

EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的試験
EPI-589 early Phase 2 Investigator-initiated Clinical trial for ALS
(EPIC-ALS)
(治験実施計画書番号: DA350103)
—ALS の進行抑制が期待される薬剤 EPI-589 の医師主導治験開始—

(ポイント)

- ・抗酸化作用を持つ薬剤 EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS）における安全性を検討するとともに、バイオマーカー及び有効性を探索的に検討する医師主導治験を 2021 年 9 月より実施します。
- ・EPI-589 の有効性を評価するため、臨床症状以外にバイオマーカー (MRI・血液・髄液) を用いた評価を行います。
- ・EPI-589 には、非臨床試験の結果から既に ALS に対して保険承認されている従来の抗酸化作用を持つ注射薬 (エダラボン) よりも強い抗酸化作用を示すことが期待されており、内服薬であるという利点があります。

(報道概要)

ALS は、発症後 3～5 年で呼吸筋麻痺をきたし死亡する重篤な疾患です。現在のところ、根本的な治療法はなく、病態の解明と新たな治療法の開発が望まれています。

国立大学法人徳島大学医歯薬学研究部臨床神経科学分野 (脳神経内科) の和泉唯信教授らは、ALS に対する新しい薬剤 EPI-589 の医師主導治験 (EPIC-ALS) を 2021 年 9 月より開始します。

この治験では、ALS 患者を対象に、EPI-589 を用いた内服治療を行います。EPI-589 はこれまで実施されている国内外の第 I、IIa 相の治験において重篤な副作用は確認されておらず、少数例での検討では ALS の進行抑制効果があることが示唆されています。また、本治験の特徴として MRI・血液・髄液を用いたバイオマーカー評価が挙げられます。ALS の評価に有用なバイオマーカーを見つけ出すことで、ALS の病態を解明していくことも本治験の目的の一つです。

【背景】

ALS は、脳や脊髄からの命令を筋肉に伝える役割をしている運動ニューロン (運動神経細胞) が、何らかの原因で障害されて、脳からの信号が筋肉に伝わらなくなる病気です。思い通りの動作ができなくなり、筋肉がやせていたり、症状が進むと、呼吸筋も次第に弱くなっていき、人工呼吸器の助けを借りなければ呼吸ができなくなります。通常、呼吸障害または重

度の嚥下障害により、発症後 3～5 年以内に死に至る病気です。ALS が起こる発症メカニズムはまだ不明な点が多いものの、酸化ストレスが発症や増悪に関与していることが知られています。

この病気の治療には現在、内服薬のリルゾールと点滴静注薬のエダラボンのみが承認されていますが、標準治療はまだ確立されていません。

EPI-589 は新規の抗酸化剤で、内服薬であるため注射薬などと比べて侵襲性が少ないという特徴があります。すでに海外にて第 I、II a 相試験が行われ、ALS の進行を抑制する効果が期待されており、本邦でも第 I 相試験が実施されています。いずれの臨床試験でも重篤な副作用が発現していないことが確認されています。

今回、代表者らは大日本住友製薬株式会社より治験薬及び資金提供を受け、ALS 発症後 1.5 年以内の患者を対象に、多施設共同、非盲検、単群試験を医師主導で実施することを計画しました。

【治験の概要】

この治験では、10 名の ALS 患者を対象に全例 EPI-589 を使用し、EPI-589 の有効性と安全性を詳しくまた客観的に調べます。投薬期間は 24 週間で、有効性の評価のため、臨床症状の評価に加え、バイオマーカー (MRI・血液・髄液) の評価を行い、病状の改善と関連する項目があるか調べます。

【治験の意義】

本治験は標準治療のない ALS に対して、EPI-589 という新規薬剤開発の重要な段階となるとともに、各種バイオマーカーを広く評価する探索的試験でもあります。ALS の評価に有用なバイオマーカーを見つけ出すことで、ALS の病態を解明していくことも本治験の目的の一つです。また、本治験の結果、EPI-589 の安全性・有効性を確認するとともに有用なバイオマーカーを発見することができれば、今後の臨床試験においてより有用な評価方法を確立することができます。

【対象患者とスケジュール】

・ 選択基準

- 1) 本治験への参加について、本人より文書同意が得られた患者。同意取得時に未成年の場合、本人からの文書による同意取得に加えて、代諾者からも文書による同意を取得する。
- 2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上、79 歳以下の患者
- 3) 改訂 El Escorial 基準の definite、probable 又は probable-laboratory supported に該当する孤発性 ALS と診断された患者 (ただし、前観察期開始後に遺伝子解析で SOD1 等の原因遺伝子が明らかになった場合は、治験を継続する。)
- 4) スクリーニング時において発症後 1 年半以内の患者

5) 発症時点からスクリーニング時点までの ALSFRS-R 合計スコアの平均悪化速度*が1ヵ月平均で-0.3点よりも速い患者(発症時点の ALSFRS-R 合計スコアが不明の場合は、48点として平均悪化速度を計算する)

*平均悪化速度算出方法:(スクリーニング時の点数 - 発症時の点数) / 発症からスクリーニング時までの月数(月数は、小数第2位を四捨五入し計算)

6) スクリーニング時において、ALSFRS-R の全12項目が全て2点以上の患者

7) スクリーニング時において、ALSFRS-R の3つの呼吸項目(呼吸困難、起坐呼吸、呼吸不全)が全て4点の患者

8) スクリーニング時において、ALSFRS-R の嚥下項目が3点以上の患者

9) スクリーニング時において、%SVCが80%以上の患者

10) 前観察開始時において、リルゾールを30日以上、同じ用法・用量で服用しているリルゾール併用患者

11) 外来通院が可能な患者

12) 採取した血液検体を用いて遺伝子解析を実施することに同意する患者

・除外基準

1) 臨床的に意義のある重度のALS以外の合併症、既往症を有し、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象には不適切であると判断した患者

2) 精神疾患、認知機能障害、パーキンソン病を合併している患者

3) 気管切開を施行している患者

4) 非侵襲的呼吸補助装置を装着したことがある患者

5) 薬物アレルギー又は重度のアレルギー疾患(アナフィラキシーショック等)を既往又は合併している患者

6) 悪性腫瘍を合併している、又は同意取得前5年以内に既往歴を有する患者

7) 脳脊髄液(CSF)採取が実施困難な患者

8) MRI検査(MRS、拡散テンソル画像検査含む)が実施困難な患者

9) スクリーニング時において、AST、ALTが基準値上限の3倍以上の高値を示した患者

10) スクリーニング時において、CKが基準値上限の2.5倍以上の高値を示した患者

11) スクリーニング時において、推算糸球体濾過量(eGFR)が45 mL/min/1.73 m²未満であった患者

12) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者

13) 患者本人又はパートナーが妊娠を希望している、又は同意取得時から治験薬の最終服用後30日までの期間、避妊を実施することに同意できない患者

- 14) 前観察期登録前 30 日以内にエダラボンを使用している患者
- 15) 同意取得日以降、リルゾールの用法・用量を変更、又は服用中止した患者
- 16) 過去に EPI-589 を服用したことがある患者
- 17) 同意取得前に他の治験に参加し、かつ同意取得時点で他の治験薬投与から 30 日間経過していない患者（他の治験薬の半減期を 5 倍した日数が 30 日より長い場合は、半減期の 5 倍の日数が経過している必要有）又は同意取得時に他の治験に参加又は参加を予定している患者
- 18) 同意取得前に細胞治療、又は遺伝子治療を受けた患者
- 19) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不相当と判断した患者

上記の基準を満たす患者を対象に、スクリーニング時・前観察期登録時の適格性を判定し、12 週間の前観察期間後に前観察期終了時の適格性を判定します。治験に登録された被験者全例に EPI-589 を 1500mg/日 1 日 3 回毎食前(食事前 1 時間)投与します。治療期終了後、後観察期として 4 週間観察します。

本治験は探索的研究であり、ALSFRS-R などの臨床情報に加え、MRI・血液・髄液を対象としたバイオマーカー測定も複数行います。

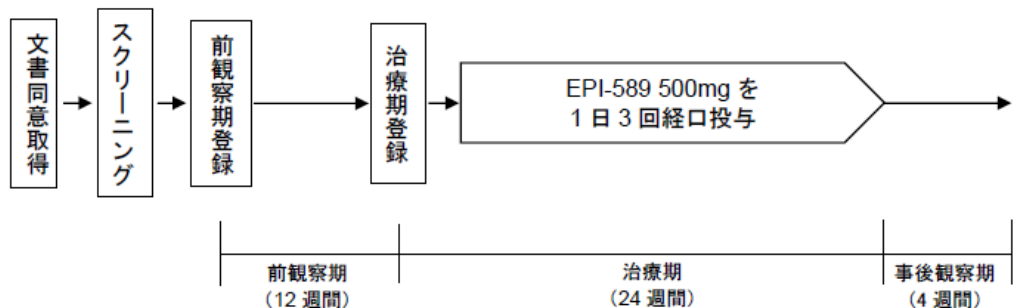
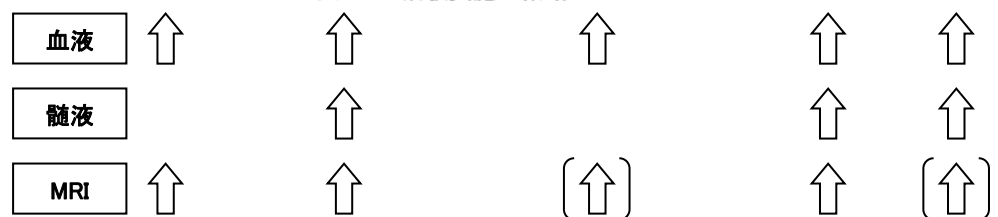


図 3-1 治験実施の概略



【治験参加の方法】

本治験での目標症例数は 10 例で、すでに本院脳神経内科に通院中の方、他医療機関からの紹介などにより本院を受診した方、今後、本院を受診する予定の一般の方が対象です。他にも全国の 2 施設が本治験を開始予定です。予定募集期間は 2022 年 5 月まで、または治療期登録症例数が目標に達するまでです。参加期間は、治験への参加に最初に同意してから約 9 か月の予定です。

本治験での治験薬投与に関する費用や一部検査の費用は研究費から支払われますが、診察料やほとんどの検査は通常診療と同様に患者負担となります。実際の患者本人の病院への支払額は患者の加入する保険の種類によって異なります。

【用語解説】

- ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）：運動神経が障害され全身の筋力低下、筋萎縮が進行し、嚥下障害、呼吸障害も呈し死に至る病気です。保険適用薬は、リルゾール、エダラボンのみと選択肢が限られており、さらなる治療薬の開発が望まれています。
- ・EPI-589：抗酸化作用を持つ新しい薬剤で、ALS への有効性が期待されています。
- ・ALSFRS-R (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised) : ALS 患者の身体能力を評価する指標で 12 項目あり 48 点が満点です。

<患者さんからの治験に関するお問合せ先>

徳島大学病院 治験調整事務局

〒770-8503 徳島市蔵本町 2 丁目 50-1

TEL : 088-633-9658 FAX : 088-633-7311

E-mail : chousei_EPI-589@umin. ac. jp

<報道関係に関するお問合せ先>

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

〒770-8503 徳島市蔵本町 3 丁目 18-15

TEL : 088-633- 9116 FAX : 088-633-9028

E-mail : isysoumu1k@tokushima-u. ac. jp