

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) 患者レジストリを活用した筋萎縮性側索硬化症治療薬開発のための第2相医師主導
治験

(英語) Physician-lead phase 2 clinical trial for amyotrophic lateral sclerosis utilizing
patient registry

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) 井上治久
(英語) Haruhisa Inoue

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人京都大学・iPS細胞研究所・教授
(英語) Professor, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto 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

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）は、我が国では約 9,000 人の患者がいる神経難病で、上位及び下位運動ニューロンの障害により進行性に骨格筋力が低下して種々の症状を呈し、呼吸機能を含む自発的な運動機能を完全に喪失するまで進展する難治性神経変性疾患である。呼吸筋の麻痺による呼吸不全を主たる原因とし、人工呼吸器を装着しなければ発症後 2～5 年以内に死に至る疾患であるが未だ根治療法はなく、新規治療薬の開発が強く望まれている。

我々は ALS 患者の iPS 細胞を用いた化合物スクリーニングを実施し、Src ファミリーキナーゼおよび c-Abl チロシンキナーゼの選択的阻害薬であるボスチニブによる ALS に対する治療効果を示唆する実験データを得た。これを含めた一連の実験結果を詳細に検討し、ボスチニブを新効能医薬品として、ALS 治療薬としての医療用医薬品承認取得を計画している。ボスチニブは慢性骨髄性白血病の治療薬として本邦で認可されており、ヒトでの安全性は担保されているが、ALS 患者に対する安全性・忍容性を調べるため、2019 年 3 月から「筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象としたボスチニブ第 1 相試験」を実施した。第 1 相試験のデータから、ALS 特有の有害事象は認めず、また ALS の運動機能障害進行の抑制について有効性を示唆する所見が得られた。そこでボスチニブを ALS 治療薬として開発を進めるにあたって長期投与での安全性と有効性評価を行うため、本研究開発課題において第 2 相試験を計画した。

本邦では ALS に対する既存治療薬としてリルゾールとエダラボンが承認されている。しかし、リルゾール内服では十分な治療効果が得られず、またエダラボン点滴では延命効果が示されていない。リルゾールは神経興奮毒性を抑制する、またエダラボンは抗酸化作用により有効性を発揮する、と報告されている。一方、申請者らが開発を進めているボスチニブは Src/c-Abl 阻害薬で、ALS の病因である異常タンパク蓄積量を減少させ、運動神経細胞死を抑制する効果が期待できることから、病因からみた disease modifying therapy を提供できると考えている。近年、日本ではいくつかの ALS 治療薬の治験が行われているが、それらとは治療薬のターゲットメカニズムが異なる。一方、海外では最近、パーキンソン病やアルツハイマー病等の神経変性疾患に対して分子標的治療薬である Src/c-Abl 阻害薬のひとつであるニロチニブの治験が複数進められており、神経変性に対する Src/c-Abl 阻害薬の効果が期待されている。世界的に ALS に対する治療薬開発は進められているが、Src/c-Abl 阻害薬を用いた ALS 治療薬の開発はまだ実施されておらず、競合はない。一方、ALS に対して開発中の他の薬、現在承認されている薬剤とは、ターゲットのメカニズムが異なり、また、ボスチニブは ALS の病態に基づく disease modifying therapy である点に優位性がある。ALS の治療薬として承認されれば、社会的、医療・福祉的にも大きな貢献となると考えられる。

本研究課題において、「筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象としたボスチニブ第 2 相試験」(induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine ; iDReAM study) を実施した。2019 年から 2021 年まで第 1 相試験を実施した京都大学医学部附属病院、徳島大学病院、北里大学病院、鳥取大学医学部附属病院に加え、広島大学病院、奈良県立医科大学附属病院、東邦大学医療センター大森病院の合計 7 施設で医師主導治験を行った。

2021 年度に、PMDA 対面助言を実施し、治験実施計画書および同意書作成、ファイザー社との治療薬の提供および共同研究に関する契約を締結した。治験審査委員会への申請を行い、2022 年 3 月に治験届を提出し、医師主導治験を開始した（NCT04744532、jRCT2051220002）。

本試験は、非盲検、多施設共同試験で、ボスチニブの 2 つの用量群（200 mg/日群および 300 mg/日群）について、探索的に安全性と有効性を評価した。目標症例数は 25 例（200mg 12 例、300mg 13 例）とした。用法・用量は、ボスチニブ 200mg/日もしくは 300mg/日を 1 日 1 回食後経口投与とした。ALS

の進行速度を評価する 12 週間の観察期間の後、ボスチニブ 200mg/日もしくは 300mg/日を 24 週間投与された。対照は、外部対照として過去のエダラボン試験 (MCI186-19) のプラセボ群および実薬群のデータを用いた。そのため、組み入れ基準はエダラボン試験 (MCI186-19) と同様に設定した。また、探索的に、ALS 患者レジストリである Japanese Consortium for ALS Research (JaCALS) の症例データをヒストリカルコントロールとして用いた。

主要評価項目は、各用量群 (200mg 群および 300 mg 群) における有効性評価、およびボスチニブ 24 週間投与時の各用量群 (200mg 群および 300mg 群) ならびに併合群における安全性評価とした。副次評価項目は、300mg 群および 200mg 群の併合群における有効性評価とした。これらの有効性評価には、ALS の運動機能評価を行う臨床スコアである The revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) スコアを用いた。探索的評価項目として、JaCALS における臨床背景を一致させた外部対照とボスチニブ投与 24 週時点における ALSFRS-R スコアの変化量を比較した。また、その他の探索的評価として、握力、呼吸機能、Modified Norris Scale、ALSAQ-40 スコアについての治験薬投与前後の変化やバイオマーカーを用いた有効性の評価をおこなった。また、腫瘍内科・血液内科専門医、脳神経内科専門医で構成される安全性評価委員会による安全性評価を実施しながら治験を行った。結果として、主要評価項目を達成する成果を得た。

本研究課題では、治験と並行して特定臨床研究および臨床研究を実施した。特定臨床研究では、血液および髄液バイオマーカーの測定、血液および髄液中ボスチニブ濃度測定を行った。また iPS 細胞を樹立し病態解析を進めている (jRCTs051180229)。臨床研究では、デジタルバイオマーカーを用いた ALS 患者の運動機能評価を実施した。

以上の本研究の結果より、ALS 患者におけるボスチニブの有効性が示唆された。世界的に ALS に対する治療薬開発は進められているが、Src/c-Abl 阻害薬を用いた ALS 治療薬の開発はまだ実施されていない。一方、ALS に対して開発中の他の薬、現在承認されている薬剤とは、ターゲットのメカニズムが異なり、また、ボスチニブは ALS の病態に基づく disease modifying therapy である点に優位性がある。ALS の治療薬として医学的進展と、医療・福祉の社会的ニーズにも大きな貢献となることが期待される。

ALS (amyotrophic lateral sclerosis) is an intractable neurodegenerative disease with approximately 9,000 patients in Japan, and is characterized by progressive loss of skeletal muscle strength and various symptoms due to damage to upper and lower motor neurons, leading to complete loss of voluntary motor functions including respiratory function. It is an intractable neurodegenerative disease of unknown cause that progresses to complete loss of voluntary motor functions, including respiratory function. The main cause of this disease is respiratory failure due to paralysis of the respiratory muscles, and unless the patient is fitted with a ventilator, death occurs within 2 to 5 years after onset of the disease.

We have conducted compound screening using iPS cells from ALS patients and obtained experimental data suggesting a therapeutic effect of bosutinib, a selective inhibitor of Src family kinases and c-Abl tyrosine kinase, on ALS. After a detailed study of this and a series of other experimental results, the company plans to obtain ethical drug approval for bosutinib as a new indication drug for the treatment of ALS. Bosutinib is approved in Japan for the treatment of chronic myeloid leukemia and its safety in humans has been assured, but to investigate its safety and tolerability in ALS patients, a "Bosutinib Phase 1 Study in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Patients" was conducted in March 2019. Data from the Phase 1 study showed no ALS-specific adverse events and findings suggesting efficacy in reducing the progression of motor dysfunction in ALS. In order to evaluate the safety and efficacy of bosutinib in the long-term treatment of ALS, a Phase 2 study was planned in this project.

In this research project, the "Physician-lead phase 2 clinical trial for amyotrophic lateral sclerosis" (induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral In addition to Kyoto University Hospital, Tokushima University Hospital, Kitasato University Hospital, and Tottori University Hospital, which conducted the Phase I study from 2019 to 2021, a total of seven hospitals including Hiroshima University Hospital, Nara Medical University Hospital, and Toho University Medical Center Omori Hospital will participate in the study. In addition to Kyoto University Hospital, University of Tokushima Hospital, Kitasato Hospital, Tottori Hospital, Hiroshima Hospital, Nara Medical University Hospital, and Toho University Medical Center Omori Hospital.

This was an open-label, multicenter study that evaluated the safety and efficacy of two dose groups of bosutinib (200 mg/day and 300 mg/day groups) in an exploratory fashion. The target number of patients was 25. Patients received bosutinib 200 mg/day or 300 mg/day orally once daily after a 12-week observation period to assess the rate of ALS progression, followed by bosutinib 200 mg/day or 300 mg/day for 24 weeks. Data from the placebo and actual drug groups of a previous edaravone study (MCI186-19) were used as external controls. Therefore, the inclusion criteria were the same as in the edaravone study (MCI186-19). For exploratory purposes, case data from the Japanese Consortium for ALS Research (JaCALS), a registry of ALS patients, were used as historical controls. As a result, we achieved results that met the primary endpoints.

These results of this study suggest the efficacy of bosutinib in ALS patients. Although therapeutic drug development for ALS is underway worldwide, the development of Src/c-Abl inhibitors for the treatment of ALS has not yet been implemented. Bosutinib is a disease modifying therapy based on the pathophysiology of ALS, and is expected to make a significant social, medical, and welfare contribution as a therapeutic agent for ALS. Bosutinib is expected to make a significant contribution to society and to medical care and welfare as a therapeutic agent for ALS.