

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2013 に準拠して作成

持続性ビタミンB₁₂製剤

処方箋医薬品

マスブロン[®] 注1mg

Masblon Injection 1mg

〈ヒドロキソコバラミン酢酸塩注射液〉

剤形	水性注射液
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	1mL 中ヒドロキソコバラミンとして1,000 μ g (1mg)
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 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年3月6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1965年12月1日 発売年月日：1965年12月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：扶桑薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00~17:30 / 土日祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/

本I Fは2008年6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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ①規格は A 4 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 I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F 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	IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
I-1 開発の経緯	1	IV-14 その他	5
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	6
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	6
(1) 和名	2	V-2 用法及び用量	6
(2) 洋名	2	V-3 臨床成績	6
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	6
II-2 一般名	2	(2) 臨床効果	6
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	6
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	6
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	7
II-3 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
II-4 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	7
II-5 化学名(命名法)	2	3) 安全性試験	7
II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	4) 患者・病態別試験	7
II-7 CAS登録番号	2	(6) 治療の使用	7
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)	7	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	7
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
III-1 物理化学的性質	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
(1) 外観・性状	3	VI-2 薬理作用	8
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	8
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	8
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	8
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	9
(6) 分配係数	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	9
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	9
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	9
III-3 有効成分の確認試験法	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	9
III-4 有効成分の定量法	3	(4) 中毒域	9
(5) 食事・併用薬の影響	9	(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	9
VII-2 薬物速度論的パラメータ	9	(1) 解析方法	9
(2) 吸収速度定数	9	(2) 吸収速度定数	9
(3) バイオアベイラビリティ	9	(3) バイオアベイラビリティ	9
(4) 消失速度定数	9	(4) 消失速度定数	9
(5) クリアランス	9	(5) クリアランス	9
(6) 分布容積	9	(6) 分布容積	9
(7) 血漿蛋白結合率	9	(7) 血漿蛋白結合率	9
VII-3 吸収	9	VII-3 吸収	9
VII-4 分布	10	VII-4 分布	10
(1) 血液-脳関門通過性	10	(1) 血液-脳関門通過性	10
(2) 血液-胎盤関門通過性	10	(2) 血液-胎盤関門通過性	10
(3) 乳汁への移行性	10	(3) 乳汁への移行性	10
(4) 髄液への移行性	10	(4) 髄液への移行性	10
(5) その他の組織への移行性	10	(5) その他の組織への移行性	10
VII-5 代謝	10	VII-5 代謝	10
IV-1 剤形	4		
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	4		
(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		
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4		
IV-2 製剤の組成	4		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4		
(2) 添加物	4		
(3) 電解質の濃度	4		
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4		
(5) その他	4		
IV-3 注射剤の調製法	4		
IV-4 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	4		
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	4		
IV-6 溶解後の安定性	4		
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
IV-8 生物学的試験法	5		
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	5		
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	5		
IV-11 力価	5		
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	5		

(1) 代謝部位及び代謝経路	10	X-3 貯法・保存条件	15
(2) 代謝に關する酵素(CYP450等)の分子種	10	X-4 薬剤取扱い上の注意点	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	10	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	10	(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)	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	10	(3) 調剤時の留意点について	15
VII-6 排泄	11	X-5 承認条件等	15
(1) 排泄部位及び経路	11	X-6 包装	15
(2) 排泄率	11	X-7 容器の材質	15
(3) 排泄速度	11	X-8 同一成分・同効薬	15
VII-7 トランスポーターに関する情報	11	X-9 国際誕生年月日	15
VII-8 透析等による除去率	11	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	15
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	12	X-11 薬価基準収載年月日	15
VIII-1 警告内容とその理由	12	X-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	15
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	12	X-13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	16
VIII-3 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	12	X-14 再審査期間	16
VIII-4 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	12	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	16
VIII-5 慎重投与内容とその理由	12	X-16 各種コード	16
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12	X-17 保険給付上の注意	16
VIII-7 相互作用	12	XI. 文献	17
(1) 併用禁忌とその理由	12	XI-1 引用文献	17
(2) 併用注意とその理由	12	XI-2 その他の参考文献	17
VIII-8 副作用	12	XII. 参考資料	18
(1) 副作用の概要	12	XII-1 主な外国での発売状況	18
(2) 重大な副作用と初期症状	12	XII-2 海外における臨床支援情報	18
(3) その他の副作用	12	XIII. 備考	19
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	12	その他の関連資料	19
(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	12		
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	13		
VIII-9 高齢者への投与	13		
VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	13		
VIII-11 小児等への投与	13		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	13		
VIII-13 過量投与	13		
VIII-14 適用上の注意	13		
VIII-15 その他の注意	13		
VIII-16 その他	13		
IX. 非臨床試験に関する項目	14		
IX-1 薬理試験	14		
(1) 薬効薬理試験(VI. 「薬効薬理に関する項目」参照)	14		
(2) 副次的薬理試験	14		
(3) 安全性薬理試験	14		
(4) その他の薬理試験	14		
IX-2 毒性試験	14		
(1) 単回投与毒性試験	14		
(2) 反復投与毒性試験	14		
(3) 生殖発生毒性試験	14		
(4) その他の特殊毒性	14		
X. 管理的事項に関する項目	15		
X-1 規制区分	15		
X-2 有効期間又は使用期限	15		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯¹⁾

1948年 Rickes は肝臓から悪性貧血に有効な結晶を取り出し、またこれと時を同じくして全く独立に Smith らは新鮮なウシ肝臓から同様な結晶を単離して、それぞれ同一の構造式が決定された。ヒドロキソコバラミンについては 1949 年 Pierce らが、*Streptomyces aureofaciens* の培養液から結晶として単離した物質を B_{12b} と命名し、その後間もなくシアノコバラミンの白金触媒接触還元で得られた B_{12a} と同一物質であることが明らかとなった。

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号)により、2007 年 3 月 6 日付で、マスブロン H 注射液からマスブロン注 1mg へ販売名変更の承認を受けた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ヒドロキソコバラミンは、生体内での核酸合成や、炭水化物、脂肪、アミノ酸等の代謝に関与する²⁾。シアノコバラミンに比して持続性、体内貯留性が高い。また肝中での補酵素型 B₁₂ (ジメチルベンズイミダゾリルコバミド補酵素 : DBCC) への変換も速く、悪性貧血疾患はもとより、神経系疾患などにもすぐれているといわれる¹⁾。

以下の場合に用いられる。

- ◇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、授乳婦など)
- ◇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 (スプルーなど)
- ◇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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マスブロン® 注 1mg

(2) 洋名

Masblon Injection 1mg

(3) 名称の由来

blood (血液) を 増す

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ヒドロキソコバラミン酢酸塩 (JAN)

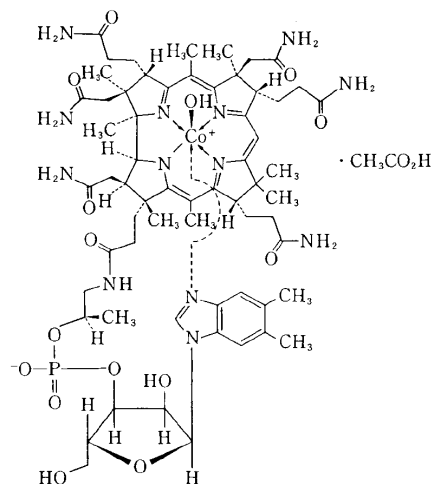
(2) 洋名(命名法)

Hydroxocobalamin Acetate (JAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P \cdot C_2H_4O_2$

分子量 : 1406.41

5. 化学名(命名法)

Co α -[α -(5,6-dimethylbenz-1*H*-imidazol-1-yl)]-*Co* β -hydroxocobamide monoacetate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号
番号

酢酸ヒドロキソコバラミン

OH-B₁₂

7. CAS登録番号

22465-48-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

暗赤色の結晶又は粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、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¹⁾。

(3) 吸湿性

吸湿性である。
相対湿度約 40、50、60 及び 80%における各吸湿平衡状態で乾燥減量を測定すると、それぞれ約 5、15、24、26%を示す¹⁾。

(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¹⁾

紫外・可視部における吸収極大波長は酸性～中性ではほぼ同一であるが、アルカリ性では変わる。

274nm、351nm、526nm 付近に吸収の極大を示し、吸光度比 A_{274nm}/A_{351nm} は約 0.8、 A_{526nm}/A_{351nm} は約 0.36 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

温度を変えてそれぞれ減圧で 4 時間加熱した場合、約 60℃から分解が始まり、100℃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。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) コバルトの定性反応
- (3) 酢酸の定性反応

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（注射剤）

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：水性注射液

外観及び性状：赤色澄明、味は塩辛い

(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：4.0～5.5

浸透圧比：1.0～1.2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 アンプル（管）1mL 中ヒドロキシコバラミン酢酸塩をヒドロキシコバラミンとして 1,000 μ g (1mg) 含む

(2) 添加物

1 アンプル（管）1mL 中

安定剤	氷酢酸	0.15mg
安定剤	酢酸ナトリウム水和物	0.35mg
等張化剤	塩化ナトリウム	9mg

(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

(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

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	3年	最終包装	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤はアルカリ性の注射液、還元性の薬品等の混合には注意を要する。システイン、グルタチオン等との混合時にはその液性及び混合順序に注意し、できるだけ希薄な溶液にする必要がある³⁾。

〈pH 変動スケール〉

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	← 10.0mL (0.1mol/L HCl)				10.0mL → (0.1mol/L NaOH)									
	1.25				4.88 (試料 pH)					12.70				

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

日局一般試験法 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法 紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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

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、授乳婦など）
- ◇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（スプルーなど）
- ◇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

上記の諸症のうちビタミン 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、吸収不全症候群以外の適応に対しては、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

ヒドロキソコバラミンとして、通常成人 1 回 1,000 μ g（本剤 1mL：1mg）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

2) 比較試験

3) 安全性試験

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)

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

特になし

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 B₁₂ 製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

◇持続性

ヒトにヒドロキソコバラミン酢酸塩 1,000 μg 筋注後 24 時間の血中濃度はシアノコバラミン (CN-B₁₂) の 12.8 倍高かったと報告されている⁴⁾。

◇体内貯留性

in vitro において、CN-B₁₂ の 2 倍近い血清蛋白との結合を示し、結合後は遊離しにくく、貯留性の高いことが報告されている⁵⁾。

また、ヒトにおいて筋注後 72 時間の尿中排泄は 16~27% と低く、以後の排泄も非常に少なく、緩徐に持続すると報告されている⁴⁾。

◇DBCC への転換

ヒドロキソコバラミン酢酸塩は補酵素型 B₁₂ (DBCC) への転換が CN-B₁₂ に比して速く、かつ大きいことが報告されている⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

VII-1. の項 参照

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

〈参考〉¹⁾

ヒドロキソコバラミンの体内貯留は長時間にわたることから、年間に8～10回、1回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。

(VII-1. (3)、VII-6. (2) の項 参照)

(2) 最高血中濃度到達時間

ヒトに本剤 1mL を筋肉内注射したところ、2時間で45～55ng/mLの最高血中濃度に達し、以後時間の経過とともに減少し、24時間後では20ng/mL以下となった(半減期：約25時間)⁷⁾。

(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

(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

3. 吸収

該当しない

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

〈参考〉²⁾

ヒドロキシコバラミン非投与時のヒト臍帯血中すなわち胎児の血中ビタミン B₁₂ 濃度は 358±36pg/mL、一方母親の血中濃度は 120±14pg/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)。 [外国データ]

(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

B₁₂ の主代謝臓器は肝臓である。肝臓で補酵素型ビタミン B₁₂ であるジメチルベンズイミダゾリルコバミド補酵素 (DBCC) (アデノシルコバラミン) へ転換される²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (GYP450 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

DBCC はプロピオン酸代謝でメチルマロニル-CoA からスクシニル-CoA へ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参与しているのが生化学的に証明されている²⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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²⁾。

(2) 排泄率

ヒドロキシコバラミン 500 μg 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、 $69 \pm 16\%$ 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 1,000 μg のヒドロキシコバラミンを筋注した場合、24 時間で $77.6 \pm 19.0 \mu\text{g}$ 、 $259.9 \pm 66.6 \mu\text{g}$ が、72 時間で $81.2 \pm 20.9 \mu\text{g}$ 、 $270.3 \pm 68.9 \mu\text{g}$ が尿中に排泄された²⁾。
〔外国データ〕

(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 | 添付文書に記載なし |
| 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) | 添付文書に記載なし |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 添付文書に記載なし |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 添付文書に記載なし |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 添付文書に記載なし |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 添付文書に記載なし |
| 7. 相互作用
(1) 併用禁忌とその理由
(2) 併用注意とその理由 | 添付文書に記載なし |

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

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

- (3) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 ^{注)}	発疹等

注) このような場合には投与を中止すること。

- (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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	Ⅷ-8. (3) の項 参照
9. 高齢者への投与	添付文書に記載なし
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	添付文書に記載なし
11. 小児等への投与	Ⅷ-14. (2) 2) の項 参照
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	添付文書に記載なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>(1) アンプルカット時: 本剤にはアンプルカット時にガラス微小片混入の少ないクリーンカットアンプル (CC アンプル) を使用してあるが、さらに安全に使用するため、従来どおりエタノール綿等で清拭することが望ましい。</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(2) 筋肉内注射時: 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。</p> <p>1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p>2) 繰返し注射する場合には、注射部位を変え、たとえば左右交互に注射するなど配慮すること。</p> <p>なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。</p> <p>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、部位を変えて注射すること。</p> </div>
15. その他の注意	添付文書に記載なし
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)

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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 2~4g/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⁾。

(2) 反復投与毒性試験⁷⁾

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に注射したが、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学的観察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²⁾。

(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	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件	室温・遮光保存
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	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）	該当しない くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	1mL 50管
7. 容器の材質	ガラス
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：プレスミンS注射液 1000 μ g（エイワイファーマー - 陽進堂） 同効薬：シアノコバラミン製剤
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	製造販売承認年月日：2007年3月6日（販売名変更による） 承認番号：21900AMX00258
11. 薬価基準収載年月日	1965年12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	X-13. の項 参照

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日 : 1976 年 4 月 28 日

内 容 :

	変 更 前
効能・効果	◇悪性貧血、巨赤芽球性貧血（例えば全胃切除・小腸瘻切除・その他小腸破裂後の貧血）、栄養性大血球性貧血、妊娠性貧血、寄生虫性貧血、スプルー、放射線による白血球減少症。 ◇黄疸に伴う神経症状、糖尿病性神経疾患、三叉神経痛、アルコール性神経疾患、栄養性神経疾患、中枢神経変性の初期。 ◇肝硬変症。 ◇小児発育促進。
用法・用量	通常 1 回 1～2 管を、週 1～数回筋肉内に注射します。症状によって適宜増減しても差支えありません。

変更後の効能・効果はV-1. の項、用法・用量はV-2. の項 参照

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

HOT 番号	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
107111501	3136401A1184	620005225

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方 第一追補・解説書, C-126 (2018)
- 2) JPDI 2006, じほう, 1347 (2006)
- 3) 注射剤の配合変化, エフ・コピント・富士書院, 1063 (2002)
- 4) Glass, G. B. J. et al., Blood, **18**, 511 (1961)
- 5) 堤 千尋, ビタミン, **33**, 481 (1966)
- 6) Yagiri, Y., J. Vitaminol., **13**, 228 (1967)
- 7) 扶桑薬品工業株式会社 (血中濃度) 社内資料

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

海外では発売されていない（2019年10月時点）

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