

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業

(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Clinical trial of thalidomide therapy for chronic granulomatous disease-associated colitis

研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部免疫科 医長 河合利尚

所属 役職 氏名： (英語) Division of Immunology, National Center for Child Health and Development. Chief, Toshinao Kawai

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 実施計画書の作成及び医師主導治験実施体制の整備

開発課題名： (英語) Preparation of protocol and arrangements for implementation of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画主幹 中村秀文

所属 役職 氏名： (英語) Department of Development Strategy, Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development. Head, Hidefumi Nakamura

分担研究 (日本語) CGD 腸炎の診断法に関する検討

開発課題名： (英語) Development of diagnosis method for CGD colitis

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部消化器科 医長 新井勝大

所属 役職 氏名： (英語) National Center for Child Health and Development  
Division of Gastroenterology. Chief, Katsuhiko Arai

分担研究 (日本語) サリドマイドOD錠の服薬・調剤時の安全確保及び小児用剤形開発に向けた助言

開発課題名： (英語) Preparation of the risk management program for thalidomide in children

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 薬剤部 部長 石川洋一  
所属 役職 氏名: (英 語) Department of Pharmaceuticals, National Center for Child Health and Development.  
Head, Yoichi Ishikawa

分担研究 (日本語) CGD 腸炎疾患活動性マーカーの検討  
開発課題名: (英 語) Development of the disease activity marker for CGD colitis

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部 部長 小野寺雅史  
所属 役職 氏名: (英 語) Department of Human Genetics, National Center for Child Health and Development.  
head, Masafumi Onodera

分担研究 (日本語) CGD 腸炎の患者選定、治験実施体制の整備、治験の実施  
開発課題名: (英 語) Analysis of clinical course in the patients with CGD and CGD colitis,  
arrangements for implementation of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学小児科 教授 有賀正  
所属 役職 氏名: (英 語) Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine.  
Professor, Tadashi Ariga

分担研究 (日本語) CGD 腸炎の患者選定、治験実施体制の整備、治験の実施  
開発課題名: (英 語) Analysis of clinical course in the patients with CGD and CGD colitis,  
arrangements for implementation of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 宮崎大学小児科 教授 布井博幸  
所属 役職 氏名: (英 語) Division of Pediatrics, Department of Developmental and Urological-Reproductive  
Medicine Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Miyazaki. Professor,  
Hiroyuki Nunoi

分担研究 (日本語) CGD 腸炎の患者選定、治験実施体制の整備、治験の実施  
開発課題名: (英 語) Analysis of clinical course in the patients with CGD and CGD colitis,  
arrangements for implementation of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学小児科 教授 谷内江昭宏  
所属 役職 氏名: (英 語) School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science  
Kanazawa University. Professor, Akihiro Yachie

分担研究 (日本語) CGD 腸炎の患者選定、治験実施体制の整備、治験の実施  
開発課題名: (英 語) Analysis of clinical course in the patients with CGD and CGD colitis,  
arrangements for implementation of clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 広島大学小児科 教授 小林正夫

所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Hiroshima university Graduate School of Biomedical & Health Sciences. Professor, Masao Kobayashi

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

慢性肉芽腫症腸炎 (CGD 腸炎) は、広義の炎症性腸疾患に分類される難治性の慢性腸炎である。CGD 腸炎ではステロイドや免疫調節薬が有効であるが、慢性肉芽腫症は原発性免疫不全症であるため、これらの治療は致死的感染症を引き起す危険性がある。近年、サリドマイドの選択的抗炎症作用が明らかとなり、感染防御に関する免疫応答への影響は少なく、抗炎症作用を示すことが報告されている。本研究では、まず幼若動物毒性試験により小児におけるサリドマイドの安全性を検討した (①)。そして、胎児のサリドマイド曝露を回避するための安全管理手順を構築し (②)、CGD 腸炎に対するサリドマイド治療医師主導治験の実施計画書作成、治験実施体制の整備を行なった (③)。

### ① 幼若動物毒性試験による安全性評価

担当: 河合利尚医長 (同センター生体防御系内科部免疫科)、中村秀文開発企画主幹 (国立成育医療研究センター臨床研究開発センター開発企画部)、石川洋一部長 (同センター薬剤部)

平成 27 年度に実施した医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 薬事戦略相談対面助言に基づき、GLP 基準幼若動物試験を行なった。データ解析の結果、安全性について新たな懸念がないことを PMDA へ報告した。

### ② サリドマイド胎児曝露防止策の構築

担当: 河合利尚医長 (同センター生体防御系内科部免疫科)、中村秀文開発企画主幹 (国立成育医療研究センター臨床研究開発センター開発企画部)、石川洋一部長 (同センター薬剤部)

サリドマイドの薬害の歴史的背景を重視し、被害者の会と協議を重ね、母親や患者本人の胎児曝露回避を目的とした安全管理手順案を作成した。

安全管理手順案を研究実施計画書、同意説明文書、アセント文書へ反映し、PMDA 薬事戦略相談対面助言で安全管理手順について報告した。また、同案に基づき、薬剤シート、服用方法の説明資料などを作成した。

### ③ CGD 腸炎に対するサリドマイド医師主導治験 (臨床試験)

担当: 河合利尚医長 (同センター生体防御系内科部免疫科)、中村秀文開発企画主幹 (国立成育医療研究センター臨床研究開発センター開発企画部)、新井勝大医長 (同センター器官病態系内科部消化器科)、石川洋一部長 (同センター薬剤部)、小野寺雅史部長 (同センター成育遺伝研究部)、有賀正教授 (北海道大学大学院医学研究科小児科学分野)、布井博幸教授 (宮崎大学 医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野)、谷内江昭宏教授 (金沢大学医薬保健研究域医学系)、小林正夫教授 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

平成 28 年度に行った PMDA 薬事戦略相談対面助言で、試験デザインの指摘があり、実施計画書の修正を行なった。再度、修正案について PMDA 薬事戦略相談対面助言を実施し、実施計画書案を作成した。さらに、本治験のデータマネジメント、統計、モニタリング、監査について、委託契約を締結し、それぞれ計画書や手順書の作成を開始した。また、治験調整事務局を設置し治験の実施体制の整備を促進するとともに、

他施設との治験調整業務の円滑化を行った。治験実施予定施設（北海道大学、金沢大学、広島大学、宮崎大学）について、本治験の実施に向けた各施設の状況を評価し、整備を進めた。

なお、本治験の治験薬提供者（製薬会社）と治験薬及び情報提供・承認申請に関する契約を締結した。現在販売されているサリドマイドはカプセル製剤のみであったため、同社は、小児が服用できる口腔内崩壊錠（OD錠）の開発、既存剤形との生物学的同等性試験を実施した。

CGD is a primary immunodeficiency disease, leading to frequent severe infections and non-infectious colitis (CGD colitis). Although the treatment with corticosteroid and immunomodulator have therapeutic effect in CGD colitis, these drugs cause increasing susceptibility to infection in CGD patients. Recently, thalidomide has been reported as a type of immunomodulator that selectively exhibits anti-inflammatory property in response to inflammatory cytokines. In this study, we performed the young animal study to assess the safety of thalidomide in children. We also established a risk management program to prevent the fetal exposure to thalidomide, and drafted a protocol of the clinical trial.

### **Non-clinical animal study**

The non-clinical young animal study to assess the safety of thalidomide in children has been complied with Good Laboratory Practice (GLP). The study design of animal study was determined based on consultation of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). The animal study demonstrated that the safe concerns in young animal were already-known as those in adult animal. We reported the results of the animal study and confirmed that additional animal study was not recommended for assessment of the safety in consultation of PMDA on clinical trial.

### **Thalidomide risk management system**

Since thalidomide caused birth defects across more than 40 countries and affected over 10,000 babies in 1950s-1960s, we established a risk management program to prevent the fetal exposure in consultation with patients association of thalidomide. The risk management program was reflected in the protocol, informed consent form, and informed assent forms of the clinical trial. According to the risk management program, we prepared the explanatory materials including a packaging sheet for medicine management, patient compliance instruction, and medication record for the clinical trial.

### **Protocol of the clinical trial**

The study design of clinical trial had been changed due to suggestion of PMDA, and the revised protocol was discussed in consultation of PMDA again at this fiscal year. Simultaneously, the part of duties for clinical trials (data management, monitoring, and inspection) is contracted to Contract Research Organization (CRO). The Standard Operating Procedures of the occupations were prepared at the end of this fiscal year. We also established the executive office to facilitate the preparation of clinical trial in other facilities including Hokkaido University, Kanazawa University, Hiroshima University, and Miyazaki University.

Current dosage form of thalidomide is only capsule formulation that children can hardly take, therefore, the pharmaceutical company developed an oral dispersing tablet of thalidomide for the clinical trial and performed bioequivalence study.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 5 件、国際誌 9 件)

#### [国際誌]

1. Wada T, Miyamoto S, Okamoto H, Matsuda Y, Toma T, Imai K, Takagi M, Morio T, Yachie A. Prolonged neutropenia due to antihuman neutrophil antigen 2 (CD177) antibody after bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2016, in press.
2. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J* 63: 897-904, 2016.
3. Nagaya M, Watanabe M, Kobayashi M, Nakano K, Arai Y, Asano Y, Takeishi T, Umeki I, Fukuda T, Yashima S, Takayanagi S, Watanabe N, Onodera M, Matsunari H, Umeyama K, Nagashima H. A transgenic-cloned pig model expressing non-fluorescent modified Plum. *J Reprod Dev* 62: 511-520, 2016.
4. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kaneko M, Abe T, Onodera M, Itoh H. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. *Cell Metab* 24: 295-310, 2016.
5. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: Effect of the linkers between the zinc fingers in zinc finger protein 809 on gene silencing and nuclear localization. *BBRC* 471: 533-538, 2016.
6. Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M: Leopard skin-like colonic mucosa: A novel endoscopic finding of chronic granulomatous disease-associated colitis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 62: 56-59, 2016.
7. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: The third to fifth zinc fingers play an essential role in the binding of ZFP809 to the MLV-derived PBS. *BBRC* 469: 490-494, 2016.
8. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T: Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev* 3: 15058, 2016.
9. Shimizu H, Arai K, Tang J, Hosoi K, Funayama R. Exacerbation caused by 5-ASA intolerance in children with ulcerative colitis. *Pediatr Int*. 2017 Jan 7, [Epub ahead of print]

#### [国内誌]

1. 小野寺雅史 我が国の遺伝子治療実施に関する現状 *Pharmstage* 15: 29-35, 2016.
2. 小野寺雅史 遺伝性疾患に対する遺伝子治療 *BioIndustry* 32: 41-48, 2015.
3. 小野寺雅史 IPEX 症候群 *小児科診療* 79 suppl 205, 2016
4. 小野寺雅史 慢性肉芽腫症 *遺伝子医学* M00K30 141-145, 2016
5. 布井 博幸: 慢性肉芽腫症臨床研究, 日本小児科学会雑誌. 2015, 120 巻 1 号, 242 .

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Nunoi H, Nishimura T, Mizukami T, Obara M, Imai K, Ohara O: Molecular Comparison of CGD patients in Asia and EU & US PIDJ members. 口頭、シンポジウム, APSID, 2016/4、国外.
2. Mizukami T, Iwata-okada M, Nishimura T, Kawai T, Onodera M, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Nunoi H: Clinical And Genetic Profiles Of Chronic Granulomatous Disease In Japan, ECID, バルセロナ, ポスター, 2016/9/21, 国外
3. 白井了太、大隅朋生、山田悠司、吉田仁典、宮澤永尚、谷口真紀、後藤文洋、中澤裕美子、塩田曜子、清谷知賀子、内山徹、河合利尚、小野寺雅史、富澤大輔、加藤元博、松本公一、小児の慢性肉芽腫症に対して FLU+BU+ATG+TBI の前処置後、非血縁者間骨髄移植を行った 2 症例、第 78 回日本血液学会、横浜、口頭、2016/10/13、国内
4. 西本周平、水野貴基、前川貴伸、中澤裕美子、河合利尚、杉浦一充、秋山真志、新関寛徳、シクロスポリン抵抗性のためインフリキシマブを投与し、奏効した小児汎発性膿疱性乾癬の 1 例、第 115 回日本皮膚科学会総会、京都、口頭、2016/6/3、国内
5. 河合利尚、内山徹、後藤文洋、中澤裕美子、小須賀基通、和田友香、塚本桂子、伊藤裕司、奥山虎之、小野寺雅史、乾燥ろ紙血を用いた原発性免疫不全症の新生児マスキリーニングパイロット研究、第 119 回小児科学会学術集会、札幌、口頭、2016/5/14、国内
6. インフリキシマブが奏功した汎発性膿疱性乾癬の一例、水野貴基、前川貴伸、中嶋萌、永井章、後藤文洋、中澤裕美子、河合利尚、新関寛徳、小野寺雅史、窪田満第、119 回小児科学会学術集会、札幌、口頭、2016/5/14、国内
7. Kawai T, Okamura K, Yagita M, Goto F, Nakazawa Y, Uchiyama T, Nakabayashi K, Nunoi H, Harry Malech, Onodera M: A Gene Therapy Clinical Study of a Patient with X-linked Chronic Granulomatous Disease, The 19st Annual Meeting of the American Society of Gene & Cell Therapy, US, ポスター, 2016/5/6, 国外
8. Influence of virus production methods on genotoxic potential of gene transfer vectors. 第 21 回日本遺伝子治療学会、大阪 Takahashi S, Uchiyama T, Onodera M. 2016/5/25 国内.
9. Anti TNF- $\alpha$  Therapy for Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease:A Single Center Experience in Japan, ポスター発表, Kaburaki Y, Shimizu H, Sato M, Sato M, Nagata S, Arai K, 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016/10/7, 国外 (Montreal) .
10. Preparation, Sedation and Selection of Equipment in Pediatric Gastrointestinal Endoscopy:A Questionnaire Survey of Physicians, ポスター発表, Ishige T, Arai K, Inoue M, Oikawa M, Kakuta F, Kudo T, Saito T, Tagawa M, Hagiwara S, Maisawa S, Murakoshi T, Seki Y, Yano T, Yamada H, Yokoyama K, Yoden A, Nakayama Y, 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016/10/7, 国外 (Montreal) .
11. The Current Role of Colonoscopy in Japanese Young Children, ポスター発表, Nambu R, Arai K, Matsuoka R, Hara T, Hagiwara S, Shimizu H, Kagimoto S, 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016/10/6, 国外 (Montreal) .

12. Less Colonic, But More Upper Gastrointestinal and Perianal Involvement, in Japanese Children with Crohn's Disease: Results of Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry, ポスター発表, Arai K, Kunisaki R, Kakuta F, Hagiwara S, Murakoshi T, Yanagi T, Shimizu T, Nakayama Y, Ishige T, Aomatsu T, Inoue M, Saito T, Iwama I, Kawashima H, Kumagai H, Tajiri H, Iwata N, Mochizuki T, Noguchi A, Kashiwabara T, 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016/10/6, 国外 (Montreal) .
13. High Prevalence of Upper Gastrointestinal and Perianal Disease in Japanese Children with Crohn's Disease: Results of Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry, ポスター発表, Arai K, Kunisaki R, Kakuta F, Hagiwara S, Murakoshi T, Yanagi T, Shimizu T, Nakayama Y, Ishige T, Aomatsu T, Inoue M, Saito T, Iwama I, Kawashima H, Kumagai H, Tajiri H, Iwata N, Mochizuki T, Noguchi A, Kashiwabara T, Shimizu H, Hirano Y, Fujiwara T, The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2016/7/9, 国内 (Kyoto) .
14. Anti TNF- $\alpha$  Therapy for Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Single Center Experience in Japan, ポスター発表, Kaburaki Y, Shimizu H, Sato M, Nagata S, Arai K, The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2016/7/9, 国内 (Kyoto) .
15. 超早期発症型炎症性腸疾患の病型と診断アプローチの検討, 口頭, 新井勝大, 清水泰岳, 平野友梨, 竹内一朗, 丘逸宏, 船山理恵, 第17回日本小児IBD研究会, 2017/2/5, 国内 (大阪) .
16. 肛門病変を合併した小児クローン病患者18例の検討, 口頭, 清水泰岳, 竹内一朗, 佐藤真教, 平野友梨, 新井勝大, 第71回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016/11/18, 国内 (三重) .
17. 初めて消化器内視鏡検査を受ける小児患者および保護者の不安に関する多施設共同アンケート調査, 口頭, 井上幹大, 萩原真一郎, 中山佳子, 村越孝次, 齋藤武, 田川学, 新井勝大, 石毛崇, 関根弘子, 虻川大樹, 内田恵一, 第53回日本小児外科学会学術集会, 2016/5/26, 国内 (福岡) .
18. 消化器内視鏡検査を受ける小児患者および保護者への多施設共同アンケート調査, 口頭, 萩原真一郎, 中山佳子, 田川学, 新井勝大, 石毛崇, 村越孝次, 関根弘子, 虻川大樹, 山田寛之, 工藤孝広, 関祥孝, 小児消化器内視鏡ガイドライン作成委員会, 第119回日本小児科学会学術集会, 2016/5/14, 国内 (札幌) .
19. 骨髄移植後に甲状腺乳頭癌を発症したX-CGD, 口頭, 竹崎 俊一郎, 戸澤 雄介, 植木 将弘, 杉山 未奈子, 大島 淳二郎, 長 祐子, 井口 晶裕, 山田 雅文, 小林 一郎, 有賀 正, 第23回食細胞機能異常症研究会, 2015. 12, 東京.
20. 河合利尚, 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、『革新的医療技術創出拠点プロジェクト』プロジェクト連携シンポジウム、東京、口頭、2016/2/1、国内
21. Kawai T : Gene therapy for chronic granulomatous disease, the 6th International Collaboration Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease, 東京、口頭、2016/1/21, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 原発性免疫不全症の対する遺伝子治療について，小野寺雅史，一般公開フォーラム，2017/1/18 東京

(4) 特許出願

該当なし