

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 食道アカラシアの前駆状態とされる食道胃接合部通過障害に対するアコチアミドの有効性と安全性を検討する第II相医師主導治験

(英語) The investigator-initiated phase II trial to evaluate efficacy and safety of acotiamide for a precursor of achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction.

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 伊原 栄吉

(英語) Eikichi Ihara

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・大学院医学研究院・病態制御内科学・准教授

(英語) Associate professor, Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

II 研究開発の概要

食道アカラシアを代表とする食道運動異常症は、胸のつかえ症状から生活の質を低下させると共に誤嚥性肺炎（日本人死因順位第7位）を合併するため、超高齢社会を迎えた我が国において重要な疾患である。しかしながら、食道運動異常症は、「消化管機能変化に起因する」という疾患の性質上、内視鏡で確認できる「がん」などの器質的疾患と比較して病態評価が困難であり、その診断及び治療法の開発が遅れている。今般、リアルタイムに食道運動を見える化する高解像度食道内圧検査の開発によってこの領域は大きな転換期を迎え、食道運動異常症の世界的な診断基準が確立する中で、本研究開発の対象疾患である食道アカラシアの前駆状態とされる食道胃接合部通過障害（Esophagogastric junction outflow obstruction; EGJ00）という疾患概念が確立した。食道胃接合部通過障害は、食塊の食道通過に必須である食道胃接合部の下部食道括約筋弛緩反応障害を特徴とし、胸のつかえ症状を有する疾患である。

高解像度食道内圧検査とその診断基準であるシカゴ分類が確立は、食道運動異常症の診療が飛躍的に発展をもたらしたが、未だ食道運動異常症の病態は解明されず根本的な治療は存在しない。下部食道括約筋の収縮性を制御する目的で、平滑筋に直接作用するL型Ca²⁺チャネル拮抗剤や弛緩因子である一酸化窒素ドナーを用いた薬物治療が行われているが、これらは元来心血管系の平滑筋収縮性制御を目的として開発された治療薬であり、心血管系平滑筋と消化管平滑筋の収縮機序の違いからEGJ00に対する効果は限定的である。現在、日常生活に支障がでている非心臓性胸痛や嚥下困難を訴える患者に対しては、制御を失った食道筋層を外科的にまたは内視鏡的に切開する侵襲的な治療が行われており、実地医療では非侵襲的な食道運動異常症に適した内服治療薬の開発が切望されている。

研究代表者らは、近年、我が国において急増する胃食道逆流症（Gastroesophageal reflux disease; GERD）において、GERD治療の第一選択薬である酸分泌抑制剤（proton pump inhibitor; PPI）が無効の患者（PPI抵抗性GERD）の実に14%にEGJ00患者が含まれていることを明らかとした（Ihara E et. al. Digestion 2019 Oct2;1-8）。EGJ00がGERDと誤診されることは医療上の大きな課題である。必要時に下部食道括約筋圧が低下しないことで胸のつかえ症状を有するEGJ00と不適切に下部食道括約筋圧が低くなるために胃食道逆流現象を胸のつかえ症状として感じるGERDとは病態が全く逆であり、逆流内容物の酸度を低下させるPPIは、EGJ00には全く無効である。すなわち、実臨床においてEGJ00はGERDと誤診され長期PPI治療が行われることで、無駄な医療費が使われるだけでなく、患者に不必要な副作用リスクに暴露させている。また、適切な診断と治療が行われない結果、EGJ00患者は胸のつかえ症状が改善しないために、ドクターショッピングを起こして医療現場に余計な負担を与えたり、生活の質を低下させることで労働生産性を低下させることで社会に多大な影響を及ぼしている。本邦におけるGERD（罹患率15%、J Gastroenterol 2009;44:518-534）に対するPPIに抵抗性を示す患者の割合を20%（Cochrane Database Syst Rev 2006; (3):CD002095）と見積もった場合、本邦におけるEGJ00罹患率は少なくとも0.42%（約45万人）と推測される。日本消化器病学会GERD診療ガイドライン2021の浸透によって今後ますますEGJ00の確定診断例の増加が推測されるため、治療薬の開発は喫緊の課題である。EGJ00に対する治療薬の開発は、その疾患自体の治療にとどまらず、食道アカラシアの発症・進展予防するため意義がある。

研究代表者らは、EGJ00が下部食道括約筋のaccommodation反応障害を特徴とする疾患であることを解明し（Ihara E et. al. Sci Rep 2021;11:7898）、前向き臨床研究（n=25）にて機能性ディスペプシア治療薬であるアコチアミドがEGJ00の治療薬となる可能性を見出した（Ihara E et. al. Esophagus 2022;19:332-342）。これらの知見に基づいて、EGJ00に対するアコチアミドによるDrug repositioningをめざす本研究開発を着想するに至った。しかしながら、本邦における製薬企業の新薬開発は、がん、代謝性疾患、循環器疾患などの直接生命を脅かす器質的疾患を標的とする傾向がある上に、生活の質の向上の観点から主観的な症状にて薬効評価が行われるEGJ00のような機能的な消化管疾患に対する新薬

の開発への取り組みは、企業にとって開発リスクが高く敬遠されていた。そこで研究代表者らは、公的資金獲得による医師主導治験を計画した。

研究代表者らは、「食道アカラシアの前駆状態とされる食道胃接合部通過障害に対するアコチアミドの有効性と安全性を検討する第 II 相医師主導治験」の実施に向けて、2019 年度に臨床研究・治験推進研究事業のステップ 1 にて、PMDA 事前面談を経て、2019 年 12 月 25 日に対面助言を実施し、提示プロトコルでの治験実施に合意を得た。製造販売企業のゼリア新薬工業株式会社との連携体制も構築し、治験薬・プラセボの提供の合意を得た。2021 年度から本研究開発をスタートした。本研究開発の目的は、EGJ00 に対するアコチアミドの適応拡大承認を目指し、多施設共同第 II 相医師主導治験を実施することであった。さらに本研究開発を通して、本邦における EGJ00 の疾患概念の普及を行うとともに、EGJ00 の診断方法の妥当性、治療効果の評価方法の妥当性を検証することであった。

2021 年度は治験 (CTR263-01) 開始準備として、治験実施体制の構築を行なった。治験調整医師は研究代表者 (九州大学・伊原栄吉) が担当し、治験調整事務局は九州大学 ARO 次世代医療センターが担当となった。本治験の実施医療機関は、研究代表者が所属する九州大学病院の他、日本医科大学付属病院、川崎医科大学総合医療センター、群馬大学医学部附属病院および国立国際医療研究センターの 5 施設である。統計解析は、九州大学 ARO 次世代医療センターが担当した。治験薬提供者はゼリア新薬工業株式会社である。モニタリング、監査、データマネージメント、治験薬割付業務に関しては、シミック株式会社と契約した。治験薬の保管と搬送は三菱倉庫株式会社と契約した。2021 年 6 月 24 日に九州大学病院 IRB 審議を受け、2021 年 8 月 2 日、治験実施合意を得て承認となった (2021301)。各分担医療機関の IRB 審議は、日本医科大学 (9 月 16 日)、川崎医科大学 (9 月 1 日)、群馬大学 (9 月 29 日) および国立国際医療研究センター (9 月 16 日) に受け、すべて承認された。2021 年 9 月 17 日に PMDA へ治験計画届出と jRCT に登録を行った。2021 年 10 月から 11 月にかけて、各治験実施施設に治験薬の搬入を終了した。2021 年 10 月から症例登録は開始した。

2021 年 12 月 13 日に第 1 例目の症例登録を行った。症例登録を終了期間の令和 2023 年 10 月 31 日までに同意取得 40 例であり、症例登録 35 例、脱落 5 例であった。その内訳は、九州大学 (症例登録 25 例、脱落 3 例)、川崎医科大学 (症例登録 3 例、脱落 0 例)、日本医科大学 (症例登録 3 例、脱落 1 例)、国立国際医療研究センター (症例登録 3 例、脱落 0 例)、群馬大学 (症例登録 1 例、脱落 1 例) であった。2024 年 1 月末に最終被験者の観察を完了した。症例報告書を作成してデータクリーニングを行った。2024 年 3 月 21 日に症例検討会を行って、2024 年 3 月 31 日にデータを固定した。

主要評価項目は、4 週時点におけるつかえ症状改善症例の割合であったが、プラセボ群と比較して、アコチアミド群は有意な改善を認めなかったが、副次評価項目である HRM による IRP のベースラインからの正常化割合は、プラセボ群と比較して、アコチアミド群で有意に正常化割合は高かった。探索的検討にて、IRP (正常/高値) とつかえ症状と相関 (FAS) 解析では有意な相関を認めた。症状を指標とした主要評価項目では有意な結果は得られなかったが、客観的な指標である IRP 正常化割合はアコチアミド群で有意に低下しており、アコチアミドが EGJ00 を正常化させることで食道アカラシアへの進展予防となる可能性が示された。

以上の結果に基づいて、導出企業の候補であるゼリア新薬工業株式会社とデータ譲渡及び追加の特許出願可能性も含めて協議を行う予定である。合意が得られれば、主要評価項目の見直しを行うとともに EGJ00 に対するアコチアミドの Drug repositioning としての適応拡大を申請目指した企業主導の検証的試験の可能性を探る。EGJ00 の新規治療薬としてアコチアミドが承認されれば、EGJ00 に対する世界初の内服治療薬となる。本研究開発を契機として、一般診療医向けに EGJ00 という疾患概念の普及と共に EGJ00 に対する適切な治療候補を示すことによって医療費の削減効果が期待できると想定する。また、本研究開発は、単に EGJ00 の治療に留まらず、実地医療で必要とされているアカラシアの発症予防、

さらには誤嚥性肺炎の予防といった超高齢化社会を迎えた我が国の社会ニーズに合致するものであり、その臨床的・社会的意義は大きいと考える

Esophageal motility disorders represented by achalasia significantly impacts Japan, a nation facing an ultra-aging society. This disorder not only reduces quality of life due to symptoms of dysphagia and chest pain but also increases the risk of aspiration pneumonia, the seventh leading cause of death. Recent advancements in high-resolution manometry have established global diagnostic criteria and identified a new disease concept known as esophagogastric junction outflow obstruction (EGJOO), which is considered a precursor to achalasia. There is a strong demand in clinical practice for the development of oral medications that effectively treat both EGJOO and achalasia. Researchers have discovered that EGJOO is characterized by an impaired accommodation response of the lower esophageal sphincter. They found that acotiamide, used to treat functional dyspepsia, could potentially be repurposed to treat EGJOO. This insight led to the initiation of a physician-led Phase II clinical trial aimed at evaluating the efficacy and safety of acotiamide for EGJOO.

In FY2021, preparations were made to start the trial (CTR263-01). The trial's coordinating physician was lead investigator Eikichi Ihara from Kyushu University. The Center for Clinical and Translational Research at Kyushu University handled trial coordination and statistical analysis. The trial involved five medical institutions: Kyushu University Hospital, Nippon Medical School Hospital, Kawasaki Medical School General Medical Center, Gunma University Hospital, and the National Center for Global Health and Medicine. Zeria Pharmaceutical Co., Ltd. provided the trial drug. The trial protocol was approved by the Kyushu University Hospital IRB on August 2, 2021 (approval number 2021301), and the trial plan was registered with jRCT on September 17, 2021. The first patient was registered on December 13, 2021. By the end of the registration period on October 31, 2023, consent was obtained for 40 case registrations, with 35 actual registrations and 5 dropouts. Data cleaning was conducted, followed by a case review meeting on March 21, 2024, and the data was finalized on March 31, 2025.

The primary endpoint was the proportion of cases with improved symptoms of dysphagia at week 4. Although no significant improvement was observed in the acotiamide group compared to the placebo group, the proportion of normalized integrated relaxation pressure (IRP) from baseline as measured by HRM was significantly higher in the acotiamide group compared to the placebo group. In exploratory analyses, a significant correlation was found between IRP (normal/high) and symptoms of dysphagia in the full analysis set. Although no significant results were obtained in the primary endpoint based on symptomatic indices, the proportion of normalized IRP significantly decreased in the acotiamide group, suggesting the potential of acotiamide to normalize EGJOO and prevent the progression to esophageal achalasia.

We will engage in discussions with Zeria Pharmaceutical Co., Ltd. about the potential for data transfer and filing additional patent applications. These discussions aim to evaluate the feasibility of conducting a company-led verification trial for the expanded use of acotiamide as a treatment for EGJOO through drug repositioning. If acotiamide is approved for

EGJ00, it will become the world's first designated treatment for this condition. Our research and development efforts extend beyond merely treating EGJ00. They are critically aligned with the societal needs of our ultra-aging nation, aiming to prevent the onset of achalasia and even aspiration pneumonia, thus underscoring the considerable clinical and societal significance of our work.