

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当: 寺田 智祐
副担当: 井上 悠輔、新谷 歩
技術専門員: 辻 省次

申出に係る療養の名称	筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究
臨床研究中核病院の名称	大阪大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	(概要) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか 2 種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験 (DA350103) において使用された ALS に対して一定の効果が期待される EPI-589 を、DA350103 に参加した ALS 患者に対して再投与した際の安全性と忍容性を確認する前向き介入試験である。 (効果) 先行する医師主導治験 (DA350103) において、全被験者 (いずれも EPI-589 実薬投与) での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している 1 名の患者での ALSFRS-R スコア (12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点) の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっている。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。 (患者申出療養に係る費用) 本臨床研究に係る総費用は 1,249,318 円である。そのうち、患者申出療養に係る費用は 1,192,618 円である。

【実施体制等の評価】 評価者： 寺田 智祐

1. 医療技術の評価	
I 適応症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. その他 (具体的に：)
II 有効性	☒ A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 ☐ B. その他 (具体的に：)
III 安全性	☒ A. 問題なし。 ☐ B. その他 (具体的に：)
IV 技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☐ B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☐ C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	☒ 適 ・ ☐ 不適
II 実施医療機関についての考え方	☒ 適 ・ ☐ 不適
III その他の考え方	☒ 適 ・ ☐ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制等の評価】 評価者： 辻 省次

1. 医療技術の評価	
I 適応症	☒ A. 妥当である。 B. その他 （具体的に： ）
II 有効性	A. 従来の技術より有効であることが期待される。 ☒ B. その他 （具体的に：）安全性の評価という点では妥当である
III 安全性	☒ A. 問題なし。 B. その他 （具体的に：）
IV 技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 （社会的倫理的問題等）	☒ A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 （具体的に： ）
VI 現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 本研究の1例の結果ではなく、保険収載は、治験の結果によって判断すべきである。 再投与の安全性については、評価は可能だが、有効性については、double blindではなく、症例数が限られており、客観的な評価は困難であると考えます。本来は、治験・拡

	大治験・治験終了後に継続投与を可能にするなどで対応すべきものであると考えます。再投与の安全性を主要評価項目としている点についても、患者の希望とは、少し次元の異なる位置づけであり、適切な設定なのか、疑問が残ります。
--	--

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	☒ 適 ・ 不適
II 実施医療機関についての考え方	☒ 適 ・ 不適
III その他の考え方	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者の希望は、有効性を期待しての治験薬の再投与であり、治験で有効性の評価の結論が得られていない段階と考えるので、その位置づけについては、評価に苦慮するところがあります。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 井上 悠輔

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ 不適
コメント欄： タイトルにある「安全性」のみならず、有効性についても評価することを確認した。撤回時の対応、負担する額について補足の説明を受け、また該当箇所に関する修正方針を確認した。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 新谷 歩

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	☒ 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ 不適

14. 患者負担の内容	適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 研究計画書10. 1 有効性評価項目及び評価方法について研究責任医師又は分担医師が担当するとありますが、独立な第3者による評価は行われませんか？ 行われない場合、結果の妥当性をどう担保するか記載してください。先行の医師主導治験では独立な第3者による判定が行われているのでしょうか？ 可能な限り同様のスキームで行うべきと考えます。 研究計画書18. 2. 1 モニタリングに際して、試験責任医師が指定したモニターが行うとありますが、内部の場合モニタリング担当者の選考基準（どのような資格を持っているか等）を記載してください。 監査担当者についても試験責任医師が指名するとありますが、監査担当者はCROなどの外部か、内部か記載してください。内部の場合監査担当者の選考基準（どのような資格を持っているか等）を記載してください。 研究計画書22. 2. 3「個人情報の保護」において、当該医療機関外に症例報告書等を提供する際には、識別コードを付して用いるとありますが、当該研究は同機関内AROで支援されます。機関内であっても、個人情報の保護には十分な配慮が必要と思われるので、施設内における個人情報の取り扱いについても明記をお願いします。施設内での個人情報の管理体制、誰がどの個人情報にアクセスできる、またはできない等、対応表等は物理的な施錠のかかる保管庫などで管理するのか等具体的に記載してください。 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 上記に関して指摘事項に対し、十分なお説明および修正が得られましたので、すべて適とさせていただきます。	

総合評価	適 条件付き適 継続審議 不適
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）	
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 「薬事承認までのロードマップ」で予定されている企業治験に関して、速やかに実施されることが期待されます。	

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名:筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究

令和 5 年 5 月 28 日

所属:大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科

氏名:長野 清一

1. 治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について説明してください。

【回答】

治験・拡大治験または先進医療制度での実施を検討しましたが、現時点では下記理由により治験・拡大治験あるいは先進医療を早期に実施することは難しいと判断しております。

- ・ 製販企業より、治験または先進医療に対する薬剤提供は数量や提供期間により提供可否の判断には時間がかかるとの回答であったこと。
- ・ 拡大治験の対象となる主たる治験の実施中(登録終了)または実施後の状況でないこと。
- ・ 統計学的根拠をもって有効性を評価可能な症例数で品質確保した医師主導治験や先進医療の実施に必要となる研究費を現時点では獲得できていないこと。

本試験は、先行する医師主導治験(現在解析中)に参加された、現在当院で治療中の患者からの申出が起点となって立案されています。先行する医師主導治験実施時、当該薬剤によって病状の進行が抑えられていました。治験や先進医療の実施までにかかる期間を考慮すると、現在その患者が必要としている薬剤を迅速に届けることが難しいため、治験や先進医療といった制度ではなく、患者申出療養制度に基づいて試験を行う必要があると考えました。

本技術の申出状況や他薬剤開発状況の評価、研究費の獲得等に取り組み、必要に応じて将来的な企業治験や医師主導治験の実施につなげたいと考えております。

2. EPI-589 を再投与することの安全性・有効性について説明してください。

【回答】

安全性について

本試験における EPI-589 を長期に投与することの安全性に関して、投与量、投与期間、剤型、起こりうる有害事象、実施体制の観点から説明いたします。

投与量

本試験で使用される投与量は「EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的試験 (JRCT2061210031) (以下、前治験)」にて安全性・忍容性が良好であることが確認された用法用量 (EPI-589 500 mg を 1 日 3 回 食前に経口投与する) と同量です。また、用法用量の設定根拠は、下記の通りです。

安全性の観点からは、国内臨床薬理試験 (DA301006 試験) で健康成人に本薬を単回経口投与したとき、1000 mg まで安全性及び忍容性に問題は認められませんでした。また、白人及び日本人の健康成人男性に 1500 mg/日 (本薬 750 mg 1 日 2 回) を反復投与したときにも、安全性及び忍容性に問題は認められませんでした。更に患者対象の試験では、前治験にて国内 ALS 患者を対象として 500 mg 1 日 3 回 (1500 mg/日) 24 週間投与したときの安全性及び忍容性が良好でした。以上より、本薬 500 mg を 1 日 3 回経口投与する用法・用量は、設定可能と考えました。

薬物動態の観点については国内臨床薬理試験 (DA301006 試験) で 1 日 2 回 5 日間 (Day2 から 6) の反復投与前後に 1 日 1 回投与を行い、反復投与による薬物動態の変動を確認しています。反復投与前 (Day1) と反復投与後 (Day7) の薬物動態パラメータ (C_{max} および、投与 24 時間後までの時間-濃度曲線下面積 AUC_{0-24}) の抜粋を以下に示します (表 1)。 C_{max} は 500 mg 投与群で Day7 の方が Day1 よりも高くなっているように見えますが (Day7/Day1: 1.29)、750 mg 投与群の C_{max} は Day1 と Day7 ではほぼ同じ値です (Day7/Day1: 1.02)。また 1 日の総薬剤曝露量を示す AUC_{0-24} は両投与量ともに反復投与前後でほぼ同じ値 (500 mg の Day7/Day1: 1.07、750 mg の Day7/Day1: 0.98) であることから、500 mg 投与群の C_{max} で Day7 の方が Day1 よりも高くなっているように見えるのは、データのばらつきによるものと考えられます。以上の結果から本薬を 1 日 2 回 5 日間反復投与した際の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は反復投与前後でほぼ変わらず、反復投与時に本薬の体内への蓄積は認められない、と判断されました。

表 1 1 日 2 回（5 日間）の反復投与前後の薬物動態パラメータの比較
（日本人データを抜粋、比を追加）

用量	人数	平均 C_{max} （標準偏差） (ng/mL)			平均 AUC_{0-24} （標準偏差） (ng·h/mL)		
		Day1	Day7	Day7/Day1	Day1	Day7	Day7/Day1
500 mg	6	2080 (542. 2)	2687 (1562. 5)	1. 29	4455 (700. 3)	4748 (630. 0)	1. 07
750 mg	6	3477 (748. 5)	3560 (765. 9)	1. 02	7190 (1113. 2)	7056 (1558. 7)	0. 98

本薬の半減期の算出方法と単回投与時の薬物動態モデルを図 1 に示します。本薬は、 C_{max} に達した後、薬物濃度が急峻に低下する分布相、その後薬物濃度が徐々に下がっていく消失相という二相性の薬物濃度曲線を示します。図 1 の左側の直線（回帰直線）で示した薬物濃度が徐々に下がっていく部分が消失相であり、本薬の半減期（約 8 -10 時間）は、この薬物濃度がゼロ付近である消失相からモデルに依存せず、直線回帰法で算出されたものです。直線性が担保された濃度範囲では、 $\log C_t = \log C_0 - [k_{el} \div \log_e 10] \times t$ (C_t : t 時間後の血漿中濃度、 C_0 : 直線性がある最初の時点の血漿中濃度、 k_{el} : 消失速度定数、t: 時間) の関係性が成立するため、直線回帰法で k_{el} を算出したのちに、 $t_{1/2} = \log_e 2 \div k_{el}$ の式に代入して $t_{1/2}$ を算出しています。また本薬は分布相の血漿中濃度の消失が速いという薬物動態特性を示すことから、図 1 の右側で示すように実際のデータから単回投与時の薬物動態モデルを作成した上で反復投与時の血漿中濃度をシミュレーションしました。1 日 3 回反復投与時の PK シミュレーションの結果を図 2 に示します。シミュレーション結果で示された通り、1 日 3 回投与時にも C_{max} がほぼ増加しないことが示唆され、ほぼ蓄積しないと考えられたことから、本試験で 1 日 3 回投与が可能と考えられました。

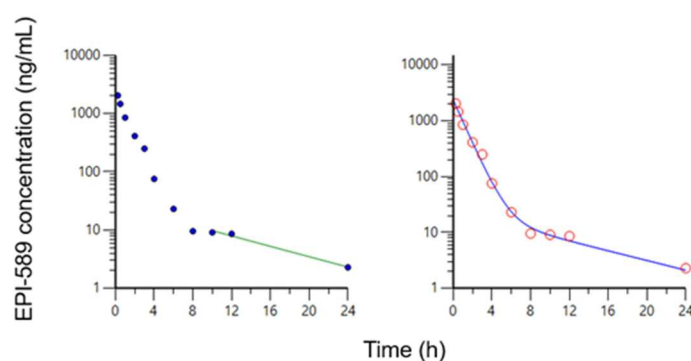


図 1 消失半減期の算出方法と単回投与薬物動態モデル（いずれも片対数グラフ）

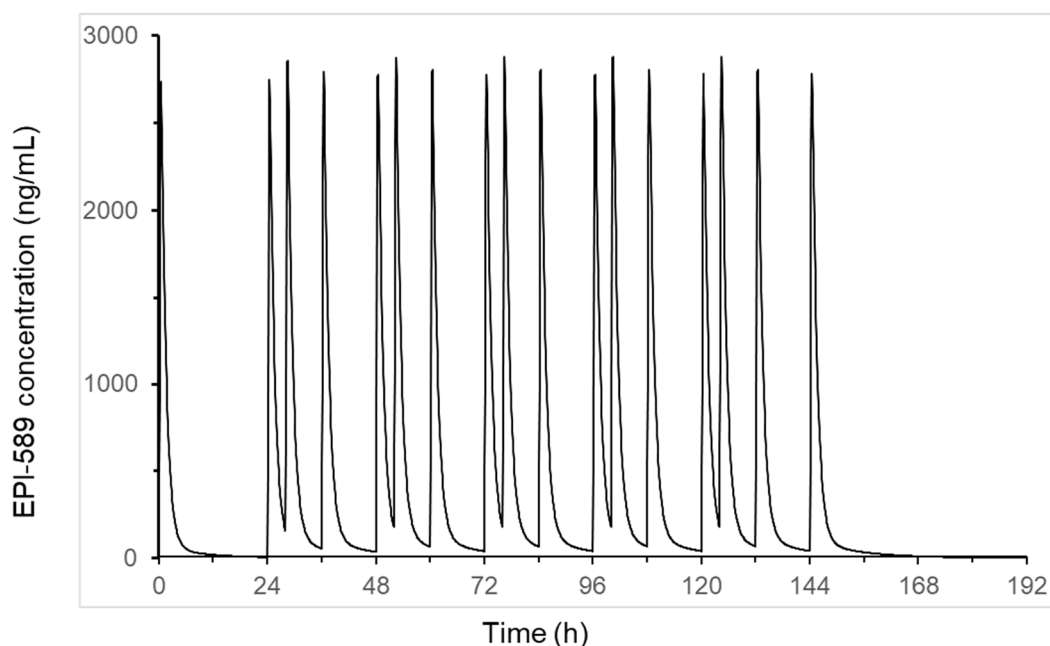


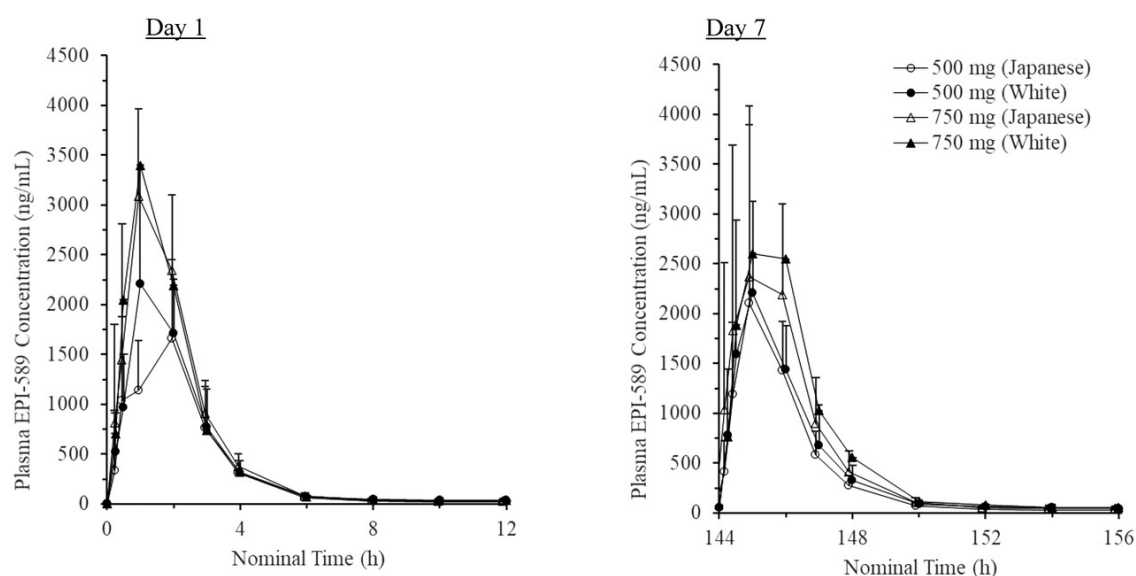
図2 1日3回反復投与時の血漿中濃度 シミュレーション結果

有効性の観点からは、ALS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（EPI589-15-001 試験）において、19 名を対象に本薬 500 mg を 1 日 2 回 90 日間投与したときの有効性を、単群非盲検試験により評価しています。結果、治療期 3 ヶ月間 と投与後 3 ヶ月間（事後観察期）の ALSFRS-R スコア の変化の傾きを比較したところ、EPI-589 投与期間中、進行速度が低下していたことが示唆されました。以上より、本薬 500 mg を 1 日 2 回投与することで一定の有効性は期待できると考えました。本薬の分布相の血漿中濃度の消失が速いという薬物動態特性を考慮して、1 日 3 回投与することで、より高い血漿中濃度の維持が期待できると考え、有効性の観点からも上記の用法用量を設定することが妥当と考えました。

投与期間

本試験は前治験（24 週投与）が問題なく終了した患者を対象とし、初回投与後 22 週間投与するデザインとなっており、前後の投与間に少なくとも 6 ヶ月の休薬期間があります。この期間は、前述の EPI-589 の国内臨床薬理試験（試験番号 DA301006）の結果より半減期が 8-10 時間と推定されることおよび反復投与にても蓄積性がないことの 2 点に加えて、EPI-589 の国内臨床薬理試験（試験番号 DA301006）の反復投与最終日（Day7）からの血漿中濃度の測定結果（図 3 および表 2）より本試験で使用される投与量（500mg）での血漿中濃度が、反復投与（Day7）後 12 時間（156 h）で十分に低下しており、さらに反復投与（Day7）後 48 時間では検出限度以下まで低下していることから、wash-out 期間としては十分であると考えられます。従って総投与期間は 46 週と長期となりますが、本試験においては、22 週間（24 週未満）の投与であるため、前治験の 24 週投与での安全性・忍容性が参照可能と考えられ、本試験の投与期間である 22 週の間に前治験の投与期間 24 週で観察されなかった新たな安全性に問題のある重篤な有害事象が観察されるとは考えにくいことです。連続投与期間の長さという点では、「カニクイザルにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 31 日間回復性試験（GLP 適用）（試験番号：1660-080）（以下、サル 39 週間毒性試験）」が最も長

期に投与された試験となります。最高用量（500mg/kg/day）群では、投与早期（1 週以内）に状態悪化が認められ、腎臓変性及び筋繊維の変性も認められたため、投与 4、5、7 日又は 11 日に安楽死させ、500 mg/kg/日群の投与を中止しています。一方、その他すべての群（0、60、100、および 300mg/kg/day）では、いずれの検査項目においても被験薬と関連のある、又は毒性学的に意義のある影響は 39 週通じて認められず、24 週以上の長期投与で初めて発現した問題となる事象は認められませんでした。



Time course of mean (+ SD) plasma EPI-589 concentration after multiple fed administration (Day 1 single dose, Days 2-6 BID dose, Day 7 single dose); n = 6 for each dose group; EPI-589 500 mg Japanese (○); EPI-589 500 mg White (●); EPI-589 750 mg Japanese (△); EPI-589 750 mg White (▲); BLQ values have been entered as zero and included as such in the calculation of means.

図 3 反復投与後の血漿中 EPI-589 濃度の推移

		EPI-589 血漿中濃度 (ng/mL)													
Day 7	例数														
投与量	(日本人)	要約統計量	投与前	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h	48 h
500 mg	N = 6	算術平均値	64.38	410.1	1191	2105	1427	583.7	273.2	72.55	33.82	31.27	24.92	10.24	BLQ
750 mg	N = 6	算術平均値	114.8	1037	1834	2369	2191	899.7	416.2	107.3	54.52	50.32	44.68	27.78	3.137

BLQ: 検出下限未満 (< 1 ng/mL)

表 2 投与 7 日目（1 日 2 回 5 日間の反復投与後）、単回投与後の血漿中 EPI-589 濃度

剤型

剤型は今後変更予定ですが、新たな剤型については従前同様に経口製剤を予定しており、また本試験で使用される錠剤と新たな経口製剤の薬物動態比較試験（JRCT2071220047）も実施済みです。本試験では研究対象者が既に投与を受け、安全性に問題がなく、一定の効果を見込めることがわかっている、以前の治験で使用された剤型が用いられます。

起こりうる有害事象

前治験はデータ固定前ですが、10 例が治療期に移行し、全症例治験のフォローが完了しているため、症例報告書から抽出した上記 10 例分の有害事象リスト（最終化前のもの）を確認しました。結果、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現は認められませんでした。中等度の有害事象としては、不眠が 2 件、便秘が 2 件、頻尿が 1 件、筋痛が 1 件、関節痛が 1 件、COVID-19 感染が 1 件認められましたが、いずれも非重篤でした。

また臨床では現時点で問題となっていませんが、上述のサル 39 週間毒性試験にて最高用量の 500mg/kg/day 群にて投与早期に状態悪化が認められ、原因として EPI-589 の骨格筋への影響が考えられたため、本試験では、Visit ごとにクレアチンキナーゼ（CK）を測定し、骨格筋への影響を迅速に検出できるよう配慮しています。

実施体制

本試験は臨床研究法下で行われる臨床研究（特定臨床研究）の枠組みで行われますが、前治験の治験責任医師が研究責任医師を務め、経験のあるスタディマネージャー、統計家、CRC、データマネージャー、モニター、監査担当者と品質マネジメントシステム体制を構築しています。

以上の観点から、本試験における EPI-589 を長期に投与することの安全性は十分確保されていると考えられます。

有効性について

前治験の有効性に関し、全被験者（いずれも EPI-589 実薬投与）での結果は現在解析中ですが、今回本試験への参加を希望している 1 名の患者での改訂版 ALS 機能評価スケール（12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっています。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっています。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べています。これらの結果から本被験薬が有効である可能性があり、本試験においてさらなる投与を行うことは、長期投与（wash-out 期間を挟む）でも上記結果が確認可能かなど、有効性に関しても一定の知見が得られる可能性があります。

以上により、ALS という疾患の重篤性を考慮し、安全性と忍容性を検討し、ALSFRS-R スコア変化量を測定する本試験を行う意義は十分にあると考えた次第です。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究

令和 5 年 6 月 20 日

所属：大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科

氏名：長野 清一

1. タイトルと研究の内容に関する質問です。研究計画書や説明同意文書では、「安全性」「忍容性」に関する計画であることが強調されていますが、説明文書において「有効性」を確認する知見を得る旨について記載があります（「予想される利益」の箇所など）。主目的ではないが、安全性以外の情報も取得して次の展開につなげるというぐらいのニュアンスでしょうか。実際、被験者の方にはどのような説明になるのか気になりました。補足いただければと思います。

【回答】

ご指摘いただきました通り、今回の研究におきましては今後の第Ⅲ相試験に向け、より長期間の投与を行った場合の安全性、忍容性を確認することが主目的ですが、合わせて副次的に有効性についても把握ができるよう臨床症状スコア（ALSFRS-R）等の確認も行う予定です。本研究に参加される被験者はすでに前の医師主導治験で同薬剤の投与を受けておられる方であり、現時点でその有効性の結果は未確定ですが、自覚的には進行抑制効果を実感しておられます。被験者に対する有効性の説明としましては、医師主導治験での結果はまだ出ていないが自覚的に実感されている効果は期待できる可能性がある、とお話しております。

2. コミュニケーションに不自由が多い患者さんも多く、それゆえ IC 時における代筆の対応がとられているものと拝察しました。これは撤回の際にも同様の対応になるのでしょうか。計画書では、中止基準の筆頭に「研究対象者からの撤回の申し出」という記載がありますが、ご本人からの直接の撤回表明が難しい場合には、ご家族を介した撤回表明も可能であるものと理解して良いのでしょうか。

【回答】

今回対象となる被験者は上記の筋力低下により自筆での署名困難であるため、ご家族による代筆の対応をとらせていただきましたが、意思疎通は十分可能であり、撤回に際してはご本人から意思確認した上でご家族より代筆をいただく、ということを想定しております。なお、撤回の場合にも原則としてご本人からの意思確認を取る計画ですが、それがどうしても難しい場合にはご家族からの撤回表明も可能と考えております。

3. これまでに実施した医師主導治験(DA350103)では、EPI-589 を 24 週間投与されています。一方で、今回の試験では 22 週間の投与となっています。事務局からの事前質問により、22 週間投与の妥当性を、特に薬物動態学的特性の観点から述べられており、理解できます。

一方で、患者さんの説明文書(p6)には、以下のような記載があります(下線は質問者)。

「本研究では医師主導治験(DA350103)で用いたものと同じEPI-589の錠剤を用います。この錠剤の製造過程で含まれる不純物による健康への影響が十分に低いと考えられる投与量から算出して本研究での投与期間(22 週間)が設定されています。そのため今後さらに長期間の EPI-589 の投与による安全性と有効性を確認する際には、本研究とは異なる剤形への変更が必要になります。」

事務局からの事前質問の回答と、患者説明文書の記載内容が異なり混乱します。特に患者説明文書では、医師主導治験での 24 週間投与では、不純物の影響はなかったのか？と患者さんを不安にさせるかもしれません。

改めて 22 週間投与の根拠について教えてください。

【回答】

本研究での 22 週間投与の根拠ですが、ICH M7 ガイドラインに従い、EPI-589 原薬の製造工程のリスクアセスメントを実施しました。その結果、クラス 2 及びクラス 3 に該当する不純物は、原薬への混入リスクがないことを確認しました。クラス 1(Cohort of concern)に関しましては、溶媒として N-メチル-2-ピロリドンを使用することから N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸(NMBA)についてリスクアセスメントを実施し、原薬中の混入量が定量限界(5 ppm)未満(参考値:1.1 ppm)であることを確認しました。EPI-589 の 1 日最大投与量 1500mg から算出される NMBA の 1 日摂取量と、発がんリスク 1×10^{-5} (NMBA の許容摂取量:96.0 ng/day)の関係から算出される最大投与日数は 327 日間となります。本臨床研究に先行し実施している医師主導治験(DA350103)において既に 24 週間(約 168 日間)投与された研究対象者が組み入れられる予定であるため、治療期を 22 週間(約 154 日間)と設定しました。

今回対象となる被験者には上記の算出根拠は説明しております。

4. 今回、医師主導治験で有効性が認められた患者さんの申し出によって、患者申出療養が計画されています。もし、その期間中に効果が認められれば、計画終了時に、再度患者さんを苦しめることはないのかという懸念があります。患者説明書(p8)には、「研究終了後は、あなたに最も適切と考える医療を選択して提供します。」とあります。

22 週の投与期間が終わった際の患者対応や、そのことを患者さんにどの程度事前に説明するのかについて、改めて見解を教えてください。

【回答】

本研究での投与期間が 22 週間であり、それを超えて投与を継続することができないことは、上記の質問3に対する回答中の算出根拠によって被験者に説明しております。投与期間が終了した際の対応につきましては、本疾患に保険適応のあるリルゾール(本研究中は継続予定)に加えてエダラボン(本研究中は併用禁忌)の内服を行っていただくとともに、終了時点で新たな薬剤が承認された場合にはその使用を行っていく旨を説明しております。

5. 「患者申出療養の内容（概要）」について。申出に係る療養の名称は「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」とされているが、患者申出療養の内容における（概要）と（効果）は上記の「EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」に関する記述が基本になるのではないのでしょうか。申出に係る療養の名称と、概要、効果の記述に一貫性があることが求められるのではないのでしょうか。「【主要評価項目】有害事象、【副次評価項目】ALSFRS-R スコア変化量及び変化率など」に対応した記述が必要なのだと思います。主要評価項目について、まず記述するべきではないか。

【回答】

ご指摘の通り、様式第 5 号「患者申出療養の内容（概要）」は本研究の内容と齟齬があります。ご指摘に従い、記載整備の上、下記の通り修正いたしました。

（修正前）

筋萎縮性側索硬化症は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか 2 種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験（DA350103）において一定の効果が期待される EPI-589 を筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした前向き介入試験である。

（修正後）

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか 2 種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験（DA350103）において使用された ALS に対して一定の効果が期待される EPI-589 を、DA350103 に参加した ALS 患者に対して再投与した際の安全性と忍容性を確認する前向き介入試験である。

6. 研究計画書 10. 1 有効性評価項目及び評価方法について研究責任医師又は分担医師が担当するとありますが、独立な第三者による評価は行われないのでしょくか？ 行われない場合、結果の妥当性をどう担保するか記載してください。先行の医師主導治験では独立な第三者による判定が行われているのでしょうか？ 可能な限り同様のスキームで行うべきと考えます。

【回答】

先行の医師主導治験と同様に、本治験での有効性評価項目（ALSFRS-R、%SVC、イベント）及び評価方法は、研究責任医師又は分担医師が担当します。

ALSFRS-R は、ALS 患者の経過を客観的かつ定量的に評価するために作成された臨床評価尺度です。FDA から発行されている ALS 治療薬開発のガイダンス

(<https://www.fda.gov/media/130964/download> <<https://www.fda.gov/media/130964/download>>)でも、ALSFRS-R での有効性評価が推奨されており、ALS 治療薬の開発、評価において ALSFRS-R を評価指標として用いることは一般的と言えます。ALS を対象とした最近の臨床試験では、主要評価項目として ALSFRS-R が頻用されていますが、当該評価を独立な第 3 者が行った事例は知る限りでは無く、既承認の ALS 治療薬の臨床試験においても非盲検の試験を含めて独立な第 3 者による評価は行われておりません。

また、同様のガイダンスにおいて、ALS 治療薬の開発、評価において、呼吸機能や生存期間等の評価も重要とされており、本試験では%SVC、イベントの評価項目を設定し、これらを客観的に評価いたします。

以上のとおり、前治験と同様に本治験での有効性評価項目 (ALSFRS-R、%SVC、イベント) で独立な第 3 者による評価は行いませんが、ALS 治療薬の開発、評価において国際的にも推奨されている ALSFRS-R、%SVC 及びイベントでの客観的な評価結果を総合的に考察するとともに、前治験の結果も参照し、本試験結果の妥当性について担保することを考えております。

7. 研究計画書 18. 2. 1 モニタリングに際して、試験責任医師が指定したモニターが行うとありますが、内部の場合モニタリング担当者の選考基準(どのような資格を持っているか等)を記載してください。

監査担当者についても試験責任医師が指名するとありますが、監査担当者は CRO などの外部か、内部か記載してください。内部の場合監査担当者の選考基準(どのような資格を持っているか等)を記載してください。

【回答】

本研究のモニタリングは内部(大阪大学医学部附属病院未来医療開発部臨床研究センター)で行われます。

モニタリング担当者の選考基準は、以下の要件を満たす者になります。

- 1) 研究に関する倫理的原則を理解していること
- 2) モニタリングに必要な科学的、臨床的知識を有していること
- 3) 「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、臨床研究法施行規則(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)及び本臨床研究の実施に関連する各種法規制に関する教育・研修等を継続的に受けていること
- 4) 本臨床研究の研究計画書、各種手順書等の内容を十分に理解していること
- 5) 臨床研究の対象者の個人情報の保護及び本臨床研究に関連する機密の保全について理解していること

また監査担当者につきましては、内部(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 監査室)で行われます。

監査担当責任者および監査担当者の要件は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部監査室の「監査に関する標準業務手順書」に以下のように規定されています。

監査担当責任者

1) FDA Inspection 及び EMA Inspection の対応経験を有する。若しくはいずれか一方の対応経験を有する。

2) PMDA Inspection(海外を含む)の対応経験を有する。若しくは PMDA Inspection(国内)の対応経験を有する。

3) 海外での医療機関監査の経験を有する。

4) 国内での医療機関監査の経験を 100 件以上有する。

5) 上記 1)～4)の条件と同等の経験を有すると監査室室長が判断する者。

監査担当者

1) 監査業務遂行に必要な知識(特に、品質管理・品質保証に関する知識、科学的・臨床的知識)を有していること

2) ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、適用される規制要件及び監査に関する教育・訓練に継続的に参加していること

3) 適用される規制要件に精通し、実施計画書及び実施手順等の内容を理解できること

4) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること

5) 問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること

6) 監査結果に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること

7) 公正不偏の立場を保持できること

8. 研究計画書22. 2. 3「個人情報の保護」において、当該医療機関外に症例報告書等を提供する際には、識別コードを付して用いるとありますが、当該研究は同機関内AROで支援されます。機関内であっても、個人情報の保護には十分な配慮が必要と思われますので、施設内における個人情報の取り扱いについても明記をお願いします。施設内での個人情報の管理体制、誰がどの個人情報にアクセスできる、またはできない等、対応表等は物理的な施錠のかかる保管庫などで管理するのか等具体的に記載してください。

【回答】

ご指摘の通り、研究計画書 22.2.3「個人情報の保護」の記載が不十分であると判断し、当該箇所を修正いたしました。

(修正前)

研究責任医師及び研究分担医師は、症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、研究対象者識別コードを付して、それを用いる。医療機関外の者が、研究対象者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号等)は記載しない。

研究責任医師等は、臨床研究成績の公表する際に、研究対象者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。

(修正後)

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、電子カルテから情報を収集する際に氏名・住所等の個人情報を削除して、研究対象者識別コードを付与し、研究対象者を識別するための表(研究対象者識別コードリスト)を作成する。研究対象者識別コードリストを含む原資料等は記録媒体に合わせ当該医療機関内の電子カルテ内にパスワード付きファイルとして又は鍵付きの保管庫に保管し、研究責任医師、研究分担医師、研究協力者、研究責任医師が指名したモニタリング担当者、監査担当者、又は認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の目的で閲覧する者以外がアクセスできないよう研究責任医師が厳重に管理する。研究責任医師及び研究分担医師は、症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、研究対象者識別コードを用いる。医療機関外の者が、研究対象者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号等)は記載しない。

研究責任医師等は、臨床研究成績の公表する際に、研究対象者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。

9.「研究実施に伴う費用(研究事務局業務、モニタリング業務、データマネジメント業務、統計解析業務など)」として「約240万円」を負担することとなっている。この研究は3名の参加者を見越しているが、他の参加者のうちの誰かが撤回された場合も、同じ額で据え置きという理解で良いでしょうか。また、「約」とあるが、どの時点でこの価格は確定するのでしょうか(そもそも大きな額である上、後から追加となると参加者にはさらに負担ではないかという点からの確認です)。患者さんに説明する際にはこれらの方針も併せて示されるということで理解してよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、本研究にかかる費用 3,577,854 円は登録予定の患者様(3 名)でご負担いただきます。本研究対象者には本研究の内容並びに患者申出療養制度に関して十分説明し、ご理解いただいた上で、研究にご参加いただきます。研究参加のご同意をいただいた時点で、対象者 1 人につき 1,192,618 円をお支払いいただくこととなっております。これは、他の対象者が本研究に参加されない場合、または研究途中で同意を撤回した場合でも変わりません。費用については既に確定しておりますので、同意説明文書の該当箇所を修正いたしました。

(修正前)

また、患者申出療養の場合、研究実施に伴う費用(研究事務局業務、モニタリング業務、データマネジメント業務、統計解析業務など)についてもあなたに負担いただくことになります。その費用は、およそ 240 万円になります。

(修正後)

また、患者申出療養の場合、研究実施に伴う費用(研究事務局業務、モニタリング業務、データマネジメント業務、統計解析業務など)についてもあなたに負担いただくことになります。その費用は、1,192,618 円になります。

以上

様式第 5 号

患者申出療養の内容（概要）

申出に係る療養の名称:筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究
適応症:筋萎縮性側索硬化症
内容： （概要） 筋萎縮性側索硬化症（ALS）は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか 2 種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験（DA350103）において使用された ALS に対して一定の効果が期待される EPI-589 を、DA350103 に参加した ALS 患者に対して再投与した際の安全性と忍容性を確認する前向き介入試験である。 （効果） 先行する医師主導治験（DA350103）において、全被験者（いずれも EPI-589 実薬投与）での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している 1 名の患者での ALSFRS-R スコア（12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっている。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。 （患者申出療養に係る費用） 本臨床研究に係る総費用は 1,249,318 円である。そのうち、患者申出療養に係る費用は 1,192,618 円である。

様式第3号

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称

筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売 業者名及 び連絡先	型式	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規格	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)
EPI-589	住友ファ ーマ株式 会社	250mg 錠	未承認	未承認	該当せず

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規格	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

EPI-589 500 mg (EPI-589 250 mg 錠 2 錠) を 1 日 3 回食前 (朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ 1 時間以上前) に経口投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注
1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。
注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

未承認

欧州での薬事承認の状況

未承認

2－3．使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品の入手方法及び管理方法

他者からの提供の有無：(有) ・ 無)

(有の場合) 提供者名及び連絡先：

住友ファーマ株式会社（所在地：大阪府 大阪市中央区道修町 2-6-8）

入手及び管理方法の詳細：被験薬を取り扱う住友ファーマ株式会社（所在地：大阪府 大阪市中央区道修町 2-6-8）から EPI-589 の無償提供を受ける。被験薬管理者は、「被験薬の管理に関する手順書」に従い、被験薬を適切に管理するとともに、被験薬管理表を作成し、被験薬の使用状況、及び本臨床研究の進行状況を把握する。被験薬は、室温、遮光下にて保管する。未使用被験薬、回収被験薬、使用済みボトル、外箱は被験薬管理者が、「被験薬の管理に関する手順書」に従って適切に管理し、記録を作成する。

3．期待される適応症、効能及び効果

適応症：

筋萎縮性側索硬化症

効能・効果：

先行する医師主導治験（DA350103）において、全被験者（いずれも EPI-589 実薬投与）での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している 1 名の患者での ALSFRS-R スコア（12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっている。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。

4．予測される安全性情報

先行する医師主導治験（DA350103）はデータ固定前であるが、10 例が治療期に移行し、全症例治験のフォローが完了しているため、症例報告書から抽出した上記 10 例分の有害事象リスト（最終化前のもの）を確認した。結果、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現は認められなかった。中等度の有害事象としては、不眠が 2 件、便秘が 2 件、頻尿が 1 件、筋痛が 1 件、関節痛が 1 件、COVID-19 感染が 1 件認められたが、いずれも非重篤であった。

また臨床では現時点で問題となっていないが、サル 39 週間毒性試験にて最高用量の 500mg/kg/day 群にて投与早期に活動性低下、円背姿勢、食欲不振、歯肉蒼白、体温低下、伏臥の複合した臨床症状が認められ、原因として EPI-589 の骨格筋への影響が考えられた。

5. 患者の適格基準及び選定方法

大阪大学医学部附属病院において、患者申出療養制度に基づき、スクリーニング時に、以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触する項目がない症例を適格症例とする。

選択基準：下記の基準を全て満たした患者を対象とする。

- 1) 本臨床研究への参加について、本人より文書同意が得られた患者（同意能力はあるものの身体が不自由なため、同意文書への自筆による署名ができない場合、代筆者による署名が得られた患者）
- 2) 医師主導治験（DA350103）にエントリーされ、約 24 週間 EPI-589 の投与を受けたことがあり、安全性及び忍容性に問題がなかった患者
- 3) 外来通院が可能な患者

【選択基準の設定根拠】

- 1) 適切な同意が得られた研究対象者で研究を実施するために設定した。
- 2) 本臨床研究の目的は、EPI-589 を再投与したときの安全性及び忍容性を検討することである。EPI-589 を再投与した実績がないため、医師主導治験で EPI-589 500 mg（EPI-589 250mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回 24 週間投与した際の安全性及び忍容性に問題がなかった ALS 患者を対象に再投与における安全性及び忍容性を検討することとした。
- 3) 本臨床研究では外来通院する必要があるため、設定した。

除外基準：下記の基準に一つでも当てはまる患者は対象としない。

- 1) 臨床的に意義のある重度の ALS 以外の合併症、既往症を有し、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の対象には不適切であると判断した患者
- 2) 精神疾患、認知機能障害、パーキンソン病を合併している患者
- 3) 気管切開を施行している患者
- 4) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着（22 時間以上の装着）をしている患者
- 5) 薬物アレルギー又は重度のアレルギー疾患（アナフィラキシーショック等）を既往又は合併している患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している、又は同意取得前 5 年以内に既往歴を有する患者
- 7) スクリーニング時において、AST、ALT が基準値上限の 3 倍以上の高値を示した患者
- 8) スクリーニング時において、CK が基準値上限の 2.5 倍以上の高値を示した患者
- 9) スクリーニング時において、推算糸球体濾過量（eGFR）が 45 mL/min/1.73m² 未満であった患者
- 10) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
- 11) 患者本人又はパートナーが妊娠を希望している、又は同意取得時から被験薬の最終服用後 30 日までの期間、避妊を実施することに同意できない患者
- 12) 同意取得前に医師主導治験（DA350103）以外の臨床試験に参加し、かつ同意取得時点で同臨床試験の被験薬投与から 30 日間経過していない患者（同臨床試験の被験薬の半減期を 5 倍し

た日数が 30 日より長い場合は、半減期の 5 倍の日数が経過している必要有) 又は同意取得時に医師主導治験 (DA350103) 以外の臨床試験に参加又は参加を予定している患者

- 13) 同意取得前に細胞治療、又は遺伝子治療を受けた患者
- 14) 研究責任医師又は研究分担医師が本臨床研究への参加を不適当と判断した患者

【除外基準設定の根拠】

- 1) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 2) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 3) 呼吸機能が低下している患者を除外するため設定した。
- 4) 1 日 3 回の EPI-589 の継続的な内服が困難である可能性があるために設定した。
- 5) 安全性を配慮し、設定した。
- 6) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 7) 肝機能障害を伴った患者が EPI-589 を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 8) サルの 39 週間経口投与毒性試験 (1660-080 試験) で EPI-589 500 mg/kg/日 (最小毒性量) 投与時に用量制限毒性 (DLT) として筋線維変性が認められたため、臨床でモニタリングする必要がある。またサルを用いた非臨床試験 (JB18356 試験) でバイオマーカーの探索を実施したところ、CK が筋線維変性のモニタリングが可能な臨床バイオマーカーであることが示唆された。本除外基準は、上記結果に基づき、筋線維変性のバイオマーカーである CK を適切にモニタリングするため設定した。
- 9) 腎機能障害を伴った患者が EPI-589 を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 10) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 11) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 12) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 13) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 14) 安全性を配慮し、設定した。

(参考) 診断基準

El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 (Brooks, BR .et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 1: 293-9. 2000) おいて、definite、probable、probable-laboratory supported ALS に該当する孤発性 ALS と診断された患者を本臨床研究の対象症例とする。診断基準は以下に示す。

- 1) 臨床的に確実な ALS (clinically definite ALS) とは、身体 3 部位において上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害の臨床所見があること。

- 2) 臨床的に可能性大な ALS (clinically probable ALS) とは、少なくとも身体 2 部位において上位・下位運動ニューロン障害所見があり、さらにこの下位運動ニューロン障害のレベルよりも頭側において上位運動ニューロン障害所見があること。
- 3) 臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) とは、臨床的に上位・下位運動ニューロン障害所見が身体 1 部位にのみみとめるか、身体 1 部位に上位運動ニューロン障害所見がある場合で、かつ 2 肢で、少なくとも神経根あるいは神経支配が異なる 2 筋以上において、針筋電図で急性脱神経所見 (Positive sharp wave, Fibrillation potential) をみとめ、神経画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。
- 4) 臨床的に ALS の可能性あり (clinically possible ALS) とは、身体 1 部位のみに下位と上位運動ニューロン障害所見をみとめるか、若しくは下位運動ニューロン障害のみを身体 2 部位以上にみとめるものである。又は、上位運動ニューロン障害よりも頭側で下位運動ニューロン障害所見があるものの、第 3 の臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) がここでは満たされないものであるが、他疾患は除外できているものと規定する。
- 5) 臨床的に ALS の疑い (clinically suspected ALS) とは、純粋な下位運動ニューロン障害を呈するものであり、ALS の臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって世界神経学会 E1 Escorial 改訂 ALS 診断基準からは除外する。

上位・下位運動ニューロン障害の徴候（日本神経学会編．筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013「2. 診断・鑑別診断・検査」．南江堂．23-43．2013）を表 4-1 に示す。

表 4-1 上位・下位運動ニューロン障害の徴候

	脳幹	頸髄	胸髄	腰仙髄
下位運動ニューロン徴候				
筋力低下	下顎・顔面、口蓋	頸部	背筋	背筋
筋萎縮	舌	上腕・前腕	腹筋	腹筋
線維束性収縮	喉頭	手 横隔膜		下肢
上位運動ニューロン徴候				
反射の病的拡大	下顎反射亢進	腱反射亢進	腹皮反射消失	腱反射亢進
クローヌス	口尖らし反射	Hoffmann 反射	腹筋反射亢進	Babinski 徴候
	偽性球麻痺	痙縮	痙縮	痙縮
	強制泣き・笑い	萎縮筋腱反射保持		萎縮筋腱反射保持
	病的腱反射亢進			

ALS 診療ガイドライン作成委員会より一部改変

(参考) ALS の重症度基準

本臨床研究では、重症度による選択基準又は除外基準は設定しないが、表 4-2 に示す ALS の重症度基準（森若文雄他．運動ニューロン疾患の診断基準・病型分類・重症度．内科．95：1551-1555．2005）に基づいて、スクリーニング時点の重症度を評価し、症例報告書に記録する。なお、本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を、重症度 2 度に含めることとする。

表 4-2 ALS の重症度基準（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1998 年）

重症度	基準
1 度	1 つの体肢の運動障害又は球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活、就労には支障ない
2 度※	各体肢の筋肉（4）・体幹の筋肉（1）・舌・顔面・口蓋・咽頭部（1）の 6 部位の筋肉のうち、いずれか 1 つ又は 2 つの部位の明らかな運動障害のため、生活上の不自由があるが、日常生活、就労は独力で可能
3 度	上記 6 部位の筋肉のうち 3 以上の部位の筋力低下のために、家事や就労などの社会的生活を継続できず、日常生活に介助を要する
4 度	呼吸、嚥下、又は坐位保持のうち、いずれかが不能となり、日常生活上すべての面でつねに介助を要する
5 度	寝たきりで、全面的な生命維持操作が必要である

※：本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を含める。

6. 治療計画

全例に EPI-589 を投与する（割付なし）。

EPI-589 500 mg（EPI-589 250 mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回食前（朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ 1 時間以上前）に経口投与する。投与期間は、治療期登録翌日から治療期 22 週時に規定された、全ての検査・観察の終了時までとする。

個々の研究対象者の中止

臨床研究中止基準

以下の場合、研究責任医師等は当該研究対象者の臨床研究を中止する。

- 1) 研究対象者より臨床研究参加継続拒否又は同意撤回の申し出があった場合
- 2) 有害事象の発現を認め、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の継続を困難と判断した場合
- 3) 研究対象者の妊娠の報告があった場合
- 4) 投与開始前に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合

- 5) 投与開始後に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合
- 6) 研究責任医師又は研究分担医師が、有効性評価又は安全性確保の観点等で臨床研究の中止を適切と判断した場合
- 7) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着
- 8) 侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡が発生した場合

臨床研究中止・中断手続き

研究責任医師等は、臨床研究を中止する旨を当該研究対象者に速やかに説明し、適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じる。中止日（医師が中止と判定した日）及びその理由を症例報告書に記録する。また、中止日から14日以内に、臨床研究中止時における所定の項目を調査し、評価する。

研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、胎児/出生児への影響を追跡調査し、調査結果を被験薬提供者に報告する。

中止例においても、可能な限り事後観察期を実施する。

7-1. 有効性及び安全性の評価

本臨床研究の検査・観察スケジュールを表9-1に示す。

表9-1 検査・観察スケジュール

	同意 取得	スクリー ニング	治療期 (22週間)					事後観察 期 (4週間)
Visit No.		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6 (又は中 止時 ^{e)})	Visit 7 ^{g)} (又は中 止時 ^{e)})
時期		スクリー ニング	治療期 4週 (Day 28)	治療期 8週 (Day 56)	治療期 12週 (Day 84)	治療期 16週 (Day 112)	治療期 22週 終了時 (Day 154 ^{f)})	事後観察期 終了時
許容範囲		—	±7日	±7日	±7日	±7日	-14～0日 中止時は 中止日～ +14日	Visit 6 +21～+35 日
同意取得 ^{a)}	X							
診察		X	X	X	X	X	X	X
臨床研究継続/完了の確認			X	X	X	X	X	X
研究対象者背景	X	X						
適格性の確認		X						
治療期登録		X						
被験薬処方		X	X	X	X	X		

被験薬の投与状況確認			X	X	X	X	X	
バイタルサイン（血圧・脈拍数・体温）		X	X	X	X	X	X	X
体重		X	X	X	X	X	X	X
身長		X						
妊娠検査 ^{b) c)}		X					X	
ALSFRS-R		X	X	X	X	X	X	X
%SVC		X			X		X	X
イベント ^{d)} 発現状況			X	X	X	X	X	X
臨床検査（血液・尿） ^{e)}		X	X	X	X	X	X	X
気管切開の実施状況確認			X	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法確認		X	X	X	X	X	X	X
有害事象								

Visit 1（スクリーニング）完了翌日から被験薬投与を開始することとし、被験薬投与開始日を Day 1 とする。

- a) 同意は臨床研究に必要な手順や併用禁止薬の中止、検査を実施する前に文書により取得する。
- b) 妊娠可能な閉経前の女性のみ実施する。
- c) 尿ヒト絨毛性ゴナドトロピン定性検査については、スクリーニング時及び治療期 22 週時（又は中止時）に実施する。
- d) イベントは、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又は死亡と定義する。
- e) 中止した研究対象者の検査は可能な限り実施する。
- f) 本臨床研究参加前も含め累積投薬日数として 327 日を累積投薬最大日数とし、327 日を超えての投与は行わない。研究参加者の先行治験での服薬日数は、投与終了日-投与開始日+1 とする。
- g) 中止した研究対象者も可能な限り事後観察を実施する。その場合中止日から 14 日以内に施行する。ただし、被験薬を服薬せずに中止した研究対象者では事後観察を実施しない。

有効性評価項目及び評価方法

下記の有効性評価者要件を全て満たした研究責任医師又は分担医師が、有効性評価を実施する。また、一人の研究対象者の有効性評価は、臨床研究期間を通じて、可能な限り同一評価者が担当する。

<有効性評価者要件>

- ・ 研究責任医師又は研究分担医師
- ・ 神経内科医
- ・ ALSFRS-R 評価について、事前に研修用資材を用いて学習を行った医師。ただし、医師主導治験（DA350103）において学習済みである医師は再度の学習は不要。

ALSFRS-R

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、日常生活動作及び呼吸機能の状態等を調査し、「ALSFRS-R 評価の手引き」に従って、ALSFRS-R (Kollewe K et al. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. J Neurol. 275: 69-73. 2008) を評価する。また、評価実施日、評価者、回答者及び各 Item の点数を症例報告書に記録する。

%SVC

%SVC を測定し、測定日及び測定結果を症例報告書に記録する。なお、可能な限り同一評価者が計測することとする。

イベント

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、原疾患の進行による「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」又は「死亡」をイベントと定義し、その発現状況を調査する。ただし、「死亡」については、原因に関わらず全てをイベントとする。イベントが発現した場合は、イベント名及びイベント発生日を症例報告書に記録する。イベント発生日は、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着（22 時間以上の装着）が開始された日、侵襲的呼吸補助装置の装着が開始された日、又は死亡日とする。

なお、本臨床研究では、不慮の事故、偶発的な合併症等により発生した「非侵襲的呼吸補助装置の終日装着」又は「侵襲的呼吸補助装置の装着」はイベントとして取り扱わないこととし、当該事象の内容、発生日、及び原疾患の進行によらないと判断した理由を症例報告書に記録する。

また、可能な限り、同一評価者が同一研究対象者のイベント発生を評価することとする。

安全性評価のための調査項目及び調査方法

臨床検査

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、以下の項目についての臨床検査を行い、検体採取日（血液及び尿）及び検査結果を症例報告書に記録する。

測定項目：

- ・血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度
- ・血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、CK、CK 分

画（CK-MM、CK-MB、CK-BB）、LDH、尿酸、BUN、クレアチニン（eGFR 推算含む）、Na、K、Cl、Ca、P、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール

・尿検査（定性）：尿糖、尿蛋白、尿潜血、ウロビリノーゲン、尿 pH、尿ビリルビン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン

表 10-1 採血量及び採血回数

項目	1 回当たりの採血量 (mL/回)	採血回数（回）				採血量合計（mL）
		スクリーニング 検査	治療期	事後観察 期	合 計	
臨床検査 ^{a)}	15.0	1	5	1	7	105.0

a) 血液学的検査及び血液生化学的検査を含む。

バイタルサイン

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数及び体温を測定し、測定日及び検査結果を症例報告書に記録する。

体重

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、体重を測定し、測定日及び検査結果を症例報告書に記録する。

有害事象

同意取得後に発現した研究対象者の安全性に関わる症状及び徴候を診察（問診、視診、聴打診等）により調査し、好ましくない又は意図しない症状・徴候を認めた場合は、症例報告書に記録する。

追跡調査は、原則として、症状・徴候の予後が明らかになるまで行うこととする。追跡調査の終了時期は研究責任医師又は研究分担医師の医学的判断による。

なお、本臨床研究においては、原疾患の進行に伴う症状の悪化（気管切開、非侵襲的呼吸補助装置の装着、侵襲的呼吸補助装置の装着、呼吸機能低下に関する自覚症状の出現・悪化等及び胃瘻造設等であり、死亡を除く）と判断した事象は、有害事象として取り扱わないこととする。

研究対象者又は家族に対して、研究対象者が同意取得時から事後観察完了時、又は中止時までには他科・他院を受診する場合は、原則として事前に連絡することを指導する。研究責任医師等は、研究対象者の他科・他院の受診の有無を確認する。研究対象者が他科・他院を受診した場合には、治療内容

等を他科・他院の担当医に確認し、症例報告書に有害事象、併用治療等の情報を記録する。

リルゾールの使用状況

リルゾールの使用状況については投与開始日及び投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。リルゾールを投与中止した場合は、中止理由を記録する。

気管切開の実施状況

気管切開の実施状況（実施の有無、及び実施日）を症例報告書に記録する。

被験薬の投与状況

被験薬投与期間中 Visit ごと（又は中止時）に被験薬の服薬状況を調査し、症例報告書に被験薬の処方日、服薬開始日、服薬終了日、1 日投与量、処方錠数、返却錠数及び紛失錠数を記録する。また、被験薬を休薬した場合は、休薬開始日及び終了日、休薬理由を症例報告書に記録する。服薬中止に関しては、服薬中止の有無及び中止理由を記録する。

併用薬・併用療法

併用治療の禁止規定の遵守を研究対象者に指導する。また、以下に基づいて併用治療を調査する。

1) 併用薬

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに使用した全ての薬剤について、以下の項目を調査し、症例報告書に記録する。ただし、各種検査・診断のために使用した薬剤、処置薬、消毒薬、麻酔薬、輸液、溶解又はフラッシュ用の生理食塩水は除くが、有害事象の処置である場合及び有害事象との因果関係が否定できない場合は症例報告書へ記録する。

薬剤名、投与開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）、投与経路、投与理由（原疾患、合併症、有害事象、その他）

2) 併用療法

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに施行された全ての治療法について、療法名、治療理由、治療開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。

なお、リハビリテーション、及び栄養管理については、以下のように調査を行う。

- ・ リハビリテーション

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、リハビリテーション実施の有無を調査する。リハビリテーションが実施されていた場合には、リハビリテーションの療法名、運動機能〔上肢、下肢、呼吸、会話、嚥下〕、頻度等、治療開始日及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を症例報告書に記録する。

- ・ 栄養管理

同意取得時から事後観察完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、栄養管理に伴う処置の有無を調査する。栄養管理に伴う処置が施行された場合には、その内容（EN、PPN、TPN 又は PEG 等）を調査し、EN、PPN 及び TPN の場合には、その開始日及び終了日を、PEG の場合にはその施行日を開始日及び終了日として症例報告書に記録する。

中止

中止の有無、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、調査に関する同意取得の有無を確認の上、胎児/出生時の影響を追跡調査し、結果を確認する。

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 公表日～2024 年 12 月 31 日

予定症例数：3 例

既の実績のある症例数：無し

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

医師主導治験（DA350103）での登録例数（10 例）のうち、再投与が見込まれる患者数を設定した。

予定試験期間に関して、ICH M7 ガイドラインに従い、EPI-589 原薬の製造工程のリスクアセスメント

を実施した。その結果、クラス 2 及びクラス 3 に該当する不純物は、原薬への混入リスクがないことを確認した。クラス 1 (Cohort of concern) に関しては、溶媒として N-メチル-2-ピロリドンを使用することから N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸 (NMBA) についてリスクアセスメントを実施し、原薬中の混入量が定量限界 (5 ppm) 未満 (参考値 : 1.1 ppm) であることを確認した。EPI-589 の 1 日最大投与量 1500mg から算出される NMBA の 1 日摂取量と、発がんリスク 1×10^{-5} (NMBA の許容摂取量 : 96.0 ng/day) の関係から算出される最大投与日数は 327 日間となる。本臨床研究に先行し実施している医師主導治験 (DA350103) において既に 24 週間 (約 168 日間) 投与された研究対象者が組み入れられる予定であるため、治療期を 22 週間 (約 154 日間) と設定した。

8. モニタリング体制及び実施方法

モニターは、本臨床研究が適切に実施されていること、必要な事項が正確に記載されていること、及びデータの信頼性が十分に保たれていることについてモニタリングの実施に関する手順書に従ってモニタリングを実施する。

9. 患者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

補償金の有無 : (有)・無) 医療費の有無 : (有)・無) 医療手当の有無 : (有)・無)

保険への加入の有無 : (有)・無)

その他の措置の内容 : 一般診療での対処に準ずる。

10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

原資料の保管

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、認定臨床研究審査委員会及び規制当局又はその指名する者による調査又は監査のため、原資料及び本臨床研究固有の文書を含む以下の資料を保管する。

これらの資料には、研究対象者識別コードリスト、医療記録、署名・日付入り同意書、症例報告書、症例報告書の変更及び修正記録等が該当する。

また、研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、保管すべき必須文書を、本臨床研究の中止又は終了後 5 年が経過した日までの期間、保存する。

研究責任医師は上記の文書、記録等の修正を行う場合は、修正者の氏名及び修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

法で定める記録文書の保管

研究責任医師は、本臨床研究の審議に関する記録及び資料等は、漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう、15年間、EPI-589の製造販売承認後3年間または本研究の終了について報告された日から5年を経過した日のうち、いずれか長い期間まで適切に保管する。本臨床研究で保管する文書は下記のとおり。

- (1) 研究対象者を特定する事項を記載した文書
- (2) 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項を記載した文書
- (3) 本臨床研究への参加に関する事項を記載した文書
- (4) 研究対象者への研究対象とした医薬品等の投与に関する事項を記載した文書
- (5) 認定臨床研究審査委員会から受領した本臨床研究に関する審査意見業務に係る事項を記載した文書
- (6) 研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書
- (7) 総括報告書、その他の臨床研究法施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書（又は写）
- (8) モニタリング及び監査に関する文書
- (9) 上記(1)～(4)を除く原資料等
- (10) 本臨床研究の実施に係る契約書
- (11) 本臨床研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書
- (12) 本臨床研究の対象とした医薬品等を入手した記録（数量及び年月日）
- (13) 本臨床研究の対象とした医薬品等を処分した記録（処分した場合）
- (14) 上記のほか本臨床研究を実施するために必要な文書

なお、研究責任医師は、これらの記録の修正をする場合は、修正者の氏名及び修正した年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

1 1. 患者負担について

本臨床研究実施に係る総費用は1,249,318円である。そのうち、患者申出療養に係る費用は1,192,618円である。

1 2. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

研究責任医師等は、本臨床研究で使用する被験薬提供企業等との雇用関係、親族・師弟関係等の個人的関係を有さないこととする。これら本臨床研究の利害関係については、実施医療機関において事実確認を受けた上で、利益相反管理計画を作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き適切な管理を行う。本臨床研究の利益相反状況は下記のとおり。

0. 利益相反事項

研究名称：筋萎縮性側索硬化症に対するEPI-589の再投与の安全性に関する研究

研究責任医師：大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 長野 清一

対象医薬品等の製造販売業者と実施医療機関の研究責任医師・研究分担医師との開示すべき COI

住友ファーマ株式会社との COI について

	実施医療機関名	人数
1	大阪大学医学部附属病院	1

本臨床研究は研究対象者の自己負担により実施される。被験薬については、住友ファーマ株式会社より提供されるが、それにより本臨床研究の成績を歪曲することは一切行わない。研究責任医師等は、本臨床研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を歪曲するようなことは一切行わない。臨床研究は公正に行われ、臨床研究で使用する製品や薬剤等の会社との利害関係は、実施医療機関の利益相反規定等に従って適切に管理される。

1 3. 個人情報保護の方法

研究責任医師及び研究分担医師は、症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、研究対象者識別コードを付して、それを用いる。医療機関外の者が、研究対象者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号等）は記載しない。

研究責任医師等は、臨床研究成績の公表する際に、研究対象者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。

1 4. 試験計画の公表方法（下記のいずれかへの登録の有無）

- ・厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）（有・無・**予定**）
「登録 ID 番号： 」
- ・大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」
（有・無の場合は登録予定日（ ）） 「登録 ID 番号： 」
- ・（財）日本医薬情報センター（JAPIC）「臨床試験情報」（有・無・予定）
「登録 ID 番号： 」
- ・（社）日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」（有・無・予定）
「登録 ID 番号： 」
- ・その他（ ）
（複数のデータベースに重複して登録しないよう注意すること）

1 5. 技術的成熟度

先行する医師主導治験（DA350103）において、当院では EPI-589 を 2 例に投与した経験がある。また本試験対象者である筋萎縮性側索硬化症患者については、症状に対する管理・治療において、長年にわたり多くの経験があり、本試験を開始するにあたり十分な技術的成熟度を有すると考える。

1 6. 社会的妥当性（社会的倫理的問題等）

EPI-589 は、治療法が未だ確立されていない筋萎縮性側索硬化症において有効である効能性があり、筋萎縮性側索硬化症患者にとって早期の薬事承認が望まれるが、国内において未だその目処は立っていない。現在承認されている薬剤であっても有効性が示されていない、静注薬のため使用しにくいなど、より生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。先行する医師主導治験（DA350103）において、結果の公表前であるが、有効である可能性が

あることから、筋萎縮性側索硬化症患者にとっては有用な治療であると考えられる。
<u>17. 現時点での普及性</u> 未定
<u>18. 将来の保険収載の必要性</u> 本試験のみにより薬事承認・保険適用に至ることは困難であるが、本試験により試験薬が安全に投与できることが確認された場合には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に試験薬の開発要望を提出し、企業治験あるいは医師主導治験の下での臨床試験が実施されることを目指すと共に、その結果として薬事承認および保険適用に至る状況を作り出すことを目指す。
<u>19. 文献情報</u> - 患者申出療養の内容を論述した論文 (実施結果の分析について言及しているものであること) Noda N, Hamatani T, Takagaki T, et al. Phase 1 study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of EPI-589 in healthy participants. Clin Pharmacol Drug Dev 2022;11:1136-46. - 患者申出療養の有効性及び安全性を評価した原著論文 (著者自らの研究結果に基づく論文をいう) Klein MB, Katz J, Baloh R, et al. CLT-17: Results from the EPI-589 safety and pharmacology trial in ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018;19(Suppl. S1):274. Matsumoto Y, Sampei K, Nashida T, et al. EPI-589, a redox-active neuroprotectant, potently protects cultured cells from oxidative stress and alleviates symptomatic and pathological progression of motor neuron disease in the wobbler mouse. bioRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2022.03.13.484182. - 当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書 (実施結果の評価について言及しているものであること) Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of antisense oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 2022;387:1099-1110. - その他参考となる論文

筋萎縮性側索硬化症に対するEPI-589の再投与の安全性に関する研究（概要図）

【目的】

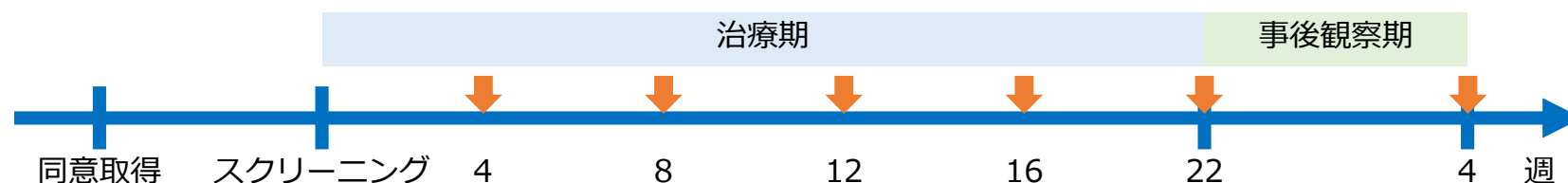
筋萎縮性側索硬化症患者（ALS）で、過去にEPI-589を投与された患者を対象にEPI-589を再投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

【対象】

筋萎縮性側索硬化症患者であって、過去に約24週間のEPI-589投与あり、かつ安全性及び忍容性に問題なく、外来通院可能な患者

【投与方法と評価スケジュール】

EPI-589 500 mg（EPI-589 250mg錠 2錠）を1日3回食前（朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ1時間以上前）に経口投与する。投与期間は、治療期登録翌日から治療期22週時に規定された、全ての検査・観察の終了時までとする。有害事象は同意取得から事後観察期にわたって評価され、ALFRS-Rスコアなどは治療期4、8、12、16、22週時および事後観察期4週時に評価される。



【主要評価項目】 有害事象

【副次評価項目】 ALSFRS-Rスコア変化量及び変化率など

【目標症例数と研究期間】

目標症例数：3例

登録予定期間：jRCT公表日～2023年11月30日、実施予定期間：jRCT公表日～2024年12月31日

薬事承認までのロードマップ

日本における
薬事承認状況

未承認

米国・
欧州における
薬事承認状況

未承認

2023年1月現在

海外第II相治験

EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を
対象とした探索的試験
(EPI589-15-001試験)

対象：筋萎縮性側索硬化症患者

デザイン：非盲検単群試験、
1000mg/日、3ヶ月

登録症例数：19例

試験期間：2016年1月～2018年2月

評価項目：有効性、安全性

国内第II相医師主導治験

EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を
対象とした探索的試験
(DA350103試験)

対象：筋萎縮性側索硬化症患者

デザイン：非盲検単群試験、
1500mg/日、24週

登録症例数：10例

試験期間：2021年9月～2023年10月

評価項目：有効性、安全性

企業治験

EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を
対象とした第II相試験（予定）、
第III相試験（予定）

対象：筋萎縮性側索硬化症患者

デザイン：二重盲検試験、
投与量、投与期間は検討中

登録症例数：検討中

試験期間：検討中

評価項目：有効性、安全性

【患者申出療養】

EPI-589経口投与療法 筋萎縮性側索硬化症（過去にEPI-589を投与された患者に限る。）

対象：DA350103試験を受け安全性、忍容性に問題のない筋萎縮性側索硬化症患者

目的：EPI-589の再投与の安全性及び忍容性を評価

デザイン：非盲検単群介入研究、1500mg/日、22週

登録症例数見込み：3例

予定期間：jRCT公表日～2024年12月

評価項目：安全性、改訂版ALS機能評価スケールによる有効性

実施医療機関：大阪大学医学部附属病院

安全性上の問題等で、継続が不適切と
考えられた場合

患者申出療養の取り下げ



有用性が認め
られた場合

承認申請

医療としての
有用性が認め
られなかった
場合

開発中止

【別添 1】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・ 大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添 2】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

筋萎縮性側索硬化症

効能・効果：

先行する医師主導治験（DA350103）において、全被験者（いずれも EPI-589 実薬投与）での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している 1 名の患者での ALSFRS-R スコア（12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっている。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。

【別添 3】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

大阪大学医学部附属病院において、患者申出療養制度に基づき、スクリーニング時に、以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触する項目がない症例を適格症例とする。

選択基準：下記の基準を全て満たした患者を対象とする。

- 1) 本臨床研究への参加について、本人より文書同意が得られた患者（同意能力はあるものの身体が不自由なため、同意文書への自筆による署名ができない場合、代筆者による署名が得られた患者）
- 2) 医師主導治験（DA350103）にエントリーされ、約 24 週間 EPI-589 の投与を受けたことがあり、安全性及び忍容性に問題がなかった患者
- 3) 外来通院が可能な患者

【選択基準の設定根拠】

- 1) 適切な同意が得られた研究対象者で研究を実施するために設定した。
- 2) 本臨床研究の目的は、EPI-589 を再投与したときの安全性及び忍容性を検討することである。EPI-589 を再投与した実績がないため、医師主導治験で EPI-589 500 mg（EPI-589 250mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回 24 週間投与した際の安全性及び忍容性に問題がなかった ALS 患者を対象に再投与における安全性及び忍容性を検討することとした。
- 3) 本臨床研究では外来通院する必要があるため、設定した。

除外基準：下記の基準に一つでも当てはまる患者は対象としない。

- 1) 臨床的に意義のある重度の ALS 以外の合併症、既往症を有し、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の対象には不適切であると判断した患者
- 2) 精神疾患、認知機能障害、パーキンソン病を合併している患者
- 3) 気管切開を施行している患者
- 4) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着（22 時間以上の装着）をしている患者
- 5) 薬物アレルギー又は重度のアレルギー疾患（アナフィラキシーショック等）を既往又は合併している患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している、又は同意取得前 5 年以内に既往歴を有する患者
- 7) スクリーニング時において、AST、ALT が基準値上限の 3 倍以上の高値を示した患者
- 8) スクリーニング時において、CK が基準値上限の 2.5 倍以上の高値を示した患者
- 9) スクリーニング時において、推算糸球体濾過量（eGFR）が 45 mL/min/1.73m² 未満であった患者
- 10) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
- 11) 患者本人又はパートナーが妊娠を希望している、又は同意取得時から被験薬の最終服用後 30 日までの期間、避妊を実施することに同意できない患者
- 12) 同意取得前に医師主導治験（DA350103）以外の臨床試験に参加し、かつ同意取得時点で同臨床試験の被験薬投与から 30 日間経過していない患者（同臨床試験の被験薬の半減期を 5 倍した日数が 30 日より長い場合は、半減期の 5 倍の日数が経過している必

要有)又は同意取得時に医師主導治験(DA350103)以外の臨床試験に参加又は参加を予定している患者

13) 同意取得前に細胞治療、又は遺伝子治療を受けた患者

14) 研究責任医師又は研究分担医師が本臨床研究への参加を不相当と判断した患者

【除外基準設定の根拠】

- 1) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 2) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 3) 呼吸機能が低下している患者を除外するため設定した。
- 4) 1日3回のEPI-589の継続的な内服が困難である可能性があるために設定した。
- 5) 安全性を配慮し、設定した。
- 6) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 7) 肝機能障害を伴った患者がEPI-589を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 8) サルの39週間経口投与毒性試験(1660-080試験)でEPI-589 500 mg/kg/日(最小毒性量)投与時に用量制限毒性(DLT)として筋線維変性が認められたため、臨床でモニタリングする必要がある。またサルを用いた非臨床試験(JB18356試験)でバイオマーカーの探索を実施したところ、CKが筋線維変性のモニタリングが可能な臨床バイオマーカーであることが示唆された。本除外基準は、上記結果に基づき、筋線維変性のバイオマーカーであるCKを適切にモニタリングするため設定した。
- 9) 腎機能障害を伴った患者がEPI-589を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 10) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 11) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 12) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 13) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 14) 安全性を配慮し、設定した。

(参考) 診断基準

El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 (Brooks, BR .et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 1: 293-9. 2000) おいて、definite、probable、probable-laboratory supported ALS に該当する孤発性 ALS と診断された患者を本臨床研究の対象症例とする。診断基準は以下に示す。

- 1) 臨床的に確実な ALS (clinically definite ALS) とは、身体 3 部位において上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害の臨床所見があること。
- 2) 臨床的に可能性大な ALS (clinically probable ALS) とは、少なくとも身体 2 部位にお

いて上位・下位運動ニューロン障害所見があり、さらにこの下位運動ニューロン障害のレベルよりも頭側において上位運動ニューロン障害所見があること。

- 3) 臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) とは、臨床的に上位・下位運動ニューロン障害所見が身体 1 部位にのみみとめるか、身体 1 部位に上位運動ニューロン障害所見がある場合で、かつ 2 肢で、少なくとも神経根あるいは神経支配が異なる 2 筋以上において、針筋電図で急性脱神経所見 (Positive sharp wave, Fibrillation potential) をみとめ、神経画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。
- 4) 臨床的に ALS の可能性あり (clinically possible ALS) とは、身体 1 部位のみに下位と上位運動ニューロン障害所見をみとめるか、若しくは下位運動ニューロン障害のみを身体 2 部位以上にみとめるものである。又は、上位運動ニューロン障害よりも頭側で下位運動ニューロン障害所見があるものの、第 3 の臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) がここでは満たされないものであるが、他疾患は除外できているものと規定する。
- 5) 臨床的に ALS の疑い (clinically suspected ALS) とは、純粋な下位運動ニューロン障害を呈するものであり、ALS の臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって世界神経学会 El Escorial 改訂 ALS 診断基準からは除外する。

上位・下位運動ニューロン障害の徴候 (日本神経学会編、筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013「2. 診断・鑑別診断・検査」、南江堂、23-43、2013) を表 4-1 に示す。

表 4-1 上位・下位運動ニューロン障害の徴候

	脳幹	頸髄	胸髄	腰仙髄
下位運動ニューロン徴候				
筋力低下 筋萎縮 線維束性収縮	下顎・顔面、口蓋 舌 喉頭	頸部 上腕・前腕 手 横隔膜	背筋 腹筋	背筋 腹筋 下肢
上位運動ニューロン徴候				
反射の病的拡大 クローヌス	下顎反射亢進 口尖らし反射 偽性球麻痺 強制泣き・笑い 病的腱反射亢進	腱反射亢進 Hoffmann 反射 痙縮 萎縮筋腱反射保持	腹皮反射消失 腹筋反射亢進 痙縮	腱反射亢進 Babinski 徴候 痙縮 萎縮筋腱反射保持

ALS 診療ガイドライン作成委員会より一部改変

(参考) ALS の重症度基準

本臨床研究では、重症度による選択基準又は除外基準は設定しないが、表 4-2 に示す ALS

の重症度基準（森若文雄他．運動ニューロン疾患の診断基準・病型分類・重症度．内科．95：1551-1555．2005）に基づいて、スクリーニング時点の重症度を評価し、症例報告書に記録する。なお、本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を、重症度2度に含めることとする。

表 4-2 ALS の重症度基準（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1998 年）

重症度	基準
1度	1つの体肢の運動障害又は球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活、就労には支障ない
2度※	各体肢の筋肉（4）・体幹の筋肉（1）・舌・顔面・口蓋・咽頭部（1）の6部位の筋肉のうち、いずれか1つ又は2つの部位の明らかな運動障害のため、生活上の不自由があるが、日常生活、就労は独力で可能
3度	上記6部位の筋肉のうち3以上の部位の筋力低下のために、家事や就労などの社会的生活を継続できず、日常生活に介助を要する
4度	呼吸、嚥下、又は坐位保持のうち、いずれかが不能となり、日常生活上すべての面でつねに介助を要する
5度	寝たきりで、全面的な生命維持操作が必要である

※：本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を含める。

【別添 4】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

本臨床研究の検査・観察スケジュールを表 9-1 に示す。

表 9-1 検査・観察スケジュール

	同意 取得	スクリー ニング	治療期 (22 週間)					事後観察 期 (4 週間)
Visit No.		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6 (又は中 止時 ^{e)})	Visit 7 ^{g)} (又は中 止時 ^{e)})
時期		スクリー ニング	治療期 4 週 (Day 28)	治療期 8 週 (Day 56)	治療期 12 週 (Day 84)	治療期 16 週 (Day 112)	治療期 22 週 終了時 (Day 154 ^{f)})	事後観察期 終了時
許容範囲		—	±7 日	±7 日	±7 日	±7 日	-14~0 日 中止時 は中止日 ~+14 日	Visit 6 +21~+35 日
同意取得 ^{a)}	X							
診察		X	X	X	X	X	X	X
臨床研究継続/完了の 確認			X	X	X	X	X	X
研究対象者背景	X	X						
適格性の確認		X						
治療期登録		X						
被験薬処方		X	X	X	X	X		
被験薬の投与状況確認			X	X	X	X	X	
バイタルサイン(血圧・ 脈拍数・体温)		X	X	X	X	X	X	X
体重		X	X	X	X	X	X	X
身長		X						
妊娠検査 ^{b)c)}		X					X	
ALSFRS-R		X	X	X	X	X	X	X
%SVC		X			X		X	X
イベント ^{d)} 発現状況			X	X	X	X	X	X
臨床検査(血液・尿) ^{e)}		X	X	X	X	X	X	X
気管切開の実施状況確 認			X	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法確認		X	X	X	X	X	X	X
有害事象								

Visit 1 (スクリーニング) 完了翌日から被験薬投与を開始することとし、被験薬投与開始日を Day 1 と

する。

- a) 同意は臨床研究に必要な手順や併用禁止薬の中止、検査を実施する前に文書により取得する。
- b) 妊娠可能な閉経前の女性のみ実施する。
- c) 尿ヒト絨毛性ゴナドトロピン定性検査については、スクリーニング時及び治療期 22 週時（又は中止時）に実施する。
- d) イベントは、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又は死亡と定義する。
- e) 中止した研究対象者の検査は可能な限り実施する。
- f) 本臨床研究参加前も含め累積投薬日数として 327 日を累積投薬最大日数とし、327 日を超えての投与は行わない。研究参加者の先行治験での服薬日数は、投与終了日-投与開始日+1 とする。
- g) 中止した研究対象者も可能な限り事後観察を実施する。その場合中止日から 14 日以内に施行する。ただし、被験薬を服薬せずに中止した研究対象者では事後観察を実施しない。

有効性評価項目及び評価方法

下記の有効性評価者要件を全て満たした研究責任医師又は分担医師が、有効性評価を実施する。また、一人の研究対象者の有効性評価は、臨床研究期間を通じて、可能な限り同一評価者が担当する。

<有効性評価者要件>

- ・ 研究責任医師又は研究分担医師
- ・ 神経内科医
- ・ ALSFRS-R 評価について、事前に研修用資材を用いて学習を行った医師。ただし、医師主導治験（DA350103）において学習済みである医師は再度の学習は不要。

ALSFRS-R

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、日常生活動作及び呼吸機能の状態等を調査し、「ALSFRS-R 評価の手引き」に従って、ALSFRS-R (Kollewe K et al. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. J Neurol. 275: 69-73. 2008) を評価する。また、評価実施日、評価者、回答者及び各 Item の点数を症例報告書に記録する。

%SVC

%SVC を測定し、測定日及び測定結果を症例報告書に記録する。なお、可能な限り同一評価者が計測することとする。

イベント

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、原疾患の進行による「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」又は「死亡」をイベントと定義し、その発現状況を調査する。ただし、「死亡」については、原因に関わらず全てをイベントとする。イベントが発現した場合は、イベント名及びイベント発生日を症例報告書に記録する。イベント発生日は、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着（22 時間以上の装着）が開始された日、侵襲的呼吸補助装置の装着が開始された日、又は死亡日とする。

なお、本臨床研究では、不慮の事故、偶発的な合併症等により発生した「非侵襲的呼吸補助装置の終日装着」又は「侵襲的呼吸補助装置の装着」はイベントとして取り扱わないこととし、当該事象の内容、発生日、及び原疾患の進行によらないと判断した理由を症例報告書に記録する。

また、可能な限り、同一評価者が同一研究対象者のイベント発生を評価することとする。

安全性評価のための調査項目及び調査方法

臨床検査

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、以下の項目についての臨床検査を行い、検体採取日（血液及び尿）及び検査結果を症例報告書に記録する。

測定項目：

- ・血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度
- ・血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、CK、CK 分画（CK-MM、CK-MB、CK-BB）、LDH、尿酸、BUN、クレアチニン（eGFR 推算含む）、Na、K、Cl、Ca、P、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール
- ・尿検査（定性）：尿糖、尿蛋白、尿潜血、ウロビリノーゲン、尿 pH、尿ビリルビン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン

表 10-1 採血量及び採血回数

項目	1 回当たりの採血量 (mL/回)	採血回数 (回)				採血量合計 (mL)
		スクリーニング 検査	治療期	事後観察 期	合 計	
臨床検査 ^{a)}	15.0	1	5	1	7	105.0

a) 血液学的検査及び血液生化学的検査を含む。

バイタルサイン

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数及び体温を測定し、測定日及び検査結果を症例報告書に記録する。

体重

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、体重を測定し、測定日及び検査

結果を症例報告書に記録する。

有害事象

同意取得後に発現した研究対象者の安全性に関わる症状及び徴候を診察（問診、視診、聴打診等）により調査し、好ましくない又は意図しない症状・徴候を認めた場合は、症例報告書に記録する。

追跡調査は、原則として、症状・徴候の予後が明らかになるまで行うこととする。追跡調査の終了時期は研究責任医師又は研究分担医師の医学的判断による。

なお、本臨床研究においては、原疾患の進行に伴う症状の悪化（気管切開、非侵襲的呼吸補助装置の装着、侵襲的呼吸補助装置の装着、呼吸機能低下に関する自覚症状の出現・悪化等及び胃瘻造設等であり、死亡を除く）と判断した事象は、有害事象として取り扱わないこととする。

研究対象者又は家族に対して、研究対象者が同意取得時から事後観察完了時、又は中止時まで他科・他院を受診する場合は、原則として事前に連絡することを指導する。研究責任医師等は、研究対象者の他科・他院の受診の有無を確認する。研究対象者が他科・他院を受診した場合には、治療内容等を他科・他院の担当医に確認し、症例報告書に有害事象、併用治療等の情報を記録する。

リルゾールの使用状況

リルゾールの使用状況については投与開始日及び投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。リルゾールを投与中止した場合は、中止理由を記録する。

気管切開の実施状況

気管切開の実施状況（実施の有無、及び実施日）を症例報告書に記録する。

被験薬の投与状況

被験薬投与期間中 Visit ごと（又は中止時）に被験薬の服薬状況を調査し、症例報告書に被験薬の処方日、服薬開始日、服薬終了日、1日投与量、処方錠数、返却錠数及び紛失錠数を記録する。また、被験薬を休薬した場合は、休薬開始日及び終了日、休薬理由を症例報告書に記録する。服薬中止に関しては、服薬中止の有無及び中止理由を記録する。

併用薬・併用療法

併用治療の禁止規定の遵守を研究対象者に指導する。また、以下に基づいて併用治療を調査する。

1) 併用薬

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに使用した全ての薬剤について、以下の項目を調査し、症例報告書に記録する。ただし、各種検査・診断のために使用した薬剤、処置薬、消毒薬、麻酔薬、輸液、溶解又はフラッシュ用の生理食塩水は除くが、有害事象の処置である場合及び有害事象との因果関係が否定できない

場合は症例報告書へ記録する。

薬剤名、投与開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）、投与経路、投与理由（原疾患、合併症、有害事象、その他）

2) 併用療法

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに施行された全ての治療法について、療法名、治療理由、治療開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。

なお、リハビリテーション、及び栄養管理については、以下のように調査を行う。

・ リハビリテーション

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、リハビリテーション実施の有無を調査する。リハビリテーションが実施されていた場合には、リハビリテーションの療法名、運動機能〔上肢、下肢、呼吸、会話、嚥下〕、頻度等、治療開始日及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を症例報告書に記録する。

・ 栄養管理

同意取得時から事後観察完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、栄養管理に伴う処置の有無を調査する。栄養管理に伴う処置が施行された場合には、その内容（EN、PPN、TPN 又は PEG 等）を調査し、EN、PPN 及び TPN の場合には、その開始日及び終了日を、PEG の場合にはその施行日を開始日及び終了日として症例報告書に記録する。

中止

中止の有無、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、調査に関する同意取得の有無を確認の上、胎児/出生時の影響を追跡調査し、結果を確認する。

【別添 5】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7－2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 公表日～2024 年 12 月 31 日

予定症例数：3 例

既に実績のある症例数：無し

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

医師主導治験（DA350103）での登録例数（10 例）のうち、再投与が見込まれる患者数を設定した。

予定試験期間に関して、ICH M7 ガイドラインに従い、EPI-589 原薬の製造工程のリスクアセスメントを実施した。その結果、クラス 2 及びクラス 3 に該当する不純物は、原薬への混入リスクがないことを確認した。クラス 1 (Cohort of concern) に関しては、溶媒として N-メチル-2-ピロリドンを使用することから N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸 (NMBA) についてリスクアセスメントを実施し、原薬中の混入量が定量限界 (5 ppm) 未満 (参考値：1.1 ppm) であることを確認した。EPI-589 の 1 日最大投与量 1500mg から算出される NMBA の 1 日摂取量と、発がんリスク 1×10^{-5} (NMBA の許容摂取量：96.0 ng/day) の関係から算出される最大投与日数は 327 日間となる。本臨床研究に先行し実施している医師主導治験 (DA350103) において既に 24 週間 (約 168 日間) 投与された研究対象者が組み入れられる予定であるため、治療期を 22 週間 (約 154 日間) と設定した。

【別添 6】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

全例に EPI-589 を投与する（割付なし）。

EPI-589 500 mg（EPI-589 250 mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回食前（朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ 1 時間以上前）に経口投与する。投与期間は、治療期登録翌日から治療期 22 週時に規定された、全ての検査・観察の終了時までとする。

個々の研究対象者の中止

臨床研究中止基準

以下の場合、研究責任医師等は当該研究対象者の臨床研究を中止する。

- 1) 研究対象者より臨床研究参加継続拒否又は同意撤回の申し出があった場合
- 2) 有害事象の発現を認め、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の継続を困難と判断した場合
- 3) 研究対象者の妊娠の報告があった場合
- 4) 投与開始前に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合
- 5) 投与開始後に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合
- 6) 研究責任医師又は研究分担医師が、有効性評価又は安全性確保の観点等で臨床研究の中止を適切と判断した場合
- 7) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着
- 8) 侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡が発生した場合

臨床研究中止・中断手続き

研究責任医師等は、臨床研究を中止する旨を当該研究対象者に速やかに説明し、適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じる。中止日（医師が中止と判定した日）及びその理由を症例報告書に記録する。また、中止日から 14 日以内に、臨床研究中止時における所定の項目を調査し、評価する。

研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、胎児/出生児への影響を追跡調査し、調査結果を被験薬提供者に報告する。

中止例においても、可能な限り事後観察期を実施する。

【別添 7】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症 名称：筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究 適応症：筋萎縮性側索硬化症	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	☒ 要（神経内科）・不要
資格	☒ 要（神経内科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ 要（5）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該医療技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他	
II. 医療機関の考え方	
診療科	☒ 要（神経内科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ 要・不要 具体的内容：神経内科専門医が 1 名以上常勤していること
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ ☒ 不要
規模	要（病床数 床以上、 対 1 看護以上）・ ☒ 不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等）	臨床研究中核病院
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ ☒ 不要
その他	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。