精神・神経分野における難病の克服に向けた医薬品・医療機器の開発

研究代表者　樋口　輝彦　（独）国立精神・神経医療研究センター

プロジェクトの背景・意義

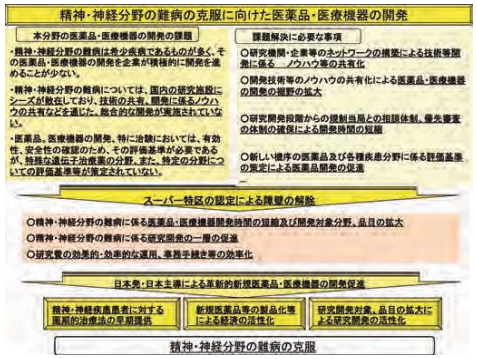
特区を活用することにより、それぞれのグループ内において研究費ごとに設けている研究課題について研究開発段階を効率的に分担し推進することが可能となり、臨床試験の実施を飛躍的に促進するとともに、医薬品医療機器総合機構への事前相談・優先審査により、飛躍的に承認申請のプロセスが促進することができる。

また、それぞれのグループ内における研究課題を包括的、総合的なテーマに高度化して研究を推進することができる。その結果、精神・神経分野における難病克服のためのネットワークの重複などが整理され、効率性の高い研究が実施できる。

さらに、研究の事務的な管理等について、複合体事務局により、一元的に管理できることにより、研究環境の一層の効率化が図られ、医薬品・医療機器の開発が飛躍的に促進する。

経済的な効果としては、これらの医薬品・医療機器の製品化による経済の活性化、医療費の削減、自殺予防、眠気による産業事故の防止等による社会的損失の軽減等の経済効果等が挙げられる。

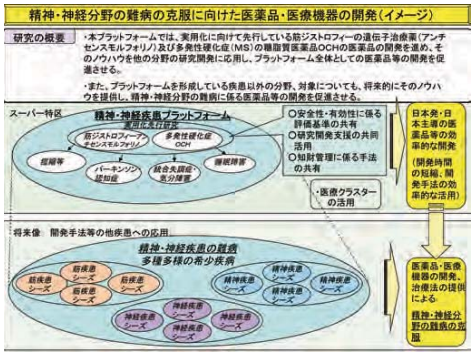
さらに、将来的には、プラットフォーム内の疾患に限らず、他の精神神経疾患の難病に関しても、本研究で得られたノウハウ等を応用、活用することにより、当該分野の難病の克服を目指した医薬品・医療機器の開発を促進することが期待できる。



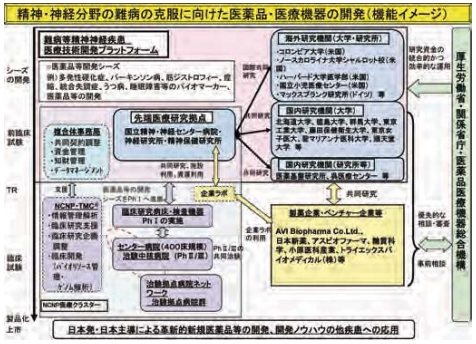
プロジェクトの目標

（独）国立精神・神経医療研究センター（NCNP）においては、難病及び精神神経疾患に係る病因、病態の解明、医薬品・医療機器の開発のための研究を実施してきたところであり、現在、これらの領域において複数の医薬品・医療機器の開発に係るシーズを有している。また、この領域においては、北海道大学、大阪大学、徳島大学、国立長寿医療センター研究所等の施設においても複数のシーズを有しており、NCNP 独自のシーズ及びこられの施設との共同研究を通じた研究成果等に基づき、難病等精神神経疾患　医療技術開発プラットフォームとして、複合体を形成し、精神・神経分野における難病の克服に向けた画期的な医薬品・医療機器の開発を一層促進するものである。具体的には、次の疾患に係る医薬品・医療機器の開発を実施する。

- 筋ジストロフィーについては、モデルマウス・筋ジストロフィー犬において効果が証明されたアンチセンス・モルフォリノによるエクソン・スキップを人へ応用し、新規核酸医薬品の開発を行う。また、他の疾患についての応用可能性についての実証的な研究開発を実施する。
- 多発性硬化症については、当センターが独自に開発した糖脂質医薬品OCHの開発を行う。



プロジェクトの実施体制



各機関の役割

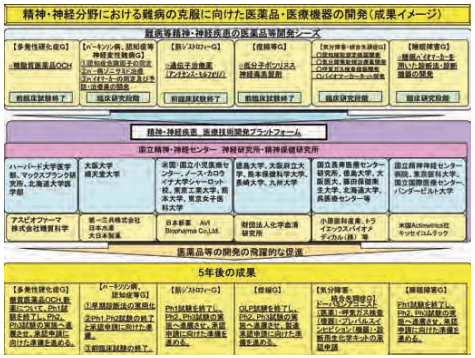
【多発性硬化症 G】

OCH の Phase I 試験は国立精神・神経医療研究センターが医師主導治験として行う。OCH は企業に委託して合成する。医療クラスターにおいて患者試料等を採取し、国立精神・神経センターおよび明治薬大で、薬効評価のためのデータ解析を行う。あわせて、新規医薬の薬効に関する基盤研究を進める。海外の研究者は、OCH の薬効を独立して評価するとともに、研究に必要なマウスや試薬を提供し臨床研究の一部にも参加する。

【筋ジストロフィー G】

治療用新規核酸医薬品の承認申請をめざした非臨床試験や臨床試験を、各施設が分担し行う。筋ジスト犬やモデルマウスを用いた臨床試験の実施や患者レジストリーの構築は、国立精神・神経医療研究センターで行う。また、新たな導入法の開発を、米国・国立小児医療センターが中心となって行う。これと平行し、東京工業大学にて新たな核酸医薬品の開発を推進する。臨床試験に関しては、国立精神・神経医療研究センター病院を中心とするが、熊本大学や東京女子医大にも協力を求める。

5年間の研究成果（全体図）



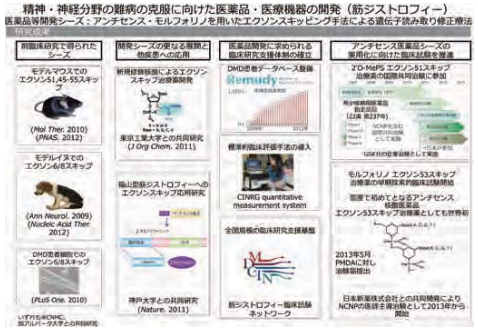
5年間の研究成果（主な研究の具体的な成果）

① 多発性硬化症治療薬OCHの開発研究プロジェクトにおいては、平成21年度―24年度で前臨床試験、GMP原薬の合成、バイオアーカー探索系の確立などを終了し、ヒトを対象とした臨床試験を実施する準備を整えた。平成25年度にはPMDAとの対面助言などを経て、健常者を対象とする First in human 試験をNCNP病院内で実施し、平成25年5月現在で12例に対する投与を無事に終了した。バイオマーカーや薬物体内動態の解析にも成功し(情報は現在非公開)、プロジェクトとして大きな成果が挙がったと考えている。

② 筋ジストロフィーに関しては、モデル動物を用いてDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）に対するエクソン・スキップ治療のproof of concept（POC）を提出したこと（平成21年度）を背景に、世界を代表する製薬企業であるGSKによるエクソン51スキップ国際共同治験に参加する機会を得た（平成23年度～）。これは、わが国初の稀少性疾患に対する世界同時進行型・国際共同治験への参画との評価を受けた。また、この国際共同治験を経験できたことを出発点として、DMD患者登録制度（Remudy）（平成21年度～）と筋ジストロフィー臨床試験ネットワークを構築し（平成24年度～）、一方、日本新薬と共同研究を進めることによりPMDAとの対面助言を経て平成25年夏にエクソン53スキップの早期探索型、医師主導治験を開始予定である。

多発性硬化症の治療薬 OCH 開発：

OCH は NCNP 神経研究所において多発性硬化症治療薬としての薬効がはじめて証明され、物質特許、製造特許が成立した。平成 21 年度より OCH をオーファン薬として実用化するために、臨床治験実施に必要な OCH 原薬合成、前臨床試験を進め、PMDA 事前面談などを経て、NCNP 病院において医師主導治験（First in Human 試験）を実施する準備が整った。H24 年 11 月より健常者を対象とする治験（単回投与試験）が開始され、現在までに 12 例に対する OCH 投与が終了した。薬効を示すバイオマーカーの同定にも成功し、企業と共同で治験を推進する準備が整った。



成果の実用化・産業化への貢献

健常者対象の First in human 試験を実施した結果、OCH のファーマコキネティクスや OCH 経口投与による免疫細胞や疾患関連マーカーの変化に関する重要な情報が得られた（非公開）。今後、NCNP 内で実施する早期フェーズ 2 試験、さらには企業との共同で実施するフェーズ 2 およびフェーズ 3 試験を展開する上で、きわめて有用な情報であり、OCH の実用化・産業化を促進する重要な貢献である。

筋ジストロフィーに関しては、スーパー特区課題として取り組んだ成果として、エクソン 53 スキップの早期探索試験の開始につながった。一方、筋ジストロフィー臨床試験ネットワークの立ち上げにより、国内における筋ジストロフィーに対する臨床試験に関する内外のアカデミアないし企業への窓口ができたことと臨床試験の体制が構築されたことが特筆される。実際に臨床研究・試験を実施するための枠組ができたことについて高い評価を頂き、多くの企業から臨床試験に関する問い合わせを頂いている。