

# 医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

フェニルケトン尿症治療剤

## フェニルアラニン除去ミルク 配合散「雪印」

PHENYLALANINE FREE MILK

|                                         |                                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 形                                     | 散 剤                                                                                              |
| 製 剤 の 規 制 区 分                           |                                                                                                  |
| 規 格 ・ 含 量                               |                                                                                                  |
| 一 般 名                                   | 和名：<br>洋名：                                                                                       |
| 製造販売承認年月日<br>薬 価 基 準 収 載<br>・ 発 売 年 月 日 | 製造販売承認年月日：2009 年 7 月 1 日（販売名変更による）<br>薬価基準収載年月日：2009 年 9 月 25 日（同上）<br>発売年月日：2009 年 12 月 1 日（同上） |
| 開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名                    | 製造販売元：雪印メグミルク株式会社<br>発売元：雪印ビーンスターク株式会社                                                           |
| 医 薬 情 報 担 当 者<br>の 連 絡 先                |                                                                                                  |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                           | 雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所<br>特殊ミルク開発室<br>TEL 049-242-8068 FAX 049-242-8069                         |

本 I F は 2016 年 4 月改訂（第 8 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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 年が経過した現在、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新たな 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（図表を除く）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であり、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）

## 目 次

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                 | 1  |
| 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                | 2  |
| 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           | 5  |
| 7. CAS登録番号                  | 5  |
| III. 有効成分に関する項目             | 6  |
| 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                | 10 |
| 1. 剤形                       | 10 |
| 2. 製剤の組成                    | 10 |
| 3. 懸濁液、乳剤の分散性に対する注意         | 11 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性          | 11 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性             | 11 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）        | 12 |
| 7. 溶出性                      | 12 |
| 8. 生物学的試験法                  | 12 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 12 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 13 |
| 11. 力価                      | 14 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 14 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 14 |
| 14. その他                     | 15 |
| V. 治療に関する項目                 | 16 |
| 1. 効能又は効果                   | 16 |
| 2. 用法及び用量                   | 16 |
| 3. 臨床成績                     | 17 |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| VI. 薬効薬理に関する項目            | 19 |
| 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           | 20 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法            | 20 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ            | 20 |
| 3. 吸収                     | 20 |
| 4. 分布                     | 20 |
| 5. 代謝                     | 21 |
| 6. 排泄                     | 21 |
| 7. トランスポーターに関する情報         | 21 |
| 8. 透析等による除去率              | 21 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目  | 22 |
| 1. 警告内容とその理由              | 22 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）     | 22 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 5. 慎重投与内容とその理由            | 22 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法    | 22 |
| 7. 相互作用                   | 23 |
| 8. 副作用                    | 23 |
| 9. 高齢者への投与                | 23 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与        | 24 |
| 11. 小児等への投与               | 24 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響          | 24 |
| 13. 過量投与                  | 24 |
| 14. 適用上の注意                | 24 |
| 15. その他の注意                | 24 |
| 16. その他                   | 24 |
| IX. 非臨床試験に関する項目           | 25 |
| 1. 薬理試験                   | 25 |
| 2. 毒性試験                   | 25 |
| X. 管理的事項に関する項目            | 26 |
| 1. 規制区分                   | 26 |
| 2. 有効期間又は使用期限             | 26 |
| 3. 貯法・保存条件                | 26 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点             | 26 |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 5. 承認条件等                           | 26 |
| 6. 包装                              | 26 |
| 7. 容器の材質                           | 26 |
| 8. 同一成分・同効薬                        | 26 |
| 9. 国際誕生年月日                         | 26 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 27 |
| 11. 薬価基準収載年月日                      | 27 |
| 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 | 27 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容         | 27 |
| 14. 再審査期間                          | 27 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 27 |
| 16. 各種コード                          | 27 |
| 17. 保険給付上の注意                       | 27 |
| <b>X I. 文献</b>                     | 28 |
| 1. 引用文献                            | 28 |
| 2. その他の参考文献                        | 28 |
| <b>X II. 参考資料</b>                  | 28 |
| 1. 主な外国での発売状況                      | 28 |
| 2. 海外における臨床支援情報                    | 28 |
| <b>X III. 備考</b>                   | 28 |
| その他の関連資料                           | 28 |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

フェニルケトン尿症（PKU）は、フェニルアラニンをチロシンへ転換するフェニルアラニン水酸化酵素の障害により起きる疾患である。本症の治療は、フェニルアラニンの摂取制限により行う。

フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」は、フェニルアラニンのみを除去し、その他の栄養成分は FAO/WHO の乳児用調製粉乳勧告規格等に合わせて配合した PKU 治療剤である。必要量のフェニルアラニンは、自然たん白質（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）から摂取することにより、フェニルアラニンの摂取を制限することができる。

本剤は 2009 年に承認を得て発売した。

なお、本剤の承認に関する経緯は以下の通りである。

#### ①雪印フェニルアラニン除去ミルク

1979 年 9 月 8 日承認

2000 年 8 月 31 日一部変更承認（フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）の改定勧告治療指針（平成 7 年）に基づく、用法及び用量変更による）

2003 年 3 月 31 日販売終了

#### ②雪印新フェニルアラニン除去ミルク

2002 年 3 月 13 日承認（有効成分である葉酸の減量による）

2010 年 6 月 30 日販売終了

#### ③フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」

2009 年 7 月 1 日承認（医療事故防止対策のための販売名変更による）

2009 年 11 月 11 日一部変更承認（有害菌の一種であるサカザキ菌及びサルモネラ菌不活化のための用法及び用量変更による）

2014 年 8 月 8 日一部変更承認（用法及び用量の記載整備による。また、フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）の第 2 次改定勧告治療指針（平成 24 年度）に基づき、本剤の添付文書を 2014 年 11 月に改訂した。）

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①L-型（天然型アミノ酸）を使用し、乳児に適したアミノ酸組成である。

②銅、亜鉛、ヨウ素、その他のミネラル及びビタミン含量は、FAO/WHO の乳児用調製粉乳勧告規格に合わせている。

③ビタミンの一種である葉酸の含量は、第六次改定・日本人の栄養所要量「食事摂取基準」にも合わせている。

## Ⅱ．名称に関する項目

### 1．販売名

#### (1) 和名

フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」

#### (2) 洋名

PHENYLALANINE FREE MILK

#### (3) 名称の由来

##### ① フェニルアラニン除去ミルク

主たる窒素源がフェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末であり、フェニルアラニンを全く含まないことによる。

##### ② 配合散

配合剤の散剤であることによる。

### 2．一般名

#### (1) 和名（命名法）

なし

#### (2) 洋名（命名法）

なし

#### (3) ステム

なし

### 3．構造式又は示性式

### 4．分子式及び分子量

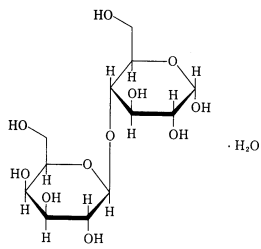
### 5．化学名（命名法）

} 下表参照

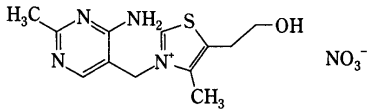
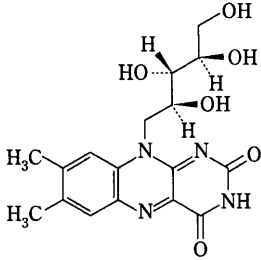
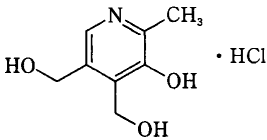
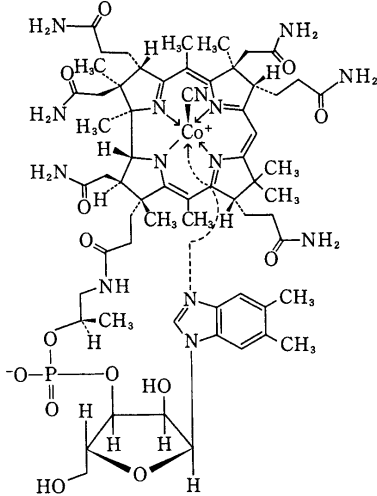
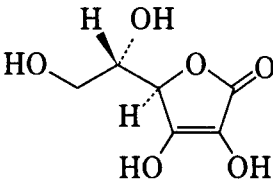
| 一般名等                                       | 構造式又は示性式 | 分子式<br>分子量 | 化学名 |
|--------------------------------------------|----------|------------|-----|
| フェニルアラニン<br>無添加総合アミノ<br>酸粉末                |          |            |     |
| 油脂糖質粉末                                     |          |            |     |
| アルファー化デンプン*1<br>(Pregelatinized<br>Starch) |          |            |     |



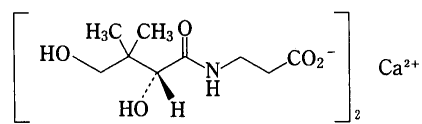
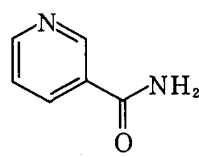
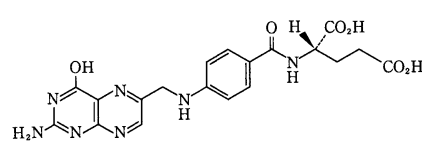
Ⅱ. 名称に関する項目

|                                                            |                                                                                   |                                            |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 乳糖水和物*2<br>(Lactose Hydrate)                               |  | $C_{12}H_{22}O_{11}$<br>· $H_2O$<br>360.31 | $\beta$ -D-Galacto-<br>pyranosyl-(1→4)-<br>$\alpha$ -D-glucopyranose<br>monohydrate |
| 硫酸マグネシウム<br>水和物*2<br>(Magnesium Sulfate Hydrate)           | $MgSO_4 \cdot 7H_2O$                                                              | $MgSO_4$<br>· $7H_2O$<br>246.47            | Magnesium<br>sulfate hydrate                                                        |
| リン酸水素カルシ<br>ウム水和物*2<br>(Dibasic Calcium Phosphate Hydrate) | $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$                                                             | $CaHPO_4$<br>· $2H_2O$<br>172.09           | Dibasic calcium<br>phosphate hydrate                                                |
| 沈降炭酸カルシウ<br>ム*2<br>(Precipitated Calcium Carbonate)        | $CaCO_3$                                                                          | $CaCO_3$<br>100.09                         | Calcium carbonate                                                                   |
| リン酸水素二カリ<br>ウム*3<br>(Dipotassium Hydrogen Phosphate)       | $K_2HPO_4$                                                                        | $K_2HPO_4$<br>174.18                       | Dipotassium<br>hydrogen-<br>phosphate                                               |
| クエン酸第一鉄ナ<br>トリウム*3<br>(Sodium Ferrous Citrate)             |                                                                                   |                                            | Iron(II) sodium<br>salt of 2-hydroxy-<br>propane-1,2,3-<br>tricarboxylic acid       |
| 硫酸銅*3<br>(Cupric Sulfate)                                  | $CuSO_4 \cdot 5H_2O$                                                              | $CuSO_4$<br>· $5H_2O$<br>249.69            | Copper(II) sulfate<br>pentahydrate                                                  |
| 硫酸亜鉛水和物*2<br>(Zinc Sulfate Hydrate)                        | $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$                                                              | $ZnSO_4$<br>· $7H_2O$<br>287.55            | Zinc sulfate hydrate                                                                |
| ヨウ化カリウム*2<br>(Potassium Iodide)                            | KI                                                                                | KI<br>166.00                               | Potassium iodide                                                                    |

Ⅱ. 名称に関する項目

|                                           |                                                                                     |                                                                                    |                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| チアミン硝酸物*2<br>(Thiamine Nitrate)           |    | C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub><br>S<br>327.36       | 3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium nitrate                                                            |
| リボフラビン*2<br>(Riboflavin)                  |    | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub><br>376.36            | 7,8-Dimethyl-10-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[ <i>g</i> ] pteridine-2,4(3 <i>H</i> ,10 <i>H</i> )-dione |
| ピリドキシン塩酸塩*2<br>(Pyridoxine Hydrochloride) |    | C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub><br>• HCl<br>205.64                  | 4,5-Bis(hydroxylmethyl)-2-methylpyridin-3-ol monohydrochloride                                                                                    |
| シアノコバラミン*2<br>(Cyanocobalamin)            |  | C <sub>63</sub> H <sub>88</sub> Co<br>N <sub>14</sub> O <sub>14</sub> P<br>1355.37 | <i>Co</i> α -[ α -(5,6-Dimethylbenz-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)]- <i>Co</i> β -cyano-cobamide                                                      |
| アスコルビン酸*2<br>(Ascorbic Acid)              |  | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub><br>176.12                             | <i>L</i> - <i>threo</i> -Hex-2-enono-1,4-lactone                                                                                                  |

Ⅱ. 名称に関する項目

|                                         |                                                                                                    |                                                                                |                                                                                             |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| パントテン酸カルシウム*2<br>(Calcium Pantothenate) |                   | C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> Ca<br>N <sub>2</sub> O <sub>10</sub><br>476.53 | Monocalcium bis<br>{3-[(2 <i>R</i> )-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanoyl-amino] propanoate} |
| ニコチン酸アミド*2<br>(Nicotinamide)            |                   | C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O<br>122.12                       | Pyridine-3-carboxamide                                                                      |
| 葉酸*2<br>(Folic Acid)                    |                   | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub><br>O <sub>6</sub><br>441.40     | <i>N</i> -{4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl)amino] benzoyl}-L-glutamic acid         |
| 塩化コリン<br>(Choline Chloride)             | [HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> | C <sub>5</sub> H <sub>14</sub> Cl<br>NO<br>139.62                              | Choline chloride                                                                            |

\*1：医薬品添加物規格（2012）に従って記載した。

\*2：第 16 改正 日本薬局方（2011）に従って記載した。

\*3：第 8 版 食品添加物公定書解説書（2007）に従って記載した。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS 登録番号

| 有効成分名         | CAS 登録番号   | 有効成分名       | CAS 登録番号 |
|---------------|------------|-------------|----------|
| 乳糖水和物         | 64044-51-5 | リボフラビン      | 83-88-5  |
| 硫酸マグネシウム水和物   | 10034-99-8 | ピリドキシン塩酸塩   | 58-56-0  |
| リン酸水素カルシウム水和物 | 7789-77-7  | シアノコバラミン    | 68-19-9  |
| リン酸水素二カリウム    | 7758-11-4  | アスコルビン酸     | 50-81-7  |
| クエン酸第一鉄ナトリウム  | 50717-86-7 | パントテン酸カルシウム | 137-08-6 |
| 硫酸銅           | 7758-99-8  | ニコチン酸アミド    | 98-92-0  |
| 硫酸亜鉛水和物       | 7446-20-0  | 葉酸          | 59-30-3  |
| ヨウ化カリウム       | 7681-11-0  | 塩化コリン       | 67-48-1  |
| チアミン硝化物       | 532-43-4   | —           | —        |

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状  
 (2) 溶解性  
 (3) 吸湿性  
 (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点  
 (5) 酸塩基解離定数  
 (6) 分配係数  
 (7) その他の主な示性値
- } 下表参照

| 有効成分名                 | 外観、性状、溶解性、吸湿性等                                                                                           | 水溶液<br>の p H                          | 旋光度<br>( $\alpha$ ) <sub>D<sup>20</sup></sub> |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末   | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、アミノ酸特有のにおいと味がある。                                                                          |                                       |                                               |
| 油脂糖質粉末                | 白色の粉末で、わずかな甘味と特有のにおいがある。                                                                                 |                                       |                                               |
| アルファー化デンプン<br>(薬添規)   | 白色～微黄白色の粉末又は粒で、におい及び味はない。鏡検するとき、多孔性の透明～やや不透明な不定形又は粒状である。水を加えるとき、膨潤し、粘調なおり状の液となる。エタノール(95)に溶けない。          | 4.0～7.0<br>(2.5%)                     |                                               |
| 乳糖水和物<br>(日局)         | 白色の結晶、粉末又は造粒した粉末である。水に溶解やすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。                                                        |                                       | +54.4～<br>+55.9°                              |
| 硫酸マグネシウム水和物<br>(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。水に極めて溶解やすく、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<br>(1.0g を<br>水 20mL に<br>溶解) |                                               |
| リン酸水素カルシウム水和物<br>(日局) | 白色の結晶性の粉末である。水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸又は希硝酸に溶ける。                                                       |                                       |                                               |
| 沈降炭酸カルシウム<br>(日局)     | 白色の微細な結晶性の粉末で、におい及び味はない。水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。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。希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。 |                                       |                                               |
| リン酸水素二カリウム            | 白色の結晶、粉末又は塊である。水に溶解やすく、エタノールにわずかに溶ける。多                                                                   | 8.7～9.3<br>(1.0g を                    |                                               |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

|                          |                                                                                                              |                                        |                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|
| (食添)                     | 少吸湿性がある。                                                                                                     | 水 100mL<br>に溶解)                        |                  |
| クエン酸第一鉄<br>ナトリウム<br>(食添) | 緑白～帯緑黄色の粉末で、においがなく、弱い鉄味がある。冷水には徐々に、また熱湯には溶けやすい。エタノール、その他の有機溶媒にはほとんど溶けない。熱には安定であるが、光により第二鉄塩に酸化される。吸湿性はほとんどない。 |                                        |                  |
| 硫酸銅<br>(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。水に溶けやすい。                                                                           |                                        |                  |
| 硫酸亜鉛水和物<br>(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<br>(1.0g を<br>水 20mL<br>に溶解)   |                  |
| ヨウ化カリウム<br>(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はほとんど溶けない。湿った空气中でわずかに潮解する。                   |                                        |                  |
| チアミン硝化物<br>(日局)          | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。                      | 6.5～8.0<br>(1.0g を<br>水 100mL<br>に溶解)  |                  |
| リボフラビン<br>(日局)           | 黄色～だいたい黄色の結晶で、わずかににおいがある。水に極めて溶けにくく、エタノール(95)、酢酸(100)又はジエチルエーテルにはほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって分解する。          | 中性<br>(飽和水溶液)                          | －128～<br>－142°   |
| ピリドキシン塩<br>酸塩<br>(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<br>(1.0g を<br>水 50mL<br>に溶解)   |                  |
| シアノコバラミン<br>(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<br>(0.10g を<br>水 20mL に<br>溶解) |                  |
| アスコルビン酸<br>(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                                                  | 2.2～2.5<br>(1.0g を<br>水 20mL に         | +20.5～<br>+21.5° |

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

|                     |                                                                                                                                     |                                       |                  |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
|                     | ーテルにほとんど溶けない。                                                                                                                       | 溶解)                                   |                  |
| パントテン酸カルシウム<br>(日局) | 白色の粉末である。水に溶解やすく、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<br>(1.0g を<br>水 20mL に<br>溶解) | +25.0～<br>+28.5° |
| ニコチン酸アミド<br>(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)に溶解やすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。                                                                       | 6.0～7.5<br>(1.0g を<br>水 20mL に<br>溶解) |                  |
| 葉酸<br>(日局)          | 黄色～だいたい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)に溶解、液は黄色となる。光によって徐々に変化する。 |                                       |                  |
| 塩化コリン               | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかにトリメチルアミン様のにおいがある。吸湿性で水又はエタノールに極めて溶解やすく、ベンゼン、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。                                           |                                       |                  |

薬添規：医薬品添加物規格（2012）に従って記載した。

日局：第 16 改正 日本薬局方（2011）に従って記載した。

食添：第 8 版 食品添加物公定書解説書（2007）に従って記載した。

## 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

乳糖水和物、硫酸マグネシウム水和物、リン酸水素カルシウム水和物、沈降炭酸カルシウム、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン硝化物、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、及び葉酸

### ②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

リン酸水素二カリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、及び硫酸銅

③その他

塩化コリン

本品の水溶液（1→25）5mL にマイヤー試液 1mL を加えるとき、わずかに青みを帯びた淡黄色の沈澱を生じる。

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

乳糖水和物、硫酸マグネシウム水和物、リン酸水素カルシウム水和物、沈降炭酸カルシウム、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン硝化物、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、及び葉酸

②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

リン酸水素二カリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、及び硫酸銅

③その他

フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末

フェニルアラニン

液体クロマトグラフィーにおいて、L-フェニルアラニン標準溶液の場合と同一の保持時間の位置にピークを認めない

油脂糖質粉末

脂肪

重量分析法（レーゼ・ゴットリーブ法）による

塩化コリン

日本薬局方一般試験法、窒素定量法に準じる

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

①散剤

②淡黄色～淡褐色の粉末で特有のアミノ酸臭及びバニラ臭を有する。

#### (2) 製剤の物性

約 6 倍量の 70～80℃の温湯に溶解して乳状液となる。

#### (3) 識別コード

なし

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

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

| 有効成分                | 分量（製剤 100g 中） |
|---------------------|---------------|
| フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末 | 16.866 g      |
| 油脂糖質粉末              | 66.085 g      |
| アルファー化デンプン          | 8.500 g       |
| 乳糖水和物               | 5.0749 g      |
| 硫酸マグネシウム水和物         | 0.344 g       |
| リン酸水素カルシウム水和物       | 0.533 g       |
| 沈降炭酸カルシウム           | 0.589 g       |
| リン酸水素二カリウム          | 0.980 g       |
| クエン酸第一鉄ナトリウム        | 0.060 g       |
| 硫酸銅                 | 1.10 mg       |
| 硫酸亜鉛水和物             | 11.0 mg       |
| ヨウ化カリウム             | 33.0 $\mu$ g  |
| チアミン硝化物             | 0.36 mg       |
| リボフラビン              | 0.60 mg       |
| ピリドキシン塩酸塩           | 0.40 mg       |
| シアノコバラミン            | 1.0 $\mu$ g   |
| アスコルビン酸             | 48.0 mg       |
| パントテン酸カルシウム         | 2.00 mg       |
| ニコチン酸アミド            | 5.00 mg       |
| 葉酸                  | 0.10 mg       |
| 塩化コリン               | 50.0 mg       |



## (2) 添加物

| 添加物     | 分量 (製剤 100g 中) |
|---------|----------------|
| バニラ香料粉末 | 0.849506 g     |

※食品添加物としてバニリン及びエチルバニリンを含む。その他の添加物として、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル及びグリセリン脂肪酸エステルを含む。

## (3) その他

①製剤 100g あたりの熱量は 458kcal である。

②製剤の 15w/v%溶解液の浸透圧は 411mOsm/kg・H<sub>2</sub>O である。

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

| 保存条件  | 保存期間  | 保存形態            | 結 果                                                                                                                |
|-------|-------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37℃   | 10 箇月 | ブリキ缶容器で窒素置換して密封 | ビタミン A、チアミン硝化物、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、アスコルビン酸及びニコチン酸アミドは減少傾向を示したが、いずれも 10 箇月でも規格内であった*1。                                 |
| 25±2℃ | 12 箇月 | ブリキ缶容器で窒素置換して密封 | ビタミン A、ピリドキシン塩酸塩及びα-トコフェロール (ビタミン E) は減少傾向を示したが、いずれも 12 箇月でも規格内であった*2。性状において、9 箇月以後、色は淡黄色から淡褐色に変化したが、規格内の変化であった*2。 |

\*1：雪印フェニルアラニン除去ミルクでの結果

\*2：雪印新フェニルアラニン除去ミルクでの結果

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

## ①調製法

用時に溶解濃度が 15～20(w/v%)となるように温湯 (70～80℃) に溶解し、適切な温度 (37℃付近) まで冷却して、よく攪拌後経口投与すること。調製した溶液は、調製後は遅くとも 2 時間以内に使用すること。

## ②溶解後の安定性

| 保存条件                     | 保存期間 | 保存形態                | 結 果   |
|--------------------------|------|---------------------|-------|
| 環境温度：25±2℃<br>照度：2600Lux | 2 時間 | ビーカーに 300mL<br>ずつ分注 | 変化なし。 |

※製剤を 80℃の温湯で溶解し、15w/v%溶液とした後、すみやかに室温まで冷却して試験した。

## 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

該当資料なし（本剤は溶解して経口投与するため）

## 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

| 成 分        | 確認試験法                                                                                 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| L-フェニルアラニン | 液体クロマトグラフィーにより、標準溶液のL-フェニルアラニンの保持時間と同じ位置にピークを認めない。                                    |
| たん白質       | ニンヒドリン反応による呈色（青紫色）を確認する。                                                              |
| 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。                                                         |
| 糖質         | フェノール硫酸法による呈色（橙黄色）を確認する。                                                              |
| ビタミン A     | ①紫外吸収スペクトル法による特定波長（325nm）での吸収極大を確認する。<br>②液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                    |
| チアミン硝化物    | ①チアミンより生成するチオクロームの青紫色の蛍光を確認する。<br>②液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                           |
| リボフラビン     | ①リボフラビンより生成するルミフラビンの黄緑色の蛍光を確認する。<br>②液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                         |
| ピリドキシン塩酸塩  | 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                                                              |
| 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。                                                    |
| アスコルビン酸    | ①アスコルビン酸の還元力により過マンガン酸カリウム溶液、又は、インドフェノール溶液の色が衰退することを確認する。<br>②液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。 |
| α-トコフェロール  | 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                                                              |
| ニコチン酸アミド   | ①ニコチン酸アミド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。<br>②液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                      |
| 葉酸         | 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                                                              |
| 塩化コリン      | リン脂質測定用反応液により反応させた試料溶液の呈色（青色）を確認する。                                                   |

IV. 製剤に関する項目

|             |                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| カルシウム       | ①シュウ酸アンモニウムとの反応で生じるシュウ酸カルシウムの白色の沈殿を確認する。<br>②誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。               |
| マグネシウム      | ①アルカリ下でリン酸とアンモニアとの共存で生じるリン酸マグネシウムアンモニウムの白色の結晶性沈殿を確認する。<br>②誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。 |
| ナトリウム       | ①炎色反応試験による呈色（黄色）を確認する。<br>②誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。                                 |
| カリウム        | ①炎色反応試験を行い、コバルトガラスを通して観察される色（赤紫色）を確認する。<br>②誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。                |
| リン          | 誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。                                                            |
| 塩素          | 硝酸銀との反応で生じる塩化銀の白色沈殿を確認し、さらに、その沈殿の一部に希硝酸を加えて溶けず、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶けることを確認する。           |
| 鉄           | ①フェリシアン化カリウムと反応して生じる青色の沈殿を確認する。<br>②誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。                        |
| 亜鉛          | 誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。                                                            |
| 銅           | 誘導結合プラズマ発光分光分析法による発光強度の増加を確認する。                                                            |
| ビタミン D      | 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                                                                   |
| パントテン酸カルシウム | パントテン酸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。                                                           |
| ヨウ素         | 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。                                                                   |

10. 製剤中の有効成分の定量法

| 成 分        | 定量法                 |
|------------|---------------------|
| L-フェニルアラニン | 高速液体クロマトグラフィー       |
| たん白質       | 容量分析法（セミマイクロケルダール法） |
| 脂肪         | 重量分析法（レーゼ・ゴットリーブ法）  |

|                   |                     |
|-------------------|---------------------|
| 糖質                | 吸光度測定法（フェノール硫酸法）    |
| ビタミン A            | 高速液体クロマトグラフィー       |
| チアミン硝化物           | 高速液体クロマトグラフィー       |
| リボフラビン            | 高速液体クロマトグラフィー       |
| ピリドキシン塩酸塩         | 高速液体クロマトグラフィー       |
| シアノコバラミン          | 微生物学的試験法            |
| アスコルビン酸           | 高速液体クロマトグラフィー       |
| $\alpha$ -トコフェロール | 高速液体クロマトグラフィー       |
| ニコチン酸アミド          | 高速液体クロマトグラフィー       |
| 葉酸                | 高速液体クロマトグラフィー       |
| 塩化コリン             | 吸光度測定法（酵素法）         |
| カルシウム             | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |
| マグネシウム            | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |
| ナトリウム             | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |
| カリウム              | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |
| リン                | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |
| 塩素                | 容量分析法（硝酸銀による電位差滴定法） |
| 鉄                 | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |
| 亜鉛                | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |
| 銅                 | 誘導結合プラズマ発光分光分析法     |

## 11. カ価

該当資料なし

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

なし

## 14. その他

## 標準栄養成分組成

| 栄養成分     |                 | 100g 中                  | 100mL 中<br>(15w/v%調乳液) |
|----------|-----------------|-------------------------|------------------------|
| 一般成分     | たん白質*<br>(アミノ酸) | g<br>15.80<br>( 15.80 ) | 2.37                   |
|          | 脂 肪             | g<br>17.12              | 2.57                   |
|          | 炭水化物            | g<br>60.43              | 9.06                   |
|          | 灰 分             | g<br>3.68               | 0.55                   |
|          | 水 分             | g<br>2.97               | —                      |
| フェニルアラニン |                 | mg<br>0                 | 0                      |
| ビタミン類    | ビタミン A          | IU<br>1500              | 225                    |
|          | チアミン硝化物         | mg<br>0.36              | 0.054                  |
|          | リボフラビン          | mg<br>0.6               | 0.09                   |
|          | ピリドキシン塩酸塩       | mg<br>0.4               | 0.06                   |
|          | シアノコバラミン        | $\mu$ g<br>1.0          | 0.15                   |
|          | アスコルビン酸         | mg<br>48.0              | 7.20                   |
|          | ビタミン D          | IU<br>300               | 45.0                   |
|          | ビタミン E          | mg<br>4.38              | 0.66                   |
|          | パントテン酸カルシウム     | mg<br>2.0               | 0.30                   |
|          | ニコチン酸アミド        | mg<br>5.0               | 0.75                   |
|          | 葉酸              | mg<br>0.10              | 0.015                  |
|          | 塩化コリン           | mg<br>50.0              | 7.50                   |
| ミネラル類    | カルシウム           | mg<br>360               | 54.0                   |
|          | マグネシウム          | mg<br>34                | 5.1                    |
|          | ナトリウム           | mg<br>168               | 25.2                   |
|          | カリウム            | mg<br>440               | 66.0                   |
|          | リン              | mg<br>270               | 40.5                   |
|          | 塩素              | mg<br>320               | 48.0                   |
|          | 鉄               | mg<br>6                 | 0.9                    |
|          | 亜鉛              | mg<br>2.5               | 0.38                   |
|          | 銅               | mg<br>0.28              | 0.042                  |
|          | ヨウ素             | $\mu$ g<br>25           | 3.8                    |
| エネルギー    |                 | kcal<br>458             | 68.7                   |

\* 窒素量から換算

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

### 2. 用法及び用量

#### ①用法及び用量

通常、本剤を用時に、溶解濃度が 15～20 (w/v%) になるように温湯 (70～80℃) に溶解し、よく攪拌後経口投与する。

血中フェニルアラニン濃度を定期的に測定しながら、本剤の投与量を定める。

#### ②用法及び用量に関連する使用上の注意

本剤の投与量の目安は、乳児期：60～100g/日、幼児期前半（1～2 歳）：100～120g/日、幼児期後半（3～5 歳）：120～150g/日、学童期前半（6～9 歳）：150～200g/日、学童期後半及びそれ以後：200～250g/日とするが、医師の指示により適宜増減する<sup>1)2)3)</sup>。

治療開始に際しては、下表の摂取フェニルアラニン量を一応の目安とし、空腹時血中フェニルアラニン濃度が、乳児期～幼児期前半では 2～4mg/dL、幼児期後半～小学生前半では 2～6mg/dL、小学生後半では 2～8mg/dL、中学生以後では 2～10mg/dL に維持されるように摂取フェニルアラニン量を定める<sup>1)2)3)</sup>。

摂取フェニルアラニン量（目安）<sup>1)2)3)</sup>

| 年 齢     | 摂取フェニルアラニン量 (mg/kg 体重/日) |
|---------|--------------------------|
| 0～3 箇月  | 70 ～ 50                  |
| 3～6 箇月  | 60 ～ 40                  |
| 6～12 箇月 | 50 ～ 30                  |
| 1～2 歳   | 40 ～ 20                  |
| 2～3 歳   | 35 ～ 20                  |
| 3 歳以後   | 35 ～ 15                  |

本剤の計量は、秤を用いて量ることが望ましいが、簡易的に計量する場合は、添付の計量用スプーンを用いる。計量用スプーンの内容量はスリキリ 1 杯で約 3 g である。濃度別調製は下表を参照し溶解する。

| 調乳<br>濃度<br>(w/v%) | 秤とり量              | 出来<br>上がり<br>(mL) | 溶液 100mL 中の組成    |             |           |             |           |                 |
|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------------|
|                    |                   |                   | フェニルアラニン<br>(mg) | たん白質<br>(g) | 脂肪<br>(g) | 炭水化物<br>(g) | 灰分<br>(g) | エネルギー<br>(kcal) |
| 15                 | 15g<br>(スプーン 5 杯) | 100               | 0                | 2.37        | 2.57      | 9.06        | 0.55      | 68.7            |
| 16                 | 16g               | 100               | 0                | 2.53        | 2.74      | 9.67        | 0.59      | 73.3            |
| 17                 | 17g               | 100               | 0                | 2.69        | 2.91      | 10.27       | 0.63      | 77.9            |
| 18                 | 18g<br>(スプーン 6 杯) | 100               | 0                | 2.84        | 3.08      | 10.88       | 0.66      | 82.4            |
| 19                 | 19g               | 100               | 0                | 3.00        | 3.25      | 11.48       | 0.70      | 87.0            |
| 20                 | 20g               | 100               | 0                | 3.16        | 3.42      | 12.09       | 0.74      | 91.6            |

### 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

##### ①大阪市立小児保健センター

すでに従来品（雪印ロフェミルク）にて治療中の患児 5 例（本剤による治療開始年齢：10 箇月～3 歳 10 箇月）並びにマス・スクリーニングにより発見された新生児 2 例に、フェニルアラニン除去ミルクを使用した<sup>4)</sup>。その結果、血中フェニルアラニン濃度がよくコントロールされ、副作用もなく、新生児では体重増加も良かった。

##### ②駿河台日本大学病院

すでに従来品（雪印ロフェミルク）にて治療中の患児 4 例（本剤による治療開始年齢：1 歳 3 箇月～2 歳 9 箇月）並びにフェニルアラニン除去ミルクによる治療を始めた後に来院した患児 5 例（本剤による治療開始年齢：7 箇月～6 歳 6 箇月）に、フェニルアラニン除去ミルクを使用した<sup>5)</sup>。その結果、本剤使用開始後約 2 年目において、血中フェニルアラニン濃度を一定に保つことができ、低たん白血症、貧血などの異常は認められなかった。また、本剤はフェニルアラニンを全く含まないことから自然たん白をより多く与えることが出来、より多くの自然食品を使用することが可能と判断された。

[雪印フェニルアラニン除去ミルク承認時]

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

(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）

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

該当資料なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

#### (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・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

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

なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

フェニルケトン尿症以外の患者〔フェニルアラニンの不足を生じる可能性がある〕

（解説）

本剤は、フェニルケトン尿症の治療のために、フェニルアラニンを除去している。本剤を、フェニルケトン尿症以外の患者へ投与した場合、フェニルアラニンの不足、又は、欠乏を生じる可能性がある。

### 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

1)血中フェニルアラニン濃度が 2mg/dL 以下に低下した患者〔フェニルアラニン欠乏症状の発現する可能性がある〕<sup>1)2)3)</sup>

（解説）

投与を続けると、フェニルアラニン欠乏症状が発現する可能性がある。摂取フェニルアラニン量を増加させるために、必要に応じ、一般粉乳、牛乳又は一般食品を摂取させる。

2)臨床症状、体重増加、血清たん白濃度、血色素濃度に変動が見られる患者〔フェニルアラニン欠乏症状が発現している可能性がある〕<sup>1)2)3)</sup>

（解説）

フェニルアラニン欠乏症状が発現している可能性があり、投与を続けると欠乏症状が深刻になる可能性がある。摂取フェニルアラニン量を増加させるために、必要に応じ、一般粉乳、牛乳又は一般食品を摂取させる。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

1)新生児では、診断後直ちにフェニルアラニン摂取量を制限して、血中フェニルアラニン濃度を連日測定しながら、数日のうちにその濃度が 10mg/dL 以下になるようにすること<sup>1)2)3)</sup>。

2)血中フェニルアラニン濃度の維持量には症例により個体差があるので、治療開始時にはできるだけ頻回に（週 2～3 回）、血中フェニルアラニン濃度を測定し、さらに、

臨床症状、体重変化、血清たん白濃度、血色素濃度に留意し、フェニルアラニン欠乏症状の発現を避けること<sup>1)2)3)</sup>。

3) 退院後も、乳幼児期は月 1 回程度、血中フェニルアラニン濃度を測定しながら、治療を続けること<sup>1)2)3)</sup>。

4) 本剤、及び自然たん白質（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）を合わせたたん白質摂取量は、乳児期には **2g/kg/日**、幼児期には **1.5g/kg/日**、学童期及びそれ以後は **1.0g/kg/日** 以下にならないようにすること（たん白質摂取量が **0.5g/kg/日** 以下になると、フェニルアラニン摂取制限をしても血中フェニルアラニン濃度が上昇するので注意を要する）。たん白質（窒素源）の大部分は本剤から摂取すること。本剤はフェニルアラニンを全く含まないので、必要量のフェニルアラニンはすべて自然たん白質（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）で補給すること<sup>1)2)3)</sup>。

5) 1 日の摂取エネルギー量、及び三大栄養素の配分比は、同年齢の健康小児と等しくし、身体計測を行ってエネルギー不足が疑われる場合には糖質を追加すること<sup>1)2)3)</sup>。

6) 定期的に血中フェニルアラニン濃度、身体発育値、血液一般検査値、血液生化学検査値などを観察しながら治療を続けること<sup>1)2)3)</sup>。

7) 本剤はビオチン、カルニチン及びセレンを含まないため、当該成分の欠乏症があらわれる可能性があることから、必要に応じて補給すること<sup>6)</sup>。

## 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

該当資料なし

## 8. 副作用

### （1）副作用の概要

副作用はなし

### （2）重大な副作用と初期症状

該当資料なし

### （3）その他の副作用

該当資料なし

### （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

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

該当資料なし

#### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

高フェニルアラニン血症による胎児障害を予防し、治療するために妊娠前よりフェニルアラニンの摂取量を制限する必要がある。この目的で本剤を使用する場合、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

外国において、妊娠前3箇月から妊娠初期3箇月までにビタミンAを10,000 IU/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的調査結果があるので、妊娠3箇月以内また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5,000 IU/日未満に留めるなど必要な注意を行うこと<sup>7)</sup>。

#### 11. 小児等への投与

特になし（本剤は小児を対象としている）

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

#### 13. 過量投与

該当資料なし

#### 14. 適用上の注意

- 1) *Enterobacter sakazakii* 及び *Salmonella enterica* による患者の健康被害を防止するため、本剤を70～80℃の湯に溶解する際には、火傷に注意すること<sup>8)</sup>。本剤を経口投与する際には、適切な温度（37℃付近）まで冷却すること<sup>8)</sup>。
- 2) 本剤を用いて調製した溶液は、調製後2時間以内に使用すること。調製後2時間以内に使用しなかった場合は、廃棄すること<sup>8)</sup>。
- 3) 本剤は室温で乾燥したところに保管し、製造後12箇月以内（使用期限内）に使用すること。
- 4) 本剤は直射日光の当たるところや放熱器具のそばなど、温度の高いところでの保管を避けること。
- 5) 本剤の投与に際して、可塑剤としてDEHP（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フィーディングチューブ等を使用した場合、DEHPが溶出するおそれがあるので、DEHPを含むフィーディングチューブ等は使用しないこと。

#### 15. その他の注意

該当資料なし

#### 16. その他

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 (「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

該当資料なし

(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

劇薬：硫酸亜鉛水和物  
ヨウ化カリウム

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：12 箇月（安定性試験結果に基づく）  
（缶に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存  
（直射日光のあたるところや放熱器具のそばなど、温度の高いところでの保管は避けること）

### 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  
なし
- （2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）  
なし
- （3）調剤時の留意点について  
なし

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

1,200g 入り缶（添付のスプーンはスリキリ約 3g）

### 7. 容器の材質

- ①本体：金属（アルミトップ付き電気メッキブリキ缶）
- ②フタ：ポリエチレン
- ③ラベル：紙
- ④スプーン：ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

なし

### 9. 国際誕生年月日

2009 年 7 月 1 日



10. 製造販売承認年月日及び承認番号

①製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更による）

②承認番号：22100AMX01623000（同上）

（旧販売名）雪印新フェニルアラニン除去ミルク

①製造承認年月日：2002年3月13日

②承認番号：21400AMZ00286000

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日収載（販売名変更による）

（旧販売名）雪印新フェニルアラニン除去ミルク

①2002年7月5日収載

②2010年6月30日経過措置期間終了

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

用法及び用量変更については、「I. 概要に関する項目」の「1. 開発の経緯」を参照されたい。

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

①厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：3279103X2032（販売名変更による）

②HOT（9桁）番号：114909801（同上）

③レセプト電算コード：621490901（同上）

（旧販売名）雪印新フェニルアラニン除去ミルク

①厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：3279103X2024

②HOT（9桁）番号：114909801

③レセプト電算コード：610463203

17. 保険給付上の注意

①難病医療費助成制度の対象疾病（指定難病）

②厚生労働省の小児慢性特定疾患治療研究事業により医療費の一部を公費負担（20歳未満）

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1)多田啓也ほか：日本小児科学会雑誌、**81**(9): 840-845 (1977)
- 2)PKU 治療指針改定委員会：特殊ミルク情報、**30**: 43-49 (1995)
- 3)PKU 治療指針改定委員会：特殊ミルク情報、**48**: 82-84 (2012)
- 4)長谷 豊ほか：臨床試験成績（社内資料）
- 5)北川照男ほか：臨床試験成績（社内資料）
- 6)北川照男ほか：特殊ミルク情報、**36**: 28-40 (2000)
- 7)Rothman, K. J. et al. : N. Engl. J. Med., **333**: 1369-1373 (1995)
- 8)乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン（世界保健機関／国連食糧農業機関共同作成。2007 年）：2.1.4 PIF（乳児用調製粉乳）を使用した粉ミルクの調乳等

### 2. その他の参考文献

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法、7)（本剤はビオチン、カルニチン及びセレンを含まないため、当該成分の欠乏症があらわれる可能性があることから、必要に応じて補給すること）における参考文献は、以下の通りである。

児玉浩子ほか：日本小児科学会雑誌、**116**(4): 637-654 (2012)

## 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

該当資料なし

## X III. 備考

### その他の関連資料

なし