

## 新規多発性硬化症治療薬フィンゴリモド塩酸塩の創薬

研究者：藤多 哲朗 京都大学 名誉教授  
開発企業：土屋 裕弘 田辺三菱製薬株式会社 代表取締役社長  
(推薦者：成田 寛 田辺三菱製薬株式会社 研究企画部長)



藤多 哲朗 氏



土屋 裕弘 氏

### 1. 技術の背景

多発性硬化症は、脳や脊髄中の神経細胞の軸索を取り囲むミエリン鞘が、本来は異物を破壊するはずの免疫細胞（リンパ球）によって破壊されてしまう原因不明の難治性自己免疫疾患である。国内の多発性硬化症の患者数は、2002年には1万人を越え、2009年度には約1万4千人と年々増加してきている。また、海外の多発性硬化症患者は約250万人であり、北米や北欧に多い。多発性硬化症の標準的な治療薬としては、インターフェロンβ製剤が使用されているが、注射剤であるため、手に麻痺のある患者では自分自身による注射に難があるなど服薬コンプライアンスの点から、インターフェロンβ製剤と同等あるいはそれ以上の効果を有する経口剤の登場が強く望まれていた。

### 2. 技術の概要

本技術は、免疫担当細胞であるリンパ球の体内循環に重要な役割を果たすフィンゴシン 1-リン酸受容体1型（S1P<sub>1</sub>受容体）の機能をブロックする作用を有するフィンゴリモド塩酸塩を、経口投与が可能な新規多発性硬化症治療薬として臨床応用することを目的としたものである。

研究者は、京都大学薬学部在職中に、既存の薬剤とは異なる作用メカニズムを有する新しい免疫抑制物質の探索を目的として、開発企業および三井製糖株式会社（旧台糖株式会社）と共同で、冬虫夏草の一種でタイワンツクツクボウシに寄生する *Isaria sinclairii* 菌の培養液から *in vitro* において強力な免疫抑制活性を有する天然物 ISP-I（別名：マイリオシン）を見出した（図1）。しかし、ISP-Iは *in vivo* では毒性が強く、そのままでは自己免疫疾患治療薬として適応することは困難であった。そこで、ISP-Iを基にして、構造と活性の関係を明らかにするために ISP-I 関連の誘導体を複数合成した。その結果、ISP-I のアミノ酸構造のカルボン酸を還元し、2-アミノ-プロパン-1,3-ジオールに変換することで、*in vivo* での免疫抑制作用が増強し、毒性も大幅に軽減できることを見出した。そして、研究者は開発企業と共同で2-アミノ-プロパン-1,3-ジオール誘導体を多数合成し、構造と活性の関連性を基に最適化を行い、経口投与が可能な自己免疫疾患治療薬の候補として、フィンゴリモド塩酸塩に到達した（図1）。

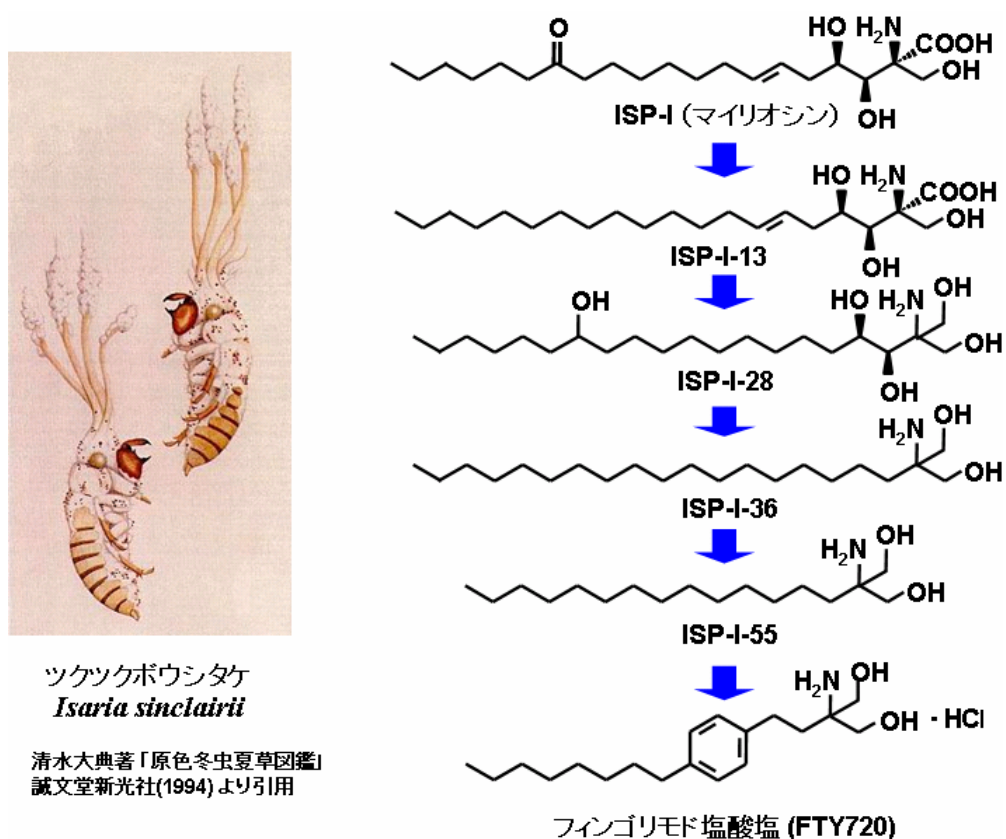


図1 冬虫夏草 (*Isaria sinclairii*) と ISP-I (マイリオシン) からフィンゴリモド塩酸塩 (FTY720) に至る化学修飾

リンパ球は、S1P<sub>1</sub>受容体を介してリンパ節からリンパ管に出て、体内を循環する。フィンゴリモドは、スフィンゴシンと類似の化学構造を有することから、スフィンゴシンキナーゼによってリン酸化体（フィンゴリモド-P）に変換され、S1P<sub>1</sub>受容体に結合する（図2）。それに引き続いて、S1P<sub>1</sub>受容体を細胞内に引き込み（内在化）、分解することで、受容体の機能を抑制する世界で初めての新規作用メカニズム（S1P<sub>1</sub>受容体機能的アンタゴニスト作用）を有することを見出した（図3）。この作用により、リンパ球がS1P<sub>1</sub>受容体を介してリンパ節から出てゆく過程（移出）が抑制され、リンパ球の体内循環が制御されることで、免疫調節作用を発揮すると考えられる（図3）。

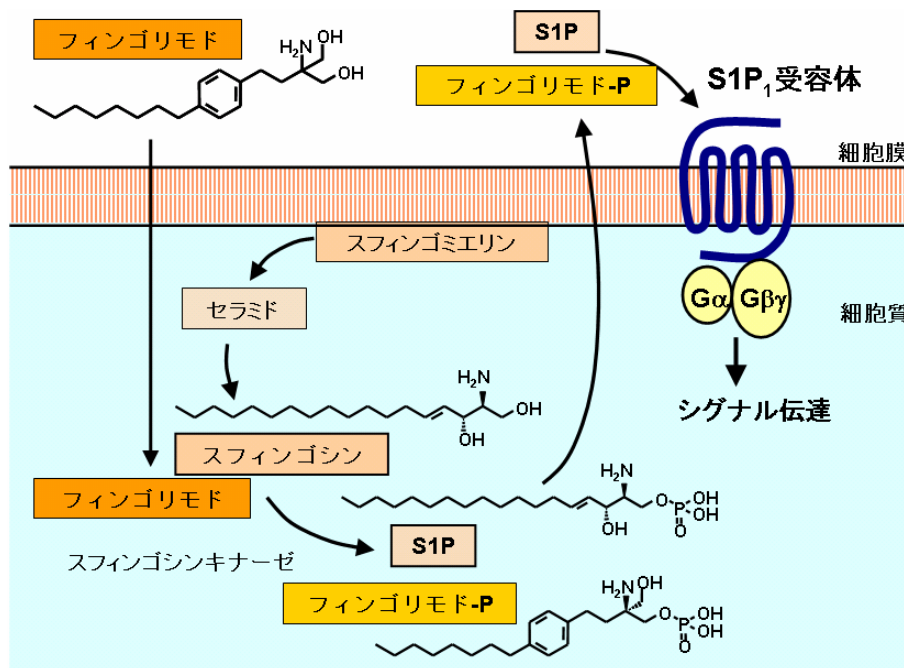


図2. フィンゴリモドのスフィンゴシンキナーゼによるリン酸化とスフィンゴシン 1-リン酸受容体 1 型 (S1P<sub>1</sub> 受容体) への作用

開発企業は、海外導出先のノバルティスファーマ株式会社の協力を得て、多発性硬化症患者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、フィンゴリモド 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与することにより、多発性硬化症の年間再発率がプラセボ投与に比べて約 50%、有意に低下することが明らかにされ、核磁気共鳴造影法で観察される脳の炎症部位の出現数もプラセボ群に比べて有意に減少することが判明した。また、インターフェロン β-1a 注射剤と直接比較した臨床試験においても、フィンゴリモドの 0.5 mg 群では、インターフェロン β-1a 注射剤投与群よりも優れた再発抑制効果が認められた。これらの臨床試験成績を基に、2010 年に厚生労働省に製造承認申請

を行い、2011年に多発性硬化症の再発・進行抑制を効能・効果とした承認を取得し、「イムセラ®/ジレニア® 0.5 mg カプセル」として発売することができた。海外では、2010年に米国およびロシアで、2011年には欧州、オーストラリア、カナダなどの50以上の国と地域で発売されている。

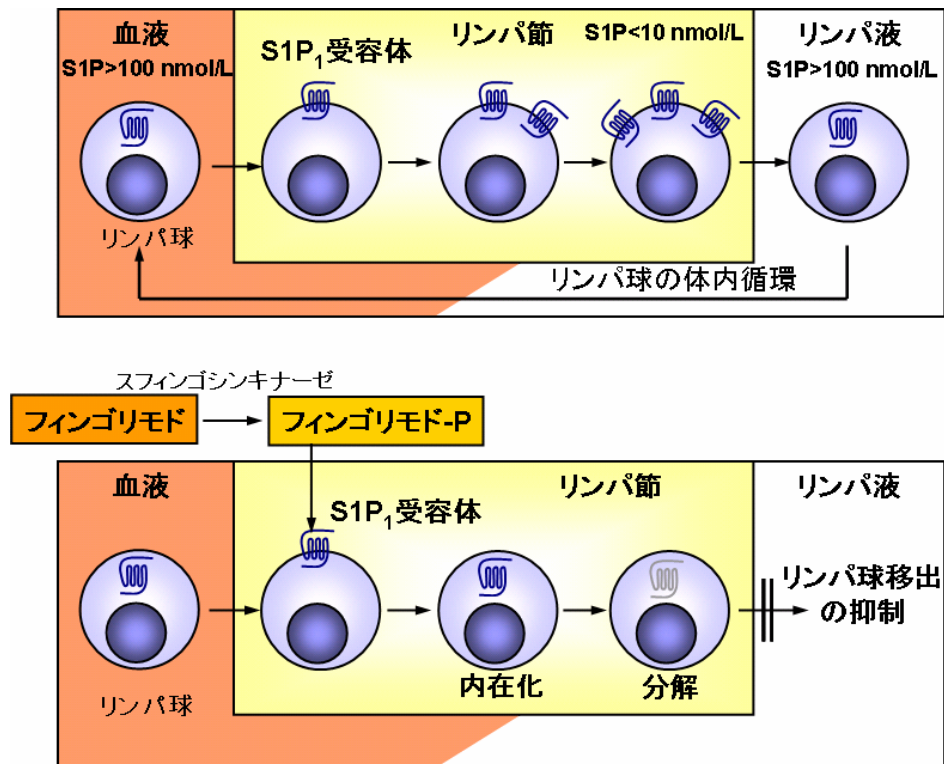


図3 フィンゴリモドの S1P<sub>1</sub> 受容体機能的アンタゴニスト作用によるリンパ節からのリンパ球移出の抑制

### 3. 効果

フィンゴリモド塩酸塩は、日本発で世界初の S1P<sub>1</sub> 受容体機能的アンタゴニストであり、従来の自己免疫疾患治療薬とは全く異なる新規作用メカニズムにより、リンパ球の体内循環を制御することで免疫調節作用を発揮する。多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、本剤は経口投与により、既存の治療薬であるインターフェロンβ-1a 注射剤と比較して優れた有効性を示した。以上の薬理学的特徴および臨床成績から、フィンゴリモド塩酸塩は、難治性の自己免疫疾患である多発性硬化症に対して有用な治療薬になるものと考えられる。また、本剤は1日1回投与の「経口剤」であり、良好な服薬コンプライアンスが期待できることから、多発性硬化症治療における利便性の向上にも貢献し得る。