

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

アミノ酸・糖・電解質・脂肪・水溶性ビタミン液

処方箋医薬品

エネフリード® 輸液
ENEFLUID® Injection

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	IV. 製剤に関する項目の「製剤の組成」を参照
一般名	和名：配合薬のため該当しない 洋名：配合薬のため該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年9月25日 薬価基準収載年月日：2020年11月25日 販売開始年月日：2020年12月15日
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 https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/

本IFは2020年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。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医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF作成要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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の提供は、電子媒体を基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考情報」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきもとであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

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）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	11
2. 製剤の組成	12
3. 添付溶解液の組成及び容量	14
4. 力価	14
5. 混入する可能性のある夾雑物	14
6. 製剤の各種条件下における安定性	14
7. 調製法及び溶解後の安定性	15
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	15
11. 別途提供される資材類	15
12. その他	15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	16
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	16
4. 用法及び用量に関する注意	16
5. 臨床成績	17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	22
5. 分布	22

6. 代謝	23
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	23
9. 透析等による除去率	23
10. 特定の背景を有する患者	23
11. その他	23

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	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
7. 相互作用	29
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意点	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	35
9. 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	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
11. 再審査期間	35
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	40
2. その他の関連資料	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

末梢静脈栄養法（PPN：peripheral parenteral nutrition）は、経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある患者に対し、広く実施されている栄養療法である。これまで本邦で代表的な PPN 用輸液として汎用されてきた、7.5%濃度のブドウ糖と 3%濃度のアミノ酸を含有する糖・電解質・アミノ酸液は、2000mL 投与時の総カロリーが 840kcal に過ぎない。そのため、一般的に PPN の適応とされる 2 週間程度の末梢静脈栄養施行時に、患者の主な栄養源として用いるにはカロリーが不足しており、静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版では、このような糖・電解質・アミノ酸液を、患者の栄養必要量や栄養状態等を考慮せずに漫然と使用するとかえって栄養障害を及ぼす可能性が指摘されている。またこのような糖・電解質・アミノ酸液の使用については添付文書上でも原則短期間にとどめることが注意喚起されている。

このことから、糖・電解質・アミノ酸液に加えて静注用脂肪乳剤を併用投与する方法が、末梢静脈からのより多くのカロリー投与を可能とし、手術後等における 1、2 週間程度の PPN として有用であることが、古くから近年まで諸家により報告されている^{2~7}。脂肪は約 9kcal/g の高エネルギー源であり、必須脂肪酸の補給源となる。しかし一方で、脂肪乳剤は十分な代謝を得るためには緩徐に投与する必要があり⁸、また配合変化や細菌汚染防止の観点から、他剤との混合は禁忌とされており、他の輸液剤と併用するには専用の投与経路を確保するか、側注デバイスを選択する⁹など、使用にあたって注意を要する薬剤である。

株式会社大塚製薬工場では、糖・電解質・アミノ酸液と静注用脂肪乳剤、さらに PPN 時に必要な 9 種類の水溶性ビタミンをダブルバッグに一剤化したキット製剤「エネフリード輸液」を開発し、使用時に隔壁を開通させることで、無菌的に混合調製できるようにした。なおエネフリード輸液は 2020 年 9 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

①アミノ酸を含むブドウ糖・電解質液に脂肪を配合したことで、脂肪を含まない対照薬に対し、体重及び体蛋白が維持された。（ラットを用いた薬効薬理試験）

（20, 21 頁参照）

②末梢静脈から 2200mL 投与することで、アミノ酸、ブドウ糖、電解質、脂肪酸、水溶性ビタミン及び水分の 1 日維持必要量と安静時消費エネルギー量に相当する 1240kcal のエネルギー補給が可能である¹⁰。消化器術後患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験では、市販のビタミン B₁・糖・電解質アミノ酸液と静注用脂肪乳剤の組合せ（対照薬）と同様の栄養管理並びに脂肪の補給が可能であり、被験薬の投与により水溶性ビタミンの補給が可能であった。

（17~19 頁参照）

③国内第Ⅲ相試験での副作用発現率は 19.6%（11/56 例）であり、主な副作用は注射部位静脈炎、肝機能異常であった。（承認時：2020 年）。重大な副作用として、静脈塞栓、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある（頻度不明）。

（29, 30 頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

①アミノ酸、ブドウ糖、電解質に加えて脂肪及び水溶性ビタミン 9 種類（B₁、B₂、B₆、B₁₂、ニコチン酸アミド、パンテノール、葉酸、ビオチン及び C）をダブルバッグに一剤化した PPN 用キット製剤である。

（12 頁参照）

②本剤のエネルギー産生栄養素バランスは、たんぱく質（アミノ酸）19%、脂質 32%、炭水化物 48%となっている。

（12~14 頁参照）

③アミノ酸組成は、TEO 基準¹¹に従い、18 種類のアミノ酸から成り、分岐鎖アミノ酸を 30w/w%含有している。また、水溶性ビタミンの処方は、FDA [Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）] が 2000 年に発出した FDA2000 処方¹²を参考にしている。

（12~14 頁参照）

④脂肪源の大豆油は、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、これらを含む脂

脂肪酸を補給できる。また、脂肪の配合濃度が 1.8%であり、脂肪を緩徐に投与できる（体重 50kg の患者に本剤 550mL を 120 分で投与した場合、脂肪としての投与速度は 0.1g/kg/h となる）。

（12～14, 16 頁参照）

- ⑤上室と下室の隔壁を開通することで、上室液と下室液を簡便且つ無菌的に混合可能なダブルバッグ製剤である。なお本剤は、上室が黄色澄明の液、下室が白色～微褐色の乳濁液のため、隔壁開通の有無が視覚的に確認しやすい。
- （11 頁参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有/無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エネフリード輸液

(2) 洋名

ENEFLUID Injection

(3) 名称の由来

「エネフリード輸液」は、脂肪を配合したことでカロリー（エネルギー：ENERGY）を増量した輸液（FLUID）であることに由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

該当しない

(2) 洋名（命名法）

該当しない

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

「5. 化学名（命名法）又は本質」の項参照

4. 分子式及び分子量

「5. 化学名（命名法）又は本質」の項参照

5. 化学名（命名法）又は本質

上室液（アミノ酸・電解質・ビタミン液）

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名（命名法）
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid (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 (IUPAC)
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid (IUPAC)
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ · HCl 182.65	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)

II. 名称に関する項目

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
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 (IUPAC)
アセチルシステイン Acetylcysteine		C ₅ H ₉ NO ₃ S 163.19	(2 <i>R</i>)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid (IUPAC)
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 (IUPAC)
L-チロシン L-Tyrosine		C ₉ H ₁₁ NO ₃ 181.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid (IUPAC)
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid (IUPAC)
L-セリン L-Serine		C ₃ H ₇ NO ₃ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid (IUPAC)
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic acid (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium chloride (IUPAC)
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride (IUPAC)
クエン酸ナトリウム水和物 Sodium Citrate Hydrate		C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ · 2H ₂ O 294.10	Trisodium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate dihydrate (IUPAC)
L-乳酸ナトリウム Sodium L-Lactate		C ₃ H ₅ NaO ₃ 112.06	Sodium (2 <i>S</i>)-2-hydroxypropanoate (IUPAC)
グリセリン酸カリウム Dipotassium Glycerophosphate		C ₃ H ₇ K ₂ O ₆ P 248.25	Dipotassium 2,3-dihydroxypropyl phosphate (IUPAC)
グルコン酸カルシウム水和物 Calcium Gluconate Hydrate		C ₁₂ H ₂₂ CaO ₁₄ · H ₂ O 448.39	Monocalcium di-D-gluconate monohydrate (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
リボフラビンリン酸エステルナトリウム Riboflavin Sodium Phosphate		$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ 478.33	Monosodium (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(7,8-dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[<i>g</i>]pteridin-10(2 <i>H</i>)-yl)-2,3,4-trihydroxypentyl monohydrogen phosphate (IUPAC)
ニコチン酸アミド Nicotinamide		$C_6H_6N_2O$ 122.12	Pyridine-3-carboxamide (IUPAC)
ビオチン Biotin		$C_{10}H_{16}N_2O_3S$ 244.31	5-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-2-Oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-yl]pentanoic acid (IUPAC)
アスコルビン酸 Ascorbic Acid		$C_6H_8O_6$ 176.12	<i>L</i> -threo-Hex-2-enono-1,4-lactone (IUPAC)

下室液 (脂肪・糖・ビタミン液)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
精製大豆油 Purified Soybean Oil	$\begin{array}{c} CH_2OCOR_1 \\ \\ CHOCOR_2 \\ \\ CH_2OCOR_3 \end{array}$ R ₁ , R ₂ , R ₃ は脂肪酸の炭化水素基	—	—
ブドウ糖 Glucose		$C_6H_{12}O_6$ 180.16	D-Glucopyranose (IUPAC)
チアミン塩化物塩酸塩 Thiamine Chloride Hydrochloride		$C_{12}H_{17}ClN_4OS$ ·HCl 337.27	3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride monohydrochloride (IUPAC)
ピリドキシン塩酸塩 Pyridoxine Hydrochloride		$C_8H_{11}NO_3$ ·HCl 205.64	4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol monohydrochloride (IUPAC)
シアノコバラミン Cyanocobalamin		$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ 1355.37	<i>C</i> α-[α-(5,6-Dimethyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)]- <i>C</i> β-cyanocobamide (IUPAC)
パンテノール Panthenol		$C_9H_{19}NO_4$ 205.25	(2 <i>R</i>)-2,4-Dihydroxy- <i>N</i> -(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutanamide (IUPAC)
葉酸 Folic Acid		$C_{19}H_{19}N_7O_6$ 441.40	<i>N</i> -{4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl)aminobenzoyl]}- <i>L</i> -glutamic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(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

上室液（アミノ酸・電解質・ビタミン液）

有効成分	外観・性状	溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
L-ロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。	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)	旋光度： +14.5~ +16.0°
L-イソロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。	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)	旋光度： +39.5~ +41.5°
L-バリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い、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)	旋光度： +26.5~ +29.0°
L-リシン塩酸塩 (日局)	白色の粉末で、僅かに特異な味がある。	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。結晶多形が認められる。	5.0~6.0 (1.0→10)	旋光度： +19.0~ +21.5°
L-トレオニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い。	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)	旋光度： -26.0~ -29.0°
L-トリプトファン (日局)	白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。	ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。	5.4~6.4 (1.0→100)	旋光度： -30.0~ -33.0°
L-メチオニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。	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)	旋光度： +21.0~ +25.0°
アセチルシステイン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。	水又はエタノール(99.5)に溶けやすい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。	—	旋光度： +21.0~ +27.0° 融点：107~ 111℃

III. 有効成分に関する項目

有効成分	外観・性状	溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
L-フェニルアラニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。	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)	旋光度： -33.0～ -35.5°
L-チロシン (日局)	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。	—	旋光度： -10.5～ -12.5°
L-アルギニン (日局)	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)	旋光度： +26.9～ +27.9°
L-ヒスチジン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに苦い。	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。結晶多形が認められる。	7.0～8.5 (1.0→50)	旋光度： +11.8～ +12.8°
L-アラニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	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)	旋光度： +13.5～ +15.5°
L-プロリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	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)	旋光度： -84.0～ -86.0°
L-セリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	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)	旋光度： +14.0～ +16.0°
グリシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、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。結晶多形が認められる。	5.6～6.6 (1.0→20)	—
L-アスパラギン酸 (日局)	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)	旋光度： +24.0～ +26.0°
L-グルタミン酸 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、僅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。2 mol/L 塩酸試液に溶ける。結晶多形が認められる。	2.9～3.9 (0.7→100)	旋光度： +31.5～ +32.5°
塩化ナトリウム (日局)	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。	—	—
塩化カリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。	水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	中性 (1→10)	—
クエン酸ナトリウム水和物 (日局)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはなく、清涼な塩味がある。	水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	7.5～8.5 (1.0→20)	—
L-乳酸ナトリウム液 (日局)	無色澄明の粘性の液で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに塩味がある。	水又はエタノール(99.5)と混和する。	6.5～7.5 (5→50) L-乳酸ナトリウムとして	旋光度： -38～ -44°
グリセロリン酸カリウム50%液	無色～微黄色澄明の液である。	—	9.5～11.5 (4.0→40)	—
グルコン酸カルシウム水和物 (日局)	白色の結晶性の粉末又は粒である。	水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	6.0～8.0 (1.0→20)	旋光度： +6～+11°
硫酸マグネシウム水和物 (日局)	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。	水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.0～8.2 (1.0→20)	—

III. 有効成分に関する項目

有効成分	外観・性状	溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
硫酸亜鉛水和物 (日局)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。	水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。乾燥空气中で風解する。	4.4~6.0 (1.0→20)	—
リボフラビンリン酸エステルナトリウム (日局)	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦い。	水にやや溶けやすく、エタノール(95)、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。極めて吸湿性である。光によって分解する。	5.0~6.5 (0.20→20)	旋光度： +38~ +43°
ニコチン酸アミド (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。	水又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。	6.0~7.5 (1.0→20)	融点： 128~ 131°C
ビオチン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。	水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。	—	旋光度： +89~+ 93° 融点： 約 231°C (分解)
アスコルビン酸 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。	水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	2.2~2.5 (1.0→20)	旋光度： +20.5~ +21.5° 融点： 約 190°C (分解)

下室液 (脂肪・糖・ビタミン液)

有効成分	外観・性状	溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
精製大豆油	微黄色澄明の油である。	—	—	—
ブドウ糖 (日局)	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。	—	—
チアミン塩化物塩酸塩 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なおいがある。	水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。結晶多形が認められる。	2.7~3.4 (1.0→100)	融点： 約 245°C (分解)
ピリドキシン塩酸塩 (日局)	白色～微黄色の結晶性の粉末である。	水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、無水酢酸、酢酸(100)にほとんど溶けない。光によって徐々に変化する。	2.5~3.5 (1.0→50)	融点： 約 206°C (分解)
シアノコバラミン (日局)	暗赤色の結晶又は粉末である。	水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。吸湿性である。	4.2~7.0 (0.10→20)	—
パンテノール (局外規)	無色～微黄色の粘稠な液体又は白色の結晶性の塊又は無色～微黄色の粘稠な液体と白色の結晶性の塊の混合物で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。	水又はエタノールと混和する。エーテルに溶けにくい。吸湿性である。	アルカリ性 (1→20)	旋光度： +29.0~ +32.0°
葉酸 (日局)	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはない。	水、メタノール、エタノール(95)、ピリジン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。塩酸、硫酸、希水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム十水和物溶液(1→100)に溶け、液は黄色となる。光によって徐々に変化する。	—	—

日局：日本薬局方 局外規：日本薬局方外医薬品規格

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、定量法

上室液（アミノ酸・電解質・ビタミン液）に含まれる製剤中の有効成分の確認試験法

有効成分	確認試験法
アミノ酸	日局「L-アルギニン塩酸塩注射液」、確認試験（1）を参考
アセチルシステイン	局外規 1997「アセチルシステイン」、確認試験（1）を参考
ナトリウム塩	日局一般試験法、ナトリウム塩の定性反応（1）
カリウム塩	日局一般試験法、カリウム塩の定性反応（3）
マグネシウム塩	日局「炭酸リチウム」、純度試験（10）を参考
カルシウム塩	日局一般試験法、カルシウム塩の定性反応（3）
亜鉛塩	1-（2-ピリジルアゾ）-2-ナフトールによる呈色反応
塩化物	日局一般試験法、塩化物の定性反応（1）
グリセロリン酸塩	日局一般試験法、グリセロリン酸塩の定性反応（1）
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	日局「リボフラビンリン酸エステルナトリウム」、確認試験（1）を参考
ニコチン酸アミド	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
アスコルビン酸	日局「アスコルビン酸」、確認試験（1）を参考
ビオチン	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー

下室液（脂肪・糖・ビタミン液）に含まれる製剤中の有効成分の確認試験法

有効成分	確認試験法
ダイズ油	日局一般試験法、薄層クロマトグラフィー
ブドウ糖	日局「ブドウ糖」、確認試験を参考
チアミン塩化物塩酸塩	日局「チアミン塩化物塩酸塩」、確認試験（1）を参考
ピリドキシン塩酸塩	日局 14（2001）「塩酸ピリドキシン」、確認試験（2）を参考
シアノコバラミン	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
葉酸	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
パンテノール	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー

上室液（アミノ酸・電解質・ビタミン液）に含まれる製剤中の有効成分の定量法

有効成分	定量法
アミノ酸	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
アセチルシステイン	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
ナトリウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
カリウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
マグネシウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
カルシウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
リン	日局一般試験法、誘導結合プラズマ発光分光分析法
亜鉛	日局一般試験法、誘導結合プラズマ発光分光分析法
塩素	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
ニコチン酸アミド	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
アスコルビン酸	日局「アスコルビン酸注射液」の定量法を参考
ビオチン	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー

下室液（脂肪・糖・ビタミン液）に含まれる製剤中の有効成分の定量法

有効成分	定量法
ダイズ油	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
ブドウ糖	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
チアミン塩化物塩酸塩	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
ピリドキシン塩酸塩	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
シアノコバラミン	日局 参考情報、表面プラズモン共鳴法
葉酸	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
パンテノール	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

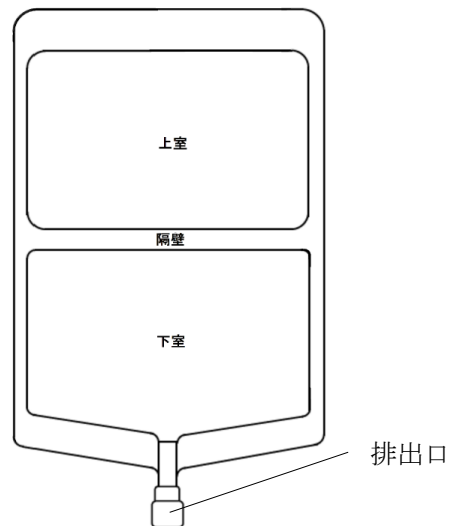
1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は水性注射剤であり、アミノ酸・糖・電解質・脂肪・水溶性ビタミン液を配合したキット製品で、コンビネーション製品に該当する。各成分の安定性を保持するため、容器内に「隔壁」と呼ばれるシールを施し2室に分けているため、使用時に隔壁を開通し、各室の薬液を混合して投与する。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：2室からなるソフトバッグ製剤である（下図参照）。



性状：上室液（アミノ酸・電解質・ビタミン液）…黄色澄明の液
下室液（脂肪・糖・ビタミン液）…白色～微褐色の乳濁液
混合時…微黄色の乳濁液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH、浸透圧比

	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
上室液	6.2～6.6	約 3
下室液	5.5～6.2	約 3
混合時	約 6.4	約 3

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類／容器空間部及び外袋の内側の空気を窒素ガスで置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は上室液と下室液からなる水性の注射剤で、それぞれ次の成分を含有する。

上室液（アミノ酸・電解質・ビタミン液）

成分		250mL 中	500mL 中
アミノ酸	L-ロイシン	2.100 g	4.200 g
	L-イソロイシン	1.200 g	2.400 g
	L-バリン	1.200 g	2.400 g
	L-リシン塩酸塩	1.965 g	3.930 g
	(L-リシンとして)	(1.573 g)	(3.146 g)
	L-トレオニン	0.855 g	1.710 g
	L-トリプトファン	0.300 g	0.600 g
	L-メチオニン	0.585 g	1.170 g
	アセチルシステイン	0.202 g	0.404 g
	(L-システインとして)	(0.150 g)	(0.300 g)
	L-フェニルアラニン	1.050 g	2.100 g
	L-チロシン	0.075 g	0.150 g
	L-アルギニン	1.575 g	3.150 g
	L-ヒスチジン	0.750 g	1.500 g
	L-アラニン	1.200 g	2.400 g
	L-プロリン	0.750 g	1.500 g
	L-セリン	0.450 g	0.900 g
グリシン	0.885 g	1.770 g	
L-アスパラギン酸	0.150 g	0.300 g	
L-グルタミン酸	0.150 g	0.300 g	
電解質	塩化ナトリウム	0.215 g	0.430 g
	塩化カリウム	0.220 g	0.440 g
	クエン酸ナトリウム水和物	0.311 g	0.622 g
	L-乳酸ナトリウム液 ^{注1)}	1.180 g	2.360 g
	グリセロリン酸カリウム 50%液	1.750 g	3.500 g
	グルコン酸カルシウム水和物	0.561 g	1.122 g
	硫酸マグネシウム水和物	0.309 g	0.618 g
硫酸亜鉛水和物	0.72 mg	1.44 mg	
ビタミン	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	1.15 mg	2.30 mg
	(リボフラビンとして)	(0.9 mg)	(1.8 mg)
	ニコチン酸アミド	10 mg	20 mg
	ピオチン	15 µg	30 µg
アスコルビン酸	50 mg	100 mg	
添加剤	亜硫酸水素ナトリウム	12.5 mg	25 mg
	氷酢酸	適量	適量

上室液の K⁺濃度は 40.0mEq/L

注 1) L-乳酸ナトリウムとしての分量

下室液（脂肪・糖・ビタミン液）

成分		300mL 中	600mL 中
脂肪	精製大豆油	10 g	20 g
	糖質		
	ブドウ糖	37.5 g	75.0 g
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩 (チアミンとして)	1.91 mg (1.5 mg)	3.82 mg (3.0 mg)
	ピリドキシン塩酸塩 (ピリドキシンとして)	1.83 mg (1.5 mg)	3.66 mg (3.0 mg)
	シアノコバラミン	1.25 µg	2.50 µg
	パンテノール (パントテン酸として)	3.52 mg (3.8 mg)	7.04 mg (7.5 mg)
	葉酸	0.15 mg	0.30 mg
	添加剤		
	精製卵黄レシチン	1.2 g	2.4 g
	L-ヒスチジン	0.09 g	0.18 g
	塩酸	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量

混合時（1 バッグ中）

成分		550mL 中	1100mL 中
脂肪	脂肪	10 g	20 g
	脂肪濃度	1.8 %	1.8 %
糖質	ブドウ糖	37.5 g	75.0 g
	糖濃度	6.8 %	6.8 %
電解質	Na ⁺ ^{注2)}	17.5 mEq	35.0 mEq
	K ⁺	10.0 mEq	20.0 mEq
	Mg ²⁺	2.5 mEq	5.0 mEq
	Ca ²⁺	2.5 mEq	5.0 mEq
	Cl ⁻ ^{注2)}	17.5 mEq	35.0 mEq
	SO ₄ ²⁻	2.5 mEq	5.0 mEq
	Acetate ⁻ ^{注2)}	8.2 mEq	16.4 mEq
	Gluconate ⁻	2.5 mEq	5.0 mEq
	L-Lactate ⁻	10.5 mEq	21.1 mEq
	Citrate ³⁻	3.2 mEq	6.3 mEq
	P ^{注2)}	5.0 mmol	10.0 mmol
	Zn	2.5 µmol	5.0 µmol
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	1.91 mg	3.82 mg
	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	1.15 mg	2.30 mg
	ピリドキシン塩酸塩	1.83 mg	3.66 mg
	シアノコバラミン	1.25 µg	2.50 µg
	ニコチン酸アミド	10 mg	20 mg
	パンテノール	3.52 mg	7.04 mg
	葉酸	0.15 mg	0.30 mg
	ビオチン	15 µg	30 µg
アスコルビン酸	50 mg	100 mg	
アミノ酸	総遊離アミノ酸量 ^{注2)}	15 g	30 g
	総窒素量 ^{注2)}	2.37 g	4.75 g
	必須アミノ酸 ^{注2)} / 非必須アミノ酸	1.80	1.80
	分岐鎖アミノ酸含有率 ^{注2)}	30 w/w%	30 w/w%

注 2) 添加剤に由来するものを含む。

本剤は原料のダイズ油に由来するビタミン K₁ を含んでいる。

(2) 電解質の濃度

混合時の電解質組成 (1 バッグ中)

成分	550mL 中	1100mL 中
Na ⁺ 注2)	17.5 mEq	35.0 mEq
K ⁺	10.0 mEq	20.0 mEq
Mg ²⁺	2.5 mEq	5.0 mEq
Ca ²⁺	2.5 mEq	5.0 mEq
Cl ⁻ 注2)	17.5 mEq	35.0 mEq
SO ₄ ²⁻	2.5 mEq	5.0 mEq
Acetate ⁻ 注2)	8.2 mEq	16.4 mEq
Gluconate ⁻	2.5 mEq	5.0 mEq
L-Lactate ⁻	10.5 mEq	21.1 mEq
Citrate ³⁻	3.2 mEq	6.3 mEq
P ^{注2)}	5.0 mmol	10.0 mmol
Zn	2.5 μmol	5.0 μmol

注2) 添加剤に由来するものを含む。

(3) 熱量

混合時の総熱量、非蛋白熱量及び非蛋白熱量/窒素

混合時 (1 バッグ中)	550mL 中	1100mL 中
総熱量注2)	310 kcal	620 kcal
非蛋白熱量注2)	250 kcal	500 kcal
(非蛋白熱量/窒素) 注2)	105	105

注2) 添加剤に由来するものを含む。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

エネフリード輸液の安定性 (外袋開封前)

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	最終包装形態	18 ヶ月	規格内

エネフリード輸液の安定性 (隔壁開通後)

試験の種類	保存条件	遮光カバー	試験結果
隔壁開通後の安定性試験	室温散乱光下 (500lx)	有	混合後 3 日までは、アセチルシステイン、リボフラビンリン酸エステルナトリウムおよびアスコルビン酸の含量は表示量の 90% 以上となり、脂肪粒子の粗大化による不溶性微粒子の増大は認められなかった。
		無	混合後 24 時間までは、アセチルシステイン、リボフラビンリン酸エステルナトリウムおよびアスコルビン酸の含量は表示量の 90% 以上となり、脂肪粒子の粗大化による不溶性微粒子の増大は認められなかった。

製剤の特性上、酸素、光および温度などの影響により含量低下が認められるアセチルシステイン、リボフラビンリン酸エステルナトリウムおよびアスコルビン酸について、隔壁開通後の含量測定を実施。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤に他の薬剤を混注しないこと。また、本剤の輸液ラインの側管から他の薬剤を投与しないこと（「VIII. 11 適用上の注意」の項参照）。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

- 1) 輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部（○印）に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺すと、ゴム栓や容器内壁の削り片が薬液中に混入するおそれや、容器を刺通し液漏れの原因となるおそれがある。また、輸液セットのびん針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。
- 2) 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。（「VIII. 11 適用上の注意」の項 14.3.5 参照）
- 3) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、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。（「VIII. 11 適用上の注意」の項 14.3.6 参照）
- 4) 原則として、連結管を用いた 2 バッグ以上の連続投与は行わないこと。輸液セット内に空気が流入するおそれがある。（「VIII. 11 適用上の注意」の項 14.3.8 参照）

(2) 包装

550mL 20 袋 ソフトバッグ（脱酸素剤入り）

1100mL 10 袋 ソフトバッグ（脱酸素剤入り）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	容量（形態）	容器	外袋	大袋
エネフリード輸液	550mL（ソフトバッグ） 1100mL（ソフトバッグ）	吊り部シール：PP 口部シール：PP、PET バッグ：PE、ゴム	PE、PP	PE

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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記状態時のアミノ酸、電解質、カロリー、脂肪酸、水溶性ビタミン及び水分の補給

- ・ 経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
- ・ 手術前後

(解説)

本剤の糖、アミノ酸及び脂肪の主たる配合目的は、体蛋白構成成分と体蛋白合成を補助する熱源（カロリー）及び必須脂肪酸の補給である。また、この目的を達成するためには、体内の糖、アミノ酸及び脂質代謝を円滑に保つ必要があり、そのためには糖、アミノ酸又は脂質代謝に補酵素あるいは補助因子として関わる水溶性ビタミン 9 種類（B₁、B₂、B₆、B₁₂、ニコチン酸、パントテン酸、葉酸、ビオチン、及び C）の供給が必要である。

本剤は、以上の考えを基本として、既承認の PPN 用糖・電解質・アミノ酸液、静注用脂肪乳剤、さらに PPN 時に必要な 9 種類の水溶性ビタミンを一剤化した類似処方医療用配合剤であることから、その効能又は効果は、既承認製剤の効能又は効果、並びに国内第 III 相試験成績（「5. 臨床成績」の項参照）を踏まえて設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を投与する場合は患者の尿量が 1 日 500mL 又は 1 時間当たり 20mL 以上あることが望ましい。

(解説)

輸液製剤を投与する際の一般的な注意事項として設定した。アミノ酸代謝産物である尿素等を体内に蓄積させず排泄するには、500mL/日以上尿量が必要とされている。また、乏尿（500mL/日未満の尿量）をきたした場合には、カリウムの排泄障害による高カリウム血症を呈することが多い。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には 1 回 550mL を末梢静脈内に点滴静注する。投与速度は、通常、成人 550mL 当たり 120 分を基準とする。

なお、症状、年齢、体重に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 2200mL までとする。

(解説)

1 日最大投与量を 2200mL として実施した国内第 III 相試験成績（「5. 臨床成績」の項参照）と PPN 用ビタミン B₁・糖・電解質・アミノ酸液の用法・用量を踏まえて設定した。なお、本剤は脂肪を配合することにより、1 日最大投与量投与時に 1240kcal のカロリー補給が可能である。1 日最大投与量投与時の脂肪量 40g は、日本人の食事摂取基準 2020 年版¹³⁾で示されている脂肪エネルギー比率から算出される目標量を満たすものである。また、550mL 当たり 120 分の投与速度で本剤を投与する場合、脂肪の投与速度は体重 50kg の患者で 0.1g/kg/h となり、静注用脂肪乳剤の用法・用量で投与する場合の脂肪の最高投与速度（0.33g/kg/h）よりも遅くなる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし（「5. 臨床成績」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与は原則として 2 週間までとすること。ただし、漫然と 2 週間投与せず、栄養必要量及び末梢静脈の状態などを確認し、中心静脈栄養法ないし経口・経腸管栄養への移行を考慮すること。
- 7.2 経口摂取不十分で、本剤にて補助的栄養補給を行う場合には、栄養必要量及び経口摂取量などを総合的に判断して、本剤の投与を行うこと。

(解説)

【7.1】

本剤の1日投与量2200mLの総熱量は1240kcalであり、本剤単独で安静時消費エネルギー量程度の補給が可能であるが、2週間を越える静脈栄養管理が必要と想定される場合に用いられる中心静脈栄養法用製剤の2号液(維持液)の総熱量は補給し得ない。したがって、本剤単独では2週間を超えて投与すべきではないことから、原則として2週間までの投与とした。また、2週間以内の投与であっても漫然と投与せず、栄養必要量及び末梢静脈の状態などを確認し、中心静脈栄養法ないし経口・経腸管栄養への移行を考慮すべきであることから設定した。

【7.2】

経口摂取不十分で、本剤にて補助的栄養補給を行う場合には、栄養必要量及び経口摂取量などを総合的に判断して投与すべきであることから設定した。

5. 臨床成績

臨床試験は、OPF-105*を被験薬として国内第I相試験¹⁴⁾、国内第III相試験¹⁵⁾を行った。

*OPF-105は、アミノ酸、糖、電解質、脂肪及び水溶性ビタミンの組成が本剤と同一であり、本剤には配合していない脂溶性ビタミン(A、D、E及びK)を含有する。

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験内容	対象	試験デザイン	評価資料
国内第I相試験 ¹⁴⁾ *	安全性の確認、配合成分に関する項目の血中濃度の確認	健康成人男性 48例(ステップ1～ステップ4の各ステップにおける被験薬群、対照薬群について1群当たり6例)	単施設、非盲検、無作為化、群増量試験	◎
国内第II相試験	—	—	—	—
国内第III相試験 ¹⁵⁾ *	有効性及び安全性の確認	消化器術後患者 110例(被験薬群、対照薬群について1群当たり55例)	多施設、非盲検、無作為化、並行群間比較試験	◎

(2) 臨床薬理試験

国内第I相試験¹⁴⁾

健康成人男性を対象とし、OPF-105(被験薬)又はビタミンB₁・糖・電解質・アミノ酸液(対照薬)を単回投与(ステップ1～3:安全性を確認しながら投与量を順次増量)並びに反復投与(ステップ4)することにより、安全性及び配合成分に関する項目(電解質、糖、脂肪関連、ビタミン)の血中濃度を確認した。OPF-105に特異的な副作用は発現せず、単回投与では2200mL、反復投与では2200mL/日で3日間まで安全に投与できることが確認できた。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第III相試験¹⁵⁾

目的	被験薬(OPF-105)群が対照薬群と同様に栄養管理及び脂肪の補給が可能であること、OPF-105群においてビタミンの補給が可能であること及び安全性を確認する。
試験デザイン	多施設、非盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	経口・経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経静脈栄養に頼らざるを得ない消化器術後の入院患者110例(OPF-105群:55例、対照薬群:55例)
対照薬	市販のビタミンB ₁ ・糖・電解質・アミノ酸液及び静注用脂肪乳剤の組み合わせ
主な選択基準	(1) 胃切除術又は大腸切除術を施行予定の患者 (2) 手術後1～2週間程度PPNの施行を必要とする患者

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 高度の栄養障害がある患者（中心静脈栄養法を術前に施行している患者等） (2) PPN を施行するための末梢静脈路の確保が不可能な患者 (3) 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者 (4) 重篤な腎障害又は高窒素血症のある患者 (5) 高度のうっ血性心不全のある患者 (6) 高度のアシドーシス（高乳酸血症等）又はケトーシスのある患者 (7) 電解質代謝異常のある患者 (8) 甲状腺又は副甲状腺機能低下症の患者 (9) 閉塞性尿路疾患の患者 (10) アミノ酸代謝異常症の患者 (11) 血栓症の患者 (12) 重篤な肝障害のある患者 (13) 重篤な血液凝固障害のある患者 (14) 脂質異常症の患者 (15) 重篤な糖尿病の患者 (16) 血友病の患者
試験方法	<p>OPF-105 群又は対照薬群に割り付けし、治験薬を末梢静脈内に点滴静注した。治験薬は、術後 1 日目又は 2 日目から最短でも術後 7 日目まで投与した。この間の投与量は、被験者の状態、体重等を勘案して適宜増減は可能としたが、1 日当たり 2200 mL（対照薬群では、500 mL の市販のビタミン B₁・糖・電解質・アミノ酸液に対して 50mL の静注用脂肪乳剤を併用した）を目安に、24 時間持続投与した。なお、被験者の状態、体重等を勘案して適宜増減は可能とした。術後 8 日目から術後 14 日目までは、経口摂取のみ、あるいは治験薬投与量が 1 日当たり 1100mL 未満で栄養管理が可能になったと判断した日まで（ただし、最長でも術後 14 日目まで）投与した。この間は、被験者の状態、体重等を勘案して投与量は 1100～2200mL の範囲内を目安とし、24 時間持続投与又は間歇投与した。</p>
主な評価項目	<p><有効性> 主要評価項目： 栄養指標（総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白及びトランスフェリン）の血中濃度（術後 8 日目） 副次評価項目： 1) 脂肪酸分画（リノール酸、α-リノレン酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸）の血中濃度（術後 8 日目） 2) ビタミン（B₁、B₂、B₆^{*1}、B₁₂、ニコチン酸、パントテン酸、葉酸、ビオチン、C、A、D、E 及び K₁）の血中濃度（術後 8 日目）</p> <p><安全性> 1) 血液生化学的検査 2) 血液学的検査 3) バイタルサイン 4) 自覚症状・他覚所見</p>
主な評価方法	<p><有効性> 1) 主要評価項目の栄養指標、副次評価項目の脂肪酸分画の血中濃度 各項目の術後 8 日目までの測定時点における推移を確認し、術後 8 日目の測定時点において、対照薬群の測定値の最小値、最大値を許容限界として定義した許容区間に含まれる OPF-105 群の被験者数の割合が 90%以上であれば、OPF-105 群と対照薬群は同様の栄養管理及び脂肪の補給が可能と判断することとした。 2) 副次評価項目のビタミンの血中濃度 各項目の術後 8 日目までの測定時点における推移を確認し、術後 8 日目</p>

	<p>の測定値を応答変数、投与群を説明変数、術前の測定値を共変量とした共分散分析を項目ごとに行って、OPF-105 群においてビタミンの補給が可能かどうかを判断することとした。</p> <p><安全性> 臨床検査値の異常変動^{*2}、バイタルサインの異常変動及び自覚症状・他覚所見として取り扱った事象を有害事象とし、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象を副作用とした。</p>
結果	<p>1) 有効性（主要評価項目、副次評価項目）^{*3} 有効性評価対象症例 99 例（OPF-105 群 52 例、対照薬群 47 例）において、主要評価項目である術後 8 日目の栄養指標（総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白及びトランスフェリン）の血中濃度は両群で同様であった。副次評価項目である術後 8 日目の脂肪酸分画（リノール酸、α-リノレン酸、オレイン酸、パルミチン酸及びステアリン酸）並びに水溶性ビタミン（B₁、B₂、B₆^{*1}、B₁₂、ニコチン酸、パントテン酸、葉酸、ビオチン及びC）の血中濃度について、脂肪酸分画の血中濃度は両群で同様であり、水溶性ビタミンの血中濃度は両群で配合量を反映した推移が確認された。</p> <p>2) 安全性（副作用） 安全性評価対象症例 104 名（OPF-105 群 56 名、対照薬群 48 名）において、副作用発現頻度は、OPF-105 群で 19.6%（11/56 例）、対照薬群で 31.3%（15/48 例）であった。OPF-105 群の主な副作用（発現頻度が 5% 以上の副作用）は、注射部位静脈炎 8.9%（5/56 例）、肝機能異常 5.4%（3/56 例）であり、その他の副作用は、高血糖、低ナトリウム血症、肝障害、注射部位浮腫及び注射部位腫脹がそれぞれ 1.8%（1/56 例）であった。対照薬群の主な副作用は、肝機能異常 12.5%（6/48 例）、注射部位疼痛 6.3%（3/48 例）であり、その他の副作用は、血中アルカリホスファターゼ増加が 4.2%（2/48 例）、過敏症、高血糖、悪心、肝障害、発疹、注射部位紅斑及び肝酵素上昇がそれぞれ 2.1%（1/48 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は OPF-105 群で 4 名（急性胆嚢炎、輸入脚症候群、敗血症、静脈部位静脈炎・注射部位蜂巣炎・悪心が各 1 名）、対照薬群で 3 名（吻合不全、吻合部狭窄、過敏症が各 1 名）に認められ、OPF-105 群で認められた注射部位静脈炎及び悪心、並びに対照薬群で認められた過敏症は治験薬との因果関係は否定されなかった。</p>

*1 ピリドキサルを測定した。

*2 医師が臨床的に問題である値又は推移と判断した場合に異常変動と判定した。

*3 本剤に含まれるビタミンは水溶性ビタミン（B₁、B₂、B₆、B₁₂、ニコチン酸、パントテン酸、葉酸、ビオチン及びC）のみであることから、ビタミンの結果は水溶性ビタミンのみ記載した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

作用機序：本剤はアミノ酸、電解質、カロリー、脂肪酸、水溶性ビタミン及び水分の補給効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

薬効を裏付ける試験は、OPF-105^{*}（被験薬）を用いて正常ラットにおける栄養効果試験¹⁶⁾、開腹術侵襲ラットにおける栄養効果試験¹⁷⁾を行った。

^{*}OPF-105 は、アミノ酸、糖、電解質、脂肪及び水溶性ビタミンの組成が本剤と同一であり、本剤には配合していない脂溶性ビタミン（A、D、E 及び K）を含有する。

1) 正常ラットにおける栄養評価試験¹⁶⁾

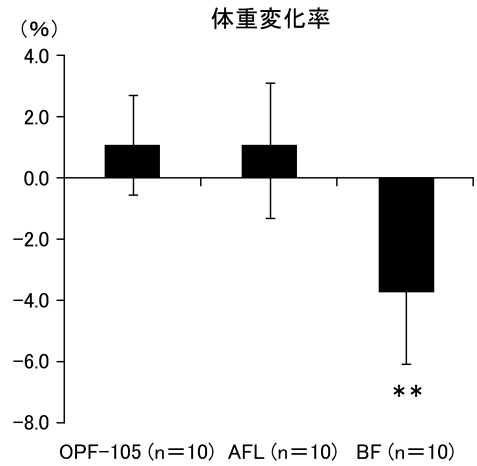
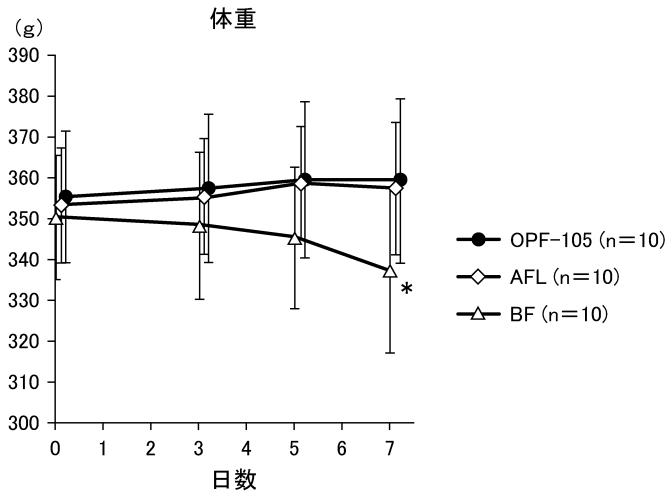
正常ラットに OPF-105（被験薬）あるいは対照薬として AFL（総合ビタミン剤を添加したアミノ酸・糖・電解質液と脂肪乳剤の併用投与）又は BF（脂肪を含まない市販のビタミン B₁・糖・電解質・アミノ酸）を 7 日間、頸静脈から持続的に投与（OPF-105 及び AFL：145 kcal/kg/日、BF：98 kcal/kg/日）し、体重、窒素出納及び血清中水溶性ビタミン濃度を評価した。

その結果、OPF-105 群では、投与前後の体重変化率及び投与期間中の累積窒素出納が BF 群より有意に高値を示した。一方、AFL 群との間にはこれらの項目に有意な差は認められなかった。また、血清中の水溶性ビタミンについては、OPF-105 群で、血液中総ビタミン B₁ 濃度、血清中総ビタミン C 濃度及び血漿中 5-メチルテトラヒドロ葉酸濃度が AFL 群より有意に高値を示した。

2) 開腹術侵襲ラットにおける栄養評価試験¹⁷⁾

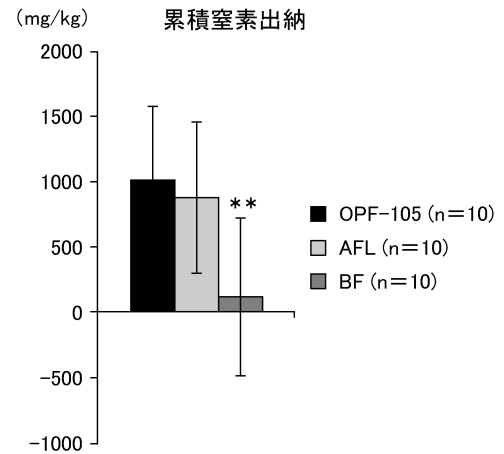
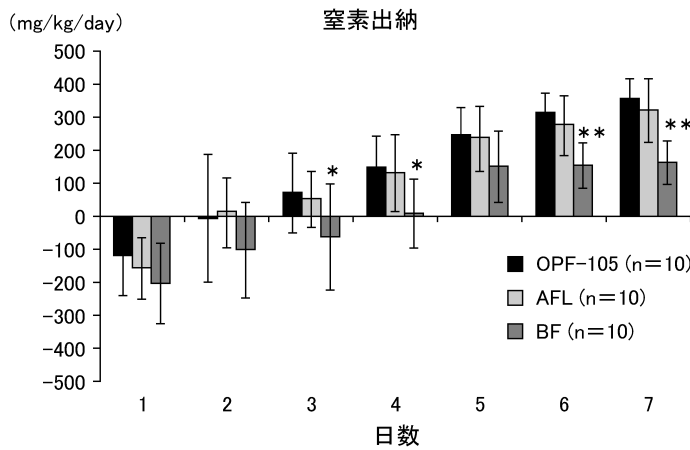
開腹術侵襲ラットに OPF-105（被験薬）あるいは対照薬として AFL（総合ビタミン剤を添加した糖・電解質・アミノ酸液と脂肪乳剤の併用投与）又は BF（脂肪を含まない市販のビタミン B₁・糖・電解質・アミノ酸液）を 7 日間、頸静脈から持続的に投与（OPF-105 及び AFL：145 kcal/kg/日、BF：98 kcal/kg/日）し、体重、窒素出納及び血清中水溶性ビタミン濃度を評価した。

その結果、OPF-105 群及び AFL 群では投与期間中に体重が微増したが、BF 群では漸減し、投与 7 日の体重は OPF-105 群が BF 群より有意に高値を示した。投与前後の体重変化率も OPF-105 群が BF 群より有意に高値を示した。窒素出納は投与 3～4 日及び投与 6～7 日の窒素出納及び累積窒素出納が OPF-105 群は BF 群より有意に高値を示した。また、OPF-105 群では投与 2 日にほぼ負の出納から回復し、BF 群では投与 4 日に負の出納から回復した。一方、AFL 群との間には体重及び窒素出納について有意な差は認められなかった。また、血清中の水溶性ビタミンについては、OPF-105 群で、血清中総ビタミン B₆ 濃度（ピリドキサル濃度）及び血清中総ビタミン C 濃度が AFL 群より有意に高値を示した。



Mean±S.D. * : P<0.05, ** : P<0.01 (OPF-105 群を基準とした Dunnett's test)

体重推移及び投与前後の体重変化率 (開腹術侵襲ラット)



Mean±S.D. * : P<0.05, ** : P<0.01 (OPF-105 群を基準とした Dunnett's test)

各投与日の窒素出納及び累積窒素出納 (開腹術侵襲ラット)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (3) 消失速度定数
該当しない
- (4) クリアランス
該当しない
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当しない
- (2) パラメーター変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP 等）の分子種，寄与率

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活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特性の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な肝障害、肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者 [9.3.1 参照]

（解説）

肝臓が障害されて高度な機能不全に陥るような病態（肝性昏睡）では、肝性脳症改善アミノ酸製剤以外のアミノ酸製剤の投与は症状を悪化させるおそれがある¹⁸⁾。

脂肪乳剤投与によりアルカリホスファターゼ、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。

2.2 重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者（いずれも透析又は血液ろ過を実施している患者を除く） [水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。また、アミノ酸の代謝産物である尿素等が滞留し、症状が悪化するおそれがある。] [8.1、9.2.1、9.2.2 参照]

（解説）

透析又は血液ろ過を実施していない、重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者においては、尿素窒素等が蓄積し、また水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。したがって、重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者で透析又は血液ろ過によって水分、電解質、アミノ酸代謝産物である尿素等を除去できない場合は、病態及び原疾患の治療状況に応じて、水分、熱源（糖、脂質）、電解質、アミノ酸等の組成や投与量を慎重に適切に設定しなければならない。

2.3 乏尿のある患者（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く） [高カリウム血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。] [8.1、9.2.1、9.2.2 参照]

（解説）

透析又は血液ろ過を実施していない、乏尿のある患者においては、尿素窒素等が蓄積し、また水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。したがって、乏尿のある患者で透析又は血液ろ過によって水分、電解質、アミノ酸代謝産物である尿素等を除去できない場合は、病態及び原疾患の治療状況に応じて、水分、熱源（糖、脂質）、電解質、アミノ酸等の組成や投与量を慎重に適切に設定しなければならない。

2.4 うっ血性心不全のある患者 [循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]

（解説）

うっ血性心不全のある患者では、細胞外液量の増大及び浮腫、諸臓器のうっ血をきたしている¹⁹⁾。このような患者に対する輸液製剤の投与は、更に水分や電解質を負荷することになり、うっ血症状を悪化させることになるため、一般的に禁忌とされている^{20,21)}。

2.5 高度のアシドーシス（高乳酸血症等）のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]

（解説）

高度のアシドーシスのある患者では、アシドーシスの改善とアシドーシスの原因となる病態の治療を優先しなければならない。治療がなされないまま本剤を投与すると、糖、アミノ酸等の代謝異常や水分、電解質等の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。

2.6 高カリウム血症、アジソン病の患者 [高カリウム血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。]

2.7 高リン血症、副甲状腺機能低下症の患者 [高リン血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。]

2.8 高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症の患者 [高マグネシウム血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。]

2.9 高カルシウム血症の患者 [高カルシウム血症が悪化するおそれがある。]

(解説)

本剤にはカリウム塩、リン酸塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩が配合されている。したがって、電解質代謝異常のある患者に本剤を投与すると症状が悪化するおそれがあり、このような患者ではそれぞれの疾患の治療が必要である。

2.10 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者 [水分、電解質の過負荷となり、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者は、尿排泄障害をきたしているため、輸液製剤の投与は水分、電解質の過負荷となり、症状を悪化するおそれがある。本症における輸液療法は、特に閉塞が解除された場合に適応となる。このような患者では、閉塞解除後に体液のバランスの異常を招来するおそれがあるため、閉塞解除後も細心の注意を払って輸液療法を行う必要がある。

2.11 アミノ酸代謝異常症の患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

先天性アミノ酸代謝異常あるいはアミノ酸の利用障害のみられる患者へのアミノ酸投与は、アミノ酸の過剰蓄積のおそれがある。

2.12 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。

2.13 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出血傾向がみられた報告例もある²²⁾。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。

2.14 血友病の患者 [出血時間を延長することがある (パンテノール含有のため)。]

(解説)

本剤に含まれるパンテノールの投与により、血液凝固時間が延長されることが報告されているため^{23,24)}。

2.15 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。

2.16 重度の高脂血症の患者 [高脂血症を助長させるおそれがある。] [9.1.8 参照]

(解説)

高脂血症を認めるにもかかわらず脂肪乳剤を投与し続けた場合には、膵炎をきたすことが報告されている。米国静脈経腸栄養学会発刊の成書²⁵⁾には「血清 TG 値が 1000mg/dL を超えない限り、脂肪乳剤投与による膵炎の発症は稀である」と記載されている。また、本剤と同様に脂肪乳剤を含有する海外輸液製品の添付文書で「重度の高脂血症又は高 TG 血症を特徴とする重度の脂質代謝障害 (血清 TG 値>1000 mg/dL)」が禁忌に設定されている。(高脂血症の患者に対する本剤の投与については、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の 9.1.8 の項参照。)

2.17 本剤又は本剤配合成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

過去に本剤又は本剤に配合された成分の投与で過敏症を起こした経験のある患者は、本剤の投与により、再び過敏症が発症するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者における、水分、電解質、尿素等の除去量、蓄積量は透析の方法及び病態によって異なる。血液生化学検査、酸塩基平衡、体液バランス等の評価により患者の状態を確認した上で投与開始及び継続の可否を判断すること。[2.2、2.3、9.2.2 参照]

(解説)

透析又は血液ろ過の方法（血流量、補液流量、実施時間等）や患者の病態によって水分、電解質、尿素等の除去量は異なる。また、アミノ酸製剤の投与が酸塩基平衡に影響を及ぼす可能性もある。そのため本剤を投与するにあたっては透析又は血液ろ過の方法や病態を考慮し、血中尿素窒素や電解質等の血液生化学検査、酸塩基平衡及び体液バランス等により患者の状態を評価した上で投与開始及び継続の可否を判断する必要がある。

8.2 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)

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。

8.3 血漿増量剤（デキストラン 40、ヒドロキシエチルデンプン製剤）の投与後 96 時間までは本剤の投与を避けること。[15.2 参照]

(解説)

脂肪乳剤と各種血漿増量剤[修正ゼラチン、低分子デキストラン（デキストラン 40）及びポリビニルピロリドン]の混合において、脂肪粒子の凝集が認められたこと、また各種血漿増量剤を注射した後の血清（ヒトか動物かは不明）と脂肪乳剤の混合においても、脂肪粒子の凝集が起こったことが報告されている²⁶⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心臓、循環器系に機能障害のある患者

循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

(解説)

心臓、循環器系に機能障害のある患者への輸液製剤の投与は、循環血液量の増大を招き、心機能に負担がかかり、症状が悪化するおそれがある。本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

9.1.2 アシドーシスのある患者

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

アシドーシスのある患者では、糖、アミノ酸等の代謝異常に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

9.1.3 糖尿病の患者

ブドウ糖の組織への移行が抑制されているので、高血糖を生じ症状が悪化するおそれがある。

（解説）

糖尿病の患者へのブドウ糖含有製剤の投与は、高血糖を引き起こしやすく、注意が必要である。本剤の投与にあたっては、血糖値をモニターし、適切な量のインスリンを投与するなど、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

9.1.4 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）

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.2 及び「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の 2.12、2.13 の項を参照

9.1.5 呼吸障害のある患者

病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²⁷⁾で、脂肪乳剤投与により呼吸障害が増悪したとの報告がある。

9.1.6 重篤な敗血症の患者

症状が悪化するおそれがある。

（解説）

重篤な細菌性敗血症患者に対して脂肪乳剤投与を含む経静脈栄養法を施行する場合、感染症を助長又は悪化させるおそれがある²⁸⁾。

9.1.7 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者

（解説）

患者本人又はその家族がアレルギーを起こしやすい体質の場合は、含有しているビタミン類等によって過敏症を起こすおそれがある。

9.1.8 高脂血症の患者

高脂血症を助長させるおそれがある。

（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、脂質代謝異常を助長あるいは悪化させるおそれがある。本剤の投与にあたっては血中脂質濃度に十分注意しながら慎重に行う必要がある。投与時の血清 TG 値は静脈経腸栄養ガイドラインでは 300～400mg/dL が許容範囲とされ、米国静脈経腸栄養学会発刊の成書には 400mg/dL を超える血清 TG 値が認められる場合、医師は脂肪乳剤の用量を減らすか投与を中止する必要があるとされている。

(2) 腎機能障害患者**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者（いずれも透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）**

投与しないこと [2.2、2.3 参照]

（解説）

腎機能障害時には水分、電解質の調節機能が低下しているため、本剤を投与する時には腎機能を十分に観察し、厳重な水分、電解質（カリウムイオン等）管理のもとで行う必要がある。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の 2.2、2.3 の項を参照。）

9.2.2 透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者

水分、電解質の過剰投与や、アミノ酸の代謝産物である尿素等の滞留がおこるおそれがある。
[2.2、2.3、8.1 参照]

（解説）

透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者では、水分、電解質及び

アミノ酸の代謝産物である尿素等は一定程度除去できるが、透析又は血液ろ過の方法（血流量、補液流量、実施時間等）によって除去量が異なる。また病態によって体液量、血清尿素窒素や電解質濃度等も変動する。これらのことから、本剤を投与するにあたっては透析又は血液ろ過の方法や病態を考慮し、水分、電解質の過剰や尿素等の滞留に留意し慎重に投与する必要がある。

9.2.3 腎障害のある患者（重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者を除く）

水分、電解質の調節機能が低下している。

（解説）

腎障害時には、水分、電解質の調節機能が低下しているため、本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害、肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者

投与しないこと。脂肪の投与により、肝障害が悪化するおそれがある。アミノ酸の代謝が十分に行われないため肝性昏睡が悪化する又は誘発されるおそれがある。[2.1 参照]

（解説）

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の2.1の項を参照。

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害、肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者を除く）

肝機能、水分、電解質代謝異常が悪化するおそれがある。

（解説）

肝障害のある患者では、種々の代謝異常が発現することが知られており²⁹⁾、本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

また、脂肪乳剤投与によりアルカリホスファターゼ、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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、妊娠中の投与に関する情報がないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（解説）

授乳婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、授乳中の投与に関する情報がないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、小児等への投与に関する情報がない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与速度を緩徐にするなど注意すること。一般に生理機能が低下しており、肝・腎・心等の機能障害を伴うことが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パーキンソン病治療薬 レボドパ	レボドパの有効性を減じるおそれがある。	ピリドキシン塩酸塩はレボドパの血中での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減少させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が减弱することがある。	本剤の原料のダイズ油に由来するビタミン K ₁ がワルファリンカリウムの作用に拮抗するため。

（解説）

パーキンソン病治療薬（レボドパ）

本剤に含まれるピリドキシン塩酸塩は、レボドパの脱炭酸酵素の補酵素であり、併用によりレボドパの末梢での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減少させる。

ワルファリンカリウム

ワルファリンカリウムの抗凝血作用及び血栓形成抑制作用は、ワルファリンカリウムがビタミン K 作用に拮抗し、肝臓のビタミン K 依存性血液凝固因子（プロトロンビン、第 VII、第 IX 及び第 X 因子）の合成を抑制することで起こる。したがって、本剤の原料のダイズ油に由来するビタミン K₁ がワルファリンカリウムの作用を减弱させるおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 静脈塞栓（頻度不明）

（解説）

高濃度の脂肪乳剤では、投与による静脈塞栓が知られている。呼吸不全、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、対症療法を行う。

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、意識障害、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤に含まれるビタミン、脂肪乳剤では、投与によるショックが知られている。臨床所見として、収縮期血圧 90mmHg 以下が目安であるが、この兆候より以前に代償反応としての頻脈、皮膚の蒼白・湿潤、虚脱・不穏などの身体所見が見られる。治療方針として、基本的には、酸素投与、静脈路確保と乳酸あるいは酢酸リンゲル液の急速投与を行い、また循環動態のモニタリング、超音波、心電図および、血液ガスなどの検査を実施し、病態によっては適切に血管収縮薬の投与を行いつつ、原因検索を進めるとされている³⁰⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			そう痒感、発疹等
消化器		悪心	腹痛、下痢、食欲不振、口渇、嘔吐
循環器			血圧降下、頻脈、頻呼吸、胸部不快感、動悸等
呼吸器			呼吸困難
肝臓	肝機能異常	肝障害	AST、ALT、Al-P、総ビリルビンの上昇
大量・急速投与			脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、高カリウム血症、水中毒、アシドーシス
代謝		高血糖、低ナトリウム血症	
その他	注射部位静脈炎	注射部位浮腫、注射部位腫脹	出血傾向、発熱、悪寒、顔面潮紅、顔面浮腫、異臭感、胸部圧迫感、血管痛、熱感、頭痛

副作用発現頻度一覧

国内第Ⅲ相試験（「V. 治療に関する項目」参照）で収集した被験薬（OPF-105）の副作用を以下に示す。

副作用発現症例数

安全性評価対象例数	56
副作用発現症例数（%）	11（19.6）

副作用発現頻度

副作用名	副作用発現症例数（%）
高血糖	1（1.8）
低ナトリウム血症	1（1.8）
悪心	1（1.8）
肝機能異常	3（5.4）
肝障害	1（1.8）
注射部位浮腫	1（1.8）※
注射部位静脈炎	5（8.9）※
注射部位腫脹	1（1.8）※

※ 注射部位静脈炎（5例のうち2例）、注射部位浮腫（1例）、注射部位腫脹（1例）で被験薬の血管外漏出が認められた。（血管外漏出については「11. 適用上の注意」の14.3.4の項を参照）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 本剤は、アスコルビン酸を含有しているため、尿糖の検出を妨害することがある。また、各種の尿検査（潜血、ビリルビン、亜硝酸塩）・便潜血反応検査で、偽陰性を呈することがある。
- 12.2 本剤は、リボフラビンリン酸エステルナトリウムを含有しているため、尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

14.1.1 本剤は、含有する脂肪が目詰まりするため、除菌用ファイナルフィルターを使用できない。外観で細菌汚染・配合変化を確認できず、また、細菌が混入すると増殖しやすいため、以下の点に注意すること。

- ・末梢静脈カテーテル等刺入部位及び輸液ラインの接合部は常に清潔にしておくこと。輸液ラインは閉鎖式輸液ラインなどを使用することが望ましい。
- ・連日投与する場合は輸液ラインを24時間毎に交換すること。
- ・本剤に他の薬剤を混注しないこと。
- ・本剤の輸液ラインの側管から他の薬剤を投与しないこと。

14.1.2 輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部（○印）に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺すと、ゴム栓や容器内壁の削り片が薬液中に混入するおそれや、容器を刺通し液漏れの原因となるおそれがある。また、輸液セットのびん針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。

（解説）

【14.1.1】

本剤は脂肪が目詰まりするため除菌用ファイナルフィルターを使用できない。また、脂肪を含む各種栄養素が含まれており、pHも中性に近いことから、細菌が混入すると増殖しやすく、感染の発症リスクがある。無色澄明の輸液であれば、細菌汚染や他の薬剤との配合変化による白濁等を外観で確認可能であるが、本剤に含まれる脂肪乳剤は乳濁液であるため、それを確認することができないことから設定した。

【14.1.2】

輸液剤のゴム栓部分に輸液セットのびん針を適切に刺通しないと、針先でゴム栓や輸液容器の内壁を削り、その削り片が薬液中に混入したり、針先で輸液容器を突き刺し、容器内から薬液が漏出したりすることがある。またゴム栓の同じ箇所を何回も針を刺すことで、ゴム栓が削れ易くなり、ゴム栓の削り片が薬液中に混入したり、ゴム栓の針刺し痕が大きくなって薬液が漏出し、薬液が汚染したりすることがあることから設定した。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 調製手順

- (1) 用時に外袋を開封し、バッグを取り出す。
- (2) 必ず下室を両手で押して隔壁を開通させる。
- (3) 隔壁開通後は上室と下室を交互に押して両液を十分に混合する。

（解説）

本剤は製剤の安定性を保持する（アミノ酸及びビタミンの酸化防止）ために遮光性及びガスバリア性の外袋で包装し脱酸素剤を封入している。したがって、外袋は使用時に開封すること。また、本剤は上室液と下室液を混合した後に使用することを前提として検討した製剤なので、必ず隔壁を開通して上室液と下室液を十分に混合した後に使用すること（上室液又は下室液の単独使用による安全性は確立していない）。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 上室液又は下室液は単独で投与しないこと。

14.3.2 発熱などカテーテル感染が疑われた場合は、末梢静脈カテーテルを抜去するなど適切な処置を講じること。

14.3.3 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。

14.3.4 糖・電解質・アミノ酸製剤、ビタミン B₁・糖・電解質・アミノ酸製剤及び脂肪乳剤において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。

14.3.5 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。

- 14.3.6 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、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。
- 14.3.7 ビタミンの光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。
- 14.3.8 原則として、連結管を用いた 2 バッグ以上の連続投与は行わないこと。輸液セット内に空気が流入するおそれがある。
- 14.3.9 容器の目盛りは目安として使用すること。
- 14.3.10 残液は決して使用しないこと。

(解説)

【14.3.2】

「VIII. 11. 適用上の注意」の 14.1.1 の項を参照

【14.3.4】

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。

【14.3.6】

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流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た。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌにデキストラン 40 を 2 時間持続投与し、投与終了直後から本剤を 4 日間持続投与した結果、本剤の投与終了翌日の病理組織学的検査において肺の脂肪塞栓を認めたが、その程度は軽微で周囲の組織に変性・壊死等は認められなかった。 [8.3 参照]

(解説)

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」8.3 の注意喚起に関連して試験を実施した。イヌにデキストラン 40 製剤を 5 mL/kg/h の速度で 2 時間持続投与した。デキストラン 40 製剤の投与終了直後から、続けて、本剤を臨床投与量（体重 50 kg として 44 mL/kg/日）を上回る 50 mL/kg/日で 1 日 24 時間、4 日間持続投与した。その結果、本剤の投与終了翌日の病理組織学的検査において肺の脂肪塞栓を認めたがその程度は軽微で周囲の組織に変性・壊死等は認められなかった。また、本剤の投与による一般状態の異常は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「IV. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、OPF-105*を用いてマウスにおける中枢神経系試験³¹⁾、ラットにおける呼吸系試験³²⁾、イヌにおける心血管系試験³³⁾、ラットにおける腎泌尿器系試験³⁴⁾を行った。その結果、OPF-105は、いずれも特に問題となる薬理作用を示さなかった。

*OPF-105は、アミノ酸、糖、電解質、脂肪及び水溶性ビタミンの組成が本剤と同一であり、本剤には配合していない脂溶性ビタミン（A、D、E及びK）を含有する。

安全性薬理試験結果

試験項目	動物種	投与方法、投与量又は濃度	結果
中枢神経系（一般症状及び行動）に及ぼす影響（Irwin変法）	マウス（雄性、n=3）	50、100、200mL/kgを投与速度 5mL/kg/minで静脈内投与	50及び100mL/kgの投与で異常は認められず、200mL/kgで一過性の軽度な変化がみられた（1例で軽度なよるめき歩行と巡回行動）
呼吸系（呼吸数、1回換気量及び分時換気量）に及ぼす影響（whole body plethysmography法）	ラット（雄性、n=6）	50mL/kgを投与速度 0.5、1及び2mL/kg/minで静脈内投与	0.5及び1mL/kg/min投与で1回換気量及び分時換気量の増加傾向が、2mL/kg/min投与でこれらに加え呼吸数の増加が認められたが、いずれも軽度な変化であった
心血管系（心拍数、血圧及び心電図）に及ぼす影響（テレメトリー法）	イヌ（雄性、n=4）	50mL/kgを10及び50mL/kg/hrで静脈内投与	50mL/kg/hrで心拍数の増加と血圧上昇が認められたが、投与終了後3時間までに回復した
腎/泌尿器系（尿量、尿中電解質排泄量及び血清中電解質濃度）に及ぼす影響	ラット（雄性、n=6）	50、100及び200mL/kgを1mL/kg/minで静脈内投与	投与量に応じて尿量、尿中電解質排泄量が増加し、いずれの投与量でも尿中Na ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量が低値を示した

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

毒性試験は、OPF-105*を用いて、ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験、イヌを用いた4週間持続静脈内投与毒性試験及び2週間回復試験、局所刺激性試験としてウサギを用いた血管障害性試験及びヒト血液を用いた溶血性試験を実施した。その結果、OPF-105 に特異的な毒性は認められず、反復投与毒性試験での無毒性量は100mL/kg/day と推察された。

* OPF-105 は、アミノ酸、糖、電解質、脂肪及び水溶性ビタミンの組成が本剤と同一であり、本剤には配合していない脂溶性ビタミン（A、D、E及びK）を含有する。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験結果^{35,36)}

動物種 (n数/群)	投与方法及び投与量	概略の致死量	結果
雌雄ラット (各5匹)	100 及び 200mL/kg を 1mL/kg/min で静 脈内投与	雌雄>200mL/kg	一般状態、体重及び剖検では投与に 起因する変化は認められなかった。雌 雄のいずれの投与群でも投与2日後 に摂餌量の減少がみられたが一過性 のものであった
雄イヌ (各2匹)	100 及び 200mL/kg を 25mL/kg/hr で静 脈内投与	>200mL/kg	一般状態、体重、摂餌量及び血液学的 検査において、投与に起因する変化 を認めなかった。100mL/kg 以上で トリグリセリドの上昇、200mL/kg で総コレステロール及びリン脂質の 上昇がみられたが一過性のものであ った

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験結果³⁷⁾

雄性イヌに本剤の50 (n=3)、100 (n=3) 及び200mL/kg (n=5,うち2匹は2週間の回復期間を置いた)を1日24時間(それぞれ投与速度は約2.1 mL/kg/hr、4.2 mL/kg/hr、8.3 mL/kg/hr)で4週間持続静脈内投与した。

その結果、200mL/kg 群でALTの高値が認められ、無毒性量は100mL/kg/day と推察された。ALTの高値は、市販製剤の末梢静脈輸液でも同様に観察されることからOPF-105 に特異的でなく、肝臓の器質的障害を伴わない回復性のある変化であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当試験なし

(6) 局所刺激性試験

血管障害性試験³⁸⁾

ウサギ(n=8)の耳介静脈に6mL/kg/hrの速度で24時間投与した結果、静脈内皮細胞の消失や炎症性細胞の滲出等の変化が認められたが、その血管障害性の程度は臨床使用実績のある末梢静脈輸液の範囲内であった。

(7) その他の特殊毒性

溶血性試験 (*in vitro*)³⁹⁾

ヒト血液を用いて溶結性について検討した結果、溶血性を示さないと考えられた。

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 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：硫酸亜鉛水和物；劇薬

2. 有効期間

有効期間：18 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。

20.2 品質保持のために遮光性及びガスバリア性の外袋で包装し、脱酸素剤を封入しているため、外袋は使用時まで開封しないこと。

20.3 以下の場合には使用しないこと。

- ・ 外袋が破損している場合
- ・ 外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- ・ 容器から薬液が漏れている場合
- ・ 性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・ ゴム栓部のシールがはがれている場合
- ・ 隔壁を開通する前に既に隔壁が開通している場合

20.4 凍結した場合は使用しないこと。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2020年9月25日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エネフリード輸液	2020年9月25日	30200AMX00943	2020年11月25日	2020年12月15日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エネフリード輸液 550mL	3259537G1027	3259537G1027	128404101	622840401
エネフリード輸液 1100mL	3259537G2023	3259537G2023	128405801	622840501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 編/日本静脈経腸栄養学会：静脈経腸栄養ガイドライン—静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン—第3版，照林社 2013：p13-23.
- 2) 入山圭二，他：外科治療，1996；**74**(6)：933-936
- 3) 岡村健二：JJPEN，1995；**17**(1)：19-23.
- 4) 高木洋治：治療，2003；**85**(2)：236-242
- 5) 井上善文：キーワードでわかる臨床栄養 改訂版．羊土社，2011：p 200-206
- 6) 小山諭，畠山勝義．JCN セレクト 4 ワンステップアップ静脈栄養，医歯薬出版 2010：p109-116
- 7) 岡村健二：臨床外科．2003；**58**(5)：629-633
- 8) Iriyama, K. et al. : Nutrition 1991；**7**(5)：355-357
- 9) 小森敏明，藤田直久：環境感染，2004；**19**(2)：287-292
- 10) 監修/伊藤貞嘉，佐々木敏：日本人の食事摂取基準〔2020年版〕，第一出版 2020：p74
- 11) 編集/武藤輝一：最新アミノ酸輸液，医薬ジャーナル社 1996：p49-69
- 12) FDA, Federal Register. April 20, 2000；**65**(77). 21200-21201.
- 13) 監修/伊藤貞嘉，佐々木敏：日本人の食事摂取基準〔2020年版〕，第一出版 2020：p170
- 14) (株)大塚製薬工場：社内資料 (145-101 試験) (2020年9月25日承認、CTD5.3.3.1-1)
- 15) (株)大塚製薬工場：社内資料 国内第Ⅲ相試験 (145-301 試験) (2020年9月25日承認、CTD5.3.5.1-1)
- 16) (株)大塚製薬工場：社内資料 (薬効薬理試験 正常ラットにおける栄養効果試験 試験番号 OT11382) (2020年9月25日承認、CTD 4.2.1.1-1)
- 17) (株)大塚製薬工場：社内資料 (薬効薬理試験 開腹術侵襲ラットにおける栄養効果試験 試験番号 OT11383) (2020年9月25日承認、CTD 4.2.1.1-2)
- 18) 荒川泰行，他：日本臨牀 1991；**49**(特別)：456-465
- 19) 常喜信彦，他：内科 1993；**72**(4)：665-669
- 20) 西村 光，他：日本臨牀 1987；**45**(夏季増刊)：1293-1299
- 21) 穴戸寛治：日本醫事新報 1989；(3399)：129-130
- 22) 池田恵一：診療と新薬 1968；**5**(12)：2295-2300
- 23) Sweetman SC(ed.)：Martindale, The complete drug reference (33rd ed.)，The Pharmaceutical Press 2002：p1602-1603
- 24) Osol A, et al. : The United States Dispensatory (27th ed.)，J. B. Lippincott Company 1973：p218-219
- 25) Mueller CM, ed. : The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum, Third Edition. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2017. p 348-349
- 26) 木村信良，他：診断と治療．1970；**58**(10)：1889-1899.
- 27) 今井由美子，他：小児科 1994；**35**(11)：1393-1403
- 28) Fischer G W, et al. : Lancet 1980；**2**：819-820
- 29) 石木佳英，他：臨牀と研究 1995；**72**(7)：1599-1603
- 30) 編集/福井次矢，他：今日の治療指針，医学書院 2019：p11-12
- 31) (株)大塚製薬工場：社内資料 (安全性薬理試験 マウスにおける中枢神経系試験 試験番号 11-806) (2020年9月25日承認、CTD 4.2.1.3-1)
- 32) (株)大塚製薬工場：社内資料 (安全性薬理試験 ラットを用いた呼吸系試験 試験番号 P110937) (2020年9月25日承認、CTD 4.2.1.3-2)
- 33) (株)大塚製薬工場：社内資料 (安全性薬理試験 イヌにおける心血管系試験 試験番号 11-805) (2020年9月25日承認、CTD 4.2.1.3-3)
- 34) (株)大塚製薬工場：社内資料 (安全性薬理試験 ラットにおける腎/泌尿器系試験 試験番号 12-807) (2020年9月25日承認、CTD 4.2.1.3-4)
- 35) (株)大塚製薬工場：社内資料 (ラットにおける単回静脈内投与毒性試験 試験番号 11-135) (2020

- 年 9 月 25 日承認、CTD 4.2.3.1-1)
- 36) (株)大塚製薬工場：社内資料（イヌにおける単回静脈内投与毒性試験 試験番号 11-134）（2020 年 9 月 25 日承認、CTD 4.2.3.1-2）
 - 37) (株)大塚製薬工場：社内資料（イヌにおける 4 週間持続静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復試験 試験番号 11-233）（2020 年 9 月 25 日承認、CTD 4.2.3.2-1）
 - 38) (株)大塚製薬工場：社内資料（ウサギにおける血管障害性試験 試験番号 12-693）（2020 年 9 月 25 日承認、CTD 4.2.3.6-1）
 - 39) (株)大塚製薬工場：社内資料（ヒト血液を用いる溶血性試験 試験番号 090631）（2020 年 9 月 25 日承認、CTD 4.2.3.6-2）

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

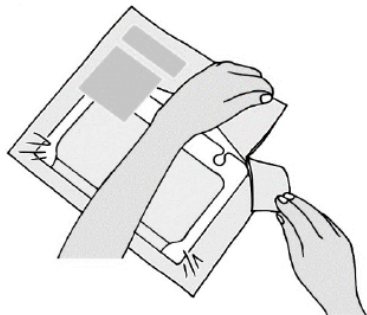
2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

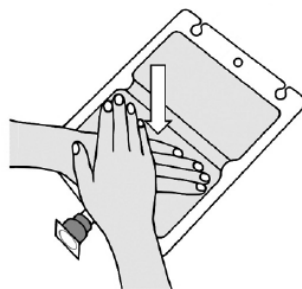
XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当資料なし

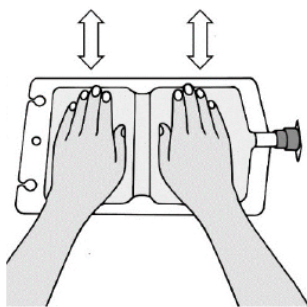
2. その他の関連資料
操作方法の図



①用時に外袋を開封する。



②必ず下室を両手で押して隔壁を開通させる。



③隔壁開通後は上室と下室を交互に押して
両液を十分に混合する。

