良で治療薬の選択肢が限られ，かつその効果も限定的である ALS に対し，メコバラミン投与に制限を設けることは，その投与によってベネフィットを得る可能性がある患者からその可能性を奪う事になり，適切では無いと考えた。

1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意及びその設定根拠

【効能又は効果に関連する注意】
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こと。
［17.1.1 参照］

【効能又は効果に関連する注意の設定根拠】
臨床現場の医療従事者等に，国内 763 試験で有効性が検証された集団について適切に情報提供するために設定した。

1.8.2.3 用法・用量及びその設定根拠

【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。

【用法・用量の設定根拠】
本薬の用法・用量（案）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た。

(1)臨床研究におけるメコバラミンの用法・用量の設定根拠及び試験結果
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。なお，メコバラミン高用量群の投与量は，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（2.6.2.2.9 項）結果をもとに，ヒトの体重を 50 kg として換算することにより 25 mg に設定した。その結果，0.5 mg 群では CMAP 振幅に有意な変化を認めなかったが，25 mg 群では投与 4 週後の CMAP 振幅が投与開始時に比較して有意に増加した（P=0.038，paired t-test）（短期効果–1；2.7.3.2.5.1 項）。
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（上述の 25 mg の倍量）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 群と 0.5 mg 群の徒手筋力の総和（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（投与終了後 4 週目）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–2；2.7.3.2.5.2 項）。
以上 2 つの電気生理学試験において 0.5 mg 群では有効性が認められなかったが，25 mg 群又は 50 mg 群では有効性が示唆された。そこで，ALS 患者における生存期間又は人工呼吸器使用に至るまでの期間に対するメコバラミンの長期投与による効果を検討するため，メコバラミン

50 mg 筋肉内投与群及び非投与群によるオープン非無作為化対照試験が実施された。対象が外来患者であり，また数年にわたって投与を継続することから，患者への負担を考慮し，投与間隔は週 2 回と設定された。その結果，生存期間又は呼吸器使用に至るまでの期間（平均値±標準偏差）は，Kaplan-Meier の生存曲線では非投与群（16 例）が 17.7±9.0 ヵ月であったのに対し，50 mg 群（18 例）は 27.7±19.8 ヵ月であり，有意に長かった（*P*=0.023，ログランク検定）（長期効果；2.7.3.2.5.3 項）。

(2)国内 761 試験における用法・用量の設定根拠及び各投与群の結果

国内 761 試験の投与方法（週 2 回筋肉内投与）は，前述の長期効果を検討した臨床研究の結果をもとに設定した。また，投与量のうち 50 mg については同研究で長期投与時の有効性が示された投与量と同一とし，その半量であり，CMAP に対する効果を検討した臨床研究で有効性が認められた 25 mg を加えて用量反応性を検討した。国内 761 試験における全体集団においてプラセボ群に対するメコバラミン群の優越性を示すことはできなかったが，「ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月以下」の部分集団において，イベント発生までの期間のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は，25 mg 群 0.640（0.377，1.085），50 mg 群 0.498（0.267，0.929）であった。50 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比が 25 mg 群と比べて小さく，より高い有効性が示唆された。また，最終時 ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–26.5（–40～–3），25 mg 群–26.5（–40～0），50 mg 群–22.0（–38～1）であり，50 mg 群では 25 mg 群よりもプラセボ群と比べて ALSFRS-R 合計点数の低下を抑制していることが示唆された。イベント発生までの期間，ALSFRS-R 合計点数の変化量において，プラセボ群と比べて 25 mg 群より 50 mg 群で有効性（用量反応性）が認められた結果からも，本薬の推奨用量は 50 mg が適切であると考えられた。

一方，国内 761 試験の安全性解析対象集団において，有害事象発現率は，プラセボ群 99.2%（122/123 例），25 mg 群 97.6%（121/124 例），50 mg 群 98.4%（121/123 例）であり，副作用発現率は，プラセボ群 4.1%（5/123 例），25 mg 群 7.3%（9/124 例），50 mg 群 5.7%（7/123 例）であった。プラセボ群，25 mg 群及び 50 mg 群の有害事象及び副作用の発現に明らかな違いは認められず，本薬を筋肉内投与したときの安全性に問題は認められなかった。

(3)国内 763 試験における用法・用量の設定根拠及び結果

国内 761 試験において，「ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月以下」の部分集団解析を実施した結果，イベント発生までの期間延長効果及び ALSFRS-R 合計点数の低下抑制において用量反応性（単調及び飽和）が認められ，50 mg 群でより効果が期待されることが示唆された。一方，国内 761 試験及び国内 762 試験においてメコバラミン 50 mg を筋肉内に長期投与した時の安全性に問題がないことが確認された。国内 763 試験における用量並びに投与方法（週 2 回筋肉内投与）は，この結果をもとに設定した。

「1.8.2.1 項　効能・効果及びその設定根拠」に示したとおり，国内 763 試験において，ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）で，50 mg 群はプラセボ群に対し，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；P 値，以下同様）は 2.0（0.4～3.5；*P*=0.012）と統計学的に有意に低下抑制を示し，50 mg のプラセボに対する優越性が検証

された。さらに，治療期を通じ，ALSFRS-R 合計点数の変化量の LS Mean は両群とも経時的に低下し，いずれの評価時期でも 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。一方，国内 763 試験の安全性解析対象集団において，ベースラインから治療期 16 週目までの有害事象発現率は，プラセボ群 65.6%（42/64 例），50 mg 群 61.5%（40/65 例），副作用発現率は，プラセボ群 1.6%（1/64 例），50 mg 群 7.7%（5/65 例）であった。プラセボ群，50 mg 群の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，本薬を筋肉内投与したときの安全性が確認された。また，国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）の全例における有害事象発現率は 89.7%（113/126 例）であり，副作用発現率は 7.9%（10/126 例）であった。有害事象及び副作用発現状況，加えて，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図でも臨床的に問題となるような変動は認められず，メコバラミン 50 mg を筋肉内に長期投与した時の安全性に問題がない事が確認された。

(4)国内 762 試験における減量の有無

国内 762 試験（長期継続投与試験）では，投与量を 50 mg とした上で，副作用が発現した場合等，治験責任医師等の判断で適宜 25 mg（1 回 1 バイアル）に減量可能とした。しかし，治験薬の減量に至った有害事象の報告はなく，その他の理由による減量も行われなかった。したがって，本薬の用法・用量に 25 mg への減量に関する規定を設けないこととした。

なお，国内 763 試験の継続投与期では減量を可能としなかったが，特に安全性上で問題となる報告などは無かった。

以上より，国内 763 試験の治療期において，1 日 1 回メコバラミンとして 50 mg を週 2 回，筋肉内に注射し，ALSFRS-R を用いた評価においてプラセボ群に対する有効性が検証された。また，有害事象及び副作用の発現状況にプラセボ群と 50 mg 群に明らかな違いは認められず，メコバラミン 50 mg を筋肉内に投与した際の安全性に問題は認めらなかったことから，本薬の用法・用量（案）を，「通常，成人には，メコバラミンとして 50 mg を 1 日 1 回，週に 2 回，筋肉内に注射する」と設定した。

なお，国内 762 試験において治験薬の減量に至った症例がなかったことから，25 mg への減量規定を設ける必要はないと考えた。また，国内 761 試験及び国内 762 試験において有効性の維持を示唆する結果が認められ，安全性に問題が認められなかったことから，ALS 患者への負担は小さく，長期投与可能と考えた。

1.8.2.4 参考文献

Carmen Castrillo-Viguera, Daniela L Grasso, Elizabeth Simpson, Jeremy Shefner, Merit E Cudkowicz. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):178-80.

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.

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.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 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た。
8. 重要な基本的注意	
8.1 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。	投与対象疾患の特性から、医師の慎重な判断に基づき、在宅自己注射による投与が行われる可能性がある。 国内 763 試験における在宅自己注射の投与経験を踏まえ、患者又はその家族への十分な指導の必要性や副作用発現時等の対処法等、在宅自己注射に際して必要と考えられる注意事項を設定した。
8.1.1 自己投与の適応については、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。	
8.1.2 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。	
8.1.3 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。	
8.1.4 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。	
8.1.5 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。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
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。	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た。
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. 副作用」全般に関する一般的な注意事項として記載した。
11.1 重大な副作用	
11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明） 血圧降下、呼吸困難等のアナフィラキシーを起こすことがある。	本剤と同一の有効成分を含有する低用量メコバラミン製剤（販売名：メチコバール注射液 500μg/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対する治療剤）でアナフィラキシーの副作用が報告されており、同薬の添付文書の本項にアナフィラキシーが設定されている。 本剤の臨床試験においてアナフィラ

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>キシーの副作用報告はなかったが、本剤においても発現する可能性は否定できないことから設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">11.2 その他の副作用</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数増加</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>注射部位反応</td><td>頭痛</td><td>発熱感、発汗</td></tr>
</table>
</td><td>1. 国内 761 試験、762 試験及び 763 試験の副作用の統合集計において、2 例以上に発現した副作用を記載した。白血球数増加、注射部位反応の発現状況は、各 2 例（1.1%）であった。
2. 本剤と同一の有効成分を含有する低用量メコバラミン製剤（販売名：メチコバール注射液 500μg /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対する治療剤）の 11.2 項に記載している副作用を、以下のとおり記載した。
1）本剤の臨床試験においても認められた「発疹」「頭痛」を、上記統合集計における頻度（各 1 例（0.5%）に基づき、「1%未満」の頻度区分に追記した。
2）「筋肉内注射部位の疼痛・硬結」は、本剤の臨床試験で認められた「注射部位反応」に含めた。
3）本剤の臨床試験で認められなかった「発熱感」「発汗」は、頻度不明の区分に記載した。

〈参考：メチコバール注射液 500μg の 11.2 項の記載状況〉
<table>
<tr><th></th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>頭痛、発熱感</td><td>発汗、筋肉内注射部位の疼痛・硬結</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">14. 適用上の注意</td></tr>
<tr><td colspan="2">14.1 薬剤調製時の注意</td></tr>
<tr><td>14.1.1 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。</td><td>用時溶解製剤の一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>14.1.2 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。</td><td>本剤は、バイアルからの採取容量を考慮して 15%の過量充てんを行っている。生理食塩液 2.3 mL に溶解した</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
	とき、メコバラミンは 2.0 mL 中に 25 mg 含まれることから、バイアルからの溶解液の採取容量について、本項に設定した。
14.1.3 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。	メコバラミンは光に不安定であり極めて速やかに分解することから、投与に際しては開封後直ちに使用することとともに、遮光への注意を設定した。 また、安定性試験において、生理食塩液にて溶解後 60 分は安定であることを確認していることから設定した。
14.1.4 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。	本剤は、生理食塩液で溶解した 2.3 mL のうち 2.0 mL を筋肉内に投与する。バイアル内の残液量は微量であるが、細菌感染を防止するため設定した。
14.2 薬剤投与時の注意	
14.2.1 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。	誤投与防止のため設定した。
14.2.2 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。	筋肉内投与に関する一般的な注意事項として設定した。
14.3 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。	メコバラミンは光に不安定であり極めて速やかに分解することから、在宅自己注射のために処方された本剤の保管方法に関する注意事項を設定した。
15. その他の注意	
15.1 臨床使用に基づく情報 本剤の投与により、赤色の着色尿があらわれることがある。［本剤及び代謝物の尿中排泄による。］	本剤及び代謝物の尿中排泄により、尿が赤色を呈することがあるため設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

既承認メチコバール錠と有効成分が同一であるため，本申請において新たに作成，準備した資料はない。

1.9.1 一般的名称に係る文書

一般的名称（JAN）

英名：Mecobalamin

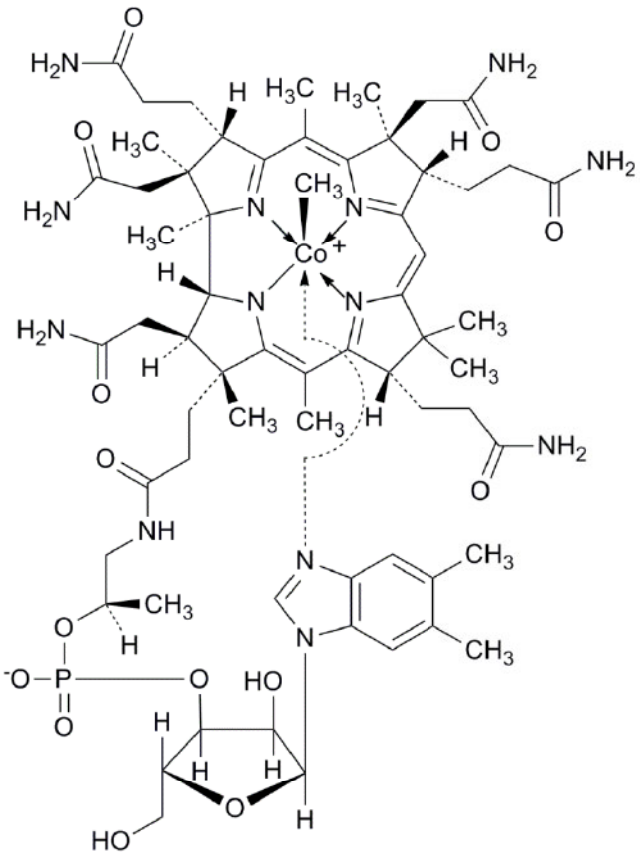
和名：メコバラミン

化学名

英名：*Co*α-[α-(5,6-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)]-*Co*β-methylcobamide

和名：*Co*α-[α-(5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル)]-*Co*β-メチルコバミド

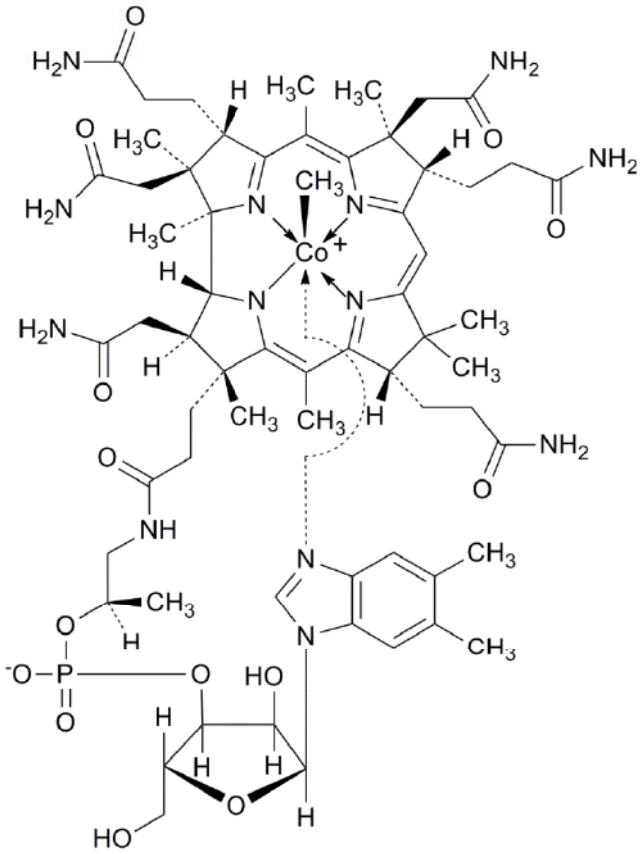
構造式



1.9.2 WHO drug information

一般的名称（INN）：Mecobalamin

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="2">*Co*α-[α-(5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル)]-*Co*β-メチルコバミド（別名メコバラミン）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="2">筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">通常，成人にはメコバラミンとして 50 mg を，1 日 1 回，週に 2 回，筋肉内に注射する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="2">原体：メコバラミン
製剤：ロゼバラミン筋注用 25mg
（1 バイアル中にメコバラミンを 28.75 mg 含有）
バイアルからの採取量を考慮して，15%過量充てんされている。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">毒性</td><td colspan="2">(1) 急性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>LD50 (mg/kg)</td></tr>
<tr><td>イヌ♂♀</td><td>>200（静脈内）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">毒性（続き）</td><td colspan="6">(2) 亜急性・慢性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与
期間</td><td>投与
経路</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な所見等</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>2 週間</td><td>筋肉内</td><td>5，10，20</td><td>>20</td><td>5 mg/kg 以上：着色尿（赤色）</td></tr>
<tr><td>26 週間</td><td>筋肉内</td><td>5，10，20</td><td>>20</td><td>5 mg/kg 以上：着色尿（赤色）
20 mg/kg：筋線維の再生像（軽度）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">イヌ</td><td>2 週間</td><td>筋肉内</td><td>2.5，6.25</td><td>>6.25</td><td>2.5 mg/kg 以上：着色尿（赤色）</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月間</td><td>静脈内</td><td>0.5，5，50</td><td>>50</td><td>5 mg/kg 以上：着色尿（赤色）
50 mg/kg：皮膚の紅潮及び浮腫，腎の近位尿細管上皮細胞内ライソソーム増加</td></tr>
<tr><td>12 ヵ月間</td><td>静脈内</td><td>0.5，5，50</td><td>>50</td><td>5 mg/kg 以上：着色尿（赤色），腎の近位尿細管上皮細胞内ライソソーム増加
50 mg/kg：皮膚の紅潮及び丘疹，腎糸球体メサンギウム細胞及び肝クッパー細胞内ライソソーム増加</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">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。
(1)アナフィラキシー（頻度不明）
血圧降下，呼吸困難等のアナフィラキシーを起こすことがある。

(2)その他の副作用
<table><tr><td></td><td>1%以上</td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球数増加</td></tr><tr><td>その他</td><td>注射部位反応</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">エーザイ株式会社</td></tr>
</table>

第3部　品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	3.2.S.3.2	不純物	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
2	3.2.S.4.1	規格及び試験方法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
3	3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
4	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
5	3.2.S.4.4	ロット分析	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
6	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
7	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
8	3.2.S.7.3	安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
9	3.2.P.1	製剤及び処方	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
10	3.2.P.2.1	製剤成分	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
11	3.2.P.2.2	製剤	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
12	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
13	3.2.P.2.4	容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
14	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
15	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
16	3.2.P.3.1	製造者	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
17	3.2.P.3.2	製造処方	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
18	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
19	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
20	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
21	3.2.P.4.1	規格及び試験方法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
22	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
23	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
24	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
25	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
26	3.2.P.4.6	新規添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
27	3.2.P.5.1	規格及び試験方法	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
28	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
29	3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
30	3.2.P.5.4	ロット分析	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
31	3.2.P.5.5	不純物の特性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
32	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
33	3.2.P.5.6.A	規格及び試験方法の妥当性に用いたデータ	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
34	3.2.P.6	標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
35	3.2.P.7	容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
36	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
37	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
38	3.2.P.8.3	安定性データ	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
39	3.2.P.8.3.A	安定性試験に用いた試験方法及び試験方法のバリデーション	エーザイ株式会社	20[redacted] - 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

3.3 参考文献

番号	タイトル
1	じほう, 日本薬局方医薬品情報JPDI2006;2006:1347-1349.
2	廣川書店, 第18改正日本薬局方解説書;2021:C-4333-4338.
3	日本医薬品添加剤協会　編集, 医薬品添加物事典:薬事日報社;2021年
4	日本医薬品添加剤協会　訳編, 医薬品添加物ハンドブック:薬事日報社;2007年

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.1.1.1	Effects of methylcobalamin on motor neuron survival in in vitro ALS model using co-culture system with mouse ES cell-derived motor neurons and mutant human SOD1(G93A)-expressing astrocytes (KAN14001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	株式会社 カン研究所	国内	社内報	参考資料
2	4.2.1.1.2	Protective effects of methylcobalamin, a vitamin B_{12} analog, against glutamate-induced neurotoxicity in retinal cell culture	Kikuchi M, Kashii S, Honda Y, Tamura Y, Kaneda K, Akaike A	—	京都大学, 福山大学	国内	Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:848–54.	参考資料
3	4.2.1.1.3	Protective effects of a vitamin B_{12} analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons	Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T	—	福山大学	国内	Eur J Pharmacol. 1993; 241:1–6.	参考資料
4	4.2.1.1.4	Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model	Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al.	—	大阪大学	国内	Exp Neurol. 2010;222 :191–203.	参考資料
5	4.2.1.1.5	Methyl Vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death	Hemendinger RA, Armstrong EJ 3rd, Brooks BR	—	Carolinas Medical Center	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 2011;251 :217–25.	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
6	4.2.1.1.6	ALSモデル動物SOD1 Tgマウスにおけるメコバラミン及びリルゾール投与の延命及び治療効果の確認試験 (K08011)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	株式会社 サンプラネット	国内	社内報	参考資料
7	4.2.1.1.7	Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis	Ikeda K, Iwasaki Y, Kaji R	—	東邦大学医療センター大森病院, 徳島大学	国内	J Neurol Sci. 2015;354:70–4.	参考資料
8	4.2.1.1.8	Methylcobalamin (methyl-B_{12}) promotes regeneration of motor nerve terminals degenerating in anterior gracile muscle of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse	Yamazaki K, Oda K, Endo C, Kikuchi T, Wakabayashi T	—	エーザイ株式会社, 国立精神・神経医療研究センター神経研究所	国内	Neurosci Lett. 1994;170:195–7.	参考資料
9	4.2.1.1.9	Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy	Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J	—	京都大学医学部附属病院	国内	J Neurol Sci. 1994;122:140–3.	参考資料
10	4.2.1.1.10	Evaluation of methylcobalamin using a neuronal damage model induced by oxidative stress (CCNS-ES-ROS001)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
11	4.2.1.3.1	E0302: Effects on central nervous system by intramuscular administration in rats (SBL47-66)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
12	4.2.1.3.2	E0302: Effect on HERG tail current recorded from stably transfected HEK293 cells (DJNR1027)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
13	4.2.1.3.3	E0302: Effects on action potential parameters in isolated papillary muscles of guinea-pig (S03013)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
14	4.2.1.3.4	E0302: Effects on cardiovascular and respiratory systems by intramuscular administration in conscious dogs (SBL47-67)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

4.2.2　薬物動態試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.2.1.1	E0302: Method Validation for Determination of E0302 and its Metabolites in Rat and Dog Plasma by LC-MS/MS (B01039)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
2	4.2.2.1.2	Validation of a Bioanalytical Method for Determination of Stable Isotope Labeled E0302 (Methylcobalamin) Concentrations in Rat Plasma by Liquid Chromatographic-Tandem Mass Spectrometric Method (PBC038-093)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
3	4.2.2.2.1	E0302: Pharmacokinetic Profile of E0302 after a Single Intramuscular and Intravenous Administration to Rats (B02017)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
4	4.2.2.2.2	E0302: Pharmacokinetic Profile of E0302 after a Single Intramuscular and Intravenous Administration to Dogs (B02021)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
5	4.2.2.3.1	Pharmacokinetic Study of ^{57}Co-Methylcobalamin - Absorption, Distribution and Excretion after a Single Intramuscular Administration of ^{57}Co-Methylcobalamin to Rats - (06-083)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
6	4.2.2.3.2	Pharmacokinetic Study of ^{57}Co-Methylcobalamin - Absorption, Distribution and Excretion after a Single Intramuscular Administration of ^{57}Co-Methylcobalamin to Dogs - (06-084)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
7	4.2.2.4.1	Pharmacokinetic Study of ^{57}Co-Methylcobalamin - Metabolic Profile of Methylcobalamin in the Plasma, Urine and Tissues of Rats and Dogs after a Single Intramuscular Administration of ^{57}Co-Methylcobalamin - (06-085)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
8	4.2.2.7.1	ラット血漿中メコバラミン結合タンパク質の分析（K13096-BAN）	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料

4.2.3　毒性試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.3.1.1	MBL-Aのビーグルにおける静脈内投与による急性毒性試験(841244)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
2	4.2.3.2.1	E0302: A 2-Week Intramuscular Toxicity Study in Rats (S03089)	[redacted]	20[redacted] – 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
3	4.2.3.2.2	E0302: A 26-week Intramuscular Toxicity Study When Administered 3 Times a Week in Rats (SBL47-90)	[redacted]	20[redacted] – 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
4	4.2.3.2.3	E0302: A 2-Week Intramuscular Toxicity Study in Dogs (S03037)	[redacted]	20[redacted] – 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5	4.2.3.2.4	MBL-Aのビーグル犬における90日間静脈内投与亜急性毒性試験および28日間回復試験 (FLS 84-4029)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
6	4.2.3.2.5	MBL-Aのビーグル犬における12ヵ月静脈内投与慢性毒性試験 (FLS 84-4030)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
7	4.2.3.3.1.1	MBL-Aの細菌を用いた復帰変異試験 (857103)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
8	4.2.3.3.1.2	MBL-Aの哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 (857401)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
9	4.2.3.3.2.1	E0302: A Micronucleus Assay in Rats Following Intravenous Administration (S05147)	[redacted]	20[redacted] – 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
10	4.2.3.5.1.1	MBL-Aのラットを用いての静脈内投与法による妊娠前及び妊娠初期投与試験(Seg.I) (335)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
11	4.2.3.5.2.1	MBL-Aのラットを用いての静脈内投与法による胎仔の器官形成期投与試験(Seg.II) (336)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
12	4.2.3.5.2.2	MBL-Aのウサギを用いての静脈内投与法による胎仔の器官形成期投与試験(Seg.II) (338)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
13	4.2.3.5.3.1	MBL-Aのラットを用いての静脈内投与法による周産期及び授乳期投与試験(Seg.III) (337)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
14	4.2.3.7.1.1	E0302の抗原性試験 (NRILS 85-1526)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
15	4.2.3.7.1.2	E0302の抗原性試験(遅延型皮膚反応) (NRILS 86-1811)	[redacted]	19[redacted] – 19[redacted]	[redacted]	国内	社内報	参考資料
16	4.2.3.7.3.1	E0302: Single Dose Toxicokinetics Study in Aged Rats (S06049)	[redacted]	20[redacted] – 20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	参考資料
17	4.2.3.7.3.2	E0302: A 26-Week Intramuscular Toxicokinetic Study When Administered 3 Times a Week in Rats (K13096)	[redacted]	20[redacted] – 20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料

4.3 参考文献

番号	タイトル
1	Birn H, Nexø E, Christensen EI, Nielsen R. Diversity in rat tissue accumulation of vitamin B_{12} supports a distinct role for the kidney in vitamin B_{12} homeostasis. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:1095–100.
2	D'Angelo S, Trojsi F, Salvatore A, Daniele L, Raimo M, Galletti P, et al. Accumulation of altered aspartyl residues in erythrocyte membrane proteins from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neurochem Int. 2013 Nov;63(6):626–34.
3	Fritz E, Izaurieta P, Weiss A, Mir FR, Rojas P, Gonzalez D, et al. Mutant SOD1-expressing astrocytes release toxic factors that trigger motoneuron death by inducing hyperexcitability. J Neurophysiol. 2013;109(11):2803–14.
4	Hemendinger RA, Armstrong EJ 3rd, Radio N, Brooks BR. Neurotoxic injury pathways in differentiated mouse motor neuron-neuroblastoma hybrid (NSC-34D) cells in vitro-limited effect of riluzole on thapsigargin, but not staurosporine, hydrogen peroxide and homocysteine neurotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2012;258(2):208–15.
5	Ingrosso D, D'Angelo S, di Carlo E, Perna AF, Zappia V, Galletti P. Increased methyl esterification of altered aspartyl residues in erythrocyte membrane proteins in response to oxidative stress. Eur J Biochem. 2000 Jul;267(14):4397–405.
6	Moser JM, Bigini P, Schmitt-John T. The wobbler mouse, an ALS animal model. Mol Genet Genomics. 2013;288(5–6):207–29.
7	Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al. Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway regulates neurite outgrowth in cerebellar granule neurons stimulated by methylcobalamin. Neurosci Lett. 2011;495(3):201–4.
8	Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. ALS Clinical Trials Review: 20 years of failure. Are we any closer to registering a new treatment? Front Aging Neurosci. 2017;9:68.
9	Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci. 2013;14:248–64.
10	Samson RR, McClelland DBL. Vitamin B_{12} in human colostrum and milk. Acta Paediatr Scand. 1980;69:93–9.
11	Song L, Gao Y, Zhang X, Le W, Galactooligosaccharide improves the animal survival and alleviates motor neuron death in SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Neuroscience. 2013; 246:281–90.
12	Valentino F, Bivona G, Butera D, Paladino P, Fazzari M, Piccoli T, et al. Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in ALS. Eur J Neurol. 2010;17(1):84–9.
13	Zoccolella S, Bendotti C, Beghi E, Logroscino G. Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1–2):140–7.
14	Zoccolella S, Simone IL, Lamberti P, Samarelli V, Tortelli R, Serlenga L, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2008;70(3):222–5.

番号	タイトル
15	ラジカット内用懸濁液2.1%（エダラボン懸濁液） 添付文書（第２版）, 2023年４月改訂，田辺三菱製薬株式会社.

第5部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.1.4.1	Validation of a Method for the Determination of E0302 in Human Plasma Samples (PBR-044533)	[redacted]	20[redacted].11 （報告書作成年月）	[redacted] （オランダ）	外国	社内報	参考資料	無
2	5.3.1.4.2	Validation of a Method for the Determination of E0302 in Human Urine Samples (PBR-044543)	[redacted]	20[redacted].12 （報告書作成年月）	[redacted] （オランダ）	外国	社内報	参考資料	無
3	5.3.1.4.3	医師主導治験に係るヒト血漿中メコバラミン濃度測定のためのバリデーション試験（M22-0030-01）	[redacted]	20[redacted].9 （報告書作成年月）	[redacted]	国内	社内報	参考資料	無
4	5.3.1.4.4	Determination of E0302 in Human Plasma Samples (E0302-E044-001) (PBR-044553)	[redacted]	20[redacted].4 （報告書作成年月）	[redacted] （オランダ）	外国	社内報	参考資料	無
5	5.3.1.4.5	Determination of E0302 in Human Urine Samples (E0302-E044-001) (PBR-044563)	[redacted]	20[redacted].4 （報告書作成年月）	[redacted] （オランダ）	外国	社内報	参考資料	無
6	5.3.1.4.6	Determination of E0302 in Human Plasma Samples (E0302-E044-002) (PBR-052983)	[redacted]	20[redacted].3 （報告書作成年月）	[redacted] （オランダ）	外国	社内報	参考資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
7	5.3.1.4.7	Determination of E0302 in Human Urine Samples (E0302-E044-002) (PBR-052993)	[redacted]	20[redacted].3 （報告書作成年月）	[redacted] （オランダ）	外国	社内報	参考資料	無
8	5.3.1.4.8	医師主導治験に係る「ヒト血漿中メコバラミン濃度測定」(E0302-TOK-763) (M22-0030-02)	[redacted]	20[redacted].10 （報告書作成年月）	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.2.1.1	Pharmacokinetic Study of ^{57}Co-Methylcobalamin - Investigation of the binding protein of ^{57}Co-Methylcobalamin - (06-083-2)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
2	5.3.2.2.1	Methylcobalamin: Inhibition Studies Using Human Liver Microsomes with Methylcobalamin (06-327)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
3	5.3.2.2.2	In Vitro Induction of Cytochrome P450 Isoforms by Methylcobalamin Using Cryopreserved Human Hepatocytes (15-514)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無
4	5.3.2.3.1	In Vitro Evaluation of E0302 as Inhibitors of Drug Transporters Using Transporter-expressing Cells and Membrane Vesicles (GE-2114-G)	[redacted]	20[redacted]~20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.3.1.1	Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intramuscular E0302 (Methylcobalamin) in Healthy, Adult Caucasian and Japanese Subjects（外国001試験）	Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（英国）	外国	社内報	参考資料	無
2	5.3.3.1.2	Double Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intramuscular E0302 (Methylcobalamin) in Healthy, Adult Caucasian and Japanese Subjects（外国002試験）	Eisai Ltd.	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]（英国）	外国	社内報	参考資料	無

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.1.1	E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する臨床第2/3相試験（国内761試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	51施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
2	5.3.5.1.2	高用量E0302の筋委縮性側索硬化症に対する第3相試験-医師主導治験-（国内763試験）分冊B	徳島大学病院	20[redacted]-継続中	26施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
3	5.3.5.1.3	高用量E0302の筋委縮性側索硬化症に対する第3相試験-医師主導治験-(国内763試験)分冊A	徳島大学病院	20[redacted]-継続中	26施設（日本）	国内	社内報	評価資料	無
4	5.3.5.2.1	E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する長期投与試験（国内762試験）中間報告書-2	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
5	5.3.5.2.2	E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する長期投与試験（国内762試験）中間報告書-2　補遺	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
6	5.3.5.2.3	E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する長期投与試験（国内762試験）最終報告書	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
7	5.3.5.2.4	E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する長期投与試験（国内762試験）最終報告書　補遺	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
8	5.3.5.3.1	メコバラミンの有効性及び安全性に関する統合解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料	無

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
9	5.3.5.4.1	Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study.	Kaji R, Kodama M, Imamura A, Hashida T , Kohara N, Ishizu M, et al.	—	Kyoto University School of Medicine（日本）	国内	Muscle Nerve. 1998;21:1775-8.	参考資料	無
10	5.3.5.4.2	筋萎縮性側索硬化症に対するメチルコバラミン大量療法	和泉唯信，梶龍兒	—	徳島大学病院（日本）	国内	神経内科. 2004;61:341-4.	参考資料	無
11	5.3.5.4.3	ALS とメチルコバラミン大量療法	[redacted]	—	[redacted]（日本）	国内	社内報	参考資料	無
12	5.3.5.4.4	ALS に対する大量 methylcobalamin治療	梶龍兒，和泉唯信，西村公孝，坂本崇，松本真一，浅沼光太郎	—	徳島大学病院（日本）	国内	神経変性疾患に関する研究班2001年度研究報告書．2002；136-8	参考資料	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.6.1	Periodic Safety Update Report(定期安全性最新報告)	エーザイ株式会社	2017.10.31-2022.10.30	—	国内	社内報	参考資料	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.7.1	症例一覧表（国内761試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	51施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
2	5.3.7.2	症例一覧表（国内762試験 中間報告書-2）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
3	5.3.7.3	症例一覧表（国内762試験 最終報告書）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
4	5.3.7.4	症例一覧表（国内763試験）	徳島大学病院	20[redacted]-継続中	26施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
5	5.3.7.5	有害事象一覧表（国内761試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	51施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
6	5.3.7.6	有害事象一覧表（国内762試験 中間報告書-2）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
7	5.3.7.7	有害事象一覧表（国内762試験 最終報告書）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
8	5.3.7.8	有害事象一覧表（国内763試験）	徳島大学病院	20[redacted]-継続中	26施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
9	5.3.7.9	重篤な有害事象一覧表（国内761試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	51施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
10	5.3.7.10	重篤な有害事象一覧表（国内762試験 中間報告書-2）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
11	5.3.7.11	重篤な有害事象一覧表（国内762試験 最終報告書）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
12	5.3.7.12	重篤な有害事象一覧表（国内763試験）	徳島大学病院	20[redacted]-継続中	26施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
13	5.3.7.13	臨床検査異常値一覧表（国内761試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	51施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
14	5.3.7.14	臨床検査異常値一覧表（国内762試験 中間報告書-2）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
15	5.3.7.15	臨床検査異常値一覧表（国内762試験 最終報告書）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
16	5.3.7.16	臨床検査異常値一覧表（国内763試験）	徳島大学病院	20[redacted]-継続中	26施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
17	5.3.7.17	臨床検査値箱ひげ図（国内761試験）	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	51施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有
18	5.3.7.18	臨床検査値箱ひげ図（国内762試験 中間報告書-2）　補遺	エーザイ株式会社	20[redacted]-20[redacted]	49施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
19	5.3.7.19	臨床検査値箱ひげ図（国内763試験）	徳島大学病院	20[redacted]-継続中	26施設（日本）	国内	社内報	評価資料	有

5.4 参考文献

番号	タイトル
1	Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017 Jul;16(7):505-512.
2	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.
3	Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:348–54.
4	Bozik ME, Mitsumoto H, Brooks BR, Rudnicki SA, Moore DH, Zhang B, et al. A post hoc analysis of subgroup outcomes and creatinine in the phase III clinical trial (EMPOWER) of dexpramipexole in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15:406–13.
5	Brinkmann JR, Andres P, Mendoza M, Sanjak M. Guidelines for the use and performance of quantitative outcome measures in ALS clinical trials. J Neurol Sci. 1997;147:97–111.
6	Brooks BR, Sanjak M, Ringel S., England J, Brinkmann J, Pestronk A, et al. ALS CNTF Treatment Study Phase I–II Group. The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale: assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1996;53:141–7.
7	Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):178-80.
8	Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10:310–23.
9	Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. Archives of Neurology. 2012;69(11):1410‑6
10	Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP, Appel SH. Slower disease progression and prolonged survival in contemporary patients with amyotrophic lateral sclerosis: is the natural history of amyotrophic lateral sclerosis changing? Arch Neurol. 2006a ;63:1139–43.
11	Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. J Neurol. 2006b ;253:1428–36.

番号	タイトル
12	D'Angelo S, Trojsi F, Salvatore A, Daniele L, Raimo M, Galletti P, et al. Accumulation of altered aspartyl residues in erythrocyte membrane proteins from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neurochem Int. 2013;63(6):626–34.
13	EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). 2015
14	FDA. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2019
15	Fujimura-Kiyono C. et al. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011;82: 1244–1249.
16	Geevasinga N, Loy CT, Menon P, et al. Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. Clin Neurophysiol. 2016;127(7): 2684-91.）
17	Gordon PH, Salachas F, Lacomblez L, Le Forestier N, Pradat PF, Bruneteau G, et al. Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience. Neurodegener Dis. 2013;12(2):81-90.
18	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.
19	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.
20	Ingrosso D, D'angelo S, di Carlo E, Perna AF, Zappia V, Galletti P. Increased methyl esterification of altered aspartyl residues in erythrocyte membrane proteins in response to oxidative stress. Eur J Biochem. 2000;267(14):4397–405.
21	Jun KY, Park J, Oh KW, Kim EM, Bae JS, Kim I, Kim SH. Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Apr;90(4):395-403
22	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.
23	Kollewe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. J Neurol Sci. 2008;275:69–73.

番号	タイトル
24	Mateen FJ, Carone M, Sorenson EJ. Patients who survive 5 years or more with ALS in Olmsted County, 1925–2004. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(10):1144–6.
25	McElhiney M, Rabkin JG, Goetz R, Katz J, Miller RG, Forshew DA, David W, Cudkowicz M, Glass JD, Appel S, Simpson E, Mitsumoto H. Seeking a measure of clinically meaningful change in ALS. Amyotroph Lateral Scler Front Degener. 2014;15(5–6) :398–405
26	Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. Exp Neurol. 2010;222(2):191–203.
27	Osaki T, Satoh M, Tanaka F, Tanno K, Takahashi Y, Nasu T, et al. The value of a cystatin C-based estimated glomerular filtration rate for cardiovascular assessment in a general Japanese population: results from the Iwata tohoku medical megabank project. J epidemiol. 2020;30(6):260-7.
28	Qureshi M, Schoenfeld DA, Paliwal Y, Shui A, Cudkowicz ME. The natural history of ALS is changing: improved survival. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10:324-31.
29	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.
30	Valentino F, Bivona G, Butera D, Paladino P, Fazzari M, Piccoli T, et al. Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in ALS. Eur J Neurol. 2010;17(1):84–9.
31	Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015; 16(3-4):230-6
32	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.
33	Wolf J, Safer A, Wöhrle JC, Palm F, Nix WA, Maschke M, et al. Factors predicting one-year mortality in amyotrophic lateral sclerosis patients--data from a population-based registry. BMC Neurol. 2014;14:197.
34	Yamazaki K, Oda K, Endo C, Kikuchi T, Wakabayashi T. Methylcobalamin (methyl-B_{12}) promotes regeneration of motor nerve terminals degenerating in anterior gracile muscle of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse. Neurosci Lett. 1994;170:195–7.
35	Zoccolella S, Simone IL, Lamberti P, Samarelli V, Tortelli R, Serlenga L, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2008a;70(3):222–5.

番号	タイトル
36	Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. J Neurol Sci. 2008b;268:28–32.
37	Zoccolella S, Bendotti C, Beghi E, Logroscino G. Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1–2):140–7.
38	メチコバール注射液500 μg. 医薬品インタビューフォーム（第4版）. 2012年9月改訂. エーザイ株式会社
39	大橋靖雄，田代邦雄，糸山泰人，中野今治，祖父江元，中村重信，ほか. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂ALS Functional Rating Scaleの検討. 脳神経. 2001;53(4):346–55.
40	小田英世，大橋靖雄，田代邦雄，水野美邦，古和久幸，柳澤信夫. ALS患者の身体機能評価尺度の信頼性と因子構造. 脳神経. 1996;48(11):999–1007.
41	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013「5. 対症療法」. 日本神経学会編，東京:南江堂; 2013:85–101.
42	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013「6. 嚥下・栄養」. 日本神経学会編，東京:南江堂; 2013:103–15.
43	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013「7. 呼吸管理」. 日本神経学会編，東京:南江堂; 2013:117–39.
44	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013「8. リハビリテーション」. 日本神経学会編，東京:南江堂; 2013:141–59.
45	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013「9. コミュニケーション」. 日本神経学会編，東京:南江堂; 2013:161–77.
46	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2023.「CQ1. ALS患者においてリルゾールは推奨されるか」日本神経学会編，東京:南江堂; 2023:2-5
47	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2023.「CQ1. ALS患者においてエダラボンは推奨されるか」日本神経学会編，東京:南江堂; 2023:6-10

番号	タイトル
48	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，東京:南江堂; 2023:11-32
49	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，東京:南江堂; 2023:33-60
50	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2023.「5. 対症療法」日本神経学会編，東京:南江堂; 2023:105-24
51	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2023.「6. 嚥下・栄養」日本神経学会編，東京:南江堂; 2023:125-42
52	筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2023.「7. 呼吸管理」日本神経学会編，東京:南江堂; 2023:143-70
53	難病医学研究財団/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/52
54	野寺裕之，和泉唯信，梶龍兒. 新しいALSの診断基準（Awaji基準）. BRAIN and NERVE. 2007;(59)10:1023 9
55	桃井浩樹，進藤政臣，柳澤信夫，ほか，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.
56	メチコバール注射液500 μg　（メコバラミン製剤）添付文書（第1版）. 2023年4月改訂，エーザイ株式会社
57	山口拓洋，大生定義，斎藤真梨，伊藤陽一，森若文雄，田代邦雄，ほか. ALS特異的QOL尺度ALSAQ-40日本語版—その妥当性と臨床応用にむけて－. 脳と神経. 2004;56(6):483–94.
58	リルテック錠50 再審査報告書．医薬品医療機器総合機構．2012.
59	リルテック錠50 調査報告書．新医薬品第三調査会．1998.

番号	タイトル
60	リルテック錠50 （リルゾール製剤）添付文書（第1版）. 2022年12月改訂，サノフィ株式会社.
61	ラジカット注30 mg審議結果報告書．医薬食品局審査管理課．2015.
62	ラジカット注 30 mg医薬品インタビューフォーム．2023年10月改訂，田辺三菱製薬株式会社.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

3.2.S.1	一般情報
3.2.S.2	製造
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明
3.2.S.5	標準品又は標準物質
3.2.S.6	容器及び施栓系
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成と実施
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料

第5部　臨床試験報告書

5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書