

シンポジウム2 ●デジタルトライアルの挑戦

1 COVID-19 パンデミック下での 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する 医師主導治験の取り組み

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

沖 良祐

徳島大学病院総合臨床研究センター

佐藤 康敬 坂口 暁 楊河 宏章

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

和泉 唯信

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、上位および下位運動ニューロンが障害されることにより全身の筋力低下と筋萎縮が進行する疾患である。発症から人工呼吸の終日装着もしくは死亡までに至る期間の中央値は20~48か月である¹⁾。これまでに治療薬としてリルゾールおよびエダラボンの2剤が保険承認されているが、これらの薬剤による生存期間延長および進行抑制効果は限定的であり、新たな治療薬の開発が望まれている。

1 ALS に対する高用量メチルコバラミン療法

活性型ビタミン B₁₂ であるメチルコバラミンは、基礎研究において ALS の病因と考えられているグルタミン酸毒性^{2),3)}、ホモシステイン毒性⁴⁾、酸化ストレス⁵⁾等に対する保護効果をもち、1998 年より ALS 患者を対象とした臨床研究が行われ、高用量の筋肉注射により電気生理学的所見の改善効果⁶⁾、生存期間延長効果⁷⁾が確認された。2006 年から企業治験として発症3年以内に診断された ALS 患者を対象に第2/3相治験が実施された⁸⁾。結果として、発症3年以内に診断された ALS 患者全体におい

て高用量メチルコバラミンは安全性・忍容性は高いものの、ALS の機能評価スケールである amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised (ALSFRS-R) の変化量、およびイベント (非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着または死亡) 発生までの期間の2つの主要評価項目においては、プラセボとの比較で有意差を認めなかった。しかし、発症1年未満に診断された ALS 患者の部分解析では、高用量メチルコバラミンはプラセボと比較してイベント発生までの期間を約600日延長し ($P=0.011$, ログランク検定), ALSFRS-R 合計点数の変化量も有意に改善する結果が得られた ($P=0.013$, Wilcoxon スコア)。

以上の結果を受けて、2017 年より国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の助成により、徳島大学病院を主管施設とする全国25施設において、発症1年未満の ALS 患者を対象に高用量メチルコバラミンの有効性・安全性の検証を目的として「高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第3相試験—医師主導治験— (Japanese Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS: JETALS)」を実施している⁹⁾。本治験では二重盲検期 (12週間の観察期, 16週間の治療期) を

Efforts of Investigator Initiated Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) during the COVID-19 Pandemic

Ryosuke Oki: Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences; Yasutaka Sato, Akira Sakaguchi, Hiroaki Yanagawa: University Hospital of Tokushima Clinical Trial Center for Developmental Therapeutics; Yuishin Izumi: Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences

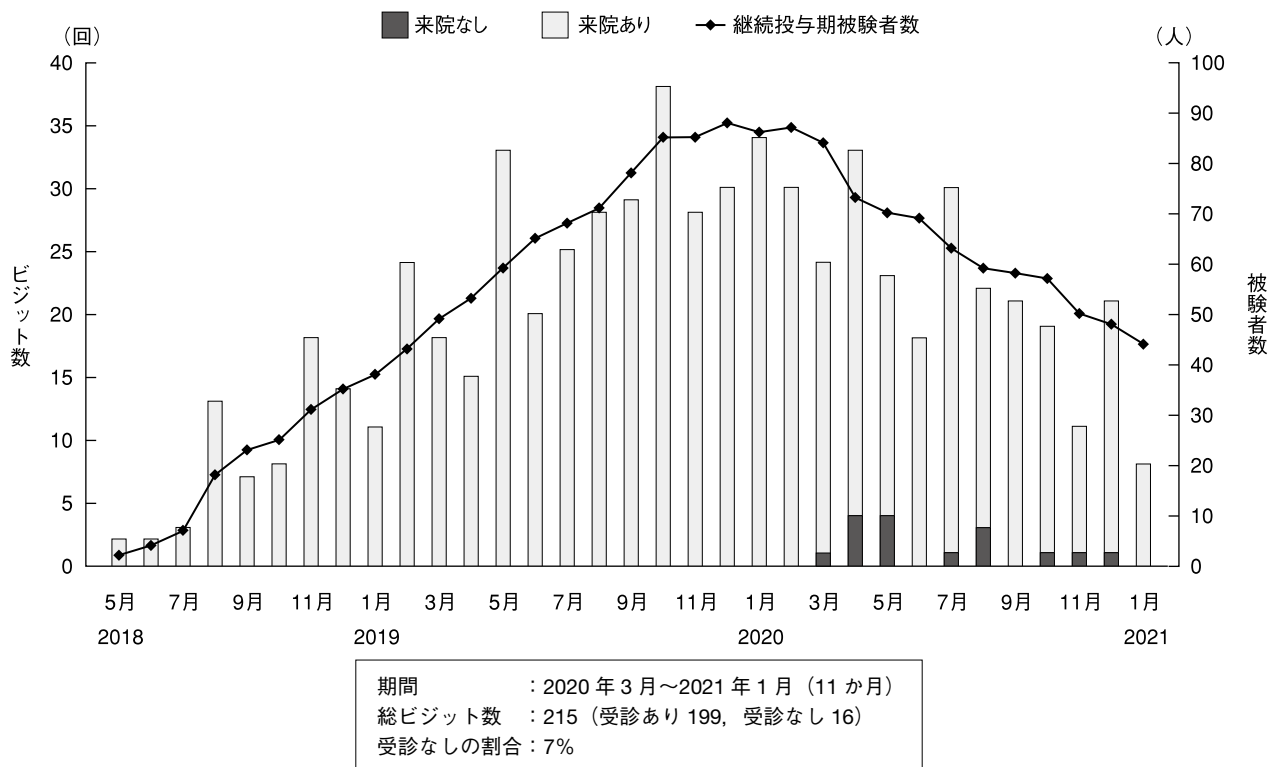


図 1 COVID-19 の規定ビジット受診に対する影響

終了した被験者のうち希望者に対して、12週ごとの規定ビジットにおいて治験実施施設で評価を実施することを条件に、継続投与期として最長2022年3月まで高用量メチルコバラミン投与を実施している(在宅投与も可能)。

2 COVID-19 流行下での ALS 治験運営

本治験は2017年11月から症例登録開始を開始し、2019年10月までに130例が登録された。2020年3月に二重盲検期を完了し、124例が継続投与期に移行した。2020年初頭より国内において新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行がみられ始めた。本治験では幸いCOVID-19の影響を受けずに二重盲検期を完了することができたが、国内で初めて緊急事態宣言が実施された2020年4月時点では約80名の被験者が継続投与期に参加中であった。ALS患者は呼吸予備能が低下しているためCOVID-19に罹患した場合に重症化する可能性が高く、また遠方から治験実施施設に通う被験者も多いという事情もあり、治験への影響が懸念された。実際に2020年3月～2021年1月に各被験者において規定されていた12週ごとのビジット総数のうち、7% (16/215) でCOVID-19の影響により被験者が治験実施施設を受診できなかった(図1)。

受診困難の理由は、受診に必要な介護タクシーが手配

できない、都道府県をまたぐ移動に関してかかりつけ医の許可が得られない、治験実施施設受診によるCOVID-19罹患への不安、などであった。治験調整事務局としては、本治験の置かれた状況(ALSは有効な治療法が乏しいため一般に治験参加に対するALS患者のモチベーションが高い、本治験はすでに二重盲検期を完了しており継続投与期はコンパッショネート・ユースの意味合いが大きい、前相治験において高用量メチルコバラミンの安全性は確認済みである、など)を鑑みて、治験継続を希望する被験者に対して、可能な限り治験継続できるよう体制を整備した。まず、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が作成した「新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るQ&Aについて」をもとに、PMDA事前面談での相談を経て、COVID-19の影響により被験者が治験実施施設を受診できない場合の対応を定めた手順書を作成した。手順書では、被験者が治験実施施設を受診できない場合は代替評価方法を実施すること、介護者のみ受診可能な場合は介護者に対して治験薬を処方できるようにすること、被験者・介護者とも受診困難な場合は治験実施施設から被験者宅に治験薬を配送すること、などを定めた。

代替評価方法について、具体的には聴き取りで調査可

能な項目 (ALSFRS-R, 治験薬投与状況, 有害事象, 併用薬・併用療法, 中止, イベント) は電話等を用いて被験者・介護者に対して調査を実施した。安全性評価項目 (血液検査, 尿検査, 心電図) については委受託契約を締結したかかりつけ医において検査を実施し, 治験実施施設の評価者が結果を確認することとした。ALSFRS-R の電話評価については, 神経内科専門医による直接診察による値とフローチャートを用いて行う電話調査による値の整合性を級内相関係数 (ICC) は 0.97 と良好な一致を示すことが報告されており¹⁰⁾, 本治験でも電話評価用のフローチャートを作成して実施した。これらの取り組みにより, 被験者が COVID-19 の影響によりやむをえず治験実施施設を受診できない場合でも, データの欠測や治験薬投与をスキップすることなく治験を継続することが可能となった。

3 ALS 治験における Telemedicine

ALS は, 症状の進行とともに四肢筋力低下による移動障害が生じ, また流涎・嚥下障害・呼吸障害が顕著になれば喀痰吸引や人工呼吸器装着が必要となり, 医療機関への受診に困難が生じる。現状では人的・物的リソースの観点から, 定期的に治験実施施設を受診することができなければ治験実施は困難であり, 実質的に進行期の ALS 患者は治験の対象外となっている。また, 距離的な問題で治験実施施設への受診が困難であるために治験参加を断念するケースも多い。COVID-19 の流行以前より, 治験対象患者の拡大および脱落率低下において治験実施施設への受診回数減少が課題であり, 欧州・米国を中心に ALS 治験に telemedicine を取り入れようと研究がなされてきた。モバイル端末を用いた遠隔での同意取得・スクリーニング, 被験者宅で評価が可能な検査機器の開発, 治験に精通し, かかりつけ医や訪問看護師による在宅評価を遠隔でサポートする telepresenter の活用など, さまざまな取り組みがなされている^{11),12)}。

おわりに

2021 年 6 月現在, 全国で COVID-19 のワクチン接種が進められ, 接種率の上昇とともに感染者・死亡者の減少が期待されるが, 新たな変異株の登場もあり, 今後の流行について楽観視できない状況である。COVID-19 の影響下においても ALS 治験が停滞することがないように, ま

た身体的・距離的な制約により治験実施施設を受診できない ALS 患者を治験対象に加えることができるよう, デジタルトライアルの推進が求められる。

文 献

- 1) Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10 (5-6): 310-23.
- 2) Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T. Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1993; 241 (1): 1-6.
- 3) Kikuchi M, Kashii S, Mandai M, et al. Protective effects of methylcobalamin, a vitamin B12 analog, against glutamate-induced neurotoxicity in retinal cell culture. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38 (5): 848-54.
- 4) Hemendinger RA, Armstrong EJ, Brooks BR. Methyl Vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 251 (3): 217-25.
- 5) Carri MT, Valle C, Bozzo F, Cozzolino M. Oxidative stress and mitochondrial damage: Importance in non-SOD1 ALS. *Front Cell Neurosci* 2015; 9 (FEB): 1-6.
- 6) Kaji R, Kodama M, Imamura A, et al. Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: A double-blind controlled study. *Muscle Nerve* 1998; 21 (12): 1775-8.
- 7) Izumi Y, Kaji R. Clinical trials of ultra-high-dose methylcobalamin in ALS. *BRAIN and NERVE* 2007; 59 (10): 1141-7.
- 8) Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, et al. Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: A long-term phase II/III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90 (4): 451-7.
- 9) Oki R, Izumi Y, Nodera H, et al. The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc* 2018; 7 (12): e12046.
- 10) Naoki A, Hirohisa W, Mizuki I, et al. Development of a Telephone Survey System for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Using the ALSFRS-R (Japanese version) and Application of This System in a Longitudinal Multicenter Study. *Brain Nerve* 2011; 63 (5): 491-6.
- 11) Govindarajan R, Berry JD, Paganoni S, et al. Optimizing telemedicine to facilitate amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Muscle Nerve* 2020; 62 (3): 321-6.
- 12) Andrews JA, Berry JD, Baloh RH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis care and research in the United States during the COVID-19 pandemic: Challenges and opportunities. *Muscle Nerve* 2020; 62 (2): 182-6.