必富力得® 注射液　　衛署藥輸字第 025179 號

BFLUID® Injection

【組成】

本劑由上室液（氨基酸 ・ 電解質液）與下室液（維生素 B1・ 葡萄糖 ・ 電解質液）組成。各室溶液的組成如下表所示：

•上室液（氨基酸 ・ 電解質液）

成　　分	150 毫升	300 毫升
L-Leucine	2.100 g	4.200 g
L-Isoleucine	1.200 g	2.400 g
L-Valine	1.200 g	2.400 g
L-Lysine hydrochloride	1.965 g	3.930 g
（L-Lysine equivalent）	（1.573 g）	（3.146 g）
L-Threonine	0.855 g	1.710 g
L-Tryptophan	0.300 g	0.600 g
L-Methionine	0.585 g	1.170 g
Acetylcysteine	0.202 g	0.404 g
（L-Cysteine equivalent）	（0.150 g）	（0.300 g）
L-Phenylalanine	1.050 g	2.100 g
L-Tyrosine	0.075 g	0.150 g
L-Arginine	1.575 g	3.150 g
L-Histidine	0.750 g	1.500 g
L-Alanine	1.200 g	2.400 g
L-Proline	0.750 g	1.500 g
L-Serine	0.450 g	0.900 g
Glycine	0.885 g	1.770 g
L-Aspartic acid	0.150 g	0.300 g
L-Glutamic acid	0.150 g	0.300 g
Dibasic potassium phosphate	0.501 g*	1.002 g**
Dibasic sodium phosphate hydrate	0.771 g	1.542 g
Sodium citrate hydrate	0.285 g	0.570 g
Sodium L-Lactate solution	1.590 g	3.180 g
（Sodium L-Lactate equivalent）	（1.145 g）	（2.290 g）

* 含 K^+ 5.8 mEq（38 mEq/L）。
** 含 K^+ 11.5 mEq（38 mEq/L）。

本劑添加亞硫酸氫鈉（Sodium bisulfite）0.05 g/L 做為安定劑；冰醋酸（Glacial acetic acid）做為 pH 調整劑；及注射用水。

•下室液（維生素 B1 • 葡萄糖 • 電解質液）

成　　分	350 毫升	700 毫升
Glucose	37.499 g	74.998 g
Potassium chloride	0.317 g*	0.634 g**
Calcium chloride hydrate	0.184 g	0.368 g
Magnesium sulfate hydrate	0.308 g	0.616 g
Zinc sulfate hydrate	0.70 mg	1.40 mg
Thiamine chloride hydrochloride	0.96 mg	1.92 mg
（Thiamine equivalent）	（0.75 mg）	（1.5 mg）

* 含 K^+ 4.3 mEq（12 mEq/L）。
** 含 K^+ 8.5 mEq（12 mEq/L）。

本劑添加氫氧化鈉（Sodium hydroxide）、鹽酸（Hydrochloric acid）做為 pH 調整劑；及注射用水。

•上室液與下室液混合後

成　　分		500 毫升	1000 毫升
電解質	Na^{+}*	17.5 mEq	35 mEq
	K^{+}	10 mEq	20 mEq
	Mg^{2+}	2.5 mEq	5 mEq
	Ca^{2+}	2.5 mEq	5 mEq
	Cl^{-}*	17.5 mEq	35 mEq
	SO_4^{2-}	2.5 mEq	5 mEq
	$Acetate^{-}$*	8 mEq	16 mEq
	$L\text{-}Lactate^{-}$	10 mEq	20 mEq
	$Citrate^{3-}$	3 mEq	6 mEq
	P	5 mmol	10 mmol
	Zn	2.5 µmol	5 µmol
糖	Glucose	37.50 g	75.00 g
	Glucose concentration	7.5 %	7.5 %
氨基酸	總游離氨基酸量（E）	15.00 g	30.00 g
	總氮素含量	2.35 g	4.70 g
	必需/非必需氨基酸量比	1.44	1.44
	支鏈氨基酸量	30 % (w/w)	30 % (w/w)
維生素	Thiamine chloride hydrochloride (Thiamine equivalent)	0.96 mg (0.75 mg)	1.92 mg (1.5 mg)
總熱量		210 kcal	420 kcal
非蛋白質熱量		150 kcal	300 kcal
非蛋白質熱量/氮素比		64	64

Zn 含量為約略數值。
*包含來自添加物的量。

【性狀】

本劑為無色澄明的注射液。

	pH	滲透壓比 (對 0.9% saline)
上室液	6.3-7.3	約 4
下室液	3.5-4.5	約 2.5
混合時	約 6.7	約 3

【藥效 ・ 藥理】

對正常大白鼠[4)]、正常狗[5)]及開腹手術之缺乏維生素 B1 的大白鼠[6)]投與本劑以評估其維生素 B1、營養及電解質的補給效果。結果顯示，對正常大白鼠和正常狗的投與後的血液中維生素 B1 濃度維持投與前的值；而開腹手術之缺乏維生素 B1 的大白鼠投與後的血液中維生素 B1 濃度回復正常，確認本劑的維生素 B1 的補給效果。又，本劑與對照藥 Aminofluid 具有同等的營養及電解質的補給效果。

【適應症】

經口攝取不足、輕度的低蛋白血症、輕度的營養障礙、手術前後等狀態時的氨基酸、電解質、維生素 B1 及水分之營養補給。

【用法 ・ 用量】

使用前，撕開外袋，用雙手壓下室以打開兩室間的連結處，使二室溶液完全混合。通常成人一回 500 毫升由末梢靜脈持續輸注。成人標準輸注速度為 120 分鐘內輸注 500 毫升。老年人與重症病人應減緩輸注速度。劑量應依症狀、體重、年齡作適宜增減。每日最大投與劑量為 2500 毫升。

【禁忌】

1.肝性昏迷或有肝性昏迷之虞的病人。〔因為氨基酸代謝異常，可能使症狀惡化〕
2.患有重症腎疾患或高氮血症的病人。(接受透析或血液過濾的病人除外)
〔容易造成水分、電解質的過量投與，使症狀惡化。氨基酸的代謝產物尿素等可能滯留，使症狀惡化〕(參照【注意事項】1.慎重投與之第(3)點及 2.重要注意事項之第(5)點)
3.寡尿症的病人。(接受透析或血液過濾的病人除外)
〔可能使症狀惡化〕(參照【注意事項】1.慎重投與之第(3)點及 2.重要注意事項之第(5)點)
4.充血性心衰竭的病人。〔循環血液量增加，導致心臟負擔，可能使症狀惡化〕
5.嚴重酸中毒（高乳酸血症等）的病人。〔可能使症狀惡化〕
6.高鉀血症或 Addison's 症的病人。〔可能使症狀惡化〕
7.高磷血症或副甲狀腺機能低下的病人。〔可能使症狀惡化〕
8.高鎂血症或甲狀腺機能低下的病人。〔可能使症狀惡化〕
9.高鈣血症的病人。〔可能使症狀惡化〕
10.因尿道阻塞而尿量減少的病人。〔容易造成水分和電解質的過量，可能使症狀惡化〕
11.氨基酸代謝異常的病人。〔因輸注的氨基酸無法正常代謝，可能使症狀惡化〕
12.曾對維生素 B1 有過敏症的病人。

【注意事項】

1.慎重投與（下列病人請慎重投與）
(1)肝障害的病人。〔水分和電解質的代謝異常情形可能惡化〕
(2)腎障害的病人。〔因病人對水分和電解質的調節機能低下，應小心投與本劑〕
(3)接受透析或血液過濾並伴有重症腎疾患、高氮血症或寡尿的病人。〔可能造成水分、電解質的過量投與以及尿素與其他氨基酸代謝產物的滯留〕(參照 2.重要注意事項之第(5)點)
(4)心血管功能障害的病人。〔循環血液量增加，導致心臟負擔，可能使症狀惡化〕
(5)酸中毒的病人。〔可能使症狀惡化〕
(6)糖尿病的病人。〔因葡萄糖被組織吸收受限制，可能導致高血糖症，這可能造成病人的臨床狀況惡化。〕
(7)曾有藥物過敏症的病人。

2.重要注意事項
(1)本劑 500 毫升中含有氨基酸 15 公克（氮素 2.35 公克）與非蛋白質熱量 150 kcal。以本劑作為唯一營養來源無法達到每日熱量需求，因此本劑應只做為短期營養補充用。
(2)對經口攝取不足，而需以本劑補充營養的病人，應全面評估病人的營養需求和經口攝取量後再投與本劑。
(3)手術後單獨投與本劑，應限制其使用期間為 3~5 天，並應儘快開始經口、經腸等可行的營養補充方式。
(4)本劑 500 毫升中含有維生素 B1 0.96 毫克，做為維生素的來源。額外的維生素 B1 或其他的維生素的補充依病人的狀況而定。
(5)接受透析或血液過濾的重症腎疾患、高氮血症、或寡尿病人的水、電解質、尿素等的清除量和蓄積量因透析方法及病人的狀況而異。需依據血液生化學檢查、酸鹼平衡、體液平衡等的評估結果仔細確認病人的狀況後，判斷是否可以開始或繼續投與。

3.不良反應
在一個針對消化道手術術後病人所進行的第三期臨床試驗，50 例中有 8 例共出現 11 件不良反應(重大的不良反應)，發生率 16.0%，包含 7 例出現主觀或客觀的表徵（血管痛 3 件，靜脈炎 4 件，胸部不適感 1 件），1 例出現臨床檢查值異常變動（AST（GOT）上升，ALT（GPT）上升，ALP 上升，各 1 件）。(所列為 2006 年於日本核准上市時的統計資料)。參照【臨床成績】之項。
(1)重大的不良反應
休克[注]（頻率不明）：可能會發生休克。必須密切觀察病人，如果有任何異常症狀或徵候發生，如血壓降低、胸部不適感、或呼吸困難時，應立即停止投與，並採取適當的處置。
注): 維生素 B1 注射劑常見的不良反應。
(2)其他的不良反應
其他不良反應發生時，應採取停藥等適當的處置。

種類/發生頻率	5%以上	0.1%~＜5%	頻率不明
過敏			〔發疹等〕[注 2,3)]
消化系		〔噁心、嘔吐〕[注 1)]	
心血管系		胸部不適感	〔心悸等〕[注 2)]
肝臟		AST (GOT)上升、ALT (GPT)上升、ALP 上升或〔總膽紅素值上升〕[注 1)]	
大量、急速投與			〔腦、肺和周邊水腫、高鉀血症、水中毒〕[注 4)]、〔酸中毒〕[注 2)]
其他	血管痛、靜脈炎		〔寒顫、發熱、熱感、頭痛〕[注 2)]

注 1)：葡萄糖、電解質、氨基酸類注射劑常見的不良反應
注 2)：綜合氨基酸類注射劑常見的不良反應（藥效再評估結果，Part 15, 1979, Japan）
注 3)：維生素 B1 注射劑常見的不良反應
注 4)：維持液類製劑常見的不良反應（藥效再評估結果，Part 14, 1978, Japan）

4.高齡者的投與
一般而言，高齡者的生理機能低下，且常伴有肝、腎或心機能障礙，建議可採取減緩輸注速度來降低劑量等措施。

5.孕婦、產婦、授乳婦的給藥
(1)對孕婦或可能懷孕的婦女，只有在治療效益大於治療風險時，才可投與本劑。(對孕婦的安全性尚未建立。)
(2)建議授乳婦避免使用本劑。如果一定要使用本劑，投與期間停止哺乳。(對授乳中的投與的安全性尚未建立。)
6.小兒的投與
對小兒的安全性尚未確立。(無使用經驗)
7.使用上注意事項
(1)調製方法
1) 使用前才打開外袋。
2) 必須用雙手按壓下室以開通上、下兩室間的連結處。(上室液或下室液不可單獨投與。)
3) 連結處開通後，交替按壓上室、下室，使二室溶液充分混合。
4) 當需要混合加入其他藥品時，應在連結處開通後進行。
(2)調製時
1)本劑與下列藥品混合時可能造成沉澱等的物理化學變化，應小心觀察。
a) 在酸性或鹼性環境下才能安定的藥品。
b) 極微溶於水的藥品。
c) 含有鈣鹽或磷酸鹽的藥品。
2)因本劑含有鈣鹽，與加檸檬酸製劑的血液混合，可能發生凝血。
3)本劑外袋已經拆封且上室液與下室液二室液已混合均勻時，應儘快使用。
(3)輸注前
1)確認兩室間的連結處已開通。
2)注射本劑時，應維持病人之排尿量每日 500 毫升以上或每小時 20 毫升以上。
3)為防止感染，所有步驟應採無菌操作。(病人的皮膚及器具的消毒)
4)在寒冷環境下使用本劑時，加熱至體溫程度才使用。
5)開封後馬上使用，殘液不能再使用。
(4)輸注時
1)通常成人輸注速度為 500 毫升在 120 分鐘內輸注完畢。對年老者或重症的病人應減緩輸注速度。
2)發生血管疼痛時，變更注射部位或中止投與。
3)因注射時發生之皮膚壞死和形成潰瘍可能與本劑在血管外漏有關，輸注時應小心留意點滴部位。當發現點滴部位出現發紅、浸潤和腫脹等血管外漏的徵兆時，應立即停止投與並做適當的處置。
4)雖然維生素 B1 的光分解在短時間內不會發生，但仍請視情形之需要，注意適當地使用遮光套等。另外，混合添加其他維生素製劑時，為了防止維生素的光分解，請十分注意如使用遮光套等。

【藥物動態】
(大白鼠的參考資料)
正常大白鼠以靜脈內投與含有 ^{14}C 標示葡萄糖的本劑，以放射線偵測，本劑迅速移行至組織內並分佈至全身，特別是葡萄糖代謝旺盛的肝臟、以及大量利用葡萄糖的腦部顯示高的放射能[1)]。放射能主要以 $^{14}CO_2$ 由呼氣排泄。投與 24 小時後，可測得 62.8%的投與劑量被排泄。放射能亦由尿液 4.9% 排泄[2)]。本劑所含葡萄糖當做熱量利用由呼氣中排泄。

【臨床成績】
日本全國 16 個試驗機構，以消化系手術後病人為對象共 110 例，進行比較臨床試驗[3)]。有效性的評估病例共 97 例(BFLUID 組 46 例、對照藥組 51 例)，BFLUID 組得以維持血液中維生素 B1 濃度，而對照組之血液中維生素 B1 濃度較低，其他如血清蛋白(總蛋白、albumin、pre-albumin、transferrin 及 retinol-binding protein)的比較，兩組顯示同等的效果。
安全性的評估病例共 102 例(BFLUID 組 50 例、對照藥組 52 例)。不良事件的定義為與徵象與症狀、vital sign 的異常變動、臨床檢查值異常變動及代謝性酸中毒有關的發現。若無法排除與試驗藥的相關性者，即定義為不良反應。
有關 vital sign、臨床檢查值，和手術後試驗藥投與前的值比較，試驗藥投與開始後的值超出每個試驗機構健康受試者的正常範圍，即定義為不良事件。另外，當試驗主持人或協同主持人注意到任何異常變動時，亦視為不良事件。
結果是 BFLUID 組的 50 例中有 17 例(34%)共出現 32 件不良反應，和對照藥組(52 例中有 17 例 [32.7%]共出現 36 件不良反應)相比，顯示沒有統計學上顯著的差異。在消化系疾患的手術後亦常觀察到不良事件，而其發生頻率和對照組相當(參照下表)。
在臨床試驗中，BFLUID 組和對照藥組於 5 天的輸注期間，均未觀察到維生素 B1 缺乏的情形。

徵象與症狀 (Signs and symptoms)		程度		BFLUID組 50例 件數		對照藥組 52例 件數	
血管痛	注射部位疼痛	輕度[b)]		3	2	3	3
	左上肢不快感	輕度[b)]			1		0
靜脈炎	注射部位紅斑	輕度[b)]		4*	2	4*	2
	注射部位腫脹	輕度[b)]			3		3
		中等度[b)]			1		0
	注射部位出血	輕度[b)]			1		0
胸部不適感		輕度[b)]		1		0	
發疹		中等度[b)]		0		1	
臨床檢查值異常變動		Grade[a)]	檢查值的範圍				
AST(GOT)增加 (IU/L)		<1	<50	1		1	
		1	≧50，<100	0		3	
		2	≧100，<500	1**		1**	
ALT(GPT)增加 (IU/L)		<1	<50	0		1	
		1	≧50，<100	0		3	
		2	≧100，<500	1**		2 1**	
血中ALP增加 (N是設施的上限值) (IU/L)		<1	<1.25 × N	0		1	
		1	≧1.25 × N，<2.5 × N	1 1**		1	
血中bilirubin增加 (mg/dL)		1	≧1.6，<3.0	1		1[c)]	
膽汁鬱積		輕度(伴隨 Grade 1 的血中bilirubin增加)[c)]		0		1[c)]	
血中BUN增加 (mg/dL)		1	<25	2		0	
		2	≧25，<40	2		0	
血中creatinine減少 (N是設施的下限值) (mg/dL)		輕度[b)] (0.90×N)		0		1	
血中葡萄糖增加 (mg/dL)		<1	<160	4		4	
		1	≧160，≦200	1		0	
血中Na減少 (mEq/L)		<1	≧135	0		2	
		1	>125，<135	0		1	
血中Cl減少 (N是設施的下限值) (mEq/L)		輕度[b)] (0.98×N)		0		1	
血中P增加 (N是設施的上限值) (mg/dL)		輕度[b)] BFLUID組: (1.02 × N(1 件)、1.07 × N(2件)、1.09 × N(2件)) 對照藥組: (1.05 × N(1件)、1.09 × N(1件))		5		2	
血中Zn減少 (N是設施的下限值) (μg/dL)		輕度[b)] (0.80 × N)		1		0	
總發現件數				32		36	
總發現例數(發現率)				17 (34.0%)		17 (32.7%)	

*有些病人有複數的症狀
**對臨床檢查值異常變動所做的處置
a) 臨床檢查值依厚生勞動省「醫藥品的副作用的嚴重度分類標準」之 Grade 來分類。血糖值分級是依據餐後血糖測量。
b) 某些臨床檢查的項目未在上述的嚴重度分類標準中，由負責的醫師判斷。輕度：不需要特別處置，中度：需要特別處置，重度：試驗藥中止投與，需要特別處置。( )內的公式表示試驗中心的上限值或下限值相對應的實測值。徵象與症狀由醫師依上述的標準做判斷。
c) 膽汁鬱積和血中 bilirubin 增加發生在同一個病人身上，而由血中 bilirubin 的增加(Grade 1)來判定膽汁鬱積是"輕度"的。

上表中的臨床檢查值異常變動未考慮術後病人的臨床檢查值的變動範圍。所以，「臨床檢查值異常而需要特別處置」才被定義為醫學上顯著的不良反應。
BFLUID 組的 50 例中有 8 例(16%)共出現 11 件醫學上顯著的不良反應，和對照藥組(52 例中有 8 例(15.4%)出現 10 件不良反應)的結果相比，顯示無統計上明顯的差異。(參照下表)

不良反應	BFLUID 組 50例 件數	對照藥組 52例 件數
血管痛	3	3
靜脈炎	4	4
胸部不適感	1	0
發疹	0	1
AST(GOT)上升	1	1
ALT(GPT)上升	1	1
ALP上升	1	0
總發現件數	11	10
總發現例數(發現率)	8 (16.0%)	8 (15.4%)

【操作上的注意事項】
1. 為保持產品的安定性，脫氧劑置放於密封的內、外兩層包裝袋之間，所以在使用時才打開外層包裝。
2. 上室液(氨基酸液)可能因為環境溫度的變化而有結晶析出。使用前，在 15~25℃的環境溫度下搖動本劑以使結晶溶解。
3. 外層包裝袋有破損，溶液變色或沉澱物無法因搖動而溶解時，請勿使用。
4. 產品出現上、下室液已混合或二室之間的連結處呈現白色時(連結處已剝落時會呈現白色)，請勿使用。
5. 橡皮塞上供針頭穿刺的標記處應與針頭垂直，若未垂直穿刺橡皮，針頭可能穿過瓶頸而造成液漏。
6. 軟袋製品請勿以連接管串聯輸注。
7. 外層包裝袋的內側出現水滴或注射液變混濁時，請勿使用。
8. 包裝上的容量刻度可能不夠準確，僅供參考用。

【貯存法】
避光，25℃以下保存

【使用期限】
依產品標籤上標示的期限內使用

【包裝】
500 毫升軟袋裝×20 袋/箱
1000 毫升軟袋裝×10 袋/箱

【主要文獻】

1) Yoshitsugu H et al. In-house report (pharmacokinetics) (in Japanese).
2) Yoshitsugu H et al. In-house report (pharmacokinetics) (in Japanese).
3) Shineha R et al. Shinyaku to Rinsho (J New Remedies Clinics) 2006; 55 (3): 305–338 (in Japanese).
4) Sasaki M et al. In-house report (pharmacology) (in Japanese).
5) Harada D et al. In-house report (pharmacokinetics) (in Japanese).
6) Sasaki M et al. In-house report (pharmacokinetics) (in Japanese).

製造廠：Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc. Matsushige Factory
(O) 115 Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto, Tokushima, Japan.
(P) 139-1 Toyohisa Kaitaku, Toyohisa Matsushige-cho, Itano-gun, Tokushima, Japan
貼標廠：台灣大塚製藥股份有限公司中壢工廠
桃園市中壢區吉林路 15 號
藥　商：台灣大塚製藥股份有限公司
台北市復興北路 378 號 11 樓
II1404
Revised: June 2020 (9th version)