

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

ビタミンB₁₂製剤

処方箋医薬品^{注)}

フレズミン[®]S 注射液1000 μ g

FRESMIN[®]-S INJECTION

ヒドロキソコバラミン酢酸塩注射液

注)注意－医師等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－医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | 1管(1mL)中 ヒドロキソコバラミン酢酸塩 1,044 μ g (ヒドロキソコバラミンとして 1,000 μ g) |
| 一般名 | 和名:ヒドロキソコバラミン酢酸塩(JAN) 洋名:Hydroxocobalamin Acetate(JAN) |
| 製造販売承認年月日 | 製造販売承認年月日:2008年 2月19日(販売名変更による) |
| 薬価基準収載 ・発売年月日 | 薬価基準収載年月日:2008年 6月20日(販売名変更による) 発売年月日:1990年 1月22日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:エイワイファーマ株式会社 販売元:株式会社 陽進堂 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 株式会社 陽進堂 お客様相談室 TEL:0120-647-734 医療関係者向けホームページ http://www.yoshindo.co.jp |

本IFは2016年1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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.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。

- 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 |
| 2. 一般名 | 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 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 |
| 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 |
| 2. 製剤の組成 | 6 |
| 3. 注射剤の調製法 | 7 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 |
| 6. 溶解後の安定性 | 7 |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 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 | 8 |
| 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 |
| 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 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 13 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 14 |
| 3. 吸収 | 14 |
| 4. 分布 | 15 |
| 5. 代謝 | 16 |
| 6. 排泄 | 16 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 17 |
| 8. 透析等による除去率 | 17 |

| | |
|------------------------------------|----|
| 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 | 18 |
| 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 18 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 18 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 18 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 18 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 18 |
| 7. 相互作用 | 18 |
| 8. 副作用 | 19 |
| 9. 高齢者への投与 | 19 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 19 |
| 11. 小児等への投与 | 19 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 19 |
| 13. 過量投与 | 20 |
| 14. 適用上の注意 | 20 |
| 15. その他の注意 | 20 |
| 16. その他 | 20 |
| | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験 | 21 |
| 2. 毒性試験 | 21 |
| | |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 22 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 22 |
| 3. 貯法・保存条件 | 22 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 22 |
| 5. 承認条件等 | 22 |
| 6. 包装 | 22 |
| 7. 容器の材質 | 22 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 23 |
| 9. 国際誕生年月日 | 23 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 23 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 23 |
| 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 | 23 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 23 |
| 14. 再審査期間 | 23 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 24 |
| 16. 各種コード | 24 |
| 17. 保険給付上の注意 | 24 |
| | |
| XI. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 25 |
| 2. その他の参考文献 | 25 |
| | |
| XII. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 26 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 26 |
| | |
| XIII. 備考 | |
| その他の関連資料 | 27 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「フレスミン®S注射液1000 μ g」は、ヒドロキシコバラミン酢酸塩を成分とするビタミンB₁₂の注射剤である。

RickersらやSmithらは、1948年に肝エキス中より悪性貧血に治療効果を示す因子としてシアノコバラミンを単離することに成功した。次いで1949年PierceらはStreptomyces aureofaciensの培養液からヒドロキシコバラミンを結晶として単離した。それらの構造式は、1955～1956年、X線解析などにより決定された。

ヒドロキシコバラミン(OH-B₁₂)はシアノコバラミン(CN-B₁₂)と構造上密接な関係にあることから、発見当初より両者の比較研究がなされ、OH-B₁₂は組織親和性や補酵素型ビタミンB₁₂への変換などの点でCN-B₁₂より優れることが明らかにされた^{1,2)}。

1966年4月に承認を得て発売を開始し、1976年4月に再評価結果を得た。

なお、医療事故防止対策に基づき、2008年2月に販売名を「フレスミン®S注射液」から、「フレスミン®S注射液1000 μ g」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. フレスミン®S注射液1000 μ gはヒドロキシコバラミン酢酸塩の製剤で、シアノコバラミンに比べて種々の生物学的特性を示す。
2. 重大な副作用として、過敏症を起こすことがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フレズミン®S注射液1000 μ g

(2) 洋名

FRESMIN®-S INJECTION

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ヒドロキソコバラミン酢酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Hydroxocobalamin Acetate(JAN)

(3) ステム

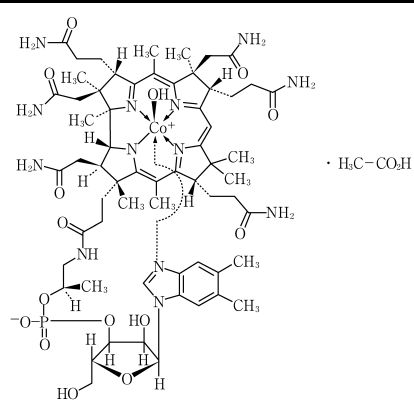
不明

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)

表 II - 1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

| 一般名 | 構造式又は示性式 | 分子式 分子量 | 化学名(IUPAC) |
|--|---|---|---|
| ヒドロキソコバラミン 酢酸塩 Hydroxocobalamin Acetate |  | $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P \cdot$ $C_2H_4O_2$ 1406.41 | $Co\alpha$ -[α -(5,6-Dimethylbenz-1 <i>H</i> - benzimidazol-1-yl)]- $Co\beta$ - hydroxocobamide monoacetate |

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : OH-B₁₂(ヒドロキソコバラミン)

7. CAS 登録番号

ヒドロキソコバラミン :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

暗赤色の結晶又は粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

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

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

吸収度

吸収極大 : 274nm、351nm、526nm付近(酸性～中性)

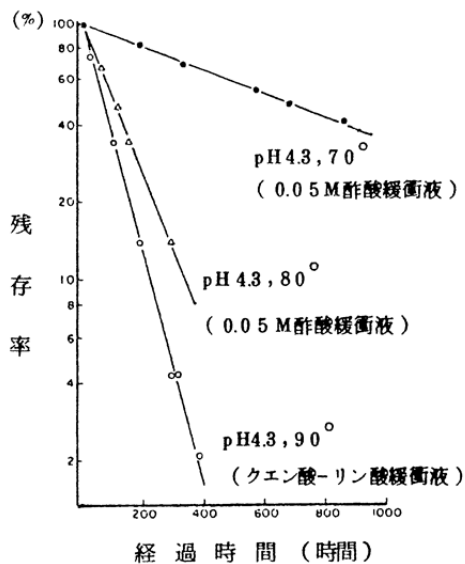
吸光度比 : A_{274nm}/A_{351nm} は約0.8、 A_{526nm}/A_{351nm} は約0.36

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

温度を変えてそれぞれ減圧で4時間加熱した場合、約60°Cから分解が始まり、100°Cでは約10%分解して着色不純物量が約4%増加し、黄色～褐黄色の物質の生成が認められる¹⁾。

<参考>



| 溶媒 | pH | 温度 (°C) | 分解速度定数 (hr ⁻¹ × 10 ⁻³) |
|----------------------------|-----|---------|---|
| 0.05M acetate* | 4.3 | 90 | 10.5 |
| 0.05M acetate* | 4.3 | 80 | 3.35 |
| 0.05M acetate* | 4.3 | 70 | 1.07 |
| 0.05M acetate | 4.3 | 90 | 10.5 |
| 0.05M acetate | 4.3 | 80 | 3.36 |
| 0.05M acetate | 5.5 | 90 | 20.0 |
| 0.05M acetate | 5.5 | 80 | 7.2 |
| citrate-phosphate | 4.3 | 90 | 25.0 |
| citrate-phosphate | 4.3 | 80 | 6.90 |
| citrate-phosphate | 5.5 | 90 | 22.2 |
| citrate-phosphate, no NaCl | 5.5 | 90 | 22.1 |
| citrate-phosphate | 5.5 | 80 | 7.85 |

溶媒中には8.2mg/mLのNaClを含む。
OH-B₁₂量はinitial 1000 μg/mLであるが、
*印のみ200 μg/mLである。

図Ⅲ-1. 水溶液中での安定性³⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「ヒドロキシコバラミン酢酸塩」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「ヒドロキシコバラミン酢酸塩」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、外観及び性状

剤形の区別:水性注射剤

規格:1管(1mL)中 ヒドロキシコバラミン酢酸塩 1,044 μ g
(ヒドロキシコバラミンとして 1,000 μ g)

直接の容器の種類:無色透明のガラス容器

性状:赤色澄明な水溶液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定性な pH 域等

表IV-1. pH・浸透圧比

| pH | 浸透圧比 [*] | 安定性な pH 域 ²⁾ |
|---------|-------------------|-------------------------------|
| 4.6~5.2 | 約 1 | 4.3 (NaCl 含有の 0.05M 酢酸緩衝液) |

※ 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

該当なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(2) 添加物

1管(1mL)中下記の成分を含有する。

表IV-2. 成分の含量

| 成 分 | | 1管(1mL)中 |
|------|-------------------------------|----------------------------------|
| 有効成分 | ヒドロキシコバラミン酢酸塩 (ヒドロキシコバラミン) | 1,044 μ g (1,000 μ g) |
| 添加物 | 塩化ナトリウム | 9mg |
| | 酢酸ナトリウム水和物 | 0.3mg |
| | ベンジルアルコール | 10mg |
| | 氷酢酸 (pH調整剤) | 適量 |

(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

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3. 製剤の安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------------|-------|---------|------|
| 室温 | 72 ヶ月 | アンプル、紙箱 | 変化なし |
| 40°C 75%RH | 6 ヶ月 | アンプル、紙箱 | 変化なし |

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

配合変化試験⁴⁾

配合変化試験において、外観変化が認められた薬剤は、「ビタミン注射液100mg」、「フェノバルル注射液100mg」の2品目であった。

(配合変化試験表28頁参照)

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

1. 紫外可視吸光度測定法
2. 定性反応

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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

アンプルカット時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ビタミンB₁₂欠乏症の予防及び治療

ビタミンB₁₂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)

巨赤芽球性貧血

広節裂頭条虫症

悪性貧血に伴う神経障害

吸収不全症候群(スプルー等)

下記疾患のうち、ビタミンB₁₂の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合

- ・ 栄養性及び妊娠性貧血
- ・ 胃切除後の貧血
- ・ 肝障害に伴う貧血
- ・ 放射線による白血球減少症
- ・ 神経痛
- ・ 末梢神経炎、末梢神経麻痺
- ・ 筋肉痛、関節痛

ビタミンB₁₂欠乏症の予防及び治療、ビタミンB₁₂の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給、巨赤芽球性貧血、広節裂頭条虫症、悪性貧血に伴う神経障害、吸収不全症候群(スプルー等)以外の効能・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はない。

2. 用法及び用量

通常成人1回1管(ヒドロキシコバラミンとして1,000 μg)までを筋肉内又は静脈内注射する。

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

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

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

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

ビタミンB₁、B₆、B₁₂

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 生化学的作用⁵⁾

ビタミンB₁₂は、メチルマロニルCoAとサクシニルCoA間の異性化反応に関与し、また、核酸合成、メチル基転移、アミノ酸・蛋白代謝ならびに糖質・脂質代謝に関与するとされている。

2. 血液に対する作用^{5,6)}

ビタミンB₁₂欠乏により、血液学的変として巨赤芽球性貧血があらわれ、ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球においてはDNA合成障害が認められる。ビタミンB₁₂は核酸合成に関与する他、ヘム合成の前段階としてのメチルマロニルCoA からサクシニルCoA への転換反応に関与している⁵⁾。

また、本剤は正常骨髄の成熟好中球の遊出を促進して末梢白血球を増加させるとともに、骨髄内細胞の分裂促進、骨髄障害の回復促進作用が認められている(ラット)⁶⁾。

<参考>

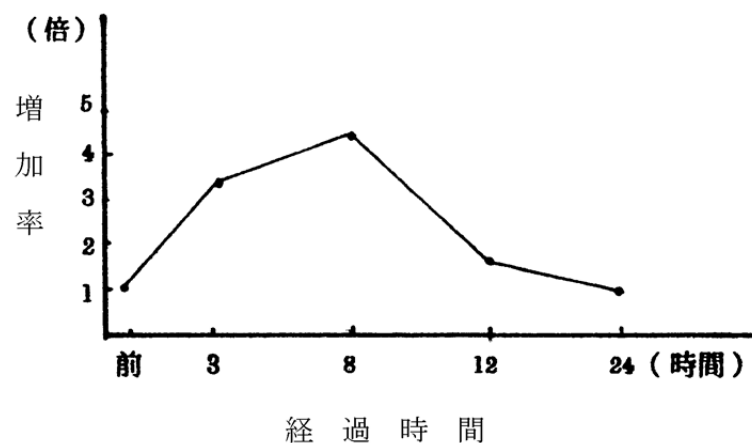
好中球増加作用⁶⁾

1) 実験方法

Wistar系雄性ラット(体重:200~250g)で、正常ラットあるいはナイトロミンによる骨髄障害ラットにヒドロキシバラミン(OH-B₁₂) 500 μg/kgを静注し、好中球数及び骨髄の組織学的変化を検討した。

2) 結果

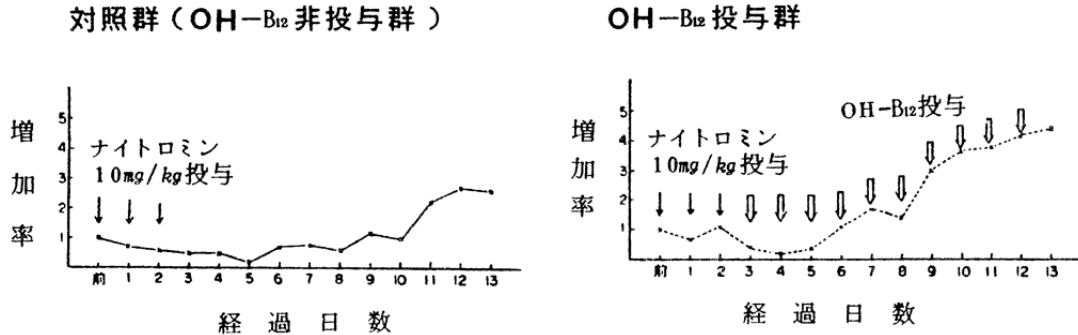
①正常ラット群の好中球数はOH-B₁₂投与3~8時間後に著明に増加した。



図VI-1. 好中球数

VI. 薬効薬理に関する項目

②骨髄障害ラットの対照群の好中球数は10日後に回復するが、骨髄はなお荒廃状況を残しているのに対し、OH-B₁₂投与群では好中球が投与4日後に回復し、更に骨髄の形態学的改善を認めた。



図VI-2. 骨髄障害ラットの好中球数

3. 神経に対する作用^{7,8)}

ビタミンB₁₂は神経細胞、特に核、Nissl物質、原線維の完全な保持に必須のビタミンで、ビタミンB₁₂欠乏により中枢・末梢神経において神経細胞の萎縮・変性、髄鞘の膨脹を伴う神経線維の腫脹、ついで軸索の破壊、髄鞘の崩壊が起こり神経症状を発症させる⁷⁾。

実験的には、神経線維の成長促進、glia細胞の増殖促進(in vitro)、神経の再生促進(ウサギ)等の作用が認められている⁸⁾。

<参考>

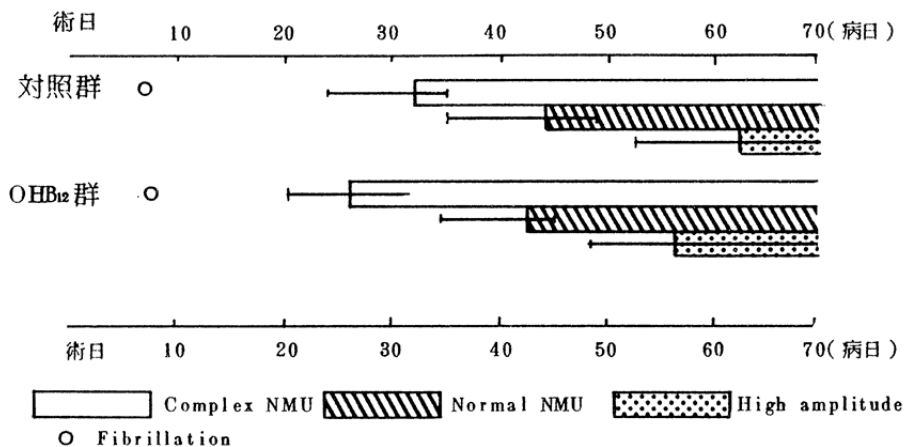
神経再生促進作用⁸⁾

1)実験方法

成熟雄ウサギ(体重:1.8~2.3kg)の坐骨神経を切断・縫合後、ヒドロキソコバラミン(OH-B₁₂)1,000 μgを連日静注し、神経の再生を筋電図でもって対照群(生理食塩液投与)と比較検討した。

2)結果

OH-B₁₂投与によりHigh amplitude NMU voltage(神経の再生完了を示す)が早く出現し、Complex NMU voltage(神経の再生し始めを示す)の出現も早い。



図VI-3. 坐骨神経切断後の神経再生(筋電図)

(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

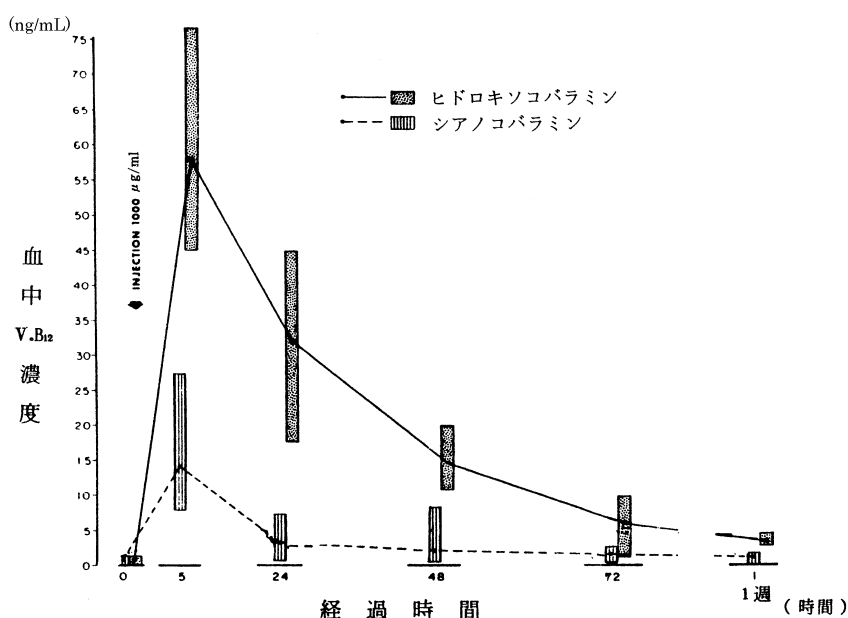
<参考>

ヒドロキソコバラミンの体内貯留が長時間にわたることから、年間に8～10回、1日1mgずつ注射すれば、ビタミンB₁₂の必要量を満たす治療法となることが考えられている¹⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

《外国人のデータ》

- ・ヒトにヒドロキソコバラミン1,000 μ g筋注時の血中濃度は、シアノコバラミンに比べ24時間後には約15倍、168時間(1週間)後には約4倍高かった⁹⁾。



図VII-1. 1,000 μ g筋注 (ヒト)

(文献一部改変)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

- ・ヒドロキソコバラミンを筋肉内に注射するとき、その後の生体内ビタミンB₁₂量は同量のシアノコバラミンを投与した場合に比べてはるかに高い濃度に保たれる。ヒトに毎週1回500 μ gのシアノコバラミンを10～14週にわたり注射したとき、その血中濃度は1000～1400ng/mLに達したが、注射中止後4～5週で正常値に復した。ヒドロキソコバラミンを同様に注射したところ、血中濃度は8000ng/mLにも上昇し、注射中止後6～7ヵ月でも正常値よりも若干高いことが観察され、1年後でも投与前の値の3倍の濃度が保たれたという報告もある¹⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(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

該当資料なし

(6) 分布容積

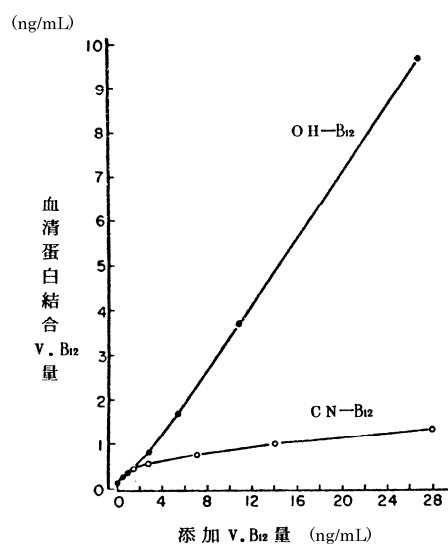
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

犬の血清にヒドロキシコバラミン(OH-B₁₂)及びシアノコバラミン(CN-B₁₂)を加え、血清蛋白との結合量を測定したところ、OH-B₁₂はCN-B₁₂よりも高い蛋白結合率を示した¹⁰⁾。



図VII-2. V.B₁₂の蛋白結合率

(文献一部改変)

3. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

《外国人のデータ》

- ・ ヒドロキソコバラミン非投与時のヒト臍帯血中即ち胎児の血中ビタミンB₁₂濃度は0.358±0.036ng/mL、一方母親の血中濃度は0.120±0.014ng/mLと胎児血中濃度の方がはるかに高く、その差は統計学的に有意であった(p<0.001)¹¹⁾。
- ・ コバラミンは胎盤関門を通過する¹²⁾。

(3) 乳汁への移行性

《外国人のデータ》

乳汁中濃度:8~50ng/mL (normal diet:USA、インド)¹³⁾。

(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

<参考>

Wister系ラットに⁵⁷Co-ヒドロキソコバラミン100ngを静注し、一定時間後各臓器のNaOH分解溶液中の放射能を測定して組織移行を検討したところ、腎、心、脾、肝等へよく移行した¹⁴⁾。

表VII-1. 組織内分布(ラット、静注)

| 組織 | 注射後の時間 | 15分 (投与量に対する%) | | 30分 (投与量に対する%) | |
|----|----------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| | | | | | |
| 肝 | 全臓器 (重量) | 8.97 | (7.7g) | 10.30 | (7.9g) |
| | 臓器 1g 当り | 1.16 | | 1.31 | |
| 腎 | 全臓器 (重量) | 8.66 | (1.6g) | 12.51 | (1.5g) |
| | 臓器 1g 当り | 5.41 | | 8.34 | |
| 胃 | 臓器 1g 当り | 1.07 | | 1.24 | |
| 小腸 | 臓器 1g 当り | 1.21 | | 0.98 | |
| 大腸 | 臓器 1g 当り | 0.90 | | 0.97 | |
| 脾臓 | 臓器 1g 当り | 1.78 | | 1.42 | |
| 膵臓 | 臓器 1g 当り | 1.11 | | 1.26 | |
| 脳 | 臓器 1g 当り | 0.24 | | 0.28 | |
| 心 | 臓器 1g 当り | 3.01 | | 2.25 | |
| 筋肉 | 臓器 1g 当り | 0.42 | | 0.39 | |

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

B₁₂の主代謝臓器は肝臓である。肝臓で補酵素ビタミンB₁₂であるシジメチルベンズイミダゾリルコバミド補酵素(DBCC)(アデノシルコバマミン)へ転換される¹⁵⁾。

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

DBCC はプロピオン酸代謝でメチルマロニルCoA からサクシニルCoAの反応において、メチルマロニルCoAイソメラーゼのところに関与しているのが生化学的に証明されている¹⁶⁾。

(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

《外国人のデータ》

胆汁中に排泄される。1日に必要量以外の過剰量は大部分が未変化体で尿中に排泄される¹¹⁾。

(2) 排泄率

尿中排泄^{1,9)}

《外国人のデータ》

- ・ ヒドロキソコバラミン500 μ gを筋肉内に注射するとき、72時間後の尿中排泄は投与量の17 \pm 4%である。同量のシアノコバラミンでは投与量の69 \pm 16%が尿中に排泄される¹⁾。
- ・ ビタミンB₁₂欠乏症患者17名に500又は1000 μ gのヒドロキソコバラミンを筋注した場合、24時間で77.6 \pm 19.0 μ g、259.9 \pm 66.6 μ g、72時間で81.2 \pm 20.9 μ g、270.3 \pm 68.9 μ gが尿中に排泄された⁹⁾。

表VII-2. ビタミンB₁₂筋注時の尿中排泄量(ヒト)

(n=13)

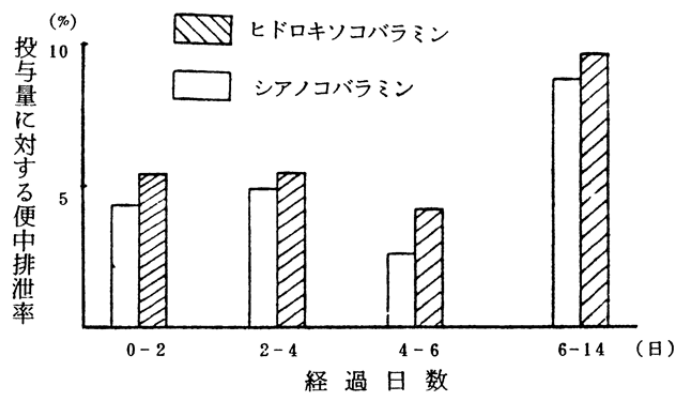
| 投与量 時間 | 500 μ g | | 1,000 μ g | |
|-----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | OH-B ₁₂ (μ g) | CN-B ₁₂ (μ g) | OH-B ₁₂ (μ g) | CN-B ₁₂ (μ g) |
| 0~24 時間 | 77.6 | 341.2 | 259.9 | 601.9 |
| 24~72 時間 | 2.8 | 5.6 | 10.3 | 3.6 |
| 0~72 時間 | 81.2 | 346.7 | 270.3 | 605.5 |

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

便中排泄¹⁴⁾

Wistar系ラット(体重120~170g)に⁵⁷Co-ヒドロキソコバラミン40m μ g静注時の便中排泄量は⁶⁰Co-シアノコバラミンとほぼ同等であった。



図VII-3. V.B₁₂静注時の便中排泄量(ラット)

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

特になし

(2) 併用注意とその理由

特になし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。(再審査対象外)

(2) 重大な副作用と初期症状

過敏症(頻度不明)

ショック様の過敏症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(3) その他の副作用

該当しない

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当しない

(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

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

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

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99～234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1)アンプルカット時

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2)筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

1)筋肉内注射はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、小児には特に注意すること。

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、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

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

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

急性毒性(LD₅₀mL/kg) : 2~4 g/kg(マウス・静脈内)¹⁷⁾

ヒドロキシコバラミン酢酸塩の静脈内注射による急性毒性をマウスで調べたところ、4g/kg以上では全例死亡するが、2g/kg以下では全く死亡例をみなかった。したがって本剤のLD₅₀は2~4 g/kg(約3g/kg)と推定される。死亡をみなかった2g/kg以下では軽度の呼吸抑制がみられたが、回復も早く、特に著明な中毒症状は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性¹⁷⁾

ビーグル犬にヒドロキシコバラミン1.0mgを週5日間、14週間にわたり筋肉内注射をしたが、体重、餌の摂取量、飲水量、生化学及び血液学的検査、投与終了時の病理組織的検査にヒドロキシコバラミンの注射によると思われる異常所見は得られなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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: 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 5年6ヵ月 (安定性試験結果に基づく)

(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(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)

特になし

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項20頁参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1mL×50管

7. 容器の材質

無色透明なガラス容器

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:「マスブロン注1mg」(扶桑薬品工業)

同効薬:コバマミド、シアノコバラミン、メコバラミン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

フレスミン[®]S注射液1000 μ g

製造販売承認年月日:2008年(平成20年)2月19日

承認番号:22000AMX00065000

[注]フレスミン[®]S注射液(旧販売名)

製造販売承認年月日:1966年(昭和41年)4月9日

11. 薬価基準収載年月日

フレスミン[®]S注射液1000 μ g

薬価基準収載年月日:2008年(平成20年)6月20日

[注]フレスミン[®]S注射液(旧販売名):1965年(昭和40年)11月1日

経過措置期間終了:2009年(平成21年)3月31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(昭和51年)4月28日

内容:「有用性が認められるもの」と判定された。

14. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9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 |
|------------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| プレスミン®S注射液1000 μ g | 107110803 | 3136401A1192 | 620007483 |

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第 15 改正日本薬局方解説書:C3266-C3271, 廣川書店, 2006
- 2) 熊谷 洋監修:臨床薬理学大系, 中山書店 **13**, P201 , 1978
- 3) Arnold D.Marcus et al.:J. Pharm. Sci., **53**(1), 91-94, 1964
- 4) 尾崎 亮 他:薬剤学, **26**(4), 321-325, 1967
- 5) 内野治人:新ビタミン学, 日本ビタミン学会, P388-396, 1969
- 6) 力丸龍宣 他:臨 と研究, **45**(11), 2544-2547, 1968
- 7) 陳 震東:実験治療, **414**, 227-229, 1966
- 8) 中沢恒幸:ビタミン, **34**(6), 576-586, 1966
- 9) Geoge B.J.Glass et al.:Blood, **18**, 511-521, 1961
- 10) Helen R.S.et al.:Proc.Soc.Exp.Bio.Med., **105**, 518-521, 1960
- 11) Okuda K.:Am. J.Clin. Nutr., **4**, 440-443, 1956
- 12) MARTINDALE:The extra Pharmacopeia, 28th. ed., 1643-1646, 1982
- 13) S.Chaplin et al.:Adv Drug Reat.Ac.Pois.Rev.1:255-287, 1982
- 14) 平塚 光:ビタミン, **33**(5), 474-480, 1966
- 15) Weidemann, M, J., et al.:Biochem. J., **117**(1), 177-181, 1970
- 16) 日本ビタミン学会編:「ビタミン学〔II〕」, 556-558, 東京化学同人, 1980
- 17) 日本薬剤師研修センター編:「日本薬局方医薬品情報 JPD12006」, 1347-1349, じほう, 2006

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

配合変化試験⁴⁾

配合方法:

混合の順序は容量の多いものに他を混合する。

[但し同容量のものは、左側のものに配合する。(「フレスミン[®]S 注射液 1000 μg」の pH=4.66)]

観察方法:

前項混合順序に従い、注射筒を用い薬液を試験管に注入し、以下A、B、Cの操作を実施し変化を観察する。

A…前操作に使用した、注射筒を洗浄することなく、配合薬を徐々に筒内に吸引、つぎに試験管の内壁に沿って注加する。

B…A操作を終わったのち、試験管の上部を持って軽く振り混ぜる。

C…B操作終了後 30 分間静置する。

結果:配合変化が見られたものは、「ビタミン注射液 100mg」、「フェノバル注射液 100mg」であった。

| | 注射剤 (会社名) | 配合量 | 容量 | 成分 | 混合前 のpH | 配合後のpH・結果 |
|--------|--|--------------|------|---------------------------------------|------------|--|
| ビタミン剤 | 「チョコラA筋注5万単位」 (エーザイ) | 50,000 IU | 1mL | レチノールパルミチン 酸エステル(V.A) | 5.86 | 4.76 |
| | 「アリナミン注射液10mg」 (武田薬品工業) | 5mg | 1mL | プロスルチアミン (TPD) | 4.52 | 4.41 |
| | 「アリナミンF10注」 (武田薬品工業) | 10mg | 2mL | フルスルチアミン (TTFD) | 3.58 | 3.61 |
| | 「ビタミン注射液100mg」 (武田薬品工業) | 100mg | 1mL | アスコルビン酸 | 7.08 | 7.32 変色 (A操作により変化を生じ、 以後消失しなかった。) |
| 鎮痛鎮静剤 | 「コントミン筋注25mg」 (田辺三菱製薬) | 0.5% | 5mL | クロルプロマジ塩酸塩 | 4.80 | 4.58 |
| 強心冠拡張剤 | アミノフィリン静注250mg | 250mg | 10mL | アミノフィリン | 8.90 | 8.90 |
| | アンナカ注 | 10% | 1mL | 安息香酸ナトリウムカ フェイン | 7.47 | 6.66 |
| | 「エホチール注10mg」 (日本ベーリンガーインゲルハ イム) | 10mg | 1mL | エチレフリン塩酸 | 6.12 | 4.62 |
| 止血剤 | 「アドナ注(静脈用)25mg」 (田辺三菱製薬=田辺製薬販 売) | 25mg | 5mL | カルバゾクロムスルホ ン酸ナトリウム水和物 | 5.74 | 5.22 |
| 解毒剤 | 「メイロン静注7%(20mL管)」 (大塚製薬工場=大塚製薬) | 7% | 20mL | 炭酸水素ナトリウム | 8.40 | 8.02 |
| その他 | ブドウ糖 | 20% | 20mL | ブドウ糖 | 4.12 | 4.02 |
| | 塩化ナトリウム | 10% | 20mL | 塩化ナトリウム | 5.78 | 5.74 |
| | 「アスパラ注射液」 (田辺三菱製薬=田辺製薬販 売) | 10% | 10mL | L-アスパラギン酸カリ ウム、L-アスパラギン 酸マグネシウム | 7.27 | 6.92 |
| | ATP注20mg | 20mg | 2mL | アデノシン三リン酸二 ナトリウム | 9.68 | 9.44 |
| | 「フェノバル注射液100mg」 (藤永製薬=第一三共) | 100mg | 1mL | フェノバルビタール | 8.63 | 8.50 混濁・結晶析出 (A操作により変化を生じ、 以後消失しなかった。) |

