の多施設共同ランダム化比較試験では IBD の小児例に対して本薬剤の有効性が報告され、CGD 腸炎患者の報告も散見される。国立成育医療研究センターのパイロット研究でも良好な有用性と安全性が示唆されたことから、CGD 腸炎に対する本薬剤の実用化に向けて医師主導治験を視野に入れ、研究開発を進めている。

CGD 腸炎は幼児期から発症する疾患であるため、治験には乳児以外の小児が参加することとなる。現在、販売されている本薬剤の剤型はカプセルのみであるため、本研究班は低年齢の小児でも服用可能な剤型や規格を検討し、製薬会社が小児用剤型（治験薬）の開発を行うこととした。今年度、PMDA 薬事戦略相談対面助言で、治験薬開発に係る具体的な内容について協議し、同製薬会社が作成した治験薬開発の実施計画案について確認した。今後、同製薬会社は、CGD 腸炎に対する医師主導治験開始までに治験薬の開発試験を終了し、本治験ではこの治験薬を使用する。

また、これまで本薬剤は比較的高齢の成人患者へ使用されてきたため、小児における安全性は確立されていない。実際には、欧米諸国を中心に 200 例（国内患者も含む）を超える小児患者に対して使用されているが、小児での安全性を検討した非臨床試験は行われていない。そこで、今年度、PMDA 薬事戦略相談対面助言に基づき、GLP 適合幼若動物毒性試験を開始した。最終的には、既存の試験データ（成獣）、小児の臨床報告、今回の幼若動物毒性試験結果を本薬剤の安全性データパッケージとする。なお、本薬剤は胎児へ重篤な影響を与えることから、胎児の曝露回避を目的とした管理手順が必要となる。今回、思春期の小児患者や、妊娠する可能性のある母親が服薬を補助するような低年齢小児患者も、治験へ参加することから、関係団体や PMDA、製薬会社とともに、治験用の管理手順を新たに構築してきた。今年度は、各方面から専門的な意見を集約し、その意見に基づき治験実施計画書、同意説明書、アセント文書（小学校低学年用、小学校高学年用、中学生用）の原案を作成した。また、CGD は希少疾患であるため、国内各地方における CGD 腸炎の患者情報を収集するための体制を整えた。この体制を活用し、今後、CGD 腸炎患者の詳細な臨床経過および客観的な疾患活動性評価に基づいた自然歴を明らかにしていくことが可能と考える。