

孤発性筋萎縮性側索硬化症に対するペランパネルの第 II 相臨床試験の開始について

東京大学医学部附属病院 神経内科

はじめに

東京大学医学部附属病院 神経内科において孤発性筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS) 患者を対象とした、ペランパネルの医師主導型第 II 相臨床試験を 2017 年 7 月より実施中です。この研究は日本医療研究開発機構 (AMED) の委託研究開発費である日本医師会試験促進センター臨床研究・試験推進研究事業の研究費によって行われます。

背景

ペランパネルはエーザイ株式会社が開発した非競合型選択的 AMPA 受容体拮抗薬で、新しい抗てんかん薬として販売されています。その作用機序はグルタミン酸による AMPA 受容体の活性化を阻害し、細胞内への Ca^{2+} 流入を減少して、神経の過興奮を抑制するというものです。一方、ALS 全体の 9 割以上を占める孤発性 ALS において、脊髄運動ニューロンが変性する機序として AMPA 受容体を介した Ca^{2+} の細胞内流入増加が関係していると考えられています¹⁻³⁾。本来、運動ニューロンでは AMPA 受容体の Ca^{2+} の透過性を規定するグルタミン酸受容体サブユニットである GluA2 は編集型ですが、ALS に於いては未編集の GluA2 が発現し、異常な Ca^{2+} 透過性亢進を生じると考えられています。その原因としては GluA2 の RNA 編集酵素である ADAR2 の発現低下であることが確認されています¹⁻³⁾。ADAR2 の遺伝子改変マウスでは、ADAR2 という酵素の発現が低下することにより、運動ニューロンが変性し、孤発性 ALS で特徴的とされる TDP-43 病理も生じることから、孤発性 ALS のモデルマウスと考えられています。この孤発性 ALS モデルマウスに対して、ペランパネルを投与すると、臨床的に症状の悪化が抑制され、孤発性 ALS で特徴的とされる TDP-43 病理の形成が抑制されることが報告されています⁴⁾。

そこで、ペランパネルが実際の孤発性 ALS に対して有効性があるかどうかを検討するために医師主導型臨床第 II 相試験を計画しました⁵⁾。

1) Takuma H, et al. Ann Neurol 1999;46:806-815.

2) Kawahara Y, et al. Nature 2004;427:801.

3) Hideyama T, et al. Neurobiol Dis 2012;45:1121-28.

4) Akamatsu, M. et al. Sci. Rep 2016; 6, 28649; doi: 10.1038.

5) UMIN ID: UMIN000025614; ClinicalTrials.gov. ID: NCT03019419

臨床試験の内容

概要

非競合型選択的 AMPA 受容体拮抗薬であるペランパネルの孤発性 ALS に対する有効性および安全性の評価を目的とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、医師主導型第 II 相臨床試験を行います。

目的

ペランパネルの ALS に対する有効性および安全性の評価を目的とします。

対象

この試験の目的に適した方を以下の基準で設定させていただきます。臨床早期の試験のため対象

の制限が多い基準になっています。

改訂版 El Escorial Airlie House 診断基準で「ALS 確実」，「ALS 可能性高し」，もしくは「ALS 可能性高し検査陽性」に合致する症例を対象とします。

①参加者の選択基準（適格基準）

1. 書面による本人または代諾者の同意が得られている。
2. 試験開始日に年齢が 40 歳以上，78 歳以下であり，性別は問わない。
3. 改訂版 El Escorial Airlie House 診断基準で ALS 確実，ALS 可能性高し，もしくは ALS 可能性高し検査陽性。
4. ALSFRS-R の 3 つの呼吸項目の合計が 12 点である（呼吸症状がない）。
5. 観察期間開始時に発症より 2 年以内。
6. 試験期間中，外来通院が可能。

注：治験参加しても 12 週の観察期間で進行がほとんどない（ALSFRS-R で 1 点以下の変化），もしくは進行速度が極めて速い場合（ALSFRS-R で 6 点以上の変化）は試験の継続ができません（中止となります）。

注：リルテックを服用している場合は用量の変更はできません。

注：エダラボンは観察期間開始後に新たに導入はできません。導入している場合は継続します。

②主な除外基準（以下に当てはまる方は対象となりません）

1. 気管切開をしている。
2. 非侵襲的呼吸補助療法をしている。
3. %FVC が 80%以下。
4. 球麻痺型（嚥下障害，構音障害で発症）。
5. 認知障害のある患者。重篤な腎疾患，心血管疾患もしくは血液疾患を有する患者。
6. 肝機能障害を有する疾患のある患者。
7. 悪性腫瘍を有する患者。
8. 妊婦もしくは妊娠の可能性のある女性患者。
9. 同意取得前 12 週間以内に他の臨床試験又は臨床研究に参加した患者。
10. 併用禁止薬及び併用禁止療法に抵触する患者。（カルバマゼピン，フェニトイン，レボノルゲストレル製剤）
11. ペランパネル（フィコンパ®）を使用したことのある患者，もしくは使用している患者。
12. 担当医師がこの試験に不適切と判断した場合。

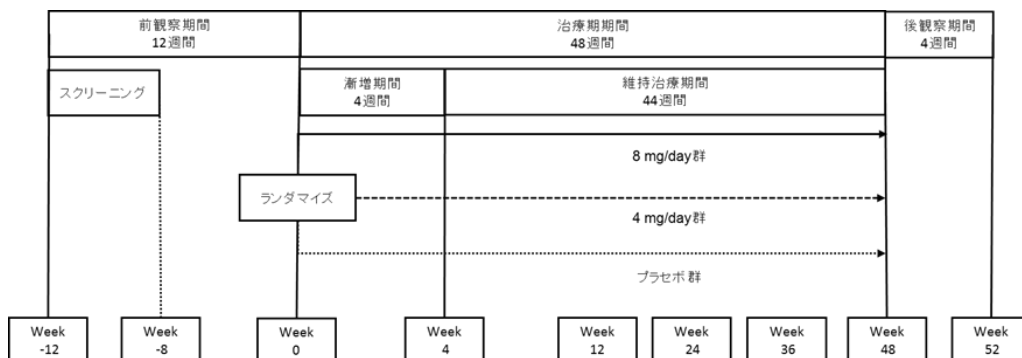
③主な割付基準（選択基準を満たし，除外基準に当てはまらない患者のうち，さらに割付基準を満たす患者が試験を継続できます）

1. 12 週間の前観察期間中の ALSFRS-R の変化が-2 点から-5 点の患者。
2. 前観察期間開始後にリルゾールを新規導入していない患者。もしくはリルゾールの用量を変更または中止していない患者。
3. 前観察期間開始後に新たにエダラボンまたはペランパネルを導入していない患者。
4. 併用禁止薬及び併用禁止療法に抵触しない患者。
5. 治験責任（分担）医師により，試験の継続が適当と判断された患者。

方法

適格基準を満たし，かつ除外基準に合致しない患者にこの研究の説明を行い，同意をいただいた

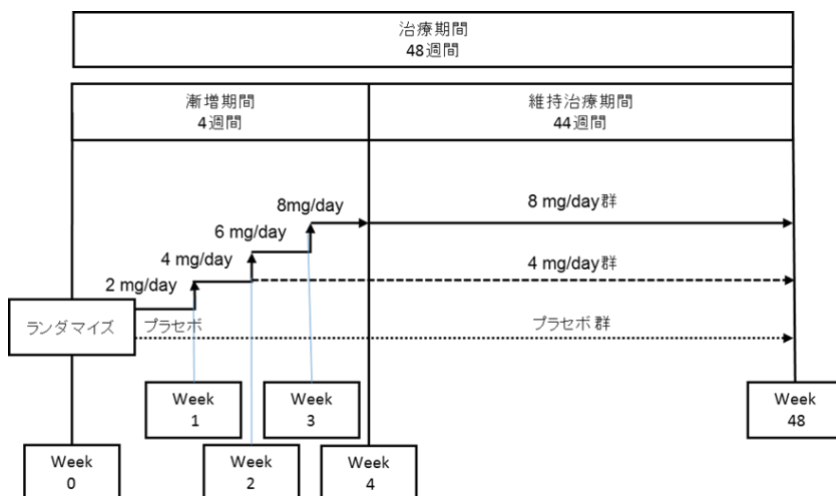
方を一次登録し、12週間の前観察期間を開始します。前観察期間ののちに割付基準を満たす患者を二次登録し、プラセボ群、ペランパネル4mg群、ペランパネル8mg群の3群に割り付けられます。



試験予定エントリー期間は2017年4月から2018年9月までです。全国で約10の神経内科のある施設で行う予定です。目標症例数に達したらエントリー期間は早期に終了することがあります。且目標症例数は全体で60名です。当院における目標症例数は5名です。

用法・用量・投与期間

ペランパネル錠又はプラセボ錠を1日1回1錠より開始し、1週ごとに1錠ずつ増やしていき、4週間かけて1日1回4錠まで漸増します。その後、1日1回4錠の服用を44週間継続します。1日1回4錠の内容からプラセボ群（ペランパネルが入っていません）、ペランパネル4mg群、ペランパネル8mg群の3群に割り付けられます。



評価項目

<主要評価項目>

改訂 ALS 機能評価尺度 (ALSFRS-R)

<副次評価項目>

徒手筋力テスト, %FVC, 体重

<安全性評価>

有害事象

主要評価項目, 副次評価項目の評価

観察開始時, ペランパネル投与開始時, ペランパネル投与開始後3ヵ月おきに ALSFRS-R スコア,

徒手筋力テスト，%FVC，体重。

血液検査を観察期，ペランパネル投与1ヵ月後，6ヵ月後，1年後に行う。

髄液検査を観察期と1年後に行う。

試験参加者の募集

患者さんへ

患者さんにおいては主治医の先生に御相談の上，主治医の先生からこちらへお問い合わせいただくようお願い致します。また，試験期間中でも試験と関連のない診療（リルゾールの服用などを含む）に関しては今まで通り，現在の医療機関へ受診していただきます。試験期間は約1年3ヵ月になります。試験終了後はもとの医療機関での診療を継続していただきます。

主治医の先生へ

試験に関するお問い合わせは，FAX 03-5800-8775（東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター） にお願ひ致します。お問い合わせに対して，こちらからファックス等でご連絡致します。

この試験の概要につきご理解いただき，患者さんが試験への参加に適合し，かつご本人の希望がありましたらご紹介いただきたく存じます。募集人数が限られておりますので，ご要望にお応えできないこともあるかと存じます。その際は，ご容赦いただければ幸いです。この試験期間中および試験終了後も今まで通りの診療の継続をお願い致します。

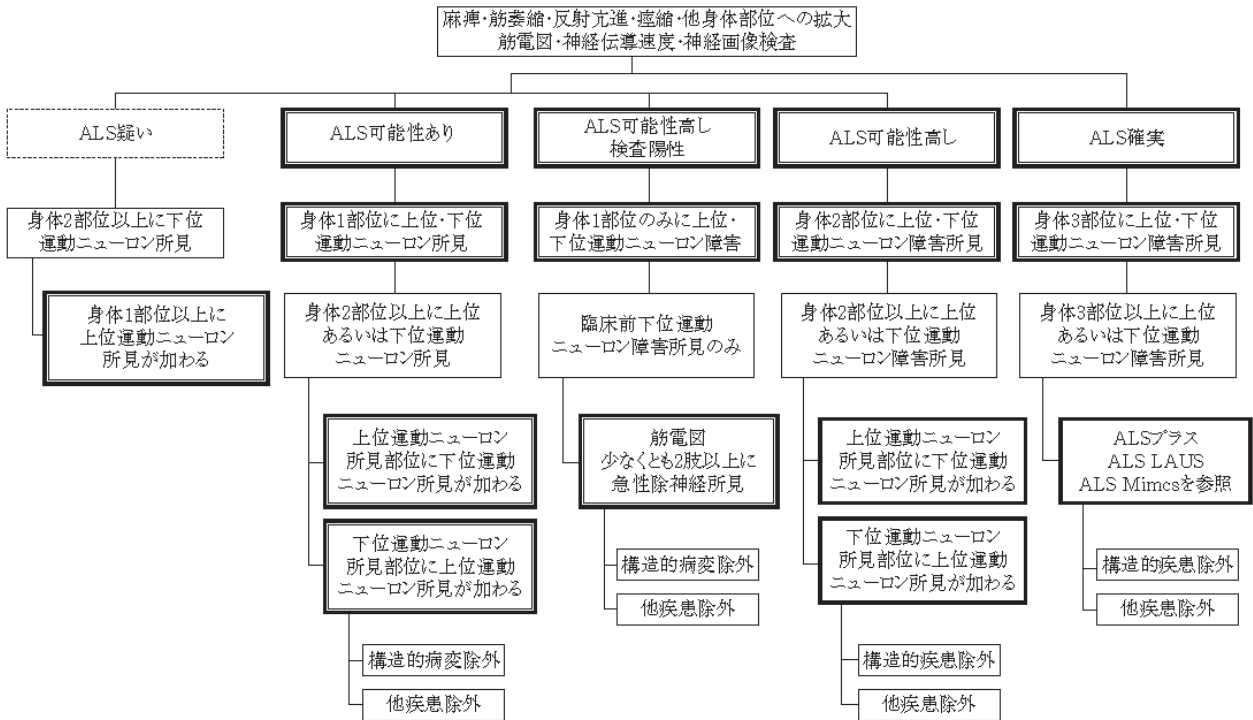
試験参加申し込み方法

主治医の先生から FAX で「ALS 治験問い合わせフォーム」に記載のうゑ，FAX 03-5800-8775（東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター） にご送付をお願い致します。

医療機関からの FAX 「ALS 治験問い合わせフォーム」別紙

資料 1

筋萎縮性側索硬化症の診断基準（世界神経学会 改訂版 El Escorial Airlie House 診断基準）



資料 2

筋萎縮性側索硬化症の重症度分類

重症度 1 度：家事・就労はおおむね可能。

重症度 2 度：家事・就労は困難だが，日常生活（身の回りのこと）はおおむね自立。

重症度 3 度：自力で食事，排泄，移動のいずれか 1 つ以上ができず，日常生活に介助を要する。

重症度 4 度：呼吸困難・痰の咯出困難あるいは嚥下障害がある。

重症度 5 度：気管切開，非経口的栄養摂取（経管栄養，中心静脈栄養等），人工呼吸器使用。

厚生労働省 「平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病」 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>

難病情報センター「筋萎縮性側索硬化症」 <http://www.nanbyou.or.jp/>

（検索日：2017 年 7 月 1 日）

資料3

ALSFRS-R

1 言語

- 4 会話は正常
- 3 会話障害が認められる
- 2 繰り返し聞くと意味がわかる
- 1 声以外の伝達手段と会話を併用
- 0 実用的会話の喪失

2 唾液分泌

- 4 正常
- 3 口内の唾液はわずかだが、明らかに過剰（夜間はよだれが垂れることがある）
- 2 中程度に過剰な唾液（わずかによだれが垂れることがある）
- 1 顕著に過剰な唾液（よだれが垂れる）
- 0 著しいよだれ（絶えずティッシュペーパーやハンカチを必要とする）

3 嚥下

- 4 正常な食事習慣
- 3 初期の摂食障害（時に食物を喉につまらせる）
- 2 食物の内容が変化（継続して食べられない）
- 1 補助的なチューブ栄養を必要とする
- 0 全面的に非経口性または腸管性栄養

4 書字

- 4 正常
- 3 遅い、または書きなぐる（すべての単語が判読可能）
- 2 一部の単語が判読不可能
- 1 ペンは握れるが、字を書けない
- 0 ペンが握れない

5 摂食動作：胃瘻設置の有無により、(1)(2)のいずれか一方で評価する

(1)（胃瘻なし）食事用具の使い方

- 4 正常
- 3 いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない
- 2 フォーク・スプーンは使えるが、箸は使えない
- 1 食物は誰かに切ってもらわなくてはならないが、何とかフォークまたはスプーンで食べる事ができる
- 0 誰かに食べさせてもらわなければならない

(2) (胃瘻あり) 指先の動作

- 4 正常
- 3 ぎこちないが、全ての指先の作業ができる
- 2 ボタンやファスナーをとめるのにある程度手助けが必要
- 1 介護者にわずかに面倒をかける (身の回りの動作に手助けが必要)
- 0 全く指先の動作ができない

6 着衣, 身の回りの動作

- 4 障害なく正常に着る
- 3 努力を要するが (あるいは効率が悪いが) 独りで完全にできる
- 2 時折, 手助けまたは代わりの方法が必要
- 1 身の回りの動作に手助けが必要
- 0 全面的に他人に依存

7 寝床での動作

- 4 正常
- 3 いくぶん遅く, ぎこちないが, 他人の助けを必要としない
- 2 独りで寝返ったり, 寝具を整えられるが非常に苦勞する
- 1 寝返りを始めることはできるが, 独りで寝返ったり, 寝具を整えることができない
- 0 自分ではどうすることもできない

8 歩行

- 4 正常
- 3 やや歩行が困難
- 2 補助歩行
- 1 歩行は不可能
- 0 脚を動かすことができない

9 階段を登る

- 4 正常
- 3 遅い
- 2 軽度に不安定, 疲れやすい
- 1 介助を要する
- 0 のぼれない

呼吸（呼吸困難，起座呼吸，呼吸不全の3項目を評価）

10 呼吸困難

- 4 なし
- 3 歩行中に起こる
- 2 日常動作（食事，入浴，着替え）のいずれかで起こる
- 1 坐位または臥位安静時のいずれかで起こる
- 0 極めて困難で補助呼吸装置を考慮する

11 起座呼吸

- 4 なし
- 3 息切れのため夜間の睡眠がやや困難
- 2 眠るのに支えとする枕が必要
- 1 坐位でないと眠れない
- 0 まったく眠ることができない

12 呼吸不全

- 4 なし
- 3 間欠的に補助呼吸装置（BiPAP®など）が必要
- 2 夜間に継続的に補助呼吸装置（BiPAP®など）が必要
- 1 1日中（夜間，昼夜とも）補助呼吸装置（BiPAP®など）が必要
- 0 挿管または気管切開による人工呼吸が必要

日本神経学会 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013 巻末資料（筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂 ALS (Functional Rating Scale) の検討, 脳と神経. 2001; 53: 346-355.) より改変)

以上