市販直後調査
2024年11月～2025年5月

2024年11月改訂（第2版）　　日本標準商品分類番号 87119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

筋萎縮性側索硬化症用剤
メコバラミン製剤

ロゼバラミン®筋注用25mg

Rozebalamin® for Injection

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 メコバラミン 28.75mg含有
一般名	和名：メコバラミン（JAN） 洋名：Mecobalamin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2024年11月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社　hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497　FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2024年11月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき作成した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008 以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 2
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
（1）承認条件 …… 3
（2）流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMP の概要 …… 3

Ⅱ．名称に関する項目
1. 販売名 …… 4
（1）和名 …… 4
（2）洋名 …… 4
（3）名称の由来 …… 4
2. 一般名 …… 4
（1）和名（命名法） …… 4
（2）洋名（命名法） …… 4
（3）ステム …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 5
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5

Ⅲ．有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 6
（1）外観・性状 …… 6
（2）溶解性 …… 6
（3）吸湿性 …… 6
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 6
（5）酸塩基解離定数 …… 6
（6）分配係数 …… 6
（7）その他の主な示性値 …… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 7

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形 …… 8
（1）剤形の区別 …… 8
（2）製剤の外観及び性状 …… 8
（3）識別コード …… 8
（4）製剤の物性 …… 8
（5）その他 …… 8
2. 製剤の組成 …… 8
（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 8
（2）電解質等の濃度 …… 8
（3）熱量 …… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
9. 溶出性 …… 9
10. 容器・包装 …… 10
（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 10
（2）包装 …… 10
（3）予備容量 …… 10
（4）容器の材質 …… 10
11. 別途提供される資材類 …… 10
12. その他 …… 10

Ⅴ．治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 11
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 11
3. 用法及び用量 …… 11
（1）用法及び用量の解説 …… 11
（2）用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 11
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 12
5. 臨床成績 …… 13
（1）臨床データパッケージ …… 13
（2）臨床薬理試験 …… 14
（3）用量反応探索試験 …… 14
（4）検証的試験 …… 15
1）有効性検証試験 …… 15
2）安全性試験 …… 35
（5）患者・病態別試験 …… 35
（6）治療的使用 …… 35
1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 …… 35
2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 …… 35
（7）その他 …… 35

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 36
2. 薬理作用 …… 36
（1）作用部位・作用機序 …… 36
（2）薬効を裏付ける試験成績 …… 37
（3）作用発現時間・持続時間 …… 41

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 42
（1）治療上有効な血中濃度 …… 42
（2）臨床試験で確認された血中濃度 …… 42
（3）中毒域 …… 44
（4）食事・併用薬の影響 …… 44
2. 薬物速度論的パラメータ …… 44
（1）解析方法 …… 44
（2）吸収速度定数 …… 44
（3）消失速度定数 …… 44
（4）クリアランス …… 44
（5）分布容積 …… 44

(6) その他……44
3. 母集団（ポピュレーション）解析……44
(1) 解析方法……44
(2) パラメータ変動要因……44
4. 吸収……45
5. 分布……45
(1) 血液－脳関門通過性……45
(2) 血液－胎盤関門通過性……45
(3) 乳汁への移行性……45
(4) 髄液への移行性……45
(5) その他の組織への移行性……45
(6) 血漿蛋白結合率……46
6. 代謝……46
(1) 代謝部位及び代謝経路……46
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率……46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合……46
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……46
7. 排泄……46
(1) 排泄部位及び経路……46
(2) 排泄率……46
(3) 排泄速度……46
8. トランスポーターに関する情報……47
9. 透析等による除去率……47
10. 特定の背景を有する患者……47
(1) 腎機能障害患者……47
11. その他……47

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 警告内容とその理由……48
2. 禁忌内容とその理由……48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……48
5. 重要な基本的注意とその理由……48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……49
(1) 合併症・既往歴等のある患者……49
(2) 腎機能障害患者……49
(3) 肝機能障害患者……49
(4) 生殖能を有する者……49
(5) 妊婦……49
(6) 授乳婦……49
(7) 小児等……49
(8) 高齢者……49
7. 相互作用……49
(1) 併用禁忌とその理由……49
(2) 併用注意とその理由……49
8. 副作用……49
(1) 重大な副作用と初期症状……50
(2) その他の副作用……50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……50
10. 過量投与……50
11. 適用上の注意……51
12. その他の注意……51
(1) 臨床使用に基づく情報……51
(2) 非臨床試験に基づく情報……51

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験……52
(1) 薬効薬理試験……52
(2) 安全性薬理試験……52
(3) その他の薬理試験……52
2. 毒性試験……53
(1) 単回投与毒性試験……53
(2) 反復投与毒性試験……53
(3) 遺伝毒性試験……53
(4) がん原性試験……53
(5) 生殖発生毒性試験……53
(6) 局所刺激性試験……54
(7) その他の特殊毒性……54

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分……55
2. 有効期間……55
3. 包装状態での貯法……55
4. 取扱い上の注意……55
5. 患者向け資材……55
6. 同一成分・同効薬……55
7. 国際誕生年月日……55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……56
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……56
11. 再審査期間……56
12. 投薬期間制限に関する情報……56
13. 各種コード……56
14. 保険給付上の注意……56

Ⅺ. 文献
1. 引用文献……57
2. その他の参考文献……58

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況……59
2. 海外における臨床支援情報……59

ⅩⅢ. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……60
(1) 粉砕……60
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……60
2. その他の関連資料……60

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（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
APD	action potential duration	活動電位持続時間
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	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
$AUC_{(0\text{-}x)}$	area under the concentration-time curve from zero time to x hours	投与時からx時間までの血漿中濃度-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（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
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
eq.	equivalent	当量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	functional observational battery	改良型機能観察総合評価
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
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒトether-à-go-go関連遺伝子
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
iPS細胞	induced pluripotent stem cell	人工多能性幹細胞
LS	least squares	最小二乗
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
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
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NSC-34	Mouse Motor Neuron-Like Hybrid Cell Line	マウス運動神経と神経芽細胞腫のハイブリッド細胞株
NSC-34D	differentiated form of a motor NSC-34 cell line	分化したNSC-34
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
PT	preferred term	MedDRA（ICH国際医薬用語集）の基本語
Rt	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	最高濃度到達時間
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
Tg	transgenic	トランスジェニック
SAM	S-adenosylmethionine	S-アデノシルメチオニン
SOC	system organ class	MedDRA（ICH国際医薬用語集）の器官別大分類
SOD1	superoxide dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ1

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

メコバラミンは活性型ビタミンB_{12}の一種である。当社において合成・開発され、1972年に注射剤を、1978年に内服剤を発売した。現在、医療用医薬品として、メチコバール注射液500μg（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治療剤）、メチコバール錠250μg・同500μg・同細粒0.1％（末梢神経障害治療剤）が販売されている。

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が良好である。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。

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、神経難病である筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）患者に対する高用量メコバラミンの臨床研究が実施された。メコバラミンの既承認用量（1回500μg）の50～100倍量である1回25～50mgのメコバラミン（シグマ社製）の筋肉内投与による短期及び長期試験の成績が報告され、高用量のメコバラミンがALS患者に対して臨床効果を示す可能性が示唆された。

このような臨床研究結果を受け、当社は高用量のメコバラミンがALS治療において有用な治療法の一つとなる可能性があると考え、臨床開発に着手した。

臨床第Ⅰ相試験（外国001、外国002試験）実施後、発症から3年以内の孤発性又は家族性ALS患者を対象に、メコバラミンの有効性及び安全性の検討を目的とした治療期182週の国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（国内761試験）を実施した。本試験において、本剤25mg、50mgは、主要有効性評価項目であるイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間及び改訂ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）のベースラインから最終時（182週時）までの変化量において、プラセボに対する優越性を示すことはできなかったもののプラセボを上回る効果が認められた。病態進行が緩徐であったと予想される群を除いた「ALS発症から治験開始日まで12ヵ月以下の患者集団」においては、イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められ、プラセボ群と比較して本剤50mg群及び本剤群（25mg群及び50mg群の合計）のイベント発生までの期間の有意な延長を認めた。さらに、ALSFRS-R合計点数の低下の抑制にも用量反応性（単調及び飽和）を認め、プラセボ群と比較して本剤50mg群及び本剤群（25mg群及び50mg群の合計）の最終時におけるALSFRS-R合計点数の低下の有意な抑制が認められた。

さらに、国内761試験の完了例を対象とした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に実施した国内第Ⅲ相長期投与試験（国内762試験）において、長期間に筋肉内投与した際の忍容性が示された。

当社はこれらの結果をもとに承認申請を行ったが、PMDAより追加の検証試験の実施が必要との指摘を受けた。

そこで、国内761試験の知見をもとに、ALS発症から治験開始日まで12ヵ月以内の患者集団を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（国内763試験、医師主導治験）が徳島大学病院を中心に実施された。孤発性又は家族性ALS患者を対象に本剤50mg又はプラセボを週2回16週間筋肉内投与した結果、有効性の主要評価項目であるベースラインから治療期16週までのALSFRS-R合計点数の変化量において、本剤50mgのプラセボに対する優越性が検証された。また、本剤筋肉内投与時の忍容性が示された。

ALSは日常生活に著しい支障を及ぼし、かつ予後不良な進行性の神経変性疾患である。これまでに多くの薬剤で臨床試験が実施されているが、未だALSに対する治療法は限定されており、1日も早い新薬の承認が切望されている。本剤は、2022年5月26日付で「筋萎縮性側索硬化症（ALS）」に対する希少疾病用医薬品の指定を受け、2024年9月に「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

（1）本剤は、メコバラミンとして 50mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内注射する薬剤である。
（「**Ⅴ．3 用法及び用量**」の項参照）

（2）筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する作用機序の詳細は解明されていないが、メコバラミンは活性型ビタミン B_{12} であり、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。ホモシステインは神経変性に関わると考えられており、メコバラミンは、ホモシステイン誘発細胞死を抑制すると考えられる。
（「**Ⅵ．2.薬理作用**」の項参照）

（3）孤発性または家族性ALS患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（国内763試験、医師主導治験）において、主要評価項目である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）の合計点数の変化量（調整平均：LS Mean）はプラセボ群 –4.6、本剤 50mg 群 –2.7 であった。群間差（本剤 50mg 群 − プラセボ群）は 2.0（95％信頼区間 0.4、3.5；P=0.012）であり、本剤 50mg 群のプラセボに対する優越性が検証された。

（4）重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがある。
国内 763 試験（治療期）で認められた副作用は、便秘、注射部位疼痛、発熱、心電図QT延長及び発疹が各 1.5％（1/65 例）であった。
（「**Ⅴ．5.臨床成績**」の項参照）

（5）本剤の長期投与における安全性については、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（761 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（国内 762 試験）において本剤投与例で 2 例以上に認められた副作用は、白血球数増加、尿中蛋白陽性が各 1.0％（3/291 例）、肝機能異常、血中尿素増加が各 0.7％（2/291 例）であった。
（「**Ⅴ．5.臨床成績**」の項参照）

詳細は、電子添文の副作用及び臨床試験の安全性の結果をご参照ください。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「**Ⅰ.6. RMPの概要**」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材 「ロゼバラミン®適正使用ガイド」 （「**ⅩⅢ．2. その他の関連資料**」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	－
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和6年11月19日　保医発1119第11号） （「**Ⅹ.14. 保険給付上の注意**」の項参照）

（2024年11月時点）

本剤は、2022年5月26日付で「筋萎縮性側索硬化症（ALS）」に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている（指定番号（R4薬）第542号）。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
アナフィラキシー	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロゼバラミン®筋注用 25mg

(2) 洋名

Rozebalamin® for Injection 25mg

(3) 名称の由来

本剤の有効成分メコバラミン（Mecobalamin）の名称、暗赤色（Rose色）の色調から名付けた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メコバラミン（JAN）

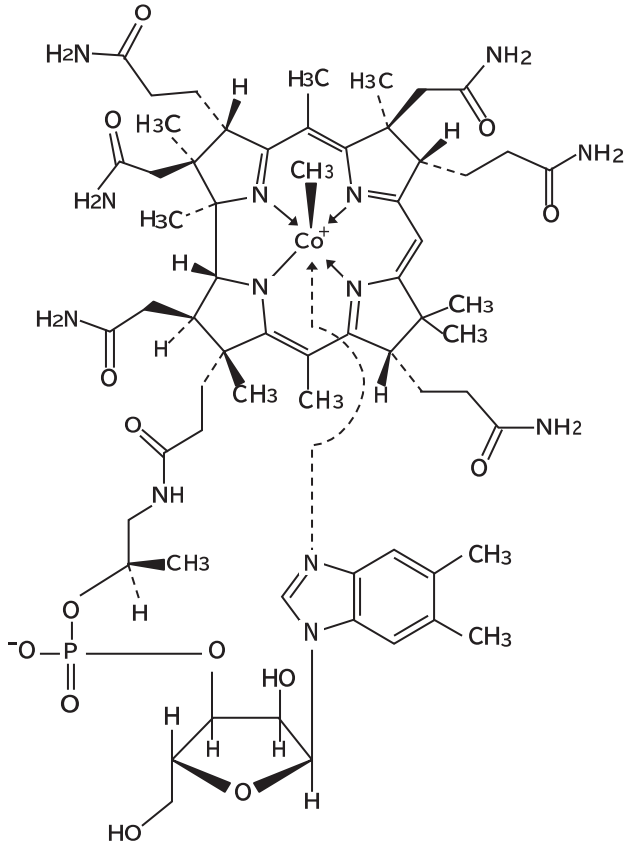
(2) 洋名（命名法）

Mecobalamin（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$

分子量：1344.38

5. 化学名（命名法）又は本質

*Co*α-［α-（5,6-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl）］-*Co*β-methylcobamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CH_3-B_{12}

治験番号：E0302

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

メコバラミンは、暗赤色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって分解し、ヒドロキソコバラミンを生成する。

(2) 溶解性

メコバラミンは水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル、アセトン、ジエチルエーテル、クロロホルムにほとんど溶けない。水溶液中での飽和溶解度は酸性で高く、中性からアルカリ性で低い。中性領域の水溶液中で安定である。

溶媒	1 g を溶かすのに要する溶媒量（mL）
水	120
エタノール（99.5）	160
メタノール	260
アセトニトリル	10,000 以上
アセトン	
ジエチルエーテル	
クロロホルム	

(3) 吸湿性

吸湿性を有する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 240℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1）吸収スペクトル

pH 2.0：264nm、278nm、287nm、305nm、376nm、461nm に吸収の極大を認める。

pH 7.0：267nm、282nm、290nm、317nm、342nm、375nm、522nm に吸収の極大を認める。

2）非吸光度

$E^{1\%}_{1cm}$（522nm）：67～74（脱水物、pH 7.0 リン酸緩衝液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 遮光	ポリ袋（直接包材） アルミラミネート （二次包材）	60ヵ月	規格内
加速試験		40℃ 遮光	ポリ袋（直接包材） アルミラミネート （二次包材）	6ヵ月	明確な品質の変化を認めなかった。
苛酷試験	光	蛍光灯下 3000 lx	石英管 （密閉）	累積照度 約 120 万lx・hr 以上	累積照度 128 万lx・hr、総近紫外放射エネルギー394W·hr/m^2 時に類縁物質が増加し、明確な品質の変化を認めた。
	温度	60℃ （遮光）	褐色ガラス容器 （密閉）	1ヵ月	明確な品質の変化を認めなかった。
	湿度	90％RH	褐色ガラス容器 （開放）	1ヵ月	水分が増加し、明確な品質の変化を認めた。

測定項目：性状、類縁物質、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「メコバラミン」の確認試験による。

定量法：日本薬局方「メコバラミン」の定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

赤色の塊又は粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.4～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 2

（本剤 1 バイアルを日局生理食塩液 2.3mL で溶解したときの物性値）

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		ロゼバラミン筋注用 25mg	
成分・分量（1 バイアル中の分量）注)	有効成分	メコバラミン	28.75mg
	添加剤	乳糖水和物	143.75mg
		リン酸二水素ナトリウム水和物	4.485mg
		水酸化ナトリウム	適量

注）バイアルからの採取容量を考慮して 15％過量充てんされている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質：ヒドロキソコバラミン

6. 製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験項目</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>25℃/60%RH</td><td>最終包装品
（ガラスバイアル／ゴム栓／アルミニウムキャップ／バイアル底ラベル／シュリンクフィルム／紙箱）</td><td>60ヵ月</td><td rowspan="5">性状
pH
浸透圧比
純度試験
（溶状・類縁物質）
含量</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>最終包装品
（ガラスバイアル／ゴム栓／アルミニウムキャップ／バイアル底ラベル／シュリンクフィルム／紙箱）</td><td>6ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験（光）</td><td rowspan="2">1000 lx/hr,
0.16 W/m^2/hr
（昼光色蛍光ランプ（D65蛍光ランプ））</td><td>バイアル品
（ガラスバイアル／ゴム栓／アルミニウムキャップ）</td><td rowspan="2">総照度120万lx・hr以上
総近紫外放射エネルギー
200W・hr/m^{2}以上を
満たす期間</td><td>性状、純度試験（溶状、類縁物質）及び含量で規格外となり、光による明確な品質の変化を認めた。</td></tr>
<tr><td>最終包装品
（ガラスバイアル／ゴム栓／アルミニウムキャップ／バイアル底ラベル／シュリンクフィルム／紙箱）</td><td>規格内</td></tr>
</table>

7. 調製法及び溶解後の安定性

・本剤はバイアルからの採取容量を考慮して、バイアル中の有効成分及び添加物は15%過量充てんされている。よって本剤1バイアルあたり生理食塩液2.3mLに溶解し、そのうち2.0mLを投与する。

・本剤は光分解を受けやすいので、遮光に留意した上で開封後直ちに使用することとし、生理食塩液にて溶解後は最大60分以内に投与すること。溶解した溶液を注射筒に充てんして実施した光安定性試験（1000 lx, 白色蛍光灯）において、溶解後60分の化学的及び物理的な安定性が示された。
（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

外箱開封後は遮光して保存すること。

(2) 包装

8バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル／ゴム栓／アルミニウムキャップ／バイアル底ラベル／シュリンクフィルム

11. 別途提供される資材類

在宅自己注射専用廃棄ボックス（在宅自己注射により本剤の治療を行う患者に提供する使用済の注射針や注射器を廃棄する容器）

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の罹病期間、ALS重症度、呼吸機能等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、メコバラミンとして 50mgを 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ALS患者に対するメコバラミン 25mg又は 50mgの複合筋活動電位並びに筋力に対する効果を見た短期効果試験及び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長期効果試験の結果を踏まえ、メコバラミンの用量反応性の検討、プラセボに対する優越性の検証及びメコバラミンの安全性の検討を目的に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内 761 試験：プラセボ対照二重盲検比較試験）を実施した。本試験において、全体集団ではプラセボ群に対する本剤投与群（25mg又は 50mgを週 2 回筋肉内投与）の優越性を示すことはできなかったが、「ALS発症から初回診療までの期間が 12ヵ月以下」の部分集団では、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、およびベースラインから 182 週までの日本語版改訂ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）合計点数の低下においてプラセボ群と比べて、25mg群より 50mg群で明確な有効性（用量反応性）が認められ、本剤の推奨用量は 50mgと考えられた。また、国内 761 試験及び国内 762 試験（国内 761 試験を完了した患者を対象にメコバラミン長期投与時の安全性及び有効性を検討したオープン試験）において、メコバラミン 50mgを週 2 回筋肉内に長期投与した時の安全性に問題がないことが確認された。さらに、追加検証試験として実施した国内 763 試験では、国内 761 試験の結果をもとに本剤投与群の用量を 50mgに設定し、週 2 回筋肉内投与した際のプラセボに対する優越性を検証し、その有効性、安全性が確認された。以上より、国内 763 試験の用法及び用量である「メコバラミンとして 50mgを 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に投与する」を本剤の用法及び用量として設定した。

（「**V-5.-臨床成績**」の項参照）

国内 763 試験及び国内 761 試験のデザインの比較

	国内 761 試験	国内 763 試験
対象患者	孤発性ALS又は家族性ALS	孤発性ALS又は家族性ALS
	El Escorial改訂Airlie House診断基準*でclinically definite ALS、clinically probable ALS、clinically probable-laboratory supported ALSの患者	updated Awaji診断基準*でdefinite ALS、probable ALS又はprobable-laboratory supported ALSの患者
	観察期間開始時において発症後3年以内の患者	観察期間開始時において発症後1年以内の患者
	ALSの重症度基準1度又は2度の患者	ALSの重症度基準1度又は2度の患者
	観察期間中（12週間）にALSFRS-Rの合計点数が1～3点低下した患者	観察期間中（12週間）にALSFRS-Rの合計点数が1～2点低下した患者
治験薬投与量・投与方法	メコバラミン25mg、50mg又はプラセボを週2回筋肉内投与	メコバラミン50mg又はプラセボを週2回筋肉内投与
治療期間 （治験薬投与期間）	182週間	治療期：16週間 継続期：2024年3月まで
主要有効性評価項目	・ベースライン［観察期12週終了時］から治療期182週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量 ・ベースラインからイベント（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	ベースライン［観察期12週終了時］から治療期16週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量
副次有効性評価項目	%FVCの変化量、MMT合計点数の変化量、握力（左右それぞれ）の変化量、Norrisスケール合計点数の変化量、ALSAQ-40合計点数の変化量	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の変化量、血中ホモシステイン濃度の変化量、MMT合計点数の変化量、握力（左右それぞれ）の変化量、Norrisスケール合計点数の変化量、ALSAQ-40合計点数の変化量

＊ 対象患者の診断基準として国内761試験で用いたEl Escorial改訂Airlie House診断基準は広く受け入れられていたが、診断感度の低さが問題となっていた（Costa J, et al., 2012; 野寺裕之，ほか，2007）。その原因として早期には広範な脱神経をきたす症例が少ないことが考えられ、また、ALSで早期にみられる線維束性収縮電位（fasciculation potential）を電気診断基準に含んでいないことがEl Escorial改訂Airlie House診断基準の欠点であるとも指摘されている。

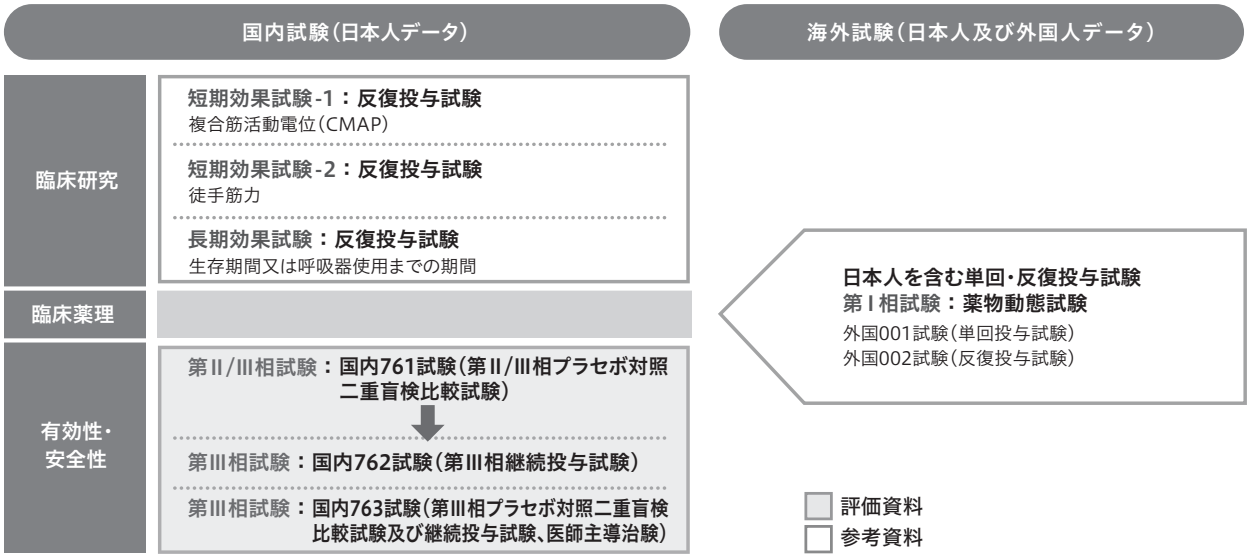
updated Awaji診断基準では、El Escorial改訂Airlie House診断基準と同一の枠組み（definite, probable, probable-laboratory supported, possible）を維持し、電気生理学的診断基準のみAwaji電気診断基準に置き換えられた。updated Awaji基準を適応するとEl Escorial改訂Airlie House診断基準を用いるより感度が高くなったデータが8論文中7本（87.5%）で認められ、updated Awaji診断基準の優位性を明らかにした。以上を踏まえ、国内763試験では病初期の患者を対象に含めるため、診断感度を高めたupdated Awaji基準を採用した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ



臨床データパッケージ（臨床試験の概要）

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
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 25mg 1 日 1 回、14 日間 筋肉内投与	複合筋活動電位（CMAP）	24 例	参考
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 50mg 1 日 1 回、14 日間 筋肉内投与	徒手筋力	21 例	参考
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
第Ⅰ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、75mg 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
第Ⅰ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、50mg 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
第Ⅱ/Ⅲ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、50mg 又は プラセボ 週 2 回、182 週 筋肉内投与	安全性 有効性（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
第Ⅲ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 50mg （25mgへの減量可） 週 2 回 筋肉内投与	安全性 有効性	149 例	評価
第Ⅲ相	国内 763 試験	ALS患者	〈治療期〉 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 50mg 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（腎機能障害患者）	130 例[b]	評価
			〈継続投与期〉 多施設共同 オープン試験	メコバラミン 50mg 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（2022 年 6 月 28 日）までのデータによる解析結果を記載した。

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相試験（外国 001 試験）

（「**Ⅶ.-1-（2）臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照）

2) 健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相試験（外国 002 試験）

（「**Ⅶ.-1-（2）臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

（「**Ⅴ.-5-（4）検証的試験 1）有効性検証試験（2）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内 761 試験）**」の項参照）

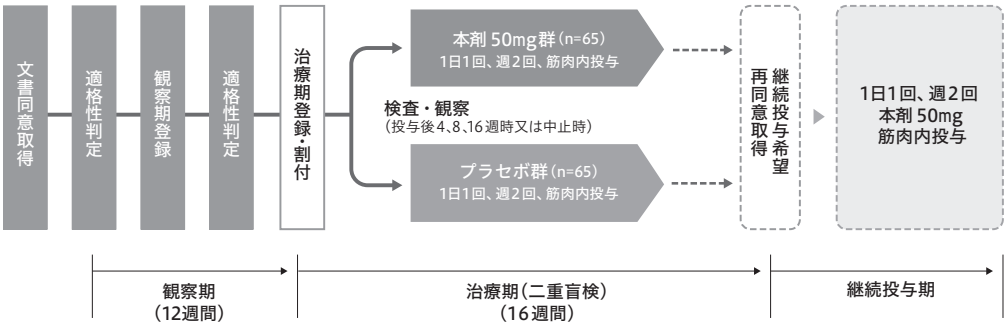
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本剤の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。

(1) 国内第Ⅲ相試験（国内763試験、医師主導治験）[1)]

国内763試験は二重盲検期（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2022年6月28日までのデータに基づいて解析、評価した。

目　　的	ALS患者を対象に、ALSFRS-Rを指標として、高用量メコバラミン（50mg）筋肉内投与のプラセボに対する優越性を検証し、併せて安全性を検討する。
試験デザイン	治療期　　：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 継続投与期：多施設共同、オープン試験
対　　象	孤発性ALS患者又は家族性ALS患者130例
主な選択基準	・同意取得時の年齢が20歳以上の患者 ・updated Awaji 基準のdefinite、probable又は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 ・ALSの重症度基準で重症度1度又は2度の患者 ・観察期開始時において発症後1年以内の患者 ・観察期間（12週間）中に、ALSFRS-Rの合計点数が1～2点低下した患者 ・外来通院が可能な患者
主な除外基準	・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 ・%予想努力性肺活量（以下、%FVC）が60%以下の患者 ・慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者 ・ビタミンB_{12}欠乏に基づく神経症状のある患者 ・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 ・観察期開始以降、リルゾールの服用を新たに開始した患者、又は用量を変更・中止した後、増量、あるいは再投与した患者 ・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
併用制限薬剤	・リルゾール 観察期開始時にリルゾールを服用している患者は、以降の服用を可能とした。ただし、観察期開始時から治療期16週時又は中止時のいずれか早い方の日まで、リルゾールの1日投与量の変更や新たな服用は行わないこととした。
試験方法	治療期（二重盲検期） 国内26施設において、12週間の観察期終了後、適格性が確認された患者に対し、治療期として本剤50mg又はプラセボを週2回、16週間筋肉内投与した。 週2回の筋肉内投与の投与間隔は、少なくとも1日以上空けることとした。 継続投与期 治療期を完了した患者について、希望に応じ本剤50mgを週2回、2025年4月（最長）まで投与可能とした。 

評価項目

有効性

主要評価項目　：・観察期終了時［ベースライン（観察期 12 週終了時）］から治療期 16 週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量（主解析・副次解析）
・ALSFRS-Rの合計点数の要約統計量（副次解析）

主な副次評価項目：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

安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

継続投与期における主な評価項目

・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
・ALSFRS-Rの合計点数の変化量
・有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

患者背景

項目		プラセボ群	本剤 50mg 群	投与群合計
無作為化された症例（治療期登録例数）		65 例	65 例	130 例
最大の解析対象集団（FAS）		64 例	65 例	129 例
安全性解析対象集団		64 例	65 例	129 例
性別	男性	40 例（62.5）	34 例（52.3）	74 例（57.4）
	女性	24 例（37.5）	31 例（47.7）	55 例（42.6）
年齢	65 歳未満	33 例（51.6）	34 例（52.3）	67 例（51.9）
	65 歳以上	31 例（48.4）	31 例（47.7）	62 例（48.1）
	平均値±標準偏差	60.8 ± 12.1 歳	61.2 ± 11.4 歳	61.0 ± 11.7 歳
	中央値	62.5 歳	64 歳	64 歳
	最小値～最大値	25～86 歳	32～85 歳	25～86 歳
Body Mass Index（kg/m^2）	平均値±標準偏差	22.6 ± 3.9	21.8 ± 2.8	22.2 ± 3.4
	中央値	22.5	21.9	22.0
	最小値～最大値	16.2～33.6	15.5～27.6	15.5～33.6
初発症状	球発症型	19 例（29.7）	19 例（29.2）	38 例（29.5）
	上肢発症型	32 例（50.0）	33 例（50.8）	65 例（50.4）
	下肢発症型	13 例（20.3）	13 例（20.0）	26 例（20.2）
ALS発症型	孤発性	64 例（100.0）	64 例（98.5）	128 例（99.2）
	家族性	0 例（0.0）	1 例（1.5）	1 例（0.8）
ALS発症から観察期開始までの期間	平均値±標準偏差	8.5 ± 2.3ヵ月	8.2 ± 2.4ヵ月	8.3 ± 2.3ヵ月
	中央値	9.0ヵ月	8.1ヵ月	8.4ヵ月
	最小値～最大値	3.1～11.5ヵ月	3.1～11.5ヵ月	3.1～11.5ヵ月
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	平均値±標準偏差	42.3 ± 2.7 点	42.4 ± 2.6 点	42.4 ± 2.6 点
	中央値	43 点	43 点	43 点
	最小値～最大値	31～46 点	36～47 点	31～47 点
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	－ 1 点	36 例（56.3）	34 例（52.3）	70 例（54.3）
	－ 2 点	28 例（43.8）	31 例（47.7）	59 例（45.7）
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	16 例（25.0）	23 例（35.4）	39 例（30.2）
	probable	32 例（50.0）	30 例（46.2）	62 例（48.1）
	probable-laboratory supported	16 例（25.0）	12 例（18.5）	28 例（21.7）
観察期終了時 El Escorial改訂 Airlie House 基準による診断	clinically definite	10 例（15.6）	12 例（18.5）	22 例（17.1）
	clinically probable	30 例（46.9）	30 例（46.2）	60 例（46.5）
	clinically probable-laboratory supported	20 例（31.3）	19 例（29.2）	39 例（30.2）
	clinically possible	4 例（6.3）	4 例（6.2）	8 例（6.2）
観察期終了時 ALS重症度基準	1 度	21 例（32.8）	21 例（32.3）	42 例（32.6）
	2 度	43 例（67.2）	44 例（67.7）	87 例（67.4）

患者背景

項目		プラセボ群	本剤 50mg 群	投与群合計
エダラボン投与歴	なし	58 例（90.6）	61 例（93.8）	119 例（92.2）
	あり	6 例（9.4）	4 例（6.2）	10 例（7.8）
リルゾールの併用	なし	6 例（9.4）	7 例（10.8）	13 例（10.1）
	あり	58 例（90.6）	58 例（89.2）	116 例（89.9）

治験薬の投与期間

治療期（二重盲検期）

項目		プラセボ群（n = 64）	本剤 50mg 群（n = 65）
投薬期間*	平均値±標準偏差	104.3 ± 7.5 日	103.1 ± 12.5 日
	中央値	106 日	107 日
	最小値～最大値	64～112 日	25～113 日
投薬期間（カテゴリ）	4 週未満	0 例（0.0）	1 例（1.5）
	8 週～12 週未満	1 例（1.6）	1 例（1.5）
	12 週～16 週未満	63 例（98.4）	61 例（93.8）
	16 週以上	0 例（0.0）	2 例（3.1）

＊：投薬期間（日）＝治験薬最終投与日－治験薬投与開始日＋1

全期間（治療期及び継続投与期）

項目		全例（129 例）
投薬期間**	平均値±標準偏差	634.5 ± 420.7 日
	中央値	475 日
	最小値～最大値	25～1605 日
投薬期間（カテゴリ）	～治療期	129 例（100.0）
	～継続投与期 12 週	124 例（96.1）
	～継続投与期 24 週	116 例（89.9）
	～継続投与期 36 週	97 例（75.2）
	～継続投与期 48 週	80 例（62.0）
	～継続投与期 60 週	70 例（54.3）
	～継続投与期 72 週	58 例（45.0）
	～継続投与期 84 週	53 例（41.1）
	～継続投与期 96 週	50 例（38.8）
	～継続投与期 144 週	25 例（19.4）
	～継続投与期 192 週	11 例（8.5）
	～継続投与期 216 週	2 例（1.6）

**：投薬期間（日）＝治験薬最終投与日－治験薬投与開始日＋1
治療期にプラセボ群であった症例の投与期間は、プラセボ投与期間を含む。

結果

1. 有効性

主要評価項目：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

FASにおけるALSFRS-R合計点数［12 項目につき、全て 0（機能全廃）～4（正常）の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点］について、変化量の要約統計量を表 1 に、変化量のLS Mean（調整平均）の推移を図 1 に示した。

主解析であるベースラインから治療期 16 週目までのALSFRS-R合計点数の変化量のLS Mean（調整平均）はプラセボ群–4.6、本剤 50mg 群–2.7 であり、両群ともALSFRS-R合計点数の低下が認められたが、その程度はプラセボ群より本剤 50mg 群で小さかった。群間差（本剤 50mg 群－プラセボ群）（95％信頼区間；MMRM、検証的な解析による*P*値、以下同様）は 2.0（0.4、3.5；*P*=0.012）であり、本剤 50mg 群のプラセボに対する優越性が検証された。

また、副次解析であるベースラインから治療期 4 週目までの変化量（LS Mean）はプラセボ群–1.2、本剤 50mg 群–0.2 で、群間差は 1.0（0.3、1.6；*P*=0.003）、ベースラインから治療期 8 週目までの変化量（LS Mean）はプラセボ群–2.3、本剤 50mg 群–1.3 で、群間差は 1.0（0.0、2.0；*P*=0.042）であった。

治療期を通じてALSFRS-R合計点数の変化量のLS Meanは両群とも経時的に低下したが、いずれの評価時期でも本剤 50mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度が有意に小さかった。

結　　果

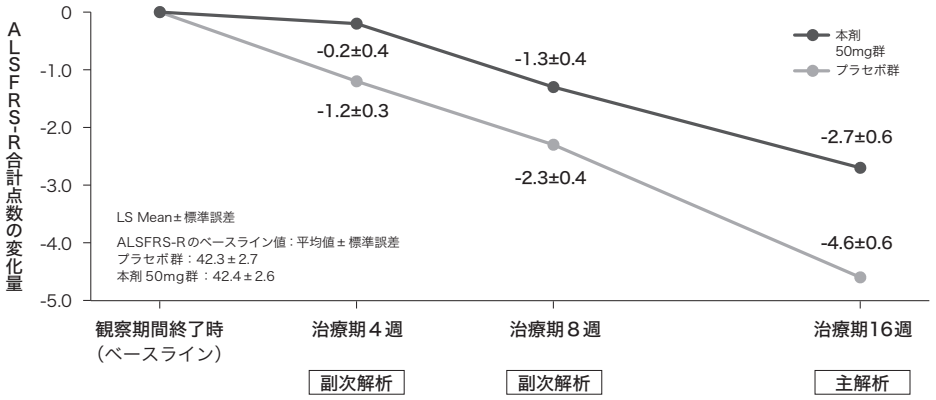
表１　ALSFRS-R合計点数変化量

ALSFRS-R合計点数		変化量		群間差（本剤 50mg群-プラセボ群）
評価時期	要約統計量	プラセボ群（n=64）	本剤 50mg群（n=65）	
治療期４週（副次解析）	例数	64	65	
	LS Mean	-1.2	-0.2	1.0
	標準偏差	0.3	0.4	0.3
	95％信頼区間	-1.9, -0.5	-0.9, 0.5	0.3, 1.6
	*P*値*	*P*<0.001	*P*=0.585	*P*=0.003
治療期８週（副次解析）	例数	64	64	
	LS Mean	-2.3	-1.3	1.0
	標準偏差	0.4	0.4	0.5
	95％信頼区間	-3.2, -1.5	-2.2, -0.5	0.0, 2.0
	*P*値*	*P*<0.001	*P*=0.003	*P*=0.042
治療期 16 週（主解析）	例数	63	63	
	LS Mean	-4.6	-2.7	2.0
	標準偏差	0.6	0.6	0.8
	95％信頼区間	-5.8, -3.4	-3.9, -1.5	0.4, 3.5
	*P*値*	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.012

＊MMRM、検証的な解析による*P*値

LS Mean（調整平均）：観察期終了時（ベースライン）からの変化量を応答変数、ベースライン値を共変量、最小化因子（病型、ベースラインのALSの重症度、初発から観察期開始までの期間、ベースラインの％FVC、エダラボン投与歴）、投与群、時点、時点と投与群の交互作用を母数効果、被験者を変量効果に含む混合効果モデルにより算出した。自由度調整法はKenward-Roger法とし、共分散構造はUnstructuredとした。

図１　ベースラインから治療期 16 週目までのALSFRS-R合計点数の変化量の推移



LS Mean（調整平均）：観察期終了時（ベースライン）からの変化量を応答変数、ベースライン値を共変量、最小化因子（病型、ベースラインのALSの重症度、初発から観察期開始までの期間、ベースラインの％FVC、エダラボン投与歴）、投与群、時点、時点と投与群の交互作用を母数効果、被験者を変量効果に含む混合効果モデルにより算出した。自由度調整法はKenward-Roger 法とし、共分散構造はUnstructured とした。

結　　果

主要評価項目：ALSFRS-R合計点数の要約統計量

FASにおけるALSFRS-R合計点数について、要約統計量を表2に、平均値の推移を図2に示した。

治療期を通じ、ALSFRS-R合計点数の平均値は両群とも経時的に低下し、いずれの評価時期でも本剤50mg群ではプラセボ群と比較して低下の程度は小さかった。

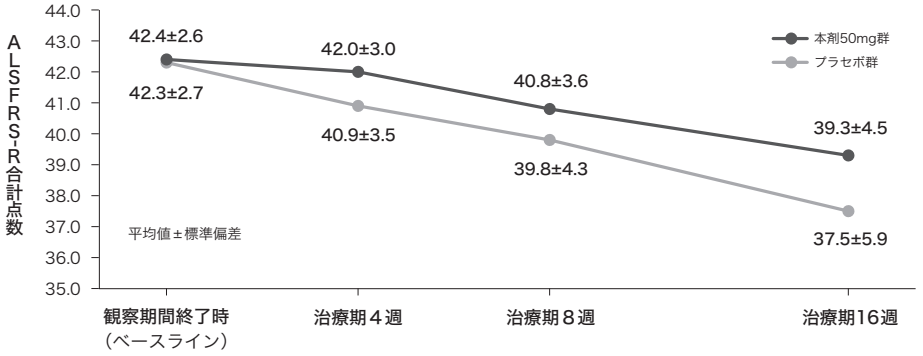
表2　ALSFRS-R合計点数の要約統計量

ALSFRS-R合計点数		測定値		変化量		Wilcoxon順位和検定*
評価時期	要約統計量	プラセボ群（n=64）	本剤50mg群（n=65）	プラセボ群（n=64）	本剤50mg群（n=65）	
観察期開始時	例数	64	65			
	平均値±標準偏差	43.8 ± 2.6	43.9 ± 2.5			
	中央値	44.0	44.0			
	最小値～最大値	33.0～48.0	38.0～48.0			
観察期終了時	例数	64	65			
	平均値±標準偏差	42.3 ± 2.7	42.4 ± 2.6			
	中央値	43.0	43.0			
	最小値～最大値	31.0～46.0	36.0～47.0			
治療期4週	例数	64	65	64	65	*P*=0.019
	平均値±標準偏差	40.9 ± 3.5	42.0 ± 3.0	-1.4 ± 2.4	-0.4 ± 1.0	
	中央値	42.0	42.0	-1.0	0.0	
	最小値～最大値	32.0～46.0	33.0～47.0	-10.0～2.0	-5.0～3.0	
治療期8週	例数	64	64	64	64	*P*=0.224
	平均値±標準偏差	39.8 ± 4.3	40.8 ± 3.6	-2.5 ± 3.3	-1.6 ± 2.0	
	中央値	41.0	42.0	-1.0	-1.0	
	最小値～最大値	27.0～46.0	32.0～47.0	-14.0～1.0	-7.0～2.0	
治療期16週	例数	63	63	63	63	*P*=0.100
	平均値±標準偏差	37.5 ± 5.9	39.3 ± 4.5	-4.8 ± 5.3	-2.9 ± 3.2	
	中央値	39.0	40.0	-3.0	-2.0	
	最小値～最大値	19.0～46.0	29.0～47.0	-24.0～2.0	-13.0～3.0	

＊名目上の*P*値/多重性を調整していない

結　　果

図２　ALSFRS-R合計点数の平均値の推移



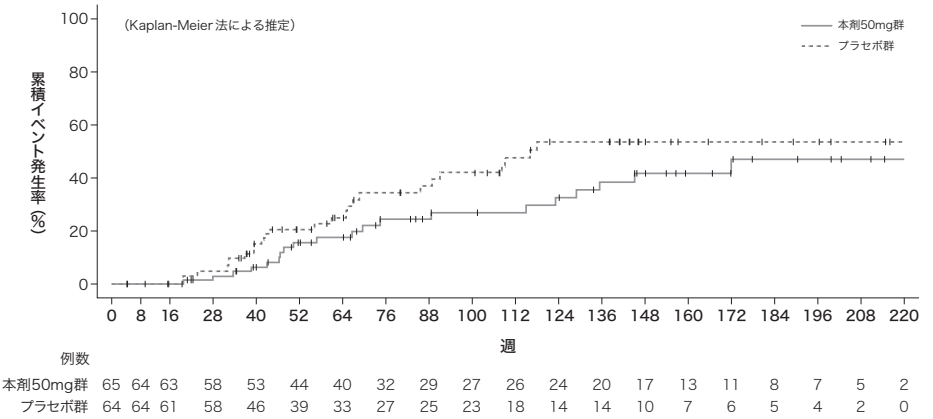
副次評価項目：治療期及び全期間（治療期及び継続投与期）におけるイベント発生までの期間

治療期を通じて、両群ともイベント（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）の発生は認められなかった。

FASの全期間（治療期及び継続投与期）における投与群ごとの累積イベント（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）の発生率の推移を図３に示した。全期間（治療期及び継続投与期）における累積イベント発生率（95％信頼区間）は、いずれの評価時期でも本剤50mg群ではプラセボ群と比較して低かった。

本剤投与開始日を起点としたイベント発生までの期間の解析において、イベント発生率（100人・年）（95％信頼区間）はプラセボ群29.8％（19.3、44.0）、本剤50mg群16.3％（10.0、25.2）であり、本剤50mg群のプラセボ群に対するハザード比（95％信頼区間）は0.56（0.31、1.01）であった。

図３　累積イベント発生率（Kaplan-Meirer法による推定）の推移



その他の評価項目：全期間（治療期及び維持投与期）におけるALSFRS-R合計点数の推移

国内763試験治療期を完了し、継続投与期に移行した症例を対象に本剤50mgを週２回筋肉内投与した。全期間（治療期及び継続投与期（2022年６月28日データカットオフ））におけるALSFRS-R合計点数の推移は下表のとおりであった。

表３　全期間におけるALSFRS-R合計点数の推移（FAS）

投与群	評価時期[a)]	16週	40週	64週	112週	160週	208週
治療期	例数	63	48	34	17	7	2
プラセボ群	実測値[b)]	37.5±5.9	32.1±8.5	29.4±9.0	26.3±10.7	24.3±10.3	11.5±0.7
治療期	例数	63	54	39	26	14	5
50mg群	実測値[b)]	39.3±4.5	34.1±8.1	31.7±9.6	28.3±10.6	24.8±10.9	20.4±14.0

a）観察期終了時からの週数
b）平均値±標準偏差

結　　果

2. 安全性

治療期の安全性解析対象集団は129例（プラセボ群64例、本剤50mg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）、本剤50mg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）、本剤50mg群7.7%（5/65例）であった。治療期において認められた副作用は、プラセボ群で感覚鈍麻が1.6%（1/64例）であり、本剤50mg群で便秘、注射部位疼痛、発熱、心電図QT延長及び発疹が各1.5%（1/65例）であった。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った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）の安全性解析対象集団は126例（プラセボ群61例、本剤50mg群65例）であった。全期間における有害事象発現率は89.7%（113/126例）であり、副作用発現率は、7.9%（10/126例）であった。全期間における本剤投与後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、便秘、注射部位疼痛、注射部位反応、局所反応、発熱、心電図QT延長、頭痛、ざ瘡様皮膚炎、発疹、高血圧及びほてりが各0.8%（1/126例）であった。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。また、継続投与期においては、患者又はその家族による自己投与を認めたが、1回以上、自己投与が行われた症例での副作用発現率は3.5%（2/57例）で、自己投与による安全性の違いは認められなかった。

表4　副作用の発現状況（治療期）

発現例数（発現率%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 （n=64）	本剤50mg群 （n=65）
副作用合計	1（1.6）	5（7.7）
胃腸障害	0（0.0）	1（1.5）
便秘	0（0.0）	1（1.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	0（0.0）	2（3.1）
注射部位疼痛	0（0.0）	1（1.5）
発熱	0（0.0）	1（1.5）
臨床検査	0（0.0）	1（1.5）
心電図QT延長	0（0.0）	1（1.5）
神経系障害	1（1.6）	0（0.0）
感覚鈍麻	1（1.6）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害	0（0.0）	1（1.5）
発疹	0（0.0）	1（1.5）

MedDRA（ver. 22.1）

結　　果

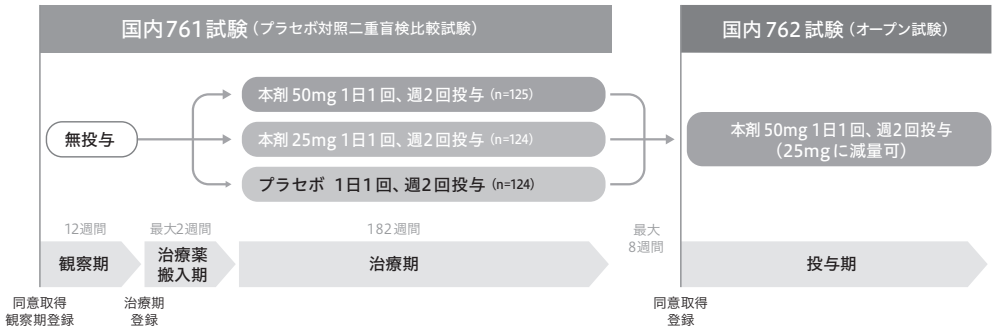
表５　副作用の発現状況（全期間（治療期及び継続投与期））

発現例数（発現率％）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 （n=61）	本剤 50mg 群 （n=65）	全例 （n=126）
副作用合計	2（3.3）	8（12.3）	10（7.9）
心臓障害	0（0.0）	1（1.5）	1（0.8）
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	0（0.0）	1（1.5）	1（0.8）
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	0（0.0）	3（4.6）	3（2.4）
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	0（0.0）	1（1.5）	1（0.8）
心電図QT延長	0（0.0）	1（1.5）	1（0.8）
神経系障害	0（0.0）	1（1.5）	1（0.8）
頭痛	0（0.0）	1（1.5）	1（0.8）
皮膚および皮下組織障害	1（1.6）	1（1.5）	2（1.6）
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	1（1.6）	1（1.5）	2（1.6）
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）

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内761試験）[2)]

目　　的	ALS患者を対象にメコバラミンのイベント（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について、多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験によって用量反応性を検討し、プラセボに対する優越性を検証する。また、本剤の安全性について検討する。
試験デザイン	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
対　　象	孤発性ALS患者又は家族性ALS患者 373 例
主な選択基準	・同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 ・El Escorial改訂Airlie House診断基準の定めたclinically definite ALS、clinically probable ALS、clinically probable-laboratory-supported ALSに該当する患者 ・ALSの重症度基準で重症度 1 度又は 2 度の患者 ・観察期開始時において、発症後 3 年以内の患者 ・観察期間中（12 週間）に、ALSFRS-Rの合計点数が 1～3 点低下した患者 ・外来通院が可能な患者
主な除外基準	・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 ・%予想努力性肺活量（以下、%FVC）が 60%以下の患者 ・神経伝導検査上、多重伝導障害が認められる患者 ・ビタミンB_{12}欠乏に基づく神経症状を有する患者 ・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
併用制限薬剤	・リルゾール 観察期開始時にリルゾールを服用している患者は、以降の服用を可能とした。ただし、観察期開始時から完了時又は中止時まで、リルゾールの 1 日投与量の変更や新たな服用は行わないこととした。
試験方法	国内 51 施設において、12 週間の観察期（無投与）終了後、適格性が確認された患者に対し、治療期としてプラセボ群、本剤 25mg 群、本剤 50mg 群に割り付け、週 2 回、182 週間筋肉内投与した。週 2 回の筋肉内投与の投与間隔は、少なくとも 1 日以上空けることとした。 また、本試験を完了した患者（治療期完了例又はイベント発生による完了例）は、継続投与オープン試験である国内 762 試験に移行し、本剤 50mg が投与された。 
主要評価項目	有効性 主要評価項目：・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 ・観察期終了時（ベースライン）から最終時（182 週時）までのALSFRS-R合計点数の変化量 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

患　者　背　景

項目		プラセボ群	本剤 25mg 群	本剤 50mg 群	投与群合計
無作為化された症例（治療期登録例数）		124 例	124 例	125 例	373 例
最大の解析対象集団（FAS）		123 例	124 例	123 例	370 例
安全性解析対象集団		123 例	124 例	123 例	370 例
性別	男性	71 例（57.7）	81 例（65.3）	71 例（57.7）	223 例（60.3）
	女性	52 例（42.3）	43 例（34.7）	52 例（42.3）	147 例（39.7）
年齢	65 歳未満	61 例（49.6）	77 例（62.1）	65 例（52.8）	203 例（54.9）
	65 歳以上	62 例（50.4）	47 例（37.9）	58 例（47.2）	167 例（45.1）
	平均値±標準偏差	62.2 ± 10.7 歳	60.8 ± 10.1 歳	62.4 ± 9.6 歳	61.8 ± 10.1 歳
	中央値	65.0 歳	61.5 歳	63.0 歳	63.0 歳
	最小値～最大値	27～82 歳	33～85 歳	33～81 歳	27～85 歳
初発症状	球発症型	30 例（24.4）	29 例（23.4）	28 例（22.8）	87 例（23.5）
	上肢発症型	60 例（48.8）	62 例（50.0）	61 例（49.6）	183 例（49.5）
	下肢発症型	33 例（26.8）	33 例（26.6）	34 例（27.6）	100 例（27.0）
ALS 発症型	孤発性	117 例（95.1）	122 例（98.4）	118 例（95.9）	357 例（96.5）
	家族性	6 例（4.9）	2 例（1.6）	5 例（4.1）	13 例（3.5）
ALS 発症から治療期開始までの期間	平均値±標準偏差	19.6±8.1ヵ月	19.2±8.2ヵ月	19.7±7.8ヵ月	19.5±8.0ヵ月
	中央値	19.0ヵ月	17.0ヵ月	18.0ヵ月	18.0ヵ月
	最小値～最大値	5～38ヵ月	6～38ヵ月	6～38ヵ月	5～38ヵ月
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	平均値±標準偏差	40.1 ± 3.5 点	39.8 ± 4.0 点	39.9 ± 4.0 点	40.0 ± 3.8 点
	中央値	41.0 点	40.0 点	40.0 点	40.0 点
	最小値～最大値	28～47 点	29～47 点	28～47 点	28～47 点
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	－1 点	42 例（34.1）	45 例（36.3）	42 例（34.1）	129 例（34.9）
	－2 点	46 例（37.4）	41 例（33.1）	45 例（36.6）	132 例（35.7）
	－3 点	35 例（28.5）	38 例（30.6）	36 例（29.3）	109 例（29.5）
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 基準による診断	clinically definite	33 例（26.8）	43 例（34.7）	49 例（39.8）	125 例（33.8）
	clinical probable	62 例（50.4）	60 例（48.4）	49 例（39.8）	171 例（46.2）
	clinical probable-laboratory supported	28 例（22.8）	21 例（16.9）	25 例（20.3）	74 例（20.0）
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	14 例（11.4）	20 例（16.1）	17 例（13.8）	51 例（13.8）
	2 度	109 例（88.6）	104 例（83.9）	106 例（86.2）	319 例（86.2）
リルゾールの併用	なし	13 例（10.6）	12 例（9.7）	13 例（10.6）	38 例（10.3）
	あり	110 例（89.4）	112 例（90.3）	110 例（89.4）	332 例（89.7）

治験薬の投与期間

項目		プラセボ群（n = 123）	本剤 25mg 群（n = 124）	本剤 50mg 群（n = 123）
投薬期間*	平均値±標準偏差	689.0 ± 412.8 日	704.5 ± 448.0 日	695.5 ± 422.3 日
	中央値	613.0 日	590.5 日	616.0 日
	最小値～最大値	1～1274 日	25～1279 日	1～1275 日
投薬期間（カテゴリ）	52 週（1 年）超	91 例（74.0）	87 例（70.2）	87 例（70.7）
	104 週（2 年）超	52 例（42.3）	57 例（46.0）	57 例（46.3）
	156 週（3 年）超	32 例（26.0）	41 例（33.1）	33 例（26.8）

＊：投薬期間（日）＝治験薬最終投与日－治験薬投与開始日＋1

結果

1. 有効性（有効性解析対象集団）

本試験における有効性の主要な解析対象集団であるFASにおいて、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*値は*P*=0.087であり、対応する調整*P*値は*P*=0.187であった。また、治療期登録からイベント発生までの期間の解析において、プラセボ群に対するハザード比（95％信頼区間）は、本剤25mg群0.831（0.576, 1.200）、本剤50mg群0.924（0.646, 1.322）、本剤群合計0.877（0.642, 1.196）であった。主要評価項目であるALSFRS-R合計点数の変化量及びイベント発生までの期間のいずれについても本剤25mg、本剤50mg群、並びに本剤群合計において、プラセボ群に対する優越性は示されなかったものの、プラセボを上回る効果が認められ、本剤の長期投与での有効性が示唆された。

本試験は、2つの主要評価項目（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）による3群（プラセボ群、本剤25mg群及び本剤50mg群）の二重盲検比較試験である。多重性を調整するために以下の4つの対比を設定し、並び替えにより調整*P*値（検証的な解析による*P*値）を算出した上で、これらの有意性によって検討及び解釈を行うこととした。

［4つの対比及び検定手法］
・治療期登録からイベント発生までの期間（ログランクスコアを用いた検定）
・［プラセボ群、本剤25mg群、本剤50mg群］＝［–1、0、1］（用量反応性：単調）
・［プラセボ群、本剤25mg群、本剤50mg群］＝［–2、1、1］（用量反応性：飽和）
・観察期終了時から最終時のALSFRS-R合計点数の変化量（Wilcoxonスコアを用いた検定）
・［プラセボ群、本剤25mg群、本剤50mg群］＝［–1、0、1］（用量反応性：単調）
・［プラセボ群、本剤25mg群、本剤50mg群］＝［–2、1、1］（用量反応性：飽和）

調整*P*値の算出方法
1）4つの対比における*P*値（片側）を算出し、小さい順に並べる。
2）乱数により並べ替えを発生させ、4つの*P*値の最小値、2番目に小さい値、3番目に小さい値、最大値の並べ替え分布を計算する。
3）以上の経験分布から算出される各対比の*P*値を調整*P*値とし、各*P*値の小さい順に調整*P*値が片側2.5％を下回る対比までを検証できた対比と判断する。

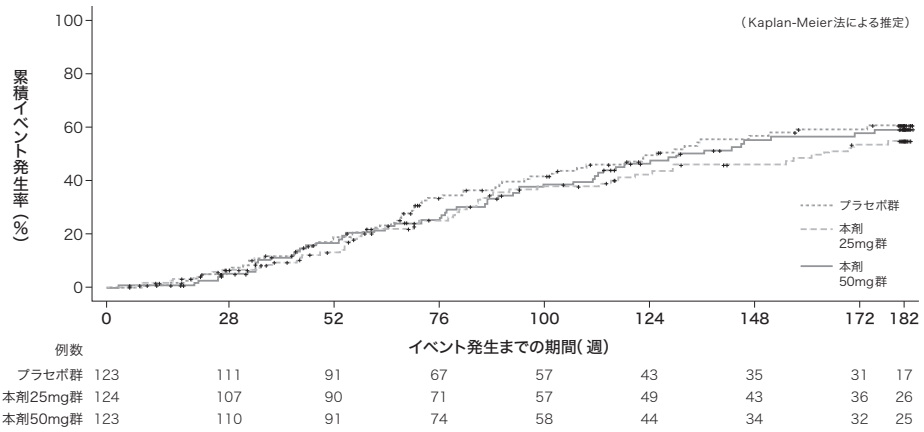
結　　果

表１　イベント発生までの期間及び最終時（182 週時）のALSFRS-R合計点数の変化量

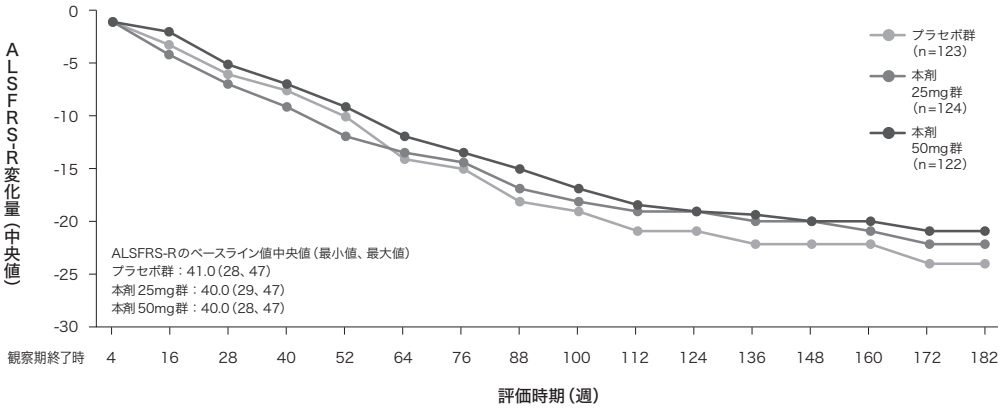
項目	投与群			検定		
	プラセボ群（n=123）	本剤25mg群（n=124）	本剤50mg群（n=123）		[–1, 0, 1]（単調）	[–2, 1, 1]（飽和）
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95%信頼区間）	880（678, 1217）	1147（819, –）	954（777, –）	ログランクスコアを用いた対比の検定の*P*値	*P*=0.330	*P*=0.204
25%点（95%信頼区間	465（363, 538）	499（392, 610）	503（377, 627）			
75%点（95%信頼区間）	–（–, –）[b]	–（–, –）[b]	–（–, –）[b]			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.831（0.576, 1.200）	0.924（0.646, 1.322）	並べ替えによる調整*P*値	（*P*=0.148）[d]	（*P*=0.126）[d]
本剤群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.877（0.642, 1.196）				
観察期終了時から最終時のALSFRS-R合計点数[c]の変化量（点）						
例数	123	124	122	Wilcoxonスコアを用いた対比の検定の*P*値	*P*=0.150	*P*=0.087
平均値±標準偏差	–21.9 ± 10.3	–20.9 ± 11.1	–19.6 ± 10.4			
中央値	–24.0	–22.0	–21.0			
25%点	–30.0	–30.5	–27.0			
75%点	–16.0	–12.5	–10.0	並べ替えによる調整*P*値最小値	（*P*=0.184）[d]	*P*=0.187
最小値	–42	–42	–39			
最大値	1	2	1			

–：算出不能
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：75%点及びその95%信頼区間についてはいずれの投与群でも算出不能であった。
c：ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12項目につき、全て0［機能全廃］～4［正常］の5段階で評価。合計点数の範囲は0～48点）
d：最も小さな粗*P*値を示した対比に対する調整*P*値が片側2.5%を下回らなかったため、その他の対比に対する調整*P*値については有意性の評価を行わなかった。

図１　治療期登録からの累積イベント[a]発生率（国内761試験、FAS）



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。

結　　果	図２　観察期終了時から最終時（182 週時）までのALSFRS-R合計点数[a]の変化量 （主要評価項目＜副次解析＞）  a：ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12項目につき、全て0［機能全廃］～4［正常］の5段階で評価。合計点数の範囲は0～48点） **2. 有効性（追加解析：ALS発症から治療開始日までの期間による部分集団解析）** ALS発症から初回診察までの期間が12ヵ月超の患者では12ヵ月以下の患者と比べてその後の生存期間が有意に長かったとする疫学研究（Traxinger K, et al., 2013, 桃井浩樹，ほか，2004）を受け、国内761試験においても同様に以下の部分集団を設定して追加解析を実施した。本試験ではALS専門診療科への初回来院日（又は初回診断日）の情報を収集しなかったため、「ALS発症から初回診察までの期間」に代えて「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」で層別した。 ・ALS発症から治験開始日まで12ヵ月以下の部分集団（「発症から12ヵ月以下」） ・ALS発症から治験開始日まで12ヵ月超の部分集団（「発症から12ヵ月超」） 「発症から12ヵ月以下」の部分集団について、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=0.010及びP=0.011；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は25mg群0.640（0.377，1.085）、50mg群0.498（0.267，0.929）であり、各投与群におけるイベント発生率50%までの期間（95%信頼区間）は、プラセボ群570（465，720）日に対し、25mg群1087（564，–）日、50mg群1197（609，–）日であった。 さらに、ALSFRS-R合計点数の低下の抑制にも用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれP=0.003及びP=0.013；Wilcoxonスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。ALSFRS-R合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–26.5（–40～–3）、25mg群–26.5（–40～0）、50mg群–22.0（–38～1）であった。 すなわち、ALS発症から早期に治験を開始したALS患者の部分集団においてメコバラミンの有効性が示された。 一方、「発症から12ヵ月超」の部分集団の治療期登録からイベント発生までの期間の解析において、プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は、25mg群0.973（0.583，1.623）、50mg群1.339（0.847，2.117）であった。 また、ALSFRS-R合計点数の観察期終了時から最終時の変化量の中央値（最小値～最大値）は、プラセボ群–21.0（–42～1）、25mg群–16.5（–42～2）、50mg群–20.0（–39～1）であった。

結　　果

図３　イベント発生までの期間及び最終時（182 週時）のALSFRS-R合計点数の変化量［発症から 12ヵ月以下］

項目	投与群			検定	対比	
	プラセボ群（n=48）	本剤25mg群（n=54）	本剤50mg群（n=42）		［–1, 0, 1］（単調）	［–2, 1, 1］（飽和）
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95％信頼区間）	570（465, 720）	1087（564, –）	1197（609, –）	ログランクスコアを用いた対比の検定の*P*値	*P*=0.010	*P*=0.011
25％点（95％信頼区間	363（201, 491）	410（304, 594）	448（337, 1062）			
75％点（95％信頼区間）	925（709, –）	–（1186, –）	–（–, –）[b]			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95％信頼区間）		0.640（0.377, 1.085）	0.498（0.267, 0.929）			
本剤群合計のプラセボ群に対するハザード比（95％信頼区間）		0.565（0.349, 0.915）				
観察期終了時から最終時のALSFRS-R 合計点数[c]の変化量（点）						
例数	48	54	41	Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の*P*値	*P*=0.003	*P*=0.013
平均値±標準偏差	–24.9 ± 9.3	–24.9 ± 9.3	–19.6 ± 10.3			
中央値	–26.5	–26.5	–22.0			
25％点	–32.5	–32.0	–27.0			
75％点	–20.0	–19.0	–9.0			
最小値	–40	–40	–38			
最大値	–3	0	1			

–：算出不能、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：本剤 50mg 群の 75％点及びその 95％信頼区間については算出不能であった。
c：ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12項目につき、全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）

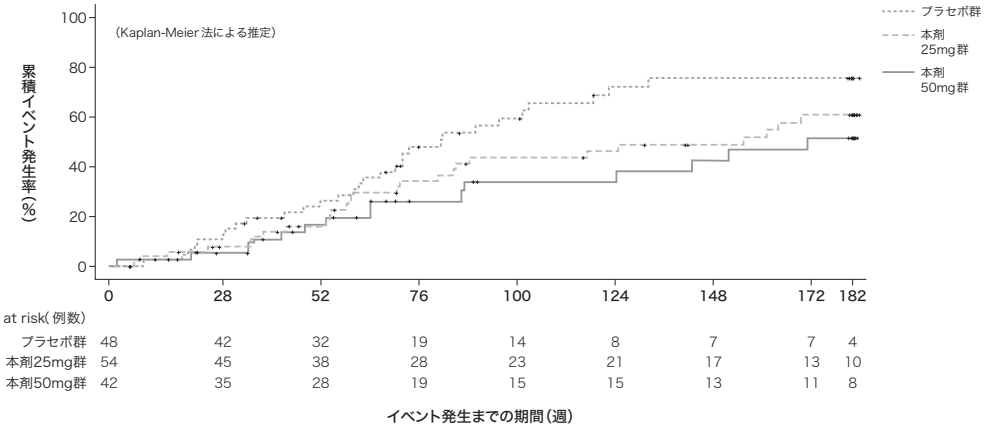
結　　果

図４　イベント発生までの期間及び最終時（182 週時）のALSFRS-R合計点数の変化量［発症から 12ヵ月超］

項目	投与群			検定	対比	
	プラセボ群（n=75）	本剤25mg群（n=70）	本剤50mg群（n=81）		［–1, 0, 1］（単調）	［–2, 1, 1］（飽和）
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95%信頼区間）	1217（908, –）	1250（807, –）	829（699, –）	ログランクスコアを用いた対比の検定の*P*値	*P*=0.901	*P*=0.768
25%点（95%信頼区間	538（455, 880）	576（400, 845）	533（319, 660）			
75%点（95%信頼区間）	–（–, –）[b]	–（–, –）[b]	–（–, –）[b]			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.973（0.583, 1.623）	1.339（0.847, 2.117）			
本剤群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		1.141（0.748, 1.740）				
観察期終了時から最終時のALSFRS-R 合計点数[c]の変化量（点）						
例数	75	70	81	Wilcoxon スコアを用いた対比の検定のP値	*P*=0.728	*P*=0.431
平均値±標準偏差	–19.9 ± 10.6	–17.9 ± 11.5	–19.6 ± 10.5			
中央値	–21.0	–16.5	–20.0			
25%点	–28.0	–26.0	–27.0			
75%点	–12.0	–8.0	–11.0			
最小値	–42	–42	–39			
最大値	1	2	1			

–：算出不能、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：75%点及びその 95%信頼区間については算出不能であった。
c：ALS患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12項目につき、全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）

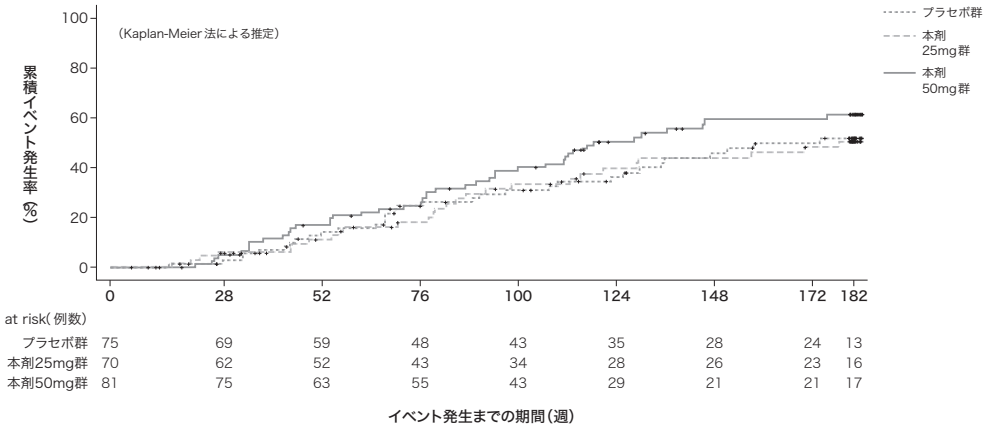
図５　治療期登録からの累積イベント[a]発生率（国内 761 試験、ALS発症から治験開始日までの期間：12ヵ月以下、FAS）



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。

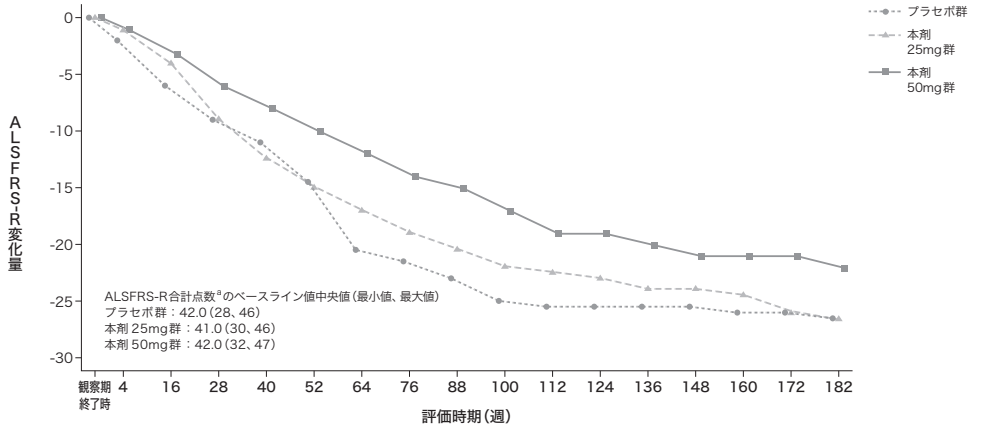
結　　果

図６　治療期登録からの累積イベント[a]発生率（国内 761 試験、ALS 発症から治験開始日までの期間：12ヵ月超、FAS）



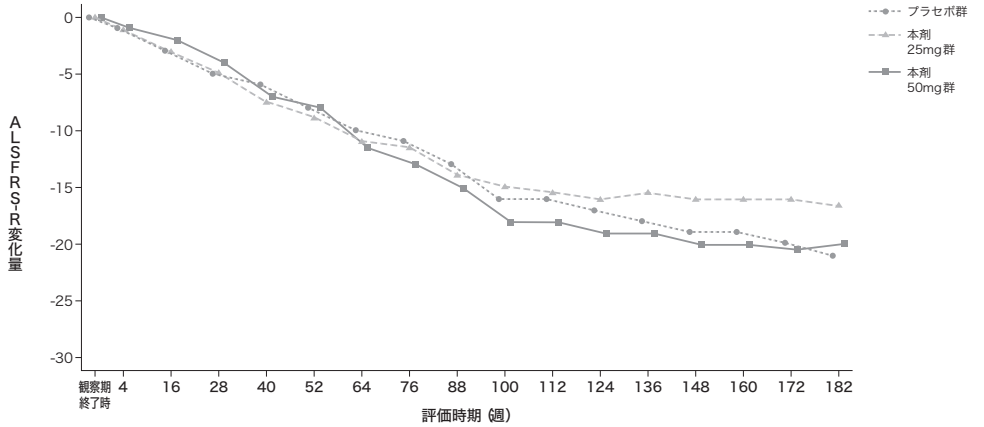
a：非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡。

図７　観察期終了時から最終時（182 週時）までの ALSFRS-R 合計点数[a]の変化量の中央値の推移（国内 761 試験、ALS 発症から治験開始日までの期間：12ヵ月以下、FAS）



a：ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12 項目につき、全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点

図８　観察期終了時から最終時（182 週時）までの ALSFRS-R 合計点数[a]の変化量の中央値の推移（国内 761 試験、ALS 発症から治験開始日までの期間：12ヵ月超、FAS）



a：ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12 項目につき、全て 0［機能全廃］～ 4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）

結　　果

3. 安全性

安全性解析対象集団は370例（プラセボ群123例、本剤25mg群124例、本剤50mg群123例）であった。有害事象発現率は、プラセボ群99.2%（122/123例）、本剤25mg群97.6%（121/124例）、本剤50mg群98.4%（121/123例）であり、本剤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%、転倒52.2%、鼻咽頭炎42.9%、挫傷39.3%及び不眠症30.8%であった。

副作用発現率は、プラセボ群4.1%（5/123例）、本剤25mg群7.3%（9/124例）、本剤50mg群5.7%（7/123例）であり、重篤な副作用は本剤50mg群の1例に認められた心停止による死亡のみであった。治験薬の中止に至った副作用は認められなかった。本剤群合計で2例以上に認められた副作用は白血球数増加1.2%及び肝機能異常0.8%であった。

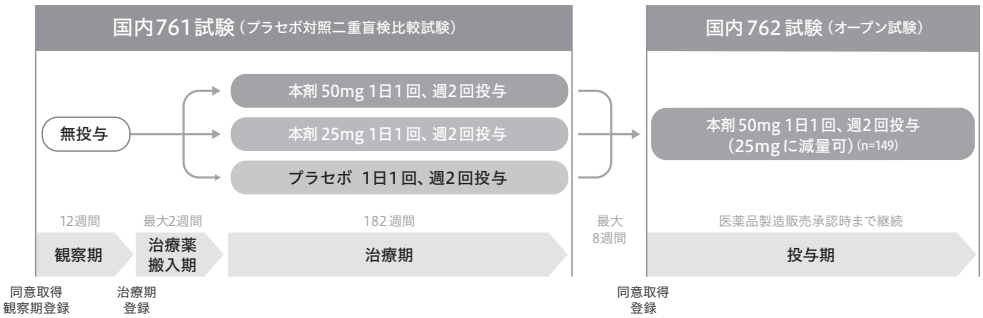
表2　国内761試験における副作用発現状況

発現例数（発現率%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群（n=123）	本剤25 mg群（n=124）	本剤50 mg群（n=123）	本剤群合計（n=247）
副作用合計	5（4.1）	9（7.3）	7（5.7）	16（6.5）
心臓障害	0（0.0）	0（0.0）	1（0.8）	1（0.4）
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	2（1.6）	1（0.8）	0（0.0）	1（0.4）
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	0（0.0）	2（1.6）	1（0.8）	3（1.2）
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	0（0.0）	0（0.0）	1（0.8）	1（0.4）
毛包炎	0（0.0）	0（0.0）	1（0.8）	1（0.4）
臨床検査	1（0.8）	4（3.2）	3（2.4）	7（2.8）
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	0（0.0）	0（0.0）	1（0.8）	1（0.4）
低カリウム血症	0（0.0）	0（0.0）	1（0.8）	1（0.4）
神経系障害	0（0.0）	1（0.8）	0（0.0）	1（0.4）
感覚障害	0（0.0）	1（0.8）	0（0.0）	1（0.4）
腎および尿路障害	0（0.0）	0（0.0）	1（0.8）	1（0.4）
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	2（1.6）	2（1.6）	2（1.6）	4（1.6）
ざ瘡	0（0.0）	0（0.0）	1（0.8）	1（0.4）

<table>
<tr><td>結　　果</td><td>
<table>
<tr><th>器官別大分類
（SOC）
基本語（PT）</th><th>プラセボ群
（n=123）</th><th>本剤 25 mg 群
（n=124）</th><th>本剤 50 mg 群
（n=123）</th><th>本剤群
合計（n=247）</th></tr>
<tr><td>紅斑</td><td>0（0.0）</td><td>1（0.8）</td><td>0（0.0）</td><td>1（0.4）</td></tr>
<tr><td>皮下出血</td><td>0（0.0）</td><td>0（0.0）</td><td>1（0.8）</td><td>1（0.4）</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>0（0.0）</td><td>1（0.8）</td><td>0（0.0）</td><td>1（0.4）</td></tr>
<tr><td>脂漏性皮膚炎</td><td>0（0.0）</td><td>0（0.0）</td><td>1（0.8）</td><td>1（0.4）</td></tr>
<tr><td>アレルギー性
皮膚炎</td><td>1（0.8）</td><td>0（0.0）</td><td>0（0.0）</td><td>0（0.0）</td></tr>
<tr><td>蕁麻疹</td><td>1（0.8）</td><td>0（0.0）</td><td>0（0.0）</td><td>0（0.0）</td></tr>
</table>
MedDRA（ver. 16.1）
</td></tr>
</table>

3）国内第Ⅲ相試験（国内 762 試験）[3)]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>ALS患者を対象にメコバラミンの長期投与時の安全性及び有効性をオープン試験によって検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、オープン試験（国内 761 試験の継続投与試験）</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内 761 試験[2)]）を完了した患者 149 例
・国内 761 試験を完了した患者（中止例を除く）
・国内 761 試験において、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着又は侵襲的呼吸補助装置の装着に至った患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤 50mg を週 2 回筋肉内投与し、治験中止基準に該当する場合又は完了（死亡）の場合を除き、本剤の医薬品製造販売承認時まで投与を行った。投与量は医師の判断により 25mgへの減量も可能とした。
週 2 回の筋肉内投与の投与間隔は、少なくとも 1 日以上空けることとした。
 

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。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>有効性（主な評価項目）</u>
・生存期間（生存率）
・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（本試験開始時にこれらのイベントが発生していない患者のみ）
・国内 762 試験投与前から投与後 52 週までのALSFRS-R合計点数の変化量

<u>安全性</u>
投与後 52 週までの有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン、心電図</td></tr>
<tr><td>治験薬の
投与期間</td><td>本試験に登録された 149 例のうち、有効性及び安全性解析対象集団（GCP違反例除外）144 例の 52 週評価時までの投与期間は下表のとおりであった。
また、治験薬を 25mgに減量した患者はいなかった。
<table>
<tr><td>投薬期間*</td><td>平均値±標準偏差
中央値
最小値～最大値</td><td>308.9 ± 94.0 日
358.0 日
8～378 日</td></tr>
</table>
＊：投薬期間（日）＝最終評価日－治験薬投与開始日＋1</td></tr>
</table>

結　　果

1. 有効性（有効性解析対象集団[a]（GCP違反例除外））

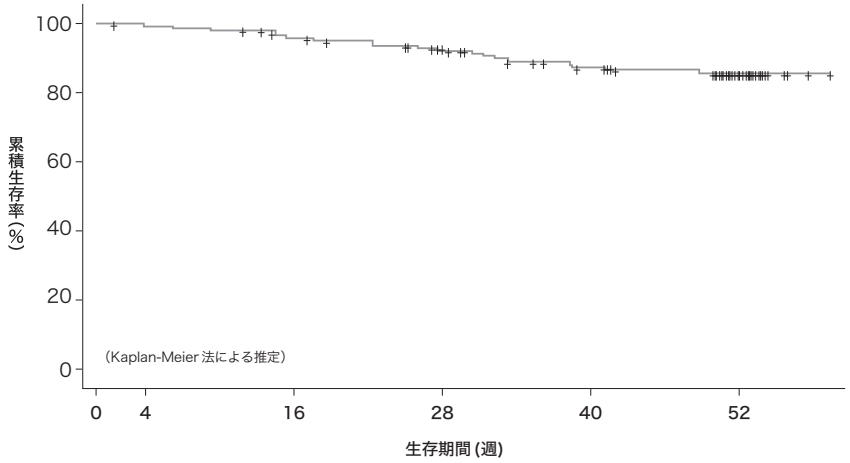
本試験の安全性は、52週評価時までのデータを対象とした。

本試験投与前からのALSFRS-R合計点数の変化量、生存期間（生存率）、イベント発生までの期間（累積イベント発生率）は下表のとおりであった。

	0週	4週	16週	28週	40週	52週	最終評価日（52週）
評価例数[b]	144	141	133	122	106	101	143
ALSFRS-R合計点数[c,d]	13.0（0, 48）	12.0（0, 48）	12.0（0, 48）	11.5（0, 48）	10.5（0, 47）	9.0（0, 47）	9.0[f]（0, 47）
ALSFRS-R合計点数の変化量[c]		0.0（-17, 2）	0.0（-17, 3）	-1.0（-17, 1）	-1.0（-17, 0）	-2.0（-17, 0）	-1.0[f]（-17, 3）
生存率[e,g]［95％信頼区間］		99.3［97.9, 100］	95.8［92.4, 99.1］	92.9［88.6, 97.1］	87.4［81.7, 93.0］	85.7［79.7, 91.7］	
累積イベント発生率[e,g]［95％信頼区間］		0.0［0.0, 0.0］	4.9［0.2, 9.6］	7.5［1.7, 13.2］	14.5［6.5, 22.4］	20.6[h]［11.2, 30.0］	

a：原資料が誤廃棄された3例は除外されている。
b：ALSFRS-R合計点数及びALSFRS-R合計点数の変化量における評価例数
c：中央値（最小値, 最大値）
d：0週は投与前
e：0週は国内762試験登録時
f：52週までの規定された評価時期に取り扱われた最終データ（LOCF）
g：Kaplan-Meier法により推定。信頼区間はGreenwoodの公式を用いて算出。
h：54週以降の中止例又は死亡例若しくは54週以降のカットオフ日までの継続例は52週評価最終日で打ち切りとされた。

図1　国内762試験登録日から52週評価最終日までの累積生存率（%）（国内762試験、有効性解析対象集団）



例数	144	142	134	123	108	66
生存率（%）	–	99.3	95.8	92.9	87.4	85.7
95%信頼区間	–	97.9、100.0	92.4、99.1	88.6、97.1	81.7、93.0	79.7、91.7

結　　果

2. 有効性（ALSの重症度基準による部分集団解析）

ALS重症度基準別部分集団におけるALSFRS-R合計点数の変化量の解析結果は下表のとおりであった。

国内762試験投与前のALS重症度基準が1度又は2度の患者（21/144例，14.6%）は、3度、4度又は5度の患者（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ALSにおける機能障害の進行抑制効果にALS重症度基準による差はないものと考えられた。

図2　ALSの重症度基準別部分集団における投与前から最終時ALSFRS-R合計点数の変化量の解析結果（国内762試験）

部分集団		投与前から最終時のALSFRS-R合計点数の変化量			
		例数	中央値	最小値	最大値
国内762試験投与前のALSの重症度基準	1度、2度	21	-2.0	-17	0
	3度、4度、5度	123	-1.0	-17	3

GCP違反例3例を除外

3. 安全性（有効性解析対象集団（GCP違反例除外））

本試験の安全性は、52週評価時までに発現した有害事象を対象に評価した。

安全性解析対象集団（GCP違反例除く）144例における有害事象の発現率は94.4%（136/144例）であった。発現率が高かった主な有害事象（10%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、紅斑、気管支炎（各10.4%，15/144例）であった。

副作用の発現率は3.5%（5/144例）であり、重篤な副作用及び治験薬の中止に至った副作用は認められなかった。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1　副作用一覧

発現例数（発現率%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	n=144
副作用合計	5（3.5）
心臓障害	1（0.7）
上室性期外収縮	1（0.7）
臨床検査	4（2.8）
尿中蛋白陽性	3（2.1）
血中尿素増加	1（0.7）
血管障害	1（0.7）
高血圧	1（0.7）

MedDRA/J Version 16.1

またALS重症度による副作用の発現率は、下表のとおりであった。

表2　ALS重症度による副作用発現率

発現例数/対象例数（発現率%）

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	本剤25mg群	本剤50mg群	本剤群合計
副作用	総発現例数	0/44（0.0）	2/51（3.9）	2/49（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）

GCP違反例3例を除外

2）安全性試験

（「Ⅴ.-5-（4）検証的試験 1）有効性検証試験（3）国内第Ⅲ相試験（国内 762 試験）」の項参照）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

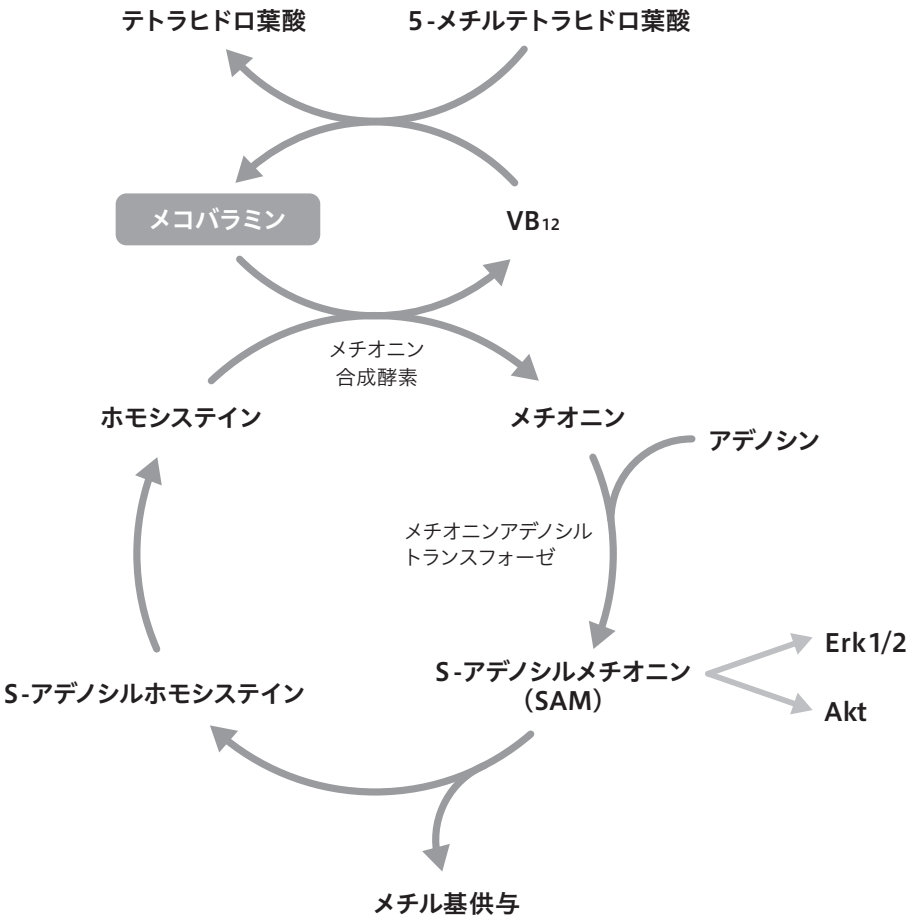
メコバラミンのALSに対する作用機序の詳細は解明されていない。

メコバラミンは活性型ビタミンB_{12}であり、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）を生成するが、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[4)]。SAMは、ALS患者の赤血球において約半分に低下していることが報告されている[5)]。メコバラミンの神経変性疾患に対する作用機序の詳細は不明であるが、SAMによるメチル化を介した細胞膜の性質変化によると示唆される。

さらに、メコバラミンによる神経軸索伸展促進作用は、Erk1/2及びAktのリン酸化阻害剤で抑制されたが、SAM添加によりErk1/2及びAktのリン酸化が増加することから、メコバラミンはSAMを介してErk1/2及びAktのリン酸化を増加させて神経軸索を伸展すると考えられた。

また、ホモシステインは、血液中に含まれるアミノ酸の一つであるが、神経変性にかかわると考えられており、ALS患者で増えていることが報告されている[6-8)]。運動神経細胞様に分化させたマウス運動神経と神経細胞腫のハイブリッド細胞株NSC-34D細胞において、メコバラミンはホモシステイン誘発アポトーシス及びカスパーゼ3/7活性を抑制した。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と考えられる。

■メコバラミンの生体内変換



(2) 薬効を裏付ける試験成績

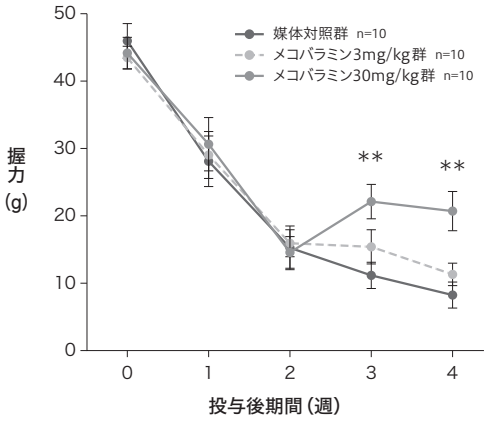
1) ALSモデル動物における筋力低下への影響[9]（Wobblerマウス）

Wobblerマウスは、上位及び下位運動神経の進行性の変性を特徴とし、ALSモデル動物と考えられている。

Wobblerマウスは、生後3週間頃から筋力低下等の身体症状が現れる。最初に振戦が現れた時点を発症とし、発症直後から4週間、メコバラミン（3、30mg/kg）又は媒体を腹腔内投与した。前肢の握力測定は、毎週行った。4週間の投与終了後、二頭筋重量を測定した。二頭筋の切片標本を作製して、NADH染色後に形態顕微鏡により有髄線維数を測定し、ニッスル染色により運動神経数を測定した。

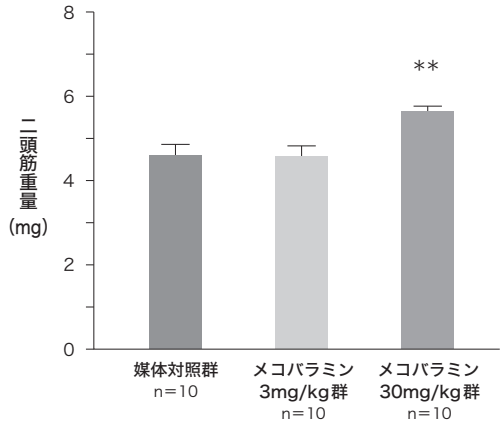
その結果、Wobblerマウスにおける前肢の握力低下を、メコバラミンの30mg/kg投与群は有意に抑制した（図1）。また、投与4週間後の二頭筋重量及び筋皮神経線維数を、メコバラミンの30mg/kg投与群は有意に増加させた（図2、図3）。なお、運動神経数に増加は見られたが、統計的に有意ではなかった。

図1：メコバラミンの握力減少に対する効果（Wobblerマウス）



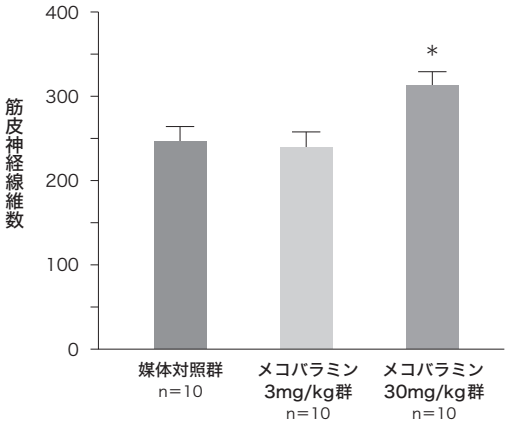
平均値±標準誤差
**：$P<0.01$、vs. 媒体対照群
経時型分散分析後Dunnett検定により解析した。

図2：メコバラミンの二頭筋重量に対する効果（Wobblerマウス）



平均値±標準誤差
**：$P<0.01$、vs. 媒体対照群
経時型分散分析後Dunnett検定により解析した。

図3：メコバラミンの筋皮神経線維数（Wobblerマウス）



平均値±標準誤差
*：$P<0.05$、vs. 媒体対照群
一元配置分散分析後Dunnett検定により解析した。

2) ALSモデル動物における延命への影響[10]（G93A変異SOD1 Tgマウス*）

ALSモデル動物であるG93A変異SOD1 Tgマウス（B6SJL-Tg（SOD1-G93A）1Gur/J）を用い、メコバラミンの効果を検討した。

G93A変異SOD1 Tgマウスは、生後50日齢から死亡時まで、メコバラミン（10mg/kg、皮下）又は媒体（生理食塩水の皮下投与及び逆浸透膜ろ過水の飲水投与）を投与した。

各投与群の生存日数、投与開始後の発症までの日数、発症から死亡までの日数、投与開始から死亡までの日数を下表に示す。また、反応個体数として、投与開始後100日以上生存例数を測定した。

メコバラミン投与群は、媒体群に比べ生存日数等の延長・増加傾向を示した。

＊家族性筋萎縮性側索硬化症の動物モデルであるG93A変異SOD1遺伝子組換えマウス。

■G93A変異SOD1 Tgマウスにおけるメコバラミン投与後の延命及び治療効果

投与検体	例数	生存日数	投与開始後 発症日数	発症後 生存日数	投与開始後 生存日数	反応個体数
媒体	60	145.9 ± 7.5	5.1 ± 5.8	90.8 ± 9.6	95.9 ± 7.5	19
メコバラミン	60	147.5 ± 9.5	4.1 ± 4.9	93.4 ± 11.2	97.5 ± 9.5	25

反応個体数＝投与開始後100日以上生存例数。各値は平均値±標準偏差を示す。

3) 酸化ストレスに対する保護作用[11]（ヒトiPS細胞由来運動神経細胞）（*in vitro*）

ヒト人工多機能性幹細胞（iPS細胞）由来運動神経細胞を用い、抗酸化剤を含まない培地で培養して誘導した酸化ストレスに対するメコバラミンの効果を検討した。

抗酸化剤を含まない培地中（酸化ストレス［+］）で、メコバラミン（0.1、0.3、1.0μmol/L）存在下、健常ヒトiPS細胞由来分化神経細胞であるiCell®運動神経細胞を96ウェルプレートに15 × 10^3cells/wellで播種し、36.5℃、5%CO_2雰囲気下で培養した。酸化ストレスを与えないコントロール群（酸化ストレス［–］）は、抗酸化剤を含む培地中で培養した。

培養開始時を起点として6時間間隔で撮像を行った。単位面積あたりの神経突起長の総和を計測し、各ウェルの最大値（MAX値）を算出した。酸化ストレス（+）コントロール群のMAX値を100%として、50%未満の値が初めて観察された時間をH50値として算出した。表に示すように、酸化ストレス（+）処置群のMAX値は、メコバラミン処置によって有意な違いを示さなかった。酸化ストレス（+）処置群のH50値は、メコバラミン（0.1、0.3、1μmol/L）処置により有意に増加した。

■ヒトiPS細胞を分化させた運動神経細胞における神経突起長の比較

薬物 （μmol/L）	–	メコバラミン			–
		0.1	0.3	1.0	
酸化ストレス	+				–
MAX（mm/mm^2）	31.6 ± 1.7	32.4 ± 1.0	31.1 ± 1.4	30.3 ± 0.8	36.5 ± 1.8****
H50（hr）	167 ± 2	184 ± 7***	201 ± 13****	259 ± 11****	336 ± 0****

データは4回の実験（1実験あたり3〜6ウェル）の平均値と標準誤差。

MAX＝単位面積あたりの神経突起長の総和の最大値。

H50＝酸化ストレス（+）コントロール群のMAX値を100%として、50未満の値が初めて観察された時間。

＊＊＊$P \leq 0.001$, ＊＊＊＊$P \leq 0.0001$は酸化ストレス（+）コントロール群に対して二元配置分散分析後、Dunnett型多重比較検定により解析した。

4）グルタミン酸他誘発細胞死に対する保護作用[12]（ラット培養網膜神経細胞）（*in vitro*）

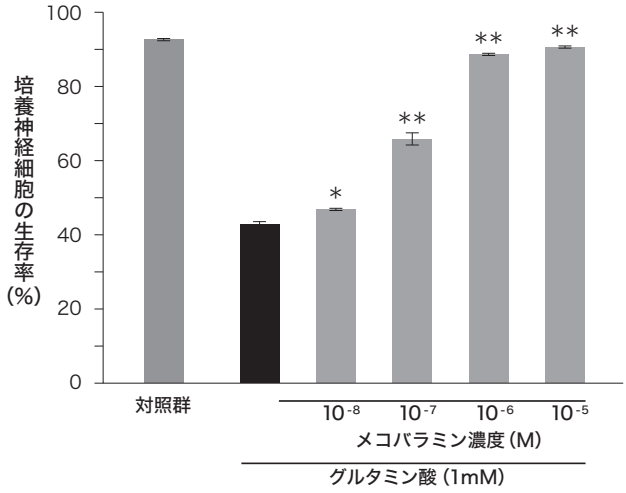
ラット胎児（胎生 16～19 日）の網膜から調製し 10～12 日間培養した網膜神経細胞の培地中にグルタミン酸（1mmol/L）を 10 分間加えた後、グルタミン酸を除いた培地中で 1 時間培養した。メコバラミン（0.01～10μmol/L）又はSAM（1μmol/L）は、培養開始直後からグルタミン酸添加直前まで培地中に加えた。細胞死は、トリパンブルーにより死細胞を染色することで定量的に評価した。メコバラミンは、0.01 から 10μmol/Lで濃度依存的に保護作用を示した。同様にSAMも、グルタミン酸誘発神経細胞死に対して保護作用を示した。

なお、メコバラミンをグルタミン酸添加の 48 又は 96 時間前から培地中に加えた場合も有意な保護効果を示したが、メコバラミンをグルタミン酸添加と同時以降に加えた場合は保護効果を示さなかった。

同様に、一酸化窒素を放出するニトロプルシドナトリウム（1mmol/L）誘発神経細胞死に対してメコバラミン（1μmol/L）及びSAM（1μmol/L）が保護作用を示したことが報告されている。

以上より、メコバラミンは、培養網膜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を抑制することが示された。これらの作用の正確な機序は不明であるが、SAMによるメチル化を介した細胞膜の性質の変化により生じたと示唆される。

■グルタミン酸誘発細胞死に対する保護効果（ラット培養網膜神経細胞）



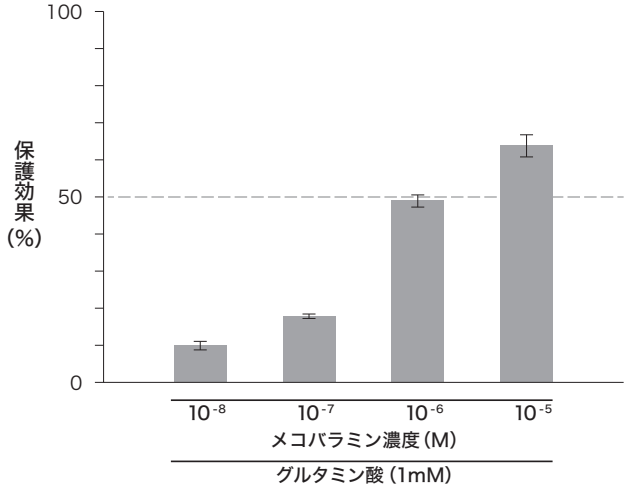
培養神経細胞は 1mmol/Lのグルタミン酸に 10 分間暴露し、その後グルタミン酸を含まない培地で 1 時間培養した。
データは平均値±標準誤差（5 例）を示す。
＊ $P<0.05$、＊＊$P<0.01$ はメコバラミン非添加群（黒カラム）に対して、Dunnett検定により解析した。

5）グルタミン酸他誘発細胞死に対する保護作用[13]（ラット培養大脳皮質神経細）（*in vitro*）

ラット胎児（胎生 16-18 日）の大脳皮質から調製し 10～12 日間培養した大脳皮質神経細胞の培地中にグルタミン酸（1mmol/L）を 10 分間加えた後、グルタミン酸を除いた培地中で 1 時間培養した。メコバラミン（0.01～10μmol/L）又はSAM（0.01～10μmol/L）は、培養開始直後からグルタミン酸添加直前まで培地中に加えた。細胞死は、トリパンブルーにより死細胞を染色することで定量的に評価した。メコバラミンはグルタミン酸誘発神経細胞死に対して濃度依存的に保護作用を示した。同様にSAM、グルタミン酸誘発神経細胞死に対して濃度依存的に保護作用を示した。なお、メコバラミン又はSAMをグルタミン酸添加と同時以降に加えた場合は保護効果を示さなかった。

また、ニトロプルシドナトリウム（0.5mmol/L）誘発神経細胞死に対するメコバラミン（10μmol/L）及びSAM（0.01～10μmol/L）の効果が報告されている。メコバラミン及びSAMは、ニトロプルシドナトリウム誘発神経細胞死に対して保護作用を示した。

■グルタミン酸誘発細胞死に対するメコバラミンの保護効果（ラット培養大脳皮質神経細胞）



培養神経細胞は 1mmol/Lのグルタミン酸に 10 分間暴露し、その後グルタミン酸を含まない培地で 1 時間培養した。
データは平均値±標準誤差（5〜10 例）を示す。

6）ホモシステイン誘発アポトーシス抑制作用[14]（マウス運動神経用細胞株）（*in vitro*）

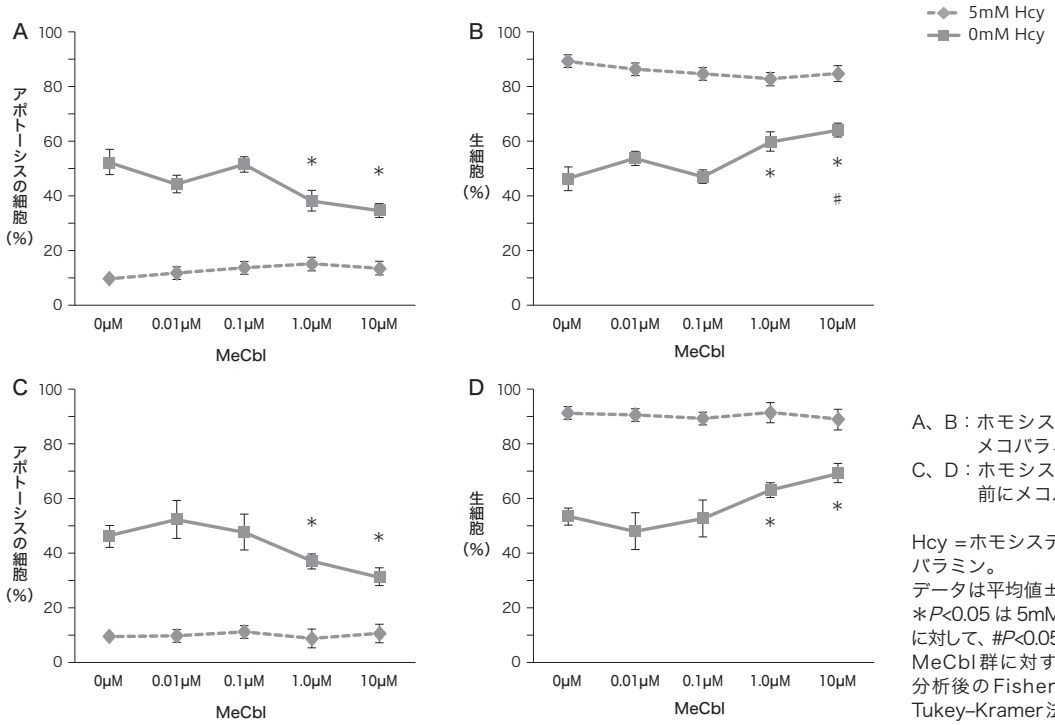
運動神経細胞様に分化させたマウス運動神経と神経芽細胞腫のハイブリッド細胞株NSC-34Dにおけるホモシステイン誘発アポトーシスに対するメコバラミンの保護効果が報告されている。

NSC-34 細胞を分化用培地で 3〜7 日間培養して軸索伸長を示すNSC-34D細胞に分化させた。NSC-34D細胞に、ホモシステインを加えて培養するとアポトーシスを惹起し、24 時間後の 50％細胞死誘発濃度は 2.2mmol/Lであった。なお、ホモシステインは、活性酸素種を産生しないことを確認している。

NSC-34D細胞の培養液中に、ホモシステイン（5mmol/L）添加と同時又は 2 時間前にメコバラミン（0.01〜10μmol/L）を加えて培養し、保護効果が検討された。ホモシステイン添加の 24 時間後に細胞を染色した。細胞死の計測は、顕微鏡下、細胞染色と核の形態変化で細胞をネクローシス、アポトーシス、生細胞に分類しそれぞれの細胞数の割合を計算することにより行った。

その結果、NSC-34D細胞の培養液中に、ホモシステインと同時又は 2 時間前にメコバラミンを加えて培養するとアポトーシスが抑制された。それぞれの 50％阻害濃度（IC_{50}）は、0.4 及び 0.6μmol/Lであった。さらに、ホモシステインを 24 時間曝露することにより、細胞のカスパーゼ 3/7 活性が上昇したが、メコバラミンはカスパーゼ 3/7 活性化を抑制した。

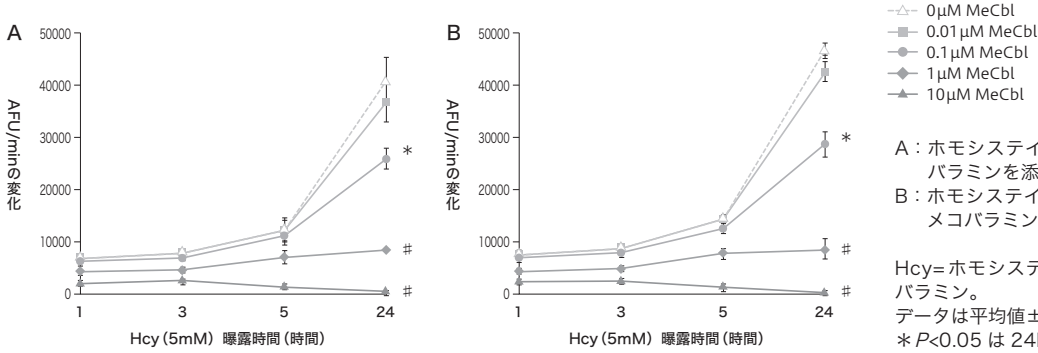
■NSC-34D細胞におけるホモシステイン誘発細胞死に対するメコバラミンの保護効果



A、B：ホモシステイン添加と同時にメコバラミンを添加した。
C、D：ホモシステイン添加の2時間前にメコバラミンを添加した。

Hcy＝ホモシステイン，MeCbl＝メコバラミン。
データは平均値±標準誤差を示す。
＊P<0.05は5mM Hcy/0μM MeCbl群に対して、#P<0.05は5mM Hcy/0.01μM MeCbl群に対する解析を示す（分散分析後のFisherの最小有意差法又はTukey–Kramer法）。

■NSC-34D細胞におけるホモシステイン誘発カスパーゼ3/7活性化に対するメコバラミンの効果



A：ホモシステイン添加と同時にメコバラミンを添加した。
B：ホモシステイン添加の2時間前にメコバラミンを添加した。

Hcy=ホモシステイン，MeCbl=メコバラミン。
データは平均値±標準誤差を示す。
＊P<0.05は24hr/0μM MeCbl群に対して，# P<0.05は1, 3, 5, 24hr/0μM MeCbl群に対する解析を示す（分散分析後のFisherの最小有意差法又はTukey–Kramer法）。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

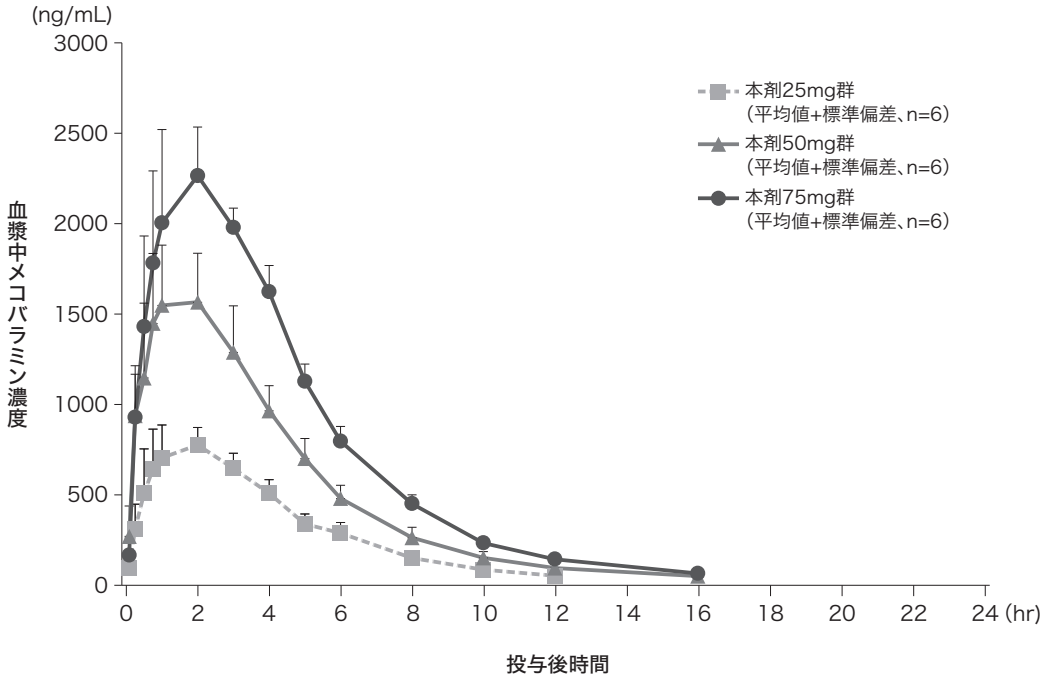
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（日本人健康成人）[15)]

日本人健康成人に本剤 25～75mg[注)] を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。メコバラミンは単回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）で最高血漿中濃度に到達した。その後、1 相性の消失推移で速やかに消失し、最終消失半減期（$t_{½}$）の平均値は約 3 時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）及び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（$AUC_{(0\text{-}t)}$）は、投与量の増加に伴い増加が認められ、本剤 25～75mg[注)] の用量範囲において線形性を示した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、メコバラミンとして 50mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。」である。

■日本人健康成人に本剤 25～75mg を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度の推移



■日本人健康成人に本剤 25～75mg を単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	CL_R (L/hr)	$Ae_{(0\text{-}72hr)}$ (mg)
25mg[注)]	6	834 ± 133	2.0 0.8、2.0	4270 ± 531	3.1 ± 1.0	5.93 ± 0.734	25.6 ± 6.25	5.62 ± 0.952	23.4 ± 2.74
50mg	6	1660 ± 309	1.0 0.8、2.0	8450 ± 1070	2.8 ± 0.4	5.99 ± 0.768	24.8 ± 5.43	5.68 ± 1.56	46.7 ± 9.12
75mg[注)]	6	2310 ± 258	2.0 1.0、2.0	12600 ± 1110	3.0 ± 0.4	6.00 ± 4.96	26.2 ± 4.02	5.72 ± 0.762	72.0 ± 13.4

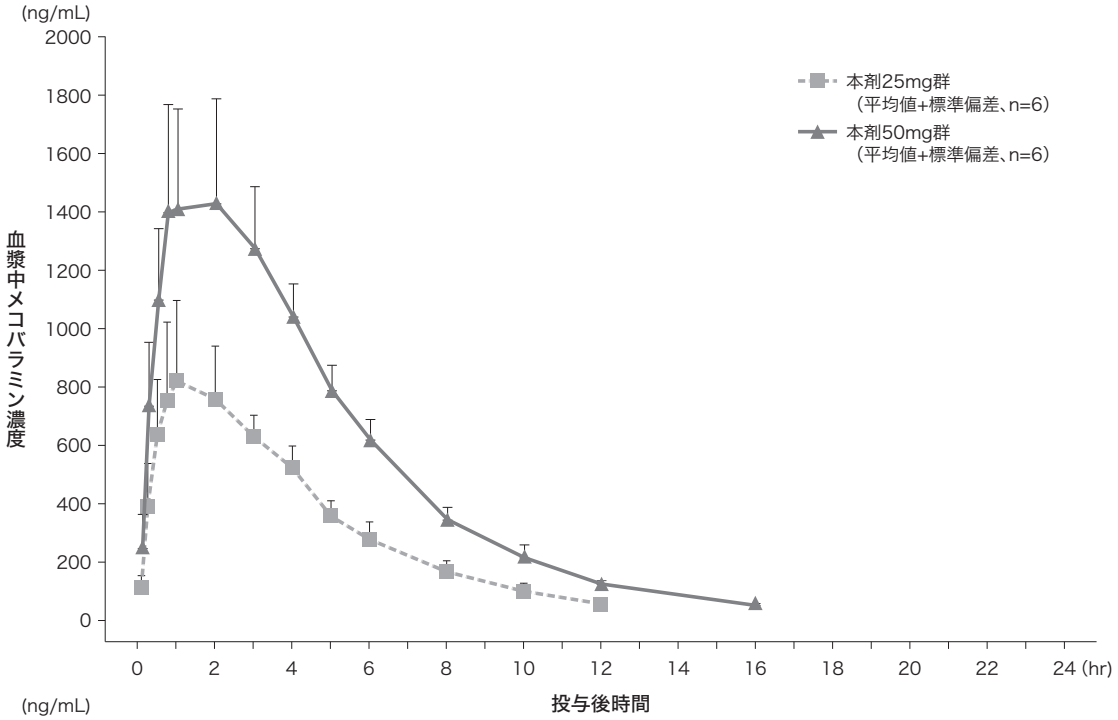
平均値 ± 標準偏差、a）上段：中央値、下段：最小値、最大値

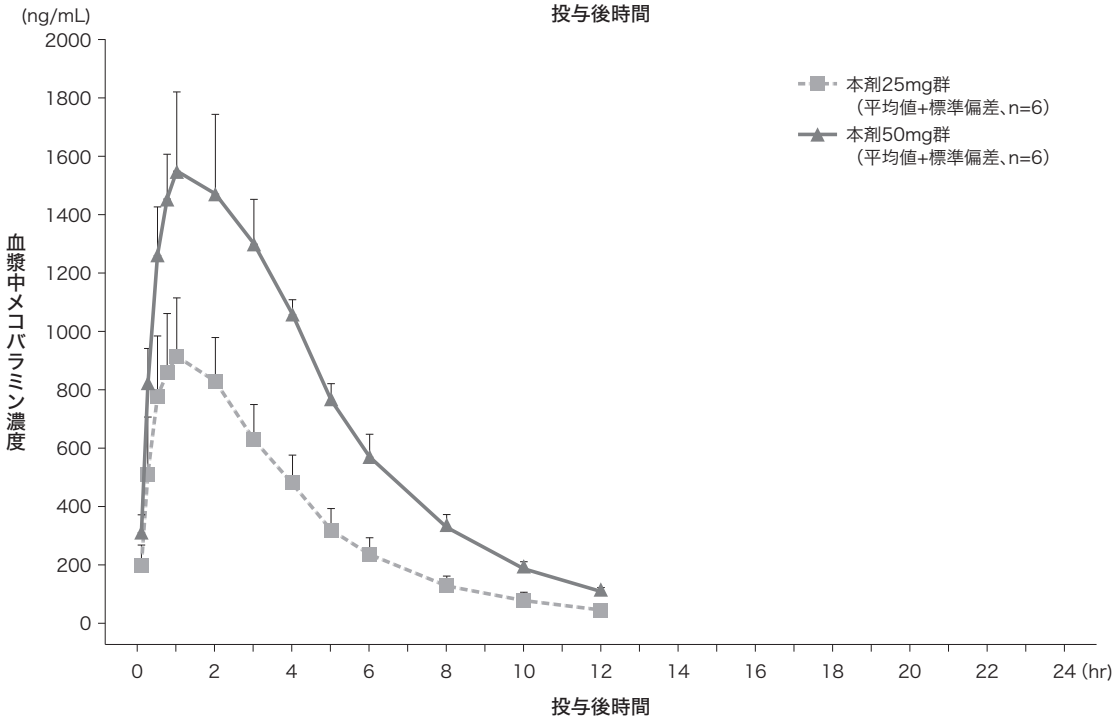
2）反復投与（日本人健康成人）[16)]

日本人健康成人に本剤 25mg[注)] 及び 50mg を 1 日 1 回 7 日間筋肉内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。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 1 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。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。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、メコバラミンとして 50mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。」である。

■日本人健康成人に本剤 25 及び 50mg を 1 日 1 回反復筋肉内投与したときの血漿中濃度の推移（上：1 日目、下：7 日目）





■日本人健康成人に本剤 25 及び 50mg を 1 日 1 回反復筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max} a) (hr)	$AUC_{(0\text{-}24hr)}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	Rt	$Ae_{(0\text{-}24hr)}$ (mg)
25mg注)	6	1日目	847 ± 259	1.0 1.0、2.0	4430 ± 519	4440 ± 517	2.7 ± 0.4	5.69 ± 0.640	22.0 ± 4.70	—	19.7 ± 3.68
		7日目	934 ± 196	1.0 0.8、2.0	4320 ± 519	—	2.6 ± 0.6	5.83 ± 0.657	22.4 ± 6.87	0.97 ± 0.04	14.5 ± 3.11
50mg	6	1日目	1490 ± 322	1.0 0.8、3.0	8850 ± 1040	8880 ± 1030	2.9 ± 0.2	5.69 ± 0.667	24.3 ± 4.10	—	37.1 ± 11.2
		7日目	1580 ± 257	1.0 0.8、2.0	8840 ± 653	—	2.8 ± 0.3	5.66 ± 0.423	23.2 ± 3.40	1.00 ± 0.07	27.3 ± 15.8

平均値 ± 標準偏差、a）上段：中央値、下段：最小値、最大値

$Rt = AUC_{(0\text{-}24hr),\ 7日目} / AUC_{(0\text{-}inf),\ 1日目}$

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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って算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [15,16)]

日本人及び外国人健康成人におけるみかけのクリアランス（CL/F）の平均値は 25～75mg の用量範囲で約 6～7L/hr であった（外国 001 試験及び外国 002 試験）。

(5) 分布容積[15,16)]

日本人及び外国人健康成人におけるメコバラミンのみかけの分布容積（V_z/F）は約 22～34L 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）。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収[15,16)]

日本人健康成人に本剤 25～75mg[注)] を単回筋肉内投与後 1～2 時間で最高血漿中濃度に到達し、その後速やかに消失した。また、単回投与時の 0～72 時間までの尿中未変化体総排泄量（$A_{e(0\text{-}72hr)}$）は投与量の 93%以上（外国 001 試験）、反復投与時の 0～24 時間の尿中未変化体総排泄量（$A_{e(0\text{-}24hr)}$）は投与量の約 80%（外国 002 試験）であると推定され、少なくとも 80%以上が体内に吸収されると考えられた。
（「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には、メコバラミンとして 50mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。」である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性[17,18)]

雄性ラット及びイヌに［^{57}Co］メコバラミンを筋肉内投与（1mg/kg）した際の組織中放射能の分布の検討において、脳への移行が確認されている。

(2) 血液－胎盤関門通過性[19)]

ラット（妊娠 12 及び 18 日）に［^{57}Co］メコバラミン（1mg/kg）を筋肉内投与したとき、投与後 0.5 時間の胎児中放射能濃度（妊娠 12 日：0.0181μg eq./g）は母動物の血漿中濃度（1.4545μg eq./mL）よりも低く、放射能の胎児への移行は低いことが示された。妊娠 18 日の場合も同様であり、放射能の胎児への移行は低かった。放射能の組織分布に性差は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性[20)]

分娩後 12 日の雌ラットに［^{57}Co］メコバラミン（1mg/kg）を単回筋肉内投与したとき、投与後 0.5 時間の母乳中放射能濃度は 0.0916μg eq./g であり、血液中濃度（0.8873μg eq./mL）より低い値であった。その後乳汁中濃度は上昇し、投与後 2 時間に最高値の 0.4439μg eq./g となり、以後徐々に減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血液・組織への移行性[17,18)]

ラットに［^{57}Co］メコバラミンを単回筋肉内投与（1mg/kg）後 0.5 時間における腎臓（6.7282μg eq./g）、膀胱（3.0951μg eq./g）及び動脈中放射能濃度（1.8115μg eq./g）は血漿中放射能濃度（1.6501μg eq./mL）より高値を示した。皮膚、気管、肺においても比較的高い放射能が認められた。組織中放射能濃度は投与後 4 時間まで速やかに減少し、以後の消失は緩徐であった。投与後 0.5 時間で投与部位の筋肉中放射能濃度は 0.6926μg eq./g と血漿中濃度に近い値となったことから、メコバラミンは速やかに血中に移行することが示唆された。
イヌに［^{57}Co］メコバラミンを単回筋肉内投与（1mg/kg）後 0.5 時間において膀胱尿（38.4590μg eq./mL）、腎髄質（27.1011μg eq./g）、投与部位の骨格筋（26.5998μg eq./g）、腎皮質（4.2205μg eq./g）及び静脈（3.3936μg eq./g）の放射能濃度は血漿中放射能濃度（1.4812μg eq./mL）より高値を示した。腹大動脈、膀胱、肺においても血漿中濃度と同程度の放射能が認められた。投与後 24 時間までに血漿を始めとする組織の放射能濃度は速やかに減少したが、投与後 168 時間における組織中放射能濃度は投与後 24 時間での値とほぼ同程度であった。

(6) 血漿蛋白結合率[21)]

[^{57}Co] メコバラミン（濃度範囲：30～3000ng/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%であった。メコバラミンとヒト血清アルブミン並びにα 1-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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率[22)]

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（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A）の酵素活性に対するメコバラミン（3、10、30、100μmol/L）の阻害作用を検討した。それぞれのCYP分子種に特異的な基質の代謝物生成に基づいて阻害能を評価した。なお、CYP3Aについてはニフェジピン酸化、テストステロン6 β-水酸化及びミダゾラム1’-水酸化の3種の特異的基質を用いた。検討した全てのCYP分子種の代謝活性に対してメコバラミンの阻害率は、最高濃度（100μmol/L）においても50%に満たなかった。

ヒト凍結肝細胞を用いた*in vitro*試験により、メコバラミン（10、30、100μmol/L）のCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のメッセンジャーRNA（mRNA）の発現量に対する影響を調べたところ、メコバラミンは、検討した3分子種に対してほとんど誘導能を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路[15,16)]

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6～7L/hrと小さく、糸球体ろ過速度（7.5L/hr）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）（日本人及び外国人データ）。

(2) 排泄率

（「Ⅶ.-7-（1）排泄部位及び経路」の項参照）

(3) 排泄速度

（「Ⅶ.-7-（1）排泄部位及び経路」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報[23)]

メコバラミンのヒト薬物トランスポーターの輸送活性に対する阻害作用を*in vitro*で評価した。検討した薬物トランスポーターは、P糖タンパク（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP、検討分子種はOATP1B1及びOATP1B3）、有機アニオントランスポーター（OAT、検討分子種はOAT1及びOAT3）、有機カチオントランスポーター（OCT、検討分子種はOCT1及びOCT2）及び多剤・毒性化合物排出（MATE、検討分子種はMATE1及びMATE2-K）とした。メコバラミンの阻害作用は、検討した全てのトランスポーターの輸送活性に対して最高濃度（100μmol/L）においても50%に満たなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者[24)]

ALS患者8例の腎機能を血清中シスタチンC濃度で補正した糸球体濾過量によって、正常（≥90mL/min/1.73m^2）、軽度腎機能障害（60-89mL/min/1.73m^2）及び中等度腎機能障害（30-59mL/min/1.73m^2）に分類した。本剤50mgを1日1回、週2回筋肉内投与を長期継続した際の薬物動態パラメータは下記のとおりである。

腎機能の低下に伴いC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}8hr)}$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血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは腎機能正常者及び健康成人の分布とほぼ重なっていた。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4.42～6.21L/hr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と大きな違いはないと考えられた。

■腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mgを1日1回週2回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

	正常 (n=1)	軽度 (n=4)	中等度 (n=3)
C_{max} (ng/mL)	1440	1830 ± 616	2160 ± 879
t_{max} [a)] (hr)	2.0	1.5 0.5、2.0	2.0 1.0、4.0
$AUC_{(0\text{-}8hr)}$ (ng・hr/mL)	6780	8290 ± 3170	10600 ± 1930
$t_{½}$ (hr)	2.71	2.91 ± 0.568	3.25 [b)]
CL/F (L/hr)	6.21	5.45 ± 1.68	4.42 [b)]

平均値±標準偏差、a）上段：中央値、下段：最小値、最大値、b）n=1

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症が発現する可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.　**効能又は効果に関連する注意**」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。また、適用にあたっては、以下の点に注意すること。

8.1.1 自己投与の適用については、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

8.1.2 患者又はその家族に対し、本剤の投与により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。

8.1.3 適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己注射の継続が困難な場合には、直ちに自己注射を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.1.4 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないよう指導すること。

8.1.5 すべての器具及び使用後の残液の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

（解説）

投与対象疾患の特性から、医師の慎重な判断に基づき、在宅自己注射による投与が行われる可能性がある。

国内第Ⅲ相試験（国内 763 試験）における在宅自己注射の投与経験を踏まえ、患者又はその家族への十分な指導の必要性や副作用発現時等の対処法等、在宅自己注射に際して必要と考えられる注意事項を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

「**11. 副作用**」全般に関する一般的な注意事項として記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1.1 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。

（解説）

本剤と同一の有効成分を含有する低用量メコバラミン製剤（販売名：メチコバール注射液 500μg/ 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に対する治療剤）でアナフィラキシーの副作用が報告されており、同薬の添付文書の本項にアナフィラキシーが設定されている。

本剤の臨床試験においてアナフィラキシーの副作用報告はなかったが、本剤においても発現する可能性は否定できないことから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
血液	白血球数増加		
その他	注射部位反応	頭痛	発熱感、発汗

（解説）

1. 国内第Ⅱ / Ⅲ相試験（国内 761 試験）、国内第Ⅲ相試験（国内 762 試験）及び国内第Ⅲ相試験（国内 763 試験）の副作用の統合集計において、2 例以上に発現した副作用を記載した。
   白血球数増加、注射部位反応の発現状況は、各 2 例（1.1%）であった。
2. 本剤と同一の有効成分を含有する低用量メコバラミン製剤（販売名：メチコバール注射液 500μg/ 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に対する治療剤）の電子添文（本剤承認申請時）の 11.2 項に記載している副作用を含め、以下のとおり記載した。

1）本剤の臨床試験においても認められた「発疹」「頭痛」を、上記統合集計における頻度（各 1 例（0.5%））に基づき、「1%未満」の頻度区分に追記した。

2）「筋肉内注射部位の疼痛・硬結」は、本剤の臨床試験で認められた「注射部位反応」に含めた。

3）本剤の臨床試験で認められなかった「発熱感」「発汗」は、頻度不明の区分に記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解には、日本薬局方生理食塩液を用い、完全に溶解したことを確認すること。

14.1.2 本剤1バイアルあたり生理食塩液2.3mLで溶解し、そのうち2.0mLを投与すること。

14.1.3 光分解を受けやすいので、遮光に留意した上で開封後直ちに使用することとし、生理食塩液にて溶解後は最大60分以内に投与すること。60分以内に投与されない場合は、廃棄すること。

14.1.4 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は筋肉内注射のみに使用し、静脈内投与又は皮下投与は行わないこと。

14.2.2 筋肉内注射時

組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

（1）同一部位への反復注射は避けること。

（2）神経走行部位を避けるよう注意すること。

（3）注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3 薬剤交付時の注意

光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れ遮光した状態で保管すること。

（解説）

14.1.1 溶解に用いる溶媒を明記し、用時溶解製剤の溶解後の一般的な注意事項を設定した。

14.1.2 本剤は、バイアルからの採取容量を考慮して15%の過量充てんを行っている。生理食塩液2.3mLに溶解したとき、メコバラミンは2.0mL中に25mg含まれることから、バイアルからの溶解液の採取容量について、本項に設定した。

14.1.3 メコバラミンは光に不安定であり極めて速やかに分解することから、投与に際しては開封後直ちに使用することとともに、遮光への注意を設定した。

また、安定性試験において、生理食塩液にて溶解後60分は安定であることを確認していることから設定した。

14.1.4 本剤は、生理食塩液で溶解した2.3mLのうち2.0mLを筋肉内に投与する。バイアル内の残液量は微量であるが、細菌感染を防止するため設定した。

14.2.1 誤投与防止のため設定した。

14.2.2 筋肉内投与に関する一般的な注意事項として設定した。

14.3 メコバラミンは光に不安定であり極めて速やかに分解することから、在宅自己注射のために処方された本剤の保管方法に関する注意事項を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の投与により、赤色の着色尿があらわれることがある。［本剤及び代謝物の尿中排泄による。

（解説）

本剤及び代謝物の尿中排泄により、尿が赤色を呈することがあるため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響[25)]

雄性SDラット（6例／群）にメコバラミン4及び16mg/kgを単回筋肉内投与し、投与前と投与後0.5、2及び6時間に、一般症状及び行動を改良型機能観察総合評価（FOB；functional observational battery）法により観察した結果、16mg/kgまで一般症状及び行動に影響は認められなかった。

2）心血管系に及ぼす影響[26)]

hERG電流に及ぼす影響（*in vitro*）

hERGを安定的に導入したヒト胎児腎臓由来細胞（HEK293）を用いて、メコバラミン10μmol/LのhERG末尾電流に及ぼす影響をWhole-cell-patch clamp法により評価した。

メコバラミンは、hERG末尾電流を10μmol/L（5細胞／群）で24.6%抑制したが、媒体投与群と比較して統計学的有意差は認められなかった。媒体（0.1%DMSO、5細胞／群）及びメコバラミン0.1μmol/L（5細胞／群）のhERG末尾電流の抑制率は、それぞれ18.0%及び83.1%であった。

活動電位に及ぼす影響（*in vitro*）

摘出モルモット乳頭筋標本（5標本／群）を用いて、メコバラミン10μmol/Lの心筋活動電位に及ぼす影響をガラス微小電極法により評価した。

モルモット乳頭筋を1Hzで電気刺激し、活動電位パラメータ（静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間［APD_{50}及びAPD_{90}］）を測定した結果、10μmol/Lでいずれのパラメータにも影響は認められなかった。

覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響

テレメトリー送信機を埋め込んだ覚醒イヌ（雄3例／群、雌3例／群）に媒体（生理食塩水）、メコバラミン10mg/kgを単回筋肉内投与し、血圧、心拍数及び心電図（PQ間隔、QRS時間、QT/QTc間隔）に及ぼす影響を評価した。血圧、心拍数及び心電図の測定を、投与前、投与後0.5及び6時間に実施した結果、10mg/kgで血圧、心拍数及び心電図に影響は認められなかった。

3）呼吸系に及ぼす影響[27)]

テレメトリー送信機を埋め込んだ覚醒イヌ（雌雄各3例／群）にメコバラミン10mg/kg又は媒体（生理食塩水）を単回筋肉内投与し、呼吸数及び血液ガスパラメータ（動脈血pH、酸素分圧、二酸化炭素分圧及び酸素飽和度）に及ぼす影響を評価した。呼吸数及び血液ガスパラメータの測定を、投与前、投与後0.5及び6時間に実施した結果、10mg/kgで呼吸数及び血液ガスパラメータに影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [28)]

イヌを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験（50、200mg/kg）では、いずれの投与量においても死亡はみられなかった。50mg/kg以上で流涎及び着色尿（赤色）がみられた。着色尿については、メコバラミンの尿排泄によるものであり、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。200mg/kgでは、投与中～投与終了直後に顔面及び腹部の紅潮及び不穏がみられた。試験結果より、イヌにおける単回投与による概略の致死量は200mg/kg超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験 [29)]

メコバラミンのラット（2週間反復及び6ヵ月間歇投与）及びイヌ（2週間反復投与）における筋肉内投与では、メコバラミンの尿中排泄による尿の着色（赤色）がみられた。投与部位の変化（筋線維における局所的な壊死や再生像）は2週間反復投与ではラット・イヌともに対照群と同程度であったが、より長期投与したラットの6ヵ月間歇投与では、対照群に比べて20mg/kgで再生像が顕著であった。しかしながら、投与部位の変化は対照群を含めて軽度であり、刺激性及び傷害性を示唆するものではなかった。

また、ラットの6ヵ月間歇投与におけるトキシコキネティクス測定では、投与180日に$AUC_{(0\text{-}24hr)}$の高値と個体間のばらつきがみられた。本試験における無毒性量（NOAEL）は20mg/kgと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験 [30)]

細菌を用いた復帰変異原性試験において、メコバラミンは遺伝子突然変異誘発作用を示さなかった。また、哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験のいずれにおいても染色体異常誘発能を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [31)]

ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験（0.5、5及び50mg/kg）では、50mg/kgで雌雄ともに明らかな体重増加抑制が、雌では摂餌量低下がみられたが、いずれの投与量においても性周期及び雌雄の生殖機能、胎児の発生及び発育に対する影響はみられなかった。一般毒性に対するNOAELは雌雄ともに5mg/kg、生殖機能及び次世代発生に対するNOAELは雌雄ともに50mg/kg以上であると考えられた。

ラットを用いた胎児器官形成期投与試験（0.5，5及び50mg/kg）では、いずれの投与量においても母動物の死亡はみられず、母動物体重、摂餌量、妊娠期間、妊娠状態、分娩指標、哺育状態において影響はみられなかった。胎児に対する致死作用もみられず、一腹平均の生存胎児数、外表、骨格及び内部観察の異常発生率における影響もみられなかった。さらに、出生児での形態分化、反射機能獲得ともに遅延はみられず、全出生児において離乳指標、行動機能に影響はみられなかった。出生児の性成熟の遅延はみられず、生殖機能に対しても影響はみられなかった。出生児（F1）を母動物とする胎児（F2）の発生及び発育への影響もみられなかった。したがってメコバラミンは催奇形性を有しておらず、母動物、胎児及び出生児（F1）に対するメコバラミンのNOAELは50mg/kgと考えられた。

ウサギを用いた胎児器官形成期投与試験（0.5、5及び50mg/kg）では、いずれの投与群においても母動物の死亡はみられず、妊娠期間中の母動物の体重及び摂餌量、着床後死亡率、一腹平均の生存胎児数には影響はみられなかった。

胎児に対する致死作用、生存胎児での形態観察における骨格異常もみられず、外表異常及び内部異常胎児の発生率にも影響はみられなかった。さらに、胎児の発育に対しても影響はみられなかった。したがってメコバラミンは催奇形性を有しておらず、母動物及び胎児に対するNOAELは50mg/kgと

考えられた。

ラットを用いた静脈内投与による周産期・授乳期投与試験（0.5、5 及び 50mg/kg）では、いずれの投与群においても母動物の死亡はみられず、母動物体重、摂餌量、妊娠期間に変化はみられず、一腹平均の着床痕数、分娩児数及び分娩指標、分娩時の出生児死亡率、周産期死亡率、離乳指標に影響はみられなかった。出生児の体重、形態分化、反射機能獲得、聴覚反射、協調運動及び情動行動にも影響はみられなかった。出生児の学習能検査では、刺激条件回避学習に抑制効果を及ぼさないと考えられた。また、出生児の精巣下降又は腟開口、同一群での雌雄交配による出生児の生殖機能検査では、交尾率、受胎率ともに影響はみられなかった。さらに、妊娠期間中の母動物（F1）に死亡はみられず、一般状態の変化及び体重増加量抑制もみられなかった。母動物（F1）の帝王切開観察では、一腹平均の黄体数、着床数、着床後死亡率、一腹平均の生存胎児数、生存胎児の性比及び体重、外表異常胎児の出現頻度においても影響はみられなかった。したがって、母動物、出生児（F1）及び胎児（F2）に対するメコバラミンのNOAELは 50mg/kg と考えられた。

(6) 局所刺激性試験 [32)]

ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、投与部位に対する影響を評価した結果、投与部位の変化（筋線維における局所的な壊死や再生像）は 2 週間反復投与ではラット・イヌともに対照群と同程度であったが、より長期投与したラットの 6ヵ月間歇投与では、対照群に比べて 20mg/kg で再生像が顕著であった。しかしながら、対照群を含めて軽度であり、刺激性及び傷害性を示唆するものではなく、局所刺激性はないものと判断した。

(7) その他の特殊毒性 [33)]

抗原性試験

抗原性試験では、モルモットでのメコバラミンとフロインド完全アジュバントで感作した遅延型皮膚反応を除いて、いずれの動物種においても陰性であった。

1）マウス、モルモット及びウサギを用いた抗原性試験

メコバラミンのマウス、モルモット又はウサギを用いた抗原性試験では、モルモットへの皮内投与により遅延型皮膚反応が誘引されたものの、いずれの動物種でも抗原性はなかった。

2）モルモットを用いた抗原性試験（遅延型皮膚反応）

1）の試験において、メコバラミンのモルモットへの皮下投与により遅延型皮膚反応が誘引されたことから、皮下投与による再現性と静脈内投与による遅延型皮膚反応を検討したが、メコバラミン単独では遅延型皮膚反応は誘引されず、メコバラミンとフロインド完全アジュバントで感作したモルモットの遅延型皮膚反応のみ陽性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ロゼバラミン筋注用 25mg　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：メコバラミン　　該当しない

2. 有効期間

5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：あり
くすりのしおり　　：あり
その他の患者向け資材：ロゼバラミン®による治療を受ける患者さんとご家族へ
（「**XⅢ. 2. その他の関連資料**」参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

販売名	メチコバール®錠 250μg、500μg	メチコバール®細粒 0.1%	メチコバール®注射液 500μg
一般名	メコバラミン		
製造販売元	エーザイ株式会社		
効能又は効果	末梢性神経障害		・末梢性神経障害 ・ビタミンB_{12}欠乏による巨赤芽球性貧血

同　効　薬：

販売名	ラジカット® 内用懸濁液 2.1%	ラジカット® 点滴静注バッグ 30mg	ラジカット® 注 30mg	リルテック®錠 50
一般名	エダラボン			リルゾール
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社			サノフィ株式会社
効能又は効果	筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制	・脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善 ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制		・筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療 ・筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制

7. 国際誕生年月日

1972 年 6 月 29 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載	販売開始年月日
ロゼバラミン筋注用25mg	2024年9月24日	30600AMX00262000	2024年11月20日	2024年11月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2024年9月24日～2034年9月23日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2025年11月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ロゼバラミン筋注用25mg	1190410E1024	1190410E1024	129758401	622975801

14. 保険給付上の注意

① 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「臨床試験に組み入れられた患者の罹病期間、ALS重症度、呼吸機能等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

② 本製剤はメコバラミン製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。（令和6年11月19日 保医発1119第11号）

1. 引用文献

	文献請求番号
1）社内資料：国内 763 試験（第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び継続投与試験、医師主導治験）（2024 年 9 月 24 日承認 CTD2.7.6.8）	RBM-0004
2）社内資料：国内 761 試験（第Ⅱ / Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験）（2024 年 9 月 24 日承認 CTD2.7.6.6）	RBM-0003
3）社内資料：国内 762 試験（第Ⅲ相継続投与試験）（2024 年 9 月 24 日承認 CTD2.7.6.7）	RBM-0005
4）Ingrosso D. et al. Eur J Biochem. 2000; 267(14): 4397–4405（PMID: 10880963）	RBM-0018
5）D' Angelo S. et al. Neurochem Int. 2013; 63(6): 626–634（PMID: 24044898）	RBM-0019
6）Zoccolella S. et al. Neurology. 2008; 70(3): 222–225（PMID: 18195267）	RBM-0020
7）Valentino F. et al. Eur J Neurol. 2010; 17(1): 84–89（PMID: 19659753）	RBM-0021
8）Zoccolella S. et al. Amyotroph Lateral Scler. 2010; 11(1-2): 140–147（PMID: 19551535）	RBM-0022
9）Ikeda K. et al. J Neurol Sci. 2015; 354(1-2): 70–74（PMID: 25982504）	RBM-0023
10）社内資料：ALSモデル動物 G93A 変異 SOD1 Tg マウスにおけるメコバラミン及びリルゾールの延命効果（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.7）	RBM-0024
11）社内資料：ヒト iPS 細胞由来運動神経細胞における酸化ストレスに対する保護作用（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1）	RBM-0025
12）Kikuchi M. et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38(5): 848-854（PMID: 9112980）	MBL-0851
13）Akaike A. et al. Eur. J. Pharmacol. 1993；241(1)：1-6（PMID: 7901032）	MBL-0786
14）Hemendinger RA. et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2011; 251(3): 217-225（PMID: 21237187）	RBM-0026
15）社内資料：外国 001 試験（日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験）（2）（2024 年 9 月 24 日承認 CTD2.7.6.1）	RBM-0001
16）社内資料：外国 002 試験（日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増反復投与試験）（2）（2024 年 9 月 24 日承認 CTD2.7.6.2）	RBM-0002
17）社内資料：ラットに単回投与したときの放射能の組織分布（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.1）	RBM-0009
18）社内資料：イヌに単回投与したときの放射能の組織分布（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.2）	RBM-0010
19）社内資料：放射能の胎盤通過（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.4）	RBM-0011
20）社内資料：乳汁中排泄（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.6.2）	RBM-0012
21）社内資料：血漿タンパク結合率（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.1）	RBM-0045
22）社内資料：CYP の誘導及び阻害（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.5.3）	RBM-0014
23）社内資料：薬物トランスポーターの阻害（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.7.1）	RBM-0048
24）社内資料：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（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.2.3）	RBM-0046
25）社内資料：ラットの一般症状及び行動に及ぼす影響試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.4.1）	RBM-0027
26）社内資料：心血管系に及ぼす影響試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.4.2）	RBM-0028
27）社内資料：呼吸系に及ぼす影響試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.4.3）	RBM-0029
28）社内資料：イヌにおける静脈内投与による単回投与毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.2.1）	RBM-0030
29）社内資料：反復投与毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.3）	RBM-0031
30）社内資料：遺伝毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.4）	RBM-0032
31）社内資料：生殖発生毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.6）	RBM-0033
32）社内資料：局所刺激毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.7）	RBM-0034
33）社内資料：その他の毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.8）	RBM-0035

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

筋萎縮性側索硬化症の効能に対して承認されている国はない。

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に関しては、中国、シンガポール、サウジアラビア、ドミニカ等約30カ国で承認及び販売されている。(2024年8月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

1. 調製・服薬支援に際して臨床診断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材：ロゼバラミン®適正使用ガイド
・患者向け資材：ロゼバラミン®による治療を受ける患者さんとご家族へ

医療従事者向け資材については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ（https://www.pmda.go.jp/）をご参照ください。
また上記2資材は、以下のURL（エーザイ医療従事者向けHP）においても掲載していますので、ご参照ください。
https://medical.eisai.jp/

CODE DI-I-RBM102
2024 年 11 月作成