

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

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

ビスラーゼ[®]注射液 10mg

ビスラーゼ[®]注射液 20mg

Bisulase[®] inj.

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	ビスラーゼ [®] 注射液10mg：1管1mL中リボフラビンとして10mg含有 ビスラーゼ [®] 注射液20mg：1管2mL中リボフラビンとして20mg含有
一 般 名	和名：リボフラビンリン酸エステルナトリウム（JAN） 洋名：Riboflavin Sodium Phosphate（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：1985年7月19日 薬価基準収載年月日：1971年10月20日 発 売 年 月 日：1975年2月10日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：トーアエイヨー株式会社 販 売：アステラス製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL:0120-387-999 048-648-1070 医療関係者向けホームページ http://med.toaeiyo.co.jp/

本 IF は 2016 年 4 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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…………… 2
7. CAS登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法…………… 3
4. 有効成分の定量法…………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
3. 注射剤の調製法…………… 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
6. 溶解後の安定性…………… 5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8

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……………10
2. 薬理作用……………10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………11
2. 薬物速度論的パラメータ……………11
3. 吸収……………11
4. 分布……………12
5. 代謝……………12
6. 排泄……………13
7. トランスポーターに関する情報……………13
8. 透析等による除去率……………13

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……………14
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………14
5. 慎重投与内容とその理由……………14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………14
7. 相互作用……………14
8. 副作用……………14
9. 高齢者への投与……………15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………15
11. 小児等への投与……………15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………15
13. 過量投与……………15
14. 適用上の注意……………15
15. その他の注意……………16
16. その他……………16

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………17
2. 毒性試験……………17

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………18
2. 有効期間又は使用期限……………18
3. 貯法・保存条件……………18
4. 薬剤取扱い上の注意点……………18
5. 承認条件等……………18
6. 包装……………18
7. 容器の材質……………18
8. 同一成分・同効薬……………18
9. 国際誕生年月日……………18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………18
11. 薬価基準収載年月日……………19
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……………19
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………19
14. 再審査期間……………19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………19
16. 各種コード……………19
17. 保険給付上の注意……………19

X I. 文献

1. 引用文献……………20
2. その他の参考文献……………20

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………21
2. 海外における臨床支援情報……………21

X III. 備考

- その他の関連資料……………22

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

開発国：日本

開発社名：トーアエイヨー株式会社

開発経緯：

1932年に Warburg と Christian は酵母から黄色酵素を分離し、その補欠分子族としてリン酸リボフラビン（フラビンモノヌクレオチド、FMN）が結合していることを明らかにした。

トーアエイヨー株式会社は FMN を有効成分とする水性注射剤として、1975年2月にビスラーゼ注射液 10mg、20mg を発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

FMN はフラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）と共に生物界に広く分布し、呼吸等の生体酸化における電子伝達に重要な役割を担っている。

本剤は経口摂取できない症例にも投与可能なビタミン B₂ の注射剤である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビスラーゼ®注射液 10mg

ビスラーゼ®注射液 20mg

(2) 洋名

Bisulase® inj.

(3) 名称の由来

「Bios (生命)」と「Amylase (消化酵素)」に由来している。

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)

(リン酸リボフラビンナトリウム : JAN 旧名称)

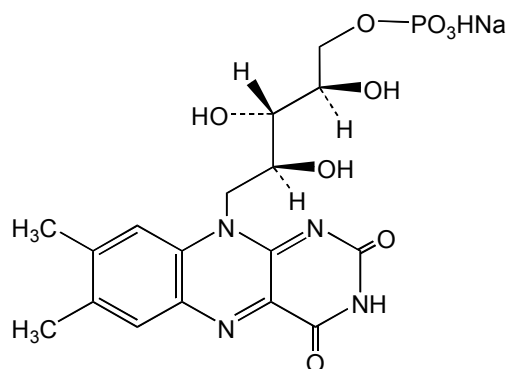
(2) 洋名 (命名法)

Riboflavin Sodium Phosphate (JAN)

(3) ステム

不明

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : ビタミン B₂ リン酸エステル、リン酸リボフラビン

略号 : FMN

7. CAS 登録番号

130-40-5 (Riboflavin Monophosphate Monosodium)

146-17-8 (Riboflavin Monophosphate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は黄色～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

本品は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

本品は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

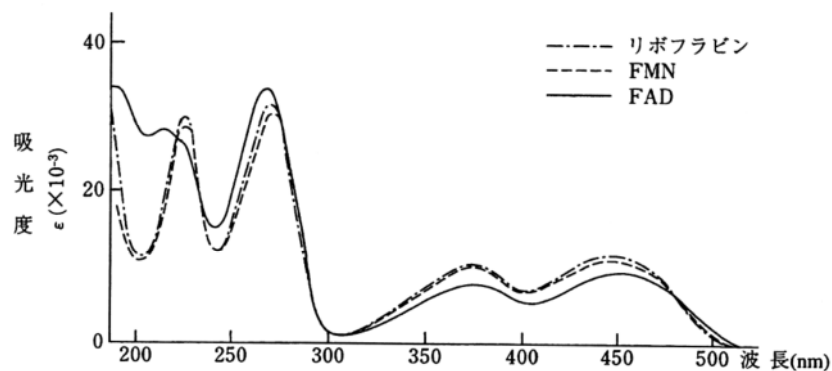
該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.0～6.5（1→100）

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）

吸光度：



図Ⅲ-1. リボフラビン、FMN、FADの吸光度¹⁾

FMN：フラビンモノヌクレオチド

FAD：フラビンアデニンジヌクレオチド

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は光によって分解する。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「リボフラビンリン酸エステルナトリウム」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「リボフラビンリン酸エステルナトリウム」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

区別：注射液

規格及び性状：

	成分・含量	性状
ビスラーゼ注射液 10mg (1管 1mL 中)	日本薬局方・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 又は 20mg	黄色～だいたい 黄色澄明な水性 注射液
ビスラーゼ注射液 20mg (1管 2mL 中)		

(容器：無色透明アンプル)

(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：5.2～6.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な 気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の 含量

(2) 添加物

販売名		ビスラーゼ 注射液 10mg (1管 1mL 中)	ビスラーゼ 注射液 20mg (1管 2mL 中)
成分 ・ 含量	日本薬局方・リボフラビン リン酸エステルナトリウム (リボフラビンとして)	10mg	20mg
添 加 物	ブドウ糖	20mg	40mg
	グリセリン	10mg	20mg
	クエン酸ナトリウム水和物	適量	適量
	クエン酸水和物	適量	適量
	ベンジルアルコール	7mg	14mg

(3) 電解質の濃度

	ビスラーゼ注射液 10mg (1管 1mL 中)	ビスラーゼ注射液 20mg (1管 2mL 中)
Na ⁺	0.034mEq	0.069mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

1) 長期保存試験

本剤を最終包装形態で室温に 36 ヶ月間保存した場合、開始時と比較して変化が認められなかった。(試験項目：外観、pH、含量)

表IV-1. 室温 36 ヶ月間保存における有効成分含量 (表示量に対する%)

	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
ビスラーゼ注射液 10mg	104.3	104.4	104.5	103.8
ビスラーゼ注射液 20mg	103.4	103.5	103.0	103.0

(3 ロット各 3 回測定 of 平均値)

2) 光に対する安定性

本剤 10mg を Rondre-shon に入れて遮光紙使用及び非使用の状態、蛍光灯下 1.0m (約 530lx) 又は 2.6m (約 120lx) の距離に 28 日間保存した。その結果、遮光紙を使用した場合、外観変化は認められなかったが、遮光紙を使用しなかった場合、7 日目よりわずかに黄色の色調が濃くなり、14 日目以降は褐色に変化した。pH に関しては変化が認められなかった。また、リボフラビン残存率は光源からの距離が 1.0m 及び 2.6m において、遮光紙使用の場合はそれぞれ 95.6% 及び 97.3%、非使用の場合はそれぞれ 92.0% 及び 94.5% であった。(試験項目：外観、pH、含量)

表IV-2. 本剤 10mg の蛍光灯下におけるリボフラビン残存率 (%)

光源からの距離	遮光紙	開始時	1 日	3 日	7 日	14 日	28 日
1.0m	使用	100	99.5	98.4	97.0	96.2	95.6
	非使用	100	99.4	97.6	95.4	94.1	92.0
2.6m	使用	100	99.8	99.4	98.8	98.3	97.3
	非使用	100	99.7	99.2	98.4	97.2	94.5

6. 溶解後の安定性

該当しない

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）

1) pH 変動試験

	規格 pH 域	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) 0.1mol/L NaOH (B) 滴加量 (mL)	最終 pH 又は 変化点 pH	pH 移動 指数	変化 所見
ビスラーゼ 注射液 10mg	5.2~ 6.2	5.6	(A) 10.0	1.19	4.41	変化 なし
			(B) 10.0	12.88	7.28	
ビスラーゼ 注射液 20mg	(A) 10.0		1.22	4.38		
	(B) 10.0		12.83	7.23		

試験法：pH 依存性の注射剤配合変化試験法²⁾により実施。

2) 輸液中での安定性

本剤 10mg を輸液（ソリタ-T3 号輸液 500mL）とともに各種注射剤と混合し、室内散光約 2,000lx に放置した場合、3 時間後のリボフラビン残存率は以下のとおりであった。³⁾

表IV-3. 本剤 10mg の輸液中におけるリボフラビン残存率 (%)

配合薬剤名		残存率 (%)
対照（ソリタ-T3 号輸液 500mL）		80.1
対照（ソリタ-T3 号輸液 500mL）・遮光		99.4
ビタミン B ₁ 剤	アリナミン F50 注	71.8
混合ビタミン剤	ビタメジン静注用	86.9
糖類剤	50%ブドウ糖注射液 20mL	78.9
止血剤	アドナ注（静注用）100mg	98.7
解毒剤	タチオン注射用 200mg	82.8

IV. 製剤に関する項目

3) 各種輸液中での安定性

本剤 10mg を各種輸液中に混合し、室内散光約 2,000lx に放置した場合、3 時間後のリボフラビン残存率は以下のとおりであった。³⁾

表IV-4. 本剤 10mg の各種輸液中におけるリボフラビン残存率 (%)

配合薬剤名		残存率 (%)
乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類剤	ソリタ-T3 号輸液	86.2
	フィジオゾール 3 号輸液	65.8
リンゲル製剤	ラクテック注	90.1
	ラクテック G 輸液	84.9
ブドウ糖製剤	5%ブドウ糖注射液	88.8
	10%ブドウ糖注射液	89.5
	50%ブドウ糖注射液	74.2
マルトース製剤	マルトース輸液 10%	87.7
精製水類	注射用水	87.3
その他の配合剤	ハイカリック液-1 号	66.1
	ハイカリック液-2 号	68.3
混合アミノ酸製剤	プロテアミン 12 注射液	99.7

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

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」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

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」の定量法による。

11. 力価

本剤の力価（含量）はリボフラビンとしての重量を表す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

ルミフラビン、遊離リン酸

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

長期保存中、液の色が黒味を帯びることがあるが、これは成分中のビタミン B₂ がわずかに還元型となるためである。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. ビタミン B₂ 欠乏症の予防及び治療
2. 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)
3. 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
 - 尋常性痤瘡、酒さ
 - 日光皮膚炎
 - 結膜炎
 - びまん性表層角膜炎

(上記 3. 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

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

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

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）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物
又は化合物群

フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD)、リボフラビン (FR)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：全身

作用機序：リン酸リボフラビン (FMN) は、大部分が FAD (Flavin adenine dinucleotide) に生合成され、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、たん白質等の生体内代謝に広く関与している。^{4, 5)}

(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 ＜参考＞ 全血中の総ビタミン B ₂ 濃度の基準値：52～110ng/mL ⁶⁾
(2) 最高血中濃度到達時間	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 B ₂ 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）。 ⁷⁾
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	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 B ₂ 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）。 ⁷⁾
(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	81% ⁸⁾
3. 吸収	注射部位（皮下、筋肉内又は静脈内）→体循環

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

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。⁹⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

健康授乳婦に FMN を皮下及び静脈内投与すると、その一部は乳汁へ移行し、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への移行量に比較すればわずかである。¹⁰⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

イヌに投与した実験において微量移行している。¹¹⁾

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

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。¹²⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

<参考>

マウスに FMN を注射した試験より、FMN は肝細胞に取り込まれた後、急速にリボフラビンにまで加水分解され、FMN、FAD へ再合成される。¹³⁾

(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

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

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。¹⁴⁾

(2) 排泄率

健康成人に対しFMN（リボフラビンとして1、2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、44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。¹⁵⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

シロネズミにFMNとして200 μ g/mLを腹腔内注射した場合、尿中に排泄されるビタミンB₂は、リボフラビンが90%以上、FMNがわずかであり、FADは全く排泄されなかった。また、約4時間でFMN注射量の約70%に相当するビタミンB₂が排泄された。¹⁴⁾

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

<参考>

慢性腎不全患者における血漿中ビタミンB₂濃度は、対照群に比べて高い傾向にあるとの報告がある。¹⁶⁾

		血漿中ビタミンB ₂ 濃度
健常人（対照群）		3.28 \pm 1.19 μ g/dL (n=8)
慢性腎不全患者	中等度腎障害	3.82 \pm 0.98 μ g/dL (n=9)
	尿毒症	5.12 \pm 2.92 μ g/dL* (n=14)
	血液透析	4.48 \pm 1.70 μ g/dL* (n=17)

*対象群に対する有意差 (p<0.05)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	該当しない
3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	該当しない
6. 重要な基本的注意とその 理由及び処置方法	該当しない
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	該当しない
(2) 併用注意とその理由	該当しない
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	該当資料なし
(2) 重大な副作用と初期症状	該当資料なし
(3) その他の副作用	該当資料なし
(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
(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

→「V-1. 効能又は効果」「VII-4-(3)乳汁への移行性」の項参照

11. 小児等への投与

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。

[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。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]

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。

(解説)

臨床検査値に影響を与えることが報告されている検査項目¹⁷⁾

- ・ 尿蛋白（試験紙）：偽陰性を示すことがある。
- ・ 尿ポルフィリン体：偽陽性を示すことがある。
- ・ ウロビリニン体、ポルフィリン体蛍光測定法：ビタミン B₂ 剤の混入は、有機溶剤で分離抽出不能で測定不能となる。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 筋肉内注射時：

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

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、例えば左右交互に注射するなど、注射部位をかえて行うこと。

なお、乳児・幼児・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、部位をかえて注射すること。

(2) アンプルカット時：

本剤はアンプルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカットアンプルを使用しているため、ヤスリを用いずアンプル頭部のマークの反対方向に折り取ること。

なお、アンプルカット時にはカット部分をエタノール綿等で清拭し、カットすることが望ましい。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- | | |
|------------|-------|
| 15. その他の注意 | 該当しない |
| 16. その他 | 該当しない |

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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	製剤：ビスラーゼ注射液 10mg、20mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：リボフラビンリン酸エステルナトリウム 該当しない								
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱及びアンプルに表示（製造後 3 年；安定性試験結果に基づく） （使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）								
3. 貯法・保存条件	遮光、室温保存								
4. 薬剤取扱い上の注意点	長期保存中、液の色が黒味を帯びることがあるが、これは成分中のビタミン B ₂ がわずかに還元型となるためである。 →「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照								
(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	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">ビスラーゼ注射液 10mg（1mL）</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">50 管</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">100 管</td> </tr> <tr> <td>ビスラーゼ注射液 20mg（2mL）</td> <td style="text-align: center;">50 管</td> <td style="text-align: center;">100 管</td> </tr> </table>	ビスラーゼ注射液 10mg（1mL）	50 管	100 管	ビスラーゼ注射液 20mg（2mL）	50 管	100 管		
ビスラーゼ注射液 10mg（1mL）	50 管	100 管							
ビスラーゼ注射液 20mg（2mL）	50 管	100 管							
7. 容器の材質	無色透明のガラスアンプル								
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ホスフラン注（扶桑）、他 同 効 薬：フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、リボフラビン、 リボフラビン酪酸エステル								
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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 40%;">製造販売承認年月日</th> <th style="width: 30%;">承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ビスラーゼ注射液 10mg</td> <td rowspan="2">1985 年 7 月 19 日*</td> <td>16000AMZ01340</td> </tr> <tr> <td>ビスラーゼ注射液 20mg</td> <td>16000AMZ01341</td> </tr> </tbody> </table>		製造販売承認年月日	承認番号	ビスラーゼ注射液 10mg	1985 年 7 月 19 日*	16000AMZ01340	ビスラーゼ注射液 20mg	16000AMZ01341
	製造販売承認年月日	承認番号							
ビスラーゼ注射液 10mg	1985 年 7 月 19 日*	16000AMZ01340							
ビスラーゼ注射液 20mg		16000AMZ01341							

* 日本薬局方収載医薬品の承認制度の改定により、新たに製造販売承認された。

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日 1971年10月20日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 該当しない
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 再評価結果通知年月日：1976年4月28日（第8次）
14. 再審査期間 該当しない
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。
16. 各種コード
- | 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------------|-----------|-------------------|-----------|
| ビスラーゼ注射液 10mg | 106951804 | 3131401A3016 | 643130318 |
| ビスラーゼ注射液 20mg | 106952502 | 3131401A4012 | 643130325 |
17. 保険給付上の注意 該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会：第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, p. C-4057-C-4063
- 2) 幸保文治：JNHPA, **10**(2~3), p. 62-66 (1974)
- 3) 山路昭, 他：病院薬学, **7**(5), p. 279-284 (1981)
- 4) 堀田一雄：ビタミン学, 金原出版, 1956, p. 434-441
- 5) 宮地一馬：新ビタミン学, 日本ビタミン学会, 1969, p. 213-218
- 6) 安田和人, 他：日本臨牀, **62**(増刊 12), p. 148-150 (2004)
- 7) 大久保武男：ビタミン, **15**, p. 503-506 (1958)
- 8) Jusko, W. J. et al. : J. Pharm. Sci. , **58**(1), p. 58-62 (1969)
- 9) 永津俊治, 他：神経研究の進歩, **6**(3), p. 701-703 (1962)
- 10) 森島忠：ビタミン, **9**, p. 246-252 (1955)
- 11) 久保木高：岩手医誌, **11**, p. 269-282 (1959)
- 12) 八木國夫：生化学, **23**(2~3), p. 151-154 (1951)
- 13) 奥田潤：新ビタミン学, 日本ビタミン学会, 1969, p. 210-213
- 14) 八木國夫, 他：ビタミン, **22**(3), p. 294-297 (1961)
- 15) 飯沼さち子：ビタミン, **5**, p. 106-114 (1952)
- 16) 鎌田貢寿, 他：日腎誌, **23**(2), p. 145-151 (1981)
- 17) 林康之, 他：日本臨牀, **40**(秋季臨時増刊), p. 28-35 (1982)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2016年4月現在)

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



製造販売

トアエイヨー株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地



astellas

販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

トアエイヨー株式会社 本社 / 〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-10-6