

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2008に準拠して作成

処方せん医薬品	静注用脂肪乳剤
	イントラリポス[®] 輸液10%
	イントラリポス[®] 輸液20%
	Intralipos[®] Injection 10% Intralipos[®] Injection 20%

剤 形	乳懸性注射剤
規 制 区 分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
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：精製大豆油 洋名：Soybean Oil
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： イントラリポス輸液 10% 250mL バッグ入り：2008年3月5日 イントラリポス輸液 20% 250mL バッグ入り：2008年3月5日 イントラリポス輸液 20% 100mL バッグ入り：2008年3月5日 イントラリポス輸液 20% 50mL バッグ入り：2008年3月5日
	薬価基準収載年月日： イントラリポス輸液 10% 250mL バッグ入り：2008年6月20日 イントラリポス輸液 20% 250mL バッグ入り：2008年6月20日 イントラリポス輸液 20% 100mL バッグ入り：2008年6月20日 イントラリポス輸液 20% 50mL バッグ入り：2008年6月20日
	発売年月日： イントラリポス輸液 10% 250mL バッグ入り：1994年10月 イントラリポス輸液 20% 250mL バッグ入り：1994年10月 イントラリポス輸液 20% 100mL バッグ入り：1994年10月 イントラリポス輸液 20% 50mL バッグ入り：1999年7月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売提携：大塚製薬株式会社
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 http://www.otsukakj.jp/popup.html

本IFは2012年11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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.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充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記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補充し、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、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補充するもの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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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くなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補充する情報資料であり、今後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。

(2008年9月)

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 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 7

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 8
2. 薬理作用 8

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 9
2. 薬物速度論的パラメータ 10
3. 吸収 10
4. 分布 10
5. 代謝 11
6. 排泄 12
7. 透析等による除去率 12

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	13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
8. 副作用	15
9. 高齢者への投与	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
11. 小児等への投与	17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	17
15. その他の注意	18
16. その他	18

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	19

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	21
2. 有効期間又は使用期限	21
3. 貯法・保存条件	21
4. 薬剤取扱い上の注意点	21
5. 承認条件等	21
6. 包装	21
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	22
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	22
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
14. 再審査期間	22
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
16. 各種コード	22
17. 保険給付上の注意	22

XI. 文献

1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24

XIII. 備考

その他の関連資料	25
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

脂肪をカロリー源として静脈内に投与する試みは、1929年山川らによって世界に先がけて始められた。その後、種々の脂肪乳剤の研究が行われた結果、木村らによって、ダイズ油脂肪乳剤が臨床的に安全かつ有効であることが立証された。

1981年にダイズ油 10w/v%濃度のイントラリポス 10%を、また、1987年にはダイズ油 20w/v%濃度のイントラリポス 20%を発売した。

さらに、1994年には、ポリプロピレン製のプラスチック容器入り製剤を発売した。

なお、医療事故防止等の観点から販売名の「イントラリポス輸液 10%、20%」

への変更が2008年3月に承認され、2008年6月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① ヒトは、そのエネルギーを三大栄養素である糖質・脂質・蛋白質から得ており、脂肪乳剤投与によりバランスの良いカロリー補給が可能となる。
- ② 1gあたりのカロリーが、糖質・アミノ酸の約2.3倍であり、少ない水分量で高いカロリー補給が可能となる。
- ③ 必須脂肪酸であるリノール酸、リノレン酸を約60%含んでおり、長期にわたる高カロリー輸液療法施行において必須脂肪酸が補給できる。
- ④ 効率の良いカロリー補給により、体蛋白質の消費を抑制する。
- ⑤ 浸透圧比が約1であり、末梢静脈からの点滴投与が可能である。
- ⑥ 容器はエアーストックが不要で、外気を介しての汚染のおそれがない。
また、軽量であり、取り扱い、廃棄が簡便である。
- ⑦ 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として、**静脈塞栓、ショック、アナフィラキシー反応**があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イントラリポス輸液 10%

イントラリポス輸液 20%

(2) 洋名

Intralipos Injection 10%

Intralipos Injection 20%

(3) 名称の由来

intravenous lipid emulsion (脂肪乳剤) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

精製大豆油

(2) 洋名 (命名法)

Soybean Oil

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

CH₂OCOR R は C₁₅～C₁₉ のアルキル基

|

CHOCOR

|

CH₂OCOR

4. 分子式及び分子量

平均分子量：863～895 (けん化価 188～195 より算定)

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

なし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色澄明の油で、においはないか又はわずかににおいがあり、味は緩和である。

(2) 溶解性

ジエチルエーテル又はシクロヘキサンと混和する。

エタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

-10~-17℃で凝固する。

脂肪酸の凝固点：22~27℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

比 重：0.916~0.922

酸 価：0.05 以下

けん化価：188~195

不けん化物：0.8%以下

ヨウ素価：126~140

吸光度：0.004~0.05（450nm、セル層長：10mm）

屈折率：1.4745~1.4755

2. 有効成分の各種条件下における安定性

① 温度、湿度、光、強制分解による生成物：

空気中に放置すると自動酸化を受け、過酸化化物、アルデヒド、酸を生じ、また、重合して固化する。

② 溶液中での安定性：

該当しない

3. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

4. 有効成分の定量法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

注射剤の種類：乳懸性注射剤

包装：イントラリポス輸液 10% 250mL バッグ入り

イントラリポス輸液 20% 50mL、100mL、250mL バッグ入り

性状：本剤は精製大豆油を主成分とする白色の乳濁した液で、わずかに粘性がある。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表 1 pH、浸透圧比、比重

	イントラリポス輸液 10%	イントラリポス輸液 20%
pH	6.5～8.5	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1	
比重	0.997	0.989

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガスにて置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1 容器中に次の成分を含有する静注用脂肪乳剤である。

表 2 製剤の組成

成 分		10%	20%		
		250mL 中	250mL 中	100mL 中	50mL 中
有効成分	精製大豆油	25g	50g	20g	10g
熱 量 (kcal)		約 275	約 500	約 200	約 100

[参考]

本剤は原料のダイズ油に由来する微量のビタミン K₁ を含有している。

(2) 添加物

表 3 製剤の添加物

成 分		10%	20%		
		250mL 中	250mL 中	100mL 中	50mL 中
添加物	精製卵黄レシチン	3g	3g	1.2g	0.6g
	濃グリセリン	5.5g	5.5g	2.2g	1.1g
	水酸化ナトリウム (pH 調整剤)	適量	適量	適量	適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

表4 イントラリポス輸液 10%製剤の安定性

製 品	保存条件	保存期間	試験結果
250mL ソフトバッグ	40℃・75%RH	3 カ月	変化なし
	25℃・60%RH	18 カ月	変化なし

表5 イントラリポス輸液 20%製剤の安定性

製 品	保存条件	保存期間	試験結果
50mL ソフトバッグ 100mL ソフトバッグ 250mL ソフトバッグ	40℃・75%RH	3 カ月	変化なし
	25℃・60%RH	18 カ月	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤に他の薬剤を混合しないこと。また、血漿増量剤（デキストラン、ゼラチン製剤等）の投与後 96 時間までは本剤の投与を避けること。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の定量法

脂肪：液体クロマトグラフィー

《操作条件》

カラム：ビニルアルコール・コポリマー

移動相：テトラヒドロフラン

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原料のダイズ油に由来する微量のビタミンK₁

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

- 1) 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輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。
- 2) 本剤は脂肪乳剤であるため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

次の場合における栄養補給

術前・術後、急・慢性消化器疾患、消耗性疾患、火傷（熱傷）・外傷、長期にわたる意識不明状態時

2. 用法及び用量

イントラリポス輸液 10%

通常、1日 500mL（ダイズ油として 10%液）を 3 時間以上かけて点滴静注する。

なお、体重、症状により適宜増減するが、体重 1kg 当たり 1 日脂肪として 2g（本剤 20mL）以内とする。

イントラリポス輸液 20%

通常、1日 250mL（ダイズ油として 20%液）を 3 時間以上かけて点滴静注する。

なお、体重、症状により適宜増減するが、体重 1kg 当たり 1 日脂肪として 2g（本剤 10mL）以内とする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

経静脈的に投与された脂肪乳剤は、経口投与された脂肪とほぼ同様に全身で代謝され、筋肉等の組織でエネルギー源として利用されるか、あるいは脂肪組織に取り込まれ、中性脂肪に再合成されて貯蔵される¹⁾。

更に、生体膜の構成成分や生理活性物質としても利用される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 熱量補給

10%製剤では約 110kcal/100mL、20%製剤では約 200kcal/100mL の熱量を有し、グリセリンをもって浸透圧をほぼ等張にしてあるので、経静脈的に大量の熱量を補給することが可能である。

② たん白節約²⁾

十分な熱量補給の結果、体たん白質その他窒素源の消費抑制、アミノ酸の利用促進、窒素平衡の改善を図る。

③ 必須脂肪酸の補給^{3,4)}

リノール酸、リノレン酸など必須脂肪酸を豊富に含んでいるため、必須脂肪酸欠乏症に有効である。

(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

持続静注のため該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

① イントラリポス輸液 10%⁵⁾

16～18時間絶食した Wistar 系雄性ラット(体重 170～180g)に、¹⁴C 標識 10%脂肪乳剤を 10mL/kg 又は 20mL/kg 投与し、血漿中外因性トリグリセリド (TG) 濃度を測定した。その結果、外因性 TG 及び総 TG の変化は両投与群で差を認めなかった。

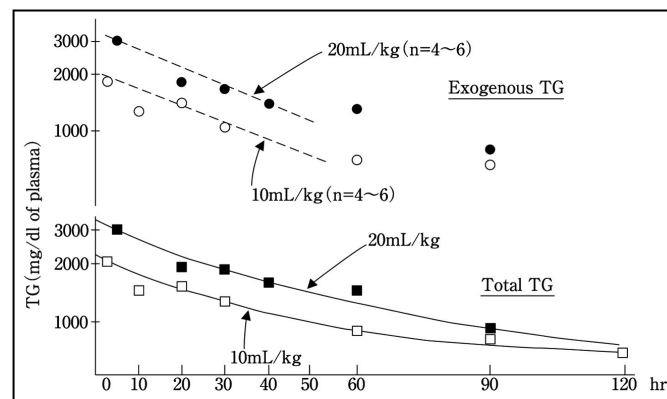


図 1 ラットにおける ¹⁴C 標識 10%脂肪乳剤静注後の血漿中 TG 濃度

② イントラリポス輸液 20%⁶⁾

1週間低脂肪食を与えた Wistar 系雄性ラットに、20%脂肪乳剤を 20mL/kg/日で 10日間投与した。また、投与開始後 1、4、7、10日目には ¹⁴C 標識 20%脂肪乳剤の投与後 6時間目における血漿脂質濃度を測定した。

その結果、血漿中 TG 及びコレステロール (CHO) 値は大きな変動を認めなかった。リン脂質 (PL) は投与 6時間後、約 2 倍に上昇したが、24 時間後には投与前値に復した。遊離脂肪酸 (FFA) は本剤投与により著明に増大したが、徐々に減少する傾向を示した。

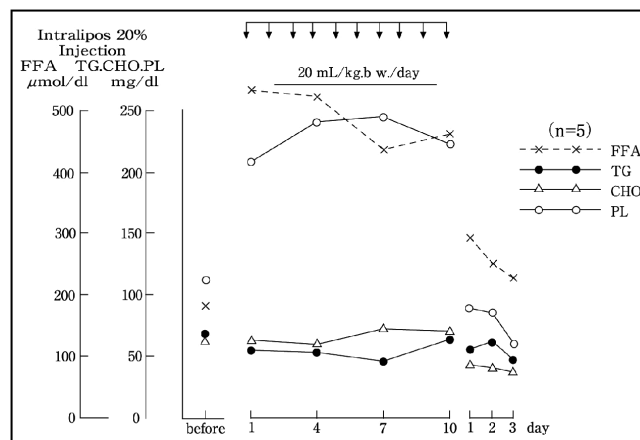


図 2 ラットにおける ¹⁴C 標識 20%脂肪乳剤静注後の血漿中脂質濃度

- (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) コンパートメントモデル
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
持続静注のため該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ
静注のため該当しない
- (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

該当しない

4. 分布

[参考]

ラットにリノール酸 ^{14}C 標識大豆油乳剤を静注し、投与後 1～48 時間までの体内分布を調べた。その結果、投与初期は肝臓、脾臓に圧倒的に多く分布し、投与 1 時間後では放射能の約 35% が肝臓に、13～15% が脾臓に検出された。投与 24 時間後では肝臓で 3～4%、脾臓で 0.3～0.4% 程度であった。筋肉、脂肪組織においては、経時的に放射能が増加する傾向を示した。

- (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

[参考]

経静脈的に投与された脂肪乳剤の代謝経路^{8,9)}

脂肪乳剤粒子の構造は、中性脂肪（トリアシルグリセロール）の表層に、乳化剤であるリン脂質が親水基を外側に、疎水基を内側に向けて規則正しく並んでいるもので、安定した形で可溶化されている。これを静注すると、体内で直ちにアポ蛋白 C-II、C-III及び E が高比重リポ蛋白（HDL）より転送され、カイロミクロンに類似した形態に変化する。そして、カイロミクロンと同様に、リポ蛋白リパーゼ（LPL）により加水分解され遊離脂肪酸を供給する。

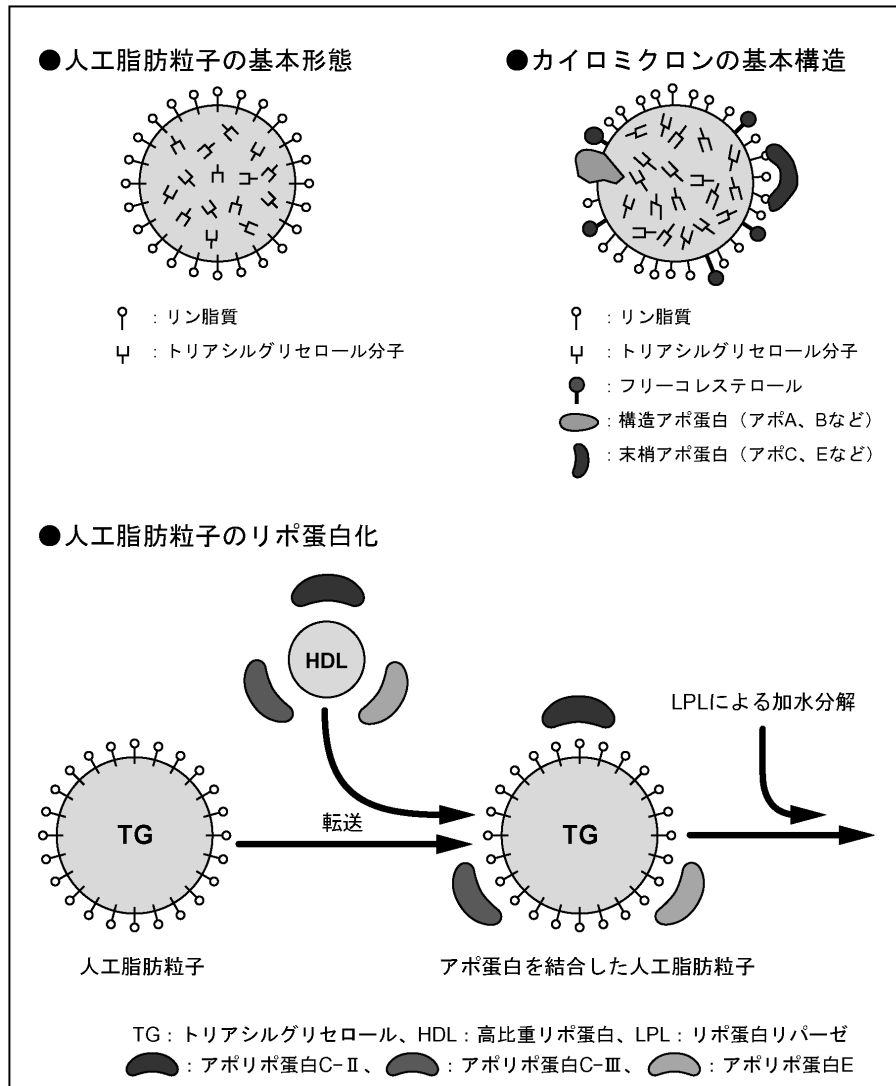


図3 人工脂肪粒子のリポ蛋白化

(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

該当しない

(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

[参考]

排泄機構と排泄率及び排泄部位⁵⁾：

ラットにリノール酸 ^{14}C 標識 10%脂肪乳剤を静注し、投与後 6 時間までの呼気から排泄される放射能を測定し、脂肪乳剤の投与量及びその代謝速度について検討した。

その結果、0.4、1.0g/kg の両投与群では投与後 1.5 時間目に排泄速度のピークがみられたのに対し、2g/kg では 2.5 時間目であった。

投与 6 時間までの総排泄量は、0.4~2g/kg 投与の範囲ではいずれも約 50%前後と大きな差はみられなかった。

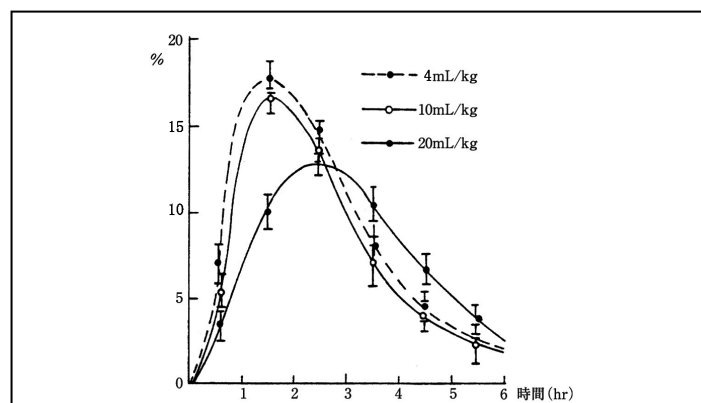


図 4 ラットにおける ^{14}C 標識 10%脂肪乳剤静注後の $^{14}\text{CO}_2$ 排泄率

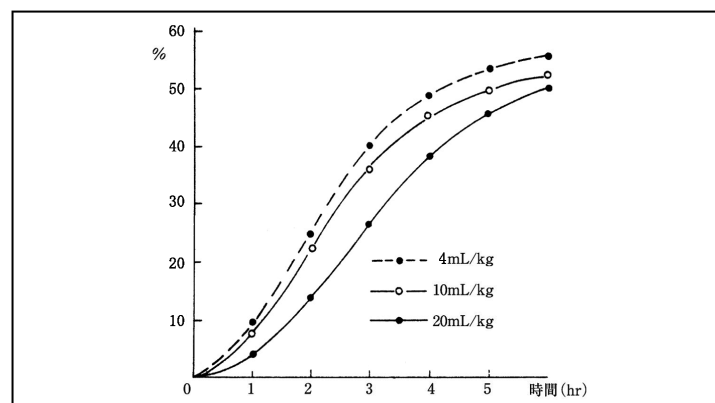


図 5 ラットにおける ^{14}C 標識 10%脂肪乳剤静注後の累積呼気中排泄率

(1) 排泄部位及び経路

血管内皮細胞に存在するリポ蛋白リパーゼの作用を受け、各組織で代謝され、水（腎、肺など）及び炭酸ガス（肺）として排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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) 血栓症の患者〔凝固能亢進により症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

脂肪乳剤には、組織トロンボプラスチンを血液と接触させて第VII因子を活性化し、血液凝固を促進させるというトロンボプラスチン効果があり、凝固能亢進、血栓症を引き起こすおそれがある。

(2) 重篤な肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(3) 重篤な血液凝固障害のある患者〔出血傾向があらわれるおそれがある。〕

(解説)

脂肪乳剤投与によりアルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼ、BSP、黄疸指数など肝機能検査値の悪化をきたす症例があること及び(1)の場合とは逆に出血傾向のみられた報告例もある。

なお、脂肪乳剤の投与によって、血小板減少症が起こることは認められているが、出血傾向が血小板減少やその他の凝固因子の減少によるという証拠は明らかになっていない。

(4) 高脂血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

脂質代謝異常のある患者へ脂肪乳剤を投与することは、脂質代謝異常を更に助長あるいは悪化させるおそれがある。

(5) ケトーシスを伴った糖尿病の患者〔ケトーシスが亢進するおそれがある。〕

(解説)

糖尿病では、インスリン欠乏によりブドウ糖の利用が低下しているため、それを補うに足りるかなり多くのエネルギーを脂質と蛋白質の代謝から得ようになる。

すなわち、貯蔵脂肪が過剰に動員され脂肪血症を起こし、肝臓では脂肪酸からのアセチル CoA の産生が異常に速く進む一方、脂肪酸の再合成は阻害され、肝臓以外の組織が利用しきれないほど速くアセト酢酸が産生されるようになり、いわゆるケトーシスが始まる。

このような状態にある糖尿病患者に脂肪乳剤である本剤を投与すると、ケトーシスが進むおそれがある。

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕

(2) 血液凝固障害のある患者〔凝固能が亢進又は低下するおそれがある。〕

(解説)

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の(2)」及び「2. 禁忌内容とその理由の(2)、(3)」の項を参照。

(3) 呼吸障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

呼吸障害のある新生児、極低出生体重児¹²⁾で、呼吸障害が増悪したとの報告がある。

(4) 低出生体重児（〔11. 小児等への投与〕の項参照）¹⁰⁾

(解説)

肝機能が未熟であり、脂肪処理能が低い。

(5) 重篤な敗血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕¹¹⁾

(解説)

脂肪乳剤投与を含む経静脈栄養法を施行する際に重篤な細菌性敗血症患者では感染症を助長又は悪化させるおそれがある。

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) 本剤の投与により、静脈炎、血管痛、発熱、嘔気・嘔吐、悪寒、顔面潮紅、頻脈、頻呼吸、胸部圧迫感等の急性症状を起こすことがあるので次の注意が必要である。

① ゆっくり注入すること。

② 本剤に他の薬剤を混合しないこと。また、血漿増量剤（デキストラン、ゼラチン製剤等）の投与後 96 時間までは本剤の投与を避けること。

(解説)

(1) -① 投与速度が速すぎると、副作用の初期症状として、熱感、発熱、悪心等があらわれるおそれがある。

-② 他剤と混合することにより脂肪乳剤の安定性が損なわれ、粒子サイズの粗大化、凝集等の製剤上の変化があらわれる可能性が考えられる。また、臨床上的副作用増大の可能性がある。

(2) 連用する場合には肝機能、血中脂質濃度、血液像及び血液凝固能の検査を定期的に行うこと。

(解説)

長期連用により、肝機能障害等があらわれることがあり、脂質代謝異常、血液凝固障害のある患者では障害を助長するおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

表 6 併用注意

薬剤名	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を減弱するおそれがある。	本剤の原料のダイズ油に由来するビタミン K ₁ がワルファリンの作用に拮抗するため。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

① 静脈塞栓（頻度不明）：静脈塞栓があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② ショック、アナフィラキシー反応（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、呼吸困難、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

表 7 その他の副作用

種類／頻度	頻度不明
血管・血液	静脈炎、血管痛、出血傾向
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒痒感
肝臓 ^{注2)}	肝機能障害
循環器	血圧降下、頻脈、頻呼吸
呼吸器 ^{注1)}	呼吸困難
消化器	嘔気・嘔吐、下痢、口渇
その他	発熱、悪寒、顔面潮紅、顔面浮腫、異臭感、胸部圧迫感

注1) このような場合には投与を中止すること。
注2) このような場合には、減量等適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 8 イントラリポス輸液 20%の臨床試験

対象／調査時期		承認時までの調査
安全性評価対象例数		118
副作用発現症例数 (%)		32 (27.1)
副作用の種類		副作用発現症例数 (%)
1 回 投 与	血管痛	3 (2.5)
	顔面潮紅	2 (1.7)
	発熱反応	2 (1.7)
	AST (GOT)	2 (1.7)
	BUN	2 (1.7)
	発汗	1 (0.8)
連 日 投 与	AST (GOT) and/or ALT	8 (6.8)
	血管痛 and/or 静脈炎	5 (4.2)
	頭痛	1 (0.8)
	悪寒	1 (0.8)
	顔面潮紅	1 (0.8)
	発汗	1 (0.8)
	悪心	1 (0.8)
	胸苦しさ	1 (0.8)
発疹	1 (0.8)	

(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
該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「8. 副作用 (3) その他の副作用」の項を参照。

[参考]

卵、豆、大豆、脂肪乳剤に過敏症の患者は注意すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では脂肪処理能が低下しているため、用量に留意して慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

- (1) 新生児、特に極低出生体重児、呼吸障害、アシドーシスを伴う新生児、生後日数が短い新生児は脂肪処理能が低いので、次の事項に留意し慎重に投与すること。
- ① 投与に際してはできるだけゆっくり、たとえば0.08g（10%製剤は0.8mL、20%製剤は0.4mL）/kg/時以下の速度で注入すること。
- ② 脂肪処理能が更に低いと思われる症例においては、血中脂質濃度を測定し、その著しい上昇を認めぬ速度で注入することが望ましい。
- (2) 呼吸障害のある新生児、極低出生体重児で、呼吸障害が増悪したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血漿は乳糜で白濁しており、中性脂肪、遊離脂肪酸、コレステロール、リン脂質等の検査値に異常を生じる。

また、その他の比色法による検査も白濁のため、影響を受ける可能性があるため、血液検査の採血は翌朝の本剤投与前に行うこと。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：点滴静注にのみ使用すること。
- (2) 投与前：投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）。
- (3) 投与时：① いったん栓に刺針したものは速やかに使用すること。
また、一部使用後の残液は使用しないこと。
- ② いったん凍結したものは使用しないこと。
- ③ 血管痛があらわれた場合には、注射部位を変更すること。また、場合によっては投与を中止すること。
- ④ 本剤の血管外漏出が原因と考えられる皮膚壊死、潰瘍形成が報告されているので、点滴部位の観察を十分に行い、発赤、浸潤、腫脹などの血管外漏出の徴候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。
- (4) その他：① 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輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。
- ② 本剤は脂肪乳剤であるため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意すること。

(解説)

(3)-④ 末梢静脈から点滴する輸液（水分、電解質、栄養素補給目的）であっても、血管外に漏出した後に適切な処置が行われないと重篤な皮膚障害（皮膚壊死、皮膚潰瘍）が発症することがある。皮膚障害は、早期発見、早期治療によりその重症化が防止できる。

(4)-① DEHPの溶出に関する注意事項については既に記載しているが、DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate；フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含まないポリ塩化ビニル製の輸液セットも販売されていることから、それと明確に区別するために“可塑剤としてDEHPを含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等”と記載することとした。

また、厚生労働省医薬局安全対策課長通知(平成14年10月17日付)医薬安発第1017004号により実施した自主点検の評価・検討結果に基づいて、現在記載されている文言「DEHPが製剤中に

溶出することが報告されているので」を「DEHP が製剤中に溶出するので」に改訂した。

- (4)-② ポリカーボネート製三方活栓を使用し全身麻酔剤プロポフォール(脂肪乳剤 10%含有)を持続静注していたところ、三方活栓が破損し、プロポフォールの液漏れ及び逆血が起きたとの報告があり、これに対して、厚生労働省医薬局安全対策課長通知「三方活栓等に関する自主点検について（平成 14 年 11 月 1 日付）医薬安発第 1101002 号」が発出された。この通知を受けて、ポリカーボネート製三方活栓の製造業者及び輸入販売業者が加盟している日本医療器材工業会と脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含有する医薬品の製造業者及び輸入販売業者が共同で自主点検を実施した。この自主点検の結果から、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合でも、条件(過度の締付け強度及び締付け回数)が重なった時、そのメスコネクター部にひび割れを起こす可能性があることが示唆され、この知見をうけ、適用上の注意に追記することになった。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

血圧に及ぼす影響¹³⁾：

雑種成犬（体重 14kg）に、イントラリポス輸液 10% 10mL/kg（投与速度 1mL/kg/min）を静脈内投与し、血圧変動を観察した。その結果、検体投与後 20 分間の観察期間内に示した最低血圧（平均血圧）を投与前の血圧と比較しても血圧降下率は 0～5%と軽度なものであり、明瞭な血圧降下は認められなかった。

(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

表 9 イントラリポス輸液 10%の LD₅₀ 値 (mL/kg)¹⁴⁾

動物	投与経路 (投与速度)	LD ₅₀ 値
Wistar 系 ラット(雄性)	静脈内 (5.0mL/kg/min)	155 (15.5g/kg)

表 10 イントラリポス輸液 20%の LD₅₀ 値 (mL/kg)¹⁵⁾

動物	投与経路 (投与速度)	LD ₅₀ 値	
		雄	雌
dd 系雌雄 マウス	静脈内 (2.5mL/kg/min)	137 (27.4g/kg)	134 (26.8g/kg)
Wistar 系雌雄 ラット	静脈内 (2.5mL/kg/min)	112 (22.4g/kg)	122 (24.4g/kg)

(2) 反復投与毒性試験

① イントラリポス輸液 10%¹⁴⁾

Wistar 系雄性ラットに、本剤 20mL/kg（ダイズ油として 2g/kg、卵黄リン脂質として 240mg/kg）を 1 日 1 回静脈内投与し、一般症状、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、血清脂質の分析、肝機能検査、肝臓及び脾臓の脂質の分析、尿検査を行った。

その結果、血清リン脂質の軽度の上昇が観察された以外は、すべて正常範囲内にあった。

② イントラリポス輸液 20%

Wistar 系ラットに、本剤を 1 カ月間静脈内投与した。

その結果、最大無作用量は 20mL/kg/日（ダイズ油として 4g/kg/日）と推定された¹⁶⁾。

また、ラットに対して本剤を脂肪量として 2g/kg/日の 30 日間連続投与時の網内系機能に及ぼす影響を検討した。

その結果、投与終了 1 日後に食食能の亢進が認められたが一過性のものであり、食食能の抑制は認められなかった¹⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

① 溶血性、組織障害性

該当資料なし

② 局所刺激性試験¹⁸⁾

イントラリポス輸液 20%の局所刺激性試験をウサギの眼粘膜、背部皮膚、仙棘筋について検討した。その結果、眼粘膜、背部皮膚、仙棘筋のいずれにおいても刺激作用は認められなかった。

③ 脂肪乳剤の粒子径の生体に及ぼす影響¹⁹⁾

20%脂肪乳剤の粒子径の生体への影響、特に肝機能への影響を検討するため、ラットに粒子径の異なった乳剤（1 ミクロン以上の粒子を含まないイントラリポス輸液 20%と同一組成・同一粒子径分布をもつ Fine emulsion と、1 ミクロン以上の粒子を 22%及び 84%含む Medium emulsion 及び Coarse emulsion）10mL/kg を 1 回、及び 50mL/kg/day を連続静脈内投与し検討した。その結果、イントラリポス輸液 20%とほぼ同一の粒子径分布をもつ Fine emulsion は、大量連続投与においても毒性は極めて小さかったのに対し、粒子径が大きくなるに従い毒性も高くなり、静注用脂肪乳剤においては粒子径が極めて重要であることが明らかにされた。

④ 網内系機能に対する影響^{17,20)}

イントラリポス輸液 10%と 20%の網内系機能に対する影響をラットを用いてカーボンクリアランス法で検討した。

その結果、両イントラリポス輸液とも脂肪量として 2g/kg 投与（臨床常用量の 2 倍）では、投与後初期に一過性の食食能の抑制がみられたが、1 日後には正常に復し、以後 7 日後まで異常は認められなかった。脂肪量として 4g/kg 投与では初期の抑制と 1 日後の亢進がみられたが、3 日後には正常に復し、以後 7 日目まで異常は認められなかった。

また、両乳剤（2g/kg、4g/kg）投与後の肝臓・脾臓・肺の組織学的検査並びに脂質濃度においても、両乳剤間並びに両乳剤と対照の生理食塩液投与群間に差異はみられず、両乳剤投与による網内系への影響が軽微であることが示唆された。

また、ラットにイントラリポス輸液 20%を脂肪量として 2g/kg/日 30 日間連続投与し、網内系機能に及ぼす影響を検討した。その結果、投与終了 1 日後に食食能の亢進が認められたが、一過性のものであり、食食能の抑制は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

販売名	容 器	使用期限	備 考
イントラリポス輸液 10%	250mL ソフトバッグ入り	18 カ月	安定性試験結果に基づく
イントラリポス輸液 20%	50mL ソフトバッグ入り		
	100mL ソフトバッグ入り		
	250mL ソフトバッグ入り		

3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存（凍結を避けて暗所に保存）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

① 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、18 カ月）の結果、本剤は通常の市場流通下において18 カ月安定であることが確認された²⁾。

② 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、ソフトバッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。

③ 外袋を開封する前にインジケーターの色がピンク色であることを確認すること。紫～青色に変色している場合は使用しないこと。

④ ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない。

⑤ 包装内に水滴が認められるものや内容液が変色しているものは使用しないこと。

⑥ 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

⑦ 本剤は処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

① 投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）。

② いったん栓に刺針したものは速やかに使用すること。また、一部使用後の残液は使用しないこと。

③ いったん凍結したものは使用しないこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

イントラリポス輸液 10%	250mL	10 袋	ソフトバッグ入り
イントラリポス輸液 20%	50mL	10 袋	ソフトバッグ入り
	100mL	10 袋	ソフトバッグ入り
	250mL	10 袋	ソフトバッグ入り

7. 容器の材質

販売名	容量 (形態)	容器	外袋
イントラリポス輸液 10%	250mL (ソフトバッグ)	バッグ : PP、ゴム 口部シール : PP、PET	PE、PA
イントラリポス輸液 20%	50mL (ソフトバッグ)		
	100mL (ソフトバッグ) 250mL (ソフトバッグ)		

PE : ポリエチレン、PP : ポリプロピレン、PET : ポリエチレンテレフタレート、PA : ナイロン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : イントラリピッド 10% (フレゼニウス K)
イントラリピッド 20% (フレゼニウス K)

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
イントラリポス輸液 10%	2008年3月5日	22000AMX00285
イントラリポス輸液 20%	2008年3月5日	22000AMX00284

11. 薬価基準収載年月日

2008年6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

該当しない

16. 各種コード

販売名	包装	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
イントラリポス輸液 10%	250mL ソフトバッグ入り	107653003	3299504A4032	620007206
イントラリポス輸液 20%	50mL ソフトバッグ入り	107657802	3299505A6030	620007207
	100mL ソフトバッグ入り	107655403	3299505A4045	620007208
	250mL ソフトバッグ入り	107656103	3299505A5041	620007209

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 編集／長尾房大, 他：臨床 VISUAL MOOK10 輸液・栄養, 金原出版 1987 : p20-21
- 2) 佐藤 真, 他：JJPEN 1980 ; **2**(5) : 527-530
- 3) 編集／曲直部寿夫, 他：静脈栄養—基礎と臨床, 朝倉書店 1979 : p81-101
- 4) 矢野博道, 他：JJPEN 1981 ; **3**(1) : 71-81
- 5) 横山和正, 他：社内資料 (薬物動態)
- 6) 津田良夫, 他：社内資料 (薬物動態)
- 7) 大柳治正, 他：社内資料 (薬物動態)
- 8) 入山圭二, 他：Medical Practice 1993 ; **10**(臨増) : 69-72
- 9) 入山圭二, 他：医学のあゆみ 1994 ; **168**(5) : 515-518
- 10) Levene M I, et al. : Lancet 1980 ; **2** : 815-818
- 11) Fischer G W, et al. : Lancet 1980 ; **2** : 819-820
- 12) 今井由美子, 他：小児科 1994 ; **35**(11) : 1393-1403
- 13) 岡野周充, 他：社内資料 (一般薬理)
- 14) 津田良夫, 他：社内資料 (安全性)
- 15) 浜野哲夫, 他：社内資料 (安全性)
- 16) 渡辺正弘, 他：社内資料 (安全性)
- 17) 花田秀一, 他：社内資料 (安全性)
- 18) 米田史朗, 他：社内資料 (安全性)
- 19) 横山和正, 他：社内資料 (安全性)
- 20) 花田秀一, 他：社内資料 (安全性)
- 21) 品質統括部：社内資料 (安定性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

版数表示

イントラリポス輸液 10%、20% インタビューフォーム

2001年4月	1-0	(新様式第1版)
2003年5月	2-0	(改訂第2版)
2003年10月	3-0	(改訂第3版)
2005年10月	4-0	(改訂第4版)
2008年6月	5-0	(改訂第5版)
2010年7月	5-1	(第5版 記載要領 2008)
2011年4月	6-0	(改訂第6版)
2012年11月	7-0	(改訂第7版)