

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

フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貫堂」

Fursultiamine Hydrochloride Granules 10% KOKANDO

《フルスルチアミン塩酸塩顆粒》

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中に日局フルスルチアミン塩酸塩 109.16 mg (フルスルチアミンとして 100.0 mg) 含有
一般名	和名：フルスルチアミン塩酸塩 (JAN) 洋名：Fursultiamine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2016年 2月 15日 薬価基準収載年月日：2016年 6月 17日 販売開始年月日：2016年 8月 2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社廣貫堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社廣貫堂 信頼性保証室 TEL:076-424-2230 〔受付時間 9:00～17:00 (土日祝日・弊社休業日を除く)〕 FAX:076-424-3052 〔受付時間 24時間〕 医療関係者向けホームページ： http://www.koukandou.co.jp/

本IFは2016年3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。

- ② IF 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]

- ① IF 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 IF 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。
- ④ 「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
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	2
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)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12
14. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能・効果	13
2. 用法・用量	13
3. 臨床成績	13

VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 吸収	17
4. 分布	17
5. 代謝	18
6. 排泄	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	19
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	20
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21
IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22
X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23

6. 包装.....	23
7. 容器の材質.....	23
8. 同一成分・同効薬.....	23
9. 国際誕生年月日.....	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	23
11. 薬価基準収載年月日.....	24
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	24
14. 再審査期間.....	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	24
16. 各種コード.....	24
17. 保険給付上の注意.....	24
XI. 文献	25
1. 引用文献.....	25
2. その他の参考文献.....	25
XII. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況.....	26
2. 海外における臨床支援情報.....	26
XIII. 備考	27
その他の関連資料.....	27

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルスルチアミン塩酸塩錠はビタミン製剤であり、本邦では1961年に上市されている。2015年時点では、医療用の内服薬として発売されているフルスルチアミン含有製剤は錠剤のみである。

株式会社廣貫堂は錠剤の服用が困難な場合のアドヒアランスの向上と医療従事者の負担軽減の一助となる後発医薬品として、フルスルチアミン塩酸塩顆粒10%「廣貫堂」の開発を2012年2月より企画した。そして、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月に承認を取得、2016年8月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 本剤はフルスルチアミン塩酸塩を有効成分とした顆粒剤である。
- 2) 原薬の苦みをマスキングした顆粒剤である。
- 3) 本剤は顆粒剤であるため患者の嚥下のペースや症状にあわせて服用可能である。
- 4) 既存のフルスルチアミン塩酸塩錠と生物学的に同等であった(16頁)。
- 5) 最終包装品を用いた加速試験及び長期安定性試験の結果、本剤は通常の市場流通下において30箇月安定であると推定された(5頁)。
- 6) 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が副作用として、悪心、胸やけ、胃痛、胃部不快感、下痢、口内炎、発疹が報告されている(20頁)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10% 「廣貫堂」

(2) 洋名

Fursultiamine Hydrochloride Granules 10% KOKANDO

(3) 名称の由来

「有効成分名」 + 「剤形」 + 「規格」 + 「屋号」

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フルスルチアミン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

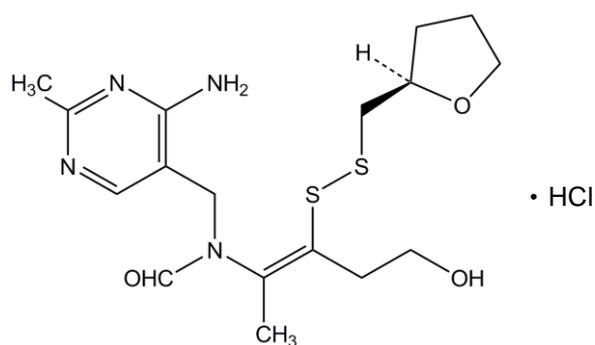
Fursultiamine Hydrochloride (JAN)

Fursultiamine (INN)

(3) ステム

-tiamine(thiamine) : ビタミン B₁

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇H₂₆N₄O₃S₂ ・ HCl

分子量 : 435.00

5. 化学名(命名法)

N-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-*N*'-{(1*Z*)-4-hydroxy-1-methyl-2-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-ylmethylsulfanyl] but-1-en-1-yl} formamide monohydrochloride
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：塩酸フルスルチアミン

7. CAS 登録番号

804-30-8 (フルスルチアミン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味は苦い。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性¹⁾

本品は水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

日局「フルスルチアミン塩酸塩」の確認試験に準ずる¹⁾。

- 1) 紫外線照射による蛍光確認
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- 3) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

日局「フルスルチアミン塩酸塩」の定量法に準ずる¹⁾。(液体クロマトグラフィー)

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：顆粒剤

性状：淡紅色の顆粒で、わずかに特異なおいがある。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(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 g 中に日局 フルスルチアミン塩酸塩 109.16 mg (フルスルチアミンとして 100.0 mg) を含有する。

(2) 添加物

精製白糖、硬化油、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、三二酸化鉄

(3) その他

該当資料なし

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

最終包装製品を用いた加速試験及び長期保存試験の結果、フルスルチアミン塩酸塩顆粒10%「廣貫堂」は通常の市場流通下において30箇月安定であると推定された。²⁾

(1) 加速試験

包装形態：ポリエチレン瓶

保存条件：40℃/75%RH

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験(1)	適合	適合	適合	適合
確認試験(2)	適合	適合	適合	適合
溶出試験(%)	93~91	97~96	96~96	97 ~ 91
定量試験(%)	99.0~98.5	99.2~97.8	99.0~97.3	100.1~99.2

(3ロットまとめ)

[規格] 性状：淡紅色の顆粒で、わずかに特異なおいがある。

確認試験(1)：2-メチル-1-プロパノール層は青紫色の蛍光を発生し、この蛍光は酸性にすると消え、アルカリ性に戻すと再び現れる。

確認試験(2)：試料溶液及び標準溶液から得たスポットは暗紫色を呈し、それらのRf値(約0.5)は等しい。

溶出試験：60分間の溶出率が80%以上。

定量試験：90.0~110.0%。

(2) 長期保存試験

包装形態：ポリエチレン瓶

保存条件：25℃/60%RH

試験項目	開始時	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月
性状	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験(%)	93~91	95~95	97~96	97~94	97~94
定量試験(%)	99.0~98.5	99.3~98.2	99.9~98.8	99.0~97.3	99.1~97.3

(3ロットまとめ)

[規格] 性状：淡紅色の顆粒で、わずかに特異なおいがある。

確認試験(1)：2-メチル-1-プロパノール層は青紫色の蛍光を発生し、この蛍光は酸性にすると消え、アルカリ性に戻すと再び現れる。

確認試験(2)：試料溶液及び標準溶液から得たスポットは暗紫色を呈し、それらのRf値(約0.5)は等しい。

溶出試験：60分間の溶出率が80%以上。

定量試験：90.0~110.0%。

(3) 苛酷試験

保存条件	保存期間又は 総照射量	包装形態	試験項目	開始時	保存終了時
温度苛酷： 60℃	3ヵ月	ポリエチレン 瓶密栓	性状	適合	適合
			確認試験(1)	適合	適合
			確認試験(2)	適合	適合
			溶出試験(%)	88	95
			定量試験(%)	97.7	94.5
湿度苛酷： 25℃/ 85%RH	3ヵ月	ポリエチレン 瓶開放	性状	適合	不適合
			確認試験(1)	適合	適合
			確認試験(2)	適合	適合
			溶出試験(%)	88	86
			定量試験(%)	97.7	89.7
		ポリエチレン 瓶密栓	性状	適合	適合
			確認試験(1)	適合	適合
			確認試験(2)	適合	適合
			溶出試験(%)	88	92
			定量試験(%)	97.7	98.3
光苛酷： D65ランプ、 2,000 lux	120万lux・hr	シャーレ開放	性状	適合	適合
			確認試験(1)	適合	適合
			確認試験(2)	適合	適合
			溶出試験(%)	88	88
			定量試験(%)	97.7	99.5
		ポリエチレン 瓶密栓	性状	適合	適合
			確認試験(1)	適合	適合
			確認試験(2)	適合	適合
			溶出試験(%)	88	87
			定量試験(%)	97.7	103.0

(1ロット)

[規格] 性状：淡紅色の顆粒で、わずかに特異なおいがある。

確認試験(1)：2-メチル-1-プロパノール層は青紫色の蛍光を発し、この蛍光は酸性にすると消え、アルカリ性に戻すと再び現れる。

確認試験(2)：試料溶液及び標準溶液から得たスポットは暗紫色を呈し、それらのRf値(約0.5)は等しい。

溶出試験：60分間の溶出率が80%以上。

定量試験：90.0～110.0%。

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)

フルスルチアミン塩酸塩顆粒10%「廣貫堂」と他剤との配合変化を確認するため、配合が予想される固形剤(細粒剤、顆粒剤)及び液剤(シロップ剤)について配合変化試験を実施した。

(1) 試験方法

< 試料の調製及び保存 >

フルスルチアミン塩酸塩顆粒10%「廣貫堂」の常用1回最大量である1g と下表の薬剤の常用1回最大量を混合し、ガラス瓶に入れ(固形剤は開放、液剤は密栓) 25°C/60%RHで保存した。

	薬効分類	薬剤名(成分名)	製造販売元	外観	配合量
固形剤	利胆剤	ウルソ顆粒5% (ウルソデオキシコール酸)	田辺三菱製薬	白色の顆粒	1 g
	強心剤	ノイキノン顆粒1% (ユビデカレノン)	エーザイ	黄色～橙黄色の顆粒	1 g
	抗てんかん剤	リボトリール細粒0.5% (クロナゼパム)	中外製薬	うすいだいだいの細粒	0.4 g
液剤	ビタミンB ₂ 製剤	フラビタンシロップ0.3% (フラビンアデニンジヌクレオチド)	トーアエイヨー	黄色澄明の粘稠性のあるシロップ	5 mL

< 試験項目 >

固形剤：外観、流動性、吸湿度(重量増加(%))、含量(配合直後の含量を100 とした残存率(%))

液 剤：外観、再懸濁性、含量(配合直後の含量を100 とした残存率(%))

(2) 試験結果

< 固形剤との配合 >

配合薬剤	試験項目	開始時	3日	7日	14日	28日
フルスルチアミン塩酸塩顆粒10%「廣貫堂」単剤	外観	淡紅色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	流動性	良好	良好	良好	良好	良好
	重量増加(%)	—	+0.2%	+0.3%	+0.4%	+0.2%
	残存率(%)	100	99.1	98.9	98.6	99.2
ウルソ顆粒5%	外観	淡紅色と白色の粒状混合物	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	流動性	良好	良好	良好	良好	良好
	重量増加(%)	—	+0.3%	+0.4%	+0.4%	+0.4%
	残存率(%)	100	99.3	99.0	100.0	100.6
ノイキノン顆粒1%	外観	淡紅色と黄色～橙黄色の粒状混合物	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	流動性	良好	良好	良好	良好	良好
	重量増加(%)	—	+0.1%	+0.2%	+0.2%	+0.1%
	残存率(%)	100	97.3	99.3	98.5	99.9
リボトリール細粒0.5%	外観	淡紅色とうすいだいだいの粒状混合物	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	流動性	良好	良好	良好	良好	良好
	重量増加(%)	—	+0.2%	+0.3%	+0.4%	+0.3%
	残存率(%)	100	99.9	99.8	99.7	99.7

<液剤との配合>

配合薬剤	試験項目	開始時	1日	3日	7日	14日
フラビタン シロップ0.3%	外観	橙色の粒状物を含む 黄色の懸濁液で、特 異なおいがある	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
	残存率(%)	100	99.1	101.2	100.7	102.7

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法³⁾

<試験条件>

方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験液：水 900 mL

回転数：50 rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規格：60 分間の溶出率が80%以上のときは適合とする

<結果>

ロット	溶出率(%)
1ロット目	93
2ロット目	92
3ロット目	91

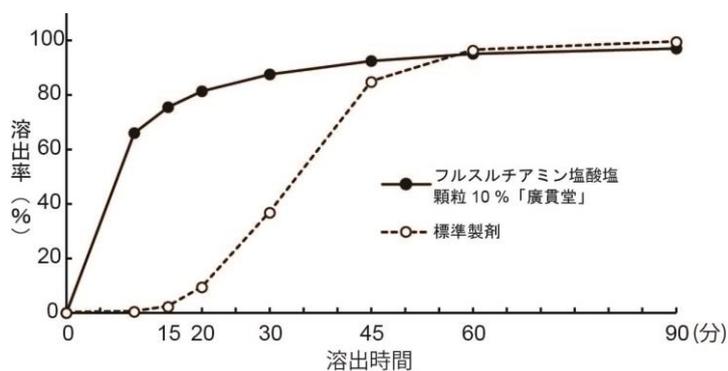
(n=18)

(2) 溶出挙動における類似性⁴⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」：平成24年2月29日付 薬食審査発第 0229 第10号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

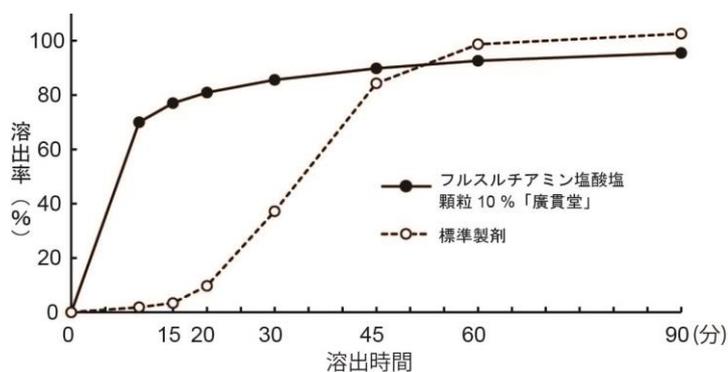
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 rpm、100 rpm	
検体数	n=12	
使用薬剤	試験薬剤	フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貫堂」：0.5 g(フルスルチアミンとして 50mg 含有)
	標準薬剤	50 mg アリナミン F 糖衣錠：1 錠(フルスルチアミンとして 50mg 含有)
試験液	pH 1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH 3.0	0.05 mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025 mol/L クエン酸を用いて pH を 3.0 とした
	pH 6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

1) pH1.2、50 rpm



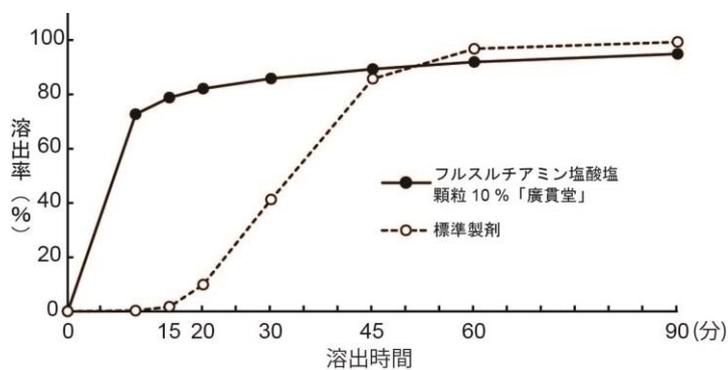
	0分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分
フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貴堂」	0.0	66.0	75.5	81.4	87.6	92.5	95.1	97.1
標準製剤	0.0	0.4	2.2	9.4	36.8	84.8	96.3	99.4

2) pH 3.0、50 rpm



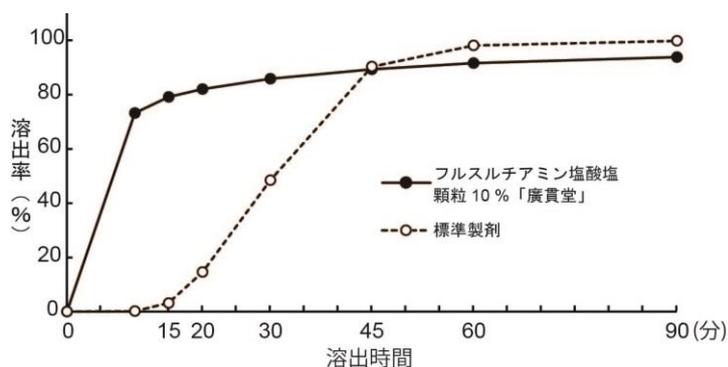
	0分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分
フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貴堂」	0.0	70.0	77.0	80.9	85.6	89.8	92.6	95.5
標準製剤	0.0	1.8	3.4	9.7	37.2	84.3	98.7	102.6

3) pH 6.8、50 rpm



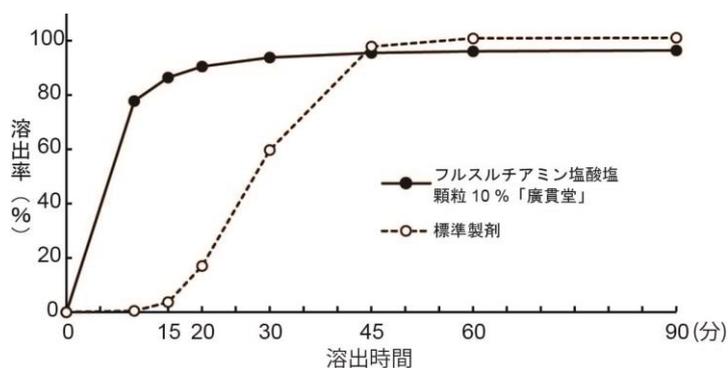
	0分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分
フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貴堂」	0.0	72.7	78.8	82.1	85.8	89.3	91.9	94.9
標準製剤	0.0	0.3	1.7	9.9	41.2	85.7	96.8	99.3

4) 水、50 rpm



	0分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分
フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貴堂」	0.0	73.2	79.1	82.0	85.8	89.3	91.6	93.8
標準製剤	0.0	0.2	3.2	14.6	48.4	90.3	98.1	99.8

5) pH 1.2、100 rpm



	0分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分
フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貴堂」	0.0	77.8	86.5	90.5	93.8	95.5	96.1	96.5
標準製剤	0.0	0.5	3.7	17.0	59.8	97.9	100.9	101.1

<判定基準>

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

<結果>

試験条件		平均溶出率 (%)			平均溶出率 の差(%)	f2 関数	判定 結果
回転数	試験液	判定時間	標準製剤	試験製剤			
50 rpm	pH1.2	30分	36.8	87.6	50.8	14.3	不適合
		45分	84.8	92.5	7.7		
	pH3.0	30分	37.2	85.6	48.4	14.4	不適合
		45分	84.3	89.8	5.5		
	pH6.8	30分	41.2	85.8	44.6	14.1	不適合
		45分	85.7	89.3	3.6		
水	30分	48.4	85.8	37.4	15.3	不適合	
	45分	90.3	89.3	-1.0			
100 rpm	pH1.2	30分	59.8	93.8	34.0	14.1	不適合
		45分	97.9	95.5	-2.4		

いずれの試験条件においても試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性は認められなかった。なお、ガイドラインでは「溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」とされており、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験の結果、フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10% 「廣貫堂」と標準製剤との生物学的同等性が確認されている(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」を参照)。

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) 紫外線照射による蛍光確認
- 2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

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・効果

- ・ビタミンB₁欠乏症の予防及び治療
- ・ビタミンB₁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、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦、激しい肉体労働時等）
- ・ウェルニッケ脳症
- ・脚気衝心
- ・下記疾患のうちビタミンB₁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
 - 心筋代謝障害
 - 便秘等の胃腸運動機能障害
 - 術後腸管麻痺

ビタミンB₁欠乏症の予防及び治療、ビタミンB₁の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給、ウェルニッケ脳症、脚気衝心以外の効能・効果に対して、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・用量

フルスルチアミンとして通常、成人には 1 日 5 ～100 mg 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

該当資料なし

(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

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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)

該当資料なし

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誘導体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 ¹⁾

フルスルチアミン塩酸塩

ビタミンB₁と同様。本薬は、ビタミンB₁に比べ細胞内によく取り込まれ、多量のコカルボキシラーゼを生成して、諸種代謝活性をたかめる。また、腸管内アウエルバッハ神経叢内の腸運動亢進ニューロンへ作用し、腸管のぜん動運動を亢進させる。

参考：チアミン塩化物塩酸塩

ビタミンB₁である。チアミンはATP 存在下に thiamine diphosphateに変換し、生理作用を現す。糖質、たん白質、脂質代謝で、また、TCAサイクルの関門として重要な位置を占めるピルビン酸の脱炭酸反応や、TCAサイクル内の α -ケトグルタル酸の脱炭酸反応に関与している。また、トランスケトラーゼの補酵素として五炭糖リン酸回路での糖代謝や核酸代謝にも関与している。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

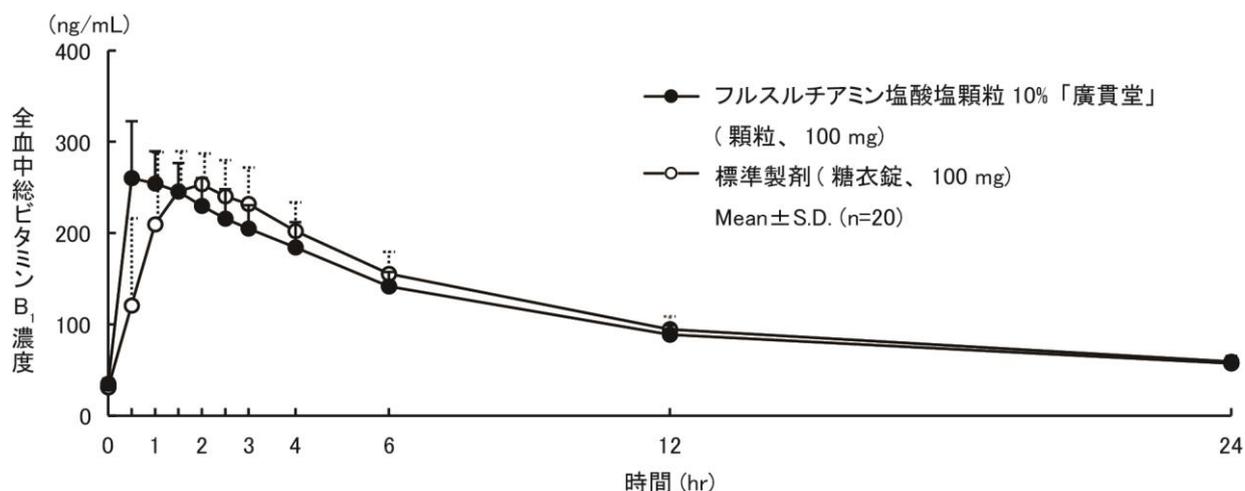
(2) 最高血中濃度到達時間⁵⁾

健康成人男子 (n=20) に本剤 1 g (フルスルチアミンとして100 mg)を絶食単回経口投与した時の t_{max} は 0.8 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁵⁾

フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貫堂」と標準製剤(糖衣錠)を、クロスオーバー法により健康成人男子(n=20)にフルスルチアミンとして 100 mg (フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貫堂」: 1 g、標準製剤: 2 錠)を絶食下单回経口投与して、全血中総ビタミン B₁濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC 及び C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フルスルチアミン塩酸塩顆粒 10%「廣貫堂」 (顆粒、100 mg)	2753.2±288.8	283.9±47.7	0.8±0.3	13.91±2.10
標準製剤 (糖衣錠、100 mg)	2847.9±316.5	285.8±25.4	1.6±0.8	12.92±1.76

Mean±S.D.,n=20

血中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

(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

該当資料なし

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

(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

8. 透析等による除去率

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・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

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

該当しない

(3) 重大な副作用（類薬）

該当しない

(4) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹
消化器	悪心、胸やけ、胃痛、胃部不快感、下痢、口内炎

注) このような場合には投与を中止すること。

(5) 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

(6) 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

(7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹

注) このような場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

該当しない

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

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：30 箇月（外箱、ラベルに記載）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(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)

該当しない

(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

バラ包装：100 g (瓶)

7. 容器の材質

瓶、蓋（乾燥剤入り）：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：25mg アリナミン F 糖衣錠、50mg アリナミン F 糖衣錠、ビタファン ト F 錠 25

同効薬：プロスルチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド等

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：2016 年 2 月 15 日

承認番号 : 22800AMX00283000

11. 薬価基準収載年月日

2016年6月17日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

ただし、V. 1. 効能・効果の項に注意喚起の記載がある。

16. 各種コード

HOT 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
1249347010101	3122007D1023	622493401

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書、C-4114～4118、C-2729-2735 廣川書店 (2011)
- 2) 株式会社廣貫堂 社内資料：安定性試験(長期保存試験・苛酷試験・加速試験)
- 3) 株式会社廣貫堂 社内資料：規格及び試験方法(溶出試験)
- 4) 株式会社廣貫堂 社内資料：生物学的同等性試験(溶出試験)
- 5) 株式会社廣貫堂 社内資料：生物学的同等性試験(血中ビタミンB₁濃度)

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

該当資料なし

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

該当資料なし

製造販売元



株式会社**廣貫堂**

富山県富山市梅沢町2丁目9-1