

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

高カロリー輸液用微量元素製剤

ボルビサル[®] 注 VOLVISARL inj.

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管（2mL）中：塩化第二鉄 9.460mg、硫酸亜鉛水和物 17.25mg、硫酸銅 1.248mg、ヨウ化カリウム 0.166mg
一般名	なし
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日： 2002年 3月 13日 薬価基準収載年月日： 2002年 7月 5日 発売年月日： 2002年 7月 15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発売元：株式会社ヤクルト本社 製造販売元：株式会社富士薬品
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社ヤクルト本社 医薬営業部 くすり相談室 ☎0120-589601 FAX 03-6747-8029 （受付時間：9時～17時 土、日、祝日ならびに当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.yakult.co.jp/medical/

本IFは2022年4月改訂（第9版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名.....	2
2. 一般名.....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	2
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号.....	3
III. 有効成分に関する項目	
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.....	5
3. 有効成分の確認試験法.....	5
4. 有効成分の定量法.....	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他.....	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果.....	11
2. 用法及び用量.....	11
3. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	22
4. 分布	22
5. 代謝	23
6. 排泄	23
7. トランスポーターに関する情報	23
8. 透析等による除去率	23

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	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	27
7. 相互作用	27
8. 副作用.....	28
9. 高齢者への投与	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	30
16. その他.....	30
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限.....	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	33
5. 承認条件等.....	33
6. 包装	33
7. 容器の材質.....	33
8. 同一成分・同効薬.....	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	34
11. 薬価基準収載年月日	34
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	34
14. 再審査期間.....	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	34
16. 各種コード.....	35
17. 保険給付上の注意	35
XI. 文献	
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献.....	36
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	37
2. 海外における臨床支援情報.....	37
XIII. 備考	
その他の関連資料	38
承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名.....	38
・ 医薬品の承認申請について 医薬発第481号（平成11年4月8日）	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1992年に「経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない場合の亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素の補給」を目的として、マンガンが20 μ mol配合された微量元素製剤（マンガン20 μ mol、鉄35 μ mol、亜鉛60 μ mol、銅5 μ mol、ヨウ素1 μ mol）が発売されたが、全血中マンガン濃度の上昇、脳MRI検査において大脳基底核へのマンガン蓄積を示唆する所見、パーキンソン様症状等の神経症状が報告された。このため、安全性の向上を目的として、2001年にマンガン量を1 μ molに減量した製剤が開発・発売された（株式会社ヤクルト本社はボルビックス注の商品名で販売）。しかし、肝疾患や胆汁うっ滞のある患者への投与の場合、排泄障害によりマンガンの全血中濃度を上昇させるおそれがあるため、マンガンの全血中濃度の上昇が認められる場合には、マンガンを含むしていない微量元素製剤の投与の必要性が提起されたことから、マンガンを除いた鉄、亜鉛、銅及びヨウ素の4元素を配合した微量元素製剤であるボルビサル注を販売するに至った。

ボルビサル注は後発医薬品として、医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき長期保存試験、苛酷試験及び加速試験を実施し、2002年3月に株式会社富士薬品が承認を取得し、2002年7月に株式会社ヤクルト本社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 高カロリー輸液用微量元素製剤として4種類の微量元素（亜鉛・鉄・銅・ヨウ素）を補給する。
- (2) ボルビサル注にはマンガンが配合されていないため、マンガンの全血中濃度の上昇が認められる場合でも用いることができる。
- (3) ボルビサル注を含む「マンガンを除いた4元素配合の微量元素製剤」に関して、市販直後より、特別調査を計画・実施し、使用実態下における長期投与された患者での安全性及び有効性について調査した。【18、28頁参照】
- (4) 主な副作用は、肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇等）であり、マンガンを除いた4元素（鉄、亜鉛、銅、ヨウ素）配合の微量元素製剤について実施した特別調査（長期使用）における副作用発現率は5.41%（2/37例）であった。【28頁参照】

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボルビサル注

(2) 洋名

VOLVISARL inj.

(3) 名称の由来

Vivid Organ lead Vital & Satisfactory Life より VOLVISARL とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

なし

(2) 洋名（命名法）

なし

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

【下記「Ⅱ-4. 分子式及び分子量」参照】

4. 分子式及び分子量

本剤は配合剤であり、有効成分の示性式、分子式及び分子量は次のとおりである。

成分	示性式・分子式	分子量
塩化第二鉄	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	270.30
硫酸亜鉛水和物	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	287.55
硫酸銅	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	249.69
ヨウ化カリウム	KI	166.00

(2010年国際原子量表、第十六改正日本薬局方)

5. 化学名（命名法）

本剤は下記成分からなる配合剤である。

一般名 和名 洋名	化学名（IUPAC）
塩化第二鉄 Ferric Chloride	Ferric chloride hexahydrate
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	Zinc sulfate heptahydrate
硫酸銅 Cupric Sulfate	Cupric sulfate pentahydrate
ヨウ化カリウム Potassium Iodide	Potassium iodide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

塩化第二鉄 : 10025-77-1

硫酸亜鉛水和物 : 7446-20-0

硫酸銅 : 7758-99-8

ヨウ化カリウム : 7681-11-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本剤は配合剤であり、有効成分の外観・性状等は次のとおりである。

塩化第二鉄	黄褐色の結晶又は塊で、においはないか、又はわずかに刺激臭がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール（95）及びジエチルエーテルにやや溶けやすい。 空気中で、また光によって変化する。 潮解性である。
硫酸亜鉛水和物 （日局）	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。 水溶液（1→20）の pH は 4.4～6.0 である。 乾燥空気中で風解する。
硫酸銅	青色～濃青色の結晶又は結晶性粉末でにおいはない。 水に溶けやすく、エタノール（95）にほとんど溶けない。 グリセリンに徐々に溶ける。 水溶液（1→20）の pH は 2.5～4.0 である。 乾燥空気中で風解する。
ヨウ化カリウム （日局）	無色若しくは白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 水に極めて溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。 湿った空気中でわずかに潮解する。

(2) 溶解性

【上記「Ⅲ－1. 物理化学的性質(1)外観・性状」参照】

(3) 吸湿性

【上記「Ⅲ－1. 物理化学的性質(1)外観・性状」参照】

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

【「Ⅲ－1. 物理化学的性質(1)外観・性状」参照】

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 塩化第二鉄

日本薬局方・一般試験法の第二鉄塩及び塩化物の定性反応による。

(2) 硫酸亜鉛水和物

日本薬局方・一般試験法の亜鉛塩及び硫酸塩の定性反応による。

(3) 硫酸銅

日本薬局方・一般試験法の第二銅塩及び硫酸塩の定性反応による。

(4) ヨウ化カリウム

日本薬局方・一般試験法のカリウム塩及びヨウ化物の定性反応による。

4. 有効成分の定量法

(1) 塩化第二鉄

水溶液に塩酸及びヨウ化カリウムを加え、直ちに密栓して暗所に 30 分放置した後、0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する（指示薬：デンプン試液）。

(2) 硫酸亜鉛水和物

日本薬局方・医薬品各条の定量法による。

(3) 硫酸銅

水溶液に酢酸及びヨウ化カリウムを加え、遊離したヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する（指示薬：デンプン試液）。

(4) ヨウ化カリウム

日本薬局方・医薬品各条の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：溶液（水性注射剤）

外 観：注射用無色ガラスアンプル 1 管（2mL）

性 状：暗赤褐色のコロイド状の液でありチンダル現象を認める。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：4.5～6.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 0.5

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

成分		1 管（2mL）中
塩化第二鉄		9.460 mg
硫酸亜鉛水和物		17.25 mg
硫酸銅		1.248 mg
ヨウ化カリウム		0.166 mg
元素量	鉄（Fe）	35 μ mol
	亜鉛（Zn）	60 μ mol
	銅（Cu）	5 μ mol
	ヨウ素（I）	1 μ mol

(2) 添加物

本剤 1 管（2mL）中に添加物としてコンドロイチン硫酸エステルナトリウム*を 9.774mg、pH 調節剤（水酸化ナトリウム、塩酸）を適量含有する。

* 本剤の添加物であるコンドロイチン硫酸エステルナトリウムは、魚類の軟骨を原料としている。

(3) 電解質の濃度

本剤には Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 SO_4^{2-} がごく微量含まれる。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

【「Ⅷ－14. 適用上の注意」参照】

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装品を用いた加速試験（40℃、6 か月）の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された¹⁾。

試験名		保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、遮光	最終包装	性状、確認試験、	36 か月	規格に適合
加速試験		40℃、遮光	最終包装	pH、浸透圧比、	6 か月	規格に適合
苛 酷 試 験	温度	50℃、遮光	最終包装	純度試験、実容 量試験、不溶性	1 か月	規格に適合
		60℃、遮光	最終包装	異物試験、不溶	1 か月	規格に適合
	光暴露	D65 蛍光灯下 120 万 lx・hr 25℃	遮光包装	性微粒子試験、	—	規格に適合
			直接包装	無菌試験、含量 試験		規格に適合

最終包装：ガラスアンプル製剤を専用アンプルホルダーに詰め、遮光紙を被せて個装箱にいれたもの。

遮光包装：ガラスアンプル製剤を専用アンプルホルダーに詰め遮光紙を被せたもの。

直接包装：ガラスアンプル製剤を専用アンプルホルダーに詰めたもの。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

各種総合ビタミン剤及び各種注射剤（抗生物質製剤、消化器官用薬等）とボルビサール注を同一シリンジ内で直接混合すると、色変、結晶析出等の配合変化を認めることがある²⁾。

他の注射剤との直接混合は沈殿等の配合変化を起こすことがあるため、本剤は単独のシリンジで採取し、高カロリー静脈栄養輸液に添加すること。

なお、ビタミン剤（B₂ 及び C 剤、配合剤）をシリンジ内で直接本剤と混合した場合、沈殿によりフィルターが目づまりが生じることがあるので、別々のシリンジを用いること。【「Ⅷ-14. 適用上の注意」参照】

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 第二鉄塩

- ・日本薬局方・一般試験法の第二鉄塩の定性反応(1)による。
- ・原子吸光光度法により確認する（定量法の条件）。

(2) 亜鉛塩

- ・原子吸光光度法により確認する（定量法の条件）。

(3) 第二銅塩

- ・日本薬局方・一般試験法の第二銅塩の定性反応(1)による。
- ・原子吸光光度法により確認する（定量法の条件）。

(4) カリウム塩

- ・原子吸光光度法により確認する。

使用ガス：可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空 気

ラ ン プ：カリウム中空陰極ランプ

波 長：766.5nm

(5) ヨウ化物

- ・液体クロマトグラフィーにより確認する（定量法の条件）。

(6) 塩化物

- ・日本薬局方・一般試験法の塩化物の定性反応(2)による。

(7) 硫酸塩

- ・日本薬局方・一般試験法の硫酸塩の定性反応(1)、(2)による。

(8) コンドロイチン硫酸塩

- ・本品の希釈液に硫酸を加え、水浴中で加熱し、冷後、カルバゾール溶液を加え放置するとき、液は赤紫色を呈する。
- ・本品の希釈液にアクリノール溶液(1→100)を加える時、黄褐色の沈殿を生じる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) 塩化第二鉄

原子吸光光度法により定量する。

使用ガス：可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空 気

ラ ン プ：鉄中空陰極ランプ

波 長：248.3nm

(2) 硫酸亜鉛水和物

原子吸光光度法により定量する。

使用ガス：可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空 気

ラ ン プ：亜鉛中空陰極ランプ

波 長：213.9nm

(3) 硫酸銅

原子吸光光度法により定量する。

使用ガス：可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空 気

ラ ン プ：銅中空陰極ランプ

波 長：324.8nm

(4) ヨウ化カリウム

液体クロマトグラフィーにより定量する。

検 出 器：紫外吸光光度計（測定波長：225nm）

カ ラ ム：内径約4mm、長さ15～30cm のステンレス管に5～10 μ m のオクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの

カラム温度：30 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移 動 相：0.04mol/Lリン酸緩衝液、pH5.0/1mmol/Lテトラブチルアンモニウム
ヒドロキシド溶液/アセトニトリル混液（19：19：2）

流 量：ヨウ化カリウムの保持時間が約10分となるように調整する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない場合の亜鉛、鉄、銅及びヨウ素の補給。

2. 用法及び用量

通常、成人には1日2mL（本剤1管）を高カロリー静脈栄養輸液に添加し、点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、経口・経腸管栄養補給が十分になった場合には、速やかに投与を中止すること（通常、経口・経腸管栄養により微量元素は補給される）。
- (2) 高カロリー輸液用基本液等には微量元素が含まれた製剤があるので、それらの微量元素量に応じて適宜減量すること。
- (3) 本剤投与中に銅などの微量元素の血漿中濃度の上昇が認められた場合には、休薬、減量もしくは中止等を考慮すること。

血漿中微量元素濃度の基準値*³⁾

中央値（下限値～上限値）			
Fe (μg/dL)	103 (35～174)	Cu (μg/dL)	94 (62～132)
Zn (μg/dL)	97 (70～124)	I (μg/dL)	5.7 (3.7～14.0)

* 健常成人男女各20名より求めた。

- (4) 本剤はマンガンが配合されていないので、投与中にマンガンの全血中濃度が基準値以下となった場合には、マンガン配合微量元素製剤の投与を考慮すること。

全血中マンガン濃度の基準値⁴⁾

Mn (μg/dL)	0.52～2.4
------------	----------

[解説]

- (1) 食品中には各種の微量元素が含有されているので、経口摂取が十分可能になった場合には食品より微量元素を補給することが出来る。また、経腸管栄養に用いられる経腸栄養剤の中には本剤と同様の微量元素を含有する製剤がある。従って、経口・経腸管栄養補給が不能で高カロリー静脈栄養に頼らざるを得ない場合に用いられる薬剤であることを明らかにするために記載した。

(2) 本剤は高カロリー静脈栄養輸液に添加して用いる製剤であるが、高カロリー輸液用基本液の中には亜鉛を含有する製剤が多いことから、このような基本液を使用する場合には特に亜鉛の投与量に注意することが必要と考え、記載した。

また、高カロリー輸液用基本液以外にもインスリン亜鉛水性懸濁注射液のように亜鉛を含有する製剤等、微量元素を含有する製剤があるので、同様の注意が必要である。

高カロリー輸液用基本液中の亜鉛含有量（2022年3月現在）

製品名（製造販売元）	1瓶（袋）中
ネオパレン1号輸液、2号輸液（大塚製薬工場）	20 μ mol/1000mL
ミキシッドL輸液、H輸液（大塚製薬工場）	10 μ mol/900mL
ハイカリック液-1号、2号（テルモ）	10 μ mol/700mL
ハイカリック液-3号（テルモ）	20 μ mol/700mL
ハイカリックNC-L輸液、N輸液、H輸液（テルモ）	20 μ mol/700mL
ハイカリックRF輸液（テルモ）	10 μ mol/500mL
フルカリック1号輸液（テルモ）	20 μ mol/903mL
フルカリック2号輸液（テルモ）	20 μ mol/1003mL
フルカリック3号輸液（テルモ）	20 μ mol/1103mL
リハビックス-K1号輸液、2号輸液（エイワイファーマ）	10 μ mol/500mL
ピーエヌツイン-1号輸液（エイワイファーマ）	20 μ mol/1000mL
ピーエヌツイン-2号輸液（エイワイファーマ）	20 μ mol/1100mL
ピーエヌツイン-3号輸液（エイワイファーマ）	20 μ mol/1200mL

(3) 血漿中微量元素濃度の基準範囲を示し、大きく超える場合には休薬あるいは減量を考慮することが必要と考え、記載した。

特に禁忌の記載「胆道閉塞のある患者」を考慮し、排泄障害（胆汁うっ滞）の可能性が否定できない黄疸がある場合、マンガンの全血中濃度、銅の血漿中濃度上昇が認められた場合は注意する旨を記載した。

(4) 本剤はマンガンが配合されていないことから、全血中マンガン濃度の基準範囲を示し、投与中に基準値以下となった場合には、マンガン配合微量元素製剤の投与を考慮する必要がある旨を記載した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

ボルビサール注は、マンガン 20 μmol 及び 1 μmol 配合微量元素製剤の配合成分のうち、塩化マンガンのみ配合していない製剤である。そのため、マンガン以外の亜鉛、鉄、銅及びヨウ素の補給効果はマンガン 20 μmol 及び 1 μmol 配合微量元素製剤と同等と考え臨床試験を実施していない。

参考として、マンガン 20 μmol 配合微量元素製剤を用いた臨床試験成績を記載する。

<参考>マンガン 20 μmol 配合微量元素製剤の臨床試験成績

①一般臨床試験⁵⁾

高カロリー輸液法による栄養補給を 2 週間以上行った食道癌、胃癌等の患者 180 例に対し、微量元素製剤を 2~4 週間高カロリー輸液剤に添加して投与した。血漿中微量元素濃度の基準濃度範囲内維持効果により評価した結果、有効率は 78.3% (141/180 例) であった。

著効 87 例 (48.3%)	有効 54 例 (30.0%)	無効 31 例 (17.2%)	判定不能 8 例 (4.4%)
(n=180)			

a. 評価方法及び評価基準

試験終了時に血漿レベルが基準濃度範囲に維持された元素の数で評価した(ただし、ヨウ素については、ヨウ素含有製剤で異常値を示した場合トリヨードチロニン (T_3)、チロキシシン (T_4) の濃度で評価した)。

《評価基準》

- | | |
|----------------------------------|---------|
| 1. 著効：基準濃度範囲*に維持された微量元素が 4 以上のもの | |
| 2. 有効： | 3 のもの |
| 3. 無効： | 2 以下のもの |
| 4. 判定不能 | |

ただし、微量元素欠乏症が微量元素製剤の投与により改善した場合には著効、改善しない場合及び新たに欠乏症あるいは過剰症が発現した場合には無効とした。

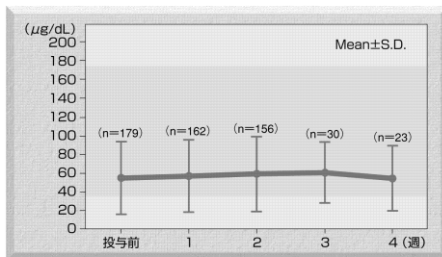
* 基準濃度範囲

中央値 (下限値～上限値)			
Fe (μg/dL)	103 (35～174)	Mn (μg/L)	3.5 (1.9～5.8)
Zn (μg/dL)	97 (70～124)	I (μg/dL)	5.7 (3.7～14.0)
Cu (μg/dL)	94 (62～132)		

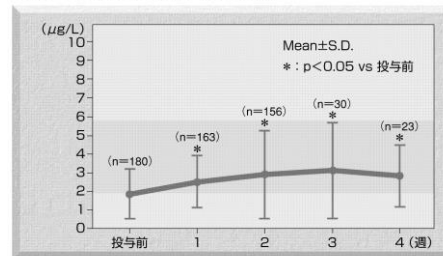
b. 微量元素血漿中濃度の推移

鉄、マンガン及び亜鉛は投与前より基準値の下限付近にあったが、微量元素製剤の投与により血漿中濃度をほぼ基準値内に維持できた。銅は、基準値内を推移した。ヨウ素はほぼ基準値内を推移するようになった。なお、亜鉛含有高カロリー輸液基本液を用いた場合においても、亜鉛含有のために過量投与になることはみられなかった。

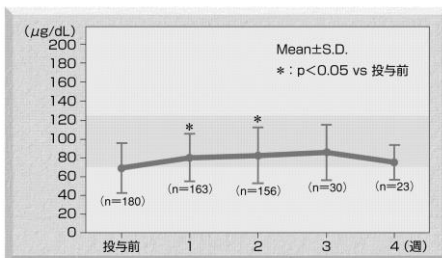
血漿中鉄濃度 (全症例)



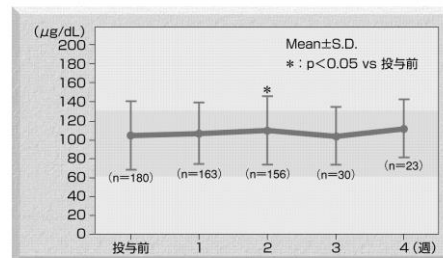
血漿中マンガン濃度 (全症例)



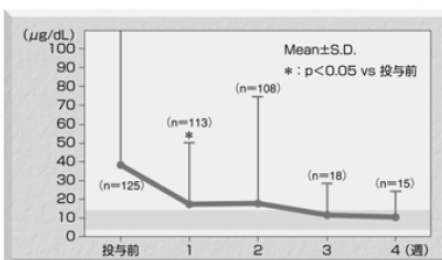
血漿中亜鉛濃度 (全症例)



血漿中銅濃度 (全症例)



血漿中ヨウ素濃度 (造影剤、消毒剤非使用症例)



■ 血漿中基準値

c. 欠乏症に対する効果

微量元素製剤の投与開始時に微量元素の欠乏に関連する臨床症状が2例に認められたが、微量元素製剤の投与により消失又は改善した。

《欠乏症改善例経過》⁵⁾

性別	年齢	原疾患	症状	投与前	投与後	経過
女	50	潰瘍性大腸炎	顔面皮疹	中等度	消失	TPN 施行 68 日目、顔面及び口周囲の皮疹が出現。微量元素製剤投与 1 週間で軽減、12 日目で消失した。
女	53	胃癌	口腔内粘膜炎、皮膚炎	中等度	消失	TPN 施行 76 日目の患者、左記症状発現、86 日目から 2 週間微量元素製剤投与し改善した。

5) 岡田 正 他：薬理と治療 17：3675(1989)

②長期臨床試験⁶⁾

高カロリー輸液法による栄養補給を 8 週間以上行ったクローン病、短腸症候群、食道癌等の患者 19 例に対し、最初の 4 週間で微量元素無投与期間とし、その後 4~8 週間微量元素製剤を高カロリー輸液剤に添加して投与した。その結果、微量元素無投与時での血漿中微量元素の低下傾向が微量元素製剤投与により基準値内に回復、維持されることが明らかとなった。微量元素製剤の有効率は 89.5% (17/19 例)であった。

著効 13 例 (68.4%)	有効 4 例 (21.1%)	無効 2 例 (10.5%)
-----------------------	----------------------	----------------------

(n=19)

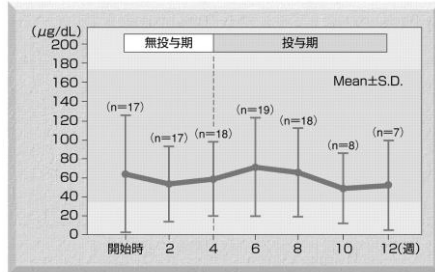
a. 評価方法及び評価基準

一般臨床試験の基準【「V-3. 臨床成績(2)臨床効果 ① a. 評価方法及び評価基準」参照】に従い実施した。

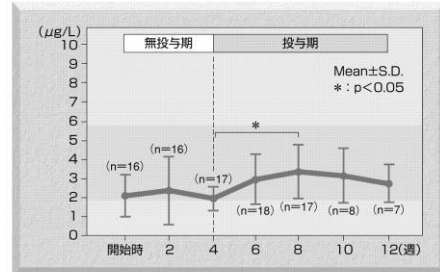
b. 微量元素血漿中濃度の推移

4週間にわたり高カロリー輸液を微量元素製剤無投与のまま施行すると、血漿中微量元素濃度の低下傾向がみられたが、微量元素製剤投与により基準値内に維持された。

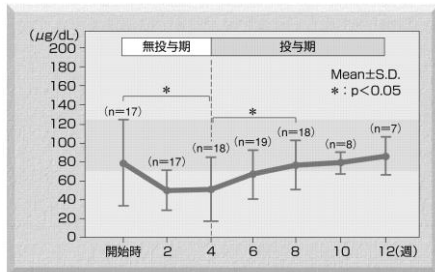
血漿中鉄濃度（全症例）



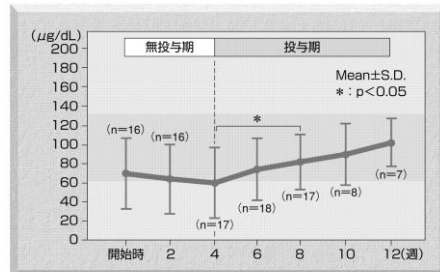
血漿中マンガン濃度（全症例）



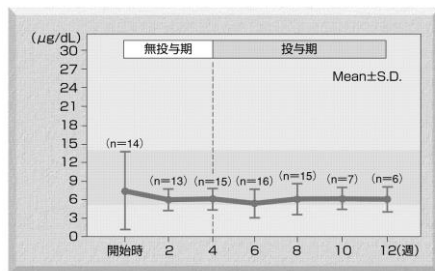
血漿中亜鉛濃度（全症例）



血漿中銅濃度（全症例）



血漿中ヨウ素濃度（全症例）



■ 血漿中基準値

c. 欠乏症に対する効果

微量元素製剤の無投与期に微量元素の欠乏症と思われる自覚症状の出現が 3 例に認められ、いずれも微量元素製剤の投与によって消失又は軽快した。

《欠乏症改善例経過》⁶⁾

性別	年齢	原疾患	症 状	投与前	投与後	経 過
男	63	短腸症候群	精神症状 せん妄	重 度	軽 快	無投与期 17 日目にせん妄及び皮膚炎の悪化で微量元素製剤を投与し軽快した。
			皮膚炎	重 度	軽 快	
女	30	クローン病	口唇周囲疹	軽 度	消 失	無投与期 22 日目に発現したが、微量元素製剤投与により 1 週間後には消失した。
男	55	胃 癌	顔面皮疹	重 度	軽 快	無投与期 3 週目に顔面に皮疹を生じたが、微量元素製剤投与後まもなく軽快した。

6) 岡田 正 他：薬理と治療 17：3655(1989)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験⁷⁾

＜参考＞マンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤の臨床試験成績

高カロリー輸液法による栄養補給を 2 週間行った患者に対し、マンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤を 2 週間高カロリー輸液剤に添加して投与し、有効性、安全性を検討した。その結果、有効率は 95.7% (22/23 例) であり、副作用は認められなかったことから有用な薬剤であると考えられた。

7) 成田 峰夫 他：JJPEN 11：1015(1989)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

特別調査：

1年以上の長期にわたりマンガンを除いた4元素（鉄、亜鉛、銅、ヨウ素）配合の微量元素製剤が投与される高カロリー静脈栄養輸液療法の患者を対象とし、長期投与における有効性を調査した結果、有効性解析対象症例11例全例において有効性が確認された。

使用成績調査・市販後臨床試験：該当資料なし

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

鉄化合物製剤、ヨウ素化合物製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は高カロリー輸液用微量元素製剤として 4 種類の微量元素（亜鉛、鉄、銅及びヨウ素）を補給する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ボルビサル注は、マンガン 20 μ mol 及び 1 μ mol 配合微量元素製剤の配合成分のうち、塩化マンガンのみ配合していない製剤である。そのため、マンガン以外の亜鉛、鉄、銅及びヨウ素の補給効果はマンガン 20 μ mol 及び 1 μ mol 配合微量元素製剤と同等と考え、薬効を裏付ける試験を実施していない。

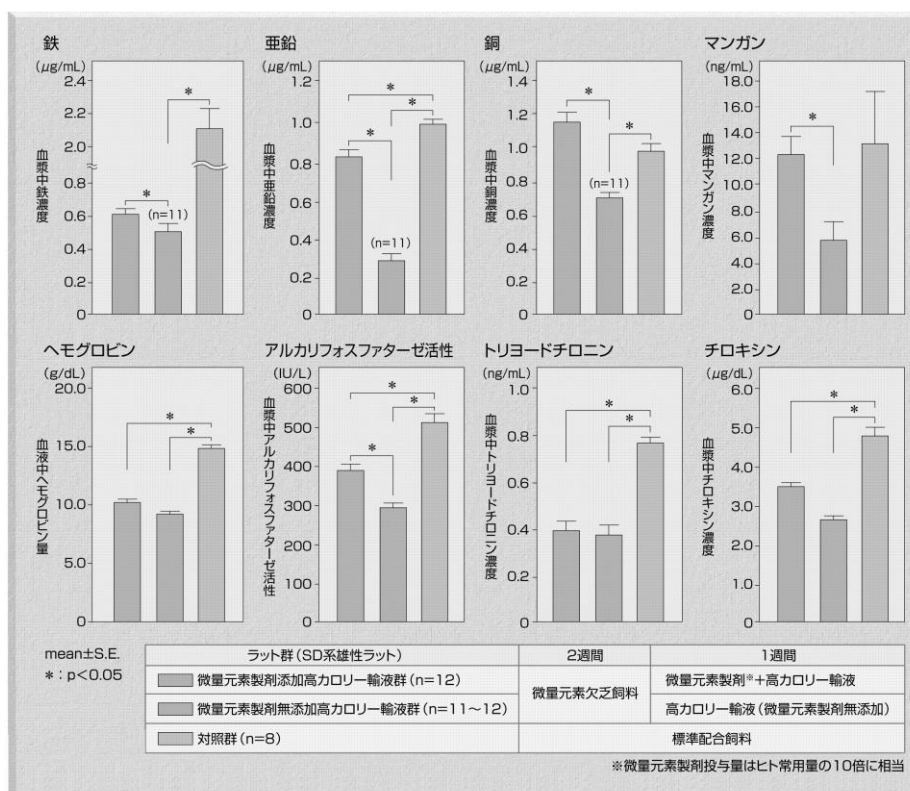
参考として、マンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤を用いた試験成績を記載する。

<参考>マンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤の試験成績

①微量元素欠乏ラットにおける効果⁸⁾

微量元素欠乏飼料で 2 週間飼育した SD 系雄性ラットに、1 週間、マンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤を添加した高カロリー輸液施行群と微量元素製剤を添加しない高カロリー輸液施行群における微量元素製剤の補給効果を比較検討した（対照群として標準配合飼料で 3 週間飼育）。

その結果、微量元素製剤を添加しない群では、血漿中の微量元素濃度は低下し、また微量元素欠乏に基づくと考えられる貧血症状（ヘモグロビン量の低下等）、アルカリフォスファターゼ活性の低下、トリヨードチロニン（T₃）及びチロキシシン（T₄）濃度の低下等が認められた。しかし、微量元素製剤を添加した群では、これらの変化は正常レベルに回復あるいは回復する傾向が認められた。



②微量元素欠乏飼料飼育ラットに対する効果⁹⁾

SD系雄性ラットをそれぞれ標準飼料飼育群、微量元素欠乏飼料飼育群、微量元素欠乏飼料飼育+マンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤 (0.008, 0.04, 0.2mL/kg : 臨床用量の1/5、1、5倍量に相当) を1日1回尾静脈から投与する群の5群 (1群7匹) に分け7週間飼育し、補給された微量元素が実際に生体で利用されているかを明らかにする目的で、比較検討を行った。

微量元素欠乏飼育群では鉄、マンガン、亜鉛、銅及びヨウ素の欠乏によると考えられる機能低下及び成長遅延が認められた。一方、マンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤投与群では鉄、マンガン、亜鉛及び銅の欠乏によると考えられる機能低下及び成長遅延を用量依存的に抑制する効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収
該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤に含まれる微量元素（鉄、亜鉛、銅、ヨウ素）の主な排泄経路は、ヨウ素は尿中、他の元素は胆汁中から糞中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

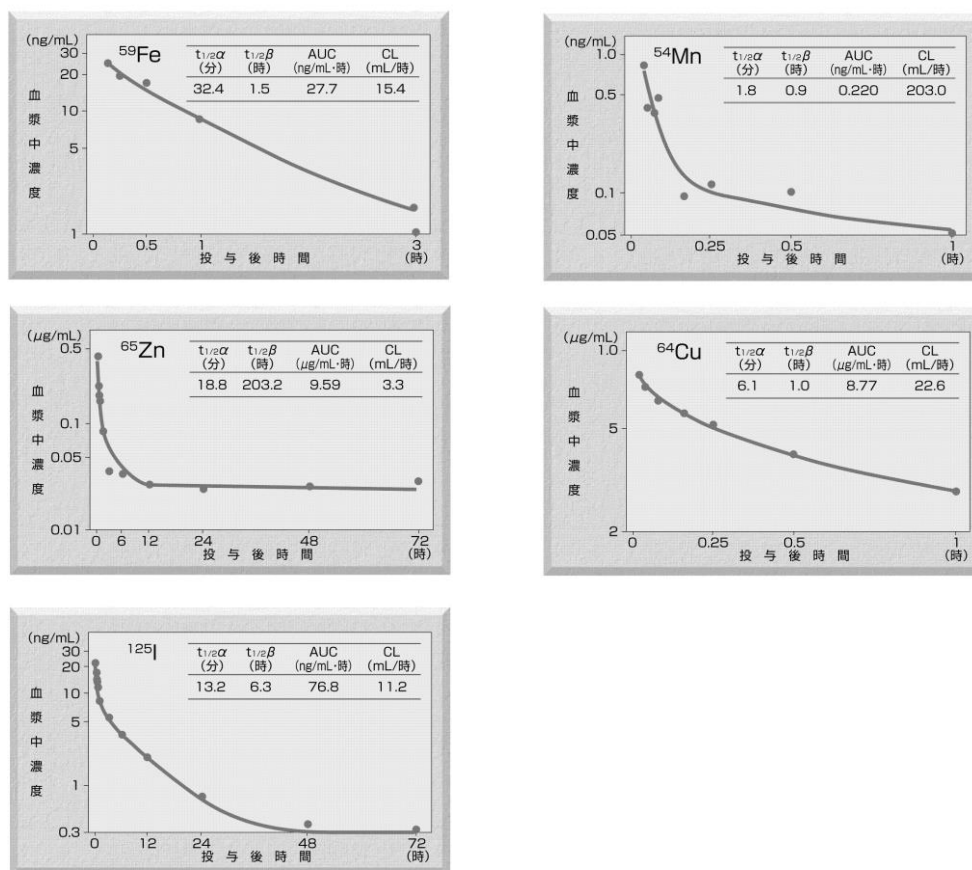
該当資料なし

＜参考＞動物における吸収、分布、代謝及び排泄^{10)~12)}

各放射性元素 (⁵⁹Fe、⁵⁴Mn、⁶⁵Zn、⁶⁴Cu、¹²⁵I) を含むマンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤

をラットに静脈内投与した時、速やかな血中からの消失と臓器への分布がみられ、主な排泄経路は、ヨウ素は尿中、他の元素は糞中であつた。また、ラットに 0.4mL/kg を 7 日間静脈内投与した実験では主要臓器中への元素の蓄積は認められなかつた。

＜ラットにおける放射性微量元素の血漿消失曲線＞¹⁰⁾



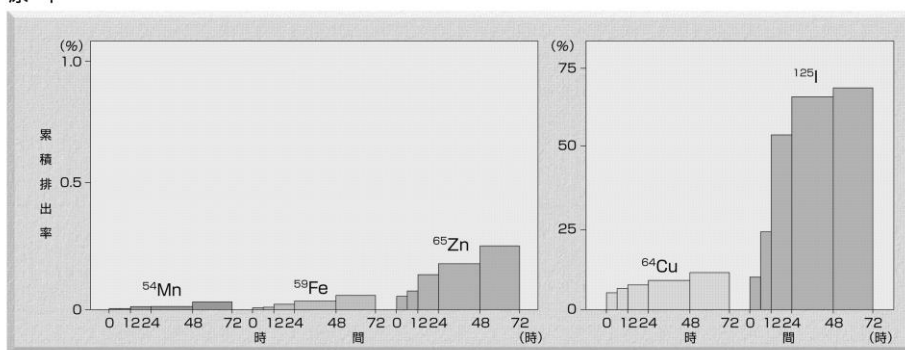
＜ラットにおける放射性微量元素の臓器分布＞¹¹⁾

投与 72 時間における主要組織分布率

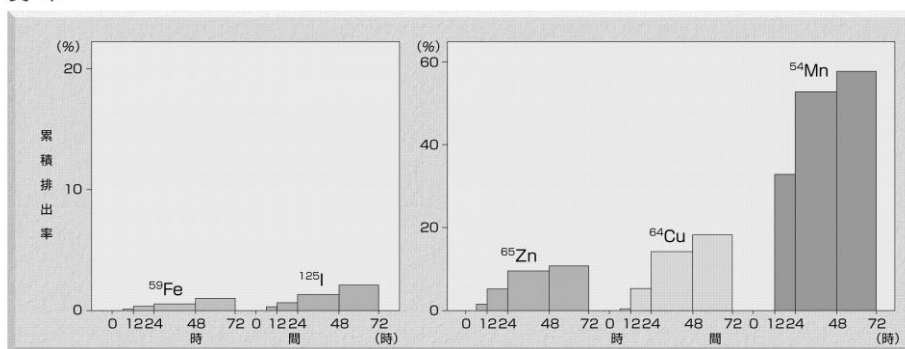
元素	分布率 (%/g or mL)						
	脳	甲状腺	肝臓	脾臓	腎臓	骨	赤血球
⁶⁵ Zn	0.032	0.017	0.274	0.155	0.149	0.080	—
⁵⁴ Mn	0.016	0.070	0.191	0.477	0.192	0.043	—
⁶⁴ Cu	0.082	—	0.887	—	0.249	—	—
¹²⁵ I	0.006	50.257	0.017	0.004	0.011	0.009	—
⁵⁹ Fe	0.018	0.033	1.268	0.045	0.438	0.113	12.752

《ラットにおける排泄経路》¹¹⁾

尿 中



糞 中



《ラットでの微量元素製剤添加における生体内比較》¹²⁾

ラットに微量元素製剤 0.4mL/kg を 7 日間静脈内投与した実験では対照群 (生理食塩水のみ) と比較して主要臓器への元素の蓄積はみられなかった。

		亜鉛		マンガン		銅		鉄	
		0.4mL/kg	対照群	0.4mL/kg	対照群	0.4mL/kg	対照群	0.4mL/kg	対照群
濃度 (µg/g wet weight)	全血液	4.16 ±0.05	4.15 ±0.05	23.7 ±1.9	22.9 ±2.2	0.72 ±0.04	0.63 ±0.02	423.3 ±6.2	438.5 ±8.6
	血漿	1.17** ±0.04	0.97 ±0.01	8.7* ±0.5	15.7 ±3.6	0.92 ±0.07	0.79 ±0.02	1.73** ±0.10	2.34 ±0.10
	脳	12.9 ±0.1	13.4 ±0.3	0.50 ±0.01	0.37 ±0.01	1.64 ±0.06	1.60 ±0.04	13.0 ±0.3	14.0 ±0.4
	肝臓	31.3 ±0.7	27.1 ±0.5	2.55 ±0.08	2.50 ±0.09	3.08 ±0.05	2.96 ±0.08	100.1 ±6.6	55.0 ±4.9
	心臓	16.8 ±0.2	16.6 ±0.2	0.56 ±0.02	0.42 ±0.01	4.59 ±0.09	4.38 ±0.03	57.1 ±2.2	58.0 ±2.9
	脾臓	20.8 ±0.2	22.0 ±1.3	0.29 ±0.01	0.24 ±0.01	1.06 ±0.01	1.11 ±0.03	167.0 ±9.0	154.6 ±8.2
	腎臓	23.4 ±0.4	20.9 ±0.4	1.41 ±0.03	1.03 ±0.03	6.27 ±0.54	4.79 ±0.51	49.4 ±3.4	50.5 ±1.8
	精巣	25.7 ±1.2	25.3 ±0.4	0.37 ±0.01	0.33 ±0.01	1.34 ±0.03	1.32 ±0.03	15.6 ±4.2	11.1 ±0.3
	大腿筋	9.7 ±0.5	9.7 ±0.3	0.19* ±0.01	0.11 ±0.00	0.90 ±0.05	0.87 ±0.02	8.7 ±0.3	8.6 ±0.1
	頸骨	115.8 ±2.8	87.3 ±1.0	1.37 ±0.03	0.38 ±0.01	0.48 ±0.01	0.52 ±0.02	37.2 ±2.8	37.3 ±2.0

mean±S.E. (n=4~5) 、* p<0.05 ** p<0.01

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

(1) 胆道閉塞のある患者

〔排泄障害により、銅などの微量元素の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〕

(2) 本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

(1) 主に胆汁中に排泄される亜鉛、鉄、銅は、排泄経路が遮断されると体内に蓄積されることから設定した。

(2) 亜鉛、鉄、銅及びヨウ素を含有する製剤において過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると、過敏症を誘発するおそれがあるため、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

【「V. 治療に関する項目」参照】

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝障害のある患者

〔微量元素の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〕

(2) 腎障害のある患者

〔微量元素の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〕

〔解説〕

亜鉛、鉄及び銅は主に胆汁を介して糞便中に排泄され、ヨウ素は腎臓を介して尿中に排泄される。従って、肝障害及び腎障害がある場合には、これらの微量元素の排泄遅延により、血漿中濃度の上昇及び過剰症を起こす可能性があるため、本剤の投与が過剰とならないように慎重に投与する必要があると考え本項を記載した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

本剤を長期連用する場合には、以下の点に注意すること。

- (1) 臨床症状の推移を十分観察したうえで、慎重に投与すること。また、必要に応じ、微量元素の血漿中濃度を測定することが望ましい。
- (2) 本剤はマンガンが配合されていないため、マンガンの全血中濃度が基準値以下になるおそれがあるので、必要に応じマンガンの全血中濃度を測定し、マンガン配合微量元素製剤の投与を考慮すること。

〔解説〕

- (1) 20 μ mol マンガン配合微量元素製剤と同一処方である大阪大学の院内製剤 (IVH-M₂) での長期使用経験例では、健常成人から求めた血漿中基準値の範囲内にほぼおさまった¹³⁾。

しかし、微量元素の排泄が十分に行われない場合には、血液・血漿中の微量元素濃度は上昇し、過剰症状を呈することが考えられる。このような場合には、患者の臨床症状の推移を十分に観察した上で慎重に投与する必要があり、必要に応じて血中モニタリングをすることが望ましいと考え、本項を記載した。

- (2) 本剤はマンガンが配合されていないため、長期連用により、マンガンの全血中濃度が基準値以下になるおそれがあることから、本項を記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

マンガンを除いた4元素（鉄、亜鉛、銅、ヨウ素）配合の微量元素製剤について実施した特別調査（長期使用）において、37例中2例（5.41%）に副作用が認められた。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

次のような副作用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。

種 類	副作用発現頻度	
	0.1～5%未満	頻度不明*
過 敏 症		発疹
肝 臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇等）	ビリルビン上昇

*：マンガン配合微量元素製剤で認められた副作用。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

(2) 本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

種 類	副作用発現頻度	
	0.1～5%未満	頻度不明*
過 敏 症		発疹

*：マンガン配合微量元素製剤で認められた副作用。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過剰症状が認められる場合や血液・血漿中微量元素濃度の検査において基準値の上限値を超える場合には休薬、減量もしくは中止等を考慮すること。

14. 適用上の注意

(1) 調製時

- ①本剤は光により濁る場合があるので、液の性状を観察し、液の澄明でないものは使用しないこと。
- ②本剤は単独のシリンジで採取し、高カロリー静脈栄養輸液に添加すること（他の注射剤との直接混合は、沈殿等の配合変化を起こすことがある）。なお、ビタミン剤（B₂及びC剤、配合剤）をシリンジ内で直接本剤と混合した場合、沈殿によりフィルターが目づまりが生じることがあるので、別々のシリンジを用いること。
- ③本剤はワンポイントカットアンプルを使用しているため、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク（青）の反対方向に折り取る。アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプル首部の周りをエタノール綿等で清拭のこと。

(2) 投与経路

本剤は高カロリー静脈栄養輸液に必ず添加して使用し、直接静脈内に投与しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験【「VI. 薬効薬理に関する項目」参照】

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤はマンガンを配合していない製剤であり、毒性試験は行っていない。そのため、マンガン 1 μ mol 配合微量元素製剤を用いた毒性試験を参考として記載する。

<参考>マンガン 1 μ mol 配合微量元素製剤の単回静脈内投与毒性試験¹⁴⁾

動物種	投与経路	投与量 (mL/kg/日)	概略の致死量 (mL/kg/日)
ラット	静脈内	2、4、6、8	♂ : 6
ビーグル犬	静脈内	2、4、6	♂ : 6、♀ : 6

ラット :

死亡動物では投与終了直後の一過性の耳介及び四肢の潮紅が認められた。その後、自発運動の減少や呼吸数の減少、少数例では体温低下や皮膚の蒼白化あるいは黄色化が認められ、ほとんどが翌日までに死亡した。

生存動物では終了直後に一過性の耳介及び四肢の潮紅が認められた。

ビーグル犬 :

投与中から可視粘膜又は皮膚に潮紅充血が現れ、間もなく蒼白貧血に変わった。さらに 4mL/kg 以上の投与群では脱力状態及び浅速呼吸が認められた。

2 及び 4mL/kg 投与群では投与 1 日後以降に赤色調の軟便、水様便及び無排便又は嘔吐が認められたが投与 7 日目 (2mL/kg 投与群) 又は 10 日目 (4mL/kg 投与群) 以降はこれらの変化は消失した。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボルビサール注 処方箋医薬品*

*注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：塩化第二鉄：該当しない

硫酸銅、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに記載）

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

3. 貯法・保存条件

遮光・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

【「Ⅷ－14. 適用上の注意」参照】

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

2mL×10 管

2mL×50 管

7. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：マンガン非含有の同一配合微量元素製剤はない。

同 効 薬：マンガンを含有する微量元素製剤としては以下の同効薬がある。

〔先発〕 エレメンミック注（エイワイファーマー陽進堂）

ボルビックス注（富士薬品ーヤクルト本社）

メドレニック注、メドレニック注シリンジ（武田テバファーマー武田薬品工業）

ミネリック-5 配合点滴静注シリンジ（ニプロー沢井製薬）

エレジェクト注シリンジ（テルモ）

シザナリン N 注（日新製薬）

ミネラミック注（東和薬品）

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2002年3月13日

承認番号：21400AMZ00291000

11. 薬価基準収載年月日

2002年7月5日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	包装単位	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ボルビサル注	2mL×10 管	1148022010101	3229502A1056	640463127
	2mL×50 管	1148022010102		

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 株式会社富士薬品：安定性試験（社内資料）
- 2) 株式会社富士薬品：配合安定性試験（社内資料）
- 3) 寺島 建樹 他：*JJPEN* 10：369-372, 1988.
- 4) 寺島 建樹 他：*Biomed Res Trace Elements* 5：265-266, 1994.
- 5) 岡田 正 他：薬理と治療 17：3675-3690, 1989.
- 6) 岡田 正 他：薬理と治療 17：3655-3673, 1989.
- 7) 成田 峰夫 他：*JJPEN* 11：1015-1026, 1989.
- 8) 横井 克彦 他：日本衛生学雑誌 44：831-838, 1989.
- 9) 松田 晃彦 他：日本衛生学雑誌 47：695-703, 1992.
- 10) 北川 泰久 他：*JJPEN* 10：406-408, 1988.
- 11) 北川 泰久 他：*JJPEN* 9：898-900, 1987.
- 12) 松田 晃彦 他：日本衛生学雑誌 44：887-893, 1989.
- 13) 高木 洋治 他：*JJPEN* 10：374-377, 1988.
- 14) 株式会社ヤクルト本社：マンガン 1 μ mol 配合微量元素製剤 TE-5MD の単回静脈内投与毒性試験（社内資料）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・医薬品の承認申請について 医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

		新有効成分含有 医薬品 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に 係る医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	△	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

生物学的同等性：使用時に水溶液である静脈注射剤製剤は免除される。

発売元 **株式会社ヤクルト本社**

東京都港区海岸1-10-30

製造販売元 **株式会社富士薬品**

〒330-9508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地