

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担研究報告書

タイトル 免疫難病に対する先駆的治療薬開発 - 生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備による FIM の実施と POC の確立

日本人クローン病患者を対象とした E6011 の反復静脈内投与による臨床第 1/2 相試験

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究分担者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 専任講師

研究要旨: E6011 は、日本のカン研究所で開発されたヒト化抗フラクタルカインモノクローナル抗体である。フラクタルカインは白血球の炎症部位への遊走・接着に関与しているケモカインである。本試験は、日本人クローン病患者を対象に E6011 を反復静脈内投与した際の安全性・忍容性を評価する First in Patient (FIP) の第 1/2 相試験である。投与量により登録患者を 3 つのコホートに分けており、現在第 2 コホートを施行中である。平成 27 年 12 月までに試験終了を目指している。

A. 研究目的

クローン病は炎症性腸疾患の 1 つであり、小腸及び大腸に縦走潰瘍が生じ、腹痛、下痢、発熱、下血及び体重減少を伴う。本疾患は再燃を繰り返しながら、消化管の組織破壊が進行し、最終的に切除手術に至ることもある。現時点ではクローン病を完治させる根本治療は確立しておらず、治療の目的は再燃を抑えて疾患活動をコントロールし、臨床的寛解を維持することとされている。抗 TNF α 抗体製剤はステロイド及び免疫調節薬等の既存治療薬では十分な効果が得られないクローン病患者に対しても有効性を示し、治療体系を大きく変えた。しかし、抗 TNF α 抗体製剤に奏功しない患者もあり、また、長期間、抗 TNF α 抗体製剤を使用し続けることにより、抗 TNF α 抗体製剤に対する抗体の出現とともに効果が減弱したりアレルギー反応等の出現により継続投与ができない患者もいる。現在、このような患者に対する治療が課題となっている。

E6011 は、日本のカン研究所で開発されたヒト化抗フラクタルカインモノクローナル抗体である。フラクタルカインは白血球の炎症部位への遊走・接着に関与しているケモカインである。

これまで我々はクローン病患者に対する E6011 を反復静脈内投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性を評価するとともに、有効性及び薬力学的バイオマーカーについても探索的に検討する治験を計画し、プロトコルを作成してきた。昨年度までにすでに患者エントリーを開始しており、今年度はさらに症例登録を進め、試

験終了を目指すことを目的としている。

B. 研究方法

本試験は投与量による 3 つのコホート群を設定し、1 コホート 6 症例とし、コホート終了後次のコホート研究をおこなうように設定した。

（倫理面への配慮）

本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。

C. 研究結果

すでに第 1 コホートは終了、現在第 2 コホートが行われている。平成 27 年 3 月の段階で第 2 コホートの 5 例目まで（合計 11 例）が登録されている。平成 27 年 12 月までに 18 例の登録を予定している。

D. 考察

研究当初は登録基準が厳格であったため症例登録が困難であり、研究の進行が緩徐であったが、その後数回のプロトコル修正により登録状況に改善が認められた。

E. 結論

現在まで比較的順調に試験が遂行されている。本薬剤のクローン病への有効性が示せれば、新たな治療選択肢として、新薬に裨益する機会の乏しい免疫難病の予後改善に直結する。また現在難治

例に使用されている抗 TNF α 抗体製剤に代わる薬剤として医療費削減にもつながる。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Naganuma M, Hosoe N, Ogata H. Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. Dig Endosc 2014 Suppl 1:20-28
- 2) Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T. Macrophages and dendritic cells emerge in the liver during intestinal inflammation and predispose the liver to inflammation. PLoS One. 2014; 2:9:e84619
- 3) Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep 3:1-9.
- 4) Kurtz CC, Drygiannakis I, Naganuma M, Feldman SH, Bekiaris V, Linden J, Ware CF, Ernst PB. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. Extracellular Adenosine Regulates Colitis through Effects on Lymphoid and Non-Lymphoid Cells.2014;307 :G338-46.
- 5) Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M. Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of Deep Small Intestine in Patients with Crohn's Disease. Gastroenterology. 2014; 47:334-342
- 6) Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. Inflamm Bowel Dis.2014; 20:1820-7.
- 7) Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T. Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal

macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 1426-34.

- 8) Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. Seminars in Immunopathol. 2014 in press
- 9) Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T. Modelling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. Nature Medicine. 2014(in press)

2 学会発表

- 1) 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一, 渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健, 鈴木康夫 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後の関連の検討 平成 26 年度第 2 回総会、東京 2015 年 1 月 22.23 日
- 2) 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大, 南木康作, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎, 矢島知治, 長沼 誠, 久松理一, 緒方晴彦, 岩男 泰 平成 26 年度第 2 回総会、東京 2015 年 1 月 22.23 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし