

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018 (2019年更新版) に準拠して作成



|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 水性注射剤   |
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)  |
| 規格・含量                           | 1管 (1mL) 中 日局 ヒドロキソコバラミン酢酸塩 1,045 $\mu$ g<br>(ヒドロキソコバラミン 1,000 $\mu$ g (1mg))   |
| 一般名                             | 和名: ヒドロキソコバラミン酢酸塩 (JAN)<br>洋名: Hydroxocobalamin Acetate (JAN)   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日: 2007年 3月 6日 (販売名変更による)<br>薬価基準収載年月日: 1965年 12月 1日<br>販売開始年月日: 1965年 12月 1日   |
| 製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元: 扶桑薬品工業株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術室<br>TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00~17:30/土日祝日を除く)<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/">https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/</a> |

本 I F は 2024 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の電子添文情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください

## 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、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、I F 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

I F 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。I F 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に関するガイドライン、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 I F 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、I F を活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)

# 目次

|                         |   |  |    |
|-------------------------|---|--|----|
| I. 概要に関する項目             | 1 | (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                                | 6  |
| I-1 開発の経緯               | 1 | (2) 包装   | 6  |
| I-2 製品の治療学的特性           | 1 | (3) 予備容量   | 6  |
| I-3 製品の製剤学的特性           | 1 | (4) 容器の材質  | 6  |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性     | 2 | IV-11 別途提供される資材類   | 7  |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項   | 2 | IV-12 その他  | 7  |
| (1) 承認条件                | 2 |  |    |
| (2) 流通・使用上の制限事項         | 2 |  |    |
| I-6 RMP の概要             | 2 |  |    |
| II. 名称に関する項目            | 3 | V. 治療に関する項目  | 8  |
| II-1 販売名                | 3 | V-1 効能又は効果   | 8  |
| (1) 和名                  | 3 | V-2 効能又は効果に関連する注意  | 8  |
| (2) 洋名                  | 3 | V-3 用法及び用量   | 8  |
| (3) 名称の由来               | 3 | (1) 用法及び用量の解説  | 8  |
| II-2 一般名                | 3 | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠   | 8  |
| (1) 和名(命名法)             | 3 | V-4 用法及び用量に関連する注意  | 8  |
| (2) 洋名(命名法)             | 3 | V-5 臨床成績   | 8  |
| (3) ステム                 | 3 | (1) 臨床データパッケージ   | 8  |
| II-3 構造式又は示性式           | 3 | (2) 臨床薬理試験   | 8  |
| II-4 分子式及び分子量           | 3 | (3) 用量反応探索試験   | 8  |
| II-5 化学名(命名法)又は本質       | 3 | (4) 検証的試験  | 9  |
| II-6 慣用名，別名，略号，記号番号     | 3 | 1) 有効性検証試験   | 9  |
|                         |   | 2) 安全性試験   | 9  |
|                         |   | (5) 患者・病態別試験   | 9  |
|                         |   | (6) 治療的使用  | 9  |
|                         |   | 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 | 9  |
|                         |   | 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                                  | 9  |
|                         |   | (7) その他  | 9  |
| III. 有効成分に関する項目         | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目   | 10 |
| III-1 物理化学的性質           | 4 | VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群   | 10 |
| (1) 外観・性状               | 4 | VI-2 薬理作用  | 10 |
| (2) 溶解性                 | 4 | (1) 作用部位・作用機序  | 10 |
| (3) 吸湿性                 | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績  | 10 |
| (4) 融点(分解点)，沸点，凝固点      | 4 | (3) 作用発現時間・持続時間  | 10 |
| (5) 酸塩基解離定数             | 4 |  |    |
| (6) 分配係数                | 4 | VII. 薬物動態に関する項目  | 11 |
| (7) その他の主な示性値           | 4 | VII-1 血中濃度の推移  | 11 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | (1) 治療上有効な血中濃度   | 11 |
| III-3 有効成分の確認試験法，定量法    | 4 | (2) 臨床試験で確認された血中濃度   | 11 |
|                         |   | (3) 中毒域  | 11 |
|                         |   | (4) 食事・併用薬の影響  | 11 |
| IV. 製剤に関する項目            | 5 | VII-2 薬物速度論的パラメータ  | 11 |
| IV-1 剤形                 | 5 | (1) 解析方法   | 11 |
| (1) 剤形の区別               | 5 | (2) 吸収速度定数   | 11 |
| (2) 製剤の外観及び性状           | 5 | (3) 消失速度定数   | 11 |
| (3) 識別コード               | 5 | (4) クリアランス   | 11 |
| (4) 製剤の物性               | 5 | (5) 分布容積   | 11 |
| (5) その他                 | 5 | (6) その他  | 11 |
| IV-2 製剤の組成              | 5 | VII-3 母集団(ポピュレーション)解析  | 12 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤  | 5 | (1) 解析方法   | 12 |
| (2) 電解質等の濃度             | 5 | (2) パラメータ変動要因  | 12 |
| (3) 熱量                  | 5 | VII-4 吸収   | 12 |
| IV-3 添付溶解液の組成及び容量       | 5 |  |    |
| IV-4 力価                 | 5 |  |    |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物      | 6 |  |    |
| IV-6 製剤の各種条件下における安定性    | 6 |  |    |
| IV-7 調製法及び溶解後の安定性       | 6 |  |    |
| IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化)  | 6 |  |    |
| IV-9 溶出性                | 6 |  |    |
| IV-10 容器・包装             | 6 |  |    |

|  |           |             |    |
|--|-----------|-------------|----|
| VII-5 分布                                   | 12        | (7)その他の特殊毒性 | 17 |
| (1)血液-脳関門通過性                               | 12        |             |    |
| (2)血液-胎盤関門通過性                              | 12        |             |    |
| (3)乳汁への移行性                                 | 12        |             |    |
| (4)髄液への移行性                                 | 12        |             |    |
| (5)その他の組織への移行性                             | 12        |             |    |
| (6)血漿蛋白結合率                                 | 12        |             |    |
| VII-6 代謝                                   | 12        |             |    |
| (1)代謝部位及び代謝経路                              | 12        |             |    |
| (2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率                | 12        |             |    |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合                         | 13        |             |    |
| (4)代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率                    | 13        |             |    |
| VII-7 排泄                                   | 13        |             |    |
| VII-8 トランスポーターに関する情報                       | 13        |             |    |
| VII-9 透析等による除去率                            | 13        |             |    |
| VII-10 特定の背景を有する患者                         | 13        |             |    |
| VII-11 その他                                 | 13        |             |    |
| <b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>            | <b>14</b> |             |    |
| VIII-1 警告内容とその理由                           | 14        |             |    |
| VIII-2 禁忌内容とその理由                           | 14        |             |    |
| VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由                  | 14        |             |    |
| VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由                  | 14        |             |    |
| VIII-5 重要な基本的注意とその理由                       | 14        |             |    |
| VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意                   | 14        |             |    |
| (1)合併症・既往歴等のある患者                           | 14        |             |    |
| (2)腎機能障害患者                                 | 14        |             |    |
| (3)肝機能障害患者                                 | 14        |             |    |
| (4)生殖能を有する者                                | 14        |             |    |
| (5)妊婦                                      | 14        |             |    |
| (6)授乳婦                                     | 14        |             |    |
| (7)小児等                                     | 14        |             |    |
| (8)高齢者                                     | 15        |             |    |
| VIII-7 相互作用                                | 15        |             |    |
| (1)併用禁忌とその理由                               | 15        |             |    |
| (2)併用注意とその理由                               | 15        |             |    |
| VIII-8 副作用                                 | 15        |             |    |
| (1)重大な副作用と初期症状                             | 15        |             |    |
| (2)その他の副作用                                 | 15        |             |    |
| VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響                        | 15        |             |    |
| VIII-10 過量投与                               | 15        |             |    |
| VIII-11 適用上の注意                             | 16        |             |    |
| VIII-12 その他の注意                             | 16        |             |    |
| (1)臨床使用に基づく情報                              | 16        |             |    |
| (2)非臨床試験に基づく情報                             | 16        |             |    |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>                     | <b>17</b> |             |    |
| IX-1 薬理試験                                  | 17        |             |    |
| (1)薬効薬理試験                                  | 17        |             |    |
| (2)安全性薬理試験                                 | 17        |             |    |
| (3)その他の薬理試験                                | 17        |             |    |
| IX-2 毒性試験                                  | 17        |             |    |
| (1)単回投与毒性試験                                | 17        |             |    |
| (2)反復投与毒性試験                                | 17        |             |    |
| (3)遺伝毒性試験                                  | 17        |             |    |
| (4)がん原性試験                                  | 17        |             |    |
| (5)生殖発生毒性試験                                | 17        |             |    |
| (6)局所刺激性試験                                 | 17        |             |    |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                      | <b>18</b> |             |    |
| X-1 規制区分                                   | 18        |             |    |
| X-2 有効期間                                   | 18        |             |    |
| X-3 包装状態での貯法                               | 18        |             |    |
| X-4 取扱い上の注意                                | 18        |             |    |
| X-5 患者向け資材                                 | 18        |             |    |
| X-6 同一成分・同効薬                               | 18        |             |    |
| X-7 国際誕生年月日                                | 18        |             |    |
| X-8 製造販売承認年月日及び承認番号,<br>薬価基準収載年月日, 販売開始年月日 | 18        |             |    |
| X-9 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容    | 18        |             |    |
| X-10 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び<br>その内容           | 19        |             |    |
| X-11 再審査期間                                 | 19        |             |    |
| X-12 投薬期間制限に関する情報                          | 19        |             |    |
| X-13 各種コード                                 | 19        |             |    |
| X-14 保険給付上の注意                              | 19        |             |    |
| <b>XI. 文献</b>                              | <b>20</b> |             |    |
| XI-1 引用文献                                  | 20        |             |    |
| XI-2 その他の参考文献                              | 20        |             |    |
| <b>XII. 参考資料</b>                           | <b>21</b> |             |    |
| XII-1 主な外国での発売状況                           | 21        |             |    |
| XII-2 海外における臨床支援情報                         | 21        |             |    |
| <b>XIII. 備考</b>                            | <b>22</b> |             |    |
| XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報    | 22        |             |    |
| (1)粉碎                                      | 22        |             |    |
| (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性                    | 22        |             |    |
| XIII-2 その他の関連資料                            | 23        |             |    |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1948年 Rickes は肝臓から悪性貧血に有効な結晶を取り出し、またこれと時を同じくして全く独立に Smith らは新鮮なウシ肝臓から同様な結晶を単離して、それぞれ同一の構造式が決定された。ヒドロキソコバラミンについては1949年 Pierce らが、*Streptomyces aureofaciens* の培養液から結晶として単離した物質を B<sub>12b</sub> と命名し、その後間もなくシアノコバラミンの白金触媒接触還元で得られた B<sub>12a</sub> と同一物質であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。

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

## 2. 製品の治療学的特性

ヒドロキソコバラミンは、生体内での核酸合成や、炭水化物、脂肪、アミノ酸等の代謝に関与する<sup>2)</sup>。シアノコバラミンに比して持続性、体内貯留性が高い。また肝中での補酵素型 B<sub>12</sub>（ジメチルベンズイミダゾリルコバミド補酵素：DBCC）への変換も速く、悪性貧血疾患はもとより、神経系疾患などにもすぐれているといわれる<sup>1)</sup>。

以下の場合に用いられる。

- (1) ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の予防及び治療
- (2) ビタミン B<sub>12</sub> の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給（消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦など）
- (3) 巨赤芽球性貧血
- (4) 広節裂頭条虫症
- (5) 悪性貧血に伴う神経障害
- (6) 吸収不全症候群（スプルーなど）
- (7) 下記疾患のうち、ビタミン B<sub>12</sub> の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合
  - ・栄養性及び妊娠性貧血
  - ・胃切除後の貧血
  - ・肝障害に伴う貧血
  - ・放射線による白血球減少症
  - ・神経痛
  - ・末梢神経炎、末梢神経麻痺
  - ・筋肉痛、関節痛

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料，最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| RMP                      | 無  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料  | 無  |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

特になし

(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（RMP 策定対象外の事例）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

マスブロン® 注 1mg

#### (2) 洋名

MASBLON® Injection 1mg

#### (3) 名称の由来

blood (血液) を 増す

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ヒドロキソコバラミン酢酸塩 (JAN)

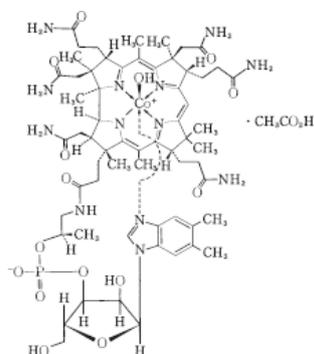
#### (2) 洋名 (命名法)

Hydroxocobalamin Acetate (JAN)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：1406.41

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

OH-B<sub>12</sub>

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

暗赤色の結晶又は粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない<sup>1)</sup>。

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。

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

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

紫外・可視部における吸収極大波長は酸性～中性ではほぼ同一であるが、アルカリ性では変わる。274nm、351nm、526nm 付近に吸収の極大を示し、吸光度比  $A_{274nm}/A_{351nm}$  は約 0.8、 $A_{526nm}/A_{351nm}$  は約 0.36 である<sup>1)</sup>。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

#### 3. 有効成分の確認試験法，定量法

##### 確認試験法

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

##### 定量法

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

水性注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

赤色澄明の液である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 4.0~5.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0~1.2

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：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

| 容量   | 1mL  |               |                      |
|------|------|---------------|----------------------|
| 有効成分 | 1 管中 |               |                      |
|      | 日局   | ヒドロキシコバラミン酢酸塩 | 1,045 $\mu$ g        |
|      |      | (ヒドロキシコバラミン   | 1,000 $\mu$ g (1mg)) |
| 添加剤  | 1 管中 |               |                      |
|      | 安定剤  | 氷酢酸           | 0.15mg               |
|      | 安定剤  | 酢酸ナトリウム水和物    | 0.35mg               |
|      | 等張化剤 | 塩化ナトリウム       | 9mg                  |

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 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

該当資料なし

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

###### 長期保存試験

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果   |
|------|------|------|------|
| 室温   | 3年   | 最終包装 | 変化なし |

##### 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）

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

XIII-2. の項 参照

###### <pH 変動スケール>

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

##### 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

特になし

###### (2) 包装

1mL 50管 ガラスアンプル

###### (3) 予備容量

該当しない

###### (4) 容器の材質

ガラス

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- (1) ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の予防及び治療
  - (2) ビタミン B<sub>12</sub> の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給（消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦など）
  - (3) 巨赤芽球性貧血
  - (4) 広節裂頭条虫症
  - (5) 悪性貧血に伴う神経障害
  - (6) 吸収不全症候群（スプルーなど）
  - (7) 下記疾患のうち、ビタミン B<sub>12</sub> の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合
    - ・ 栄養性及び妊娠性貧血
    - ・ 胃切除後の貧血
    - ・ 肝障害に伴う貧血
    - ・ 放射線による白血球減少症
    - ・ 神経痛
    - ・ 末梢神経炎、末梢神経麻痺
    - ・ 筋肉痛、関節痛
- (7) の適応に対して、効果がないのに月余にわたって漫然と使用すべきでない。

### 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

ヒドロキシコバラミンとして、通常成人 1 回 1,000  $\mu$ g までを筋肉内又は静脈内注射する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

該当しない

#### (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

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

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

特になし

(7) その他

特になし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン B<sub>12</sub> 製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

補酵素型 B<sub>12</sub> (DBCC) への転換

ヒドロキソコバラミン酢酸塩は DBCC への転換が CN- B<sub>12</sub> に比して速く、かつ大きいことが報告されている<sup>4)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

VII-1. の項 参照

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

〈参考〉<sup>1)</sup>

ヒドロキシコバラミンの体内貯留は長時間にわたることから、年間に8～10回、1回1mgずつ注射すれば、ビタミンB<sub>12</sub>の必要量を満たす治療法となることが考えられている。

(Ⅶ-1. (2)、Ⅶ-7. の項 参照)

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子10例に本剤1mLを単回で筋肉内注射した時、2時間で45～55ng/mLの最高血中濃度に達し、以後時間の経過とともに減少し、24時間後では20ng/mL以下となった。血清中濃度半減期は約25時間であった<sup>5)</sup>。

また、健康人17例にヒドロキシコバラミン1,000 $\mu$ gを単回で筋肉内注射した際の24時間後の血清ビタミンB<sub>12</sub>濃度は、健康人19例にシアノコバラミン(CN-B<sub>12</sub>)1,000 $\mu$ gを単回で筋肉内注射した場合と比べて12.8倍高かった(外国人データ)<sup>6)</sup>。

#### (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

該当しない

### 5. 分布

#### (1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2)血液-胎盤関門通過性

〈参考〉<sup>2)</sup>

ヒドロキシコバラミン非投与時のヒト臍帯血中すなわち胎児の血中ビタミン B<sub>12</sub> 濃度は 358 ± 36pg/mL、一方母親の血中濃度は 120 ± 14pg/mL と胎児血中濃度の方がはるかに高く、その差は統計学的に有意であった (p < 0.001)。 [外国データ]

#### (3)乳汁への移行性

ビタミン B<sub>12</sub> はヒト母乳中に移行することがよく知られている。授乳婦の母乳中ビタミン B<sub>12</sub> 濃度はほぼ母親血中濃度と同じである<sup>7)</sup>。

#### (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

#### (6)血漿蛋白結合率

*in vitro*において、ヒドロキシコバラミンは CN- B<sub>12</sub> の 2 倍近くヒト血清蛋白と結合した<sup>8)</sup>。

### 6. 代謝

#### (1)代謝部位及び代謝経路

B<sub>12</sub> の主代謝臓器は肝臓である。肝臓で補酵素型ビタミン B<sub>12</sub> であるジメチルベンズイミダゾリルコバミド補酵素 (DBCC) (アデノシルコバラミン) へ転換される<sup>2)</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

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (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

DBCC はプロピオン酸代謝でメチルマロニル-CoA からサクシニル-CoA への反応においてメチルマロニル-CoA イソメラーゼのところに関与しているのが生化学的に証明されている<sup>2)</sup>。

## 7. 排泄

排泄部位及び経路：胆汁中に排泄される。1 日に必要量以外の過剰量は大部分が未変化体で尿中に排泄される<sup>2)</sup>。

排泄率：健康人にヒドロキソコバラミン 500 および 1,000  $\mu$ g を単回筋肉内注射したとき、投与後 72 時間までのビタミン B<sub>12</sub> の尿中排泄率は、それぞれ 16 および 27%であった。また、CN-B<sub>12</sub> を同一量投与した場合と比べてヒドロキソコバラミンの投与の方がビタミン B<sub>12</sub> の尿中排泄率は低かった<sup>6)</sup>。

## 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

特になし

## 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

設定されていない

### 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

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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 ショック様の過敏症状（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

|     |      |
|-----|------|
|     | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹等  |

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 筋肉内注射時

組織・神経等への影響を避けるため、以下の点に注意すること。

- ・筋肉内注射はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、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、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

<参考>

アンプルカット時

安全に使用するため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

### 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

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (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

ヒドロキシコバラミン酢酸塩の静脈内注射による急性毒性をマウスで調べたところ、4g/kg 以上では全例死亡するが、2g/kg 以下では全く死亡例をみなかった。したがって本剤のLD<sub>50</sub>は2~4g/kg (約3g/kg) と推定される。死亡をみなかった2g/kg 以下では軽度の呼吸抑制がみられたが、回復も早く、特に著明な中毒症状は認められなかった<sup>2)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験

ビーグル犬にヒドロキシコバラミン1.0mg を週5日間、14週間にわたり筋肉内に注射したが、体重、餌の摂取量、飲水量、生化学及び血液学的検査、投与終了時の病理組織学的観察にヒドロキシコバラミンの注射によると思われる異常所見は得られなかった<sup>2)</sup>。

#### (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

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) 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

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

設定されていない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フレスミンS注射液 1000  $\mu$ g（エイワイファーマ＝陽進堂）

同効薬：シアノコバラミン製剤

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

製造販売承認年月日：2007年3月6日（販売名変更による）

承認番号：21900AMX00258

薬価基準収載年月日：1965年12月1日

販売開始年月日：1965年12月1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

X-10.の項 参照

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1976年4月28日

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

変更後の効能・効果はV-1.の項、用法・用量はV-3.の項を参照。

### 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

| HOT 番号    | 薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | レセプト電算コード |
|-----------|------------------|---------------------|-----------|
| 107111501 | 3136401A1184     | 3136401A1184        | 620005225 |

### 14. 保険給付上の注意

特になし

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 : C-4333-4338
- 2) JPDI 2006 じほう. 2006 : 1347-1349
- 3) 福嶋裕行ほか : 注射剤の配合変化, 第2版 エフ・コピント・富士書院. 2002 : 1063
- 4) Yagiri, Y. : J. Vitaminol. 1967; 13: 228-238
- 5) 扶桑薬品工業株式会社 (血中濃度) 社内資料
- 6) Glass, G. B. J., et al. : Blood. 1961; 18: 511-521
- 7) 菅原和信ほか : 薬剤の母乳への移行, 第3版 南山堂. 1997 : 261
- 8) 堤千尋 : ビタミン. 1966; 33: 481-487

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **X II . 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

海外では発売されていない（2024年3月時点）

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

## XIII. 備 考

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

配合変化試験

扶桑薬品工業株式会社が製造・販売している輸液製剤 15 品目との配合変化試験を実施した。輸液製剤の 1 容器に対して、マスブロン注 1mg を 1 管 (1mL) としてシリンジに吸い取り、混合した。配合直後、1、3、6、24 時間後の外観および pH を観察した (散光下、室温)。経時的に外観変化のあるものは、最初に変化が認められた時点を変化点とした。(試験実施：2003 年、2017 年)

表 マスブロン注 1mg の配合変化試験

| 輸液                                   |          | 開始時           | 1 時間後     | 3 時間後     | 6 時間後     | 24 時間後    | 変化要約   |
|--------------------------------------|----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| アクチット輸液<br>200mL                     | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.44 | ←<br>5.44 | ←<br>5.44 | ←<br>5.44 | ←<br>5.44 | 外観変化なし |
| アルトフェッド注射液<br>200mL                  | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.36 | ←<br>5.37 | ←<br>5.37 | ←<br>5.37 | ←<br>5.36 | 外観変化なし |
| ヴィーン 3G 輸液<br>500mL                  | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.42 | ←<br>5.42 | ←<br>5.41 | ←<br>5.41 | ←<br>5.42 | 外観変化なし |
| ヴィーン D 輸液<br>200mL                   | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.43 | ←<br>5.43 | ←<br>5.44 | ←<br>5.42 | ←<br>5.42 | 外観変化なし |
| ヴィーン F 輸液<br>500mL                   | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>6.92 | ←<br>6.89 | ←<br>6.89 | ←<br>6.89 | ←<br>6.89 | 外観変化なし |
| キシリトール注 5%「フソー」<br>200mL             | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.53 | ←<br>5.48 | ←<br>5.56 | ←<br>5.52 | ←<br>5.52 | 外観変化なし |
| 生理食塩液 PL「フソー」<br>200mL               | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.25 | ←<br>5.25 | ←<br>5.28 | ←<br>5.28 | ←<br>5.28 | 外観変化なし |
| ブドウ糖注 5%PL「フソー」<br>200mL             | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.20 | ←<br>5.18 | ←<br>5.21 | ←<br>5.20 | ←<br>5.27 | 外観変化なし |
| マルトース輸液 10%「フソー」<br>200mL            | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>4.99 | ←<br>5.01 | ←<br>5.11 | ←<br>5.02 | ←<br>5.01 | 外観変化なし |
| ラクトリンゲル液 <sup>®</sup> 「フソー」<br>200mL | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>6.10 | ←<br>6.10 | ←<br>6.11 | ←<br>6.10 | ←<br>6.10 | 外観変化なし |
| ラクトリンゲル M 注「フソー」<br>200mL            | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.22 | ←<br>5.23 | ←<br>5.23 | ←<br>5.23 | ←<br>5.22 | 外観変化なし |
| ラクトリンゲル S 注「フソー」<br>200mL            | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.91 | ←<br>5.92 | ←<br>5.92 | ←<br>5.92 | ←<br>5.91 | 外観変化なし |
| リプラス 1 号輸液<br>200mL                  | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.15 | ←<br>5.15 | ←<br>5.15 | ←<br>5.15 | ←<br>5.15 | 外観変化なし |
| リプラス 3 号輸液<br>200mL                  | 外観<br>pH | 淡赤色澄明<br>5.15 | ←<br>5.15 | ←<br>5.15 | ←<br>5.15 | ←<br>5.15 | 外観変化なし |
| リンゲル液「フソー」<br>500mL                  | 外観<br>pH | 微赤色澄明<br>5.65 | ←<br>5.67 | ←<br>5.66 | ←<br>5.67 | ←<br>5.64 | 外観変化なし |

### XIII. 備考

注) 残存率による評価は行っていない。

配合変化の評価については、本試験以外に pH 変動試験等を併せて考慮する必要がある。

また、試験条件により、今回と同一薬剤の組み合わせであっても、結果が異なる場合が考えられる。