2009 年 9 月（改訂第 8 版）

日本標準商品分類番号
８７　３２５９

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 2008 に準拠して作成

消化態経腸栄養剤

ツインライン® 配合経腸用液

Twinline® Liquid for Enteral Use

剤形	液剤
規制区分	
規格・含量	IV. 製剤に関する項目の「製剤の組成」を参照
一般名	和名： 洋名：
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日： 2009 年 7 月 7 日 薬価基準収載年月日： 2009 年 9 月 25 日 発売年月日： 1993 年 7 月 2 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売提携：株式会社大塚製薬工場 販売提携：大塚製薬株式会社 製造販売元：イーエヌ大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社大塚製薬工場　学術部 TEL：03-5217-3675　FAX：03-5217-3676 医療関係者向けホームページ http://www.otsukakj.jp/popup.html

本 IF は 2009 年 9 月改訂（販売名変更に基づく改訂）の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第２小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、ＩＦと略す）の位置付け並びにＩＦ記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、 平成 10 年９月に日病薬学術第３小委員会においてＩＦ記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たなＩＦ記載要領が策定された。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式］

①規格はＡ４版、横書きとし、原則として９ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
②ＩＦ記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「ＩＦ利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［ＩＦの作成］

①ＩＦは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのＩＦの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「ＩＦ記載要領 2008」と略す）により作成されたＩＦは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ＰＤＦ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［ＩＦの発行］

①「ＩＦ記載要領 2008」は、平成 21 年４月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「ＩＦ記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはＩＦが改訂される。

３．ＩＦの利用にあたって

「ＩＦ記載要領 2008」においては、従来の主にＭＲによる紙媒体での提供に替え、ＰＤＦファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのＩＴ環境によっては必要に応じてＭＲに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のＩＦについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。ＩＦは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、ＩＦがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008 年９月）

目　次

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

ⅩⅠ. 文献

ⅩⅡ. 参考資料

ⅩⅢ. 備考

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

近年の栄養管理は、栄養状態を改善することにより治療成績の向上を目指す観点から、積極的な治療法の一つとして位置づけられている。この中でも、経腸栄養法は残存する消化管機能を無理のない範囲で使用する生理的な栄養法といえる。

経腸栄養剤が備えるべき条件として、各栄養素のバランスがよく十分なエネルギーと栄養素を補給できること、消化が容易で吸収が速やかであること、下痢・腹部膨満感などの副作用が少ないこと、使用時に溶解の必要がなく、調製時の微生物汚染の心配が少ないことなどが求められている。

ツインライン配合経腸用液は、主な窒素源としてジ・トリペプチドと遊離アミノ酸を一定比率に含有する乳たん白加水分解物を、また、主な脂肪として中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）であるトリカプリリンを配合し、易消化・吸収性と調製時の簡便性を配慮した液状消化態経腸栄養剤である。

なお、医療事故防止等の観点から販売名の「ツインライン配合経腸用液」への変更が 2009 年 7 月に承認され、2009 年 9 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

① 三大栄養素及びビタミン、ミネラル、微量元素をバランスよく配合している。

② ジ・トリペプチドと遊離アミノ酸を一定比率に含有する乳たん白加水分解物を配合している。

たん白質の消化吸収に関して、1968 年 Craft ら[1)]によりアミノ酸として吸収されるだけでなく、ジ・トリペプチドとしても速やかに吸収されることが明らかにされている。ジ・トリペプチドと遊離アミノ酸はそれぞれ独立したメカニズムで吸収されることから、ツインライン配合経腸用液の窒素源は両吸収機構を効率良く稼働させて、より速やかな吸収が期待できる。

③ MCT（中鎖脂肪酸トリグリセリド）であるトリカプリリンを配合している。

MCT が、長鎖脂肪酸トリグリセリド（LCT）に比して消化吸収性に優れることは、従来より知られており、MCT は LCT の吸収が障害されている病態時にも良く吸収される[2)]ことから、ツインライン配合経腸用液の脂肪は、その易吸収性及び易エネルギー性が期待できる。

④ 必須脂肪酸の供給源としてサフラワー油を配合している。

⑤ 調製が容易な液状製剤である。

現在、わが国で市販されている液状の経腸栄養剤は、半消化態タイプではラコール配合経腸用液（イーエヌ大塚＝大塚工場＝大塚製薬）、エンシュア・リキッド（明治乳業＝アボット）、エンシュア・H（明治乳業＝アボット）、ハーモニック-M（エスエス＝味の素ファルマ）及びハーモニック-F（エスエス＝味の素ファルマ）があり、消化態タイプではツインライン配合経腸用液のみである。

⑥ 副作用発現症例率は 37.9%（160/422 例）で、主な副作用は下痢 32.0%、腹部膨満感 6.6%、腹痛 5.5% などであった。重大な副作用として、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）、ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがある。

成人患者を対象とした安全性評価対象 365 例の臨床試験において 133 例（36.4%）に副作用がみとめられた。内訳は下痢 111 例（30.4%）、腹部膨満感 27 例（7.4%）など、消化器系が主であった。小児患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象 57 例のうち 27 例（47.4%）に副作用がみとめられた。内訳は下痢 24 例（42.1%）、嘔吐 6 例（10.5%）など、消化器系が主であった（承認時）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
ツインライン配合経腸用液

(2) 洋名
Twinline Liquid for Enteral Use

(3) 名称の由来
ツイン：A 液、B 液の 2 液で 1 セットの製剤であり、また、本剤の窒素源である乳たん白加水分解物の平均ペプチド鎖長が約 2 であることによる。
ライン：主として経管にて投与する経腸栄養剤であることによる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）
該当しない

(2) 洋名（命名法）
該当しない

(3) ステム
該当しない

3. 構造式又は示性式
表 1 参照

4. 分子式及び分子量
表 1 参照

5. 化学名（命名法）
表 1 参照

表 1　一般名、構造式等

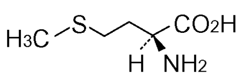
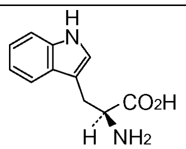
一　般　名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
乳たん白加水分解物	—	—	—
L-メチオニン L-Methionine		$C_5H_{11}NO_2S$ 149.21	(2*S*)-2-Amino-4-(methylsulfanyl) butanoic acid
L-トリプトファン L-Tryptophan		$C_{11}H_{12}N_2O_2$ 204.23	(2*S*)-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid
マルトデキストリン Maltodextrin	—	$(C_6H_{10}O_5)n$ ・ χH_2O	—
トリカプリリン Tricaprilin	$CH_2OOCC_7H_{15}$ $CHOOCC_7H_{15}$ $CH_2OOCC_7H_{15}$	$C_{27}H_{50}O_6$ 470.68	—
サフラワー油	—	—	—

表１　一般名、構造式等（続き）

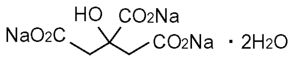
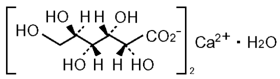
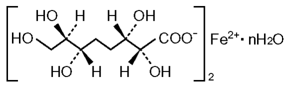
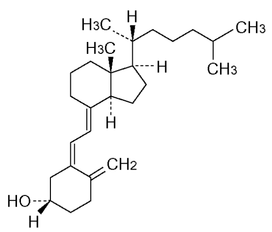
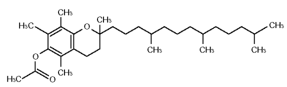
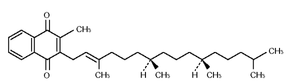
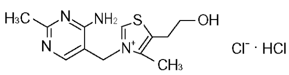
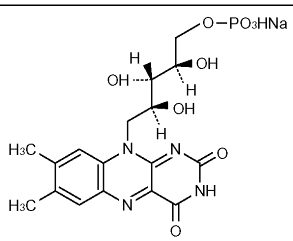
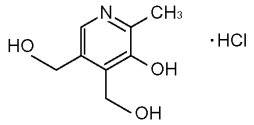
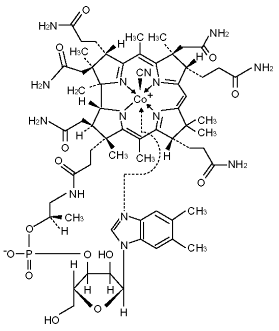
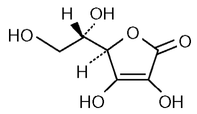
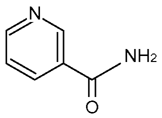
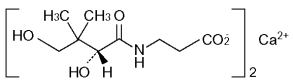
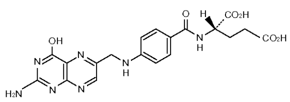
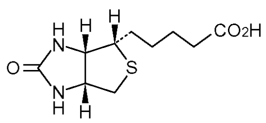
一　般　名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
クエン酸ナトリウム 水和物 Sodium Citrate Hydrate		$C_6H_5Na_3O_7$・ $2H_2O$ 294.10	Trisodium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate dihydrate
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride
グルコン酸カルシウム 水和物 Calcium Gluconate Hydrate		$C_{12}H_{22}CaO_{14}$・ H_2O 448.39	Monocalcium di-D-gluconate monohydrate
塩化カルシウム水和物 Calcium Chloride Hydrate	$CaCl_2$・$2H_2O$	$CaCl_2$・$2H_2O$ 147.01	Calcium chloride dihydrate
硫酸マグネシウム水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	$MgSO_4$・$7H_2O$	$MgSO_4$・$7H_2O$ 246.47	Magnesium sulfate heptahydrate
グルコン酸第一鉄 Ferrous Gluconate		$C_{12}H_{22}FeO_{14}$・ $2H_2O$ 482.17	Monoiron (II) bis(D-glconate) dihydrate
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	$ZnSO_4$・$7H_2O$	$ZnSO_4$・$7H_2O$ 287.58	Zinc sulfate heptahydrate
硫酸マンガン Manganese Sulfate	$MnSO_4$・4～$5H_2O$	$MnSO_4$・ 4～$5H_2O$ 215.00,231.00	Manganese sulfate tetra- and pentahydrates
硫酸銅 Cupric Sulfate	$CuSO_4$・$5H_2O$	$CuSO_4$・$5H_2O$ 249.69	Copper (II) sulfate pentahydrate
ビタミンA油 （1g中20万IU含有） Vitamin A in Oil	―	―	―
コレカルシフェロール Cholecalciferol		$C_{27}H_{44}O$ 384.64	(3*S*,5*Z*,7*E*)- 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol
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-trimethyl tridecyl)chroman-6-yl acetate
フィトナジオン Phytonadione		$C_{31}H_{46}O_2$ 450.70	2-Methyl-3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-yl]-1,4-naphthoquinone
チアミン塩化物塩酸塩 Thiamine Chloride Hydrochloride		$C_{12}H_{17}ClN_4$ OS・HCl 337.27	3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl methyl)-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		$C_{17}H_{20}N_4$ NaO_9P 478.33	Monosodium(2*R*,3*S*,4*S*)-5-(7,8-dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo-[*g*]pteridin-10(2*H*)-yl)-2,3,4-trihydroxypentyl monohydrogenphosphate

表1　一般名、構造式等（続き）

一　般　名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
ピリドキシン塩酸塩 Pyridoxine Hydrochloride		$C_8H_{11}NO_3$ ・HCl 205.64	4,5-Bis(hydroxymethyl)-2-methyl pyridine-3-ol monohydrochloride
シアノコバラミン Cyanocobalamin		$C_{63}H_{88}Co$ $N_{14}O_{14}P$ 1355.37	Co α -[α -(5,6-Dimethylbenz-1*H*-imidazol-1-yl)]-Co β -cyanocobamide
アスコルビン酸 Ascorbic Acid		$C_6H_8O_6$ 176.12	L-*threo*-Hex-2-enono-1,4-lactone
ニコチン酸アミド Nicotinamide		$C_6H_6N_2O$ 122.12	Pyridine-3-carboxamide
パントテン酸カルシウム Calcium Pantothenate		$C_{18}H_{32}Ca$ N_2O_{10} 476.53	Monocalcium bis {3-[(2*R*)-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethyl butanoylamino] propanoate}
葉酸 Folic Acid		$C_{19}H_{19}N_7O_6$ 441.40	*N*-{4-[(2-Amino-4-hydroxy pteridin-6-ylmethyl)amino]benzoyl}-L-glutamic acid
ビオチン Biotin		$C_{10}H_{16}N_2$ O_3S 244.31	5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SNN-6010

7. CAS 登録番号

L-メチオニン	: CAS−63−68−3
L-トリプトファン	: CAS−73−22−3
クエン酸ナトリウム水和物	: CAS−6132−04−3
塩化カリウム	: CAS−7447−40−7
グルコン酸カルシウム水和物	: CAS−299−28−5
塩化カルシウム水和物	: CAS−10035−04−8
硫酸マグネシウム水和物	: CAS−10034−99−8
グルコン酸第一鉄	: CAS−299−29−6（無水物）
硫酸亜鉛水和物	: CAS−7446−20−0
硫酸銅	: CAS−7758−99−8
コレカルシフェロール	: CAS−67−97−0
トコフェロール酢酸エステル	: CAS−7695−91−2
フィトナジオン	: CAS−84−80−0
チアミン塩化物塩酸塩	: CAS−67−03−8
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	: CAS−130−40−5
ピリドキシン塩酸塩	: CAS−58−56−0
シアノコバラミン	: CAS−68−19−9
アスコルビン酸	: CAS−50−81−7
ニコチン酸アミド	: CAS−98−92−0
パントテン酸カルシウム	: CAS−137−08−6
葉酸	: CAS−59−30−3
ビオチン	: CAS−58−85−5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状
表２参照

(2) 溶解性
表２参照

(3) 吸湿性
表２参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
表２参照

(5) 酸塩基解離定数
該当資料なし

(6) 分配係数
該当資料なし

(7) その他の主な示性値
表２参照

表２　物理化学的性質

薬　品　名	外観・性状、溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	旋光度〔α〕$^{20}_{D}$
乳たん白加水分解物（別紙規格）	淡褐色の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。水に溶けやすく、エタノールに溶けない。	—	—
L-メチオニン（日局）	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）	＋21.0～＋25.0°
L-トリプトファン（日局）	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）	－30.0～－33.0°
マルトデキストリン（別紙規格）	白色の粉末で、においはなく、やや甘味がある。熱湯に溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。	—	—
トリカプリリン（局外規）	無色～微黄色の澄明な液で、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、エーテル、クロロホルム又は石油エーテルと混和する。	—	—
サフラワー油（別紙規格）	微黄色澄明の油で、ほとんどにおいはなく、味は緩和である。エーテル、クロロホルム又は石油エーテルと混和する。	—	—
クエン酸ナトリウム水和物（日局）	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（日局）	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。水溶液(1→10)は中性である。	中性（1→10）	—
グルコン酸カルシウム水和物（日局）	白色の結晶性の粉末又は粒で、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	6.0～8.0（1.0→2.0）	＋6～＋11°
塩化カルシウム水和物（日局）	白色の粒又は塊で、においはない。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。潮解性である。	4.5～9.2（1.0→20）	—

表 2　物理化学的性質（続き）

薬　品　名	外観・性状、溶解性、吸湿性等	水溶液のpH	旋光度 $[\alpha]^{20}_{D}$
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（1.0→20）	—
グルコン酸第一鉄（食添）	黄灰～緑黄色の粉末又は粒で、わずかに特異なにおいがある。	—	—
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、においはなく、収れん性で特異な味がある。水に極めて溶けやすく、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。乾燥空気中で風解する。	3.5～6.0（1.0→20）	—
硫酸マンガン（別紙規格）	淡赤紫色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な味がある。水に極めて溶けやすく、グリセリンに溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。	—	—
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。	—	—
ビタミンA油（1g中20万IU含有）（日局）	黄色～黄褐色の澄明又はわずかに混濁した油液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。空気又は光によって分解する。	—	—
コレカルシフェロール（日局）	白色の結晶で、においはない。エタノール(95)、クロロホルム、ジエチルエーテル又はイソオクタンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。空気又は光によって変化する。	—	＋103～＋112°
トコフェロール酢酸エステル（日局）	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。	—	—
フィトナジオン（日局）	黄色～だいだ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。	—	—
チアミン塩化物塩酸塩（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)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	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（日局）	黄色～だいだ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）	＋38～＋43°
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。	2.5～3.5（1.0→50）	—
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(95)に溶けにくい。吸湿性である。	4.2～7.0（0.10→20）	—
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。	2.2～2.5（1.0→20）	＋20.5～＋21.5°
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（1.0→20）	—
パントテン酸カルシウム（日局）	白色の粉末で、においはなく、味は苦い。水に溶けやすく、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。吸湿性である。	7.0～9.0（1.0→20）	＋25.0～＋28.5°

表 2　物理化学的性質（続き）

薬　品　名	外観・性状、溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	旋光度〔α〕$^{20}_{D}$
葉酸 （日局）	黄色～だいだ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。	—	—
ビオチン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、水、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、希水酸化ナトリウム試液に溶ける。	—	＋89～ ＋93°

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

① 日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による

L-メチオニン、L-トリプトファン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、グルコン酸カルシウム水和物、塩化カルシウム水和物、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、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、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、葉酸、ビオチン、ビタミン A 油（1g 中 20 万 IU 含有）

② 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

トリカプリリン

③ 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

グルコン酸第一鉄、硫酸銅

④ その他

(a) 乳たん白加水分解物

窒素	ケルダール法によりアンモニウムを確認する。
総遊離アミノ酸	ニンヒドリン反応による呈色（青紫色）を確認する。
ナトリウム	炎光分析による発光強度を確認する。
カリウム	炎光分析による発光強度を確認する。

(b) サフラワー油

日本薬局方一般試験法油脂試験法＜*1.13*＞による

(c) マルトデキストリン

本品の水溶液（1→5,000）1mL を氷冷し、アントロン硫酸溶液（1→500）5mL を加え、水浴中で 15 分間加熱するとき、液は緑色を呈する。

(d) 硫酸マンガン

本品の水溶液（1→20）は日本薬局方一般試験法定性反応＜*1.09*＞マンガン塩及び硫酸塩の反応を呈する。

4. 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

L-メチオニン、L-トリプトファン、クエン酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、グルコン酸カルシウム水和物、塩化カルシウム水和物、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジオン、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、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、葉酸、ビオチン、ビタミンA油（1g中20万IU含有）

② 日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の定量法による

トリカプリリン

③ 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

グルコン酸第一鉄、硫酸銅

④ その他

(a) 乳たん白加水分解物

窒素	容量分析法（ケルダール法）による。
総遊離アミノ酸	高速液体クロマトグラフィー（アミノ酸クロマトグラフィー）による。
ナトリウム	原子吸光光度法による。
カリウム	原子吸光光度法による。

(b) 硫酸マンガン

本品約0.25gを精密に量り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液25mLを正確に量り、水100mL及び0.01mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液20mLを正確に加えて振り混ぜた後、アスコルビン酸0.1g及びpH10.7のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液2mLを加え、0.01mol/L エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液で滴定する（指示薬：エリオブラックT・塩化ナトリウム指示薬0.04g）。

0.01mol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム液1mL＝1.5100mg $MnSO_4$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：内用液剤（消化態経腸栄養剤）

性状：A 液は白色～微茶白色の乳液で、特異なにおいがあり、味はわずかに甘い。
B 液は淡褐色～褐色の液で、特有な芳香（バニラ様又はプリン様）があり、味はわずかに苦い。
等量混合液は、白色～茶白色の乳液で、特有な芳香（バニラ様又はプリン様）があり、味はわずかに苦い。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

表 3　製剤の物理化学的性質

測定項目	A液	B液	等量混合液
pH（20℃）	4.50～6.00	6.40～6.90	6.30～6.70
粘度（25℃、mPa・s）	4.76～5.73	1.40～1.44	2.45～2.68
浸透圧（mOsm/L）			470～510
比重	1.105～1.120	1.030～1.035	1.070～1.080

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は A 液（200mL）と B 液（200mL）の 2 液からなり、用時等量混合して使用する。
等量混合液 400mL（400kcal）中の成分・分量は以下のとおりである。

表 4　配合組成

配　合　成　分	等量混合液 400mL 中
乳たん白加水分解物	17.342　g
L-メチオニン	0.307　g
L-トリプトファン	0.072　g
マルトデキストリン	60.231　g
トリカプリリン	7.872　g
サフラワー油	1.819　g
クエン酸ナトリウム水和物	0.134　g
塩化カリウム	0.508　g
グルコン酸カルシウム水和物	0.797　g
塩化カルシウム水和物	0.381　g
硫酸マグネシウム水和物	0.564　g
グルコン酸第一鉄	21.71　mg
硫酸亜鉛水和物	13.06　mg
硫酸マンガン	2.64　mg
硫酸銅	0.365　mg
ビタミン A 油（1g 中 20 万 IU 含有）	4.134　mg
コレカルシフェロール	1.36　μg
トコフェロール酢酸エステル	2.676　mg
フィトナジオン	0.252　mg
チアミン塩化物塩酸塩	1.023　mg
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	1.14　mg
ピリドキシン塩酸塩	1.204　mg
シアノコバラミン	1.26　μg
アスコルビン酸	89.80　mg
ニコチン酸アミド	9.91　mg
パントテン酸カルシウム	4.09　mg
葉酸	0.10　mg
ビオチン	15.40　μg

表 5　栄養成分組成

A 液・B 液の等量混合液 400mL（400kcal）中に、下記の栄養成分を含有する。

栄　養　成　分	等量混合液 400mL 中
たん白質	16.20　g*
脂肪	11.12　g
糖質	58.72　g
ナトリウム	276　mg(12.0mEq)
カリウム	470　mg(12.0mEq)
カルシウム	176　mg（8.8mEq)
マグネシウム	56　mg（4.6mEq)
塩素	426　mg(12.0mEq)
鉄	2.52mg
亜鉛	3.78mg
マンガン	640　μg
銅	92　μg
パルミチン酸レチノール	828　IU
コレカルシフェロール	54　IU
酢酸トコフェロール	2.68mg
フィトナジオン	252　μg
チアミン	806　μg
リボフラビン	898　μg
ピリドキシン	992　μg
シアノコバラミン	1.26μg
アスコルビン酸	89.8 mg
ニコチン酸アミド	9.91mg
パントテン酸	3.76mg
葉酸	100　μg
ビオチン	15.4 μg
内含量	
トリカプリリン	7.87　g
リノール酸	1.78　g

＊窒素量からの換算値

参考：本剤 A 液・B 液の等量混合液 400mL 中の食塩相当量、リン含量、セレン含量、水分、窒素量は次のとおりである。

食塩相当量：0.70g　　リン含量：212mg

セレン含量：4.8μg　　水　　分：約 85%

窒　素　量：2.4g

(2) **添加物**

乳化剤として大豆レシチンを 2.042g、グリセリン脂肪酸エステルを 0.278g、安定剤としてエリソルビン酸を 89.92mg、溶解補助剤として炭酸ナトリウムを 0.93mg、香料（微量）を含有する。

(3) **その他**

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

本剤（A 液及び B 液）の凍結は避けること。また、いったん凍結したものは使用しないこと。

4. 製剤の各種条件下における安定性

表 6　製剤の安定性

<table>
<tr><th colspan="3">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="3">室温（9℃～30℃）
30～100%RH</td><td>18カ月</td><td rowspan="7">密　封

合成樹脂加工
アルミニウム
箔容器
（製品に則した包装形態）</td><td>A液のパルミチン酸レチノール、チアミン及びB液のアスコルビン酸が経時的に減少した。また、A液のpHが低下したが、これらはいずれも規格内の変動であった。</td></tr>
<tr><td>-10℃</td><td colspan="2" rowspan="6">遮　光</td><td>1カ月</td><td>B液のチロシンの微結晶がわずかに沈殿した。</td></tr>
<tr><td>5℃</td><td rowspan="3">6カ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>30℃</td><td rowspan="3">A液のパルミチン酸レチノール、チアミン及びB液のアスコルビン酸が経時的、温度依存的に減少した。</td></tr>
<tr><td>40℃</td></tr>
<tr><td>50℃</td><td>2カ月</td></tr>
<tr><td>80℃</td><td>30分</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="6">25℃</td><td colspan="2">暗　所</td><td rowspan="8">24時間</td><td rowspan="8">開　封

共栓付三角フラスコ</td><td rowspan="8">通常の室内条件（25℃750Lux蛍光）下では、A液は開封後12時間まで、B液は開封後8時間まで変化はみられなかった。
温度の影響を受けた成分は、A液のパルミチン酸レチノール、チアミン、フィトナジオン及びB液のアスコルビン酸、リボフラビン、葉酸であった。
また、光の影響を受けた成分は、A液のパルミチン酸レチノール、フィトナジオン、チアミン、ピリドキシン及びB液のリボフラビン、アスコルビン酸、葉酸であった。
これらの成分は､蛍光下よりも陽光下の方が影響を受けやすかった。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">蛍光</td><td>750Lux</td></tr>
<tr><td>2,000Lux</td></tr>
<tr><td rowspan="3">陽光</td><td>2,000Lux</td></tr>
<tr><td>5,000Lux</td></tr>
<tr><td>10,000Lux</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td rowspan="2">蛍光</td><td rowspan="2">750Lux</td></tr>
<tr><td>60℃</td></tr>
</table>

5. 調製法及び溶解後の安定性

投与直前に A 液と B 液を混合して速やかに投与を開始し、12 時間以内に終了すること。

表 7　製剤の希釈例

濃度（kcal/mL）	A液＋B液（mL）	煮沸水（mL）
1.0	400	0
0.89	400	50
0.8	400	100
0.73	400	150
0.67	400	200
0.62	400	250
0.57	400	300
0.53	400	350
0.5	400	400
0.44	400	500
0.4	400	600
0.36	400	700
0.33	400	800
0.31	400	900
0.29	400	1000

表 8　混合液の安定性

<table>
<tr><th colspan="3">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td rowspan="5">25℃</td><td colspan="2">暗　所</td><td rowspan="7">24時間</td><td rowspan="7">開　封

共栓付三角フラスコ</td><td rowspan="7">通常の室内条件（25℃750Lux蛍光）下では、12時間まで変化はみられなかった。
温度及び光の影響を受けた成分は、パルミチン酸レチノール、フィトナジオン、リボフラビン及びアスコルビン酸であった。
また、これらの成分は、蛍光下よりも陽光下の方が影響を受けやすかった。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">蛍光</td><td>750Lux</td></tr>
<tr><td>2,000Lux</td></tr>
<tr><td rowspan="2">陽光</td><td>2,000Lux</td></tr>
<tr><td>5,000Lux</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td rowspan="2">蛍光</td><td rowspan="2">750Lux</td></tr>
<tr><td>60℃</td></tr>
</table>

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

本品を直接の容器包装のまま37℃で7日間保持する。これを無菌的に開封し、軽く振り混ぜながら一白金耳量を採取し、平板標準寒天培地に塗沫し、37℃で48±3時間培養するとき、集落の発生を認めない。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

表9　有効成分の確認試験法［A液］

成分名	確認試験方法
脂肪	アクロレイン反応により生じる刺激臭を有する白煙を確認する。
トリカプリリン	ガスクロマトグラフィーによる保持時間を確認する。
リノール酸	ガスクロマトグラフィーによる保持時間を確認する。
マルトデキストリン	アントロン反応による呈色（緑色）を確認する。
銅	原子吸光光度法による吸光度を確認する。
レチノールパルミチン酸エステル	1) Carr-Price法による呈色（青緑色）を確認する。 2) 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。
トコフェロール酢酸エステル	1) 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。 2) 硝酸による加水分解で生じるtocoredの呈色を確認する。
フィトナジオン	液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。
チアミン	1) 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。 2) チアミンよる生成するチオクロームの青紫色の蛍光を確認する。
ピリドキシン	1) 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。 2) フェノール性水酸基の反応による呈色（だいだい褐色）を確認する。
コレカルシフェロール	液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。

表10　有効成分の確認試験法［B液］

成分名	確認試験方法
窒素	1) ケルダール法によるアンモニウムを確認する。 2) ニンヒドリン反応による呈色（青紫色）を確認する。
ナトリウム	炎光分析による発光強度を確認する。
カリウム	炎光分析による発光強度を確認する。
カルシウム	1) シュウ酸アンモニウムとで生じるシュウ酸カルシウムの沈殿を確認する。 2) 原子吸光光度法による吸光度を確認する。
マグネシウム	1) アルカリ下でリン酸とアンモニアとの共存で生じるリン酸アンモニウムマグネシウムの白色結晶性の沈殿を確認する。 2) 原子吸光光度法による吸光度を確認する。
塩素	硝酸銀との反応で生じる塩化銀の白色沈殿を確認する。
鉄	1) o-フェナントロリンとの反応で生じる呈色（赤色）を確認する。 2) 原子吸光光度法による吸光度を確認する。
亜鉛	1) フェロシアン化カリウムとの反応で生じる難溶性のフェロシアン化亜鉛カリウム（白濁）を確認する。 2) 原子吸光光度法による吸光度を確認する。
マンガン	1) アルカリ下でジアミン銀イオンがマンガンを酸化して生じる金属銀の黒色を確認する。 2) 原子吸光光度法による吸光度を確認する。
リボフラビン	1) リボフラビンより生じるルミフラビンの黄緑色の蛍光を確認する。 2) 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。
アスコルビン酸	液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。
ニコチン酸アミド	1) 液体クロマトグラフィーによる保持時間を確認する。 2) Vongerichten反応により生じる呈色（赤色）を確認する。
パントテン酸	パントテン酸要求性のある微生物を培養した後の濁度増加を確認する。
葉酸	葉酸要求性のある微生物を培養した後の濁度増加を確認する。
シアノコバラミン	シアノコバラミン要求性のある微生物を培養した後の濁度増加を確認する。
ビオチン	ビオチン要求性のある微生物を培養した後の濁度増加を確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

表 11 ［A 液］有効成分の定量法

脂肪	重量分析法（酸分解法）
トリカプリリン	ガスクロマトグラフィー
リノール酸	ガスクロマトグラフィー
マルトデキストリン	吸光度測定法（フェノール硫酸法）
銅	原子吸光光度法
レチノールパルミチン酸エステル	高速液体クロマトグラフィー
トコフェロール酢酸エステル	高速液体クロマトグラフィー
フィトナジオン	高速液体クロマトグラフィー
チアミン	高速液体クロマトグラフィー
ピリドキシン	高速液体クロマトグラフィー

表 12 ［B 液］有効成分の定量法

窒素	容量分析法（ケルダール法）
ナトリウム	原子吸光光度法
カリウム	原子吸光光度法
カルシウム	原子吸光光度法
マグネシウム	原子吸光光度法
塩素	容量分析法（ホルハルト法）
鉄	原子吸光光度法
亜鉛	原子吸光光度法
マンガン	原子吸光光度法
リボフラビン	高速液体クロマトグラフィー
アスコルビン酸	高速液体クロマトグラフィー
ニコチン酸アミド	高速液体クロマトグラフィー
パントテン酸カルシウム	微生物定量法
葉酸	微生物定量法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

内面にポリプロピレンを用いた合成樹脂加工アルミニウム箔からなる 200mL 容量容器。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

一般に、手術後患者の栄養保持に用いることができるが、特に長期にわたり、経口的食事摂取が困難な場合の経管栄養補給に使用する。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、A 液 200mL と B 液 200mL を用時混合し、成人標準量として 1 日 1,200～2,400mL（1,200～2,400kcal）を鼻腔チューブ、胃瘻又は腸瘻より胃、十二指腸又は空腸に 1 日 12～24 時間かけて投与する。投与速度は 75～125mL/時間とする。経口摂取可能な場合は 1 回又は数回に分けて経口投与することもできる。

また、投与開始時は、通常 1 日当たり 400mL（400kcal）を低速度（約 50mL/時間）で投与し、臨床症状に注意しながら増量して 3～7 日で標準投与量に達するようにする。

なお、年齢、体重、症状により投与量、投与濃度、投与速度を適宜増減する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

小児への投与：約 0.4kcal/mL の濃度より投与を開始し、臨床症状を注意深く観察しながら、徐々に濃度を上昇させること。

なお、標準濃度は 0.7～0.8kcal/mL とする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

消化器疾患及び救急領域患者を対象とした臨床試験における栄養改善度は次のとおりであった[3~7]。

表 13　栄養改善度

対　象	患　者	臨床試験	栄養改善度%（有効以上）
消化器疾患	成　人	第 II 相試験	100　(65/65)
	成　人	一般試験	69.3　(97/140)
	小　児	一般試験	100　(48/48)*
食道及び胃癌術後	成　人	比較試験	92.6　(63/68)
救急領域	成　人	一般試験	68.8　(22/32)

＊：全般改善度

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

《第 I 相試験》

健常成人男子 6 例を対象に、本剤を 1 日 400mL、5 日間の連続投与を行った結果、臨床上特に問題となる変化は認められなかった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

《第 II 相試験》

消化器手術患者 78 例（除外例数：3 例、完全脱落例数：2 例）を対象に、本剤を 1 日 400mL（400kcal）から投与を開始し、2 日目以降漸増して維持熱量（体重 1kg 当たり 30kcal 以上）に到達させた。維持期は 5 日間以上として、試験を実施した[3)]。

以下の結果より、消化器手術患者における安全性及び有効性が確認された。

表 14　栄養改善度

	著　効	有　効	無　効	合　計	改善率 （有効以上）
症例数 （%）	59 (90.8)	6 (9.2)	0 (0)	65 (100)	65 (100)

表 15　総括安全度

	副作用を認めなかった	軽い副作用を認めたが特別の措置を要さなかった	副作用のため減量・減速の措置を行ったが投与継続が可能であった	副作用のため投与を中止した	合　計	発現率
症例数 （%）	57 (78.1)	9 (12.3)	3 (4.1)	4 (5.5)	73 (100)	16 (21.9)

表 16　有用性

	極めて 有　用	有　用	やや 有用	有用性 な　し	合　計	有用率 （有用以上）
症例数 （%）	33 (50.8)	29 (44.6)	3 (4.6)	0 (0)	65 (100)	62 (95.4)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

食道癌及び胃癌胃全摘の手術後の患者 177 例を対象にツインライン配合経腸用液の有用性について、市販消化態経腸栄養剤を対照薬として試験を行った[4)]。

その結果、ツインライン配合経腸用液の栄養改善度（有効以上/全症例）、有用性（有用以上/全症例）ともに、92.6%と高い評価が得られた。

《試験の概略》

症例数：

ツインライン配合経腸用液　68 例
市販消化態経腸栄養剤　58 例
（ただし、評価に不適当な中止例、脱落例、投与方法違反例の症例を除く）

投与方法：

術後 8 日以内に投与を開始し、投与量を漸増して投与開始後 7 日以内に維持熱量に到達させ、維持熱量で 5 日間管理する。

投与日数：

ツインライン配合経腸用液　9.6±1.5（日）
市販消化態経腸栄養剤　10.0±1.6（日）

投与熱量：

（維持期間）
ツインライン配合経腸用液　1,722±249（kcal/日）
市販消化態経腸栄養剤　1,753±288（kcal/日）
（全期間）
ツインライン配合経腸用液　1,337±206（kcal/日）
市販消化態経腸栄養剤　1,319±205（kcal/日）

3) 安全性試験

該当資料なし

4) **患者・病態別試験**

《第Ⅲ相一般臨床試験（小児外科領域)》

消化器疾患の小児患者 64 例（除外例数：6 例）を対象に、総維持熱量が『日本人の栄養所要量』に示されている熱量の 75%以上を満たすものとし、維持期間を 5 日間以上として、試験を実施した[6)]。

以下の結果より、本剤の消化器疾患の小児患者に対する有効性が確認された。

表 17　全般改善度

	著　効	有　効	無　効	判定不能	合　計	改善率（有効以上）
症例数（%）	12 (25.0)	36 (75.0)	0 (0)	0 (0)	48 (100)	48 (100)

表 18　総括安全度

	副作用を認めなかった	軽い副作用を認めたが投与を継続できた	副作用のため減量した	副作用のため投与を中止した	合　計	発現率
症例数（%）	30 (52.6)	19 (33.3)	2 (3.5)	6 (10.5)	57 (100)	27 (47.4)

表 19　有用性

	極めて有　用	有　用	やや有用	有用性なし	合　計	有用率（有用以上）
症例数（%）	15 (31.3)	25 (52.1)	8 (16.7)	0 (0)	48 (100)	40 (83.3)

注意：小児へ投与する場合は、約0.4kcal/mLの濃度より投与を開始し、臨床症状を注意深く観察しながら、徐々に濃度を上昇させてください。なお、標準濃度は0.7～0.8kcal/mLとしてください。

(6) **治療的使用**

1) **使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）**

該当しない

2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

たん白質、脂質、糖質、電解質、各種ビタミン剤及び微量元素剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

投与されたツインライン配合経腸用液は、腸管より消化吸収され、門脈あるいは胸管、肝臓を経て、全身で代謝される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 第Ⅲ相一般試験（消化器外科領域）

消化器疾患患者 171 例（除外例数：4 例）を対象に、本剤を 1 日 400mL（400kcal）から投与を開始し、2 日目以降漸増して維持熱量（体重 1kg 当たり 30kcal 以上）に到達させた。維持期間は 5 日間以上として、試験を実施した[5)]。

以下の結果より、消化器疾患患者における安全性及び有効性が確認された。

表 20　栄養改善度

	著　効	有　効	やや有効	無　効	合　計	改善率 （有効以上）
症例数 （%）	13 （9.3）	84 （60.0）	42 （30.0）	1 （0.7）	140 （100）	97 （69.3）

表 21　総括安全度

	副作用を認めなかった	軽い副作用を認めたが投与を継続できた	副作用のため減量した	副作用のため投与を中止した	合　計	発現率
症例数 （%）	92 （56.8）	49 （30.2）	8 （4.9）	13 （8.0）	162 （100）	70 （43.2）

表 22　有用性

	極めて 有　用	有　用	やや有用	有用性 な　し	合　計	有用率 （有用以上）
症例数 （%）	22 （15.7）	82 （58.6）	34 （24.3）	2 （1.4）	140 （100）	104 （74.3）

② 小腸切除ラットに対する栄養効果

一般的な外科的侵襲モデルである、小腸切除術を施した 7 週齢 Sprague- Dawley 系雄性ラットの十二指腸内に、ツインライン配合経腸用液を術後 14 日間持続投与した。体重変化、窒素出納、便性を測定し、市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤と比較検討した[8)]。

(a) 体重変化及びエネルギー投与量

ツインライン配合経腸用液群は、術直後体重への回復が市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤に比べて有意に早く、その後の体重増加率が市販成分栄養剤に比べて有意に高かった。

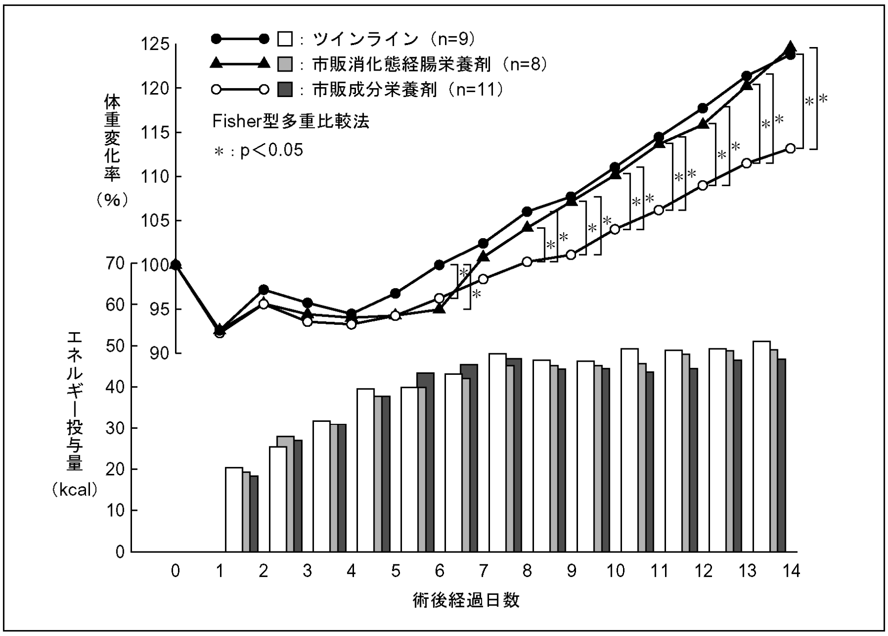


図１　小腸切除ラットの体重変化率及びエネルギー投与量

(b) 窒素出納

術後 3～5 日目及び術後 11～13 日目における累積窒素出納を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は市販成分栄養剤群に比べ、有意に高値を示した。

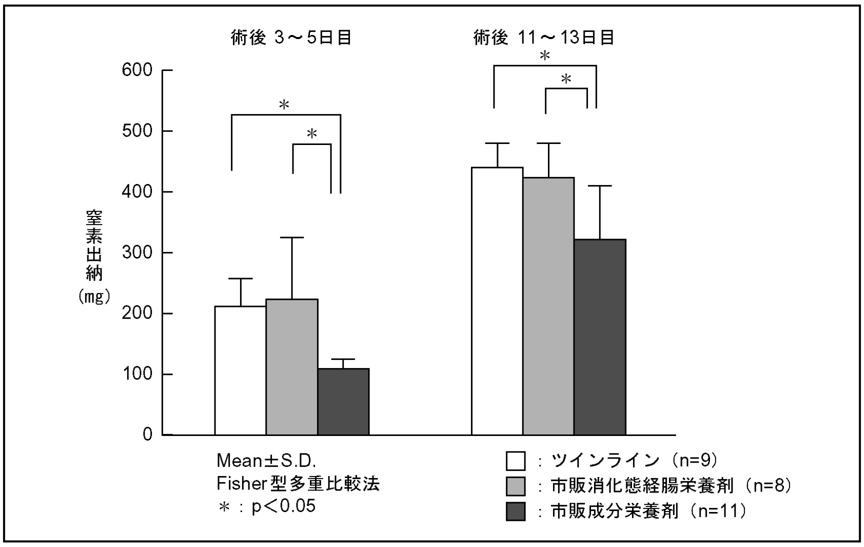


図２　小腸切除ラットにおける窒素出納

(c) 便性

術後 3～5 日目及び術後 11～13 日目における糞湿重量を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に低値を示した。

また、経日的な便性状のパターンでは、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に異なり、特に水様便の発生頻度は低かった。

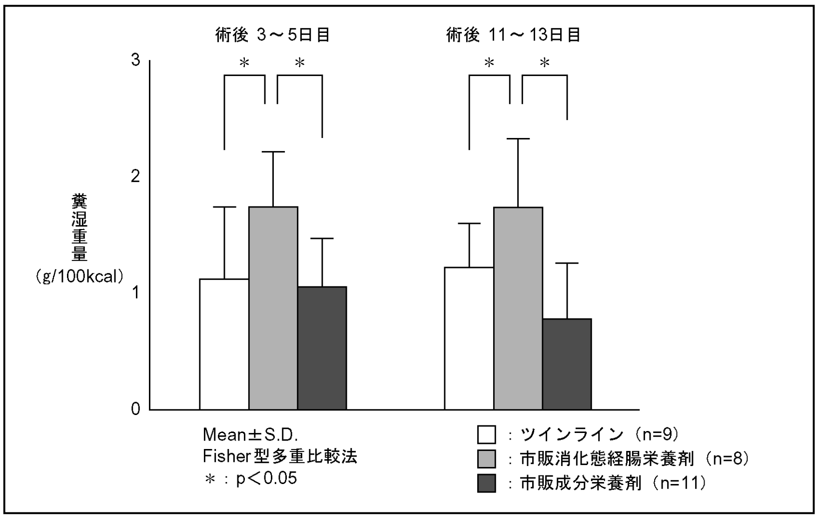


図 3　小腸切除ラットにおける糞湿重量

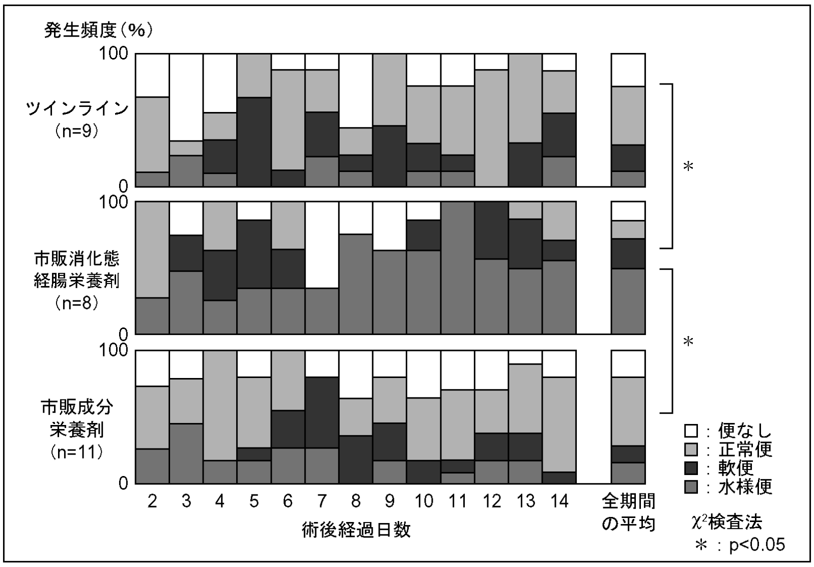


図 4　小腸切除ラットにおける便性状

③ 消化吸収障害ラットに対する栄養効果

消化吸収障害モデルとして Mann-Williamson 吻合術を施した 7 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラット（MW ラット）の空腸内に、ツインライン配合経腸用液を術後 14 日間持続投与した。体重変化、窒素出納、脂肪吸収率及び便性を測定し、市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤と比較検討した[9]。

(a) 体重変化及びエネルギー投与量

ツインライン配合経腸用液群は、他の 2 群に比べ、術直後体重への回復及びその後の体重増加率が有意に高かった。

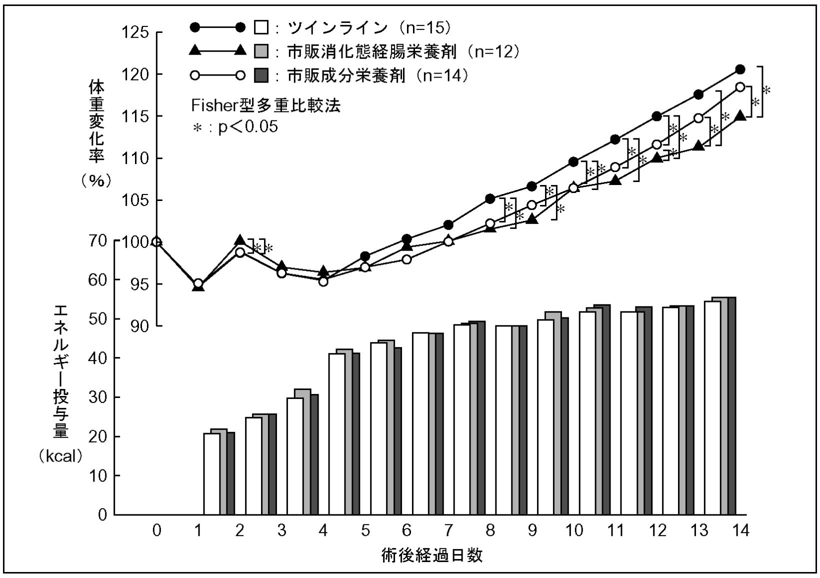


図 5　MW ラットの体重変化率及びエネルギー投与量

(b) 窒素出納

術後 3～5 日目及び術後 11～13 日目における累積窒素出納を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は、市販消化態経腸栄養剤群に比べ、術後 11～13 日目で有意に高い値を示した。

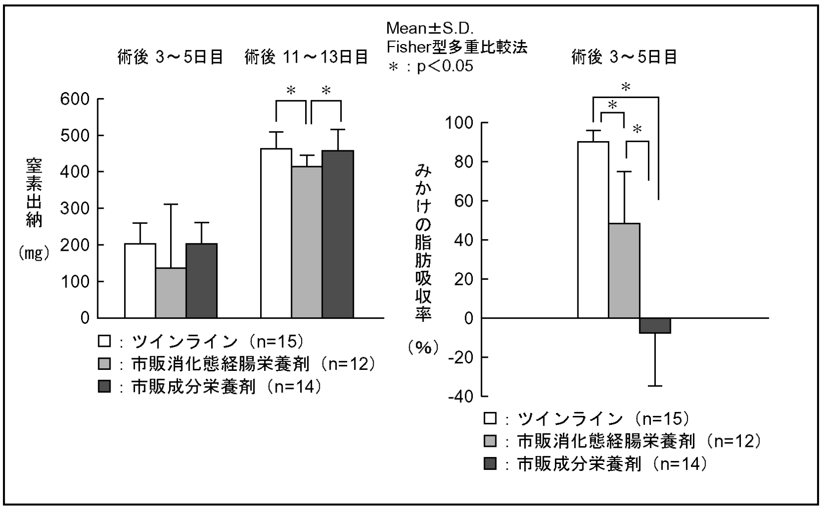


図 6　MW ラットにおける窒素出納及びみかけの脂肪吸収率

(c) 脂肪吸収率

術後 3〜5 日目におけるみかけの脂肪吸収率を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は約 90%と他の 2 群に比べ有意に高い値を示した。

(d) 便性

術後 3〜5 日目及び術後 11〜13 日目における糞湿重量を比較した結果、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に低値を示した。また、経日的な便性状のパターンでは、ツインライン配合経腸用液群は市販消化態経腸栄養剤群に比べて有意に異なり、特に水様便の発生頻度は低かった。

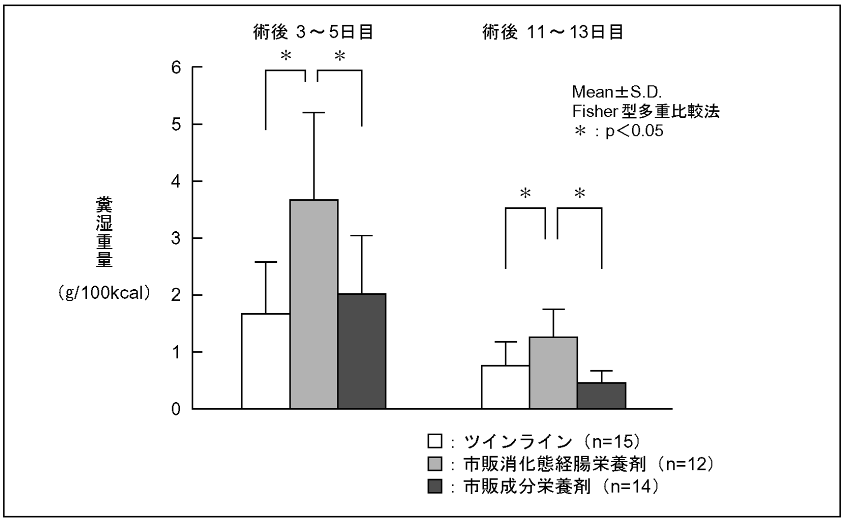


図 7　MW ラットにおける糞湿重量

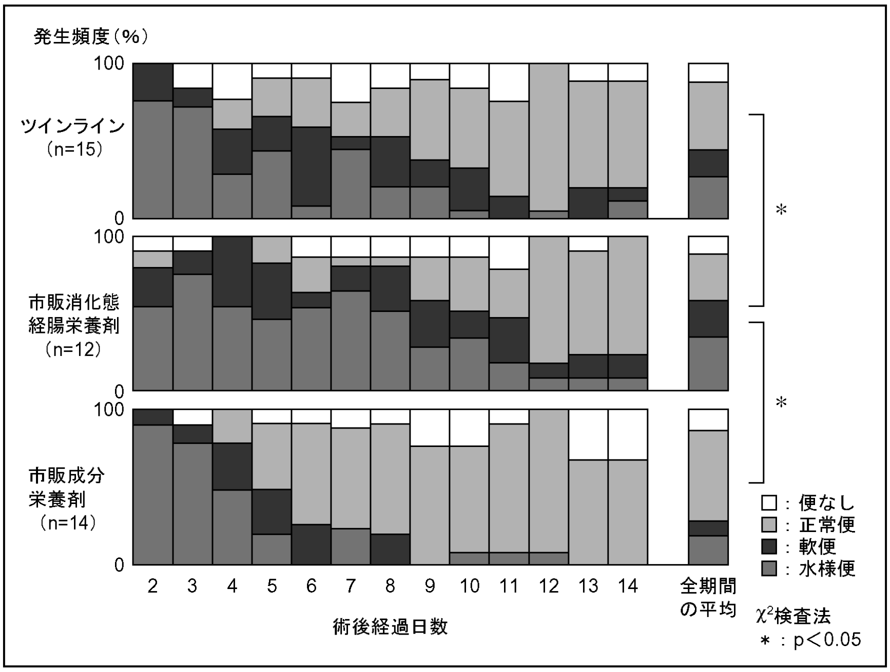


図 8　MW ラットにおける便性状

④ 窒素源と糖質の吸収性（ラット）

十二指腸内にカテーテル留置術を施した 6 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラットに、術後 1 週間の回復期間をおいた後、ツインライン配合経腸用液を単回投与（20kcal/kg）した。血中アミノ酸濃度及び血糖値を経時的に測定し、窒素源の吸収性と肝臓への取り込み並びに、糖質の吸収性について市販消化態経腸栄養剤及び市販成分栄養剤と比較検討した[10)]。

(a) 窒素源の吸収量

投与後 120 分間における窒素源の吸収量（門脈動脈較差の曲線下面積）については、総アミノ酸でツインライン配合経腸用液群は市販成分栄養剤群とほぼ等しく、市販消化態経腸栄養剤群に比べて高値の傾向を示した。

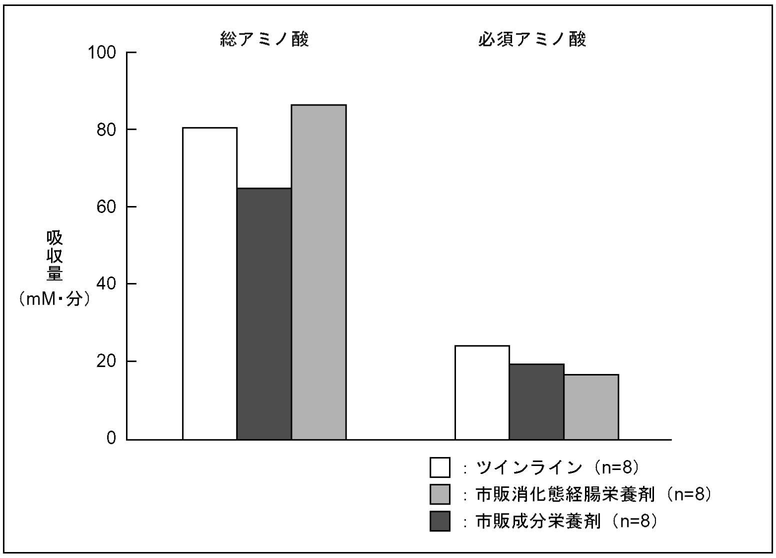


図 9　投与後 120 分間における窒素源の吸収量

(b) 吸収アミノ酸パターンと投与アミノ酸パターンの乖離度（χ^2値）

投与後 30 分間の吸収（門脈動脈較差）アミノ酸パターンと投与アミノ酸パターンの乖離度（χ^2値）は、ツインライン配合経腸用液群が最も低値であり、ツインライン配合経腸用液は良好なアミノ酸パターンを保持して吸収されることを示した。

表 23　吸収アミノ酸パターンと投与アミノ酸パターン乖離度（χ^2値）（n=6）

投与後経過時間（分）	ツインライン配合経腸用液	市販消化態経腸栄養剤	市販成分栄養剤
30	17.9	35.6	69.5

(c) 肝臓におけるアミノ酸の取り込み

投与後 30 分間の肝臓におけるアミノ酸の取り込みを調べた結果、総アミノ酸、必須アミノ酸ともに、ツインライン配合経腸用液群が市販成分栄養剤群に対して高値を示し、特に必須アミノ酸では有意に良好であった。よって、ツインライン配合経腸用液の窒素源は肝臓に取り込まれやすいことが示唆された。

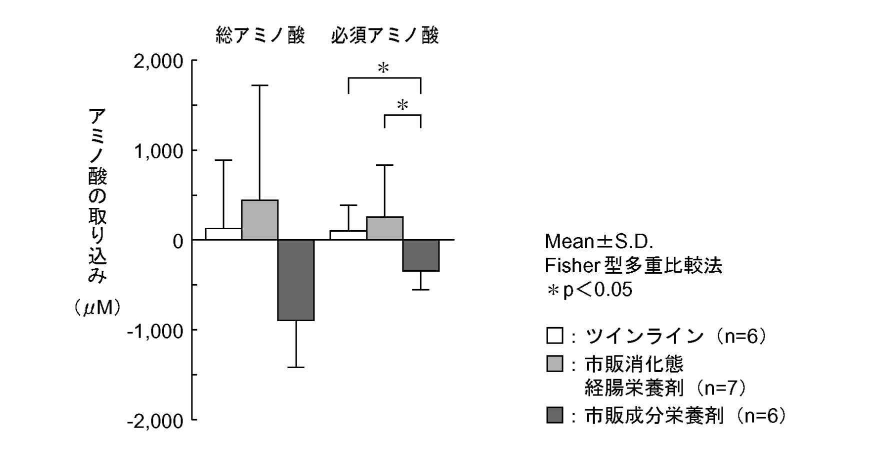


図 10 投与後 30 分間の肝臓におけるアミノ酸の取り込み

(d) 門脈血糖値の経時変化

門脈血糖値の経時変化を調べた結果、ツインライン配合経腸用液群では投与後 15 分に最高値を示し、以後速やかに減少した。このことから、ツインライン配合経腸用液に配合された糖質も良好な吸収性を示すことが示唆された。

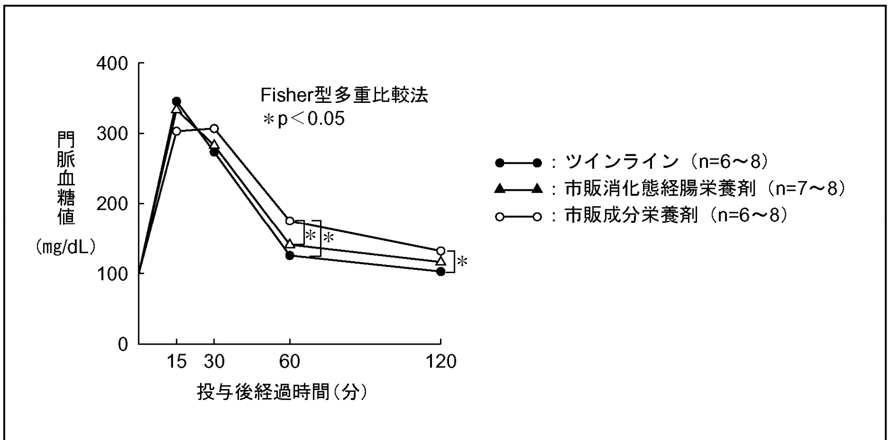


図 11 門脈血糖値の経時変化

⑤ 胆汁及び膵液分泌に対する影響（ラット）

主膵管の十二指腸直近と総胆管の肝臓側にカテーテルを留置した 9 週齢 Sprague-Dawley 系雄性ラットの空腸に、ツインライン配合経腸用液を 2mL/hr の速度で 180 分間持続投与して胆汁及び膵液分泌量を測定した。対照として市販消化態経腸栄養剤、市販成分栄養剤、精製水を空腸内に、また、塩酸溶液を十二指腸内に投与して比較検討した[11]。

(a) 胆汁分泌量の経時変化

ツインライン配合経腸用液群では他群と同様、胆汁分泌量の増加は認められなかった。ビリルビン分泌量、総胆汁酸分泌量も同様であった。

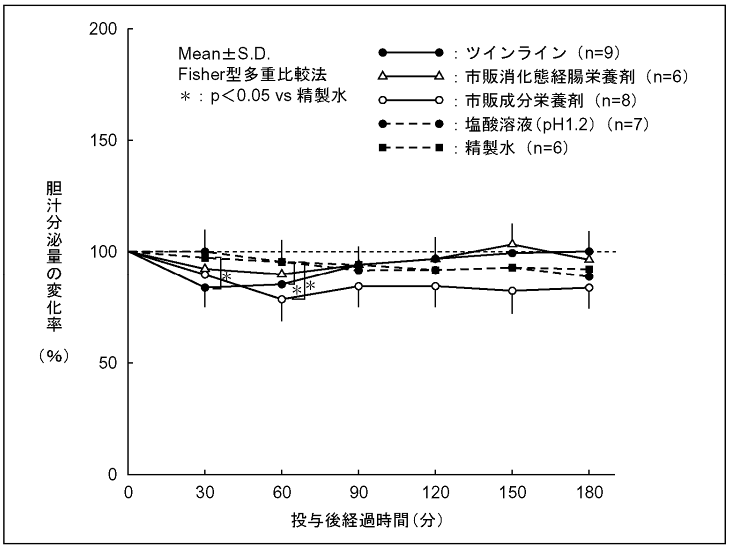


図 12　胆汁分泌量の経時変化

(b) 膵液分泌量の経時変化

ツインライン配合経腸用液投与群では精製水群や市販成分栄養剤群と同様、膵液分泌量の変化は認められなかった。一方、市販消化態経腸栄養剤群では塩酸群と同様、強く分泌刺激されることが認められた。

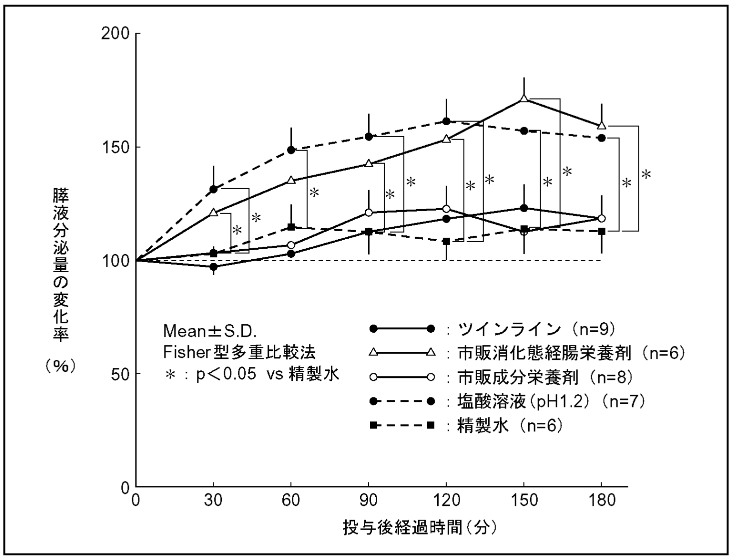


図 13　膵液分泌量の経時変化

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間
該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当しない

(4) 中毒域
該当しない

(5) 食事・併用薬の影響
該当しない

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル
該当しない

(2) 吸収速度定数
該当しない

(3) バイオアベイラビリティ
該当しない

(4) 消失速度定数
該当しない

(5) クリアランス
該当しない

(6) 分布容積
該当しない

(7) 血漿蛋白結合率
該当しない

3. 吸収
投与されたツインライン配合経腸用液は、腸管より速やかに吸収される。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当しない

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当しない

(3) 乳汁への移行性
該当しない

(4) 髄液への移行性
該当しない

(5) その他の組織への移行性
該当しない

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
該当資料なし

(2) 排泄率
該当資料なし

(3) 排泄速度
該当資料なし

7. 透析等による除去率
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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

過去に本剤又は本剤に配合された成分の投与で過敏症を起こした経験のある患者は、本剤の投与により、ショック、アナフィラキシー様症状などを発症するおそれがある。

2. 高度の肝・腎障害のある患者［肝性昏睡、高窒素血症などを起こすおそれがある。］

(解説)

高度の肝障害時にはたん白代謝が十分に行われない。場合によっては昏睡を誘発するおそれがある。
また、腎障害時には血中に尿素などが貯留するが、本剤の窒素源の投与によりこの傾向が増大するおそれがある。

3. 重症糖尿病などの糖代謝異常のある患者［高血糖、高ケトン血症などを起こすおそれがある。］

(解説)

本剤の投与により、高血糖、高ケトン血症を引き起こすおそれがある。

4. イレウスのある患者［消化管の通過障害がある。］

(解説)

消化管の通過障害がある。

5. 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者［肝性昏睡が増悪又は発症するおそれがある。］

(解説)

上記患者に本剤を投与すると、肝障害によりアミノ酸代謝が十分に行われないため、アミノ酸インバランス、高アンモニア血症などを生じ、肝性昏睡を惹起したり悪化させるおそれがある。

6. 急性膵炎の患者［膵炎が増悪するおそれがある。］

(解説)

本剤の投与により、膵液分泌を刺激し、病態を悪化させるおそれがある。

7. 先天性アミノ酸代謝異常の患者［アシドーシス、嘔吐、意識障害などのアミノ酸代謝異常の症状が発現するおそれがある。］

(解説)

アミノ酸代謝異常のある患者に、栄養学的にバランスのよい製剤を投与しても、十分に利用されないだけでなく、血中のアミノ酸インバランスなどから、副作用や不都合な症状を生じるおそれがある。

8. 腸管の機能が残存していない患者［水、電解質、栄養素などが吸収されない。］

(解説)

投与された栄養素が吸収されずにそのまま排泄される。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「**V. 治療に関する項目**」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

（1）短腸症候群などの高度の腸管機能障害が予想される患者

(解説)
腸管大量切除などで、残存小腸が 50～70cm 以下になると、術後しばらく激しい水様性下痢に象徴されるような腸管機能不全が続く。
このような病態において高カロリー輸液のみで長期間管理すると消化管粘膜は次第に萎縮するため、経腸栄養が必要と考えられる。しかしながら、経腸栄養剤投与により下痢などの副作用を起こすと、投与した栄養剤が有効に利用されないだけでなく、脱水など患者の状態を悪化させるおそれもあるので、患者の状態をみながら、投与量、投与速度、投与濃度を徐々に上げるなどの注意が必要である。

（2）長期経中心静脈栄養施行例など消化吸収能が極度に低下している患者

(解説)
長期間経中心静脈栄養のみで管理すると、消化管粘膜が萎縮し、消化吸収能が低下することがある。
このような症例では、下痢などの副作用に留意しながら、投与量、投与速度、投与濃度を徐々に上げるなどの注意が必要である。

（3）投与前から重度の消化器症状のある患者

(解説)
消化吸収能に問題がある場合、例えば、手術、炎症性腸疾患などで既に腹部膨満感、腹痛、下痢などの症状を呈している場合には、患者の状態をみながら、投与量、投与速度、投与濃度などを慎重に調節しながら投与する必要がある。

（4）高度の手術侵襲があった術後早期の患者
［上記(1)～(4)の患者は腸管機能が低下しているため、投与量、投与濃度、投与速度に注意すること。］

(解説)
開胸術（食道癌の手術など）及び胃癌の全摘術などを施行した場合侵襲が強く、腸管の麻痺を伴うので、腸機能の回復状況をみながら、投与量、投与速度、投与濃度などを慎重に調節しながら投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

（1）本剤はジ及びトリペプチドと遊離アミノ酸を主なたん白源とする低残渣性、易吸収性の消化態経腸栄養剤（エレメンタルダイエット）なので、一般に、未消化態たん白を含む経腸栄養剤による栄養管理が困難な場合に使用するが、このような場合、消化管運動機能を確認しながら、投与量、投与濃度及び投与速度に注意して投与すること。

(解説)
経腸栄養剤投与により下痢、腹部膨満感、腹痛などを起こすことがあるが、これらの発生を抑えるためには、消化管運動機能にあった経腸栄養剤を選択し、投与法に留意する必要がある。

（2）未消化態たん白を含む経腸栄養剤及び経口食により栄養摂取が可能となった場合には、速やかに切り替えること。

(解説)
本剤は、一般的に未消化態たん白を含む経腸栄養剤による栄養管理が困難な場合に使用できるが、本剤の投与により消化吸収能が回復した場合には、消化管機能を有効活用する目的で、未消化態たん白を含む経腸栄養剤もしくは経口食に切り替えることが望ましい。

(3) 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ので、必要に応じて補給すること。類薬の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）があらわれたとの報告がある。

(解説)
本剤は、長期にわたり、経口的食事摂取が困難な患者に投与される場合が多く、また、類薬の長期投与中にセレン欠乏症があらわれたとの報告もあるので、ビタミン、電解質及び微量元素を補給するなどの注意が必要である。

(4) 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（用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を参照)。

(解説)
本剤投与により、後期ダンピング症候群と同様の機序で反応性低血糖を起こすことがある。投与の際は、高血糖によるインスリンの過剰分泌を起こさないように投与速度をコントロールしなければならない。低血糖を起こした場合は、意識があればブドウ糖あるいは砂糖を経口投与、昏睡・意識がない場合は速やかにブドウ糖を静注する。肝グリコーゲンが残存する場合は、グルカゴンを筋注する方法もある。

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

表 24　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用が減弱することがある。	フィトナジオン（ビタミンK_1）がワルファリンの作用に拮抗するため（本剤はフィトナジオンを63.0μg/ 100mL含有する）。

(解説)
一般にフィトナジオン（ビタミン K_1）は、ワルファリンの作用に拮抗し、その作用を減弱することがある。本剤はフィトナジオンを 63.0μg/100mL 含有するため、併用注意とした。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの成人患者を対象とした 365 例の臨床試験において 133 例（36.4%）に副作用が認められた。その内訳は下痢 111 例（30.4%）、腹部膨満感 27 例（7.4%）、腹痛 23 例（6.3%）、嘔気 12 例（3.3%）、嘔吐 4 例（1.1%）、腹鳴亢進 2 例（0.5%）などの腹部症状であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **低血糖**：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ので、このような症状が認められた場合には適切な処置を行うこと（用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を参照）。

(解説)
詳細は「**6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法**」の項の(4)の(解説)を参照のこと。

2） **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。

（解説）

本剤に含まれる成分によりショックやアナフィラキシー様症状があらわれることがある。90mmHg以下の血圧低下、意識障害（意識消失を含む）、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（冷汗を含む）等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、気管挿管を含めた気道の確保と高濃度酸素（6-10L/分をマスクで行う）による人工呼吸、心臓を一番低くするなど体位の調節、静脈路の確保とリンゲル液の投与などを行う。薬物療法としては、心血管系ではカテコールアミン、アトロピンの投与など、重篤なアナフィラキシーショックの場合にはエピネフリンの投与[12)]が第一選択となる。

(3) その他の副作用

表 25　その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
消化器[注1)]	下痢、腹部膨満感、腹痛	嘔気・嘔吐、腹鳴亢進	便秘
過敏症[注2)]			発疹等
肝　臓		血清AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LAP、LDHの上昇	
糖代謝		血糖値の上昇	
血　液		血小板数、白血球数の上昇	
その他		血清TG、BUN、血清カリウムの上昇、血清クロールの低下	

注1） 投与初期には、特に観察を十分に行い、下痢などの副作用が認められた場合には、過剰投与のおそれがあるので、減量するか、投与速度又は濃度を下げるか、又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注2） このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

＊：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

副作用発生原因及び処置方法等

①発生原因：腸管運動不良あるいは過亢進、消化吸収不良、胃排泄運動の低下などの状態下にある患者に対して、本剤の組成、性状、浸透圧などの物理化学的性質及び投与量、速度、濃度、温度などの投与条件が適合していないことが考えられる。

②処置方法：副作用が認められた場合には、投与量を減ずる、投与速度又は濃度を下げる、投与を一時中止する等、症状により速やかに適切な処置をとる。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ツインライン配合経腸用液の副作用は、承認時（1993 年）までに成人患者 365 例中 133 例（36.4%）に、小児患者 57 例中 27 例（47.4%）にみられた。

表 26 副作用発現一覧表

	症 例 数（%）		
対　　　象	成　人	小　児	合　計
総　症　例　数	365例	57例	422例
副作用発現症例数	133（36.4%）	27（47.4%）	160（37.9%）
副作用発現件数	179	33	212
下　　　痢	111（30.4%）	24（42.1%）	135（32.0%）
腹部膨満感	27（7.4%）	1（1.8%）	28（6.6%）
腹　　　痛	23（6.3%）	0	23（5.5%）
嘔　　　気	12（3.3%）	2（3.5%）	14（3.3%）
嘔　　　吐	4（1.1%）	6（10.5%）	10（2.4%）
腹　鳴　亢　進	2（0.5%）	0	2（0.5%）

表 27 臨床検査値異常一覧表

	症例数（%）
総　症　例　数	422
臨床検査値異常発現症例数	14（3.3%）
臨床検査値異常発現件数	29
血小板数上昇	5（1.2%）
AST(GOT)上昇	4（0.9%）
ALT(GPT)上昇	3（0.7%）
Al-P上昇	3（0.7%）
γ-GTP上昇	3（0.7%）
LAP上昇	2（0.5%）
血糖上昇	2（0.5%）
白血球数上昇	1（0.2%）
LDH上昇	1（0.2%）
中性脂肪上昇	1（0.2%）
尿素窒素上昇	1（0.2%）
血清カリウム上昇	1（0.2%）
血清クロール低下	1（0.2%）
尿蛋白（定性）陽性	1（0.2%）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表 28　背景別副作用発現率

背景因子		対象例数	発現例数	発現率（%）
成人	消化器手術後	284	100	35.2
	消化器手術前及び非手術	34	10	29.4
	救急領域	47	23	48.9
小児	消化器手術後	35	15	42.9
	消化器手術前及び非手術	22	12	54.5
計	消化器手術後	319	115	36.1
	消化器手術前及び非手術	56	22	39.3
	救急領域	47	23	48.9

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与量、投与速度に注意して投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

外国において、妊娠前 3 ヶ月から妊娠初期 3 ヶ月までにビタミン A を 10,000IU/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調査結果[13)]があるので、妊娠 3 ヶ月以内又は妊娠を希望する婦人に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 5,000IU/日未満（本剤 2,400mL/日以下）に留めるなど必要な注意を行うこと。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 投与経路
本剤は、消化態経腸栄養剤であるため、静脈内へは投与しないこと。

(2) 投与方法
経管投与時：分割投与の終了ごとに少量の水でチューブをフラッシングすること。

(3) 調製時
1）本剤は投与直前にA液とB液を混合して速やかに投与を開始し、12時間以内に終了すること。
2）本剤（A及びB液）の凍結は避けること。また、いったん凍結したものは使用しないこと。
3）本剤を加温する場合は高温（80℃以上）を避け、未開封のまま湯煎にて行うこと。
4）開封後は直射日光を避けること。

(4) 投与濃度及び投与速度
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を起こすことがあるので、投与濃度、投与速度に注意すること。

(5) 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。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

ツインライン配合経腸用液の消化器系に及ぼす影響について、Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いて胃液分泌に及ぼす影響、生体位回腸運動及び胃腸管粘膜に対する作用を、また、Hartley 系モルモットを用いて摘出回腸に及ぼす影響として自動運動に対する作用、アセチルコリン及びヒスタミン拮抗作用をそれぞれ検討した[14)]。また、Wistar 系ラットを用いて本剤の中枢神経系（脳波）に及ぼす影響[15)]を、更にビーグル犬を用いて心電図を含む呼吸・循環器系に及ぼす影響[16)]をそれぞれ検討した。

その結果、本剤のラット十二指腸内大量投与により胃液分泌量、pH、酸排泄量が抑制されたが、この現象は食物の場合と同様に経腸栄養剤が十二指腸に入ったことによる生理的な消化液分泌抑制であり、本剤に特有な反応ではないと判断した。その他の項目に、本剤による特異的作用は見られなかった。

表 29　一般薬理

試　験　項　目			動物種 （n）	適応経路 回数	投与量 （固形換算）	試験成績
消化器系に及ぼす影響	胃液分泌に及ぼす影響		ラット SD系雄 10匹/群	十二指腸 単回	(g/kg) 2.2 5.6	作用なし 作用なし
					11.2	胃液分泌量減少 酸排泄量減少 ペプシン排泄量減少
	生体位回腸運動に対する影響		ラット SD系雄 5匹/群	胃 単回	(g/kg) 5.6 11.2	作用なし 作用なし
	胃腸管粘膜に対する作用		ラット SD系雄 8匹/群	経口 単回	(g/kg) 5.6 11.2	作用なし 作用なし
	摘出回腸に及ぼす影響	自動運動に対する作用	モルモット Hartley系雄 5標本	*in vitro*	(g/mL) 7.5×10^{-6} 7.5×10^{-5} 7.5×10^{-4}	作用なし 作用なし 作用なし
		アセチルコリン拮抗作用	モルモット Hartley系雄 5標本	*in vitro*	(g/mL) 7.5×10^{-5} 7.5×10^{-4}	作用なし 作用なし
		ヒスタミン拮抗作用	モルモット Hartley系雄 5標本	*in vitro*	(g/mL) 7.5×10^{-6} 7.5×10^{-5} 7.5×10^{-4}	作用なし 作用なし 収縮力に作用なし
中枢神経系に及ぼす影響 脳　波			ラット Wistar系雄 3匹/群	十二指腸持続注入 50mL/kg/時間	(g/kg) 5.6 11.2	作用なし 作用なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響 心電図、呼吸数、血圧、 心拍数、総頸動脈血流量			ビーグル犬 5匹 （雄3、雌2）	十二指腸持続注入 500mL/時間	(g/kg) 11.2	作用なし

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

① ツインライン配合経腸用液のラットにおける単回投与毒性

Sprague-Dawley 系雌雄ラットを用い、ツインライン配合経腸用液を単回経口投与し、投与後 14 日間観察した。投与量は技術的に投与可能な最大容量の 50mL/kg である 11.2g/kg 及びその半量の 5.6g/kg とした[17]。

表 30 ツインライン配合経腸用液のラットにおける単回投与毒性試験成績

動物種（系統、週齢）	性	例数	投与経路	成績	
				致死量	特記所見
ラット（SD 系、5 週齢）	雄	8	経口	11.2g/kg以上	死亡例なし
	雌	8		11.2g/kg以上	死亡例なし

② 乳たん白加水分解物（MK-P）のラットにおける単回投与毒性

Sprague-Dawley 系雌雄ラットを用い、MK-P を単回経口投与し、投与後 14 日間観察した。投与量は技術的に投与可能な最大容量の 50mL/kg である 22.5g/kg 及びその半量の 11.3g/kg とした[18]。

表 31 MK-P のラットにおける単回投与毒性試験成績

動物種（系統、週齢）	性	例数	投与経路	成績	
				致死量	特記所見
ラット（SD 系、5 週齢）	雄	8	経口	22.5g/kg以上	死亡例なし
	雌	8		22.5g/kg以上	死亡例なし

(2) 反復投与毒性試験

Sprague-Dawley 系雌雄ラットを用い、ツインライン配合経腸用液における 30 日間反復投与毒性試験及び 30 日間の回復試験を実施し、その毒性について検討した。投与量は臨床推定 1 日最大可能用量の 2 倍の 21.6g/96mL/kg を最高用量に、中用量を 10.8g/48mL/kg、低用量を 5.4g/24mL/kg とした[19]。

この結果、血液生化学検査のうちアミラーゼの用量依存的な上昇、肝臓重量の用量依存的な増加がみられたが、いずれも回復性のものであった。したがって、本試験でのツインライン配合経腸用液の無影響量は 21.6g/96mL/kg と推定された。

また、ツインライン配合経腸用液は安全性の高い成分が配合されており、単回投与毒性試験、30 日間反復投与毒性試験において毒性学的影響が認められないことから、30 日より長期の反復投与毒性試験を実施していない。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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
有効成分：硫酸亜鉛水和物；劇薬

2. 有効期間又は使用期限
使用期限：製造後 12 カ月（パウチ等に表示）

3. 貯法・保存条件
貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて
①本剤（A 及び B 液）の凍結は避けること。また、いったん凍結したものは使用しないこと。
②本剤を加温する場合は高温（80℃以上）を避け、未開封のまま湯煎にて行うこと。
③開封後は直射日光を避けること。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
①本剤は消化態経腸栄養剤であるため、静脈内へは投与しないこと。
②経管投与時、分割投与の終了ごとに少量の水でチューブをブラッシングすること。
③本剤は投与直前に A 液と B 液を混合して速やかに投与を開始し、12 時間以内に終了すること。
④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を起こすことがあるので、投与濃度、投与速度に注意すること。

5. 承認条件等
該当しない

6. 包装
（A 液 200mL、B 液 200mL）×12

7. 容器の材質

販売名	容　量	容　器
ツインライン配合経腸用液	200mL	PET、AL、ONY、PP

PET：ポリエチレンテレフタレート、AL：アルミニウム、ONY：オリエンテッドナイロン、
PP：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬
同効薬：エレンタール配合内用剤（味の素＝味の素ファルマ）
ラコール配合経腸用液（イーエヌ大塚＝大塚工場＝大塚製薬）
エンシュア・リキッド（明治乳業＝アボット）
エンシュア・H（明治乳業＝アボット）
ハーモニック-M（エスエス＝味の素ファルマ）
ハーモニック-F（エスエス＝味の素ファルマ）

9. 国際誕生年月日
平成 5 年（1993 年）3 月 3 日（本剤の日本における製造承認日）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ツインライン配合経腸用液	2009 年 7 月 7 日（販売名変更による）	22100AMX01830

11. 薬価基準収載年月日

ツインライン配合経腸用液（新販売名）: 2009 年 9 月 25 日
ツインライン（旧販売名）: 1993 年 6 月 4 日　経過措置終了 : 2010 年 6 月 30 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとすること。

16. 各種コード

販売名	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ツインライン配合経腸用液	107552601	3259113S1030	620755201
ツインライン	107552601	3259113S1021	613250031

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1）Crafrt I L, et al.：Gut　1968；**9**：425-437
2）内藤周幸：臨床栄養　1970；**37**(5)：635-642
3）掛川暉夫，他：JJPEN　1992；**14**(2)：175-190
4）掛川暉夫，他：JJPEN　1992；**14**(2)：191-211
5）掛川暉夫，他：JJPEN　1992；**14**(2)：212-227
6）水田祥代，他：JJPEN　1992；**14**(2)：228-241
7）小林国男，他：JJPEN　1992；**14**(2)：242-257
8）中村　強，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：249-262
9）中村　強，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：271-286
10）吉原大二，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：263-270
11）中村　強，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：287-296
12）山口　徹，他：今日の治療指針，医学書院　2004：p2
13）Rothman K J, et al.：N Engl J Med　1995；**333**(21)：1369-1373
14）大森俊弘，他：薬理と臨床　1993；**3**(2)：53-64
15）有沢広彦，他：薬理と臨床　1993；**3**(2)：65-70
16）升永博明，他：薬理と臨床　1993；**3**(2)：71-75
17）侍園貞雄，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：179-183
18）侍園貞雄，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：185-189
19）侍園貞雄，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：191-248

2. その他の参考文献

1）吉原大二，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：305-316
2）中村　強，他：薬理と臨床　1992；**2**(3)：161-172
3）中村　強，他：日本栄養・食糧学会誌　1991；**44**(5)：377-383
4）林　直樹，他：薬理と臨床　1991；**1**(5)：297-303
5）林　直樹，他：日本栄養・食糧学会誌　1991；**44**(5)：385-390
6）林　直樹，他：日本栄養・食糧学会誌　1991；**44**(6)：441-446

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

その他の関連資料

該当資料なし

版数表示

ツインライン配合経腸用液　インタビューフォーム

2002年 2 月　　（改訂第2版）
2003年 4 月　2－0
2003年 9 月　3－0（改訂第3版）
2005年 4 月　4－0（改訂第4版）
2006年 4 月　5－0（改訂第5版）
2008年 8 月　6－0（改訂第6版）
2008年 12 月　7－0（改訂第7版）
2009年 9 月　8－0（改訂第8版　記載要領2008）