

# 再発性多発性硬化症に対する免疫調節性糖脂質リガンド OCH の医師主導治験

## に関する研究

分担研究者： 山村 隆

所属施設名： 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

### 研究要旨

NKT 細胞の合成糖脂質リガンドである OCH が多発性硬化症 (MS) 治療薬として実用化されることをめざし開発を進めている。様々な動物モデルでの検討や非臨床試験を経て、2012 より国立精神・神経医療研究センター病院において OCH First in Human 試験を医師主導試験として開始した。成人健常者を対象に単回投与を行う STEP 1 と MS 患者を対象とする反復投与試験 STEP2 が 2017 年に完了し、忍容性が確認されたほか、薬物動態解析の結果、ヒトにおける良好な吸収が確認された。さらに、薬効に関するバイオマーカーの探索を行い、OCH 投与後の制御性 T 細胞の増加や免疫制御に関わる遺伝子群の発現増加等の変化が認められた。この結果を受け、OCH を国内製薬企業と共同開発することが決まり、また AMED 研究による再発性多発性硬化症患者を対象とする、医師主導の単施設 2 群ランダム化二重盲検第 II 相臨床試験が開始された。

### A. 研究目的

合成糖脂質 OCH は NKT 細胞のリガンドで、経口投与により NKT 細胞の選択的 IL-4 産生を介した Th1 細胞免疫応答の低下が起こり、多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) が抑制される。経口薬 OCH を安全な MS 治療薬としての実用化するために、医師主導試験を実施し、安全性の検討、薬物動態解析、薬効に関するバイオマーカーの探索を行う。

### B. 研究方法

成人健常者を対象とした STEP1 試験においては、A ~ E の 5 コホート各 3 例、計 15 例を対象とした、OCH を最小投与量から段階的に漸増し、経口単回投与を行った。安全性プロファイル、血中薬物濃度に関する検討および OCH の薬効に関するバイオマーカー探索を行った。バイオマーカー解析の方法は、1) フローサイトメーターを用いた末梢血中のリンパ球亜分画解析、2) 全血サンプルを用いたマイクロアレ

イ解析、3) 血清および脳脊髄液の多種類サイトカイン・ケモカイン定量である。STEP1 の結果を踏まえ、再発寛解型 MS 患者を対象とした STEP2 試験(週 1 回、反復投与)が実施された。

(倫理面への配慮) 倫理委員会や IRB の承認を得た上で、被験者からは適切なインフォームドコンセントを得て行っている。

### C. 研究結果

安全性プロファイルは、STEP 1 では Grade1 の白血球減少が 2 名の患者で見られたが、一過性で自然回復した。STEP2 では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 3 件認められたが、治験前に投与されていた疾患修飾薬の中止によるリバウンドによるもの、うつ状態の悪化、倦怠感のため再入院したが自然回復したもので、OCH の忍容性が認められた。

血中薬物動態の解析では、OCH 投与後の血中濃度は、非臨床試験の結果から想定された濃度よりも高く、ヒト腸管での良好な吸収が示された。

バイオマーカー解析では、1)フローサイトメーター解析の結果、健常者およびMS患者の両者で、FoxP3 陽性制御性T細胞(regulatory T cells: Treg cells)頻度がOCH投与6時間後において投与前と比較し増加した一方で、IFN およびGM-CSF産生細胞の頻度低下を認めた。2)マイクロアレイ解析の結果、健常者とMS患者の両者で、免疫抑制性遺伝子の上昇および炎症に関わる遺伝子の低下を認めた。3)血清および脳脊髄液サイトカインについては有意な変化を認めなかった。

#### D. 考察

第一相試験の結果、主要評価項目である有害事象発現に関し、忍容性が認められた。バイオマーカー解析の結果、OCH投与後、健常者およびMS患者の両者で、免疫制御性への変化を認め、疾患抑制効果を示唆する結果が得られた。薬物動態解析の結果も考慮され、再発性多発性硬化症患者(RMS)30名を対象とした、週1回反復投与(3mg経口、24週間)単施設2群ランダム化二重盲検第II相臨床試験が計画され、2019年12月に治験が開始された。

#### E. 結論

OCHのMS治療薬実用化へ向け、有効性および安全性を主要評価項目とする第二相試験が計画され、2019年12月より実施されている。

#### F. 研究発表

##### (1) 国内

口頭発表	(5)件
原著論文による発表	(0)件
それ以外(レビュー等)による発表	(3)件

##### (2) 海外発表

口頭発表	(4)件
原著論文による発表	(0)件
それ以外(レビュー等)による発表	(0)件

#### そのうち主なもの

##### 学会発表

1. Yamamura, T.: Oral administration of iNKT cell ligand OCH induces antiinflammatory immune responses in healthy human subjects and multiple sclerosis : Results of investigator-initiated, first-in-human phase 1 study. Rapid Fire Session 2. CD1/MR1 2017. Napa California, USA. 11.5, 2017
2. Noto D, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Murata M, Saga R, Hirakawa Y, Yamaguchi H, Miyake S, Yamamura T: Anti-inflammatory immune responses by oral administration of iNKT cell ligand OCH in healthy human subjects and multiple sclerosis: Results of investigatorinitiated,first-in-human phase 1 study. 14th ISNI . Brisbane. 8.27-31, 2018
3. W. Sato, D. Noto, M. Araki, T. Okamoto, Y. Lin, M. Murata, R. Saga, Y. Hirakawa, H. Yamaguchi, S. Miyake, T. Yamamura: Anti-inflammatory responses by oral administration of iNKT cell ligand OCH in healthy human and multiple sclerosis: Results of investigator-initiated, first-in-human phase 1 study. .ECTRIMS2018 . Berlin, Germany: 10.10-12, 2018

#### G. 知的所有権の取得状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし