

## 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

葉酸製剤 日本薬局方 葉酸錠 <b>フォリアミン<sup>®</sup>錠</b> 葉酸散 <b>フォリアミン<sup>®</sup>散100mg/g</b> FOLIAMIN <sup>®</sup> TABLETS & POWDER 10%
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

剤形	錠剤・散剤
製剤の規制区分	規制区分なし
規格・含量	フォリアミン錠 1錠中、葉酸 5mg 含有 フォリアミン散 100mg/g 葉酸 100mg/g (10%) 含有
一般名	和名：葉酸 (JAN) 洋名：Folic Acid (JAN, INN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：1985年10月24日(フォリアミン錠) 2002年1月28日(フォリアミン散 100mg/g)
薬価基準収載・販売開始年月日	薬価基準収載年月日：1951年8月1日(フォリアミン錠) 2002年7月5日(フォリアミン散 100mg/g)
発売年月日	発売年月日：1989年7月4日(共通)
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fujipharma.jp/">https://www.fujipharma.jp/</a>

本 IF は、2023年7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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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（<https://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に審査・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が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・表現には薬機法の広告規則や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、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。

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>		
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	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
6. RMP の概要	2		
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>		
1. 販売名	3		
2. 一般名	3		
3. 構造式又は示性式	3		
4. 分子式及び分子量	3		
5. 化学名（命名法）又は本質	3		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3		
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>		
1. 物理化学的性質	4		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4		
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>		
1. 剤形	5		
2. 製剤の組成	5		
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7		
10. 容器・包装	8		
11. 別途提供される資材類	8		
12. その他	8		
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>		
1. 効能又は効果	9		
2. 効能又は効果に関連する注意	9		
3. 用法及び用量	9		
4. 用法及び用量に関連する注意	9		
5. 臨床成績	9		
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>11</b>		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11		
2. 薬理作用	11		
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>12</b>		
1. 血中濃度の推移	12		
2. 薬物速度論的パラメータ	12		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13		
4. 吸収	13		
5. 分布	13		
6. 代謝	13		
7. 排泄	14		
8. トランスポーターに関する情報	14		
9. 透析等による除去率	14		
10. 特定の背景を有する患者	14		
11. その他	14		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>15</b>		
1. 警告内容とその理由	15		
2. 禁忌内容とその理由	15		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15		
5. 重要な基本的注意とその理由	15		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15		
7. 相互作用	16		
8. 副作用	16		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	16		
10. 過量投与	16		
11. 適用上の注意	16		
12. その他の注意	17		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>18</b>		
1. 薬理試験	18		
2. 毒性試験	18		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>19</b>		
1. 規制区分	19		
2. 有効期間	19		
3. 包装状態での貯法	19		
4. 取扱い上の注意	19		
5. 患者向け資材	19		
6. 同一成分・同効薬	19		
7. 国際誕生年月日	19		
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	19		
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	20		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20		
11. 再審査期間	20		
12. 投薬期間制限に関する情報	20		
13. 各種コード	20		
14. 保険給付上の注意	20		
<b>X I. 文献</b> .....	<b>21</b>		
1. 引用文献	21		
2. その他の参考文献	21		
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>22</b>		
1. 主な外国での発売状況	22		
2. 海外における臨床支援情報	22		
<b>X III. 備考</b> .....	<b>23</b>		
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	23		
2. その他の関連資料	23		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

#### (1) 葉酸について

Day ら (1935) はサル の貧血症状 に乾燥酵母あるいは肝エキスを与えると回復することを認め、これら抽出物中の未知の有効因子をビタミンMと名付けた。Snell ら (1940) は酵母エキスを活性炭 (NORIT) に吸着させ、溶離した因子が *Lactobacillus casei* 及びヒナの発育に不可欠であることを知り、これを Norit eluate factor と名付けた。Mitchell ら (1941) はこれらをハウレンソウから分離して folic acid (葉酸) と名付けた。American Cyanamid 社の Lederle 研究所のグループ (1946) によって肝の *L. casei* factor の化学構造が解明され、更に合成確認されて、pteroylglutamic acid (プテロイルグルタミン酸) であることがわかったが、これが葉酸と同一物質であった。葉酸作用を現わす天然物質は種々存在するが、各国薬局方とも pteroylmonoglutamic acid のみを取り上げている。動植物界には葉酸のグルタミン酸基と 2~6 個のグルタミン酸がペプチド結合した形で見いだされる。このペプチド結合は組織中の酵素により分解されて葉酸になる。このビタミンは酵母、糸状菌、肉、肝臓、緑野菜などに含まれる<sup>1)</sup>。

#### (2) フォリアミン錠、フォリアミン散 100mg/g について

葉酸の経口剤として、武田薬品工業より 1951 年にフォリアミン錠、その後、葉酸 10 倍散「タケダ」が発売され、葉酸欠乏症の予防及び治療や葉酸の欠乏等に関連する貧血等に用いられている。

1989 年 4 月、武田薬品工業より当社 (日本製薬) に製造承認の承継がなされ、葉酸 10 倍散「タケダ」の販売名が、葉酸 10 倍散「NY」に変更された。さらに医療事故防止を図るため、2002 年 7 月に葉酸 10 倍散「NY」の販売名をフォリアミン散 100mg/g に改めた。

2022 年 10 月より、富士製薬工業株式会社が製造販売承認を承継し、販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- 本剤の有効成分である葉酸は、B 群に属する水溶性ビタミンであり、生体内において各種酵素反応の補酵素として、プリン、ピリミジンの生合成、アミノ酸代謝等に関与して、生体の組織細胞の発育及び機能を正常に保ち、特に赤血球の正常な形成に関与する。(「VI. 2. 薬理作用」の項 参照)
- 本剤は、葉酸欠乏症の予防及び治療や葉酸の欠乏等に関連する貧血等の症状及び疾患などの治療のために用いられる。(「V. 1. 効能又は効果」の項 参照)

### 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	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023 年 7 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

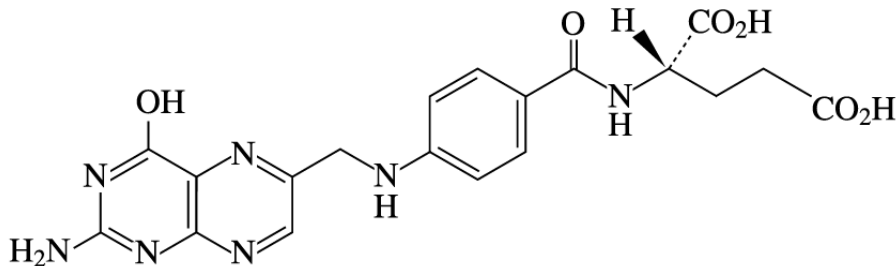
### 1. 販売名

- (1) 和名 : フォリアミン®錠  
フォリアミン®散 100mg/g
- (2) 洋名 : FOLIAMIN® TABLETS  
FOLIAMIN® POWDER 100mg/g (10%)
- (3) 名称の由来 : 本剤の有効成分である葉酸はビタミンB群に属する化合物であり、葉酸の英名フォリックアシッド(Folic Acid)の前半部「フォリ(FOLI)」とビタミン(Vitamin)の後半部「アミン(AMIN)」を合わせて、「フォリアミン(FOLIAMIN)」と命名し、末尾に剤型を示す「錠」又は「散 100mg/g」を付した。

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法) : 葉酸 (JAN)
- (2) 洋名(命名法) : Folic Acid (JAN, INN)
- (3) ステム(stem) : 該当資料なし

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{19}H_{19}N_7O_6$   
分子量 : 441.40

### 5. 化学名(命名法)又は本質

*N*-{4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-yl)methyl]amino}benzoyl-L-glutamic acid

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ビタミンB9、プテロイルグルタミン酸(PGA、pteroylglutamic acid)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：葉酸は、黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはない。光によって徐々に変化する。
- (2) 溶解性：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。  
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。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：明確な融点を示さず、約 250℃で炭化する<sup>1)</sup>。
- (5) 酸塩基解離定数：pKa<sub>1</sub>：4.65、pKa<sub>2</sub>：6.75、pKa<sub>3</sub>：9.00
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：旋光度〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>：+23°

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は、温度、湿度には安定で、60℃、RH75%、40日保存における含量の低下は1%程度である。しかし光には不安定で、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-CH<sub>2</sub>-NH-結合が切れて分解する。

水溶液の安定性<sup>1)</sup>：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。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

日本薬局方の医薬品各条「葉酸」の確認試験法による<sup>1)</sup>。

<定量法>

日本薬局方の医薬品各条「葉酸」の定量法による<sup>1)</sup>。




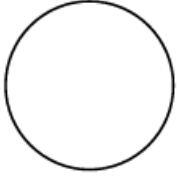

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

販売名	フォリアミン錠	フォリアミン散 100mg/g
剤形	素錠	微粉末

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	フォリアミン錠			フォリアミン散 100mg/g
色	うすいだいだいみの 黄色～うすい黄色			黄色
味	-			わずかに甘味がある
外形	上面	下面	側面	-
				
直径	7.1mm			
厚さ	3.1mm			

#### (3) 識別コード

販売名	フォリアミン錠	フォリアミン散 100mg/g
識別コード	錠剤、PTPシート NY333	-

#### (4) 製剤の物性

販売名	フォリアミン錠	フォリアミン散 100mg/g
物性	硬 度：約 6～9 kg (富山式錠剤 硬度計による) 崩壊性：約 4～11 分 (日局・崩壊 試験法による)	該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

### 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	フォリアミン錠	フォリアミン散 100mg/g
有効成分	1 錠中 日局 葉酸 5mg	1g 中 日局 葉酸 100mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、バレイショデンプン

(2) 電解質等の濃度  
該当資料なし

(3) 熱量  
該当資料なし

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  
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

(1) フォリアミン錠

1) 長期保存試験<sup>2)</sup>

室温での安定性 PTP 包装 (ポリ袋入り)

保存期間	Initial	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月
外観	—	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量(%)	100.0	99.4	99.6	99.9	100.4	100.2	99.4
崩壊(分)	6.0	5.8	6.4	7.8	7.6	7.5	6.6
乾燥減量(%)	4.6	5.4	4.8	4.8	4.6	4.6	4.9

含量は Initial 100%に対する残存率

(3 ロット平均)

2) 光安定性：無色透明ガラスシャーレ

条件：蛍光灯下(500lx)

保存期間	Initial	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
外観	—	変化なし	変化なし	変化なし
含量(%)	100.0	100.0	101.7	100.1

含量は Initial 100%に対する残存率

3) 非包装状態での安定性

条件	保存期間	Initial	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
温度 (40℃)	性状	薄い黄色の錠剤			
	含量 (%)	100.6	100.1	99.7	98.3
	崩壊試験	適合			
	溶出試験	適合			
湿度 (30℃、75%RH)	性状	薄い黄色の錠剤			
	含量 (%)	100.6	100.8	95.9	100.2
	崩壊試験	適合			
	溶出試験	適合			
光 (1000lx、3 ヶ月：総照射量 120 万 lx・hr)	性状	薄い黄色の錠剤			
	含量 (%)	100.6	99.5	92.2	96.0
	崩壊試験	適合			
	溶出試験	適合			

(2) フォリアミン散 100mg/g

1) 室温での安定性：最終包装形態

保存期間	Initial	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	66 ヶ月
外観	—	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	100.0	99.9	99.5	99.7	99.2	98.4	98.6

含量は Initial 100%に対する残存率

2) 光安定性：無色透明ガラスシャーレ

条件：蛍光灯下 (500lx)

保存期間	Initial	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	—	変化なし	変化なし
含量 (%)	100.0	97.0	96.1

含量は Initial 100%に対する残存率

3) 湿度に関する安定性：ブラウン紙

条件：25℃、75%RH

保存期間	Initial	2 週間
外観	—	若干ケーキング
含量 (%)	100.0	95.3[98.8(水分補正值)]
乾燥減量 (%)	1.4	4.9

含量は Initial 100%に対する残存率

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）

酸化剤、還元剤、重金属との配合は避けることが望ましい<sup>3)</sup>。

## 9. 溶出性

### フォリアミン錠

試験液に水 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 45 分間の溶出率は 75%以上である。

### フォリアミン散 100mg/g

溶出率：90 分の溶出率が 70%以上のとき適合する。

(日本薬局方外医薬品規格「葉酸散」の溶出試験による)

## 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

### 〈フォリアミン錠〉

(錠：バラ) 100 錠、(PTP) 1,000 錠 (10 錠×100)

### 〈フォリアミン散 100mg/g〉

(瓶) 100g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

フォリアミン錠

100 錠(バラ)：ガラス瓶

1,000 錠 10 錠×100(PTP シート)：PVC(ポリ塩化ビニル)、金属(アルミニウム)

フォリアミン散 100mg/g：ガラス瓶

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- (1) 葉酸欠乏症の予防及び治療
  - (2) 葉酸の需要が増大し、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）
  - (3) 吸収不全症候群（スプルーなど）
  - (4) 悪性貧血の補助療法
  - (5) 下記疾患のうち、葉酸の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合
    - ・栄養性貧血
    - ・妊娠性貧血
    - ・小児貧血
    - ・抗けいれん剤、抗マラリア剤投与に起因する貧血
  - (6) アルコール中毒及び肝疾患に関連する大赤血球性貧血
  - (7) 再生不良性貧血
  - (8) 顆粒球減少症
- (5) 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

#### 6. 用法及び用量

葉酸として、通常、成人 1 日 5～20mg、小児 1 日 5～10mg を、2～3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。  
一般に消化管に吸収障害のある場合、あるいは症状が重篤な場合は注射を行う方がよい。

#### (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：忍容性試験

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

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

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

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン B<sub>12</sub>、ロイコポリンカルシウム

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

#### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

葉酸は生体の組織細胞の発育及び機能を正常に保つのに必要で、特に赤血球の正常な形成に関与し、大赤血球性貧血に対して網状赤血球ならびに赤血球成熟をもたらす。葉酸はウラシルのような中間体からチミンその他の重要なプリン及びピリミジン化合物の生成に補酵素として作用し、チミンはビタミン B<sub>12</sub> によって核酸及び核蛋白の要素として不可欠なチミジンに変化する。

一方悪性貧血や大赤血球性貧血に見られる巨赤芽球は核蛋白代謝の異常をきたした初生赤芽球であり、葉酸やビタミン B<sub>12</sub> の欠乏は骨髓成分の成熟停止を起こすといわれている<sup>4) -6)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

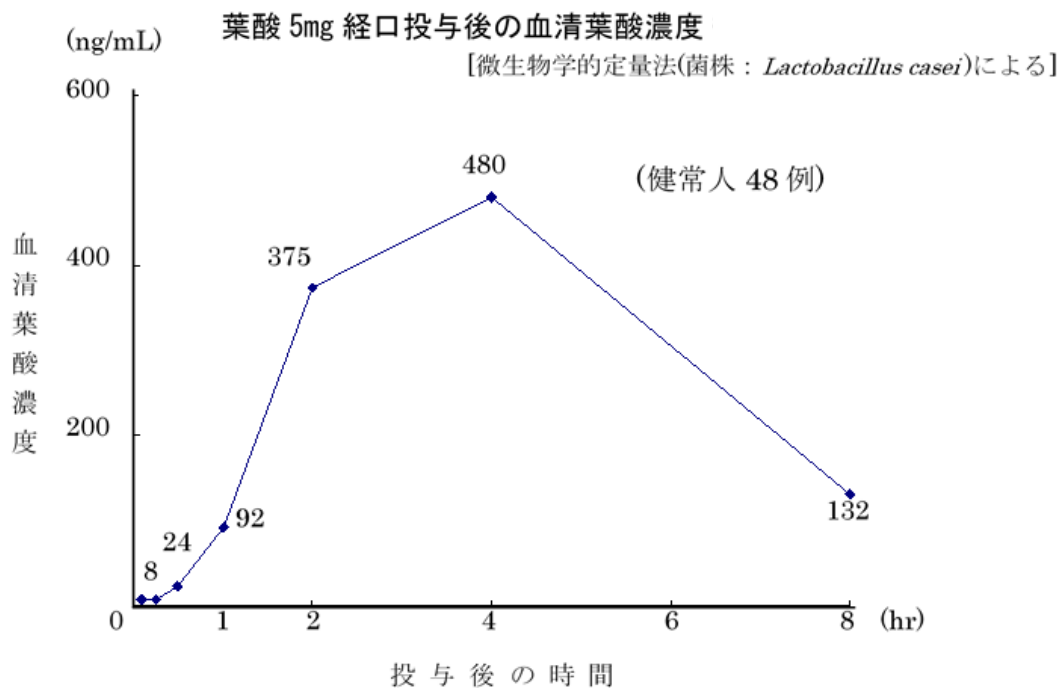
## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

(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：

健康成人に5mgを経口投与したときの血清中の葉酸濃度は、4時間後に最高濃度480ng/mLに達し、8時間後には132ng/mLまで下がった<sup>7)</sup>。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし



(5) 分布容積  
該当資料なし

(6) 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

経口的に投与された葉酸は小腸全域から吸収されるが、主として小腸上部から、生理量の葉酸は能動輸送によって速やかに吸収され、大量の葉酸は受動輸送によって吸収される<sup>8)</sup>。  
AUC<sub>0-12</sub> : 1,160±177ng・hr/mL [健康成人 5mg 単回経口投与、外国人データ]<sup>9)</sup>

### 5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性  
移行する<sup>10)</sup>。

(2) 血液—胎盤関門通過性  
胎盤を通過する<sup>11)</sup>。

(3) 乳汁への移行性  
乳汁中への移行は投与量に対して、1日0.1%  
血中：乳汁中の濃度比は、3μg/100mL : 0.07μg/100mL<sup>12)</sup>

(4) 髄液への移行性  
移行する(血清中の2倍)<sup>13)</sup>。

(5) その他の組織への移行性  
主として肝臓に貯蔵される<sup>14)、15)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率  
64%が血漿蛋白と結合して存在する<sup>16)</sup>。

### 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路  
肝臓を経て速やかに代謝される。

(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  
該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

正常人に  $^3\text{H}$ -葉酸  $40 \mu\text{g}/\text{kg}$  を経口投与したところ、尿中には  $^3\text{H}$ -葉酸の投与量の  $48.4 \pm 7.4\%$ 、糞中には  $3.5 \pm 3.5\%$ の量が観察された<sup>17)、18)</sup>。

### (2) 排泄率

葉酸  $5\text{mg}$  を経口投与したとき、その量の  $53\%$ (平均)が  $24$  時間内に排泄されるが、排泄されるものの  $90\%$ が最初の  $6$  時間内に排泄され、 $24$  時間後には尿中葉酸値は実験前値に復した<sup>19)</sup>。

葉酸  $5\text{mg}$  経口投与後の葉酸の尿中排泄

患者	排泄率 (%)		最初 6 時間の排泄量 (24 時間値に対する%)
	0~6 時間	6~24 時間	
1	48	2	96
2	48	5	91
3	52	6	90
4	41	4	91
5	49	9	84
6	47	8	85

(3) 排泄速度  
上記表参照

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  
血液透析により除去される<sup>11)、20)</sup>。

10. 特定の背景を有する患者  
該当資料なし

11. その他  
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

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

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を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はビタミンB<sub>12</sub>製剤と併用すること。

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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往症等のある患者

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

設定されていない

#### (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	紅斑、痒痒感、全身倦怠等
消化器	食欲不振、悪心等
その他	浮腫、体重減少

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 10. 過量投与

該当資料なし

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

〈錠〉

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

本剤の服用により、尿がいつもより黄色を帯びることがあるので、あらかじめ知らせておくこと<sup>1)</sup>。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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：

急性毒性 LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)、静脈内投与<sup>21)</sup>

マウス	ラット	ウサギ	モルモット
600	500	410	120

(2) 反復投与毒性試験：

葉酸 5mg/kg/日を幼若ウサギに 7 週間、ラットに 10 週間腹腔内投与した実験では生存数、成長率、外観所見、血液像、剖検所見に異常なく、50mg/kg/日をウサギに 10 週間、75mg/kg/日をラットに 9 週間腹腔内投与した実験では、成長遅延、剖検所見で腎障害の徴候がみられたが、血液像、死亡数、一般所見には異常は認められていない<sup>21)</sup>。

(3) 遺伝毒性試験：該当資料なし

(4) がん原性試験：該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：該当資料なし

(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：規制区分なし

有効成分：規制区分なし

### 2. 有効期間

フオリアミン錠：5年

フオリアミン散 100mg/g：5年6ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

注射剤：フオリアミン注射液

<同効薬>

なし

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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
フオリアミン錠	1985年12月26日	16000AMZ04232	1951年8月1日	1989年7月4日
フオリアミン散 100mg/g	2002年1月28日	21400AMZ00066	2002年7月5日	1989年7月4日

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：1976年(昭和51年)4月28日(その8)  
カテゴリー1(有用性が認められるもの)

11. 再審査期間  
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報  
本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

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
フォルアミン錠	3135001F1017	3135001F1025	107064403	613130585
フォルアミン散 100mg/g	3135002B1036	3135002B1036	107065102	610463168

14. 保険給付上の注意  
該当しない



## **X I . 文 献**

### **1. 引用文献**

- 1) 第十五改正 日本薬局方解説書, C-4513, 2006. 廣川書店
- 2) 社内資料 (安定性試験)
- 3) Martindale : The Extra Pharmacopoeia, 28th ed. 1982:p1647
- 4) 井上硬 他 : ビタミン. 1954 ; 7 : 851-857
- 5) 岩井和夫 : 新ビタミン学. 1969 : 343-354
- 6) 外林秀紀 : 臨床血液. 1971 ; 12 : 207-224
- 7) Baker H. et al. : Am J Clin Nutr. 1965;17:88-95 (PMID: 14332350)
- 8) 外林秀紀 : 葉酸-基礎と臨床- (内野治人、外林秀紀編) . 1977:85 科学評論社
- 9) Menke A. et al. : Arzneimittelforschung. 1994;44(9):1063-7 (PMID: 7986245)
- 10) Spector R. et al. : Am J Physiology, 1975;229(3):777-82 (PMID: 1239956)
- 11) USP DI, 26th ed., vol. I, Drug Information for the Health Care Professional, 2006; 1537
- 12) Helmuth Vorherr : Postgraduate Med, 1974;56(4):97-104 (PMID: 4606454)
- 13) 熊谷洋 監修 : 臨床薬理学大系, 1978;13:182 中山書店
- 14) Romine M. K. : J Vitaminol (Kyoto), 1960;6:196-201 (PMID: 13743078)
- 15) Chanarin I. et al. : Br Med J, 1966;1(5484):396-9 (PMID: 5904108)
- 16) Markkanen T. et al. : Internat J Vit Nutr Res, 1971;41(1):79-85 (PMID: 4331060)
- 17) Yoshino T. : J Vitaminol (Kyoto). 1968;14(1):21-34 (PMID: 5674428)
- 18) Uchino H. et al. : Isr J Med Sci. 1965;1(4):714-8 (PMID: 5856104)
- 19) Jukes T. H. et al. : J Lab Clin Med. 1947;32(11):1350-5 (PMID: 18917894)
- 20) Martindale : The Complete Drug Reference, 33ed. 2002:1361
- 21) Harned B. K. et al. : Ann N Y Acad Sci, 1946;48(5):289-298

### **2. その他の参考文献**

該当資料なし

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

### 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

フォリアミン錠粉碎後の安定性

条件	保存試験	Initial	1週間	2週間	3週間	4週間
温度 (40℃)	性状	薄い黄色の粉末				
	含量 (%)	96.4	96.4	96.5	96.5	96.0
湿度 (30℃、75%RH)	性状	薄い黄色の粉末				
	含量 (%)	96.4	97.6	97.6	97.5	97.4
光 (1800lx、24 時間、4週間)	性状	薄い黄色の粉末				
	含量 (%)	96.4	94.9	94.0	93.6	93.6

本剤の承認された用法・用量は「葉酸として、通常、成人1日5～20mg、小児1日5～10mgを、2～3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。粉碎して投与する方法は、本剤の承認された用法・用量ではない。  
また、本剤を粉碎した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の粉碎投与は推奨しない。

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性 該当しない

#### 2. その他の関連資料

