

## 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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

末梢性神経障害治療剤

日本薬局方 メコバラミン錠

**メチコバル<sup>®</sup>錠 250 $\mu$ g****メチコバル<sup>®</sup>錠 500 $\mu$ g**

メコバラミン製剤

**メチコバル<sup>®</sup>細粒 0.1%**Methycobal<sup>®</sup> tabletsMethycobal<sup>®</sup> fine granules

剤形	糖衣錠・細粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	錠 250 $\mu$ g : 1錠中メコバラミン 250 $\mu$ g含有 錠 500 $\mu$ g : 1錠中メコバラミン 500 $\mu$ g含有 細粒 0.1% : 1g中メコバラミン 1,000 $\mu$ g(1mg)含有
一般名	和名: メコバラミン 洋名: Mecobalamin
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	錠 250 $\mu$ g 製造販売承認年月日: 1979年9月8日 薬価基準収載年月日: 1984年6月2日 販売開始年月日: 1984年6月2日 錠 500 $\mu$ g 製造販売承認年月日: 1979年9月8日 薬価基準収載年月日: 1981年9月1日 販売開始年月日: 1981年9月1日 細粒 0.1% 製造販売承認年月日: 2007年1月19日 薬価基準収載年月日: 2007年6月15日 販売開始年月日: 1984年7月2日
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2024年4月改訂(第1版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
  - (1) 承認条件…………… 2
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
  - (1) 剤形の区別…………… 7
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
  - (3) 識別コード…………… 7
  - (4) 製剤の物性…………… 7
  - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 8
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8

- (2) 電解質等の濃度…………… 8
- (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 10
  - (2) 包装…………… 10
  - (3) 予備容量…………… 11
  - (4) 容器の材質…………… 11
11. 別途提供される資材類…………… 11
12. その他…………… 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 12
3. 用法及び用量…………… 12
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 12
5. 臨床成績…………… 12
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
  - (2) 臨床薬理試験…………… 12
  - (3) 用量反応探索試験…………… 12
  - (4) 検証的試験…………… 12
    - 1) 有効性検証試験…………… 12
    - 2) 安全性試験…………… 13
  - (5) 患者・病態別試験…………… 13
  - (6) 治療的使用…………… 13
    - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 13
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 13
  - (7) その他…………… 13

## 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…………… 14
2. 薬理作用…………… 14
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 14

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………14
- (3) 作用発現時間・持続時間……………15

## VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………16
  - (1) 治療上有効な血中濃度……………16
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………16
  - (3) 中毒域……………17
  - (4) 食事・併用薬の影響……………17
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………17
  - (1) 解析方法……………17
  - (2) 吸収速度定数……………17
  - (3) 消失速度定数……………17
  - (4) クリアランス……………17
  - (5) 分布容積……………17
  - (6) その他……………17
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………18
  - (1) 解析方法……………18
  - (2) パラメータ変動要因……………18
- 4. 吸収……………18
- 5. 分布……………18
  - (1) 血液－脳関門通過性……………18
  - (2) 血液－胎盤関門通過性……………18
  - (3) 乳汁への移行性……………18
  - (4) 髄液への移行性……………18
  - (5) その他の組織への移行性……………18
  - (6) 血漿蛋白結合率……………18
- 6. 代謝……………19
  - (1) 代謝部位及び代謝経路……………19
  - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………19
  - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………19
  - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………19
- 7. 排泄……………19
- 8. トランスポーターに関する情報……………19
- 9. 透析等による除去率……………19
- 10. 特定の背景を有する患者……………20
- 11. その他……………20

## 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……………21
- 2. 禁忌内容とその理由……………21
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………21
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………21
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………21

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………21
  - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………21
  - (2) 腎機能障害患者……………21
  - (3) 肝機能障害患者……………21
  - (4) 生殖能を有する者……………21
  - (5) 妊婦……………21
  - (6) 授乳婦……………21
  - (7) 小児等……………22
  - (8) 高齢者……………22
- 7. 相互作用……………22
  - (1) 併用禁忌とその理由……………22
  - (2) 併用注意とその理由……………22
- 8. 副作用……………22
  - (1) 重大な副作用と初期症状……………22
  - (2) その他の副作用……………22
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………24
- 10. 過量投与……………24
- 11. 適用上の注意……………24
- 12. その他の注意……………24
  - (1) 臨床使用に基づく情報……………24
  - (2) 非臨床試験に基づく情報……………24

## IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………25
  - (1) 薬効薬理試験……………25
  - (2) 安全性薬理試験……………25
  - (3) その他の薬理試験……………25
- 2. 毒性試験……………25
  - (1) 単回投与毒性試験……………25
  - (2) 反復投与毒性試験……………25
  - (3) 遺伝毒性試験……………25
  - (4) がん原性試験……………25
  - (5) 生殖発生毒性試験……………26
  - (6) 局所刺激性試験……………26
  - (7) その他の特殊毒性……………26

## X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………27
- 2. 有効期間……………27
- 3. 包装状態での貯法……………27
- 4. 取扱い上の注意……………27
- 5. 患者向け資材……………27
- 6. 同一成分・同効薬……………27
- 7. 国際誕生年月日……………27
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………28

- 
9. 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……………28
  10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び  
その内容……………28
  11. 再審査期間……………28
  12. 投薬期間制限に関する情報……………28
  13. 各種コード……………28
  14. 保険給付上の注意……………28

## XI. 文献

1. 引用文献……………29
2. その他の参考文献……………29

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………30
2. 海外における臨床支援情報……………30

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う  
にあたっての参考情報……………31
  - (1) 粉碎……………31
  - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ  
の通過性……………31
2. その他の関連資料……………31

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

Castleが1928年に悪性貧血の外因子・内因子説を発表し、1948年Rickes及びSmithらがその外因子はビタミンB<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>)であることを発見した。従って、悪性貧血は胃液中の内因子欠乏によるB<sub>12</sub>吸収障害によっておこり、随伴して神経障害が引き起こされたことがわかってきた。

B<sub>12</sub>はCo原子を含む分子量が約1,350のビタミンで、かなり複雑な立体構造を持つ。最初に精製されたのはシアノ型B<sub>12</sub> (CN-B<sub>12</sub>)として分離されたが、この型は生体内にきわめて少ないものであり、特に血清や肝臓では少量しか存在せず、尿中排泄が早く、体内貯留性に劣る欠点があった。その後、生体内組織中に比較的多く存在し、安定性に優れるヒドロキソ型B<sub>12</sub> (OH-B<sub>12</sub>)が合成された。しかし、これらのCN-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>はどちらも生体内で活性がないことがわかり、1958年にBarkerらによってDeoxyadenosyl基のついた補酵素型B<sub>12</sub> (DBCC)が、1964年にLindstrandによってCH<sub>3</sub>基のついたメチル型B<sub>12</sub> (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>)が発見され、それぞれが臨床に供されるようになった。これらのB<sub>12</sub>は生体内で補酵素活性があり、DBCCは肝臓や腎臓に多く存在して赤血球中のヘム合成に関与し、またCH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>は血清中に最も多く含まれ、各組織に移行しやすく、核酸・蛋白合成に関与していることが分かっている。

当社では1952年に国内では他社に先がけてCN-B<sub>12</sub>をチョコラB<sub>12</sub>として発売し、その後もOH-B<sub>12</sub>をハイコミン、DBCCをハイコバル、そしてCH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>をメチコバルとして、B<sub>12</sub>の進歩に沿った製品を開発してきた。メチコバルはまず1972年に注射剤として、そして1978年に内服を発売している。CN-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>、DBCCの効能・効果はビタミンB<sub>12</sub>の欠乏・代謝障害による各種疾患（神経疾患を含む）であるが、メチコバルの効能・効果は従来のB<sub>12</sub>剤とは全く異なり、B<sub>12</sub>の欠乏症とは無関係に「末梢性神経障害」という効能・効果を取得した。

なお、「メチコバル細粒」は医療事故防止対策に伴い販売名が変更され「メチコバル細粒0.1%」として2007年1月に製造販売承認され現在に至っている。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は血液・髄液中存在型の補酵素型ビタミンB<sub>12</sub> (メコバラミン)を含有し、他のB<sub>12</sub>製剤に比し神経組織への移行性に優れる。
- (2) 生化学的にはメチル基転移反応によって核酸・蛋白・脂質代謝を促進し、薬理的には障害された神経組織を修復する。
- (3) 臨床的には糖尿病性神経障害、多発神経炎などの末梢性神経障害、特にしびれ、痛み、麻痺に対し、二重盲検比較試験により有用性が確立された薬剤である。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

## I. 概要に関する項目

---

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件  
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メチコバル<sup>®</sup>錠 250  $\mu\text{g}$   
メチコバル<sup>®</sup>錠 500  $\mu\text{g}$   
メチコバル<sup>®</sup>細粒 0.1%

#### (2) 洋名

Methycobal<sup>®</sup> Tablets 250  $\mu\text{g}$   
Methycobal<sup>®</sup> Tablets 500  $\mu\text{g}$   
Methycobal<sup>®</sup> Fine Granules 0.1%

#### (3) 名称の由来

有効成分であるメコバラミンより名づけた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

メコバラミン (JAN)

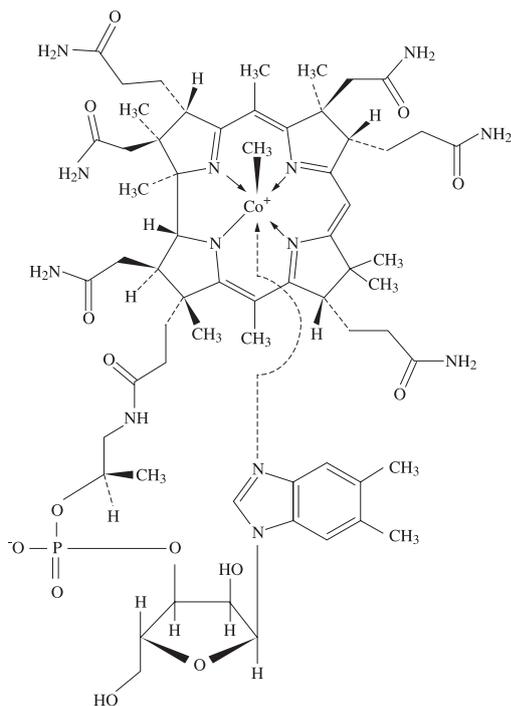
#### (2) 洋名 (命名法)

Mecobalamin (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$

分子量：1344.38

### 5. 化学名（命名法）又は本質

$Co\alpha$ -[ $\alpha$ -(5, 6-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)]- $Co\beta$ -methylcobamide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号： $CH_3-B_{12}$

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は暗赤色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は光によって分解する。

##### (2) 溶解性

本品は水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

溶 媒	試料 1g を溶解するのに必要な溶媒の mL 数
水	80
エタノール (99.5)	180
アセトニトリル	10,000 以上

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 200℃ で黒変し、約 240℃ で分解する。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 2.7 (測定法：紫外可視吸光度測定法)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

###### 1) 吸光度

###### ① 吸収スペクトル

極大波長

###### 1. pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液<sup>注1)</sup> 中

264nm、277nm、286nm、305nm、375nm 及び 461nm

###### 2. pH7.0 のリン酸塩緩衝液<sup>注2)</sup> 中

266nm、280nm、290nm、316nm、342nm、375nm 及び 522nm

注1) pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液

0.2mol/L 塩酸 10.6mL 及び 0.2mol/L 塩化カリウム液 50mL をとり、水を加えて 200mL とし、pH を 2.0 に調整する。

注2) pH7.0 のリン酸塩緩衝液

1/15mol/L リン酸二水素カリウム液 4 容量と 1/15mol/L リン酸水素二ナトリウム液 6 容量の割合で混ぜた後、pH を 7.0 に調整する。

###### ② 比吸光度

$E_{1cm}^{1\%} (523nm) = 68.5$  (pH7.0 リン酸塩緩衝液)

###### 2) pH

メコバラミンの水溶液 (1 → 100) の pH は約 6 である。

### 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

##### (1) 安定性

メコバラミンは吸湿性はあるが、湿度に対して安定である。

また、メコバラミンは熱には安定であるが、光により分解を受ける。

##### (2) 苛酷試験による主な反応生成物

光分解によりヒドロキシコバラミンを生成する。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方メコバラミンの確認試験による。

日本薬局方メコバラミンの定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

メチコバル錠 250  $\mu\text{g}$ 、メチコバル錠 500  $\mu\text{g}$ ：錠剤

メチコバル細粒 0.1%：細粒剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	メチコバル錠 250 $\mu\text{g}$	メチコバル錠 500 $\mu\text{g}$	メチコバル細粒 0.1%	
剤形	糖衣錠	糖衣錠	細粒剤	
識別コード	<b>e</b> 321	<b>e</b> 322		
外形	表			—
	裏			
	側面			
直径 (mm)	6.2	7.3		
質量 (mg)	95	155		
厚さ (mm)	3.4	4.0		
色	白色	白色	桃赤色	

#### (3) 識別コード

メチコバル錠 250  $\mu\text{g}$ ：**e** 321

メチコバル錠 500  $\mu\text{g}$ ：**e** 322

#### (4) 製剤の物性

錠 250  $\mu\text{g}$ 、錠 500  $\mu\text{g}$ ：

1. 硬度

30N 以上

2. 摩損度

本剤 50 錠を摩損度測定器で 4 分間回転した場合、全く摩損が認められなかった。

細粒 0.1%：

1. 粒度分布

本剤につき、日局粒度試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

2. 安息角

36.5°

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メチコバル錠 250 $\mu\text{g}$	メチコバル錠 500 $\mu\text{g}$	メチコバル細粒 0.1%
有効成分	1錠中 メコバラミン 250 $\mu\text{g}$	1錠中 メコバラミン 500 $\mu\text{g}$	1g中 メコバラミン 1,000 $\mu\text{g}$ (1mg)
添加剤	カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、プルラン、ポビドン、マクロゴール 6000	カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、プルラン、ポビドン、マクロゴール 6000	含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、赤色 102 号、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

メチコバル錠 250  $\mu$ g

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/75%RH	赤色PTP+紙箱	36 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
開封後	湿度	25°C/75%RH	赤色PTP	6 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	2 万 lx	赤色PTP	60 時間*		わずかに青みを帯びる、含量低下（規格外）。溶出試験は規格内であった。
		1,000 lx	完全遮光型 ポリエチレン容器	50 日**		いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40°C	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 硬度 溶出試験 含量	硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	ガラス瓶（開放）	3 カ月		わずかに光沢落ち、硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においては規格内であった。
	光	1,000 lx	シャーレ（蓋）	50 日**		わずかに青みを帯びる、含量低下（規格外）。硬度は顕著な変化なし。溶出試験は規格内であった。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー 200W·h/m<sup>2</sup>）照射

※※：白色蛍光灯を 50 日間（総照度 120 万 lx·hr）照射

メチコバル錠 500  $\mu$ g

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	赤色PTP+紙箱	36 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
開封後	湿度	25°C/75%RH	赤色PTP	6 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	2 万 lx	赤色PTP	60 時間*		わずかに青みを帯びる、含量低下（規格外）、溶出率低下（規格外）。
		1,000 lx	完全遮光型 ポリエチレン容器	50 日**		いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40°C	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 硬度 溶出試験 含量	硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	ガラス瓶（開放）	3 カ月		わずかに光沢落ち、硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においては規格内であった。
	光	1,000 lx	シャーレ（蓋）	50 日 (120 万 lx·hr)		わずかに青みを帯びる、硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においては規格内であった。

※：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー 200W·h/m<sup>2</sup>）照射

※※：白色蛍光灯を 50 日間（総照度 120 万 lx·hr）照射

## IV. 製剤に関する項目

メチコバル細粒 0.1%

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	アルミラミネート分包+ 紙箱	36 カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規 格内であった。
苛酷	温度	45℃	アルミラミネート分包	3 カ月	性状 含量	いずれの測定項目においても規 格内であった。
無包装	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	6 カ月	性状 含量	いずれの測定項目においても規 格内であった。
再分包	光	1,000 lx	グラシン分包	7 日*	性状 含量	含量低下（3 時間後に規格外）。 性状は規格内であった。
			グラシン分包+ 白色紙薬袋			含量低下（3 時間後に規格外）。 性状は規格内であった。
			グラシン分包+ 茶色ビニール薬袋			含量低下（7 日間後に規格外）。 性状は規格内であった。

※：白色蛍光灯を 7 日間（総照度 168,000 lx・hr）照射

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

細粒 0.1%：本品は光に対して不安定であるため、遮光の分包包装としてある。したがって配合して用いないこと。

### 9. 溶出性

遮光下、日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

メチコバル錠 250 μg・錠 500 μg

条 件：回転数 50rpm

試験液 水、900mL

結 果：本品の 45 分の溶出率が 80% 以上のとき適合する。

メチコバル細粒 0.1%

条 件：回転数 50rpm

試験液 水、900mL

結 果：本品の 15 分の溶出率が 85% 以上のとき適合する。

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈メチコバル錠 250 μg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、500 錠 (ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ)、1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

## IV. 製剤に関する項目

---

〈メチコバル錠 500  $\mu\text{g}$ 〉

100錠 [10錠 (PTP)  $\times$  10]、210錠 [21錠 (PTP)  $\times$  10]、500錠 (ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ)、1,000錠 [10錠 (PTP)  $\times$  100]、1,050錠 [21錠 (PTP)  $\times$  50]、3,000錠 [10錠 (PTP)  $\times$  300]、3,000錠 [バラ、1,000錠アルミ袋  $\times$  3]

〈メチコバル細粒 0.1%〉

60g [0.5g (分包)  $\times$  3  $\times$  40]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

#### 1) メチコバル錠 250 $\mu\text{g}$

PTP包装品

PTP：赤色ポリプロピレン、アルミ箱  
袋 (1,000錠のみ)：アルミラミネート

バラ包装品

容器：ポリエチレン (完全遮光型)  
キャップ：ポリエチレン (乾燥剤容器付き)  
緩衝材：ポリエチレン

#### 2) メチコバル錠 500 $\mu\text{g}$

PTP包装品

PTP：赤色ポリプロピレン、アルミ箱  
袋 (1,000錠、1,050錠のみ)：アルミラミネート

バラ包装品

ボトル包装品

容器：ポリエチレン (完全遮光型)  
キャップ：ポリエチレン (乾燥剤容器付き)  
緩衝材：ポリエチレン袋包装品

袋包装品

袋：アルミラミネート

#### 3) メチコバル細粒 0.1%

アルミラミネート分包

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

末梢性神経障害

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈錠 250  $\mu\text{g}$ 〉

通常、成人は1日6錠（メコバラミンとして1日1,500  $\mu\text{g}$ ）を3回に分けて経口投与する。  
ただし、年齢及び症状により適宜増減する。

〈錠 500  $\mu\text{g}$ 〉

通常、成人は1日3錠（メコバラミンとして1日1,500  $\mu\text{g}$ ）を3回に分けて経口投与する。  
ただし、年齢及び症状により適宜増減する。

〈細粒 0.1%〉

通常、成人は1日3包（メコバラミンとして1日1,500  $\mu\text{g}$ ）を3回に分けて経口投与する。  
ただし、年齢及び症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.-5. 臨床成績」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### ① 無作為化並行用量反応試験

末梢性神経障害に対して、メコバラミンとして1日1,500  $\mu\text{g}$ 及び1日120  $\mu\text{g}$ （低用量群）を3回に分けて4週間反復経口投与し、二重盲検比較試験を行った。慢性期及び固定期の症例に対して、本剤の改善率は改善以上で1,500  $\mu\text{g}$ が17.6%（6/34）、120  $\mu\text{g}$ が9.7%（3/31）、やや改善以上で1,500  $\mu\text{g}$ が64.7%（22/34）、120  $\mu\text{g}$ が41.9%（13/31）であり、1,500  $\mu\text{g}$ の方が優っていた<sup>1)</sup>。

## V. 治療に関する項目

---

### ②比較試験

末梢性神経障害に対して本剤 1 日 1,500  $\mu\text{g}$ 、コバマミド 1 日 1,500  $\mu\text{g}$  及びプラセボを 4 週間反復経口投与し、二重盲検比較試験を行った。全般改善度は中等度改善以上で、本剤投与群 38.6% (17/44)、コバマミド投与群 22.2% (10/45)、プラセボ投与群 26.7% (12/45) であった。また、軽度改善以上で本剤投与群 77.3% (34/44)、コバマミド投与群 57.8% (26/45)、プラセボ投与群 53.3% (24/45) であり、本剤はコバマミドやプラセボに比べて有意に優れていた<sup>2)</sup>。

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

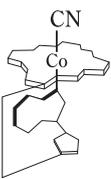
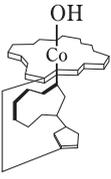
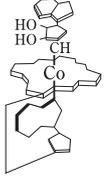
該当しない

### (7) その他

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

成分名	構造	特徴
シアノコバラミン		人工型 生体内で活性がなく、補酵素型 B <sub>12</sub> となって作用する。
ヒドロキソコバラミン		人工型 生体内で活性がなく、補酵素型 B <sub>12</sub> となって作用する。
アデノシルコバラミン (DBCC)		補酵素型 (肝存在型) ヘム合成による貧血改善作用

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 作用部位

物質が神経組織へ移行するためには、脳血管関門を通過する必要がある。本薬は、その脳血管関門を通過して神経細胞内小器官へよく移行する。

##### 作用機序

メコバラミンは、ホモシステインからメチオニン合成するメチオニン合成酵素の補酵素として働き、メチル基転位反応に重要な役割を果たす。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 神経細胞内小器官へよく移行し、核酸・蛋白の合成を促進

シアノコバラミンに比し、神経細胞内小器官への移行がよい (ラット)。脳由来細胞・脊髄神経細胞の実験系で、デオキシウリジンからチミジンへの合成系に関与し、貯蔵型葉酸の利用促進とともに核酸代謝にも関与し、コバマミドに比して核酸・蛋白の合成を促進する (ラット)<sup>3), 4), 5)</sup>。

##### 2. 軸索内輸送、軸索再生の促進

ストレプトゾトシン投与による実験的糖尿病ラットの坐骨神経細胞で、軸索の骨格蛋白の輸送を正常化する。アドリアマイシン、アクリルアミド、ビンクリスチンによる薬物性神経障害 (ラット、ウサギ) 及び軸索変性モデルマウス、自然発症糖尿病ラットの神経障害に対して、神経病理学的、電気生理学的に変性神経の出現を抑制する<sup>6), 7), 8), 9), 10), 11)</sup>。

##### 3. 髄鞘形成 (リン脂質合成) の促進

髄鞘の構成成分であるレシチンの合成を促進し、培養神経組織でコバマミドに比して神経線維の髄鞘形成率を高める (ラット)<sup>12), 13)</sup>。

##### 4. シナプス伝達の遅延、神経伝達物質の減少を回復

挫滅した坐骨神経で、神経線維の興奮性を高めることにより終板電位の誘発を早期に回復する (ラット)。また、コリン欠乏食ラットで低下した脳内アセチルコリン量を正常化する<sup>14), 15)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

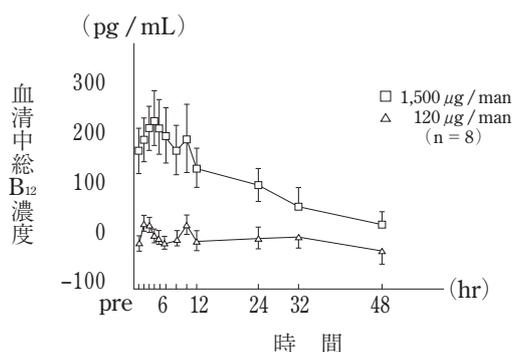
体内各組織へのB<sub>12</sub>移行が最も効率的に行われる血中濃度は、血中B<sub>12</sub>結合蛋白（トランスコバラミンⅡ）を飽和させる4.2ng/mL以上と推定される<sup>16)</sup>。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1. 単回投与

健康成人男子に本剤120 $\mu$ g、1,500 $\mu$ g<sup>注)</sup>を、絶食下单回経口投与した場合、いずれの投与量においても投与後約3時間で最高血中濃度に達し、濃度依存による吸収が観察された。半減期、血清中総ビタミンB<sub>12</sub>（以下B<sub>12</sub>）濃度の投与12時間までの増加分及び $\Delta$ AUC<sup>注2)</sup>を下表に示し、血清中総B<sub>12</sub>濃度の推移を下図に示した<sup>17)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「〈錠250 $\mu$ g〉通常、成人は1日6錠（メコバラミンとして1日1,500 $\mu$ g）を3回に分けて経口投与する。ただし、年齢及び症状により適宜増減する。〈錠500 $\mu$ g〉通常、成人は1日3錠（メコバラミンとして1日1,500 $\mu$ g）を3回に分けて経口投与する。ただし、年齢及び症状により適宜増減する。〈細粒0.1%〉通常、成人は1日3包（メコバラミンとして1日1,500 $\mu$ g）を3回に分けて経口投与する。ただし、年齢及び症状により適宜増減する。」である。



血清中総B<sub>12</sub>濃度の増加分

投与量	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	$\Delta$ C <sub>max</sub> (pg/mL)	$\Delta$ C <sub>max</sub> % (%)	$\Delta$ AUC <sub>0-12</sub> <sup>注1)</sup> (pg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>注2)</sup> (hr)
120 $\mu$ g	2.8 $\pm$ 0.2	743 $\pm$ 47	37 $\pm$ 15	5.1 $\pm$ 2.1	168 $\pm$ 58	算出不能
1500 $\mu$ g	3.6 $\pm$ 0.5	972 $\pm$ 55	255 $\pm$ 51	36.0 $\pm$ 7.9	2033 $\pm$ 510	12.5

Mean  $\pm$  S.E., n = 8

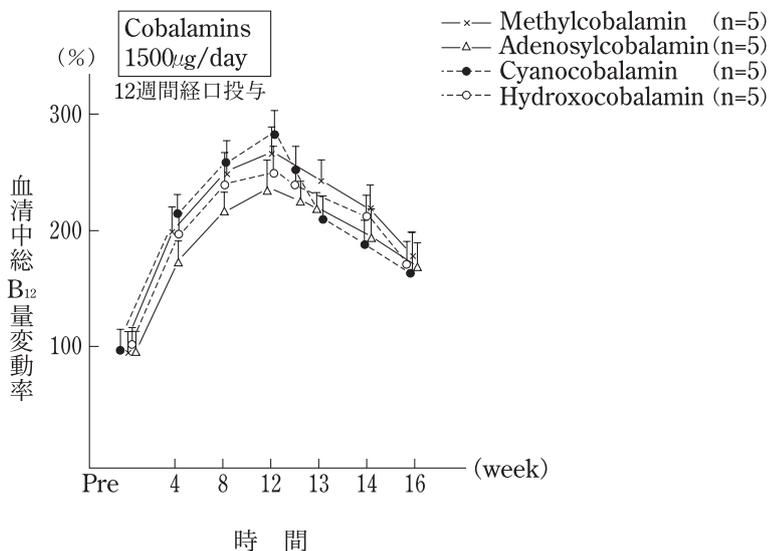
注1) 投与前値に対する投与後12時間までの実測値の増加分から台形公式により算出

注2) 投与後24～48時間の平均値から算出

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2. 反復投与

健康成人男子に  $1,500 \mu\text{g}$  を 12 週間反復経口投与し、投与中止後 4 週間の血清中総  $\text{B}_{12}$  量の変動率を検討した。投与 4 週間で投与前値の約 2 倍に達し、以後も漸増し、12 週後には約 2.8 倍を示した。投与中止 4 週後も投与前値の約 1.8 倍を示した<sup>18)</sup>。



コバラミン  $1,500 \mu\text{g}$  12 週間経口投与時の血清中コバラミン濃度

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

吸収部位：小腸下部<sup>19)</sup>

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

〈参考〉

ラットを使用した動物実験（1,000  $\mu\text{g}$  筋注）で、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  が血液脳関門を通過し、脳実質内へ移行する事が確認されている<sup>3)</sup>。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠ラットに<sup>57</sup>Co- $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  を10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与したときの放射能濃度は、胎盤では投与30分後に、胎児では投与24時間後に最高に達した。

#### (3) 乳汁への移行性

〈参考〉

ラットに<sup>57</sup>Co- $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  を10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後6時間で最高値（42.9ng・eq/mL）に達し、以後徐々に減少した。乳汁中放射能濃度/血中放射能濃度の比（M/B比）は、はじめ経時的に上昇し、6時間以後は上昇が緩やかになった。

#### (4) 髄液への移行性

末梢性神経障害患者にメコバラミン500  $\mu\text{g}$  を単回筋注あるいは単回静注したとき、筋注1日後の脳脊髄液中の $\text{B}_{12}$  は176.2pg/mL、静注1日後は312.6pg/mLであった<sup>20)</sup>。

#### (5) その他の組織への移行性

〈参考〉

<sup>57</sup>Co- $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  をラットに経口投与し、72時間後における組織内濃度は腎、副腎、脾、肝、胃で高く、筋肉、睾丸、脳、神経などは低かった<sup>21)</sup>。

末梢神経への分布は正常神経より変性神経に高い。

他の $\text{B}_{12}$  同族体に対し、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  の取り込みが高い。

#### (6) 血漿蛋白結合率

非経口的に $\text{B}_{12}$  を大量投与すると、血中の特異的 $\text{B}_{12}$  結合蛋白であるトランスコバラミンⅡ（Tc-Ⅱ）と結合し、各組織に運搬される。 $\text{B}_{12}$  は細胞内へは $\text{B}_{12}\text{-Tc-Ⅱ}$  複合体の型でしか取り込まれず、血中のTc-Ⅱ量を超える過剰の $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  が投与されると、その結合能を超えた $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  は速やかに尿中に排泄される。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 500 μg を単回静注もしくは筋注した際の結合飽和率は投与後48時間で60.0～71.4%であった。また、血中B<sub>12</sub>濃度と結合飽和率の関係はlogisticな曲線を示し、この曲線より、結合飽和率95%以上を維持する血中B<sub>12</sub>濃度は約4.2ng/mLであると推定される<sup>16)</sup>。

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

肝及び腎で一部DBCC (アデノシルコバラミン) に変換される (ラット、モルモット)<sup>21)</sup>。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿中に排泄される。

#### (2) 排泄率

健康成人にメコバラミンを1回3,000 μg 経口投与 (承認外用量) したところ、投与後8時間以内に1,300～1,900ngが尿中に排泄された<sup>18)</sup>。

〈参考〉

ラットに<sup>57</sup>Co-CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 25 μg/kg を経口投与すると投与後24時間で尿中へ投与量の0.8%、糞中へは88.3%が排泄された。同様に、モルモットにおいて、経口投与後5日目までの累積排泄率をみると、尿中へ2.2%、糞中へ97.4%であった。

#### (3) 排泄速度

上記参照

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

本剤投与で効果が認められない場合、月余にわたって漫然と使用すべきでない。

(解説)

本剤の投与により効果が認められない場合、本剤の投与対象ではない可能性もあるため、漫然と使用しないこと。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

設定されていない

#### (6) 授乳婦

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	
過敏症		発疹

注) 発現頻度は製造販売後調査を含む。

(解説)

本剤の臨床試験に基づき設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

臨床調査成績総症例 15,180 例中 146 例（0.96%）に副作用が報告された<sup>22)</sup>。

#### 副作用発現状況（内服）

（承認後調査期間：1978年4月～1983年3月）

	承認時	承認後	累計
調査施設数	29	1,305	1,334
調査症例数	229	15,180	15,409
副作用発現症例数	5	146	151
副作用発現件数	6	163	169
副作用発現症例率（%）	2.18	0.96	0.98

〔副作用大分類名〕 副作用の種類	副作用の発現件数（%）		
	承認時	承認後	累計
〔過敏症〕	—	16 (0.11)	16 (0.10)
発疹	—	14 (0.09)	14 (0.09)
痒感	—	2 (0.01)	2 (0.01)
〔循環器系〕	1 (0.44)	1 (0.01)	2 (0.01)
心悸亢進	1 (0.44)	—	1 (0.01)
血圧上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〔消化器〕	5 (2.18)	133 (0.88)	138 (0.90)
食欲不振	1 (0.44)	52 (0.34)	53 (0.34)
悪心・嘔吐	3 (1.31)	18 (0.12)	21 (0.14)
胃腸障害	1 (0.44)	38 (0.25)	39 (0.25)
口内炎	—	2 (0.01)	2 (0.01)
口の荒れ	—	2 (0.01)	2 (0.01)
軟便・下痢	—	17 (0.11)	17 (0.11)
便秘	—	2 (0.01)	2 (0.01)
腹部膨満感	—	2 (0.01)	2 (0.01)
〔その他〕	—	13 (0.09)	13 (0.08)
頭痛	—	3 (0.02)	3 (0.02)
A S T 値上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口渇、口周囲異和感	—	3 (0.02)	3 (0.02)
顔面浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
上肢しびれ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
関節痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面紅潮	—	2 (0.01)	2 (0.01)
倦怠感	—	1 (0.01)	1 (0.01)

（1983年3月集計）

### 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

臨床調査成績 15,180 例について、年齢別の副作用発現頻度を算出した<sup>22)</sup>。

～14歳	15～64歳	65歳～	不明
1/99 (1.01%)	96/10,194 (0.94%)	47/4,419 (1.06%)	2/468 (0.43%)

（ ）：発現頻度

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

水銀及びその化合物を取り扱う職業従事者に長期にわたって大量に投与することは避けることが望ましい。

(解説)

本剤が有機水銀中毒を発現しないことは以下に示すごとく基礎並びに臨床研究によって証明されているが、本剤開発中に水俣病（メチル水銀問題）が発生し、社会問題となったため、念のため「水銀を取り扱う職業従事者に長期に大量投与は避けた方が望ましい」との記載がなされた。

1. 本剤は試験管内で塩化第二水銀と反応して、メチル水銀を生成するが、ヒト血液中などの蛋白存在下ではこの反応はみられない。
2. ラットを無機水銀添加飼料で飼育した際に、経口的に本剤を投与しても生体内メチル水銀が増加しないことが証明されている<sup>23)</sup>。
3. 臨床的にも、全国の専門施設で本剤投与前後に血中、毛髪中の水銀の量を測定したが、増加の傾向はないことが確認されている<sup>22)</sup>。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>を大量に与えた場合の生体におよぼす影響を種々の面から検索したが、特に強い薬理学的作用は認められなかった<sup>24)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>25), 26)</sup>

動物種	性	皮下	腹腔内	静脈内	経口
マウス	雄・雌	>666	>666	>666	>1,000
ラット	雄・雌	>333	>333	>333	>500
ウサギ	雄	—	—	>60	—
ビーグル	雄・雌	—	—	>200	—

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性

Wistar系ラット雌雄に、0.2、2.0及び20mg/kg/日を1カ月間腹腔内に投与、また0.4、4.0及び40mg/kg/日を1カ月間経口投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液、尿、臓器重量並びに組織学的検査などに特記すべき変化はみられなかった<sup>27)</sup>。

また、ビーグル雌雄に0.5、5.0及び50.0mg/kg/日を90日間静脈内投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液並びに臓器重量などに特記すべき変化はみられなかった。病理組織学的検査では、50.0mg/kgで腎の近位尿細管上皮細胞内に光顕的に好酸性顆粒の増加が、電顕的にはライソゾームの増加が認められたが、他の臓器には変化はなかった<sup>28)</sup>。

##### 2) 慢性毒性

Wistar系ラット雌雄に、0.2、2.0及び20mg/kg/日を6カ月間腹腔内に投与、また0.2、2.0及び20mg/kg/日を6カ月間経口投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液、尿、臓器重量並びに病理組織学的検査などに特記すべき変化はみられなかった<sup>29)</sup>。

また、ビーグル雌雄に0.5、5.0及び50.0mg/kg/日を12カ月間静脈内投与したが、いずれの投与群にも一般症状、体重、血液並びに臓器重量などに特記すべき変化はみられなかった。病理組織学的検査では5.0mg/kg以上で腎の近位尿細管上皮細胞に光顕的に好酸性顆粒の増加が、電顕的にはライソゾームの増加が認められた。さらに、50.0mg/kgでは腎の糸球体メサンギウム細胞におけるライソゾームの増加、及び肝のKupffer細胞の増加が認められた。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (5) 生殖発生毒性試験

成熟未経産マウス及びラットの器官形成期に 0.2、2.0 及び 20mg/kg/日を腹腔内投与したが、胎児及び新生児に対して異常所見や催奇形作用はみられなかった<sup>30)</sup>。

また、ラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期、並びにウサギの胎児の器官形成期に 0.5、5.0 及び 50mg/kg/日を静脈内投与したが、胎児及び新生児に対して異常所見や催奇形性はみられなかった<sup>31), 32), 33), 34)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

マウス、モルモット及びウサギを用いて血中IgE抗体の検索、全身性アナフィラキシー試験及び遅延型アレルギー試験を行った結果、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>をフロイントの完全アジュバントを用いて免疫したモルモットにおいて、遅延型アレルギー反応が観察された。しかし、この反応はCH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>、CN-B<sub>12</sub>いずれの製剤においても認められ、アジュバントを用いた場合にビタミンB<sub>12</sub>に共通する現象であると考えられる。

他の試験において、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>の抗原性を示唆するような所見は認められなかった。

#### 2) 変異原性

サルモネラ及び大腸菌を用いた復帰変異試験の結果、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>は突然変異誘起性は認められなかった。

また、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験の結果、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>には染色体異常誘発能はないものと判断された。

#### 3) 水銀のメチル化

本剤は試験管内では、化学反応として塩化第二水銀と反応しメチル水銀を生成するが、ヒト血液など蛋白存在下ではこの反応はみられなかった。

また、ラットを無機水銀添加飼料で飼育した場合、経口的に投与した本剤によって、生体内にメチル水銀が増加することは否定されている。

さらに、Wistar系ラット雄を無機水銀添加飼料で飼育し、メコバラミン 1.5、15mg/kg/日を4カ月間経口投与しても、一般状態、血液、尿検査及び病理組織学的観察において無機水銀とメコバラミンの同時投与による影響は認められなかった<sup>23)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

##### 〈錠〉

20.1 錠PTPシートは、光を遮り湿気を避けて保存すること（光により含量が低下し、湿気により錠剤は赤味をおびることがある）。

20.2 錠バラ包装は、ボトル開栓後又はアルミ袋開封後、光を遮り湿気を避けて保存すること（光により含量が低下し、湿気により錠剤は赤味をおびることがある）。

##### 〈細粒〉

20.3 細粒は分包から取り出して調剤しないこと（光により含量が低下する）。

(解説)

「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名
メチコバル注射液

等

同 効 薬

一 般 名	商 品 名
コバマミド	ハイコバルカプセル
ク	コバマイド錠

等

### 7. 国際誕生年月日

1972年6月29日

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メチコパール錠 250 $\mu$ g	1979年9月8日	15400AMZ01326000	1984年6月2日	1984年6月2日
メチコパール錠 500 $\mu$ g	1979年9月8日	15400AMZ01327000	1981年9月1日	1981年9月1日
メチコパール細粒 0.1%	2007年1月19日	21900AMX00012000	2007年6月15日	1984年7月2日

### 9. 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

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

### 13. 各種コード

包装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メチコパール錠 250 $\mu$ g PTP 100T PTP 1000T バラ 500T	3136 004F 1050	3136 004F 1050	1070859 01	613130594
メチコパール錠 500 $\mu$ g PTP 100T PTP 1000T PTP 3000T PTP 210T PTP 1050T バラ 500T バラ 3000T	3136 004F 2138	3136 004F 2138	1070873 01	613130595
メチコパール細粒 0.1% 60g (0.5g $\times$ 3 $\times$ 40)	3136 004C 1038	3136 004C 1038	1070835 01	620005120

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## Ⅺ. 文献

### 1. 引用文献

- |  | 文献請求番号   |
|--|----------|
| 1) 亀山正邦ら：臨床評価, 1972 ; 1 (1) : 71-76  | MBL-0131 |
| 2) 亀山正邦ら：臨床と研究, 1972 ; 49 (7) : 1963-1966                                  | MBL-0130 |
| 3) 稲田雅美ら：神経系とメチル B <sub>12</sub> (協和企画通信), 1981 : 23-29                    | MBL-0680 |
| 4) 中沢恒幸ら：ビタミン, 1970 ; 42 (3) : 193-197                                     | MBL-0044 |
| 5) 中沢恒幸ら：ビタミン, 1970 ; 42 (5) : 275-279                                     | MBL-0045 |
| 6) 竹中敏文ら：Prog. Med., 1982 ; 2 (10) : 1759-1762                             | MBL-0313 |
| 7) 大西晃生ら：臨床薬理, 1987 ; 18 (2) : 387-392                                     | MBL-0571 |
| 8) Watanabe T. et al. : J. Neurol. Sci., 1994 ; 122 (2) : 140-143          | MBL-0774 |
| 9) 齊藤豊和ら：神経系とメチル B <sub>12</sub> (協和企画通信), 1981 : 75-86                    | MBL-0542 |
| 10) Yamazaki K. et al. : Neurosci. Lett., 1994 ; 170 (1) : 195-197         | MBL-0773 |
| 11) 八木橋操六ら：臨床薬理, 1988 ; 19 (2) : 437-443                                   | MBL-0624 |
| 12) 中沢恒幸ら：神経系とメチル B <sub>12</sub> (協和企画通信), 1981 : 54-60                   | MBL-0679 |
| 13) 米沢 猛ら：神経系とメチル B <sub>12</sub> (協和企画通信), 1981 : 49-53                   | MBL-0544 |
| 14) 渋谷統寿：神経系とメチル B <sub>12</sub> (協和企画通信), 1981 : 134-140                  | MBL-0540 |
| 15) Sasaki H. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 1992 ; 43 (2) : 635-639 | MBL-0775 |
| 16) 小川 正ら：ビタミン, 1989 ; 63 (3) : 123-131                                    | MBL-0652 |
| 17) 田中信夫ら：新薬と臨床, 1986 ; 35 (1) : 67-74                                     | MBL-0500 |
| 18) 田中信夫ら：ビタミン, 1981 ; 55 (3) : 155-161                                    | MBL-0267 |
| 19) 奥田邦雄ら：ビタミン, 1969 ; 40 (4) : 232-239                                    | MBL-0063 |
| 20) 田中信夫ら：Prog. Med., 1988 ; 8 (11) : 2685-2689                            | MBL-0645 |
| 21) Kinoshita K. et al. : Chem. Pharma. Bull., 1972 ; 20 (12) : 2561-2569  | MBL-0055 |
| 22) 小川正城ら：新薬と臨床, 1985 ; 34 (11) : 2275-2285                                | MBL-0489 |
| 23) 木下健策ら：ビタミン, 1978 ; 52 (7) : 249-255                                    | MBL-0550 |
| 24) 大郷利治ら：現代の臨床, 1971 ; 5 (10) : 380-390                                   | MBL-0053 |
| 25) 古内正敏ら：現代の臨床, 1971 ; 5 (9) : 327-328                                    | MBL-0018 |
| 26) 中尾保朗ら：基礎と臨床, 1988 ; 22 (12) : 3939-3948                                | MBL-0649 |
| 27) 古内正敏ら：現代の臨床, 1971 ; 5 (10) : 329-335                                   | MBL-0019 |
| 28) 舟橋紀男ら：基礎と臨床, 1988 ; 22 (14) : 4584-4616                                | MBL-0634 |
| 29) 古内正敏ら：現代の臨床, 1971 ; 5 (10) : 391-401                                   | MBL-0020 |
| 30) 野嶽幸雄ら：現代の臨床, 1971 ; 5 (11) : 413-424                                   | MBL-0021 |
| 31) 平松保造ら：基礎と臨床, 1988 ; 22 (12) : 3887-3898                                | MBL-0630 |
| 32) 岡田謙司ら：基礎と臨床, 1988 ; 22 (12) : 3899-3916                                | MBL-0631 |
| 33) 平松保造ら：基礎と臨床, 1988 ; 22 (12) : 3917-3930                                | MBL-0632 |
| 34) 岡田謙司ら：基礎と臨床, 1988 ; 22 (12) : 3931-3938                                | MBL-0633 |

### 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

2024年1月現在、中国、シンガポール、サウジアラビア、ドミニカ等30カ国で承認及び発売されている（500 $\mu$ g錠あるいは250 $\mu$ gカプセル・500 $\mu$ gカプセル・注射剤として）。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし





