

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

調剤用 **パンビタン[®]末**

PANVITAN[®] POWDER for Prescription

剤形	粉末																								
規格・含量	1g中レチノールパルミチン酸エステル(レチノールとして2,500IU)、チアミン硝酸化物1mg、リボフラビン1.5mg、ピリドキシン塩酸塩1mg、シアノコバラミン1 μ g、アスコルビン酸37.5mg、エルゴカルシフェロール200IU、トコフェロール酢酸エステル1.1mg、パントテン酸カルシウム5mg、ニコチン酸アミド10mg、葉酸0.5mg含有																								
一般名	<table border="0"> <tr> <td>和名</td> <td>洋名</td> </tr> <tr> <td>レチノールパルミチン酸エステル</td> <td>Retinol Palmitate</td> </tr> <tr> <td>チアミン硝酸化物</td> <td>Thiamine Nitrate</td> </tr> <tr> <td>リボフラビン</td> <td>Riboflavin</td> </tr> <tr> <td>ピリドキシン塩酸塩</td> <td>Pyridoxine Hydrochloride</td> </tr> <tr> <td>シアノコバラミン</td> <td>Cyanocobalamin</td> </tr> <tr> <td>アスコルビン酸</td> <td>Ascorbic Acid</td> </tr> <tr> <td>エルゴカルシフェロール</td> <td>Ergocalciferol</td> </tr> <tr> <td>トコフェロール酢酸エステル</td> <td>Tocopherol Acetate</td> </tr> <tr> <td>パントテン酸カルシウム</td> <td>Calcium Pantothenate</td> </tr> <tr> <td>ニコチン酸アミド</td> <td>Nicotinamide</td> </tr> <tr> <td>葉酸</td> <td>Folic Acid (いずれもJAN)</td> </tr> </table>	和名	洋名	レチノールパルミチン酸エステル	Retinol Palmitate	チアミン硝酸化物	Thiamine Nitrate	リボフラビン	Riboflavin	ピリドキシン塩酸塩	Pyridoxine Hydrochloride	シアノコバラミン	Cyanocobalamin	アスコルビン酸	Ascorbic Acid	エルゴカルシフェロール	Ergocalciferol	トコフェロール酢酸エステル	Tocopherol Acetate	パントテン酸カルシウム	Calcium Pantothenate	ニコチン酸アミド	Nicotinamide	葉酸	Folic Acid (いずれもJAN)
和名	洋名																								
レチノールパルミチン酸エステル	Retinol Palmitate																								
チアミン硝酸化物	Thiamine Nitrate																								
リボフラビン	Riboflavin																								
ピリドキシン塩酸塩	Pyridoxine Hydrochloride																								
シアノコバラミン	Cyanocobalamin																								
アスコルビン酸	Ascorbic Acid																								
エルゴカルシフェロール	Ergocalciferol																								
トコフェロール酢酸エステル	Tocopherol Acetate																								
パントテン酸カルシウム	Calcium Pantothenate																								
ニコチン酸アミド	Nicotinamide																								
葉酸	Folic Acid (いずれもJAN)																								
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：1965年2月6日																								
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：1954年9月1日 発売年月日：1954年7月5日																								
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバ薬品株式会社																								
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号																									

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

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版、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、適正使用や安全性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. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1

II：名称に関する項目

1. 販 売 名	
1-1 和 名	2
1-2 洋 名	2
1-3 名称の由来	2
2. 一 般 名	
2-1 和 名 (命名法)	2
2-2 洋 名 (命名法)	2
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名 (命名法)	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
7. CAS登録番号	6

III：有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	7
2. 物理化学的性質	
2-1 外観・性状	7
2-2 溶 解 性	8
2-3 吸 湿 性	9
2-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点	9
2-5 酸塩基解離定数	10
2-6 分配係数	10
2-7 その他の主な示性値	11
3. 有効成分の各種条件下における安定性	12
4. 有効成分の確認試験法	14
5. 有効成分の定量法	15

IV：製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	16
1-2 製剤の物性	16
1-3 識別コード	16
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	16
2-2 添加物	16
3. 製剤の各種条件下における安定性	16
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	17
5. 混入する可能性のある夾雑物	18
6. 溶出試験	18
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	19
8. 製剤中の有効成分の定量法	19
9. 容器の材質	20
10. その他	20

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	21
2. 用法及び用量	21
3. 臨床成績	
3-1 臨床効果	21
3-2 臨床薬理試験：忍容性試験	21
3-3 探索的試験：用量反応探索試験	21
3-4 検証的試験	21
3-5 治療的使用	21

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	22
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	22
2-2 薬効を裏付ける試験成績	26

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	27
1-2 最高血中濃度到達時間	27
1-3 通常用量での血中濃度	27
1-4 中毒症状を発現する血中濃度	40
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 吸収速度定数	40
2-2 バイオアベイラビリティ	41
2-3 消失速度定数	42
2-4 クリアランス	43
2-5 分布容積	45
2-6 血漿蛋白結合率	46
3. 吸 収	47
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性	49
4-2 胎児への移行性	49
4-3 乳汁中への移行性	54
4-4 髄液への移行性	57
4-5 その他の組織への移行性	59
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	63
5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	67
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	68
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	68
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	68
6. 排 泄	
6-1 排泄部位	68
6-2 排 泄 率	70
6-3 排泄速度	73
7. 透析等による除去率	
7-1 腹膜透析	73
7-2 血液透析	74
7-3 直接血液灌流	75

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	76
2. 禁忌内容とその理由	76
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	76
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	76
5. 慎重投与内容とその理由	76
6. 重要な基本的事項とその理由及び処置方法	76
7. 相互作用	76
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	76
8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	77
8-3 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	77
8-4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	77
9. 高齢者への投与	77
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	77
11. 小児等への投与	77
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	77
13. 過量投与	77
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）	78
15. その他の注意	78
16. その他	78

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	79
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	79
2-2 反復投与毒性試験	82
2-3 生殖発生毒性試験	84
2-4 その他の特殊毒性	84

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	85
2. 貯法・保存条件	85
3. 薬剤取扱い上の注意点	85
4. 承認条件	85
5. 包装	85
6. 同一成分・同効薬	85
7. 国際誕生年月日	85
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	85
9. 薬価基準収載年月日	85
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	85
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	86
12. 再審査期間	86
13. 長期投与の可否	86
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	86
15. 保険給付上の注意	86

XI：文献

1. 引用文献	87
---------	----

XII：参考資料

XIII：備考

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

19世紀頃から学問的に始められた未知栄養素の探究が、20世紀初めの動物試験法の発達による欠乏症の研究としてしだいに系統化され、20世紀前半の自然科学史を彩る多様な水溶性及び脂溶性ビタミンの発見へと導かれ、ビタミンの単離、結晶化あるいは構造決定がなされた(チアミン：1926年、アスコルビン酸：1928年、ビタミンA：1931年、リボフラビン：1933年、ビタミンD：1936年、ニコチン酸及びニコチン酸アミド：1937年)。

武田薬品工業株式会社においても1936年にアスコルビン酸及びチアミンの生産を開始し、その後も研究・開発を続けた。

ビタミン欠乏症は、複合ビタミン欠乏症の形であらわれることが多く、関連する生理あるいは薬理作用をもつ複数のビタミンを投与することは合理的であり、11種類のビタミンを配合した調剤用パンピタン末を1954年7月に販売を開始した。

その後、再評価を受け有用性が再確認された(1985年7月通知)。

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. 製品の特徴及び有用性

1. 11種類のビタミンを配合した複合ビタミン剤である。
2. 本剤に含まれるビタミン類の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給(消耗性疾患、妊産婦、授乳婦等)に有用性が認められている。
3. 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(再審査対象外)。

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名 _____

1-1 和名 _____

調剤用パンビタン[®]末

1-2 洋名 _____

PANVITAN[®] POWDER for Prescription

1-3 名称の由来 _____

2. 一般名 _____

2-1 和名(命名法) _____

レチノールパルミチン酸エステル (JAN)

チアミン硝化物 (JAN)

リボフラビン (JAN)

ピリドキシン塩酸塩 (JAN)

シアノコバラミン (JAN)

アスコルビン酸 (JAN)

エルゴカルシフェロール (JAN)

トコフェロール酢酸エステル (JAN)

パントテン酸カルシウム (JAN)

ニコチン酸アミド (JAN)

葉酸 (JAN)

2-2 洋名(命名法) _____

Retinol Palmitate (JAN)

Thiamine Nitrate (JAN)

Riboflavin (JAN)

Pyridoxine Hydrochloride (JAN)

Cyanocobalamin (JAN)

Ascorbic Acid (JAN)

Ergocalciferol (JAN)

Tocopherol Acetate (JAN)

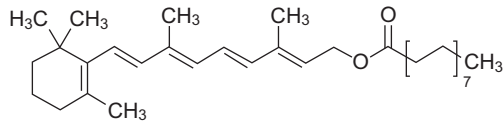
Calcium Pantothenate (JAN)

Nicotinamide (JAN)

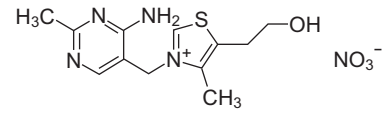
Folic Acid (JAN)

3. 構造式又は示性式

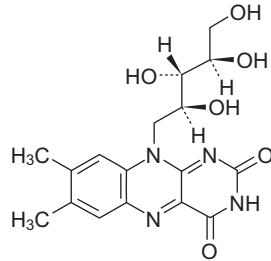
○レチノールパルミチン酸エステル



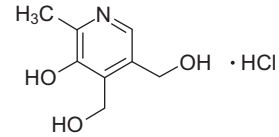
○チアミン硝化物



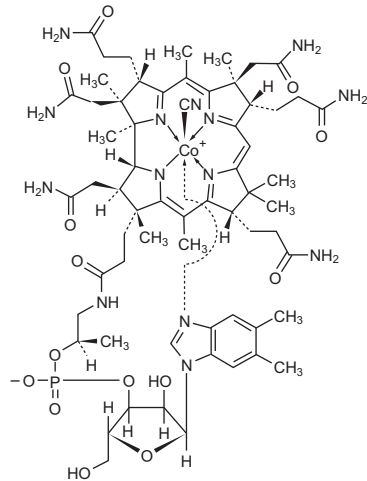
○リボフラビン



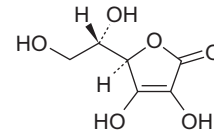
○ピリドキシン塩酸塩



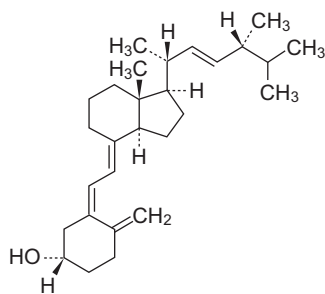
○シアノコバラミン



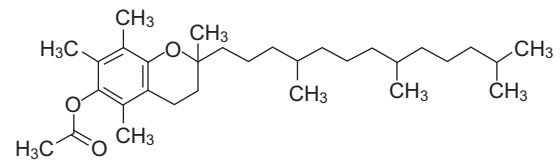
○アスコルビン酸



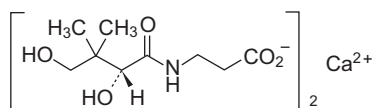
○エルゴカルシフェロール



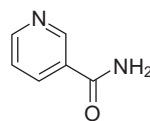
○トコフェロール酢酸エステル



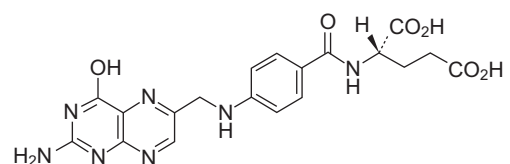
○パントテン酸カルシウム



○ニコチン酸アミド



○葉酸



4. 分子式及び分子量

○レチノールパルミチン酸エステル

分子式：C₃₆H₆₀O₂

分子量：524.86

○チアミン硝化物

分子式：C₁₂H₁₇N₅O₄S

分子量：327.36

○リボフラビン

分子式：C₁₇H₂₀N₄O₆

分子量：376.36

○ピリドキシン塩酸塩

分子式：C₈H₁₁NO₃ · HCl

分子量：205.64

○シアノコバラミン

分子式：C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P

分子量：1355.37

○アスコルビン酸

分子式：C₆H₈O₆

分子量：176.12

○エルゴカルシフェロール

分子式：C₂₈H₄₄O

分子量：396.65

○トコフェロール酢酸エステル

分子式：C₃₁H₅₂O₃

分子量：472.74

○パントテン酸カルシウム

分子式：C₁₈H₃₂CaN₂O₁₀

分子量：476.53

○ニコチン酸アミド

分子式：C₆H₆N₂O

分子量：122.12

○葉酸

分子式：C₁₉H₁₉N₇O₆

分子量：441.40

5. 化学名(命名法)

- レチノールパルミチン酸エステル
(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl) nona-2,4,6,8-tetraen-1-yl palmitate (IUPAC)
- チアミン硝化物
3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium nitrate (IUPAC)
- リボフラビン
7,8-Dimethyl-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl] benzo[*g*]pteridine-2,4-(3*H*,10*H*)-dione (IUPAC)
- ピリドキシン塩酸塩
4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-3-ol monohydrochloride (IUPAC)
- シアノコバラミン
*Co*α-[α-(5,6-Dimethyl-1*H*-benzomidazol-1-yl)]-*Co*β-cyanocobamide (IUPAC)
- アスコルビン酸
L-*threo*-Hex-2-enono-1,4-lactone (IUPAC)
- エルゴカルシフェロール
(3*S*,5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19), 22-tetraen-3-ol (IUPAC)
- トコフェロール酢酸エステル
2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) chroman-6-yl acetate (IUPAC)
- パントテン酸カルシウム
Monocalcium bis {3-[(2*R*)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanoylamino]propanoate} (IUPAC)
- ニコチン酸アミド
Pyridine-3-carboxamide (IUPAC)
- 葉酸
N-{4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl) amino]benzoyl} -*L*-glutamic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

- レチノールパルミチン酸エステル
パルミチン酸レチノール、ビタミンAパルミチン酸エステル
- チアミン硝化物
硝酸チアミン、ビタミンB₁硝酸塩
- リボフラビン
ビタミンB₂

- ピリドキシン塩酸塩
塩酸ピリドキシン、ビタミンB₆
- シアノコバラミン
ビタミンB₁₂
- アスコルビン酸
ビタミンC
- エルゴカルシフェロール
カルシフェロール、ビタミンD₂
- トコフェロール酢酸エステル
酢酸トコフェロール、酢酸 *dl*- α -トコフェロール、ビタミンE酢酸エステル

7. CAS登録番号

- レチノールパルミチン酸エステル
79-81-2
- チアミン硝化物
532-43-4
- リボフラビン
83-88-5
- 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
- エルゴカルシフェロール
50-14-6
- トコフェロール酢酸エステル
7695-91-2
- パントテン酸カルシウム
137-08-6
- ニコチン酸アミド
98-92-0
- 葉酸
59-30-3

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

2-1 外観・性状

○レチノールパルミチン酸エステル

本品は淡黄色～黄赤色の固体油脂状又は油状の物質で、敗油性でないわずかに特異なおいがある。

○チアミン硝化物

本品は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おいがある。

○リボフラビン

本品は黄色～だいたい黄色の結晶で、わずかににおいがある。

○ピリドキシン塩酸塩

本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

○シアノコバラミン

本品は暗赤色の結晶又は粉末である。

○アスコルビン酸

本品は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。

○エルゴカルシフェロール

本品は白色の結晶で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。

○トコフェロール酢酸エステル

本品は無色～黄色澄明な粘性の液で、においはない。

○パントテン酸カルシウム

本品は白色の粉末である。

○ニコチン酸アミド

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

○葉酸

本品は黄色～だいたい黄色の結晶性の粉末で、においはない。

(日本薬局方)

2-2 溶解性

○レチノールパルミチン酸エステル

本品は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。

○チアミン硝化物

本品は水にやや溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

○リボフラビン

本品は水に極めて溶けにくく、エタノール (95)、酢酸 (100) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

○ピリドキシン塩酸塩

本品は水に溶けやすく、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。

○シアノコバラミン

本品は水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

○アスコルビン酸

本品は水に溶けやすく、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。

○エルゴカルシフェロール

本品はエタノール (95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムに溶けやすく、イソオクタンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

○トコフェロール酢酸エステル

本品はエタノール (99.5)、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキサン又は植物油と混和する。

本品はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

○パントテン酸カルシウム

本品は水に溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

○ニコチン酸アミド

本品は水又はエタノール (95) に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

○葉酸

本品は水、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。

本品は塩酸、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。

(日本薬局方)

2-3 吸湿性

○シアノコバラミン

本品は吸湿性である。

無水状態の結晶は吸湿性が強く、湿度50%の空气中に放置すると、約12%の水を吸収する。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-1801 廣川書店)

○パントテン酸カルシウム

本品は吸湿性である。

吸湿量(%)はRH20,40,60,80,100%でそれぞれ3.3,4.0,5.7,9.2,9.9%である。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3581 廣川書店)

2-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

○レチノールパルミチン酸エステル

融点：28～29℃

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5293 廣川書店)

○チアミン硝化物

融点：約193℃(分解)

(日本薬局方)

○リボフラビン

融点：約290℃(分解)

(日本薬局方)

○ピリドキシン塩酸塩

融点：約206℃(分解)

(日本薬局方)

○シアノコバラミン

210～220℃で黒変するが、300℃でも融解しない。

(MERCK INDEX 14th 2006, 1724)

○アスコルビン酸

融点：約190℃(分解)

(日本薬局方)

○エルゴカルシフェロール

融点：115～118℃ 本品を毛細管に入れ、デシケーター(減圧・2.67kPa以下)で3時間乾燥した後、毛細管を直ちに融封し、予想した融点の約10℃下の温度に加熱した浴中に入れ、1分間に3℃上昇するように加熱し、測定する。

(日本薬局方)

○トコフェロール酢酸エステル

融点：26.5～27.5℃

(MERCK INDEX 14th 2006, 1632)

○パントテン酸カルシウム

融点：195～196℃(分解)

(MERCK INDEX 14th 2006, 1210)

○ニコチン酸アミド

融点：128～131℃

(日本薬局方)

○葉酸

明確な融点を示さず約250℃で炭化する。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5038 廣川書店)

2 - 5 酸塩基解離定数

○チアミン硝化物

4.8

(MERCK INDEX 14th 2006, 1598)

○リボフラビン

1.7、10.2

(MERCK INDEX 14th 2006, 1413)

1.9、10.2 (20℃)

(PHARMACEUTICAL CODEX 12th 1994, 1037)

○アスコルビン酸

4.17、11.57

(MERCK INDEX 14th 2006, 136)

○ニコチン酸アミド

3.3 (20℃)

(MERCK INDEX 14th 2006, 1128)

○葉酸

4.7、6.8、9.0 (30℃)

(PHARMACEUTICAL CODEX 12th 1994, 873)

2 - 6 分配係数

○リボフラビン

Log*P* (hexanol) : -0.92

(PHARMACEUTICAL CODEX 12th 1994, 1037)

○アスコルビン酸

Log*P* (octanol) : -2.15

(International Chemical Safety Cards 0379)

2-7 その他の示性値

○リボフラビン

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -128 ~ -142°、本品を乾燥後、その約0.1gを精密に量り、希水酸化ナトリウム試液4mLを正確に加えて溶かし、新たに煮沸して冷却した水10mLを加えた後、よく振り混ぜながら無アルデヒドエタノール4mLを正確に加え、更に新たに煮沸して冷却した水を加えて正確に20mLとし、30分以内に層長100mmで測定する。

○アスコルビン酸

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +20.5 ~ +21.5° (2.5g、水、25mL、100mm)

○エルゴカルシフェロール

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (265nm) : 455 ~ 485 (10mg、エタノール(95)、1000mL)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +102 ~ +107° (0.3g、エタノール(95)、20mL、100mm)

この試験は開封後30分以内に溶かし、溶液調製後30分以内に測定する。

○トコフェロール酢酸エステル

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (284nm) : 41.0 ~ 45.0 (10mg、エタノール(99.5)、100mL)

屈折率 n_D^{20} : 1.494 ~ 1.499

比重 d_{20}^{20} : 0.952 ~ 0.966

○パントテン酸カルシウム

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +25.0 ~ +28.5° (乾燥物に換算したものの1g、水、20mL、100mm)

結晶多形：本品は結晶多形が認められる。

(日本薬局方)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

○レチノールパルミチン酸エステル

本品は空気又は光によって分解する。

(日本薬局方)

○チアミン硝化物

本品はモノ硝酸塩で吸湿性が少ないので、錠剤や散剤中での安定性がよい。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-2739 廣川書店)

○リボフラビン

本品は中性又は酸性溶液中では安定であって、濃塩酸と煮沸してもほとんど分解しないが、アルカリ性溶液中では極めて不安定であり、速やかに分解する。

酸化剤に対しては大体安定であって、過酸化水素、硝酸、亜硝酸、臭素、過マンガン酸カリウムなどによって酸化を受けないが、クロム酸では酸化を受けて分解する。アルカリ性溶液又は鉄イオンが共存する場合には酸化されることが多い。また過ヨウ素酸ではribityl基が酸化を受ける。

光に対しては敏感であり、特にアルカリ性溶液中では速やかに分解される。波長は短波長ほど分解が速く、共存物質の影響が大きく、光分解を促進するものに糖類、抑制するものにチオ尿素、アスコルビン酸、フェノール類などがある。分解生成物は溶液のpHに左右され必ずしも一定でないが、中性、酸性ではルミクロム、アルカリ性ではルミフラビンを生じる。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5208 廣川書店)

○ピリドキシン塩酸塩

乾燥状態ではかなり安定であるが、直射日光又は紫外線により徐々に分解する。

中性、アルカリ性又は弱酸性溶液では、光(紫外線)によって容易に分解する。また酸化剤にも不安定である。熱には比較的強く、中性溶液では120℃に熱すると重合を起こすが、酸性又はアルカリ性溶液では重合を起こさず、かなり安定である。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3779 廣川書店)

○シアノコバラミン

弱い多酸性塩基で、湿気をさえぎれば空気中でも安定であるが、強い光に長時間さらすと分解し、210～220℃に加熱すると黒変する。本品の水溶液は中性又はpH4.5～5.0で最も安定であるが、強酸性又はアルカリ性で長時間放置すると酸アミドの加水分解を初めとする種々の分解反応が起こる。光があれば分解は促進される。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-1801 廣川書店)

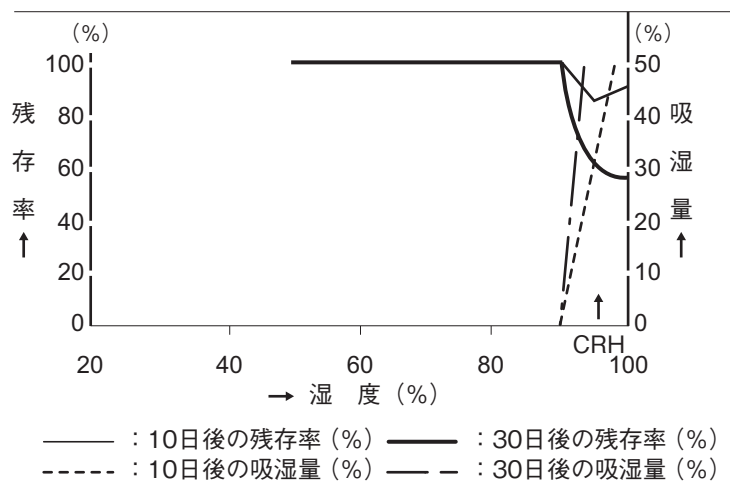
○アスコルビン酸

乾燥した空気中では安定であるが、水溶液中では速やかに空気により酸化される。

(MERCK INDEX 14th 2006, 136)

37℃で湿度90%以下では30日後においても吸湿及び分解はほとんど認められないが、湿度96%において吸湿、分解が著明である¹⁾。

■アスコルビン酸の安定性 (37℃)



CRH：試料の臨界湿度

○エルゴカルシフェロール

空気中で不安定であるが、窒素置換して-20℃に保存すれば比較的安定である。真空中150～200℃に加熱すると9,10位が閉環して pyrocalciferol と isopyrocalciferol に異性化される。また本品を紫外線照射すると suprasterol I, II を生成する。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-908 廣川書店)

○トコフェロール酢酸エステル

6位の水酸基がアセチル化されているので、空気中では酸化を受けない。したがって、遊離トコフェロールのような抗酸化力を持たない。可視光線には比較的安定であるが、紫外線には不安定である。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3032 廣川書店)

○パントテン酸カルシウム

本品は乾燥状態では安定であり、水溶液は熱に対して比較的安定であるが、酸又はアルカリが存在すると容易に加水分解を受けて pantoic acid 又は pantolactone と β -alanine とに分解する。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3581 廣川書店)

○ニコチン酸アミド

本品は少し吸湿性であるが、乾燥状態では50℃以下で全く安定である。結晶も水溶液も光に対しては安定であり、分解されない。水溶液は120℃、20分間加熱しても分解せず、またpH5～7水溶液をアンプル中に保存するときは2年間経過してもほとんど分解は認められない。鉍酸、アルカリと加熱すれば加水分解してニコチン酸となる。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3302 廣川書店)

○葉酸

本品は室内光などの弱い光で徐々に、直射日光又は紫外線により容易に、 $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}-$ 結合が切れて分解する。

本品の水溶液は遮光下、pH約6.8で、また、酸化性又は還元性物質が共存しなければ安定である。この水溶液に紫外線又は直射日光を当てると、蛍光を発する生理的に不活性な物質に分解する。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5038 廣川書店)

4. 有効成分の確認試験法

○レチノールパルミチン酸エステル

日局「レチノールパルミチン酸エステル」確認試験による。

○チアミン硝化物

日局「チアミン硝化物」確認試験による。

○リボフラビン

日局「リボフラビン」確認試験による。

○ピリドキシン塩酸塩

日局「ピリドキシン塩酸塩」確認試験による。

○シアノコバラミン

日局「シアノコバラミン」確認試験による。

○アスコルビン酸

日局「アスコルビン酸」確認試験による。

○エルゴカルシフェロール

日局「エルゴカルシフェロール」確認試験による。

○トコフェロール酢酸エステル

日局「トコフェロール酢酸エステル」確認試験による。

○パントテン酸カルシウム

日局「パントテン酸カルシウム」確認試験による。

○ニコチン酸アミド

日局「ニコチン酸アミド」確認試験による。

○葉酸

日局「葉酸」確認試験による。

5. 有効成分の定量法

- レチノールパルミチン酸エステル
日局「レチノールパルミチン酸エステル」定量法による。

- チアミン硝化物
日局「チアミン硝化物」定量法による。

- リボフラビン
日局「リボフラビン」定量法による。

- ピリドキシン塩酸塩
日局「ピリドキシン塩酸塩」定量法による。

- シアノコバラミン
日局「シアノコバラミン」定量法による。

- アスコルビン酸
日局「アスコルビン酸」定量法による。

- エルゴカルシフェロール
日局「エルゴカルシフェロール」定量法による。

- トコフェロール酢酸エステル
日局「トコフェロール酢酸エステル」定量法による。

- パントテン酸カルシウム
日局「パントテン酸カルシウム」定量法による。

- ニコチン酸アミド
日局「ニコチン酸アミド」定量法による。

- 葉酸
日局「葉酸」定量法による。

IV：製剤に関する項目

1. 剤形

1-1 剤形の区別、規格及び性状

○剤形の区別：粉末

○規格：本品は定量するとき、表示量の90.0～150.0%に対応するレチノールパルミチン酸エステル（ビタミンA単位）、90.0～140.0%に対応するチアミン硝化物（ $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ ：327.36）、90.0～120.0%に対応するリボフラビン（ $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ：376.36）及びニコチン酸アミド（ $C_6H_6N_2O$ ：122.12）、及び90.0～125.0%に対応するアスコルビン酸（ $C_6H_8O_6$ ：176.12）を含む。

○性状：本品はだいたい黄色の粉末でレモン様のおいがある。

1-2 製剤の物性

○粗比容：1.2～1.5

○充填比容：0.9～1.2

1-3 識別コード

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

1g中レチノールパルミチン酸エステル（レチノールとして2,500IU）、チアミン硝化物1mg、リボフラビン1.5mg、ピリドキシン塩酸塩1mg、シアノコバラミン1 μ g、アスコルビン酸37.5mg、エルゴカルシフェロール200IU、トコフェロール酢酸エステル1.1mg（トコフェロールとして1mg）、パントテン酸カルシウム5mg、ニコチン酸アミド10mg、葉酸0.5mgを含有

2-2 添加物

トウモロコシ油、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、モノラウリン酸ソルビタン、ゼラチン、精製白糖、乳糖水和物、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、軽質無水ケイ酸、レモン油

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 添加物変更前

1) 長期保存試験成績（保存条件：室温、保存形態：ポリ袋＋乾燥剤＋EPFP袋＋紙箱）

測定項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
外観	だいたい黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
乾燥減量(%)	0.47	0.41	0.30	0.33

なお、含量はビタミンA、チアミン硝化物、リボフラビン、ニコチン酸アミド、アスコルビン酸ともに規格に適合していた。

（武田薬品・品質保証部）

2) ポリ袋品の安定性（保存条件：25℃・83%RHで4週間保存後30℃で保存）

測定項目	イニシャル	3週間	4週間	8週間	12週間
外観	だいたい黄色	変化なし	黄みがわずかに増す	黄色になる	黄褐色
乾燥減量(%)	0.40	0.58	0.58	0.61	0.61

（武田薬品・研究所）

(2) 添加物変更後

試験方法	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
加速試験	40℃	75%RH	ポリ袋+乾燥剤+アルミ袋	6ヵ月	変化なし

(武田薬品・研究所)

4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

下記の品目につき外観の変化を検討した²⁾。

試験条件

- 1) 最悪条件：25℃・91%RH
- 2) 中間条件：25℃・75%RH
- 3) 通常条件：15～20℃・50～60%RH

判定基準

—：変化なし

±：僅かに変化のみとめられるもの

+：明らかに変化のみとめられるもの

湿：湿潤、固：固化、縮：収縮、変：変色、⑦：変化発生の日数

重量%：重量増加率

■最悪条件での変化

薬剤名	直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	重量%	備考
パンビタン末単味	—	±	±	+	+	+	+	6.6	①湿④固⑩縮⑭変
アレビアチン散	—	—	±	±	+	+	+	0.4	②湿⑦固
コントロール散	—	—	—	—	—	±	±	0.2	⑩湿
アクセノン	—	—	—	±	±	+	+	0.9	④湿
クランポール	—	—	—	—	±	+	+	0.4	⑦湿⑩固
フェノバルビタール散	—	—	—	±	+	+	+	0.6	④湿⑦固
メチルエフェドリン散	—	—	±	+	+	+	+	1.9	②湿④固
ヒスタクル散	—	—	±	±	+	+	+	1.2	②湿
ピレチア散	—	—	—	—	±	+	+	0.6	⑦湿⑩固
乾燥水酸化アルミゲル	—	—	—	—	±	+	+	0.7	⑦変⑩湿
SM散	—	—	—	—	±	±	+	0.8	⑦湿⑭固
ガストロピロール	—	—	±	+	+	+	+	2.3	②湿④固
グルタミン顆粒	—	—	—	±	+	+	+	1.2	④湿⑦変
重質酸化マグネシウム	—	—	±	±	±	+	+	11.2	②変
サナクターゼ	—	—	—	±	+	+	+	7.5	④湿⑦固⑩変
炭酸水素ナトリウム	—	—	±	+	+	+	+	0.9	②湿④固⑩変
タカプレックス	—	—	—	±	+	+	+	20.2	④湿⑦固
ネオユモール	—	—	—	—	±	±	+	0.2	⑦湿⑭変
乳酸カルシウム	—	—	—	±	+	+	+	0.8	④湿⑦固
ウルソ顆粒	—	—	—	±	±	+	+	1.7	④湿⑩固
ハイボン顆粒	—	—	—	±	±	+	+	5.8	④湿⑩固⑭変
アスコルビン酸散	—	—	±	±	±	±	+	5.9	②固⑭湿
ノイチーム顆粒	—	—	—	—	±	+	+	2.4	⑦湿⑩固
リンデロン散	—	—	—	—	—	±	±	1.9	⑩湿

■中間条件での変化

薬剤名	直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	重量%	備 考
パンピタン末単味	—	—	—	±	±	+	+	2.0	④湿⑩固
アレビアチン散	—	—	—	±	±	+	+	0.2	⑦湿⑩固
コントロール散	—	—	—	—	—	—	—	0.2	
アクセノン	—	—	—	—	—	—	±	0.4	⑭湿
クランポール	—	—	—	—	—	±	±	0.3	⑩湿
フェノバルビタール散	—	—	—	—	—	—	±	0.2	⑭湿
メチルエフェドリン散	—	—	±	±	+	+	+	1.2	②湿⑦固
ヒスタクール散	—	—	—	±	+	+	+	1.7	④湿⑦固
ピレチア散	—	—	—	—	—	—	—	0.6	
乾燥水酸化アルミゲル	—	—	—	—	—	±	±	0.4	⑩変
SM散	—	—	—	—	±	±	±	0.2	⑦変
ガストロピロール	—	—	—	—	±	±	±	0.9	⑦変
グルタミン顆粒	—	—	—	—	—	—	±	0.4	⑩湿
重質酸化マグネシウム	—	—	±	+	+	+	+	10.0	②湿
サナクターゼ	—	—	—	±	+	+	+	6.5	④湿⑦固
炭酸水素ナトリウム	—	—	—	±	+	+	+	0.7	④湿⑦固
タカブレックス	—	—	—	—	±	±	+	13.8	⑦変
ネオユモール	—	—	—	—	—	—	±	0.2	⑭湿
乳酸カルシウム	—	—	—	—	—	±	±	0.9	⑩湿
ウルソ顆粒	—	—	—	—	—	—	—	1.4	
ハイボン顆粒	—	—	—	—	—	—	±	4.7	⑭湿
アスコルビン酸散	—	—	—	±	+	+	+	4.5	④湿⑦固
ノイチーム顆粒	—	—	—	—	—	±	±	2.1	⑩変
リンデロン散	—	—	—	—	—	—	—	1.8	

■通常条件での変化

炭酸水素ナトリウムとの配合で2日目に湿潤、4日目に固化するほか、重質酸化マグネシウム及び乾燥水酸化アルミゲルとの配合で10～14日目にわずかに変色が見られた。

注意 本剤はアルカリ剤、吸湿性薬剤と配合しないこと。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 溶出試験

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) レチノールパルミチン酸エステル
紫外可視吸光度測定法
- (2) エルゴカルシフェロール
塩化アンチモン(Ⅲ)溶液による呈色反応
- (3) トコフェロール酢酸エステル
塩化鉄(Ⅲ)六水和物溶液及び2, 2'-ビピリジルのエタノール(95)溶液による呈色反応
- (4) チアミン硝化物
日局「チアミン塩化物塩酸物」確認試験(1)を準用する。
- (5) リボフラビン
日局「リボフラビン」確認試験(1)を準用する。
- (6) ピリドキシン塩酸塩
 - 1) ヨウ素試液、2, 6-ジブromo-N-クロロ-1, 4-ベンゾキノンモノイミンのエタノール(95)溶液及びアンモニア試液による呈色反応
 - 2) ヨウ素試液及びホウ酸の飽和溶液による呈色反応
- (7) アスコルビン酸
日局「アスコルビン酸散」確認試験(2)を準用する。
- (8) ニコチン酸アミド
紫外線照射による定性反応
- (9) 葉酸
亜硝酸ナトリウム溶液、アミド硫酸アンモニウム溶液及び*N,N*-ジエチル-*N'*-1-ナフチルエチレンジアミン溶液による呈色反応
- (10) パントテン酸
塩酸試液、ピリジン及びニンヒドリン試液による呈色反応

(武田薬品・研究所)

8. 製剤中の有効成分の定量法

- (1) レチノールパルミチン酸エステル
日局「ビタミンA定量法」第2法による。
- (2) チアミン硝化物
昭和29年度厚生科学研究報告「混合ビタミン剤中のビタミン試験法」のビタミンB₁の項を準用する。
- (3) リボフラビン
紫外可視吸光度測定法
- (4) アスコルビン酸
ヨウ素滴定法

- (5) ニコチン酸アミド
紫外可視吸光度測定法

(武田薬品・研究所)

9. 容器の材質

ポリエチレン袋
アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋
乾燥剤 (シリカゲル)
紙箱

10. その他

該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果

本剤に含まれるビタミン類の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給
(消耗性疾患、妊産婦、授乳婦など)
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1～2g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

3-1 臨床効果

該当資料なし

3-2 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

3-3 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

3-4 検証的試験

該当資料なし

3-5 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(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

各種ビタミン剤

2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

○レチノールパルミチン酸エステル

網膜の桿体細胞と錐体細胞では11-シスレチナールが光の受容に働いている。桿体細胞の外節では11-シスレチナールがオプシンと呼ばれる7回膜貫通型受容体蛋白に結合してロドプシンとして存在している。光を吸収するとロドプシンは深紅から褪色して黄色に変換する。これは光によってオプシンに結合した11-シスレチナールが全トランスレチナールとなってオプシンから遊離するためである。光によって活性化されたオプシンは三量体GTP結合蛋白のトランスデュースンを活性化し、さらにトランスデュースンはcGMP依存性ホスホジエステラーゼを活性化する。この結果、桿体のcGMPが分解され、cGMP依存性カチオンチャネルが閉鎖し、細胞内へのNa⁺の流入が止まる。陽イオンの流入が減少することによって桿体細胞は過分極を起こし、その遊離する神経伝達物質のグルタミン酸が減少して光シグナルが双極細胞などの2次ニューロンに伝えられる。光がなくなると全トランスレチナールはもとの11-シスレチナールに戻り、再びオプシンと結合してロドプシンを作る。錐体細胞における色覚の伝達も基本的に桿体と似た仕組みで行われている。光受容機構ではレチノイン酸は無効であるが、その他のビタミンAの生理作用のほとんどはレチノイン酸によっている。レチノイン酸はステロイドホルモン受容体やビタミンD受容体に似た核内受容体を介する作用機序によって働く。RAR (retinoic acid receptor) は全トランスレチノイン酸または9-シスレチノイン酸の受容体であり、一方、RXR (retinoid X receptor) は9-シスレチノイン酸の受容体である。おのおの3種類 (α 、 β 、 γ) ずつの遺伝子が存在しており、さらに differential splicing によるアイソフォームがある。レチノイン酸が結合すると、ホモもしくはヘテロの二量体になって、遺伝子上にある標的配列に結合してその遺伝子の転写を変化させる。RXR ではホモ二量体を作るほか、甲状腺ホルモン受容体やビタミンD受容体、さらに PPAR (peroxisomal proliferator activated receptor) などとも二量体を形成して遺伝子の転写を変化させる。レチノイン酸に応答する遺伝子上流にはレチノイン酸/ビタミンD応答配列の AGGTCA (もしくはこれに類似した配列) が1～5塩基離れて2個繰り返す構造があり、レチノイン酸とその受容体の複合体はこの配列に結合する。繰り返し構造間の塩基数によってそれぞれ結合する特異的な受容体複合体が決定される。急性前骨髄性白血病は前骨髄球が末梢血液に出現する白血病で、その多くは第15と第17染色体の転座トランスロケーションがあり、PML と呼ばれる蛋白とレチノイン酸受容体の RAR α の融合蛋白質ができています。多くの症例でレチノイン酸を投与すると前骨髄球が分化して寛解に導くことができるが、再発が問題となっている。

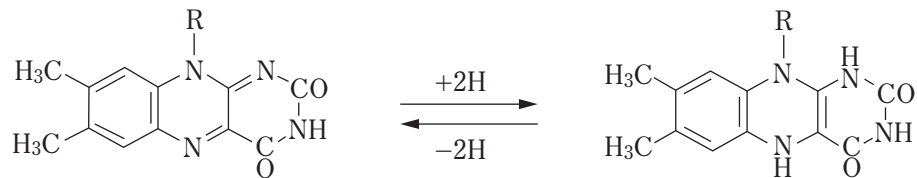
○チアミン硝化物

チアミンは体内で2つのリン酸が結合したチアミン-2-リン酸 (TPP) となって糖代謝に関与し、ピルビン酸や α ケトグルタル酸の脱炭酸反応において TPP が補酵素として働く。また、トランスケトラーゼの補酵素としてグルコースを原料とするリボース5-リン酸の生成に関与し、核酸の合成に寄与している。

○リボフラビン

リボフラビンは体内でリン酸化され、フラビンモノヌクレオチド (FMN) となる。また、FMN にアデニル基をつけフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) が合成される。FMN や FAD はフラビン酵素と呼ばれる酸化や還元 (下図) に関与する数多くの酵素の補酵素として働いている。FAD や FMN のフラビン部分が代謝する物質から水素を受け取り、次の受取手へ渡す仲立ちをしている。

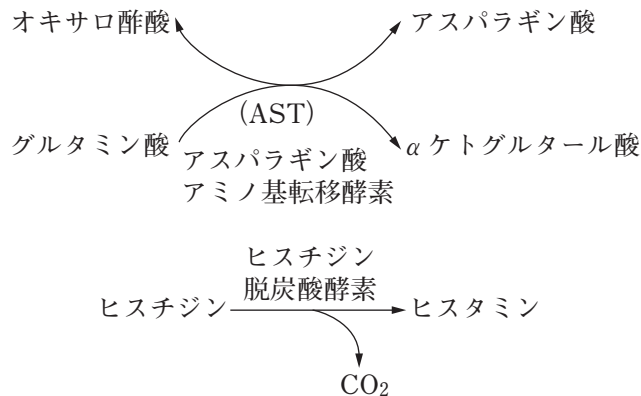
■フラビンの酸化と還元



○ピリドキシン塩酸塩

ピリドキシンは体内でリン酸化を受け、ピリドキサル5'-リン酸 (PLP) となって、主にアミノ酸代謝に働く。PLP はアスパラギン酸アミノ基転移酵素など、アミノ酸とケト酸を相互変化する各種のアミノ基転移酵素やヒスチジン脱炭酸酵素などのアミノ酸を脱炭酸してアミンを生成する酵素の補酵素として働く (下図)。抑制性神経伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA) を生成するグルタミン酸脱炭酸酵素の補酵素としても働くため、欠乏によって痙攣が起きやすくなるといわれている。

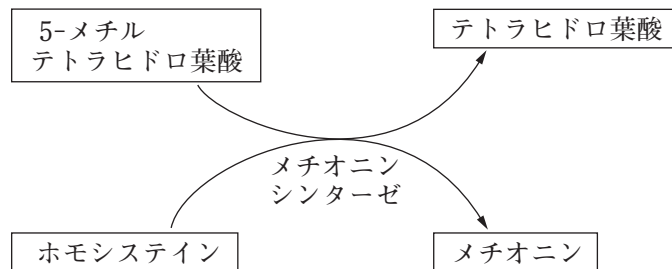
■PLP を必要とする酵素反応の例



○シアノコバラミン

ビタミン B₁₂ はアデノシルビタミン B₁₂ とメチルビタミン B₁₂ に変換されて機能する。アデノシルビタミン B₁₂ はアミノ酸であるバリンやイソロイシンの代謝でできるメチルマロニル CoA をスクシニル CoA に変え、TCA サイクルへと導入する酵素の補酵素として働く。この経路には葉酸は関係しない。ビタミン B₁₂ 欠乏症に見られる神経症状にはメチルマロニル CoA の蓄積が関与するという説がある。一方、メチルビタミン B₁₂ はアミノ酸のホモシステインからメチオニン合成する酵素 (メチオニンシンターゼ) の補酵素として働く (下図)。この過程には葉酸化合物の 5-メチルテトラヒドロ葉酸が必要である。5-メチルテトラヒドロ葉酸のメチル基はまずビタミン B₁₂ に移され、メチルビタミン B₁₂ が作られる。次いで、このメチル基がホモシステインに移されてメチオニンが生成する。5-メチルテトラヒドロ葉酸はリサイクルされテトラヒドロ葉酸に戻される。すなわち、この反応は一方ではテトラヒドロ葉酸の供給を行っていることになる。メチオニンからは S-アデノシルメチオニンが作られ、DNA や蛋白のメチル化に使われる。葉酸の欠乏によっても同様の貧血症が現れることから、メチオニンシンターゼによるメチオニンとテトラヒドロ葉酸生成低下が貧血の発現に関与していると考えられている。蛋白合成に必要なメチオニンの供給が不足すること、メチル化反応に必要な S-アデノシルメチオニンが不足すること、さらに核酸合成に必要であるテトラヒドロ葉酸が不足することが、人体で最も細胞分裂が盛んな骨髄にその影響を及ぼすのではないかと考えられている。

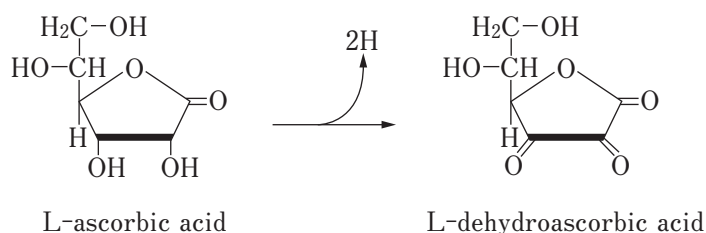
■ビタミン B₁₂ と葉酸を必要とするメチル基の転移反応



○アスコルビン酸

ビタミン C は強い還元力を持ち、還元反応によって自身は酸化される (下図)。この還元力を必要とする酵素が存在する。コラーゲンは合成されたあとその特定のプロリンとリジン残基が水酸化されヒドロキシプロリンとヒドロキシリジンとなり、3本鎖からなるコラーゲンのらせん構造が安定化する。このプロリンとリジンの水酸化酵素の活性維持にビタミン C が必要である。壊血病ではコラーゲンの欠陥によって細胞外マトリックスの形成が阻害され、易出血性が出現する。また、ビタミン C はドパミンをノルエピネフリンに変換するドパミン β-モノオキシゲナーゼ (ドパミン β-ヒドロキシラーゼ) に必要である。また、鉄の吸収においても鉄を 2 価に保ち、その腸管での吸収を促す。

■ビタミンCの酸化反応



○エルゴカルシフェロール

ビタミンD₂とビタミンD₃はヒトでは同等の生理活性をもつ。活性体である1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃はレチノイン酸受容体に似たビタミンD受容体 (VDR) に結合して遺伝子のビタミンD応答配列に結合して、その遺伝子の転写を変化させることによって作用する。VDRはretinoid X receptorとヘテロ二量体を形成して、レチノイン酸/ビタミンD応答配列が3塩基離れた繰り返し (ダイレトリピート) 構造をとっているものを認識して結合する。1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃は腸管や腎臓尿細管でのCa²⁺の吸収を増加させ、また、骨でのカルシウム代謝を増加させる。

○トコフェロール酢酸エステル

ビタミンEの生理作用は抗酸化作用によると考えられており、特に不飽和脂肪酸の酸化を抑制する。脂質過酸化物は動脈硬化の原因となると考えられている。欠乏症で不妊が起きることも抗酸化作用の減弱によるとされている。ビタミンEは血液中ではビタミンE輸送蛋白に結合して存在するが、この遺伝子のノックアウトマウスでは運動失調症と色素性網膜炎や網膜の変性が起き、 α -トコフェロールの投与によってこれらの症状が防がれることが知られている。

○パントテン酸カルシウム

生体内ではコエンザイムAや4'-ホスホパントテインとなり、働いている。コエンザイムAは糖代謝、脂肪酸の β 酸化、ステロイドの合成、さらには蛋白のアセチル化にも働いている。また、4'-ホスホパントテインは脂肪酸の合成に働く。

○ニコチン酸アミド

ニコチン酸はニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) とニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸 (NADP) となって、酸化還元反応を行う多くの酵素の補酵素として働いている。補酵素を要求する酵素の中では、NAD、NADPを補酵素とするものが最も多い。主にNDAは解糖や脂肪酸の代謝系に、NADPは脂肪酸やステロイドの合成系に働いている。このほかにNADは蛋白の修飾反応であるADPリボシル化反応、細胞内Ca²⁺を動員する機能をもつサイクリックADPリボースの生成、ヒストンなどの蛋白の脱アセチル化反応などにも働いている。

○葉酸

葉酸は一炭素単位と呼ばれる蟻酸やホルムアルデヒドなどに由来する炭素原子を結合し、ほかの化合物へその炭素を転位する。テトラヒドロ葉酸は補酵素として働き、この補酵素型の1つである5-メチルテトラヒドロ葉酸はアミノ酸のホモシステインからメチオニンを合成する際に使われる。この反応に働くメチオニン合成酵素にはビタミンB₁₂が必要である。また、テトラヒドロ葉酸はアミノ酸のセリンなどから一炭素を受け取りN⁵, N¹⁰-メチレンテトラヒドロ葉酸が生成する。デオキシチミジル酸 (dTMP) の合成系で、デオキシウリジル酸 (dUMP) からdTMPを合成するチミジル酸シンターゼの反応にN⁵, N¹⁰-メチレンテトラヒドロ葉酸が必要である。この反応によってN⁵, N¹⁰-メチレンテトラヒドロ葉酸はジヒドロ葉酸になる。また、ジヒドロ葉酸はジヒドロ葉酸レダクターゼによってテトラヒドロ葉酸に戻される。アデニル酸やグアニル酸の合成系においても、テトラヒドロ葉酸誘導体が補酵素として働いており、DNAやRNAの合成に葉酸はなくてはならないものである。

(遠藤 政夫他編 医科薬理学4版 2005, p621)

2-2 薬効を裏付ける試験成績

糖質、蛋白質、脂質の生体内代謝は、各種ビタミンの相互協力の下で行われ、いずれのビタミンが欠乏しても生体内代謝の円滑を欠き生体機能の維持が困難となる。

また、ビタミン欠乏症は、複合ビタミン欠乏症の形であらわれることが多く、相関する生理あるいは薬理作用をもつ数種のビタミンを投与することが合理的である^{3)~7)}。

試験的には、ラットの成長⁸⁾⁹⁾、胎児・新生児の成長¹⁰⁾、運動能力⁸⁾等や、ヒトの妊娠過程¹¹⁾に複合ビタミンが好影響をおよぼすことが示されている。

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

VII-1-3の項参照

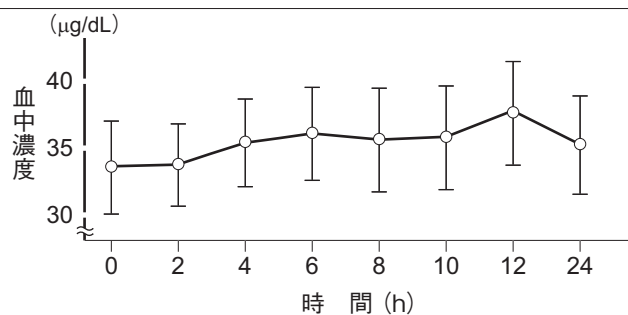
1-3 通常用量での血中濃度

(1) 単回投与での検討

○レチノールパルミチン酸エステル

健康成人6例（年齢：21～24歳）を対象に総合ビタミン剤*4錠（レチノールパルミチン酸エステル4,000単位）を単回経口投与したときの血中濃度は投与12時間後に軽度上昇した¹²⁾。

■血中レチノール濃度の推移



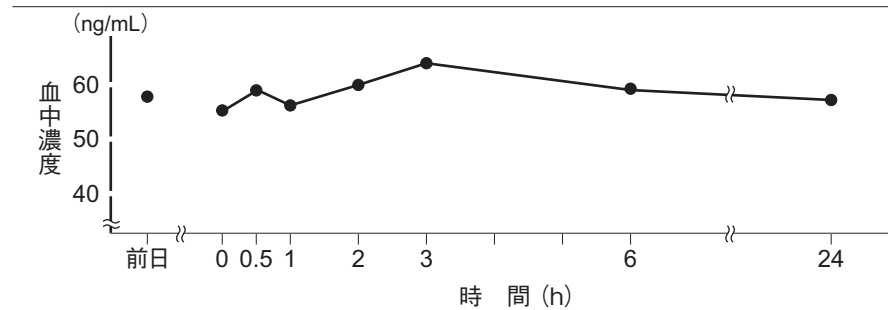
mean ± SD

*総合ビタミン剤：1錠中にレチノールパルミチン酸エステル1,000単位、エルゴカルシフェロール100単位、フルスルチアミン5mg、リボフラビン3.5mg、ピリドキシン塩酸塩4.5mg、ニコチン酸アミド37.5mg、シアノコバラミン6.5µg、アスコルビン酸125mg、トコフェロール酢酸エステル5mg、パントテン酸カルシウム15mg、カルシウムとして30mg、マグネシウムとして15mgを含有

○チアミン硝化物

健康成人6例（年齢：20～26歳）を対象に総合ビタミン液剤[※]1管（チアミン硝化物5mg）を単回経口投与したときの血中濃度は投与3時間後に軽度のピークをむかえた¹³⁾。

■血中ビタミンB₁濃度の推移



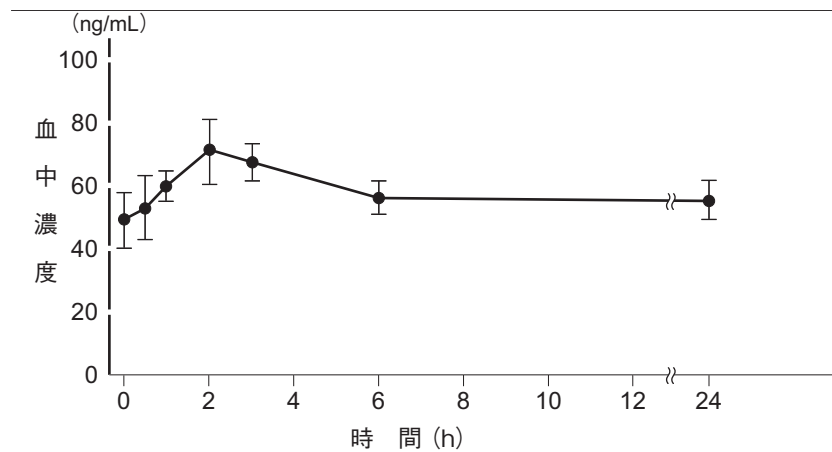
mean ± SD

※総合ビタミン液剤：1管中にチアミン硝化物5mg、リボフラビンリン酸エステルナトリウム5mg、ピリドキシン塩酸塩5mg、ニコチン酸アミド20mg、無水カフェイン50mg、イノシトール50mg、タウリン1000mg含有

○リボフラビン

健康成人6例（年齢：20～23歳）を対象に総合ビタミン剤^{*}2錠（リボフラビン7mg）を単回経口投与したときの血中濃度は投与2時間後に軽度のピークをむかえた¹⁴⁾。

■血中ビタミンB₂濃度の推移

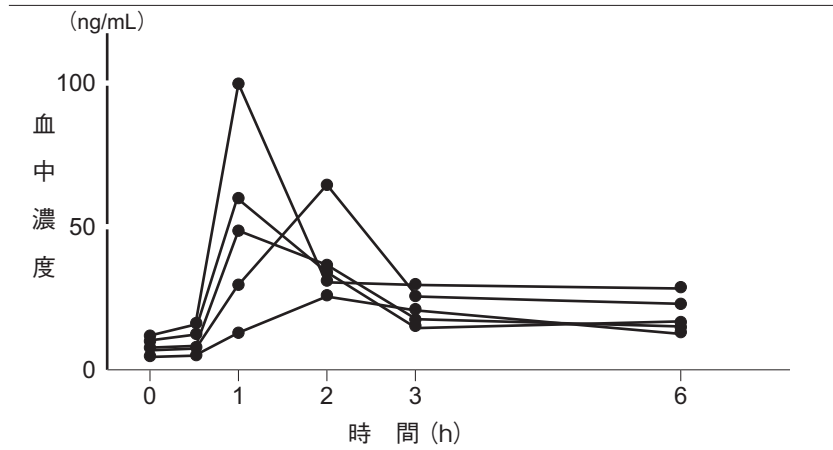


mean ± SD

○ピリドキシン塩酸塩

健康成人5例（年齢：20～23歳）を対象に総合ビタミン剤*2錠（ピリドキシン塩酸塩として9mg）を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⁾。

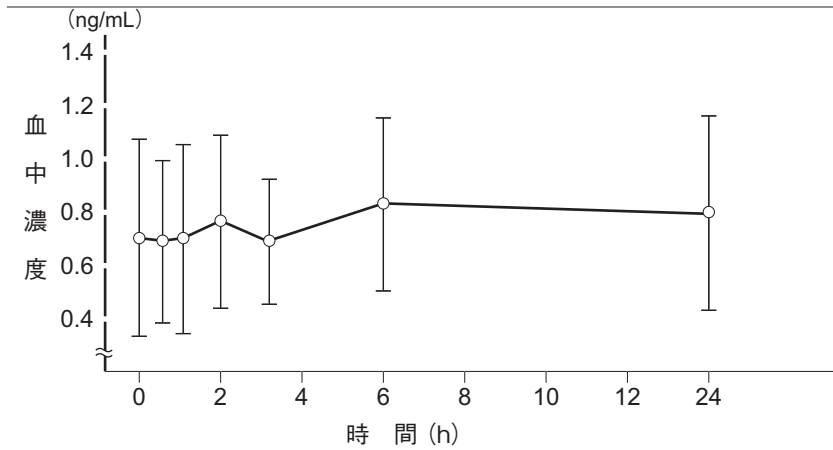
■血中ビタミンB₆濃度の推移



○シアノコバラミン

健康成人6例（年齢：20～23歳）を対象に総合ビタミン剤*2錠（シアノコバラミン13μg）を単回経口投与したときの血中濃度は下記のとおりであった¹⁶⁾。

■血中ビタミンB₁₂濃度の推移

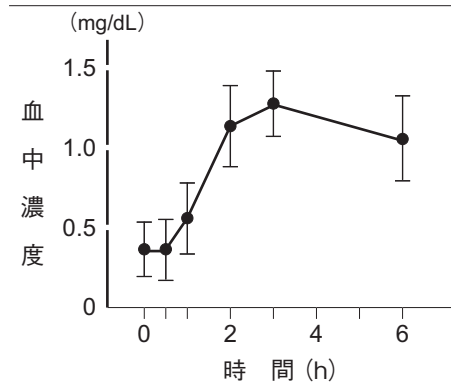


mean ± SD

○アスコルビン酸

健康成人6例（年齢：20～24歳）を対象に総合ビタミン剤※2錠（アスコルビン酸250mg）を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¹⁷⁾。

■血中ビタミンC濃度の推移



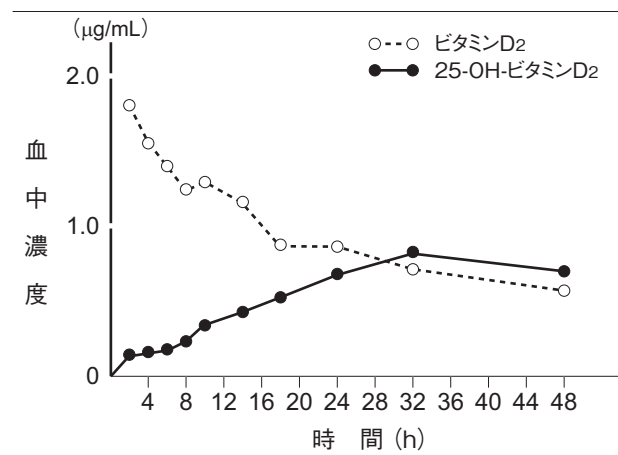
mean ± SD

○エルゴカルシフェロール

(参考) [ウサギ]

ウサギにビタミンD₂ 500,000IUを単回静脈内投与したときのビタミンD₂及び25-OH-ビタミンD₂の血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁸⁾。

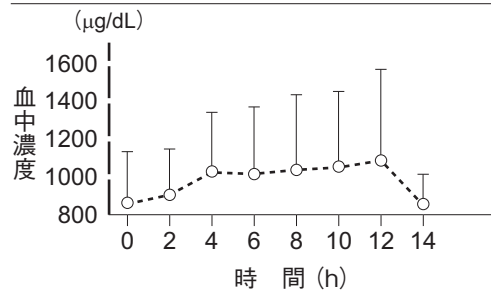
■血中ビタミンD₂及び25-OH-ビタミンD₂濃度の推移



○トコフェロール酢酸エステル

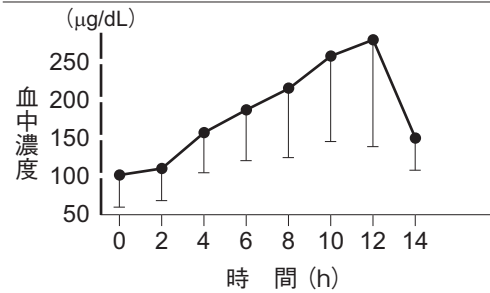
健康成人6例（年齢：21～24歳）を対象に総合ビタミン剤*4錠（トコフェロール酢酸エステル 20mg）を単回経口投与したときの血中濃度は投与12時間後まで軽度の増加がみられた¹²⁾。

■血中 α -トコフェロール濃度の推移



mean ± SD

■血中 γ -トコフェロール濃度の推移

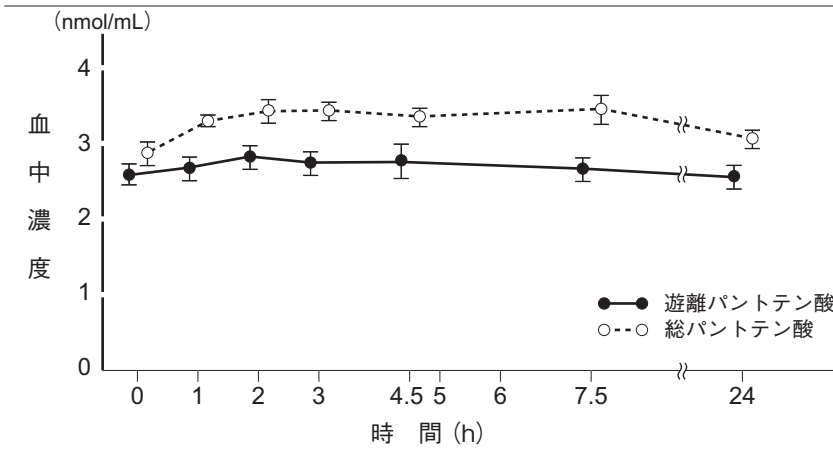


○パントテン酸カルシウム

(参考) [ラット]

ラットにパントテン酸カルシウム 10.28mg/kg を単回経口投与したときの遊離パントテン酸及び総パントテン酸の血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁹⁾。

■血中遊離及び総パントテン酸濃度の推移

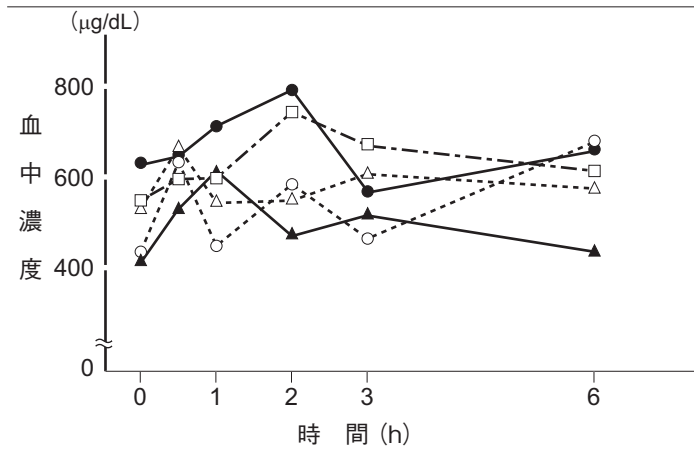


mean ± SE、n = 5

○ニコチン酸アミド

健康成人5例（年齢：20～23歳）を対象に総合ビタミン剤*2錠（ニコチン酸アミド75mg）を単回経口投与したときの血中の推移は下記のとおりであった¹⁵⁾。

■血中ニコチン酸濃度の推移

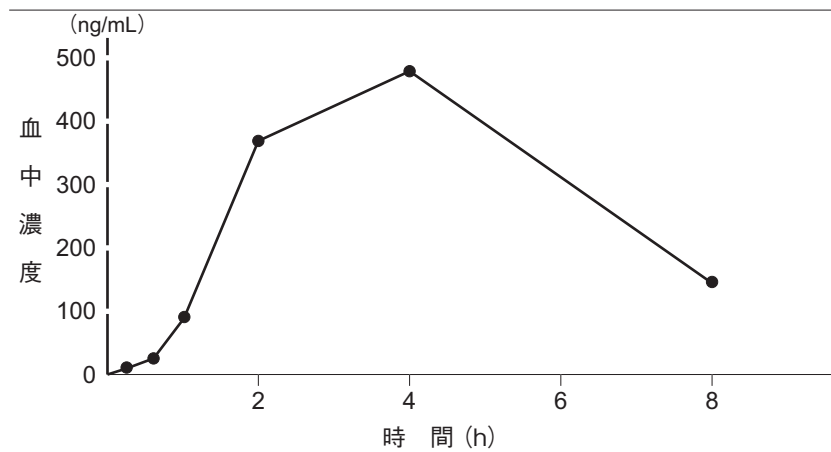


○葉酸

[外国人データ]

健康成人48例に葉酸5mgを単回経口投与したときの総葉酸の血中濃度の推移は下記のとおりであった²⁰⁾。

■血中総葉酸濃度の推移

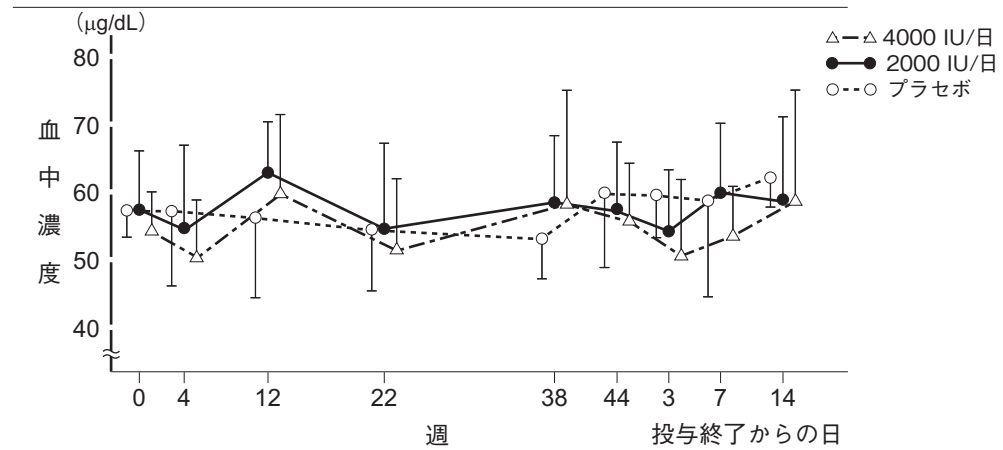


(2) 連続投与での検討

○レチノールパルミチン酸エステル

健康成人 21 例 (年齢：21～24 歳) を対象に総合ビタミン剤*4 錠 (レチノールパルミチン酸エステル 4,000 単位)、2 錠 (同 2,000 単位) 及びプラセボを 44 週間朝食後に経口投与し、投与直前に採血して血中濃度を測定した結果、服用前と比べほとんど変動を認めなかった²¹⁾。

■血中レチノール濃度の推移

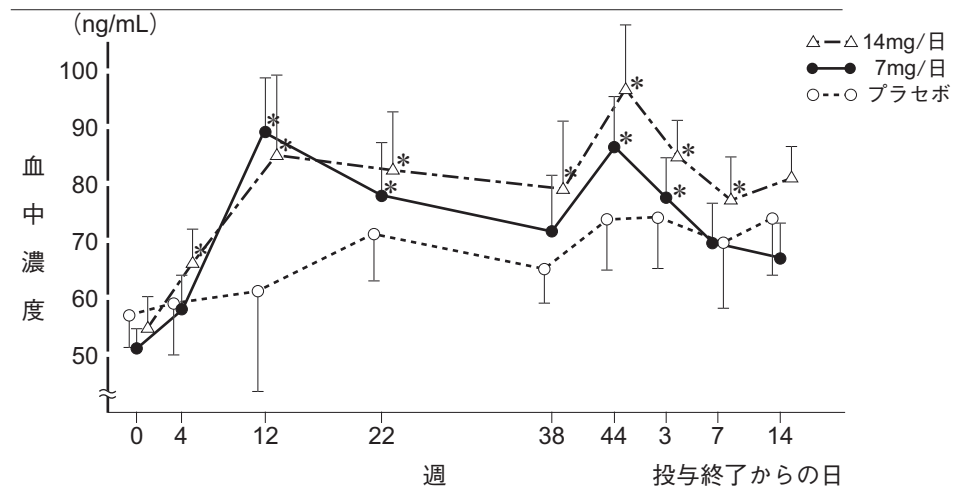


mean ± SD、n=7

○リボフラビン

健康成人 21 例 (年齢：21～24 歳) を対象に総合ビタミン剤*4 錠 (リボフラビン 14mg)、2 錠 (同 7mg) 及びプラセボを 44 週間朝食後に経口投与し、投与直前に採血して血中濃度を測定した結果、リボフラビン投与例では有意に上昇した²²⁾。

■血中リボフラビン濃度の推移

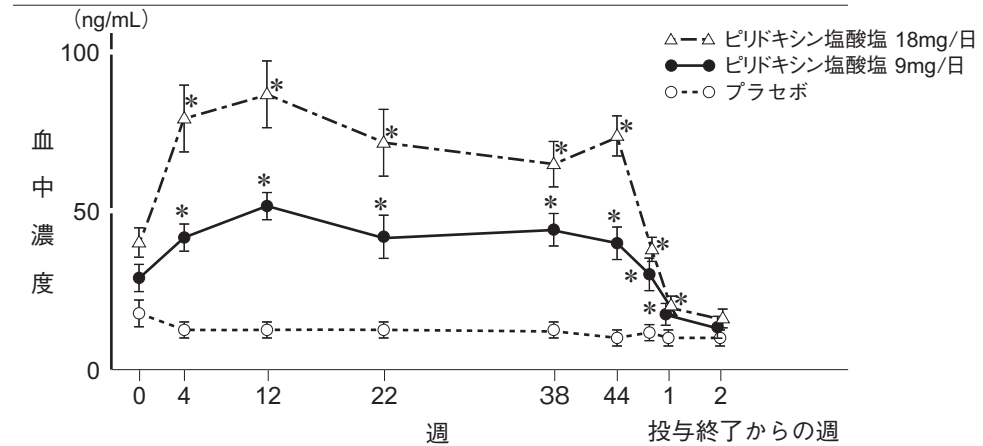


mean ± SD、n = 7、* : p < 0.05 (プラセボとの比較、Tukey's method)

○ピリドキシン塩酸塩

健康成人 21 例（年齢：21～24 歳）を対象に総合ビタミン剤* 4 錠（ピリドキシン塩酸塩 18mg）、2 錠（同 9mg）及びプラセボを 44 週間朝食後に経口投与し、投与直前に採血して血中濃度を測定した結果、ピリドキシン塩酸塩投与例では有意に上昇した²³⁾。

■血中ビタミン B₆ 濃度の推移

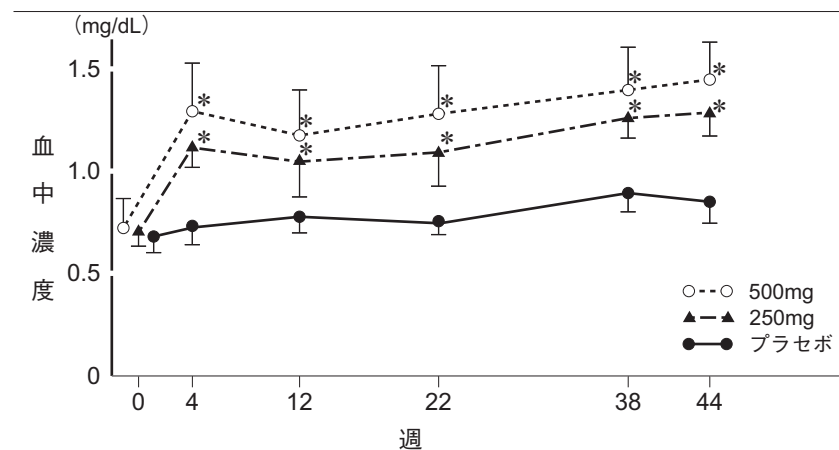


mean ± SD, n = 7, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 (プラセボとの比較、Tukey's method)

○アスコルビン酸

健康成人 21 例（年齢：21～24 歳）を対象に総合ビタミン剤* 4 錠（アスコルビン酸 500mg）、2 錠（同 250mg）及びプラセボを 44 週間朝食後に経口投与し、投与直前に採血して血中濃度を測定した結果、アスコルビン酸投与例では有意に上昇した²⁴⁾。

■血中ビタミン C 濃度の推移

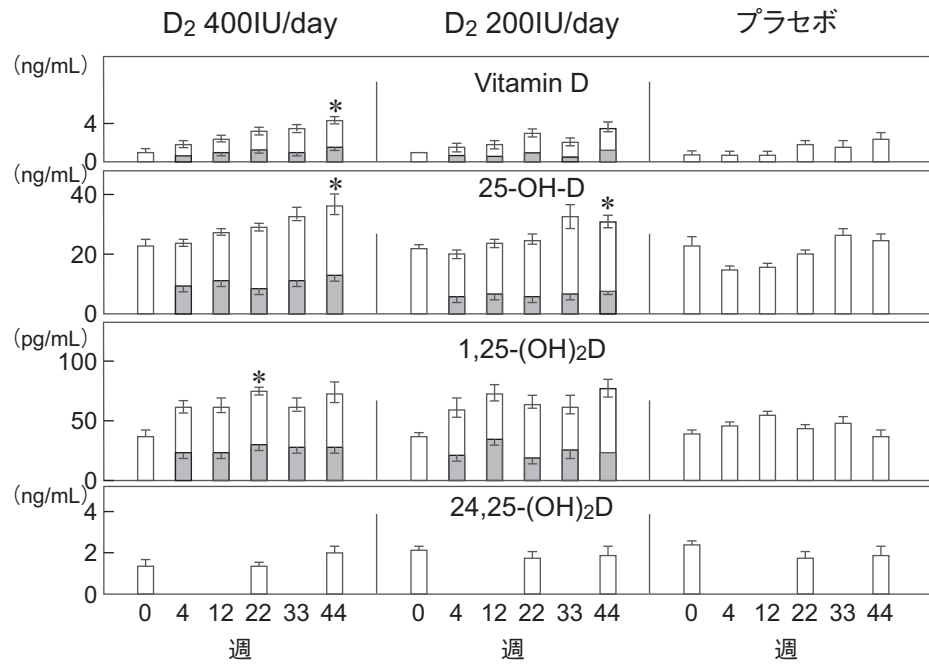


mean ± SD, n = 7, * : p < 0.05 (プラセボとの比較、Tukey's method)

○エルゴカルシフェロール

健康成人 21 例（年齢：21～24 歳）を対象に総合ビタミン剤*4錠（エルゴカルシフェロール 400 単位）、2錠（同 200 単位）及びプラセボを 44 週間朝食後に経口投与し、投与直前に採血して血中濃度を測定した結果、エルゴカルシフェロール投与例では D₂、25-OH-D₂、1,25-(OH)₂D₂ 濃度は上昇した²⁵⁾。

■血中ビタミン D 及び代謝物濃度の推移



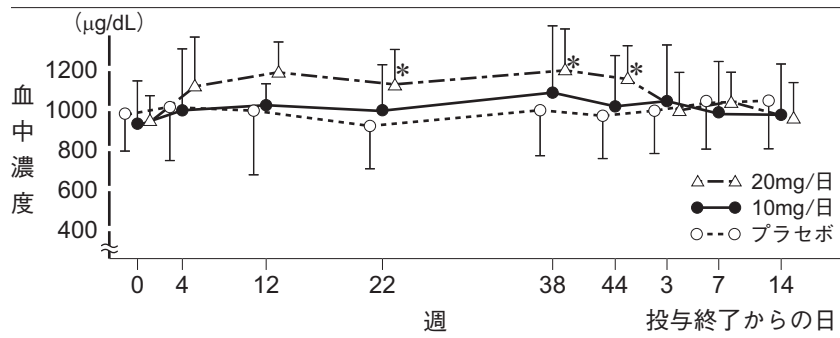
■ D₂化合物、□ D₃化合物

mean ± SE、n = 7、* : p < 0.05 (各群の初期値との比較)

○トコフェロール酢酸エステル

健康成人 21 例（年齢：21～24 歳）を対象に総合ビタミン剤*4 錠（トコフェロール酢酸エステル 20mg）、2 錠（同 10mg）及びプラセボを 44 週間朝食後に経口投与し、投与直前に採血して血中濃度を測定した結果、トコフェロール酢酸エステル投与例では α -トコフェロール値が若干上昇した²¹⁾。

■血中 α -トコフェロール濃度の推移

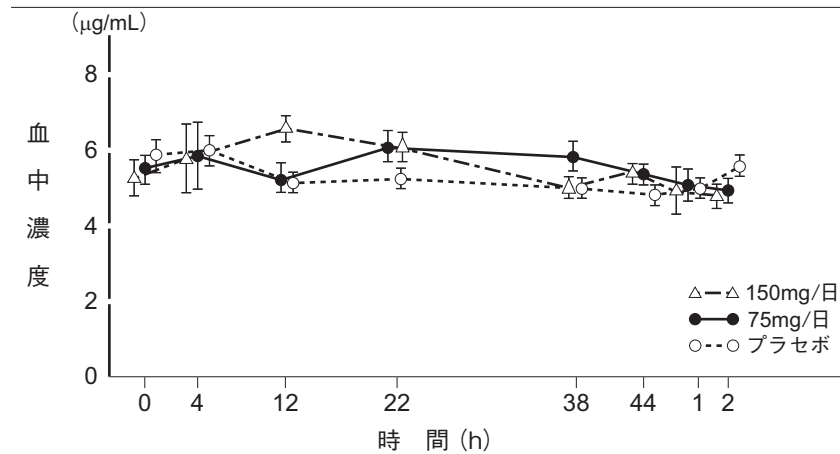


mean \pm SD、n = 7、* : p < 0.05（プラセボとの比較、Tukey's method）

○ニコチン酸アミド

健康成人 21 例（年齢：21～24 歳）を対象に総合ビタミン剤*4 錠（ニコチン酸アミド 150mg）、2 錠（同 75mg）及びプラセボを 44 週間朝食後に経口投与し、投与直前に採血して血中濃度を測定した結果、服用前と比べほとんど変動を認めなかった²³⁾。

■血中総ニコチン酸濃度の推移



mean \pm SD、n = 7

(3) 薬物動態パラメータ

○レチノールパルミチン酸エステル

[外国人データ]

2,700IUのビタミンAを摂取している女性36例(年齢: 18~40歳、非妊娠、非授乳)に1日1回ビタミンA 4,000IU、10,000IU、30,000IUを21日間投与して1日目と最終投与日の薬物動態を検討した²⁶⁾。

■薬物動態パラメータ

	試験日	投与量	C _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)
レチノール	-3	—	2.64±0.52	8.5±8.3	59.5±11.8	NA
	1	4,000	2.59±0.56	13±10	58.5±12.6	ND
	21	4,000	2.77±0.64	7.7±8.8	62.7±14.5	ND
	1	10,000	2.54±0.44	6.0±8.4	56.9±8.95	ND
	21	10,000	2.74±0.37	7.6±7.3	60.5±8.24	ND
	1	30,000	2.66±0.45	4.4±1.6	58.4±9.31	ND
	21	30,000	2.82±0.48	6.4±6.6	62.4±10.4	ND
レチノールパルミチン酸エステル	-3	—	0.060±0.023	7.9±4.7	1.09±0.39	NA
	1	4,000	0.26±0.06	2.9±1.1	2.16±0.41	ND
	21	4,000	0.33±0.11	2.6±0.8	2.50±0.50	7.9±3.3
	1	10,000	0.50±0.17	2.4±1.0	3.31±0.72	6.6±1.2
	21	10,000	0.71±0.34	2.3±0.5	4.28±1.58	8.1±2.9
	1	30,000	1.58±0.77	2.4±0.8	8.37±2.74	6.9±1.4
	21	30,000	1.87±0.69	2.3±0.5	10.0±3.32	8.3±2.8

mean±SD、N=12、NA: Not applicable、ND: Not accessible

○チアミン硝化物

[外国人データ]

健康成人6例(年齢: 24~30歳)にチアミン塩化物塩酸塩50mgを単回経口投与して薬物動態を検討した²⁷⁾。

■薬物動態パラメータ

t _{1/2} (abs.) (min)	t _{1/2} (elim.) (min)	lag (min) ^{a)}	T _{max} (min)	C _{max} (nmol/L)
6.3±5.7	154±41	25.2±17.9	52.6±25.2	35.3±16.3

mean±SD、a) 投与から吸収開始までの時間

○リボフラビン

[外国人データ]

健康成人9例(年齢: 22~43歳、男性4例、女性5例)に1週間リボフラビン6mgを含むサプリメントを投与した後、リボフラビン20mg、40mg、60mgを単回経口投与してリボフラビン²⁸⁾、7 α -ヒドロキシリボフラビン²⁹⁾の薬物動態を検討した。

■薬物動態パラメータ(リボフラビン)

投与量	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (nmol·h/L)	t _{1/2} α (h)	t _{1/2} β (h)
20mg	217.7 (173.5-277.0)	1.5 (1.0-2.5)	883.9 (535.1-1412.3)	0.5209 (0.4856-0.6771)	3.827 (2.4407-5.6125)
40mg	206.7 (170.0-262.8)	1.4 (1.0-2.5)	886.4 (757.3-1030.5)	0.7383 (0.5947-1.3994)	13.3298 (5.052-25.7676)
60mg	308.2 (199.6-338.2)	2.0 (1.0-2.2)	981.6 (754.3-1369.6)	0.7028 (0.4706-1.0319)	3.4196 (2.4738-6.2558)

()内は95%信頼区間

■薬物動態パラメータ(7 α -ヒドロキシリボフラビン)

	AUC (nmol·h/L)	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h)
20mg、男性	132.1 (69.2-1322.0)	63.9 (22.2-85.7)	2.00 (1.50-2.50)
20mg、女性	41.9 (9.0-79.6)	25.3 (10.2-32.4)	1.75 (1.50-2.25)
40mg、男性	115.3 (77.7-162.7)	36.4 (23.5-49.0)	1.50 (1.50-2.00)
40mg、女性	33.7 (12.4-58.1)	16.3 (10.9-19.4)	1.50 (1.50-2.00)
60mg、男性	394.3 (127.0-606.8)	40.1 (19.9-99.6)	2.00 (1.00-3.00)
60mg、女性	49.6 (15.7-115.8)	28.6 (12.6-32.1)	1.75 (1.50-2.50)

()内は95%信頼区間

○ピリドキシン塩酸塩

[外国人データ]

健康成人16例(年齢: 20~40歳)に2日間ビタミンB₆の摂取を少なくして(0.4~0.6mg/日)、ピリドキシン塩酸塩40mgを単回経口投与して薬物動態を検討した³⁰⁾。

■薬物動態パラメータ

AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	AUC ₂₄₋₂₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} α (h)	t _{1/2} β (h)
352.6±139.4	1662.3±589.0	197.1±63.8	1.44±0.51	0.66±0.14	42.9±20.0

mean±SE

○シアノコバラミン

[外国人データ]

火事で煙を吸入し、救急に運ばれた患者10例(年齢: 24~94歳)にヒドロキシコバラミン5gを30分で点滴静脈内投与したときの薬物動態を検討した³¹⁾。

■薬物動態パラメータ

t _{1/2} α (h)	t _{1/2} β (h)	AUC(μ mol·h/mL)
1.86±0.34	26.2±2.7	4511.6±273.7

mean±SE

(参考) [ラット]

ラットにビタミンB₁₂を1mg/kg、5mg/kg、25mg/kg、100mg/kgを182日間静脈内投与して1日目、85日目、182日目のシアノコバラミンの薬物動態を検討した³²⁾。

■薬物動態パラメータ

投与量	測定日	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (min)	AUC _{0-∞} (µg·min/mL)	t _{1/2} (min)
1mg/kg	1日目	6.0±2.5	5.3±3.6	137.1±36.4	23.0±10.3
	85日目	9.3±2.5	3.0 ^{a)}	227.5±34.2	20.4±7.9
	182日目	7.3±2.7	5.3±3.6	235.2±83.5	25.3±8.9
5mg/kg	1日目	22.9±6.1	6.2±5.2	764.7±243.8	36.8±13.6
	85日目	34.6±13.4	3.0 ^{a)}	811.1±174.5	28.9±13.8
	182日目	26.6±8.7	4.2±2.9	631.9±73.4	29.7±6.4
25mg/kg	1日目	128.8±15.5	3.0 ^{a)}	3,690±912	46.8±26.0
	85日目	126.2±20.7	3.0 ^{a)}	3,202±362	26.3±0.8
	182日目	154.0±23.2	3.0 ^{a)}	3,744±985.5	30.3±7.5
100mg/kg	1日目	439.1±60.2	3.0 ^{a)}	11,684±1,704	29.0±6.1
	85日目	426.4±48.8	3.0 ^{a)}	11,020±1,729	25.6±2.9
	182日目	445.7±31.3	3.0 ^{a)}	11,660±1,549	28.3±2.9

mean±SD、n=6、a)すべての動物がこの値を示した。

○アスコルビン酸

[外国人データ]

健康成人13例(年齢：23～38歳)にアスコルビン酸1,000mgを1日1回2週間経口1日目と最終投与日の薬物動態を検討した。なお、数値は投与前のアスコルビン酸の血中濃度との差を記載した³³⁾。

■薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2β} (h)	AUC (µg·h/mL)
1日目	2.76 (2.14-3.37)	6.34 (5.46-7.23)	12.85 (9.62-16.09)	147.07 (98.72-181.42)
14日目	4.88 (4.05-5.72)	10.07 (9.12-11.02)	15.43 (12.70-18.17)	278.66 (231.84-325.48)

()内は95%信頼区間

[外国人データ]

健康な男性若年者(年齢：21～28歳)15例と健康な高齢者(年齢：66～74歳)15例に4週間毎日アスコルビン酸10mg/日以下の食事をとらせ、その後1日アスコルビン酸500mgを4週間投与して、1日目と最終投与日の薬物動態を検討した³⁴⁾。

■薬物動態パラメータ

	若年者		高齢者	
	1日目	最終日	1日目	最終日
T _{max} (h)	4.66±0.54	3.57±0.75	4.09±1.36	3.55±0.79
C _{max} (mg/L)	9.40±4.28	20.88±2.38	7.87±2.84	21.16±3.81
t _{1/2} (h)	5.10±1.23	6.64±2.63	4.75±1.35	6.54±2.44

mean±SD

○エルゴカルシフェロール

(参考) [ラット]

ラット5匹に $1\alpha, 24(\text{OH})_2\text{D}_2$ 及び $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_2$ を $0.39\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回経口投与したときの薬物動態を検討した³⁵⁾。

■薬物動態パラメータ

薬剤名	C_{\max} (pg/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
$1\alpha, 24(\text{OH})_2\text{D}_2$	89.4	659	4.9
$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_2$	363.9	2676	5.1

○トコフェロール酢酸エステル

健康成人12例(年齢: 25~32歳)に3種類のビタミンE (*dl*- α -トコフェロール酢酸エステル [A]、*d*- α -トコフェロール酢酸エステル [B]、*d*- α -トコフェロール [C]) 100mgをクロスオーバー法で単回経口投与して薬物動態を検討した。なお、数値は分子量により補正し、投与前のビタミンEの血中濃度との差を記載した³⁶⁾。

■薬物動態パラメータ

製剤	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	T_{\max} (h)	AUC (mg·h/dL)
[A]	419.5 ± 67.6	19.2 ± 7.1	11.88 ± 2.96
[B]	517.2 ± 49.1	8.8 ± 0.6	16.71 ± 2.24
[C]	649.6 ± 49.6	8.3 ± 0.5	22.71 ± 2.67

mean \pm SE

○ニコチン酸アミド

[外国人データ]

健康成人5例を対象にニコチン酸アミド3gを単回経口投与したときの T_{\max} は $0.64 \pm 0.43\text{h}$ 、 C_{\max} は $621 \pm 97\text{nmol}/\text{mL}$ であった (mean \pm SD)³⁷⁾。

1 - 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

2 - 1 吸収速度定数

○レチノールパルミチン酸エステル

(参考) [ラット]

ラットにall-trans-retinoic acidを2mg (n=6)、5mg (n=6)を経口投与したときの吸収速度定数は $1.12 \pm 0.60\text{h}^{-1}$ であった (mean \pm SD)³⁸⁾。

○リボフラビン

〔外国人データ〕

健康成人9例（年齢：22～43歳、男性4例、女性5例）に1週間リボフラビン6mgを含むサプリメントを投与した後、リボフラビン20mg、40mg、60mgを単回経口投与したときの7 α -ヒドロキシリボフラビンの吸収速度定数は20mg投与で男性1.1354 (0.9453-5.1181) h⁻¹、女性1.3434 (1.0520-1.3921) h⁻¹、40mg投与で男性1.1257 (1.0836-1.1678) h⁻¹、女性0.8930 (0.5657-1.2778) h⁻¹、60mg投与で男性0.6289 (0.4808-0.7769) h⁻¹、女性2.7344 (1.7803-6.2373) h⁻¹であった²⁹⁾。〔()内は95%信頼区間〕

○ピリドキシン塩酸塩

〔外国人データ〕

健康成人16例（年齢：20～40歳）に2日間ビタミンB₆の摂取を少なくして（0.4～0.6mg/日）、ピリドキシン塩酸塩40mgを単回経口投与したときの吸収速度定数は1.86 ± 1.25h⁻¹であった（mean ± SE）³⁰⁾。

○トコフェロール酢酸エステル

〔外国人データ〕

低体重出生児（週齢：32～34週）5例に出生後3～9日にdl- α -トコフェロール20mg/kgを筋肉内に単回投与したときの吸収速度定数は0.400h⁻¹であった³⁹⁾。

○アスコルビン酸

〔外国人データ〕

健康な男性若年者（年齢：21～28歳）15例と健康な高齢者（年齢：66～74歳）15例に4週間毎日アスコルビン酸10mg/日以下の食事をとらせ、その後1日アスコルビン酸500mgを4週間投与したときの吸収速度定数は若年者で1日目0.27 ± 0.05h⁻¹、最終日0.35 ± 0.17h⁻¹、高齢者で1日目0.34 ± 0.18h⁻¹、最終日0.38 ± 0.20h⁻¹であった（mean ± SD）³⁴⁾。

2-2 バイオアベイラビリティ

○レチノールパルミチン酸エステル

〔参考〕〔ラット〕

ラットにall-trans-retinoic acidを2mg (n=6)を静脈内投与及び経口投与したときのAUCから見たバイオアベイラビリティは70.7%であった³⁸⁾。

○チアミン硝化物

〔外国人データ〕

健康成人6例（年齢：24～30歳）にチアミン塩化物塩酸塩50mgを単回経口投与及び静脈内投与したときの尿中排泄量からみたバイオアベイラビリティは5.3 ± 1.7%であった（mean ± SD）²⁷⁾。

○アスコルビン酸

〔外国人データ〕

バイオアベイラビリティは15mg投与で85.6 ± 20.1 % [89.1 %]、30mg投与で84.7 ± 20.1 % [87.3 %]、50mg投与で83.7 ± 20.2 % [85.0 %]、100mg投与で81.5 ± 20.6 % [80.1 %]、200mg投与で77.8 ± 21.8 % [72.0 %]、500mg投与で74.8 ± 24.1 % [63.3 %]、1250mg投与で62.3 ± 33.7 % [46.5 %]であった (mean ± SD)⁴⁰⁾。〔 〕内は中央値

2 - 3 消失速度定数

○リボフラビン

〔外国人データ〕

健康成人9例(年齢：22～43歳)に1週間リボフラビン6mgを含むサプリメントを投与した後、リボフラビン20mg、40mg、60mgを単回経口投与したときの消失速度定数はそれぞれα相で1.3307 (1.0237-1.4273) h⁻¹、0.9388 (0.4953-1.1656) h⁻¹、0.9863 (0.6717-1.4728)h⁻¹であり、β相で0.1811(0.1235-0.2840)h⁻¹、0.0520(0.0269-0.1372) h⁻¹、0.2027 (0.1108-0.2802) h⁻¹であった²⁸⁾。

また、7α-ヒドロキシリボフラビンの消失速度定数は20mg投与で男性0.2468 (0.2400-0.8516) h⁻¹、女性0.8436 (0.4578-0.9906) h⁻¹、40mg投与で男性0.2895 (0.2122-0.5650) h⁻¹、女性0.8296 (0.7426-1.7292) h⁻¹、60mg投与で男性0.4342 (0.3614-0.5069) h⁻¹、女性0.7791 (0.6385-0.9081) h⁻¹であった²⁹⁾。〔 () 内は95%信頼区間〕

○ピリドキシン塩酸塩

〔外国人データ〕

健康成人16例(年齢：20～40歳)に2日間ビタミンB₆の摂取を少なくして(0.4～0.6mg/日)、ピリドキシン塩酸塩40mgを単回経口投与したときの消失速度定数はα相で1.09 ± 0.24h⁻¹、β相で0.020 ± 0.010h⁻¹であった (mean ± SE)³⁰⁾。

○シアノコバラミン

(参考)〔ラット〕

ラットにビタミンB₁₂を1mg/kg、5mg/kg、25mg/kg、100mg/kgを182日間静脈内投与したときのシアノコバラミンの消失速度定数は1日目でそれぞれ、0.039 ± 0.027min⁻¹、0.022 ± 0.009min⁻¹、0.019 ± 0.010min⁻¹、0.025 ± 0.005min⁻¹、85日目で0.039 ± 0.015min⁻¹、0.027 ± 0.009min⁻¹、0.026 ± 0.001min⁻¹、0.027 ± 0.003min⁻¹、182日目で0.031 ± 0.013min⁻¹、0.024 ± 0.005min⁻¹、0.024 ± 0.004min⁻¹、0.025 ± 0.003min⁻¹であった (mean ± SD)³²⁾。

○アスコルビン酸

〔外国人データ〕

健康な男性若年者（年齢：21～28歳）15例と健康な高齢者（年齢：66～74歳）15例に4週間毎日アスコルビン酸10mg/日以下の食事をとらせ、その後1日アスコルビン酸500mgを4週間投与したときの消失速度定数は若年者で1日目 $0.1420 \pm 0.0274\text{h}^{-1}$ 、最終日 $0.1194 \pm 0.0450\text{h}^{-1}$ 、高齢者で1日目 $0.1562 \pm 0.0418\text{h}^{-1}$ 、最終日 $0.1226 \pm 0.0513\text{h}^{-1}$ であった（mean \pm SD）³⁴⁾。

○エルゴカルシフェロール

（参考）〔ニワトリ〕

ニワトリ5匹に $[3\alpha\text{-}^3\text{H}]$ ビタミンD₂を単回静脈内投与したときの消失速度定数は $0.0098 \pm 0.001\text{min}^{-1}$ であった（mean \pm SD）⁴¹⁾。

○トコフェロール酢酸エステル

〔外国人データ〕

低体重出生児（週齢：32～34週）5例に出生後3～9日に*dl*- α -トコフェロール20mg/kgを筋肉内に単回投与したときの消失速度定数は α 相で 0.355h^{-1} 、 β 相で 0.0157h^{-1} であった³⁹⁾。

○葉酸

〔外国人データ〕

健康成人12例（30歳未満6例、51歳以上6例）に葉酸400 μg を5週間投与して投与前後の消失速度定数は30歳未満で投与1日目 $0.094 \pm 0.6\text{h}^{-1}$ 、投与最終日 $0.145 \pm 0.06\text{h}^{-1}$ 、51歳以上では投与1日目 $0.103 \pm 0.050\text{h}^{-1}$ 、投与最終日 $0.122 \pm 0.038\text{h}^{-1}$ であった（mean \pm SD）⁴²⁾。

2-4 クリアランス

○レチノールパルミチン酸エステル

（参考）〔ラット〕

ラットにall-trans-retinoic acidを2mg (n=6)、5mg (n=6)を経口投与したときのクリアランスは $334 \pm 108\text{mL/h}$ であった（mean \pm SD）³⁸⁾。

○リボフラビン

〔外国人データ〕

健康成人9例（年齢：22～43歳）に1週間リボフラビン6mgを含むサプリメントを投与した後、リボフラビン20mg、40mg、60mgを単回経口投与したときの腎クリアランスはそれぞれ 587.6 ($405.8\text{--}846.0$) $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$ 、 676.9 ($520.9\text{--}895.9$) $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$ 、 571.1 ($456.3\text{--}671.2$) $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$ であった²⁸⁾。〔()内は95%信頼区間〕

○ピリドキシン塩酸塩

[外国人データ]

血液ろ過を受けている患者に混合ビタミン剤を静脈内投与したときのピリドキサーール-5-リン酸塩のクリアランスは $13.24 \pm 13.67 \text{ mL/min}$ ($n=22$) であった (mean \pm SD) ⁴³⁾。

○シアノコバラミン

[外国人データ]

火事で煙を吸入し、救急に運ばれた患者10例(年齢：24～94歳)にヒドロキシコバラミン5gを30分で点滴静脈内投与したときの全身クリアランスは $0.83 \pm 0.07 \text{ L/h}$ であり、腎クリアランスは $0.31 \pm 0.06 \text{ L/h}$ であった (mean \pm SE) ³¹⁾。

(参考) [ラット]

ラットにビタミンB₁₂を1mg/kg、5mg/kg、25mg/kg、100mg/kgを182日間静脈内投与したときのシアノコバラミンのクリアランスは1日目でそれぞれ $7.8 \pm 2.4 \text{ mL/min}$ 、 $6.9 \pm 1.6 \text{ mL/min}$ 、 $7.1 \pm 1.7 \text{ mL/min}$ 、 $8.7 \text{ mL} \pm 1.3/\text{min}$ 、85日目で $4.5 \pm 0.7 \text{ mL/min}$ 、 $6.4 \pm 1.4 \text{ mL/min}$ 、 $7.9 \pm 0.8 \text{ mL/min}$ 、 $9.3 \pm 1.6 \text{ mL/min}$ 、182日目で $4.7 \pm 1.5 \text{ mL/min}$ 、 $8.0 \pm 0.9 \text{ mL/min}$ 、 $7.0 \pm 1.5 \text{ mL/min}$ 、 $8.7 \pm 1.3 \text{ mL/min}$ であった (mean \pm SD) ³²⁾。

○アスコルビン酸

[外国人データ]

健康な男性若年者(年齢：21～28歳)15例と健康な高齢者(年齢：66～74歳)15例に4週間毎日アスコルビン酸10mg/日以下の食事をとらせ、その後1日アスコルビン酸500mgを4週間投与したときの全身クリアランス(CL)、腎クリアランス(CL_R)、非腎クリアランス(CL_{NR})は下記のとおりであった³⁴⁾。

■アスコルビン酸のクリアランス

	若年者		高齢者	
	1日目	最終日	1日目	最終日
CL (mL/h·kg)	62.25 ± 28.33	32.94 ± 9.19	79.45 ± 39.36	29.83 ± 6.59
CL _R (mL/h·kg)	3.28 ± 4.82	17.92 ± 12.67	0.90 ± 0.89	16.63 ± 5.90
CL _R (% of CL)	5.13 ± 6.67	51.72 ± 27.39	1.21 ± 1.32	56.40 ± 17.95
CL _{NR} (mL/h·kg)	58.97 ± 26.98	15.02 ± 7.81	78.55 ± 39.07	13.20 ± 6.15
CL _{NR} (% of CL)	94.87 ± 6.67	48.28 ± 27.39	98.79 ± 1.32	43.60 ± 17.95

mean \pm SD

○エルゴカルシフェロール

(参考) [ニワトリ]

ニワトリ5匹に [3α -³H] ビタミンD₂を単回静脈内投与したときの定常状態でのクリアランスは $2.9 \pm 0.09 \text{ mL/min}$ であった (mean \pm SD) ⁴¹⁾。

○トコフェロール酢酸エステル

[外国人データ]

低体重出生児（週齢：32～34週）5例に出生後3～9日にdl- α -トコフェロール20mg/kgを筋肉内に単回投与したときの血清クリアランスは6.5mL/h \cdot kgであった³⁹⁾。

○葉酸

[外国人データ]

血液ろ過を受けている患者に混合ビタミン剤を静脈内投与したときの葉酸のクリアランスは20.47 \pm 7.84mL/min (n=34)であった (mean \pm SD)⁴³⁾。

2-5 分布容積

○レチノールパルミチン酸エステル

(参考) [ラット]

ラットにall-trans-retinoic acidを2mg (n=6)、5mg (n=6)を経口投与したときの定常状態での分布容積は565 \pm 58mLであった (mean \pm SD)³⁸⁾。

○リボフラビン

[外国人データ]

健康成人9例（年齢：22～43歳）に1週間リボフラビン6mgを含むサプリメントを投与した後、リボフラビン11.6mgを単回静脈内投与したときの定常状態での分布容積は0.61 (0.59-0.67) L/kgであった²⁸⁾。[()内は95%信頼区間]

○ピリドキシン塩酸塩

(参考) [イヌ]

肝切除、腎切除、胃・小腸・脾臓切除及び偽手術したイヌにピリドキサルリン酸塩2.5mgを静脈内に投与したときの β 相の分布容積はそれぞれ1.49 \pm 0.29L、1.50 \pm 0.15L、1.13 \pm 0.06L、2.10 \pm 0.54Lであった (mean \pm SE)⁴⁴⁾。

○シアノコバラミン

[外国人データ]

火事で煙を吸入し、救急に運ばれた患者10例（年齢：24～94歳）にヒドロキシコバラミン5gを30分で点滴静脈内投与したときの定常状態での分布容積は0.45 \pm 0.03L/kgであった (mean \pm SE)³¹⁾。

(参考) [ラット]

ラットにビタミンB₁₂を1mg/kg、5mg/kg、25mg/kg、100mg/kgを182日間静脈内投与したときのシアノコバラミンの定常状態での分布容積は1日目でそれぞれ247.3 \pm 85.1mL、356.5 \pm 131.4mL、467.6 \pm 291.2mL、335.6 \pm 46.7mL、85日目で138.9 \pm 22.7mL、250.3 \pm 45.5mL、261.1 \pm 26.9mL、314.5 \pm 29.9mL、182日目で166.4 \pm 36.3mL、314.7 \pm 37.4mL、251.9 \pm 29.6mL、310.0 \pm 22.5mLであった (mean \pm SD)³²⁾。

○アスコルビン酸

[外国人データ]

健康な男性若年者（年齢：21～28歳）15例と健康な高齢者（年齢：66～74歳）15例に4週間毎日アスコルビン酸10mg/日以下の食事をとらせ、その後1日アスコルビン酸500mgを4週間投与したときの見かけの分布容積は若年者で1日目0.46 \pm 0.30L/kg、最終日0.31 \pm 0.14L/kg、高齢者で1日目0.55 \pm 0.39L/kg、最終日0.28 \pm 0.12L/kgであった (mean \pm SD)³⁴⁾。

○エルゴカルシフェロール

(参考) [ニワトリ]

ニワトリ 5 匹に $[3\alpha\text{-}^3\text{H}]$ ビタミン D_2 を単回静脈内投与したときの分布容積は $292 \pm 31\text{mL}$ であった (mean \pm SD) ⁴¹⁾。

○トコフェロール酢酸エステル

[外国人データ]

低体重出生児 (週齢: 32 ~ 34 週) 5 例に出生後 3 ~ 9 日に *dl*- α -トコフェロール 20mg/kg を筋肉内に単回投与したときの β 相の分布容積は 0.41L/kg であった ³⁹⁾。

2 - 6 血漿蛋白結合率

○レチノールパルミチン酸エステル

レチノールは肝細胞内でレチノール結合タンパクと結合して血中に分泌され、さらのその 90 % 以上がトランスサイレチンと複合体を形成している。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p16 朝倉書店)

○チアミン硝化物

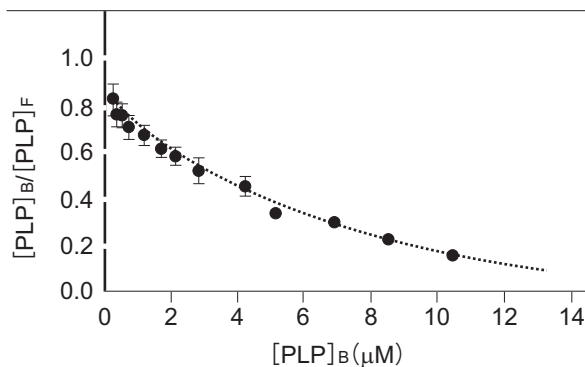
13 例の母体血及び胎児血の血漿蛋白結合率は 4 ~ 14 % で、平均値は 8 % であった ⁴⁵⁾。

○ピリドキシン塩酸塩

(参考) [*in vitro*]

ピリドキサルリン酸エステルとヒト血清アルブミンとの結合は下記のとおりであった ⁴⁶⁾。

■結合ピリドキサルリン酸エステルの濃度と結合率との関係



mean \pm SE

[試験方法]

$6\mu\text{M}$ ヒト血清アルブミンと $0.3 \sim 80\mu\text{M}$ ピリドキサルリン酸エステルを 4°C で $\text{pH}7.4$ のリン酸緩衝液中で 48 時間混合した。

○シアノコバラミン

血中では TC (トランスコバラミン) 又はハプトコリンと結合している。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p324 朝倉書店)

○エルゴカルシフェロール

血中では α -globulinと結合している。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-908 廣川書店)

○アスコルビン酸

[外国人データ]

健康成人4例での血漿蛋白結合率は8～36%であった³³⁾。

○葉酸

血漿中の5-メチル-テトラヒドロ葉酸は約45%が非特異的にアルブミンと結合しており、 α_2 -マクログロブリンやトランスフェリンなどとも一部は結合している。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p283 朝倉書店)

3. 吸 収

○レチノールパルミチン酸エステル

レチノールはトランスポーターにより小腸粘膜上皮細胞に取り込まれる。取り込まれたレチノールは細胞内レチノール結合タンパク(Ⅱ)と結合し細胞内でエステル化され、カイロミクロンに取り込まれて、腸管リンパ系に分泌される。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p16 朝倉書店)

○チアミン硝化物

経口的に投与されたチアミンは主として十二指腸から吸収される。ヒトに経口投与すると約5mgまでは投与量に応じて吸収量も増え、全身に分布するが、それ以上投与量を増やしても吸収量は増えず、チアミンの吸収能には限界が見られる。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-2729 廣川書店)

○リボフラビン

経口投与されたリボフラビン(B₂)は主に回腸下部から比較的速やかに吸収される。ヒトに経口投与すると約40mgまでは投与量に比例して吸収量は増加するが、それ以上は投与量を増やしても吸収率は低下し、飽和現象がみられる。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5208 廣川書店)

○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る。この際、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、門脈系経由で体内に取り込まれる。この腸管からの吸収速度はピリドキサーール、ピリドキシン、ピリドキサミンの順におそくなっている。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3779 廣川書店)

○シアノコバラミン

B₁₂は唾液中のハプトコリンと結合し、小腸上部で膵酵素により分離し、胃壁細胞から分泌された内因子と結合し、receptorと結合して粘膜細胞に取り込まれendosomeで内因子はカテプシンにより消化され、B₁₂が遊離し、そのB₁₂はTC(トランスコバラミン)IIと結合して血中に入る⁴⁷⁾。

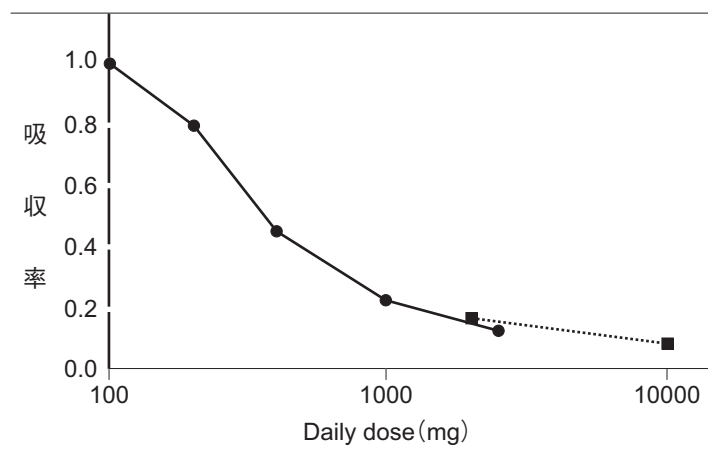
○アスコルビン酸

摂取されたアスコルビン酸は消化管から吸収される。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-63 廣川書店)

また、吸収率は下記のとおりである⁴⁸⁾。

■アスコルビン酸の吸収率



○エルゴカルシフェロール

消化管から速やかに吸収され、十分な吸収には胆汁の存在が不可欠である。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-908 廣川書店)

○トコフェロール酢酸エステル

1回投与量が増加するに伴い、吸収率が低下し、連続投与試験でも、投与量に比例した血中濃度の増加を示さない。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3032 廣川書店)

○パントテン酸カルシウム

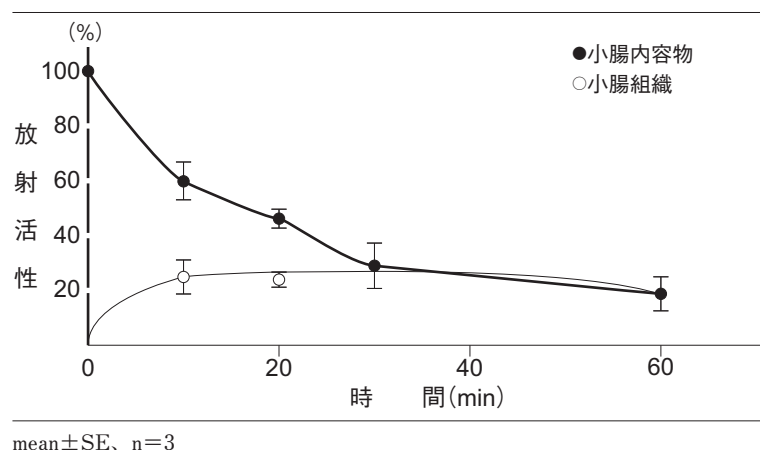
経口投与されたパントテン酸(PaA)は、小腸において、飽和性を示すナトリウム依存性の特異的な輸送システムによって吸収されることがわかってきた。一方、結合型パントテン酸は小腸管内の酵素により、パントテン酸へ加水分解されて吸収される。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p255 朝倉書店)

(参考) [ラット]

吸収は小腸の全部位で行われる。¹⁴C-パントテン酸をラットの小腸に注入したときの小腸内容物と小腸組織での放射能の推移は下記のとおりであった⁴⁹⁾。

■小腸組織と小腸内容物での放射能の推移



○葉酸

モノグルタメート葉酸 (PteGlu) は、特異的な蛋白質 (folate binding protein、葉酸レセプター) と結合した形で小腸膜を通過する⁵⁰⁾。

4. 分 布

4-1 血液-脳関門通過性

○アスコルビン酸

[外国人データ]

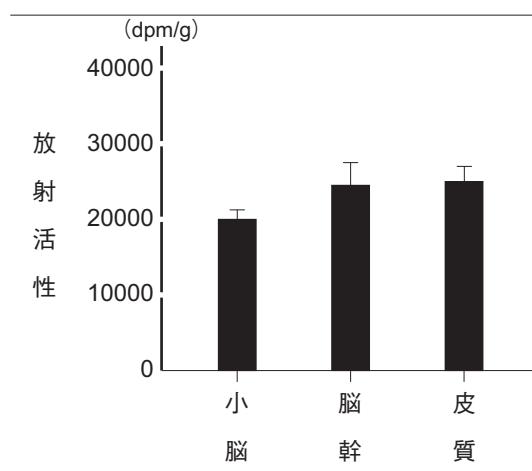
剖検時に測定したアスコルビン酸の脳皮質内濃度は平均0.184mg/g (n=71) であり、同様に測定した下垂体内濃度は0.617mg/g (n=69)、心筋内濃度は0.042mg/g (n=67)、胸筋内濃度は0.033mg/g (n=63) であった⁵¹⁾。

○トコフェロール酢酸エステル

(参考) [マウス]

15 μ Ciのトリチウムで標識した α -トコフェロールをマウスに静脈内投与して、72時間後の小脳、脳幹、皮質の組織内濃度は下記のとおりであった⁵²⁾。

■ α -トコフェロールの組織内濃度



mean ± SE

○ニコチン酸アミド

[外国人データ]

[¹¹C] でラベルしたニコチン酸を投与したとき [¹¹C] は脳に移行した⁵³⁾。

4-2 胎児への移行性

○レチノールパルミチン酸エステル

[外国人データ]

ビタミンAとして1000単位以上の投与を受けていない10週目の妊婦、出産時の妊婦及びその臍帯血のビタミンAの血中濃度は下記のとおりであった⁵⁴⁾。

■ビタミンAの血中濃度

	年齢	濃度			
		all-transRA (nmol/L)	13-cisRA (nmol/L)	Retinol (μmol/L)	all-transRA corrected for albumin (nmol/g)
妊婦 (n=16)	17-39	5.4 (4.7-6.2)	4.4 (3.6-4.8)	1.6 (1.4-1.8)	0.13 (0.12-0.16)
出産時 (n=10)	22-39	5.8 (5.2-6.9)	2.6 (2.2-2.9)	1.7 (1.5-1.8)	0.23 (0.19-0.25)
臍帯血 (n=10)		3.4 (3.2-4.0)	2.0 (1.5-2.2)	1.0 (0.8-1.5)	0.10 (0.08-0.11)

中間値、()内は第一四分位から第三四分位

○チアミン硝化物

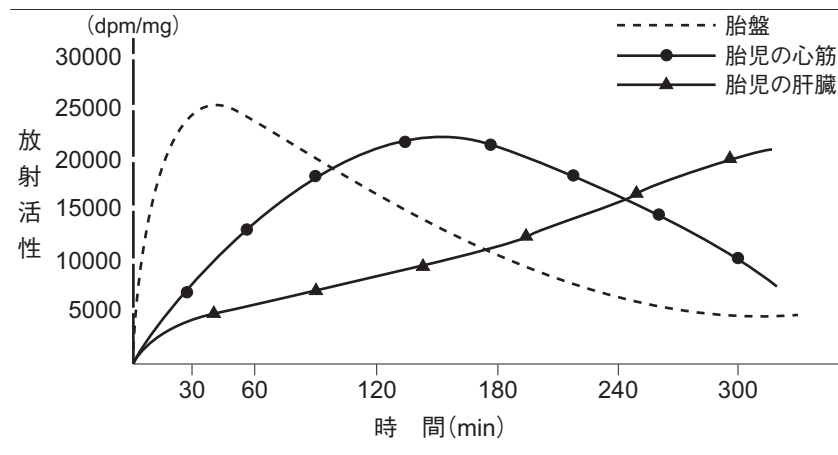
[外国人データ]

妊婦20例の母体血と臍帯血でのチアミン濃度は母体血で5.9 ± 1.7nmol/L、臍帯血で13.3 ± 4.1nmol/Lであった (mean ± SD)⁴⁵⁾。

(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った⁵⁵⁾。

■放射能濃度の推移

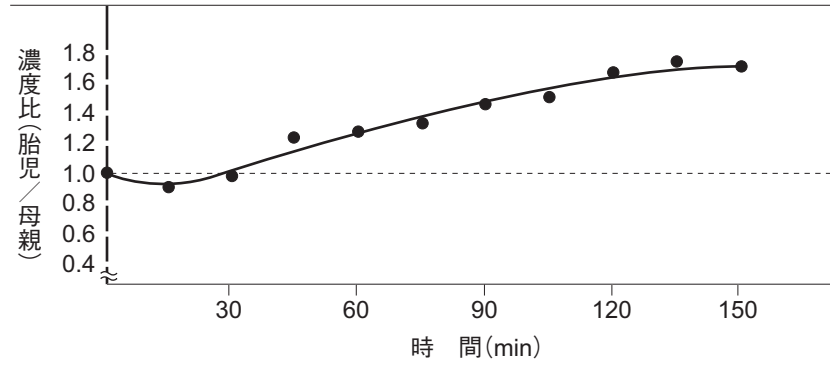


○リボフラビン

(参考) [in vitro]

出産した妊婦の胎盤を使用し両側の灌液に 50ng/mL に ^{14}C -リボフラビンを溶かしたときの ^{14}C の胎児側と母親側の濃度比の推移は下記のとおりであった⁵⁶⁾。

■リボフラビン濃度比の推移

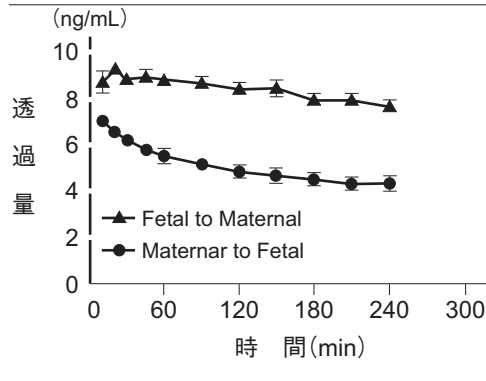


○ピリドキシン塩酸塩

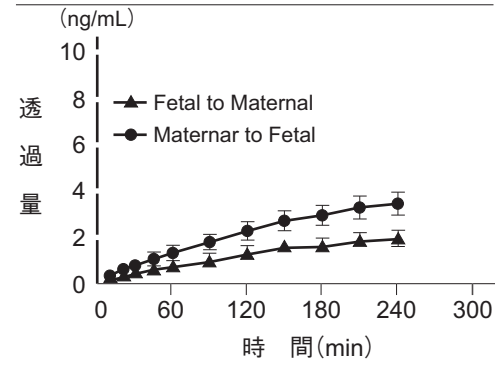
(参考) [in vitro]

出産した妊婦の胎盤を使用し pH7.4 の Krebs-Ringer buffer で灌流したときのピリドキサールの透過は下記のとおりであった⁵⁷⁾。

■ Decline



■ Accumulation

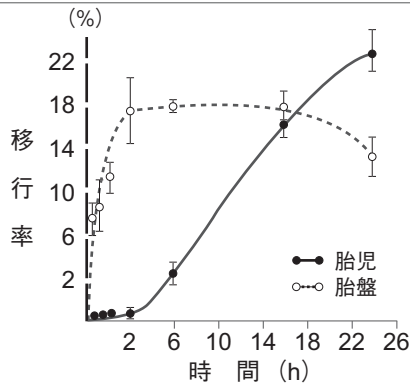


○シアノコバラミン

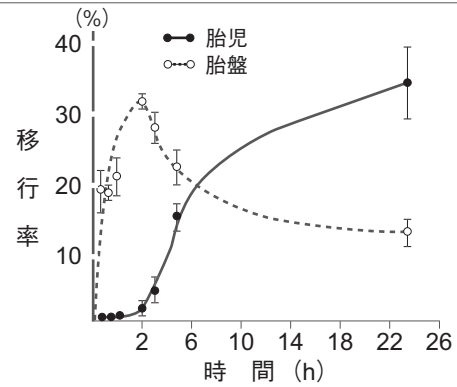
(参考) [ラット]

^{57}Co -ビタミンB₁₂を妊娠16日目と18日目のラットに静脈内投与したときの胎児と胎盤中濃度の推移は下記のとおりであった⁵⁸⁾。

■妊娠16日目の濃度の推移



■妊娠18日目の濃度の推移



mean±SD、n=3~4

○アスコルビン酸

[外国人データ]

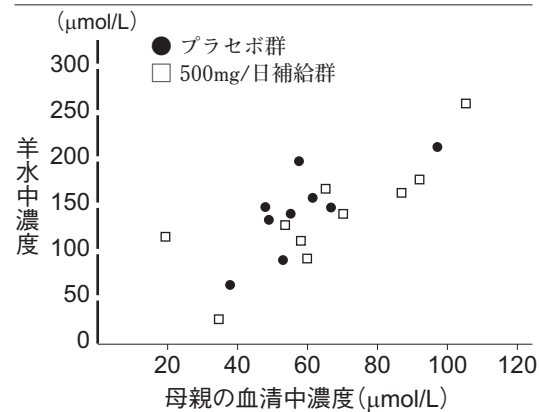
食事によりビタミンCを120mg/日を補給している妊婦20例に妊娠35週目より、二重盲検法で500mg/日を補充する群とプラセボ群に分けて、出産時に母親の血清、臍帯血、羊水中のビタミンC濃度に差を認められなかった。しかし、母親の血清中濃度と羊水中濃度は有意に相関した⁵⁹⁾。

■出産時のビタミンC濃度

	プラセボ群 (n=9)	500mg/日補給群 (n=10)	p値
血清中濃度 (μmol/L)	57.9±16.5	64.2±25.6	0.58
臍帯血濃度 (μmol/L)	98.8±18.7	93.7±42.0	0.73
羊水中濃度 (μmol/L)	142.5±46.6	138.0±61.3	0.85

mean±SD、Student's test

■出産時の血清中濃度と羊水中濃度の相関

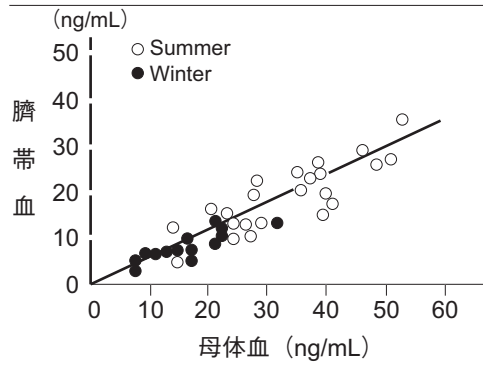


Pearson correlation (r=0.77、p<0.001)

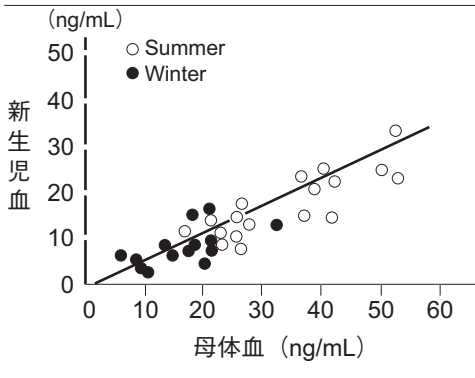
○エルゴカルシフェロール

母体血中 25-OH-D₃濃度と臍帯血濃度及び新生児（出生後 24 時間以内）血中濃度は有意の相関を示した⁶⁰⁾。

■ 25-OH-D₃濃度の母体血と臍帯血の相関



■ 25-OH-D₃濃度の母体血と新生児血の相関



○トコフェロール酢酸エステル

[外国人データ]

妊娠 10～20 週目の妊婦の血中濃度 (n=66) と出産時の臍帯血濃度 (n=40) は α-トコフェロールで 20.65 ± 4.0 μmol/L、7.21 ± 1.9 μmol/L、γ-トコフェロールで 2.17 ± 1.0 μmol/L、0.43 ± 0.2 μmol/L であった (mean ± SD)⁶¹⁾。

(参考) [ラット]

妊娠 18 日目と 19 日目に α-トコフェロール 150mg を投与したラットと、投与しないラットの妊娠 20 日目の血液と胎盤中濃度は下記のとおりであった⁶²⁾。

■ 血中及び胎盤中 α-トコフェロール濃度の推移

	投与群 (n=13)	非投与群 (n=11)
血中濃度 (μg/dL)	3,344.1 ± 417.3	1,649.8 ± 422.7
胎盤中濃度 (μg/g)	30.5 ± 2.6	14.3 ± 2.1

mean ± SE

○パントテン酸カルシウム

(参考) [ラット]

パントテン酸を含まない総合ビタミン剤を添加した飼料で飼育中の妊娠ラットにパントテン酸ナトリウム 100 μg、1mg を連日投与したときの新生児のパントテン酸濃度は無添加群で 6.7 μg/g (5.1-7.6 μg/g) [n=25]、100 μg 添加群で 15.8 μg/g (12.6-24.8 μg/g) [n=25]、1mg 添加群で 72.1 μg/g (60.1-75.7 μg/g) [n=24] であった⁶³⁾。() 内は範囲

○葉酸

[外国人データ]

妊婦8例に1.5mgの³H-葉酸(75 μ Ci)を静脈内投与して約20分後及び約24時間後の母体の血中、胎盤、胎児の血中及び肝臓中の葉酸濃度は下記のとおりであった⁶⁴⁾。

■葉酸濃度

	約20分後	約24時間後
母体の血中 (ng/mL)	320	11
胎盤 (ng/g)	855	725
胎児の血中 (ng/mL)	75	30
胎児の肝臓 (ng/g)	5880	4950

mean、n = 4

4 - 3 乳汁中への移行性

日本の授乳婦の乳汁中の各ビタミン濃度は下記のとおりであった⁶⁵⁾。

■乳汁中濃度

	単位	濃度(n)		
		全期間	夏季	冬季
ビタミンA	IU/100mL	159.0 \pm 95.2(115)	153.7 \pm 73.5(57)	164.2 \pm 113.1(58)
Retinol	μ g/100mL	47.7 \pm 28.6(115)	46.1 \pm 22.0(57)	49.2 \pm 33.9(58)
β -Carotene	μ g/100mL	2.6 \pm 2.1(115)	2.4 \pm 1.6(57)	2.7 \pm 2.5(58)
ビタミンE	mg/100mL	0.325 \pm 0.165(115)	0.320 \pm 0.155(57)	0.330 \pm 0.175(58)
α -Tocopherol	mg/100mL	0.309 \pm 0.159(115)	0.306 \pm 0.151(57)	0.313 \pm 0.168(58)
β -Tocopherol	mg/100mL	0.012 \pm 0.004(115)	0.011 \pm 0.004(57)	0.013 \pm 0.005(58)
γ -Tocopherol	mg/100mL	0.106 \pm 0.057(115)	0.096 \pm 0.041(57)	0.117 \pm 0.069(58)
δ -Tocopherol	mg/100mL	0.027 \pm 0.023(115)	0.027 \pm 0.030(57)	0.027 \pm 0.015(58)
ビタミンD	ng/100mL	8.0 \pm 10.7(114)	7.3 \pm 10.8(57)	8.6 \pm 10.6(57)
ビタミンB ₁	μ g/100mL	12.3 \pm 3.2(114)	12.1 \pm 3.2(57)	12.4 \pm 3.2(57)
ビタミンB ₂	μ g/100mL	38.4 \pm 12.7(114)	40.2 \pm 13.4(57)	36.7 \pm 11.9(57)
Riboflavin	μ g/100mL	4.6 \pm 6.2(114)	5.7 \pm 7.3(57)	3.5 \pm 4.6(57)
FMN	μ g/100mL	1.4 \pm 2.8(114)	1.4 \pm 3.0(57)	1.3 \pm 2.6(57)
FAD	μ g/100mL	68.3 \pm 22.4(114)	69.7 \pm 21.6(57)	67.0 \pm 23.4(57)
ビタミンB ₆	μ g/100mL	5.7 \pm 2.5(159)	5.6 \pm 2.4(57)	5.8 \pm 2.6(102)
ビタミンB ₁₂	μ g/100mL	0.04 \pm 0.02(115)	0.04 \pm 0.02(57)	0.05 \pm 0.03(58)
ビタミンC	mg/100mL	5.1 \pm 1.9(117)	4.9 \pm 2.1(57)	5.4 \pm 1.7(60)
葉酸	μ g/100mL	6.2 \pm 2.9(114)	6.3 \pm 2.4(57)	6.1 \pm 3.3(57)
ニコチン酸アミド	μ g/100mL	32.9 \pm 20.4(119)	36.6 \pm 24.3(59)	29.2 \pm 15.0(60)
パントテン酸	mg/100mL	0.27 \pm 0.09(124)	0.26 \pm 0.09(57)	0.28 \pm 0.09(67)

mean \pm SD

○チアミン硝化物

授乳婦2例にチアミン5mg/日を18日間皮下投与したときの乳汁中チアミン濃度の推移は下記のとおりであった⁶⁶⁾。

■乳汁中濃度の推移

負荷後日数(日)	0	3	6	9	12	15	18
総チアミン濃度(μg/dL)	9.2	10.8	11.6	13.4	13.1	12.7	13.5
遊離型チアミン濃度(μg/dL)	21.1	22.4	24.8	25.5	25.6	25.4	26.2

(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⁶⁷⁾。

■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 ± SD、n=10

○リボフラビン

[外国人データ]

妊娠後期(32～36週)にリボフラビン1.6mg/日未満しか摂取しなかった妊婦と、1.6mg/日以上摂取した妊婦の出産後の乳汁中リボフラビンは下記のとおりであり、1.6mg/日以上摂取した妊婦が有意に高かった⁶⁸⁾。

■乳汁中リボフラビン濃度

	リボフラビン濃度 (nmol/L)	
	1.6mg/日未満の妊婦(n=25)	1.6mg/日以上の妊婦(n=32)
出産後13～14日の乳汁	574.9±258.7*	948.1±700.1*
出産後40日の乳汁	725.4±254.3*	993.8±436.6*

mean ± SD、* : p < 0.05、Mann-Whitney test

○ピリドキシン塩酸塩

ピリドキサルは乳汁中への移行が認められる。

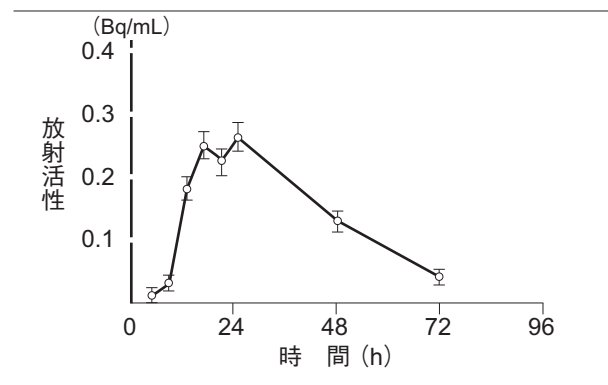
(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3779 廣川書店)

○シアノコバラミン

[外国人データ]

出産後3週間の患者に⁵⁷CoビタミンB₁₂を18.6kBqを経口投与したときの乳汁中濃度の推移は下記のとおりであった⁶⁹⁾。

■乳汁中濃度の推移

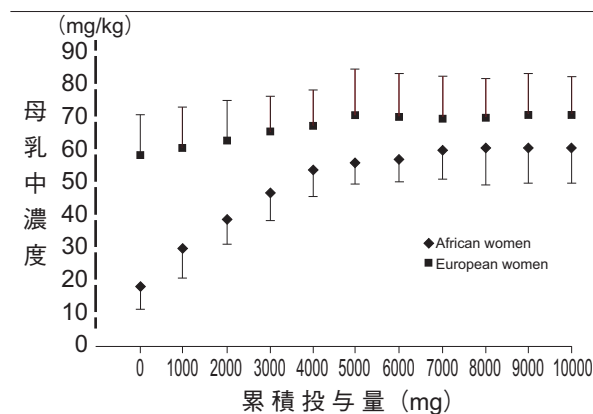


○アスコルビン酸

[外国人データ]

欧州の授乳婦10例とアフリカの授乳婦18例に、アスコルビン酸1,000mg/日を10日間投与したときの乳汁中濃度は、欧州の授乳婦で60mg ± 12mg/kgから70mg ± 16mg/kgへ増加し (p=0.03、paired Student's test)、アフリカの授乳婦で19mg ± 16mg/kgから60mg ± 11mg/kgへ増加した (p < 0.001、paired Student's test)⁷⁰⁾。

■乳汁中濃度の推移



mean ± SD

○エルゴカルシフェロール

出産後1週間の授乳婦に4週間1,200IU/日のエルゴカルシフェロールを投与し、投与前と5週間後のビタミンD及びその代謝物濃度は下記のとおりであった⁷¹⁾。

■ビタミンD及び代謝物濃度

	濃度 (ng/L)	
	投与前	投与後
ビタミンD ₂	11±5 (50)	125±14 (21)
ビタミンD ₃	117±9 (50)	122±13 (21)
25-OH-D ₂	ND (50)	32±8 (22)
25-OH-D ₃	309±28 (50)	263±33 (25)
24,25-(OH) ₂ D ₂	ND (9)	75±21 (9)
24,25-(OH) ₂ D ₃	243±35 (50)	215±38 (9)
1,25-(OH) ₂ D ₂	ND (9)	4±2 (9)
1,25-(OH) ₂ D ₃	22±2 (9)	12±4 (9)

mean±SE、()内は測定数、ND：not detected

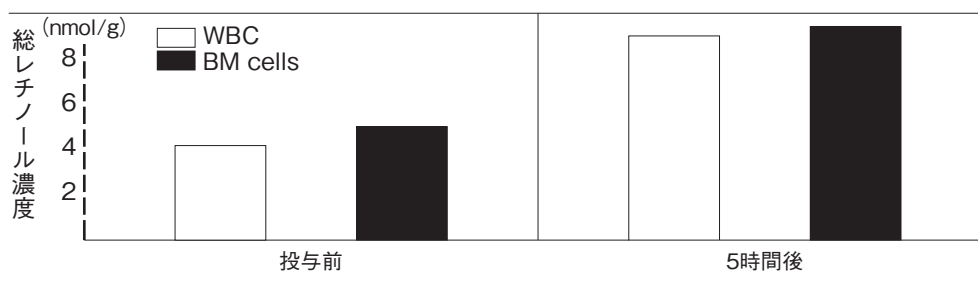
4 - 4 髄液への移行性

○レチノールパルミチン酸エステル

[外国人データ]

50,000IU/m²のレチノールパルミチン酸エステルを毎日投与していたAMLの小児患者に100,000IU/m²を経口投与して、5時間後の骨髄での白血球と血中でのリンパ球内の総レチノール濃度を測定した⁷²⁾。

■総レチノール濃度の変化



○チアミン硝化物

[外国人データ]

栄養、神経系は正常な手術前患者6例にチアミン塩化物塩酸塩50mgを筋肉内投与したときの脳脊髄液中濃度は下記のとおりであった⁷³⁾。

■髄液中濃度の推移

経過時間(hr)	0	6
血中濃度(ng/mL)	34.3±4.9	122±11
脳脊髄液中濃度(ng/mL)	13.3±3.7	65.7±12.1

○リボフラビン

(参考) [ウサギ]

ウサギに¹⁴Cリボフラビン5μCi/kgを静脈内投与して3時間後の脳脊髄液、脈絡叢、全脳でのリボフラビン濃度は下記のとおりであった⁷⁴⁾。

■リボフラビン濃度

Plasma	CSF	Choroid plexus	Brain
23.4±1.6	3.6±0.2	524±21	98±12

mean±SE, n=4, nmol/L or kg

○ピリドキシン塩酸塩

(参考) [ウサギ]

ウサギに³Hピリドキシン14.7nmol/kgを静脈内投与して2.5時間後の脳脊髄液、脈絡叢、全脳でのビタミンB₆濃度は下記のとおりであった⁷⁵⁾。

■ビタミンB₆濃度

Plasma	CSF	Choroid plexus	Brain
0.30±0.04 (8)	0.39±0.06 (4)	15.10±1.42 (6)	8.90±1.61 (4)

mean±SE, μmol/L or kg, ()内は例数

○シアノコバラミン

[外国人データ]

9例の患者に⁵⁷CoビタミンB₁₂1,000μgを筋肉内投与したときの脳脊髄液濃度は81±61pg/mLから投与24時間後に332±150pg/mLに増加した(mean±SD)⁷⁶⁾。

○アスコルビン酸

[外国人データ]

健康成人5例(平均年齢:38.8歳)にアスコルビン酸を最初の2週間は500mg/日を次の2週間は1,000mg/日を経口投与したときの脳脊髄液中の濃度は、投与前197±33nmol/mL、投与2週間後222±32nmol/mL、投与4週間後253±47nmol/mLで(mean±SD)、それぞれ13%、28%増加した⁷⁷⁾。

○葉酸

[外国人データ]

脳脊髄液中に 5-methyltetrahydrofolate (5MTHF) の低い患者 28 例 (年齢: 2.5 ~ 19.3 歳) に葉酸 0.5 ~ 1mg/kg/日を 1 日 2 回 6 カ月間投与すると脳脊髄液中 5MTHF は 20.6nmol/L から 73.3nmol/L に増加した。年齢を調節した健康人では変化はみられなかった⁷⁸⁾。

4 - 5 その他の組織への移行性

○レチノールパルミチン酸エステル

(参考) [ラット]

ラットに 10 週間食事に 2.4µg/g のレチノールを加えた群と普通の食事を取った群にわけて all-trans- [³H] retinoic acid を静脈内に投与して 10 分後の組織移行を検討した⁷⁹⁾。

■各組織への移行

	all-trans- [³ H] retinoic acid の濃度 (投与量の%)	
	レチノール添加群	レチノール無添加群
Brain	0.088±0.004	0.118±0.025
Liver	0.790±0.150	2.385±0.481
Kidney	0.136±0.081	0.430±0.177
Epididymal fat	0.017±0.013	0.045±0.038
Perinephric fat	0.065±0.041	0.131±0.071
Seminal vesicle	0.019±0.005	0.024±0.006
Epididymis	0.003±0.001	0.022±0.017
Pancreas	0.048±0.209	0.206±0.740
Testis	0.008±0.005	0.012±0.005

mean±SD, n=4

○ピリドキシン塩酸塩

(参考) [ラット]

生後6カ月及び31カ月のラットに0.50 μ molのピリドキシン塩酸塩を0.7mL連日経口投与し、1日目と47日目に¹⁴C-ピリドキシンを経口投与したときの各組織への移行は下記のとおりであった⁸⁰⁾。

■ピリドキシンの各組織への移行

	年齢 (mo)	投与量に対する割合 (%)	
		1日目	47日目
Liver	6	16.22 \pm 1.03	0.74 \pm 0.06
	31	12.74 \pm 1.08	0.80 \pm 0.24
Kidneys	6	2.15 \pm 0.12	0.110 \pm 0.012
	31	1.96 \pm 0.24	0.133 \pm 0.042
Brain	6	0.492 \pm 0.097	0.047 \pm 0.003
	31	0.354 \pm 0.048	0.076 \pm 0.024
Heart	6	0.530 \pm 0.062	0.033 \pm 0.002
	31	0.595 \pm 0.215	0.056 \pm 0.019
Left gastrocnemius muscle	6	0.499 \pm 0.117	0.181 \pm 0.008
	31	0.318 \pm 0.130	0.065 \pm 0.052
Right gastrocnemius muscle	6	0.433 \pm 0.045	0.183 \pm 0.010
	31	0.285 \pm 0.179	0.057 \pm 0.041
Blood	6	0.057 \pm 0.021	0.011 \pm 0.011
	31	0.128 \pm 0.080	DL
Carcass	6	40.5 \pm 3.9	12.0 \pm 0.1
	31	41.2 \pm 2.0	8.8 \pm 2.0
Cumulative fecal excretion	6	1.48 \pm 1.26	ND
	31	0.81 \pm 0.64	ND
Cumulative urinary excretion	6	33.9 \pm 4.4	65.1 \pm 1.9
	31	30.9 \pm 1.7	72.8 \pm 2.0
Recovery	6	96.2 \pm 0.7	77.1 \pm 2.7
	31	89.3 \pm 2.0	82.7 \pm 1.3

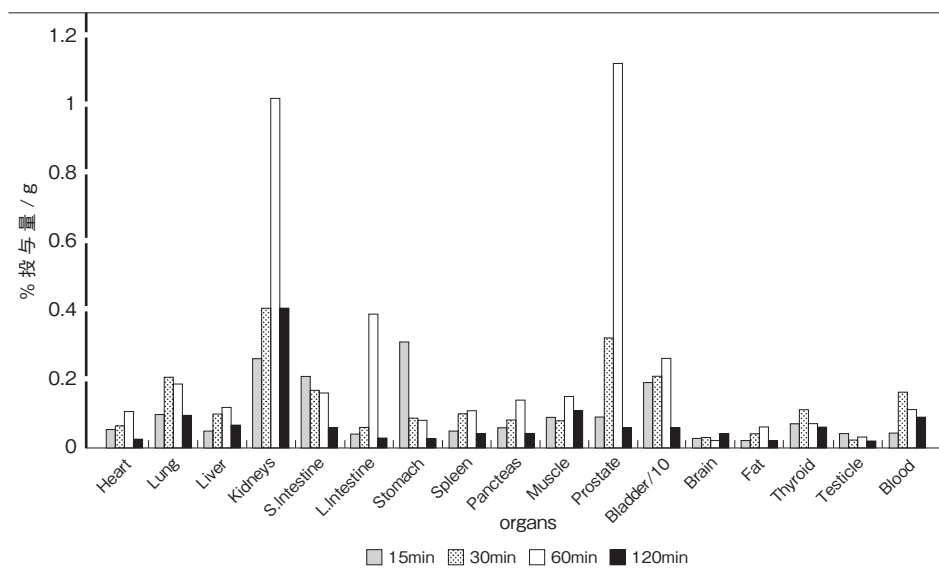
mean \pm SD、n=3、DL : Below detection limit、ND : Not determined

○アスコルビン酸

(参考) [ラット]

ラットに ^{99m}Tc -アスコルビン酸を静脈内に投与したとき、放射能は各組織に移行し、膀胱、前立腺及び腎臓で特に高かった⁸¹⁾。

■各組織への移行



n=3

○トコフェロール酢酸エステル

(参考) [ラット]

雄ラット7匹に α -トコフェロール 20mg/kg、100mg/kg、500mg/kg、1,000mg/kg を雌ラット6匹に α -トコフェロール 100mg/kg、1,000mg/kg を8週間投与したときの組織内濃度は下記のとおりであった⁸²⁾。

■組織内濃度

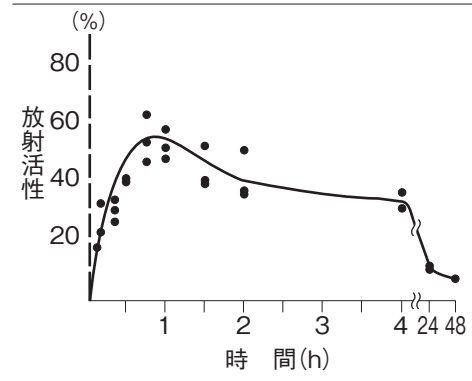
組織	雄ラット、n=7				雌ラット、n=6	
	20mg/kg	100mg/kg	500mg/kg	1000mg/kg	100mg/kg	1000mg/kg
Plasma ^{a)}	1.81±0.29	4.4±0.50	9.94±0.29	12.82±0.37	6.2±0.40	11.8±0.72
RBC ^{b)}	2.35±0.07	5.49±0.14	6.22±0.17	7.24±0.15	5.87±0.09	7.59±0.32
Brain	15.2±1.27	24.8±0.68	24.3±1.31	25.6±0.71	22.1±0.38	24.0±1.05
Hypophysis	11.2±1.30	25.5±3.36	25.2±2.15	25.1±3.08	35.1±1.14	43.8±2.10
Adrenal	192±5.3	331±20.4	317±21.9	328±27.5	329±17.5	501±30.9
Lung	18.6±1.50	31.6±3.13	44.7±2.82	54.5±2.57	34.8±1.44	48.3±3.40
Heart	8.1±1.3	32.0±3.55	56.5±3.13	67.1±3.78	47.5±0.87	87±5.3
Liver	18.7±1.7	66.2±3.90	165±21.7	861±65.0	65±4.2	284±38.5
Kidney	10.8±0.57	28.7±1.44	29.8±0.77	36.2±3.51	22.9±1.19	33.4±1.91
Spleen	18.0±1.4	27.8±3.65	52.7±1.42	65.7±3.59	35.2±1.47	56.9±1.40
Pancreas	—	67.0 ^{c)}	—	110 ^{c)}	54.7±2.80	109±3.76
Testis	24.4±0.94	36.2±0.91	39.2±1.24	64.2±3.50	—	—
Ovary	—	—	—	—	342±23.2	430±20.3
Muscle	5.8±0.67	17.2±0.69	19.5±0.94	22.5±1.46	12.5±0.74	19.1±2.12
Skin	6.4±0.51	25.4±1.35	29.0±1.39	38±7.4	18.7±2.44	42.7±2.66
Adipose	3.2±1.5	25.8±2.16	43±5.6	58±4.9	32.6±1.62	88±8.4

mean±SE ($\mu\text{g/g}$)、a) $\mu\text{g/mL}$ 、b) $\mu\text{g/mL}$ packed cell、c) 2例の平均

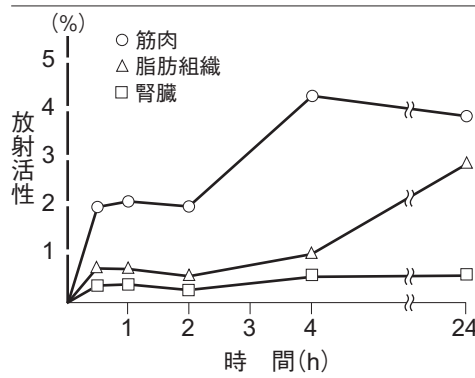
(参考) [ラット]

ラットに α - $[^3\text{H}]$ トコフェロールを静脈内に投与して肝臓、筋肉、脂肪組織、腎臓、脾臓、肺の組織移行を検討した⁸³⁾。

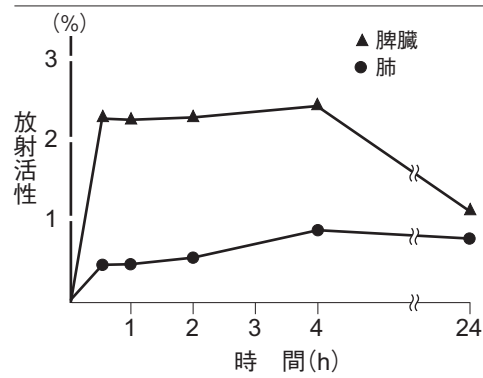
■肝臓中濃度の推移



■筋肉、脂肪組織、腎臓中濃度の推移



■脾臓、肺中濃度の推移



n=3

(参考) [ヒツジ]

ヒツジに $[^3\text{H}]$ - d - α -トコフェロールを $2\mu\text{Ci}/\text{kg}$ を静脈内に投与して56時間後の組織移行を検討した⁸⁴⁾。

■組織内濃度

組 織	濃度 (dpm/g)
Adrenal	8,481±1,264
Adipose	1,775± 182
Heart	1,463± 43
Gluteous muscle	586± 40
Kidney	2,141± 162
Liver	13,730±1,742
Lung	60,834±9,134
Brachiocephalus muscle	685± 54
Pancreas	1,141± 52
Spleen	10,477±1,935

mean ± SE、n = 5

○パントテン酸アミド

¹⁴C-パントテン酸をラットの小腸に注入5時間後の各組織内濃度は下記のとおりである⁴⁹⁾。

■各組織内濃度

組織	濃度(投与量の%)
Intestinal contents	5.4±3.5
Intestinal tissue	10.1±4.1
Liver	12.1±2.2
Kidney	5.2±0.7
Brain	0.7±0.1
Heart	1.5±0.2
Lung	0.7±0.1
Stomach	1.1±0.1
Colon	4.2±0.3
Testis	1.0±0.2
Muscle	34.7±2.5
Urine	1.6±1.0
Blood	Trace

mean ± SE, n=4

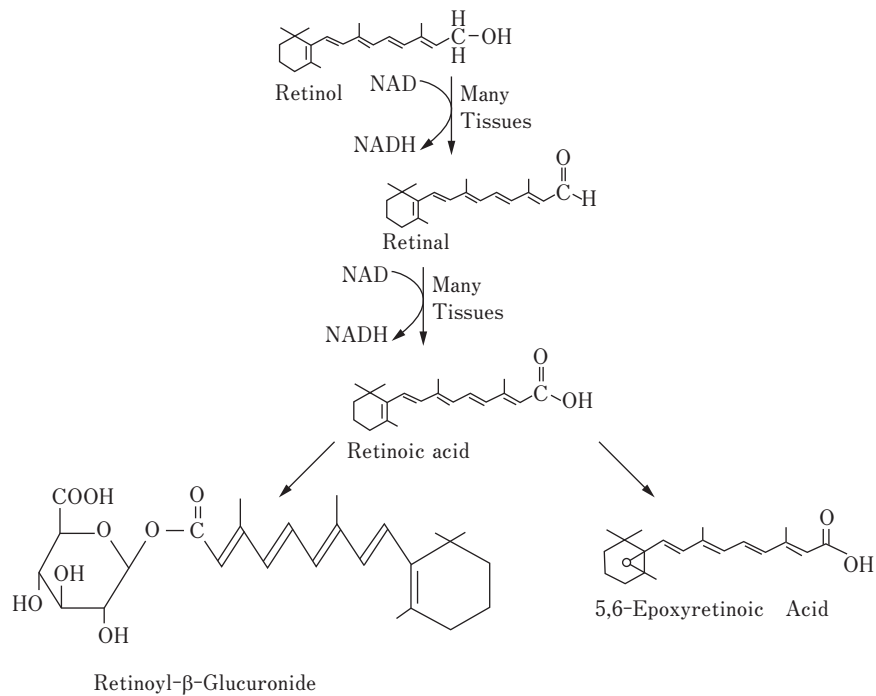
5. 代 謝

5 - 1 代謝部位及び代謝経路

○レチノールパルミチン酸エステル

レチノールの代謝経路は下記のとおりである⁸⁵⁾。

■代謝経路



○チアミン硝化物

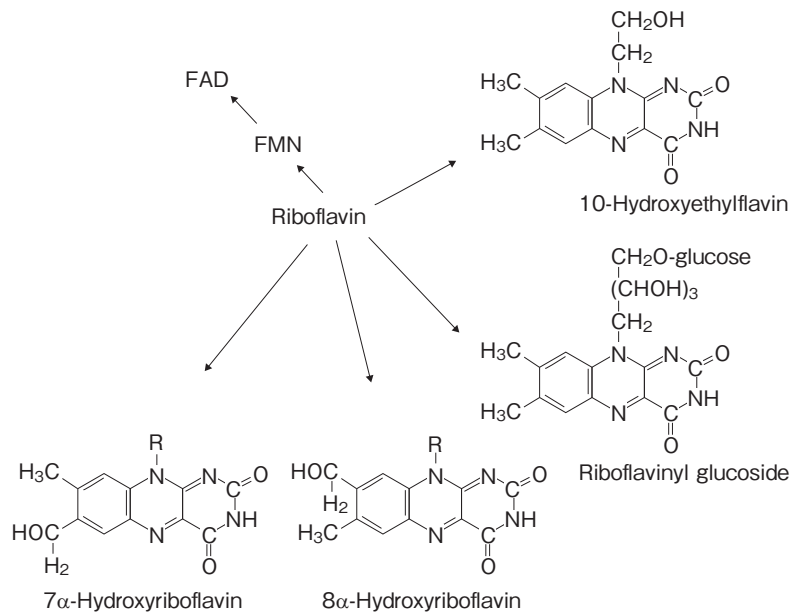
チアミンは動物体内でチアミンピロホスホキナーゼの作用により、ATPからピロリン酸の転移を受け、チアミンピロリン酸 (TPP、コカルボキシラーゼ) となり、ピルビン酸などの α -ケト酸の酸化的脱炭酸反応及びケトール形成反応などに関与する酵素の補酵素として作用する。動物組織中のチアミンはほとんど TPP として存在している。尿中の代謝物としては主としてチアミンとして排泄されるが、そのほか動物体内で加水分解されたチアミンのチアゾール部分とピリミジン部分がそのまま又は酸化された化合物や、チアミンが酸化されたチアミンジスルフィド、チオクロム、硫酸イオンなどが検出されている。また呼気中にチアミン骨格の炭素が CO_2 として排泄される。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-2729 廣川書店)

○リボフラビン

リボフラビンの代謝経路は下記のとおりであった⁸⁶⁾。

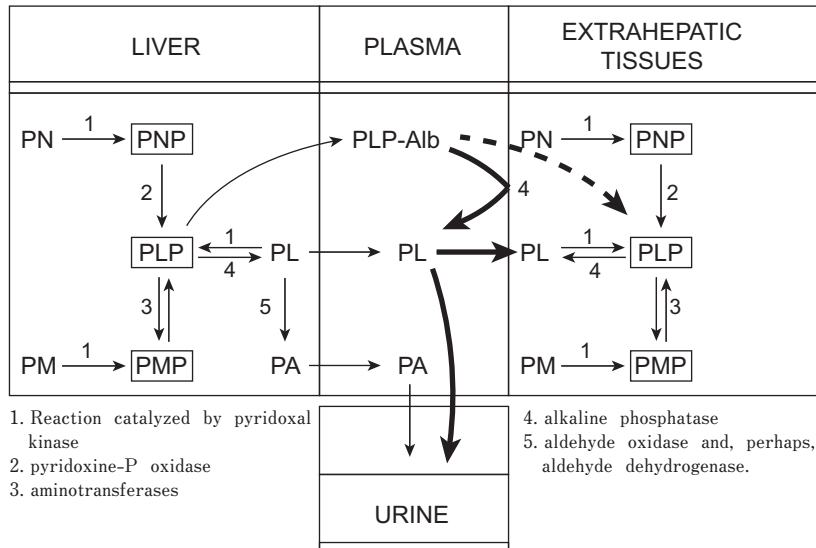
■代謝経路



○ピリドキシン塩酸塩

ビタミン B₆ の代謝経路は下記のとおりであった⁴⁴⁾。

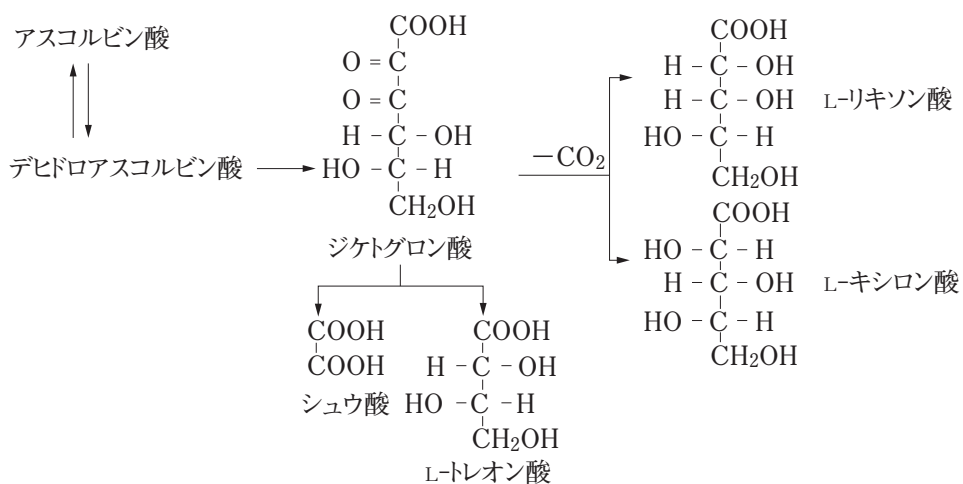
■代謝経路



○アスコルビン酸

アスコルビン酸とデヒドロアスコルビン酸の相互変換は生体内で可逆的である。デヒドロアスコルビン酸は生体内で加水分解を受けて不可逆的にジケトグロン酸となり、更に脱炭酸され、L-リキソン酸とL-キシロン酸となって分解されていく。これらの反応は肝などで酵素的に起こり動物種による差が著しく、ヒトでの分解は比較的小さい。アスコルビン酸の代謝産物としてシュウ酸が尿中に排泄されることが知られているが、これはジケトグロン酸が非酵素的にシュウ酸とL-トレオン酸となるのであろうと考えられている。しかし、アスコルビン酸をヒトに大量に投与した場合、未変化体のまま尿中に速やかに排泄され、尿中のシュウ酸はほとんど増加しないという結果が得られている。

■代謝経路



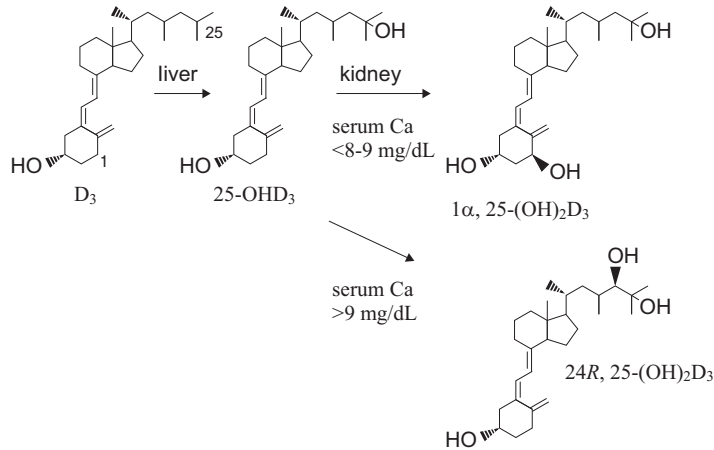
(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-63 廣川書店)

なお、脱炭酸の代謝経路はヒトでは主要な代謝経路ではない⁸⁷⁾。また、デヒドロアスコルビン酸の加水活性は他の動物に比べて弱い⁸⁸⁾。

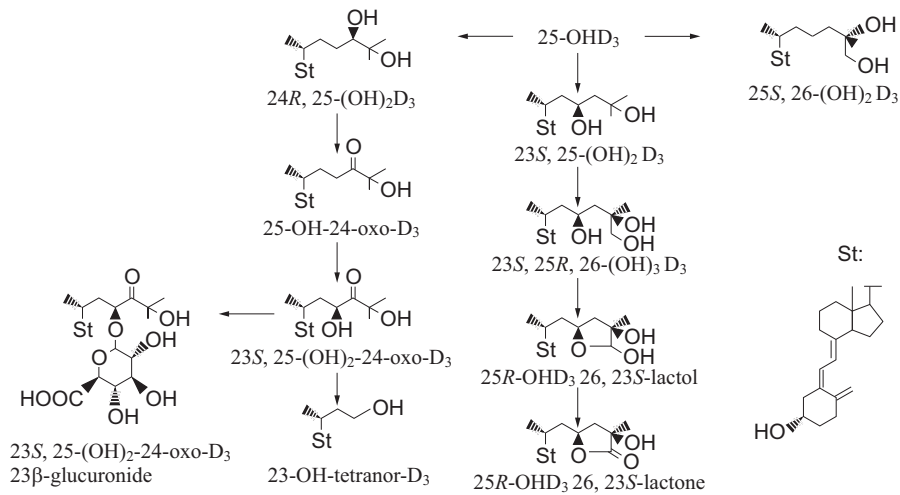
○エルゴカルシフェロール

ビタミン D₃は肝臓で25位が水酸化されて25-OHD₃となり、腎臓で1α位又は24位が水酸化されて1α, 25-(OH)₂D₃あるいは24R, 25-(OH)₂D₃に代謝される。24R, 25-(OH)₂D₃は更に下記のように代謝されるが、1α,25-(OH)₂D₃も25-OHD₃と同様に代謝される⁸⁹⁾。

■主要代謝経路



■側鎖の代謝経路

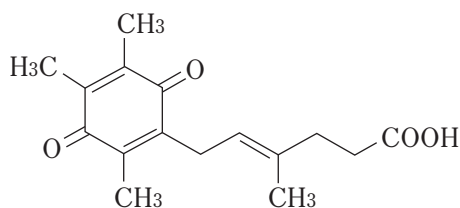


ビタミン D₂及びD₃は生体内で同様に代謝され、同様の代謝物を生成して生理作用を発揮する。

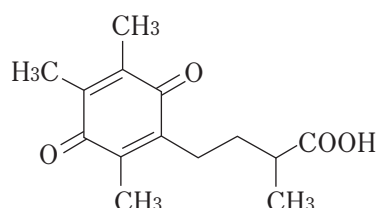
(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p68 朝倉書店)

○トコフェロール酢酸エステル

α -トコフェロールの代謝産物として、腸管、腎、肝などの動物組織中に α -tocopherol-*p*-quinoneとdi- α -tocopheroneが存在することが認められている。尿中の代謝物の大部分は2-(3-hydroxy-3-methyl-5-carboxypentyl)-3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinone (tocopheronic acid) 又はtocopheronolactoneのヒドロキノン体のグルクロン酸抱合体である。これらに加えて微量のE酸-I、E酸-IIの抱合体がウサギの尿中から同定されている。



E酸-I



E酸-II

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3026 廣川書店)

○パントテン酸カルシウム

パントテン酸は活性のある誘導体Coenzyme A (CoA) 及びアシルキャリアプロテイン (ACP) になって作用し、代謝はその逆の機構でパントテン酸とヒポタウリンに分解される。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p255 朝倉書店)

○ニコチン酸アミド

ニコチン酸アミドは生体内でニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリドリン酸になって生理作用を示す。また、尿中には N^1 -メチルニコチンアミド、 N^1 -メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド、 N^1 -メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミドとして排泄される。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p228 朝倉書店)

○葉酸

尿中代謝物としては動物体内で葉酸の9位と10位の間が切断された*p*-aminobenzoyl-glutamate、pteridineや、その他、 N^{10} -formyl-テトラヒドロ葉酸、 N^{10} -formyl-葉酸、 N^5 -methyl-テトラヒドロ葉酸、葉酸、isoxanthopterinなどが見いだされている。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5038 廣川書店)

5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

5-4 代謝物の活性の有無

○チアミン硝化物

生体内でビタミンB₁からチアミンキナーゼによってリン酸化されたビタミンB₁二リン酸エステルが活性体である。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p150 朝倉書店)

○リボフラビン

ビタミンB₂は、生体内ではフラビンアデニンジヌクレオチドやフラビンモノヌクレオチドの形で存在してタンパク質と結合してフラビン酵素となり、作用を示す。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p168 朝倉書店)

○ピリドキシン塩酸塩

ビタミンB₆はピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン、これらのリン酸エステル型であるピリドキシン5'-リン酸、ピリドキサル5'-リン酸、ピリドキサミン5'-リン酸の総称であり、生体内でビタミンB₆としての生理活性を示す。また、生体内では相互に代謝転換される。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p201 朝倉書店)

○アスコルビン酸

デヒドロアスコルビン酸以下の代謝物には活性はない。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p354 朝倉書店)

○エルゴカルシフェロール

代謝物1 α , 25-(OH)₂D₃が活性体であり、24R, 25-(OH)₂D₃の活性は弱い⁸⁹⁾。

○パントテン酸カルシウム

活性のあるパントテン酸誘導体Coenzyme A及びアシルキャリアプロテインとして作用する。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p255 朝倉書店)

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

6-1 排泄部位

○レチノールパルミチン酸エステル

ビタミンAは未変化のままでは尿中に排泄されず、ふん便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。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5289 廣川書店)

レチノイン酸は抱合、脱炭酸、酸化、エポキシ化、異性化などを受け、不活性化され、その80～85%が胆汁中に、15～20%が尿中に排泄される。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p16 朝倉書店)

○チアミン硝化物

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分で、1時間以内に総排泄量の60%以上が尿中に排泄される。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-2729 廣川書店)

○リボフラビン

尿中には主としてB₂として排泄される。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5208 廣川書店)

○ピリドキシン塩酸塩

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ーールを経て酸化されるものと考えられる。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3779 廣川書店)

○シアノコバラミン

B₁₂の体外への排泄は、肝臓から胆汁を経て糞便中に出るのが主要経路であるが、腸の上皮細胞の剥離脱落に伴って排泄される量もかなりあるとされている。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p324 朝倉書店)

○アスコルビン酸

VII-5-1の項参照

○エルゴカルシフェロール

主に胆汁排泄を受けてふん便中に排泄され、尿中への排泄はわずかである。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-908 廣川書店)

○トコフェロール酢酸エステル

ウサギに¹⁴Cで標識したコハク酸トコフェロールを経口投与すると3日間で74%がふん便に排泄され、尿中排泄は極めてわずかであった。皮下注では11日間でふん便に10%が、4%が尿中に排泄され、また静注では20日以内で全排泄率75%のうち70～80%がふん便中に、20～30%が尿中に排泄された。このように体内に取り込まれた放射能のかなりの量がふん便中にみられることから、α-トコフェロールの排泄には胆汁内排泄の関与が考えられる。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-3028 廣川書店)

○パントテン酸カルシウム

(参考) [ラット]

ラットにパントテン酸カルシウム10.28mg/kgを単回静脈内投与したときの24時間の尿中排泄は投与量の87%が遊離体として、99%が総パントテン酸として排泄された¹⁹⁾。

○ニコチン酸アミド

主に尿中に排泄される。

(ビタミンの事典 日本ビタミン学会編 1996, p228 朝倉書店)

6-2 排泄率

○チアミン硝化物

健康成人6例(年齢：20～26歳)を対象に総合ビタミン液剤^{※※}1管(チアミン硝化物5mg)を単回経口投与したときの尿中排泄は下記のとおりであった¹³⁾。

■尿中排泄量

投与前値 (24h)	0-3h	3-6h	6-24h	0-24h(前値補正)	
				排泄量	投与量に対する比率(%)
154±72	178±108	98±54	191±92	314±91	7.8

μg、mean±SD

※※総合ビタミン液剤：1管中にチアミン硝化物5mg、リボフラビンリン酸エステルナトリウム5mg、ピリドキシン塩酸塩5mg、ニコチン酸アミド20mg、無水カフェイン50mg、イノシトール50mg、タウリン1000mg含有

○リボフラビン

健康成人6例(年齢：20～23歳)を対象に総合ビタミン剤[※]2錠(リボフラビン7mg)を単回経口投与したときの尿中排泄は下記のとおりであった¹⁴⁾。

■尿中排泄量

投与前値 (24h)	0-6h	0-24h(前値補正)	
		排泄量	投与量に対する比率(%)
59±39	623±432	808±454	10.7±6.5

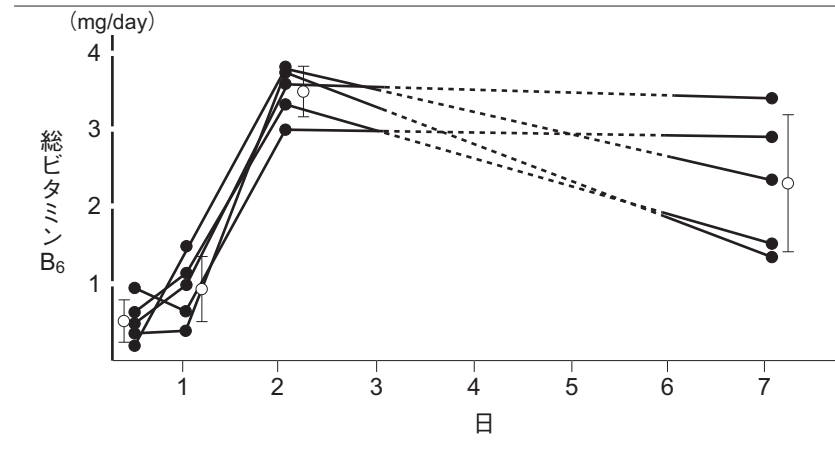
μg、mean±SD

※総合ビタミン剤：1錠中にレチノールパルミチン酸エステル1,000単位、エルゴカルシフェロール100単位、フルスルチアミン5mg、リボフラビン3.5mg、ピリドキシン塩酸塩4.5mg、ニコチン酸アミド37.5mg、シアノコバラミン6.5μg、アスコルビン酸125mg、トコフェロール酢酸エステル5mg、パントテン酸カルシウム15mg、カルシウムとして30mg、マグネシウムとして15mgを含有

○ピリドキシン塩酸塩

健康成人5例（年齢：20～23歳）を対象に総合ビタミン剤*2錠（ピリドキシン塩酸塩として9mg）を1週間連日経口投与したときの尿中排泄量の推移は下記のとおりであった¹⁵⁾。

■総ビタミン B₆ 尿中排泄量の推移



○アスコルビン酸

健康成人6例（20～23歳）に前日からビタミンCの摂取を制限し、アスコルビン酸250mgを単回経口投与したときの尿中アスコルビン酸排泄量は下記のとおりであった⁹⁰⁾。

■24時間までの尿中アスコルビン酸排泄量

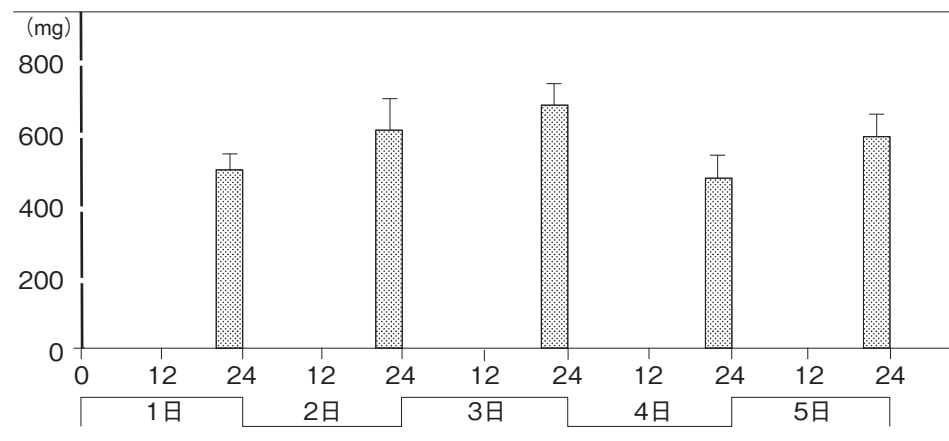
	-24～0(h)	0～6(h)	0～24(h)
排泄量(mg)	11.5±2.3	40.0±7.6 (16.0±3.0)	98.2±12.1 (34.7± 4.4)

mean ± SD、() 内は投与量に対する排泄率

[外国人データ]

健康成人11例に1,000mg/日を5日間経口投与したときの24時間までの尿中アスコルビン酸排泄量は下記のとおりであった³³⁾。

■5日間の24時間までの尿中アスコルビン酸排泄量

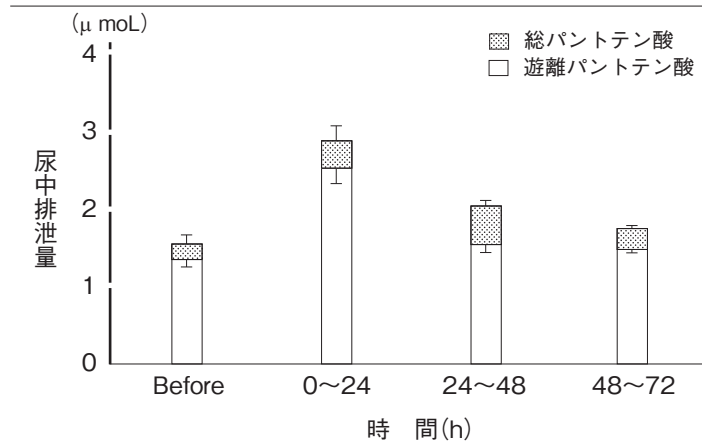


○パントテン酸カルシウム

(参考) [ラット]

ラットにパントテン酸カルシウム 10.28mg/kg を単回経口投与したときの遊離パントテン酸及び総パントテン酸の24時間、48時間、72時間までの尿中排泄は下記のとおりであった¹⁹⁾。

■尿中排泄量

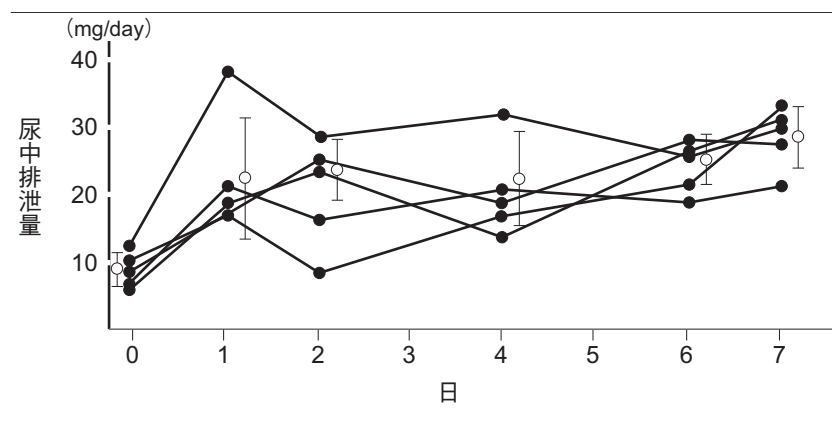


mean ± SE、n=5

○ニコチン酸アミド

健康成人5例(年齢：20～23歳)を対象に総合ビタミン剤*2錠(ニコチン酸アミド75mg)を1週間連続経口投与したときのN'-メチルニコチン酸アミドの尿中排泄量の推移は下記のとおりであった¹⁵⁾。

■N'-メチルニコチン酸アミド尿中排泄量



○葉酸

ヒトに³Hで標識した葉酸を経口投与すると50～60%が尿、ふん便中に排泄される。一方、静脈注射では短時間のうちに血漿中から大部分は消失するが、組織親和性が強く、1回の体循環でその60%が組織中に取り込まれるので、尿中排泄は著しく少ない。

(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-5038 廣川書店)

6-3 排泄速度

VII-6-2の項参照

7. 透析等による除去率

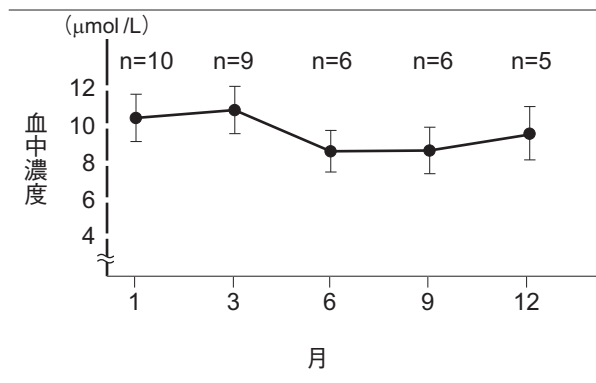
7-1 腹膜透析

○レチノールパルミチン酸エステル

[外国人データ]

毎日腹膜透析を受けている10例の血中ビタミンA濃度の推移は下記のとおりであった⁹¹⁾。

■ビタミンA血中濃度の推移



○チアミン硝化物

[外国人データ]

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 $46 \pm 3 \mu\text{g}$ であった (mean \pm SE)⁹²⁾。

○リボフラビン

[外国人データ]

慢性的に腹膜透析を受けている36例をの24時間腹膜透析での消失量は $832 \pm 145 \mu\text{g}$ であった (mean \pm SE)⁹²⁾。

○ピリドキシン塩酸塩

[外国人データ]

慢性的に腹膜透析を受けている36例をの24時間腹膜透析での消失量は $767 \pm 111 \mu\text{g}$ であった (mean \pm SE)⁹²⁾。

○アスコルビン酸

[外国人データ]

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 $56 \pm 8 \text{mg}$ であった (mean \pm SE)⁹²⁾。

○エルゴカルシフェロール

[外国人データ]

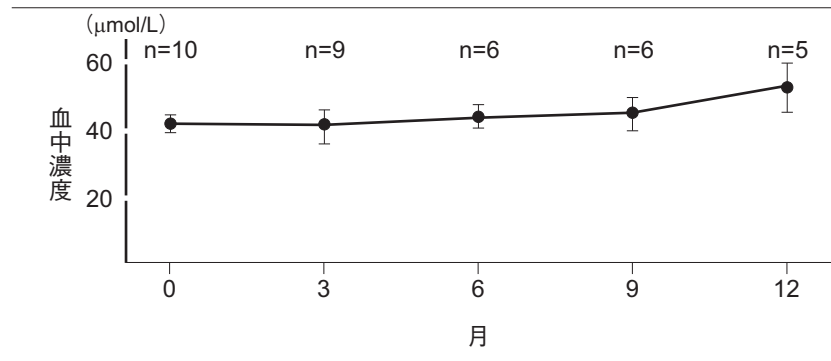
8例の腹膜透析を実施している患者に1カ月間0.25～0.5 μg の1- α -OH-D₃を投与したときに透析液中に5,150 \pm 2,087pg/日の1,25(OH)₂D₃が検出された⁹³⁾。

○トコフェロール酢酸エステル

[外国人データ]

毎日腹膜透析を受けている10例の血中ビタミンE濃度の推移は下記のとおりであった⁹¹⁾。

■ビタミンE血中濃度の推移



○葉酸

[外国人データ]

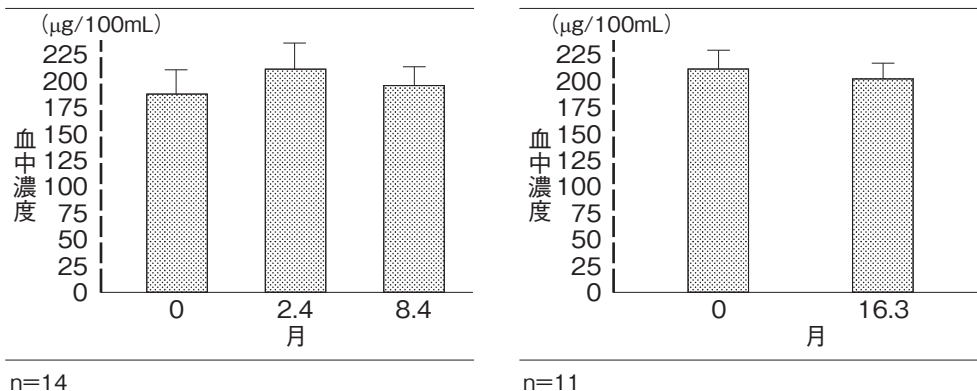
慢性的に腹膜透析を受けている36例の24時間腹膜透析での消失量は107 \pm 5 μg であった (mean \pm SE)⁹²⁾。

7-2 血液透析

○レチノールパルミチン酸エステル

ビタミンA 5,000IUを毎日摂取していた血液透析中の患者にA摂取を中止して、平均2.4カ月後、8.4カ月後及び16.3カ月後の血中ビタミンA濃度は下記のとおりであった⁹⁴⁾。

■摂取中止2.4カ月後、8.4カ月後の血中濃度 ■摂取中止16.3カ月後の血中濃度



○チアミン硝化物

7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⁹⁵⁾。

○リボフラビン

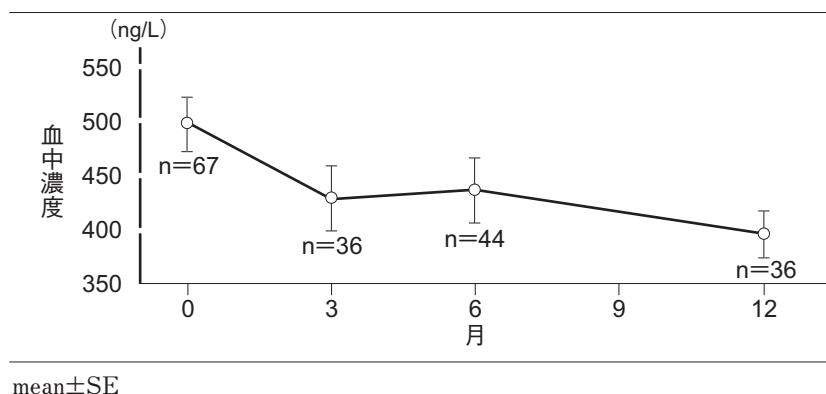
食事で毎日1~2mgのリボフラビンを摂取し、8時間血液透析を週2回実施している患者8例の血中フラビン濃度は透析前で $10.2 \pm 15.0 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、透析後で $8.8 \pm 10.8 \mu\text{g}/\text{dL}$ であり、Inlet 側濃度は $11.3 \pm 10.2 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、Outlet 側濃度は $8.2 \pm 9.1 \mu\text{g}/\text{dL}$ であった (mean \pm SD)⁹⁶⁾。

○シアノコバラミン

[外国人データ]

血液透析を受けている患者の1年間の血中濃度の推移は下記のとおりであった⁹⁷⁾。

■血中濃度の推移



○アスコルビン酸

透析施行中の患者11例を対象に透析前後の血清総アスコルビン酸、血清デヒドロアスコルビン酸及び血清ジケトグルン酸濃度を測定した。透析後に総アスコルビン酸 $74.2 \pm 10.4 \%$ 、デヒドロアスコルビン酸 $84.0 \pm 27.9 \%$ 、ジケトグルン酸 $78.8 \pm 11.8 \%$ の著明な低下が認められた (mean \pm SD)⁹⁸⁾。

7 - 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

妊娠3カ月以内又は妊娠を希望する婦人へのビタミンA 5,000IU/日以上との投与（ビタミンA 欠乏症の婦人は除く）（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

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

本剤には葉酸が配合されているので、悪性貧血の患者に投与すると、血液状態は改善するが、神経症状に効果がないので、悪性貧血の患者に投与する場合には適切な治療を行うこと。
なお、診断の確立していない悪性貧血の患者の場合、血液状態の改善により悪性貧血を隠蔽し、診断及び治療に影響を与えるので注意すること。

7. 相互作用

該当しない

8. 副作用

8-1 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。（再審査対象外）

(1) 過剰症：過剰投与により、次のようなビタミンA、D過剰症状（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

1) ビタミンA過剰症

大泉門膨隆、神経過敏、頭痛、食欲不振、嘔吐、肝腫大、脱毛、癢痒感、体重増加停止、四肢痛

2) ビタミンD過剰症

口渇、食欲不振、便秘、多尿、体重減少、発熱

(2) 過敏症：発疹、紅斑、癢痒感（頻度不明）等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

8 - 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

8 - 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

8 - 4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、紅斑、癢痒感（頻度不明）等があらわれることがあるので、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

(1) 妊娠3ヵ月以内又は妊娠を希望する婦人には、ビタミンA欠乏症の治療に用いる場合を除いて本剤を投与しないこと。なお、ビタミンAの補給を目的として本剤を用いる場合は食品などからの摂取量に注意し、本剤による投与は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⁹⁹⁾。]

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には大量投与を避けること。[ビタミンDの大量投与により胎児障害を起こすとの報告がある¹⁰⁰⁾。]

11. 小児等への投与

ビタミンA、D過剰症を起こしやすいので、注意すること。

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B₂による）。

13. 過量投与

該当資料なし

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） _____

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. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

以下は原著 Vitamins (現著者 Wilhelm F. Körner and Jürg Völm) から引用し、ビタミン広報センターが発行した「ビタミン ガイドブック」から記載した。

○レチノールパルミチン酸エステル

ビタミンAの急性毒性 (LD₅₀、マウス)

	IU/kg	
	経口投与	腹腔内投与
Retinol	>13,200,000	6,600,000
Retinyl palmitate	54,000,000	14,900,000
Retinyl acetate	>14,500,000	

○チアミン硝化物

チアミン塩化物塩酸塩の急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg				
	経口投与	皮下投与	筋肉内投与	静脈内投与	腹腔内投与
Mouse	8,200-13,300	>500		85-125	350
Rat	12,300	1,500		200-250	
Rabbit	1,800			100-300	
Dog		2,100		350	
Monkey	100		>600	>200	
Pigeon	>300		>100	<100	

動物に致死量のチアミン塩化物塩酸塩を静注すると、急激に衰弱して死亡するが、症状として末梢血管拡張、呼吸数の減少、窒息による痙攣がみられ、死因は呼吸中枢麻痺である。

○リボフラビン

ビタミンB₂ (リボフラビン及びリボフラビン-5'-リン酸) の急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg		
	経口投与	腹腔内投与	静脈内投与
Mouse	>20,000	>340-1,550	910
Rat	>20,000	560	

○ピリドキシン塩酸塩

ピリドキシン塩酸塩の急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg		
	経口投与	皮下投与	静脈内投与
Mouse	8,400		1,020
Rat	5,500-15,900	3,700	1,450

ピリドキサル-5'-リン酸の急性毒性 (LD₅₀、マウス)

mg/kg	
経口投与	静脈内投与
2,000	580

○シアノコバラミン

ビタミン B₁₂ の急性毒性 (LD₅₀、マウス)

mg/kg	
腹腔内投与	静脈内投与
1,600	1,600

○アスコルビン酸

ビタミン C の急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg			
	経口投与	皮下投与	静脈内投与	腹腔内投与
Mouse	8,021	5,000	1,058	2,000
Rat	>5,000	5,000	1,000	
Guinea-pig	>5,000	>1,000	500	2,000
Rabbit	>2,000	>1,000	>1,000	>1,000
Cat	>1,000	>500	>500	
Dog	>5,000	>200	>200	

○エルゴカルシフェロール

ビタミン D の急性毒性 (LD₅₀)

動物種	IU/kg	
	経口投与	筋肉内投与
Mouse	>16,000,000	
Rat		>1,250,000

○トコフェロール酢酸エステル
 ビタミンEの急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg			
	経口投与	皮下投与	筋肉内投与	腹腔内投与
Mouse	>50,000	>200		>2,000
Rat	>5,000	>200	>200	1,500
Rabbit	>2,000	>200	>200	>200
Cat	>200			
Dog	>320	>200	>200	>200
Monkey	>200			
Frog	>200	>200	>200	>200

○パントテン酸カルシウム
 パントテン酸カルシウムの急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg			
	経口投与	皮下投与	腹腔内投与	静脈内投与
Mouse	10,000	2,700	920	910
Rat	>10,000	3,400	820	830

パンテノールの急性毒性 (LD₅₀, mg/kg)

動物種	経口投与
Mouse	6,250
Rat	3,000

○ニコチン酸アミド
 ニコチン酸アミドの急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg	
	経口投与	静脈内投与
Mouse	3,180	3,150
Rat	1,700-4,100	

○葉酸
 葉酸の急性毒性 (LD₅₀, mg/kg)

動物種	静脈内投与
Mouse	600
Rat	500
Rabbit	410
Guinea-pig	120

2-2 反復投与毒性試験

以下は原著 Vitamins (現著者 Wilhelm F. Körner and Jürg Völlm) から引用し、ビタミン広報センターが発行した「ビタミン ガイドブック」から記載した。

○レチノールパルミチン酸エステル

ビタミン A の亜急性毒性 (LD₅₀*、マウス)

	IU/kg		投与期間 (日)
	経口投与	腹腔内投与	
Retinol	8,480,000	4,980,000	5
Retinyl palmitate	13,575,000	10,100,000	5

*: LD₅₀ 値はビタミン A 投与終了後 10 日目の死亡率でみている。

成熟ラットに、700,000～800,000IU/kg/日のビタミン A を長期投与すると、体重増加の停止、引き続いて減少、毛並のみだれ、痂皮形成、眼瞼の腫脹・膠着、結膜炎、眼球突出、鼻炎などの症状がみられる。硬直性の歩行、次いで跛行を示し、明らかな全身衰弱の徴候を示したのち、おおむね 2 週間以内に死亡する。実質臓器では、Ito 細胞 (または脂肪貯蔵細胞) は、はなはだしく膨大し、時に尿細管の充血 (まれに壊死) がみられる。また長管骨 (脛骨および上腕骨の骨端線付近など) に特発性骨折がみられ、歩行が障害されることがある。これらの症状がみられたのは、当初 (2～3 日) 少数例にすぎなかったが、投与後 8 日には、半数に発現した。

○チアミン硝化物

チアミン塩化物塩酸塩の亜急性、慢性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg			投与期間 (日)
	経口投与	静脈内投与	腹腔内投与	
Mouse	13,300	85	350	10
Rat	12,300	200		10
Rat	>1,500			42-60

○リボフラビン

ビタミン B₂ (リボフラビン及びリボフラビン-5'-リン酸) の亜急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg			投与期間 (日)
	経口投与	静脈内投与	腹腔内投与	
Mouse	>20,000	710	890	10
Rat	>20,000			10

○ピリドキシン塩酸塩

ピリドキシン塩酸塩の亜急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg		投与期間 (日)
	経口投与	静脈内投与	
Mouse	7,000	1,020	10
Rat	7,750	1,450	10

○アスコルビン酸

アスコルビン酸の亜急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg				投与期間 (日)
	経口投与	皮下投与	静脈内投与	腹腔内投与	
Mouse	8,021				10
Mouse			1,058		10
Rat	>6,500				6
Rat		>600			28
Guinea-pig	>8,900				6
Guinea-pig		500			7
Guinea-pig				100	16
Rabbit			500		7
Rabbit				100	16
Cat			>500		9
Dog	100				7
Dog			>2,000		3

○エルゴカルシフェロール

ビタミンDの亜急性、慢性毒性 (LD₅₀)

動物種	IU/kg		投与日数 (日)
	経口投与	筋肉内投与	
Mouse	8,000,000		10
Rat	>900,000		14
Rat		>46,000	80

大量のビタミンDに対する耐性は動物の種類によって異なる。たとえば、ビタミンD過剰症の症状は、イヌやモルモット、ラットではヒトより大量で、ウサギの場合はヒトより少ない量で現れる。こうした動物の種によるビタミンDに対する感受性の違いは、一般的なものか、特定の臓器や組織の属性によるものか明らかでない。たとえば、ネコはとくに血管壁の石灰化を生じやすい。また投与方法によって毒性は異なるので、どのような投与方法をとるかは重要である。たとえばラットでは46,000IU/kg/日のビタミンDを経口投与した場合、総投与量が2,500,000IU/kgになるまでに100%死亡するが、1日あたりの投与量は同じであっても筋肉内に投与すれば約3,700,000IU/kgに達するまで死亡しない。ヒトと同様、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、サルにおいても、ビタミンDを過剰摂取すると、高カルシウム血症が起こる。血清アルカリホスファターゼ活性は軽度の低下を示し、血清無機リンは増加する。また動脈血のpHは7.8前後まで上昇する。カルシウムは炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウムの形で、とくに腎臓、心筋、動脈、副甲状腺、肺、脾臓、胃などに多量に沈着する。通常、腎臓が最も重篤な影響をこうむることが多い。ビタミンD中毒症の直接死因として最も多いのは尿毒症である。腎臓におけるカルシウムの沈着は一率に進行するので、カルシウムの量を測ることにより、ビタミンD過剰症の程度を知ることができる。骨組織の変化は、最初に軟骨の成長停止、破骨細胞による骨中間部付近の海綿質吸収などがみられ、次いで、骨膜内および浸食された骨小柱周辺の類骨生成が過剰となる。肝細胞では、原形質は減少し、大きな脂肪滴がみられるようになる。血清コレステロール、総脂肪、遊離脂肪酸は著しく増加する。

○トコフェロール酢酸エステル

ビタミンEの亜急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg				投与期間 (日)
	経口投与	皮下投与	静脈内投与	腹腔内投与	
Mouse	>25,000	2,500		2,500	10
Rat	>1,000				10
Rat	>130				60
Cat	>100				10
Dog	>100				10
Dog			10-20		20
Pigeon	>2,000				10

幼若ウサギに、ビタミンEを大量投与すると対照群に比べて、性的成熟が早い。ラットにおいても同様の結果が観察された。これらの現象はビタミンEが卵胞刺激ホルモンならびに間質細胞刺激ホルモンの分泌を刺激したためと思われる。一方、ウサギにおいて、ビタミンEを反復大量投与すると甲状腺機能の亢進が認められる。組織学的所見では、腺上皮の発達がみられ、濾胞は縮小しコロイドは少ない。雄では、甲状腺が肥大し、一般に完全にヨウ素が消失している。

○ニコチン酸アミド

ニコチン酸アミドの亜急性毒性 (LD₅₀)

動物種	mg/kg		投与期間 (日)
	経口投与	静脈内投与	
Mouse	3,180	3,150	10
Rat	3,760		10

○葉酸

ラットでは、準致死量を1回与えたところ、葉酸の結晶が析出したため尿路の閉塞が起これり、中毒性腎不全となった。ラットとウサギへの大量投与 (40～75mg/kg/日を10週間まで) でも、類似の腎障害が観察された。

2 - 3 生殖発生毒性試験

VIII-10の項参照

2 - 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 _____
3年
(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。)
2. 貯法・保存条件 _____
室温保存。開封後も遮光し、湿気を避けて保存すること。(本剤は特に吸湿しやすい製剤である。)
3. 薬剤取扱い上の注意点 _____
本剤はアルカリ剤、吸湿性薬剤と配合しないこと。
4. 承認条件 _____
該当しない
5. 包 装 _____
100g、500g (100g×5)、1kg (200g×5)
6. 同一成分・同効薬 _____
同一成分薬：なし
同 効 薬：各種ビタミン剤
7. 国際誕生年月日 _____
該当資料なし
8. 製造承認年月日及び承認番号 _____
1965年2月6日
40A-431
9. 薬価基準収載年月日 _____
1954年9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 _____
該当しない

11. 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：1985年7月30日

内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

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 _____

3179121A1028

15. 保険給付上の注意 _____

保医発0305第1号（平成24年3月5日付）のとおり。

XI : 文 献

1. 引用文献

- 1) 山本隆一, 他 : 薬剤学 1959, 19 : 35
- 2) 白井正昭, 他 : 九州薬学会会報 1969, 23 : 17
- 3) 岸川基明, 他 : 診断と治療 1968, 56 : 91
- 4) 島菌順雄 : 日本薬剤師会雑誌 1955, 7 : 2
- 5) 吉田順一, 他 : 総合臨牀 1957, 6 : 1161
- 6) 中村恒男, 他 : 小児科診療 1954, 17 : 194
- 7) 岸川基明, 他 : 総合臨牀 1965, 14 : 2002
- 8) Tikhomirova A.N., et al. : Vopr.Pitan. 1963, 22 : 46
- 9) 早川清一, 他 : 食糧研究所研究報告 1959, 14 : 9
- 10) Pfaltz H., et al. : Am.J.Obst.Gynecol. 1956, 72 : 265
- 11) Baker H., et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1975, 28 : 59
- 12) 玉井 浩, 他 : ビタミン 1989, 63 : 303
- 13) 糸川嘉則, 他 : ビタミン 1989, 63 : 563
- 14) 糸川嘉則, 他 : ビタミン 1989, 63 : 503
- 15) 安田和人, 他 : ビタミン 1989, 63 : 259
- 16) 稲田雅美, 他 : ビタミン 1990, 64 : 487
- 17) 村田 晃, 他 : ビタミン 1990, 64 : 37
- 18) Okano T., et al. : J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1979, 25 : 479
- 19) Ono S., et al. : J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1974, 20 : 203
- 20) Baker H., et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1965, 17 : 88
- 21) 真砂光宏, 他 : ビタミン 1991, 65 : 567
- 22) 糸川嘉則, 他 : ビタミン 1991, 65 : 535
- 23) 安田和人, 他 : ビタミン 1991, 65 : 545
- 24) 村田 晃, 他 : ビタミン 1991, 65 : 557
- 25) 増田園子, 他 : ビタミン 1991, 65 : 579
- 26) Hartmann S., et al. : Ann.Nutr.Metab. 2005, 49 : 155
- 27) Tallaksen C.M.E., et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 1993, 44 : 73
- 28) Zempleni J., et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1996, 63 : 54
- 29) Zempleni J., et al. : Int.J.Vitam.Nutr.Res. 1996, 66 : 151
- 30) Mascher H. : J.Pharm.Sci. 1993, 82 : 972
- 31) Houeto P., et al. : Clin.Toxicol. 1996, 34 : 397
- 32) Nava-Ocampo A.A., et al. : Clin.Exp.Pharmacol.Physiol. 2005, 32 : 13
- 33) Zetler G., et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 1976, 10 : 273

- 34) Blanchard J.,et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1990, **51** : 837
- 35) Knutson J.C.,et al. : Biochem.Pharmacol. 1997, **53** : 829
- 36) 美濃 真, 他 : 現代医療 1988, **20** : 3353
- 37) Stratford M.R.L.,et al. : Br.J.Cancer 1996, **74** : 16
- 38) el Mansouri S.,et al. : Drug Metab.Dispos. 1995, **23** : 227
- 39) Colburn W.A.,et al. : Pediatr.Pharmacol. 1983, **3** : 7
- 40) Graumlich J.F.,et al. : Pharm.Res. 1997, **14** : 1133
- 41) Hoy D.A.,et al. : J.Nutr. 1988, **118** : 633
- 42) de Meer K.,et al. : Eur.J.Clin.Nutr. 2005, **59** : 1409
- 43) Fortin M.C.,et al. : Intensive Care Med. 1999, **25** : 594
- 44) Lumeng L.,et al. : J.Lab.Clin.Med. 1984, **103** : 59
- 45) Dancis J.,et al. : Am.J.Obstet.Gynecol. 1988, **159** : 1435
- 46) Fonda M.L.,et al. : Arch.Biochem.Biophys. 1991, **288** : 79
- 47) 奥田邦雄 : ビタミン 1999, **73** : 533
- 48) Blanchard J.,et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1997, **66** : 1165
- 49) Shibata K.,et al. : J.Nutr. 1983, **113** : 2107
- 50) 加藤節子 : ビタミン 1999, **73** : 31
- 51) Schaus R. : Am.J.Clin.Nutr. 1957, **5** : 39
- 52) Vatassery G.T.,et al. : Biochim.Biophys.Acta 2007, **1772** : 797
- 53) Hankes L.V.,et al. : Adv.Exp.Med.Biol. 1991, **294** : 675
- 54) Söderlund M.B.,et al. : Am.J.Clin.Nutr. 2005, **81** : 633
- 55) Uchida K.,et al. : Arch.Histol.Jpn. 1977, **40** : 23
- 56) Dancis J.,et al. : Pediatr.Res. 1985, **19** : 1143
- 57) Schenker S.,et al. : Am.J.Physiol. 1992, **262** : R966
- 58) Graber S.E.,et al. : J.Clin.Invest. 1971, **50** : 1000
- 59) Pressman E.K.,et al. : Am.J.Obstet.Gynecol. 2003, **189** : 1720
- 60) Kuroda E.,et al. : J.Nutr.Sci.Vitaminol. 1981, **27** : 55
- 61) Kiely M.,et al. : Eur.J.Clin.Nutr. 1999, **53** : 711
- 62) Viana M.,et al. : Ann.Nutr.Metab. 1999, **43** : 107
- 63) Everson G.,et al. : J.Nutr. 1954, **53** : 341
- 64) Landon M.J.,et al. : Br.J.Obstet.Gynaecol. 1975, **82** : 12
- 65) Sakurai T.,et al. : J.Nutr.Sci.Vitaminol. 2005, **51** : 239
- 66) 岩崎 毅 : ビタミン 1955, **8** : 517
- 67) Roth-Maier D.A.,et al. : Z.Ernährungswiss 1997, **36** : 169
- 68) Ortega R.M.,et al. : J.Am.Coll.Nutr. 1999, **18** : 324
- 69) Pomeroy K.M.,et al. : Nucl.Med.Comm. 2005, **26** : 839

- 70) Daneel-Otterbech S.,et al. : Am.J.Clin.Nutr. 2005, **81** : 1088
- 71) Takeuchi A.,et al. : J.Nutr. 1989, **119** : 1639
- 72) Skrede B.,et al. : Eur.J.Haematol. 1994, **52** : 140
- 73) Baker H.,et al. : Nutr.Reports Int. 1983, **27** : 661
- 74) Spector R. : J.Neurochem. 1980, **35** : 202
- 75) Spector R. : J.Neurochem. 1978, **30** : 881
- 76) Breuel H.P.,et al. : Nervenarzt 1979, **50** : 517
- 77) Lönnrot K.,et al. : Free Radic.Biol.Med. 1996, **21** : 211
- 78) Ramaekers V.T.,et al. : N.Engl.J.Med. 2005, **352** : 1985
- 79) Kurlandsky S.B.,et al. : J.Biol.Chem. 1995, **270** : 17850
- 80) Bode W.,et al. : J.Nutr. 1992, **122** : 1462
- 81) Yigit U.S.,et al. : Chem.Pharm.Bull. 2006, **54** : 1
- 82) 植田忠彦, 他 : 日本栄養・食糧学会誌 1990, **43** : 335
- 83) Bjørneboe A.,et al. : Biochim.Biophys.Acta 1987, **921** : 175
- 84) Hidiroglou M.,et al. : Ann.Rech.Vet. 1990, **21** : 219
- 85) DeLuca H.F.,et al. : Ann.N.Y.Acad.Sci. 1981, **359** : 25
- 86) 大石誠子 : ビタミン 1999, **73** : 387
- 87) Tolbert B.M.,et al. : Ann.N.Y.Acad.Sci. 1975, **258** : 48
- 88) Kagawa Y.,et al. : Biochim.Biophys.Acta 1961, **51** : 413
- 89) 山田幸子 : ビタミン 1998, **72** : 451
- 90) 村田 晃, 他 : ビタミン 1989, **63** : 133
- 91) Mydlik M.,et al. : Inter.Urol.Nephrol. 1985, **17** : 281
- 92) Boeschoten E.W.,et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 1988, **2** : 187
- 93) Shany S.,et al. : Nephron 1984, **36** : 111
- 94) Ellis S.,et al. : Nephron 1980, **26** : 215
- 95) Niwa T.,et al. : Am.J.Clin.Nutr. 1975, **28** : 1105
- 96) Ito T.,et al. : Clin.Chim.Acta 1972, **39** : 125
- 97) Chandna S.M.,et al. : Nephron 1997, **75** : 259
- 98) 平野浩子, 他 : 日腎会誌 2004, **46** : 426
- 99) Rothman K.J.,et al. : New Engl.J.Med. 1995, **333** : 1369
- 100) Ariyuki F. : J.Nutr. 1987, **117** : 342

XII：参考資料

主な外国での発売状況

配合処方異なるが、複合ビタミン剤は世界各国で販売されている。

XIII：備 考

その他の関連資料

該当しない

