

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

ビタメジン[®] 静注用 VITAMEDIN[®] For Intravenous Injection

剤形	注射剤（凍結乾燥）	
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 バイアル中に次の成分を含有 リン酸チアミンジスルフィド 107.13mg （チアミン塩化物塩酸塩として 100mg） ピリドキシリン塩酸塩（日局） 100mg シアノコバラミン（日局） 1mg	
一般名	和名	洋名
	リン酸チアミンジスルフィド（JAN）	Thiamine Disulfide Phosphate（JAN）
	ピリドキシリン塩酸塩（JAN）	Pyridoxine Hydrochloride（JAN）
	シアノコバラミン（JAN）	Cyanocobalamin（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：1965年12月24日 薬価基準収載年月日：1967年7月1日 発売年月日：1966年6月20日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/	

本IFは2020年9月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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に審査・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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力価	9
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
(1) 和名	2	14. その他	9
(2) 洋名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和名(命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋名(命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	10
5. 化学名(命名法)	3	(5) 検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	11
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	11
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	11
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	11
(2) 溶解性	4	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)	11
(3) 吸湿性	4	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	11
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	12
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	18
4. 有効成分の定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	19
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移・測定法	19
1. 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 最高血中濃度到達時間	19
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7	(4) 中毒域	21
2. 製剤の組成	7	(5) 食事・併用薬の影響	21
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(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	21
(2) 添加物	7	2. 薬物速度論的パラメータ	21
(3) 電解質の濃度	7	(1) 解析方法	21
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	(2) 吸収速度定数	21
(5) その他	7	(3) バイオアベイラビリティ	21
3. 注射剤の調製法	7	(4) 消失速度定数	21
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(5) クリアランス	21
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(6) 分布容積	21
6. 溶解後の安定性	8		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
8. 生物学的試験法	8		

(7) 血漿蛋白結合率	22	13. 過量投与	27
3. 吸 収	22	14. 適用上の注意	28
4. 分 布	22	15. その他の注意	28
(1) 血液－脳関門通過性	22	16. その他	28
(2) 血液－胎盤関門通過性	22		
(3) 乳汁への移行性	22	IX. 非臨床試験に関する項目	29
(4) 髄液への移行性	22	1. 薬理試験	29
(5) その他の組織への移行性	22	(1) 薬効薬理試験	29
5. 代 謝	23	(2) 副次的薬理試験	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	23	(3) 安全性薬理試験	29
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	23	(4) その他の薬理試験	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23	2. 毒性試験	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23	(1) 単回投与毒性試験	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23	(2) 反復投与毒性試験	29
6. 排 泄	23	(3) 生殖発生毒性試験	29
(1) 排泄部位及び経路	23	(4) その他の特殊毒性	29
(2) 排泄率	24		
(3) 排泄速度	24	X. 管理的事項に関する項目	30
7. トランスポーターに関する情報	24	1. 規制区分	30
8. 透析等による除去率	24	2. 有効期間又は使用期限	30
		3. 貯法・保存条件	30
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25	4. 薬剤取扱い上の注意点	30
1. 警告内容とその理由	25	5. 承認条件等	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25	6. 包 装	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	25	7. 容器の材質	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	25	8. 同一成分・同効薬	30
5. 慎重投与と内容とその理由	25	9. 国際誕生年月日	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
7. 相互作用	25	11. 薬価基準収載年月日	31
(1) 併用禁忌とその理由	25	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	31
(2) 併用注意とその理由	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
8. 副作用	25	14. 再審査期間	31
(1) 副作用の概要	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
(2) 重大な副作用と初期症状	26	16. 各種コード	31
(3) その他の副作用	26	17. 保険給付上の注意	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	26		
(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	27	XI. 文 献	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	27	1. 引用文献	32
9. 高齢者への投与	27	2. その他の参考文献	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27	XII. 参考資料	33
11. 小児等への投与	27	1. 主な外国での発売状況	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27	2. 海外における臨床支援情報	33
		XIII. 備 考	34
		その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビタミン B 群の中でもことにビタミン B₁、B₆、B₁₂は、いずれも神経機能と密接な関係を有することが明らかにされ、これら 3 種のビタミンの協力作用によって一層すぐれた神経機能の円滑化効果を得る目的で、ビタミン B₁、B₆、B₁₂を併用することが試みられた。その結果、臨床的にも B₁、B₆、B₁₂複合剤はそれぞれ単独に用いた時よりもすぐれた治療効果を示すことが、海外の臨床研究により示された。

このような海外における医学界の動向に鑑み、更に B₁と比べてすぐれた性質を有する活性ビタミン B₁剤（ベンフォチアミン製剤）を開発した三共株式会社（現：第一三共株式会社）はベンフォチアミン（B₁）・B₆・B₁₂の製剤を国内他社に先がけて活性型・高単位・神経機能増進剤「ビタモン」として一般向に発売した（現在は販売中止されている）。更にビタモンと同一組成の「ビタメジン」をカプセル剤として、また B₁をリン酸チアミンジスルフィドに変えた「ビタメジン静注用」を 1966 年 6 月医家向に発売するに至った。本剤は 1985 年 7 月に再評価を受け、効能・効果は一部変更されたがその有用性が確認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 有効性

ビタメジンは、神経機能の円滑化に必要な 3 種のビタミン、すなわち B₁、B₆、B₁₂を配合した高単位ビタミン剤である。（「V.治療に関する項目」、「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性

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が、頻度不明の重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ビタメジン® 静注用

(2)洋名

VITAMEDIN® For Intravenous Injection

(3)名称の由来

ビタメジン： Vitamin (ビタミン) と Medicative (薬として効き目がある) とを組み合わせて名付けた。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

[1] リン酸チアミンジスルフィド (JAN)

[2] ピリドキシリン塩酸塩 (ビタミン B₆) (JAN)

[3] シアノコバラミン (ビタミン B₁₂) (JAN)

(2)洋名(命名法)

[1] Thiamine Disulfide Phosphate (JAN)

[2] Pyridoxine Hydrochloride (JAN)

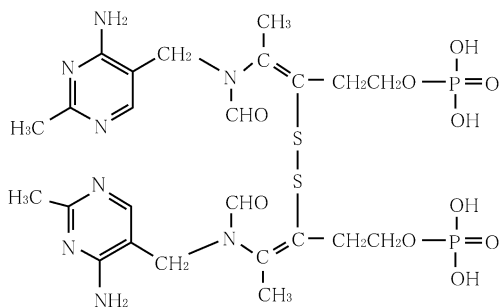
[3] Cyanocobalamin (JAN)

(3)ステム

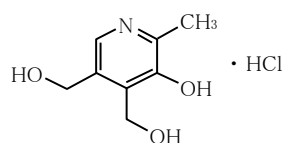
不明

3. 構造式又は示性式

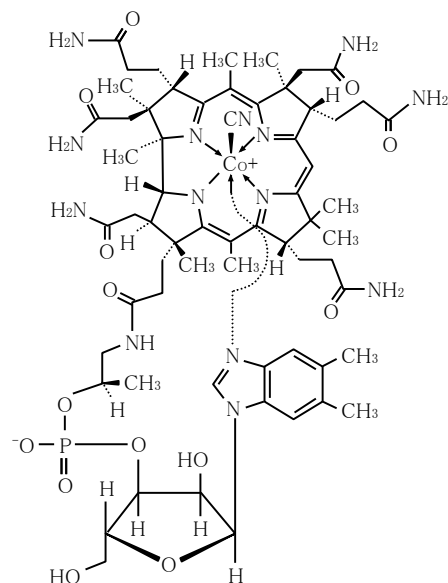
[1] リン酸チアミンジスルフィド



[2] ピリドキシリン塩酸塩



[3] シアノコバラミン



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
[1] リン酸チアミンジスルフィド	: C ₂₄ H ₃₆ N ₈ O ₁₀ P ₂ S ₂	722.67
[2] ピリドキシン塩酸塩	: C ₈ H ₁₁ NO ₃ · HCl	205.64
[3] シアノコバラミン	: C ₆₃ H ₈₈ CoN ₁₄ O ₁₄ P	1355.37

5. 化学名 (命名法)

[1] リン酸チアミンジスルフィド :

Bis[2- $\{(4\text{-amino-2-methylpyrimidinyl-5-methyl)-formylamino}\}$ -5-hydroxypento-2-en-3-yl]-disulfide phosphate

[2] ピリドキシン塩酸塩 :

4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-3-ol monohydrochloride

[3] シアノコバラミン :

Co α -[α -(5,6-Dimethylbenz-1*H*-imidazol-1-yl)]-Co β -cyanocobamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : CS-251-3

<参考>

成分ごとの略号は以下のとおりである。

リン酸チアミンジスルフィド : TPDS

ピリドキシン塩酸塩 : PIN

シアノコバラミン : CN-B₁₂

7. CAS 登録番号

[1] リン酸チアミンジスルフィド : 67-16-3

[2] ピリドキシン塩酸塩 : 58-56-0 (参考 : pyridoxine : 65-23-6)

[3] シアノコバラミン : 68-19-9

<参考>

ヒドロキソコバラミン (Hydroxocobalamine) : 13422-51-0

ヒドロキソコバラミン酢酸塩 (Hydroxocobalamine Acetate) : 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

- [1] リン酸チアミンジスルフィド
白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。
- [2] ピリドキシリン塩酸塩
白色～微黄色の結晶性の粉末である。光によって徐々に変化する。
- [3] シアノコバラミン
暗赤色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

- [1] リン酸チアミンジスルフィド
水にやや溶けやすく、メタノール、エタノール (95)、アセトン又はクロロホルムにほとんど溶けない。
- [2] ピリドキシリン塩酸塩
水に溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、無水酢酸、酢酸 (100) にほとんど溶けない。
- [3] シアノコバラミン
水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

(3) 吸湿性

- [1] リン酸チアミンジスルフィド
無水物は吸湿性で 4～8 分子の結晶水を有する安定な粉末状物質となる¹⁾。
- [2] ピリドキシリン塩酸塩
該当資料なし
- [3] シアノコバラミン
本品は吸湿性である。無水状態の結晶は吸湿性が強く、湿度 50%の空气中に放置すると、約 12%の水を吸収する^{*)}。

*) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C2016-2021, 廣川書店

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 (分解点) :

- [1] リン酸チアミンジスルフィド : 約 175°C (分解)
- [2] ピリドキシリン塩酸塩 : 約 206°C (分解)
- [3] シアノコバラミン : 210～220°Cで黒色になり、300°Cで融解せず

(5) 酸塩基解離定数

pKa :

- [1] リン酸チアミンジスルフィド¹⁾ : pKa₁=5.90
: pKa₂=7.55
- [2] ピリドキシリン塩酸塩 : 該当資料なし
- [3] シアノコバラミン : 該当資料なし

<参考>

ヒドロキシコバラミンの pKa=7.5

(6) 分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

[1] リン酸チアミンジスルフィド

水溶液 (1→50) の pH は約 4 である。

水溶液中での安定性は、pH4 では比較的安定であるが、アルカリ側 pH 域では不安定である¹⁾。

[2] ピリドキシン塩酸塩^{※)}

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (291nm) : 430 (0.01mol/L 塩酸・pH 2)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (254nm) : 180 (リン酸塩緩衝液・pH 7)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (324nm) : 350 (リン酸塩緩衝液・pH 7)

pH : 本品 1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 2.5～3.5 である。

中性、アルカリ性又は弱酸性溶液では光 (紫外線) により容易に分解する。

[3] シアノコバラミン^{*)}

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (278nm) : 115 (水溶液)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (361nm) : 207 (水溶液)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (550nm) : 63 (水溶液)

pH : 本品 0.10g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かした液の pH は 4.2～7.0 である。

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2011:C4259-4264, 廣川書店

*) 第十七改正日本薬局方解説書 2011:C2016-2021, 廣川書店

2. 有効成分の各種条件下における安定性

[1] リン酸チアミンジスルフィド¹⁾

1～10mg/mL の水溶液と各種の pH で 1～2 時間加熱した場合、pH4 でもっとも安定であり、70℃以下では安定であるが、80℃以上では加水分解をうける。光にたいしては不安定である。

[2] ピリドキシン塩酸塩^{※)}

乾燥状態ではかなり安定であるが、直射日光又は紫外線により徐々に分解する。水溶液の安定性：中性、アルカリ性又は弱酸性溶液では光 (紫外線) によって容易に分解する。また酸化剤にも不安定である。

熱に比較的強く、中性溶液では 120℃に熱すると重合を起こすが、酸性又はアルカリ性溶液では重合を起こさず、かなり安定である。

[3] シアノコバラミン^{*)}

弱い多酸性塩基で、湿気をさえぎれば空気中でも安定であるが、強い光に長時間さらすと分解し、210～220℃に加熱すると黒変する。本品の水溶液は中性又は pH 4.5～5.0 で最も安定であるが、強酸性又はアルカリ性で長時間放置すると酸アミドの加水分解を初めとする種々の分解反応が起こる。光があれば分解は促進される。

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2011:C4259-4264, 廣川書店

*) 第十七改正日本薬局方解説書 2011:C2016-2021, 廣川書店

3. 有効成分の確認試験法

[1] リン酸チアミンジスルフィド

「日本薬局方外医薬品規格」リン酸チアミンジスルフィドの確認試験法による。

[2] ピリドキシン塩酸塩

「日本薬局方」ピリドキシン塩酸塩の確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)

(3) 塩化物の定性反応

[3] シアノコバラミン

「日本薬局方」シアノコバラミンの確認試験法による。

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

4. 有効成分の定量法

[1] リン酸チアミンジスルフィド

「日本薬局方外医薬品規格」リン酸チアミンジスルフィドの定量法による。

[2] ピリドキシン塩酸塩

「日本薬局方」ピリドキシン塩酸塩の定量法による。

電位差滴定法

[3] シアノコバラミン

「日本薬局方」シアノコバラミンの定量法による。

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

剤形の区別：本剤は用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

販売名	1バイアル中の有効成分	1バイアル中の添加物	外観
ビタメジン 静注用	リン酸チアミンジスルフィド 107.13mg (チアミン塩化物塩酸塩として 100mg) ピリドキシン塩酸塩(日局) 100mg シアノコバラミン(日局) 1mg	D-マンニトール 400mg、 pH調節剤	淡紅色の粉末又は塊 溶解した液は淡赤色澄明 ^{注1)}

注1) 生理食塩液、注射用水、20%ブドウ糖注射液各 20mL を加えた場合

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
ビタメジン静注用	約 4.5 ^{注1)}	約 0.7 ^{注2)} 約 5 ^{注3)}

注1) 生理食塩液、注射用水、ブドウ糖注射液各 20mL を加えた場合

注2) 注射用水 20mL を加えた場合

注3) 20%ブドウ糖注射液 20mL を加えた場合

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル中にリン酸チアミンジスルフィド 107.13mg (チアミン塩化物塩酸塩として 100mg)、ピリドキシン塩酸塩(日局) 100mg、シアノコバラミン(日局) 1mg を含有する。

(2) 添加物

D-マンニトール 400mg、pH 調節剤

(3) 電解質の濃度

1バイアル中 Na^+ : 0.20(mEq)、 Cl^- : 0.49(mEq)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

「V. 2. 用法及び用量」参照

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	包装形態	結果
25℃/60%RH	60 ヶ月	無色バイアル、箱	変化なし

試験項目：外観、pH、水分（%）、有効成分含量

<参考>

開封後の安定性

曝光試験（箱から出した状態）

試験項目	露光 (lx・hr)	スタート	60 万
外 観		適合	適合
含量残存率			
リン酸チアミンジスルフィド (%)		100	100.2
ピリドキシン塩酸塩 (%)		100	100.3
シアノコバラミン (%)		100	99.5

試験時の包装又は容器：無色バイアル（レーベル貼付）

試験（虐待）装置条件

曝光装置条件：曝光試験室、光源昼光色蛍光ランプ、試料位置照度 1000lx

曝光試験室内温度 25℃～28℃、湿度 65%RH～80%RH

6. 溶解後の安定性

1 バイアルを注射用蒸留水 20mL に溶解後の安定性

経時温度 21±2℃ 暗所

項 目	経時時間	溶解直後	1 日	3 日	7 日
外 観		淡赤色澄明	同左	同左	微変色
pH		4.6	4.6	4.6	4.6
リン酸チアミンジスルフィド*		100	102	100	101
ピリドキシン塩酸塩*		100	101	100	100
シアノコバラミン*		100	100	102	102

*経時残存率

<参考情報>

生理食塩液 20mL に溶解し、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液に配合後の安定性

「XIII. 備考 資料 1：ビタメジン静注用の配合変化試験」参照

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII. 備考 資料 1：ビタメジン静注用の配合変化試験」参照

配合不適な薬剤：安息香酸ナトリウムカフェイン、炭酸水素ナトリウム、イソニアジド

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] リン酸チアミンジスルフィド

蛍光発色反応

[2] ピリドキシン塩酸塩

ヘキサシアノ鉄酸カリウムとジエチル-p-フェニレンジアミンによる呈色反応、及び紫外可視吸光度測定法

[3] シアノコバラミン

コバルトの定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

[1] リン酸チアミンジスルフィド

蛍光光度法

[2] ピリドキシン塩酸塩

日本薬局方一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による。

[3] シアノコバラミン

日本薬局方一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による。

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

該当しない

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

本剤に含まれるビタミン類の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給（消耗性疾患、妊産婦、授乳婦など）

下記疾患のうち、本剤に含まれるビタミン類の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合

神経痛、筋肉痛・関節痛、末梢神経炎・末梢神経麻痺

註：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 1 日 1 バイアルを日本薬局方ブドウ糖注射液又は生理食塩液若しくは注射用水 20mL に溶解し、静脈内あるいは点滴静脈内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

静脈内に注射する場合には 3 分以上時間をかけて極めて緩徐に投与する。

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

国内臨床論文 89 報について集計した成績の概要は次のとおりである。

1) 食事からの摂取が不十分な際のビタミン（B₁、B₆、B₁₂）の補給（消耗性疾患、妊産婦、授乳婦等）

ビタミン補給を必要とする外科的侵襲後の症例、重篤あるいは長期療養でビタミン補給を必要とする症例等の消耗性疾患並びに妊産婦、授乳婦等の代謝亢進時の症例に本剤を投与した結果、本剤含有ビタミンの不足を補い、臨床症状の改善がみられている。

2) ビタミン（B₁、B₆、B₁₂）の欠乏又は代謝障害が関与する下記疾患

① 神経痛

坐骨神経痛、肋間神経痛、三叉神経痛等各種神経痛 93 例に対して、すぐれた効果が得られた。

② 筋肉痛・関節痛

筋肉痛、腰痛、五十肩・肩こり、脊椎症、頸肩腕症候群、関節痛等の有痛性整形外科疾患 146 例に対して、疼痛の軽減に効果が得られた。

③ 末梢神経炎・末梢神経麻痺

多発神経炎、糖尿病性ニューロパチー、眼精疲労、耳鳴・難聴等の末梢神経障害 450 例に対して、疼痛、知覚障害並びに運動障害等の改善が得られた。

(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

2) 比較試験

該当資料なし

<参考>

ビタメジンカプセルの比較試験としては糖尿病性神経障害及びいわゆる神経痛を対象として、それぞれビタメジンとシアノコバラミン、ビタメジンとベンフォチアミンとの比較において、ビタメジンは神経障害の改善に有効性を示した^{2,3)}。

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）

該当しない

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 複合剤：ネオラミン・スリービー液（静注用）（日本化薬）など

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績（薬理作用）」参照

(2)薬効を裏付ける試験成績（薬理作用）

以下の成績は配合剤であるビタメジンの作用と含まれる三成分それぞれ単独の作用に分けて記す。

1) 神経機能の円滑化^{4,5,6)}

本剤中の各ビタミンはいずれも神経の代謝に関係の深いもので、その欠乏時には神経細胞、神経線維、軸索等の神経組織に病変がおこり、知覚及び運動機能が障害される。

- ① ネコの脛骨神経を切断、縫合した後、ビタミン B₁（リン酸チアミンジスルフィド）、B₆、B₁₂ の各単独並びにビタメジン（3種ビタミン配合）を投与し、神経再生に及ぼす影響を調べると、ビタメジン投与群はビタミン単独投与群にくらべ、筋肉の強い張力が得られ、神経再生の回復がより早い傾向が得られている。
- ② ラット後肢坐骨神経を圧挫して誘起させた末梢神経麻痺に、ビタミン B₁（リン酸チアミンジスルフィド）、B₆、B₁₂ の各単独並びにビタメジンを投与し、神経麻痺の回復に及ぼす影響を比較した実験で、ビタメジン投与群に有意な回復促進が認められている。
- ③ ラットのアロキサン誘発による実験的糖尿病性神経障害の脊髄前根（遠心性）神経線維の活動電位について、不応期を指標として測定し、上記3種ビタミン単独並びにビタメジンを投与して比較した結果、ビタミン単独投与群では、全体的に不応期の延長が認められ、ビタメジン投与群との間に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められている。

以上より、ビタミン B₁、B₆、B₁₂ の3成分が協力的に作用することが示唆されている。

2) 各成分の作用

① リン酸チアミンジスルフィド^{7~11)}

ビタミン B₁ 塩酸塩にくらべ、高い血中 B₁ 及びコカルボキシラーゼ濃度を持続し（ヒト 25mg 静注）、かつ心筋・肝・腎・骨格筋等各臓器中総 B₁ 量が高値を示す（シロネズミ 10mg/kg 皮下注）ことが認められている。また体内で補酵素型 B₁ への転換率が高い。ビタミン B₁ は、神経機能の維持に重要な役割を演じており、B₁ 欠乏時には、神経組織の変化として、ノイロン末梢部神経線維の変化（髄鞘の変性）がおこることが知られている（シロネズミによる実験）。

② ピリドキシン塩酸塩^{12,13)}

ビタミン B₆（ピリドキシン塩酸塩）には、ピリドキシン（PN）、ピリドキサル（PL）、ピリドキサミン（PM）の3型が存在する。アミノ酸代謝に関係しており、アミノ基転移、アミノ酸の脱炭酸などの各種反応の補酵素として作用する。神経伝達物質であり神経活動に欠かすことのできない化合物であるドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンのカテコールアミン類とγ-アミノ酪酸及びセロトニン、ヒスタミン、タウリンなどの代謝に関与している。また、ホルモンの作用を調節する。

③ シアノコバラミン^{12,14)}

DNA の構成材料であるデオキシリボヌクレオチドを供給するリボヌクレオチドレダクターゼの補酵素として働くほか、メチル基転移、アミノ基転移に関与する。ビタミン B₁₂ 欠乏時には神経症状として触

覚、疼覚、温覚障害のほか、振動覚の異常、協同運動障害などが下肢に認められる。また、膝蓋腱反射の亢進が現れる。

3) 配合剤の作用

実験的 Neuropathy に対するビタミン B 配合剤の薬効薬理

以下、3B は、B₁、B₆、B₁₂ の配合からなるピタメジン静注を用い、単剤は B₁ (thiamine disulfide phosphate、リン酸チアミンジスルフィド)、B₆ (pyridoxine hydrochloride、ピリドキシン塩酸塩)、B₁₂ (cyanocobalamin、シアノコバラミン) の結晶を用いた。いずれも生理食塩液 (Saline) にて調製し、手術直後から毎日 1 回、0.1mL/100g 又は 0.2mL/100g を腹腔内に投与した。

① 神経再生に関する実験¹⁵⁾

i) 筋電図学的知見

ウサギを用い坐骨神経を切断縫合後、その再生過程に及ぼす B₁ 系、B₆ (PIN) 及び B₁₂ (OH-B₁₂ : ヒドロキソコバラミン) 単独ならびに 3B 合剤の影響を連日、耳静脈内投与し比較した。

神経再生の指標として坐骨神経支配の腓腸筋の筋電図により観察したところ図 1 に示す如く、B₁、B₆、B₁₂ 単独群では無処置群に比較してそれぞれ normal NMU voltage の出現を早め、reinnervation voltage の出現は、B₁₂ のみが早かった。3B 併用群では、さらに両 voltage の出現が早まり、髄鞘の再形成が伴ったことと、神経再生が一応完了したことを示唆している結果を得た。この知見から B₁ は神経再生の初期に促進的に、B₁₂ は再生完了を早めることが示唆された。

しかし、3B の併用投与は、それぞれの作用を相加した効果を発揮するには至らなかったが、単独より神経再生の過程に促進作用があったことを認めている。

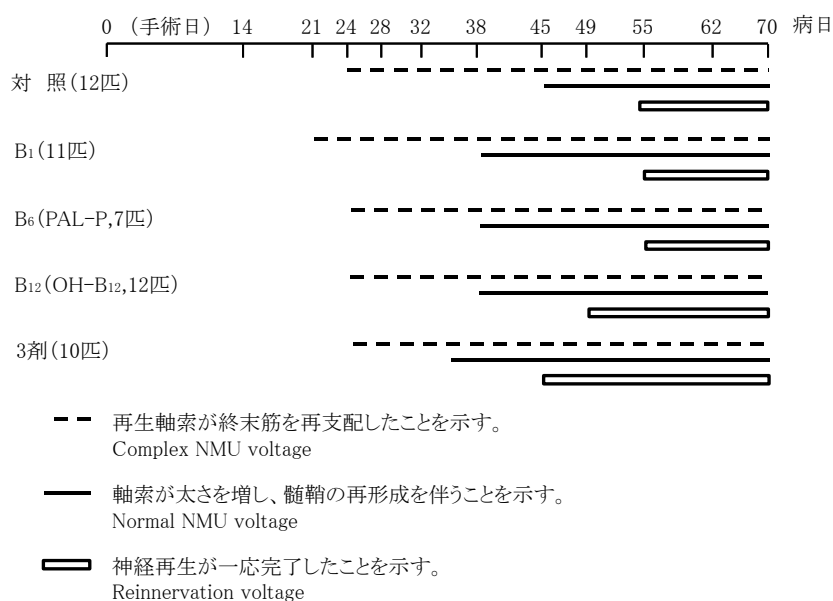


図 1 坐骨神経再生時の腓腸筋筋電図

ii) 筋収縮張力について⁴⁾

ネコを用い、脛骨神経切断直後、端々縫合手術した後、3B ならびに B₁、B₆、B₁₂ 単独投与 (筋注) し、神経再生に及ぼす影響を筋収縮の張力を指標にして検討した。その結果、腓腹筋の収縮張力において 3B (TPDS、PIN、OH-B₁₂) 投与群は単剤投与群や対照群に比し、特に顕著とはいえないが、強い張力が得られ回復が早い傾向がみられた。単剤の投与群間には効果の差はみられず、いずれも弱い張力しか示さなかった。また、対照群と単剤投与群との間にも顕著な差は認めなかった。なお、他の伸筋、ヒラメ筋の収縮張力は、3B は対照群や単剤投与群に比し特に差は認められず、

また単剤投与群間及び対照群と単剤投与群間にも顕著な差は認められていない。

iii) 受容器の再生について

- a) 脛骨神経切断ネコを用い運動神経、感覚神経及びその奏効器の再生に対する 3B 投与の影響を調べ、以下の結果を得た。
- ・再生の状態は運動神経と感覚神経の別なく、太い神経線維から始まり、アルファ運動神経や第 I 群線維のような太く、インパルスの伝導速度の高い神経線維の再生を 3B 投与により 2 週間早める。ガンマー運動神経や第 II 群線維のように細く、インパルス伝導速度の低い神経線維は、アルファ運動神経や第 I 群線維の場合よりもそれぞれ 10 日程遅れて再生する。
 - ・アルファ運動神経は再生して筋に達すると、直ちにシナプス伝達機能も回復する。すなわち、神経の再生とともに奏効器機能も非常に早く回復する。
 - ・第 I 群線維の支配受容器は、3B 投与群では術後 30 日頃より見い出されたが、非投与群では見い出されていない。この受容器は最初は張力受容器の性質を示し、50 日頃には伸展受容器となることが認められている。
- b) 脛骨神経切断ネコの腓腹筋筋紡錘やゴルジ腱器官の再生に対する 3B の効果を組織学的に調べた。腓腹筋の筋紡錘及びゴルジ腱器官のいずれの組織標本においても、3B (リン酸チアミンジスルフィド、B₆、OH-B₁₂) 投与群は B₆ 投与群に比し著明な神経支配を術後 43 日目に認めることができた。また、両器官の特徴的な後根発射も記録できた。なお、術後 8 日目では 3B 投与群においても神経支配は認めず、変性像のみとされている。(社内資料:神経再生とビタミン)

② 神経麻痺についての実験 (ラット)⁵⁾

ラットを用い坐骨神経の圧挫により発症させた慢性的な後肢の神経麻痺について、運動機能の回復の経日的変化を神経生理学的、及び組織化学的に追求し、3B と各 B 単剤の効果を比較した。

始めに予備実験で、神経の圧挫強度、圧挫の神経部位、などによる末梢神経麻痺とその回復の相関性が検討され、神経麻痺の指標としては、後肢の指々間距離 (第 1 指と第 5 指の間、第 2 指と第 4 指の間) の測定が最もすぐれた方法で、これにラット歩行状態、後肢の挙上度、指の下垂度を 10 段階に採点している。

神経麻痺

坐骨神経の圧挫により同側の後肢は麻痺性尖足を起こすが、経日的に第 1 指と第 5 指間の距離、第 2 指と第 4 指間の距離を計測し、対側肢の間隔を 100 として%比較した。

3B50 [V₅₀ (B₁ 50mg/kg+B₆ 50mg/kg+B₁₂ 0.5mg/kg)] ならびに 3B100 [V₁₀₀ (B₁ 100mg/kg+B₆ 100mg/kg+B₁₂ 1mg/kg)] の効果を生食水と比較した (図 1)。1~5 指間隔と 2~4 指間隔とも、3B は生食水に比し用量依存的に有意な効果を示した。Behavior の方は、V₅₀ では回復を促進する傾向を示したが、有意としては算出できず、V₁₀₀ のみ有意差が認められた。

ビタミン B₁、B₆、B₁₂ の単剤の効果は、V₁₀₀ に相当する用量で検討した (図 2)。B₁ 及び B₁₂ は生食水に比し、指間距離及び Behavior とともに有意な効果を有した。B₆ は圧挫後 7 日の 1~5 指間隔のみしか有意な効果を示さなかった。

3B と各単剤とを比較すると、3B 投与においては、神経麻痺の回復がより促進され、2~4 指間隔では B₁、B₆、B₁₂ のいずれとの間にも有意差があり、1~5 指間隔では B₆ 及び B₁₂ に対し有意差がみられた (図 3)。

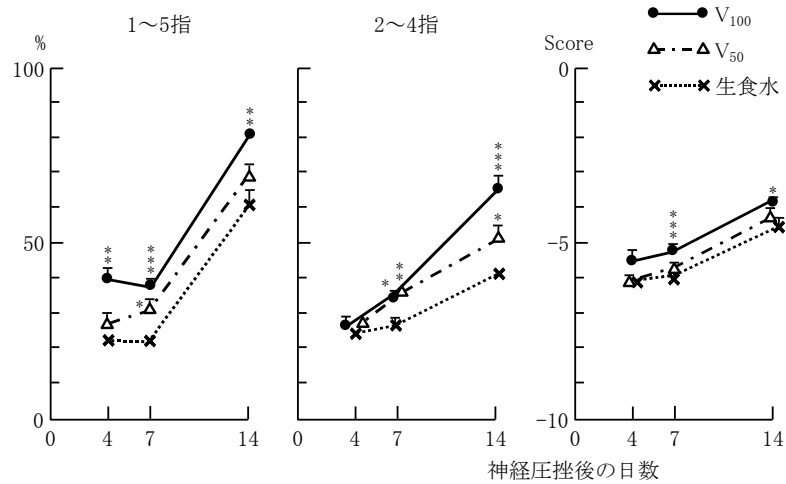


図1 指間距離と行動にあたるビタミンの効果

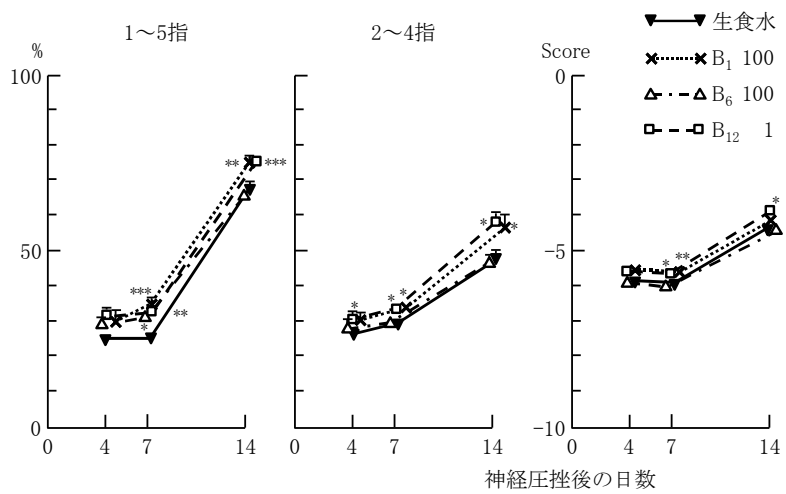


図2 指間距離と行動にあたる各B群単剤の効果

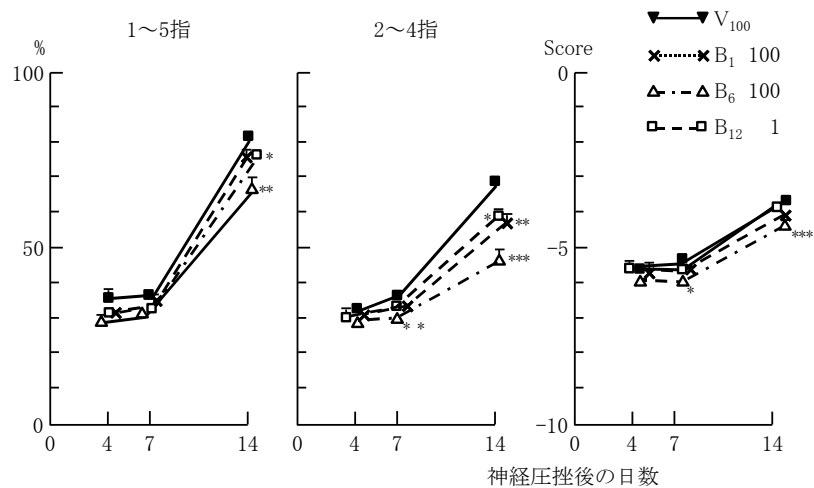


図3 指間距離と行動にあたるビタミン及び各B群単剤の効果

③ 実験的糖尿病性神経炎における神経活動電位の解析とビタミンの効果⁶⁾

i) 末梢神経活動電位

ウイスター系ラットを用いアロキサン誘発（アロキサン投与量：38mg/kg、単回静脈内注射）慢性の高血糖症時における脛骨神経、腓骨神経の活動電位についてその波形、伝導速度、電位の特性を

神経生理学的に検討し、3B（リン酸チアミンジスルフィド、B₆、OH-B₁₂）の効果をしらべた。実験はアロキサン注射の翌日から、インシュリン（4単位/kg/日、sc）、スキンミルク～リンゲル液（10mL/body/日、po）を投与。同時に対照群には生理食塩水を、実験群には3B（リン酸チアミンジスルフィド 100mg/kg、B₆ 100mg/kg、CN-B₁₂ 1mg/kg）を6～8週間連日腹腔内注射。血糖値400mg/dL以上のラットが対象とされた（百瀬氏法による）。

a) 神経活動電位：ウレタン麻酔し、露出した腰部坐骨神経の刺激（0.01msec、1Hz）により、同側の脛骨神経、腓骨神経及び伏在神経の活動電位を単極誘導し、陰極線オシロスコープに掃引、記録写真を撮影した。

・波形：intactのラットの脛骨神経（N.tibialis）、及び腓骨神経（N.peroneus）の活動電位は単一のpeakをもった波形（一峰性）であったが（図4）、アロキサン高血糖ラット（400mg/mL以上）では、ピークが二つに分かれる（二峰性）か、あるいはfollowing phaseに肩が出現したりした。このような例は脛骨神経では8例中7例、腓骨神経では6例の全例に認められた。伏在神経においては、短潜時で、かつ振巾の大きい電位とそれに続く2つの振巾の小さい電位であった。この波形はintactでもアロキサン高血糖ラットでも特に変化は認められなかった。

3B投与ラットにおいては、このような異常波形を生じた例は脛骨神経、腓骨神経のいずれにおいても6例中の2例にとどまった（表1）。

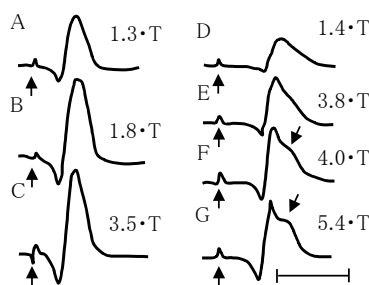


図4 無処置ラット（A～C）、アロキサン高血糖ラット（D～G）の脛骨神経の活動電位

表1 無処置ラット群及びアロキサン高血糖ラット群の脛骨、腓骨ならびに伏在神経の伝導速度
脛骨神経（N*.tibialis）

	Onset	1st Peak	2nd Peak		
Non-treated	71.1±2.0	42.6±0.9	0/5	—	m/sec
Alloxan-Saline	66.2±4.6	45.4±1.9	7/8	32.1±1.2	
Alloxan-VitaminB**	86.7±8.8	49.7±3.4	2/6	37.5	

腓骨神経（N.peroneus）

	Onset	1st Peak	2nd Peak		
Non-treated	68.8±1.2	41.4±0.5	0/5	—	
Alloxan-Saline	62.8±3.5	46.4±1.8	6/6	33.3±1.1	
Alloxan-Vitamin B**	88.3±8.5	53.7±4.7	2/6	39.0	

伏在神経（N.saphenus）

	Onset	1st Peak	2nd Peak	3rd Peak	
Non-treated (6)	45.0±5.0	28.9±2.7	16.0±2.0	10.9±1.3	
Alloxan-Saline (12)	50.9±3.3	31.0±1.6	13.9±1.0	9.3±0.7	

*N. : Nervusの略

**Vitamin B : V100（リン酸チアミンジスルフィド 100mg/kg、B₆ 100mg/kg、シアノコバラミン 1mg/kg）

ii) 求心性及び遠心性神経活動電位

Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いアロキサン投与後、6~8 ヶ月間血糖値が 400mg/dL 以上持続しているラットを対象とした。

ウレタン麻酔下に脊髄を L₁~L₆ まで露出し、L₅ 及び L₆ の後根ならびに前根を出来るだけ中枢端で切断し、電極上に固定した。同側腰部坐骨神経に電子管刺激装置からパルスを与え順向性ならびに逆行性電位をそれぞれ L₅ ならびに L₆ の後根及び前根から記録する。

もし、神経線維の伝導速度が高血糖ラットにおいて遅延するなら、後根あるいは前根電位の持続時間が延長されるはずである。このことを調べるために無処置群、アロキサン-生理食塩水 (A-S) 群、アロキサン-インシュリン-生理食塩水 (A-I-S) 群、アロキサン-インシュリン-V100 (A-I-V) 群について、坐骨神経刺激による後根ならびに前根電位の持続時間を測定した。結果は表 2 のとおりである。

後根電位の持続時間は、A-I-S 群と A-I-V 群でも、無処置群、A-S 群に比較して明らかな変化はなかった。前根電位では、A-S 群では持続時間の延長が認められたが、A-I-V 群の持続時間の分布は無処置群ときわめて類似し持続時間の短縮と均一性が認められた。

表 2 前根電位の持続時間

無処置群	n=27	1.26±0.11 msec
A-S 群	n=15	2.22±0.34 msec
A-I-S 群	n= 8	1.62±0.24 msec
A-I-V 群	n=16	1.45±0.16 msec

(mean±S.E.)

iii) 後根電位閾値に対する前根電位閾値の比

無処置群、A-S 群、A-I-S 群、A-I-V 群の全例において後根電位閾値は前根電位閾値より低かった。

しかしその比は、各群において異なっており、表 3 のとおりである。

すなわちインシュリンとビタミン B 配合剤との併用群では、持続性高血糖ラットにみられる閾値の比の増大がほとんど正常レベルにまで回復した。

表 3 後根電位閾値に対する前根電位閾値の比

無処置群	n=14	1.31±0.03
A-S 群	n=11	1.87±0.19
A-I-S 群	n= 5	1.79±0.42
A-I-V 群	n=13	1.39±0.12

(mean±S.E.)

iv) 遠心性単一神経線維の不応期ビタミン B 群の影響

超最大強度の刺激を時間間隔をかえて、二重に坐骨神経に与えると、最初の刺激 (条件刺激) によって興奮した神経線維の不応期のために、二番目の刺激 (試験刺激) による興奮が、ある時間間隔まで抑制される。一部の Sprague-Dawley 系高血糖ラット (26 例/ 41 例) では無処置ラットに比較して、条件刺激によって抑制される神経線維の興奮性は、回復時間が延長するが、伝導速度は遅延しないことが示唆された。

アロキサン投与翌日から連続して生理食塩水、リン酸チアミンジスルフィド (B₁ として 100mg/kg)、B₆ (100mg/kg)、B₁₂ (1mg/kg) 及び V₁₀₀* ならびに V₅₀* を腹腔内投与し、各群動物の前根線維を細分して各単一神経線維活動電位を記録した。

各単一神経線維について 3.0msec 以下の不応期を示す線維の発現率は表 4 に示すとおりである。

A-S、A-B₁、A-B₆、A-B₁₂、A-V₅₀、A-V₁₀₀の各群における3.0msec以下の不応期をもつ線維の発現率はいずれも無処置群のそれと有意な差があり、さらにA-S群におけるその発現率は、A-V₁₀₀群との間にも有意差がみとめられた。即ちV₁₀₀の連続投与はアロキサン処置により不応期が延長した線維の数を抑制したが、無処置群と同じ程度までには回復しなかった。

*：V₅₀、V₁₀₀については、「VI. 2. (2) 3) ② 神経麻痺」を参照。

表4 不応期（3.0msec以下）を示す線維の発現率

	ラットの数（匹）	テスト線維数	不応期発現率（%）
無処置群	14	199	95
A-S群	14	122	50
A-B ₁ 群	4	44	36
A-B ₆ 群	4	159	55
A-B ₁₂ 群	4	44	43
A-V ₅₀ 群	4	82	55
A-V ₁₀₀ 群	5	51	82

(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>

シアノコバラミン：Total VB₁₂ 濃度として 200～900pg/mL（健康成人）¹⁶⁾。

（この場合の total VB₁₂ 濃度とはメチルコバラミン、アデノシルコバラミン、ヒドロキシコバラミン、及びシアノコバラミンを指す）

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

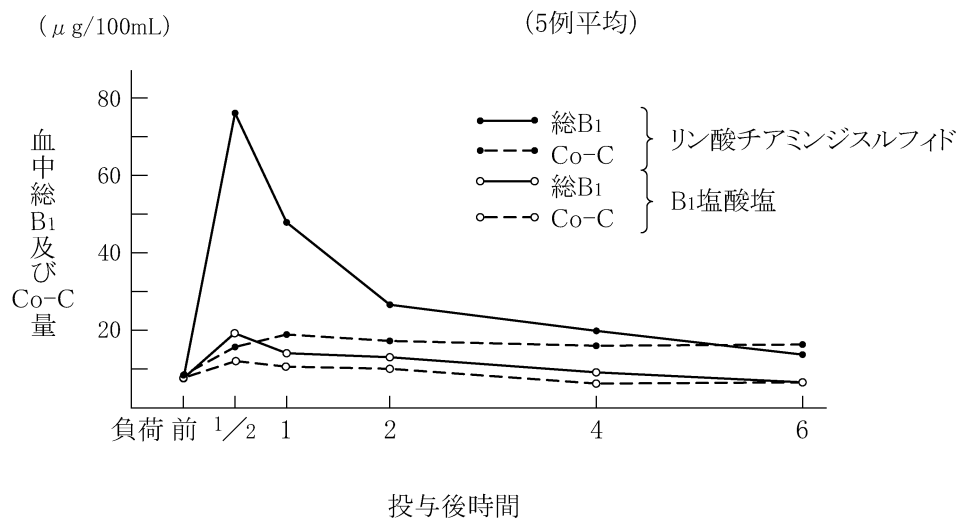
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考：各成分ごとのデータ>

1) リン酸チアミンジスルフィド

ビタミン投与時のデータはないが、ヒトにリン酸チアミンジスルフィド又は B₁ 塩酸塩、25mg（B₁ として）を静注する時、血中の総 B₁ 濃度及び Co-Carboxylase（Co-C）濃度はいずれもリン酸チアミンジスルフィド投与時の方が B₁ 塩酸塩投与時より高い値を示す。



ヒトに 25mg 静脈内投与後の血中総 B₁ 量及び Co-C 量

ヒトに 25mg 静脈内投与後の血中総 B₁ 量 (μg/100mL)

投与後時間 (hr)	投与前	0.5	1	2	4	6
B ₁ 塩酸塩	7.4 (0.2)	19.2 (0.5)	13.6 (0.4)	11.8 (0.2)	9.6 (0.2)	9.3 (0.1)
リン酸チアミン ジスルフィド		73.4 (0.9)	44.4 (0.9)	28.5 (0.6)	20.2 (0.7)	16.7 (0.4)

各 5 例平均値、() 内は SE

ヒトに 25mg 静脈内投与後の血中 Co-C 量 (μg/100mL)

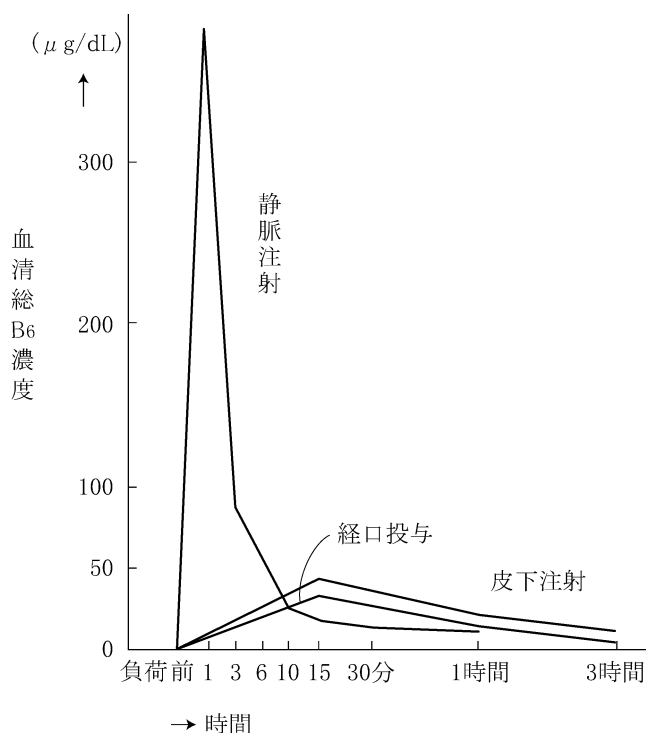
投与後時間 (hr)	投与前	0.5	1	2	4	6
B ₁ 塩酸塩	7.4 (0.2)	11.5 (0.7)	10.9 (0.5)	10.8 (0.4)	9.2 (0.4)	9.3 (0.1)
リン酸チアミン ジスルフィド		16.4 (0.9)	19.2 (1.8)	18.4 (0.4)	18.1 (0.5)	16.8 (0.3)

各 5 例平均値、() 内は SE

(社内資料)

2) ピリドキシン塩酸塩

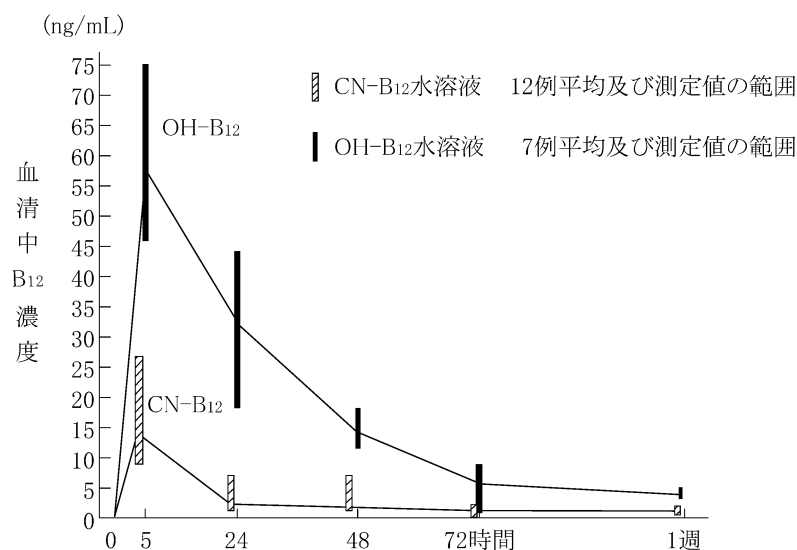
ビタミンB₆静注時のピリドキシンの吸収データはないが、ピリドキシン 30mg を健康人に投与した時の投与方法別の血清総 B₆濃度は下図のとおりである。



(社内資料)

3) シアノコバラミン²¹⁾

ビタメジン静注時の吸収データはないが、シアノコバラミン (CN-B₁₂) 又はヒドロキソコバラミン (OH-B₁₂) 各々1000 μ g を腎循環器に異常のない患者に筋注投与した場合の血中濃度は、ヒドロキソコバラミンはシアノコバラミンに比してピーク値が高く、持続性もすぐれていることがみとめられる。



(社内資料)

(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

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

シアノコバラミン:悪い。悪性貧血の場合、経口投与時のバイオアベイラビリティは 1.2%との報告がある¹⁷⁾。

(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：外国人データ＞

シアノコバラミン：血漿中でトランスコバラミンⅡ（ベータグロブリンの1種）に結合する¹⁸⁾。

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

＜参考：ラット＞

1) リン酸チアミンジスルフィド

ラットにリン酸チアミンジスルフィドを皮下投与した場合、脳への移行が認められる⁹⁾。

2) ピリドキシリン塩酸塩

ラットにビタミンB6を経口投与した場合、ピリドキシリンの脳への移行が認められる。(社内資料)

3) シアノコバラミン

ラットに⁶⁰Co-CN-B₁₂配合のビタミンB12を経口投与した場合、脳への放射活性の移行が認められる。

(社内資料)

(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

＜参考：外国人データ＞

ピリドキシリン：母体の摂取量が乳汁中のレベルと相関するとの報告がある¹⁹⁾。

シアノコバラミン：乳汁中に移行する²⁰⁾。

(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：ラット、家兎＞

1) ビタミンB1の体内分布

ラット及び家兎にビタミンB1（ベンフォチアミン）及びビタミンB6（3種配合ビタミン）を経口投与し、血中総B1及びコカルボキシラーゼ濃度を測定した結果、B1単独、ビタミンB6投与群の間にほとんど差を認めていない。(社内資料)

2) ビタミンB6の体内分布

ラットにビタミンB6単独とビタミンB6（同上）を経口投与し、B6の血中並びに臓器内濃度を測定した結果、血中濃度は両者間に有意差を認めないが、脳と肝のB6量は時間経過（6～8時間）とともにビタミンB6投与群が明らかに高値を示している。(社内資料)

3) ビタミンB12の体内分布

⁶⁰Co標識B12をラットに経口投与し、経時的に血中、主要臓器（肝、腎、脳、心）への取り込みを測定し、同時にビタミンB6と比較した結果、B12の血中濃度は、全経過を通じてビタミンB6投与群が著明に高く、

かつ臓器内 B₁₂ 量も時間経過とともにいずれもビタミン投与群が明らかに高値を示している。

(社内資料)

5. 代謝

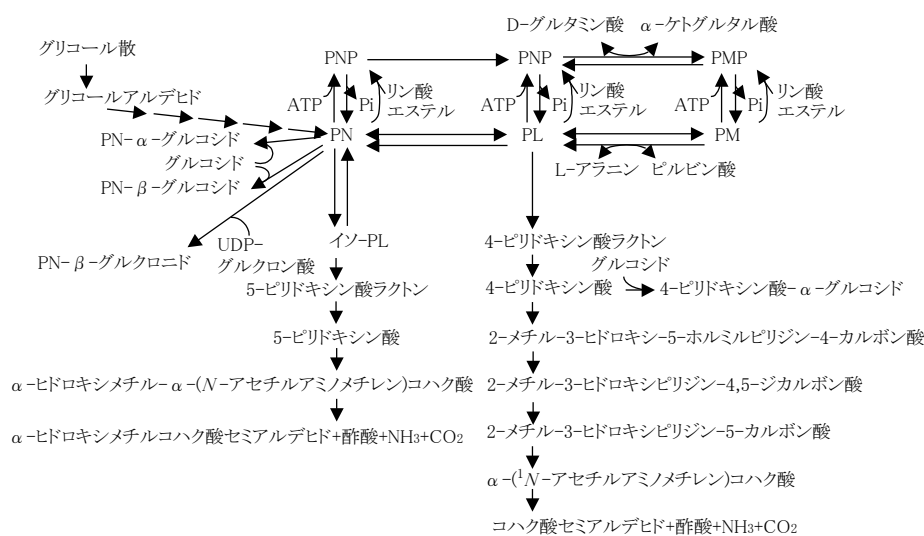
(1) 代謝部位及び代謝経路

1) リン酸チアミンジスルフィド

該当資料なし

2) ピリドキシン塩酸塩^{21,22)}

ビタミン B₆ は遊離型及び補酵素型に 3 種類存在することが明らかになっており、代謝経路は以下の図のとおりである。



PN : ピリドキシン
PL : ピリドキサール
PM : ピリドキサミン

PNP : リン酸ピリドキシン
PLP : リン酸ピリドキサール
PMP : リン酸ピリドキサミン

(日本ビタミン学会編「新ビタミン学 [II] 水溶性ビタミン」 p142-151, 東京化学同人, 1980 から抜粋)

3) シアノコバラミン

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

該当資料なし

<参考>

シアノコバラミン : 腎 (50~98%)²³⁾。少量が胆汁 (のち腸肝循環)。

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考>

リン酸チアミンジスルフィド⁹⁾

ヒトにリン酸チアミンジスルフィド 25mg を静注時の尿中排泄リン酸チアミンジスルフィド量及び総 B₁-HCl 量としてそれぞれ、15.04mg、18.81mg であった (5 例の平均)。

<参考：ラット>

シアノコバラミン²⁴⁾

ラットに経口投与した場合、6 日間の糞便中に約 50%回収されるが、尿中には約 3%と微量である。

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

(1)腹膜透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ピリドキシン：腹膜透析患者ではビタミン B₆を補充する必要があるとの報告がある^{25,26)}。

(2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ピリドキシン：血液透析患者 (30 名) でビタミン B₆を補充する必要があるとの報告がある²⁶⁾。

(3)直接血液灌流

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）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

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

1. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パーキンソン病治療薬 レボドパ	レボドパの作用を減弱させるおそれがある。	本剤に含まれるピリドキシリン塩酸塩は、レボドパの脱炭酸酵素の補酵素であり、併用によりレボドパの末梢での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減弱させると考えられる。

8. 副作用

(1)副作用の概要

2. 副作用

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

2. 副作用
(1) 重大な副作用（頻度不明）
<p>ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、発赤、そう痒感、血圧低下、胸内苦悶、呼吸困難等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

(3)その他の副作用

2. 副作用	
(2) その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感
消化器	悪心・嘔吐
その他 ^{注2)}	熱感、悪寒、発熱、肛門部・その他にそう痒感、ピリピリ感
注1) 投与を中止すること。	
注2) これらの症状の防止には、溶解液の液量を増やし、注射速度を緩徐にすること（点滴静注が最も良い）。	

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再評価時の集計結果は以下の表のとおりである。

ビタメジン静注用副作用集計結果（総症例数 1,172 例）

副作用の種類		発現例数	発現率(%)
胃腸障害	悪心	12	1.0
	嘔吐	5	0.4
	食思不振	5	0.4
	胃腹部痛	3	0.3
	下痢	1	0.1
過敏症状	そう痒感	43	3.7
	発疹	2	0.2
	蕁麻疹	1	0.1
	ショック状態	1	0.1
その他の	ピリピリ感	55	4.7
	異和感	17	1.5
	シビレ感	23	2.0
	熱感	13	1.1
	頭痛	2	0.2
	不快感	4	0.3
	心悸亢進	3	0.3
	全身倦怠感	3	0.3
	発熱	1	0.1
	尿意	1	0.1
	蟻走感	3	0.3
	皮膚の落屑	1	0.1
	計	199	16.98

(再評価集計より)

(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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、発赤、そう痒感、血圧低下、胸内苦悶、呼吸困難等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

11.小児等への投与

該当資料なし

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

3. 適用上の注意

- (1) 投与速度：静脈内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射速度はできるだけ遅くすること。
- (2) 調製後：溶解後はすみやかに使用すること。
- (3) 投与時：ビタミンの光分解を防ぐため、遮光に留意すること。

解説：(3) 点滴静注時に遮光をしないことによって、ビタミン B₁₂の含量が低下し、期待した効果が十分得られない場合が考えられる。

15.その他の注意

該当しない

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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) リン酸チアミンジスルフィド¹⁰⁾

カエル、モルモットの摘出心臓に対し振巾縮小を示し、血圧についてはウサギに 10mg/kg で一過性の降圧を示すが、100mg/kg ではいくぶん昇圧作用が見られ、腸管に対する作用は緊張、自発運動の減少は B₁-HCl に比し弱かった。

2) ピリドキシン塩酸塩

該当資料なし

3) シアノコバラミン²⁹⁾

シアノコバラミンの一般薬理作用（鎮痛作用、抗痙攣作用、自発運動量に及ぼす影響、条件回避反応に及ぼす影響、摘出腸管・呼吸・血圧・心臓・後肢血管に対する作用）は、著明な作用を認めない。

(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

<参考> LD₅₀ 値*

マウス（雄・雌）筋肉内投与：>40mL/kg*（ビタメジン筋注用 20 バイアル/kg に相当）

ラット（雄・雌）筋肉内投与：>20mL/kg*（ビタメジン筋注用 10 バイアル/kg に相当）

（註）*：ビタメジン筋注用（販売中止品）1 バイアル（リン酸チアミンジスルフィド：26.78mg、ピリドキシン塩酸塩：25mg、ヒドロキシコバラミン塩酸塩：257.5μg）、を添付溶解液 2mL に溶解して使用。

（社内資料）

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

3. 適用上の注意

(1) 投与速度：静脈内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射速度はできるだけ遅くすること。

(2) 調製後：溶解後はすみやかに使用すること。

(3) 投与时：ビタミンの光分解を防ぐため、遮光に留意すること。

(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

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ビタメジン静注用 50 バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同 効 薬：ネオラミン・スリービー液（静注用）

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：1965年12月24日

承認番号：14000AZZ06587

11.薬価基準収載年月日

1967年7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

1967年4月25日

「効能・効果」「用法及び用量」の変更（承認事項一部変更）

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：1985年7月30日

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

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
ビタメジン静注用	107247102	3179506F1023	643180017

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 増川健二ほか：ビタミン 1965;32(1):56-62
- 2) 後藤由夫ほか：臨床と研究 1978;55(12):3963-3976
- 3) 橋詰直孝ほか：臨床と研究 1980;57(8):2736-2750
- 4) 長谷川和雄ほか：日本薬理学雑誌 1973;69(3):483-497
- 5) 長谷川和雄ほか：日本薬理学雑誌 1978;74(6):721-734
- 6) 岩田宜芳ほか：日本薬理学雑誌 1979;75(1):9-21
- 7) 祖父江逸郎ほか：最新医学 1959;14(11):2954-2973
- 8) 阿部達夫ほか：総合臨床 1969;18(11):2609-2613
- 9) 宮沢 滋ほか：ビタミン 1965;32(1):8-14
- 10) 水上明彦ほか：ビタミン 1965;32(1):15-20
- 11) 能勢尚志ほか：ビタミン 1965;32(1):63-69
- 12) 荒木正哉：治療薬報 1966;No.664:1-7
- 13) 日本ビタミン学会：ビタミンの事典 朝倉書店 1996:201-227
- 14) 日本ビタミン学会：ビタミンの事典 朝倉書店 1996:324-353
- 15) 中沢恒幸ほか：診療と新薬 1966;3(3):333-337
- 16) Chalmers JNM and Shinton NK : Lancet 1965;2(7426):1305-1308
- 17) Lederle FA : JAMA 1991;265(1):94-95
- 18) Sullivan LW : Semin Hematol 1970;7(1):6-22
- 19) Styslinger L and Kinksey A : Am J Clin Nutr 1985;41(1):21-31
- 20) Briggs GG, et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation Eighth Edition 2008:1969-1972, Lippincott Williams and Wilkins/Wolters Kluwer
- 21) 日本ビタミン学会編：ビタミン学II 1980:142-151
- 22) Merrill AH Jr and Henderson JM : Ann NY Acad Sci 1990;585:110-117
- 23) Anon : Drug Ther Bull 1984;22(11):43-44
- 24) 奥田邦雄ほか：ビタミン 1969;40(4):224-231
- 25) Ross EA, et al. : Kidney Int 1989;36(4):702-706
- 26) Kopple JD, et al. : Kidney Int 1981;19(5):694-704
- 27) Baker SJ, et al. : Br Med J 1962;1(5293):1658-1661
- 28) Temperley IJ, et al. : J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968;75(5):511-516
- 29) 亀山 勉ほか：応用薬理 1969;3(4):305-314

2. その他の参考文献

- 第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店
日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当しない

<参考>

シアノコバラミン：FDA の Pregnancy Category : C

（低レベルのシアノコバラミンが先天性の奇形と関連するとの証拠はない 27,28）。

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

ビタミン静注用の配合変化試験（資料1～4）

【資料1：ビタミン静注用の配合変化試験】

・ p35～p45（データは、2004年6月時点のものである）

【資料2：リン酸チアミンジスルフィドの含量低下に関する補足資料】

・ p46～p49（データは、2005年8月時点のものである）

【資料3：シアノコバラミンの光分解に関する補足資料】

・ p50～p51（データは、2007年2月時点のものである）

【資料4：ビタミンC製剤との配合変化試験】

・ p52

（注意）本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

また、相手方配合薬剤の各添付文書に配合変化に関連した記載がある場合には併せて留意すること。

【資料 1： ビタミン静注用の配合変化試験】

ア アクチット注

EL-3 号

ヴィーン F 注

ヴィーン D 注

大塚糖液 5%

カ 強カネオミノファーゲンシー

グリセオール注

サ 生理食塩液

ソリタックス-H「シミズ」

ソリタ-T1 号「シミズ」

ソリタ-T2 号「シミズ」

ソリタ-T3 号「シミズ」

ソリタ-T4 号「シミズ」

ソルデム 3A

ハ ハイカリック RF

ハイカリック液-1 号

ハイカリック液-2 号

ハイカリック液-3 号

ピーエヌツイン-1 号

ピーエヌツイン-2 号

ピーエヌツイン-3 号

ビタシミン注射液 100mg「タケダ」

フィジオ 35

フィジオゾール・3 号

フルカリック 1 号

フルカリック 2 号

フルカリック 3 号

ポタコール R

ラ ラクテック G 注

ラクテック注

ラクテック D 注

No	配合薬剤名	会社名	Lot	配合量 (mL)
1	生理食塩液	大塚製薬	2A85P	100
2	大塚糖液 5%	大塚製薬	2C93P	100
3	ソリタ-T1号「シミズ」	清水-武田	10301	500
4	ソリタ-T2号「シミズ」	清水-武田	10031	500
5	ソリタ-T3号「シミズ」	清水-武田	A9015	500
6	EL-3号	味の素ファルマ	2B142A	500
7	アクチット注	日研	47923	500
8	フィジオゾール・3号	大塚製薬	A1G95	500
9	フィジオ 35	大塚製薬	AVF28	500
10	ソリタックス-H「シミズ」	清水-武田	10143	500
11	ラクテック注	大塚製薬	K2B75	500
12	ラクテック D注	大塚製薬	K2B90	500
13	ラクテック G注	大塚製薬	K2A89	500
14	ポタコール R	大塚製薬	K2A95	500
15	ヴィーン F注	日研	45323	500
16	ヴィーン D注	日研	16123	500
17	ピーエヌツイン-1号	味の素ファルマ	2B180A	1000
18	ピーエヌツイン-2号	味の素ファルマ	2C214A	1100
19	ピーエヌツイン-3号	味の素ファルマ	2C083A	1200
20	ハイカリック液-1号	テルモ	011218LA	700
21	ハイカリック液-2号	テルモ	020212LA	700
22	ハイカリック液-3号	テルモ	011205LA	700
23	ビタシミン注射液 100mg「タケダ」	武田	S731	1
24	強カネオミノファーゲンシー	ミノファーゲン	2251	20
25	ソリタ-T4号「シミズ」	清水-味の素ファルマ	30051	500
26	フルカリック 1号	テルモ-田辺	031028NH	903
27	フルカリック 2号	テルモ-田辺	031128NF	1003
28	フルカリック 3号	テルモ-田辺	030929NF	1103
29	ハイカリック RF	テルモ	030917MA	500
30	グリセオール注	大塚製薬-中外	3G94S	200
31	ソルデム 3A	テルモ	031027HA	500

1. 配合試験の方法

No.1～24：ビタメジン静注用 1 バイアルを、生理食塩水 20mL に溶解し、各配合薬剤 1 ボトル（アンプル）に加え、 $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ に保たれた実験室内に散光下で保存し、配合直後、配合後 1、6、24 時間の時点で外観の観察、pH 及び含量の測定を行った。なお、含量の低下が認められた配合については、ステリバッグ（三田理化工業）で遮光した条件でも実施した。試験を実施した項目は下表のとおりである。

試験項目		保存条件	
		散光	遮光
外観		全配合	全配合
pH		全配合	全配合
含量	リン酸チアミンジスルフィド ピリドキシリン塩酸塩	全配合	No.1、2、17～24
	シアノコバラミン	全配合	全配合

No.25～31：ビタメジン静注用 1 バイアルを、生理食塩水 20mL に溶解し、各配合薬剤 1 ボトル（アンプル）に加え、 $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ に保たれた実験室内に散光下及び遮光下で保存し、配合直後、配合後 1、6、24 時間の時点で外観の観察、pH 及び含量の測定を行った。なお、遮光にはステリバッグ（三田理化工業）を用いた。

2. 外観及び pH の試験方法

外観は目視により色調の変化、沈澱、濁り等を観察した。pH は pH メーター（堀場製作所）で測定した。

3. 含量の測定方法

	No.1～24	No.25～31
リン酸チアミンジスルフィド ピリドキシリン塩酸塩	配合剤 10 μL を直接 HPLC に注入した。なお、生理食塩水、ブドウ糖、ビタシミン及び強力ネオミノファーゲンシーとの配合剤については測定時、日局・注射用水で希釈して注入した	配合剤 10 μL を直接 HPLC に注入した。なお、グリセオールとの配合剤については測定時、精製水で 2.5 倍希釈して注入した
シアノコバラミン	配合剤 20 μL を直接 HPLC に注入した。なお、ビタシミン、強力ネオミノファーゲンシーとの配合剤については測定時、日局・注射用水で希釈して注入した	配合剤 20 μL を直接 HPLC に注入した。なお、グリセオールとの配合剤については測定時、精製水で 2.5 倍希釈して注入した

4. 試験結果

試験結果を下記のビタメジン静注用配合変化試験成績表に示した。なお、リン酸チアミンジスルフィドは B₁ 誘導体であるが、以下の表中ではリン酸チアミンジスルフィド (B₁) と表記した。なお、本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

配合薬剤名（会社名）	配合量（mL）	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
生理食塩液 （大塚製薬）	100	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.7	4.7	4.7	4.7
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.2	99.8	98.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.1	98.7	98.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.6	89.0	59.0
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.7	4.7	4.7	4.7
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.2	100.6	98.6
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	98.8	99.6	98.2
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.9	98.4	90.6
大塚精液 5% （大塚製薬）	100	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.7	4.7	4.7	4.7
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	101.8	99.2	97.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.1	99.0	98.1
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.6	85.9	61.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.6	4.6	4.6	4.6
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.4	100.9	97.8
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.2	100.7	98.5
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.4	96.3	90.7
ソリタ-T1号 「シミズ」 （清水-武田）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	101.3	100.3	99.1
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.2	100.1	98.2
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.1	86.5	47.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.8	96.8	85.2
ソリタ-T2号 「シミズ」 （清水-武田）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	102.7	102.4	100.8
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.7	102.3	99.7
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.5	87.0	47.9
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.1	96.1	83.3

—：未測定

配合薬剤名（会社名）	配合量（mL）	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
ソリタ-T3号 「シミズ」 (清水-武田)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	5.0	5.0	4.9
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	102.4	102.0	100.4
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.4	101.8	99.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.4	88.1	48.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.8	96.4	82.7
EL-3号 (味の素ファルマ)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.4	5.4	5.4	5.4
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	101.2	100.3	99.6
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.3	100.3	100.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.7	84.5	50.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.4	5.4	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	101.2	98.6	85.6
アクチット注 (日研)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.3	99.8	99.2
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.6	99.6	99.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.5	80.1	49.6
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.4	96.9	85.4
フィジオゾール・ 3号 (大塚製薬)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.8	99.6	99.4
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.9	99.2	98.4
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.2	91.0	47.2
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.7	4.7	4.7	4.7
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.7	97.5	81.7

—：未測定

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
フィジオ 35 (大塚製薬)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.9	100.1	99.4
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.1	100.0	99.1
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.4	91.5	46.8
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	4.9	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.7	97.6	81.2
ソリタックス-H 「シミズ」 (清水-武田)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.8	5.8	5.8	5.8
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	101.1	101.5	99.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.3	100.8	99.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.9	82.3	49.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.8	5.8	5.8	5.8
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.3	98.4	89.3
ラクテック注 (大塚製薬)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.5	5.5	5.5	5.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.7	99.9	99.4
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.9	99.5	97.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.5	88.7	55.9
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.4	5.4	5.5	5.4
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.6	96.9	85.1
ラクテック D 注 (大塚製薬)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.9	4.9	4.9
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.7	99.8	99.5
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.6	99.2	99.4
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.3	78.8	42.6
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.9	4.9	4.9
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.9	97.4	80.8

— : 未測定

配合薬剤名（会社名）	配合量（mL）	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
ラクテック G 注 （大塚製薬）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.4	5.4	5.4	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.6	99.9	99.2
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.6	99.8	100.4
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.5	82.1	53.0
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.4	5.4	5.4	5.4
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.4	98.2	84.6
ポタコール R （大塚製薬）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.9	4.9	4.9
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.6	99.7	99.2
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.7	99.4	98.7
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.0	91.2	47.3
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.9	4.9	4.9
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.0	98.4	81.1
ヴィーン F 注 （日研）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.0	6.0	6.0	6.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.0	100.1	99.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.1	99.6	97.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.3	90.2	70.3
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.0	6.0	6.0	6.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.8	98.5	89.2
ヴィーン D 注 （日研）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	101.2	100.3	99.6
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.2	100.3	100.2
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.7	83.8	47.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.5	98.2	82.1

—：未測定

配合薬剤名（会社名）	配合量（mL）	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
ピーエヌツイン-1号 （味の素ファルマ）	1000	室温・散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	52.6	2.8	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.0	99.6	99.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	94.8	80.8	38.5
		室温・遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	46.5	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.0	102.6	102.7
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.9	94.4	76.7
ピーエヌツイン-2号 （味の素ファルマ）	1100	室温・散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.1	5.1	5.1	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	39.2	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.5	99.9	99.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.0	83.3	43.2
		室温・遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.1	5.1	5.1	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	32.8	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	86.7	87.4	86.6
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	96.9	92.1	76.0
ピーエヌツイン-3号 （味の素ファルマ）	1200	室温・散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.2	5.2	5.2	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	32.1	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	98.9	100.9	101.0
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.1	81.1	42.4
		室温・遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.1	5.1	5.1	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	24.1	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.1	97.2	99.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.9	94.4	76.7
ハイカリック液-1号 （テルモ）	700	室温・散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.4	99.4	98.9
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.4	99.4	98.5
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	96.7	80.3	38.4
		室温・遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.3	96.7	81.8

—：未測定

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
ハイカリック液-2号 (テルモ)	700	室温・散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.4	99.4	98.9
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.6	99.3	98.7
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	96.7	80.8	41.6
		室温・遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.4	4.4	4.4	4.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.5	97.0	80.3
ハイカリック液-3号 (テルモ)	700	室温・散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.0	4.0	4.1	4.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	98.7	98.8	98.6
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.4	99.0	98.6
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	95.9	80.3	39.2
		室温・遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.0	4.0	4.0	4.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	—	—	—	—
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	—	—	—	—
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.1	96.7	76.7
ビタシミン注射液 100mg「タケダ」 (武田)	1	室温・散光	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.9	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	101.4	102.6	102.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.3	100.9	99.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.5	83.1	37.3
		室温・遮光	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.9	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	102.4	103.1	101.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.5	100.8	99.2
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.4	99.5	93.9
強力ネオミノファ ーゲンシー (ミノファーゲン)	20	室温・散光	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.2	5.2	5.2
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	33.8	4.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.7	100.2	100.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	91.6	78.7	71.5
		室温・遮光	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.1	5.2	5.2
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	32.7	5.1	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	97.4	102.3	102.5
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	91.9	86.5	83.4

— : 未測定

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
ソリタ-T4号 「シミズ」 (清水一味の素)	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.2	5.1	5.1	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.0	98.8	98.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.6	102.1	100.7
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.3	60.9	37.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0	5.0
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.9	101.7	101.6
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.3	100.6	99.5
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.4	90.8	77.5
フルカリック1号 (テルモー田辺)	903	室温・ 散光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.1	5.1	5.1	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	26.5	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	102.7	101.7	99.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	96.8	55.3	22.5
		室温・ 遮光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.1	5.1	5.1	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	27.6	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.7	101.6	101.1
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.7	90.1	72.0
フルカリック2号 (テルモー田辺)	1003	室温・ 散光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	19.5	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.5	100.2	98.2
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.1	61.1	25.3
		室温・ 遮光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.3	5.3	5.3	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	19.5	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.5	101.3	103.1
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.1	90.2	73.2
フルカリック3号 (テルモー田辺)	1103	室温・ 散光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.5	5.5	5.4	5.4
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	14.1	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.6	100.1	98.2
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.1	65.4	30.0
		室温・ 遮光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.5	5.5	5.5	5.4
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	14.3	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.4	100.4	99.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.5	91.3	75.8

配合薬剤名（会社名）	配合量（mL）	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
ハイカリック RF （テルモ）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.6	4.5	4.5	4.6
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.6	98.9	100.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.9	99.2	101.6
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.7	67.5	34.5
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.5	99.1	99.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.0	99.8	100.8
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.3	89.8	74.2
グリセオール注 （大塚製薬－中外）	200	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	99.9	99.7	100.1
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.3	100.0	100.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.0	69.7	40.4
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.4	100.7	100.5
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	100.6	100.9	101.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	100.2	89.3	74.7
ソルデム 3A （テルモ）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.1	5.1	5.1	5.2
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	97.9	100.6	100.7
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	98.0	100.5	100.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	96.4	70.7	47.1
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.2	5.2	5.2	5.3
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	100.9	100.5	100.1
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.0	100.6	100.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	99.3	89.9	74.9

本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

【資料 2：リン酸チアミンジスルフィドの含量低下に関する補足資料】

【はじめに】

資料 1：「ビタメジン静注用の配合変化試験」にて、ビタメジン静注用と各種高カロリー輸液用製剤及び強力ネオミノファーゲンシーとの配合変化試験の結果、リン酸チアミンジスルフィド（B₁ 誘導体）の含量低下が認められた。追加試験としてアミノフリードとの配合変化試験を実施し、その結果及び資料 1 から上記薬剤に関する結果を抜粋して、以下にまとめた（試験 1）。

次に、試験 1 におけるリン酸チアミンジスルフィドの含量低下の要因がリン酸チアミンジスルフィドのチアミン-リン酸への変換であると推察されたことから、チアミン-リン酸を測定対象とし、試験 2 を実施した。

なお、本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

1. 試験 1

(1)測定対象

リン酸チアミンジスルフィド、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン

(2)試験薬剤及び配合薬剤

試験薬剤：ビタメジン静注用

配合薬剤：下表の通り（アミノフリード以外は【資料 1】の再掲）

No.	配合薬剤名	会社名	Lot	配合量 (mL)
1	アミノフリード	大塚製薬	M4K78	500
2	強力ネオミノファーゲンシー	ミノファーゲン	2251	20
3	ピーエヌツイン-3 号	味の素ファルマ	2C083A	1200
4	フルカリック 3 号	テルモ-田辺製薬	030929NF	1103

(3)配合試験の方法

No.1、4：ビタメジン静注用 1 バイアルを、生理食塩水 20mL に溶解し、各配合薬剤 1 ボトル（アンプル）に加え、25±3℃に保たれた実験室内に散光下及び遮光下で保存し、配合直後、配合後 1、6、24 時間の時点で外観の観察、pH 及び含量の測定を行った。なお、遮光にはステリバッグ（三田理化学工業）を用いた。

No.2、3：ビタメジン静注用 1 バイアルを、生理食塩水 20mL に溶解し、各配合薬剤 1 ボトル（アンプル）に加え、25±3℃に保たれた実験室内に散光下保存し、配合直後、配合後 1、6、24 時間の時点で外観の観察、pH 及び含量の測定を行った。なお、含量の低下が認められた配合についてはステリバッグ（三田理化学工業）で遮光した条件でも実施した。試験を実施した項目は以下のとおりである。

(4)外観及び pH の試験方法

外観は目視により色調の変化、沈殿、濁り等を観察した。pH は pH メーター（堀場製作所）で測定した。

(5)含量の測定法

	No.1~3	No.4
リン酸チアミンジスルフィド ピリドキシン塩酸塩	配合剤 10 μ L を直接 HPLC に注入した。なお、ビタミン、強力ネオミノファーゲンシーとの配合剤については測定時、日局・注射用水で希釈した。	配合剤 10 μ L を直接 HPLC に注入した。なお、グリセオールとの配合剤については測定時、精製水で 2.5 倍希釈して注入した。
シアノコバラミン	配合剤 20 μ L を直接 HPLC に注入した。なお、ビタミン、強力ネオミノファーゲンシーとの配合剤については測定時、日局・注射用水で希釈した。	配合剤 20 μ L を直接 HPLC に注入した。なお、グリセオールとの配合剤については測定時、精製水で 2.5 倍希釈した。

(6)試験結果

試験結果を下表に示した。

配合薬剤名（会社名）	配合量（mL）	保存条件	試験項目	配合直後	1hr	6hr	24hr
アミノフリード （大塚製薬）	500	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.6	6.6	6.6	6.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	0.0	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	98.2	97.6	98.3
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	95.5	76.2	42.0
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.6	6.6	6.6	6.5
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	0.0	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	98.1	97.8	95.7
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	96.8	80.5	45.6
強カネオミノファ ーゲンシー （ミノファーゲン）	20	室温・ 散光	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.2	5.2	5.2
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	33.8	4.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.7	100.2	100.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	91.6	78.7	71.5
		室温・ 遮光	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.1	5.2	5.2
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	32.7	5.1	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	97.4	102.3	102.5
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	91.9	86.5	83.4
ピーエヌツイン- 3号 （味の素ファルマ）	1200	室温・ 散光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.2	5.2	5.2	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	32.1	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	98.9	100.9	101.0
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.1	81.1	42.4
		室温・ 遮光	外観	ごく薄い紅色の 澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.1	5.1	5.1	5.1
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	24.1	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.1	97.2	99.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.9	94.4	76.7
フルカリック 3号 （テルモー田辺）	1103	室温・ 散光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.5	5.5	5.4	5.4
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	14.1	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	99.6	100.1	98.2
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	98.1	65.4	30.0
		室温・ 遮光	外観	黄色澄明な液体	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	5.5	5.5	5.5	5.4
			リン酸チアミンジスルフィド(B ₁) (%)	100.0	14.3	0.0	0.0
			ピリドキシン塩酸塩(B ₆) (%)	100.0	101.4	100.4	99.9
			シアノコバラミン(B ₁₂) (%)	100.0	97.5	91.3	75.8

本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

2. 試験 2

リン酸チアミンジスルフィドは配合薬剤に含まれる添加物（亜硫酸塩等）により急速に分解され、主にチアミン-リン酸を生成することが確認されているが、チアミン-リン酸は生体内物質であり、容易に補酵素型のチアミン-リン酸に変換される。そこで、試験 1 の配合変化試験において、リン酸チアミンジスルフィドの含量低下が認められた配合薬剤につき、チアミン-リン酸を測定対象とし、再度試験を実施した。

(1)測定対象

チアミン-リン酸

(2)試験薬剤及び配合薬剤

試験薬剤：ビタメジン静注用

配合薬剤：下表のとおり

No.	配合薬剤名	会社名	Lot	配合量 (mL)*
1	アミノフリード	大塚製薬	M4K78	50
2	強力ネオミノファーゲンシー	ミノファーゲン	01834	2
3	ピーエヌツイン 3 号	味の素ファルマ	4B131A	120
4	フルカリック 3 号	テルモ・田辺製薬	040824NH	110.3

*：各薬剤とも用量の 1/10 量

(3)配合試験の方法

ビタメジン静注用 1 バイアルを生理食塩水 20mL に溶解し、その 2mL を各配合薬剤（上記用量）に加え、25 ± 3°C に保たれた実験室内に散光下保存し、配合後 24 時間の時点でチアミン-リン酸の含量を測定した。

(4)含量の測定方法（検体の前処理方法）

No.1（アミノフリード）

含量測定の標準として塩酸チアミン 10mg 相当量の Thiamine monophosphate chloride dehydrate を生理食塩水 2mL に溶解しアミノフリード 50mL を加えた標準液を作製した。標準液及び配合剤の各 2mL を精製水で 10 倍希釈し、その 1mL に 1%塩化第二水銀 0.1mL 及び 1M 水酸化ナトリウム 0.1mL を添加し、室温 10 分間放置後 HPLC に 10 μ L 注入した。

No.2~4

含量測定の標準として塩酸チアミン 100mg 相当量の Thiamine monophosphate chloride dehydrate を生理食塩水 20mL に溶解し、配合薬剤（用量は前述の通り）を加えた標準液を作製した。標準液及び配合剤の各 1mL を精製水で希釈（強力ネオミノファーゲンシーは 250 倍、他は 50 倍）し、その 1mL に 1%塩化第二水銀 0.1mL 及び 1M 水酸化ナトリウム 0.1mL を添加し、室温 10 分間放置後 HPLC に 10 μ L 注入した。

(5)試験結果

試験結果を下表に示した。チアミンーリン酸含量は、リン酸チアミンジスルフィドがすべてチアミンーリン酸に変換した場合を 100 とした残存率 (%) で表した。

配合 24 時間後のチアミンーリン酸残存率 (%)

No.	配合薬剤名	チアミンーリン酸 残存率 (%)
1	アミノフリード	95.0
2	強力ネオミノファーゲンシー	83.0
3	ビーエヌツイン 3 号	98.9
4	フルカリック 3 号	101.4

【まとめ】

リン酸チアミンジスルフィドは分解され生体内物質であるチアミンーリン酸が生成される。チアミンーリン酸は生体内において酵素（チアミンピロホスホキナーゼ）によりチアミン二リン酸に変換され利用される。

(参考)

ビタミン B1 の生理作用は、エネルギー生成系における α -ケト酸の脱炭酸反応と脂肪酸および核酸合成系でのトランスケトラーゼ反応での補酵素作用にあるが、生体内では遊離の thiamine、リン酸化された thiamine monophosphate (TMP)、thiamine diphosphate (TDP ; thiamine pyrophosphate)、thiamine triphosphate (TTP) の 4 型で存在する。小腸で吸収された食餌性のビタミン B1 は肝臓で TDP となり、生理活性をもつようになる。

[Pharma Media 2001;19(10):133-137]

【資料 3：シアノコバラミンの光分解に関する補足資料】

1. はじめに

資料 1：「ビタメジン静注用の配合変化試験」にて、ビタメジン静注用と各種輸液用製剤との配合変化試験の結果、散光下においてシアノコバラミンの含量低下が認められたことから、シアノコバラミンの光分解による経時変化を確認する目的で、試験を実施した。

本試験では、添加物に亜硫酸塩を有する配合薬剤は、遮光の有無に関わらずリン酸チアミンジスルフィド、シアノコバラミンの低下が認められるため、対象薬剤より除外した。

なお、本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

2. 測定対象

シアノコバラミン

3. 試験薬剤及び配合薬剤

試験薬剤：ビタメジン静注用

配合薬剤：下表のとおり

No.	配合薬剤名	会社名	Lot	配合量 (mL)
1	生理食塩液(大塚生食注 TN)	大塚製薬	6I89P	100
2	大塚糖液 5%	大塚製薬	6F96P	100
3	ソリタ-T3 号 [※]	味の素ファルマ	A60234	500
4	フィジオ 35	大塚製薬	06N81B	500
5	リンゲル液 [※]	大塚製薬	K6G72	500
6	ラクテック注	大塚製薬	6A81N	500
7	ポタコール R	大塚製薬	K6j94	500
8	ヴィーン F 注	興和創薬	1516X	500

4. 配合試験の方法

ビタメジン静注用 1 バイアルを、生理食塩水 20mL に溶解し、各配合薬剤 1 バックに加え、 $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$ に保たれた実験室内に散光下で保存し、配合直後、6、12 時間の時点で外観の観察、pH 及び含量の測定を行った。

5. 外観及び pH の試験方法

外観は目視により色調の変化、沈澱、濁り等を観察した。pH は pH メーター（堀場製作所）で測定した。

6. シアノコバラミン含量の測定方法

配合剤 20 μL を直接 HPLC に注入した。

7. 試験結果

下表に示した。

配合薬剤名 (会社名)	配合量 (mL)	保存条件	試験項目	配合直後	6hr	12hr
大塚生食注 (大塚製薬)	100mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	4.6	4.7	4.7
			含量(%)	100.0	90.1	76.1
大塚精液 5% (大塚製薬)	100mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	4.6	4.6	4.6
			含量(%)	100.0	89.0	77.8
ソリタ T3 号 (味の素ファルマ)	500mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0
			含量(%)	100.0	86.7	73.6
フィジオ 35 (大塚製薬)	500mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	5.0	5.0	5.0
			含量(%)	100.0	87.2	74.8
リングル液 (大塚製薬)	500mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	4.7	4.7	4.7
			含量(%)	100.0	86.0	73.0
ラクテック注 (大塚製薬)	500mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	5.4	5.4	5.4
			含量(%)	100.0	89.1	78.0
ポタコール R (大塚製薬)	500mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	4.9	4.9	4.9
			含量(%)	100.0	86.4	74.2
ヴィーン F 注 (興和創薬)	500mL	室温・散光	外観	ごく薄い紅色澄明な液体	変化なし	変化なし
			pH	6.0	6.0	6.0
			含量(%)	100.0	91.0	83.8

本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

【資料 4 : ビタミン C 製剤との配合変化試験】

1. 試験方法

ビタメジン静注用 1 バイアルを 5%ブドウ糖液 250mL に溶解し、さらにビタミン C 製剤をアスコルビン酸として 500mg 添加し、配合剤中のシアノコバラミンの残存率を測定した。

試験は常温において室内光及び遮光の 2 条件で実施した。対照としてビタミン C 製剤を添加しない場合についても試験した。

なお、本項における医薬品名、販売会社名は試験実施当時のものである。

2. 配合剤

①ビタミン C 添加		
ビタメジン静注用	三共	1 バイアル
テルモ糖注 5%	テルモ	250 mL
②ビタミン C 無添加		
ビタメジン静注用	三共	1 バイアル
テルモ糖注 5%	テルモ	250 mL

3. 試験結果

シアノコバラミン残存率を配合直後を 100 として百分率で示した。 (単位 ; %)

	①ビタミン C 添加		②ビタミン C 無添加	
	遮光	室内光	遮光	室内光
配合直後	100.0		100.0	
1hr 後	101.2	95.1	100.9	94.3
3hr 後	98.9	85.0	98.3	92.4
6hr 後	98.2	43.7	99.1	83.6

ビタメジン静注用をブドウ糖液と配合した場合、配合剤中のシアノコバラミン含量は室内光下では配合後 6 時間で約 16%低下した。含量の低下はビタミン C 製剤の添加で促進され配合後 6 時間で 50%以上低下した。しかし、遮光下ではビタミン C 製剤添加有無にかかわらず含量の低下は認められなかった。