

(別紙)

**患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示7)**

評価委員 主担当: 近藤 直樹

副担当: 新谷 歩

患者申出療養の名称	EPI—589経口投与療法
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本臨床研究で使用する被験薬EPI-589はその還元体のラジカル消去活性によって酸化ストレスを低減させる。また、パラベンゾキノンに属する化合物であるEPI-589はミトコンドリアのエネルギー代謝や酸化ストレスの制御などの様々な生物学的機能に必須なキノンオキシドレダクターゼの基質としてミトコンドリアのエネルギー代謝に影響を及ぼす。</p> <p>ALSの発症と密接な関連性がある酸化ストレス及びミトコンドリア機能障害に対するEPI-589の作用を考慮すると、EPI-589はALS等の神経変性疾患に対する治療薬となることが期待されている。</p> <p>本臨床研究では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)に経口投与した。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した。</p>
医療技術の試験結果	<p><b>結果の要約</b></p> <p>本研究は、過去に実施した医師主導治験で EPI-589 を投与された ALS 患者に EPI-589 を再投与したときの安全性及び忍容性を検討する患者申出療養として実施した。登録予定期間に申出があった患者は 1 例であり、プロトコル治療が完遂された。国内企業および試験薬の権利元の米国企業ともに開発戦略の変更により試験薬の開発を中止したため、本試験も終了となった。</p> <p><b>安全性の評価結果:</b>登録患者 1 例に対し、2023 年 8 月 10 日に EPI-589 500mg/回、1 日 3 回の経口投与を開始し、2024 年 1 月 11 日に試験治療を終了した。有害事象の発現はなかつ</p>

	<p>た。臨床検査値については血中クレアチンキナーゼ(CK)値の軽度上昇を認めていたがスクリーニング時にすでに高値で治療開始後の更なる上昇はなく、被検薬とは無関係に原疾患による影響と考えられた。その他の臨床検査値の異常変動はみられなかった。バイタルサインの異常変動もみられなかった。体重はスクリーニング時の 59.0kg から経過観察中に徐々に減少し治療期 22 週には 52.5kg となったが、被検薬による影響ではなく、経過観察中の嚥下障害の進行に伴う経口摂取量の低下によるものと考えられた。</p> <p><b>有効性の評価結果:</b> ALSFRS-R の合計点はスクリーニング時に 33 点であったものが経過観察中に徐々に減少し、治療期 22 週には 19 点となり、変化量は 2.5 点/4 週の増悪であった。以前の治験終了から本治療開始までの間の同変化量が 0.8 点/4 週の増悪であったため、明らかな有効性はみられなかった。%SVC についてもスクリーニング時の 50.1 から治療期 22 週には 28.6 と増悪を示していた。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はみられなかった。</p> <p><b>発生した有害事象:</b> 有害事象の発現はなかった。</p> <p><b>結論:</b> 安全性・忍容性には問題はなかった。本患者は、以前の治験で当該薬の投与を受けた際にはレスポnderと考えられたが、本試験では、治療期間中に ALSFRS-R スコア変化量の増悪がみられており、有効性は明らかではなかった。その理由としては、病態の進行とともに本薬剤による抑制効果が得られにくくなっていたことが考えられる。本薬剤を含め今後 ALS の薬剤開発を行うにあたっては、早期診断法の確立と合わせ、診断後できるだけ早期からの治療介入が必要であることが考えられた。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs051230064

主担当： 近藤 直樹

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
コメント欄: 対象症例が1例であり、薬効評価を行うための十分な根拠はなく、有効性は明らかでない。なお、当該症例においては治療期間中に ALSFRS-R スコア変化量、%SVC の変化量の減少(増悪)がみられた。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input type="checkbox"/> D. その他
コメント欄: 対象症例が1例であるため、安全性評価を行うことは難しいが、臨床上、本薬に起因する特記すべき有害事象は認められなかった。	

技術的成熟度	<input type="checkbox"/> 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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄: 同種同効薬の添付文書を鑑み、本薬に関する十分な知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師の指導の下で投与すべきと考える。	

総合的なコメント欄	本研究は、過去に実施した医師主導治験で EPI-589 を投与された ALS 患者に EPI-589 を再投与したときの安全性及び忍容性を検討する患者申出療養として実施した。登録予定期間に申出があった患者は1例であり、プロトコル治療が完遂された。国内企業及び本薬の権利元の米国企業ともに開発戦略の変更により開発を中止したため、本研究も終了となった。 本研究に登録された症例における安全性・忍容性には問題はな
-----------	--

	<p>かった。本患者は、医師主導治験で本薬の投与を受けた際にはレスポンドーと考えられたが、本研究では、治療期間中にALSFRS-Rスコア変化量の増悪がみられており、有効性は明らかではなかった。その理由としては、同種・同効薬と同様、病態の進行とともに、本薬による抑制効果が得られにくくなっていったことが考えられる。本薬を含め、今後 ALS の薬剤開発を行うにあたっては、早期診断法の確立と合わせ、診断後できるだけ早期からの治療介入が必要と考える。</p>
--	--

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>国内企業および本薬の権利元の米国企業ともに開発を中止した。ALS治療薬に対する薬事承認においては、同種・同効薬の承認状況より、治験の実施が求められること、本研究では本薬の有効性を示すことができなくなったことから、現時点において得られているデータを用いて薬事承認を目指すことが難しくなった。開発の再開の可能性は不明であるが、本薬の有効性や安全性を示すデータを改めて精査しておくことを考慮してはどうかと思われる。</p>
---	---

副担当： 新谷 歩

<p>有効性</p>	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。          B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。          C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。          D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。  <input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄:本試験は、安全性および忍容性の確認を主目的とし、有効性に関するデータは副次的評価項目として収集された。有効性指標においては悪化が認められたが、これは疾患の自然経過に伴う病態の進行による影響と考えられる。          本研究は症例数が1例と少なく、統計学的な評価は困難であるものの、治験時にはレスポンドーと考えられていた被験者が、本試験では病状の進行により薬剤の効果を示さなかったという結果は、ALSの薬剤開発において、早期診断および早期介入の重要性を示唆する知見として一定の意義を有すると考えられる。</p>	

<p>安全性</p>	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)  <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p>
------------	--

	<p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄: 症例数が 1 例と限られており、従来の医療技術と比較した統計学的評価は困難である。しかし、試験中に軽度の検査値上昇や体重減少が認められたものの、いずれも被験薬によるものではなく、疾患の進行に伴う変化と判断された。したがって、安全性に関しては、従来の医療技術と比較して特段の問題は認められなかったと考える。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄: 特になし</p>	

## 患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名： EPI-589 経口投与療法

令和7年6月2日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 ・長野 清一

1. 国内第 II 相試験における薬剤投与から、当該患者申出療養における薬剤再投与まで、期間がどれくらい空いているか、ご教示ください。

### 【回答】

本症例（60 歳男性）は 2020 年末に右手で箸を持つときの違和感を自覚、2021 年 4 月に右前腕の脱力感を自覚しその後症状は徐々に進行、2021 年 9 月に他院脳神経内科で ALS と診断されている。国内第 II 相試験のスクリーニングを 2022 年 2 月 16 日に行い、その後前観察期を経て 2022 年 5 月 11 日より EPI-589 500mg/回、1 日 3 回の投与を開始し 2022 年 10 月 26 日に終了した。その後患者申出療養のスクリーニングを 2023 年 8 月 9 日に行い同日より EPI-589 500mg/回、1 日 3 回の投与を再度開始、2024 年 1 月 11 日に終了した。

国内第 II 相試験での薬剤投与終了後、患者申出療養で薬剤再投与するまで、約 9 カ月の期間が空いている。

2. 国内企業および試験薬の権利元の米国企業ともに試験薬の開発を中止した理由について、ご教示ください。本ロードマップにて薬事承認を目指すのが難しくなった状況と理解しておりますが、状況についてご説明ください。

### 【回答】

本試験薬の開発を担っていた企業（住友ファーマ株式会社）は、企業業績の問題による開発方針の変更のため、本試験薬の開発を中止した。また、本試験薬の権利元である米国企業（PTC Therapeutics, Inc.）では、今後開発を進める可能性はあるが、開発方針の詳細は不明である。

以上