

脊髄小脳変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療効果の検討

研究分担者：西澤正豊¹⁾

研究協力者：他田正義¹⁾、徳永純¹⁾、徳武孝允¹⁾、石原智彦¹⁾、野崎洋明¹⁾、関根有美¹⁾、
堅田慎一¹⁾、横関明男²⁾、小野寺理²⁾、赤澤宏平³⁾

所属機関：¹⁾新潟大学脳研究所 神経内科、²⁾同 分子神経疾患資源解析学分野、
³⁾新潟大学医歯学総合病院医療情報部

研究要旨

【背景と目的】 米国の研究グループの報告によると、マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) が 8 週間の短期間で歩行・立位などの体幹失調を改善した。また、MJD/SCA3 以外の病型の脊髄小脳変性症 (SCD) においても小脳性運動失調に対する同薬剤の治療効果が示されている。本研究では、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者を対象として、varenicline の有効性及び安全性を検討した。

【対象と方法】 クロスオーバー試験で、評価者盲検法で行った。脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を含めない) の成人患者を対象とし、2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした。varenicline を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し、2 週間の washout 期間の後、投与量を cross-over し再試験した (第 2 期間)。主要評価項目として SARA 合計スコアと各項目スコアの変化量、副次評価項目として重心動揺検査、Timed Up & Go テストの変化量などが含まれた。投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し、順序効果、時期効果、薬剤効果を解析した。登録期間は 2013 年 8 月 30 日から 2015 年 3 月 31 日までで、2015 年 9 月 30 日までに試験は全て終了した。

【結果】 29 例が登録され、副作用のために 5 例が脱落し、有効解析症例は 24 例であった (平均年齢 57.67 歳、32~82 歳；平均 SARA スコア 11.31；疾患内訳 MJD/SCA3 9 例、SCA6 5 例、皮質小脳萎縮症 5 例、その他 5 例)。最も頻度の高い副作用は嘔気で 7 例に認められ、そのうち 5 例が試験開始 3 週までに脱落した。重篤な副作用は認めなかった。SARA 合計、SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で、持ち越し効果は認めなかった。薬剤効果の解析では、SARA 合計スコアの変化に両群間で差は認めなかったが、唯一、歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果に勝った。

【結論】 Varenicline 2mg/日は、既報と同様に SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

A. 研究の目的

バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) は

$\alpha 4\beta 2$ 神経ニコチン性アセチルコリン受容体に対する部分作動薬であり，禁煙薬として本邦を含む世界各国で広く使用されている．米国の研究グループの報告によると，マチャド・ジョセフ病/脊髄小脳失調症 3 型 (Machado-Joseph disease/Spinocerebellar ataxia, MJD/SCA3) 患者 13 例を対象とした varenicline の二重盲検無作為化比較試験において，投与 8 週間で小脳性運動失調の臨床評価スケール SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) の歩行，立位などのサブ項目の改善効果が示された¹⁾．MJD/SCA3 以外の小脳失調症において有効性を示した症例報告もあり²⁾³⁾⁴⁾，本薬剤は脊髄小脳変性症全般に有効である可能性がある．本研究では，MJD/SCA3 以外の病型を含む脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, SCD) の日本人患者を対象として，varenicline の有効性および安全性を検討した．

B. 試験デザイン

クロスオーバー試験で，評価者盲検法で行った (図 1)．脊髄小脳変性症 (SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, 皮質性小脳萎縮症 CCA) の成人患者を対象とし (資料 1)，2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした (図 2)．varenicline (Champix[®], Pfizer) を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し，2 週間の washout 期間の後，投与量を cross-over して再試験した (第 2 期間) (図 1)．主要評価項目として SARA 合計スコアおよび各項目のスコアの変化量，副次評価項目として重心動揺検査，Timed Up & Go Test の測定値の変化量などが含まれた (資料 2)．投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し，順序効果，時期効果，薬剤効果を解析した登録期間は 2013 年 8 月 30 日から 2015 年 3 月 31 日までで，2015 年 9 月 30 日までに試験は全て終了した．24

週間の観察期間の中で 9 回受診し，診察と血液検査により有害事象評価を行った．

(倫理面への配慮)

本研究は学内臨床倫理委員会，治験審査委員会の承認を受け，被検者に利益・不利益，不参加や同意撤回の自由についての説明を行い，被検者から書面での同意を得た上で実施した．個人の特定につながる情報は解析前に削除し，登録番号によって連結可能匿名化し，個人情報外部に漏れないよう厳重に管理した．

C. 結果と考察

2 年の登録期間において 29 例が登録され，無作為に高用量開始群 (Group 1) に 14 例，低用量開始群 (Group 2) に 15 例が割り付けられた．前半の第 1 期間において脱落が 5 例あり，最終的に計 24 例 (Group 1 : Group 2 = 11 : 13 例) が解析対象となった (平均年齢 57.67 歳，32 ~ 82 歳；平均 SARA 合計スコア 11.31；疾患内訳 MJD/SCA3 9 例，SCA6 5 例，皮質小脳萎縮症 5 例，SCA3 1 例，その他 4 例)．基礎値の比較では，性別が Group 1 で男性が多かった (90.9%) が，年齢，疾患内訳に群間差は認めなかった．基礎値の SARA 合計スコアは Group 1 10.63 \pm 4.41，Group 2 で 11.88 \pm 4.01 で群間差を認めなかった．各項目スコアでは踵すね試験が Group 1 で点数が良かったため，その後の解析ではこの項目の評価は外した．その他，重心同様検査，Timed Up & Go Test の各測定値に群間差は認めなかった．

最も頻度の高い副作用は嘔気で 7 例に認められ，このうち 5 例が嘔吐と食欲低下のため試験から脱落した．重篤な副作用はみられなかった．

SARA 合計スコア，SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で，持ち越し効果は認めなかった (順序効果で群間差を認めなかった)．また，時期効果も群間差を認めなかった．

薬剤効果の解析では，SARA 合計スコアの変化量に両群間で差は認めなかったが，唯一，歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果を勝る結果であった ($p=0.033$)。

歩行のサブ項目以外に有意差が出なかった理由として：(1) そもそも本薬剤の効果が乏しい，(2) 検出力の問題（試験期間，症例数，評価法の問題など），(3) 同一試験薬の用量比較試験であるため，薬剤の治療効果があったとしても有意差が出にくい，(4) 歩行や立位のスコアリング以外は測定値のばらつきが大きい，などの可能性が考えられた。

実際，各症例における SARA 合計スコアの変化を調べると，高用量投与では 13/24 例 (54.1%) で SARA 合計スコアが改善，低用量投与でも 10/24 例 (41.7%) で改善し，変化実数は各 0.35, 0.50 改善した。すなわち，varenicline は低用量でも高用量でも SARA 合計スコアを改善する傾向があった。薬剤効果判定には，今後，プラセボ対照比較試験が必要と考えられた。

D. 展望・課題

本薬剤の治療効果を示すためには，今後，プラセボ対照比較試験で，より長期的かつ規模の大きい二重盲検試験を行う必要がある。

E. 結論

Varenicline 2mg/日は，既報と同様に，SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが，SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

[参考文献] 該当なし

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2015/4/1～2016/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, Terajima K, Nishizawa M. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses. *J Neurol Sci* 2016;361:243-249.
- 2) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(8):922-928.
- 3) Ling H, Asi YT, Petrovic IN, Ahmed Z, Prashanth LK, Hazrati LN, Nishizawa M, Ozawa T, Lang A, Lees AJ, Revesz T, Holton JL. Minimal change multiple system atrophy: an aggressive variant? *Mov Disord* 2015;30(7):960-967.
- 4) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(4):417-426.
- 5) 西澤 正豊. 【小脳の最新知見-基礎研究と

臨床の最前線】小脳の病態 小脳疾患の
診療の最前線 小脳障害の症候. 医学のあ
ゆみ 2015;255(10):969-973.

- 6) 他田正義, 小野寺理. 【小脳の最新知見-
基礎研究と臨床の最前線】小脳の病態
小脳疾患の診療の最前線 劣性遺伝性脊
髄小脳変性症. 医学のあゆみ
2015;255(10):1040-1046.

2.学会発表

- 1) 下畑享良, 谷口裕重, 中山秀章, 堀一浩,
井上誠, 西澤正豊. 多系統萎縮症における
食物の食道残留が睡眠呼吸障害の治療に
及ぼす影響. 日本睡眠学会第40回定期学
術集会. 宇都宮, 2015年7月2日.
- 2) 下畑享良, 西澤正豊. 多系統萎縮症の告知,
治療の自己決定をめぐる臨床倫理的問題.
パーキンソン病・運動障害疾患コングレ
ス. 東京, 2015年10月16日.
- 3) 他田正義, 小野寺理, 西澤正豊. 小脳は何

をしているのか? 基礎から病態まで 小
脳症状をどう捉えるか 小脳機能に基づ
く小脳症状の再構築. 第9回パーキンソン
病・運動障害疾患 कांग्रेस. 東京, 2015
年10月17日.

- 4) 他田正義, 徳永純, 小野寺理, 西澤正豊.
Kinect を用いた3次元歩行解析システム
による小脳性歩行障害の解析. 第56回日
本神経学会学術大会. 新潟, 2015年5月22
日

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

資料 1 適応基準と除外基準

適応基準

- 1) 遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, 皮質小脳萎縮症) の成人例
- 2) 6ヶ月以内の血算・生化学・心電図で異常がないこと。
- 3) 試験開始前30日以内および試験中の全ての薬用量の変更がないこと。
- 4) 補助具ありなしに関わらず10 m以上の歩行が可能であること。
- 5) SARA 総点が15点またはそれ以下
- 6) SARAの歩行部門が4点またはそれ以下

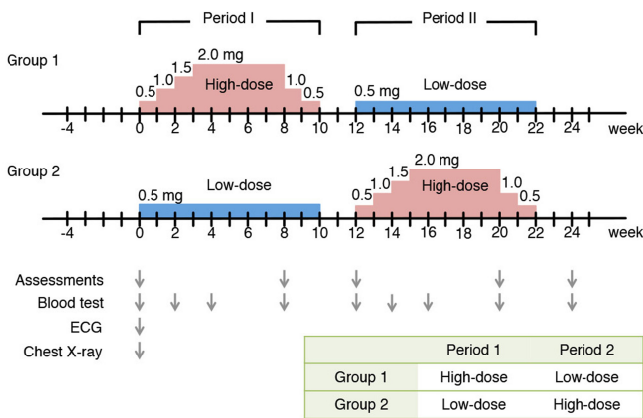
除外基準

- 1) 不安定な疾患、歩行やバランスに影響しうる医学的状態 (脳卒中、関節炎、他) であること
- 2) 妊娠または授乳中であること
- 3) 開始前12ヶ月以内に喫煙の生活歴
- 4) MAO阻害剤 (monoamine oxidase inhibitors), bupropion, または nicotine patches で治療中であること
- 5) 認知症 (MMSE \leq 24), 精神疾患 (精神病, 躁鬱病, 無治療のうつ病 [Beck Depression Inventory score \geq 21]), または自殺企図の既往
- 6) 30日以内の varenicline の服薬
- 7) SCD以外の原因による失調症 (アルコール性, 頭部外傷, 多発性硬化を含む)

資料 2 評価項目

主要評価項目	
1) SARA	総合評価スケール
副次評価項目	
2) 視標追跡法による等速直線反復運動試験	iPatax
3) 視標追跡法による等速曲線反復運動	
4) タッピングテスト	上肢運動機能
5) 重心動揺計	
6) Timed Up and Go Test (TUG)	起立・歩行動作
7) Beck Depression Inventory (BDI)	
8) Beck Anxiety Inventory (BAI)	精神状態, QOL
9) Clinical Global Impression (CGI)	
10) Patient Global Impression of Change (PGIC)	
11) Short-Form 36 (SF-36)	認知機能
12) Mini-Mental State Examination (MMSE)	
13) Frontal Assessment battery at bedside (FAB)	前頭葉機能

図 1 投与方法と効果判定時期



◎ 投与8週後, 20週後をエンドポイントとし, 全ての項目を評価する。

図 2 登録患者の流れ

