

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2013 に準拠して作成

小児TPN用総合アミノ酸製剤

処方箋医薬品

プリアミン[®]-P 注射液

Pleamin-P Injection

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 水性注射液 |
| 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-2. (1)の項 参照 |
| 一般名 | 和名：該当しない 洋名：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：1995年6月30日 薬価基準収載年月日：2004年7月9日 発売年月日：2004年7月9日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：扶桑薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術室 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00~17:30/土日祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin |

本I Fは2020年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

①規格は A 4 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。

- ② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

| | | | |
|--|----|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 11 |
| I-1 開発の経緯 | 1 | IV-14 その他 | 11 |
| I-2 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | V. 治療に関する項目 | 12 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | V-1 効能又は効果 | 12 |
| II-1 販売名 | 2 | V-2 用法及び用量 | 12 |
| (1) 和名 | 2 | V-3 臨床成績 | 12 |
| (2) 洋名 | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 12 |
| (3) 名称の由来 | 2 | (2) 臨床効果 | 12 |
| II-2 一般名 | 2 | (3) 臨床薬理試験 | 12 |
| (1) 和名(命名法) | 2 | (4) 探索的試験 | 12 |
| (2) 洋名(命名法) | 2 | (5) 検証的試験 | 13 |
| (3) ステム | 2 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 13 |
| II-3 構造式又は示性式 | 2 | 2) 比較試験 | 13 |
| II-4 分子式及び分子量 | 2 | 3) 安全性試験 | 13 |
| II-5 化学名(命名法) | 2 | 4) 患者・病態別試験 | 13 |
| II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 2 | (6) 治療的使用 | 13 |
| II-7 CAS登録番号 | 2 | 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) | 13 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 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 | 13 |
| III-1 物理化学的性質 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 14 |
| (1) 外観・性状 | 3 | VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 14 |
| (2) 溶解性 | 4 | VI-2 薬理作用 | 14 |
| (3) 吸湿性 | 5 | (1) 作用部位・作用機序 | 14 |
| (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点 | 5 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 14 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 14 |
| (6) 分配係数 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 15 |
| (7) その他の主な示性値 | 6 | VII-1 血中濃度の推移・測定法 | 15 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性 | 7 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 15 |
| III-3 有効成分の確認試験法 | 7 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 15 |
| III-4 有効成分の定量法 | 8 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 15 |
| IV. 製剤に関する項目(注射剤) | 9 | (4) 中毒域 | 16 |
| IV-1 剤形 | 9 | (5) 食事・併用薬の影響 | 17 |
| (1) 剤形の区別, 外観及び性状 | 9 | (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 | 17 |
| (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 | 9 | VII-2 薬物速度論的パラメータ | 17 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 9 | (1) 解析方法 | 17 |
| IV-2 製剤の組成 | 9 | (2) 吸収速度定数 | 17 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 9 | (3) バイオアベイラビリティ | 17 |
| (2) 添加物 | 10 | (4) 消失速度定数 | 17 |
| (3) 電解質の濃度 | 10 | (5) クリアランス | 17 |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 10 | (6) 分布容積 | 17 |
| (5) その他 | 10 | (7) 血漿蛋白結合率 | 17 |
| IV-3 注射剤の調製法 | 10 | VII-3 吸収 | 17 |
| IV-4 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 | 10 | VII-4 分布 | 17 |
| IV-5 製剤の各種条件下における安定性 | 10 | (1) 血液-脳関門通過性 | 17 |
| IV-6 溶解後の安定性 | 10 | (2) 血液-胎盤関門通過性 | 17 |
| IV-7 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 11 | (3) 乳汁への移行性 | 17 |
| IV-8 生物学的試験法 | 11 | (4) 髄液への移行性 | 17 |
| IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法 | 11 | (5) その他の組織への移行性 | 17 |
| IV-10 製剤中の有効成分の定量法 | 11 | VII-5 代謝 | 18 |
| IV-11 力価 | 11 | | |
| IV-12 混入する可能性のある夾雑物 | 11 | | |

| | | | |
|--------------------------------------|----|--------------------------------------|----|
| (1)代謝部位及び代謝経路 | 18 | X-4 薬剤取扱い上の注意点 | 28 |
| (2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種 | 18 | (1)薬局での取扱い上の留意点について | 28 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 18 | (2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) | 28 |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率 | 18 | (3)調剤時の留意点について | 28 |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ | 18 | X-5 承認条件等 | 28 |
| VII-6 排泄 | 18 | X-6 包装 | 28 |
| (1)排泄部位及び経路 | 18 | X-7 容器の材質 | 28 |
| (2)排泄率 | 18 | X-8 同一成分・同効薬 | 29 |
| (3)排泄速度 | 18 | X-9 国際誕生日 | 29 |
| VII-7 トランスポーターに関する情報 | 18 | X-10 製造販売承認年月日及び承認番号 | 29 |
| VII-8 透析等による除去率 | 18 | X-11 薬価基準収載年月日 | 29 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 19 | X-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 | 29 |
| VIII-1 警告内容とその理由 | 19 | X-13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 29 |
| VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 19 | X-14 再審査期間 | 29 |
| VIII-3 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由 | 19 | X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 29 |
| VIII-4 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由 | 19 | X-16 各種コード | 29 |
| VIII-5 慎重投与内容とその理由 | 19 | X-17 保険給付上の注意 | 29 |
| VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 19 | XI. 文献 | 30 |
| VIII-7 相互作用 | 20 | XI-1 引用文献 | 30 |
| (1)併用禁忌とその理由 | 20 | XI-2 その他の参考文献 | 30 |
| (2)併用注意とその理由 | 20 | XII. 参考資料 | 31 |
| VIII-8 副作用 | 20 | XII-1 主な外国での発売状況 | 31 |
| (1)副作用の概要 | 20 | XII-2 海外における臨床支援情報 | 31 |
| (2)重大な副作用と初期症状 | 22 | XIII. 備考 | 32 |
| (3)その他の副作用 | 22 | その他の関連資料 | 32 |
| (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 22 | | |
| (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 | 24 | | |
| (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 24 | | |
| VIII-9 高齢者への投与 | 24 | | |
| VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | 24 | | |
| VIII-11 小児等への投与 | 24 | | |
| VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響 | 24 | | |
| VIII-13 過量投与 | 24 | | |
| VIII-14 適用上の注意 | 24 | | |
| VIII-15 その他の注意 | 25 | | |
| VIII-16 その他 | 25 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 26 | | |
| IX-1 薬理試験 | 26 | | |
| (1)薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照) | 26 | | |
| (2)副次的薬理試験 | 26 | | |
| (3)安全性薬理試験 | 26 | | |
| (4)その他の薬理試験 | 26 | | |
| IX-2 毒性試験 | 27 | | |
| (1)単回投与毒性試験 | 27 | | |
| (2)反復投与毒性試験 | 27 | | |
| (3)生殖発生毒性試験 | 27 | | |
| (4)その他の特殊毒性 | 27 | | |
| X. 管理的事項に関する項目 | 28 | | |
| X-1 規制区分 | 28 | | |
| X-2 有効期間又は使用期限 | 28 | | |
| X-3 貯法・保存条件 | 28 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高カロリー輸液療法 (TPN) における唯一の蛋白補給源としてのアミノ酸輸液の意義は大きい。新生児、乳児期は急速な成長過程にあり、アミノ酸代謝能も未熟なことから、成人を対象として開発されたアミノ酸製剤では、特定のアミノ酸に過剰や欠乏状態をきたすことが懸念される。

1975年 Ghadimi¹⁾の提案した新生児、乳児用アミノ酸輸液に着目した岡田らは、そのアミノ酸組成を基本として血漿アミノグラムを主たる指標に臨床研究を進めつつ処方を変更し、1985年最終的に小児に最適と考えられるアミノ酸組成を確定した²⁾。プレアミン-P注射液は、これらの状況を背景に開発されたわが国最初の小児TPN用総合アミノ酸製剤である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、新生児、乳・幼児の血漿アミノグラムを正常化させるアミノ酸配合比を基本にしており、その代謝機能を考えた組成である。従来のFAO/WHO 処方準拠及びBCAA (分岐鎖アミノ酸) enriched 市販アミノ酸製剤と比較し、特に以下の点に特徴を有する。

- 1) 筋肉内で代謝される分岐鎖アミノ酸 (イソロイシン、ロイシン、バリン) の配合比を高くした (39%)。
- 2) 母乳に多く含有され、新生児や乳児の脳・神経、網膜組織の発育に必要と考えられるタウリン (アミノエチルスルホン酸) を新たに配合した。
- 3) 小児において必須アミノ酸とされるチロシン、システイン及びアルギニンを増量した。
- 4) 小児では代謝が未熟で、過量投与により脳障害や成長障害を起こすおそれがあるメチオニン、フェニルアラニンを減量した。
- 5) 過剰により高アンモニア血症や成長障害が懸念されるグリシン、トレオニンを血中濃度維持のため減量した。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プレアミン® - P 注射液

(2) 洋名

Pleamin - P Injection

(3) 名称の由来

当社でアミノ酸製剤を意味するプレアミン (plenty(豊富)+アミノ酸) と、小児を意味する pediatrics より名付けた。

2. 一般名

該当しない

(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

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : PF - IV

7. CAS登録番号

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

| | |
|------------|---|
| 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。 |
| 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。 |
| 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、酸味がある。 |
| 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。 |
| 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。 |
| 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。 |
| 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。 |
| 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。 |
| 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。 |
| Ｌ-ヒスチジン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに苦味がある。 |
| 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。 |
| Ｌ-アラニン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに甘い。 |
| Ｌ-グルタミン酸 | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味と酸味がある。 |
| Ｌ-アスパラギン酸 | 白色の結晶又は結晶性の粉末である。 |
| Ｌ-プロリン | 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。 |
| Ｌ-セリン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに甘い。 |
| Ｌ-チロシン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。 |
| Ｌ-システイン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおい及び味がある。 |
| タウリン | 無色又は白色の結晶、若しくは白色の結晶性の粉末である。 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2) 溶解性

| | |
|------------|---|
| L-イソロイシン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解にくく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。 |
| L-ロイシン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解にくく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。ジエチルエーテルにほとんど溶解しない。 |
| L-リシン酢酸塩 | 水、酢酸(100)又はギ酸に溶解やすく、メタノールに極めて溶解にくく、エタノール(95)、ジエチルエーテル、イソプロパノール又はアセトンにほとんど溶解しない。 |
| L-メチオニン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解やすく、エタノール(95)に極めて溶解にくい。希塩酸に溶解する。ジエチルエーテルにほとんど溶解しない。 |
| L-フェニルアラニン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解にくく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。 |
| L-トレオニン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解やすく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。 |
| L-トリプトファン | ギ酸に溶解やすく、水に溶解にくく、エタノール(95)に極めて溶解にくい。希塩酸に溶解する。ジエチルエーテルにほとんど溶解しない。 |
| L-バリン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解やすく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。 |
| L-アルギニン | 水又はギ酸に溶解やすく、エタノール(99.5)にほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。 |
| L-ヒスチジン | 水、酢酸(100)又はギ酸に溶解やすく、メタノール、エタノール(95)、イソプロパノール、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。 |
| グリシン | 水又はギ酸に溶解やすく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。ジエチルエーテルにほとんど溶解しない。 |
| L-アラニン | 水又はギ酸に溶解やすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶解しない。希塩酸又は希硫酸に溶解する。 |
| L-グルタミン酸 | ギ酸に溶解やすく、水に溶解にくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶解しない。希塩酸又は希硝酸にとける。 |
| L-アスパラギン酸 | 水に溶解にくく、エタノール(99.5)にほとんど溶解しない。希塩酸又は0.2mol/L水酸化ナトリウム試液に溶解する。 |
| L-プロリン | 水に極めて溶解やすく、酢酸(100)に溶解やすく、エタノール(95)にやや溶解やすく、ジエチルエーテルにほとんど溶解しない。 |
| L-セリン | 水又はギ酸に溶解やすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。 |
| L-チロシン | ギ酸に溶解やすく、水に極めて溶解にくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶解しない。希塩酸又は希硝酸に溶解する。 |
| L-システイン | 水に溶解やすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶解しない。希塩酸に溶解する。 |
| タウリン | 水にやや溶解やすく、エタノール(99.5)にほとんど溶解しない。 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(3) 吸湿性

L-トリプトファン ほとんどない。

L-プロリン 潮解性である。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

| | 融点(分解点) | 酸塩基解離定数・分配係数 |
|------------|---------|--|
| L-イソロイシン | 284℃ | pK ₁ 2.36 pK ₂ 9.68 等電点: 6.02 |
| L-ロイシン | 337℃ | pK ₁ 2.36 pK ₂ 9.60 等電点: 5.98 |
| L-リシン酢酸塩 | 約 188℃ | ———— |
| L-メチオニン | 283℃ | pK ₁ 2.28 pK ₂ 9.21 等電点: 5.74 |
| L-フェニルアラニン | 284℃ | pK ₁ 1.83 pK ₂ 9.13 等電点: 5.48 |
| L-トレオニン | 253℃ | pK ₁ 2.71 pK ₂ 9.62 等電点: 6.16 |
| L-トリプトファン | 282℃ | pK ₁ 2.38 pK ₂ 9.39 等電点: 5.89 |
| L-バリン | 315℃ | pK ₁ 2.32 pK ₂ 9.62 等電点: 5.96 |
| L-アルギニン | 238℃ | pK ₁ 2.17 pK ₂ 9.04 pK ₃ 12.48 (guan) 等電点: 10.76 |
| L-ヒスチジン | 277℃ | pK ₁ 1.82 pK ₂ 6.00 pK ₃ 9.17 (NH ₃ ⁺) 等電点: 7.59 |
| グリシン | 290℃ | pK ₁ 2.34 pK ₂ 9.60 等電点: 5.97 |
| L-アラニン | 236℃ | pK ₁ 2.34 pK ₂ 9.69 等電点: 6.00 |
| L-グルタミン酸 | 249℃ | pK ₁ 2.19 pK ₂ 4.25 pK ₃ 9.67 (NH ₃ ⁺) 等電点: 3.22 |
| L-アスパラギン酸 | 270℃ | pK ₁ 1.88 pK ₂ 3.65 pK ₃ 9.60 (NH ₃ ⁺) 等電点: 2.77 |
| L-プロリン | 222℃ | pK ₁ 1.99 pK ₂ 10.60 等電点: 6.30 |
| L-セリン | 228℃ | pK ₁ 2.21 pK ₂ 9.15 等電点: 5.68 |
| L-チロシン | 344℃ | pK ₁ 2.20 pK ₂ 9.11 pK ₃ 10.07 (OH) 等電点: 5.66 |
| L-システイン | 178℃ | pK ₁ 1.96 pK ₂ 8.18 pK ₃ 10.28 (SH) 等電点: 5.07 |
| タウリン | 約 300℃ | pK ₁ 1.5 pK ₂ 8.74 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

| | |
|------------|---|
| L-イソロイシン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +39.5~+41.5° (乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5~6.5 |
| L-ロイシン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.5~+16.0° (乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5~6.5 |
| L-リシン酢酸塩 | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +8.5~+10.0° (乾燥後、5g、水、50mL、100mm) pH: 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 6.7~7.2 |
| L-メチオニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +21.0~+25.0° (乾燥後、0.5g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 0.5g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.2~6.2 |
| L-フェニルアラニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -33.0~-35.5° (乾燥後、0.5g、水、25mL、100mm) pH: 0.20g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.3~6.3 |
| L-トレオニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -26.0~-29.0° (乾燥後、1.5g、水、25mL、100mm) pH: 0.20g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.2~6.2 |
| L-トリプトファン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -30.0~-33.0° (乾燥後、0.25g、水、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 100mL に加温して溶かし、冷却した液の pH は 5.4~6.4 |
| L-バリン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +26.5~+29.0° (乾燥後、2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 0.5g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.5~6.5 |
| L-アルギニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +26.9~+27.9° (乾燥後、2.0g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 10.5~12.0 |
| L-ヒスチジン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +12.0~+12.8° (乾燥後、5.5g、6mol/L 塩酸試液、50mL、100mm) pH: 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 7.5~8.0 |
| グリシン | 旋光性なし pH: 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.6~6.6 |
| L-アラニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +13.5~+15.5° (乾燥後、2.5g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g に水 20mL を加えて溶かした液の pH は 5.7~6.7 |
| L-グルタミン酸 | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +31.5~32.5° (乾燥後、2.5g、2mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 飽和水溶液の pH は約 3 である。 |
| L-アスパラギン酸 | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +24.0~+26.0° (乾燥後、2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 0.4g を水 100mL に加温して溶かし、冷却した液の pH は 2.5~3.5 |
| L-プロリン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -84.0~-86.7° (乾燥後、1g、水、25mL、100mm) pH: 1.0g に水 10mL を加えて溶かした液の pH は 5.9~6.9 |
| L-セリン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +13.5~+16.0° (乾燥後、2.5g、2mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g に水 10mL を加えて溶かした液の pH は 5.2~6.2 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

| | |
|---------|---|
| Ｌ-チロシン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-10.5 \sim -12.5^\circ$ (乾燥後、2.5g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm) pH : 飽和水溶液の pH は約 6 である。 |
| Ｌ-システイン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $+7.0 \sim +9.0^\circ$ (乾燥後、4g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm) pH : 1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 4.5~5.5 |
| タウリン | 旋光度 : 該当資料なし pH : 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かした液の pH は 4.1~5.6 |

2. 有効成分の各種条件下における安定性

Ｌ-トリプトファン : 光によって分解する。

3. 有効成分の確認試験法

| | |
|------------|--|
| Ｌ-イソロイシン | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| Ｌ-ロイシン | |
| Ｌ-リシン酢酸塩 | (1) 赤外吸収スペクトル測定法 (2) 酢酸塩の定性反応 |
| Ｌ-メチオニン | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| 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-アルギニン | |
| Ｌ-ヒスチジン | (1) ニンヒドリン反応 (2) 赤外吸収スペクトル測定法 |
| グリシン | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| Ｌ-アラニン | (1) ニンヒドリン反応 (2) 赤外吸収スペクトル測定法 |
| Ｌ-グルタミン酸 | |
| Ｌ-アスパラギン酸 | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| Ｌ-プロリン | (1) ニンヒドリン反応 (2) 赤外吸収スペクトル測定法 |
| Ｌ-セリン | |
| Ｌ-チロシン | (1) 紫外可視吸収スペクトル測定法 (2) 赤外吸収スペクトル測定法 |
| Ｌ-システイン | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| タウリン | |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

| | |
|------------|-----------------|
| L-イソロイシン | 過塩素酸による電位差滴定法 |
| 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-アルギニン | |
| L-ヒスチジン | |
| グリシン | |
| L-アラニン | |
| L-グルタミン酸 | |
| L-アスパラギン酸 | |
| L-プロリン | 過塩素酸による電位差滴定法 |
| L-セリン | |
| L-チロシン | |
| L-システイン | チオ硫酸ナトリウム液による滴定 |
| タウリン | 水酸化ナトリウム液による滴定 |

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：水性注射液
外観及び性状：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

pH：6.5～7.5
浸透圧比：2.3～2.8
比重：1.02

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バッグ（袋）中次の成分・分量を含む。

| | | 200mL |
|------------|------------|---------|
| L-イソロイシン | | 1,600mg |
| L-ロイシン | | 3,200mg |
| L-リシン酢酸塩 | | 1,354mg |
| L-メチオニン | | 300mg |
| L-フェニルアラニン | | 500mg |
| L-トレオニン | | 480mg |
| L-トリプトファン | | 240mg |
| L-バリン | | 1,200mg |
| L-アルギニン | | 2,000mg |
| L-ヒスチジン | | 500mg |
| グリシン | | 400mg |
| L-アラニン | | 1,040mg |
| L-グルタミン酸 | | 160mg |
| L-アスパラギン酸 | | 160mg |
| L-プロリン | | 1,200mg |
| L-セリン | | 800mg |
| L-チロシン | | 120mg |
| L-システイン | | 300mg |
| タウリン | | 40mg |
| 添加物 | 亜硫酸水素ナトリウム | 60mg |
| | pH 調節剤 | |

総遊離アミノ酸量：7,600mg/100mL
 必須アミノ酸(E)：4,240mg/100mL
 非必須アミノ酸(N)：3,360mg/100mL
 E/N : 1.26

総窒素量：1,175mg/100mL
 分岐鎖アミノ酸含有率：39%
 電解質濃度：
 Na⁺ 約 3mEq/L
 酢酸 約 80mEq/L

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

| | | | |
|------------------|-----------------|------------|------|
| (2) 添加物 | 安定剤 | 亜硫酸水素ナトリウム | 60mg |
| | pH 調節剤 | 氷酢酸 | 適量 |
| (3) 電解質の濃度 | Na ⁺ | 約 3mEq/L | |
| | 酢酸 | 約 80mEq/L | |
| (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 該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------|------|---------|------|
| 室温 | 3年 | 最終包装形態* | 変化なし |

* 製剤（バッグ）を脱酸素剤と共にガスバリアー性フィルムで包装したものの

6. 溶解後の安定性 該当しない

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

プレアミン-P 注射液 配合変化資料Ⅱ 参照

＜pH 変動スケール＞

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|---|---|---------------------------|---|---|---|------|---|----|----|----------------------------|----|----|--|
| pH | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | |
| | | | | ←10.0mL (0.1mol/L HCl) | | | | | | | | ←10.0mL (0.1mol/L NaOH) | | | |
| | | | | 3.90 | | | | 7.00 | | | | 8.90 | | | |
| (試料 pH) | | | | | | | | | | | | | | | |

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) ジアゾ反応（アミノ酸）
- (2) ニンヒドリン反応（アミノ酸）
- (3) 液体クロマトグラフィー（L-システインを除く各アミノ酸）
- (4) ペンタシアノニトロシル鉄（Ⅲ）酸ナトリウム試液による呈色反応（L-システイン）

10. 製剤中の有効成分の定量法

- (1) 液体クロマトグラフィー（L-システインを除く各アミノ酸）
- (2) 紫外可視吸光度測定法（L-システイン）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

（参考）
本品の安定性試験において、L-システインの分解物である S-スルホシステインとチオ硫酸イオンを認めた。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

X-4. の項 参照

14. その他

本剤の容量、及び本容器の混注可能液量・全満量（平均値）

容器の規格に基づいたおよその値を示す。 単位：mL

| 容器 | 容量 | 混注可能液量 | 全満量 |
|-----|-----|--------|------|
| バッグ | 200 | 約 180 | 約470 |

混注可能液量：容器内の空気は残したまま、混注できる薬液量
全満量：「表示量」＋「空気を抜いて混注できる最大量」

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

新生児、乳児及び1～3歳の幼児における下記状態時のアミノ酸補給に用いる。ただし、原則として新生児は出生時体重2kg以上とする。
低蛋白血症、低栄養状態、手術前後

2. 用法及び用量

通常、新生児（出生時体重2kg以上）及び乳児にはアミノ酸の量として1.75～2.75g（本品23～36mL）/kg体重/日、1～3歳の幼児には1.50～2.50g（本品20～33mL）/kg体重/日を高カロリー輸液法により静脈内に持続点滴注入する。
なお、臨床症状、臨床検査値により適宜増減する。

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

第Ⅱ相臨床試験の結果、栄養効果、体重増加、窒素平衡、血漿蛋白及び血漿アミノグラムの成績より、総計31例中30例（97%）が有効以上と評価された。また、比較試験、一般臨床を含む第Ⅲ相臨床試験では総計97例中90例（93%）が有効以上と評価された^{3～5)}。

| | | 合計 | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 判定不能 |
|-----|-----|----|---------|---------|--------|-------|-------|
| 第Ⅱ相 | 新生児 | 12 | 6(50%) | 6(50%) | — | 0(0%) | 0(0%) |
| | 乳児 | 19 | 6(32%) | 12(63%) | — | 1(5%) | 0(0%) |
| 第Ⅲ相 | 新生児 | 42 | 14(33%) | 26(62%) | 2(5%) | 0(0%) | 0(0%) |
| | 乳児 | 37 | 17(46%) | 16(43%) | 4(11%) | 0(0%) | 0(0%) |
| | 幼児 | 18 | 6(33%) | 11(61%) | 1(6%) | 0(0%) | 0(0%) |

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

新生児、乳児計51例に対し、本剤をアミノ酸投与量2.0、2.5及び3.0g/kg/日の3用量にて高カロリー輸液療法を行った³⁾。臨床総合評価では新生児・乳児ともいずれの投与群にも有意差はみられず有用と判定された。体重増加・窒素バランスの点で高用量群ほど良好であったが、新生児高投与量群でロイシン・アルギニンが高値を示したこと、乳児高投与量群で肝機能異常の合併により2例の判定不能症例がみられたこと、及びロイシンが高値を示し一部にフェニルアラニンの高値を示す症例もみられたことより、新生児・乳児ともに本剤の至適投与量はアミノ酸投与量として2.5g/kg/日とするのが妥当と考えられた。

V. 治療に関する項目

(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 | V-3. (2)の項 参照 |
| 3) 安全性試験 | 該当資料なし |
| 4) 患者・病態別試験 | V-3. (2)の項 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)

[使用成績調査]

安全性についてはVIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目を参照。
使用成績調査において有効性解析対象症例として621例を収集した。
有効率は77.8%(483/621例)であった。
低出生体重児(出生時体重2000g未満)における有効率は74.2%
(144/194例)であった。

[特別調査]

特別調査は特に有効性を確認することを目的とし、血漿アミノグラム
もしくは血漿RTP(Rapid Turnover Protein)を測定することを原則とし
て、有効性解析対象症例として165例を収集した。
有効率は87.3%(144/165例)であった。
低出生体重児(出生時体重2000g未満)における有効率は81.4%(35/43
例)であった。

| | | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 有効以上 (有効率) | 合計 |
|--------|----------|------------|------------|------------|-------|---------------|-------------|
| 使用成績調査 | 低出生体重児 | 16 (8.2) | 128 (66.0) | 50 (25.8) | 0 | 144 (74.2) | 194 |
| | 新生児 | 30 (19.9) | 80 (53.0) | 41 (27.2) | 0 | 110 (72.8) | 151 |
| | 乳児 | 22 (16.8) | 85 (64.9) | 24 (18.3) | 0 | 107 (81.7) | 131 |
| | 幼児(1~3歳) | 17 (20.0) | 51 (60.0) | 17 (20.0) | 0 | 68 (80.0) | 85 |
| | 4歳以上 | 15 (25.0) | 39 (65.0) | 6 (10.0) | 0 | 54 (90.0) | 60 |
| | 合計 (%) | 100 (16.1) | 383 (61.7) | 138 (22.2) | 0 (0) | 483 (77.8) | 621 (100.0) |
| 特別調査 | 低出生体重児 | 8 (18.6) | 27 (62.8) | 8 (18.6) | 0 | 35 (81.4) | 43 |
| | 新生児 | 18 (35.3) | 25 (49.0) | 8 (15.7) | 0 | 43 (84.3) | 51 |
| | 乳児 | 14 (36.8) | 20 (52.6) | 4 (10.5) | 0 | 34 (89.5) | 38 |
| | 幼児(1~3歳) | 14 (42.4) | 18 (54.5) | 1 (3.0) | 0 | 32 (97.0) | 33 |
| | 合計 (%) | 54 (32.7) | 90 (54.5) | 21 (12.7) | 0 (0) | 144 (87.3) | 165 (100.0) |

- 2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|----------------------|--|
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤 |
| 2. 薬理作用 | |
| (1) 作用部位・作用機序 | ◇血漿中遊離アミノ酸濃度 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 乳児期、離乳期、成長期のラットに本剤を用いて高カロリー輸液投与を行ったところ、血漿遊離アミノ酸濃度は幼若になるほど正常範囲あるいはその近辺の値を示した ⁶⁾ 。 ◇栄養効果 本剤を用いて高カロリー輸液投与を行ったところ、アミノ酸投与量の増加に伴い、乳児期及び離乳期のラットにおいて体重増加がみられ、離乳期において正の窒素出納が得られた ⁶⁾ 。 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | VII-1. の項 参照 |

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

<参考>⁷⁾

健常成人男子 6 名に本剤 200mL を前腕部皮静脈より、90 分間持続点滴静注し、血漿中の遊離アミノ酸濃度を測定した。その結果、ほとんどのアミノ酸値は投与開始と共に速やかに上昇し、投与開始 1 時間後に最高値となり、投与終了 1 時間以内に投与前値に復した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

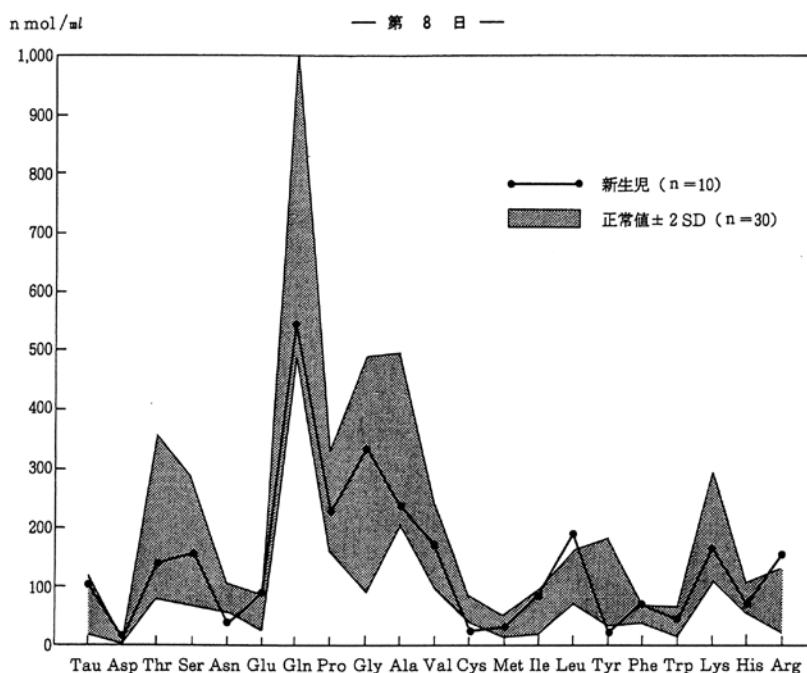
本剤を用いた高カロリー輸液療法により、良好な血漿アミノ酸濃度を維持することができた。アミノ酸投与量は新生児、乳児ともに約 2.5g/kg/日、幼児^{注)}は 2.0g/kg/日を目標とし、8 日間以上 30 日間以内投与した。なお、最初の 8 日間は絶食とし、その後の経口・経腸栄養補給は投与総熱量の 30%以内とした。

注) 本試験では新生児・乳児の高カロリー輸液施行症例を対象とした比較臨床試験と並行して幼児までの小児を対象とした無対照試験を行った。

年少幼児：1 歳以上 4 歳未満 年長幼児：4 歳以上 7 歳未満

なお、本剤の効能・効果は、新生児、乳児及び 1～3 歳の幼児における低蛋白血症、低栄養状態、手術前後のアミノ酸補給である。

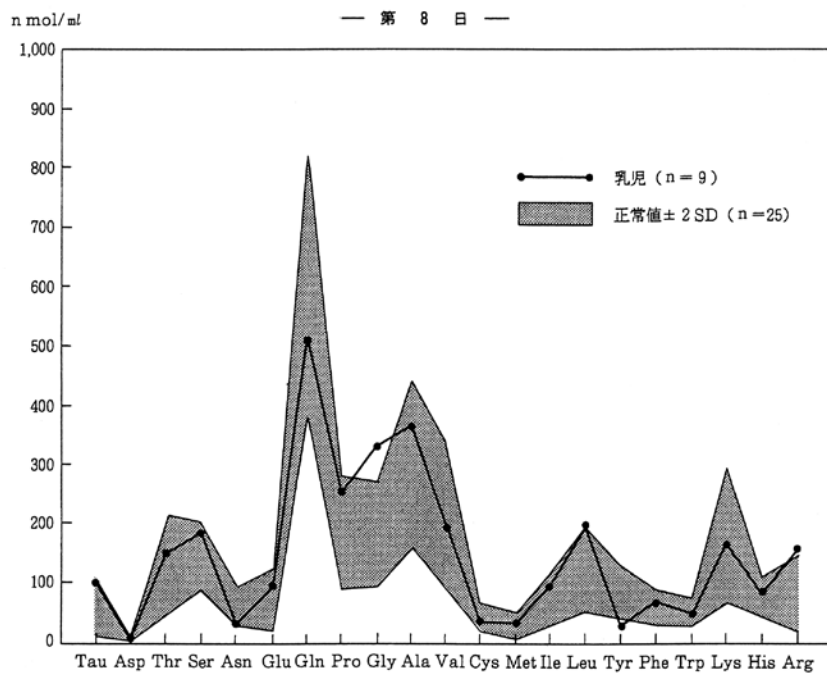
新生児、乳児及び年少・年長幼児における血漿アミノグラム⁵⁾



| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 新生児 | ** | ** | * | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** |
|-----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|

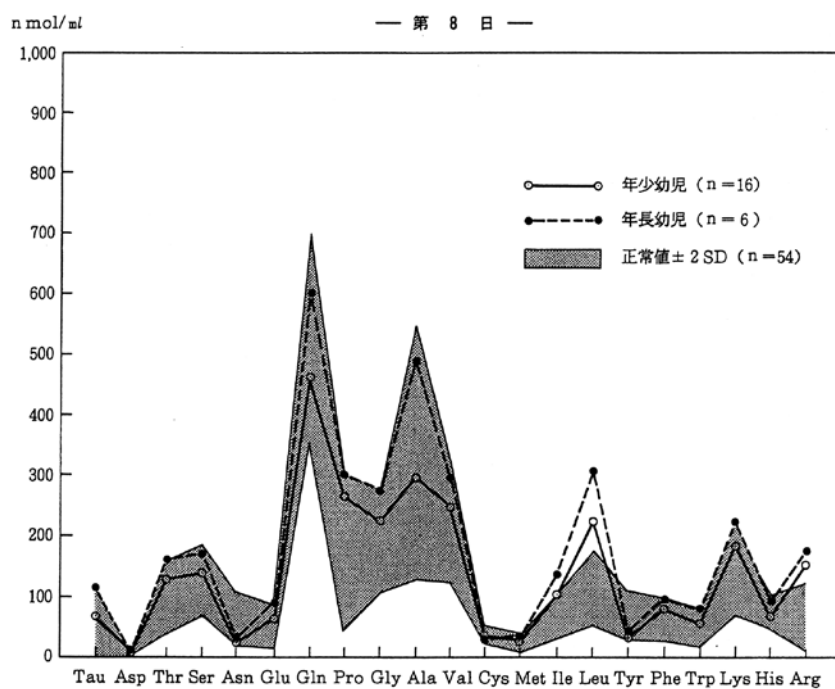
* : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs 正常値 (Newman-Keuls 検定)

VII. 薬物動態に関する項目



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|--|----|---|----|--|--|--|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|
| 乳 児 | | ** | * | ** | | | | ** | ** | | | | | | | | | | | ** |
|-----|--|----|---|----|--|--|--|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs 正常値 (Newman-Keuls 検定)



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|--|---|----|----|----|----|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 年少幼児 | | * | ** | | ** | | | | | ** | ** | ** | * | | | | | | | | ** |
| 年長幼児 | | * | ** | ** | * | ** | * | ** | * | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** | ** |

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs 正常値 (Newman-Keuls 検定)

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|--------------------------------------|---|
| (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 | 該当資料なし |
| (1) 解析方法 | |
| (2) 吸収速度定数 | |
| (3) バイオアベイラビリティ | |
| (4) 消失速度定数 | |
| (5) クリアランス | |
| (6) 分布容積 | |
| (7) 血漿蛋白結合率 | |
| 3. 吸収 | 該当しない |
| 4. 分布 | |
| (1) 血液-脳関門通過性 | <p><参考>⁸⁾ ラット(3週齢、SD系雄性)では脳への分布がみられた。</p> |
| (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 | <p><参考>⁸⁾ 3週齢のSD系雄性ラットに¹⁴C-アミノ酸19種を含む本剤を静脈内に90分間持続注入した時の臓器への分布率は、投与終了直後から5時間の間で肝臓が特に大きく、脾臓、腎臓、脳の順であった。</p> |

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

| | |
|---------------------------------|---|
| 5. 代謝 | 該当資料なし |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)の分子種 | |
| (3) 初回通過効果の有無 及びその割合 | |
| (4) 代謝物の活性の有無 及び比率 | |
| (5) 活性代謝物の速度論 的パラメータ | |
| 6. 排泄 | |
| (1) 排泄部位及び経路 | 〈参考〉 ⁸⁾ |
| (2) 排泄率 | 3 週齢の SD 系雄性ラットに ¹⁴ C-アミノ酸 19 種を含む本剤を静脈内に 90 分間持続注入した結果、投与された放射能は 7 日目までに呼気中約 46%、尿中約 5%、糞中約 6%が排泄された。 |
| (3) 排泄速度 | 該当資料なし |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 該当資料なし |
| 8. 透析等による除去率 | 該当資料なし |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

(1) 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者

(解説) 肝性昏睡を悪化させたり惹起させるおそれがある。

(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)

(解説) 高度の腎不全時には、蛋白質やアミノ酸の代謝産物である尿素などの窒素化合物の尿中排泄が阻害され、高窒素血症を惹起するおそれがある。(Ⅷ-5. (1)、Ⅷ-6. の項 参照)

(3) アミノ酸代謝異常のある患者

(解説) 血中でのアミノ酸インバランスなどから副作用があらわれるおそれがある。

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者

(解説) アミノ酸の代謝産物である尿素等の滞留が起こるおそれがある。(Ⅷ-6. の項 参照)

(2) 高度のアシドーシスのある患者

(解説) アシドーシスを悪化させるおそれがある。

(3) うっ血性心不全のある患者

(解説) 心不全を悪化させるおそれがある。

(4) 低ナトリウム血症のある患者

(解説) 本剤はNaをほとんど含んでいないため低ナトリウム血症を悪化させるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者における、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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(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

承認前の調査では168例中、副作用が報告されたのは乳児3例(1.8%)で、内容はAST (GOT) 上昇2件(1.2%)、ALT (GPT) 上昇3件(1.8%)、Al-P上昇1件(0.6%)であった(承認時)。

市販後調査(使用成績調査・特別調査)では、994例中27例(2.7%)の副作用が報告された。主な副作用の種類は、AST (GOT) 上昇9件(0.9%)、ALT (GPT) 上昇6件(0.6%)、肝機能障害6件(0.6%)、直接ビリルビン上昇4件(0.4%)であった(再審査終了時)。

<参考>

市販後調査(使用成績調査・特別調査)の結果、994例中に「黄疸(ビリルビン上昇)」について、5例の副作用(直接ビリルビン上昇4件、総ビリルビン上昇1件、黄疸1件)が報告された。これらの報告に基づき、使用上の注意:副作用の肝臓の項に、「黄疸(ビリルビン上昇)」を追記した。以下に3症例について、その概要を紹介する。

症例1:

| 性・年齢 | 使用理由 | 投与量 投与期間 | 経過及び処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------|--|--|------|------|------|-----------|------|------|------|------|------|---------------|-----|-----|------|-----|-----|---|-----|-----|---------------|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 男 0歳 | 壊死性腸炎 消化管穿孔 | アミノ酸量 として 0.47~0.98 g/kg 体重/日 17日間 | <p>総ビリルビン値上昇, 直接ビリルビン値上昇</p> <p>投与3日前 極低出生体重児。消化管穿孔部縫合術を施行。術後管理と消化管の安静を目的に輸液療法を開始。</p> <p>投与開始日 本剤の投与開始。</p> <p>6日目頃 総ビリルビン値、直接ビリルビン値が上昇し始める。</p> <p>17日目 経口栄養への移行のため、輸液投与終了。</p> <p>投与終了:</p> <p>4日後 輸液療法終了後も総ビリルビン値、直接ビリルビン値上昇。その後、総ビリルビンは10日間ほど10mg/dL前後を維持し、その後徐々に低下。直接ビリルビンは50日ほど3~4 mg/dLの値を維持した。</p> <p>61日後 ほぼ投与前値まで回復。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前日</th> <th>8日目</th> <th>終了 4日後</th> <th>10日後</th> <th>19日後</th> <th>31日後</th> <th>49日後</th> <th>61日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T-Bil (mg/dL)</td> <td>5.7</td> <td>6.9</td> <td>10.6</td> <td>9.6</td> <td>8.4</td> <td>7</td> <td>6.2</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>D-Bil (mg/dL)</td> <td>1.6</td> <td>2</td> <td>3.5</td> <td>3.2</td> <td>3.6</td> <td>3.9</td> <td>4.3</td> <td>1.8</td> </tr> </tbody> </table> | | 投与前日 | 8日目 | 終了 4日後 | 10日後 | 19日後 | 31日後 | 49日後 | 61日後 | T-Bil (mg/dL) | 5.7 | 6.9 | 10.6 | 9.6 | 8.4 | 7 | 6.2 | 2.6 | D-Bil (mg/dL) | 1.6 | 2 | 3.5 | 3.2 | 3.6 | 3.9 | 4.3 | 1.8 |
| | 投与前日 | 8日目 | 終了 4日後 | 10日後 | 19日後 | 31日後 | 49日後 | 61日後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T-Bil (mg/dL) | 5.7 | 6.9 | 10.6 | 9.6 | 8.4 | 7 | 6.2 | 2.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D-Bil (mg/dL) | 1.6 | 2 | 3.5 | 3.2 | 3.6 | 3.9 | 4.3 | 1.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用薬: アミノフィリン、硫酸アミカシン、セフメタゾールナトリウム、ニトログリセリン、メシル酸ナファモスタット、塩酸ドパミン、総合ビタミン剤、リン酸二カリウム、10%塩化ナトリウム、グルコン酸カルシウム、維持液 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

症例 2 :

| 性・年齢 | 使用理由 | 投与量 投与期間 | 経過及び処置 | | | | | | | | |
|--|------------------|---|--|-----|------|----------|------|------|------|------|------|
| 男・0歳 | 消化管機能不全 消化管出血 | アミノ酸量として 0.35~0.52 g/kg 体重/日 13日間 | <p>直接ビリルビン値上昇</p> <p>投与開始日 新生児遷延性肺高血圧症にて人工呼吸管理中の低出生体重児。消化管出血、消化管機能不全による栄養摂取障害のため本剤の投与開始。</p> <p>4日目 総ビリルビン値、直接ビリルビン値上昇。</p> <p>6日目 これまでは禁乳であったが、5%糖液経鼻道下注入開始。</p> <p>11日目 経鼻にて母乳注入開始。</p> <p>13日目 本剤投与中止。</p> <p>投与中止： 4日後 グルタチオン、ウルソデオキシコール酸の投与開始。 14日後頃 総ビリルビン値および直接ビリルビン値降下し始める。</p> | | | | | | | | |
| 臨床検査値 | | | | | | | | | | | |
| | | 投与前 日 | 4日目 | 6日目 | 10日目 | 中止 当日 | 4日後 | 11日後 | 14日後 | 18日後 | 32日後 |
| | T-Bil (mg/dL) | 5.8 | 3.2 | 2.9 | 4.6 | 8.5 | 16.6 | 17.9 | 12.4 | 6.3 | 1 |
| | D-Bil (mg/dL) | 1.1 | 2.3 | 2.2 | 3.5 | 5.9 | 12.3 | 12.3 | 8.9 | 5.3 | 0.8 |
| | GOT (U/L) | | 70 | 64 | 53 | 74 | 82 | 145 | 84 | 75 | |
| | GPT (U/L) | | 28 | 34 | 35 | 36 | | 1 | 2 | 12 | |
| 併用薬：維持液、50%糖液、10%糖液、グルコン酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸二カリウム、10%塩化ナトリウム、塩化カリウム、総合ビタミン剤、ビタミン K2、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ミルリノン、ミダゾラム、フロセミド、臭化パンクロニウム、アンピシリンナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、加熱人血漿蛋白、新鮮凍結血漿、水酸化アルミゲル/水酸化マグネシウム、エビネフリン、ファモチジン | | | | | | | | | | | |

症例 3 :

| 性・年齢 | 使用理由 | 投与量 投与期間 | 経過及び処置 | | | | | |
|---|---------------|---|--|------|-----------|-----|------|------|
| 男・0歳 | 超低出生体重児 | アミノ酸量として 0.25~1.67 g/kg 体重/日 13日間 | <p>黄疸</p> <p>投与開始日 高カロリー輸液開始。</p> <p>12日目 黄疸増強。血液検査にて GOT 上昇。アミノ酸投与量を減量。</p> <p>13日目 高カロリー輸液減量後も上記改善なく本剤投与中止。</p> <p>投与中止： 5日後 臨床検査値 (T-Bil、D-Bil、GOT) 低下。 10日後 腸管栄養確立し、高カロリー輸液中止。 11日後 黄疸改善。</p> | | | | | |
| 臨床検査値 | | | | | | | | |
| | | 投与 開始日 | 12日目 | 13日目 | 中止 2日後 | 5日後 | 11日後 | 12日後 |
| | GOT (U/L) | 18 | 270 | 375 | 364 | 80 | | 61 |
| | T-Bil (mg/dL) | 8.7 | | 14.6 | 15.1 | 7.5 | 6.1 | |
| | D-Bil (mg/dL) | | | 8.7 | 9.3 | 5 | | 3.2 |
| 併用薬：維持液、50%糖液、グルコン酸カルシウム、塩化カリウム、10%塩化ナトリウム、塩酸ドパミン、セファロリジン、硫酸アミカシン | | | | | | | | |

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

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 | | (発疹等) |
| 消 化 器 | | (悪心、嘔吐等) |
| 循 環 器 | | (胸部不快感、動悸等) |
| 肝 臓 | 黄疸 (ビリルビン上昇)、AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P の上昇 | |
| 大量・急速投与 | | (大量・急速投与によりアシドーシス) |
| そ の 他 | | (悪寒、発熱、頭痛) |

頻度不明の () : 再評価結果その 15 (1979 年)、総合アミノ酸製剤の項による。

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

使用成績調査における安全性解析対象症例 772 例及び、特別調査における安全性解析対象症例 222 例を合わせた 994 例を解析対象とした。

副作用発現症例率は 2.7% (27/994 例) であった。発現した主な副作用は、GOT 上昇 9 件 (0.9%)、GPT 上昇 6 件 (0.6%)、肝機能障害 6 件 (0.6%)、直接ビリルビン上昇 4 件 (0.4%) であった。

重篤な副作用は、6 例 (7 件) に認められ、肝機能障害 1 例、肝機能障害の増悪 1 例、直接ビリルビン上昇 1 例、BUN 上昇 1 例、BUN・血中クレアチニン上昇 1 例及び肝内胆汁うっ滞 1 例であった。

低出生体重児 (出生時体重 2000g 未満) における副作用発現症例率は 3.4% (10/293 例) であり、特に安全性に問題となる要因は認められなかった。

(次頁 [副作用発現状況一覧] 参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【副作用発現状況一覧】(再審査期間：平成7年6月30日～平成11年6月29日)

| 時 期 | 承認時迄の状況 | 使用成績調査 | 特別調査 | 市販後調査の 累計 | 合計 |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|---------|
| | | 平成7年9月1日 ～ 平成11年5月31日 | 平成9年9月4日 ～ 平成11年5月31日 | | |
| 調査施設数 | 23 | 86 | 19 | 94 | 107 |
| 調査症例数 | 168 | 772 | 222 | 994 | 1162 |
| 副作用等の発現症例数 | 3 | 24 | 3 | 27 | 30 |
| 副作用等の発現件数 | 6 | 35 | 5 | 40 | 46 |
| 副作用等の発現症例率(%) | 1.8 | 3.1 | 1.4 | 2.7 | 2.6 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) | | | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 発疹 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 赤血球障害 | — | 2(0.3) | — | 2(0.2) | 2(0.2) |
| *貧血 | — | 2(0.3) | — | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 肝臓・胆管系障害 | 3(1.8) | 18(2.3) | 3(1.4) | 21(2.1) | 24(2.1) |
| AST(GOT)上昇 | 2(1.2) | 7(0.9) | 2(0.9) | 9(0.9) | 11(0.9) |
| ALT(GPT)上昇 | 3(1.8) | 4(0.5) | 2(0.9) | 6(0.6) | 9(0.8) |
| ALP 上昇 | 1(0.6) | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 2(0.2) |
| 肝機能障害 | — | 5(0.6) | 1(0.5) | 6(0.6) | 6(0.5) |
| *肝機能障害の増悪 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| **血清γグロブリン上昇 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| **直接γグロブリン上昇 | — | 4(0.5) | — | 4(0.4) | 4(0.3) |
| *肝内胆汁うっ滞 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| **黄疸 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 代謝・栄養障害 | — | 5(0.6) | — | 5(0.5) | 5(0.4) |
| *高窒素血症 ¹⁾ | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| *代謝性アシドーシス | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| *BUN 上昇 | — | 2(0.3) | — | 2(0.2) | 2(0.2) |
| BUN 上昇 ²⁾ | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 血中クレアチニン上昇 ²⁾ | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 一般的全身障害 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |
| *浮腫 | — | 1(0.1) | — | 1(0.1) | 1(0.1) |

*使用上の注意から予測できない副作用

**平成12年10月に使用上の注意改訂で追記した副作用

1) 高窒素血症：高アミノ酸血症を医薬品副作用用語集により置き換えて記載した。

2) BUN 上昇、血中クレアチニン上昇については腎障害の患者に使用しているため、禁忌から予測できる症状であった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | |
|---------------------------------------|--|
| (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 | VIII-8. (3)の項「過敏症」の欄 参照 |
| 9. 高齢者への投与 | 該当しない |
| 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | 該当しない |
| 11. 小児等への投与 | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>出生時体重 2kg 未満の低出生体重児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。</p> <p>出生時体重 2kg 未満の低出生体重児には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ、臨床症状、臨床検査値により投与量を適宜増減し、慎重に投与すること。</p> <p>なお、市販後調査 (使用成績調査・特別調査) において収集した 994 例中、出生時体重 2kg 未満の低出生体重児症例は 293 例であり、そのうち 10 例 (3.4%) の副作用が報告された。主な副作用の種類は AST (GOT) 上昇 4 件 (1.4%)、直接ビリルビン上昇 3 件 (1.0%)、ALT (GPT) 上昇 2 件 (0.7%) であった。</p> </div> |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 該当しない |
| 13. 過量投与 | VIII-8. (3)の項「大量・急速投与」の欄 参照 |
| 14. 適用上の注意 | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 投与前：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与に際しては、感染に対する配慮をすること (患者の皮膚や器具消毒)。 2) 寒冷期には体温程度まで温めて使用すること。 3) 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。 </div> |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 投与時：酢酸約 80mEq/L が含まれているので、大量投与時又は電解質液を併用する場合には電解質バランスに注意すること。

(3) 投与速度：ゆっくり静脈内に投与すること。

(4) 高カロリー輸液時：高カロリー輸液時（ことに開始時）AST（GOT）、ALT（GPT）が一時的に軽度上昇することがある。この場合は臨床症状、臨床検査値の推移を慎重に観察し、馴化が得られるまで投与量（又は熱量）の減量を考慮することが望ましい。

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
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

薬理試験⁹⁾として中枢神経系、消化器系、呼吸・循環器系、運動神経・骨格筋系、血液凝固系及び抗炎症作用について、対照液に対照アミノ酸液、12.5%ブドウ糖液を用い、対照群に生理食塩液を投与した。次表の試験項目において観察された作用は、対照アミノ酸液投与においても同様に観察され、本剤による特異的な作用は認められなかった。

| 試験項目 | | 動物種 (1群n) | 適用方法 (投与速度) | 用量 | 試験成績 |
|---------|-----------------------------------|---------------|------------------------------|---|--|
| 中枢神経系 | 1) 一般動態 | マウス (5) | 尾静脈内 (0.05mL/秒) | 30mL/kg | 自発運動、驚愕反応、眼瞼開口の抑制。 |
| | 2) 自発運動量 | マウス (8~14) | | 30mL/kg | 投与 45 分後まで自発運動量が減少。 |
| | | | | 20mL/kg | 投与 25 分後まで自発運動量が減少。 |
| | 3) 探索行動量 | マウス (10) | | 30mL/kg | 投与後 30 分以上探索行動量が減少。 |
| | 4) 抗痙攣作用 ①薬物痙攣法 | マウス (8~15) | | 10~30 mL/kg | 投与 10 分後に間代性及び強直性痙攣の発現時間を延長。30mL/kg で投与 30 分後に強直性痙攣の発現時間を延長。 |
| 30mL/kg | | | 投与 10 分後に強直性痙攣の持続時間、回復時間を延長。 | | |
| 消化器系 | 1) 摘出腸管 ①アセチルコリン収縮 ②ヒスタミン収縮 | モルモット | 槽内 | 1×10 ⁻² ~ 1×10 ⁻¹ mL/mL | 10~19%の抑制。 |
| | | | | | 4~35%の抑制。 |
| | 2) 消化管輸送能 | マウス (10) | 尾静脈内 (0.05mL/秒) | 10~30 mL/kg | 25~65%の抑制が観察された。 |
| 呼吸・循環器系 | 1) 血圧 | ウサギ (6~7) | 耳介静脈内 (0.2mL/秒) | 10 及び 20 mL/kg | 投与終了時、血圧の降下。5 分後に回復。 |
| | 2) 呼吸数 | | | | 投与終了時、呼吸数増加傾向。10 分後に回復。 |
| | 3) 心拍数 | | | | 投与終了時、心拍数減少。10 分後に回復。 |
| | 4) 心電図 | | | | 投与中 P 波の増高。5 分後に回復。 |
| | 5) 摘出心房標本 | モルモット | 槽内 | 3×10 ⁻³ ~ 1×10 ⁻¹ mL/mL | 心房収縮力は 1.6~18.6%の抑制、拍動数は 0~21.1%の抑制が観察された。 |
| その他 | 1) 抗炎症作用 ①デキストラン浮腫 | ラット (10) | 尾静脈内 (0.1mL/秒) | 30mL/kg | 測定時間(デキストラン投与後 4 時間)中、29~36%の抑制が観察された。 |
| | ②カラゲニン浮腫 | | | 30mL/kg | カラゲニン投与 3 時間後までは抑制したが、以後は生理食塩液と差がなかった。 |

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

Wistar 系ラットに本剤を 30mL/kg/min で静脈内投与した時の LD₅₀ 値¹⁰⁾

雄：70.5 (64.3～77.3) mL/kg

雌：80.0 (70.3～86.3) mL/kg

(2) 反復投与毒性試験

本剤を雌雄の Wistar 系ラットに 10、30、50mL/kg の用量で連続 30 日間、2mL/min の速度で静脈内投与した結果、高張液の急速大量投与に起因するものと考えられた所見以外、本剤による特異的な毒性は認められなかった¹¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

本剤の in vitro における溶血性試験をヒト血液を用いて実施したところ、生理食塩液と同様に上清に溶血や変色は認められず、また、遠心後の沈渣血球にも変色は認められなかった。溶血度測定法による溶血度は 0.0%であった¹²⁾。

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 |
| 3. 貯法・保存条件 | 室温保存（X-4.の項 参照） |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | <p>取扱い上の注意</p> <p>1) 外袋は使用直前まで開封しないこと（XⅢ.の項 参照）</p> <p>2) 外袋の内面に水滴が認められた場合は使用しないこと</p> <p>3) インジケーター（ピンクの錠剤）が青紫～青色に変色している時は使用しないこと（XⅢ.の項 参照）</p> <p>4) インジケーターを正常に働かせるため直射日光にさらさないこと</p> <p>5) 寒冷時に、又は著しい温度変化があった場合、結晶が析出することがあるので、このような場合には振とうして溶解し使用すること。振とうして溶解しない場合は使用しないこと</p> <p>6) 内容液の漏出又は混濁などが認められた場合は使用しないこと</p> <p>7) オーバーシール（ゴム栓部の汚染防止のためのシール）が万一はがれているときは使用しないこと</p> <p>8) 通気針は不要</p> <p>9) ゴム栓への針刺は、ゴム栓面に垂直に、ゆっくりと行うこと。斜めに刺すと、ゴム片（コア）が薬液中に混入したり、ポート部を傷つけて液漏れを起こすおそれがある</p> <p>10) 容器の目盛はおよその目安として使用すること</p> |
| (1) 薬局での取り扱い上の留意点について | 該当しない |
| (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） | 該当しない |
| (3) 調剤時の留意点について | 特になし |
| 5. 承認条件等 | 該当しない |
| 6. 包装 | <p>200mL 10袋（FC）</p> <p>FC（フレキシブルコンテナ）は、弊社が開発したポリエチレン製の輸液用バッグである。</p> |
| 7. 容器の材質 | ポリエチレン |

X. 管理的事項に関する項目

- | 8. 同一成分・同効薬 | 同一成分薬：なし
同 効 薬：高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤 | | | | | | |
|------------------------------------|--|-----------|--------------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| 9. 国際誕生年月日 | 不明 | | | | | | |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 製造販売承認年月日：1995 年 6 月 30 日 承認番号：(7AM) 第 524 号 | | | | | | |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 2004 年 7 月 9 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 | 再審査結果公表年月日：2007 年 6 月 29 日 内容：効能・効果、用法・用量について変更なし | | | | | | |
| 14. 再審査期間 | 4 年：1995 年 6 月 30 日～1999 年 6 月 29 日 | | | | | | |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。 | | | | | | |
| 16. 各種コード | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">HOT 番号</th> <th style="width: 33%;">薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 33%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>116527201</td> <td>3253412A2029</td> <td>620002278</td> </tr> </tbody> </table> | HOT 番号 | 薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード | 116527201 | 3253412A2029 | 620002278 |
| HOT 番号 | 薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード | | | | | |
| 116527201 | 3253412A2029 | 620002278 | | | | | |
| 17. 保険給付上の注意 | 特になし | | | | | | |

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Ghadimi, H., Total Parenteral Nutrition, Premises and Promises, John Wiley & Sons, New York, 393 (1975)
- 2) 井村 賢治 ほか, 日本小児外科学会雑誌, **23**, 826 (1987)
- 3) 岡田 正 ほか, JJPEN, **14**, 537 (1992)
- 4) 岡田 正 ほか, JJPEN, **14**, 561 (1992)
- 5) 岡田 正 ほか, JJPEN, **14**, 595 (1992)
- 6) 田中 修一 ほか, 薬理と治療, **19**, 3125 (1991)
- 7) 扶桑薬品工業株式会社 社内資料
- 8) 黒田 純夫 ほか, 薬理と治療, **19**, 3161 (1991)
- 9) 田中 修一 ほか, 薬理と治療, **19**, 3145 (1991)
- 10) 和田 浩 ほか, 薬理と治療, **19**, 3403 (1991)
- 11) 和田 浩 ほか, 薬理と治療, **19**, 3411 (1991)
- 12) 扶桑薬品工業株式会社 社内資料

2. その他の参考文献

第十七改正 日本薬局方解説書 (2016)
日本薬局方外医薬品規格 (2002)
JP DI 2011, じほう (2011)
生化学データブック, 東京化学同人
THE MERCK INDEX 13th ed., Merck Research Laboratories (1996)
プレアミンP注射液文献集

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 本剤と同一製剤は外国では販売されていない。

(2) アミノ酸製剤としては、各国で販売されている。(2020年6月時点)

2. 海外における臨床支援 情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

<本剤の包装について>

- ・ 外袋
- ・ 脱酸素剤
- ・ インジケーター

プラスチック容器には空気の透過性があり、プレアミン-P 注射液の成分の一つである L-システインが酸化されるため、容器をガス透過性のないフィルムで包み、その包装の中に脱酸素剤、およびインジケーター（酸素検出剤）を入れています。

インジケーターは酸素の存在を感知する錠剤で、酸素濃度 0.1%以下ではピンク色であり、酸素濃度 0.5%以上で青紫～青色に変色します。

外袋開封時にはインジケーターがピンク色であることを確認し、開封後は速やかに使用して下さい。インジケーターが青紫～青色に変色している製品は使用しないで下さい。

（インジケーターは空気に触れると、10分程度で変色します。）

<外袋開封後安定性>

プレアミン-P 注射液の外袋を開封した後の安定性を室温（22～26℃）で 12 日間まで検討した。時間経過と共に微粒子数の増加がみられ、12 日目にはシスチンの結晶の析出、システインの含量低下が認められた。システインが徐々に酸化され溶解度の低いシスチンとなり、その一部が微粒子となり、凝集した結果、結晶が析出するものと考えられた。開封後は速やかに使用する必要がある。

| 項目 | 規格値 | 開始時 | 経過日数 | | | | | | |
|------------------------|-------------|-----------|------|------|------|------|------|------|---|
| | | | 2日目 | 4日目 | 6日目 | 8日目 | 10日目 | 12日目 | |
| システイン 含量% | 90～ 110% | 98.7 | 98.3 | 98.6 | 98.4 | 97.7 | 97.2 | 91.0 | |
| 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | 結晶析出 | |
| 不溶性 微粒子 数 /mL | 10 μm | 25個 以下 | 0 | 0.1 | 0.5 | 1.0 | 1.2 | 6.8 | — |
| | 25 μm | 3個 以下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | — |