

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07523

研究課題名(和文) 球脊髄性筋萎縮症に対するリュープロレリン酢酸塩長期投与時の有効性評価

研究課題名(英文) Long-term effect of leuprorelin acetate on the patients with spinal and bulbar muscular atrophy

研究代表者

橋詰 淳 (Hashizume, Atsushi)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：00637689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：球脊髄性筋萎縮症に対する画期的な疾患修飾療法として承認されたリュープロレリン酢酸塩(リュープリン)について、リアルワールドにおける有効性情報は十分でないため、本研究では、投与前後の運動機能の経時変化を比較検討し、長期投与データに関するエビデンスの構築を試みた。全392例において、リュープリン介入前後のALSFRS-R合計スコアの変化量を比較したところ、全体集団では差は認めなかったが、投与開始前後2年間の記録が存在する47例の部分集団では、介入前では $-0.528 \pm 0.634$ /年、介入後には $-0.292 \pm 1.471$ /年 ( $p = 0.3185$ )と投与開始後に進行が緩やかになる傾向が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品承認申請を目的とした治験は、限られた期間で、限られた被験者を対象に実施されるものであり、特に球脊髄性筋萎縮症のような緩徐進行性の神経筋疾患に対する疾患修飾効果を十分に検討することは困難である。本研究では、2017年に薬事承認を受けたリュープロレリン酢酸塩に対するリアルワールド(実臨床下)での有効性を検討するために、承認前から収集してきた臨床データに対する継続的縦断的データをさらに収集し、有効性の推定を行うものである。疾患修飾効果は数年以上をかけて明確になることが病態メカニズムから推定され、引き続き縦断的データを収集することで、リュープロレリン酢酸塩の有効性を実臨床下で評価できると考える。

研究成果の概要(英文)：Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is one of rare neuromuscular diseases. In 2017, leuprorelin acetate which has disease-modifying effect on SBMA was approved in Japan, however, there is not enough information to demonstrate its efficacy or appropriate usage of this drug. The purpose of the study is to develop a real-world database to accumulate more information to demonstrate its efficacy. The principal outcome measurement to evaluate disease severity was ALSFRS-R. A total of 392 SBMA patients were enrolled. Although the results of a slope analysis for total population presented that there was no significant difference between pre- and post-treatment of leuprorelin acetate, the analysis for subpopulation who have enough observational records (more than two years before and after administration) revealed that the drug might slow disease progression (disease progression slope before intervention;  $-0.528 \pm 0.634$ / year; slope after intervention;  $-0.292 \pm 1.471$ / year ( $p = 0.3185$ )).

研究分野：神経変性疾患 医薬品評価

キーワード：球脊髄性筋萎縮症 医師主導治験 リアルワールドデータ slope analysis

## 1. 研究開始当初の背景

名古屋大学神経内科が中心となり推進してきた医師主導治験の結果に基づいて、リュープロレリン酢酸塩(以下、リュープリン)に「球脊髄性筋萎縮症(以下、SBMA)の進行抑制」の効能が追加された。本医薬品開発は、SBMA に対する疾患修飾療法(以下、DMT; disease-modifying therapy)に対するトランスレーショナルリサーチが結実したものであり、神経変性疾患の病態生理に基づく疾患修飾療法が、世界に先駆けて本邦で承認された貴重な例である。一方、多くの神経変性疾患では、神経症状が顕在化する10年以上前からニューロン変性が進行することが明らかとなっており、未だ臨床的症状が明確になってはいない、いわゆる prodromal 期に DMT を開始することがより適切であるとの議論が盛んになりつつある。リアルワールド(実臨床下)における有効性評価とともに上市後にとともに検討すべき課題である。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、以下の2点を目的とした。

### (1) レジストリデータを対象とした有効性の検討

リュープリン投与前後の運動機能やバイオマーカーの経時変化(スロープ)を比較検討し、長期投与データに関するエビデンスの構築

### (2) 新規定量的スコアの開発

複数の定量的筋力指標を用いて作成する定量的複合スコア(SBMA functional composite)の開発

## 3. 研究の方法

### (1) レジストリデータを対象とした有効性の検討

SBMA 患者レジストリシステムは、名古屋大学開発の情報共有基盤システムである NU-Med ライフケアエコシステムを利用し、名古屋大学神経内科が過去から長期にわたり収集してきた情報も統合できるよう、健康医療信託システムを用いて構築した。患者レジストリには、retrospective に調査するため、15年を超えて我々が既に取得してきた患者データを格納するとともに、リアルワールドでの使用が可能となっているリュープリン投与症例等の臨床データを prospective に収集した。被験者背景情報(居住地、家族歴、合併症、内服中の薬剤、重症度、病歴、ADL 指標の変化時期(手すりの使用・杖の使用など))については、平均値、標準偏差を算出し分布を解析した。重症度指標としては、1) ADL の変化、2) 内服薬の変更、3) 運動機能スケール( ALSFRS-R、SBMA 機能スケール [SBMAFRS]、Limb Norris Scale、Norris Bulbar Scale)、4) その他の自覚的随伴症状を評価した。さらに、通院可能な患者については、定量的運動機能評価(6分間歩行、Timed walk test など)、嚥下機能評価(舌圧、嚥下造影)、呼吸機能(努力性肺活量、ピークフローなど)、電気生理学的解析(MUNE など)、血液生化学(血清クレアチニン、CK など)、筋量測定(全身 dual energy X-ray における除脂肪量、24時間尿中クレアチニン排泄量)を行った。また、安静空腹時に血清・尿・髄液のサンプルを定期的に採取し、血清についてはその一部を NfL (Neurofilament light chain protein) の定量評価に用い、残りについては凍結保存を行った。

縦断的検討においては、lead-in period にあたるリュープリン使用前の縦断的变化と、リュープリン使用後の縦断的变化とを、最小二乗法を用いた slope 解析により比較検討することによって、リアルワールドにおけるリュープリンの有効性を推測した。

### (2) 新規定量的スコアの開発

SBMA に対するリュープリンの病態抑止効果を適切に定量評価するために、複数の定量的筋力指標を用いた複合スコア(SBMA functional composite)を開発しその有用性を検討した。SBMA の筋力評価は、球麻痺関連筋力・上肢筋力・体幹筋力・下肢筋力・呼吸筋力の domain に分けて検討することができるが、本研究では、上記5つの domain に対する定量的評価指標をそれぞれ、舌圧・握力・PEF%・歩行速度・%FVC と定義し、それぞれの Z score を合計し算出した、定量的複合スコア(SBMA functional composite)とした。併せて既存指標との相関性や再現性などを検討し、SBMA の新たな定量的評価指標としての妥当性を検証した。

## 4. 研究成果

### (1) レジストリデータを対象とした有効性の検討

392例を解析対象とした。リュープリンの有効性を検討する第 相試験に組み入れられた患者群を Cohort 1(n = 39) 同様に第 相試験に組み入れられた患者群を Cohort 2(n = 199) そのほかの観察研究に組み入れられた患者群を Cohort 3(n = 154) と定義した(Figure 1)。各 Cohort のベースライン時平均年齢は、それぞれ順に 52.3 ± 7.9 歳、54.4 ± 9.3 歳、56.4 ± 10.9 歳、ALSFRS-R の合計スコアは 41.1 ± 3.0、40.8 ± 3.5、39.6 ± 10.9 であり各 Cohort 間に明らかな差はなかった(Table 1)。これらの Cohort 統合した Total population の平均年齢

は  $55.0 \pm 10.3$  歳、観察期間は  $49.7 \pm 28.9$  カ月、ベースライン時罹病期間は  $13.2 \pm 7.7$  年であり、総合的運動機能評価指標である ALSFRS-R 合計スコアは  $40.3 \pm 4.1$  であった(リユープリン投与例では投与開始時、リユープリン非投与例では最終観察時をベースラインと定義した)。Cohort 1、Cohort 2、Cohort 3 には時代的背景の差異があるが、そのほかの背景因子に明らかな差がなく、統合データを利用し解析することにも一定の妥当性があると考えた。

リユープリン酢酸塩介入前(もしくは介入なし)とリユープリン介入後の ALSFRS-R 合計スコアの 1 年あたりの変化量を、最小二乗法を用いて推定したところ、介入前データでは、 $-0.402 \pm 2.259$ 、介入後データでは、 $-0.490 \pm 1.879$  であり、リユープリン導入前後に有意な変化は認めなかった。そこで、リユープリン投与開始前後 2 年間の観察記録が存在する 47 例を特に抽出して経時変化を比較したところ、抽出された 47 例の背景因子に特段の偏りはないものの、介入前データでは  $-0.528 \pm 0.634$ /年、介入後データ  $-0.292 \pm 1.471$  /年 ( $p = 0.3185$ ) と、統計学的には有意ではないが、投与開始後に進行が緩やかになる傾向が示された (Table 2)

## (2) 新規定量的スコアの開発

Z functional composite を、それぞれの Z score を合計し算出した (SBMA functional composite =  $Z_{bulbar} + Z_{upper} + Z_{trunk} + Z_{lower} + Z_{resp}$ ) として作成した。SBMA レジストリに登録された 49 例を対象にして SBMA functional composite を算出し、48 週間の経時的変化に対する効果量 (effect size) を示す指標の 1 つである SRM (standardized response mean) を算出して、既存の評価スケールと比較したところ、SBMA functional composite が 0.556、ALSFRS-R が 0.277、SBMAFRS が 0.311 であり、SBMA functional composite が、SBMA 患者の症状変化に対して最も鋭敏な指標であることが示唆された (Table 3)。

本研究で構築した患者レジストリは、名古屋大学医学部附属病院先端医療研究支援センターの協力の下、「健康医療信託システム」を用いて作成されたものであり、今後他の疾患のレジストリ研究にも応用される予定である。本システムは、過去に我々が収集した臨床データ、並びに新たに取得したデータを、一つの「理想的フォーマット」に整理し格納する機能を持ち、研究者のニーズに沿ったデータ出力が可能になるように設計されている。さらに、米国 NIH、英国 UCL の研究者らとともに筋 MRI などのバイオマーカーに関する国際共同研究の研究計画書および標準実施手順書の作成を行い、2021 年度に被験者組み入れを開始する予定である。

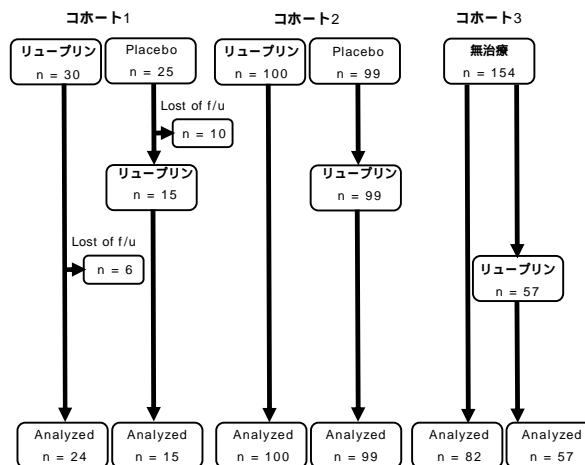


Fig. 1 Flow chart of subjects enrollment

Table 1 Background characteristics

	Cohort 1 (n = 39)	Cohort 2 (n = 199)	Cohort 3 (n = 154)	Total population (n = 392)
Age at baseline (yr)	52.3 ± 7.9	54.4 ± 9.3	56.4 ± 10.9	55.0 ± 10.3
Disease duration at baseline (yr)	10.4 ± 6.2	13.5 ± 7.9	13.1 ± 7.5	13.2 ± 7.7
ALSFRS-R				
Total score	41.1 ± 3.0	40.8 ± 3.5	39.6 ± 4.0	40.3 ± 4.1
Bulbar	10.7 ± 1.2	10.5 ± 1.2	10.2 ± 1.4	10.4 ± 1.3
Upper limb	7.2 ± 0.8	7.0 ± 0.9	6.5 ± 1.1	6.8 ± 1.0
Lower limb	4.7 ± 0.9	4.6 ± 1.5	4.7 ± 1.6	4.6 ± 1.5

Table 2 Progression slope 解析

	全体集団解析 (N = 392)			部分集団解析 (N = 47)		
	介入前	介入後	P 値	介入前	介入後	P 値
ALSFRS-R						
合計スコア	-0.402 ± 2.259	-0.490 ± 1.879	0.6198	-0.528 ± 0.634	-0.292 ± 1.471	0.3185
球症状	-0.059 ± 0.911	-0.030 ± 0.040	0.3075	-0.059 ± 0.270	0.075 ± 0.629	0.1946
上肢症状	-0.054 ± 0.841	-0.013 ± 0.618	0.5037	-0.072 ± 0.226	0.020 ± 0.282	0.6028
下肢症状	-0.186 ± 0.826	-0.236 ± 0.584	0.4107	-0.205 ± 0.296	-0.161 ± 0.553	0.4964

Table 3 SBMA functional composite の縦断的検討

	Baseline (n = 49)	Follow-up (n = 49)	縦断変化量	SRM
SBMA functional composite	-11.1 ± 3.0	-11.7 ± 3.0	-0.62 ± 0.34	0.5563
ALSFRS-R	-40.9 ± 3.5	40.3 ± 4.1	-0.65 ± 0.34	0.2768
SBMAFRS	42.0 ± 6.2	40.9 ± 7.1	-1.10 ± 0.51	0.3105

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Mano T, Araki A, Hijikata Y, Hirakawa A, Sobue G, JASMITT study group	4. 巻 266
2. 論文標題 Efficacy and safety of leuprorelin acetate for subjects with spinal and bulbar muscular atrophy: pooled analyses of two randomized-controlled trials.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol.	6. 最初と最後の頁 1211-1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09251-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hijikata Yasuhiro, Hashizume Atsushi, Yamada Shinichiro, Ito Daisuke, Banno Haruhiko, Suzuki Keisuke, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 58
2. 論文標題 Long-term Effects of Androgen Deprivation in a Patient with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy - A Case Report with 14 Years of Follow-up	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2231-2234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Seiya, Hashizume Atsushi, Hijikata Yasuhiro, Yamada Shinichiro, Ito Daisuke, Nakayama Atsushi, Kurita Kenichi, Yogo Hiroaki, Banno Haruhiko, Suzuki Keisuke, Yamamoto Masahiko, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 407
2. 論文標題 Nasometric Scores in spinal and bulbar muscular atrophy - Effects of palatal lift prosthesis on dysarthria and dysphagia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116503 ~ 116503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashizume Atsushi, JASMITT study group, Katsuno Masahisa, Suzuki Keisuke, Banno Haruhiko, Takeuchi Yu, Kawashima Motoshi, Suga Noriaki, Mano Tomoo, Araki Amane, Hijikata Yasuhiro, Hirakawa Akihiro, Sobue Gen	4. 巻 266
2. 論文標題 Efficacy and safety of leuprorelin acetate for subjects with spinal and bulbar muscular atrophy: pooled analyses of two randomized-controlled trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1211 ~ 1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09251-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hijikata Yasuhiro, Hashizume Atsushi, Yamada Shinichiro, Ito Daisuke, Banno Haruhiko, Suzuki Keisuke, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-term Effects of Androgen Deprivation in a Patient with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy - A Case Report with 14 Years of Follow-up	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1592-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 橋詰 淳
2. 発表標題 SBMAレジストリの現状と課題
3. 学会等名 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋詰 淳
2. 発表標題 成功する医師主導治験：つまづきやすいポイントを確実に乗り越えろ！ 成功する試験デザインの作り方
3. 学会等名 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	勝野 雅央  (Katsuno Masahisa)  (50402566)	名古屋大学・医学系研究科・教授    (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------