

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



剤形	注射剤(アンプル)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1管中メコバラミン500 μ g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	製造販売承認年月日:1982年11月30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
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 FAX03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2023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…………… 3
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…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7

- (2) 電解質等の濃度…………… 7
- (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
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…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
 - (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…………… 8
 - (2) 包装…………… 8
 - (3) 予備容量…………… 8
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床薬理試験…………… 10
 - (3) 用量反応探索試験…………… 10
 - (4) 検証的試験…………… 10
 - 1) 有効性検証試験…………… 10
 - 2) 安全性試験…………… 11
 - (5) 患者・病態別試験…………… 11
 - (6) 治療的使用…………… 11
 - 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…………… 11
 - 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…………… 11
 - (7) その他…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………12
- (3) 作用発現時間・持続時間……………13

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………14
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………14
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………14
 - (3) 中毒域……………15
 - (4) 食事・併用薬の影響……………15
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………15
 - (1) 解析方法……………15
 - (2) 吸収速度定数……………15
 - (3) 消失速度定数……………15
 - (4) クリアランス……………15
 - (5) 分布容積……………15
 - (6) その他……………15
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………16
 - (1) 解析方法……………16
 - (2) パラメータ変動要因……………16
- 4. 吸収……………16
- 5. 分布……………16
 - (1) 血液－脳関門通過性……………16
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………16
 - (3) 乳汁への移行性……………16
 - (4) 髄液への移行性……………16
 - (5) その他の組織への移行性……………16
 - (6) 血漿蛋白結合率……………18
- 6. 代謝……………18
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………18
 - (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……………20
- 9. 透析等による除去率……………20
- 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……………25
- 10. 過量投与……………25
- 11. 適用上の注意……………26
- 12. その他の注意……………26
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………26
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………26

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………27
 - (1) 薬効薬理試験……………27
 - (2) 安全性薬理試験……………27
 - (3) その他の薬理試験……………27
- 2. 毒性試験……………27
 - (1) 単回投与毒性試験……………27
 - (2) 反復投与毒性試験……………27
 - (3) 遺伝毒性試験……………27
 - (4) がん原性試験……………28
 - (5) 生殖発生毒性試験……………28
 - (6) 局所刺激性試験……………28
 - (7) その他の特殊毒性……………28

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………29
- 2. 有効期間……………29
- 3. 包装状態での貯法……………29
- 4. 取扱い上の注意……………29
- 5. 患者向け資材……………29
- 6. 同一成分・同効薬……………29
- 7. 国際誕生年月日……………29
- 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……………29

-
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……………30
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………30
 11. 再審査期間……………30
 12. 投薬期間制限に関する情報……………30
 13. 各種コード……………30
 14. 保険給付上の注意……………30

XI. 文献

1. 引用文献……………31
2. その他の参考文献……………31

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………32
2. 海外における臨床支援情報……………32

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……………33
 - (1) 粉碎……………33
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………33
2. その他の関連資料……………34

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B₁₂ (B₁₂)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B₁₂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。

B₁₂はCo原子を含む分子量が約1,350のビタミンで、かなり複雑な立体的構造をもつ。最初に精製されたのはシアノ型B₁₂ (CN-B₁₂)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B₁₂ (OH-B₁₂)が合成された。しかし、これらのCN-B₁₂、OH-B₁₂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B₁₂ (DBCC)が、1964年にLindstrandによってCH₃基のついたメチル型B₁₂ (CH₃-B₁₂)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B₁₂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、CH₃-B₁₂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-B₁₂をチョコラB₁₂として発売し、その後もOH-B₁₂ (ハイコミン)、DBCC (ハイコバル)、そしてCH₃-B₁₂をメチコバルとしてB₁₂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年に内服剤を発売している。CN-B₁₂、OH-B₁₂、DBCCの効能・効果はビタミンB₁₂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、メチコバル注射液の効能・効果は「ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血」の他に、従来のB₁₂剤とは全く異なり、B₁₂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。

1990年1月、注射に今までなかった「静注」の投与経路が、メコバラミン製剤でメチコバル注射液のみ新たに追加承認になり、使いやすくなった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は血液・髄液中存在型のメチル型ビタミンB₁₂ (メコバラミン)を含有し、他のB₁₂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) 血液系に対しては赤芽球の成熟、分裂やヘムの合成を促進し、貧血の血液像を改善する。
- (4) 臨床的には巨赤芽球性貧血に有効であるとともに、糖尿病性神経障害、多発神経炎などの末梢性神経障害に対する有用性が二重盲検試験により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®注射液 500 μ g

(2) 洋名

Methycobal® Injection 500 μ g

(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)

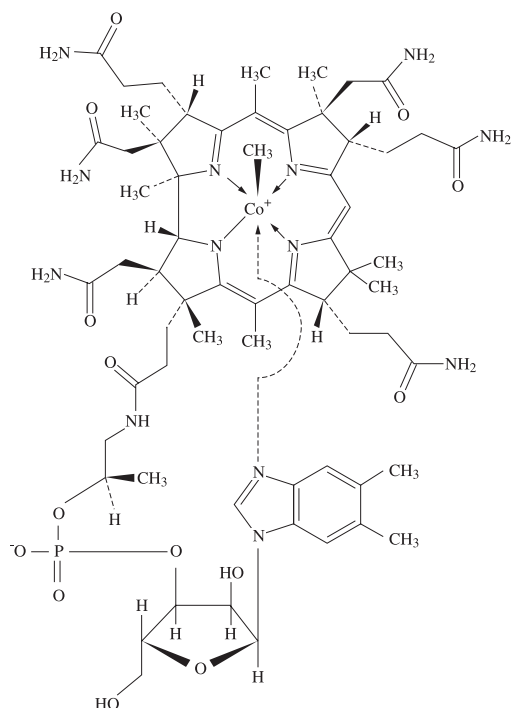
(2) 洋名 (命名法)

Mecobalamin (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₃H₉₁CoN₁₃O₁₄P

分子量：1344.38

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Co α-[α-(5, 6-Dimethyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)]-*Co* β-methylcobamide (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CH₃-B₁₂

治験番号：E-0302

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

メコバラミンは、暗赤色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって分解し、ヒドロキシコバラミンを生成する。

(2) 溶解性

メコバラミンは水にやや溶けにくく、エタノール (99.5)、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル、アセトン、ジエチルエーテル、クロロホルムにほとんど溶けない。水溶液中での飽和溶解度は酸性で高く、中性からアルカリ性で低い。中性領域の水溶液中で安定である。

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)
水	120
エタノール (99.5)	160
メタノール	260
アセトニトリル	10,000 以上
アセトン	
ジエチルエーテル	
クロロホルム	

(3) 吸湿性

吸湿性を有する。

本品を相対湿度 60%～90%の環境下で 2 カ月間保管したとき、重量の増加が認められた。(測定法：加湿条件下における重量変化測定 (乾燥減量法))

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 240℃ (分解)

(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) 吸収スペクトル

pH2.0：264nm、278nm、287nm、305nm、376nm、461nmに吸収の極大を認める。

pH7.0：267nm、282nm、290nm、317nm、342nm、375nm、522nmに吸収の極大を認める。

2) 比吸光度

$E_{1cm}^{1\%}$ (522nm)：67～74 (脱水物、pH 7.0 リン酸緩衝液)

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

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 遮光	ポリ袋(直接包材) アルミラミネート (二次包材)	60 カ月	規格内	
加速試験	40℃ 遮光	ポリ袋(直接包材) アルミラミネート (二次包材)	6 カ月	明確な品質の変化を認めなかった。	
苛酷試験	光	蛍光灯下 3000 lx	石英管 (密閉)	累積照度 約 120 万 lx・hr 以上	累積照度 128 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 394W・hr/m ² 時に類縁物質が増加し、明確な品質の変化を認めた。
	温度	60℃ (遮光)	褐色ガラス容器 (密閉)	1 カ月	明確な品質の変化を認めなかった。
	湿度	90%RH	褐色ガラス容器 (開放)	1 カ月	水分が増加し、明確な品質の変化を認めた。

測定項目：性状、類縁物質、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「メコバラミン」の確認試験法による。(紫外可視吸光度測定法、コバルトの定性反応によりメコバラミンを支持する。)

定量法：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

注射剤（アンプル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	メチコバル注射液 500 μ g
性状	赤色澄明の液
pH	5.3~7.3
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

比重： d_{20}^{20} 1.018

動粘度：約 1.2 (mm²/s)

(5) その他

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）の含量及び添加剤

販売名	メチコバル注射液 500 μ g
有効成分	メコバラミン 500 μ g (1管 (1mL) 中の分量)
添加剤	D-マンニトール 50mg (1管 (1mL) 中の分量)

(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

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.-2.-(2) 加速変化試験による主な反応生成物」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は、LPEパック（Light Protect Easy open pack）の状態では通常の蛍光灯下保存で安定であるが、LPEパックから取り出した褐色アンプルの状態では光分解するので、光には十分注意し、使用直前にLPEパックから取り出すこと。

メチコバル注射液 500 μ g

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃	褐色アンプル+ LPEパック+紙箱	36 カ月	性状 pH 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	光	500 lx	褐色アンプル	120 分*	性状 含量	含量低下（30 分後規格外）、性状は規格内であった。
苛酷	温度	45℃	褐色アンプル	6 カ月	性状 pH 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。

※：白色蛍光灯を 120 分（総照度 1,000 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）

本剤と配合が多いと思われる製剤について、配合変化試験を行った結果、タチオン注射液との配合で著しい含量低下（6 時間で 30% まで低下）を認めた。本剤と他剤の配合変化の詳細については、巻末の別表「メチコバル注射液 500 μ g 配合試験成績一覧」に示した。

9. 溶出性

該当しない

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

10 管 褐色ガラスアンプル内包 LPE パック（Light Protect Easy open pack）包装

50 管 褐色ガラスアンプル内包 LPE パック（Light Protect Easy open pack）包装

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

褐色ガラスアンプル

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

ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血

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

〈末梢性神経障害〉

通常、成人は1日1回1アンプル（メコバラミンとして500 μ g）を週3回、筋肉内または静脈内に注射する。

ただし、年齢及び症状により適宜増減する。

〈巨赤芽球性貧血〉

通常、成人は1日1回1アンプル（メコバラミンとして500 μ g）を週3回、筋肉内または静脈内に注射する。

約2ヵ月投与した後、維持療法として1～3ヵ月に1回1アンプルを投与する。

(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国内臨床成績

ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血に対して、3週間から2ヵ月で貧血像や一般症状の回復が認められた^{3),4)}。

V. 治療に関する項目

②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回500 μ g又は100 μ g^{注)}を週3回4週間筋肉内投与し、二重盲検比較試験を行った。慢性固定期の症例に対して、500 μ g投与群は症状の悪化を有意に抑制し、本剤の有用性が認められた¹⁾。

注) 100 μ g単回投与は承認外用量である。

③比較試験

末梢性神経障害に対して、静脈内投与と筋肉内投与との二重盲検比較試験において、1回500 μ gを週3回4週間投与した後の改善率は、静脈内投与で改善以上38.7% (24/62)、やや改善以上74.2% (46/62)、筋肉内投与で改善以上46.3% (25/54)、やや改善以上81.5% (44/54)であり、同等の有効性が認められた。疾患の内訳は糖尿病性神経障害、多発性神経炎、頸部脊椎症、坐骨神経痛、アルコール性神経障害、顔面神経麻痺、単神経炎などであった²⁾。

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

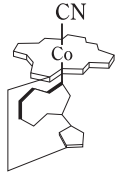
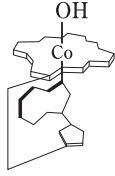
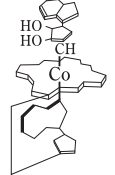
該当しない

(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 ₁₂ 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 ₁₂ 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。

また、血清中にメコバラミンとして存在し、赤芽球に作用する。

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を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く (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参与し、貯蔵型葉酸の利用促進とともに核酸代謝にも参与し、コバマミドに比して核酸・蛋白の合成を促進する (ラット)^{5), 6), 7)}。

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し、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^{8), 9), 10), 11), 12), 13)}。

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)^{14), 15)}。

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^{16), 17)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

5. 赤芽球の成熟・分裂を促進し、貧血の血液像を改善

ビタミンB₁₂欠乏によって、特異な巨赤芽球性貧血が出現することはよく知られている。メコバラミンは骨髄中の核酸合成を促進し、赤芽球の成熟・分裂を促進し、赤芽球の産生を増加させる。ビタミンB₁₂欠乏ラットに対し本剤を投与することによって、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下を速やかに回復させる。

(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

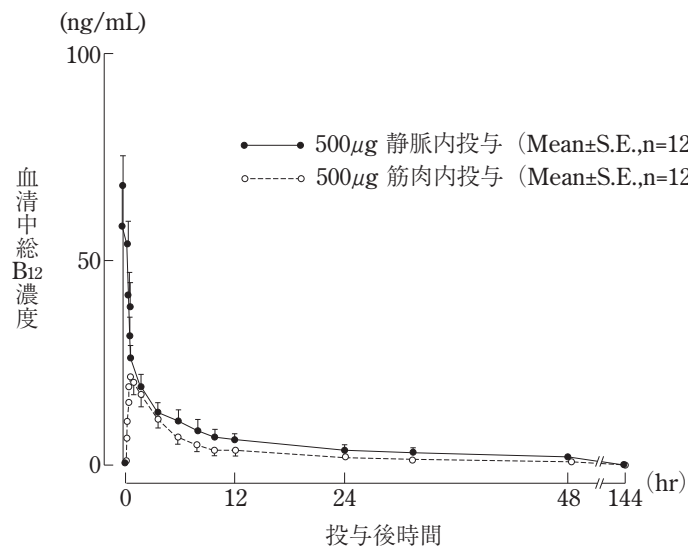
(1) 治療上有効な血中濃度

体内各組織へのB₁₂移行が最も効率的に行われる血中濃度は、血中B₁₂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¹⁸⁾。

(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12名にメコバラミン500 μ gを単回筋肉内並びに静脈内投与した場合、最高血清中総ビタミンB₁₂（以下B₁₂）濃度到達時間（ t_{max} ）は、筋肉内投与時では0.9時間、静脈内投与時では投与終了直後～3分後であった。また投与後の血清中総B₁₂濃度から投与前の内因性血清総B₁₂濃度を引いた増加分の最高血清中総B₁₂濃度（ ΔC_{max} ）は、筋肉内、静脈内投与でそれぞれ22.4、85.0ng/mLであった。また、投与後144時間までの実測値から算出した血清中総B₁₂濃度時間曲線下面積（ ΔAUC ）は、筋肉内、静脈内投与時それぞれ、204.1、358.6ng \cdot hr/mLであった。結合飽和率については、両投与群とも、投与後144時間までほぼ同等の増加が認められた¹⁸⁾。



メチコバル注射液500 μ g単回投与時の血清中濃度

メチコバル注射液500 μ gの単回投与時の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (μ g)	投与回数	t_{max} (hr)	ΔC_{max} (ng/mL)	ΔAUC_{0-144} (ng \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl_{tot} (mL/min)
静脈内投与	500	単回	投与直後～3分	85.0 \pm 8.9	358.6 \pm 34.4	27.1	0.42 \pm 0.11
筋肉内投与	500	単回	0.9 \pm 0.1	22.4 \pm 1.1	204.1 \pm 12.9	29.0	0.71 \pm 0.16

Mean \pm S.E., n=12

VII. 薬物動態に関する項目

2. 反復投与

健康成人男子6名にメコバラミン 500 μg を10日間反復^{注)} 静脈内投与した。投与2日前から10日目の投与直前の血清中総B₁₂濃度 (ΔC_{min}) は、投与日数とともに徐々に増加し、初回投与後24時間値 (3.9ng/mL) に比べ2日目投与後では約1.4倍 (5.3ng/mL)、3日目投与後では約1.7倍 (6.8ng/mL) となり、投与期間中はほぼこの濃度が維持された¹⁸⁾。

メチコバル注射液 500 μg の静脈内反復投与 10 日目の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (μg)	投与回数	ΔC_{max} (ng/mL)	ΔAUC (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl_{tot} (mL/min)
静脈内投与	500	反復 10 日目	80.3 ± 6.9	339.1 ± 47.3	40.3	0.43 ± 0.11

Mean ± S.E., n = 6

注) 承認用量は1日1回 500 μg 、週3回投与である。

(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

コンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

$k_{\text{ab}} = 1.78 \text{hr}^{-1}$ (コンパートメントモデルにあてはめて算出)

(3) 消失速度定数

$k_{\text{el}} = 0.026 \text{hr}^{-1}$ (500 μg 単回静注時)
 $k_{\text{el}} = 0.024 \text{hr}^{-1}$ (500 μg 単回筋注時) (半減期より算出)

(4) クリアランス

$\text{Cl}_{\text{tot}} = 0.42 \text{mL} / \text{min} / \text{kg}$ (500 μg 単回静注時)¹⁸⁾
 $\text{Cl}_{\text{tot}} = 0.71 \text{mL} / \text{min} / \text{kg}$ (500 μg 単回筋注時)

(5) 分布容積

$V_c = 6.45 \text{L}$ (コンパートメントモデルにあてはめて算出)

(6) その他

該当しない

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

バイオアベイラビリティ（筋注 / 静注比）：56.9%

AUC：358.6ng・hr/mL（500 μg 単回静注時）¹⁸⁾

AUC：204.1ng・hr/mL（500 μg 単回筋注時）

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（1000 μg 筋注）で、CH₃-B₁₂が血液脳関門を通過し、脳実質内へ移行することが確認されている⁵⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠ラットに⁵⁷Co-CH₃-B₁₂ 10 μg/kgを静脈内投与した時の放射能濃度は、胎盤では投与30分後に、胎児では投与24時間後に最高に達する。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

ラットに⁵⁷Co-CH₃-B₁₂を10 μg/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健康成人及び患者にメコバラミン 500 μg 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B₁₂は176.2pg/mL、静注1日後は312.6pg/mLであった⁴⁾。

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

体組織への分布

⁵⁷Co-CH₃-B₁₂ 10 μg/kgをラットに静脈内投与すると、24時間後における組織内濃度は腎、副腎、腸管、脾、脳下垂体の順に高く検出され、目、脊髄、脳、筋肉などは低かった。

また、静脈内投与後4時間と筋肉内投与後4時間の組織中放射能濃度を比較すると、投与ルートに差は認められず、各組織それぞれでほぼ同じ濃度を示し、この結果は投与後96時間の場合でも同様であった。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに $^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ $10\ \mu\text{g} / \text{kg}$ 静脈内投与後の組織中放射能濃度

組 織	濃 度 (ng $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ equiv. /g or mL)			
	5min	4hr	24hr	96hr
脳	1.02 ± 0.01	0.92 ± 0.07	2.02 ± 0.15	1.81 ± 0.05
脳下垂体	13.57 ± 1.66	14.66 ± 0.95	20.13 ± 1.75	23.80 ± 1.92
脊 髄	0.92 ± 0.05	0.87 ± 0.15	1.75 ± 0.20	1.34 ± 0.09
眼	3.62 ± 0.49	1.88 ± 0.22	1.71 ± 0.11	1.06 ± 0.04
ハーパー腺	7.41 ± 0.25	7.28 ± 0.65	15.09 ± 0.69	15.33 ± 0.47
下顎腺	13.80 ± 0.46	11.82 ± 0.78	17.79 ± 0.77	20.40 ± 1.30
甲状腺	27.43 ± 9.96	9.67 ± 1.88	15.75 ± 4.59	10.86 ± 0.25
辜 丸	2.20 ± 0.12	2.49 ± 0.05	3.98 ± 0.10	3.44 ± 0.05
精 管	13.52 ± 1.68	6.77 ± 0.81	6.05 ± 0.10	3.96 ± 0.36
筋 肉	5.50 ± 0.21	2.96 ± 0.14	2.23 ± 0.12	1.46 ± 0.13
脂 肪	3.06 ± 0.16	2.98 ± 0.43	4.31 ± 1.31	2.16 ± 0.32
胸 腺	5.54 ± 0.29	4.05 ± 0.15	5.87 ± 0.17	4.70 ± 0.26
坐骨神経	10.73 ± 2.12	3.17 ± 0.18	3.05 ± 0.17	2.97 ± 0.42
心 臓	13.95 ± 0.34	8.93 ± 0.27	11.36 ± 0.17	10.18 ± 0.15
肺 臓	35.81 ± 1.93	13.30 ± 0.18	10.98 ± 0.17	6.20 ± 0.22
腎 臓	132.06 ± 41.30	114.72 ± 1.35	202.98 ± 16.64	128.29 ± 5.36
副 腎	14.87 ± 0.36	20.67 ± 0.94	30.92 ± 2.93	49.43 ± 1.28
睪 臓	11.18 ± 0.62	14.40 ± 1.06	23.25 ± 2.09	25.42 ± 1.91
脾 臓	12.52 ± 0.35	13.33 ± 0.28	12.78 ± 0.63	8.23 ± 0.11
胃	15.60 ± 0.81	10.75 ± 0.51	16.61 ± 0.42	16.05 ± 0.79
腸 管	25.15 ± 2.41	27.91 ± 3.06	25.05 ± 0.61	7.24 ± 0.73
肝 臓	8.47 ± 0.43	9.84 ± 1.08	17.55 ± 2.68	16.70 ± 1.92
骨 髄	11.56 ± 0.36	8.92 ± 0.70	13.66 ± 0.39	6.03 ± 0.96
血 液	31.32 ± 0.18	1.05 ± 0.05	0.33 ± 0.02	0.21 ± 0.02

Mean ± S.E. (n = 3)

ラットに $^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ $10\ \mu\text{g} / \text{kg}$ 筋肉内投与後の組織中放射能濃度

組 織	濃 度 (ng $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ equiv. /g or mL)			
	30min	4hr	24hr	96hr
脳	0.59 ± 0.02	0.98 ± 0.06	1.96 ± 0.13	1.88 ± 0.11
脳下垂体	12.08 ± 3.45	13.91 ± 1.24	20.66 ± 4.55	22.10 ± 2.85
脊 髄	0.64 ± 0.11	0.73 ± 0.07	1.47 ± 0.07	1.64 ± 0.04
眼	2.26 ± 0.14	1.70 ± 0.18	1.46 ± 0.15	0.80 ± 0.08
ハーパー腺	3.58 ± 0.38	7.72 ± 0.46	15.95 ± 1.60	14.88 ± 0.47
下顎腺	8.62 ± 0.35	11.86 ± 0.44	19.32 ± 1.14	18.32 ± 0.77
甲状腺	9.25 ± 0.54	9.80 ± 0.38	13.26 ± 0.44	6.63 ± 0.90
辜 丸	2.39 ± 0.07	2.65 ± 0.13	4.05 ± 0.25	3.83 ± 0.10
精 管	8.15 ± 0.17	7.09 ± 0.19	5.73 ± 0.29	3.22 ± 0.39
筋 肉	3.18 ± 0.16	3.03 ± 0.03	2.08 ± 0.12	1.57 ± 0.11
脂 肪	2.26 ± 0.15	2.78 ± 0.13	3.19 ± 0.12	1.97 ± 0.20
胸 腺	3.09 ± 0.08	4.19 ± 0.09	5.97 ± 0.23	4.41 ± 0.27
坐骨神経	5.44 ± 0.86	4.91 ± 1.00	8.83 ± 2.95	2.58 ± 0.25
心 臓	8.37 ± 0.20	9.56 ± 0.40	11.55 ± 0.69	10.17 ± 0.78
肺 臓	19.92 ± 0.74	14.32 ± 0.85	11.18 ± 0.49	5.00 ± 0.73
腎 臓	53.52 ± 4.63	125.14 ± 10.04	199.19 ± 11.42	206.71 ± 20.25
副 腎	13.46 ± 0.34	19.62 ± 0.80	34.91 ± 2.76	47.86 ± 3.00
睪 臓	9.58 ± 0.15	13.69 ± 0.44	24.84 ± 2.66	24.25 ± 0.21
脾 臓	10.35 ± 0.18	13.88 ± 0.51	13.63 ± 0.61	7.01 ± 0.60
胃	9.93 ± 0.17	11.63 ± 0.52	19.21 ± 1.81	13.27 ± 1.14
腸 管	27.58 ± 3.28	23.50 ± 1.04	22.87 ± 1.03	6.61 ± 0.36
肝 臓	5.40 ± 0.07	9.54 ± 0.32	21.35 ± 0.40	13.10 ± 2.09
骨 髄	7.96 ± 0.34	8.34 ± 0.74	14.09 ± 1.04	5.92 ± 0.91
血 液	9.66 ± 0.59	1.09 ± 0.03	0.28 ± 0.05	0.11 ± 0.03

Mean ± S.E. (n = 3)

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

非経口的に B_{12} を大量投与すると、血中の特異的 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。 B_{12} は細胞内へは B_{12} -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 CH_3-B_{12} が投与されると、その結合能を超えた CH_3-B_{12} は速やかに尿中に排泄される。

CH_3-B_{12} 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_{12} 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_{12} 濃度は約 4.2ng/mL であると推定される¹⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

ラットに $^{57}Co-CH_3-B_{12}$ 10 $\mu g/kg$ を筋注あるいは静注し、主要組織中の代謝物を分析した結果、血漿中、肝臓中、腎臓中及び尿中の存在形態は、未変化体及び代謝物共にほぼ同様の傾向であり、投与経路の違いによる影響は認められなかった。

なお、以下に示す未変化体及び代謝物の略号は下記のとおりである。

(CH_3-B_{12} : メコバラミン、 $OH-B_{12}$: ヒドロキソコバラミン、DBCC: アデノシルコバラミン)

ラットにおける $^{57}Co-CH_3-B_{12}$ 静脈内あるいは筋肉内投与時の血漿中放射能の存在形態

	1hr	
	i.v.	i.m.
CH_3-B_{12}	74.3	80.0
$OH-B_{12}$	16.1	11.6
DBCC	9.6	8.4

(%)

ラットにおける $^{57}Co-CH_3-B_{12}$ 静脈内あるいは筋肉内投与時の肝臓中放射能の存在形態

	24hr		96hr	
	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
CH_3-B_{12}	36.8	36.2	11.9	18.3
$OH-B_{12}$	6.4	6.3	11.4	13.8
DBCC	56.9	57.5	76.8	68.0

(%)

ラットにおける $^{57}Co-CH_3-B_{12}$ 静脈内あるいは筋肉内投与時の腎臓中放射能の存在形態

	24hr		96hr	
	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
CH_3-B_{12}	32.7	30.9	18.6	22.3
$OH-B_{12}$	29.1	33.1	50.0	39.5
DBCC	38.3	36.0	31.5	38.3

(%)

VII. 薬物動態に関する項目

ラットにおける $^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ 静脈内あるいは筋肉内投与時の尿中放射能の存在形態

	24hr	
	i.v.	i.m.
$\text{CH}_3\text{-B}_{12}$	31.9	34.4
OH-B_{12}	44.1	42.1
DBCC	24.0	23.6

(%)

(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

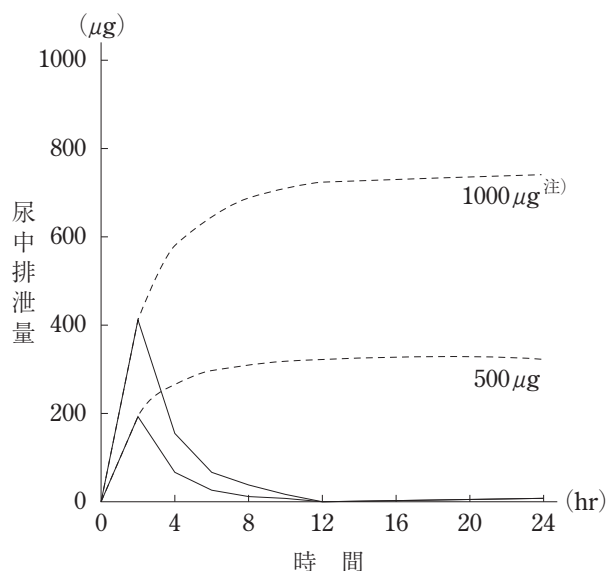
7. 排泄

(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 500、1,000 μg ^{注)} 単回静脈内投与した時の尿中 B_{12} 排泄量の経時変化を図に示した。投与後 0~2 時間で尿中排泄量は最大となり、500 μg では 202.5 μg 、1,000 μg ^{注)} では 419.9 μg が排泄され、投与後 24 時間の総排泄量はそれぞれ 324.7 μg 、727.8 μg であり、24~48 時間の排泄量は 0.3、1.5 μg で 24 時間以内にそれぞれ投与量の 65%、73% が排泄された¹⁸⁾。



メコバラミン静脈内投与における尿中ビタミン B_{12} 排泄量の推移 (---- 累積曲線)

注) 1,000 μg 単回投与は、承認外用量である。

VII. 薬物動態に関する項目

〈参考〉

ラットに $^{57}\text{Co-CH}_3\text{-B}_{12}$ $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内又は筋肉内投与した時の投与 4 日後までの放射能排泄率は尿中でそれぞれ 75.6%、65.4%、糞中へはそれぞれ 3.1%、6.8%であった。

イヌに $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内あるいは筋肉内に投与した時の投与後 24 時間の尿中排泄率は、それぞれ 30%、23%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

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

血圧降下、呼吸困難等のアナフィラキシーを起こすことがある。

(解説)

臨床試験では認められなかったが、製造販売後調査においてアナフィラキシーが報告されたことから記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	
その他	頭痛、発熱感	発汗、筋肉内注射部位の疼痛・硬結

注) 発現頻度は製造販売後調査を含む。

(解説)

本剤の臨床試験と製造販売後調査の結果に基づき設定した。

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

[副作用発現状況]

	筋注		静注		累計
	承認時	承認後	承認時	承認後	
調査施設数	27	51	43	112	233
調査症例数	305	1,393 ^{注)}	166	1,008	2,872
副作用発現症例数	2	2	1	8	13
副作用発現件数	2	2	1	15	20
副作用発現症例率(%)	0.66	0.14	0.6	0.79	0.45

副作用の種類	副作用発現件数(%)				累計
	筋注		静注		
	承認時	承認後	承認時	承認後	
[皮膚・皮膚付属器障害]		1 (0.07)	1 (0.60)		2 (0.07)
発疹	—	1 (0.07)	1 (0.60)	—	2 (0.07)
[その他の特殊感覚障害]				1 (0.10)	1 (0.03)
味覚異常	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)
[消化管障害]				1 (0.10)	1 (0.03)
嘔気	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)
嘔吐	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)
[肝臓・胆管系障害]				5 (0.50)	5 (0.17)
A S T 上昇	—	—	—	4 (0.40)	4 (0.14)
A L T 上昇	—	—	—	5 (0.50)	5 (0.17)
γ-G T P 上昇	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)
[代謝・栄養障害]				1 (0.10)	1 (0.03)
A l -P 上昇	—	—	—	1 (0.10)	1 (0.03)
[一般的全身障害]				1 (0.10)	1 (0.03)
気分不良				1 (0.10)	1 (0.03)
[その他]	2 (0.66)	1 (0.07)			3 (0.10)
頭痛	1 (0.33)	—	—	—	1 (0.03)
身体のほてり	1 (0.33)	—	—	—	1 (0.03)
倦怠感	—	1 (0.07)	—	—	1 (0.03)

注) 静注承認時(1990年1月23日)に二重盲検試験の対照薬として筋注を投与した54例を含む。
(1994年4月エーザイ集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

本剤の静注での使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度を以下に示した。

1. 性別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
男性	540	7	1.30%
女性	468	1	0.21%

2. 年齢別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
0歳～39歳	200	1	0.50%
40歳～49歳	162	1	0.62%
50歳～59歳	214	2	0.93%
60歳～69歳	202	1	0.50%
70歳～79歳	229	3	1.31%

3. アレルギー素因別

アレルギー素因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
有	24	0	0.00%
無	976	8	0.82%

4. 合併症有無別

合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
なし	618	1	0.16%
あり	390	7	1.79%
糖尿病	129	3	2.33%
脂質代謝障害	3	0	0.00%
高血圧	118	2	1.69%
心疾患	32	0	0.00%
脳血管疾患	35	1	2.86%
動脈硬化症	1	0	0.00%
血液疾患	4	0	0.00%
精神神経疾患	23	0	0.00%
肝疾患	61	0	0.00%
腎疾患	9	0	0.00%
その他	119	3	2.52%
詳細不明	4	0	0.00%
記載なし	1	0	0.00%

5. 使用理由別

使用理由	合併症の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
末梢神経障害	有	334	7	2.10%
	無	501	1	0.20%
巨赤芽球性貧血	有	7	0	0.00%
	無	5	0	0.00%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 1 週当たり投与量別

投与量 (μg)	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
~1,000 μg	157	2	1.27%
~1,500 μg	558	4	0.72%
1,500 μg <	293	2	0.68%

7. 累積総投与量別

投与量 (μg)	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
~3,000 μg	1,008	2	0.20%
~6,000 μg	854	3	0.35%
~9,000 μg	548	0	0.00%
~12,000 μg	303	2	0.66%
12,000 μg <	200	1	0.50%

8. 累積投与期間別

投与期間	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
~14 日	1,008	3	0.30%
~28 日	731	3	0.41%
~60 日	480	1	0.21%
~90 日	170	1	0.59%
91 日~	81	0	0.00%

9. 併用薬剤別

併用薬剤の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
有	697	7	1.00%
無	311	1	0.32%

(1994年4月エーザイ集計)

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 光分解を受けやすいので、開封後直ちに使用するとともに、遮光に留意すること。

14.1.2 筋肉内注射時

組織・神経などへの影響を避けるため、以下の点に注意すること。

- ・同一部位への反復注射は避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(解説)

14.1.1 「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

14.1.2 本剤の筋肉内注射に関する基本的な注意事項について記載した。

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

設定されていない

Ⅹ. 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

CH₃-B₁₂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¹⁹⁾。

(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

LD₅₀ (mg/kg)^{20), 21)}

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

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²²⁾。

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²³⁾。

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²⁴⁾。

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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

(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²⁵⁾。

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^{26), 27), 28), 29)}。

(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、CH₃-B₁₂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CH₃-B₁₂、OH-B₁₂、CN-B₁₂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B₁₂に共通する現象であると考えられる。

他の試験において、CH₃-B₁₂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、CH₃-B₁₂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、CH₃-B₁₂には染色体異常誘発能はないものと判断された。

3. 局所障害性

ウサギを用いて局所障害性試験を行ったところ、1mL/site単回投与後3時間から2日後の間、投与部位に変性が認められたが、7日後にはほぼ正常に回復した。この筋障害作用は生理食塩液と同等ないしやや強い程度であった。

4. 溶血性

ヘパリン加ヒト血液あるいはウサギ血液に対するCH₃-B₁₂の溶血活性を検討したところ、いずれに対しても溶血活性は認められなかった。

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

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

20.1 LPEパック（Light Protect Easy open pack）の状態での保存すること。

アンプルのままでは、光で分解し、含量が低下する。

20.2 本剤は、保管中の品質の安定性確保のためLPEパックを使用しているため、使用直前にLPEパックから取り出すこと。

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
メチコバル錠 250 μ g・錠 500 μ g・細粒 メコバラミンカプセル 250 μ g

等

同 効 薬

一 般 名	商 品 名
コバマミド	ハイコバルカプセル 500 μ g
ヒドロキシコバラミン酢酸塩	フレスミンS注射液 1000 μ g

等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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
メチコバル注射液 500 μ g	1982年11月30日	15700AMZ01221000	1984年6月2日	1984年6月2日

X. 管理的事項に関する項目

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

用法・用量の追加

1990年1月23日

「静注」の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年3月12日（「静注」の用法・用量）

再審査結果の内容：効能・効果及び用法・用量の変更なし

11. 再審査期間

「静注」の用法・用量

4年間（1990年1月23日～1994年1月22日：終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	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
メチコバル注射液 500 μ g	3136403A1140	3136403A1140	107117701	643130224

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：臨牀と研究, 1972 ; 49 (7) : 1967-1970 | MBL-0142 |
| 2) 丸山勝一ら：臨牀と研究, 1989 ; 66 (3) : 995-1007 | MBL-0651 |
| 3) 阿部 帥ら：臨牀血液, 1970 ; 11 (4) : 473-477 | MBL-0087 |
| 4) 田中信夫ら：Prog. Med., 1988 ; 8 (11) : 2685-2689 | MBL-0645 |
| 5) 稲田雅美ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信), 1981 : 23-29 | MBL-0680 |
| 6) 中沢恒幸ら：ビタミン, 1970 ; 42 (3) : 193-197 | MBL-0044 |
| 7) 中沢恒幸ら：ビタミン, 1970 ; 42 (5) : 275-279 | MBL-0045 |
| 8) 竹中敏文ら：Prog. Med., 1982 ; 2 (10) : 1759-1762 | MBL-0313 |
| 9) 大西晃生ら：臨牀薬理, 1987 ; 18 (2) : 387-392 | MBL-0571 |
| 10) Watanabe T. et al. : J. Neurol. Sci., 1994 ; 122 (2) : 140-143 | MBL-0774 |
| 11) 斉藤豊和ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信), 1981 : 75-86 | MBL-0542 |
| 12) Yamazaki K. et al. : Neurosci. Lett., 1994 ; 170 (1) : 195-197 | MBL-0773 |
| 13) 八木橋操六ら：臨牀薬理, 1988 ; 19 (2) : 437-443 | MBL-0624 |
| 14) 中沢恒幸ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信), 1981 : 54-60 | MBL-0679 |
| 15) 米沢 猛ら：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信), 1981 : 49-53 | MBL-0544 |
| 16) 渋谷統寿：神経系とメチル B ₁₂ (協和企画通信), 1981 : 134-140 | MBL-0540 |
| 17) Sasaki H. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 1992 ; 43 (2) : 635-639 | MBL-0775 |
| 18) 小川 正ら：ビタミン, 1989 ; 63 (3) : 123-131 | MBL-0652 |
| 19) 大郷利治ら：現代の臨牀, 1971 ; 5 (10) : 380-390 | MBL-0053 |
| 20) 古内正敏ら：現代の臨牀, 1971 ; 5 (9) : 327-328 | MBL-0018 |
| 21) 中尾保朗ら：基礎と臨牀, 1988 ; 22 (12) : 3939-3948 | MBL-0649 |
| 22) 古内正敏ら：現代の臨牀, 1971 ; 5 (10) : 329-335 | MBL-0019 |
| 23) 舟橋紀男ら：基礎と臨牀, 1988 ; 22 (14) : 4584-4616 | MBL-0634 |
| 24) 古内正敏ら：現代の臨牀, 1971 ; 5 (10) : 391-401 | MBL-0020 |
| 25) 野嶽幸雄ら：現代の臨牀, 1971 ; 5 (11) : 413-424 | MBL-0021 |
| 26) 平松保造ら：基礎と臨牀, 1988 ; 22 (12) : 3887-3898 | MBL-0630 |
| 27) 岡田謙司ら：基礎と臨牀, 1988 ; 22 (12) : 3899-3916 | MBL-0631 |
| 28) 平松保造ら：基礎と臨牀, 1988 ; 22 (12) : 3917-3930 | MBL-0632 |
| 29) 岡田謙司ら：基礎と臨牀, 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。

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

XIII. 備考

2. その他の関連資料

(1) pH変動試験

規格 pH	試料 pH	1/10mol/L 塩酸 1/10mol/L 水酸化ナトリウム	mL (A) mL (B)	最終pH	移動指数	変化所見
5.3~7.3	5.90	(A) 0.04		2.70	3.20	赤色→赤橙色
		(B) 10.00		12.66	6.76	変化なし (赤色)

(2) 配合及び点滴上の注意

メコバラミンは光分解を受けやすい為、調整時には光に十分注意し、速やかに投与すること。
また、「pH変動試験」に示した通り、pHにより色合いの変化が認められる。

(3) メチコバル注射液 500 μ g 配合試験成績一覧

①室内散光下での安定性

配合割合 : メチコバル注射液 500 μ g 1 アンプル (1mL) と以下の薬剤を配合

試験条件 : 配合後、無色試験管内にて室内散光下 (300lx) で 1 時間保存

測定項目 : 外観、pH、含量

「容量」欄 : 配合薬剤の含量、容量

主成分の含量を記入できない場合は配合剤の容量のみ

「変化所見」欄 : 配合後 24 時間までの所見

pH変化は配合直後と比較して 1.0 以内の変化は「変化なし」と記載

含量は残存率で記載し、95%までは「変化なし」と記載

試験結果 : 以下の様に、室内散光下では急速に含量が低下し、規格値外となった。

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
713 : ㊟注射用水	2mL	6.4	含量 : 15 分後 63.5% 24 時間後 13.6% 外観・pH : 変化なし
314 : ㊟アスコルビン酸注射液 ビタミン注射液 500mg (アスコルビン酸) 無色澄明の液 武田テバ薬品 = 武田薬品工業	500mg/ 2mL	6.7	外観 : 15 分まで赤色澄明、 30 分後、橙赤色澄明、 1 時間後、橙褐色澄明 含量 : 15 分後 65.0% 1 時間後 16.4% pH : 変化なし

2023 年 12 月作成

②遮光下での安定性

配合割合 : 別途記載のあるものを除き、メチコバル注射液 500 μ g 1 アンプル (1mL) と配合薬 1 剤 (アンプル、バイアルあるいはボトル・バッグ) を配合

試験条件 : 別途記載のあるものを除き、配合後、室温・遮光下で 24 時間保存

測定項目 : 外観、pH、含量

「容量」欄 : 配合薬剤の含量、容量

主成分の含量を記入できない場合は配合剤の容量のみ

「変化所見」欄 : 配合後 24 時間までの所見

pH変化は配合直後と比較して 1.0 以内の変化は「変化なし」と記載

含量は残存率で記載し、95%までは「変化なし」と記載

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
112：セルシン注射液 10mg (ジアゼパム) 淡黄色～黄色澄明なわずかに粘性のある注射液 武田テバ薬品＝武田薬品工業	10mg/ 2mL	6.1	外観・pHとも変化なし
114：㊦スルピリン注射液 (㊦スルピリン水和物) 無色～微黄色澄明の液 -	500mg/ 2mL	6.9	外観・pH・含量とも変化なし
114：カシワドール静注 (コンドロイチン硫酸エステルナトリウム) 無色ないし淡黄褐色のやや粘稠な水溶液 ネオクリティケア	200mg/ 20mL	5.8	外観・pHとも変化なし
114/442：ノイロトロピン注射液 3.6 単位 (ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液) 無色～淡黄色の水溶性注射液 日本臓器製薬	3.6N.U./ 3mL	7.3	外観・pH・含量とも変化なし
114：ソセゴン注射液 30mg (㊦ペンタゾシン) 無色～ほとんど無色澄明な注射液 丸石＝サノファイ	30mg/ 1mL	4.1	外観・pH・含量とも変化なし
119/239：ニコリン注射液 250mg (シチコリン) 無色澄明の注射剤 武田テバ薬品＝武田薬品工業	250mg/ 2mL	6.8	外観・pH・含量とも変化なし
121：㊦リドカイン注射液 キシロカイン注射液 2% (リドカイン塩酸塩) 無色澄明の液 サンドファーマ＝サンド	20mg/ 1mL	6.6	外観・pH・含量とも変化なし
133：トラベルミン注 (ジフェンヒドラミン塩酸塩・ジプロフィリン) 無色澄明の液 エーザイ	30mg・ 26mg/ 1mL	5.5	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
211：㊟ドパミン塩酸塩注射液 イノバン注 100mg (㊟ドパミン塩酸塩) 本剤はpHによってその安定性が左右され、pH8 以上で着色する 協和キリン	100mg/ 5mL	4.1	外観・pH・含量とも変化なし
211：ジプロフィリン注 300mg「エーザイ」 (ジプロフィリン) 無色澄明な注射剤 エーザイ	300mg/ 2mL	5.8	pH上昇：5.8 → 6.8 (24 時間後) 外観・含量：変化なし
212：㊟プロカインアミド塩酸塩注射液 アミサリン注 200mg (㊟プロカインアミド塩酸塩) 無色～淡黄色澄明の液 アルフレッサファーマ	200mg/ 2mL	5.1	含量低下：24 時間後 93.1% 外観・pH：変化なし
212：アスペノン静注用 100 (㊟アプリンジン塩酸塩) 無色澄明の注射液 バイエル薬品	100mg/ 10mL	5.7	外観・pHとも変化なし (5%ブドウ糖注射液で 100mLに希釈)
212：リスモダンP静注 50mg (ジソピラミドリン酸塩) 無色澄明の液体 クリニジェン	50mg/ 5mL	4.5	外観・pH・含量とも変化なし
213：㊟フロセミド注射液 ラシックス注 100mg (㊟フロセミド) 褐色アンプル入りの無色澄明な液体 サノフィ＝日医工	100mg/ 10mL	8.9	外観・pHとも変化なし
217：ヘルベッサー注射用 50 (㊟ジルチアゼム塩酸塩) 白色の塊又は多孔性の固体 田辺三菱製薬	50mg/ 1V	5.8	外観・pHとも変化なし (生理食塩液 5mLで溶解)
217：ジピリダモール静注液 10mg「日医工」 (ジピリダモール) 黄色注射液 日医工	10mg/ 2mL	2.8	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
219：㊦アルプロスタジル注射液 パルクス注 10 μ g (㊦アルプロスタジル) 白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なにおいがある 大正製薬	10 μ g/ 2mL	4.6	外観・pH・パルクス含量とも変化なし (フィジオゾール 3号輸液 500mLで希釈)
219：㊦アルプロスタジル注射液 パルクス注 10 μ g (㊦アルプロスタジル) 白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なにおいがある 大正製薬	10 μ g/ 2mL	8.0	外観・pH・パルクス含量とも変化なし (ハルトマン輸液pH8「NP」 500mLで希釈)
219：㊦アルプロスタジル注射液 リプル注 10 μ g (㊦アルプロスタジル) 白色・わずかに粘性がある・特異なにおいがある・乳濁液 田辺三菱製薬	10 μ g/ 2mL	4.6	外観・pH・リプル含量とも変化なし (フィジオゾール 3号輸液 500mLで希釈)
219：㊦アルプロスタジル注射液 リプル注 10 μ g (㊦アルプロスタジル) 白色・わずかに粘性がある・特異なにおいがある・乳濁液 田辺三菱製薬	10 μ g/ 2mL	8.0	外観・pH・リプル含量とも変化なし (ハルトマン輸液pH8「NP」 500mLで希釈)
219：スロンノンHI注 10mg/2mL (㊦アルガトロバン水和物) 無色澄明の液 アルフレッサファーマ=田辺三菱製薬	10mg/ 2mL	5.8	外観・pH・スロンノン含量とも変化なし
221：㊦ジモルホラミン注射液 テラプチク静注 45mg (ジモルホラミン) 無色澄明な液 エーザイ	45mg/ 3mL	4.4	外観、pH・含量とも変化なし
221：ドプラム注射液 400mg (㊦ドキサプラム塩酸塩水和物) 無色澄明・注射剤 キッセイ薬品工業	400mg/ 20mL	4.0	ドプラム含量低下：3時間後 92.6% 24時間後 87.0% 外観・pH：変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
223：ビスルボン注 4mg (ブロムヘキシシン塩酸塩) 褐色アンプル入り注射剤 サノフィ	4mg/ 2mL	2.8	外観、pHとも変化なし
232/419：ソルコセリル注 2mL (ソルコセリル) 淡かっ色澄明な塩味を有する液 東菱薬品工業＝大鵬薬品工業	2mL	6.9	外観・pH・含量とも変化なし
232：タガメット注射液 200mg (シメチジン) 無色～微黄色澄明の液 住友ファーマ	200mg/ 2mL	5.6	外観・pH・含量とも変化なし
239：セロトーン静注液 10mg (アザセトロン塩酸塩) 無色澄明の水溶液 日本たばこ産業＝鳥居薬品	10mg/ 2mL	3.8	外観・pH・セロトーン含量とも変化なし
239：プリンペラン注射液 10mg (塩酸メトクロプラミド) 無色～わずかに黄色を帯びた澄明な液 日医工＝サノフィ	10mg/ 2mL	3.3	外観：1時間まで変化なし、淡赤色澄明 3時間後、淡橙赤色澄明 pH：変化なし
245：㊦ノルアドレナリン注射液 ノルアドリナリン注 1mg (㊦ノルアドレナリン) 無色澄明の液で、空気又は光によって徐々に微赤色となる アルフレッサファーマ	1mg/ 1mL	2.9	外観・pH・含量とも変化なし
245：㊦注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 水溶性プレドニン 50mg (プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム) 白色の粉末又は多孔質の軽い塊 塩野義製薬	50mg/ 5mL	6.8	外観・pH・含量とも変化なし
245：ソル・コーテブ静注用 1000mg (㊦ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム) 白色の粉末で、バイアル上下部を混和し溶かした注射液は、無色又は微黄色澄明 ファイザー	1000mg/ 8mL	7.5	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
245：水溶性ヒドロコト注射液 500mg (ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム) 無色～淡黄色澄明の水溶性注射剤 日医工	500mg/ 10mL	8.0	外観・pHとも変化なし
245：リンデロン注 4mg (0.4%) (バタメタゾンリン酸エステルナトリウム) 無色澄明の液 シオノギファーマ＝塩野義製薬	4mg/ 1mL	7.6	外観・pH・含量とも変化なし
311：チョコラA筋注 5万単位 (レチノールパルミチン酸エステル) 淡黄色の注射剤 エーザイ	5万 Vit.A U./ 1mL	3.9	外観・pHとも変化なし
312：アリナミンF50注 (フルスルチアミン塩酸塩) 無色澄明の注射液 武田テバ薬品＝武田薬品工業	50mg/ 20mL	3.6	外観・pH・含量とも変化なし
313：パントシン注 10% (Ⓜパントチン) 無色澄明の液 アルフレッサファーマ	200mg/ 2mL	4.9	外観・pH・含量とも変化なし
313：Ⓜリボフラビンリン酸エステルナトリウム注射液 ビスラーゼ注射液 10mg (Ⓜリボフラビンリン酸エステルナトリウム) 黄色～だいたい黄色澄明な水性注射液 トーアエイヨー	10mg/ 1mL	5.5	外観・pHとも変化なし
313：フラビタン注射液 20mg (Ⓜフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム) 黄色～だいたい黄色澄明な水性注射液 トーアエイヨー	20mg/ 2mL	5.7	外観・pHとも変化なし
314：Ⓜアスコルビン酸注射液 ビタミン注射液 500mg (アスコルビン酸) 無色澄明の液 武田テバ薬品＝武田薬品工業	500mg/ 2mL	6.7	1時間後まで 外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
317：オーツカMV注 (高カロリー輸液用総合ビタミン剤) 黄褐色澄明な液 大塚製薬工場＝大塚製薬	4mL	4.2	外観・pHとも変化なし (ハイカリック液-3号 700mLで希釈)
321：カルチコール注射液 8.5% 10mL (グルコン酸カルシウム水和物) 無色澄明の液 日医工	850mg/ 10mL	6.5	外観・pH・含量とも変化なし
322：アスパラカリウム注 10mEq (L-アスパラギン酸カリウム) 無色澄明の液 ニプロESファーマ	1.712g/ 10mL	6.9	外観・pH・含量とも変化なし
322：エレメンミック注 (塩化マンガン・硫酸亜鉛水和物配合剤) 暗赤褐色のコロイド状の注射液 エイワイファーマ＝陽進堂	2mL	5.2	外観・pHとも変化なし
322：エレメンミック注 (塩化マンガン・硫酸亜鉛水和物配合剤) 暗赤褐色のコロイド状の注射液 エイワイファーマ＝陽進堂	2mL	4.5	外観・pH共変化なし (トリパレン2号輸液 600mLで希釈)
322：フェジン静注 40mg (含糖酸化鉄) 暗褐色、粘性の水溶液 日医工	40mg/ 2mL	9.9	外観・pH・含量とも変化なし
323：㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液 10% (ブドウ糖) 無色澄明 大塚製薬工場＝大塚製薬	2g/ 20mL	4.5	外観・pH・含量とも変化なし
323：㊦果糖注射液 20%フルクトン注 (果糖) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	4g/ 20mL	3.8	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
323：トリパレン1号輸液 (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	600mL	4.6	外観・pHとも変化なし
323：トリパレン2号輸液 (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	600mL	4.5	外観・pHとも変化なし
323：ハイカリック液-3号 (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の液 テルモ	700mL	4.2	外観・pHとも変化なし
323：マルトス輸液10% (マルトース水和物) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	25g/ 250mL	4.5	外観・pH・含量とも変化なし
325：アミパレン輸液 (高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	400mL	7.1	外観・pHとも変化なし
325：ピーエヌツイン-1号輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色澄明 エイワイファーマ＝陽進堂	1000mL	5.0	外観・pHとも変化なし
325：ピーエヌツイン-2号輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色澄明 エイワイファーマ＝陽進堂	1100mL	5.1	外観・pHとも変化なし
325：ピーエヌツイン-3号輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色澄明 エイワイファーマ＝陽進堂	1200mL	5.2	外観・pHとも変化なし
325：プロテアミン12注射液 (高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤) 無色～微黄色澄明の液 テルモ	200mL	6.2	外観・pHとも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
331：㊦生理食塩液 生理食塩液「フソー」 (塩化ナトリウム) 無色澄明の水性注射液 扶桑薬品工業＝アルフレッサファーマ	100mL	5.5	48時間まで 外観・pH・含量とも変化なし
331：クリニザルツ輸液 (維持液 (キシリトール加)) 無色澄明の水性注射液 扶桑薬品工業	500mL	5.9	外観・pH・含量とも変化なし
331：ソリター-T3 号輸液 (維持液) 無色～微黄色澄明の液 エイワイファーマ＝陽進堂	500mL	5.2	外観・pH・含量とも変化なし
331：ハルトマン-G3 号輸液 (維持液) 無色～微黄色澄明の水性注射液 扶桑薬品工業	500mL	5.1	外観・pHとも変化なし
331：フィジオゾール 3 号輸液 (維持液) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	500mL	4.5	外観・pHとも変化なし
331：ポタコールR輸液 (乳酸リンゲル液 (マルトース加)) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	500mL	4.9	外観・pHとも変化なし
331：ヴィーンD輸液 (酢酸リンゲル液 (ブドウ糖加)) 無色～微黄色澄明の液 扶桑薬品工業＝ニプロ	500mL	5.2	外観・pHとも変化なし
332/744：㊦トラネキサム酸注射液 トランサミン注5% (㊦トラネキサム酸) 無色澄明の液 第一三共	250mg/ 5mL	7.5	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
332：アドナ注（静脈用）50mg (㊦カルバズクロムスルホン酸ナトリウム水和物) 橙黄色澄明の液 ニプロESファーマ	50mg/ 10mL	5.9	外観・pH・含量とも変化なし
332：レプチラーゼ注2単位 (ヘモコアグララーゼ液) 無色澄明な液 東菱薬品工業	0.08mL/ 2mL	6.4	外観・pH・含量とも変化なし
333：フラグミン静注5000単位/5mL (ダルテパリンナトリウム) 無色澄明の水溶性注射液 ファイザー＝キッセイ薬品工業	5,000 低分子 ヘパリン I.U./ 5mL	6.3	外観・pH・含量とも変化なし
391/744：強力ネオミノファーゲンシー静注20mL (グリチルリチン酸一アンモニウム・㊦グリシン・㊦L- システイン塩酸塩水和物) 無色澄明な水性注射剤 ミノファーゲン製薬＝EAファーマ	40mg・ 400mg・ 20mg/ 20mL	6.5	外観・pH・含量とも変化なし
392：㊦炭酸水素ナトリウム注射液 メイロン静注7% (炭酸水素ナトリウム) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚製薬	17.5g/ 250mL	8.0	外観・pH・含量とも変化なし
392：タチオン注射用200mg (㊦ゲルタチオン) 白色の多孔性の塊 長生堂製薬＝日本ジェネリック	200mg/ 3mL	5.8	外観：24時間後微かに褐変 含量低下：3時間後85.1% 6時間後32.4% 24時間後0.0% pH：変化なし
399：アデホス-Lコーワ注40mg (アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物) 無色澄明水性注射剤 興和	40mg/ 2mL	9.0	外観・pH・含量とも変化なし
399：エスポー注射液1500 (㊦エポエチンアルファ) 無色澄明の液 協和発酵キリン	1,500I.U./ 2mL	7.3	8時間後 外観・pH・エスポー力価とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
399：エスポー注射液 3000 (Ⓢ)エポエチンアルファ) 無色澄明の液 協和発酵キリン	3000I.U./ 2mL	7.3	8 時間後 外観・pH・エスポー力価とも変化なし
399：注射用エフオーワイ 100 (ガベキサートメシル酸塩) 白色の塊、凍結乾燥品 丸石	100mg/ 1V	-	エフオーワイ含量低下：4 時間後 91.9% 24 時間後 34.4% 外観・pH：変化なし (注射用蒸留水 10mL で溶解)
399：注射用エフオーワイ 100 (ガベキサートメシル酸塩) 白色の塊、凍結乾燥品 丸石	100mg/ 1V	5.0	外観・pH・含量とも変化なし (注射用蒸留水 10mL で溶解)
399：コンドロイチン硫酸ナトリウム注 200mg「日医工」 (コンドロイチン硫酸エステルナトリウム) 無色澄明、やや粘稠な溶液 日医工	200mg/ 20mL	6.2	外観・pH・含量とも変化なし
399：注射用フサン 10 (Ⓢ)ナファモスタットメシル酸塩) 白色 日医工	10mg/ 1V	4.5	外観・pHとも変化なし (5%ブドウ糖注射液 500mL で溶解)
422：5-FU注 250mg (Ⓢ)フルオロウラシル) 無色～微黄色の澄明な注射液 協和キリン	250mg/ 5mL	8.4	外観・pH・含量とも変化なし
423：Ⓢ注射用マイトマイシンC マイトマイシン注用 2mg (Ⓢ)マイトマイシンC) 青紫色の粉末 協和キリン	2mg/ 1V	6.9	外観・pH・含量とも変化なし
429：レンチナン静注用 1mg「味の素」 (レンチナン) 白色多孔性の固体 EA ファーマ	1mg/ 1V	7.3	外観・pHとも変化なし
441：ポララミン注 5mg (<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩) 無色澄明の注射剤 高田製薬	5mg/ 1mL	4.9	外観・pH・含量とも変化なし

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
612：㊦イセパマイシン硫酸塩注射液 エクサシン注射液 200 (㊦イセパマイシン硫酸塩) 無色澄明な注射液 旭化成ファーマ	200mg/ 2mL	6.9	外観・pHとも変化なし
613：㊦注射用セフォチアム塩酸塩 パンスポリン静注用 0.25g (セフォチアム塩酸塩) 白色～淡黄色の粉末 武田テバ薬品＝武田薬品	0.25g/ 1V	6.5	外観・pH・含量とも変化なし (注射用蒸留水 20mLで溶解)
613：㊦注射用フロモキシセフナトリウム フルマリン静注用 1g (フロモキシセフナトリウム) 白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末 塩野義製薬	1g/ 1V	5.1	外観・pHとも変化なし (注射用蒸留水 4mLで溶解)
613：㊦注射用ホスホマイシンナトリウム ホスミシンS静注用 1g (ホスホマイシンナトリウム) 白色の結晶性の粉末 MeijiSeika ファルマ	1g/ 1V	7.4	外観・pHとも変化なし (注射用蒸留水 20mLで溶解)
613：シオマリン静注用 1g (ラタモキシセフナトリウム) 白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末 塩野義製薬	1g/ 1V	5.7	外観・pH・含量とも変化なし (注射用蒸留水 10mLで溶解)
613：セファメジン α 注射用 0.25g (㊦セファゾリンナトリウム水和物) 白色～微帯黄白色の結晶 LTLファーマ	0.25g/ 1V	5.2	外観・pH・含量とも変化なし (生理食塩液 25mLで溶解)
613：メイセリン静注用 1g (セフミノクスナトリウム水和物) 白色～微黄白色の結晶性の粉末 Meiji Seika ファルマ	1g/ 1V	5.5	外観：6時間まで変化なし、淡赤色澄明 24時間後、淡橙赤色澄明 pH低下：5.5→4.4(24時間後) (注射用蒸留水 20mLで溶解)
615：㊦注射用ミノサイクリン塩酸塩 ミノマイシン点滴静注用 100mg (㊦ミノサイクリン塩酸塩) 黄色～黄褐色の粉末又は薄片 ファイザー	100mg/ 1V	2.4	外観・pHとも変化なし (注射用蒸留水 5mLで溶解)

XIII. 備考

配合薬	容量	配合変化	
		直後pH	変化所見
615：㊟注射用ミノサイクリン塩酸塩 ミノマイシン点滴静注用 100mg (㊟ミノサイクリン塩酸塩) 黄色～黄褐色の粉末又は薄片 ファイザー	100mg/ 1V	3.5	外観・pHとも変化なし (5%ブドウ糖注射液 500mLで溶解)
629：㊟フルコナゾール注射液 ジフルカン静注液 100mg (㊟フルコナゾール) 無色澄明 ファイザー	100mg/ 50mL	6.1	外観・pH・ジフルカン含量とも変化なし
634：献血アルブミン 25%静注 5g/20mL「ベネシス」 (人血清アルブミン) 緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液剤 一般社団法人日本血液製剤機構	5g/ 20mL	7.0	外観・pHとも変化なし

2023年12月作成

