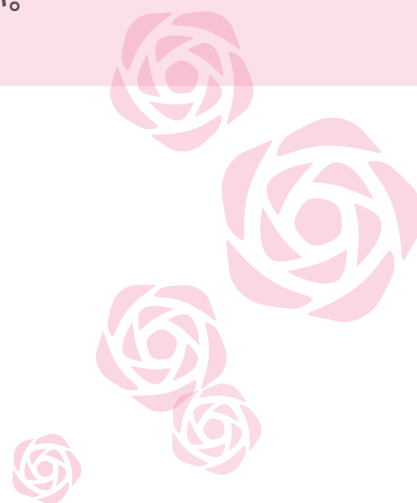


## 適正使用ガイド

本資料では、ロゼバラミンを適正に使用していただくため、  
発現する可能性のある副作用とその対策等について解説しています。  
本剤をご使用いただく前に最新の電子添文とともに必ず本資料を熟読いただき、  
本剤の適正で安全な使用のためにご活用ください。



処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

筋萎縮性側索硬化症用剤  
メコバラミン製剤

薬価基準収載

**ロゼバラミン<sup>®</sup>筋注用25mg**

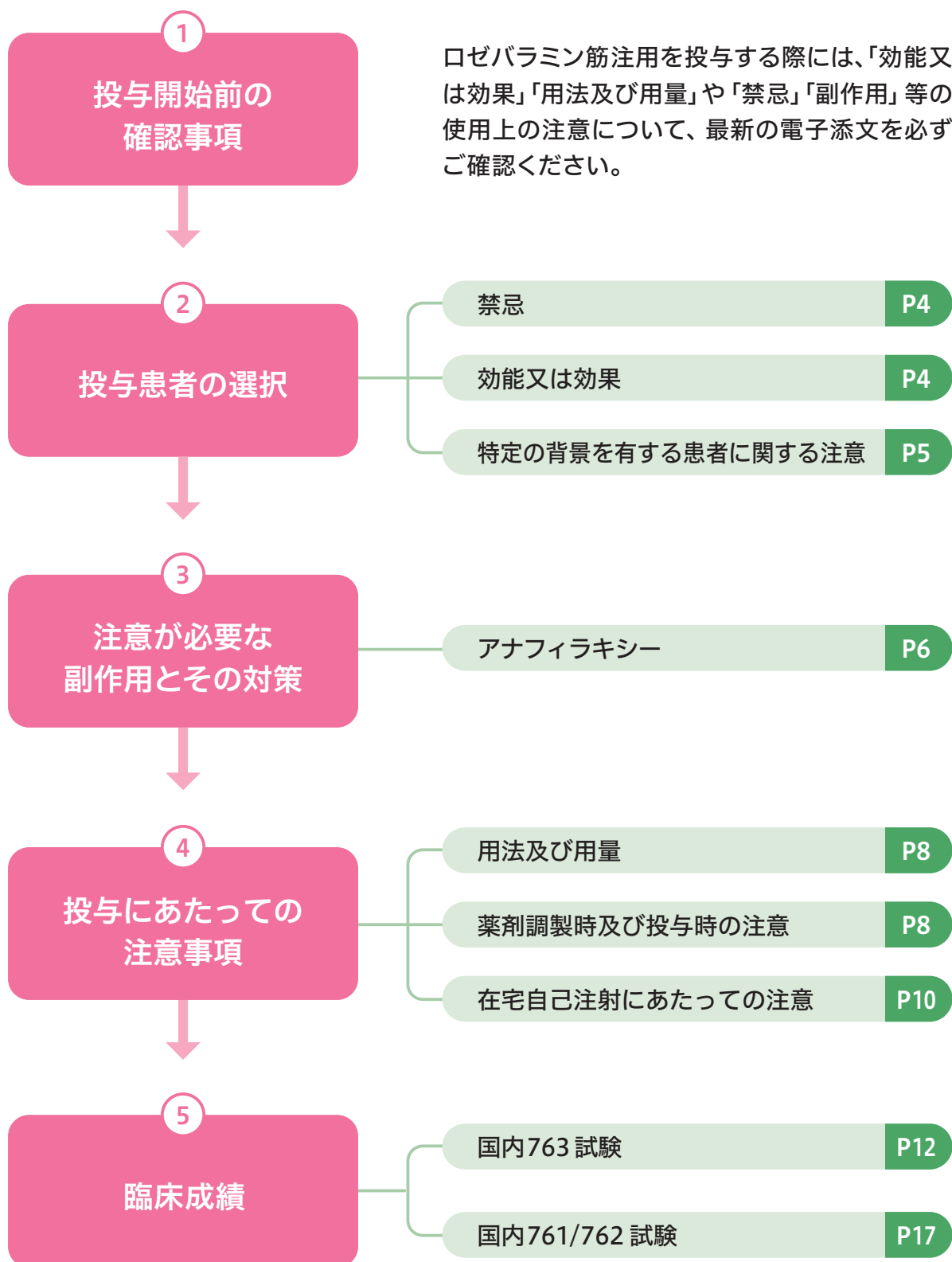
Rozebalamin<sup>®</sup> for Injection

禁忌(次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 目次

|   |    |
|---|----|
| 適正使用のためのフローチャート                                 | 3  |
| <b>投与患者の選択</b>                                  |    |
| 禁忌  | 4  |
| 効能又は効果  | 4  |
| 特定の背景を有する患者に関する注意                               | 5  |
| <b>注意が必要な副作用とその対策</b>                           |    |
| アナフィラキシー  | 6  |
| <b>投与にあたっての注意事項</b>                             |    |
| 用法及び用量  | 8  |
| 薬剤調製時及び投与時の注意                                   | 8  |
| 在宅自己注射にあたっての注意                                  | 10 |
| <b>臨床成績</b>                                     |    |
| 国内763試験   | 12 |
| 国内761/762試験                                     | 17 |
| 国内763試験に組み入れられなかった<br>患者集団に関する臨床成績(国内761/762試験) | 22 |

# 適正使用のためのフローチャート



## 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

アナフィラキシー等の重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定しました。

⇒ P6 「注意が必要な副作用とその対策」の項参照

## 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

### ● 効能又は効果に関する注意

臨床試験に組み入れられた患者の罹患期間、ALS重症度、呼吸機能等の背景及び試験結果を熟知し、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。

ALS患者に対する高用量メコバラミンの用量反応性の検討及び、有効性、安全性を評価するため、プラセボ対照二重盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験として国内761試験<sup>1)</sup>を実施し、さらにその結果を踏まえ、プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験である国内763試験<sup>2)</sup>を医師主導治験として実施しました。

効能又は効果は、国内763試験の有効性の結果、並びに国内763試験、国内761及び国内762試験<sup>3)</sup>の安全性の結果をもとに設定しました。

⇒ P12-27 「臨床成績」の項参照

1) 承認時評価資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (国内761試験)

2) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び継続投与試験 (国内763試験)

3) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相長期投与試験 (国内762試験)

## 特定の背景を有する患者に関する注意

- 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定しました。

# 注意が必要な副作用とその対策

以下の副作用は、医薬品リスク管理計画書（RMP）において、重要な特定されたリスク<sup>注1)</sup>に設定しています。本剤を処方いただくにあたり、下記の事象の発現に特にご注意ください。お願いします。

注1) 医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの

## アナフィラキシー

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、投与禁忌となっています。

本剤投与後は、患者の観察を十分に行い、アナフィラキシー等の過敏症反応が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

また患者にも、下記に記載しているアナフィラキシーの初発症状が生じた場合は、直ちに受診するようにご説明ください。

### ● アナフィラキシー症状

**初発症状：じんま疹・掻痒感、皮膚の紅潮・発赤など**

一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがあるので注意が必要です。

- 胃痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状
- 視覚異常、視野狭窄などの眼症状
- 嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭の掻痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状
- 頻脈、不整脈、血圧低下などの循環器症状
- 不安、恐怖感、意識の混濁などの神経症状

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー平成20年3月（令和元年9月改定版）」

### ● 対処方法

ショック、アナフィラキシーが発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行ってください。

アナフィラキシーを疑う症状を認めた場合、直ちに血圧測定を行い、パルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定、心電図モニター装着を行い、応援医師を要請してください。また、大腿部中央の前外側に0.1%アドレナリンの筋肉内注射（通常0.3～0.5mL）を行い、筋肉内注射後15分経っても改善しない場合、また途中で悪化する場合は追加投与を考慮してください。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー平成20年3月（令和元年9月改定版）」

## 参考

本剤の国内763試験<sup>2)</sup>では、アナフィラキシー関連有害事象（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、ショック等）の報告はありませんでしたが、本剤と同一の有効成分の既承認薬ではアナフィラキシー関連副作用が報告されていることから、重要な特定されたりスクとして「アナフィラキシー」を設定しました。

### 1. 本剤の臨床試験におけるアナフィラキシー関連事象の発現状況

国内761試験<sup>1)</sup>50mg群で1例、国内762試験<sup>3)</sup>においては52週までに1例、52週以降に2例のアナフィラキシー関連有害事象が報告されましたが、本剤との関連性を示唆する副作用報告はありませんでした。国内763試験においては、アナフィラキシー関連事象の発現は認められませんでした。

### 2. 本剤と同一の有効成分を有する既承認薬（販売名：メチコバル注射液500 $\mu$ g、メチコバル錠250 $\mu$ g・同500 $\mu$ g、メチコバル細粒0.1%）における発現状況

製造販売後、約40年間に、メチコバル注射液500 $\mu$ gでは国内外33件（国内12件、海外21件）のアナフィラキシー関連副作用が報告されています。転帰は、国内の1件が死亡、残りは回復又は軽快でした。（2024年3月31日時点）

また、メチコバル錠250 $\mu$ g・同500 $\mu$ g、メチコバル細粒0.1%では、合計11件（国内4件、海外7件）のアナフィラキシー関連事象の副作用が報告されています。転帰は軽快又は回復10件、不明1件でした。（2024年3月31日時点）

#### ■ 低用量メコバラミン注射製剤（メチコバル注射液500 $\mu$ g）における製造販売後のアナフィラキシー関連副作用の発現状況

| 副作用          | 国内 | 海外 |
|--------------|----|----|
| アナフィラキシーショック | 6  | 15 |
| アナフィラキシー反応   | 1  | 2  |
| アナフィラキシー様反応  | 1  | 4  |
| ショック         | 1  | 0  |
| ショック症状       | 3  | 0  |

例 ※2024年3月31日時点

1) 承認時評価資料：国内第II/III相プラセボ対照二重盲検比較試験（国内761試験）

2) 承認時評価資料：国内第III相プラセボ対照二重盲検比較試験及び継続投与試験（国内763試験）

3) 承認時評価資料：国内第III相長期投与試験（国内762試験）

※一部、本剤の承認外（用法及び用量）の成績（本剤と同一の有効成分を有する既承認薬のメチコバル注射液の使用成績）を含みますが、本剤の安全性の注意喚起のため紹介します。

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。

# 投与にあたっての注意事項

## 用法及び用量

### ● 用法及び用量

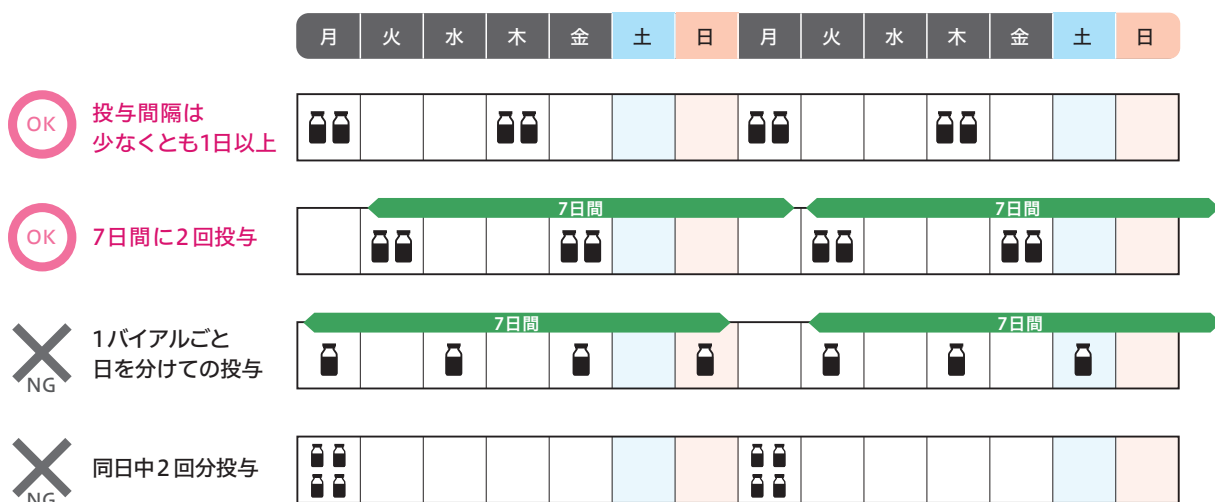
通常、成人には、メコバラミンとして50mgを1日1回、週2回、筋肉内に注射する。

本剤の用法及び用量は、主に国内763試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の結果に基づいて設定しました。

## 薬剤調製時及び投与時の注意

### ● 投与スケジュール

- 7日間のあいだに2回投与してください。  
臨床試験においては、週2回、少なくとも1日以上以上の投与間隔を空けて投与が行われていました。
- 同日中に2回分（4バイアル）を投与することはできません。



### ● 調製時の注意事項

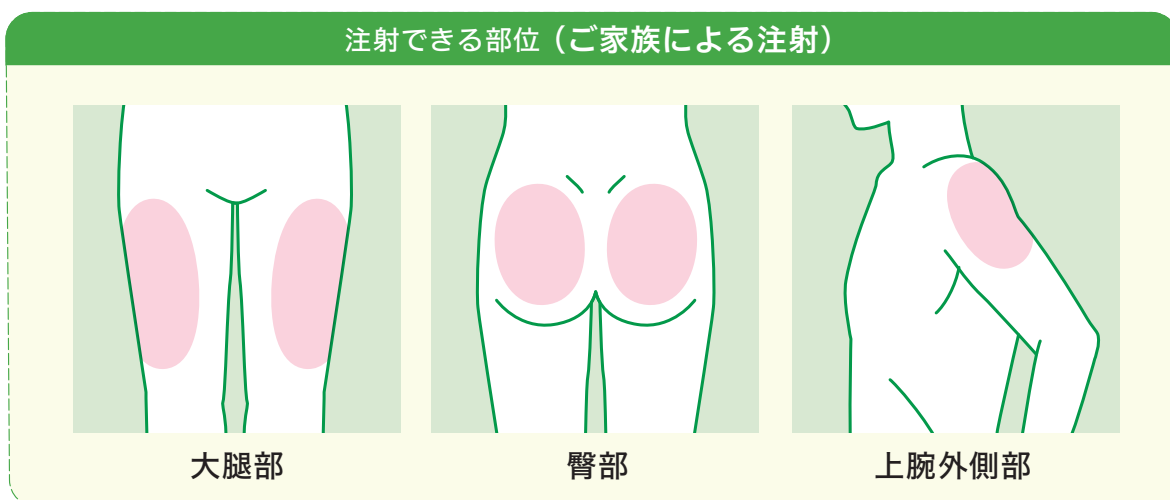
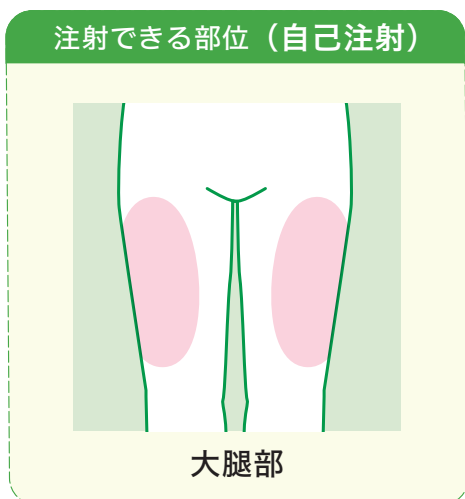
- 本剤の溶解には、日本薬局方生理食塩液を用い、完全に溶解したことを確認すること。
- 本剤1バイアルあたり生理食塩液2.3mLで溶解し、そのうち2.0mLを投与すること。
- 光分解を受けやすいので、遮光に留意した上で開封後直ちに使用することとし、生理食塩液にて溶解後は最大60分以内に投与すること。60分以内に投与されない場合は、廃棄すること。
- 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。



## ●薬剤投与時の注意事項

- 本剤は筋肉内注射のみに使用し、静脈内投与又は皮下投与は行わないこと。
- 筋肉内注射時  
組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。
  - (1)同一部位への反復注射は避けること。
  - (2)神経走行部位を避けるよう注意すること。
  - (3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

## ●注射できる部位



## 在宅自己注射にあたっての注意

自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者並びにその家族が理解し、自らもしくはその家族が確実に注射できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施することができます。

## 本剤の治療に関する患者及び家族に対する注意

### ●重要な基本的注意

- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。また、適用にあたっては、以下の点に注意すること。
- 自己投与の適用については、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 患者又はその家族に対し、本剤の投与により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。
- 適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己注射の継続が困難な場合には、直ちに自己注射を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないよう指導すること。
- すべての器具及び使用後の残液の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

### ●薬剤交付時の注意

- 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れ遮光した状態で保管すること。

## 患者向け資料

患者及び家族向けに以下の資料を用意しています。本剤の投与スケジュールや投与方法及び管理の仕方などの指導にご活用ください。

### ロゼバラミンによる治療を受ける患者さんご家族へ

～在宅自己注射説明書～

(内容)

- ロゼバラミンとは
- 投与方法
- 副作用
- 管理方法
- 廃棄方法



## ● アナフィラキシーの発現に関する注意

アナフィラキシーが疑われる症状がみられる場合には、速やかに医療機関へ連絡し受診するよう患者に指導してください。

⇒ P6 「注意が必要な副作用とその対策」の項参照

## 国内763試験 承認時評価資料：国内第III相プラセボ対照二重盲検比較試験及び継続投与試験 (国内763試験)

### (1) 試験概要

**目的** ALS患者を対象に、日本語版改訂ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R)<sup>\*1</sup>を指標として、高用量メコバラミン (50mg) 筋肉内投与のプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。

**対象** 20歳以上で発症後1年以内の孤発性ALS患者又は家族性ALS患者130例 (重症度1度又は2度)。

#### 主な選択基準

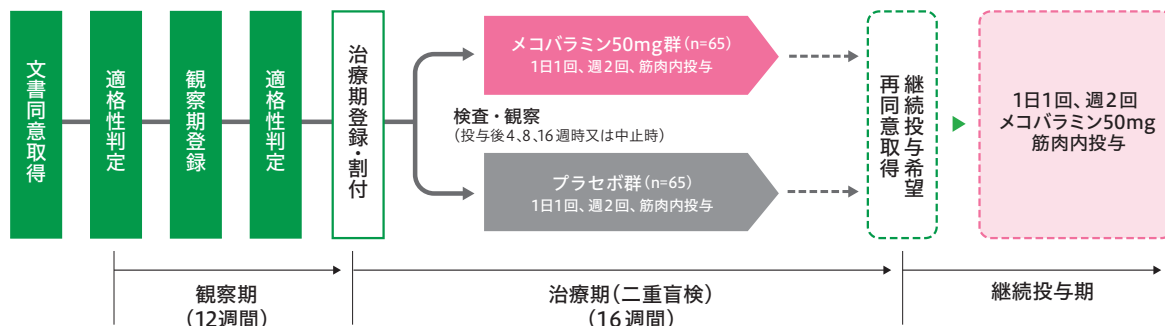
- updated Awaji 基準のdefinite、probable又probable laboratory supportedに該当する孤発性又は家族性ALSと診断された患者
- ALSの重症度基準で重症度1度又は2度<sup>\*\*2</sup>の患者
- 観察期開始時において発症後1年以内の患者
- 観察期間 (12週間) 中に、ALSFRS-Rの合計点数が1～2点低下した患者

#### 主な除外基準

- 気管切開を施行している患者
- 非侵襲的呼吸補助装置を装着したことのある患者
- %努力性肺活量 (FVC) が60%以下の患者
- 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を有する患者
- ビタミンB<sub>12</sub>欠乏に基づく神経症状のある患者

**方法** 12週間の観察期を経て適格性が確認された患者に対し、治療期にてメコバラミン50mg又はプラセボを週2回、16週間筋肉内投与した。なお、被験者からの希望に応じて、継続投与期にてメコバラミン50mgを投与可能とした。

#### 試験デザイン



#### 評価項目

##### 主要評価項目

ベースラインから治療期16週時のALSFRS-Rの合計点数の変化量 (調整平均: LS Mean) (検証的評価項目) <主解析>

ベースラインから治療期4, 8週時のALSFRS-Rの合計点数の変化量 (調整平均: LS Mean) <副次解析>

治療期4, 8, 16週時のALSFRS-Rの合計点数の要約統計量\* <副次解析>

\*例数、平均値±標準偏差、中央値(最小値、最大値)を設定した。

##### 副次評価項目

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)発生までの期間 他

※1 日本語版改訂ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R)

ALS患者の日常生活を把握するために米国で作成された評価尺度。言語、嚥下、身の回りの動作、歩行などの12項目 (0～4の5段階) で構成し、その合計点 (0～48) で評価する。

大橋靖雄, 他. 脳神経. 2001; 53(4):346-355. を元に作成

※2 筋萎縮性硬化症重症度基準 (厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究対象疾患「重症度基準」)

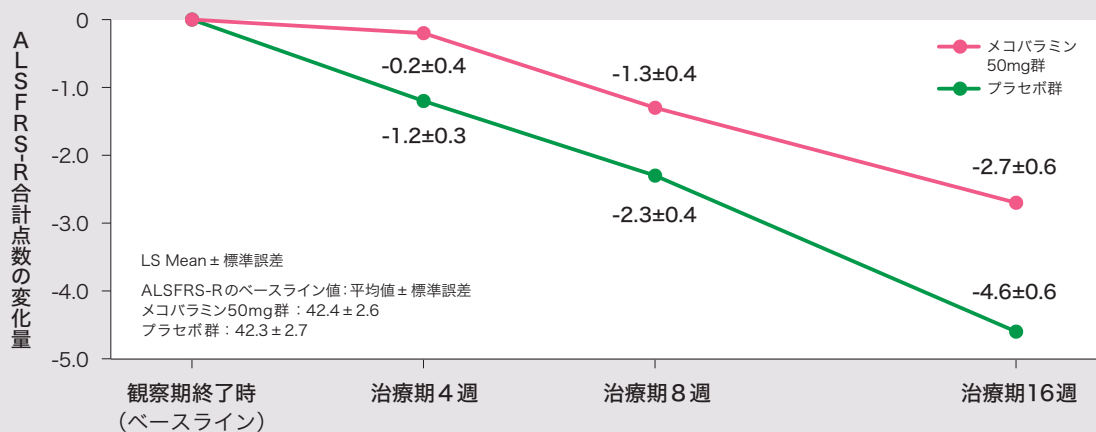
重症度1度:一つの体肢の運動障害、または球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活、就労に支障はない。重症度2度:各肢体の筋肉(4)・体幹の筋肉(1)・舌・顔面・口蓋・咽頭部(1)の6部位の筋肉のうち、いずれか1つまたは2つの部位の明らかな運動障害のため、生活上不自由があるが、日常生活、就労は独力で可能。重症度3度:上記6部位の筋肉のうち3以上の部位の筋力低下のために、家事や就労などの社会的生活を維持できず、日常生活に介助を要する。重症度4度:呼吸、嚥下、または座位保持のうちいずれかが不能となり、日常生活上全ての面で常に介助を要する。重症度5度:寝たきりで、全面的に生命維持操作が必要である。厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究分科会1998年度研究報告書. を元に作成

## (2) 有効性

- ◆ ベースラインから治療期16週時のALSFRS-Rの合計点数の変化量(調整平均: LS Mean)(主要評価項目(検証的評価項目): <主解析>)
- ◆ ベースラインから治療期4、8週時のALSFRS-Rの合計点数の変化量(調整平均: LS Mean)(主要評価項目: <副次解析>)

FASにおいて、主解析であるベースラインから治療期16週時のALSFRS-R合計点数の変化量(調整平均: LS Mean)はプラセボ群-4.6、メコバラミン50mg群-2.7であった。群間差(メコバラミン50mg群-プラセボ群)(95%信頼区間; MMRM)は2.0(0.4, 3.5;  $P=0.012$ )であり、メコバラミン50mg群のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次解析であるベースラインから治療期4週時の変化量(調整平均: LS Mean)はプラセボ群-1.2、メコバラミン50mg群-0.2で、群間差は1.0(0.3, 1.6; 名目上の $P$ 値:  $P=0.003$ )、ベースラインから治療期8週時の変化量(調整平均: LS Mean)はプラセボ群-2.3、メコバラミン50mg群-1.3で、群間差は1.0(0.0, 2.0; 名目上の $P$ 値:  $P=0.042$ )であった。

### ■ ベースラインから治療期4、8、16週時のALSFRS-Rの合計点数の変化量(調整平均: LS Mean)の推移



|                       | 観察期終了時 (ベースライン)  | 治療期4週        | 治療期8週        | 治療期16週     |
|-----------------------|------------------|--------------|--------------|------------|
|                       |                  | 副次解析         | 副次解析         | 主解析        |
| メコバラミン50mg群           | 例数 -             | 65           | 64           | 63         |
|                       | 95%信頼区間 -        | -0.9, 0.5    | -2.2, -0.5   | -3.9, -1.5 |
| プラセボ群                 | 例数 -             | 64           | 64           | 63         |
|                       | 95%信頼区間 -        | -1.9, -0.5   | -3.2, -1.5   | -5.8, -3.4 |
| 群間差                   | LS Mean ± 標準誤差 - | 1.0 ± 0.3    | 1.0 ± 0.5    | 2.0 ± 0.8  |
| (メコバラミン50mg群 - プラセボ群) | 95%信頼区間 -        | 0.3, 1.6     | 0.0, 2.0     | 0.4, 3.5   |
|                       | $P$ 値(MMRM) -    | $P=0.003$    | $P=0.042$    | $P=0.012$  |
|                       |                  | (名目上の $P$ 値) | (名目上の $P$ 値) |            |

各評価時点(治療期4週時、8週時、16週)の[メコバラミン50mg群の値 vs. プラセボ群の値]について検討した $P$ 値

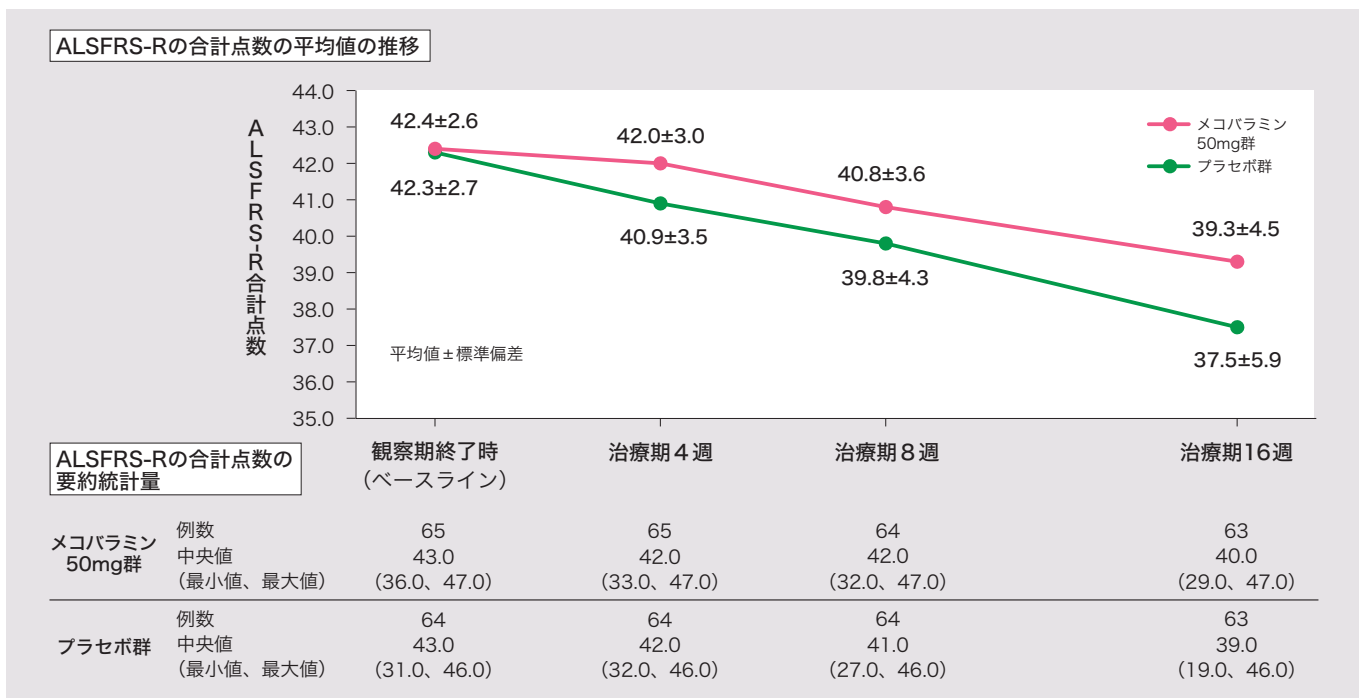
解析方法: 観察期終了時(ベースライン)からの変化量を応答変数、ベースライン値を共変数、最小化因子(病型、ベースラインのALSの重症度、初発から観察期開始までの期間、ベースラインの%FVC、エダラボン投与歴)、投与群、時点、時点と投与群の交互作用を母数効果、被験者を変数効果に含む混合効果モデルにより算出した。自由度調整法はKenward-Roger法とし、共分散構造はUnstructuredとした。

## 治療期4、8、16週時のALSFRS-R合計点数の要約統計量\*（主要評価項目：＜副次解析＞）

FASにおけるALSFRS-R合計点数について、要約統計量\*と平均値の推移を下図に示した。治療期を通じ、ALSFRS-R合計点数の平均値±標準偏差は観察期開始時でプラセボ群43.8±2.6、メコバラミン50mg群43.9±2.5、観察期終了時でプラセボ群42.3±2.7、メコバラミン50mg群42.4±2.6、治療期4週時でプラセボ群40.9±3.5、メコバラミン50mg群42.0±3.0、治療期8週時でプラセボ群39.8±4.3、メコバラミン50mg群40.8±3.6、治療期16週時でプラセボ群37.5±5.9、メコバラミン50mg群39.3±4.5であった。

\*例数、平均値±標準偏差、中央値（最小値、最大値）を設定した。

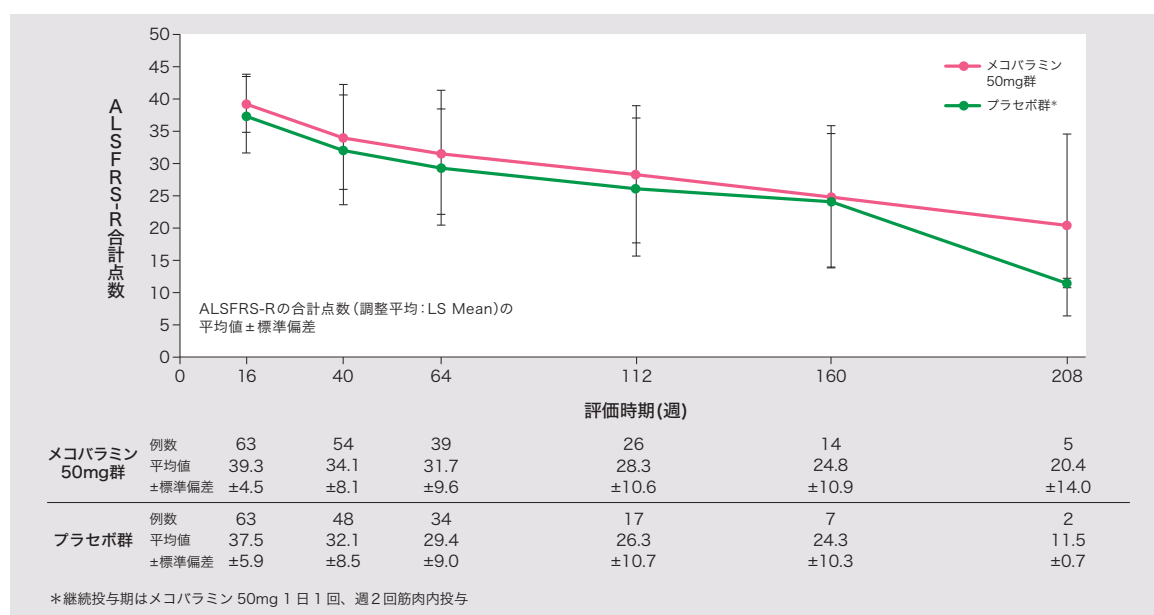
### ■ ALSFRS-Rの合計点数の平均値の推移と要約統計量＜副次解析＞（国内763試験、治療期、FAS）



## 観察期終了時からのALSFRS-Rの合計点数 (調整平均: LS Mean) (その他の評価項目)

FASにおいて、全期間 (治療期及び継続投与期 (データカットオフ2022年6月28日)) におけるALSFRS-Rの合計点数 (調整平均: LS Mean) の推移を下図に示した。

### ■ 観察期終了時からのALSFRS-Rの合計点数量の推移 (調整平均: LS Mean) (国内763試験、全期間 [治療期及び継続投与期、データカットオフ日: 2022年6月28日]、FAS)

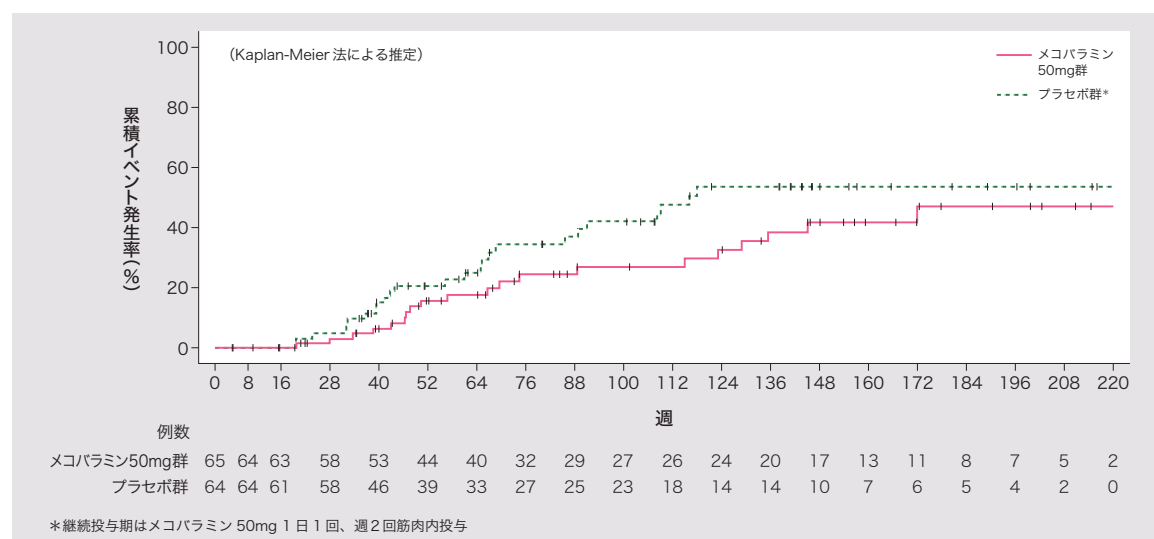


## イベント発生までの期間 (副次評価項目-治療期並びに全期間 [治療期及び継続投与期])

FASの全期間 (治療期及び継続投与期) における投与群ごとの累積イベント (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) 発生率の推移を下図に示した。

治療期を通じて、両群ともイベント (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) の発生は認められなかった。実薬投与開始日を起点としたイベント発生までの期間の解析において、イベント発生率 (100人・年) (95%信頼区間) はプラセボ群29.8 (19.3、44.0)、メコバラミン50mg群16.3 (10.0、25.2) であり、メコバラミン50mg群のプラセボ群に対するハザード比 (95%信頼区間) は0.56 (0.31、1.01) であった。

### ■ 累積イベント発生率 (Kaplan-Meier法による推定) の推移 (国内763試験、全期間 [治療期及び継続投与期、データカットオフ日: 2022年6月28日]、FAS)



国内763試験 承認時評価資料：国内第III相プラセボ対照二重盲検比較試験及び継続投与試験（国内763試験）

## (3) 安全性

全期間（治療期及び継続投与期）の安全性解析対象集団（メコバラミン投与例）は126例（プラセボ群61例、メコバラミン50mg群65例）であった。副作用発現率は7.9%（10/126例）であった。重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

治療期において認められた副作用は、プラセボ群で感覚鈍麻が1.6%（1/64例）であり、メコバラミン50mg群で便秘、注射部位疼痛、発熱、心電図QT延長及び発疹が各1.5%（1/65例）であった。なお、副作用の重症度はいずれも軽度であった。全期間の本薬投与開始後に認められた副作用は、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、便秘、注射部位疼痛、注射部位反応、局所反応、発熱、心電図QT延長、頭痛、ざ瘡様皮膚炎、発疹、高血圧及びほてりが各0.8%（1/126例）であった。

### ■ 副作用一覧（治療期）

例数 (%)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ群<br>(n=64) | メコバラミン50mg群<br>(n=65) |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|
| 副作用合計                    | 1 (1.6)         | 5 (7.7)               |
| 胃腸障害                     | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |
| 便秘                       | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |
| 一般・全身障害および投与部位の状態        | 0 (0.0)         | 2 (3.1)               |
| 注射部位疼痛                   | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |
| 発熱                       | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |
| 臨床検査                     | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |
| 心電図QT延長                  | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |
| 神経系障害                    | 1 (1.6)         | 0 (0.0)               |
| 感覚鈍麻                     | 1 (1.6)         | 0 (0.0)               |
| 皮膚および皮下組織障害              | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |
| 発疹                       | 0 (0.0)         | 1 (1.5)               |

MedDRA (ver. 22.1)

### ■ 副作用一覧（全期間）

例数 (%)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 治療期の投与群別        |                           | 全例<br>(n=126) |
|--------------------------|-----------------|---------------------------|---------------|
|                          | プラセボ群<br>(n=61) | メコバラミン<br>50mg群<br>(n=65) |               |
| 副作用合計                    | 2 (3.3)         | 8 (12.3)                  | 10 (7.9)      |
| 心臓障害                     | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群      | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 胃腸障害                     | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 便秘                       | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態        | 0 (0.0)         | 3 (4.6)                   | 3 (2.4)       |
| 注射部位疼痛                   | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 注射部位反応                   | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 局所反応                     | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 発熱                       | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 臨床検査                     | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 心電図QT延長                  | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 神経系障害                    | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 頭痛                       | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 皮膚および皮下組織障害              | 1 (1.6)         | 1 (1.5)                   | 2 (1.6)       |
| ざ瘡様皮膚炎                   | 1 (1.6)         | 0 (0.0)                   | 1 (0.8)       |
| 発疹                       | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |
| 血管障害                     | 1 (1.6)         | 1 (1.5)                   | 2 (1.6)       |
| 高血圧                      | 1 (1.6)         | 0 (0.0)                   | 1 (0.8)       |
| ほてり                      | 0 (0.0)         | 1 (1.5)                   | 1 (0.8)       |

MedDRA (ver. 22.1)

### 重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用（治療期および全期間）

治療期において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。

全期間（治療期及び継続投与期）において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。



## 国内761/762試験

承認時評価資料：国内第II/III相プラセボ対照二重盲検比較試験(国内761試験)  
承認時評価資料：国内第III相長期投与試験(国内762試験)

### (1) 試験概要

#### 【761試験】

**目的** ALS患者を対象にメコバラミンのイベント発生までの期間及びALSFRS-R<sup>\*1</sup>について用量反応性を検討し、プラセボに対する優越性を検証するとともに、メコバラミンの安全性について検討する。

\*1：日本語版改訂ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R)の解説はP12参照

**対象** 20歳以上で発症後3年以内の孤発性ALS患者又は家族性ALS患者373例(重症度1度又は2度)。

#### 主な選択基準

- El Escorial改訂Airlie House診断基準の定めたclinically definite ALS、clinically probable ALS、clinically probable-laboratory-supported ALSに該当する患者
- ALSの重症度基準で重症度1度又は2度の患者
- 観察期開始時において発症後3年以内の患者
- 観察期間(12週間)中に、ALSFRS-Rの合計点数が1～3点低下した患者

#### 主な除外基準

- 気管切開を施行している患者
- 非侵襲的呼吸補助装置を装着したことのある患者
- %FVCが60%以下の患者
- 神経伝導検査上、多重伝導障害が認められる患者
- ビタミンB<sub>12</sub>欠乏に基づく神経症状のある患者

**方法** 12週間の観察期を経て適格性が確認された患者に対し、メコバラミン25mg、50mg又はプラセボを週2回、182週間筋肉内投与した。

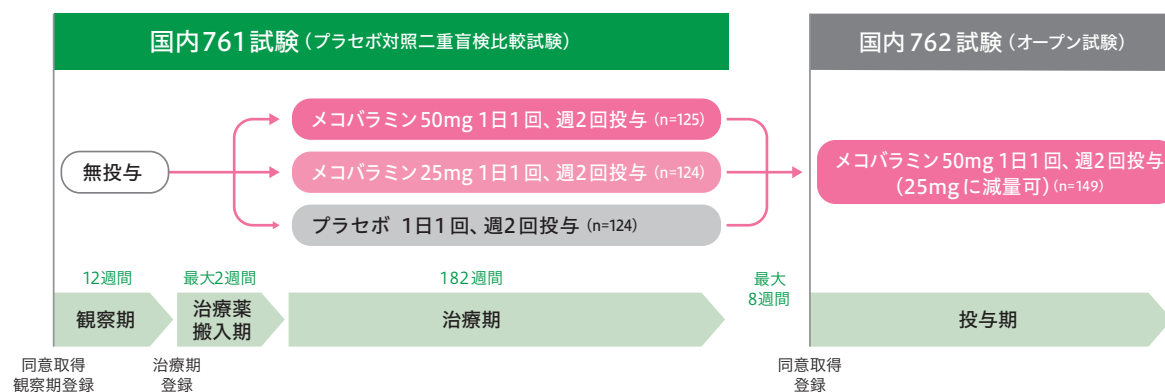
#### 【762試験(継続投与オープン試験)】

**目的** メコバラミン長期投与時の安全性及び有効性を検討する。

**対象** 国内761試験の完了例149例(イベント発生による完了例及び治療期完了例)

**方法** メコバラミン50mgを週2回筋肉内投与(ただし25mgへの減量も可能)とした。

#### 試験デザイン



#### 評価項目

##### 【761試験】 主要評価項目

イベント発生までの期間並びに観察期終了時から最終時のALSFRS-R合計点数の変化量

##### 【762試験(継続投与オープン試験)】

##### 主な評価項目

生存期間、イベント発生までの期間(本試験開始時にこれらのイベントが発生していない被験者のみ) 他

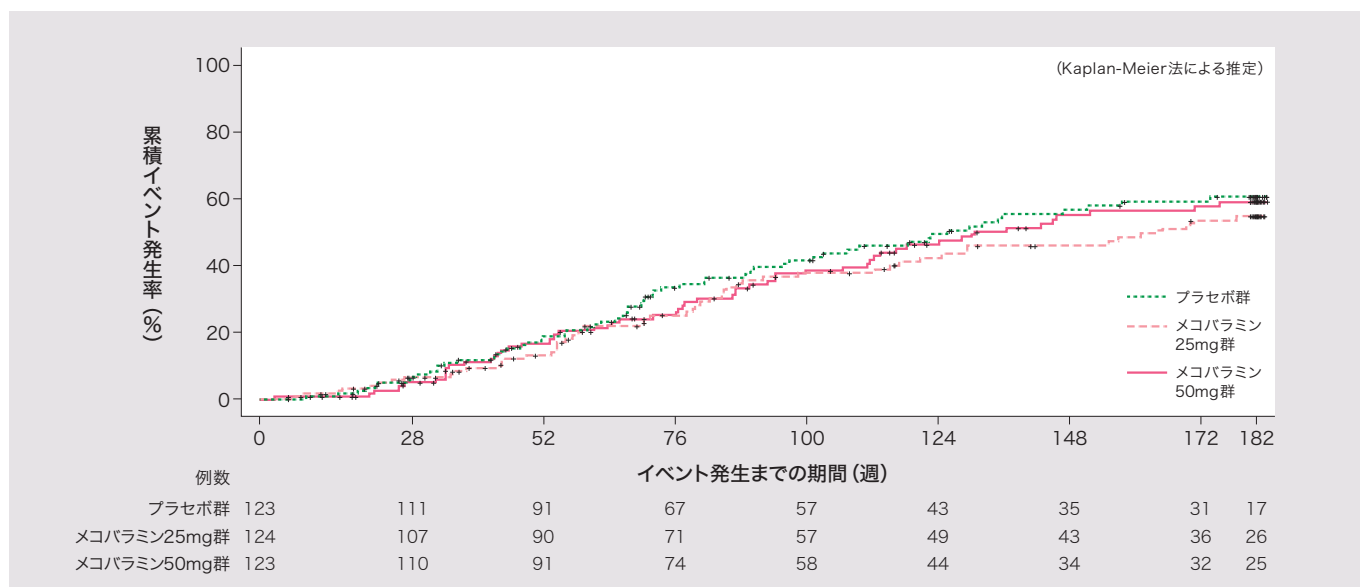
用法及び用量：通常、成人には、メコバラミンとして50mgを1日1回、週2回、筋肉内に注射する。

## (2) 有効性

**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)発生までの期間(主要評価項目(検証的評価項目)<主解析>)**

FASを対象としたときのKaplan-Meier法により推定した投与群ごとの各評価時期における累積イベント<sup>a</sup>発生率を下図に示した。治療期登録からイベント発生までの期間の解析において、プラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は、メコバラミン25mg群0.831(0.576、1.200)、メコバラミン50mg群0.924(0.646、1.322)、メコバラミン群合計0.877(0.642、1.196)であった。また、Kaplan-Meier法に基づく治療期登録からイベント発生率までの期間中央値(95%信頼区間)は、プラセボ群880(678、1217)日、メコバラミン25mg群1147(819、-)日、メコバラミン50mg群954(777、-)日であった(「-」は算出不能を示す)。

### ■ 治療期登録からの累積イベント<sup>a</sup>発生率(国内761試験、FAS)



a: 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。

### ■ 治療期登録からイベント<sup>a</sup>発生までの期間(日)(国内761試験、FAS)

| 項目                                    | 投与群                      |                            |                            | 検定   | 対比                     |                        |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--|------------------------|------------------------|
|                                       | プラセボ群<br>(n=123)         | メコバラミン<br>25mg群<br>(n=124) | メコバラミン<br>50mg群<br>(n=123) |  | [-1、0、1]<br>(単調)       | [-2、1、1]<br>(飽和)       |
| 中央値(95%信頼区間)                          | 880<br>(678、1217)        | 1147<br>(819、-)            | 954<br>(777、-)             | ログランクスコアを用いた<br>対比の検定のP値<br>(名目上のP値/<br>多重性を調整していない) | P=0.330                | P=0.204                |
| 25%点(95%信頼区間)                         | 465<br>(363、538)         | 449<br>(392、610)           | 503<br>(377、627)           |  |                        |                        |
| 75%点(95%信頼区間)                         | -<br>(-, -) <sup>b</sup> | -<br>(-, -) <sup>b</sup>   | -<br>(-, -) <sup>b</sup>   |  |                        |                        |
| 各投与群のプラセボ群に対するハザード比<br>(95%信頼区間)      |                          | 0.831<br>(0.576、1.200)     | 0.924<br>(0.646、1.322)     | 並べ替えによる調整P値<br>(検証的解析によるP値)                          | (P=0.148) <sup>c</sup> | (P=0.126) <sup>c</sup> |
| メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比<br>(95%信頼区間) |                          | 0.877<br>(0.642、1.196)     |                            |  |                        |                        |

-: 算出不能

a: 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。

b: 75%点及びその95%信頼区間についてはいずれの投与群でも算出不能であった。

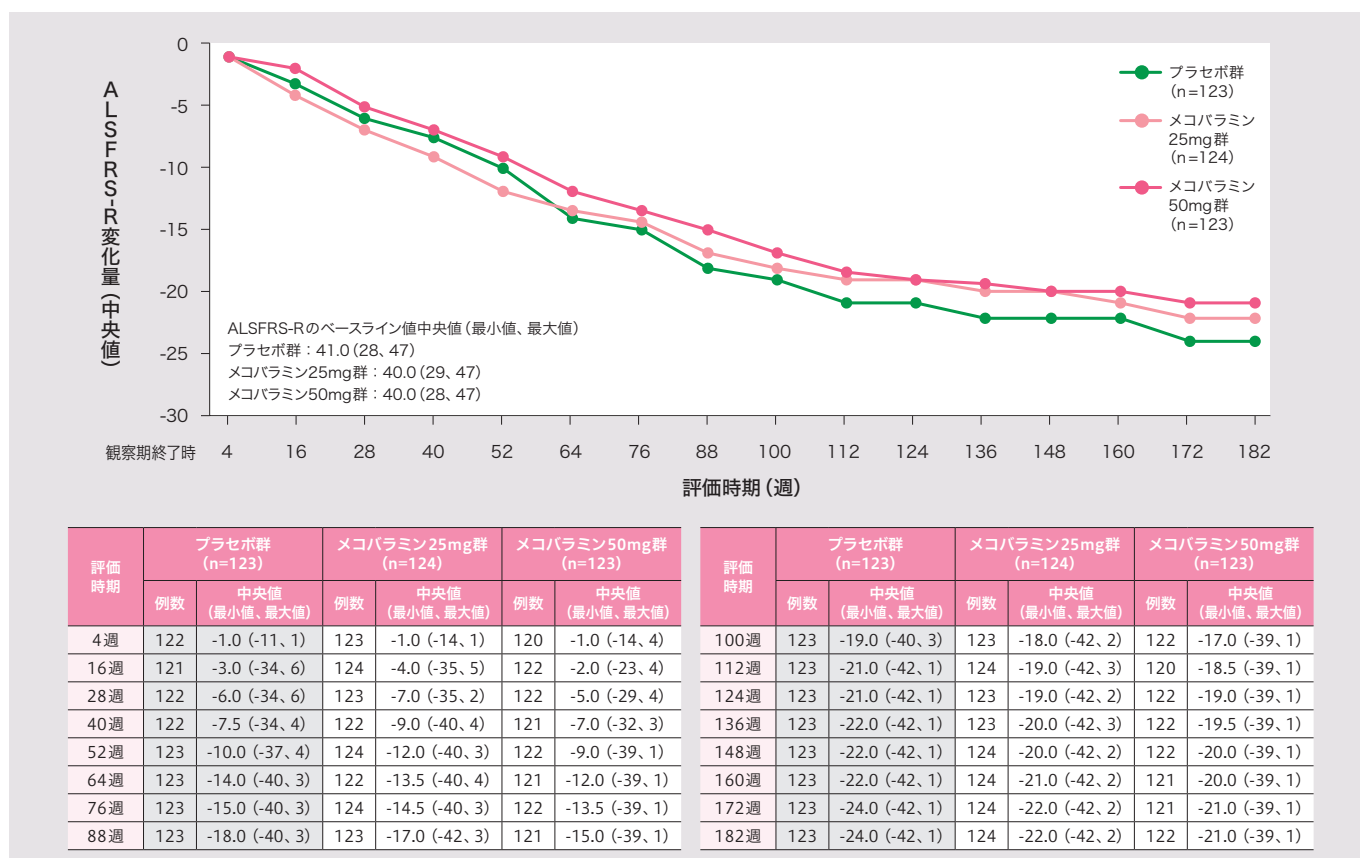
c: 最も小さな粗P値を示した対比に対する調整P値が片側2.5%を下回らなかったため、その他の対比に対する調整P値については有意性の評価を行わなかった。

## 観察終了時から最終時（182週時）までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量（主要評価項目＜副次解析＞）

観察期終了時から最終時（182週時）のALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量を下図に示した。

国内761試験の主要評価項目に対する4つの対比のうち、観察期終了時から最終時（182週時）のALSFRS-R合計点数の変化量に対するWilcoxonスコアを用いた対比 [-2, 1, 1] の検定のP値が最小（名目上のP値/多重性を調整していない、P=0.087）であった。対応する調整P値（検証的な解析によるP値）はP=0.187であり、プラセボに対する優越性は示されなかった。

## ■ 観察終了時から最終時（182週時）までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量（主要評価項目＜副次解析＞）



a: ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12項目につき、全て0 [機能全廃]～4 [正常]の5段階で評価。合計点数の範囲は0～48点）

## ■ 観察期終了時から最終時（182週時）のALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量（国内761試験、FAS）

| 項目       | 投与群           |                      |                      | 検定  | 対比                     |                 |
|----------|---------------|----------------------|----------------------|---|------------------------|-----------------|
|          | プラセボ群 (n=123) | メコバラミン 25mg群 (n=124) | メコバラミン 50mg群 (n=123) |   | [-1, 0, 1] (単調)        | [-2, 1, 1] (飽和) |
| 例数       | 123           | 124                  | 122                  | Wilcoxonスコアを用いた対比の検定P値 (名目上のP値/多重性を調整していない) | P=0.150                | P=0.087         |
| 平均値±標準偏差 | -21.9±10.3    | -20.9±11.1           | -19.6±10.4           |   |                        |                 |
| 中央値      | -24.0         | -22.0                | -21.0                |   |                        |                 |
| 25%点     | -30.0         | -30.5                | -27.0                |   |                        |                 |
| 75%点     | -16.0         | -12.5                | -10.0                | 並べ替えによる調整P値 (検証的な解析によるP値)                   | (P=0.184) <sup>b</sup> | P=0.187         |
| 最小値      | -42           | -42                  | -39                  |   |                        |                 |
| 最大値      | 1             | 2                    | 1                    |   |                        |                 |

a: ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12項目につき、全て0 [機能全廃]～4 [正常]の5段階で評価。合計点数の範囲は0～48点）  
 b: 最も小さな粗P値を示した対比に対する調整P値が片側2.5%を下回らなかったため、その他の対比に対する調整P値については有意性の評価を行わなかった。

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。

国内761/762試験 承認時評価資料：国内第II/III相プラセボ対照二重盲検比較試験(国内761試験) 承認時評価資料：国内第III相長期投与試験(国内762試験)

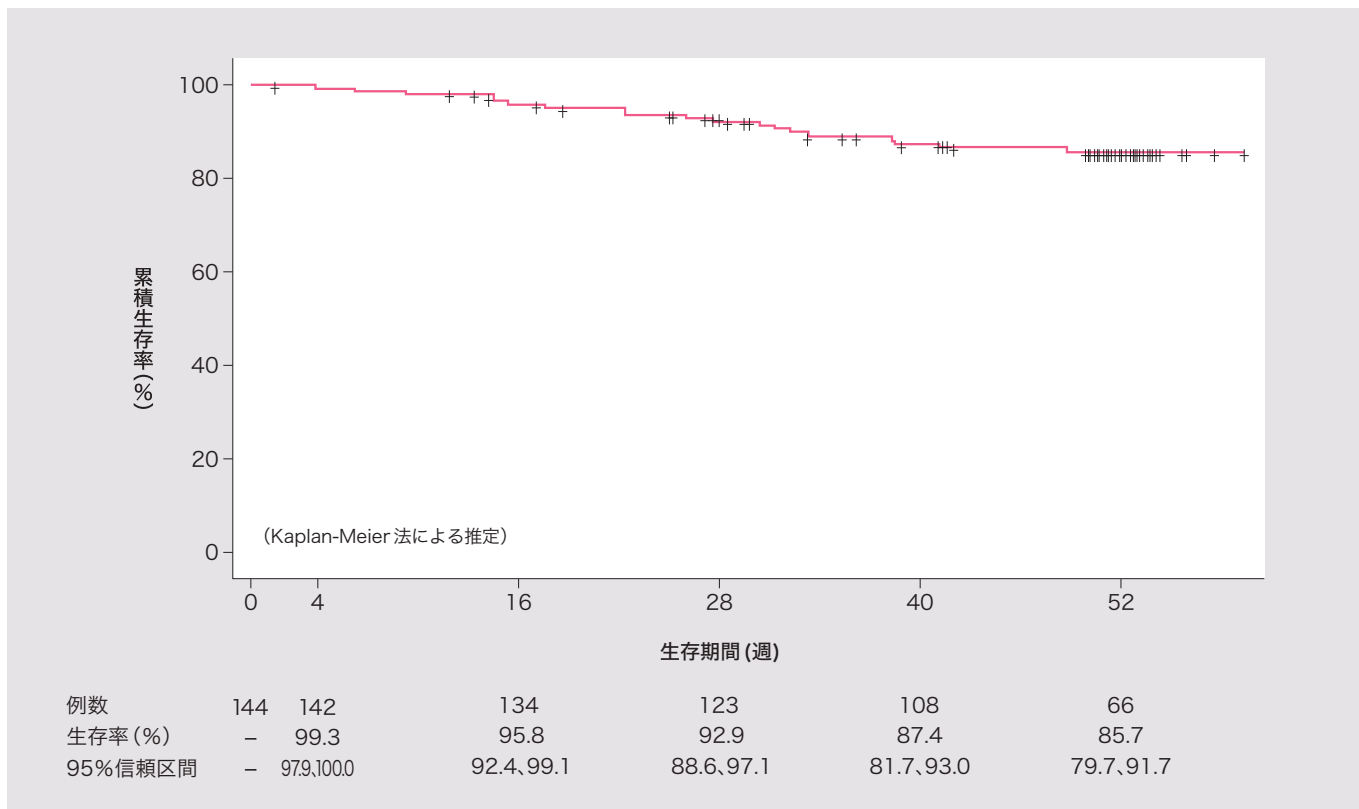
## 生存期間\*

有効性解析対象集団 (GCP違反例除外) を対象としたKaplan-Meier法による各評価日における生存曲線を下図に示した。

Kaplan-Meier 法による生存率 (95%信頼区間) は4週時99.3% (97.9%、100.0%)、16週時95.8% (92.4%、99.1%)、28週時92.9% (88.6%、97.1%)、40週時87.4% (81.7%、93.0%)、52週時85.7% (79.7%、91.7%)であった。なお、生存期間の25%点には達しなかった。

\*生存期間は国内762試験の登録時点を起点とし、あらゆる原因による死亡をイベントとした。また、52週時評価の許容範囲の最大である54週以前の中止例は中止日で打ち切りとし、54週以降の中止例又は死亡例並びにカットオフ日までの継続例は52週評価最終日で打ち切りとした。

### ■ 国内762試験登録日から52週評価最終日までの累積生存率 (%) (国内762試験、有効性解析対象集団)



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。

### (3) 安全性

国内761試験のメコバラミン群合計で発現率10.0%以上の有害事象のうち、プラセボ群より発現率が2倍以上高い事象はなかった。なお、メコバラミン群合計で特に発現率が高かった(30.0%以上)有害事象は、便秘53.4%(132/247例)、転倒52.2%(129/247例)、鼻咽頭炎42.9%(106/247例)、挫傷39.3%(97/247例)及び不眠症30.8%(76/247例)であった。また、メコバラミン群合計で2例以上に認められた副作用は白血球数増加1.2%(3/247例)及び肝機能異常0.8%(2/247例)であった。

#### ■ 副作用一覧(国内761試験、安全性解析対象集団)

例数(%)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | プラセボ群<br>(n=123) | メコバラミン<br>25mg群<br>(n=124) | メコバラミン<br>50mg群<br>(n=123) | メコバラミン群<br>合計<br>(n=247) |
|--------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 副作用合計                    | 5 (4.1)          | 9 (7.3)                    | 7 (5.7)                    | 16 (6.5)                 |
| 心臓障害                     | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 心停止                      | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態        | 2 (1.6)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 注射部位硬結                   | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 注射部位疼痛                   | 2 (1.6)          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                  |
| 肝胆道系障害                   | 0 (0.0)          | 2 (1.6)                    | 1 (0.8)                    | 3 (1.2)                  |
| 肝機能異常                    | 0 (0.0)          | 2 (1.6)                    | 0 (0.0)                    | 2 (0.8)                  |
| 肝障害                      | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 感染症および寄生虫症               | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 毛包炎                      | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 臨床検査                     | 1 (0.8)          | 4 (3.2)                    | 4 (3.2)                    | 8 (3.2)                  |
| 白血球数増加                   | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 2 (1.6)                    | 3 (1.2)                  |
| 血中コレステロール増加              | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 血中尿素増加                   | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 血小板数増加                   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 尿中蛋白陽性                   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加          | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 肝酵素上昇                    | 1 (0.8)          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                  |
| 代謝および栄養障害                | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 低カリウム血症                  | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 神経系障害                    | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 感覚障害                     | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 腎および尿路障害                 | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 尿路結石                     | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 皮膚および皮下組織障害              | 2 (1.6)          | 2 (1.6)                    | 3 (2.4)                    | 5 (2.0)                  |
| ざ瘡                       | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| 紅斑                       | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 皮下出血                     | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| そう痒症                     | 0 (0.0)          | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                    | 1 (0.4)                  |
| 脂漏性皮膚炎                   | 0 (0.0)          | 0 (0.0)                    | 1 (0.8)                    | 1 (0.4)                  |
| アレルギー性皮膚炎                | 1 (0.8)          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                  |
| 蕁麻疹                      | 1 (0.8)          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                  |

MedDRA (ver.16.1)

国内762試験の発現率が高かった主な有害事象(10.0%以上)は、鼻咽頭炎18.1%(26/144例)、便秘16.0%(23/144例)、湿疹12.5%(18/144例)、下痢11.8%(17/144例)、肺炎、転倒各11.1%(16/144例)、発熱、紅斑、気管支炎各10.4%(15/144例)であった。また、2例以上に認められた副作用は尿中蛋白陽性2.1%(3/144例)であった。

#### ■ 副作用一覧(国内762試験、52週評価最終日までの集計) 例数(%)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | n=144   |
|--------------------------|---------|
| 副作用合計                    | 5 (3.5) |
| 心臓障害                     | 1 (0.7) |
| 上室性期外収縮                  | 1 (0.7) |
| 臨床検査                     | 4 (2.8) |
| 尿中蛋白陽性                   | 3 (2.1) |
| 血中尿素増加                   | 1 (0.7) |
| 血管障害                     | 1 (0.7) |
| 高血圧                      | 1 (0.7) |

MedDRA (ver.16.1) GCP違反例3例を除外

## 国内763試験に組み入れられなかった患者集団に関する臨床成績 (国内761/762試験)

承認時評価資料：国内第II/III相プラセボ対照二重盲検比較試験(国内761試験)  
承認時評価資料：国内第III相長期投与試験(国内762試験)

### ■発症12カ月以下/発症12カ月超の患者

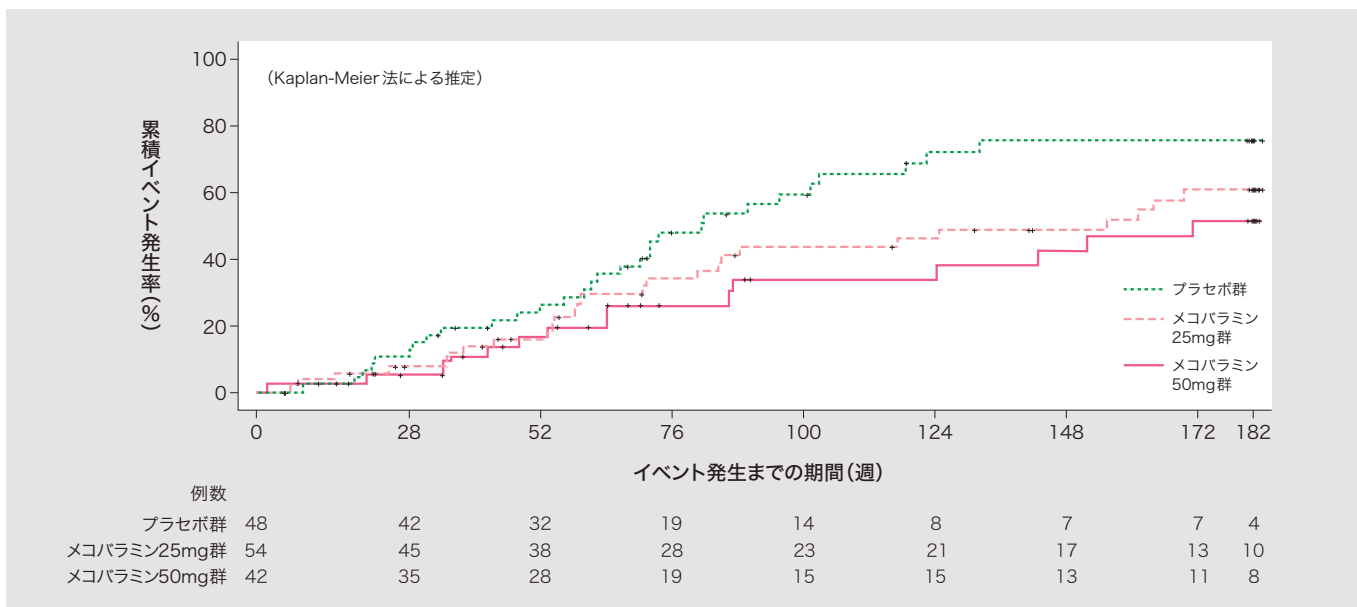
#### (1) 有効性

イベント発生までの期間に関する追加解析[発症12カ月以下]

(ALS発症から治験開始日までの期間による部分集団解析)主要評価項目のサブグループ解析

治療期登録からの累積イベント<sup>a</sup>発生率(国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月以下、FAS)

#### ■ 治療期登録からの累積イベント<sup>a</sup>発生率(国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月以下、FAS)



a: 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。

#### ■ 治療期登録からの累積イベント<sup>a</sup>発生率(国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月以下、FAS)

| 項目                                    | 投与群              |                           |                           | 検定   | 対比               |                  |
|---------------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|--|------------------|------------------|
|                                       | プラセボ群<br>(n=48)  | メコバラミン<br>25mg群<br>(n=54) | メコバラミン<br>50mg群<br>(n=42) |  | [-1、0、1]<br>(単調) | [-2、1、1]<br>(飽和) |
| 中央値(95%信頼区間)                          | 570<br>(465、720) | 1087<br>(564、-)           | 1197<br>(609、-)           | ログランクスコアを用いた<br>対比の検定のP値<br>(名目上のP値/<br>多重性を調整していない) | P=0.010          | P=0.011          |
| 25%点(95%信頼区間)                         | 363<br>(201、491) | 410<br>(304、594)          | 448<br>(337、1062)         |  |                  |                  |
| 75%点(95%信頼区間)                         | 925<br>(709、-)   | -<br>(1186、-)             | -<br>(-, -) <sup>b</sup>  |  |                  |                  |
| 各投与群のプラセボ群に対するハザード比<br>(95%信頼区間)      |                  | 0.640<br>(0.377、1.085)    | 0.498<br>(0.267、0.929)    |  |                  |                  |
| メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比<br>(95%信頼区間) |                  | 0.565<br>(0.349、0.915)    |                           |  |                  |                  |

-: 算出不能

a: 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。

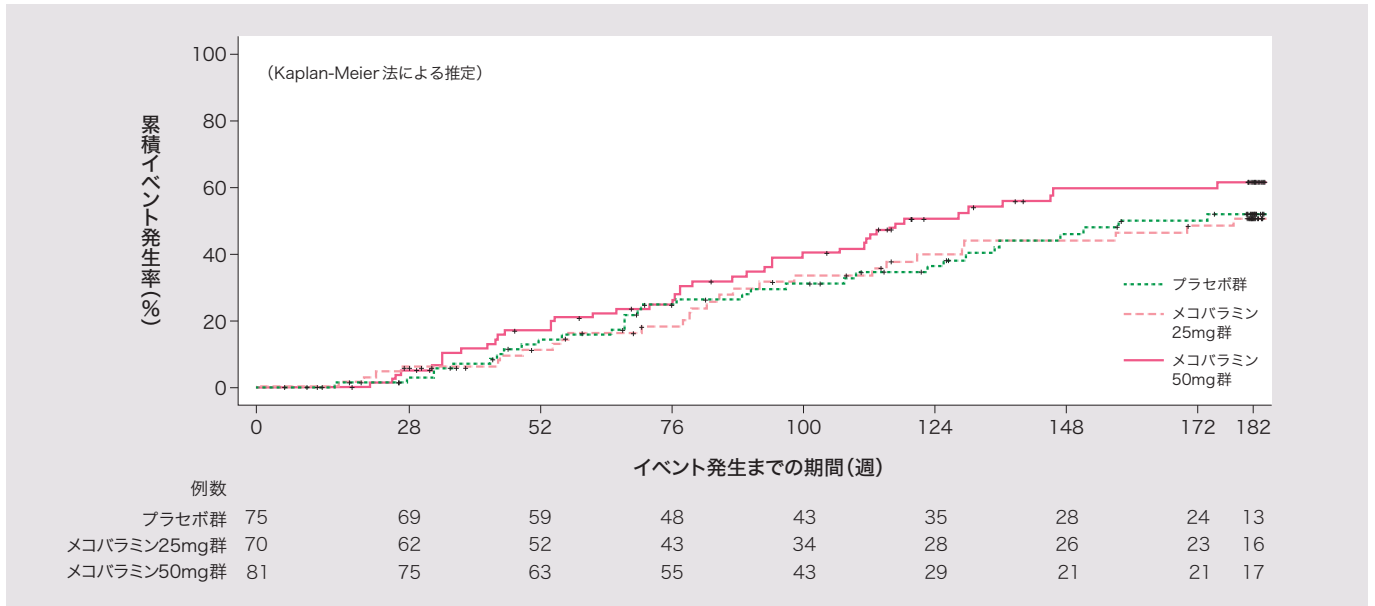
b: メコバラミン50mg群の75%点及びその95%信頼区間については算出不能であった。

イベント発生までの期間に関する追加解析 [発症12カ月超]

(ALS発症から治験開始日までの期間による部分集団解析) 主要評価項目のサブグループ解析

治療期登録からの累積イベント<sup>a</sup>発生率 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月超、FAS)

■ 治療期登録からの累積イベント<sup>a</sup>発生率 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月超、FAS)



a: 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。

■ 治療期登録からの累積イベント<sup>a</sup>発生率 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月超、FAS)

| 項目                                    | 投与群                      |                           |                           | 検定   | 対比                 |                    |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--|--------------------|--------------------|
|                                       | プラセボ群<br>(n=75)          | メコバラミン<br>25mg群<br>(n=70) | メコバラミン<br>50mg群<br>(n=81) |  | [-1, 0, 1]<br>(単調) | [-2, 1, 1]<br>(飽和) |
| 中央値 (95%信頼区間)                         | 1217<br>(908, -)         | 1250<br>(807, -)          | 829<br>(699, -)           | ログランクスコアを用いた<br>対比の検定のP値<br>(名目上のP値/<br>多重性を調整していない) | P=0.901            | P=0.768            |
| 25%点 (95%信頼区間)                        | 538<br>(455, 880)        | 576<br>(400, 845)         | 533<br>(319, 660)         |  |                    |                    |
| 75%点 (95%信頼区間)                        | -<br>(-, -) <sup>b</sup> | -<br>(-, -) <sup>b</sup>  | -<br>(-, -) <sup>b</sup>  |  |                    |                    |
| 各投与群のプラセボ群に対するハザード比<br>(95%信頼区間)      |                          | 0.973<br>(0.583, 1.623)   | 1.339<br>(0.847, 2.117)   |  |                    |                    |
| メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比<br>(95%信頼区間) |                          | 1.141<br>(0.748, 1.740)   |                           |  |                    |                    |

-: 算出不能

a: 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。

b: メコバラミン50mg群の75%点及びその95%信頼区間については算出不能であった。

## 国内763試験に組み入れられなかった患者集団に関する臨床成績 (国内761/762試験)

承認時評価資料：国内第II/III相プラセボ対照二重盲検比較試験 (国内761試験) 承認時評価資料：国内第III相長期投与試験 (国内762試験)

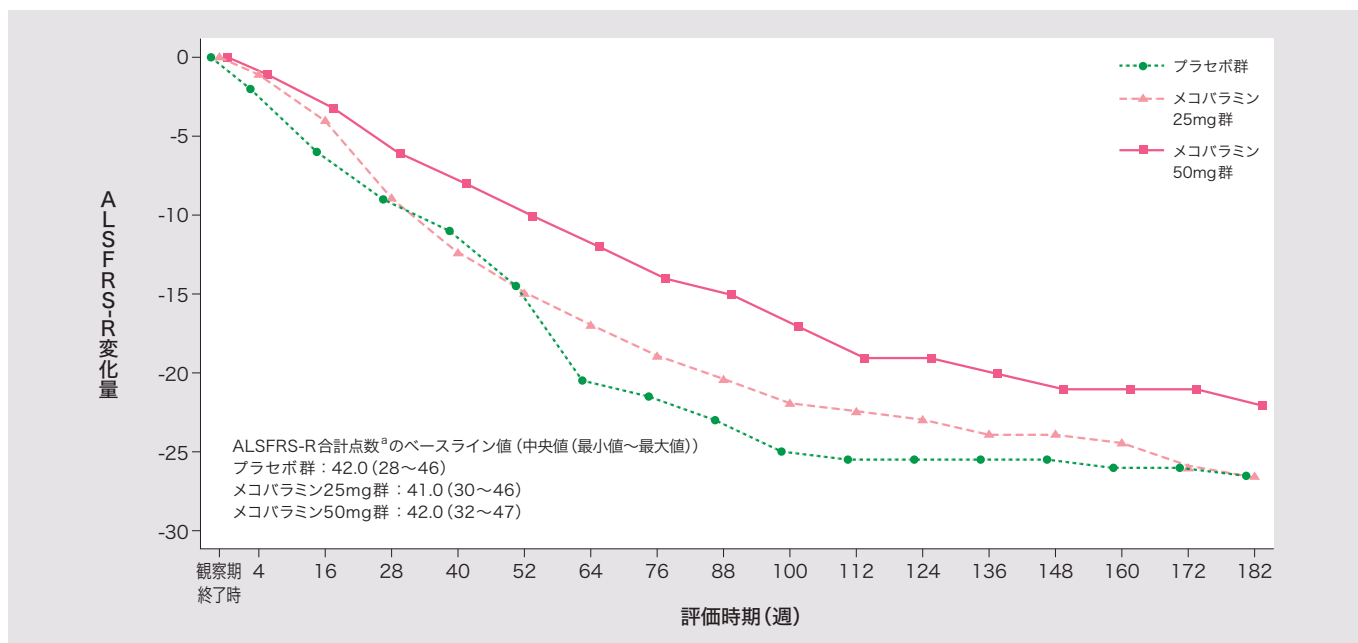
### ■ 発症12カ月以下/発症12カ月超の患者

#### ALSFRS-R 合計点数の変化量に関する追加解析 [発症12カ月以下]

(ALS発症から治験開始日までの期間による部分集団解析) 主要評価項目のサブグループ解析

観察終了時から最終時 (182週時) までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月以下、FAS)

#### ■ 観察終了時から最終時 (182週時) までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月以下、FAS)



a：ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度 (12項目につき、全て0 [機能全廃] ~ 4 [正常] の5段階で評価。合計点数の範囲は0~48点)

#### ■ 観察終了時から最終時 (182週時) までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12カ月以下、FAS)

| 項目       | 投与群             |                           |                           | 検定   | 対比               |                  |
|----------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--|------------------|------------------|
|          | プラセボ群<br>(n=48) | メコバラミン<br>25mg群<br>(n=54) | メコバラミン<br>50mg群<br>(n=42) |  | [-1、0、1]<br>(単調) | [-2、1、1]<br>(飽和) |
| 例数       | 48              | 54                        | 41                        | Wilcoxonスコアを用いた<br>対比の検定P値<br>(名目上のP値/<br>多重性を調整していない) | P=0.003          | P=0.013          |
| 平均値±標準偏差 | -24.9±9.3       | -24.9±9.3                 | -19.6±10.3                |  |                  |                  |
| 中央値      | -26.5           | -26.5                     | -22.0                     |  |                  |                  |
| 25%点     | -32.5           | -32.0                     | -27.0                     |  |                  |                  |
| 75%点     | -20.0           | -19.0                     | -9.0                      |  |                  |                  |
| 最小値      | -40             | -40                       | -38                       |  |                  |                  |
| 最大値      | -3              | 0                         | 1                         |  |                  |                  |

a：ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度 (12項目につき、全て0 [機能全廃] ~ 4 [正常] の5段階で評価。合計点数の範囲は0~48点)

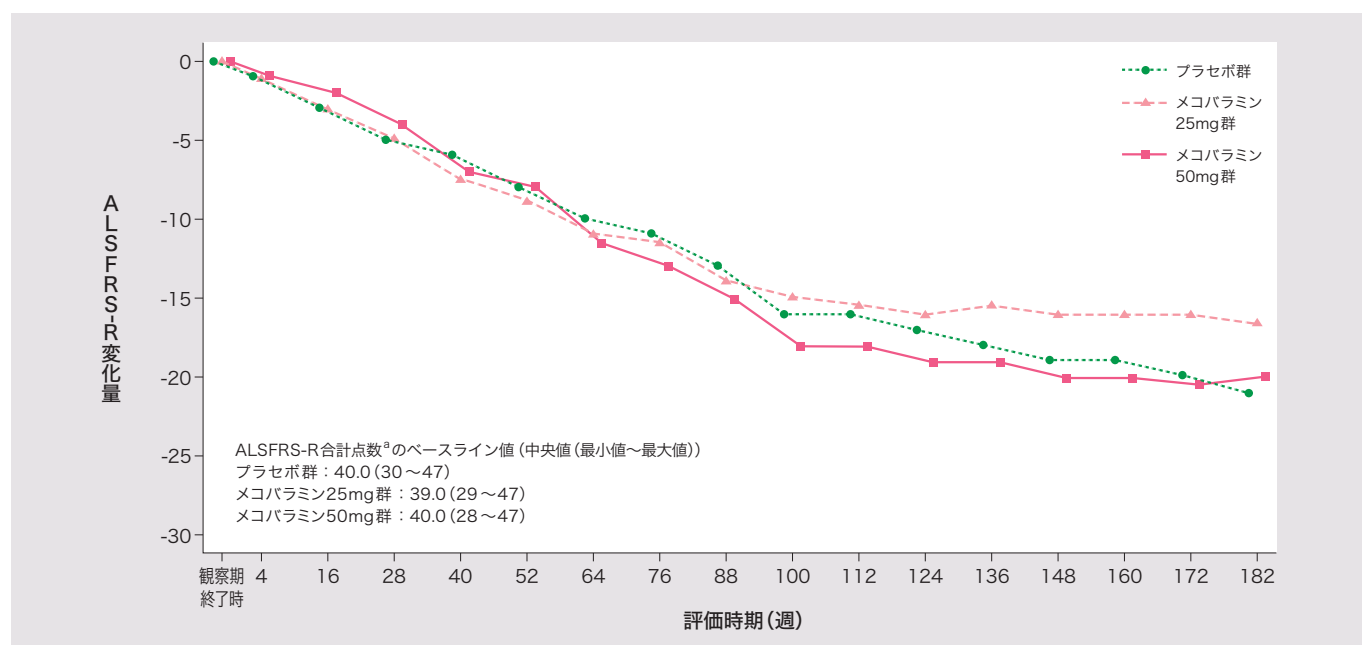


## ALSFRS-R 合計点数の変化量に関する追加解析 [発症12カ月超]

(ALS発症から治験開始日までの期間による部分集団解析) 主要評価項目のサブグループ解析

観察終了時から最終時 (182週時) までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間: 12カ月超、FAS)

### ■ 観察終了時から最終時 (182週時) までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間: 12カ月超、FAS)



a: ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度 (12項目につき、全て0 [機能全廃] ~ 4 [正常] の5段階で評価。合計点数の範囲は0~48点)

### ■ 観察終了時から最終時 (182週時) までのALSFRS-R合計点数<sup>a</sup>の変化量 (国内761試験、ALS発症から治験開始日までの期間: 12カ月超、FAS)

| 項目       | 投与群             |                           |                           | 検定   | 対比                 |                    |
|----------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--|--------------------|--------------------|
|          | プラセボ群<br>(n=75) | メコバラミン<br>25mg群<br>(n=70) | メコバラミン<br>50mg群<br>(n=81) |  | [-1, 0, 1]<br>(単調) | [-2, 1, 1]<br>(飽和) |
| 例数       | 75              | 70                        | 81                        | Wilcoxonスコアを用いた<br>対比の検定P値<br>(名目上のP値/<br>多重性を調整していない) | P = 0.728          | P = 0.431          |
| 平均値±標準偏差 | -19.9±10.6      | -17.9±11.5                | -19.6±10.5                |  |                    |                    |
| 中央値      | -21.0           | -16.5                     | -20.0                     |  |                    |                    |
| 25%点     | -28.0           | -26.0                     | -27.0                     |  |                    |                    |
| 75%点     | -12.0           | -8.0                      | -11.0                     |  |                    |                    |
| 最小値      | -42             | -42                       | -39                       |  |                    |                    |
| 最大値      | 1               | 2                         | 1                         |  |                    |                    |

a: ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度 (12項目につき、全て0 [機能全廃] ~ 4 [正常] の5段階で評価。合計点数の範囲は0~48点)

## 国内763試験に組み入れられなかった患者集団に関する臨床成績（国内761/762試験）

承認時評価資料：国内第II/III相プラセボ対照二重盲検比較試験（国内761試験） 承認時評価資料：国内第III相長期投与試験（国内762試験）

### ■発症12カ月以下/発症12カ月超の患者

## (2) 安全性

### 副作用（発症から治験開始日までの期間別（12カ月以下/12カ月超））

#### ■ 副作用一覧

例数 (%)

| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 12カ月以下          |                           |                           |                         | 12カ月超           |                           |                           |                          |
|--------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                          | プラセボ群<br>(n=48) | メコパラミン<br>25mg群<br>(n=54) | メコパラミン<br>50mg群<br>(n=42) | メコパラミン<br>群合計<br>(n=96) | プラセボ群<br>(n=75) | メコパラミン<br>25mg群<br>(n=70) | メコパラミン<br>50mg群<br>(n=81) | メコパラミン<br>群合計<br>(n=151) |
| 副作用合計                    | 1 (2.1)         | 2 (3.7)                   | 2 (4.8)                   | 4 (4.2)                 | 4 (5.3)         | 7 (10.0)                  | 5 (6.2)                   | 12 (7.9)                 |
| 心臓障害                     | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (1.2)                   | 1 (0.7)                  |
| 心停止                      | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (1.2)                   | 1 (0.7)                  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態        | 1 (2.1)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 1 (1.3)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 注射部位硬結                   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 注射部位疼痛                   | 1 (2.1)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 1 (1.3)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 肝胆道系障害                   | 0 (0.0)         | 2 (3.7)                   | 1 (2.4)                   | 3 (3.1)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 肝機能異常                    | 0 (0.0)         | 2 (3.7)                   | 0 (0.0)                   | 2 (2.1)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 肝障害                      | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 感染症および寄生虫症               | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (1.2)                   | 1 (0.7)                  |
| 毛包炎                      | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (1.2)                   | 1 (0.7)                  |
| 臨床検査                     | 0 (0.0)         | 1 (1.9)                   | 1 (2.4)                   | 2 (2.1)                 | 1 (1.3)         | 3 (4.2)                   | 3 (3.7)                   | 6 (4.0)                  |
| 白血球数増加                   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 2 (2.5)                   | 3 (2.0)                  |
| 血中コレステロール増加              | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 血中尿素増加                   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 血小板数増加                   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (1.2)                   | 1 (0.7)                  |
| 尿中蛋白陽性                   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加          | 0 (0.0)         | 1 (1.9)                   | 0 (0.0)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 肝酵素上昇                    | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 1 (1.3)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 代謝および栄養障害                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 低カリウム血症                  | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 神経系障害                    | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 感覚障害                     | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 腎および尿路障害                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 尿路結石                     | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 皮膚および皮下組織障害              | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 2 (4.8)                   | 2 (2.1)                 | 2 (2.7)         | 2 (2.9)                   | 1 (1.2)                   | 3 (2.0)                  |
| ざ瘡                       | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 紅斑                       | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 皮下出血                     | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (1.2)                   | 1 (0.7)                  |
| そう痒症                     | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)         | 1 (1.4)                   | 0 (0.0)                   | 1 (0.7)                  |
| 脂漏性皮膚炎                   | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 1 (2.4)                   | 1 (1.0)                 | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| アレルギー性皮膚炎                | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 1 (1.3)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |
| 蕁麻疹                      | 0 (0.0)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                 | 1 (1.3)         | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                   | 0 (0.0)                  |

MedDRA (ver.16.1)

**ALS重症度分類3以上の患者  
ALSの重症度基準別部分集団解析（国内762試験）**

●有効性

■ ALSの重症度基準別部分集団における投与前から最終時ALSFRS-R合計点数の変化量の解析結果（国内762試験）

| 部分集団                 |          | 投与前から最終時のALSFRS-R合計点数の変化量 |      |     |     |
|----------------------|----------|---------------------------|------|-----|-----|
|                      |          | 例数                        | 中央値  | 最小値 | 最大値 |
| 国内762試験投与前のALSの重症度基準 | 1度、2度    | 21                        | -2.0 | -17 | 0   |
|                      | 3度、4度、5度 | 123                       | -1.0 | -17 | 3   |

GCP違反例3例を除外

●安全性

■ ALS重症度による副作用発現率  
（国内762試験、52週評価最終日までの集計）

発現例数 / 対象例数（発現率%）

| 項目  | 国内762試験投与前のALS重症度基準 | 国内761試験の投与群 |             |             |             |
|-----|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|     |                     | プラセボ群       | メコパラミン25mg群 | メコパラミン50mg群 | メコパラミン群合計   |
| 副作用 | 総発現例数               | 0/44 (0.0)  | 2/51 (3.9)  | 2/49 (6.1)  | 5/100 (5.0) |
|     | 1度、2度               | 0/5 (0.0)   | 1/7 (14.3)  | 0/9 (0.0)   | 1/16 (6.3)  |
|     | 3度、4度、5度            | 0/39 (0.0)  | 1/44 (2.3)  | 3/40 (7.5)  | 4/84 (4.8)  |

GCP違反例3例を除外

**緩徐な進行例又は急速な進行例（12週間でALSFRS-R合計点数が1点又は2点低下した患者以外の患者）  
観察期間中のALSFRS-R合計点数の変化量別での部分集団解析（国内761試験）**

●有効性

■ ALSFRS-R合計点数の変化量の部分集団解析（国内761試験、FAS）

| 部分集団                  |     | プラセボ群 |                   | メコパラミン25mg群 |                   | メコパラミン50mg群 |                   | Wilcoxonスコアを用いた対比の検定 |                |
|-----------------------|-----|-------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|----------------------|----------------|
|                       |     | 例数    | 中央値<br>(最小値～最大値)  | 例数          | 中央値<br>(最小値～最大値)  | 例数          | 中央値<br>(最小値～最大値)  | 対比<br>[-1、0、1]       | 対比<br>[-2、1、1] |
| 観察期間のALSFRS-Rの合計点数の変化 | -1点 | 42    | -20.5<br>(-38～1)  | 45          | -19.0<br>(-42～2)  | 42          | -19.5<br>(-38～1)  | P=0.203              | P=0.122        |
|                       | -2点 | 46    | -22.0<br>(-42～-2) | 41          | -22.0<br>(-39～0)  | 45          | -19.0<br>(-39～-1) | P=0.279              | P=0.319        |
|                       | -3点 | 35    | -27.0<br>(-40～-1) | 38          | -24.0<br>(-39～-6) | 35          | -22.0<br>(-39～-2) | P=0.336              | P=0.174        |

●安全性

⇒ P21 国内761/762試験【(3) 安全性 ■国内761試験及び762試験の副作用一覧】参照

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先: hhc ホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日9~17時)