ロゼバラミン筋注用 25 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 メコバラミンについて

メコバラミンは活性型ビタミン B_{12} の一種である。エーザイ株式会社において合成・開発され，「メチコバール注射液 500 μg」として，「末梢性神経障害」及び「ビタミン B_{12} 欠乏による巨赤芽球性貧血」の適応で承認・販売されている。

ビタミン B_{12} はコバルト原子を含む分子量が約 1,350 のビタミンである。不活性型ビタミン B_{12} としてシアノコバラミン（CN-B_{12}），ヒドロキソコバラミン（OH-B_{12}）が，活性型ビタミン B_{12} としてアデノシルコバラミン（DBCC），メコバラミン（CH_3-B_{12}）が知られている（図 1.5.1-1）。1952 年，国内で CN-B_{12}（販売名：チョコラ B_{12}®）が「ビタミン B_{12} の欠乏・代謝障害による各種疾患（神経疾患を含む）」の適応で発売された後，OH-B_{12}（販売名：ハイコミン®），DBCC（販売名：ハイコバール®）もそれぞれ同適応で販売された。その後，1972 年に CH_3-B_{12}（販売名：メチコバール®）の注射剤が「末梢性神経障害」及び「ビタミン B_{12} 欠乏による巨赤芽球性貧血」の適応で，「メチコバール注射液 500 μg」（用法用量：500 μg を週 3 回筋肉内又は静脈内注射）として発売されている。

さらに 1978 年には内服錠（糖衣錠）が，1984 年には細粒剤がそれぞれ「末梢性神経障害」の適応で発売された。

メコバラミンはメチオニン合成酵素の補酵素として働き，生体内でホモシステインからメチオニンを合成する反応に関与している。メコバラミンは他のビタミン B_{12} に比べて血清中に最も多く含まれ，神経組織への移行性に優れている。生化学的にはメチル基転移反応によって，核酸・タンパク・脂質代謝を促進した結果，傷害を受けた神経組織を修復すると考えられる（医薬品インタビューフォーム：メチコバール®注射液 500 μg，2012）。

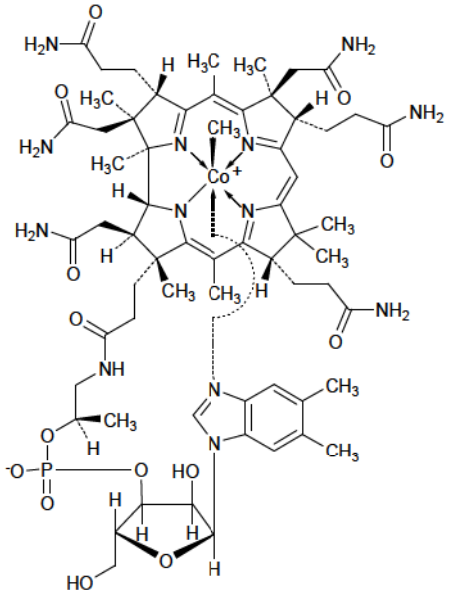


図 1.5.1-1　メコバラミンの構造式

1.5.1.2 筋萎縮性側索硬化症（ALS）について

ALS は上位及び下位運動神経細胞の障害により進行性に骨格筋の萎縮と筋力低下によって

種々の症状を呈し，呼吸機能を含む自発的な運動機能を完全に喪失するまで進展する原因不明の難治性神経変性疾患である。下位運動神経細胞障害の所見として，筋力低下，筋萎縮，線維束性収縮が認められる。上位運動神経細胞障害の所見として，痙縮，腱反射亢進，病的反射の出現がみられる。延髄の運動神経核の変性が起こると，嚥下障害，構語障害，舌の萎縮，呼吸障害を引き起こす（球麻痺）（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「1. 疫学，亜型，経過・予後，病因・病態」）。呼吸筋の麻痺による呼吸不全を主たる原因とし，人工呼吸器を装着しなければ発症後約 3～6 年以内に死に至る疾患であり，未だ根治療法はない。

発病率は人口 10 万人あたり 2.2（95%信頼区間 2.1-2.3）人で，50 歳未満の発症は少なく，50 歳代から発症率が増加し，60 歳代から 70 歳代で最も高く，80 歳代では減少傾向となる。有病率は人口 10 万人あたり 9.9（95%信頼区間 9.7-10.1）人で，男性が女性に比べて 1.3～1.5 倍程度発症率が高い。2020 年度に特定疾病医療受給者証を交付された患者数は 10,514 人で，徐々に増加している（難病情報センター，2023; 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「1. 疫学，亜型，経過・予後，病因・病態」）。

診断には，1）上位運動神経細胞障害（腱反射亢進，痙縮，病的反射）と下位運動神経細胞障害（筋萎縮，線維束性収縮）が多髄節にわたって認められること，2）症状が進行性であり，かつ初発部位から他部位への進展がみられること，3）類似の症状をきたす疾患の鑑別（除外診断）が必要である（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「2. 診断，鑑別診断，検査」）。

1.5.1.3 筋萎縮性側索硬化症の薬物治療の現状

現在，ALS の確立された根治療法はない。ALS 治療薬として国内で承認されている薬剤はグルタミン酸拮抗剤であるリルゾール（リルテック錠 50®: 1998 年承認）とラジカルスカベンジャーであるエダラボン（ラジカット注 30mg，ラジカット点滴静注バッグ 30mg: 2015 年承認事項一部変更承認，ラジカット内用懸濁液 2.1%: 2022 年新投与経路医薬品として承認）のみであり，その効果は限定的である。そのため，新たな治療薬の供給は急務であり，多くの薬剤が ALS の治療薬として開発されているが，リルゾール，エダラボン承認以降に国内で承認されたものはなく，より生存期間を延長，あるいは臨床症状を改善する薬剤の開発が期待されている。

1.5.1.4 ALS を対象としたメコバラミン開発の概要

1990 年代より，厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業の神経変性疾患に関する研究班において，神経難病である ALS 患者に対する高用量メコバラミンの臨床研究が実施された。メコバラミンの既承認用量（1 回 500 μg）の 50～100 倍量である 1 回 25～50 mg のメコバラミン（シグマ社製）の筋肉内投与による短期及び長期試験の成績が報告され，高用量のメコバラミンが ALS 患者に対して臨床効果を示す可能性が示唆された。

このような臨床研究結果を受け，申請者は高用量のメコバラミンが ALS 治療において有用な治療法の一つとなる可能性があると考え，臨床開発に着手し，20[redacted] 年より臨床第 1 相試験（外国 001，外国 002 試験），2006 年より臨床第 2/3 相試験（国内 761 試験）を実施した。2015 年 5 月に承認申請を行ったが，追加の検証試験が必要との指摘を受け，2016 年 3 月に承認申請を取り下げた。2017 年 11 月より，国内 761 試験の結果を元にした医師主導による臨床第 3 相試験（国内 763 試験）が徳島大学病院を中心に実施され，本薬の ALS に対する有効性が検証された。

1.5.2 開発の経緯（品質及び非臨床）

高用量メコバラミン（以下，本薬）の開発において品質及び非臨床試験は 20[redacted] 年より開始された。これらの経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

品質	[redacted]
規格及び試験方法	
安定性 　原薬 　製剤	
非臨床	
薬理 　効力を裏付ける試験 　安全性薬理	
薬物動態 　定量法 　吸収・分布・代謝・排泄	
毒性 　反復 　その他	

図　5.2　開発の経緯図（品質及び非臨床）

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬（メコバラミン）の[redacted]の規格値は，ロット分析及び安定性試験における実績と製剤の用法・用量（50 mg），日局メコバラミン規格（[redacted]）及び製剤の規格値（[redacted]）を考慮し，[redacted]に設定した。メコバラミンの実生産スケール 3 ロットについて，長期保存試験（25°C/60%RH）を[redacted]ヵ月間実施した。

製剤（ロゼバラミン筋注用 25 mg）の処方及び製造方法は，エーザイ株式会社及び[redacted]において検討した。製剤の規格及び試験方法は，エーザイ株式会社において検討し，ICH ガイドライン及び通知に従い設定した。エーザイ株式会社美里工場で実生産スケールと同じスケールで製造したガラスバイアル／ゴム栓／アルミニウムキャップ／バイアル底ラベル／シュリンクフィルム／紙箱包装品 3 ロットについて，長期保存試験（25°C/60%RH）を 60 ヵ月間実施した。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理

本薬の効力を裏付ける試験の社内研究として，20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月に G93A 変異 Cu/Zn superoxide dismutase（SOD1）トランスジェニックマウスにおける本薬の延命効果を検討し，20[redacted]年[redacted]月から[redacted]月に G93A 変異 SOD1 発現アストロサイトによるマウス運動神経細胞死に対する本薬の保護効果を検討した。さらに，20[redacted]年[redacted]月から[redacted]月にヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）から分化させた運動神経を用いて，酸化ストレスによる運動神経細胞傷害に対する本薬の効果を検討した。本薬は，G93A 変異 SOD1 トランスジェニックマウスにおいて，投与開始後 100 日以上の生存を示した反応個体数，生存日数，発症後生存日数ともに媒体群に比べ数値上の増加を示したが，統計的には有意な差を示さなかった。一方で，本薬は，G93A 変異 SOD1 発現アストロサイトによるマウス運動神経細胞死に対して保護効果を示した。よって，家族性 ALS 原因遺伝子の一つである変異 SOD1（G93A）により惹き起こされる運動神経細胞死に対し，メコバラミンは保護効果を示すことが確認された。また，本薬は，iPS 細胞から分化させた運動神経において，酸化ストレスによる神経突起傷害に対して抑制効果を示した。

本薬の効力を裏付ける試験の論文報告において，本薬は，ラット培養網膜神経細胞及び大脳皮質神経細胞におけるグルタミン酸及びニトロプルシドナトリウム誘発神経細胞死に対して保護効果を示したこと（Kikuchi M, et al., 1997; Akaike A, et al., 1993），運動神経様に分化したマウス NSC-34D 細胞におけるホモシステイン誘発細胞死に対して保護効果を示したこと（Hemendinger RA, et al., 2011）が報告されている。本薬は，ALS モデル動物である wobbler マウスにおいて神経保護効果を示したことが報告されている（Ikeda K, et al., 2015）。Wobbler マウスでは進行性の筋力低下等の身体症状が見られるが，本薬は，前肢の握力低下を有意に抑制し，二頭筋重量及び筋皮神経線維数を増加させた。

本薬の ALS の病態における作用機序に関しては解明されていないが，以下の可能性が示唆されている。本薬は，ホモシステインからメチオニンを合成するメチオニン合成酵素の補酵素として働くことにより，ALS におけるホモシステイン誘発細胞死を抑制する可能性が示唆される。また，メチオニンの合成を促進することにより，メチオニンから生成する *S*-アデノシルメチオ

ニン（SAM）を増加させ，SAM によるタンパク質のダメージ修復を促進する可能性や，SAM を介した Erk1/2 及び Akt のリン酸化の増加による神経軸索の伸展を促進する可能性が示唆される。

本薬の安全性薬理試験は 20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月に実施した。本薬の安全性薬理試験において，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対して，有害作用は認められなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態

本薬（1 mg/kg）を用いたラット及びイヌでの薬物動態試験並びにヒト試料を用いた in vitro 薬物代謝試験は 20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月に実施された。本薬を単回筋肉内投与したとき体循環への移行速度は比較的速く，生体内利用率は高かった。全身暴露量はほぼ投与量に比例して増加した。本薬は組織に速やかかつ広く分布し，24 時間までに速やかに消失したが，それ以降の消失は緩徐であった。胚/胎児及び乳汁への移行性は低かった。本薬 1 mg/kg 投与時では大部分が尿中へ未変化体として排泄された。本薬を血漿あるいは血漿タンパクに添加し in vitro で血漿タンパク結合率を調べたところ，結合率は比較的低く，一部トランスコバラミンに結合していることが示唆された。一方，本薬を高投与量（20 mg/kg）反復投与したラット[redacted]しており，本薬は[redacted]していた。これによりラットに反復投与した際，本薬のクリアランスが低下したものと思われた。本薬はヒトの CYP 及び薬物トランスポーターに対する阻害作用を示さなかった。また，ヒト肝細胞を用いた試験の結果，本薬は CYP に対してほとんど誘導作用を示さなかった。

1.5.2.2.3 毒性

本承認申請のための本薬の毒性試験は，20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月に実施された。本申請では，メコバラミンの ALS における臨床投与方法に準じた反復投与毒性試験を 3 試験，in vivo 遺伝毒性試験を 1 試験，その他の毒性試験を 2 試験，計 6 試験を実施して，過去のメコバラミン注の承認申請で提出済の毒性試験も踏まえて評価した。

すなわち，反復投与毒性試験として，ラット及びイヌを用いた筋肉内投与による 2 週間反復投与毒性試験と，ラットを用いた週 3 回の間歇筋肉内投与による 6 ヵ月反復投与毒性試験を実施した。また，遺伝毒性として，ラットを用いた in vivo 小核試験を実施した。さらに，ラットの 6 ヵ月反復投与試験の TK 検査においてみられた血漿中濃度のばらつきの機序解明に関する試験（加齢ラットを用いた単回投与 TK 試験，6 ヵ月反復投与による追加 TK 試験）を実施した。非 GLP で実施したラット単回投与 TK 試験を除く 5 つの GLP 試験を本承認申請における添付資料（評価資料）とした。

本薬のラット（2 週間反復及び 6 ヵ月間歇投与）及びイヌ（2 週間反復投与）における筋肉内投与では，メコバラミンの尿中排泄による尿の着色（赤色）がみられた。投与部位の変化（筋線維における局所的な壊死や再生像）は 2 週間反復投与ではラット・イヌともに対照群と同程度であったが，より長期投与したラットの 6 ヵ月間歇投与では，対照群に比べて 20 mg/kg で再生像が顕著であった。しかしながら，投与部位の変化は対照群を含めて軽度であり，刺激性及び傷害性を示唆するものではなかった。また，ラットの 6 ヵ月間歇投与における TK 測定では，投与 180 日に $AUC_{(0\text{-}24h)}$の高値と個体間のばらつきがみられたが，前項（1.5.2.2.2 項）に記載したように，メコバラミンの反復投与により[redacted]することがクリアランス低下の要因であることが追加検討により明らかとなった。ラット 6 ヵ月間歇投

与試験における無毒性量は 20 mg/kg と考えられた。

ラットを用いた骨髄小核試験では，250 mg/kg まで投与しても，小核を有する幼若赤血球の出現頻度及び全赤血球に対する多染性赤血球の比は，いずれの群においても陰性対照群と有意な差はみられず，染色体異常誘発作用を示さなかった。

以上，本承認申請のために実施した非臨床毒性試験結果と，これまでに実施した非臨床毒性試験結果より，本薬の臨床における安全性は十分に確立され，担保されているものと判断した。なお，本薬のがん原性試験成績は，適応症である ALS の重篤性を鑑み，ICH M3（R2）に準じ製造販売承認後の提出を計画している（製造販売承認申請の時点で予試験を実施中）。

1.5.3 開発の経緯（臨床試験）

本承認申請における臨床データパッケージを表 1.5.3-1 に示す。

表 1.5.3-1　本承認申請における臨床データパッケージ

試験区分	試験番号又は試験の種類	対象被験者	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	主要評価項目	被験者数	資料区分	添付資料番号
臨床研究	短期効果試験-1	ALS患者	二重盲検試験	メコバラミン 0.5 又は 25 mg 1 日 1 回，14 日間 筋肉内投与	複合筋活動電位（CMAP）	24 例	参考	5.3.5.4.1 5.3.5.4.2 5.3.5.4.3
臨床研究	短期効果試験-2	ALS患者	二重盲検試験	メコバラミン 0.5 又は 50 mg 1 日 1 回，14 日間 筋肉内投与	徒手筋力	21 例	参考	5.3.5.4.2 5.3.5.4.3 5.3.5.4.4
臨床研究	長期効果試験	ALS患者	非無作為化 オープン試験 無治療対照	メコバラミン 50 mg 週 2 回 筋肉内投与	生存期間又は呼吸器使用までの期間	41 例	参考	5.3.5.4.2 5.3.5.4.3
第 1 相	外国 001 試験	健康成人	単施設 無作為化 単回投与試験	メコバラミン 25，50，75 mg 又はプラセボ 筋肉内投与	安全性 忍容性 薬物動態	48 例	参考	5.3.3.1.1
第 1 相	外国 002 試験	健康成人	単施設 無作為化 反復投与試験	メコバラミン 25，50 mg 又はプラセボ 1 日 1 回，7 日間 筋肉内投与	安全性 忍容性 薬物動態	36 例	参考	5.3.3.1.2
第 2/3 相	国内 761 試験	ALS患者	多施設共同 無作為化 並行群間 プラセボ対照 二重盲検比較試験	メコバラミン 25，50 mg 又はプラセボ 週 2 回，182 週 筋肉内投与	安全性 イベント [a] 発生までの期間 ALSFRS-R 合計点数の変化量	373 例	評価	5.3.5.1.1
第 3 相	国内 762 試験（国内 761 試験継続投与）	ALS患者	多施設共同 オープン試験 非対照	メコバラミン 50 mg（25 mg への減量可） 週 2 回，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続 筋肉内投与	安全性 有効性	149 例	評価	5.3.5.2.1 5.3.5.2.2 5.3.5.2.3 5.3.5.2.4
第 3 相	国内 763 試験	ALS患者	多施設共同 無作為化 並行群間 プラセボ対照 二重盲検比較試験	メコバラミン 50 mg 又はプラセボ 週 2 回，16 週 筋肉内投与	安全性 ALSFRS-R 合計点数の変化量	130 例 [b]	評価	5.3.5.1.2 5.3.5.1.3
			継続オープン試験	メコバラミン 50 mg 週 2 回，医薬品製造販売承認時まで継続可能とする 筋肉内投与				

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: 申請時には，治療期並びに全期間については継続期2022年6月28日時点でのデータをまとめて総括報告書を作成した。

上記，臨床研究の 3 試験と臨床試験（治験）の 5 試験並びに当局との対面助言相談について，経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

臨床	
臨床研究	短期効果試験-1[a] 短期効果試験-2[a] 長期効果試験
第 1 相	外国 001 試験（単回投与） 外国 002 試験（反復投与）
第 2/3 相 第 3 相	国内 761 試験（二重盲検） 国内 762 試験（継続長期） 国内 763 試験（二重盲検期・継続長期）
対面助言相談	
医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談 医薬品追加相談 医薬品安全性相談 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談 医薬品申請前相談	

[redacted]

a: 20[redacted] 年以前に終了

図 1.5.3-1 開発の経緯図（臨床）

1.5.3.1 臨床研究（短期効果，長期効果）

1990 年代より，厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業の神経変性疾患に関する研究班において，神経難病である ALS 患者に対する高用量メコバラミンの臨床研究がなされた。本薬の既承認用量（1 回 0.5 mg）の 50～100 倍量である 1 回 25～50 mg というメコバラミン（シグマ社製）高用量の筋肉内投与による短期効果及び長期効果の成績が報告され，高用量のメコバラミンが ALS 患者に対して臨床効果を示す可能性が示唆された。なお，投与量については，ラットアクリルアミド末梢神経障害モデルの試験において 0.5 mg/kg 投与で軸索再生が促進された（Watanabe T, et al., 1994）結果をもとに，ヒトの体重を 50 kg として換算した 25 mg 及びその倍量の 50 mg が 1 日投与量として計画された。

ALS 患者におけるメコバラミンの複合筋活動電位（CMAP）に対する効果を検討するため，メコバラミン 25 mg/日又は 0.5 mg/日を 14 日間筋肉内に反復投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果，0.5 mg 群（n=12）では CMAP 振幅値に有意な変化を認めなかったが，25 mg 群（n=12）では投与 4 週後の CMAP 振幅値は投与開始時に比較して有意に増大した（短期効果試験-1）。

また，ALS 患者におけるメコバラミンの筋力に対する効果を検討するため，メコバラミン 50 mg/日又は 0.5 mg/日を 14 日間筋肉内に反復投与する二重盲検比較試験が実施された。50 mg 群（n=10）と 0.5 mg 群（n=11）の徒手筋力の総和（Total MRC scores）を比較した結果，投与終了時では両群に差が認められなかったが，投与 6 週後では 50 mg 群は投与開始時に比較して改善傾向を示した（短期効果試験-2）。

以上，0.5 mg 群では有効性は認められなかったが，25 mg 群あるいは 50 mg 群では CMAP 又は筋力に対して改善作用が認められ，ALS に対する有効性が示唆された。そこで，これらの結果に基づき，メコバラミンによる ALS 患者の進行抑制作用を検討するため，生存期間又は人工呼吸器使用に至るまでの期間を有効性評価項目として長期投与によるオープン非無作為化対照試験が実施された。メコバラミンは 50 mg を週 2 回筋肉内投与された。その結果，生存期間又は人工呼吸器使用に至るまでの期間（平均値±標準偏差）は，非投与群（n=16）が 17.7±9.0 ヵ月であるのに対し，メコバラミン投与群（n=18）は 27.7±19.8 ヵ月であり，メコバラミン投与群の方が有意に長かった（長期効果試験）。

1.5.3.2 臨床第 1 相試験

本薬の安全性，忍容性及び薬物動態を検討するために，日本人及び白人の健康成人男女を対象とした筋肉内単回投与（外国 001 試験）及び反復投与（外国 002 試験）による臨床第 1 相二重盲検試験を欧州にて実施した。

外国 001 試験において，日本人及び白人の健康成人男女（48 例）に対して本薬 25，50 及び 75 mg を筋肉内に単回投与した際，t_{max} は投与量によらず約 1～2 時間であり，血漿への移行は速かった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ は投与量に比例し，$t_{½}$ は投与量によらず約 3 時間であった。日本人と白人の薬物動態は類似していた。また，安全性及び忍容性が確認された。

外国 002 試験において，日本人及び白人の健康成人男女（36 例）に対して本薬 25 mg 及び 50 mg を筋肉内に 1 日 1 回 7 日間反復投与した際，t_{max} は投与量によらず投与 1 日目及び 7 日目とも約 1～2 時間であり，血中への移行は速かった。本薬の血漿中からの消失は速く，25 mg 群

で約 16 時間後，50 mg 群で約 24 時間後には定量限界未満（定量下限=25 ng/mL）となった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は線形性を示し，$t_{½}$は投与量によらず約 3 時間であった。反復投与による蓄積は認められなかった。日本人と白人の薬物動態は類似していた。また，安全性及び忍容性が確認された。

1.5.3.3 臨床第 2/3 相試験

ALS 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を評価するために多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験（国内 761 試験）を実施した（試験期間：2006 年 12 月～2014 年 3 月）。本治験には 373 例の患者が登録され，370 例の投与例を本薬 25 mg，50 mg，若しくはプラセボに割り付けられ，週 2 回 182 週（3 年 6 ヵ月）筋肉内投与し，安全性，有効性を評価された。

主要評価項目は，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）発生までの期間及び観察期終了時から最終時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量であった。解析の結果，有効性の主要評価項目は，本薬 25 mg 群，50 mg 群のいずれもプラセボ群を上回る効果を認めたものの，優越性を示すことはできなかった。

ALS 患者における病態の進行は，個々のばらつきが大きく，5%～10%の患者は発症 10 年後も生存することが報告されている。本試験においても進行が緩徐な患者が含まれていたと考えられ，病態の進行に対する抑制効果を適切に評価することは困難と考えられた。また，血清脂質値が予後因子の一つとして知られていることや，ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者では 12 ヵ月以下の患者と比べてその後の生存期間が有意に長かったとする疫学研究（Traxinger K, et al., 2013; 桃井浩樹，ほか，2004）があり，ALS 発症から初回診断までの期間を予後因子とする報告が多数あることから，予後不良な患者集団（「ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下」「観察期開始時のトリグリセリド値が 130 mg/dL 未満（ただし高脂血症治療薬［スタチン又はフィブラート系製剤］使用例を除く）」）を定義して解析を実施した。その結果，プラセボ群と比較して 50 mg 群及び本薬群（25 mg 群及び 50 mg 群の合計）においてイベント発生までの期間の有意な延長並びに最終時における ALSFRS-R 合計点数の低下の有意な抑制が認められた。

さらに，「ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下」の患者集団においては，ALSFRS-R の下位項目のうち球機能及び呼吸機能の低下の抑制（最終時），及び Norris スケールの球症状尺度の低下の抑制（最終時）が認められ，また，%FVC の低下の抑制（最終時）も認められた。球麻痺による嚥下障害及び呼吸障害による呼吸不全は，そのまま放置すると患者の生命に関わるため，本薬でみられたイベント発生の抑制効果は，球機能，呼吸機能を改善することにより発揮されていることが示唆された。

安全性に関しては，ALS 患者を対象として 182 週間（3 年 6 ヵ月）にわたって本薬（又はプラセボ）を投与した結果，プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群における有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められず，本薬 25 mg，50 mg の筋肉内投与の安全性に問題はないと判断された。

1.5.3.4 臨床第 3 相試験

国内 761 試験の完了例（死亡以外のイベント発生例及び 182 週投与完了例）を対象に本薬継

続投与時の安全性及び有効性をオープン下で検討することを目的とした長期投与試験（国内 762 試験）を実施した（試験期間：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）。本治験には 149 例の国内 761 試験を完了した患者が登録され，このうち 147 例に本薬が投与された。なお，試験終了後，本治験に組み入れられた被験者 3 例について実施医療機関が原資料を全て廃棄したことを確認したため，3 例を除く 144 例を対象として安全性，有効性を評価した。

解析の結果，本薬を長期投与した際の安全性に特に問題は認められなかった。また，本治験は単一群によるオープン試験であり，有効性の評価に限界はあるものの，国内 762 試験においても本薬の ALS の進行に対する抑制効果が維持されていることが示唆された。

国内 761 試験における予後不良な部分集団に対して実施した後づけ解析の有効性結果と安全性結果，国内 762 試験の有効性並びに安全性結果に基づき，2015 年に本薬の ALS に対する承認申請を提出した。しかしながら，PMDA より追加臨床第 3 相試験を実施するようにとの指示を受けた。

1.5.3.5 追加臨床第 3 相試験

PMDA からの指示に基づき，本薬の有効性を検証するため，徳島大学病院脳神経内科を中心とした医師主導治験として，本薬 50 mg を週 2 回，16 週間筋肉内投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験（国内 763 試験）が実施された（試験期間：2017 年 11 月～）。国内 763 試験は，国内 761 試験における，「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団解析の結果に基づきデザインされ，観察期間開始時において発症後 1 年以内かつ観察期間（12 週間）中に ALSFRS-R 合計点数が 1～2 点低下した ALS 患者を対象とし，ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量を主要評価項目とした試験である。

治療期 16 週目の ALSFRS-R 合計点数のベースラインからの変化量は，両群とも低下が認められたものの，低下の程度はプラセボ群より本薬 50 mg 群で有意に小さく，本薬 50 mg のプラセボに対する優越性が検証された。治療期を通じて ALSFRS-R 合計点数の変化量は両群とも経時的に低下したが，いずれの評価時期でも本薬 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度は有意に小さかった。

有害事象発現率はプラセボ群と本薬 50 mg 群で同程度，副作用発現率も本薬 50 mg 群でわずかに高かったものの明らかな違いは認められず，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図で臨床的に問題となるような群間差及び経時的な変動は認められなかった。本薬 50 mg の筋肉内投与の安全性に問題はないことが確認された。

1.5.4 対面助言相談

1.5.4.1 [redacted]

国内で[redacted]を実施するにあたり，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談を実施し，以下の点について協議した（1.13.2.1 項）。

(1)[redacted]の妥当性

(2)[redacted]

[redacted]の妥当性
(3)[redacted]について
(4)[redacted]を含めることの妥当性
PMDA より，(4)の[redacted]を含めることについて，現時点ではその妥当性を判断するための情報が十分でなく，国内 761 試験は[redacted]が適切との見解を得た。その他の内容については，概ね PMDA と合意に至った。

1.5.4.2 [redacted]相談

上記，[redacted]相談結果を踏まえ，[redacted]を開催し，[redacted]を作成した。その後，再度[redacted]に PMDA と[redacted]相談を実施し，以下の点について協議した（1.13.2.2 項）。
(1)[redacted]に関する妥当性
(2)[redacted]等の妥当性
(3)[redacted]の妥当性
PMDA より，(1)の[redacted]については客観的な指標を用いて評価することが望ましいものの現時点では[redacted]とすることが最適との見解を得た。その他の内容については，概ね PMDA と合意に至った。
以上，[redacted]の後，[redacted]し，これらの試験を実施することとした。

1.5.4.3 [redacted]相談

[redacted]の妥当性について，[redacted]までに PMDA と[redacted]を実施し，[redacted]について協議した（1.13.2.3 項）。
PMDA より，1) 提示された[redacted]関しては特に異論はない，2) [redacted]の結果を踏まえて考察しておくことが必要と考える，との機構見解を得た。

1.5.4.4 [redacted]

国内 761 試験において有効性の主要評価項目であるイベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量において，本薬 25 mg 群，50 mg 群はプラセボ群に対する優越性を示すことはできなかったが，プラセボ群を上回る効果を認め，さらに予後不良な部分集団での後づけ解析において両主要評価項目でプラセボ群との間に有意差を認めた。本結果に基づき，2015 年 5 月に本薬の ALS に対する承認申請を提出したが，PMDA より追加第 3 相試験の実施を求められ，承認申請を取り下げた。

PMDA より求められた追加試験は，徳島大学病院が医師主導治験（国内 763 試験）として実施することとなり，国内 761 試験結果を踏まえた試験デザインについて，[redacted]相談を実施して以下の点について協議した（1.13.2.4 項）。

(1) [redacted]の妥当性
(2) [redacted]の妥当性（[redacted]など）
(3) [redacted]の妥当性
(4) [redacted]の実施可能性

PMDA より，(1)については[redacted]に係る情報を収集し，事後的に解析ができる計画とするようにとの見解を得た。(2)の安全性評価については，本薬[redacted]との見解を得た。また，(4)については，[redacted]こと等の見解を得た。その他の内容についても，概ね合意に至った。[redacted]相談の内容を踏まえ，国内 763 試験の実施計画書を改訂し，実施することとした。

1.5.4.5 [redacted]相談

[redacted]に国内 763 試験の結果報告等を目的に事前面談を実施した。結果として，PMDA から適切な時期に[redacted]を申し込むことを検討するようにとの助言を頂き，[redacted]を実施し，以下の点について協議した（1.13.2.5 項）。

(1) [redacted]の受け入れ可能性
(2) [redacted]の妥当性
(3) [redacted]の適切性

PMDA より，(1)については，概ね受け入れ可能との見解を得た。ただし，本薬が[redacted]を検討するようにとの見解が示された。なお，[redacted]によって本薬の承認申請時期を遅らせることは意図していないとのことであった。(2)については，概ね受け入れ可能との見解を得，[redacted]が適切と考えるとの見解が出された。(3)については，受入れ可能との見解を得た。

また，その他事項として，[redacted]提出するようにとの指示が出された。

1.5.4.6 [redacted]相談

上記，[redacted]の結果を踏まえ，[redacted]に関して，[redacted]こと等の妥当性に

ついて[redacted]で協議し，[redacted]に留意すること等を前提として，PMDA と合意に至った（1.13.2.6 項）。

1.5.5 希少疾病用医薬品指定制度

本薬は 2022 年 5 月 26 日付で「筋萎縮性側索硬化症（ALS）」に対する希少疾病医薬品の指定を受けている（指定番号［R4 薬］第 542 号）。

1.5.6 まとめ

1990 年代より厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業の神経変性疾患に関する研究班において実施された，ALS 患者に対するメコバラミンの臨床研究に端を発し，ALS の新しい治療法の開発の可能性を追求すべく臨床試験を開始した。

2006 年より実施した臨床第 2/3 相試験（国内 761 試験）の結果，有効性の主要評価項目（イベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量）において，本薬 25 mg 群，50 mg 群ではプラセボ群を上回る効果は認められたが，優越性を示すことはできなかった。一方，予後良好で進行が緩徐であったと予想される患者を除いた，予後不良な ALS 患者集団では有効性が認められた。すなわち「ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下」あるいは「観察期開始時のトリグリセリド値が 130 mg/dL 未満」の各患者集団において，本薬の投与によりプラセボ群と比較して，イベント発生までの期間の有意な延長並びに ALSFRS-R 合計点数の低下の有意な抑制が認められた。2015 年にこれらの国内 761 試験結果に基づき承認申請をしたが，PMDA より追加第 3 相試験の実施を申し受けた。

そして，2017 年より徳島大学病院脳神経内科を中心とした医師主導治験として臨床第 3 相試験（国内 763 試験）を実施し，主要評価項目（ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量）で本薬 50 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

ALS は日常生活に著しい支障を及ぼし，かつ予後不良な進行性の神経変性疾患である。これまでに多くの薬剤で ALS の臨床試験が実施されたが，未だこの疾患に対する治療法は限定されており，新たな選択肢としての治療薬が切望されている。本薬の安全性は良好であり，ALSFRS-R による機能評価で，機能障害の進行抑制に対する有効性が検証された。

以上より，本薬は ALS 患者に対する医療上のベネフィットがあると判断し，以下の効能・効果及び用法・用量にて，新効能医薬品，新用量医薬品，剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請する。

【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。

1.5.7 参考文献

Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T. Protective effects of a vitamin B_{12} analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. Eur J Pharmacol. 1993;241:1–6.

Hemendinger RA, Armstrong EJ 3rd, Brooks BR. Methyl Vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death. Toxicol Appl Pharmacol. 2011;251(3):217–25.

Ikeda K, Iwasaki Y, Kaji R. Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2015;354(1-2):70–4.

Kikuchi M, Kashii S, Honda Y, Tamura Y, Kaneda K, Akaike A. Protective effects of methylcobalamin, a vitamin B_{12} analog, against glutamate-induced neurotoxicity in retinal cell culture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:848–54.

Traxinger K, Kelly C, Johnson BA, Lyles RH, Glass JD. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of a clinic population, 1997-2011. Neurol Clin Pract. 2013;3(4):313–20.

Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. J Neurol Sci. 1994;122:140–3.

医薬品インタビューフォーム：メチコバール®注射液 500 μg. 2012.

筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「1. 疫学，亜型，経過・予後，病因・病態」日本神経学会編．:南江堂; 2023:11–32.

筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「2. 診断，鑑別診断，検査」日本神経学会編．:南江堂; 2023:33–60.

難病以外研究財団/難病情報センター（2023）．筋萎縮性側索硬化症（ALS）．参照先：難病情報センターホームページ：https://www.nanbyou.or.jp/entry/5

桃井浩樹，進藤政臣，柳澤信夫，田邊等，水野美邦，高橋桂一．本邦における筋萎縮性側索硬化症の病勢経過―厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班調査より―．神経研究の進歩. 2004;48:133–44.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

筋萎縮性側索硬化症の効能に対して承認されている国はない。

2024 年 6 月現在のメコバラミンの外国における末梢性神経障害及びビタミン B_{12} 欠乏による巨赤芽球性貧血に関する承認・許可状況は表 1.6.1-1 のとおりである。外国で最も早く販売が開始されたのはクウェートであった（1982 年 7 月）。メコバラミンは 30 ヵ国で承認及び発売されている。

表 1.6.1-1 メコバラミンの外国の承認状況

国名	用量	剤形	承認年月日
ドミニカ共和国	500 μg	糖衣錠	1983年 7月27日
	500 μg	注射剤	1988年11月17日
台湾	250 μg	カプセル剤	1986年 7月18日
	500 μg	カプセル剤	1987年 5月15日
	500 μg	注射剤	1988年 2月 1日
フィリピン	500 μg	糖衣錠	1983年 8月 8日
	500 μg	注射剤	1987年 5月14日
ヨルダン	500 μg	糖衣錠	1987年 9月14日
	500 μg	注射剤	1995年 2月 1日
グアテマラ	500 μg	糖衣錠	1984年10月 9日
	500 μg	注射剤	1988年12月19日
エルサルバドル	500 μg	糖衣錠	1985年 3月12日
	500 μg	注射剤	1989年 7月14日
タイ	500 μg	糖衣錠	1984年10月31日
	500 μg	注射剤	1990年12月12日
パキスタン	500 μg	糖衣錠	1990年 1月 1日
	500 μg	注射剤	1990年 1月 1日
インドネシア	250 μg	カプセル	1984年 8月 3日
	500 μg	カプセル	1987年12月31日
	500 μg	注射剤	1991年11月16日
シンガポール	500 μg	糖衣錠	1991年 6月20日
	500 μg	注射剤	1991年 7月 1日
香港	500 μg	糖衣錠	1988年 9月 6日
	500 μg	注射剤	1992年 2月18日
マレーシア	500 μg	糖衣錠	1991年 6月 1日
	500 μg	注射剤	1991年 6月 1日
ミャンマー	500 μg	糖衣錠	1994年 8月19日
	500 μg	注射剤	1998年 5月20日

表 1.6.1-1 メコバラミンの外国の承認状況（続き）

国名	用量	剤形	承認年月日
ベトナム	500 μg	糖衣錠	1995年10月30日
	500 μg	注射剤	1999年10月19日
カンボジア	500 μg	糖衣錠	1999年10月28日
	500 μg	注射剤	2007年 2月13日
中国	500 μg	糖衣錠	1994年11月 1日
	500 μg	注射剤	1994年11月 1日
スーダン	500 μg	糖衣錠	1996年 9月 5日
	500 μg	注射剤	1996年 9月 5日
イエメン	500 μg	糖衣錠	1998年 2月21日
	500 μg	注射剤	1998年 2月28日
インド	500 μg	糖衣錠	2001年 2月 2日
	500 μg	注射剤	2002年 3月22日
イラク	500 μg	糖衣錠	2018年 7月24日 2021年5月23日
	500 μg	注射剤	2016年 6月 7日 2021年5月23日
ラオス	500 μg	糖衣錠	2000年 7月12日
	500 μg	注射剤	2007年 8月10日
キプロス	500 μg	糖衣錠	1998年11月19日
	500 μg	注射剤	1998年11月24日
クウェート	500 μg	糖衣錠	1982年 7月 1日
	500 μg	注射剤	2001年12月 2日
サウジアラビア	500 μg	糖衣錠	2008年 8月28日
	500 μg	注射剤	2008年 8月28日
アラブ首長国連邦	500 μg	糖衣錠	2008年 1月 6日
	500 μg	注射剤	2008年 1月 6日
カタール	500 μg	糖衣錠	2009年 5月 3日
	500 μg	注射剤	2009年 5月 3日
コスタリカ	500 μg	糖衣錠	2001年 6月19日
ブルネイ	500 μg	糖衣錠	2012年 6月30日
	500 μg	注射剤	2011年12月22日
バーレーン	500 μg	糖衣錠	2012年10月11日
	500 μg	注射剤	2012年 9月16日
マカオ	500 μg	糖衣錠	-
	500 μg	注射剤	1998年 7月31日

1.6.2 外国における添付文書

筋萎縮性側索硬化症の効能に対して承認されている国はない。したがって，外国における添付文書及び企業中核データシートは存在しない。

1.7 同種同効品一覧表

国内において「筋萎縮性側索硬化症（ALS）」の効能・効果を有する医薬品はエダラボン及びリルゾールのみである。
高用量メコバラミン，エダラボン及びリルゾールの添付文書の要約を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ロゼバラミン®筋注用 25mg	ラジカット® 内用懸濁液 2.1%	ラジカット® 点滴静注バッグ 30mg	ラジカット® 注 30mg	リルテック®錠 50
一般名	メコバラミン	エダラボン			リルゾール
製造販売元	エーザイ株式会社	田辺三菱製薬株式会社			サノフィ株式会社
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	筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制	・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 ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制		・筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療 ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制
添付文書改訂日	—	2023 年 4 月	2023 年 4 月	2023 年 4 月	2022 年 12 月

＊2023年 4 月改訂（第 2 版） D2
2022年12月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87119

貯法：2～8℃保存
有効期間：24ヵ月
規制区分
処方箋医薬品注）

フリーラジカルスカベンジャー
エダラボン懸濁液

ラジカット®内用懸濁液2.1%
RADICUT® ORS

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30400AMX00456
販売開始	2023年 4 月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な腎機能障害のある患者［8.3.2、8.3.3、9.2.1 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分 含量（1mL中）	日局 エダラボン　21mg
添加剤	ポリビニルアルコール（部分けん化物）、キサンタンガム、亜硫酸水素ナトリウム、L-システイン塩酸塩水和物、D-ソルビトール、シメチコンエマルション、pH調節剤

3.2 製剤の性状

内容量	35mL	50mL
性状	白色の懸濁液	
pH	2.5～5.0	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。［17.1.1、17.1.2 参照］
5.2 ALS重症度分類4度以上の患者、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エダラボン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。

6. 用法及び用量
通常、成人に1回5mL（エダラボンとして105mg）を空腹時に1日1回経口投与する。
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。

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤は食事の影響により血漿中濃度が低下するため、起床時等の8時間絶食後に本剤を服用することとし、服用後少なくとも1時間は水以外の飲食は避けること。
8時間絶食ができない場合、低脂肪食では摂取後4時間以上、軽食では摂取後2時間以上あけて、本剤を服用することが可能である。ただし、高脂肪食では摂取後8時間以上あけて本剤を服用すること。［16.2.2 参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の投与は、本剤に関する十分な知識及びALSの治療経験を持つ医師との連携のもとで行うこと。
8.2 投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、本剤投与期と休薬期を組み合わせた用法及び用量であることを十分に説明すること。
8.3 急性腎障害又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。注射剤で、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。
8.3.1 投与開始初期に検査値の異常が発現することがあるため、投与前にBUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、赤血球、血小板等の腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を実施すること。本剤投与中も、腎機能検査、肝機能検査及び血液検査を定期的に実施すること。投与後も継続して十分な観察を行うこと。［9.1.1-9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.3、11.1.1-11.1.4、11.1.6、16.6.2、16.6.3 参照］
8.3.2 病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため、一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく、血清クレアチニン値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。また、BUN値は体内水分量等により変動するため、一時点のBUN値を基準値と比較するのではなく、BUN値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。［2.1 参照］
8.3.3 筋萎縮のある患者では、投与開始前及び投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN値の測定に加えて、血清シスタチンCによる推定糸球体ろ過量の算出や、蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等、筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること。［2.1 参照］
8.3.4 投与中に感染症等の合併症を発症し、抗生物質を併用した場合には、投与継続の可否を慎重に検討し、投与を継続する場合は特に頻回に検査を実施すること。また、投与終了後も頻回の検査を実施して観察を十分に行うこと。［9.1.2、10.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 脱水のある患者
投与に際し全身管理を徹底すること。急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。注射剤で、BUN/クレアチニン比が高いなど脱水状態が認められた患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。［8.3.1、11.1.1 参照］
9.1.2 感染症のある患者
投与に際してはリスクとベネフィットを十分考慮すること。注射剤で、致命的な経過をたどる例が多く報告されており、全身状態の悪化により急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。［8.3.1、8.3.4、11.1.1 参照］
9.1.3 心疾患のある患者
心疾患が悪化するおそれがある。また、腎機能障害があらわれるおそれがある。［8.3.1、11.1.1 参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
投与しないこと。腎機能障害が悪化するおそれがある。［2.1、8.3.1 参照］
9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）
投与に際し全身管理を徹底すること。急性腎障害や腎機能障害の悪化を来すことがある。特に注射剤で、投与前のBUN/クレアチニン比が高い患者では致命的な経過をたどる例が多く報告されている。［8.3.1、11.1.1、16.6.2 参照］

エーザイ株式会社

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.3.1、16.6.3 参照]

9.5 妊婦

投与しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。エダラボンを単回静脈内投与（2mg/kg）したラットの乳汁中移行性実験において、乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下しており、注射剤で、致命的な経過をたどる例が多く報告されている。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質（セファゾリンナトリウム、セフォチアム塩酸塩、ピペラシリンナトリウム等）[8.3.4 参照]	腎機能障害が増悪するおそれがあるので、併用する場合には頻回に腎機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。	機序は不明であるが、本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎排泄型の抗生物質との併用により、腎臓への負担が増強する可能性が考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害（頻度不明）、**ネフローゼ症候群**（頻度不明）

腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、腎機能不全の治療に十分な知識と経験を有する医師との連携のもとで適切な処置を行うこと。[8.3.1、9.1.1-9.1.3、9.2.2 参照]

11.1.2 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3.1 参照]

11.1.3 血小板減少（頻度不明）、**顆粒球減少**（頻度不明）[8.3.1 参照]

11.1.4 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3.1 参照]

11.1.5 急性肺障害（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う急性肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3.1 参照]

11.1.7 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、腫脹、紅斑（多形滲出性紅斑等）、発赤、膨疹、そう痒感
血液		赤血球減少、白血球増多、白血球減少、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、血小板増加、血小板減少
肝臓	ALT上昇、AST上昇	総ビリルビン値上昇、LDH上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン尿、ウロビリノーゲン陽性
腎臓		BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿、多尿、クレアチニン上昇
消化器	下痢	嘔気、嘔吐
全身症状	倦怠感	
その他		発熱、熱感、頭痛、血圧上昇、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK上昇、CK低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム低下、尿中ブドウ糖陽性

注）頻度不明の副作用は、注射剤での副作用報告に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

14.1.1 服用時

- 付属の経口投与用シリンジを用いて量り取ること。
- 使用前にボトルを振とうし、ボトルの底に固着物の付着がないことを確認してから薬剤を抜き取ること。ボトルの底に固着物の付着が認められた場合、薬液が完全に混ざるまで振とうを繰り返すこと。
- 経口投与時は付属の経口投与用シリンジから直接投与し、他の容器に移し替えて投与しないこと。
- 経口投与が困難な場合、経鼻胃管又は胃瘻チューブを用いて経管投与することもできる。投与後は、30mL以上の水を流してチューブに付着している薬剤残液を投与すること。

14.1.2 保存時

- ボトル開封前は冷蔵（2～8℃）で保存し、開封後は密栓して室温で保存すること。
- ボトル開封後15日以内に使用すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

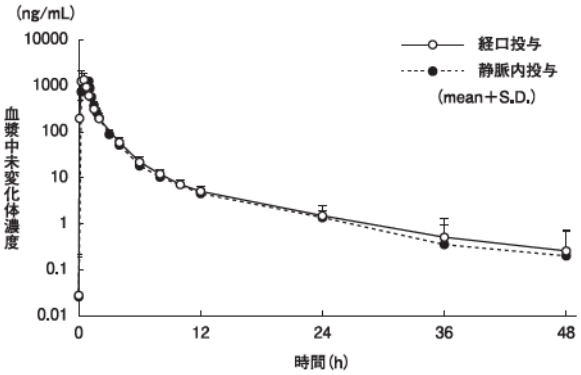
24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上の用量で、イヌ39週間反復経口投与毒性試験において、100mg/kg/日以上の用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄（背索）の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人42例に本剤（エダラボンとして105mg）を空腹時に単回経口投与及びエダラボン60mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び濃度推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおりである[1]。点滴静脈内投与後に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は、$AUC_{0-\infty}$で0.977（0.917-1.041）、C_{max}で1.217（1.090-1.359）であった。



	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
経口投与	0.44±0.17	1656±734	1762±540	9.75±8.47
静脈内投与	1.00±0.01	1253±229	1736±331	8.82±8.33

(mean±S.D.)

16.1.2 反復投与

健康成人12例にエダラボン120又は200mgの懸濁液を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めた薬物動態パラメータは次のとおりである[2]。

用量	評価時点	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
120mg	1日目	0.42±0.13	1953±838	1917±383	4.60±0.41
	5日目	0.42±0.13	2308±941	2189±516	8.66±3.24
200mg	1日目	0.38±0.14	3855±1676	4133±1260	4.20±0.23
	5日目	0.42±0.13	4092±1716	4279±1166	12.35±1.89

(mean±S.D.)

注）本剤のALSで承認された1回用量は105mgである。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人において本剤の経口投与後の$AUC_{0-\infty}$をエダラボン60mgの静脈内投与と比較した場合、エダラボンのバイオアベイラビリティは57.3%であった[1]。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性6例に空腹時及び高脂肪食（1000キロカロリー、50%脂肪）摂取30分後にエダラボン200mgの懸濁液を経口投与したとき、高脂肪食摂取30分後の投与では空腹時投与と比較してC_{max}が約80%低下し、$AUC_{0-\infty}$が約60%低下した[2]。健康成人男性9例に空腹時、高脂肪食摂取4時間後、及び高脂肪食摂取の1時間前にエダラボン100mgの懸濁液を経口投与したとき、高脂肪食摂取4時間後の投与では空腹時投与と比較して、C_{max}が約50%低下し、$AUC_{0-\infty}$が約25%低下したが、高脂肪食摂取の1時間前の投与では、空腹時投与と比較して顕著な食事の影響は見られなかった[3]。健康成人16例に空腹時、高脂肪食摂取8時間後、低脂肪（通常）食（400キロカロリー、25%脂肪）摂取4時間後、低脂肪（通常）食摂取2時間後及び軽食（経腸栄養剤）（250キロカロリー）摂取2時間後に本剤（エダラボンとして105mg）を経口投与したとき、高脂肪食摂取後8時間後、低脂肪（通常）食摂取後4時間後、及び軽食摂取後2時間後に本剤を経口投与したときの薬物動態パラメータは空腹時投与と比較して大きな違いは認められなかったが、低脂肪（通常）食摂取2時間後に本剤を経口投与したときでは空腹時投与と比較して、C_{max}は約50%低下し、$AUC_{0-\infty}$は約20%低下した[4]。[7. 参照]

用量	食事条件	C_{max} (ng/mL) mean (S.D.) 最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) mean (S.D.) 最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
200mg	空腹時	4933 (1268)	6313 (1246)
	高脂肪食摂取30分後	899.0 (463.9) 0.175 [0.123-0.250]	2466 (825) 0.387 [0.327-0.459]
100mg	空腹時	1810 (849.8)	1647 (433)
	高脂肪食摂取1時間前	1502 (1272) 0.657 [0.379-1.137]	1475 (658) 0.842 [0.697-1.017]
	高脂肪食摂取4時間後	1012 (603.3) 0.522 [0.301-0.903]	1247 (425) 0.737 [0.610-0.891]
105mg	空腹時	2318 (1229)	2165 (673)
	高脂肪食摂取8時間後	2525 (1337) 1.083 [0.821-1.429]	2209 (658) 1.025 [0.931-1.128]
	低脂肪（通常）食摂取4時間後	2020 (1114) 0.872 [0.661-1.150]	2073 (641) 0.959 [0.871-1.056]
	軽食摂取2時間後	1898 (865.9) 0.820 [0.621-1.082]	1955 (523) 0.910 [0.827-1.002]
	低脂肪（通常）食摂取2時間後	1276 (805.6) 0.536 [0.362-0.794]	1717 (463) 0.801 [0.712-0.901]

最小二乗平均値の比は、空腹時投与に対する比として表示

注）本剤のALSで承認された1回用量は105mgである。

16.3 分布

エダラボン（5μM及び10μM）のヒト血清蛋白及びヒト血清アルブミンに対する結合率は、92%及び89～91%であった[5]（in vitro）。

16.4 代謝

本剤の血漿中における主代謝物は硫酸抱合体であり、グルクロン酸抱合体も検出された。一方、尿中において主代謝物はグルクロン酸抱合体であり、硫酸抱合体も認められた[1]。

16.5 排泄

健康成人に本剤を経口投与したとき、投与48時間までに尿中に未変化体として0.63%、代謝物としてグルクロン酸抱合体が59.8%、硫酸抱合体が6.58%排泄された[1]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

65歳以上の健康高齢者5例にエダラボンを体重1kg当たり0.5mg、30分かけて1日2回2日間反復点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移及び初回投与時の血漿中未変化体濃度推移から求めたパラメータは次のとおりである。血漿中未変化体濃度は同じ用量で投与した健康成人男子5例とほぼ同様に消失し、蓄積性は認められなかった[6]。

薬物動態パラメータ	健康高齢者（5例）	健康成人（5例）
C_{max} (ng/mL)	1041±106	888±171
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.17±0.03	0.27±0.11
$t_{1/2\beta}$ (h)	1.84±0.17	2.27±0.80

(mean±S.D.)

注）注射剤のALSで承認された1回用量は60mgである。

16.6.2 腎機能障害者

軽度腎機能障害者（6例）、中等度腎機能障害者（8例）又は腎機能正常者（8例）にエダラボン30mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおりである[7]。腎機能障害の程度に伴い、$t_{1/2}$の平均値は延長する傾向が認められた。腎機能正常者に対するC_{max}、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ軽度腎機能障害患者で1.150（0.967-1.366）、1.202（0.991-1.457）、中等度腎機能障害者で1.247（1.063-1.463）、1.294（1.083-1.547）であった。[8.3.1、9.2.2 参照]

薬物動態パラメータ	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	腎機能正常
C_{max} (ng/mL)	545.4±92.59	593.2±115.4	475.9±95.32
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	771.0±153.6	826.4±149.4	644.9±153.1
$t_{1/2}$ (h)	5.38±6.04	7.31±5.83	2.87±0.38

(mean±S.D.)

注）注射剤のALSで承認された1回用量は60mgである。

軽度：eGFRが60～89mL/分/1.73m^2、中等度：eGFRが30～59mL/分/1.73m^2、正常：eGFR≧90mL/分/1.73m^2

16.6.3 肝機能障害者

(1) 重度肝機能障害者（6例）又は肝機能正常者（6例）にエダラボン30mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおりである[8]。C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ1.203（0.819-1.766）及び1.190（0.835-1.696）であった。[8.3.1、9.3 参照]

薬物動態パラメータ	重度肝機能障害	肝機能正常
C_{max}（ng/mL）	347.6±146.8	280.3±101.0
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	497.0±183.8	416.3±165.0
$t_{1/2}$（h）	3.88±1.12	9.51±6.62

（mean±S.D.）

注）注射剤のALSで承認された1回用量は60mgである。
重度：Child-Pugh分類C

(2) 軽度肝機能障害者（8例）、中等度肝機能障害者（6例）又は肝機能正常者（8例）にエダラボン30mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の推移から求めたパラメータは次のとおりである[8]。肝機能正常者に対するC_{max}、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ軽度肝機能障害患者で1.203（0.992-1.458）、1.065（0.860-1.320）、中等度肝機能障害者で1.235（1.003-1.521）、1.142（0.906-1.440）であった。[8.3.1、9.3参照]

薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	肝機能正常
C_{max}（ng/mL）	538.1±182.3	533.4±88.57	429.0±44.36
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	727.6±262.0	751.5±148.3	654.3±107.2
$t_{1/2}$（h）	3.14±0.58	4.37±1.90	4.70±6.92

（mean±S.D.）

注）注射剤のALSで承認された1回用量は60mgである。
軽度：Child-Pugh分類A、中等度：Child-Pugh分類B

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

本剤投与による生存期間への影響を確認する試験は実施されていない。

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（長期安全性試験）

ALS患者（El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」、「Probable」、「Probable laboratory-supported」、「Possible」に該当し、%FVCが70%以上及び罹病期間が3年以内）185例（日本人65例を含む）を対象に、本剤（1回5mL、エダラボンとして105mg）を48週間（12クール※）経口投与した。本剤は一晩絶食後に投与し、投与後は少なくとも1～2時間以上空けたあとに食事を摂取することとした。探索的な有効性評価項目である改訂ALS機能評価尺度（ALSFRS-R）の投与前、投与24週時及び投与48週時のスコア（mean±S.D.）は、40.0±4.5、35.0±7.0及び30.6±8.5であり、投与24週時及び投与48週時の投与前からの変化量は-5.2±4.9及び-9.9±6.9であった[9]。

投与開始から投与48週までの副作用（ALSの病態の進行による症状の変動に関する事象を除く）の発現頻度は20.0%（37/185例）であり、主な副作用は、浮動性めまい2.7%（5/185例）、頭痛2.2%（4/185例）、疲労2.2%（4/185例）であった。[5.1 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検試験：検証的試験2回目）

ALS患者（El Escorial改訂Airlie House診断基準の「Definite」又は「Probable」に該当し、ALS重症度分類1度又は2度、ALSFRS-R全項目が2点以上、努力性肺活量（%FVC）が80%以上及び罹病期間が2年以内）を対象に、エダラボン60mg又はプラセボを6クール※点滴静注した結果、主要評価項目である改訂ALS機能評価尺度（ALSFRS-R）の変化量には、投与群間で統計学的に有意な差が認められた。副作用発現頻度はエダラボン群で2.9%（2/69例）及びプラセボ群で7.4%（5/68例）であった。本剤群の副作用の内訳は、腹部不快感、湿疹及び肝機能検査異常いずれも1.4%（1/69例）であった[10]。[5.1 参照]

ALSFRS-Rスコア変化量

投与群	評価例数[a]	ALSFRS-Rスコア[b]		変化量[d) e)]	プラセボ群との比較[e)]	
		第1クール投与開始前	最終評価時[c)]		群間差［95%信頼区間］	p値
プラセボ群	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49［0.99, 3.98］	0.0013
エダラボン群	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64		

a）第3クール完了例（投与開始81日後到達症例）が評価対象
b）平均値±標準偏差
c）第6クール投与終了2週後又は中止時（LOCF）
d）調整済平均値±標準誤差
e）投与群、前観察期ALSFRS-Rスコア変化量、El Escorial改訂Airlie House診断基準及び年齢を因子とした分散分析モデルに基づく

※ 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11回繰り返した（第2～12クール）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ALSの発症及び病勢進展は原因不明であるが、フリーラジカルによる酸化ストレスが関与している可能性が示唆されている。本剤は、フリーラジカルを消去し、運動神経細胞等の酸化的傷害を抑制することで病勢進展の遅延を示す。

18.2 フリーラジカル消去作用

18.2.1 フリーラジカル消去作用及び脂質過酸化抑制作用

エダラボンは、ヒドロキシルラジカル消去作用を示した。また、ヒドロキシルラジカルによるリノール酸の過酸化及び脳ホモジネートの脂質過酸化を濃度依存的に抑制した。更に、水溶性及び脂溶性ペルオキシルラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制した[11)、12)]（in vitro）。

18.2.2 フリーラジカルによる血管内皮細胞傷害に対する抑制作用

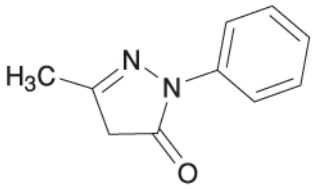
1μMから15-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸による培養血管内皮細胞傷害を抑制した[13)]（in vitro）。

18.3 ALSの病態に関連した試験

家族性ALSの原因遺伝子とされる変異型スーパーオキシドジスムターゼを導入したトランスジェニックラットに対し、エダラボン3mg/kg/hを1時間かけて静脈内投与（2日間投与し2日間休薬を繰り返す用法）し、ラットの正向反射消失時まで投与したとき、四肢の運動機能を総合的に評価する傾斜板の角度について、雌で有意な低下抑制作用が認められた[14)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エダラボン（Edaravone）
化学名：5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one
分子式：$C_{10}H_{10}N_2O$
分子量：174.20
性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすく、水に溶けにくい。
構造式：



融　点：127～131℃

20. 取扱い上の注意

ボトル開封前は冷蔵（2～8℃）で正立保存すること。
キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。
ボトル開封後は使用の都度必ず密栓し室温で正立保存すること。
ボトル開封後15日以内に使用していない本剤は廃棄すること。

21. 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。

22. 包装

ボトル：35mL、50mL

23. 主要文献

1) Shimizu H, et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Oct；10（10）：1188-1197

2) 田辺三菱製薬（株）：エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第Ⅰ相試験（単回及び反復投与試験）（社内資料）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1）
3) 田辺三菱製薬（株）：エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験、用法の予備検討試験）（社内資料）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2.2.2）
4) 田辺三菱製薬（株）：エダラボンの経口投与における健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（食事の影響検討試験）（社内資料）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4）
5) 山本美奈子, 他：薬理と治療 1997；25（Suppl.7）：1755-1763
6) 横田愼一, 他：臨床薬理 1997；28（3）：693-702
7) Nakamaru Y, et al.：Clin Ther. 2020 Sep；42（9）：1699-1714
8) Nakamaru Y, et al.：Clin Ther. 2020 Aug；42（8）：1467-1482.e4
9) 田辺三菱製薬（株）：長期安全性試験（社内資料）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.12）
10) 田辺三菱製薬（株）：検証的試験2回目（社内資料）（2015年6月26日承認、CTD2.7.6.1）
11) 渡辺俊明, 他：薬理と治療. 1997；25（Suppl.7）：1691-1698
12) Yamamoto Y, et al.：Redox Rep. 1996；2（5）：333-338
13) Watanabe T, et al.：Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1988；33（1）：81-87
14) 田辺三菱製薬（株）：Effects of MCI-186 in superoxide dismutase（SOD）transgenic rats（amyotrophic lateral sclerosis model）（社内資料）（2015年6月26日承認、CTD2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

＊25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2024年3月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10