

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

高カロリー輸液用アミノ酸・糖・脂肪・電解質液	
処方箋医薬品	ミキシッド® L 輸液 MIXID® L Injection
処方箋医薬品	ミキシッド® H 輸液 MIXID® H Injection

剤形	乳濁性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
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：配合薬のため該当しない 洋名：配合薬のため該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008 年 3 月 27 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008 年 6 月 20 日（販売名変更による） 販売開始年月日：2002 年 10 月 23 日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売提携：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 輸液 DI センター フリーダイヤル：0120-719-814 FAX：03-5296-8400 受付時間：9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/

本 I F は 2025 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	12
4. 力価	12
5. 混入する可能性のある夾雑物	13
6. 製剤の各種条件下における安定性	13
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	15

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	24
2. 薬理作用	24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 吸収	28
5. 分布	28

6. 代謝	29
7. 排泄	29
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29

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	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 相互作用	36
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	43
9. 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	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
11. 再審査期間	44
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	44

XI. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	48
2. その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高カロリー輸液療法（TPN：Total Parenteral Nutrition）は、経口摂取が不能又は不十分な場合の栄養治療手段として広く普及している。

従来、TPN 用製剤は高濃度糖加電解質液とアミノ酸注射液が主体であったが、効率的なエネルギー補給と必須脂肪酸補給の観点から、これらに加えて脂肪乳剤併用の必要性が認識されてきている。

脂肪は、蛋白質や糖質とともにエネルギー産生栄養素の一つであり、熱源として、また、細胞膜等の生体構成成分として重要な役割を果たしている。

開発当時の厚生省第6次改訂「日本人の栄養所要量」によると、18歳以上の成人における脂肪エネルギー比率は、全摂取エネルギーの20～25%と定めている。また、静脈栄養においてもエネルギー産生栄養素をバランス良く補給すべきと考えられている。

ところで、術後早期の耐糖能低下時には、ブドウ糖を主体とした TPN では糖質の利用率が低下し、十分なカロリー補給が困難であるといわれている。一方、内因性脂肪の動員により、エネルギー基質としての脂肪の需要が高まり、投与された脂肪も有効に利用される。

しかし、脂肪乳剤は他剤との混注による配合変化が懸念され、多くの場合は末梢静脈もしくは側管から投与されている。それに伴い、患者への苦痛、手技の煩雑さ及び細菌汚染の危険性など、医療現場では大きな課題となっている。

脂肪乳剤をより安全かつ簡便に投与するためには、「無菌性と安全性が十分に保証されつつ、より簡便な調製操作ができる」脂肪乳剤含有高カロリー輸液製剤の登場が期待されてきた。

このような背景のもとに開発されたミキシッドは、わが国で初めてアミノ酸、ブドウ糖、脂肪及び電解質を配合した高カロリー輸液用キット製品である。

なお、医療事故防止等の観点から2008年3月に販売名を「ミキシッドL輸液、ミキシッドH輸液」に変更した。

2. 製品の治療学的特性

① アミノ酸を含むブドウ糖・電解質液に脂肪乳剤を配合したことで、蛋白節約効果（窒素出納改善、血清及び肝臓蛋白の維持）、長期間投与における肝臓の脂肪蓄積の抑制及び必須脂肪酸補給効果を示した。（ラット、イヌを用いた薬効薬理試験）（24～27 頁参照）

② 重大な副作用として、**アシドーシス、ショック、アナフィラキシー、高血糖及び静脈塞栓**（いずれも頻度不明）があらわれることがある。また、主な副作用として、発熱、肝機能検査値異常（AST、ALT、Al-P、 γ -GTPの上昇）があらわれることがある。

電子添文の11.副作用の項及び17.臨床成績の安全性の結果をご参照ください。（17～22、36、37 頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

① 脂肪乳剤を配合した高カロリー輸液用ダブルバッグ製剤である。（10 頁参照）

② アミノ酸、ブドウ糖、脂肪及び電解質を配合している。（10～12 頁参照）

③ 2 バッグで、1日に必要な水分、電解質、アミノ酸及びカロリーを補給できる。また、必須脂肪酸及び微量元素の亜鉛も補給できる。（10～12、14 頁参照）

④ ダブルバッグ方式により、アミノ酸、ブドウ糖、脂肪及び電解質を簡便かつ無菌的に混合調製できる。（38、39、48、49 頁参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミキシッドL輸液、ミキシッドH輸液

(2) 洋名

MIXID L Injection, MIXID H Injection

(3) 名称の由来

アミノ酸、糖質、脂肪を混合 (Mix) し、初めて脂質 (Lipid) を配合した製剤に由来。

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

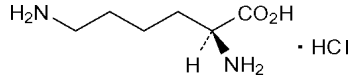
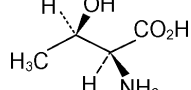
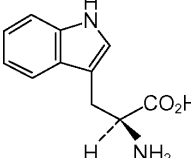
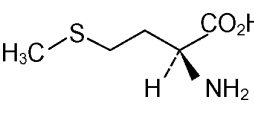
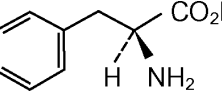
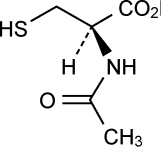
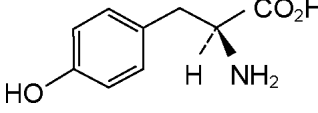
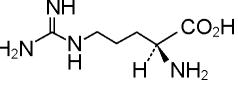
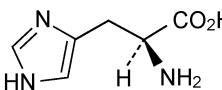
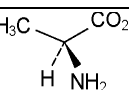
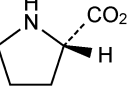
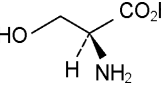
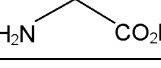
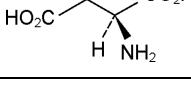
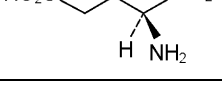
「5. 化学名 (命名法) 又は本質」の項参照

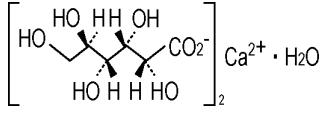
4. 分子式及び分子量

「5. 化学名 (命名法) 又は本質」の項参照

5. 化学名 (命名法) 又は本質

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
精製大豆油 Soybean Oil	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-OCO-R1} \\ \\ \text{CH-OCO-R2} \\ \\ \text{CH}_2\text{-OCO-R3} \end{array}$ 脂肪酸のトリグリセライド R1,R2,R3は、脂肪酸のアルキル基	該当しない	該当しない
ブドウ糖 Glucose	 α -D-グルコピラノース: R ¹ =H, R ² =OH β -D-グルコピラノース: R ¹ =OH, R ² =H	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ 180.16	D-Glucopyranose (IUPAC)
L-ロイシン L-Leucine		$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid (IUPAC)
L-イソロイシン L-Isoleucine		$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid (IUPAC)
L-バリン L-Valine		$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid (IUPAC)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名（命名法）
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride		$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ 182.65	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride (IUPAC)
L-トレオニン L-Threonine		$C_4H_9NO_3$ 119.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid (IUPAC)
L-トリプトファン L-Tryptophan		$C_{11}H_{12}N_2O_2$ 204.23	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(indol-3-yl)-propanoic acid (IUPAC)
L-メチオニン L-Methionine		$C_5H_{11}NO_2S$ 149.21	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid (IUPAC)
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		$C_9H_9NO_2$ 165.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid (IUPAC)
アセチルシステイン Acetylcysteine		$C_5H_9NO_3S$ 163.19	(2 <i>R</i>)-2-Acetylamino-3-sulfanylpropanoic acid (IUPAC)
L-チロシン L-Tyrosine		$C_9H_9NO_3$ 181.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid (IUPAC)
L-アルギニン L-Arginine		$C_6H_{14}N_4O_2$ 174.20	(2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid (IUPAC)
L-ヒスチジン L-Histidine		$C_6H_9N_3O_2$ 155.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propanoic acid (IUPAC)
L-アラニン L-Alanine		$C_3H_7NO_2$ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid (IUPAC)
L-プロリン L-Proline		$C_5H_9NO_2$ 115.13	(2 <i>S</i>)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid (IUPAC)
L-セリン L-Serine		$C_3H_7NO_3$ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid (IUPAC)
グリシン Glycine		$C_2H_5NO_2$ 75.07	Aminoacetic acid (IUPAC)
L-アスパラギン酸 L-Aspartic Acid		$C_4H_7NO_4$ 133.10	(2 <i>S</i>)-2-Aminobutanedioic acid (IUPAC)
L-グルタミン酸 L-Glutamic Acid		$C_5H_9NO_4$ 147.13	(2 <i>S</i>)-2-Aminopentanedioic acid (IUPAC)
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium chloride (IUPAC)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名（命名法）
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride (IUPAC)
硫酸マグネシウム 水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	MgSO ₄ ·7H ₂ O	MgSO ₄ ·7H ₂ O 246.47	Magnesium sulfate heptahydrate (IUPAC)
グルコン酸 カルシウム水和物 Calcium Gluconate Hydrate		C ₁₂ H ₂₂ CaO ₁₄ · H ₂ O 448.39	Monocalcium di-D- gluconate monohydrate (IUPAC)
グリセロリン酸 カリウム Dipotassium Glycerophosphate	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CHOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OPO}_3\text{K}_2 \end{array}$	K ₂ C ₃ H ₇ O ₆ P 248.26	Dipotassium 2,3-dihydroxy- 1-propyl Phosphate (IUPAC)
無水酢酸ナトリウム Anhydrous Sodium Acetate	CH ₃ CO ₂ Na	C ₂ H ₃ NaO ₂ 82.03	Sodium acetate (IUPAC)
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	ZnSO ₄ ·7H ₂ O	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 287.55	Zinc sulfate heptahydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(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

薬品名	外観・性状	溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
精製大豆油	微黄色澄明の油で、においはないか、又は僅かににおいがあり、味は緩和である。	ジエチルエーテル又はシクロヘキサンと混和し、エタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。-10～-17℃で凝固する。脂肪酸の凝固点：22～27℃	—	比重 d_{20}^{20} ： 0.916～0.922 酸価：0.2 以下 けん化価： 188～195 不けん化物： 0.8%以下 ヨウ素価： 126～140
ブドウ糖 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。	水に溶けやすく、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。	—	—
L-ロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。	ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (1.0→100)	旋光度： +14.5～ +16.0°
L-イソロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。	ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (1.0→100)	旋光度： +39.5～ +41.5°
L-バリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い、後に苦い。	ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (0.5→20)	旋光度： +26.5～ +29.0°

III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状	溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
L-リシン塩酸塩 (日局)	白色の粉末で、僅かに特異な味がある。	水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。	5.0~6.0 (1.0→10)	旋光度： +19.0~ +21.5°
L-トレオニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い。	ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.2~6.2 (0.20→20)	旋光度： -26.0~ -29.0°
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、味は僅かに苦い。	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)	旋光度： -30.0~ -33.0°
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)	旋光度： +21.0~ +25.0°
L-フェニルアラニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。	ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.3~6.3 (0.20→20)	旋光度： -33.0~ -35.5°
アセチルシステイン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。	水又はエタノール(99.5)に溶けやすい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。	—	旋光度： +21.0~ +27.0° 融点： 107~ 111°C
L-チロシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。	ギ酸に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸又はアンモニア試液に溶ける。	—	旋光度： -10.5~ -12.5°
L-アルギニン (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。	水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。吸湿性である。	10.5~12.0 (1.0→10)	旋光度： +26.9~ +27.9°
L-ヒスチジン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに苦い。	ギ酸に溶けやすく、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。6mol/L塩酸試液に溶ける。結晶多型が認められる。	7.0~8.5 (1.0→50)	旋光度： +11.8~ +12.8°
L-アラニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。6mol/L塩酸試液に溶ける。	5.7~6.7 (1.0→20)	旋光度： +13.5~ +15.5°

III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状	溶解性、吸湿性等	水溶液の pH	主な示性値
L-プロリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	水又はギ酸に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。潮解性である。	5.9~6.9 (1.0→10)	旋光度： -84.0~ -86.0°
L-セリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。	水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。2mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.2~6.2 (1.0→10)	旋光度： +14.0~ +16.0°
グリシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。	水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。結晶多形が認められる。	5.6~6.6 (1.0→20)	—
L-アスパラギン酸 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。	水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸又は 0.2mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶ける。	2.5~3.5 (0.4→100)	旋光度： +24.0~ +26.0°
L-グルタミン酸 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、僅かに特異な味と酸味がある。	水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。2mol/L 塩酸試液に溶ける。結晶多形が認められる。	2.9~3.9 (0.7→100)	旋光度： +31.5~ +32.5°
塩化ナトリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。	水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	—	—
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。	—	—
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 カルシウム水和物 (日局)	白色の結晶性の粉末又は粒である。	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→20)	旋光度： +6~ +11°
グリセロリン酸 カリウム50%液	無色~微黄色澄明の液である。	—	9.5~11.5 (4.0→40)	—
無水酢酸ナトリウム (局外規)	白色の結晶性の粉末又は塊で、においはないか、又はわずかに酢酸臭があり、清涼な塩味があり、わずかに苦い。	水に溶けやすく、エタノール又は氷酢酸にやや溶けやすく、エーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。	8.0~9.0 (2.5→50)	—
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ある。	水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。乾燥空气中で風解する。	4.4~6.0 (1.0→20)	—

日局：日本薬局方

局外規：日本薬局方外医薬品規格

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、定量法

有効成分の確認試験法

- ① ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸亜鉛水和物：日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。
- ② L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、アセチルシステイン、L-チロシン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-アラニン、L-プロリン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸：日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。
- ③ グリセロリン酸カリウム 50%液：日本薬局方のカリウム塩及びグリセロリン酸塩の定性反応による。
- ④ 無水酢酸ナトリウム：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。

有効成分の定量法

- ① ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸亜鉛水和物：日本薬局方の医薬品各条の定量法による。
- ② L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、アセチルシステイン、L-チロシン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-アラニン、L-プロリン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸：日本薬局方の医薬品各条の定量法による。
- ③ グリセロリン酸カリウム 50%液：滴定終点検出法（電位差滴定法）による。
- ④ 無水酢酸ナトリウム：日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

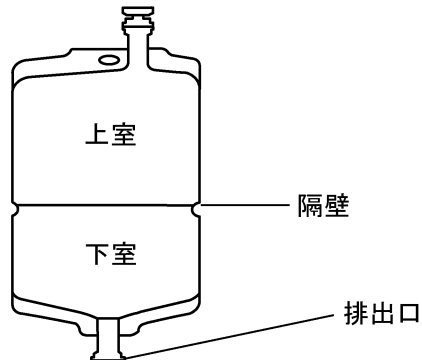
1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は乳濁性注射剤であり、アミノ酸・糖・脂肪・電解質を配合したキット製品で、コンビネーション製品に該当する。各成分の安定性を保持するため、容器内に「隔壁」と呼ばれるシールを施し2室に分けているため、使用時に隔壁を開通し、各室の薬液を混合して投与する。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：2室からなるソフトバッグ製剤である（下図参照）



性状：上室液（脂肪・ブドウ糖液）…白色～微黄色の乳濁液

下室液（アミノ酸・電解質液）…無色～微黄色の澄明な液

混合時…白色～微黄色の乳濁液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

	ミキシッドL輸液			ミキシッドH輸液		
	上室液	下室液	混合時	上室液	下室液	混合時
pH	5.1～6.1	6.0～6.5	約6	4.9～6.1	6.0～6.5	約6
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約4	約5	約4	約6	約5	約5

(5) その他

容器空間部及び外袋の内側の空気を窒素ガスで置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は上室、下室の2室を有し、アミノ酸、ブドウ糖、脂肪、電解質を含む注射液で、それぞれ次の成分を含有する。

上室液（脂肪・ブドウ糖液）

成分（600mL中）		ミキシッドL輸液	ミキシッドH輸液
脂肪	精製大豆油	15.6g	19.8g
糖質	ブドウ糖	110g	150g
添加剤	精製卵黄レシチン	2.246g	2.851g
	L-ヒスチジン	0.06g	0.06g
	塩酸	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量

下室液（アミノ酸・電解質液）

成分（300mL中）		ミキシッドL輸液	ミキシッドH輸液
アミノ酸	L-ロイシン	4.200g	4.200g
	L-イソロイシン	2.400g	2.400g
	L-バリン	2.400g	2.400g
	L-リシン塩酸塩 (L-リシンとして)	3.000g (2.400g)	3.000g (2.400g)
	L-トレオニン	1.800g	1.800g
	L-トリプトファン	0.360g	0.360g
	L-メチオニン	1.200g	1.200g
	L-フェニルアラニン	2.400g	2.400g
	アセチルシステイン (L-システインとして)	0.300g (0.223g)	0.300g (0.223g)
	L-チロシン	0.150g	0.150g
	L-アルギニン	3.150g	3.150g
	L-ヒスチジン	1.500g	1.500g
	L-アラニン	2.550g	2.550g
	L-プロリン	1.800g	1.800g
	L-セリン	0.900g	0.900g
	グリシン	1.590g	1.590g
	L-アスパラギン酸	0.450g	0.450g
L-グルタミン酸	0.450g	0.450g	
電解質	塩化ナトリウム	0.585g	0.585g
	塩化カリウム	1.291g	1.050g
	硫酸マグネシウム水和物	0.616g	0.616g
	グルコン酸カルシウム水和物	1.906g	1.906g
	グリセロリン酸カリウム50%液	2.404g	3.206g
	無水酢酸ナトリウム	2.051g	2.051g
	硫酸亜鉛水和物	2.876mg	2.876mg
添加剤	亜硫酸水素ナトリウム	15mg	15mg
	クエン酸水和物	適量	適量

混合時 (1 バッグ中)

成分 (900mL 中)		ミキシッドL 輸液	ミキシッドH 輸液
脂肪	脂肪	15.6g	19.8g
	脂肪濃度	1.7%	2.2%
糖質	ブドウ糖	110g	150g
	糖濃度	12.2%	16.7%
電解質	Na ⁺ ^{注1)}	35mEq	35mEq
	K ⁺	27mEq	27mEq
	Mg ²⁺	5mEq	5mEq
	Ca ²⁺	8.5mEq	8.5mEq
	Cl ⁻	44mEq	40.5mEq
	SO ₄ ²⁻	5mEq	5mEq
	Acetate ⁻	25mEq	25mEq
	Gluconate ⁻	8.5mEq	8.5mEq
	P ^{注2)}	150mg	200mg
	Zn	10μmol	10μmol
アミノ酸	総遊離アミノ酸量	30g	30g
	総窒素量	4.61g	4.61g
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸	1.66	1.66
	分岐鎖アミノ酸含有率	30w/w%	30w/w%

注 1) 添加剤に由来するものを含む。

注 2) 精製卵黄レシチン (添加剤) 由来の P は含めていない。

(2) 電解質等の濃度

混合時の電解質組成 (1 袋中)

成分	ミキシッドL輸液	ミキシッドH輸液
Na ⁺ ^{注1)}	35mEq	35mEq
K ⁺	27mEq	27mEq
Mg ²⁺	5mEq	5mEq
Ca ²⁺	8.5mEq	8.5mEq
Cl ⁻	44mEq	40.5mEq
SO ₄ ²⁻	5mEq	5mEq
Acetate ⁻	25mEq	25mEq
Gluconate ⁻	8.5mEq	8.5mEq
P ^{注2)}	150mg	200mg
Zn	10μmol	10μmol

注 1) 添加剤に由来するものを含む。

注 2) 精製卵黄レシチン (添加剤) 由来の P は含めていない。

(3) 熱量

混合時の総熱量、非蛋白熱量及び非蛋白熱量/窒素

混合時 (1 バッグ 900mL 中)	ミキシッドL輸液	ミキシッドH輸液
総熱量	700kcal	900kcal
非蛋白熱量	580kcal	780kcal
非蛋白熱量/窒素	126	169

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

製品	保存条件	保存形態	保存期間	結果
ミキシッドL輸液 ミキシッドH輸液	25°C・60%RH	最終包装形態	18カ月	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「VIII. 11 適用上の注意」の項参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

900mL×10袋 ソフトバッグ（脱酸素剤入り）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

販売名	容量（形態）	容器	外袋	大袋
ミキシッドL輸液 ミキシッドH輸液	900mL（ソフトバッグ）	吊り部シール：PP 口部シール：PET、PP バッグ：PE、ゴム キャップ：SEBS	PE、PP	PE

PE：ポリエチレン、PP：ポリプロピレン、PET：ポリエチレンテレフタレート

SEBS：スチレン・エチレン・ブチレン・スチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、アミノ酸、脂肪、カロリー補給

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 経中心静脈栄養療法用の栄養輸液として組成を固定しているため、重篤な肝障害、腎障害（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）等の特殊な輸液組成を必要とする疾患には使用しないこと。
- 5.2 ミキシッドL輸液は経中心静脈輸液療法の開始時で、耐糖能が不明の場合及び病態により耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、カロリー制限の必要がある場合には経中心静脈輸液療法の維持液として用いる。ミキシッドH輸液は通常の必要カロリー量の患者の維持液として用いる。
- 5.3 本剤を投与する場合には、患者の尿量が1日500mL又は1時間当たり20mL以上あることが望ましい。

（解説）

- 5.1 肝障害、腎障害の患者では、適切な治療法と投与すべき栄養素などについても病態に応じた組成及び投与量が選択される必要がある。しかし、本剤では糖、アミノ酸及び電解質の処方が固定されており、病態に応じた投与ができないので、症状が悪化するおそれがある。
- 5.2 ミキシッドL輸液はミキシッドH輸液より糖濃度が低めに設定されており、耐糖能が低下している病態の患者やカロリー制限のある患者への開始液及び維持液として用いることができる。ミキシッドH輸液は通常の熱量が必要な患者の維持液として用いることができる。
- 5.3 輸液製剤を投与する際の一般的な注意事項として設定した。アミノ酸代謝産物である尿素等を体内に蓄積させず排泄するには、500mL/日以上以上の尿量が必要とされている。また、乏尿（500mL/日未満の尿量）をきたした場合には、カリウムの排泄障害による高カリウム血症を呈することが多い。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈ミキシッドL輸液〉

本品は経中心静脈輸液療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。

用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、開始液又は維持液とする。

通常、成人には1日1800mLの開始液又は維持液を、24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

〈ミキシッドH輸液〉

本品は経中心静脈輸液療法の維持液として用いる。

用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、維持液とする。

通常、成人には1日1800mLの維持液を、24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。

なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V. 5.(3)用量反応探索試験の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

高カロリー輸液療法施行中にビタミン B₁ 欠乏により重篤なアシドーシスが起ることがあるので、必ず必要量（1日 3mg 以上を目安）のビタミン B₁ を併用すること。[1.1 参照]

（解説）

ビタミン B₁ はピルビン酸脱水素酵素（解糖系と TCA 回路をつなぐ酵素）の補酵素であるチアミンピロリン酸の前駆体である。高カロリー輸液療法においては、エネルギー源として糖質等が投与されるが、この時ビタミン B₁ が欠乏すると、解糖系で生成されたピルビン酸の酸化が阻害され、乳酸が蓄積し、致命的な乳酸アシドーシスを起こすことになる¹⁾。ビタミン B₁ 欠乏による重篤なアシドーシスを予防するためには、経口摂取の有無にかかわらず、高カロリー輸液療法施行中は高カロリー輸液用総合ビタミン剤を投与しなければならない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	Phase	試験デザイン	対象	概要	資料区分
ト-1	国内第Ⅱ相試験	多施設共同、非盲検、非対照試験 ²⁾	消化器疾患手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要な患者（60例）	有効性、安全性等の評価	評価資料
ト-2	国内第Ⅲ相試験	多施設共同、実薬対照、非盲検、無作為化、並行群間比較試験 ³⁾	消化器疾患手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要な患者（236例）	有効性、安全性等の評価	評価資料
ト-3	国内一般臨床試験	多施設共同、非盲検、非対照試験 ⁴⁾	長期間経口栄養補給が不可能又は不十分で、2週間以上経中心静脈栄養が必要と判断される炎症性腸疾患患者（15例）	有効性、安全性等の評価	評価資料

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号：ト-1）²⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	本剤の有効性、安全性等の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	消化器疾患手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要な患者（60例）
主な選択基準	消化器疾患の手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要と判断される20～75歳の患者
主な除外基準	(1) 重篤な肝臓障害のある患者 (2) 重篤な腎臓障害のある患者 (3) 糖尿病患者（空腹血糖値 140mg/dL 以上） (4) 重症感染症の患者 (5) 血栓症の患者 (6) 脂質代謝異常の患者 (7) 呼吸不全等を伴う臨床状態の不安定な患者

試験治療法	<p>原則として L 輸液 1800mL を 1POD 又は 2POD から、2～4 日間中心静脈より 24 時間持続投与した。</p> <p>L 輸液投与終了後、H 輸液 1800mL を 1～11 日間中心静脈により 24 時間持続投与した。</p> <p>投与期間は、最長 14POD までとした。なお、原則として治験期間中は絶食・絶飲とした。</p>
有効性評価	<p>(1) 臨床症状（自覚症状、他覚所見、一般状態）</p> <p>(2) 一般検査（体重、体温、血圧、脈拍数）</p> <p>(3) 栄養指標（蛋白代謝、脂質代謝、窒素出納、3-メチルヒスチジン/クレアチニン、窒素出納）</p> <p>臨床症状、一般検査及び栄養指標の改善度を総合的に評価し、以下の 6 段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「著効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態が著しく改善された） 2. 「有効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態が改善された） 3. 「やや有効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態が維持された） 4. 「無効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態が維持されなかった） 5. 「悪化」（試験薬剤の投与により臨床所見が悪化した） 6. 「判定不能」（評価に関するデータ不足のため、判定できなかった）
L 輸液の評価	<p>L 輸液の導入期及び H 輸液への移行期の血糖管理等をもとに、以下の 4 段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「極めて良好」 2. 「良好」 3. 「やや問題」 4. 「問題あり」
利便性評価	<p>無菌性、調剤性、混和性、製剤の形状、被験者の運動性等について薬剤師、看護師の意見を参考に、以下の 6 段階で評価した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「極めて便利」 2. 「便利」 3. 「やや便利」 4. 「どちらともいえない」 5. 「不便」 6. 「判定不能」
安全性評価	<p>副作用及び試験薬剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動の有無、内容及びその程度を考慮し、以下の 5 段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「安全」（副作用等が認められなかった） 2. 「ほぼ安全」（副作用等が認められたが処置なしで継続投与可能であった） 3. 「安全性にやや問題あり」（副作用等が認められたので安全面より処置を行い継続投与可能であった） 4. 「安全性に問題あり」（副作用等が認められたので安全面より投与を中止した） 5. 「判定不能」（重篤な併発症等のため安全性の判定が困難であった）
有用性評価	<p>有効性、安全性等から総合的に評価し、以下の 6 段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「極めて有用」 2. 「有用」 3. 「やや有用」 4. 「どちらともいえない」 5. 「有用でない」 6. 「判定不能」

結果	<p>本試験に登録された症例は 81 例であり、有効性評価症例は 73 例、L 輸液の評価症例は 75 例、利便性評価症例は 76 例、安全性評価症例は 76 例、有用性評価症例は 74 例であった。</p> <p>【有効性評価】 「著効」が 15.1% (11/73 例)、「有効」が 64.4% (47/73 例) であり、「有効」以上の評価は 79.5% (58/73 例) であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> <th>悪化</th> <th>判定不能</th> <th>合計</th> <th>有効以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数 (%)</td> <td>11 (15.1)</td> <td>47 (64.4)</td> <td>15 (20.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>73 (100)</td> <td>58/73 (79.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>【L 輸液の評価】 「極めて良好」が 17.3% (13/75 例)、「良好」が 81.3% (61/75 例) であり、「良好」以上の評価は 98.7% (74/75 例) であった。また、「やや問題」が 1.3% (1/75 例) であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>極めて良好</th> <th>良好</th> <th>やや問題</th> <th>問題あり</th> <th>合計</th> <th>良好以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数 (%)</td> <td>13 (17.3)</td> <td>61 (81.3)</td> <td>1 (1.3)</td> <td>0</td> <td>75 (100)</td> <td>74/75 (98.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>【利便性評価】 「極めて便利」が 38.2% (29/76 例)、「便利」が 60.5% (46/76 例) であり、「便利」以上の評価は 98.7% (75/76 例) であった。また、「どちらともいえない」が 1.3% (1/76 例) であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>極めて便利</th> <th>便利</th> <th>やや便利</th> <th>どちらともいえない</th> <th>問題あり</th> <th>判定不能</th> <th>合計</th> <th>便利以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数 (%)</td> <td>29 (38.2)</td> <td>46 (60.5)</td> <td>0</td> <td>1 (1.3)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>76 (100)</td> <td>75/76 (98.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>【安全性評価】 副作用は、発熱が 2.6% (2/76 例) 認められた。「安全」が 97.4% (74/76 例) であり、「安全性にやや問題あり」が 1.3% (1/76 例)、「安全性に問題あり」が 1.3% (1/76 例) であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>安全</th> <th>ほぼ安全</th> <th>安全性にやや問題あり</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>判定不能</th> <th>合計</th> <th>副作用発現</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数 (%)</td> <td>74 (97.4)</td> <td>0</td> <td>1 (1.3)</td> <td>1 (1.3)</td> <td>0</td> <td>76 (100)</td> <td>2/76 (2.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>【有用性評価】 「極めて有用」が 17.6% (13/74 例)、「有用」が 63.5% (47/74 例) であり、「有用」以上の評価は 81.1% (60/74 例) であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>どちらともいえない</th> <th>悪化</th> <th>判定不能</th> <th>合計</th> <th>有用以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数 (%)</td> <td>13 (17.6)</td> <td>47 (63.5)</td> <td>12 (16.2)</td> <td>0</td> <td>1 (1.4)</td> <td>74 (100)</td> <td>60/74 (81.1)</td> </tr> </tbody> </table>									著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	合計	有効以上	例数 (%)	11 (15.1)	47 (64.4)	15 (20.5)	0	0	0	73 (100)	58/73 (79.5)		極めて良好	良好	やや問題	問題あり	合計	良好以上	例数 (%)	13 (17.3)	61 (81.3)	1 (1.3)	0	75 (100)	74/75 (98.7)		極めて便利	便利	やや便利	どちらともいえない	問題あり	判定不能	合計	便利以上	例数 (%)	29 (38.2)	46 (60.5)	0	1 (1.3)	0	0	76 (100)	75/76 (98.6)		安全	ほぼ安全	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	判定不能	合計	副作用発現	例数 (%)	74 (97.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	76 (100)	2/76 (2.6)		極めて有用	有用	どちらともいえない	悪化	判定不能	合計	有用以上	例数 (%)	13 (17.6)	47 (63.5)	12 (16.2)	0	1 (1.4)	74 (100)	60/74 (81.1)
		著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	合計	有効以上																																																																																	
	例数 (%)	11 (15.1)	47 (64.4)	15 (20.5)	0	0	0	73 (100)	58/73 (79.5)																																																																																	
		極めて良好	良好	やや問題	問題あり	合計	良好以上																																																																																			
	例数 (%)	13 (17.3)	61 (81.3)	1 (1.3)	0	75 (100)	74/75 (98.7)																																																																																			
		極めて便利	便利	やや便利	どちらともいえない	問題あり	判定不能	合計	便利以上																																																																																	
	例数 (%)	29 (38.2)	46 (60.5)	0	1 (1.3)	0	0	76 (100)	75/76 (98.6)																																																																																	
		安全	ほぼ安全	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	判定不能	合計	副作用発現																																																																																		
	例数 (%)	74 (97.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	76 (100)	2/76 (2.6)																																																																																		
		極めて有用	有用	どちらともいえない	悪化	判定不能	合計	有用以上																																																																																		
例数 (%)	13 (17.6)	47 (63.5)	12 (16.2)	0	1 (1.4)	74 (100)	60/74 (81.1)																																																																																			

斎藤洋一，他：臨牀と研究，1996；73(3)：713-730

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（試験番号：ト-2）³⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	対照薬（市販の高カロリー輸液用基本液、総合アミノ酸製剤及びブドウ糖注射液の組み合わせ）と比較した本剤の有効性、安全性等の検討
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、非盲検、無作為化、並行群間比較試験
群構成	本剤群、対照薬群
対象	消化器疾患手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要な患者（236例）
主な選択基準	消化器疾患の手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要と判断される20歳以上、75歳以下の患者（胃・食道の手術）
主な除外基準	(1) 重篤な肝障害・腎障害の患者 (2) 重度な糖尿病患者 (3) 重度感染症の患者 (4) 凝固系異常の患者 (5) 高度な脂質代謝異常の患者 (6) 電解質及びアミノ酸代謝異常の患者 (7) 呼吸不全等を伴う臨床状態の不安定な患者 (8) 強心配糖体の投与を受けている患者
試験治療法	本剤及び対照薬の投与方法は中心静脈から24時間持続投与とした。 本剤及び対照薬は原則として2PODから投与開始し、本剤はL輸液1800mL、対照薬は2100mL（高カロリー輸液用基本液は開始液を使用）を1日量として2日間投与した。引き続き、本剤はH輸液1800mL、対照薬は2100mL（高カロリー輸液用基本液は維持液を使用）を1日量として4日間投与した。 なお、原則として試験期間中は絶食・絶飲とした。
有効性評価	(1) 臨床所見：自覚症状、他覚所見、一般状態 (2) 栄養指標：蛋白代謝、脂質代謝、糖質代謝 臨床所見及び栄養指標の評価項目について、試験開始時から試験終了時までのデータ及びそれらの所見をもって総合的に評価し、下記の5段階で判定した。 1. 「著効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態が著しく改善された） 2. 「有効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態が改善された） 3. 「やや有効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態が維持された） 4. 「無効」（試験薬剤の投与により臨床所見・栄養状態の維持が不十分であった） 5. 「判定不能」（評価に関するデータ不足のため、判定できなかった）
L輸液の評価	高カロリー輸液の導入期及び維持液への移行期の血糖管理等をもとに、下記の5段階で判定した。 1. 「極めて良好」 2. 「良好」 3. 「やや問題あり」 4. 「問題あり」 5. 「判定不能」
利便性評価	調剤性、混和性、製剤の形状、被験者の運動性等について薬剤師及び看護師の意見を参考に、本剤について下記の6段階で判定した。 1. 「極めて便利」 2. 「便利」 3. 「やや便利」 4. 「どちらともいえない」 5. 「不便」 6. 「判定不能」

安全性評価	副作用の有無、内容及びその程度を考慮し、下記の 5 段階で判定した。 1. 「安全」(副作用が認められなかった) 2. 「ほぼ安全」(副作用が認められたが処置なしで継続投与可能であった) 3. 「安全性にやや問題あり」(副作用が認められたので処置を行い継続投与可能であった) 4. 「安全性に問題あり」(副作用が認められたので投与を中止した) 5. 「判定不能」(重篤な併発症等のため安全性の判定が困難であった)																																																						
有用性評価	有効性、安全性から総合的に下記の 6 段階で判定した。 1. 「極めて有用」 2. 「有用」 3. 「やや有用」 4. 「どちらともいえない」 5. 「有用でない」 6. 「判定不能」																																																						
解析方法	順序尺度データについては、原則として Wilcoxon 等のノンパラメトリックな手法を用いた。なお、検定の際の有意水準は 5%とした。																																																						
結果	<p>本試験に登録された症例は 236 例(本剤群 123 例、対照薬群 113 例)であった。解析対象症例 204 例(本剤群：106 例、対照薬群：98 例)のうち、有効性及び有用性は 199 例(本剤群：104 例、対照薬群：95 例)、L 輸液及び安全性は 204 例(本剤群：106 例、対照薬群：98 例)、利便性は 106 例(本剤群のみ)を評価した。</p> <p>【有効性評価】 本剤群 87.5% (91/104 例)、対照薬群 74.7% (71/95 例)が、「有効」以上と判定され、両群間に有意差が認められた。(p：名目上の p 値)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> <th>判定不能</th> <th>計</th> <th>検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤群</td> <td>12 (11.5)</td> <td>79 (76.0)</td> <td rowspan="2">10 (9.6)</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">3 (2.9)</td> <td rowspan="2">104</td> <td rowspan="4">Wilcoxon p<0.01</td> </tr> <tr> <td colspan="2">91(87.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">対照薬群</td> <td>3 (3.2)</td> <td>68 (71.6)</td> <td rowspan="2">22 (23.2)</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">2 (2.1)</td> <td rowspan="2">95</td> </tr> <tr> <td colspan="2">71(74.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p> <p>【L 輸液の評価】 本剤群 99.1% (105/106 例)、対照薬群 89.8% (88/98 例)が「良好」以上と判定され、両群間に有意差が認められた (p：名目上の p 値)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>極めて良好</th> <th>良好</th> <th>やや問題あり</th> <th>問題あり</th> <th>判定不能</th> <th>計</th> <th>検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤群</td> <td>22 (20.8)</td> <td>83 (78.3)</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">1 (0.9)</td> <td rowspan="2">106</td> <td rowspan="4">Wilcoxon p<0.01</td> </tr> <tr> <td colspan="2">105(99.1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">対照薬群</td> <td>5 (5.1)</td> <td>83 (84.7)</td> <td rowspan="2">10 (10.2)</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">98</td> </tr> <tr> <td colspan="2">88(89.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p>	投与群	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計	検定	本剤群	12 (11.5)	79 (76.0)	10 (9.6)	0	3 (2.9)	104	Wilcoxon p<0.01	91(87.5)		対照薬群	3 (3.2)	68 (71.6)	22 (23.2)	0	2 (2.1)	95	71(74.7)		投与群	極めて良好	良好	やや問題あり	問題あり	判定不能	計	検定	本剤群	22 (20.8)	83 (78.3)	0	0	1 (0.9)	106	Wilcoxon p<0.01	105(99.1)		対照薬群	5 (5.1)	83 (84.7)	10 (10.2)	0	0	98	88(89.8)	
投与群	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	計	検定																																																
本剤群	12 (11.5)	79 (76.0)	10 (9.6)	0	3 (2.9)	104	Wilcoxon p<0.01																																																
	91(87.5)																																																						
対照薬群	3 (3.2)	68 (71.6)	22 (23.2)	0	2 (2.1)	95																																																	
	71(74.7)																																																						
投与群	極めて良好	良好	やや問題あり	問題あり	判定不能	計	検定																																																
本剤群	22 (20.8)	83 (78.3)	0	0	1 (0.9)	106	Wilcoxon p<0.01																																																
	105(99.1)																																																						
対照薬群	5 (5.1)	83 (84.7)	10 (10.2)	0	0	98																																																	
	88(89.8)																																																						

【利便性評価】								
本剤群 98.1% (104/106 例) が「便利」以上と判定された。なお、調製に要した時間は大部分の例が 2~3 分以内であった。								
投与群	極めて便利	便利	やや便利	どちらともいえない	不便	判定不能	計	
本剤群	42 (39.6)	62 (58.5)	2 (1.9)	0	0	0	106	
	104 (98.1)							
例数 (%)								
【安全性評価】								
副作用は、胆管系酵素の上昇によるものが本剤群に 1 例、対照薬群に 4 例認められたが、安全性において両群間に有意差は認められなかった。本剤群 98.1% (104/106 例)、対照薬群 95.9% (94/98 例) が「安全」と判定された。								
投与群	安全	ほぼ安全	やや問題あり	問題あり	判定不能	計	検定	
本剤群	104 (98.1)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	106	Wilcoxon n.s	
対照薬群	94 (95.9)	1 (1.0)	3 (3.1)	0	0	98		
例数 (%)								
【有用性評価】								
本剤群 86.5% (90/104 例)、対照群 73.7% (70/95 例) が「有用」以上と判定され、両群間に有意差が認められた。(p: 名目上の p 値)								
投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	判定不能	計	検定
本剤群	12 (11.5)	78 (75.0)	11 (10.6)	0	0	3 (2.9)	104	Wilcoxon p<0.01
	90 (86.5)							
対照薬群	3 (3.2)	67 (70.5)	20 (21.1)	3 (3.2)	0	2 (2.1)	95	
	70 (73.7)							
例数 (%)								

齋藤洋一, 他: 臨牀と研究, 1996 ; 73(3) : 731-750

(5) 患者・病態別試験

国内一般臨床試験 (試験番号: ト-3) ⁴⁾

実施国・地域	日本
試験の目的	長期投与での本剤の有効性、安全性等の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
群構成	単群
対象	炎症性腸疾患の活動期で長期間経口・経腸栄養補給が望ましくない又は不十分な患者 (15 例)
主な選択基準	長期間経口栄養補給が不可能又は不十分で、2 週間以上経中心静脈栄養が必要と判断される 15~75 歳の患者
主な除外基準	(1) 重篤な肝障害・腎障害の患者 (2) 重度な糖尿病及び高度な脂質代謝異常の患者 (3) 重症感染症の患者 (4) 凝固系異常 (DIC 等) の患者 (5) アミノ酸代謝異常の患者 (6) 呼吸不全等を伴う患者

試験治療法	<p>本剤の投与方法は中心静脈から24時間持続点滴注入とした。</p> <p>本剤のL輸液を2~4日間投与し、その後H輸液に切り替えた。1日あたりの投与量は1800mLを基本としたが、状態に応じて適宜増減した。なお、投与期間は原則として2~4週間とした。ただし、経口・経腸栄養補給が、原則として1日投与熱量の30%を超えた時点で終了とした。</p>
有効性評価	<p>(1) 臨床症状：自覚症状、他覚所見、一般状態</p> <p>(2) 栄養指標：NRI (nutritional risk index) PNI (prognostic nutritional index)</p> <p>$NRI=15.9 \times \text{アルブミン} + 0.417 \times \%UBW$ (健常時体重)</p> <p>$PNI=10 \times \text{アルブミン} + 0.005 \times \text{末梢総リンパ球数}$</p> <p>臨床症状、栄養指標の評価項目について、試験開始時から試験終了後までのデータ及びそれらの所見をもって各々「改善」、「維持」、「悪化」の3段階で評価し、更に有効性を下記の5段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 著効：臨床症状、栄養指標が両方「改善」であった 2. 有効：臨床症状、栄養指標が両方「維持」以上であった 3. やや有効：臨床症状、栄養指標が「改善」又は「維持」と「悪化」であった 4. 無効：臨床症状、栄養指標が両方「悪化」であった 5. 判定不能：評価に関するデータ不足のため、判定できなかった
L輸液の評価	<p>(1) 有効性</p> <p>L輸液からH輸液への移行について血糖値、尿糖、トリグリセライド及び総コレステロールを指標とし、下記の4段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「有効」(各指標の推移が良好であった) 2. 「やや有効」(各指標の推移がやや高値であった) 3. 「無効」(各指標の推移が高値であった) 4. 「判定不能」(評価に関するデータ不足のため、判定できなかった) <p>(2) 安全性</p> <p>L輸液の副作用の有無、内容及びその程度を考慮し、下記の5段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「安全」(副作用が認められなかった) 2. 「ほぼ安全」(副作用が認められたが処置なしで継続投与可能であった) 3. 「安全性にやや問題あり」(副作用が認められたので処置を行い継続投与可能であった) 4. 「安全性に問題あり」(副作用が認められたので投与を中止した) 5. 「判定不能」(重篤な併発症等のため安全性の判定が困難であった)
利便性評価	<p>調和性、混和性、製剤の形状、被験者の運動性等を考慮し、下記の6段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「極めて便利」 2. 「便利」 3. 「やや便利」 4. 「どちらともいえない」 5. 「不便」 6. 「判定不能」
安全性評価	<p>副作用の有無、内容及びその程度を考慮し、下記の5段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「安全」(副作用が認められなかった) 2. 「ほぼ安全」(副作用が認められたが処置なしで継続投与可能であった) 3. 「安全性にやや問題あり」(副作用が認められたので処置を行い継続投与可能であった) 4. 「安全性に問題あり」(副作用が認められたので投与を中止した) 5. 「判定不能」(重篤な併発症等のため安全性の判定が困難であった)
有用性評価	<p>有効性、安全性から総合的に下記の6段階で判定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「極めて有用」 2. 「有用」 3. 「やや有用」 4. 「どちらともいえない」 5. 「有用でない」 6. 「判定不能」

結果	本試験に登録された症例は 14 例で、全例で各評価を行った。							
	【有効性評価】							
	臨床所見、栄養指標の 2 つの観点から行った。臨床所見は「改善」6 例、「維持」6 例、「判定不能」2 例、栄養指標は「改善」9 例、「維持」3 例、「判定不能」2 例であった。これらを総合した有効性は「著効」35.7% (5/14 例)、「有効」50.0% (7/14 例)、「判定不能」14.3% (2/14 例) で、85.7% (12/14 例) が「有効」以上と判定された。なお「判定不能」と評価された 2 例は、それぞれ重篤な合併症のため本剤の投与を中止した症例と大量の下血に対し、輸血、血液製剤の投与を行ったため本剤の薬効評価が困難となった症例であった。							
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	合計	有効以上
	例数 (%)	5 (35.7)	7 (50.0)	0	0	2 (14.3)	14 (100)	12/14 (85.7)
	【L 輸液の評価】							
	(1) 有効性							
	「有効」92.9% (13/14 例)、「判定不能」7.1% (1/14 例) であった。なお、「判定不能」と評価された 1 例は、L 輸液から H 輸液への移行前日に大量の下血があったため、L 輸液の評価判定が不可能となった症例であった。							
		有効	やや有効	無効	判定不能	合計	有効以上	
	例数 (%)	13 (92.9)	0	0	1 (7.1)	14 (100)	13/14 (92.9)	
(2) 安全性								
「安全」100% (14/14 例) であった。								
	安全	ほぼ安全	どちらとも いえない	安全性に 問題あり	判定不能	合計	副作用 発現	
例数 (%)	14 (100)	0	0	0	0	14 (100)	0/14 (0)	
【利便性評価】								
「極めて便利」57.1% (8/14 例)、「便利」42.9% (6/14 例) であり、「便利」以上が 100% (14/14 例) であった。								
	極めて 便利	便利	やや 便利	どちらとも いえない	不便	判定不能	合計	便利 以上
例数 (%)	8 (57.1)	6 (42.9)	0	0	0	14 (100)	14/14 (100)	
【安全性評価】								
副作用は、肝機能検査値異常が 14.3% (2/14 例) 認められた。「安全」が 78.6% (11/14 例) であり、「ほぼ安全」、「安全性に問題あり」、「判定不能」がそれぞれ 7.1% (1/14 例) であった。なお「安全性に問題あり」、「判定不能」と評価された 2 例は、それぞれ副作用、重篤な合併症のためいずれも本剤の投与を中止した症例であった。								
	安全	ほぼ安全	安全性に やや問題あり	安全性に 問題あり	判定不能	合計	副作用 発現	
例数 (%)	11 (78.6)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	14 (100)	2/14 (14.3)	

	【有用性評価】							
	「極めて有用」21.4% (3/14 例)、「有用」57.1% (8/14 例)、「どちらともいえない」7.1% (1/14 例)、「判定不能」14.3% (2/14 例)で、「有用」以上は78.6% (11/14 例)であった。なお「判定不能」と評価された2例はいずれも有効性評価の「判定不能」症例、「どちらともいえない」と評価された1例は安全性評価で「安全性に問題あり」と評価された症例であった。							
		極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	判定不能	合計
例数 (%)	3 (21.4)	8 (57.1)	0	1 (7.1)	0	2 (14.3)	14 (100)	11/14 (78.6)

長廻 紘, 他: 臨牀と研究, 1996 ; **73**(2) : 468-484

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

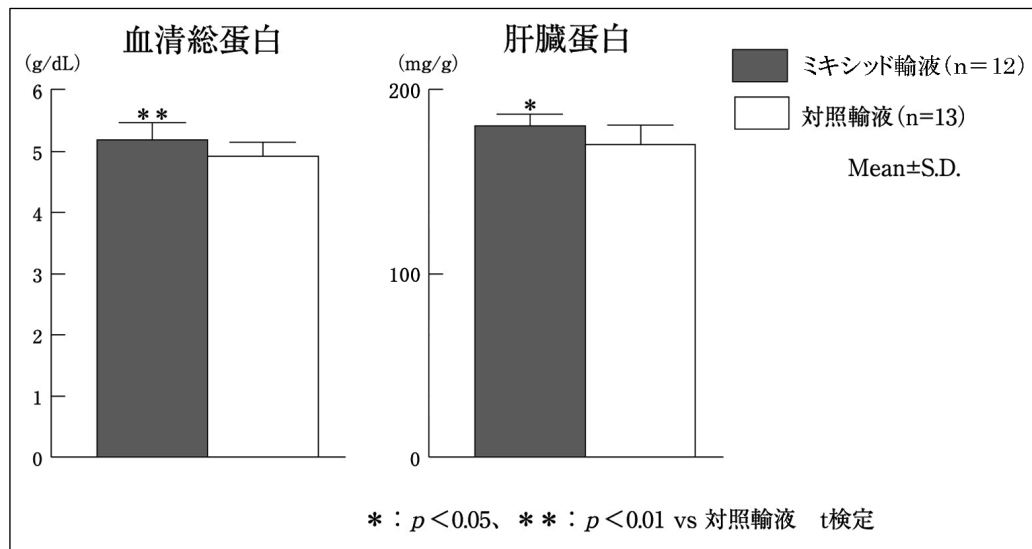
(1) 作用部位・作用機序

作用機序：本剤は水分、電解質、アミノ酸、脂肪及びカロリーの補給効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①手術侵襲モデルラットにおける栄養学的評価⁵⁾

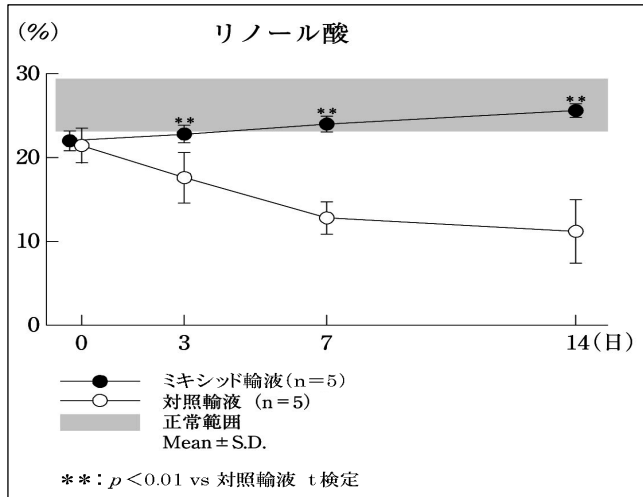
手術侵襲ラット（12例）に術後3日間L液を194kcal/250mL/kg/day、術後3日以降はH液を250kcal/250mL/kg/day投与し、栄養学的な評価を検討した。対照輸液は高カロリー輸液用基本液1バッグ（700mL）と総合アミノ酸輸液1バッグ（300mL）を混合した。結果14日間のTPNにおいて、体重は両群ともに増加したが差はみられず、窒素出納も有意な差は認められなかった。血清総蛋白及び肝臓蛋白は、ミキシッド輸液群が有意に高値であった。血清電解質は、両群ともほぼ正常範囲内で維持されており、出納もほぼ投与量を反映した結果が得られた。



血清総蛋白、肝臓蛋白

②小腸切除イヌにおける栄養学的評価⁶⁾

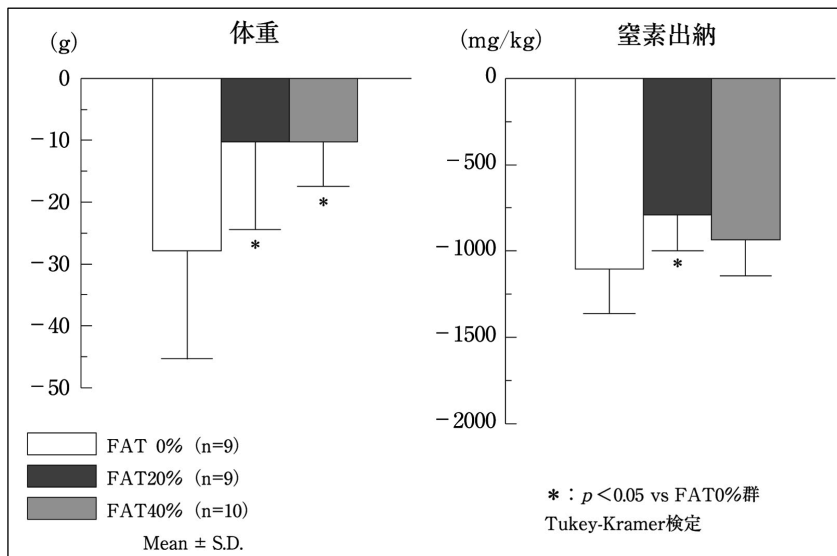
小腸切除イヌ（5例）に術後3日間はL液を62kcal/80mL/kg/day、術後3日以降はH液を80kcal/80mL/kg/day、14日間持続的に投与し、栄養学的効果をみた。結果14日間のTPNにおいて、体重は維持する推移を示した。血清トリグリセライドは対照薬群と同様の推移を示し、遊離脂肪酸は投与前のレベルより低下したことで、投与した脂肪は十分に水解され、すみやかに利用されたものと考えられた。血清リン脂質、総コレステロールはほぼ正常範囲内を推移した。血清総脂質の脂肪酸組成では、ミキシッド輸液群で必須脂肪酸のリノール酸 C18:2 (n-6) の高値が有意に認められ、必須脂肪酸欠乏時に見られるエイコサトリエン酸 C20:3 (n-9) 及び必須脂肪酸欠乏の指標である T/T 比の上昇は本剤において全く認められなかった。肝機能検査値は両群間に大きな差は見られなかった。電解質は、血清値はほぼ正常範囲内に維持されており、出納もほぼ投与量を反映した。



リノール酸 C18 : 2 (n=6)

③手術侵襲負荷糖尿病モデルラットにおける高カロリー輸液施行時の脂肪の至適配合比率に関する実験的研究⁷⁾

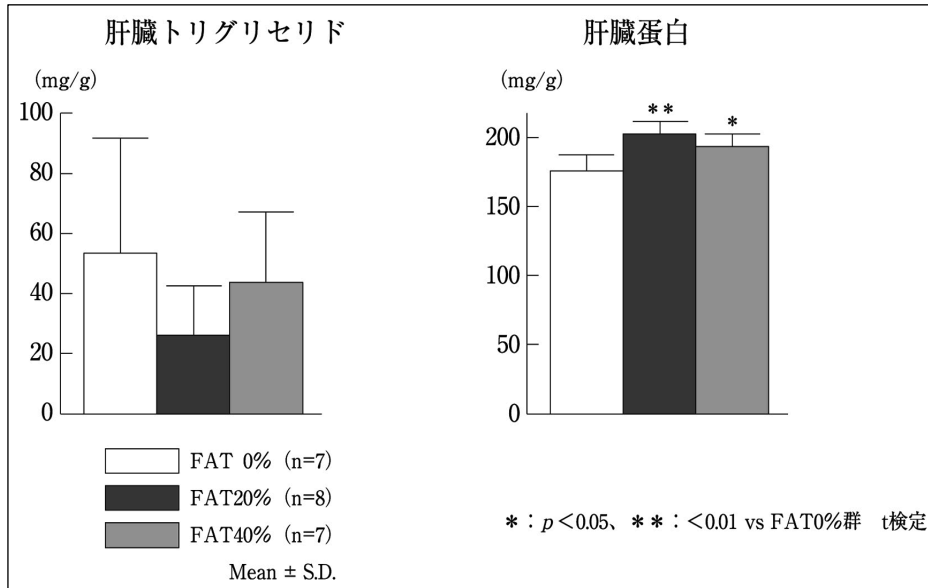
手術侵襲糖尿病モデルラット（各投与群 9～10 例）に高カロリー輸液として脂肪配合比率を 0%、20%、40%に調製した製剤を 150kcal/193mL/kg/day 投与し、手術侵襲後早期（24 時間以内）における脂肪の至適配合比率をみた。結果、脂肪配合輸液投与により体重減少の抑制が認められた。脂肪配合比率 20%群（FAT20%）ないし 40%群（FAT40%）では、脂肪無配合群（FAT0%）に比して有意な改善が認められた。脂肪配合比率 20%群では、脂肪無配合群に比して窒素出納の有意な改善が認められた。



体重、窒素出納

④手術侵襲負荷高齢ラットにおける高カロリー輸液施行時の脂肪の至適配合比率に関する実験的研究⁸⁾

脂肪代謝が低下しているといわれている高齢ラットに手術侵襲を加え、L液及びH液（脂肪 20%）と脂肪を 0%、40%に調製した製剤を使用し、術後 2 日間は L液を 90kcal/115.7mL/kg/day とし、それ以後 5 日までは H液を 120kcal/120mL/kg/day 投与し、手術侵襲後 5 日間の TPN における脂肪の至適配合比率をみた。結果、脂肪無配合群で肝臓中のトリグリセリドが高値を示す個体が観察され、脂肪配合比率 40%でもトリグリセリドの蓄積が示唆された。また、肝臓蛋白は、脂肪無配合群に比して脂肪配合比率 20%群が有意に高値を示した。



肝臓トリグリセリド、肝臓蛋白

⑤正常イヌにおける栄養学的評価⁹⁾

正常イヌの経中心静脈内に本剤を 28 日間持続投与し（投与開始 6 日間は L 輸液、それ以降 22 日間は H 輸液）、毒性学的及び栄養学的検討を行った。投与量は 80mL/kg/日（L 輸液：62kcal/kg、H 輸液：80kcal/kg）とした。その結果、外観的な栄養状態は良好であり、順調な体重推移を示した。血清総たん白及びグルコース、更には肝臓中たん白及びグリコーゲン量に変化は認められなかった。血清トリグリセリド及び遊離脂肪酸、更には肝臓中の脂質含量に変化はなく、投与された脂肪は有効に代謝利用されたことが示唆された。また、必須脂肪酸の欠乏は認められず、その供給は十分であった。血漿アミノ酸分析では、配合組成に基づく必須アミノ酸比の上昇などがみられたが、アミノ酸代謝異常を示唆する変化は認められなかった。累積窒素出納では、高い窒素利用が認められ、たん白節約効果が示唆された。以上より、本剤は正常イヌに対して栄養学的にも脂肪配合に伴うたん白節約効果、必須脂肪酸の補給効果、更には肝臓の脂肪蓄積の抑制などの有効性が認められた。

⑥手術侵襲モデルラットにおける L 輸液の至適アミノ酸含量に関する検討¹⁰⁾

手術侵襲モデルラットの上大静脈に 3 日間 NPC/N の異なる L 輸液（NPC/N：64（L-64 群）、126（L-126 群）、250（L-250 群）、500（L-500 群）及びアミノ酸フリー群）を投与し、体重、血液、肝臓及び尿検査を指標にその至適アミノ酸含量（至適 NPC/N）を検討した。その結果、体重推移及び窒素出納では L-64 群及び L-126 群が他群に比べて良好であるものの、L-64 群の血清 BUN/Cr や尿中 3-メチルヒスチジン/クレアチニンが高値であること及び窒素保有率で L-126 群と差がないことから、L-64 群ではアミノ酸の投与量が過剰である可能性があり、また、投与されたアミノ酸は効率的に利用されていないことが示唆された。これらのことから、手術侵襲モデルラットの術後早期における至適 NPC/N は 126 付近であると判断され、TPN 施行時に用いられる L 輸液のアミノ酸含量が妥当であることが示された。

⑦正常ラットにおける H 輸液の至適アミノ酸含量に関する検討¹¹⁾

正常ラットの上大静脈内に 7 日間 NPC/N の異なる H 輸液（NPC/N:85(L-85 群)、169(L-169 群)、333(L-333 群)、667(L-667 群)及びアミノ酸フリー群)を投与し、その後の体重、血液、肝臓及び尿検査を指標にその至適アミノ酸含量について検討した。その結果、体重推移及び窒素出納では H-85 群及び H-169 群が他群に比べて良好であるものの、H-85 群では血清 BUN/Cr や尿中 3-メチルヒスチジン/クレアチニンが高値を示し、H-85 群ではアミノ酸の投与量が過剰である可能性が考えられた。また、H-85 群の窒素保有率が H-169 群に対して有意に低値であったことから、投与されたアミノ酸は効率的に利用されていないことが示唆された。

これらのことから、正常ラットにおける至適 NPC/N は 169 付近であると判断され、TPN 施行時に用いられる H 輸液のアミノ酸含量が妥当であることが示された。

⑧手術侵襲モデルラットにおける網内系食食能への影響に関する研究¹²⁾

手術侵襲モデルラットの上大静脈内に本剤を7日間（投与3日間はL 194kcal/250mL/kg/day、4日目からはH液 250kcal/250mL/kg/day）投与し、投与終了後の食食能を指標に脂肪を含有しない市販の高カロリー輸液を対照として比較検討した。その結果、体重推移は投与期間中、両群間において有意な差は認められなかった。また、食食能を示すK値及び α 値ともに両群間で有意な差は無く、また組織学的検査では両群のカーボンの取り込み像は同様であった。網内系関連臓器である肝臓、脾臓及び肺の重量についても両群間において有意な差は認められなかった。肝臓、脾臓、肺の各臓器中の脂質含量に関しても両群間において特に大差はみられなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当しない
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

^{14}C ブドウ糖、 ^{14}C リノール酸標識脂肪乳剤もしくは ^{14}C アミノ酸を含む本剤を雄性ラットに静脈内投与し、体内分布について検討した^{13)~15)}。その結果、 ^{14}C ブドウ糖で標識した本剤投与後の放射能は全身に分布し、特にハーダー腺に高濃度分布した。脳、顎下腺、肝臓、腎臓等にも比較的高い放射能が認められた。主要臓器に移行した放射能は速やかに低下した¹³⁾。 ^{14}C リノール酸で標識した脂肪乳剤を含む本剤を投与後、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎の主要臓器及び脂肪、骨髄に比較的高い放射能が認められた。全組織中で最も放射能濃度の高かった組織は褐色細胞であった。脳、眼球への分布は低かった¹⁴⁾。 ^{14}C アミノ酸で標識した本剤の投与後、放射能は全身に分布した。脾臓での濃度は高く、ハーダー腺、顎下腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、骨髄にも比較的高く分布した。脳、眼球、精巣への放射能の分布は少なかった¹⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

本剤持続注入時の正常ラットに ^{14}C で標識したブドウ糖、脂肪、もしくはアミノ酸を投与した結果、3成分とも投与後放射能は主として呼気中へ排泄された。投与後 24 時間までの呼気中累積排泄率は、ブドウ糖、脂肪及びアミノ酸がそれぞれ投与放射エネルギーの 60.6~65.0%、23.6~28.3%及び 34.5~35.7%であった^{13)~15)}。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし（「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

11. その他

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

1. 警告

1.1 ビタミン B₁ を併用せずに高カロリー輸液療法を施行すると重篤なアシドーシスが発現することがあるので、必ずビタミン B₁ を併用すること。ビタミン B₁ 欠乏症と思われる重篤なアシドーシスが発現した場合には、直ちに 100～400mg のビタミン B₁ 製剤を急速静脈内投与すること。

また、高カロリー輸液療法を施行中の患者では、基礎疾患及び合併症に起因するアシドーシスが発現することがあるので、症状があらわれた場合には高カロリー輸液療法を中断し、アルカリ化剤の投与等の処置を行うこと。[7.、11.1.1 参照]

1.2 使用施設

本剤は医療施設内でのみ使用すること（在宅療法では使用しないこと）。

1.3 本剤は脂肪を含有する経中心静脈投与輸液であり、除菌用ファイナルフィルターが使用できないため、投与にあたっては細菌混入の防止について特に注意すること。[14.1.1 参照]

(解説)

1.1 高カロリー輸液療法施行中の重篤なアシドーシスの発症原因としては下記の①、②が考えられる。

① ビタミン B₁ 欠乏症

高カロリー輸液療法の対象となる患者は、経口的に十分な量の食事がとれないため、高カロリー輸液療法を施行する時点で、既にビタミン B₁ が欠乏している場合が多いと言われている。また、このような患者に、高カロリー輸液用総合ビタミン剤を併用しない高カロリー輸液療法を長期間施行すると、ビタミン B₁ の欠乏が起こる。ビタミン B₁ の欠乏状態で高濃度の糖を負荷すると、ピルビン酸から TCA 回路への代謝経路が障害されているため、乳酸の生成が亢進し、致命的な乳酸アシドーシスを起こす。

ビタミン B₁ 欠乏症によるクスマウル大呼吸（深く大きい呼吸）、意識障害（時に昏睡）、振戦（手足の震え）などの、アシドーシスの症状があらわれた場合には高カロリー輸液療法を中断し、直ちに静注用ビタミン B₁ 製剤の急速静脈内投与（100～400mg : 100mg を症状の改善が認められるまで 1 時間毎に投与¹⁶⁾又は 400mg を 2 回投与¹⁷⁾等）を行う。アシドーシスの症状が回復すれば、本剤による高カロリー輸液療法を継続することができる。

② 重症患者〔ショック、循環不全、低酸素症（酸素供給又は利用障害）、糖尿病、重症感染症、悪性腫瘍、多臓器不全等〕

ビタミン B₁ を投与していても、基礎疾患、合併症などの病態の悪化により、重篤なアシドーシスが発現することがあるので注意が必要である。

組織への酸素供給が十分に行われない状態の患者に高濃度の糖を負荷すると、乳酸の生成が亢進し致命的な乳酸アシドーシスを起こす。

基礎疾患、合併症などの病態の悪化によるアシドーシスの症状があらわれた場合には直ちに高カロリー輸液療法を中断し、基礎疾患の治療に努めるとともに、低酸素状態の改善処置、アルカリ化剤（炭酸水素ナトリウム、THAM）の投与等を行う。

1.2、1.3 ミキシッド輸液は脂肪乳剤を含有していることから、除菌用ファイナルフィルターが使用できない。したがって、血流感染等が懸念されることから管理が十分に可能な医療施設内でのみの使用とし、また、投与にあたっては細菌混入の防止に対する十分な注意を喚起することとした。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高ナトリウム血症の患者〔高ナトリウム血症が悪化するおそれがある。〕

2.2 高クロール血症の患者〔高クロール血症が悪化するおそれがある。〕

2.3 高カリウム血症、アジソン病の患者〔高カリウム血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。〕

2.4 高リン血症、副甲状腺機能低下症の患者〔高リン血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。〕

2.5 高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症の患者〔高マグネシウム血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。〕

2.6 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症が悪化するおそれがある。〕

（解説）

本剤には、ナトリウム塩、クロール化合物、カリウム塩、リン酸塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩が配合されている。したがって、電解質代謝異常のある患者に本剤を投与すると、症状が悪化するおそれがある。

2.7 アミノ酸代謝異常のある患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、アミノ酸インバランスが助長されるおそれがある。]

（解説）

先天性アミノ酸代謝異常あるいはアミノ酸の利用障害のみられる患者へのアミノ酸負荷は、アミノ酸の過剰蓄積のおそれがある。

2.8 重篤な血液凝固異常のある患者 [凝固能亢進により症状を悪化させるおそれがある。] [9.1.10 参照]

2.9 血栓症の患者 [凝固能亢進により症状を更に悪化させるおそれがある。]

（解説）

脂肪乳剤には、組織トロンボプラスチンを血液と接触させて第VII因子を活性化し、血液凝固を促進させるというトロンボプラスチン効果があり、血液凝固能亢進、血栓症を引き起こすおそれがある。なお、血液凝固能亢進、血栓症とは逆に、出血傾向のみられた報告例も脂肪乳剤で知られている¹⁸⁾。しかし、出血傾向がDIC等で見られる消費性の血小板減少やその他の血液凝固因子の減少によるものであるという証拠は明らかにされていない。

2.10 ケトーシスを伴った糖尿病の患者 [ケトーシスを助長させ糖尿病を悪化させるおそれがある。]

（解説）

糖尿病では、インスリン欠乏によりブドウ糖の利用が低下しているため、それを補うに足りるかなり多くのエネルギーを脂質と蛋白質の代謝から得ようになる。

すなわち、貯蔵脂肪が過剰に動員され脂肪血症を起こし、肝臓では脂肪酸からのアセチル CoA の産生が異常に速く進む一方、脂肪酸の再合成は阻害され、肝臓以外の組織が利用しきれないほど速くアセト酢酸が産生されるようになり、いわゆるケトーシスが始まる。

このような状態にある糖尿病患者に脂肪乳剤である本剤を投与すると、ケトーシスが進むおそれがある。

2.11 高脂血症の患者 [高脂血症を助長させるおそれがある。]

（解説）

脂質代謝異常のある患者へ脂肪乳剤を投与することは、脂質代謝異常を助長あるいは悪化させるおそれがある。本剤の投与にあたっては血中脂質濃度に十分注意しながら慎重に行う必要がある。投与時の血清 TG 値は静脈経腸栄養ガイドライン¹⁹⁾では 300～400mg/dL が許容範囲とされ、米国静脈経腸栄養学会発刊の成書²⁰⁾には 400mg/dL を超える血清 TG 値が認められる場合、医師は脂肪乳剤の用量を減らすか投与を中止する必要があるとされている。

2.12 重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者（いずれも透析又は血液ろ過を実施している患者を除く） [水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。また、アミノ酸の代謝産物である尿素等が滞留し、症状が悪化するおそれがある。] [8.1、9.2.1、9.2.2 参照]

（解説）

透析又は血液ろ過を実施していない、重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者においては、尿素窒素等が蓄積し、また水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。したがって、重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者で透析又は血液ろ過によって水分、電解質、アミノ酸代謝産物である尿素等を除去できない場合は、病態及び原疾患の治療状況に応じて、水分、熱源（糖、脂質）、電解質、アミノ酸等の組成や投与量を適切に設定しなければならない。

2.13 乏尿のある患者（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く） [高カリウム血症が悪化する又は誘発されるおそれがある。] [8.1、9.2.1、9.2.2 参照]

(解説)

透析又は血液ろ過を実施していない、乏尿のある患者においては、尿素窒素等が蓄積し、また水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。したがって、乏尿のある患者で透析又は血液ろ過によって水分、電解質、アミノ酸代謝産物である尿素等を除去できない場合は、病態及び原疾患の治療状況に応じて、水分、熱源（糖、脂質）、電解質、アミノ酸等の組成や投与量を適切に設定しなければならない。

2.14 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者 [9.3.1 参照]

(解説)

肝臓が障害されて高度な機能不全に陥るような病態（肝性昏睡）では、肝性脳症改善アミノ酸製剤以外のアミノ酸製剤の投与は、症状を悪化させるおそれがある²¹⁾。

2.15 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、再び過敏症が発症するおそれがある。本剤の成分に対し、過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けること。（本剤の成分：「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」の項を参照）

なお、本剤は有効成分として精製大豆油を含有しているが、大豆アレルギーのある患者への本剤の投与は必ずしも避ける必要はない。大豆アレルギーのある患者に投与する場合は、過敏症が発症するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。ただし、大豆アレルギーのある患者でも精製大豆油含有製品で過敏症の既往歴がある場合は、「禁忌」となるため注意すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者における、水分、電解質、尿素等の除去量、蓄積量は透析の方法及び病態によって異なる。血液生化学検査、酸塩基平衡、体液バランス等の評価により患者の状態を確認した上で投与開始及び継続の可否を判断すること。 [2.12、2.13、9.2.2 参照]

(解説)

透析又は血液ろ過の方法（血流量、補液流量、実施時間等）や患者の病態によって水分、電解質、尿素等の除去量は異なる。また、アミノ酸製剤の投与が酸塩基平衡に影響を及ぼす可能性もある。そのため本剤を投与するにあたっては透析又は血液ろ過の方法や病態を考慮し、血中尿素窒素や電解質等の血液生化学検査、酸塩基平衡及び体液バランス等により患者の状態を評価した上で投与開始及び継続の可否を判断する必要がある。

8.2 高血糖、尿糖があらわれるおそれがあるので、ブドウ糖濃度の低い製剤から投与を開始するなど、ブドウ糖の濃度を徐々に高めること。 [11.1.3 参照]

(解説)

高カロリー輸液療法の基本的手技に従い、患者の耐糖能に対応した投与方法をとる必要がある。耐糖能が不明あるいは低下している場合には、最初から高濃度のブドウ糖液を投与すると高血糖、尿糖の原因となることがある。

8.3 急激な投与の中止により低血糖を起こすおそれがあるので、投与を中止する場合には、ブドウ糖濃度を徐々に下げること。

（解説）

投与中に誘発されたインスリンが投与中止直後にも作用し、低血糖を起こすおそれがあるので、投与を中止する場合には、中止の 30 分前から投与速度を半分にするなどして、血糖値と血中インスリン濃度を下げておく。

8.4 長期連用する場合には肝機能、血中脂質濃度、血液像及び血液凝固能の検査を定期的に行うこと。

（解説）

長期連用により、肝機能障害等があらわれることがあり、脂質代謝異常、血液凝固障害のある患者では障害を助長するおそれがあることから、定期的に測定を要する検査項目である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度のアシドーシスのある患者

アシドーシスが悪化するおそれがある。

（解説）

アシドーシスのある患者では、糖、アミノ酸等の代謝異常に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

9.1.2 糖尿病の患者

血糖値が上昇することにより、症状が悪化するおそれがある。[11.1.3 参照]

（解説）

糖尿病患者へのブドウ糖含有製剤の投与は高血糖を引き起こしやすく、注意が必要である。したがって、本剤の投与にあたっては血糖値などを観察し、適切な量のインスリンを投与するなど、病態の推移に十分注意しながら慎重に行わなければならない。

9.1.3 膵炎、膵硬化症、膵腫瘍等の膵障害のある患者

高血糖等の耐糖能異常を起こすおそれがある。

（解説）

膵障害のある患者ではインスリン分泌機能の低下により糖尿病などを合併することが多く、本剤の投与にあたっては血糖値などを観察しながら慎重に行う必要がある。

9.1.4 心不全の患者

循環血液量の増加により、症状が悪化するおそれがある。

（解説）

心不全のある患者への輸液製剤の投与は循環血液量の増大を招き、心機能に負担がかかり、症状が悪化するおそれがある。したがって、本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

9.1.5 重症熱傷の患者

水分、電解質代謝等が著しく障害されているため、心負荷増大のおそれがある。

（解説）

重症熱傷のある患者では、まず、熱傷に伴い著しく障害されている水分、電解質代謝などの代謝変動を正しくとらえ、適正な体液管理を行わなければならない。また、強い侵襲を伴うため、高カロリー輸液療法を行うにあたっては環境馴化（環境への適応）は極めて大切である。馴化を実施している期間中の水分や電解質の不足は末梢静脈より補充する。

9.1.6 脱水症の患者

水分、電解質等に影響を与えるため、症状が悪化するおそれがある。

（解説）

脱水症に対し高張液を使用すると溶質過剰による利尿が起こるおそれがあり、脱水症状の増悪を招く。したがって、本剤の投与にあたっては十分な注意が必要である。このような患者では水分、電解質を十分に補給して治療を行わなければならない。

9.1.7 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者

水分、電解質等の排泄が障害されているため、症状が悪化するおそれがある。

（解説）

閉塞性尿路疾患のある患者への輸液製剤の投与は、水分、電解質の過負荷となり、症状を悪化させるおそれがある。このような患者に輸液療法を施行するのは閉塞が解除された場合であるが、閉塞性尿路疾患のある患者では閉塞解除後に体液バランスの異常を招来するおそれがあるため、閉塞時はもとより、閉塞解除後にも細心の注意を払って輸液療法を行う必要がある。

9.1.8 尿崩症の患者

水分、電解質等に影響を与えるため、症状が悪化するおそれがある。

（解説）

尿崩症の患者では、まず病態の治療が優先されなければならない。治療の過程では適切な水分、電解質管理が必要である。したがって、本剤の投与が必要な場合には、体内水分量及び血中電解質濃度等に十分注意して行わなければならない。

9.1.9 菌血症の患者

カテーテルが二次感染巣となることがあり、敗血症さらには敗血症性ショックを起こすおそれがある。

（解説）

細菌が血液中より検出された場合を菌血症と呼び、顆粒球減少を誘因として腸内、口腔内などの常在菌や肺炎などの感染巣より病原菌が血液中に侵入してくる。一過性菌血症と持続性菌血症があり、一過性で菌数が少ない場合は通常無症状であるが、頻呼吸、悪寒戦慄、スパイク状発熱、消化器症状（腹痛、悪寒、嘔吐、下痢）のような感染症の全身的な兆候がみられる場合も知られている。高カロリー輸液療法を必要とする患者は、栄養障害及び悪性疾患等の基礎疾患等により感染に対する抵抗力が減弱していることが多く、このような患者では、カテーテルの表面のフィブリン被膜及び凝血等が二次感染巣^{22)~23)}になることがあり、菌血症を悪化させ、敗血症、更には敗血症性ショックを誘発する²⁴⁾おそれがあるので、十分な注意が必要である。

9.1.10 血液凝固障害のある患者

凝固時間の延長を起こすおそれがある。[2.8 参照]

（解説）

血液凝固障害のある患者では障害を助長するおそれがある。したがって、本剤の投与にあたっては病態の推移に十分注意しながら、慎重に行う必要がある。

(2) 腎機能障害患者**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者（いずれも透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）**

投与しないこと。[2.12、2.13 参照]

（解説）

腎機能障害時には水分、電解質の調節機能が低下しているため、本剤を投与する時には腎機能を十分に観察し、嚴重な水分、電解質（カリウムイオン等）管理のもとで行う必要がある。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の2.12、2.13の項を参照。）

9.2.2 透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者

水分、電解質の過剰投与や、アミノ酸の代謝産物である尿素等の滞留がおこるおそれがある。
[2.12、2.13、8.1 参照]

（解説）

透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者では、水分、電解質及びアミノ酸の代謝産物である尿素等は一定程度除去できるが、透析又は血液ろ過の方法（血流量、補液流量、実施時間等）によって除去量が異なる。また病態によって体液量、血清尿素窒素や電解質濃度等も変動する。これらのことから、本剤を投与するにあたっては透析又は血液ろ過の方法や病態を考慮し、水分、電解質の過剰や尿素等の滞留に留意し慎重に投与する必要がある。

9.2.3 腎障害のある患者（重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者を除く）

水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。

（解説）

腎障害時には、水分、電解質の調節機能が低下しているため、本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

(3) 肝機能障害患者**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者**

投与しないこと。アミノ酸の代謝が十分に行われなため、症状が悪化する又は誘発されるおそれがある。[2.14 参照]

（解説）

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の2.14の項を参照。

9.3.2 肝障害のある患者（肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者を除く）

肝機能を悪化させるおそれがある。

（解説）

肝障害のある患者では、種々の代謝異常が発現することが知られており²⁵⁾、本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

また、脂肪乳剤投与によりアルカリホスファターゼ、トランスアミナーゼ、BSP、黄疸指数など肝機能検査値の悪化をきたす症例がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、妊娠中の投与に関する情報がないことから設定した。

(6) 授乳婦**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（解説）

授乳婦を対象とした臨床試験を実施しておらず、授乳中の投与に関する情報がないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、小児等への投与に関する情報がない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	ジギタリス中毒（不整脈等）の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。	カルシウムがジギタリス製剤の作用を増強するおそれがある。
ワルファリン	ワルファリンの作用を減弱させるおそれがある。	輸液成分中のダイズ油に由来するフィトナジオン（ビタミン K ₁ ）がワルファリンの作用に拮抗する。

(解説)

①ジギタリス製剤（ジゴキシン等）

ジギタリス製剤は、心筋細胞膜にある Na-K ATPase を阻害し、心筋細胞内のナトリウム濃度を上昇させる。細胞内ナトリウム濃度が上昇すると、Na-Ca 交換系により細胞外へナトリウムが移動し、代わりに細胞内カルシウム濃度が上昇し、心筋収縮力を増大させる²⁶⁾。したがって、カルシウム製剤を投与するとジギタリス製剤の心臓への作用が増強され、ジギタリス中毒を生じるおそれがあり²⁷⁾、1936年にジギタリスと静注用カルシウム製剤の投与による2例の死亡例が報告されている²⁸⁾。

本剤ではこのような症例は報告されていないが、本剤にはカルシウム塩が含まれていることから、ジギタリス製剤使用中の患者への使用にあたっては、慎重に患者の状態を観察しながら行うことが必要である。

②ワルファリン

ワルファリンの抗凝血作用及び血栓形成抑制作用は、ワルファリンがビタミン K 作用に拮抗し、肝臓のビタミン K 依存性血液凝固因子（プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子）の生合成を抑制することで起こる。したがって、本剤に含まれているビタミン K₁ がワルファリンの作用を減弱させるおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アシドーシス（頻度不明）

他の高カロリー輸液製剤投与中に重篤なアシドーシスが発現したとの報告があるので、投与中は観察を十分に行い、症状があらわれた場合にはビタミン B₁ を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.1 参照]

（解説）

過呼吸（深く大きい呼吸）、クスマウル大呼吸（呼吸数は一般に緩徐で、時に頻回を示す。呼気相が努力型であるのが特徴。重症な糖尿病や尿毒症時の著明なケトアシドーシスの際に出現する。前駆症状として悪心、嘔吐、全身倦怠感などがみられ、特に糖尿病では呼気にアセトン臭がある）、意識障害（時に昏睡）、振戦（手足の震え）などのアシドーシスの症状があらわれた場合は、高カロリー輸液療法を中断し、直ちに静注用ビタミン B₁ 製剤の急速静脈内投与（100～400mg：100mg を症状の改善が認められるまで1時間毎に投与¹⁶⁾又は400mgを2回投与¹⁷⁾等）を行う。

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

呼吸困難、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

臨床所見として、収縮期血圧 90mmHg 以下が目安であるが、この兆候より以前に代償反応としての頻脈、皮膚の蒼白・湿潤、虚脱・不穏などが見られる。治療方針として、基本的には、酸素投与、静脈路確保と乳酸あるいは酢酸リンゲル液の急速投与を行い、また循環動態のモニタリング、超音波、心電図及び血液ガスなどの検査を実施し、病態によっては適切に血管収縮薬の投与を行いつつ、原因検索を進めるとされている²⁹⁾。

11.1.3 高血糖（頻度不明）

過度の尿糖、高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれた場合には、インスリン投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2 参照]

（解説）

高濃度のブドウ糖を投与すると高血糖を引き起こすことがあるため、投与にあたっては、血糖値等を観察し適切な量のインスリンを投与するなど、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。口渇、尿量増加、疲れやすい等、さらには多飲、体重減少などの高血糖の症状があらわれた場合には、高カロリー輸液療法を中断し、十分な量の低張な輸液と即効性インスリンの投与を行う。高血糖を急速に是正すると、脳浮腫を起こす危険性があるため、インスリンの初回大量投与は避け、50～100 単位にとどめなければならない。

11.1.4 静脈塞栓（頻度不明）

（解説）

高濃度の脂肪乳剤では、投与による静脈塞栓が知られている。呼吸不全、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、対症療法を行う。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
全身	発熱	
血液		出血傾向
過敏症		発疹、そう痒感
代謝		尿糖、高浸透圧利尿、口渇
肝臓	肝機能検査値異常 (AST、ALT、Al-P、 γ -GTP の上昇)	肝機能障害
循環器		血圧降下、頻脈、頻呼吸
呼吸器		呼吸困難
消化器		嘔気・嘔吐、下痢
その他		悪寒、顔面潮紅、顔面浮腫、異臭感、胸部圧迫感
大量・急速投与		脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、水中毒

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤に含まれる脂肪乳剤の影響により、血漿が白濁するおそれがある。血中の中性脂肪、遊離脂肪酸、コレステロール、リン脂質等の検査値に異常を生じたり、その他の比色法による検査も白濁のため、影響を受ける可能性があるため、血液検査の採血には採血時間等を考慮すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

14.1.1 本剤は、含有する脂肪が目詰まりするため、除菌用ファイナルフィルターを使用できない。

そのため細菌混入の防止に関し以下の点に注意すること。[1.3 参照]

- ・ビタミン剤、微量元素製剤又は電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）を混注する場合には、バッグの混注用フィルターを介して行うこと。
- ・ビタミン剤、微量元素製剤及び電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）以外の薬剤を投与する場合には、他の輸液ラインから無菌的に投与すること。
- ・輸液ラインの接合部は、常に清潔な状態にしておくこと。
- ・連結管を用いたタンデム方式による投与は行わないこと。バッグの付け替えは、瓶針の刺し換えにより、速やかに行うこと。
- ・カテーテル刺入部位は、常に清潔な状態にしておくこと。
- ・発熱などカテーテル感染が疑われた場合は、カテーテルを抜去するなど適切な処置を講じること。

14.1.2 使用時には、感染に対する配慮をすること。

14.1.3 輸液セットのびん針は、ゴム栓の刻印部（○印）に垂直にゆっくりと刺すこと。斜めに刺した場合、削り片の混入及び液漏れの原因となるおそれがある。また、輸液セットのびん針は同一箇所を繰り返し刺さないこと。

（解説）

14.1.1 本剤は脂肪を含有するため除菌用ファイナルフィルターが使用できない。したがって、ビタミン剤、微量元素製剤又は電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の投与時に投与部位あるいは輸液ライン等からの細菌混入防止について特に注意する必要がある。

なお、本剤（ミキシッド L 輸液、ミキシッド H 輸液：各 900mL）に総合ビタミン剤（オーツカ MV 注：4mL）又は微量元素製剤（エレメンミック注：2mL）を配合した配合基本液に、各補正用電解質製剤*2 本（40mL）を加えたものを室温・室内散乱光（1000Lux 以上）又は遮光下に 2 日間保存し、経時的に外観観察、pH 測定、平均粒子径測定及び不溶性微粒子試験を実施した。その結果、本剤と KCL 補正液 1mEq/mL（KCl）、塩化 Na 補正液 2.5mEq/mL（NaCl）では配合後 2 日間は異常若しくは変化を認めなかったが、本剤と塩化 Ca 補正液 1mEq/mL（Ca イオン）、硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL（Mg イオン）では不溶性微粒子試験による配合性の評価で問題があると判断された。

*：KCL 補正液 1mEq/mL、塩化 Na 補正液 2.5mEq/mL、塩化 Ca 補正液 1mEq/mL、硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL

14.1.3 輸液剤のゴム栓部分に輸液セットのびん針を適切に刺通しないと、針先でゴム栓や輸液容器の内壁を削り、その削り片が薬液中に混入したり、針先で輸液容器を突き刺し、容器内から薬液が漏出したりすることがある。またゴム栓の同じ箇所を何回も針を刺すことで、ゴム栓が削れやすくなり、ゴム栓の削り片が薬液中に混入したり、ゴム栓の針刺し痕が大きくなって薬液が漏出し、薬液が汚染したりすることがあることから設定した。

14.2 薬剤調製時の注意**14.2.1 調製手順**

- (1) 用時に外袋を開封し、バッグを取り出す。
- (2) 上室（又は下室）を両手で押して隔壁を開通させる。
- (3) 開通操作後は隔壁が開通していることを確認する。
- (4) 上室と下室を交互に押して両液を十分に混合する。

14.2.2 ビタミン剤、微量元素製剤又は電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）を混注する場合には、以下の点に留意すること。

- ・必ず隔壁の開通後に行うこと。
- ・シリンジの針をはずして混注用フィルターを介して混注すること。
- ・混注に用いるシリンジはできるだけ小容量のシリンジを使用すること。容量が大きいと注入しにくくなる。
- ・上室の混注用フィルターのキャップをはずし、混注用フィルターのルアー部に、シリンジの筒先をきちんとはめて混注すること。
- ・混注後は、液漏れを防ぐため、キャップをきちんとはめること。

（解説）

14.2.1 本剤は製剤の安定性を保持する（アミノ酸の酸化防止）ためにガスバリア性の外袋で包装し脱酸素剤を封入している。したがって、外袋は使用時に開封すること。また、本剤は上室液と下室液を混合した後に使用することを前提として検討した製剤なので、必ず隔壁を開通して上室液と下室液を十分に混合した後に使用すること（上室液又は下室液の単独使用による安全性は確立していない）。

14.2.2 ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注後に隔壁の開通操作を行うと、混注口から液漏れすることがあるため注意すること。また構造上の問題から、ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の入ったシリンジは針をはずして使用すること（針で混注口のフィルターを傷つけないよう注意すること）。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 末梢静脈内には投与しないこと。

14.3.2 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輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

14.3.3 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

14.3.4 容器の目盛りは目安として使用すること。

14.3.5 残液は使用しないこと。

（解説）

14.3.1 高カロリー輸液用製剤なので高張液であり、末梢静脈内に投与すると血管痛や血栓性静脈炎の原因となるので投与できない。

14.3.3 ポリカーボネート製三方活栓を使用し全身麻酔剤プロポフォール（脂肪乳剤 10%含有）を持続静注していたところ、三方活栓が破損し、プロポフォールの液漏れ及び逆流が起きたとの報告があり、これに対して、厚生労働省医薬局安全対策課長通知「三方活栓等に関する自主点検について（平成 14 年 11 月 1 日付）医薬安発第 1101002 号」が発出された。この通知を受けて、ポリカーボネート製三方活栓の製造業者及び輸入販売業者が加盟している日本医療器材工業会と脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含有する医薬品の製造業者及び輸入販売業者が共同で自主点検を実施した。この自主点検の結果から、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合でも、条件（過度の締付け強度及び締付け回数）が重なった時、そのメスコネクター部にひび割れを起こす可能性があることが示唆され、この知見をうけ、適用上の注意に追記することになった。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

低ナトリウム血症を起こす可能性がある。他の高カロリー輸液製剤において、低ナトリウム血症の発現が報告されている。

(解説)

高カロリー輸液療法施行中に、低ナトリウム血症を併発した症例が報告^{30)~32)}されており、投与にあたっては注意が必要である。

一般的に、高カロリー輸液は、「(1) Na 含量が低く抑えられている。(2) 血液は、常に hypervolemia の状態であるため尿中に Na が多く排泄される。」ことから、低ナトリウム血症を起こすことがあるとされている。

血液中の濃度が 130mEq/L を持続的に切らない限りとくに是正する必要がなく、TPN を中止すれば、直ちに血清 Na は正常化するとも言われている。

他の要因としては、高血糖時の低ナトリウム血症がある。急速に進行した高血糖の場合、高血糖による浸透圧高値のために細胞内から細胞外への水分の移動が起こり低ナトリウム血症となる。ただし、高血糖状態が長く続くと、細胞内浸透圧上昇反応が起こり細胞内外の浸透圧差がなくなり水分移動がなくなって Na 低下の要因がなくなることになる。高血糖の治療で血清ナトリウム値が元に戻る。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌを用い末梢静脈内に急速投与した場合、高張輸液の急速投与による非特異的変化と推測される急性症状（活動性の低下、呼吸促迫、嘔吐、流涎など）の発現並びにラット膀胱に出血性変化がみられている^{33)~39)}。

(解説)

非臨床試験での一般薬理試験及び反復静脈内投与毒性試験において、高張輸液の急速投与によるいくつかの急性症状や出血性変化が報告されている^{33)~39)}。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験については、一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、腎機能、肝機能、凝固系の試験を行った^{38)~39)}。

安全性薬理試験結果

試験項目	動物種、週齢	投与方法、投与量又は濃度	結果
一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 多次元観察法)	マウス (雄性、n=3)	10、20 及び 40mL/kg を尾静脈内投与	40mL/kg 投与により投与終了後一過性の活動性低下及び閉眼がみられたが、対照輸液投与でも同様に認められる変化であった。
中枢神経系に及ぼす影響	マウス (雄性、n=20)	10、20 及び 40mL/kg を尾静脈内投与	40mL/kg 投与まで影響を及ぼさなかった。
自律神経系に及ぼす影響 (①小腸炭末輸送能、②摘出腸管に及ぼす影響、③胆汁分泌に及ぼす影響)	①マウス (雄性、n=10) ②モルモット (雄性) ③ラット (雄性、n=10)	①10、20 及び 40mL/kg を尾静脈内投与 ②作用濃度は、0.25 (ミキシッド L 輸液の自発運動のみ)、0.5、1 及び 5% (v/v) ③10、20 及び 40mL/kg を尾静脈内投与	1%以上の濃度で摘出腸管の自発運動の緊張性の増大、収縮力の増大又は低下がみられ、5%の濃度で nicotine 収縮を抑制したが、対照輸液についても同濃度より作用がみられた。また、胆汁分泌では、生理食塩液との比較において胆汁及び胆汁酸分泌量の低下を認めたが、対照輸液でも同様に低下が認められた。
呼吸・循環器系に及ぼす影響	ビーグル犬 (雄性)	10、20 及び 40mL/kg を投与速度 1mL/kg/min で大腿静脈内投与	麻酔犬に約 1mL/kg/min の速度で投与した場合、投与中より呼吸数、脈圧、平均血圧、大腿動脈血流量及び腎動脈血流量の増加がみられ、投与後、大腿動脈血流量及び平均血圧の漸次低下が認められた。 なお、無麻酔下のイヌに臨床投与速度付近の 40mL/kg/24hr で持続投与した場合、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。
腎機能に及ぼす影響 (①水及び電解質代謝に及ぼす影響、②PSP (フェノールスルホンフタレイン) 排泄能に及ぼす影響)	①ラット (雄性、n=10) ②ラット (雄性、n=10)	①10、20 及び 40mL/kg を尾静脈内投与 ②10、20 及び 40mL/kg を尾静脈内投与	対照輸液との間に差は認められなかった。
肝機能に及ぼす影響	ラット (雄性、n=10)	10、20 及び 40mL/kg を尾静脈内投与	対照輸液との間に差は認められなかった。
凝固系に及ぼす影響	ビーグル犬 (雄性)	10、20 及び 40mL/kg を投与速度 1mL/kg/min で大腿静脈内投与	対照輸液との間に差は認められなかった。

(3) 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

概略の致死量^{40)~43)}

動物種 (n 数/群)	投与方法	概略の致死量	結果
F344/DuCrj 系ラット (雌雄各 5 匹)	試験 I : 投与速度 10mL/kg/min で尾 静脈内投与 試験 II : 投与速度 1mL/kg/min で尾 静脈内投与	試験 I : 98、85、74、 64 及び 56mL/kg の 計 5 投与群 試験 II : 200、 100mL/kg の計 2 投 与群	試験 I : LD ₅₀ は、ミキシッド L 群において雄で 84mL/kg、雌で 81mL/kg、ミキシッド H 群にお いては、雌雄ともに 65mL/kg と 推定された。 試験 II : LD ₅₀ は、ミキシッド L 群において 200mL/kg 以上、ミ キシッド H 群においては、雄で 200mL/kg 以上、雌で 190mL/kg であると推定された。
ビーグル犬 (各群雌 2 頭)	前肢橈側皮静脈内 に輸液ポンプ (IPN 型、日興エンジニア リング)を用いて約 1mL/kg/min (臨床 適用速度の約 50 倍) の速度で投与	ミキシッド L 輸液 群では、150mL/kg 及びその 1/2 量の 75mL/kg の計 2 投 与量を設定した。 ミキシッド H 輸液 群では、100mL/kg 及びその 1/2 量の 50mL/kg の計 2 投 与量を設定した。	ミキシッド L 輸液群では、 150mL/kg 群の 1 例において、 約 125mL/kg を投与した時点で 死亡が認められた。 ミキシッド H 輸液群では、 100mL/kg 群において 1 例が投 与終了直後に、他の 1 例が投与 終了後約 20 分に死亡が認めら れた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌの 4 週間静脈内投与試験並びにラットの 3 カ月間静脈内投与試験を実施した^{33)~37)}。
ラット 4 週間投与試験では、40mL/kg/日において種々の毒性症状のほか、貧血、膀胱における出血
あるいは脾臓における褐色色素沈着等がみられ、10mL/kg/日でも貧血傾向がみられたことより、無
毒性量は 2.5mL/kg/日と推定された。イヌ 4 週間投与試験では、40mL/kg/日においてのみ毒性症状、
尿中電解質の変動等がみられたことより、無毒性量は 10mL/kg/日と推定された。
ミキシッド H 輸液のラット 3 カ月間投与試験では、投与の長期化に伴う毒性徴候の増強はみられず、
4 週間投与試験と同様に無毒性量は 2.5mL/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

①血管障害性試験⁴⁴⁾

ウサギ耳介静脈を用いた血管刺激性試験並びにウサギ及びヒト血液を用いた溶血性試験を実施し
た。その結果、高浸透圧性及び低 pH に起因すると思われる血管刺激性が認められたが、脂肪無配
合の市販高カロリー輸液用糖・電解質液に比し弱かった。

②溶血性試験⁴⁴⁾

本剤は、ウサギ血液に対しては溶血性を示したが、ヒト血液に対する溶血性は認められなかった。

(7) 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

製 剤：処方箋医薬品^(注)（注）注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：硫酸亜鉛水和物；劇薬

2. 有効期間

1年6箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。

20.2 品質保持のためにガスバリア性の外袋で包装し、脱酸素剤を封入しているため、外袋は使用時まで開封しないこと。

20.3 以下の場合には使用しないこと。

- ・外袋が破損している場合
- ・外袋内や容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- ・容器から薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・ゴム栓部のシールや混注用フィルターのカップがはずれている場合
- ・隔壁を開通する前に、既に隔壁が開通している場合

20.4 凍結した場合は使用しないこと。

5. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資料：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2002年3月26日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ミキシッド・L (ソフトバッグ)	2002年3月26日	21400AMZ00445	2002年6月14日	2002年10月23日
販売名変更 ミキシッドL輸液	2008年3月27日	22000AMX01437	2008年6月20日	2008年6月20日
旧販売名 ミキシッド・H (ソフトバッグ)	2002年3月26日	21400AMZ00446	2002年6月14日	2002年10月23日
販売名変更 ミキシッドH輸液	2008年3月27日	22000AMX01438	2008年6月20日	2008年6月20日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミキシッドL 輸液	3259521G1034	3259521G1034	114975301	620007512
ミキシッドH 輸液	3259522G1039	3259522G1039	114976001	620007511

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中崎久雄, 他: 外科と代謝・栄養, 1993; **27**(6): 459-465
- 2) 斎藤洋一, 他: 臨牀と研究, 1996; **73**(3): 713-730
- 3) 斎藤洋一, 他: 臨牀と研究, 1996; **73**(3): 731-750
- 4) 長廻 紘, 他: 臨牀と研究, 1996; **73**(2): 468-484
- 5) 坂部真一, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2575-s-2587
- 6) 坂部真一, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2589-s-2605
- 7) 阿部俊一, 他: 医薬品研究, 1996; **27**(1): 9-16
- 8) 阿部俊一, 他: 医薬品研究, 1996; **27**(1): 17-30
- 9) 池田陽一, 他: 医薬品研究, 1995; **27**(11): 729-751
- 10) 平田 充, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl.9):s-2607-s-2618
- 11) 平田 充, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl.9):s-2619-s-2629
- 12) 浅原尚美, 他: 医薬品研究, 1996; **27**(1): 31-42
- 13) 十亀祥久, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl.9):s-2671-s-2679
- 14) 十亀祥久, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl.9):s-2681-s-2689
- 15) 十亀祥久, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl.9):s-2691-s-2699
- 16) Velez R J. et al.: JPEN. 1985; **9**(2): 216-219 (PMID: 3921738)
- 17) Klein G. et al.: Dstch Med Wschr. 1990; **115**: 254-256 (PMID: 2105878)
- 18) 池田恵一: 診療と新薬, 1968; **5**(12): 2295-2300
- 19) 編/日本静脈経腸栄養学会: 静脈経腸栄養ガイドライン—静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン—第3版, 照林社 2013: p158-159
- 20) Ed/Mueller C M: The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum (3rd ed.), American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2017: p348-349
- 21) 荒川泰行, 他: 日本臨牀, 1991; **49**(特別): 456-465
- 22) 小野寺時夫: 日本臨牀, 1991; **49**(特別): 18-20
- 23) 遠藤昌夫: 医学のあゆみ, 1994; **168**(5): 471-477
- 24) 岩崎光彦, 他: 日本臨牀, 1991; **49**(特別): 182-187
- 25) 石木佳英, 他: 臨牀と研究, 1995; **72**(7): 1599-1603
- 26) 山崎 力, 他: 診断と治療, 1991; **79**(5): 929-933
- 27) 佐藤友英, 他: Medical Practice, 1988; **5**(臨増): 106-113
- 28) Bower J O. et al.: JAMA. 1936; **106**(14): 1151-1153
- 29) 編集/福井次矢, 他: 今日の治療指針, 医学書院 2019: p11-12
- 30) 中崎久雄, 他: 外科と代謝・栄養, 1997; **31**(5): 321-326
- 31) Kitamura K. et al.: Tohoku J Exp Med. 1993; **171**(2): 129-133 (PMID: 8128481)
- 32) Weiner RS. et al.: J Clin Oncol. 1985; **3**(7): 949-957 (PMID: 2991475)
- 33) 石井俊一郎, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2371-s-2401
- 34) 花田秀一, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2403-s-2431
- 35) 永田良一, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2433-s-2480
- 36) 永田良一, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2481-s-2530
- 37) 山本正敏, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2531-s-2552
- 38) 石塚寿正, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2631-s-2649
- 39) 石塚寿正, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2651-s-2670
- 40) 今井直人, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2295-s-2305
- 41) 今井直人, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2307-s-2318
- 42) 池田陽一, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2319-s-2344
- 43) 池田陽一, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2345-s-2369
- 44) 入江弘之, 他: 薬理と治療, 1995; **23**(Suppl. 9): s-2553-s-2573

2. その他の参考文献

該当資料なし

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
該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当資料なし

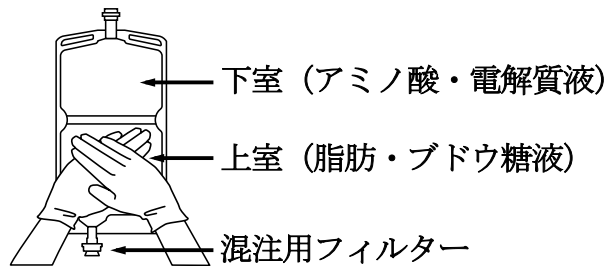
2. その他の関連資料

操作方法の図

①開通

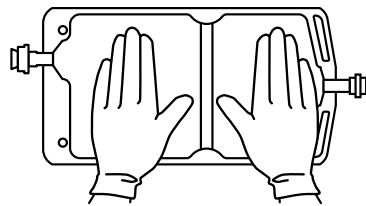
上室（又は下室）を両手で押し、隔壁を開通させる。

※ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注は、必ず隔壁の開通後に行うこと。



②混合

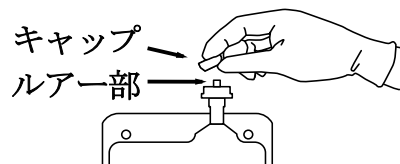
上室と下室を交互に押し、両液をよく混合させる。



③混注用フィルターのキャップをはずす

上室の混注用フィルターのキャップをはずす。

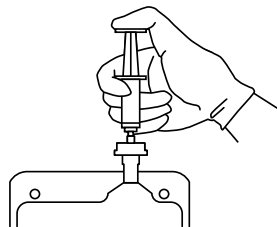
（キャップは、輸液投与終了時まで捨てないこと）



④混注（ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ））

混注用フィルターのルアー部に、シリンジの筒先をきちんとはめ、混注する。

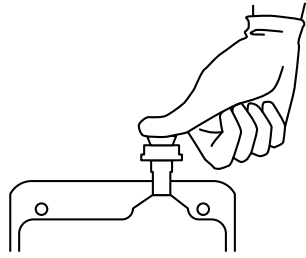
※シリンジは、針をはずして使用すること。



できるだけ小容量のシリンジを使用すること（容量が大きいと注入しにくくなる）。

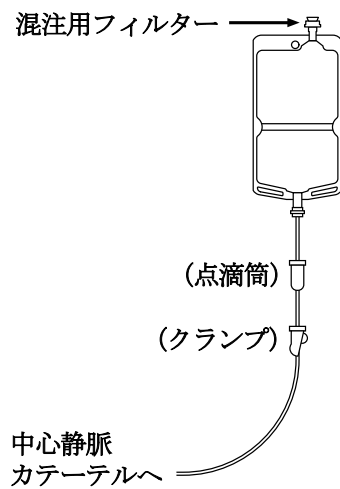
⑤キャップをはめる

混注用フィルターのルアー部に、キャップをきちんとはめる。



〈本剤使用時の形態〉

- 1) ①～⑤の図に示した混注操作後に使用すること。
- 2) 輸液ラインの接合部は、常に清潔な状態にしておくこと。



本剤は脂肪を配合しているため、除菌用ファイナルフィルターは使用できない（目詰まりする）。

