

<シンポジウム 7-4> ALS の研究・治療はどこまできたか

日本における MND の治療

吉野 英

要旨：ALS 治療薬としてリルゾールが承認されずで 10 年以上たつがこれに続く治療薬は承認されておらず、ALS はいまだ不治の病である。一方 ALS の病態解明が SOD-1 遺伝子変異の発見により大きな進歩を遂げ、マウスモデルが作成されことにより治療薬のスクリーニングが盛んにおこなわれるようになった。いくつかの薬剤はリルゾールと同様に、マウスモデルでも効果がみとめられている。しかしこれら薬剤の中で、現在までに臨床試験で効果が証明され、治療薬として承認にいたったものはない。マウスモデルへの効果と臨床上の有効性の間には大きな壁がある。マウスモデルでの効果を確認めることは重要であるが、安全で有効性が期待される治療候補薬剤は、早く臨床試験をおこない治療への道を開くことが重要である。

(臨床神経, 48 : 976—978, 2008)

Key words : motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis, therapy

ALS 病態研究の進歩と臨床開発

SOD-1 遺伝子変異の発見以降 ALS の病態研究の進展はめざましく、運動ニューロンの変性にはグルタミン酸毒性のほかにも異常凝集蛋白によるシャペロン機構の障害やフリーラジカルの産生、毒性金属イオンの関与、ミトコンドリア障害などが指摘されている。ALS モデルマウスをもちいた既存薬のスクリーニングも盛んにおこなわれ、海外では活発に大規模な臨床試験が数多くおこなわれている。しかし vitro 研究およびモデル動物で有効とされた薬剤の多くは臨床的に有効性を示せず (Table 1)、むしろプラセボに劣る結果であったものもいくつかある。

基礎研究やモデルマウスと、実際の患者への効果の乖離の理由は明らかでないが、モデルマウスへの薬剤投与が多くのばあい、発症前であるのに対し、患者への試験薬投与は当然のことながら発症後である。またモデル動物の観察が盲検試験でないことも結果の解釈にバイアスがかかることにつながる。ALS 治療薬のスクリーニング方法はいまだ確立していないのが現状である。

本邦に於ける MND 治験

本邦では 1990 年代の前半にリルゾールのプラセボ対象二重盲検比較試験がおこなわれて以来 10 年以上にわたり大規模な ALS 臨床試験はおこなわれなかった。2006 年に開始されたエダラボンの第 III 相試験、大量メチコバル筋注第 III 相試験の 2 本の ALS に対する検証的多施設共同治験は、いずれも探索試験は Investigator-initiated Trial であるという共通点がある。日本においては新薬の臨床開発がほとんどすべて製薬会社にゆだねられてきわめていた歴史の中では、きわ

めて異例のことである。また球脊髄性筋萎縮症に対する第 III 相臨床試験が、医師主導型治験治験によりおこなわれていることも特筆すべきことである。ALS/MND 臨床研究者たちの地道な研究と研究者主導による臨床試験が現在の検証試験につながっている。今後も本邦において神経内科医、ALS 研究者が ALS 治療候補薬を創出することに、病に苦しむ患者さんたちは期待している。

エンドポイントの設定

ALS/MND 臨床試験をおこなうにあたり、重要な点はエンドポイントである。もし試験薬剤が運動神経の再生までおこない、筋肉がよみがえるならエンドポイントに何をもちきても有効性は示せるであろう。しかし多くの基礎研究で有効性が示唆された薬剤の効果は限定的である。どのように有効性を示せるか、あるいは効果が期待できる患者群をみいだすか、またどの程度の投与期間で効果を示せるのか、臨床試験デザインを注意深く設定する必要がある。

最近発表された検証的試験では、①生存 (真のエンドポイント) と②サロゲート (代替的) ・エンドポイントがある (Table 2)。

①生存をみる試験は一見明らかな結果を出せるように思えるが、医療処置の普及により、エンドポイントに達したか判断が難しくなっている。気管切開はエンドポイントに達したと判断されるのが一般的である。しかしモニタリングはエンドポイントと数えるか、明確な根拠は無い。バイパップは、終夜必要になった時点をエンドポイントと考えることが多い。しかしバイパップの導入時期について神経学会のガイドラインに示されているものの、プラクティカルには医療機関ごとの判断により差がある。かなり呼吸機能が低下し呼吸困難が強くなったときに、はじめて導入する施設もあれば、早期に導入

Table 1 ALS に臨床試験がおこなわれた薬物 : ALS モデルマウスの効果と臨床効果の乖離

Agent	Mechanism	PK	ALS mouse model	Human safety	Benefits in ALS
AEOL 10150	Antioxidant	0	++	0	0
Arimoclomol	HSP inducer	0	+	+	0
Ceftriaxone	Antioxidant and antglutamate	+	+	+++	0
Celastrol	Antioxidant and anti-inflammatory	0	+	0	0
CoQ10	Antioxidant and mitochondrial factor	+	++	++	0
Copaxone	Immunomodulatory	0	-/+	+++	0
IGF-1	Neurotrophic	0	+ (wobbler)	++	+/-
IGF-1-AAV	Neurotrophic	0	+	0	0
Memantine	Antiglutamate	++	0	+++	0
Minocycline	Antiapoptotic	++	++	+++	0
Naaladase inhibitor	Antiglutamate	0	+	0	0
NBQX	Antiglutamate	0	+	-	0
Nimesulide	Anti-inflammatory and antioxidant	0	-	+++	0
Nimodipine	Ca2 + channel blocker	++	+	+++	-
ONO-2506	Glial modulator and antglutamate	0	0	0	0
Riluzole	Antiglutamate and Na channel inactivation	+	++	++++	+++
Scriptaid	Antiaggregation	0	0	0	0
Phenylbutyrate	HDAC inhibitor	0	+	+++	0
Talampanel	Antiglutamate	+	+	++	+
Tamoxifen	Protein kinase C inhibitor	+	+ (viral model)	+++	+
TCH346	Antiapoptotic	+	-/+	++	-
Thalidomide	Immunomodulatory and antiangiogenic	+	+	+++	0
Trehalose	Antiaggregation	0	0	+++	0
Vitamin E	Antioxidant	+	+	+++	-

Table 2 検証的臨床試験の主要・副次評価項目

Compound	Phase	Place	N	Primary	Secondary
Minocyclin	III	W-USA	412	ALSFRS-R	FVC, MMT, QOL
TCH346	II/III	USA・EUR	591	ALSFRS-R	SRV, MMT
Celecoxib	III	USA	300	U/E Isom	SRV, VC, L/E, etc
CoQ-10	III	USA	185	ALSFRS-R	
Pentoxifylline	III	France	223	SRV	
Topiramate	III	NE-USA	296	U/E Isom	FVC, GP, ALSFRS, SRV
Creatine	III	USA	104	U/E Isom	
Creatine	III	Netherlands	175	SRV	U/E Isom, FVC, QOL
Xaliproden	III	France	2,077	SRV, VC	FRS

Isom : 等張性筋収縮力, ALSFRS-R : 改訂版 ALS 機能評価尺度, SRV : 生存率, GP : 握力

する施設もある。バイパップ導入したときに、どこをエンドポイントとするか、とりわけ多施設共同試験のばあいには試験開始前によく検討すべき点である。

もうひとつのハードエンドポイントの大きな問題は試験実施期間が非常に長くかかるということである。これを維持する資金をえるのは容易でない。製薬企業でもよほど承認にいたる可能性がなければ実施困難である。また患者の心理、治験責任医師の心理として、死亡後もキーオープンまで、被験者に実薬かプラセボどちらが投与されたかわからないというのも実施、受け入れに難しいであろう。

②サロゲートエンドポイントには、i) 呼吸機能をみるばあい、ii) ALS 機能評価尺度をみるばあい、そして、iii) 一定の筋力をみるばあい、の大きく3とおりある。i) 呼吸機能は生

存にも直結するためにハードエンドポイントの評価に近い印象をうけるが、マウスピースをうまくくわえられないばあいなどは実際より低い値となり、注意が必要である。鼻腔にチューブを閉鎖的につけて吸気圧を測定する方法もあるが、まだ一般医療機関で検査手技として汎用されておらず、多施設共同試験の際の評価項目とするには難しい。ii) ALS 機能評価尺度 (ALSFRS) は簡便で、また医師のみならず看護師や療法士、介護士でもほぼ同じ評価ができるという点で扱いやすい。米国では ALS 患者のフォローに電話のインタビューで ALSFRS をもちいているほど汎用されている。しかし多施設共同試験のばあいには、評価者間でバラツキが生じないようにする努力が必要である。iii) 筋力は呼吸機能と同様、機器による数字で結果ができる。しかし ALS は筋力だけでなく痙性に

よる麻痺, ADL 低下も強いために, ねたきりになっても一定の筋力は保たれていることも多く, 臨床的有用性を反映しない懸念もある。

いずれにしても検証的試験は, 候補薬剤がどのような症状に効果があるのか, あるいは進行を抑制するのか, 第II相試験結果をよく吟味して選択すべきである。

今後の ALS/MND 治療方法開発に向けて

以上 ALS 治療薬開発の現況とエンドポイントの問題について述べたが, 今後の日本での ALS 治験体制の推進にむけ取り組みむべきことは大きく3点あると思われる。

1. ALS 臨床試験の拠点病院の集約とスピードアップ
2. 国際同時開発 (グローバル開発) に参加できる取り組み
3. ALS トランスレーショナル・リサーチへの資金確保

筆者が関与しているエダラボン第3相治験では, 2006年5月に第一例が登録されてから, 29参加治験実施施設において目標症例数の240例を超えるまで1年7カ月を要した。ALSに限らず200例を超える検証試験の登録期間としては決して長い方ではないが, できるだけ短いほうが望ましい。また1施設の平均登録症例数は10例に満たない。1施設あたりの症例数が多いほうが評価は安定するため, 参加施設数は少なくとも登録症例数を多くする必要がある。ALS治療薬開発に参加する意欲のある医療機関は日常診療でも多くの患者を受け入れ, 臨床機能評価を継続的にこなうことが大切である。

国際的には今後も毎年いくつかの治験薬が第3相試験に入

るであろうが, 日本での承認をえるためにはブリッジング試験として本邦の中にも治験実施医療機関が入らなければならない。このとき主要評価項目が機能評価尺度であるばあい, 英語と日本語での評価, あるいは評価者間に問題となる差異がないことを確認する必要がある。今後ブリッジング試験実施のために臨床評価に関する国際共同研究が重要であろう。

臨床開発は単に日常診療の結果を集めるだけでなく, 管理と質の保持, また被験者保護のために, 莫大なコストがかかる。数施設の少数例の治験でも億単位のコストがかかる。医師主導治験になっても決してコストが安くなるわけではない。製薬会社主導の治験が多く望めない現在, ALS研究に携わる医師が基礎, 臨床のアイデアを生かして探索試験をおこない, 治療方法をみいだす努力が必要である。しかし最近の当局の通知では, 治験だけでなく臨床研究に対しても被験者への補償が義務付けられた(平成20年7月31日官報号外第166号, 同日医政発第0731001号, 同日0731004号)。この通知によれば適応外使用に対する臨床研究はすべて損害賠償保険にはいる必要がある。治験でない臨床研究に対する保険が商品化されていない現在, いったいどれくらいの費用がかかるのか不明であるが, 医療訴訟が増加している現在, 損保会社としてはかなりのリスクと考え, 相当高額になると予想される。厚生労働省の調査研究班の班員として支給される額ではとうていまかないきれないであろう。難病への研究資金が飛躍的に増額しないかぎり, ALSふくめ医師による日本での臨床研究, 臨床開発が先細りとなる危惧を強く抱く。