

表 35 自己投与有無別のすべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

| | 自己投与例 (57 例) | 非自己投与例 (67 例) |
|------------------------|-----------------|------------------|
| すべての有害事象 | 47 (82.5) | 60 (89.6) |
| いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 | | |
| 便秘 | 12 (21.1) | 18 (26.9) |
| 挫傷 | 9 (15.8) | 9 (13.4) |
| 創合併症 | 8 (14.0) | 2 (3.0) |
| 上咽頭炎 | 7 (12.3) | 11 (16.4) |
| 転倒 | 6 (10.5) | 7 (10.4) |
| 不眠症 | 5 (8.8) | 11 (16.4) |
| そう痒症 | 5 (8.8) | 9 (13.4) |
| 呼吸不全 | 5 (8.8) | 7 (10.4) |
| 発疹 | 5 (8.8) | 1 (1.5) |
| 口内炎 | 4 (7.0) | 6 (9.0) |
| 気管支炎 | 4 (7.0) | 3 (4.5) |
| 湿疹 | 4 (7.0) | 3 (4.5) |
| 背部痛 | 3 (5.3) | 9 (13.4) |
| 誤嚥性肺炎 | 3 (5.3) | 8 (11.9) |
| 浮動性めまい | 3 (5.3) | 6 (9.0) |
| 下痢 | 3 (5.3) | 4 (6.0) |
| 褥瘡性潰瘍 | 3 (5.3) | 3 (4.5) |
| 筋骨格痛 | 3 (5.3) | 2 (3.0) |
| うつ病 | 3 (5.3) | 1 (1.5) |
| 咳嗽 | 3 (5.3) | 1 (1.5) |
| 接触皮膚炎 | 3 (5.3) | 1 (1.5) |
| 白内障 | 3 (5.3) | 0 |
| 痔核 | 1 (1.8) | 4 (6.0) |
| 肺炎 | 0 | 8 (11.9) |

例数 (%)

以上より、臨床試験において ALS 患者又はその家族が本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の問題は示されていない。なお本剤の自己投与の適用に当たっては、患者又はその家族に対して十分な教育訓練を行い、患者又はその家族が適切に投与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等を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を踏まえると、医師の管理指導の下、自己投与に係る教育訓練を受け、自己投与方法を適切に習得したと判断された患者又はその家族が本剤を自己投与することについて、特段の問題は認められていないと判断した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.3 項のとおり、既承認効能・効果に対する本薬使用時と同様にアナフィラキシーに関連する事象には注意を要するものの、それ以外は現時点で本剤長期投与時の安全性も含めて特段の懸念となる事象は示されておらず、既承認効能・効果での本薬の安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されていない。以上に加え、本薬は既承認効能・効果に対して長期にわたり使用されており、その安全性プロファイルは確認されていることを踏まえると、日本人 ALS 患者における本剤長期投与時を含めた安全性は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、既承認効能・効果に対する本薬使用時と同様にアナフィラキシーに関連する事象には注意を要するものの、現時点で得られている試験成績等からは、長期投与時を含めて本剤の投与にあたって特段の懸念となる事象は示されておらず、既承認効能・効果での本薬の安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されていない。臨床試験において検討された患者集団及び日本人 ALS 患者の検討例数は限られているものの、既承認効能・効果に対する本薬の長期にわたる使用実績から本薬の安全性プロファイルは確認されていること等も踏まえれば、日本人 ALS 患者における本剤長期投与時の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することとし、当該活動において安全性に関するシグナルが確認された場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討することが適切と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ALS における機能障害の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は ALS に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 7 日

申請品目

| | |
|---------|-----------------|
| [販 売 名] | ロゼバラミン筋注用 25 mg |
| [一 般 名] | メコバラミン |
| [申 請 者] | エーザイ株式会社 |
| [申請年月日] | 令和 6 年 1 月 26 日 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 効能・効果及び臨床的位置付けについて

本剤の効能・効果及び臨床的位置付けについて、専門委員より以下の意見が示された。

- 国内 763 試験で検討されていない患者集団に対しても本剤が有効である可能性はあり、予後不良である ALS に対する治療選択肢の一つとして、本剤の使用を一律に制限する必要性は乏しいとの機構の判断は適切である。一方、本剤の安全性が高いことを理由に漫然と投与されることは望ましくなく、本剤を使用する医師が、国内 763 試験の臨床試験成績を理解した上で本剤使用の判断を行うことが重要であり、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者背景等を含めた臨床試験成績を熟知した上で、本剤の適応患者を選択するよう注意喚起を行うことは適切である。

機構は、審査報告 (1) に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能又は効果を「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における機能障害の進行抑制」とした上で、効能又は効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の罹病期間、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よう注意喚起するとともに、添付文書の臨床成績及び医療従事者向け資料において、国内 763 試験の対象患者及び得られた試験成績を情報提供することが適切と判断し、当該対応は専門委員から支持された。以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性及び製造販売後の検討事項について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本薬既承認製剤の使用時と同様にアナフィラキシーに関連する事象については注意が必要であるが、本薬既承認製剤と本剤では本薬投与量が大きく異なるものの、得られた臨床試験成績等を踏まえると長期投与時を含めた本剤投与時の安全性に特段の懸念はない。本剤投与時に蓄積性が認められないことも踏まえると、製造販売後の調査等を現時点で実施せず、使用実態下における日本人 ALS 患者に対する本剤投与時の安全性等を通常の医薬品安全性監視活動において収集することは適切である。

機構は、審査報告（1）7.R.8 の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|-------------|-----------|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・アナフィラキシー | ・該当なし | ・該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・該当なし | | |

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---------------|---|
| ・市販直後調査 | ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・市販直後調査による情報提供 |

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験実施医療機関

- 一部の被験者において、治験に参加させる際に、治験審査委員会承認前の説明文書を用いて同意を得ていた。
- 実施医療機関の長は、GCP 第 26 条の 9 第 3 項に規定される監査報告書を受け取っていたが、当該実施医療機関において治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴いていなかった。
- 疾病による影響で自ら署名することが困難であった一部の被験者において、被験者本人に口頭で同意が取得され、被験者に代わって記入をしうる者による署名が取得されていたが、被験者本人の氏名が未記載である同意文書が認められた。
- 一部の被験者において、改訂された説明文書を用いて治験の参加の継続について改めて文書により同意が得られていなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----------------------|---|--|
| ALS | Amyotrophic lateral sclerosis | 筋萎縮性側索硬化症 |
| ALSAQ-40 | 40-item amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire | — |
| ALSFRS-R | Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised | 改訂 ALS 機能評価尺度 |
| AMED | Japan Agency for Medical Research and Development | 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-8h} | Area under the concentration-time curve from zero time to 8 hours | 投与時から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-24h} | Area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours | 投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-t} | Area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration | 投与時から定量が可能であった最終採血時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} | Area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time | 投与時から投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク |
| BMI | body mass index | ボディマス指数 |
| CL/F | Apparent total clearance following extravascular administration | 見かけの全身クリアランス |
| CMAP | Compound muscle action potential | 複合筋活動電位 |
| C _{max} | Maximum observed concentration | 最高濃度 |
| CQA | Critical quality attribute | 重要品質特性 |
| CTD | Common Technical Document | コモン・テクニカル・ドキュメント |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| ES 細胞 | Embryonic stem cell | 胚性幹細胞 |
| eq. | Equivalent | 当量 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| FOB | Functional observational battery | 改良型機能観察総合評価 |
| hERG | Human ether-à-go-go related gene | ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 |
| HEK293 細胞 | Human embryonic kidney 293 cells | ヒト胎児由来腎臓 293 細胞 |
| FVC | Forced vital capacity | 努力肺活量 |
| HPLC | High performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| ICH Q3B ガイドライン | — | 『「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」の改訂について』（平成 18 年 7 月 3 日薬生審査発第 0703004 号） |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography with tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 |
| NSC-34 | Mouse Motor Neuron-Like Hybrid Cell Line | マウス運動神経と神経芽細胞腫のハイブリッド細胞株 |
| NSC-34D | Differentiated form of a motor NSC-34 cell line | 分化した NSC-34 |
| iPS 細胞 | Induced pluripotent stem cell | 人工多能性幹細胞 |

| | | |
|-----------|---|--------------------------------------|
| LOCF | Last observation carried forward | — |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion | 多剤・毒性化合物排出 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 |
| MMT | manual muscle testing | 徒手筋力検査 |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid | メッセンジャーRNA |
| OAT | Organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| P-gp | P-glycoprotein | P糖タンパク |
| PK | Pharmacokinetics | ファーマコキネティクス |
| RH | Relative Humidity | 相対湿度 |
| SMQ | Standardized MedDRA query | MedDRA 標準検索式 |
| SOD1 | Cu/Zn superoxide dismutase | — |
| $t_{1/2}$ | Terminal elimination phase half-life | 最終消失半減期 |
| Tg | Transgenic | トランスジェニック |
| t_{max} | Time at which the highest drug concentration occurs | 最高濃度到達時間 |
| UV/VIS | Ultraviolet-visible spectrum | 紫外可視吸収スペクトル |
| Vz/F | Apparent volume of distribution at terminal phase | 最終消失相のみかけの分布容積 |
| 機構 | — | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| 海外 002 試験 | — | E0302-E044-002 試験 (参考 CTD 5.3.3.1.2) |
| 国内 761 試験 | — | E0302-J081-761 試験 (CTD 5.3.5.1.1) |
| 国内 762 試験 | — | E0302-J081-762 試験 (CTD 5.3.5.2.1~4) |
| 国内 763 試験 | — | E0302-TOK-763 試験 (CTD 5.3.5.1.2~3) |
| 日局 | — | 日本薬局方 |
| 本剤 | — | ロゼバラミン筋注用 25 mg |
| 本薬 | — | メコバラミン |