

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

神経・筋機能賦活剤

処方せん医薬品

トライビ - 注

TRI-B Injection

剤形	注射液
規格・含量	1 アンプル(10mL)中、 チアミンジスルフィド 50mg 日局ピリドキシン塩酸塩 100mg 日局ヒドロキソコバラミン酢酸塩(ヒドロキソコバラミンとして)1,000 µg
一般名	和名：チアミンジスルフィド(JAN) ：ピリドキシン塩酸塩(JAN) ：ヒドロキソコバラミン酢酸塩(JAN) 洋名：Thiamine disulfide(JAN) ：Pyridoxine Hydrochloride(JAN) ：Hydroxocobalamin Acetate(JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：1989 年 11 月 22 日 薬価基準収載年月日：1990 年 7 月 13 日 発売年月日：1990 年 8 月 日
開発・製造・ 輸入・発売・ 販売会社名	製造販売元：小林化工株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は 2010 年 9 月改訂(第 8 版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとＩＦ記載要領が策定された。

2. ＩＦとは

ＩＦは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. ＩＦの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。ＩＦは日病薬が策定した「ＩＦ記載要領」に従って記載するが、本ＩＦ記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「ＩＦ記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはＩＦが改訂・発行される。

4. ＩＦの利用にあたって

ＩＦ策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてＩＦの内容を充実させ、ＩＦの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にＩＦ作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

概要に関する項目	10. その他
1. 開発の経緯	8
2. 製品の特徴及び有用性	
名称に関する項目	治療に関する項目
1. 販売名	1. 効能又は効果
(1)和 名	9
(2)洋 名	9
(3)名称の由来	9
2. 一般名	3. 臨床成績
(1)和名(命名法)	(1)臨床効果
(2)洋名(命名法)	9
3. 構造式又は示性式	(2)臨床薬理試験：忍容性試験
4. 分子式及び分子量	9
5. 化学名(命名法)	(3)探索的試験：用量反応探索試験
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9
7. CAS登録番号	(4)検証的試験
	1)無作為化平行用量反応試験
	9
	2)比較試験
	9
	3)安全性試験
	9
	4)患者・病態別試験
	9
	(5)治療の使用
	9
	1)使用成績調査・特別調査・市販後
	臨床試験
	9
	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
	9
有効成分に関する項目	薬効薬理に関する項目
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理学的に関連ある化合物
2. 物理化学的性質	又は化合物群
(1)外観・性状	10
(2)溶解性	2. 薬理作用
(3)吸湿性	10
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	(1)作用部位・作用機序
(5)酸塩基解離定数	10
(6)分配係数	(2)薬効を裏付ける試験成績
(7)その他の主な示性値	10
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
製剤に関する項目	薬物動態に関する項目
1. 剤 形	1. 血中濃度の推移・測定法
(1)剤形の区別、規格及び性状	12
(2)溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、	(1)治療上有効な血中濃度
比重、安定なpH域等	12
(3)注射剤の容器中の特殊な気体の有無	(2)最高血中濃度到達時間
及び種類	12
2. 製剤の組成	(3)通常用量での血中濃度
(1)有効成分(活性成分)の含量	12
(2)添加物	(4)中毒症状を発現する血中濃度
7	12
3. 製剤の各種条件下における安定性	2. 薬物速度論のパラメータ
4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	(1)吸収速度定数
5. 電解質の濃度	12
6. 混入する可能性のある夾雑物	(2)バイオアベイラビリティ
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
8. 製剤中の有効成分の定量法	(3)消失速度定数
8	12
9. 容器の材質	(4)クリアランス
	12
	(5)分布容積
	12
	(6)血漿蛋白結合率
	12
	3. 吸 収
	13
	4. 分 布
	13
	(1)血液 - 脳関門通過性
	13
	(2)胎児への移行性
	13
	(3)乳汁中への移行性
	13
	(4)髄液への移行性
	13
	(5)その他の組織への移行性
	13
	5. 代 謝
	13
	(1)代謝部位及び代謝経路
	13

(2)代謝に關与する酵素(CYP450等) の分子種	13	(4)その他の特殊毒性	20
(3)初回通過効果の有無及びその割合	14	・ 取扱い上の注意等に関する項目	
(4)代謝物の活性の有無及び比率	14	1. 有効期間又は使用期限	21
6. 排 泄	14	2. 貯法・保存条件	21
(1)排泄部位	14	3. 薬剤取扱い上の注意点	21
(2)排泄率	14	4. 承認条件	21
(3)排泄速度	14	5. 包 装	21
7. 透析等による除去率	14	6. 同一成分・同効薬	21
(1)腹膜透析	14	7. 国際誕生年月日	21
(2)血液透析	14	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 ..	21
(3)直接血液灌流	15	9. 薬価基準収載年月日	21
・ 安全性(使用上の注意等)に関する項目		10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	21
1. 警告内容とその理由	16	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	21
2. 禁忌内容とその理由	16	12. 再審査期間	21
3. 効能・効果に關連する使用上の 注意とその理由	16	13. 長期投与の可否	22
4. 用法・用量に關連する使用上の 注意とその理由	16	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	22
5. 慎重投与内容とその理由	16	15. 保険給付上の注意	22
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	16	・ 文 献	
7. 相互作用	16	1. 引用文献	23
(1)併用禁忌とその理由	16	2. その他の参考文献	23
(2)併用注意とその理由	16	・ 参考資料	
8. 副作用	17	主な外国での発売状況	24
(1)副作用の概要	17	・ 備 考	
1)重大な副作用と初期症状	17	その他の関連資料	25
2)その他の副作用	17		
(2)項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧	17		
(3)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	17		
(4)薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	17		
9. 高齢者への投与	17		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17		
11. 小児等への投与	18		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18		
13. 過量投与	18		
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	18		
15. その他の注意	18		
16. その他	18		
・ 非臨床試験に関する項目			
1. 一般薬理	19		
2. 毒 性	19		
(1)単回投与毒性試験	19		
(2)反復投与毒性試験	20		
(3)生殖発生毒性試験	20		

I．概要に関する項目

1．開発の経緯

トライビー注は、ビタミン B₁ の代謝障害が関係する神経・筋疾患に効果があるチアミンジスルフィドを中心に、ビタミン B₆ とビタミン B₁₂ を配合した静注用の製剤である。

2．製品の特徴及び有用性

本剤は、神経痛、筋肉痛・関節痛、末梢神経炎・末梢神経麻痺のうち、本剤に含まれるビタミン類の欠乏又は代謝障害が関与していると推定される場合に有効である。

各ビタミンの総合作用により、神経・筋機能の賦活正常化作用を示す。

副作用(頻度不明)

重大な副作用として、ショック・アナフィラキシー様症状があらわれたとの報告がある。

．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

トライビ - 注

(2) 洋名

TRI-B Injection

(3) 名称の由来

2．一般名

(1) 和名（命名法）

チアミンジスルフィド(JAN)

ピリドキシン塩酸塩(JAN)

ヒドロキソコバラミン酢酸塩(JAN)

(2) 洋名（命名法）

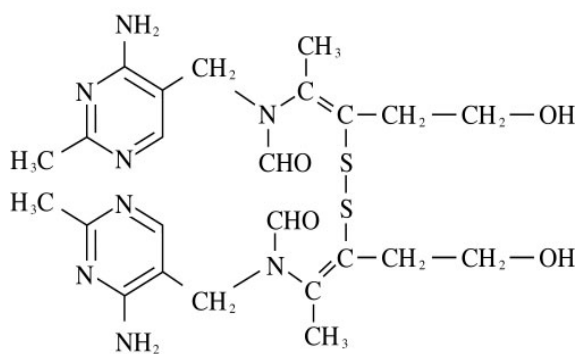
Thiamine disulfide(JAN)

Pyridoxine Hydrochloride(JAN)

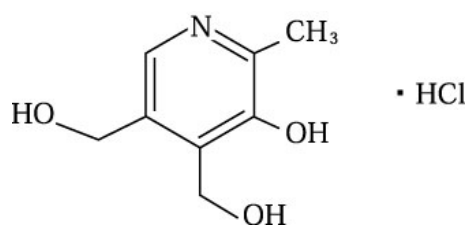
Hydroxocobalamin Acetate(JAN)

3．構造式又は示性式

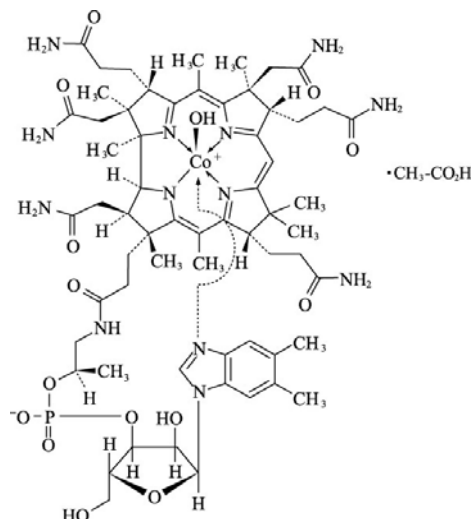
チアミンジスルフィド



ピリドキシン塩酸塩



ヒドロキシコバラミン酢酸塩



4. 分子式及び分子量

一 般 名	分 子 式	分 子 量
チアミンジスルフィド	$C_{24}H_{34}N_8O_4S_2$	562.71
ピリドキシン 塩 酸 塩	$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$	205.64
ヒドロキシコバラミン酢酸塩	$C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P \cdot C_2H_4O_2$	1406.41

5. 化学名 (命名法)

一 般 名	化 学 名 (命名法)
チアミンジスルフィド	<i>N,N</i> -{Dithiobis[2-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-2,1-ethenediyl]} bis{ <i>N</i> -[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]formamide} (IUPAC)
ピリドキシン 塩 酸 塩	5-Hydroxy-6-methyl-3,4-pyridinedimethanol monohydrochloride (IUPAC)
ヒドロキシコバラミン酢酸塩	Co α -[α -(5,6-Dimethylbenz-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)]-Co β -hydroxocobamide monoacetate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TPH (略号)

7. CAS登録番号

59-43-8 (Thiamine)

67-16-3 (Thiamine Disulfide)

58-56-0 (Pyridoxine Hydrochloride)

13422-51-0 (Hydroxocobalamin)

．有効成分に関する項目

1．有効成分の規制区分

該当しない

2．物理化学的性質

(1) 外観・性状

一般名	外観・性状
チアミンジスルフィド	白色～淡黄白色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。
ピリドキシン塩酸塩	白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはなく、苦味及び酸味がある。
ヒドロキシコバラミン酢酸塩	暗赤色の結晶又は粉末で、においはない。

(2) 溶解性

一般名	各種溶媒における溶解度
チアミンジスルフィド	エタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希硝酸に溶ける。飽和水溶液はほぼ中性である。
ピリドキシン塩酸塩	水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、無水酢酸、酢酸(100)にほとんど溶けない。
ヒドロキシコバラミン酢酸塩	水に溶けやすく、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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：
有り。

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。

(4) 融点（分解点） 沸点、凝固点¹⁾

ピリドキシン塩酸塩 融点：約 206 （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

該当資料なし

ピリドキシン塩酸塩：

水溶液(1→50)のpHは2.5～3.5である。光によって徐々に変化するとの報告がある。¹⁾

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ピリドキシン塩酸塩：

本品は光によって徐々に変化する。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

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。

4. 有効成分の確認試験法

チアミンジスルフィド：

- 1) イソブタノールによる呈色反応
- 2) 水酸化ナトリウム溶液による沈殿物生成反応
- 3) ピクリン酸試液による沈殿物生成反応

ピリドキシン塩酸塩²⁾：

(日局ピリドキシン塩酸塩の確認試験による。)

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- 3) 塩化物の定性反応

ヒドロキシコバラミン酢酸塩²⁾：

(日局ヒドロキシコバラミン酢酸塩の確認試験による。)

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) Co の定性反応
- 3) 酢酸の定性反応

5. 有効成分の定量法

チアミンジスルフィド：

本品約 0.4g を精密に量り、氷酢酸 50mL を加えて溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（指示薬：塩化メチルロザニリン試液 2 滴）。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色に変わるときとする。

同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 28.135mg $C_{24}H_{34}N_6O_4S_2$

ピリドキシン塩酸塩²⁾：

本品を乾燥し、その約 0.2g を精密に量り、酢酸(100)5mL 及び無水酢酸 5mL を加え、穏やかに煮沸して溶かす。冷後、無水酢酸 30mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。

同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 20.564mg $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$

ヒドロキシコバラミン酢酸塩²⁾：

本品約 20mg を精密に量り、pH5.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、50mL のメスフラスコに入れ、シアン化カリウム溶液 (1→1000) 1mL を加え、常温で 30 分間放置した後、pH5.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて 50mL とし、試料溶液とする。別にシアノコバラミン標準品(別途「シアノコバラミン」と同様の方法で乾燥減量を測定しておく)約 20mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、pH5.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 361nm における紫外可視吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩 ($C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P \cdot C_2H_4O_2$) の量 (mg)

$$= \text{乾燥物に換算したシアノコバラミン標準品の量 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times 1.0377$$

．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：注射液

規格：1 アンプル（10mL）中

チアミンジスルフィド 50mg

日局ピリドキシン塩酸塩 100mg

日局ヒドロキシコバラミン酢酸塩 1,000 μ g

性状：淡紅色澄明の水性の液 アンプルは褐色

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH : 3.0～5.0

浸透圧比：約1（生理食塩液対比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 アンプル（10mL）中、

チアミンジスルフィド 50mg

日局ピリドキシン塩酸塩 100mg

日局ヒドロキシコバラミン酢酸塩 1,000 μ g

(2) 添加物

1 アンプル（10mL）中、

パラオキシ安息香酸メチル 13mg

塩化ナトリウム

pH 調整剤

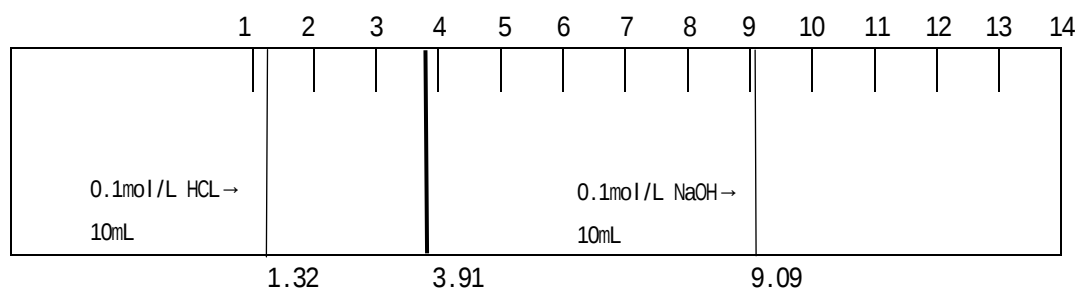
3．製剤の各種条件下における安定性³⁾

安定性試験	保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験	光（直射日光）	10 時間	含量の低下がみられた
加速試験	40 （遮光下）	2 ヶ月	性状の変化がみられた （1 ヶ月目）
	30 （遮光下）	6 ヶ月	性状の変化がみられた （6 ヶ月目）
長期保存試験	室温保存 （5～29.5 ・遮光下）	24 ヶ月	性状の変化がみられた （24 ヶ月目）
	室温保存 （25 ・遮光下）	24 ヶ月	性状にわずかに変化がみられた （24 ヶ月目）
	冷所保存 （15 ・遮光下）	24 ヶ月	変化なし

4．他剤との配合変化（物理化学的变化）⁴⁾

pH 変動試験：

製品名	規格 pH	試料 pH	0.1mol/L HCL(A)mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	外観
			0.1mol/L NaOH(B)mL			
トライビー注	3.0～5.0	3.91	(A)10	1.32	2.59	淡紅色澄明
			(B)10	9.09	5.18	淡紅色澄明



5．電解質の濃度

該当資料なし

6．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

7．製剤中の有効成分の確認試験法

- 1)チオクロム反応（チアミンジスルフィド）
- 2)酢酸鉛試液及び水酸化ナトリウム溶液による沈殿物生成反応（チアミンジスルフィド）
- 3)フェノール性水酸基の呈色反応（ピリドキシン塩酸塩）
- 4)インドフェノール色素生成反応（ピリドキシン塩酸塩）
- 5)紫外可視吸光度測定法：極大波長 522～530nm（ヒドロキシコバラミン酢酸塩）
- 6)紫外可視吸光度測定法：極大波長 548～552nm（ヒドロキシコバラミン酢酸塩）

8．製剤中の有効成分の定量法

チアミンジスルフィド、ピリドキシン塩酸塩：

液体クロマトグラフィー

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

紫外可視吸光度測定法

9．容器の材質

褐色のガラスアンプル

10．その他

．治療に関する項目

1．効能又は効果

本剤に含まれるビタミン類の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給（消耗性疾患、妊産婦、授乳婦など）

下記疾患のうち、本剤に含まれるビタミン類の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合

- 神経痛
- 筋肉痛・関節痛
- 末梢神経炎・末梢神経麻痺

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．用法及び用量

通常成人 1 日 1 回 10mL を緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3．臨床成績

(1) 臨床効果

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

．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⁵⁾

チアミンジスルフィド：

フルスルチアミン、プロスルチアミン、オクトチアミン、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、
ビスイブチアミン、ベンフォチアミン、塩酸ジセチアミン、シコチアミン

ピリドキシン塩酸塩：

リン酸ピリドキサ - ル

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

シアノコバラミン、コバマミド、メコバラミン

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

以下の報告がある。

チアミンジスルフィド⁶⁾：

チアミンジスルフィドは肝のシステイン、グルタチオンなどにより還元されて、thiamine thiol となってビタミン B₁ 作用を発揮する。腸管からの吸収がよく安定性も高い。血中濃度（体内貯留性）、組織親和性、アノイリナーゼ抵抗性などの点で塩酸チアミンよりすぐれており持続が長い。

ピリドキシン塩酸塩¹⁾：

ピリドキシン（ビタミン B₆）は生体内では主としてリン酸ピリドキサル（ビタミン B₆ の補酵素型）となって直接代謝過程に関与し、なかでもアミノ酸デカルボキシラーゼ、トランスアミナーゼ、デアミナーゼ、モノアミンオキシダーゼ等のアミノ酸・蛋白代謝酵素群の補酵素として各種アミノ酸・蛋白の分解・生合成に重要な役割を果たしている。またビタミン B₆ は脂肪の代謝にも関与し、特に不飽和脂肪酸の生体内利用にはビタミン B₆ が必要とされている。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩¹⁾：

ヒドロキシコバラミンは、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。⁵⁷Co あるいは ⁶⁰Co で標識したヒドロキシコバラミン及びシアノコバラミンをラットに静注し、肝臓組織内の標識された補酵素 B₁₂ を定量したところ、ヒドロキシコバラミンの方がシアノコバラミンより補酵素 B₁₂ への転換率が大きいことが認められた。シアノコバラミンより体内貯留量が多く、肝臓におけ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）への転換率が高い。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。⁷⁾

チアミンジスルフィド

鎮痛作用：

マウスの尾を焼き、本剤及び塩酸チアミンの 2.5～10% 水溶液を皮下注し 50% 鎮痛量を治療係数とした場合、本剤は塩酸チアミンより効力が持続し約 4～5 倍の強い鎮痛作用を示す。

ビタミン B₁ 作用：

そのままではビタミン B₁ 活性は示さないが、in vivo ではグルタチオン、システイン、血液及び組織等によって還元されてビタミン B₁ となり、固有の作用を示す。

生体内での貯留性：

ビタミン B₁ 欠乏ラットに投与時約 1 時間で肝臓のコカルボキシラ - ゼ値が正常となる。また 24 時間後ではビタミン B₁ 投与に比較し、コカルボキシラ - ゼ値が高い。これは本剤がビタミン B₁ と同様に速やかにコカルボキシラ - ゼに変化し組織中に貯えられやすいためである。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩

生化学的作用：

ビタミン B₁₂ は、メチルマロニル CoA とサクシニル CoA 間の異性化反応に関与、核酸合成、メチル基転移、アミノ酸・タンパク代謝並びに糖質・脂質代謝に関与している。

血液に対する作用：

ビタミン B₁₂ 欠乏により血液学的変化として巨赤芽球性貧血が現れ、ビタミン B₁₂ 欠乏による巨赤芽球では DNA 合成障害が認められる。ビタミン B₁₂ は核酸合成に関与する他、ヘム合成の前段階としてのメチルマロニル CoA からサクシニル CoA への転換反応に関与する。正常骨髓の成熟好中球の遊出を促進して末梢白血球増加、骨髓内細胞への分裂促進、障害骨髓の回復促進作用（ラット）がある。

神経に対する作用：

ビタミン B₁₂ は神経細胞、特に核、Nissl 物質、原線維の完全な保持に必須のビタミンで、ビタミン B₁₂ 欠乏により中枢・末梢神経において神経細胞の萎縮・変性、髄鞘の膨張を伴う神経線維の腫脹、次いで軸索破壊、髄鞘の崩壊が起こり神経症状を発症する。神経線維の成長促進、glia 細胞の増殖促進（in vitro）神経の再生促進（ウサギ）等がある。

．薬物動態に関する項目

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

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

内：6 時間

注：24 時間

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

健康成人 4 例にヒドロキシコバラミン 1,000 μ g を経口投与し血中 B₁₂濃度を L. leichmannii 法により測定した。6 時間で 2.29ng/mL に達し、24 時間で 1.72ng/mL、48 時間で 1.74mg/mL を示した。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメ - タ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

ピリドキシン塩酸塩：

ピリドキシンは血漿蛋白と結合しないとの報告がある。¹⁾

3 . 吸収

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ピリドキシン塩酸塩：

ビタミン B₆ のピリドキシン、ピリドキサル及びピリドキサミンは、経口投与後消化管から速やかに吸収されるが、吸収不良症候群の患者や胃切除後では吸収が低下することがある。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

回腸の下部半分で吸収される。

4 . 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

ピリドキシン塩酸塩：

ピリドキサルは胎盤を通過するとの報告がある。¹⁾

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

ピリドキシン塩酸塩：

ピリドキサルは乳汁へ移行するとの報告がある。¹⁾

(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

チアミンジスルフィド：

リポイド易溶性で組織に対する親和性が強く、神経組織、血液、髄液をはじめ、諸臓器へ高濃度に移行する。また体内貯留性もよいとの報告がある。⁵⁾

5 . 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ピリドキシン塩酸塩：

ピリドキシンは生体内では主としてリン酸ピリドキサルとなって補酵素として作用する。ピリドキサルは肝で酸化されて 4-ピリドキシン酸となり、尿中排泄される。

酢酸ヒドロキシコバラミン：

B₁₂ の主代謝臓器は肝臓で、補酵素型ビタミン B₁₂ 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。

(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

以下の報告がある。¹⁾

ピリドキシン塩酸塩：

ピリドキシンはリン酸ピリドキサ - ルとなって補酵素として働く。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

DBCC（ジメチルベンズイミダゾリルコバミド補酵素）はプロピオン酸代謝でメチルマロニル-CoA からスクシニル-CoA への反応においてメチルマロニル-CoA イソメラ - ゼのところに参与しているのが生化学的に証明されている。

6 . 排 泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

ピリドキシン塩酸塩：

腎臓

ヒドロキシコバラミン酢酸塩：

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。

(2)排泄率

該当資料なし

以下の報告がある。

チアミンジスルフィド⁷⁾：

尿中ビタミン B₁ 排泄率が低く、体内貯留性が認められた。

ヒドロキシコバラミン酢酸塩¹⁾：

ビタミン B₁₂ 欠乏症患者 17 名に 500 又は 1,000 µg のヒドロキシコバラミンを筋注した場合、24 時間で 77.6 ± 19.0 µg、259.9 ± 66.6 µg が、72 時間で 81.2 ± 20.9 µg、270.3 ± 68.9 µg が尿中に排泄された（外国デ - タ）。

(3)排泄速度

該当資料なし

7 . 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

ピリドキシン塩酸塩：

除去されるとの報告がある。¹⁾

(3)直接血液灌流
該当資料なし

．安全性（使用上の注意）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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤及びチアミンジスルフィドに対し過敏症の既往歴のある患者

3．効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4．用法・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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レボドパ	レボドパの有効性を減じることがある。	ピリドキシン塩酸塩がレボドパの脱炭酸化を促進し、脳内作用部位への到達量を減少させる。

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。

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、全身皮膚潮紅、掻痒感、血圧低下、胸内苦悶、呼吸困難、痙攣等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 ^{注)}	発疹、掻痒感
消化器	悪心・嘔吐
投与部位	局所疼痛

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。

(2)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

(3)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

(4)薬物アレルギー - に対する注意及び試験法

重大な副作用（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、全身皮膚潮紅、掻痒感、血圧低下、胸内苦悶、呼吸困難、痙攣等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤及びチアミンジスルフィドに対し過敏症の既往歴のある患者

9 . 高齢者への投与

該当資料なし

10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

1 1 . 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

1 2 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

1 3 . 過量投与

該当しない

1 4 . 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

- (1) 調製時：本剤は、アミノ酸製剤と混合した場合、ビタミンの分解が促進されることがあるので注意すること。
- (2) 注射速度：静脈内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射速度はできるだけ遅くすること。
- (3) アンプルカット時：本剤はワンポイントカットアンプルであるが、異物混入を避けるため、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭したのちカットすることが望ましい。

1 5 . その他の注意

該当しない

1 6 . その他

．非臨床試験に関する項目

1．一般薬理

該当資料なし

以下の報告がある。

チアミンジスルフィド⁶⁾：

チアミンジスルフィドは肝のシステイン、グルタチオンなどにより還元されて、thiamine thiol となってビタミン B₁ 作用を発揮する。腸管からの吸収がよく安定性も高い。血中濃度（体内貯留性）、組織親和性、アノイリナーゼ抵抗性などの点で塩酸チアミンよりすぐれており持続が長い。

塩酸ピリドキシン¹⁾：

ピリドキシン（ビタミン B₆）は生体内では主としてリン酸ピリドキサル（ビタミン B₆ の補酵素型）となって直接代謝過程に関与し、なかでもアミノ酸デカルボキシラーゼ、トランスアミナーゼ、デアミナーゼ、モノアミノオキシダーゼ等のアミノ酸・蛋白代謝酵素群の補酵素として各種アミノ酸・蛋白の分解・生合成に重要な役割を果たしている。またビタミン B₆ は脂肪の代謝にも関与し、特に不飽和脂肪酸の生体内利用にはビタミン B₆ が必要とされている。ビタミン B₆ が欠乏すると、ヒトでは脂漏性又はペラグラ様の皮膚障害や血液系・神経系の障害が起こる。ビタミン B₆ 欠乏症は単に摂取量の不足によって生じるだけでなく、高蛋白食摂取時や消耗性疾患時・妊娠時などのようにビタミン B₆ 必要量が増大している場合、あるいはイソニアジドのようにリン酸ピリドキサルを不活化する薬物の投与時にも相対的な B₆ 欠乏症が起こる。放射線照射時にも蛋白分解の亢進により B₆ 欠乏症が起こるものと考えられている。その他、遺伝性の B₆ 代謝障害である B₆ 依存症があり、これらの症例では B₆ 酵素の B₆ 結合能が低下しているために、内因性の B₆ 欠乏症を生じているものと考えられる。このような症例ではビタミン B₆ の大量投与で症状の軽快が得られる。

酢酸ヒドロキシコバラミン¹⁾：

ヒドロキシコバラミンは、生体内での核散合成や、炭水化物、脂肪、アミノ酸等の代謝に関与する。⁵⁷Co あるいは ⁶⁰Co で標識したヒドロキシコバラミン及びシアノコバラミンをラットに静注し、肝臓組織内の標識された補酵素 B₁₂ を定量したところ、ヒドロキシコバラミンの方がシアノコバラミンより補酵素 B₁₂ への転換率が大きいことが認められた。シアノコバラミンより体内貯留量が多く（投与量が 200 µg 以上で筋注時データ）肝臓におけ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）への転換率が高い。

2．毒性

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。

チアミンジスルフィド⁶⁾：

LD ₅₀ (mg/kg)	
動物	マウス
投与経路	
経口	9,800
皮下	7,800

ピリドキシン塩酸塩¹⁾：

LD₅₀

(mg/kg)

動物 投与経路	マウス	ラット	ネコ	イヌ	ウサギ	ハト
経口	5,500	4,000	<1,000	>500		
皮下	2,450	3,000				
筋肉内			500			
静脈内	660	530	560		464	145

ヒドロキシコバラミン酢酸塩¹⁾：

酢酸ヒドロキシコバラミン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 LD₅₀ 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、特に著名な中毒症状は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。

チアミンジスルフィド⁶⁾：

安全性試験でなんらの異常もみとめられない。催奇形性もない。

酢酸ヒドロキシコバラミン¹⁾：

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。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

．取扱い上の注意等に関する項目

1．有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 18 ヶ月（外箱及びアンプルに表示）

2．貯法・保存条件

貯 法：遮光・25℃以下保存

3．薬剤取扱い上の注意点

処方せん医薬品「注」注意 - 医師等の処方せんにより使用すること」

4．承認条件

該当しない

5．包 装

10mL × 10 アンプル

10mL × 50 アンプル

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：ネオラミン・スリービー液（静注用）

同 効 薬：チアミンジスルフィド¹⁾：

フルスルチアミン、プロスルチアミン、オクトチアミン、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、ビスイブチアミン、ベンフォチアミン、塩酸ジセチアミン、シコチアミン

ピリドキシン塩酸塩¹⁾：

リン酸ピリドキサ - ル

ヒドロキシコバラミン酢酸塩¹⁾：

シアノコバラミン、コバмамド、メコバラミン

7．国際誕生年月日

8．製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日 1989 年 11 月 22 日

承認番号 20100AMZ00700000

9．薬価基準収載年月日

1990 年 7 月 13 日

10．効能・効果追加、用法、用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11．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

12．再審査期間

該当しない

1 3 . 長期投与の可否

本剤は厚生労働省令第 23 号（平成 14 年 3 月 8 日付）及び厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日付）により、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当していません。

1 4 . 厚生労働省薬価基準収載医薬品コ - ド

3179504A1086

1 5 . 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。

I . 文 献

1 . 引用文献

- 1)(財)日本公定書協会編：日本薬局方医薬品情報 2006
- 2)第十五改正日本薬局方解説書
- 3)小林化工株式会社・社内資料（安定性試験）
- 4)小林化工株式会社・社内資料（pH 変動試験）
- 5)JAPAN DRUGS 編：日本医薬品総覧 1997
- 6)(株)廣川書店編：常用医薬品事典
- 7)日本医薬情報センター編：日本医薬品集第 25 版

2 . その他の参考文献

・参考資料

主な外国での発売状況

・ 備 考

その他の関連資料

製造販売元



小林化工株式会社

福井県あわら市矢地5-15