

## 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

消化態経腸栄養剤

**ツインライン<sup>®</sup> NF 配合経腸用液**

**Twinline<sup>®</sup> - NF** Liquid for Enteral Use

剤形	液剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	IV. 製剤に関する項目の「製剤の組成」を参照
一般名	和名： 洋名：
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：2011年5月9日 薬価基準収載年月日：2011年5月20日 発売年月日：2011年7月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：イーエヌ大塚製薬株式会社 販売提携：大塚製薬株式会社 販売提携：株式会社大塚製薬工場
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター フリーダイヤル：0120-719-814 FAX：03-5296-8400 受付時間：9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.otsukakj.jp/medical_login">http://www.otsukakj.jp/medical_login</a>

本IFは2018年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて 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 A 4 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。ただし、添付文書で赤字・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】

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

### 【IF の発行】

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

## 3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

## 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名（命名法） ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4
7. CAS 登録番号 ..... 5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 8
3. 有効成分の確認試験法 ..... 8
4. 有効成分の定量法 ..... 9

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 10
2. 製剤の組成 ..... 10
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 12
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 12
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 13
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 13
7. 溶出性 ..... 13
8. 生物学的試験法 ..... 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 14
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 14
11. 力価 ..... 15
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 15
14. その他 ..... 15

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 16
2. 用法及び用量 ..... 16
3. 臨床成績 ..... 16

## 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 ..... 20
2. 薬理作用 ..... 20

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	27
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 吸収	27
4. 分布	27
5. 代謝	28
6. 排泄	28
7. トランスポーターに関する情報	28
8. 透析等による除去率	28

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
7. 相互作用	31
8. 副作用	31
9. 高齢者への投与	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上の注意	35
15. その他の注意	35
16. その他	35

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	37

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	38
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39

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	39
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39

## **XI. 文献**

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

## **XIII. 備考**

その他の関連資料	42
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

近年の栄養管理は、栄養状態を改善することにより治療成績の向上を目指す観点から、積極的な治療法の一つとして位置づけられている。経腸栄養法による栄養管理は長期にわたることも多く、各栄養素のバランスが良く十分なエネルギー補給ができること、消化が容易で吸収が速やかであることなどが求められ、調製時の簡便性を配慮した液状消化態経腸栄養剤ツインラインが1993年に承認された（2009年、ツインライン配合経腸用液に販売名が変更された）。

ツインライン NF 配合経腸用液は、従来のツインライン配合経腸用液よりワルファリンの作用減弱リスクを低減するため、日本人の食事摂取基準（2010年版）等を参考にしてフィトナジオン（ビタミン K<sub>1</sub>）量を約 1/10 に減量した製剤である。2011年5月、特例措置（安全対策上必要な処方変更）として承認、薬価収載された。なお、医療安全等の観点から販売名を「ツインライン NF 配合経腸用液」\*とした。

※〔効能・効果〕〔用法・用量〕は、従来のツインライン配合経腸用液と同一内容で、〔組成・性状〕〔使用上の注意〕は、フィトナジオン（ビタミン K<sub>1</sub>）含量のみ異なっている。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 三大栄養素及びビタミン、ミネラル、微量元素をバランスよく配合している。
- ② ジ・トリペプチドと遊離アミノ酸を一定比率に含有する乳たん白加水分解物を配合している。
- ③ MCT（中鎖脂肪酸トリグリセリド）であるトリカプリリンを配合している。
- ④ 必須脂肪酸の供給源としてサフラワー油を配合している。
- ⑤ 調製が容易な液状製剤である。
- ⑥ 成人患者を対象とした臨床試験における副作用発現率は 36.4%（133/365 例）であり、下痢、腹部膨満感、腹痛、嘔気、嘔吐、腹鳴亢進の消化器症状が主であった。また小児患者を対象とした臨床試験における副作用発現率は 47.4%（27 例/57 例）であり、下痢、嘔吐、嘔気、腹部膨満感の消化器症状が主であった。（ツインライン承認時、1993 年）重大な副作用として、**低血糖、ショック、アナフィラキシー様症状**があらわれることがある。

（31～34 頁参照）

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

ツインライン NF 配合経腸用液

## (2) 洋名

Twinline-NF Liquid for Enteral Use

## (3) 名称の由来

ツイン：A液、B液の2液で1セットの製剤であり、また、本剤の窒素源である乳たん白加水分解物の平均ペプチド鎖長が約2であることによる。

ライン：主として経管にて投与する経腸栄養剤であることによる。

NF：フィトナジオン（ビタミンK1）量を減量した新しい組成（New Formula）であることによる。

## 2. 一般名

## (1) 和名（命名法）

該当しない

## (2) 洋名（命名法）

該当しない

## (3) ステム

該当しない

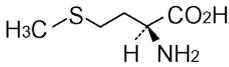
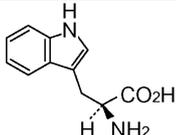
## 3. 構造式又は示性式

「5. 化学名（命名法）」の項参照

## 4. 分子式及び分子量

「5. 化学名（命名法）」の項参照

## 5. 化学名（命名法）

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名（命名法）
乳たん白加水分解物	—	—	—
L-メチオニン L-Methionine		C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S 149.21	(2S)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid (IUPAC)
L-トリプトファン L-Tryptophan		C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 204.23	(2S)-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid (IUPAC)
マルトデキストリン Maltodextrin	—	(C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> ) <sub>n</sub> · xH <sub>2</sub> O	—
トリカプリリン Tricaprylin	CH <sub>2</sub> OOC C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>   CHOOC C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>   CH <sub>2</sub> OOC C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>50</sub> O <sub>6</sub> 470.68	—
サフラワー油 Safflower Oil	—	—	—

## II. 名称に関する項目

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (命名法)
クエン酸ナトリウム 水和物 Sodium Citrate Hydrate		$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ 294.10	Trisodium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate dihydrate (IUPAC)
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride (IUPAC)
グルコン酸カルシウム 水和物 Calcium Gluconate Hydrate		$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ 448.39	Monocalcium di-D-gluconate monohydrate (IUPAC)
塩化カルシウム水和物 Calcium Chloride Hydrate	$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 147.01	Calcium chloride dihydrate (IUPAC)
硫酸マグネシウム水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 246.47	Magnesium sulfate heptahydrate (IUPAC)
グルコン酸第一鉄 Ferrous Gluconate		$C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$ 482.17	Monoiron (II) bis(D-gluconate) dihydrate (IUPAC)
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 287.55	Zinc sulfate heptahydrate (IUPAC)
硫酸マンガン(II) 五水和物 Manganese(II) Sulfate pentahydrate	$MnSO_4 \cdot 5H_2O$	$MnSO_4 \cdot 5H_2O$ 241.08	Manganese(II)sulfate pentahydrates (IUPAC)
硫酸銅 Cupric Sulfate	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 249.69	Copper (II) sulfate pentahydrate (IUPAC)
ビタミンA油 (1g中20万IU含有) Vitamin A in Oil	—	—	—
コレカルシフェロール Cholecalciferol		$C_{27}H_{44}O$ 384.64	(3 <i>S</i> ,5 <i>Z</i> ,7 <i>E</i> )-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol (IUPAC)
トコフェロール 酢酸エステル Tocopherol Acetate		$C_{31}H_{52}O_3$ 472.74	2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl acetate (IUPAC)
フィトナジオン Phytonadione		$C_{31}H_{46}O_2$ 450.70	2-Methyl-3-[(2 <i>E</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>R</i> )-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-yl]-1,4-naphthoquinone (IUPAC)
チアミン塩化物塩酸塩 Thiamine Chloride Hydrochloride		$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ 337.27	3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride monohydrochloride (IUPAC)
リボフラビンリン酸 エステルナトリウム Riboflavin Sodium Phosphate		$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ 478.33	Monosodium(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-5-(7,8-dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[ <i>g</i> ]pteridin-10(2 <i>H</i> )-yl)-2,3,4-trihydroxypentyl monohydrogen phosphate (IUPAC)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (命名法)
ピリドキシン塩酸塩 Pyridoxine Hydrochloride		$C_8H_{11}NO_3$ • HCl 205.64	4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-3-ol monohydrochloride (IUPAC)
シアノコバラミン Cyanocobalamin		$C_{63}H_{88}Co$ $N_{14}O_{14}P$ 1355.37	$Co\ \alpha$ -[ $\alpha$ -(5,6-Dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)]- $Co\ \beta$ -cyanocobamide (IUPAC)
アスコルビン酸 Ascorbic Acid		$C_6H_8O_6$ 176.12	<i>L</i> -threo-Hex-2-enono-1,4-lactone (IUPAC)
ニコチン酸アミド Nicotinamide		$C_6H_6N_2O$ 122.12	Pyridine-3-carboxamide (IUPAC)
パントテン酸カルシウム Calcium Pantothenate		$C_{18}H_{32}Ca$ $N_2O_{10}$ 476.53	Monocalcium bis {3-[(2 <i>R</i> )-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanoylamino]propanoate} (IUPAC)
葉酸 Folic Acid		$C_{19}H_{19}N_7O_6$ 441.40	<i>N</i> -{4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl)amino]benzoyl}- <i>L</i> -glutamic acid (IUPAC)
ビオチン Biotin		$C_{10}H_{16}N_2$ $O_3S$ 244.31	5-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>SS</i> ,6 <i>aR</i> )-2-Oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i> ]imidazol-4-yl]pentanoic acid (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

## 7. CAS 登録番号

L-メチオニン	: CAS-63-68-3
L-トリプトファン	: CAS-73-22-3
クエン酸ナトリウム水和物	: CAS-6132-04-3
塩化カリウム	: CAS-7447-40-7
グルコン酸カルシウム水和物	: CAS-299-28-5
塩化カルシウム水和物	: CAS-10035-04-8
硫酸マグネシウム水和物	: CAS-10034-99-8
グルコン酸第一鉄	: CAS-12389-15-0
硫酸亜鉛水和物	: CAS-7446-20-0
硫酸マンガン(II)五水和物	: CAS-15244-36-7
硫酸銅	: CAS-7758-99-8
コレカルシフェロール	: CAS-67-97-0
トコフェロール酢酸エステル	: CAS-7695-91-2
フィトナジオン	: CAS-84-80-0
チアミン塩化物塩酸塩	: CAS-67-03-8
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	: CAS-130-40-5
ピリドキシン塩酸塩	: CAS-58-56-0
シアノコバラミン	: CAS-68-19-9
アスコルビン酸	: CAS-50-81-7
ニコチン酸アミド	: CAS-98-92-0
パントテン酸カルシウム	: CAS-137-08-6
葉酸	: CAS-59-30-3
ビオチン	: CAS-58-85-5

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

「(7)その他の主な示性値」の項参照

## (2) 溶解性

「(7)その他の主な示性値」の項参照

## (3) 吸湿性

「(7)その他の主な示性値」の項参照

## (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

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性等	水溶液のpH	旋光度 〔α〕 <sub>D</sub> <sup>20</sup>
乳たん白加水分解物 (別紙規格)	淡褐色の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けない。	—	—
L-メチオニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがある。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。	5.2~6.2 (0.5g、水20mL)	+21.0~ +25.0°
L-トリプトファン (日局)	白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。	5.4~6.4 (1.0g、水100mL)	-30.0~ -33.0°
マルトデキストリン (別紙規格)	白色の粉末で、においはなく、やや甘味がある。熱湯に溶けやすく、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	—	—
トリカプリリン (局外規)	無色~微黄色の澄明な液で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。エタノール、エーテル、クロロホルム又は石油エーテルと混和する。	—	—
サフラワー油 (薬添規)	無色~淡黄色の油状の液で、わずかに特異なおいがある。ジエチルエーテル又はシクロヘキサンと混和し、エタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。	—	—
クエン酸ナトリウム 水和物 (日局)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはなく、清涼な塩味がある。水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	7.5~8.5 (1.0g、水20mL)	—
塩化カリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	中性 (1→10)	—
グルコン酸 カルシウム水和物 (日局)	白色の結晶性の粉末又は粒である。水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	6.0~8.0 (1.0g、水20mL)	+6~ +11°
塩化カルシウム 水和物 (日局)	白色の粒又は塊で、においはない。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。潮解性である。	4.5~9.2 (1.0g、水20mL)	—
硫酸マグネシウム 水和物 (日局)	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.0~8.2 (1.0g、水20mL)	—

III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性等	水溶液のpH	旋光度 〔α〕 <sub>D</sub> <sup>20</sup>
グルコン酸第一鉄 (食添)	黄灰～緑黄色の粉末又は粒で、わずかに特異なおいがある。	—	—
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。乾燥空气中で風解する。	4.4～6.0 (1.0g、水20mL)	—
硫酸マンガン(Ⅱ) 五水和物 (別紙規格)	淡赤紫色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	4.0～6.5 (5.0→100、25℃)	—
硫酸銅 (食添)	青色の結晶若しくは粒又は濃青色の結晶性の粉末である。	—	—
ビタミンA油 (1g中20万IU含有) (日局)	黄色～黄褐色の澄明又は僅かに混濁した油液で、においはないか、又は僅かに特異なおいがある。空気又は光によって分解する。	—	—
コレカルシフェロール (日局)	白色の結晶で、においはない。エタノール(95)、クロロホルム、ジエチルエーテル又はイソオクタンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。空気又は光によって変化する。	—	+103～ +112°
トコフェロール酢酸 エステル (日局)	無色～黄色澄明の粘性の液で、においはない。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。エタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。旋光性を示さない。空気及び光によって変化する。	—	—
フィトナジオン (日局)	黄色～橙黄色の澄明な粘性の液である。イソオクタンと混和する。エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に分解し、赤褐色になる。	—	—
チアミン塩化物塩酸塩 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なおいがある。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。結晶多形が認められる。	2.7～3.4 (1.0g、水100mL)	—
リボフラビンリン酸 エステルナトリウム (日局)	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦い。水にやや溶けやすく、エタノール(95)、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。光によって分解する。極めて吸湿性である。	5.0～6.5 (0.20g、水20mL)	+38～ +43°
ピリドキシン塩酸塩 (日局)	白色～微黄色の結晶性の粉末である。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。光によって徐々に変化する。	2.5～3.5 (1.0g、水50mL)	—
シアノコバラミン (日局)	暗赤色の結晶又は粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。吸湿性である。	4.2～7.0 (0.10g、水20mL)	—
アスコルビン酸 (日局)	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。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。	2.2～2.5 (1.0g、水20mL)	+20.5～ +21.5°
ニコチン酸アミド (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。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。	6.0～7.5 (1.0g、水20mL)	—
パントテン酸 カルシウム (日局)	白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。結晶多形が認められる。	7.0～9.0 (1.0g、水20mL)	+25.0～ +28.5°
葉酸 (日局)	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはない。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。光によって徐々に変化する。	—	—
ビオチン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。	—	+89～ +93°

## 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 日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による

L-メチオニン、L-トリプトファン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、グルコン酸カルシウム水和物、塩化カルシウム水和物、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、葉酸、ビオチン、ビタミンA油（1g中20万IU含有）

## ② 日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の確認試験法による

トリカプリリン

## ③ 食品添加物公定書の成分規格、保存基準各条の確認試験法による

グルコン酸第一鉄、硫酸銅

## ④ その他

## (a) 乳たん白加水分解物

窒素	ケルダール法によりアンモニウムを確認する。
総遊離アミノ酸	ニンヒドリン反応による呈色（青紫色）を確認する。
ナトリウム	炎光分析による発光強度を確認する。
カリウム	炎光分析による発光強度を確認する。

## (b) マルトデキストリン

本品の水溶液（1→5000）1mLを氷冷し、アントロンの硫酸溶液（1→500）5mLを加え、水浴中で15分間加熱するとき、液は緑色を呈する。

## (c) 硫酸マンガン(II)五水和物

本品の水溶液（1→5）はマンガン塩の定性反応の（1）及び（2）を呈する。  
本品の水溶液（1→20）は硫酸塩の定性反応の（1）及び（2）を呈する。

## 4. 有効成分の定量法

## ① 日本薬局方の医薬品各条の定量法による

L-メチオニン、L-トリプトファン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、グルコン酸カルシウム水和物、塩化カルシウム水和物、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、葉酸、ビオチン、ビタミンA油（1g中20万IU含有）

## ② 日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の定量法による

トリカプリリン

## ③ 食品添加物公定書の成分規格、保存基準各条の定量法による

グルコン酸第一鉄、硫酸銅

## ④ その他

## (a) 乳たん白加水分解物

窒素 滴定終点検出法（ケルダール法）による。

総遊離アミノ酸 液体クロマトグラフィー（アミノ酸クロマトグラフィー）による。

ナトリウム 原子吸光光度法による。

カリウム 原子吸光光度法による。

## (b) 硫酸マンガン(II)五水和物

本品約0.6gを精密に量り、水100mLを加えて溶かす。0.1mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液20mLを正確に加え、L-アスコルビン酸0.1g及びアンモニア性塩化アンモニウム溶液10mLを順次加える。この液を0.1mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定する（指示薬：エリオクロムブラックTのメタノール溶液2滴）。ただし、滴定の終点は液の赤色が明らかな青色に変わるときとする。

\* 0.1mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液1mLに相当する硫酸マンガン(II)五水和物量（24.108mg  $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ）

## 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：内用液剤（消化態経腸栄養剤）

外観：200mL アルミパウチ

性状：A液は白色～微茶白色の乳液で、特異なおいがあり、味はわずかに甘い。

B液は淡褐色～褐色の液で、特有な芳香（バニラ様又はプリン様）があり、味はわずかに苦い。

等量混合液は、白色～茶白色の乳液で、特有な芳香（バニラ様又はプリン様）があり、味はわずかに苦い。

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

該当資料なし

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

測定項目	A液	B液	等量混合液
pH (20℃)	4.50～6.00	6.40～6.90	6.30～6.70
浸透圧 (mOsm/L)			470～510
粘度 (25℃、mPa・s)	4.76～5.73	1.40～1.44	2.45～2.68
比重	1.105～1.120	1.030～1.035	1.070～1.080

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤はA液（200mL）とB液（200mL）の2液からなり、用時等量混合して使用する。

等量混合液 400mL（400kcal）中の成分・分量は以下のとおりである。

配合組成

A液（200mL）

マルトデキストリン	60.231 g
トリカブリン	7.872 g
サフラワー油	1.819 g
硫酸銅	0.365 mg
ビタミンA油（1g中20万IU含有）	4.134 mg
コレカルシフェロール	1.36 μg
トコフェロール酢酸エステル	2.676 mg
フィトナジオン	25.00 μg
チアミン塩化物塩酸塩	1.023 mg
ピリドキシン塩酸塩	1.204 mg

B液（200mL）

乳たん白加水分解物	17.342 g
L-メチオニン	0.307 g
L-トリプトファン	0.072 g
クエン酸ナトリウム水和物	0.134 g
塩化カリウム	0.508 g
グルコン酸カルシウム水和物	0.797 g
塩化カルシウム水和物	0.381 g
硫酸マグネシウム水和物	0.564 g
グルコン酸第一鉄	21.71 mg
硫酸亜鉛水和物	13.06 mg
硫酸マンガン(II)五水和物	2.64 mg
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	1.14 mg
シアノコバラミン	1.26 μg
アスコルビン酸	89.80 mg
ニコチン酸アミド	9.91 mg
パントテン酸カルシウム	4.09 mg

葉酸	0.10 mg
ビオチン	15.40 μg

## 混合液 (400mL)

配 合 成 分	等量混合液 400mL 中
乳たん白加水分解物	17.342 g
L-メチオニン	0.307 g
L-トリプトファン	0.072 g
マルトデキストリン	60.231 g
トリカプリリン	7.872 g
サフラワー油	1.819 g
クエン酸ナトリウム水和物	0.134 g
塩化カリウム	0.508 g
グルコン酸カルシウム水和物	0.797 g
塩化カルシウム水和物	0.381 g
硫酸マグネシウム水和物	0.564 g
グルコン酸第一鉄	21.71 mg
硫酸亜鉛水和物	13.06 mg
硫酸マンガン(II) 五水和物	2.64 mg
硫酸銅	0.365 mg
ビタミン A 油 (1g 中 20 万 IU 含有)	4.134 mg
コレカルシフェロール	1.36 μg
トコフェロール酢酸エステル	2.676 mg
フィトナジオン	25.00 μg
チアミン塩化物塩酸塩	1.023 mg
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	1.14 mg
ピリドキシン塩酸塩	1.204 mg
シアノコバラミン	1.26 μg
アスコルビン酸	89.80 mg
ニコチン酸アミド	9.91 mg
パントテン酸カルシウム	4.09 mg
葉酸	0.10 mg
ビオチン	15.40 μg

## 栄養成分組成

A 液・B 液の等量混合液 400mL (400kcal) 中に、下記の栄養成分を含有する。

栄 養 成 分	等量混合液 400mL 中
たん白質	16.20 g*
脂肪	11.12 g
糖質	58.72 g
ナトリウム	276 mg (12.0mEq)
カリウム	470 mg (12.0mEq)
カルシウム	176 mg (8.8mEq)
マグネシウム	56 mg (4.6mEq)
塩素	426 mg (12.0mEq)
鉄	2.52mg
亜鉛	3.78mg
マンガン	640 μg
銅	92 μg
レチノールパルミチン酸エステル	828 IU
コレカルシフェロール	54 IU
トコフェロール酢酸エステル	2.68mg
フィトナジオン	25.00 μg
チアミン	806 μg
リボフラビン	898 μg
ピリドキシン	992 μg
シアノコバラミン	1.26 μg
アスコルビン酸	89.8 mg
ニコチン酸アミド	9.91mg
パントテン酸	3.76mg
葉酸	100 μg
ビオチン	15.4 μg
内含量	
トリカプリリン	7.87 g
リノール酸	1.78 g

\*窒素量からの換算値

参考：本剤 A 液・B 液の等量混合液 400mL 中の食塩相当量、リン含量、セレン含量、水分、窒素量は次のとおりである。

食塩相当量：0.70g      リン含量：212mg  
 セレン含量：4.8 μg      水分：約 85%  
 窒素量：2.4g

(2) 添加物

本剤 A 液・B 液の等量混合液 400mL 中に乳化剤として大豆レシチンを 2.042g、グリセリン脂肪酸エステルを 0.278g、安定剤としてエリソルビン酸を 89.92mg、溶解補助剤として乾燥炭酸ナトリウムを 0.93mg、香料（微量）を含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

本剤（A 液及び B 液）の凍結は避けること。また、いったん凍結したものは使用しないこと。

4. 製剤の各種条件下における安定性

掲載データは、ツインライン配合経腸用液のデータを使用。

製剤の安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結 果		
室温（9℃～30℃） 30～100%RH		18カ月	密 封	A液のレチノールパルミチン酸エステル、チアミン及びB液のアスコルビン酸が経時的に減少した。また、A液のpHが低下したが、これらはいずれも規格内の変動であった。		
-10℃	遮 光	1カ月	合成樹脂加工 アルミニウム 箔容器 (製品に則した包装 形態)	B液のチロシンの微結晶がわずかに沈殿した。		
5℃				変化なし		
30℃		6カ月		A液のレチノールパルミチン酸エステル、チアミン及びB液のアスコルビン酸が経時的、温度依存的に減少した。		
40℃				2カ月	変化なし	
50℃						30分
80℃						
暗 所		24時間	開 封	通常の室内条件（25℃750lx蛍光）下では、A液は開封後12時間まで、B液は開封後8時間まで変化はみられなかった。 温度の影響を受けた成分は、A液のレチノールパルミチン酸エステル、チアミン、フィトナジオン及びB液のアスコルビン酸、リボフラビン、葉酸であった。 また、光の影響を受けた成分は、A液のレチノールパルミチン酸エステル、フィトナジオン、チアミン、ピリドキシン及びB液のリボフラビン、アスコルビン酸、葉酸であった。 これらの成分は、蛍光下よりも陽光下の方が影響を受けやすかった。		
25℃	蛍光				750lx	
					2000lx	
	陽光				2000lx	
					5000lx	
60℃	蛍光				750lx	
		10000lx				

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

投与直前に A 液と B 液を混合して速やかに投与を開始し、12 時間以内に終了すること。

製剤の希釈例

濃度 (kcal/mL)	A液+B液 (mL)	煮沸水 (mL)
1.0	400	0
0.89	400	50
0.8	400	100
0.73	400	150
0.67	400	200
0.62	400	250
0.57	400	300
0.53	400	350
0.5	400	400
0.44	400	500
0.4	400	600
0.36	400	700
0.33	400	800
0.31	400	900
0.29	400	1000

混合液の安定性

掲載データは、ツインライン配合経腸用液のデータを使用。

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
25℃	暗 所	24時間	開 封	通常室内条件 (25℃750lx蛍光) 下では、12時間まで変化はみられなかった。 温度及び光の影響を受けた成分は、レチノールパルミチン酸エステル、フィトナジオン、リボフラビン及びアスコルビン酸であった。 また、これらの成分は、蛍光下よりも日光下の方が影響を受けやすかった。
	蛍光			
	2000lx			
	2000lx			
5000lx				
40℃	蛍光			
60℃	750lx			

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 7. 溶出性

該当しない

## 8. 生物学的試験法

本品を直接の容器包装のまま 37℃で 7 日間保持する。これを無菌的に開封し、軽く振り混ぜながら一白金耳量を採取し、平板標準寒天培地に塗抹し、37℃で 45 時間以上培養するとき、集落の発生を認めない。

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

## 有効成分の確認試験法 [A 液]

成分名	確認試験方法
脂肪	アクロレイン反応により生じる刺激臭を有する白煙を確認する。
トリカプリリン	ガスクロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
リノール酸	ガスクロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
マルトデキストリン	アントロン反応による呈色（緑色）を確認する。
銅	原子吸光光度法により、空試験溶液より吸光度が高いことを確認する。
レチノールパルミチン酸エステル	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
トコフェロール酢酸エステル	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
フィトナジオン	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
チアミン	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
ピリドキシン	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
コレカルシフェロール	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。

## 有効成分の確認試験法 [B 液]

成分名	確認試験方法
窒素	ニンヒドリン反応による呈色（青紫色）を確認する。
ナトリウム	炎光分析による発光強度を確認する。
カリウム	炎光分析による発光強度を確認する。
カルシウム	原子吸光光度法により、空試験溶液より吸光度が高いことを確認する。
マグネシウム	原子吸光光度法により、空試験溶液より吸光度が高いことを確認する。
塩素	硝酸銀との反応で生じる塩化銀の白色沈殿を確認する。
鉄	原子吸光光度法により、空試験溶液より吸光度が高いことを確認する。
亜鉛	原子吸光光度法により、空試験溶液より吸光度が高いことを確認する。
マンガン	原子吸光光度法により、空試験溶液より吸光度が高いことを確認する。
リボフラビン	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
アスコルビン酸	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
ニコチン酸アミド	液体クロマトグラフィーにより、標準溶液との保持時間の一致を確認する。
パントテン酸	微生物定量法における混濁を確認する。
葉酸	微生物定量法における混濁を確認する。
シアノコバラミン	シアノコバラミン要求性のある微生物を培養した後の濁度増加を確認する。
ビオチン	ビオチン要求性のある微生物を培養した後の濁度増加を確認する。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

## [A 液] 有効成分の定量法

脂肪	酸分解法
トリカプリリン	ガスクロマトグラフィー
リノール酸	ガスクロマトグラフィー
マルトデキストリン	紫外可視吸光度測定法（フェノール法）
銅	原子吸光光度法
レチノールパルミチン酸エステル	液体クロマトグラフィー
トコフェロール酢酸エステル	液体クロマトグラフィー
フィトナジオン	液体クロマトグラフィー
チアミン	液体クロマトグラフィー
ピリドキシン	液体クロマトグラフィー

## [B 液] 有効成分の定量法

窒素	窒素定量法（セミマイクロケルダール法）
ナトリウム	原子吸光光度法
カリウム	原子吸光光度法
カルシウム	原子吸光光度法
マグネシウム	原子吸光光度法
塩素	滴定終点検出法
鉄	原子吸光光度法
亜鉛	原子吸光光度法
マンガン	原子吸光光度法
リボフラビン	液体クロマトグラフィー
アスコルビン酸	液体クロマトグラフィー
ニコチン酸アミド	液体クロマトグラフィー
パントテン酸カルシウム	微生物定量法
葉酸	微生物定量法

11. 力価  
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物  
該当しない
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報  
該当しない
14. その他  
該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

一般に、手術後患者の栄養保持に用いることができるが、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経管栄養補給に使用する。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

通常、A液 200mL と B液 200mL を用時混合し、成人標準量として 1日 1,200～2,400mL (1,200～2,400kcal) を鼻腔チューブ、胃瘻又は腸瘻より胃、十二指腸又は空腸に 1日 12～24 時間かけて投与する。投与速度は 75～125mL/時間とする。経口摂取可能な場合は 1回又は数回に分けて経口投与することもできる。

また、投与開始時は、通常 1日当たり 400mL (400kcal) を低速度 (約 50mL/時間) で投与し、臨床症状に注意しながら増量して 3～7 日で標準投与量に達するようにする。

なお、年齢、体重、症状により投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

小児への投与：約 0.4kcal/mL の濃度より投与を開始し、臨床症状を注意深く観察しながら、徐々に濃度を上昇させること。

なお、標準濃度は 0.7～0.8kcal/mL とする。

(解説)

小児は体重に占める水分の割合が高く、また低体重であることから、少量の水分喪失で脱水状態となるので、患者の状態を観察しながら濃度を調節して投与する。本剤のような高濃度の経腸栄養剤を投与すると、浸透圧性の下痢を起こすことがある。

### 3. 臨床成績

掲載データは、ツインライン配合経腸用液のデータを使用。

#### (1) 臨床データパッケージ

Phase	試験内容	対象	評価資料	概要
国内第Ⅰ相試験	安全性の検討 <sup>1)</sup>	健常成人男性 6 例	○	非盲検、非対照
国内第Ⅱ相試験	安全性及び有効性の検討 <sup>2)</sup>	消化器手術患者 78 例	○	多施設共同、非対照
国内第Ⅲ相試験	比較試験 <sup>3)</sup>	食道癌手術及び胃癌胃全摘患者 196 例	○	多施設共同、無作為、群間比較試験
	有用性の検討 <sup>4)</sup>	消化器疾患患者 171 例	○	多施設共同、非対照
	有用性の検討 <sup>5)</sup>	消化器疾患の小児患者 64 例	○	多施設共同、非対照
	有用性の検討 <sup>6)</sup>	救急領域の患者 49 例	○	多施設共同、非対照

#### (2) 臨床効果

消化器疾患及び救急領域患者を対象とした臨床試験における栄養改善度は次のとおりであった<sup>2～6)</sup>。

栄養改善度

対象	患者	臨床試験	栄養改善度% (有効以上)
消化器疾患	成人	第Ⅱ相試験 <sup>2)</sup>	100 (65/65)
	成人	一般試験 <sup>4)</sup>	69.3 (97/140)
	小児	一般試験 <sup>5)</sup>	100 (48/48)*
食道及び胃癌術後	成人	比較試験 <sup>3)</sup>	92.6 (63/68)
救急領域	成人	一般試験 <sup>6)</sup>	68.8 (22/32)

\*：全般改善度

## (3) 臨床薬理試験

《臨床第 I 相試験》<sup>1)</sup>

健康成人男子 6 例を対象に、本剤を 1 日 400mL、5 日間の連続投与を行った結果、臨床上特に問題となる変化は認められなかった。

1)イーエヌ大塚製薬(株):社内資料(臨床第 I 相試験)

## (4) 探索的試験

臨床第 II 相試験<sup>2)</sup>

目的	消化器手術患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する
デザイン	オープン試験
対象	経口的食事摂取困難なため経腸栄養を必要とする消化器手術患者 78 例
主な登録基準	15 歳以上
主な除外基準	(1)高度の肝・腎障害のある患者 (2)重症糖尿病等の糖代謝異常が疑われる患者 (3)イレウス症状のある患者 (4)その他、治験担当医師が適当でないと判断した患者
試験方法	術後排ガスを確認後、1 日 400mL (400kcal ; 投与速度 50~100mL/hr) から開始し、投与 2 日目以降は副作用がないことを確認した後に投与量を漸増させ、30kcal/kg 以上 (維持熱量) に到達させた。維持期の投与期間は 5 日間以上とし、投与経路は経鼻、あるいは胃瘻または腸瘻による経管投与とし、投与部位は胃、十二指腸または空腸とした。
評価項目	栄養改善度：全身状態、一般検査、血液生化学検査 (たん白、RTP)、尿検査 (窒素出納、3-メチルヒスチジン/クレアチニン) 等ごとに有効・無効で判定 総合的評価：2 項目以上が有効の場合は著効、1 項目以上が有効の場合は有効、無効の 3 段階で判定 概括安全度：副作用及び臨床検査等のデータを総合的に評価し 4 段階で判定 有用性：栄養改善度及び概括安全度を総合的に評価し、4 段階で判定
結果	栄養改善度は完了例 65 例中、著明 59 例(90.8%)、有効 6 例(9.2%)、無効 0 例であった。概括安全度は解析対象症例 73 例中、副作用なしが 57 例(78.1%)、措置不要が 9 例(12.3%)、減量・減速が 3 例(4.1%)、投与中止が 4 例(5.5%)であった。副作用症例は 16 例、17 件で、下痢 13 件、腹部膨満感 4 件であった。有用性は完了例 65 例中、きわめて有用 33 例(50.8%)、有用 29 例(44.6%)であり、やや有用が 3 例(4.6%)であった。

2)掛川暉夫,他:JJPEN 1992;14(2):175-190

## (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

臨床第 III 相比較試験<sup>3)</sup>

目的	食道癌及び胃癌手術後の患者を対象に本剤の有用性について、市販の消化態経腸栄養剤を対照薬として比較検討する
試験デザイン	群間比較試験
対象	食道癌手術及び胃癌胃全摘の手術後で経腸栄養を必要とする患者 196 例
主な登録基準	15 歳以上 80 歳未満
主な除外基準	(1)高度の肝・腎障害のある患者 (2)重症糖尿病等の糖代謝異常を有する患者 (3)イレウス症状のある患者 (4)その他、治験担当医師が適当でないと判断した患者
試験方法	電話法による集中管理方式を用いた群間比較を行った。 手術後 8 日以内に 400kcal(400mL)から投与を開始、2 日目以降漸増し 7 日目までに維持熱量 (30kcal/kg 以上) に到達させた。維持期間は 5 日間とした。

評価項目	<p>栄養改善度：全身状態、体重及び臨床検査等のデータを4段階で判定 臨床検査値による判定：投与前後における臨床検査値の変動をスコア化し、総合点による5段階で判定</p> <p>概括安全度：副作用の有無を基に総合的に4段階で判定</p> <p>有用性：栄養改善度及び概括安全度を総合的に評価し4段階で判定</p>
結果	<p>栄養改善度は、著効が本剤群では68例中20例(29.4%)、対照薬群が58例中11例(19.0%)であった。概括安全度は172例(本剤群83例、対照薬群89例)で判定行い、副作用発現率は本剤群が28.9%、対照薬群が41.6%であった。副作用による中止は本剤群が83例中3例(3.6%)、対照薬群が89例中15例(16.9%)であった。有用性はきわめて有用と判断された症例は本剤群が68例中23例(33.8%)、対照薬群が58例中13例(22.4%)であった。</p>

3)掛川暉夫,他:JJPEN 1992;14(2):191-211

## 3) 安全性試験

臨床第Ⅲ相試験 (一般外科領域) 4)

目的	消化器疾患の患者に対する本剤の有用性を検討する
試験デザイン	オープン試験
対象	消化器疾患患者で、通常の食事摂取が困難なため経腸栄養を必要とする患者171例
主な選択基準	15歳以上
主な除外基準	(1)高度の肝・腎障害のある患者 (2)重症糖尿病等の代謝異常を有する患者 (3)イレウス症状のある患者 その他、治験担当医師が適当でないと判断した患者
試験方法	1日400mL(400kcal)から投与を開始し、副作用のないことを確認しながら投与量を漸増させ、維持熱量(30kcal/kg以上)に到達させた。維持期間は5日間以上とし、投与経路は経口・経管、投与部位は胃・十二指腸または空腸とした。
評価項目	<p>栄養改善度：全身状態・体重測定・臨床検査等のデータを総合的に4段階で判定する。</p> <p>概括安全度：副作用を4段階で判定</p> <p>有用性：栄養改善度及び概括安全度を総合的に評価し4段階で判定</p>
結果	<p>栄養改善度は140例中著効が13例、有効が84例、やや有効が42例、無効が1例であった。概括安全度は副作用を認めなかったのは162例中92例、軽い副作用を認めたが、投与を継続できたのは49例、副作用のため減量したのは8例、副作用で中止した例は13例であった。有用性は140例中有用がきわめて有用が22例、有用が82例、やや有用が34例で、有用性なしが2例であった。</p>

4)掛川暉夫,他:JJPEN 1992;14(2):212-227

## 4) 患者・病態別試験

臨床第Ⅲ相試験 (小児外科領域) 5)

目的	消化器疾患の小児患者に対する有用性を検討する
試験デザイン	オープン試験
対象	消化器疾患の小児患者で通常の食事摂取が困難なため経腸栄養を必要とする患者64例
主な選択基準	生後1ヵ月から10歳未満
主な除外基準	(1)高度の肝・腎障害のある患者 (2)重症の代謝異常を有する患者 (3)その他、治験担当医師が適当でないと判断した患者
試験方法	0.3kcal/mL前後の濃度から投与を開始し、投与2日目以降は濃度及び投与量を漸増させ、投与4~5日目で維持熱量に達成させる。維持期間は5日間以上とし、投与経路は経口・経管、投与部位は胃、十二指腸または空腸とした。
評価項目	<p>全般改善度：全身状態、臨床検査などのデータを総合的に4段階で判定</p> <p>体重改善度：試験期間中の体重の変動を5段階で判定</p> <p>概括安全度：副作用を4段階で判定</p> <p>有用性：全般改善度・体重改善度及び概括安全度を総合的に評価し4段階で判定</p>

結果	完了例 48 例での、全般改善度は著効 12 例、有効 36 例で全員に改善を認め、体重改善度は著効 25 例、有効 13 例、やや有効 6 例の計 44 例(92%)に体重増加を認めた。概括安全度は 57 例中、副作用を認めなかったのは 30 例(53%)、軽い副作用を認めたが投与を継続できたものが 19 例(33.3%)、副作用を認め減量または中止したものは 8 例(14%)であった。有用性は 48 例中きわめて有用 15 例、有用 25 例、やや有用 8 例であった。
----	---

5)水口祥代,他:JJPEN 1992;14(2):228-241

## 臨床第Ⅲ相試験 (救急領域) 6)

目的	救急領域の患者に対する有用性を検討する
試験デザイン	オープン試験
対象	救急領域の患者で通常の食事摂取が困難なため経腸栄養を必要とする患者 48 例
主な選択基準	15 歳以上
主な除外基準	(1)高度の肝・腎障害のある患者 (2)重症糖尿病等の糖代謝異常を有する患者 (3)イレウス症状のある患者 その他、治験担当医師が適当でないと判断した患者
試験方法	消化管機能の回復が得られたのち、1 日 400mL(400kcal)から投与を開始し、以後、副作用のないことを確認しながら投与量を漸増させ、維持量に到達させた。維持量の目標は 30kcal/kg/day 以上で、原則として 24 時間持続と投与した。投与経路は経口または経管、投与部位は胃、十二指腸または空腸とした。
評価項目	栄養改善度：全身状態及び体重、総たん白、アルブミン、RTP、窒素出納などのデータを 4 段階で判定 概括安全度：副作用を 4 段階で判定 有用性：栄養改善度及び概括安全度を総合的に評価し 4 段階で判定
結果	完了例 32 例の栄養改善度は、著効 1 例(3.1%)、有効 21 例(65.6%)、やや有効 10 例(31.3%)であった。概括安全度は 48 例中、副作用をみとめなかったものが 24 例(50%)、軽い副作用を認めたが投与を継続したものが 21 例(43.8%)、副作用のため減量したものは 1 例(2.1%)、副作用のため投与を中止したものは 1 例(2.1%)であった。 有用性は 32 例中きわめて有用 3 例(9.4%)、有用 17 例(53.1%)、やや有用 9 例(28.1%)、有用性なし 3 例(9.4%)であった。

6)小林国男,他:JJPEN 1992;14(2):242-257

## (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)  
該当しない
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

掲載データは、ツインライン配合経腸用液のデータを使用。

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

投与されたツインライン配合経腸用液は、腸管より消化吸収され、門脈あるいは胸管、肝臓を経て、全身で代謝される。

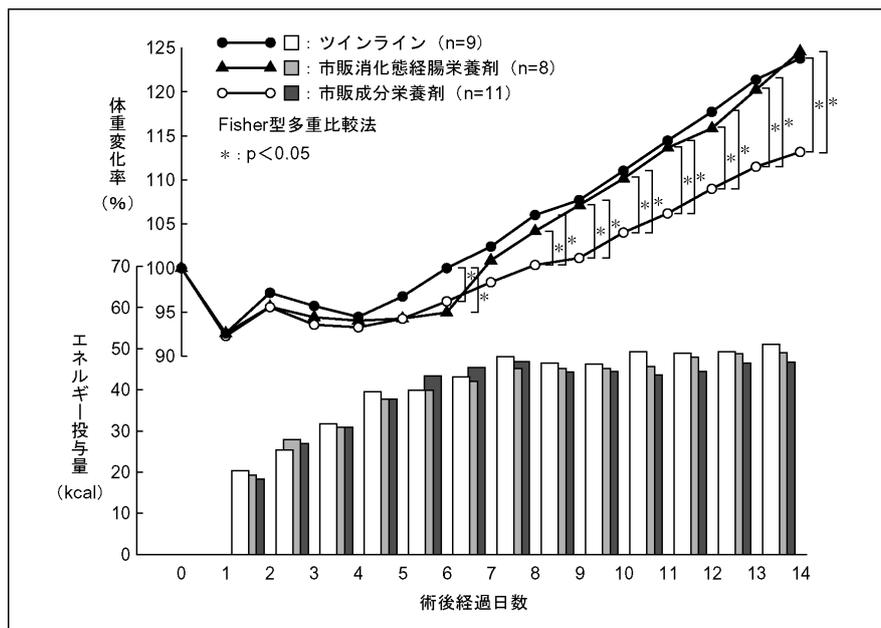
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① 小腸切除ラットに対する栄養効果

一般的な外科的侵襲モデルである、小腸切除術を施した 7 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラットの十二指腸内に、ツインライン配合経腸用液を術後 13 日間持続投与した。体重変化、窒素出納、便性を測定し、市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤と比較検討した<sup>7)</sup>。

##### (a) 体重変化及びエネルギー投与量

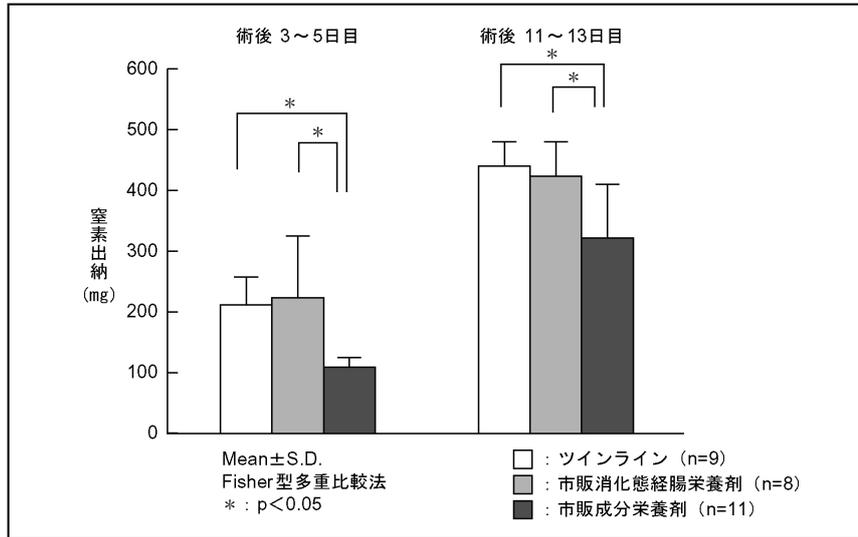
ツインライン配合経腸用液群は、術直後体重への回復が市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤に比べて有意に早く、その後の体重増加率が市販成分栄養剤に比べて有意に高かった。



小腸切除ラットの体重変化率及びエネルギー投与量

##### (b) 窒素出納

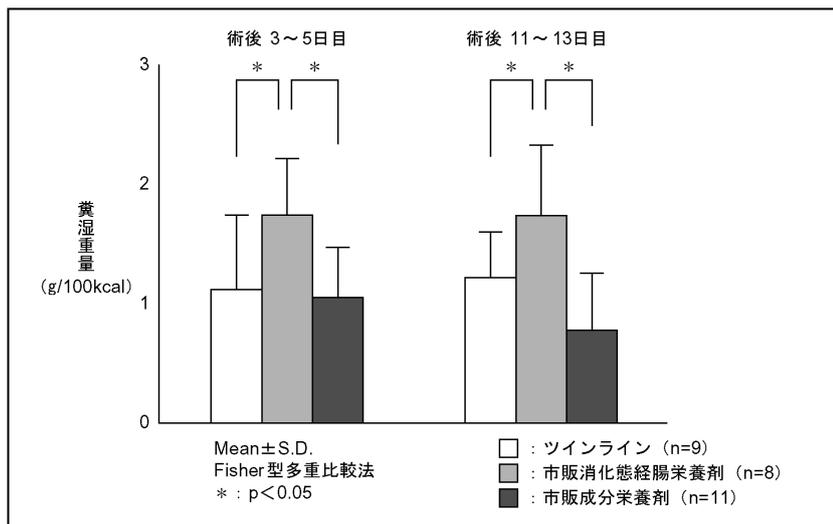
術後 3～5 日目及び術後 11～13 日目における累積窒素出納を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は市販成分栄養剤群に比べ、有意に高値を示した。



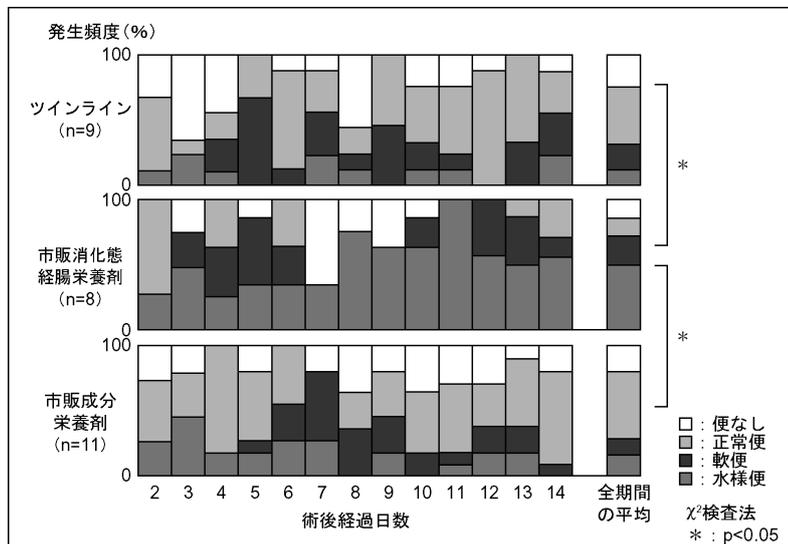
小腸切除ラットにおける窒素出納

(c) 便性

術後 3～5 日目及び術後 11～13 日目における糞湿重量を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に低値を示した。また、経日的な便性状のパターンでは、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に異なり、特に水様便の発生頻度は低かった。



小腸切除ラットにおける糞湿重量



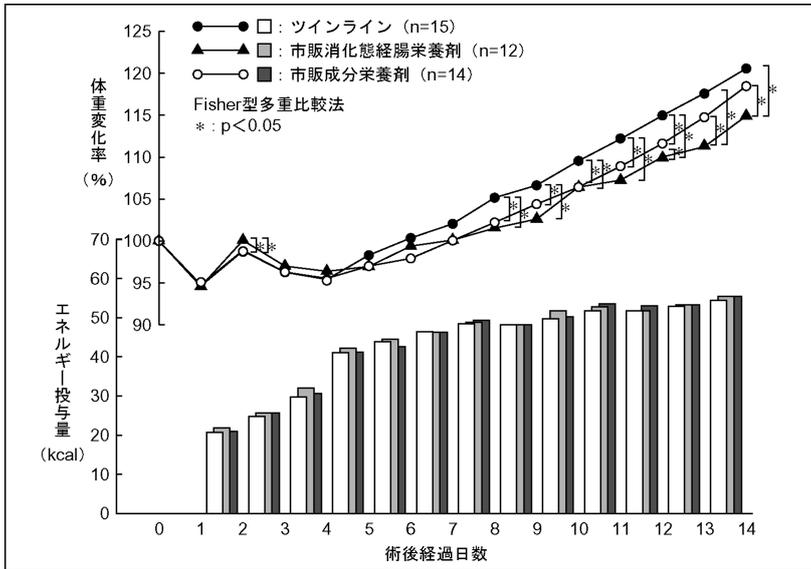
小腸切除ラットにおける便性状

② 消化吸収障害ラットに対する栄養効果

消化吸収障害モデルとして Mann-Williamson 吻合術を施した 7 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラット (MW ラット) の空腸内に、ツインライン配合経腸用液を術後 14 日間持続投与した。体重変化、窒素出納、脂肪吸収率及び便性を測定し、市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤と比較検討した<sup>8)</sup>。

(a) 体重変化及びエネルギー投与量

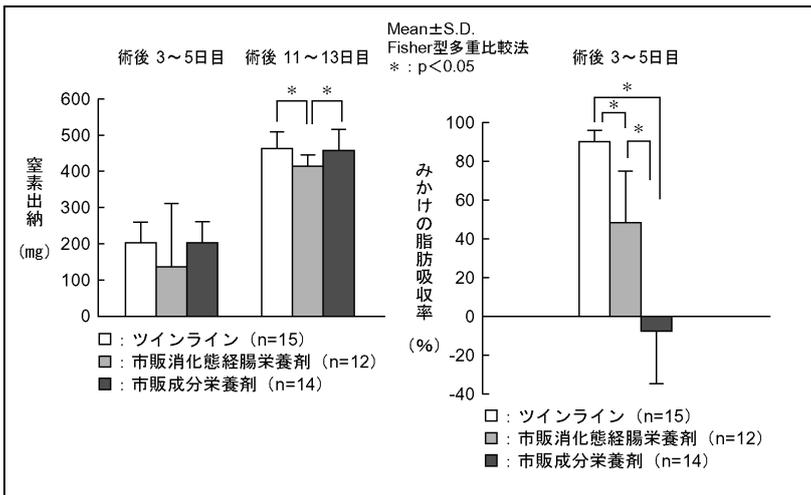
ツインライン配合経腸用液群は、他の 2 群に比べ、術直後体重への回復及びその後の体重増加率が有意に高かった。



MW ラットの体重変化率及びエネルギー投与量

(b) 窒素出納

術後 3~5 日目及び術後 11~13 日目における累積窒素出納を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は、市販消化態経腸栄養剤群に比べ、術後 11~13 日目で有意に高い値を示した。



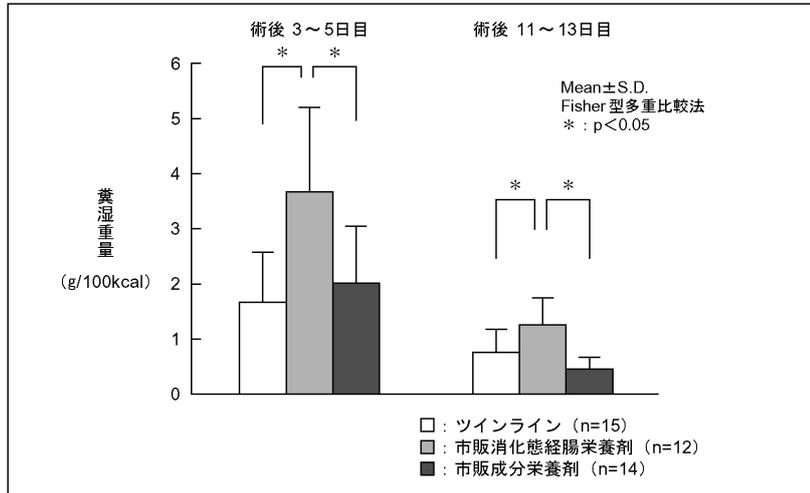
MW ラットにおける窒素出納及びみかけの脂肪吸収率

(c) 脂肪吸収率

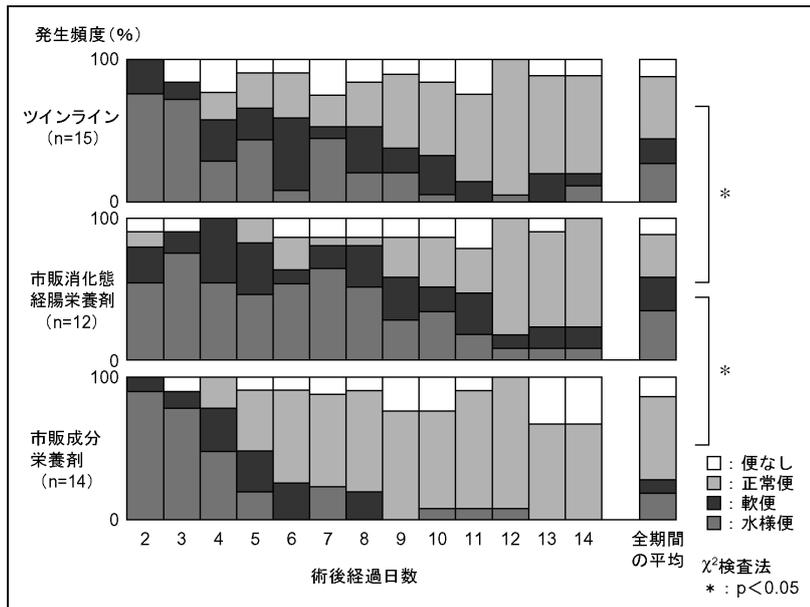
術後 3～5 日目におけるみかけの脂肪吸収率を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は約 90% と他の 2 群に比べ有意に高い値を示した。

(d) 便性

術後 3～5 日目及び術後 11～13 日目における糞湿重量を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に低値を示した。また、経日的な便性状のパターンでは、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に異なり、特に水様便の発生頻度は低かった。



MW ラットにおける糞湿重量



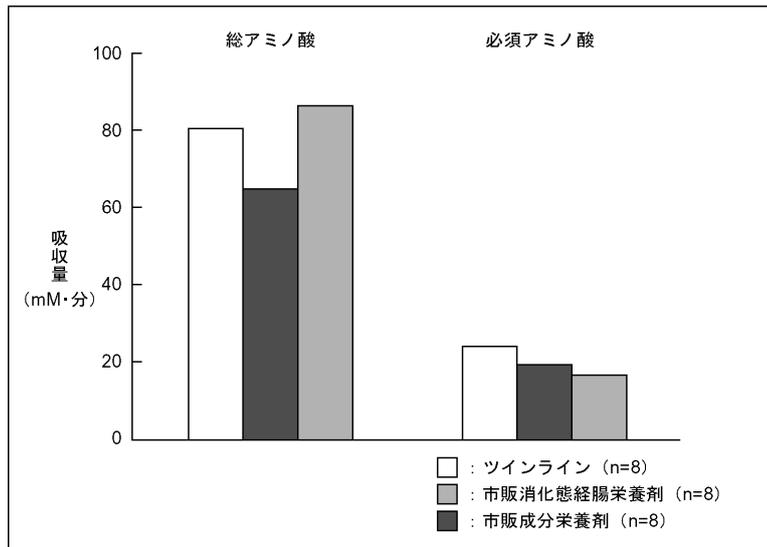
MW ラットにおける便性状

③ 窒素源と糖質の吸収性 (ラット)

十二指腸内にカテーテル留置術を施した 6 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラットに、術後 1 週間の回復期間をおいた後、ツインライン配合経腸用液を単回投与 (20kcal/kg) した。血中アミノ酸濃度及び血糖値を経時的に測定し、窒素源の吸収性と肝臓への取り込み並びに、糖質の吸収性について市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤と比較検討した<sup>9)</sup>。

(a) 窒素源の吸収量

投与後 120 分間における窒素源の吸収量 (門脈動脈較差の曲線下面積) については、総アミノ酸でツインライン配合経腸用液群は市販成分栄養剤群とほぼ等しく、市販消化態経腸栄養剤群に比べて高値の傾向を示した。



投与後 120 分間における窒素源の吸収量

(b) 吸収アミノ酸パターンと投与アミノ酸パターンの乖離度 ( $\chi^2$  値)

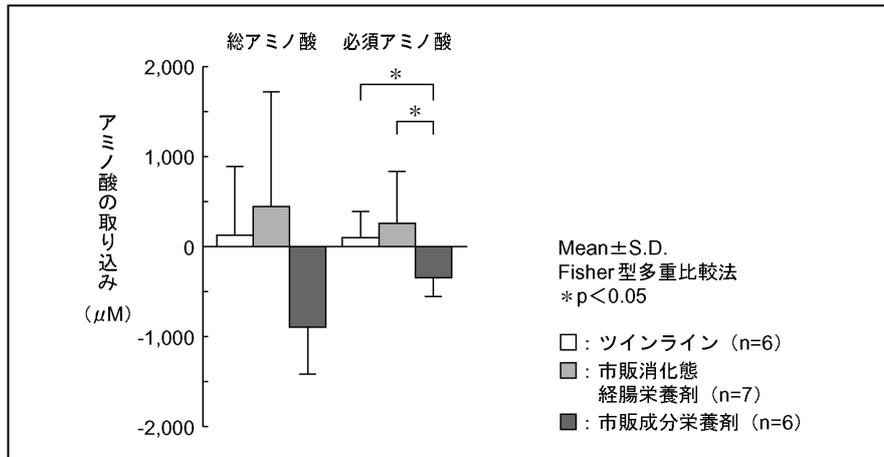
投与後 30 分間の吸収 (門脈動脈較差) アミノ酸パターンと投与アミノ酸パターンの乖離度 ( $\chi^2$  値) は、ツインライン配合経腸用液群が最も低値であり、ツインライン配合経腸用液は良好なアミノ酸パターンを保持して吸収されることを示した。

吸収アミノ酸パターンと投与アミノ酸パターン乖離度 ( $\chi^2$  値) (n=6)

投与後経過時間 (分)	ツインライン配合経腸用液	市販消化態経腸栄養剤	市販成分栄養剤
30	17.9	35.6	69.5

(c) 肝臓におけるアミノ酸の取り込み

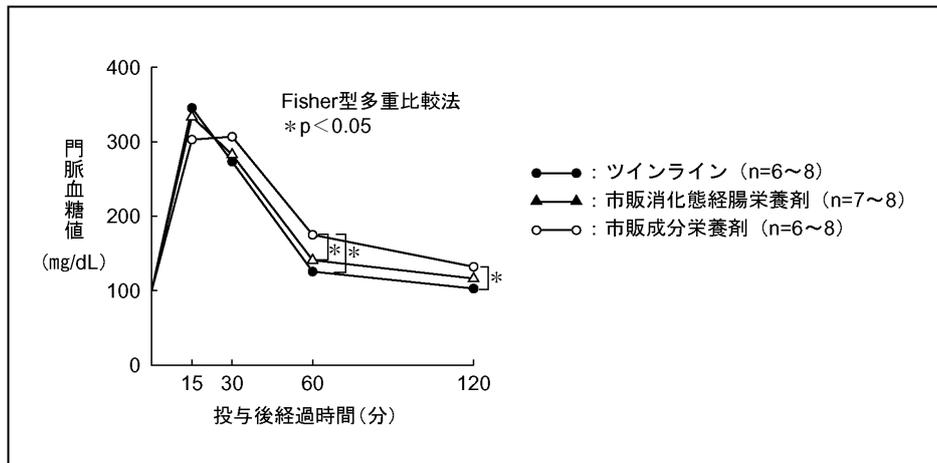
投与後 30 分間の肝臓におけるアミノ酸の取り込みを調べた結果、総アミノ酸、必須アミノ酸ともに、ツインライン配合経腸用液群が市販成分栄養剤群に対して高値を示し、特に必須アミノ酸では有意に良好であった。よって、ツインライン配合経腸用液の窒素源は肝臓に取り込まれやすいことが示唆された。



投与後 30 分間の肝臓におけるアミノ酸の取り込み

(d) 門脈血糖値の経時変化

門脈血糖値の経時変化を調べた結果、ツインライン配合経腸用液群では投与後 15 分に最高値を示し、以後速やかに減少した。このことから、ツインライン配合経腸用液に配合された糖質も良好な吸収性を示すことが示唆された。



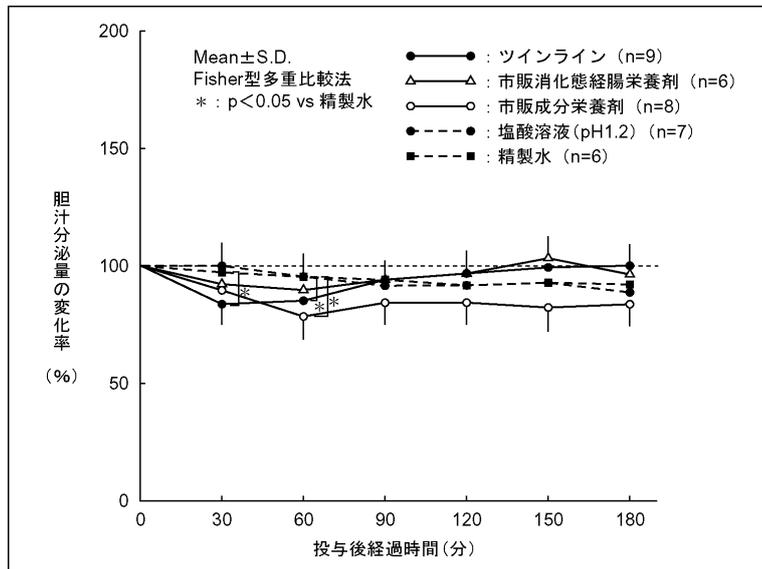
門脈血糖値の経時変化

④ 胆汁及び膵液分泌に対する影響（ラット）

主膵管の十二指腸直近と総胆管の肝臓側にカテーテルを留置した 9 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラットの空腸に、ツインライン配合経腸用液を 2mL/hr の速度で 180 分間持続投与して胆汁及び膵液分泌量を測定した。対照として市販消化態経腸栄養剤、市販成分栄養剤、精製水を空腸内に、また、塩酸溶液を十二指腸内に投与して比較検討した<sup>10)</sup>。

(a) 胆汁分泌量の経時変化

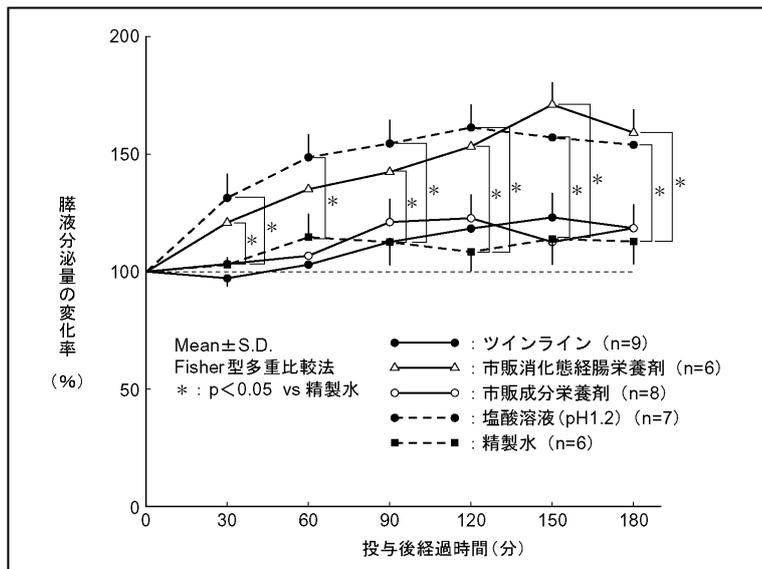
ツインライン配合経腸用液群では他群と同様、胆汁分泌量の増加は認められなかった。ビリルビン分泌量、総胆汁酸分泌量も同様であった。



胆汁分泌量の経時変化

(b) 膵液分泌量の経時変化

ツインライン配合経腸用液投与群では精製水群や市販成分栄養剤群と同様、膵液分泌量の変化は認められなかった。一方、市販消化態経腸栄養剤群では塩酸群と同様、強く分泌刺激されることが認められた。



膵液分泌量の経時変化

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

---

掲載データは、ツインライン配合経腸用液のデータを使用。

### 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  
該当しない
- (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

該当資料なし

## (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

## 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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

過去に本剤又は本剤に配合された成分の投与で過敏症を起こした経験のある患者は、本剤の投与により、ショック、アナフィラキシー様症状などを発症するおそれがある。

##### 2. 高度の肝・腎障害のある患者 [肝性昏睡、高窒素血症などを起こすおそれがある。]

（解説）

高度の肝障害時にはたん白代謝が十分に行われない。場合によっては昏睡を誘発するおそれがある。また、腎障害時には血中に尿素などが貯留するが、本剤の窒素源の投与によりこの傾向が増大するおそれがある。

##### 3. 重症糖尿病などの糖代謝異常のある患者 [高血糖、高ケトン血症などを起こすおそれがある。]

（解説）

本剤の投与により、高血糖、高ケトン血症を引き起こすおそれがある。

##### 4. イレウスのある患者 [消化管の通過障害がある。]

（解説）

消化管の通過障害がある。

##### 5. 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者 [肝性昏睡が増悪又は発症するおそれがある。]

（解説）

上記患者に本剤を投与すると、肝障害によりアミノ酸代謝が十分に行われないため、アミノ酸インバランス、高アンモニア血症などを生じ、肝性昏睡を惹起したり悪化させるおそれがある。

##### 6. 急性膵炎の患者 [膵炎が増悪するおそれがある。]

（解説）

本剤の投与により、膵液分泌を刺激し、病態を悪化させるおそれがある。

##### 7. 先天性アミノ酸代謝異常の患者 [アシドーシス、嘔吐、意識障害などのアミノ酸代謝異常の症状が発現するおそれがある。]

（解説）

アミノ酸代謝異常のある患者に、栄養学的にバランスのよい製剤を投与しても、十分に利用されないだけでなく、血中のアミノ酸インバランスなどから、副作用や不都合な症状を生じるおそれがある。

##### 8. 腸管の機能が残存していない患者 [水、電解質、栄養素などが吸収されない。]

（解説）

投与された栄養素が吸収されずにそのまま排泄される。

### 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」を参照すること。

## 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) 短腸症候群などの高度の腸管機能障害が予想される患者**

(解説)

腸管大量切除などで、残存小腸が 50～70cm 以下になると、術後しばらく激しい水様性下痢に象徴されるような腸管機能不全が続く。

このような病態において高カロリー輸液のみで長期間管理すると消化管粘膜は次第に萎縮するため、経腸栄養が必要と考えられる。しかしながら、経腸栄養剤投与により下痢などの副作用を起こすと、投与した栄養剤が有効に利用されないだけでなく、脱水など患者の状態を悪化させるおそれもあるので、患者の状態をみながら、投与量、投与速度、投与濃度を徐々に上げるなどの注意が必要である。

**(2) 長期経中心静脈栄養施行例など消化吸収能が極度に低下している患者**

(解説)

長期間経中心静脈栄養のみで管理すると、消化管粘膜が萎縮し、消化吸収能が低下することがある。

このような症例では、下痢などの副作用に留意しながら、投与量、投与速度、投与濃度を徐々に上げるなどの注意が必要である。

**(3) 投与前から重度の消化器症状のある患者**

(解説)

消化吸収能に問題がある場合、例えば、手術、炎症性腸疾患などで既に腹部膨満感、腹痛、下痢などの症状を呈している場合には、患者の状態をみながら、投与量、投与速度、投与濃度などを慎重に調節しながら投与する必要がある。

**(4) 高度の手術侵襲があった術後早期の患者**

[上記(1)～(4)の患者は腸管機能が低下しているため、投与量、投与濃度、投与速度に注意すること。]

(解説)

開胸術（食道癌の手術など）及び胃癌の全摘術などを施行した場合侵襲が強く、腸管の麻痺を伴うので、腸機能の回復状況をみながら、投与量、投与速度、投与濃度などを慎重に調節しながら投与する必要がある。

## 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**

(1) 本剤はジ及びトリペプチドと遊離アミノ酸を主なたん白源とする低残渣性、易吸収性の消化態経腸栄養剤（エレメンタルダイエット）なので、一般に、未消化態たん白を含む経腸栄養剤による栄養管理が困難な場合に使用するが、このような場合、消化管運動機能を確認しながら、投与量、投与濃度及び投与速度に注意して投与すること。

(解説)

経腸栄養剤投与により下痢、腹部膨満感、腹痛などを起こすことがあるが、これらの発生を抑えるためには、消化管運動機能にあった経腸栄養剤を選択し、投与法に留意する必要がある。

(2) 未消化態たん白を含む経腸栄養剤及び経口食により栄養摂取が可能となった場合には、速やかに切り替えること。

(解説)

本剤は、一般的に未消化態たん白を含む経腸栄養剤による栄養管理が困難な場合に使用できるが、本剤の投与により消化吸収能が回復した場合には、消化管機能を有効活用する目的で、未消化態たん白を含む経腸栄養剤もしくは経口食に切り替えることが望ましい。

(3) ビタミン、電解質及び微量元素の不足を生じる可能性があるため、必要に応じて補給すること。類薬の長期投与中にセレン欠乏症（心機能の低下、爪白色変化、筋力低下等）があらわれたとの報告がある。

(解説)

本剤は、長期にわたり、経口的食事摂取が困難な患者に投与される場合が多く、また、類薬の長期投与中にセレン欠乏症があらわれたとの報告もあるので、ビタミン、電解質及び微量元素を補給するなどの注意が必要である。

(4) 経管投与患者においては、投与濃度が濃すぎる又は投与速度が速すぎると、投与終了後にダンピング症候群様の低血糖があらわれることがあるので、投与濃度、投与速度に注意すること（用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を参照）。

(解説)

本剤投与により、後期ダンピング症候群と同様の機序で反応性低血糖を起こすことがある。投与の際は、高血糖によるインスリンの過剰分泌を起こさないように投与速度をコントロールしなければならない。低血糖を起こした場合は、意識があればブドウ糖あるいは砂糖を経口投与、昏睡・意識がない場合は速やかにブドウ糖を静注する。肝グリコーゲンが残存する場合は、グルカゴンを筋注する方法もある。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用が減弱することがある。	フィトナジオン（ビタミンK <sub>1</sub> ）がワルファリンの作用に拮抗するため（本剤はフィトナジオンを6.25 μg/100mL含有する）。

(解説)

一般にフィトナジオン（ビタミン K<sub>1</sub>）は、ワルファリンの作用に拮抗し、その作用を減弱することがある。本剤はフィトナジオンを 6.25 μg/100mL 含有するため、併用注意とした。

## 8. 副作用

掲載データは、ツインライン配合経腸用液のデータを使用。

### (1) 副作用の概要

承認時までの成人患者を対象とした 365 例の臨床試験において 133 例（36.4%）に副作用が認められた。その内訳は下痢 111 例（30.4%）、腹部膨満感 27 例（7.4%）、腹痛 23 例（6.3%）、嘔気 12 例（3.3%）、嘔吐 4 例（1.1%）、腹鳴亢進 2 例（0.5%）などの腹部症状であった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

1) **低血糖**：投与終了後にダンピング症候群様の低血糖（倦怠感、発汗、冷汗、顔面蒼白、痙攣、意識低下等）があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には適切な処置を行うこと（用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を参照）。

(解説)

詳細は「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項の(4)の(解説)を参照のこと。

2) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤に含まれる成分によりショックやアナフィラキシー様症状があらわれることがある。90mmHg以下の血圧低下、意識障害（意識消失を含む）、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗（冷汗を含む）等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、気管挿管を含めた気道の確保と高濃度酸素（6-10L/分をマスクで行う）による人工呼吸、心臓を一番低くするなど体位の調節、静脈路の確保とリンゲル液の投与などを行う。薬物療法としては、心血管系ではカテコールアミン、アトロピンの投与など、重篤なアナフィラキシーショックの場合にはエピネフリンの投与<sup>1)</sup>が第一選択となる。

### (3) その他の副作用

その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
消化器 <sup>注1)</sup>	下痢、腹部膨満感、腹痛	嘔気・嘔吐、腹鳴亢進	便秘
過敏症 <sup>注2)</sup>			発疹等
肝 臓		血清AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LAP、LDHの上昇	
糖代謝		血糖値の上昇	
血 液		血小板数、白血球数の上昇	
その他		血清TG、BUN、血清カリウムの上昇、血清クロールの低下	

注1) 投与初期には、特に観察を十分に行い、下痢などの副作用が認められた場合には、過剰投与のおそれがあるので、減量するか、投与速度又は濃度を下げるか、又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

\*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

#### 副作用発生原因及び処置方法等

- ①発生原因：腸管運動不良あるいは過亢進、消化吸収不良、胃排泄運動の低下などの状態下にある患者に対して、本剤の組成、性状、浸透圧などの物理化学的性質及び投与量、速度、濃度、温度などの投与条件が適合していないことが考えられる。
- ②処置方法：副作用が認められた場合には、投与量を減ずる、投与速度又は濃度を下げる、投与を一時中止する等、症状により速やかに適切な処置をとる。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ツインライン配合経腸用液の副作用は、承認時（1993年）までに成人患者 365 例中 133 例（36.4%）に、小児患者 57 例中 27 例（47.4%）にみられた。臨床検査値異常は成人患者と小児患者 422 例中 14 例（3.3%）にみられた。

副作用発現一覧表

対 象	症 例 数 (%)		
	成 人	小 児	合 計
総 症 例 数	365	57	422
副作用発現症例数	133 (36.4%)	27 (47.4%)	160 (37.9%)
副作用発現件数	179	33	212
下 痢	111 (30.4%)	24 (42.1%)	135 (32.0%)
腹 部 膨 満 感	27 (7.4%)	1 (1.8%)	28 (6.6%)
腹 痛	23 (6.3%)	0	23 (5.5%)
嘔 気	12 (3.3%)	2 (3.5%)	14 (3.3%)
嘔 吐	4 (1.1%)	6 (10.5%)	10 (2.4%)
腹 鳴 亢 進	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)

臨床検査値異常一覧表

	症例数 (%)
総 症 例 数	422
臨床検査値異常発現症例数	14 (3.3%)
臨床検査値異常発現件数	29
血小板数上昇	5 (1.2%)
AST(GOT)上昇	4 (0.9%)
ALT(GPT)上昇	3 (0.7%)
Al-P上昇	3 (0.7%)
γ-GTP上昇	3 (0.7%)
LAP上昇	2 (0.5%)
血糖上昇	2 (0.5%)
白血球数上昇	1 (0.2%)
LDH上昇	1 (0.2%)
中性脂肪上昇	1 (0.2%)
尿素窒素上昇	1 (0.2%)
血清カリウム上昇	1 (0.2%)
血清クロール低下	1 (0.2%)
尿蛋白（定性）陽性	1 (0.2%)

## (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

背景別副作用発現率

背景因子		対象例数	発現例数	発現率 (%)
成人	消化器手術後	284	100	35.2
	消化器手術前及び非手術	34	10	29.4
	救急領域	47	23	48.9
小児	消化器手術後	35	15	42.9
	消化器手術前及び非手術	22	12	54.5
計	消化器手術後	319	115	36.1
	消化器手術前及び非手術	56	22	39.3
	救急領域	47	23	48.9

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 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、投与量、投与速度に注意して投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

外国において、妊娠前3ヶ月から妊娠初期3ヶ月までにビタミン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<sup>12)</sup>があるので、妊娠3ヶ月以内又は妊娠を希望する婦人に投与する場合は用法・用量に留意し、本剤によるビタミンAの投与は5,000IU/日未満（本剤2,400mL/日以下）に留めるなど必要な注意を行うこと。

(解説)

ビタミンAの中毒症には、急性中毒と慢性中毒がある。急性中毒は脳脊髄液圧の上昇に伴うもので、慢性中毒は頭蓋内圧亢進症、皮膚の落屑、脱毛、筋肉痛などが知られている。

妊婦が1日当たり15,000IU以上のビタミンAを、食事及び栄養補助剤から摂取した場合、5,000IU以下を摂取した場合と比べて頭蓋神経堤の奇形の出現率が3.5倍であった。中でも、栄養補助剤のみからのビタミンA摂取量が10,000IU以上の場合は、5,000IU以下を摂取した場合と比べて頭蓋神経堤の奇形の出現率が4.8倍であったことが報告されている<sup>12)</sup>。なお、ビタミンAの10,000IU及び5,000IUの1日摂取量は、それぞれアメリカ及び日本での許容上限摂取量にほぼ相当する。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)

小児科領域において生後1カ月から10歳未満の患者を対象として安全性を確認したが、生後1カ月未満の患者には使用経験がない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

## (1) 投与経路

本剤は、消化態経腸栄養剤であるため、静脈内へは投与しないこと。

## (2) 投与方法

経管投与時：分割投与の終了ごとに少量の水でチューブをフラッシングすること。

## (3) 調製時

- 1) 本剤は投与直前にA液とB液を混合して速やかに投与を開始し、12時間以内に終了すること。
- 2) 本剤（A及びB液）の凍結は避けること。また、いったん凍結したものは使用しないこと。
- 3) 本剤を加温する場合は高温（80℃以上）を避け、未開封のまま湯煎にて行うこと。
- 4) 開封後は直射日光を避けること。

## (4) 投与濃度及び投与速度

投与濃度が濃すぎる又は投与速度が速すぎると、投与終了後にダンピング症候群様の低血糖を起こすことがあるので、投与濃度、投与速度に注意すること。

## (5) その他

可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate；フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製の栄養セット及びフィーディングチューブ等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない栄養セット及びフィーディングチューブ等を使用することが望ましい。

## 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

掲載データは、ツインライン配合経腸用液のデータを使用。

## 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

ツインライン配合経腸用液の消化器系に及ぼす影響について、Sprague-Dawley系雄性ラットを用いて胃液分泌に及ぼす影響、生体位回腸運動及び胃腸管粘膜に対する作用を、また、Hartley系モルモットを用いて摘出回腸に及ぼす影響として自動運動に対する作用、アセチルコリン及びヒスタミン拮抗作用をそれぞれ検討した<sup>13)</sup>。また、Wistar系ラットを用いて本剤の中枢神経系（脳波）に及ぼす影響<sup>14)</sup>を、更にビーグル犬を用いて心電図を含む呼吸・循環器系に及ぼす影響<sup>15)</sup>をそれぞれ検討した。その結果、本剤のラット十二指腸内大量投与により胃液分泌量、pH、酸排泄量が抑制されたが、この現象は食物の場合と同様に経腸栄養剤が十二指腸に入ったことによる生理的な消化液分泌抑制であり、本剤に特有な反応ではないと判断した。その他の項目に、本剤による特異的作用は見られなかった。

## 一般薬理

試験項目		動物種 (n)	適応経路 回数	投与量 (固形換算)	試験成績
消化器系に及ぼす影響	胃液分泌に及ぼす影響	ラット SD系雄 10匹/群	十二指腸 単回	(g/kg) 2.2 5.6	作用なし 作用なし
				11.2	胃液分泌量減少 酸排泄量減少 ペプシン排泄量減少
				(g/kg) 5.6 11.2	作用なし 作用なし
	胃腸管粘膜に対する作用	ラット SD系雄 8匹/群	経口 単回	(g/kg) 5.6 11.2	作用なし 作用なし
				(g/mL) $7.5 \times 10^{-6}$ $7.5 \times 10^{-5}$ $7.5 \times 10^{-4}$	作用なし 作用なし 作用なし
				(g/mL) $7.5 \times 10^{-5}$ $7.5 \times 10^{-4}$	作用なし 作用なし
	自動運動に対する作用	モルモット Hartley系雄 5標本	<i>in vitro</i>	(g/mL) $7.5 \times 10^{-6}$ $7.5 \times 10^{-5}$ $7.5 \times 10^{-4}$	作用なし 作用なし 作用なし
				(g/mL) $7.5 \times 10^{-5}$ $7.5 \times 10^{-4}$	作用なし 作用なし
				(g/mL) $7.5 \times 10^{-6}$ $7.5 \times 10^{-5}$ $7.5 \times 10^{-4}$	作用なし 作用なし 収縮力に作用なし
アセチルコリン拮抗作用	モルモット Hartley系雄 5標本	<i>in vitro</i>	(g/mL) $7.5 \times 10^{-5}$ $7.5 \times 10^{-4}$	作用なし 作用なし	
ヒスタミン拮抗作用	モルモット Hartley系雄 5標本	<i>in vitro</i>	(g/mL) $7.5 \times 10^{-6}$ $7.5 \times 10^{-5}$ $7.5 \times 10^{-4}$	作用なし 作用なし 収縮力に作用なし	
中枢神経系に及ぼす影響 脳波	ラット Wistar系雄 3匹/群	十二指腸持続注入 50mL/kg/時間	(g/kg) 5.6 11.2	作用なし 作用なし	
呼吸・循環器系に及ぼす影響 心電図、呼吸数、血圧、 心拍数、総頸動脈血流量	ビーグル犬 5匹 (雄3、雌2)	十二指腸持続注入 500mL/時間	(g/kg) 11.2	作用なし	

(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

## ① ツインライン配合経腸用液のラットにおける単回投与毒性

Sprague-Dawley 系雌雄ラットを用い、ツインライン配合経腸用液を単回経口投与し、投与後 14 日間観察した。投与量は技術的に投与可能な最大容量の 50mL/kg である 11.2g/kg 及びその半量の 5.6g/kg とした<sup>16)</sup>。

ツインライン配合経腸用液のラットにおける単回投与毒性試験成績

動物種 (系統、週齢)	性	例数	投与経路	成績	
				致死量	特記所見
ラット (SD 系、5 週齢)	雄	8	経口	11.2g/kg以上	死亡例なし
	雌	8		11.2g/kg以上	死亡例なし

## ② 乳たん白加水分解物 (MK-P) のラットにおける単回投与毒性

Sprague-Dawley 系雌雄ラットを用い、MK-P を単回経口投与し、投与後 14 日間観察した。投与量は技術的に投与可能な最大容量の 50mL/kg である 22.5g/kg 及びその半量の 11.3g/kg とした<sup>17)</sup>。

MK-P のラットにおける単回投与毒性試験成績

動物種 (系統、週齢)	性	例数	投与経路	成績	
				致死量	特記所見
ラット (SD 系、5 週齢)	雄	8	経口	22.5g/kg以上	死亡例なし
	雌	8		22.5g/kg以上	死亡例なし

## (2) 反復投与毒性試験

Sprague-Dawley 系雌雄ラットを用い、ツインライン配合経腸用液における 30 日間反復投与毒性試験及び 30 日間の回復試験を実施し、その毒性について検討した。投与量は臨床推定 1 日最大可能用量の 2 倍の 21.6g/96mL/kg を最高用量に、中用量を 10.8g/48mL/kg、低用量を 5.4g/24mL/kg とした<sup>18)</sup>。この結果、血液生化学検査のうちアミラーゼの用量依存的な上昇、肝臓重量の用量依存的な増加がみられたが、いずれも回復性のものであった。したがって、本試験でのツインライン配合経腸用液の無影響量は 21.6g/96mL/kg と推定された。

また、ツインライン配合経腸用液は安全性の高い成分が配合されており、単回投与毒性試験、30 日間反復投与毒性試験において毒性学的影響が認められないことから、30 日より長期の反復投与毒性試験を実施していない。

## (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：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：硫酸亜鉛水和物；劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 12 カ月（パウチ等に表示）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：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

本剤（A 及び B 液）の凍結は避けること。また、いったん凍結したものは使用しないこと。

#### (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）

くすりのしおり：有

①本剤は消化態経腸栄養剤であるため、静脈内へは投与しないこと。

②経管投与時、分割投与の終了ごとに少量の水でチューブをフラッシングすること。

③本剤は投与直前に A 液と B 液を混合して速やかに投与を開始し、12 時間以内に終了すること。

④投与濃度が濃すぎる又は投与速度が速すぎると、投与終了後にダンピング症候群様の低血糖を起こすことがあるので、投与濃度、投与速度に注意すること。

#### (3) 調剤時の留意点について

①本剤を加温する場合は高温（80℃以上）を避け、未開封のまま湯煎にて行うこと。

②開封後は直射日光を避けること。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

（A 液 200mL、B 液 200mL）×12

### 7. 容器の材質

販売名	容量	容器
ツインライン NF 配合経腸用液	200mL	PET、AL、ONY、PP

PET：ポリエチレンテレフタレート、AL：アルミニウム、ONY：オリエンテッドナイロン、PP：ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：成分栄養剤、経腸栄養剤

### 9. 国際誕生年月日

2011 年 5 月 9 日（国内開発）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ツインライン NF 配合経腸用液	2011年5月9日	22300AMX00558

## 11. 薬価基準収載年月日

2011年5月20日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ツインライン NF 配合経腸用液	120710101	3259117S1020	622071001

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) イーエヌ大塚製薬(株)：社内資料（臨床第 I 相試験）
- 2) 掛川暉夫, 他：JJPEN 1992 ; **14**(2) : 175-190
- 3) 掛川暉夫, 他：JJPEN 1992 ; **14**(2) : 191-211
- 4) 掛川暉夫, 他：JJPEN 1992 ; **14**(2) : 212-227
- 5) 水田祥代, 他：JJPEN 1992 ; **14**(2) : 228-241
- 6) 小林国男, 他：JJPEN 1992 ; **14**(2) : 242-257
- 7) 中村 強, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 249-262
- 8) 中村 強, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 271-286
- 9) 吉原大二, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 263-270
- 10) 中村 強, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 287-296
- 11) 山口 徹, 他：今日の治療指針, 医学書院 2004 : p2
- 12) Rothman K J, et al. : N Engl J Med 1995 ; **333**(21) : 1369-1373
- 13) 大森俊弘, 他：薬理と臨床 1993 ; **3**(2) : 53-64
- 14) 有沢広彦, 他：薬理と臨床 1993 ; **3**(2) : 65-70
- 15) 升永博明, 他：薬理と臨床 1993 ; **3**(2) : 71-75
- 16) 侍園貞雄, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 179-183
- 17) 侍園貞雄, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 185-189
- 18) 侍園貞雄, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 191-248

### 2. その他の参考文献

- 1) 吉原大二, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 305-316
- 2) 中村 強, 他：薬理と臨床 1992 ; **2**(3) : 161-172
- 3) 中村 強, 他：日本栄養・食糧学会誌 1991 ; **44**(5) : 377-383
- 4) 林 直樹, 他：薬理と臨床 1991 ; **1**(5) : 297-303
- 5) 林 直樹, 他：日本栄養・食糧学会誌 1991 ; **44**(5) : 385-390
- 6) 林 直樹, 他：日本栄養・食糧学会誌 1991 ; **44**(6) : 441-446

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

外国における販売状況（2018年4月現在）

国名	販売名	会社名	販売年月
台湾	双備素 NF 元素栄養剤	台湾大塚製薬股份有限公司	2012年10月

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

