

貯 法：室温保存
有効期間：3年

末梢性神経障害治療剤
メコバラミン製剤

処方箋医薬品^{注)}

メチコバル[®] 注射液500 μ g
Methycobal[®] Injection

承認番号	15700AMZ01221000
販売開始	1984年6月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

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)

3.2 製剤の性状

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)

4. 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

6. 用法及び用量

〈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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

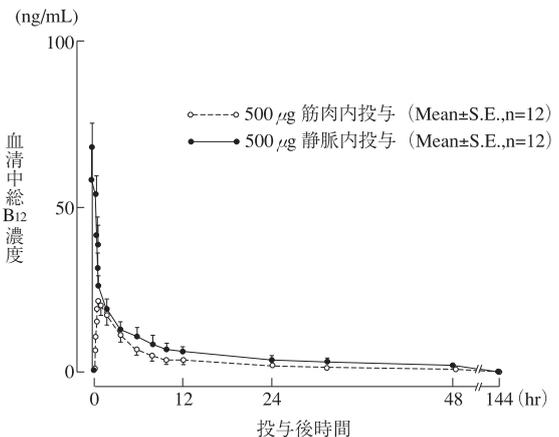
16.1.1 単回投与

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。

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・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¹⁾。

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単回投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (hr)	ΔC_{max} (ng/mL)	ΔAUC_{0-144} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
筋肉内投与	0.9±0.1	22.4±1.1	204.1±12.9	29.0
静脈内投与	投与直後~3分	85.0±8.9	358.6±34.4	27.1

Mean±S.E., n=12

16.1.2 反復投与

健康成人男子6名にメコバラミン500 μ gを10日間反復静脈内投与した。各投与直前の血清中総B₁₂濃度は、投与回数とともに徐々に増加し、初回投与24時間後値（3.9±1.2ng/mL）に比べ2日目投与後では約1.4倍（5.3±1.8ng/mL）、3日目投与後では約1.7倍（6.8±1.5ng/mL）となり、投与期間中はこの濃度で維持された¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈末梢性神経障害〉

17.1.1 国内臨床試験

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及び100 μ g（低用量群）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。慢性期及び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、本剤の有効性が認められた²⁾。末梢性神経障害に対して、プラセボを対照薬とした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、単神経炎等であった³⁾。

〈巨赤芽球性貧血〉

17.1.2 国内臨床試験

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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メコバラミンは生体内補酵素型ビタミンB₁₂の1種であり、ホモシステインからメチオニン合成するメチオニン合成酵素の補酵素として働き、メチル基転位反応に重要な役割を果たす。

18.2 神経細胞内小器官へよく移行し、核酸・蛋白合成を促進

シアノコバラミンに比し、神経細胞内小器官への移行がよい(ラット)。また、脳由来細胞・脊髄神経細胞の実験系で、デオキシウリジンからチミジンへの合成系に関与し、貯蔵型葉酸の利用促進とともに核酸代謝にも関与し、コバマミドに比して核酸・蛋白の合成を促進する(ラット)^{4)~6)}。

18.3 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^{7)~12)}。

18.4 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)^{13),14)}。

18.5 シナプス伝達の遅延、神経伝達物質の減少を回復

抑制した坐骨神経で、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^{15),16)}。

18.6 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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メコバラミン (Mecobalamin)

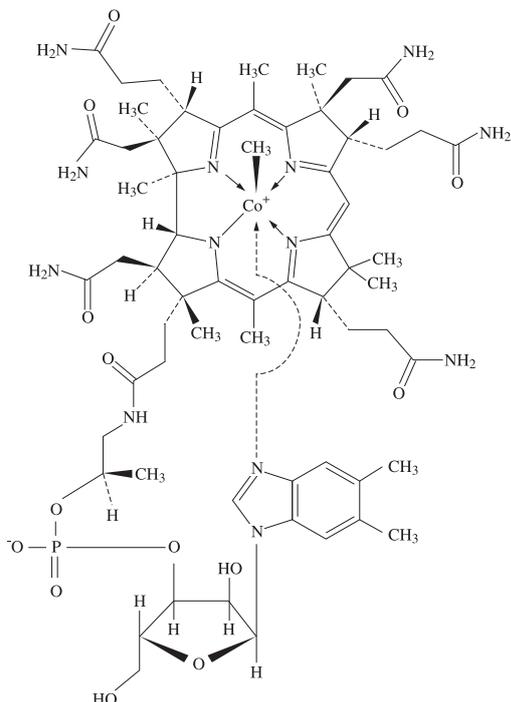
化学名：Coa-[α -(5,6-Dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)]-Co β -methylcobamide

分子式：C₆₃H₉₁CoN₁₃O₁₄P

分子量：1344.38

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。本品は水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。本品は光によって分解する。

構造式：



20. 取り扱い上の注意

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

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。

22. 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

23. 主要文献

- 1) 小川正ら：ビタミン, 1989; 63 (3): 123-131 [MBL-0652]
- 2) 亀山正邦ら：臨床と研究, 1972; 49 (7): 1967-1970 [MBL-0142]
- 3) 丸山勝一ら：臨床と研究, 1989; 66 (3): 995-1007 [MBL-0651]
- 4) 稲田雅美ら：神経系とメチルB₁₂ (協和企画通信), 1981; 23-29 [MBL-0680]
- 5) 中沢恒幸ら：ビタミン, 1970; 42 (3): 193-197 [MBL-0044]
- 6) 中沢恒幸ら：ビタミン, 1970; 42 (5): 275-279 [MBL-0045]
- 7) 竹中敏文ら：Prog. Med., 1982; 2 (10): 1759-1762 [MBL-0313]
- 8) 大西晃生ら：臨床薬理, 1987; 18 (2): 387-392 [MBL-0571]
- 9) Watanabe T. et al.: J. Neurol. Sci., 1994; 122 (2): 140-143 [MBL-0774]
- 10) 斉藤豊和ら：神経系とメチルB₁₂ (協和企画通信), 1981; 75-86 [MBL-0542]
- 11) Yamazaki K. et al.: Neurosci. Lett., 1994; 170 (1): 195-197 [MBL-0773]
- 12) 八木橋操六ら：臨床薬理, 1988; 19 (2): 437-443 [MBL-0624]
- 13) 中沢恒幸ら：神経系とメチルB₁₂ (協和企画通信), 1981; 54-60 [MBL-0679]
- 14) 米沢猛ら：神経系とメチルB₁₂ (協和企画通信), 1981; 49-53 [MBL-0544]
- 15) 渋谷統寿：神経系とメチルB₁₂ (協和企画通信), 1981; 134-140 [MBL-0540]
- 16) Sasaki H. et al.: Pharmacol. Biochem. Behav., 1992; 43 (2): 635-639 [MBL-0775]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10