ベントを見ることが出来る，すなわち，メコバラミンの長期有効性を確認出来る試験であった。

国内 761 試験において，イベント発生までの期間及び ALSFRS-R 合計点数の変化量のいずれについても 25，50 mg 群ではプラセボ群に対する優越性は示されなかったが，両評価項目において，治験期間を通じてプラセボ群を数値的に上回る効果の傾向が認められ，メコバラミンの長期投与での有効性が示唆された（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］，メコバラミン群合計 0.877［0.642，1.196］，ALSFRS-R 合計点数の変化量：Wilcoxon スコアを用いた対比　［–2，1，1］の検定；*P*=0.087，調整 *P* 値は *P*=0.187）。

さらに，国内 761 試験において，論文報告等に基づき，臨床試験でより有効性を確認しやすいと考えられる「発症から 12 ヵ月以下」の集団（144 例）での有効性を検討した結果，イベント発生までの期間の延長及び ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（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，*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）。

国内 761 試験の「発症から 12 ヵ月以下」の部分集団を対象とし，治療期登録からイベント発生までの期間について継続投与試験の国内 762 試験（GCP 違反例を除く）と統合して解析した結果においても，国内 761 試験のみの解析結果と同様，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）が認められた（それぞれ *P*=0.006 及び *P*=0.009；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）。

以上のように，ALS 患者に対するメコバラミンの長期有効性の維持を示唆する結果が臨床試験において認められており，ALS という予後不良な疾患において，長期に渡って治療効果が認められる臨床的意義は大きいと考える。

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

国内 762 試験において，ALS の重症度基準別部分集団の累積生存率について追加解析したところ，3 度，4 度又は 5 度の被験者では，1 度又は 2 度の被験者と比較して生存曲線が下方に推移した。一方，投与前から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量についての部分集団解析においては，中央値（最小値，最大値）は各々–2.0（–17，0），–1（–17，3）と両集団間に差は認められなかった。投与前の ALS 重症度基準が 1 度又は 2 度の被験者（21/144 例，14.6%）は，3 度，4 度又は 5 度の被験者（123/144 例，85.4%）と比較して例数が少なかったため比較は困難であるが，メコバラミンの機能障害進行の抑制に ALS 重症度基準による差はないものと考えられた（表 2.7.3-74）。

先にも述べたが，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，ALS 患者における機能障害の進行について，調査に参加した 93%の医師が，ALSFRS-R 合計点数の低下を 50%抑制すれば，「臨床的に著しく意味のある効果（very clinically meaningful）」と評価すると回答した結果を得ている（Castrillo-Viguera C, et al., 2010）。

本調査に基づいて，国内 761 試験における「ALS 発症から 12 ヵ月超」のプラセボ群のベースラインからの ALSFRS-R 合計点数の平均変化量（LS Mean）を「発症から 12 ヵ月超」の ALS 患者での平均的機能障害の進行と捉え，国内 761 試験の「ALS 発症から 12 ヵ月超」の 50 mg 群に

おいて，ALSFRS-R 合計点数の低下が対応する時点のプラセボ群の平均変化量に対して 50%抑制された被験者（50% responder）について確認したところ，52 週で 22/61 例（36.1%），100 週で 12/44 例（27.3%），160 週で 8/21 例（38.1%），182 週で 7/20 例（35.0%）存在することが分かった。また，50 mg 群の 50% responder の割合（50% responder rate）は，何れの評価時点においてもプラセボ群の 50% responder rate を上回った。

以上の結果から，国内 761 試験では ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者の全体集団として，プラセボ群とメコバラミン群との群間に有意な差は認められなかったものの，個別の症例においては，ALS 発症から初回診察までの期間が 12 ヵ月超の患者の中にメコバラミン投与による効果を認める患者がいることが示された。

以上の結果から，メコバラミンは ALS 患者広くにベネフィットが望めると考えられる。

2.5.6.2.4 メコバラミンの自己投与

ALS は，症状の一部として，足部背屈筋力低下に伴う鶏歩や痙縮による転倒を伴う歩行障害を呈し，最終的には呼吸機能を含む自発的な運動機能を喪失する。そのため，病態の進行度によって，遠方の医療機関の受診や外来通院そのものが困難になるケースも少なくない。

国内 763 試験の継続投与期では，原疾患の進行の理由等，被験者の健康状態面に起因した理由により，外来通院が不可能となった場合及び被験者の都合等により，外来通院が困難な場合被験者宅または近隣の医療機関での投与に加え，治験薬投与のトレーニングを受けた被験者又は家族により被験者宅での自己投与による治験薬投与を可能とした。

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 回も自己投与が行われなかった被験者）に区分し，有害事象及び副作用の発現を比較したところ，両群で明らかな差は認めなかった。また，ALS 患者及びその介護者にとって自己投与は負担軽減が期待される。

なお，添付文書（案）では在宅自己注射に関する基本的注意について言及しており，さらに別途「在宅自己注射説明書」を作成し，在宅自己投与を行う場合は，担当医が，患者あるいはその介護者に本説明書を提供して在宅自己投与の適切な指導を実施した上で，自己投与の可否を判断することとした。

2.5.6.3 メコバラミンのリスク

国内 763 試験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）であったが，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）に留まっており，死亡に至った有害事象は認められなかった。また，50 mg 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 倍以上高い事象はなく，治験薬の投与中止に至った有害事象，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）においても，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。

国内 761 試験は投与期間が 182 週間の長期投与試験であった。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）であったものの，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

上高い事象はなく，副作用発現率も，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）で投与群による明らかな違いは見られなかった。

国内 761 試験及び国内 762 試験においてメコバラミンを投与された 291 例中 19 例（6.5%）で副作用が報告されている。発現率 1%以上の副作用は，尿中蛋白陽性（1.1%）及び白血球数増加（1.1%）であった。

以上より，実施した臨床試験において，メコバラミンのリスクとして特段懸念すべきものは無かった。

2.5.6.3.1 アナフィラキシー反応

メコバラミンを対象とした全ての臨床試験において，アナフィラキシー反応の報告はない。ただし，既承認の低用量メコバラミン注射製剤（メチコバール注射液 500 μg）の製造販売後に国内外で 33 件（国内 12 件，海外 21 件）の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）が報告されている（2023 年 8 月 31 日時点）。転帰は，国内の 1 件が死亡，残りは回復又は軽快であった。アナフィラキシー反応は発現した場合には死亡に至る可能性もあることから，重大な副作用としてこの旨を記載し，注意喚起を促すこととした。

【重大な副作用】
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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内 763 試験において，メコバラミンはプラセボと比較して ALSFRS-R を指標とした治療薬投与開始から 16 週時点における ALS の機能障害進行を有意に抑制した。メコバラミンによる ALSFRS-R 変化量の抑制は，投与早期から認められ，臨床的に意味のある効果であった。国内 761 試験においては，治療開始から 182 週までの長期投与による有効性について，プラセボを上回る傾向が認められており，追加解析として実施した ALS 発症から治験開始日まで 12 ヵ月以下の部分集団解析結果では，イベント発生までの有意な期間の延長並びに機能障害進行の有意な抑制効果が認められた。また，国内 763 試験の継続投与期では在宅での自己注射を実施し，自己投与の有無によって，有害事象の発現頻度に大きな変化は認められなかった。

一方，リスクに関しては，ALS を対象とした国内 761 試験及び国内 763 試験において，プラセボに対する明らかな有害事象及び副作用発現率の違いは認められず，その他の安全性における懸念もなかった。国内 761 試験の継続試験である国内 762 試験結果を踏まえると，最長 8 年以上に及ぶメコバラミン投与において，安全性上に特筆すべき問題がなかったことから，安全性上のリスクは低いと考えられる。ただし，既承認メチコバール注射液 500 μg において製造販売後に認められているアナフィラキシー関連副作用を潜在的リスクとして捉え，添付文書にてそのリスクを最小化するための適切な注意喚起を記載した。

ALS は日常生活に著しい支障を及ぼし，かつ予後不良な進行性の神経変性疾患である。これ

までに多くの薬剤で ALS の臨床試験が実施されたが，未だこの疾患に対する治療法は限定されており，1 日も早い新薬の承認が切望されている。メコバラミンの安全性は良好であり，第 3 相試験において ALS 患者における機能障害進行の抑制効果が検証された。さらに，長期投与による機能悪化抑制効果の持続及びイベント（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）発生までの期間の延長が示唆されており，また安全性における懸念も認められていない。

以上より，ALS 患者の新たな治療薬の一つとして用いられるメコバラミンのベネフィットはリスクを上回り，臨床的有用性は高く，メコバラミンの医療上の意義は高いと考える。

2.5.7 参考文献

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. J Neurol. 2006b;253:1428–36.

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.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). 2015

FDA. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2019

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.

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.）

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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 Frontotemporal Degener. 2014 Sep;15(5-6):398-405.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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」. 日本神経学会編, 東京:南江堂; 2023:6-10

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.

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.

筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023「5. 対象療法」. 日本神経学会編, 東京:南江堂; 2023:105–24.

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.

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

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

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

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.

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.

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.

リルテック錠 50 調査報告書．新医薬品第三調査会．1998.

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.

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.

ラジカット注 30mg 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