

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

必須アミノ酸製剤

処方箋医薬品

ハイ・プレアミンS注-10%

Hy-Pleamin S Injection

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 水性注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | IV-2. の項 参照 |
| 一般名 | II-2. の項 参照 |
| 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: 1979年2月2日 薬価基準収載年月日: 1979年2月17日 販売開始年月日: 2002年7月1日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元: 扶桑薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術室 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00~17:30/土日祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin |

本I Fは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の電子添文情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にて
ご確認ください。

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、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、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 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 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

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。

(2020 年 4 月)

目次

| | | | |
|-------------------------|----|--|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | (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 | 11 |
| I-1 開発の経緯 | 1 | (2) 包装 | 11 |
| I-2 製品の治療学的特性 | 1 | (3) 予備容量 | 11 |
| I-3 製品の製剤学的特性 | 1 | (4) 容器の材質 | 11 |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | IV-11 別途提供される資材類 | 11 |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | IV-12 その他 | 11 |
| (1) 承認条件 | 2 | | |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 2 | | |
| I-6 RMP の概要 | 2 | | |
| II. 名称に関する項目 | 3 | V. 治療に関する項目 | 12 |
| II-1 販売名 | 3 | V-1 効能又は効果 | 12 |
| (1) 和名 | 3 | V-2 効能又は効果に関連する注意 | 12 |
| (2) 洋名 | 3 | V-3 用法及び用量 | 12 |
| (3) 名称の由来 | 3 | (1) 用法及び用量の解説 | 12 |
| II-2 一般名 | 3 | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 12 |
| (1) 和名(命名法) | 3 | V-4 用法及び用量に関連する注意 | 12 |
| (2) 洋名(命名法) | 3 | V-5 臨床成績 | 12 |
| (3) ステム | 3 | (1) 臨床データパッケージ | 12 |
| II-3 構造式又は示性式 | 3 | (2) 臨床薬理試験 | 12 |
| II-4 分子式及び分子量 | 3 | (3) 用量反応探索試験 | 12 |
| II-5 化学名(命名法)又は本質 | 3 | (4) 検証的試験 | 12 |
| II-6 慣用名，別名，略号，記号番号 | 4 | 1) 有効性検証試験 | 12 |
| | | 2) 安全性試験 | 12 |
| | | (5) 患者・病態別試験 | 12 |
| | | (6) 治療的使用 | 13 |
| | | 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 | 13 |
| | | 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 | 13 |
| | | (7) その他 | 13 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 14 |
| III-1 物理化学的性質 | 5 | VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 14 |
| (1) 外観・性状 | 5 | VI-2 薬理作用 | 14 |
| (2) 溶解性 | 5 | (1) 作用部位・作用機序 | 14 |
| (3) 吸湿性 | 6 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 14 |
| (4) 融点(分解点)，沸点，凝固点 | 6 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 14 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 6 | | |
| (6) 分配係数 | 7 | VII. 薬物動態に関する項目 | 15 |
| (7) その他の主な示性値 | 7 | VII-1 血中濃度の推移 | 15 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性 | 7 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 15 |
| III-3 有効成分の確認試験法，定量法 | 8 | (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 15 |
| | | (3) 中毒域 | 15 |
| | | (4) 食事・併用薬の影響 | 15 |
| | | VII-2 薬物速度論的パラメータ | 15 |
| | | (1) 解析方法 | 15 |
| | | (2) 吸収速度定数 | 15 |
| | | (3) 消失速度定数 | 15 |
| | | (4) クリアランス | 15 |
| | | (5) 分布容積 | 16 |
| | | (6) その他 | 16 |
| | | VII-3 母集団(ポピュレーション)解析 | 16 |
| | | (1) 解析方法 | 16 |
| | | (2) パラメータ変動要因 | 16 |
| | | VII-4 吸収 | 16 |
| IV. 製剤に関する項目 | 9 | | |
| IV-1 剤形 | 9 | | |
| (1) 剤形の区別 | 9 | | |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 9 | | |
| (3) 識別コード | 9 | | |
| (4) 製剤の物性 | 9 | | |
| (5) その他 | 9 | | |
| IV-2 製剤の組成 | 9 | | |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 | 9 | | |
| (2) 電解質等の濃度 | 10 | | |
| (3) 熱量 | 10 | | |
| IV-3 添付溶解液の組成及び容量 | 10 | | |
| IV-4 力価 | 10 | | |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物 | 10 | | |
| IV-6 製剤の各種条件下における安定性 | 10 | | |
| IV-7 調製法及び溶解後の安定性 | 10 | | |
| IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 11 | | |
| IV-9 溶出性 | 11 | | |
| IV-10 容器・包装 | 11 | | |

| | | | |
|--|----|-------------|----|
| VII-5 分布 | 16 | (7)その他の特殊毒性 | 25 |
| (1)血液－脳関門通過性 | 16 | | |
| (2)血液－胎盤関門通過性 | 16 | | |
| (3)乳汁への移行性 | 16 | | |
| (4)髄液への移行性 | 17 | | |
| (5)その他の組織への移行性 | 17 | | |
| (6)血漿蛋白結合率 | 17 | | |
| VII-6 代謝 | 17 | | |
| (1)代謝部位及び代謝経路 | 17 | | |
| (2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率 | 19 | | |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 19 | | |
| (4)代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率 | 19 | | |
| VII-7 排泄 | 19 | | |
| VII-8 トランスポーターに関する情報 | 20 | | |
| VII-9 透析等による除去率 | 20 | | |
| VII-10 特定の背景を有する患者 | 20 | | |
| VII-11 その他 | 20 | | |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 21 | | |
| VIII-1 警告内容とその理由 | 21 | | |
| VIII-2 禁忌内容とその理由 | 21 | | |
| VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 21 | | |
| VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 21 | | |
| VIII-5 重要な基本的注意とその理由 | 21 | | |
| VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意 | 21 | | |
| (1)合併症・既往歴等のある患者 | 21 | | |
| (2)腎機能障害患者 | 22 | | |
| (3)肝機能障害患者 | 22 | | |
| (4)生殖能を有する者 | 22 | | |
| (5)妊婦 | 22 | | |
| (6)授乳婦 | 22 | | |
| (7)小児等 | 22 | | |
| (8)高齢者 | 22 | | |
| VIII-7 相互作用 | 22 | | |
| (1)併用禁忌とその理由 | 22 | | |
| (2)併用注意とその理由 | 23 | | |
| VIII-8 副作用 | 23 | | |
| (1)重大な副作用と初期症状 | 23 | | |
| (2)その他の副作用 | 23 | | |
| VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響 | 23 | | |
| VIII-10 過量投与 | 23 | | |
| VIII-11 適用上の注意 | 23 | | |
| VIII-12 その他の注意 | 23 | | |
| (1)臨床使用に基づく情報 | 23 | | |
| (2)非臨床試験に基づく情報 | 24 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 25 | | |
| IX-1 薬理試験 | 25 | | |
| (1)薬効薬理試験 | 25 | | |
| (2)安全性薬理試験 | 25 | | |
| (3)その他の薬理試験 | 25 | | |
| IX-2 毒性試験 | 25 | | |
| (1)単回投与毒性試験 | 25 | | |
| (2)反復投与毒性試験 | 25 | | |
| (3)遺伝毒性試験 | 25 | | |
| (4)がん原性試験 | 25 | | |
| (5)生殖発生毒性試験 | 25 | | |
| (6)局所刺激性試験 | 25 | | |
| X. 管理的事項に関する項目 | 26 | | |
| X-1 規制区分 | 26 | | |
| X-2 有効期間 | 26 | | |
| X-3 包装状態での貯法 | 26 | | |
| X-4 取扱い上の注意 | 26 | | |
| X-5 患者向け資材 | 26 | | |
| X-6 同一成分・同効薬 | 26 | | |
| X-7 国際誕生年月日 | 26 | | |
| X-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 | | |
| X-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 | | |
| X-10 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 | 27 | | |
| X-11 再審査期間 | 27 | | |
| X-12 投薬期間制限に関する情報 | 27 | | |
| X-13 各種コード | 27 | | |
| X-14 保険給付上の注意 | 27 | | |
| XI. 文献 | 28 | | |
| XI-1 引用文献 | 28 | | |
| XI-2 その他の参考文献 | 28 | | |
| XII. 参考資料 | 29 | | |
| XII-1 主な外国での発売状況 | 29 | | |
| XII-2 海外における臨床支援情報 | 29 | | |
| XIII. 備考 | 30 | | |
| XIII-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 | 30 | | |
| (1)粉碎 | 30 | | |
| (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 30 | | |
| XIII-2 その他の関連資料 | 30 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1945年、Maddenらにより、純粋な結晶アミノ酸の混合液を人体に経静脈的に投与して窒素平衡上有効であることが報告された。

その後1957年、FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations : 国連食糧農業機関)の「蛋白必要量に関する委員会」がアミノ酸配合比についての暫定基準 (protein score) を発表した。この基準に基づき、栄養価の高い純粋なL型アミノ酸結晶のみで組成された輸液用製剤が開発された。

アミノ酸が蛋白質にまで合成されるためにはエネルギーが必要である。エネルギーを伴わないでアミノ酸のみを投与すると、その大部分は脱アミノ化されてエネルギーの産生にまわされる。そこでアミノ酸製剤に糖質を加えた製剤が作られるようになった¹⁾。

ハイ・プレアミンS注射液は1961年12月承認を取得し、1962年10月に上市した。

1979年2月通知の再評価結果に基づき効能・効果、用法・用量の変更を行った。同時に販売名をハイ・プレアミンS注射液からハイ・プレアミンS注-10%へと変更し、承認取得した。

2. 製品の治療学的特性

本剤はFAO基準(必須アミノ酸の組合せによって、生体利用に最も理想的な摂取蛋白質パターンが表現できるとする考え方)に基づく必須アミノ酸パターンを有するL型アミノ酸製剤である。さらに、本剤には他のアミノ酸合成のための窒素源として、非必須アミノ酸のL-アルギニン塩酸塩、グリシンを加えている。

(必須アミノ酸 (E) /非必須アミノ酸 (N) 比=2.93)

また、エネルギーの不十分な状態では、補給されたアミノ酸の一部はエネルギー源に利用されてしまうので、アミノ酸と化学変化を起こさない糖質として、D-ソルビトールを添加している(糖濃度：5%)。

低蛋白血症、低栄養状態、手術前後におけるアミノ酸補給に用いられる。

3. 製品の製剤学的特性

本品はブリストア包装の形態をとっており、以下の特徴を有している。

- ・脱酸素剤を封入している。
- ・ブリストア包装にて安定性を保持できる。

なお、ブリストア包装開封後の安定性については、XIII-2.の項を参照。開封後は速やかに使用すること。

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料、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料 | 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 |

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

特になし

(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

ハイ・プレアミン S 注 - 10%

(2) 洋名

Hy-Pleamin S Injection

(3) 名称の由来

plenty (豊富) + アミノ酸 + sorbitol

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

II-5. の項 参照

(2) 洋名 (命名法)

II-5. の項 参照

(3) ステム

該当しない

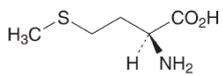
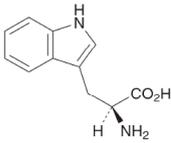
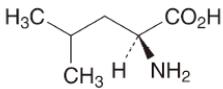
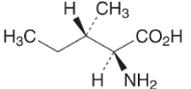
3. 構造式又は示性式

II-5. の項 参照

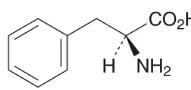
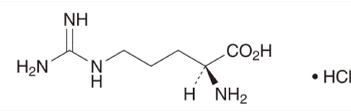
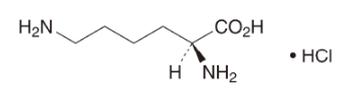
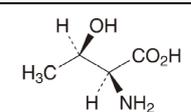
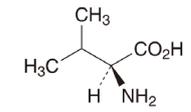
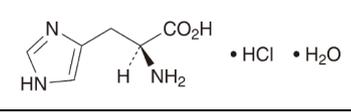
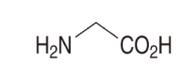
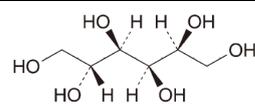
4. 分子式及び分子量

II-5. の項 参照

5. 化学名 (命名法) 又は本質

| 和名・洋名 (命名法) | 構造式又は示性式 | 分子式及び分子量 | 化学名 (命名法) |
|---------------------------------|---|--|---|
| L-メチオニン L-Methionine (JAN) |  | C ₅ H ₁₁ N ₂ O ₂ 149. 21 | (2 <i>S</i>)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid (IUPAC) |
| L-トリプトファン L-Tryptophan (JAN) |  | C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ 204. 23 | (2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(indol-3-yl) propanoic acid (IUPAC) |
| L-ロイシン L-Leucine (JAN) |  | C ₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ 131. 17 | (2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid (IUPAC) |
| L-イソロイシン L-Isoleucine (JAN) |  | C ₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ 131. 17 | (2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid (IUPAC) |

II. 名称に関する項目

| 和名・洋名 (命名法) | 構造式又は示性式 | 分子式及び分子量 | 化学名 (命名法) |
|--|---|---|---|
| L-フェニルアラニン L-Phenylalanine (JAN) |  | $C_9H_{11}NO_2$ 165.19 | (2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid (IUPAC) |
| L-アルギニン塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride (JAN) |  | $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ 210.66 | (2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride (IUPAC) |
| L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride (JAN) |  | $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ 182.65 | (2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid Monohydrochloride (IUPAC) |
| L-トレオニン L-Threonine (JAN) |  | $C_4H_9NO_3$ 119.12 | (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid (IUPAC) |
| L-バリン L-Valine (JAN) |  | $C_5H_{11}NO_2$ 117.15 | (2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid (IUPAC) |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-Histidine Hydrochloride Hydrate (JAN) |  | $C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ 209.63 | (2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propanoic acid monohydrochloride monohydrate (IUPAC) |
| グリシン Glycine (JAN) |  | $C_2H_5NO_2$ 75.07 | Aminoacetic acid (IUPAC) |
| D-ソルビトール D-Sorbitol (JAN) |  | $C_6H_{14}O_6$ 182.17 | D-Glucitol (IUPAC) |

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号
特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

| | |
|---------------|--|
| L-メチオニン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがある。 |
| 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。 |
| 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、又は僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。 |
| 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、又は僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。 |
| 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、又は僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。 |
| L-アルギニン塩酸塩 | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、僅かに特異な味がある。 |
| L-リシン塩酸塩 | 白色の粉末で、においはなく、僅かに特異な味がある。結晶多形が認められる。 |
| 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、又は僅かに特異なおいがあり、味は僅かに甘い。 |
| L-バリン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なおいがあり、味は僅かに甘い、後に苦い。 |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は初め酸味があり、後に僅かに苦い。 |
| グリシン | 白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。結晶多形が認められる。 |
| D-ソルビトール | 白色の粒、粉末又は結晶性の塊で、においはなく、味は甘く、冷感がある。 |

(2) 溶解性

| | |
|------------|--|
| L-メチオニン | 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。 |
| L-トリプトファン | 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。 水に対する溶解度 0℃：8.23g/L、20℃：10.57g/L、25℃：11.36g/L、50℃：17.06g/L、75℃：27.95g/L、100℃：49.87g/L |
| L-ロイシン | 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。 水に対する溶解度 0℃：22.7g/L、25℃：24.26g/L、50℃：28.87g/L、75℃：38.23g/L、100℃：56.38g/L |
| L-イソロイシン | 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。 水に対する溶解度は20℃で23～30mg/mL |
| L-フェニルアラニン | 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。 水に対する溶解度(g/L) 0℃：19.8、25℃：29.6、50℃：44.3、75℃：66.2、100℃：99.0 |
| L-アルギニン塩酸塩 | 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。 水(1g→2mL)、ギ酸(1g→2mL)、希塩酸(1g→1mL) |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

| | |
|---------------|--|
| L-リシン塩酸塩 | 水又はギ酸に溶解やすく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。 |
| L-トレオニン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解やすく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。 |
| L-バリン | ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解やすく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。 希塩酸に溶解する。水(88.5g→1,000mL、25℃)95%エタノール(1g→10,000mL) |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | 水又はギ酸に溶解やすく、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶解しない。6mol/L塩酸試液に溶解する。 |
| グリシン | 水又はギ酸に溶解やすく、エタノール(95)にほとんど溶解しない。 |
| D-ソルビトール | 水に極めて溶解やすく、エタノール(95)にやや溶解にくく、ジエチルエーテルにほとんど溶解しない。 水：900mg/mL ピリジン：30mg/mL エタノール(95)：10.2～16.9mg/mL エタノール(99.5)：5mg/mL 酢酸(100)：10mg/mL アセトン：0.2mg/mL |

(3) 吸湿性

L-トリプトファン：ほとんどない

D-ソルビトール：吸湿性である

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

(5) 酸塩基解離定数

| | 融点 | 酸塩基解離定数 |
|---------------|--------------|--|
| L-メチオニン | 280～282℃ | pK ₁ = 2.13(COOH) pK ₂ = 9.28(NH ₂) |
| L-トリプトファン | 289℃(分解) | pK ₁ = 2.46(COOH) pK ₂ = 9.41(NH ₂) |
| L-ロイシン | 293～295℃(分解) | pK ₁ = 2.33(COOH) pK ₂ = 9.74(NH ₂) |
| L-イソロイシン | 284℃(分解) | pK ₁ = 2.32(COOH) pK ₂ = 9.76(NH ₂) |
| L-フェニルアラニン | 283℃(分解) | pK ₁ = 2.20(COOH) pK ₂ = 9.31(NH ₂) |
| L-アルギニン塩酸塩 | 235℃(分解) | pK ₁ = 1.82(COOH) pK ₂ = 8.99(NH ₂) |
| L-リシン塩酸塩 | 263～264℃ | pK ₁ = 2.16(COOH) pK ₂ = 9.06(NH ₂) |
| L-トレオニン | 255～257℃(分解) | pK ₁ = 2.09(COOH) pK ₂ = 9.10(NH ₂) |
| L-バリン | 315℃ | pK ₁ = 2.29(COOH) pK ₂ = 9.74(NH ₂) |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | 251～252℃(分解) | pK ₁ = 1.80(COOH) pK ₂ = 9.33(NH ₂) |
| グリシン | 約290℃(分解) | pK ₁ = 2.35(COOH) pK ₂ = 9.78(NH ₂) |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

| | 融点 | 酸塩基解離定数 |
|----------|--------|--------------------|
| D-ソルビトール | 該当資料なし | pKa 14.40 (17.5°C) |

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

| | |
|---------------|--|
| L-メチオニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +21.0~+25.0° (乾燥後、0.5g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) $[\alpha]_D^{25}$: -8.1° (水) $[\alpha]_D^{20}$: +23.4° (6mol/L HCl、c=8) pH: 0.5g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.2~6.2 である。 |
| L-トリプトファン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -30.0~-33.0° (乾燥後、0.25g、水、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 100mL に加温して溶かし、冷却した液の pH は 5.4~6.4 である。 等電点 5.89 |
| L-ロイシン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.5~+16.0° (乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5~6.5 である。 |
| L-イソロイシン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +39.5~+41.5° (乾燥後、1g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 5.5~6.5 である。 等電点 5.94 |
| L-フェニルアラニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -33.0~-35.5° (乾燥後、0.5g、水、25mL、100mm) pH: 0.20g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.3~6.3 である。 |
| L-アルギニン塩酸塩 | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +21.5~+23.5° (乾燥後、2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.7~6.2 である。 |
| L-リシン塩酸塩 | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +19.0~+21.5° (乾燥後、2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 5.0~6.0 である。 |
| L-トレオニン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -26.0~-29.0° (乾燥後、1.5g、水、25mL、100mm) pH: 0.20g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.2~6.2 である。 |
| L-バリン | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +26.5~+29.0° (乾燥後、2g、6mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) pH: 0.5g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.5~6.5 である。 等電点 5.96 |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +9.2~+10.6° (脱水物に換算したもの 5.5g、6mol/L 塩酸試液、50mL、100mm) pH: 1.0g に水 10mL を加えて溶かした液の pH は 3.5~4.5 である。 |
| グリシン | 旋光性はない。 pH: 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.6~6.6 である。 等電点: 5.97 |
| D-ソルビトール | 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -1.5~-2.5° (水溶液(10→50)) |

2. 有効成分の各種条件下における安定性

L-トリプトファン: 光によって分解する。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

| | |
|---------------|---|
| L-メチオニン | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| L-トリプトファン | |
| L-ロイシン | |
| L-イソロイシン | |
| L-フェニルアラニン | |
| L-アルギニン塩酸塩 | (1) 赤外吸収スペクトル測定法 |
| L-リシン塩酸塩 | (2) 塩化物の定性反応 |
| L-トレオニン | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| L-バリン | |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | (1) 赤外吸収スペクトル測定法 (2) 塩化物の定性反応 |
| グリシン | 赤外吸収スペクトル測定法 |
| D-ソルビトール | (1) 硫酸鉄(Ⅱ)試液及び水酸化ナトリウム溶液による呈色反応 (2) カテコール溶液及び硫酸による呈色反応 (3) ピリジン中無水酢酸によるアセチル体(ヘキサアセテート)の融点確認 |

定量法

L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、L-リシン塩酸塩

酢酸ナトリウム液による電位差滴定法

その他のアミノ酸

過塩素酸による電位差滴定法

D-ソルビトール

チオ硫酸ナトリウム液による滴定

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.0～6.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：3.9～4.3

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| | | | |
|------|------------------|------------|---------|
| 販売名 | ハイ・プレアミンS注 - 10% | | |
| 容量 | 20mL | | |
| 有効成分 | 1 管中 | | |
| | L-イソロイシン | | 192mg |
| | L-ロイシン | | 218mg |
| | L-リシン塩酸塩 | | 240.6mg |
| | L-メチオニン | | 192mg |
| | L-フェニルアラニン | | 128mg |
| | L-トレオニン | | 128mg |
| | L-トリプトファン | | 64mg |
| | L-バリン | | 192mg |
| | L-アルギニン塩酸塩 | | 200mg |
| | L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | | 100mg |
| | グリシン | | 298mg |
| | D-ソルビトール | | 1,000mg |
| 添加剤 | 1 管中 | | |
| | 安定剤 | L-システイン | 7mg |
| | 安定剤 | 亜硫酸水素ナトリウム | 6mg |
| | pH調節剤 | 水酸化ナトリウム | |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|-----------------------|-----------------|
| 総遊離アミノ酸量 [※] | : 9,255mg/100mL |
| 必須アミノ酸 (E) | : 6,903mg/100mL |
| 非必須アミノ酸 (N) | : 2,352mg/100mL |
| E/N | : 2.93 |
| 総窒素量 [※] | : 1,430mg/100mL |

※添加剤に由来するものを含む

(2) 電解質等の濃度

| |
|---|
| Na ⁺ 約 8mEq/L [※] |
| Cl ⁻ 約 137mEq/L [※] |

※添加剤に由来するものを含む

(3) 熱量

11.4kcal/20mL

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

長期保存試験²⁾

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------------------------|------|------|------|
| 25°C±2°C 60%RH±5%RH | 3年 | 最終包装 | 変化なし |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記状態時のアミノ酸補給
低蛋白血症、低栄養状態、手術前後

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

通常成人1回20～500mLを緩徐に静注又は点滴静注する。投与速度はアミノ酸の量として60分間に10g前後が体内利用に望ましく通常成人200mL当たり80～100分を基準とし、小児、老人、重篤な患者にはさらに緩徐に注入する。

なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

ただし、1日量はD-ソルビトールとして100gまでとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

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

V. 治療に関する項目

(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

該当資料なし

(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

アミノ酸

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はアミノ酸の補給効果を示す。

栄養素としての蛋白質の主な機能は炭水化物や脂肪とは異なり、エネルギーを供給することではなく、組織の蛋白質合成に必要なアミノ酸を供給することであり、生理的に分解・利用される蛋白質、あるいは疾病・外傷時の細胞障害及び破壊により欠乏した蛋白質の補給に役立っている³⁾。

FAO は 1957 年、必須アミノ酸の組合わせによって、生体利用に最も理想的な摂取蛋白質のパターンが表現できるとする考え方の下に、必須アミノ酸組成の暫定基準を発表している。本剤は、この FAO 基準に基づく必須アミノ酸パターンを有する L 型アミノ酸製剤で⁴⁻⁶⁾、経口摂取あるいは腸管吸収が不十分なし不可能で、蛋白質の需要が増大している場合に、アミノ酸補給の目的で用いられる。

さらに、本剤には他のアミノ酸合成のための窒素源として、非必須アミノ酸の L-アルギニン塩酸塩、グリシンを加えている（必須アミノ酸/非必須アミノ酸比=2.93）。

また、エネルギーの不十分な状態では、補給されたアミノ酸の一部はエネルギー源に利用されてしまうので、アミノ酸と化学変化を起こさない糖質として、D-ソルビトールを添加している⁶⁾。

(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

<参考>

レトリプトファン⁷⁾ 健康成人に 10mg/kg を経口投与時の、最高血中濃度到達時間は 1 時間で、その濃度は約 25 μ g/mL、5 時間後にはほぼ投与前値にもどる。また、25mg/kg を投与したときも、血漿中濃度は 1 時間で最高値 (約 58 μ g/mL) に達し、3 時間後では約 35 μ g/mL、6 時間後には投与前値に復する。〔外国人データ〕 測定法：蛍光法

(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

<参考>

レトリプトファン⁷⁾ 健常人、経口投与：0.385 ($t_{1/2}$: 1.80hr、10mg/kg)。0.381 ($t_{1/2}$: 1.82hr、25mg/kg)。0.369 ($t_{1/2}$: 1.88hr、50mg/kg 1日2回 1週間連続投与後)。〔外国人データ〕

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

レトリプトファン⁷⁾ 健常人 (n=4)、経口投与：5.16 \pm 2.15 mL/min/kg (10mg/kg)。2.90 \pm 1.17 mL/min/kg (25mg/kg)。3.77 \pm 1.05 mL/min/kg (50mg/kg 1日2回 1週間連続投与)。〔外国人データ〕

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

L-トリプトファン⁷⁾ 健常人(n=4)、経口投与：0.70±0.24L/kg (10mg/kg)。0.38±0.05L/kg (25mg/kg)。0.59±0.02L/kg (50mg/kg 1日2回 1週間連続投与)。〔外国人データ〕

(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

該当しない

<参考>

L-トリプトファン⁷⁾ 吸収部位:小腸 吸収率:57.1%(ラット、静脈内投与時との比較による)

L-リシン塩酸塩⁸⁾ 内服すると腸から吸収される。

D-ソルビトール⁸⁾ 経口投与時、腸管からの吸収速度はブドウ糖、果糖などよりおそいが、特に大量投与の場合を除き、完全に吸収される。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

L-トリプトファン⁷⁾ 通過する。

(2) 血液-胎盤関門通過性

L-トリプトファン⁷⁾ 妊娠ラットに200mg/kgを静注して120分まで未変化体の血中濃度を調べた実験によると、胎児では母獣より常に高く(1.09~2.31倍)、胎盤組織濃度に比べると低い(0.55~0.93倍)。妊娠ラットに¹⁴C標識体を静注した実験で、胎盤中全放射能は母獣血漿の場合とほぼ同じ濃度分布で推移し、投与6時間後に最高値となる。未変化体の胎盤中濃度は母獣濃度より常に高い。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

L-トリプトファン⁷⁾ てんかん患者に 3g 及び 6g を経口投与したとき、髄液 (大槽) 中の濃度は、投与前値 (約 0.3ng/mL) に対して、8 時間後にはともに著明に増加し、それぞれ約 1.8 及び 2ng/mL、12 時間後でも約 0.6 と 1.0ng/mL とかなり高い値を示すが、用量に依存しない。対応する血漿中濃度は、投与前が約 10 μ g/mL、3g 投与後 8 時間で約 23 μ g/mL、12 時間には投与前値にもどり、6g 投与後はそれぞれ約 50 μ g/mL と 14 μ g/mL である。〔髄液中濃度：外国人データ〕

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

L-トリプトファン⁷⁾ ラットに ¹⁴C 標識トリプトファンを静注した実験によると、投与初期から放射能は脾臓と皮膚に非常に多く取り込まれる。3 時間後の濃度は、脾臓で血漿濃度の 13.5 倍、肝臓、小腸で約 3.8 倍、腎臓と副腎では 3 倍弱、皮膚では 1.5 倍である。血漿中濃度は 6 時間までほぼ一定している。

L-アルギニン塩酸塩⁷⁾ 凍結全身オートグラフィーによる生体内分布では、静注 (¹⁴C-アルギニン 500mg/kg : マウス) 後 60 分の放射能濃度は腎臓、脾臓、消化管壁、骨格筋、唾液腺などに高く、肝臓、肺臓、血液、脳などへの取り込みは少なかった。投与 6 時間後には、骨格筋の活性は顕著に減少した。また各組織に取り込まれた全放射能に対する ¹⁴C-アルギニンの割合は、投与 30 分後では筋肉中に約 30%、これに対し肝臓は極めて低く 3%であった。肝臓中代謝物の大部分は ¹⁴C-尿素であった。

D-ソルビトール⁷⁾ シロネズミでは、ソルビトール U-¹⁴C は肝グリコーゲン及び肝脂質に取り込まれた。

(6) 血漿蛋白結合率

L-トリプトファン⁷⁾ 健常人の血漿中トリプトファンの蛋白結合率は約 85%、トリプトファンの投与により遊離型の濃度が双曲線的に増加する。また、血漿に対する最大結合量は 83 μ g/mL、アルブミンの結合部位数は 1.3/M である (限外ろ過法)。なお、血清蛋白結合率が、健常人で 0.78、肝硬変患者では 0.45 と報告されている (平衡透析法)。〔外国人データ〕

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

L-トリプトファン⁸⁾ タンパク質合成の素材として使われるが、その分解は主として二つの経路によって行われる。その一つはまず 5-オキシトリプトファンに酸化され、次いで脱炭酸されて 5-オキシトリプタミン (セロトニン) になり、更に代謝を受けて 5-オキシインドール誘導体として尿中に排泄される。他の分解経路は、まずキヌレニンに酸化され、次に 3 位の水酸化を受けた後、ピリドキサルリン酸要求性の酵素キヌレニナーゼによって 3-オキシアントラニル酸に

VII. 薬物動態に関する項目

なり、その大部分は更に酸化を受けて最終的には2分子のアセチル CoA を生じる。またその一部はニコチン酸リボヌクレオチドを経て NAD の合成に直接用いられる。その意味でトリプトファンはニコチン酸の補給に関連する。また、ビタミン B₆ が欠乏するとトリプトファンの正常な代謝が阻害されて尿中にキサントレン酸がでて黄緑色を呈する。

L-ロイシン⁸⁾ イソ吉草酸を経てアセト酢酸を生じ、脂肪酸代謝経路に移行していく。

L-イソロイシン⁸⁾ タンパク質合成の素材として使われるほか、トランスアミナーゼによってアミノ基が転移し、 α -ケト- β -メチル吉草酸になり、次いで酸化的脱炭酸を受け、炭素原子が一つ少ない α -メチルブチリル CoA になる。それ以後は脂肪酸酸化の経路に似た反応で酸化を受け、最終的にはアセチル CoA とプロピオニル CoA 各 1 分子を生じる。このためこのアミノ酸は弱い糖原性とケト原性を持っている。

L-フェニルアラニン⁸⁾ タンパク質合成の素材として使われるほかは、ほとんど全部フェニルアラニンヒドロキシラーゼの作用で水酸化を受けチロジンになり、それを介して代謝される。ただフェニルケトン尿症の場合は、この代謝がフェニルピルビン酸 (C₆H₅CH₂COCOOH) 生成のほうへそれ、このものが蓄積するほか、還元を受けてフェニル乳酸 (C₆H₅CH₂CHOHCOOH) になる。また、一部はフェニル酢酸 (C₆H₅CH₂COOH) になり、フェニルアセチルグルタミンとして尿中に排泄される。

L-アルギニン塩酸塩⁸⁾ 主要な代謝経路は、尿素及びクレアチニン合成に関与する経路である。アルギニン、オルニチン、シトルリンの異化には、グルタミン酸- γ -セミアルデヒドのグルタミンへの変換が伴い、この反応は可逆的である。また、これらの三つのアミノ酸間の相互変換も行われる。

L-リシン塩酸塩⁸⁾ 大部分は α -ケト酸の閉環によりピペリジエンカルボン酸を経て二重結合の置換と開環により α -アミノアジピン酸となり、脱アミノされて α -ケトアジピン酸となり、酸化的脱炭酸を受けグルタリル CoA となり、更に分解される。またリジンの一部は脱炭酸されてカダベリン (1,5-pentanediamine) となる。

L-トレオニン⁸⁾ タンパク質合成の素材として使われる。このアミノ酸はアミノ基転移反応に関与しない。アミノ基はピリドキサルリン酸要求性のトレオニンデアミナーゼによって除去され、 α -ケト酪酸と NH₃ を生じ、この α -ケト酪酸は更にプロピオニル CoA になる。またトレオニン分解の別の経路として、ピリドキサルリン酸要求性のトレオニンアルドラーゼの作用で、グリシンとアセトアルデヒドを生成する。このためこのアミノ酸は糖原性を持つ。

L-バリン⁸⁾ タンパク質合成の素材として使われるほか、トランスアミナーゼによってアミノ基が転移し、相当する α -ケト酸 (α -ケトイソ吉草酸) になり、次いで α -ケトイソ吉草酸 CoA 脱水素酵素により酸化的脱炭酸を受け、炭素原子が1個少ないアシル CoA (イソブチリル CoA) になる。それ以後は、脂肪酸酸化の経路に似た反応で酸化を受けメチルマロニル CoA になり、更に

VII. 薬物動態に関する項目

スクシニル CoA に変わって完全に酸化されるか、若しくは糖新生に使われる。前記の脱水素酵素の遺伝的欠乏症が知られており、この場合はイソ吉草酸血症を生じ、 α -ケトイソ吉草酸の血中及び尿中レベルがたかまる。

グリシン⁸⁾ セリンからグリシンヒドロキシメチルトランスフェラーゼによって生体内で生合成される。本薬からはまた、クレアチン、グルタチオン、グリココール酸、ポルフィリン、プリンなど、生理的に重要な多くの物質が生合成される。

D-ソルビトール^{7,8)} 肝でフルクトースに転換され、ヘキソースモノリン酸となり、その後好気的条件下ではピルビン酸から TCA サイクルを経て炭酸ガスと水に代謝される。四塩化炭素中毒肝、アロキサン糖尿病肝ではブドウ糖より良く利用される。代謝にインスリンは関与しない。

(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

L-トリプトファン⁷⁾ NAD (ニコチン酸)、セロトニン、メラトニンなどの生理活性物質を生合成する。

D-ソルビトール⁷⁾ 代謝物の多くは解糖系に入る。

7. 排泄

<排泄部位及び経路>

L-トリプトファン⁷⁾ 腎臓、肝臓

L-アルギニン塩酸塩⁷⁾ 腎臓

D-ソルビトール⁷⁾ 糞中、尿中。糸球体からろ過されるが、尿細管では再吸収されない。

<排泄率>

L-トリプトファン⁷⁾ 健常人に 10mg/kg 経口投与後 24 時間までの尿中排泄量は、トリプトファンが投与前値の 7.6mg から 10.4mg に、代謝物キヌレニンが投与前値 1.55mg に対して 4.1mg に増加する。いずれも投与量に依存しない。50mg/kg の長期連用では、キヌレニンの排泄量が単回投与時の 4 倍に増加するが、その他の代謝物 (5-ヒドロキシインドール酢酸、インドール酢酸) や未変化体の排泄量には著明な変化がない。〔外国人データ〕

ラットに静注後、24 時間までの代謝物を含めた全 (放射能) 排泄率は、投与量の約 10% (尿中 6%、糞中 4%) である。未変化体の排泄率は 1% で、これはもっぱら尿中にみられる。

VII. 薬物動態に関する項目

L-アルギニン塩酸塩⁷⁾ マウス静注 (^{14}C -アルギニン 500mg/kg) 後 24 時間までの尿中に投与された ^{14}C -アルギニンの 74%が排泄され、その 75%は ^{14}C -尿素であり、その他の代謝物は 16%で、未変化の ^{14}C -アルギニンは約 9%であった。呼気中累積 $^{14}\text{CO}_2$ は 24 時間までに投与放射能の 8.3%であった。

D-ソルビトール⁷⁾ 静脈内投与した場合、15%が尿中に排泄される。

<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

L-トリプトファン⁷⁾ $17.6 \pm 11.0\%$ (mean \pm SD) 血液透析患者 6 名による。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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 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。]

2.2 重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者（いずれも透析又は血液ろ過を実施している患者を除く） [8.、9.2.1、9.2.2参照]

2.3 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者 [9.3.1参照]

2.4 遺伝性果糖不耐症の患者 [ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]

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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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 うっ血性心不全の患者

循環血液量の増加により、症状が悪化するおそれがある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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）

投与しないこと。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。

[2.2 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のある患者又は高窒素血症の患者

アミノ酸の代謝産物である尿素等の滞留がおこるおそれがある。 [2.2、8. 参照]

(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。 [2.3 参照]

(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。

(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。

(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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

設定されていない

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | |
|--------------|-----------------|
| | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐 |
| 循環器 | 胸部不快感、動悸 |
| 大量・急速投与 | アシドーシス |
| その他 | 悪寒、発熱、熱感、頭痛、血管痛 |

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. 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。

14.2 薬剤調製時の注意

薬剤を配合する場合には、配合変化に注意すること。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 ナトリウムイオン約 8mEq/L、クロールイオン約 137mEq/L を含有しているため、大量投与時又は電解質液を併用する場合には電解質バランスに注意すること。

14.3.2 残液は使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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

(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

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

| | | | | |
|------------------------|-----------------------------|---------|-------|-------|
| L-メチオニン ⁹⁾ | ラット腹腔内投与 LD ₅₀ 値 | 4.3g/kg | | |
| D-ソルビトール ⁹⁾ | 静脈内投与 | マウス | ♂3.22 | ♀5.60 |
| | (LD ₅₀ g/kg) | ラット | ♂7.31 | ♀7.39 |
| | 皮下投与 | マウス | ♂24.0 | ♀25.7 |
| | (LD ₅₀ g/kg) | ラット | ♂29.6 | ♀31.4 |
| | 経口投与 | マウス | ♂23.2 | ♀22.4 |
| | (LD ₅₀ g/kg) | ラット | ♂20.2 | ♀18.9 |

(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

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 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 品質保持のためにガスバリア性の包材で包装し、脱酸素剤を封入しているため、ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合
- ・ブリスター包装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
- ・容器を加温、振とうしても溶解しない結晶が認められる場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合

XIII-2. の項 参照

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ハイ・プレアミン注-10%（扶桑） 等

7. 国際誕生年月日

不明

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

製造販売承認年月日：1979年2月2日

承認番号：15400AMZ00102

薬価基準収載年月日：1979年2月17日

販売開始年月日：2002年7月1日

X. 管理的事項に関する項目

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

X-10. の項 参照

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日 : 1979 年 2 月 2 日

内容 :

| 変更前 | |
|-------|---|
| 効能・効果 | <p>◇各科領域で胃腸疾患により蛋白質の消化吸収が障害された場合。</p> <p>◇創傷、火傷、骨折、化膿、手術等により蛋白質の損失が増大せる場合。</p> <p>◇肝硬変その他肝機能低下により蛋白質合成および利用に障害がある場合（ただし機能が荒廃した場合を除く）。</p> <p>◇飢餓等摂取蛋白質の減少による栄養失調症。</p> <p>◇ネフローゼ等尿中蛋白質喪失を補うとともに利尿効果をのぞむ場合。</p> <p>◇甲状腺機能亢進症、高熱性疾患等における蛋白質需要増大せる場合。</p> <p>◇慢性疾患、急性伝染病時非経口的に栄養補給の必要のある場合。すなわち栄養失調症、磷中毒、貧血、消耗性疾患、胃および十二指腸潰瘍、伝染病回復期。</p> |
| 用法・用量 | <p>通常成人 1 回 20～100～500mL を 1 日 1～数回徐々に静脈内に注射します。用量は症状に応じ適当にきめ、小児は年齢、体重に従い適宜減量します。</p> |

変更後の効能・効果はV-1. の項、用法・用量はV-3. の項を参照

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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| HOT 番号 | 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJ コード) | レセプト電算コード |
|-----------|------------------|----------------------|-----------|
| 107572401 | 3259508A5031 | 3259508A5031 | 643250033 |

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 武藤輝一：最新 アミノ酸輸液 医薬ジャーナル社. 1996 ; 16-22
- 2) 扶桑薬品工業株式会社（長期保存試験）社内資料
- 3) Drill' s Pharmacology in Medicine, 4th ed., 1971 ; 1309-1313
- 4) 井上五郎：日本臨牀. 1966 ; 24 : 12-18
- 5) 小出来一博 ほか：臨牀と研究. 1973 ; 50 : 463-468
- 6) 木村信良 ほか：臨床薬理学大系. 1972 ; 8 : 40-41
- 7) JPDI 2001 じほう. 2001 ; 282-283, 1159-1161, 1279-1281, 1716-1717
- 8) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 ; C-369-371, C-595-598, C-1617-1620, C-3040-3045, C-3667-3671, C-3737-3741, C-4112-4116, C-4588-4591, C-6029-6033, C-6288-6290
- 9) JPDI 2011 じほう. 2011 ; 1009-1010, 1936

2. その他の参考文献

- 日本薬局方外医薬品規格（2002）
- THE MERCK INDEX 15th Edition（2013）
- 第十八改正日本薬局方（2021）

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)海外での承認状況は以下のとおりである (2024年4月時点)

| 国名 | 販売名 |
|------|-----------------------------------|
| モンゴル | Hy-Pleamin S Injection-10% "FUSO" |

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

(2)アミノ酸製剤としては、各国で販売されている。(2024年4月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

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

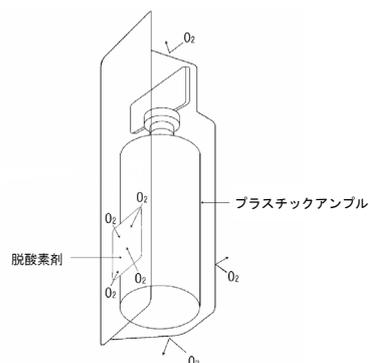
該当しない

2. その他の関連資料

ブリスター包装

プラスチック容器には空気の透過性があり、ハイ・プレアミンS注-10%の成分の一つであるL-トリプトファンが酸化されるおそれがあるため、容器をガス透過性のないフィルムで包み、その包装の中に脱酸素剤を入れてあります。

ブリスター包装開封後は速やかに使用して下さい。



ハイ・プレアミンS注-10% (20mL プラスチックアンブル入り) のブリスター包装開封後の安定性

| 保存状態 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------|------|--------------------------|-------------------------------|
| 室温保存 | 8週間 | プラスチック製容器 (ブリスター包装開封) | L-トリプトファンの含量、pHの低下がみられた(規格内)。 |

ブリスター包装開封後のL-トリプトファンの含量及びpHの経時変化

