

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください -

「使用上の注意」等改訂のお知らせ

高カロリー輸液用微量元素製剤

ミネラリン[®]注 ミネラリン[®]注 シリンジ

平成 19 年 2 月

この度、高カロリー輸液用微量元素製剤「ミネラリン注」及び「ミネラリン注シリンジ」の添付文書【使用上の注意】等を自主改訂致しましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、本「お知らせ」の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書の封入された製品がお手元に届くまでには、日数を要する場合がありますが、ご理解いただきますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用等の治療上好ましくない異常所見をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

改訂内容

【使用上の注意】の「3.副作用」の項並びに【臨床成績】の項を自主改訂いたしました。

部：改訂部分

改訂項目	改訂内容	備考															
【使用上の注意】 副作用の項	<p>3.副作用 マンガン 1μmol 配合微量元素製剤について実施した特別調査（長期使用）において、505 例中 21 例（4.16%）に副作用が認められた。 次のような副作用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。</p> <table border="1"><thead><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明—</th></tr></thead><tbody><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常（AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P 上昇等）</td><td>ビリルビン上昇</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>パーキンソン様症状</td></tr><tr><td>その他</td><td>血中マンガン上昇</td><td></td></tr></tbody></table> <p>：自発報告又はマンガン 20μmol 配合微量元素製剤で認められた副作用。</p>		0.1～5%未満	頻度不明—	過敏症	発疹		肝臓	肝機能異常（AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P 上昇等）	ビリルビン上昇	精神神経系		パーキンソン様症状	その他	血中マンガン上昇		自主改訂
	0.1～5%未満	頻度不明—															
過敏症	発疹																
肝臓	肝機能異常（AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P 上昇等）	ビリルビン上昇															
精神神経系		パーキンソン様症状															
その他	血中マンガン上昇																
【臨床成績】	<p>特別調査 1ヶ月以上の長期にわたりマンガン 1μmol 配合微量元素製剤が投与される高カロリー静脈栄養輸液療法の患者を対象とし、長期投与における有効性を調査した結果、有効率は、99.3%（266/268 例）であった。</p>	自主改訂															

改訂後の「使用上の注意事項」全文は 3 頁以降をご覧ください。

改訂理由

高カロリー輸液用微量元素製剤が 1992 年に発売された当初は、マンガンが 20 μmol 配合された微量元素製剤（マンガン 20 μmol、鉄 35 μmol、亜鉛 60 μmol、銅 5 μmol、ヨウ素 1 μmol 配合）でしたが、全血中マンガン濃度の上昇、脳 MRI 検査において大脳基底核へのマンガン蓄積を示唆する所見、パーキンソン様症状等の神経症状が報告されたことから、マンガン量を減量した本剤（マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤、他の微量元素の含量は同じ）に変更致しました。

マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤である本剤においては、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していなかったことから、マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤を長期投与したときの安全性に関する情報等を把握する目的で、長期投与（1 ヶ月以上）の特別調査を実施しました。今回、特別調査結果等をふまえて使用上の注意事項等を改訂することとなりました。

副作用の項については、これまでマンガン 20 μmol 配合微量元素製剤での発現状況に基づき記載していましたが、マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤の特別調査（長期使用）の結果に基づき記載を変更することに致しました。なお、ビリルビン上昇及びパーキンソン様症状については、マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤の特別調査（長期使用）では認められませんでした。自発報告又はマンガン 20 μmol 配合微量元素製剤で認められた副作用として記載することに致しました。

また、本特別調査において有効性（マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤投与により微量元素補給の投与目的が達成されたかどうか）についても検討しましたので、その結果を臨床成績の項に追加記載致しました。

改訂後		改訂前	
3. 副作用 <u>マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤について実施した特別調査（長期使用）において、505 例中 21 例（4.16%）に副作用が認められた³⁾。</u> <u>次のような副作用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。</u>		3. 副作用 マンガン 1 μmol 配合微量元素製剤である本剤においては、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。 なお、マンガン 20 μmol 配合微量元素製剤で以下の副作用が認められている。（再審査終了時）。	
	0.1～5%未満	頻度不明	
過敏症	発疹		過敏症 ^{注)}
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇等)	ビリルビン上昇	肝臓
精神神経系		パーキンソン様症状	精神神経系 ^{注)}
その他	血中マンガン上昇		その他
:自発報告又はマンガン 20 μmol 配合微量元素製剤で認められた副作用。		注)このような症状があらわ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。	

改訂後	改訂前
【臨床成績】 特別調査 1 ヶ月以上の長期にわたりマンガン 1 μmol 配合微量元素製剤が投与される高カロリー-静脈栄養輸液療法の患者を対象とし、長期投与における有効性を調査した結果、有効率は、99.3% (266/268 例)であった ³⁾ 。	【臨床成績】 追記
【主要文献】 3) 永濱 忍 他：診療と新薬，44(1)，3，2007 (以下、番号順送り)	【主要文献】 追記

改訂後の「使用上の注意事項」全文

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 胆道閉塞のある患者[排泄障害により、マンガンの全血中濃度、及び銅などの微量元素の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。]
- 本剤又は本剤配合成分に過敏症の既往歴のある患者

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は、経口・経腸管栄養補給が十分になった場合には、速やかに投与を中止すること(通常、経口・経腸管栄養により微量元素は補給される)。
- 高カロリー輸液用基本液等には微量元素が含まれた製剤があるので、それらの微量元素量に応じて適宜減量すること。
- 黄疸がある場合、又は本剤投与中にマンガンの全血中濃度の上昇が認められた場合には、マンガンが配合されていない微量元素製剤の投与を考慮すること。また、銅などの微量元素の血漿中濃度の上昇が認められた場合には、休薬、減量もしくは中止等を考慮すること。

全血中マンガン濃度の基準値

Mn ($\mu\text{g/dL}$)	0.52 ~ 2.4
-------------------------	------------

血漿中微量元素濃度の基準値

中央値（下限値～上限値）			
Fe ($\mu\text{g/dL}$)	103(35 ~ 174)	Cu ($\mu\text{g/dL}$)	94(62 ~ 132)
Zn ($\mu\text{g/dL}$)	97(70 ~ 124)	I ($\mu\text{g/dL}$)	5.7(3.7 ~ 14.0)

健常成人男女各 20 名より求めた。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 肝障害のある患者[微量元素の血漿・全血中濃度を上昇させるおそれがある。]
 - 腎障害のある患者[微量元素の血漿・全血中濃度を上昇させるおそれがある。]
- 重要な基本的注意

本剤を長期連用する場合には、以下の点に注意すること。

 - 臨床症状の推移を十分観察したうえで、慎重に投与すること。また、必要に応じ、マンガンの全血中濃度、及びその他の微量元素の血漿中濃度を測定することが望ましい。
 - 特に、マンガンについては、マンガン 20 μmol 配合微量元素製剤¹⁾の投与により全血中濃度の上昇がみられたり、脳内蓄積によって脳 MRI 検査（T₁強調画像）で高信号を示したり、パーキンソン様症状があらわれたとの報告がある。このような所見がみられた場合には、マンガンが配合されていない微量元素製剤の投与に切りかえる等適切な処置を行うこと。

¹⁾ マンガン 20 μmol 、鉄 35 μmol 、亜鉛 60 μmol 、銅 5 μmol 、ヨウ素 1 μmol 配合製剤

3. 副作用

マンガン 1 μ mol 配合微量元素製剤について実施した特別調査(長期使用)において、505 例中 21 例(4.16%)に副作用が認められた。

次のような副作用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。

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P 上昇等)	ビリルビン上昇
精神神経系		パーキンソン様症状
その他	血中マンガン上昇	

：自発報告又はマンガン 20 μ mol 配合微量元素製剤で認められた副作用。

4. 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減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

(1)調製時：

[ミネラル注]

1)本剤は光により濁る場合があるので、液の性状を観察し、液の澄明でないものは使用しないこと。

2)本剤は単独のシリンジで採取し、高カロリー静脈栄養輸液に添加すること(他の注射剤との直接混合は、沈殿等の配合変化を起こすことがある)。

なお、本剤とビタミン剤(B₂及びC剤、配合剤)をシリンジ内で直接混合した場合、沈殿によりフィルターの目づまりが生じることがあるので、別々のシリンジを用いること。

3)本剤は「一点カットアンプル」を使用しているため、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク(青)の反対方向に折り取る。アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプル首部の周りをエタノール綿等で清拭のこと。

[ミネラル注シリンジ]

1)本剤は光により濁る場合があるので、液の性状を観察し、液の澄明でないものは使用しないこと。

2)本剤は直接高カロリー静脈栄養輸液に添加すること(他の注射剤との直接混合は、沈殿等の配合変化を起こすことがある)。

なお、本剤とビタミン剤(B₂及びC剤、配合剤)をシリンジ内で直接混合した場合、沈殿によりフィルターの目づまりが生じることがあるので、シリンジ内で混合しないこと。

3)プリスター包装開封後は速やかに使用すること。

(2)投与経路：

本剤は高カロリー静脈栄養輸液に必ず添加して使用し、直接静脈内に投与しないこと。