

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） 脊髄小脳変性症に対するヘテロ核酸を用いた第 1 相医師主導治験プロトコールの研究開発

（英 語） Developing a protocol for Phase 1 clinical trial using antisense oligonucleotide against spinocerebellar ataxia type 31.

研究開発実施期間： 令和 7 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語） 石川 欽也

（英 語） Kinya Ishikawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語） 国立大学法人東京科学大学・大学院医歯学総合研究科ゲノム健康医療学分野・教授

（英 語） Professor, Department of Personalized Genomic Medicine for Health, Institute of Science Tokyo

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

英文：1 ページ程度

和文

本課題は、頻度の上で我が国の代表的な脊髄小脳変性症の一つである脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）に対する第 1 相医師主導治験に対する治験プロトコールを作成することを目標として研究開発を行った。

SCA31 は、他の疾患と比べて特に小脳に限定した障害を来す変性疾患で、成人期に平衡機能の障害で発症し、やがて歩行困難、寝たきりとなる難病である。我々はこの SCA31 の遺伝子変異を 2009 年に同定し、2017 年にはその原因遺伝子から発現する異常 RNA が病態を引き起こす発端となることを明らかにした。我々は、この変異 RNA の発現を抑制させることで病態を改善させることを想定し、核酸医薬の開発を目指してきた。一方、SCA31 は他の遺伝性脊髄小脳変性症と同じように、治験を実施した際の有効性を判定する指標が確立されているとはいえず、本課題開始の時点では仮に治験薬が完成しても

その有効性を十分に判定できない可能性が考えられた。SCA31 は幸いなことに症状の悪化スピードは緩徐であることから、逆に指標を捉えるためには長い期間にわたって経過観察をし、自然の経過でどの程度病状が変化をするかと多方面から解析する必要がある。

このようなことから我々は以前よりご本人の意思によりご同意いただいた SCA31 患者さんに、48 週ごとに 2 泊 3 日間の短期間入院をしていただき、その都度同じプロトコールでそれぞれの患者さんの臨床症候を評価するという前向き自然歴研究を進めてきた。疾患修飾薬の効果が軽微であった場合にも有効性を判断できるように、できるだけ多くの患者さんにご参加いただいて、自然な経過をたどった場合に、どの臨床試験項目がどの程度悪化するかを検証することとした。

このようなことを背景として、本課題では SCA31 の病像に詳しい脳神経内科医（研究開発代表者 石川 欽也）と、臨床データの統計解析を専門とする臨床統計家平川晃弘教授、そして施設内で様々な治験を扱っている学内臨床試験センター長 小池竜司教授が班を組織し、患者さんの協力によって得られた臨床的情報や臨床所見、検査結果を解析することとした。

研究を進めた結果、2025 年 5 月に石川はこれまでの臨床的観察の結果（全般的小脳評価結果である SARA, ICARS スコア、歩行機能解析結果である 6 分間歩行、25 歩歩行時間、10 メートル歩行時間、上肢機能である 9 ホールペグテスト）を整理し、平川はそのデータを基に統計学的解析を行った。その結果、いずれの評価指標も本疾患の自然経過を表現するに足る信頼性の高い客観的指標であることが示唆された。また、有効性を判定する治験を実施する場合、48 週間の観察期間を置くことも妥当であることが想定された。

以上の結果を第 1 相試験（医師主導治験）のプロトコールに盛り込むことにした。また独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の RS 総合相談対面助言の資料にも盛り込み、非臨床試験の充足性に関する対面助言の申請を 7 月から開始した。10 月に対面助言を受けて、将来の実際に治験を行うことが大筋受け入れられた。ただし、将来の十分に安全で有効性を判定する長期間の治験を実施するためには、同等の長さの非臨床試験も必要であることも示唆され、そのために現段階で必要な非臨床試験を追加することも示唆された。これを受けて、追加の非臨床試験も検討して再度 PMDA に面談を申請した。

また、石川は小池と本課題の研究でこれまでの類似核酸医薬の副作用情報を集積した。副作用はもれなく集積し、中には重篤になった情報はさらに注意深く集積した。これらはいずれも実際の治験の際に経過を見て行く必要がある。さらに、非臨床試験においてもこれらの異常が生じないかを注意深く検証してゆくこととし、非臨床試験の実施企業にも連絡し、試験項目の中に盛り込んだ。これらの結果は、いずれ非臨床試験の結果として報告されるため、それらを取りまとめて PMDA に報告すると共に、治験届け出の際にも資料に収載する。また、治験に参加を検討される患者さんとそのご家族に対する説明資料にも盛り込んでゆく予定である。

今後は、引き続き臨床研究を進めながら、参加患者数を拡大して評価指標の精緻化を実施すると共に、GLP 基準での非臨床試験結果を踏まえてヒト初回投与となる第 I 相臨床試験の治験プロトコールを最終化し、当施設内治験審査委員会への申請、治験届け出提出に至らせるように研究を進める計画である。

本課題の意義は、アンメット・ニーズが大きい難治性の神経系変性疾患に対する、きわめて先駆的な医薬品開発に向けた規制当局への対応と行った点で非常に新規性の高い研究である点を挙げることができる。医薬品のモダリティーとしては、これまでにないタイプの核酸医薬であり、その意味では世界で初めての医薬品である。また、このモダリティーは我が国で開発されたものであるため、我が国で本課題の様な研究を展開できたことも意義が大きいと考えている。さらに、対象疾患は日本人特有の難病であるため、我が国での研究開発がぜひ必要であることから、治験を実施するまでには本課題で扱った規制科学研究が必須である。

The objective of this research was to develop the first clinical trial protocol for a Phase 1 physician-initiated clinical trial targeting spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31), one of the most common forms of dominantly-inherited ataxias in Japan. We have been conducting a prospective clinical study to characterize natural history of SCA31. To do this, SCA31 patients who have consented to the aim and design of this clinical study, were enrolled. All patients were hospitalized for two nights and three days every 48 weeks, and their clinical symptoms were evaluated under the same protocol. By doing this study, we thought that patients' natural history (i.e., the clinical progressions in many aspects) were disclosed for the first time. Importantly, the natural history should be expressed as objective clinical parameters, such as distances in meters or times in performances, and reproducible, so that these parameters could be used upon future clinical trials. Given that the efficacy of disease-modifying agent is subtle, our goal was to raise parameters as many as possible.

From this background, we teamed up with a neurologist with expertise in the clinical presentation of SCA31 (Principal Investigator: Kinya Ishikawa), Professor Akihiro Hirakawa, a statistician specializing the statistical analysis of clinical data, and Professor Ryuji Koike, Director of the Clinical Trials Center, and manages various clinical trials. With patients' cooperation, we undertook the analysis of clinical information and follow-up findings.

In May 2025, Professor Ishikawa summarized the results of clinical observations including the SARA and ICARS scores for overall cerebellar assessment; the 6-minute walk test, 25-step walk time, and 10-meter walk time for gait function analysis; and the 9-hole peg test for upper limb function. On these data, Professor Hirakawa performed statistical analyses based. The results suggested that all of these evaluation metrics are reliable, objective indicators sufficient to represent the natural course of this disease. Furthermore, it was determined that a 48-week observation period would be appropriate when conducting clinical trials to assess efficacy.

Therefore, we decided to incorporate these results into the protocol for the Phase 1 physician-initiated clinical trial. Furthermore, the results were included in the document and submitted to the Regulatory Science (RS) Division of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). In October, 2025, we finally had a consultation regarding the adequacy of non-clinical studies. As a result, future clinical trial was generally accepted. Of note was that we also received some advice to modify or adding some experiments.

Overall, this study accomplished most of the goals we originally set. We will utilize the fruit of this study for the clinical trial in future.