

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

新生児・乳幼児用成分栄養剤

エントール[®]P 乳幼児用配合内用剤

ELENTAL[®]P Combination Powder

剤形	散剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1袋 40g、80g
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:2009年 5月26日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2009年 9月25日(販売名変更による) 販売開始年月日:1987年 5月 1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: EAファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談室 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ https://www.eapharma.co.jp/

本IFは2023年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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、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・表現には薬機法の広告規則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	(3) 識別コード.....16
1. 開発の経緯.....1	(4) 製剤の物性.....16
2. 製品の治療学的特性.....1	(5) その他.....16
3. 製品の製剤学的特性.....1	2. 製剤の組成.....17
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....1	(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.....17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....2	(2) 電解質等の濃度.....18
(1) 承認条件.....2	(3) 熱量.....18
(2) 流通・使用上の制限事項.....2	3. 添付溶解液の組成及び容量.....18
6. RMP の概要.....2	4. 力価.....18
II. 名称に関する項目3	5. 混入する可能性のある夾雑物.....19
1. 販売名.....3	6. 製剤の各種条件下における安定性.....19
(1) 和名.....3	7. 調製法及び溶解後の安定性.....19
(2) 洋名.....3	8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....20
(3) 名称の由来.....3	9. 溶出性.....20
2. 一般名.....3	10. 容器・包装.....20
(1) 和名(命名法).....3	(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.....20
(2) 洋名(命名法).....3	(2) 包装.....21
(3) ステム.....3	(3) 予備容量.....21
3. 構造式又は示性式.....3	(4) 容器の材質.....21
4. 分子式及び分子量.....3	11. 別途提供される資材類.....21
5. 化学名(命名法)又は本質.....3	12. その他.....22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....6	V. 治療に関する項目23
III. 有効成分に関する項目7	1. 効能又は効果.....23
1. 物理化学的性質.....7	2. 効能又は効果に関連する注意.....23
(1) 外観・性状.....7	3. 用法及び用量.....23
(2) 溶解性.....7	(1) 用法及び用量の解説.....23
(3) 吸湿性.....7	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....23
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....11	4. 用法及び用量に関連する注意.....24
(5) 酸塩基解離定数.....11	5. 臨床成績.....24
(6) 分配係数.....11	(1) 臨床データパッケージ.....24
(7) その他の主な示性値.....11	(2) 臨床薬理試験.....24
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....12	(3) 用量反応探索試験.....24
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....13	(4) 検証的試験.....24
IV. 製剤に関する項目16	1) 有効性検証試験.....24
1. 剤形.....16	2) 安全性試験.....24
(1) 剤形の区別.....16	(5) 患者・病態別試験.....24
(2) 製剤の外観及び性状.....16	(6) 治療的使用.....25

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	25	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	33
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	25	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33
(7) その他	25	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	33
VI. 薬効薬理に関する項目	26	7. 排泄	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	8. トランスポーターに関する情報	34
2. 薬理作用	26	9. 透析等による除去率	34
(1) 作用部位・作用機序	26	10. 特定の背景を有する患者	34
(2) 薬効を裏付ける試験成績	26	11. その他	34
(3) 作用発現時間・持続時間	29	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	35
VII. 薬物動態に関する項目	30	1. 警告内容とその理由	35
1. 血中濃度の推移	30	2. 禁忌内容とその理由	35
(1) 治療上有効な血中濃度	30	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	30	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
(3) 中毒域	30	5. 重要な基本的注意とその理由	35
(4) 食事・併用薬の影響	31	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
2. 薬物速度論的パラメータ	31	(1) 合併症・既往歴等のある患者	36
(1) 解析方法	31	(2) 腎機能障害患者	36
(2) 吸収速度定数	31	(3) 肝機能障害患者	36
(3) 消失速度定数	31	(4) 生殖能を有する者	36
(4) クリアランス	31	(5) 妊婦	36
(5) 分布容積	31	(6) 授乳婦	36
(6) その他	31	(7) 小児等	36
3. 母集団(ポピュレーション)解析	31	(8) 高齢者	37
(1) 解析方法	31	7. 相互作用	37
(2) パラメータ変動要因	31	(1) 併用禁忌とその理由	37
4. 吸収	31	(2) 併用注意とその理由	37
5. 分布	32	8. 副作用	37
(1) 血液-脳関門通過性	32	(1) 重大な副作用と初期症状	37
(2) 血液-胎盤関門通過性	32	(2) その他の副作用	38
(3) 乳汁への移行性	32	◆副作用頻度一覧表等	39
(4) 髄液への移行性	32	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
(5) その他の組織への移行性	32	10. 過量投与	41
(6) 血漿蛋白結合率	32	11. 適用上の注意	41
6. 代謝	33	12. その他の注意	42
(1) 代謝部位及び代謝経路	33	(1) 臨床使用に基づく情報	42
		(2) 非臨床試験に基づく情報	42
		IX. 非臨床試験に関する項目	43
		1. 薬理試験	43
		(1) 薬効薬理試験	43

(2) 安全性薬理試験	43	等の年月日及びその内容	46
(3) その他の薬理試験	43	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
2. 毒性試験	43	11. 再審査期間	46
(1) 単回投与毒性試験	43	12. 投薬期間制限に関する情報	46
(2) 反復投与毒性試験	43	13. 各種コード	46
(3) 遺伝毒性試験	44	14. 保険給付上の注意	46
(4) がん原性試験	44	X I . 文 献	47
(5) 生殖発生毒性試験	44	1. 引用文献	47
(6) 局所刺激性試験	44	2. その他の参考文献	47
(7) その他の特殊毒性	44	X II . 参 考 資 料	48
X . 管理的事項に関する項目	45	1. 主な外国での発売状況	48
1. 規制区分	45	2. 海外における臨床支援情報	48
2. 有効期間	45	X III . 備 考	49
3. 包装状態での貯法	45	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	49
4. 取扱い上の注意	45	(1) 粉砕	49
5. 患者向け資材	45	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	49
6. 同一成分・同効薬	45	2. その他の関連資料	49
7. 国際誕生年月日	45		
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	45		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加			

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase: アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen: 血液尿素窒素
CYP	cytochrome P450: チトクローム P450
DEHP	di-(2-ethylhexyl)phthalate; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)
LD ₅₀	median lethal dose: 50% 致死量
NER	nitrogen efficiency ratio: 窒素利用効率
NPU	net protein utilization: 正味蛋白利用率
POD	postoperative day: 術後日
RMP	risk management plan: リスク管理計画
RH	relative humidity: 相対湿度
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase: γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「エレンタール®P乳幼児用配合内用剤」は、世界で初めての新生児・乳幼児用成分栄養剤であり、新生児・乳幼児の代謝機能の未熟性や成人との違いを考慮し組成が決定された。

1980年より基礎実験が開始され、本剤の有用性を支持する結果が得られた。1981年より開始された臨床試験において、本剤の配合意義が学問的にはほぼ確立していると考えられるため、新生児・乳幼児用としての特徴を持つ組成が、臨床上反映されているかを中心に検討した。主要36施設、402例の症例が報告され、その成績に基づいて評価を行った結果、本剤の先天的な消化管異常を中心とする新生児・乳幼児の術前・術後の栄養管理等の有用性が確認され、1987年1月12日に承認された。

市販後に3,103例の使用成績調査を実施し、1993年4月に再審査申請を行った結果、1994年3月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年5月に販売名を「エレンタール®P」から、「エレンタール®P乳幼児用配合内用剤」に変更した。

2. 製品の治療学的特性

1) 新生児・乳幼児の栄養管理に最適な成分栄養剤である。

① 化学的に組成が明確で、ほとんどの成分が上部消化管で吸収される。

(「IV. 2 製剤の組成」の項参照)

② 母乳のアミノ酸組成を基本としている。

(「VI. 2 薬効薬理」の項参照)

③ 新生児・乳幼児の高い脂肪要求量を満たす脂肪を添加している。(「IV. 2 製剤の組成」の項参照)

④ 新生児・乳幼児の窒素代謝を考慮し、カロリーN比を223と高くした。

⑤ 残渣をほとんど生じない。

(「VI. 2 薬効薬理」の項参照)

2) 経腸的に高カロリー投与が可能である。

(「V. 3 用法及び用量」の項参照)

3) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)、低血糖(0.1%未満)が報告されている。

(「VIII. 8 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1) 流動性にすぐれ、5Frの細いチューブでも容易に通過する。

2) 溶解性にすぐれ泡立ちがない。

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

エレンタール®P乳幼児用配合内用剤

(2) 洋名

ELENTAL®P Combination Powder

(3) 名称の由来

Elemental Diet Pediatrics

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式

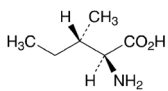
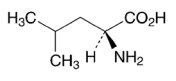
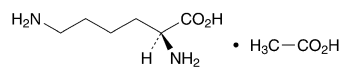
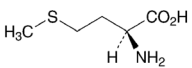
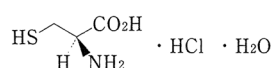
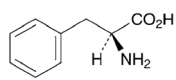
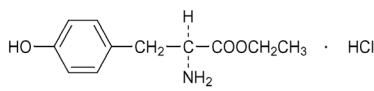
4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない

<参考>

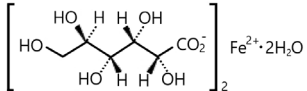
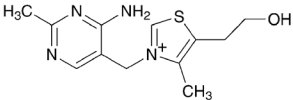
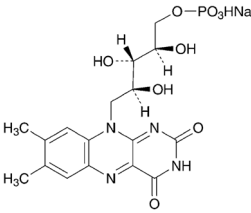
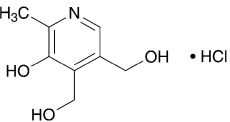
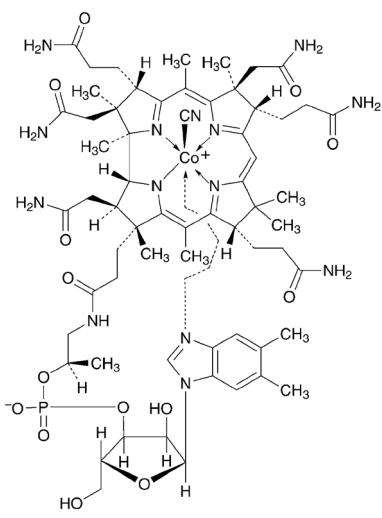
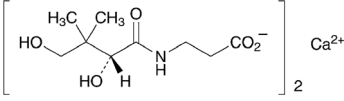
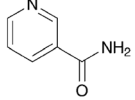
表Ⅱ-1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-イソロイシン L-Isoleucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-リシン酢酸塩 L-Lysine Acetate		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ ·C ₂ H ₄ O ₂ 206.24	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monoacetate
L-メチオニン L-Methionine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ S 149.21	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid
L-システイン塩酸塩 水和物 L-Cysteine Hydrochloride Hydrate		C ₃ H ₇ NO ₂ S·HCl·H ₂ O 175.63	(2 <i>R</i>)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid monohydrochloride monohydrate
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		C ₉ H ₁₁ NO ₂ 165.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid
L-チロシンエチル エステル塩酸塩 L-Ethyltyrosine Hydrochloride		C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ ·HCl 245.70	—

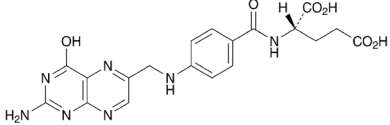
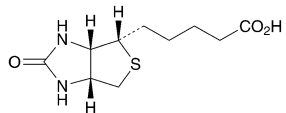
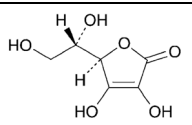
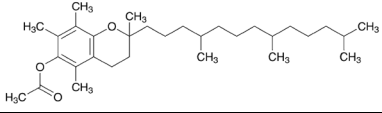
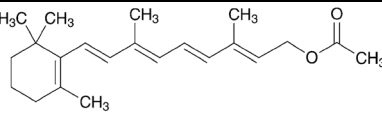
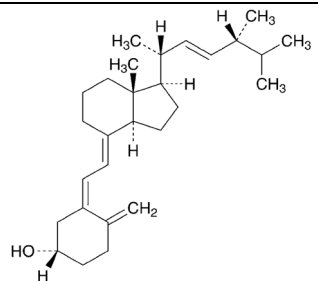
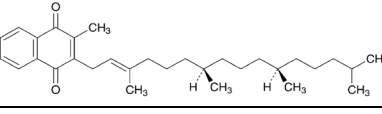
表Ⅱ-1(つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-トレオニン L-Threonine		C ₄ H ₉ NO ₃ 119.12	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid
L-トリプトファン L-Tryptophan		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ 204.23	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid
L-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-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-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid
L-アスパラギン酸 マグネシウム・カリウム Magnesium・Potassium L-Aspartate		C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₈ Mg 288.50 C ₄ H ₆ NO ₄ K 171.19	Monomagnesium Di-L-Aspartate Monopotassium L-Aspartate
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
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic 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
デキストリン Dextrin	—	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _n · xH ₂ O	—
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
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride
グリセロリン酸カルシウム Calcium Glycerophosphate		C ₃ H ₇ CaO ₆ P 210.14	1,2,3-Propanetriol, mono (dihydrogen phosphate), calcium salt (1:1)
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 Hydrate

表Ⅱ-1(つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
グルコン酸第一鉄 二水和物 Ferrous Gluconate Dihydrate		$C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$ 482.17	Ferrous gluconate dihydrate
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
硫酸マンガン五水和物 Manganese Sulfate Hydrate	$MnSO_4 \cdot 5H_2O$	$MnSO_4 \cdot 5H_2O$ 241.08	Manganese sulfate pentahydrate
硫酸銅 Cupric Sulfate Hydrate	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 249.69	Cupric sulfate pentahydrate
ヨウ化カリウム Potassium Iodide	KI	KI 166.00	Potassium iodide
チアミン塩化物塩酸塩 Thiamine Chloride Hydrochloride		$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ 337.27	3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride monohydrochloride
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
ピリドキシン塩酸塩 Pyridoxine Hydrochloride		$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ 205.64	4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol monohydrochloride
シアノコバラミン Cyanocobalamin		$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ 1355.37	<i>Co</i> α-[α-(5,6-Dimethyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-1-yl)]- <i>Co</i> β-cyanocobamide
パントテン酸カルシウム Calcium Pantothenate		$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ 476.53	Monocalcium bis{3-[(2 <i>R</i>)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutanoylamino] propanoate}
ニコチン酸アミド Nicotinamide		$C_6H_6N_2O$ 122.12	Pyridine-3-carboxamide

表Ⅱ-1(つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
葉酸 Folic Acid		C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆ 441.40	N-[4-[(2-Amino-4-hydroxypteridin-6-ylmethyl) amino] benzoyl]-L-glutamic acid
ビオチン Biotin		C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S 244.31	5-[(3a <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 6a <i>R</i>)-2-Oxohehexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-yl] pentanoic acid
重酒石酸コリン Choline Bitartrate	[HOCH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃]HC ₄ H ₄ O ₆ ⁻	C ₉ H ₁₉ NO ₇ 253.25	Ethanaminium, 2-hydroxy-N,N,N-trimethyl, salt with (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2, 3-dihydroxybutanedioic acid(1:1)
アスコルビン酸 Ascorbic Acid		C ₆ H ₈ O ₆ 176.12	L-threo-Hex-2-enono-1,4-lactone
トコフェロール酢酸エステル Tocopherol Acetate		C ₃₁ H ₅₂ O ₃ 472.74	2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) chroman-6-yl acetate
レチノール酢酸エステル Retinol Acetate		C ₂₂ H ₃₂ O ₂ 328.49	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl) nona-2,4,6,8-tetraen-1-yl acetate
エルゴカルシフェロール Ergocalciferol		C ₂₈ H ₄₄ O 396.65	(3 <i>S</i> , 5 <i>Z</i> , 7 <i>E</i> , 22 <i>E</i>)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19), 22-tetraen-3-ol
フィトナジオン Phytonadione		C ₃₁ H ₄₆ O ₂ 450.70	2-Methyl-3-[(2 <i>E</i> , 7 <i>R</i> , 11 <i>R</i>)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-yl]-1,4-naphthoquinone
ダイズ油 Soybean Oil	—	—	—

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : ED-P

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性

<参考>

Ⅲ-1. 各成分の外観・性状、溶解性、吸湿性、水溶液のpH

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH
L-イソロイシン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.5~6.5 (1.0→100)
L-ロイシン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.5~6.5 (1.0→100)
L-リシン酢酸塩	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、わずかに酸味がある。 水に極めて溶けやすく、ギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 潮解性である。	6.5~7.5 (1.0→10)
L-メチオニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。 希塩酸に溶ける。	5.2~6.2 (0.5→20)
L-システイン塩酸塩水和物	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおい及び強い酸味がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。 6mol/L塩酸試液に溶ける。	1.3~2.3 (1.0→100)
L-フェニルアラニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.3~6.3 (0.20→20)
L-チロシンエチルエステル塩酸塩	白色の結晶で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味は苦い。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすい。 希塩酸に溶ける。	—
L-トレオニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに甘い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.2~6.2 (0.20→20)
L-トリプトファン	白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。 希塩酸に溶ける。	5.4~6.4 (1.0→100)

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液のpH
L-バリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに甘い、後に苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.5~6.5 (0.5→20)
L-ヒスチジン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 6mol/L 塩酸試液に溶ける。	7.0~8.5 (1.0→50)
L-アルギニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。 吸湿性である。	10.5~12.0 (1.0→10)
L-アラニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 6mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.7~6.7 (1.0→20)
L-アスパラギン酸 マグネシウム・カリウム	白色の結晶性粉末で、ほとんど無臭であり、わずかに特有な味を有する。	5.5~7.5 (1.0→10)
L-グルタミン酸	白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異な味と酸味がある。 水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 2mol/L 塩酸試液に溶ける。	2.9~3.9 (0.7→100)
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)
L-プロリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。 潮解性である。	5.9~6.9 (1.0→10)
L-セリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 2mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.2~6.2 (1.0→10)
デキストリン	白色~淡黄色の無晶性の粉末又は粒で、わずかに特異なにおいがあり、やや甘味があり、舌上においても刺激がない。 熱湯に溶けやすく、水にやや溶けやすく、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。	—
クエン酸ナトリウム水和物	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)
塩化カリウム	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 (1.0→10)

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液のpH
グリセリン酸カルシウム	白色の粉末で、においはなく、わずかに苦味がある。 冷水にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、熱湯、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。 希硝酸、希塩酸又は希酢酸に溶ける。 やや吸湿性である。	—
硫酸マグネシウム水和物	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.0~8.2 (1.0→20)
グルコン酸第一鉄二水和物	黄色味を帯びた灰色又はうすい緑色を帯びた黄色い粉末で、わずかに特有のにおいを有する。 加温した水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	—
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)
硫酸マンガン五水和物	淡紅色の結晶である。 水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	中性 (水溶液)
硫酸銅	青色の結晶、塊又は粉末で、においはなく、特異な味がある。 水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。グリセリンに徐々に溶ける。 乾燥空气中で風解する。	2.5~4.0 (1.0→20)
ヨウ化カリウム	無色若しくは白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。 湿った空气中でわずかに潮解する。	—
チアミン塩化物塩酸塩	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。	2.7~3.4 (1.0→100)
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	黄色~だいたい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。 光によって分解する。 極めて吸湿性である。	5.0~6.5 (0.20→20)
ピリドキシン塩酸塩	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)
シアノコバラミン	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)
パントテン酸カルシウム	白色の粉末である。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 吸湿性である。	7.0~9.0 (1.0→20)

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液のpH
ニコチン酸アミド	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)
葉酸	黄色~だいたい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。	pH約6.8 (水溶液、 遮光下)
ビオチン	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。	—
重酒石酸コリン	白色の結晶又は結晶性の粉末である。においはないか、もしくはわずかに特有のにおいを有し、酸味を有する。水に極めて溶けやすく、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。	—
アスコルビン酸	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)
トコフェロール酢酸エステル	無色~黄色澄明の粘性の液で、においはない。エタノール(99.5)、アセトン、クロロホルム、ジエチルエーテル、ヘキサン又は植物油と混和する。エタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。空気及び光によって変化する。	—
レチノール酢酸エステル	微黄色~黄赤色の結晶又は軟膏様物質で、敗油性でないわずかに特異なにおいがある。石油エーテルに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。空気又は光によって分解する。	—
エルゴカルシフェロール	白色の結晶で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。エタノール(95)、ジエチルエーテル又はクロロホルムに溶けやすく、イソオクタンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。空気又は光によって変化する。	—
フィトナジオン	黄色~だいたい黄色の澄明な粘性の液である。イソオクタンと混和する。エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に分解し、赤褐色になる。	—
ダイズ油	微黄色澄明の油で、においはないか、又はわずかににおいがあり、味は緩和である。ジエチルエーテル又は石油エーテルと混和する。エタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。	—

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

<参考>

1) アミノ酸

表Ⅲ-2. アミノ酸の融点(分解点)、解離定数、等電点、旋光度

成分名	融点(分解点)	解離定数			等電点 pI	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$
		pK ₁	pK ₂	pK ₃		
L-イソロイシン	284~286°C (分解)*	2.36*	9.68*	—	6.02*	+39.5~+41.5° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ロイシン	293~295°C (分解)*	2.36* (DL)	9.60* (DL)	—	5.98*	+14.5~+16.0° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-リシン酢酸塩	224~225°C (分解)* (リシンとして)	2.20* (リシンとして)	8.90* (リシンとして)	10.28* (リシンとして)	9.74* (リシンとして)	+8.5~+10.0° (乾燥後, 2.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-メチオニン	281°C(分解)*	2.13* (DL)	9.28* (DL)	—	5.74*	+21.0~+25.0° (乾燥後, 0.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-システイン塩酸塩 水和物	178°C(分解)* (システインとして)	1.92* (システインとして)	8.35* (システインとして)	10.46* (システインとして)	5.07*	+6.0~7.5° 乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-フェニルアラニン	283~284°C (分解)*	2.16*	9.18*	—	5.48*	-33.0~-35.5° (乾燥後, 0.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-チロシンエチル エステル塩酸塩	342~344°C (分解)* (チロシンとして)	2.20* (チロシンとして)	9.11* (チロシンとして)	10.07* (チロシンとして)	5.66* (チロシンとして)	+27.0~+29.0° (乾燥後, 5g, エタノール(95), 100mL, 100mm)
L-トレオニン	253°C(分解)*	2.15*	9.12*	—	6.16*	-26.0~-29.0° (乾燥後, 1.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-トリプトファン	281~282°C*	2.38*	9.39*	—	5.89*	-30.0~-33.0° (乾燥後, 0.25g, 水, 25mL, 100mm)
L-バリン	315°C(分解)*	2.32*	9.62*	—	5.96*	+26.5~+29.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ヒスチジン	277°C(分解)*	1.78*	5.97*	8.97*	7.59*	+11.8~+12.8° (乾燥後, 5.5g, 6mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
L-アルギニン	238°C(分解)*	1.82*	8.99*	12.48*	10.76*	+26.9~+27.9° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アラニン	297°C(分解)*	2.34*	9.69*	—	6.00*	+13.5~+15.5° (乾燥後, 2.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アスパラギン酸 マグネシウム・カリウム	269~271°C* (アスパラギン酸として)	1.88* (アスパラギン酸として)	3.65* (アスパラギン酸として)	9.60* (アスパラギン酸として)	2.77* (アスパラギン酸として)	+20.5~+22.0° (乾燥後, 10g, 塩酸 20mL 及び水, 100mL, 100mm) <別紙規格>
L-グルタミン酸	247~249°C (分解)*	2.19*	4.25*	9.67*	3.22*	+31.5~+32.5° (乾燥後, 2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
グリシン	約 290°C(分解)*	2.35*	9.78*	—	5.97*	旋光性はない
L-プロリン	220~222°C (分解)*	1.95*	10.64*	—	6.30*	-84.0~-86.0° (乾燥後, 1g, 水, 25mL, 100mm)
L-セリン	223~228°C (分解)*	2.19*	9.21*	—	5.68*	+14.0~+16.0° (乾燥後, 2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)

*化学便覧〈基礎編〉改訂6版 日本化学会編 丸善株 2021

2) デキストリン、ミネラル、ビタミン、脂質

表Ⅲ-3. 各成分の融点(分解点)、凝固点、旋光度

成分名	融点、分解点、凝固点	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$
デキストリン	—	—
クエン酸ナトリウム水和物	150℃で無水物となる	—
塩化カリウム	768℃(融点)	—
グリセリン酸カルシウム	—	—
硫酸マグネシウム水和物	約238℃で無水物となる	—
グルコン酸第一鉄二水和物	—	—
硫酸亜鉛水和物	238℃で無水塩となる 740℃でSO ₃ とZnOとに分解する	—
硫酸マンガン五水和物	—	—
硫酸銅	—	—
ヨウ化カリウム	680℃(融点)*	—
チアミン塩化物塩酸塩	約245℃(分解)	—
リボフラビンリン酸エステル ナトリウム	約290℃(分解) (リボフラビンとして)	+38~+43° (脱水物に換算したもの0.3g, 5mol/L塩 酸試液, 20mL, 100mm)
ピリドキシン塩酸塩	約206℃(分解)	—
シアノコバラミン	—	—
パントテン酸カルシウム	—	+25.0~+28.5° (乾燥後, 1g, 水, 20mL, 100mm)
ニコチン酸アミド	128~131℃(融点)	—
葉酸	約250℃(炭化)	+16° * (0.76g, 0.1mol/L水酸化ナトリウム)
ビオチン	約231℃(分解)	+89~+93° (乾燥後, 0.4g, 希水酸化ナトリウム試液, 20mL, 100mm)
重酒石酸コリン	—	—
アスコルビン酸	約190℃(分解)	+20.5~+21.5° (2.5g, 水, 25mL, 100mm)
トコフェロール酢酸エステル	—	旋光性を示さない
レチノール酢酸エステル	—	—
エルゴカルシフェロール	115~118℃(融点)	+102~+107° (0.3g, エタノール(95), 20mL, 100mm)
フィトナジオン	—	—
ダイズ油	-10~-17℃(凝固点) 脂肪酸の凝固点: 22~27℃	—

*化学便覧〈基礎編〉改訂6版 日本化学会編 丸善株 2021

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

(1) 確認試験法

1) 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-システイン塩酸塩水和物、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-ヒスチジン、L-アルギニン、L-アラニン、L-グルタミン酸、グリシン、L-プロリン、L-セリン、デキストリン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、葉酸、ピオチン、アスコルビン酸、トコフェロール酢酸エステル、エルゴカルシフェロール、フィトナジオン、ダイズ油

日局の医薬品各条の確認試験法による。

2) L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム

- ①本品の水溶液(1→100) 5mLにニンヒドリン試液1mLを加え、3分間加熱するとき、液は青紫色を呈する。
- ②本品の水溶液(1→10)は、マグネシウム塩の定性反応を呈する。
- ③本品の水溶液(1→10)は、カリウム塩の定性反応を呈する。

3) グリセロリン酸カルシウム

医薬品添加物規格の成分各条の確認試験法による。

4) グルコン酸第一鉄二水和物

- ①本品0.5gをとり、水5mLを加え、加熱して溶かし、酢酸(100)0.65mL及び新たに開封したフェニルヒドラジン1mLを加え、水浴上で30分間加熱し、冷後ガラス棒で内壁をこするとき、結晶を析出する。
- ②本品の水溶液(1→200)は、第一鉄塩の定性反応を示す。

5) 硫酸マンガン五水和物

本品の水溶液に硫化アンモニウム試液を加えると淡紅色の沈殿が生じ、また塩化バリウム試液を加えると、白い沈殿が生じる。

6) 硫酸銅

本品の水溶液(1→10)は硫酸塩の定性反応を呈する。

銅塩

- ①第二銅塩の塩酸酸性溶液によく磨いた板状の鉄を入れるとき、その表面に赤色の金属の膜を生じる。
- ②第二銅塩の溶液に少量のアンモニア試液を加えるとき、淡青色の沈殿を生じ、過量のアンモニア試液を追加するとき、沈殿は溶け、液は濃青色を呈する。
- ③第二銅塩の溶液にヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム試液を加えるとき、赤褐色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を追加しても沈殿は溶けない。また、他の一部にアンモニア試液を追加するとき、沈殿は溶け、液は濃青色を呈する。
- ④第二銅塩の溶液に硫化ナトリウム試液を加えるとき、黒色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希塩酸、希硫酸又は水酸化ナトリウム試液を加えても溶けない。また、他の一部に熱希硝酸を加え煮沸するとき、溶ける。

7) 重酒石酸コリン

- ①本品の水溶液(1→4)に水酸化ナトリウム試液、希3mLを加えて煮沸するとき、トリメチルアミン臭を発する。

- ②本品0.5gに1mol/Lヨウ素試液2mLを加えるとき、直ちに赤褐色の沈殿を生じる。水酸化ナトリウム試液5mLを加えると沈殿は溶け、溶液は黄色となる。溶液を加熱すると黄色の沈殿を生じる。
- ③本品の水溶液(1→100)1mLに塩化コバルト試液2mL及びヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸カリウム試液0.5mLを加えるとき、液は直ちに緑色を呈する。

8) レチノール酢酸エステル

本品約0.1gをとり、アンモニア試液3mLを加え、ときどき振り混ぜながら温湯中で5分間加温する。冷後、エタノール(95)2mL及び石油エーテル5mLを加えて振とうし、石油エーテル層2mLをとり、溶媒を留去した後、クロロホルム1mLを加えて溶解する。この液に、塩化アンチモン(Ⅲ)試液3mLを加えるとき、液は直ちに青色となる。

9) L-チロシンエチルエステル塩酸塩

日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の確認試験法による。

(2) 定量法

- 1) 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-システイン塩酸塩水和物、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-ヒスチジン、L-アルギニン、L-アラニン、L-グルタミン酸、グリシン、L-プロリン、L-セリン、デキストリン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、葉酸、ビオチン、アスコルビン酸、トコフェロール酢酸エステル、レチノール酢酸エステル、エルゴカルシフェロール、フィトナジオン、ダイズ油

日局の医薬品各条の定量法による。

2) L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム

① L-アスパラギン酸マグネシウム

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液を用いたキレート滴定(指示薬:エリオクロムブラックT試液)による。

② L-アスパラギン酸カリウム

テトラフェニルホウ酸ナトリウム溶液との反応生成物の重量測定による定量による。

3) グリセロリン酸カルシウム

医薬品添加物規格の成分の定量法による。

4) グルコン酸第一鉄二水和物

本品約1.5gを精密に量り、水75mL及び1mol/L硫酸試液15mLを加えて溶かし、更に亜鉛末0.25gを加える。20分間放置した後、あらかじめ薄く亜鉛末を積層したガラスフィルターでろ過する。1mol/L硫酸試液10mL、次に水10mLで残留物を洗い、洗液をろ液に合わせ、1,10-フェナントロリン試液2滴を加える。必要があれば吸引ろ過し、直ちに0.1mol/L硫酸第二セリウム溶液で滴定する。別に同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L硫酸第二セリウム溶液=44.61mg $C_{12}H_{22}FeO_{14}$

5) 硫酸マンガン五水和物

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液を用いたキレート滴定(指示薬:エリオクロムブラックT試液)による。

6) 硫酸銅

ヨウ化カリウムと反応後、遊離したヨウ素をチオ硫酸ナトリウム液で滴定(指示薬:でんぷん試液)による。

7) 重酒石酸コリン

非水滴定(指示薬:クリスタルバイオレット)による。

8) L-チロシンエチルエステル塩酸塩

日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	色	特徴
粉末	微黄色	わずかに特有のにおいがあり、特有の味を有する。 水溶液は乳濁する。

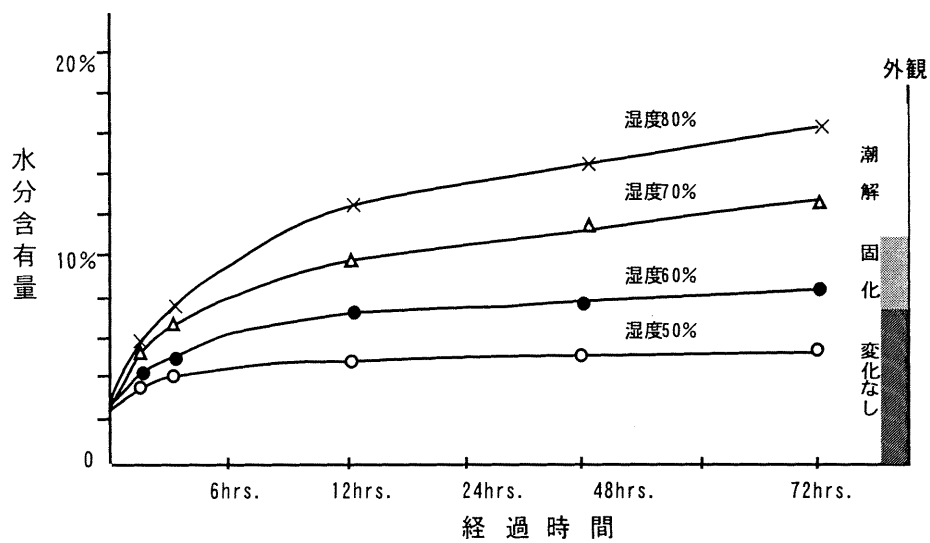
(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

吸湿性

各温度における吸湿性を検討した結果、本品はかなり吸湿性が高く、吸湿が進行すると固化し、さらに潮解した。



図IV-1. 本剤(原末)の吸湿性(3ロットの平均値)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表Ⅳ－1. 有効成分の含量

成分名	100g 中 (390kcal)	1袋(80g)中 (312kcal)	1袋(40g)中 (156kcal)
L-イソロイシン	649mg	519mg	260mg
L-ロイシン	1,225mg	980mg	490mg
L-リシン酢酸塩	1,340mg	1,072mg	536mg
L-メチオニン	199mg	159mg	80mg
L-システイン塩酸塩水和物	391mg	313mg	156mg
L-フェニルアラニン	388mg	310mg	155mg
L-チロシンエチルエステル塩酸塩	741mg	593mg	296mg
L-トレオニン	620mg	496mg	248mg
L-トリプトファン	233mg	186mg	93mg
L-バリン	671mg	537mg	268mg
L-ヒスチジン	351mg	281mg	140mg
L-アルギニン	866mg	693mg	346mg
L-アラニン	1,200mg	960mg	480mg
L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム	684mg	547mg	274mg
L-グルタミン酸	934mg	747mg	374mg
グリシン	284mg	227mg	114mg
L-プロリン	1,220mg	976mg	488mg
L-セリン	1,104mg	883mg	442mg
デキストリン	77.5 g	62.0 g	31.0 g
クエン酸ナトリウム水和物	1,542mg	1,234mg	617mg
塩化カリウム	962mg	770mg	385mg
グリセロリン酸カルシウム	2,234mg	1,787mg	894mg
硫酸マグネシウム水和物	268mg	214mg	107mg
グルコン酸第一鉄二水和物	55.0mg	44.0mg	22.0mg
硫酸亜鉛水和物	16.4mg	13.1mg	6.6mg
硫酸マンガン五水和物	2.72mg	2.18mg	1.09mg
硫酸銅	1.72mg	1.38mg	0.69mg
ヨウ化カリウム	41 μg	33 μg	16 μg
チアミン塩化物塩酸塩	404 μg	323 μg	162 μg
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	534 μg	427 μg	214 μg
ピリドキシン塩酸塩	556 μg	445 μg	222 μg
シアノコバラミン	1.5 μg	1.2 μg	0.6 μg
パントテン酸カルシウム	2.48mg	1.98mg	0.99mg
ニコチン酸アミド	4.58mg	3.66mg	1.83mg
葉酸	92 μg	74 μg	37 μg
ビオチン	82 μg	66 μg	33 μg
重酒石酸コリン	105mg	84mg	42mg
アスコルビン酸	35.8mg	28.6mg	14.3mg
トコフェロール酢酸エステル	6.88mg	5.50mg	2.75mg
レチノール酢酸エステル	1,350 IU	1,080 IU	540 IU
エルゴカルシフェロール	11 μg	8.8 μg	4.4 μg
フィトナジオン	18 μg	14 μg	7 μg
ダイズ油	3.50g	2.80g	1.40g
添加剤	ソルビン酸カリウム、ポリソルベート80、大豆レシチン、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、乳糖水和物、カルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール		

(2) 電解質等の濃度

<参考>

表Ⅳ-2. エレンタール®P乳幼児用配合内用剤の栄養素別組成

栄養組成		100g 中 (390kcal)		1袋(80g) 中 (312kcal)		1袋(40g) 中 (156kcal)	
窒素源	アミノ酸	13.1g		10.5g		5.2g	
	Free のアミノ酸として	12.2g		9.8g		4.9g	
炭水化物	デキストリン	77.5g		62.0g		31.0g	
脂質	ダイズ油	3.50g		2.80g		1.40g	
電解質	ナトリウム	362mg	15.7mEq	290mg	12.6mEq	145mg	6.3mEq
	カリウム	619mg	15.8mEq	495mg	12.6mEq	248mg	6.3mEq
	マグネシウム	54.7mg	4.5mEq	43.8mg	3.6mEq	21.9mg	1.8mEq
	カルシウム	426mg	21.3mEq	341mg	17.0mEq	170mg	8.5mEq
	鉄	6.4mg	115 μ mol	5.1mg	92 μ mol	2.6mg	46 μ mol
	銅	0.44mg	6.9 μ mol	0.35mg	5.5 μ mol	0.18mg	2.8 μ mol
	マンガン	0.62mg	11.3 μ mol	0.50mg	9.0 μ mol	0.25mg	4.5 μ mol
	亜鉛	3.7mg	56.6 μ mol	3.0mg	45.3 μ mol	1.5mg	22.6 μ mol
	塩素	643mg	18.1mEq	514mg	14.5mEq	257mg	7.2mEq
	ヨウ素	31 μ g	0.24 μ mol	25 μ g	0.19 μ mol	12 μ g	0.10 μ mol
	リン	329mg	10.6mmol	263mg	8.5mmol	132mg	4.2mmol
ビタミン	B ₁ (チアミン)	317 μ g		254 μ g		127 μ g	
	B ₂ (リボフラビンリン酸エステル)	509 μ g		407 μ g		204 μ g	
	B ₆ (ピリドキシン)	457 μ g		366 μ g		183 μ g	
	B ₁₂ (シアノコバラミン)	1.5 μ g		1.2 μ g		0.6 μ g	
	パントテン酸	2.28mg		1.82mg		0.91mg	
	ナイアシン(ニコチン酸アミド)	4.58mg		3.66mg		1.83mg	
	葉酸	92 μ g		74 μ g		37 μ g	
	ビオチン	82 μ g		66 μ g		33 μ g	
	コリン	50.2mg		40.2mg		20.1mg	
	C(アスコルビン酸)	35.8mg		28.6mg		14.3mg	
	A(レチノール酢酸エステル)	465 μ g(1,350IU)		372 μ g(1,080IU)		186 μ g(540IU)	
	E(トコフェロール酢酸エステル)	6.88mg(6.88IU)		5.50mg(5.50IU)		2.75mg(2.75IU)	
	D(エルゴカルシフェロール)	11 μ g(426IU)		8.8 μ g(341IU)		4.4 μ g(170IU)	
K(フィトナジオン)	18 μ g		14 μ g		7 μ g		

(承認規格値より換算した)

(3) 熱量

1袋あたりの熱量は、40gで156kcal、80gで312kcalである。

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3. 製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温 遮光	18ヵ月	アルミニウム袋	18ヵ月後にパントテン酸、エルゴカルシフェロール(各3ロット中1ロットのみ)が規格外となり、シアノコバラミン、コリンが低下傾向を示した。
40℃ 75%RH 遮光	6ヵ月	アルミニウム袋	L-システイン塩酸塩水和物、L-チロシンエチルエステル塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、トコフェロール酢酸エステル、レチノール酢酸エステル、エルゴカルシフェロールに経時変化が観察された。 6ヵ月で着色傾向(黄色化)が認められた。
室温 遮光	1ヵ月	ポリエチレン袋	変化なし。
40℃ 75%RH 遮光	24時間	ステンレス製バット 開放	L-チロシンエチルエステル塩酸塩、L-システイン塩酸塩水和物の含量低下がみられた。 粉末の潮解。
約25℃ 紫外線*1	10日	ステンレス製バット 開放	コリンの含量低下がみられた。
約25℃ キセノン ランプ*2	25日	ステンレス製バット 開放	L-チロシンエチルエステル塩酸塩、レチノール酢酸エステル、コリン、シアノコバラミンの含量低下がみられた。

*1 紫外線:殺菌灯、ランプ下55cm、67mW/cm²(200~320mm)

*2 キセノンランプ:1000ルクス、光源からの距離170cm

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

エレンタール®P乳幼児用配合内用剤1袋80gを0.8kcal/mLに調製する場合

容器に常水又は微温湯を約340mL入れ、エレンタール®P乳幼児用配合内用剤1袋80gを加えて速やかに攪拌する。

この場合、溶解後の液量は約390mL(0.8kcal/mL)となる。

<参考>

表IV-4. 溶解後の性状

濃度	kcal/mL	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
	W/V%	10.3	12.8	15.4	18.0	20.5	23.2	25.8
pH		—	6.30	—	—	—	—	6.10
調製法 (80g)	加える水の量(mL)	730	570	470	395	340	295	260
	出来上がり量(mL)	約780	約625	約520	約445	約390	約345	約310
浸透圧	mOsm/L	—	325	390	455	520	590	630
粘度	mPas・s	—	—	—	—	—	—	3.8

(2)溶解後(約1kcal/mL)の安定性

- ・本剤は用時、水又は微温湯に溶解して調製する。70℃以上の湯では、成分の分解のおそれがある。
- ・本剤は溶解後6時間以内に使用する。ただし、冷蔵して保存する場合は、30時間以内に使用する。溶解後の長時間保存は微生物増殖のおそれがある。

(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照)

1)成分の安定性

①温度による影響

5℃、遮光下では、L-システイン塩酸塩水和物、総アスコルビン酸の低下が認められた他は、48時間まで安定であった。

40℃、60℃の水溶液中では、24時間後に、L-システイン塩酸塩水和物、総アスコルビン酸の低下、L-チロシンエチルエステル塩酸塩の含量低下が認められた。

②光による影響

25℃で紫外線照射により、24時間後にリボフラビンの含量低下が、キセノンランプ照射により、24時間後にレチノール酢酸エステルの含量低下が認められた。

2)微生物の増殖

自然増殖では、35℃、15時間後まで細菌の増殖は認められなかった。

植菌後では、5℃では30時間経っても細菌の増殖はみられなかったが、20℃及び30℃では12時間経過後から菌数の増加を認めた。40℃では、かなり短時間で、*E. coli*の増殖、6時間経過後から*P. aeruginosa*及び*S. aureus*の増殖が観察された。

エレンタール®P乳幼児用配合内用剤自体に含まれる細菌は非常に少なく、溶解容器の殺菌や水の滅菌などの無菌的な溶解操作を行うことにより、細菌の増殖の程度を低くすることができるが、通常の溶解をした場合は、次の注意が必要である。

- ① 溶解後6時間以内に投与を終了させる。
- ② 冷蔵して保存する場合は30時間以内に使用する。
- ③ バッグやイリルガートルは、投与しきっていないくても、6時間以内に交換するのが望ましい。また一度空になった後、注ぎ足しをしない。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

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

該当しない

(2) 包装

40g袋×10(0.4kg)

80g袋×10(0.8kg)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

40g、80g袋

アルミ袋:ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

本剤を服用し易くするために、本剤専用のフレーバー（「ドリンクミックス」10種類、「フルーツミックス」とゼリーやムースの素（「ムースベース」、「ゼリーミックス」、「水で作れるゼリーミックス」）を用意している。

注意：本剤（成分栄養剤）専用で、フレーバー類は医薬品ではなく、他の用途への転用はできない。

（成分栄養剤：エレンタール®P乳幼児用配合内用剤、エレンタール®配合内用剤、
へパンED®配合内用剤）

表Ⅳ-5

種類	味	一包	熱量	たんぱく質	脂質	炭水化物	食塩相当量	原材料名
ドリンクミックス	青りんご 味	6g	22.9kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖(国内製造)、マルトデキストリン/クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	オレンジ 味	6g	21.9kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖(国内製造)/クエン酸、香料、甘味料(ステビア)、着色料(アナトー)
	パイナップル 味	6g	21.7kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖(国内製造)、マルトデキストリン/クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	コーヒー 味	6g	20.0kcal	0.4g	0g	5.3g	0.002g	グラニュー糖(国内製造)、コーヒーエキスパウダー/香料、甘味料(ステビア)
	ヨーグルト 味	6g	22.2kcal	0g	0.04g	5.96g	0g	グラニュー糖(国内製造)/クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	グレープフルーツ 味	6g	22.5kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖(国内製造)、マルトデキストリン/クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	さっぱり梅 味	6g	22.1kcal	0g	0.04g	5.96g	0g	グラニュー糖(国内製造)、マルトデキストリン/クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	フルーツマト 味	6g	22.3kcal	0g	0.05g	5.87g	0.0003g	グラニュー糖(国内製造)/香料、クエン酸、甘味料(ステビア)、着色料(ベニコウジ)
	マンゴー 味	6g	23.8kcal	0g	0.09g	5.7g	0.0009g	グラニュー糖(国内製造)、マンゴーパウダー(マンゴー、デキストリン、マルトース)、マルトデキストリン/クエン酸、香料、甘味料(ステビア)
	コンソメ 味	6g	19.1kcal	0.69g	0.29g	3.46g	1.5g	食塩(国内製造)、ぶどう糖、オニオンエキスパウダー、(デキストリン、オニオンエキス)、酵母エキス(酵母エキス、デキストリン、砂糖、ぶどう糖、でんぷん、パーム油)、動物油脂/香料、調味料(アミノ酸等)、酸味料、微粒酸化ケイ素
フルーツミックス	20g	77.9kcal	0.1g	0.1g	19.8g	0g	グラニュー糖(国内製造)/香料、酸味料、甘味料(アスパルテーム・L-フェニルアラニン化合物)	
ムースベース	6.5g	19.6kcal	0g	0.03g	5.87g	0g	でん粉(とうもろこし(遺伝子組み換え不分別)、タピオカ(国内製造)/増粘剤(グアーガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム)、香料	
ゼリーミックス	6g	20.4kcal	0g	0g	6g	0g	グラニュー糖(国内製造)、マルトデキストリン、粉末寒天/香料、増粘剤(キサンタンガム)	
水で作れるゼリーミックス	5.8g	17.5kcal	0g	0.1g	5.1g	0.7g	グラニュー糖(国内製造)/pH調整剤、増粘剤(アルギン酸ナトリウム)、乳化剤	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

新生児及び乳幼児の下記疾患の栄養管理に用いる。ただし、適用年齢は原則として2才未満とする。

- 小腸切除、回腸瘻造設等で消化吸収障害を有する場合
- 悪性腫瘍
- 心疾患術後
- 難治性下痢
- 術前に腸管内の清浄化を要する場合
- 消化管術後で未消化態タンパクを含む栄養物による栄養管理が困難な場合
- ヒルシュスプルング病(short segment)の保存療法、胆道閉鎖、栄養障害等で未消化態タンパクを含む栄養物による栄養管理が困難な場合

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

本剤を水又は微温湯に溶解し、経口又は経管投与する。症状により適宜増減する。

1才未満 20～30g/kg 体重(78～117kcal/kg 体重)

1才～2才 15～25g/kg 体重(59～98kcal/kg 体重)

(本剤は原則として2才未満の患者に用いるが、2才以上の幼児で特に本剤の投与が必要と判断される場合は1才～2才の投与量に準じる)

通常、1日3～10g/kg 体重(12～39kcal/kg 体重)で投与を開始し、徐々に投与量を増やし、通常3～10日で維持量に達する。濃度は、通常、10～15W/V%(0.4～0.6kcal/mL)で投与を開始し、徐々に濃度をあげて、維持期には18～20W/V%(0.7～0.8kcal/mL)とする。なお、症状により適宜増減する。

経口投与では1日数回に分けて投与し、経管投与では原則として1日24時間持続的に投与する。なお、注入速度は患者の状態により適当に調節する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

全国主要37施設からの集計例402例につき、年齢・疾患別に解析した結果を示す。

- 1) 小腸切除、回腸瘻造設等で消化吸収障害を有する症例に対する有効率は、76.7%(46例/60例)であった¹⁾。
- 2) 悪性腫瘍症例に対する有効率は、94.4%(17例/18例)であった¹⁾。
- 3) 心疾患術後症例に対する有効率は、62.5%(15例/24例)であった¹⁾。

- 4) 難治性下痢症例に対する有効率は、71.4% (5例/7例)であった¹⁾。
- 5) 術前に腸管内の清浄化を要する症例に対する有効率は、68.3% (56例/82例)であった¹⁾。
- 6) 消化管術後で、未消化態タンパクを含む栄養剤による栄養管理が困難な症例に対する有効率は、66.3% (55例/83例)であった¹⁾。
- 7) ヒルシュスプルング病 (short segment) の保存療法、胆道閉鎖、栄養障害等で未消化態タンパクを含む栄養物による栄養管理が困難な症例に対する有効率は、77.5% (69例/89例)であった。
- 8) 新生児に対する有効率は76.1% (67例/88例)、乳児に対する有効率は71.1% (118例/166例)、2才未満の幼児に対する有効率は68.2% (30例/44例)、2才以上の小児に対する有効率は73.8% (48例/65例)であった。

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

ミルク等の未消化態タンパクを含む栄養物による栄養管理が可能となった場合は、できるだけ速やかに本剤から離脱すること。

(解説)

本剤は、生理的で安全な栄養剤と考えられるが、本来はミルク等による管理が困難な場合にのみ用いるべきものである。症状が回復した場合は、速やかに通常のコップ等へ移行すべきであるため記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

試 験 名	使用成績調査
目 的	本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討
実 施 期 間	1987年(昭和62年)1月12日～1993年(平成5年)1月11日
症 例 数	2,987 例
安 全 性	副作用発現症例率 : 9.11%(272/2,987例) 主な副作用 ・下痢、嘔吐を含む消化器障害 197例(6.60%) ・肝機能異常、AST・ALT上昇を含む肝臓・胆管系障害 64例(2.14%)
有 効 性	・有効性解析対象症例(934例)から消化管内清浄化(92例)を除いた症例(842例) 栄養改善効果の改善率(改善以上):64.6%(544/842例)改善 [承認時:65.4%(140/214例)] ・消化管内清浄化の症例(92例) 栄養改善効果の改善率(改善以上):81.5%(75/92例)

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

作用部位: 全身

作用機序: 本剤はほとんど消化を必要としない形の5大栄養素を新生児・乳幼児の代謝機能の未熟性と栄養所要量を考慮して設定した成分栄養からなり、低残渣性で消化管内において速やかに吸収され、栄養効果を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) エレンタール®配合内用剤との比較

① 胃瘻連続注入による極小幼若ラットでの栄養学的評価

SD系極小幼若ラット(10日齢)に、本剤(n=8)、エレンタール®配合内用剤(n=5)またはエレンタール®配合内用剤のアミノ酸含量を減じて窒素含量とエネルギー量を本剤に合わせたもの(n=4)をそれぞれ15%濃度に溶解し、胃瘻から8日間連続注入し栄養学的効果を比較した。

その結果、本剤群は他群に比較して、体重増加、窒素利用効率、血清アルブミン値においてすぐれた効果を示した²⁾。

② 小腸切除幼若ラットでの栄養学的評価

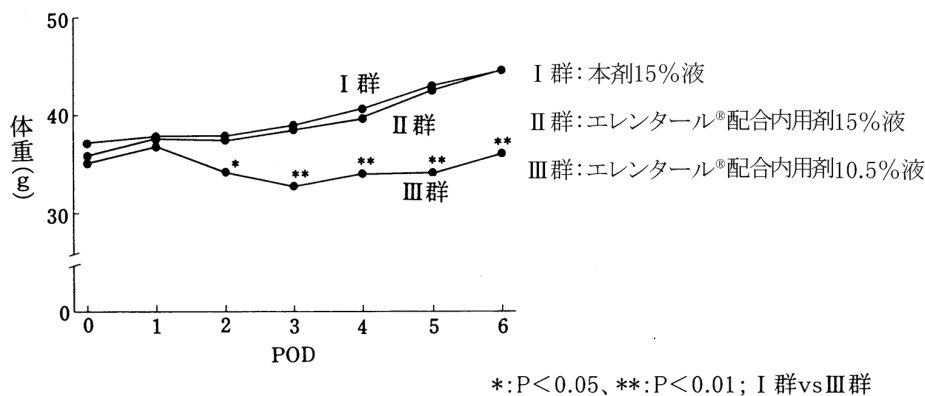
小腸切除術を行ったSD系幼若ラット(18日齢)に本剤(n=8)、エレンタール®配合内用剤(n=8)または市販経管栄養食(n=10)を15%濃度に溶解し、9日間自由摂食させ、栄養学的効果を比較した。その結果、本剤群は他群に比較して、体重増加、窒素利用効率においてすぐれた効果を示した³⁾。

③ 胃瘻連続注入による小腸切除幼若ラットでの栄養学的評価

小腸切除術を行ったSD系幼若ラット(18日齢)に、I群:15%濃度の本剤(n=8)、II群:15%濃度のエレンタール®配合内用剤(n=5)と、III群:本剤と同じ窒素量にするために10.5%濃度にしたエレンタール®配合内用剤(n=4)の溶解液を、胃瘻から6日間連続注入し栄養学的効果を比較した。

その結果、I群の本剤群はIII群の10.5%エレンタール®配合内用剤に比較して体重増加、窒素利用効率、正味タンパク利用率においてすぐれた効果を示し、BUNの上昇もみられなかった。II群の15%エレンタール®配合内用剤との比較では、同等もしくはそれ以上の効果であった⁴⁾。

ア)体重変化

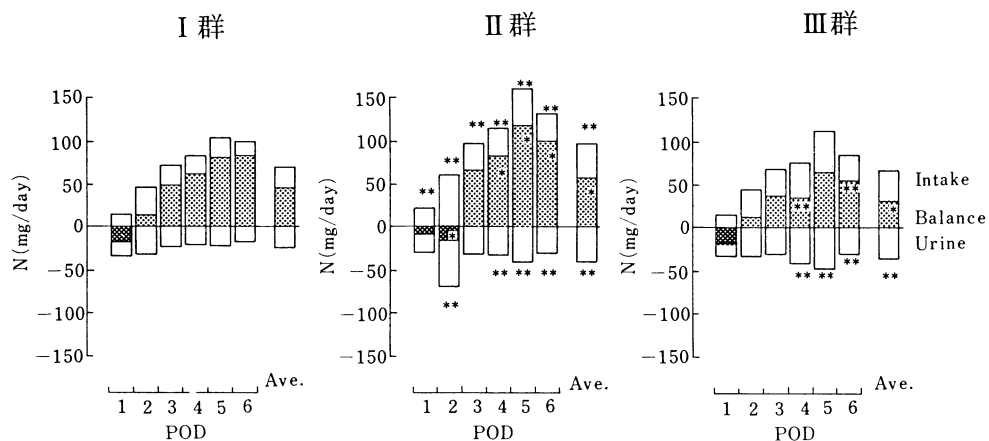


図VI-1. 体重変化

(文献の一部改変)

イ)窒素出納及び窒素利用効率

I 群(本剤15%液)は術後2日目に正の出納に回復したが、II 群(エレンタール®配合内用剤15%液)の回復は3日目であった。表VI-1に示すように、窒素利用効率及び正味蛋白利用率では、I 群がII 群より高い傾向にあり、III 群(エレンタール®配合内用剤10.5%液)より有意に高値を示した。



図VI-2. 窒素出納

(文献の一部改変)

表VI-1. 窒素利用効率、窒素出納及び正味蛋白利用率

	n	窒素利用効率 (NER)	窒素出納 (mg/6 days)	正味蛋白利用率 (NPU)
I 群:本剤 15%液	8	17.6±5.9	271.7±40.2	64.6±7.4
II 群:エレンタール®配合内用剤 15%液	5	14.7±3.4	341.7±73.3*	57.5±8.6
III 群:エレンタール®配合内用剤 10.5%液	4	2.5±5.4**	177.6±26.7*	44.7±2.6**

*:P<0.05, **:P<0.01; I 群vs II 群, I 群vs III 群

窒素利用効率(NER) = BW gain / I (for 6 days)

窒素出納 = I - (U+F)

正味蛋白利用率(NPU) = $\frac{I - (F+U)}{I} \times 100$

I : Nitrogen intake, F: Fecal nitrogen, U: Urinary nitrogen

(文献の一部改変)

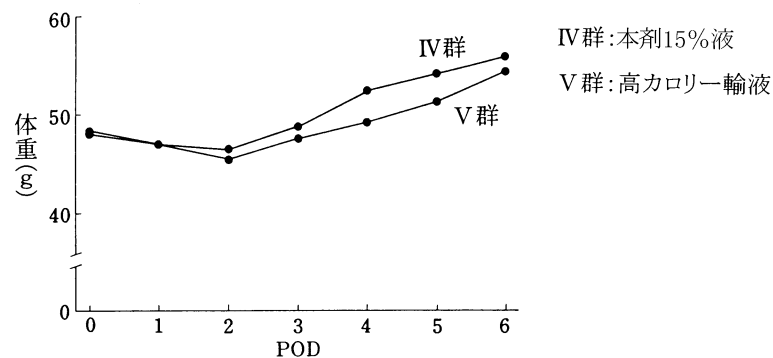
2) 高カロリー輸液との比較

胃瘻連続注入による小腸切除幼若ラットでの栄養学的評価

小腸切除術を行ったSD系幼若ラット(18日齢)にIV群:15%濃度の本剤溶解液(n=6)またはV群:エネルギー、窒素、脂肪を15%本剤に合わせた高カロリー輸液(n=5)を胃瘻または経静脈より6日間連続注入し、栄養学的効果を比較した。

その結果、IV群の本剤群は高カロリー輸液群に比較して体重増加、窒素出納、窒素利用効率、正味タンパク利用率においてすぐれた効果を示し、糞排泄量は同等で低残渣性が認められた⁴⁾。

ア) 体重変化

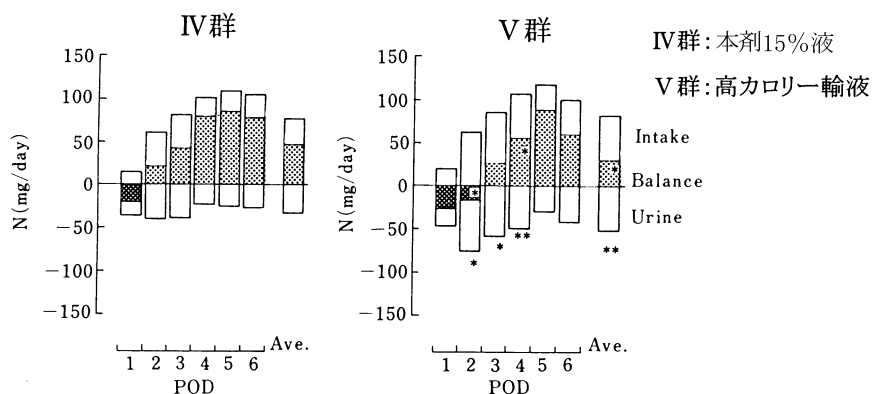


図VI-3. 体重変化

(文献の一部改変)

イ) 窒素出納及び窒素利用効率

IV群(本剤15%液)は術後2日目に正の出納に回復したが、V群(高カロリー輸液)の回復は3日目であった。窒素利用効率では、IV群がV群より高値を示す傾向にあり、正味蛋白利用率では、IV群がV群より有意に高値を示した。



*: P<0.05, **: P<0.01; IV群vs V群

図VI-4. 窒素出納

(文献の一部改変)

表VI-2. 窒素利用効率、窒素出納及び正味蛋白利用率

	n	窒素利用効率 (NER)	窒素出納 (mg/6 days)	正味蛋白利用率 (NPU)
IV群:本剤 15%液	6	16.2±4.1	285.5±50.9	60.1±5.8
V群:高カロリー輸液	5	11.2±4.3	183.2±84.4	37.6±17.8*

*:P<0.05 ;IV群vsV群

窒素利用効率(NER) = BW gain/ I (for 6 days)

窒素出納 = I - (U+F)

正味蛋白利用率(NPU) = $\frac{I-(F+U)}{I} \times 100$

I :Nitrogen intake, F:Fecal nitrogen, U:Urinary nitrogen

(文献の一部改変)

ウ) 糞排泄量

乾燥糞重量及び単位摂取食餌量あたりの重量において、IV群(エレンタール®P15%液)とV群(高カロリー輸液)の間には糞排泄量に差は認められなかった。

表VI-3. 糞排泄量

	n	乾燥糞重量 (g/6 days)	単位摂取食餌量あたりの重量 (g/100g nutrient intake/6 days)
IV群:本剤 15%液	6	0.30±0.09	1.08±0.31
V群:高カロリー輸液	5	0.27±0.11	0.95±0.40

(文献の一部改変)

3) 血中アミノ酸濃度への影響

① 幼若ラットへのアミノ酸混合物経口投与後のアミノ酸濃度の変動

SD系新生仔期ラット(6日齢)と幼若期ラット(18日齢)に本剤組成、エレンタール®配合内用剤組成、人母乳組成アミノ酸混合物を3%濃度に溶解し、胃ゾンデを用い単回経口投与による血中アミノ酸パターンへの影響を比較した。

その結果、本剤のアミノ酸は経口投与後すみやかに腸管から吸収され、その組成が血中によく反映した。また、いずれのラットにおいてもエレンタール®配合内用剤組成群で高値を示した血中L-メチオニン、L-フェニルアラニン濃度が本剤組成群では是正され、人母乳組成の場合に近くなった⁵⁾。

② 小腸切除幼若ラットを用いた最適アミノ酸組成の検討

小腸切除術を行ったSD系幼若ラット(18日齢)に、本剤、本剤のアミノ酸部分だけを卵白アルブミンまたは人乳組成のアミノ酸混合物で置換したものをそれぞれ5%に溶解し、胃瘻から6日間連続投与し、アミノ酸組成を栄養学的に比較した。

その結果、窒素出納、生物価、正味蛋白利用率及び血清アルブミン値から、本剤群は卵白アルブミン群より優れており、人乳組成群とは同等であることが示された。また本剤群はエレンタール®配合内用剤群と比較して、小児アミノ酸代謝が特異であるメチオニンとシステイン、フェニルアラニンとチロシンの量が適正であり、栄養学的効果の高い組成であることが示された⁶⁾。

(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

<参考>

1) アミノ酸

本剤中のアミノ酸組成に合わせて¹⁴Cでラベルしたアミノ酸を、33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-アミノ酸混合ED-Pを調製し、ラットに経口投与し、血中放射能濃度を測定した。

その結果、投与直後から血漿及び全血中放射能とも上昇を始め、血漿では投与後4時間、全血では投与後6時間に最高値を示した。投与後9時間までは血漿中濃度の方が全血中濃度よりもいくぶん高い値を示したが、9時間以降は逆になり全血中放射能は血漿に比べてゆっくと減少した。24時間以後の血漿中放射能の半減期は約43時間であり、全血では203時間であった。血漿中濃度の最高値は1.2% of dose/mLであったが、これはアミノ酸としては930 μ g/mLに相当する濃度であった⁷⁾。

2) デキストリン

¹⁴Cでラベルしたデキストリンを、33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-デキストリンED-Pを調製し、ラットに経口投与し、血中放射能濃度を測定した。

その結果、全血及び血漿中濃度とも、投与後速やかに上昇し、血漿では投与後30分、全血では1時間に最高値に達した後、徐々に減少した。6～24時間の半減期は血漿で8.5時間、全血では16.5時間であった。血漿中濃度の最高値は0.65% of dose/mLであり、これはデキストリンに換算すると約2.5mg/mLに相当するものであった⁸⁾。

3) 脂肪(大豆油)

¹⁴Cでラベルしたグリセロールトリパルミテート等を、ED-P水溶液に加えて¹⁴C-脂肪ED-Pを調製し、ラットに経口投与し、血中放射能濃度を測定した。

その結果、全血及び血漿中濃度とも、投与後4～6時間にかけて最高値を示した後、比較的速やかに減少し、投与後24時間以降はほとんど検出されなかった。投与後6時間以降の半減期は全血で2.8時間、血漿で2.5時間とほぼ同じ値であった。血漿中濃度の最高値は約1% of dose/mLであるが、これは大豆油換算で210 μ g/mLに相当するものであった⁸⁾。

4) ビタミンB₆

¹⁴CでラベルしたビタミンB₆を、33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-ビタミンB₆ ED-Pを調製し、ラットに経口投与し血中放射能濃度を測定した。

その結果、全血及び血漿中濃度ともほぼ同じ値と経時変化を示したが、投与後速やかに上昇し2時間で最高値(ビタミンB₆換算で血漿1mLあたり0.33 μ gに相当)を示した後減少した。6～24時間にかけての半減期は全血、血漿とも約9時間であった⁸⁾。

(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

該当資料なし

(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

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

¹⁴C でラベルしたアミノ酸、デキストリン、脂肪、ビタミン B₆ を各々含む本剤を SD 系幼若ラットに投与した結果、各成分は良好に吸収され、それぞれ蛋白構成成分、エネルギー源等として正常に利用されていることが推察された。また、¹⁴C でラベルした L-チロシンエチルエステル塩酸塩を SD 系幼若ラットに投与した実験の結果、L-チロシンエチルエステル塩酸塩は消化管内で分解され、L-チロシンとして吸収されることが明らかになった^{7~9)}。

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

<参考>

1) アミノ酸

本剤中のアミノ酸組成を合わせて¹⁴Cでラベルしたアミノ酸を33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-アミノ酸混合ED-Pを調製し、ラットに経口投与し組織内放射能濃度を測定した。

その結果、各アミノ酸は投与後経時的に、消化管から他の組織へ広く分布し、特に肝臓では、他の組織と比べ最も多い分布が認められた。また、連続投与しても組織分布に対する影響は認められなかった⁷⁾。

2) デキストリン

¹⁴Cでラベルしたデキストリンを33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-デキストリンED-Pを調製し、ラットに経口投与し組織内放射能濃度を測定した。

その結果、臓器の中では肝臓に最も多く分布し、脳、腎臓その他の組織の順に分布した⁸⁾。

3) 脂肪(大豆油)

¹⁴Cでラベルしたグリセロールトリパルミテート等をED-P水溶液に加えて¹⁴C-脂肪ED-Pを調製し、ラットに経口投与し組織内放射能濃度を測定した。

その結果、投与後2時間では、肝臓、脾臓に最も強く分布したが、24時間では脂肪組織に最も強く分布し、脂肪組織への貯留が高いことがわかった⁸⁾。

4) ビタミンB₆

¹⁴CでラベルしたビタミンB₆を33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-ビタミンB₆ ED-Pを調製し、ラットに経口投与し組織内放射能濃度を測定した。

その結果、投与後1、6、24時間とも肝臓への分布率が最も高く、投与後6時間では投与量の20%にも及んだ。腎臓、脳への分布率も高く、その他の組織にも広く分布した⁸⁾。

(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

<参考>

1) アミノ酸

本剤中のアミノ酸組成に合わせて¹⁴Cでラベルしたアミノ酸を33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-アミノ酸混合ED-Pを調製しラットに経口投与した。

その結果、尿中及び糞中への排泄は少なく、尿中には24時間までに6%が、7日目までには8%が排泄され、糞中には24時間までに4%、7日目までには7%が排泄された。これに対して呼気中への排泄は投与直後から急激に上昇し、24時間までには55%、7日目までには75%が排出された⁷⁾。

2) デキストリン

¹⁴Cでラベルしたデキストリンを33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-デキストリンED-Pを調製し、ラットに経口投与した。

その結果、72時間までに尿中には4%、糞中には9%が排泄された。呼気中への排泄は投与直後から上昇し、投与後2時間では17%、8時間では65%、72時間では84%にも及び、投与された¹⁴C-デキストリンの大部分が¹⁴C-CO₂として呼気中に排泄されることが示された⁸⁾。

3) 脂肪(大豆油)

¹⁴Cでラベルしたグリセロールトリパルミテート等をED-P水溶液に加えて¹⁴C-脂肪ED-Pを調製し、ラットに経口投与した。

その結果、尿中にはほとんどは排泄されず、糞中への排泄も投与後24時間で3%、168時間でも4%と少なかった。一方呼気中への排泄は投与後8時間で50%を示した後、上昇を続け168時間では75%となった⁸⁾。

4) ビタミンB₆

¹⁴CでラベルしたビタミンB₆を33.3%ED-P水溶液に加えて¹⁴C-ビタミンB₆ ED-Pを調製し、ラットに経口投与した。

その結果、投与後24時間までに投与された放射能のうち28%が尿中に、10%が糞中に排泄された。呼気中にはほとんど排泄されなかった⁸⁾。

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

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 フェニルケトン尿症等のアミノ酸代謝異常のある患者

[高アミノ酸血症等を起こすおそれがある。]

(解説)

2.1 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者に投与すると、重篤な副作用(ショック、アナフィラキシー等)の発現につながるおそれがある。

2.2 フェニルケトン尿症等のアミノ酸代謝異常のある患者に本剤を投与した場合に、高アミノ酸血症等を起こすおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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 ビタミン、電解質及び微量元素の不足を生じる可能性があるため、必要に応じて補給すること。特に、鉄欠乏性貧血が認められた場合には鉄剤の併用等の処置が有効なことがある。長期投与中にセレン欠乏症(心機能の低下、爪白色変化、筋力低下等)があらわれることがあり、また、カルニチン欠乏があらわれたとの報告がある。

8.2 経管投与患者においては、投与濃度が濃すぎる又は投与速度が速すぎると、投与終了後にダンピング症候群様の低血糖があらわれることがあるので、投与濃度、投与速度に注意すること。

[11.1.2 参照]

(解説)

8.1 ビタミン、電解質及び微量元素の不足に対する注意をするとともに、特に、長期にわたり経腸栄養剤のみで栄養管理が行われた患者で心機能の低下、爪の白色変化、筋力低下等のセレン欠乏を疑われる論文が報告されたことから記載した。

8.2 エレンタール®配合内用剤及びエレンタール®P乳幼児用配合内用剤投与患者においてダンピング症候群様の低血糖の発現が認められた事から、1997年10月に適用上の注意にその旨を、1998年4

月に「低血糖」を副作用の項に記載して注意喚起を図った。しかし、その後においても重篤な低血糖が報告されたので重要な基本的注意にも本内容を記載した。2017年公布の記載要領の改訂に伴い、適用上の注意記載事項との重複記載について見直しを行い、本内容を重要な基本的注意の項に取りまとめた。

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

9.1.1 小腸広範囲切除等による短小腸の患者

慎重に投与することが望ましい。下痢の発現頻度が高い。

(解説)

小腸広範囲切除等による短小腸に対しては下痢の発現率が高くなっている。小腸の吸収面積が少なくなっていることから、慎重に投与濃度を増す等の配慮が特に必要である。

9.1.2 難治性下痢の患者

栄養状態の改善が望めないと判断された場合は、速やかに中止する。必ずしも全ての難治性下痢が本剤の適用とは限らない。

(解説)

本剤はアレルギーの原因となるタンパクを含まないため難治性下痢に対しても有用である。しかし、難治性下痢の原因は解明されておらず、必ずしも全ての難治性下痢が本剤の適用とは限らない。栄養状態の改善が望めないと判断された場合は、速やかに本剤の投与を中止する。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7.1 低出生体重児

慎重に投与することが望ましい。アミノ酸代謝等において、未解明な点もあると考えられる。低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は、新生児、乳児においてはアミノ酸代謝等が未熟なことを考慮し、組成決定されたものである。低出生体重児においては、さらに代謝機能が異なっていることも考えられるが、この点について従来の知見は充分ではない。このため、低出生体重児に関しては「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.7小児等」の項に「9.7.1低出生体重児」の項を設け注意喚起することとした。

9.7.2 2才以上の幼児

特に必要と判断される場合のみ適用すること。本剤は原則として2才未満の患者に用いる。

(解説)

臨床試験の結果、本剤が特に2才未満の患児に有用とされたことにより記載した。2才以上の患児については、一般的にはエレンタール®配合内用剤による栄養管理が可能と考えられるが、症例等により、特に本剤が必要となる場合もあり得ると考え記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

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

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次のような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 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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 低血糖(0.1%未満)

投与終了後にダンピング症候群様の低血糖(倦怠感、発汗、冷汗、顔面蒼白、痙攣、意識低下等)があらわれることがある。[8.2 参照]

(解説)

11.1.1 経腸栄養剤全般に対し、ショック、アナフィラキシーに関連した副作用症例の見直しが医薬品医療機器総合機構で行われ、複数の製剤で発現していることが判明した。本剤においても、本

剤との関係が完全に否定できないショック等が報告されていることから、禁忌とともに重大な副作用の項に記載した。

11.1.2 本剤投与後にダンピング症候群様の低血糖が報告されたことから記載した。

(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	0.1%未満
消化器	下痢	腹部膨満、嘔吐、便秘、電解質異常(著しい下痢の場合)	嘔気
肝臓		AST、ALTの上昇等の肝機能異常	
血液		貧血	
皮膚			発疹、湿疹
その他		発熱	乏尿、Al-Pの上昇、喘鳴

注): 発現頻度は、使用成績調査を含む。

◆副作用頻度一覧表等

表Ⅷ－1. 副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	402例	2,987例	3,389例
副作用発現症例数	99例 (24.63%)	272例 (9.11%)	371例 (10.95%)
副作用発現件数	119件	352件	471件
副作用の種類	発現症例数(%)、件数(%)		
皮膚付属器官障害	0例 (0.00%)	9例 (0.30%)	9例 (0.27%)
湿疹	0	3 (0.10%)	3 (0.09%)
発疹	0	3 (0.10%)	3 (0.09%)
脱毛	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
蕁麻疹	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
皮膚炎	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
消化管障害	87例 (21.64%)	197例 (6.60%)	284例 (8.38%)
下痢	71 (17.66%)	151 (5.06%)	222 (6.55%)
嘔吐	11 (2.74%)	47 (1.57%)	58 (1.71%)
腹部膨満	7 (1.74%)	8 (0.27%)	15 (0.44%)
胃拡張	1 (0.25%)	0	1 (0.03%)
嘔気	0	2 (0.07%)	2 (0.06%)
軟便	0	4 (0.13%)	4 (0.12%)
水様便	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
便秘	0	6 (0.20%)	6 (0.18%)
腸管閉塞	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
消化不良	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
消化管出血	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腸管拡張	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腹痛	0	2 (0.07%)	2 (0.06%)
腸炎	3 (0.75%)	2 (0.07%)	5 (0.15%)
胃・食道出血	0	2 (0.07%)	2 (0.06%)
吸収不良	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腹部不快感	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
下血	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
腸壊死	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肝臓・胆管系障害	10例 (2.49%)	64例 (2.14%)	74例 (2.18%)
肝機能異常	5 (1.24%)	41 (1.37%)	46 (1.36%)
AST 上昇	5 (1.24%)	17 (0.57%)	22 (0.65%)
ALT 上昇	5 (1.24%)	14 (0.47%)	19 (0.56%)
γ-GTP 上昇	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血清トランスアミンナーゼ上昇	0	3 (0.10%)	3 (0.09%)
肝腫大	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
高ビリルビン血症	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
黄疸	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
呼吸器系障害	0例 (0.00%)	2例 (0.07%)	2例 (0.06%)
喘鳴	0	2 (0.07%)	2 (0.06%)
代謝・栄養障害	2例 (0.50%)	11例 (0.37%)	13例 (0.38%)
電解質異常	1 (0.25%)	0	1 (0.03%)
高Cl血症	1 (0.25%)	1 (0.03%)	2 (0.06%)
低蛋白血症	0	2 (0.07%)	2 (0.06%)
高コレステロール血症	0	2 (0.07%)	2 (0.06%)
高プロリン血症	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
尿糖	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
Al-P 上昇	0	3 (0.10%)	3 (0.09%)
高Na血症	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
高血糖	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血液系障害	4例 (1.00%)	4例 (0.13%)	8例 (0.24%)
貧血	4 (1.00%)	3 (0.10%)	7 (0.21%)
血小板減少	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
好酸球増多	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
泌尿器系障害	1例 (0.25%)	2例 (0.07)	3例 (0.09)
乏尿	1 (0.25%)	1 (0.03%)	2 (0.06%)
BUNの上昇	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
一般的全身障害	4例 (1.00%)	10例 (0.33%)	14例 (0.41%)
発熱	3 (0.75%)	8 (0.27%)	11 (0.32%)
ダンピング症状	0	1 (0.03%)	1 (0.03%)
浮腫	1 (0.25%)	1 (0.03%)	2 (0.06%)

・使用成績調査での背景別副作用発現状況

①使用理由別の副作用発現頻度

使用成績調査の安全性解析対象症例について、使用理由別(承認適応疾患1~6)の各群間で解析を行なった。各群間で、副作用発現率を比較すると、「消化吸収障害」の群及び「消化管術後」の群は、「難治性下痢」の群及び「消化管内清浄化」の群と比べ、副作用発現率が有意に高かった。

表Ⅷ-2. 使用理由別副作用発現状況

要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
1. 消化吸収障害	559	46	62	8.2%
2. 悪性腫瘍	49	5	7	10.2%
3. 心疾患術後	93	8	10	8.6%
4. 難治性下痢	233	9	10	3.9%
5. 消化管内清浄化	239	10	12	4.2%
6. 消化管術後	491	47	55	9.6%
7. その他の適応内疾患	221	13	17	5.9%
適応外	677	80	112	11.8%
複数	425	54	67	12.7%
総症例	2,987	272	352	9.1%
検定結果 (適応外・複数を除く)	χ^2 検定 P=0.0368 Fisher 1:4 P=0.0310 1:5 P=0.0483 4:6 P=0.0069 5:6 P=0.0119			

②合併症有無別の副作用発現頻度

使用成績調査の安全性解析対象症例について、「合併症有り」の群と「合併症無し」の群の間で解析を行なったところ、「合併症有り」の群で有意に副作用発現率が高かった。

表Ⅷ-3. 合併症有無別副作用発現状況

要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
合併症有り	1,145	126	171	11.0%
合併症無し	1,558	120	146	7.7%
不明・未記載	284	26	35	9.2%
総症例	2,987	272	352	9.1%
検定結果 (不明・未記載を除く)	Fisher P=0.0036			

③投与前重篤度別の副作用発現頻度

使用成績調査の安全性解析対象症例について、投与前重篤度が「軽症」の群、「中等症」の群及び「重症」の群の間で解析を行なったところ、「重症」の群は「軽症」及び「中等症」の群と比べて有意に副作用発現率が高かった。しかし、「軽症」の群と「中等症」の群の間では、副作用発現率に有意な差は認められなかった。

表Ⅷ－4. 投与前重篤度別副作用発現状況

要因	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率(%)
1. 軽症	228	15	16	6.6%
2. 中等症	1,056	57	68	5.4%
3. 重症	1,542	189	249	12.3%
不明・未記載	161	11	19	6.8%
総症例	2,987	272	352	9.1%
検定結果 (不明、未記載を除く)	χ^2 検定 P<0.0001 Fisher 1:3 P=0.0104 2:3 P<0.0001			

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 調整方法

- (1) 本剤は用時、水又は微温湯に溶解して調製する。70℃以上の湯では、成分の分解のおそれがある。
- (2) 本剤は溶解後6時間以内に使用する。ただし、冷蔵して保存する場合は、30時間以内に使用する。溶解後の長時間保存は微生物増殖のおそれがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与方法

- (1) 誤飲をおこさないように注意して投与すること。
- (2) 本剤は溶解後、経口又は経管で投与し、静注してはならない。
- (3) 投与濃度及び投与量は段階的に増加させることが望ましい。
- (4) 経管で投与する場合は、特に下痢の発現に注意して投与速度を調節し、24時間持続投与を行うことが望ましい。

14.2.2 その他

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栄養セット及びフィーディングチューブ等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない栄養セット及びフィーディングチューブ等を使用することが望ましい。

(解説)

- 14.1 「IV. 7 調整法及び溶解後の安定性」の項を参照
- 14.2.1(2) 本剤は栄養剤であり、静注できないのは当然であるが、溶液の外観が静注用脂肪乳剤に似ていることもあり、特に記載した。
 本剤の水溶液は無菌ではないため静脈内に投与した場合は敗血症を起こし、また乳化状態

で粒子が残っているため、血管内で塞栓を起こす可能性がある。さらに本剤に含まれているデキストリンは血管内では代謝できないため、腎に過負荷を与える。

14.2.1(3) 「Ⅷ. 5 重要な基本的注意とその理由」の項を参照

14.2.2 ポリ塩化ビニル製医療用具を用いて本剤を投与した場合、DEHPが溶出することが確認され、可能な限りDEHPを含まない医療用具の使用が好ましいと考えられるため。

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

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性の一環として、中枢神経系、呼吸器・循環器系、自律神経系、体性神経系、消化管運動及び平滑筋運動に対する作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて一般薬理試験で検討した。

その結果、本剤を10g/kg(20%溶液を50mL/kg投与)では尿量、尿中電解質、胃液分泌、胃腸管内水分量に変化が認められたが、その他の項目には影響は認められなかった。

しかし、本剤の高用量(25g/kg経口又は十二指腸内)及び高濃度(2.5×10^{-3} g/mL、150~120mg/heart、ear)では中枢神経系、呼吸、循環器系、消化管運動及び平滑筋、尿量、尿中電解質、自律神経系(瞬膜)、胃液分泌、胆汁分泌及び胃腸管内水分量に大きな変化が認められた。これらはいずれも高濃度(50%溶液)で粘性が高い高張溶液の大量(生体内では50mL/kg)投与により、*in vivo*の試験系では胃腸管内への水分の導引を誘発し、体液の減少に起因した変化と考えられ、*in vitro*の試験系では粘性液の物理的影響、電解質のバランスの変化に基づいた変化と考えられる¹⁰⁾。

(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

表Ⅸ-1¹¹⁾

動物種	投与経路	性	LD ₅₀
マウス(ICR系)	経口	♂♀	>50g/kg
ラット(SD系)	経口	♂♀	>50g/kg

(2) 反復投与毒性試験

1) SD系6週齢雌雄ラットに本剤を10、20及び30g/kg/日の3用量で3ヵ月間経口投与し(10gでそれぞれ1日1、2及び3回投与)、その後1ヵ月の休薬試験を行った。

その結果、投与に起因する死亡例はみられず、投与量に応じて体重、肥満度、血中の脂質、蛋白及び糖が増加等の変化が認められた。また、この変化は、1ヵ月の休薬により回復した¹²⁾。

2) SD系6週齢雌雄ラットに、本剤を7.5、15、22.5及び30g/kg/日の4用量で6ヵ月間経口投与(7.5gでそれぞれ1日1、2、3及び4回投与)し、その後1ヵ月の休薬試験を行った。

その結果、投与に起因する死亡例はみられず、投与量に応じて体重、肥満度、血中トリグリセライド値、腹腔内脂肪及び肝臓の脂肪沈着の割合が増加し、摂餌量の減少が認められた。またこの変化

も2ヵ月の休薬で回復した¹³⁾。

(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

該当資料なし

(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

該当しない

2. 有効期間

有効期間: 1年3ヵ月

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

内袋を開封後は、光を遮り気密容器に保存すること。開封後の粉末は、吸湿に注意して保管し、1週間以内に使用する。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬: なし

7. 国際誕生年月日

1987年(昭和62年)1月12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

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 エレンタール®P	1987年(昭和62年) 1月12日	(62AM)0040	1987年(昭和62年) 3月12日	1987年(昭和63年) 5月1日
販売名変更 エレンタール®P乳幼児用 配合内用剤	2009年(平成21年) 5月26日	22100AMX00824000	2009年(平成21年) 9月25日	同左

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

再審査結果通知年月日:1994年(平成6年)3月12日

内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年間:1987年(昭和62年)1月12日～1993年(平成5年)1月11日(終了)

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
エレンタール®P 乳幼児用配合内用剤	3259107A1039	3259107A1039	107546503	620754601

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 佐藤 博・岩渕 眞:JJPEN, 1985; 6(6): 803-823
- 2) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1985; 19(1): 498-504
- 3) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1985; 19(1): 505-520
- 4) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1985; 19(1): 521-531
- 5) 惣中一郎 他:基礎と臨床, 1985; 19(1): 532-540
- 6) 大橋弘幸 他:基礎と臨床, 1985; 19(1): 541-549
- 7) 松沢淑雅 他:基礎と臨床, 1985; 19(2): 973-982
- 8) 松沢淑雅 他:基礎と臨床, 1985; 19(2): 983-992
- 9) 松沢淑雅 他:基礎と臨床, 1985; 19(2): 993-1002
- 10) 小林文夫 他:基礎と臨床, 1985; 19(3): 1441-1460
- 11) 高崎 豊 他:基礎と臨床, 1985; 19(3): 1373-1377
- 12) 加島正明 他:基礎と臨床, 1985; 19(3): 1378-1410
- 13) 加島正明 他:基礎と臨床, 1985; 19(3): 1411-1440

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

該当しない

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

