

高用量メチルコバラミン(E0302)筋注の
筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する
承認をめざした第Ⅲ相試験

JETALS

(Japan Early-stage Trial of high-dose
methylcobalamin for ALS)

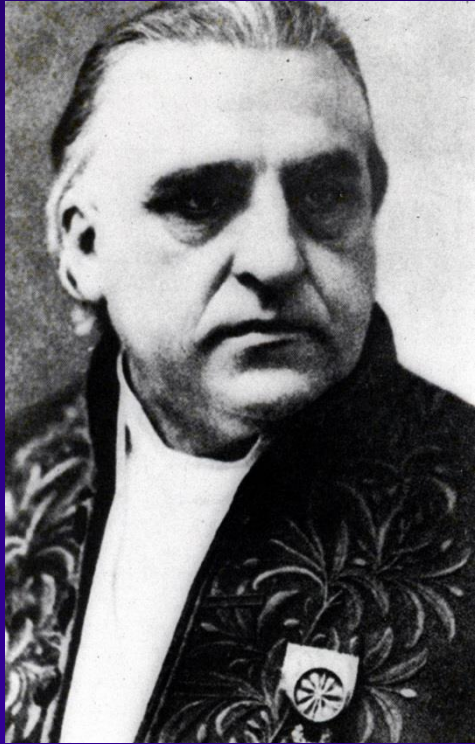
— ALSの平均余命の著明な延長が期待される
高用量メチルコバラミン製剤の医師主導治験開始 —

徳島大学 神経内科

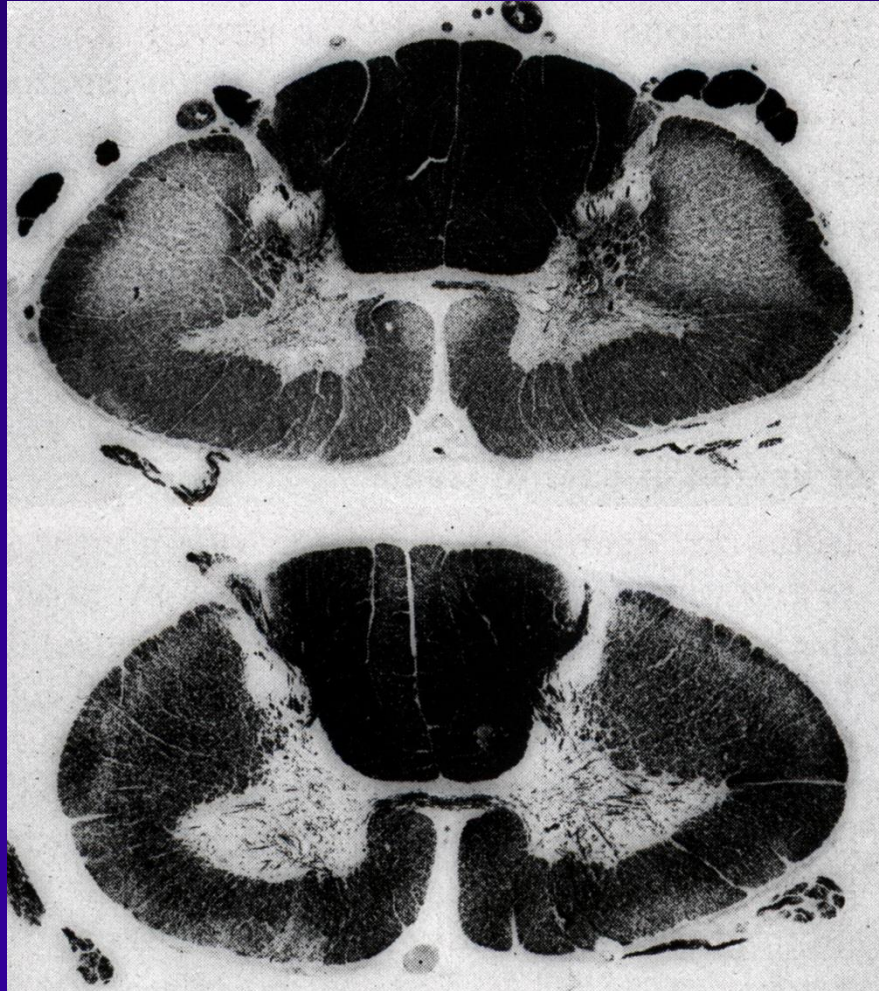
梶 龍児

筋萎縮性側索硬化症

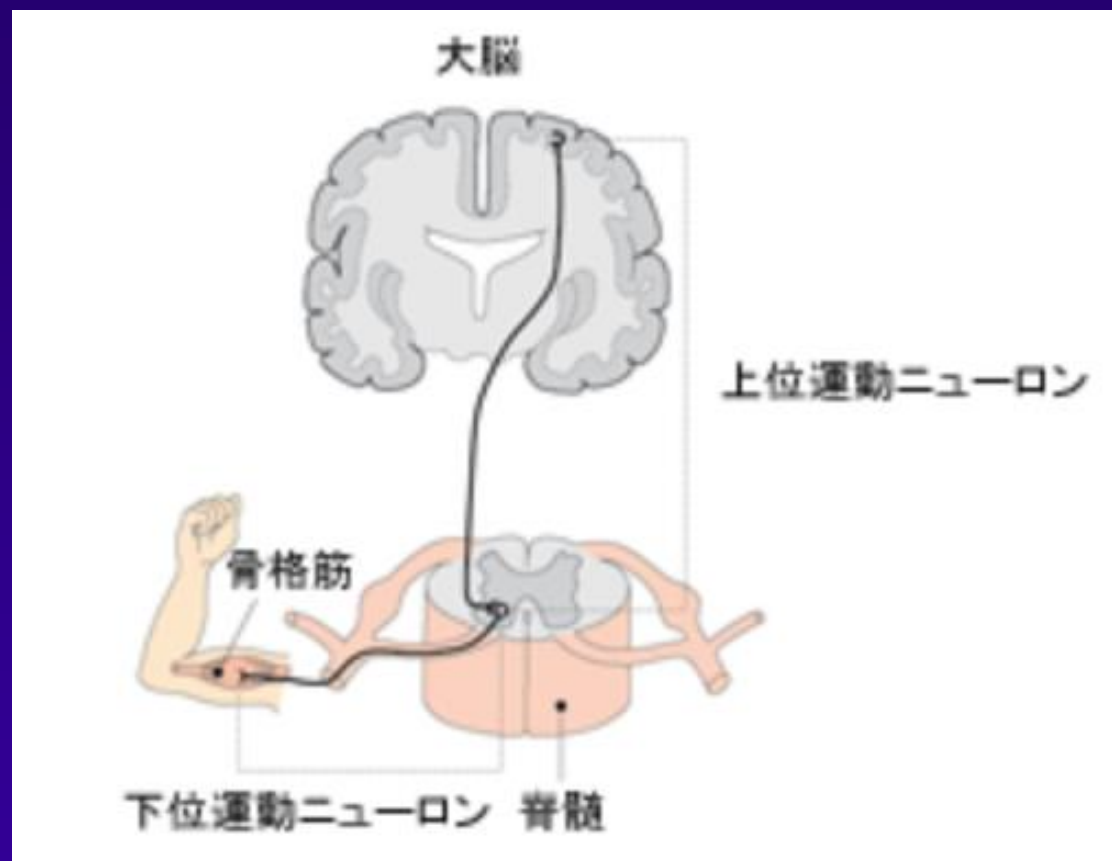
Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)



JM Charcot 1891



ALSは上位と下位の運動神経細胞が障害される病気です



http://www.als.gr.jp/public/glossary/glossary_002.html# より引用

ALSの臨床的特徴

3大陰性徴候

- ・ 感覚神経はおかされない
- ・ 眼球運動は正常
- ・ 直腸・膀胱障害がない

線維性筋収縮(fasciculation)
(筋のピクツキ)

ALSとFasciculation(線維性筋収縮)



ビデオの使用に関してご本人の同意をいただいております

ALSの発症機序

- ・ **グルタミン酸毒性** – 興奮性細胞死
 - リルゾールの作用機序
- ・ **酸化ストレス(フリーラジカル)による毒性**
 - エダラボンの作用機序
- ・ ミトコンドリア障害
- ・ 軸索輸送障害
- ・ ユビキチン・プロテアゾーム系/TDP-43
- ・ 神経栄養因子
- ・ **ホモシステイン毒性**
- ・ 炎症機転

運動神経細胞の数は発症後1年で正常の30%に低下

早期発見・早期治療が重要

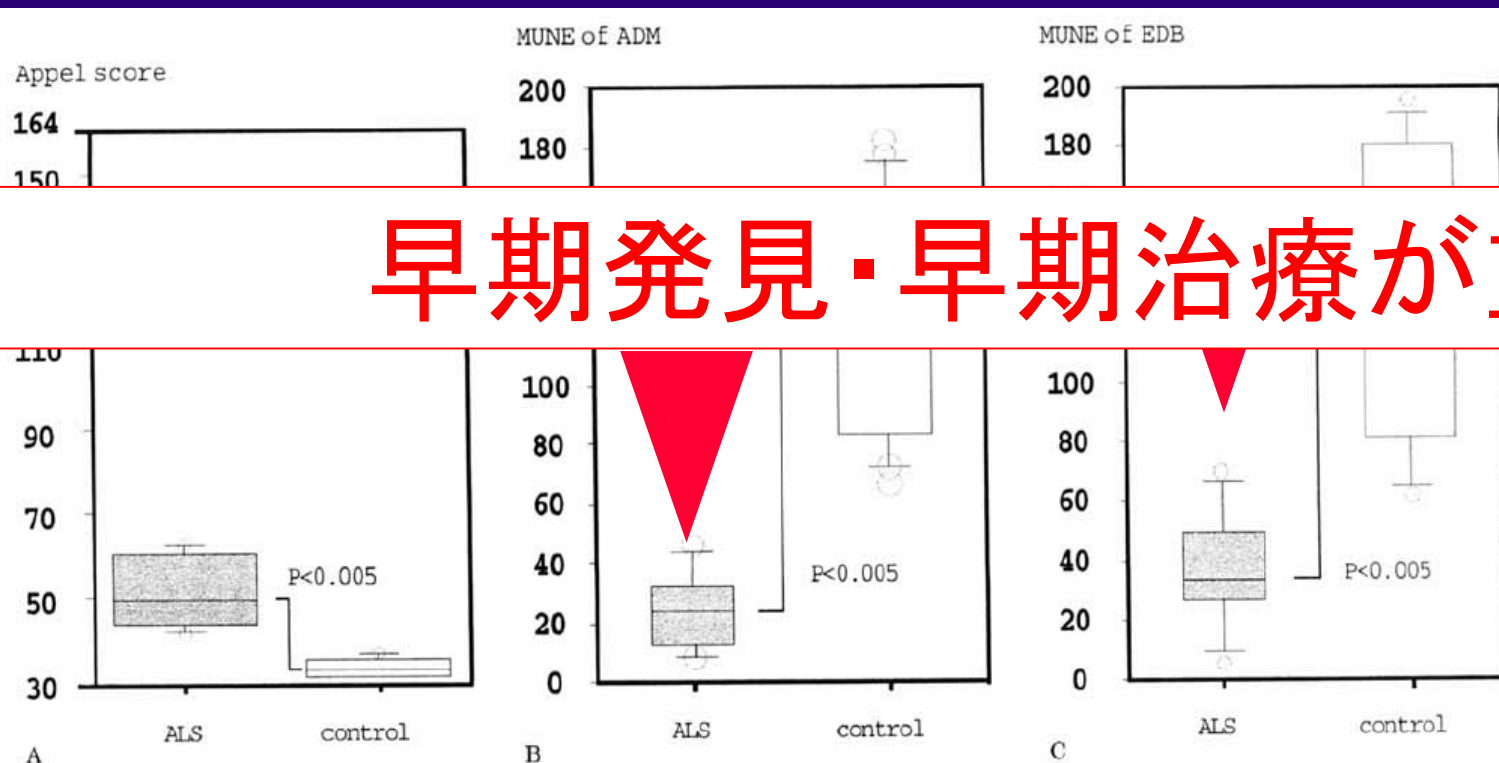


Figure 2. Appel scores (A) and MUNE of ADM (B) and EDB (C) muscles in the ALS and control groups. Each box with upper and lower bars indicates 10%, 25%, 50%, 75%, and 90% of the data obtained. Shaded and open boxes indicate data from the ALS and control patients, respectively. Nonparametric comparison disclosed a significant difference between the means of these two groups (Mann-Whitney U test, $p < 0.005$).

motor units. It is possible that a number of compen-

References

Arasaki et al. 1998 Neurology

そこで私たちはAwaji 基準(2008; IFCN)を作りました

ELSEVIER

Clinical Neurophysiology 119 (2008) 497–503

www.elsevier.com/locate/clinph

Review

Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS ☆

Mamede de Carvalho ^a, Reinhard Dengler ^b, Andrew Eisen ^c, John D. England ^d,
Ryuji Kaji ^e, Jun Kimura ^f, Kerry Mills ^g, Hiroshi Mitsumoto ^h,
Hiroyuki Nodera ⁱ, Jeren

この基準はその後世界中で追試され、これを用い
れば、精確にしかも従来よりも約6ヶ月早く診断で
きることがわかっています。

^k Department of Neurology, Royal London H



1. 言語

4. 正常

3. 軽度言語障害

2. 繰り返すと理解できる

1. 言語以外に伝達法を併用

4. 書字

4. 正常

3. 遅く拙劣だが判読できる

2. 判読出来ない文字がある

1. ペンを握れても書けない

0. ペンを握れない

7. ベッドでの体位変換とシーツ掛け

4. 障害なくできる

3. 努力を要し遅いが自立

2. やっとできる

1. 開始の動作しかできない

0. なにもできない

11. 起座呼吸

4. ない

3. 通常は2つ以上の枕が必要でない

2. 睡眠に枕が2つ以上必要

1. 坐位でなければ睡眠できない

0. 睡眠できない

エダラボンをはじめほとんどの最近の臨床試験で症状の進行度の評価に用いられています

1. 明らかに唾液が漏れる

0. たえず紙やハンカチをあてる

3. 嚥下

4. 何でも飲み込める

3. 時々むせる

2. 食事内容の工夫を要する

1. 経管栄養が補助的に必要

0. 全面的に非経口摂取

1. 切ってもらえればゆっくり食べられる

0. 全面介助

5b. 食物を切る・器具を使う(胃瘻あり)

4. 正常

3. 拙劣ながら動作はすべて自立

2. 閉じる・開めるに部分介助

1. 介助者に少しだけ介助依頼

0. どのような作業もできない

6. 身支度と身体の清潔

4. 障害なく正常に着る

3. 努力をし遅くとも完全自立

2. 時々介助あるいは工夫を要する

1. 介助が必要

0. 全面介助

1. 歩行不能

0. 意図した下肢の動きが出来ない

9. 階段昇降

4. 正常

3. 遅い

2. 軽度に不安定、疲れやすい

1. 介助を要する

0. 全く出来ない

1. 昼夜ともBPAPを継続する

0. 気管挿管または気管切開で呼吸器装着

10. 呼吸困難

4. ない

3. 歩行時にでる

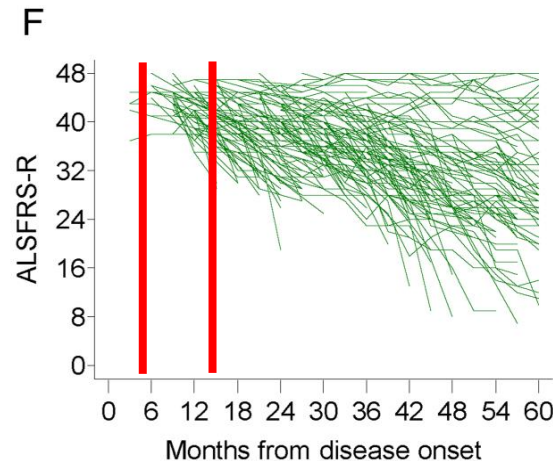
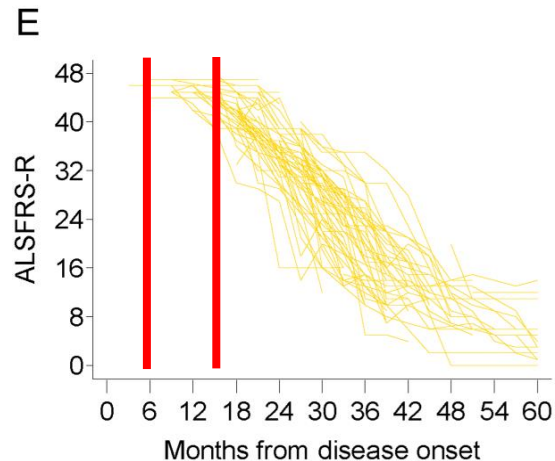
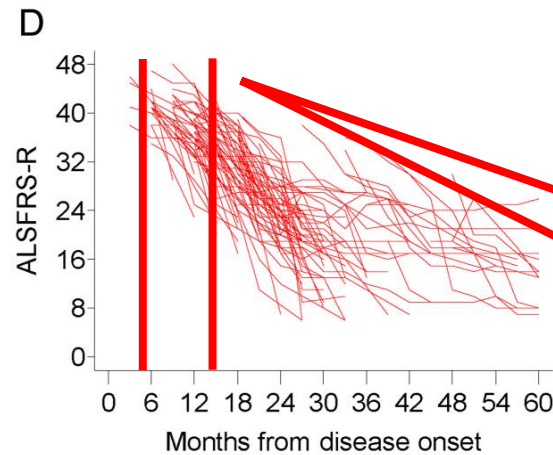
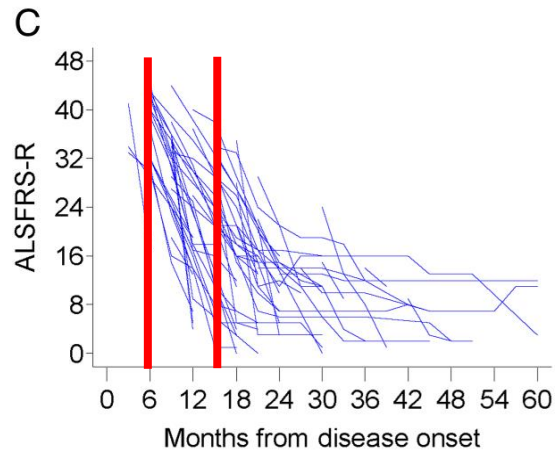
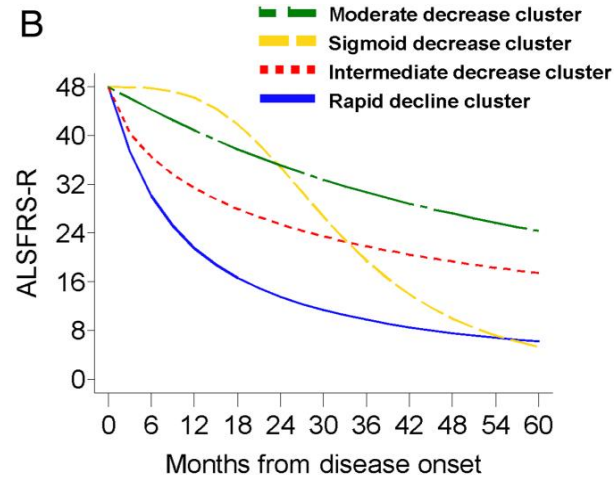
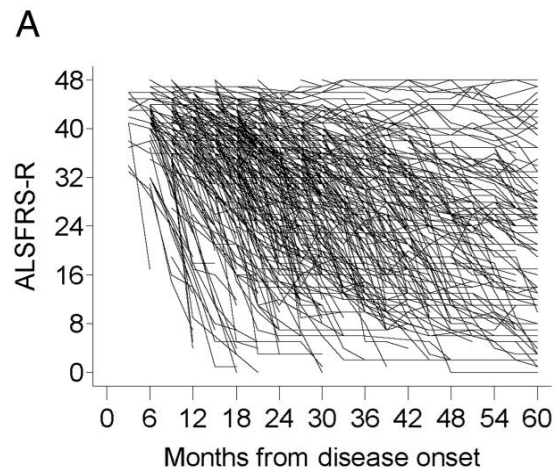
2. 食事・入浴・身支度一つ以上に出る

1. 坐位あるいは安静臥床時に出る

0. 呼吸器が必要

- 48点満点
- 次第に低下

ALSFRS-Rでみた症状の進行 のパターンは千差万別です (JaCALS)



C: 急速進行型

D: 中間型

E: S字状

F: 緩徐進行型

1-2点/3ヶ月
3-6点/9ヶ月

ALSの新規治療薬 (世界神経学会2017; 京都)

- リルゾール
- エダラボン
- Tirasemtiv (Cytokinetics)
 - 筋肉増強剤
- Masitinib+Riluzole (AB Science)
 - 神経炎症を抑える？
- メチルコバラミン
- ペランパネル
- HGF (Hepatocyte Growth Factor)
- Bosutinib (Imamura et al. 2017)
 - iPS創薬

グルタミン酸拮抗薬

Riluzole（リルテック）

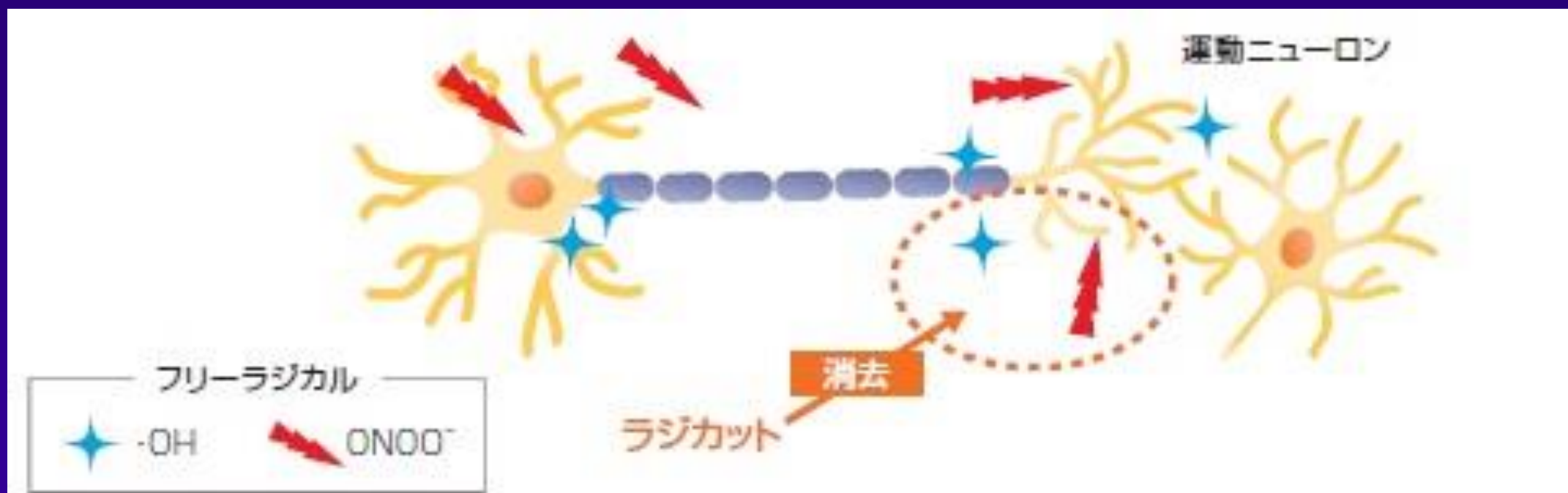
- ・ グルタミン酸放出阻害
- ・ NMDA受容体阻害
- ・ Kチャネルを開口する
- ・ 発症早期に用いる？
- ・ 約90日の延命効果があるが、症状に影響を与えない

抗酸化剤

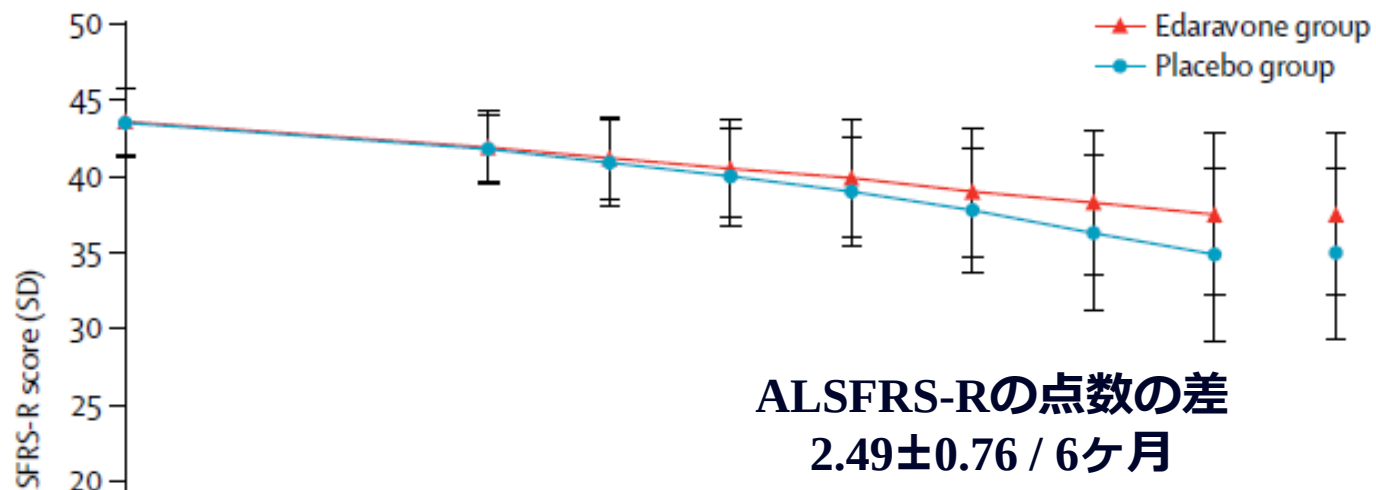
- ・ エダラボン
 - Free radical scavenger
 - RCT phase 3 completed発症後2年以内の症例でALSFRSで有意差がつく
- ・ ビタミンE
 - Slow disease progression in SOD1 mouse
 - RCT ではFRSとsurvivalで有意差なし
- ・ Aeolus 10150
 - SOD様の低分子量・抗酸化作用
 - a phase I clinical trial for ALS (sc)

エダラボン(ラジカット)の点滴治療

2週間点滴/2週間休薬



http://www.mt-pharma.co.jp/shared/show.php?url=../release/nr/2016/MTPC160620_RC.html
より引用



しかし、長期的に延命（または呼吸器につながるまでの期間）
に効果があるかは不明です

		12-week observation period				24-week double blind period				
Number of participants										
Edaravone	69	69	69	67	68	68	68	68	68	68
Placebo	68	68	67	66	65	63	63	61	66	66

Edaravone Study Group
Lancet Neurology 2017

ALSの病態にホモシステインの毒性が関係しているという論文があります

Amyotrophic Lateral Sclerosis.
2009, 1–8, iFirst article

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link

STEFANO ZOCCOLELLA¹, CATERINA BENDOTTI², ETTORE BEGHI² &
GIANCARLO LOGROSCINO³

¹*Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Medical and Neurological Sciences, Clinic of Nervous System Diseases, University of Foggia,* ²*Pharmacological Institute Mario Negri, Milan, and* ³*Department of Neurology and Psychiatry, University of Bari, Italy*

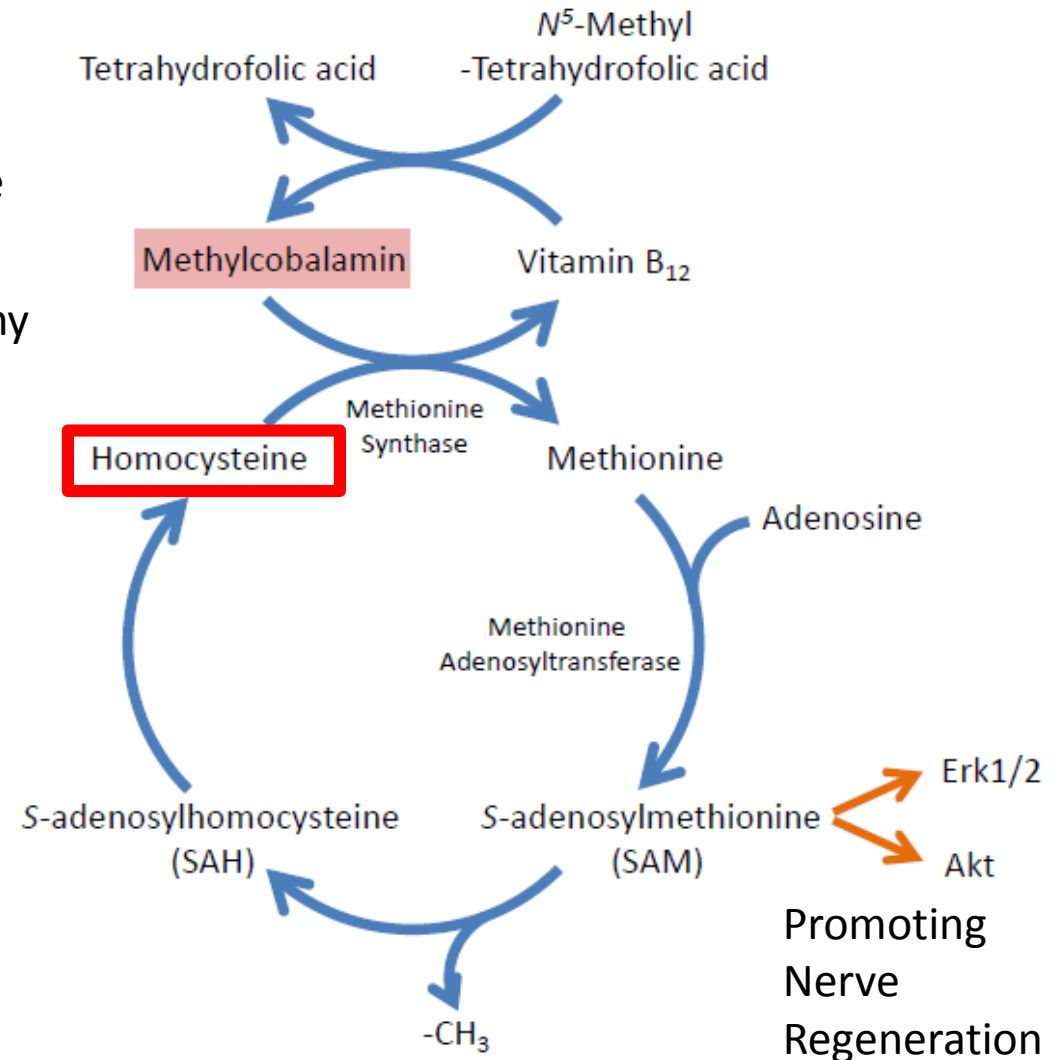
メチルコバラミン (メコバラミン)

- **Active Vitamin B12**

- Coenzyme of methionine synthase
- **Methycobal[®]**
- Medicine for peripheral neuropathy

- **Drug product**

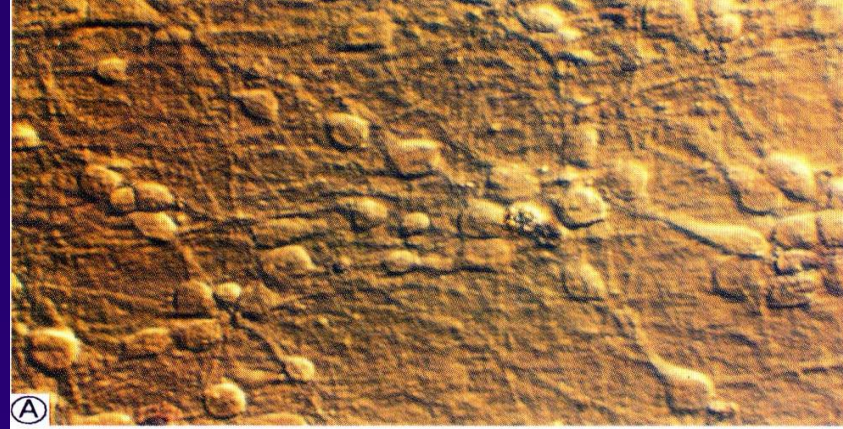
- 25 mg/vial
- Fifty fold of **Methycobal[®]** injectable solution (0.5 mg)



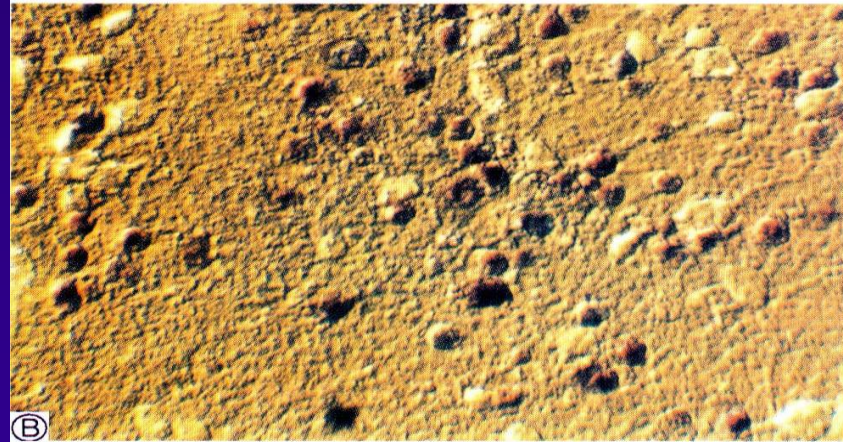
Metabolic pathway involving Methylcobalamin

大量メチルコバラミンはグルタミン酸神経毒性を抑制します

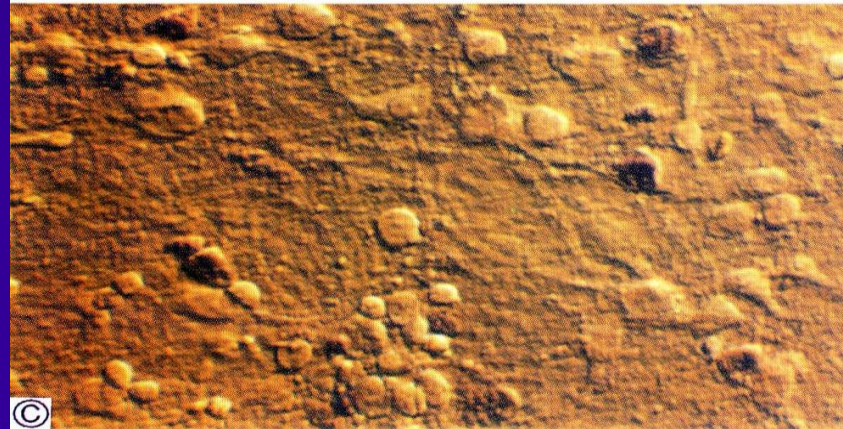
Control



Glutamate
(1mM for 10 min)
Trypan blue stain



Glutamate
+
Methylcobalamin
(10 μ M)



Akaike et al. Eur J Pharmacol. 1993 241:1-6.

SHORT REPORT

ABSTRACT: To develop a symptomatic treatment for amyotrophic lateral sclerosis, we compared the effects of ultrahigh-dose and low-dose (25 and 0.5 mg/day, intramuscularly, for 14 days) methylcobalamin on averaged compound muscle action potential amplitudes (CMAPs) in a double-blind trial. No significant changes in CMAP amplitude were found in 12 patients who had the low-dose treatment at either 2 or 4 weeks after start of treatment. By contrast, 12 patients assigned to the ultrahigh-dose group demonstrated a significant increase at 4 weeks. This method may provide a clinically useful measure to improve or retard muscle wasting, if a larger extended trial fulfills its promise.

© 1998 John Wiley & Sons, Inc. *Muscle Nerve* 21: 1775–1778, 1998

私たちはパイロット(Proof-of-concept)試験をおこない早期に投与すれば症状に進行を抑える可能性を報告しました

IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A DOUBLE-BLIND CONTROLLED STUDY

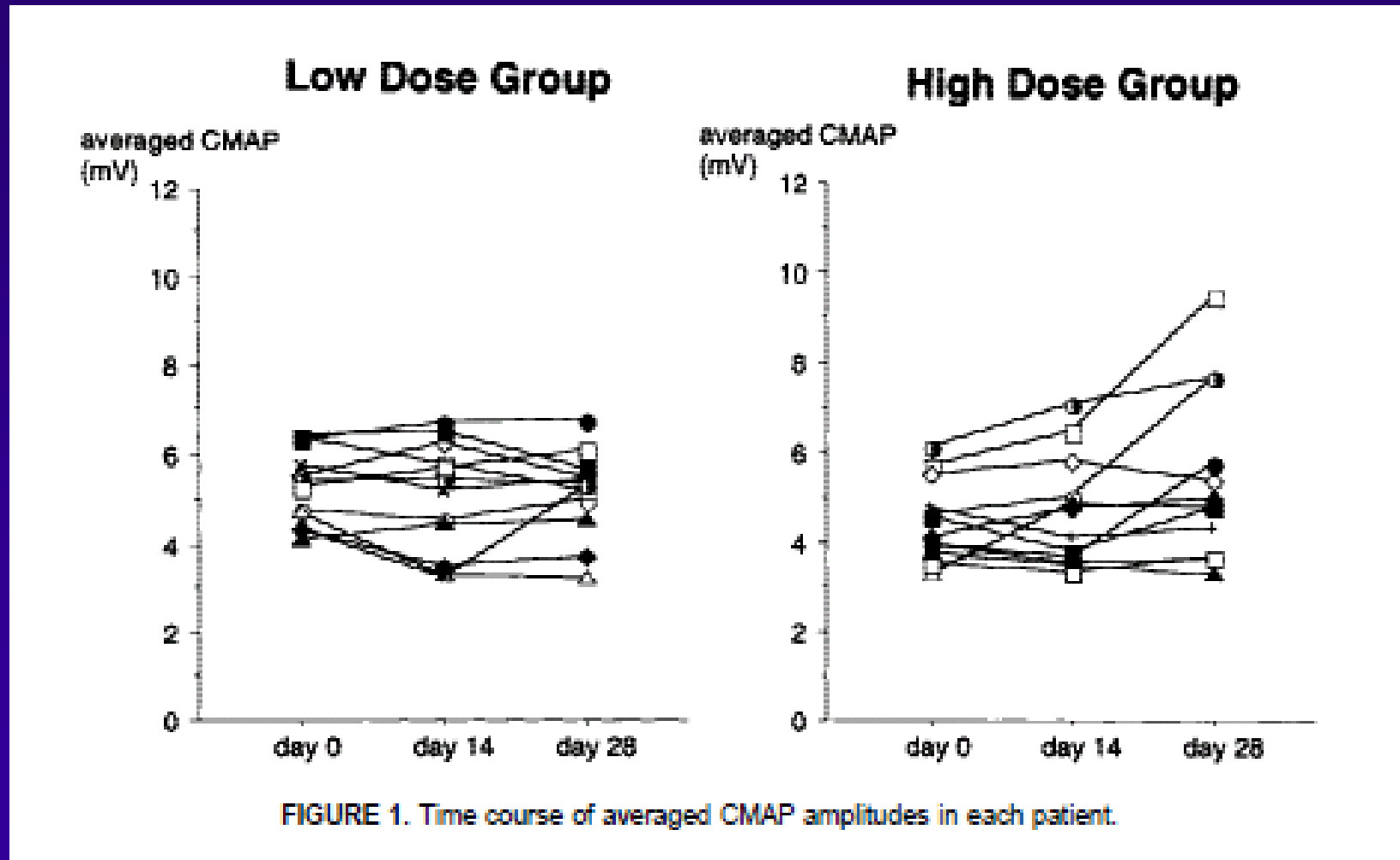
RYUJI KAJI, MD, PhD,¹ MITSUO KODAMA, MD,¹ ATSUKO IMAMURA, BS,¹ THORU HASHIDA, BS,² NOBUO KOHARA, MD,¹ MASAHIRO ISHIZU, BS,² KENNICHI INUI, PhD,² and JUN KIMURA, MD¹

Departments of ¹Neurology and ²Pharmacy, Kyoto University School of Medicine, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

Accepted 10 April 1998

- *Including early-stage ALS patients with ‘possible’ category who later met at least ‘laboratory-supported probable’ category*

高用量(25mg/day i.m.)で筋の電気活動が改善



米国での患者会HP

Methylcobalamin B12 Information / Instructions

By: ALS Worldwide



Personal Experience
Unwavering Optimism
Passionate Collaboration

Get Help Care + Support Research + Trials What's New Perspectives

Symptom Relief Medical Devices + Supports Self-Help Caregiver

Printer Friendly



February 03, 2016

About Methyl B12

By: ALS Worldwide

RELATED ARTICLES

Methylcobalamin B12 Information /
Instructions

[Back to Care and Support](#)

[◀ Previous](#) [Next ▶](#)



"I learned
Chinese A
contact in
set up a Si
treatment
was daily
(Vitamin B12)

I have been



Prescription

A prescription is required from a physician for either pre-filled syringes of Methylcobalamin B12 or a re-injectable vial shipped with 30 or more single-use 1" SQ syringes.

Intramuscular Injection

1. One injection daily in AM after meal.
2. Any excess methyl-B₁₂ not bound to receptors will be filtered from the blood by the kidneys and excreted into the urine within 30-45 minutes after the injection which may cause urine to be pink or reddish.

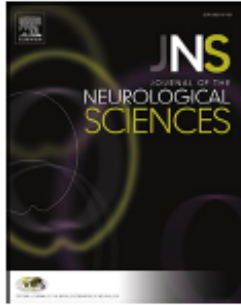
米国Harvard大のCudkowicz教授の外来では新規患者の約2分の1の方がこの治療法を選んでいるそうです

thighs,
ore

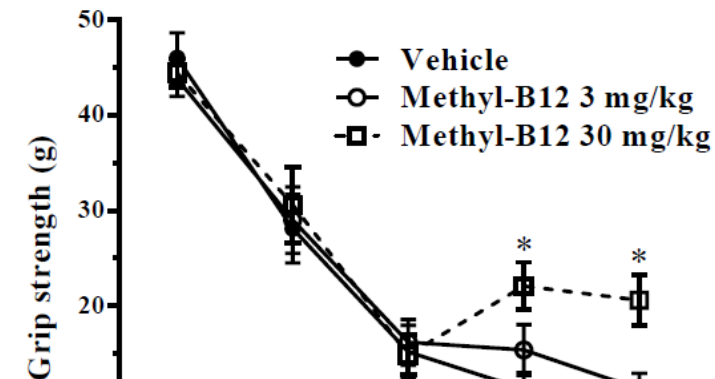


Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis

Ken Ikeda^a, Yasuo Iwasaki^a, Ryuji Kaji^{b,*}^a Department of Neurology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan^b Department of Neurology, Tokushima University School of Medicine, Tokushima, Japan

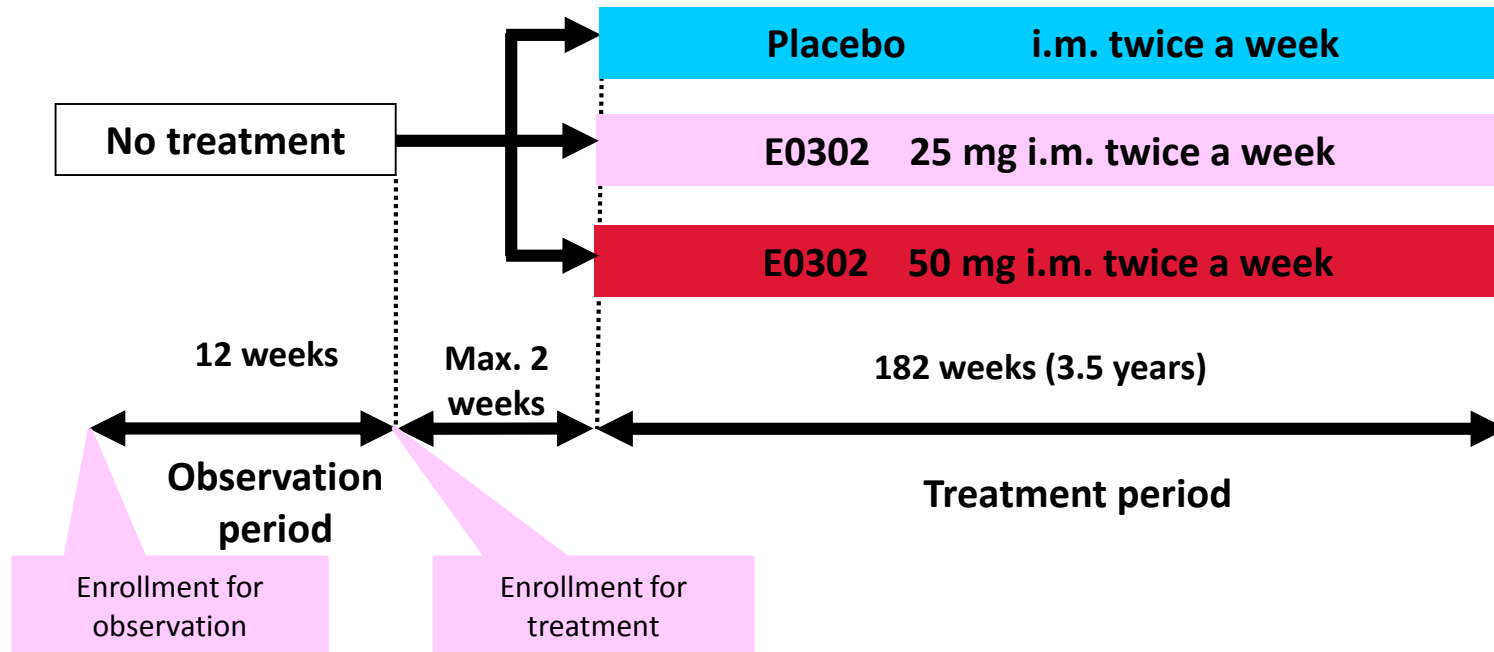
孤発性ALSと同じTDP-43の蓄積を示すwobbler mouseモデルでも筋力を回復しました



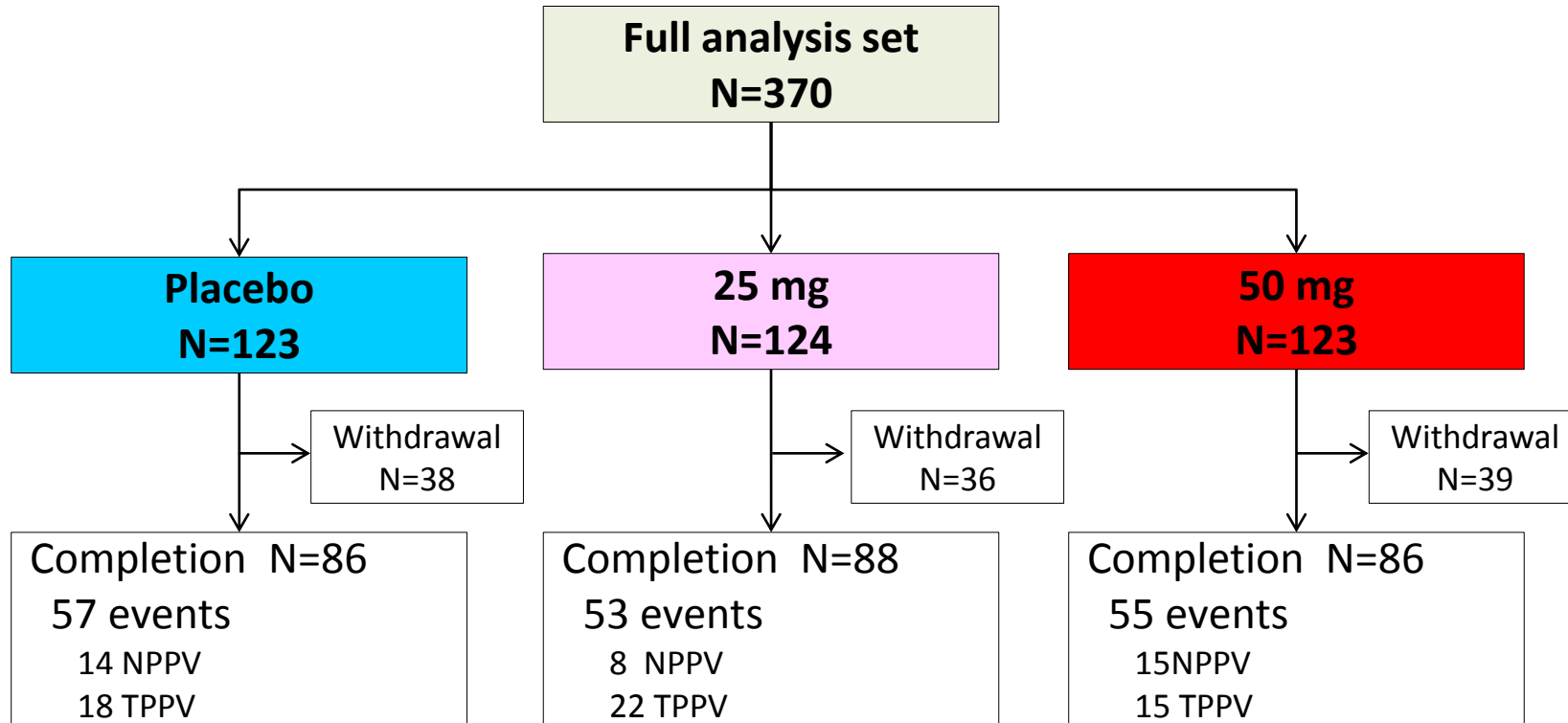
Weeks after treatment

2・3相試験 (761 試験)

- ▶ **エントリー基準**
 - ▶ 観察期3ヶ月間でALDFRS-Rの変化が1-3点
 - ▶ 発症後3年以内
- ▶ **1次評価項目**
 - ▶ 生存期間または呼吸器につながるまでの期間
 - ▶ ALSFRS-R スコアの変化量



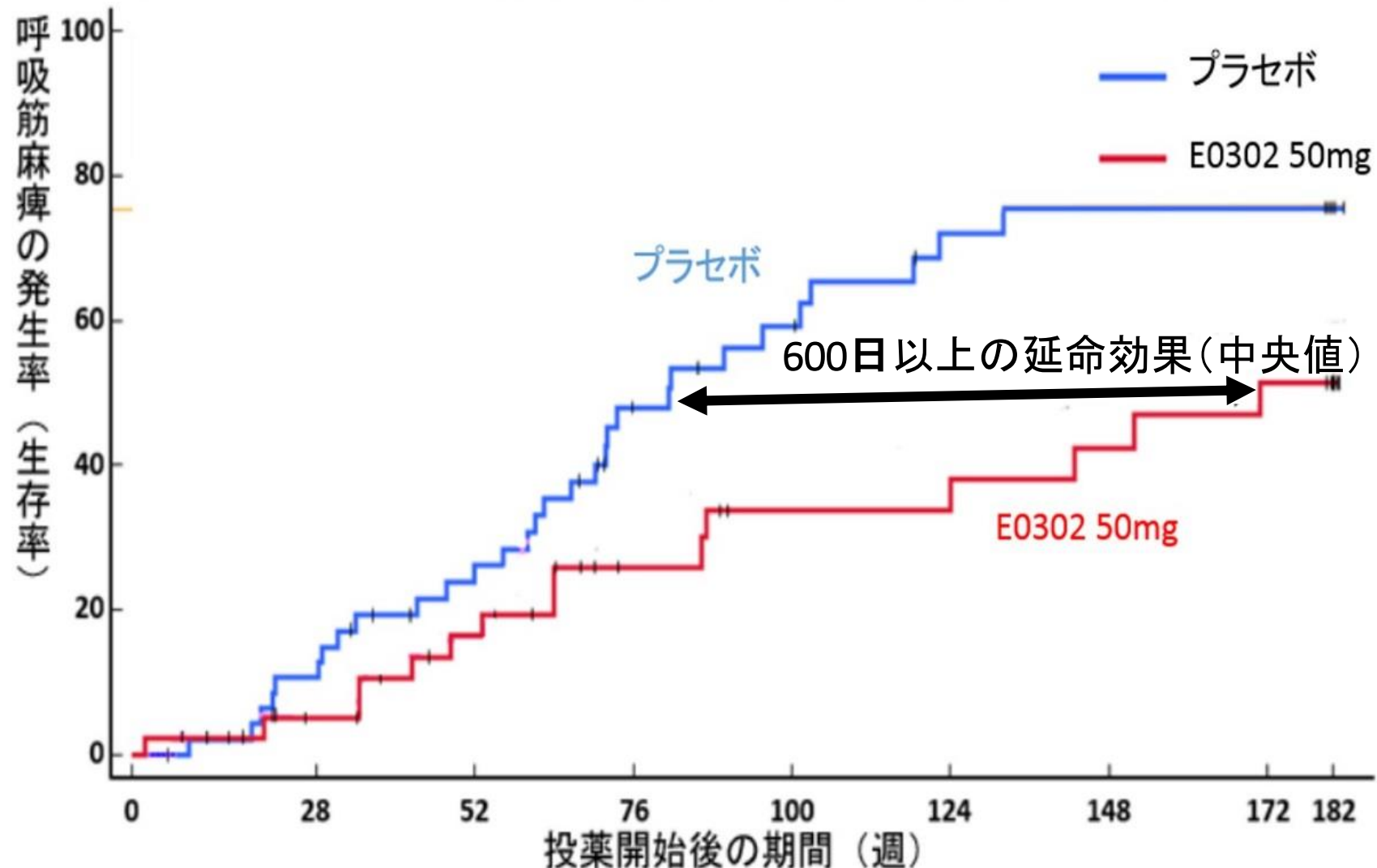
結果: Patients for Analysis



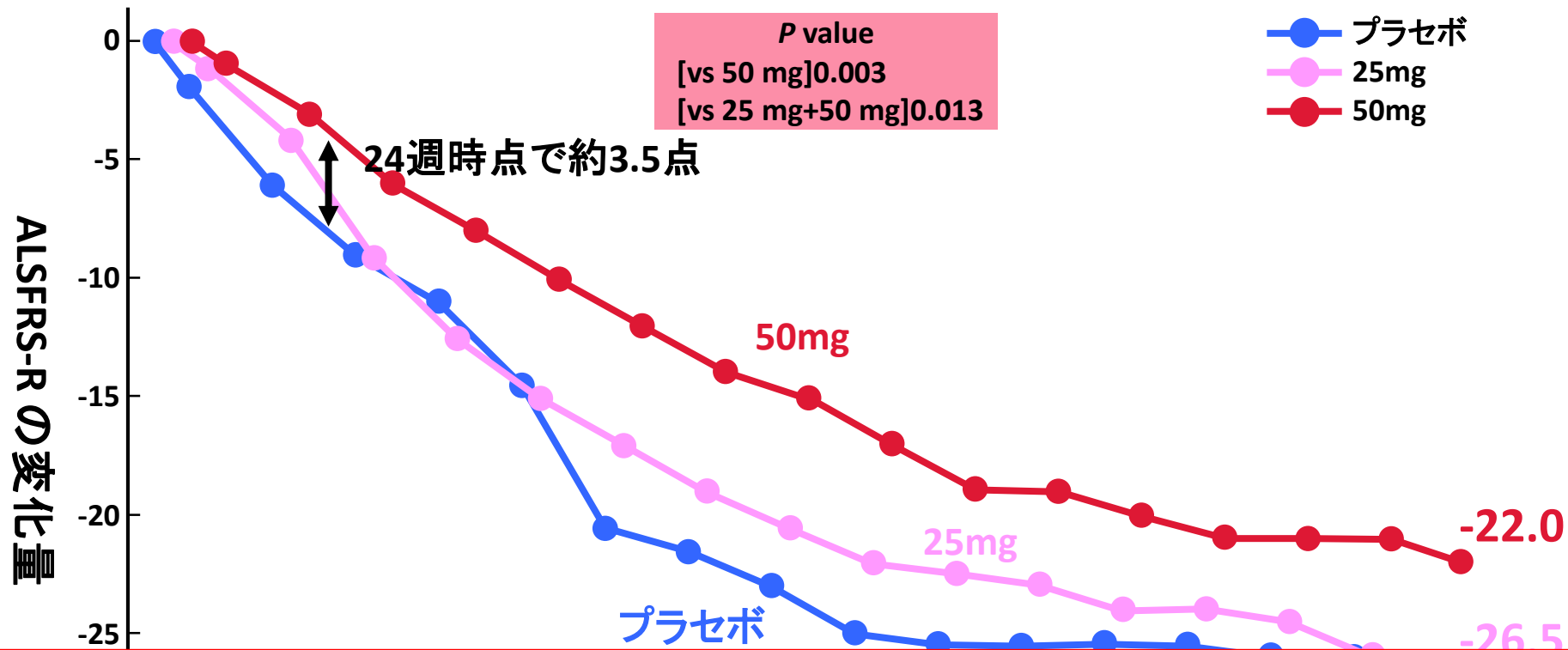
副作用は重篤なものはまったくみられませんでした、
残念ながら、全体では各群間に有意差は見られませんでした

しかし、発症後1年以内にエントリーした143例では 著明な延命効果がみられました

第2相試験(761)の結果 (発症後1年以内の症例の部分解析 エーザイ株; Kaji et al. Neurology 2015)



発症後1年以内にエントリーした143例での解析では
ALSFRS-R スコアも著明に改善しました。



この時点でエーザイ(株)が承認申請を行いましたが
部分解析であるため承認されませんでした

経過時間 (week)

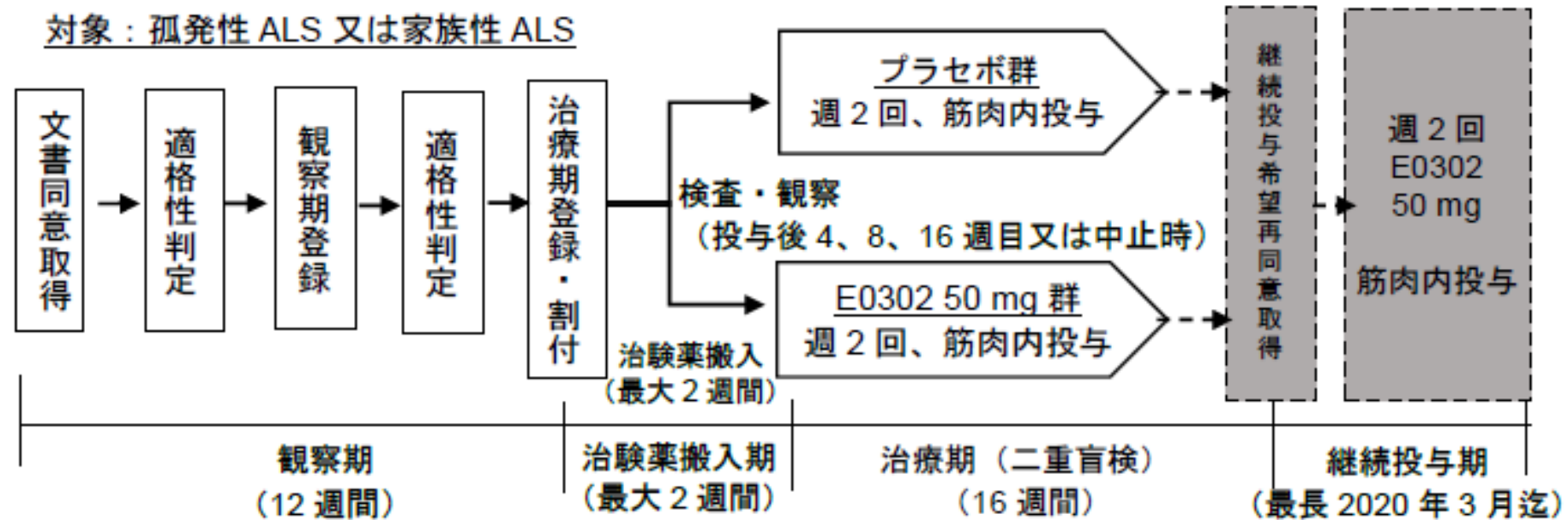
【高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験(763)】

—JETALS—

目標被験者数:128例(各群64例)

治験実施予定期間:2017年10月～2020年3月

症例登録予定期間:2017年10月～2019年9月



わが国の研究助成機関AMEDが3億円をサポート

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た患者
- (2)同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- (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と診断された患者
- (4)観察期開始時において発症後1年以内の患者
- (5)観察期間(12週間)中に、ALSFRS-Rの合計点数が1～2点低下した患者
- (6)ALSの重症度基準で重症度1度又は2度の患者
- (7)外来通院が可能な患者

除外基準

- (1)気管切開を施行している患者
- (2)非侵襲的呼吸補助装置を装着したことのある患者
- (3)%FVCが60%以下の患者
- (4)慢性閉塞性肺疾患(COPD)を有する患者
- (5)ビタミンB12欠乏に基づく神経症状のある患者
- (6)同意取得前4週間以内にエダラボンを使用している患者
- (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・中止した患者
- (8)認知機能障害を有する患者
- (9)妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- (10)重篤な呼吸器疾患、心血管疾患又は肝腎疾患を有する患者
- (11)悪性腫瘍を有する患者
- (12)同意取得前12週以内に他の治験に参加していた患者
- (13)薬物アレルギーのある患者
- (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

本試験(763試験)の特色

- ✓ 国の機関(AMED)が3年間で3億円負担する医師主導治験
- ✓ 世界で始めてAwaji早期診断基準が使われる
- ✓ 最長7ヶ月たてば必ず実薬が投与され、継続される
- ✓ しかも継続期には自己注射がみとめられる
- ✓ エダラボンを用いたひとでも1ヶ月たてばエントリー可能
- ✓ 試験期間での投与(週2回筋注)は最寄の治験参加施設でも可能
- ✓ 治験参加施設は患者さんのニーズに応じてさらに追加予定
- ✓ 成功すれば、生存(または呼吸器なしの)期間を600日以上延長し、症状の進行も抑える最初の治療薬になる

JETALS

さらに追加施設を検討中！



皆様、どうかよろしくご参加の検討をお願いいたします

【問合せ先】

徳島大学病院 治験調整事務局

〒770-8503 徳島市蔵本町2丁目50-1

TEL: 088-633-9658 FAX: 088-633-7311

E-mail: chousei763@umin.ac.jp