

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

高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液

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
PNTWIN[®] 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	ピーエヌツイン [®] -1号輸液:1袋(1000mL)プラスチックバッグ ピーエヌツイン [®] -2号輸液:1袋(1100mL)プラスチックバッグ ピーエヌツイン [®] -3号輸液:1袋(1200mL)プラスチックバッグ 含量:「IV. 2. 製剤の組成」の項参照
一般名	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: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) 販売開始年月日:1993年12月3日
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 https://www.yoshindo.co.jp

本IFは2023年4月改訂の電子添文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—

(2020年4月改訂)

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)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)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項目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)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)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領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、医師・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造販売又は販売に携わる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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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. 参考資料」、「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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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の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を利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。

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	4
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	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	12
4. 力価	12
5. 混入する可能性のある夾雑物	12
6. 製剤の各種条件下における安定性	13
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	15
11. 別途提供される資材類	16
12. その他	16
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	17
2. 効能又は効果に関連する注意	17
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	18
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	21
2. 薬理作用	21
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	25
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団(ポピュレーション)解析	25
4. 吸収	26

5. 分布	26
6. 代謝	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27
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	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	33
8. 副作用	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	35
12. その他の注意	36
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
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	41
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	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
XI. 文献	
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
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	44
2. その他の関連資料	44

略語表

なし(個別に各項目において解説する。)

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(株)(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(株)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. 製品の治療学的特性

1. 高カロリー輸液(TPN)の開始液から維持液まで備えている。 (17-20ページ参照)
2. 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(いずれも頻度不明)。また、主な副作用として肝機能異常(AST、ALT の上昇)がある。 (34ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

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。 (16-18ページ参照)
 - ・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. 調製業務、ならびに衛生面に配慮し、上部に混注口「ツインポート」を有している。 (10ページ参照)
3. 安全性を考慮し、隔壁未開通防止装置「ツインチェック」を装着している。 (10ページ参照)

I . 概要に関する項目

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 (RMP 策定対象外の事例)

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[®] Injection

(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)

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

「Ⅱ. 5. 化学名(命名法)又は本質」の項参照

4. 分子式及び分子量

「Ⅱ. 5. 化学名(命名法)又は本質」の項参照

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

I 層液(糖・電解質液)

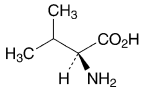
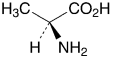
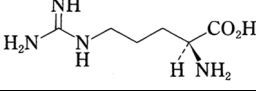
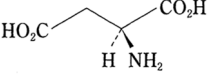
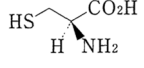
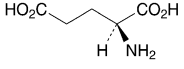
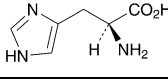
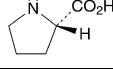
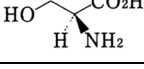
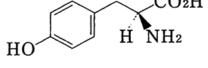
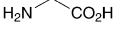
一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名
ブドウ糖 Glucose	<p>α-D-グルコピラノース : $R^1=H, R^2=OH$ β-D-グルコピラノース : $R^1=OH, R^2=H$</p>	$C_6H_{12}O_6$ 180.16	D-Glucopyranose
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium Chloride
酢酸カリウム Potassium Acetate	CH_3COOK	$C_2H_3KO_2$ 98.14	Potassium acetate
リン酸二水素カリウム Monobasic Potassium Phosphate	KH_2PO_4	KH_2PO_4 136.09	Monobasic potassium phosphate
硫酸マグネシウム水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 246.47	Magnesium Sulfate heptahydrate
グルコン酸カルシウム水和物 Calcium Gluconate Hydrate	<p>$Ca^{2+} \cdot H_2O$</p>	$C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ 448.39	Monocalcium di-D-gluconate monohydrate
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 287.55	Zinc sulfate heptahydrate

II 層液(アミノ酸液)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名
L-イソロイシン L-Isoleucine		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2S,3S)-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-ロイシン L-Leucine		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2S)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-リシン酢酸塩 L-Lysine Acetate	<p>$\cdot H_3C-CO_2H$</p>	$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_4O_2$ 206.24	(2S)-2,6-Diaminohexanoic acid monoacetate
L-メチオニン L-Methionine		$C_5H_{11}NO_2S$ 149.21	(2S)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		$C_9H_9NO_2$ 165.19	(2S)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid
L-トレオニン L-Threonine		$C_4H_9NO_3$ 119.12	(2S,3R)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid
L-トリプトファン L-Tryptophan		$C_{11}H_{12}N_2O_2$ 204.23	(2S)-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid

II. 名称に関する項目

II 層液(アミノ酸液)(つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名
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
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
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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「Ⅲ.1. (7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「Ⅲ.1. (7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

「Ⅲ.1. (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

「Ⅲ.1. (7) その他の主な示性値」の項参照

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

I 層液(糖・電解質液)

成分名	外観・性状	溶解性、吸湿性	水溶液のpH	示性値
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。	—	融点 α型:146℃ β型:148~155℃ 旋光度 [α] _D ²⁰ : +52.6~+53.2° 比重 1.544(25℃)
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。	—	比重 2.17
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ある。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)	約238℃で無水物となる 比重 1.68

Ⅲ. 有効成分に関する項目

I 層液(糖・電解質液)(つづき)

成分名	外観・性状	溶解性、吸湿性	水溶液のpH	示性値
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)	旋光度 [α] _D ²⁰ :+6~+11° (乾燥後, 0.5g, 水, 加温, 冷後, 25mL, 100mm)
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)	238℃で無水塩となる 740℃でSO ₃ とZnOとに分解する 比重 3.74 屈折率 1.67

II 層液(アミノ酸液)

成分名	外観・性状	溶解性、吸湿性	水溶液のpH	示性値
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 [α] _D ²⁰ :+39.5~+41.5° (乾燥後, 1g, 6mol/L塩酸試液, 25mL, 100mm)
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 [α] _D ²⁰ :+14.5~+16.0° (乾燥後, 1g, 6mol/L塩酸試液, 25mL, 100mm)
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、僅かに酸味がある。	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)	旋光度 [α] _D ²⁰ :+8.5~+10.0° (乾燥後, 2.5g, 水, 25mL, 100mm)
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)	旋光度 [α] _D ²⁰ :+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	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 [α] _D ²⁰ :−33.0~−35.5° (乾燥後, 0.5g, 水, 25mL, 100mm)
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 [α] _D ²⁰ :−26.0~−29.0° (乾燥後, 1.5g, 水, 25mL, 100mm)
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 [α] _D ²⁰ :−30.0~−33.0° (乾燥後, 0.25g, 水, 25mL, 100mm)
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 [α] _D ²⁰ :+26.5~+29.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L塩酸試液, 25mL, 100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅱ層液(アミノ酸液)(つづき)

成分名	外観・性状	溶解性、吸湿性	水溶液のpH	示性値
L-アラニン	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 [α] _D ²⁰ :+13.5~+15.5° (乾燥後, 2.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アルギニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがある。	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 [α] _D ²⁰ :+26.9~+27.9° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
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)	旋光度 [α] _D ²⁰ :+24.0~+26.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
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)	旋光度 [α] _D ²⁰ :+8.0~+10.0° (乾燥物に換算したもの 2g, 1mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-グルタミン酸	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。 2mol/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 [α] _D ²⁰ :+31.5~+32.5° (乾燥物に換算したもの2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ヒスチジン	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 [α] _D ²⁰ :+11.8~+12.8° (乾燥物に換算したもの5.5g, 6mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
L-プロリン	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 [α] _D ²⁰ :−84.0~−86.0° (乾燥後, 1g, 水, 25mL, 100mm)
L-セリン	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 [α] _D ²⁰ :+14.0~+16.0° (乾燥後, 2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
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。	—	旋光度 [α] _D ²⁰ :−10.5~−12.5° (乾燥後, 2.5g, 1mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
グリシン	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。	5.6~6.6 (1.0→20)	旋光性はない

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、定量法

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

本品の水溶液(1→10)は日局一般試験法「カリウム塩」及び「酢酸塩」の定性反応を呈する。

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0.1g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。同様の方法で空試験を行い補正する(電位差滴定法)。

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

本剤は水性注射剤であり、I層とII層の2液からなるブドウ糖・電解質・アミノ酸を配合したキット製品であり、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に、容器内に「隔壁」と呼ばれるシールを施し2層に分け、使用時に隔壁を開通し、2層の薬液を混合して投与する。また、投与口には隔壁未開通投与防止装置（隔壁未開通の状態では輸液セットのびん針を刺通できない）がついており、隔壁未開通投与（有効成分の一部のみが投与される状態）防止に寄与する。

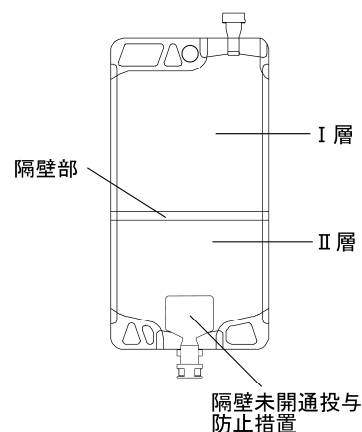
(2) 製剤の外観及び性状

外観：2層からなるプラスチックバッグ製剤である。

性状：「IV.1. (4) 製剤の物性」の項参照

(3) 識別コード

該当しない



(4) 製剤の物性

販売名		I層 (糖・電解質)	II層 (アミノ酸)	混合後
ピーエヌツイン [®] -1号輸液	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
	pH	4.0～5.0	5.5～6.5	約5
	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約4	約3	約4
ピーエヌツイン [®] -2号輸液	性状	無色～微黄色 澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
	pH	4.0～5.0	5.5～6.5	約5
	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約7	約3	約5
ピーエヌツイン [®] -3号輸液	性状	無色～微黄色 澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
	pH	4.0～5.0	5.5～6.5	約5
	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約10	約3	約7

(5) その他

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)の含量及び添加剤

I 層液(糖・電解質液)

成分		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		
有効成分	糖					
		ブドウ糖	120 g	180 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	
添加剤	クエン酸水和物(pH調節剤)	適量	適量	適量		

II 層液(アミノ酸液)

成分		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	
有効成分	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 (L-リシンとして)	2.480 g (1.758 g)	3.720 g (2.637 g)	4.960 g (3.516 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	4.280 g	
添加剤	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

混合液中の有効成分の含量

成分		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	ブドウ糖	120g	180g	250.4g
	ブドウ糖濃度	12.00%	16.36%	20.87%
電 解 質	Na ⁺ ^{注1)}	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 ^{-注2)}	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	
ア ミ ノ 酸	総遊離アミノ酸量	20.0g	30.0g	40.0g
	総窒素量	3.04g	4.56g	6.08g
	分岐鎖アミノ酸含有率	22.6w/w%	22.6w/w%	22.6w/w%
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸	1.38	1.38	1.38
総カロリー量		560kcal	840kcal	1160kcal
非蛋白カロリー量		480kcal	720kcal	1000kcal
非蛋白カロリー/N		158	158	164

注1) 添加剤に由来するものを含む

注2) アミノ酸に由来するものを含む

(2) 電解質等の濃度

「IV.2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照

(3) 熱量

「IV.2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照

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

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液：製剤の安定性(外袋開封前)

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH	最終包装形態 ^{注)}	42箇月	5-ヒドロキシメチルフルフラール類の増加を認めたが、その他項目含め全て規格内であった。

注) 品質保持のためにガスバリア性の外袋で包装し、脱酸素剤を封入している。

「X.4. 取扱い上の注意」の項参照

ピーエヌツイン[®]-1号輸液、2号輸液、3号輸液：外袋開封後の安定性

保存条件		試験結果
室温(25℃)	隔壁開通前(混合前)	I層:28日間外観、透過率に変化なし。 II層:5日目まで外観に変化なし。透過率は経時的に低下傾向を示した。
	隔壁開通後(混合後)	1号輸液、2号輸液は28日間透過率に変化なし。 3号輸液において透過率は経時的に低下傾向を示した。 1号輸液、2号輸液は28日間外観に変化なし。 3号輸液においては21日目まで外観に変化なし。
冷所(4℃)	隔壁開通前(混合前)	I層:28日間変化なし。 II層:28日間変化なし。
	隔壁開通後(混合後)	28日間変化なし。

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

1. 配合変化試験

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。

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

■ 変化あり

配合薬剤名	ピーエヌツイン®	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	直後に微黄褐色白濁	直後に白色沈殿	直後に白色沈殿
	2号輸液	直後に微黄褐色白濁	直後に白色沈殿	直後に白色沈殿
	3号輸液	直後に微黄褐色白濁	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時間後に微黄色澄明	実施せず	実施せず
	2号輸液	6時間後に微黄色澄明	実施せず	実施せず
	3号輸液	6時間後に微黄色澄明	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時間後に微黄色澄明	実施せず	実施せず
	2号輸液	6時間後に微黄色澄明	実施せず	実施せず
	3号輸液	24時間後に微黄色澄明	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時間後に微黄色澄明	実施せず	実施せず
	2号輸液	6時間後に微黄色澄明	実施せず	実施せず
	3号輸液	6時間後に微黄色澄明	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時間後に微赤色澄明	変化なし
	2号輸液	変化なし	24時間後に微紫色澄明	変化なし
	3号輸液	変化なし	6時間後に微赤色澄明	変化なし

IV. 製剤に関する項目

2. pH 変動試験

ピーエヌツイン[®]-1 号輸液

1	2	3	4	5	6	7	8	9
		←10mL			4.50mL→		白濁	
		2.83		4.98		7.83		

I 層、II 層混合後の pH(約 5)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	←10mL				2.77mL→		白濁	
	1.57			4.58		7.44		

I 層の pH(pH 規格 4.0~5.0)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
				←10mL		10mL→		
				4.12		5.95		8.34

II 層の pH(pH 規格 5.5~6.5)

ピーエヌツイン[®]-2 号輸液

1	2	3	4	5	6	7	8	9
		←10mL			4.13mL→		白濁	
		2.92		5.10		7.84		

I 層、II 層混合後の pH(約 5)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	←10mL				2.77mL→		白濁	
	1.53			4.55		7.46		

I 層の pH(pH 規格 4.0~5.0)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
				←10mL		10mL→		
				4.12		5.95		8.39

II 層の pH(pH 規格 5.5~6.5)

ピーエヌツイン[®]-3 号輸液

1	2	3	4	5	6	7	8	9
		←10mL			4.00mL→		白濁	
		3.08		5.19		7.84		

I 層、II 層混合後の pH(約 5)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	←10mL				2.80mL→		白濁	
	1.50			4.53		7.47		

I 層の pH(pH 規格 4.0~5.0)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
				←10mL		10mL→		
				4.12		5.95		8.36

II 層の pH(pH 規格 5.5~6.5)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

注射針や輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部(凹部)に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。

IV. 製剤に関する項目

(2) 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)[脱酸素剤入り]

〈ピーエヌツイン-2号輸液〉

1100mL×7袋(プラスチックバッグ)[脱酸素剤入り]

〈ピーエヌツイン-3号輸液〉

1200mL×7袋(プラスチックバッグ)[脱酸素剤入り]

(3) 予備容量

本剤の容量(表示量)及び本容器の予備容量

販売名	容量(表示量)	全満量 ^{注)}	予備容量 ^{注)}
ピーエヌツイン [®] -1号輸液	1000mL	約2900mL	約1900mL
ピーエヌツイン [®] -2号輸液	1100mL		約1800mL
ピーエヌツイン [®] -3号輸液	1200mL		約1700mL

注) 落差45cm で混注したときの混注可能量

(4) 容器の材質

容器(プラスチックバッグ)		外袋	
本体	ポリエチレン	本体	ポリエチレン、ポリプロピレン
栓体	ポリエチレン、ゴム		
キャップ	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		

<参考>

隔壁未開通投与防止装置「ツインチェック」:ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で、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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 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（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）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。

5.2 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号輸液は通常必要カロリーの患者の維持液として用いる。

ピーエヌツイン-3号輸液は必要カロリーの高い患者の維持液として用いる。

5.3 本剤を投与する場合には、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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

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これることがあるので、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。[1.、11.1.1参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

<参考>

試験区分	試験デザイン	対象	目的
第Ⅱ相試験 ¹⁾	オープン	中心静脈栄養療法を必要とする患者：60例	有効性と安全性、並びに用法・用量の検討。
第Ⅲ相比較臨床試験 ²⁾	電話法による無作為割付法	中心静脈栄養療法の適応となる消化器術後患者：202例	有効性と安全性の検討。
一般臨床試験 ³⁾	オープン	中心静脈栄養療法を必要とする患者：227例	有効性と安全性の検討。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

・国内第Ⅱ相試験¹⁾

目的: 中心静脈栄養療法を必要とする患者に対する本剤の有効性及び安全性評価から、推定用法・用量について検討し、併せてキット製品としての有用性を検討する。

試験デザイン	オープン
対 象	経口摂取が不十分又は不能で中心静脈栄養療法を必要とする患者。
総 症 例 数	総症例 60 例
試 験 方 法	<ul style="list-style-type: none"> ・1号輸液2000mL、2号輸液2200mL、3号輸液2400mLを目安として24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。 ・1号輸液より投与を開始、投与開始2～4日目に2号輸液又は3号輸液への糖濃度の高い薬剤に移行する。維持液として使用する薬剤は2号輸液又は3号輸液とする。
投 与 期 間	維持液は絶食下に4日間以上14日以内投与とする。
結 論	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・本薬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。 ・副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ・国内第Ⅲ相試験(比較臨床試験)²⁾

目的: 中心静脈栄養療法を必要とする消化器手術施行患者を対象として、本剤の有効性及び安全性並びにキット製品としての有用性について検討する。

試験デザイン	電話法による無作為割付法
対象	経中心静脈栄養療法の適応となる胃癌手術施行患者及び食道癌手術施行患者
総症例数	総症例 202 例 (本剤:101 例、対照薬:101 例) ・胃癌手術施行患者 (I 群):130 例 (本剤:65 例、対照薬:65 例) ・食道癌手術施行患者 (II 群):72 例 (本剤:36 例、対照薬:36 例)
使用薬剤	本剤:液1(1号輸液1000mL)、本剤液2(2号輸液1100mL)、本剤液3(3号輸液1200mL) 対照薬:市販の高カロリー輸液用基本液とアミノ酸製剤(モリプロン®F)の混合液 対照液1(900mL)、対照液2(1000mL)、対照液3(1100mL)
試験方法	I 群:液1より投与を開始、2~3日目に液2に移行、以降液2で維持 (30kcal/kg以上) II 群:液1より投与を開始、2~3日目に液2に移行、更に1~日後に液3に移行、以降液3で維持 (40kcal/kg以上)
投与期間	維持液は絶食下に4日間以上14日以内投与とする。
結論	・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。 ・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。 ・操作性の面に関しては、ピーエヌツイン®輸液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。 ・副作用は認められなかった。

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「モリプロン®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

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 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(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

国内第Ⅲ相試験(一般臨床試験)³⁾

経中心静脈栄養療法の適応となる消化器術後患者を中心とした 227 例を対象に、本剤を 1 号輸液から 2 号輸液又は 3 号輸液へ切り替えを投与開始第 3 日目までに行い、4 日目以降を維持期として投与した臨床試験を実施した。栄養指標(血液生化学検査、窒素出納等)は良好に維持され十分な栄養効果が確認された。

副作用発現頻度は、0.4%(1/227 例)で、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合併症として、肝機能異常(ALT、AST 上昇)、高血糖、高カリウム血症が認められた。

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:本剤は水分、電解質、アミノ酸、カロリーの補給効果を示す。

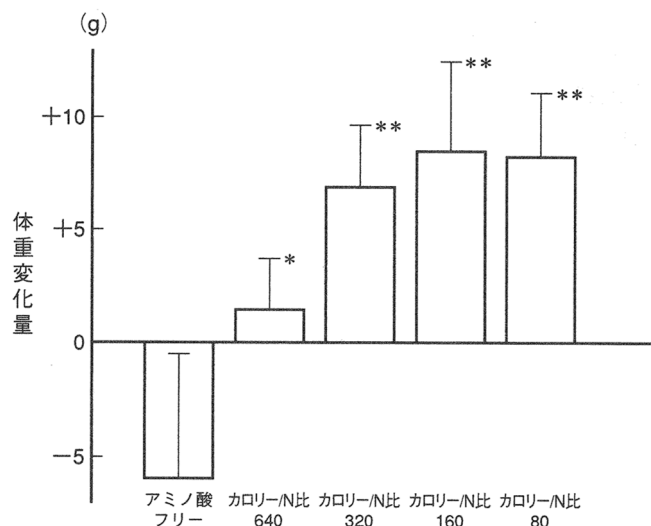
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. ラットを用いた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⁴⁾

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以下では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

体重変化量

VI. 薬効薬理に関する項目

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

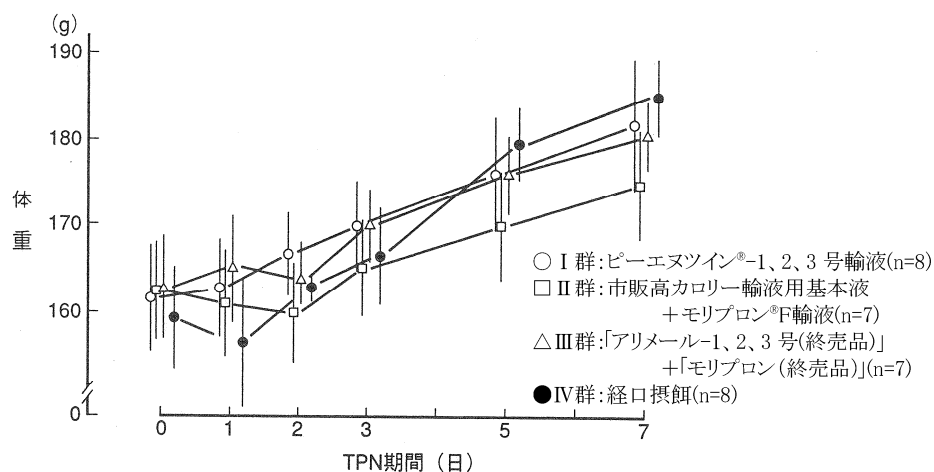
Scheffe 検定: アミノ酸フリー群に対して ** :p<0.01
 カロリー/N 比 640 群に対して # :p<0.05, ##:p<0.01
 カロリー/N 比 80 群に対して S :p<0.05, SS:p<0.01

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。

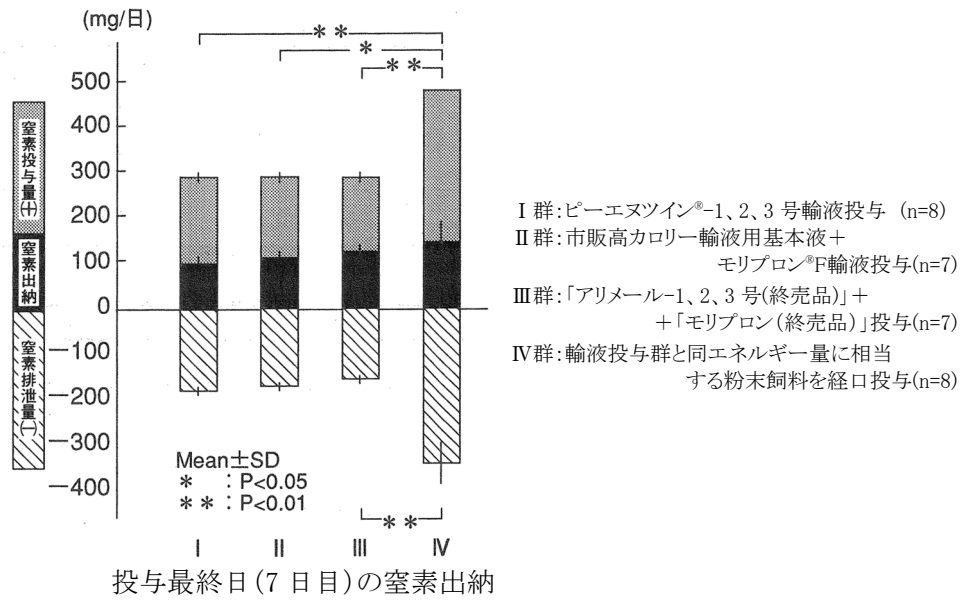
その結果、本剤は同等のエネルギー量を補給した市販の TPN 用基本液とアミノ酸輸液製剤の組合せによる TPN 用栄養輸液あるいは経口摂取の場合と栄養学的にはほぼ同等と判断され、電解質の変動も小さいと考えられた。



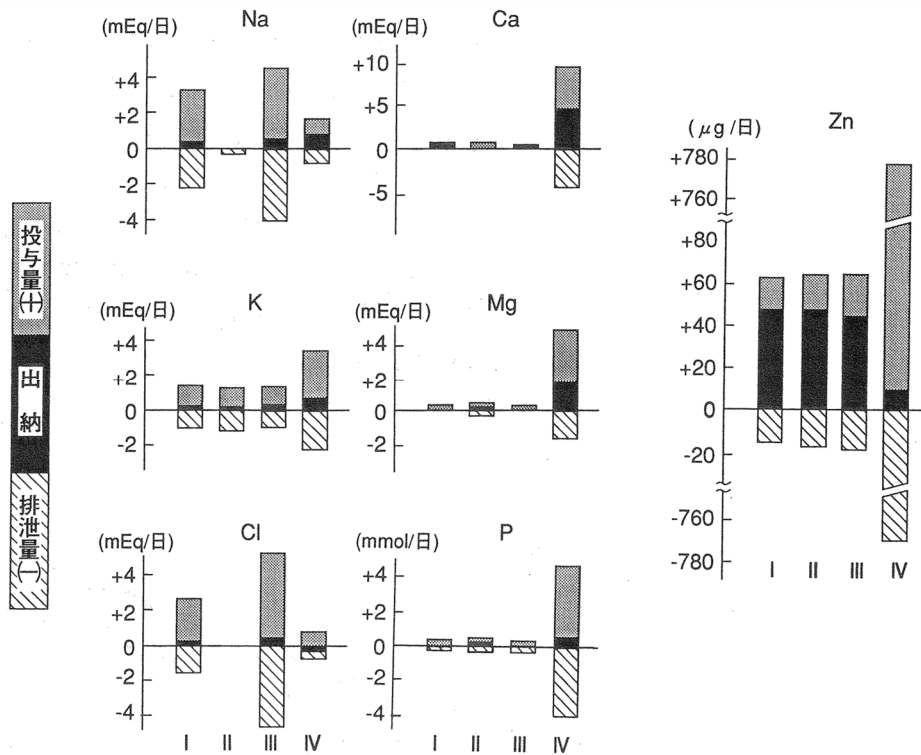
各測定値は7~8例の平均値±標準偏差(S.D.)を示す

体重推移

VI. 薬効薬理に関する項目



(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)

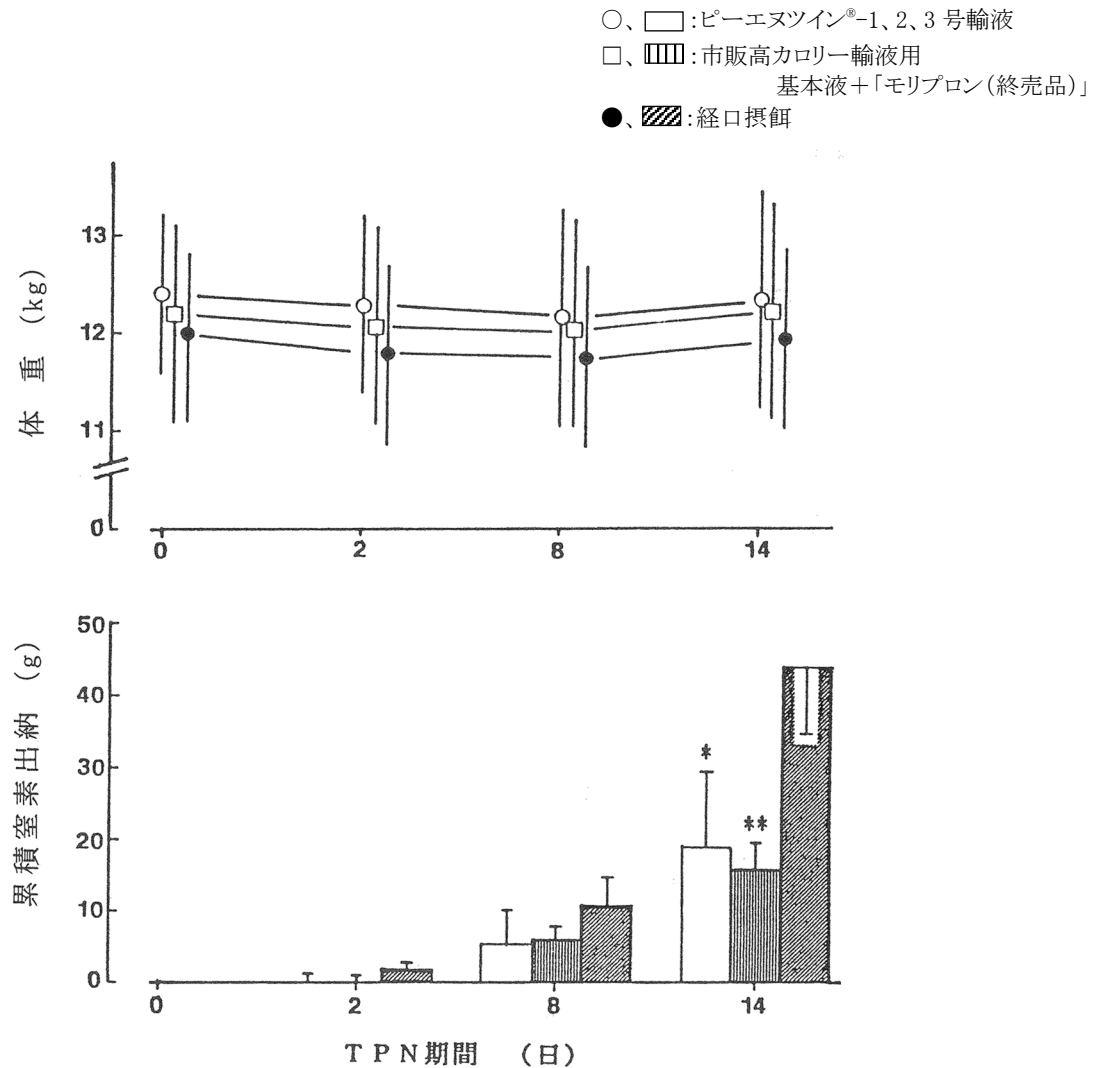
血液電解質出納(7日目)

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。



各測定値は3~4例の平均値±標準偏差(S.D.)を示す
 Scheffe 検定:経口摂餌群に対して *:p<0.05, **p<0.01

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

(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

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

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

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

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. 特定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

<参考>

ビーグル犬での血中濃度並びに尿中排泄⁷⁾

ビーグル犬にピーエヌツイン[®]-1 号輸液、2 号輸液、3 号輸液を静脈内投与(10mL/kg/hr)した結果、ブドウ糖、アミノ残、電解質及び Zn の血中濃度は投与終了後 3 時間目には前値まで回復し、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。

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

1. 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。

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。[7.、11.1.1 参照]

(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。ビタミン B₁ は糖代謝の過程でピルビン酸をアセチル CoA に変換するピルビン酸脱水素酵素の補酵素であり、ビタミン B₁ が欠乏すると、ピルビン酸と相互に変換している乳酸が蓄積し、乳酸アシドーシスをきたす。ビタミン B₁ 欠乏によるアシドーシスが発現した場合は、直ちにビタミン B₁ を急速静脈内投与する必要がある。ビタミン B₁ 欠乏によると思われるアシドーシスに対しビタミン B₁ を直ちに急速静脈内投与(100～400mg)し症状が改善した報告がある^{8, 9)}。

また、高カロリー輸液療法を施行中の患者では、ビタミン B₁ を投与していても、基礎疾患、合併症などの病態の悪化により重篤なアシドーシスが発現することがある。これらの症状が現れた場合には、直ちに高カロリー輸液療法を中断し、アルカリ化剤(炭酸水素ナトリウム)の投与等の緊急的な処置を行うとともに、原因となっている病態の治療や是正も必要である。

※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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 高ナトリウム血症の患者

[高ナトリウム血症が悪化するおそれがある。]

2.2 高クロール血症の患者

[高クロール血症が悪化するおそれがある。]

2.3 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。]

2.4 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。]

2.5 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。]

2.6 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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- 2.1 本剤はナトリウムを含有するため、高ナトリウム血症の患者への投与は症状を悪化させるおそれがある。
- 2.2 本剤はクロールを含有するため、高クロール血症の患者への投与は症状を悪化させるおそれがある。
- 2.3 本剤はカリウムを含有するため、高カリウム血症の患者への投与により症状が悪化するおそれがある。また、アジソン病の患者ではアルドステロンの分泌低下によりカリウムの排泄が抑制されることから、高カリウム血症が誘発されるおそれがある。
- 2.4 本剤はリンを含有するため、高リン血症の患者への投与により症状が悪化するおそれがある。また、副甲状腺機能低下症の患者ではリンの排泄が低下しているため、高リン血症が誘発されるおそれがある。
- 2.5 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の患者への投与により症状が悪化するおそれがある。また、甲状腺機能低下症の患者では血中のマグネシウムが増加することが報告されており、高マグネシウム血症が誘発されるおそれがある。
- 2.6 本剤はカルシウムを含有するため、高カルシウム血症の患者への投与により症状が悪化するおそれがある。

2.7 アミノ酸代謝異常のある患者

[投与されたアミノ酸が代謝されず、アミノ酸インバランスが助長されるおそれがある。]

(解説)

- 2.7 アミノ酸代謝異常のある患者では、アミノ酸の代謝が不十分であることから、本剤投与により体内のアミノ酸が過剰となり、アミノ酸インバランスが助長されるおそれがある。

2.8 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)

- 2.8 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(2)」の項参照

2.9 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)

- 2.9 乏尿のある患者では腎機能が低下してカリウム排泄が充分でないため、症状が悪化する又は高カリウム血症を誘発するおそれがある。また、本剤の投与により過剰となった水分、電解質等は、透析又は血液ろ過により除去可能で適切に管理されることから、透析又は血液ろ過を実施している患者を除外した。

2.10 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)

- 2.10 「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(3)」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。[2.8、2.9、9.2.2参照]

(解説)

8.1 透析又は血液ろ過等の施行条件は、血中電解質濃度、循環動態(血圧等)、酸塩基平衡などのモニタリングにより設定されている。尿素等の除去量や蓄積量は、透析又は血液ろ過等の方法及び病態によって異なり、本剤に含まれるアミノ酸の代謝産物である尿素等の量、水分量、電解質等は、施行条件に影響を与えることが考えられるため、本剤投与開始及び継続の可否を判断する際は、血液生化学検査、酸塩基平衡、体液バランス等の評価の確実な実施が必要であるために設定した。

8.2 高血糖、尿糖があらわれるおそれがあるので、ブドウ糖濃度の低い製剤から投与を開始するなど、ブドウ糖の濃度を徐々に高めること。[11.1.2参照]

(解説)

8.2 経中心静脈栄養療法では、患者の耐糖能に応じた糖濃度で投与する必要がある。耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合に開始時から糖濃度の高い製剤を投与すると高血糖、尿糖をおこすおそれがあるので、ブドウ糖濃度の低い製剤から投与を開始し、患者の耐糖能に応じて糖濃度の高い製剤に変更する必要がある。

8.3 急激な投与の中止により低血糖を起こすおそれがあるので、投与を中止する場合には、ブドウ糖濃度を徐々に下げること。

(解説)

8.3 本剤投与中は、高濃度の糖によりインスリン分泌が誘発され血中のインスリン濃度が上昇している状態にある。血中インスリン濃度が高い状態で突然に糖の投与が中断されると、インスリン分泌量の減少が糖の投与量の中断に追いつかず、反応性の低血糖を起こすおそれがある。本剤の投与を中止する場合には、糖濃度の低い製剤に切り替えたのちに中止する、又は投与速度を徐々に遅くしたのちに中止するなど、血糖値と血中インスリン濃度を下げておく必要がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度のアシドーシスのある患者

アシドーシスが悪化するおそれがある。

9.1.2 糖尿病の患者

血糖値が上昇することにより、症状が悪化するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.3 膵炎、膵硬化症、膵腫瘍等の膵障害のある患者

高血糖等の耐糖能異常を起こすおそれがある。

9.1.4 心不全の患者

循環血液量の増加により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 重症熱傷の患者

水分、電解質代謝等が著しく障害されているため、心負荷増大のおそれがある。

9.1.6 脱水症の患者

水分、電解質等に影響を与えるため、症状が悪化するおそれがある。

9.1.7 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者

水分、電解質等の排泄が障害されているため、症状が悪化するおそれがある。

9.1.8 尿崩症の患者

水分、電解質等に影響を与えるため、症状が悪化するおそれがある。

9.1.9 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。

(解説)

9.1.1 アシドーシスのある患者では、糖、電解質、アミノ酸等の代謝異常をきたしている場合があり、輸液製剤の投与により症状が悪化するおそれがあるため、十分な注意が必要である。

9.1.2 糖尿病の患者は、耐糖能の低下により高血糖を引き起こしやすいため、ブドウ糖含有製剤の投与には血糖値などを観察し、十分な注意が必要である。

9.1.3 膵障害のある患者へのブドウ糖含有製剤の投与は、耐糖能の低下による高血糖、浸透圧利尿、非ケトン性昏睡等を起こすおそれがあるため、十分な注意が必要である。

9.1.4 心不全のある患者への輸液製剤の投与は、循環血液量の増加により心負荷を増大させ、症状を悪化させるおそれがあるため、十分な注意が必要である。

9.1.5 重症熱傷の患者では、熱傷の病期により循環血液量が変動するため、輸液製剤の投与に際しては循環動態を十分にモニター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つつあるショック離脱期における過剰な輸液製剤の投与は心負荷を増大し、心不全をはじめとする臓器不全につながるおそれがあるため、十分な注意が必要である。

9.1.6 脱水症の患者に本剤のような高張液を過剰に投与すると、利尿亢進をきたし脱水症が悪化するおそれがあるため、十分な注意が必要である。

9.1.7 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者への輸液製剤の投与は、水分、電解質の過負荷により水分と電解質バランスの維持が困難となり症状が悪化するおそれがあるため、十分な注意が必要である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 9.1.8 尿崩症の患者は、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インバランスが生じており、過剰な輸液製剤の投与は症状を悪化させるおそれがあるため、十分な注意が必要である。
- 9.1.9 菌血症の患者では、留置した中心静脈カテーテルの表面に付着したフィブリンの皮膜及び凝血等が細菌増殖の巣(二次感染巣)になることがある。二次感染巣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ため、高カロリー輸液を投与する際には十分な注意が必要である。

(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。[2.8、2.9参照]
- 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。
[2.8、2.9、8.1参照]
- 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、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。

(解説)

- 9.2.1 重篤な腎障害のある患者では腎機能の低下により電解質平衡が崩れており、また、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ていることから、本剤の投与により窒素及び水・電解質の負荷が増加すると、腎機能障害の症状が悪化するおそれがある。また、本剤の投与により過剰となった水分、電解質及びアミノ酸の代謝産物である尿素等は、透析又は血液ろ過により除去可能で適切に管理されることから、透析又は血液ろ過を実施している患者を除外した。
- 9.2.2 本剤の投与により過剰となった水分、電解質及びアミノ酸の代謝産物である尿素等は、血液ろ過等の方法及び病態によって除去量や蓄積量が異なるため、十分な注意が必要である。
- 9.2.3 腎障害のある患者では、水分、電解質の調節機能が低下しているため、輸液製剤の投与に際しては腎機能を十分に観察する必要がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 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。アミノ酸の代謝が十分に行われなため、症状が悪化する又は誘発されるおそれがある。[2.10参照]

(解説)

- 9.3.1 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者では、肝機能の低下により本剤に含有しているアミノ酸の代謝が十分に行われなため、本剤投与により肝性昏睡が悪化する又は誘発されるおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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)

非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明である。

(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)

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明である。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	ジギタリス中毒(不整脈等)の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。	カルシウムがジギタリス製剤の作用を増強するおそれがある。

(解説)

ジギタリス製剤は、心筋細胞膜の Na^+ , K^+ -ATPase を阻害し、細胞内ナトリウム濃度を上昇させる。細胞内ナトリウム濃度の上昇により Na^+ , Ca^{2+} -交換機構が回転し、 Ca^{2+} を細胞内に流入させることにより、細胞内のカルシウム濃度が上昇し、心筋収縮力が増加し強心作用をもたらす。本剤の含有成分であるカルシウムにより、ジギタリス製剤の心筋収縮力が増強されジギタリス中毒を起こすおそれがある。

1936年にはジギタリスと静注用カルシウム製剤の併用により2例の死亡例が報告されている¹⁰⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 アシドーシス(頻度不明)

重篤なアシドーシスがあらわれることがある。[1.、7.参照]

11.1.2 高血糖(頻度不明)

過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇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。[8.2、9.1.2参照]

(解説)

11.1.1 本剤によるアシドーシスの発現は認められていないが、高カロリー輸液療法中の副作用として報告されているので、呼吸異常、意識障害などのアシドーシス症状があらわれた場合には、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、基礎疾患及び合併症に起因するアシドーシスの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。

11.1.2 高濃度のブドウ糖投与により血中の糖濃度が上昇し異常高血糖状態が持続すると、浸透圧利尿が起こり、適切な治療が行われないと脱水が進行し最終的に昏睡に陥ることもある。高血糖の治療の基本は十分な低張輸液と速攻性インスリンの投与であるが、高血糖を急に是正すると脳浮腫を起こす危険があるので、インスリンの初回大量投与は避け、50～100単位にとどめるのが良いとされている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹等
代謝異常		高カリウム血症
消化器		悪心・嘔吐
肝臓	AST、ALTの上昇	肝機能異常
大量・急速投与		脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、水中毒
その他		悪寒、発熱

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 全般的な注意

14.1.1 使用時には、感染に対する配慮をすること。

14.1.2 注射針や輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部(凹部)に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。

(解説)

14.1.2 輸液剤のゴム栓部分に注射針や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、ゴム栓の同じ箇所は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ため設定した。

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、容器を取り出す。
- (2) I層を両手で強く押し、I層とII層の間の隔壁を開通させる。
- (3) 開通操作後は、隔壁が開通していることを確認する。
- (4) 両手で容器を持ち、転倒操作により十分に混合する。

14.2.2 脂肪乳剤と配合しないこと。

14.2.3 薬剤を配合する場合には、配合変化に注意すること。

(解説)

14.2.1 本剤はI層液とII層液の2液からなるブドウ糖・電解質・アミノ酸を含む注射液で、各成分の安定性を保持するために、容器内に「隔壁」と呼ばれるシールを施し2層に分けて、ガスバリア性の外袋で包装し脱酸素剤を封入している。外袋は使用時に開封し、隔壁を開通して2液を混合して投与する薬剤であるため、調整手順を含めて記載した。

「Ⅷ. 2.その他の関連資料」の項参照

14.2.3 本剤及び配合薬剤の含有成分により不溶性の塩を生成した場合、また、本剤配合後のpH変動により、酸性側又はアルカリ性側で安定化していた製剤の安定性、溶解度が低下した場合には、外観変化(沈殿、混濁、変色等)や含量の低下が生じることが知られている。本剤と配合する際には、組み合わせが適切かを確認する必要があることから設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 末梢静脈内には投与しないこと。

14.3.2 原則として、連結管を用いたタンデム方式による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。

14.3.3 容器の目盛りは目安として使用すること。

14.3.4 残液は使用しないこと。

(解説)

14.3.1 本剤は浸透圧の高い高カロリー輸液製剤であることから、末梢静脈からの投与は行わない。

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

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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¹¹⁾。

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	ペントバルビタール	20	i.v.	作用なし
3) 抗けいれん作用	マウス	最大電撃 ペンチレンテトラゾール	20 20	i.v. i.v.	作用なし 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
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

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

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
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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験^{12,13)}

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の速度で撓側皮静脈から、ラットは、10mL/kg/minの速度で大腸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される。

試験薬剤	動物種	投与経路、期間、 投与速度	LD ₅₀ 値 (mL/kg)
ピーエヌツイン®-1号輸液	ビーグル犬 ¹²⁾	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 ¹³⁾	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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験¹⁴⁾

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) 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

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験¹⁵⁾

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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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) 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: 3年

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 品質保持のためにガスバリア性の外袋で包装し、脱酸素剤を封入しているので、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

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬: 高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質液、高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質・ビタミン液、高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質・ビタミン・微量元素液

7. 国際誕生年月日

1993年(平成5年)6月1日 「国内開発」

X. 管理的事項に関する項目

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

履歴	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
旧販売名 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	1993年6月1日	(05AM)第0310号 (05AM)第0311号 (05AM)第0312号	1993年12月3日	1993年12月
販売名変更 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	2008年2月28日 (代替新規承認)	22000AMX00146000 22000AMX00147000 22000AMX00196000	2008年6月20日	2008年6月20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。

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
ピーエヌツイン [®] -1号輸液	3259515G1039	3259515G1039	107590804	620007439
ピーエヌツイン [®] -2号輸液	3259515G2035	3259515G2035	107591504	620007440
ピーエヌツイン [®] -3号輸液	3259515G3031	3259515G3031	107592204	620007441

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:高カロリー輸液用栄養輸液 MMB-1、MMB-2、MMB-3の臨床的研究(第Ⅱ相臨床試験)
(1993年6月1日承認、申請資料概要 ト.1)
- 2) 出月康夫, 他.:薬理と治療, 1991;19(5):2039-2063
- 3) 三條健昌, 他.:薬理と治療, 1991;19(5):2065-2092
- 4) 持田宏美, 他.:薬理と治療, 1991;19(2):433-442
- 5) 持田宏美, 他.:薬理と治療, 1991;19(2):443-455
- 6) 社内資料:高カロリー輸液用栄養輸液 MMB-1、2、3のビーグル犬における栄養学的効果(1993年6月1日承認、申請資料概要 ホ.3)
- 7) 藤井祐二, 他.:薬理と治療, 1991;19(2):469-476
- 8) Velez RJ, et al.:JPEN. 1985;9(2):216-219 (PMID:3921738)
- 9) Klein G, et al.:Dtsch Med Wochenschr. 1990;115(7):254-256 (PMID:2105878)
- 10) Bower JO, et al.:JAMA. 1936;106(14):1151-1153
- 11) 片岡美紀子, 他.:薬理と治療, 1991;19(2):457-468
- 12) 長島吉和, 他.:薬理と治療, 1991;19(2):413-426
- 13) 八尾野真人, 他.:薬理と治療, 1991;19(2):427-431
- 14) 社内資料:A 5-WEEK STUDY WITH TEST ARTICLE TPN ADMINISTERED BY CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION TO BEAGLE DOGS(1993年6月1日承認、申請資料概要 ニ.3)
- 15) 社内資料:MMB-1、2、3のウサギを用いた血管局所刺激性試験(1993年6月1日承認、申請資料概要 ホ.6)

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

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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

[混合方法]

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。

