

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ANCA 関連血管炎の新規治療薬開発を目指す戦略的シーズ探索と臨床的エビデンス構築研究

2. 研究開発代表者： 針谷正祥（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター）

3. 研究開発の成果

【目的】ANCA関連血管炎（AAV）の代表的2疾患である顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）に対する革新的医薬品の開発を目的とする。【方法】トシリズマブの適応拡大を目指す臨床的エビデンス構築研究と系統的に創薬シーズを同定する戦略的シーズ探索研究を実施した。臨床的エビデンス構築研究では、MPA、GPAを対象とするトシリズマブの医師主導治験準備を進め、戦略的シーズ探索研究では、①包括的ゲノム情報、②網羅的遺伝子発現情報、③好中球機能特性情報、④網羅的蛋白発現情報、に基づくAAVのシーズ探索を実施した。【結果】「MPAおよびGPAに対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験」の準備では、2015年11月、12月に、事前面談を実施し、本試験の位置づけ、データパッケージ、試験デザイン、盲検試験の可能性等について討議し、本治験を薬事戦略相談で取り扱うことが示された。2016年2月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）に医薬品戦略相談のための事前面談を実施し、同年2月から3月にかけてPMDAからの照会事項について回答提出し、3月に対面助言を実施した。対面助言では、本治験の試験デザイン、主要評価項目、トシリズマブの用法・用量の設定、非劣性マージンの設定、症例数の設定、開発計画のロードマップについて討議した。PMDAと研究代表者は殆どの項目に関して合意に達し、2016年4月の班会議の結果に基づいて最終的な治験実施計画を確定することとした。並行して、3月中に医師主導治験実施のための必須文書の作成などの準備を進めた。戦略的シーズ探索研究のうち、①では、ゲノムワイド関連解析(GWAS)、全ゲノムシーケンス解析、トランスクリプトーム解析を実施した。GWASでは、有意水準に達したSNP、有意水準に達する可能性があるSNPが複数認められた。一部については再現研究により、関連が確認された。候補遺伝子解析では、*ETS1* 3'非翻訳領域に位置し、SLEとも関連が報告されているSNPがGPA、PR3-陽性AAV感受性に、*FLI1* イントロンに位置するSNPがPR3-陽性AAV抵抗性に、それぞれ関連することが示唆された。②では、治療前と治療開始後1週間の時点における末梢血の16個の遺伝子発現変化を解析することにより、MPA患者の再燃リスクを含む治療反応性を特異度高く予測することが可能であることが示された。bioinformaticsによる解析ではAAV患者においてIL-6、シグナル経路であるJAK-STAT経路、MAPキナーゼ経路に関連する遺伝子の発現亢進が認められ、トシリズマブの本疾患への適応拡大を進める上で重要な研究開発成果と考えられた。③では、好中球細胞外トラップ（NETs）形成阻害薬であるトロンボモジュリン α が、濃度依存的にヒストンによる血管内皮細胞傷害を抑制することが示された。AAV動物モデルである自然発症型SCG/Kjマウスに対するlactoferinの生存率、および半月体形成性腎炎組織像改善効果が示された。また、好中球に対するlactoferinの効果を検証するための新たな動物モデルを構築した。④では、血管炎症例でSelected reaction monitoring（SRM）法による血清プロテオームの大規模定量解析を行い、疾患活動性、血管内皮や臓器障害を反映するマーカー候補タンパク質を同定した。また、血清中のサイトカイン・ケモカインのマルチプレックス解析により、治療前の血清IL-6濃度の上昇、治療後の有意な低下、重症型における血清IL-6高値が示された。【結論】本年度の研究開発マイルストーンは全て達成され、MPA、GPAを対象とするトシリズマブの医師主導治験および、新規医薬品のシーズ開発が大きく進展した。

4. その他