

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 孤発性筋萎縮性側索硬化症を対象とした E2007 (perampanel) の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

(Safety and efficacy of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial)

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 相澤 仁志
(Hitoshi Aizawa)

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 学校法人東京医科大学・神経学分野・主任教授
(Chairperson and professor, Department of Neurology, Tokyo Medical University)

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

背景

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は脳と脊髄にある運動ニューロンが進行性に変性脱落するために、運動ニューロンが支配する全身の筋肉が徐々に萎縮、脱力をきたし、最終的には呼吸筋も侵され死に至る神経疾患である。典型的には 3-5 年の経過で呼吸不全をきたす。本邦では筋萎縮性側索硬化症ガイドライン 2013 によると有病率は 7-11 人と見積もられている。ALS の 9 割以上は孤発性で残りの 1 割弱が家族性である。家族性 ALS では 30 以上の疾患関連遺伝子が報告されていることから、その原因には複数の病態があるものと考えられる。現在までタンパク代謝異常、RNA 代謝および転送異常、細胞骨格動態異常、興奮性アミノ酸仮説などが報告されているが、ALS の運動ニューロン死にどのように関わっているかについては不明な点が多い。したがって、これまで臨床的に十分有効な治療法が見いだせていないのが現状である。

孤発性筋萎縮性側索硬化症の分子病態

上位運動ニューロンから下位運動ニューロンへの主要な神経伝達物質は代表的な興奮性アミノ酸であるグルタミン酸が担っている。興奮性アミノ酸による運動ニューロン障害は主に AMPA 型グルタミン酸受容体を介しており、より緩徐且つ少量の Ca^{2+} 細胞内流入が関与している。AMPA 受容体は GluA1 から GluA4 までの 4 種類のサブユニットが様々な組み合わせで 4 量体を形成し、一つの受容体として機能する。AMPA 受容体からの Ca^{2+} 細胞内流入は主に GluA2 によって制御されている。GluA2 をコードする *GRIA2* 遺伝子のグルタミン/アルギニン (Q/R) 部位は他のサブユニット同様 CAG であるが、転写後にアデノシンがイノシンに置換 (CIG) される RNA 編集 (A-to-I 置換) を受ける。Q/R 部位は第二膜ドメインにあり極性電荷を持つアルギニンがイオンチャネルポアに存在すると Ca^{2+} などの陽イオンの透過を阻害する。Q/R 部位の RNA 編集は adenosine deaminase acting on RNA 2 (ADAR2) という RNA 編集酵素によって行われ、正常の運動ニューロンでは AMPA 受容体は全て編集型 GluA2 サブユニットを有するため、 Ca^{2+} 非透過性を示す。

孤発性 ALS の脊髄運動ニューロンでは、GluA2 の Q/R 部位の編集率の低下が疾患特異的に運動ニューロン特異的に認められ、この部位の RNA 編集を触媒する ADAR2 の発現も特異的に低下している。すなわち、ADAR2 発現の低下による GluA2 Q/R 部位の編集率低下は、正常では発現しない未編集型 GluA2 の発現をひきおこす。未編集型 GluA2 はより早く AMPA 受容体に組み入れられるため、 Ca^{2+} 透過性 AMPA 受容体が増加し、AMPA 受容体からの持続的かつ過剰な Ca^{2+} の細胞内流入のために最終的には細胞死に至ると考えられる。

ペランパネルの特徴

ペランパネルは本邦で開発され、すでに抗てんかん薬として市販されている薬剤であり、頻度の高い有害事象としてはめまい、過眠、頭痛があり、注意を要するものとして転倒、運動失調、易怒性、自殺企図が知られている。ペランパネルのヒトでの血中半減期は平均で 105 時間と極めて長いことが特徴で、抗てんかん薬としての用法・用量は成人にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg、併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8~12 mg とする。

筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおけるペランパネルの効果

コンディショナル ADAR2 ノックアウトマウス (ADAR2^{flx/flx}/VChT-Cre.Fast: AR2) は孤発性 ALS 運動ニューロンに生じている分子異常を反映した病態モデルである。すなわち、1) 孤発性 ALS と同様、ADAR2 の欠損による未編集型 GluA2 の発現で AMPA 受容体を介した運動ニューロン死が起こる。2) 残存する運動ニューロンには細胞内カルシウム濃度依存性に形成される TDP-43 病理様の細胞内局在異常を伴う。TDP-43 病理像類似の細胞内局在異常を再現するモデルはほかにはない。3) この AR2 マウスには進行性の運動機能低下が観察されるが、選択的非競合的 AMPA 受容体拮抗薬であるペランパネル 20mg/kg/day を 90 日間投与すると、ローターロッド試験およびグリップストレング

ス試験で評価した運動機能の進行性低下が阻止され、病理学的にはペランパネル群では非介入群に比べ、前角細胞数は有意に多く、細胞サイズも大きく、TDP-43 病理も正常化していた。TDP-43 の細胞内局在は細胞内カルシウム濃度依存性に変化することから、ペランパネルが持続的に AMPA 受容体からの過剰な Ca²⁺流入を阻止し、臨床的な有効性を示したと考えられる。以上のことから、ペランパネルは既存の治療薬とは異なり、孤発性 ALS の特異的な病態を阻止しうるものであり、新規治療薬として ALS に対して有効である可能性が高いと考え、孤発性 ALS に対するペランパネルの臨床試験を計画した。

ペランパネルによる臨床試験

ペランパネルが孤発性 ALS の病態モデルマウスで臨床的進行および神経病理学的変化を抑制したことを受け、ペランパネルの孤発性 ALS に対する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、第II相試験を開始した。AR2 マウスで使用したペランパネルの使用量 20mg/kg/day はヒト AUC 換算で約 5mg/day なので、抗てんかん薬として使用されている用法・用量とほぼ同様の使用量で孤発性 ALS に対しても投与し効果および安全性を評価することが可能と判断した。

試験デザインは概念実証(proof of concept)を目的とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、第II相試験である。対象は孤発性 ALS で目標症例数を 60 例に設定した。選択基準を満たし除外基準に合致しない患者のうち 12 週間の観察期間の後に割付基準を満たした患者をプラセボ群、4mg 投与群、8mg 投与群の 3 群に無作為に割り付ける。目標症例数は総数 60 例(各群 20 例)である。48 週の二重盲検投与期間に引き続きオープンラベル継続投与試験を行う。主要評価項目は二重盲検期における日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale の投与開始時から最終投与時までの変化量で、安全性・忍容性についても評価する(CriticalTrials.gov. ID NCT03019419, UMIN ID UMIN000025614)。

診断及び主要な組入れ基準：

選択基準

- (1) 書面による本人又は代諾者の同意が得られた患者。
- (2) 同意取得日の年齢が 40 歳以上、78 歳以下の患者（性別不問）。
- (3) 世界神経学会 EL Escorial 改訂 ALS 診断基準で「ALS 確実」、「ALS 可能性高し」、「ALS 可能性高し検査陽性」と診断された患者。
- (4) 日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) の 3 つの呼吸項目の合計が 12 点の患者（呼吸障害がない）。
- (5) 同意取得時点で発症より 2 年以内の患者。
- (6) 試験期間中、外来通院が可能な患者。

除外基準

- (1) 気管切開をしている患者。
- (2) 非侵襲的呼吸補助療法をしている患者。
- (3) 努力肺活量 (%FVC) が 80%以下の患者。
- (4) 球麻痺型 ALS の患者。
- (5) 認知障害のある患者。重篤な腎疾患、心血管疾患又は血液疾患を有する患者。
- (6) 肝機能障害を有する疾患
- (7) 悪性腫瘍を有する患者。
- (8) 妊婦又は妊娠の可能性のある女性患者。
- (9) 同意取得前 12 週間以内に他の臨床試験又は臨床研究に参加し、被験薬の投与を開始した患者。
- (10) 併用禁止薬及び併用禁止療法に抵触する患者。
- (11) ペランパネルを使用したことのある又は使用している患者。
- (12) 試験責任（分担）医師が不相当と判断した患者。

評価基準：

有効性：

主要評価項目

二重盲検期における ALSFRS-R の投与開始時から 48 週時点までの変化量

副次評価項目

- ・各時点の ALSFRS-R 合計点
- ・各時点の ALSFRS-R 変化量
- ・各時点の ALSFRS-R 項目別スコア
- ・各時点の ALSFRS-R 項目別スコア変化量
- ・徒手筋力検査 (MMT) の変化量
- ・%FVC の変化量
- ・死亡又は病勢進展までの期間 (無イベント生存割合)

安全性：

主要評価項目 有害事象の発生割合と重症度

副次評価項目

臨床検査 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、自殺傾向

統計手法：

1. 主要評価項目に対する解析

(1) 有効性

主解析では、ALSFRS-R の投与開始時から最終投与時までの変化量を算出し、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、割付調整因子 (年齢、前観察期間の ALSFRS-R の変化量、リルゾール又はエダラボンの併用) を共変量とした、Mixed effect Model Repeated Measures Analysis (MMRM) を用い、48 週時における最小二乗平均と 90% 信頼区間を示した。共変量はすべて離散値とした。相関構造としては、無構造、AR(1)、CS のうち、赤池情報量規準 (AIC) が最小となる相関構造を指定した。推定には制限付き最尤法、自由度の計算には Kenward Roger 法を用いた。用量反応性の検討のために、プラセボ群、4 mg 群、8 mg 群に対して、[-1, 0, 1]、[-2, 1, 1]、[-1, -1, 2]、[1, -2, 1] の 4 つの対比を設定し、t 検定統計量に基づいて片側 p 値を算出した。多重性の調整は行わず、最も小さい p 値を示した対比を、プラセボ群、4 mg 群、8 mg 群の用量反応関係であると判断した。片側有意水準 5% を下回る場合、統計学的に有意であると判断した。併せて、プラセボ群に対する 4 mg 群、8 mg 群の ALSFRS-R 変化量の差の推定値ならびに 90% 信頼区間を算出した。

(2) 安全性及び忍容性 (有害事象の発生割合と重症度) の評価

器官別大分類別、有害事象の事象別に、重篤度別発現頻度と発現割合を算出した。観察された有害事象の重症度 (グレード) については、それぞれ試験期間中の最悪グレードを用いた。重篤な有害事象についても発現被験者数及び発現割合を集計し一覧表を作成した。副作用、Grade 3 以上の有害事象及び副作用についても同様の集計を行った。

治療期間を分母とし、期間中の Grade 3 以上の有害事象発現数を分子とした発現率及びその 95% 信頼区間も算出した。95% 信頼区間は次の式で算出した。

$$\text{発現率の 95\% 信頼区間} = \text{発現率} \pm 1.96 \sqrt{\frac{\text{発現率}}{\text{TEAE の収集期間}}}$$

要約—結論：

有効性の結果

主要評価項目である投与 48 週後の ALSFRS-R スコア合計点の変化量 (最小二乗平均 ± 標準誤差) は、プラセ

ボ群 -8.9 ± 2.0 、4 mg 群 -13.4 ± 2.3 、8 mg 群 -17.3 ± 2.6 であり、プラセボ群との群間差 (90%信頼区間) は4 mg 群 -4.4 ($-9.5 \sim 0.6$)、8 mg 群 -8.4 ($-13.9 \sim -2.9$) と、8 mg 群ではプラセボ群と比べて、統計学的に有意な低下 (悪化) が認められた ($P=0.0144$)。ALSFRS-R サブスコアの解析では球麻痺でのみ8 mg 群で有意な低下を示したことから、ALSFRS-R スコア合計点の低下は主に球麻痺の悪化によると考えられた。

投与48週後のMMT変化量 (最小二乗平均 \pm 標準誤差) は、膝関節屈曲 (左) では、プラセボ群 -1.0 ± 0.2 、4 mg 群 -0.5 ± 0.3 、8 mg 群 -0.1 ± 0.3 であり、プラセボ群に対する実薬群 (4 mg 群+8 mg 群) との群間差 (最小二乗平均 \pm 標準誤差) とその95%信頼区間は、膝関節屈曲 (左) で4 mg 群 0.5 ± 0.3 ($-0.2 \sim 1.2$)、8 mg 群 0.9 ± 0.4 ($0.1 \sim 1.7$) であり、8 mg 群で統計学的に有意な筋力の保持が認められた (各々 $P=0.1417$ 、 $P=0.0216$)。

安全性の結果

死亡に至った有害事象は、プラセボ群0/22例、4 mg 群1/22例 (4.5%)、8 mg 群1/21例 (4.8%) であった。死因の内訳は、4 mg 群で呼吸不全が1例1件、8 mg 群で播種性血管内凝固が1例1件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

結論

以上のように、ALS患者において、本剤 (4 mg、8 mg) の48週間経口投与により、ALSFRS-R スコア合計点を用量依存的に減少したことから、特に高用量 (8 mg) はALSの症状を悪化することが示唆され、その主な要因は「球麻痺」の構成要素である「言語」、「唾液分泌」、「嚥下」及び「呼吸困難」の低下によると考えられた。逆に筋力低下に関しては実薬群 (4 mg 群+8 mg 群) で保持される傾向であった。また、本剤の4 mg 及び8 mg の48週間経口投与により、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び副作用の発現割合は、用量依存的に増加したことから、ALS患者に対して特に高用量では忍容性は良好でないことが示唆された。

英文：1 ページ程度

Background

Perampanel, a non-competitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptor antagonist, arrested disease progression in a sporadic ALS (SALS) mouse model, suggesting its potential use in humans.

Methods

This multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study was conducted at 12 sites in Japan. Patients with probable or definite ALS as defined by revised El Escorial criteria were enrolled. Using a computerised interactive system with the following minimization factors: change in ALSFRS-R score during the observation period, sex, age, and the use of riluzole or edaravone, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive placebo, 4 mg perampanel daily, or 8 mg perampanel daily. The primary efficacy outcome was the change in ALSFRS-R scores after 48 weeks of treatment. All patients in the intention-to-treat population were analysed. Patients and investigators were masked to treatment assignment. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, # NCT03019419.

Findings

Between April 2017 and January 2020, 65 patients were randomised to perampanel 4 mg ($n=22$), 8 mg ($n=21$), or placebo groups ($n=22$). There was a significant difference (-8.4 [95% confidence interval $-13.9 \sim -2.9$]; $p=0.015$) between the placebo and the perampanel 8 mg group, primarily due to worsening of the bulbar subscore in the perampanel 8 mg group. Serious adverse events were significantly more frequent in the perampanel 8 mg group than in the placebo group ($p=0.0483$). The most common event was dysphagia requiring gastrostomy in two (9.1%) of 22 patients treated with placebo, four (18.2%) of 22 patients treated with 4 mg of perampanel, and six (28.6%) of 21 patients treated with 8 mg of perampanel.

Interpretation

Perampanel did not prevent an overall decline of ALSFRS-R score and was linked to worsening of bulbar subscore in the 8 mg group.