

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

処方箋医薬品^{注)}・点滴専用 急性シアン中毒解毒剤

シアノキット[®]注射用5gセット

CYANOKIT for injection 5g Set

注射用ヒドロキソコバラミン

注) 注意—医師の処方箋により使用すること

剤 形	注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 (注意—医師の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	シアノキット [®] 注射用5gセット：ヒドロキソコバラミン5g
一 般 名	和 名：ヒドロキソコバラミン 洋 名：Hydroxocobalamin
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2013年8月15日
薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	薬価基準収載年月日：2013年12月13日 発 売 年 月 日：2014年1月27日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元 メルクバイオフーマ株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション Tel 0120-870-088 受付時間 9:00~17:30 (土日・祝日・当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html

®：登録商標

本 IF は 2019 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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	2. 製剤の組成 4
1. 開発の経緯 1	(1) 有効成分（活性成分）の含量 4
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1	(2) 添加物 4
II : 名称に関する項目 2	(3) 電解質の濃度 4
1. 販売名 2	(4) 添付溶解液の組成及び容量 4
(1) 和名 2	(5) その他 4
(2) 洋名 2	3. 注射剤の調製法 4
(3) 名称の由来 2	4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
2. 一般名 2	5. 製剤の各種条件下における安定性 5
(1) 和名（命名法） 2	6. 溶解後の安定性 5
(2) 洋名（命名法） 2	7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 5
(3) ステム 2	8. 生物学的試験法 5
3. 構造式又は示性式 2	9. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
4. 分子式及び分子量 2	10. 製剤中の有効成分の定量法 5
5. 化学名（命名法） 2	11. 力価 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2	12. 混入する可能性のある夾雑物 5
7. CAS登録番号 2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報 5
III : 有効成分に関する項目 3	14. その他 6
1. 物理化学的性質 3	V : 治療に関する項目 7
(1) 外観・性状 3	1. 効能又は効果 7
(2) 溶解性 3	2. 用法及び用量 7
(3) 吸湿性 3	3. 臨床成績 7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... 3	(1) 臨床データパッケージ 7
(5) 酸塩基解離定数 3	(2) 臨床効果 8
(6) 分配係数 3	(3) 臨床薬理試験 8
(7) その他の主な示性値 3	(4) 探索的試験 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 3	(5) 検証的試験 9
3. 有効成分の確認試験法 3	(6) 治療的使用 9
4. 有効成分の定量法 3	VI : 薬効薬理に関する項目 10
IV : 製剤に関する項目 4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 . 10
1. 剤形 4	2. 薬理作用 10
(1) 剤形の区別、外観及び性状..... 4	(1) 作用部位・作用機序 10
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等..... 4	(2) 薬効を裏付ける試験成績 10
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類 4	(3) 作用発現時間・持続時間 10

VII：薬物動態に関する項目	11	VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	17
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 警告内容とその理由	17
(1) 治療上有効な血中濃度	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）..	17
(2) 最高血中濃度到達時間	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	17
(3) 臨床試験で確認された血中濃度.....	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	18
(4) 中毒域	12	5. 慎重投与内容とその理由	18
(5) 食事・併用薬の影響	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
(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..	13	7. 相互作用	19
2. 薬物速度論的パラメータ	13	(1) 併用禁忌とその理由	19
(1) 解析方法	13	(2) 併用注意とその理由	19
(2) 吸収速度定数	13	8. 副作用	19
(3) バイオアベイラビリティ	13	(1) 副作用の概要	19
(4) 消失速度定数	13	(2) 重大な副作用と初期症状	19
(5) クリアランス	13	(3) その他の副作用	20
(6) 分布容積	14	(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	20
(7) 血漿蛋白結合率	14	(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	20
3. 吸収	14	(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20
4. 分布	14	9. 高齢者への投与	21
(1) 血液－脳関門通過性	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
(2) 血液－胎盤関門通過性	14	11. 小児等への投与	22
(3) 乳汁への移行性	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
(4) 髄液への移行性	14	13. 過量投与	22
(5) その他の組織への移行性	14	14. 適用上の注意	23
5. 代謝	14	15. その他の注意	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	14	16. その他	23
(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	15		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	15		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	15		
6. 排泄	15		
(1) 排泄部位及び経路	15		
(2) 排泄率	15		
(3) 排泄速度	15		
7. トランスポーターに関する情報.....	16		
8. 透析等による除去率	16		

IX : 非臨床試験に関する項目	24	XI : 文献	30
1. 薬理試験	24	1. 引用文献	30
(1) 薬効薬理試験 (「VI : 薬効薬理に関する項目」参照)	24	2. その他の参考文献	30
(2) 副次的薬理試験	24	XII : 参考資料	31
(3) 安全性薬理試験	25	1. 主な外国での発売状況	31
(4) その他の薬理試験	25	2. 海外における臨床支援情報	33
2. 毒性試験	26	XIII : 備考	34
(1) 単回投与毒性試験	26	1. その他の関連資料	34
(2) 反復投与毒性試験	26		
(3) 生殖発生毒性試験	26		
(4) その他の特殊毒性	27		
X : 管理的事項に関する項目	28		
1. 規制区分	28		
2. 有効期間又は使用期限	28		
3. 貯法・保存条件	28		
4. 薬剤取扱い上の注意点	28		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について..	28		
(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) ..	28		
(3) 調剤時の留意点について.....	28		
5. 承認条件等	28		
6. 包装	28		
7. 容器の材質	29		
8. 同一成分・同効薬	29		
9. 国際誕生年月日	29		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	29		
11. 薬価基準収載年月日	29		
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	29		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29		
14. 再審査期間	29		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	29		
16. 各種コード	29		
17. 保険給付上の注意	29		

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯

工場災害や火災などによって発生するシアン中毒は、痙攣、意識障害、呼吸停止などの重篤な症状を来し、被災者の生存を脅かす。

シアンキット注射用セットに含まれるヒドロキソコバラミンは、生体内にごく微量存在し、5-デオキシアデノシルコバラミンすなわちビタミン B₁₂ 生物学的活性型に変換されることが知られている。ヒドロキソコバラミンはシアン化合物と結合、シアノコバラミンを生成して無毒化し、生体外に排泄する。

1952年、米国においてヒドロキソコバラミンの抗シアン作用が報告された。その後フランスでヒドロキソコバラミンのシアン中毒に対する中和効果が検討され、火災煙暴気によるシアン中毒への有効性が確認されるに至り、1996年フランスにおいて、2006年には米国で承認を取得した。

国内では海外での臨床成績に基づき製造承認申請し、2007年9月、「シアン及びシアン化合物による中毒」に対して承認を得た。

2013年8月、薬液調製及び投与における操作の簡略化、並びに1バイアルしか投与しないという潜在的な投与ミス回避のために、1バイアル中にヒドロキソコバラミン5gを含む凍結乾燥製剤1本から構成される製剤（以下、「新製剤」）が開発された。

1952年 米国においてヒドロキソコバラミンの抗シアン作用を報告

1987～94年 フランスにおいて火災煙暴気によるシアン中毒被災者を対象とした臨床試験を実施

1996年 フランスにおいて承認

2006年 米国においてオーファンドラッグとして承認

2007年9月 日本において急性シアン中毒に対して承認

2013年8月 日本において5g製剤承認

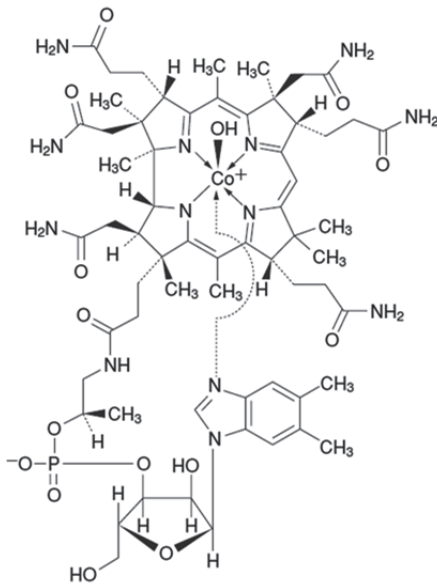
2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①急性シアン中毒に対し、点滴静注することにより血中のシアンイオンと直接反応し、速やかに作用を発現する。

②溶解剤、輸液セットを組み合わせた製品であり、緊急時の投与が簡便である。

③本剤は国内において副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用としてアナフィラキシー様反応（頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）が報告されている。

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	シアノキット [®] 注射用 5g セット 注射用ヒドロキソコバラミン
(2) 洋名	CYANOKIT for injection 5g Set
(3) 名称の由来	急性シアン中毒に対するキット製剤を意味する。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ヒドロキソコバラミン
(2) 洋名 (命名法)	Hydroxocobalamin
(3) ステム	不明
3. 構造式又は示性式	 <p>The image shows the chemical structure of Hydroxocobalamin. It features a central cobalt atom (Co⁺) coordinated to four nitrogen atoms in a corrin ring system. The ring is substituted with methyl groups (CH₃) and propionamide groups (CH₂CH₂CONH₂). A hydroxyl group (OH) is coordinated to the cobalt atom. The cobalt atom is also coordinated to a 5,6-dimethylbenzimidazole ring. The structure is shown in a chair conformation, with a phosphate group (O⁻-P(=O)(OH)-) attached to the ribose sugar moiety.</p>
4. 分子式及び分子量	C ₆₂ H ₈₉ CoN ₁₃ O ₁₅ P : 1346.36
5. 化学名 (命名法)	<i>Co</i> α-[α-(5,6-Dimethylbenz-1H-imidazol-1-yl)]- <i>Co</i> β-hydroxocobamide
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号：HXC
7. CAS 登録番号	13422-51-0

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	暗赤色の結晶又は結晶性粉末
(2) 溶解性	水又はメタノールに溶けやすく、エタノールに溶けにくく、アセトン、エーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	相対湿度 95%の保存条件において、24 時間後に約 5%の質量増加が認められ、吸湿性が認められた。
(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点	融点：220℃
(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	該当なし
2. 有効成分の各種条件下 における安定性	該当資料なし（本剤は製剤として輸入承認申請を行っているため）
3. 有効成分の確認試験法	該当資料なし
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	区別：注射剤（凍結乾燥製剤） 規格：1バイアル中にヒドロキシコバラミン 5g を含有する。 性状：暗赤色の塊又は粉末
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	pH：3.4～4.6 浸透圧比：約 1.2（生理食塩液に対する比）
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	なし
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	1バイアル中にヒドロキシコバラミン 5g を含有する。
(2) 添加物	pH 調整剤として塩酸（日局）を適量含有する。
(3) 電解質の濃度	該当資料なし
(4) 添付溶解液の組成及び容量	添付の溶解液は、1本中日本薬局方生理食塩液 200mL を含有する。
(5) その他	特になし
3. 注射剤の調製法	本剤 1バイアル（ヒドロキシコバラミンとして 5g）に日局生理食塩液 200mL を加え、転倒又は穏やかに振り混ぜて溶解する。少なくとも投与開始前 30 秒間は激しく振り混ぜないこと。
4. 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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヶ月	バイアル	性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量	36 ヶ月間の安定性試験期間を通じて、規格に適合した。
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月		性状、確認試験、pH、純度試験、不溶性微粒子試験、含量	6 ヶ月間の安定性試験期間を通じて、規格に適合した。
光苛酷試験	キセノンランプ照射下	120 万 lux・hr	2.5g バイアル及び生理食塩液 100mL を加えた溶解液	含量、類縁物質	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

5. 製剤の各種条件下における安定性	
6. 溶解後の安定性	2～40℃で6時間安定。
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	チオ硫酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム及びアスコルビン酸との化学的 配合変化が報告されている。
8. 生物学的試験法	本剤は日局一般試験法「エンドトキシン試験法」「無菌試験法」に適合す る。
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法及び液体クロマトグラフ法
10. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフ法
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある 夾雑物	類縁物質
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	特になし

IV：製剤に関する項目

14. 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

シアン及びシアン化合物による中毒

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 火災煙の吸入による中毒の場合、一酸化炭素等他の有毒物質による中毒の可能性があるが、シアン中毒では本剤の投与を可及的速やかに開始する必要があるため、シアン中毒が疑われる場合には、本剤の投与を開始すること。

2. 用法及び用量

・ 初回投与

通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g (1 バイアル) を、日本薬局方生理食塩液 200mL (1 本) に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキシコバラミンとして 70mg/kg (ただし、5g を超えない) を、15 分間以上かけて点滴静注する。

なお、1 バイアル (ヒドロキシコバラミンとして 5g) を日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して必要量を投与する。

・ 追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g、小児には 140mg/kg (ただし、10g を超えない) を上限とする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験番号	Phase	対象	試験デザイン	有効性	安全性	忍容性	薬物動態
海外	EML015722-H101	I	18～60 歳の健康な男女 200 例	二重盲検比較試験		◎	◎	◎
国内		I	25～65 歳の健康な喫煙男子 15 例	非盲検臨床試験	◎	◎	◎	◎

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果

該当資料なし

(参考：海外データ)

1. 海外における火災煙被災者を対象として実施されたプロスペクティブな臨床研究¹⁾

ヒドロキシコバラミン 4~15g (中央値で 5g) が 69 例に投与され、50 例 (73%) が生存し、19 例は死亡した。生存した 50 例中 9 例は神経後遺症があった。また、血中シアン濃度が中毒発現量と考えられる $39 \mu\text{mol/L}$ 以上であった 42 例中 28 例 (67%) が生存し、血中シアン濃度が致死量と考えられる $100 \mu\text{mol/L}$ 以上であった 19 例中 11 例 (58%) が生存した。心肺停止状態にあった 15 例中 2 例 (13%) が生存した。

注) 本剤の承認された用法・用量(抜粋)は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g (1 バイアル) を、日本薬局方生理食塩液 200mL (1 本) に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間~2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

2. 海外におけるシアン化合物の摂取又は工場における吸入事故に関するレトロスペクティブ調査²⁾

14 例中 10 例が生存し、生存した 10 例中 7 例の血中シアン濃度が致死量と考えられる $100 \mu\text{mol/L}$ を超えていたと報告されている。

(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

(参考：海外データ)

閉鎖系火災煙暴気シアン中毒被災者 12 例に対してヒドロキシコバラミン投与後の血中シアン濃度と生成シアノコバラミン濃度との関係が検討され、血中シアン化物濃度が $40 \mu\text{mol/L}$ 未満の 9 例では初期血中シアン濃度と生成シアノコバラミン濃度との間に線形性が認められた。また、血中シアン化物濃度が $40 \mu\text{mol/L}$ 以上の 3 例では、ヒドロキシコバラミン 5g の投与によってシアノコバラミン生成が飽和した。一方、初期血中シアン濃度が $96 \mu\text{mol/L}$ であった 1 例にヒドロキシコバラミン 5g を追加投与 (合計 10g) した症例では、血中シアノコバラミン濃度は 2 倍にまで上昇した。以上の結果から、ヒドロキシコバラミン 5g によって初期血中シアン濃度 $40 \mu\text{mol/L}$ までシアンイオンを結合でき、初期血中シアン濃度が $40 \mu\text{mol/L}$ を超える場合は、残るシアンイオンを結合するために追加投与が必要であるとされた。

V : 治療に関する項目

(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
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。
4) 患者・病態別試験	高齢者及び様々な病態を対象とした臨床試験は実施していない。
(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)	急性シアン中毒症例に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、 発売後3年間、本剤を使用した全症例に対して使用症例詳細調査を行い、 全調査期間で9症例の情報が収集された。 安全性において、全例で副作用の発現は認められず、また有効性において は、改善2例、不変4例、判定不能3例という結果であった。
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

亜硝酸アミル、チオ硫酸ナトリウム、コバルト塩類

2. 薬理作用

(1) 作用部位・
作用機序

ヒドロキソコバラミン分子の三価のコバルトイオンに結合している水酸イオンとシアンイオンが置換することにより、シアノコバラミンが形成され、尿中に排泄される³⁾。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

急性シアン中毒に対する作用（イヌ）

麻酔したイヌにシアン化カリウムが静脈内投与された後、生理食塩液、ヒドロキソコバラミン 75 又は 150mg/kg が 7.5 分間以上かけて静脈内投与された。投与 4 時間の生存率は、生理食塩液投与群 41%、75mg/kg 投与群 95% 及び 150mg/kg 投与群 100%、並びに 14 日後で、生理食塩液投与群 18%、75mg/kg 投与群 79% 及び 150mg/kg 投与群 100%であった⁴⁾。

生存率（%）	治療		
	生理食塩液 (n=17)	75mg/kg (n=19)	150mg/kg (n=18)
4 時間後	41%	95%	100%
14 日後	18%	79%	100%

(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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

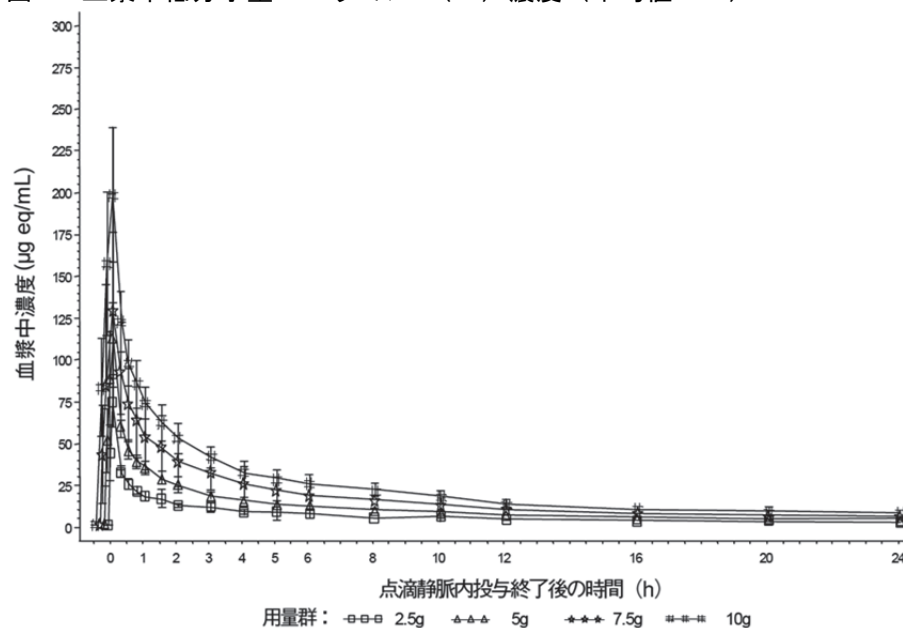
(3) 臨床試験で確認
された血中濃度

(参考：海外データ)

健康成人にヒドロキシコバラミン 2.5g (9例)、5g (12例)、7.5g (9例) 及び 10g (11例) を静脈内単回投与した結果、用量比例性の薬物動態が観察された (図 1、2)。ヒドロキシコバラミン 5g の投与後の低分子量及び総コバラミン (Ⅲ) (ヒドロキシコバラミンの測定対象物質) の C_{max} 平均値は、それぞれ $113 \mu\text{g eq/mL}$ 及び $579 \mu\text{g eq/mL}$ であった。同様に、ヒドロキシコバラミン 10g の投与後の低分子量及び総コバラミン (Ⅲ) の C_{max} 平均値は、それぞれ $197 \mu\text{g eq/mL}$ 及び $995 \mu\text{g eq/mL}$ であった。低分子量及び総コバラミン (Ⅲ) の平均半減期は 5g と 10g の投与量において約 26～31 時間であった⁵⁾。

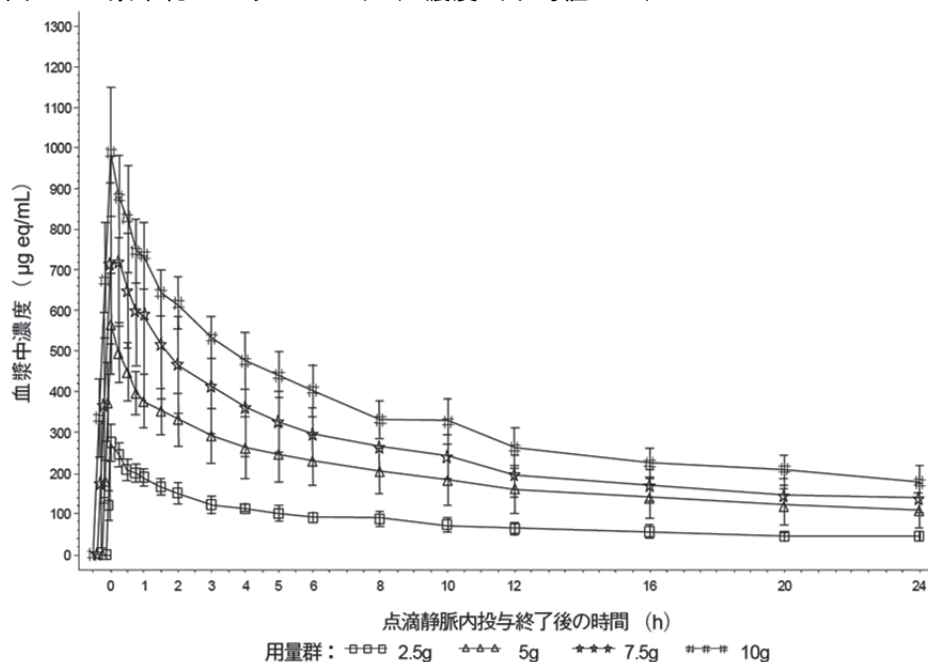
注) 本剤の承認された用法・用量(抜粋)は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g (1バイアル) を、日本薬局方生理食塩液 200mL (1本) に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

図 1 血漿中低分子量コバラミン- (Ⅲ) 濃度 (平均値±SD)



VII：薬物動態に関する項目

図2 血漿中総コバラミン- (III) 濃度 (平均値±SD)



投与量	測定対象	C _{max} (µg eq/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg eq/mL·h)	AUC _{0-∞} (µg eq/mL·h)	t _{1/2} (h)
2.5 g (n=9)	低分子量 コバラミン - (III)	73.1 (14.5)	0.142 (0.041)	188.4 (25.5)	201.3 (28.1)	30.3 (2.4)
	総コバラミン - (III)	287.6 (32.5)	0.225 (0.119)	3566.0 (636.9)	4018.4 (729.3)	32.8 (2.9)
5 g (n=12)	低分子量 コバラミン - (III)	112.7 (20.8)	0.242 (0.029)	366.0 (37.2)	394.6 (36.9)	30.2 (6.7)
	総コバラミン - (III)	579.0 (112.6)	0.324 (0.110)	8453.7 (2639.8)	9422.9 (2991.6)	31.0 (2.8)
7.5 g (n=9)	低分子量 コバラミン - (III)	128.6 (46.9)	0.371 (0.047)	562.3 (167.7)	593.4 (171.5)	27.5 (2.5)
	総コバラミン - (III)	740.3 (182.7)	0.525 (0.118)	10815.0 (2479.2)	11963.6 (2640.2)	30.5 (4.6)
10 g (n=11)	低分子量 コバラミン - (III)	197.2 (40.3)	0.506 (0.013)	762.5 (141.9)	813.8 (153.3)	25.9 (2.7)
	総コバラミン - (III)	995.3 (149.1)	0.551 (0.099)	14271.5 (2166.5)	15681.1 (2571.5)	29.6 (4.7)

(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

VII：薬物動態に関する項目

(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

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

（参考：海外データ）

健康成人にヒドロキシコバラミン2.5～10gを単回静脈内投与した際のクリアランスは下表のとおりであった。

注）本剤の承認された用法・用量（抜粋）は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして5g（1バイアル）を、日本薬局方生理食塩液200mL（1本）に溶解して、15分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により1回追加投与できる。追加投与する際には、15分間～2時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には10gを上限とする。」である。

低分子量コバラミン-（Ⅲ）

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
CL (L/h)	12.5 (2.1)	12.6 (1.2)	13.2 (2.8)	12.5 (2.0)

（ ）内は標準偏差

総コバラミン-（Ⅲ）

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
CL (L/h)	0.633 (0.122)	0.566 (0.148)	0.644 (0.131)	0.645 (0.103)

（ ）内は標準偏差

VII：薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

低分子量コバラミン- (Ⅲ)

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
V_{ss} (L)	325.8 (41.0)	349.5 (99.1)	333.1 (91.5)	280.7 (62.0)

表下段の () 内は標準偏差

総コバラミン- (Ⅲ)

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
V_{ss} (L)	25.6 (4.8)	21.8 (5.0)	24.3 (5.9)	23.0 (2.7)

表下段の () 内は標準偏差

(7) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率：約 95%

3. 吸収

該当しない

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

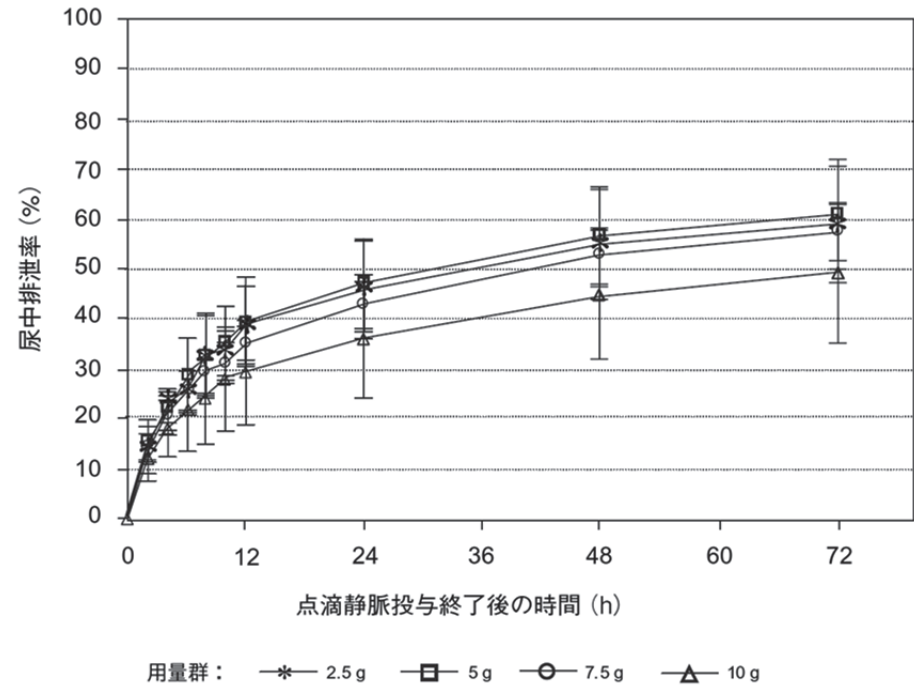
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

Ⅶ：薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(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	腎
(2) 排泄率	<p>(参考：海外データ)</p> <p>投与後 72 時間に尿中に排泄されたコバラミン (Ⅲ) の平均総量は、5g 投与でヒドロキシコバラミンの約 60%、10g 投与で約 50%であった (図 3)。全般的に、総尿中排泄量は投与量の 60~70%以上であると算出された。尿中排泄の大半は最初の 24 時間でみられたが⁵⁾、赤色尿は静脈内注入の 35 日後まで認められた⁶⁾。</p> <p>注) 本剤の承認された用法・用量(抜粋)は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g (1 パイアル) を、日本薬局方生理食塩液 200mL (1 本) に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間~2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。</p>
(3) 排泄速度	該当資料なし

図 3 総コバラミン- (Ⅲ) の尿中累積排泄率 (%) (平均±SD)



VII：薬物動態に関する項目

- | | |
|-------------------|---|
| 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 | 腹膜透析：該当資料なし
血液透析：該当資料なし
直接血液灌流：該当資料なし |

VII：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)	<p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <ol style="list-style-type: none">1. ビタミン B₁₂（シアノコバラミン）に対し過敏症の既往歴のある患者2. 本剤の成分（ヒドロキシコバラミン）に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>(解説)</p> <p>海外における健康成人にヒドロキシコバラミン2.5～10gを単回静脈内投与した試験^{5)・6)}において2.5g及び10g群に各1例(計2例)のアレルギー反応が認められたこと及び、海外の添付文書においてヒドロキシコバラミンに対し過敏症の既往歴のある患者について注意喚起がなされていることから設定した。</p> <p>注) 本剤の承認された用法・用量(抜粋)は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして5g(1バイアル)を、日本薬局方生理食塩液200mL(1本)に溶解して、15分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により1回追加投与できる。追加投与する際には、15分間～2時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には10gを上限とする。」である。</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	<p>1. 火災煙の吸入による中毒の場合、一酸化炭素等他の有毒物質による中毒の可能性があるが、シアン中毒では本剤の投与を可及的速やかに開始する必要があるため、シアン中毒が疑われる場合には、本剤の投与を開始すること。</p> <p>(解説)</p> <p>火災煙による障害は、シアン中毒の他に一酸化炭素中毒によるものが知られているが、シアンに対する解毒も一酸化炭素に対する解毒と同様又はそれ以上に注目しなければならない。一般家屋の火災で問題となるのは窒素を含む有機物、すなわち絹、羊毛、ナイロン、アクリルニトリルの重合体であるアクリル系の繊維や樹脂、ポリウレタンなどが燃えた時に発生するシアン化水素である。シアン化水素と一酸化炭素の脱出限界濃度は、それぞれ50ppm、1200ppmとシアン化水素の方が24倍危険である。したがって、火災の時に発生する両者のガスの量が1：24なら、危険性は同程度とみなせる。しかし、ナイロン、アクリル系の繊維や樹脂、硬質ポリウレタンの場合は、シアン化水素の割合が高く、こうした合成繊維や樹脂が燃えた時の死因は、シアン化水素中毒と考えるべきである、との指摘がある。</p> <p>海外で行われた第I相臨床試験^{5)・6)}において、健康成人に本剤2.5～10gを単回点滴静注した結果、重篤な副作用の発現はなく、血中シアン濃度がシアン中毒量に達していない場合であっても本剤の投与を躊躇させるほど問題となるものではなかった。実際の患者の危機的状況から考えると、患者にシアン中毒が疑われる場合にはできる限り速やかに投与する必要がある。</p>

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

- (1) 腎障害のある患者〔ヒドロキシコバラミンは主に腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。また、生理食塩液の投与により、水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすい。〕
- (2) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（解説）

(1) 第Ⅰ相臨床試験⁵⁾、⁶⁾の結果、投与後72時間に尿中に排泄されたコバラミン(Ⅲ)(ヒドロキシコバラミンの測定対象物質)の平均総量は、5g投与でヒドロキシコバラミンの約60%、10g投与で約50%であった。全般的に、総尿中排泄量は投与量の60~70%以上であると算出された。尿中排泄の大半は最初の24時間でみられたが、赤色尿は静脈内注入の35日後まで認められた。これにより腎障害による本剤の消失半減期の延長が安全性に影響を及ぼすことが考えられることから設定した。またさらに生理食塩液の投与にあたっては、添付溶解液である日局生理食塩液の「使用上の注意」をもとに、(腎障害のある患者では)水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがあることを追記した。腎障害のある患者に本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

注) 本剤の承認された用法・用量(抜粋)は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして5g(1バイアル)を、日本薬局方生理食塩液200mL(1本)に溶解して、15分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により1回追加投与できる。追加投与する際には、15分間~2時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には10gを上限とする。」である。

- (2) 本項は、添付溶解液である日局生理食塩液の「使用上の注意」に記載されている内容をもとに設定した。心臓、循環器系機能障害のある患者に本剤を投与する際、循環血液量を増すことから、心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがあるため患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 医療用医薬品に一般的な注意事項として記載した。高齢者に対しては副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、酸素療法の代用にならないので、速やかに酸素療法を行うこと。
- (2) チオ硫酸ナトリウムとの併用による有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 亜硝酸アミルとの併用による有効性及び安全性は確立していない。

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

併用注意

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チオ硫酸ナトリウム	チオ硫酸ナトリウムを同時に投与すると、解毒作用が抑制することが考えられるため、同時に投与しないこと	チオ硫酸—コバラミン化合物の形成が起こる

(解説)

本剤とチオ硫酸ナトリウムを混合するとチオ硫酸—コバラミン化合物を形成し、本剤が遊離シアンと結合できなくなり、解毒作用を失うことが知られているため同時投与は避けること。しかし、同時に投与しなければならない場合には、P. 23「適用上の注意」の項に記載したとおり、同じ静脈ラインから投与しないようにすること。本剤とチオ硫酸ナトリウムを混合するとチオ硫酸—コバラミン化合物を形成することは知られているが、その有効性及び安全性について調査された成績はない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は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

- 1) アナフィラキシー様反応（頻度不明）：アナフィラキシー様反応があらわれたとの報告があるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 急性腎障害（頻度不明）：急性腎障害があらわれることがあり、腎尿細管壊死が認められた症例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	症状（頻度不明）
臨床検査	リンパ球数減少、着色血漿
心臓障害	心室性期外収縮、脈拍数上昇
神経系障害	記憶障害、めまい
眼障害	腫脹、刺激、発赤
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	胸水、呼吸困難、咽喉絞扼感、咽喉乾燥、胸部不快感
胃腸障害	腹部不快感、消化不良、下痢、嘔吐、悪心、嚥下障害
腎及び尿路障害	暗赤色尿（特に投与3日後まで著明で、投与35日後まで持続する場合がある）
皮膚及び皮下組織障害	可逆性の皮膚及び粘膜の着色、膿疱性皮疹（数週間持続する場合がある）
血管障害	一過性の血圧上昇（通常数時間で回復する）、ほてり、血圧下降
全身障害及び投与局所様態	頭痛、注射部位反応、末梢性浮腫
免疫系障害	血管神経性浮腫を含むアレルギー反応、皮疹、蕁麻疹、そう痒症
精神障害	落ち着きのなさ

(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

（本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。）

(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

該当資料なし

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

（解説）

高齢者に対する情報が十分でないため、医療用医薬品に一般的な注意事項を記載した。

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与する必要がある。本剤投与にあたっては異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。
- (2) 本剤のヒト母乳中への移行については知られていないので、授乳中の婦人には授乳を中止させること。
- (3) ラット及びウサギにヒドロキシコバラミン 75、150 又は 300mg/kg を投与した胚/胎児毒性試験において、150mg/kg 以上で、ラットに吸収胚数の増加、短肢等、ウサギに脳室拡張及び肢の屈曲等の胚/胎児毒性及び催奇形性が認められ、75mg/kg 以上で、ラットに体重増加抑制、自発運動低下、ウサギに摂餌量減少等の母体毒性が認められたとの報告がある。なお投与量 150mg/kg は、成人における総投与量の 10g に相当する。

（解説）

(1) ラットに 5 及び 50mg/kg を妊娠 1～19 日に皮下投与したところ、母体及び胎児に特記すべき変化はみられなかった。また、ウサギに 50mg/kg を妊娠 5～28 日に皮下投与したところ、母体及び胎児に特記すべき変化はみられなかった。

しかし、ヒトにおいて妊娠中に投与した場合の安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性がある患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。

(2) 母乳中への移行についての報告はなく、安全性は確立していない。授乳中の患者へ投与する場合は授乳を避けるように指示すること。

(3) 海外で実施されたラット及びウサギにおける胚/胎児毒性試験で、母体毒性、胚/胎児毒性及び催奇形性が認められたことより、試験結果に関する記載を追記した。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

小児に対する本剤の投与経験は極めて限られているが、小児に本剤70mg/kgを投与した事例が報告されている。⁷⁾

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

下記の臨床検査に影響する可能性があるため注意すること。

臨床検査パラメータ	血液生化学検査	血液学的検査	凝固試験
影響なし	カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、尿素、GGT	赤血球、ヘマトクリット、MCV、白血球、リンパ球、単球、好酸球、好中球、血小板	
上昇*	クレアチニン、総ビリルビン**、直接ビリルビン**、トリグリセリド、コレステロール、総タンパク、グルコース、アルブミン、アルカリフォスファターゼ	ヘモグロビン、MCH、MCHC、好塩基球	
減少*	ALT、アミラーゼ		
予測不可***	リン酸塩、尿酸、AST、CK、CKMB、LDH		aPTT PT (Quick 一段法又はINR値)
影響の持続時間	24時間、ただしビリルビンは最長4日	12～16時間	24～48時間

* 1機以上の分析器で $\geq 10\%$ の影響が認められる

** ジアゾ反応による検出では、下降する

*** 分析器の種類によって、不整合な結果が認められる

本剤はすべての尿の比色法によるパラメータに影響するので、着色尿が認められる限り尿検査には注意すること。

13. 過量投与

該当資料なし

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は静脈内のみに投与すること。
- (2) 調製方法：本剤1バイアル（ヒドロキシコバラミンとして5g）につき日本薬局方生理食塩液200mLを加え、転倒又は穏やかに振り混ぜて溶解する。少なくとも投与開始前30秒間は激しく振り混ぜないこと。
- (3) 調製時：本剤は、以下の薬剤との混合によって不溶性粒子を形成する：ジアゼパム、ドブタミン、ドーパミン、フェンタニル、ニトログリセリン、ペントバルビタール、フェニトインナトリウム、プロポフォール、チオペンタール。
本剤は、以下の薬剤との混合によって、化学的結合変化が認められる：エピネフリン、塩酸リドカイン、アデノシン、アトロピン、ミダゾラム、ケタミン、塩化サクシニルコリン、塩酸アミオダロン、炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム及びアスコルビン酸。
したがって、本剤と上記の薬剤を含む他剤を使用する場合は同じ静脈ラインでの同時投与は避けること。
血液製剤（全血、濃縮赤血球、濃縮血小板及び／又は新鮮凍結血漿）を本剤と同時に投与する場合には、同じ静脈ラインを使用しないこと（可能ならば、対側四肢からの投与とすること）。
- (4) 調製後：調製した溶液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、2～40℃で調製後6時間以内に使用すること。
- (5) 添付の溶解液注入針、輸液セット（22ゲージ翼付注射針付き）及び23ゲージ翼付注射針は再使用しないこと。

15. その他の注意

- (1) 肝機能又は腎機能異常がヒドロキシコバラミンの薬物動態に及ぼす影響については明らかではない。
- (2) ニトロプルシドナトリウムの過量投与によりシアン中毒を発症することが報告されている。本剤をニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒発症時の治療に使用することは可能であるが、シアン中毒に対する予防投与の必要性は不明であり、使用しないこと。
- (3) 海外において本剤の有効成分であるヒドロキシコバラミンの暗赤色による血液透析装置の停止が報告されている。⁸⁾

16. その他

該当しない

IX：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

副次的薬理試験の成績を下表に示す。

試験項目	試験方法	動物種 動物数	投与量 投与経路	成績
蛋白同化作用	低蛋白/高脂肪食の15日間給餌	ラット 雄10	0.5、5mg/kg 皮下（3週間）	0.5mg/kg 以上：血中蛋白濃度の増加 5mg/kg：肝蛋白量の増加
抗潰瘍作用	3時間幽門結紮（ステロイド性抗炎症薬投与の有無）	モルモット 雄10 雄15（ステロイド性抗炎症薬併用）	0.5、5mg/kg 経口（3日間） 5mg/kg 経口（3日間、ステロイド性抗炎症薬併用）	ステロイド性抗炎症薬併用投与による潰瘍の悪化を予防した。
鎮痛作用	フェニルベンゾキノン投与による疼痛	マウス 雄10	75mg/kg 皮下	作用なし
抗炎症作用	カオリン投与による足蹠浮腫	ラット 雄10	7.5、75mg/kg 皮下	作用なし

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験

マウス、ラット、イヌを用いて中枢神経系、心血管系、呼吸器系に及ぼす影響を検討した結果を下表に示す。

評価項目	試験項目	動物種 動物数	投与量 投与経路	成績
中枢神経系	一般症状、 行動観察	マウス 雄 10	375mg/kg 皮下	変化なし
		ラット 雄 10	600mg/kg 皮下	変化なし
		ラット 雌雄 15	5、50mg/kg (3ヵ月間)、 皮下	変化なし
		イヌ 雄 3 雌 1	5mg/kg (4週間)、 筋肉内	変化なし
心血管系	血圧、心電図、 心拍数	麻酔イヌ	15、30、45 及び75mg/kg、 静脈内	変化なし
	心拍数、血圧、 心拍出量、血流量、心電図	イヌ 雌雄 9	20、70及び 140mg/kg、 動脈内 (15分間)	140mg/kg： 左心室圧上昇速度 低下、最大動脈血 流加速度低下、心 拍出量減少、1回拍 出量減少、全身血 管抵抗上昇
呼吸器系	呼吸行動	麻酔イヌ	15、30、45 及び75mg/kg、 静脈内	変化なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

概略の致死量はマウスにおける皮下投与で 375mg/kg 超であり、ラットにおける皮下投与では 600mg/kg 超、イヌにおける静脈内投与で 1200mg/kg 超であった。ラットにおける腹腔内投与での LD₅₀ 値は雄で 1383mg/kg、雌で 642mg/kg であった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果 (mg/kg)
マウス	皮下	375	概略の致死量： >375 (♂)
ラット	皮下	600	概略の致死量： >600 (♂)
	腹腔内	300 (♂)、600、800 (♀)、 1000	LD ₅₀ 値： 1383 (♂) 642 (♀)
イヌ	腹腔内	150、300、1200	概略の致死量： >1200 (♀♂)

(2) 反復投与毒性試験

ラットに対する 3 ヶ月間反復皮下投与において、50mg/kg で血糖の低下がみられた。イヌに対する 3 日間反復静脈内投与において、300mg/kg 以上で GOT、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇、肝細胞に巣状壊死が認められた。また、イヌに対する 4 週間静脈内反復投与において、300mg/kg で GOT、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇、肝細胞に変性と巣状壊死、腎尿管に単細胞壊死が認められた。イヌに対する 4 週間反復筋肉内投与において、5mg/kg で注射部位疼痛及び体重減少がみられた。

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	結果 (mg/kg/日)
ラット	皮下 3 ヶ月間	5、50	無毒性量：5 (♀♂)
イヌ	静脈内 3 日間	300、600、1200	無毒性量：<300 (♀♂)
	静脈内 4 週間	75、150、300、	無毒性量：150 (♀♂)
	静脈内 4 週間	5	無毒性量：<5 (♀♂)

(3) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験において、母体及び胎児に特記すべき変化は認められなかった。

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	皮下 妊娠 1~19 日	5、50	>50
ウサギ	皮下 妊娠 5~28 日	50	>50

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた小核試験において、遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

2. がん原性試験

本剤は長期連用を想定していないため、試験を実施しなかった。

3. 抗原性試験

臨床適用でアレルギー反応が発現したとの報告があったが、シアノコバラミンについてモルモットの全身性アナフィラキシー及び PCA 反応は陰性であったとの報告があったことから、試験を実施しなかった。

4. 依存性試験

反復投与毒性試験で中枢作用が認められず、臨床適用で中枢性副作用の報告がなかったことから、試験を実施しなかった。

5. 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた試験において光毒性は認められなかった。

X：管理的事項に関する項目

<p>1. 規制区分</p>	<p>製 剤：シアノキット注射用 5g セット 処方箋医薬品 (注意—医師の処方箋により使用すること) 有効成分：ヒドロキシコバラミン 処方箋医薬品 (注意—医師の処方箋により使用すること)</p>
<p>2. 有効期間又は使用期限</p>	<p>有効期間：3年（最終有効年月を外箱に表示）</p>
<p>3. 貯法・保存条件</p>	<p>室温保存。（水濡れに注意し、高温多湿を避けて保管すること）</p>
<p>4. 薬剤取扱い上の注意点</p> <p>(1) 薬局での取扱い上の留意点について</p> <p>(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）</p> <p>(3) 調剤時の留意点について</p>	<p>注意—医師の処方箋により使用すること。</p> <p>特になし</p> <p>特になし</p>
<p>5. 承認条件等</p>	<p>該当しない</p>
<p>6. 包装</p>	<p>1 製品中</p> <p>シアノキット注射用 5g セット用 ヒドロキシコバラミン注射用 5g 1 バイアル</p> <p>シアノキット注射用 5g セット用 日本薬局方 生理食塩液 200mL 1 本</p> <p>シアノキット注射用 5g セット用 溶解液注入針 1 個</p> <p>シアノキット注射用 5g セット用 輸液セット（22 ゲージ） 1 セット</p> <p>シアノキット注射用 5g セット用 単回使用一般静脈用翼付針（23 ゲージ） 1 セット</p>

X：管理的事項に関する項目

7. 容器の材質	バイアル：ガラス 栓：臭化ブチル 溶解液注入針：合成樹脂 輸液セット：ポリ塩化ビニル（可塑剤：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル） 翼付注射針のコネクター：ABS樹脂
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：亜硝酸アミル チオ硫酸ナトリウム
9. 国際誕生年月日	1994年6月2日
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	承認年月日：2013年8月15日 承認番号：22500AMX01538000
11. 薬価基準収載年月日	2013年12月13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	該当しない
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	該当しない
16. 各種コード	3929408D2021（厚生労働省薬価基準収載医薬品コード） 1230505010101（HOT（13桁）番号） 622305001（レセプトコード）
17. 保険給付上の注意	該当しない

XI : 文 献

1. 引用文献

- 1) Borron SW et al: Ann Emerg Med 49, 794-801, 2007
- 2) Borron SW et al: Am J Emerg Med 25, 551-558, 2007
- 3) Galleman D et al: ヒドロキシコバラミンの作用機序 (社内資料)
- 4) Borron SW et al: Clin Toxicol (Phila) , 44 (Suppl 1) , 5-15, 2006
- 5) Uhl W et al: 健康成人における薬物動態 (社内資料)
- 6) Uhl W et al: Clin Toxicol (Phila) 44 (Suppl 1) , 17-28, 2006
- 7) Breton D et al: Arch Fr Pediatr 50, 43-45, 1993
- 8) Mark S et al: J Med Toxicol 6 (2) , 165-167, 2010


2. その他の参考文献

特になし

〈文献請求先〉

メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー

 0120-870-088

XII : 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

シアノキット注射用 5g セット (5g/瓶×1 本) は Merck Santé 社が欧州において既に販売されていたヒドロキシコバラミン製剤 (2.5g/瓶×2 本) の Additional presentation として 2010 年 10 月 7 日に承認を取得した。その後、米国、スイスでもこの改良製剤の承認を取得した。現在ではフランス、ドイツ、英国、米国、スイスなどの主要国を含め 15 カ国で販売されている。2012 年 6 月 1 日時点 (承認申請時)

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは一部異なる。

〔効能・効果〕

シアン及びシアン化合物による中毒

〔用法・用量〕

・初回投与

通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g (1 バイアル) を、日本薬局方生理食塩液 200mL (1 本) に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキシコバラミンとして 70mg/kg (ただし、5g を超えない) を、15 分間以上かけて点滴静注する。

なお、1 バイアル (ヒドロキシコバラミンとして 5g) を日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して必要量を投与する。

・追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g、小児には 140mg/kg (ただし、10g を超えない) を上限とする。

XII : 参考資料

<EU 加盟国における販売名、効能・効果、用法・用量>

販売名 (会社)	剤型
CYANOKIT™ (Merck Santé s. a. s.)	注射剤 5gバイアル 1本 (1バイアル中ヒドロキシコバラミン5gを含有)
効能・効果	
全年齢におけるシアン化物中毒又はその疑いの治療。	
用法・用量	
シアノキットの初回投与は 15 分以上かけて行う。成人への初回用量は 5g とし、小人には 70mg/kg (最大用量 5g まで) とする。中毒の重症度及び臨床反応により、2 回目の投与を行ってもよい。2 回目の投与は、15 分から 2 時間かけて行う、総投与量は成人には 10g、小人には 140mg/kg (ただし、10g を超えない) とする。	

2015 年 7 月

<米国における販売名、効能・効果、用法・用量>

販売名 (会社)	剤型
CYANOKIT™ (Meridian Medical Technologies™, Inc.)	注射剤 5gバイアル 1本 (1バイアル中ヒドロキシコバラミン5gを含有)
効能・効果	
シアン化物中毒又はその疑いの治療。	
用法・用量	
シアノキットの成人への初回用量は 5g (5g のバイアルを 1 本、又は 2.5g バイアルを 2 本) で、15 分以上かけて静脈内注入する (約 15mL/分)。中毒の重症度及び臨床反応により、2 回目の静脈内注入 (5g) を行い、合計用量を 10g としてもよい。2 回目の投与の注入速度は、患者の状態に応じて (瀕死の患者には) 15 分間から 2 時間とする。小児患者における安全性及び有効性は確立されていないが、米国以外での販売経験から、70mg/kg にて治療が行われている。	

2011 年 4 月

XII : 参考資料

2. 海外における臨床支援 情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDAの分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。
- (2) 本剤のヒト母乳中への移行については知られていないので、授乳中の婦人には授乳を中止させること。
- (3) ラット及びウサギにヒドロキソコバラミン 75、150 又は 300mg/kg を投与した胚/胎児毒性試験において、150mg/kg 以上で、ラットに吸収胚数の増加、短肢等、ウサギに脳室拡張及び肢の屈曲等の胚/胎児毒性及び催奇形性が認められ、75mg/kg 以上で、ラットに体重増加抑制、自発運動低下、ウサギに摂餌量減少等の母体毒性が認められたとの報告がある。なお投与量 150mg/kg は、成人における総投与量の 10g に相当する。

	分類
FDA の分類 : Pregnancy Category	C (2011 年 4 月)

<参考：分類の概要>

FDA の分類 : Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use in pregnant women despite potential risks.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児に対する本剤の投与経験は極めて限られているが、小児に本剤 70mg/kg を投与した事例が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011 年 4 月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of Cyanokit have not been established in this population. In non-US marketing experience, a dose of 70 mg/kg has been used to treat pediatric patients.
EU の SPC (2015 年 7 月)	<i>Paediatric population</i> Limited data on children (0 to 18 years old) treated with hydroxocobalamin did not show any difference in the safety profile of hydroxocobalamin between adults and children.

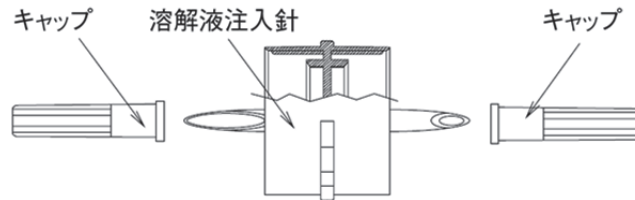
XIII：備考

1. その他の関連資料

【操作方法】（シアノキット注射用 5g セット添付文書より）

〔溶解液注入針の形状・構造〕

合成樹脂製の滅菌済み溶解液注入針で、本体には合成樹脂の針が組み込まれており、針部先端を保護するためのキャップが付備されている。



〔溶解方法〕

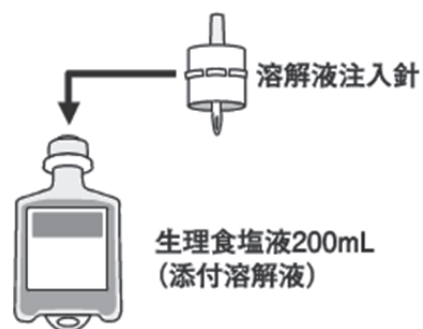
1. 溶解液注入針の準備

溶解液注入針のキャップを軽くひねって片側の注入針のキャップを外す。



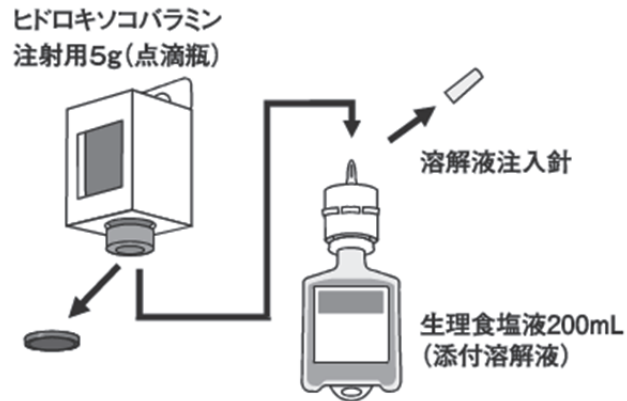
2. 生理食塩液（添付溶解液）と溶解液注入針の接続

添付溶解液の生理食塩液容器（生理食塩液が着色又は混濁しているものは使用しないこと）のゴム栓表面を消毒した後ゴム栓の○印に注入針を真直ぐ深く刺入する。



3. ヒドロキソコバラミン注射用 5g と溶解液注入針の接続

ヒドロキソコバラミン注射用 5g (点滴瓶) は、生理食塩液 200mL を用いて溶解する。溶解液注入針及び点滴瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒した後、必ず点滴瓶のゴム栓の中央部を上向きの移注針に真直ぐ深く刺入する。この際、点滴瓶を紙箱から取り出して操作しても良い。(紙箱から取り出す時は、シールの貼っていない点滴瓶底面のふたを開けて取り出すこと。)



4. 生理食塩液をヒドロキソコバラミン注射用 5g に注入

上下を反対にし、生理食塩液ボトルを押しながら生理食塩液を点滴瓶に注入する。



5. ヒドロキソコバラミンの溶解

生理食塩液注入後、溶解液注入針を生理食塩液のボトルと共に抜き去り、転倒または穏やかに振り混ぜて溶解する。少なくとも投与開始前 30 秒間は激しく振り混ぜないこと。点滴瓶を紙箱から取り出して溶解した場合は、紙箱へ戻す。



<溶解液注入針の使用上の注意>

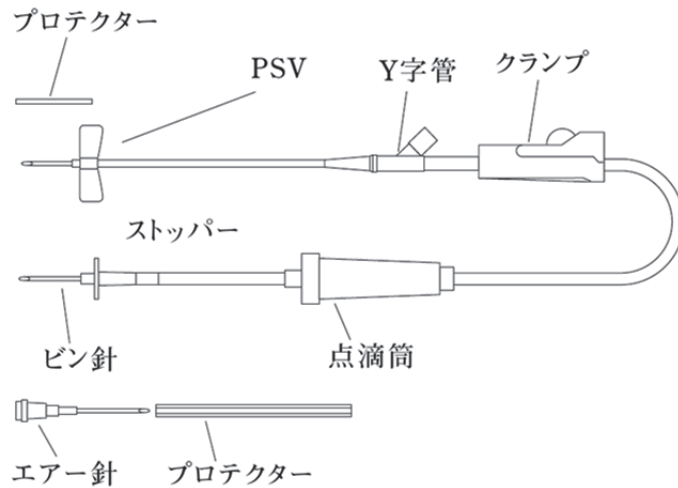
包装が破損、汚損している場合や、製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。

誤って指に刺さないよう注意し、使用後は安全な方法で廃棄すること。

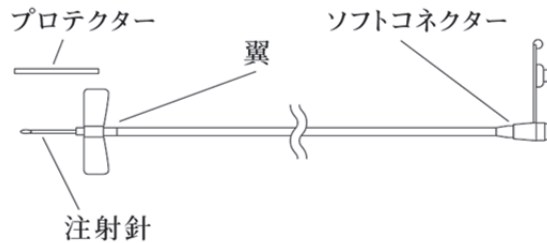
[輸液セットの形状・構造]

輸液セットはポリ塩化ビニル(可塑剤:フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)が使用されている。翼付注射針のコネクターはABS樹脂(アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体)が使用されている。輸液セットには翼付注射針(22ゲージ)及びY字管が取り付けられており、翼付注射針(23ゲージ)が別に用意されている。22ゲージ翼付注射針では投与が困難な場合は、23ゲージ翼付注射針の使用が推奨されるが、小児であっても体重35kg以上の場合は22ゲージ翼付注射針の使用が推奨される。

[輸液セットの名称(22ゲージ翼付注射針付き)]



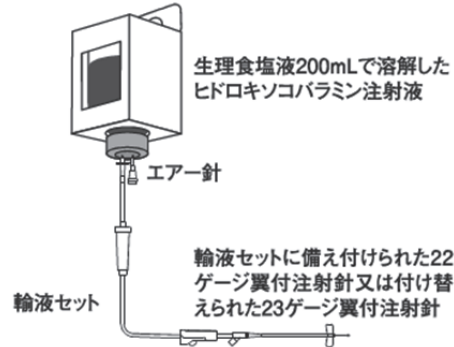
[23ゲージ翼付注射針]



[投与方法]

1. 輸液セットとヒドロキシコバラミン注射液瓶の接続

容器の排出口を上にして、エアークンを容器のゴム栓の中央部に真直ぐいっばいの深さまで突き刺し、容器内を平圧にする。その後、輸液セットのクランプを完全に閉じ、ビン針のプロテクターを取り外して、ビン針をエアークンと同様に真直ぐいっばいの深さまで突き刺す。



2. ヒドロキシコバラミン注射液の投与方法および投与時間

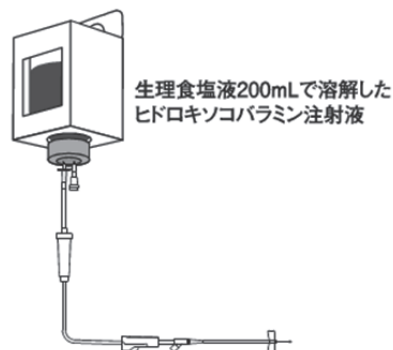
[初回投与]

輸液セットを連結後、成人には1バイアルを計15分間以上かけて点滴静注する。小児には70mg/kg (5gを超えない) を15分間以上かけて点滴静注する。

[追加投与]

初回投与と同用量を15分間～2時間かけて点滴静注する。

- 1) 連結した点滴瓶を吊るし、点滴筒を指でゆっくり押しつぶして離し、薬液を点滴筒内に約1/2まで満たす。
- 2) クランプを緩め、薬液を翼付針等の先端まで満たしてチューブ内の空気を抜き、クランプを再びしっかり閉じる。
- 3) 翼付針がしっかり固定されていることを確認し、翼をつまみ、注射針のプロテクターを真直ぐ引いて外す。
- 4) 穿刺部位を消毒し、翼をつまんで静脈に穿刺する。
- 5) 静脈に穿刺した後、チューブ内に血液が流入することを確認し、翼をテープ等で固定する。
- 6) クランプを少しずつ緩めながら点滴状態を注視し、輸液速度を調整する。



＜輸液セットの使用方法に関連する使用上の注意＞

1. ビン針や翼付針等を使用する場合は以下の事項を順守すること。
 - ・ビン針や静脈針等の針部には直接手を触れないこと。
 - ・プロテクターを外すとき、針先がプロテクターに触れないよう注意すること。〔プロテクターが針に触れると刃先が変形し、穿刺しづらくなる場合がある。〕
 - ・容器のゴム栓に斜めに刺通したり、横方向に力を加えると、ビン針等に曲がりや破損が生じる場合がある。
 - ・容器に刺通する場合、輸液容器の壁面に針先が接触しないように注意すること。〔容器の破損による異物混入、又は針の刃先の変形が発生する可能性がある。〕
 - ・容器にビン針等を刺通する場合、ゴム栓に真っ直ぐ、ゆっくり刺通し、同一箇所を繰り返し刺通しないこと。〔セット内にゴム片が混入する可能性がある。〕
2. 混注操作は、混注ゴムに穿刺針を垂直に穿刺すること。
3. 接続部への薬液等の付着に注意すること。〔接続部の緩み等が生じる可能性がある。〕
4. クランプ使用時は、クランプ内でチューブがずれていないこと、及びクランプの調節が確実にできることを確認すること。
5. ローラークランプに過剰な負荷をかけないように注意すること。〔ローラーが外れたり、流量が調節できなくなる可能性がある。〕
6. プライミング時に接続部からの液漏れ、空気混入等の異常が認められた場合は使用しないこと。

＜翼付注射針の使用方法に関連する使用上の注意＞

1. PSV の注射針には直接手を触れないこと。
2. テーパー部に薬液を付着させないこと。〔接続部の緩み等が生じる可能性がある。〕
3. プライミング時に接続部からの液漏れ等の異常が認められた場合、使用しないこと。
4. 使用前に目視により、注射針部分の曲がりがないか確認を行い、曲がりが発生している場合には使用しないこと。

<輸液セットの使用上の注意>

- 万一、包装が破損や汚損している場合や、製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
- 開封は使用直前に行うこと。
- 脂溶性の医薬品ではポリ塩化ビニルの可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルが溶出する恐れがあるので注意すること。
- 輸液開始時には、点滴の落下状況・点滴筒内の液面の高さや、穿刺部位など輸液状況を確認すること。
- 薬液は室温になじませてから使用すること。点滴筒内が泡立つようなプライミング操作を行わないこと。点滴筒の半分程度まで薬液をため、液面低下に注意すること。〔チューブ内に空気が発生、混入する可能性がある。〕
- プライミング後、点滴筒を横にしたり、傾けないこと。また、輸液容器を刺し替える際、及び輸液中に点滴筒内を空にしないこと。〔チューブ内に空気が混入し、薬液が流れにくくなる可能性がある。〕
- あらかじめ接続部に緩みや液漏れ等がないことを確認してから使用すること。使用中は本品の破損、接続部の緩み、空気混入、薬液漏れ及び詰まり等について、定期的に確認すること。
- プライミング後は直ちに薬液を投与すること。〔薬液が汚染される可能性がある。〕
- チューブが折り曲げられたり、引っ張られた状態で使用しないこと。
- チューブ等が身体の下等に挟まれないよう注意すること。〔チューブ等の折れ、閉塞、破損等が生じる可能性がある。〕
- チューブを鉗子等をつまんで傷をつけないように、さらに注射針の先端、はさみ等の鋭利なもので傷をつけないように注意すること。〔液漏れ、空気混入や破損が発生する可能性がある。〕
- チューブと硬質部材（コネクター等）との接合部付近でクランプを操作しないこと。〔チューブがクランプに噛みこまれ、破損する可能性がある。〕
- チューブとコネクターの接続部には過度に引っ張る、押し込む、折り曲げるような負荷を加えないよう注意すること。〔チューブの抜け、破損、伸び等が生じる可能性がある。〕
- コネクターを接続する場合は、過度な締め付けをしないこと。〔コネクターが外れなくなる又は、コネクターが破損し、接続部からの液漏れ、空気混入が生じる可能性がある。〕
- 側管から混注する場合は、混注する薬液を考慮し、必要な場合はフラッシュを行うなどの適切な方法で行なうこと。〔混注薬液の一部が滞留し直ちに流れない可能性がある。〕

- プラスチック製品のため、低温時の取り扱いには注意すること。〔点滴筒等の破損が発生する可能性がある。〕
- ポンピング後、点滴筒が白色に曇った状態になることがあるが、点滴筒の素材であるポリプロピレンの特性に起因する現象であり、性能に問題はない。
- ろ過網又はフィルターを装着している場合は、輸液中、定期的に詰まりの発生に注意すること。詰まりが確認された場合は直ちに新しい製品と交換すること。〔薬剤の配合変化、析出物、血液の逆流等により詰まりを生じる可能性がある。〕
- 接液部を汚染させないこと。
- 使用期限を過ぎたものは使用しないこと。
- 使用後の本品は、感染防止に留意し、安全な方法で処分すること。

<輸液セットの併用注意（併用に注意すること）>

1. 輸液ポンプを使用する場合

- 適合機種を確認の上、輸液ポンプの使用法、使用上の注意に従って使用すること。
- ポンプに装着する時には、チューブに傷を付けないよう十分に注意して取り扱うこと。
- 気泡検出機能が付いていない輸液ポンプと併用する場合は、輸液容器の薬液が無くなる前に輸液を中止すること。〔患者に空気が流入する可能性がある。〕
- 閉塞検出機能が付いていない輸液ポンプと併用すると、輸液チューブの閉塞による接続部のはずれ、破損が生ずる場合があるので注意すること。
- 1本の輸液セットで、輸液ポンプと自然落下方式の輸液を並行して行った場合、正常な輸液が行われず、警報が作動しない場合があるので注意すること。
- 輸液ポンプにチューブを装着する場合は、チューブが曲がったり、伸びた状態で装着しないこと。〔装着等が不十分な場合、輸液量の精度、気泡検知の誤警報及び閉塞検知圧に影響する。〕
- 長時間輸液を行う場合、輸液チューブが変形して流量が不正確になることがあるので、輸液チューブのポンプ装着部を24時間おきに変更するか、新しい輸液セットと交換すること。

2. PSV を使用する場合

○脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含む医薬品、ヒマシ油等の油性成分、界面活性剤又はアルコール等の溶解補助剤などを含む医薬品を投与する場合及びアルコールを含む消毒剤を使用する場合は、ひび割れについて注意すること。[薬液によりコネクターにひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。特に、全身麻酔剤、昇圧剤、抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤等の投与では、必要な投与量が確保されず患者への重篤な影響が生じる可能性がある。なお、過度の締め付け及びライン交換時の繰り返しの締め付け等はひび割れの発生を助長する要因となる。]

<翼付注射針の使用上の注意>

- 包装が破損・汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
- フィルム包装を開封する際には本品、特に針カバー部分にフィルムが引っかからないように注意すること。[開封時の力により注射針部分が曲がる場合がある。]
- 包装を開封したら直ぐに使用すること。
- 脂溶性の医薬品ではポリ塩化ビニルの可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルが溶出する恐れがあるので、注意すること。
- 本品は1回限りの使い捨てであるので、再使用しないこと。
- あらかじめ接続部に緩みがないことを確認して使用すること。
- 使用中は本品の破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について、定期的に確認すること。
- チューブが折り曲げられたり、引っ張られた状態で使用しないこと。
- チューブ等が身体の下等に挟まれないよう注意すること。[チューブ等の折れ、閉塞、破損等が生じる可能性がある。]
- チューブとコネクターの接続部には過度に引っ張る、押し込む、折り曲げるような負荷を加えないよう注意すること。[チューブの抜け、破損、伸び等が生じる可能性がある。]
- チューブを鉗子等をつまんで傷をつけないように、さらに、はさみ等の鋭利なもので傷をつけないように注意すること。[液漏れや破損が発生する可能性がある。]
- コネクターを接続する場合は、過度な締め付けをしないこと。[コネクターが外れなくなる又は、コネクターが破損する可能性がある。]
- プライミング後は直ちに薬液を投与すること。[薬液が汚染される可能性がある。]
- 抜針後に針先を輸液容器のゴム栓等に刺す場合は、破損に注意すること。
[翼後端より針が飛び出し、指等を傷つける可能性がある。]

XIII : 備 考

- 脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含む医薬品、ヒマシ油等の油性成分、界面活性剤又はアルコール等の溶解補助剤などを含む医薬品を投与する場合及びアルコールを含む消毒剤を使用する場合は、ハードコネクタータイプのコネクターのひび割れに注意すること。[薬液によりハードコネクターにひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。特に、全身麻酔剤、昇圧剤、抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤等の投与では、必要な投与量が確保されず患者への重篤な影響が生じる可能性がある。なお、ライン交換時の締め直し、過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる。]
- ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換すること。
- 使用後は感染防止に注意し安全な方法で処分すること。なお、PSVの注射針にプロテクターをかぶせる場合は、誤刺に注意し、慎重に行うこと。
- ウイング（翼）の固定を充分に行うこと。[静脈への留置の際に針のズレや血管壁破損のおそれがある。]



メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー
メディカル・インフォメーション TEL0120-870-088 (フリーダイヤル)