

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）新規多発性硬化症治療薬 OCH の第二相臨床治験

研究分担者 山村 隆 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究部長
共同研究者 岡本智子 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科
清水優子 東京女子医科大学医学部脳神経内科学
横田隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野

研究要旨

糖脂質医薬 OCH を多発性硬化症の標準治療として開発するために、再発性多発性硬化症（RMS）患者 30 人を対象とした、多施設 2 群ランダム化二重盲検第 II 相臨床試験を実施した。主要評価項目である T2 強調画像による新規病巣又は拡大した既存の病巣が認められた被験者の割合については、OCH 群で 1/15 例（6.7%）、プラセボ群で 3/15 例（20%）と有意差はないが、OCH 群の方が少ない傾向を認めた。副次評価項目である年間再発率、NEDA (no evidence of disease activity) についてはそれぞれ、有意差はないが OCH 群の方が年間再発率は少なく、NEDA 達成症例は多い傾向を認めた。結論として、安全性や有効性に関する知見がえられ、OCH の有用性が示唆される結果が得られた。

A. 研究目的

OCH は腸管吸収に優れた糖脂質医薬で NKT 細胞の活性化を介し多発性硬化症の動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎の症状を軽減させた (Nature 413:531, 2001)。その後前臨床試験を経て、国内 Phase 1 試験が実施され、生殖毒性試験で問題が示されなかったことや、OCH 類似物質が腸内細菌 *Bacteroides fragilis* の成分であることから、安全性の高い薬剤であることが期待されている。また Phase 1 試験では、免疫制御に関わる因子の増加など薬効を示唆するバイオマーカーの変化を認めた (Sato et al. 2023)。そこで、OCH を MS の標準薬として開発するために必要な次の臨床試験 (Phase 2) を実施し、再発性 MS 患者への有効性及び安全性の検討を行った。

B. 研究方法

再発性多発性硬化症（RMS）患者 30 人を対象とした、多施設 2 群ランダム化二重盲検第 II 相臨床試験で、被験薬：OCH-NCNP1 顆粒 0.3 g (OCH-NCNP1; 3.0 mg 含有) を 15 人、または対照薬（プラセボ 0.3g）を 15 人に週 1 回、24 週間経口反復投与し、有効性及び安全性を検討した。主な選択基準は、臨床的増悪：24 ヶ月以内に 2 回、12 ヶ月以内に 1 回以上、EDSS：7 以下、20 歳以上 65 歳未満、再発急性期を示唆する臨床・検査所見が確認されない等である。有効性については、主要評価項目；

MRI において T2 強調画像による新規病巣又は拡大した既存の病巣が認められた被験者の割合、副次評価項目；年間再発率、無再発期間、SRD (sustained reduction in disability) の発生率、NEDA (No evidence of disease activity) 達成率、MRI 画像上の変化、有害事象発現の有無などの臨床評価と、第 I 相試験で変動が認められた T 細胞・NK 細胞系統の探索的バイオマーカーを解析した。

（倫理面への配慮）

最新の研究指針に基づき、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実施した。

C. 研究結果

2019 年 9 月～2021 年 12 月までに、同意取得、スクリーニング実施延べ人数はいずれも 35 人で、うち 30 人（男性 10 人、女性 20 人、再発寛解型 MS 18 人、二次進行型 MS 12 人 平均年齢 45 歳、平均罹病期間 13.5 年、平均 EDSS 4.2）に被験薬を投与し、25 人が完遂した。5 人は中止され、中止理由は MS 再発に対する治療継続のため（3 人）、リンパ球数検査値基準範囲外のため（2 人）であった。他の施設からご紹介を受けた患者は 6 人、うち治験実施人数は 3 人であった。2022 年 8 月にキーオープンを実施し、OCH の安全性、有効性に関して

解析した。

主要評価項目：T2強調画像による新規病巣又は拡大した既存の病巣が認められた被験者の割合については、OCH群で1/15例（6.7%）、プラセボ群で3/15例（20%）と有意差はないが、OCH群の方が少ない傾向を認めた。副次評価項目：年間再発率についてはOCH群で0.565件/人年、プラセボ群で1.172件/人年と有意差はないが、OCH群の方が少ない傾向であった。NEDA (no evidence of disease activity) についてはOCH群で10/15（66.7%）、プラセボ群で5例（33.3%）と有意差はないがOCH群の方がNEDA達成症例は多い傾向を認めた。

D. 考察

有効性に関し、統計学的有意差は得られなかったのは、症例数が30例と比較的少数であることが影響している。主要および副次評価項目において安全性や有効性に関する知見がえられた。再発寛解型と二次進行型の患者のサブグループ

解析やバイオマーカー解析の結果を踏まえさらに開発を進める予定である。

E. 結論

NKT細胞標的糖脂質 OCH-NCNP1 の第 II 相臨床試験が終了し、OCH の有用性が示唆される結果が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし