

2008/8033A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

NDDPX08の筋萎縮性側索硬化症に対する医師主導臨床研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 池田 穰衛

平成21(2009)年 3月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

NDDPX08の筋萎縮性側索硬化症に対する医師主導臨床研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 池田 稷衛

平成21（2009）年 3月

## 目次

研究者一覧	-----	1
I. 総括研究報告	-----	3
NDDPX08の筋萎縮性側索硬化症に対する医師主導臨床研究		
池田 穰衛		
資料1	臨床研究プロトコール	
資料2	臨床研究被験者への説明文書および同意文書	
資料3	臨床研究に係る記録書類	

## 研究者一覧

	氏名	所属	職名
研究代表者	池田 穰衛	東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学	教授
分担研究者	吉井 文均	東海大学医学部 内科学系 神経内科	教授
研究協力者	北川 泰久	東海大学医学部付属 八王子病院 神経内科	教授
	秋本 克憲	東海大学医学部付属 大磯病院 神経内科	講師
	荻野 美恵子	北里大学部付属東病院 神経内科	講師
	岩崎 泰雄	東邦大学医療センター 大森病院 神経内科	教授

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
総括研究報告書  
NDDPX08の筋萎縮性側索硬化症に対する医師主導臨床研究  
研究代表者 池田 穰衛  
東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学

## 研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位と下位の運動神経の変性脱落を特徴とする原因不明の難治性運動神経変性疾患であり、その治療法は未だ確立していない。ALS治療薬の開発は、ALS患者とその家族の肉体的、精神的、経済的負担を取り除き、生活の質の向上と医療保険費の軽減に大きく貢献するものである。

近年、ALSの発症と進行の分子背景として、酸化ストレスや活性酸素種による運動ニューロンの変性を裏付ける知見が蓄積している。我々は、酸化ストレスに対して選択的に働く内在性の神経細胞防御因子および当該因子に係わる細胞防御系を標的とするALS治療薬の開発を行ってきた。これまでに、神経向性化合物および治験薬・既存医薬カタログの中から、当該細胞防御系を活性化する一群の化合物を同定した。中でも、医薬品化合物NDDPX08は酸化ストレス性神経細胞死に対して選択性の高い抑制活性を示し、ALS(SOD1H46R)マウスモデルでの発症後投与において、運動神経機能保全ならびに発症後生存期間の延長に顕著な効果を発揮する等、新たな薬理作用が認められた。NDDPX08は現在神経疾患の治療薬として長年にわたり臨床で使用されており、その安全性も確認されている。

本臨床研究では、NDDPX08を孤発性および家族性のALS患者に投与して、臨床効果（運動機能およびQOLに対する効果）を検証し、ALS治療薬の早期開発を目的としている。

### 分担研究者

吉井 文均 東海大学医学部内科学系  
神経内科 教授

### 研究協力者

北川 泰久 東海大学医学部付属  
八王子病院 神経内科 教授  
秋本 克憲 東海大学医学部付属大磯病院  
神経内科 講師  
荻野 美恵子 北里大学部付属東病院  
神経内科 講師  
岩崎 泰雄 東邦大学医療センター  
大森病院 神経内科 教授

### A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位運動ニューロン及び下位運動ニューロンの選択的な変性脱落を特徴とする進行性の神経変性疾患である。ALSの大半は孤発性であり、約10%が家

族性である。これまでに家族性ALSの複数の原因遺伝子が同定され、さらに孤発性ALSの病態に関連する幾つかの危険因子が報告されているにも関わらず、未だ運動ニューロン死の原因は不明であり、さらに有効な治療方法も確立されていない。現在、ALS治療にはリルゾールが使用されているが、わずかな延命効果をもたらすのみである。ALS治療薬の開発は、ALS患者とその家族の肉体的、精神的、経済的負担を取り除くだけでなく、生活の質（QOL）の向上と医療保険費の軽減に大きく貢献するものである。

近年、ALSの発症・進行の分子背景として、酸化ストレスや活性酸素種による運動ニューロンの変性・細胞死が大きく関わっていることを裏付ける状況証拠が蓄積してきている。我々はこれまでに、脊髄性筋萎縮症の重篤度に関わる因子として neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP; 改称 NLR) を同定し、NAIPの酸化ストレス性細胞死に対する選択的な抑制活性と神経細胞保護機能について明らかにした (*Nature* (1996) 379, 349-353、

Nat. Med. (1997) 3, 997-1004)。そして、新たな神経変性疾患治療薬開発の観点から、内因性NAIPの活性化化合物のスクリーニング系 (NAIP-based ALS Drug Screening) を開発し、神経向性化合物カタログの中から一群のヒット化合物を同定した。中でも、L-745,870 (ドーパミン D4 受容体拮抗剤) と NDDPX08 (既存の神経変性疾患治療薬: 知財保護のためコード名で表記する) は培養細胞系での酸化ストレス性細胞死に対して高い選択性と強い抑制活性を示した。また、in vivo においても、L-745,870 は酸化ストレス性神経細胞死に対して効果的な抑制活性と神経保護作用を示し (J. Cereb. Blood Flow Metab. (2005) 25, 794-806)、緩徐進行型 ALS モデルマウス (ALS (SOD1H46R) マウス) に対する発症前・発症後経口投与の双方で、症状改善や発症後生存期間延長 (延命) 等に有効であった (Exp. Neurol. (2008) 211, 378-386)。さらに、NDDPX08 について、当該化合物の発症 ALS モデルマウスへの腹腔内投与において、ALS モデルマウスの運動機能ならびに QOL の保全、発症後生存期間の延長に有意な薬効が得られている。

ALS治療薬の開発研究において、前臨床研究段階では、一連の薬理解析および毒性試験等を経た後にALSモデルマウス (ヒト変異SOD1遺伝子導入マウス) を用いて、薬剤被投与ALSモデルマウスの運動機能の保全および生存期間の延長を指標として候補化合物 (あるいは既存医薬分子) の薬効が評価される。これまでに200例を超すALSモデルマウスでの薬効試験が報告されている。そのほとんどの化合物 (および薬剤) は、神経症候発現 (発症) 前からの投与例においてのみ薬効が認められ、その後の臨床研究あるいは治験では有意な効果が得られていない。

NAIP-based ALS Drug Screening で選抜された NDDPX08 は、(1) 既存の神経変性疾患治療薬であること、(2) 当該薬剤は長年に亘り使用されており、安全性は極めて高いこと、(3) 前臨床試験でALSモデルマウスでの薬効試験において、発症後投与において顕著な症状改善と運動神経細胞保護効果が得られていること、(4) 薬剤被投与マウスの有効血中濃度は、ヒトにおける適応薬量範囲にあること、(5) 酸化ストレス性細胞死を選択的に抑制する等、新規の薬理活性を有していることが判明した。これらの新たな知見に

基づき、本臨床研究では、孤発性および家族性のALS患者を対象として、偽薬患者を対照とする二重盲検試験により、NDDPX08の臨床効果を検討し、ALS治療薬の早期開発を目指す。

尚、本臨床研究で用いる NDDPX08 は疾患治療薬として現在臨床で使用されており、本臨床研究に参加できないALS患者の方々への倫理的配慮と安全性確保ならびに知財保護等の観点から、本報告書ならびに添付資料での実薬名の表記を避け、コードネーム (NDDPX08) を使用する。また、実薬名が容易に類推できる可能性がある文章表記 (適応疾患名、症例等) は伏せ字表記した。

## B. 研究方法

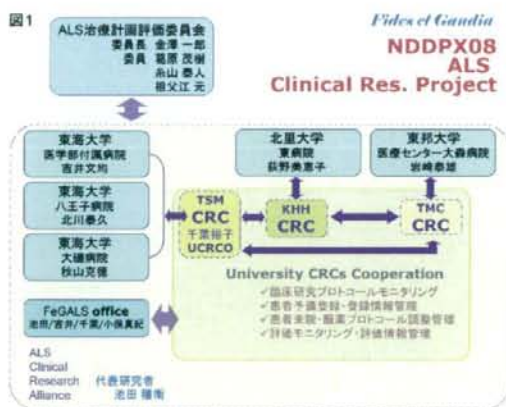
本臨床研究は、多医療施設と共同して、総数50名の孤発性および家族性のALS患者を対象として、偽薬患者 (およびナチュラルヒストリー) を対照とする二重盲検試験により NDDPX08 の安全性と臨床効果を検証するものである。

本臨床研究は64~90週を計画している。臨床試験期間のうち、最初の12週間は経過観察期間とし、現在ALSの治療薬として認可されているリルテック (一般名、リルゾール) を投与する。その後はNDDPX08 を漸増投与し、投与開始12週間後に15mg/日とする。NDDPX08 の併用期間は最長78週間とする。本臨床研究の投与完了は独立歩行不能、上肢機能廃絶、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、経管栄養補給、侵襲的呼吸補助装置の装着、死亡とする。リルテック投与前、NDDPX08 併用開始時および投与期間中、投与完了時において、有効性評価 (ALSFRS-R、%FVC、Modified Norris Scale、ALSSAQ40、MMT、ピンチ力、握力、ALS重症度分類) および安全性評価 (有害事象 (特に、幻覚、嘔気、嘔吐、食欲不振など)、血圧、心拍数、臨床検査、心臓超音波検査) を行い、各評価項目の変化を比較し検討する。

### 1. 臨床研究計画の承認と ALS 治療計画評価委員会の設置

本臨床研究では実施体制の一環として、研究計画・研究進捗・研究成果に対する客観的な評価を図るため、外部評価委員会「ALS治療

計画評価委員会」を設置した。本臨床研究は東海大学医学部倫理委員会（ならびに臨床研究協力機関倫理委員会）で承認された臨床研究計画書（添付資料1：臨床研究プロトコル）に基づいて、東海大学医学部付属病院と臨床研究協力機関（東海大学八王子/大磯病院、東邦大学医療センター大森病院、北里大学東病院）において実施する。多施設共同臨床研究の円滑な遂行と有効性評価基準の普遍性と評価の客観性を確保する観点から、臨床治験プロトコルに準じた臨床研究コーディネーター（CRC）を導入し、連携CRC事務局を本臨床研究事務局（FeGALS、東海大学）に設置した（図1）。



## 2. 対象被験者の選定基準および登録

本臨床研究の被験者は、Airlie Houseの診断基準に準じて診断された孤発性または家族性ALS患者とする。対象患者はALSの重症度分類（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班1998年）の重症度1から重症度3までとし、球型およびNDDPX08投与前の観察期間中に臨床症状進行が認められない症例は除外する。

上記の選定基準を満たし、文書によって本臨床研究への参加の同意が得られた被験者を対象とする（添付資料2：臨床研究被験者への説明文書および同意文書）。

臨床研究責任医師は、観察期開始時に被験者の適格性を判定し、12週間の観察期に仮登録する。そして、観察期終了時に要項を満たす被験者について、NDDPX08の臨床研究に

登録する。

## 3. 臨床研究に係る記録書類

本臨床研究に係る記録書類を作成する（添付資料3：臨床研究に係わる記録書類）。

## 4. 評価検査項目

ALS患者を対象にNDDPX08のイベント（独立歩行不能、上肢機能廃絶、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、経管栄養補給、侵襲的呼吸補助装置の装着、若しくは死亡）発生までの期間及び運動・呼吸機能、QOLの各項目（日本語版改定ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R)、%FVC、Norrisスケール、徒手筋力検査（MMT）、握力・ピンチ力、ALSAQ-40）について、多施設共同、無作為化、リルゾール対照、平行群間比較試験で検証する。被験者数は50名（累計：内、10名はリルゾールと偽薬（乳糖）を投与）を計画している。

## 5. 投与量および投与期間

リルゾールの有効性は明確でないが、当薬剤を投与されている被験者の割合は多い。被験者の倫理面を考慮し、またNDDPX08の有効性を客観的に検証するために、本臨床研究における被験者は観察期間開始時から臨床研究終了時または中止時までリルゾールを併用投与（100mg/日）する。

NDDPX08の投薬は、観察期終了直後より行う。NDDPX08の臨床研究の流れの概要を図2-1に記した。NDDPX08の経口投与量は1.25mg/日から開始し、6段階（2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg）の経過観察期間を設けて段階的に増量する。本臨床研究の薬剤投与期間は最長78週間であるが、上記イベント（2. 評価検査項目参照）が発生した時点では投与を完了する。

また、本臨床研究において各施設で使用したNDDPX08の残薬は各段階的な投与後に回収する。

尚、目標症例数50例のうち10例は偽薬（乳糖）を併用する。東海大学3病院、北里大学東病院、東邦大学医療センター大森病院における登録患者の登録日時に従って1番から50番まで一元的に順位付けする。

NDDPX08併用と偽薬併用の割付は、東海大学ALS臨床研究事務（FeGALS）が乱数表を





臨床研究に係る説明文書および同意文書(添付資料2)、ならびに本臨床研究に係る次の21種類の記録書類を作成した。1. 仮登録票、2. 本登録票、3. 薬剤割付連絡票、4. 神経学的所見、5. 経過毎評価表-1(安全性)、6. 経過毎評価表-2(有効性)、7. 安全性評価記録-1(臨床検査)、8. 安全性評価記録-2(心臓超音波)、9. 安全性評価記録-3(有害事象)、10. 併用薬・併用療法、11. 重篤な有害事象発生事(速報)、12. 重篤な有害事象発生事(第○報)、13. 投薬管理表(症例ごと)、14. 参加登録連絡用紙(新規・変更)、15. 追跡情報記録-1、16. 追跡情報記録-2、17. 研究薬回収確認表(全症例)、18. 督促連絡票、19. 安全性情報などに関する報告書、20. Query Form、21. スクリーニング登録リスト、22. 患者医療費提出書類(評価検査費用医事課処理用)。本研究で用いる当該記録書類の書式を添付資料3(臨床研究に係わる記録書類)に付した。

### 3. 外部諮問・評価委員会の設置

本臨床研究の遂行と薬剤有効性評価の客観性を確保する観点から、外部諮問・評価委員会「ALS治療計画評価委員会」を設けた。委員長は国際医療福祉大学大学院 金澤一郎教授、委員は国立精神神経センター病院 葛原茂樹病院長、東北大学医学部 糸山泰人教授、名古屋大学医学部 祖父江元教授である。同委員会は、臨床研究計画遂行の督励・監査ならびにNDDPX08臨床研究の統計処理結果を基に有効性について評価する。

平成21年1月27日ならびに2月2日に評価委員会・臨床研究研究者連絡会合同会議ならびに臨床研究研究者連絡会議を開催した。臨床研究プロトコルの細部について検討を加え、充実させた(改訂版を東海大学医学部臨床研究審査委員会に提出、協力医療機関審査委員会に申請)(添付資料1)。

また、多施設共同研究体制による本臨床研究系の統一と客観性を確保するために、上記各医療機関養成臨床治験(研究)コーディネーター(CRC)の導入と協力体制を構築した。さらに、多施設臨床研究の臨床研究プロトコルの徹底と信頼性を確保するために、新たに大学間連携CRCを構築した。

大学間連携CRC統括事務部門を本臨床研究事務局FeGALS(東海大学大学院医学研究科脳・神経疾患研究センター内)に設けた(図1)。

### 4. 臨床研究薬剤 NDDPX08 ならびに偽薬の調剤

16.7万錠の同一ロット臨床研究薬剤 NDDPX08を同薬剤製造製薬会社から調達した。実薬および偽薬の調剤法と識別法ならびに盲検試験プロトコルを以下のように決定した。

#### 【調剤】

本臨床研究に使用する偽薬(乳糖:250mgおよび500mg)ならびにNDDPX08 2.5mg錠は散剤とする。NDDPX08 2.5mg錠、1錠の重量は140mgである。薬包残留薬剤を最少に留める(服用薬剂量誤差を最小とする)ため、NDDPX08 2.5mg錠、1錠分の散剤(140mg)当たり110mgの乳糖を加え250mgに増量する。1回の(NDDPX08 2.5mg錠)服用量が0.5錠(1.25mg)の場合は、乳糖180mgを加え250mgに増量する。NDDPX08 2.5mg錠の服用が2錠の場合は、2錠分散剤280mgに乳糖220mgを加え500mgとする。NDDPX08(散薬、NDDPX08 1.25mg、2.5m、5.0mg)および同量の粉末乳糖(250mg、500mg)は夫々遮光薬包とする。

偽薬ならびに実薬の散剤調整は各研究実施医療機関(東海大学八王子/大磯病院、北里大学東病院、東邦大学医療センター大森病院)の薬剤部において調製する。尚、調剤に使用する薬剤(NDDPX08 2.5mg錠、乳糖)および物品(薬包フィルム、遮光袋、および散剤調製に必要な物品)は東海大学医学部付属病院薬剤部から供給する。散剤調製ならびに実薬/偽薬の識別と管理に関するプロトコルは東海大学医学部付属病院薬剤部ならびに東海大学 ALS 臨床研究 CRC が提示する。

#### 【実薬および偽薬の識別】

NDDPX08薬包は薬包フィルム表面にNDDPX08-TSM-363374の6桁の番号を最初として、通し番号を印字する。また、薬包毎に服用時間(朝、昼、晩)と含まれている薬剂量(1.25mg、2.5mgおよび5.0mg)を表示す

る。偽薬（乳糖）薬包は薬包フィルム表面に NDDPX08-TSM-258963 の 6 桁の番号を最初として、通し番号を印字する。また、薬包毎に服用時間（朝、昼、晩）と含まれている薬剂量（1.25mg、2.5mg および 5.0mg）を表示する。NDDPX08 ならびに乳糖（偽薬）は東海大学付属病院薬剤部において調整、厳重に保管・管理し、本臨床研究分担医師の NDDPX08 の処方により被験者へ供する。

薬剤識別コードは、臨床研究使用薬剤記号（NDDPX08）と実施機関識別記号（東海大学=TSM、北里大学東病院=KIH、東邦大学医療センター大森病院=TMC）および実・偽薬識別番号（6 桁）を表示している。

#### 【盲検試験プロトコール】

臨床研究分担医師（主治医）は、観察登録被験者について観察期満了時（12 週間後）に臨床研究続行の可否を判定し、結果を CRC に伝える。臨床研究続行を決定した場合、CRC は被験者の登録番号を ALS 臨床研究事務局 FeGALS が管理している実薬/偽薬割付表と照合して投与薬剤を決定する。CRC は投薬（実薬あるいは偽薬）コード情報を薬剤部に伝え、情報内容を相互に確認した後に、主治医へは投薬コード情報を秘匿したままで投薬コードの選択完了を伝え、薬剤部への NDDPX08 の処方を依頼する。薬剤部は投薬情報コードに該当する薬剤を主治医の処方に従って被験者に供する。CRC は、被験者あるいは被験者家族に薬剤保管、服薬手順ならびに服薬後および未服用の薬包回収について十分に説明する。

他の研究実施医療機関においては、臨床研究分担医師（主治医）が観察登録被験者について臨床研究続行を判定した場合、主治医は所属医療機関 CRC にその判定結果を伝える。CRC は直ちに当該被験者の判定結果と共に観察登録日時情報を東海大学 ALS 臨床研究 CRC へ連絡する。東海大学 ALS 臨床研究 CRC は、当該被験者の登録番号を ALS 臨床研究事務局 FeGALS が管理している実薬/偽薬割付表と照合して投与薬剤を決定し、その情報を当該 CRC に回答する。当該 CRC は投薬コード選択完了（但し、情報内容は秘匿する）について主治医に伝え、NDDPX08 の処方を依頼する。同時に、CRC は投薬コード情報を所属医療機関薬

剤部へ連絡し、内容を相互に確認する。薬剤部は、主治医の処方を待って、投薬情報コードに該当する薬剤を被験者に供する。CRC は、被験者あるいは被験者家族に薬剤保管、服薬手順ならびに服薬後の薬包回収について十分に説明する。CRC は、被験者来院時に回収した薬包（服用状況を確認）を一時保管し、東海大学 ALS 臨床研究 CRC の巡回訪問時に手渡す。

東海大学 ALS 臨床研究事務局 FeGALS は回収した全ての薬包を保管する。東海大学 ALS 臨床研究事務局 FeGALS は、外部機関による有効性評価に関わる統計処理を行う際に、回収した薬包に付着している残留薬および残存未使用薬包（無作為抽出）の薬剤を同定（外部検査機関に依頼）し、投薬コード情報と照合する。

東海大学 ALS 臨床研究事務局 FeGALS は、被験者評価値統計処理時に投薬（実薬/偽薬）情報ならびに薬包残留薬および残存未使用薬包薬剤に関する情報を ALS 治療計画評価委員会へ提出する。

#### 5. 被験者の登録

東海大学医学部付属病院（平成21年1月臨床研究開始）においては、平成21年2月時点で2名の被験者が仮登録観察期間にある。

北里大学東病院および東邦大学医療センター大森病院では平成21年4月から臨床研究開始を予定している（平成21年3月時点、臨床研究計画審査中）。

#### D. 考察

現在、ALS 治療薬はリルゾールのみである。欧米での臨床試験では、リルゾール投与群で3ヶ月程度の延命効果が示された。一方、わが国の臨床試験では病勢進展の抑制に有効性を証明できなかった（日本では1998年12月「承認条件」付きで承認）。これまで多くの ALS 薬剤の開発が試みられたが、いずれも承認に至っておらず、生存期間の延長あるいは臨床症状を改善する薬剤の開発が必要である。

NDDPX08 は、NAIP 分子機能（酸化ストレスに対する選択的な細胞死抑制活性）を活性化する低分子化合物のスクリーニング系で選

抜された化合物の一つである。NDDPX08のin vitro薬理作用（選択的な酸化ストレス性神経細胞死抑制活性）とin vivo活性（ALS(SOD1H46R)マウスに対して、発症後投与での顕著な症状改善と発症後生存期間延長）から、NDDPX08は孤発性および家族性のALS治療における有用なALS治療法となる可能性がある。加えて、本研究成果はNAIPの生体内機能を標的とするALS治療薬開発に対するclinical proof-of-conceptとなり、新規ALS治療薬に留まらず、その他の難治性神経変性疾患治療薬の開発が期待できる。

#### E. 結論

本臨床研究は、現在神経変性疾患の治療薬として臨床で使われている医薬化合物NDDPX08の新たな薬理作用（ALSモデルマウスでの発症後投与試験で顕著な症状改善と運動神経細胞保護効果が認められ、有効薬剤血中濃度はヒトにおける適応薬量範囲にある。酸化ストレス性細胞死を選択的に抑制する）に基づいて、孤発性および家族性のALS患者を対象とするNDDPX08の臨床効果の検証を目的としている。本臨床研究では偽薬患者およびALSナチュラルヒストリーを対照とする二重盲検試験を実施し、臨床治験コーディネーターに準拠する臨床研究コーディネーターにより本臨床医研究遂行モニタリングを行う。また、本臨床研究結果の統計処理ならびに有効性評価を外部機関に委託することにより、NDDPX08の臨床効果の有効性判定の客観性を確保する。我々は、本臨床研究を北米における臨床研究（small scale crinical trial）と同質に位置づけ、初年度（平成20年12月～平成21年3月）は本臨床研究遂行に必要な研究手順と体制の構築を完了した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

- |         |    |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

資料 1

臨床研究プロトコール

「課題名：日本語」

NDDPX08 を用いた筋萎縮性側索硬化症の機能改善および安全性に関する検討

「課題名：英語」

Study of efficacy and safety of NDDPX08 in ALS patients

研究組織名

東海大学付属病院

研究代表者 池田 穰 衛

住所 〒259-1193 伊勢原市下糟屋 143

電話番号 0463-93-1121 内線 2566

FAX 番号 0463-93-4993

E-mail Address : jeikeda3@is.icc.u-tokai.ac.jp

制作 2008 年 11 月 18 日 第 1 版

改訂 2009 年 2 月 6 日 第 1.1 版

## 秘密保全について

本臨床研究計画書は、本臨床研究に関わる、  
審査委員会  
臨床研究責任者  
臨床研究責任医師  
臨床研究分担医師  
臨床研究協力者  
東海大学医学部長  
東海大学医学部付属病院長  
および本臨床研究の実施に関与する東海大学医学部および  
その付属病院の各部署に限定して提供される秘密情報として  
取り扱うこととする。

## 研究の概要

### 1、目的

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)は運動神経が選択的に障害され、進行性の筋力低下・筋萎縮を示す運動ニューロン変性疾患である。原因はまだ不明であり、現在この疾患に対して十分な効果が認められる薬剤はなく、新しい治療法の開発が求められている。我々は培養細胞を用いた酸化ストレス負荷の系を用いて、\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*NDDPX08 (医薬品名\*\*\*\*\*)  
が神経細胞死の抑制作用があることを見出し、さらにALS疾患動物モデルである家族性ALS1型変異SOD-1遺伝子を導入した transgenic mouse にNDDPX08を発症後投与して、その運動機能の改善および生命予後が延長することを確認した。

本臨床研究ではNDDPX08を孤発性および家族性のALS患者に投与して、その運動機能および患者QOLに対する効果を評価するとともに、本薬剤の安全性について検討することを目的とする。

### 2、研究対象

筋萎縮性側索硬化症と診断され、以下(1~2)の基準を満足する患者を対象とする。

- 1) EL Escorial 改定 Airlie House 診断のうち、「definite(ALS確定)」、「probable(ALS可能性高し)」、「probable-laboratory-supported(ALS可能性高し、検査陽性)」のいずれかに適合する患者で、ALS重症度分類(厚生労働省)における重症度1~3度の患者
- 2) 本試験に参加することへの同意が得られた患者

### 3、研究方法

64~90週間の臨床試験期間のうち、最初の12週間は現在ALSの治療薬として認可されているリルテック(一般名、リルゾール)を投与(100mg/日)する。その後は漸増投与スケジュール(図1参照)に従って、NDDPX08の併用を1.25mg/日から開始し、2週間の投与後2.5mg/日に増量以後2週間ごとに2.5mgずつ増量し、投与開始12週間後に15mg/日とする。NDDPX08の併用期間は最長78週間とする。本臨床研究の投与完了は独立歩行不能、上肢機能廃絶、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、経管栄養補給、侵襲的呼吸補助装置の装着、死亡とする。

リルテック投与前、NDDPX08併用開始時および投与期間中、投与完了時において、下記の有効性評価および安全性評価を行い、各評価項目の変化を比較し検討する(図2参照)。

【有効性評価項目】 ALSFRS-R、%FVC、Modified Norris Scale、ALSSAQ40、MMT、ピンチ力、握力、ALS重症度分類

【安全性評価項目】 有害事象（特に、幻覚、嘔気、嘔吐、・食欲不振など）、血圧、心拍数、臨床検査、心臓超音波検査

#### 4、研究期間および予定症例数

研究期間：2009年1月1日～2011年1月31日

予定症例数：50例

#### 5、研究組織

東海大学医学部神経内科（医学部付属病院、八王子病院、大磯病院）

東邦大学医学部神経内科（大森病院）

北里大学医学部神経内科（東病院）



## 目次

1.	研究の目的	6
2.	臨床研究実施体制	6
3.	背景	8
4.	倫理的事項	8
5.	被験者の選択	10
6.	臨床研究実施期間と目標症例数	11
7.	登録	12
8.	研究の方法	12
9.	評価項目・検査項目・評価スケジュール	17
10.	予想される有害事象	18
11.	有害事象取り扱い	19
12.	医療費の負担と補償	21
13.	研究成果の発表	21
14.	参考文献	21

## 1. 研究の目的

我々の基礎研究の成果に基づき、\*\*\*\*\*  
\*\*NDDPX08を孤発性および家族性筋萎縮性側索硬化症患者に経口投与して、その運動機能および患者 QOL に対する効果を評価するとともに、本薬剤の安全性について検討することを目的とする。

## 2. 臨床研究実施体制

臨床研究責任者

東海大学医学部基礎医学系 教授

池田 穰衛

臨床研究分担者

東海大学医学部内科学系 教授

吉井 文均

(東海大学医学部付属病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する

東海大学医学部内科学系 教授

北川 泰久

(東海大学医学部付属八王子病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する

東海大学医学部内科学系 講師

秋山 克徳

(東海大学医学部付属大磯病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する

東邦大学医療センター大森病院 神経内科 教授

岩崎 泰雄

臨床研究を遂行し、安全性を評価する

北里大学医学部付属東病院 神経内科 講師

荻野 美恵子

臨床研究を遂行し、安全性を評価する

研究協力者

東海大学総合医学研究所 非常勤 准教授

大須賀 等

有効性を評価する

東海大学総合医学研究所 非常勤 講師

尾上 久一郎

有効性を評価する

東海大学大学院医学系研究科先端医科学 研究生

吉井 康裕

有効性を評価する

4) 臨床研究責任医師 (研究責任者が医師でない場合、必要に応じて記入)

東海大学医学部内科 教授

吉井 文均

(東海大学医学部付属病院 神経内科)

5) 臨床研究コーディネーター (CRC)

東海大学大学院医学系研究科総合臨床研究センター

千葉 裕子

臨床研究実施機関 CRC と連携して研究遂行を調整し情報を管理する

6) 薬剤管理

東海大学医学部付属病院薬剤部 薬剤科長

市川 訓

薬剤の調整・管理を行う

7) 研究実施機関

東海大学医学部付属病院 神経内科

東海大学医学部附属大磯病院 神経内科

東海大学医学部附属八王子病院 神経内科

東邦大学医療センター大森病院 神経内科

北里大学医学部附属東病院 神経内科

#### 8) ALS 治療計画評価委員会

臨床研究（多施設共同）の監督並びに臨床研究完了時に NDDPX08 の有効性を評価する

##### 委員長

宮内庁長官官房皇室医務主管、国際医療福祉大学大学院 教授

金澤 一郎

##### 委員

国立精神・神経センター 病院長

葛原 茂樹

東北大学医学部神経内科 教授

糸山 泰人

名古屋大学医学部神経内科 教授

祖父江 元

### 3. 背景

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) は運動神経が選択的に障害され、進行性の筋力低下・筋萎縮を示す運動ニューロン変性疾患である。原因はまだ不明であり、現在この疾患に対して十分な効果が認められる薬剤はなく、新しい治療法の開発が求められている。我々は培養細胞を用いた酸化ストレス負荷の系を用いて、現在神経変性疾患の治療薬として臨床で使用されている医薬化合物 (NDDPX08) が神経細胞死の抑制作用があることを見出し、さらに ALS 疾患動物モデルである家族性 ALS 1 型変異 SOD-1 遺伝子を導入した transgenic mouse に NDDPX08 を発症後投与して、その運動機能の改善および生命予後が延長することを確認した。

本臨床研究では NDDPX08 を孤発性および家族性 ALS 患者に経口投与して、その運動機能および患者 QOL に対する効果の評価するとともに、本薬剤の安全性について検討することを目的とする。なお、NDDPX08 は\*\*\*\*\*治療薬として承認以降すでに 23 年を経過しており、その有効性と安全性に関しては十分なデータの蓄積がある。

### 4. 倫理的事項

#### 1) 臨床研究に関する倫理指針の遵守

本臨床研究は、「臨床研究に関する倫理指針」に基づく倫理的原則、「東海大学医学部附属病院群臨床研究実施規則・細則」、および本臨床研究実施計画書を遵守して実施する。

#### 2) 倫理審査委員会

本臨床研究の実施に際しては、東海大学医学部附属病院に設置された臨床研究審査委員会における承認を必要とする。