

指定医薬品

処方せん医薬品（注意
—医師等の処方せん
により使用すること）

小児TPN用総合アミノ酸製剤

プレミン[®]-P 注射液

—再審査結果のまとめ—

2007年



扶桑薬品工業株式会社

《目 次》

再審査結果	1
再審査結果のまとめ（安全性・有効性）	2
【市販後調査について】	2
1.使用成績調査	2
2.特別調査	2
【安全性】	3
◇安全性に影響を及ぼす患者背景別要因	3
◇特別な背景を有する患者	3
付表：表 1～表 7	4
【有効性】	8
1.使用成績調査	8
◇有効性に影響を及ぼす患者背景別要因	8
◇特別な背景を有する患者	8
2.特別調査	8
◇有効性に影響を及ぼす患者背景別要因	8
付表：表 8～表 19	9
【重点調査項目】	14
◇安全性	14
◇有効性	14
・使用成績調査	14
・特別調査	14
付表：表 20～表 27	15
【副作用】	20
◇重篤な副作用	20
◇未知の副作用	20
◇その他の副作用	20
【再審査申請後の使用上の注意改訂の履歴】	20
◇平成 12 年 10 月	20
◇平成 19 年 4 月	20
付表：表 28～表 29	21

プレアミン-P 注射液

再審査結果

平成 19 年 6 月 29 日付厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第 0629001 号により、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が通知されました。効能・効果、用法・用量に変更はありませんでした。

効能・効果	新生児、乳児及び 1～3 歳の幼児における下記状態時のアミノ酸補給に用いる。ただし、原則として新生児は出生時体重 2kg 以上とする。 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
用法・用量	通常、新生児（出生時体重 2kg 以上）及び乳児にはアミノ酸の量として 1.75～2.75g（本品 23～36mL）/kg 体重/日、1～3 歳の幼児には 1.50～2.50g（本品 20～33mL）/kg 体重/日を高カロリー輸液法により静脈内に持続点滴注入する。 なお、臨床症状、臨床検査値により適宜増減する。
承認年月日	平成 7 年 6 月 30 日
再審査期間	4 年間

プレアミン-P 注射液

再審査結果のまとめ（安全性・有効性）

【市販後調査について】

1. 使用成績調査

調査目的	市販後使用実態下での有効性、安全性を確認する。
調査実施期間	平成7年9月1日～平成11年5月31日
調査方式	連続調査方式又は全例調査方式
観察期間	本剤の投与期間が30日未満の症例については投与終了日まで、30日以上 の症例については投与30日目までとした。
安全性解析対象症例	772例
有効性解析対象症例	621例 安全性解析対象症例のうち、投与期間5日以下の症例及び判定不能例を 除いた。
重点調査項目	低出生体重児における有効性、安全性を確認する。 出生時体重2000g未満の低出生体重児については、承認時までの試験 における収集症例数が5例と少なく、十分な有効性及び安全性の検討 ができなかったため、「使用上の注意」に「出生時体重2kg未満の低出 生体重児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）」と記 載しているが、治療上の必要性から出生時体重2000g未満の低出生体 重児について、重点調査項目として検討した。

2. 特別調査

調査目的	市販後使用実態下において特に有効性に関する調査を行い、また併せて 安全性をも確認する。
調査実施期間	平成9年9月4日～平成11年5月31日
調査方式	連続調査方式又は全例調査方式
観察期間	使用成績調査に同じ。
安全性解析対象症例	222例
有効性解析対象症例	165例 安全性解析対象症例のうち、血漿アミノグラム及び血漿 Rapid Turnover Protein の測定のない症例、投与全期間において経口摂取熱 量が全投与熱量の30%を超えている症例、投与期間5日以下の症例及び 判定不能例を除いた。
重点調査項目	使用成績調査に同じ。

【安全性】

安全性については、使用成績調査の 772 例と特別調査の 222 例を合わせた 994 例を解析対象としました。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」）は 2.7%でした。主な副作用は、AST(GOT) 上昇 9 件、ALT(GPT) 上昇 6 件、肝機能障害 6 件、直接ビリルビン上昇 4 件であり<表 1>、副作用のほとんどが投与開始 14 日以内に認められました<表 2>。

◇安全性に影響を及ぼす患者背景別要因

合併症の有無及び投与前栄養障害の有無について有意差が認められました<表 3>。

合併症別では、合併症のない患者に比べ腎臓障害のある患者で有意に副作用発現率が高くなりましたが、腎臓障害を有する患者に特有な副作用ではありませんでした<表 4>。

また、投与前栄養障害のある患者で栄養障害のない患者に比べ副作用発現率が高くなりましたが、栄養状態の悪化に伴う症状である可能性が考えられました<表 5>。

◇特別な背景を有する患者

・腎臓障害を有する患者

副作用発現率は腎臓障害のない患者に比べて有意に高くなりましたが、腎臓障害を有する患者に特有な副作用ではありませんでした<表 6>。

・肝臓障害を有する患者

肝臓障害のない患者と比べ副作用発現率に差は認められませんでした<表 7>。

表1 副作用発現状況一覧（再審査期間：平成7年6月30日～平成11年6月29日）

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

*使用上の注意から予測できない副作用

**平成12年10月に使用上の注意改訂で追記した副作用

- 1) 高窒素血症：高アミノ酸血症を医薬品副作用用語集により置き換えて記載した。
- 2) BUN 上昇、血中クレアチニン上昇については腎障害の患者に使用しているため、禁忌から予測できる症状であった。

表2 副作用の発現日数表（使用成績調査・特別調査）

副作用の種類	発現例数・件数	副作用発現までの日数				
		1～7日	8～14日	15～21日	22～30日	31日以上
皮膚・皮膚付属器障害	1					
発疹	1		1			
赤血球障害	2					
*貧血	2	2				
肝臓・胆管系障害	21					
AST(GOT)上昇	9	7	2			
ALT(GPT)上昇	6	5	1			
ALP 上昇	1		1			
肝機能障害	6	2	2		1	1 ¹⁾
*肝機能障害の増悪	1			1		
**血清ビリルビン上昇	1	1				
**直接ビリルビン上昇	4	2	1	1		
*肝内胆汁うっ滞	1		1			
**黄疸	1		1			
代謝・栄養障害	5					
*高窒素血症 ²⁾	1		1			
*代謝性アルカローシス	1	1				
*BUN 上昇	2	2				
BUN 上昇 ³⁾	1	1				
血中クレアチニン上昇 ³⁾	1	1				
一般的全身障害	1					
*浮腫	1	1				

*使用上の注意から予測できない副作用

**平成12年10月に使用上の注意改訂で追記した副作用

1) 32日に発現

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

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

表3 患者背景別副作用発現状況一覧表（使用成績調査・特別調査）

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	χ^2 検定
対象症例		994	27	2.7	
性別	男	523	12	2.3	NS
	女	471	15	3.2	
年齢層	低出生体重児(2000g未満)	293	10	3.4	NS
	新生児(2000g以上)	258	5	1.9	
	乳児	214	10	4.7	
	幼児(1~3歳)	145	0	0.0	
	4歳以上	84	2	2.4	
手術	なし	355	10	2.8	NS
	あり	637	17	2.7	
T P N 施行理由	術前・術後管理	485	8	1.6	NS
	消化管の安静	317	14	4.4	
	消化吸収障害	322	10	3.1	
	縫合不全	11	0	0.0	
	その他	32	1	3.1	
投与期間	1~7日まで	244	4	1.6	NS
	8~14日まで	301	6	2.0	
	15~21日まで	173	4	2.3	
	22~30日まで	91	3	3.3	
	31日以上	185	10	5.4	
併用薬	なし	0	0	0.0	—
	あり	994	27	2.7	
併用療法	なし	428	7	1.6	NS
	あり	562	19	3.4	
	不明	4	1	25.0	
合併症	なし	457	7	1.5	p<0.05
	あり	537	20	3.7	
投与前栄養障害	なし	470	6	1.3	p<0.05
	あり	506	20	4.0	
	不明	18	1	5.6	
平均1日投与量 (mL/kg/day)	用量*未満	818	23	2.8	NS
	用量範囲内	160	4	2.5	
	用量超	14	0	0.0	
	不明	2	0	0.0	
最大1日投与量 (mL/kg/day)	用量*未満	689	17	2.5	NS
	用量範囲内	246	10	4.1	
	用量超	57	0	0.0	
	不明	2	0	0.0	

NS : Not Significant

*用量：新生児（出生時体重 2000g 以上）・乳児：本品 23~36mL/kg 体重/日
 幼児（1~3歳）：本品 20~33mL/kg 体重/日
 低出生体重児（出生時体重 2000g 未満）は新生児・乳児、4歳以上の小児は幼児（1~3歳）
 の用量で検討した。

表4 合併症別の副作用発現状況（使用成績調査・特別調査）

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	χ^2 検定
合併症なし	457	7	1.5	p<0.05
腎臓障害	37	3	8.1	

表5 投与前栄養障害別副作用発現状況（使用成績調査・特別調査）

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	χ^2 検定
栄養障害なし	470	6	1.3	p<0.05
栄養障害軽症	374	12	3.2	
栄養障害重症	132	8	6.1	
栄養障害不明	18	1	5.6	—

表6 腎臓障害を有する患者の副作用発現状況（使用成績調査・特別調査）

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	χ^2 検定
腎臓障害なし	957	24	2.5	p<0.05
腎臓障害あり	37	3	8.1	

表7 肝臓障害を有する患者の副作用発現状況（使用成績調査・特別調査）

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	χ^2 検定
肝臓障害なし	874	23	2.6	NS
肝臓障害あり	120	4	3.3	

NS : Not Significant

【有効性】

有効性については、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」で評価し、「有効」以上の症例率を有効率としました。判定不能例については、解析から除外しています。また、使用成績調査及び特別調査毎に解析しました。

1. 使用成績調査

有効率は77.8%でした<表8>。TPN施行対象疾患を<表9>に示しました。

◇有効性に影響を及ぼす患者背景別要因

解析の結果、年齢層、手術の有無、投与前栄養障害の有無、投与量において有意差が認められました<表10>。

年齢層においては、4歳以上の小児において有効率が高くなりました<表11>。

手術の有無においては、手術の侵襲度別にみると侵襲度が高度であるほど有効率が高くなりましたが、軽度のものは手術なしのものより有効率が低く、関連性は不明でした<表12>。

投与前栄養障害の有無においては、栄養障害の重症度別にみると関連性は認められませんでした<表13>。

平均1日投与量については用量範囲内で有効率が高くなり、最大1日投与量では用量超で有効率が高くなりました<表10>。

◇特別な背景を有する患者

・腎臓障害を有する患者

有効率(64.3%)は、腎臓障害のない患者での有効率(78.4%)と比べ有意差は認められませんでした<表14>。

・肝臓障害を有する患者

有効率(89.6%)は、肝臓障害のない患者での有効率(76.1%)に比べて有意に高くなりました<表15>。

2. 特別調査

有効率は87.3%でした<表16、表17>。TPN施行対象疾患を<表18>に示しました。

平均1日投与量及び最大1日投与量は、承認用量より少ない用量で投与されている傾向にありました<表19>。

◇有効性に影響を及ぼす背景別要因

有効性に対して影響を与えると考えられる要因は認められませんでした<表17>。

表8 有効性評価結果（使用成績調査）

	有効度判定					
	著効	有効	やや有効	無効	有効以上	合計
症例数	100	383	138	0	483	621
(%)	(16.1)	(61.7)	(22.2)	(0)	(77.8)	(100.0)

表9 TPN施行対象（使用成績調査）

TPN 施行対象疾患	症例数
超低出生体重児	77
十二指腸閉鎖・小腸閉鎖・先天性回腸閉鎖	35
極低出生体重児	34
横隔膜ヘルニア	28
ヒルシュスプルング病	26
食道閉鎖・先天性食道閉鎖	24
腹壁破裂術後	19
胆道閉鎖症・先天性胆道閉鎖症	19
鎖肛	17
壊死性腸炎	15
先天性胆道拡張症	12
神経芽細胞腫	11
消化管出血	10
腸（管）穿孔	9
小腸広範囲切除症候群	8
消化機能不全	7
その他	270

表 10 患者背景別有効率一覧（使用成績調査）

		症例数	有効以上 症例数	有効率 (%)	χ^2 検定
対象症例		621	483	77.8	
性 別	男	312	236	75.6	NS
	女	309	247	79.9	
年 齢 層	低出生体重児(2000g未満)	194	144	74.2	p<0.05
	新生児(2000g以上)	151	110	72.8	
	乳児	131	107	81.7	
	幼児(1~3歳)	85	68	80.0	
	4歳以上	60	54	90.0	
手 術	なし	222	162	73.0	p<0.05
	あり	397	319	80.4	
	不明	2	2	100.0	—
T P N 施行理由	術前・術後管理	288	234	81.3	NS
	消化管の安静	181	134	74.0	
	消化吸収障害	231	175	75.8	
	縫合不全	6	5	83.3	
	その他	21	13	61.9	
投 与 期 間	6~7日まで	73	53	72.6	NS
	8~14日まで	204	151	74.0	
	15~21日まで	130	111	85.4	
	22~30日まで	69	50	72.5	
	31日以上	145	118	81.4	
併 用 薬	なし	0	0	0.0	—
	あり	621	483	77.8	
併 用 療 法	なし	256	203	79.3	NS
	あり	363	278	76.6	
	不明	2	2	100.0	—
合 併 症	なし	291	235	80.8	NS
	あり	330	248	75.2	
投 与 前 栄 養 障 害	なし	260	222	85.4	p<0.05
	あり	348	253	72.7	
	不明	13	8	61.5	—
平均 1 日 投 与 量 (mL/kg/day)	用量*未満	516	389	75.4	p<0.05
	用量範囲内	94	85	90.4	
	用量超	9	7	77.8	
	平均±S.D.	11.8±6.9			
最大 1 日 投 与 量 (mL/kg/day)	用量*未満	431	315	73.1	p<0.05
	用量範囲内	158	138	87.3	
	用量超	30	28	93.3	
	平均±S.D.	14.9±8.6			

[注] 平均 1 日投与量：観察期間中の本剤の総投与量を投与日数で除した量 NS：Not Significant

最大 1 日投与量：観察期間中における 1 日あたり投与量のうちの最大量

*用量：新生児（出生時体重 2000g 以上）・乳児：本品 23~36mL/kg 体重/日

幼児（1~3歳）：本品 20~33mL/kg 体重/日

低出生体重児（出生時体重 2000g 未満）は新生児・乳児、4 歳以上の小児は幼児（1~3 歳）の用量で検討した。

表 1 1 患者の年齢層別有効率（使用成績調査）

	症例数	有効以上	有効率 (%)	χ^2 検定
3歳以下	561	429	76.5	p<0.05
4歳以上	60	54	90.0	

表 1 2 手術の侵襲度別有効率（使用成績調査）

	症例数	有効以上	有効率 (%)	χ^2 検定
侵襲度高度	129	109	84.5	p<0.05
侵襲度中等度	205	165	80.5	
侵襲度軽度	42	28	66.7	
手術なし	222	162	73.0	

表 1 3 栄養障害の重症度別有効率（使用成績調査）

	症例数	有効以上	有効率 (%)	χ^2 検定
栄養障害軽症	255	185	72.5	NS
栄養障害重症	93	68	73.1	

NS : Not Significant

表 1 4 腎臓障害を有する患者の有効率（使用成績調査）

	症例数	有効以上 症例数	有効率 (%)	χ^2 検定
腎臓障害なし	593	465	78.4	NS
腎臓障害あり	28	18	64.3	

NS : Not Significant

表 1 5 肝臓障害を有する患者の有効率（使用成績調査）

	症例数	有効以上 症例数	有効率 (%)	χ^2 検定
肝臓障害なし	544	414	76.1	p<0.05
肝臓障害あり	77	69	89.6	

表 1 6 有効性評価結果（特別調査）

	有効度判定					合計
	著効	有効	やや有効	無効	有効以上	
症例数 (%)	54 (32.7)	90 (54.5)	21 (12.7)	0 (0)	144 (87.3)	165 (100.0)

表 17 患者背景別有効率一覧（特別調査）

		症例数	有効以上 症例数	有効率 (%)	χ^2 検定
対象症例		165	144	87.3	
性 別	男	102	89	87.3	NS
	女	63	55	87.3	
年 齢 層	低出生体重児(2000g未満)	43	35	81.4	NS
	新生児(2000g以上)	51	43	84.3	
	乳児	38	34	89.5	
	幼児(1~3歳)	33	32	97.0	
手 術	なし	41	36	87.8	NS
	あり	124	108	87.1	
	不明	0	0	0.0	
T P N施行理由	術前・術後管理	105	93	88.6	NS
	消化管の安静	58	46	79.3	
	消化吸収障害	31	28	90.3	
	縫合不全	2	2	100.0	
	その他	1	1	100.0	
投 与 期 間	6~7日まで	19	18	94.7	NS
	8~14日まで	69	58	84.1	
	15~21日まで	35	31	88.6	
	22~30日まで	14	11	78.6	
	31日以上	28	26	92.9	
併 用 薬	なし	0	0	0.0	—
	あり	165	144	87.3	
併 用 療 法	なし	68	63	92.6	NS
	あり	97	81	83.5	
	不明	0	0	0.0	
合 併 症	なし	70	65	92.9	NS
	あり	95	79	83.2	
投与前栄養障害	なし	101	90	89.1	NS
	あり	63	54	85.7	
	不明	1	0	0.0	

NS : Not Significant

表 18 TPN 施行対象 (特別調査)

TPN 施行対象疾患	症例数
超低出生体重児	23
ヒルシュスプルング病	16
鎖肛	13
十二指腸閉鎖・小腸閉鎖・先天性回腸閉鎖	12
極低出生体重児	9
横隔膜ヘルニア	8
胆道閉鎖症・先天性胆道閉鎖症	8
先天性胆道拡張症	6
食道閉鎖・先天性食道閉鎖	6
腸回転異常	5
胃食道逆流	4
臍帯ヘルニア	3
肝芽腫	2
神経芽細胞腫	2
肥厚性幽門狭窄症	2
食道裂孔ヘルニア	2
腹壁破裂術後	2
羊水大量吸引症候群	2
その他の胎便 (性) 閉塞	2
呼吸不全	2
その他	36

表 19 患者年齢層別本剤投与量、投与総液量、投与非蛋白熱量、NPC/N (特別調査)

	症例数	本剤投与量 (mL/kg/day) 平均/最大	投与総液量 (mL/kg/day)	投与非蛋白熱量 (kcal/kg/day)	NPC/N
低出生体重児 (出生時体重 2000g 未満)	43	11.1±5.5 16.1±8.1	90.8±21.5	42.5±12.2	510.5±320.9
超低出生体重児 (~1000g)	26	10.5±4.1 15.6±6.4	93.8±17.4	42.0±7.7	508.4±266.5
極低出生体重児 (1000g~1500g)	12	11.1±7.4 15.7±10.9	86.1±26.9	43.6±15.8	609.7±436.8
低出生体重児 (1500g~2000g)	5	14.8±7.1 19.7±9.4	86.5±28.4	42.6±22.2	283.7±136.7
新生児 (出生時体重 2000g 以上)	51	18.6±7.5 25.2±9.5	95.5±29.1	50.4±19.6	277.4±245.9
用法・用量：23~36mL/kg/day					
乳児	38	21.0±7.7 26.9±9.3	100.6±27.2	54.5±20.3	230.5±65.5
用法・用量：23~36mL/kg/day					
幼児 (1~3 歳)	33	19.1±6.5 23.2±7.3	92.3±29.4	51.2±19.0	235.5±66.9
用法・用量：20~33mL/kg/day					

Mean±S.D.

【重点調査項目】

出生時体重 2000g 未満の低出生体重児について検討しました。

◇安全性

安全性については、使用成績調査及び特別調査で収集された低出生体重児 293 症例を解析対象としました。副作用発現率は 3.4%で、出生時体重 2000g 以上の新生児、乳児及び幼児（1～3 歳）との間に有意差は認められませんでした<表 3>。発現した副作用は、肝臓・胆管系障害（9 例：AST(GOT) 上昇 4 件、直接ビリルビン上昇 3 件、ALT(GPT) 上昇 2 件等）及び代謝・栄養障害（1 例：BUN 上昇 1 件）でした<表 20>。発現時期は 15 件中 14 件が投与開始 14 日以内であり<表 21>、未回復となった 1 例を除き、投与継続又は減量・中止により軽快あるいは回復しました。未回復の症例は合併症の悪化により死亡しましたが、本剤と死亡との関連は否定されました。なお、副作用発現と出生時体重の間に関連性は認められませんでした<表 22>。

◇有効性

・使用成績調査

有効性解析対象症例 621 症例中、低出生体重児は 194 症例で、52.0%が腸管の未熟性や哺乳困難等による消化吸収障害に対する栄養補給目的で投与されていました<表 23、表 24>。

有効率は 74.2%であり、出生時体重 2000g 以上の新生児、乳児及び幼児（1～3 歳）との間に有意差は認められませんでした<表 25>。

平均 1 日投与量及び最大 1 日投与量において、投与量が多くなるほど有効率が高くなりました<表 23>。

・特別調査

有効性解析対象症例 165 症例中、低出生体重児は 43 症例で、哺乳困難等を含めた消化吸収障害に対する栄養補給の目的が 44.7%を占め、腸管の未熟性に対する内科的な使用が多くみられました<表 26、表 27>。

有効率は 81.4%であり、出生時体重 2000g 以上の新生児、乳児及び幼児（1～3 歳）との間に差は認められませんでした<表 17>。

表 2 0 低出生体重児の副作用一覧表

副作用名	転帰	年齢	性別	本剤投与期間	副作用発現までの日数	重篤度	処置
肝機能障害	回復	28日	女	12日	10日	軽微でない	中止
BUN 上昇	回復	6日	男	11日	2日	重篤	継続
直接ビリルビン上昇	回復	18日	女	30日以上	14日	軽微	減量
直接ビリルビン上昇	軽快	20日	男	17日	17日	軽微	すでに中止
直接ビリルビン上昇 血清ビリルビン上昇	回復	14日	男	17日	5日	軽微でない	継続
AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇	軽快	30日	女	30日以上	4日	軽微	継続
肝内胆汁うっ滞	未回復*	16日	男	30日以上	9日	重篤	継続
黄疸 AST(GOT)上昇	回復	16日	男	13日	11日	軽微でない	中止
ALP 上昇 AST(GOT)上昇	軽快	22日	女	17日	14日 3日	軽微	中止
AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇	軽快	21日	女	30日以上	6日	軽微でない	減量

* 死因は腹水貯留→肺野の圧迫による無気肺、呼吸不全による

表 2 1 低出生体重児の副作用発現日数表

副作用の種類	発現例数・件数	副作用発現までの日数				
		1~7日	8~14日	15~21日	22~30日	31日以上
肝臓・胆管系障害	9					
AST(GOT)上昇	4	3	1			
ALT(GPT)上昇	2	2				
ALP 上昇	1		1			
肝機能障害	1		1			
**血清ビリルビン上昇	1	1				
**直接ビリルビン上昇	3	1	1	1		
*肝内胆汁うっ滞	1		1			
**黄疸	1		1			
代謝・栄養障害	1					
*BUN 上昇	1	1				

*使用上の注意から予測できない副作用

**平成 12 年 10 月に使用上の注意改訂で追記し既知とした副作用

表 2 2 低出生体重児における体重・投与量別副作用発現状況

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	χ^2 検定
対象症例		293	10	3.4	
出生時 体重	超低出生体重児 (1000g未満)	157	4	2.5	NS
	極低出生体重児 (1000g以上1500g未満)	82	3	3.7	
	低出生体重児 (1500g以上2000g未満)	54	3	5.6	
平均 1日 投与 量	<3mL (~0.25g)	28	0	0.0	NS
	3~10mL (0.25~0.75g)	151	5	3.3	
	10~16mL (0.75~1.25g)	58	5	8.6	
	16~23mL (1.25~1.75g)	34	0	0.0	
	23~30mL (1.75~2.25g)	18	0	0.0	
	30~36mL (2.25~2.75g)	3	0	0.0	
	36~43mL (2.75~3.25g)	1	0	0.0	
	>43mL (3.25g~)	0	0	—	—
最大 1日 投与 量	<3mL (~0.25g)	16	0	0.0	NS
	3~10mL (0.25~0.75g)	105	2	1.9	
	10~16mL (0.75~1.25g)	72	3	4.2	
	16~23mL (1.25~1.75g)	57	4	7.0	
	23~30mL (1.75~2.25g)	20	1	5.0	
	30~36mL (2.25~2.75g)	11	0	0.0	
	36~43mL (2.75~3.25g)	9	0	0.0	
	>43mL (3.25g~)	3	0	0.0	

() 内はアミノ酸投与量としての量

NS : Not Significant

表 2 3 低出生体重児における体重・投与量別有効率（使用成績調査）

		症例数	有効以上	有効率 (%)	χ^2 検定 (Cochran-Armitage)
対象症例		194	144	74.2	
出生時 体重	超低出生体重児 (1000g未満)	103	75	72.8	NS
	極低出生体重児 (1000g以上1500g未満)	54	40	74.1	
	低出生体重児 (1500g以上2000g未満)	37	29	78.4	
平均 1 日 投 与 量	< 3mL/kg (~0.25g)	15	10	66.7	p<0.05 (p<0.05)
	3~10mL/kg (0.25~0.75g)	97	62	63.9	
	10~16mL/kg (0.75~1.25g)	37	30	81.1	
	16~23mL/kg (1.25~1.75g)	28	25	89.3	
	23~30mL/kg (1.75~2.25g)	14	14	100.0	
	30~36mL/kg (2.25~2.75g)	2	2	100.0	
	36~43mL/kg (2.75~3.25g)	1	1	100.0	
	> 43mL/kg (3.25g~)	0	0	—	
最 大 1 日 投 与 量	< 3mL/kg (~0.25g)	6	3	50.0	p<0.05 (p<0.05)
	3~10mL/kg (0.25~0.75g)	67	40	59.7	
	10~16mL/kg (0.75~1.25g)	44	35	79.5	
	16~23mL/kg (1.25~1.75g)	42	33	78.6	
	23~30mL/kg (1.75~2.25g)	17	15	88.2	
	30~36mL/kg (2.25~2.75g)	10	10	100.0	
	36~43mL/kg (2.75~3.25g)	5	5	100.0	
	> 43mL/kg (3.25g~)	3	3	100.0	

() はアミノ酸投与量としての量

NS : Not Significant

表 2 4 低出生体重児の T P N 施行理由 (使用成績調査)

T P N 施行理由	症例数	(%)
術前・術後管理	33	(14.8)
消化管の安静	69	(30.9)
消化吸収障害	116	(52.0)
その他	5	(2.2)

表 2 5 患者年齢層別有効率 (使用成績調査)

	症例数	有効以上	有効率 (%)	χ^2 検定
低出生体重児 (2000g 未満)	194	144	74.2	NS
新生児 (2000g 以上)	151	110	72.8	
乳児	131	107	81.7	
幼児 (1~3 歳)	85	68	80.0	

NS : Not Significant

表 2 6 低出生体重児における体重・投与量別有効率（特別調査）

		症例数	有効以上	有効率 (%)	χ^2 検定 (Cochran-Armitage)
対象症例		43	35	81.4	
出生時 体重	超低出生体重児 (1000g未満)	26	20	76.9	NS
	極低出生体重児 (1000g以上1500g未満)	12	10	83.3	
	低出生体重児 (1500g以上2000g未満)	5	5	100.0	
平均 1日 投与 量	<3mL/kg (~0.25g)	0	0	—	NS (NS)
	3~10mL/kg (0.25~0.75g)	21	17	81.0	
	10~16mL/kg (0.75~1.25g)	15	14	93.3	
	16~23mL/kg (1.25~1.75g)	3	1	33.3	
	23~30mL/kg (1.75~2.25g)	4	3	75.0	
	30~36mL/kg (2.25~2.75g)	0	0	—	
	36~43mL/kg (2.75~3.25g)	0	0	—	
	>43mL/kg (3.25g~)	0	0	—	
最大 1日 投与 量	<3mL/kg (~0.25g)	0	0	—	p<0.05 (NS)
	3~10mL/kg (0.25~0.75g)	8	8	100.0	
	10~16mL/kg (0.75~1.25g)	19	14	73.7	
	16~23mL/kg (1.25~1.75g)	11	10	90.9	
	23~30mL/kg (1.75~2.25g)	1	0	0	
	30~36mL/kg (2.25~2.75g)	1	0	0	
	36~43mL/kg (2.75~3.25g)	3	3	100.0	
	>43mL/kg (3.25g~)	0	0	—	

() はアミノ酸投与量としての量

NS : Not Significant

表 2 7 低出生体重児のTPN施行理由（特別調査）

TPN施行理由	症例数	(%)
術前・術後管理	8	(17.0)
消化管の安静	18	(38.3)
消化吸収障害	21	(44.7)

【副作用】

◇重篤な副作用

再審査期間中に報告された重篤な副作用は、使用成績調査で5例6件、特別調査で1例1件でした<表28>。なお、自発報告による重篤な副作用症例はありませんでした。

発現した重篤な副作用の器官別大分類別では、肝臓・胆管系障害4例及び代謝・栄養障害2例でした。肝機能障害の増悪及び肝内胆汁うっ滞がみられた2例（乳児1例、低出生体重児1例）は未回復で、転帰追跡調査により死亡を確認しました。なお、死亡の原因は、原疾患、合併症の増悪であり、本剤と死亡との関連は否定されました。

再審査申請後に収集された重篤な副作用は、高カルシウム血症及び低リン血症の1例であり、検査値異常として重篤と考えられました。

◇未知の副作用

再審査期間中に報告された未知の副作用は、使用成績調査より12例15件、自発報告より1例1件でした<表29>。再審査申請後に収集された未知の副作用は、高カルシウム血症及び低リン血症の1例でした。

◇その他の副作用

既知・非重篤な副作用はありませんでした。

【再審査申請後の使用上の注意改訂の履歴】

◇平成12年10月

ビリルビン上昇について、直接ビリルビン上昇が重篤な症例1件、軽微又は軽微でない症例3件、血清ビリルビン上昇が軽微でない症例1件及び黄疸について軽微でない症例1件の計5例の副作用が報告されたことから、「使用上の注意」の副作用の項に、「黄疸（ビリルビン上昇）」を追記しました。

◇平成19年4月

「使用上の注意」の小児等への投与の項に、「なお、市販後調査（使用成績調査・特別調査）において収集した994例中、出生時体重2kg未満の低出生体重児症例は293例であり、そのうち10例（3.4%）の副作用が報告された。主な副作用の種類はAST(GOT)上昇4件（1.4%）、直接ビリルビン上昇3件（1.0%）、ALT(GPT)上昇2件（0.7%）であった。」を追記しました。

表 28 重篤な副作用一覧表

副作用名	転帰	年齢	性別	疾患	本剤投与期間	副作用発現までの日数	処置	
肝臓・胆管系障害	*肝機能障害の増悪	未回復 ¹⁾	3カ月	女	慢性肺障害、 動脈管開存症	24日	20日	中止
	*肝内胆汁うっ滞	未回復 ²⁾	16日 (低出生体重児)	男	特発性腸穿孔 麻痺性イレウス	30日以上	9日	継続
	**直接ビリルビン上昇	回復	11日	男	消化機能不全 消化管出血 (栄養摂取障害)	13日	3日	中止
	肝機能障害	回復	3カ月	女	肥厚性幽門狭窄症	13日	7日	中止
代謝・栄養障害	*BUN 上昇	回復	6日 (低出生体重児)	男	超低出生体重児	11日	2日	継続
	BUN 上昇 クレアチニン上昇	軽快	5歳	男	神経芽細胞腫術後蛋白漏出性胃腸症	30日以上	6日	減量

*使用上の注意から予測できない副作用

**平成 12 年 10 月に使用上の注意改訂で追記し既知とした副作用

- 1) 転帰追跡調査で死亡(死因は肝不全による)
- 2) 死因は腹水貯留→肺野の圧迫による無気肺、呼吸不全による

表 29 未知の副作用一覧表

副作用名	転帰	年齢	性別	疾患	本剤投与期間	副作用発現までの日数	重篤度	処置
**直接ビリrubin上昇	回復	18日 (低出生体重児)	女	小腸軸捻転症	30日以上	14日	軽微	減量
**直接ビリrubin上昇	軽快	20日 (低出生体重児)	男	胎便病 消化管穿孔	17日	17日	軽微	すでに中止
**直接ビリrubin上昇 **血清ビリrubin上昇	回復	14日 (低出生体重児)	男	壊死性腸炎 消化管穿孔	17日	5日	軽微でない	継続
**直接ビリrubin上昇	回復	11日	男	消化機能不全 消化管出血 (栄養摂取障害)	13日	3日	重篤	中止
**黄疸	回復	16日 (低出生体重児)	男	超低出生体重児	13日	11日	軽微でない	中止
貧血、浮腫	未回復 ¹⁾	3カ月	男	房室中隔欠損 肺高血圧	3日	2日	軽微でない	中止
貧血 BUN 上昇	回復	25日	女	単心室 大血管転位 肺動脈狭窄	8日	4日	軽微でない	継続
代謝性アルカローシス	回復	5カ月	女	超低出生体重児	6日	3日	軽微でない	中止
高アミノ酸血症	不明	15日	女	右横隔膜ヘルニア	77日	12日	軽微	継続
高アンモニア血症 ⁴⁾	回復	1カ月	男	腸回転異常	11日	10日	軽微	中止
BUN 上昇	回復	6日 (低出生体重児)	男	超低出生体重児	11日	2日	重篤	継続
肝機能障害の増悪	未回復 ²⁾	3カ月	女	慢性肺障害 動脈管開存症	24日	20日	重篤	中止
肝内胆汁うっ滞	未回復 ³⁾	16日 (低出生体重児)	男	特発性腸穿孔 麻痺性イレウス	30日以上	9日	重篤	継続

**平成 12 年 10 月に使用上の注意改訂で追記し既知とした副作用

- 1) 死因は病態悪化による
- 2) 転帰追跡調査で死亡(死因は肝不全による)
- 3) 死因は腹水貯留→肺野の圧迫による無気肺、呼吸不全による
- 4) 自発報告