

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1576 号	氏 名	沖 良祐
審査委員	主査 高木 康志 副査 勢井 宏義 副査 森野 豊之		

題目 Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis A Randomized Clinical Trial
 (発症早期 ALS 患者に対する超高用量メチルコバラミンの有効性・安全性について -ランダム化比較試験-)

著者 Ryosuke Oki, Yuishin Izumi, Koji Fujita, Ryosuke Miyamoto, Hiroyuki Nodera, Yasutaka Sato, Satoshi Sakaguchi, Hiroshi Nokihara, Kazuaki Kanai, Taiji Tsunemi, Nobutaka Hattori, Yuki Hatanaka, Masahiro Sonoo, Naoki Atsuta, Gen Sobue, Toshio Shimizu, Kazumoto Shibuya, Ken Ikeda, Osamu Kano, Kazuto Nishinaka, Yasuhiro Kojima, Masaya Oda, Kiyonobu Komai, Hitoshi Kikuchi, Nobuo Kohara, Makoto Urushitani, Yoshiaki Nakayama, Hidefumi Ito, Makiko Nagai, Kazutoshi Nishiyama, Daisuke Kuzume, Shun Shimohama, Takayoshi Shimohata, Koji Abe, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera, Sagiri Iose, Nobuyuki Araki, Mitsuya Morita, Kazuyuki Noda, Tatsushi Toda, Hirofumi Maruyama, Hirokazu Furuya, Satoshi Teramukai, Tatsuo Kagimura, Kensuke Noma, Hiroaki Yanagawa, Satoshi Kuwabara, Ryuji Kaji

2022年5月9日発行 JAMA Neurology 第79巻第6号

575ページから583ページに発表済

DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.0901

(主任教授 和泉唯信)

要旨

2006年より筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) 患者を対象に実施された超高用量メチルコバラミン投与の第2/3相治験のサブ解析 (発症1年以内に登録された早期ALS患者を対象) において、50 mgの週2回筋肉内投与はプラセボ群と比較し生存期間を約600日延長し、治療16週間のALS機能評価スケール改訂版 (The revised ALS Functional Rating Scale: ALSFRS-R) 合計点の低下を2.6点抑制した (45%の進行抑制効果)。申請者らは、早期ALS患者に対する超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、医師主導第3相治験 (Japanese Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS: JETALS) を実施した。本治験は多施設共同、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、Updated Awaji基準を用いて発症1年以内に診断された患者を対象とした。目標症例数はメチルコバラミン群64例、プラセボ群64例、計128例である。被験者は治療期16週間にメチルコバラミン50 mgまたはプラセボの週2回筋肉内投与を受けた。主要評価項目は治療期16週間におけるALSFRS-R合計点の変化量である。副次評価項目は割付日からのイベント発生までの期間、努力性肺活量 (%FVC) の変化量、Manual Muscle Test (MMT) 合計点の変化量、握力 (左右) の変化量、Norrisスケール合計点数の変化量、ALS特異的QOL尺度合計点の変化量、血中ホモシステイン濃度の変化量である。得られた結果は以下の通りである。

1. メチルコバラミン群65例、プラセボ群64例、計129例が解析対象となった。
2. 治療期16週間のALSFRS-R合計点の変化量はメチルコバラミン群 -2.66点、プラセボ群 -4.63点 (群間差1.97, 95%信頼区間0.44-3.50, $P = 0.012$) であり、メチルコバラミン群で進行が43%抑制された。
3. 副次評価項目において%FVC、MMT合計点、Norris scale合計点の変化量はメチルコバラミン群で低下抑制の傾向がみられた。
4. 血中ホモシステイン濃度の変化量は、メチルコバラミン群で有意に低下していた。
5. 有害事象および副作用の発生率は2群間で有意な差を認めず、

メチルコバラミン群の副作用発現率は 8%と低水準であった。

以上の結果は、前試験のサブ解析にて確認された発症 1 年以内の ALS 患者に対する超高用量メチルコバラミンによる ALSFRS-R の低下抑制効果とほぼ同様であり、早期 ALS 患者に対する超高用量メチルコバラミンの有効性が再現性をもって確認された。また、超高用量メチルコバラミンは高い有効性と安全性を併せ持つことから今後の ALS 治療において重要な選択肢となることが示唆され、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。