

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：

(日本語) 神経変性疾患の病期に着目した治療法開発および承認後適正使用を推進する新規評価方法の確立
(英語) Establishment of a novel estimation method for neurodegenerative diseases to promote development and proper use of new therapies focused on disease stages

研究開発実施期間：令和 元 年 7 月 1 日 ～ 令和 4 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 小早川 優子
(英語) Yuko Kobayakawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立大学法人九州大学・大学病院 ARO 次世代医療センター・医員
(英語) Kyushu University Hospital, Center for clinical and translational research, clinical fellow

II 研究開発の概要

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) や脊髄小脳変性症、パーキンソン症候群などの神経変性疾患は、数年～数十年かけて緩徐に進行するため数ヶ月～1 年程度での true endpoint の評価が難しいこと、進行速度や症状進展の個人差が大きいこと、一般に希少疾患であり症例数が限られること等、臨床試験を行う上で特有の難しさがあり、有効性を検出するには工夫が必要と考えられる。2015 年に ALS に対して承認された本邦発の Edaravone は、有効性を認めなかった第Ⅲ相試験 (N= 206, 観察期間: 6 ヶ月, 主要評価項目: ALSFRS-R の変化量) の追加解析を行い、対象を発症早期かつ一定の進行速度をとる患者に限定した再度の第Ⅲ相試験 (N=137, 観察期間: 6 ヶ月, 主要評価項目: ALSFRS-R の変化量) で有意な進行抑制効果を認め、承認に至った。このことから、神経変性疾患における臨床試験で有効性、特に進行抑制効果を検出するには、疾患の重症度と進行速度に関する対象群の選択方法が非常に重要であると考えられるが、従来の機能指標は機能低下の程度を表すものであり、疾患の進行速度(変化量)を評価するためには、経時的な観察が必要である。また実臨床においても、特に進行抑制薬の場合、各々の患者で客観的な有効性の判断は難しく、承認後の適正使用を推進するためには疾患の進行速度を簡便に評価する方法が必要である。以上より、神経変性疾患の進行速度を反映し、臨床試験及び実臨床いずれにも適用できる新たな評価方法が必要と考えた。本研究では、代表的な神経変性疾患である ALS について、新たな評価方法の策定を行った。

まず、ALS を対象とした臨床試験の対象群の設定方法の現状を把握するために、臨床試験登録システムに登録されている 2000 年以降に国内外で行われた ALS を対象とした Phase II/III 試験について、対象患者の適格基準設定に用いられている項目とその基準値を集計した。また各臨床試験の適格基準の設定方法と、組入れ症例のベースライン特性やプラセボ群の経過との関連性を検討した。ALS の疾患進行に対する有効性評価を目的とした臨床試験の適格基準に用いられる項目のうち、年齢を除くと、頻度の高いものは改訂 El Escorial 診断基準、罹病期間、肺活量であり、これら 3 項目の基準値の設定方法は、52 試験（Phase III または症例数 100 以上の Phase II 試験）で 37 パターンにおよんだ。各試験の組み入れ症例のベースライン時の機能スコア（revised ALS Functional Rating Scale, ALSFRS-R）の平均及び観察期間中のプラセボ群の経過の比較から、適格基準の罹病期間上限が「発症から 24 カ月以内」である試験は「25 カ月以上」の試験に比べ進行が早い症例が組み入れられやすく、%努力肺活量（%Forced Vital Capacity, %FVC）の上限値が 75%以上である試験は、上限値が 70%以下の試験に比べて進行が速い症例が組み入れられやすいと考えられた。

以上の結果を踏まえ、罹病期間と%FVC を組み合わせることで疾患の進行速度を反映した分類ができると考え、%FVC と罹病期間から症例の Category を決定する Integrated Category 案を策定した。策定した Integrated Category 案と ALS の予後との関連性を評価するため、九州大学病院で観察研究を実施した。登録症例について、ALS 診断時の%FVC と発症からの期間をもとに Category I～IV（Category I = 緩徐型、Category II = 中間型、Category III = 急速型、Category IV = 進行期）に分類し、診断時の特性（発症年齢、発症部位、改訂 El Escorial 診断基準等）、経過中の ALSFRS-R スコアの低下率、死亡または呼吸器装着までの期間を Category 間で比較した。Category I に分類される症例は球麻痺発症が少なく、Category IV に分類される症例は改訂 El Escorial 診断基準の definite 例が多かった。診断時の ALSFRS-R スコアの平均は Category IV で有意に低く、I～III では差がなかったが、診断後の ALSFRS-R スコアの変化量は Category III で最も大きく、Category I で最も小さかった。また診断から死亡または呼吸器装着までの平均期間は Category I → IV の順に長かった。以上より、罹病期間と%FVC を用いた Integrated Category 案は、ALS の進行速度を反映すると考えられた。

次に、%FVC と罹病期間から成る Integrated Category 案を発展させ、臨床試験及び実臨床でより有用性の高い評価方法とするために、ALS を対象とした複数の phase II/III 臨床試験結果から成るグローバルデータベース、the Pooled Resource Open-access ALS Clinical Trials database (PRO-ACT database) を使用した。PRO-ACT database に登録された症例のうち、プラセボ群でベースライン時点の%FVC データがある 920 症例の経時的データから、%FVC の低下パターンをノンパラメトリックな手法で数値化し、各症例の FVC-DiP score を一時点の%FVC 値と測定時の罹病期間に基づき 35～106 の範囲で決定する変換表を作成した（FVC Decline Pattern scale: FVC-DiP）。FVC-DiP score は、同等の%FVC 値では罹病期間が短いほど低く、同等の罹病期間では%FVC 値が低下しているほど低い値となった。FVC-DiP の有用性を検証するため、PRO-ACT database 及び九州大学病院の ALS 症例（N=92）を対象に、FVC-DiP score の疾患経過中の変動、患者特性及び予後との関連、the Treatment Research Initiative to Cure ALS (TRICALS) が提唱する予後予測モデル（TRICALS Risk profile）との関連性を検討した。%FVC は疾患の経過とともに有意に低下したが（ $p < 0.0001$ ）、FVC-DiP score はベースラインのスコアから有意な変化を示さず概ね一定の値をとった。ベースラインの FVC-DiP score が 80 未満の症例は、80 以上の症例に比べて発症年齢が高く、球麻痺発症の割合が高かった。また FVC-DiP score の低値は、観察期間中の ALSFRS-R の低下が速いこと及び生存期間が短いことと関連した。さらに、FVC-DiP score と既報告の予後予測モデル（TRICALS Risk profile）の値は高い関連性を示した（ $r^2 = 0.904$, $p < 0.0001$ ）。以上より、FVC-DiP は ALS の自然経過における%FVC 低下パターンを反映しており、疾患の進行速度と関連し、疾患経過を通じて適用可能な評価方法であることが示された。

FVC-DiP score は疾患の経過とともに様々な程度で低下する%FVC の測定値を、罹病期間を考慮したスコアへ変換することで進行の速さを表したものであり、一時点の%FVC と罹病期間から決定され、各症例について ALS の自然経過中ほぼ一定の値をとる。治療により進行が緩徐化した場合は score が上昇し、進行が緩徐化しても値が低下する%FVC 等の従来の機能指標では評価しづらかった進行抑制効果を評価しやすくなると考えられる。FVC-DiP は、ALS を対象とした臨床試験において一定の進行速度をとる症例を選別するための適格基準に適用できるほか、より幅広い症例を対象とした場合の層別化因子や、有効性（特に進行抑制効果）の評価項目として利用することで、有効性の検出力を向上することが期待される。また判定の簡便性から、実臨床においても有用な評価方法になると考えられる。

Neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), spinocerebellar degeneration, and Parkinson syndrome progress slowly over several years and there are large individual differences in progression rate. Thus, appropriate selection of target population and outcome measures are particularly important to demonstrate efficacy in clinical trials with limited sample sizes and observation periods. Edaravone, which was approved for ALS in 2015, has shown clinical efficacy in a phase III retrial that limited subjects to well-defined earlier cases with certain progression rate based on post hoc analysis of a first phase III trial that had been unable to detect efficacy. It indicates that criteria for disease progression rate in target group is very important for detecting the efficacy, especially the progression-suppressing effect, but assessment of the rate of disease progression using common functional indicators requires longitudinal observation. Also, in clinical practice, it is difficult to evaluate the progression-suppressing effect in individual patients and a simple method for evaluating the rate of disease progression is required. In this study, we aimed to develop a new indicator for ALS reflecting disease progression rate, applicable for both clinical trials and clinical practice.

First, we surveyed the eligibility criteria of previous clinical trials conducted for ALS and examined how the setting eligibility method affects the progression rate of enrolled patients. In phase II/III trials, three most frequently used eligibility items were as follows: the revised El Escorial criteria, vital capacity and disease duration. In 52 trials, there were 37 patterns for setting methods using these three items. Set values for disease duration and forced vital capacity (FVC) in eligibility criteria affected the progression rate of enrolled patients. So, we devised a new classification method that divided patients into four categories (slow, intermediate, fast, advanced) according to a combination of disease duration and %FVC. We conducted an observational study using our local cohort to examine whether a classification method was associated with disease progression. When patients were divided into four groups according to %FVC and disease duration at diagnosis, categories were well associated with disease progression rate.

To further develop this classification method, we used a global open database for ALS: the Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials (PRO-ACT) database. We performed a nonparametric method to score diverse patterns of decline in %FVC in patients with ALS, using 6,317 longitudinal %FVC data sets from 920 patients of the PRO-ACT database. We derived scores ranging from 35 to 106 points, named FVC Decline Pattern scale (FVC-DiP). To assess the utility of the FVC-DiP as a disease indicator, changes during the disease course, association with prognosis, and correlation with a previously reported prognostic model, the Risk Profile of the Treatment Research Initiative to Cure ALS (TRICALS), were examined using the PRO-ACT database and our local cohort (N=92). Individuals' FVC-DiP scores were determined from a single measurement of %FVC and disease duration at assessments. Although %FVC declined with disease course ($p < 0.0001$), FVC-DiP scores exhibited no significant changes throughout the observation period. Low FVC-DiP scores were associated with fast progression. The association of FVC-DiP with survival prognosis and its consistency per individual were validated in our cohort, and

a strong correlation was observed between FVC-DiP scores and TRICALS Risk Profile ($r^2 = 0.904$, $p < 0.0001$). Our results suggests that FVC-DiP scores indicate a declining pattern of %FVC within the heterogeneous natural course of ALS and reflected disease progression rate. This method would be a useful tool for both clinical trials and clinical practice, and may enable easy assessment of a patient's progression pattern and treatment efficacy in future.