

mecobalamin (JP)

メコバラミン

補酵素型ビタミンB₁₂・筋萎縮性側索硬化症用剤

119, 313

【基本電子添文】メチコパール細粒・錠・注射液2023年4月改訂, ロゼバラミン筋注用2024年9月作成

【製品】 規制等：注射液・筋注用〔処方〕《ロゼバラミン筋注用25mg 2024.09.24承認》

メコバラミン〔局〕錠250・500μg（東菱薬品一日医工 日本ジェネリックー共創未来）

メコバラミン〔局〕錠500μg（キョーリンリメディオー杏林 沢井一日本ケミファ 辰巳化学 鶴原 東和薬品 ニプロ 陽進堂）

メコバラミン カプセル250μg（日新）

メコバラミン 注射液500μg（東和薬品）

メコバラミン 注500μg（コーアイセイ）

メコバラミン 注500μg 注シリンジ500μg（ニプロ）

メチコパール〔局〕Methycobal錠250・500μg（エーザイ）

メチコパール Methycobal細粒0.1%（分包0.5g）（エーザイ）

メチコパール Methycobal注射液500μg（エーザイ）

ロゼバラミン Rozebalamin 筋注用25mg（エーザイ）

【組成】〔細粒〕：0.1%

〔錠剤・カプセル〕：1個中250μg, 500μg

〔注射液〕：1アンプル（1mL）又は1シリンジ（1mL）中500μg。（メチコパール）pH：5.3～7.3 浸透圧比：約1

〔筋注用〕：1バイアル中28.75mg※。（生理食塩液2.3mLで溶解時）pH：6.4～7.0 浸透圧比：約2

※：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

【効能・効果】〔細粒・錠剤・カプセル〕：末梢性神経障害
〔注射〕：末梢性神経障害、ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血

〔筋注用〕：筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制。**効能関連注意**：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（臨床成績①参照）

【用法・用量】メコバラミンとして

〔細粒・錠剤・カプセル〕：1日1,500μg, 3回に分服（増減）

〔注射〕：①末梢性神経障害：1日1回500μg, 週3回筋注又は静注（増減）②巨赤芽球性貧血：1日1回500μg, 週3回筋注又は静注。約2ヵ月投与後、維持療法として1～3ヵ月に1回500μg投与

〔筋注用〕：1日1回50mgを週2回、筋注

〔メチコパール〕：【重要な基本的注意】本剤で効果が認められない場合、月余にわたって漫然と使用すべきでない 【特定背景関連注意】小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用**〔注射〕**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

②その他の副作用 ③〔細粒・錠剤〕

	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	
過敏症		発疹

発現頻度は製造販売後調査を含む

④〔注射〕

	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	
その他	頭痛、発熱感	発汗、筋注部位の疼痛・硬結

発現頻度は製造販売後調査を含む

【適用上の注意】〔注射〕薬剤投与時の注意：光分解を受けやすいので、開封後直ちに使用するとともに、遮光に留意する

【その他の注意】〔細粒・錠剤〕非臨床試験に基づく情報：水銀及びその化合物を取り扱う職業従事者に長期にわたって大量に投与することは避けることが望ましい 【**取扱い上の注意**】

①〔細粒〕細粒は分包から取り出して調剤しない（光により含量が低下する）②〔錠剤〕③錠PTPシートは、光を遮り湿気を避けて保存する（光により含量が低下し、湿気により錠剤は赤味をおびることがある）④錠バラ包装は、ボトル開栓後又はアルミ袋開封後、光を遮り湿気を避けて保存する（光により含量が低下し、湿気により錠剤は赤味をおびることがある）⑤

〔注射〕⑥LPEパック（Light Protect Easy open pack）の状態で保存する。アンプルのままでは、光で分解し、含量が低下する ⑦本剤は、保管中の品質の安定性確保のためLPEパックを使用しているので、使用直前にLPEパックから取り出す 【**保存等**】室温保存。有効期間：3年

〔ロゼバラミン〕：【**重要な基本的注意**】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。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。また、適用にあたっては、次の点に注意する 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 ②患者又はその家族に対し、本剤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 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 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 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 【**特定背景関連注意**】小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用 アナフィラキシー**（頻度不明）：血圧降下、呼吸困難等のアナフィラキシーを起こすことがある

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

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ③溶解には、生理食塩液を用い、完全に溶解したことを確認する ⑥1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 ⑦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。60分以内に投与されない場合は、廃棄する 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 ②薬剤投与時の注意：筋注のみに使用し、静注又は皮下注は行わない 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 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：投与により、赤色の着色尿が現れることがある [本剤及び代謝物の尿中排泄による] 【取扱い上の注意】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】室温保存。有効期間：5年 【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

〔メチコバルール〕：【薬物動態】血中濃度（健康成人男子）

①単回投与 ①〔細粒・錠剤〕8例に本剤120 μ g、1,500 μ g〔承認用法・用量は1日1,500 μ gを3回に分服（増減）〕を絶食下单回経口投与時、いずれの投与量でも投与後約3時間で最高血中濃度に達し、濃度依存による吸収を観察。半減期、血清中総ビタミンB₁₂（以降B₁₂）濃度の投与12時間までの増加分及び ΔAUC_{0-12} は次のとおり（Mean $\pm$ S.E.。血清中総B₁₂濃度推移は添付文書参照）。120 μ g、1,500 μ gの順に、 t_{max} ：2.8 $\pm$ 0.2、3.6 $\pm$ 0.5時間、 C_{max} ：743 $\pm$ 47、972 $\pm$ 55pg/mL、 ΔC_{max} ：37 $\pm$ 15、255 $\pm$ 51pg/mL、 $\Delta C_{max}\%$ ：5.1 $\pm$ 2.1、36.0 $\pm$ 7.9%、 ΔAUC_{0-12}^{*1} ：168 $\pm$ 58、2,033 $\pm$ 510pg $\cdot$ hr/mL、 $t_{1/2}^{*2}$ ：算出不能、12.5時間

（*1：投与前値に対する投与後12時間までの実測値の増加分から台形公式により算出。*2：投与後24～48時間の平均値から算出）。尿中総B₁₂排泄量は投与後8時間までに投与後24時間排泄量の40～90%が排泄 ⑥〔注射〕12例に本剤500 μ gを単回筋注並びに静注時、最高血清中総B₁₂濃度到達時間（ t_{max} ）は、筋注時では0.9 $\pm$ 0.1時間、静注時では投与終了直後～3分後。投与後の血清中総B₁₂濃度から投与前の内因性血清総B₁₂濃度を引いた増加分の最高血清中総B₁₂濃度（ ΔC_{max} ）は、筋注22.4 $\pm$ 1.1、静注85.0 $\pm$ 8.9ng/mL。また、投与後144時間までの実測値から算出した血清中総B₁₂濃度時間曲線下面積（ ΔAUC_{0-144} ）は、筋注204.1 $\pm$ 12.9、静注358.6 $\pm$ 34.4ng $\cdot$ hr/mL。 $t_{1/2}$ は筋注29.0、静注27.1時間。結合飽和率については、両群とも、投与後144時間までほぼ同等の増加 ②反復投与 ①〔細粒・錠剤〕cobalamins（methylcobalamin, adenosylcobalamin, cyanocobalamin, hydroxocobalamin各5例）1,500 μ gを12週間反復経口投与し、中止後4週間の血清中総B₁₂量の変動率を検討。投与4週間で投与前値の約2倍に達し、以

後も漸増し、12週後には約2.8倍を示し、中止4週後も投与前値の約1.8倍を示した ⑥〔注射〕6例に本剤500 μ gを10日間反復静注。各投与直前の血清中総B₁₂濃度は、投与日数とともに徐々に増加し、初回投与24時間後値（3.9 $\pm$ 1.2ng/mL）に比べ2日目投与後では約1.4倍（5.3 $\pm$ 1.8ng/mL）、3日目投与後では約1.7倍（6.8 $\pm$ 1.5ng/mL）となり、投与期間中はこの濃度で維持 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔細粒・錠剤〕④国内臨床試験（用量比較試験）：末梢性神経障害に対して、1日1,500 μ g及び1日120 μ g（低用量群）を3回に分けて4週間反復経口投与し、二重盲検比較試験を行った。慢性期及び固定期の症例に対して、本剤の改善率は改善以上で1,500 μ gが17.6%（6/34）、120 μ gが9.7%（3/31）、やや改善以上で1,500 μ gが64.7%（22/34）、120 μ gが41.9%（13/31）で、1,500 μ g/日投与の有用性が認められた ⑥国内臨床試験（コバミド及びプラセボ対照比較試験）：末梢性神経障害に対して本剤1日1,500 μ g、コバミド1日1,500 μ g及びプラセボを4週間反復経口投与し、二重盲検比較試験を行った。全般改善度は中等度改善以上で、本剤群38.6%（17/44）、コバミド群22.2%（10/45）、プラセボ群26.7%（12/45）で、本剤の有用性が認められた ②〔注射〕国内臨床試験 ①末梢性神経障害 ⑦末梢性神経障害に対して、1回500 μ g及び100 μ g（低用量群）を週3回4週間筋注し、二重盲検比較試験を行った。慢性期及び固定期の症例に対して、500 μ g群は症状の悪化を有意に抑制し、有用性が認められた ④末梢性神経障害に対して、プラセボを対照薬とした静注と筋注との二重盲検比較試験で、1回500 μ gを週3回4週間投与後の改善率は、静注で改善以上38.7%（24/62）、やや改善以上74.2%（46/62）、筋注で改善以上46.3%（25/54）、やや改善以上81.5%（44/54）で、同等の有効性が認められた。疾患の内訳は糖尿病性神経障害、多発性神経炎、頸部脊椎症、坐骨神経痛、アルコール性神経障害、顔面神経麻痺、単神経炎等 ⑥巨赤芽球性貧血：B₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血に対して、3週間から2ヵ月で貧血像や一般症状の回復が認められた 【薬効薬理】①作用機序：本剤は生体内補酵素型B₁₂の1種であり、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き、メチル基転位反応に重要な役割を果たす ②神経細胞内小器官へよく移行し、核酸・蛋白合成を促進：シアノコバラミンに比べ、神経細胞内小器官への移行がよい（ラット）。また、脳由来細胞・脊髄神経細胞の実験系で、デオキシウリジンからチミジンへの合成系に関与し、貯蔵型葉酸の利用促進とともに核酸代謝にも関与し、コバミドに比べて核酸・蛋白の合成を促進（ラット） ③軸索内輸送、軸索再生の促進：ストレプトゾトシン投与による実験的糖尿病ラットの坐骨神経細胞で、軸索の骨格蛋白の輸送を正常化し、アドリアマイシン、アクリルアミド、ピンクリスチンによる薬物性神経障害（ラット、ウサギ）及び軸索変性モデルマウス、自然発症糖尿病ラットの神経障害に対して、神経病理学的、電気生理学的に変性神経の出現を抑制 ④髄鞘形成（リン脂質合成）の促進：髄鞘の構成成分であるレシチンの合成を促進し、培養神経組織でコバミドに比べて神経線維の髄鞘形成率を高める（ラット） ⑤シナプス伝達の遅延、神経伝達物質の減少を回復：挫滅した坐骨神経で、神経線維の興奮性を高めることにより終板電位の誘発を早期に回復（ラット）。また、コリン欠乏食ラットで低下した脳内アセチルコリン量を正常化 ⑥〔注射〕赤芽球の成熟・分裂を促進し、貧血の血液像を改善：B₁₂欠乏によって、特異な巨赤芽球性貧血が出現する

ことはよく知られている。本剤は骨髄中の核酸合成を促進し、赤芽球の成熟・分裂を促進し、赤芽球の産生を増加。B₁₂欠乏ラットに対し本剤を投与することにより、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下を速やかに回復

【ロゼバラミン】：【薬物動態】（#：承認用法・用量は、1日1回50mgを週2回筋注）①血中濃度 ②単回投与：日本人健康成人男子（6例）に25mg[#]及び50mgを単回筋注時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [※] (hr)	AUC _{0-12h} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
25mg	834 ± 133	2.0 (0.8, 2.0)	4,270 ± 531	3.1 ± 1.0
50mg	1,660 ± 309	1.0 (0.8, 2.0)	8,450 ± 1,070	2.8 ± 0.4

※：中央値（最小値，最大値）

③反復投与：日本人健康成人男子（6例）に25mg[#]及び50mgを1日1回7日間筋注時の7日目の薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [※] (hr)	AUC _{0-24h} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
25mg	934 ± 196	1.0 (0.8, 2.0)	4,320 ± 519	2.6 ± 0.6
50mg	1,580 ± 257	1.0 (0.8, 2.0)	8,840 ± 653	2.8 ± 0.3

※：中央値（最小値，最大値）

④分布：本剤（30～3,000ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率は、25.0～35.8%（*in vitro*）⑤代謝：ほとんど代謝されない ⑥排泄：主に未変化体として尿中に排泄。日本人健康成人男子に25～75mg[#]を単回筋注後72時間までの尿中未変化体総排泄量は93%以上 ⑦特定の背景を有する者 腎機能障害患者：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ろ過量によって、正常（≥90mL/min/1.73m²）、軽度腎機能障害（60～89mL/min/1.73m²）及び中等度腎機能障害（30～59mL/min/1.73m²）に分類。50mgを1日1回、週2回筋注を長期継続した際の薬物動態パラメータは次表のとおり

	正常（1例）	軽度（4例）	中等度（3例）
C _{max} (ng/mL)	1,440	1,830 ± 616	2,160 ± 879
t _{max} [※] (hr)	2.0	1.5 (0.5, 2.0)	2.0 (1.0, 4.0)
AUC _{0-8h} (ng・hr/mL)	6,780	8,290 ± 3,170	10,600 ± 1,930
t _{1/2} (hr)	2.71	2.91 ± 0.568	3.25（1例）
CL/F (L/hr)	6.21	5.45 ± 1.68	4.42（1例）

※：中央値（最小値，最大値）

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相試験（国内763試験：治療期）：ALS患者〔罹病期間1年以内で、Updated Awaji基準において、definite, probable, probable-laboratory supportedに該当し、ALS重症度基準1度又は2度、投与前12週間で改訂ALS機能評価尺度（ALSFRS-R）合計点数が1点又は2点低下し、努力性肺活量（%FVC）が60%を超える〕130例を対象に、本剤50mg又はプラセボを週2回、16週間筋注する二重盲検比較試験を実施 ②主要評価項目である観察期終了時から治療期16週時のALSFRS-R合計点数の変化量は次表のとおり。本剤50mgのプラセボに対する優越性が検証された

投与群	観察期終了時 ALSFRS-R	16週時 ALSFRS-R	観察期終了時 から16週時の	観察期終了 時から16週
-----	--------------------	------------------	-------------------	-----------------

	合計点数	合計点数	変化量 [95% 信頼区間] ※1	時の変化量 の群間差 [95%信頼 区間] ※1
プラセボ	42.3 ± 2.7 (64 例)	37.5 ± 5.9 (63 例)	-4.6 [-5.8, -3.4]	2.0 [0.4, 3.5]
本剤 50mg	42.4 ± 2.6 (65 例)	39.3 ± 4.5 (63 例)	-2.7 [-3.9, -1.5]	p値※2= 0.012

※1：観察期終了時の合計点数を共変量、病型、観察期終了時のALS重症度、初発から観察期開始までの期間、観察期終了時の%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固定効果、被験者を変量効果として含む混合効果モデルにより算出された。自由度調整法はKenward-Roger法とし、共分散構造はUnstructuredとされた。※2：両側5%

③副作用の発現頻度はプラセボ群で1.6%（1/64例）、本剤50mg群で7.7%（5/65例）。本剤50mg群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）（効能関連注意参照） ④国内第Ⅲ相試験（国内763試験：治療期及び継続投与期）：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回筋注 ⑤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（FAS）は、評価時期（観察期終了時からの週数）〔治療期プラセボ群、治療期50mg群の順〕別に、16週〔37.5 ± 5.9（63例）、39.3 ± 4.5（63例）〕、40週〔32.1 ± 8.5（48例）、34.1 ± 8.1（54例）〕、64週〔29.4 ± 9.0（34例）、31.7 ± 9.6（39例）〕、112週〔26.3 ± 10.7（17例）、28.3 ± 10.6（26例）〕、160週〔24.3 ± 10.3（7例）、24.8 ± 10.9（14例）〕、218週〔11.5 ± 0.7（2例）、20.4 ± 14.0（5例）〕 ⑥全期間における本剤投与例の副作用発現率は7.9%（10/126例）。2例以上に認められた副作用はなかった

【薬効薬理】①作用機序：ALSに対する作用機序の詳細は解明されていない。本剤は、活性型ビタミンB₁₂であり、ホモシステインからメチオニン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与すると考えられており、本剤は、ホモシステインによる神経変性を抑制すると考えられる。また、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）が生成し、蛋白質のダメージの修復時にメチル基供与体として働く。SAMを介して神経変性を修復すると考えられる ②ALSモデル動物における効果：Wobblerマウスで、前肢の握力低下を抑制し、二頭筋重量、筋皮神経線維数を増加させた。G93A変異ヒトSOD1トランスジェニックマウスで、生存日数等の延長・増加傾向を示した ③神経細胞保護効果（*in vitro*試験） ④ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）から分化させた運動神経を用いた試験で、酸化ストレスによる神経突起傷害に対し抑制効果 ⑤ラット培養網膜神経細胞及び大脳皮質神経細胞を用いた試験で、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 ⑥マウス運動神経様細胞株NSC-34Dを用いた試験で、ホモシステイン誘発アポトーシスを抑制

【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。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。光によって分解する

【備考】再審査期間中（ロゼバラミンについて2024年9月24日から10年）