

No.24-69

2024年9月24日

エーザイ株式会社

「ロゼバラミン®筋注用 25mg」（一般名：メコバラミン）について、
日本において筋萎縮性側索硬化症用剤として製造販売承認を取得

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫）は、本日、筋萎縮性側索硬化症用剤「ロゼバラミン®筋注用 25 mg」（一般名：メコバラミン）について、日本において「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」の効能・効果で、製造販売承認を取得したことをお知らせします。本剤は、2022年5月に希少疾病用医薬品に指定され、2024年1月に承認申請を行い、今回の承認取得に至りました。

本承認は、国立大学法人徳島大学（以下、徳島大学）の梶龍児特任教授（主任研究者）、徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 和泉唯信教授（治験調整医師）、および千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 桑原聡教授（治験調整医師）らの研究チームが医師主導治験として実施した、ALS 患者様 130 人を対象とした多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化臨床第Ⅲ相試験（The Japan Early-Stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS: 以下、JETALS）の結果に基づいています。

JETALS の結果、メコバラミン 50mg 群は、主要評価項目である観察期終了時から治療期 16 週時の改訂 ALS 機能評価尺度（ALSFRS-R）合計点数の変化量において、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下抑制を示しました（約 43%の低下抑制、 $p=0.01$ ）¹。副作用の発現頻度はプラセボ群で 1.6%、メコバラミン 50mg 群で 7.7%でした。メコバラミン 50mg 群で認められた副作用は、便秘、注射部位疼痛、発熱、心電図 QT 延長及び発疹が各 1.5%でした²。

ALS は、運動ニューロンの障害により重篤な筋萎縮と筋力低下をきたす進行性の難治性神経変性疾患です。呼吸筋の麻痺による呼吸不全が主たる死亡原因で、人工呼吸器を装着しなければ発症後約 2~5 年以内に死に至る疾患です³。日本における患者数は約 1 万人と推定されています³。現在、確立された根治療法はなく、国内外で承認されている治療薬も限られており、アンメット・メディカル・ニーズが極めて高い難病です。

当社は、神経領域を重点疾患領域と位置づけており、ヒューマン・ヘルスケア企業として、ALS 患者様へ「ロゼバラミン」を新たな治療の選択肢としてお届けすることで、患者様とそのご家族の多様なニーズの充足とベネフィット向上に、より一層貢献してまいります。

以上

参考資料

1. 製品概要

1) 製品名

ロゼバラミン®筋注用 25 mg

2) 一般名

メコバラミン

3) 効能又は効果

筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

4) 用法及び用量

通常、成人には、メコバラミンとして 50mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。

2. 「ロゼバラミン」（一般名：メコバラミン、開発品コード：E0203）について

メコバラミンは、「メチコバル®注射液 500µg」として末梢性神経障害およびビタミン B12 欠乏による巨赤芽球性貧血の適応で承認・販売されています。また、「メチコバル®錠 250µg」、「メチコバル®錠 500µg」、「メチコバル®細粒 0.1%」が末梢性神経障害の適応を有しています。メコバラミンの筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS）の病態に対する作用機序については解明されていませんが、非臨床研究の結果から、神経保護作用、神経軸索再生作用により有効性を示す可能性が示唆されています。1990 年代より厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業の神経変性疾患に関する研究班において、ALS に対する高用量メコバラミンの臨床研究が実施されました。「メチコバル」としての承認用量の 50 倍～100 倍量である 1 回 25mg～50mg のメコバラミンの筋肉内投与による短期および長期試験において、高用量メコバラミンが ALS に対して臨床効果を示す可能性が示唆されたことを受け、当社は 2006 年より臨床第Ⅱ／Ⅲ相試験（761 試験）を実施しました。2015 年 5 月、761 試験の結果を基に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ました。追加試験が必要との判断により、2016 年 3 月に新薬承認申請を取り下げました。その後、医師主導治験として実施された臨床第Ⅲ相試験・JETALS において良好な試験結果が得られたことを受けて、当社は徳島大学と協議の上、2024 年 1 月に日本における ALS に対する承認申請を行い、今回の承認取得に至りました。

3. 臨床第Ⅲ相試験・JETALS について

本試験は、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化臨床第Ⅲ相試験として、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（メコバラミン）の有効性、安全性を検証する目的で実施された「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」（Japan Early-stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS: 以下、JETALS）の医師主導治験です¹。

罹病期間 1 年以内で、Updated Awaji 基準において、definite、probable、probable-laboratory supported に該当し、ALS 重症度基準 1 度又は 2 度、投与前 12 週間で改訂 ALS 機能評価尺度（ALSFRS-R）合計点数が 1 点又は 2 点低下し、努力性肺活量（%FVC）が 60%を超える、ALS 患者様 130 人を対象に、メコバラミン 50mg 又はプラセボを週 2 回、16 週間筋肉内投与しました²。主要評価項目である観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量は、メコバラミン 50mg 群で -2.7 [95%信頼区間 (CI): -3.9, -1.5]、プラセボ群で -4.6 [95%CI: -5.8, -3.4] であり、変化量の差は 2.0 (95%CI: 0.4, 3.5; p=0.012) となり、メコバラミン 50mg のプラセボに対する優越性が検証されました²。副作用の発現頻度はプラセ

ボ群で 1.6% (64 例中 1 例)、メコバラミン 50mg 群で 7.7% (65 例中 5 例) でした。メコバラミン 50mg 群で認められた副作用は、便秘、注射部位疼痛、発熱、心電図 QT 延長及び発疹が各 1.5% (65 例中 1 例) でした²。

1. Oki R, et al. Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):575-583.
2. 添付文書に基づく記載内容です。
3. 難病情報センター 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (指定難病 2)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/52>. Last accessed: September 2024