

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 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成

フルスルチアミン錠

5mgアリナミン[®]F糖衣錠

5mg.ALINAMIN-[®]F SUGAR-COATED TABLETS

フルスルチアミン塩酸塩錠

25mgアリナミン[®]F糖衣錠

50mgアリナミン[®]F糖衣錠

25mg. & 50mg.ALINAMIN-[®]F SUGAR-COATED TABLETS

剤形	糖衣錠
製剤の規制区分	－
規格・含量	5mg 錠：1 錠中フルスルチアミン 5mg 含有 25mg 錠、50mg 錠：1 錠中フルスルチアミン塩酸塩 27.29mg、54.58mg (フルスルチアミンとして 25mg、50mg) 含有
一般名	5mg錠25mg錠、50mg錠 和名：フルスルチアミン (JAN) フルスルチアミン塩酸塩 (JAN) 洋名：Fursultiamine (JAN) Fursultiamine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	5mg錠25mg錠50mg錠 製造販売承認年月日：1961年4月4日1967年2月2日1967年2月10日 薬価基準収載年月日：1963年1月1日1972年2月1日1972年2月1日 販売開始年月日：1961年5月26日1972年5月10日1972年5月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00 ～ 17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2023年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名（命名法）	3
(2) 洋名（命名法）	3
(3) ステム（stem）	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
(1) 剤形の区別	7
(2) 製剤の外観及び性状	7
(3) 識別コード	7
(4) 製剤の物性	7
(5) その他	7
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8
(2) 電解質等の濃度	8
(3) 熱量	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8

5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
(2) 包装	10
(3) 予備容量	10
(4) 容器の材質	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	13
(3) 用量反応探索試験	13
(4) 検証的試験	13
(5) 患者・病態別試験	13
(6) 治療的使用	13
(7) その他	13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
(1) 作用部位・作用機序	14
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	19
(1) 治療上有効な血中濃度	19
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(3) 中毒域	20
(4) 食事・併用薬の影響	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 解析方法	20
(2) 吸収速度定数	20
(3) 消失速度定数	21
(4) クリアランス	21
(5) 分布容積	21
(6) その他	21

3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
(1) 解析方法	21
(2) パラメータ変動要因	21
4. 吸収	21
5. 分布	22
(1) 血液－脳関門通過性	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	24
(6) 血漿蛋白結合率	24
6. 代謝	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	25
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28

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	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
(1) 合併症・既往歴等のある患者	29
(2) 腎機能障害患者	29
(3) 肝機能障害患者	29
(4) 生殖能を有する者	29
(5) 妊婦	29
(6) 授乳婦	29
(7) 小児等	30
(8) 高齢者	30
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副作用	30
(1) 重大な副作用と初期症状	30
(2) その他の副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	31
(1) 臨床使用に基づく情報	31
(2) 非臨床試験に基づく情報	31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	32
(1) 薬効薬理試験	32
(2) 安全性薬理試験	32
(3) その他の薬理試験	32
2. 毒性試験	32
(1) 単回投与毒性試験	32
(2) 反復投与毒性試験	32
(3) 遺伝毒性試験	32
(4) がん原性試験	33
(5) 生殖発生毒性試験	33
(6) 局所刺激性試験	33
(7) その他の特殊毒性	33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	34
2. 有効期間	34
3. 包装状態での貯法	34
4. 取扱い上の注意	34
5. 患者向け資材	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	34
9. 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	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
11. 再審査期間	35
12. 投薬期間制限に関する情報	35
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35

XI. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	39
(1) 粉碎	39
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	39
2. その他の関連資料	39

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

20 世紀初め Eijkmann は、白米によるニワトリの飼育試験で脚気様症状を呈するのは、1 種の栄養素の欠乏症であることを発見した。鈴木梅太郎（1910）はニワトリの脚気に有効な成分を米ぬか及び米胚芽より抽出し、これをオリザニンと命名した。Funk（1911）も米ぬかから同様な有効成分を抽出し、ヒトの脚気にも有効なことを発見し、これをビタミンと命名した。Drummond（1920）は他の微量栄養素と区別して、本成分をビタミン B とし、Goldberger（1926）は随伴するもう一つの水溶性耐熱性ビタミン（リボフラビン）と区別してビタミン B₁ と命名した。そして Jansen ら（1926）は初めて結晶状に得ることに成功し、その後構造が決定され、合成された。武田薬品工業株式会社でも 1936 年に抽出法によりバルクの生産を開始し、1938 年に合成法による生産を開始した。ビタミン B₁ は B₁ を分解するアノイリナーゼ（ワラビ、ある種の貝類などのほか、ヒトの腸内にもアノイリナーゼ産生菌が存在）により失活する。京都大学の藤原、武田薬品工業株式会社の松川らにより、チアゾール環の開いたチオール型 B₁ とニンニク成分中の allicin の結合した allithiamine（TAD）がアノイリナーゼにより影響を受けにくいことが発見されて以来、種々の誘導体が合成された。TAD の allyl 基を propyl 基にした thiamine propyl disulfide（TPD）は更に効果のあることが確認され、アリナミン糖衣錠として 1954 年に発売した。TPD は TAD より臭いは少ないが、投与量を増加した場合には呼気にかんがりの臭いが認められることから、更に臭いの少ない thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide を合成し、アリナミン F 糖衣錠として 1961 年発売した。

その後、再評価を受け（1974 年 7 月 29 日通知）、有用性が認められたが、再度の再評価を受け（1997 年 6 月 5 日通知）、一部の効能・効果を変更して有用性が確認された。

2016 年 10 月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 消化管から速やかに吸収され、投与量に比例して高い血中チアミン濃度を示す。
- (2) 組織に対する親和性が強く、血球等に移行性が高い。
- (3) 体内で速やかにチアミンに還元された後、エステル化されてチアミン二リン酸（コカルボキシラーゼ）に変換される。

（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照）

- (4) ビタミン B₁ 欠乏症の予防及び治療、消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦、はげしい肉体労働時等でビタミン 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、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、術後腸管麻痺に有用性が認められている。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2025 年 4 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

5mg アリナミン[®]F 糖衣錠
25mg アリナミン[®]F 糖衣錠
50mg アリナミン[®]F 糖衣錠

(2) 洋名

5mg. ALINAMIN[®]- F SUGAR-COATED TABLETS
25mg. ALINAMIN[®]- F SUGAR-COATED TABLETS
50mg. ALINAMIN[®]- F SUGAR-COATED TABLETS

(3) 名称の由来

アノイリナーゼ抵抗性チアミン誘導体

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

5mg アリナミン F 糖衣錠 ：フルスルチアミン（JAN）
25mg・50mg アリナミン F 糖衣錠：フルスルチアミン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

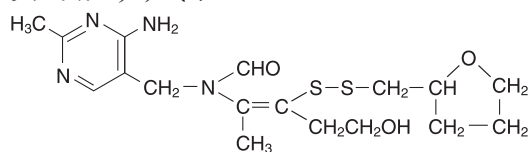
5mg アリナミン F 糖衣錠 ：Fursultiamine（JAN）
25mg・50mg アリナミン F 糖衣錠：Fursultiamine Hydrochloride（JAN）

(3) ステム（stem）

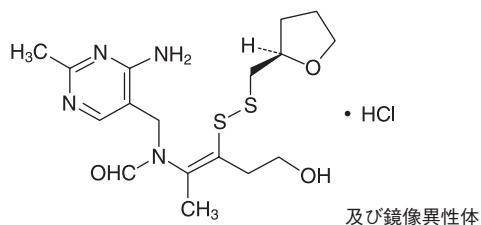
不明

3. 構造式又は示性式

フルスルチアミン



フルスルチアミン塩酸塩



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
フルスルチアミン	: $C_{17}H_{26}N_4O_3S_2$	398.54
フルスルチアミン塩酸塩	: $C_{17}H_{26}N_4O_3S_2 \cdot HCl$	435.00

5. 化学名（命名法）又は本質

フルスルチアミン

N-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-*N*-[4-hydroxy-1-methyl-2-[(tetrahydrofurfuryl)dithio]-1-butenyl]formamide (IUPAC)

フルスルチアミン塩酸塩

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：フルスルチアミン TTFD (Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide)
 フルスルチアミン塩酸塩 TTFD · HCl

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フルスルチアミン

白色～帯黄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り、味は苦い。

(日本薬局方外医薬品規格 2002, 496 じほう)

フルスルチアミン塩酸塩

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り、味は苦い。結晶多形が認められる。

(日本薬局方)

(2) 溶解性

フルスルチアミン

メタノール、エタノール又はクロロホルムに溶けやすく、水に溶けにくい。希塩酸に溶ける。

(日本薬局方外医薬品規格 2002, 496 じほう)

フルスルチアミン塩酸塩

水、メタノール又はエタノール (95) に溶けやすい。

(日本薬局方)

(3) 吸湿性

フルスルチアミン

60℃・75% RH で3日間保存したとき、水分は約0.1%で吸湿性は認められなかった。

フルスルチアミン塩酸塩

60℃・75% RH で7日間保存したとき、水分はイニシャル品と同様約4%で吸湿性は認められなかった。

(武田薬品・研究所)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

フルスルチアミン

融点：約 130℃ (分解)

(日本薬局方外医薬品規格 2002, 496 じほう)

フルスルチアミン塩酸塩

融点：160～161℃ (分解)

(武田薬品・研究所)

(5) 酸塩基解離定数

フルスルチアミン塩酸塩

pKa : 5.60

(武田薬品・研究所)

(6) 分配係数

フルスルチアミン塩酸塩

ベンゼン/0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH : 6.62) : 0.53

n- ブタノール/0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH : 6.62) : 27.6

(武田薬品・研究所)

(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

フルスルチアミン

温度・湿度安定性 : 60℃・75% RH で3日間保存しても、変化は認められなかった。

フルスルチアミン塩酸塩

温度安定性 : 60℃までは1ヵ月間変化なし

湿度安定性 : 室温では20～85% RH までは変化なし

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

局外規「フルスルチアミン」及び日局「フルスルチアミン塩酸塩」の確認試験による。

定量法

局外規「フルスルチアミン」及び日局「フルスルチアミン塩酸塩」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

糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	5mgアリナミンF糖衣錠	25mgアリナミンF糖衣錠	50mgアリナミンF糖衣錠
色・剤形	白色の糖衣錠	黄色の糖衣錠	
形 状	   直径 厚さ 重量 7.2mm 3.8mm 150mg	   直径 厚さ 重量 8.5mm 4.7mm 250mg	   直径 厚さ 重量 9.2mm 4.9mm 320mg
	△ 306	△ 307	△ 308

(3) 識別コード

5mg アリナミン F 糖衣錠：△ 306

25mg アリナミン F 糖衣錠：△ 307

50mg アリナミン F 糖衣錠：△ 308

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	5mgアリナミンF糖衣錠	25mgアリナミンF糖衣錠	50mgアリナミンF糖衣錠
有 効 成 分	1錠中：フルスルチアミン 5mg	1錠中：フルスルチアミン 塩酸塩 27.29mg (フルスルチアミンとして 25mg)	1錠中：フルスルチアミン 塩酸塩 54.58mg (フルスルチアミンとして 50mg)
添 加 剤	トウモロコシデンプン、 アルファー化デンプン、 ゼラチン、ステアリン酸 マグネシウム、乳糖水和 物、タルク、アラビアゴ ム末、精製セラック、ヒ マシ油、モノステアリン 酸グリセリン、カルナウ バロウ、サラシミツロウ 、香料、エチルバニリン 、精製白糖	トウモロコシデンプン、アル ファー化デンプン、ゼラ チン、ステアリン酸マグ ネシウム、乳糖水和物、 タルク、アラビアゴム末 、酸化チタン、ヒマシ油 、モノステアリン酸グリ セリン、精製セラック、 カルナウバロウ、サラシ ミツロウ、リボフラビン 、精製白糖	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

主な類縁物質としては、遊離のチアミンが予想される。

(第十八改正日本薬局方解説書 2021, C-4876 廣川書店)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験（保存条件：室温、保存形態：PTP＋内袋＋紙箱）

5mgアリナミンF糖衣錠

	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月
外 観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	99.3	100.6	97.6	98.6	99.3

25mgアリナミンF糖衣錠

	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	66ヵ月
外 観	黄色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	100.4	100.7	99.7	98.1	98.1	100.1

50mgアリナミンF糖衣錠

	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	66ヵ月
外 観	黄色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	100.6	100.6	100.6	101.3	100.3	101.6

(武田薬品・品質保証部)

(2) 苛酷試験

1) 温度安定性

25mgアリナミンF糖衣錠（保存条件：40℃、保存形態：ガラス瓶、密栓）

	イニシャル	4週	8週
外 観	黄色の錠剤	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	100.0	101.1

25mgアリナミンF糖衣錠（保存条件：60℃、保存形態：ガラス瓶、密栓）

	イニシャル	1週	2週	4週
外 観	黄色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	99.3	99.8	98.3

2) 湿度安定性

25mg アリナミンF 糖衣錠（保存条件：40℃、75% RH、保存形態：ガラス瓶、開栓）

	イニシャル	1週	2週	4週
外 観	黄色の錠剤	表面艶消え	表面艶消え	表面艶消え
残存率 (%)	100	100.3	100.1	99.6

(武田薬品・研究所)

3) 光安定性

25mg アリナミンF 糖衣錠 (保存条件：蛍光灯、500Lux、保存形態：無色ガラス瓶、密栓)

	イニシャル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
外 観	黄色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	100.5	100.6	99.4

(武田薬品・研究所)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

5mg アリナミン F 糖衣錠

局外規「フルスルチアミン錠」溶出性による。

25mg アリナミン F 糖衣錠、50mg アリナミン F 糖衣錠

局外規「フルスルチアミン塩酸塩錠」溶出性による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

< 5mg アリナミン F 糖衣錠 >

PTP 包装：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

< 25mg アリナミン F 糖衣錠 >

PTP 包装：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]、
2,100 錠 [21 錠 (PTP) × 100]

バラ包装：500 錠 [ガラス瓶、バラ]

< 50mg アリナミン F 糖衣錠 >

PTP 包装：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

バラ包装：500 錠 [ガラス瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：アルミ箔、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、紙箱

バラ包装：ガラス瓶、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果 _____
- 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、はげしい肉体労働時等）
 - 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. 効能又は効果に関連する注意 _____
- 設定されていない
3. 用法及び用量 _____
- (1) 用法及び用量の解説 _____
- ＜5mg アリナミン F 糖衣錠＞
- 通常、成人には1日量1～6錠（フルスルチアミンとして5～30mg）を1回1～2錠ずつ、1日1～3回に分けて食後直ちに経口投与する。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。
- ＜25mg アリナミン F 糖衣錠＞
- 通常、成人には1日量1～4錠（フルスルチアミンとして25～100mg）を1日1～3回に分けて食後直ちに経口投与する。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。
- ＜50mg アリナミン F 糖衣錠＞
- 通常、成人には1日量1～2錠（フルスルチアミンとして50～100mg）を1日1～2回に分けて食後直ちに経口投与する。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない（再審査対象外）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ビタミン B₁ 二リン酸はペントースーリン酸サイクルのトランスケトラーゼ、ピルビン酸と α-ケトグルタル酸を酸化的脱炭酸するピルビン酸脱水素酵素と α-ケトグルタル酸脱水素酵素の補酵素となる。トランスケトラーゼは図 1 に示すようにケトール転移反応を触媒し、三単糖から七単糖までの糖を相互に変換させる。ピルビン酸及び α-ケトグルタル酸の酸化的脱炭酸は、図 2 に示すような三つの酵素の共役反応により行われる。そして、ビタミン B₁ 二リン酸はその最初の反応を触媒する酵素の補酵素となる。これらのほか、バリン、ロイシン、イソロイシンの分岐型アミノ酸から生じる α-ケトイソバレリン酸、α-ケトイソカプロン酸、α-ケト-β-メチルバレリン酸も類似した反応により、それぞれ対応するアセチル CoA に変換される。これらの反応を触媒する酵素群もビタミン B₁ 二リン酸を補酵素とする。

図 1 ケトール基転移反応

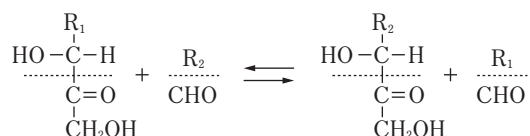
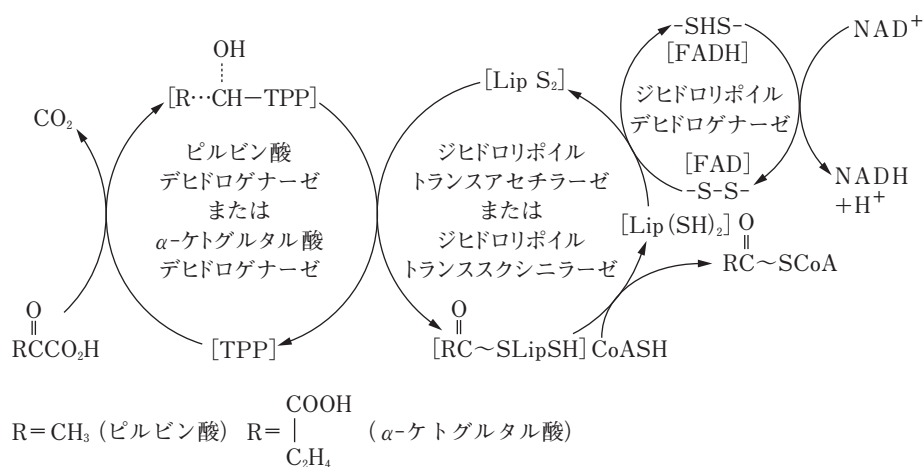


図 2 ピルビン酸及び α-ケトグルタル酸の酸化的脱炭酸反応



(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p150)

また、下記の作用を有する。

1. 神経機能障害改善作用

ビタミン B₁ は神経組織の形態保持上重要であり、また、神経インパルス伝導に際してビタミン B₁ が遊離消費され¹⁾、神経細胞内のコカルボキシラーゼ（ビタミン B₁ 二リン酸）は糖代謝に対する依存性が大きい神経細胞のエネルギー産生に関与していること²⁾ 等が示されている。

本剤は神経組織へ移行するとともに、神経細胞の増殖促進 (*in vitro*)³⁾、神経再生促進 (ウサギ)⁴⁾、骨格筋活動電位の増加 (ラット)⁶⁾ 等の作用が認められており、ビタミン B₁ の欠乏又は代謝障害と関連する神経機能障害を改善する。

2. 心筋代謝障害改善作用

本剤はビタミン B₁ に比べて心筋細胞へのとりこみがよく、心筋内ではほとんどがコカルボキシラーゼとして存在すること (ラット)⁷⁾、麻酔イヌで心筋代謝障害改善作用が認められていること⁸⁾ より、心筋内でコカルボキシラーゼとなって心筋代謝障害を改善すると考えられている。

3. 腸管蠕動運動亢進作用

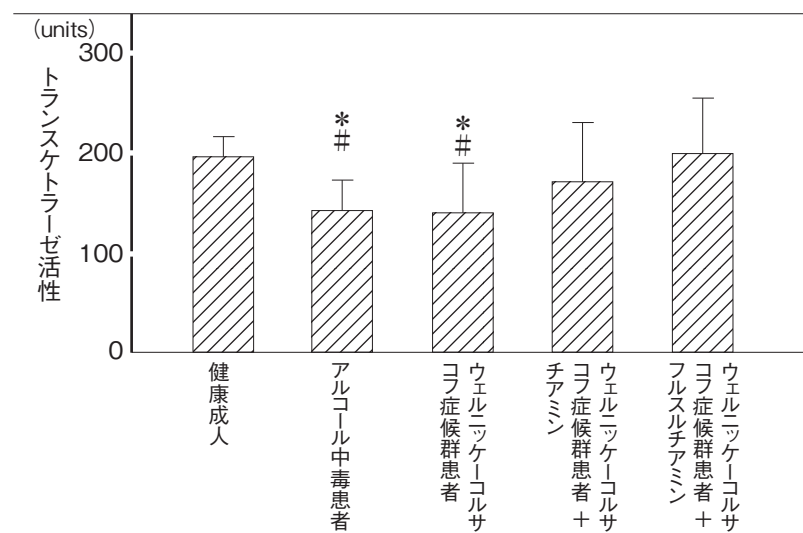
本剤は腸管蠕動運動亢進作用を示す (イヌ)⁹⁾ が、この作用は腸管内アウエルバッハ神経叢内に存在すると考えられる腸運動亢進ノイロンへの作用によるとされている¹⁰⁾。なお、ビタミン B₁ ではこの亢進作用はほとんど認められていない⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 赤血球中トランスケトラーゼ活性低下抑制作用

ウェルニッケ-コルサコフ症候群患者及びアルコール中毒患者では赤血球中のトランスケトラーゼ活性が健康成人に比して、有意に低かった。フルスルチアミン投与により、ウェルニッケ-コルサコフ症候群患者のトランスケトラーゼ活性は有意に健康成人のレベルまで上昇した¹¹⁾。

■赤血球中トランスケトラーゼ活性



mean±SD、#：p<0.05(健康成人との比較)、

*：p<0.05(フルスルチアミン投与群との比較)、Student's t-test

[試験方法]

ウェルニッケ-コルサコフ症候群患者 24 例（平均年齢：52 歳）患者を対象にチアミン塩化物塩酸塩 1g/日を静脈内又は経口及びフルスルチアミン 300mg/日を経口で 2 週間投与して、赤血球中トランスケトラーゼ活性を測定した。対象として健康成人 11 例（平均年齢：53 歳）及びアルコール中毒患者 25 例（平均年齢：50 歳）も同様に測定した。

2) 抗炎症作用 (ウサギ)

ウサギの膝関節間軟骨切除術後の炎症に対し、グルコサミン (GH) 及びコンドロイチン (CS) の併用は有意な抗炎症作用を示さなかったが、フルスルチアミンを加えると有意な抗炎症作用を示した¹²⁾。

■脛骨の軟骨に対する抗炎症作用 (ウサギ)

	Macroscopic grading		Histologic grading
	Size, mm ²	Depth, 0-4scale	Grade, 0-12scale
unoperated-control	0.60±0.22	0.30±0.15	0.80±0.25
placebo-control	10±1.4	2.4±0.16	5.1±0.38
GH+CS	8.8±0.95	1.9±0.26	4.7±0.60
GH+CS+fursultiamine	6.2±1.2*	1.4±0.18*	2.9±0.51*

mean±SE, n=9~10, * : p<0.05 (placebo-controlとの比較)、Steel test

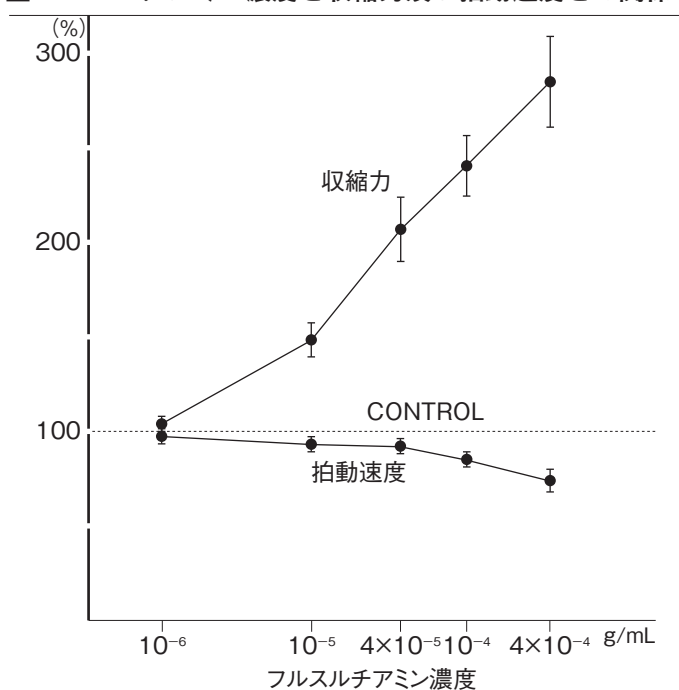
[試験方法]

13 週齢のウサギに膝関節間軟骨切除術を行い、3 群にわけ、術後3日目から8週間プラセボ、glucosamine hydrochloride (GH : 1000mg/kg) 及び sodium chondroitin sulfate (CS : 800mg/kg)、GH 1000mg/kg、CS 800mg/kg 及び fursultiamine 100mg/kg を1日1回胃内に投与した。抗炎症作用は脛骨の軟骨の増殖を肉眼的大きさと、grading scale of 0 to 4 及び Mankin らの histological/histochemical scale を指標に評価した。

3) 心筋収縮力増加作用 (*in vitro*)

モルモット左心室摘出標本に対して、フルスルチアミンは濃度依存的に収縮力を増加し、拍動速度を減少した¹³⁾。

■フルスルチアミン濃度と収縮力及び拍動速度との関係



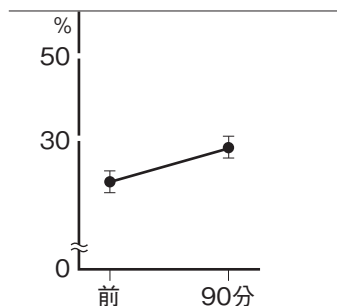
[試験方法]

モルモット左心室摘出標本を NaCl 154mM、KCl 5.6mM、CaCl₂ 2.2mM、NaHCO₃ 5.95mM 及びブドウ糖 5mM の培地で、電気刺激を加えて各濃度のフルスルチアミン添加 20 分後に収縮力及び拍動速度を測定し、無添加時と比較した。

4) 心筋代謝改善作用（イヌ）

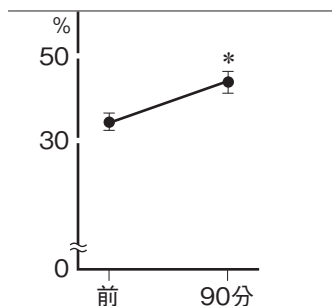
麻酔イヌのブドウ糖、乳酸、ピルビン酸の酸素摂取比及び酸素摂取率は、フルスルチアミン投与により増加した⁸⁾。

■ブドウ糖酸素摂取比



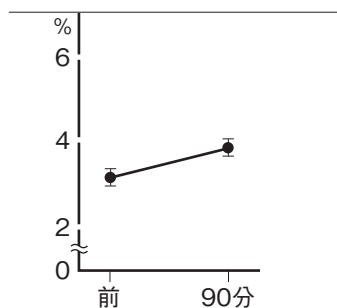
mean ± SD, n=11

■乳酸酸素摂取比



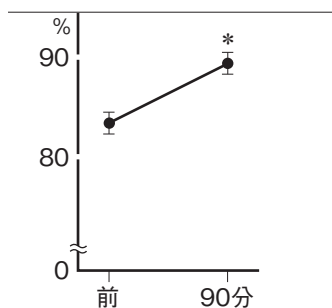
mean ± SD, n=12, * : p < 0.05 (投与前との比較)

■ピルビン酸酸素摂取比



mean ± SD, n=12

■酸素摂取率



mean ± SD, n=12, * : p < 0.005 (投与前との比較)

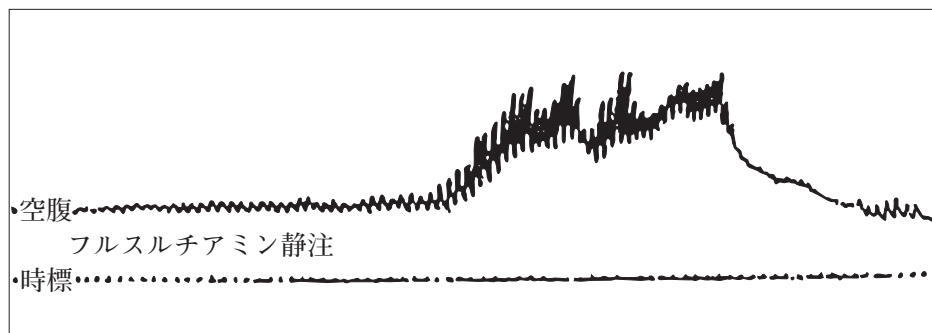
【試験方法】

イヌにチオペンタールナトリウムにより静脈麻酔を行い、フルスルチアミン 50mg を静脈内に投与して、90 分後に自発呼吸下で、X線透視下に冠静脈洞のカテーテルから冠静脈血を、股動脈のカテーテルから動脈血を同時に採取し、薬剤投与前と比較した。

5) 腸管蠕動運動亢進作用（イヌ）

イヌにフルスルチアミン 1.5mg/kg を静脈内に投与すると、投与 2～3.5 分後に著しい腸運動の亢進が認められた⁹⁾。

■腸管蠕動運動亢進作用



(時標は6秒)

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

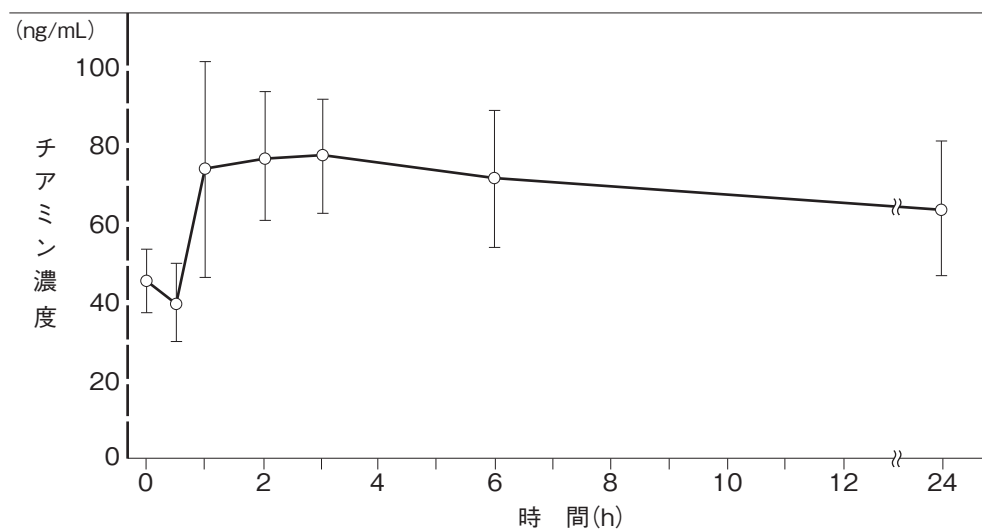
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 10mg 単回投与での血中濃度（健康成人）

健康成人 6 例（年齢：20 ～ 23 歳）にフルスルチアミン 10mg を食後に単回経口投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁴⁾。

■ 10mg 単回投与での血中濃度の推移

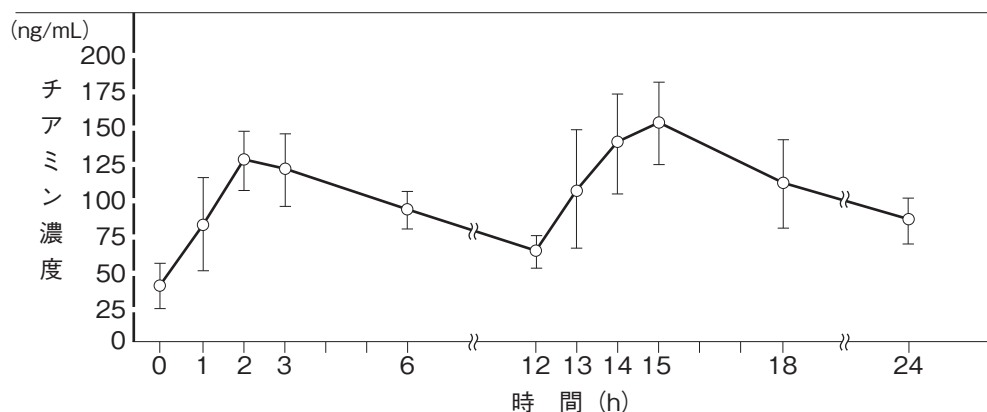


mean ± SD、n=6

2) 50mg1日2回投与での血中濃度（健康成人）

健康成人 6 例（年齢：21 ～ 29 歳）にフルスルチアミン 1 回 50mg をリボフラビン 5mg、ピリドキシン塩酸塩 5mg 及びシアノコバラミン 10μg と同時に 1 日 2 回食後に投与したときのチアミンの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁵⁾。

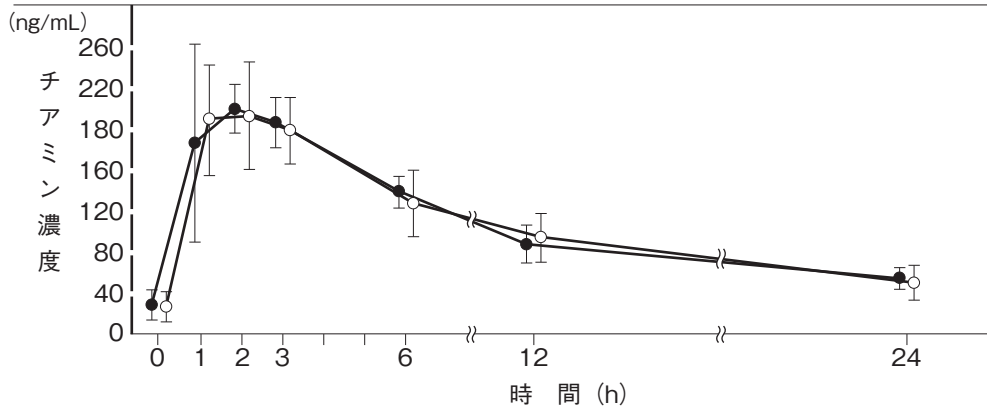
■ 50mg1日2回投与での血中濃度の推移



3) 100mg 単回投与での血中濃度（健康成人）

健康成人 6 例（年齢：21 ～ 29 歳）にフルスルチアミン 100mg を空腹時及び食後にクロスオーバー法で単回経口投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁵⁾。

■ 100mg 単回投与での血中濃度



mean ± SD、n=6、○：空腹時投与、●：食後投与

■ 薬物動態パラメータ

パラメータ	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)
空腹時投与	179.5±43.4	1.5±0.6	1668.0±461.4
食後投与	192.2±37.4	1.5±0.6	1679.9±201.0

mean ± SD、n=6

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

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

健康成人 6 例（年齢：20 ～ 23 歳）にフルスルチアミン 10mg を食後に単回経口投与したときの吸収速度定数は、 2.10h^{-1} であり、別の健康成人 6 例（年齢：21 ～ 24 歳）にフルスルチアミン 100mg を食後に単回経口投与したときの吸収速度定数は、 1.17h^{-1} であった¹⁶⁾。

(3) 消失速度定数

健康成人 6 例（年齢：20 ～ 23 歳）にフルスルチアミン 10mg を食後に単回経口投与したときの消失速度定数は、 0.038h^{-1} であり、別の健康成人 6 例（年齢：21 ～ 24 歳）にフルスルチアミン 100mg を食後に単回経口投与したときの消失速度定数は、 0.137h^{-1} であった¹⁶⁾。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

健康成人 6 例（年齢：20 ～ 23 歳）にフルスルチアミン 10mg を食後に単回経口投与したときの分布容積は、185L であり、別の健康成人 6 例（年齢：21 ～ 24 歳）にフルスルチアミン 100mg を食後に単回経口投与したときの分布容積は、163L であった¹⁶⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

◇吸収部位

（参考）〔シロネズミ〕

胃及び小腸上部からほぼ同程度に吸収された¹⁷⁾。

◇吸収率

1 週間連日フルスルチアミン 50mg を内服中のヒトにチアミン側を標識したフルスルチアミン-³⁵S30mg を非放射性のフルスルチアミン 150mg に混ぜて経口投与し 20 日間尿中の³⁵S 排泄量を測定した結果、投与後 48 時間までに投与量の 95% が尿中に排泄され、その後も少量の³⁵S が尿中から排泄された。また、糞中には投与後 96 時間まで³⁵S は検出されなかったことから、経口投与されたフルスルチアミンは完全に吸収されたものと考えられた¹⁷⁾。

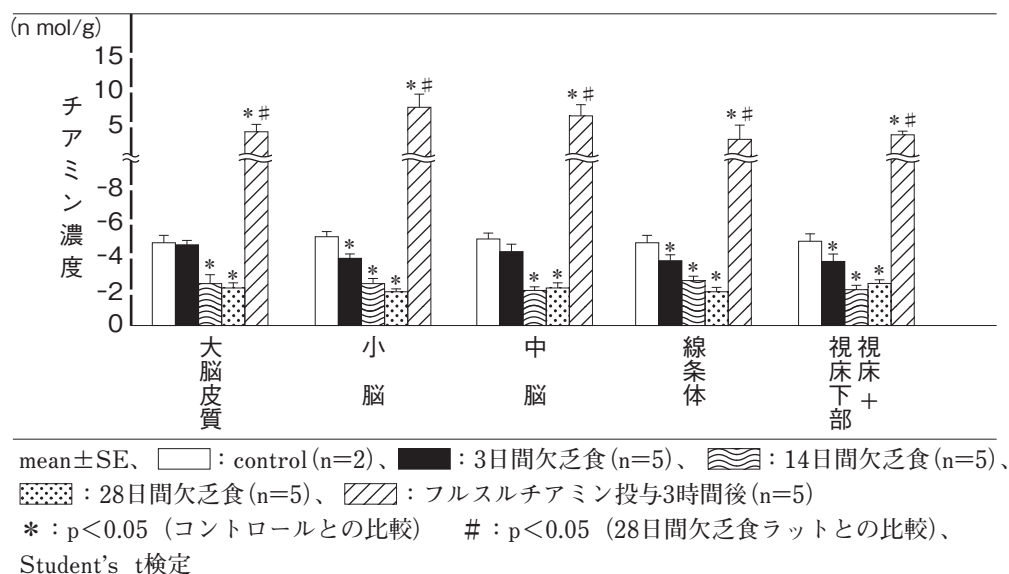
5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットにビタミン B₁ 欠乏食を 28 日間与え、フルスルチアミン 50mg/kg を腹腔内投与して 3 時間後のチアミン濃度を測定した結果、大脳皮質、小脳、中脳、線条体、視床+視床下部のチアミン濃度は増加し、移行すると考えられる¹⁸⁾。

■ビタミン B₁ 欠乏食投与ラットの脳内各部位のチアミン濃度

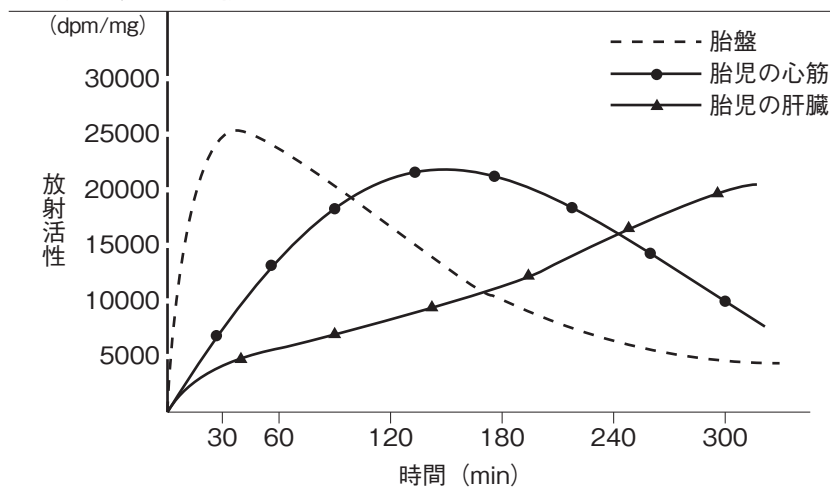


(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

³H-チアミンを妊娠 15 日目のラットに尾静脈から 15μCi/g を投与したときの胎盤、胎児の肝臓及び胎児の心筋中の放射能濃度の推移は下記のとおりである¹⁹⁾。

■放射能濃度の推移



(3) 乳汁への移行性

〔外国人データ〕

妊娠後期の3ヵ月に推奨されている量のチアミンを摂取している妊婦（摂取量の平均 $1.45 \pm 0.38\text{mg/日}$ ）と摂取量が足りない妊婦（摂取量の平均 $0.87 \pm 0.13\text{mg/日}$ ）の出産後13～14日目の乳汁中のチアミン濃度に差はなかったが、40日目の濃度は摂取している妊婦で有意に高かった²⁰⁾。

■乳汁中のチアミン濃度

試 験 日	摂取量の足りない妊婦		推奨以上の摂取量の妊婦	
	チアミン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	例数	チアミン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	例数
13～14日後	0.90 ± 1.03	3	0.88 ± 0.57	17
40日後	$0.25 \pm 0.07^*$	5	0.59 ± 0.44	16

mean $\pm$ SD、* : $p < 0.05$ 、群間比較、 χ^2 -test

〔参考〕〔ラット〕

妊娠期間中に2週間以上飼料1kgに3mgのチアミン塩化物塩酸塩を含む食事を与えたラットに、出産後に飼料1kgに0、2、4、6、7、40、350及び3,500mgのチアミン塩化物塩酸塩を含む食事を与えた6日目と13日目の乳汁中のチアミン濃度は下記のとおりであった²¹⁾。

■乳汁中のチアミン濃度

餌中のチアミン塩化物 塩酸塩濃度 (mg/kg)	乳汁中チアミン濃度 (mg/kg)	
	6日目	13日目
0	0.09 ± 0.04	0.10 ± 0.05
2	0.39 ± 0.10	0.47 ± 0.07
4	0.89 ± 0.34	1.47 ± 0.43
6	1.60 ± 0.28	2.49 ± 0.21
7	1.59 ± 0.17	2.80 ± 0.33
40	2.77 ± 0.41	5.28 ± 1.09
350	4.38 ± 0.72	8.02 ± 1.30
3,500	9.70 ± 1.08	18.90 ± 9.56

mean $\pm$ SD、n=10

(4) 髄液への移行性

〔外国人データ〕

健康成人24例にフルスルチアミン50mgを経口投与したとき、髄液中のチアミン活性は $24 \pm 8\text{mg/mL}$ から6時間後に $76 \pm 10\text{mg/mL}$ に増加した (mean $\pm$ SD)²²⁾。

(5) その他の組織への移行性

本剤はリポイド易溶性で組織に対する親和性が強く、血球等によく移行する。また、体内貯留性がよい（健康人）²³⁾。

(参考) [イヌ]

イヌにフルスルチアミン塩酸塩 30mg/kg を経口投与したときの組織内濃度は下記のとおりであった²⁴⁾。

■各組織内チアミン濃度

Tissues	チアミン濃度 (μg/g or mL)		
	投与前	2時間後	24時間後
Liver	1.2±0.1	15.7±3.1	3.2±0.6
Kidney			
Medulla	1.5±0.2	33.5±6.5	3.3±0.9
Cortex	3.1±0.2	28.8±6.4	4.5±0.5
Brain	2.2±0.1	2.6±0.1	3.1±0.3
Intestine	1.1±0.1	78.4±33.7	2.8±1.1
Heart	3.5±0.1	7.9±0.7	4.2±0.2
Lung	0.5±0.1	3.1±0.7	0.9±0.1
Adrenal	2.9±0.1	6.1±3.5	6.0±1.0
Testis	1.7±0.1	4.0±0.7	3.0±0.2
Thyroid	0.7±0.0	1.6±0.5	1.9±1.2
Epididymis	1.4±0.1	3.3±1.1	2.7±0.2
Muscle	2.9±0.1	4.7±1.1	5.8±0.8
Fat	0.4±0.2	1.8	0.6±0.1
Blood	0.0	3.1±1.0	0.2±0.1

mean±SD、n=3

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

フルスルチアミン-³⁵S の 2 及び 1.5mg をヘパリンを加えた人血液 3mL に混ぜ 1 時間放置後、血清を分離し Sephadex G25 でゲルろ過し、蛋白結合 ³⁵S を求めた結果、大部分の ³⁵S は蛋白に結合していなかったが、一部は蛋白と結合したと考えられた¹⁷⁾。

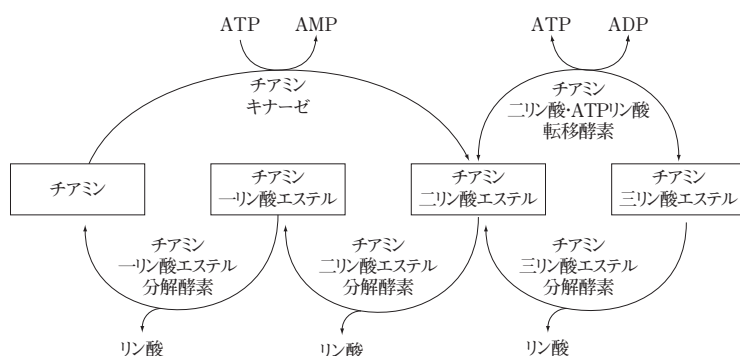
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

吸収されたフルスルチアミンはグルタチオンやヘモグロビンなどの還元因子によって非酵素的に還元されてチアミンと側鎖部分に代謝される²⁵⁾。

チアミンは生体内でリン酸化される。下図にチアミンの4つの型が相互に変換する経路を示す。この中でチアミンキナーゼはチアミンを補酵素型チアミンであるチアミン二リン酸（コカルボキシラーゼ）に変換させる重要な酵素である。チアミン三リン酸は生体内に微量しか存在しないが、チアミン二リン酸から生合成され、この反応を触媒する酵素の一つはアデニレートキナーゼであるとされている。チアミン一リン酸はそのままでは生理的な作用はないと考えられている。

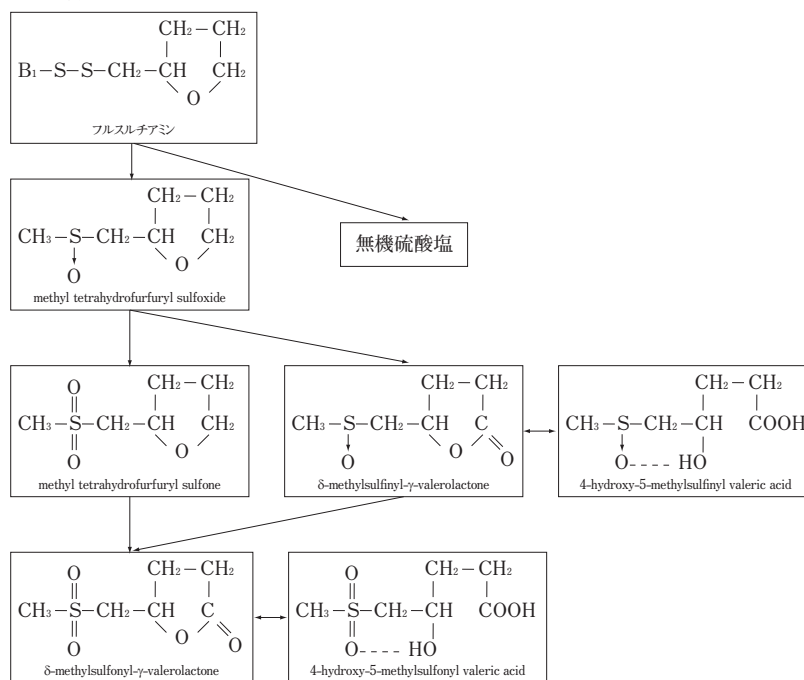
■チアミン4型の生体内における相互の変換



(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p150)

側鎖部分はさらに下記のように代謝される²⁶⁾。

■側鎖部分の代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

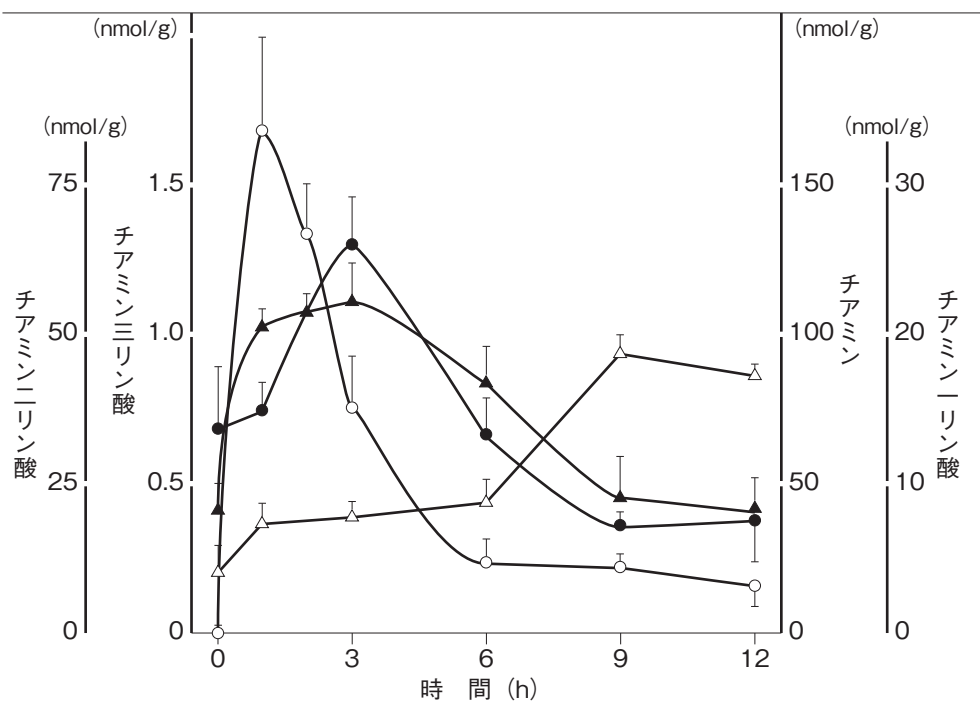
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(参考) [ラット]

ラットにフルスルチアミン塩酸塩 25mg/kg を腹腔内投与したときの肝臓でのチアミン 4 型の濃度は下記のとおりであった²⁷⁾。

■ラット肝臓でのチアミン 4 型の濃度



mean±SD, n=5, ○チアミン、△チアミン二リン酸、▲チアミン三リン酸、●チアミン四リン酸

7. 排泄

◇排泄部位

(参考) [ラット]

チアミン部分¹⁷⁾ 及び側鎖部分²⁸⁾ とも尿中に排泄される。

◇排泄率

健康成人 6 例にフルスルチアミン 100mg を空腹時に単回経口投与したときの投与後 24 時間までの尿中チアミン排泄量は $18,115 \pm 4,688\mu\text{g}$ であった¹⁵⁾。

■チアミンの尿中排泄量の推移

時 間	チアミンの尿中排泄量 (μg)
-24~0	335 ± 225
0~3	$9,567 \pm 1,873$
3~6	$4,887 \pm 1,760$
6~12	$2,283 \pm 1,266$
12~24	$1,378 \pm 475$
0~24	$18,115 \pm 4,688$

mean $\pm$ SD、n=6

1 週間連日フルスルチアミン 50mg を内服中のヒトにチアミン側を標識したフルスルチアミン-³⁵S 30mg を非放射性のフルスルチアミン 150mg に混ぜて経口投与し 20 日間尿中の ³⁵S 排泄量を測定した結果、投与後 48 時間までに投与量の 95% が尿中に排泄された¹⁷⁾。

本剤の経口投与により、尿中ビタミン B₁ 排泄量は投与量に比例して増加する (健康人)²⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

◇腹膜透析

慢性的に腹膜透析を受けている 36 例の 24 時間腹膜透析での消失量は $46 \pm 3\mu\text{g}$ であり、健康成人の 24 時間尿中排泄 ($> 100\mu\text{g}$) より少なかった (mean $\pm$ SE)³⁰⁾。

◇血液透析

10 例の血液透析実施中の患者にチアミン塩化物塩酸塩 20mg を静脈内投与して 15 分後の Inlet 側濃度は $23.83 \pm 4.64\mu\text{g}/100\text{mL}$ 、Outlet 側濃度は $20.38 \pm 4.63\mu\text{g}/100\text{mL}$ と有意に低下していた³¹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

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 _____
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由 _____
設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 _____
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 _____
設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由 _____
設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意 _____
(1) 合併症・既往歴等のある患者 _____
設定されていない

(2) 腎機能障害患者 _____
設定されていない

(3) 肝機能障害患者 _____
設定されていない

(4) 生殖能を有する者 _____
設定されていない

(5) 妊婦 _____
設定されていない

(6) 授乳婦 _____
設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感
消化器	悪心、胸やけ、胃痛、胃部不快感、下痢、口内炎

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

(1) 自律神経系作用

1) ネコ瞬膜試験（股静脈内に 2 分間以内に注入）

上頸部交感神経節前線維電気刺激による瞬膜収縮に対し、チアミンは 30mg/kg で約 70 % の抑制作用を示すが、フルスルチアミンは 60mg/kg でわずかに抑制作用を示すのみである。また、節後線維電気刺激による収縮に対しチアミンはやや増強作用を示すが、フルスルチアミンはほとんど影響を示さない³²⁾。

2) 血圧試験（股静脈内に 10 秒以内に注入）

チアミン及びフルスルチアミンは 5mg/kg 以上で血圧を下降する。チアミンは 5mg/kg 以上で迷走神経及び大内臓神経の切断末梢端の電気刺激による血圧変動を抑制するが、フルスルチアミンはこれらの血圧変動に対し影響を与えない。又、チアミンはアドレナリンによる血圧上昇を増強し、アセチルコリンによる下降を一過性に抑制するが、フルスルチアミンはこの作用を示さない³²⁾。

(2) 運動神経筋接合部に対する作用

ラットの坐骨神経電気刺激に対する腓腸筋収縮をチアミンは 150mg/kg（頸静脈内投与）以上で抑制するが、フルスルチアミンは 400mg/kg でも影響を示さなかった³²⁾。

(3) 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

LD₅₀ : 2,200mg/kg（マウス、経口）³³⁾

(2) 反復投与毒性試験

フルスルチアミンを 0.3 % 混じた飼料でラットを 2 年間飼育した試験（平均摂取量：雌 157.23mg/kg/日、雄 118.72mg/kg/日）では異常は認められない³⁴⁾。

(3) 遺伝毒性試験

薬剤の遺伝的影響を検討する宿主媒介試験³⁵⁾、優性致死突然変異試験³⁶⁾、細胞遺伝学的研究³⁶⁾において、フルスルチアミンによる変異原性を示唆する結果は認められていない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

フルスルチアミン 100、300、500mg/kg を、ラットを用い、成熟期より繁殖期にかけ、2 世代にわたって投与した試験では、繁殖機能におよぼす影響は認められていない³⁷⁾。

フルスルチアミンをマウス及びラットの器官形成期に 30、300mg/kg³⁸⁾、ウサギ及びサル³⁹⁾の器官形成期 30、300、500mg/kg³⁹⁾ 経口投与した試験では、催奇形性は認められていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間

5mg 錠：5 年

25mg・50mg 錠：66 ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：各種後発医薬品

同 効 薬：オクトチアミン、チアミンジスルフィド、ビスベンチアミン、ペンフォチアミン
等

7. 国際誕生年月日

1960 年 12 月 31 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
5mg アリナミン F 糖衣錠	1961 年 4 月 4 日	13600AZZ00334	1963 年 1 月 1 日	1961 年 5 月 26 日
25mg アリナミン F 糖衣錠	1967 年 2 月 2 日	14200AZZ00694	1972 年 2 月 1 日	1972 年 5 月 10 日
50mg アリナミン F 糖衣錠	1967 年 2 月 10 日	14200AZZ00908		

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1974 年 7 月 29 日

内容：適用の一部について有用性が認められないものと判定された。

以下は有効と判定する根拠がないものと判定された適応。

「本態性高血圧症、低血圧症、自律神経失調症、起立性調節障害、神経循環無力症、急性・慢性湿疹、夜尿症、妊娠悪阻、月経困難症、分娩時和痛」

再評価結果公表年月日：1997 年 6 月 5 日

内容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第 14 条第 2 項の各号のいずれにも該当しない。

効能・効果のうち「中枢神経障害（脊髄炎、脳血管障害）」については、提出された資料からは有用性が確認できなかったため削除された。

また、ウェルニッケ脳炎がウェルニッケ脳症に改められた。

11. 再審査期間

該当しない（再審査対象外）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
5mg アリナミン F 糖衣錠	3122007F1024	3122007F1024	106824501	613120003
25mg アリナミン F 糖衣錠	3122007F2039	3122007F2039	106826901	613120001
50mg アリナミン F 糖衣錠	3122007F3027	3122007F3027	106829001	613120002

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI：文献

1. 引用文献

- 1) 糸川 嘉則：ビタミン 1975, **49** : 415-427
- 2) Muralt A. : Ann.N.Y.Acad.Sci. 1962, **98** : 499-507
- 3) 成実 重彦, 他：ビタミン 1975, **49** : 308
- 4) 中澤 恒幸, 他：アリナミン基礎文献集 1966, (3) : 117-120
- 5) 桐田 良人：臨床と研究 1966, **43** : 1889-1896
- 6) 中原 正雄, 他：新薬と臨床 1966, **15** : 1297-1298
- 7) Iida S. : Biochem.Pharmacol. 1966, **15** : 1139-1145 (PMID : 5973158)
- 8) 佐々木一彦：久留米医学会雑誌 1964, **27** : 875-894
- 9) 中山 沃, 他：ビタミン 1963, **28** : 235-237
- 10) 福原 武, 他：ビタミン 1965, **31** : 494-499
- 11) Leigh D.,et al. : Br.J.Psychiatry 1981, **139** : 153-156 (PMID : 7306754)
- 12) Kobayashi T.,et al. : Inflamm.Res. 2005, **54** : 249-255 (PMID : 15973508)
- 13) Shinozaki H. : J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1976, **22** : 29-34 (PMID : 956922)
- 14) 糸川 嘉則, 他：ビタミン 1989, **63** : 503-511
- 15) 糸川 嘉則, 他：ビタミン 1995, **69** : 115-121
- 16) Kitamori N.,et al. : J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1993, **39** : 465-472 (PMID : 8120670)
- 17) 麻生 和雄, 他：ビタミン 1965, **32** : 387-394
- 18) 米川 賢, 他：臨床神経学 1986, **26** : 59-65
- 19) Uchida K.,et al. : Arch.Histol.Jpn. 1977, **40** : 23-33 (PMID : 879985)
- 20) Ortega R.M.,et al. : Br.J.Nutr. 2004, **92** : 129-135 (PMID : 15230996)
- 21) Roth-Maier D.A.,et al. : Z.Ernährungswiss 1997, **36** : 169-175 (PMID : 9246733)
- 22) Baker H.,et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1974, **27** : 676-680 (PMID : 4423998)
- 23) 阿部 達夫：日本臨牀 1962, **20** : 1957-1966
- 24) Mitoma C. : Drug Metab.Disp. 1973, **1** : 698-703 (PMID : 4149709)
- 25) 平野 弘, 他：ビタミン 1966, **34** : 364-365
- 26) Suzuoki Z.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 1967, **158** : 353-364 (PMID : 6065155)
- 27) Sanemori H.,et al. : Experientia 1982, **38** : 1044-1045 (PMID : 7128748)
- 28) 平野 弘, 他：ビタミン 1966, **34** : 448
- 29) 桂 英輔：Alinamin Symposium. 1961 : 11-15
- 30) Boeschoten E.W.,et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 1988, **2** : 187-193 (PMID : 3140085)
- 31) Niwa T.,et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1975, **28** : 1105-1109 (PMID : 1180246)
- 32) 山本 巖：アリナミン研究会 1964, 歯科領域 (大阪) : 24
- 33) 荒蒔 義知, 他：ビタミン 1959, **16** : 240-244

- 34) 臼居 敏仁, 他 : 医薬品研究 1971, 2 : 414-423
- 35) 飯島 貞二, 他 : 武田研究所報 1971, 30 : 771-775
- 36) 菊池 康基, 他 : 武田研究所報 1971, 30 : 762-770
- 37) Mizutani M.,et al. : 武田研究所報 1972, 31 : 365-374
- 38) 水谷 正寛, 他 : 武田研究所報 1971, 30 : 131-137
- 39) Mizutani M.,et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1972, 22 : 115-124 (PMID : 4624711)

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1．主な外国での発売状況

台湾、パキスタン等で販売されている。(2016 年 10 月時点)

2．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII：備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

2．その他の関連資料

特になし

