

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

ビタメジン[®] 配合カプセルB25
ビタメジン[®] 配合カプセルB50
ビタメジン[®] 配合散
VITAMEDIN[®] Combination Capsules B25·B50, Combination Powder

剤形	ビタメジン配合カプセル B25、ビタメジン配合カプセル B50 : カプセル剤 ビタメジン配合散 : 散剤			
製剤の規制区分	該当しない			
規格・含量	1 カプセル又は散 1g 中にそれぞれ次の成分を含有			
	有効成分	ベンフォチアミン (チアミン塩化物 塩酸塩として)	ピリドキシン 塩酸塩 (日局)	シアノコバラミン (日局)
	販売名			
	ビタメジン配合カプセル B25	34.58mg(25mg)	25mg	250µg
ビタメジン配合カプセル B50	69.15mg(50mg)	50mg	500µg	
ビタメジン配合散	138.3mg(100mg)	100mg	1,000µg	
一般名	和名	洋名		
	ベンフォチアミン (JAN)	Benfotiamine (JAN)		
	ピリドキシン塩酸塩 (JAN)	Pyridoxine Hydrochloride (JAN)		
	シアノコバラミン (JAN)	Cyanocobalamin (JAN)		
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	ビタメジン配合カプセル B25	2009年6月26日 (販売名変更による)	2009年9月25日 (販売名変更による)	2009年9月 (販売名変更による)
	ビタメジン配合カプセル B50	2009年6月30日 (販売名変更による)	2009年9月25日 (販売名変更による)	2009年9月 (販売名変更による)
ビタメジン配合散	2009年6月30日 (販売名変更による)	2009年9月25日 (販売名変更による)	2009年9月 (販売名変更による)	
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: アルフレッサ ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/			

本 IF は 2020 年 9 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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	10. 製剤中の有効成分の定量法	15
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	15
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	15
1. 販売名	2	14. その他	15
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	16
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	16
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	16
2. 一般名	2	3. 臨床成績	16
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	16
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	16
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	16
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	17
4. 分子式及び分子量	3	(5) 検証的試験	17
5. 化学名 (命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	17
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	17
4) 患者・病態別試験	17	(6) 治療的使用	17
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)	17	1) 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	17
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	18
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	25
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 最高血中濃度到達時間	25
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
4. 有効成分の定量法	6	(4) 中毒域	27
(5) 食事・併用薬の影響	27	(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	27
IV. 製剤に関する項目	7	2. 薬物速度論的パラメータ	27
1. 剤 形	7	(1) 解決方法	27
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 吸収速度定数	27
(2) 製剤の物性	7	(3) バイオアベイラビリティ	27
(3) 識別コード	7	(4) 消失速度定数	27
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	7	(5) クリアランス	27
2. 製剤の組成	7	(6) 分布容積	27
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(7) 血漿蛋白結合率	27
(2) 添加物	7		
(3) その他	7		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8		
4. 製剤の各種条件下における安定性	8		
5. 調製法及び溶解後の安定性	13		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14		
7. 溶出性	14		
8. 生物学的試験法	14		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14		

3. 吸 収	27	13. 過量投与	33
4. 分 布	27	14. 適用上の注意	33
(1) 血液－脳関門通過性	27	15. その他の注意	33
(2) 血液－胎盤関門通過性	28	16. その他	33
(3) 乳汁への移行性	28		
(4) 髄液への移行性	28	IX. 非臨床試験に関する項目	34
(5) その他の組織への移行性	28	1. 薬理試験	34
5. 代 謝	28	(1) 薬効薬理試験	34
(1) 代謝部位及び代謝経路	28	(2) 副次的薬理試験	34
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	30	(3) 安全性薬理試験	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30	(4) その他の薬理試験	34
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30	2. 毒性試験	34
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30	(1) 単回投与毒性試験	34
6. 排 泄	30	(2) 反復投与毒性試験	34
(1) 排泄部位及び経路	30	(3) 生殖発生毒性試験	34
(2) 排泄率	30	(4) その他の特殊毒性	34
(3) 排泄速度	30	X. 管理的事項に関する項目	35
7. トランスポーターに関する情報	30	1. 規制区分	35
8. 透析等による除去率	30	2. 有効期間又は使用期限	35
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31	3. 貯法・保存条件	35
1. 警告内容とその理由	31	4. 薬剤取扱い上の注意点	35
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31	5. 承認条件等	35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	31	6. 包 装	35
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	31	7. 容器の材質	35
5. 慎重投与内容とその理由	31	8. 同一成分・同効薬	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31	9. 国際誕生年月日	36
7. 相互作用	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
(1) 併用禁忌とその理由	31	11. 薬価基準収載年月日	36
(2) 併用注意とその理由	31	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	36
8. 副作用	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	36
(1) 副作用の概要	31	14. 再審査期間	36
(2) 重大な副作用と初期症状	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
(3) その他の副作用	32	16. 各種コード	37
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	32	17. 保険給付上の注意	37
(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	32	XI. 文 献	38
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	32	1. 引用文献	38
9. 高齢者への投与	33	2. その他の参考文献	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33	XII. 参考資料	40
11. 小児等への投与	33	1. 主な外国での発売状況	40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33	2. 海外における臨床支援情報	40
		XIII. 備 考	41
		その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビタミン B 群の中でもことにビタミン B₁、B₆、B₁₂は、いずれも神経機能と密接な関係を有することが明らかにされ、これら 3 種のビタミンの協力作用によって一層すぐれた神経機能の円滑化効果を得る目的で、ビタミン B₁、B₆、B₁₂を併用することが試みられた。その結果、臨床的にも B₁、B₆、B₁₂複合剤はそれぞれ単独に用いた時よりもすぐれた治療効果を示すことが、海外の臨床研究により示された。

このような臨床研究の動向を鑑み、更に B₁と較べて多くの優れた性質を有する活性ビタミン B₁製剤（ベンフォチアミン製剤）を開発した三共株式会社（現：第一三共株式会社）はベンフォチアミン・B₆・B₁₂の製剤である「ビタメジン」をカプセル剤として 1965 年 7 月に、次いで「ビタメジンカプセル 50」と「ビタメジン散」を 1967 年 6 月に発売した。

その後、1985 年 7 月に再評価を受け、効能・効果は一部変更されたがその有用性が確認された。

また、2001 年 7 月には医療事故防止のために「ビタメジンカプセル」から「ビタメジンカプセル 25」に販売名を変更、さらに医療事故防止対策として、「ビタメジンカプセル 25」、「ビタメジンカプセル 50」、「ビタメジン散」から、それぞれ「ビタメジン配合カプセル B25」、「ビタメジン配合カプセル B50」、「ビタメジン配合散」に販売名の変更を申請し、2009 年 6 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 有効性

- 1) ビタメジンは、神経機能の円滑化に必要な 3 種のビタミン、すなわち B₁、B₆、B₁₂を配合した高単位ビタミン剤である。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）
- 2) 末梢神経障害を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が確認されている。（「V.治療に関する項目」参照）

(2) 安全性

- 1) 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ため、副作用発現頻度は不明であるが、発疹、そう痒感などの過敏症、食欲不振、胃部不快感などの消化器症状が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）
- 2) 重大な副作用は認められていない。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ビタメジン® 配合カプセル B25

ビタメジン® 配合カプセル B50

ビタメジン® 配合散

(2)洋 名

VITAMEDIN® Combination Capsules B25

VITAMEDIN® Combination Capsules B50

VITAMEDIN® Combination Powder

(3)名称の由来

Vitamin (ビタミン) と Medicative (薬として効き目がある) とを組み合わせるビタメジンと名付けた。

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

ベンフォチアミン (JAN)

ピリドキシリン塩酸塩 (JAN)

(ビタミン B₆)

シアノコバラミン (JAN)

(ビタミン B₁₂)

(2)洋 名 (命名法)

Benfotiamine (JAN)

Pyridoxine Hydrochloride (JAN)

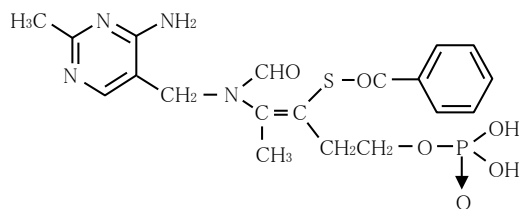
Cyanocobalamin (JAN)

(3)ステム

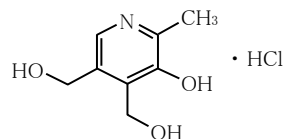
不明

3. 構造式又は示性式

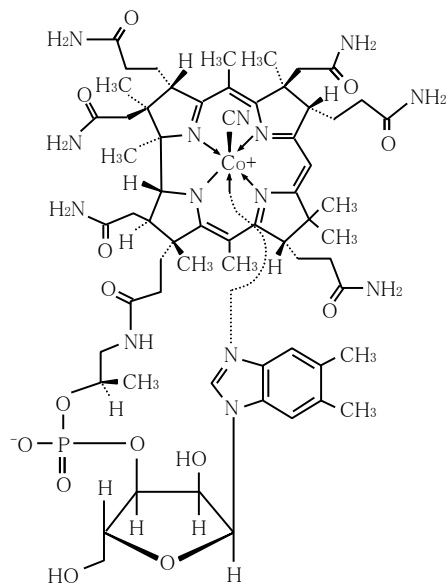
ベンフォチアミン



ピリドキシリン塩酸塩



シアノコバラミン



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ベンフォチアミン	: C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₆ PS	466.45
ピリドキシン塩酸塩	: C ₈ H ₁₁ NO ₃ · HCl	205.64
シアノコバラミン	: C ₆₃ H ₈₈ CoN ₁₄ O ₁₄ P	1355.37

5. 化学名 (命名法)

ベンフォチアミン	: S-Benzoylthiamine O-monophosphate
ピリドキシン塩酸塩	: 4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-3-ol monohydrochloride
シアノコバラミン	: Co α-[α-(5,6-Dimethyl-1H-benzoimidazol-1-yl)]-Co β-cyanocobamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ビタメジン配合カプセル	: CS-229-3 (治験番号)
ビタメジン配合散	: CS-287-1 (治験番号)

<参考>

ベンフォチアミン	: BTMP
ピリドキシン塩酸塩	: PIN
シアノコバラミン	: CN-B ₁₂

7. CAS 登録番号

ベンフォチアミン	: 22457-89-2
ピリドキシン塩酸塩	: 58-56-0 (参考 pyridoxine : 65-23-6)
シアノコバラミン	: 68-19-9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ベンフォチアミン : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

ピリドキシリン塩酸塩 : 白色～微黄色の結晶性の粉末である。光によって徐々に変化する。

シアノコバラミン : 暗赤色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

ベンフォチアミン

水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、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。

水酸化ナトリウム試液、炭酸ナトリウム試液又は希塩酸に溶ける。

ピリドキシリン塩酸塩

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。

シアノコバラミン

水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

ベンフォチアミン

ほとんど吸湿性は示さない。

ピリドキシリン塩酸塩

該当資料なし

シアノコバラミン

吸湿性である。無水状態の結晶は吸湿性が強く、湿度 50%の空气中に放置すると、約 12%の水を吸収する*）。

*）第十七改正日本薬局方解説書 2016;C2016-2021, 廣川書店

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：

ベンフォチアミン : 約 200°C（分解）

ピリドキシリン塩酸塩 : 約 206°C（分解）

シアノコバラミン : 210～220°Cで黒変、300°Cで融解せず

(5) 酸塩基解離定数

ベンフォチアミン : $pK_{a1}=5.79$ 、 $pK_{a2}=7.01$

ピリドキシリン塩酸塩 : 該当資料なし

シアノコバラミン : 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

ベンフォチアミン

飽和水溶液は酸性である。水溶液の安定な pH 域：酸性側 pH 域

ピリドキシン塩酸塩^{※)}

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (291nm) : 430 (0.01mol/L 塩酸 pH 2)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (254nm) : 180 (リン酸塩緩衝液 pH 7)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (324nm) : 350 (リン酸塩緩衝液 pH 7)

pH : 本品 1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 2.5~3.5 である。

シアノコバラミン^{*}

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (278nm) : 115 (水溶液)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (361nm) : 207 (水溶液)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (550nm) : 63 (水溶液)

pH : 本品 0.10g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かした液の pH は 4.2~7.0 である。

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C4259-4264, 廣川書店

*) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C2016-2021, 廣川書店

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ベンフォチアミン

23 日間直射日光に曝光してほとんど着色を認めず光、熱に対して安定である。

ピリドキシン塩酸塩^{※)}

乾燥状態ではかなり安定であるが、直射日光又は紫外線により徐々に分解する。水溶液の安定性 : 中性、アルカリ性又は弱酸性溶液では、光 (紫外線) によって容易に分解する。また酸化剤にも不安定である。熱に比較的強く、中性溶液では 120°C に熱すると重合を起こすが、酸性又はアルカリ性溶液では重合を起こさず、かなり安定である。

シアノコバラミン^{*}

弱い多酸性塩基で、湿気をさえぎれば空気中でも安定であるが、強い光に長時間さらすと分解し、210~220°C に加熱すると黒変する。本品の水溶液は中性又は pH4.5~5.0 で最も安定であるが、強酸性又はアルカリ性で長時間放置すると酸アミドの加水分解を初めとする種々の分解反応が起こる。光があれば分解は促進される。

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C4259-4264, 廣川書店

*) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C2016-2021, 廣川書店

3. 有効成分の確認試験法

ベンフォチアミン

「日本薬局方外医薬品規格」ベンフォチアミンによる。

ピリドキシン塩酸塩

「日本薬局方」ピリドキシン塩酸塩の確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応

シアノコバラミン

「日本薬局方」シアノコバラミンの確認試験法による。

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

4. 有効成分の定量法

ベンフォチアミン

「日本薬局方外医薬品規格」ベンフォチアミンによる。

ピリドキシン塩酸塩

「日本薬局方」ピリドキシン塩酸塩の定量法による。

電位差滴定法

シアノコバラミン

「日本薬局方」シアノコバラミンの定量法による。

紫外可視吸光度測定法

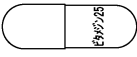
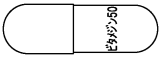
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

ビタメジン配合カプセル B25、ビタメジン配合カプセル B50：カプセル剤

ビタメジン配合散：散剤

販売名	剤形	色	外形		
			長径 (mm)	短径 (mm)	重さ (mg)
ビタメジン 配合カプセル B25	カプセル (3号)	キャップ： 赤色不透明 ボディー： 淡黄赤色不透明 (淡紅色の粉末を充填)			
			15.8	5.8	240
ビタメジン 配合カプセル B50	カプセル (2号)	キャップ： 赤色不透明 ボディー： 淡黄赤色不透明 (淡紅色の粉末を充填)			
			17.8	6.4	360
ビタメジン配合散	散剤	淡紅色	—		

(2) 製剤の物性

「IV.7.溶出性」参照

(3) 識別コード

ビタメジン配合カプセル B25: ビタメジン 25

ビタメジン配合カプセル B50: ビタメジン 50

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル又は散 1g 中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分
ビタメジン 配合カプセル B25	ベンフォチアミン 34.58mg (チアミン塩化物塩酸塩として 25mg) ピリドキシリン塩酸塩 (日局) 25mg シアノコバラミン (日局) 250µg
ビタメジン 配合カプセル B50	ベンフォチアミン 69.15mg (チアミン塩化物塩酸塩として 50mg) ピリドキシリン塩酸塩 (日局) 50mg シアノコバラミン (日局) 500µg
ビタメジン配合散	ベンフォチアミン 138.3mg (チアミン塩化物塩酸塩として 100mg) ピリドキシリン塩酸塩 (日局) 100mg シアノコバラミン (日局) 1,000µg

(2)添加物

ビタメジン配合カプセル B25、B50：乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、赤色三号、黄色五号、青色一号、ラウリル硫酸ナトリウム

ビタメジン配合散：D-マンニトール、塩化ナトリウム、香料、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1)長期保存試験

製 剤	経時条件	包装形態	保存期間	結 果
ビタメジン配合カプセル B25	25°C/60%RH	PTP、アルミピロー、箱	36 ヶ月	変化なし
		ポリ袋・缶	36 ヶ月	変化なし
ビタメジン配合カプセル B50	25°C/60%RH	PTP、アルミピロー、箱	36 ヶ月	変化なし
ビタメジン配合散	25°C/60%RH	100g/瓶・乾燥剤・箱	42 ヶ月	変化なし

試験項目：ビタメジン配合カプセル B25・B50 外観、溶出試験、含量
ビタメジン配合散 外観、含量

(2)温度・湿度に対する安定性

ビタメジン配合カプセル B25

試験条件：①5±3°C（冷蔵庫）、②25°C/60%RH、③25°C/75%RH、④40°C/75%RH

（経時日数：7、15、30、45、60日）

試験項目：性状、含量（ベンフォチアミン：90～115%、ピリドキシリン塩酸塩：90～115%、シアノコバラミン：90～130%）

①5±3°C（冷蔵庫）					
包装形態	経時日数	性 状	含 量		
			ベンフォチアミン	ピリドキシリン塩酸塩	シアノコバラミン
	スタート	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル	99%	100%	113%
無包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	1%低下	変化なし
PTP包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	2%低下
PTP × AL包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

②25°C/60%RH					
包装形態	経時日数	性 状	含 量		
			ベンフォチ アミン	ピリドキシ ン塩酸塩	シアノコバ ラミン
	スタート	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル	99%	100%	113%
無包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
PTP 包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	1%低下	2%低下	変化なし
PTP × AL 包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

含量：

③25°C/75%RH					
包装形態	経時日数	性 状	含 量		
			ベンフォチ アミン	ピリドキシ ン塩酸塩	シアノコバ ラミン
	スタート	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル	99%	100%	113%
無包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	1%低下
PTP 包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	1%低下	2%低下	変化なし
PTP × AL 包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

④40°C/75%RH					
包装形態	経時日数	性 状	含 量		
			ベンフォチアミン	ピリドキシリン塩酸塩	シアノコバラミン
	スタート	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル	99%	100%	113%
無包装	7日	カプセルは全て軟化していて、内容物は吸湿している	変化なし	変化なし	8%低下
	15日	カプセルは全て軟化していて、内容物は吸湿している	変化なし	変化なし	4%低下
	30日	カプセルは全て軟化していて、内容物は吸湿しており内容物は微紅色に変色	4%低下	4%低下	18%低下
	45日	カプセルは全て軟化していて、内容物は吸湿しており内容物は微紅色に変色	6%低下	6%低下	30%低下
	60日	カプセルは全て軟化していて、内容物は吸湿しており内容物は微紅色に変色	6%低下	7%低下	34%低下
PTP 包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	2%低下
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	5%低下
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	3%低下
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	10%低下
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	10%低下
PTP × AL 包装	7日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	15日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	45日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(3)光安定性試験

ビタメジン配合カプセル B25

項目 品名	スタート			120万 lx・hr		
	性 状		含量	性 状		含量
ビタメジン カプセル 25	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル	ベンフォチアミン	99%	変化なし	ベンフォチアミン	1%低下
		ピリドキシリン塩酸塩	100%		ピリドキシリン塩酸塩	変化なし
		シアノコバラミン	113%		シアノコバラミン	4%低下

試料は無包装状態でガラス製のシャーレに均一になるように広げる。

温度：25°C

湿度：40～50%RH

光照射条件：蛍光灯の位置を照度計で1,000 lxになるようにあわせ120万 lx・hr照射（連続照射）する。

(4) <参考情報> 開封後の安定性

1) ビタミン配合カプセル B25

		保存形態							PTP
曝 光 試 験	試験項目	曝 光 (lx・hr)	スタート	10万	20万	30万	40万	50万	60万
		外 観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含 量 (%)	ベンフォチアミン		103.5	103.8	103.2	104.2	103.6	102.8	103.3
	ピリドキシン塩酸塩		102.9	102.1	103.6	102.5	103.3	102.4	102.5
	シアノコバラミン		104.4	104.5	104.1	104.9	103.9	104.2	103.8

加 湿 試 験	試験項目	経時月数	スタート	25°C/75%RH					
				1	2	3	4	5	6
	外 観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含 量 (%)	ベンフォチアミン		103.5	103.6	102.7	103.1	103.9	103.3	103.4
	ピリドキシン塩酸塩		102.9	103.5	103.2	102.5	102.6	103.1	102.2
	シアノコバラミン		104.4	104.1	104.9	104.3	103.7	103.9	103.9
	崩壊度 (分)		5	4	5	6	4	5	5

試験時の包装又は容器：PTP

曝光装置条件：曝光試験室、光源昼光色蛍光ランプ、試料位置照度 1,000 lx

曝光試験室内温度：25~28°C、湿度：65~80%RH

2) ビタミン配合散

		保存形態							装置瓶
曝 光 試 験	試験項目	曝 光 (lx・hr)	スタート	10万	20万	30万	40万	50万	60万
		外 観		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含 量 (%)	ベンフォチアミン		110.7	107.9	109.9	107.2	109.0	110.1	109.6
	ピリドキシン塩酸塩		113.3	112.7	111.1	110.4	110.1	113.6	113.2
	シアノコバラミン		119.4	118.2	118.7	120.9	117.9	117.2	116.2

加 湿 試 験	試験項目	経時月数	スタート	25°C/75%RH					
				1	2	3	4	5	6
	外 観		適合	適合	適合	適合	適合	適合	淡褐赤色
含 量 (%)	ベンフォチアミン		110.7	107.7	106.1	105.2	105.3	103.5	101.3
	ピリドキシン塩酸塩		113.3	112.1	109.5	108.1	109.0	106.8	106.1
	シアノコバラミン		119.4	120.0	117.9	115.7	114.1	112.0	99.1

試験時の包装又は容器：瓶（開封）

曝光装置条件：曝光試験室、光源昼光色蛍光ランプ、試料位置照度 1,000 lx

曝光試験室内温度：25~28°C、湿度：65~80%RH

(5) <参考情報> 無包装状態における安定性

1) ビタミン配合カプセル B25

	性 状	含 量 (%)	崩壊試験 (分)
スタート []内は承認規格値	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 99 [90.0~115.0] ピリドキシン塩酸塩 : 101 [90.0~115.0] シアノコバラミン : 113 [90.0~130.0]	9 (8~9)

①温度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温 度	保存期間	性 状	含 量 (%)	崩壊試験 (分)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 1%低下 ピリドキシン塩酸塩 : 変化なし シアノコバラミン : 3%低下	9 (7~10)

②湿度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温度・湿度	保存期間	性 状	含 量 (%)	崩壊試験 (分)
25℃/75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 変化なし ピリドキシン塩酸塩 : 変化なし シアノコバラミン : 変化なし	8 (7~9)

③光に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
光	総照度	性 状	含 量 (%)	崩壊試験 (分)
1,000 lx (室温) (気密容器)	120 万 lx・hr	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 1%低下 ピリドキシン塩酸塩 : 変化なし シアノコバラミン : 4%低下	8 (7~10)

() : 最小値~最大値

2) ビタミン配合カプセル B50

	性 状	含 量 (%)	崩壊試験 (分)
スタート []内は承認規格値	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 99 [90.0~115.0] ピリドキシン塩酸塩 : 101 [90.0~115.0] シアノコバラミン : 114 [90.0~130.0]	13 (11~19)

①温度に対する安定性

保存条件		試 験 項 目		
温 度	保存期間	性 状	含 量 (%)	崩壊試験 (分)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 変化なし ピリドキシン塩酸塩 : 2%低下 シアノコバラミン : 14%低下	11 (9~17)

②湿度に対する安定性

保存条件		試験項目		
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	崩壊試験 (分)
25°C/75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 変化なし ピリドキシリン塩酸塩 : 1%低下 シアノコバラミン : 8%低下	16 (10~19)

③光に対する安定性

保存条件		試験項目		
光	総照度	性状	含量 (%)	崩壊試験 (分)
1,000 lx (室温) (気密容器)	120 万 lx・hr	頭部が赤色不透明、胴部が淡黄赤色不透明のカプセルに淡紅色の粉末を充填した硬カプセル剤	ベンフォチアミン : 変化なし ピリドキシリン塩酸塩 : 変化なし シアノコバラミン : 3%低下	9 (8~9)

() : 最小値~最大値

(6) <参考情報> 脱カプセル後の安定性

1) ビタミン配合カプセル B25

①光安定性試験

試験項目		経時条件	開始時	曝光条件* (単位: lx・hr)			
				10 万	20 万	30 万	60 万
性状	外 観		淡紅色粉末	同左	微黄淡紅色粉末	微紅色粉末	同左
	臭 い		なし	なし	なし	なし	なし
色 差			—	0.9	1.8	2.4	4.0
含量 (%)	ベンフォチアミン		100	99	100	101	100
	ピリドキシリン塩酸塩		100	101	100	100	100
	シアノコバラミン		100	101	98	99	97

* 試料はガラス製のシャーレに均一 (層厚約 2mm) になるように広げ、透明ポリ塩化ビニリデンのフィルムで覆った。

温度: 18~24°C 湿度: 34~43%RH

光照射条件: 蛍光灯の位置を照度計で 1,000 lx になるように合わせる。

②経時安定性試験

試験項目		経時条件	開始時	25°C/75%RH**			室温経時**		
				1W	2W	4W	1W	2W	4W
性状	外 観		淡紅色粉末	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	臭 い		なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
色 差			—	—	—	0.5	—	—	0.3
含量 (%)	ベンフォチアミン		100	—	—	103	—	—	100
	ピリドキシリン塩酸塩		100	—	—	100	—	—	101
	シアノコバラミン		100	—	—	100	—	—	100

** 試料はガラス製の褐色瓶に保存した。

— : 試験省略

温湿度条件: 上記に同じ

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

ビタメジン配合カプセル B25

日本薬局方外医薬品規格第三部「ベンフォチアミン・ピリドキシリン塩酸塩・シアノコバラミンカプセル」溶出試験による。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
ベンフォチアミン	34.58mg	90分	75%以上
ピリドキシリン塩酸塩	25mg	30分	75%以上
シアノコバラミン	0.25mg		85%以上

判定：適合

ビタメジン配合カプセル B50

日本薬局方外医薬品規格第三部「ベンフォチアミン・ピリドキシリン塩酸塩・シアノコバラミンカプセル」溶出試験による。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
ベンフォチアミン	69.15mg	90分	75%以上
ピリドキシリン塩酸塩	50mg	30分	75%以上
シアノコバラミン	0.5mg		85%以上

判定：適合

ビタメジン配合散

日本薬局方外医薬品規格第三部「ベンフォチアミン 138.3mg/g・ピリドキシリン塩酸塩 100mg/g・シアノコバラミン 1mg/g 散」溶出試験による。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
ベンフォチアミン	138.3mg/g	120分	80%以上
ピリドキシリン塩酸塩	100mg/g	15分	80%以上
シアノコバラミン	1mg/g		85%以上

判定：適合

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

ベンフォチアミン：蛍光発色反応

ピリドキシリン塩酸塩：ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウムによる呈色反応(フェノール性水酸基)

シアノコバラミン：日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

ベンフォチアミン : 日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

ピリドキシン塩酸塩 : 日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

シアノコバラミン : 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による (散)

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による (配合カプセル B25、配合カプセル B50)

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 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

註：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

ビタメジン配合カプセル B25

通常成人 1 日 3～4 カプセルを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ビタメジン配合カプセル B50

通常成人 1 日 1～2 カプセルを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ビタメジン配合散

通常成人 1 日 0.75～1.0g を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

国内臨床論文 412 報について集計した成績の概要は次の通りである。

1) 食事からの摂取が不十分な際のビタミン（B₁、B₆、B₁₂）の補給（消耗性疾患、妊産婦、授乳婦等）

ビタミン補給を必要とする外科的侵襲後の症例、重篤あるいは長期療養でビタミン補給を必要とする症例等の消耗性疾患並びに妊産婦、授乳婦等の代謝亢進時の症例に本剤を投与した結果、本剤含有ビタミンの不足を補い、臨床症状の改善がみられている。

2) ビタミン（B₁、B₆、B₁₂）の欠乏又は代謝障害が関与する下記疾患

① 神経痛

坐骨神経痛、肋間神経痛、三叉神経痛等各種神経痛 809 例に対して、すぐれた効果が得られた。

② 筋肉痛・関節痛

筋肉痛、腰痛、五十肩・肩こり、脊椎症、頸肩腕症候群、関節痛等の有痛性整形外科疾患 2,571 例に対して、疼痛の軽減に効果が得られた。

③ 末梢神経炎・末梢神経麻痺

多発神経炎、糖尿病性ニューロパチー、眼精疲労、耳鳴・難聴等の末梢神経障害 2,999 例に対して、疼痛、知覚障害並びに運動障害等の改善が得られた。

(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

ビタミン配合カプセルの比較試験としては糖尿病性神経障害及びいわゆる神経痛を対象として、それぞれビタミンとシアノコバラミン、ビタミンとベンフォチアミンとの比較において、ビタミンは神経障害の改善に有効性を示した^{2,3)}。

2) 後藤由夫ほか：臨床と研究 1978;55(12):3963-3976

3) 橋詰直孝ほか：臨床と研究 1980;57(8):2736-2750

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

(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

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 B₁・B₆・B₁₂ 配合剤

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」参照

(2)薬効を裏付ける試験成績

以下、配合剤であるビタメジンの作用と含まれる 3 成分それぞれ単独の作用に分けて記す。

1) 神経機能の円滑化^{4,5,6)}

本剤中の各ビタミンはいずれも神経の代謝に関係の深いもので、その欠乏時には神経細胞、神経線維、軸索等の神経組織に病変がおり、知覚及び運動機能が障害される。

①ネコの脛骨神経を切断、縫合した後、ビタミン B₁ (リン酸チアミンジスルフィド)、B₆、B₁₂ の各単独並びにビタメジン (3 種ビタミン配合) を投与し、神経再生に及ぼす影響を調べると、ビタメジン投与群はビタミン単独投与群にくらべ、筋肉の強い張力が得られ、神経再生の回復がより早い傾向が得られている。

②ラット後肢坐骨神経を圧控して誘起させた末梢神経麻痺に、ビタミン B₁ (リン酸チアミンジスルフィド)、B₆、B₁₂ の各単独並びにビタメジンを投与し、神経麻痺の回復に及ぼす影響を比較した実験で、ビタメジン投与群に有意な回復促進が認められている。

③ラットのアロキサン誘発による実験的糖尿病性神経障害の脊髄前根 (遠心性) 神経線維の活動電位について、不応期を指標として測定し、上記 3 種ビタミン単独並びにビタメジンを投与して比較した結果、ビタミン単独投与群では、全体的に不応期の延長が認められ、ビタメジン投与群との間に有意差 ($p < 0.05$) が認められている。

以上より、ビタミン B₁、B₆、B₁₂ の 3 成分が協力的に作用することが示唆されている。

2) 各成分の作用

①ベンフォチアミン⁷⁻¹³⁾ :

ビタミン B₁ 塩酸塩にくらべ、高い血中 B₁ 及びコカルボキシラーゼ濃度を持続し (ヒト 25mg 静注)、かつ心筋・肝・腎・骨格筋等各臓器中総 B₁ 量が高値を示す (ラット 10mg/kg 皮下注) ことが認められている。また体内で補酵素型 B₁ への転換率が高い。

ビタミン B₁ は、神経機能の維持に重要な役割を演じており、B₁ 欠乏時には、神経組織の変化として、ノイロン末梢部神経線維の変化 (髄鞘の変性) が起こることが知られている (シロネズミによる実験)。

②ピリドキシン塩酸塩^{9,14)} :

ビタミン B₆ (ピリドキシン塩酸塩) には、ピリドキシン (PN)、ピリドキサル (PL)、ピリドキサミン (PM) の 3 型が存在する。

アミノ酸代謝に関係しており、アミノ基転移、アミノ酸の脱炭酸などの各種反応の補酵素として作用する。神経伝達物質であり神経活動に欠かすことのできない化合物であるドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンのカテコールアミン類とγ-アミノ酪酸及びセロトニン、ヒスタミン、タウリンなどの代謝に関与している。

またホルモンの作用を調節する。

③シアノコバラミン^{9,15)} :

DNAの構成材料であるデオキシリボヌクレオチドを供給するリボヌクレオチドレダクターゼの補酵素として働くほか、メチル基転移、アミノ基転移に関与する。ビタミン B₁₂ 欠乏時には神経症状として触覚、疼覚、温覚障害のほか、振動覚の異常、協同運動障害などが下肢に認められる。また、膝蓋腱反射の亢進が現れる。

3) 参考：実験的 Neuropathy に対するビタミン B 配合剤の薬効薬理

以下、3B は、B₁、B₆、B₁₂ の配合からなるビタメジン静注用を用い、単剤は B₁ (thiamine disulfide phosphate)、B₆ (pyridoxine hydrochloride)、B₁₂ (cyanocobalamin) の結晶を用いた。いずれも生理食塩液 (Saline) にて調製し、手術直後から毎日 1 回、0.1mL/100g 又は 0.2mL/100g を腹腔内に投与した。

①ウサギの神経再生に関する実験¹⁶⁾

i) 筋電図学的知見

ウサギを用い坐骨神経を切断縫合後、その再生過程におよぼす B₁系、B₆ (PIN) 及び B₁₂ (OH-B₁₂ : 塩酸ヒドロキシコバラミン) 単独ならびに 3B 合剤の影響を連日、耳静脈内投与し比較した。

神経再生の指標として坐骨神経支配の腓腸筋の筋電図により観察したところ図 1 に示す如く、B₁、B₆、B₁₂ 単独群では無処置群に比較してそれぞれ normal NMU voltage の出現を早め、reinnervation voltage の出現は、B₁₂ のみが早かった。3B 併用群では、さらに両 voltage の出現が早まり、髄鞘の再形成が伴ったことと、神経再生が一応完了したことを示唆している結果を得た。この知見から B₁ は神経再生の初期に促進的に、B₁₂ は再生完了を早めることが示唆された。

しかし、3B の併用投与は、それぞれの作用を相加した効果を発揮するには至らなかったが、単独より神経再生の過程に促進作用があったことを認めている。

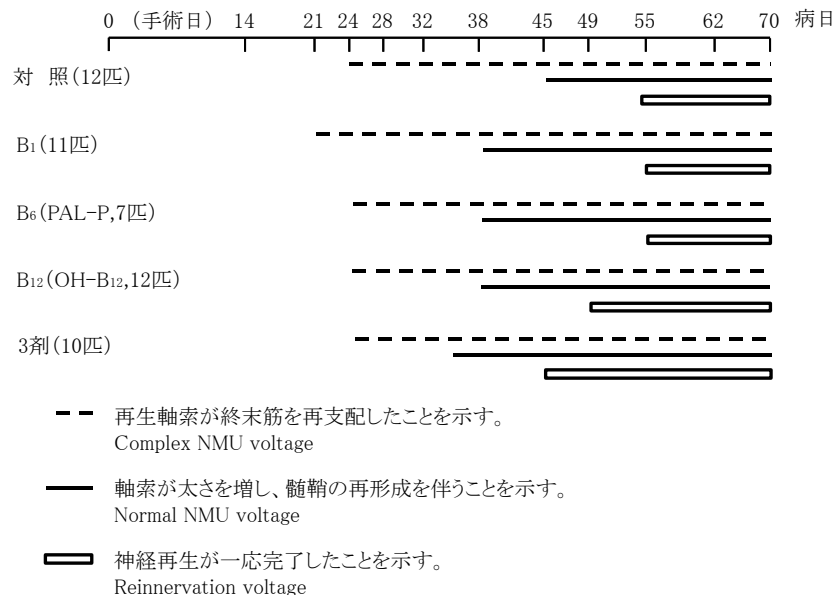


図 1 坐骨神経再生時の腓腸筋筋電図

ii) 筋収縮張力について⁴⁾

ネコを用い、脛骨神経切断直後、端々縫合手術した後、3B ならびに B₁、B₆、B₁₂ 単独投与 (筋注) し、神経再生におよぼす影響を筋収縮の張力を指標にして検討した。その結果、腓腹筋の収縮張力において 3B (TPDS、PIN、OH-B₁₂) 投与群は単剤投与群や対照群に比し、特に顕著とはいえないが、強い張力が得られ回復が早い傾向がみられた。単剤の投与群間には効果の差はみられず、い

ずれも弱い張力しか示さなかった。また、対照群と単剤投与群との間にも顕著な差は認めなかった。なお、他の伸筋、ヒラメ筋の収縮張力は、3B は対照群や単剤投与群に比し特に差は認められず、また単剤投与群間及び対照群と単剤投与群間にも顕著な差は認められていない。

iii) 受容器の再生について

a) 脛骨神経切断ネコを用い運動神経、感覚神経及びその奏効器の再生に対する 3B 投与の影響を調べ、以下の結果を得た。

- ・再生の状態は運動神経と感覚神経の別なく、太い神経線維から始まり、アルファ運動神経や第 I 群線維のような太く、インパルスの伝導速度の高い神経線維の再生を 3B 投与により 2 週間早める。ガンマー運動神経や第 II 群線維のように細く、インパルス伝導速度の低い神経線維は、アルファ運動神経や第 I 群線維の場合よりもそれぞれ 10 日程遅れて再生する。
- ・アルファ運動神経は再生して筋に達すると、直ちにシナプス伝達機能も回復する。すなわち、神経の再生とともに奏効器機能も非常に早く回復する。
- ・第 I 群線維の支配受容器は、3B 投与群では術後 30 日頃より見い出されたが、非投与群では見い出されていない。この受容器は最初は張力受容器の性質を示し、50 日頃には伸展受容器となることが認められている。

b) また、脛骨神経切断ネコの腓腹筋筋紡錘やゴルジ腱器官の再生に対する 3B の効果を組織学的に調べた。腓腹筋の筋紡錘及びゴルジ腱器官のいずれの組織標本においても、3B (ビオチニン、B₆、OH-B₁₂) 投与群は B₆ 投与群に比し著明な神経支配を術後 43 日目に認めることができた。また、両器官の特徴的な後根発射も記録できた。なお、術後 8 日目では 3B 投与群においても神経支配は認めず、変性像のみとされている。

(社内資料：神経再生とビタミン)

② ラットの神経麻痺についての実験⁵⁾

ラットを用い坐骨神経の圧挫により発症させた慢性的な後肢の神経麻痺について、運動機能の回復の経日的変化を神経生理学的、及び組織化学的に追求し、3B と各 B 単独の効果を比較した。

予備実験では、神経の圧挫強度、圧挫の神経部位、などによる末梢神経麻痺とその回復の相関性を検討し、神経麻痺の指標としては、後肢の指々間距離 (第 1 指と第 5 指の間、第 2 指と第 4 指の間) の測定が最もすぐれた方法であった。これに加えラット歩行状態、後肢の挙上度、指の下垂度を 10 段階で採点した。坐骨神経の圧挫により同側の後肢は麻痺性尖足を起こすが、経日的に第 1 指と第 5 指間の距離、第 2 指と第 4 指間の距離を計測し、対側肢の間隔を 100 として%比較した。

3B50 [V₅₀ (B₁ 50mg/kg+B₆ 50mg/kg+B₁₂ 0.5mg/kg)] ならびに 3B100 [V₁₀₀ (B₁ 100mg/kg+B₆ 100mg/kg+B₁₂ 1mg/kg)] の効果を生食水と比較した結果を図 1 に示した。1~5 指間隔と 2~4 指間隔とも、3B は生食水に比し用量依存的に有意な効果を示した。Behavior の方は、V₅₀ では回復を促進する傾向を示したが、有意としては算出できず、V₁₀₀ のみ有意差が認められた。

ビタミン B₁、B₆、B₁₂ の単独の効果は、V₁₀₀ に相当する用量で検討した (図 2)。B₁ 及び B₁₂ は生食水に比し、指間距離及び Behavior とも有意な効果を有した。B₆ は圧挫後 7 日の 1~5 指間隔のみしか有意な効果を示さなかった。

3B と各単剤とを比較すると、3B 投与においては、神経麻痺の回復がより促進され、2~4 指間隔では B₁、B₆、B₁₂ のいずれとの間にも有意差があり、1~5 指間隔では B₆ 及び B₁₂ に対し有意差がみられた (図 3)。

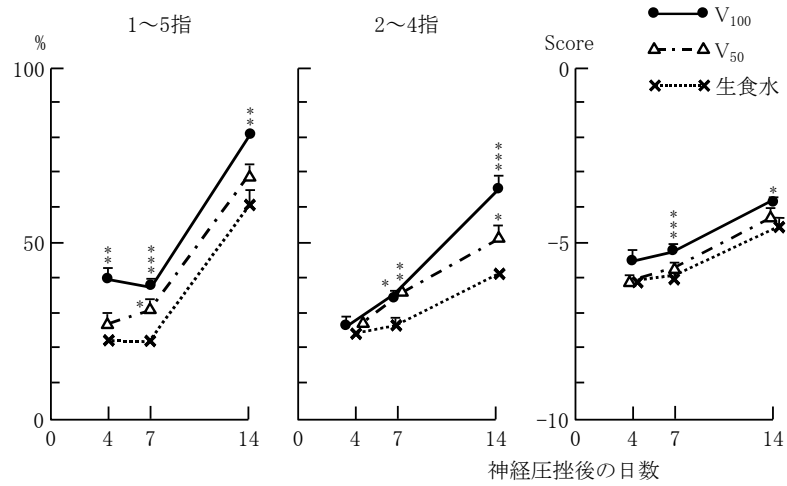


図1 指間距離と行動にあたるビタミンの効果

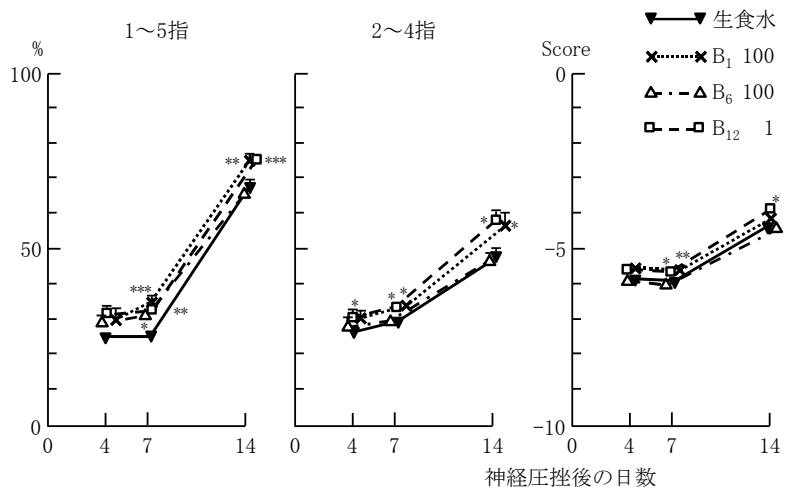


図2 指間距離と行動にあたる各B群単剤の効果

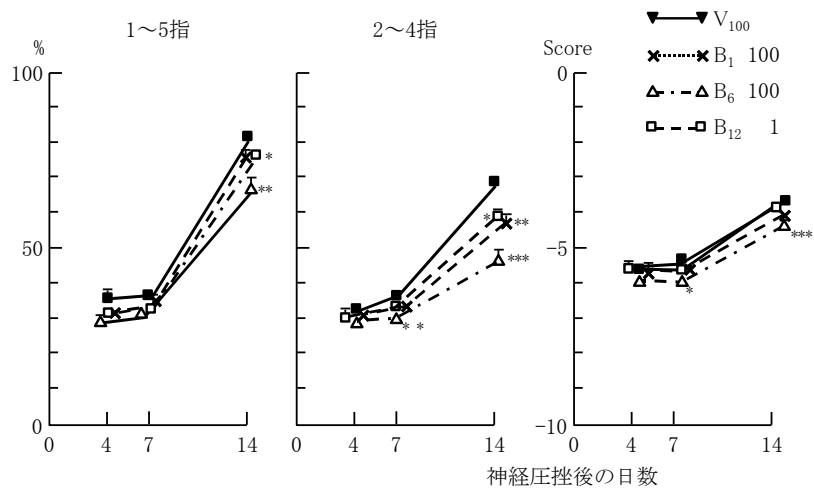


図3 指間距離と行動にあたるビタミン及び各B群単剤の効果

③ 実験的糖尿病性神経炎における神経活動電位の解析とビタミンB₆の効果⁶⁾

i) 末梢神経活動電位

Wistar系ラットを用いアロキサン誘発（アロキサン投与量：38mg/kg、単回静脈内注射）慢性の高血糖症時における脛骨神経、腓骨神経の活動電位についてその波形、伝導速度、電位の特性を神経生理学的に検討し、3B（ビオチニン、B₆、CN-B₁₂）の効果をしらべた。

実験はアロキサン注射の翌日から、インシュリン（4単位/kg/日、sc）、スキンミルク～リンゲル液（10mL/body/日、po）を投与。同時に対照群には生理食塩水を、実験群には3B（ビオチニン100mg/kg、B₆100mg/kg、CN-B₁₂1mg/kg）を6～8週間連日腹腔内注射。血糖値400mg/dL以上のラットが対象とされた（百瀬氏法による）。

a) 神経活動電位：ウレタン麻酔し、露出した腰部坐骨神経の刺激（0.01msec、1Hz）により、同側の脛骨神経、腓骨神経及び伏在神経の活動電位を単極誘導し、陰極線オシロスコープに掃引、記録写真。

- ・ 波形：intactのラットの脛骨神経（N.tibialis）、及び腓骨神経（N.peroneus）の活動電位は単一のpeakをもった波形（一峰性）であったが（図4）、アロキサン高血糖ラット（400mg/mL以上）では、ピークが2つに分かれる（二峰性）か、あるいはfollowing phaseに肩が出現したりした。このような例は脛骨神経では8例中7例、腓骨神経では6例の全例に認められた。伏在神経においては、短潜時で、かつ振巾の大きい電位とそれに続く2つの振巾の小さい電位であった。この波形はintactでもアロキサン高血糖ラットでも特に変化は認められなかった。3B投与ラットにおいては、このような異常波形を生じた例は脛骨神経、腓骨神経のいずれにおいても6例中の2例にとどまった（表1）。

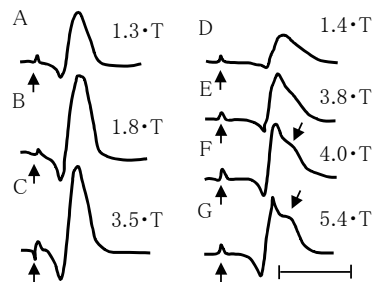


図4 無処置ラット（A～C）、アロキサン高血糖ラット（D～G）の脛骨神経の活動電位

表1 無処置ラット群及びアロキサン高血糖ラット群の脛骨、腓骨ならびに伏在神経の伝導速度
脛骨神経（N*.tibialis）

	Onset	1st Peak	2nd Peak	
Non-treated	71.1±2.0	42.6±0.9	0/5	— m/sec
Alloxan-Saline	66.2±4.6	45.4±1.9	7/8	32.1±1.2
Alloxan-Vitamin B**	86.7±8.8	49.7±3.4	2/6	37.5

腓骨神経（N.peroneus）

	Onset	1st Peak	2nd Peak	
Non-treated	68.8±1.2	41.4±0.5	0/5	—
Alloxan-Saline	62.8±3.5	46.4±1.8	6/6	33.3±1.1
Alloxan-Vitamin B**	88.3±8.5	53.7±4.7	2/6	39.0

伏在神経 (N.saphenus)

	Onset	1st Peak	2nd Peak	3rd Peak
Non-treated (6)	45.0±5.0	28.9±2.7	16.0±2.0	10.9±1.3
Alloxan-Saline (12)	50.9±3.3	31.0±1.6	13.9±1.0	9.3±0.7

* N. : Nervus の略

** Vitamin B : V₁₀₀ (ビオチニン 100mg/kg、B₆ 100mg/kg、シアノコバラミン 1mg/kg)

ii) 求心性及び遠心性神経活動電位

Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いアロキササン投与後、6～8 ヶ月間血糖値が 400mg/dL 以上持続しているラットを対象とした。

ウレタン麻酔下に脊髄を L₁～L₆ まで露出し、L₅ 及び L₆ の後根ならびに前根を出来るだけ中枢端で切断し、電極上に固定した。同側腰部坐骨神経に電子管刺激装置からパルスを与え順向性ならびに逆行性電位をそれぞれ L₅ ならびに L₆ の後根及び前根から記録する。

もし、神経線維の伝導速度が高血糖ラットにおいて遅延するなら、後根あるいは前根電位の持続時間が延長されるはずである。このことを調べるために無処置群、アロキササンー生理食塩水 (A-S) 群、アロキササンーインシュリンー生理食塩水 (A-I-S) 群、アロキササンーインシュリンーV₁₀₀ (A-I-V) 群について、坐骨神経刺激による後根ならびに前根電位の持続時間を測定した。結果は表 2 のとおりである。

後根電位の持続時間は、A-I-S 群と A-I-V 群でも、無処置群、A-S 群に比較して明らかな変化はなかった。前根電位では、A-S 群では持続時間の延長が認められたが、A-I-V 群の持続時間の分布は無処置群ときわめて類似し持続時間の短縮と均一性が認められた。

表 2 前根電位の持続時間

無処置群	n=27	1.26±0.11 msec
A-S 群	n=15	2.22±0.34 msec
A-I-S 群	n= 8	1.62±0.24 msec
A-I-V 群	n=16	1.45±0.16 msec

(mean±SE)

iii) 後根電位閾値に対する前根電位閾値の比

無処置群、A-S 群、A-I-S 群、A-I-V 群の全例において後根電位閾値は前根電位閾値より低かった。しかしその比は、各群において異なっており、表 3 のとおりである。

すなわちインシュリンとビタミン B 配合剤との併用群では、持続性高血糖ラットにみられる閾値の比の増大がほとんど正常レベルにまで回復した。

表 3 後根電位閾値に対する前根電位閾値の比

無処置群	n=14	1.31±0.03
A-S 群	n=11	1.87±0.19
A-I-S 群	n= 5	1.79±0.42
A-I-V 群	n=13	1.39±0.12

(mean±SE)

iv) 遠心性単一神経線維の不応期ビタミン B 群の影響

超最大強度の刺激を時間間隔をかえて、二重に坐骨神経に与えると、最初の刺激 (条件刺激) によって興奮した神経線維の不応期のために、二番目の刺激 (試験刺激) による興奮が、ある時間間隔

まで抑制される。一部の Sprague-Dawley 系高血糖ラット (26 例/41 例) では無処置ラットに比較して、条件刺激によって抑制される神経線維の興奮性は、回復時間が延長するが、伝導速度は遅延しないことが示唆された。

アロキサン投与翌日から連続して生理食塩水、ビオチニン (B₁として 100mg/kg)、B₆(100mg/kg)、B₁₂ (1mg/kg) 及び V₁₀₀*ならびに V₅₀*を腹腔内投与し、各群動物の前根線維を細分して各単一神経線維活動電位を記録した。

各単一神経線維について 3.0msec 以下の不応期を示す線維の発現率は表 4 に示すとおりである。

A-S、A-B₁、A-B₆、A-B₁₂、A-V₅₀、A-V₁₀₀の各群における 3.0msec 以下の不応期をもつ線維の発現率はいずれも無処置群のそれと有意な差があり、さらに A-S 群におけるその発現率は、A-V₁₀₀群との間にも有意差がみとめられた。即ち V₁₀₀の連続投与はアロキサン処置により不応期が延長した線維の数を抑制したが、無処置群と同じ程度までには回復しなかった。

* : V₅₀、V₁₀₀については、「VI.2.(2) 3)②ラットの神経麻痺についての実験」を参照。

表 4 不応期 (3.0msec 以下) を示す線維の発現率

	ラットの数(匹)	テスト線維数	不応期発現率(%)
無処置群	14	199	95
A-S 群	14	122	50
A-B ₁ 群	4	44	36
A-B ₆ 群	4	159	55
A-B ₁₂ 群	4	44	43
A-V ₅₀ 群	4	82	55
A-V ₁₀₀ 群	5	51	82

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考>

シアノコバラミン：Total VB₁₂濃度として 200～900pg/mL（健康成人）¹⁷⁾。

（この場合の total VB₁₂濃度とはメチルコバラミン、アデノシルコバラミン、ヒドロキソコバラミン、及びシアノコバラミンを指す）

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

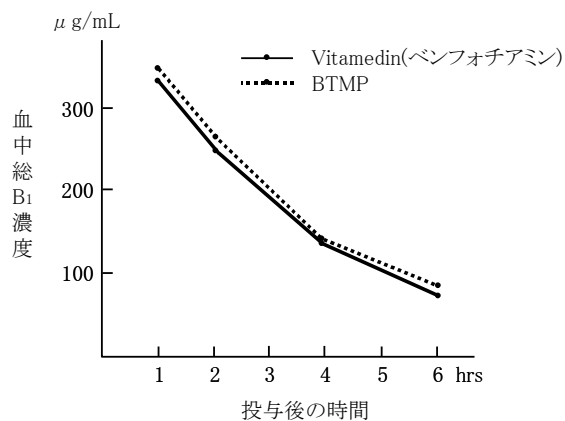
該当資料なし

<参考：ラット>

1) ベンフォチアミン

0.5%トラガント液中に B₁（BTMP）あるいはビタメジン（BTMP として）を 2mg/mL の濃度に調整した溶液を用い、ラットに BTMP あるいはビタメジンを B₁-HCl 換算で 10mg/kg の投与量で経口投与し、投与 1、2、4、6 時間後の血中総 B₁量の消長を検討した。

その成績は次図に示す如く、BTMP 単味で投与した場合とビタメジンとして投与した群とでは血中濃度に差は認められなかった。



（社内資料：ベンフォチアミン投与後の血中総ビタミン B₁及びコカルボシラーゼ濃度（ラット））

2) ピリドキシン塩酸塩

150g 前後の Wistar 系雄ラットを 24 時間絶食後、体重 100g 当りピリドキシン塩酸塩 0.6mg あるいはビタメジンを投与後採血し、また同時に脳及び肝臓を剔出しホモジネートとし検討した。

その成績は表 1 に示す如く、血中濃度はピリドキシン塩酸塩単味、あるいはビタメジンとして投与した時のいずれも投与 15 分後に最高となり、以後経時的に低下したが、8 時間後でも投与前の 10 倍も高く、両者に有意差は認められなかった。

脳では、投与 4 時間後にいずれも最高値となったが、1 時間及び 8 時間後ではビタメジンとして投与した方が高値を示した。

肝臓では、投与 2 時間後にいずれも最高値となったが、6 時間後ではビタメジンが単独投与より高値を示した。

表 1 B₆ 単独及び B₁、B₁₂ 併用経口投与時の B₆ の吸収並びに臓器内分布

組織	血液		脳		肝臓	
	ピリドキシン	ビタメジン	ピリドキシン	ビタメジン	ピリドキシン	ビタメジン
hrs	mγ/mL	mγ/mL	mγ/g	mγ/g	mγ/g	mγ/g
0	18.5±0.56	18.5±0.56	1096±25.9	1096±25.9	4240±189.7	4240±189.7
1/4	2048±234.2	1850±87.3	—	—	—	—
1/2	2144±249.0	1996±100.5	—	—	—	—
3/4	1714±102.5	1584±60.1	—	—	—	—
1	1078±27.5	1008±103.0	1575±25.4	2198±85.2*	5405±235.9	6164±257.2
2	330±32.0	321±35.0	1868±60.8	2296±85.2	6504±320.0	7668±659.0
4	198±11.8	200±13.8	2015±72.1	2352±56.2	5632±381.1	6125±303.8
6	184±13.5	182±11.7	2062±95.7	2192±110.4	3916±273.0	5676±191.8*
8	163±9.9	159±10.3	1675±25.9	2010±40.0*	4070±189.7	5740±325.6*

* : 5%以下の危険率で有意差のあるもの

(Wistar 系雄ラット、1 群 5 匹)

投与量 ピリドキシン群 : B₆ 0.6mg/100g

ビタメジン群 : BTMP 0.6mg、B₆ 0.6mg、CN-B₁₂ 0.006mg/100g

(社内資料：ピリドキシン塩酸塩投与後の血中濃度 (ラット))

3) シアノコバラミン

今道系ラットにビタメジンあるいはシアノコバラミンをそれぞれ ⁶⁰Co-シアノコバラミンとして 1 匹当たり 25μg/kg の割合で経口投与し、12、24、72 時間後に放射活性を測定し、放射活性の血中及び各臓器内分布を調べた。

その結果、表 2 の如く、各臓器内 B₁₂ 量はいずれも投与 12 時間後では B₁₂ 単独投与例が合剤投与例よりも高値を示したが、24 時間及び 72 時間後ではいずれもビタメジン投与例が明らかに高値を示した。特に肝臓、脳及び心臓においては、全く同一の傾向が示された。血中濃度は 12 時間後においてビタメジン投与例が高かった。

表 2 ⁶⁰Co-CN-B₁₂ 単独及び B₁、B₆ 併用経口投与時の B₁₂ の吸収並びに臓器内分布

時間	薬 剤	cpm/g 組織*±SE				
		血液	肝臓	腎臓	脳	心臓
12	シアノコバラミン	44 ±3 (9)	2422* ±242 (10)	4904 ±520 (9)	263* ±27 (10)	1044 ±103 (10)
	ビタメジン	95* ±8 (10)	1804 ±124 (10)	4607 ±809 (10)	235 ±12 (10)	890 ±53 (10)
24	シアノコバラミン	89 ±11 (8)	2927 ±215 (10)	5683 ±428 (10)	381 ±16 (10)	1230 ±85 (10)
	ビタメジン	81 ±7 (8)	3387 ±359 (10)	8159** ±1321 (10)	459** ±40 (10)	1695* ±168 (10)
72	シアノコバラミン	28 ±2 (8)	2617 ±149 (10)	5685 ±422 (10)	253 ±4 (10)	849 ±65 (10)
	ビタメジン	40* ±4 (10)	3239** ±310 (10)	5481 ±475 (9)	284* ±3 (10)	953 ±120 (10)

()内は実験例数 (今道系ラット♂5 週、1 群 20 匹)

* : 5%以下の危険率で有意差のあるもの

** : 10%迄の危険率をとれば有意差のあるもの

投与量 Cyanocobalamin 群 : ⁶⁰Co-CN-B₁₂ 25μg/kg

Vitamedin 群 : BTMP 2.5mg、B₆ 2.5mg、⁶⁰Co-CN-B₁₂ 25μg/kg

※counts per minute/gram—組織

(社内資料：シアノコバラミン投与後の吸収・分布 (ラット))

(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

該当資料なし

<参考：外国人データ>

シアノコバラミン：悪い。悪性貧血の場合、経口投与時のバイオアベイラビリティは 1.2%との報告がある¹⁸⁾。

(4)消失速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考：外国人データ>

シアノコバラミン：血漿中でトランスコバラミンⅡ（ベータグロブリンの一種）に結合する。

3. 吸 収

吸収部位：腸管

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

1) ベンフォチアミン

ラットに³⁵S-BTMP を経口投与した場合、脳への放射活性の移行が認められる¹⁹⁾。

2) ピリドキシリン塩酸塩

ラットに本剤を経口投与した場合、ピリドキシリンの脳への移行が認められる。

(社内資料：ピリドキシリン塩酸塩投与後の血中濃度（ラット）)

3) シアノコバラミン

ラットに $^{60}\text{Co}\text{-CN}\text{-B}_{12}$ 配合の本剤を経口投与した場合、脳への放射活性の移行が認められる。

(社内資料：シアノコバラミン投与後の吸収・分布 (ラット))

(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

<参考：外国人データ>

ピリドキシン：母体の摂取量が乳汁中のレベルと相関するとの報告がある²⁰⁾。

シアノコバラミン：乳汁中に移行する。

(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

<参考：動物データ>

1) ビタミン B₁ の体内分布

ラット及び家兎にビタミン B₁ (ベンフォチアミン) 及びビタミン B₁₂ (3 種配合ビタミン) を経口投与し、血中総 B₁ 及びコカルボキシラーゼ濃度を測定した結果、B₁ 単独、ビタミン B₁₂ 投与群の間にほとんど差を認めていない。

(社内資料：ベンフォチアミン投与後の血中総ビタミン B₁ 及びコカルボキシラーゼ濃度 (ラット))

2) ビタミン B₆ の体内分布

ラットにビタミン B₆ 単独とビタミン B₁₂ (同上) を経口投与し、B₆ の血中並びに臓器内濃度を測定した結果、血中濃度は両者間に有意差を認めないが、脳と肝の B₆ 量は時間の経過 (6~8 時間) と共にビタミン B₁₂ 投与群が明らかに高値を示している。

(社内資料：ピリドキシン塩酸塩投与後の血中濃度 (ラット))

3) ビタミン B₁₂ の体内分布

^{60}Co 標識 B₁₂ をラットに経口投与し、経時的に血中、主要臓器 (肝、腎、脳、心) への取り込みを測定し、同時にビタミン B₁₂ と比較した結果、B₁₂ の血中濃度は、全経過を通じてビタミン B₁₂ 投与群が著明に高く、且つ臓器内 B₁₂ 量も時間経過と共にいずれもビタミン B₁₂ 投与群が明らかに高値を示している。

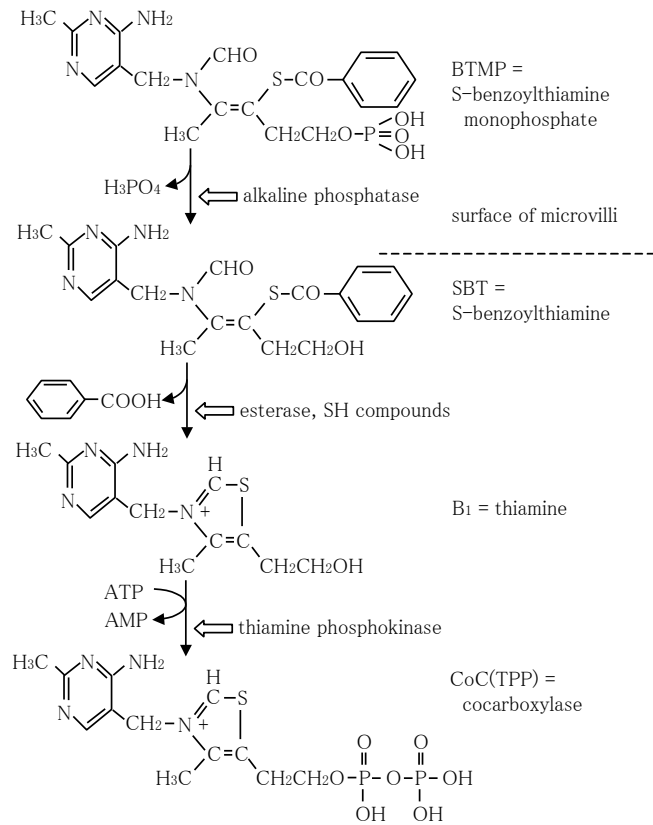
(社内資料：シアノコバラミン投与後の吸収・分布 (ラット))

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

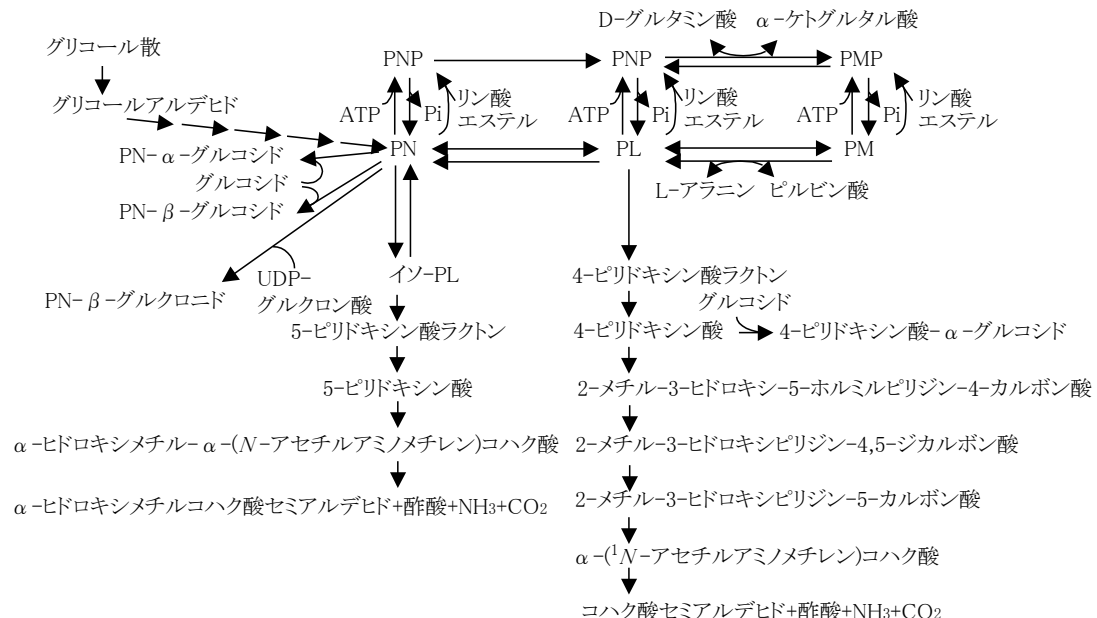
1) ベンフォチアミンの腸管からの吸収と代謝²¹⁾

BTMP は腸上皮表面のアルカリフォスファターゼの働きで SBT (S-benzoylthiamine) の形で腸壁を通過しチオエステルゼによりチアミンになり、チアミンフォスフォキナーゼによりコカルボキシラーゼとなる。



2) ピリドキシン塩酸塩の代謝経路^{22,23)}

ビタミン B₆は遊離型及び補酵素型に 3 種類存在することが明らかになっており、代謝経路は以下の図のとおりである。



PN : ピリドキシン PNP : リン酸ピリドキシン
 PL : ピリドキサール PLP : リン酸ピリドキサール
 PM : ピリドキサミン PMP : リン酸ピリドキサミン
 (日本ビタミン学会編「新ビタミン学 [II] 水溶性ビタミン」 p142-151, 東京化学同人, 1980 から抜粋)

3) シアノコバラミン

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考>

シアノコバラミン：腎（50～98%）²⁴⁾。少量が胆汁（のち腸肝循環）。

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考>

ベンフォチアミン⁷⁾

BTMP 5～100mg をヒトに経口投与した場合、24 時間までの尿中排泄は投与量の約 20～30%を示す。
シアノコバラミン（動物データ）²⁵⁾

ラットに経口投与した場合、6 日間の糞便中に約 50%回収されるが、尿中には約 3%と微量である。

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

(1)腹膜透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ピリドキシン：腹膜透析患者ではビタミン B₆を補充する必要があるとの報告がある^{26,27)}。

(2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>

ピリドキシン：血液透析患者（30 名）でビタミン B₆を補充する必要があるとの報告がある²⁷⁾。

(3)直接血液灌流

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

該当しない

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

1. 相互作用		
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
パーキンソン病治療薬 レボドパ	レボドパの作用を減弱させるおそれがある。	本剤に含まれるピリドキシリン塩酸塩は、レボドパの脱炭酸酵素の補酵素であり、併用によりレボドパの末梢での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減弱させると考えられる。

8. 副作用

(1)副作用の概要

2. 副作用 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

2. 副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒感
消化器	食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐、下痢

注) 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

再評価時の集計結果は以下の表のとおりである。

ビタメジン（経口）副作用集計結果

総症例数 9,776 例

副作用の種類		発現例数	発現率(%)
胃腸障害	食思不振	17	0.2
	悪 心	14	0.1
	胃部不快感	10	0.1
	膨満感	10	0.1
	嘔 吐	4	0.04
	下 痢	4	0.04
	胃腹部痛	3	0.03
	便秘	1	0.01
その他の胃腸障害	44	0.45	
過敏症状	発 疹	6	0.06
	そう痒感	3	0.03
	蕁麻疹	1	0.01
その他	性欲亢進	12	0.1
	頭痛・頭重感	4	0.04
	一過性脳虚血発作（脳血栓を伴った脳硬化症例）	2	0.02
	熱 感	1	0.01
	顔面充血感	1	0.01
	口 渴	1	0.01
	口内炎	1	0.01
	酩酊感	1	0.01
	性欲減退	1	0.01
計	141	1.44	

(再評価集計より)

(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

2. 副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒感

注) 投与を中止すること。

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

該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

3. 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。）

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) ベンフォチアミン³⁰⁾

BTMPの一般薬理作用はカエル、モルモットの摘出心臓に対して拍動振巾の縮小を示し、ウサギに静注するとき呼吸にほとんど作用なく、血圧は一時的に軽度低下し、心運動は軽度に増大を示した。

2) ピリドキシン塩酸塩

該当資料なし

3) シアノコバラミン³¹⁾

シアノコバラミンの一般薬理作用（鎮痛作用、抗痙攣作用、自発運動量に及ぼす影響、条件回避反応に及ぼす影響、摘出腸管・呼吸・血圧・心臓・後肢血管に対する作用）は、著明な作用を認めない。

(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値

マウス（雄・雌）経口>20,000mg/kg*

ラット（雄・雌）経口>10,000mg/kg**

（注）*：ビタメジン配合散 20g/kg に相当 **：ビタメジン配合散 10g/kg に相当 （社内資料）

(2)反復投与毒性試験

（ラット、50・100・300・1,000・3,000mg*/kg/日、5週、経口）

3,000mg/kg投与群に動作緩慢、流涎が認められた以外、他の投与群に著変は認められなかった。なお体重、血液学的・臨床化学的及び病理組織学的検査で、本剤によると考えられる異常は認められていない。

（社内資料）

[*1g中ベンフォチアミン 138.30mg、ピリドキシン塩酸塩 100mg、シアノコバラミン 1,000μg]

（ラット、50・100・300・1,000mg*/kg/日、26週、経口）

一般症状、体重、血液学的・臨床化学的及び病理組織学的検査で本剤によると考えられる異常は認められていない。

（社内資料）

[*1g中ベンフォチアミン 138.30mg、ピリドキシン塩酸塩 100mg、シアノコバラミン 1,000μg]

(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

X. 管理的事項に関する項目

1. 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

ビタメジン配合カプセル B25 : 3年

ビタメジン配合カプセル B50 : 3年

ビタメジン配合散 : 3年6ヵ月

(いずれも安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気をさけて保存すること。

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

該当資料なし

(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）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ビタメジン配合カプセル B25

(PTP) 100カプセル 1,000カプセル

(缶) 1,000カプセル

ビタメジン配合カプセル B50

(PTP) 100カプセル

ビタメジン配合散

(瓶) 100g

7. 容器の材質

ビタメジン配合カプセル B25

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

缶 : 金属、ポリエチレン袋

ビタメジン配合カプセル B50

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

ビタメジン配合散

瓶 : ガラス瓶 (褐色)、金属キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : シグマビタン等

同効薬 : ビタミン B₁・B₆・B₁₂ 配合剤

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 :

ビタメジン配合カプセル B25 : 2009 年 6 月 26 日 (販売名変更による)

注 : 旧販売名 : ビタメジンカプセル 25 承認年月日 : 2001 年 7 月 17 日

注 : 旧販売名 : ビタメジンカプセル 承認年月日 : 1965 年 5 月 13 日

ビタメジン配合カプセル B50 : 2009 年 6 月 30 日 (販売名変更による)

注 : 旧販売名 : ビタメジンカプセル 50 承認年月日 : 1967 年 5 月 17 日

ビタメジン配合散 : 2009 年 6 月 30 日 (販売名変更による)

注 : 旧販売名 : ビタメジン散 承認年月日 : 1967 年 5 月 17 日

承認番号 :

ビタメジン配合カプセル B25 : 22100AMX01327

ビタメジン配合カプセル B50 : 22100AMX01526

ビタメジン配合散 : 22100AMX01527

11. 薬価基準収載年月日

2009 年 9 月 25 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

再評価結果公表年月日 : 1985 年 7 月 30 日

内容 : 「効能・効果」「用法・用量」の変更

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。

16.各種コード

販売名	HOT (9桁) 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
ビタメジン配合カプセル B25	107201302	3179109M1074	620720101
ビタメジン配合カプセル B50	107202002	3179110M1034	620720201
ビタメジン配合散	107199302	3179108B1036	620719901

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 伊藤 熾ほか：ビタミン 1961;22(3):349-357
- 2) 後藤由夫ほか：臨床と研究 1978;55(12):3963-3976
- 3) 橋詰直孝ほか：臨床と研究 1980;57(8):2736-2750
- 4) 長谷川和雄ほか：日本薬理学雑誌 1973;69(3):483-497
- 5) 長谷川和雄ほか：日本薬理学雑誌 1978;74(6):721-734
- 6) 岩田宜芳ほか：日本薬理学雑誌 1979;75(1):9-21
- 7) 和田忠男ほか：ビタミン 1961;22(3):342-349
- 8) 阿部達夫、岡田 正：総合臨床 1969;18(11):2609-2613
- 9) 荒木正哉：治療薬報 1966;No.664:3
- 10) 祖父江逸郎、富田 滋：最新医学 1959;14(11):2954-2973
- 11) 砂川玄俊、中島栄一：ビタミン 1966;33:210
- 12) 砂川玄俊：ビタミン 1966;34:444
- 13) Shindo H, et al. : Chem Pharm Bull 1967;15(3):295-302
- 14) 日本ビタミン学会編集：ビタミンの事典 1996:201-227, 朝倉書店
- 15) 日本ビタミン学会編集：ビタミンの事典 1996:324-353, 朝倉書店
- 16) 中沢恒幸ほか：診療と新薬 1966;3(3):333-337
- 17) Chalmers JNM and Shinton NK : Lancet 1965;2(7426):1305-1308
- 18) Lederle FA : JAMA 1991;265(1):94-95
- 19) 中島栄一ほか：ビタミン 1968;38(5):347-358
- 20) Styslinger L and Kirksey A : Am J Clin Nutr 1985;41(1):21-31
- 21) 水平敏知：代謝 1967;4(7), 巻頭付録
- 22) 日本ビタミン学会編：ビタミン学II 1980:142-151, 東京化学同人
- 23) Merrill AH Jr and Henderson JM : Ann NY Acad Sci 1990;585:110-117
- 24) Anon : Drug Ther Bull 1984;22(11):43-44
- 25) 奥田邦雄ほか：ビタミン 1969;40(4):224-231
- 26) Ross EA, et al. : Kidney Int 1989;36(4):702-706
- 27) Kopple JD, et al. : Kidney Int 1981;19(5):694-704
- 28) Baker SJ, et al. : Br Med J 1962;1(5293):1658-1661
- 29) Temperley IJ, et al. : J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968;75(5):511-516
- 30) 水上明彦ほか：ビタミン 1961;22(3):371-373
- 31) 亀山 勉ほか：応用薬理 1969;3(4):305-314

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当しない

<参考>

シアノコバラミン：低レベルのシアノコバラミンが先天性の奇形と関連するとの証拠はない^{28,29)}。

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料