

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

高カロリー輸液用総合ビタミン剤

処方箋医薬品^{注)}

マルタミン[®]注射用

MULTAMIN[®] FOR INJECTION

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
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	1バイアル中13種類のビタミンを含有する。
一般名	該当しない
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:1989年 9月 1日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日:1989年12月 1日 発売年月日:1990年 2月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:エイワイファーマ株式会社 販売元:株式会社 陽進堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社 陽進堂 お客様相談室 TEL:0120-647-734 医療関係者向けホームページ http://www.yoshindo.co.jp

本IFは2018年5月改訂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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法	7
4. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 注射剤の調製法	9
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
5. 製剤の各種条件下における安定性	9
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	11
11. 力価	11
12. 混入する可能性のある夾雑物	11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
14. その他	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
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	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	20
4. 分布	20
5. 代謝	21
6. 排泄	21
7. トランスポーターに関する情報	21

8. 透析等による除去率	22
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	26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	28
8. 副作用	28
9. 高齢者への投与	30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31
14. 適用上の注意	31
15. その他の注意	31
16. その他	32
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	34
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱い上の注意点	36
5. 承認条件等	36
6. 包装	36
7. 容器の材質	36
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
11. 薬価基準収載年月日	37
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	37
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
14. 再審査期間	37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38
XI. 文 献	
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
XIII. 備 考	
その他の関連資料	41

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

中心静脈栄養法(TPN:Total Parenteral Nutrition)といわれる栄養補給は、経口栄養摂取が困難な患者の中心静脈にカテーテルを挿入し、高張グルコース、アミノ酸、電解質などを主体とする高カロリー輸液を注入して栄養補給を行う方法であり、その臨床的有用性はすでに確立され1968年Dudrick¹⁾らが開始して以来、外科領域を中心に内科、小児科など広い分野で実施されるようになり、今日では欠くことのできない治療方法に発展をとげてきた。

TPNによる栄養補給は長期に投与されることも多く、上記栄養素の他にビタミンや微量元素の投与が必須とされている。

「マルタミン[®]注射用」は三共株式会社(開発当時)がAMA(米国医師会)ガイドラインに準じて、各種ビタミン濃度の推移、及び医家意見を踏まえて配合設定し、TPN施行患者のビタミン類の維持・改善を目的として開発された製剤である。

本剤は世界で初めて13種類のビタミンの1バイアル化に成功し、保管・調製業務の軽減、異物や雑菌の混入の防止に大きな進歩をもたらすと考えられ²⁾、1989年9月に承認を得て、翌年2月に販売を開始し、1994年3月に再審査を終了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 1バイアル中に13種類のビタミン剤が処方された高カロリー輸液用総合ビタミン剤である。
2. 13種類のビタミンの1バイアル化で異物の混入、雑菌汚染の可能性が低減すると考えられる。
3. 再審査終了時までには、総症例数3,621例中副作用の報告されたものは7例(0.19%)であった。
重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マルタミン[®]注射用

(2) 洋名

MULTAMIN[®] FOR INJECTION

(3) 名称の由来

multi(多いという意味の接頭語) vitamin に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式

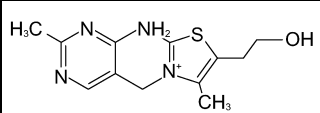
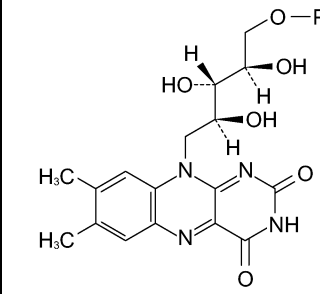
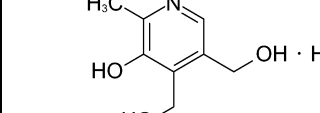
4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)

該当しない

<参考>

表Ⅱ-1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
チアミン塩化物塩酸塩 (ビタミンB ₁ 塩酸塩) Thiamine Chloride Hydrochloride		C ₁₂ H ₁₇ ClN ₄ OS · HCl 337.27	3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride monohydrochloride
リボフラビンリン酸エステルナトリウム (ビタミンB ₂ リン酸エステル) Riboflavin Sodium Phosphate		C ₁₇ H ₂₀ N ₄ NaO ₉ P 478.33	Monosodium(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(7,8-dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[<i>g</i>]pteridin-10(2 <i>H</i>)-yl)-2,3,4-trihydroxyethyl monohydrogenphosphate
ピリドキシン塩酸塩 (ビタミンB ₆) Pyridoxine Hydrochloride		C ₈ H ₁₁ NO ₃ · HCl 205.64	4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-3-ol monohydrochloride

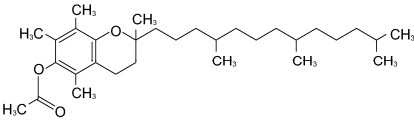
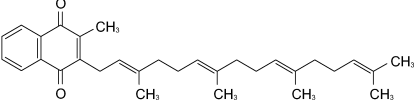
Ⅱ. 名称に関する項目

表Ⅱ-1(つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
シアノコバラミン (ビタミンB ₁₂) Cyanocobalamin		C ₆₃ H ₈₈ CoN ₁₄ O ₁₄ P 1355.37	Coα-[α-(5,6-Dimethylbenz-1H-benzoimidazol-1-yl)-Coβ-cyanocobamide
アスコルビン酸 (ビタミンC) Ascorbic Acid		C ₆ H ₈ O ₆ 176.12	L-threo-Hex-2-enono-1,4-lactone
ニコチン酸アミド Nicotinamide		C ₆ H ₆ N ₂ O 122.12	Pyridine-3-carboxamide
パントテノール (パントテニールアルコール) Panthenol		C ₉ H ₁₉ NO ₄ 205.25	(2R)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutanamide
ビオチン (ビタミンH) Biotin		C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S 244.31	5-[(3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-2-Oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-yl]pentanoic acid
葉酸 Folic acid		C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆ 441.40	N-[4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]-L-glutamic acid
ビタミンA油 Vitamin A Oil (レチノールパルミチン酸 エステル)		C ₃₆ H ₆₀ O ₂ 524.86	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraen-1-yl palmitate
コレカルシフェロール (ビタミンD ₃) Cholecalciferol		C ₂₇ H ₄₄ O 384.64	(3 <i>S</i> ,5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i>)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol

II. 名称に関する項目

表 II-1(つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
トコフェロール酢酸エステル (ビタミンE酢酸エステル) Tocopherol Acetate		C ₃₁ H ₅₂ O ₃ 472.74	2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl acetate
メナテトレノン (ビタミンK ₂) Menatretrenone		C ₃₁ H ₄₀ O ₂ 444.65	2-Methyl-3-[(2E,6E,10E)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-yl]-1,4-naphthoquinone

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : CS-419-N

7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

チアミン塩化物塩酸塩	:67-03-8
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	:130-40-5
ピリドキシン塩酸塩	:58-56-0
シアノコバラミン	:68-19-9
アスコルビン酸	:50-81-7
ニコチン酸アミド	:98-92-0
パンテノール	:81-13-0
ビオチン	:58-85-5
葉酸	:59-30-3
ビタミンA油(レチノールパルミチン酸エステル)	:79-81-2
コレカルシフェロール	:67-97-0
トコフェロール酢酸エステル	:7695-91-2
メナテトレノン	:863-61-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性

表Ⅲ－1. 各成分の外観・性状、溶解性、吸湿性、水溶液の pH

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液の pH
チアミン塩化物塩酸塩	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがある。(味は苦い。) 水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。結晶多形が認められる。	2.7～3.4 (1.0→100)
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦い。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。光によって分解する。極めて吸湿性である。	5.0～6.5 (0.2→20)
ピリドキシン塩酸塩	白色～微黄色の結晶性の粉末である。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。光によって徐々に変化する。	2.5～3.5 (1.0→50)
シアノコバラミン	暗赤色の結晶又は粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。吸湿性である。	4.2～7.0 (0.10→20)
アスコルビン酸	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	2.2～2.5 (1.0→20)
ニコチン酸アミド	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。水又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。	6.0～7.5 (1→20)
パンテノール	無色～微黄色の粘稠な液体又は白色の結晶性の塊又は無色～微黄色の粘稠な液体と白色の結晶性の塊の混合物で、わずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。水又はエタノールと混和する。エーテルに溶けにくい。吸湿性である。	アルカリ性 (1→20)
ビオチン	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希水酸化ナトリウムに溶ける。	—
葉酸	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール、エタノール(95)、ピリジン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。塩酸、硫酸、希水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム十水和物溶液(1→100)に溶け、液は黄色となる。光によって徐々に変化する。	約6.8 (遮光下)
ビタミンA油 (レチノールパルミチン酸エステル)	淡黄色～黄赤色の固体油脂状又は油状の物質で、敗油性でない僅かに特異なにおいがある。石油エーテルに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。空気又は光によって分解する。	—
コレカルシフェロール	白色の結晶で、においはない。エタノール(95)、クロロホルム、ジエチルエーテル又はイソオクタンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。	—
トコフェロール酢酸エステル	無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない。エタノール(99.5)、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキササン又は植物油と混和する。エタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。旋光性を示さない。空気及び光によって変化する。	—

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液の pH
メナテトレノン	黄色の結晶、結晶性の粉末、ろう様の塊又は油状である。(無味、無臭) ヘキサンに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。(クロロホルムに極めて溶けやすい) 光によって分解し、着色が強くなる。(アルカリ性にすると分解し、着色が強くなる)	—

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

(7) その他の主な示性値

<参考>

表Ⅲ-2. 各成分の融点(分解点)、解離定数、旋光度

成分名	融点(分解点)	解離定数		その他の主な示性値
		p <i>K</i> ₁	p <i>K</i> ₂	
チアミン塩化物塩酸塩	分解点:約245℃	4.8*	9.2*	—
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	—	—	—	旋光度[α] _D ²⁰ :+38~+43° (脱水物に換算したもの0.3g, 5mol/L 塩酸試液, 20mL, 100mm)
ピリドキシン塩酸塩	分解点:約206℃	5.00*	8.96*	—
シアノコバラミン	210~220℃に加熱すると黒変する	—	—	—
アスコルビン酸	分解点:約190℃	4.19*	11.57*	旋光度[α] _D ²⁰ :+20.5~+21.5° (2.5g, 水, 25mL, 100mm)
ニコチン酸アミド	融点:128~131℃	10.6*	13.5*	—
パンテノール	—	—	—	旋光度[α] _D ²⁰ :+29.0~+32.0° (脱水物に換算して0.5g, 水, 10mL, 100mm)
ビオチン	分解点:約231℃	—	—	旋光度[α] _D ²⁰ :+89~+93° (乾燥後, 0.4g, 希水酸化ナトリウム試液, 20mL, 100mm)
葉酸	明確な融点を示さず約250℃で炭化する。	8.2*	—	旋光度[α] _D ²⁰ :+16° * (<i>c</i> 0.76, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム)
ビタミンA油 (レチノールパルミチン酸エステル)	融点:62~64℃*、 沸点:120~125℃* (レチノールとして)	—	—	—
コレカルシフェロール	融点:84~88℃	—	—	旋光度[α] _D ²⁰ :+103~+112° (50mg, エタノール(95), 10mL, 100mm)
トコフェロール酢酸エステル	—	—	—	旋光性を示さない 比重 <i>d</i> ₂₀ ²⁰ :0.952~0.966
メナテトレノン	融点:約37℃	—	—	—

*化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善出版(株) 2004

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

1. チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、ビオチン、葉酸、ビタミンA油(レチノールパルミチン酸エステル)、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、メナテトレノン

日局の医薬品各条の確認試験法による。

2. パンテノール

局外規「パンテノール」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

1. チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、ビオチン、葉酸、ビタミンA油(レチノールパルミチン酸エステル)、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、メナテトレノン

日局の医薬品各条の定量法による。

2. パンテノール

局外規「パンテノール」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：凍結乾燥製剤(用時溶剤に溶解)

規格：マルタミン®注射用 バイアル

外観：「3. 注射剤の調製法」の項9頁参照

性状：黄褐色の塊又は粉末

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表IV-1. pH・浸透圧比

pH ^{注)}	浸透圧比 ^{注)*}
4.5～5.5	約 1

注) 本剤1バイアルを水5mLに溶かしたとき(水溶液は黄褐色のコロイドのような液である。)

* 生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(2) 添加物

表IV-2. 成分及び添加物の含量

	成分名	1バイアル中
成分	チアミン塩化物塩酸塩	5 mg
	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	5 mg
	ピリドキシン塩酸塩	5 mg
	シアノコバラミン	0.01 mg
	アスコルビン酸	100 mg
	ニコチン酸アミド	40 mg
	パンテノール	15 mg
	ビオチン	0.1 mg
	葉酸	0.4 mg
	ビタミンA油 レチノールパルミチン酸エステルとして	4,000国際単位
	コレカルシフェロール	400国際単位
	トコフェロール酢酸エステル	15 mg
	メナテトレノン	2 mg
	添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール		10 mg
水酸化ナトリウム(pH調節剤)		適量
塩酸(pH調節剤)		適量

ビタミンA油にはラッカセイ油が含まれる

IV. 製剤に関する項目

(3) 電解質の濃度

該当しない

(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

1バイアルに注射用水、生理食塩液又は高カロリー経静脈栄養輸液を約5mL加えて溶解した後、その溶解液を高カロリー経静脈栄養輸液に添加する。

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

表IV-3. 長期保存試験

保存条件	保存期間	包装形態	試験結果
12±2℃	2年間	バイアル、箱	変化なし

6. 溶解後の安定性

本剤は、光によって分解が促進されるビタミンを含有している。

※添付文書「適用上の注意」より抜粋

(2)調製後

本剤溶解後は速やかに高カロリー輸液に添加し、通常12時間以内に投与を終了すること。

(3)投与時

ビタミンの光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤は、アミノ酸製剤とのみ混合した場合、ビタミンの分解が促進されることがある。

※添付文書「適用上の注意」より抜粋

(2)調製後

本剤溶解後は速やかに高カロリー輸液に添加し、通常12時間以内に投与を終了すること。

(3)投与時

ビタミンの光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

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

表IV-4. 確認試験

試験項目	試験方法
チアミン塩化物塩酸塩	蛍光反応
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	呈色及び蛍光反応
ピリドキシン塩酸塩	呈色反応
シアノコバラミン	微生物学的定量法(寒天拡散法) (判定:試験菌の生育による発育帯の有無)
アスコルビン酸	還元反応
ニコチン酸アミド	呈色反応
パンテノール	i)呈色反応 ii)薄層クロマトグラフィー
ビオチン	微生物学的定量法(寒天拡散法) (判定:試験菌の生育による発育帯の有無)
葉酸	呈色反応
レチノールパルミチン酸エステル	薄層クロマトグラフィー
コレカルシフェロール	薄層クロマトグラフィー
トコフェロール酢酸エステル	呈色反応
メナテトレン	薄層クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

表IV-5. 定量

試験項目	試験方法
チアミン塩化物塩酸塩	液体クロマトグラフィー
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	紫外可視吸光度測定法
ピリドキシン塩酸塩	液体クロマトグラフィー
シアノコバラミン	微生物学的定量法(寒天拡散法)
アスコルビン酸	呈色法
ニコチン酸アミド	液体クロマトグラフィー
パンテノール	液体クロマトグラフィー
ビオチン	微生物学的定量法(寒天拡散法)
葉酸	液体クロマトグラフィー
レチノールパルミチン酸エステル	液体クロマトグラフィー
コレカルシフェロール	薄層クロマトグラフィー 液体クロマトグラフィー(分析)併用法
トコフェロール酢酸エステル	液体クロマトグラフィー
メナテトレノン	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

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

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない場合のビタミン補給

2. 用法及び用量

1バイアルに注射用水、生理食塩液又は高カロリー経静脈栄養輸液を約5mL加えて溶解した後、その溶解液を高カロリー経静脈栄養輸液に添加し、点滴静注する。

用量は通常、成人1日1バイアルとする。

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

<参考>

表V-1. 臨床試験の概略

	試験 (施設数)	対 象	投与方法					
第I相	単回投与 ⁵⁾ (1)	健常成人男子5名	1バイアルを5%ブドウ糖液500mL に溶解し6時間で点滴静注					
	5日間連続投与 ⁵⁾ (1)	健常成人男子5名	単回投与試験と同じ方法で5日間連続投与					
第II相	一般試験 ⁶⁾ (5)	TPN患者 58名 〔食道癌(31例)、胃癌(13例)、結腸癌(5例)、肝癌、胆道癌、膵癌(3例)、その他悪性腫瘍(4例)、静脈瘤(5例)〕 (重複あり)	1バイアルを高カロリー輸液に配合し、6~12時間かけて経中心静脈持続点滴投与					
第III相	比較試験 ⁴⁾ (12)	術後 TPN 患者 125名*	本剤1バイアル又は対照薬を高カロリー輸液に添加し、手術後1日目より原則として10日間経中心静脈持続点滴投与(封筒法)					
				原疾患				
				例数	食道癌	胃癌	結腸癌	直腸癌
	マルタミン [®] 注射用	63	24	31	3	4	1	0
	対照薬	62	23	33	1	2	2	1
		*登録症例 136 例中 11 例が原疾患違反等で除外された。						
	一般試験 ³⁾ (25)	TPN患者 221名* 〔食道癌(28例)、胃癌(69例)、結腸癌(42例)、肝癌、胆道癌、膵癌(32例)、その他の悪性腫瘍(7例)、静脈瘤(10例)、その他の消化器系疾患(33例)、その他(10例)〕 (重複あり) *登録症例 228 例中 7 例が対象違反(3例)、投薬違反(4例)で除外。	1バイアルを高カロリー輸液に配合し、6~12時間かけて経中心静脈持続点滴投与					
	小児対象試験 ⁷⁾ (11)	TPN患者(15歳未満) 48名 〔外科的腸疾患(13例)、ヒルシユスプルング病(11例)、悪性腫瘍(7例)、胆道疾患(5例)、外科的食道疾患(4例)、慢性炎症性腸疾患(2例)、消化管穿孔(2例)、その他(9例)〕 (重複あり)	年齢・試験期間に応じて高カロリー輸液に配合し、6~12時間かけて経中心静脈持続点滴投与					

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1. 一般臨床試験³⁾

経口・経腸栄養摂取不能な患者でTPN施行中、あるいは施行を開始する成人症例228例(解析対象例221例)を対象に本剤1日1バイアルを高カロリー輸液に溶解・配合して、原則として7日間以上経中心静脈持続点滴投与を行った結果、「有用」以上の評価をうけたのは206例中193例であった。また血中ビタミン濃度は良好に維持され、ビタミン欠乏・過剰症状は認められなかった。

3) 森 昌造 他:JJPEN, **11**(1), 47-64, 1989

<参考>

血中ビタミン濃度³⁾

上記一般臨床試験における血中ビタミン濃度の推移は次のとおりである。

1) 水溶性ビタミン

血中ビタミン濃度はビタミンB₁、B₂、B₁₂がやや高めではあるがビタミンB₆、ビオチン、ビタミンC、葉酸、パントテン酸は基準値内で長期にわたり維持された。

2) 脂溶性ビタミン

血中ビタミン濃度はビタミンK₂がやや高めではあるがビタミンA、D、Eでは基準値内で長期にわたり維持された。

3) ビタミン欠乏・過剰症状

13種のビタミンを長期にわたって投与したが、ビタミン欠乏・過剰症状は認められず栄養効果は良好であった。

2. 比較臨床試験成績(封筒法)⁴⁾

手術後TPNを施行した成人症例68例(解析対象例63例)における比較臨床試験の結果、本剤の有用性及び安全性が認められた。

4) 武藤輝一 他:JJPEN, **10**(6), 761-811, 1988

(3) 臨床薬理試験^{5, 6)}

1) 単回投与⁵⁾

健常成人5名に対して、本剤1バイアルを5%ブドウ糖液500mLに溶解し6時間で点滴静注した結果、本剤に起因する血液及び血清生化学的検査等に異常値を認めず、自他覚症状、理学的検査にも異常所見は全く認められなかった。

血中ビタミン濃度の上昇を示したのはビタミンB₆、B₁₂、葉酸、ビタミンEであった。

血中ビタミン濃度及び自他覚症状等から、ビタミン過量投与の所見は認められなかった。

2) 5日間連続投与⁵⁾

健常成人5名に対して、本剤1バイアルを5%ブドウ糖液500mLに溶解し、6時間かけて5日間連続して点滴投与した結果、本剤に起因する血液及び血清生化学的検査等に異常値を認めず、自他覚症状、理学的検査にも異常所見は全く認められなかった。

血中ビタミン濃度の上昇を示したのはビタミンB₂、C、B₆、B₁₂の4種であった。

血中ビタミン濃度及び自他覚症状等から、ビタミン過量投与の所見は認められなかった。

V. 治療に関する項目

3. 一般試験⁶⁾

TPN患者58名に対して、本剤1バイアルを高カロリー輸液に配合し、6～12時間かけて経中心静脈持続点滴投与した。その結果、血中における13種全てのビタミン濃度はビタミンの種類によってばらつきが大きく見られたものの概ね基準値を良好に維持された。また全例で副作用は認められなかった。安全性及び有用性について、判定不能1例を除き、全例が「安全性に問題なし」「有用」と判定された。

5) エイワイファーマ株式会社:社内資料

6) 小越章平 他:JJPEN, **10**(6), 815-828, 1988

(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⁴⁾

肝、胆、膵を除く消化管悪性腫瘍患者で術後TPN患者(成人)125名(登録症例136例中11例が原疾患違反等で除外)を対象に対照薬と比較した(封筒法)。本剤、対照薬とも手術後1日目より原則として10日間経中心静脈持続点滴投与した。その結果、両剤とも薬剤による副作用はなかった。

両剤間の安全性と有用性に差はなく、ビタミンK以外に各ビタミン血中濃度の差はなかった。

自・他覚症状に差はなく、ビタミン欠乏・過剰症状は両剤とも認められなかった。

4) 武藤輝一 他:JJPEN, **10**(6), 761-811, 1988

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

小児⁷⁾

TPN施行中の小児(15歳未満)48例に対して、年齢に応じた本剤を高カロリー輸液に溶解・配合して、6～12時間かけて経中心静脈持続点滴投与を行った結果、「有用」と判定されたものは80.9%であった。また血中ビタミン濃度は良好に維持され、ビタミン欠乏・過剰症及び問題となる臨床検査値異常は認められなかった。

7) 岩淵 眞 他:JJPEN, **11**(1), 65-81, 1989

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)

使用成績調査

1. 安全性

使用成績調査における副作用発現症例は0.1%(4/3,231例)であった。この結果は承認時迄の副作用発現例率0.8%(3/390例)に比して有意に低かった。副作用は過敏性皮膚障害2例、腹部膨満感を訴えた消化管障害1例、大球性貧血を認めた赤血球障害1例であり、重篤な副作用はなかった。

2. 有効性

有効性の評価対象例数は2,047例で、具体的にはビタミンの欠乏症状の有無を主たる評価項目とし、補足的にTPNによる栄養効果、マルタミン[®]注射用を中心とする自他覚症状改善度及び患者の全般改善度を用いて評価した。その結果、マルタミン[®]注射用投与後ビタミン欠乏症状を訴えるものがなく(0/1,973例)、承認時迄の調査と同様であった(0/386例)。TPNによる栄養効果は「改善」・「維持」が98.3%(1,888/1,921例)で承認時迄の調査が99.2%(117/118例)、マルタミン[®]注射用を中心とした自他覚症状改善度は「症状なし」・「改善」・「不変」が98.5%(1,889/2,020例)で、承認時迄の調査98.6%(382/387例)と同程度であった。

3. まとめ

再審査申請のための使用成績調査において、安全性と有効性について検討した結果、市販後の各種状況下におけるその安全性・有効性が確認された。

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

各種ビタミン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

<参考>

「VII. 薬物動態に関する項目 表VII-1」22～25頁参照

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 完全静脈栄養(TPN)管理下における投与効果(ビーグル犬)⁸⁾

a) 方法

雄ビーグル犬17例を使用し、無処置対照群(正常飼育群)(4例)、処置対照群(TPN管理のビタミン非投与群)(4例)、ビタミン投与群としてマルタミン[®]注射用群(5例)及び市販の高カロリー輸液用総合ビタミン剤(対照薬)群(4例)の4群を構成した。

TPN管理群には生体からのビタミン洗い出しを目的に、外頸静脈に留意したカテーテルを使用してビタミンを含まない高カロリー輸液で5日間維持した後、マルタミン[®]注射用群及び対照薬群はビタミン剤の投与(体重比でヒトと同じになる量)を35日間行った。

投与は、本剤1バイアルを注射用水5mLに溶解したものを原液とし、投与量は原液の量で表示した。本剤0.1mL/kg(ヒト臨床用量に相当)を輸液に添加した。

b) 結果

ビタミンの血中濃度推移並びに肝臓中濃度及び安全性に関して結果は以下のとおりである。

- ・ 投与されたビタミンのうち、10種類のビタミン、すなわちビタミンB₁、B₂、B₆、B₁₂、パントテン酸、ピオチン、葉酸、ビタミンD、E、Kに関しては、ビタミン非投与群との比較において、ビタミン投与群で血中あるいは肝臓中ビタミン濃度が上昇し、マルタミン[®]注射用群では、TPN施行期間中、全例とも試験終了まで異常なく生存し、本剤投与による各種ビタミンの過剰症状その他の副作用は認められなかった。(ただし、無処置対照群に比較してTPN施行の3群には一般状態の観察で体重減少、血液学的検査で貧血、また血清生化学的検査でALPの上昇、総コレステロール量、A/G比及びBUNの低下がいずれも軽度に認められた。)
- ・ この10種類のビタミンの中で、対照薬群に比較して本剤で含有量が多いビタミンB₁及びB₆で投与5週後の血中濃度はマルタミン[®]注射用群がやや上回った。
- ・ 本剤に含有されるビタミンD₃は対照薬に含有されるビタミンD₂に比較して無処置対照群に近似する値で維持され、さらに本剤に含有されるビタミンK₂は対照薬に含有されるビタミンK₁に比較し排泄速度が速く、蓄積性の低いことが推察された。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) ビタミンKとプロトロンビン時間⁹⁾

従来はビタミンKの血中濃度は直接測定されておらず、代わりにプロトロンビン時間が指標とされていた。1)で記載したイヌTPNモデルにおいて、ビタミンK₁(「ネオラチン・マルチV注射用」に処方)及びビタミンK₂(マルタミン[®]注射用に処方)はともに基準値を上回り、ビタミンK₁>ビタミンK₂で推移した。生体内においてビタミンKは、生理作用としてプロトロンビン時間と密接に関係していることが知られている。そこで正常プロトロンビン時間に対するビタミンKの影響並びにビタミンK₁、K₂血中動態の差異を確認するため、以下の実験を行った。

a) 方法

雌雄各2例のビーグル犬に2週間の休薬期間をはさむクロスオーバー方式で、ビタミンK₁及びK₂の2mg/kg/dayを4日間連続して静脈内投与し、投与初日及び投与4日目に経時的に各ビタミンKの血中濃度並びにプロトロンビン時間を測定した。

b) 結果

- ・ 4日間ビタミンK₁、K₂を連続投与してもプロトロンビン時間は変化せず、ビタミンK₁、K₂の血漿中濃度が100～1000mg/mLの濃度に至ってもプロトロンビン時間には影響を及ぼさなかった。
- ・ ビーグル犬におけるビタミンK₁又はK₂投与後の体内動態の一部に差が認められ、同一投与量(2mg/kg)投与後24時間目における血漿中ビタミンK₁濃度はビタミンK₂濃度の約3倍高値を示した。
- ・ ビタミンK₁、K₂とも4日間の連投で残留性は認められなかった。
- ・ 従ってイヌTPNモデルでみられたビタミンK₁、K₂血中濃度推移の差は本試験でも、ビタミンK₁、K₂の体内動態の差として確認されたが、高濃度になっても血液凝固系に特に影響を与えず、残留性も認められないことから臨床使用上特に問題にならないと推察された。

(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

(2) 最高血中濃度到達時間

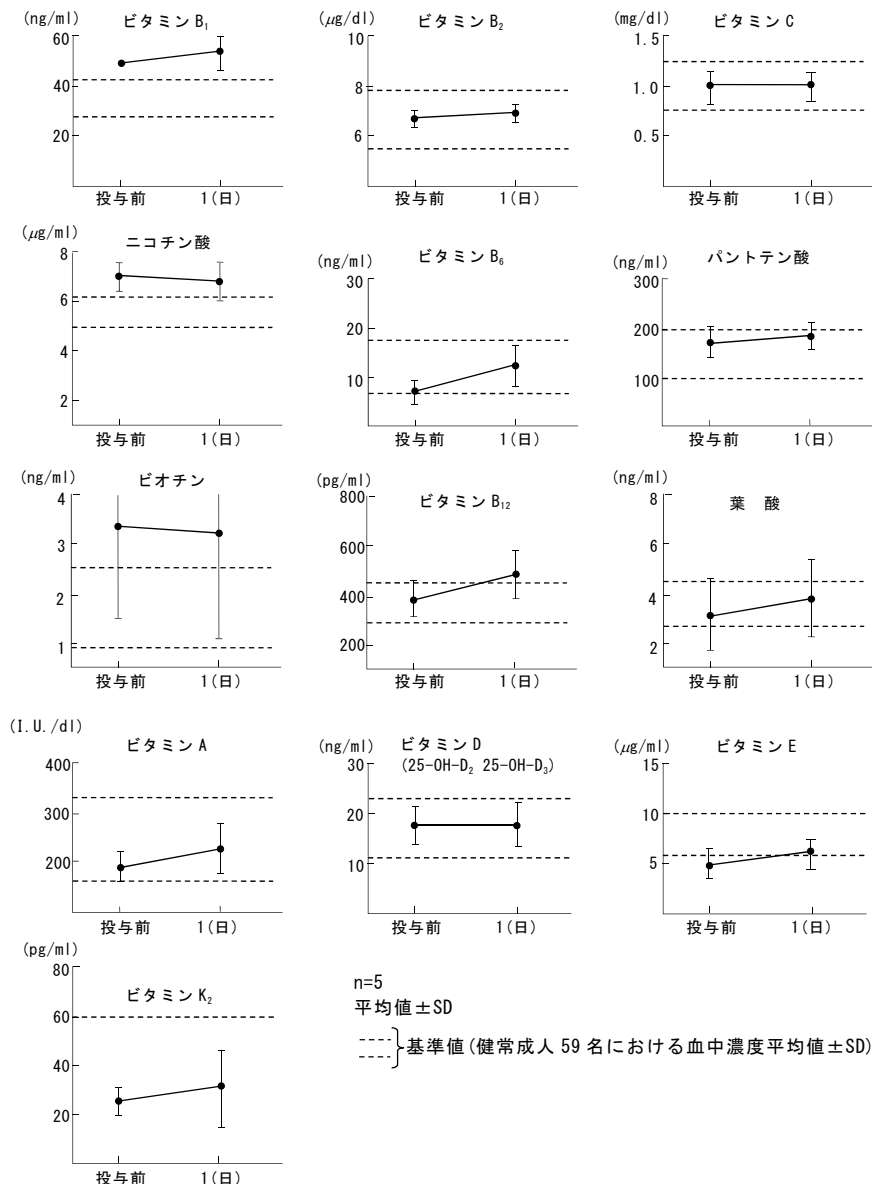
該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

健常成人(第 I 相試験)における血中ビタミン濃度

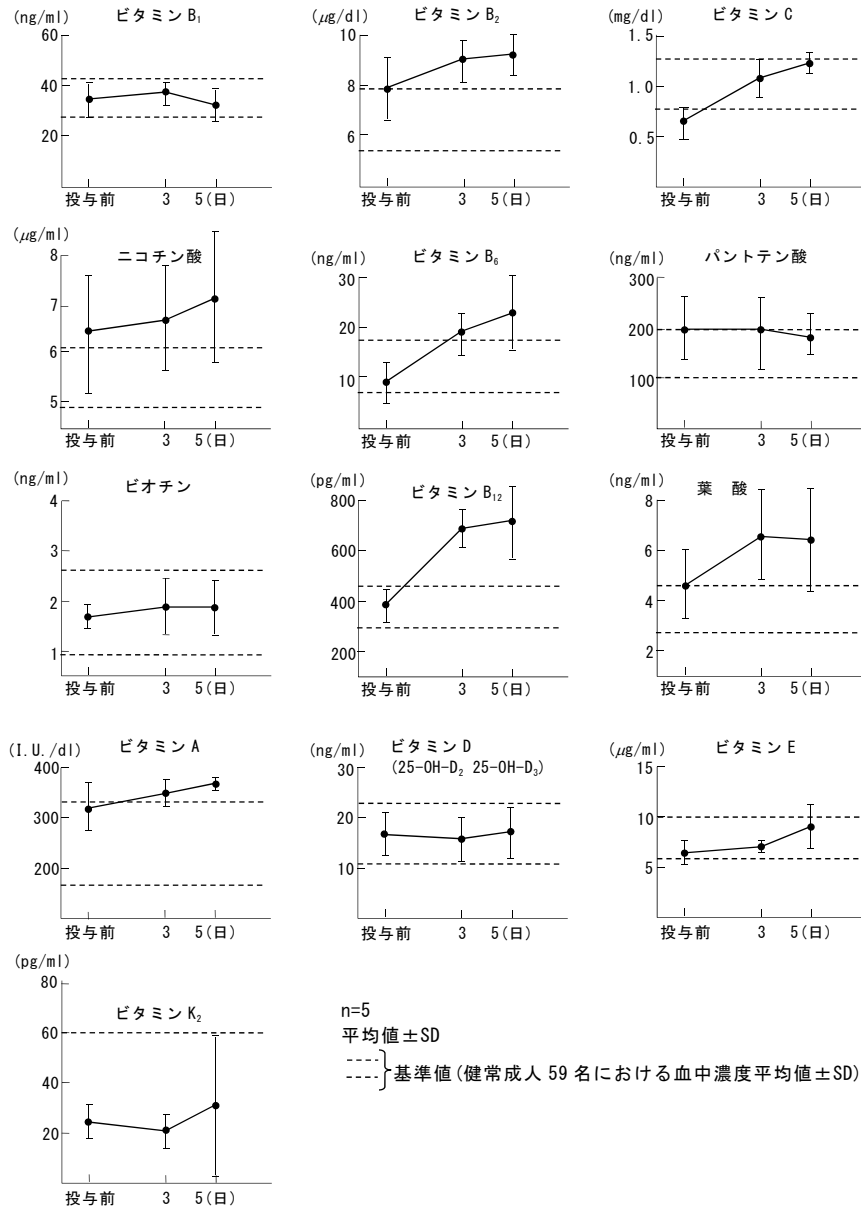
健常成人にマルタミン[®]注射用1バイアルを輸液に混ぜて単回又は5日間点滴静注した場合の各5例の血中ビタミン濃度推移は以下のとおりであった。

図 VII-1. 健常成人の単回投与試験における血中ビタミン濃度推移



VII. 薬物動態に関する項目

図VII-2. 健常成人の5日間連続投与試験における血中ビタミン濃度推移



(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

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(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

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

表VII-1. 各ビタミンの分布、代謝、排泄

ビタミン	ビタミンB ₁	ビタミンB ₂
分布	体内に入ったチアミンは大部分がリン酸化され、チアミンピロリン酸(TPP)となっている。高い濃度に含有されるのは脳、肝、腎、心などで、チアミンを大量にとると肝に貯蔵される ^{c)} 。	リボフラビン、FMN、FADをネズミに注射して体内諸臓器への分布を調べると、リボフラビン→FMN→FADの経路でFADを生じて体内に分布する。動物組織でリボフラビン→FMN、FMN→FADを生ずる酵素は各々腸管内、脾・肝・心・腎に多い ^{c)} 。
代謝	<p>アミノイミダゾールリボヌクレオチド → OMP → OMP-PP グリセルアルデヒド3-リン酸 → Th → Th-P チアミン</p> <p>チアミン三リン酸 ↔ TPP ↔ 2-オキシチアミン → 2-オキシチアミンチアミン → 2-オキシチアミンチアミンチアミン Th → Th-酢酸 → 2-オキシチアミンチアミンチアミン OMP → OMP-カルボン酸 → 2-オキシチアミンチアミンチアミン ホルミルアミノメチルOMP</p> <p>(尿中排泄)</p> <p>OMP: 4-アミノ-5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリミジン、OMP-PP: OMPピロリン酸、Th: チアゾール、Th-P: チアゾール-リン酸、TMP: チアミン-リン酸、TPP: チアミンピロリン酸</p>	<p>GTP → “C₄” 6,7-ジメチル-8-リビチルルマジン (G物質) → 6-メチル-7-ヒドロキシ-8-リビチルルマジン (V物質)</p> <p>4-リビチルアミノ-5-リビチルアミノウラシル × 2 → リボフラビン ↔ FMN ↔ FAD</p> <p>GTP: グアノシン三リン酸、FMN: フラビンモノヌクレオチド、FAD: フラビンアデニンヌクレオチド</p> <p>(文献e)</p>
排泄	健康人におけるビタミンB ₁ 負荷試験(20mg=0.4mg/kg、皮下)において、血中総B ₁ 量は負荷30分後が最高となり、3時間尿中のB ₁ 排泄量は40%前後 ^{d)} 。(血中総B ₁ 濃度が正常なことが明らかな健常者にB ₁ 20mgを筋注した場合、血中総B ₁ 濃度は前:4.7、30分:17.2、60分:10.1、120分:7.6 μg/100mLと推移し、3時間尿中B ₁ 排泄率は44.4%であった。) ^{e)} チアミンの尿中への排泄は速やかで、静注したチアミンの生物学的半減期はラットで20分以下、ウサギでは45~50分、1時間以内に総排泄量の60%以上が尿中に排泄されるという ^{h)} 。尿中に排泄されるチアミン代謝産物として、2-メチル-4-アミノ-5-ヒドロキシメチルピリジン、2-メチル-4-アミノ-5-ピリミジンカルボン酸、5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール、4-メチルチアゾール-5-酢酸、チオクロム、SO ₄ ²⁻ などである ⁱ⁾ 。	ラットにおけるフラビン尿中代謝産物として、ルミクロム、ルミフラビン、リボフラビングルコシドが検出されている ^{a)} 。FMNを用いたB ₂ 20mg負荷試験では、血中総B ₂ 濃度は前:5.9、30分:26.8、60分:18.4、120分:13.6 μg/100mlとなり、3時間尿中B ₂ 排泄率は52.0%であった ^{b)} 。(FADを等モル量負荷した場合には、血中総B ₂ 濃度は前:6.2、30分:24.7、60分:17.2、120分:11.1 μg/100mlであり、3時間尿中排泄率は50.9%となった。)

VII. 薬物動態に関する項目

ビタミン	ビタミンB ₆	ビタミンB ₁₂
分布	体内でピリドキシンは、ATPの存在下にピリドキサルナーゼの作用を受けてピリドキサルリン酸となり、生物学的効果を表す。この酵素は動物では肝・脳・腎に活性が高い ^{d)} 。	ヒトにおけるB ₁₂ の正常貯蔵量は約5mgで、そのうち肝に1/3が存在し、脳下垂体、腎、脾、脳に多い ^{b)} 。組織中、特に肝、腎ではその70～80%がジメチルベンズイミダゾールコバミド補酵素としてタンパクと結合して存在するが、一部はメチルB ₁₂ としてヒトの肝臓や血液中に存在することも認められた。細胞分画中では約60%がミトコンドリアに存在する ^{d)} 。
代謝	<p>4-ピリドキシン酸(尿中排泄)</p> <p>ピリドキシン ↔ PNP → PLP → 4-ピリドキシン酸(尿中排泄)</p> <p>ピリドキサル ↔ PLP</p> <p>ピリドキサミン ↔ PMP</p> <p>PNP:ピリドキシンリン酸 PLP:ピリドキサルリン酸 PMP:ピリドキサミンリン酸</p>	<p>シアノコバラミン (CN) →^{1電子還元} B_{12r} (Co²⁺) →^{1電子還元} B_{12s} (Co²⁺) →^{メチル化酵素} メチルコバラミン</p> <p>アデノシルコバラミン →^{アデノシル化酵素} ATP → アデノシル化酵素 → アデノシルコバラミン</p> <p>S-アデノシルメチオニンまたはS-メチルテトラヒドロ葉酸 →^{メチル化酵素} メチルコバラミン</p>
排泄	ピリドキシンを投与したヒトでは20%以下がそのままの形で尿中に排泄される。残りの大部分は4-ピリドキシン酸として排泄され、これは肝でピリドキサルを経て酸化されるものと考えられる ^{b)} 。	ビタミンB ₁₂ (メチルコバラミン)を健常成人に1,500 μg、6,000 μg経口投与した時の血中濃度半減期は12.5、19.2時間であった ⁱ⁾ 。静脈内に注射したB ₁₂ は、他の水溶性ビタミンに比べて極めてよく体内に貯留され尿中排泄量は少ない。体内に入ったB ₁₂ は血流あるいはリンパ液によって運ばれ主として肝、腎などの組織に入る ^{d)} 。

ビタミン	ビタミンC	ニコチン酸
分布	動物体内においてアスコルビン酸の濃度の著しく高いのは副腎で筋肉や血漿の100倍以上にも達する。脳、睾丸、眼、肝、下垂体、黄体、胸腺などにも多い。組織内のアスコルビン酸は大部分が還元型として存在するが、腎や腸間膜の静脈血中では全アスコルビン酸量の約80%近くが酸化型となっている。ヒトでは体内でアスコルビン酸を合成することはできない ^{d)} 。	ニコチン酸は主にニコチナミドとしてNAD、NADPの形で体内に存在している。ヒトの血液中のニコチン酸量の大部分は、赤血球中であって補酵素として働いている。組織中で最も多く含んでいるのは肝臓である ^{e)} 。
代謝	<p>L-アスコルビン酸 → デヒドロ-L-アスコルビン酸 → ジケト-L-グロン酸 → L-キシロン酸 → L-erythro-アスコルビン酸 → ピルビン酸 → TCA サイクル</p> <p>L-アスコルビン酸 → L-グロン酸 → L-キシロース → シュウ酸(尿中排泄)</p> <p>L-アスコルビン酸 → L-グロン酸 → L-グロノラクトン → D-グルクロン酸 → D-グルコース → ペントースリン酸サイクル</p> <p>L-アスコルビン酸 → L-グロン酸 → L-キシロース → D-キシロース → キシリール → ジヒドロキノンアセトン</p> <p>L-アスコルビン酸 → L-グロン酸 → L-グロノラクトン → L-グロノラクトン → L-グロノラクトン → L-グロノラクトン → L-グロノラクトン</p>	<p>ニコチン酸 → ニコチン酸アデニンジヌクレオチド (NAD) → ニコチン酸アミドモノヌクレオチド (NADP) → ニコチン酸アミドリボヌクレオチド → N'-メチルニコチンアミド → N'-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド(尿中排泄)</p> <p>ニコチン酸 → ニコチン酸リボヌクレオチド → ニコチン酸アミド → N'-メチルニコチンアミド → N'-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド(尿中排泄)</p> <p>ニコチン酸 → ニコチン酸アミド → ニコチン酸アミド → N'-メチルニコチンアミド → N'-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド(尿中排泄)</p>
排泄	ヒトにアスコルビン酸を大量投与する時、尿中シュウ酸量は多少増加する ^{d)} 。ヒトに[1- ¹⁴ C]アスコルビン酸を静脈内投与した場合、10日後にCO ₂ として5%、尿中に36～45%、またモルモットの場合は10日後にCO ₂ として66%、尿中に10%、サルの場合は24時間後に尿中に30%と、動物によって異なる ^{b)} 。	健常人にニコチン酸50mgを筋注負荷すると、血中総ニコチン酸濃度は、前:394、30分:549、60分:411、120分:440 μg/100mLであり、3時間尿中にはN-メチルニコチンアミド、ニコチン酸、ニコチンアミドの3者と合わせて26.9%あった ^{e)} 。健康人における尿中の代謝産物を調べるとN-メチルニコチナミド、N-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド、ニコチン酸などが主である ^{d)} 。

VII. 薬物動態に関する項目

ビタミン	パントテン酸	ビオチン	葉酸
分布	血中には遊離型及び結合型のパントテン酸が存在し、結合型が大部分である。臓器中にはCoAとして含有される量が最も多く、パンテテイン、パントテン酸その他の中間体が少量ながら含有されている ^{d)} 。	肝臓、腎臓、脾臓に多い。細胞内ビオチンは遊離型で存在するものは少なく、大部分は蛋白質と結合している ^{b)} 。	摂取された葉酸は細胞内に取り込まれ、一部還元型葉酸となって貯蔵利用されるもので、細胞内にはジヒドロ葉酸還元酵素の存在も証明され、NADPHを補酵素としている。血漿中の葉酸はその64%が血漿タンパクと結合して存する。体内の葉酸は5～10mgと算定され、その1/3は肝に主として5-メチルH ₄ 葉酸の形で存在するといわれている ^{d)} 。
代謝	<p> パンテノール ↓ パンテトン酸 ↓ 4'-ホスホパンテトン酸 → パンテノイルシステイン ↓ 4'-ホスホパンテノイルシステイン → パンテテイン ↓ 4'-ホスホパンテテイン ← アシルキャリアータンパク質 (ACP) ↓ デホスホ-CoA → CoA </p>	動物はビオチンの環状部を分解しにくく、一部をスルホキサイドとする。これはミクロソームの mixed function oxidase による。ビオチンの大部分はミトコンドリア側鎖のβ酸化を受け、ビスノルビオチンとなる。	<p> GTP → ジヒドロネオプテリン三リン酸 → ジヒドロネオプテリン ↓ p-アミノ安息香酸 → 6-ヒドロキシメチルプテロイン酸 → ジヒドロプテロイン酸 ↓ 葉酸 → H₂葉酸 → H₄葉酸 ↓ Ho葉酸 </p> <p>GTP: グアノシン三リン酸</p>
排泄	パントテン酸の尿中排泄については、パントテン酸欠乏食摂取により尿中排泄量が著明に減少することが観察される(腸内菌由来が少ない ^{d)})。イヌに [¹⁴ C]パントテン酸を経口投与すると、主に尿中排泄であるが排泄速度は遅く、1週間以内に回収された排泄量は48～56%であり、大部分がβ-グルクロニドであった ^{b)} 。	上記の代謝産物が、変化を受けないビオチンとともに尿へ排泄される。ヒトの1日摂取量は100～300μgといわれているが、摂取量の3～6倍以上の量のビオチンが尿に排泄されていて、腸内菌の合成ビオチンが体内にはいることを示している ^{d)} 。	体重 kg 当たり1μgの葉酸- ³ Hを静注すると3分間にその90～95%が血漿から消失し、尿中には2時間内に2%以下が排泄され、それ以後は毎時0.5%以下ずつの排泄にすぎなかったという。すなわち葉酸の組織親和性は強く、1回の体循環でその60%が組織に取り込まれる。尿中に排泄される葉酸関連物質あるいは分解物としては、10-ホルミル-H ₄ 葉酸、10-ホルミル-葉酸、P-アルミノベンゾイルグルタミン酸、プテリジン、5-メチル-H ₄ 葉酸、葉酸などが報告されている ^{d)} 。

ビタミン	ビタミン A	ビタミン D
分布	血液中にビタミンAは主にレチノールとして存在し、A摂取後は一時的にレチニルエステルが増加する。血中エステルの脂肪酸はすべて長鎖で、大部分がパルミチン酸である。レチノールは血漿中でレチノール結合タンパクと結合している。ビタミンAの貯蔵は肝臓が主で、腎臓にもある程度貯えられ、肺などにも少量は存在する。肝臓のAの大部分はエステルで、しかも長鎖脂肪酸(パルミチン酸)エステルである。肝臓ではAの大部分は星状細胞に貯えられている ^{c)} 。	体内血液中でDは蛋白質と結びついて運ばれており、D活性はα ₁ -、α ₂ -グロブリンと結合している。コレカルシフェロール静脈内注射直後にはその50%がリボプロテイン分画に存在し、それがしだいにα ₂ 分画に移行する。ネズミに40,000IUのエルゴカルシフェロール- ¹⁴ Cを与え、Dの存在部位をラジオオートグラフィで観察すると、Dは肝細胞、Kupffer細胞の細胞質、小腸の粘膜絨毛の上皮細胞、腎の細尿管の上部位、骨端部の軟骨細胞などに分布した ^{c)} 。
代謝	<p> アイオドプシン → 11-cis-レチノール β-カロテン (小腸) → 全 trans-レチノール 中央開裂? ↓ 全 trans-レチノール → 全 trans-レチノイン酸 → グリコシド → 尿 ↓ 全 trans-レチノール → グリコシド → 尿 ↓ 全 trans-レチニルエステル </p>	<p> コレカルシフェロール (ビタミンD₃) ↓ (肝臓) 25-ヒドロキシコレカルシフェロール (25-OH-D₃) ↓ (腎臓) 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール [1,25-(OH)₂-D₃] ↓ (腎臓) 24R,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール [24,25-(OH)₂-D₃] ↓ (腎臓) 1,24,25-トリヒドロキシコレカルシフェロール [1,24,25-(OH)₃-D₃] (尿中排泄?) </p>
排泄	ビタミンAは未変化のままでは尿中に排泄されず、糞中にわずかに排泄されるだけで、残りは途中で分解されて排泄される(上記図参照)。	利用されないビタミンDは、ほとんど胆汁から小腸へ排泄されて糞便中に出てくる。尿中には投与量の1～2%しか排泄されない ^{c)} 。

VII. 薬物動態に関する項目

ビタミン	ビタミン E	ビタミン K
分布	肝に多量取り込まれ、肝の細胞液中には α -トコフェロールを結合するリポタンパクが証明されている。細胞内の E は主にミトコンドリア及びマイクロソーム分画に分布している ^{d)} 。	ラットに K_2 を静注した場合、投与2時間後の心臓、肝臓、副腎に最も取り込みが多く認められた ^{k)} 。体内では肝に濃縮され、他の諸種の組織にも分布する ^{d)} 。
代謝	<pre> graph TD A[α-トコフェロール] --> B[トコフェロールキノン] B --> C[トコフェロン酸-CoA] C --> D[E酸-I-CoA] D --> E[E酸-II] </pre>	多くの同族体があることもあり、代謝についてはほとんど知られていない。
排泄	α -トコフェロールを注射すると、その20～30%は尿中に、70～80%は糞便中に排泄される。尿中に排泄されるのはトコフェロン酸またはそのラク톤のグルクロン酸抱合体である。動物組織では α -トコフェロールから α -トコフェロールキノンの生成が認められている ^{d)} 。	ヒトに K_2 30mg を静脈内投与した時の血中半減期は α 相が7.3分、 β 相が37分、 γ 相が7.8時間であった ^{l)} 。 K_2 300mg を経口投与した時尿中に $K-1$ lactone が確認された ^{j)} 。ラットに K_2 を静注した場合、投与24時間後に糞に投与放射能の約52%、尿に約16%が、さらに投与4日後に糞に約62%、尿に約18%が排泄された。投与24時間後に約69%が胆汁に移行し、このうち17%前後が再吸収される ^{k)} 。

参考文献

- ビタミン学[I]脂溶性ビタミン 日本ビタミン学会編，東京化学同人，1980
- ビタミン学[II]水溶性ビタミン 日本ビタミン学会編，東京化学同人，1980
- ビタミン 1 島菌順雄、万木庄次郎，共立出版，1980
- ビタミン 2 島菌順雄、万木庄次郎，共立出版，1980
- 代謝マップ
- 井上 硬:ビタミン;10:75, 1956
- 安田和人:ビタミン;59(8):409, 1985
- 第十七改正日本薬局方解説書，廣川書店，2016
- 田中信夫:新薬と臨床;35(1):67-74, 1986
- 高松富夫ら:応用薬理;5(4):525-530, 1971
- 木下健策ら:応用薬理;5(4):505-515, 1971
- 篠 光正ら:薬学雑誌;102:651, 1982

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)

[禁忌](次の患者には投与しないこと)

(1)本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者

(2)血友病患者

[出血時間を延長することがある(パンテノール含有のため)。]

(解説)

(1) 過去に本剤又は本剤の配合成分による過敏症の経験のある患者は、本剤の投与により再び過敏症症状が発現するおそれがある。

(2) 本剤に含有するパンテノールについて、出血時間を延長することがあり出血傾向のある患者への投与は禁忌とされていることから、血友病の患者への投与を禁忌とした。

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

- (1)高カルシウム血症の患者(血液・尿検査を行い、異常がみられた場合は、投与を中止すること。)
[コレカルシフェロール含有のため、高カルシウム血症患者の症状を悪化させるおそれがある。]
- (2)腎障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用発現の可能性がある。]
- (3)本人又は両親・兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (4)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (5)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児(「11. 小児等への投与」の項 31 頁参照)

(解説)

- (1) 血清のカルシウム濃度が高値となる原因には、腸管からのカルシウムの吸収亢進、骨からのカルシウム放出、腎臓からのカルシウム排泄低下等がある。コレカルシフェロールは腸からのカルシウムの吸収と腎尿細管からの再吸収を促進させる。本剤はコレカルシフェロールを含有するため、高カルシウム血症の患者への投与は症状を悪化させるおそれがある。
- (2) 腎障害のある患者では、ビタミンの排泄が遅延し過剰となる可能性があるため、十分な注意が必要である。
- (3) 患者本人又はその家族がアレルギーを起こしやすい体質である場合は、本剤に含有するビタミン類等によって過敏症を起こすおそれがあるため、十分な注意が必要である。
- (4) 薬物過敏症の既往のある患者では、過敏症を起こすおそれが高いため、十分な注意が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)本剤は、高カロリー輸液添加用として使用し、経口・経腸栄養が可能になった場合は、速やかに経口投与に切り替えること。
- (2)本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品で**ショック**の発現が報告されているので、投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
また、経過観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置をとること。

(解説)

- (1) 本剤は、経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない場合の患者へのビタミン補給であるため、経口・経腸からの栄養が可能になった場合には、経口投与に切り替える必要がある。
- (2) 本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショックの報告があることから、患者過敏症等の既往確認と投与時の経過観察を十分に行い、異常が現れた場合には適切な処置を行う必要がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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
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。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を減弱するおそれがある。	本剤に含まれるメナテトレン(ビタミンK ₂)が、ワルファリンの作用に拮抗するため。

(解説)

① パーキンソン病治療薬(レボドパ)

ピリドキシリンの代謝物であるピリドキサールリン酸は、レボドパをドパミンに代謝する脱炭酸酵素の補酵素である。このレボドパの代謝は末梢でも起こるため、本剤の含有成分であるピリドキシリン塩酸塩の投与により脳以外でのレボドパからドパミンへの代謝が促進される。ドパミンは血液-脳関門を通過しないため、脳内作用部位へのレボドパ到達量が減少し、レボドパの作用が減弱するおそれがある。

② クマリン系抗凝血薬(ワルファリン)

ワルファリンは、ビタミンKと類似構造を有し、肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子(プロトロンビン、第VII、第IX及び第X因子)生成を阻害することによって、抗凝固作用及び血栓形成抑制作用をもたらす。本剤の含有成分であるメナテトレン(ビタミンK₂)はワルファリンの抗凝固作用と拮抗するため、ワルファリンの作用が減弱するおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 3,621 例中副作用の報告されたものは7例(0.19%)であった。(再審査終了時¹⁰⁾)

(解説)

承認までの臨床試験(390例)ならびに承認後の使用成績調査(3,231例)計3,621例中、報告された副作用7例の内訳は、肝臓・胆道系障害(AST上昇、ALT上昇)3例、皮膚・皮膚付属器障害(発疹、そう痒)2例、消化管障害(腹部膨満)1例および赤血球障害(大球性貧血)1例であった。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明):
 ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状: 血圧低下、意識障害、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常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。

(3) その他の副作用

	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒	顔面潮紅
消化器		腹痛、下痢、食欲不振、悪心

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

表Ⅷ-1. 副作用発現率(再審査終了まで)¹⁰⁾

対象	時期 承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 (平成元年9月1日～ 平成4年6月27日)	計
調査施設数	44	215	240
調査症例数 ^①	390	3231	3621
副作用発現症例数 ^②	3	4	7
副作用発現件数	5	5	10
副作用発現症例率 (^① / ^② ×100) (%)	0.77	0.12	0.19
副作用名	種類別副作用発現症例(%), 件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	—	2(0.06)	2(0.06)
発疹	—	1(0.03)	1(0.03)
瘙癢	—	2(0.06)	2(0.06)
消化管障害	—	1(0.03)	1(0.03)
腹部膨満	—	1(0.03)	1(0.03)
肝臓・胆管系障害	3(0.77)	—	3(0.08)
AST(GOT)上昇	2(0.51)	—	2(0.06)
ALT(GPT)上昇	3(0.77)	—	3(0.08)
赤血球障害	—	1(0.03)	1(0.03)
大球性貧血	—	1(0.03)	1(0.03)

(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

- 本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 本人又は両親・兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者には慎重に投与すること。
- 薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
- 本剤の添加剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、経過観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置をとること。
- ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状: 血圧低下、意識障害、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常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。

9. 高齢者への投与

減量するなど注意すること。

[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠3ヵ月以内又は妊娠を希望する婦人に投与する場合は用法・用量に留意し、本剤によるビタミンAの投与は5,000IU/日未満に留めるなど必要な注意を行うこと。

[外国において、妊娠前3ヵ月から妊娠初期3ヵ月までにビタミンAを10,000IU/日以上摂取した女性から出生した児に、頭蓋神経堤などを中心とする奇形発現の増加が推定されたとする疫学調査結果がある。]

(2) ビタミンD 過剰にならぬように、慎重に投与すること。

(解説)

(1) ビタミンAを大量摂取した妊婦で先天異常児の出産の増加が認められたとする米国での報告に基づき記載した。

[米国の文献概要]¹⁸⁾

1984年から1987年にかけて22,748人の妊婦について調査を行ったところ、339人の出生児に先天性の異常があり、そのうち121人は頭蓋神経堤などを中心とする異常であった。食品及び栄養補助剤からのビタミンAを15,000IU/日以上摂取した母親から出生した児では、5,000IU/日以下の摂取であった母親から出生した児に比べ、頭蓋骨神経堤などを中心とした異常の発現が3.5倍認められた。また、栄養補助剤のみから10,000IU/日以上摂取していた母親から出生した児では、5,000IU/日以下であった場合と比べ4.8倍の発現であった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には慎重に投与すること。
[ビタミンD過剰を起こしやすい。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)尿糖の検出を妨害することがある。
[アスコルビン酸含有のため。]
- (2)各種の尿検査(潜血、ビリルビン、亜硝酸塩)・便潜血反応検査で、偽陰性を呈することがある。
[アスコルビン酸含有のため。]
- (3)尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある。
[リボフラビンリン酸エステルナトリウム含有のため。]

(解説)

- (1) 本剤の含有成分であるアスコルビン酸は、強い還元性物質で尿中にも排泄される。酸化還元反応を利用した尿糖の試験(尿ブドウ糖試験紙法)では、ブドウ糖試験部分と尿中のアスコルビン酸が反応し、偽陰性を呈する場合がある。
- (2) 本剤の含有成分であるアスコルビン酸は、強い還元作用を有するため、ヘモグロビンのペルオキシダーゼ様活性を利用した酸化還元反応である潜血反応、ビリルビン及び亜硝酸塩の検出反応に影響を及ぼし、偽陰性を呈する場合がある。
- (3) 本剤の含有成分であるリボフラビンリン酸エステルナトリウムは、黄色い物質で尿中にも排泄され、尿の色調変化が起こる場合がある。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1)調製時:本剤は、アミノ酸製剤とのみ混合した場合、ビタミンの分解が促進されることがある。
- (2)調製後:本剤溶解後は速やかに高カロリー輸液に添加し、通常12時間以内に投与を終了すること。
- (3)投与时:ビタミンの光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。
- (4)その他:可塑剤として DEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate;フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

15. その他の注意

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

16. その他

特になし

Ⅷ. 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⁾

本剤の中枢神経系、呼吸及び循環器系、平滑筋、尿量及び電解質排泄、血液などに及ぼす影響を検討するために一般薬理試験を実施した。その結果、本剤は*in vitro*では 10^{-3} ~ 10^{-2} mL/mLまで、*in vivo*では3mL/kg(ヒトにおける1日投与量の約30倍)までの投与量ではいずれの系でも影響を及ぼさず、臨床使用上問題となる所見は殆どないと考えられた。

表Ⅷ-1. 一般薬理作用

試験項目	動物種 (系 性別 例数)	投与 経路	投与量*	試験成績	備考 (試験方法)	
中枢 神経 系	自発運動量	マウス (ddY ♂ n=18)	i.v.	0.3, 1, 3mL/kg	3mL/kg まで影響なし	Photocell 法
	抗痙攣作用	マウス (ddY ♂ n=10)	i.v.	0.3, 1, 3mL/kg	3mL/kg まで影響なし	ペンチレンテトラゾール 100mg/kg, s.c.
	麻酔増強	マウス (ddY ♂ n=10)	i.v.	0.3, 1, 3mL/kg	3mL/kg まで影響なし	チオペンタールナトリウム 30mg/kg, i.v.
	体温	ウサギ (日本白色種 ♂ n=5)	i.v.	0.3, 1, 3mL/kg	3mL/kg まで影響なし	正常体温
呼吸 及び 循環 器系	呼吸、血圧、 心拍数、心電 図	ウサギ (日本白色種 ♂ n=7)	i.v.	0.3, 1, 3mL/kg	3mL/kg まで影響なし	
	心拍数、 心筋収縮力	モルモット (Hartley ♀ n=3)	<i>in vitro</i>	$10^{-6}, 10^{-5}, 3 \times 10^{-5},$ $10^{-4}, 3 \times 10^{-4}, 10^{-3}$ mL/mL	10^{-3} mL/mL まで影響 なし	摘出心房 (マグヌス法)
平滑 筋	摘出回腸自動 運動	ウサギ (日本白色種 ♂ n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-3} ~ 10^{-2} mL/mL	10^{-2} mL/mL まで影響 なし	マグヌス法
尿量 及び 電解 質排 泄	尿量、電解 質、浸透圧	ラット (ウイスター今道 ♂ n=9)	i.v.	0.3, 1, 3mL/kg	3mL/kg まで影響なし	電解質は Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ を測定
血 液	血液凝固時間	ラット (SD ♂ n=7)	i.v.	0.3, 1, 3mL/kg	3mL/kg まで影響なし	PT, APTT
	溶血作用	ヒト新鮮血 (n=3)	<i>in vitro</i>	原液	原液による溶血性はなし。 溶血率は5.0%以下で影響なし。 高カロリー輸液に加えた場合 の溶血性もほぼ同様。	赤石法及び吸光度法
神経 (興奮) 伝達	摘出横隔膜神 経筋標本	ラット (SD ♂ n=5)	<i>in vitro</i>	10^{-3} ~ 10^{-2} mL/mL	10^{-2} mL/mL まで影響 なし	マグヌス法

* マルタミン[®]注射用の1バイアルを蒸留水5mLで溶解したものを原液として、投与量は原液の液量で示した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験¹¹⁾

該当資料なし

2. 毒性試験

投与量はマルタミン[®]注射用 1バイアルに注射用水5mLを加えた溶液を原液とし、投与量は原液の液量で以下に表示した。

(1) 単回投与毒性試験^{12)、13)}

表Ⅷ-2

動物種	投与方法	経路	結果(LD ₅₀)
ラット	単回	静脈内	♂:105.7mL/kg、♀:103.4mL/kg
イヌ	3日間漸増投与		投与直後よりみられた発赤潮紅以外 5mL/kgまで毒性は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験¹⁴⁾

表Ⅷ-3

動物種	投与量 (mL/kg/day)	経路	投与日数	結果
ラット	0, 1.25, 5.0, 20	静脈内	35日間	20及び5mL/kg/day投与群の一部に薬液の大量投与によると思われる非特異的变化が認められたが、本剤によると思われる影響は認められなかった。影響量は5mL/kg/day以上であり、無影響量は1.25mL/kg/dayである。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1. 局所刺激性

a) 眼粘膜刺激性試験¹⁵⁾(日本白色種ウサギ ♂ 0.1mL/眼、点眼)

本剤によると思われる刺激性は認められなかった。

b) ラット反復投与毒性試験時の投与部位への刺激性試験¹⁴⁾

反復投与終了後、投与部位である尾部の組織学的検査において、本剤に起因する刺激性は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 幼若ラットにおける急性毒性¹⁶⁾

幼若ラット(2, 5, 7, 14, 21日齢, 腹腔内投与) LD₅₀ ♂: >50mL/kg, ♀: >50mL/kg

幼若ラット(21日齢, 静脈内投与) LD₅₀ ♂: >50mL/kg, ♀: >50mL/kg

<参考>

劣化品(50℃、8週間経時の条件)の急性毒性¹⁷⁾

ラット(静脈内投与) LD₅₀ ♂: 92mL/kg, ♀: 112mL/kg

劣化による毒性の増強は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: マルタミン®注射用 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 2年(外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること。)

3. 貯法・保存条件

冷所保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

本剤溶解後は速やかに高カロリー輸液に添加し、通常12時間以内に投与を終了すること。

投与時は、ビタミンの光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

(3) 調剤時の留意点について

本剤は、アミノ酸製剤とのみ混合した場合、ビタミンの分解が促進されることがある。

5. 承認条件等

なし

6. 包装

10バイアル

7. 容器の材質

[瓶] 本体 : 褐色ガラス

キャップ : ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓 : ブチルゴム

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:「オーツカMV注」(大塚製薬工場=大塚製薬)、「ネオラミン・マルチV注射用」(日本化薬)、「ビタ
ジェクト注キット」(テルモ)

9. 国際誕生年月日

1989年(平成元年)9月1日 「国内開発」

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:1989年(平成元年)9月1日

承認番号:20100AMZ00495000

11. 薬価基準収載年月日

1989年(平成元年)12月1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

再審査結果通知年月日:1994年(平成6年)3月4日

内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

2年9ヵ月:1989年(平成元年)9月1日～1992年(平成4年)6月27日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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
マルタミン®注射用	107255603	3179514F1028	643180040

17. 保険給付上の注意

平成18年3月6日付厚生労働省告示第107号 療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の「第10. 厚生労働大臣が定める注射薬等」で「在宅中心静脈栄養輸液高カロリー輸液を投与する場合のビタミン剤」として投与が認められている。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Dudrick ST et al.:Surgery, **64**(1), 134-142, 1968
- 2) 小越章平 他:基礎と臨床, **22**(16), 5683-5692, 1988
- 3) 森 昌造 他:JJPEN, **11**(1), 47-64, 1989
- 4) 武藤輝一 他:JJPEN, **10**(6), 761-811, 1988
- 5) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (混合ビタミン剤CS-419-Nの第 I 相試験)
- 6) 小越章平 他:JJPEN, **10**(6), 815-828, 1988
- 7) 岩渕 眞 他:JJPEN, **11**(1), 65-81, 1989
- 8) 樽見千利 他:基礎と臨床, **22**(11), 3437-3456, 1988
- 9) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (ビーグル犬におけるビタミンK(K₁,K₂)静注投与後の血漿中ビタミンK濃度及びプロトロンビン時間の変化)
- 10) 医薬品副作用情報別冊 平成5年度新医薬品等の副作用のまとめ 厚生省事務局:**58**, 1995
- 11) 大島武史 他:基礎と臨床, **22**(9), 2601-2608, 1988
- 12) 森 昌弘 他:基礎と臨床, **22**(9), 2571-2574, 1988
- 13) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (CS-419-Nの静脈内投与によるイヌに対する漸増投与試験)
- 14) 森 昌弘 他:基礎と臨床, **22**(9), 2581-2600, 1988
- 15) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (CS-419-Nのウサギ眼粘膜刺激性試験)
- 16) 森 昌弘 他:基礎と臨床, **22**(9), 2575-2579, 1988
- 17) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (CS-419-N強制劣化品の静脈内投与によるラット(F344)に対する急性毒性試験)
- 18) Rothman KJ et.al:N Engl J Med,333,1369-1373, 1995

2. その他の参考文献

- 1) グッドマン・ギルマン薬理書 第10版, 廣川書店, 2003
- 2) NEW薬理学 田中千賀子、加藤隆一編, 南江堂, 2002
- 3) ビタミン学[I]脂溶性ビタミン 日本ビタミン学会編, 東京化学同人, 1980
- 4) ビタミン学[II]水溶性ビタミン 日本ビタミン学会編, 東京化学同人, 1980
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016
- 6) 日本薬局方外医薬品規格, じほう, 2002
- 7) 第十七改正日本薬局方第一追補, じほう, 2018

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

特になし

ⅩⅡ. 備 考

その他の関連資料

特になし

