

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

フェニルケトン尿症治療剤

フェニルアラニン除去ミルク
配合散「雪印」

PHENYLALANINE FREE MILK

剤形	散剤
製剤の規制区分	
規格・含量	
一般名	和名： 洋名：
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7月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（同上） 販売開始年月日：2009年12月1日（同上）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：雪印メグミルク株式会社 発売元：雪印ビーンスターク株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所 特殊ミルク開発室 TEL 049-242-8068 FAX 049-242-8157

本I Fは2025年12月改訂（第2版）の添付文書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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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 I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
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	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
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	11
1. 剤形	11
2. 製剤の組成	11
3. 添加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	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	15

4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
4. 吸収	19
5. 分布	19
6. 代謝	20
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
◆冒頭部の注意事項	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	23
8. 副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
10. 過量投与	23
11. 適用上の注意	23
12. その他の注意	24
IX. 非臨床試験に関する項目	25
1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間	26

3. 包装状態での貯法	26
4. 取扱い上の注意点	26
5. 患者向け資材	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
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	26
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	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
11. 再審査期間	27
12. 投薬期間制限に関する情報	27
13. 各種コード	27
14. 保険給付上の注意	27
X I. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
X II. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
X III. 備考	28
1. 調剤・服薬支援に関して臨床判断を行うにあたっての参考情報	28
2. その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェニルケトン尿症（PKU）は、フェニルアラニンをチロシンへ転換するフェニルアラニン水酸化酵素の障害により起きる疾患である。本症の治療は、フェニルアラニンの摂取制限により行う。

フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」は、フェニルアラニンのみを除去し、その他の栄養成分は FAO/WHO の乳児用調製粉乳勧告規格等に合わせて配合した PKU 治療剤である。必要量のフェニルアラニンは、自然たん白質（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）から摂取することにより、フェニルアラニンの摂取を制限することができる。

本剤は 2009 年に承認を得て発売した。

なお、本剤の承認に関する経緯は以下の通りである。

①雪印フェニルアラニン除去ミルク

1979 年 9 月 8 日承認

2000 年 8 月 31 日一部変更承認（フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）の改定勧告治療指針（平成 7 年）に基づく、用法及び用量変更による）

2003 年 3 月 31 日販売終了

②雪印新フェニルアラニン除去ミルク

2002 年 3 月 13 日承認（有効成分である葉酸の減量による）

2010 年 6 月 30 日販売終了

③フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」

2009 年 7 月 1 日承認（医療事故防止対策のための販売名変更による）

2009 年 11 月 11 日一部変更承認（有害菌の一種であるサカザキ菌及びサルモネラ菌不活化のための用法及び用量変更による）

2014 年 8 月 8 日一部変更承認（用法及び用量の記載整備による。また、フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）の第 2 次改定勧告治療指針（平成 24 年度）に基づき、本剤の添付文書を 2014 年 11 月に改訂した。）

2019 年 11 月に公開されたフェニルケトン尿症の治療指針第 3 次改定に基づき、本剤の電子化された添付文書を 2022 年 6 月に改訂した。

2. 製品の治療学的特性

該当資料なし

3. 製品の製剤学的特性

①L-型（天然型アミノ酸）を使用し、乳児に適したアミノ酸組成である。

②銅、亜鉛、ヨウ素、その他のミネラル及びビタミン含量は、FAO/WHO の乳児用調製粉乳勧告規格に合わせている（「製剤に関する項目」の「その他」参照（14 ページ））。

③ビタミンの一種である葉酸の含量は、第六次改定・日本人の栄養所要量「食事摂取基

準」にも合わせている（「製剤に関する項目」の「その他」参照（14 ページ））。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当資料なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当資料なし

6. RMPの概要

該当資料なし

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」

(2) 洋名

PHENYLALANINE FREE MILK

(3) 名称の由来

① フェニルアラニン除去ミルク

主たる窒素源がフェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末であり、フェニルアラニンを全く含まないことによる。

② 配合散

配合剤の散剤であることによる。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

なし

(2) 洋名 (命名法)

なし

(3) ステム

なし

3. 構造式又は示性式

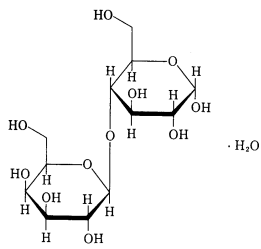
4. 分子式及び分子量

5. 化学名 (命名法) 又は本質

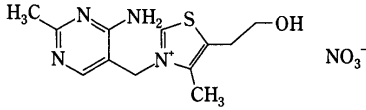
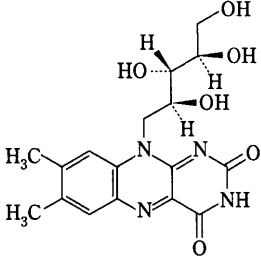
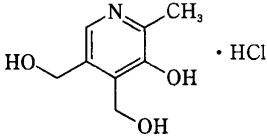
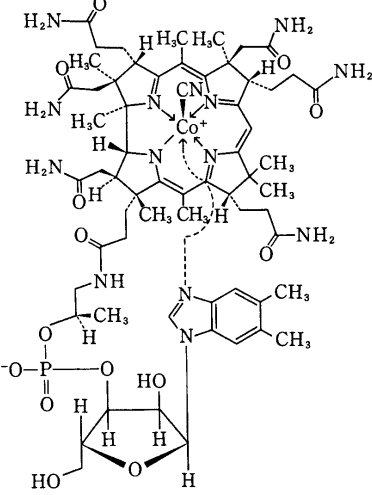
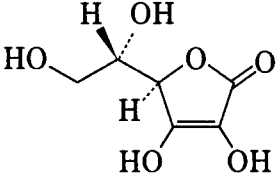
} 下表参照

一般名等	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
フェニルアラニン 無添加総合アミノ 酸粉末			
油脂糖質粉末			
アルファー化デン ブレン*1 (Pregelatinized Starch)			

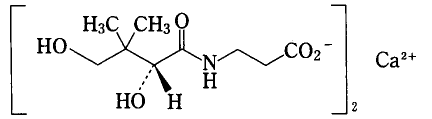
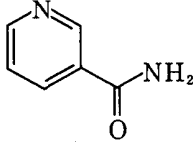
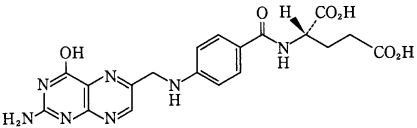
II. 名称に関する項目

乳糖水和物*2 (Lactose Hydrate)		$C_{12}H_{22}O_{11}$ $\cdot H_2O$ 360.31	β -D-Galacto- pyranosyl-(1→4)- α -D-glucopyranose monohydrate
硫酸マグネシウム水和物*2 (Magnesium Sulfate Hydrate)	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	$MgSO_4$ $\cdot 7H_2O$ 246.47	Magnesium sulfate hydrate
リン酸水素カルシウム水和物*2 (Dibasic Calcium Phosphate Hydrate)	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	$CaHPO_4$ $\cdot 2H_2O$ 172.09	Dibasic calcium phosphate hydrate
沈降炭酸カルシウム*2 (Precipitated Calcium Carbonate)	$CaCO_3$	$CaCO_3$ 100.09	Precipitated calcium carbonate
リン酸水素二カリウム*3 (Dipotassium Hydrogen Phosphate)	K_2HPO_4	K_2HPO_4 174.18	Dipotassium hydrogen phosphate
クエン酸第一鉄ナトリウム*3 (Sodium Ferrous Citrate)			Iron(II) sodium salt of 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid
硫酸銅*3 (Cupric Sulfate)	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	$CuSO_4$ $\cdot 5H_2O$ 249.69	Copper(II) sulfate pentahydrate
硫酸亜鉛水和物*2 (Zinc Sulfate Hydrate)	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	$ZnSO_4$ $\cdot 7H_2O$ 287.55	Zinc sulfate hydrate
ヨウ化カリウム*2 (Potassium Iodide)	KI	KI 166.00	Potassium iodide

Ⅱ. 名称に関する項目

<p>チアミン硝酸物*2 (Thiamine Nitrate)</p>		<p>C₁₂H₁₇N₅O₄ S 327.36</p>	<p>3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium nitrate</p>
<p>リボフラビン*2 (Riboflavin)</p>		<p>C₁₇H₂₀N₄O₆ 376.36</p>	<p>7,8-Dimethyl-10-[(2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[<i>g</i>] pteridine-2,4(3<i>H</i>,10<i>H</i>)-dione</p>
<p>ピリドキシリン塩酸塩*2 (Pyridoxine Hydrochloride)</p>		<p>C₈H₁₁NO₃ · HCl 205.64</p>	<p>4,5-Bis(hydroxylmethyl)-2-methylpyridin-3-ol monohydrochloride</p>
<p>シアノコバラミン*2 (Cyanocobalamin)</p>		<p>C₆₃H₈₈Co N₁₄O₁₄P 1355.37</p>	<p><i>Co</i> α -[α -(5,6-Dimethyl-1<i>H</i>-benzimidazol-1-yl)]-<i>Co</i> β -cyano-cobamide</p>
<p>アスコルビン酸*2 (Ascorbic Acid)</p>		<p>C₆H₈O₆ 176.12</p>	<p><i>L</i>-<i>threo</i>-Hex-2-enono-1,4-lactone</p>

Ⅱ. 名称に関する項目

パントテン酸カルシウム*2 (Calcium Pantothenate)		$C_{18}H_{32}Ca$ N_2O_{10} 476.53	Monocalcium bis {3-[(2 <i>R</i>)-(2,4- dihydroxy-3,3- dimethylbutanoyl- amino] propanoate}
ニコチン酸アミド*2 (Nicotinamide)		$C_6H_6N_2O$ 122.12	Pyridine-3- carboxamide
葉酸*2 (Folic Acid)		$C_{19}H_{19}N_7$ O_6 441.40	<i>N</i> -{4-[(2-Amino- 4-hydroxypteridin- 6-ylmethyl)amino] benzoyl}-L- glutamic acid
塩化コリン (Choline Chloride)	$[HOCH_2CH_2N(CH_3)_3]^+Cl^-$	$C_5H_{14}Cl$ NO 139.62	Choline chloride

*1：医薬品添加物規格（2018）に従って記載した。

*2：第 18 改正 日本薬局方（2021）に従って記載した。

*3：第 10 版 食品添加物公定書（2024）に従って記載した。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

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
 - (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
- } 下表参照

有効成分名	外観、性状、溶解性、吸湿性等	水溶液のpH	旋光度(α) _{D²⁰}
フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末	白色の結晶又は結晶性の粉末で、アミノ酸特有のにおいと味がある。		
油脂糖質粉末	白色の粉末で、わずかな甘味と特有のにおいがある。		
アルファー化デンプン (薬添規)	白色～微黄白色の粉末又は粒で、におい及び味はない。鏡検するとき、多孔性の透明～やや不透明な不定形又は粒状である。水を加えるとき、膨潤し、粘調な液となる。エタノール(95)に溶けない。		
乳糖水和物 (日局)	白色の結晶、粉末又は造粒した粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。		+54.4～ +55.9°
硫酸マグネシウム水和物 (日局)	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.0～8.2 (1.0gを 水20mLに 溶解)	
リン酸水素カルシウム水和物 (日局)	白色の結晶性の粉末である。水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸又は希硝酸に溶ける。		
沈降炭酸カルシウム (日局)	白色の微細な結晶性の粉末で、におい及び味はない。水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。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。希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。		
リン酸水素二カリウム	白色の結晶、粉末又は塊である。	8.7～9.3 (1.0gを	

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(食添)		水 100mL に溶解)	
クエン酸第一鉄 ナトリウム (食添)	緑白～帯緑黄色の粉末で、においが無い。		
硫酸銅 (食添)	青色の結晶若しくは粒又は濃青色の結晶性の粉末である。		
硫酸亜鉛水和物 (日局)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。乾燥空气中で風解する。	4.4～6.0 (1.0gを 水 20mL に溶解)	
ヨウ化カリウム (日局)	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。湿った空气中で僅かに潮解する。		
チアミン硝化物 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがある。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点：約 193℃ (分解)。	6.5～8.0 (1.0gを 水 100mL に溶解)	
リボフラビン (日局)	黄色～橙黄色の結晶で、僅かににおいがある。水に極めて溶けにくく、エタノール(95)、酢酸(100)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって分解する。融点：約 290℃ (分解)。	中性 (飽和水溶液)	-128～ -142°
ピリドキシン塩 酸塩 (日局)	白色～微黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、無水酢酸、酢酸(100)にほとんど溶けない。光によって徐々に変化する。融点：約 206℃ (分解)。	2.5～3.5 (1.0gを 水 50mL に溶解)	
シアノコバラミン (日局)	暗赤色の結晶又は粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。吸湿性である。	4.2～7.0 (0.10gを 水 20mLに 溶解)	
アスコルビン酸 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点：約 190℃	2.2～2.5 (1.0gを 水 20mLに 溶解)	+20.5～ +21.5°

Ⅲ. 有効成分に関する項目

	(分解)。		
パントテン酸カルシウム (日局)	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。結晶多形が認められる。	7.0～9.0 (1.0gを 水 20mLに 溶解)	+25.0～ +28.5°
ニコチン酸アミド (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。水又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。	6.0～7.5 (1.0gを 水 20mLに 溶解)	
葉酸 (日局)	黄色～橙黄色の結晶性の粉末で、においはない。水、メタノール、エタノール(95)、ピリジン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。塩酸、硫酸、希水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム十水和物溶液(1→100)に溶け、液は黄色となる。光によって徐々に変化する。		
塩化コリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかにトリメチルアミン様のにおいがある。吸湿性で水又はエタノールに極めて溶けやすく、ベンゼン、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。		

薬添規：医薬品添加物規格（2018）に従って記載した。

日局：第 18 改正 日本薬局方（2021）に従って記載した。

食添：第 10 版 食品添加物公定書（2024）に従って記載した。

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) 有効成分の確認試験法

①日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による

乳糖水和物、硫酸マグネシウム水和物、リン酸水素カルシウム水和物、沈降炭酸カルシウム、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン硝化物、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、及び葉酸

②食品添加物公定書の成分規格、保存基準各条の確認試験法による

リン酸水素二カリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、及び硫酸銅

③その他

塩化コリン

本品の水溶液（1→25）5mL にマイヤー試液 1mL を加えるとき、わずかに青みを帯びた淡黄色の沈澱を生じる。

(2) 有効成分の定量法

①日本薬局方の医薬品各条の定量法による

乳糖水和物、硫酸マグネシウム水和物、リン酸水素カルシウム水和物、沈降炭酸カルシウム、硫酸亜鉛水和物、ヨウ化カリウム、チアミン硝化物、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、アスコルビン酸、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、及び葉酸

②食品添加物公定書の成分規格、保存基準各条の定量法による

リン酸水素二カリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、及び硫酸銅

③その他

フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末

フェニルアラニン

液体クロマトグラフィーにおいて、L-フェニルアラニン標準溶液の場合と同一の保持時間の位置にピークを認めない

油脂糖質粉末

脂肪

重量分析法（レーゼ・ゴットリーブ法）による

塩化コリン

日本薬局方一般試験法、窒素定量法に準じる

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

①剤形：粉末

②色調：淡黄色～淡褐色

③におい：特有のアミノ酸臭及びバニラ臭

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

①溶状：乳状液（約6倍量の70～80℃の温湯に溶解）

②浸透圧：411mOsm/kg・H₂O（製剤の15w/v%溶解液）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

①有効成分（活性成分）の含量

有効成分	分量（製剤100g中）
フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末	16.866 g
油脂糖質粉末	66.085 g
アルファー化デンプン	8.500 g
乳糖水和物	5.0749 g
硫酸マグネシウム水和物	0.344 g
リン酸水素カルシウム水和物	0.533 g
沈降炭酸カルシウム	0.589 g
リン酸水素二カリウム	0.980 g
クエン酸第一鉄ナトリウム	0.060 g
硫酸銅	1.10 mg
硫酸亜鉛水和物	11.0 mg
ヨウ化カリウム	33.0 μg
チアミン硝化物	0.36 mg
リボフラビン	0.60 mg
ピリドキシン塩酸塩	0.40 mg
シアノコバラミン	1.0 μg
アスコルビン酸	48.0 mg
パントテン酸カルシウム	2.00 mg
ニコチン酸アミド	5.00 mg
葉酸	0.10 mg
塩化コリン	50.0 mg

②添加剤

添加剤	分量（製剤 100g 中）
バニラ香料粉末	0.849506 g

※食品添加物としてバニリン及びエチルバニリンを含む。その他の添加剤として、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル及びグリセリン脂肪酸エステルを含む。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

製剤 100g あたりの熱量は 458kcal である。

3. 添加溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. 力価

該当資料なし

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

保存条件	保存期間	保存形態	結果
37℃	10 箇月	ブリキ缶容器で窒素置換して密封	ビタミン A、チアミン硝化物、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、アスコルビン酸及びニコチン酸アミドは減少傾向を示したが、いずれも 10 箇月でも規格内であった*1。
25±2℃	12 箇月	ブリキ缶容器で窒素置換して密封	ビタミン A、ピリドキシン塩酸塩及びα-トコフェロール（ビタミン E）は減少傾向を示したが、いずれも 12 箇月でも規格内であった*2。性状において、9 箇月以後、色は淡黄色から淡褐色に変化したが、規格内の変化であった*2。

*1：雪印フェニルアラニン除去ミルクでの結果

*2：雪印新フェニルアラニン除去ミルクでの結果

7. 調製法及び溶解後の安定性

①調製法

用時に溶解濃度が 15～20(w/v%)となるように温湯（70～80℃）に溶解し、適切な温度（37℃付近）まで冷却して、よく攪拌後経口投与すること。調製した溶液は、調製後は遅くとも 2 時間以内に使用すること。

②溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
環境温度：25±2℃ 照度：2600Lux	2 時間	ビーカーに 300mL ずつ分注	変化なし。

※製剤を 80℃の温湯で溶解し、15w/v%溶液とした後、すみやかに室温まで冷却して試験した。

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（本剤は溶解して経口投与するため）

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

該当資料なし

(2) 包装

1,200g 入り缶（添付のスプーンはスリキリ約 3g）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

①本体：金属（アルミトップ付き電気メッキブリキ缶）

②フタ：ポリエチレン

③ラベル：紙

④スプーン：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

標準栄養成分組成

栄養成分		100g 中	100mL 中 (15w/v%調乳液)
一般成分	たん白質 (注) (アミノ酸)	g (15.80)	15.80 2.37
	脂 肪	g	17.12 2.57
	炭水化物	g	60.43 9.06
	灰 分	g	3.68 0.55
	水 分	g	2.97 —
フェニルアラニン		mg	0 0
ビタミン類	ビタミン A	IU	1500 225
	チアミン硝化物	mg	0.36 0.054
	リボフラビン	mg	0.6 0.09
	ピリドキシン塩酸塩	mg	0.4 0.06
	シアノコバラミン	μ g	1.0 0.15
	アスコルビン酸	mg	48.0 7.20
	ビタミン D	IU	300 45.0
	ビタミン E	mg	4.38 0.66
	パントテン酸カルシウム	mg	2.0 0.30
	ニコチン酸アミド	mg	5.0 0.75
	葉酸	mg	0.10 0.015
	塩化コリン	mg	50.0 7.50
	ミネラル類	カルシウム	mg
マグネシウム		mg	34 5.1
ナトリウム		mg	168 25.2
カリウム		mg	440 66.0
リン		mg	270 40.5
塩素		mg	320 48.0
鉄		mg	6 0.9
亜鉛		mg	2.5 0.38
銅		mg	0.28 0.042
ヨウ素		μ g	25 3.8
エネルギー		kcal	458 68.7

(注) 窒素量から換算

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

フェニルケトン尿症

2. 効能又は効果に関連する注意

該当資料なし

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、本剤を用時に、溶解濃度が 15～20 (w/v%) になるように温湯 (70～80℃) に溶解し、よく攪拌後経口投与する。

血中フェニルアラニン濃度を定期的に測定しながら、本剤の投与量を定める。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

フェニルケトン尿症の治療指針第 3 次改定 (特殊ミルク情報、第 55 号、89～91 ページ、2019 年) に基づく。

4. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与量の目安は、乳児期：60～100g/日、幼児期前半 (1～2 歳)：100～120g/日、幼児期後半 (3～5 歳)：120～150g/日、学童期前半 (6～9 歳)：150～200g/日、学童期後半及びそれ以後：200～250g/日とするが、医師の指示により適宜増減する¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

治療開始に際しては、下表の摂取フェニルアラニン量を一応の目安とし、空腹時血中フェニルアラニン濃度が、全年齢を通じて 2～6mg/dL (120～360 μmol/L) に維持されるように摂取フェニルアラニン量を定める¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

摂取フェニルアラニン量 (目安)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

年 齢	摂取フェニルアラニン量 (mg/kg 体重/日)
0～3 箇月	70 ～ 50
3～6 箇月	60 ～ 40
6～12 箇月	50 ～ 30
1～2 歳	40 ～ 20
2～3 歳	35 ～ 20
3 歳以後	35 ～ 15

本剤の計量は、秤を用いて量ることが望ましいが、簡易的に計量する場合は、添付の計量用スプーンを用いる。計量用スプーンの内容量はスリキリ 1 杯で約 3 g である。濃度別調製は下表を参照し溶解する。

調乳 濃度 (w/v%)	秤とり量	出来 上がり (mL)	溶液 100mL 中の組成					
			フェニルアラニン (mg)	たん白質 (g)	脂肪 (g)	炭水化物 (g)	灰分 (g)	エネルギー (kcal)
15	15g (スプーン 5 杯)	100	0	2.37	2.57	9.06	0.55	68.7
16	16g	100	0	2.53	2.74	9.67	0.59	73.3
17	17g	100	0	2.69	2.91	10.27	0.63	77.9
18	18g (スプーン 6 杯)	100	0	2.84	3.08	10.88	0.66	82.4
19	19g	100	0	3.00	3.25	11.48	0.70	87.0
20	20g	100	0	3.16	3.42	12.09	0.74	91.6

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

17.1.1 国内臨床試験

すでに従来品（雪印ロフェミルク）にて治療中の患児 5 例（本剤による治療開始年齢：10 箇月～3 歳 10 箇月）並びにマス・スクリーニングにより発見された新生児 2 例に、フェニルアラニン除去ミルクを使用した⁵⁾。その結果、血中フェニルアラニン濃度がよくコントロールされ、副作用もなく、新生児では体重増加も良かった（大阪市立小児保健センター）。

17.1.2 国内臨床試験

すでに従来品（雪印ロフェミルク）にて治療中の患児 4 例（本剤による治療開始年齢：1 歳 3 箇月～2 歳 9 箇月）並びにフェニルアラニン除去ミルクによる治療を始めた後に来院した患児 5 例（本剤による治療開始年齢：7 箇月～6 歳 6 箇月）に、フェニルアラニン除去ミルクを使用した⁶⁾。その結果、本剤使用開始後約 2 年目において、血中フェニルアラニン濃度を一定に保つことができ、低たん白血症、貧血などの異常は認められなかった。また、本剤はフェニルアラニンを全く含まないことから自然たん白をより多く与えることが出来、より多くの自然食品を使用することが可能と判断された（駿河台日本大学病院）。

2) 安全性試験

同上

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フェニルアラニンの経口摂取量の制限による。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

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
- (7) 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

該当資料なし

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特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

◆冒頭部の注意事項

なし

1. 警告内容とその理由

なし

2. 禁忌内容とその理由

フェニルケトン尿症以外の患者 [フェニルアラニンの不足を生じる可能性がある]

(解説)

本剤は、フェニルケトン尿症の治療のために、フェニルアラニンを除去している。本剤を、フェニルケトン尿症以外の患者へ投与した場合、フェニルアラニンの不足、又は、欠乏を生じる可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

- 8.1** 新生児では、診断後直ちにフェニルアラニン摂取量を制限して、血中フェニルアラニン濃度を連日測定しながら、数日のうちにその濃度が 10mg/dL 以下になるようにすること¹⁾²⁾³⁾。
- 8.2** 血中フェニルアラニン濃度の維持量には症例により個体差があるので、治療開始時にはできるだけ頻回に（週 2～3 回）、血中フェニルアラニン濃度を測定し、さらに、臨床症状、体重変化、血清たん白濃度、血色素濃度に留意し、フェニルアラニン欠乏症状の発現を避けること¹⁾²⁾³⁾。
- 8.3** 退院後も、乳幼児期は月 1 回程度、血中フェニルアラニン濃度を測定しながら、治療を続けること¹⁾²⁾³⁾。
- 8.4** 本剤、及び自然たん白質（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）を合わせたたん白質摂取量は、乳児期には 2g/kg/日、幼児期には 1.5g/kg/日、学童期及びそれ以後は 1.0g/kg/日以下にならないようにすること（たん白質摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、フェニルアラニン摂取制限をしても血中フェニルアラニン濃度が上昇するので注意を要する）。たん白質（窒素源）の大部分は本剤から摂取すること。本剤はフェニルアラニンを全く含まないので、必要量のフェニルアラニンはすべて自然たん白質（一般粉乳、牛乳ないし一般食品）で補給すること¹⁾²⁾³⁾。
- 8.5** 1 日の摂取エネルギー量、及び三大栄養素の配分比は、同年齢の健康小児と等しく

し、身体計測を行ってエネルギー不足が疑われる場合には糖質を追加すること¹⁾²⁾³⁾。

8.6 定期的に血中フェニルアラニン濃度、身体発育値、血液一般検査値、血液生化学検査値などを観察しながら治療を続けること¹⁾²⁾³⁾。

8.7 本剤はビオチン、カルニチン及びセレンを含まないため、当該成分の欠乏症があらわれる可能性があることから、必要に応じて補給すること⁷⁾。

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 血中フェニルアラニン濃度が 2mg/dL 以下に低下した患者

フェニルアラニン欠乏症状の発現する可能性がある¹⁾²⁾³⁾。

(解説)

投与を続けると、フェニルアラニン欠乏症状が発現する可能性がある。摂取フェニルアラニン量を増加させるために、必要に応じ、一般粉乳、牛乳又は一般食品を摂取させる。

9.1.2 臨床症状、体重増加、血清たん白濃度、血色素濃度に変動が見られる患者

フェニルアラニン欠乏症状が発現している可能性がある¹⁾²⁾³⁾。

(解説)

フェニルアラニン欠乏症状が発現している可能性があり、投与を続けると欠乏症状が深刻になる可能性がある。摂取フェニルアラニン量を増加させるために、必要に応じ、一般粉乳、牛乳又は一般食品を摂取させる。

(2) 腎機能障害患者

該当資料なし

(3) 肝機能障害患者

該当資料なし

(4) 生殖能を有する者

該当資料なし

(5) 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

高フェニルアラニン血症による胎児障害を予防し、治療するために妊娠前よりフェニルアラニンの摂取量を制限する必要がある。この目的で本剤を使用する場合、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 妊娠 3 箇月以内又は妊娠を希望する女性

投与する場合は用法・用量に留意し、本剤によるビタミン A の投与は 5,000 IU/日未満に留めるなど必要な注意を行うこと⁸⁾。外国において、妊娠前 3 箇月から妊娠初

期3箇月までにビタミンAを10,000 IU/日以上摂取した女性から出生した児に、頭蓋神経堤などを中心とする奇形発現の増加が推定されたとする疫学的調査結果がある。

(6) 授乳婦

該当資料なし

(7) 小児等

該当資料なし

(8) 高齢者

該当資料なし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

該当資料なし

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

(3) その他の副作用

該当資料なし

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 *Enterobacter sakazakii* 及び *Salmonella enterica* による患者の健康被害を防止するため、本剤を70～80℃の湯に溶解する際には、火傷に注意すること⁹⁾。本剤を経口投与する際には、適切な温度（37℃付近）まで冷却すること⁹⁾。

14.1.2 本剤を用いて調製した溶液は、調製後2時間以内に使用すること。調製後2時間以内に使用しなかった場合は、廃棄すること⁹⁾。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際して、可塑剤として DEHP（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フィーディングチューブ等を使用した場合、DEHP が溶出するおそれがあるので、DEHP を含むフィーディングチューブ等は使用しないこと。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

該当資料なし

（2）非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性毒性
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

劇薬：硫酸亜鉛水和物
ヨウ化カリウム

2. 有効期間

使用期限：12 箇月（安定性試験結果に基づく）
（缶に表示の使用期限内に使用すること）

3. 包装状態での貯法

室温保存
（直射日光のあたるところや放熱器具のそばなど、温度の高いところでの保管は避けること）

4. 取扱い上の注意点

20.1 本剤は室温で乾燥したところに保管し、製造後 12 箇月以内（使用期限内）に使用すること。

20.2 本剤は直射日光の当たるところや放熱器具のそばなど、温度の高いところでの保管を避けること。

5. 患者向け資材

なし

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2009 年 7 月 1 日

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

（1）製造販売承認年月日及び承認番号

①製造販売承認年月日：2009 年 7 月 1 日（販売名変更による）

②承認番号：22100AMX01623000（同上）

（旧販売名）雪印新フェニルアラニン除去ミルク

①製造承認年月日：2002 年 3 月 13 日

②承認番号：21400AMZ00286000

（2）薬価基準収載年月日

2009 年 9 月 25 日収載（販売名変更による）

(旧販売名) 雪印新フェニルアラニン除去ミルク

①2002年7月5日収載

②2010年6月30日経過措置期間終了

(3) 販売開始年月日

2009年12月1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

用法及び用量変更については、「I. 概要に関する項目」の「1. 開発の経緯」を参照されたい。

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

①厚生労働省薬価基準収載医薬品コード : 3279103X2032 (販売名変更による)

②HOT (9桁) 番号 : 114909801 (同上)

③レセプト電算コード : 621490901 (同上)

(旧販売名) 雪印新フェニルアラニン除去ミルク

①厚生労働省薬価基準収載医薬品コード : 3279103X2024

②HOT (9桁) 番号 : 114909801

③レセプト電算コード : 610463203

14. 保険給付上の注意

①難病医療費助成制度の対象疾病 (指定難病)

②厚生労働省の小児慢性特定疾患治療研究事業により医療費の一部を公費負担 (20歳未満)

X I . 文献

1. 引用文献

- 1)多田啓也ほか：日本小児科学会雑誌, 1977; **81**(9): 840-845
- 2)PKU 治療指針改定委員会：特殊ミルク情報, 1995; **30**: 43-49
- 3)PKU 治療指針改定委員会：特殊ミルク情報, 2012; **48**: 82-84
- 4)PKU 治療指針改定委員会：特殊ミルク情報, 2019; **55**: 89-91
- 5)長谷 豊ほか：臨床試験成績（社内資料）
- 6)北川照男ほか：臨床試験成績（社内資料）
- 7)北川照男ほか：特殊ミルク情報, 2000; **36**: 28-40
- 8)Rothman, K. J. et al. : N. Engl. J. Med., 1995; **333**: 1369-1373
- 9)乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン（世界保健機関／国連食糧農業機関共同作成。2007年）：2.1.4 PIF（乳児用調製粉乳）を使用した粉ミルクの調乳等

2. その他の参考文献

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、5. 重要な基本的注意とその理由、8.7（本剤はビオチン、カルニチン及びセレンを含まないため、当該成分の欠乏症があらわれる可能性があることから、必要に応じて補給すること）における参考文献は、以下の通りである。

児玉浩子ほか：日本小児科学会雑誌, 2012; **116**(4): 637-654

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 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

ラトビア共和国の PKU 患者は、歯及び歯周の健康状態が健常者に比べて有意に低いと報告されている（以下の文献）。その対策として、以下の2点が掲げられている。

- ①PKU 患者は 3～6 箇月に 1 回、専門の口腔衛生士の診察を受けること。
- ②PKU 製剤を摂取した後、速やかに口を水ですすぐことにより、口腔内の酸性を緩和させること。

Abola I. et al. : Acta Stomatol. Croat., 2022; **56**: 109-119