

ラジカットの ALS に関する一部 変更承認取得について

日本 ALS 協会より、田辺三菱製薬（株）のラジカット®が 6 月 26 日に ALS 治療薬として認可されたとの情報が届きました。医師のコメントを併せて紹介します。



① プレスリリース…田辺三菱製薬株式会社

2015 年 6 月 26 日

報道関係各位

田辺三菱製薬株式会社

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関する一部変更承認取得 「ラジカット®注 30mg」、「ラジカット®点滴静注バッグ 30mg」

田辺三菱製薬株式会社（本社：大阪市、代表取締役社長：三津家 正之）は、本日、「ラジカット®注 30mg」、「ラジカット®点滴静注バッグ 30mg」（一般名：エダラボン）（以下「ラジカット®」※1）について、「筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis）（以下「ALS」）における機能障害の進行抑制」の効能・効果及び用法・用量の承認※2を取得したことをお知らせします。

ALS は、運動神経が選択的に変性・消失し、四肢、呼吸、発語、嚥下等に関する筋力の低下と筋萎縮が進行性に起こる原因不明の神経変性疾患で、病勢の進展は、比較的早く、人工呼吸器を用いなければ生存期間は通常 2～5 年とされています（個人差が非常に大きい）。発症原因の一つとして、フリーラジカルによる酸化ストレス傷害が考えられています。

ラジカット®は、当社が創製したフリーラジカル消去剤であり、脳梗塞急性期の治療薬として、承認・販売されています。当社は、ラジカット®の ALS に関する臨床試験を 2001 年から開始し、第Ⅲ相臨床試験 (MCI186-16 試験) において、本剤の効果が期待できる患者層を見出すことができました。その患者層 (ALS 重症度分類 1 度・2 度、努力性肺活量 80%以上等) を対象として 2 回目の第Ⅲ相臨床試験

(MCI186-19 試験) ※3 を実施し、日常生活機能の評価尺度である改訂 ALS 機能評価尺度 (ALSFRS-R) スコアの投与前後の変化量の比較において、本剤群とプラセボ群に統計学的に有意な差を認めました。この結果は、24 週 (約 6 カ月) の試験期間において、ALS による機能障害の進行を約 2 ヶ月分遅延させることが期待できると考えられました。

なお、副作用については、特に問題となる事象は認められませんでした。

田辺三菱製薬は、ラジカット®が、適切、安全にご使用いただけるよう情報提供に努め、本疾患の治療の向上に貢献して参ります。

※1,2,3 につきましては、添付資料にて補足説明しております。

以上

《 本件に関するお問い合わせ先 》

田辺三菱製薬株式会社 広報部

TEL : 06-6205-5211 (本 社)

TEL : 03-6748-7664 (東京本社)

添付資料

※1. ラジカット®

当社が創製したフリーラジカル消去剤であり、ラジカット®は細胞傷害性が高いフリーラジカルを消去します。脳梗塞急性期治療剤として、2001 年にラジカット®注 30mg の製造販売承認を、また、2010 年にラジカット®点滴静注バッグ 30mg の製造販売承認を取得し、それぞれ国内で販売しております。

なお、本剤は 2005 年に ALS を対象とする希少疾病用医薬品に指定されています。

※2. 添付文書の主な変更箇所(ラジカット®点滴静注バッグ 30mg 例)
効能・効果 (下線部追加)

1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
2. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における機能障害の進行抑制

効能・効果に関連する使用上の注意 (下線部追加)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者に使用する場合

1. 臨床試験に組み入れられた患者の ALS 重症度分類、呼吸機能等の背景及び試験ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. ALS 重症度分類 4 度以上の患者及び努力性肺活量が理論正常値の 70%未満に低下している患者における本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。これらの患者に本剤を投与することについては、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。

用法・用量 (下線部追加)

1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善通常、成人に 1 回 1 袋 (エダラボンとして 30mg) を 30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

2. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における機能障害の進行抑制

通常、成人に 1 回 2 袋 (エダラボンとして 60mg) を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。

通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。

※3. 第Ⅲ相臨床試験（MCI186-19 試験）

ALS 重症度分類 1、2 度（軽度）、努力性肺活量 80%以上、「ALS 確実」または「ALS 可能性高し」と診断され、罹病期間 2 年以内の ALS 患者さんを対象に、ラジカット 60mg またはプラセボを 6 クール^{a)}（24 週間）点滴静注しました。その結果、ラジカット群とプラセボ群の投与前後の ALSFRS-R スコア変化量の比較において、統計学的に有意な差を認めました^{b)}。安全性について、投与開始から 24 週間後の副作用発現率はラジカット群で 2.9%（2/69 例）、プラセボ群で 7.4%（5/68 例）でした。重篤な副作用は認められませんでした。

被験者背景（第Ⅲ相臨床試験（MCI186-19 試験））

ALS 重症度分類 ^{c)}	努力性肺活量	El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 ^{d)}	罹病期間
1、2 度	80%以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALS 確実 ・ ALS 可能性高し 	2 年以内

a)1 日 1 回 14 日間の連日投与とそれに続く 14 日間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、14 日間のうち 1 日 1 回計 10 日間の投与とそれに続く 14 日間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した（計 6 クール）。

b)ALSFRS-R スコアの投与前後の変化量（LS Mean±S.E.）は、ラジカット群（68 名）：-5.01±0.64、プラセボ群（66 名）：-7.50±0.66 であった。投与群間差（LS Mean±S.E.）は 2.49±0.76 であり、統計学的に有意であった（ $p=0.0013$ ）。

c)神経変性疾患調査研究班により作成された分類。5 段階に分けられており、度数が上がるにつれて重症度が高くなる。重症度 1 度は「家事就労はおおむね可能」、重症度 2 度は「家事・就労は困難だが、日常生活（身の回りのこと）はおおむね自立」に該当する。

d)国際的な ALS の診断基準として用いられている指標。診断確実度によって 5 段階に分けられており、「ALS 確実」、「ALS 可能性高し」、「ALS 可能性高し、検査陽性」、「ALS 可能性あり」、「ALS 疑い」がある。

②神経内科医からみたエダラボンの ALS 治療 効果、安全性、認可の意義

名古屋大学 熱田 直樹、祖父江 元

<はじめに>

このたびリルテックに次いで2番目の進行抑制薬として、エダラボン（商品名：ラジカット）が認可されました。大変喜ばしいことです。ただし、その期待される効果、副作用のリスク、実際に投与を受ける際の段取りについて、十分な理解が必要です。

<ALSに対するエダラボンの期待される効果>

認可の根拠となったALSの進行抑制効果は治験で示されたものです。ALS患者に対するエダラボンの大規模治験（第Ⅲ相）は2回行われています。2回目の治験は発症2年以内、日常生活が自立でき、努力性肺活量（%FVC）が正常範囲（80%以上）の患者さんに限定して実施され、エダラボンを投与した患者群のほうが統計学的に意味のある差をもって、進行が抑制されることが示されました。進行の違いは、48点満点の重症度スケールで評価され、約半年間のエダラボン投与で実薬群と偽薬群で約2.5点の差が示されました。

日常生活に介助を要するレベルの患者さんなども対象に含めた1回目の治験では、統計学的に意味のある進行抑制効果を示すことはできませんでした。また、数年といった長期にわたって効果を維持できるのか、また生存期間を延長できるのかについてはまだ検証されていません。長期の効果や生存期間への影響は市販後調査において検証が試みられます。

<エダラボンの副作用リスク>

エダラボンは既に多くの脳梗塞患者に対して使用されており、ごく一部の患者ですが、腎機能障害や肝機能障害などの副作用を生じる可能性があることが示されています。定期的な血液検査の実施など注意が必要です。

＜実際に投与を受ける際の段取り＞

エダラボンは点滴で投与する薬です。2週間毎日1時間ずつかけて点滴を行い、2週間休薬することを繰り返します。従って投与を受ける患者さん、介護者、投与を実施する施設などに大きな負荷が生じ得ます。どのような段取りで点滴を受けるのか、主治医をはじめ、多職種での相談を個別に行い、体制を整える必要があります。

＜おわりに＞

2番目のALS進行抑制薬としてエダラボンが認可されたことは大変意義あることです。一方で、示されている効果はある程度限定されたものであること、投与を受けるにあたって、個別に体制を整えなければならない点など留意すべき点もあります。患者さん向けのパンフレットなど、資料をよくご覧いただき、主治医の先生によく御相談ください。

③ラジカットのALS治療承認—ALS治療方法 開発進展に歴史的な道標

吉野内科・神経内科医院 吉野 英

ラジカットがついにALS治療薬として承認されました。わたしが2001年8月に国府台病院で第1例目投与してから14年目です。感慨深いです。本剤点滴を受けてその効果を実感した多くの私のALS患者さんが保険診療適応を求めて街頭で何十万筆もの署名を集めて厚生労働省に陳情に訪れました。天国に旅たった患者さんたちに、皆さんの活動は今実を結びましたと、今厳かに謹んで墓前に報告申し上げます。

ラジカットが脳梗塞急性期治療剤として承認されたのが、2001年4月です。ALSに酸化ストレス、なかでもフリーラジカルが関わっているという報告は今も当時もたくさんありました。そこに出てきたのがラジカットでした。国府台病院で多くの患者さんを前にし、来る日も来る日も治療候補剤を考えていた当時、これを試さない手はないと確信しました。病院の倫理委員会の承認を受け、当時持っていた研究費をすべてつぎ込んで購入できるだけラジカットを購入し、実薬投与するオープン試験を開始しました。すると、これを点滴したら楽になるという患者さんが多くみられ、中にはいったん呼吸困難で気管切開して装着した人工呼吸器を、その後2年間も離脱できるという患者さんもいました。しかし薬効評価のためには、少数の経験では誰も納得してくれませんでした。その後オープン試験を積み重ねいろいろな進行状態の患者さんが集まると、まだ症状が進行していない患者さん、具体的には日常生活に人の手助けを要しない患者さんたちは、その後の進行がかなり抑えられるケースが多いことが判りました。

そこで製薬会社が第1回目の大規模な二重盲検試験を全国の神経内科医の先生方のご協力を得て行いました。その結果、ラジカット群で病気の進行を抑制している傾向はみられましたが、承認に必要な有意差は得られませんでした。なぜ予想された効果を下回ったか、私を含め製薬会社の開発チームで検討を重ねました。その結果、日常生活の自立度合をもう少し厳密に定義し、呼吸症状に問題なく、発病2年以内で確実にALSと診断できる患者さんにエントリー基準を絞りました。このようなエントリー基準で解析したら、第1回目の二重盲検試験でも、その後の延長二重盲検試験でも、コンスタントに有意差が証明できていました。

万を持して行われた第2回目の大規模二重盲検試験は、見事に実薬群が、ALS症状の進行を約3分の2に抑えることができることが証明されました。二重盲検実施期間は半年でしたので、おおまかにいえば、プラセボが4か月で歩行不能や食事接種自力で不可能になるところを、半年に伸ばすことができるという結果でした。その後はオープン投与のデータしかありませんが、実薬投与群はその後1年間にわたりALS進行状況はたいへん緩やかで、急に悪化するという症例はみられていません。またALSFRS-Rという病気の進展を計測するスタンダードな方法のみならず、Norrisスケールの球症状、四肢症状でも優位な

効果を認めましたし、精神的な主観的尺度を表す ALSAQ-40 という評価もラジカット群で有意な差を認めました。このことは、ラジカット投与により、患者さんがより病気に前向きになれるという可能性を示しています。

さて、リルテックとの関係ですが、リルテックは死亡までの期間を約3か月延長する効果が海外での治験で示されていますが、筋力、肺活量などはプラセボとかわりありません。このことが多くの専門医の先生、患者さんも効果を実感しにくい点と思います。しかしリルゾールはグルタミン酸拮抗による細胞死の保護、かたやラジカットはフリーラジカル消去と、役割は異なっており、お互いに効果を打ち消すことはまずなく、ラジカットの治験でも現実には大部分の患者さんは両剤併用しており、そのことによる副作用はみられませんでした。ラジカット治療を始めても、リルテックを服用し問題ない方は続けていただいで大丈夫です。

シャルコーが140年以上前にALSという病気を見つけて以来、ラジカットははじめて日常生活の機能障害悪化を抑制することが証明された薬剤です。なにより世界中でALSに苦しむ患者さん達に日本の製薬会社が開発した薬が効果あることを証明できたことは、一人の日本人として大きな誇りです。

しかしこれで終わりではありません。日本発のエビデンスを早く世界中のALS患者さんに治療薬として届けるために、ありていにいえば各国規制当局の承認を受けることが急務です。また治験で行われた投与スケジュールが最善とは限りません。ラジカットの投与スケジュールをよりもっと有効な効果を探る研究があるべきですし、ラジカットで抑えきれない細胞障害を補うコンビネーション治療方法も加速的に研究が進歩するでしょう。今までも多くのALS研究進歩で明るいニュースがありましたが、今回のラジカット承認は多くの患者さんにとって7月1日から実際に効果が実感できる現実的なものです。

治療方法がないとあきらめていた患者さんはいませんか？希望を捨てないでください。