

新規筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療薬としての

エ达拉ボンの研究開発

研究者：吉野 英 吉野内科・神経内科医院 院長

開発企業：三津家 正之 田辺三菱製薬株式会社 代表取締役社長

（推薦者：坂田 武志 田辺三菱製薬株式会社ポートフォリオマネジメント部ミッションマネージャー
秋元 周 田辺三菱製薬株式会社育薬本部開発第一部マネージャー）



吉野 英 氏



三津家 正之 氏

1. 技術の背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、脳や末梢神経からの命令を筋肉に伝える運動ニューロン（運動神経細胞）が選択的かつ進行性に傷害される原因不明の神経変性疾患であり、厚生労働省により特定疾患に認定された指定難病である。

症状は筋萎縮と筋力低下が主体で手や足のみでなく、呼吸に必要な筋肉を含む全身の筋肉が徐々にやせて力がなくなっていく疾病であり、家族等にも過度の負担を強いる難病中の難病とも言われている。ALSは神経難病の中でも病状の進行が早く、多くの患者さんは発症後数年で自らでは呼吸ができなくなり人工呼吸器を装着しなければ死に至る深刻な疾患である。

発症の要因として、1) グルタミン過剰説、2) 環境説、3) 神経栄養因子欠乏説、4) 遺伝説、5) フリーラジカル説などが報告されているが、詳しくは未だ解明されていない。50代から70代前半の年齢層に多くの発症が見られ、国内患者数は約1万人、米国では約2万人と言われている。

治療薬としては、グルタミン酸遊離抑制剤である「リルゾール」が世界で唯一承認されていた。

2. 技術の概要

ALS治療薬の開発は、過去50以上の薬剤が臨床試験により検討されているが、承認された薬剤はリルゾール1剤のみであった。治療の選択肢がなく、新たな治療薬が渴望されていた。

吉野先生（当時：国立精神神経センター国府台病院）は、発症原因の一説であるフリーラジカル説に着目し、2001年に脳梗塞急性期治療薬として承認されたエダラボン（開発コード：MCI-186）が細胞が傷害される原因の一つであるフリーラジカルを消去し、細胞を保護する作用を有することから、ALSに有効ではないかと考えた。

このため、企業に先んじて臨床研究を自ら着手し、更に田辺三菱製薬による第3相試験で有効性が検証されるまで、ALS専門医として全ての臨床試験に参画し、エダラボンをALS治療薬としての承認取得へ導いた（2015年）。

エダラボンはリルゾール以来18年ぶりに世界に先立って日本で承認され、米国でも日本で実施された臨床試験成績によって22年ぶりの新薬として承認された。

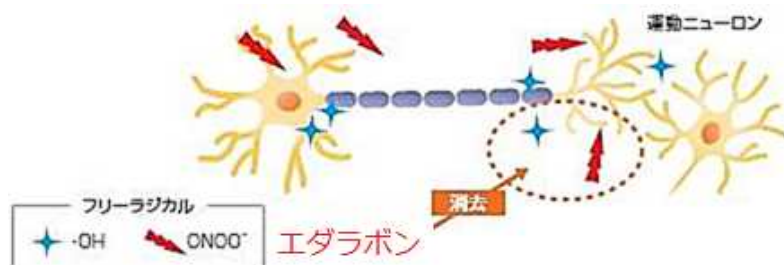


図1 ALSに対するエダラボンの作用

実は、エダラボンはALS治療薬開発の成功に至るまでに一度、臨床試験を失敗している。2006年5月～2008年9月に行った1回目の第3相検証試験で有効性はプラセボ群に比較して統計学的に有意な差が認められなかった。通常、臨床試験の最終段階である第3相試験で統計学的に有効性が示せない場合、開発は終了する。しかし、徹底的な追加解析から担当者は有効性を示すことは可能と考え、開発継続を社内で粘り強く訴えた。その結果、有効性を確認するためのALS患者さんの選択基準を厳密に再設定し、すべての被験者についてその選択基準を十分満たしているかを吉野先生と田辺三菱製薬の医師の2名が治験薬の投与前に確認することとした上で、2011年11月～2014年9月に2回目の検証試験を実施し、エダラボンのALS患者に

対する有効性を検証した。これらの結果より2015年6月に本邦において世界で初めてALSの機能障害の進行抑制を示した薬剤として承認を取得した。この臨床データは神経医学で最も権威のあるTHE LANCET Neurologyにも掲載され、医学研究として高い評価を得た。

また、この臨床データに基づき2017年5月には米国でALS適応の承認を取得したが、これはエダラボンがFDA（米国食品医薬品局）に追加臨床試験を求められる事なく承認されるという国内製薬メーカーとしては特筆すべき事例となった。

吉野先生の臨床研究が契機となったエダラボンのALS治療薬へのドラッグリポジショニングとしての企業化は、日本国内でのみ使用されていたエダラボンを世界の治療薬に押し上げ、日本発のグローバル医薬品の誕生として結実した。更にこの臨床試験の実施方法は、現在世界中で研究開発されているALSを含めた神経変性疾患治療の候補薬が成功に至るための新しいパラダイムとしても注目されている。

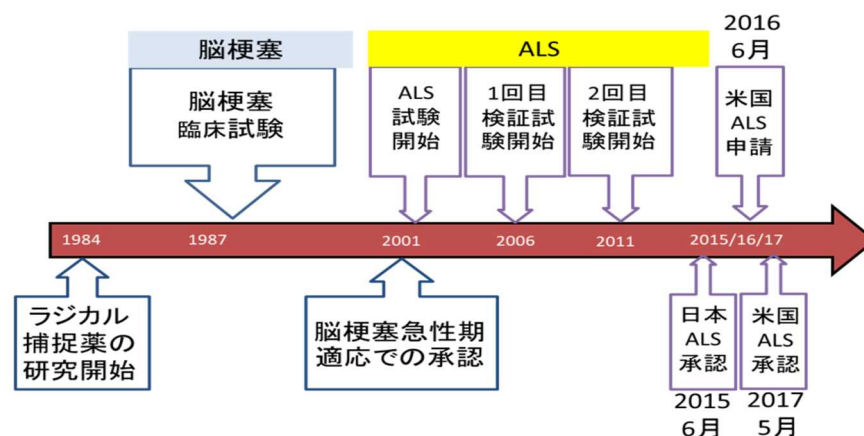


図2 エダラボンの開発経緯

3. 効果

本剤の第3相検証試験において、エダラボンの6か月間の投与ではプラセボ群に対して症状の進行の速さは2/3程度に緩やかであった。しかし、唯一の既存治療薬リルゾールは日常生活機能の進行抑制を認められていないが、エダラボンは世界で初めて日常生活機能と生活の質(QOL)の評価に関してプラセボ群と比べて統計学的に有意に進行を抑制した薬剤として承認された。既存薬やエダラボンは疾病を完治する薬ではないものの、難病に対する新たな治療の選択肢が提供された事は病気の進行抑制及び患者のQOL向上に大きな貢献となり得ると考える。2017年5月の米国での承認の際は国際的メディアにも取り上げられるほど注目され、その後約1年で米国での投与患者は2500人を超え更に増えつつある。現在はカナダや欧州でも承認申請を行っており、グローバルな医薬品に成長している。

既に製造販売されている医薬品を希少難病に応用する適応追加は、特許切れや低薬価など、製薬企業としては着手しにくいテーマである。治験に参加いただいた医療機関、被験者の方々のみならず研究者の並大抵ではない熱意がなければ当該開発の成功はなし得なかった。現在の吉野先生のWEB情報(吉野内科・神経内科医院)を拝見すると、今もなお日々神経難病の患者さんと向き合う姿が如実に表れており感銘を覚える。

本課題の井上春成賞の受賞は、難病治療薬の研究開発において大きな励みとなる。難病創薬が今後さらに促進、発展することを期待している。

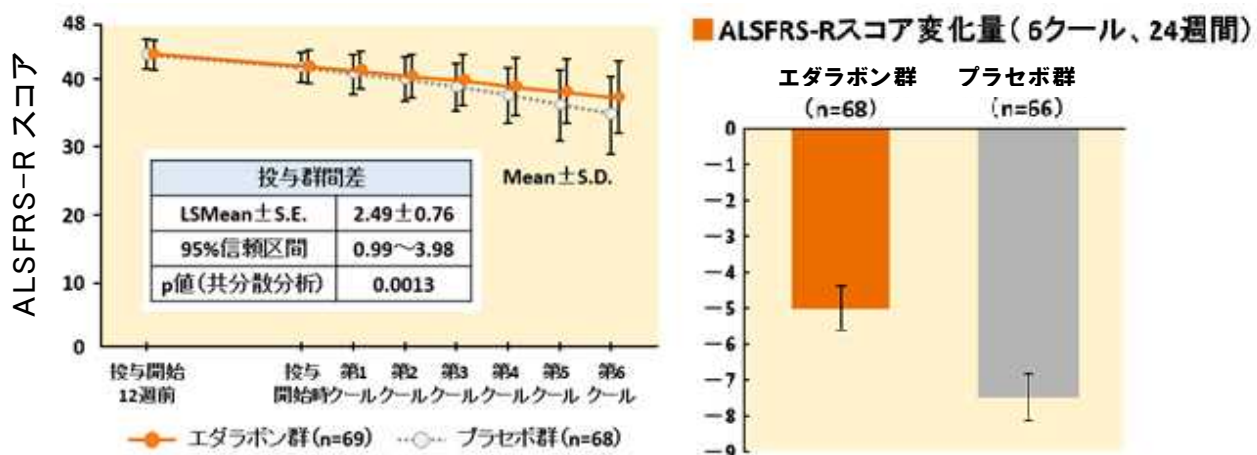


図3 エダラボンのALSに対する効果
(2回目検証試験のALSFRS-Rスコア推移)

ALSFRS-R: 12項目からなるALS患者の日常生活機能評価尺度。正常は48点、0点は全く動けない状態。ALS患者の場合、1か月間で約1点悪化すると言われる。