

「大量メチルコバラミン筋注によるALSの治療薬開発研究」

研究代表者 梶 龍児（国立大学法人徳島大学 特命教授）

研究要旨

ALS の新規治療薬開発を目指し、発症 1 年未満の ALS 患者を対象に活性型ビタミン B12 である高用量 E0302 50mg の有効性・安全性の検証を目的として「高用量 E030 の筋萎縮性側索硬化症に対する第三相試験」を実施している。症例登録推進のため、ホームページ作成のほか、関連他科・患者団体への協力要請、市民セミナーの開催など様々な広報活動を実施した。平成 29 年 11 月から令和元 10 月の間に観察期 203 例、治療期 130 例を登録し、症例登録を終了した。令和 2 年 2 月までにすべての被験者が治療期を終了した。令和 2 年 10 月までに治験の二重盲検期のデータに関する統計解析を行い、総括報告書を作成した。現在、結果について論文作成を行っている。最長令和 3 年 3 月まで治験の継続投与期を引き続き実施する。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象に日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) を指標として、高用量 E0302 (メコバラミン 50 mg) 筋肉内投与のプラセボに対する優越性を検証し、併せて安全性を検討する。

B. 研究方法

本治験は、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較、国内第Ⅲ相試験である。診断基準は治験として世界で初めて Updated Awaji 基準を採用した。主要評価項目は割付日から治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量、目標症例数は 128 例、症例登録期間は平成 29 年 11 月から平成 31 年 8 月の予定である。治験薬は E0302 50 mg 又はプラセボを週 2 回、投与開始日から治療期 16 週間終了まで、筋肉内投与する。治療期 16 週目に継続投与を希望する被験者に対しては、継続投与期に移行し、最長 2020 年 3 月まで E0302 50 mg を筋肉内投与する。

（倫理面への配慮）

患者に対する説明と同意の取得法、サンプル採取のプロトコール・患者の個人情報保護は、徳島

大学病院臨床研究倫理審査委員会において審議され承認されている（平成 29 年 9 月 21 日付け）

C. 研究結果

症例登録推進のため治験実施施設の追加、治験広報活動を積極的に実施し、平成29年11月から令和元10月の間に観察期203例、治療期130例を登録し、症例登録を終了した。令和元年3月までに治療期を終了した。継続投与期は最長令和3年3月まで継続予定である。

D. 考察

広報活動について、各種媒体で治験情報を入手した後にホームページを経由して問合せにつながったケースが多く、ホームページを充実させることは非常に有用である。しかし、それだけではインターネットを利用しない人への情報提供が不十分であり、市民セミナーや患者団体への協力要請もあわせて行っていく必要がある。また、日本では四肢型 ALS が最初に受診する診療科において、神経内科は一般内科と整形外科よりも少数であるとの報告もあり、関連他科に周知することも重要と考えられる。徳島大学病院で登録された観察期 22 例のうち 11 例は従来の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準では治

験選択基準に該当せず、Updated Awaji 基準は早期診断に有用と考えられる。

E. 結論

治療期のデータについて統計解析を実施し、令和元年10月に総括報告書を作成した。現在論文作成中である。継続投与期は最長令和3年3月まで継続予定である。

F. 健康危険情報

現在のところ治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は発生していない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Oki R, Izumi Y, Kaji R et al; The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2018 Dec 21;7(12): e12046. doi: 10.2196/12046.

Izumi Y, Oki R, Kuwabara S, Kaji R; JETALS: The Japanese Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS. Brain Nerve. 2019 Nov;71(11):1261-1269. doi: 10.11477/mf.1416201436.

2. 学会発表

和泉唯信. 発症早期ALSに対する高用量メコバラミンの第Ⅲ相試験 (JETALS) (シンポジウム). 第61回日本神経学会学術大会. 岡山コンベンションセンター. 2020年8月31日-9月2日.

沖良祐, 和泉唯信, 桑原聡, 梶龍児, JETALS Collaborators. 高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相医師主導治験の進捗状況 (ポスター). 第61回日本神経学会学術大会. 岡山コンベンションセンター. 2020年8月31日-9月2日.

Oki R, Izumi Y, Kuwabara S, Kaji R, JETALS collaborators. Superiority of the Updated Awaji criteria over The El Escorial revised Air

ie House diagnostic criteria in JETALS (The Japanese Early-Stage Trial of High Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis). (Poster) 31st international MND symposium on ALS/MND. Virtual. 2020年12月9日-11日.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

出願番号：特願平09-041604、発明の名称：筋萎縮性側索硬化症治療剤、出願日（優先日）：平成9年2月10日（特許権残存期間：日本ではなし；米国では10ヶ月）、審査請求：権利化済み

出願人（特許権者）：梶龍児（徳島大学に譲渡）、エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント（株）、分類：用途、発明者：梶龍児、出願国：日本、成立国：日本、米国、ライセンスアウト：未、特許権譲渡：：予定なし