

＜教育講演 (1)–2＞

重症筋無力症における最近の臨床試験

吉川 弘明

(臨床神経 2012;52:832-835)

Key words : 重症筋無力症, 臨床試験, アザチオプリン, ミコフェノールサン酸モフェチル, タクロリムス

はじめに

重症筋無力症 (MG) の有病率は我が国の調査で人口 10 万人あたり 11.8 人とされ, 大規模臨床試験が度々おこなえる程の患者数はいない¹⁾. このような疾患に対して介入試験をおこなうばあい, そのデザインには十分注意を払う必要がある.

2003 年に日本神経治療学会と日本神経免疫学会の共同作業として, MG, 自己免疫性末梢神経疾患, 多発性硬化症の治療ガイドラインが策定された. この時の MG 治療ガイドラインで掲載された治療薬ならびに治療方法は, コリンエステラーゼ阻害薬, 胸腺摘除術, ステロイド治療, ステロイド以外の免疫抑制薬 (タクロリムス, アザチオプリン (AZP), シクロスポリン, シクロフォスファミド, ミコフェノール酸モフェチル (MMF)), 血液浄化療法, 免疫グロブリン大量療法であった. 現在, MG 治療ガイドラインは診療ガイドラインとして改訂が進められているが, 10 年近くを経て新たな治療薬はリツキシマブがあるだけである. しかし, 比較的新しい薬剤に関してはエビデンスの蓄積がなされている. 筆者が試験のデザインからかかわった臨床試験の数は多くなく, 1) タクロリムス前期第 II 相試験 (パイロット試験) (1997 年~1999 年), 2) タクロリムス多施設間群間比較試験 (2006 年~2008 年), 3) MGTX study (2005 年~進行中) などであるが, とくに 2) に関しては立案から医薬品機構の対面助言, 試験の遂行, 市販後調査などに一貫してかかわることができた. 多くの関係者の努力により治験は終了し, 2009 年に MG 全体に効能拡大がなされた. 治験の詳細が論文発表された際に, MMF の治験を指導した Sanders らの Editorial が寄せられた²⁾. この中で, Sanders らは哲学者 George Santayana の著書 “Life of Reason” から “Those who cannot remember the past are condemned to repeat it” という一節を引用し, 臨床試験の難しさを物語っている. Sanders らは, この Editorial で 3 編の論文^{3)~5)}を引用しているが, それらを比較しながら臨床試験のあり方を考察してみたい.

1) アザチオプリン (AZP)

Palace J, Neosom-Davis J による臨床研究であり³⁾, 治験

デザインは, プラセボ対照二重盲検群間比較試験, 参加施設数は 6, 症例数はプレドニゾロン併用 AZP 療法: 15 例, プレドニゾロン+プラセボ療法: 19 例である. 患者の選択基準は, 1) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が陽性 (>0.5nmol/L), 2) 抗コリンエステラーゼ薬を使用しても日常生活に制限があること, 3) 胸腺摘除術がされているばあいは, ランダム化の少なくとも 1 年前にされていることである. 除外基準として, 筋力低下が眼筋に限局しているばあい, 年齢が 16 歳未満などがある. 対象観察期間の設定はなく, プレドニゾロン初期投与量は, 1.5mg/kg 隔日投与もしくは 100mg 隔日投与の少ない量で, 寛解に達した後, それを維持したままに減量する. AZP は 2.5mg/kg 連日, 投与期間は 3 年間である. 3 年間の観察期間の間に AZP 群, プラセボ群でそれぞれ 3 例の死亡例をふくむ計 16 名の脱落 (AZP 群: 7 名, プラセボ群: 9 名) があり, 最終的に AZP 群 8 例, プラセボ群 10 例が解析の対象になっている. 主要評価項目は, 1) プレドニゾロンの維持量, 2) 治療に失敗した患者数, 3) 初期寛解の期間である. プレドニゾロン維持量は AZP 群で減少し, 治療失敗例はプラセボ群に多かった ($p=0.024$). 寛解維持群も AZP 群に多かった. しかし, 副次的評価項目の筋力の平均改善度には差がなかった. 以上より, AZP の有効性が示されたと結論している.

2) ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

Sanders らによるフェーズ III スタディで⁴⁾, 研究デザインは前向き・ランダム化・プラセボ対照群間比較試験で, 参加施設は 43 (14 カ国), 症例数は MMF 群プラセボ群ともにそれぞれ 88 例, 観察期間は 36 週間である. 患者選択基準は, 1) AChR 抗体が陽性であること, 2) MGFA class II~IV である, 3) 十分量のステロイド療法を受けていないことが条件である. 主要評価項目は, ステロイド減量を考慮した薬理的寛解達成度であり, 1) 治療後 32~36 週において, MGFA post-intervention status が minimal manifestations (MM) もしくは pharmacologic remission (PR) であること, 2) 32~36 週において, プレドニゾロン投与量が 7.5mg/日 (もしくは隔日の相当量) であること, 3) 33~36 週において, ピリドスチグミンが 120mg/日であること, をすべて満たすのが条件であ

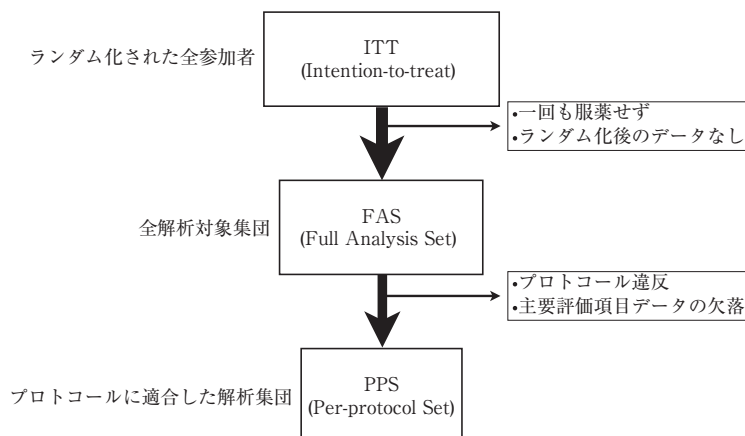


Fig. 1 臨床試験対象集団の階層構造.

る。治療プロトコルはプレドニゾン(またはプレドニゾロン)を治験薬投与2週間後より、MMもしくはPRを維持したまま減量、治験薬はMMF 2g/日もしくはプラセボ、コリンエステラーゼ阻害薬は臨床試験の2週間前に投与量を一定にし、患者がMMを達成するまで、もしくはプレドニゾンが7.5 mg/日に減量されるまで維持する。その後、1~7日かけて120 mg/日以下に減量する。観察・検査項目は、QMG score, MG-ADL score, SF-36, AChR抗体などである。両群88名のうち、治験が完了した患者はMMF群73名、プラセボ群71名であった。なお有効性の解析対象はITT (Intention-To-Treat) (Fig. 1)がもちいられている。解析の結果、MMF群でもプラセボ群でも主要評価項目、副次的評価項目に差がないことがわかった。結論として、MG治療においてMMFにはステロイド減量効果はないとしている。

3) タクロリムス (Clinical trial registration number : NCT00309088)

ステロイド非抵抗性のMG患者に対するタクロリムスの第3相試験である。対象は厚生労働省免疫性神経疾患班会議MG診断基準に合致した患者で年齢は16歳以上、65歳未満、10~20mg/日のプレドニゾロンを組み入れ前4週間にわたって服用していること、またプレドニゾロンの投与量の変動が治験開始前の12週間にわたって2.5mg/日以内であること、ピリドスチグミン服用量が180mg/日以下であること、アンペニウムのはあいは15mg/日、前観察期間において患者が、MMに合致すること、である。除外基準はステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法、血液浄化療法、放射線療法、ステロイド以外の免疫抑制薬を治験薬服用の12週間前までに受けた患者、以前にタクロリムスの投与を受けた患者、治験薬開始24週間前までに胸腺摘除術(胸腺腫か否かは問わない)を受けた患者、手術が必要な胸腺腫のある患者、妊娠、授乳中の女性、もしくは妊娠の予定がある患者である。参加施設数は50(日本国内)、症例数はタクロリムス群、プラセボ群ともに40例であり、治験薬投与後の観察期間は28週である。治

験薬はタクロリムス(3mg/日 夕食後)またはプラセボで、プレドニゾロンは治験薬投与後4週間後より、患者がMMであることを確認しつつ、4週間ごとに2.5mg/日づつ減量する。なお治験期間中には、胸腺摘除術、放射線療法、免疫抑制薬、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、大量免疫グロブリン静注療法はおこなえない。主要評価項目は、投与期間の最後の12週間におけるプレドニゾロンの一日あたりの平均投与量で、副次評価項目は各観察時点における一日当たりの平均プレドニゾロン投与量、治験期間中の総プレドニゾロン投与量、初期投与量に比べ75%以上のプレドニゾロン減量が可能になった患者の割合、QMG, MG-ADLである。統計解析はfull analysis set (FAS) (Fig. 1)の80例、副次的解析としてper-protocol set (PPS) (Fig. 1)の76例をもちいた。結果的には主要評価項目は達成できなかった($p=0.078$)。しかし、副次評価項目としてのPPSの解析ではタクロリムス群のプレドニゾロン減量効果がみられた($p=0.046$)。また最後の4週におけるプレドニゾロン投与量はタクロリムス群で少なかった($p=0.008$)。最後の4週における75%以上のプレドニゾロン減量が可能になった患者の割合もタクロリムス群で多かった($p=0.034$)。副反応発現率については、タクロリムス群とプラセボ群で差はみられなかった。以上より、タクロリムスは主要評価項目を達成できなかったものの、副次評価項目については有効性を示すことができた。

以上、SandersらがEditorial²⁾で引用した3論文について、その内容を検討した。3研究の特徴をまとめるとそれぞれ二重盲検群間比較試験でありながら、内容がかなり異なることがわかる(Fig. 2)。MMFでは解析対象がITT、タクロリムスではFASであるのに対し、AZPは治験完了者である。これは、AZPの治験が他に比べ約10年前の研究であり、この間、臨床試験の方法論が進歩したことにある。したがって、これらの知見を同列に扱うことはできず、その内容の解釈には慎重である必要がある。筆者がタクロリムスの治験を通して学んだことの一つに、臨床試験の遂行には多くの専門家、協力者の努力が必要で、多大な努力が必要であるということがある。このような規模の大きい臨床試験を主要評価項目が達成

	主要評価項目	副次評価項目	観察期間	症例数と解析対象	考慮すべき点	評価できる点
アザチオプリン (1998)	3項目とも達成	達成せず	3年	・実薬 15 例とプラセボ 19 例 ・解析対象は治験完了者	・治験対象患者が少ない ・対象患者に死亡例が多い ・前観察期間が未設定 ・(観察期間が3年間)	・観察期間が3年間
ミコフェノール酸モフェチル (2008)	達成せず	達成せず	36週間	・実薬 88 例とプラセボ 88 例 ・解析対象はITT	・研究デザインの不備もしくはMMFは有効ではない	・現代の臨床試験の形態を完備
タクロリムス (2011)	達成せず	達成	28週間	・実薬 40 例とプラセボ 40 例 ・解析対象はFAS	・観察期間が短かかった ・副次的解析のPPS(76例)では、有意差をもって有効性が示された	・現代の臨床試験の形態を完備

Fig. 2 3つの臨床試験(二重盲検群間比較試験)の比較.

されるまで、デザインを修正してくりかえすことは現実的ではない。また、エビデンスのあり方について考えるとき、EBM (Evidence Based Medicine) とともに NBM (Narrative Based Medicine) についても考える必要があるし、一つの施設でおこなわれた後ろ向き研究でもすぐれたものがある。さらに MMF の臨床研究のように negative study であっても貴重な情報を提供する論文が存在する。われわれが患者の治療を決定する Clinical Decision Making にかかわる要素として、その疾患の理解に必要な知識として疾患のメカニズム(病態生理)と過去の患者における経験(臨床疫学的データ)があるが、考慮すべきこととして患者の意向・価値観、社会的規範(法律、経済、倫理、道徳)がある。そのため、Clinical Decision Making の方法論は5年で時代に合わなくなるといわれている。世界の人々が点と点で繋がるグローバル社会においては、さらに短期間で考え方に修正が求められる可能性がある。“The Life of Reason” で Santayana は、こうも述べている。“In a moving world readaptation is the price of longevity.” 今、われわれに問われるのは散在する知識の断片を統合する力、リテラシーであるように思われる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal of the neurological sciences* 2011;305:97-102.
- 2) Benatar M, Sanders D. The importance of studying history: lessons learnt from a trial of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:945.
- 3) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Study Group. Neurology* 1998;50:1778-1783.
- 4) Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400-406.
- 5) Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:970-977.

Abstract**Recent clinical trials on treatment of myasthenia gravis**

Hiroaki Yoshikawa

Health Service Center, Kanazawa University

In the past decade, the therapeutic choices for patients with myasthenia gravis (MG) have not changed, except for the introduction of rituximab. There have been three placebo-controlled randomized trials in the past fifteen years, namely, those on azathioprine (AZP), mycophenolate mofetil (MMF) and tacrolimus. The trial for AZP was carried out on a relatively small number of patients (AZP, 15; placebo, 19), and its outcome showed the therapeutic effectiveness of AZP. The MMF trial was carried out on a large number of patients (MMF, 88; placebo, 88). The result showed no effect on primary and secondary endpoints. The tacrolimus trial was carried out in Japan on a relatively large number of patients (tacrolimus, 40; placebo, 40). Although the study could not reveal an effect on the primary endpoint, several secondary endpoints turned out to be affected. In all three studies, the therapeutic drugs were used in combination with steroid, and the safety and tolerability of the drugs were shown. In diseases with a relatively small affected population, such as MG, successful execution of well-designed clinical trials is difficult. We have to learn how to collect pieces of valuable information wisely from previous studies. The utilization of clinical literacy will be important in this medical practice.

(Clin Neurol 2012;52:832-835)

Key words: Myasthenia gravis, Clinical trial, azathioprine, mycophenolate mofetil, tacrolimus
