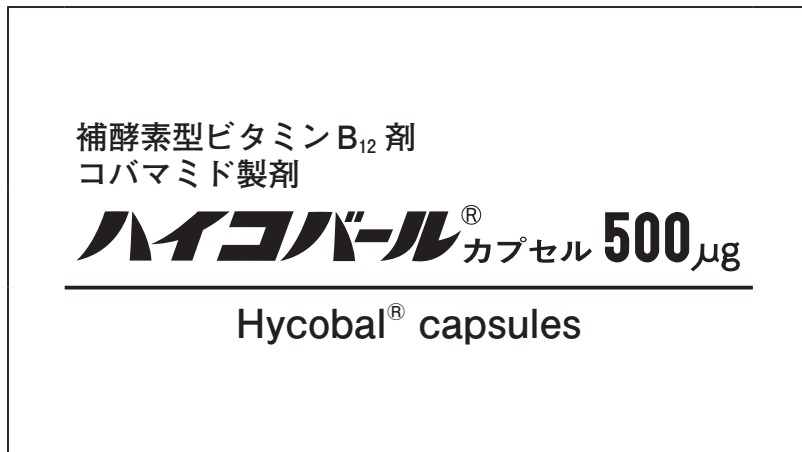


## 医薬品インタビューフォーム

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	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中コバマミド 500µg 含有
一般名	和名：コバマミド 洋名：Cobamamide
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：1967年1月19日 薬価基準収載年月日：1976年9月1日 販売開始年月日：1976年9月1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20XX年XX月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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…………… 3
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…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
  - (1) 剤形の区別…………… 6
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
  - (3) 識別コード…………… 6
  - (4) 製剤の物性…………… 6
  - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6

- (2) 電解質等の濃度…………… 6
- (3) 熱量…………… 6
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…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 7
9. 溶出性…………… 7
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…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 9
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 9
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 9
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
  - (2) 臨床薬理試験…………… 9
  - (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…………… 10
  - (5) 患者・病態別試験…………… 10
  - (6) 治療的使用…………… 10
    - 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…………… 10
    - 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…………… 10
    - (7) その他…………… 10

## 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…………… 11
2. 薬理作用…………… 11
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 11

- (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 11
- (3) 作用発現時間・持続時間…………… 11

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 12
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 12
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 12
  - (3) 中毒域…………… 12
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 12
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 12
  - (1) 解析方法…………… 12
  - (2) 吸収速度定数…………… 12
  - (3) 消失速度定数…………… 12
  - (4) クリアランス…………… 12
  - (5) 分布容積…………… 13
  - (6) その他…………… 13
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 13
  - (1) 解析方法…………… 13
  - (2) パラメータ変動要因…………… 13
4. 吸収…………… 13
5. 分布…………… 13
  - (1) 血液－脳関門通過性…………… 13
  - (2) 血液－胎盤関門通過性…………… 13
  - (3) 乳汁への移行性…………… 13
  - (4) 髄液への移行性…………… 13
  - (5) その他の組織への移行性…………… 13
  - (6) 血漿蛋白結合率…………… 14
6. 代謝…………… 14
  - (1) 代謝部位及び代謝経路…………… 14
  - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率…………… 14
  - (3) 初回通過効果の有無及びその割合…………… 14
  - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率…………… 14
7. 排泄…………… 14
8. トランスポーターに関する情報…………… 14
9. 透析等による除去率…………… 14
10. 特定の背景を有する患者…………… 14
11. その他…………… 14

## 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…………… 15
2. 禁忌内容とその理由…………… 15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 15
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 15

6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 15
  - (1) 合併症・既往歴等のある患者…………… 15
  - (2) 腎機能障害患者…………… 15
  - (3) 肝機能障害患者…………… 15
  - (4) 生殖能を有する者…………… 15
  - (5) 妊婦…………… 15
  - (6) 授乳婦…………… 15
  - (7) 小児等…………… 15
  - (8) 高齢者…………… 15
7. 相互作用…………… 16
  - (1) 併用禁忌とその理由…………… 16
  - (2) 併用注意とその理由…………… 16
8. 副作用…………… 16
  - (1) 重大な副作用と初期症状…………… 16
  - (2) その他の副作用…………… 16
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 16
10. 過量投与…………… 16
11. 適用上の注意…………… 16
12. その他の注意…………… 17
  - (1) 臨床使用に基づく情報…………… 17
  - (2) 非臨床試験に基づく情報…………… 17

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 18
  - (1) 薬効薬理試験…………… 18
  - (2) 安全性薬理試験…………… 18
  - (3) その他の薬理試験…………… 18
2. 毒性試験…………… 18
  - (1) 単回投与毒性試験…………… 18
  - (2) 反復投与毒性試験…………… 18
  - (3) 遺伝毒性試験…………… 18
  - (4) がん原性試験…………… 18
  - (5) 生殖発生毒性試験…………… 18
  - (6) 局所刺激性試験…………… 18
  - (7) その他の特殊毒性…………… 18

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 19
2. 有効期間…………… 19
3. 包装状態での貯法…………… 19
4. 取扱い上の注意…………… 19
5. 患者向け資材…………… 19
6. 同一成分・同効薬…………… 19
7. 国際誕生年月日…………… 19
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…………… 19

- 
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…………… 19
  10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び  
その内容…………… 20
  11. 再審査期間…………… 20
  12. 投薬期間制限に関する情報…………… 20
  13. 各種コード…………… 20
  14. 保険給付上の注意…………… 20

## XI. 文献

1. 引用文献…………… 21
2. その他の参考文献…………… 21

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 22
2. 海外における臨床支援情報…………… 22

## 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…………… 23
  - (1) 粉碎…………… 23
  - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ  
の通過性…………… 23
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

#### 1. ビタミンB<sub>12</sub>の発見

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>（以下、B<sub>12</sub>）であることを発見した。また、肝臓の抗貧血因子を研究していたFolkerらは、1948年、牛の肝臓から悪性貧血の特効薬としてシアノ型B<sub>12</sub>（CN-B<sub>12</sub>）を発見した。

その後、悪性貧血は胃液中の内因子欠乏によるB<sub>12</sub>吸収障害によって起こり、随伴して神経障害が引き起こされることが判明した。B<sub>12</sub>と貧血及び神経障害の関係はここからはじまる。

#### 2. 4種類のビタミンB<sub>12</sub>

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もつ。最初に精製されたB<sub>12</sub>はシアノ型B<sub>12</sub>（CN-B<sub>12</sub>）として分離されたが、この型は生体内に極めて少ないものであり、特に血清や肝臓に存在するものは少なく、尿中排泄も早く、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判明し、1958年にBarkerらによってDeoxyadenosyl基を有する補酵素型B<sub>12</sub>（DBCC）が、1964年にLindstrandによってCH<sub>3</sub>基を有するメチル型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認められ、DBCCは肝臓や腎臓に多く存在し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判明している。

#### 3. エーザイとビタミンB<sub>12</sub>製剤

弊社は、国内では他社に先駆けて、1952年にCN-B<sub>12</sub>製剤を発売し、その後B<sub>12</sub>研究の進歩とともにOH-B<sub>12</sub>、DBCC（ハイコバル）、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>（メチコバル）の各製剤を開発し、発売してきた。

ハイコバルは1967年にハイコバル注、ハイコバルカプセルとして発売され、1995年4月1日をもってハイコバル注、ハイコバルカプセル250μgの製造を中止し、現在の剤形はハイコバルカプセル500μgである。

### 2. 製品の治療学的特性

ハイコバルは補酵素型B<sub>12</sub>製剤である。

本剤は肝臓存在型の補酵素型B<sub>12</sub>（以下、DBCC）を含有し、体内貯留性に優れ、薬理的にはヘムの合成を促進し、貧血の血液像を改善する。（「VI.-2. 薬理作用」の項参照）

生体内に存在するB<sub>12</sub>にはCN-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>、DBCC、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>と4種類あり、B<sub>12</sub>の欠乏及び代謝障害にはCN-B<sub>12</sub>、OH-B<sub>12</sub>、DBCCの3種が使用されている。

CN-B<sub>12</sub>やOH-B<sub>12</sub>は生体内で補酵素型に変換して利用されるのに対し、DBCCは補酵素型なので、このままの形で直接作用するのが特徴である。

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 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

ハイコバル®カプセル 500  $\mu\text{g}$

#### (2) 洋名

Hycobal® Capusles 500  $\mu\text{g}$

#### (3) 名称の由来

B<sub>12</sub> の構造の中心にコバルトがあることからハイコバルとした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

コバマミド (JAN)

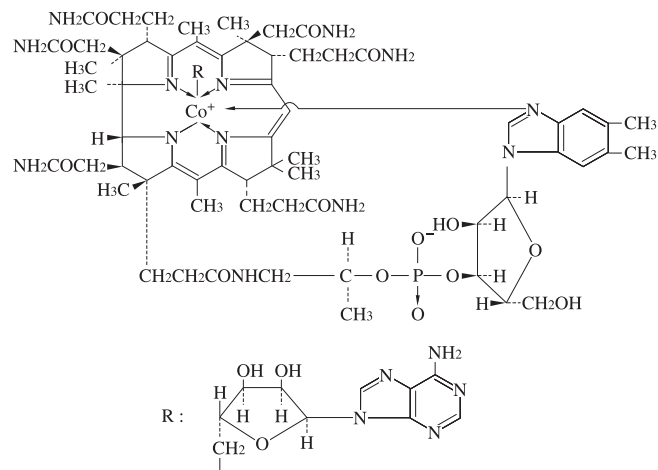
#### (2) 洋名 (命名法)

Cobamamide (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 : C<sub>72</sub>H<sub>100</sub>CoN<sub>18</sub>O<sub>17</sub>P

分子量 : 1579.60

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

5, 6-dimethylbenzimidazolyl-5'-deoxyadenosylcobamide (IUPAC 命名法による)

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：5,6-dimethylbenzimidazolycobamide coenzyme (DBCC)

### 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あるいは無晶性の粉末である。

本品は極めて吸湿性で光により分解する。

##### (2) 溶解性

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、アセトン、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶解するのに必要な溶媒量 (mL)
水	10
エタノール (95)	10000
アセトン	10000 以上
ジエチルエーテル	10000 以上
クロロホルム	10000 以上

##### (3) 吸湿性

本品は極めて吸湿性である。

##### (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

pKa : 3.5

##### (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

###### (1) pH2.0 塩酸・塩化カリウム緩衝液中

262~266nm、283~287nm、303~307nm、376~381nm 及び 457~462nm に吸収の極大を示す。

###### (2) pH7.0 リン酸塩緩衝液中

259~263nm 及び 523~527nm に吸収の極大を示す。

###### 2. 比吸光度

$E_{1cm}^{1\%} (460nm) = 52.0$  (pH2.0 塩酸・塩化カリウム緩衝液)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は極めて吸湿性で光により分解する。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法、日局「シアノコバラミン」の確認試験 (2)

定量法：紫外可視吸光度測定法

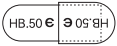
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ハイコバルカプセル 500 $\mu$ g
外形	
全長 (mm)	14.5
質量 (mg)	170
号数	4
色	カプセル 上半分：赤色 下半分：橙色 内容物 わずかに紅色の粉末

#### (3) 識別コード

表示部位：カプセル剤、PTPシート／表示内容：HB.50 

#### (4) 製剤の物性

崩壊性

日局一般試験法「崩壊試験法」により試験を行うとき、これに適合する。

#### (5) その他

該当しない

### 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	ハイコバルカプセル 500 $\mu$ g
有効成分	1カプセル中 コバマミド 500 $\mu$ g
添加剤	黄色5号、結晶セルロース、青色1号、赤色3号、ゼラチン、トウモロコシデンプン、ラウリル硫酸ナトリウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 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

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

〈ハイコバルカプセル 500  $\mu\text{g}$ 〉

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°C/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40°C/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 崩壊試験 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	光	1,000 lx	PTP	50 日 (120 万 lx·hr)	性状 崩壊試験 含量	カプセル変色 (下半分ごく僅かに黒ずむ)、含量低下 (50 日後規格外)、崩壊試験は規格内であった。
無包装	温度	40°C	ガラス瓶(密栓)	3 カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれ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		いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	1,000 lx+6W/m <sup>2</sup>	シャーレ(蓋)	約 50 日+2 日*		含量低下 (50 日後規格外)、その他の測定項目においては規格内であった。

\*照度 1,000 lx の白色蛍光ランプを約 50 日間 (総照度 120 万 lx·hr)、近紫外蛍光ランプを 2 日間 (総近紫外放射エネルギー 200W·hr/m<sup>2</sup> 以上) 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)

本剤は、カプセル剤のため、配合変化試験は行っていない。

### 9. 溶出性

方法：日局一般試験法、溶出試験法第 2 法 (ただし、シンカーを用いる)

条件：回転数 50rpm

試験液 水 900mL

測定法 吸光度測定法 (波長 261nm)

結果：本剤の 30 分間の溶出率が 80% 以上のとき適合する。

## Ⅳ. 製剤に関する項目

---

### 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  
100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]

(3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質  
PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

### 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

- (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、授乳婦等）
- (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（スプルー等）
- (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
  - ・中枢神経障害（脊髄炎、変性疾患等）
- (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。  
巨赤芽球性貧血、広節裂頭条虫症、悪性貧血に伴う神経障害、吸収不全症候群（スプルー等）及び胃切除後の貧血に対して用いる場合、経口投与によると吸収が悪いのでやむを得ぬ場合以外は注射によることが望ましい。

### 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

通常成人はコバマミドとして、1日 1,500 µg (3 カプセル) までを 1~3 回に分けて経口投与する。  
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

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (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

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

該当しない

### (7) その他

臨床効果

本剤は、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏又は代謝障害の推定される各種疾患に応用されている。

肝障害に伴う貧血患者に対して本剤を経口投与したところ、2週目から赤血球数が増加し、貧血の改善が認められた<sup>1)</sup>。

また、妊娠貧血に対して本剤を鉄剤とともに経口投与したところ、血色素量が増加した<sup>2)</sup>。



## 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

シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、メコバラミン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

神経組織及び造血組織

作用機序

核酸合成、蛋白合成を促進することにより赤血球の増殖、神経組織の修復を促進する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 神経再生を促進

ウサギの坐骨神経の実験的神経障害モデルで神経細胞内RNA蓄積に促進的に働き、電気生理学的検討において神経再生を促進する<sup>3)</sup>。

##### 2. ヘムの合成を促進し、貧血の血液像を改善

ビタミンB<sub>12</sub>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。コバマミドはメチルマロニルイソメラーゼの補酵素として働き、メチルマロニルCoAをサクシニルCoAへ変換することによりヘム合成の前段階に関与する。サクシニルCoAは $\delta$ -アミノレブリン酸となり、ヘムの合成の出発物質となる。悪性貧血患者の骨髓細胞のミトコンドリア分画にコバマミドを加えると $\delta$ -アミノレブリン酸の合成が高まる<sup>4),5)</sup>。

#### (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

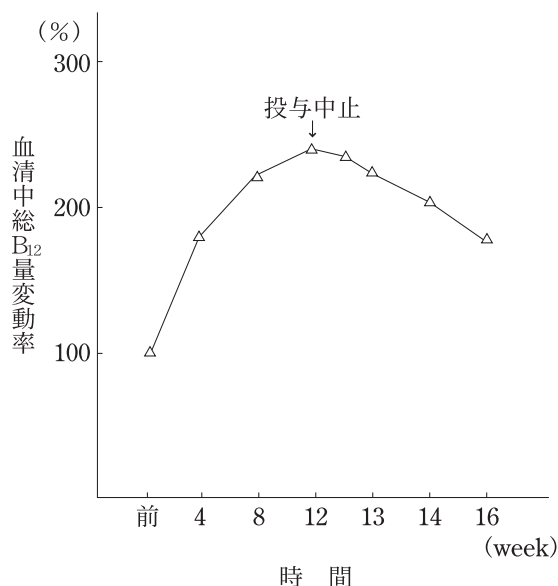
### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 5 名に、本剤 3 カプセル（コバマミドとして  $1,500 \mu\text{g}$ ）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。12 週間反復投与後には投与前値の約 2.3 倍に上昇し、投与中止 4 週後も投与前値の約 1.8 倍を示した<sup>6)</sup>。



健康成人にコバマミド  $1,500 \mu\text{g}$  を 12 週間経口投与時の血清中総  $\text{B}_{12}$  量変動 (n=5)

#### (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

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

最高血中濃度到達時間

約 3 時間

(健康成人男子 6 名、3,000  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> 単回経口投与)<sup>6)</sup>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人はコバマミドとして、1 日 1,500  $\mu\text{g}$  (3 カプセル) までを 1~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## 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

ビタミン B<sub>12</sub> の吸収メカニズムは 2 種類ある。一つはビタミン B<sub>12</sub> 量が生理的な場合に適用される内因子による吸収で、もう一つはビタミン B<sub>12</sub> 量が生理的な量を超えて経口的に摂取された場合に内因子とは関係なく濃度勾配に従って吸収される経路である。内因子を必要とする場合ではビタミン B<sub>12</sub> は内因子と結合して複合体を形成し、この複合体が小腸粘膜表面に吸着され、次いで B<sub>12</sub> が内因子と分離され粘膜を通過すると推定される<sup>7)</sup>。

## 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〉

妊娠ウサギに <sup>57</sup>Co-coenzyme B<sub>12</sub> を静注すると、胎盤・胎児では <sup>57</sup>Co-coenzyme B<sub>12</sub> は漸増していく傾向を示し、胎児へ運搬されることがわかった<sup>8)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

〈参考〉

腰椎穿刺を必要とする患者 20 例において、ビタミン B<sub>12</sub> 投与前の脳脊髄液中 B<sub>12</sub> 含有量は  $32.7 \pm 6.7 \text{ pg} / \text{mL}$  であったが、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 及び CN-B<sub>12</sub> 投与 (1,000  $\mu\text{g}$ , i.m.) により緩徐な増加を示した<sup>9)</sup>。

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (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<sup>6)</sup>。

### (2) 排泄率

健康成人男子5～6名にビタミンB<sub>12</sub>同族体3,000 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>を単回経口投与したところ、投与後8時間以内に1,300～1,900ngが尿中に排泄された<sup>6)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人はコバミドとして、1日1,500 $\mu\text{g}$  (3カプセル) までを1～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### (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

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臨床試験は実施していない。

#### (8) 高齢者

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. 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

	頻度不明
過敏症	発疹

(解説)

ビタミンB<sub>12</sub>は3価のコバルトイオンを有しており、コバルトアレルギーが原因となる場合がある。処置方法は、投薬の中止である<sup>10)</sup>。

### 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. 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。

(解説)

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 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

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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
モルモット (雄)	
投与経路	
経口	5,000

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性

該当資料なし

##### 2) 慢性毒性

雄ラットに、25週間0.3、3.0mg/kg/日を経口、0.2、2.0mg/kg/日を筋肉内投与したが、一般症状、病理組織学的検索において何ら異常は認められなかった。

#### (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

#### (5) 生殖発生毒性試験

生後2.5~3カ月の初妊マウス及び4カ月のラットを用い、マウスでは0.2、20.0mg/kg、ラットでは0.2、10.0mg/kgを6日間筋肉内投与したが、異常発生、発育抑制等は認められなかった。

#### (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：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：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

外箱開封後は光を遮り保存すること。含量が低下することがある。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：

一般名	商品名
メコバラミン	メチコバル錠、細粒
シアノコバラミン等	ダイメジンスリーピー配合カプセル 25 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

製品名	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
ハイコバルカプセル 500 $\mu$ g	1967年1月19日	14200AZZ00267000	1976年9月1日	1976年9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

該当しない

## 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

再評価結果通知年月日

1976年4月28日：効能又は効果の一部変更

「神経疾患」が「神経痛、末梢神経炎、末梢神経麻痺、中枢神経障害、筋肉痛、関節痛」に変更。

用法及び用量の一部変更

用量が「1日500 $\mu$ gから1500 $\mu$ g」から「1日1,500 $\mu$ gまで」に変更。

### 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(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
PTP 100C	3136 001M 2052	3136 001M 2052	1070767 01 0202	613130159

### 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) 太田康幸ら：診療, 1967 ; 20 (S.3) : 727-731                       | HBL-0005 |
| 2) 橋本武次ら：周産期医学, 1972 ; 2 (2) : 240-242                       | HBL-0006 |
| 3) 中沢恒幸ら：ビタミン, 1966 ; 34 (6) : 576-586                       | HBL-0012 |
| 4) 高久史麿：血液疾患の生化学 (南山堂), 1970 : 14-25                         | HBL-0004 |
| 5) 中尾喜久ら：診療, 1967 ; 20 (S.3) : 666-669                       | HBL-0013 |
| 6) 田中信夫ら：ビタミン, 1981 ; 55 (3) : 155-161                       | MBL-0267 |
| 7) 奥田邦雄：ビタミン, 1964 ; 29 (2) : 69-77                          | MBL-0914 |
| 8) 渡辺泰猛ら：日本産科婦人科学会雑誌, 1970 ; 22 (5) : 487-496                | HBL-0015 |
| 9) 田中信夫ら：神経系とメチルB <sub>12</sub> 黒岩義五郎編 (協和企画通信), 1981 : 5-22 | MBL-1151 |
| 10) 鷺尾文郎ら：皮膚病診療, 1994 : 16 (7) : 597-600                     | MBL-0796 |

### 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

該当しない

### 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

脱カプセルした後の情報については表紙に記載の「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

