

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：難治性クローン病に対する神経難病治療薬 OCH-NCNP の有用性及び安全性を検証する医師主導治験

2. 研究開発代表者：金井 隆典（当該年度3月31日時点の所属）

3. 研究開発の成果

クローン病は若年に発症し慢性的に炎症が持続する難治性腸疾患であり再燃・寛解を呈しながら慢性に持続する。いまだ病因・病態に関しては不明な点が多いため、完治可能な治療法は存在しない。抗 TNF α 抗体製剤は難治性クローン病患者の約 60-70% に有効であり、治療効果の速効性・確実性の点から有用な治療法である。しかし抗 TNF α 抗体製剤投与継続中に治療効果が減弱する二次無効例が 30-40% 存在し、その対策が急務となっている。

本研究で用いる OCH-NCNP は糖脂質 α ガラクトシルセラミド (α -GalCer) の類似物であり、IL-4 の産生を維持しながら、IFN- γ などの Th1 細胞由来のサイトカインを抑制することによりクローン病の炎症を改善する。抗 TNF α 抗体製剤とは全く異なる機序で炎症を抑制することが可能であり、抗 TNF α 抗体製剤による治療効果のない症例でも有効性が期待される。本研究では免疫担当細胞である NKT 細胞をターゲットとした OCH のクローン病患者に対する薬事承認を得るために、安全性および有用性を検証するための医師主導治験を行うことを目的とする。OCH の腸炎モデルに対する腸炎抑制効果の機序を免疫学的、細菌学的に検証することにより、治療効果予測因子となるようなバイオマーカーを探索することも目標としている。

平成 27 年度は治験計画準備・プロトコール作成、固定を行なった。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 医薬品戦略相談において、プロトコールの懸念事項を相談し、投与期間、投与量設定の根拠とコホートの移行手順、症例数設定の根拠などの懸念事項について相談をおこなった。相談結果を受けてプロトコール固定を行い、平成 27 年 12 月までに終了した。安全性検討委員会の設定、薬物濃度・臨床検査測定施設の決定、治験の実施の準備及び実施にかかわる業務受託者の設定（モニタリング、監査、データマネージメント、統計解析）は 10 月までに終了した。また OCH 顆粒の確認法技術移転品質試験に関する分析技術移転、製造技術移転、包装条件試験については終了した。予備安定性試験については平成 28 年度も継続中である。今後平成 28 年 5 月に院内治験審査委員会にて承認が得られたのち、治験届を提出し、平成 28 年 7 月には治験を開始予定である。

非臨床試験に関しては、OCH 腸炎抑制効果に関する、免疫学的作用機序の解明をおこなった。今年度は OCH が 2 つの異なる腸炎モデルにおいて容量依存的に腸炎を抑制すること、腸管粘膜固有層単核細胞における TNF α 、IL-6、IL-12 産生を抑制することを明らかにした。またカニクイザルを用いた長期投与の安全性（GLP 対応の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験）の研究を開始した。さらに腸炎抑制効果における腸内細菌叢の関与に関する検討、治療効果有効性バイオマーカー探索の予備実験を開始した。

4. その他 特になし。