

注射薬混合調製から見た添付文書記載内容の改善点について —TPN 製剤および総合ビタミン剤—

森山雅弘^{†1}, 丸川裕子^{†2}, 山本亮子^{†2}, 佐藤智昭^{†1}, 横山紀子^{†1},
二神幸次郎^{†1}, 荒木博陽^{†1}, 五味田 裕^{*†1}
岡山大学医学部附属病院薬剤部^{†1}
厚生労働省薬剤師実務研修生^{†2}

Improvement of the Descriptive Contents of Package Inserts when Making Injectable Drug Mixtures —Total Parenteral Nutrition and Multi-Vitamins—

Masahiro Moriyama^{†1}, Hiroko Marukawa^{†2}, Ryouko Yamamoto^{†2}, Tomoaki Sato^{†1},
Noriko Yokoyama^{†1}, Koujiro Futagami^{†1}, Hiroaki Araki^{†1} and Yutaka Gomita^{*†1}
Departments of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical School^{†1}
A Pharmacy Resident dispatched from Ministry of Health, Labor and Welfare^{†2}

[Received November 30, 2001]
[Accepted February 24, 2002]

We comparatively studied the descriptive contents of the package inserts supplied with total parenteral nutrition (TPN) and multi-vitamins (MV) using itemization. There was insufficient information regarding the preliminary capacity (one drug), a negative reaction due to combinations (two drugs), and stability after breaking the seal when an injectable drug mixture was made in TPN. However, important differences were seen regarding such basic issues as adverse reactions and clinical examination values in MV. Moreover, when we make injectable medicine mixtures, the information, regarding the stability of the injectable drug mixtures at room temperature and that after mixing the injectable drugs, was insufficient. TPN products are marketed to be used within 24 hours, but the precaution on each MV indicated "use within 12 hours". There is a contradiction between these two documents. As a result, the pharmaceutical company must improve the package inserts. We strongly request that the descriptions on the package inserts of such drugs be revised in order to make them easier to understand.

Keywords — package insert, TPN, multi-vitamins (MV), information, appropriate use

緒 言

近年、医薬品の適正使用、リスクマネジメントおよび調製者の安全確保の面から、薬剤師による適切な環境下での注射薬混合調製依頼が増加してきている。岡山大学医学部附属病院においても高カロリー輸液（TPN）なら

びに抗悪性腫瘍剤の薬剤部での混合調製依頼があることから、診療科と連携をとりながら実施している。

この注射薬混合調製時には添付文書、インタビューフォーム等の各種資料を利用しているが、記載内容については十分とは言えないのが現状である。そこで今回、各種資料の中で公的文書である添付文書の記載内容につ

^{†1,2} 岡山市鹿田町 2-5-1 ; 2-5-1, Shikata-cho, Okayama-shi, 700-8558 Japan

いて検討したので報告する。

方 法

当院で採用されている TPN 製剤 3 剤（アミノトリパ®、PN ツイン®、ユニカリック®）および TPN 用総合ビタミン剤（MV）6 剤（MVI エスエス®、MVI12 キット®、オーツカ MV®、ネオラミンマルチ V®、ビタジェクト®、マルタミン®）の添付文書の記載内容について、項目別に混合調製する立場から比較検討を行った。

また、比較検討の過程で発生した不明点および問題点等については各製薬会社に質問し、得られた回答についても検討を行った。

結 果

項目別の比較は表 1 にまとめた。

1. TPN 製剤

「禁忌」の項目では、3 製剤中 2 製剤に高ナトリウム血症および高クロール血症の記載があったが、1 製剤には記載がなかった。記載理由については、2 製剤とも各症状を悪化するおそれがあるとしていたが、2 社ともに明確な基準もなく記載していた。さらに、ナトリウム濃度は表 2 に示すように、ユニカリック®の濃度（40mEq/1L；記載あり）よりもアミノトリパ®（41.2mEq/1L；

記載なし）の製剤が濃く、濃度の面からは記載内容に矛盾が生じていた。

「組成・性状」の項目では表 3 に示すように、2 社の各製剤には全満容量の記載があったが、1 社の各製剤には記載がなかった。

「使用上の注意」の項目では、1 社の製剤の配合変化に関する情報に対して、2 社の各製剤では情報が少なかった。

「取扱い上の注意」の項目において外袋開封後の安定性については 3 社ともに記載がなかった。

2. MV 製剤

「使用上の注意」の項目において、今回検討した 6 製剤中 2 製剤には「単独投与および末梢静脈内投与は避けること」と記載があったが、他の製剤には記載がなかった。また、2 製剤には「尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある」と記載があったが、他の製剤にはなかった。さらに、2 製剤には「投与速度」についての項目があるが、他の製剤には項目がなかった。

副作用の項目においては、表 4 に示すように 2 製剤は「すべてその製剤による副作用」、3 製剤は「同種同効薬の副作用を一部含む」、1 製剤は「すべて同種同効薬の副作用」で本製剤による副作用の記載は含まれていないと、各製剤により記載状況が大きく違っていた。また、

表 1. TPN 製剤と MV の項目別比較

TPN 製剤

項目	禁 忌	組成性状	使用上の注意	取扱上の注意
内 容	高ナトリウム血症、高クロール血症の記載	全満容量の記載	配合変化に関する記載	外袋開封後の安定性に関する記載
アミノトリパ®	×	○	○	×
PN ツイン®	○	○	△	×
ユニカリック®	○	×	△	×

△：不十分

M V 製 剤

項 目	使 用 上 の 注 意					貯 法
	重要な基本的 注意	副作用	臨床検査結果に及 ぼす影響	適用上の注意		
内 容	「単独投与および末梢静脈投与を避けること」との記載	情報源についての記載	「尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある」との記載	投与速度	DEHPに関する記載	室温保存下での安定性の記載
MVIエスエス®	×	×	○	×	× (改訂予定)	×
MVI 12キット®	×	×	○	×	○	×
オーツカ MV®	×	×	×	×	○	—
ネオラミンマルチV®	○	×	×	○	○	×
ビタジェクト®	○	×	×	○	○	×
マルタミン®	×	×	×	×	○	×

2001.11 現在

表2. 【禁忌】高ナトリウム血症・高クロール血症の記載について

アミノトリパ®	記載無し	Na・Cl: 35mEq/850mL (41.2mEq/1000mL)
PNツイン®	記載あり	Na・Cl: 50-51mEq/1000-1200mL
ユニカリック®	記載あり	Na: 40mEq/1000mL Cl: 55.59mEq/1000mL

* 添付文書に記載している設定理由(PNツイン®, ユニカリック®)
高ナトリウム血症・高クロール血症を悪化させるおそれがある

* 記載の有無に関する各製薬会社の回答

アミノトリパ® : 第一次再評価結果の電解質輸液(維持液)に基づき設定されたものです。

PNツイン® : 高カロリー基本輸液アリメールの記載に準じており、何mEqから記載されるかは不明です。

ユニカリック® : NaとClは何mEq以上で禁忌の項目を設定するか明確な基準はなく、あくまでもメーカーの判断で記載しています。

表3. 【組成・性状】3. 製剤的事項の記載について

アミノトリパ®

製品の液量	規 格	
	バッグ全満量	ゴム栓の数
850mL	約 2700mL	1 個
900mL	約 2700mL	1 個
1700mL	約 3700mL	2 個
1800mL	約 3700mL	2 個

PNツイン®

	プラスチック製容器全満容量 (隔壁開通時)	
製品 1	約 1900mL	(製品容量: 1000mL)
製品 2	約 1900mL	(製品容量: 1100mL)
製品 3	約 1900mL	(製品容量: 1200mL)

ユニカリック® 記載無し

この副作用の情報源(自製剤および同種同効薬によるものかについて)についての記載はいずれの製剤にも見られなかった。

「適用上の注意」の項目において、ポリ塩化ビニール製の輸液セットを使用した場合、可塑剤 DEHP が溶出すると5製剤には記載があったが、1製剤については記載がなかった。

「貯法」の項目において、冷所保存の5製剤(室温保存の1製剤を除く)では、室温条件下での保存可能期間については調査したすべての製剤について検討されているにもかかわらず、その情報についての記載はいずれの製剤にも見られなかった。

総合的には、TPN製剤は「用法・用量」に「24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する」と記載されてい

る2L程度の規格製剤が2社から4製剤市販されている。一方、「用法・用量」でTPNに添加し点滴静注することと記載されているMV製剤は、表5に示すようにいずれのMV製剤も12時間以内に使用することと「適用上の注意」に記載されており、TPN製剤とMVの間で用法に違いが生じていた。

考 察

TPN製剤では添付文書の記載項目において高ナトリウム血症および高クロール血症の記載は「警告」に続く重要項目である「禁忌」の項目内容であるにもかかわらず、明確な基準もなく記載されていた。また、添付文書への記載理由も各症状を「悪化させるおそれがある」との簡単な理由であったことから、今後の基準作成が望ま

表4. 【使用上の注意】4. 副作用の記載について

すべて本製品によるもので、同種同効薬による副作用の記載は含まない

製剤	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
オーツカMV [®]	GOT、GPT、ALPの上昇等	発疹等	掻痒感、顔面潮紅、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気、高Ca血症
マルタミン [®]		発疹、掻痒	顔面潮紅、腹痛、下痢、食欲不振、悪心

同種同効薬による副作用の内容が一部含まれる

製剤	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
MVI エスエス [®]	発疹	掻痒感	ビタミンA、Dの過剰症、高Ca血症、腹痛、下痢
MVI 12 キット [®]		発疹、掻痒感、高Ca血症、悪心、嘔気、嘔吐	ビタミンA、Dの過剰症、紅斑、全身倦怠感、腹痛、下痢、食欲不振
ネオラミン マルチV [®]		蕁麻疹、発疹、顔面潮紅、悪心、下痢、腹痛、食欲不振	

すべて同種同効薬によるもので、本製品によるものではない

製剤	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
ピタジェクト [®]		蕁麻疹、発疹、顔面潮紅、悪心、下痢、腹痛、食欲不振	

表5. MV の【適用上の注意】に記載されている内容

製剤	記載内容
MVI エスエス [®]	8時間以内に使用すること(含量が低下するおそれがある)
MVI 12 キット [®]	8時間以内に使用すること(含量が低下するおそれがある)
オーツカMV [®]	通常12時間以内に投与を終了すること
ネオラミンマルチV [®]	通常12時間以内に投与を終了すること
ピタジェクト [®]	通常12時間以内に投与を終了すること
マルタミン [®]	通常12時間以内に投与を終了すること

れるとともに、安易な記載は避け、記載理由についても詳しく記載する必要性が窺われた。

TPN 製剤では全満容量の記載不備（1社；表2）、配合変化に関する情報不足（2社；表1）、外袋開封後の安定性の記載不備（3社；表1）であった。さらに、MV 製剤についても「使用上の注意」および「適用上の注意」の項目においての記載不備が見受けられた。このように調製時に必要と考えられる情報の欠如がすべての製剤において認められ、これらの点は適正使用の面からも問題であり、今後の追加改訂を視野に入れた検討を強く要望する。

副作用の記載についても、自製剤によるものと同種同効薬によるものかについては各製薬会社に問い合わせることにより判明した問題点で、添付文書中には記載されていないことから、今後はこれらの情報についても明記することを強く要望する。さらに、自製剤と同種同効薬の情報が混在する場合は、各副作用別にその情報源につ

いて明記する必要があると考えられる。

冷所保存と「貯法」に指示がある MV 5 製剤について調査したところ、いずれの製剤についても室温保存下での安定性情報の記載がなかった。しかしながら、各製薬会社に調査した結果、いずれの製剤も28日以上での室温での保存可能期間を有していた。注射薬個人セット等、実際に使用するまでには室温条件下で取り扱う機会が多いことから、これらの情報については特に記載が望まれた。

TPN 製剤と MV 製剤の用法に関する時間的矛盾は適正使用の面からも問題である。現在市販されている MV のほとんどは AMA のガイドライン¹⁾を参考にして開発されており、各ビタミンの含有量は美濃らが報告²⁾しているように日本人栄養所要量の2倍以上を含有している。特に欠乏による死亡例が報告され問題となっているビタミン B₁について日本人成人所要量 1 mg/日に対して 3-50 mg/本と3倍量以上が含有しており、MV の用法用量を TPN 製剤の用法に沿った形に変更しても問題な

いのではないかと考える。

添付文書は薬事法および行政指導により記載すべき項目・内容が規定され、製薬企業が作成し、医療用医薬品に添付され、医師、薬剤師等の医療関係者に提供される、医薬品の適正使用に際して必要な品質・有効性・安全性に関する最新かつ正確な情報が集約された文書である。さらに、添付文書は医療従事者が手軽に閲覧できることから、最も使用頻度が高い資料である。しかしながら今回の分析結果が示すように、添付文書に記載されている内容は、製造・販売会社側が必要と考える情報に留められており、調製者が求める情報（開封後の安定性、室温保存下の安定性等）は質問を受けなければ開示しないと考える方が窺えた。

添付文書は「原則としてA4版で4ページ以内とする」という制限が設けられている³⁾ことから、掲載できる情報もおのずと制限される。しかしながら、今回検討

したTPN製剤ならびにMV製剤の添付文書は紙面にかんがりの余裕を持ち合わせており、今回指摘した内容を記載するための障壁にはならないと考える。

以上、添付文書利用者（特に調製者）の立場に立った情報の追加・整備を念頭においた、添付文書の早急な改訂を求める。

引用文献

- 1) Multivitamin preparations for parenteral use : a statement by the Nutrition Advisory Group, American Medical Association Department of Foods and Nutrition, 1975, *JPEN*, **3**, 258-262 (1979).
- 2) 美濃真, 名木田章, 小国龍也, 新しい栄養治療におけるビタミンの意義, *JJPEN*, **5**, 441-447 (1983).
- 3) 厚生省薬務局安全課長通知 (1997年4月25日, 薬安第59号).