2.2 緒言

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。

本申請は，高用量メコバラミン（以下，本薬）を筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療薬とする「新効能医薬品」，「新用量医薬品」及び「剤型追加」としての新規承認申請である。

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} と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。

非臨床薬理試験において，in vitro 試験では，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する保護効果，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する保護効果，ラット培養小脳顆粒細胞における軸索伸展促進作用，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する保護効果が，また in vivo 試験として，ALS モデル動物である wobbler マウスにおける筋力低下と運動神経の変性に対する改善作用，簿束軸索ジストロフィーマウスの運動神経終末の変性に対する神経再生作用，ラットアクリルアミド末梢神経障害モデルにおける神経再生作用などが報告されている。これらの薬理試験における知見は ALS を含む神経変性疾患治療においてメコバラミンの有効性を示唆するものである。

臨床第 2/3 相試験では，ALS 患者を対象に本薬 25 mg，50 mg 又はプラセボを週 2 回 182 週間筋肉内投与し，多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験により本薬の有効性及び安全性を検討した。その結果，有効性の主要評価項目であるイベント（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日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）の最終時の変化量において，プラセボに対する優越性を示すことはできなかったもののプラセボを上回る効果が認められた。また，有害事象及び副作用発現に群間で明確な違いは認められず，本薬筋肉内投与時の安全性に問題はなかった。

一方，論文報告等で既知の予後因子に基づき，病態進行が緩徐であったと考えられる患者集団，すなわち「ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月超の患者集団」を除外した「ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下の患者集団」では，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められ（それぞれ P=0.010 及び P=0.011；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定），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が認められた。さらに，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制にも用量反応性（単調及び飽和）が認められ（それぞれ P=0.003 及び P=0.013；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定），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）の最終時における ALSFRS-R 合計点数の低下の有意な抑制が認められた。

これら臨床第 2/3 相試験結果をもとに，ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以内の患者集団を対象に臨床第 3 相試験として，ALS 患者を対象に本薬 50 mg 又はプラセボを週 2 回 16 週間筋肉内投与した多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し，本薬の有効性及び

安全性を検証した。その結果，有効性の主要評価項目であるベースラインから治療期 16 週までの ALSFRS-R 合計点数の変化量において，LS Mean はプラセボ群–4.6，本薬 50 mg 群–2.7，群間差（本薬 50 mg 群–プラセボ群）（95%信頼区間，*P* 値）2.0（0.4～3.5，*P*=0.012）で，本薬 50 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また，有害事象及び副作用発現に群間で明確な違いは認められず，本薬筋肉内投与時の安全性に問題はなかった。

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臨床試験が実施されたが，未だ ALS に対する治療法は限定されており，1 日も早い新薬の承認が切望されている。臨床第 2/3 相試験では，イベント発生までの期間及び ALSFRS-R の変化量において，本薬の 2 つの用量群がいずれもプラセボを上回る効果の傾向が認められた。その後の臨床第 3 相試験において，ALSFRS-R の変化量に基づいた機能障害の悪化の抑制に対し，プラセボに対する優越性が検証されており，いずれの臨床試験においても安全性に大きな問題は認められなかった。対象となる疾患が重篤であること及び既存薬の安全性・有効性が限定的であることを踏まえると，本薬の医療上の意義は高いと判断した。

以上より，本薬を『筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制』を効能・効果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。