

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

高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液

処方せん医薬品^(注) **ピーエヌツイン[®]-1号輸液**

処方せん医薬品^(注) **ピーエヌツイン[®]-2号輸液**

処方せん医薬品^(注) **ピーエヌツイン[®]-3号輸液**

PNTWIN[®]

(注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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	ピーエヌツイン [®] -1号輸液:1000mLプラスチックバッグ ピーエヌツイン [®] -2号輸液:1100mLプラスチックバッグ ピーエヌツイン [®] -3号輸液:1200mLプラスチックバッグ
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:2008年 2月28日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2008年 6月20日(販売名変更による) 発売年月日:1993年12月 3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 http://www.yoshindo.co.jp

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、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- 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

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
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	9
3. 有効成分の確認試験法	9
4. 有効成分の定量法	9
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 注射剤の調製法	13
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13
5. 製剤の各種条件下における安定性	13
6. 溶解後の安定性	14
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	15
8. 生物学的試験法	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	17
11. 力価	17
12. 混入する可能性のある夾雑物	17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	18
14. その他	18
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	19
2. 用法及び用量	19
3. 臨床成績	20
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	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	26
2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 吸収	27
4. 分布	27
5. 代謝	27
6. 排泄	28
7. 透析等による除去率	28

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
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	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上の注意	34
15. その他の注意	34
16. その他	34
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	36
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	
その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「ピーエヌツイン[®]-1号輸液」、「ピーエヌツイン[®]-2号輸液」、「ピーエヌツイン[®]-3号輸液」は、森下製薬㈱（開発当時）によって開発された高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液である。

昭和40年代に米国のS.J.Dudrickによって開発された高カロリー輸液療法（TPN）は、従来の末梢静脈栄養に比較して、輸液のみで生命の維持が可能な画期的な栄養補給療法であった。その後、TPNは外科領域を中心として米国、欧州、日本で急速に発展し、現在では各科領域で不可欠の栄養管理法として普及している。しかし、TPNで使用する栄養輸液（糖・電解質液、アミノ酸液；以下TPN用栄養輸液と略）の調製において、特に糖とアミノ酸の共存時には長期の安定性が得られないため、欧米の病院におけるTPN用栄養輸液の調製方法は、当初よりアミノ酸注射液及び電解質補正液を高濃度ブドウ糖液と用時混合する方法がとられ、クリーンベンチ内で主に薬剤師によって行われていた。

このように、製剤の安定性の問題から1剤中に糖、電解質及びアミノ酸のすべてを含むTPN用栄養輸液は発売されていなかった。その後、輸液容器としてプラスチックバッグが使用されるようになり、プラスチックの特性を生かして、1バッグ中に独立した2室を有するバッグ（Double-chamber Container）を作製し、一方の室に糖を、他方の室にアミノ酸と電解質を入れ、使用時に2室を一体化して両液を混合させるキット製品が、旧西ドイツでは1984年（昭和59年）に、米国では1986年（昭和61年）にあいついで発売されるに至った。

本邦においても異物混入、細菌汚染等の機会の減少及び、より簡便な製品の開発が望まれていた。

森下製薬㈱はこれらのことを考慮し、長期間の安定性が確保でき、安全に使用できるTPN用栄養輸液として既に欧米で製品化されているキット製品を参考に、2室容器型キット製品の開発を検討した。

その結果、糖・電解質液としては、「アリメール-1、2、3号」（終売品）を、アミノ酸液としては汎用性の高い総合タイプの組成であるモリプロン[®]F輸液を採用し、1993年6月1日に承認された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2008年2月に販売名を「ピーエヌツイン[®]-1号」から「ピーエヌツイン[®]-1号輸液」、「ピーエヌツイン[®]-2号」から「ピーエヌツイン[®]-2号輸液」、「ピーエヌツイン[®]-3号」から「ピーエヌツイン[®]-3号輸液」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. TPN用基本液とアミノ酸液の国内初のキット製品である。
 - ・糖 質：生理的なブドウ糖
 - ・アミノ酸：汎用性の高い総合タイプの組成
2. 高カロリー輸液（TPN）の開始液から維持液まで備えている。
3. 簡便性：ワンプッシュで混注操作が完了する。
4. 安全性：ミキシング時のコンタミネーションの心配がない。
5. 経済性：スタッフと時間を有効活用できる。
6. 副作用：総症例380例中、副作用が報告されたのは1例（0.3%）であった。副作用の内容は糖の過剰負荷によると考えられるOverloading syndromeであった。また、高カロリー輸液療法に基づく肝機能障害あるいは高血糖を認めた合併症は17例（4.5%）であった。（承認時）
重大な副作用としてアシドーシス、高血糖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

ピーエヌツイン[®]-1号輸液

ピーエヌツイン[®]-2号輸液

ピーエヌツイン[®]-3号輸液

(2) 洋名

PNTWIN[®]

(3) 名称の由来

静脈栄養 (Parenteral Nutrition) の頭文字PNに2室容器型のバッグという意味でtwinを用いて命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

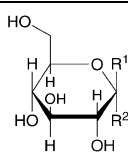
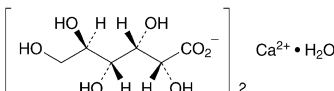
3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)

<参考>

表 II - 1. I 層液(糖・電解質液)中の各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
ブドウ糖 Glucose	 <p>α-D-グルコピラノース: R¹=H, R²=OH β-D-グルコピラノース: R¹=OH, R²=H</p>	C ₆ H ₁₂ O ₆ 180.16	D-Glucopyranose
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium Chloride
酢酸カリウム Potassium Acetate	CH ₃ COOK	C ₂ H ₃ KO ₂ 98.14	Potassium acetate
リン酸二水素カリウム Monobasic Potassium Phosphate	KH ₂ PO ₄	KH ₂ PO ₄ 136.09	Monobasic potassium phosphate
硫酸マグネシウム水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	MgSO ₄ •7H ₂ O	MgSO ₄ •7H ₂ O 246.47	Magnesium Sulfate heptahydrate
グルコン酸カルシウム水和物 Calcium Gluconate Hydrate	 <p>Ca²⁺•H₂O</p>	C ₁₂ H ₂₂ CaO ₁₄ •H ₂ O 448.39	Monocalcium di-D-gluconate monohydrate
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	ZnSO ₄ •7H ₂ O	ZnSO ₄ •7H ₂ O 287.55	Zinc sulfate heptahydrate

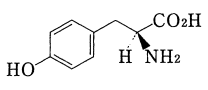
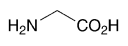
II. 名称に関する項目

表 II-2. II 層液(アミノ酸液)中の各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
L-イソロイシン L-Isoleucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-リシン 酢酸塩 L-Lysine Acetate		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ · C ₂ H ₄ O ₂ 206.24	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monoacetate
L-メチオニン L-Methionine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ S 149.21	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		C ₉ H ₁₁ NO ₂ 165.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid
L-トレオニン L-Threonine		C ₄ H ₉ NO ₃ 119.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid
L-トリプトファン L-Tryptophan		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ 204.23	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid
L-アルギニン L-Arginine		C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ 174.20	(2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid
L-アスパラギン酸 L-Aspartic Acid		C ₄ H ₇ NO ₄ 133.10	(2 <i>S</i>)-2-Aminobutanedioic acid
L-システイン L-Cysteine		C ₃ H ₇ NO ₂ S 121.16	(2 <i>R</i>)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid
L-グルタミン酸 L-Glutamic Acid		C ₅ H ₉ NO ₄ 147.13	(2 <i>S</i>)-2-Aminopentanedioic acid
L-ヒスチジン L-Histidine		C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ 155.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propanoic acid
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid
L-セリン L-Serine		C ₃ H ₇ NO ₃ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid

II. 名称に関する項目

表 II-2. (つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
L-チロシン L-Tyrosine		C ₉ H ₁₁ NO ₃ 181.19	(2S)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: MMB-1、MMB-2、MMB-3

7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

ブドウ糖	:50-99-7
塩化ナトリウム	:7647-14-5
酢酸カリウム	:127-08-2
リン酸二水素カリウム	:7778-77-0
硫酸マグネシウム水和物	:10034-99-8
グルコン酸カルシウム水和物	:299-28-5
硫酸亜鉛水和物	:7446-20-0
L-イソロイシン	:73-32-5
L-ロイシン	:61-90-5
L-リシン酢酸塩	:57282-49-2
L-メチオニン	:63-68-3
L-フェニルアラニン	:63-91-2
L-トレオニン	:72-19-5
L-トリプトファン	:73-22-3
L-バリン	:72-18-4
L-アラニン	:56-41-7
L-アルギニン	:74-79-3
L-アスパラギン酸	:56-84-8
L-システイン	:52-90-4
L-グルタミン酸	:56-86-0
L-ヒスチジン	:71-00-1
L-プロリン	:147-85-3
L-セリン	:56-45-1
L-チロシン	:60-18-4
グリシン	:56-40-6

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

本剤は配合剤であり、個々の成分について外観・性状等は次のとおりである。

表Ⅲ－1. I層液(糖・電解質液)中の各成分の外観・性状、溶解性、吸湿性、水溶液のpH

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH
ブドウ糖	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。 水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	—
塩化ナトリウム	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	—
酢酸カリウム	無色若しくは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに酢酸臭があり、塩味及びアルカリ味がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすい。 潮解性である。	7.5～8.5 (1→20)
リン酸二水素カリウム	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は辛い。 水に溶けやすく、氷酢酸に極めて溶けにくく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。	4.2～4.6 (1.0→50)
硫酸マグネシウム水和物	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.0～8.2 (1.0→20)
グルコン酸カルシウム水和物	白色の結晶性の粉末又は粒である。 水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	6.0～8.0 (1.0→20)
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。	4.4～6.0 (1.0→20)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-2. II層液(アミノ酸液)中の各成分の外観・性状、溶解性、吸湿性、水溶液のpH

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH
L-イソロイシン	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り、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.5~6.5 (1.0→100)
L-ロイシン	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り、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.5~6.5 (1.0→100)
L-リシン酢酸塩	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、わずかに酸味がある。 水に極めて溶けやすく、ギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 潮解性である。	6.5~7.5 (1.0→10)
L-メチオニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。 希塩酸に溶ける。	5.2~6.2 (0.5→20)
L-フェニルアラニン	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り、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.3~6.3 (0.20→20)
L-トレオニン	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り、味はわずかに甘い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.2~6.2 (0.20→20)
L-トリプトファン	白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。 希塩酸に溶ける。	5.4~6.4 (1.0→100)
L-バリン	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り、味はわずかに甘い、後に苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.5~6.5 (0.5→20)
L-アラニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 6mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.7~6.7 (1.0→20)
L-アルギニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。 吸湿性である。	10.5~12.0 (1.0→10)
L-アスパラギン酸	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 希塩酸又は 0.2mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶ける。	2.5~3.5 (0.4→100)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-2(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH
L-システイン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はえぐい。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 1mol/L 塩酸試液に溶ける。	4.7~5.7 (1.25→50)
L-グルタミン酸	白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異な味と酸味がある。 水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 2mol/L 塩酸試液に溶ける。	2.9~3.9 (0.7→100)
L-ヒスチジン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 6mol/L 塩酸試液に溶ける。	7.0~8.5 (1.0→50)
L-プロリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。 潮解性である。	5.9~6.9 (1.0→10)
L-セリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 2mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.2~6.2 (1.0→10)
L-チロシン	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 ギ酸に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。 希塩酸又はアンモニア試液に溶ける。	—
グリシン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.6~6.6 (1.0→20)

- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
- (5) 酸塩基解離定数
- (7) その他の主な示性値

表Ⅲ-3. I層液(糖・電解質液)中の各成分の融点(分解点)、解離定数、等電点、旋光度

成分名	融点(分解点)	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$
ブドウ糖	α 型:146°C β 型:148~155°C	+52.6~+53.2°
塩化ナトリウム	801°C(融点)* 1413°C(沸点)*	—
酢酸カリウム	292°C(徐々に分解)*	—
リン酸二水素カリウム	258°C(分解)*	—
硫酸マグネシウム水和物	約238°Cで無水物となる	—
グルコン酸カルシウム水和物	—	+6~+11° (乾燥後, 0.5g, 水, 加温, 冷後, 25mL, 100mm)
硫酸亜鉛水和物	238°Cで無水塩となる 740°CでSO ₃ とZnOとに分解する	—

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-4. II層(アミノ酸)中の各成分の融点(分解点)、解離定数、等電点、旋光度

成分名	融点(分解点)	解離定数			等電点 pI	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$
		p <i>K</i> ₁	p <i>K</i> ₂	p <i>K</i> ₃		
L-イソロイシン	284~286°C (分解)*	2.26	9.62	—	5.94	+39.5~+41.5° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ロイシン	293~295°C (分解)*	2.36* (DL)	9.60* (DL)	—	5.98*	+14.5~+16.0° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-リシン 酢酸塩	224~225°C (分解)* (リシンとして)	2.20* (リシンとして)	8.90* (リシンとして)	10.28* (リシンとして)	9.74* (リシンとして)	+8.5~+10.0° (乾燥後, 2.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-メチオニン	281°C(分解)*	2.13* (DL)	9.28* (DL)	—	5.74*	+21.0~+25.0° (乾燥後, 0.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-フェニルアラニン	283~284°C (分解)*	2.16*	9.18*	—	5.48*	-33.0~-35.5° (乾燥後, 0.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-トレオニン	253°C(分解)*	2.15*	9.12*	—	6.16*	-26.0~-29.0° (乾燥後, 1.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-トリプトファン	281~282°C	2.38*	9.39*	—	5.89*	-30.0~-33.0° (乾燥後, 0.25g, 水, 25mL, 100mm)
L-バリン	315°C(分解)*	2.32*	9.62*	—	5.96*	+26.5~+29.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アラニン	297°C(分解)*	2.34*	9.69*	—	6.00*	+13.5~+15.5° (乾燥後, 2.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アルギニン	238°C(分解)*	1.82*	8.99*	12.48*	10.76*	+26.9~+27.9° (乾燥後, 2.0g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アスパラギン酸	269~271°C*	1.88*	3.65*	9.60*	2.77*	+24.0~+26.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-システイン	240°C(分解)*	1.92*	8.35*	10.46*	5.07*	+8.0~+10.0° (乾燥後, 2g, 1mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-グルタミン酸	247~249°C (分解)*	2.19*	4.25*	9.67*	3.22*	+31.5~+32.5° (乾燥後, 2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ヒスチジン	277°C(分解)*	1.78*	5.97*	8.97*	7.59*	+11.8~+12.8° (乾燥後, 5.5g, 6mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
L-プロリン	220~222°C (分解)*	1.95*	10.64*	—	6.30*	-84.0~-86.0° (乾燥後, 1g, 水, 25mL, 100mm)
L-セリン	223~228°C (分解)*	2.19*	9.21*	—	5.68*	+14.0~+16.0° (乾燥後, 2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-チロシン	342~344°C (分解)*	2.20*	9.11*	10.07*	5.66*	-10.5~-12.5° (乾燥後, 2.5g, 1mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
グリシン	約 290°C(分解)	2.34	9.60	—	5.97	旋光性はない。

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

(6) 分配係数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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. ブドウ糖、塩化ナトリウム、硫酸マグネシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リシン酢酸塩、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-アラニン、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-システイン、L-グルタミン酸、L-ヒスチジン、L-プロリン、L-セリン、L-チロシン、グリシン

日局の医薬品各条の確認試験法による。

2. リン酸二水素カリウム

局外規の医薬品各条の確認試験法による。

3. 酢酸カリウム

日局一般試験法「カリウム塩」及び「酢酸塩」の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

1. ブドウ糖、塩化ナトリウム、硫酸マグネシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リシン酢酸塩、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-アラニン、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、L-システイン、L-グルタミン酸、L-ヒスチジン、L-プロリン、L-セリン、L-チロシン、グリシン

日局の医薬品各条の定量法による。

2. リン酸二水素カリウム

局外規の医薬品各条の定量法による。

3. 酢酸カリウム

本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、非水滴定用氷酢酸50mLを加えて溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(指示薬:p-ナフトールベンゼイン試液1mL)。ただし、滴定の終点は液の黄色が緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL=9.814mg $C_2H_3KO_2$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別: 溶液

規格: ピーエヌツイン[®]-1号輸液 1000mLプラスチックバッグ入り

ピーエヌツイン[®]-2号輸液 1100mLプラスチックバッグ入り

ピーエヌツイン[®]-3号輸液 1200mLプラスチックバッグ入り

性状: 表IV-2. 参照

表IV-1. 規格

	ピーエヌツイン [®] -1号輸液	ピーエヌツイン [®] -2号輸液	ピーエヌツイン [®] -3号輸液
I層(糖・電解質)	800mL	800mL	800mL
II層(アミノ酸)	200mL	300mL	400mL
混合時	1000mL	1100mL	1200mL

表IV-2. 性状

	ピーエヌツイン [®] -1号輸液	ピーエヌツイン [®] -2号輸液	ピーエヌツイン [®] -3号輸液
I層(糖・電解質)	無色澄明	無色～微黄色澄明	無色～微黄色澄明
II層(アミノ酸)	無色澄明	無色澄明	無色澄明
混合時	無色澄明	無色澄明	無色澄明

(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IV-3. pH

	ピーエヌツイン [®] -1号輸液	ピーエヌツイン [®] -2号輸液	ピーエヌツイン [®] -3号輸液
I層(糖・電解質)	4.0～5.0	4.0～5.0	4.0～5.0
II層(アミノ酸)	5.5～6.5	5.5～6.5	5.5～6.5
混合時	約5	約5	約5

表IV-4. 浸透圧比(生理食塩液に対する比)

	ピーエヌツイン [®] -1号輸液	ピーエヌツイン [®] -2号輸液	ピーエヌツイン [®] -3号輸液
I層(糖・電解質)	約4	約7	約10
II層(アミノ酸)	約3	約3	約3
混合時	約4	約5	約7

(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

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量
- (2) 添加物

表IV-5. I層(糖・電解質)中の有効成分・添加物の含量

成分		容量	ピーエヌツイン® -1号輸液	ピーエヌツイン® -2号輸液	ピーエヌツイン® -3号輸液
			800mL中	800mL中	800mL中
糖	ブドウ糖		120.0 g	180.0 g	250.4 g
電解質	塩化ナトリウム		2.920 g	2.920 g	2.920 g
	酢酸カリウム		2.160 g	2.160 g	2.160 g
	リン酸二水素カリウム		1.088 g	1.088 g	1.088 g
	硫酸マグネシウム水和物		0.7400 g	0.7400 g	0.7400 g
	グルコン酸カルシウム水和物		1.792 g	1.792 g	1.792 g
	硫酸亜鉛水和物		5.752 mg	5.752 mg	5.752 mg
添加物	クエン酸水和物(pH調節剤)		適量	適量	適量

表IV-6. II層(アミノ酸)中の有効成分・添加物の含量

成分		容量	ピーエヌツイン® -1号輸液	ピーエヌツイン® -2号輸液	ピーエヌツイン® -3号輸液
			200mL中	300mL中	400mL中
アミノ酸	L-イソロイシン		1.120 g	1.680 g	2.240 g
	L-ロイシン		2.500 g	3.750 g	5.000 g
	L-リシン酢酸塩		2.480 g	3.720 g	4.960 g
	L-メチオニン		0.700 g	1.050 g	1.400 g
	L-フェニルアラニン		1.870 g	2.805 g	3.740 g
	L-トレオニン		1.300 g	1.950 g	2.600 g
	L-トリプトファン		0.260 g	0.390 g	0.520 g
	L-バリン		0.900 g	1.350 g	1.800 g
	L-アラニン		1.240 g	1.860 g	2.480 g
	L-アルギニン		1.580 g	2.370 g	3.160 g
	L-アスパラギン酸		0.760 g	1.140 g	1.520 g
	L-システイン		0.200 g	0.300 g	0.400 g
	L-グルタミン酸		1.300 g	1.950 g	2.600 g
	L-ヒスチジン		1.200 g	1.800 g	2.400 g
	L-プロリン		0.660 g	0.990 g	1.320 g
	L-セリン		0.440 g	0.660 g	0.880 g
	L-チロシン		0.070 g	0.105 g	0.140 g
		グリシン		2.140 g	3.210 g
	アミノ酸濃度		10.360 %	10.360 %	10.360 %
添加物	亜硫酸水素ナトリウム		0.030 g	0.045 g	0.060 g

IV. 製剤に関する項目

表IV-7. 混合液中の有効成分の含量

成分		容量	ピーエヌツイン® -1号輸液	ピーエヌツイン® -2号輸液	ピーエヌツイン® -3号輸液
			1000mL中	1100mL中	1200mL中
糖量	ブドウ糖		120.0g	180.0g	250.4g
	ブドウ糖濃度		12.00%	16.36%	20.87%
アミノ酸量	アミノ酸合計		20.720g	31.080g	41.440g
	アミノ酸濃度		2.072%	2.825%	3.453%
	総遊離アミノ酸量		20.0g	30.0g	40.0g
	総遊離アミノ酸濃度		2.00%	2.73%	3.33%
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸		1.09	1.09	1.09
非蛋白カロリー量			480kcal	720kcal	1000kcal
総カロリー量			560kcal	840kcal	1160kcal
非蛋白カロリー/N			158	158	164
総窒素量			3040mg	4560mg	6080mg

(3) 電解質の濃度

表IV-8. 混合液中の電解質の濃度

電解質	容量	ピーエヌツイン® -1号輸液	ピーエヌツイン® -2号輸液	ピーエヌツイン® -3号輸液
		1000mL中	1100mL中	1200mL中
Na ⁺ ★		50 mEq	50 mEq	51 mEq
K ⁺		30 mEq	30 mEq	30 mEq
Mg ²⁺		6 mEq	6 mEq	6 mEq
Ca ²⁺		8 mEq	8 mEq	8 mEq
Cl ⁻		50 mEq	50 mEq	50 mEq
SO ₄ ²⁻		6 mEq	6 mEq	6 mEq
Acetate★★		34 mEq	40 mEq	46 mEq
Phosphate		8 mmol	8 mmol	8 mmol
Gluconate ⁻		8 mEq	8 mEq	8 mEq
Zn		20 μmol	20 μmol	20 μmol

★:安定剤の Na⁺を含む

★★:アミノ酸由来の Acetate を含む

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

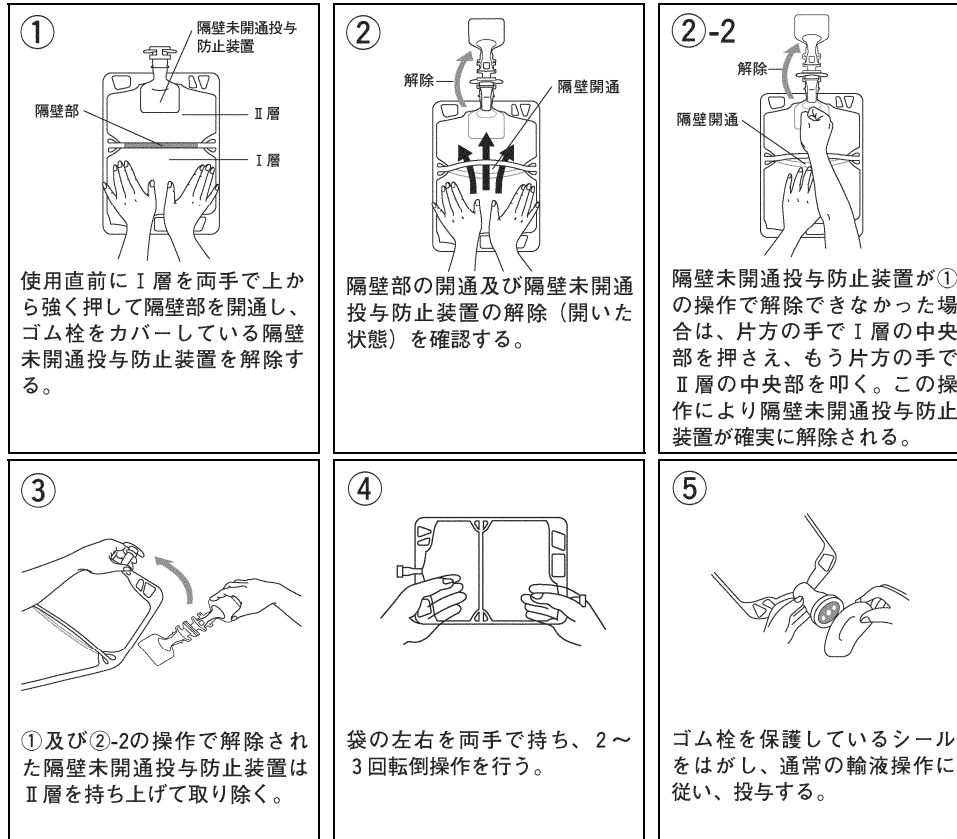
(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

容器を外袋から取り出したのち、以下の図のように取り扱う。



図IV-1. 混合方法

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

1. 外袋開封前の安定性

表IV-9. 外袋開封前の安定性

保存条件	保存期間	結果
室温	42ヵ月	1号輸液、2号輸液及び3号輸液のI層は、経時的に5-ヒドロキシメチルフルフラール類が増加したが、その他の試験項目ではほとんど変化を認めなかった。
50℃	1ヵ月	1号輸液、2号輸液及び3号輸液のI層は、経時的に5-ヒドロキシメチルフルフラール類が増加したが、その他の試験項目ではほとんど変化は認めなかった。
40℃、75% RH	6ヵ月	1号輸液、2号輸液及び3号輸液のI層は、経時的に5-ヒドロキシメチルフルフラール類が増加したが、その他の試験項目ではほとんど変化を認めなかった。

IV. 製剤に関する項目

2. 外袋開封後の安定性¹⁾

外袋開封後における隔壁開通前(混合前)、隔壁開通後(混合後)の外観変化は、室温保存品では混合前は5日経過時、混合後はピーエヌツイン[®]-1、2号輸液では28日経過時まで着色がみられず、3号輸液では14日経過時まで着色がみられなかった。冷所保存品では混合前、混合後の製品について28日間経過時においても着色がみられなかった。しかし、安定性は、保管条件及び外包装開封後の処置によって、影響を受けると考えられるため、品質に影響を与えない期間は、次の通りとした。

表IV-10. 外袋開封後の安定性

保存条件	安定期間	
	隔壁開通前(混合前)	隔壁開通後(混合後)
室温	5日間	14日間
冷所	28日間	

6. 溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液のⅠ層、Ⅱ層及び混合液のそれぞれについて、配合薬剤を1アンプル又は1バイアルの割合で混合し、室温保存における外観変化の肉眼的観察とpH測定を行った。配合薬剤は、高カロリー輸液療法時に繁用される薬剤を中心に選んだ。

その結果より、混合時に注意すべき薬剤について次表にまとめた。

「ソル・コーテフ静注用500mg」については、主成分であるコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムがpHの変動により経時的に難溶性のエステルとなり析出したものと考えられる。

※「適用上の注意」より抜粋

(4)調製時

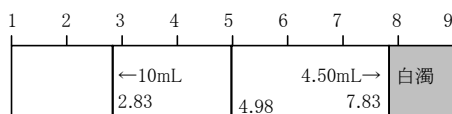
- 1)炭酸イオン及びリン酸イオンにより沈澱を生じる場合があるので、これらのイオンを含む製剤を配合しないこと。
- 2)脂肪乳剤を配合しないこと。

表Ⅳ－11. ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液との混合で外観変化が認められた薬剤

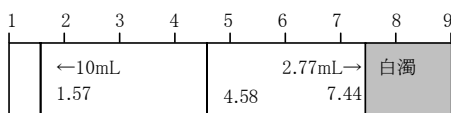
配合薬剤名	ピーエヌツイン [®]	変化あり		
		I+Ⅱ層に混合	I層に混合	Ⅱ層に混合
「ソル・コーテフ静注用 500mg」 500mg/4mL	1号輸液	3時間後に白色沈殿	24時間後に白色沈殿	変化なし
	2号輸液	24時間後に白色沈殿	24時間後に白色沈殿	変化なし
	3号輸液	変化なし	6時間後に白色沈殿	変化なし
「ソル・コーテフ注射用 100mg」 100mg/2mL×2V	1号輸液	6時間後に混濁	実施せず	実施せず
	2号輸液	6時間後に混濁	実施せず	実施せず
	3号輸液	変化なし	実施せず	実施せず
「ソル・コーテフ注射用 100mg」 100mg/2mL×3V	1号輸液	6時間後に混濁	実施せず	実施せず
	2号輸液	変化なし	実施せず	実施せず
	3号輸液	変化なし	実施せず	実施せず
「ソルダクトン静注用200mg」 200mg/20mL	1号輸液	直後に微黄色混濁	直後に白色沈殿	直後に白色沈殿
	2号輸液	直後に微黄色混濁	直後に白色沈殿	直後に白色沈殿
	3号輸液	直後に微黄色混濁	直後に白色沈殿	直後に白色沈殿
ダカルバジン注用100 100mg/10mL	1号輸液	6時間後に微黄色	実施せず	実施せず
	2号輸液	6時間後に微黄色	実施せず	実施せず
	3号輸液	6時間後に微黄色	実施せず	実施せず
「チエナム点滴静注用0.5g」 0.5g/100mL	1号輸液	24時間後に微黄色	実施せず	実施せず
	2号輸液	24時間後に微黄色	実施せず	実施せず
	3号輸液	24時間後に微黄色	実施せず	実施せず
「パンスポリン静注用1g」 1g/5mL	1号輸液	6時間後に微黄色	実施せず	実施せず
	2号輸液	6時間後に微黄色	実施せず	実施せず
	3号輸液	6時間後に微黄色	実施せず	実施せず
「ファンギゾン注射用50mg」 50mg/10mL	1号輸液	配合直後に黄色沈殿	実施せず	実施せず
	2号輸液	配合直後に黄色沈殿	実施せず	実施せず
	3号輸液	配合直後に黄色沈殿	実施せず	実施せず
「フェジン静注40mg」 40mg/2mL	1号輸液	変化なし	変化なし	24時間後に褐色沈殿
	2号輸液	変化なし	変化なし	24時間後に微褐色沈殿
	3号輸液	変化なし	変化なし	変化なし
マイトマイシン注用2mg 2mg/10mL	1号輸液	変化なし	6時間後に微赤色	変化なし
	2号輸液	変化なし	24時間後に微紫色	変化なし
	3号輸液	変化なし	6時間後に微赤色	変化なし

IV. 製剤に関する項目

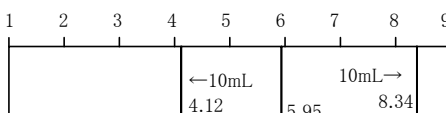
ピーエヌツイン®-1号輸液



I層、II層混合後のpH(約5)

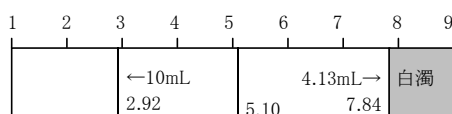


I層のpH(pH規格4.0~5.0)

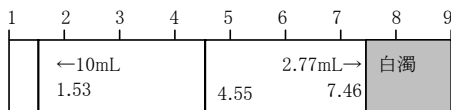


II層のpH(pH規格5.5~6.5)

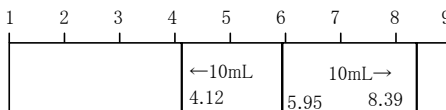
ピーエヌツイン®-2号輸液



I層、II層混合後のpH(約5)

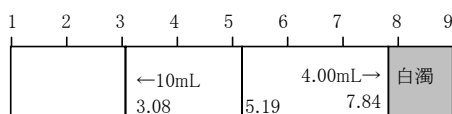


I層のpH(pH規格4.0~5.0)

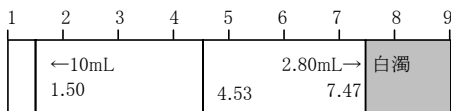


II層のpH(pH規格5.5~6.5)

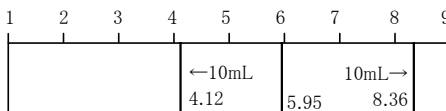
ピーエヌツイン®-3号輸液



I層、II層混合後のpH(約5)



I層のpH(pH規格4.0~5.0)



II層のpH(pH規格5.5~6.5)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. ブドウ糖: 日局「ブドウ糖注射液」確認試験を準用
2. ナトリウム塩: 定性反応「ナトリウム塩(1)」
3. カリウム塩: 定性反応「カリウム塩(1)」
4. マグネシウム塩: 原子吸光光度法
5. カルシウム塩: o-クレゾールフタレインコンプレキソンとの反応による呈色反応
6. 亜鉛塩: ジチゾンとの反応による呈色反応
7. 塩化物: 定性反応「塩化物(2)」
8. 酢酸塩: 定性反応「酢酸塩(2)」
9. 硫酸塩: 定性反応「硫酸塩(1)」
10. グルコン酸塩: 液体クロマトグラフィー
11. リン酸塩: 定性反応「リン酸塩(2)及び(3)」
12. アミノ酸: ニンヒドリンによる呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

1. ブドウ糖: 紫外可視吸光度測定法
2. ナトリウム: 液体クロマトグラフィー
3. カリウム: 液体クロマトグラフィー
4. 塩素: 滴定終点検出法(電位差滴定法)
5. 酢酸: 液体クロマトグラフィー
6. グルコン酸: 液体クロマトグラフィー
7. 硫酸マグネシウム: 原子吸光光度法
8. グルコン酸カルシウム: 原子吸光光度法
9. リン酸二水素カリウム: 紫外可視吸光度測定法
10. 硫酸亜鉛: 紫外可視吸光度測定法
11. アミノ酸: 液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

IV. 製剤に関する項目

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

注射針をゴム栓の○印部(凹部)にまっすぐ刺すこと。

斜めに刺すと注射針が容器を貫通し、液漏れの原因となることがある。

14. その他

プラスチックバッグ製容器の全満容量(隔壁開通時)及び予備容量

	ピーエヌツイン [®] -1号輸液	ピーエヌツイン [®] -2号輸液	ピーエヌツイン [®] -3号輸液
製品容量	1000mL	1100mL	1200mL
全満量	約2900mL	約2900mL	約2900mL
予備容量	約1900mL	約1800mL	約1700mL

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、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、アミノ酸、カロリー補給

2. 用法及び用量

ピーエヌツイン[®]-1号輸液

経中心静脈栄養療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。用時隔壁部を開通し、I層及びII層の液を混合して維持液又は開始液とする。

通常、成人1日2000mLの開始液又は維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

ピーエヌツイン[®]-2号輸液

経中心静脈栄養療法の維持液として用いる。

用時隔壁部を開通し、I層及びII層の液を混合して維持液とする。

通常、成人1日2200mLの維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減する。

ピーエヌツイン[®]-3号輸液

経中心静脈栄養療法の維持液として用いる。

用時隔壁部を開通し、I層及びII層の液を混合して維持液とする。

通常、成人1日2400mLの維持液を24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、症状、年齢、体重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>

高カロリー輸液療法施行中にビタミンB₁欠乏により重篤なアシドーシスが起ることがあるので、必ず必要量(1日3mg以上を目安)のビタミンB₁を併用すること。

V. 治療に関する項目

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^{2,3,4)}

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液及び3号輸液を使用し消化器癌手術症例等357名を対象に臨床試験（一般臨床試験、比較臨床試験等）を実施した。その結果、栄養指標（自他覚症状、血液生化学検査、窒素出納等）の改善度及び副作用から総合的に評価された有用性は93.8%であった。（承認時）

2) エイワイファーマ株式会社：社内資料（臨床的研究（第Ⅱ相試験））

3) 出月康夫 他：薬理と治療，**19**(5)，2039-2063，1991

4) 三條健昌 他：薬理と治療，**19**(5)，2065-2092，1991

(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²⁾

経口投与が不十分又は不能で、高カロリー輸液療法（TPN）を必要とする60例の入院患者を対象に、TPN開始時にはピーエヌツイン[®]-1号輸液（1000mL）を用い、TPN維持期にはピーエヌツイン[®]-2号輸液（1100mL）又はピーエヌツイン[®]-3号輸液（1200mL）を用いて、従来のTPN投与基準である投与カロリー量30～40kcal/kg、アミノ酸投与量1.0～1.5g/kgを目標として投与した。

その結果、体重40～80kgのヒトに対し、TPN開始時にはピーエヌツイン[®]-1号輸液（1000mL）を、TPN維持期にはピーエヌツイン[®]-2号輸液（1100mL）、ピーエヌツイン[®]-3号輸液（1200mL）を1日当たり各2袋使用することにより、良好な栄養効果が得られるものと推察された。

さらに、本製剤の特徴であるクローズドシステム等についても高い評価を得、またTPN用基本液とアミノ酸輸液の混合比が固定されている点に関しても全く問題は認められず、その結果キット製品として高い有用率（92.9%）が得られた。

2) エイワイファーマ株式会社：社内資料（臨床的研究（第Ⅱ相試験））

(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³⁾

胃癌手術施行患者（Ⅰ群）130例と、食道癌手術施行患者（Ⅱ群）72例を対象とし、本剤と組成が類似であり、投与方法も同様と考えられる市販の高カロリー輸液（TPN）用基本液とアミノ酸輸液剤モリプロン[®]F輸液を組み合わせたものを対照薬剤として、比較試験を実施した。

その結果、Ⅰ群及びⅡ群とも本剤は対照薬剤と同等以上の有効性を示し、Ⅱ群ではピーエヌツイン[®]-3号輸液が有意に高い有効性を得た。一方、安全性の面からは両薬剤群間に差はなく、共に安全性の高い製剤であることが示された。また、操作性の面に関しては、ピーエヌツイン投与群が対照液投与群より有意に高い評価を得、ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液のキット製品としての有用性が確認された。

3) 出月康夫 他：薬理と治療，**19**(5)，2039-2063，1991

V. 治療に関する項目

表V-1. 主治医判定による概括評価

区 分	I 群		II 群		
	ピーエヌツイン [®] -1号輸液 ピーエヌツイン [®] -2号輸液	対照液-1 対照液-2	ピーエヌツイン [®] -1号輸液 ピーエヌツイン [®] -2号輸液 ピーエヌツイン [®] -3号輸液	対照液-1 対照液-2 対照液-3	
総 症 例 数	65	65	36	36	
解析対象例数	60	62	33	34	
総合 評価	有効性*1	96.7%	85.5%	93.9%	70.6%
	安全性*2	0.0%	1.6%	0.0%	0.0%
	有用性*3	96.7%	85.5%	93.6%	67.6%
操作 性 評価	良い以上	96.7%	41.9%	100.0%	5.9%
	普通	3.3%	56.5%	0.0%	94.1%
	悪い以下	0.0%	1.6%	0.0%	0.0%

*1: 有効以上の症例の比率

*2: 副作用症例の比率(解析対象症例及び脱落となった症例を含む)

*3: 有用以上の症例の比率

対 照 液 : 市販高カロリー輸液基本液をアミノ酸液剤「モリブロン[®]F輸液」を組み合わせたもの

操作性評価: それぞれに対応する症例の比率

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

胃癌、食道癌の手術症例における栄養学的評価

「2) 比較試験」20頁参照

(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

高カロリー輸液用キット製品(糖・電解質・アミノ酸液)

高カロリー輸液用基本液(糖・電解質液)

アミノ酸液

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序:本剤はⅠ層に高カロリー輸液(TPN)用基本液、Ⅱ層にアミノ酸液を含有するキット製品であり、両剤を開通・混合して使用することによって栄養状態の改善をもたらす。

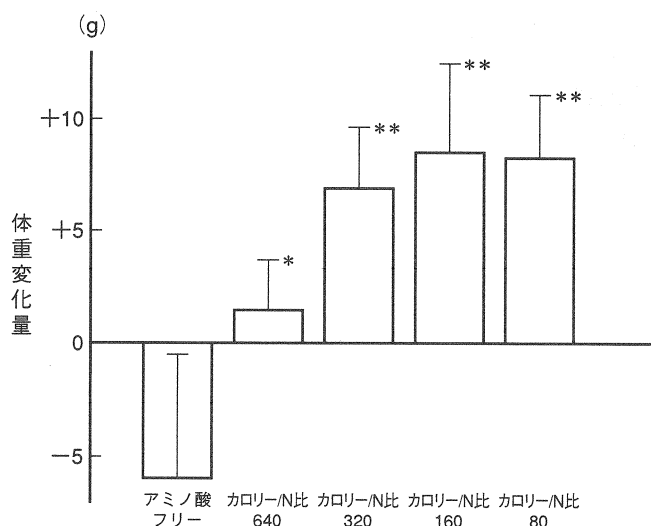
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 高カロリー輸液用基本液とアミノ酸輸液の至適配合比の検討⁵⁾

ピーエヌツイン®-1号輸液、2号輸液、3号輸液(カロリー/N比158~164)の高カロリー輸液(TPN)用基本液とアミノ酸輸液の配合比率の妥当性を検討するため、アミノ酸を含有しない輸液(アミノ酸フリー)並びにカロリー/N比を変化させた4種類の輸液、すなわち、カロリー/N比640、320、160及び80の輸液をラットに7日間投与し、栄養学的効果を比較した。

その結果、窒素出納、血漿タンパク質濃度、肝のタンパク質代謝指標でカロリー/N比が低いほど良好な結果が得られたのに対し、体重、骨格筋のタンパク質代謝指標ではカロリー/N比320以下でほぼ同等の効果を示した。一方、血漿尿素窒素濃度はカロリー/N比80でやや高い値を示した。

これらのことから、TPN施行時のTPN用基本液とアミノ酸輸液の配合比率はカロリー/N比として160前後が適切であると考えられた。



各測定値は6~8例の平均値±標準偏差(S.D.)を示す
Scheffe 検定:アミノ酸フリー群に対して * :p<0.05, ** :p<0.01

図VI-1. 体重変化量

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-1. TPN 管理後の血液生化学検査成績

群	総タンパク質 (g/dL)	アルブミン (g/dL)	トランスフェリン (mg/dL)	尿素窒素 (mg/dL)
アミノ酸フリー	4.46±0.23	2.24±0.23	227±21	1.00±0.30
カロリー/N 比 640	4.76±0.23	2.48±0.12	259±17	2.03±0.89
カロリー/N 比 320	5.16±0.30**	2.79±0.14#	307±19##	4.78±1.25
カロリー/N 比 160	5.24±0.19**	2.83±0.16##	322±10 ^{SS} ##	11.23±1.15**
カロリー/N 比 80	5.41±0.39##	2.90±0.15##	356±25 ^S ##	18.79±1.03##
自由摂餌	5.79±0.31	3.04±0.17	371±15	13.95±1.86

各測定値は6~8例の平均値±標準偏差(S.D.)を示す

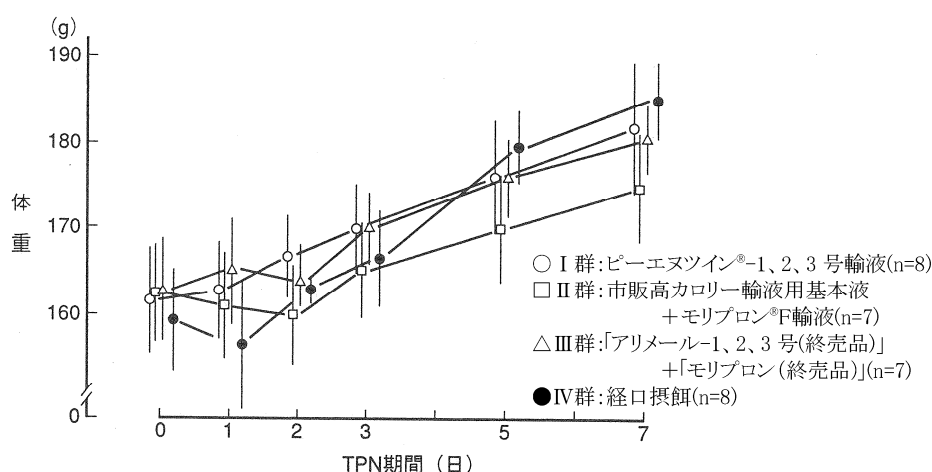
Scheffe 検定: アミノ酸フリー群に対して ** :p<0.01
 カロリー/N 比 640 群に対して # :p<0.05, ##:p<0.01
 カロリー/N 比 80 群に対して ^S :p<0.05, ^{SS}:p<0.01

2. ラットにおける栄養効果⁶⁾

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液の栄養学的効果を検討するため、本剤を用いてラットを7日間TPN管理した群(I群)と市販の高カロリー輸液(TPN)用基本液とアミノ酸輸液製剤を組合せたTPN用栄養輸液(II、III群)及び本剤と同等のエネルギー量を摂取させた経口摂取群(IV群)とを比較検討した。

TPN用栄養輸液は、市販TPN用基本液に本剤のII層と同一組成であるモリプロン[®]F輸液を配合したNa、Clをほとんど含まないもの(II群)と、本剤のI層と同一組成である「アリメール(終売品)」に「モリプロン(終売品)」を配合したNa、Clを過剰に含んだもの(III群)の2種類を用いた。

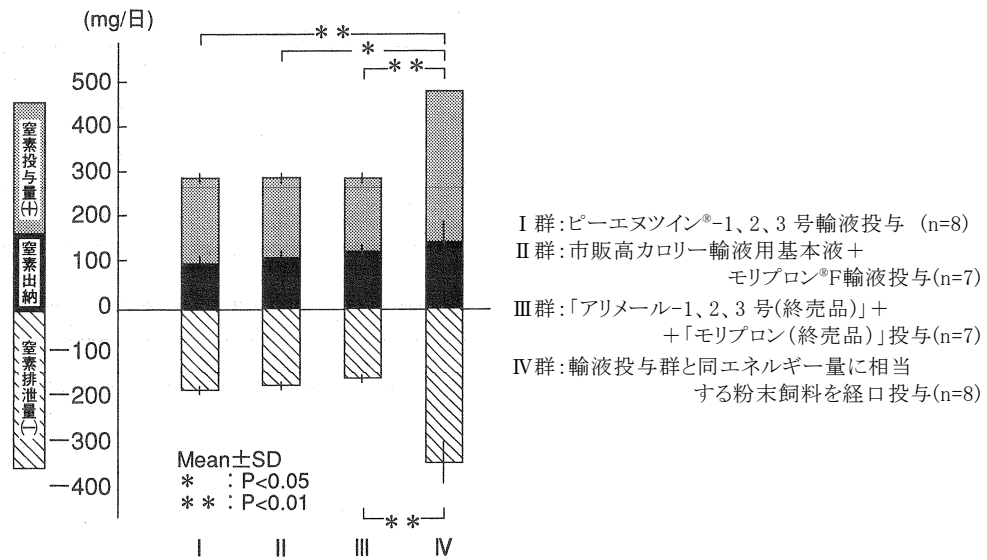
その結果、本剤は同等のエネルギー量を補給した市販のTPN用基本液とアミノ酸輸液製剤の組合せによるTPN用栄養輸液あるいは経口摂取の場合と栄養学的にはほぼ同等と判断され、電解質の変動も小さいと考えられた。



各測定値は7~8例の平均値±標準偏差(S.D.)を示す

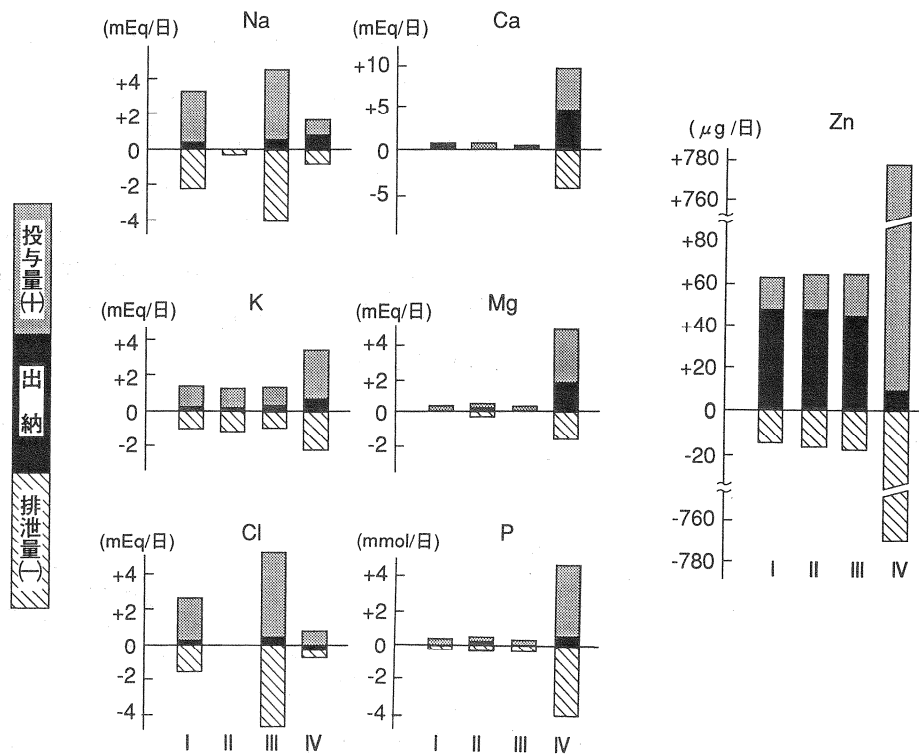
図VI-2. 体重推移

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-3. 投与最終日(7日目)の空素出納

(文献の一部改変)



I 群: ピーエヌツイン®-1、2、3号輸液投与 (n=8)
 II 群: 市販高カロリー輸液用基本液 + モリブロン®F輸液投与 (n=7)
 III 群: 「アリメール-1、2、3号(終売品)」 + 「モリブロン(終売品)」投与 (n=7)
 IV 群: 輸液投与群と同エネルギー量に相当する粉末飼料を経口投与 (n=8)

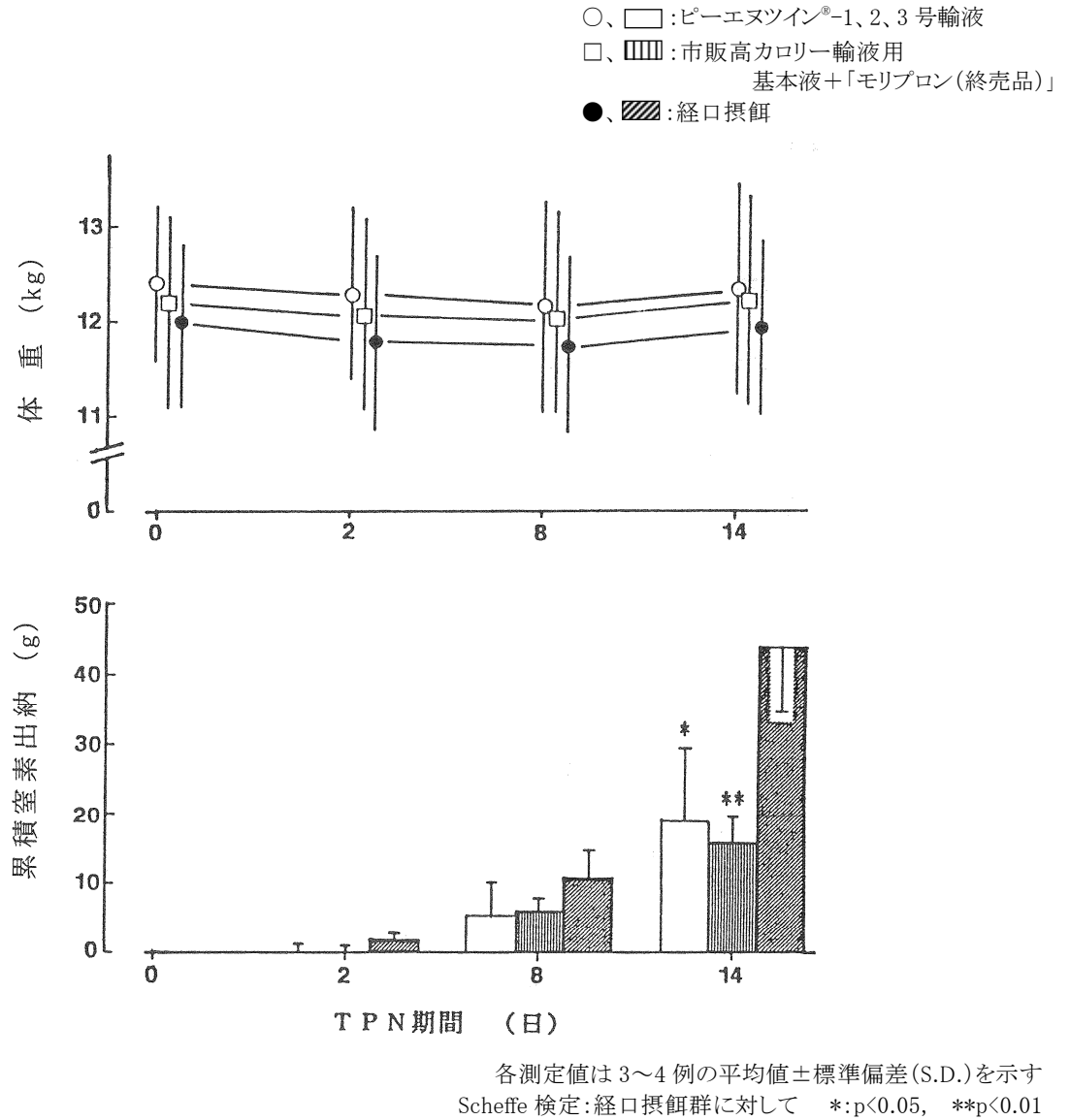
図VI-4. 血液電解質出納(7日目)

VI. 薬効薬理に関する項目

3. ビーグル犬における栄養学的効果⁷⁾

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液の栄養学的効果を検討するため、本剤を用いてビーグル犬を14日間TPN管理した群と市販の高カロリー輸液用基本液と「モリプロン(終売品)」を組合せたTPN用栄養輸液及び本剤と同等のエネルギー量を摂取させた経口餌群と比較検討した。

その結果、本剤は同等のエネルギー量を経口摂取させた場合よりやや劣るが、市販の高カロリー輸液用基本液と「モリプロン(終売品)」を組合せたTPN用栄養輸液と同等の栄養学的効果を示した。



図VI-5. 体重及び窒素出納

(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

該当しない

(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

該当資料なし

(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

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(一般にブドウ糖・アミノ酸代謝物は尿中・呼気中など)

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

ビーグル犬にピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液を投与したときの24時間後のグルコースの尿中排泄量は、全投与量の2%未満であった⁸⁾。

(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

[警告]

ビタミンB₁を併用せずに高カロリー輸液療法を施行すると重篤なアシドーシスが発現することがあるので、必ずビタミンB₁を併用すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)。

ビタミンB₁欠乏症と思われる重篤なアシドーシスが発現した場合には、直ちに100～400mgのビタミンB₁製剤を急速静脈内投与すること。

また、高カロリー輸液療法を施行中の患者では、基礎疾患及び合併症に起因するアシドーシスが発現することがあるので、症状があらわれた場合には高カロリー輸液療法を中断し、アルカリ化剤の投与等の処置を行うこと。

(解説)

高カロリー輸液を通じて投与された糖質は、代謝されてピルビン酸となり、アセチルCoAを通じて、最後はクエン酸として回路に入り代謝されていく。しかし、その過程でビタミンB₁が欠乏すると、ピルビン酸がアセチルCoAの手前でブロックされ、ピルビン酸が乳酸の方向に代謝されて体中に乳酸が非常に増加し、アシドーシスを引き起こす。

このことは、1990年9月の「医薬品副作用情報」をはじめ、以前から注意が喚起されてきたが、1995年(平成7年)4月「適正使用情報」配布後からでも15例(うち死亡例7例)の報告がされているため、1997年(平成9年)6月の「緊急安全性情報」配布、[警告]欄への記載、1997年9月の「医薬品等安全性情報」を配布することで、更にビタミンB₁併用の注意が喚起されることとなった。

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)高ナトリウム血症の患者

[本剤の電解質組成により高ナトリウム血症を悪化させるおそれがある。]

(2)高クロール血症の患者

[本剤の電解質組成により高クロール血症を悪化させるおそれがある。]

(3)高カリウム血症、乏尿、アジソン病、高窒素血症の患者

[腎からのカリウム排泄障害のため症状を悪化させるおそれがある。]

(4)高リン血症、副甲状腺機能低下症の患者

[本剤の電解質組成により高リン血症を悪化させるおそれがある。]

(5)高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症の患者

[本剤の電解質組成により高マグネシウム血症を悪化させるおそれがある。]

(6)高カルシウム血症の患者

[本剤の電解質組成により高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。]

(7)肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者

[アミノ酸インバランスを助長し、肝性昏睡を悪化又は誘発させるおそれがある。]

(8)重篤な腎障害のある患者

[窒素及び水負荷の増加により腎機能を悪化させるおそれがある。]

(9)アミノ酸代謝異常のある患者

[アミノ酸インバランスを助長させるおそれがある。]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- (1)本剤2袋/日にナトリウムを約100mEq含有するため、高ナトリウム血症を悪化させるおそれがある。
- (2)本剤2袋/日にクロールを約100mEq含有するため、高クロール血症を悪化させるおそれがある。
- (3)本剤はカリウムを含有するため、高カリウム血症を悪化させるおそれがある。乏尿、高窒素血症では、腎機能が低下してカリウム排泄が充分でないため、またアジソン病では、アルドステロンの分泌低下により、高カリウム血症を起こすおそれがある。
- (4)本剤はリンを含有するため、高リン血症を悪化させるおそれがある。副甲状腺機能低下症では、リン排泄が低下しているため高リン血症となり、これにより低カルシウム血症を起こすおそれがある。
- (5)本剤はマグネシウムを含有するため、高マグネシウム血症を悪化させるおそれがある。甲状腺機能低下症では血中マグネシウムが増加し、高マグネシウム血症を起こすおそれがある。
- (6)本剤はカルシウムを含有するため、高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。
- (7)肝機能が低下しているため、含有しているアミノ酸の代謝が充分に行われず、アミノ酸インバランス、肝性昏睡を更に悪化させるおそれがある。
- (8)腎排泄が低下しているため、電解質平衡が崩れており、蛋白質やアミノ酸の代謝産物である尿素、クレアチニン、アンモニア等の窒素化合物の排泄が阻害され、尿毒症を来す。
- (9)含有しているアミノ酸の代謝が充分に行われず、アミノ酸インバランスを悪化させるおそれがある。

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

「Ⅴ. 治療に関する項目 2」19頁参照

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)菌血症の患者

[カテーテルが二次感染巣となることがあり、敗血症さらには敗血症性ショックを起こすおそれがある。]

(2)高張性脱水症の患者

[本剤の電解質組成により脱水症を助長させるおそれがある。]

(3)腎疾患に基づく腎不全のある患者

[水・電解質の調節障害により循環不全を起こすおそれがある。]

(4)重症熱傷の患者

[循環血液量の増加により心負荷増大のおそれがある。]

(5)高カリウム血症を伴わない腎不全のある患者

[ナトリウム負荷によるカリウム排泄の阻害、窒素負荷による血中尿素窒素の上昇のため腎不全症状を悪化させるおそれがある。]

(6)心不全のある患者

[循環血液量の増加により心負荷増大のおそれがある。]

(7)閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者

[水排泄障害により原病の症状を悪化させるおそれがある。]

(8)糖尿病の患者

[高血糖を起こすおそれがある。]

(9)尿崩症の患者

[水・電解質の過剰投与により水・電解質異常を起こすおそれがある。]

(10)高度のアシドーシスの患者

[本剤の電解質組成によりアシドーシスを悪化させるおそれがある。]

(11)膵炎、膵硬化症、膵腫瘍等の膵障害のある患者

[高血糖等耐糖能異常を起こすおそれがある。]

(解説)

(1)菌血症の患者における中心静脈カテーテルの留置は、カテーテル表面にフィブリンの皮膜及び凝血等が付着することにより細菌増殖の巣(二次感染巣)になることがあり、そのため、菌血症の患者における中心静脈カテーテルの留置は、菌血症を悪化させ、敗血症さらには敗血症性ショックを誘引するおそれがある。

(2)電解質の喪失に比べて水分の喪失が多く、細胞外液の濃度が正常より高くなる病態であるため、本剤を投与することでより一層高張性となり、脱水症を悪化させることが考えられる。

(3)腎機能が低下している患者では水分出納に厳密な管理が必要であり、また電解質の排泄障害により血中カリウムの増加等を来すおそれがある。

(4)熱傷の病期により、水、電解質等の代謝変動による循環血液量が異なるため、循環動態のモニターを参考にして投与量を調節しなければならない。特に循環血液量が増加してくるショック離脱期においては、過剰輸液により心不全をはじめとする臓器不全を起こす可能性が考えられる。

(5)本剤は高カリウム血症の患者には投与禁忌である。高カリウム血症を伴わなくても腎不全の患者では、本剤により血中カリウムが増加したり、本剤に混合して使用されるアミノ酸注射液により窒素化合物が増加することがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (6)心不全では水、ナトリウムの貯留により循環血液量が増加しているため、高カロリー輸液により循環血液量が増加し、心臓に負担をかける。
- (7)代謝産物の排泄や、水・電解質バランスの維持が困難となりやすい。
- (8)糖尿病では耐糖能が低下しているため、高濃度のブドウ糖含有製剤である本剤の投与により高血糖、浸透圧利尿、非ケトン性糖尿病様昏睡を起こすおそれがある。
- (9)尿崩症は、抗利尿ホルモンであるバソプレシンの分泌異常により、体液量と電解質の異常が問題となる疾患である。このため、過剰輸液により、症状を悪化させる可能性が考えられるため、病態に即した適切な投与が必要である。
- (10)本剤に含まれるクロールや、併用されるアミノ酸注射液にクロールが多く含まれる場合は、これによりアシドーシスを悪化させるおそれがある。
- (11)臍障害のある患者では耐糖能が低下しているため、高濃度のブドウ糖含有製剤である本剤の投与により、高血糖、浸透圧利尿、非ケトン性糖尿病様昏睡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

- (1)経中心静脈栄養療法用の栄養輸液として組成を固定しているため、重篤な肝障害、腎障害等の特殊な輸液組成を必要とする疾患には使用しないこと。
- (2)高血糖、尿糖のおそれがあるため、ブドウ糖濃度の低い製剤から開始するなど、ブドウ糖の濃度を徐々に高めること。
- (3)急激な投与の中止により低血糖を起こすおそれがあるため、投与を中止する場合には、ブドウ糖濃度の低い製剤を使用するなど、ブドウ糖濃度を徐々に下げること。
- (4)ピーエヌツイン[®]-1号輸液は経中心静脈栄養療法の開始時で、耐糖能が不明の場合及び病態により耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、カロリー制限の必要がある場合には経中心静脈栄養療法の維持液として用いる。
ピーエヌツイン[®]-2号輸液は通常の必要カロリー量の患者の維持液として用い、ピーエヌツイン[®]-3号輸液は必要カロリー量の高い患者の維持液として用いる。
ピーエヌツイン[®]-3号輸液は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、耐糖能、必要カロリー量、至適水分量等患者の病態を確認してから使用すること。

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強心配糖体 ジギトキシン ジゴキシン ラナトシド C	ジギタリス中毒(全身倦怠感、食欲不振、悪心、頭痛、嘔吐、下痢、黄視、不整脈)。このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。	輸液成分中のカルシウムがジギタリス製剤の心臓への作用を増強し、不整脈等のジギタリス中毒を起こすおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例380例中、副作用が報告されたのは1例(0.3%)であった。副作用の内容は糖の過剰負荷によると考えられるOverloading syndromeであった。また、高カロリー輸液療法に基づく肝機能障害あるいは高血糖を認めた合併症は17例(4.5%)であった。(承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1)アシドーシス…重篤なアシドーシスがあらわれることがある。([警告]の項参照)。
- 2)高血糖…本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、ときに過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれるので、このような症状があらわれた場合には、インスリン投与等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症 ^{注)}	発疹等	
肝臓		AST(GOT)の上昇、 ALT(GPT)の上昇
血液		高カリウム血症
大量・急速投与	脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、水中毒	

注)このような場合には投与を中止すること。

(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

該当しない

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、投与速度を緩徐にし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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

14. 適用上の注意

(1)投与前

- 1)完全に澄明でないものは使用しないこと。
- 2)開封後は速やかに使用し、残液は決して使用しないこと。

(2)投与时

患者の尿量が1日500mL又は1時間当たり20mL以上あることが望ましい。

(3)調製方法

本剤は投与直前に隔壁部を開通し、I層及びII層の両液を混合し、速やかに使用すること。

(4)調製時

- 1)炭酸イオン及びリン酸イオンにより沈殿を生じる場合があるので、これらのイオンを含む製剤を配合しないこと。
- 2)脂肪乳剤を配合しないこと。

(5)投与経路

末梢静脈内に点滴注入しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅷ. 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⁹⁾

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液及び3号輸液を大量かつ急速に投与し、一般薬理作用(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)について検討した。

その結果、一過性の鎮静及び呼吸深度の増大、胆汁分泌量の減少、浸透圧性利尿及び電解質排泄量の変化、軽度な血管内皮細胞障害等を認めたが、中枢神経系、体性神経系、血液系に対して影響を及ぼさなかった。

表Ⅷ-1. 一般薬理作用

試験項目	動物	試験方法	投与量 mL/kg (投与速度) (mL/kg/min)	投与 経路	試験成績
1. 一般症状の観察					
1) 一般症状の観察*	マウス ラット	irwin法	10, 20 10, 20	i.v. i.v.	24時間後まで何ら特記すべき症状を示さなかった。 ピーエヌツイン [®] -3号輸液の10mL/kg投与では、投与直後より呼吸数の減少及び呼吸深度の増大が観察されたが、10分以内には回復した。また、ピーエヌツイン [®] -1号輸液、2号輸液及び3号輸液の20mL/kg投与では、投与直後より鎮静、呼吸数の減少及び呼吸深度の増大が観察されたが、30分以内には回復した。
2. 中枢神経系への影響					
1) 自発運動量に対する作用	マウス	回転カゴ法	20	i.v.	作用なし
2) 睡眠時間に対する作用	マウス	ペンタルピタル	20	i.v.	作用なし
3) 抗けいれん作用	マウス	最大電撃	20	i.v.	作用なし
		ペンチレンテトラゾール	20	i.v.	作用なし
4) 正常体温に対する作用	マウス	正常直腸温	20	i.v.	作用なし
3. 末梢神経系への影響					
1) 筋弛緩作用	マウス	懸垂法	20	i.v.	作用なし
2) 摘出横隔膜神経筋標本に対する作用	ラット	マグヌス法	1~5%	in vitro	作用なし
4. 摘出平滑筋への影響					
1) 摘出回腸の自動運動に対する作用	ウサギ	マグヌス法	1~5%	in vitro	作用なし
2) 摘出子宮に対する作用(非妊娠及び妊娠子宮)	ラット	マグヌス法	1~5%	in vitro	作用なし
5. 呼吸・循環器系への影響					
1) 呼吸、血圧、心拍数、心電図に対する作用	イヌ	麻酔下	20(0.2)	i.v.	作用なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-1. 一般薬理作用(つづき)

試験項目	動物	試験方法	投与量 mL/kg (投与速度) (mL/kg/min)	投与 経路	試験成績
6.肝および腎への影響					
1)胆汁分泌に対する作用	ラット	麻酔覚醒後	20	i.v.	胆汁分泌量の減少
2)尿量および尿中電解質に対する作用	ラット	自然排泄尿	20	i.v.	尿量の増加並びに尿中Na ⁺ 及びCl ⁻ の減少
7.血液系への影響					
1)血液凝固系に対する作用*	ウサギ	プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間を測定	5%	in vitro	作用なし
2)溶血作用*	ウサギ	赤血球懸濁液に対する溶血の有無	50%	in vitro	作用なし

*の項目以外はピーエヌツイン®-3号輸液についてのみ試験した

動物種: ddY系雄性マウス、SD系雌雄ラット、日本白色種雄性ウサギ及び雌性ビーグル犬

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{10,11)}

非絶食下の約9ヵ月齢の雌雄ビーグル犬と6週齢の雄ラットを対象とした。ビーグル犬は、推定臨床投与速度である2mL/kg/hrの10倍である20mL/kg/hrの速度で橈側皮静脈から、ラットは、10mL/kg/minの速度で大腿静脈からそれぞれ単回投与した。

その結果、ビーグル犬については、死亡例が認められず、LD₅₀は200mL/kg以上と推定され、ラットにおいては、下の表のとおりであった。

本試験は、急速大量投与での毒性試験であり、本剤の通常の臨床使用条件においては、生体に重篤な副作用は及ぼさないとと思われる。

表Ⅹ-2. LD₅₀値 (mL/Kg)

試験薬剤	動物種	投与経路、期間、 投与速度	LD ₅₀ (mL/kg)
ピーエヌツイン®-1号輸液	ビーグル犬 ¹⁰⁾	静脈内、単回 20mL/kg/hr	♂♀: >200
ピーエヌツイン®-2号輸液			
ピーエヌツイン®-3号輸液			
ピーエヌツイン®-1号輸液	ラット ¹¹⁾	静脈内、単回 10mL/kg/min	♂: 66.1
ピーエヌツイン®-2号輸液			♂: 54.7
ピーエヌツイン®-3号輸液			♂: 44.1

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験¹²⁾

ビーグル犬の大腿静脈からカテーテルを挿入して腹大静脈内に留置し、ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液及び3号輸液を5週間持続静脈内投与(48、72、96mL/kg)し、一般症状、体重、摂餌量、飲水量、眼科的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査の各所見について検討した。

その結果、本剤に特異的な毒性は認められず、それぞれの対照輸液との間にも毒性学的差異は認められなかった。

本試験条件下における本剤の無毒性量は、最高用量である96mL/kg/hrであると推察された。

(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¹³⁾

ウサギの耳介後静脈貯留法(ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液を0.05mL静脈に注入)で検討した結果、ピーエヌツイン[®]-2号輸液及び3号輸液に局所刺激性が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分: 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意一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

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

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. 通気針は不要。
2. 薬液の着色防止のため、外袋は使用時まで開封しないこと。(製品の安定性を保持するために脱酸素剤を封入しています)
3. 薬液の着色、漏出、あるいは外袋中に水滴が認められるものは使用しないこと。
4. ゴム栓を保護しているシールが、はがれているときは使用しないこと。
5. 注射針をゴム栓の○印部(凹部)にまっすぐ刺すこと。
斜めに刺すと注射針が容器を貫通し、液漏れの原因となることがある。
6. 二液を分離している隔壁部が開通しているときは使用しないこと。
7. 外袋が破損すると薬液が着色するので傷つけない様注意すること。
8. 容器の目盛りは目安として使用すること。
9. 本製品は、連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y型タイプの輸液セットを使用すること。
10. 投与前、隔壁が開通していることを再度確認し、吊り穴部のシールをはがして使用すること。
11. 隔壁未開通投与防止装置はむりやり手で外さないこと。(I層を加圧して解除すること)

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

ピーエヌツイン[®]-1号輸液:1000mL×7袋(プラスチックバッグ)

ピーエヌツイン[®]-2号輸液:1100mL×7袋(プラスチックバッグ)

ピーエヌツイン[®]-3号輸液:1200mL×7袋(プラスチックバッグ)

7. 容器の材質

バッグ本体はポリエチレンフィルムである。

[バッグ]本体 :ポリエチレン

キャップ・栓体 :ポリエチレン

キャップシール :ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン

ゴム栓 :イソプレン

「ツインチェック」:ポリエチレン

[外袋] 本体 :ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、エチレンビニルアルコール共重合体

脱酸素剤 : (包装材)ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、紙
(内容物)活性酸化鉄、活性炭、電解質

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:「アミノトリパ1号輸液」、「アミノトリパ2号輸液」(大塚製薬工場=大塚製薬)

「ユニカリックL輸液」、「ユニカリックN輸液」(テルモ=田辺三菱製薬)

9. 国際誕生年月日

1993年(平成5年)6月1日 「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、ピーエヌツイン[®]-2号輸液、ピーエヌツイン[®]-3号輸液

製造販売承認年月日:2008年(平成20年)2月28日

承認番号:ピーエヌツイン[®]-1号輸液:22000AMX00146000

ピーエヌツイン[®]-2号輸液:22000AMX00147000

ピーエヌツイン[®]-3号輸液:22000AMX00196000

[注]ピーエヌツイン[®]-1号、ピーエヌツイン[®]-2号、ピーエヌツイン[®]-3号(旧販売名)

製造承認年月日:1993年(平成5年)6月1日

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、ピーエヌツイン[®]-2号輸液、ピーエヌツイン[®]-3号輸液
薬価基準収載年月日：2008年(平成20年)6月20日

[注]ピーエヌツイン[®]-1号、ピーエヌツイン[®]-2号、ピーエヌツイン[®]-3号(旧販売名)

薬価基準収載年月日：1993年(平成5年)12月3日

経過措置期間終了：2009年(平成21年)3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ピーエヌツイン [®] -1号輸液	107590804	3259515G1039	620007439
ピーエヌツイン [®] -2号輸液	107591504	3259515G2035	620007440
ピーエヌツイン [®] -3号輸液	107592204	3259515G3031	620007441

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) エイワイファーマ株式会社:社内資料(外包装開封後の安定性)
- 2) エイワイファーマ株式会社:社内資料(臨床的研究(第Ⅱ相試験))
- 3) 出月康夫 他:薬理と治療, **19**(5), 2039-2063, 1991
- 4) 三條健昌 他:薬理と治療, **19**(5), 2065-2092, 1991
- 5) 持田宏美 他:薬理と治療, **19**(2), 433-442, 1991
- 6) 持田宏美 他:薬理と治療, **19**(2), 443-455, 1991
- 7) エイワイファーマ株式会社:社内資料(ビーグル犬における栄養学的効果)
- 8) 藤井祐二 他:薬理と治療, **19**(2), 469-476, 1991
- 9) 片岡美紀子 他:薬理と治療, **19**(2), 457-468, 1991
- 10) 長島吉和 他:薬理と治療, **19**(2), 413-426, 1991
- 11) 八尾野真人 他:薬理と治療, **19**(2), 427-431, 1991
- 12) エイワイファーマ株式会社:社内資料(A 5-WEEK STUDY WITH TEST ARTICLE TPN ADMINISTERED BY CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION TO BEAGLE DOGS)
- 13) エイワイファーマ株式会社:社内資料(ウサギを用いた血管局所刺激性試験)

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

2. 海外における臨床支援情報

特になし

Ⅻ. 備 考

その他の関連資料

特になし

