

# 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（1998年9月）に準拠して作成

リボフラビン・ピリドキシリン塩酸塩配合剤

**ビフロキシリン<sup>®</sup>配合錠**

**BIFUROXIN COMBINATION TABLETS**

剤形	裸錠
製剤の規制区分	普通薬
規格・含量	1錠中 日局 リボフラビン 5mg 日局 ピリドキシリン塩酸塩 10mg 含有
一般名	和名：リボフラビン（JAN） 洋名：Riboflavin（JAN） 和名：ピリドキシリン塩酸塩（JAN） 洋名：Pyridoxine 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：2009年6月29日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：2009年9月 注：強力ビフロキシリン錠として1963年6月1日発売
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゾンネボード製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゾンネボード製薬株式会社 学術部 TEL 042-661-1171 FAX 042-661-1483 受付時間：8時30分～17時（土、日祝日、その他当社の休業日を除く）

本IFは2011年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。  
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。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

## 3. IF の様式・作成・発行

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

## 4. IF の利用にあたって

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

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

# 目次

I. 概要に関する項目	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	12. 力価	9
2. 製品の特徴及び有用性	1	13. 容器の材質	9
II. 名称に関する項目	2	14. その他	9
1. 販売名	2	V. 治療に関する項目	10
2. 一般名	2	1. 効能又は効果	10
3. 構造式又は示性式	2	2. 用法及び用量	10
4. 分子式及び分子量	3	3. 臨床成績	10
5. 化学名(命名法)	3	VI. 薬物薬理に関する項目	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	11
III. 有効成分に関する項目	4	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 有効成分の規制区分	4	1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 物理化学的性質	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	3. 吸収	13
4. 有効成分の確認試験法	5	4. 分布	13
5. 有効成分の定量法	5	5. 代謝	14
IV. 製剤に関する項目	6	6. 排泄	15
1. 剤形	6	7. 透析等による除去率	15
2. 製剤の組成	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	16
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	1. 警告内容とその理由	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 禁忌内容とその理由	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	16
7. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 慎重投与内容とその理由	16
8. 溶出試験	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	16
9. 生物学的試験法	7		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		

7. 相互作用 .....	16	XI. 文献 .....	22
8. 副作用 .....	16	1. 引用文献 .....	22
9. 高齢者への投与 .....	17	2. その他の参考文献 .....	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	17	XII. 参考資料 .....	25
11. 小児等への投与 .....	17	1. 主な外国での発売状況 .....	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	17	XIII. 備考 .....	26
13. 過量投与 .....	17	1. その他の関連資料 .....	26
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等) .....	18		
15. その他の注意 .....	18		
16. その他 .....	18		
IX. 非臨床試験に関する項目 .....	19		
1. 一般薬理 .....	19		
2. 毒性 .....	19		
X. 取扱い上の注意等に関する項目 .....	20		
1. 有効期間又は使用期限 .....	20		
2. 貯法・保存条件 .....	20		
3. 薬剤取扱い上の注意点 .....	20		
4. 承認条件 .....	20		
5. 包装 .....	20		
6. 同一成分・同効薬 .....	20		
7. 国際誕生年月日 .....	20		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	20		
9. 薬価基準収載年月日 .....	20		
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容 .....	21		
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	21		
12. 再審査期間 .....	21		
13. 長期投与の可否 .....	21		
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード .....	21		
15. 保険給付上の注意 .....	21		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビタミン B<sub>6</sub> (以下、VB<sub>6</sub>) は、ラットの抗皮膚炎因子として発見された経緯から臨床で最初に用いられたのは皮膚科領域であった。VB<sub>6</sub> 生理作用の本質が VB<sub>6</sub> 酵素群と総称される多くの酵素系の補酵素であることが明らかとなり、内科・小児科・神経科へと臨床応用が拡大した。

一方、ビタミン B<sub>2</sub> (以下、VB<sub>2</sub>) は熱に安定な水溶性の動物成長促進因子として発見され、リボースを含むフラビン化合物であることからリボフラビンと呼ばれる。

VB<sub>2</sub> は FAD (flavin adenine dinucleotide) や FMN (flavin mononucleotide) として生体内の水素伝達系の酸化還元反応や、酸化反応において酸化酵素 (フラビン酵素) の補酵素として働く。ピリドキシンが生体内で補酵素型のピリドキサールリン酸エステルに活性化される反応は、ピリドキシリン酸オキシダーゼによって触媒されるが、この酵素がフラビン酵素であることが明らかとなった。

VB<sub>2</sub> と VB<sub>6</sub> は、ともにビタミン B 群の一員であるだけでなく生理作用を発揮するためにも相互に欠くことのできない存在であることから、VB<sub>2</sub> と VB<sub>6</sub> の複合剤として本剤が開発された。

なお、「強力ピフロキシ錠」の販売名を「ピフロキシ配合錠」に変更し (2004 年 6 月 2 日付厚生労働省薬食発第 0602009 号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づく)、2009 年 6 月 29 日に製造販売承認を取得した。

[有効成分の起源]

### ①リボフラビン (VB<sub>2</sub>)

1926 年ラットの成長因子として発見された。生体酸化に関係する酵素の補酵素の素材である。

### ②ピリドキシリン塩酸塩 (VB<sub>6</sub>)

1934 年 György はラットの抗皮膚炎因子を発見し、VB<sub>6</sub> と命名した。VB<sub>6</sub> にはピリドキシリン、ピリドキサール、ピリドキサミンの三種類がある。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 本剤は VB<sub>2</sub> と VB<sub>6</sub> の複合剤である。
- (2) 本剤の VB<sub>2</sub> はリボフラビンである。
- (3) 本剤の VB<sub>6</sub> はピリドキシリン塩酸塩である。

ピリドキシリンは、一般に植物中に多く存在することが知られ、日本薬局方に収載され、構造的に安定であり、VB<sub>6</sub> の基本型といえる。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ビフロキシシ<sup>®</sup>配合錠

(2) 洋名

BIFUROXIN COMBINATION TABLETS

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リボフラビン 5mg ピリドキシシ<sup>®</sup>塩酸塩 10mg 配合剤

①リボフラビン (JAN)

②ピリドキシシ<sup>®</sup>塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

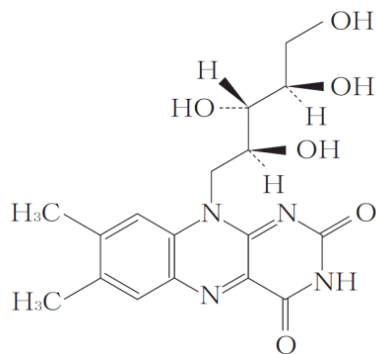
①Riboflavin (JAN, INN)

②Pyridoxine Hydrochloride (JAN)、Pyridoxine (INN)

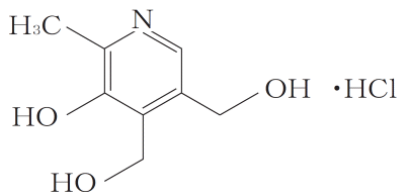
### 3. 構造式又は示性式

構造式：

①リボフラビン



②ピリドキシシ<sup>®</sup>塩酸塩



## 4. 分子式及び分子量

①リボフラビン

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

分子量：376.36

②ピリドキシリン塩酸塩

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>・HCl

分子量：205.64

## 5. 化学名（命名法）

①リボフラビン

7,8-Dimethyl-10-[(2*S*,3*S*,4*B*)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl] benzo [*g*] pteridine-2,4  
(3*H*,10*H*)-dione

②ピリドキシリン塩酸塩

4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol monohydrochloride

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当なし

## 7. CAS 登録番号

①リボフラビン : 83-88-5

②ピリドキシリン塩酸塩 : 58-56-0

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

該当しない

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

###### ① リボフラビン

黄色～だいたい黄色の結晶で、わずかににおいがある。

###### ② ピリドキシン塩酸塩

白色～微黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### ① リボフラビン

溶 媒	溶 解 性
水	極めて溶けにくい
エタノール(95)	ほとんど溶けない
酢酸(100)	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム試液	溶ける

###### ② ピリドキシン塩酸塩

溶 媒	溶 解 性
水	溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けにくい
無水酢酸	ほとんど溶けない
酢酸(100)	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

###### ① リボフラビン

吸湿性なし

###### ② ピリドキシン塩酸塩

吸湿性なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

###### ① リボフラビン

融点：約 290℃（分解）

###### ② ピリドキシン塩酸塩

融点：約 206℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

###### ① リボフラビン

pKa : 10.2      pKb : 1.7

###### ② ピリドキシン塩酸塩

pKa : 5.0      pKb : 8.96



## (6) 分配係数

① リボフラビン

該当資料なし

② ピリドキシン塩酸塩

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

① リボフラビン

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-128 \sim -142^\circ$

② ピリドキシン塩酸塩

pH : 2.5~3.5 (1.0g、水 50mL)

吸光度 : pH2 UVmax 291nm

(0.01mol/L 塩酸  $E_{1cm}^{1\%} = 430$ )

pH7 UVmax 254nm と 324nm

(リン酸塩緩衝液  $E_{1cm}^{1\%} = 180$  と 350)

## 3. 有効成分の各種条件下における安定性

① リボフラビン

直射日光、光により分解する。

② ピリドキシン塩酸塩

乾燥状態では安定である

本品の水溶液は光により徐々に分解する。

## 4. 有効成分の確認試験法

① リボフラビン

日局「リボフラビン」の確認試験法による

② ピリドキシン塩酸塩

日局「ピリドキシン塩酸塩」の確認試験法による

## 5. 有効成分の定量法

① リボフラビン

日局「リボフラビン」の定量法による

② ピリドキシン塩酸塩

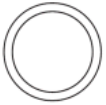
日局「ピリドキシン塩酸塩」の定量法による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

わずかに苦味を有し、黄色で H の刻印のある裸錠。

	表	裏	側面
外形			
大きさ	直径 9.0mm		厚さ 3.0mm
重量	250mg		

#### (2) 製剤の物性

硬度：30N 以上、崩壊 30 分以内

#### (3) 識別コード

H

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

#### (5) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中

日局 リボフラビン 5mg

日局 ピリドキシン塩酸塩 10mg

#### (2) 添加物

賦形剤：乳糖水和物、バレイショデンプン

結合剤：メチルセルロース

滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム

### 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) 製剤の安定性

温度、湿度、光等に対する経時的変化

最終製品の経時的変化；性状、定量値（5年間）

R=リボフラビン、P=ピリドキシリン塩酸塩

	1ヶ年	2ヶ年	3ヶ年	4ヶ年	5ヶ年
性状	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験	30分以内	30分以内	30分以内	30分以内	30分以内
含量 R	103.5%	103.2%	103.7%	102.2%	103.0%
含量 P	105.7%	105.0%	104.1%	103.0%	101.8%

### (2) 無包装下における安定性

該当資料なし

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当なし

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当なし

## 7. 混入する可能性のある夾雑物

なし

## 8. 溶出試験

局外規第3部「リボフラビン 5mg ピリドキシリン塩酸塩 10mg 錠」の溶出試験法による

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

### ①リボフラビン

本品を粉末として、その約 0.1g をとり、この水溶液（1→2000）は淡黄緑色で強い黄緑色の蛍光を発する。この液 5mL に亜ジチオン酸ナトリウム 0.02g を加えるとき、液の色及び蛍光は消えるが、空気中で振り混ぜるとき、徐々に再び現れる。また、液の蛍光は希塩酸又は水酸化ナトリウム試液を滴下するとき消える。

### ②ピリドキシリン塩酸塩

1) 本品を粉末としてその 5g をとり、水 200mL を加え 10 分間振り混ぜた後ろ過する。ろ液 1mL に水を加えて 10mL とし、この液 1mL に新たに製した 2,6-ジブromo-N-クロロ-1,4-ベンゾキノロンモノイミンのエタノール（99.5）溶液（1→4000）2mL 及びアンモニア試液 1 滴を

加えるとき、液は青色を呈する。また、ろ液 1mL にホウ酸の飽和溶液 1mL を加えた後、同様の操作を行うとき、液は青色を呈しない。

- 2) 本品を粉末としてその 10g をとり、水 200mL を加え 20 分間温湯中において振り混ぜた後、遠心分離機にかける。その上澄み液を減圧しながら蒸発乾固する。残留物を二分し、一方に水 5mL を加えて溶かし、硫酸及び過マンガン酸カリウムを加えて加熱するとき、このガスは潤したヨウ化カリウムデンプン紙を青変する。別にもう一方の残留物に水 5mL を加えて溶かし、硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に適量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

### ① リボフラビン

本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 20 錠をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。この粉末を本品の表示量に従い、リボフラビン約 15mg に対応する量を精密に量り、薄めた酢酸 (100) (1→400) 800mL を加え、30 分間加温して抽出する。冷後、水を加えて正確に 1000mL とし、ガラスろ過器 (G4) を用いてろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にリボフラビン標準品を 105℃で 2 時間乾燥し、その約 15mg を精密に量り、薄めた酢酸 (100) (1→400) 800mL を加え、加温して溶かし、冷後、水を加えて正確に 1000mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 445nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定した後、亜ジチオン酸ナトリウムをそれぞれの液 5mL につき 0.02g の割合で加え、振り混ぜて脱色し、直ちにこれらの液の吸光度  $A_T'$  及び  $A_S'$  を測定する。

$$\begin{aligned} & \text{リボフラビン (C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{) の量 (\%)} \\ & = \text{WS} / 15 \times (A_T - A_T') / (A_S - A_S') \times T_1 / T_2 \times 100 \end{aligned}$$

WS : リボフラビン標準品秤取量 (mg)

T 1 : リボフラビンに対応する試料の量 (mg)

T 2 : 試料秤取量 (mg)

### ② ピリドキシン塩酸塩

本品 20 錠をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。この粉末を、ピリドキシン塩酸塩約 5mg に対応する量を精密に量り、温湯を用いて繰り返し振り混ぜ抽出後ろ過する。更に温湯にて沈殿物を洗い洗液を合わせ、これに酢酸 (100) 0.1mL を加え、冷後、正確に 200mL とし、これを試料溶液とする。別にピリドキシン塩酸塩標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 5mg を精密に量り、これに少量の水を加えて溶かし、酢酸 (100) 0.1mL を加えて試料溶液と同様に操作して正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1mL ずつを正確に量り、それぞれにバルビタール緩衝液 2.0mL、2-プロパノール 9.0mL 及び新たに製した 2,6-ジブromo-N-クロロ-1,4-ベンゾキノロンモノイミンのエタノール (99.5) 溶液 (1→4000) 2.0mL を加えてよく振り混ぜ、更に 2-プロパノールを加えて正確に 25mL とし、30 分間放置する。これらの液につき、水 1mL を用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれの液の波長 650nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

ピリドキシン塩酸塩 (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> · HCl) の量 (%)

$$= \text{ピリドキシン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)} / 5 \times A_T / A_S \times \text{ピリドキシン塩酸塩に対応する試料の量 (mg)} / \text{試料秤取量 (mg)} \times 100$$

## 12. カ価

該当資料なし

## 13. 容器の材質

バラ包装：瓶；褐色ガラス瓶 キャップ；ブリキ製

PTP包装：PTP；アルミ箔・塩化ビニール

ピロー；ポリプロピレン製

共通：外箱；紙製

## 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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  
湿疹・皮膚炎群、口唇炎・口角炎・口内炎

上記の適応（効能又は効果）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. 用法及び用量

通常成人 1日 3～6錠を 1～3回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

該当資料なし

#### (5) 治療的使用

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

#### ① リボフラビン

リボフラビンリン酸エステルナトリウム

リボフラビン酪酸エステル

#### ② ピリドキシン塩酸塩

ピリドキシンリン酸エステル

ピリドキサミン二塩酸塩

ピリドキサミンリン酸エステル

ピリドキサーリン酸エステル水和物

リン酸ピリドキサーカルシウム

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ピリドキシン塩酸塩は生体内でピリドキサーリン酸エステルとなり、各種の補酵素としてたん白質、脂肪等の代謝に関与する。<sup>1)</sup> またリボフラビンは肝臓で活性型の FMN、FAD となり、フラビン酵素として、酸化還元機構に作用する。<sup>2)</sup> このように両者は、たん白質、アミノ酸、あるいは脂肪の代謝に不可欠であることから、これらの欠乏に伴う代謝異常を成因とするいくつかの疾患が発症する。トリプトファンをはじめとする各種アミノ酸の代謝異常に対して、リボフラビンおよびピリドキシンはその治療及び予防に用いられる。<sup>3)~5)</sup>

ピリドキシンが生体内で補酵素型のピリドキサーリン酸エステルに活性化される反応は、ピリドキシンリン酸オキシダーゼによって触媒されるが、この酵素はフラビン酵素であるので、ビタミン B<sub>6</sub> と B<sub>2</sub> の両者は酵素学的に不可分の関係にある。<sup>6)~9)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

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

1 時間

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### ① リボフラビン

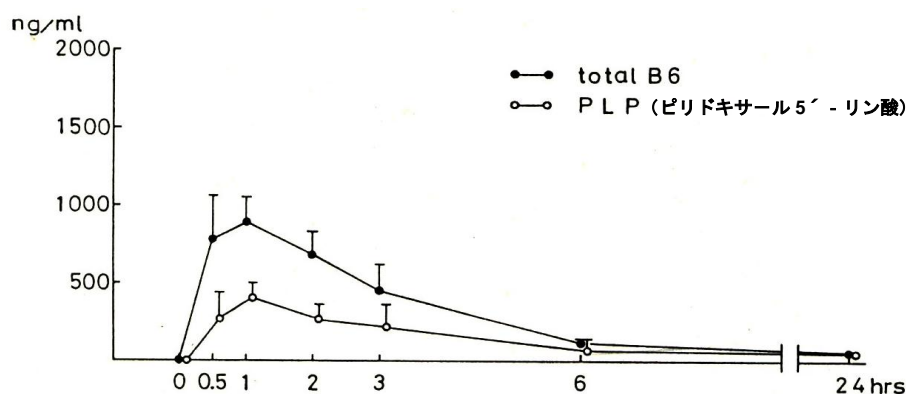
該当資料なし

##### ② ピリドキシリン塩酸塩

<参考><sup>10)</sup>

健康成人男子 10 名にピリドキシリン塩酸塩 60mg を経口投与した結果、全血総 VB<sub>6</sub> 濃度は 1 時間後に 971ng/mL の最高濃度に達し、24 時間後においても 61.8ng/mL と服用前値の約 5 倍の値を持続した。

全血中の VB<sub>6</sub> 濃度をグラフ化すると下図の通りである。



#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (2) バイオアベイラビリティ

##### ① リボフラビン

該当資料なし

##### ② ピリドキシリン塩酸塩<sup>10)</sup>

経口:  $\Delta AUC$  (24hr) 4213ng/mL



### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>11)</sup>

#### ① リボフラビン

蛋白結合率：42%

#### ② ピリドキシン塩酸塩

結合しない

## 3. 吸収

#### ① リボフラビン<sup>12)</sup>

回腸下部から吸収される。

吸収率：リボフラビンの投与量が1日10mgまでは98%、20～45mgまでは約95%

#### ② ピリドキシン塩酸塩<sup>12)</sup>

消化管から速やかにほぼ完全に吸収される。

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性<sup>11)</sup>

#### ① リボフラビン

通過する

### (2) 胎児への移行性

#### ① リボフラビン

該当資料なし

#### ② ピリドキシン塩酸塩<sup>12)</sup>

ピリドキサルは胎盤を通過する。

### (3) 乳汁中への移行性

#### ① リボフラビン<sup>11)</sup>

乳汁中へ移行する。

#### ② ピリドキシン塩酸塩<sup>12)</sup>

ピリドキサルは乳汁中へ移行する。

### (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

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### ① リボフラビン<sup>11), 12)</sup>

代謝経路：経口投与されたリボフラビンは腸管で大部分はそのまま吸収される。生体内での代謝はフラボキナーゼによって ATP からリン酸の転移を受けて FMN となり、更に FAD ピロホスホリラーゼの作用によって ATP に由来するアデノシル基を結合して FAD を生成する。これらはフラビン酵素の補酵素として細胞の酸化還元反応に参与している。

#### ② ピリドキシン塩酸塩

経口投与されたピリドキシンは消化管から速やかにほぼ完全に吸収され、一部分は腸粘膜でリン酸化されるが、大部分はそのままの形で受動的に膜透過が行われ、門脈系経路で体内に取り込まれる。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<参考>

#### ① リボフラビン

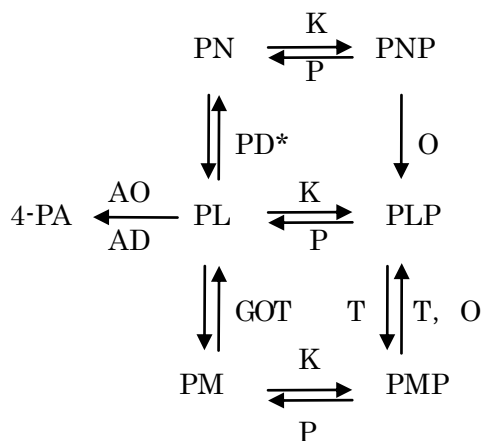
上記、代謝部位及び代謝経路①参照

#### ② ピリドキシン塩酸塩

ヒトや動物は、VB<sub>6</sub> を生体自身で新規に生合成することはできない。しかし VB<sub>6</sub> の 6 形態は生体自身が有する酵素反応により互換することが可能で、生体にとり極めて有用である。

以下に VB<sub>6</sub> 各形間に関係する酵素を図示する。

VB<sub>6</sub> 各形成合成・分解に関与する酵素



K=pyridoxal kinase(EC2.7.1.35)

O=pyridoxamine phosphate oxidase(EC1.4.3.5)

P=phosphatase(EC3.1.3.2)

AO=unspecific FAD-dependent aldehyde oxidase of the liver(EC1.2.3.1.)

AD=NAD-specific aldehyde dehydrogenase(EC1.2.1.3);

T=PLP/PMP-dependent aminotransferases

PD=pyridoxine-4' dehydrogenase(EC1.1.1.65);\*

GOT=apo-aspartate aminotransferase(EC2.6.1.1)

PN:Pyridoxine      PNP:Pyridoxine phosphate

PM:Pyridoxamine    PMP:Pyridoxamine phosphate

PL:Pyridoxal      PLP:Pyridoxal phosphate

4-PA:4-Pyridoxic acid(Pyridoxic acid)

\*(註：PD は哺乳動物には存在しない)

[Wilhelm Friedrich : Vitamins p557,1988]

### (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

#### ① リボフラビン

尿中及び糞便中に排泄される。

#### ② ピリドキシリン塩酸塩

腎より尿中に排泄される。

### (2) 排泄率

#### ① リボフラビン

<参考><sup>13)</sup>

健康成人 8 例に 10mg を皮下注にて投与した 3 時間後の排泄率は、平均 58.46%であった。

#### ② ピリドキシリン塩酸塩

<参考><sup>10)</sup>

健常成人男子 10 名にピリドキシリン塩酸塩 60mg を経口投与し 3 時間尿、24 時間尿を採取し排泄 B<sub>6</sub>各型を測定したところ、3 時間までに 17.0±8mg、24 時間までに総量 39.0±10.4mg、平均して 78.9% が尿中に排泄された。なおその成分比 (%) は 4-ピリドキシリン酸 90%、ピリドキシリン 8%、ピリドキサール 2%であった。

### (3) 排泄速度

上記参照

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析<sup>11)</sup>

#### ① リボフラビン

緩徐に排出する

#### ② ピリドキシリン塩酸塩

除去される

### (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

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

薬剤名等	臨床症状	機序・危険因子
レボドパ	作用を減弱することがある。 (ビタミン B <sub>6</sub> による)	ビタミン B <sub>6</sub> はレボドパ脱炭酸酵素の補酵素であるため併用により末梢での脱炭酸化を促し作用部位への到達量を減少させると考えられる。

<参考><sup>11)</sup>

食物・嗜好品による影響

リボフラビン

アルコールは腸管からの吸収を妨げる。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

#### 2) その他の副作用

大量・長期投与：観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止すること。

	頻度不明
末梢神経障害	海外で、大量・長期投与により手足のしびれ、知覚異常等の末梢神経障害があらわれるとの報告がある。(ビタミンB <sub>6</sub> による)

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与に対する安全性は確立していない。

## 11. 小児等への投与

小児等への投与に対する安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある。(ビタミン B<sub>2</sub>による。)

<参考><sup>11)</sup>

リボフラビン

尿ポルフィリン体：偽陽性を示すことがある

尿蛋白（試験紙）：偽陰性を示すことがある

## 13. 過量投与

該当なし

<参考>

〔Ⅷ. 8. (1) 2) その他の副作用〕の項 参照

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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。)

<参考><sup>11)</sup>

薬剤中のリボフラビンにより尿が黄色くなることがある。

## 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. 一般薬理

<参考>ピリドキシリン塩酸塩

### (1) 循環器系 ウサギの心臓 Langendorff-gunn 氏法<sup>14)</sup>

VB<sub>6</sub>0.5mg で振幅減少、搏動数軽度減少を示し、投与量の増加と共にこの傾向は強く、回復時間の延長をみた。冠血管には拡張的に作用した。20mg では、全例心運動の弛緩性停止を認めた。

### (2) 平滑筋臓器 ウサギの回腸 Magnus 法<sup>14)</sup>

VB<sub>6</sub>の 10<sup>-5</sup>g/mL では著変なく、10<sup>-4</sup>g/mL では軽度振子運動亢進、緊張低下を示し、10<sup>-3</sup>g/mL ではこの傾向はより強く認められた。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験<sup>15)</sup>

強力ビフロキシリン錠の粉末 10g/kg を雌雄マウスの胃内に投与したところ、投与直後にうずくまりが見られたが、1時間以内に投与前の状態に復し、死亡例は認められなかった。

<参考>

リボフラビン<sup>11)</sup>

LD<sub>50</sub>

投与経路	ラット mg/kg
経口	>10,000
皮下注	>5,000
腹腔内	560

ピリドキシリン塩酸塩<sup>16)</sup>

LD<sub>50</sub>

投与経路	マウス mg/kg	ラット mg/kg
経口	5500	4000
皮下注	2450	3000
静注	660	530

### (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. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 5年

### 2. 貯法・保存条件

遮光した気密容器 室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

100錠、500錠、1,000錠 : PTP

100錠 : 褐色ガラス瓶入り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 : なし

### 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日 : 2009年6月29日

承認番号 : 22100AMX01453000

<参考>

強力ビフロキシシン錠として

承認年月日 : 1963年5月21日

承認番号 : (38A) 第1691号

### 9. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

<参考>

強力ビフロキシシン錠として

1966年4月1日



## 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1985年9月3日〔再評価結果に基づく変更〕

効能・効果：

「急慢性湿疹、蕁麻疹、乾癬、尋常性座瘡、汗疹、膿痂疹、脂漏性湿疹、凍瘡、酒渣、口唇炎、角膜炎、慢性貧血、悪阻」

とあるを

「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  
湿疹・皮膚炎群、口唇炎・口角炎・口内炎

上記の適応（効能又は効果）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。」

に改める。

用法・用量：

「通常1回1～2錠 1日3回服用」

とあるを

「通常成人1日3～6錠を1～3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する」

に改める。

## 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

医薬品再評価：1979年薬事法改正以前に再評価に指定された成分に対する再評価結果その24  
1985年7月30日

品質再評価：2001年7月16日厚生労働省告示第243号（第13次指定）  
2005年5月31日厚生労働省発0531001号68  
結果公表（適合）

## 12. 再審査期間

該当しない

## 13. 長期投与の可否

該当しない

## 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

3179100F1031

<参考>

強力ビフロキシシン錠として

3179100F1023

## 15. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 日本ビタミン学会編 : ビタミン B<sub>6</sub>  
ビタミン学〔Ⅱ〕 131-225, 1980
- 2) 日本ビタミン学会編 : リボフラビン (ビタミン B<sub>2</sub>)  
ビタミン学〔Ⅱ〕 69-129, 1980
- 3) 安田利顕 : B群ビタミン欠乏による皮膚変化  
ビタミン 10, 1-7, 1956
- 4) 竹内 勝 : 皮膚領域におけるビタミン代謝  
ビタミン 30(2)95-99, 1964
- 5) 有井義公 : ビタミン B<sub>2</sub>欠乏シロネズミのトリプトファン代謝に関する研究  
とくにビタミン B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>併用負荷の影響について  
ビタミン 20, 49-60, 1960
- 6) Nakahara, Isao et al. : Enzymatic Studies on Pyridoxine Metabolism  
The Journal of Biochemistry 49(4)343-347, 1961
- 7) Ambale V. Lakshmi et al. : Tissue pyridoxal phosphate concentration and  
pyridoxaminephosphate oxidase activity in riboflavin deficiency  
in rats and man  
Br.J.Nutr. 32, 249-255, 1974
- 8) 坂本幸哉 : ピリドキサーールリン酸の微量定量法と生合成  
ビタミン 24, 223-237, 1961
- 9) 和田 博 他 : ビタミン B<sub>6</sub>の生体内代謝  
ビタミン 49(12)483-489, 1975
- 10) 安田和人 他 : ビタミン B<sub>6</sub>経口薬服用による健康成人の血中ビタミン B<sub>6</sub>濃度  
および尿中代謝物質排泄量の変動  
ビタミン 66(8)469-475, 1992
- 11) JPDI 日本薬局方医薬品情報 2006
- 12) 第15改正日本薬局方解説書
- 13) 藤原美砦 : 人体のビタミン B<sub>2</sub>代謝に関する知見補遺 (I)  
健康人におけるビタミン B<sub>2</sub>負荷試験  
ビタミン 6, 787-789, 1953
- 14) 榎本幸彦 他 : 2,3Vitamin の薬理作用 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, C のウサギの呼吸、循環器系並びに  
滑平筋臓器に及ぼす影響について  
昭和医会誌 18(7)19-22, 1959
- 15) 西村正雄 他 : B<sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン) + B<sub>2</sub> (リボフラビン) 配合製剤の急性毒  
性試験  
ゾンネボード製薬社内資料
- 16) Kraft H. G. et al. : Zur Pharmakologie des Vitamin B<sub>6</sub> und seiner Derivate  
(ビタミン B<sub>6</sub>およびその誘導体に関する薬理)  
Arzneim.Forsch. 11, 922-929, 1961

## 2. その他の参考文献

- 1) Kotake, Yahito : Xanthurenic Acid, an Abnormal Metabolite of Tryptophan and the Diabetic Symptoms caused in Albino Rats by its Production  
J. Vitaminology 1(2)73-87, 1955
- 2) Mueller, J. F. et al. : Pyridoxine Deficiency in Human Beings Induced with Desoxypyridoxine  
J. Clin. Invest. 29, 193-201, 1950
- 3) 梅村泰一 他 : 実験的ビタミン B<sub>6</sub> 欠乏症の神経組織、とくに末梢神経の変化について  
ビタミン 31(1)44-49, 1965
- 4) Witten, P. W. et al. : Polyethenoid Fatty Acid Metabolism. VI. Effect of Pyridoxine on Essential Fatty Acid Conversions  
Arch. Biochem. Biophys. 41, 266-273, 1952
- 5) 織坂豊順 : 放射線障害に対する VB<sub>6</sub> の防禦効果について  
日本医学放射線学会雑誌 26(11)1439-1447, 1967
- 6) Ross, R. R. : Use of Pyridoxine Hydrochloride to Prevent Isoniazid Toxicity  
J. Am. Med. Assn. 168(3)273-275, 1958
- 7) Abe, Miyako et al. : A Correlation between Changes in  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Metabolism and Seizures Induced by Antivitamin B<sub>6</sub>  
J. Biochem. 80(5)1165-1171, 1976
- 8) 堂野前 維摩郷 他 : サイクロセリン  
内科 1(3)428-436, 1958
- 9) Kuchinskas, E. J. et al. : An Anti-Vitamin B<sub>6</sub> Action of L-Penicillamine  
Arch. Biochem. Biophys. 68, 69-75, 1957
- 10) 大田原俊輔 : 年齢依存性てんかん性脳症に関する研究  
脳と発達 9(1)2-21, 1977
- 11) 松田 誠 : 痙攣の神経生化学的研究 -とくにビタミン B<sub>6</sub> 欠乏にともなう痙攣について-  
慈恵会医学雑誌 94, 17-34, 1979
- 12) 福山幸夫 他 : 最近話題の Vitamin B<sub>6</sub> 治療分野について -点頭てんかん(West 症候群)、代謝異常症(先天性代謝異常)などを中心として-  
小児内科 12(9)2062-2072, 1980
- 13) 多田啓也 : ビタミン B<sub>6</sub> と中枢神経疾患 -特に B<sub>6</sub> 依存症について-  
脳と発達 14(2) 89-98, 1982
- 14) Dakshinamurti, Krishnamurti : Neurobiology of Pyridoxine  
Advances in Nutritional Research 4, 143-179, 1982
- 15) 松田 誠 : ビタミン B<sub>6</sub> 欠乏による痙攣発作の発現機序に関する研究  
ビタミン 57(1)1-15, 1983
- 16) Heller, S. et al. : Vitamin B<sub>6</sub> status in Pregnancy  
Am. J. Clin. Nutr. 26, 1339-1348, 1973
- 17) Bourne, M. S. et al. : Familial Pyridoxine - Responsive Anaemia  
Brit. J. Haemat. II, 1-10, 1965

- 18) Coursin, D. B. : Vitamin B<sub>6</sub> Dependency  
Vitam. and Horm. 22, 758-769, 1964
- 19) Mudd, S. H. et al. : Homocystinuria due to Cystathionine Synthase Deficiency:  
the Effect of Pyridoxine  
J. Clin. Invest. 49, 1762-1773, 1970
- 20) ビタミン B 研究委員会 : ビタミン B<sub>6</sub> 欠乏臨床の見方  
ビタミン 47(3,4)183-184, 1973

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本品は外国では発売していない。

## XIII. 備考

### 1. その他の関連資料

特になし

