

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

末梢性神経障害治療剤

日本薬局方 メコバラミン錠

メコバラミン錠 500 μ g「SW」

MECOBALAMIN

剤形	糖衣錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中日局メコバラミン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 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年2月12日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2015年6月19日(販売名変更) 発売年月日：1984年6月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2015年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人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。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	16
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	16
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	17
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	17
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	17
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	17
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	18
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	18
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	19
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	1. 規制区分	20
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	2. 有効期間又は使用期限	20
7. 溶出性	7	3. 貯法・保存条件	20
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	20
11. 力価	8	7. 容器の材質	20
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	21
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	21
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	21
1. 効能又は効果	9	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	21
2. 用法及び用量	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
3. 臨床成績	9	14. 再審査期間	21
VI. 薬効薬理に関する項目	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	16. 各種コード	22
2. 薬理作用	11	17. 保険給付上の注意	22
VII. 薬物動態に関する項目	12	XI. 文献	23
1. 血中濃度の推移・測定法	12	1. 引用文献	23
2. 薬物速度論的パラメータ	13	2. その他の参考文献	23
3. 吸収	13	XII. 参考資料	24
4. 分布	14	1. 主な外国での発売状況	24
5. 代謝	14	2. 海外における臨床支援情報	24
6. 排泄	14	XIII. 備考	24
7. トランスポーターに関する情報	15	その他の関連資料	24
8. 透析等による除去率	15		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メコバラミン錠500 μ g「SW」は、日局メコバラミンを含有する末梢性神経障害治療剤である。メコバラミンは、メチル基転移反応の補酵素として、核酸やリン脂質の代謝に重要な役割を果たすものと考えられている。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	メチクール500(旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	昭和45年11月5日 薬発第1010号 昭和46年6月29日 薬発第592号
承認	1984年2月
上市	1984年6月

2006年12月に「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日付 医薬発第935号)に基づき、「メチクール錠500 μ g」に販売名を変更した。

また、2015年6月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『メコバラミン錠500 μ g「SW」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 生体内補酵素型ビタミンB₁₂の1種で、ホモシステインからメチオニンを合成するメチル基転移反応に重要な役割を果たす。¹⁾
- 2) メチオニン合成反応を通じて貯蔵型葉酸の利用を促進すると共に、*t*-RNAのメチル化など、核酸代謝にも関与する。¹⁾
- 3) 糖尿病性末梢神経障害の患者18例に投与した結果、17例に何らかの改善効果が認められた(V. -3. 参照)。²⁾
- 4) 糖尿病性網膜症等の患者19例に投与した結果、末梢神経障害に伴う視力障害等に有効な薬剤であると考えられた(V. -3. 参照)。³⁾
- 5) 糖尿病患者23例を対象に冷却負荷サーモグラフィを用いて、四肢末梢循環機能に対する効果を検討した結果、15例の有効例が認められた(V. -3. 参照)。⁴⁾
- 6) 既存のメコバラミン製剤(同剤形)と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 7) 副作用として、食欲不振、悪心・嘔吐、発疹等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

メコバラミン錠500 μ g「SW」

2) 洋名

MECOBALAMIN

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

メコバラミン(JAN)

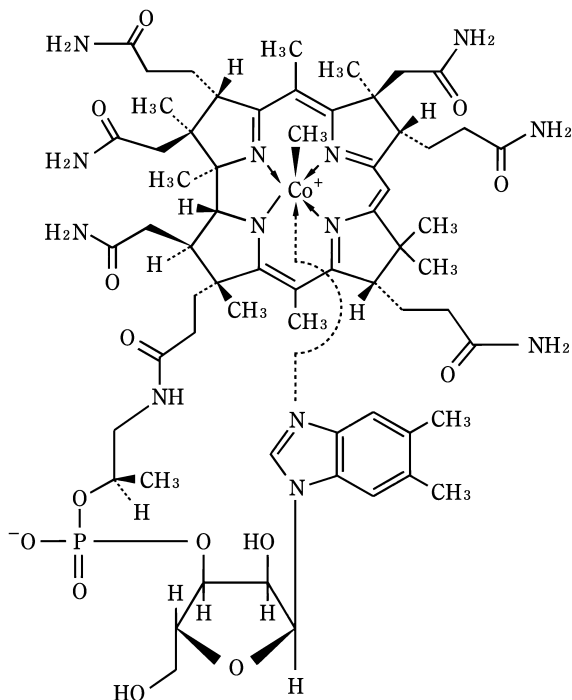
2) 洋名(命名法)

Mecobalamin(JAN、INN)

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 : $C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$

分子量 : 1344.38

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : CH_3-B_{12}

7. CAS登録番号

13422-55-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

暗赤色の結晶又は結晶性の粉末である。

無味、無臭である。¹⁾

2) 溶解性

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。

メタノールに溶けにくく、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。¹⁾

3) 吸湿性

吸湿性がある。¹⁾

水分：12%以下(0.1g、容量滴定法、直接滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約200°Cで黒変し、約240°Cで分解する。⁵⁾

5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 2.7^{6)}$

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

pH：メコバラミンの水溶液(1→100)のpHは約6⁵⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって分解する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「メコバラミン」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法による確認

2) コバルトの定性反応




4. 有効成分の定量法

日局「メコバラミン」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
糖衣錠	 6.0	 約100	 3.6	淡黄色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局メコバラミン錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局メコバラミン錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、45分：80%以上)

3) 識別コード

SW-376 (錠剤本体及びPTPシート上に記載)

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中に日局メコバラミン500 μ gを含有

2) 添加物

添加物として、アラビアゴム、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸Ca、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、硫酸Ca、黄色4号(タートラジン)アルミニウムレーキを含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

メコバラミン錠500 μ g「SW」をPTP包装(赤色ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(赤色ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	淡黄色の糖衣錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	103.6	101.8

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

メコバラミン錠500 μ g「SW」をバラ包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	淡黄色の糖衣錠であった	同左
純度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.2	96.8

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

メコバラミン錠500 μ g「SW」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化及び含量低下が観察された。⁸⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C 75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)
性状	淡黄色の糖衣錠	変化なし	変化なし	若干退色する
硬度(kg)	4.9	4.6	5.0	5.0
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.5	99.3	89.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

〈溶出挙動における同等性及び類似性〉⁹⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成11年3月25日 医薬審第601号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6ベッセル	

【結果及び考察】

〈50rpm：pH1.2〉

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

〈50rpm：pH4.0〉

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

〈50rpm：pH6.8〉

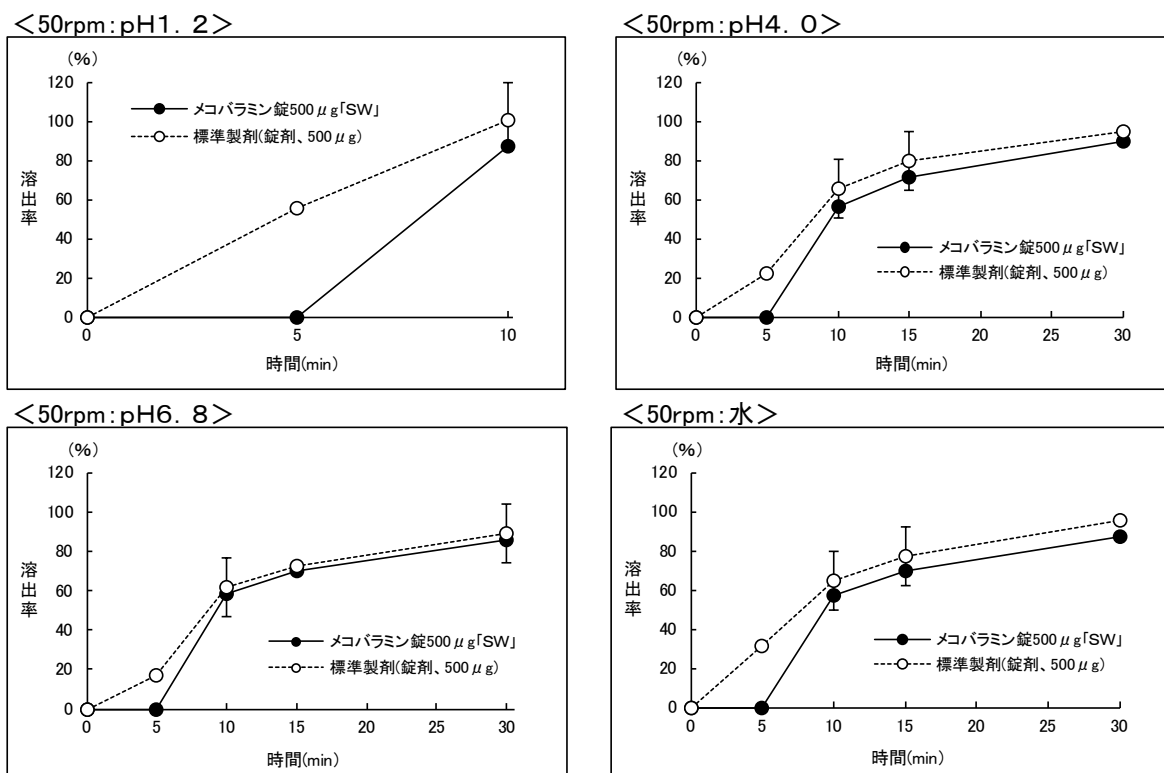
標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

〈50rpm：水〉

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)



([] : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法
該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法
日局「メコバラミン錠」の確認試験に準ずる。
1) 紫外可視吸光度測定法 (pH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液)
2) 紫外可視吸光度測定法 (pH7.0のリン酸塩緩衝液)

10. 製剤中の有効成分の定量法
日局「メコバラミン錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
有効成分に混在が予想される主な類縁物質はヒドロキシコバラミンである。¹⁾

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし

14. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

末梢性神経障害

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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。

2. 用法及び用量

通常、成人は1日3錠(メコバラミンとして1日1,500 μ g)を3回にわけて経口投与する。

ただし、年齢及び症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

①糖尿病性末梢神経障害患者18例にメコバラミン錠500 μ g「SW」を8週間連続投与した結果、次の結果が得られた。²⁾

- ・全般改善度は4週時よりも8週時の評価が優れ、投薬8週時における判定は、「改善」16.7%、「やや改善」77.8%、「不変」5.6%であった。
- ・項目別改善度では、自発痛、しびれ感などの改善度が高く、延べ89項目の症状のうち投薬8週後には54項目について改善(改善率60.7%)が認められた。
- ・臨床検査項目については、全項目につき異常は認められなかった。
- ・副作用は全く認められなかった。²⁾

②糖尿病性網膜症6例12眼、中心性網膜炎4例4眼、網膜剥離手術後1例1眼、閃輝性暗点1例2眼、緑内障に伴う末梢神経障害7例11眼にメコバラミン錠500 μ g「SW」を1日3回各1錠、3～7カ月经口投与してその経過を観察した結果、次の結果が得られた。³⁾

- ・糖尿病性網膜症においては、自覚症状の改善した例もあったが、眼底所見に関してはstageを越えて改善した症例はなかった。
- ・中心性網膜炎及び網膜剥離手術後例については、自覚症状、他覚症状とも改善が認められた。
- ・閃輝性暗点の症例では、著明に症状の改善が認められた。
- ・緑内障に伴う末梢神経障害患者においては、自覚症状の改善した例もあったが、視野病期の改善した症例は見られなかった。
- ・また、全症例について悪化例及び副作用の発現例は認められなかった。

③23例の糖尿病患者を対象に冷却負荷サーモグラフィを用い、四肢末梢循環機能に対するメコバラミン錠500 μ g「SW」の効果を検討した結果、15例(65.2%)の有効例を認め、かつメコバラミン錠500 μ g「SW」の効果は糖尿病の病態・代謝障害の程度と関連を有していた。⁴⁾

V. 治療に関する項目

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

V. -3. -2) 参照

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン酢酸塩、コバмамид

2. 薬理作用

メコバラミンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

生体内補酵素型ビタミンB₁₂の1種で、ホモシステインからメチオニンを合成するメチル基転移反応に重要な役割を果たす。メチオニン合成反応を通じて貯蔵型葉酸の利用を促進すると共に、*t*-RNAのメチル化など、核酸代謝にも関与する。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

ビタミンB₁₂欠乏食で飼育したラットに¹⁴C-標識体を投与すると、神経系のレシチン分画への¹⁴Cの取込み増加が見られた。また、ビタミンB₁₂及び葉酸欠乏食で飼育したラットにおける神経細胞内核酸合成の促進や神経組織培養における神経線維の髄鞘形成の促進が報告されている。¹⁾

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

メコバラミン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

Ⅶ. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>¹⁰⁾

通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、1、2、3、4、5、8、12、24、32、48hr
休薬期間	14日間
測定方法	ラジオアッセイ法

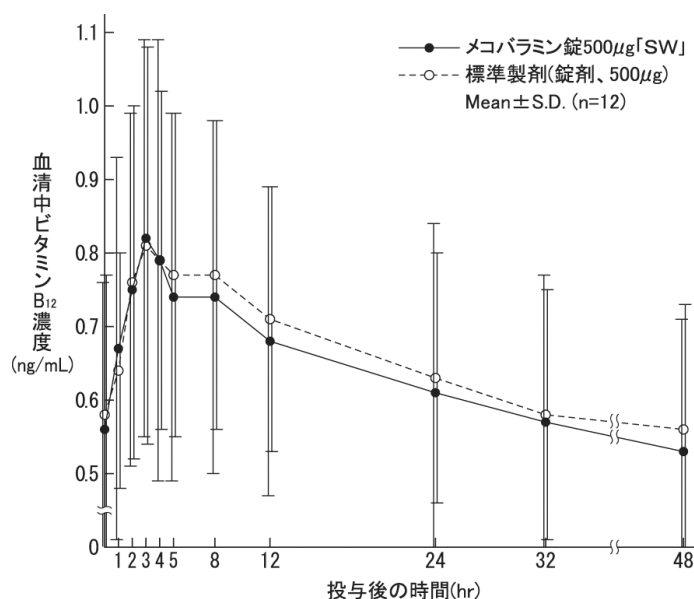
メコバラミン錠500 μ g「SW」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ3錠(メコバラミンとして1,500 μ g)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血清中ビタミンB₁₂濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤3錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} [*] (hr)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)
メコバラミン錠500 μ g「SW」	0.84 \pm 0.27	3.4 \pm 0.8	14.4 \pm 7.0	29.85 \pm 9.76
標準製剤(錠剤、500 μ g)	0.86 \pm 0.24	4.3 \pm 3.0	13.4 \pm 9.7	30.92 \pm 8.30

※ゼロ補正をし算出

(Mean \pm S.D.)



(注)メコバラミン1,500 μ g単回投与は、承認外用量である。
血清中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

VII. - 1. -3) 参照

4) 消失速度定数

メコバラミン錠500 μ g「SW」を健康成人男子に3錠(メコバラミンとして1,500 μ g)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁰⁾

0.0092 \pm 0.0036hr⁻¹ (ゼロ補正をし算出)

(注)メコバラミン1,500 μ g単回投与は、承認外用量である。

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

非常に高い(transcobalaminsと呼ばれる血漿蛋白と特異的に結合)¹¹⁾

3. 吸収.....

吸収部位：小腸下部

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

1) 血液—脳関門通過性

VII. -4. -5) 参照

2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

該当資料なし

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

<参考> $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{i. p.}$ 、 p. o. (モルモット、ラット) 腎・肝・副腎・脾などに高く、脳・筋肉には低い。末梢神経への分布は、正常神経より変性神経に高い。他の B_{12} 同族体に比し、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ の取り込みが高い。⁵⁾

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

肝及び腎で一部Cobamamide (DBCC) へ変換されるが、ほとんどがメコバラミンとして尿中へ排泄される。¹⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

尿中

2) 排泄率

健康成人に1回3,000 μ g経口投与した場合、投与後8時間以内に1,300~1,900ngが尿中に排泄された。¹⁾

(注)メコバラミン3,000 μ g経口投与は、承認外用量である。

3) 排泄速度

VII. -6. -2)参照

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
該当しない
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………
該当しない
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
V. -1. 参照
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない
5. 慎重投与内容とその理由……………
該当しない
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………
該当しない
7. 相互作用……………
 - 1) 併用禁忌とその理由
該当しない
 - 2) 併用注意とその理由
該当しない
8. 副作用……………
 - 1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

 - 2) 重大な副作用と初期症状
該当しない

3) その他の副作用

	頻度不明
消 化 器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢
過 敏 症 ^{注)}	発疹

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用	
	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意.....

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。

16. その他.....

IX. 非臨床試験に関する項目

メコバラミンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験

LD₅₀(mg/kg)⁵⁾

動物種	性	経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	♂・♀	1,000	666	666	666
ラット	♂・♀	500	333	333	333
ウサギ	♂	—	—	—	60

上記投与量で死亡例なく、また毒性を示唆するような作用も全く認められなかった。

2) 反復投与毒性試験

慢性毒性試験

Wistar系ラット雌雄に0.2~20mg/kg/日を6ヵ月間連続腹腔内投与しても、一般状態、剖検所見で薬物投与との因果関係は認められなかった。⁵⁾

3) 生殖発生毒性試験

妊娠ラット及びマウスに0.2~20mg/kg/日を経口及び腹腔内投与したが、母動物、胎児及び新生児に対し副作用あるいは催奇形作用は何ら認められなかった。⁵⁾

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	該当しない
有効成分	該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

VIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]赤色ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]赤色ポリエチレンフィルム

バラ：アルミ袋

8. 同一成分・同効薬
 同一成分：メチコバル錠250 μ g/錠500 μ g/細粒0.1%/注射液500 μ g
 同効薬：シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン酢酸塩、コバマミド
9. 国際誕生年月日
 該当しない
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 ●メコバラミン錠500 μ g「SW」
 製造販売承認年月日：2015年2月12日(販売名変更)、承認番号：22700AMX00296000
 メチクール錠500 μ g(旧販売名)
 製造販売承認年月日：2006年6月16日(販売名変更)、承認番号：21800AMX10434000
 メチクール500(旧販売名)
 製造販売承認年月日：1984年2月15日、承認番号：(59AM)0209
11. 薬価基準収載年月日
 ●メコバラミン錠500 μ g「SW」：2015年6月19日(販売名変更)
 メチクール錠500 μ g(旧販売名)：2006年12月8日(販売名変更)
 メチクール500(旧販売名)：1984年6月2日 経過措置期間終了：2007年8月31日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
 該当しない
13. 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
14. 再審査期間
 該当しない
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 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。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

品 名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
メコバラミン錠500 μ g 「SW」	107086607	3136004F2014	620708607

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-4783 - C-4788.
- 2) 菊地孝雄, 薬理と治療, 10(4), 2205(1982).
- 3) 中谷一, 薬理と治療, 10(6), 3605(1982).
- 4) 松岡瑛他, 薬理と治療, 10(7), 3971(1982).
- 5) 堀岡正義他編, 新開発医薬品便覧, 第3版, じほう, 1983, p. 942-943.
- 6) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 2, 薬事日報社, 1999, p. 60.
- 7) ~ 8) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
- 11) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版, じほう, 2009, p. 471.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

