

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的医師主導試験について

研究分担者： 和泉 唯信
徳島大学大学院臨床神経学分野

研究要旨

ALS の新規治療薬として注目されている EPI-589 を用いて、非盲検・単群の医師主導早期第 2 相試験 (EPIC-ALS) を行った。EPIC-ALS は血液・髄液・MRI におけるバイオマーカーを計測する探索的試験という特徴を持つ。本試験は 12 週間の前観察期、24 週間の治療期、4 週間の後観察期で構成されており、治療期のみ EPI-589 を 1500mg/day 内服する。2021 年 9 月に患者の組み入れを開始し、2022 年 5 月に目標症例の 10 例を組み入れ、2023 年 1 月までに全症例が治験を終了した。同年 3 月までにデータベースロックを行い、8 月に本治験を終了予定である。本治験によって EPI-589 の特性が判明すれば、引き続き予定される有効性判定のための大規模臨床試験において有用な情報となることが期待される。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態には酸化ストレスやミトコンドリア機能異常が関わっていることが知られている。EPI-589 は抗酸化作用やミトコンドリアにおけるエネルギー産生を保持する作用を持った新規の薬剤である。EPI-589 は生体内の酸化ストレスを触媒的に減少させると考えられており、低分子であるため血液脳関門の透過性が良好で、内服薬であるという特性も持つ。今回我々は EPI-589 の安全性、有効性、バイオマーカーの探索的研究を目的とした早期第 2 相試験 (EPIC-ALS) を開始した。

B. 研究方法

本治験は孤発性 ALS 患者を対象とした非盲検単群の試験である。国内 3 施設 (徳島大学病院・愛知医科大学病院・大阪大学病院) で行われる。本治験では改訂版 El Escorial 基準の clinically definite, clinically probable, clinically laboratory-supported probable を満たし、1 月当たりの ALS Functional Rating Scale-Revised の低下速度 (PR) が 0.3 点よりも速く、発症 1.5 年以内のリルゾールを 1 カ月以上継続して使用中の患者を対象とした。本治験は 12 週間の前観察期、24 週間の治療期、4 週間の後観察期で構成され、治療期の間のみ EPI-589 を 1500mg/日 内服する。有効性評価は EPI-589 の responder の割合、ALSFRS-R の変化量、死亡または気管切開までの時間などを用

いた。血漿・髄液では 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine・3-nitrotyrosine・neurofilament light chain, phosphorylated neurofilament heavy chain などを計測する。MRI・MRS では、皮質脊髄路の Fractional anisotropy 値や一次運動野における N-acetyl-aspartate の各種補正值を計測する。

(倫理面への配慮)

本治験は 2021 年 8 月に徳島大学病院治験審査委員会の承認を得た。参加患者には文書で不利益、危険性の排除について十分な説明を行い、同意を得られたものを組み込んだ。

C. 研究結果

2021 年 9 月より患者の組み入れを開始し、2022 年 5 月までに目標の 10 症例を組み入れ、全症例が治験を終了した。2023 年 3 月にデータベースロックを行い、同年 5 月までに結果の解析を完了する予定である。

D. 考察

本治験によって EPI-589 の特性が判明すれば、引き続き予定される有効性判定のための大規模臨床試験において有用な情報となることが期待される。

E. 結論

2023年5月に結果の解析を行う。同年10月に治験を終了予定である。

F. 健康危険情報

現在データを集計・解析中である。
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

Haji S, Izumi Y, et al. An Exploratory Trial of EPI-589 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (EPIC-ALS): Protocol for a Multicenter, Open-Labeled, 24-Week, Single-Group Study. JMIR Res Protoc. 2023 Jan 30;12:e42032. doi: 10.2196/42032. PMID: 36716091; PMCID: PMC9926342.

Oki R, Izumi Y, Kaji R et al; Efficacy and Safety of Ultra-High Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2022 Jun 1;79(6):575-583. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0901.

2. 学会発表

Shotaro Haji, Yuishin Izumi, et al. EPI-589 early Phase 2 Investigator-initiated Clinical trial for ALS (EPIC-ALS): protocol for an exploratory study. ALS/MND symposium, web, ポスター、2022年12月6-9日

沖良祐, 和泉唯信ら. 早期ALSにおける超高用量メチルコバラミンの有効性・安全性: 医師主導第Ⅲ相治験. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, シンポジウム, 2022年5月19日.

Ryosuke Oki, Yuishin Izumi, et al. JETALS collaborators Superiority of the Updated Awaji criteria over The El Escorial revised Airlie House diagnostic criteria in JETALS (The Japanese Early-Stage Trial of High Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis). 31rd International Symposium on ALS/MND, WEB, ポスター, 2020年11月13日.

沖良祐, 和泉唯信ら. COVID-19 パンデミック下での筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する医師主導治験の取り組み. 第12回日本臨床試験学会. WEB. 2021年2月12-13日.

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