

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究
2. 研究開発代表者：山村 隆（国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所免疫研究部 部長）

3. 研究開発の成果

多発性硬化症（MS）は人生の開花期を迎える若年者に発症し、患者の人生に影響を与える深刻な疾病である。従来、市場規模の小さい日本では企業によるMS医薬の開発は困難とされ、欧米で開発された高価な医薬に依存する状態が続いて来た。しかし、分子標的医薬には重症感染（PMLなど）、血球貪食症候群、癌を誘発するリスクがあり、ファーストライン医薬（インターフェロン注射製剤）もアドヒアランスに問題がある。当センター（NCNP）では平成21年度より医療スーパー特区制度の支援を受けて、NKT細胞標的糖脂質 OCH を MS の安全な治療薬として実用化する開発事業を進めて来た。OCH は NCNP の保有する物質特許が内外で成立し、コンプライアンスに優れる経口薬である。平成21年度より非臨床試験、GMP 原薬合成、バイオマーカー探索、臨床試験実施体制の整備を進め、平成24年11月には NCNP 病院において健常者を対象とする経口単回投与試験を開始し、5コホート（計15例）に対する投与を終了し、PKパラメータ解析が終了した。NCNP 研究所では薬効に関連する免疫系変化解析と臨床治験実施に有用なバイオマーカーの探索を担当し、OCH の薬効を示唆する免疫学的指標の変化を確認した。平成26年3月には、MS患者に対する OCH を週に1回（計13回）投与する連続投与試験を開始した。これまでに3ヶ月間投与完了症例3例を含む7症例に対する投与が実施された。

3年間の本プロジェクトでは、MS患者におけるPKパラメータ解析や免疫パラメータ解析を進め、OCH の有用性を確認し、フェーズ II（PII）試験に向けた準備を進めている。平成27年度においては、平成26年3月より開始したMS患者を対象とする反復投与（STEP2）試験を、NCNP 病院神経内科、放射線診療部、神経研究所免疫研究部、TMC の連携のもとに進めた。STEP2 試験に参加したMS患者血液サンプルについて、PK/PD 解析、多色素フローサイトメーター、DNA マイクロアレイ、nCounter による解析を継続し、OCH の薬効に関連するバイオマーカーを同定し First in Human 試験の実施結果を評価の高い学術雑誌に公表するため論文を投稿した。加えて医師主導治験から企業連携治験への円滑な移行をめざし、企業との情報交換を継続した。また炎症性腸疾患（IBD）を対象とする OCH の医師主導治験を検討している他のアカデミアとの連携を図った。PII 試験に必要な非臨床試験を委託し治験実施体制の整備を行ったほか、MS患者登録を促進するための努力も継続した。