いた被験者の割合はそれぞれ 89.9%（116/129 例）及び 89.7%（332/370 例）であり，また，国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体では，国内 761 試験の観察期にリルゾールを服用していた被験者の割合は 90.4%であった。

2.5.5.3 暴露状況

国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）の暴露期間は，634.5±420.7 日であった。メコバラミンを 1 年以上投与された被験者（治療期 16 週+継続投与期 36 週）は，97/129 例（75.2%）であり，最長で投与継続されていた被験者は 216 週の 2 例（1.6%）であった。

国内 761 試験の暴露期間は，プラセボ群 689.0±412.8（平均値±標準偏差）日，25 mg 群 704.5±448.0 日，50 mg 群 695.5±422.3 日であった。1 年以上投与された被験者はプラセボ群 91 例（74.0%），25 mg 群 87 例（70.2%），50 mg 群 87 例（70.7%）であった。

国内 762 試験の暴露期間は，52 週評価最終日（52 週評価時の許容範囲の最大である 54 週までに完了・中止した被験者は完了日・中止日，52 週超の完了例，中止例及びカットオフ時での継続例は ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査・血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの 52 週評価時の許容範囲内［50～54 週］の最も遅い評価日）までの期間を集計した。国内 762 試験の暴露期間は 308.9±94.0 日であった。

国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の暴露期間は，国内 762 試験の完了例又は中止例は，国内 761 試験の暴露期間と国内 762 試験の最終投与日までの期間を用いて算出し，国内 762 試験の継続例は国内 761 試験の暴露期間と国内 762 試験における 52 週評価最終日までの期間を用いて算出した。なお，国内 761 試験のプラセボ群は国内 762 試験の治験薬投与開始後の期間を集計対象とした。国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体のメコバラミンの暴露期間は 801.7±584.7 日であった。また，メコバラミンを 1 年以上投与された被験者は 202 例（69.4%）であった。

2.5.5.4 有害事象の要約

2.5.5.4.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期における有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示した。

治療期の安全性解析対象集団は 129 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 65 例）であった。治療期における有害事象発現率は，プラセボ群 65.6%（42/64 例），50 mg 群 61.5%（40/65 例）であり，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。

表 2.5.5-3　有害事象の概要（国内 763 試験，治療期）

項目	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
有害事象	42 (65.6)	40 (61.5)
副作用 [a]	1 (1.6)	5 (7.7)
高度の有害事象	1 (1.6)	1 (1.5)
高度の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 [b]	2 (3.1)	1 (1.5)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

項目	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
重篤とした理由（重複集計）		
生命を脅かすもの	0 (0.0)	0 (0.0)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	2 (3.1)	1 (1.5)
永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの	0 (0.0)	0 (0.0)
先天異常を来たすもの	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の医学的に重要な状態	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

b: 原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む　　（表 2.7.4-17 を引用）

国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）における実薬投与時に発現した有害事象の概要を表 2.5.5-4 に示した。

治療期の安全性解析対象集団は 126 例（プラセボ群 61 例，50 mg 群 65 例）であった。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。

表 2.5.5-4　有害事象の概要（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

項目	全例 (n=126)	治療期の投与群別	
		プラセボ群 (n=61)	50 mg 群 (n=65)
有害事象	113 (89.7)	54 (88.5)	59 (90.8)
副作用 [a]	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
高度の有害事象	38 (30.2)	18 (29.5)	20 (30.8)
高度の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 [b]	54 (42.9)	27 (44.3)	27 (41.5)
死亡に至った有害事象	20 (15.9)	11 (18.0)	9 (13.8)
重篤とした理由（重複集計）			
死に至るもの	16 (12.7)	9 (14.8)	7 (10.8)
生命を脅かすもの	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)

項目	全例 (n=126)	治療期の投与群別	
		プラセボ群 (n=61)	50 mg 群 (n=65)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	44 (34.9)	21 (34.4)	23 (35.4)
その他の医学的に重要な状態	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	19 (15.1)	12 (19.7)	7 (10.8)
投与中止に至った副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

プラセボ群：継続投与期以後に発現した有害事象，50 mg 群：治療期開始時以後に発現した有害事象

発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

b: 原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む　　（表 2.7.4-18 を引用）

2.5.5.4.2 国内 761 試験

国内 761 試験の有害事象の概要を表 2.5.5-5 に示した。

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）であった。一方，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。

表 2.5.5-5　有害事象の概要（国内 761 試験）

項目	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
有害事象	122 (99.2)	121 (97.6)	121 (98.4)	242 (98.0)
副作用 [a]	5 (4.1)	9 (7.3)	7 (5.7)	16 (6.5)
高度の有害事象	50 (40.7)	51 (41.1)	52 (42.3)	103 (41.7)
高度の副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
重篤な有害事象 [b]	79 (64.2)	77 (62.1)	80 (65.0)	157 (63.6)
死亡 [b]	32 (26.0)	27 (21.8)	34 (27.6)	61 (24.7)
その他の重篤な有害事象	62 (50.4)[c]	66 (53.2)	61 (49.6)	127 (51.4)
重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
死亡 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
その他の重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (4.9)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

b: 原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む

c: 転帰死亡と判定された有害事象（心肺停止）を発現した 1 例を含む　　（表 2.7.4-19 を引用）

2.5.5.4.3 国内 762 試験

国内 762 試験の有害事象の解析は，52 週評価最終日までに認められた事象を対象とした。ただし，有害事象の概要については，カットオフ時までの全期間を対象とした解析結果も示した。国内 762 試験の有害事象の概要を表 2.5.5-6 に示した。

52 週評価最終日までを対象とした解析において，有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 94.4%（136/144 例）及び 3.5%（5/144 例）であった。カットオフ日までの全有害事象を対象とした解析において，有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 97.9%（141/144 例）及び 4.9%（7/144 例）であった。

表 2.5.5-6　有害事象の概要（国内 762 試験）

項目	52 週評価最終日まで (n=144)	カットオフ日までの全期間 (n=144)
有害事象	136 (94.4)	141 (97.9)
副作用 [a]	5 (3.5)	7 (4.9)
高度の有害事象	33 (22.9)	79 (54.9)
重篤な有害事象 [b]	49 (34.0)	104 (72.2)
死亡 [b]	19 (13.2)	43 (29.9)

項目	52 週評価最終日まで (n=144)	カットオフ日までの全期間 (n=144)
その他の重篤な有害事象	39 (27.1)	84 (58.3)
重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	1 (0.7)
死亡 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	6 (4.2)
投与中止に至った副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)
減量に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
減量に至った副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

GCP 違反例（被験者 10041001,10041002 及び 10041003）除外

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

b: 原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む　　（表 2.7.4-20 を引用）

2.5.5.4.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の有害事象の解析では，国内 762 試験のカットオフ日までに得られた全ての有害事象を解析の対象とした。国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の有害事象の概要を表 2.5.5-7 に示した。

有害事象及び副作用の発現率は 97.9%（285/291 例）及び 6.5%（19/291 例）であった。

表 2.5.5-7　有害事象の概要（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）

項目	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
有害事象	42 (95.5)	122 (98.4)	121 (98.4)	285 (97.9)
副作用 [c]	0 (0.0)	10 (8.1)	9 (7.3)	19 (6.5)
高度の有害事象	13 (29.5)	61 (49.2)	68 (55.3)	142 (48.8)
高度の副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
重篤な有害事象 [d]	19 (43.2)	84 (67.7)	90 (73.2)	193 (66.3)
死亡 [d]	8 (18.2)	39 (31.5)	41 (33.3)	88 (30.2)
その他の重篤な有害事象	16 (36.4)	73 (58.9)	69 (56.1)	158 (54.3)
重篤な副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.7)
死亡 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
その他の重篤な副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

項目	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (4.5)	5 (4.0)	2 (1.6)	9 (3.1)
治験薬の投与中止に至った副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験の解析対象から除外した。

a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。

b: 国内 762 試験治験薬投与後のデータを集計対象とした。

c: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

d: 原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む　　（表 2.7.4-21 を引用）

2.5.5.5 主な有害事象及び副作用

国内 763 試験，国内 761 試験，国内 762 試験及び国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の主な有害事象及び副作用について以下に記載した。

2.5.5.5.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期において，メコバラミン群での発現率が 10.0%以上の有害事象は認められなかった。メコバラミン群で発現率が 5.0%以上の有害事象は挫傷（7.7%，5/65 例），上咽頭炎，転倒及び肝機能異常（各 6.2%，4/65 例）であった。

治療期において認められた副作用について，SOC/PT 別の集計結果を表 2.5.5-8 に示した。メコバラミン群で 2 例以上に認められた副作用はなく，重症度はいずれも軽度であった。

表 2.5.5-8　副作用（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
副作用[a]合計	1 (1.6)	5 (7.7)
胃腸障害		
便秘	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査		
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害		
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（表 2.7.4-23 を引用）

国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）における実薬投与時に発現した主な有害事象（発現率 10.0%以上）及び全ての副作用について，SOC/PT 別の集計結果をそれぞれ表 2.5.5-9 及び表 2.5.5-10 に示した。

メコバラミン群で発現率 10.0%以上の有害事象のうち，プラセボ群より発現率が 2 倍以上高い事象は転倒であった。主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，便秘（27.7%，18/65 例），挫傷（23.1%，15/65 例），上咽頭炎（20.0%，13/65 例），転倒（16.9%，11/65 例），背部痛（13.8%，9/65 例），不眠症（12.3%，8/65 例）及び口内炎（10.8%，7/65 例）であった。

また，メコバラミン群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.5.5-9　メコバラミン群で発現率 10.0%以上の有害事象（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=61)	50 mg 群 (n=65)	全例 (n=126)
有害事象合計	54 (88.5)	59 (90.8)	113 (89.7)
胃腸障害			
便秘	17 (27.9)	18 (27.7)	35 (27.8)
口内炎	4 (6.6)	7 (10.8)	11 (8.7)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	9 (14.8)	13 (20.0)	22 (17.5)
傷害，中毒および処置合併症			
挫傷	8 (13.1)	15 (23.1)	23 (18.3)
転倒	5 (8.2)	11 (16.9)	16 (12.7)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	7 (11.5)	9 (13.8)	16 (12.7)
精神障害			
不眠症	9 (14.8)	8 (12.3)	17 (13.5)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-24 を引用）

表 2.5.5-10　副作用（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 [a] (n=61)	50 mg 群 [b] (n=65)	全例 (n=126)
副作用 [c] 合計	2 (3.3)	8 (12.3)	10 (7.9)
心臓障害			
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
胃腸障害			
便秘	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
局所反応	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
臨床検査			
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
神経系障害			
頭痛	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
発疹	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
血管障害			
高血圧	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
ほてり	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

a: 継続投与期以後に発現した有害事象

b: 治療期開始時以後に発現した有害事象

c: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（表 2.7.4-25 を引用）

2.5.5.5.2 国内 761 試験

国内 761 試験のメコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象及び全ての副作用について，SOC/PT 別の集計をそれぞれ表 2.5.5-11 及び表 2.5.5-12 に示した。

メコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象のうち，プラセボ群より発現率が 2 倍以上高い事象はなかった。なお，メコバラミン群合計で特に発現率が高かった（30.0%以上）有害事象は，便秘（53.4%，132/247 例），転倒（52.2%，129/247 例），鼻咽頭炎（42.9%，106/247 例），挫傷（39.3%，97/247 例）及び不眠症（30.8%，76/247 例）であった。また，メコバラミン群合

計で 2 例以上に認められた副作用は白血球数増加（1.2%，3/247 例）及び肝機能異常（0.8%，2/247 例）であった。

表 2.5.5-11　メコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
有害事象合計	122 (99.2)	121 (97.6)	121 (98.4)	242 (98.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	9 (7.3)	14 (11.3)	14 (11.4)	28 (11.3)
胃腸障害				
便秘	79 (64.2)	65 (52.4)	67 (54.5)	132 (53.4)
下痢	28 (22.8)	30 (24.2)	28 (22.8)	58 (23.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位疼痛	22 (17.9)	21 (16.9)	20 (16.3)	41 (16.6)
疼痛	23 (18.7)	22 (17.7)	19 (15.4)	41 (16.6)
肝胆道系障害				
肝機能異常	11 (8.9)	14 (11.3)	13 (10.6)	27 (10.9)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	50 (40.7)	57 (46.0)	49 (39.8)	106 (42.9)
肺炎	18 (14.6)	18 (14.5)	19 (15.4)	37 (15.0)
気管支炎	12 (9.8)	14 (11.3)	14 (11.4)	28 (11.3)
傷害，中毒および処置合併症				
転倒	77 (62.6)	64 (51.6)	65 (52.8)	129 (52.2)
挫傷	46 (37.4)	50 (40.3)	47 (38.2)	97 (39.3)
処置後合併症	17 (13.8)	19 (15.3)	13 (10.6)	32 (13.0)
臨床検査				
尿中ブドウ糖陽性	18 (14.6)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	22 (17.9)	22 (17.7)	13 (10.6)	35 (14.2)
関節痛	13 (10.6)	21 (16.9)	10 (8.1)	31 (12.6)
四肢痛	14 (11.4)	18 (14.5)	12 (9.8)	30 (12.1)
精神障害				
不眠症	40 (32.5)	37 (29.8)	39 (31.7)	76 (30.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	26 (21.1)	17 (13.7)	26 (21.1)	43 (17.4)
誤嚥性肺炎	17 (13.8)	20 (16.1)	19 (15.4)	39 (15.8)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	13 (10.6)	25 (20.2)	21 (17.1)	46 (18.6)
紅斑	14 (11.4)	17 (13.7)	22 (17.9)	39 (15.8)
そう痒症	16 (13.0)	13 (10.5)	15 (12.2)	28 (11.3)
過剰肉芽組織	14 (11.4)	12 (9.7)	15 (12.2)	27 (10.9)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.4-26 を引用）

表 2.5.5-12　副作用（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
副作用[a]合計	5 (4.1)	9 (7.3)	7 (5.7)	16 (6.5)
心臓障害				
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位疼痛	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害				
肝機能異常	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症				
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
臨床検査				
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害				
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害				
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（表 2.7.4-27 を引用）

2.5.5.5.3 国内 762 試験

国内 762 試験の 52 週評価最終日までに認められた主な有害事象（発現率 10.0%以上）及び全ての副作用について，SOC/PT 別の集計結果をそれぞれ表 2.5.5-13 及び表 2.5.5-14 に示した。

主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，鼻咽頭炎（18.1%，26/144 例），便秘（16.0%，23/144 例），湿疹（12.5%，18/144 例），下痢（11.8%，17/144 例），肺炎，転倒（各 11.1%，16/144 例），発熱，気管支炎，紅斑（各 10.4%，15/144 例）であった。また，2 例以上に認められた副作用は尿中蛋白陽性（2.1%，3/144 例）であった。

表 2.5.5-13　発現率 10.0%以上の有害事象（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	n=144
有害事象合計	136 (94.4)
胃腸障害	
便秘	23 (16.0)
下痢	17 (11.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	15 (10.4)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	26 (18.1)
肺炎	16 (11.1)
気管支炎	15 (10.4)
傷害，中毒および処置合併症	
転倒	16 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	18 (12.5)
紅斑	15 (10.4)

GCP 違反例（被験者 10041001,10041002 及び 10041003）除外

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）　　（表 2.7.4-28 を引用）

表 2.5.5-14　副作用（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	n=144
副作用[a]合計	5 (3.5)
心臓障害	
上室性期外収縮	1 (0.7)
臨床検査	
尿中蛋白陽性	3 (2.1)
血中尿素増加	1 (0.7)
血管障害	
高血圧	1 (0.7)

GCP 違反例（被験者 10041001,10041002 及び 10041003）除外

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（表 2.7.4-29 を引用）

2.5.5.5.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体で発現率 10.0%以上の有害事象及び全ての副作用について，SOC/PT 別の集計結果をそれぞれ表 2.5.5-15 及び表 2.5.5-16 に示した。

国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体で特に発現率が高かった有害事象（30.0%以上）は，便秘（51.2%，149/291 例），転倒（48.1%，140/291 例），鼻咽頭炎（43.3%，123/291 例），挫傷（36.8%，107/291 例）及び不眠症（30.2%，88/291 例）であった。また，2 例以上に認められた副作用は白血球数増加，尿中蛋白陽性（各 1.0%，3/291 例），肝機能異常，血中尿素増加（各 0.7%，2/291 例）であった。

表 2.5.5-15　発現率 10.0%以上の有害事象（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
有害事象合計	42 (95.5)	122 (98.4)	121 (98.4)	285 (97.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	2 (4.5)	17 (13.7)	20 (16.3)	39 (13.4)
眼障害				
結膜炎	5 (11.4)	12 (9.7)	12 (9.8)	29 (10.0)
胃腸障害				
便秘	7 (15.9)	72 (58.1)	70 (56.9)	149 (51.2)
下痢	6 (13.6)	37 (29.8)	32 (26.0)	75 (25.8)
悪心	3 (6.8)	15 (12.1)	11(8.9)	29 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛	3 (6.8)	26 (21.0)	22 (17.9)	51 (17.5)
適用部位疼痛	3 (6.8)	22 (17.7)	21 (17.1)	46 (15.8)
発熱	4 (9.1)	17 (13.7)	13 (10.6)	34 (11.7)
肝胆道系障害				
肝機能異常	2 (5.4)	18 (14.5)	19 (15.4)	39 (13.4)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	12 (27.3)	62 (50.0)	49 (39.8)	123 (43.3)
肺炎	4 (9.1)	23 (18.5)	23 (18.7)	50 (17.2)
気管支炎	5 (11.4)	20 (16.1)	17 (13.8)	42 (14.4)
足部白癬	5 (11.4)	23 (18.5)	9 (7.3)	37 (12.7)
尿路感染	6 (13.6)	10 (8.1)	16 (13.0)	32 (11.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
傷害，中毒および処置合併症				
転倒	7 (15.9)	67 (54.0)	66 (53.7)	140 (48.1)
挫傷	5 (11.4)	53 (42.7)	49 (39.8)	107 (36.8)
処置後合併症	3 (6.8)	21 (16.9)	13 (10.6)	37 (12.7)
臨床検査				
尿中ブドウ糖陽性	3 (6.8)	15 (12.1)	14 (11.4)	32 (11.0)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	1 (2.3)	25 (20.2)	13 (10.6)	39 (13.4)
四肢痛	2 (4.5)	21 (16.9)	13 (10.6)	36 (12.4)
関節痛	0 (0.0)	24 (19.4)	11 (8.9)	35 (12.0)
精神障害				
不眠症	4 (9.1)	41 (33.1)	43 (35.0)	88 (30.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	5 (11.4)	23 (18.5)	29 (23.6)	57 (19.6)
誤嚥性肺炎	5 (11.4)	23 (18.5)	24 (19.5)	52 (17.9)
上気道の炎症	1 (2.3)	16 (12.9)	15 (12.2)	32 (11.0)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	6 (13.6)	32 (25.8)	24 (19.5)	62 (21.3)
紅斑	8 (18.2)	21 (16.9)	26 (21.1)	55 (18.9)
そう痒症	2 (4.5)	18 (14.5)	21 (17.1)	41 (14.1)
過剰肉芽組織	3 (6.8)	17 (13.7)	21 (17.1)	41 (14.1)
褥瘡性潰瘍	3 (6.8)	20 (16.1)	14 (11.4)	37 (12.7)
血管障害				
高血圧	0 (0.0)	15 (12.1)	16 (13.0)	31 (10.7)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験の解析対象から除外した。

a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。

b: 国内 762 試験の治験薬投与開始後のデータを集計対象とした。　（表 2.7.4-30 を引用）

表 2.5.5-16　副作用（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
副作用 [c] 合計	0 (0.0)	10 (8.1)	9 (7.3)	19 (6.5)
心臓障害				
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害				
肝機能異常	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
臨床検査				
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
神経系障害				
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害				
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血管障害				

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験 メコバラミン 投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験の解析対象から除外した。

a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。

b: 国内 762 試験の治験薬投与開始後のデータを集計対象とした。

c: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（表 2.7.4-31 を引用）

2.5.5.6 国内 763 試験の自己投与例の有害事象

国内 763 試験の継続投与期において，被験者を自己投与例（1 回以上自己投与が行われた被験者）と非自己投与例（1 度も自己投与が行われなかった被験者）に区分した。継続投与期に認められた主な有害事象（発現率 10.0%以上）及び全ての副作用について，SOC/PT 別の集計を行い，その結果をそれぞれ表 2.5.5-17 及び表 2.5.5-18 に示した。なお，自己投与例については，自己投与を開始した以後の期間に求められた有害事象のみを対象とした。

有害事象発現率は，継続投与期に 1 回以上自己投与が行われた自己投与例で 82.5%（47/57 例），非自己投与例で 89.6%（60/67 例）であった。自己投与例の 10%以上に発現した有害事象は，便秘が 21.1%（12/57 例），挫傷が 15.8%（9/57 例），創合併症が 14.0%（8/57 例），上咽頭炎が 12.3%（7/57 例），転倒が 10.5%（6/57 例）であった。自己投与例で，非自己投与例と比べて発現率が 5%以上高かった有害事象は，創合併症が自己投与例で 14.0%（8/57 例）及び非自己投与例で 3.0%（2/67 例）（以下同順），白内障が 5.3%（3/57 例）及び 0%（0/67 例），発疹が 8.8%（5/57 例）及び 1.5%（1/67 例）であった。

副作用発現率は自己投与例で 3.5%（2/57 例），非自己投与例で 3.0%（2/67 例）であった。自己投与例に認められた副作用は，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群及び頭痛が各 1.8%（1/57 例）であった。

自己投与の有無に基づく部分集団間において，有害事象及び副作用の発現頻度に明らかな違いは認められなかった。

表 2.5.5-17　いずれの部分集団で 10.0%以上に認められた自己投与の有無に基づく部分集団別の有害事象（国内 763 試験，継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	自己投与例 [a] (n=57)	非自己投与例 [b] (n=67)
発現例数	47 (82.5)	60 (89.6)
胃腸障害		
便秘	12 (21.1)	18 (26.9)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	7 (12.3)	11 (16.4)
肺炎	0 (0.0)	8 (11.9)
傷害，中毒および処置合併症		
挫傷	9 (15.8)	9 (13.4)
転倒	6 (10.5)	7 (10.4)
創合併症	8 (14.0)	2 (3.0)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	3 (5.3)	9 (13.4)
精神障害		
不眠症	5 (8.8)	11 (16.4)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		
呼吸不全	5 (8.8)	7 (10.4)
誤嚥性肺炎	3 (5.3)	8 (11.9)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	5 (8.8)	9 (13.4)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

a: 自己投与例は自己投与を開始した以後の期間に認められた有害事象

b: 非自己投与例は継続投与期に認められた有害事象　　（表 2.7.4-78 を引用）

表 2.5.5-18　自己投与例の副作用集計（国内 763 試験，継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	自己投与例 [a] (n=57)	非自己投与例 [b] (n=67)
発現例数	2 (3.5)	2 (3.0)
心臓障害		
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (1.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	0 (0.0)	1 (1.5)
局所反応	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害		
頭痛	1 (1.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

a: 自己投与例は自己投与を開始した以後の期間に認められた有害事象

b: 非自己投与例は継続投与期に認められた有害事象

（添付資料 5.3.5.1.2 の分冊 B 表 14.3.1.2.15.2 を引用）

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

国内 761 試験で ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）までの期間が 12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の部分集団について，有害事象及び副作用を SOC・PT 別に集計した。

ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下の部分集団における有害事象発現率は，プラセボ群 97.9%（47/48 例），25 mg 群 96.3%（52/54 例），50 mg 群 97.6%（41/42 例）であり，副作用発現率はプラセボ群 2.1%（1/48 例），25 mg 群 3.7%（2/54 例），50 mg 群 4.8%（2/42 例）であった。一方，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月超の部分集団における有害事象発現率は，プラセボ群 100.0%（75/75 例），25 mg 群 98.6%（69/70 例），50 mg 群 98.8%（80/81 例）であり，副作用発現率はプラセボ群 5.3%（4/75 例），25 mg 群 10.0%（7/70 例），50 mg 群 6.2%（5/81 例）であった。12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の部分集団間で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なかった。

各 PT 別にみると，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月超の部分集団と比較して，12 ヵ月以下の部分集団でメコバラミン群合計の発現率が 2 倍以上高かった有害事象は，高血圧（12 ヵ月以下：12.5%，12 ヵ月超：6.0%）であった。また，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下の部分集団と比較して，12 ヵ月超の部分集団でメコバラミン群合計の発現率が 2 倍以上高かった有害事象は，栄養障害（12 ヵ月以下：3.1%，12 ヵ月超：10.6%），四肢痛（12 ヵ月以下：7.3%，12 ヵ月超：15.2%），筋骨格痛（12 ヵ月以下：5.2%，12 ヵ月超：10.6%）であった（表 2.7.4-38，表 2.7.4-39）。

2.5.5.8 国内 762 試験の ALS 重症度別解析

国内 761 試験では ALS 重症度基準が 1 度又は 2 度の被験者を対象としたのに対し，国内 762 試験では ALS 重症度に関する選択基準を設けなかった。ALS は進行性の疾患であり，国内 762 試験の投与前の ALS 重症度基準は，3 度以上の被験者が 85.4%（123/144 例），1 度又は 2 度の被験者は 14.6%（21/144 例）であった。国内 762 試験投与開始前の ALS 重症度（1 度又は 2 度/3 度以上）別かつ国内 761 試験の投与群別の有害事象及び副作用発現率を表 2.5.5-19 に示した。

国内 762 試験投与開始前の ALS 重症度基準別の有害事象発現率は，国内 761 試験のプラセボ群（国内 762 試験で初めてメコバラミンを投与された被験者）及びメコバラミン群合計の順に，3 度以上の被験者で 94.9%（37/39 例）及び 95.2%（80/84 例），1 度又は 2 度の被験者で 100.0%（5/5 例）及び 87.5%（14/16 例）であった。また，ALS 重症度基準別の副作用発現率は，同じく国内 761 試験のプラセボ群及びメコバラミン群合計の順に，3 度以上の被験者で 0.0%（0/39 例）及び 4.8%（4/84 例），1 度又は 2 度の被験者で 0.0%（0/5 例）及び 6.3%（1/16 例）であった。

すなわち，国内 762 試験で初めてメコバラミンの投与を受けた ALS 重症度基準が 3 度以上の患者において，メコバラミン投与時の有害事象及び副作用発現率は，ALS 重症度が 1 度又は 2 度であった被験者と同程度であり，ALS 重症度基準の違いによるメコバラミン投与時の安全性上の懸念は示唆されなかった。

表 2.5.5-19　ALS 重症度による有害事象及び副作用発現率
（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

項目	国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準	国内 761 試験の投与群			
		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	メコバラミン群合計
有害事象	総発現例数	42/44 (95.5)	48/51 (94.1)	46/49 (93.9)	94/100 (94.0)
	1 度・2 度	5/5 (100.0)	6/7 (85.7)	8/9 (88.9)	14/16 (87.5)
	3 度・4 度・5 度	37/39 (94.9)	42/44 (95.5)	38/40 (95.0)	80/84 (95.2)
副作用	総発現例数	0/44 (0.0)	2/51 (3.9)	3/49 (6.1)	5/100 (5.0)
	1 度・2 度	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	1/16 (6.3)
	3 度・4 度・5 度	0/39 (0.0)	1/44 (2.3)	3/40 (7.5)	4/84 (4.8)

発現例数/対象例数（発現率%）

GCP 違反例（被験者 10041001,10041002 及び 10041003）除外

（表 2.7.4-40 を引用）

2.5.5.9 長期投与時の有害事象

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体のデータを用いて，それぞれ初回発現時期別の有害事象の解析を行った。

いずれの集団による解析においても，投与期間が長くなるに従って初発頻度が明らかに上昇した有害事象はなく，また投与群間における初発時期の明らかな違いは認められなかった（2.7.4.2.2.3 項）。

2.5.5.10 死亡又は重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の解析は，全ての事象を対象とした解析及び原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く事象を対象とした解析の 2 通りの解析を行った。

2.5.5.10.1 死亡

2.5.5.10.1.1 国内 763 試験

国内 763 試験の死亡例は，治療期では認められず，全期間（治療期及び継続投与期）では 20 例 20 件に認められた。死亡に至った有害事象は呼吸不全が 10 件，誤嚥性肺炎，肺炎，窒息及び心停止が各 2 件，高炭酸ガス血症及び気管支炎が各 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.10.1.2 国内 761 試験

国内 761 試験の死亡例は，プラセボ群 33 例，25 mg 群 27 例，50 mg 群 34 例であった。また，死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）は，プラセボ群で 1 例 1 件（胆管癌），25 mg 群で 2 例 2 件（食道癌，脊柱損傷），50 mg 群で 3 例 3 件（敗血症，心停止，自殺既遂）認められた。このうち，心停止のみが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。同事象は，担当医師により，「心筋梗塞や不整脈等が原因と考えられるが死因の特定は困難。治験薬投与との関連はない可能性が高いが治験薬投与期間中に発現した事象であり，完全には否定できない」と判断され，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

2.5.5.10.1.3 国内 762 試験

国内 762 試験で治験薬投与開始後，52 週評価最終日までの死亡例は 20 例であった（GCP 違反例 1 例を含む）。また，全治験期間の死亡例は 44 例であった（GCP 違反例 1 例を含む）。本治験で認められたいずれの死亡も治験薬との因果関係が否定された。

国内 762 試験で 52 週評価最終日までに認められた死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）は，各 1 例に認められた偶発的死亡及び肺の悪性新生物であった。

全治験期間における死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）は，9 例に 12 件認められた。内訳は低酸素性虚血性脳症が 2 例，偶発的死亡，肺塞栓症，肺の悪性新生物，不整脈及び誤嚥性肺炎が各 1 例，ストレス心筋症及び敗血症が 1 例，感染性胸水，敗血症及び腎不全が 1 例であった。

2.5.5.10.2 その他の重篤な有害事象

2.5.5.10.2.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期に発現した重篤な有害事象はプラセボ群で脳梗塞及び気管狭窄が各 1 例（1.6%），メコバラミン群で痔核手術が 1 例（1.5%）であり，両群とも重篤な副作用は認められなかった。

全期間（治療期及び継続投与期）に発現した重篤な有害事象の発現率は 42.9%（54/126 例）で

あった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，呼吸不全が 12 例（9.5%），誤嚥性肺炎が 11 例（8.7%），肺炎が 8 例（6.3%），心停止が 3 例（2.4%），痔核，気管支炎，窒息及び高炭酸ガス血症が各 2 例（1.6%）であった。重篤な副作用は認められなかった。

継続投与期の自己投与開始後に発現した重篤な有害事象の発現率は 29.8%（17/57 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，呼吸不全が 5 例（8.8%）及び誤嚥性肺炎が 3 例（5.3%）であった。重篤な副作用は認められなかった。

2.5.5.10.2.2 国内 761 試験

重篤な有害事象は，プラセボ群 79 例（64.2%），25 mg 群 77 例（62.1%），50 mg 群 80 例（65.0%）に認められた。このうち原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除いた重篤な有害事象は，プラセボ群 61 例（49.6%），25 mg 群 66 例（53.2%），50 mg 群 61 例（49.6%）に認められた。原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除いた重篤な有害事象のうち，メコバラミン群合計で発現率が高かった（2.0%以上）のは，誤嚥性肺炎（13.4%，33/247 例），肺炎（10.5%，26/247 例），気管支炎（3.2%，8/247 例）及び尿路感染（2.0%，5/247 例）であった。このうちプラセボ群より発現率が 2 倍以上高かったのは尿路感染（プラセボ群：0.8%，1/123 例）であった。重篤な副作用は 50 mg 群の 1 例に認められた心停止による死亡のみであった。

2.5.5.10.2.3 国内 762 試験

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）で 52 週最終評価日を対象とした集計において，重篤な有害事象は 49 例（34.0%）に認められた。また，「原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡」を除いた重篤な有害事象は 40 例（27.8%）に認められ，このうち 2 例以上に認められた事象は，肺炎 9 例（6.3%），誤嚥性肺炎 7 例（4.9%），胆石症，気管支炎，気管支肺炎，蜂巣炎，気道感染，脳梗塞，無気肺各 2 例（1.4%）であった。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）で認められた全治験期間を対象とした集計において，重篤な有害事象（死亡を含む）は 104 例（72.2%）に認められた。このうち，重篤な副作用は 1 例に認められ，52 週最終評価日以降に発現した尿路結石であった。尿路結石は，担当医師により，「治験薬投与中に少しずつ増大しており，治験薬との因果関係は否定できない」と判断された。

2.5.5.11 他の重要な有害事象

2.5.5.11.1 中止に至った有害事象

国内 763 試験の治療期において，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。全期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 例（15.1%）に認められ，2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は呼吸不全が 8 例（6.3%），誤嚥性肺炎が 4 例（3.2%），肺炎，窒息及び高炭酸ガス血症が各 2 例（1.6%）であり，いずれも治験薬との因果関係を否定された。

国内 761 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象は，プラセボ群 6 例（4.9%），25 mg 群 4 例（3.2%），50 mg 群 1 例（0.8%）に認められた。メコバラミン群合計で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，薬疹（メコバラミン群合計 0.8%，2/247 例，プラセボ群 0.8%，1/123 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，プラセボ群で認められたアレルギー性皮膚炎（1 例）以外は治験薬との因果関係を否定された。

国内 762 試験の安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週評価最終日までに発現した有害事象を対象とした集計において，治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（1.4%）に認められた。内訳は胆管癌，呼吸困難各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係を否定された。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の全治験期間に発現した有害事象を対象とした集計において，治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（4.2%）に認められた。内訳は胆管癌，膵癌，呼吸困難，結腸癌，胃癌，痙攣各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係を否定された。

2.5.5.11.2 減量に至った有害事象

国内 763 試験及び国内 761 試験は，割り付けられた固定用量を投与する試験であったため，治験薬の減量はなかった。

国内 762 試験では，メコバラミン 50 mg を筋肉内投与し，安全性及び有効性の観点に基づき，治験責任医師等が必要と判断した場合は 25 mg への減量も可能としたが，国内 762 試験では全治験期間で治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.12 部分集団解析

2.5.5.12.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期の有害事象及び副作用発現率について，内因性要因に基づく部分集団解析を行った。なお，部分集団のうち，クレアチニンクリアランスに基づく腎機能重症度分類については，本承認申請にあたって実施した追加解析に基づく結果である。被験者数が少ないため，明確な比較ができない集団もあったが，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった（2.7.4.5.1.1 項）。また，外因性要因として，エダラボンの投与歴及びリルゾール併用の有無別の部分集団解析を行った。エダラボン投与歴あり（エダラボン投与歴なし：119 例，92.2%，投与歴あり 10 例，7.8%）及びリルゾール併用なし（リルゾール併用なし：13 例，10.1%，併用あり 116 例，89.9%）の各部分集団の被験者数が少ないため，明確な比較はできないものの，エダラボン及びリルゾール服用の有無により全体の結果と大きく異なる傾向を示すことはなかった（2.7.4.5.2.1 項）。

2.5.5.12.2 国内 761 試験

国内 761 試験の有害事象及び副作用発現率について，内因性要因に基づく部分集団解析を行った。被験者数が少ないため，明確な比較ができない集団もあったが，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった（2.7.4.5.1.2 項）。また，外因性要因に基づく部分集団解析を行った。観察期リルゾール服用なしの被験者数が少ないため（服用なし：38 例，10.3%，服用あり 332 例，89.7%），明確な比較はできないものの，リルゾール服用の有無により全体の結果と大きく異なる傾向を示すことはなかった（2.7.4.5.2.2 項）。

2.5.5.13 臨床検査値

国内 763 試験の治療期において，AST（GOT）及び BUN でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，いずれの項目も一時点のみで変動の程度は小さく，臨床的に問題に

ならないと考えられた。全期間において，白血球数等のいくつかの臨床検査項目でベースラインからの変化量に有意差が認められたものの，いずれも一過性のわずかな変動であった。（2.7.4.3.1 項）。

国内 761 試験の各臨床検査項目の各評価時期の観察期終了時からの変化量について，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。プラセボ群との間に有意差が認められた項目も認められたが，数時点のみであり，一過性の変動と考えられた（2.7.4.3.2 項）。

国内 762 試験では，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査について，いずれの検査項目も臨床的に問題となる変動は認められなかった。

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

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）

国内 763 試験のカットオフ時点において，治療期では脈拍数でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。全期間において，いくつかのバイタルサイン項目でベースラインからの変化量に一過性の有意差が認められたものの，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた（2.7.4.4.1.1 項）。

国内 761 試験のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）の各評価時期の観察期終了時からの変化量について，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。プラセボ群と比較して 50 mg 群で拡張期血圧が有意に上昇した時点も認められたが（投与後 16 週及び 148 週），一過性の変動と考えられた（2.7.4.4.1.2 項）。

国内 762 試験ではバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）について，臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.14.2 心電図

国内 763 試験において，ベースライン期に異常所見が認められなかった被験者のうち，治療期 16 週で異常所見ありと判定された被験者はプラセボ群で 1/53 例であり，メコバラミン群では認められなかった。全期間において，ベースラインに異常所見が認められなかった被験者のうち，各評価時期で異常所見ありと判定された被験者は継続投与期 12 週で 4/110 例，24 週で 3/95 例，36 週で 3/75 例，48 週で 3/68 例，60 週で 3/54 例，72 週で 2/50 例，84 週で 2/44 例，120 週で 1/32 例，192 週で 1/7 例であり，96 週，108 週，132 週から 180 週及び 204 週では認められなかった。

本薬の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについてさらに検討するため，追加解析として Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）に基づくカテゴリカル解析を実施した。投与開始後に QTcF が>450 ms となった被験者の割合は，プラセボ群で 6.3%（4/64 例），50 mg 群で 10.8%（7/65 例）であった。また，QTcF>480 ms 又は QTcF のベースラインからの変化が>30 ms の少なくとも一方に該当した被験者は 4 例（プラセボ群 2 例，50 mg 群 2 例）であった。両群間で被験者の割合に大きな違いなく，50 mg 投与群で QTcF が 480 ms を超えた 2 例の被験者についても，ベースラインの値が高かったこと，QT 延長及び循環器系に関連した有害事象の発現が認められなかったこと等から，メコバラミンによる QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた（2.7.4.4.2.1 項）。

国内 761 試験で観察期終了時に異常所見が認められなかった被験者のうち，最終時に異常所見

ありと判定された被験者は，プラセボ群 14/99 例（14.1%），25 mg 群 7/98 例（7.1%），50 mg 群 10/102 例（9.8%）であり，メコバラミン各群で高くなる傾向は認められなかった。

国内 762 試験で投与開始前に異常所見が認められなかった被験者 90 例のうち，最終評価日（52 週）に異常所見ありと判断された被験者は 7 例（7.5%）であった。

2.5.5.15 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 実験系で，メコバラミンは検討した全ての CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）に対する阻害作用を示さなかった。また，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，検討した全ての 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（2.5.3.1 項）。

ALS の治療薬として承認されているリルゾールの主要な消失経路は CYP による薬物代謝であり，CYP 分子種のうち CYP1A2 が主要な代謝酵素であることが示唆されている。上記の非臨床試験結果に加え，国内 761 試験において，リルゾール服用の有無により有害事象及び副作用発現率が大きく異なることはなかったことから（2.7.4.5.2 項），リルゾールとメコバラミンの併用について，安全性上特に懸念すべき点はないと考える。

国内 763 試験では，ALS の治療薬として併用が想定されるエダラボンとメコバラミンとの併用実績はないが，エダラボン投与歴の有無によって，有害事象及び副作用発現率に明らかな違いは見られなかった（2.7.4.5.2.1 項）。エダラボンの主な消失経路が薬物代謝（グルクロン酸抱合反応）である（ラジカット注 30 mg 医薬品インタビューフォーム，2023）。一方，メコバラミンは腎排泄であることから，エダラボンとメコバラミン併用による薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。

また，最新の定期的安全性最新報告（PSUR）において，調査期間中にメコバラミンの経口剤（錠剤，細粒，カプセル），注射剤のいずれも薬物相互作用に関する報告はなかった。

以上より，メコバラミンはリルゾールだけでなく，CYP の阻害又は誘導に起因する薬物－薬物相互作用の可能性が低いことが示唆された。

2.5.5.16 妊娠及び授乳時の使用

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験では，妊婦又は妊娠している可能性のある患者並びに本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない患者は臨床試験の対象から除外した。いずれの試験においても治験期間中に被験者の妊娠の報告はなかった。そのため，妊婦におけるメコバラミン投与時の安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.17 国内外における市販後データ

メコバラミンの注射剤は，国内外におい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治療薬として承認されている（1 回用量：500 μg）。なお，ALS に対する適応を取得している国はない。

1972 年 6 月 29 日（国際誕生日）から 2022 年 10 月 30 日までの本薬の使用患者数は，経口剤（錠剤，細粒，カプセル）については約 18,600,000,000 人・日，注射剤については 598,000,000

injections（注射回数）と推定された。最新の PSUR の調査期間（2017 年 10 月 31 日～2022 年 10 月 30 日）において，企業中核データシートの改訂を要するような新たな安全性情報は報告されていない。（2.7.4.6.2 項）

メコバラミン注射剤の市販後，国内外で報告された重篤な副作用（1972 年 6 月 29 日～2023 年 8 月 31 日）を MedDRA ver. 26.0 により読み替えて集計した。重篤な副作用は市販後に国内外で 315 件（国内 31 件，外国 284 件）報告され，重篤なアナフィラキシー関連副作用（アナフィラキシー反応，アナフィラキシー様反応，ショック等）は国内外で 33 件（国内 12 件，外国 21 件）報告されている（2023 年 8 月 31 日時点）。現行のメチコバール注射液 500 μg の添付文書の使用上の注意では，「重大な副作用（頻度不明）アナフィラキシー様反応　血圧降下，呼吸困難等のアナフィラキシー様反応を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと」と記載し，注意喚起している。

2.5.5.18 安全性の結論

国内 763 試験，国内 761 試験，国内 762 試験及び国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体の解析結果より，メコバラミンの ALS 患者に対する安全性が確認された。以下に主な結果をまとめた。

- 国内 763 試験において，治療期 16 週目までの有害事象及び副作用発現率をプラセボと比較した結果，メコバラミン群における安全性上の懸念は認められなかった。また，全期間（治療期及び継続投与期）においても，メコバラミン群における安全性上の懸念は認められなかった。
- 国内 763 試験で見られた主な有害事象（発現率 10.0%以上）のうち，プラセボ群より発現率が 2 倍以上高い有害事象は，転倒（プラセボ群；8.2% vs メコバラミン群；16.9%）のみであった。また，メコバラミン群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。
- 国内 761 試験の有害事象発現率及び副作用発現率に投与群間で明らかな違いはなかった。
- 国内 761 試験で見られた主な有害事象（発現率 10.0%以上）のうち，プラセボ群より発現率が 2 倍以上高い有害事象はなかった。また，メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた副作用は白血球数増加及び肝機能異常であった。
- 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体で特に発現率が高かった有害事象（30.0%以上）は，便秘，転倒，鼻咽頭炎，挫傷及び不眠症であった。また，2 例以上に認められた副作用は白血球数増加，尿中蛋白陽性，肝機能異常，血中尿素増加であった。
- 国内 761 試験の ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）までの期間が 12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の集団で有害事象及び副作用の発現プロファイルに明らかな違いは認められなかった。
- 国内 762 試験の ALS 重症度基準別解析の結果から，ALS 重症度基準が 3 度以上の被験者においても，メコバラミンを投与した際の安全性に特に問題はないと考えられた。
- 国内 763 試験の自己投与例別解析の結果から，自己投与よって発現頻度が 2 倍以上高くなった有害事象は創合併症のみであり，副作用情報には大きな違いなかったことから，メコバラミンの自己投与による安全性上の問題は特にないと考えられた。
- メコバラミンの長期投与時，投与期間が長くなるに従って，初発頻度が明らかに上昇した

有害事象は認められなかった。

- 国内 763 試験の治療期の有害事象及び副作用発現率に影響を及ぼす内因性要因について，追加解析を含む部分集団解析を行った。被験者数が少ないため，明確な比較ができない集団もあったが，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった
- 国内 763 試験の治療期の有害事象及び副作用発現率に影響を及ぼす外因性要因として，メコバラミンとの併用が想定される既承認 ALS 治療薬について，エダラボンの投与歴及びリルゾールの併用の有無による部分集団解析を実施し，全体集団との安全性上の明らかな違いは認めらなかった。
- メコバラミン投与時，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に臨床上特に問題となる変動はなかった。追加解析を実施し，投与開始後に QTcF が>450 ms となった被験者の割合は，プラセボ群で 6.3%（4/64 例），50 mg 群で 10.8%（7/65 例）であった。被験者背景情報や有害事象の発現状況から，メコバラミンによる QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた。
- メコバラミン注射剤（500 μg）の市販後，国内外で重篤なアナフィラキシー関連副作用（アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応，アナフィラキシー様反応，ショック等）が国内外で 33 件（国内 12 件，外国 21 件）報告された。国内 761 試験，国内 762 試験及び国内 763 試験でアナフィラキシー反応の報告はないが，アナフィラキシー反応は発現した場合致死的な転帰となる可能性があり，注意が必要である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ALS は上位及び下位運動ニューロンが選択的に変性・消失していく進行性の神経変性疾患である。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 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 年度に特定医療費医療受給者証を交付された患者数は 10,514 人であり，徐々に増えていることがわかっている。（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」）。

2.5.6.1.2 現行の治療

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リルゾール（リルテック錠 50®:1998 年承認）とエダラボン（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，その効果は限定的であるため，新しい治療薬を開発するニーズは高い。その他の治療法として，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。

2.5.6.2 メコバラミンのベネフィット

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

メコバラミンの検証試験である国内 763 試験では，ALS 患者の病勢進展の経過を客観的かつ定量的に評価するため，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，ALS 患者における QOL 並びに生存との相関性を認める，検証された尺度である ALSFRS-R の変化量を主要評価項目とした。ALSFRS-R は 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を適切とされており，国内外の多くの臨床試験においても主要評価項目として用いられている。

国内 763 試験の FAS において，主要有効性評価項目である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）において，メコバラミン 50 mg のプラセボに対する優越性が検証された（群間差 2.0［95%信頼区間 0.4，3.5；*P*=0.012］）。

Castrillo-Viguera 等は ALS 診療・研究に従事する臨床医師を対象に，ALSFRS-R の臨床的に意味のある変化量について調査を実施し，臨床経験を元に治療による ALSFRS-R 合計点数の各変化量の抑制率（10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%）について 1～7 点（1 点＝臨床的に全く意義がない，4 点＝臨床的にいくらかの意義がある，7 点＝臨床的に非常に意義がある）の間で臨床的な重みづけを問うアンケート調査を実施した。本調査において，ALS 患者における機能障害の進行に対して，ALSFRS-R 合計点数の変化量が，20%抑制された場合，調査に参加した医師の 90%が「臨床的に意味のある効果（somewhat clinically meaningful）」，50%の変化抑制

に対し調査に参加した医師の 93％が「臨床的に著しく意味のある効果（very clinically meaningful)」と回答したとする結果を得ている（Castrillo-Viguera C, et al., 2010)。

エダラボンの第 3 相試験に関する文献においても，本調査研究に基づき，プラセボ群に対するエダラボン群の有効性を以下の通り算出している（Abe K, et al., 2017)。

[プラセボ群とエダラボン群の ALSFRS-R 合計点数の変化量の群間差]÷[プラセボ群の ALSFRS-R 合計点数の変化量]×100

エダラボン群の有効性：[2.49]÷[7.50]×100＝33%

エダラボンの第 3 相試験結果に関する文献において，エダラボンがプラセボに対して示した 33%の変化は，Castrillo-Viguera 等が提示した 20%以上の変化に該当し，臨床的に意義のある変化であると説明している。

国内 763 試験の結果を上記の計算式に当てはめた結果は以下の通りである。

本薬群の有効性：[2.0]÷[4.6]×100＝43%

Castrillo-Viguera 等の研究では具体的な対象集団を設定していないため，国内 763 試験の対象集団との直接の比較はできない。しかし，Castrillo-Viguera 等の研究に参加した医師は ALS の臨床・研究に従事している医師であり，一般論として ALS の治療法の有効性について ALSFRS-R 合計点数を尺度としてエキスパートオピニオンを示したものであることから，本文献を根拠に国内 763 試験で得られた 43%の変化について臨床的に意義のある結果であると解釈することは妥当と考える。

国内 763 試験とエダラボン第 3 相試験において，登録された患者のベースラインの背景情報（年齢，性別，重症度，ALSFRS-R 合計点数，リルゾール投与の有無等）は類似点が多い。このことからも，エダラボンとメコバラミンの直接比較は出来ないものの，プラセボ群に対する改善率でエダラボンを上回った本薬の臨床的意義は高いと考える。加えて，エダラボンとメコバラミンの ALS に対する作用機序が異なること，エダラボンとメコバラミンとの薬物相互作用の可能性は低く，消失経路が異なること，安全面における併用の懸念も少ないと考えられることから併用による効果も期待できると考えられる。

さらに，国内 763 試験のベースラインから治療期 4 週目，治療期 8 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）は，治療期の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（各々プラセボ群–1.2，50 mg 群–0.2，群間差 1.0［0.3，1.6；*P*=0.003］，プラセボ群–2.3，50 mg 群–1.3，群間差 1.0［0.0，2.0；*P*=0.042］)。すなわち，メコバラミン 50 mg は，投与後早期から機能障害の進行を抑制する効果が認められると考えられる。

以上のように，治療薬の選択肢が限られ，その効果も限定的である ALS に対し，メコバラミンによる，投与早期からの臨床的に意味のある機能障害の進行抑制が確認され，その臨床的意義は非常に高いと考える。

2.5.6.2.2 メコバラミンによる長期有効性

ALS は通常，発症後約 3～6 年以内に死に至る疾患である。国内 761 試験は ALS 発症後 3 年以内であることを選択基準とし，投与期間が約 3.5 年であることから，本試験終了時において，被験者の発症からの年数は 6 年を超えるケースがあり，一般的な ALS 患者で起こるほぼ全てのイ