

平成 29 年 11 月 7 日

PRESS
RELEASE国立大学法人
徳島大学

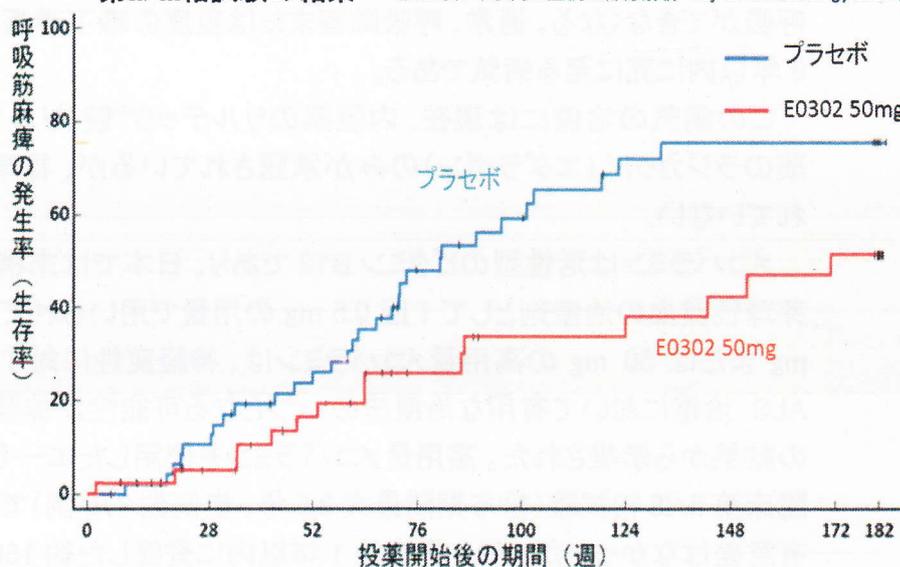
高用量 E0302 の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験

—ALS の平均余命の延長が期待される高用量メコバラミン製剤の医師主導治験開始—

発症後 3～4 年で呼吸筋麻痺をきたす難病の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の平均余命 (呼吸補助装置の装着あるいは死亡までの期間) を 600 日以上延長させる可能性のある製剤の承認に向けた第Ⅲ相試験が始まる。これまでの臨床試験では副作用は比較的少ない。本治験では 4 か月の試験期間を経たのち、条件に合う治験参加者に対して実薬が供給される。

第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果

(発症後 1 年以内の症例の部分解析 Kaji et al. Neurology 2015 改編)



(報道概要)

徳島大学病院は ALS に対する高用量 E0302 投与の医師主導治験を平成 29 年 11 月 7 日より開始した。

研究開発代表者 (本学大学院医歯薬学研究部医科学部門内科系臨床神経科学分野梶龍児教授) は、ALS 患者において E0302 (高用量メコバラミン筋注) により罹患肢の筋活動電位を増大させることを見出し、ALS の動物モデルでも有効性を確認した。またエーザイ株式会社は、発症後 3 年以内の患者に対する国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (投与期間最大 3.5 年、症例数 370 例) を実施した。全体集団として有意差はなかったが、発症後 1 年以内の約 150 例の部分解析では、メコバラミン 25 mg, 50 mg 群はプラセボに比べて用量依存的に生存期間 (呼吸補助装置の装着あるいは死亡までの期間) を延長し症状の進行を抑制し、とくに 50 mg 群ではプラセボ群に比べて 600 日以上の生存期間を延長した¹⁾。エーザイ株式会社は、当該試験結果を基に E0302 の承認申請を行ったが、医薬品医療機器総合機構から申請パッケージが不十分であるとの見解を受け、承認申請を取り下

げ²⁾、開発を断念した。今回、研究開発代表者は、当該試験にて有効性が示唆された部分集団(発症後1年以内の症例)に対する医師主導治験を行う。

1) 第67回米国神経学会(American Academy of Neurology: AAN)年次総会(Kaji et al. (2015) Neurology, 84 (14) supp P7.060)、第56回日本神経学会学術大会

2) 2016年3月22日申請取り下げリリース、2015年5月27日承認申請リリース

【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ある。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る。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ある。

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るが、標準治療はまだ確立されていない。

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0.5mgの用量で用いられている。一方、1回25mgまたは50mg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なかったが、ALS発症後1年以内に登録した約150人(メコバラミン25mg群:48例、50mg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50mg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かった。

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た。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50mgの治療を継続することを可能とした。

【治験の概要】

この治験では、128名のALS患者を対象にE0302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。この4か月の投薬期間を終えた患者に、E0302を継続して供給する。

【治験の意義】

本治療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る。

【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

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する。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、治療期登録例とする。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 回筋注を続ける。

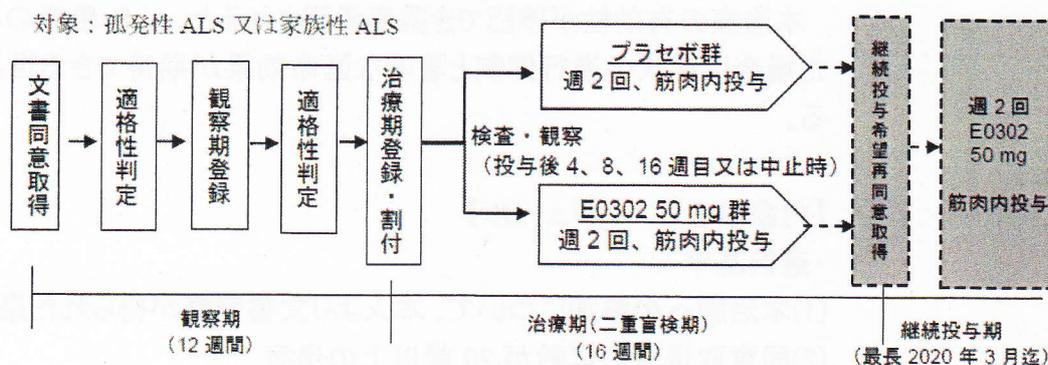


図 治験スケジュール

【治験参加の方法】

本治験での目標症例数は128例で、すでに本学病院神経内科に通院中の方、他医療機関からの紹介などにより本院を受診した方、今後、本院を受診する予定の一般の方が対象である。他にも全国の18施設が本治験を開始予定である。募集期間は2019年9月まで、または症例数が目標に達するまでである。参加期間は、治験への参加に最初に同意してから約7か月、あるいは、継続供給を受ける場合は2020年3月までを予定している。

本治験での治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るが、治験に必要な検査のほとんどが患者負担となり、取り決めが行われている。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る。

【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、筋萎縮が進行する。嚥下障害、呼吸障害も呈し死にいたる。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る。
- ・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ある。大量投与による ALS への有効性が期待されている。
- ・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る。
- ・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。

【注意事項】

報道の解禁時間は平成29年11月8日(水)午前0時(日本時間)です。

部局名 徳島大学病院

責任者 病院長 永廣 信治

<患者さんからの治験に関するお問合せ先>

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

<報道関係からの取材に関するお問合せ先>

徳島大学病院 総務課広報・企画係

〒770-8503 徳島市蔵本町 2 丁目 50-1

TEL:088-633-7463 FAX:088-633-7009

E-mail: bsoumuss1@tokushima-u.ac.jp