

## 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 2013 に準拠して作成



剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中コバマミド 500µg 含有
一般名	和名：コバマミド 洋名：Cobamamide
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：1967年1月19日 薬価基準収載年月日：1976年9月1日 発売年月日：1976年9月1日
開発・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 03-5229-0720 <a href="http://www.eisai.co.jp">http://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2005年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

## IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式〕

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 〔IFの作成〕

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 〔IFの発行〕

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 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・製剤学的特性…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
  - (2) 製剤の物性…………… 6
  - (3) 識別コード…………… 6
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
  - (2) 添加物…………… 6
  - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 7

7. 溶出性…………… 7
8. 生物学的試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
11. 力価…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
  - (2) 臨床効果…………… 9
  - (3) 臨床薬理試験…………… 9
  - (4) 探索的試験…………… 9
  - (5) 検証的試験…………… 9
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 9
    - 2) 比較試験…………… 10
    - 3) 安全性試験…………… 10
    - 4) 患者・病態別試験…………… 10
  - (6) 治療的使用…………… 10
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 10
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 10

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 11
2. 薬理作用…………… 11
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 11
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 11
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 11

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 12
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 12
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 12
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 12
  - (4) 中毒域…………… 12
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 12
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 12
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 12

(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	13
(3) バイオアベイラビリティ	13
(4) 消失速度定数	13
(5) クリアランス	13
(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	13
4. 分布	13
(1) 血液-脳関門通過性	13
(2) 血液-胎盤関門通過性	13
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排泄	14
(1) 排泄部位及び経路	14
(2) 排泄率	14
(3) 排泄速度	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14

## 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	15
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
(1) 併用禁忌とその理由	15
(2) 併用注意とその理由	15
8. 副作用	15
(1) 副作用の概要	15
(2) 重大な副作用と初期症状	15
(3) その他の副作用	15

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	16
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	16
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16
9. 高齢者への投与	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
11. 小児等への投与	16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
13. 過量投与	16
14. 適用上の注意	16
15. その他の注意	16
16. その他	16

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	17
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	17
(2) 副次的薬理試験	17
(3) 安全性薬理試験	17
(4) その他の薬理試験	17
2. 毒性試験	17
(1) 単回投与毒性試験	17
(2) 反復投与毒性試験	17
(3) 生殖発生毒性試験	17
(4) その他の特殊毒性	17

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	18
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	18
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	18
(3) 調剤時の留意点について	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
11. 薬価基準収載年月日	19
12. 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	19

---

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	19
14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19

## XI. 文献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21

## XIII. 備考

その他の関連資料	22
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

### 1. ビタミンB<sub>12</sub>の発見

Castleが1928年に悪性貧血の外因子・内因子説を発表し、1948年Rickes及びSmithらがその外因子はビタミンB<sub>12</sub>（以下、B<sub>12</sub>）であることを発見した。また、肝臓の抗貧血因子を研究していたFolkerらは、1948年、牛の肝臓から悪性貧血の特効薬としてシアノ型B<sub>12</sub>（CN-B<sub>12</sub>）を発見した。

その後、悪性貧血は胃液中の内因子欠乏によるB<sub>12</sub>吸収障害によって起こり、随伴して神経障害が引き起こされることが判明した。B<sub>12</sub>と貧血及び神経障害の関係はここからはじまる。

### 2. 4種類のビタミンB<sub>12</sub>

B<sub>12</sub>はCo原子を含む分子量が約1,350のビタミンで、かなり複雑な立体構造をもつ。最初に精製されたB<sub>12</sub>はシアノ型B<sub>12</sub>（CN-B<sub>12</sub>）として分離されたが、この型は生体内に極めて少ないものであり、特に血清や肝臓に存在するものは少なく、尿中排泄も早く、体内貯留性に劣る欠点があった。

その後、生体内組織中に比較的多く存在し、安定性に優れるヒドロキソ型B<sub>12</sub>（OH-B<sub>12</sub>）が合成された。

しかし、これらのCN-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>はどちらも生体内で活性がないことが判明し、1958年にBarkerらによってDeoxyadenosyl基を有する補酵素型B<sub>12</sub>（DBCC）が、1964年にLindstrandによってCH<sub>3</sub>基を有するメチル型B<sub>12</sub>（CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>）が発見され、それぞれ臨床に供されるようになった。

これらのB<sub>12</sub>は生体内で補酵素活性が認められ、DBCCは肝臓や腎臓に多く存在し赤血球中のヘム合成に関与し、またCH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>は血清中に最も多く含まれ、各組織に移行しやすく、核酸・蛋白合成に関与していることが判明している。

### 3. エーザイとビタミンB<sub>12</sub>製剤

弊社は、国内では他社に先がけて、1952年にCN-B<sub>12</sub>をチョコラB<sub>12</sub>として発売した。その後、OH-B<sub>12</sub>（ハイコミン）、DBCC（ハイコバル）、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>（メチコバル）をB<sub>12</sub>研究の進歩にそって開発し、発売してきた。

ハイコバルは1967年にハイコバル注、ハイコバルカプセルとして発売され、1995年4月1日をもってハイコバル注、ハイコバルカプセル250μgの製造を中止し、現在の剤形はハイコバルカプセル500μgである。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ハイコバルは補酵素型B<sub>12</sub>製剤である。

本剤は肝臓存在型の補酵素型B<sub>12</sub>（以下、DBCC）を含有し、体内貯留性に優れ、薬理的にはヘムの合成を促進し、貧血の血液像を改善する。（「VI.-2. 薬理作用」の項参照）

生体内に存在するB<sub>12</sub>にはCN-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>、DBCC、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>と4種類あり、B<sub>12</sub>の欠乏及び代謝障害にはCN-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>、DBCCの3種が使用されている。

CN-B<sub>12</sub>やOH-B<sub>12</sub>は生体内で補酵素型に変換して利用されるのに対し、DBCCは補酵素型なので、このままの形で直接作用するのが特徴である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ハイコバル®カプセル 500 μg

#### (2) 洋名

Hycobal® Capusles 500 μg

#### (3) 名称の由来

B<sub>12</sub> の構造の中心にコバルトがある。活性の高いB<sub>12</sub> のイメージを出すためにハイコバルとした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

コバマミド (JAN)

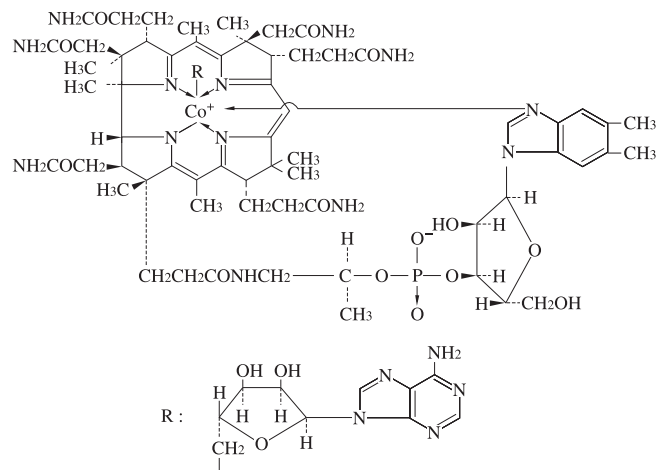
#### (2) 洋名 (命名法)

Cobamamide (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<sub>72</sub>H<sub>100</sub>CoN<sub>18</sub>O<sub>17</sub>P

分子量：1579.60

### 5. 化学名 (命名法)

5,6-dimethylbenzimidazolyl-5'-deoxyadenosylcobamide (IUPAC 命名法による)



## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：5,6-dimethylbenzimidazolylcobamide coenzyme (DBCC)

### 7. CAS登録番号

13870-90-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は暗赤色の結晶又は結晶性あるいは無晶性の粉末である。  
本品は極めて吸湿性で光により分解する。

##### (2) 溶解性

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、アセトン、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶解するのに必要な溶媒量 (mL)
水	10
エタノール (95)	10000
アセトン	10000 以上
ジエチルエーテル	10000 以上
クロロホルム	10000 以上

##### (3) 吸湿性

本品は極めて吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.5

##### (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

###### (1) pH2.0 塩酸・塩化カリウム緩衝液中

263~265nm、284~286nm、304~306nm、376~380nm 及び 458~462nm に吸収の極大を示す。

###### (2) pH7.0 リン酸塩緩衝液中

259~263nm 及び 523~527nm に吸収の極大を示す。

###### 2. 比吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (460nm) = 52.0 (pH2.0 塩酸・塩化カリウム緩衝液)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は極めて吸湿性で光により分解する。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法、日局「シアノコバラミン」の確認試験（2）

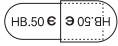
#### 4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形 識別コード	外 形	性 状
ハイコパール カプセル 500 $\mu$ g	硬カプセル		カプセル 上半分：赤色 下半分：橙色
	HB.50 E	全長(mm)・質量(mg)・号数 14.5      170      4号	内容物 わずかに紅色 の粉末

#### (2) 製剤の物性

崩壊性

日局一般試験法「崩壊試験法」により試験を行うとき、これに適合する。

製造時5分以内

#### (3) 識別コード

HB.50 E

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1カプセル中にコバマミド 500  $\mu$ g を含有する。

#### (2) 添加物

添加物として黄色5号、結晶セルロース、青色1号、赤色3号、ゼラチン、トウモロコシデンプン、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

〈ハイコバルカプセル 500  $\mu\text{g}$ 〉

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		25°C/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
加速		40°C/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
開封後	光	1,000 lx	PTP	50 日 (120 万 lx·hr)	性状 崩壊試験 含量	カプセル変色（下半分ごく僅かに黒ずむ）、含量低下（50 日後規格外）、崩壊試験変化なし。
無包装	温度	40°C	ガラス瓶(密栓)	3 カ月	外観 崩壊試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25°C/75%RH	ガラス瓶(開放)	3 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
	光	1,000 lx+6W/m <sup>2</sup>	シャーレ(蓋)	約 50 日+2 日*		含量低下（50 日後規格外）、その他の試験項目においては変化なし。

\*照度 1,000 lx の白色蛍光ランプを約 50 日間（総照度 120 万 lx·hr）、近紫外蛍光ランプを 2 日間（総近紫外放射エネルギー 200W·hr/m<sup>2</sup> 以上）照射。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本品は、カプセル剤のため、配合変化試験は行っていない。

### 7. 溶出性

方法：日局一般試験法、溶出試験法第 2 法（ただし、シンカーを用いる）

条件：回転数 50rpm

試験液 水 900mL

測定法 吸光度測定法（波長 261nm）

結果：本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のとき適合する。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

#### IV. 製剤に関する項目

---

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

1. ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏症の予防及び治療
2. ビタミンB<sub>12</sub> の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給  
(消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦等)
3. 巨赤芽球性貧血
4. 広節裂頭条虫症
5. 悪性貧血に伴う神経障害
6. 吸収不全症候群 (スプルー等)  
以上3項～6項の効能・効果及び胃切除後の貧血に対して用いる場合、経口投与によると吸収が悪いのでやむを得ぬ場合以外は注射によることが望ましい。
7. 下記疾患のうち、ビタミンB<sub>12</sub> の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合
  - (1) 栄養性及び妊娠性貧血
  - (2) 胃切除後の貧血
  - (3) 肝障害に伴う貧血
  - (4) 放射線による白血球減少症
  - (5) 神経痛
  - (6) 末梢神経炎、末梢神経麻痺
  - (7) 筋肉痛、関節痛
  - (8) 中枢神経障害 (脊髄炎、変性疾患等)7項の効能・効果に対して、効果がないのに月余にわたって漫然と使用すべきでない。

### 2. 用法及び用量

通常成人はコバマミドとして、1日 1,500 µg (3 カプセル) までを1～3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

#### (2) 臨床効果

本剤は、ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏又は代謝障害の推定される各種疾患に応用されている。

肝障害に伴う貧血患者に対して本剤を経口投与したところ、2週目から赤血球数が増加し、貧血の改善が認められた。 (①)

また、妊娠貧血に対して本剤を鉄剤とともに経口投与したところ、血色素量が増加した。 (②)

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない



## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、メコバラミン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

神経組織及び造血組織

作用機序

核酸合成、蛋白合成を促進することにより赤血球の増殖、神経組織の修復を促進する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 神経再生を促進

ウサギの坐骨神経の実験的神経障害モデルで神経細胞内RNA蓄積に促進的に働き、電気生理学的検討において神経再生を促進する。 (③)

##### 2. ヘムの合成を促進し、貧血の血液像を改善

ビタミンB<sub>12</sub>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。コバマミドはメチルマロニルイソメラーゼの補酵素として働き、メチルマロニルCoAをサクシニルCoAへ変換することによりヘム合成の前段階に関与する。サクシニルCoAは $\delta$ -アミノレブリン酸となり、ヘムの合成の出発物質となる。悪性貧血患者の骨髓細胞のミトコンドリア分画にコバマミドを加えると $\delta$ -アミノレブリン酸の合成が高まる。 (④⑤)

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

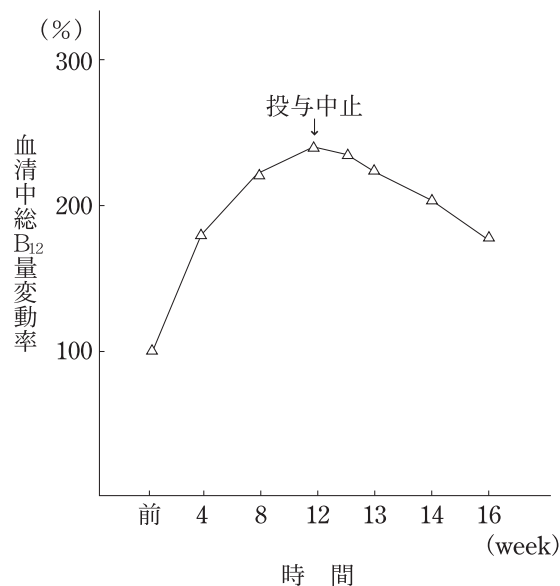
約 3 時間

(健康成人男子 6 名、 $3,000 \mu\text{g}$ <sup>注)</sup> 単回経口投与) (6)

注) 承認用法・用量は「通常成人はコバマミドとして、1 日  $1,500 \mu\text{g}$  (3 カプセル) までを 1~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 5 名に、本剤 3 カプセル (コバマミドとして  $1,500 \mu\text{g}$ ) を 12 週間反復経口投与し、投与中止後 4 週間の血清中総  $\text{B}_{12}$  量の変動率を検討した。12 週間反復投与後には投与前値の約 2.3 倍に上昇し、投与中止 4 週間後も投与前値の約 1.8 倍を示した。 (6)



健康成人にコバマミド  $1,500 \mu\text{g}$  を 12 週間経口投与時の血清中総  $\text{B}_{12}$  量変動 (n=5)

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

ビタミンB<sub>12</sub>の吸収メカニズムは2種類ある。一つはビタミンB<sub>12</sub>量が生理的な場合に適用される内因子による吸収で、もう一つはビタミンB<sub>12</sub>量が生理的な量を超えて経口的に摂取された場合に内因子とは関係なく濃度勾配に従って吸収される経路である。内因子を必要とする場合ではビタミンB<sub>12</sub>は内因子と結合して複合体を形成し、この複合体が小腸粘膜表面に吸着され、次いでB<sub>12</sub>が内因子と分離され粘膜を通過すると推定される。 (7)

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠ウサギに<sup>57</sup>Co-coenzyme B<sub>12</sub>を静注すると、胎盤・胎児では<sup>57</sup>Co-coenzyme B<sub>12</sub>は漸増していく傾向を示し、胎児へ運搬されることがわかった。 (8)

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

〈参考〉

腰椎穿刺を必要とする患者20例において、ビタミンB<sub>12</sub>投与前の脳脊髄液中B<sub>12</sub>含有量は $32.7 \pm 6.7$ pg/mLであったが、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>及びCN-B<sub>12</sub>投与(1,000 µg, i.m.)により緩徐な増加を示した。 (9)

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 5. 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 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

#### (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比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿中に排泄される。

(⑥)

#### (2) 排泄率

健康成人男子 5~6 名にビタミン B<sub>12</sub> 同族体 3,000  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> を単回経口投与したところ、投与後 8 時間以内に 1,300~1,900ng が尿中に排泄された。(⑥)

注) 承認用法・用量は「通常成人はコバマミドとして、1日 1,500  $\mu\text{g}$  (3 カプセル) までを 1~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

#### (3) 排泄速度

上記参照

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
-------------------------------------

#### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

#### (3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹

(解説)

ビタミンB<sub>12</sub>は3価のコバルトイオンを有しており、コバルトアレルギーが原因となる場合がある。  
処置方法は、投薬の中止である。

(10)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用

その他の副作用

過敏症 発疹（頻度不明）

・ 確立した試験法はない。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

LD <sub>50</sub> (mg/kg)		動物種
投与経路		モルモット (雄)
経	口	5,000

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

該当資料なし

2) 慢性毒性

雄ラットに、25週間0.3、3.0mg/kg/日を経口、0.2、2.0mg/kg/日を筋肉内投与したが、一般症状、病理組織学的検索において何ら異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

生後2.5~3カ月の初妊マウス及び4カ月のラットを用い、マウスでは0.2、20.0mg/kg、ラットでは0.2、10.0mg/kgを6日間筋肉内投与したが、異常発生、発育抑制等は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

外箱開封後は光を遮り保存すること（含量が低下することがある）。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. -14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ハイコバールカプセル 500  $\mu$ g …… 100 カプセル（PTP）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

商品名	会社名
コバマミド	各社

同 効 薬：

一般名	商品名	会社名
メコバラミン	メチコバール錠、細粒	エーザイ
シアノコバラミン等	ダイメジンスリービー配合カプセル 25	日医工

等



## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1967年1月19日

承認番号：14200AZZ00267000

### 11. 薬価基準収載年月日

1976年9月1日

### 12. 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

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日

1976年4月28日：効能・効果の一部変更

「神経疾患」が「神経痛、末梢神経炎、末梢神経麻痺、中枢神経障害、筋肉痛、関節痛」に変更。

用法・用量の一部変更

用量が「1日500 $\mu$ gから1500 $\mu$ g」から「1日1,500 $\mu$ gまで」に変更。

### 14. 再審査期間

該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

包装	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
PTP 100C	1070767 01 0202	3136 001M 2052	613130159

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

		文献請求番号
① 太田康幸ら：診療，	20, 727 (1967)	HBL-0005
② 橋本武次ら：周産期医学，	2, 240 (1972)	HBL-0006
③ 中沢恒幸ら：ビタミン，	34, 576 (1966)	HBL-0012
④ 高久史磨：血液疾患の生化学（南山堂）	14 (1970)	HBL-0004
⑤ 中尾喜久ら：診療，	20, 666 (1967)	HBL-0013
⑥ 田中信夫ら：ビタミン，	55, 155 (1981)	MBL-0267
⑦ 奥田邦雄：ビタミン，	29, 69 (1964)	MBL-0914
⑧ 渡辺泰猛ら：日本産婦人科学会雑誌，	22, 487 (1970)	HBL-0015
⑨ 田中信夫ら：神経系とメチルB <sub>12</sub> 黒岩義五郎編（協和企画通信），5 (1981)		MBL-1151
⑩ 鷺尾文郎ら：皮膚病臨床，	16, 597 (1994)	MBL-0796

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

該当資料なし



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10