

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 —

AMED(日本医療研究開発機構)研究 代表者 梶 龍兒  
徳島大学特命教授/国立病院機構宇多野病院 院長

# 德島大学病院



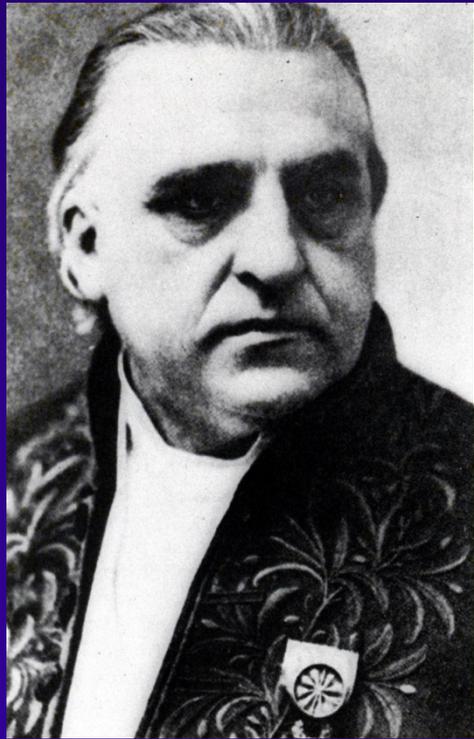
# 国立病院機構 宇多野病院



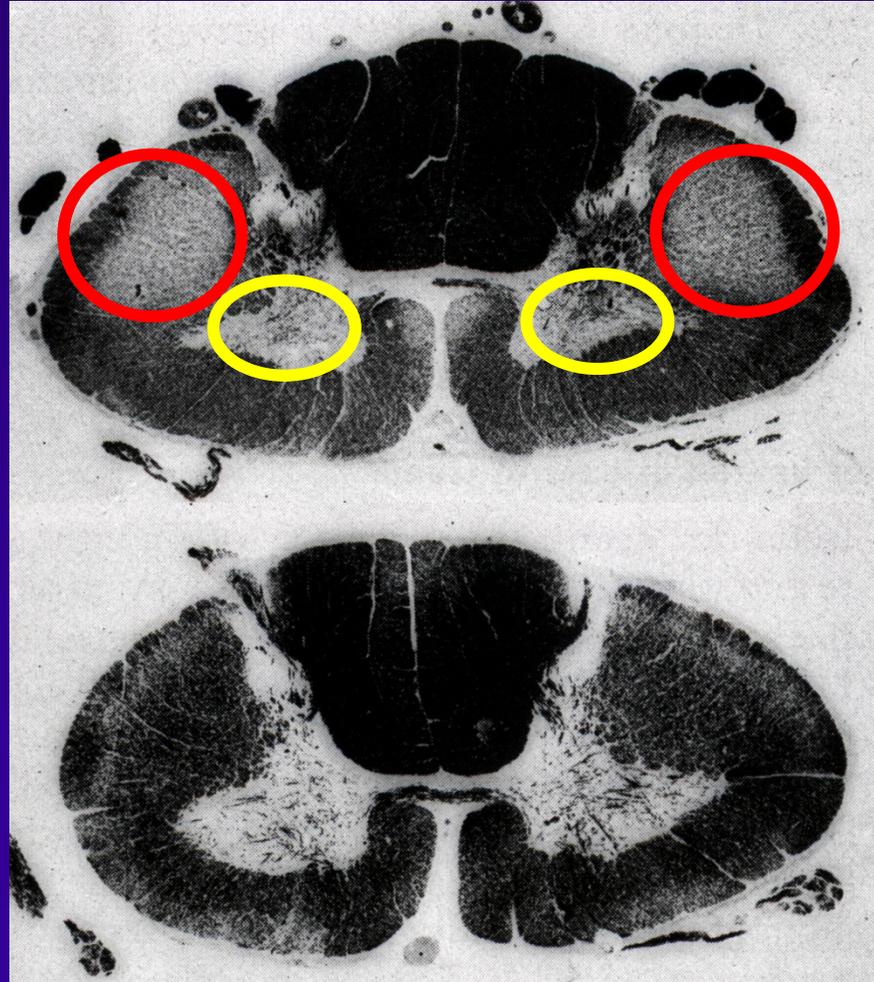
100年の歴史を持つ慢性期病院  
病床数 380

# 筋萎縮性側索硬化症

## Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)



JM Charcot 1891



## ALSと筋萎縮・ピクツキ（線維性筋収縮）

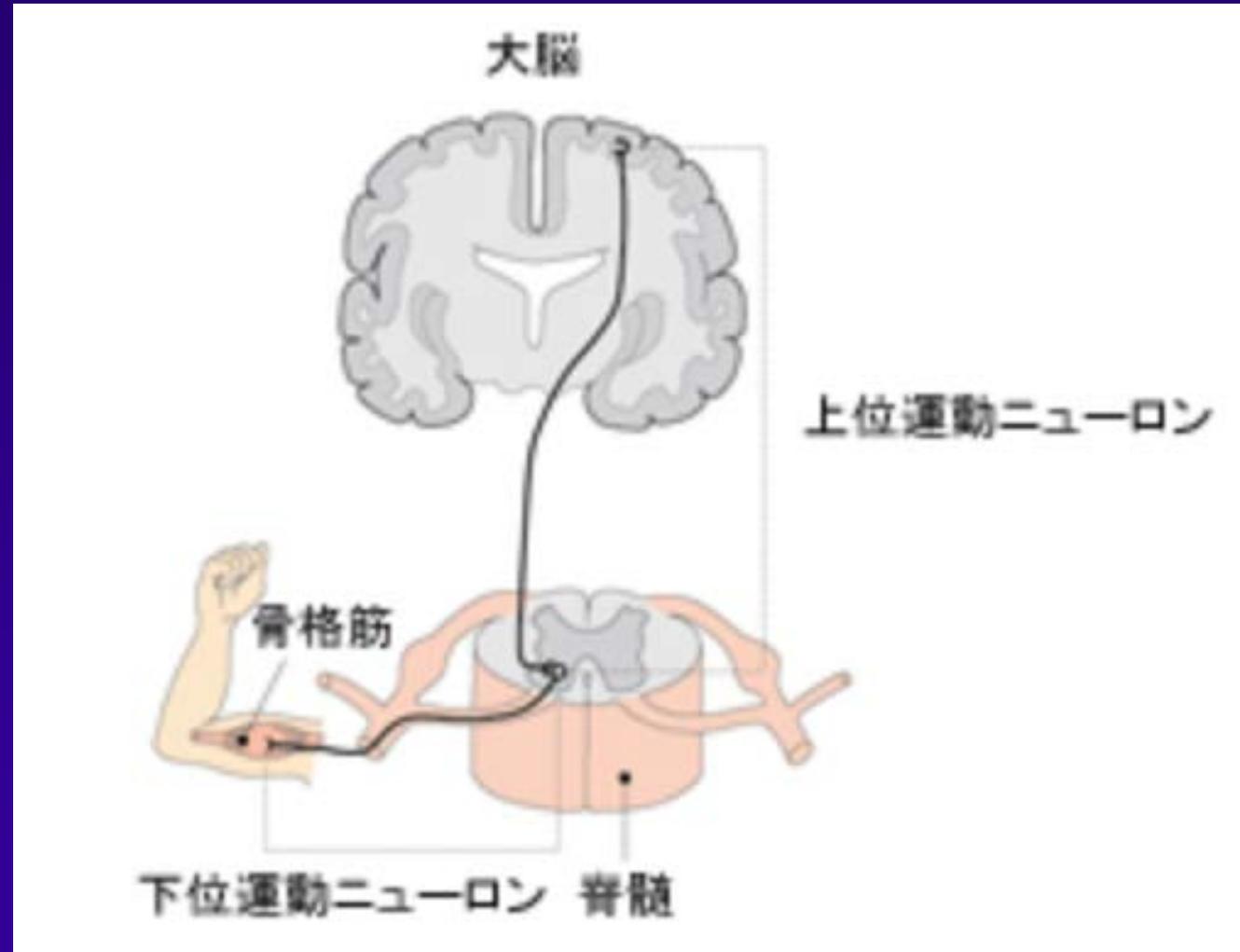


平均約3年で呼吸筋の麻痺をきたし  
呼吸器につながらなければ死に至る難病



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は上位と下位の運動神経細胞が障害される病気です



# ALSはなぜおこる？

- ・ **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(活性酸素;フリーラジカル)による毒性**
  - エダラボンの作用機序
- ・ **ホモシステイン毒性**
  - 活性酸素による運動神経末端のシナプス伝達効率低下を増悪させる  
(*Bukharaeva et al. Frontiers in Cellular Neuroscience 2015*)
- ・ **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**
- ・ **炎症機転**

[Modify Search](#)

[Start Over](#)



全世界でも現在実施されている治験・臨床試験はわずか29

Applied Filters:  Recruiting  Interventional  Phase 2  Phase 3

List

By Topic

On Map

Search Details

← Hide Filters

Download

Subscribe to RSS

Filters

Apply

Clear

Status

Recruitment ⓘ:

Not yet recruiting

Showing: 1-2 of 29 studies 100 studies per page

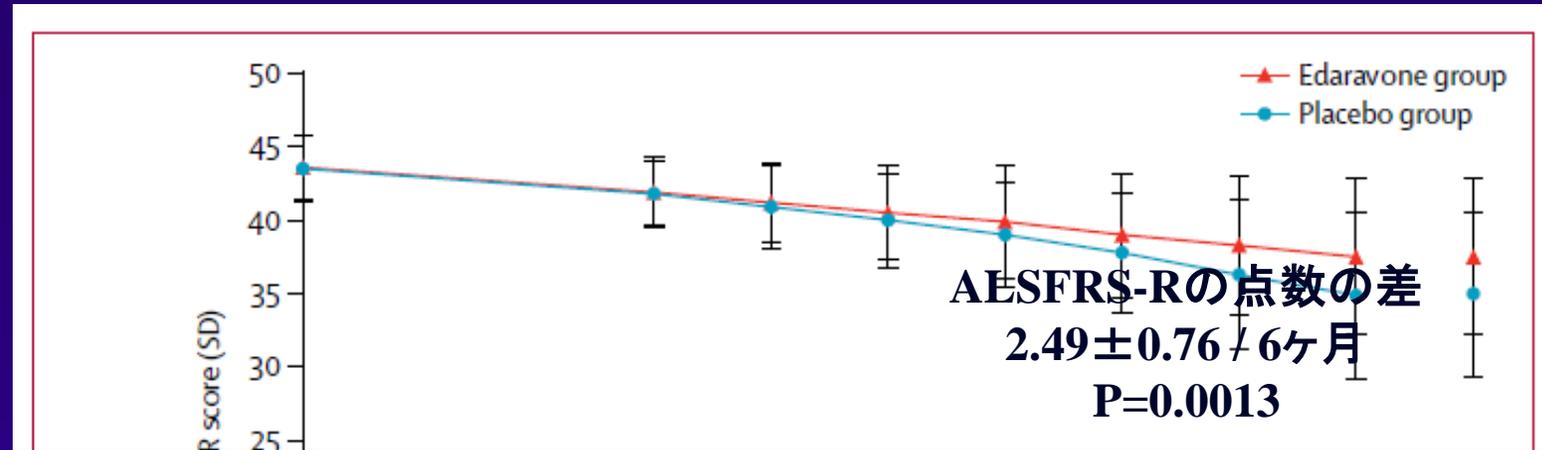
Show/Hide Columns

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">A Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of CK-2127107 in Patients With Amyotrophic Lateral</a>	<ul style="list-style-type: none"><li>Amyotrophic Lateral Sclerosis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Drug: CK-2127107</li><li>Drug: Placebo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>St. Joseph's Hospital and Medical Center - Barrow Neurological</li></ul>

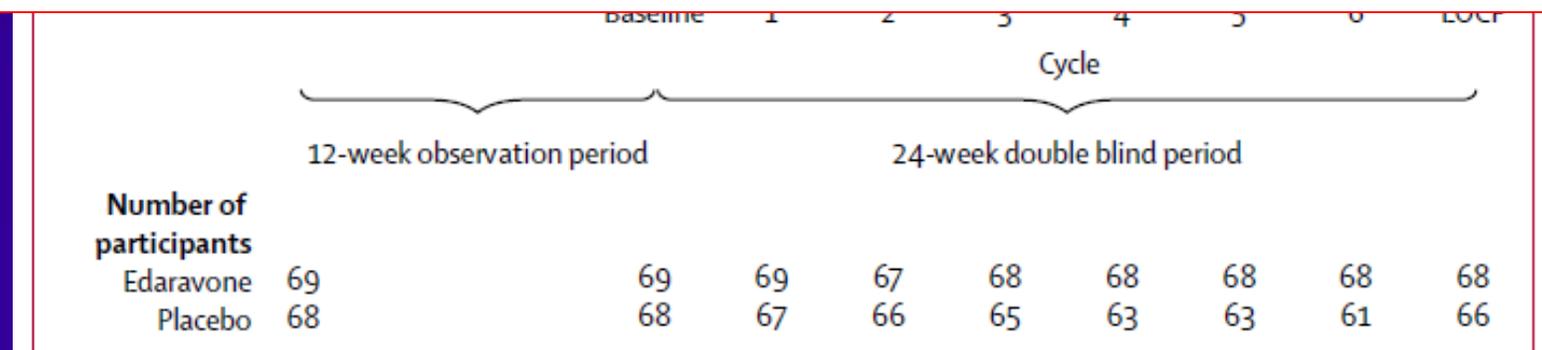
# ALSの新規治療薬(2018年9月時点)

- リルゾール (承認済み)
  - 平均余命を約90日延長するも、症状には影響を与えない
- エダラボン (承認済み)
  - ALSの症状改善、平均余命については不明
- **メチルコバラミン大量筋注** (本治験;承認に向けた第3相)
- MSC(間葉系幹細胞)髄注 韓国で承認 ALSの症状改善 (韓国に滞在必要)
- **ALSの抗体治療** (滋賀医科大学)
- ペランパネル(抗てんかん薬) 東京医科大学 治験第2相
- ボスチニブ(Imamura et al. 2017) 京都大学 治験準備中 - iPS創薬
- 治験薬X 慶応大学 治験準備中- iPS創薬
- HGF (Hepatocyte Growth Factor; 肝細胞増殖因子) 東北大学 治験第2相
- Tirasemtiv (Cytokinetics) 筋肉増強剤、米国で治験 結果は不明
- Masitinib+Riluzole (AB Science) 神経炎症を抑える? 欧州で治験

エダラボン(ラジカット)は一部のALS患者において半年間で症状のスコア(ALSFRS-R)を48点中約2.5点改善:企業により承認申請され、認可を受けた(2015)



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



Edaravone Study Group  
 Lancet Neurology 2017

海外も含めてこれまで100種類以上の薬剤  
がALSに対して治験

リルゾールとエダラボンを除いてすべて失敗

Lou Gehrig (1903-1941)



なぜ？

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

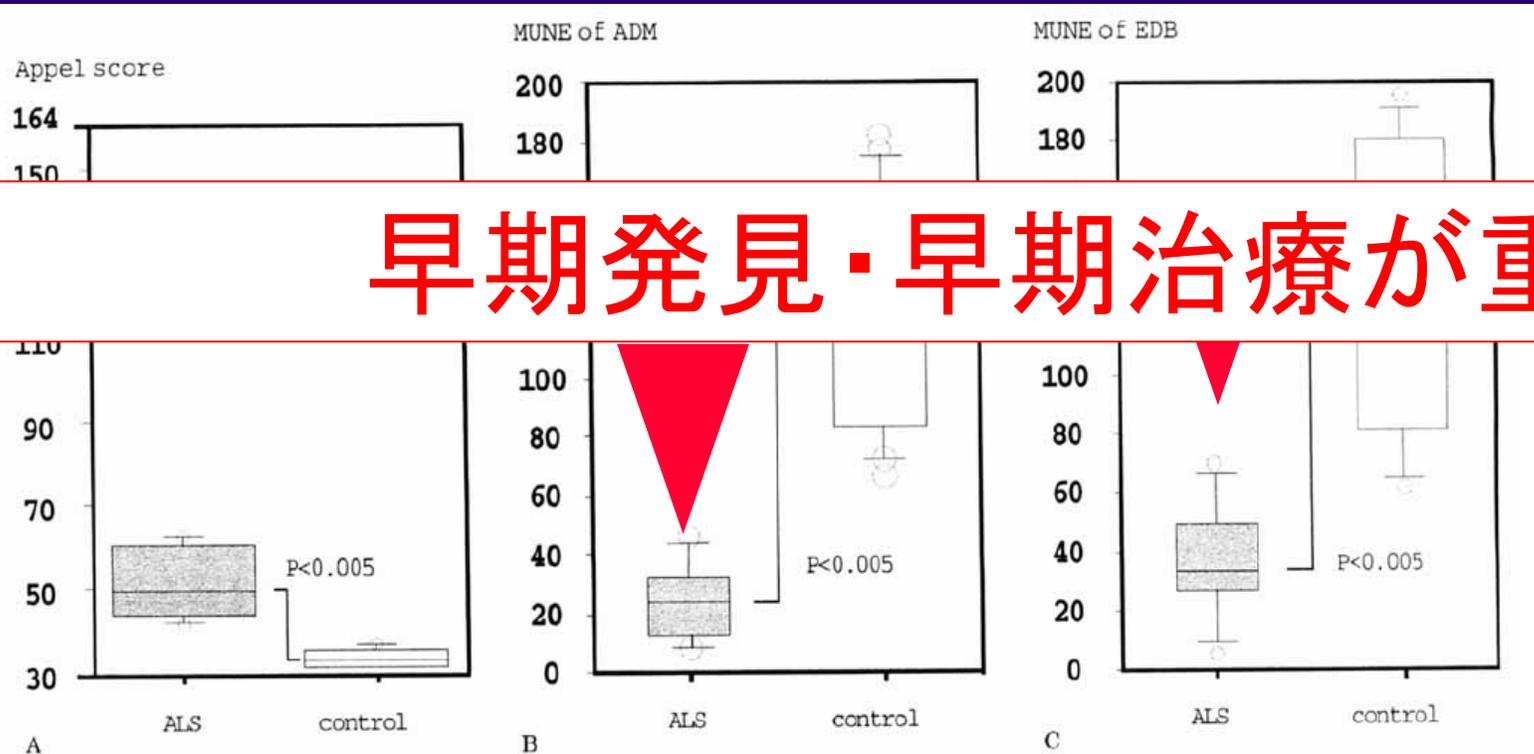


Figure 2. Appel scores (A) and MUNE of ADM (B) and EDB (C) muscles in the ALS and control groups. Each box with upper and lower bars indicates 10%, 25%, 50%, 75%, and 90% of the data obtained. Shaded and open boxes indicate data from the ALS and control patients, respectively. Nonparametric comparison 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 <sup>a</sup>, Reinhard Dengler <sup>b</sup>, Andrew Eisen <sup>c</sup>, John D. England <sup>d</sup>,  
Ryuji Kaji <sup>e</sup>, Jun Kimura <sup>f</sup>, Kerry Mills <sup>g</sup>, Hiroshi Mitsumoto <sup>h</sup>,  
Hiroyuki Nodera <sup>i</sup>, Jeren

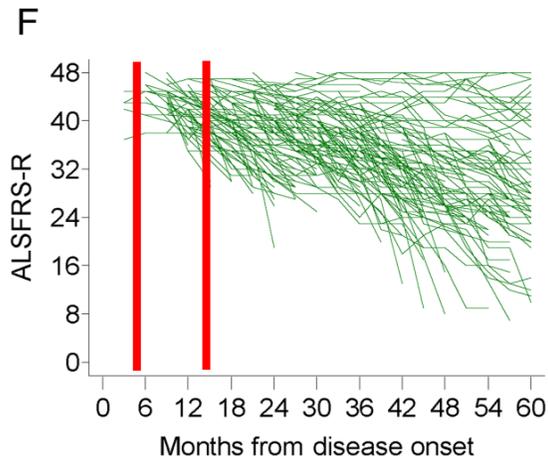
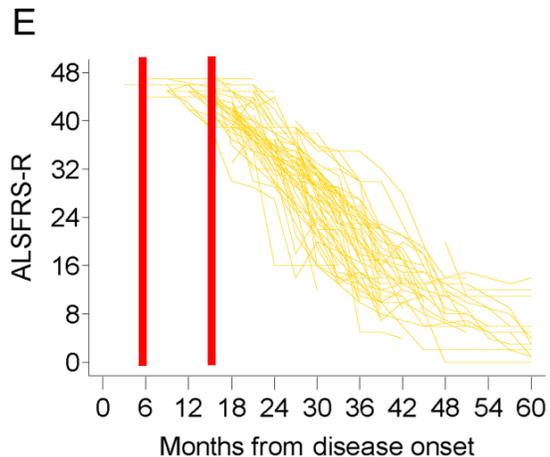
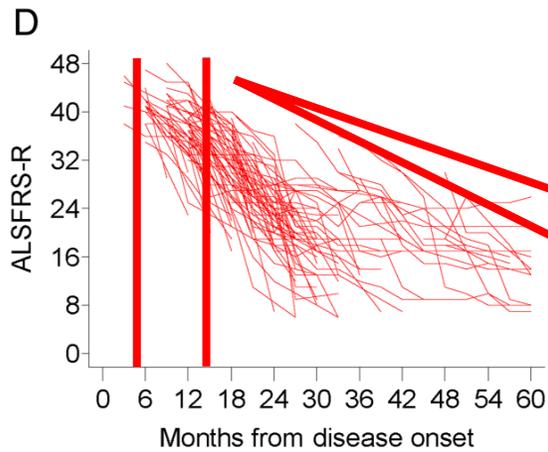
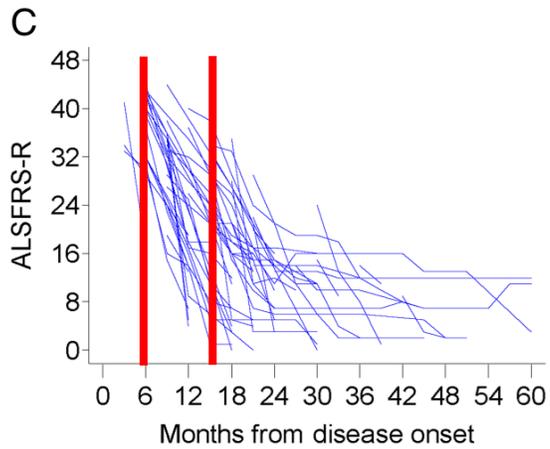
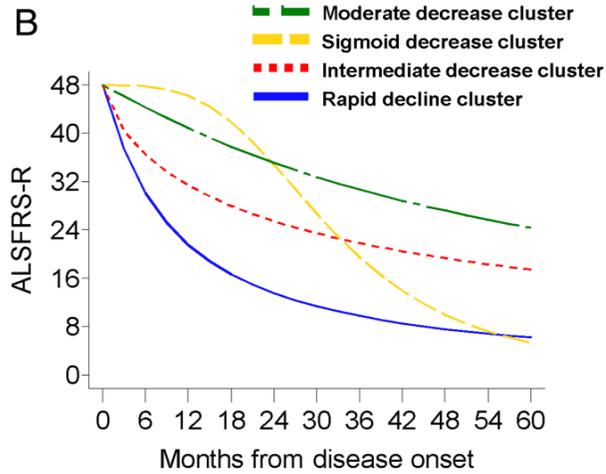
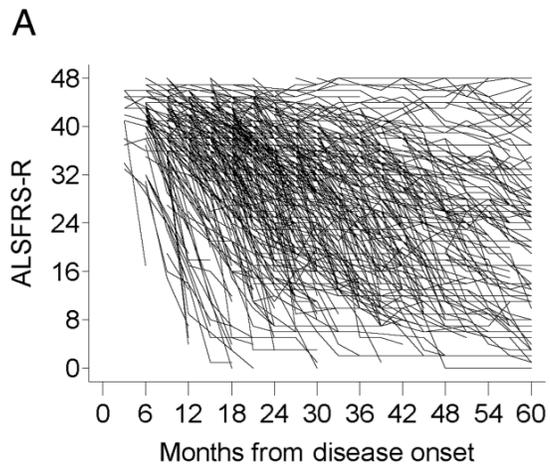
この基準はその後世界中で追試され、これを用い  
れば、精確にしかも従来よりも約6ヶ月早く診断で  
きることがわかっています。

<sup>g</sup> D

<sup>k</sup> Department of Neurology, Royal London H



# ALSの症状の指標 (ALS-FRS-R; 48点満点) 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



# なぜ大量メチルコバラミン筋注か？

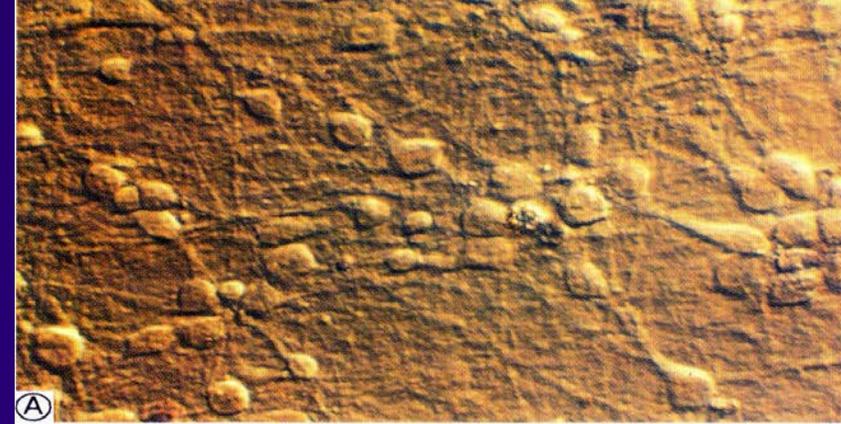


亀山正邦先生(1924～2013)

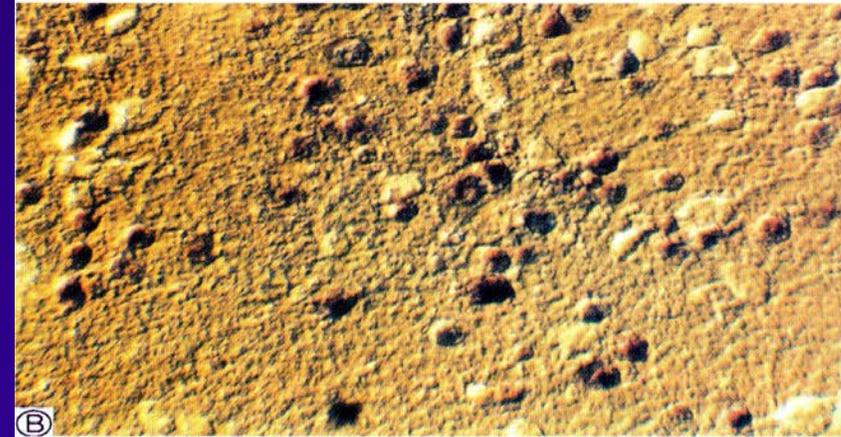
‘高用量のメチルコバラミンは  
ALSのピクツキ(fasciculation)を減  
少させる’

# 大量メチルコバラミンはグルタミン酸神経毒性も抑制します

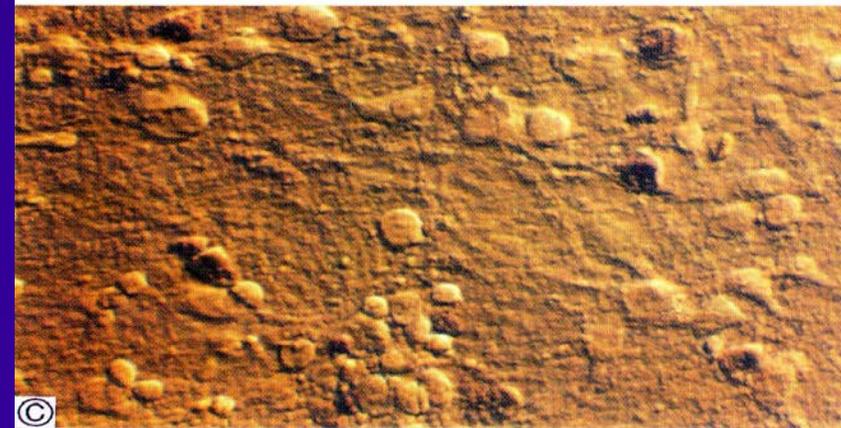
Control



Glutamate  
(1mM for 10 min)  
Trypan blue stain



Glutamate  
+  
Methylcobalamin  
(10  $\mu$ M)



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

# 大量メチルコバラミン（メコバラミン）

## ● ビタミンB12の活性型

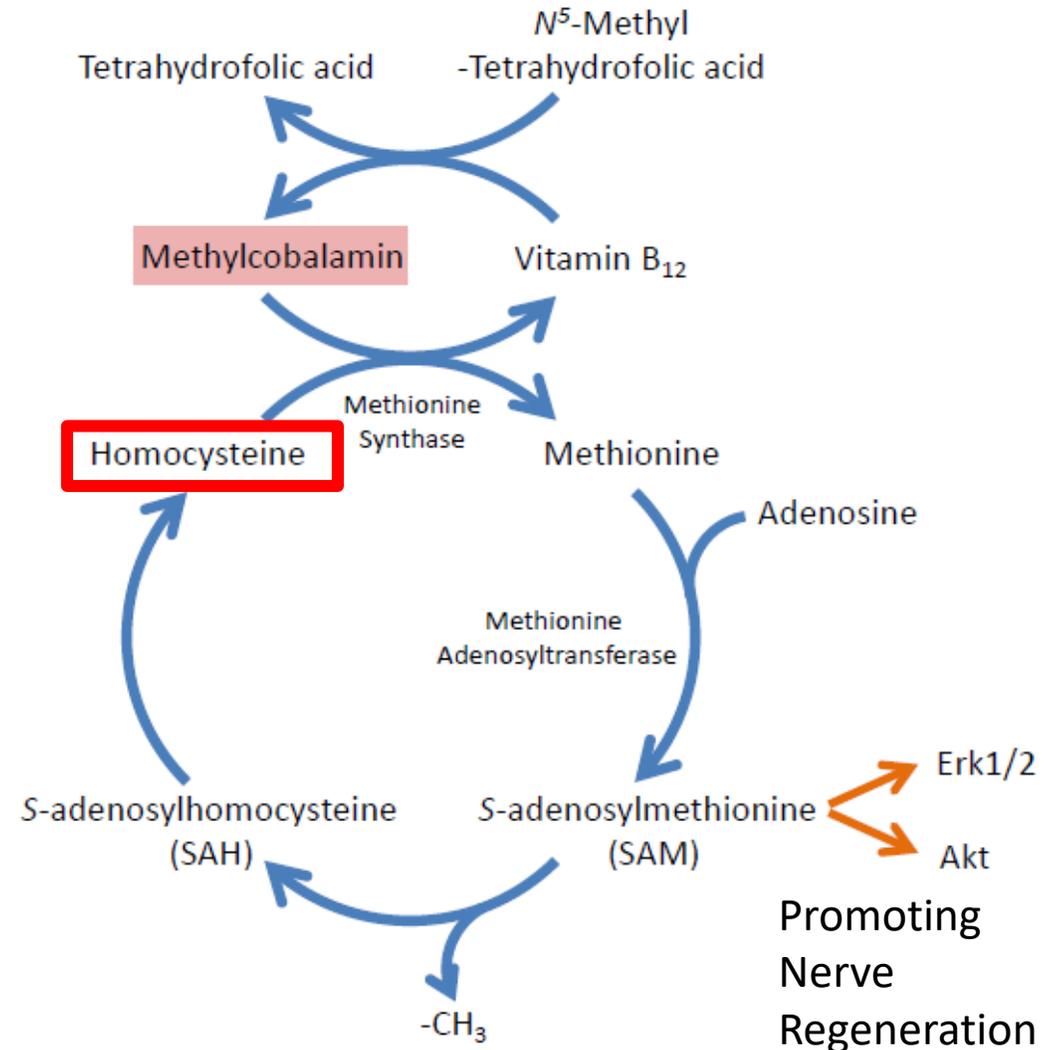
- メチオニン合成酵素のコエンザイム
- 商品名 メチコバール®
- 末梢神経障害の治療薬
- 0.5mgを用いる
- 経口摂取では胃の内因子が必要となるため大量に吸収されない

## 本治験で用いる注射薬

- 25 mg/vialx2 50mg
- 通常のメチコバール®注の100倍
- 週2回筋肉注射

## ● 単にビタミン欠乏を補う作用とは異なる

- 有害物質ホモシステインの解毒作用？



Metabolic pathway involving Methylcobalamin

私たちはパイロット(Proof-of-concept)試験を行い  
 早期に投与すれば症状の進行を抑える可能性を報告しました

ment. By contrast, 12 patients assigned to the thrice-daily-dose group demonstrated a significant increase at 4 weeks. This method may provide a clinically useful measure to increase or extend muscle wasting, if a longer

**EFFEC  
 METHY  
 MUSC  
 IN AM  
 SCLER  
 CONF**

RYUJI KAJI, I  
 THORU HASH  
 KENNICHI INI

Departments c  
 Shogoin, Saky

Accepted 10 Apr

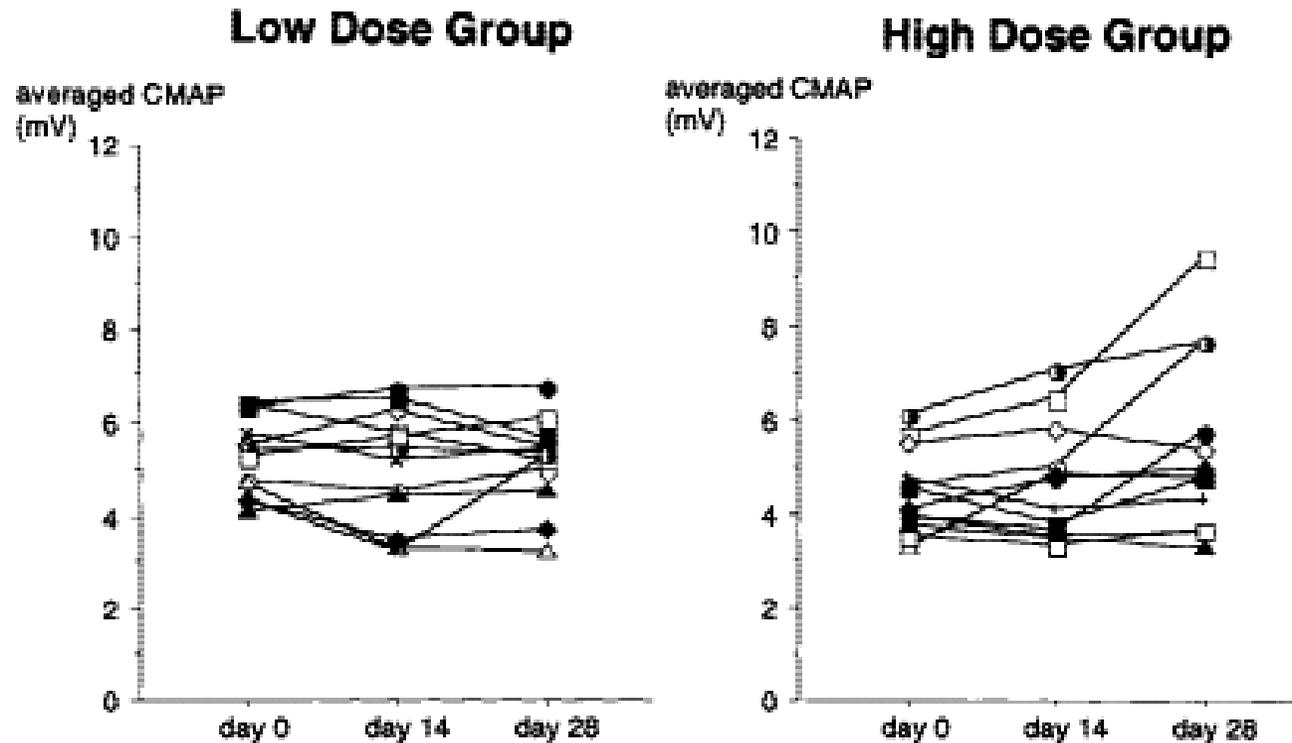
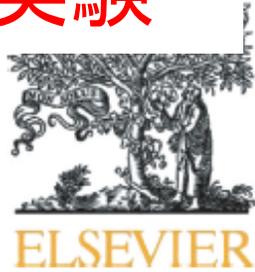


FIGURE 1. Time course of averaged CMAP amplitudes in each patient.

高用量(25mg/day i.m.)で筋の電気活動が改善

# 動物実験



Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jns](http://www.elsevier.com/locate/jns)

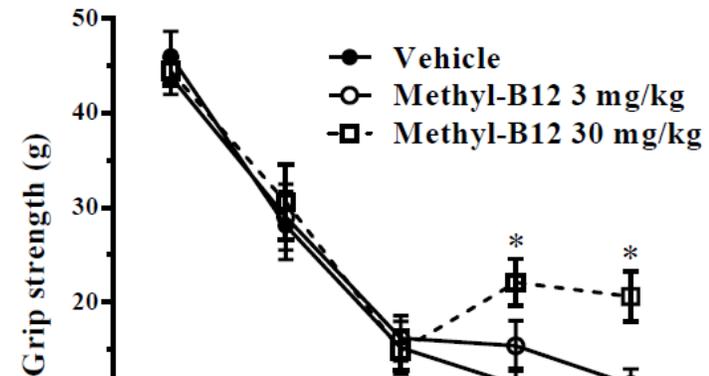


## Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis

Ken Ikeda <sup>a</sup>, Yasuo Iwasaki <sup>a</sup>, Ryuji Kaji <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Department of Neurology, Tokushima University School of Medicine, Tokushima, Japan



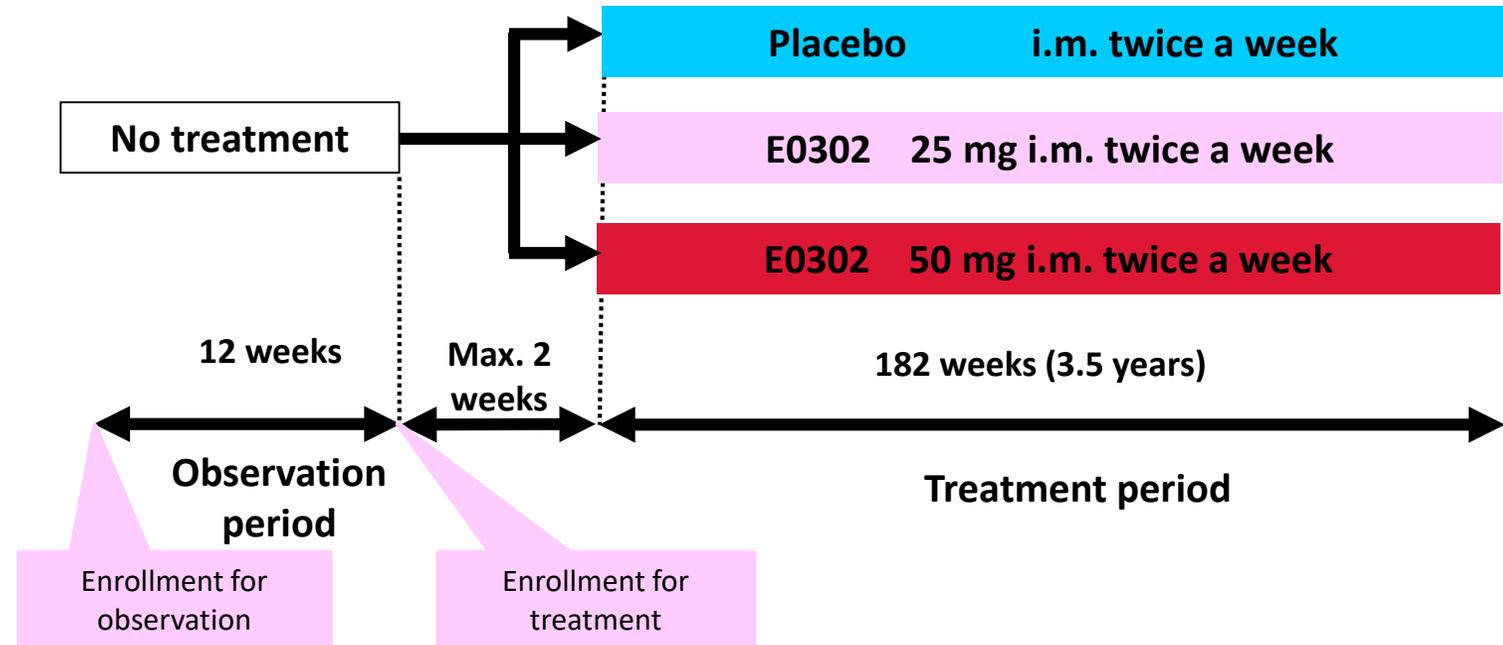
孤発性ALSと同じTDP-43の蓄積を示すwobbler mouseモデルでも筋力を回復しました



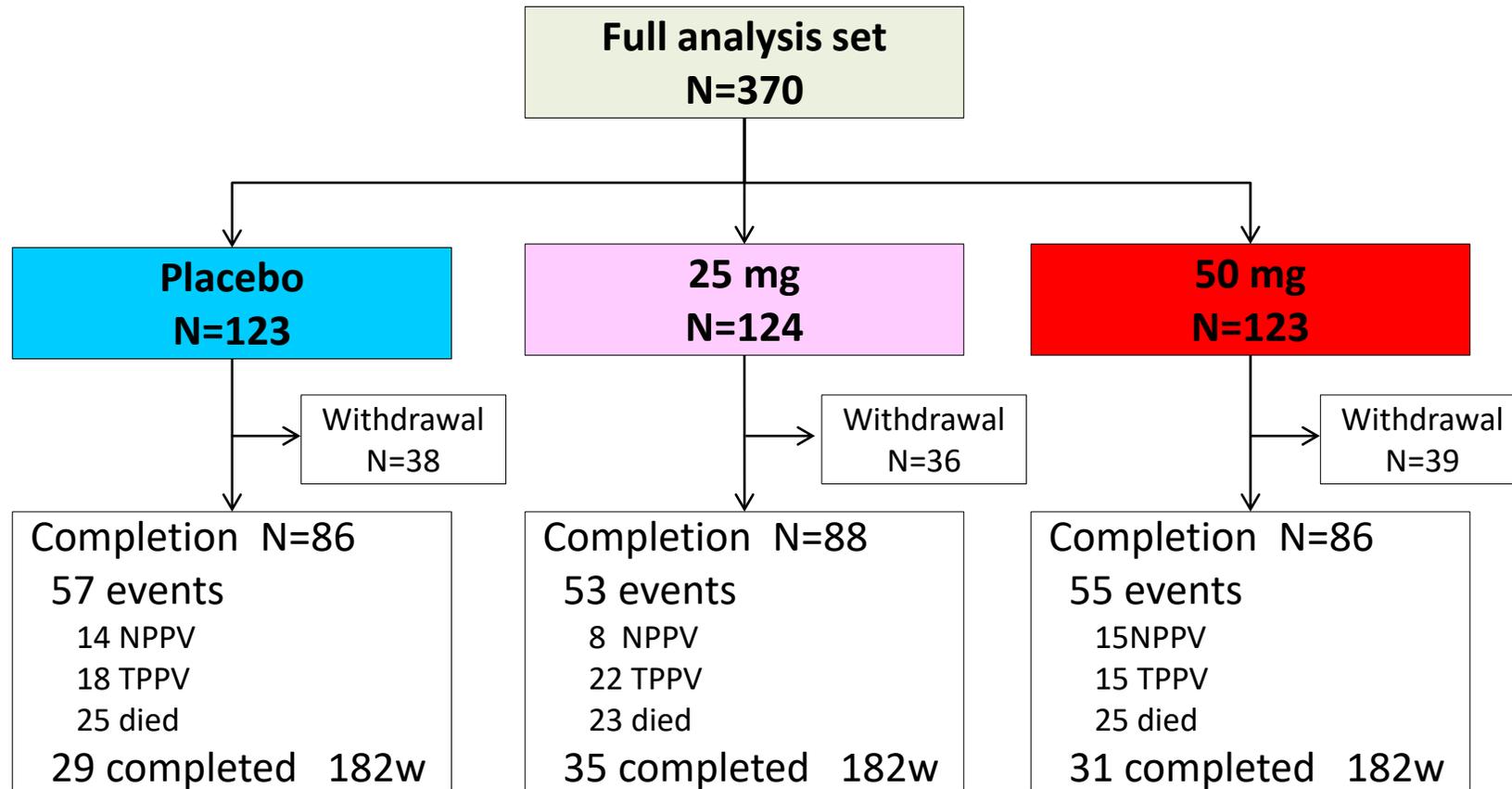
Weeks after treatment

# 第2相試験 (761 試験) 企業治験 (知財は徳島大学)

- ▶ エントリー基準
  - ▶ 観察期3ヶ月間でALSFRS-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
  - ▶ 症状スコア(ALSFRS-R)の変化量



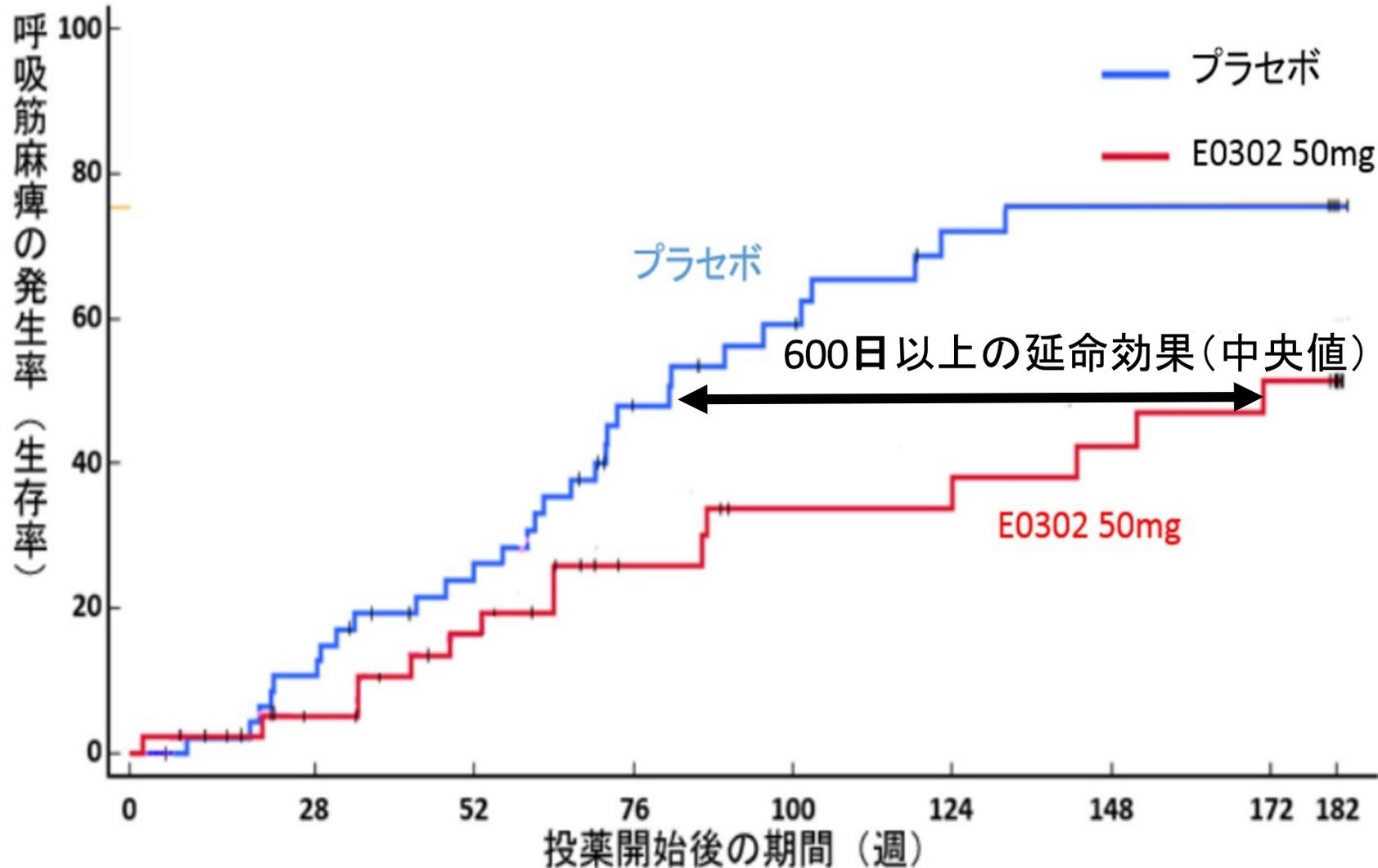
# 結果: Patients for Analysis



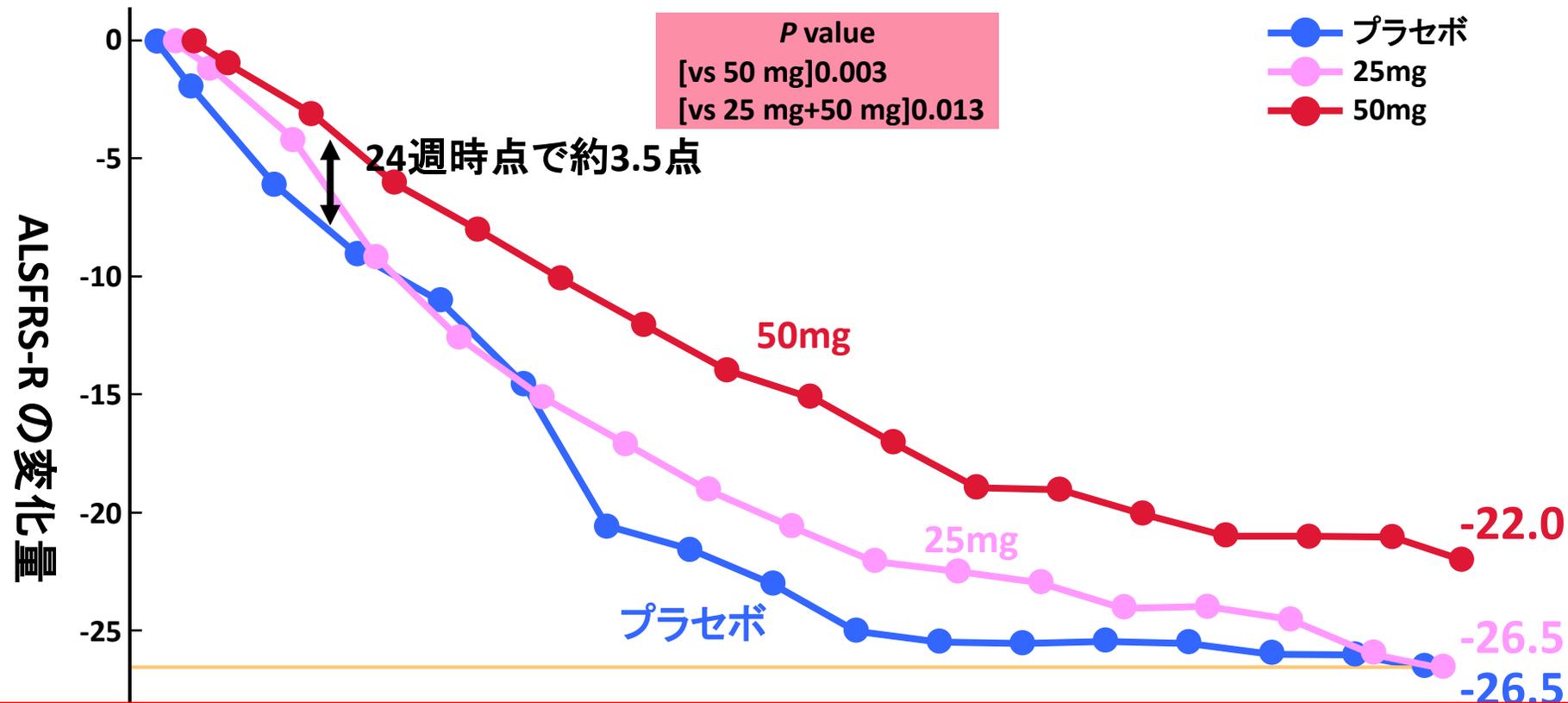
副作用は重篤なものはまったくみられませんでした、  
残念ながら、全体では各群間に有意差は見られませんでした

# 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。



この時点で企業(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

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)

## 概要と特色

治験調整医師

和泉 唯信

徳島大学神経内科

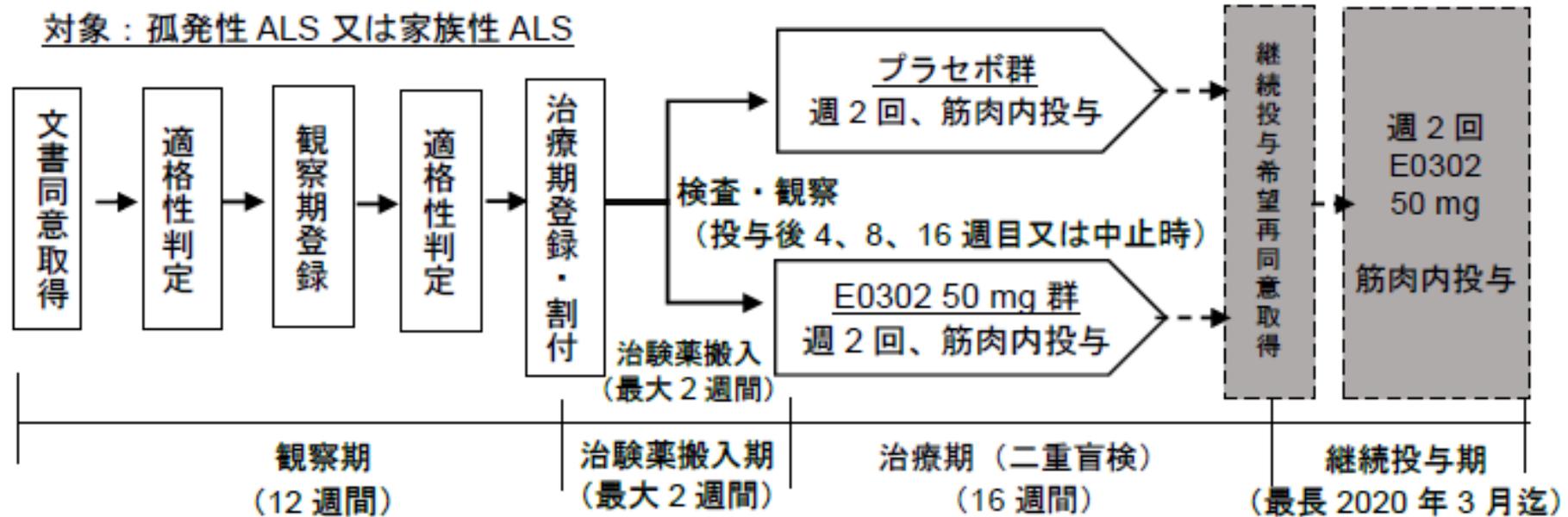
# 【高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験(763)】

## — JETALS 医師主導治験

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 日本医療研究開発機構(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

# 本治験の特色(組み入れ)

発症後1年以内の患者に限定

ALSかな?と思ったら参加施設へ

ALSは早期診断されていないことが少なくない。

世界で初めて治験において診断基準にUpdated Awaji基準を採用し  
早期診断をはかる。

# 本治験の特色（併用薬）

先行薬との併用が可能

内服薬のリルゾールとは全期間を通じて併用が可能。

点滴薬のエダラボンとは継続投与期は併用可能。

# 本治験の特色（メチルコバラミン）

既存薬とは異なる投与方法

重篤な副作用はなく極めて安全

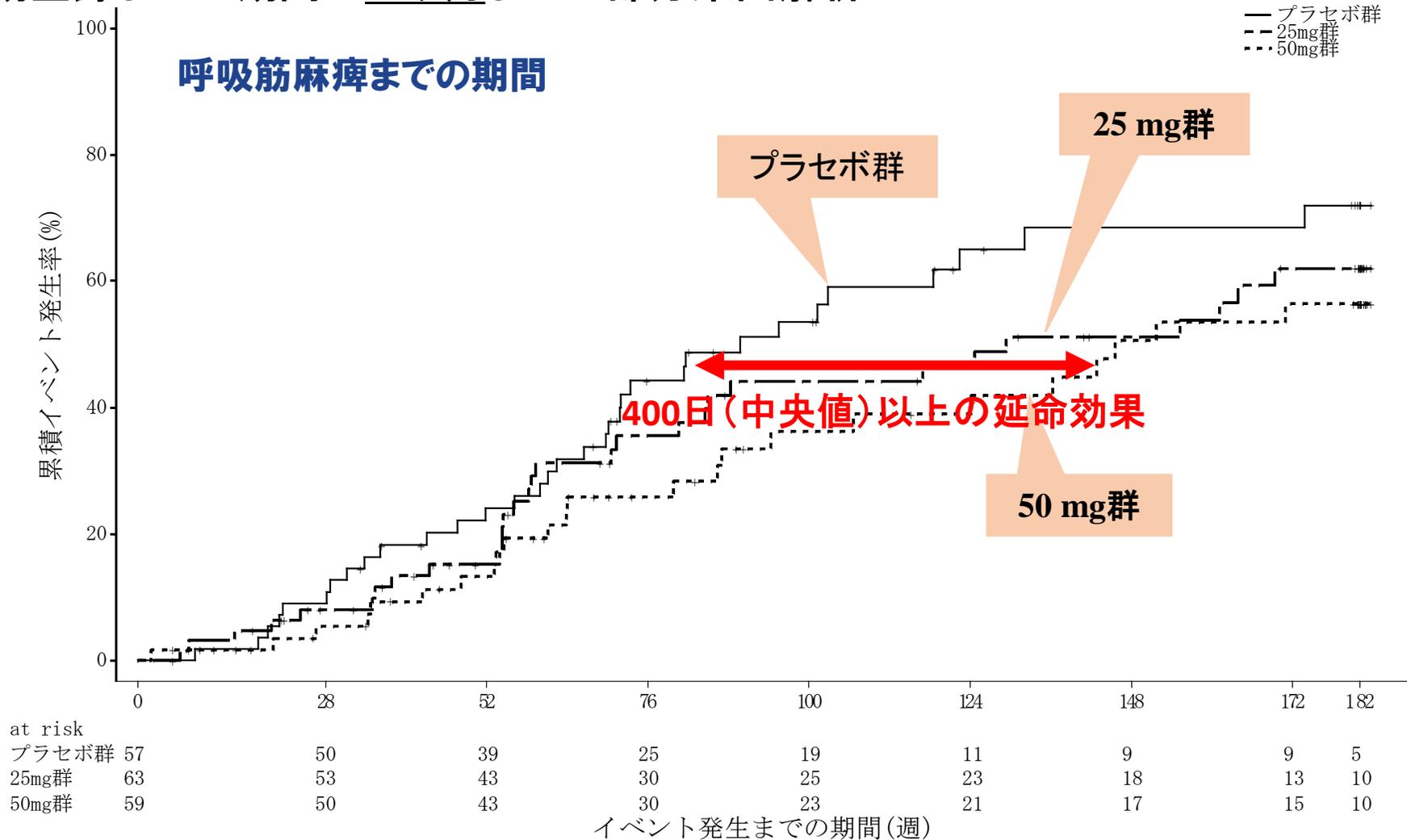
筋肉注射であり短時間で実施できる。

脳に対する薬物は副作用が生じることが一般的であるが本剤は副作用が極めて少ない。

万が一、プラセボ(偽薬)群に  
あたったらどうしよう

# 本試験でプラセボ群(発症後最大19ヶ月)に当たっても 継続期には実薬があたり延命効果が期待できる (エーザイ761試験)

発症から治療期登録までの期間が18ヶ月までの部分集団解析:



# 本治験の特色（継続治療期）

希望すれば継続期には実薬を投与  
自己注射も可能

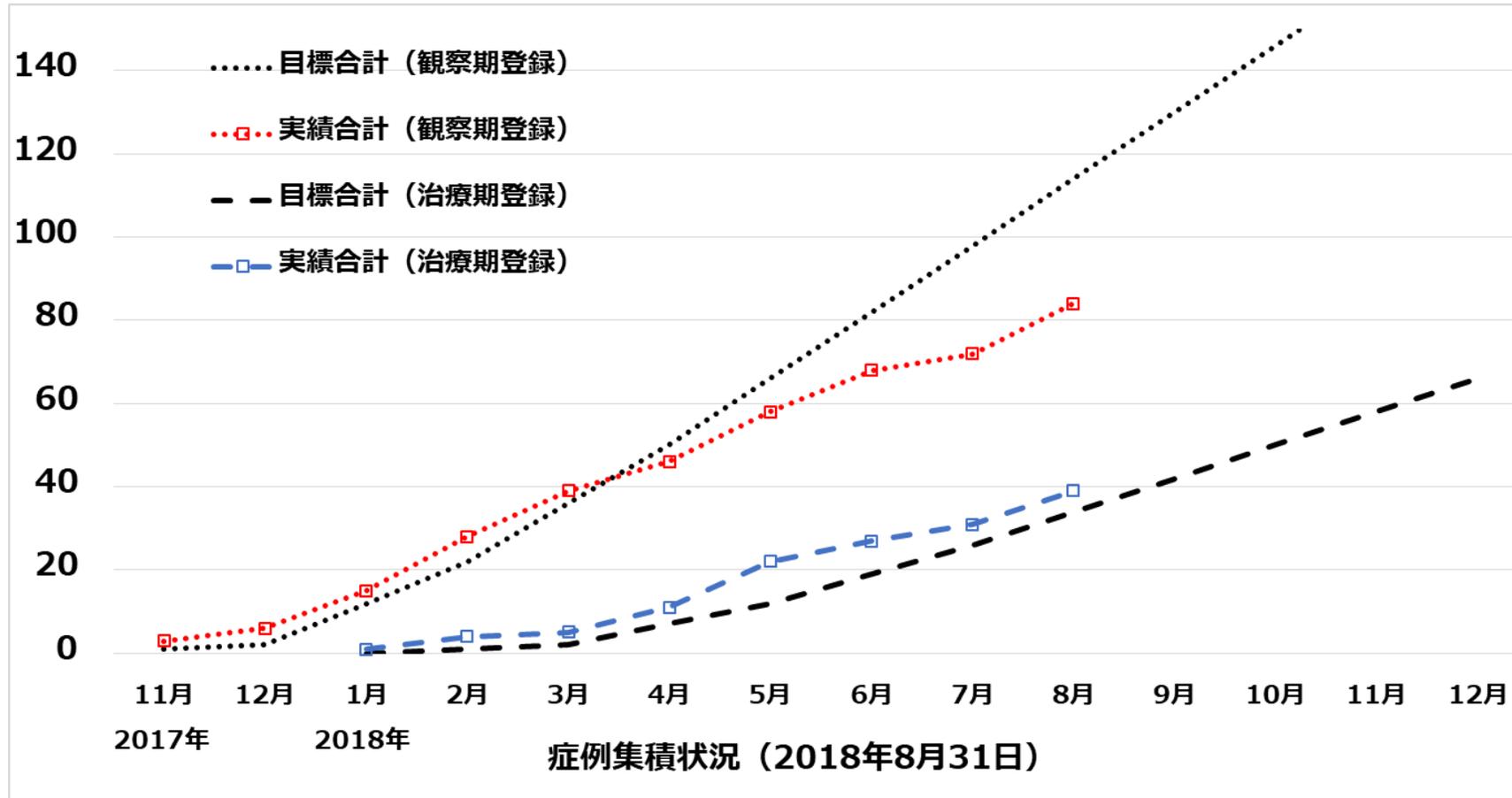
筋肉注射の自己注射を初めて認められた。

自己注射の実施は本人のみならず家族でも可能。

# 目標症例数及び治験実施期間

- 目標症例数：128例（1群64例）
- 参加施設：19施設
- 治験実施予定期間：2017年10月～2020年3月  
（最終の観察期登録：2019年5月予定）

# 進捗：登録していただいた半数以上の方が治験期に入っています



# JETALS

## 参加施設24



# 治験調整事務局

---

連絡先	
代表	和泉 唯信 治験調整医師(代表)
電話	088-633-9658
FAX	088-633-7311
Email	<a href="mailto:chousei763@umin.ac.jp">chousei763@umin.ac.jp</a>
郵便物	〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 臨床試験管理センター
事務局員	軒原、沖、栗栖、石田

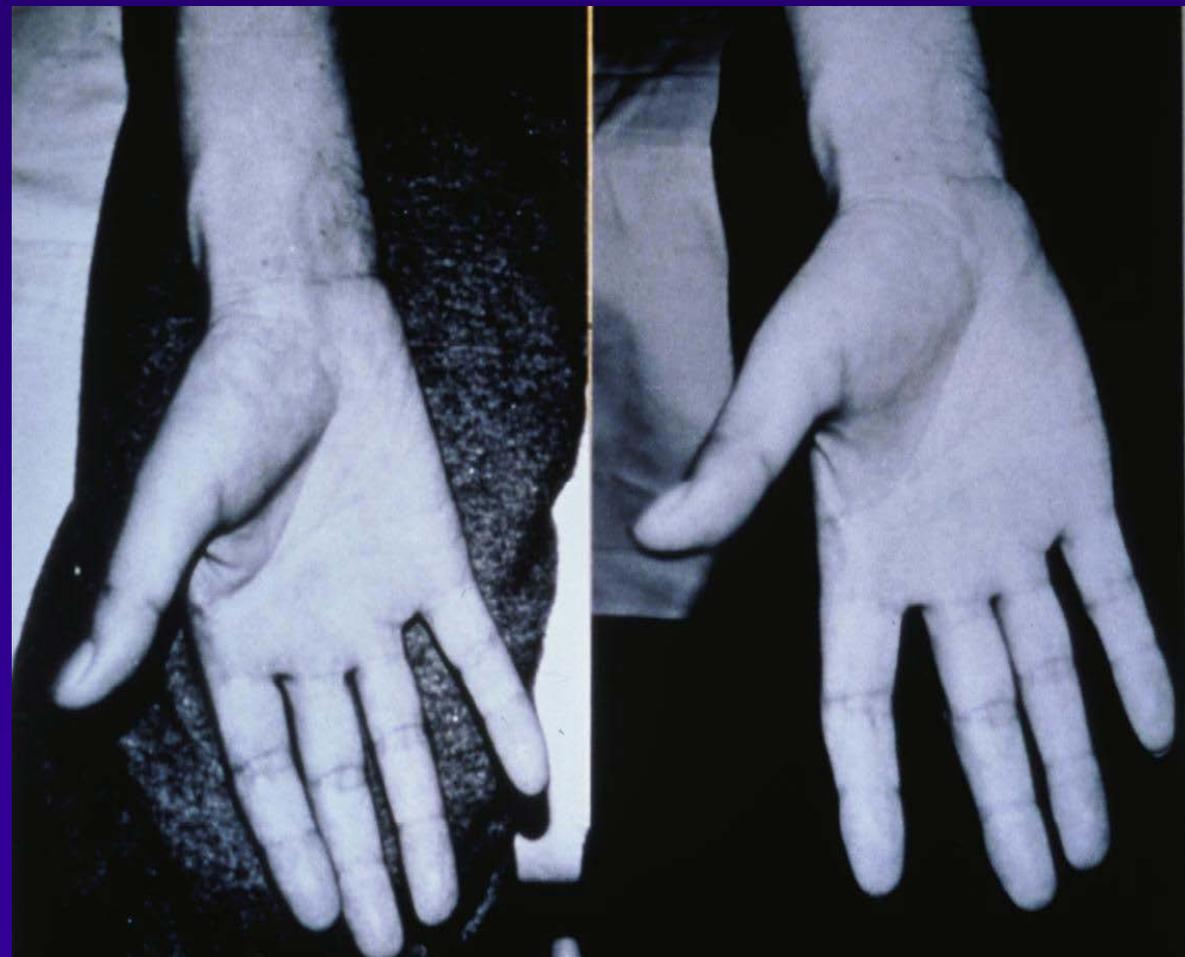
# 本試験(763試験)の特色

- ✓ 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人でも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世界で最初の治療薬になる

# 治る筋萎縮症 多巣性運動ニューロパチー

*Before IVIg*

*After IVIg*



*Kaji, et al. Neurology 1992*

ALSが疑われれば、セカンドオピニオンも含めて治験参加施設へご連絡下さい

# 我々の夢

- ALSの進行を早期発見で止められたら、呼吸筋のマヒを防げたら、健常人とともに「障害は個性」として普通に社会参加ができる
- 癌の治療に比べたら遅れてはいるが、メチルコバラミンの副作用が少ないため、これを含む他の薬との併用でこの夢は達成できる
- また、残念ながら進行して呼吸器が必要となった人でも、ロボット技術の発達で、他者の助力がなくとも社会生活がおくれる
- なおらない、わからない、でもあきらめない