

2021年5月20日

慶應義塾大学病院

慶應義塾大学医学部

株式会社ケイファーマ

神経難病における iPS 細胞創薬に基づいた医師主導治験を完了 ー筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療の世界に新たな扉を開くー

慶應義塾大学病院神経内科診療科部長の中原仁教授および同医学部生理学教室の岡野栄之教授、高橋慎一特任教授、森本悟特任講師らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者にロピニロール塩酸塩(注1)を投与する医師主導治験(注2)を行い、その安全性と有効性を明らかにしました。

同グループは2016年に、京都大学の山中伸弥教授が発明したiPS細胞を用いて、パーキンソン病の薬であるロピニロール塩酸塩がALSの病態に有効であることを見出しました。今回の臨床試験により、その薬の安全性と効果がALS患者でも確認され、iPS細胞創薬によって、既存薬以上の臨床的疾患進行抑制効果をもたらさしめる薬剤の同定に世界で初めて成功しました。

具体的には、ロピニロール塩酸塩を最終的に16mg内服することで、1年間の試験期間で、病気の進行を27.9週間(約7か月)遅らせる可能性があることがわかりました。

今回の研究結果により、有効な治療法に乏しいALSという非常に重い病に、新たな治療の選択肢がもたらされる可能性が示されました。

1. 研究の背景と概要

ALSは「難病の患者に対する医療等に関する法律」において難病指定を受けている難治性神経疾患の一つで、脊髄運動ニューロン(注3)の障害による筋萎縮と筋力の低下を特徴とする進行性の病気です。歩行困難、言語障害、嚥下障害および呼吸障害などの症状があり、本人の意識や知覚が正常であるにも関わらず、生活やコミュニケーションの自由が阻害されるため、生活の質(QOL)は著しく低下します。また、経過には個人差があるものの、発症から死亡ないしは呼吸器装着までの期間は20~48か月であると報告されています(日本神経学会：筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013)。

これまでの研究から、ALSの原因としては、発症後に生じる神経突起の短縮、ミトコンドリア機能障害、異常タンパク質凝集、酸化ストレスの亢進、神経興奮毒性、神経炎症、アポトーシス(神経細胞死)の亢進といった一連の異常が推測されています。また、ALSの実験モデル(注4)として家族性ALSの原因遺伝子を導入した変異マウスなどが多く用いられてきましたが、実際のヒト脊髄における病態を十分に再現したモデルは未だ存在しません。

そこで、慶應義塾大学医学部生理学教室では、2016年にヒトiPS細胞を用いたヒト脊髄運

動ニューロンの作製および革新的な治療薬の探索を目的とした実験手法を開発しました。これらを用いて、健常者および ALS 患者由来の血液細胞から作った iPS 細胞を誘導して脊髄運動ニューロンを作製し、既に薬として使用されている 1,232 種類の化合物の中から ALS 病態の改善が期待できる候補化合物を選び出しました（薬剤スクリーニング）。その結果、脳内移行性や副作用を含む安全性などを考慮した上で、ロピニロール塩酸塩（ロピニロール）という既にパーキンソン病治療薬として承認・販売されている薬剤を ALS 治療候補薬として同定しました。今回の臨床試験では、家族性 ALS の患者（一部の遺伝子異常を除く）のみならず、ALS の大多数を占める孤発性（注 5）ALS 患者のうち約 70%にも効果がある可能性が示されました。

このように、今回の iPS 細胞創薬（注 6）に基づいた医師主導治験において、ALS 患者に対するロピニロールの安全性と有効性を確認しました（図 1）。

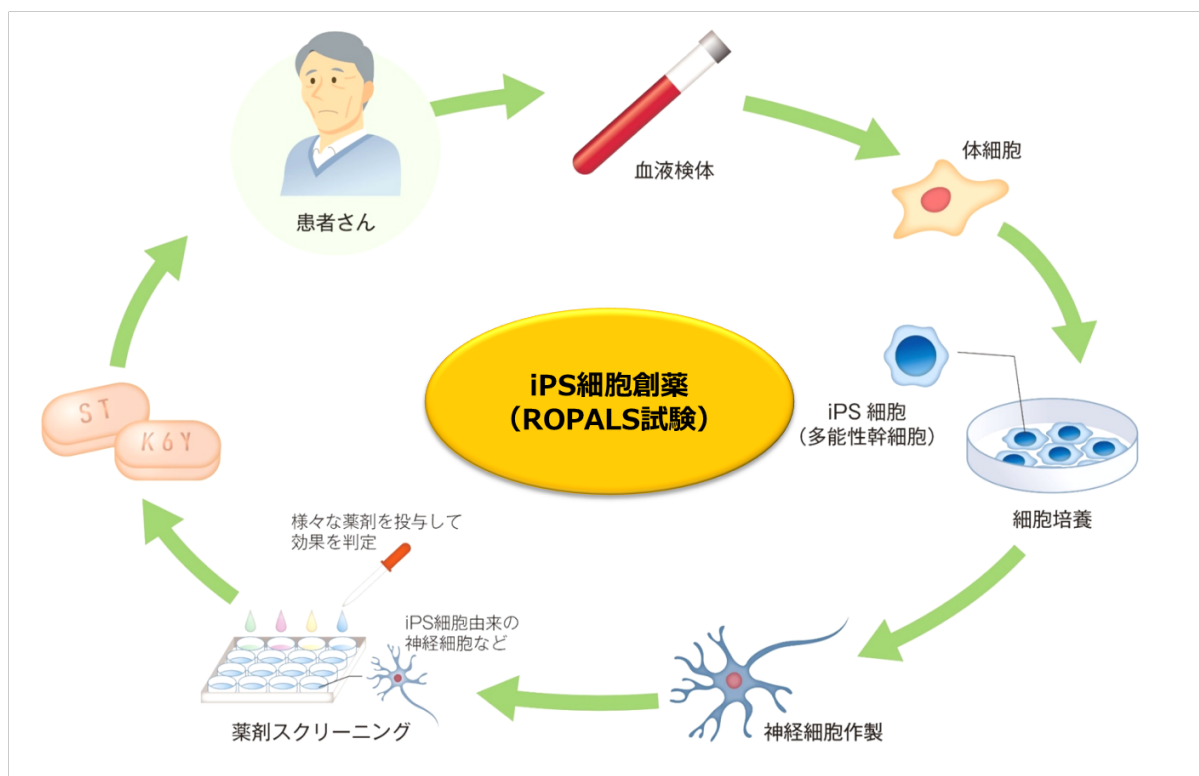


図 1. iPS 細胞創薬の概念図

2. 研究の成果と意義・今後の展開

29 例の ALS 患者が臨床試験に登録され、最終的に 13 名の患者にロピニロール、7 名の患者にプラセボ（注 7）の内服が開始されました。すべての患者が、パーキンソン病患者で投与可能な最大の量（16mg）を内服することができ、有害事象（注 8）による内服中止はありませんでした。したがって、ALS 患者に対するロピニロールの安全性と忍容性（注 9）が確認されました。

また、最初の 6 か月間はロピニロールとプラセボをそれぞれのグループで内服し、その後の 6 か月間は患者全員がロピニロールを内服しました。ALS に対する薬の効果については、12 か月の全試験期間を対象とした場合、ALS 症状の重さを表す一般的な指標である ALSFRS-R スコア（48 点満点）（注 10）において、二重盲検期（最初の 6 ヶ月）ロピニロール投与群（ロピニロール群）では 5.9 ± 4.1 ポイントの低下に対し、二重盲検期プラセボ投与群（プラセボ群）では 15.6 ± 8.8 ポイントの低下となり、より大きな機能低下を認めました。

従来の ALS の治験では、前述の ALSFRS-R スコアという症状の評価が有効性をみる標準

的指標として用いられてきました。しかしながら、ALSFRS-R スコアは患者の症状を詳細かつ均質に評価できるとは言い難いものでした。そこで本治験では、ALS で主に障害される筋力や活動量を定量的に測定し、数値化することによって、薬の効果を正確に評価する方法を導入しました。また、ALSFRS-R スコアを異なる側面から評価する CAFS スコア（注 11）や、活動量（注 12）という項目を採用しました。その結果、ロピニロール群では、最初の 6 ヶ月の間に、複数の筋肉における筋力低下や活動量の低下が有意に抑制されることがわかりました。また、CAFS スコアについても、全試験期間を対象とした場合、ロピニロール群において、有意に良好な結果を示しました。さらに、呼吸状態が悪くなるまでの期間（%FVC ≤ 50%に至るまでの期間：注 13）についても、ロピニロール群で有意に延長されました。（図 2）

特筆すべきことに、死亡または一定の病気の進行までの期間を生存期間として検討した結果、生存期間の中央値は、ロピニロール群 50.3 (95%CI 下限:8.4) 週、プラセボ群 22.4 (95%CI 下限:4.3) 週でした。これは、計 1 年の試験期間中に、プラセボ群と比較してロピニロール群において、病気の進行を 27.9 週間（約 7 か月）遅らせる可能性があることがわかりました（ $p=0.008$ ）。

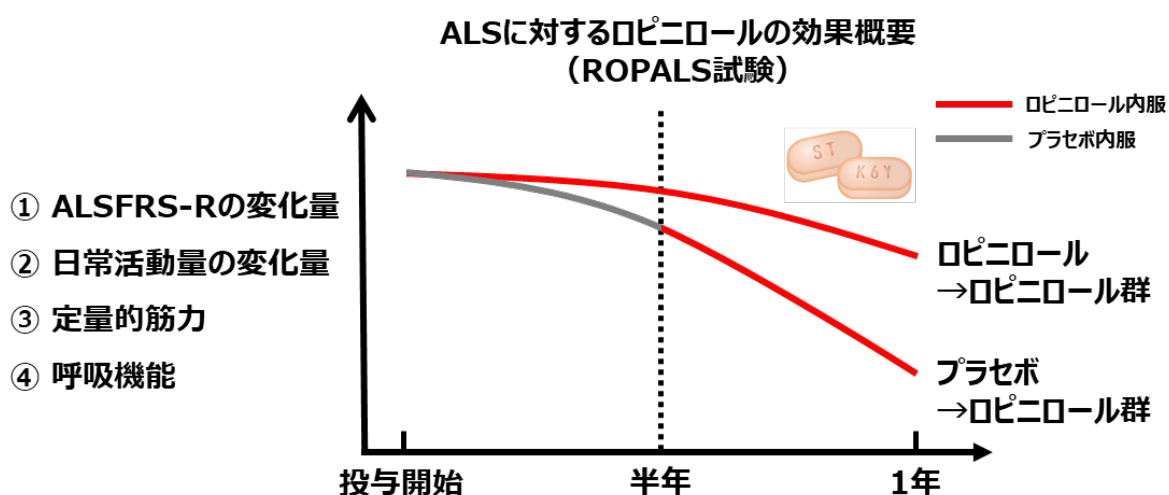


図 2. ROPALS 試験における ALS に対するロピニロールの効果概要

以上から、ALS 患者に対するロピニロールの安全性ならびに効果が示され、世界で初めて ALS に対する iPS 細胞創薬の臨床での POC（注 14）を取得しました。今後一日でも早く、この難病中の難病に苦しんでいる ALS 患者さんに治療の選択肢を届けられるよう、本研究グループは引き続き尽力して参ります。

3. 特記事項

本治験実施までに行った研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究）「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」および橋渡し研究加速ネットワークプログラム、橋渡し研究支援拠点（慶應義塾大学）の支援によって行われました。

また、本治験の実施においては、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「iPS 細胞創薬に基づいた新規筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療薬であるロピニロール塩酸塩の実用化第 1/2a 相試験」、株式会社ケイファーマ (<https://kpharma.co.jp/>)

からの資金支援、ならびにグラクソ・スミスクライン株式会社から治験薬の提供を受け、慶應義塾大学病院で実施しました。

本研究内容と関連する特許として「筋萎縮性側索硬化症治療剤及び治療用組成物」がすでに特許出願されています。

【用語解説】

- (注 1) ロピニロール塩酸塩：ドーパミンという体を動かす指令に関わる信号を刺激する物質で、脳内でドーパミンが不足するパーキンソン病という病気の治療薬として、世界で広く使用されている。
- (注 2) 医師主導治験：通常は、製薬会社を中心となって患者への薬の試験を行う。しかし、大学等で開発された薬の効果を確かめる場合、医師が中心となって、試験の計画から実施までを行うことがある。このような試験を、企業治験と区別し、医師主導治験と呼ぶ。
- (注 3) 脊髄運動ニューロン：身体の筋肉を動かすための神経細胞。
- (注 4) 実験モデル：薬の効果を確認するために、ヒトと同じ病気にさせた動物や細胞。
- (注 5) 孤発性：患者は散発的に生じ、複数の遺伝因子・環境因子が関与している病気という意味で用いられる。多くの神経変性疾患において、大部分の患者が孤発性だが、対して家族内で見られる場合を家族性と呼ぶ。
- (注 6) iPS 細胞創薬：2007 年に京都大学の山中伸弥教授が発明した、体のどんな細胞にもなれる iPS 細胞を、病気の原因となる体の細胞に変化させて（分化）、薬の評価を行う全く新しいスタイルの薬剤開発方法。
- (注 7) プラセボ：ロピニロール塩酸塩の錠剤と見た目の区別はつかないが、ロピニロール塩酸塩の有効成分が含まれていないもの。
- (注 8) 有害事象：医薬品の使用によって生じたあらゆる好ましくない反応。
- (注 9) 忍容性：副作用が被験者にとってどれだけ耐え得るかの程度を示したもの。
- (注 10) ALSFRS-R スコア：代表的な ALS 患者機能評価スケールであり、多くの治験や臨床研究における評価指標として使用されており、日常生活活動度の変化を反映している。
- (注 11) CAFS スコア：ALSFRS-R スコアと死亡イベントを併せて評価し、被験者間でランクをつけて評価する新たな治験評価スケール。
- (注 12) 活動量：オムロン社の 3 次元加速度センサー搭載活動量計（Active style Pro HJA-750C）を患者につけてもらい、身体活動データを 10 秒ごとに記録し、歩行や生活活動を定量的に測定したもの。
- (注 13) %FVC \leq 50%：呼吸の状態を表す指標で、呼吸機能が正常の 50%以下になる状態を示したもの。
- (注 14) 臨床 POC（Proof of Concept）：ある薬剤が疾患の治療薬になり得るという仮説（コンセプト）を設定し、その薬剤が患者に対して実際に治療効果を示すことを、適切な指標を用いて直接的（場合によっては間接的）に実証すること。

【参考論文】

英文タイトル : Ropinirole hydrochloride remedy for amyotrophic lateral sclerosis - Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, and open-label continuation phase I/IIa clinical trial (ROPALS trial).

タイトル和訳 : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象としたロピニロール塩酸塩徐放錠内服投与による安全性・忍容性および有効性を探索するプラセボ対照、二重盲検期および非盲検継続投与期からなる第 I / II a 相試験 (ROPALS 試験)

著者名 : 森本悟、高橋慎一、福島弘明、佐谷秀行、鈴木則宏、青木正志、岡野栄之、中原仁
掲載誌 : Regenerative Therapy

DOI: 10.1016/j.reth.2019.07.002.

英文タイトル : Ropinirole Hydrochloride, a Candidate Drug for ALS Treatment.

タイトル和訳 : ALS 治療薬候補としてのロピニロール塩酸塩

著者名 : 高橋慎一、森本 悟、岡野栄之

掲載誌 : BRAIN and NERVE

DOI: 10.11477/mf.1416201386.

【治験に関するお問い合わせ先】

慶應義塾大学病院 神経内科 診療科部長

教授 中原 仁 (なかはら じん)

TEL : 03-5363-3788 FAX : 03-3353-1272 E-mail : nakahara@a6.keio.jp

<https://www.neurology.med.keio.ac.jp>

【研究に関するお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部生理学教室

教授 岡野 栄之 (おかの ひでゆき)

TEL : 03-5363-3747 FAX : 03-3357-5445 E-mail : hidokano@a2.keio.jp

<http://www.okano-lab.com>

【ケイファーマの事業に関するお問い合わせ先】

株式会社ケイファーマ

代表取締役社長 福島 弘明 (ふくしま こうめい)

〒106-0032 東京都港区六本木 7-7-7 Tri-Seven Roppongi 8F

TEL : 03-6629-3380 FAX : 03-6629-3381

E-mail : info@kpharma.co.jp

<http://www.kpharma.co.jp>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

株式会社ケイファーマ

代表取締役社長 福島 弘明 (ふくしま こうめい)

〒106-0032 東京都港区六本木 7-7-7 Tri-Seven Roppongi 8F

TEL : 03-6629-3380 FAX : 03-6629-3381

E-mail : info@kpharma.co.jp

<http://www.kpharma.co.jp>