目次

2.5. 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 4
2.5.1.2 筋萎縮性側索硬化症の臨床的・病態学的側面 4
2.5.1.2.1 臨床的特徴 4
2.5.1.2.2 薬物治療 6
2.5.1.2.3 その他の治療 7
2.5.1.3 筋萎縮性側索硬化症に対しメコバラミンを使用する科学的背景 8
2.5.1.4 臨床開発計画 9
2.5.1.4.1 臨床データパッケージ 9
2.5.1.4.2 臨床研究（短期効果・長期効果） 10
2.5.1.4.3 臨床第 1 相試験 11
2.5.1.4.4 臨床第 2/3 相試験 11
2.5.1.4.5 臨床第 3 相試験 11
2.5.1.4.6 PMDA による助言 12
2.5.1.5 検証試験国内 763 試験の試験デザイン，実施方法の妥当性 15
2.5.1.5.1 主要評価項目の設定の妥当性 15
2.5.1.5.2 対照薬及び併用薬の妥当性 16
2.5.1.5.3 治験薬投与開始前の観察期間 16
2.5.1.5.4 治療期（二重盲検期）の治験薬投与期間 17
2.5.1.5.5 盲検性確保の方策 17
2.5.1.5.6 中間解析 17
2.5.1.6 GCP に関する陳述 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 18
2.5.3.2 ヒトでの検討 18
2.5.3.2.1 ヒトにおける薬物動態の特徴 18
2.5.3.2.2 薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響 19
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 国内 763 試験の有効性概括 21
2.5.4.1.1 国内 763 試験デザイン 21
2.5.4.1.2 有効性の解析方法 27
2.5.4.1.3 解析したデータセット（治療期） 28
2.5.4.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 28
2.5.4.1.5 国内 763 試験におけるメコバラミンの有効性評価 29
2.5.4.2 国内 761 試験，国内 762 試験の有効性概括 33
2.5.4.2.1 国内 761 試験，国内 762 試験デザイン 33
2.5.4.3 有効性の結論 43
2.5.5 安全性の概括評価 46
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 46
2.5.5.2 被験者背景 47
2.5.5.3 暴露状況 48
2.5.5.4 有害事象の要約 48

2.5.5.4.1 国内 763 試験 48
2.5.5.4.2 国内 761 試験 50
2.5.5.4.3 国内 762 試験 51
2.5.5.4.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体....52
2.5.5.5 主な有害事象及び副作用 53
2.5.5.5.1 国内 763 試験 53
2.5.5.5.2 国内 761 試験 56
2.5.5.5.3 国内 762 試験 61
2.5.5.5.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体....63
2.5.5.6 国内 763 試験の自己投与例の有害事象 66
2.5.5.7 国内 761 試験の ALS 発症から治験開始日までの期間別解析 68
2.5.5.8 国内 762 試験の ALS 重症度別解析 69
2.5.5.9 長期投与時の有害事象 69
2.5.5.10 死亡又は重篤な有害事象 70
2.5.5.10.1 死亡 70
2.5.5.10.2 その他の重篤な有害事象 70
2.5.5.11 他の重要な有害事象 71
2.5.5.11.1 中止に至った有害事象....71
2.5.5.11.2 減量に至った有害事象....72
2.5.5.12 部分集団解析 72
2.5.5.12.1 国内 763 試験 72
2.5.5.12.2 国内 761 試験 72
2.5.5.13 臨床検査値 72
2.5.5.14 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数），心電図....73
2.5.5.14.1 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数） 73
2.5.5.14.2 心電図 73
2.5.5.15 薬物相互作用 74
2.5.5.16 妊娠及び授乳時の使用 74
2.5.5.17 国内外における市販後データ 74
2.5.5.18 安全性の結論 75
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 77
2.5.6.1 治療の背景 77
2.5.6.1.1 疾患又は症状 77
2.5.6.1.2 現行の治療 77
2.5.6.2 メコバラミンのベネフィット 77
2.5.6.2.1 メコバラミンの ALS の機能障害進行の抑制効果 77
2.5.6.2.2 メコバラミンによる長期有効性....78
2.5.6.2.3 ALS 重症度別及び ALS 発症からの期間の異なる患者に対するメコバラミンの有効性 79
2.5.6.2.4 メコバラミンの自己投与 80
2.5.6.3 メコバラミンのリスク 80
2.5.6.3.1 アナフィラキシー反応 81
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 81
2.5.7 参考文献 83

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号･略称	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ-40	ALS assessment questionnaire-40	
ALSFRS-R	ALS Functional Rating Scale-Revised	日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CL/F	apparent total clearance following extravascular (eg, oral) administration	みかけのクリアランス
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
JaCALS	Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research	
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMT	manual muscle testing	徒手筋力テスト
MRC スコア	Medical Research Council score	
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SAM	*S*-adenosylmethionine	*S*-アデノシルメチオニン
SOC	system organ class	器官別大分類
SOD1	superoxide dismutase 1	Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ 1
SpO_2	saturation of hemoglobin with oxygen using pulse oximetry	動脈血酸素飽和度のパルスオキシメーター測定値

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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。薬効分類番号「3136；ビタミン B12 剤」に分類される。

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。

今般申請する「ロゼバラミン筋注用 25 mg」は，メコバラミンの高用量製剤であり，「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・効果とするものである。薬効分類番号「119；その他の中枢神経系用薬」に分類される。

2.5.1.2 筋萎縮性側索硬化症の臨床的・病態学的側面

2.5.1.2.1 臨床的特徴

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位及び下位運動ニューロンの障害により進行性に骨格筋力が低下し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。上位運動ニューロン障害の所見としては腱反射亢進，痙縮，病的反射の出現がみられ，下位運動ニューロン障害の所見としては筋萎縮，線維束性収縮の出現がみられる。また，延髄の運動神経細胞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）。呼吸筋の麻痺による呼吸不全が主たる死亡原因であり，一般に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。ALS は難治性疾患克服研究事業（全 130 疾患）の対象疾患であり（疾患番号 12），また，特定疾患治療研究事業（全 56 疾患）の対象疾患である（疾病番号 08）（難病情報センター，2023）。

ALS の発病率は人口 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，国内では紀伊半島に多発地域があり，発症率は男性が女性に比べて 1.3～1.5 倍程度高い。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 人であり，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」）。

ALS の診断には，1）上位運動ニューロン徴候（腱反射亢進，痙縮，病的反射）と下位運動ニューロン徴候（腱反射低下，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。鑑別すべき疾患として，ほかの運動ニューロン疾患，多巣性運動ニューロパチー，頸椎症，封入体筋炎などの炎症性筋疾患があげられる。表 2.5.1-1 に ALS 診断における必須事項を示す（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」）。ALS が進行し，最終的には下位及び上位の運動ニューロンがともに障害を受

けることになるが，ALS の症状及び進行の経過は多様であり，病初期には下位運動ニューロン障害，若しくは上位運動ニューロン障害のみが現れることがある。また，比較的長期間にわたり，いずれかの特定のニューロンの障害のみが持続する症例も存在する。

表 2.5.1-1　ALS 診断における必須事項

A. 下記が存在する
1. 下位運動ニューロン障害を示す臨床的あるいは電気生理学的所見
2. 上位運動ニューロン障害を示す臨床的所見
3. 病状の進行と初発部位から他部位への進展
B. 下記が存在しない：除外基準
1. 臨床症状（上位・下位運動ニューロン障害）を説明できる他疾患を示す電気生理学的あるいは病理学的所見
2. 臨床所見，電気生理学的異常を説明できる神経画像所見

ALS 患者の生命予後については，様々な報告がある。世界的には地域ベースのコホート研究あるいは大規模な単一施設コホートによる解析研究が数多くあり，それらをまとめたレビューでは，発症からの生存期間（中央値）は 20～48 ヵ月である（Chio A, et al., 2009）。ただし，生存期間は個々の患者で相当な違いがあり，10%程度の患者が発症 1 年以内に死亡する一方で，5～10%の患者は発症 10 年後に生存していることが示されている。また，本邦における ALS 患者自然歴の報告としては，日本の多施設共同 ALS 患者レジストリに 2006～2012 年に登録された 451 例を解析した報告で，発症から死亡若しくは気管切開下人工換気療法が必要になるまでの期間の中央値は 48 ヵ月であることが示されている（Watanabe H, et al., 2015）。2010 年まで経過観察された日本の単一施設における 150 例の報告では，発症から死亡若しくは非侵襲的人工換気を含む換気補助療法が必要になるまでの期間の中央値が 32 ヵ月であった（Fujimura-Kiyono C, et al., 2011）。厚生省研究班によって実施された 1985 年以降 10 年間の ALS 患者死亡例（698 例）の調査において，発症から死亡までの全経過は全体で平均 40.6±33.1 ヵ月，中央値 31.0 ヵ月，気管切開及び人工呼吸器装着を行った群では 49.1±37.2 ヵ月，行わなかった群では 35.8±31.1 ヵ月であった。また，人工呼吸器装着から死亡までの経過は平均 32.3±31.4 ヵ月であった（桃井浩樹，ほか, 2004）。一方，ALS 患者の生存期間が近年延長してきているとの（Gordon PH, et al., 2013）欧米でのコホート研究や，1984～1999 年に診断した患者と 1999～2004 年に診断した患者を比較したところ生存期間（中央値）が 3.22 年から 4.32 年に有意に延長したという報告（Czaplinski A, et al., 2006a）がある。さらに，1990 年以降の治験のプラセボ群を比較解析し，生存期間が延長傾向にあることを示した報告（Qureshi M, et al., 2009），JaCALS の研究による発症から死亡までの中央値が 48 ヵ月であるとの報告（Watanabe H, et al., 2015），そして，海外においても発症から死亡までの中央値は平均 50 ヵ月との報告（Jun KY et.al., 2019）等があり，ALS の治療やケアの進歩により，ALS 患者の生存期間は延長している可能性がある。現在の日本においては換気補助なしで生存可能な期間の中央値は約 4 年と想定される。

2.5.1.2.2 薬物治療

現在，ALS の確立された根治療法はない。ALS の治療薬として国内で現在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 30 mg，ラジカット点滴静注バッグ 30 mg: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 年承認）のみであり，またその効果は限定的である。

リルゾールは，生存期間（死亡あるいはレスピレーター装着のための挿管又は気管切開までの期間）を主要評価項目とした外国での臨床第 2 相試験及び第 3 相試験，並びに国内第 3 相試験が実施されている。国内で実施したリルゾールの臨床試験では，主要評価項目である「一定の病勢進展（独立歩行不能，上肢機能の廃絶，気管切開，人工呼吸器装着，経管栄養補給）」又は「死亡」までの期間について，プラセボに対する有効性は検証されなかった（臨床試験期間［18 ヵ月］において，主要評価項目を「死亡」とした場合の生存率は，リルゾール群 63.3%，プラセボ群 70.1%［層別ログランク検定，両側 P=0.216］）。また，外国での第 3 相試験においても，全投与量群（各投与群の合計）のプラセボ群に対する有意な生存期間の延長は認められなかった。しかし，全投与量群とプラセボ群との間で投与 18 ヵ月後の生存率に有意差を認めた。本治験成績と ALS が治療薬の無い難治性の疾患であることから，1998 年 12 月に承認条件付きで承認された（リルテック錠 50 調査報告書，1998）。

リルゾールは，生存期間（死亡若しくは人工呼吸器装着のための挿管又は気道切開までの期間）を 2～3 ヵ月延長するが，運動機能や筋力に対する改善又は進行抑制効果のエビデンスは乏しい（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」）。また，努力性肺活量（FVC）が理論正常値の 60%未満に低下している患者では効果が期待できず，主な副作用である肝毒性（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇，アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇等）の検査を定期的に行い，必要により休薬，投与中止等の処置が必要となることもある（リルテック錠 50 添付文書，2022）。臨床現場においても，効果の実感が持ちにくく，副作用報告もあるとされ，「非気管切開生存期間のみ高いエビデンスを有するが，効果は限定的であること，運動機能の低下抑制について改善効果のエビデンスが乏しいこと，副作用として肝障害，間質性肺炎の合併に留意する必要があること」を十分情報提供することがリルゾール内服治療を行う上での条件とされている（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」）。

エダラボンでは ALSFRS-R スコアの変化量を主要評価項目とした国内探索的試験 2 試験，検証的試験 2 試験（MCI186-16 試験，MCI186-19 試験）及び継続投与試験 1 試験が実施された。MCI186-19 試験では，プラセボ群と本薬群との間に有意差が認められ，経時推移の結果から機能障害の進行を約 2 ヵ月分遅延させることが期待できることから，2015 年 6 月に承認された（ラジカット中 30 mg 審議結果報告書，2015）。なお，生存期間への影響を確認する試験は実施されていない。

エダラボンは抗酸化作用によって疾患の進行抑制に寄与すると考えられており，ALS の治療薬として日本や米国，カナダ，スイス等で承認されている。当初の投与経路は点滴静脈に限られていたが，2022 年 5 月米国，12 月本邦において経口懸濁剤が承認された。

一方で，臨床の場において効果の実感が持ちにくく，有害事象の報告もあり，「運動機能低下

抑制効果のみ高いエビデンスを有するが，効果は限定的であること，非気管切開生存期間の延長，呼吸機能の低下抑制，生活の質（quality of life: QOL）の改善効果は示されていないこと，腎機能障害のない患者を対象とし，副作用として肝障害，腎障害，注射部位反応などに留意する必要があること，投与にあたり継続的に点滴を施行する必要があること」を十分情報提供すること，投与開始前のみならず投与中は十分な観察と定期検査を行う事等を条件にその治療を推奨するとされている。また，エダラボン点滴治療の継続については，現時点で進行期の有効性が示されていないため，投与開始時より休薬・投与中止の目安を相談し，患者の継続希望のみならず，副作用の有無や末梢静脈確保にともなう困難・苦痛などを含めて多職種と相談し，総合的に継続を判断するべきとされている（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「CQ2. ALS 患者においてエダラボンは推奨されるか」）。

このようにリルゾール，エダラボンによる ALS 治療には限界があり，新たな治療薬の供給は急務である。リルゾール，エダラボンの承認前後にも多くの薬剤が ALS の治療薬として開発されているが，国内において臨床的な有効性が示され，承認された薬剤は上記 2 剤以外ない。より生存期間を延長し，かつ臨床症状を改善する薬剤の早期承認が期待されている。

また，海外では ALS の病態に関する研究や創薬技術の進歩により，複数の薬剤が開発されているものの，その効果は限定的である。

米国では，フェニル酪酸ナトリウムとタウルウルソジオールの合剤経口懸濁剤（製品名 RELYVRIO™，開発コード AMX0035），が発症から 18 ヵ月以内の ALS 患者を対象とした臨床第 2 相試験の主要有効性評価項目 24 週時における ALSFRS-R 合計スコアの低下率（傾き）の結果に基づき，効能効果「成人の ALS 治療」の承認を取得している。また，アンチセンスオリゴヌクレオチドの Tofersen（製品名 QALSODY™，開発コード BIIB067）は，主要評価項目である ALSFRS-R の変化量では統計学的有意差は認められなかったが，副次評価項目である血漿中 Neurofilament light chains (NfL)濃度において有意な減少が持続的に認められたことに基づき，米国において「SOD1 変異を有する成人 ALS」に対する迅速承認を受けている。しかしながら，これらの薬剤は日本国内では未だ開発されていない。国内では依然としてアンメットメディカルニーズがあり，新薬の開発が待たれている。

2.5.1.2.3 その他の治療

ALS の治療は，運動機能，嚥下機能，呼吸機能などの機能低下に対して，対症療法的な治療を行うことが多い。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かかわるため，呼吸管理及び栄養管理は ALS 患者の治療上重要である。

ALS における呼吸機能障害の原因の一つは呼吸筋の筋力低下である。呼吸筋筋力低下による気道分泌物除去能の低下，気道感染症等呼吸関連の問題が生命予後にも係り，ALS の呼吸機能障害に伴う症状の管理は生活の質と生存率に影響を与える。呼吸障害に対する治療法としては，呼吸筋筋力，耐久力の維持及び改善，肺，胸郭機能の維持及び改善のためのリハビリテーションやトレーニング，呼吸補助装置による呼吸筋の疲労回復，テオフィリンなどの薬物療法，気道感染症や無気肺に対する気道浄化法，誤嚥性肺炎の予防と体位排痰法などがある。摂食嚥下障害は ALS の経過中ほぼ必発する症状であり，脱水，低栄養，誤嚥性肺炎，窒息などの危険が高まるため，早期の診断，嚥下訓練の適応判断が必要である。人工呼吸器による呼吸管理につ

いては，肺炎などに対する一時的な呼吸困難の増悪では人工呼吸器からの離脱も可能である。しかし，呼吸筋麻痺による呼吸困難に対しては，実際には離脱は困難であり，これらの症状を有する患者では人工呼吸器を生涯使用することとなり，長期にわたる肉体的，精神的苦痛を強いることになる可能性がある。日本ではここ 20 数年来，長期に人工呼吸器を使用することで呼吸筋麻痺を克服して生活できるようになり，入院療法から在宅療法へ移行する患者が増加してきている（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013「7. 呼吸管理」；筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「7. 呼吸管理」）。

病初期の体重減少は生命予後に係る因子であり，栄養管理は生命予後に大きく影響するため，病初期から栄養管理を行うべきである。定期的な栄養評価を行い，体重減少を最小限に抑えることが推奨される。栄養管理としては，摂食困難や誤嚥の症状がある患者に対して，経皮的胃瘻造設術などが行われることが多い。胃瘻の造設についてエビデンスに基づく明確な基準はないが，胃瘻を選択する場合は早めに造設することが推奨される（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013「6. 嚥下・栄養」；筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「6. 嚥下・栄養」）。

その他，流涎に対しては，唾液専用の低圧持続吸引器が有用な事もある。痙縮に対しては理学療法や抗痙縮薬が有効なこともあるが，一方で筋脱力を強めるので注意が必要である。理学療法は筋力保持と関節拘縮予防のため必要であるが，過労は好ましくない。痛みは不眠や不安の要因になるので，その原因を特定し，積極的にやわらげる必要が有る。対話に対しては，文字盤やいくつかの用件をあらかじめ記したカードの利用などが一般的であるが，近年パソコンを利用した装置も開発されている。末期には夜間の呼吸抑制による呼吸不全の増悪による睡眠障害がみられることがあるが，それに対して睡眠薬を処方すると逆に呼吸不全を増悪させる可能性があるので留意する必要がある（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013「5. 対症療法」；「8. リハビリテーション」；「9. コミュニケーション」；筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「5. 対症療法」）。

2.5.1.3 筋萎縮性側索硬化症に対しメコバラミンを使用する科学的背景

メコバラミンは，ヒト生体内において，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き，葉酸及びアミノ酸代謝や DNA のメチル化等に寄与する。メチオニンとアデノシンの縮合により *S*-アデノシルメチオニン（SAM）が生成するが，SAM は種々のメチル化反応におけるメチル基供与体として働き，酸化ストレスによるタンパク質のダメージの修復時にもメチル基供与体として働く（Ingrosso D, et al., 2000）。SAM は，ALS 患者の赤血球細胞において約半分に低下しており（D'Angelo S, et al., 2013），また，神経変性にかかわると考えられているホモシステインは ALS 患者で増えていることが報告されている（Zoccolella S, et al., 2008a; Valentino F, et al., 2010; Zoccolella S, et al., 2010）。メコバラミンの ALS の病態に対する作用機序は十分に解明されていないが，メコバラミン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，in vitro 及び in vivo において神経保護作用を有することから，神経変性疾患において効果を示す可能性が考えられている。

In vitro 試験として，G93A 変異 SOD1 発現アストロサイトによるマウス胚性幹細胞（ES 細胞）

由来運動試験細胞死に対するメコバラミンの保護効果（2.6.2.2.1 項），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（Kikuchi M, et al., 1997; Akaike A, et al., 1993），ラット培養小脳顆粒細胞における軸索伸展促進作用（Okada K, et al., 2010），運動神経細胞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（Hemendinger RA, et al., 2011）が，また in vivo 試験として，ALS モデル動物 wobbler マウスにおける筋力低下と筋萎縮に対する改善作用（2.6.2.2.7 項），簿束軸索ジストロフィー変異マウスの運動神経細胞終末の変性に対する神経再生作用（Yamazaki K, et al., 1994），ラットアクリルアミド神経障害モデルにおける神経再生作用（Watanabe T, et al., 1994）などが報告されている。

以上のことから，メコバラミンは ALS に対して神経保護作用を示すことが期待された。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　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

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
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	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	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 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	治療期：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 有効性 （ALSFRS-R 合計点数の変化量） 薬物動態	130 例[b]	評価	5.3.5.1.2 5.3.5.1.3
			継続投与オープン試験	メコバラミン 50 mg 週 2 回 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: 治療期及び全期間（治療期及び継続投与期）のいずれの結果も，データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までのデータによる解析結果を記載した。なお，治療期の有効性解析結果は，データカットオフ日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に基づく解析結果と同一である事を確認している。

2.5.1.4.2 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。メコバラミンの既承認用量（1 回 0.5 mg）の 50～100 倍量である 1 回 25～50 mg（シグマ社製）の筋肉内投与による短期及び長期試験が計画され，ALS 患者に対する臨床効果を検討した。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（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 及びその倍量の 50 mg が 1 日投与量として計画された。

短期試験では，ALS 患者を対象にメコバラミン 25 mg/日を 14 日間筋肉内に反復投与した二重盲検比較試験において，投与 4 週後の複合筋活動電位（CMAP）振幅を投与開始時と比較した（短期効果試験-1）。また，ALS 患者を対象にメコバラミン 50 mg/日を 14 日間筋肉内に反復投与

した二重盲検比較試験において，投与 6 週後（投与終了後 4 週目）の徒手筋力の総和（Total MRC scores）を検討した（短期効果試験-2）。

長期試験では，ALS 患者を対象としたオープン非無作為化対照試験において，メコバラミン 50 mg 群（週 2 回筋肉内投与）と非投与群で平均生存期間又は人工呼吸器使用に至るまでの期間を比較検討した。

2.5.1.4.3 臨床第 1 相試験

メコバラミンの安全性，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無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を欧州にて実施した。

単回投与試験（外国 001 試験）では，メコバラミン 25 mg，50 mg，75 mg 又はプラセボを筋肉内単回投与した（試験期間：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）。また，反復投与試験（外国 002 試験）では，メコバラミン 25 mg，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間，筋肉内反復投与した（試験期間：20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）。

2.5.1.4.4 臨床第 2/3 相試験

ALS 患者を対象にメコバラミン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，プラセボ対照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）。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 ALSFRS-R の変化量とした。メコバラミン 25 mg，50 mg，又はプラセボを週 2 回 182 週（3 年半）筋肉内投与した。目標症例数は各群 120 例，計 360 例とした。

なお，治験中のデータモニタリング（20[redacted] 年[redacted] 月末時点）の結果，年間イベント発生率は 17.8%であり，本治験計画時に臨床研究の長期試験（2.5.1.4.2 項）結果から想定した年間イベント発生率（50%～55%）より低いことが確認されたため，目標イベント数を 200 から 153 に，投与期間を 130 週間から 182 週間にそれぞれ変更した。さらに追加データモニタリング（20[redacted] 年[redacted] 月末時点）の結果，年間イベント発生率は 19.2%，年間中止率は 13.1%であったことから，目標症例数を 300 例から 360 例に変更した。

2.5.1.4.5 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）を対象にメコバラミン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 20[redacted] 年[redacted] 月に開始し，20[redacted] 年[redacted] 月最後の被験者の検査・観察を終了し，最終総括報告書を作成した。

さらに，医師主導治験として，ALS 患者を対象にメコバラミンの有効性及び安全性を評価，検証するための多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較及び継続投与オープン試験（国内 763 試験）を実施した（試験期間：2017 年 11 月～継続中）。主要評価項目は，ベースラインから 16 週までの ALSFRS-R の変化量とした。メコバラミン 50 mg，又はプラセボを週 2 回筋肉内投与した。目標症例数は各群 64 例，計 128 例とした。

2.5.1.4.6 PMDA による助言

2.5.1.4.6.1 [redacted]相談

国内で[redacted]を実施するにあたり，20[redacted]年[redacted]月に PMDA と[redacted]相談を実施し，以下の点について協議した（1.13.2.1 項）。
相談事項と機構見解の概要を表 2.5.1-3 に示した。

表 2.5.1-3 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）

相談事項	機構見解
1) [redacted]	[redacted]。
2) [redacted]	[redacted]。
3) [redacted]	[redacted]。
4) [redacted]	[redacted]。

2.5.1.4.6.2 [redacted]相談

上記，[redacted]結果を踏まえ，[redacted]を開催し，プロトコル案を作成した。その後，再度 20[redacted]年[redacted]月に 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）。相談事項と機構見解の概要を表 2.5.1-4 に示した。

医薬品追加相談の後，臨床第 2/3 相試験を実施することとした。

表 2.5.1-4 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）

相談事項	機構見解
1) [redacted]	[redacted]

相談事項	機構見解
	[redacted]。
2) [redacted]	[redacted]。
3) [redacted]	[redacted]。

2.5.1.4.6.3 第一回承認申請後初回面談

臨床第 2/3 相試験の結果，FAS では治療期登録から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 合計点数の変化量に対する合計 4 つの対比のうち，観察期終了時から最終時の 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（*P*=0.087）であった。対応する調整 *P* 値は *P*=0.187 であり，本治験においてプラセボに対する優越性は示されなかった。一方で，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に加え，イベント発生までの期間の延長でもプラセボを上回る効果が認められた（2.5.4.2.1.5 項）。

ALS 患者の生命予後についての報告をまとめたレビューでは，発症からの生存期間（中央値）は 20～48 ヵ月とされているが，個々の患者でばらつきが大きく，10%程度の患者が発症 1 年以内に死亡する一方で，5%～10%の患者は発症 10 年後も生存していることが示されている（2.5.1.2.1 項）。国内 761 試験では，発症後 3 年以内（観察期開始時）で重症度 1 度又は 2 度の ALS 患者を対象としたことから，進行が緩徐で予後が比較的良好な患者も含まれていたと考えられ，論文報告等で既知の予後因子のうち「ALS 発症から初回診察までの期間」又は「血清トリグリセリド値」に基づいて層別し，ALS の進行が緩徐であったと予想される患者の集団（予後良好な患者集団）及びそれ以外の患者の集団（予後不良な患者集団）の有効性を検討した。その結果，予後不良な患者集団（「ALS 発症から治験開始まで 12 ヵ月以下」又は「観察開始時のトリグリセリド値が 130 mg/dL 未満」）に限定した解析結果では，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。これらの部分集団解析結果と専門医からの要望に基づき，2015 年 5 月 [redacted] 日に承認申請を提出した。

しかし，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施された初回面談において，機構より，「主要評価項目は未達であり，部分集団解析はあくまでも事後的なもので，比較可能性が担保されていないため，部分集団での有効性は偶発的なものである可能性を排除できない。検証目的の追加試験をプラセボ対照で実施して結果を出す事が承認には必須である。」旨の見解が出された。本見解に対し，継続して議論を重ねたが，20[redacted] 年 [redacted] 月の面談においても機構の意見は一貫していた。その後，機構との間で追加検証試験の試験デザインについて議論を重ねるため，2016 年 3 月 [redacted] 日に承認申請を取下げた。

2.5.1.4.6.4 追加検証試験デザインに関する事前面談

その後に実施された追加検証試験デザインに関する事前面談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において，[redacted]国内にて追加検証試験を実施することを提案した。主要有効性評価項目は，観察期終了時から 16 週時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量とした。また，実施可能性を検討した結果，[redacted]と設定することを提案した。本提案に対し，機構からは，[redacted]という考え方は適切では無く，[redacted]，提案された試験は適切ではないとの見解を受けた。

2.5.1.4.6.5 追加検証試験に関する[redacted]相談

機構から求められた追加検証試験は，徳島大学病院脳神経内科 梶 龍兒教授を中心とした医師主導治験として実施することになり，20[redacted] 年 [redacted] 月に徳島大学によって[redacted]相談が持たれ，以下の点について協議した。

(1) [redacted]
(2) [redacted]
(3) [redacted]
(4) [redacted]

本相談において，機構より，(1)については[redacted]とするようにとの見解を得た。(2)の[redacted]との見解を得た。また，(4)については，[redacted]等の見解を得た。その他の内容については，概ね機構と合意に至り，国内 761 試験結果から「発症から 12 ヵ月以下」かつ「観察期間 12 週間の ALSFRS-R 合計点数が 1 点又は 2 点低下」した ALS 患者を治験対象とし，主要評価項目を割付日から治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量とする，目標症例数 128 例の多施設共同，ランダム化，プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験デザインが機構との間で合意された。

以上，[redacted]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。

2.5.1.4.6.6 [redacted]相談

梶教授らは20[redacted]年[redacted]月に国内763試験の結果報告等を目的に[redacted]を実施した。結果として，機構から[redacted]を検討するようにとの助言を受け，承認申請を行うエーザイ株式会社が，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]を実施し，以下の点について協議した。

(1) [redacted]

(2) [redacted]

(3) [redacted]

(1)については，概ね受け入れ可能との見解であった。ただし，[redacted]との見解が示された。なお，[redacted]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]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。

一方，その他事項として，[redacted]を提出することとなった。

2.5.1.4.6.7 [redacted]

上記，医薬品申請前相談の結果を踏まえ，[redacted]の追加実施に関し，徳島大学と相談した。その結果，[redacted]こと等の妥当性について20[redacted]年[redacted]月に[redacted]で協議し，[redacted]に留意すること等を前提として，機構と合意に至った。

2.5.1.5 検証試験国内763試験の試験デザイン，実施方法の妥当性

2.5.1.5.1 主要評価項目の設定の妥当性

国内763試験における主要有効性評価項目はベースラインから16週目までのALSFRS-R合計点数の変化量である。

ALSFRS-Rは，ALS患者の経過を客観的かつ定量的に評価するために作成された臨床評価尺度であり，ALS患者の四肢の運動機能，球機能，呼吸機能の障害を臨床的に評価できる（Brooks BR, et al., 1996）。US の Food and Drug Administration（FDA, 2019）並びに European Medicines Agency（EMA, 2015）が発行した ALS 治療薬開発のガイドラインにおいても疾患特異的な機能評価方法として ALS 患者を対象とする臨床試験での使用が適切とされており，最近の ALS を対象とした臨床試験で主要評価項目として頻用されている（McElhiney M, et.al., 2014）。2015 年に

ALS に対する国内で承認を受けたエダラボンの臨床試験においても主要有効性評価項目として使用された。ALSFRS-R は，合計スコア・項目別スコアともに，ALS の臨床症状を評価する上で十分な信頼性があり，臨床評価に用いることが可能である（大橋靖雄，ほか，2001）。

一方，生存期間は ALS の臨床試験において最も有益で重要な主要評価項目であると考えられ，リルゾール等従来の ALS を対象とした臨床試験において，死亡又は気管切開等のイベントが発生するまでの期間を「生存期間」として評価されてきた。しかし，「生存期間」を評価するには年次に渡る長期の臨床試験が必要となり，実施可能性から主要有効性評価項目とするのは困難であると判断した。本治験においては，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をイベントとして定義し，副次評価項目とすることとした。

これらの背景と国内 761 試験の結果に基づき，本治験においては ALSFRS-R 合計点数の変化量を主要評価項目に設定した。

なお，本治験の ALSFRS-R の評価者は，事前に評価者研修を受講することとし，評価者間のばらつきを最小限に留めることとした。

2.5.1.5.2 対照薬及び併用薬の妥当性

ALS の治療薬として，国内ではリルゾール及びエダラボンが承認されている。リルゾールは 1998 年 12 月「承認条件」付きで承認されたが，少なくとも日本において有効性が明確にされていない。また，エダラボンは「ALS における機能障害の進行抑制」の適応で 2015 年 6 月に承認を取得したものの，ALS の標準的治療薬として確立してはおらず，本治験の対照薬としては適切でないと考えられた。以上より，メコバラミンの有効性を客観的に検証するため，プラセボ対照試験とすることが妥当であると考えた。また，メコバラミンの臨床第 2/3 相試験の部分集団において，プラセボに対する有意性が示され，本結果の再現性を確認し，メコバラミンの有効性を検証するには，プラセボに対する有意性を示すことが必要と判断し，プラセボを対照として設定した。

被験者の倫理面を考慮し，同意取得時にリルゾールを服用している被験者で，同意取得時から治療期の完了時又は中止時まで原則としてリルゾールの 1 日投与量は変更しないことを条件に，同意取得時以降の服用を可能とした。また，発症早期の患者で，エダラボンを試みることが多くなっていたことから，実施可能性の観点を鑑み，観察期登録前 4 週間より以前にエダラボンの投与歴がある患者の参加を可能とした。

なお，治療期 16 週目において継続投与を希望する被験者に対しては，継続投与期を設定し，メコバラミン 50 mg の治療を継続することを可能とした。

2.5.1.5.3 治験薬投与開始前の観察期間

ALS は進行性の致死的疾患であり，本治験は，メコバラミンの ALS 進行抑制効果を検討する臨床試験である。ALS の進行程度には個人差があることから，本治験薬の有効性を適切に評価するためには被験者特性の均質化が必要である。このため，本治験薬投与開始前に 12 週間の観察期を設定し，一定の ALS の進行を示す被験者を選定することとした。観察期間中の ALSFRS-R 合計点数の変化量により，0 点は進行が確認されない患者，3 点以上の低下は進行が急峻すぎる患者としてそれぞれ除外し，1～2 点低下した患者を選択基準の一つとして設定し，被験者の

臨床症状及び進行程度を検討することとした。

2.5.1.5.4 治療期（二重盲検期）の治験薬投与期間

治療期（二重盲検期）の投与期間は 16 週間と設定した。他剤の臨床試験において，ALSFRS-R を用いた評価を 24 週で実施されているものもあるが，国内 761 試験の「発症から 12 ヵ月以下かつ観察期 ALSFRS-R 変化量が–1 又は–2 点」の集団において，観察期終了時から 16 週時の ALSFRS-R 変化量の群間差（95%信頼区間）は 2.6（0.2, 5.1），*P*=0.0178 と有意な結果が得られており，16 週が適切と考えた。また，エダラボンが ALS に対して承認されていることを踏まえ，倫理的配慮から可能な限りプラセボ投与期間を短くすることが望ましいと考えた。

2.5.1.5.5 盲検性確保の方策

メコバラミン製剤は原薬に起因する赤色を呈する。メコバラミン及び代謝物は尿中に排泄されるため，メコバラミン製剤が投与された被験者では尿が赤色を呈することが予測された。このため本治験の盲検性を確保し，評価者バイアスを抑える方策として，実施医療機関において有効性評価者，ALSFRS-R 評価者，安全性評価者及び治験薬投与者を原則としてそれぞれ別々の担当者が実施することとした。

2.5.1.5.6 中間解析

本治験では中間解析は実施していない。有効性及び安全性情報の解析は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに得られたデータを対象とした。

2.5.1.6 GCP に関する陳述

外国で実施した臨床試験（外国 001 試験及び外国 002 試験）及び国内で実施した臨床試験（国内 761 試験，国内 762 試験及び国内 763 試験）は，ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）に基づく倫理的原則，薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準，「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）又は ICH ガイドラインに則って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

メコバラミンの筋注用製剤の生物薬剤学（バイオアベイラビリティ，生物学的同等性，食事の影響など）に関する臨床試験は実施していない。今回申請する製剤の処方は開発過程で[redacted]変更されているが，この変更は本剤の薬物動態には影響を与えないものと考えられる。臨床試験に使用した製剤の処方及び生体試料の分析方法の要約を 2.7.1 項に示した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

In vitro 試験では，血漿タンパク結合，代謝酵素の誘導及び阻害試験を実施した。

血漿タンパク結合

[^{57}Co]メコバラミンの in vitro における血漿タンパク結合率は，ヒトで 25.0%～35.8%であり，ラット及びイヌの結合率も類似していた。メコバラミンとヒト血清アルブミン並びに α1-酸性糖タンパクとの結合性は低く，ヒト血漿においてメコバラミンの一部はトランスコバラミンと結合していることが示唆された（2.7.2.2.1 項）。

酵素阻害及び誘導

ヒト肝ミクロソームを用いて 9 種の CYP 分子種の酵素活性に対するメコバラミンの阻害作用を検討した結果，全ての CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）の代謝活性に対してメコバラミンの阻害率は低いことが示された。ヒト培養肝細胞を用いてメコバラミンの CYP 分子種の誘導能を検討した結果，メコバラミンは，全ての CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA 発現にほとんど影響しないことが示された（2.7.2.2.1 項）。

薬物トランスポーター阻害

各ヒト薬物トランスポーターを発現する膜ベシクル又は HEK293 細胞を用いて，典型基質の輸送に対するメコバラミンの阻害作用を検討した結果，全ての薬物トランスポーター（P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）の輸送活性に対してメコバラミンの阻害率は低いことが示された（2.7.2.2.1 項）。

2.5.3.2 ヒトでの検討

2.5.3.2.1 ヒトにおける薬物動態の特徴

メコバラミンは筋肉内投与後速やかに全身循環に移行し，血漿中濃度は約 1～2 時間で C_{max} に達し，その後 1 相性の消失推移を示した（2.7.2.3.2.1 項）。

メコバラミンのみかけの分布容積は約 22～34 L と非常に小さく，ほとんどが血漿又は間質液内に分布していることが示唆された（2.7.2.3.2.2 項）。

メコバラミン投与後の尿中未変化体総排泄量は，投与量の約 80%以上であると推定された。CL/F は約 6～7 L/h と小さく，糸球体ろ過速度（7.5 L/h）と概ね同値であり，総クリアランスに占める腎クリアランスの寄与は非常に大きく，体内からの消失はほぼ腎臓から尿への排泄であ

ることが明らかとなった（2.7.2.3.2.3 項）。

25～75 mg の用量範囲においてメコバラミンの薬物動態は線形であると考えられた（2.7.2.3.4 項）。

2.5.3.2.2 薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響

外国 002 試験及び国内 763 試験のサブスタディにおいて，それぞれ民族差及び腎機能障害の影響を評価した（2.7.2.3.5.1 項及び 2.7.2.3.5.2 項）。

2.5.3.2.2.1 民族差の比較

メコバラミンを単回及び反復筋肉内投与した際の白人と日本人の薬物動態パラメータは，類似しており，民族差はなかった（2.7.2.3.5.1 項）。

2.5.3.2.2.2 腎機能障害の影響

軽度及び中等度の腎機能障害の ALS 患者に週 2 回長期投与した際のメコバラミンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは，健康成人及び腎機能が正常な ALS 患者の分布とほぼ重なっており，メコバラミンの消失に対する腎機能障害の影響は小さいと考えられた。

以上の結果から，軽度及び中等度の腎機能障害患者における本薬の用量調整は不要と考えられた。（2.7.2.3.5.2 項）。

2.5.4 有効性の概括評価

メコバラミンのALSに対する有効性は，主に国内763試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の結果に基づいて評価した。また，国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）及び国内762 試験（国内 761 試験の継続長期投与オープン試験）の結果も評価の対象とした。国内 763 試験は二重盲検（治療）期と継続投与期からなり，全期間（治療期及び継続投与期）についてはデータカットオフ日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのデータに基づいて解析，評価した。

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1　有効性を評価した臨床試験一覧

試験名	対象	試験デザイン	1 回投与量	投与方法 投与期間	解析対象例数 [a]		
					プラセボ	25 mg	50 mg
国内 763 試験 （第 3 相）	孤発性 ALS 又は 家族性 ALS	治療期： 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	プラセボ又は 50 mg	週 2 回筋肉内投与 16 週間（治療期）	64 例 64 例	—	65 例 63 例
		継続投与期： オープン	50 mg	週 2 回筋肉内投与 20[redacted] 年[redacted] 月まで	全期間（治療期及び継続投与期）の解析対象：同上		
国内 761 試験 （第 2/3 相）	孤発性 ALS 又は 家族性 ALS	二重盲検 並行群間 プラセボ対照	プラセボ， 25 又は 50 mg	週 2 回筋肉内投与 182 週間	123 例 119 例	124 例 117 例	123 例 117 例
国内 762 試験 （第 3 相継続投与）	孤発性 ALS 又は 家族性 ALS	オープン	50 mg （25 mg への減量可）	週 2 回筋肉内投与 医薬品製造販売承認時まで継続可能	144 例 [b]		

a: 国内 763 試験，国内 761 試験：上段 FAS（full analysis set），下段 PPS（per protocol set），国内 762 試験：有効性解析対象集団

b: 投与開始後 1 年（52 週評価時）までのデータに基づいて評価した。

（表 2.7.3-1 を引用）

ALS に対する高用量メコバラミンの臨床開発は，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，1990 年代より実施された臨床研究で以下の有効性が認められたことから計画された。

ALS 患者におけるメコバラミンの 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；2.7.3.2.4.1 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；2.7.3.2.4.2 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；2.7.3.2.4.3 項）。

2.5.4.1 国内 763 試験の有効性概括

2.5.4.1.1 国内 763 試験デザイン

国内 763 試験の治験デザインを図 2.5.4-1 に示した。

国内 763 試験は，医師主導治験として実施された ALS 患者を対象とした多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験である。12 週間の観察期（無投与）後に観察期終了時の適格性を判定し，観察期終了時の適格性が確認された被験者を，動的割付により，プラセボ群，メコバラミン 50 mg 群のいずれかの群に割り付け，治療期登録例とした。割付は最小化法の変法にて行い，被験者の登録順に，投与群の施設内のバランス及び全体のバランスを考慮した上で，病型（球発症型，上肢発症型，下肢発症型），ALS の観察期終了時の重症度（1 度，2 度）初発から観察期開始までの期間（9 ヵ月以下，9 ヵ月超 12 ヵ月以下），観察期終了時%FVC（90%未満，90%以上）及びエダラボン投与歴（なし，あり）を割付調整因子（最小化因子）とした。

治療期は 16 週間とした。治療期では盲検性を可能な限り確保するため，原則として治験薬投与，有効性評価，安全性評価及び ALSFRS-R 評価をそれぞれ独立した担当者が実施した。有効性評価者，ALSFRS-R 評価者及び安全性評価者は，治験薬投与開始後 4，8，16 週，イベント発生時又は中止時にそれぞれ必要な評価を実施した。継続投与期は医薬品製造販売承認までとした。継続投与期においては，独立評価を必須とせず，治験責任医師等が全ての評価・調査・治験薬投与を実施可能とした。

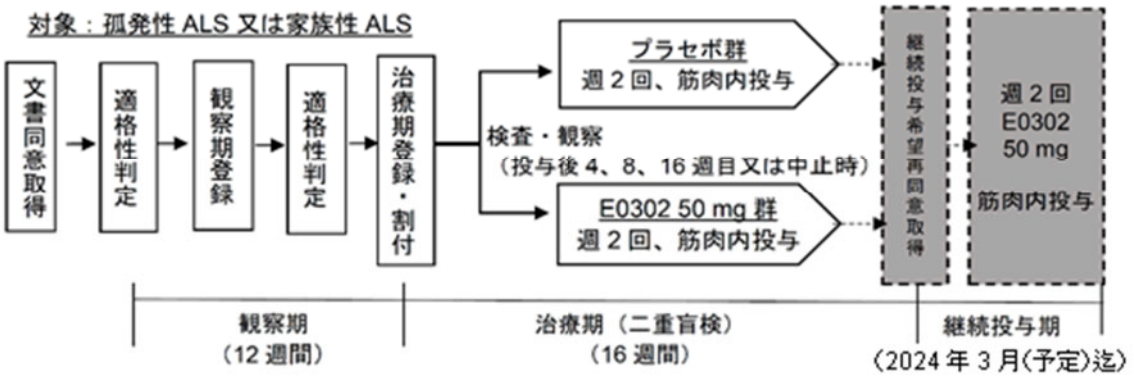


図 2.5.4-1　治験デザイン（国内 763 試験）

（図 2.7.3-1 を引用）

2.5.4.1.1.1 被験者の選択

2.5.4.1.1.1.1 選択基準

国内 763 試験の主な選択基準を表 2.5.4-2 に示した。なお，国内 763 試験と国内 763 試験に先んじて実施された国内 761 試験の主な選択除外基準の違いについては，両試験デザインを比較した 2.5.4.1.1.3 に後述する。

国内 763 試験では Updated Awaji 基準（Geevasinga N, et.al. 2016）において，definite，probable，probable-laboratory supported に該当する孤発性又は家族性 ALS と診断された患者を本治験の対象被験者とした。本治験の ALS 診断基準（Updated Awaji 基準）は臨床第 2/3 相試験（E0302-J081-761）の診断基準（El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準）から変更されているが，病初期の患者を対象に含めるため，より診断感度を高めた Updated Awaji 基準を採用した。

また，日常生活，就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を対象とするために，重症度 1 度又は 2 度の患者で外来通院が可能な患者を対象とした。さらに，病初期の患者（発症後 1 年以内）を対象とし，進行の程度（観察期において ALSFRS-R 合計点数が 1～2 点低下）についても規定した。

表 2.5.4-2　主な選択基準（国内 763 試験）

項目	国内 763 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）
年齢，性別	同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（性別は問わない）。
Updated Awaji 診断基準	definite ALS，probable ALS，probable-laboratory-supported ALS に該当する患者。
ALS の重症度基準	重症度 1 度又は 2 度の患者。
発症後の経過期間	観察期開始時において，発症後 1 年以内の患者。
ALS の進行状況	観察期間中（12 週間）に，ALSFRS-R 合計点数が 1～2 点低下した患者。
	外来通院が可能な患者。

（表 2.7.3-29 を引用）

2.5.4.1.1.2 除外基準

国内 763 試験の主な除外基準を表 2.5.4-3 に示した。

呼吸機能が低下している被験者を除外するため，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及び%努力性肺活量（%FVC）が 60%以下の患者を除外した。また，多巣性運動性多発ニューロパチー及び亜急性連合性脊髄変性症の患者を除外するための基準を設けた。また，本治験の薬効評価に影響を与える可能性を考慮し，リルゾールの併用状況についても除外基準を設けた。

表 2.5.4-3　主な除外基準（国内 763 試験）

項目	国内 763 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）
呼吸器関連事項	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。
	慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者。
神経伝道，神経症状関連事項	ビタミン B_{12} 欠乏に基づく神経症状を有する患者。
エダラボンに関する事項	観察期登録前 4 週間以内にエダラボンを使用している患者。

項目	国内 763 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）
リルゾール併用に関する事項	観察期開始時以降，リルゾールの服用を新たに開始した患者。また，リルゾールの投与量を減量又は中止した後，増量，あるいは再投与した患者。
合併症に関する事項	認知機能障害を有する患者。重篤な呼吸器疾患，心血管疾患又は肝腎疾患を有する患者。悪性腫瘍を有する患者。

（表 2.7.3-30 を引用）

2.5.4.1.1.2 有効性の評価項目

国内 763 試験における有効性の主要評価項目は，ベースラインから治療期 16 週目までの日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）合計点数の変化量とした。

ALSFRS-R は，ALS 患者の経過や機能障害の程度を客観的かつ定量的に評価するために作成された臨床評価尺度であり，ALS 患者の四肢の運動機能，球機能，呼吸機能の障害を臨床的に評価でき（Brooks BR, et al., 1996），ALS を対象とした最近の臨床試験において主要評価項目として頻用されている（McElhiney M, et.al., 2014）。US の Food and Drug Administration（FDA, 2019）並びに European Medicines Agency（EMA, 2015）が発行した ALS 治療薬開発のガイドラインにおいても，ALSFRS-R は主要評価項目として適切であると記載されている。ALSFRS-R のスコア悪化は病態進行と一致しており，FDA は審査報告書において「ALSFRS-R は臨床機能評価指標であり，ALS 患者における QOL 並びに生存との相関性を認める」としており，フェニル酪酸ナトリウムとタウルウルソジオール合剤経口懸濁液の有効性の評価においても「ALSFRS-R 合計スコアによって評価した病態進行の減速を論証した。」としている。このように ALSFRS-R は，合計スコア・項目別スコアともに，ALS の臨床症状を評価する上で十分な信頼性があり，臨床評価に用いることが可能である（大橋靖雄，ほか，2001）ことから，本治験において ALSFRS-R 合計点数の変化量を主要評価項目に設定した。なお，評価者間のばらつきは，各評価者が事前に研修資材にて学習することにより最小限に留めることが可能と考えられた。

国内 763 試験の治療期における副次的評価項目は，イベント発生までの期間，%FVC，血中ホモシステイン濃度，徒手筋力テスト（MMT），握力検査，Norris スケール及び ALS assessment questionnaire-40（ALSAQ-40）とした。これらの副次的評価項目は治療期 16 週目までで評価した。

一方，国内 763 試験継続投与期における有効性評価項目は，イベント発生までの期間及び ALSFRS-R とした。

有効性の評価項目の定義を表 2.5.4-4 に示した。