

## 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

### 高カロリー輸液用微量元素製剤

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**エレメンミック<sup>®</sup>注**  
Elemenmic<sup>®</sup> Injection

**エレメンミック<sup>®</sup>注キット**  
Elemenmic<sup>®</sup> Injection Kit

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	エレメンミック注 : 2mL 1管 エレメンミック注キット : 2mL 1筒
一般名	該当しない
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 エレメンミック注 : 1992年(平成4年) 1月21日 エレメンミック注キット : 2002年(平成14年) 3月14日 薬価基準収載年月日 エレメンミック注 : 1992年(平成4年) 4月17日 エレメンミック注キット : 2002年(平成14年) 6月14日 発売年月日 エレメンミック注 : 1992年(平成4年) 4月24日 エレメンミック注キット : 2002年(平成14年) 9月 9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: エイワイファーマ株式会社 販売元: 株式会社 陽進堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社 陽進堂 お客様相談室 TEL: 0120-647-734 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.yoshindo.co.jp">http://www.yoshindo.co.jp</a>

本IFは2013年7月作成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記載要領が策定された。

## 2. IFとは

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

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

### [IFの様式]

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

### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領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、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

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	11
11. 力価	11
12. 混入する可能性のある夾雑物	11
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11
14. その他	11
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 吸収	24
4. 分布	24
5. 代謝	25
6. 排泄	25
7. 透析等による除去率	26

<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7. 相互作用	28
8. 副作用	28
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	34
15. その他の注意	34
16. その他	34
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	36
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
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	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	43
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	44



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エレメンミック®注は、森下製薬㈱(開発当時)が「輸液・微量栄養素研究会(現 日本微量元素学会)」から開発協力要請を受け、大阪大学の院内処方(IVH-M<sub>2</sub>)<sup>1)</sup>を基にして、高カロリー静脈栄養法施行時の亜鉛、鉄、銅、マンガンおよびヨウ素の補給を目的に開発した国内初の高カロリー輸液用微量元素製剤である。

エレメンミック®注は、1992年1月21日に製造承認を受け、同年4月から発売を開始して以来、医療現場においては広く使用され、現在に至っている。1998年4月に再審査申請を行い、1999年3月3日付で有効性及び安全性に問題はない旨の結果通知を受けている。

しかし、エレメンミック®注を投与された患者の一部で、血中マンガン濃度の上昇あるいは脳MRI検査においてT<sub>1</sub>強調画像にマンガンの脳内蓄積を示唆する高信号が認められたとの報告が再審査期間中より散見されたことから、1996年4月、1999年2月および2000年9月に添付文書を改訂した。

マンガンに関するこれらの副作用発現時には、エレメンミック®注の休薬あるいは減量を考慮する必要があるが、他の微量元素が欠乏するおそれがあり、用法及び用量の変更でマンガンの脳内蓄積問題を根本的に解決することはできない。

更に、国内には旧処方製剤及び同一組成製剤以外に微量元素の補給を行える市販製剤がなかったことから、エレメンミック®注のマンガン配合量を国内外のマンガンに関する臨床研究報告、AMA(1995年)[表 I-2]、ASPEN(1997年)[表 I-3]の推奨量を参考に20μmolから1μmolに減量した組成での一部変更承認を2001年4月に受け、供給を開始した。

また、高カロリー輸液へアンプル製剤を添加する際の操作の簡略化、微生物汚染・異物混入の危険性低減および薬剤調製時の過誤の防止を目的として、あらかじめ注射筒内にエレメンミック®注を充填したキット製剤の開発を検討し、エレメンミック®注キットは2002年3月14日に承認された。

表 I-1. エレメンミック®注/エレメンミック®注キット、旧処方製剤(マンガン20 μ mol配合)および大阪大学処方IVH-M<sub>2</sub>の組成

[1管または1筒(2mL)中]

元素名	成分	エレメンミック®注 エレメンミック®注キット		旧処方製剤	IVH-M <sub>2</sub>
		含量	元素量	元素量	元素量
鉄	塩化第二鉄	9.460 mg	1.95 mg (35μmol)	1.95 mg (35μmol)	1.95 mg (35μmol)
マンガン	塩化マンガン	0.1979 mg	0.055 mg (1μmol)	1.10 mg (20μmol)	1.10 mg (20μmol)
亜鉛	硫酸亜鉛水和物	17.25 mg	3.92 mg (60μmol)	3.92 mg (60μmol)	3.92 mg (60μmol)
銅	硫酸銅	1.248 mg	0.32 mg (5μmol)	0.32 mg (5μmol)	—
	塩化銅	—	—	—	0.32 mg (5μmol)
ヨウ素	ヨウ化カリウム	0.1660 mg	0.13 mg (1μmol)	0.13 mg (1μmol)	0.13 mg (1μmol)

## I. 概要に関する項目

<参考>

表 I - 2. AMA(1995年)による静脈栄養施行時の微量元素の推奨1日投与量(成人)

元素	旧処方製剤	1979, 1984	1986	1990	1995
Fe	2.0 (35)	—	—	—	—
Mn	1.1 (20)	0.15~0.8 (2.7~14.5)	0.15~0.5 (2.7~9.1)	—	0.01~0.05 (0.18~0.91)
Cu	0.3 (5)	0.5~1.5 (9.1~25.6)	0.5~1.5 (9.1~25.6)	0.3~0.5 (5~9.1)	0.02~0.3 (0.3~5)
Zn	3.9 (60)	2.5~4.0 (38.5~61.5)	1.5~2.5 (23.0~38.5)	2.5~4.0 (38.5~61.5)	0.05~5.0 (0.77~76.9)
I	0.13 (1)	—	0.06	0.6	0.012~0.07

単位:mg( $\mu$ mol)/day —:推奨量の記載なし

AMA:American Medical Association

表 I - 3. ASPEN(1997年)の推奨1日投与量(成人TPN患者)

微量元素	mg( $\mu$ mol)/day
Cu	0.3 ( 4.7 ) ~ 0.5 ( 7.8 )
Zn	2.5 (38.5) ~ 5.0(76.9)
Mn	0.06( 1.1 ) ~ 0.1( 1.8 )
Cr	0.01 ~ 0.015

ASPEN:American Society of Parenteral and Enteral Nutrition

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は高カロリー輸液用微量元素製剤として5種類の微量元素(亜鉛・鉄・銅・マンガン・ヨウ素)を補給する製剤である。
2. 本剤のマンガン配合量は1管または1筒(2mL)あたり1 $\mu$ molである。
3. 本剤は臨床試験を実施していない。マンガン1 $\mu$ mol配合微量元素製剤について実施した特別調査(長期使用)における副作用発現症例率は、4.16%(21/505例)であった。なお、マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤での主な副作用は、発疹、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇であった。(承認時及び再審査終了時)
4. エレメンミック®注キットは、「エレメンミック®注」を、予めシリンジに充填したキット製剤である。
  - ・薬剤名がシリンジに記載されているので、誤投与防止に貢献できる。
  - ・薬剤のアンプルカット及び吸引操作が不要なため、調製時間が短縮できる。
  - ・専用ホルダーを使用することにより、コンタミネーションの機会が少ない安全性の高い混注操作が可能である。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エレメンミック®注

エレメンミック®注キット

#### (2) 洋名

Elemenmic® Injection

Elemenmic® Injection Kit

#### (3) 名称の由来

エレメンミック®注

本剤に含まれる亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素は微量元素(Trace Elements)といわれている。

Trace Elements Mixture: 微量元素の混合物

エレメンミック®注キット

Trace Elements Mixture: (微量元素の混合物)をあらかじめ注射筒内に充填したキット製剤。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

#### (2) 洋名(命名法)

#### (3) ステム

### 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)

該当しない

<参考>

表 II - 1. 各成分の一般名、分子式、分子量、化学名

一般名	分子式	分子量	化学名(IUPAC名)
塩化第二鉄 (Ferric Chloride)	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	270.30	Ferric chloride hexahydrate
塩化マンガン (Manganese Chloride)	$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	197.90	Manganese chloride tetrahydrate
硫酸亜鉛水和物 (Zinc Sulfate Hydrate)	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	287.55	Zinc sulfate heptahydrate
硫酸銅 (Cupric Sulfate)	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	249.69	Cupric sulfate pentahydrate
ヨウ化カリウム (Potassium Iodide)	KI	166.00	Potassium iodide

## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号

エレメンミック®注 :TE-5MD

エレメンミック®注キット :TE-5MDK

<参考>

TE-5(エレメンミック®注の旧処方製剤)

### 7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

塩化第二鉄 :10025-77-1

塩化マンガン :13446-34-9

硫酸亜鉛水和物 :7446-20-0

硫酸銅 :7758-99-8

ヨウ化カリウム :7681-11-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (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

表Ⅲ-1. 各成分の物理化学的性質

成分	外観・性状・溶解性・吸湿性	その他
塩化第二鉄	黄褐色の結晶又は塊である。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。 潮解性である。	融点:36.5℃* 沸点:280℃*
塩化マンガン	淡紅色の結晶である。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすい。 吸湿性である。	融点:58℃*
硫酸亜鉛水和物	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。	水溶液の pH: 4.4~6.0(1.0→20) 融点:238℃で無水塩となる 740℃で SO <sub>3</sub> と ZnO とに分解する 比重:3.74 屈折率:1.67
硫酸銅	青色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な味がある。 水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 グリセリンに徐々に溶ける。 乾燥空气中で風解する。	水溶液の pH: 2.5~4.0(1→20)
ヨウ化カリウム	無色若しくは白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。 湿った空气中でわずかに潮解する。	融点:680℃* 沸点:1330℃*

\*化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善出版(株) 2004

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法

1. 塩化第二鉄

日局 一般試験法 定性反応「第二鉄塩」及び「塩化物」による。

2. 塩化マンガン

日局 一般試験法 定性反応「マンガン塩」及び「塩化物」による。

3. 硫酸亜鉛

日局 一般試験法 定性反応「亜鉛塩」及び「硫酸塩」による。

4. 硫酸銅

日局 一般試験法 定性反応「第二銅塩」及び「硫酸塩」による。

5. ヨウ化カリウム

日局 一般試験法 定性反応「カリウム塩」及び「ヨウ化物」による。

#### 4. 有効成分の定量法

1. 塩化第二鉄

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

2. 塩化マンガン

水溶液に0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液、L-アスコルビン酸及びpH10.7のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液を加えた後、0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸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・塩化ナトリウム指示薬)。

3. 硫酸亜鉛、ヨウ化カリウム

日局の医薬品各条の定量法による。

4. 硫酸銅

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

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

注射剤の区別: 溶液(水性注射剤)

規格: 2mL 1管(エレメンミック®注)、2mL 1筒(エレメンミック®注キット)

性状: 暗赤褐色のコロイド液

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH: 4.5~6.0

浸透圧比: 約0.5(生理食塩液に対する比)

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

#### (2) 添加物

本剤は1管または1筒(2mL)中に下記の成分を含有する。

表IV-1. 有効成分・添加物の含量

成 分		1管または1筒(2mL)中	
有効成分	塩化第二鉄	9.460 mg	
	塩化マンガン	0.1979mg	
	硫酸亜鉛水和物	17.25 mg	
	硫酸銅	1.248 mg	
	ヨウ化カリウム	0.1660mg	
	元 素 量	鉄(Fe)	35 $\mu$ mol
		マンガン(Mn)	1 $\mu$ mol
亜鉛(Zn)		60 $\mu$ mol	
銅(Cu)		5 $\mu$ mol	
ヨウ素(I)		1 $\mu$ mol	
添加物	コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	9.774 mg	
	水酸化ナトリウム(pH調節剤)	適量	

#### (3) 電解質の濃度

Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>が極く微量含まれる。

## IV. 製剤に関する項目

### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### (5) その他

特になし

## 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IV-2. エレメンミック®注の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 遮光	36ヵ月	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
40℃ 遮光	6ヵ月	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
50℃ 遮光	8週間	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
60℃ 遮光	3週間	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
D65蛍光灯下* 室温	120万 lx・hr	アンプル	40万 lx・hr 照射後に不溶性異物を認め、規格不適となった。
		アンプル 遮光紙	変化なし

\*D65: 屋外の昼光の標準としてISO10977 (1993)に規定され、国際的に認められたものである。

表IV-3. エレメンミック®注キットの安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃、75%RH 遮光	6ヵ月	シリンジ 遮光ブリスター 紙箱	変化なし

## IV. 製剤に関する項目

<参考>

表IV-4. 旧処方製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温 遮光	38ヵ月	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
40℃ 遮光	6ヵ月	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
50℃ 遮光	6ヵ月	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
室内散光	6ヵ月	アンプル 遮光紙、紙箱	変化なし
室内散光	6ヵ月	アンプル	変化なし
キセノン光	360万 lx・hr*	アンプル	200万lx・hr 照射後に不溶性異物を認め、規格不適となった。

\*室内散光20ヵ月相当

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

#### 1. 配合変化

本剤は高カロリー静脈栄養(TPN)輸液用微量元素製剤であり、TPN用輸液に混合して使用されるため、TPN用輸液との配合変化試験及びTPN施行時に繁用されるビタミン剤、ホルモン剤等との配合変化試験(24時間後までの肉眼による外観変化の観察とpHの測定)を実施した。

- TPN用輸液(「ピーエヌツイン<sup>®</sup>-1号輸液・2号輸液・3号輸液」、「アミノトリパ1号輸液・2号輸液」、「ユニカリックL輸液・N輸液」との配合変化試験を行った結果、「ユニカリックL輸液」は6時間後に、「ユニカリックN輸液」は24時間後に混合直後の淡黄褐色から無色に変化した。
- TPN用輸液と他の注射剤72品目との配合変化で混濁、または結晶の析出を認めた薬剤は以下の通りである。

TPN用輸液共通:「ソルダクトン静注用200mg」(混合直後に淡黄褐色白濁)

「ファンギゾン注射用50mg」(混合直後または3時間後に黄濁または黄色結晶析出)

「ピーエヌツイン<sup>®</sup>-3号輸液」:「ソル・コーテフ静注用500mg」(24時間後に淡黄褐色白色結晶析出)

「ユニカリックL輸液」:「サクシゾン静注用500mg」(24時間後に結晶析出)

「ソル・コーテフ静注用500mg」(24時間後に白色結晶析出)

「ユニカリックN輸液」:「サクシゾン静注用500mg」(6時間後に白濁)

「ソル・コーテフ静注用500mg」(6時間後に白濁)

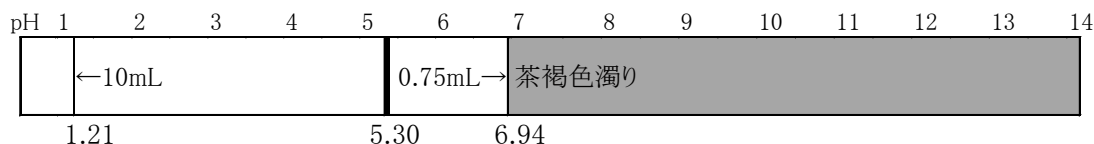
## IV. 製剤に関する項目

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

なお、ビタミン剤(B<sub>2</sub>及びC剤、配合剤)をシリンジ内で直接本剤と混合した場合、沈殿によりフィルターの目づまりが生じることがあるので、別々のシリンジを用いること。

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上及び薬剤交付時の注意」33頁を参照)

### 2. pH変動試験表



## 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

### 1. 第二鉄塩

日局 一般試験法 定性反応「鉄塩、第二(1)」による。

原子吸光光度法による。

### 2. マンガン塩

原子吸光光度法による。

### 3. 亜鉛塩

原子吸光光度法による。

### 4. 第二銅塩

日局 一般試験法 定性反応「銅塩、第二(1)」による。

原子吸光光度法による。

### 5. カリウム塩

原子吸光光度法(766.5nm)による。

### 6. ヨウ化物

液体クロマトグラフィーによる。

### 7. 塩化物

日局 一般試験法 定性反応「塩化物(2)」による。

### 8. 硫酸塩

日局 一般試験法 定性反応「硫酸塩(1)及び(2)」による。

<参考>

コンドロイチン硫酸塩

カルバゾールのエタノール溶液による呈色反応による。

アクリノール溶液による沈殿反応による。



## IV. 製剤に関する項目

---

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

1. 塩化第二鉄

原子吸光光度法(248.3nm)による。

2. 塩化マンガン

原子吸光光度法(279.5nm)による。

3. 硫酸亜鉛

原子吸光光度法(213.9nm)による。

4. 硫酸銅

原子吸光光度法(324.8nm)による。

5. ヨウ化カリウム

液体クロマトグラフィーによる。

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：225nm)

固定相：液体クロマトグラフ用ゲル型塩基性イオン交換樹脂(12.5 $\mu$ m)

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

エレメンミック<sup>®</sup>注

本剤はワンポイントカットアンプルを使用しているため、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク(青)の反対方向に折り取る。アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプル首部の周りをエタノール綿等で清拭のこと。

### 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 用法及び用量

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

#### (用法・用量に関連する使用上の注意)

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

#### 全血中マンガン濃度の基準値<sup>2)</sup>

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

#### 血漿中微量元素濃度の基準値<sup>※3)</sup>

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

※健常成人男女各20名より求めた。

#### (解説)

1. 食品中には各種の微量元素が含有されており、また経腸管栄養に用いられる経腸栄養剤にも各種微量元素を含有する製剤があることから、それらの投与により微量元素の補給が十分に行えるようになった場合には投与を中止する必要がある。
2. 高カロリー輸液用基本液等には亜鉛が配合された製剤があることから、これらを使用する場合には亜鉛の投与量に注意する必要がある。

## V. 治療に関する項目

表 V-1. 高カロリー輸液用基本液等の亜鉛含有量

製品名	会社名	1袋(瓶)中
「ハイカリック液-1号、2号」	テルモ	10 $\mu$ mol/700mL
「ハイカリック液-3号」	テルモ	20 $\mu$ mol/700mL
「ハイカリック NC-L 輸液、N 輸液、H 輸液」	テルモ	20 $\mu$ mol/700mL
「トリパレン1号輸液、2号輸液」	大塚製薬工場＝大塚製薬	10 $\mu$ mol/600mL
「リハビックス <sup>®</sup> -K1号輸液、K2号輸液」	エイワイファーマ＝陽進堂	10 $\mu$ mol/500mL
「ピーエヌツイン <sup>®</sup> -1号輸液」	エイワイファーマ＝陽進堂	20 $\mu$ mol/1000mL
「ピーエヌツイン <sup>®</sup> -2号輸液」	エイワイファーマ＝陽進堂	20 $\mu$ mol/1100mL
「ピーエヌツイン <sup>®</sup> -3号輸液」	エイワイファーマ＝陽進堂	20 $\mu$ mol/1200mL
「アミノトリパ1号輸液」	大塚製薬工場＝大塚製薬	8 $\mu$ mol/850mL
「アミノトリパ2号輸液」	大塚製薬工場＝大塚製薬	10 $\mu$ mol/900mL
「ユニカリック L 輸液、N 輸液」	テルモ	20 $\mu$ mol/1000mL
「フルカリック1号輸液」	テルモ	20 $\mu$ mol/903mL
「フルカリック2号輸液」	テルモ	20 $\mu$ mol/1003mL
「フルカリック3号輸液」	テルモ	20 $\mu$ mol/1103mL
「ネオパレン1号輸液、2号輸液」	大塚製薬工場＝大塚製薬	20 $\mu$ mol/1000mL
「ミキシッド L 輸液、H 輸液」	大塚製薬工場＝大塚製薬	10 $\mu$ mol/900mL

3. 黄疸がある場合、胆汁うっ滞によりマンガンが胆汁を介して排泄されず、本剤投与によりマンガンの全血中濃度を上昇させマンガンの脳内蓄積を起こすおそれがあるので、マンガンが配合されていない微量元素製剤の投与を考慮する必要があることから設定した。

また、本剤投与中はマンガンの脳内蓄積に注意する必要があるため、全血中マンガン濃度の基準値を記載し、その基準値以上に上昇が認められた場合にはマンガンが配合されていない微量元素製剤の投与を考慮する必要がある。また、主に胆汁で排泄される銅などの微量元素についても、蓄積に注意する必要があるため、血漿中濃度の基準を記載し、その基準値の上限を超えた場合には休薬、減量もしくは中止等を考慮する必要がある。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

本剤の臨床試験は未実施だが、マンガン以外の微量元素配合量は旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)と同一である。また、本剤中のマンガンの配合量については、これを決定する上で重要な参考資料とした、マンガンの至適1日投与量についての高木らの臨床研究報告、および海外での同様の臨床研究報告がある。

よって、ここでは旧処方製剤の臨床試験成績および上記臨床研究報告について記載する。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>4,5)</sup>

旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)を用いた臨床試験成績は次のとおりである。

##### 1. 一般臨床試験成績<sup>4)</sup>

高カロリー輸液法による栄養補給を2週間以上行った食道癌、胃癌等の患者180例(年齢:15~86歳)に対し、旧処方製剤1日1回2mLを2~4週間高カロリー輸液剤に添加して投与した。血漿中微量元素濃度の基準濃度範囲内維持効果により評価した結果、有効率は78.3%(141/180例)であった。

4)岡田 正 他:薬理と治療, **17**(7), 3675-3690, 1989

##### 2. 長期臨床試験<sup>5)</sup>

高カロリー輸液法による栄養補給を8週間以上行ったクローン病、短腸症候群、食道癌等の患者19例(年齢:17~75歳)に対し、最初の4週間を微量元素無投与期間とし、その後4~8週間旧処方製剤を高カロリー輸液剤に添加して投与した。その結果、微量元素無投与時の血漿中微量元素の低下傾向が、旧処方製剤投与により基準値内に回復、維持されることが明らかとなった。旧処方製剤の有効率は89.5%(17/19例)であった。

5)岡田 正 他:薬理と治療, **17**(7), 3655-3673, 1989

#### (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<sup>6~10)</sup>

用法・用量について<sup>6)</sup>(旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)での成績)

旧製剤の処方は大阪大学の院内製剤(IVH-M<sub>2</sub>)に基づいて決定したものである(I.概要に関する項目 1.開発の経緯の項参照)。IVH-M<sub>2</sub>は旧処方製剤発売までの過去10年間に、1,000例以上の患者に1日1回2mL投与され、有効性と安全性が確認されている。

また、TPN施行患者23例を対象に旧処方製剤(1日1回2mL)を2週間投与した結果、各微量元素の血漿中濃度は健常成人の範囲に維持され、欠乏症の認められていた患者に対しては旧処方製剤の投与により欠乏症状の消失あるいは改善した。

以上のことから、用法・用量は「1日1回2mL」が妥当であると判断された。

6)成田峰夫 他:JJPEN, **11**(8), 1015-1026, 1989

## V. 治療に関する項目

---

### <参考>

マンガンの配合量についての臨床研究報告

#### 1. 高木らの臨床研究報告<sup>7)</sup>

12名の在宅中心静脈栄養法(home parenteral nutrition:HPN)施行患者に対してマンガン投与量を20→0→2→1 $\mu$ mol/day(9名)あるいは20→2→1 $\mu$ mol/day(3名)と変化させて、全血中及び血漿中マンガン濃度の測定、脳MRI検査並びに淡蒼球T<sub>1</sub>値の算出を行った。さらに、血液学及び血液生化学検査、投与したその他の微量元素の血清中濃度についても検討を行った。

その結果、マンガン20 $\mu$ mol/day及び2 $\mu$ mol/dayの投与ではマンガン0 $\mu$ mol/dayの投与時と比較して有意な全血中マンガン濃度の上昇、脳MRI所見で有意な高信号、淡蒼球T<sub>1</sub>値の有意な低下が認められた。これに対し、マンガン投与量を1 $\mu$ mol/dayとしたときには、全血中マンガン濃度は0 $\mu$ mol/day投与に比べて有意に上昇し、マンガンの補給効果が認められ、かつ全例基準値範囲内にあった。また、脳MRI所見及び淡蒼球T<sub>1</sub>値は0 $\mu$ mol/day投与時と比較して有意な差は認められなかった。一方、マンガン以外の微量元素の血清中濃度については、いずれのマンガン投与量においてもほとんどの症例で良好に維持された。

以上より、成人HPN患者のマンガン投与量は必須性を考慮すると1 $\mu$ mol/dayが至適であろうと判断された。

#### 2. 海外におけるマンガンの1日投与量に関する臨床研究報告の要約<sup>8~10)</sup>

Fitzgerald K.ら<sup>8)</sup>は、0.5mg(9.1 $\mu$ mol)/day投与で、Boggio D.ら<sup>9)</sup>は2 $\mu$ mol/day投与で脳MRI所見で高信号が認められたことを報告している。また、Bertinet B. D.<sup>10)</sup>らは、0.1mg(1.8 $\mu$ mol)/day投与において脳MRI所見で高信号が認められたことを報告しており、1日投与量は0.1mg(1.8 $\mu$ mol)/dayで過剰であることを報告している。

これらの結果は、高木らの臨床研究報告とほぼ同様であった。

### (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

## V. 治療に関する項目

### (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)<sup>11,12)</sup>

##### 特別調査<sup>11)</sup>

本剤を投与されている在宅中心静脈栄養法施行の患者20症例について血中の微量元素濃度を調査した。1年以上(最長2年4ヵ月)の投与患者において、全血中のマンガン濃度、血清中の鉄、亜鉛及び銅濃度の平均値が基準濃度範囲内に維持されていた症例の割合は、マンガン:78.9%(15/19例)、鉄:68.4%(13/19例)、亜鉛:81.8%(9/11例)、銅:89.5%(17/19例)であった。

また、本調査において全血中マンガン濃度は長期間の投与でも上昇する傾向は認められなかった。

11)永濱 忍 他:診療と新薬, **41**(12), 1213-1220, 2004

##### 特別調査<sup>12)</sup>

1ヵ月以上の長期にわたりマンガン1  $\mu$  mol配合微量元素製剤が投与された高カロリー静脈栄養輸液療法患者を対象とし、長期投与における有効性を調査した結果、有効率は99.3%(266/268例)であった。

12)永濱 忍 他:診療と新薬, **44**(1), 3-12, 2007

#### <参考>

本剤では使用方法や症例を限定しない使用成績調査を実施していないため、旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)の使用成績調査結果について記載する。

#### 1. 安全性

使用成績調査における副作用発現症例率は0.95%(34/3,572例)であり、承認時までの0.45%(1/222例)と比べて有意差はなかった。

旧処方製剤投与によると疑われる副作用においては、重篤なものはなく、その種類も肝臓・胆管系障害と代謝・栄養障害に基因するものがほとんどで、特に問題となるような副作用はなかった。

小児、高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、妊産婦及び長期使用患者等特別な背景を有する患者に対する本剤の投与においても、副作用の発現頻度、種類及び重篤度に問題は認められなかった。

#### 2. 有効性

使用成績調査における改善率は99.8%(3,177/3,184例)で、悪化症例は7例(0.22%、7/3,184例)で、患者背景別に有効性に影響を与えられとされる要因について、層別解析を行った。層別解析の結果、使用理由、総投与量、投与期間、併用薬剤内訳、投与前重症度及び投与方法において有意差が認められたが、何れも改善率が99.24%以上であることからこれらの要因は問題とはならないと考えられた。

#### 3. 結論及び対応

旧処方製剤の投与は特に問題なく、安全性及び有効性が確認された。

なお、「使用上の注意」については、使用成績調査の結果等より一部変更した。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

鉄化合物製剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位:全身

作用機序:本剤は、高カロリー輸液用の微量元素製剤であり、高カロリー輸液施行時に欠乏し易い5つの微量元素(亜鉛、鉄、銅、マンガン及びヨウ素)を補給することにより、微量元素欠乏症の発現を回避する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>13~19)</sup>

本剤は旧処方製剤の配合成分のうちマンガン(塩化マンガン)配合量を20 $\mu$ molから1 $\mu$ molに減量した製剤であり、旧処方製剤と同様、亜鉛、鉄、銅、ヨウ素の補給効果を維持し、かつ、マンガンについても脳内蓄積等を起こすことなく(脳内蓄積を示唆する脳MRI-T<sub>1</sub>強調画像の高信号を示さない)補給することを目的としたものである。

本剤に配合した必須微量元素成分の補給意義及び効果については旧処方製剤と同じであり、旧処方製剤の効力を裏付ける試験の結果から既に明らかにされているので、本剤の効力についての薬理試験は実施していない。よって、ここでは旧処方製剤の成績を記載した。なお、マンガン減量の効果については文献考察を行った。

#### 1. 旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)の効力を裏付ける試験

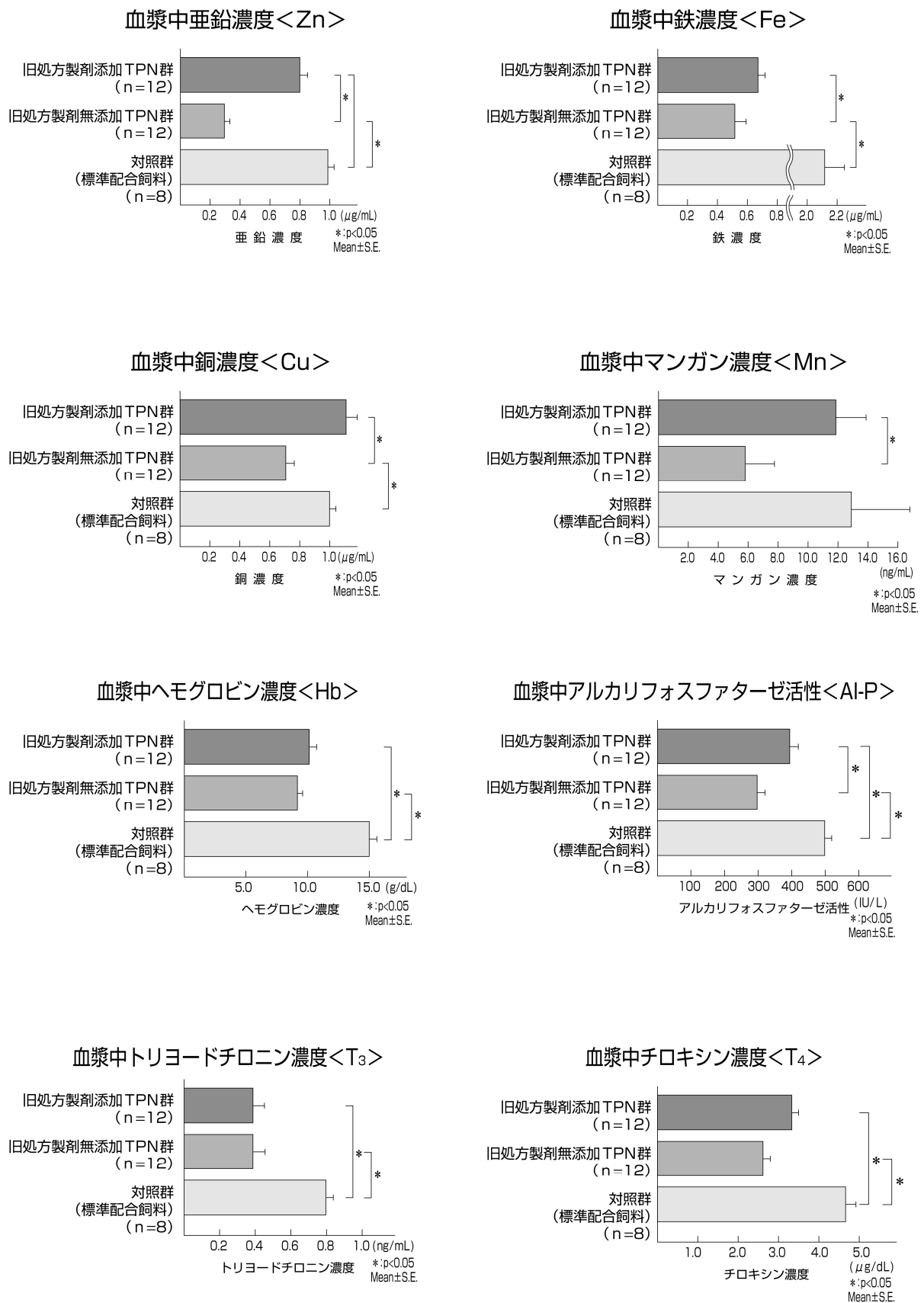
##### (1)微量元素欠乏飼料飼育ラットに対する効果<sup>13)</sup>

SD系雄性ラットを微量元素欠乏飼料で2週間飼育後、さらに1週間の旧処方製剤添加(0.4mL/kg)あるいは無添加TPNを施行し、血漿・組織中微量元素等の変化について比較検討した。対照として標準配合飼料(微量元素配合)で3週間飼育した群を設けた。

なお、高カロリー輸液は、市販の高カロリー輸液基本液、総合アミノ酸輸液及び高カロリー輸液用総合ビタミン剤を用いて調製した。また、この高カロリー輸液60mLに対し旧処方製剤0.1mLの割合で添加し(旧処方製剤の投与量は体重換算でヒト常用量の10倍に相当する)。高カロリー輸液は、初日は1.25mL/時/ラット、翌日からは2.5mL/時/ラットで中心静脈内に持続注入した。

その結果、対照群及び旧処方製剤無添加TPN群では、血漿中の微量元素濃度は低下し、また微量元素欠乏に基づくと考えられる貧血症状(ヘモグロビン量の低下など)、アルカリホスファターゼ活性の低下、トリヨードチロニン(T<sub>3</sub>)及びチロキシシン(T<sub>4</sub>)濃度の低下などが認められた。しかし、旧処方製剤添加群では、これらの変化は正常レベルに回復あるいは回復する傾向が認められた。

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-1. 血漿中微量元素濃度及び血液生化学検査値

(文献の一部改変)



## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 正常ラットに対する効果<sup>14)</sup>

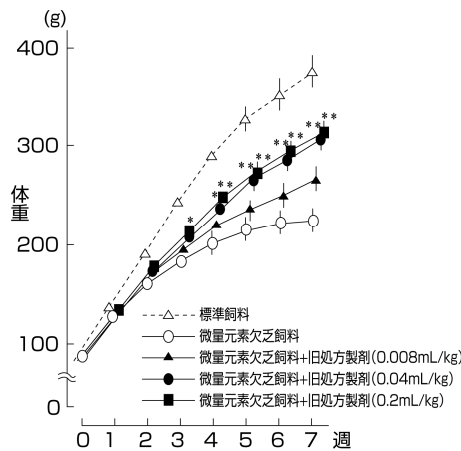
正常なSD系雄性ラットを旧処方製剤無添加又は添加(0.04、0.12mL/kg:それぞれ臨床投与量の1及び3倍量)TPNで1週間飼育した。さらにTPN終了後2週間標準配合飼料で飼育し、TPN離脱後の状態についても検討した。

その結果、旧処方製剤無添加TPN群では赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値に変動は見られなかったが、血漿及び一部の組織中铁及び銅濃度の低下、血漿中アルカリフォスファターゼ活性の低下、血漿及び組織中亜鉛濃度の低下、血漿及び血液中マンガン濃度の低下傾向あるいは低下が認められた。旧処方製剤添加TPNによってこれらの低下はほぼ用量依存的に抑制された。また、マンガン及び鉄ではいくつかの組織において濃度の上昇が認められたが、TPNの離脱後2週間ではほぼ正常レベルに回復した。

### (3) 7週間の微量元素欠乏飼料飼育ラットに対する効果<sup>15)</sup>

SD系雄性ラットを微量元素欠乏飼料で飼育しながら旧処方製剤(0.008、0.04、0.2mL/kg:それぞれ臨床投与量の1/5、1、5倍量)を1日1回、7週間尾静脈内に急速投与した群と、微量元素欠乏飼料のみで7週間飼育した群とを比較検討した。

その結果、7週間の微量元素欠乏飼料飼育により、亜鉛、鉄、銅、マンガン、ヨウ素の欠乏によると考えられる機能低下及び成長遅延が認められた。旧処方製剤投与群では亜鉛、鉄、銅、マンガンを由来する機能低下及び成長遅延は用量依存的に改善された。



各値は6~7例の平均値±標準誤差を示す。

\*:p<0.05 \*\*:p<0.01:微量元素欠乏飼料群との有意差

図VI-2. 体重の変化

### (4) マンガン欠乏ラット及びマンガン製剤の投与効果<sup>16,17)</sup>

・マンガン欠乏飼料で飼育したSD系母ラットから生まれた仔ラットを離乳後マンガン欠乏飼料で7あるいは10週齢まで飼育した。

その結果、組織中マンガンおよび鉄濃度の低下、成長遅延、運動機能異常鉄欠乏性貧血、脂質代謝異常、肝機能障害などのマンガン欠乏症状が認められた<sup>16)</sup>。

・上記と同じ方法で作製した6週齢のマンガン欠乏ラットに、塩化マンガン(22.0、66.0、219.8µg Mn/kg:それぞれ旧処方製剤の臨床投与量に含有されるマンガン量の1、3及び10倍量)を1日1回、1週間尾静脈内投与した。

その結果、塩化マンガンの投与により組織マンガン濃度の低下は改善され、また成長遅延、肝機能異常及び脂質代謝異常も改善される傾向が認められたが、その他の変化については全く改善されなかった<sup>17)</sup>。

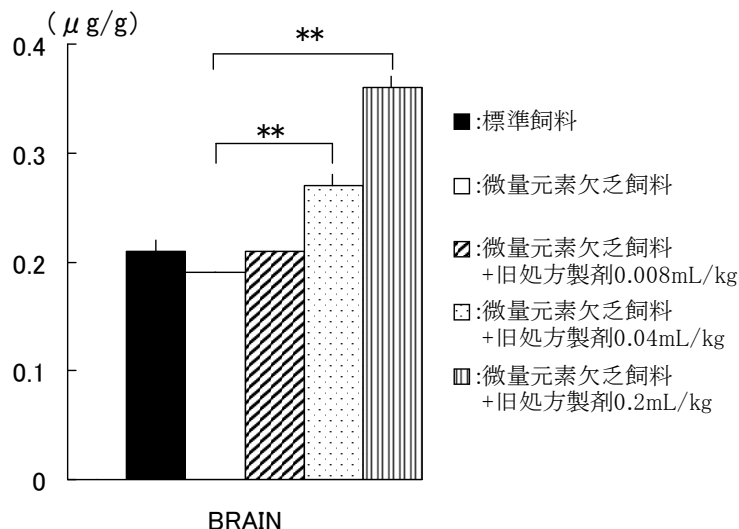
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. マンガン減量の効果についての文献考察

#### (1)7週間の微量元素欠乏飼料飼育ラットに対する効果<sup>15)</sup>

SD系雄性ラットを微量元素欠乏飼料で飼育しながらマンガン20 $\mu\text{mol}$ 配合している旧処方製剤(0.008、0.04、0.2mL/kg:それぞれ臨床投与量の1/5、1、5倍量)を1日1回、7週間尾静脈内に急速投与した。

その結果、脳内マンガン濃度は旧処方製剤の投与量に依存して上昇したが、0.008mL/kg(臨床投与量の1/5倍量)投与では脳内マンガン濃度に影響は認められなかった。



値は6~7例の平均 $\pm$ 標準誤差を示す。

\*\* :  $p < 0.01$

微量元素欠乏飼料飼育群を対照としたBonferroni検定

図VI-3. 脳内マンガン濃度

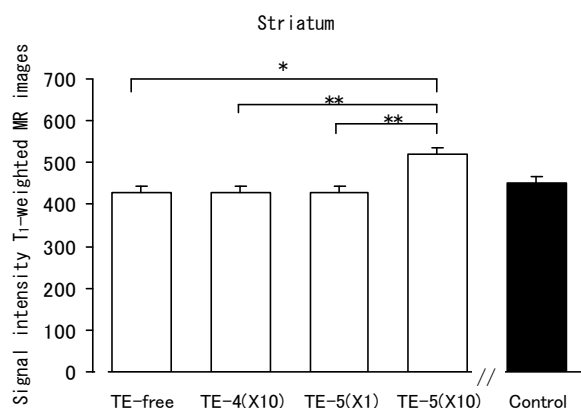
(文献の一部改変)

#### (2)7日間のTPNラットにおける脳MRIに対するマンガン減量の効果<sup>18)</sup>

正常なSD系雄性ラットを旧処方製剤無添加、マンガン抜き旧処方製剤添加(0.4mL/kg/日)又は旧処方製剤添加(0.04、0.4mL/kg/日:それぞれ臨床投与量の1及び10倍量)TPNで1週間飼育し、脳MRI-T<sub>1</sub>強調画像の信号強度(以下、信号強度と略)等について検討した。

その結果、マンガン抜き旧処方製剤添加(0.4mL/kg/日)群では信号強度の上昇はなく、旧処方製剤添加(0.4mL/kg/日)群で信号強度の上昇が認められ、これがマンガンを起因することが明らかとなった。また、旧処方製剤添加(0.04mL/kg/日)群では、信号強度の上昇は認められず、マンガンを減量することにより、その上昇が抑制された。

## VI. 薬効薬理に関する項目



TE-free 群 : TPN(旧処方製剤無添加)  
 TE-4(×10)群 : TPN(マンガン抜き旧処方製剤 0.4mL/kg/日)  
 TE-5(×1)群 : TPN(旧処方製剤0.04mL/kg/日:臨床使用量の1倍量)  
 TE-5(×10)群 : TPN(旧処方製剤0.4mL/kg/日:臨床使用量の10倍量)  
 control 群 : 標準飼料経口摂取(参考)

値は6~7例の平均±標準偏差を示す。

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ (Tukey-Kramer 検定)

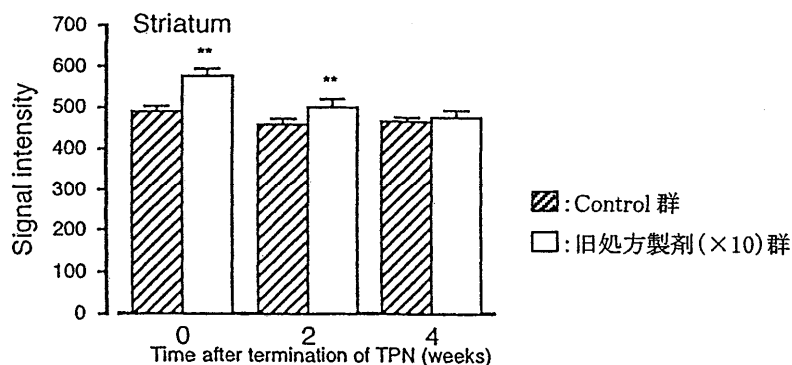
図VI-4. 線条体における $T_1$ 強調画像の信号強度

(文献の一部改変)

(3)7日間のTPNラットにおける脳MRI、脳内マンガン濃度及び全血中マンガン濃度に対するTPN中止の効果<sup>19)</sup>

正常なSD系雄性ラットを旧処方製剤添加(0.4mL/kg/日:臨床投与量の10倍量)TPNで1週間飼育した後、TPNを中止して信号強度、脳内マンガン濃度及び全血中マンガン濃度の回復性について検討した。

その結果、TPN終了直後には旧処方製剤添加(0.4mL/kg/日)群で皮質、線条体、中脳及び小脳において信号強度の上昇及びマンガン濃度の増加、並びに全血中マンガン濃度の上昇が認められたが、これらの変化は、TPNを中止することにより回復した。また、脳の各部位(とりわけ線条体及び中脳)での信号強度及びマンガン濃度並びに全血中マンガン濃度の間に高い相関が認められた。このことから、脳の各部位(とりわけ線条体及び中脳)での信号強度及び全血中マンガン濃度は、脳内マンガン濃度の指標として有用であると結論された。



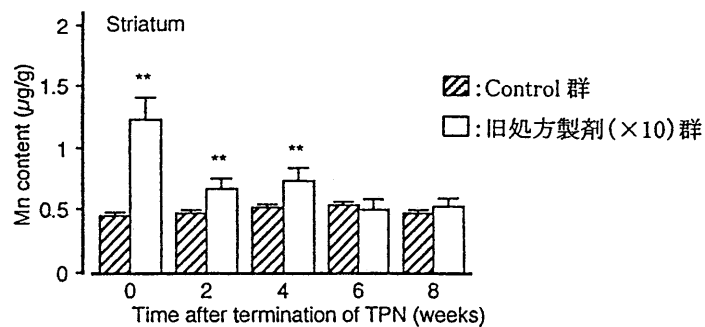
値は5~6例の平均±標準偏差を示す。

\*\*: $p < 0.01$ (Student の t 検定、control 群との比較)

図VI-5. 線条体における $T_1$ 強調画像の信号強度の経時変化

(文献の一部改変)

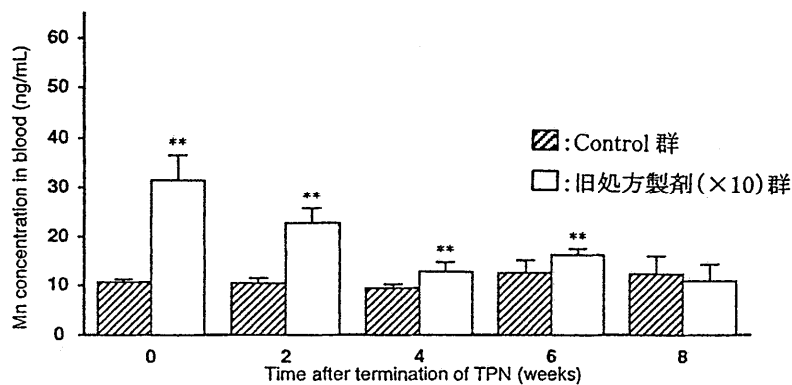
## VI. 薬効薬理に関する項目



値は5~6例の平均±標準偏差を示す。  
 \*\*: p < 0.01 (Studentのt検定、control群との比較)

図VI-6. 線条体におけるマンガン濃度の経時変化

(文献の一部改変)



値は5~6例の平均±標準偏差を示す。  
 \*\*: p < 0.01 (Studentのt検定、control群との比較)

図VI-7. 全血中マンガン濃度の経時変化

(文献の一部改変)

表VI-1. 線条体でのMRI-T<sub>1</sub>強調画像の信号強度(以下、信号強度と略す)、  
 線条体におけるマンガン濃度及び全血中マンガン濃度の相関係数

	線条体における 信号強度	線条体における マンガン濃度	全血中マンガン 濃度
線条体における 信号強度	1	0.809	0.826
線条体における マンガン濃度	0.809	1	0.806
全血中マンガン 濃度	0.826	0.806	1

(文献の一部改変)

### (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) コンパートメントモデル

<参考>

旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)におけるラットを用いた単回投与試験では、鉄、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素の各放射性元素をそれぞれ含む製剤を尾静脈内に投与し、血漿中濃度(総放射能)の推移を検討した。2-コンパートメントモデルにより解析した結果、鉄、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素の半減期は、それぞれ $\alpha$ 相では32分、19分、6分、2分及び13分であった。また、 $\beta$ 相では1.5時間、203時間、1.0時間、0.9時間及び6.3時間であった<sup>20)</sup>。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(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

(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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### <参考>

旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)におけるラットを用いた単回投与試験では、鉄、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素の各放射性元素をそれぞれ含む製剤を尾静脈内に投与し、体内分布を検討した。投与72時間後の体内分布については、ヨウ素は甲状腺に特に高く、他の4元素は肝、腎、小腸で比較的高く、脳、筋肉で低かった<sup>20)</sup>。

ラットを用いた多回投与試験では、旧処方製剤を7日間連続尾静脈内に1日あたり0.04、0.4、1.2及び4mL/kg投与し、主要臓器中の鉄、亜鉛、銅及びマンガンの量を調べた。0.4mL/kg(成人体重を50kgとすると常用量の10倍に相当)までは、組織含量は一定に保たれていた<sup>21)</sup>。

イヌを用いた3ヵ月間連続投与試験(慢性毒性試験)における臓器の供与を受け、鉄、亜鉛、銅及びマンガンの主要臓器中の濃度を調べた。低用量群(0.06mL/kg、成人常用量の1.5倍)では、銅及びマンガンが一部の臓器に、高用量群(0.25mL/kg、成人常用量の6倍)ではいずれの微量元素ともいくつかの臓器に有意な増加が認められた。しかし低用量群での濃度変化は、各微量元素とも、いずれの臓器においてもわずかであった<sup>22)</sup>。

## 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

ヨウ素は尿中、他の4元素は糞中など

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 排泄率

該当資料なし

#### <参考>

旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)におけるラットを用いた単回投与試験では、鉄、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素の各放射性元素をそれぞれ含む製剤を尾静脈内に投与し、尿および糞中排泄を検討した。鉄、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素の72時間までの尿中排泄率はそれぞれ0.06%、0.21%、9.45%、0.02%及び68.69%であり、糞中排泄率はそれぞれ1.18%、11.46%、18.44%、59.23%及び3.06%であった<sup>20)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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)

[禁忌](次の患者には投与しないこと)

- (1)胆道閉塞のある患者[排泄障害により、マンガンの全血中濃度、及び銅などの微量元素の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。]
- (2)本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1)主に胆汁中に排泄されるマンガン、銅では、排泄経路が遮断されると体内に蓄積する。また、微量元素の蓄積を評価するのに、マンガンは全血中濃度、その他の微量元素は血漿中濃度が適切である。
- (2)本剤又は本剤配合成分を含有する製剤の投与による過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症を誘発するおそれがある。

### 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

(用法・用量に関連する使用上の注意)

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

全血中マンガン濃度の基準値<sup>2)</sup>

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

血漿中微量元素濃度の基準値<sup>※3)</sup>

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

※健常成人男女各20名より求めた。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1)肝障害のある患者[微量元素の血漿・全血中濃度を上昇させるおそれがある。]
- (2)腎障害のある患者[微量元素の血漿・全血中濃度を上昇させるおそれがある。]

(解説)

肝障害や腎障害のある場合は、微量元素の排泄遅延により、血漿・全血中濃度の上昇を起こすおそれがある。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤を長期連用する場合には、以下の点に注意すること。

- (1)臨床症状の推移を十分観察したうえで、慎重に投与すること。また、必要に応じ、マンガンの全血中濃度、及びその他の微量元素の血漿中濃度を測定することが望ましい。
- (2)特に、マンガンについては、マンガン20 $\mu\text{mol}$ 配合微量元素製剤<sup>※)</sup>の投与により全血中濃度の上昇がみられたり、脳内蓄積によって脳MRI検査( $T_1$ 強調画像)で高信号を示したり、パーキンソン様症状があらわれたとの報告がある。このような所見がみられた場合には、マンガンが配合されていない微量元素製剤の投与に切りかえる等適切な処置を行うこと。

※)マンガン20 $\mu\text{mol}$ 、鉄35 $\mu\text{mol}$ 、亜鉛60 $\mu\text{mol}$ 、銅5 $\mu\text{mol}$ 、ヨウ素1 $\mu\text{mol}$ 配合製剤。

マンガン20 $\mu\text{mol}$ 配合微量元素製剤＝旧処方製剤

(解説)

長期連用する場合には、微量元素の蓄積により臨床症状があらわれるおそれがある。旧処方製剤(マンガン20 $\mu\text{mol}$ 配合微量元素製剤)の投与により全血中マンガン濃度の上昇、脳内蓄積による脳MRI検査( $T_1$ 強調画像)での高信号、また、パーキンソン様症状があらわれたとの報告もあるので、このような所見がみられた場合にはマンガンが配合されていない微量元素製剤への切りかえ等適切な処置を行う必要がある。

### 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

該当しない

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

マンガン1 $\mu\text{mol}$ 配合微量元素製剤について実施した特別調査(長期使用)において、505例中21例(4.16%)に副作用が認められた。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	頻度不明*
過敏症	発疹	
肝 臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇等)	ビリルビン上昇
精神神経系		パーキンソン様症状
その他	血中マンガン上昇	

\*: 自発報告又はマンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤で認められた副作用。

マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤 = 旧処方製剤

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

マンガン1 $\mu$ mol配合微量元素製剤の投与が1ヵ月以上の症例に対する特別調査における副作用の一覧表を次に示す。

表VIII-1. 副作用発現状況

	特別調査合計
調査施設数	120
調査症例数	505
副作用等の発現症例数	21
副作用等の発現件数	30
副作用等の発現症例率	4.16%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数)率(%)
肝胆道系障害	6例[1.19]
肝機能異常	6(1.19)
皮膚および皮下組織障害	1例[0.20]
発疹	1(0.20)
臨床検査	14例[2.77]
アラニン・アミトランスフェラーゼ'増加	5(0.99)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ'増加	4(0.79)
血中銅減少	1(0.20)
血中銅増加	2(0.40)
血中鉄減少	1(0.20)
血中鉄増加	1(0.20)
血中亜鉛減少	1(0.20)
マンガン増加	2(0.40)
血小板数減少	1(0.20)
血小板数増加	1(0.20)
血中アルカリホスファターゼ'増加	4(0.79)

( )内は副作用発現件数率(%)

[ ]内は副作用発現症例率(%)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### <参考>

本剤については臨床試験を実施していないため、旧処方製剤の承認時および再審査終了時の副作用発現状況についても参考として記載する。

表VIII-2. 副作用発現状況(旧処方製剤)

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成4年1月21日～ 平成9年1月20日)	合計
調査症例数		222例	3,572例	3,794例
副作用の発現症例数		1例(0.45%)	34例(0.95%)	35例(0.92%)
副作用の発現件数		1件	75件	76件
副作用の種類	副作用発現症例数(件数) (%)			
皮膚・皮膚付属器障害		0[0.00]	2[0.06]	2[0.05]
発疹		0	1(0.03)	1(0.03)
皮疹		0	1(0.03)	1(0.03)
消化管障害		0[0.00]	1[0.03]	1[0.03]
アミラーゼ上昇		0	1(0.03)	1(0.03)
膵炎		0	1(0.03)	1(0.03)
肝臓・胆管系障害		0[0.00]	28[0.78]	28[0.74]
黄疸		0	1(0.03)	1(0.03)
肝機能障害		0	5(0.14)	5(0.13)
血清AST(GOT)上昇		0	16(0.45)	16(0.42)
血清ALT(GPT)上昇		0	18(0.50)	18(0.47)
血清ビリルビン上昇		0	5(0.14)	5(0.13)
γ-GTP上昇		0	1(0.03)	1(0.03)
胆嚢炎		0	1(0.03)	1(0.03)
代謝・栄養障害		0[0.00]	13[0.36]	13[0.34]
血清アルカリフォスファターゼ上昇		0	12(0.34)	12(0.32)
血糖値上昇		0	2(0.06)	2(0.05)
BUN上昇		0	1(0.03)	1(0.03)
血清クロール低下		0	2(0.06)	2(0.05)
血中コレステロール低下		0	1(0.03)	1(0.03)
血中ナトリウム低下		0	2(0.06)	2(0.05)
赤血球障害		0[0.00]	1[0.03]	1[0.03]
ヘマトクリット値低下		0	1(0.03)	1(0.03)
ヘモグロビン減少		0	1(0.03)	1(0.03)
赤血球減少		0	1(0.03)	1(0.03)
白血球・網内系障害		1[0.45]	0[0.00]	1[0.03]
好酸球増多		1(0.45)	0(0.00)	1(0.03)
血小板・出血凝固障害		0[0.00]	1[0.03]	1[0.03]
血小板減少症		0	1(0.03)	1(0.03)

( )内は副作用発現件数率(%)

[ ]内は副作用発現症例率(%)

### (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

### <参考>

本剤については臨床試験を実施していないため、参考として、旧処方製剤の使用成績調査における副作用発現状況を各背景別に解析したものを記載する。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 疾患別副作用発現状況(重複記載あり)

旧処方製剤は、ヒトにおいて必須であるといわれている微量元素(鉄、亜鉛、銅、マンガン及びヨウ素)を配合した微量元素栄養剤であり、いわゆる特定の疾患の治療薬ではない。よって、診断名と合併症を区別する必然性はなく、収集症例数の多い疾患について集計し、層別解析を行った。

疾患別の副作用発現症例率は以下のとおりであった。

表VIII-3. 疾患内訳別副作用発現状況

項目	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
肝臓疾患	396	1	4	0.25
腎臓疾患	216	2	4	0.93
糖尿病	308	3	10	0.97
悪性腫瘍	1,852	9	17	0.49
その他	2,140	26	59	1.21
不明・未記載	22	0	0	0.00
合計(重複あり)	4,934	41	94	0.83

使用成績調査時の安全性評価対象症例3,572例中における疾患別副作用発現状況は以下のとおりであった。

表VIII-4. 疾患別副作用発現状況

	肝臓疾患	腎臓疾患	糖尿病	悪性腫瘍
調査症例数	396	216	308	1,852
副作用発現症例数	1	2	3	9
副作用発現件数	4	4	10	17
副作用発現症例率	0.25%	0.93%	0.97%	0.49%
消化器障害	1例(0.25)	0	0	0
膵炎	1(0.25)	0	0	0
アミラーゼ	1(0.25)	0	0	0
肝臓・胆管系障害	1例(0.25)	1例(0.46)	3例(0.97)	8例(0.43)
肝機能障害	0	0	0	2(0.11)
血清 GOT 上昇	0	1(0.46)	2(0.65)	4(0.22)
血清 GPT 上昇	0	0	3(0.97)	6(0.32)
胆嚢炎	1(0.25)	0	0	0
血清ビリルビン上昇	1(0.25)	0	1(0.32)	2(0.11)
代謝・栄養障害	0	1例(0.46)	1例(0.32)	3例(0.16)
アルカリフォスファターゼ上昇	0	1(0.46)	1(0.32)	3(0.16)
血糖値上昇	0	0	1(0.32)	0
BUN 上昇	0	1(0.46)	0	0
血清クロール低下	0	0	1(0.32)	0
血清ナトリウム低下	0	0	1(0.32)	0
血小板・出血凝血障害	0	1例(0.46)	0	0
血小板減少(症)	0	1(0.46)	0	0

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

肝臓疾患患者は396例(11.1%)で、副作用発現症例は1例(4件)のみで、消化管障害(膵炎1件、アミラーゼ上昇1件)と肝臓・胆管系障害(胆嚢炎1件、血清ビリルビン上昇1件)で、重篤な副作用はなかった。

腎臓疾患患者は216例(6.0%)あり、副作用発現症例は2例(4件)で、肝臓・胆管系障害(血清GOT上昇1件)、代謝・栄養障害(アルカリフォスファターゼ上昇1件、BUN上昇1件)及び血小板・出血凝血障害(血小板減少1件)で重篤な副作用はなかった。

糖尿病及び悪性腫瘍の患者における副作用の種類は、全て肝臓・胆管系障害及び代謝・栄養障害に関するもので、重篤な副作用はなかった。

以上の結果より、これら疾患群における副作用は、発現頻度、種類及び重篤度において、その他の疾患群と差はなく、これら疾患群における旧処方製剤の安全性について問題ないと判断した。

また、主たる副作用の原因については、肝臓・胆管系障害は、原疾患及び合併症に起因する併用薬及び高カロリー輸液療法施行におけるブドウ糖の過負荷と消化管を使用しないための胆汁うっ滞も副作用発現要因のひとつであると考え。

代謝・栄養障害は、高カロリー輸液療法時のブドウ糖、アミノ酸、電解質、脂肪及びビタミン剤の投与量と患者の代謝・排泄機能とのアンバランスも副作用発現要因のひとつであると考え。

### 2. 合併症有無別副作用発現状況

合併症有無の比較において、副作用発現症例率に有意差は認められなかった。

表Ⅷ-5. 合併症有無別副作用発現状況

項目	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
合併症なし	2,401	19	34	0.79
合併症あり	1,165	15	41	1.29
不明・未記載	6	0	0	0.00
合計	3,572	34	75	0.95
検定結果	Fisher's 検定 P=0.1970 N.S. (不明・未記載を除く)			

### 3. 投与前重症度別副作用発現状況

投与前重症度別の3群比較において、副作用発現症例率に有意差は認められなかった。

表Ⅷ-6. 投与前重症度別副作用発現状況

項目	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
軽症	350	2	4	0.57
中等症	1,678	14	35	0.83
重症	1,541	18	36	1.17
不明・未記載	3	0	0	0.00
合計	3,572	34	75	0.95
検定結果	$\chi^2$ 検定 P=0.4616 N.S. DF=2 (不明・未記載を除く)			

### (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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。  
[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 14. 適用上の注意

#### (1)調製時

1)本剤は光により濁る場合があるので、液の性状を観察し、液の澄明でないものは使用しないこと。

#### エレメンミック®注

2)本剤は単独のシリンジで採取し、高カロリー静脈栄養輸液に添加すること(他の注射剤との直接混合は、沈殿等の配合変化を起こすことがある)。なお、ビタミン剤(B<sub>2</sub>及びC剤、配合剤)をシリンジ内で直接本剤と混合した場合、沈殿によりフィルターが目づまりが生じることがあるので、別々のシリンジを用いること。

3)本品はワンポイントカットアンプルを使用しているため、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク(青)の反対方向に折り取る。アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭のこと。

#### エレメンミック®注キット

2)本剤は直接高カロリー静脈栄養輸液に添加すること。(他の注射剤との直接混合は、沈殿等の配合変化を起こすことがある)

なお、本剤とビタミン剤(B<sub>2</sub>及びC剤、配合剤)をシリンジ内で直接混合した場合、沈殿によりフィルターが目づまりが生じることがあるので、シリンジ内で混合しないこと。

3)ブリスター包装開封後は速やかに使用すること。

#### (2)投与経路

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

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

特になし



## 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

本剤は、旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)の配合成分のうち塩化マンガン配合量のみを1/20に減量した製剤である。このため、本剤の一般薬理作用は、旧処方製剤の一般薬理試験の結果から評価可能であり、質的にも量的にも旧処方製剤と同等あるいはそれ以下と考えた。したがって、本剤の一般薬理試験は実施しなかった。

<参考>

旧処方製剤の一般薬理作用として中枢神経系、呼吸・循環器系、体性神経系、消化器系、泌尿生殖器系、血液系に及ぼす影響について検討し、次の結果を得た<sup>23, 24)</sup>。

表Ⅸ-1. 一般薬理作用(旧処方製剤)

試験項目	動物	試験方法	投与量 (mL/kg)	投与 経路	試験成績	
1. 中枢神経系に及ぼす影響						
(1)一般症状の観察	マウス ラット	Irwin法 Irwin法	1, 2, 3, 5 1, 3, 5, 10, 20	i.v. i.v.	1mL/kg: 作用なし 2mL/kg: 鎮静 3mL/kg: 以上において死亡例 1~3mL/kg: 作用なし 5mL/kg: 鎮静 10mL/kg: 以上において全例死亡	
(2)自発運動量	マウス	回転カゴ法	1	i.v.	作用なし	
(3)睡眠延長作用	マウス	ヘキソバルビタール	1	i.v.	作用なし	
(4)抗けいれん作用	マウス	電撃けいれん ストリキニーネ ベンチレンテトラゾール	1 1 1	i.v. i.v. i.v.	作用なし TE*発現および死亡に至るまでの時間を延長 軽度の抑制作用	
(5)抗振戦作用	マウス	トレモリン	1	i.v.	作用なし	
(6)協調運動	マウス	回転棒法	1	i.v.	作用なし	
(7)筋弛緩作用	マウス	懸垂法	1	i.v.	作用なし	
(8)体温	ラット	直腸温	0, 5, 1	i.v.	作用なし	
(9)脳波	ウサギ ラット	急性植え込み 急性植え込み (無麻酔、無拘束)	1, 2 2	i.v. i.v.	自発脳波に影響なし 自発脳波に影響なし (線条体、海馬、皮質)	
2. 呼吸・循環器系に及ぼす影響						
(1)呼吸、血圧、心拍数、心電図(Ⅱ)	イヌ	麻酔下 自発呼吸下	0.05, 0.1, 0.5, 1  1mL/kg/hr	i.v.  infusion in vitro	0.05~0.1mL/kg: 作用なし 0.5mL/kg: 呼吸興奮、降圧、心拍数増加あるいは減少、心電図R波振幅軽度減少 1mL/kg: 呼吸興奮、著明な降圧、心拍数は増加あるいは減少、心電図R波振幅軽度減少 4例中1例死亡 呼吸興奮、血圧、心拍数および心電図には著変なし 5~10%作用なし	
(2)摘出耳介血管	ウサギ*		5%、10%、20%、原液			
3. 体性神経系に及ぼす影響						
横隔膜神経筋標本	ラット		1%、5%	in vitro	作用なし	
4. 消化器系に及ぼす影響						
(1)小腸炭末輸送能	マウス	炭末法	1	i.v.	影響なし	
(2)摘出回腸自動運動	ウサギ*	Magnus法	0.1%、0.3%、1%	in vitro	0.1%軽度亢進 0.3%以上において抑制例あり	
5. 泌尿生殖器系に及ぼす影響						
(1)摘出子宮	非妊娠 妊娠	ラット	Magnus法	0.1%、0.3%、1%	in vitro	作用なし 軽度抑制
(2)尿排泄	ラット	自然排泄尿	0.5, 1	i.v.	尿量、pH、尿中電解質のいずれにも作用なし	
6. 血液系に及ぼす影響						
(1)トロンボエラストグラム	ラット	反応時間、凝固時間、最大振幅を測定	1	i.v.	作用なし	
(2)溶血性試験	ウサギ*	呼光度法	10%、50%、原液	in vitro	溶血率: 原液 3%未満 50%希釈液 1.5%未満 10%希釈液 0.5%未満	

\*TE: 強直性伸張けいれん

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の薬理試験

#### <参考>

マンガン多回投与のラット脳波、行動及び脳内マンガン濃度に及ぼす影響<sup>25)</sup>

マンガンの多回投与による中枢への影響を検討するため、塩化マンガン(旧処方製剤の臨床使用量に含まれるマンガン量の1、10、30倍量)を1日1回、4週間ラットの尾静脈内に投与し、脳内マンガン濃度、無麻酔・無拘束自発脳波、行動観察、血漿生化学及び血液学検査を行った。

その結果、脳内マンガン濃度の増加は認められたが、30倍量投与群においてもその増加は対照群の約2.5倍であった。また、30倍量の投与において、脳波、行動、一般症状、脳病理組織検査、血漿生化学検査値及び血液学検査値に影響は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>26, 27)</sup>

表Ⅷ-2. 単回投与毒性試験の結果

動物種	投与経路	投与量 (mL/kg)	概略致死量 (mL/kg)
SD系ラット <sup>26)</sup>	静脈内	2、4、6、8	♂:6
ビーグル犬 <sup>27)</sup>	静脈内	2、4、6	♂:6 ♀:6

### (2) 反復投与毒性試験<sup>28, 29)</sup>

本剤は旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)の成分のうち塩化マンガン配合量のみを1/20に減量した製剤であることから、本剤の反復投与毒性は旧処方製剤と同等か又はやや弱いものと推察された。したがって、本剤の反復投与毒性試験は実施しなかった。

1. 旧処方製剤については、0.06、0.25及び1.0mL/kgをビーグル犬に30日間静脈内投与した試験を行った。

その結果、死亡は認められなかったが、毒性所見として可視粘膜の発赤、顔面浮腫、尿潜血、ALP値の上昇、肝クッパー細胞及び顎下リンパ節の網内系細胞への褐色色素沈着等が認められた。30日間の休薬により、これらの変化は褐色色素沈着を除き回復した。

旧処方製剤の無毒性量は0.06mL/kg/日と推定された<sup>28)</sup>。

2. 旧処方製剤については、0.06、0.12及び0.25mL/kgをビーグル犬に3ヵ月間静脈内投与した試験を行った。

その結果、死亡は認められなかったが、毒性所見として可視粘膜の発赤、眼瞼周囲浮腫、肝クッパー細胞及び脾の網内系細胞への褐色色素沈着等が認められた。5週間の休薬により、これらの変化は褐色色素沈着を除き回復した。

旧処方製剤の無毒性量は0.06mL/kg/日と推定された<sup>29)</sup>。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (4) その他の特殊毒性

局所刺激性<sup>30)</sup>

本剤は旧処方製剤(マンガン20 $\mu$ mol配合微量元素製剤)の成分のうち塩化マンガン配合量のみを1/20に減量した製剤であることから、本剤の局所刺激性は旧処方製剤と同等又はやや弱いものと推察された。

ウサギに旧処方製剤の原液又は0.5%希釈液を耳介静脈内に投与した結果、旧処方製剤の原液はわずかな血管刺激性を有するが、0.5%希釈液に刺激性はなかった<sup>30)</sup>。したがって、本剤もわずかな血管刺激性があると考えられたが、本剤の用法・用量(臨床投与方法)は、1日量として2mLを1000～2000mLの高カロリー静脈栄養輸液に添加・混合(最終濃度:0.1～0.2%)した上での点滴静注であり、希釈された液は刺激性がないものと考えられたため実施しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤: 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること。

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年 (安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、開封後は光を遮り保存すること。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

エレメンミック<sup>®</sup>注

使用期間内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

エレメンミック<sup>®</sup>注キット

1. シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
2. ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。
3. ブリスター包装は開封口から静かに開けること。
4. ブリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
5. 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁・浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
6. シリンジに破損等の異常が認められるときは、使用しないこと。
7. シリンジ先端部のシールがはがれているときは、使用しないこと。
8. 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
9. 注入前後ともに押子を引かないこと。
10. シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

#### 操作方法

本剤を高カロリー静脈栄養輸液に添加する操作方法として、ホルダーを使用する方法と注射針を使用する方法がある。

#### 1. ホルダーを使用する方法

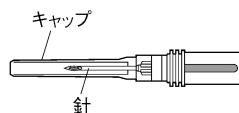
ホルダーは、プレフィルドシリンジ専用のホルダー (製造販売業者: テルモ株式会社) を用いる。

#### <本剤の形状と各部の名称>



プレフィルドシリンジ

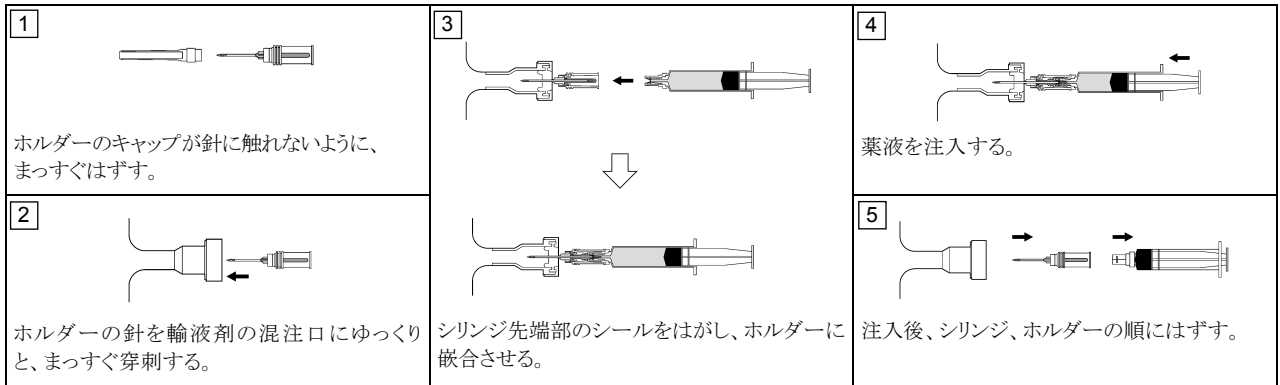
#### <各部の名称>



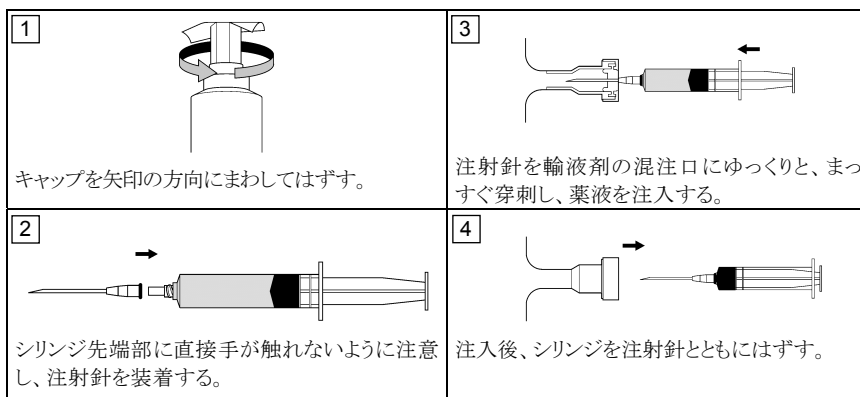
ホルダー

(プレフィルドシリンジホルダー  
: 医療機器届出番号13B1X00101000006)

## X. 管理的事項に関する項目



### 2. 注射針を使用する方法



### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

特になし

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

エレメンミック®注

2mL×10管

2mL×50管

エレメンミック®注キット

2mL×10筒

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 7. 容器の材質

エレメンミック®注

[管] 本体:ガラス(無色透明)

エレメンミック®注キット

[容器] シリンジ :ポリプロピレン

          ガasket :熱可塑性エラストマー

          押し子 :ポリプロピレン

          キャップ :ポリプロピレン、ブチルゴム

          先端部シール :ポリエチレンテレフタレート

[ブリスター包装] 台 紙 :ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート

                  成形シート :ポリプロピレン、エチレン-ビニルアルコール樹脂

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: エレメンミック®注キット(エイワイファーマ=陽進堂)

          「ミネラリン注」、「ミネラリン注シリンジ」(日本製薬=武田薬品工業)

          「ボルビックス注」(富士薬品=ヤクルト本社)

          「ミネラミック注」(東和薬品)

          「シザナリンN注」(日新製薬)

          「メドレニック注」、「メドレニック注シリンジ」(テバ製薬)

          「エレジェクト注シリンジ」(テルモ)

          「ミネリック-5注シリンジ」(ニプロファーマ)

同効薬: 「ボルビサール注」(富士薬品=ヤクルト本社)

          「ミネリック-4注シリンジ」(ニプロファーマ)

### 9. 国際誕生年月日

1992年(平成4年)1月21日 「国内開発」

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

エレメンミック®注

製造販売承認年月日:1992年(平成4年)1月21日

承認番号:20400AMZ00057000

エレメンミック®注キット

製造販売承認年月日:2002年(平成14年)3月14日

承認番号:21400AMZ00308000

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 11. 薬価基準収載年月日

エレメンミック®注 :1992年(平成4年)4月17日  
エレメンミック®注キット :2002年(平成14年)6月14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

エレメンミック®注  
再審査結果通知年月日:1999年(平成11年)3月3日  
内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。  
エレメンミック®注キット  
該当しない

### 14. 再審査期間

エレメンミック®注  
6年間:1992年(平成4年)1月21日～1998年(平成10年)1月20日(終了)  
エレメンミック®注キット  
該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

### 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
エレメンミック®注	107339304	3229501A1027	643220007
エレメンミック®注キット	114969202	3229501G1020	640462010

### 17. 保険給付上の注意

平成18年3月6日付厚生労働省告示第107号 療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の「第10. 厚生労働大臣が定める注射薬等」で「在宅中心静脈栄養輸液高カロリー輸液を投与する場合の高カロリー輸液用微量元素製剤」として投与が認められている。

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) 高木洋治 他:JPEN, **10**(3), 374-377, 1988
- 2) 寺島健樹 他:Biomed Res Trace Elements, **5**(3), 265-266, 1994
- 3) 寺島健樹 他:JPEN, **10**(3), 369-372, 1988
- 4) 岡田 正 他:薬理と治療, **17**(7), 3675-3690, 1989
- 5) 岡田 正 他:薬理と治療, **17**(7), 3655-3673, 1989
- 6) 成田峰夫 他:JPEN, **11**(8), 1015-1026, 1989
- 7) Takagi Y., et al.:Am. J. of Clin. Nutrition, **75**(1), 112-118, 2002
- 8) Fitzgerald K., et al.:JPEN, **23**(6), 333-336, 1999
- 9) Boggio D., et al.:JPEN, **22**(1), S21, 1998
- 10) Bertinet B. D., et al.:JPEN, **24**(4), 223-227, 2000
- 11) 永濱 忍 他:診療と新薬, **41**(12), 1213-1220, 2004
- 12) 永濱 忍 他:診療と新薬, **44**(1), 3-12, 2007
- 13) 横井克彦 他:日本衛生学雑誌, **44**(4), 831-838, 1989
- 14) 松田晃彦 他:日本衛生学雑誌, **43**(6), 1140-1148, 1989
- 15) 松田晃彦 他:日本衛生学雑誌, **47**(3), 695-703, 1992
- 16) エイワifarマ株式会社:社内資料(マンガン欠乏ラットに関する基礎的検討)
- 17) エイワifarマ株式会社:社内資料(マンガン欠乏ラットに対するマンガン製剤の投与効果)
- 18) Chaki H., et al.:Biological Trace Element Research, **63**, 37-50, 1998
- 19) Chaki H., et al.:Biological Trace Element Research, **74**, 245-257, 2000
- 20) エイワifarマ株式会社:社内資料(TE-5の生体内動態に関する研究)
- 21) 松田晃彦 他:日本衛生学雑誌, **44**(4), 887-893, 1989
- 22) エイワifarマ株式会社:社内資料(TE-5のイヌにおける3ヵ月連続投与試験での主要臓器中の微量元素濃度について)
- 23) エイワifarマ株式会社:社内資料(高カロリー輸液用微量元素TE-5の一般薬理作用)
- 24) エイワifarマ株式会社:社内資料(TPN用微量元素製剤TE-5の一般薬理作用(追加)TE-5単回投与のラット自発脳波に及ぼす影響)
- 25) エイワifarマ株式会社:社内資料(マンガン多回投与のラット脳波、行動および脳内マンガン濃度に及ぼす影響)
- 26) エイワifarマ株式会社:社内資料(TE-5MDのラットを用いた単回静脈内投与毒性試験)
- 27) エイワifarマ株式会社:社内資料(TE-5MDのビーグル犬を用いた単回静脈内投与毒性試験)
- 28) エイワifarマ株式会社:社内資料(TE-5のビーグル犬を用いた静脈内投与による30日間亜急性毒性試験および30日間回復試験)
- 29) エイワifarマ株式会社:社内資料(TE-5のビーグル犬を用いた静脈内投与による3ヵ月間慢性毒性試験および5週間回復試験)
- 30) エイワifarマ株式会社:社内資料(TE-5のウサギを用いた血管刺激性試験)

## 2. その他の参考文献

特になし



## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

## XII. 備 考

---

### その他の関連資料

特になし

