

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
(分担)研究報告書

大量メチルコバラミン筋注による ALS の治療薬開発研究

研究分担者 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。本治験は全国 25 施設による多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験である。Updated Awaji 基準で診断され発症 1 年以内で ALS 重症度基準 1 または 2 度の患者を観察期に登録し、観察期 12 週間に ALSFRS-R 合計点数が 1～2 点低下した患者を治療期に登録した。治療期の目標症例数はメチルコバラミン 50 mg 群 64 例、プラセボ群 64 例、計 128 例とした。治療期 16 週間にメチルコバラミン 50 mg またはプラセボの週 2 回筋肉内投与を施行した。主要評価項目は治療期 16 週間における ALSFRS-R 合計点の変化量とした。203 例が観察期に、そのうち 130 例が治療期に登録された。治療期 16 週間の ALSFRS-R 合計点の変化量はメチルコバラミン群で進行が 43% 抑制され、有意かつ臨床的に意義のある差であった。有害事象および副作用の発生率は 2 群間で有意な差を認めなかった。以上より、早期 ALS 患者において超高用量メチルコバラミンは症状進行を抑制し高い安全性を示した。

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

203 例が観察期に、そのうち 130 例が治療期に登録され、メチルコバラミン群 65 例、プラセボ群 64 例、計 129 例が解析対象となった。治療期 16 週間の ALSFRS-R 合計点の変化量はメチルコバラミン群-2.66 点、プラセボ群 64 例-4.63 点（群間差 1.97, 95%信頼区間 0.44-3.50, $P = 0.012$ ）で、メチルコバラミン群で進行が 43% 抑制され、有意かつ臨床的に意義のある差であった。有害事象および副作用の発生率は 2 群間で有意な差を認めなかった。

D. 考察

本治験でメチルコバラミン群はプラセボ群と比較し、治療 16 週間において ALSFRS-R の変化量を 43%抑制したが、これは前治験の部分解析で得られた 45%の進行抑制効果とほぼ同等であり、臨床的に有意義かつ再現性のある効果である。

本治験では 90%の被験者がリルゾールを併用

しており、リルゾール単独治療とリルゾール・高用量メチルコバラミン併用治療の比較では、併用治療で有意に症状進行が抑制されていた。

本治験では世界で初めて診断基準として updated Awaji 基準を用いたが、観察期登録された 203 例中 12 例は従来の Airlie House 基準では登録基準を満たしておらず、updated Awaji 基準が発症早期患者の診断に有用と考えられた。

E. 結論

早期 ALS 患者において超高用量メチルコバラミンは症状進行を抑制し高い安全性を示した。

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

- 1) Oki R, Izumi Y, Kaji R et al; Efficacy and Safety of Ultra-High Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurology (in press).
- 2) 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.

3) 和泉唯信, 沖良祐, 桑原聡, 梶龍児 ; メコバラミン. Brain Nerve. 2019 Nov;71(11):1261-1269. doi: 10.11477/mf.1416201436.

2. 学会発表

- 1) 沖良祐, 和泉唯信. COVID-19 パンデミック下での筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する医師主導治験の取り組み. 第 12 回日本臨床試験学会. WEB. 2021 年 2 月 12-13 日.
- 2) 和泉唯信. 最近の筋萎縮性側索硬化症治験 (シンポジウム). 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 19 日-22 日.
- 3) 沖良祐, 和泉唯信, 桑原聡, 梶龍児, JETALS Collaborators. COVID-19 流行下における ALS を対象とした医師主導治験運営の取り組み況 (ポスター). 第 62 回日本神経学会学術大会. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館. 2021 年 5 月 19 日-22 日.

F. 知的財産権の出願・登録状況

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・マネージメント（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