

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 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品

日本薬局方

リボフラビンリン酸エステルナトリウム注射液

Riboflavin Sodium Phosphate Injection

ホスフラン[®]注- 5 mg

ホスフラン[®]注- 10mg

ホスフラン[®]注- 20mg

剤形	水性注射液
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ホスフラン注-5mg 1mL 中リボフラビンとして 5mg ホスフラン注-10mg 1mL 中リボフラビンとして 10mg ホスフラン注-20mg 2mL 中リボフラビンとして 20mg
一般名	和名：リボフラビンリン酸エステルナトリウム（JAN、局方名） 洋名：Riboflavin Sodium Phosphate（JAN、局方名）
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：1986年3月8日 薬価基準収載年月日：1961年11月2日 発売年月日：1961年11月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：扶桑薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706（9:00～17:30/土日祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/

本I Fは2015年12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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

①規格は A 4 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。

- ② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

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

VII-5	代謝	11	X.	管理的事項に関する項目	15
	(1)代謝部位及び代謝経路	11	X-1	規制区分	15
	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	11	X-2	有効期間又は使用期限	15
	(3)初回通過効果の有無及びその割合	11	X-3	貯法・保存条件	15
	(4)代謝物の活性の有無及び比率	11	X-4	薬剤取扱い上の注意点	15
	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	11		(1)薬局での取り扱い上の留意点について	15
VII-6	排泄	11		(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)	15
	(1)排泄部位及び経路	11		(3)調剤時の留意点について	15
	(2)排泄率	11	X-5	承認条件等	15
	(3)排泄速度	11	X-6	包装	15
VII-7	トランスポーターに関する情報	11	X-7	容器の材質	15
VII-8	透析等による除去率	11	X-8	同一成分・同効薬	15
VIII.	安全性(使用上の注意等)に関する項目	12	X-9	国際誕生年月日	15
VIII-1	警告内容とその理由	12	X-10	製造販売承認年月日及び承認番号	15
VIII-2	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	12	X-11	薬価基準収載年月日	15
VIII-3	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	12	X-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	15
VIII-4	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	12	X-13	再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	16
VIII-5	慎重投与内容とその理由	12	X-14	再審査期間	16
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12	X-15	投薬期間制限医薬品に関する情報	16
VIII-7	相互作用	12	X-16	各種コード	16
	(1)併用禁忌とその理由	12	X-17	保険給付上の注意	16
	(2)併用注意とその理由	12	XI.	文献	17
VIII-8	副作用	12	XI-1	引用文献	17
	(1)副作用の概要	12	XI-2	その他の参考文献	17
	(2)重大な副作用と初期症状	12	XII.	参考資料	18
	(3)その他の副作用	12	XII-1	主な外国での発売状況	18
	(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	12	XII-2	海外における臨床支援情報	18
	(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	12	XIII.	備考	19
	(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	13		その他の関連資料	19
VIII-9	高齢者への投与	13			
VIII-10	妊娠, 産婦, 授乳婦等への投与	13			
VIII-11	小児等への投与	13			
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	13			
VIII-13	過量投与	13			
VIII-14	適用上の注意	13			
VIII-15	その他の注意	13			
VIII-16	その他	13			
IX.	非臨床試験に関する項目	14			
IX-1	薬理試験	14			
	(1)薬効薬理試験(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)	14			
	(2)副次的薬理試験	14			
	(3)安全性薬理試験	14			
	(4)その他の薬理試験	14			
IX-2	毒性試験	14			
	(1)単回投与毒性試験	14			
	(2)反復投与毒性試験	14			
	(3)生殖発生毒性試験	14			
	(4)その他の特殊毒性	14			

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

O. Warburg と W. Christian (1932) は酵母から黄色酵素を分離し、その補欠分子族として FMN (リン酸リボフラビン) が結合していることを明らかにした。FMN は FAD (フラビンアデニンジヌクレオチド) と共に生物界に広く分布し、呼吸などの生体酸化における電子伝達に重要な役割を演じている。リボフラビンリン酸エステルナトリウムは主として、その水溶性のために用いられる。

第十五改正日本薬局方が制定され、薬局方名が変更されたことにより、扶桑薬品では 2007 年 6 月改訂の添付文書より、薬局方日本名記載をリン酸リボフラビンナトリウム注射液からリボフラビンリン酸エステルナトリウム注射液に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

FMN は吸収された後、一部はそのままの形で、大部分は FAD に変換され、フラビン酵素の補酵素として細胞内の酸化還元系やミトコンドリアにおける電子伝達系に働き、糖質、脂質、たん白質などの生体内代謝に広く関与する¹⁾。

◇ビタミン B₂ 欠乏症の予防及び治療

◇ビタミン B₂ 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、はげしい肉体労働時など)

◇下記疾患のうち、ビタミン B₂ の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合：

- 口角炎、口唇炎、舌炎
- 肛門周囲及び陰部びらん
- 急・慢性湿疹、脂漏性湿疹
- ペラグラ
- 尋常性ざ瘡、酒さ
- 日光皮膚炎
- 結膜炎
- びまん性表層角膜炎

に対して投与される。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ホスフラン®注-5mg
 ホスフラン®注-10mg
 ホスフラン®注-20mg

(2) 洋名

Phosflan Injection

(3) 名称の由来

主薬の riboflavin phosphate より

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リボフラビンリン酸エステルナトリウム (JAN、局方名)

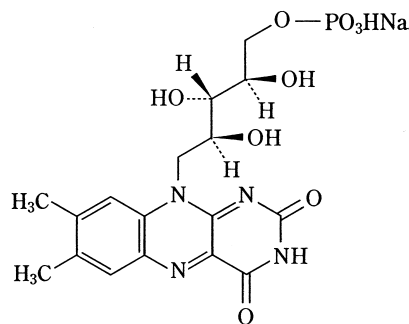
(2) 洋名(命名法)

Riboflavin sodium phosphate (JAN、局方名)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$

分子量: 478.33

5. 化学名(命名法)

monosodium(2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-(7, 8-dimethyl-2, 4-dioxo-3, 4-dihydrobenzo[*g*]pteridin-10(2*H*)-yl)-2, 3, 4-trihydroxypentyl monohydrogenphosphate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

ビタミン B₂リン酸エステル
 リン酸リボフラビン
 リン酸リボフラビンナトリウム

7. CAS登録番号

130-40-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	黄色～だいたい黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦い。
(2) 溶解性	水にやや溶けやすく、エタノール (95)、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	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	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 ¹⁾	0.20g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.0～6.5 である。 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +38～+43° (脱水物に換算したもの 0.3g、5mol/L 塩酸試液、20mL、100mm)
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ¹⁾	光によって分解する。
3. 有効成分の確認試験法	(1) リボフラビンの蛍光反応 (2) ルミフラビンの蛍光反応 (3) 紫外可視吸光度測定法 (4) ナトリウム塩及びリン酸塩の定性反応
4. 有効成分の定量法	紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：水性注射液

外観及び性状：黄色～だいたい黄色澄明の無痛性の水性注射液

(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	浸透圧比
ホスフラン注-5mg	5.0～7.0	1.0～1.3
ホスフラン注-10mg		1.1～1.3
ホスフラン注-20mg		1.1～1.3

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

酸素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ホスフラン注-5mg：

1 アンプル（管）1mL 中リボフラビンリン酸エステルナトリウムをリボフラビンとして 5mg 含む。

ホスフラン注-10mg：

1 アンプル（管）1mL 中リボフラビンリン酸エステルナトリウムをリボフラビンとして 10mg 含む。

ホスフラン注-20mg：

1 アンプル（管）2mL 中リボフラビンリン酸エステルナトリウムをリボフラビンとして 20mg 含む。

(2) 添加物

ホスフラン注-5mg：

1 アンプル（管）1mL 中

等張化剤	ブドウ糖	20mg
溶解補助剤	濃グリセリン	10mg
溶解補助剤	ベンジルアルコール	7mg
緩衝剤	クエン酸水和物	0.2mg
緩衝剤	クエン酸ナトリウム水和物	0.7mg
pH 調節剤	水酸化ナトリウム	適量

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

ホスフラン注-10mg :

1 アンプル（管） 1mL 中

等張化剤	ブドウ糖	20mg
溶解補助剤	濃グリセリン	10mg
溶解補助剤	ベンジルアルコール	7mg
緩衝剤	クエン酸水和物	0.2mg
緩衝剤	クエン酸ナトリウム水和物	0.7mg
pH 調節剤	水酸化ナトリウム	適量

ホスフラン注-20mg :

1 アンプル（管） 2mL 中

等張化剤	ブドウ糖	40mg
溶解補助剤	濃グリセリン	20mg
溶解補助剤	ベンジルアルコール	14mg
緩衝剤	クエン酸水和物	0.4mg
緩衝剤	クエン酸ナトリウム水和物	1.4mg
pH 調節剤	水酸化ナトリウム	適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
5mg	室温 遮光	3年	最終包装	変化なし
10mg				
20mg				

光安定性試験

	保存条件	保存形態	結果
10mg	120 万 Lux・hr	ガラス アンプル	顕著な結晶析出 及び力価の低下

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) pH5.0 以上でカルシウムや重金属などと不溶性のリン酸塩を生じるので、これらを含む薬剤との配合は好ましくない。(2) 葉酸、シアノコバラミンはリン酸リボフラビンと反応して分解する。(3) アルカリなどとは配合禁忌といわれている。¹⁾

(XIII. 備考 参照)

<pH 変動スケール>

ホスフラン注-5mg

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	←10.0mL (0.1mol/L HCl)					10.0mL→ (0.1mol/L NaOH)					24hr後 暗色化			
	1.19				5.89 (試料 pH)					12.76				

ホスフラン注-10mg

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	←10.0mL (0.1mol/L HCl)					10.0mL→ (0.1mol/L NaOH)					24hr後 暗色化			
	1.22				5.94 (試料 pH)					12.71				

ホスフラン注-20mg

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	←10.0mL (0.1mol/L HCl)					10.0mL→ (0.1mol/L NaOH)					24hr後 暗色化			
	1.21				5.98 (試料 pH)					12.60				

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

- 1) 蛍光反応による確認
- 2) 日局一般試験法 ナトリウム塩の定性反応
- 3) 日局一般試験法 リン酸塩の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法 紫外可視吸光度測定法

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

VIII-14. の項 参照

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

◇ビタミン B₂ 欠乏症の予防及び治療

◇ビタミン B₂ 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、はげしい肉体労働時など)

◇下記疾患のうち、ビタミン B₂ の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合：

- 口角炎、口唇炎、舌炎
- 肛門周囲及び陰部びらん
- 急・慢性湿疹、脂漏性湿疹
- ペラグラ
- 尋常性ざ瘡、酒さ
- 日光皮膚炎
- 結膜炎
- びまん性表層角膜炎

上記の諸症のうちビタミン B₂ 欠乏症の予防及び治療、ビタミン B₂ の需要が増大し食事からの摂取が不十分な際の補給以外の効能・効果に対しては、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

リボフラビンとして、通常成人 1 日 2～30mg を皮下、筋肉内又は静脈内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

該当資料なし

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

V. 治療に関する項目

(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)

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

該当資料なし

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 B₂ 剤(リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{2, 3)}

リボフラビン(ビタミン B₂)は、生体内で ATP からリン酸を受けて FMN(リン酸リボフラビン)となり、さらに ATP からアデニル酸を受けて FAD(フラビンアデニンジヌクレオチド)となって生理活性を示す。

FMN や FAD は、補酵素としてそれぞれ特定の酵素蛋白と結合し、種々の酸化酵素や水素伝達酵素などいわゆる黄色酵素(フラビン酵素)を形成する。その作用機構はリボフラビンの還元型⇄酸化型の可逆反応によるものとされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{2, 3)}

リボフラビンには明白な薬理作用はないが、実験的リボフラビン欠乏症では皮膚の萎縮、角化、肥厚を伴う上皮の著明な変化が起こり、臨床的には脂漏性湿疹等の皮膚症状を初め、血液系・神経系の障害や角膜の血管新生があらわれることがある。

(3) 作用発現時間・持続時間

VII-1. の項 参照

VII. 薬物動態に関する項目

<p>1. 血中濃度の推移・測定法</p> <p>(1) 治療上有効な血中濃度</p> <p>(2) 最高血中濃度到達時間⁴⁾</p> <p>(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾</p> <p>(4) 中毒域</p> <p>(5) 食事・併用薬の影響</p> <p>(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</p> <p>2. 薬物速度論的パラメータ</p> <p>(1) 解析方法</p> <p>(2) 吸収速度定数</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ</p> <p>(4) 消失速度定数</p> <p>(5) クリアランス</p> <p>(6) 分布容積</p> <p>(7) 血漿蛋白結合率⁴⁾</p> <p>3. 吸収⁴⁾</p> <p>4. 分布</p> <p>(1) 血液-脳関門通過性⁴⁾</p> <p>(2) 血液-胎盤関門通過性</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考>⁴⁾ 全血中の総ビタミン B₂濃度の基準値：52～110ng/mL</p> <p>健康成人男性に FMN をリボフラビンとして 10mg 皮下注射した場合、総ビタミン B₂濃度は 10 分後に最高値に達している(測定法：ルミフラビン蛍光法)。</p> <p>健康男子に FMN をリボフラビンとして 10mg 皮下注射した場合、総ビタミン B₂濃度は 10 分後に 18.40 γ/dL と最高値に達している(測定法：ルミフラビン蛍光法)。1 γ = 1 μg</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>81%</p> <p>注射部位(皮下、筋肉内又は静脈内) → 体循環</p> <p>FMN としては通過しにくいシロネズミに FMN (リボフラビンとして 20mg/kg) を腹腔内注射した試験では、脳内のビタミン B₂量がわずかに増加したが、リボフラビンを投与した場合よりも低値であった。</p> <p>該当資料なし</p>
---	--

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性 ⁴⁾	健康授乳婦にビタミン B ₂ を投与すると、その一部は必ず乳汁へ移行し、最高値は正常値の 2~4 倍となるが、乳汁への移行量は尿中の移行量に比較すればわずかである。
(4) 髄液への移行性 ⁴⁾	イヌに投与した実験において微量移行している。
(5) その他の組織への移行性 ⁴⁾	ラットに FMN (リボフラビンとして 300 μg) を皮下注射した試験では、腎臓、肝臓に FAD の増加がみられたが、FMN に変化はみられなかった。
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路 ⁴⁾	代謝部位：肝臓 代謝経路：FMN は肝細胞内に取り込まれた後、急速にリボフラビンまで加水分解され、FMN、FAD へ再合成される。
(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 ⁴⁾	代謝されたリボフラビンは、生体内でリン酸化され FMN、FAD となってフラビン酵素の補酵素として酸化還元機構に関与する。
(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 ⁴⁾	主にリボフラビンとして尿中に排泄される。FMN は少量排泄される。
(2) 排泄率 ⁴⁾	健康成人に対し FMN (リボフラビンとして 1、2mg 及び 4mg) を皮下注射した試験において、投与後 24 時間までの尿中排泄率はそれぞれ約 30、40% 及び 66% であり、翌日以降に排泄されるリボフラビンは極めて少ない。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報 ⁶⁾	2008 年にバイオインフォマティクス等の手法を取り入れて、ほ乳類のリボフラビントランスポーターとして RFT1 の同定に成功し、その後、RFT2 および RFT3 が単離された。
8. 透析等による除去率	該当資料なし <参考> ⁷⁾ リボフラビンは血液透析により排泄されるが、通常の腎排泄より緩徐である。

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	添付文書に記載なし
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	添付文書に記載なし
3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	添付文書に記載なし
4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	添付文書に記載なし
5. 慎重投与内容とその理由	添付文書に記載なし
6. 重要な基本的注意とその 理由及び処置方法	添付文書に記載なし
7. 相互作用 (1)併用禁忌とその理由 (2)併用注意とその理由	添付文書に記載なし
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	添付文書に記載なし
(3)その他の副作用	添付文書に記載なし
(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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	添付文書に記載なし
9. 高齢者への投与	添付文書に記載なし
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	添付文書に記載なし
11. 小児等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。</p> </div> <p>(解説) 外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99～234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある^{8)、9)}。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある。</p> </div>
13. 過量投与	添付文書に記載なし
14. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) アンプルカット時: 本剤にはアンプルカット時にガラス微小片混入の少ないクリーンカットアンプル(CCアンプル)を使用しているが、さらに安全に使用するため、従来どおりエタノール綿等で清拭することが望ましい。</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>(2) 皮下・筋肉内注射時: 皮下・筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。 2) 繰り返し注射する場合には、注射部位を変え、たとえば左右交互に注射するなど配慮すること。 なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 </div>
15. その他の注意	添付文書に記載なし
16. その他	特になし

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
- (3) 安全性薬理試験
- (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
- (2) 反復投与毒性試験
- (3) 生殖発生毒性試験
- (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>⁷⁾

リボフラビン 【急性毒性 (LD₅₀ mg/kg)】

ラット：経口 >10,000、皮下 >5,000、腹腔内 560

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

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：1976年4月28日

内 容：

	変 更 前
効能・効果	◇舌炎、口角炎、口唇炎、スプルー、顔面脂漏性部位の湿疹、ペラグラ。 ◇角膜炎、眼球結膜炎、白内障、視神経炎、フリクテン性涙炎、網膜疾患。 ◇消化器障害（慢性大腸カタル、下痢）、神経機能低下、糖尿病、結核・肋膜炎の補助療法、幼小児発育不全。
用法・用量	通常1日1回1管を皮下、筋肉内または静脈内に注射します。 ▽常用量：1日リボフラビンとして2～10mg

変更後の効能・効果についてはV-1.の項、用法・用量についてはV-2.の項を参照。

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

	HOT 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
5mg	106950101	3131401A2010 (3131401A2044)	643130187 (643130315)
10mg	106951803	3131401A3016 (3131401A3083)	643130188 (643130323)
20mg	106952501	3131401A4012 (3131401A4039)	643130189 (643130326)

注：統一名収載品において、
薬価基準収載医薬品コード欄の（ ）内は個別医薬品コード、
レセプト電算コード欄の（ ）内は銘柄名コードを示す。

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正 日本薬局方解説書, C-5221 (2011)
- 2) The United States Dispensatory, 27th ed., 1018 (1973)
- 3) Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., 1534 (1990)
- 4) JPDI 2011, 2133, じほう (2011)
- 5) 大久保武男, ビタミン, **15**, 503 (1958)
- 6) 米澤淳, ビタミン, **84**, 480 (2010)
- 7) JPDI 2011, 2129, じほう (2011)
- 8) Gershanik, J. et al., N.Engl.J.Med., **307**, 1384 (1982)
- 9) Brown, W. J. et al., Lancet, **1**, 1250 (1982)

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

海外では発売されていない(2016年2月時点)

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

配合変化試験

扶桑薬品工業株式会社が製造・販売している輸液製剤 11 品目との配合変化試験を実施した。輸液製剤の 1 容器に対して、ホスフラン注-20mg を 1 管 (2mL) としてシリンジに吸い取り、混合した。配合直後、1、3、6、24 時間後の外観および pH を観察した(散光下、室温)。

経時的に外観変化のあるものは、最初に変化が認められた時点を変化点とした。

表 ホスフラン注-20mg の配合変化試験

輸液		開始時	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後	変化要約
アルトフェッド注射液 200mL	外観 pH	黄色澄明 5.37	← 5.37	← 5.37	← 5.37	← 5.37	外観変化なし
キシトール注 5%「フソー」 200mL	外観 pH	黄色澄明 6.12	← 6.11	← 6.11	← 6.11	← 6.08	外観変化なし
生理食塩液 PL「フソー」 200mL	外観 pH	黄色澄明 5.67	← 5.67	← 5.68	← 5.68	← 5.66	外観変化なし
ブドウ糖注 5%PL「フソー」 200mL	外観 pH	黄色澄明 6.06	← 6.06	← 6.06	← 6.05	← 6.02	外観変化なし
マドロス輸液 10% 200mL	外観 pH	黄色澄明 6.00	← 5.99	← 6.00	← 5.98	← 5.95	外観変化なし
ラクトリンゲル液 [®] 「フソー」 200mL	外観 pH	黄色澄明 5.97	← 5.97	← 5.97	← 5.97	← 5.97	外観変化なし
ラクトリンゲル [®] 注「フソー」 200mL	外観 pH	黄色澄明 5.25	← 5.25	← 5.25	← 5.25	← 5.25	外観変化なし
ラクトリンゲル S 注「フソー」 200mL	外観 pH	黄色澄明 5.84	← 5.84	← 5.85	← 5.85	← 5.85	外観変化なし
リプラス 1 号輸液 200mL	外観 pH	黄色澄明 5.19	← 5.19	← 5.19	← 5.19	← 5.20	外観変化なし
リプラス 3 号輸液 200mL	外観 pH	黄色澄明 5.19	← 5.19	← 5.19	← 5.20	← 5.20	外観変化なし
リンゲル液「フソー」 500mL	外観 pH	黄色澄明 5.64	← 5.64	← 5.65	← 5.64	← 5.62	外観変化なし

注) 残存率による評価は行っていない。

配合変化の評価については、本試験以外に pH 変動試験等を併せて考慮する必要がある。

また、試験条件により、今回と同一薬剤の組み合わせであっても、結果が異なる場合が考えられる。