

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) 限局性皮質異形成 II 型のでんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検医師主導治験

(英語) Investigator-initiated uncontrolled open-label clinical trial for the safety and effectiveness of sirolimus in patients with epileptic seizures caused by focal cortical dysplasia type II

研究開発実施期間: 平成29年5月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 加藤光広

(英語) Kato Mitsuhiro

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 昭和大学・医学部小児科学講座・教授

(英語) Showa University・School of Medicine, Department of Pediatrics・Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

限局性皮質異形成(FCD)は、皮質層構造の異常と異常細胞の出現を特徴とし病理学的に I-III 型に分類される。難治性のでんかん発作が主症状であり、多くは乳幼児期に発症し、発症年齢が早い場合は年齢によって発作型が変化し、病変部位に応じた部分発作(焦点起始発作)が認められる。症状が進行すると、認知機能の障害や片麻痺など局所症状の出現を伴う。発作は難治であり、薬剤治療に反応し発作が一時的に消失する例は17%と少なく、現状では外科手術しか治療法がない。50%-65%の患者は外科手術により発作が消失するが、残りの患者は術後も発作が持続し、また一次運動野など機能的に重要な部位に FCD が存在する場合は、術後に運動麻痺等の後遺症が出現するために手術ができない。我々は先行研究でバルーン細胞を認める FCD IIb 型の約半数に MTOR 遺伝子の体細胞モザイク変異を同定し、リン酸化の亢進による mTOR 機能の活性化が FCD II 型の病態であることを明らかにした(Nakashima M. et al. Ann Neurol 2015)。海外からはバルーン細胞を認めない IIa 型でも機能亢進型の *MTOR* 変異が報告された。シロリムスは mTOR を選択的に阻害し、*Mtor* 変異による FCD モデルマウスの痙攣発作を抑制する。以上から、シロリムスによる FCD II 型のでんかん発作に対する世界初の分子標的治療法の開発を目的とした。

シロリムスは、mTOR 活性化が病態のリンパ脈管筋腫症に対し国内で保険収載されているが、小児例での使用経験が限られ、国内外で FCD 症例を対象とした臨床試験は行われていない。FCD の国内患者数は 1000 人程度と少ないため多施設の無対照非盲検試験とした。また、シロリムス非投与群の発作頻度等については、厚生労働科学研究費補助金

「希少てんかんに関する調査研究」「希少てんかんに関する包括的研究」(代表 井上有史)の希少難治てんかんのレジストリと連携し、新たに「限局性皮質異形成 II 型のとんかん発作の前向きコホート研究 RES-FCD」を行い、患者背景と発作頻度を比較した。名古屋医療センターが ARO として支援した。主要評価項目はシロリムス投与前後 28 日間における部分発作の減少率、目標登録症例数は実施可能性に基づき 15 例とした。初年度前半に薬事戦略相談と倫理審査を行い、後半に POC 取得のための臨床研究を行ない、2 年度から医師主導治験を行い、3 年度以降は継続投与試験を行った。病理診断は中央診断とし、探索的にシロリムスの薬物動態とシロリムスによる間質性肺炎のバイオマーカーと考えられている血清 KL-6 の変化を検討した。また *MTOR* 変異解析を行ない、遺伝型と有効性の関連性を調査した。

平成 29 年度に、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の対面助言を実施し、助言に基づき治験実施計画書を作成した。PMDA との事前面談の提案に基づき、POC 取得と用法用量設定のための臨床研究を 3 例で計画し、各施設での倫理審査の承認を得て、3 例を登録し、シロリムスを投与した。2 症例は発作が減少し有効性を示した。投与症例においてシロリムスの血中濃度を測定した結果、5ng/mL 未満でも発作減少例があることが判明し、医師主導治験のプロトコル作成に際し、用量調整に役立てた。

平成 30 年度後半から医師主導多施設共同治験「限局性皮質異形成 II 型のとんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検医師主導治験」(FCDS-01)を行い、令和元年 12 月までに目標数の 15 例を上回る 16 例が 4 週間のベースライン観察期を経て登録され、不適格例はなかった。1 例は用量調節期に併用禁止薬の投与によりシロリムス投与が中止された。令和 2 年 9 月で FCDS-01 は終了した。対照群としての FCD のレジストリ (RES-FCD) では、目標の 60 例を上回る 63 例が登録され、不適格 2 例、追跡不能 1 例を除く 60 例を比較対照とした。維持療法期間での血中シロリムス濃度は、5.0 ng/mL 前後であった。部分発作の頻度は、維持療法期間中に 25.00%減少し、1~4、5~8、および 9~12 週間の期間中に中央値 17.04%、28.27%、および 22.76%減少した。奏効割合は 33.3%であった。外部対照群の部分発作頻度の減少率は、0.45%であった。FCDS-01 と RES-FCD は、年齢、點頭てんかんの発生率、外科的介入、部分発作頻度に差があった。有害事象は全て既知であり、シロリムスと関連付けられた重篤な有害事象はなかった。血中 KL-6 レベルは時間とともに上昇した。維持療法期後の継続投与試験として、令和元年 12 月から「限局性皮質異形成 II 型のとんかん発作に対するシロリムスの安全性に関する臨床研究」(FCDS-02)を開始し、12 例が継続投与中である。

FCD のタイプ診断は病理組織学的特徴で行われるため、病理組織学的中央診断のための各臨床研究および治験実施施設の内部調整および検体送付の具体的方法(ヘパリン加血液検体と凍結脳組織標本)について整備した。対象患者に対する外科的脳切除標本(パラフィン切片)を集積し、FCD の病理組織学的タイプ分類を行った。mTOR 活性化の指標とされているリン酸化 S6 蛋白(p-S6)の免疫染色を行い、mTOR 機能の活性化を調べる方法を検証し、FCDII 型のとんかん発作に対するシロリムスの有効性が病理学的に確認できるようにした。外科的脳切除標本(パラフィン切片)を集積し、FCD 57 例の病理組織学的タイプ分類を行った。I 型が 24 例、IIa 型が 13 例、IIb 型が 18 例、非定型例が 2 例であった。免疫染色を行った FCD8 例全てで p-S6 の発現が亢進しており、mTOR 機能の活性化が示された。希少難治性てんかんのレジストリ(井上有史班長)内に、病理組織学的レジストリ「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究 RES-P17」を構築し、FCD についてより正確なレジストリができるようになった。

FCD II 型の外科切除脳組織を用いて Targeted sequencing 法による deep sequencing もしくはエクソーム解析を行い、低アレル頻度の *MTOR* の体細胞モザイク変異を検出する方法を確立した。本研究開発事業開始後、血液・脳組織のペア検体 74 症例、血液検体 9 症例を収集した。半数近い症例において病的変異を同定した。*MTOR* 変異例が最も多く、他も *MTOR* 関連遺伝子変異が多かった。

シロリムスは、FCD タイプ II の患者において、時間の経過とともに部分発作の頻度を減少させた。奏効割合は、結節性硬化症のとんかん発作に対するエベロリムスの効果と遜色なかった。薬剤の安全性プロファイルは許容範囲内であり、その有害事象は mTOR 阻害剤の有害事象と一致していた。国内の FCD においても海外からの既報告同様に FCDII 型が半数以上を占めることを明らかにした。FCDII 型においては約半数に *MTOR* もしくは *MTOR* 関連遺伝子変異を認

め、FCDII 型における mTOR 阻害剤であるシロリムス投与の合理性が示された。以上、本研究によって、シロリムスは FCD II 型の患者にとって新しい治療選択肢となり得ることを示した。

Fewer than 20% of patients with focal cortical dysplasia (FCD) have transient responsiveness to pharmacotherapy, and most require surgical resection of the brain lesion. Approximately one-third of patients still present with seizures after surgical resection with comprehensive neuroimaging and electrophysiological evaluations. Somatic mutations in the mechanistic target of rapamycin (*MTOR*) and other genes correlated with the mTOR signaling pathway, such as *AKT3* and *PIK3CA*, have been identified in the pathological brain tissues of patients with FCD type IIa or IIb. *MTOR* is the most frequent causative gene for FCD IIa or IIb. These mutations cause the elevated activation of mTOR signaling, which is a major cause of FCD type II. Sirolimus or rapamycin is an mTOR inhibitor, which is beneficial for the treatment of seizures in animal models of genetic mTOR hyperactivation. We conducted a single-center clinical trial (as a proof-of-concept study) to validate the effect of sirolimus on seizure control in a small number of patients with FCD type II in 2018. Results showed that sirolimus was beneficial for treating seizures in patients with FCD. We carried out the first single-arm, open-label, multicenter clinical trial that assessed the efficacy and safety of sirolimus for the treatment of epileptic seizures in patients with FCD type II (FCDS-01). Sixteen patients (aged 6–57 years) with FCD type II received sirolimus at an initial dose of 1 or 2 mg/day based on body weight (FCDS-01). In 15 patients, the dose was adjusted to achieve target trough ranges of 5–15 ng/mL, followed by a 12-week maintenance therapy period. The primary endpoint was a reduced frequency of focal seizure during the maintenance therapy period. Further, we also conducted a prospective cohort study (RES-FCD) in which 60 patients with FCD type II were included as an external control group. The focal seizure frequency reduced by 25% in all patients during the maintenance therapy period and by a median value of 17%, 28%, and 23% during the 1–4-, 5–8-, and 9–12-week periods. The response rate was 33%. The focal seizure frequency in the external control group reduced by 0.5%. However, the background characteristics of external and sirolimus-treated groups differed. Adverse events were consistent with those of mTOR inhibitors reported previously. The blood KL-6 level was elevated over time. The reduction of focal seizures did not meet the predetermined level of statistical significance. However, sirolimus reduced focal seizure frequency over time in patients with FCD type II. The safety profile of the drug was tolerable. It could be a novel treatment option for patients with FCD type II. The potential for a reduction of focal seizures over time merit further investigations.