

難治性クローン病に対する神経難病治療薬 OCH-NCNP の有用性および安全性を検証する医師主導治験

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

研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部消化器内科 准教授

研究要旨：難治性クローン病に対して、従来とは作用機序の異なる OCH の安全性と有効性を検証する医師主導治験を計画、実施した。0.3mg、3mg を週 1 回、6 週間の投与を計 8 名の患者に対して行い、重篤な有害事象は認められなかった。3mg 群 4 例中 2 例で CDAI が 150 以下となった。現在企業導出による臨床開発を進めている。

共同研究者

水野慎大、南木健作、高林 馨、木村佳代子、緒方晴彦、井上 詠、岩男 泰（慶應義塾大学病院）

A. 研究目的

炎症性腸疾患は若年に発症に慢性に炎症が持続する難治性腸疾患であり、免疫異常が疾患の発症や症状の持続に関与していると考えられている。現在難治性炎症性腸疾患の中心的な治療法は抗TNF 抗体製剤であるが、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。本試験で用いる OCH-NCNP は糖脂質 ガラクトシルセラミド（ β -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 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 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、厚労省により免疫難病担当の早期・探索的臨床試験拠点に選定されている慶應義塾大学病院および学外事業からのシーズ提供（国立精神・神経医療センター）の連携体制のもと、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の医師主導治験を

施行した。

B. 研究方法

治験の概略は活動性クローン病に対して OCH を反復経口投与した際の安全性及び忍容性の検討を目的とした非盲検非対照試験である。対象症例数はコホート A（0.3mg）4 例、コホート B（3mg）4 例、コホート C（6mg）4 例合計 12 例であり、投与方法は週 1 回朝食前経口を 6 週間（計 6 回）継続する治療法である。主要評価項目は安全性であり、有効性や薬物動態を副次的に評価するプロトコールを計画した。平成 28 年 9 月より治験を開始している。

（倫理面への配慮）

平成 28 年 5 月に当院 IRB にて審査され、治験承認されている。

C. 研究結果

平成 29 年に第 1 例目の登録が開始され、平成 30 年 12 月の段階で、コホート A（0.3mg 群）、コホート B（3mg 群）の 8 例について、治験登録、薬剤投与が行われた。

1 安全性

有害事象はコホート A の 2 例（貧血悪化、尿中アミラーゼ増加）、コホート B の 2 例（上気道炎、リンパ球減少）で認められたが、コホート A、B の 8 例を通して、重篤な有害事象は認められなかった。尿中アミラーゼ増加については治験薬治療前に比して上昇していることより、治験薬との因果関係は否定できなかったが、臨床症状が認められないこと、血中アミラーゼ値が正常であることより、経過観察とした。また貧血の悪化が認められた症例については、病勢の悪化と考え治験を中止し、治験前に使用していたインフリキシマブを再開し、症状は改善した。またリンパ球減少については治験開始前より分画割合が正常下限（11.7%）であり、6 週目に 7.2% となったため治験プロトコルに従い中止したが、6 週目になんらかの腸管感染もしくは病勢の悪化により好中球割合が増加したことに伴い、相対的に低下したものと考え、治験薬との関連はないとした。

2 薬物動態

C_{max} がコホート B で 2.21ng/mL、コホート A で 0.257ng/mL であることより用量依存性に濃度が上昇する可能性が示唆された。またコホート A では途中中止した症例も含めて visit 時の血中濃度が正常限界値以下であり、治療効果が得られなかったことと関連があると推察された。

3 有効性

治療効果についてはコホート A では 1 例を除いてすべて治療効果不十分のため治験が途中中止されているのに対し、コホート B では症状の悪化はなく、全例 6 週の治験薬投与が可能であった。コホート B の 2 例については、治験開始 8 週目で CDAI がそれぞれ 106（CDAI 65）、87（CDAI 84）となり寛解導入された。

D. 考察

本治験ではコホート B において、一定の有

効性が確認されたが、CRP 値の低下が同時にみられていないこと、治療開始前の CDAI が 200 以下であることなどを考えると、今後プラセボを用いた有効性の検証が必要であると考えられた。また薬物動態に関しては用量依存性の可能性があることより、当初治験プロトコルで計画されていた 6mg の投与による有効性と安全性を確認する必要があると考えられた。

現在コホート C を行うための薬剤供給が停止されているため、患者登録が中止しているが、今後供給開始次第、登録を再開する予定である。

E. 結論

本研究において、OCH に関連する重篤な有害事象は認められておらず、特に問題ないものと考えられる。有効性については症例数が少ないため適切な評価は困難である。今後企業導出を目指して協議中である。

F. 健康危険情報

現在重篤な有害事象は認められていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

Naganuma M, Yamamura T, Kanai T. The evaluation of safety and efficacy of modification of the structure of alpha-GalCer in patients with active Crohn's disease. International Congress of Mucosal Immunology. 2019.7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

本研究班プロジェクトとして特許申請の予定はない

2．実用新案登録

特になし

3．その他

特になし