

高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験-医師主導治験-の開始について

この度、滋賀医科大学医学部附属病院 脳神経内科において孤発性又は家族性 ALS 患者を対象とした、高用量 E0302（メコバラミン 50 mg）筋肉内投与の医師主導治験第Ⅲ相臨床試験を 2017 年 12 月より行います。この研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の「難治性疾患実用化研究事業」に採択され公的研究費の助成を受けて実施しております。

背景

ALS は、脳や脊髄からの命令を筋肉に伝える役割をしている運動ニューロン（運動神経細胞）が、何らかの原因で障害されて、脳からの信号が筋肉に伝わらなくなる病気です。思い通りの動作ができなくなり、筋肉がやせていったり、症状が進むと、呼吸筋も次第に弱くなっていき、人工呼吸器の助けを借りなければ呼吸ができなくなります。通常、呼吸障害または重度の嚥下障害により、発症後 3～6 年以内に死に至る病気です。

この病気の治療には現在、内服薬のリルテック®錠（リルゾール）と点滴静注薬のラジカット®（エダラボン）のみが承認されていますが、標準治療はまだ確立されていません。

メコバラミンは活性型のビタミン B12 であり、日本では末梢性神経障害や巨赤芽球性貧血の治療剤として 1 回 0.5 mg の用量で用いられています。一方、1 回 25 mg または 50 mg の高用量メコバラミンは、神経変性に対する保護作用により、ALS 治療において有用な治療法の一つとなる可能性が非臨床および臨床研究の結果から示唆されました。高用量メコバラミンを使用したエーザイ株式会社による臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（投与期間最大 3.5 年、症例数 370 例）では、全体集団として有意差はみられませんでした。ALS 発症後 1 年以内に登録した約 150 人（メコバラミン 25 mg 群：48 例、50 mg 群：54 例、プラセボ群：42 例）での部分的な検討では、メコバラミン 50 mg はプラセボに比べて平均余命（呼吸補助装置の装着あるいは死亡までの期間）を 600 日以上（中央値）延長し、安全性についても大きな問題はないことを確認しました。

今回、代表者はエーザイ株式会社で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験成績に基づいて、ALS 発症後 1 年以内の患者を対象に、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を医師主導治験で実施することを計画しました（JETALS；Japan early-stage trial of high dose methylcobalamin for ALS）。また、16 週間の二重盲検期を終え、継続投与を希望する被験者に対して最長 2020 年 3 月までメコバラミン 50 mg の治療を継続することを可能としました。

治験の概要

本治験では、128 名の ALS 患者を対象に高用量 E0302（メコバラミン 50mg）またはプラセボのどちらかを使用して、E0302 の有効性と安全性を詳しくまた客観的に調べることを目的としています。また、4 か月間の二重盲検期を終えた被験者に E0302 を継続

して供給する継続投与期を設けています。

治験の意義

本治験の有効性が確認でき薬事承認されると、ALS 患者の早期治療がなされた場合に症状の進行抑制と著明な延命効果が期待できる世界初の治療薬となります。

対象患者とスケジュール

・ 選択基準

- (1) 本治験への参加について、本人より文書同意が得られている。
- (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上
- (3) Updated Awaji 基準の definite、probable 又は probable-laboratory supported に該当する孤発性又は家族性 ALS と診断されている。
- (4) 観察期開始時において発症後 1 年以内である。
- (5) 観察期間（12 週間）中の、ALSFRS-R の合計点数が 1～2 点低下である。
- (6) ALS の重症度基準で重症度 1 度又は 2 度である。
- (7) 外来通院が可能な方

・ 除外基準

- (1) 気管切開を施行している。
- (2) 非侵襲的呼吸補助装置を装着したことがある。
- (3) %FVC が 60%以下
- (4) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する。
- (5) ビタミン B12 欠乏に基づく神経症状がある。
- (6) 観察期登録前 4 週間以内にエダラポンを使用している。
- (7) 同意取得後、リルゾールの服用を開始した患者、又は用量を変更・中止した。
- (8) 認知機能障害を有する。
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性がある。
- (10) 重篤な呼吸器疾患、心血管疾患又は肝腎疾患を有する。
- (11) 悪性腫瘍を有する。
- (12) 同意取得前 12 週以内に他の治験に参加していた。
- (13) 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。
- (14) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不相当と判断した患者

治験の方法

上記の基準を満たす患者を対象に、観察開始時の適格性を判定し、12 週間の観察期間後に観察終了時の適格性を判定します。中央登録後に被験者をプラセボ群、メコバラミン

50 mg 群のいずれかの群に割り付け、治療期登録例とします。レスキュー治療として、希望した患者に対しては投与継続期でメコバラミン 50 mg の週 2 回筋注を続けます。

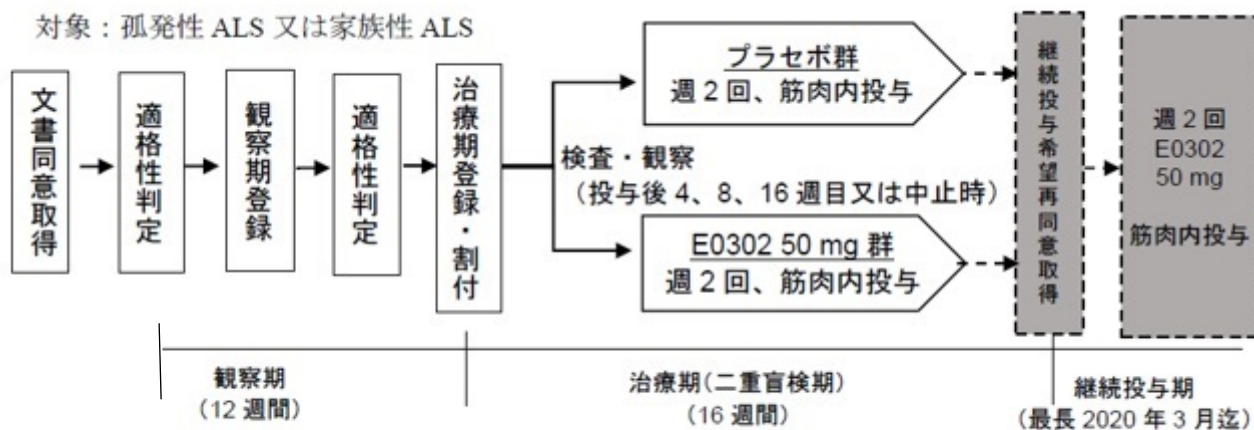


図 試験スケジュール

目標症例：128 例

募集期間：～2019 年 9 月

参加期間は、試験への参加に最初に同意してから約 7 か月、あるいは、継続供給を受けられる場合は 2020 年 3 月までを予定しています。

本試験は医師主導試験であり、試験薬投与に関する費用や一部検査の費用は研究費から支払われますが、試験に必要な検査のほとんどが患者負担となる取り決めが行われています。実際の患者本人の病院への支払額は患者の加入する保険の種類によって異なります。

用語解説

- ・筋萎縮性側索硬化症 (ALS)：運動神経が障害され全身の筋力低下、筋萎縮が進行します。嚥下障害、呼吸障害も呈し死にいたります。リルテック®錠 (リルゾール)、ラジカット® (エダラボン) のみが保険適用薬であるがその効果は限定的であります。
- ・メコバラミン：活性型のビタミン B12 であり末梢神経障害の保険適用薬です。大量投与による ALS への有効性が期待されています。
- ・Updated Awaji 基準：ALS の最新の診断基準。従来の基準 (revised El Escorial 基準) より早期に診断することができます。
- ・ALSFRS-R (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised)：ALS 患者の身体能力を評価する指標で 12 項目あり 48 点が満点。