

200918025A

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21年度 総括研究報告書

研究代表者 池田 穰衛

平成22(2010)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21年度 総括研究報告書

研究代表者 池田 穰衛

平成22(2010)年 3月

目次

総括研究報告	-----	1
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	-----	9
日本語版		
英文版		
資料2 臨床研究被験者への説明文書および同意文書	-----	65
資料3 臨床研究に係る記録書類	-----	79
資料4 臨床研究実施に係る資料	-----	169
資料5 調剤に係る資料	-----	177

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る。発症後2年から5年で死にいたる重篤な疾患であり、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。我々はこれまでに、医薬品化合物NDDPX08が（1）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すこと、（2）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新たな薬理作用を呈すること等を見出している。さらに、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、多医療施設（東海大学、北里大学、東邦大学）において、偽薬対照を含むALS患者50名を対象とするリルゾール併用二重盲検試験を行い、NDDPX08の臨床効果ならびに安全性を検証し、未だ確固たる治療法が確立していないALS治療における新規治療薬の開発を目的としている。

分担研究者

高木 繁治 東海大学医学部内科学系
 神経内科 教授
 吉井 文均 東海大学医学部内科学系
 神経内科 教授
 瀧澤 俊也 東海大学医学部内科学系
 神経内科 教授
 永田 栄一郎 東海大学医学部内科学系
 神経内科 講師
 石川 達也 東海大学医学部内科学系
 神経内科 助教
 北川 泰久 東海大学医学部附属
 八王子病院 神経内科 教授
 秋山 克憲 東海大学医学部附属大磯病院
 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
 荻野 美恵子 北里大学部附属東病院
 神経内科 講師

研究協力者

高橋 裕秀 東海大学医学部内科学系
 神経内科 准教授
 高橋 若生 東海大学医学部内科学系
 神経内科 准教授
 大貫 優子 東海大学医学部内科学系
 神経内科 助教
 尾上 久一郎 東海大学総合医学研究所
 非常勤 講師
 岩本康之助 東邦大学医療センター
 大森病院 神経内科 助教

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 (及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。

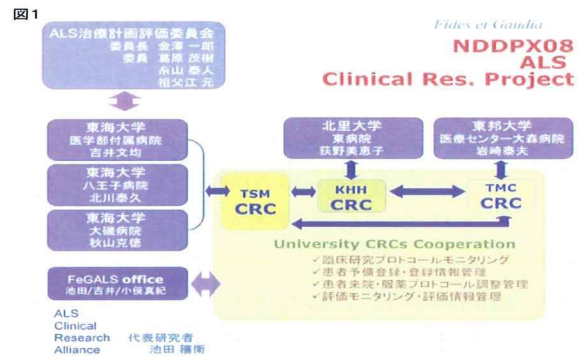
本臨床研究は66~98週間を計画している。臨床試験期間のうち、最初の12週間は経過観

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。NDDPX08の投与は、1.25mg/日から開始し、6段階（各段階で2.5mg増量）の経過観察期間を設け、15mgまで増量・継続投与する。NDDPX08の併用期間は最長86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（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. 臨床研究の実施体制

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：臨床研究プロトコール、日本語版）に基づいて、東海大学医学部附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（図1）。

また、1）本臨床研究の計画・進捗・成果に対する客観的な評価を図るための外部諮問・評価委員会「ALS治療計画評価委員会」（委員長：金澤一郎、日本学術会議会長・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、委員：葛原茂樹、国立精神神経センター病院長、委員：糸山泰人、東北大学医学部神経内科教授、委員：祖父江元、名古屋大学大学院医学研究科神経内科教授）を設置、2）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ための臨床治験プロトコールに準じた臨床研究コーディネーター（CRC）を導入、3）本臨床研究事務局（FeGALS、東海大学）を設置し、研究初年度にあたる平成20年12月から活動を開始している（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. 臨床研究に係る関連資料及び記録書類

本臨床研究に係る関連書類及び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、添付資料4：臨床研究実施に係る資料、添付資料5：調剤に係る資料）。

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、Norrris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

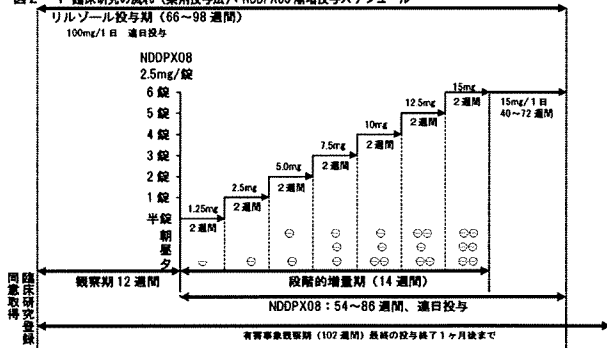
リルゾールの有効性は明確でないが、当薬剤を投与されている被験者の割合は多い。被験者の倫理面を考慮し、また NDDPX08 の有効性を客観的に検証するために、本臨床研究における被験者は観察期間開始時から臨床研究終了時または中止時までリルゾールを併用投与（100mg/日）する。

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。但し、例えば、10mg/日増量時に著しい副作用が生じ、当該薬量維持が困難と判断される場合は 7.5mg/日を維持量とする。尚、漸増途中で増量により症状改善がみられたと判断される場合は、その用量を維持量とする。本臨床研究の薬剤投与期間は 26 週以上最長 86 週間を計画しているが、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）が乱数表を用いて行う。割付情報は FeGALS で秘匿保管・管理する。

図 2-1 臨床研究の流れ（薬剤投与法）：NDDPX08 漸増投与スケジュール



6. 有効性、安全性およびその他項目の検査時期

本臨床研究では、実施医療機関において NDDPX08 投薬、有効性評価、安全性評価、及び運動・呼吸機能、QOL 評価を原則としてそれぞれ独立した担当者（それぞれ少なくとも 1 名）が実施する。さらに、図 2-2 に基づいて、各段階の経過観察期間；観察期の開始時と 6 週間目、NDDPX08 投与開始時と開始後 2、4、8、14 週間目、段階的増量完了後は 2 ヶ月毎、イベント発生時または中止時にも有効性、安全性とそれぞれの必要な評価を実施する。

さらに、投与終了または中止後、4 週間以内の有害事象についても観察する。

評価表は検査終了 1 週間以内に FeGALS が回収し、管理する。

図 2-2 臨床研究の流れ（評価項目及び調査スケジュール）

項目	観察期 12 週間		NDDPX08 投薬期間						中止時
	開始時	6 週後	開始時	2 週後	4 週後	8 週後	14 週後	開始後 11 週後以降 2 ヶ月毎	
同意取得、登録	○								
登録者履歴	●								
体重	●	●							
合併症・既往症	●								
併用薬・併用療法	●								
ALSFRS-R	●	●	●			●	●	●	●
写 VC	●	●	●			●	●	●	●
Modified Norris Scale	●	●	●			●	●	●	●
ALS AQ-40	●	●	●			●	●	●	●
延子筋力検査 (AMT)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ピンチ力	●	●	●	●	●	●	●	●	●
握力	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ALS 重症度分類	●	●	●			●	●	●	●
臨床検査	●	●	●			●	●	●	●
心臓超音波検査	●	●	●			●	●	●	●
血圧・心拍数	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象**									○ (最終投薬 1 ヶ月後)

*1 心臓超音波検査は観察期間に行う。
*2 有害事象は投与開始から最終の投与終了 1 ヶ月後までの有害事象の有無を調査する。

7. 評価項目の解析

薬剤有効性の統計解析は現在まで報告されている NaturalHistory から χ^2 乗検定および、最低限有意差を持つように設定した偽薬からの比較を用いて行う。但し、統計解析は外部機関に委託する。解析結果の評価・判定は「ALS 治療計画評価委員会」が行う。

8. 倫理面への配慮

本臨床研究の実施に先立って、臨床研究計画書（プロトコル）を作成し、東海大学医学部臨床研究審査委員会ならびに臨床研究協力機関の臨床研究審査委員会での承認を得て実施する。また、本臨床研究の進捗と研究成果について、随時に外部評価委員会「ALS 治療計画評価委員会」での評価を諮り、臨床研究の公明、適正な遂行を図る。倫理委員会の指針を遵守し、臨床研究への協力を希望する ALS 患者に対しては、臨床研究計画内容の十分な

説明を行い、納得の確認と同意（同意書への署名）を得た後に臨床研究に参加してもらう。臨床研究協力ALS患者との意思の疎通を図り、双方の高い信頼に基づいた臨床研究を遂行する。

C. 研究結果

1. 臨床研究プロトコールの一部改訂

当該年度は、平成21年6月30日、9月29日、平成22年2月23日に第2回、第3回、第4回外部諮問・評価委員及び臨床研究研究者によるALS臨床研究合同会議を霞ヶ関ビル東海大学交友会館に於いて開催した。本臨床研究の初年度（平成20年12月開始）に作成した臨床研究プロトコール（東海大学医学部臨床研究審査会に提出、平成20年12月25日付け了承）の細部についての検討を行い、それを基に実施手順に改良を加え、臨床研究計画の一部を修正した。さらに、データ解析法を新たに付加した（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、日本語版）。

一方、本臨床研究を北米においても展開するために、英語版プロトコールの作成を行った（添付資料1、英文版）。

さらに、当該年度は東海大学医学部付属病院／高木繁治教授、瀧澤俊也教授、高橋裕秀准教授、高橋若生准教授、永田栄一郎講師、大貫優子助教、石川達也助教、並びに、東邦大学医療センター大森病院／岩本康之助助教を加え、本臨床研究の実施体制の強化を行った。

2. 被験者への説明文書、同意文書ならびにALS臨床研究に係る記録書類の作成

本臨床研究に登録するための被験者への本臨床研究に係る説明文書および同意文書（添付資料2）を作成した。

また、本臨床研究に係る以下の22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）。本臨床研究で用いる記録書類一式と本臨床研究の概要、有効性評価表（日本語版ALSSAQ40、ALSFRS-R、Modified Norris Scale）、ならびに被験者への提供資料（総合相談室連絡票、臨床研究参加カード、次回来院のお知らせ）を添付資料3に付した。

さらに、本臨床研究の有効性評価のために使用する道具の資料を添付資料4に付した。

3. 臨床研究薬剤 NDDPX08 並びに偽薬の調剤

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ールを以下に示す。また、調剤に係る資料（添付資料5）を参考資料として付した。

【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（服用薬剤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、2.5mg、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ー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=KHH、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。

4. 被験者の登録

平成21年1月より平成22年3月までにおける本臨床研究への参加希望被験者数は総計で21名であった。平成22年3月末時点で、被験者7名が観察期に登録中、被験者10名が観察期満了時に於いて投薬開始(本登録)基準値を満たし(NDDPX08臨床研究本登録ならびに試験薬割付を完了)、現在試験薬の段階的増量期間にある(図3)。これまでのところ、憂慮すべき有害事象は観察されていない。また、4名の被験者については、観察期未了および満了時において本登録基準値から外れ本登録に至

らなかった。

図3. 症例数

平成20~21年度 (平成21年1月~平成22年3月)	観察期	本登録 (投薬開始)	被験者基準に 満たず除外	参加被験者数
東海大学	医学部付属	2	3	7
	八王子	1		1
	大磯			
東邦大学	1	5	2	8
北里大学	3	2		5
合計	7	10	4	21

D. 考察

現在、ALS 治療薬にはリルゾールが使用されている。欧米での臨床試験では、リルゾール投与により3ヶ月程度の延命効果が示されたが、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）。また、これまでに多くの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、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NAIPが係わる細胞防御系を標的とした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。我々の先行研究において、NDDPX08が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）を示したことから、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。さらに、本臨床研究で得られた成果は、NAIPが係わる細胞防御系を標的としたALS治療薬の開発に対するclinical proof-of-conceptとなり、新規ALS治療薬のみならず、その他の難治性神経変性疾患に対する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；1) 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、2) ALSモデルマウスの症状改善と延命における有効薬剤血中濃度はヒトにおける適応薬量の範囲にある、3) 酸化ストレス性細胞死の選択的な抑制効果に基づいて、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2年次は、臨床研究の進捗に伴って顕在化した改良点について、1) 実施手順を改良し、2) 臨床研究計画の一部を修正し、3) データ解析法を新たに付加した。さらに、本臨床研究被験者の参加登録数の増加に応じて、臨床研究の実施体制の強化を図った。

研究初年度(平成20年12月開始)から現時点(平成22年3月)までの本臨床研究参加被験者は21名(4名；本登録に至らず、7名；観察期、10名；試験薬の段階的増量期間)で、臨床研究実施機関ごとに倫理委員会の承認基準が異なり、また臨床研究開始時期が大幅に遅れた医療機関もあり、本年度の被験者登録数が伸びなかった。

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 | 1件 |

Tanaka K., Kanno T., Yanagisawa Y., Aoki M., Hadano S., Itoyama Y., Ogino M., Iwasaki Y., Yoshii F., Ikeda JE. (2009) A therapeutic agent (NDDPX08) delays disease progression, improves motor function and prolongs survival in a mouse model of ALS. 20th international symposium on ALS/MND (Berlin, Germany), *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Volume10, Supplement 1, p75.

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

日本語版

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

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 0463-91-4993

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
改訂2009年4月9日 第1.2版
改訂2009年4月22日 第1.3版
改訂2009年10月20日 第2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
東海大学医学部附属病院長
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
その附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、現在パーキンソン病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 確実)」、「probable (ALS 可能性高し)」、「probable-laboratory-supported (ALS の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を文書で得られた患者

3. 研究方法

70~102週間の臨床研究期間のうち、最初の観察期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) のみを投与 (100mg/日) する。この場合、観察期開始時点でリルテックを新たに開始するか、観察期開始4週間前よりリルテック投与している場合とする。観察期終了時に再度適格性を確認し、適格症例の場合に、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週間投与する。その後2週間ごとに2.5mg/日ずつ増量し、投与開始12週間後に15mg/日とする。NDDPX08の治療期間は54~86週間とする。本臨床研究の投与終了は非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着、死亡とする。

観察期開始時、NDDPX08 併用開始時および投与期間中、投与終了時において、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、ALSAQ-40、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、臨床検査値、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 (全体での治療期移行例)

5. 研究組織

東海大学医学部神経内科 (医学部附属病院、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	11
8.	研究の方法	11
9.	評価項目・検査項目・評価スケジュール	16
10.	予想される有害事象	18
11.	有害事象取り扱い	18
12.	医療費の負担と補償	20
13.	統計解析	20
14.	研究成果の発表	23
15.	参考文献	23

1. 研究の目的

我々の基礎研究の成果に基づき、現在パーキンソン病の治療薬として臨床で使用されている医薬化合物（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

1) 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

2) 臨床研究分担者

東海大学医学部内科学系 教授
高木 繁治
(東海大学医学部附属病院 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
吉井 文均
(東海大学医学部附属病院 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
瀧澤 俊也
(東海大学医学部附属病院 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 講師
永田 栄一郎
(東海大学医学部附属病院 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 助教
石川 達也
(東海大学医学部附属病院 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
(東海大学医学部附属八王子病院 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
(東海大学医学部附属大磯病院 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 神経内科学 講師
荻野 美恵子
(北里大学東病院 神経内科)
臨床研究を遂行し、安全性を評価する

3) 研究協力者

東海大学医学部内科学系 准教授
高橋 裕秀
有効性を評価する

東海大学医学部内科学系 准教授
高橋 若生
有効性を評価する

東海大学医学部内科学系 助教
大貫 優子
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

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
(東海大学医学部附属病院 神経内科)

5) 臨床研究コーディネーション

東海大学大学院医学研究科 脳・神経疾患研究センター 池田 穰衛
臨床研究実施医療機関 CRC と連携をはかり研究遂行を調整し情報を管理
する

6) 薬剤管理

東海大学医学部附属病院薬剤部 薬剤科長
市川 訓
薬剤の調整・管理を行う

7) 臨床研究実施医療機関

東海大学医学部附属病院 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

本臨床研究(多施設共同)を督励し、臨床研究終了後に NDDPX08 の有効性、安全性について評価・判定する

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

9) ALS 臨床研究事務局 (FeGALS Office)

東海大学大学院先端医科学 脳・神経疾患研究センター内
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
TEL : 0463-93-1121 (代) 内線 2568 FAX : 0463-91-4993 (直)

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、現在パーキンソン病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のALS患者に経口投与し、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。なお、NDDPX08はパーキンソン病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、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針(2005年4月1日施行)」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