

## 総説

## 高用量メコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する薬理学的作用と臨床成績

和 泉 唯 信<sup>1</sup>  
西 友里恵<sup>2</sup>  
田 口 良 太<sup>3</sup>  
前 田 多賀也<sup>4</sup>  
石 田 貴 之<sup>2</sup>

## 要 旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、全身の筋萎縮・筋力低下、構音障害、嚥下障害、呼吸筋麻痺等を呈する神経変性疾患である。その病態は不明点が多く、酸化ストレス、グルタミン酸神経毒性等の仮説が提唱されている。健康成人と比べALS患者の血漿ホモシステイン濃度が高いと報告されており、メコバラミンはメチオニン合成酵素の補酵素としての働きによりホモシステインによる神経変性を抑制すると考えられ、ALSに対する適応の追加が検討されてきた。非臨床試験では、運動神経様に分化したマウス由来の NSC-34D 細胞におけるホモシステイン誘発細胞死に対する保護効果、ALS モデル動物である wobbler マウスにおける前肢の握力低下の抑制効果も報告された。臨床試験では、改訂 ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) 合計点数低下の抑制や生存期間の延長から高用量メコバラミンの有効性が示され、安全性についても確認された。この結果を受け、高用量メコバラミンは2024年9月に日本で薬事承認された。治療薬が限られているALSに対する新たな選択肢として期待される。

1: 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野

2: エーザイ株式会社 メディカル本部 ニューロロジー部

3: 同 Deep Human Biology Learning Protein Integrity & Homeostasis ドメイン

4: 同 Deep Human Biology Learning Neurology 日本アジア臨床開発部

責任著者連絡先: エーザイ株式会社 メディカル本部 ニューロロジー部 石田貴之

〒163-1023 東京都新宿区西新宿3-7-1 新宿パークタワー23F

Tel: 03-3817-3700 E-mail: t8-ishida@hhc.eisai.co.jp

キーワード: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), メコバラミン, ビタミンB<sub>12</sub>, JETALS

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) は上位および下位運動ニューロンが障害される神経変性疾患である。主症状は全身の線維束性収縮, 筋萎縮, 筋力低下, 嚥下障害, 構音障害, 呼吸筋麻痺などである。ALSの病態については, 酸化ストレス, グルタミン酸神経毒性, ミトコンドリア機能不全, 神経炎症など様々な仮説が提唱されており<sup>1)</sup>, 一例として, ホモシステインは神経変性に関わり, ALS患者において健康成人よりも血漿ホモシステイン濃度が高いことが報告されているが<sup>2)</sup>, 未だに不明点が多いのが現状である。

2009年度の全都道府県の特定期疾患医療受給者数の調査によると, 日本におけるALS発症率は2.2人/10万人/年, 有病率は9.9人/10万人/年と推計されている<sup>3)</sup>。ALSの発症率は40歳代以降に上昇し, 60~70歳代にピークを迎えると日本を含む世界各国のメタアナリシスで報告されている<sup>4)</sup>。ALSの患者数は, 高齢化が進む国で増加傾向にあり, 世界のALS患者数は2015年から2040年にかけて1.69倍に増加すると推定されている<sup>5)</sup>。

これまで60種以上の化合物が世界各国でALSに対する治療薬候補として開発されてきたが, その多くは失敗に終わり, 2023年時点では欧州で承認されているALS治療薬はリルゾールとトフェルセン<sup>6)7)</sup>, 米国で承認されているALS治療薬はリルゾール, エダラボン, トフェルセンのみである<sup>8)</sup>。フェニル酪酸ナトリウム/タウルウルソジオールについては, 2022年9月29日にU.S. Food and Drug Administration (FDA) の承認を受けたが, その後の臨床試験の結果により, 承認が取り下げられた。日本でも, 1999年のリルゾールの保険収載以降, 2015年のエダラボン以外はALSに対して新たな医薬品が保険収載されていない。

開発成功率の低さの原因については議論さ

れており, 主要要因としてALSの病態が未だ不明であること, 各症例の進行速度のばらつき大きさ, また適格基準と主要評価項目の選択を含む試験デザインの適切性の課題により治療薬の有効性を正しく評価することの難しさが考えられている<sup>9)10)</sup>。リルゾール以前の開発では死亡または人工呼吸器装着までの期間が主要評価項目であったが, エダラボンの治療では24週間の改訂ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) の変化量が主要評価項目であった。そのため, より迅速に薬剤承認に導くことができた。このことから, 今後は一定期間のALSFRS-Rの推移を治療で検証し, 死亡または人工呼吸器装着までの期間については市販後調査等で承認後に検証することが標準化されると想定されている<sup>11)</sup>。他方, ALSの有効性評価項目についても各国で活発に議論されている。European Medicines Agencyでは生存期間を主な評価方法として推奨しており<sup>6)</sup>, FDAでは機能と生存期間の両方を加味した評価方法を推奨している<sup>12)</sup>。また, 臨床現場における実用性などに課題はあるものの, 近年バイオマーカーの開発と臨床試験における活用が行われるようになってきた<sup>13)</sup>。

## 開発の経緯

ALSに対する治療薬の開発が活性化中, メコバラミンのドラッグリポジショニングが検討されてきた。活性型ビタミンB<sub>12</sub>であるメコバラミンは元来, 末梢性神経障害やビタミンB<sub>12</sub>欠乏による巨赤芽球性貧血に対する適応を持つ医薬品で, 神経組織を修復する作用が報告されている<sup>14)15)</sup>。これらの適応では, 通常1回投与量が500 $\mu$ gの注射製剤および経口剤として使用される。

1980年代に京都大学神経内科初代教授の亀山正邦のALS剖検例を用いた研究により, 「ALS症例では, メコバラミンを含むビタミンB<sub>12</sub>が関わるシアン代謝に異常が発生して

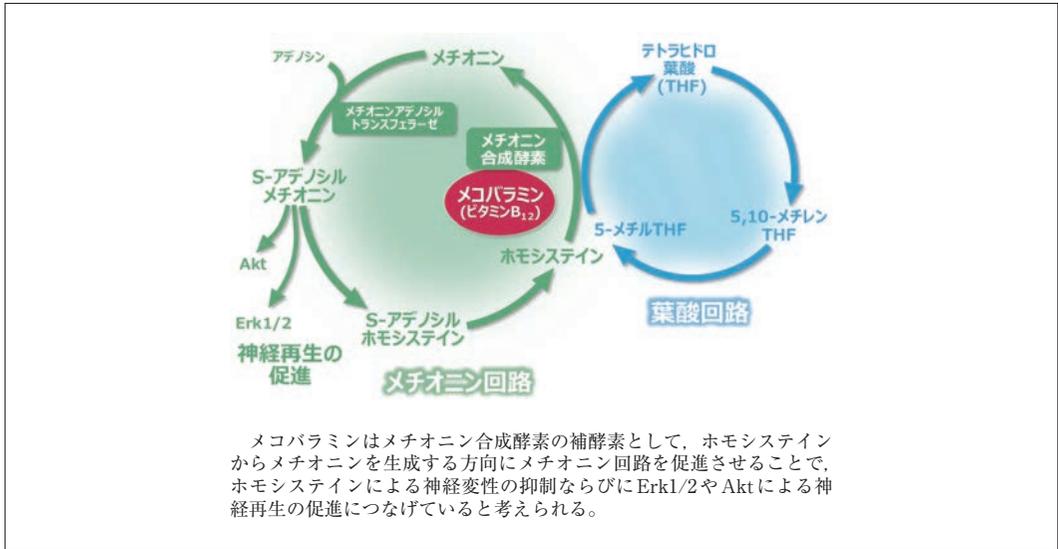


図1 メコバラミンが関与する代謝経路

いる」こと、また「通常より多いメコバラミンを静脈内投与することでALSの初期症状のひとつである線維促成収縮が減少する」ことが示唆され<sup>16)17)</sup>、メコバラミンのALSに対する治療薬としての開発が始まった。ALS患者24例に28日間メコバラミンを0.5mg/日もしくは25mg/日を筋肉内投与したところ、神経伝導検査における複合筋活動電位 (compound muscle action potentials : CMAPs) が25mg群では投与前と比較して有意に増大した (p=0.038)<sup>18)</sup>。さらに、メコバラミン50mgを週2回筋肉内投与した群と投与していない群を比較したオープンラベル試験では、生存期間または呼吸器装着に至るまでの期間がメコバラミン投与群において有意に延長された (p=0.023)<sup>19)</sup> ことから、ALSに対する高用量メコバラミンの有効性が示唆された。

上記の検証をもとに、第I相試験が開始され、その後2006年より第II/III相試験 (761試験) が実施された。しかし、761試験の主要評価項目が達成されず、当局より追加検証試験を求められた。そこで、徳島大学の梶らが医師主導治験として第III相試験 (Japanese Early-

stage Trial of high-dose methylcobalamin for ALS [JETALS] : 763試験) を開始した (注 : methylcobalaminとメコバラミンは同義語<sup>20)</sup>)。本試験は、メコバラミン50mg群を用いたプラセボ対照試験であり、症例登録期限までに目標症例の128例を上回る130例を組み入れ<sup>21)</sup>、2022年に主要評価項目の達成を含む結果が発表された<sup>22)</sup>。2022年5月に厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定され、エーザイ株式会社によって2024年1月に新薬承認申請され、同年9月に製品名「ロゼバラミン®筋注用25mg」(以下、本剤)として製造販売承認を受けた。

### メコバラミンの薬理作用

#### 1. 作用機序

上述のとおり、ホモシステインは神経変性に関わり、ホモシステインからメチオニンを合成する酵素の補酵素としてメコバラミンは重要な役割を果たす (図1)。メチオニンから合成されるS-アデノシルメチオニンはErk1/2やAktの活性化に関与している<sup>23)</sup>ため、メコ

バラミンは神経再生に導く代謝経路にも関与していると考えられる。

## 2. *In vitro*薬理作用

メコバラミンのALSに対する作用機序はまだ明確にはなっていないが、*in vitro*における神経保護作用や軸索伸展促進作用などが報告されていることから、ALSなどの神経変性疾患に対してメコバラミンが有効であることが示唆されている。神経保護作用においては、ラット培養網膜神経細胞および大脳皮質神経細胞におけるグルタミン酸およびニトロプルシドナトリウム誘発神経細胞死に対する保護効果<sup>24)25)</sup>、変異型スーパーオキシドジスムターゼ1発現アストロサイトによるマウス運動神経細胞死に対する保護効果<sup>26)</sup>、運動神経様に分化したマウス由来のNSC-34D細胞におけるホモシステイン誘発神経細胞死に対する保護効果<sup>27)</sup>がすでに報告されている。軸索伸展促進作用においては、ラット培養小脳顆粒細胞に対する神経軸索伸展促進効果が報告されている<sup>23)</sup>。

## 3. *In vivo*薬理作用

*In vivo*においてもメコバラミンのALSに対する効果が検証されている。例えば、ALSモデル動物であるwobblerマウスにおける筋力低下と運動神経変性に対して、メコバラミン30mg/kg腹腔内投与で抑制効果が報告された<sup>28)</sup>。

他にも、神経軸索ジストロフィーのモデルマウスとして知られているgracile axonal dystrophyマウスに対してメコバラミン1mg/kg/日を25日間経口投与したところ、前薄筋の運動神経末端のスプラウトがより多く発現されていることが確認された<sup>29)</sup>。このことから、変性神経末端の再生にメコバラミンが関与していることが示唆された。

ラミン25mgおよび50mgの単回投与試験ならびに反復投与試験が実施された<sup>30)</sup>。これらの結果によると、メコバラミンの血漿中濃度は筋肉内投与後1～2時間で $C_{max}$ に到達し、その後速やかな消失推移を示した。反復投与7日目における薬物動態パラメータは、メコバラミン25mgで $C_{max} = 934 \pm 196 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{(0-24\text{hr})} = 4320 \pm 519 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2} = 2.6 \pm 0.6$ 時間であり、メコバラミン50mgで $C_{max} = 1580 \pm 257 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{(0-24\text{hr})} = 8840 \pm 653 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2} = 2.8 \pm 0.3$ 時間であった<sup>30)</sup>。これらの検討から、 $C_{max}$ およびAUCが用量に比例することが示唆された。なお、メコバラミンは主に未変化体として尿中に投与量の約80%が排泄され、主要排泄経路は腎排泄であると考えられた<sup>31)</sup>。

メコバラミンの主要排泄経路が腎排泄であったことを踏まえ、ALS患者8例を対象として本剤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、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<sup>32)</sup>を用いて、正常( $\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ;  $n=1$ )、軽度腎機能障害( $60\sim 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ;  $n=4$ )および中等度腎機能障害( $30\sim 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ;  $n=3$ )に分類した。メコバラミン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、 $C_{max}$ および $AUC_{(0-8\text{hr})}$ の分布はいずれの群においてもほぼ重なっており、腎機能低下に伴う半減期の変化は認められなかった<sup>30)</sup>。以上の成績等を踏まえて、腎機能障害患者における本剤の用量調整は不要と考えられた。

## 臨床試験成績

### 1. 第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相長期投与試験成績 (761試験, 762試験)

第Ⅱ/Ⅲ相試験として、761試験が実施された(図2)<sup>33)</sup>。761試験は、発症から3年以内の

## 臨床薬物動態

本剤の安全性、忍容性ならびに薬物動態を検証するために、健康成人を対象としてメコバ



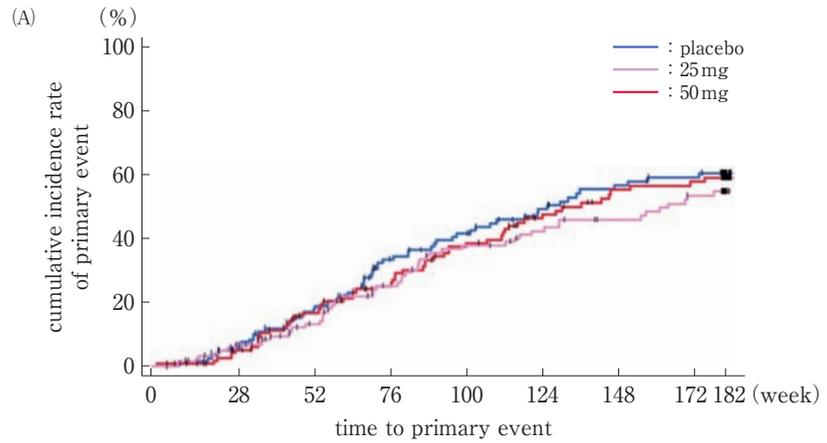
図2 761/762試験の試験デザイン

ALS患者を対象とした治療期182週に及ぶプラセボ対照二重盲検試験であった<sup>33)</sup>。主要評価項目は治療期登録からイベント（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または死亡）発生までの期間ならびに観察期終了時からのALSFRS-R合計点数の変化量であった。イベント発生までの期間については，メコバラミン25mg群，メコバラミン50mg群ともにやや延長されたものの，プラセボ群との統計学的有意差は検出されなかった。また，観察期終了時からのALSFRS-R合計点数の変化量についても，治療期182週間を通じ，ほとんどの評価時点でメコバラミン50mg群がプラセボ群およびメコバラミン25mg群と比べてやや小さかったものの，統計学的有意差は認められなかった。一方，ALS発症から1年以内の被験者集団での事後解析では，用量依存的にイベント発生までの期間が延長されたことが確認された〔プラセボ群に対するハザード比（95% CI）は，メコバラ

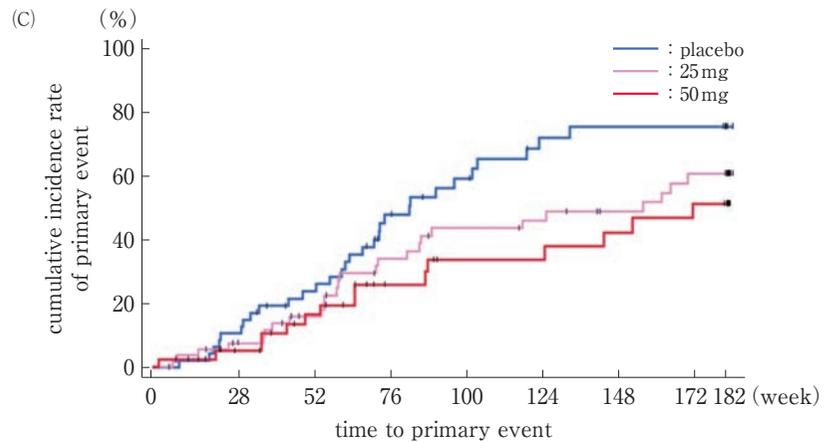
ミン25mg群0.640（0.377, 1.085），メコバラミン50mg群0.498（0.267, 0.929）〕。また，観察期終了時からのALSFRS-R合計点数の変化量においても用量依存性の低下抑制が認められた（メコバラミン25mg群：p=0.013，メコバラミン50mg群：p=0.003）（図3）。事後解析の結果ではあったものの，ALS発症早期に治療を行うことによるメコバラミン50mg群の有効性が示唆された。

761試験における安全性は治療開始から182週時点まで評価された（表1）。副作用発現率は，プラセボ群4.1%（5/123例），メコバラミン25mg群7.3%（9/124例），メコバラミン50mg群5.7%（7/123例）であった。当該副作用の発現は認められたものの，メコバラミンを筋肉内投与した際の安全性について，特に問題は認められなかった。

761試験の完了例（死亡以外のイベント発生例および182週投与完了例）を対象にメコバラミン継続投与時の安全性および有効性に



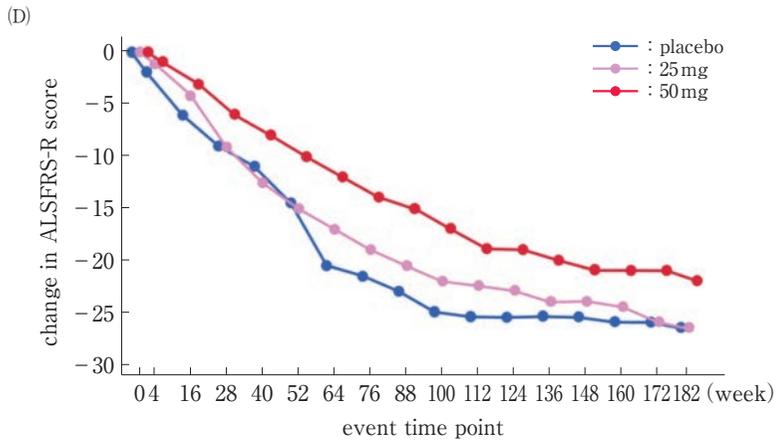
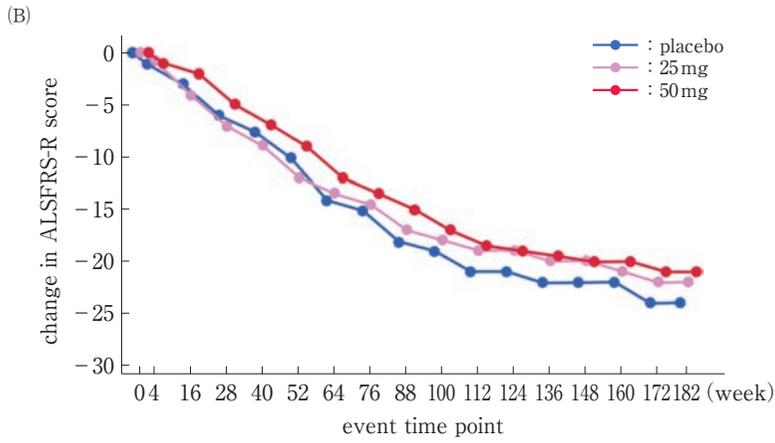
at risk									
placebo	123	111	91	67	57	43	35	31	17
25mg	124	107	90	71	57	49	43	36	26
50mg	123	110	91	74	58	44	34	32	25



at risk									
placebo	48	42	32	19	14	8	7	7	4
25mg	54	45	38	28	23	21	17	13	10
50mg	42	35	28	19	15	15	13	11	8

- (A)最大解析対象集団における治療期登録からの累積イベント発生率  
 (B)最大解析対象集団における ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移  
 (C)ALS発症から治験開始日までの期間が1年以内の部分集団における治療期登録  
 (D)ALS発症から治験開始日までの期間が1年以内の部分集団における ALSFRS-R

図3 761試験および



からの累積イベント発生率  
合計点数の変化量の中央値の推移

Kaji R, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 ; 90 : 451-457. の図2を転載

その事後解析の結果

表1 臨床試験における有害事象の概要

	761試験 (182週)			762試験*	JETALS (763試験) <sup>#</sup>	
	プラセボ群 (n=123)	メコバラミン 25mg群 (n=124)	メコバラミン 50mg群 (n=123)	メコバラミン 50mg群 (n=144)	プラセボ群 (n=64)	メコバラミン 50mg群 (n=65)
有害事象	122 (99.2)	121 (97.6)	121 (98.4)	136 (94.4)	42 (65.6)	40 (61.5)
副作用	5 ( 4.1)	9 ( 7.3)	7 ( 5.7)	5 ( 3.5)	1 ( 1.6)	5 ( 7.7)
重度の有害事象	50 (40.7)	51 (41.1)	52 (42.3)	33 (22.9)	1 ( 1.6)	1 ( 1.5)
重度の副作用	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 0.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
治験薬の中止に至った有害事象	6 ( 4.9)	4 ( 3.2)	1 ( 0.8)	2 ( 1.4)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
治験薬の中止に至った副作用	1 ( 0.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
重篤な有害事象	79 (64.2)	77 (62.1)	80 (65.0)	49 (34.0)	2 ( 3.1)	1 ( 1.5)
死亡に至った有害事象	32 (26.0)	27 (21.8)	34 (27.6)	19 (13.2)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
重篤な副作用	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1 ( 0.8)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

n (%)

\* : 762試験について、ある時点のカットオフ日とし、投与開始後52週評価最終日 (52週評価時の許容範囲の最大である54週までに完了・中止した被験者については完了日・中止日、54週までに完了・中止に至っていない被験者は本試験の評価項目であるALSFRS-R、%FVC、血液学的検査・血液生化学検査、尿検査およびバイタルサインの52週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日を52週評価最終日とした)に認められた事象を安全性解析対象集団 (GCP違反例除外: 3例)として報告している。

<sup>#</sup> : JETALS治療期 (投与開始後16週間) までに認められた事象を安全性解析集団として報告している。

ついて第Ⅲ相オープンラベル試験 (762試験) が実施された (図2)<sup>34)</sup>。

762試験では治療開始52週時点までの安全性が評価された (表1)。副作用の発現率は35% (5/144例)であった。また、重篤な副作用および治験薬の中止に至った副作用は認められなかった。本剤の長期投与の安全性に特に問題は認められなかった。

## 2. 医師主導第Ⅲ相試験成績 (JETALS)

医師主導試験にて行われた第Ⅲ相試験がJETALSである<sup>22)</sup>。761試験との違いとして、観察期終了時から16週までのALSFRS-R変化量を主要評価項目としたこと、761試験事後解析の結果を踏まえて発症後1年以内のALS

患者を対象としたこと、それに伴い病初期の診断感度を高めたUpdated Awaji基準を用いたことなどが挙げられる (図4)<sup>22)35)</sup>。有効性の結果として、主要評価項目である観察期終了時から治療期16週目までのALSFRS-R合計点数の変化量 (LS mean) はプラセボ群-4.63、メコバラミン50mg群-2.66であり、群間差 (メコバラミン50mg-プラセボ群) (95%CI; p値) は1.97 (0.44, 3.50; p=0.01)で、メコバラミン50mg群のプラセボ群に対する優越性が示された (図5)。また、観察終了時から治療期16週目までの血漿ホモシステイン濃度の変化量 (LS mean) は、50mg群でプラセボ群と比較して有意な低下を認めた<sup>22)</sup>。



図4 JETALS (763試験) の試験デザイン

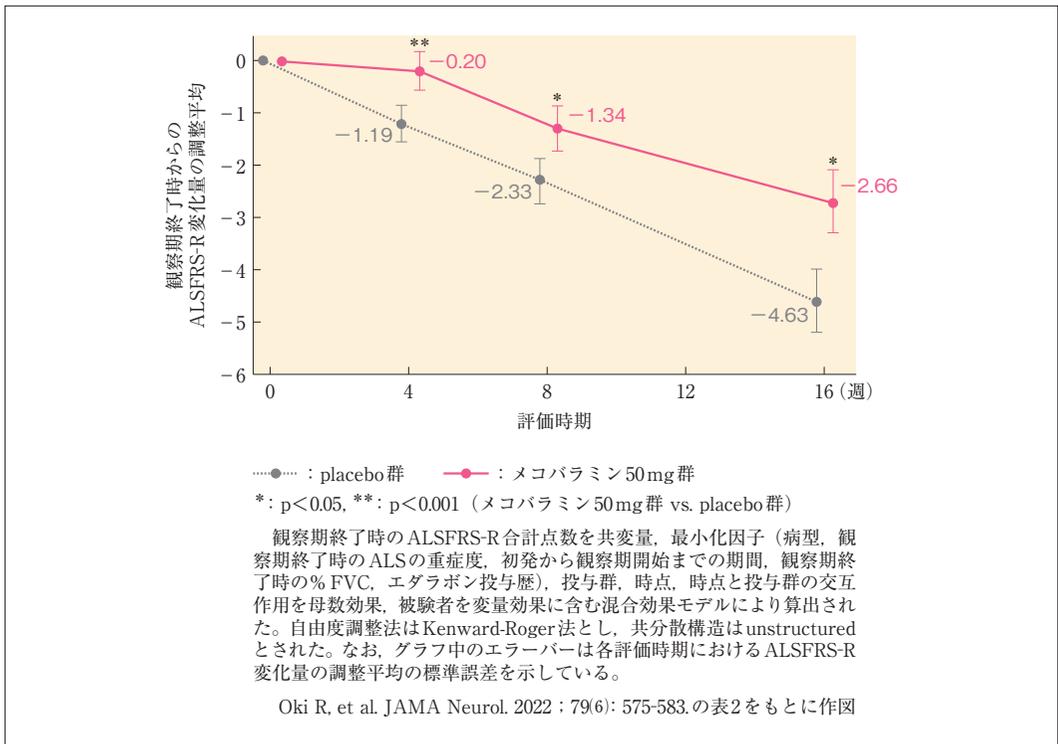


図5 JETALS (763試験) の有効性成績

JETALSの治療期における副作用発現率はプラセボ群1.6% (1/64例)、メコバラミン50mg群7.7% (5/65例)であった(表1)。また、重篤な副作用および治験薬の中止に至った副作用は認められなかった。以上の結果より、発症後1年以内のALS患者に対する本剤の安全性に問題は認められなかった。

## 高用量メコバラミンの臨床応用

### 1. 薬剤調製時・投与時の注意

光分解を受けやすい特性上、本剤は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60分以内に投与する必要がある<sup>30)</sup>。また、本剤は筋肉内投与のみとし、組織・神経への影響を避けるように留意する必要がある。詳細は、添付文書やインタビューフォームなどの記載のとおりである。

### 2. 投与後の注意

本剤のALS患者に対する臨床試験において、1%以上発現した副作用として白血球数増加や注射部位反応が報告されていることから、このような異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な対処を行う必要がある<sup>30)</sup>。なお、全臨床試験においてアナフィラキシー反応の報告はなかったものの、アナフィラキシー反応が発現した場合は致死的な転帰となる可能性があるため、特に注意が必要である。

### 3. 在宅自己投与

ALS症状の進行に伴い、運動機能が低下することで患者が医療機関へ受診することが困難になることが考えられる。このことを想定し、医師が慎重に検討し、患者またはその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ本剤は在宅自己投与が許容されている<sup>30)</sup>。JETALSでは、継続投与期間中のみ治験薬投与のトレーニングを受けた被験者または家族による被験者宅での自己投与が許容されていた。実際に、継続投与期に1回以上自己投与が行われた(自己投与例)のは57/124例であり、自

己投与例と非自己投与例で有害事象と副作用の発現を比較したところ、両集団で明らかな差は認められなかった<sup>36)</sup>。ALS当事者およびその介護者にとって自己投与は通院の負担軽減につながると考えられるが、自己投与の適用にあたっては、担当医の管理指導のもと、使用方法等の教育、在宅での治療環境の確認、副作用等と対応方法の説明、使用済みの注射器具および薬剤残液の廃棄方法等の指導を実施した上で、自己投与の可否を判断する必要がある。

## 高用量メコバラミンの投与が適した患者像

761試験およびJETALSの成績から本剤は発症1年以内のALS患者で、早期からALSFRS-Rを改善し、長期的にも生存期間および呼吸器装着に至るまでの期間を延長することが示された。「ALSにおける機能障害の進行抑制」の効能として特に発症早期における本剤の有効性が期待できることから、脳神経内科を主体として整形外科等の他科と連携し、早期診断・早期治療を実現することが重要である。

JETALSの結果からは、四肢発症例が球発症例より効果を認めやすく、年齢では65歳未満がより有効である可能性がある<sup>22)</sup>。またプラセボとの有意差が投与4週目から認められており、投与早期から有効性を発揮しているのも特徴である。この結果に加え、前述の短期投与によるCMAPsの改善が認められた臨床研究では、本剤に対するresponderとnon-responderの解析がされており、responderでは下位運動ニューロン障害優位な患者が多かった<sup>18)</sup>。このことから、本剤は上位運動ニューロン障害よりも下位運動ニューロン障害に効果を発揮している可能性がある。JETALSの対象者が発症1年以内になっているため、線維束収縮は認めるものの筋萎縮や筋力低下が顕著になっていない患者が本剤投与に適した

患者である可能性があるが、今後より多くの患者で投与が適する病状を明らかにしていく必要がある。また、JETALSに組み入れられなかった発症から1年超、ALS重症度基準3度以上、急速進行の患者等に対する本剤の有効性情報に限られていることは課題であり、本剤の特徴を理解した上で投与対象としての適否を判断することが重要となる。今後、そのような患者に対する有効性ならびに安全性に関するデータの蓄積が望まれる。

国内の既承認薬との併用に関するデータも臨床現場で重要である。JETALSでは投与開始時にリルゾールを使用している患者が89.9% (116/129例) であり、わずかながらメコバラミン単剤を使用した患者群よりも有効性が高かった<sup>22)</sup>ことから、リルゾールを使用している患者への併用治療は有効であると考えられる。一方、761試験およびJETALS治療期ではエダラポンを使用している患者は登録されていない。JETALSの継続投与期においてエダラポンの併用は可能とされたが<sup>11)</sup>、エダラポンとの併用および3剤併用におけるメコバラミンの有効性および安全性についても、今後エビデンスを蓄積することが重要である。

本剤は、ALSを適応とするリルゾールやエダラポンと異なり、筋注製剤であることから重度の嚥下障害がある患者への使用も可能である。患者およびその家族の価値観を踏まえた治療選択が必要であり、在宅自己投与においては患者およびその家族に対する使用方法等の教育を十分に実施することが必要である。

## おわりに

国内では3剤目となるALS治療薬が薬事承認された。ALS発症早期の患者に対する有効性と安全性が確認され、新たな治療オプションとして患者からの期待も大きい。一方、長期の進行抑制効果および重症度の高い患者に対する効果の情報は限られるため、承認販売

後の有効性・安全性情報の蓄積が期待される。現在、JETALS継続期の200週超のデータを解析中であり、公表が待たれる。

## <謝辞>

本総説の構成および内容の検討にエーザイ株式会社の小川智雄氏、西本昇平氏、野本麻衣子氏に貢献いただいた。

JETALSは、日本医療研究開発機構（課題番号19ek0109252h0003, JP191K0201083）および厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（研究代表者 中島健二）の助成によって行われた。

## 利益相反

和泉唯信は、エーザイ株式会社、サノフィ株式会社、住友ファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社から研究費、エーザイ株式会社、田辺三菱製薬株式会社から講演料、エーザイ株式会社から原稿執筆料を受領している。西友里恵、田口良太、前田多賢也、石田貴之はエーザイ株式会社の社員である。本論文において、エーザイ株式会社は掲載料を負担した。

## 引用文献

- 1) Bonafede R, Mariotti R. ALS Pathogenesis and Therapeutic Approaches : The role of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles. *Front Cell Neurosci.* 2017 ; 11 : 80.
- 2) Zoccollella S, Simone IL, Lamberti P, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2008 ; 70(3) : 222-225.
- 3) Doi Y, Atsuta N, Sobue G, et al. Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *J Epidemiol.* 2014 ; 24(6) : 494-499.
- 4) Marin B, Fontana A, Arcuti S, et al. Age-specific ALS incidence : a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018 ; 33 : 621-634.
- 5) Arthur KC, Calvo A, Price TR, et al. Projected

- increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun.* 2016 ; 7 : 12408.
- 6) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). 2015.
  - 7) European Medicines Agency. New Treatment for rare motor neurone disease recommended for approval. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-rare-motor-neurone-disease-recommended-approval> (Accessed August 2024).
  - 8) Ketabforoush A, Faghihi F, Azedi F, et al. Sodium Phenylbutyrate and Tauroursodeoxycholic Acid : A Story of Hope Turned to Disappointment in Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment. *Clin Drug Investig.* 2024 ; 44(7) : 495-512.
  - 9) Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, et al. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 ; 87(8) : 851-858.
  - 10) van Eijk RPA, Nikolakopoulos S, Roes KCB, et al. Innovating Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis : Challenging the Established Order. *Neurology.* 2021 ; 97 : 528-536.
  - 11) 和泉唯信, 沖 良祐, 桑原 聡, 梶 龍兒. メコバラミン. *BRAIN and NERVE.* 2019 ; 71(11) : 1261-1269.
  - 12) U.S. Food and Drug Administration. Amyotrophic Lateral Sclerosis : Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2019.
  - 13) Wong C, Stavrou M, Elliott E, et al. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis : a systematic review and perspective. *Brain Commun.* 2021 ; 3 : fcab242.
  - 14) エーザイ株式会社. メチコパール®注射液 500 $\mu$ g 添付文書, 2023年4月改訂 (第1版).
  - 15) エーザイ株式会社. メチコパール®錠250 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 細粒0.1% 添付文書, 2023年4月改訂 (第1版).
  - 16) 亀山正邦. 神経系疾患におけるシアン代謝—とくにALSにおけるシアン代謝障害について—. *臨床神経学* 1980 ; 20(12) : 999-1007.
  - 17) Kaji R, Izumi Y, Oki R. Ultra-high dose methylcobalamin and other emerging therapies for amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2024 ; 37(5) : 593-602.
  - 18) Kaji R, Kodama M, Imamura A, et al. Effect of Ultrahigh-dose Methylcobalamin on Compound Muscle Action Potentials in Amyotrophic lateral Sclerosis : A Double-blind Controlled Study. *Muscle Nerve.* 1998 ; 21 : 1775-1778.
  - 19) 和泉唯信, 梶 龍兒. 筋萎縮性側索硬化症に対するメチルコバラミン大量療法. *神経内科* 2004 ; 61(4) : 341-344.
  - 20) National Library of Medicine. Compound Summary : Methylcobalamin. Available from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylcobalamin> (Accessed October 2024)
  - 21) 沖 良祐, 藤田浩司, 和泉唯信, 梶 龍兒. 高用量メチルコバラミン. *難病と在宅ケア* 2021 ; 27(4) : 10-14.
  - 22) Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 ; 79(6) : 575-583.
  - 23) Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol.* 2010 ; 222 : 191-203.
  - 24) Kikuchi M, Kashii S, Honda Y, et al. Protective

- Effects of Methylcobalamin, a Vitamin B12 Analog, Against Glutamate-Induced Neurotoxicity in Retinal Cell Culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 ; **38**(5) : 848-854.
- 25) Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T. Protective effects of vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol.* 1993 ; **241** : 1-6.
- 26) Ito S, Izumi Y, Niidome T, Ono Y. Methylcobalamin prevents mutant superoxide dismutase-1-induced motor neuron death in vitro. *Neuroreport.* 2017 ; **28** : 101-107.
- 27) Hemendinger RA, Armstrong EJ III, Brooks BR. Methyl Vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 ; **251** : 217-225.
- 28) Ikeda K, Iwasaki Y, Kaji R. Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015 ; **354** : 70-74.
- 29) Yamazaki K, Oda K, Endo C, et al. Methylcobalamin (methyl-B<sub>12</sub>) promotes regeneration of motor nerve terminals degenerating in anterior gracile muscle of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse. *Neurosci Lett.* 1994 ; **170** : 195-197.
- 30) エーザイ株式会社. ロゼバラミン®筋注用25mg 添付文書, 2024年9月作成 (第1版).
- 31) エーザイ株式会社. ロゼバラミン®筋注用25mg 医薬品インタビューフォーム, 2024年9月作成 (第1版).
- 32) Osaki T, Satoh M, Tanaka F, et al. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population : Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. *J Epidemiol.* 2020 ; **30**(6) : 260-267.
- 33) Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, et al. Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis : a long-term phase II/III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 ; **90** : 451-457.
- 34) A Long-Term Study in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) : ClinicalTrials.gov. Available from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00445172> (Accessed August 2024)
- 35) Oki R, Izumi Y, Nodera H, et al. The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic lateral Sclerosis (JETALS) : Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2018 ; **7**(12) : e12046.
- 36) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ロゼバラミン筋注用25mg 審査報告書 (2024年8月3日).

## **Pharmacological Effects and Clinical Outcomes of High Dose Mecobalamin in Amyotrophic Lateral Sclerosis**

Yuishin Izumi<sup>1</sup>, Yurie Nishi<sup>2</sup>, Ryota Taguchi<sup>3</sup>, Takaya Maeda<sup>4</sup> and Takayuki Ishida<sup>2</sup>

1 : *Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences*

2 : *Neurology Department, Medical Headquarters, Eisai Co., Ltd.*

3 : *Protein Integrity & Homeostasis Domain, Deep Human Biology Learning, Eisai Co., Ltd.*

4 : *Japan Asia Clinical Development, Neurology, Deep Human Biology Learning, Eisai Co., Ltd.*

Corresponding author : Takayuki Ishida

Neurology Department, Medical Headquarters, Eisai Co., Ltd.

23F Shinjuku Park Tower, 3-7-1 Nishi Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 163-1023, Japan

Tel : +81-3-3817-3700 E-mail : t8-ishida@hhc.eisai.co.jp

### **Abstract**

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease, whose main symptoms include systemic muscle atrophy, muscle weakness, dysarthria, dysphagia, and respiratory failure. While the pathogenesis of this disease remains unclear, various hypotheses have been proposed, including oxidative stress and glutamate neurotoxicity. It has been reported that plasma homocysteine levels are higher in ALS patients than in healthy adults, and mecobalamin appears to inhibit homocysteine-induced neurodegeneration by acting as a coenzyme for methionine synthase, and thus new indication of high dose mecobalamin for ALS has been explored. Various non-clinical studies have been investigated : for example, the protective effect against homocysteine-induced cell death in a mouse motor neuron-like cell, NSC-34D, was verified. Also, the attenuation of the decline in forelimb grip strength was observed in wobble mice, an animal model for ALS. The results of the clinical trials demonstrated the effectiveness of high dose mecobalamin in slowing functional decline and extending survival time in patients with early-stage ALS. In addition, safety for ALS patients was confirmed in each clinical trial. Based on these results, high dose mecobalamin was approved in Japan in September, 2024. It is expected to be a new option for ALS, where therapeutic drugs are limited.

(受理日 : 2024年10月25日)