目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 臨床試験に用いた製剤の処方 3
2.7.1.1.2 分析法の概観 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 7

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
q.s.	quantum sufficit	適量
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
UV/VIS	ultraviolet-visible absorption detector	紫外可視吸光光度検出器

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1 背景及び概観

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（2.7.1.1.1 項）。

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概略を示す。

2.7.1.1.1 臨床試験に用いた製剤の処方

本品は，赤色の凍結乾燥製剤であり，用時溶解して用いる注射剤である。

本品の製造においては，[redacted]を溶解し，[redacted]した後，[redacted]で定容とする。この溶液を滅菌フィルターでろ過し無菌溶液とし，ガラスバイアルに無菌的に充てんし，ゴム栓を半打栓する。このバイアルを無菌的に凍結乾燥後，全打栓し，アルミニウムキャップで巻き締めし，凍結乾燥製剤とする。

全ての臨床試験には，1 バイアルあたり 25 mg のメコバラミンを含む製剤を用いた。臨床試験には表 2.7.1-1 に示す[redacted]種類の処方（[redacted]）の製剤を用いたが，[redacted]。[redacted]は，[redacted]として[redacted]を添加したが，[redacted]では[redacted]に変更した。これは，[redacted]であり，[redacted]である。

[redacted]（市販用製剤）は，[redacted]を処方成分から除いた。[redacted]は[redacted]処方されたが，[redacted]ため，[redacted]では除いた。また，1 バイアル当たりの充てん量を[redacted]での[redacted]過量から 15%過量に変更した。この変更は，[redacted]であり，投与される薬液の処方成分の組成には影響しないものである。

表 2.7.1-1　臨床試験に用いた製剤の処方



臨床試験に用いた製剤の概要を表 2.7.1-2 に示す。なお，製剤の製造スケール及び製造年月は，2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯の項の表 2.3.P–5 に示す。

本品を，1 バイアルあたり生理食塩液 [redacted] mL にて溶解し，2.0 mL を筋肉内に投与した。

表 2.7.1-2　臨床試験に用いた製剤の概要

資料	臨床試験番号 （国，地域）	処方 （ロット番号）	1 バイアルあたりの メコバラミン量	投与方法
評価資料	E0302-E044-001 （英国）	[redacted] (P46008ZZA)	25 mg	1 バイアルあたり生理食塩液[redacted] mL にて溶解し，2.0 mL を筋肉内に投与した。
	E0302-E044-002 （英国）	[redacted] (P46008ZZB)	25 mg	1 バイアルあたり生理食塩液[redacted] mL にて溶解し，2.0 mL を筋肉内に投与した。
	E0302-J081-761 （日本）	[redacted] （P66013ZZB, P66013ZZC, P67001ZZA, P67001ZZB, P72021ZZA, P72021ZZB, P76006ZZA, P76006ZZB, P88003ZZB, P88003ZZC） [redacted] （P94004ZZB, P94004ZZC, P99001ZZB, P99001ZZC, P02001ZZB, P02001ZZC, P08010ZZD, P08010ZZE, P0Z005ZZB, P0Z005ZZC, P13026ZZB, P13026ZZC, P14021ZZB, P14021ZZC）	25 mg	1 バイアルあたり生理食塩液[redacted] mL にて溶解し，2.0 mL を筋肉内に投与した。
	E0302-J081-762 （日本）	[redacted] （P67004ZZA, P72021ZZC, P88003ZZA） [redacted] （P99002ZZA, P04002ZZA, P09014ZZA, P19025ZZA, P1X044ZZA, P2Z001ZZA, P31001ZZA, P31002ZZA, P5A19, P5A20, P5A21, P5A22, P5A23, P5A24, P6A21）	25 mg	1 バイアルあたり生理食塩液[redacted] mL にて溶解し，2.0 mL を筋肉内に投与した。
	E0302-TOK-763 （日本）	[redacted] （P7A43, P8A02, P8A03, P8A05, P8A31, P9A01, P0A26）	25 mg	1 バイアルあたり生理食塩液[redacted] mL にて溶解し，2.0 mL を筋肉内に投与した。

2.7.1.1.2 分析法の概観

2.7.1.1.2.1 溶出試験のバリデーション

該当せず。

2.7.1.1.2.2 臨床試験における定量法

ヒト血漿及び尿中メコバラミン濃度の定量は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法又は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて行った。臨床試験に用いた薬物濃度測定法バリデーションの概略を表 2.7.1-3 に示す。

検量線の直線性並びに真度及び精度は基準内（真度及び精度はそれぞれ±15%及び 15%以内，定量下限値ではそれぞれ±20%及び 20%以内）であり，その他の評価項目も基準に適合した。各測定法は，臨床試料のメコバラミン濃度を測定するのに十分であった。

2.7.1.1.2.2.1 ヒト血漿中及び尿中メコバラミン濃度測定法（報告書番号 PBR-044533 及び PBR-044543）（添付資料 5.3.1.4.1 及び 5.3.1.4.2）

HPLC 法によるヒト血漿中及び尿中メコバラミン濃度測定法を開発しバリデートした。前処理は赤色灯下で実施し，血漿では，血漿 0.5 mL に内標準物質（Coenzyme B_{12}）を添加後，固相抽出した。尿では，尿 1 mL を使用し，内標準物質は添加せず，固相抽出した。血漿及び尿中メコバラミン濃度は HPLC-UV/VIS 検出器（波長 520 nm）を用いて測定し，検量線範囲は血漿及び尿ともに 25.0～5000 ng/mL であった。血漿中メコバラミンの定量は，濃度と測定したピーク高さ比（測定対象物質/内標準物質のピーク高さ）から直線回帰（重み：1/濃度）して作成した検量線を用いて行った。一方，尿中メコバラミンの定量は，濃度と測定したピーク高さから直線回帰（重み：1/濃度）して作成した検量線を用いて行った。

メコバラミンは，血漿中において–20°C で 330 日間，赤色灯下の室温で 26.5 時間安定であり，凍結融解を 3 回繰り返しても安定であった。全血中では照度約 300 ルクス下の室温で 5 分間放置した後，遮光下室温において 1 時間安定であった。注入試料中ではオートサンプラー中（10°C）で 92 時間安定であった。また，メコバラミンは，尿中において–20°C で 299 日間，赤色灯下の室温で 24 時間まで安定であり，凍結融解を 3 回繰り返しても安定であった。注入試料中ではオートサンプラー中（10°C）で 47 時間安定であった。

2.7.1.1.2.2.2 ヒト血漿中メコバラミン濃度測定法（報告書番号 M22-0030-01）（添付資料 5.3.1.4.3）

LC-MS/MS 法によるヒト血漿中メコバラミン濃度測定法を開発しバリデートした。前処理は赤色灯下で実施し，血漿 0.02 mL に内標準物質としてメコバラミンの安定同位標識体を添加後，メタノールで除タンパク処理した。血漿中メコバラミン濃度は，LC-MS/MS 法を用いて測定し，検量線範囲は 25.0～5000 ng/mL であった。定量は，濃度（X）と測定したピーク面積比（測定対象物質／内標準物質のピーク面積）から直線回帰（重み：$1/X^2$）した検量線を用いて行った。

血漿からメコバラミンを抽出後の注入試料中ではオートサンプラー中（4°C）で 72 時間安定であった。

表 2.7.1-3　血漿又は尿中メコバラミン濃度測定法のバリデーション試験結果の概略

報告書番号	PBR-044533	PBR-044543	M22-0030-01
添付資料	5.3.1.4.1	5.3.1.4.2	5.3.1.4.3
測定対象物質	メコバラミン	メコバラミン	メコバラミン
生体試料	血漿	尿	血漿
前処理法	固相抽出	固相抽出	除タンパク
分析法	HPLC（波長 520 nm）	HPLC（波長 520 nm）	LC-MS/MS
検量線範囲	25.0～5000 ng/mL	25.0～5000 ng/mL	25.0～5000 ng/mL
特異性	適合	適合	適合
キャリーオーバー	適合	適合	適合
日間真度及び精度	真度：–4.5%～9.9%	真度：–0.6%～10.4%	真度：–1.2%～6.5%
	精度：2.8%～6.4%	精度：5.7%～7.4%	精度：2.4%～8.5%
希釈再現性	10 倍希釈まで適合	10 倍希釈まで適合	50 倍希釈
回収率	89.7%～95.0%	91.1%～98.4%	108.3%～111.3%
短期安定性	26.5 時間（赤色灯下室温）	24 時間（赤色灯下室温）	NA

報告書番号	PBR-044533	PBR-044543	M22-0030-01
凍結融解安定性	3 回	3 回	NA
長期凍結安定性	330 日 (–20°C)	299 日 (–20°C)	NA
注入試料中安定性	92 時間 (10°C)	47 時間 (10°C)	72 時間 (4°C)
血液中安定性	1 時間 (室温) [a]	NA	NA
臨床試験番号：測定報告書番号 [添付資料]	001 試験：PBR-044553 [5.3.1.4.4] 002 試験：PBR-052983 [5.3.1.4.6]	001 試験：PBR-044563 [5.3.1.4.5] 002 試験：PBR-052993 [5.3.1.4.7]	763 試験：M22-0030-02 [5.3.1.4.8]

NA＝ 該当せず
a: 照度約 300 ルクス下で 5 分間放置後に遮光して保存

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当せず。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4 付録

該当せず。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験 5
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 6
2.7.2.2.2.1 外国 001 試験（単回筋肉内投与，用量漸増，日本人及び白人健康成人） 6
2.7.2.2.2.2 外国 002 試験（反復筋肉内投与，用量漸増，日本人及び白人健康成人） 8
2.7.2.2.2.3 薬物動態に及ぼす内因性の影響：腎機能障害患者における検討 10
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験 12
2.7.2.3.2 ヒトにおける薬物動態の特徴 12
2.7.2.3.2.1 吸収 12
2.7.2.3.2.2 分布 12
2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄 12
2.7.2.3.3 単回投与及び反復投与した際の薬物動態パラメータ 12
2.7.2.3.4 薬物動態の用量比例性 13
2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 13
2.7.2.3.5.1 民族間の比較 13
2.7.2.3.5.2 腎機能障害患者における薬物動態 13
2.7.2.3.6 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 15
2.7.2.4 特別な試験 15
2.7.2.5 付録 16
2.7.2.5.1 臨床薬理試験概要 16
2.7.2.5.2 メコバラミンの薬物動態パラメータ一覧 17

臨床薬理試験の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
$A_{e\ (0\text{-}24h)}$	amount of unchanged drug excreted in urine up to 24 hours	投与時から 24 時間までの尿中未変化体総排泄量
$A_{e(0\text{-}72h)}$	amount of unchanged drug excreted in urine up to 72 hours	投与時から 72 時間までの尿中未変化体総排泄量
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}8h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 8 hours	投与時から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24h)}$	area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours	投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CL/F	apparent total clearance following extravascular (e.g., oral) administration	みかけのクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
$C_{ss,av}$	average steady-state concentration	定常状態における平均血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GFRcys	glomerular filtration rate corrected by serum cystatin C	血清中シスタチン C 濃度で補正した糸球体ろ過量
λ_z	terminal phase rate constant	最終消失速度定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NA	not applicable	該当せず
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
PTF	peak-trough fluctuation	ピーク-トラフ濃度変動

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
R_t	time and concentration dependency accumulation ratio	時間及び濃度に依存しない蓄積係数
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	最終消失相のみかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いたメコバラミンの in vitro 薬物動態に関する試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。In vitro 試験では，血漿タンパク結合，代謝酵素の誘導試験，代謝酵素の阻害試験及び薬物トランスポーターの阻害試験を実施した。これら試験の結果概要については 2.7.2.2.1 項に記述した。また個々の試験の詳細については，2.6.4 項及び 2.6.5 項に示した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧表

試験の種類	試験番号 （CTD 箇所）	試験表題
血漿タンパク結合	06-083-2 (添付資料 5.3.2.1.1)	Pharmacokinetic Study of ^{57}Co-Methylcobalamin - Investigation of the binding protein of ^{57}Co-Methylcobalamin-
酵素誘導及び阻害	06-327 (添付資料 5.3.2.2.1)	Methylcobalamin: Inhibition Studies Using Human Liver Microsomes with Methylcobalamin
	15-514 (添付資料 5.3.2.2.2)	In Vitro Induction of Cytochrome P450 Isoforms by Methylcobalamin Using Cryopreserved Human Hepatocytes
薬物トランスポーター阻害	GE-2114-G (添付資料 5.3.2.3.1)	In vitro Evaluation of E0302 as Inhibitors of Drug Transporters Using Transporter-expressing Cells and Membrane Vesicles

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-2 に示す。臨床薬理試験は外国で実施した日本人及び白人健康成人を対象とした 2 試験を実施し，メコバラミンの薬物動態を評価した。外国 001 試験ではメコバラミン 25，50 及び 75 mg を単回筋肉内投与，外国 002 試験ではメコバラミン 25 及び 50 mg を 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与した。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の一覧

実施国/試験番号	メコバラミン投与量	対象被験者/試験の種類
英国/外国 001 試験	25, 50, 75 mg	日本人及び白人健康成人/単回投与試験
英国/外国 002 試験	25, 50 mg	日本人及び白人健康成人/反復投与試験

さらに，医師主導治験（763 試験）の継続投与期のサブスタディとして，メコバラミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。

個々の臨床試験におけるメコバラミンの薬物動態パラメータはモデルインディペンデント解析により算出し，2.7.2.5.2 項にまとめた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要を表 2.7.2-3 に示した。個々の試験の詳細については，2.6.4 及び 2.6.5 項に示した。

血漿タンパク結合：

[^{57}Co]メコバラミン（濃度範囲：30～3000 ng/mL）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（試験番号：06-083-2）。

酵素阻害及び誘導：

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 実験系で，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（検討濃度範囲：3～100 μmol/L）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（試験番号：06-327）。

ヒト培養肝細胞を用いてメコバラミンの CYP 誘導能を検討した（検討濃度範囲：10～100 μmol/L）結果，メコバラミンは全ての CYP（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（試験番号：15-514）。

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（検討濃度範囲：1～100 μmol/L）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（試験番号：GE-2114-G）。

表 2.7.2-3 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要表

試験番号	試験の目的	被験物質	試験系	実験方法	結果
06-083-2 (添付資料 5.3.2.1.1)	血漿タンパク結合率及び結合タンパク	[^{57}Co]メコバラミン	ラット，イヌ，ヒト血漿及びヒト血清アルブミン並びに α1-酸性糖タンパク	限外ろ過法	メコバラミン（濃度範囲：30～3000 ng/mL）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。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，その結合率は血漿タンパク結合率より低値であった。ゲルろ過における[^{57}Co]メコバラミンの溶出位置からトランスコバラミンとの結合が示唆された。

試験番号	試験の目的	被験物質	試験系	実験方法	結果
06-327 (添付資料 5.3.2.2.1)	CYP に対する阻害能	メコバラミン	ヒト肝ミクロソーム-再構成系	各 CYP 分子種の特異的基質を用いて 37°C で 5～20 分間インキュベーション	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（検討濃度範囲：3～100 µmol/L）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。
15-514 (添付資料 5.3.2.2.2)	CYP 誘導能	メコバラミン	ヒト初代培養肝細胞	37°C で 3 日間インキュベーションし，mRNA 発現量を測定	メコバラミンの CYP 誘導能を検討した（検討濃度範囲：10～100 µmol/L）結果，メコバラミンは，検討した全ての CYP（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。
GE-2114-G (添付資料 5.3.2.3.1)	薬物トランスポーターに対する阻害能	メコバラミン	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	メコバラミン添加時の典型基質の輸送活性を測定	10 種のヒト薬物トランスポーターについて，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（検討濃度範囲：1～100 µmol/L）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。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 外国 001 試験（単回筋肉内投与，用量漸増，日本人及び白人健康成人）

日本人及び白人健康成人 48 例（日本人 24 例，白人 24 例）を対象としてメコバラミン 25，50 及び 75 mg を単回筋肉内投与した際の薬物動態について，プラセボ対照，二重盲検，無作為化，用量漸増試験により検討した。各投与量は白人及び日本人ともに各 8 例（メコバラミン 6 例，プラセボ 2 例）の被験者に投与した。

メコバラミン 25，50，75 mg を白人及び日本人健康成人に単回筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示した。メコバラミンは筋肉内投与後速やかに血中へ移行し，t_{max} は投与量によらず一定で，約 1～2 時間（中央値）であった。血漿中濃度は C_{max} に達した後，1 相性の消失推移を示し，$t_{½}$は約 3 時間であっ

た。V_z/F は約 25～34 L と非常に小さく，投与量によらず一定であった。CL/F は約 6～7 L/h と小さく，糸球体ろ過速度（7.5 L/h）と概ね同値であることから体内からの消失はほぼ腎臓から尿への排泄であると考えられた。$A_{e(0\text{-}72h)}$は，25 mg 投与時では 16～23 mg，50 mg 投与時では 47～48 mg，75 mg 投与時では 72～81 mg であり，投与量と同程度を示し，筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは高かった。白人と日本人の薬物動態パラメータは類似していた。

C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$について，用量比例性検討を行った結果，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$ともに概ね投与量に応じた増加が認められ，メコバラミンは 25～75 mg の用量範囲において線形性を示した（2.7.2.3.4 項参照）。

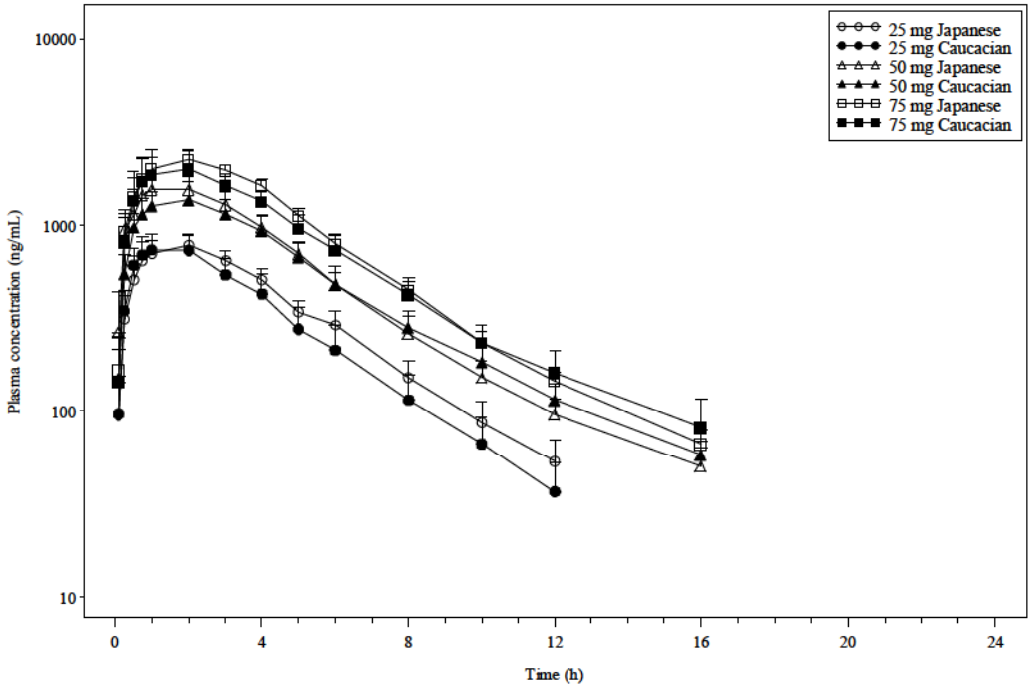


図 2.7.2-1　メコバラミン 25，50，75 mg を健康成人に単回筋肉内投与したときの平均血漿中メコバラミン濃度推移（外国 001 試験；白人及び日本人）

平均値+標準偏差を示す。各群 N=6　　（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.3.1 を引用）

表 2.7.2-4　単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ（外国 001 試験；白人及び日本人）

薬物動態パラメータ	25 mg		50 mg		75 mg	
	日本人 (N=6)	白人 (N=6)	日本人 (N=6)	白人 (N=6)	日本人 (N=6)	白人 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	834±133	796±117	1660±309	1380±321	2310±258	2020±473
t_{max} (h)	2.0 (0.8–2.0)	1.5 (1.0–3.0)	1.0 (0.8–2.0)	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–2.0)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng･h/mL)	4220±517	3600±561	8450±1080	7920±1610	12600±1090	11500±2220
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng･h/mL)	4270±531	3670±565	8450±1070	7930±1540	12600±1110	11500±2140
$t_{½}$ (h)	3.1±1.0	2.5±0.2	2.8±0.4	3.4±0.2	3.0±0.4	3.6±0.8
CL/F (L/h)	5.93±0.734	6.96±1.12	5.99±0.768	6.50±1.19	6.00±0.496	6.70±1.15
V_z/F (L)	25.6±6.25	24.8±4.60	24.8±5.43	31.6±5.87	26.2±4.02	34.2±8.78
CL_R(L/h)	5.62±0.952	4.53±0.996	5.68±1.56	6.18±1.58	5.72±0.762	7.39±3.63
$A_{e(0\text{-}72h)}$ (mg)	23.4±2.74	16.3±4.68	46.7±9.12	47.7±8.98	72.0±13.4	81.2±32.8

平均値±標準偏差を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.3.2.1 及び Table 14.2.3.6 を引用）

2.7.2.2.2.2 外国 002 試験（反復筋肉内投与，用量漸増，日本人及び白人健康成人）

日本人及び白人健康成人 36 例（日本人 18 例，白人 18 例）を対象としてメコバラミン 25 及び 50 mg を 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与した際の薬物動態について，プラセボ対照，二重盲検，無作為化，用量漸増試験により検討した。各投与量は白人及び日本人ともに各 9 例（メコバラミン 6 例，プラセボ 3 例）の被験者に投与した。

メコバラミン 25 及び 50 mg を白人及び日本人健康成人に 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示した。メコバラミンは筋肉内投与後速やかに血中へ移行し，t_{max} は投与量によらず一定で，初回（1 日目）及び反復投与後（7 日目）ともに約 1～2 時間（中央値）であった。初回及び反復投与後ともに，血漿中濃度は C_{max} に達した後，1 相性の消失推移を示し，$t_{½}$は約 3 時間であった。V_z/F は約 22～29 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。CL/F は投与量の影響を受けなかった。反復投与後の薬物動態は初回投与時と類似していた。累積係数（Rt）は約 1 で，反復投与による蓄積性は認められなかった。$A_{e(0\text{-}24h)}$は，25 mg 投与時では 15～21 mg，50 mg 投与時では 27～40 mg であり，筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは高く，投与量の約 80%が尿中に排泄されると推定された。白人と日本人の薬物動態パラメータは類似していた。メコバラミンの 25 mg と 50 mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$は，初回及び反復投与時ともに投与量に比例した（2.7.2.3.4 項参照）。

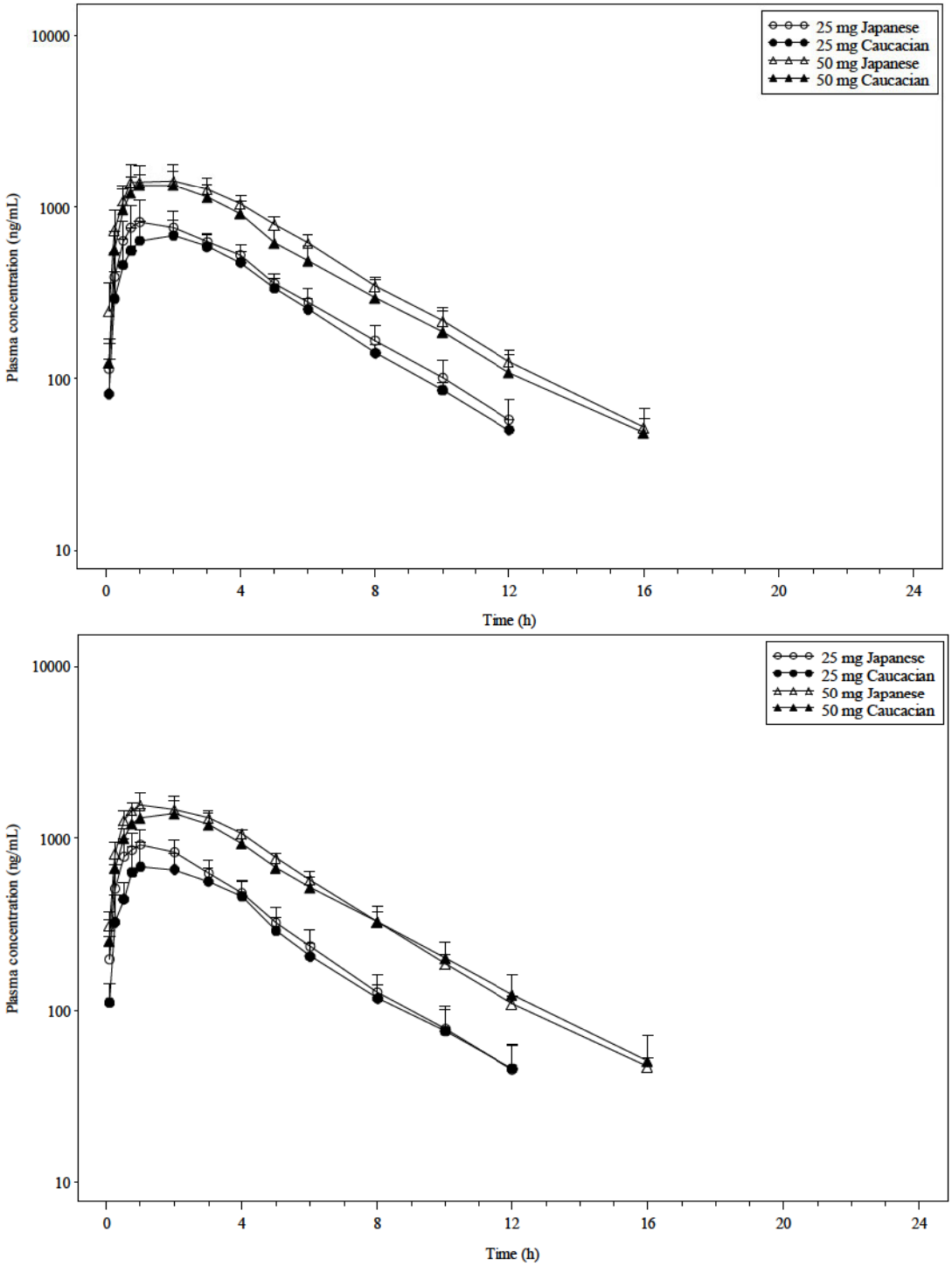


図 2.7.2-2 メコバラミン 25 及び 50 mg を健康成人に 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移（上図；Day 1，下図；Day 7）（片対数表示）（外国 002 試験；白人及び日本人）

平均値+標準偏差を示す。各群 N=6 （添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.3.1 を引用）

表 2.7.2-5 1 日 1 回 7 日間筋肉内反復投与時の薬物動態パラメータ（外国 002 試験；白人及び日本人）

	25 mg				50 mg			
	日本人（N=6）		白人（N=6）		日本人（N=6）		白人（N=6）	
	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
C_{max} (ng/mL)	847±259	934±196	701±158	722±241	1490±322	1580±257	1400±271	1390±256
t_{max} (h)	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (0.8–2.0)	1.5 (1.0–2.0)	1.5 (1.0–2.0)	1.0 (0.8–3.0)	1.0 (0.8–2.0)	1.0 (1.0–2.1)	2.0 (1.0–2.0)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng･h/mL)	4300±549		3710±621		8670±1050		7590±1180	
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng･h/mL)	4430±519	4320±519	3850±622	3660±632	8850±1040	8840±653	7760±1210	8160±1210
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng･h/mL)	4440±517		3860±623		8880±1030		7800±1220	
$t_{½}$ (h)	2.7±0.4	2.6±0.6	2.7±0.3	2.9±0.6	2.9±0.2	2.8±0.3	3.0±0.4	2.9±0.4
CL/F (L/h)	5.69±0.640	5.83±0.657	6.62±1.08	6.97±1.20	5.69±0.667	5.66±0.423	6.54±1.00	6.22±0.991
V_z/F (L)	22.0±4.70	22.4±6.87	25.7±5.10	29.1±7.72	24.3±4.10	23.2±3.40	27.8±5.42	25.7±4.40
CL_R (L/h)	4.52±1.10	3.43±0.997	5.72±1.35	4.78±2.19	4.19±1.10	3.08±1.82	5.22±0.527	4.48±0.847
$Ae_{(0\text{-}24h)}$ (mg)	19.7⊥3.68	14.5⊥3.11	21.4⊥1.81	16.5⊥5.15	37.1⊥11.2	27.3⊥15.8	40.2⊥4.99	36.1⊥6.27
$C_{ss,av}$ (ng/mL)		180±21.6		153±26.3		368±27.2		340±50.5
Rt		0.97±0.04		0.95±0.05		1.00±0.07		1.05±0.06
PTF (%)		5.19±0.99		4.68±0.89		4.28±0.45		4.11±0.52

平均値±標準偏差を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。

Rt = $AUC_{(0\text{-}24h),\ steady\ state}/AUC_{(0\text{-}inf),\ first\ dose}$

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.3.2.1，Table 14.2.3.3.1 及び Table 14.2.4.2 を引用）

2.7.2.2.2.3 薬物動態に及ぼす内因性の影響：腎機能障害患者における検討

筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象とした 763 試験の継続投与期のサブスタディとして，メコバラミン 50 mg 週 2 回筋肉内投与を長期継続している年齢 39～80 歳の ALS 患者 8 例（腎機能正常者 1 例，軽度腎機能障害患者 4 例，中等度腎機能障害患者 3 例）におけるメコバラミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。

筋萎縮に伴いクレアチニン低下を認める ALS 患者の腎機能の層別化には，血清クレアチニンにより算出するクレアチニンクリアランスや推算糸球体ろ過量（eGFR）ではなく，筋肉量の影響を受けない血清中シスタチン C 濃度で補正した糸球体ろ過量（GFRcys）を用いた（Osaki, et al., 2020）。GFRcys によって，正常（≥90 mL/min/1.73m^2），軽度腎機能障害（60-89 mL/min/1.73m^2），中等度腎機能障害（30-59 mL/min/1.73m^2）に分類した。

メコバラミン 50 mg を ALS 患者に週 2 回筋肉内投与をしたときの腎機能別のメコバラミンの

平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示した。メコバラミンは筋肉内投与後速やかに吸収され，血漿中濃度は 0.5～4.0 時間で C_{max} に達した後，1 相性の消失推移を示した。$t_{½}$は 2.39～3.48 時間と短く，腎機能の程度に依存した変化は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}8h)}$の平均値は，腎機能低下に伴い上昇したが，軽度及び中等度腎機能障害患者の推移や薬物動態パラメータの分布はほぼ重なっており，大きな違いは無いと考えられた。

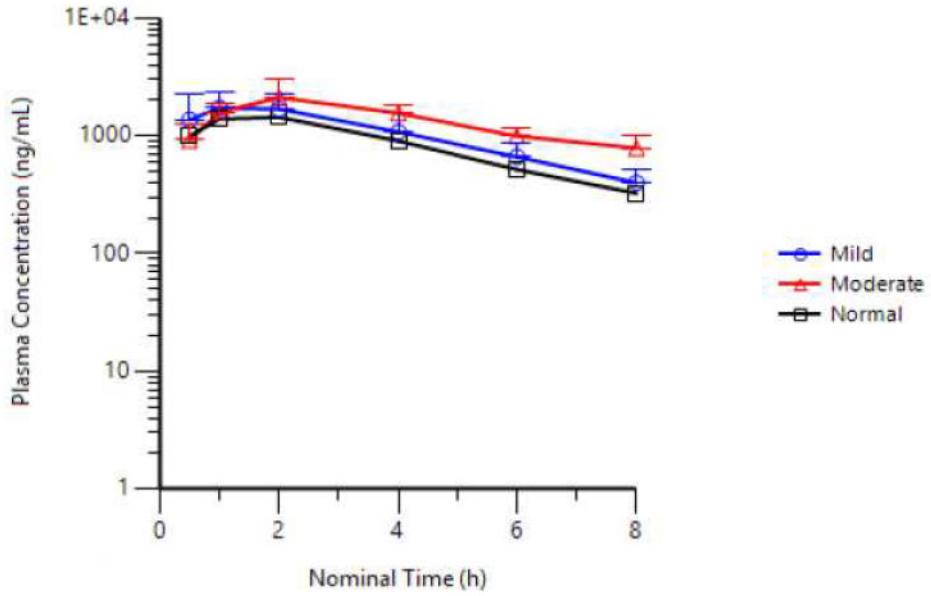


図 2.7.2-3　メコバラミン 50 mg を ALS 患者に週 2 回筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移（国内 763 試験；長期継続期／サブスタディ）

平均値+標準偏差を示す。

腎機能正常者；N=1，軽度腎機能障害患者；N=4，中等度腎機能障害患者；N=3

（添付資料 5.3.5.1.2 の 16.2.2.9［Figure 1.2］を引用）

表 2.7.2-6　メコバラミン 50 mg を ALS 患者に週 2 回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ（国内 763 試験；長期継続期／サブスタディ）

	50 mg		
	腎機能正常者（N=1）	軽度腎機能障害（N=4）	中等度腎機能障害（N=3）
C_{max} (ng/mL)	1440	1830±616	2160±879
t_{max} (h)	2.0	1.5 (0.5–2.0)	2.0 (1.0–4.0)
$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng･h/mL)	6780	8290±3170	10600±1930
$t_{½}$ (h)	2.71	2.91±0.568	3.25[a]
CL/F (L/h)	6.21	5.45±1.68	4.42[a]

平均値±標準偏差を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。

a:　n=1

（添付資料 5.3.5.1.2 の 16.2.2.9［Table 1.2］を引用）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いて実施した in vitro 試験

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（試験番号：06-083-2）。

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，検討した全ての 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（試験番号：06-327）。

ヒト培養肝細胞を用いてメコバラミンの CYP（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4）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 の mRNA 発現にほとんど影響しないことが示された（試験番号：15-514）。

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（試験番号：GE-2114-G）。

2.7.2.3.2 ヒトにおける薬物動態の特徴

2.7.2.3.2.1 吸収

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（外国 001 試験及び外国 002 試験）。

2.7.2.3.2.2 分布

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（外国 001 試験及び外国 002 試験）。

2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄

メコバラミンの投与後 0～72 時間の尿中未変化体総排泄量は投与量とほぼ同程度（外国 001 試験），0～24 時間の尿中未変化体総排泄量は投与量の約 80%（外国 002 試験）であると推定された。よって，メコバラミン投与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（外国 001 試験及び外国 002 試験）。

2.7.2.3.3 単回投与及び反復投与した際の薬物動態パラメータ

メコバラミンは単回及び反復筋肉内投与後速やかに全身循環に移行し，約 1～2 時間で C_{max} に達した後，1 相性の消失推移を示し，$t_{½}$は約 3 時間であった。同一被験者において初回投与時（1 日目）と反復投与時（7 日目）の薬物動態を比較したところ，反復投与後の薬物動態は初回投与時と類似していた。また，累積係数（Rt）は約 1 で反復投与による蓄積性は認められなかった（外国 002 試験）。

2.7.2.3.4 薬物動態の用量比例性

25～75 mg の用量範囲における薬物動態パラメータの用量比例性について検討した結果を表 2.7.2-7 に示す。いずれの検討においても C_{max} 及び AUC が用量に比例することを示唆する結果であった（外国 001 試験及び外国 002 試験）。

表 2.7.2-7 薬物動態パラメータの用量比例性を検討した結果

試験	用量（mg）	Day	パラメータ	比較 Test vs Reference	点推定値 (90%信頼区間)
外国 001 試験	25, 50, 75 mg	1	C_{max}	25 mg vs 50 mg	1.08 (0.96, 1.22)
				25 mg vs 75 mg	1.14 (1.01, 1.28)
				50 mg vs 75 mg	1.05 (0.93, 1.18)
			$AUC_{(0-t)}$	25 mg vs 50 mg	0.96 (0.86, 1.06)
				25 mg vs 75 mg	0.97 (0.88, 1.08)
				50 mg vs 75 mg	1.02 (0.92, 1.13)
外国 002 試験	25, 50 mg	1	C_{max}	25 mg vs 50 mg	1.06 (0.90, 1.25)
			$AUC_{(0-24h)}$	25 mg vs 50 mg	1.00 (0.91, 1.10)
		7	C_{max}	25 mg vs 50 mg	1.09 (0.93, 1.27)
			$AUC_{(0-24h)}$	25 mg vs 50 mg	0.93 (0.85, 1.03)

1 mg に用量補正したパラメータについて，Reference に対する Test の点推定値と信頼区間を評価した。

（評価資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.3.3，5.3.3.1.2 の Table 7）

2.7.2.3.5 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.5.1 民族間の比較

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（2.7.2.2.2.1 項及び 2.7.2.2.2.2 項参照）。

2.7.2.3.5.2 腎機能障害患者における薬物動態

健康成人を対象とした外国 001 試験及び外国 002 試験において，CL/F は約 6～7 L/h と小さく，糸球体ろ過速度（7.5 L/h）と概ね同値であることから，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，主要な消失経路は腎排泄であると考えられた。

国内 763 試験の継続投与期のサブスタディにおいて，メコバラミン 50 mg 週 2 回筋肉内投与を長期継続している ALS 患者におけるメコバラミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。腎機能正常，軽度及び中等度の腎機能障害の ALS 患者において，$t_{½}$及び CL/F は，それぞれ約 3 時間及び 4.42～6.21 L/h であり，外国 002 試験の 1 日 1 回 7 日間反復投与した健康成人の結果（約 3 時間及び 6 L/h）と大きな差はなかった。また，腎機能低下に伴い C_{max} 及び $AUC_{(0-8h)}$の平均値は上昇したが，軽度及び中等度腎機能障害患者の薬物動態パラメータの分布は腎機能正常者及び健康成人の分布とほぼ重なっており，大きな違いは無いと考えられた（図 2.7.2-4 及び図 2.7.2-5）。さらに，薬物動態を評価した ALS 患者 8 例は，継続投与期に参加している一定

期間メコバラミン 50 mg を週 2 回筋肉内投与された患者で，いずれの患者においても投与前のメコバラミン濃度は定量下限値（25 ng/mL）以下であったことから，腎機能が低下しているALS 患者においてメコバラミンが長時間体内に滞留するとは考えにくく，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ことが示された。スクリーニング時の腎機能障害別の有害事象及び副作用発現率は，全体の結果と大きく異ならなかった（2.7.4.5.1 項）。

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。

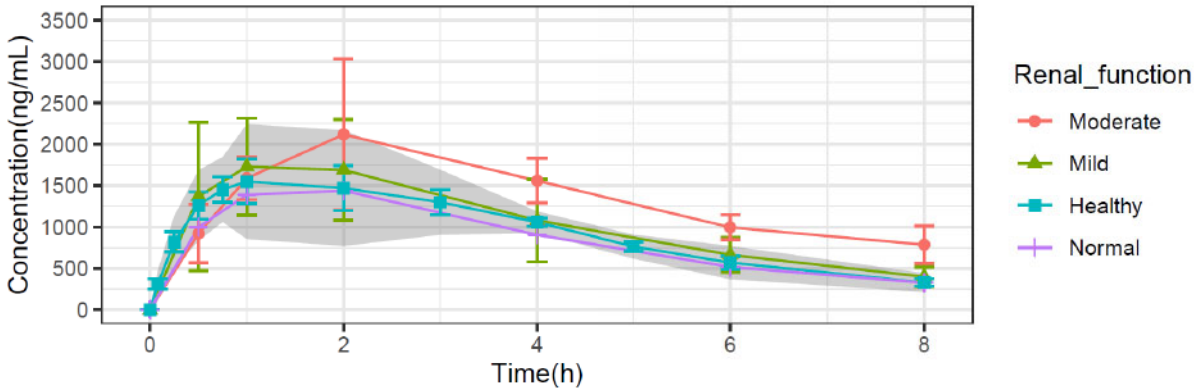


図 2.7.2-4 メコバラミン 50 mg を健康成人に 1 日 1 回 7 日間投与又は ALS 患者に週 2 回筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移の比較（外国 002 試験［日本人データ］及び国内 763 試験［長期継続期／サブスタディ］）

灰色：日本人健康成人にメコバラミン 50 mg1 日 1 回 7 日間投与時の定常状態における血漿中濃度推移の 95%予測区間

Healthy＝ 日本人健康成人（外国 002 試験，N=6）

Normal＝ 腎機能正常 ALS 患者（国内 763 試験，N=1）

Mild＝ 軽度腎機能障害 ALS 患者（国内 763 試験，N=4）

Moderate＝ 中等度腎機能障害 ALS 患者（国内 763 試験，N=3）

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.3.1，添付資料 5.3.5.1.2 の 16.2.2.9［Figure 1.2］のデータを引用）

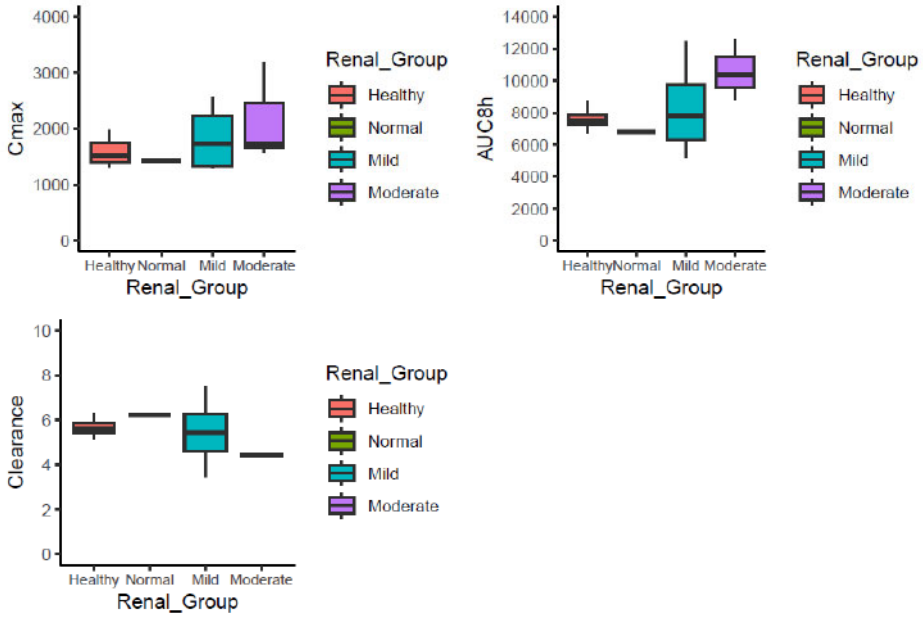


図 2.7.2-5 メコバラミン 50 mg を健康成人に 1 日 1 回 7 日間反復投与又は ALS 患者に週 2 回筋肉内投与したときのメコバラミンの薬物動態パラメータの比較（外国 002 試験［日本人データ］及び国内 763 試験［長期継続期／サブスタディ］）

AUC8h＝ 投与時から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

y 軸の単位：C_{max} = ng/mL, AUC8h = ng•h/mL, Clearance = L/h

Healthy＝ 日本人健康成人（外国 002 試験，N=6）

Normal＝ 腎機能正常 ALS 患者（国内 763 試験，N=1）

Mild＝ 軽度腎機能障害 ALS 患者（国内 763 試験，N=4）

Moderate＝ 中等度腎機能障害 ALS 患者（国内 763 試験，N=3；ただし，Clearance は n=1）

（添付資料 5.3.3.1.2 の Listing 16.2.5.2.2，添付資料 5.3.5.1.2 の 16.2.2.9［Table 1.2］のデータを引用）

2.7.2.3.6 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

該当せず。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず。

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 臨床薬理試験概要

試験の種類	試験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
外国第 1 相 単回投与試験 （外国 001 試験）	E0302-E044-001	5.3.3.1.1	忍容性，安全性及び薬物動態	無作為化，用量漸増，プラセボ対照，二重盲検	プラセボ又はメコバラミン 25, 50, 75 mg 単回筋肉内投与	48	健康成人	単回	完了 完全な報告書
外国第 1 相 反復投与試験 （外国 002 試験）	E0302-E044-002	5.3.3.1.2	忍容性，安全性及び薬物動態	無作為化，用量漸増，プラセボ対照，二重盲検	プラセボ又はメコバラミン 25, 50 mg 反復筋肉内投与	36	健康成人	反復（7 日間）	完了 完全な報告書
国内 763 試験 継続投与期のサブスタディ	E0302-TOK-763	5.3.5.1.2	腎機能障害患者における薬物動態	-	メコバラミン 50 mg 週 2 回筋肉内投与	8[b]	ALS 患者	反復（長期継続）	完了 完全な報告書

ALS = 筋萎縮性側索硬化症
a: 治験薬が投与された被験者数
b: サブスタディで評価された被験者数

2.7.2.5.2 メコバラミンの薬物動態パラメーター一覧

試験番号 (定量下限値)	投与量 (mg)	投与方法 a/対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ b (ng•h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	CL_R (L/h)	$A_{e(0-t)}$ c (mg)	$C_{ss,av}$ (ng/mL)	Rt
外国 001 試験 (25 ng/mL)	25 (N=6)	単回/日本人	834 (133)	2.0 (0.8, 2.0)	4220 (517)	4270 (531)	3.1 (1.0)	5.93 (0.734)	25.6 (6.25)	5.62 (0.952)	23.4 (2.74)	NA	NA
	50 (N=6)	単回/日本人	1660 (309)	1.0 (0.8, 2.0)	8450 (1080)	8450 (1070)	2.8 (0.4)	5.99 (0.768)	24.8 (5.43)	5.68 (1.56)	46.7 (9.12)	NA	NA
	75 (N=6)	単回/日本人	2310 (258)	2.0 (1.0, 2.0)	12600 (1090)	12600 (1110)	3.0 (0.4)	6.00 (0.496)	26.2 (4.02)	5.72 (0.762)	72.0 (13.4)	NA	NA
	25 (N=6)	単回/白人	796 (117)	1.5 (1.0, 3.0)	3600 (561)	3670 (565)	2.5 (0.2)	6.96 (1.12)	24.8 (4.60)	4.53 (0.996)	16.3 (4.68)	NA	NA
	50 (N=6)	単回/白人	1380 (321)	2.0 (1.0, 2.0)	7920 (1610)	7930 (1540)	3.4 (0.2)	6.50 (1.19)	31.6 (5.87)	6.18 (1.58)	47.7 (8.98)	NA	NA
	75 (N=6)	単回/白人	2020 (473)	2.0 (1.0, 2.0)	11500 (2220)	11500 (2140)	3.6 (0.8)	6.70 (1.15)	34.2 (8.78)	7.39 (3.63)	81.2 (32.8)	NA	NA
外国 002 試験 (25 ng/mL)	25 (N=6)	1 日目/日本人	847 (259)	1.0 (1.0, 2.0)	4300 (549)	4440 (517)	2.7 (0.4)	5.69 (0.640)	22.0 (4.70)	4.52 (1.10)	19.7 (3.68)	NA	NA
	25 (N=6)	7 日目/日本人	934 (196)	1.0 (0.8, 2.0)	4320 (519)	NA	2.6 (0.6)	5.83 (0.657)	22.4 (6.87)	3.43 (0.997)	14.5 (3.11)	180 (21.6)	0.97 (0.04)
	50 (N=6)	1 日目/日本人	1490 (322)	1.0 (0.8, 3.0)	8670 (1050)	8880 (1030)	2.9 (0.2)	5.69 (0.667)	24.3 (4.10)	4.19 (1.10)	37.1 (11.2)	NA	NA
	50 (N=6)	7 日目/日本人	1580 (257)	1.0 (0.8, 2.0)	8840 (653)	NA	2.8 (0.3)	5.66 (0.423)	23.2 (3.40)	3.08 (1.82)	27.3 (15.8)	368 (27.2)	1.00 (0.07)
	25 (N=6)	1 日目/白人	701 (158)	1.5 (1.0, 2.0)	3710 (621)	3860 (623)	2.7 (0.3)	6.62 (1.08)	25.7 (5.10)	5.72 (1.35)	21.4 (1.81)	NA	NA
	25 (N=6)	7 日目/白人	722 (241)	1.5 (1.0, 2.0)	3660 (632)	NA	2.9 (0.6)	6.97 (1.20)	29.1 (7.72)	4.78 (2.19)	16.5 (5.15)	153 (26.3)	0.95 (0.05)
	50 (N=6)	1 日目/白人	1400 (271)	1.0 (1.0, 2.1)	7590 (1180)	7800 (1220)	3.0 (0.4)	6.54 (1.00)	27.8 (5.42)	5.22 (0.527)	40.2 (4.99)	NA	NA
	50 (N=6)	7 日目/白人	1390 (256)	2.0 (1.0, 2.0)	8160 (1210)	NA	2.9 (0.4)	6.22 (0.991)	25.7 (4.40)	4.48 (0.847)	36.1 (6.27)	340 (50.5)	1.05 (0.06)
国内 763 試験 (25 ng/mL)	50 (N=1)	週 2 回長期投与/ 腎機能正常 ALS 患者	1440	2.0	6780 d	NA	2.71	6.21	NA	NA	NA	NA	NA
	50 (N=4)	週 2 回長期投与/ 軽度腎機能障害 ALS 患者	1830 (616)	1.5 (0.5, 2.0)	8290 d (3170)	NA	2.91 (0.6)	5.45 (1.68)	NA	NA	NA	NA	NA
	50 (N=3)	週 2 回長期投与/ 中等度腎機能障害 ALS 患者	2160 (879)	2.0 (1.0, 4.0)	10600 d (1930)	NA	3.25 e	4.42 e	NA	NA	NA	NA	NA

NA = 該当せず，ALS = 筋萎縮性側索硬化症

C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，$t_{½}$，CL/F，V_z/F，CL_R，A_e，$C_{ss,av}$及び Rt は上段に平均値，下段括弧内に標準偏差を示す。

t_{max} は上段に中央値，下段括弧内に最小値，最大値を示す。

a: 筋肉内投与; b: 反復の場合は，$AUC_{(0-24h)}$; c: 外国 001 試験は $A_{e(0-72h)}$，外国 002 試験は $A_{e(0-24h)}$; d: $AUC_{(0-8h)}$; e: n = 1.

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 治験デザイン 4
2.7.3.1.2 有効性の評価項目 6
2.7.3.1.3 投与量及び投与方法 8
2.7.3.1.4 個々の試験方法 11
2.7.3.1.4.1 国内 763 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験，医師主導治験） 11
2.7.3.1.4.2 国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験） 12
2.7.3.1.4.3 国内 762 試験（継続投与オープン試験） 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 国内 763 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験，医師主導治験） 13
2.7.3.2.1.1 ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量（主要評価項目－主解析及び副次解析） 13
2.7.3.2.1.2 ALSFRS-R 合計点数の要約統計量（主要評価項目－副次解析） 15
2.7.3.2.1.3 ALSFRS-R 合計点数の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の該当例を対象とした部分集団の要約統計量（主要評価項目－補足的解析） 16
2.7.3.2.1.4 ALSFRS-R 球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能の要約統計量（主要評価項目－補足的解析） 16
2.7.3.2.1.5 ALSFRS-R 合計点数の推移（主要評価項目－全期間［治療期及び継続投与期］） 16
2.7.3.2.1.6 イベント発生までの期間（副次評価項目－治療期並びに全期間［治療期及び継続投与期］） 16
2.7.3.2.1.7 %FVC（副次評価項目－治療期） 17
2.7.3.2.1.8 血中ホモシステイン濃度（副次評価項目－治療期） 19
2.7.3.2.1.9 MMT 合計点数（副次評価項目－治療期） 19
2.7.3.2.1.10 握力検査（副次評価項目－治療期） 20
2.7.3.2.1.11 Norris スケール合計点数（副次評価項目－治療期） 20
2.7.3.2.1.12 ALSAQ-40 合計点数（副次評価項目－治療期） 21
2.7.3.2.2 国内 761 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験） 22
2.7.3.2.2.1 イベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（主要評価項目－主解析） 22
2.7.3.2.2.2 イベント発生までの期間（主要評価項目－副次解析） 23
2.7.3.2.2.3 ALSFRS-R（主要評価項目－副次解析） 24
2.7.3.2.2.4 %FVC（副次評価項目） 26
2.7.3.2.2.5 MMT（副次評価項目） 27
2.7.3.2.2.6 握力検査（副次評価項目） 28
2.7.3.2.2.7 Norris スケール（副次評価項目） 29
2.7.3.2.2.8 ALSAQ-40（副次評価項目） 29
2.7.3.2.2.9 睡眠中 SpO_2（副次評価項目） 30
2.7.3.2.3 国内 761 試験（追加解析） 30
2.7.3.2.3.1 発症から治験開始日までの期間に基づく部分集団解析：主要評価項目 31
2.7.3.2.3.2 発症から治験開始日までの期間に基づく部分集団解析：副次評価項目 35
2.7.3.2.4 国内 762 試験（継続投与オープン試験） 37
2.7.3.2.4.1 生存期間 37

2.7.3.2.4.2 イベント発生までの期間 38
2.7.3.2.4.3 ALSFRS-R 39
2.7.3.2.4.4 %FVC 40
2.7.3.2.5 その他の試験（臨床研究 3 試験） 40
2.7.3.2.5.1 ALS 患者の CMAP に対する高用量メコバラミンの効果（短期効果–1） 40
2.7.3.2.5.2 ALS 患者の筋力に対する高用量メコバラミンの効果（短期効果–2） 41
2.7.3.2.5.3 ALS 患者対する高用量メコバラミンの効果（長期効果） 41
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.3.3.1 試験対象集団 43
2.7.3.3.1.1 疾患の特性 43
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 45
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 56
2.7.3.3.1.4 治験薬の投与状況 58
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 59
2.7.3.3.2.1 ALSFRS-R 合計点数 60
2.7.3.3.2.2 ALSFRS-R 3 機能群別合計点数 66
2.7.3.3.2.3 イベント発生までの期間 68
2.7.3.3.2.4 %FVC 72
2.7.3.3.2.5 血中ホモシステイン濃度 73
2.7.3.3.2.6 MMT 74
2.7.3.3.2.7 握力 75
2.7.3.3.2.8 Norris スケール 77
2.7.3.3.2.9 ALSAQ-40 78
2.7.3.3.2.10 全試験を通しての有効性の結果の結論 79
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 80
2.7.3.3.3.1 治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（国内 763 試験） 81
2.7.3.3.3.2 最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（国内 761 試験，国内 762 試験） 83
2.7.3.3.3.3 イベント発生までの期間（国内 761 試験） 85
2.7.3.3.3.4 生存期間（国内 762 試験） 87
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 88
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 90
2.7.3.5.1 ALSFRS-R（国内 761 試験） 90
2.7.3.5.2 イベント発生までの期間（国内 761 試験及び国内 762 試験の統合解析） 91
2.7.3.6 付録 92

臨床的有効性の略号一覧表

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）
ADL	activities of daily living	日常生活動作
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
ANOVA	analysis of variance	分散分析
BMI	body mass index	体格指数
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
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
ID	identification	
LOCF	last observation carried forward	
LS Mean	least square mean	最小二乗平均
MMRM	mixed-effects model repeated measures	混合効果モデルによる反復測定データ解析法
MMT	manual muscle testing	徒手筋力テスト
MRC	Medical Research Council	
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QOL	quality of life	生活の質
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
WFN	World Federation of Neurology	世界神経学会

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

メコバラミン（以下，本薬）の筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する有効性は，国内 763 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験，医師主導治験），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）の結果に基づいて評価した。国内 763 試験については，特記しない限り，原則として治療期（16 週間）の結果を示し，国内 762 試験については，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。

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　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（GCP 違反例 3 例を除外）
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。

国内 761 試験は，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よる臨床研究の結果に基づいて計画した。臨床研究 3 試験の結果を 2.7.3.2.5 項に示した。

2.7.3.1.1 治験デザイン

国内 763 試験の治験デザインを図 2.7.3-1 に示した。

国内 763 試験は，ALS 患者を対象とした多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間二重盲検比較試験であり，徳島大学病院　脳神経内科の和泉唯信医師を治験調整医師の代表者として実施された医師主導治験である。12 週間の観察期（無投与）終了後，適格性が確認された被験者について，動的割付けによりプラセボ群，50 mg 群に割り付け，治療期登録例とした。なお，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。

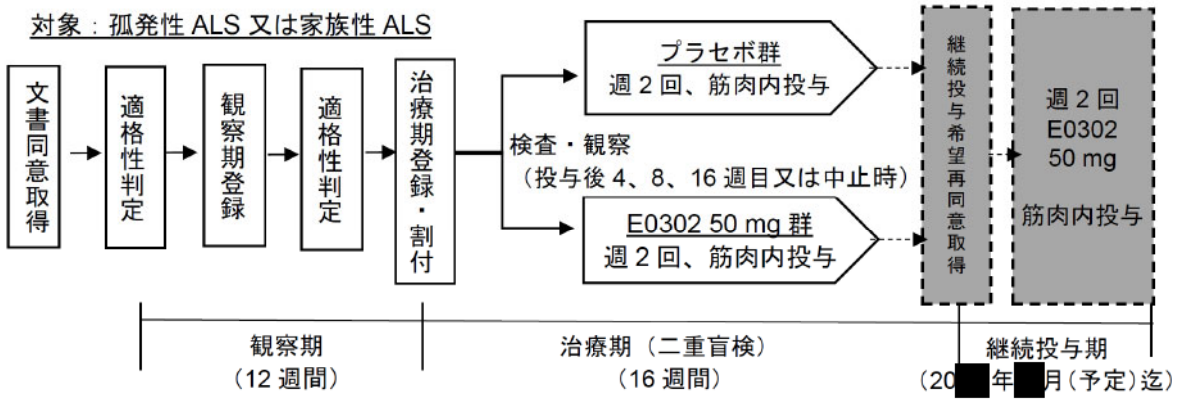


図 2.7.3-1 治験デザイン（国内 763 試験）

国内 761 試験及び国内 762 試験の治験デザインを図 2.7.3-2 に示した。

国内 761 試験は，ALS 患者を対象とした多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間二重盲検比較試験である。12 週間の観察期（無投与）終了後，適格性が確認された被験者について，動的割付けによりプラセボ群，25 mg 群，50 mg 群に割り付け，治療期登録例とした。なお，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），リルゾール併用（なし，あり），ALSFRS-R の観察期終了時の合計点数（37 点以下，38～42 点，43 点以上）及び観察期 ALSFRAS-R 変化量（1 点，2 点，3 点）を割付調整因子とした。治験依頼者は治療期登録日から 2 週間以内に治験薬を搬入し，182 週間の治療期を実施した（ただし，イベントが発生した場合には，その時点で投与完了とした）。

国内 762 試験は，国内 761 試験を完了した ALS 患者（治療期完了例又はイベント発生による完了例）を対象とした多施設共同，オープン試験である。国内 762 試験に被験者を登録するためには，登録時までに当該被験者の国内 761 試験の症例報告書を治験依頼者に対して提出することとした。また，当該被験者の国内 762 試験への登録は，国内 761 試験完了時の検査から 8 週間以内に行うこととした。

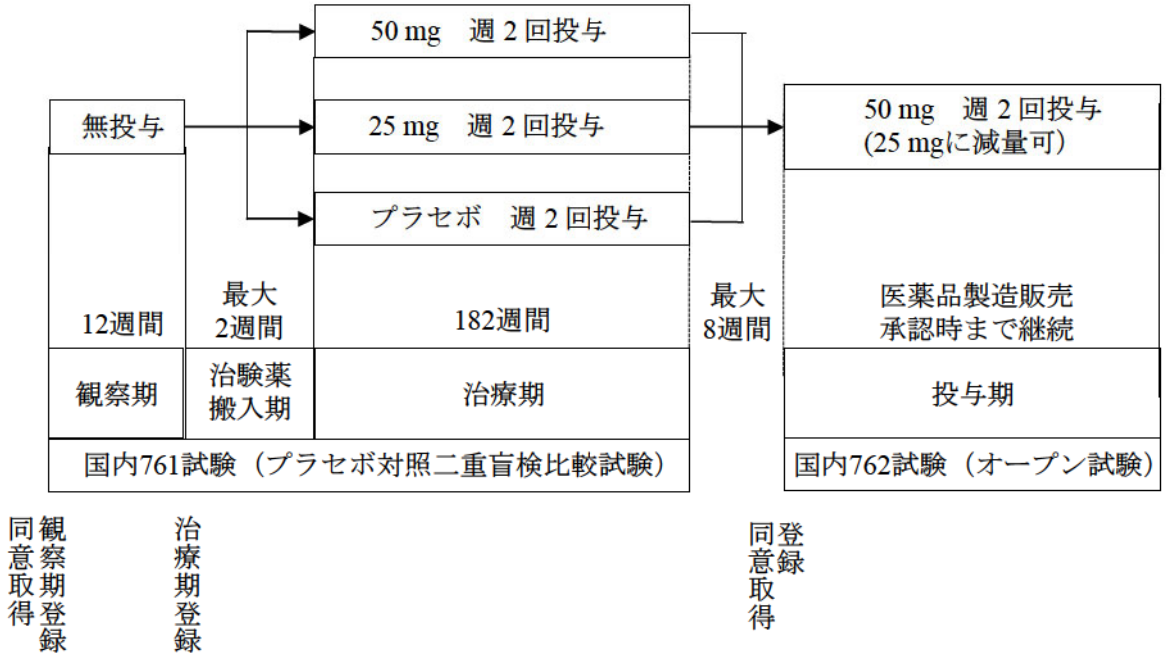


図 2.7.3-2 治験デザイン（国内 761 試験及び国内 762 試験）

2.7.3.1.2 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）とした。ALSFRS-R は，ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているか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ものである（Brooks BR, et al., 1996）。ALS を対象とした臨床試験では，主要評価項目として ALSFRS-R が用いられており（McElhiney M, et.al., 2014），US の Food and Drug Administration 並びに European Medicines Agency 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（FDA, 2019；EMA, 2015）。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，ALSFRS-R 合計点数の変化量を主要評価項目に設定した。

また，国内 763 試験における副次評価項目は，割付日からイベント（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，%FVC，血中ホモシステイン濃度，MMT 合計点数，握力検査，Norris スケール，ALSAQ-40 とした。

国内 761 試験における有効性の主要評価項目は，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日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）とした。

ALS は致死的な疾患であり，世界神経学会（WFN）のガイドラインには「筋力の変化，生存期間は最も有益な主要評価項目である」と記載されている。「生存期間」については，従来の ALS を対象とした臨床試験では，死亡又は気管切開等のイベントが発生するまでの期間として評価されてきた。しかし，国内 761 試験計画時点において，ALS 患者の生命維持装置の一つとして非侵襲的呼吸補助装置が普及してきていたことから，死亡及び侵襲的呼吸補助装置の装着に加え，終日（22 時間以上）非侵襲的呼吸補助装置の装着もイベントに含めることとし，イベント発生までの期間を主要評価項目の 1 つとした。

また，国内761試験における副次評価項目は，%予想努力性肺活量（%FVC），徒手筋力テスト（MMT），握力検査，Norris スケール，ALS assessment questionnaire-40（ALSAQ-40）及び睡眠中 SpO_2 とした。
国内762試験における有効性評価項目は，生存期間，イベント発生までの期間，ALSFRS-R 及び%FVC とした。

有効性の評価項目の定義を表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2　有効性の評価項目の定義（国内763試験，国内761試験及び国内762試験）

評価項目	定義
日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）	ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているか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（大橋靖雄，ほか，2001）。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。球機能（3項目；合計0～12 点），四肢の運動機能（6 項目；合計 0～24 点），呼吸機能（3 項目；合計 0～12 点）の合計 12 項目からなり，それぞれ 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価した。合計点数の範囲は 0～48 点。
イベント発生までの期間	非侵襲的呼吸補助装置の 22 時間以上の装着（終日装着）が開始された日，侵襲的呼吸補助装置の装着が開始された日又は死亡日までの期間。 国内 761 試験では治療期登録時点，国内 762 試験では治験登録時点，国内 763 試験では割付日を起点とした。
%FVC	FVC（努力性肺活量）は，最大量の吸気を行った後に強制的に呼出する空気の最大量。%FVC は，年齢や体重に基づいて算出した予想努力性肺活量に対する FVC の割合。測定位は，立位，座位のいずれでもよいが，可能な限り同一被験者に関して同一の測定位にて計測することとした。
血中ホモシステイン濃度（国内 763 試験のみ）	ホモシステインは多様な神経毒性機序が想定され ALS の病態への関与が示唆されている（Zoccolella S, et al., 2010）。本薬の作用機序を検討するために血中ホモシステイン濃度を測定することとした。
MMT（国内 762 試験を除く）	「MMT 検査票」に基づき，MRC スコアを用いて頸部前屈，肩関節外転（左右），肘関節屈曲（左右），手関節背屈（左右），股関節屈曲（左右），足関節背屈（左右）の合計 11 筋の筋力をそれぞれ 0［筋の収縮なし］～5［正常］の 6 段階で評価した（Brinkmann JR, et al., 1997）。合計点数の範囲は 0～55 点。
握力検査（国内 762 試験を除く）	握力計を用い，原則として左右交互に 2 回ずつ測定して，左右の各最高値を評価に用いた。
Norris スケール（国内 762 試験を除く）	四肢症状尺度（21 項目），球症状尺度（13 項目）の合計 34 項目を 0（機能全廃）～3（正常）の 4 段階で評価した（小田英世，ほか，1996）。合計点数の範囲は 0～102 点。
ALSAQ-40（国内 762 試験を除く）	ALS の QOL 尺度である。「ALSAQ-40 アンケート用紙」に基づいて，被験者又は介護者が 40 項目についてそれぞれ 1～5 の 5 段階で回答した（山口拓洋，ほか，2004）。合計点数の範囲は 40～200 点［低い方が良好］。
睡眠中 SpO_2（国内 761 試験のみ）	パルスオキシメーターで測定した動脈血酸素飽和度。就寝前 30 分程度から起床時までの SpO_2 を PULSOX-300i（コニカミノルタ製）を用いて自宅にて測定した。
生存期間（国内 762 試験のみ）	治験登録時点から死亡日までの期間。

本薬の製剤は原薬に起因する赤色を呈する。本薬及びその代謝物は尿中に排泄されるため，本薬の製剤を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。そこで，国内761試験及び国内 763 試験では，盲検性を確保するため，実施医療機関において有効性評価，ALSFRS-R 評価，安全性評価及び治験薬投与を原則として別々の担当者が実施することとした。

有効性評価者

有効性評価者は，副次評価項目（%FVC，MMT，握力検査，Norris スケール，ALSAQ-40，睡眠中 SpO_2［国内 761 試験のみ］）の結果を評価するとともに，イベント発生日を確定した。

有効性評価者は，以下の全てを満たす者とした。

- 治験責任医師又は治験分担医師
- 神経内科医（神経内科医以外でも ALS 治療経験が豊富であれば所属診療科を問わない）
- 安全性評価者以外の医師
- 治験薬投与者以外の医師

ALSFRS-R 評価者

ALSFRS-R 評価者は，以下の全てを満たす者とし，主要評価項目の ALSFRS-R について評価した。

- 原則として，治験薬投与者以外の看護師（国内 763 試験では，治験薬投与者以外の治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者の医師又は看護師）。ただし，有効性評価者の医師が実施することも可能。
- 研修用資材を用いて事前に学習を行うこと。

2.7.3.1.3 投与量及び投与方法

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験における投与量及び投与方法を表 2.7.3-3 に示した。

国内 763 試験では，二重盲検下で本薬 50 mg 又はプラセボを治験薬投与者が週 2 回筋肉内投与した。減量及び増量は不可とし，治療期では直前の投与日から 14 日間まで休薬可能とした。治療期の投与期間は 16 週間であった。

国内 761 試験では，二重盲検下で本薬 25 mg，50 mg 又はプラセボを治験薬投与者が週 2 回筋肉内投与した。減量及び増量は不可とし，直前の投与日から 28 日間まで休薬可能とした。投与期間は 182 週間であった。

国内 762 試験では，本薬 50 mg を治験薬投与者が週 2 回筋肉内投与した。また，治験責任医師等の判断で適宜 25 mg に減量可能とし，直前の投与日から 28 日間まで休薬可能とした。投与期間は治験中止基準に該当する場合を除き，医薬品製造販売承認時まで投与を行うこととした。

表 2.7.3-3　投与量及び投与方法（国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験）

項目	国内 763 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）	国内 761 試験 （プラセボ対照二重盲検比較試験）	国内 762 試験 （継続投与オープン試験）
投与量	治療期：メコバラミン 50 mg 又はプラセボ（2 バイアル/回）。 継続投与期：メコバラミン 50 mg（2 バイアル/回）	メコバラミン 25 mg，50 mg 又はプラセボ（2 バイアル/回）。	メコバラミン 50 mg（2 バイアル/回）。25 mg（1 バイアル/回）に減量可。
投与方法	週 2 回筋肉内投与。 投与間隔は少なくとも 1 日以上空けることとした。 投与部位は原則として大腿部前面，大腿部側面，三角筋又は大臀筋（又は中臀筋）とした。 原則として，同一部位への反復注射は避けることとした。	週 2 回筋肉内投与。 投与間隔は少なくとも 1 日以上空けることとした。 投与部位は原則として大腿の前面又は側面とするが，被験者の状態によっては三角筋あるいは大臀筋（又は中臀筋）への投与も可能とした。 原則として同一筋肉に注射するが，同一部位への反復注射は避けることとした。	週 2 回筋肉内投与。 投与間隔は少なくとも 1 日以上空けることとした。 投与部位は原則として大腿の前面又は側面とするが，被験者の状態によっては三角筋あるいは大臀筋（又は中臀筋）への投与も可能とした。 原則として同一筋肉に注射するが，同一部位への反復注射は避けることとした。
治験薬 投与者	以下の全てを満たす者とした。 治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者 有効性評価者，ALSFRS-R 評価者，安全性評価者以外の医師又は看護師 （院内で投与する場合）院内で治験薬の投与を適切に行うとともに，「院内用 E0302 投与記録票」を作成し，安全性評価者に報告することが可能な者 （院外で投与する場合）被験者宅又は近隣の医療機関において治験薬の投与を適切に行うとともに，「院外用 E0302 投与記録票」を作成し，安全性評価者に報告することが可能な者 継続投与期に移行した被験者については，治験薬投与者として指名を受けた者に加え，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る被験者宅での治験薬投与（自己投与）も可能とした。	以下の全てを満たす者とした。 治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者 有効性評価者，ALSFRS-R 評価者，安全性評価者以外の医師又は看護師 （外来受診時に投与する場合）外来受診時に治験薬の投与を適切に行うとともに，「院内用 E0302 投与記録票」を作成し，安全性評価者に報告することが可能な者 （在宅で投与する場合）被験者宅を訪問し，被験者宅において治験薬の投与を適切に行うとともに，「在宅用 E0302 投与記録票」を作成し，安全性評価者に報告することが可能な者	以下の全てを満たす者とした。 治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者 （外来受診時に投与する場合）外来受診時に治験薬の投与を適切に行うとともに，「院内用 E0302 長期投与試験投与記録票」を作成し，治験責任医師等に報告することが可能な者。 （在宅で投与する場合）被験者宅を訪問し，被験者宅において治験薬の投与を適切に行うとともに，「在宅用 E0302 長期投与試験投与記録票」を作成し，治験責任医師等に報告することが可能な者。