

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の新規治療薬 「ロゼバラミン®」の生存期間延長に関する新知見

<ポイント>

- ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、筋萎縮と筋力低下を来す進行性の疾患で、発症後およそ2～5年で死亡または人工呼吸器の装着に至りますが、これまでの治療薬は効果が限定的で、新たな治療薬の開発が求められています。
- ・研究チームは、高容量メチルコバラミンの神経保護作用に着目した研究を進め、次に企業および医師主導治験を実施した結果、発症1年以内のALS患者の進行抑制および生存期間延長効果と安全性が確認されました。
- ・研究成果をもとに、新薬承認申請を行った結果、ALSに対する高用量メコバラミン（ロゼバラミン®）の製造販売の承認が了承されました。
- ・JETALS試験の延長期間の解析により高用量メコバラミンを早期に投与開始した実薬群は遅れて投与開始したプラセボ群に比べて生存期間が約500日以上延長することを確認いたしました。

<報道概要>

徳島大学研究支援・産学官連携センター 梶龍児特任教授、徳島大学病院 脳神経内科 和泉唯信教授、千葉大学医学部附属病院脳神経内科 桑原聡教授らの研究チームは、発症早期の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性、安全性を検証する目的で「高用量メチルコバラミン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-」（Japan Early-stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS: 以下、JETALS）を行いました。本治験は徳島大学病院など全国25施設で実施されました。本治験で、メチルコバラミン50mgはプラセボと比較して有意に症状の進行を抑制し、発症早期ALS患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性、安全性が確認されました。

JETALSなどの研究成果をもとにエーザイ株式会社は2024年1月26日にALSにかかる適応で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に新薬承認申請を行い、8月26日の薬事審議会医薬品第一部会において、ALSに対する高用量メコバラミン（ロゼバラミン®）の製造販売の承認が了承されました。

JETALS試験の延長期間の解析により高用量メコバラミンを早期に投与開始した実薬群は遅れて投与開始したプラセボ群に比べて生存期間が約500日以上延長することを確認いたしました。

【背景】

ALSは、運動ニューロン^{注1}が変性して筋萎縮と筋力低下を来す進行性の疾患で、個人差はあるものの発症後2～5年で死亡または人工呼吸器の装着に至ります。これまでの治療薬として、症状の進行に対する抑制効果は明確でないものの生存期間を約90日延長するリルゾール（経口薬）と、経過中の機能評価スケールを改善す

るものの生存期間への影響は確定していないエダラボン（点滴注射薬、経口薬）が保険収載されていますが効果は限定的であり、新たな治療薬の開発が世界中で求められています。

【研究成果】

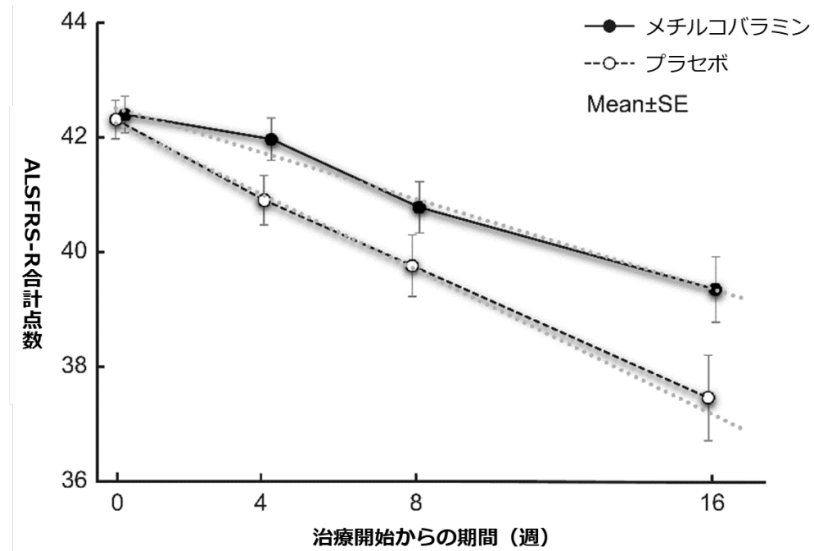
活性型ビタミン B12 であるメチルコバラミンは、低用量において「末梢性神経障害」と「ビタミン B12 欠乏による巨赤芽球性貧血」に対して保険適用されている薬剤です。研究チームは基礎研究において高用量メチルコバラミンに神経保護作用があることを見出し、少数の患者による臨床研究で、高用量メチルコバラミンが神経伝導検査における複合筋活動電位を改善させることを確認しました。この結果をもとにエーザイ社が発症 3 年未満の ALS 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験を全国 51 施設で実施し、373 人の ALS 患者（プラセボ^{注2}群 124 例、メチルコバラミン 25mg 群 124 例及び 50mg 群 125 例）に対して、最長 182 週にわたり治験薬の週 2 回筋肉内投与を実施しました。結果として、主要評価項目であるイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）の発生率 50%までの期間、治療開始から 182 週までの ALSFRS-R^{注3}の合計点数の変化量において、25mg 群及び 50mg 群はプラセボ群を上回る傾向は認められたものの、優越性を示すことができませんでした。しかし、ALS 発症から治験開始日までの期間が 1 年未満の部分集団（プラセボ群 48 例、25mg 群 54 例及び 50mg 群 42 例）では、50mg 群はプラセボ群と比較してイベント発生までの期間を約 600 日延長し、治療 16 週時点で ALSFRS-R 合計点数の低下を約 45%抑制する結果が得られました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験の部分解析において、発症早期の ALS 患者に対する高用量メチルコバラミンの生存期間延長効果と進行抑制効果が示唆されたため、我々は発症 1 年未満の ALS 患者を対象として高用量メチルコバラミンの有効性・安全性を再検証するため、「高用量メチルコバラミン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-」（Japan Early-stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS: 以下、JETALS）を新たに計画しました。JETALS 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試験であり、2017 年 11 月より全国 25 施設で実施されました。主要評価項目は治療開始から 16 週までの ALSFRS-R 合計点数の変化量であり、被験者は 16 週間にわたり週 2 回、治験薬（プラセボまたはメチルコバラミン 50mg）の筋肉内投与を受けました。

治験開始から約 2 年間で目標の 128 例を上回る 130 例が登録され、このうち 129 例（プラセボ群 64 例、メチルコバラミン群 65 例）が解析対象となり、126 例（プラセボ群 63 例、メチルコバラミン群 63 例）が 16 週間の治療期間を完了しました。

結果として、高用量メチルコバラミンはプラセボと比較し、治療 16 週時点で ALSFRS-R 合計点数の低下を約 43%抑制する効果を示しました（図 1）。

図 1：ALSFRS-R 合計点数の推移



この結果は第Ⅱ/Ⅲ相試験の部分解析結果と同様であり、発症早期 ALS 患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性が再現されました。安全性について、有害事象^{注4}および副作用^{注5}の発生率はメチルコバラミン群で約 62%、約 8%、プラセボ群で約 66%、約 2%であり、両群に差はなく、高用量メチルコバラミンの高い安全性が確認されました。

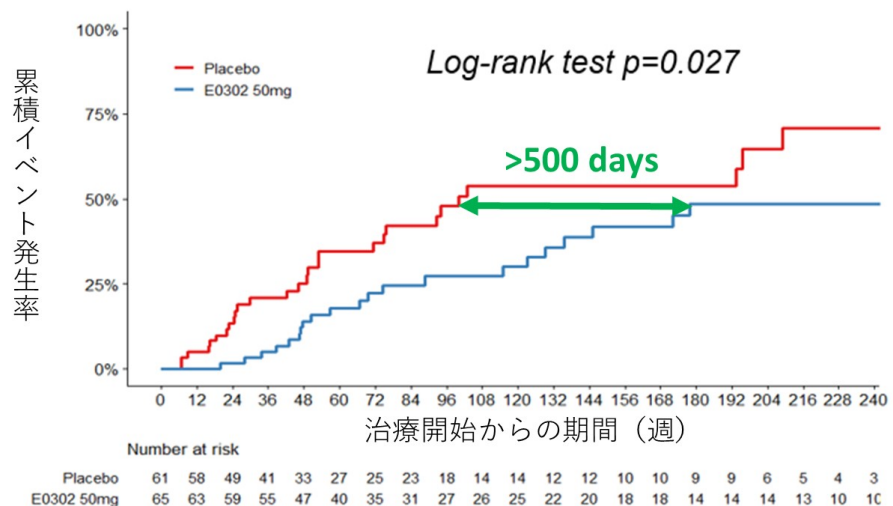
【製造販売承認を了承】

以上の研究成果をもとにエーザイ株式会社は 2024 年 1 月 26 日に ALS にかかる適応で独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に新薬承認申請を行い、8 月 26 日の薬事審議会医薬品第一部会において、ALS に対する高用量メコバラミン (ロゼバラミン®) の製造販売の承認が了承されました。およそ 9 年半ぶりに国内 3 剤目 (世界では 4 剤目) の ALS 治療薬となります。

【JETALS の長期効果】

JETALS は現在もその長期効果を検証中ですが、高用量メコバラミンを早期に投与開始した実薬群は遅れて投与開始したプラセボ群に比べて生存期間が約 500 日以上延長することを確認いたしました (図 2)。

図 2 : 累積イベント発生率



【JETALS への支援】

本研究は、下記機関より支援を受けて実施されました。

- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業の研究課題「大量メチルコバラミン筋注による ALS の治療薬開発研究」(主任研究者 梶龍児; 2017~2020 年度)
- ・ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(研究代表者 戸田達史) (2023 年度~)
- ・ エーザイ株式会社 (2017~2019 年度: 治験薬提供、2020 年度~: 治験薬提供、研究費助成)

【用語説明】

(注 1) 運動ニューロン

身体の筋肉を動かすための神経細胞。

(注 2) プラセボ

メチルコバラミンと見た目の区別はつかないが、有効成分であるメチルコバラミンが含まれていないもの。

(注 3) ALSFRS-R

ALS 機能評価スケール改訂版 (ALS functional rating scale-revised) の略号で国際的に用いられている。ALS 患者の日常生活を評価する尺度であり、スコアは 48 点満点で、重症であるほど点数が低い。

(注 4) 有害事象

薬を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない徴候、症状、または病気。

(注 5) 副作用

薬によって患者に生じた好ましくない徴候、症状、または病気。

＜研究成果(治験)に関する問合せ先＞

徳島大学病院 脳神経内科

診療科長 和泉 唯信

TEL: 088-633-7207

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

＜報道に関する問合せ先＞

徳島大学病院総務課広報・企画係

TEL: 088-633-7463

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