

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 2008 に準拠して作成

腎不全用アミノ酸注射液（7.2%）

処方せん医薬品 **キドミン® 輸液**

KIDMIN® Injection

剤形	水性注射剤
規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せん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： 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：2008年4月3日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1996年9月9日
開発・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 http://www.otsukakj.jp/popup.html

本 I F は 2012 年 1 月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ー日本病院薬剤師会ー

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充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充し、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、必要な補充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 A 4 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充するとの 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もあり、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充する情報資料であり、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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 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） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS登録番号 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 8
3. 有効成分の確認試験法 8
4. 有効成分の定量法 8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 9
2. 製剤の組成 9
3. 注射剤の調製法 10
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 10
5. 製剤の各種条件下における安定性 10
6. 溶解後の安定性 10
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
8. 生物学的試験法 11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 11
11. 力価 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 11
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 11
14. その他 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 用法及び用量 12
3. 臨床成績 13

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 15
2. 薬理作用 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 19
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 吸収 21
4. 分布 21
5. 代謝 22
6. 排泄 22
7. 透析等による除去率 22

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	23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	24
8. 副作用	24
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	26
16. その他	26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

XIII. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

① 腎不全時の蛋白・アミノ酸代謝異常

腎不全は、水・電解質代謝、酸・塩基平衡、蛋白・アミノ酸代謝、ホルモン代謝をはじめとする種々の代謝異常を包含する全身性の疾患である。臨床的には水分の貯留、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、尿毒素の蓄積、蛋白異化の亢進と蛋白合成の低下など多彩な病態が存在する。腎不全患者では、過量の窒素負荷により窒素代謝産物の蓄積をきたしやすいことから、これを防止するために蛋白制限が行われる。その結果、栄養状態を維持しえず、蛋白異化は更に進行して栄養障害に陥る。

この状態は **wasting syndrome** と呼ばれている。

したがって、腎不全患者の栄養療法においては、「窒素代謝物の蓄積を回避しつつ、かつ栄養状態を維持する」ということが基本的な課題であり、従来からアミノ酸の適正な組成とその投与量について種々の検討が行われてきた。

② 腎不全における必須アミノ酸療法

Giordano¹⁾及び Giovannetti²⁾は、低蛋白食下にある腎不全患者に、Rose³⁾の処方に基づいた 8 種類の必須アミノ酸と十分な熱量を投与することにより、蛋白制限下にある腎不全患者の高窒素血症と尿毒症症状の改善が得られることを示した。この考えは腎不全患者の食事療法に導入された（必須アミノ酸療法）。また、Dudrick⁴⁾及び Abel⁵⁾らは、この概念を高張ブドウ糖液と Rose の処方に基づいた 8 種類の必須アミノ酸組成からなるアミノ酸注射液を用いた腎不全患者の中心静脈栄養法（以下、TPN）に導入し、同様の効果があることを報告した。以来、この処方が腎不全患者の TPN の基本処方と考えられるようになった。

本邦においても、Rose の処方にヒスチジンを添加した腎不全用必須アミノ酸注射液（以下、EAA 液）が開発され、保存的療法期の慢性腎不全患者の必須アミノ酸療法、透析患者の必須アミノ酸補充、更に腎不全患者の TPN 療法に用いられてきた。

③ 必須アミノ酸療法の問題点

この必須アミノ酸療法の根拠となった「内因性尿素の再利用説」の臨床的意義については、今日では否定的な意見⁶⁾が多く、現在行われている必須アミノ酸療法では栄養状態を維持することはできないと考えられている。また、この EAA 液を用いた TPN 施行中に高アンモニア血症を伴った意識障害⁷⁾が発生すること、EAA 液の投与中止あるいはアルギニン投与によりこれらの症状が改善することが報告⁸⁾され、EAA 液の組成上の問題点が指摘されるようになった。高アンモニア血症及びそれに伴う意識障害の発生機序については、アルギニンを含有しない EAA 液の投与によりアルギニンの相対的欠乏を生じ、その結果、肝細胞内の尿素サイクルの機能不全を来してアンモニアが蓄積するためと考えられている⁹⁾。

Rose の処方は、健常成人における必須アミノ酸の 1 日最低必要量の基準として提唱されたものであり、少量のアミノ酸投与では栄養状態を維持することは難しいことから、種々の蛋白・アミノ酸代謝異常を有する腎不全患者にこの処方を適用することには再考の余地があると考えられている。更に近年では、血液浄化法の進歩により腎不全患者の長期生存が可能となり、TPN による栄養管理を行う機会が増えていくことから、より積極的なアミノ酸投与が可能な新規のアミノ酸注射液の開発が望まれている。

④ 新しい腎不全用アミノ酸液の開発

腎不全患者では特異的な血中アミノ酸パターンの乱れを是正しつつ、適切なアミノ酸を補給することが、蛋白代謝環境を改善し、体蛋白の同化促進、更には尿素窒素の蓄積軽減にもつながる。そこで、腎不全患者の血中アミノ酸パターンを考慮して各種腎不全病態モデル動物を用いて至適アミノ酸組成の検討を行い、更に臨床試験を重ねてキドミンの最終処方を決定した。

キドミンは、体蛋白の合成促進と異化抑制作用を有する分岐鎖アミノ酸¹⁰⁾（ロイシン、イソロイシン、バリン）の配合量を高く（45.8%）し、腎不全時の含硫アミノ酸代謝異常を考慮してメチオニンを減量し、システインを配合した。フェニルアラニンの過量負荷は血中にフェノールカルボン酸が蓄積¹¹⁾することから減量した。また、腎不全時には一部非必須アミノ酸の必要性が高まること¹²⁾から、グリシンを除く非必須アミノ酸も添加している。特に、アルギニンはその産生臓器である腎臓が傷害されている上に、尿素サイクルの機能維持のためには必須であることから配合している。また、リシンはアルギニンに拮抗して尿素産生のキーエンザイムであるアルギナーゼ活性を抑制⁹⁾することにより過

量投与は避けなければならない、配合量を抑えている。アンモニア原性アミノ酸であるグリシンの投与は、腎不全時ではセリンへの代謝が障害¹³⁾されているために血中濃度の上昇につながると考えて、配合しなかった。更に製剤 100mLあたりの窒素含量を 1g とし、Cl⁻は含まず、Na⁺はほとんど含有しないので、窒素投与量の算出及び電解質バランスの調整が容易である。

キドミンは急性・慢性腎不全患者の中心静脈栄養管理や、低蛋白血症を有する慢性腎不全患者の末梢静脈投与におけるアミノ酸補給源として使用する。

なお、医療事故防止等の観点から販売名の「キドミン輸液」への変更が 2008 年 4 月に承認され、2008 年 6 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 必須アミノ酸を主体（必須アミノ酸/非必須アミノ酸比=2.6）とした 7.2%のアミノ酸注射液である。
- ② 体蛋白の合成を促進し、異化を抑制する分岐鎖アミノ酸を高濃度（45.8w/w%）に含有するとともに、アルギニンをはじめとする非必須アミノ酸を配合している（グリシン不含）。
- ③ 腎不全時のアミノグラム異常を是正し、蛋白代謝を維持・改善する。
- ④ 臨床検査値異常を含む副作用の発現率は 2.5%（2,964 例中 74 例）で、その主なものは AST（GOT）上昇 15 件（0.51%）、BUN 上昇 15 件（0.51%）、ALT（GPT）上昇 13 件（0.44%）、Al-P 上昇 11 件（0.37%）、 γ -GTP 上昇 10 件（0.34%）などであった（再審査終了時、2007 年）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

キドミン輸液

(2) 洋名

KIDMIN Injection

(3) 名称の由来

KIDNEY (腎臓) と AMINO ACID (アミノ酸) に由来する。

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 一般名、構造式等

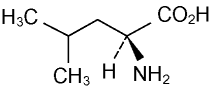
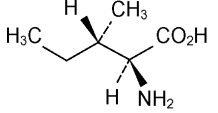
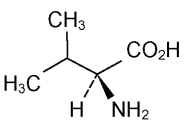
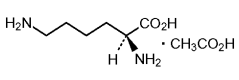
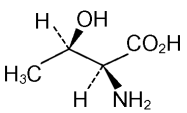
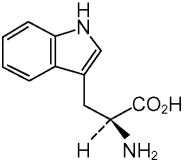
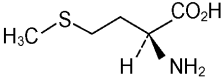
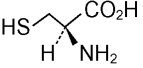
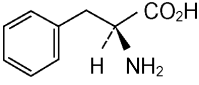
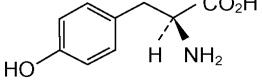
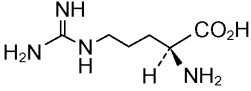
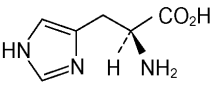
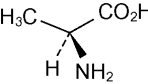
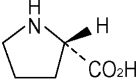
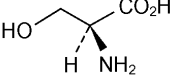
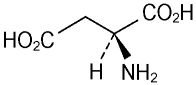
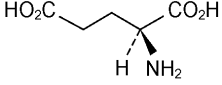
一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-ロイシン L-Leucine		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-イソロイシン L-Isoleucine		$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-バリン L-Valine		$C_5H_{11}NO_2$ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid
L-リシン酢酸塩 L-Lysine Acetate		$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot$ $C_2H_4O_2$ 206.24	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monoacetate
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

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
L-トリプトファン L-Tryptophan		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ 204.23	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(indol-3-yl)propanoic acid
L-メチオニン L-Methionine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ S 149.21	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)-butanoic acid
L-システイン L-Cysteine		C ₃ H ₇ NO ₂ S 121.16	(2 <i>R</i>)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		C ₉ H ₁₁ NO ₂ 165.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid
L-チロシン L-Tyrosine		C ₉ H ₁₁ NO ₃ 181.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)-propanoic acid
L-アルギニン L-Arginine		C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ 174.20	(2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid
L-ヒスチジン L-Histidine		C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ 155.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)-propanoic acid
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid
L-セリン L-Serine		C ₃ H ₇ NO ₃ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid
L-アスパラギン酸 L-Aspartic Acid		C ₄ H ₇ NO ₄ 133.10	(2 <i>S</i>)-2-Aminobutanedioic acid
L-グルタミン酸 L-Glutamic Acid		C ₅ H ₉ NO ₄ 147.13	(2 <i>S</i>)-2-Aminopentanedioic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

L-ロイシン	: CAS-61-90-5
L-イソロイシン	: CAS-73-32-5
L-バリン	: CAS-72-18-4
L-リシン酢酸塩	: CAS-57282-49-2
L-トレオニン	: CAS-72-19-5
L-トリプトファン	: CAS-73-22-3
L-メチオニン	: CAS-63-68-3
L-システイン	: CAS-52-90-4
L-フェニルアラニン	: CAS-63-91-2
L-チロシン	: CAS-60-18-4
L-アルギニン	: CAS-74-79-3
L-ヒスチジン	: CAS-71-00-1
L-アラニン	: CAS-56-41-7
L-プロリン	: CAS-147-85-3
L-セリン	: CAS-56-45-1
L-アスパラギン酸	: CAS-56-84-8
L-グルタミン酸	: CAS-56-86-0

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

該当資料なし

(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	水溶液の pH	旋光度 [α] _D ²⁰
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、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。 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)	+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、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。 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)	+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、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに甘い、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)	+26.5~ +29.0°
L-リシン酢酸塩 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、わずかに酸味がある。 水に極めて溶けやすく、ギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。潮解性である。	6.5~7.5 (1.0→10)	+8.5~+10.0°
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、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに甘い。 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 (0.2→20)	-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°

表2 物理化学的性質（続き）

薬品名	外観・性状、溶解性・吸湿性	水溶液の pH	旋光度 [α] _D ²⁰
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-システイン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はえぐい。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。1mol/L 塩酸試液に溶ける。	4.7~5.7 (1.25→50)	+8.0~+10.0°
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、又はわずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。 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)	-33.0~ -35.5°
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。	—	-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)	+26.9~ +27.9°
L-ヒスチジン (局外規)	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、水にやや溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	7.0~8.5 (1.0→50)	+11.8~ +12.8°
L-アラニン (日局)	色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 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)	+13.5~ +15.5°
L-プロリン (局外規)	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おいがあり、味はわずかに甘い。 水に極めて溶けやすく、氷酢酸に溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、エーテルにほとんど溶けない。潮解性である。	5.9~6.9 (1.0→10)	-84.0~ -86.7°
L-セリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。 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)	+14.0~ +16.0°
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)	+24.0~ +26.0°
L-グルタミン酸 (局外規)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味と酸味がある。 ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希硝酸に溶ける。	約 3 (飽和水溶液)	+31.5~ +32.5°

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

① L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン酢酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-システイン、L-フェニルアラニン、L-チロシン、L-アルギニン、L-アラニン、L-セリン、L-アスパラギン酸：

日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。

② L-ヒスチジン、L-プロリン、L-グルタミン酸：

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。

4. 有効成分の定量法

① L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン酢酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-システイン、L-フェニルアラニン、L-チロシン、L-アルギニン、L-アラニン、L-セリン、L-アスパラギン酸：

日本薬局方の医薬品各条の定量法による。

② L-ヒスチジン、L-プロリン、L-グルタミン酸：

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、規格及び性状

注射剤の種類：水性注射剤

包装：200mL 及び 300mL ソフトバッグ入り

性状：無色澄明の注射液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表 3 pH、浸透圧比

pH		浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
製造直後の平均実測値	規格値	
約 7.0	6.5~7.5	約 2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

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

本剤は 1 容器中に次の成分を含有する注射液である。

表 4 有効成分の含量

成分	200mL 中	300mL 中
L-ロイシン	2.80g	4.20g
L-イソロイシン	1.80g	2.70g
L-バリン	2.00g	3.00g
L-リシン酢酸塩 (L-リシンとして)	1.42g (1.01g)	2.13g (1.51g)
L-トレオニン	0.70g	1.05g
L-トリプトファン	0.50g	0.75g
L-メチオニン	0.60g	0.90g
L-システイン	0.20g	0.30g
L-フェニルアラニン	1.00g	1.50g
L-チロシン	0.10g	0.15g
L-アルギニン	0.90g	1.35g
L-ヒスチジン	0.70g	1.05g
L-アラニン	0.50g	0.75g
L-プロリン	0.60g	0.90g
L-セリン	0.60g	0.90g
L-アスパラギン酸	0.20g	0.30g
L-グルタミン酸	0.20g	0.30g
総遊離アミノ酸含有量	14.41g	21.61g
必須アミノ酸含有量 (E)	10.41g	15.61g
非必須アミノ酸含有量 (N)	4.00g	6.00g
E/N	2.6	2.6
分岐鎖アミノ酸含有率	45.8w/w%	45.8 w/w%
総窒素量	2.00g	3.00g

(2) 添加物

本剤は添加物として亜硫酸水素ナトリウム 0.2g/L、氷酢酸 (pH 調整剤) を含有する。

(3) 電解質の濃度

表 5 電解質の濃度

電解質	200mL 中	300mL 中
Na ⁺	約 0.4mEq	約 0.6mEq
Cl ⁻	含まない	含まない
Acetate ⁻	約 9mEq	約 14mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表 6 製剤の安定性

製 品	保存条件	保存期間	試験結果
200mL ソフトバッグ	40℃・75%RH	6 カ月	変化なし
300mL ソフトバッグ	25℃・60%RH	2 年	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

① 配合変化

临床上配合が予想される主な注射剤との配合変化試験を実施した。キドミン輸液 (300mL) に配合薬剤 1 瓶 (バイアル)、1 袋又は 1 管を配合し、配合直後、1、3、6 及び 24 時間後に外観観察及び pH の測定を行った。下記の製剤配合時に外観変化がみられた。

表 7 キドミン輸液の配合変化 (外観変化がみられたもの)

薬効分類	配合薬 (会社名)	含量/容量	配合薬の pH・外観*	経時変化 (上段: pH, 下段: 外観)				
				直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
抗てんかん剤	アレビアチン注 250mg (大日本住友)	250mg/ 5mL	約 12 無色澄明	7.31 白色混濁				
その他の ホルモン剤	ヒューマリン R 注 100 単位/mL (リリー)	1000 単位 /10mL	7.0~7.8 無色澄明	7.00 無色澄明	7.02 無色澄明	6.99 無色澄明	7.02 白色混濁	
主としてグラム 陽性・陰性菌に 作用するもの	チエナム点滴 静注用 0.5g (MSD)	0.5g/生食 100mL	6.5~8.0	7.01 無色澄明	6.79 無色澄明	6.64 無色澄明	6.62 無色澄明	6.63 微褐色 澄明
主としてカビに 作用するもの	ファンギゾン 注射用 50mg (ブリistol・マイヤーズ)	50mg/ 注射用水 10mL	7.2~8.0	6.99 微黄色 混濁				

*添付文書を参照

② pH 変動試験

表 8 pH 変動試験

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl(A)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
		0.1mol/L NaOH(B)			
10mL	6.93	(A) 10.0mL	3.60	3.33	変化なし
		(B) 10.0mL	8.76	1.83	変化なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ① L-システインを除くアミノ酸：
ニンヒドリンとの呈色反応による。
- ② L-システイン：
ペンタシアノニトロシル鉄（Ⅲ）酸ナトリウムとの呈色反応による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

- ① L-システインを除くアミノ酸：
アミノ酸クロマトグラフィー
- ② L-システイン：
イールマン試薬類似体（4-PDS）との反応による吸光度測定法

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

該当しない

14. その他

本剤の容量、容器の常用全満量^{注1)}及び容器全満量^{注2)}は次のとおりである。

表 9 本剤の容量及び容器の全満量

容 器	容 量 (mL)	常用全満量 ^{注1)} (mL)	容器全満量 ^{注2)} (mL)
ソフトバッグ	200	250	290
	300	370	390

注 1：常用全満量＝「表示量」＋「容器内の空気を残したまま混注できる薬液の量」

注 2：容器全満量＝「表示量」＋「容器内の空気を抜いて混注できる薬液の量」

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の状態にある急性・慢性腎不全時のアミノ酸補給
低蛋白血症 低栄養状態 手術前後

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

慢性腎不全

- ① 末梢静脈より投与する場合は、通常成人には1日1回200mLを緩徐に点滴静注する。
投与速度は100mLあたり60分を基準とし、小児、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。
なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。
また、透析療法施行時には透析終了90～60分前より透析回路の静脈側に注入する。生体のアミノ酸利用効率上、摂取熱量を1,500kcal/日以上とすることが望ましい。
- ② 高カロリー輸液法にて投与する場合、通常成人には1日400mLを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。また、生体のアミノ酸利用効率上、投与窒素1g（本剤：100mL）あたり300kcal以上の非蛋白熱量を投与する。

急性腎不全

通常成人には1日600mLを高カロリー輸液法に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。また、生体のアミノ酸利用効率上、投与窒素1g（本剤：100mL）あたり300kcal以上の非蛋白熱量を投与する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 腎不全用必須アミノ酸製剤において、これを唯一の窒素源とした場合に高アンモニア血症や意識障害を起こすことが報告されていることに留意し、本剤を投与する場合にも呼名・挨拶への反応性の遅鈍化、自発動作あるいは自発発言の低下等の異常を認めた場合には直ちに投与を中止すること。

(解説)

本剤の治験においてはこのような重篤な副作用の発現はみられていない。しかし、腎不全用必須アミノ酸製剤では、ほとんどの窒素源をこの製剤に依存している場合、アンモニア代謝不全に陥り、高アンモニア血症、意識障害等を起こすことが報告されている^{14,15)}ことから、本剤の投与にあたっては注意を喚起する。

- (2) 摂取熱量が不十分な場合等では、本剤の投与により高窒素血症や代謝性アシドーシスを助長するおそれがあるので、十分な観察を行い異常な経過を認めた場合には、投与中止を含め適切な処置をすること。

(解説)

摂取熱量が不十分な状態では、投与されたアミノ酸は糖新生及び熱源に利用され尿素の生成が増加する。腎不全時には尿素の排泄機能が著しく制限されているため、尿毒症症状を悪化させるおそれがあるので、十分な配慮が必要である。

本剤では「用法・用量」において、本剤の投与方法と併用する熱量の条件を規定している。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

血液浄化療法を必要とする急性・慢性腎不全症例を中心に合計 218 症例について臨床試験を実施し、次の栄養学的な有用性が確認された^{16~21)}。

- ① 経口摂取不能な場合の高カロリー輸液法では、総蛋白及びアルブミン量、rapid turnover protein 量等の蛋白代謝指標において良好な成績が得られ、血中アミノグラムの変動も少なかった。また、BUN の上昇も軽減された^{18~21)}。
- ② 経口蛋白摂取不足の補充を目的とした末梢静脈投与では、血中の総蛋白、トランスフェリン、Val/Gly 等の栄養指標に良好な成績が得られた^{16,17)}。

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(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

低蛋白あるいは低アルブミン血症を呈する維持血液透析患者を対象として、末梢静脈投与による市販腎不全用アミノ酸注射液を対照とした電話法による無作為比較試験を行った。

その結果、本剤は市販腎不全アミノ酸注射液に比し、より有効に用いることのできるアミノ酸製剤であることが示された¹⁷⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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）

①安全性

使用成績調査における副作用発現症例率は 2.34% (63/2,725 例) であり、承認時までの試験における副作用発現症例率 (4.6%、11/239 例) と比較し、増加は認められなかった。

本調査で認められた主な副作用は、器官別大分類別で、代謝・栄養障害 1.2% (32 例: BUN 上昇 14 件、ALP 上昇 9 件、血中クレアチニン上昇 5 件、高アンモニア血症 4 件、LDH 上昇 3 件等)、肝臓・胆道系障害 1.1% (29 例: AST(GOT) 上昇 11 件、ALT(GPT) 上昇 10 件、肝機能障害 9 件、 γ -GTP 上昇 6 件、肝機能検査値異常 4 件等)、消化管障害 0.4% (10 例: 嘔気 7 件、嘔吐 2 件等) であった。なお、承認時までの試験において消化管障害に関する副作用は発現しなかったが、添付文書の「使用上の注意」に記載され、注意喚起されている。

②有効性

慢性腎不全用調査では、有効性解析対象症例として 2,137 症例が収集された。

栄養状態など臨床経過を総合的に判断し、担当医により判定された有効率は 50.4% (1,077/2,137 例) であった。

承認時の臨床試験の内容区分（投与経路別・診断名別）に準じて抽出した比較し得る対象症例は計 1,439 例であり、有効率は 50.4% (725/1,439 例) であり、承認時は 66.5% (113/170 例) であった。

本調査での PPN 施行例では、有効率は 47.5% (463/975 例) であり、承認時 (42.5%、37/87

例) と有意差はなかった。

一方、TPN 施行例では、有効率は 56.5% (262/464 例) であり、承認時 (91.6%、76/83 例) に比べて低値であった。この要因を検討するため患者背景因子について解析を行った結果、本調査では承認時に比べ、合併疾患を有する患者、血液製剤使用、転帰死亡、投与量、投与期間の症例比率及び平均投与量に相違がみられた。中でも平均投与量は、本調査では $275 \pm 99 \text{ mL/人/日}$ であり、承認時 ($373 \pm 109 \text{ mL/人/日}$) に比べると低値であった。この平均投与量の差が、有効率の差に影響を与えたと考えた。

急性腎不全用調査では、有効性解析対象症例として 235 症例が収集された。

栄養状態など臨床経過を総合的に判断し、担当医により判定された有効率は 55.3% (130/235 例) であった。

解析対象 235 例のうち、承認時の成績と比較し得る症例の有効率は 64.8% (79/122 例) であり、承認時の試験における有効率 (86.5%、32/37 例) と比較し低値であった。

その要因を検討したところ、患者背景因子では承認時に比べ、高齢者、合併疾患を有する患者、腎臓以外の臓器不全合併、血液製剤使用、転帰死亡、投与量別の症例比率及び平均投与量に相違がみられた。中でも平均投与量は、本調査では $385 \pm 167 \text{ mL/人/日}$ であり、承認時 ($569 \pm 219 \text{ mL/人/日}$) に比べると低値であった。この平均投与量の差が、有効率の差に大きな影響を与えたと考えられた。

③まとめ

再審査申請のための市販後調査において、本剤は承認適応に対し、その安全性が確認された。有効性に関しては、本調査では「高齢者」や「腎不全以外の臓器不全がある患者」での無効率が高かったことに関連して、高齢あるいは他の臓器不全の影響が急性腎不全に加わることで、病態の重篤化、代謝機能の低下をきたし、このような場合では本剤投与の意義・目的が認められ難かったと考えられた。

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：全身

作用機序：本剤に多く配合された分岐鎖アミノ酸（BCAA）は、主に筋肉で代謝され、体蛋白の合成促進や異化の抑制作用があり、蛋白・熱量の摂取不足や代謝異常により体蛋白異化が亢進した病態下にある腎不全時において有効である。また、腎不全時にはアミノ酸投与量が制限されることにより、アミノ酸製剤に含まれる必須アミノ酸/非必須アミノ酸を高くすることは、蛋白合成に不可欠である十分量の必須アミノ酸を補給すると同時に血中尿素窒素（BUN）の上昇を抑制することにつながる。さらに、血中アミノグラムの変化はその病態下の蛋白・アミノ酸代謝異常を反映した結果であり、腎不全時にみられる血中アミノグラム異常を是正することが蛋白代謝の改善にもつながる。一方、健常人では非必須とされるアミノ酸も、腎不全時の代謝異常や腎障害のために栄養学的な必須性が高い。本剤は、腎不全の病態を考慮して、BCAA を多く配合し、かつ必須アミノ酸を主体としてグリシンを除く各アミノ酸をバランス良く配合したアミノ酸組成の総合的な効果により、体蛋白の合成を促進し、異化を抑制する結果、体内での尿素窒素産生を抑制すると同時に良好な栄養効果を発揮すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 中心静脈栄養（TPN）法における効果

① 非蛋白熱量/窒素比（NPC/N）（ラット）²²⁾

7/8 腎臓摘出（7/8NPX）ラットを用い、1日あたりの投与総熱量は 270kcal/kg とし、キドミン輸液を NPC/N=150、300、600 及び 900 で TPN 法により 7日間投与した。その結果、NPC/N を 300 とした場合、BUN が正常レベルに維持され、総蛋白及びアルブミン、窒素出納等の栄養指標が良好に維持された。このことより、腎不全時の TPN における至適 NPC/N は 300 と推定された。

② 慢性腎不全モデルでの栄養効果 (ラット、イヌ) ²³⁻²⁵⁾

(a) 7/8NPX ラットを用い、1日あたりの投与総熱量は 270kcal/kg とし、キドミン輸液、市販製剤 A 液 (腎不全用必須アミノ酸製剤) 及び市販製剤 B 液 (一般用アミノ酸製剤) を NPC/N=300 で TPN 法により 7 日間投与した ²³⁾。

その結果、キドミン輸液では窒素出納が高値を示し、BUN は正常レベルに維持され、クレアチニン濃度の上昇も認められなかった。また、血中アミノグラムは正常化し、筋肉内 BCAA は正常範囲内であった。

このことより、キドミン輸液は良好な栄養効果を有することが明らかにされた。

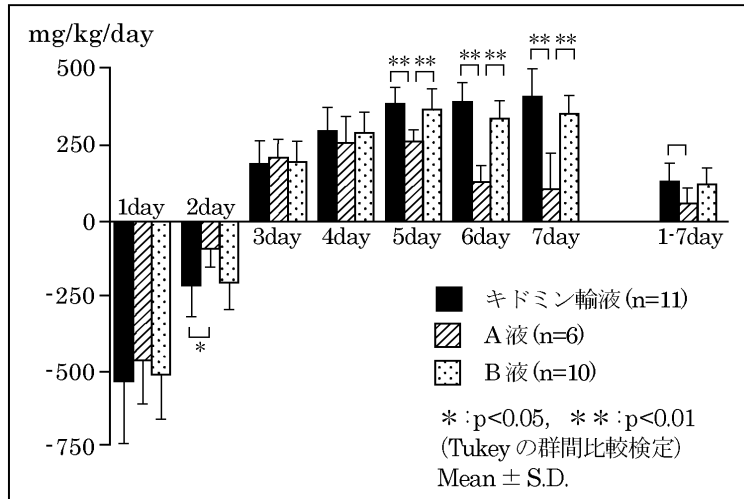


図 1 窒素出納

表 10 BUN、クレアチニン及び血中アンモニア濃度、血液 pH

	正常ラット	7/8NPX ラット			
		市販飼料 (n=8)	市販飼料 (n=8)	キドミン輸液 (n=11)	A 液 (n=6)
尿素窒素 (mg/dL)	18.9±2.2**	98.1±21.7	19.0±9.7**	34.3±11.6	23.8±9.1**
クレアチニン (mg/dL)	0.53±0.06**	2.00±0.59	1.74±0.80	1.81±0.69	2.00±0.92
血中アンモニア (μg/dL)	165±25	171±34	134±28	239±109 ^{TT}	96±16* ^{AA}
血液 pH	7.504±0.030	7.487±0.069	7.512±0.040	7.276±0.135** ^{TT}	7.514±0.067 ^{AA}

** : p<0.01 vs 市販飼料 (7/8NPX ラット)、^{TT} : p<0.01 vs キドミン輸液、

^{AA} : p<0.01 vs A 液 (Tukey の群間比較検定)、Mean±S.D.

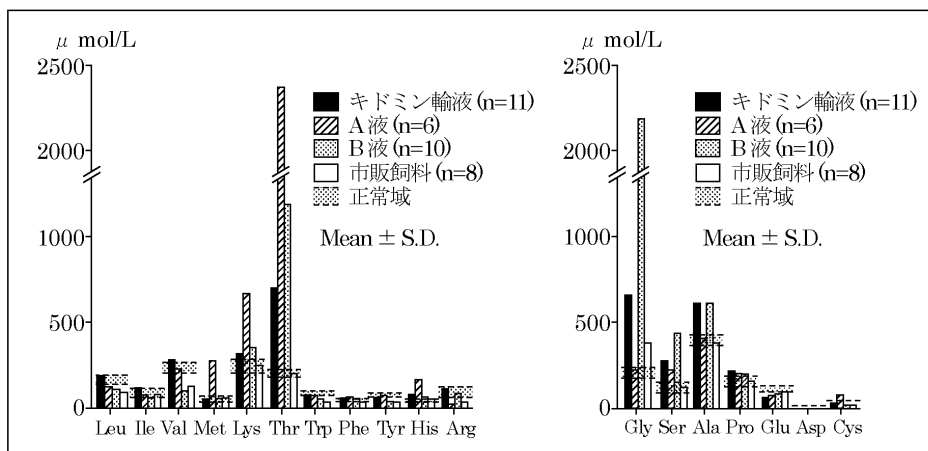


図 2 血中アミノグラム

- (b) 7/8 腎動脈結紮イヌを用い、1日あたりの投与総熱量 100kcal/kg とし、キドミン輸液、A液及びB液を NPC/N=300 で TPN 法により 14日間投与した²⁴⁾。
 その結果、キドミン輸液では投与4日目～7日目の窒素出納が高値を示した。また、BUNは正常レベルに維持され、尿素窒素の尿中への1日あたりの排泄量は少なかった。

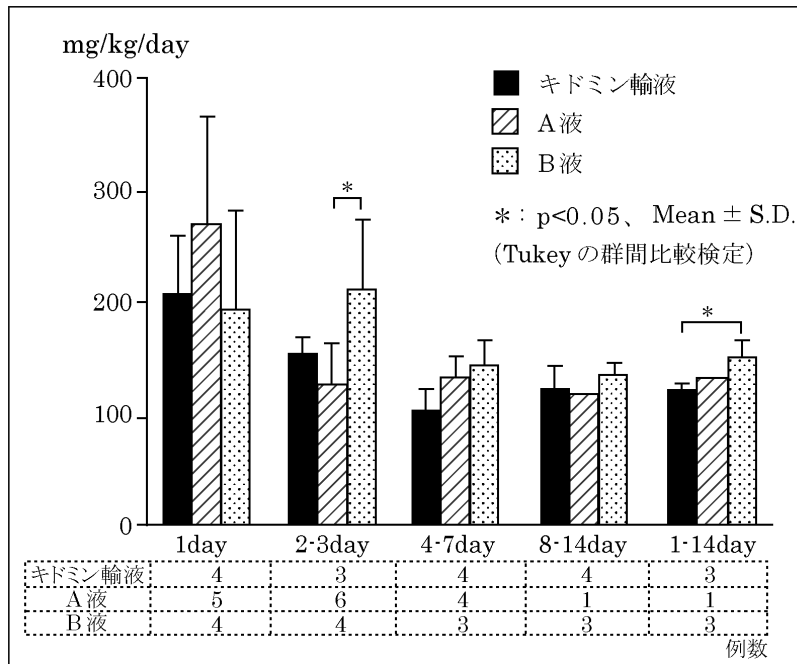


図3 尿中尿素窒素排泄量

- (c) 7/8NPX ラットにおいて、¹⁵N-ロイシンを用いてキドミン輸液の蛋白代謝への影響を検討した。1日あたりの投与総熱量は 270kcal/kg とし、キドミン輸液、A液及びB液を NPC/N=300 で TPN 法により 4日間投与した²⁵⁾。
 その結果、キドミン輸液では¹⁵Nの血漿蛋白分画への取り込みがA液に比し有意に高値を、B液に比しても高値傾向を示した。

③ 急性腎不全モデルにおける栄養効果 (ラット)^{26,27)}

- (a) 塩化第2水銀による薬物性急性腎不全ラットを用い、1日あたりの投与総熱量は 270kcal/kg とし、キドミン輸液及びA液を NPC/N=300 及び 600 で TPN 法により 2日間投与した²⁶⁾。
 その結果、NPC/Nが600では窒素出納が平衡状態にあったが、NPC/Nが300ではBUN及びクレアチニン濃度を上昇させることなく、良好な窒素出納、総蛋白及びアルブミンの維持効果がみられた。A液では血中アンモニアの上昇がみられた。これらのことより、キドミン輸液は良好な栄養効果を有し、NPC/Nを300とした積極的なアミノ酸投与が可能な製剤であると考えられた。

(b) 腎全摘ラットにキドミン輸液を TPN 法により投与し、生存時間、BUN 及び血中カリウムの上昇に及ぼす影響を検討した。1日あたりの投与総熱量は 80kcal/kg とし、キドミン輸液、A 液及び B 液を NPC/N=500 で投与した²⁷⁾。

その結果、キドミン輸液の投与によりグルコース単独に比し生存時間の有意な延長がみられた。また、A 液及び B 液に比し BUN 及びカリウム濃度の上昇が少なかった。

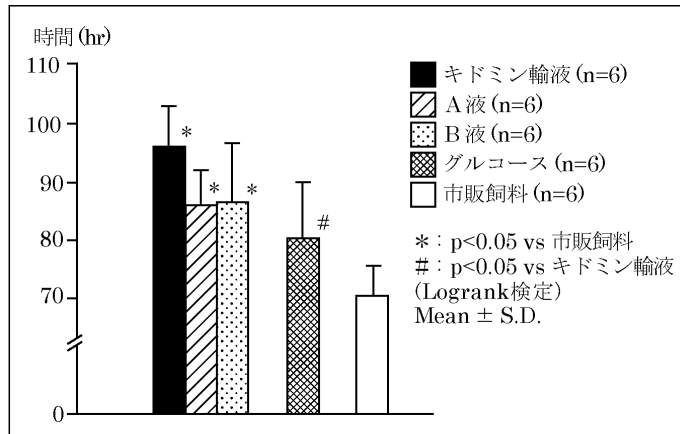


図 4 生存時間

2) 末梢静脈内投与における効果 (ラット)²⁸⁾

低蛋白飼料で飼育下の 7/8NPX ラットにキドミン輸液及び A 液を静脈内に 3 週間持続投与した。その結果、キドミン輸液では A 液と同様に BUN 及びクレアチニン濃度を上昇させることなく、良好な体重増加及び窒素出納を示し、低栄養状態の有意な改善がみられた。A 液では尿中へのアンモニア排泄量の増加がみられた。

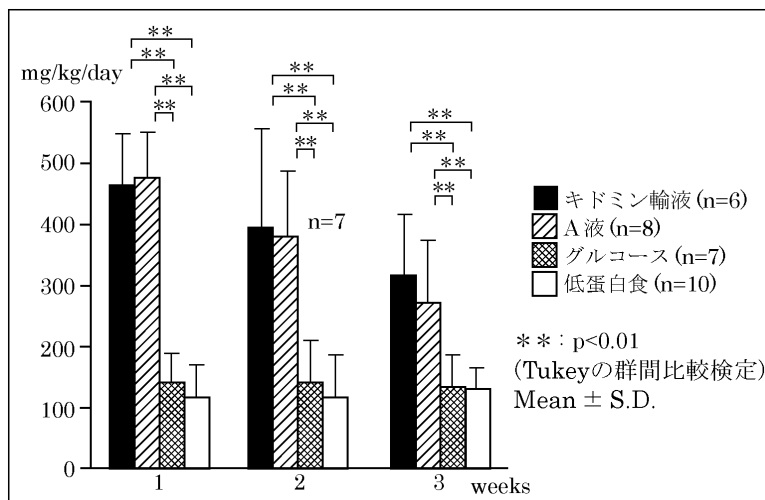


図 5 窒素出納

(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

健常成人男子 9 名にキドミン輸液 200mL (試験 A) 及び 400mL (試験 B) を 100mL/時間の速度で末梢静脈より投与した²⁹⁾。

その時の血清中アミノ酸濃度を図に示した。試験 A において、必須アミノ酸はキドミン輸液投与により上昇したが、投与終了直後より速やかに下降し、投与終了後 6 時間には投与前値のレベルに復した。試験 B での必須アミノ酸の上昇は、200mL に比しより顕著であったが、投与終了後の前値への回復には大差はなかった。

非必須アミノ酸のうち、ヒスチジン、アルギニン、セリン、プロリン及びシトルリンの血中濃度は投与量に比例して上昇した。しかし、投与直後より減少し、投与終了 6 時間には投与前値のレベルに復していた。その他の非必須アミノ酸の変動は軽微であった。

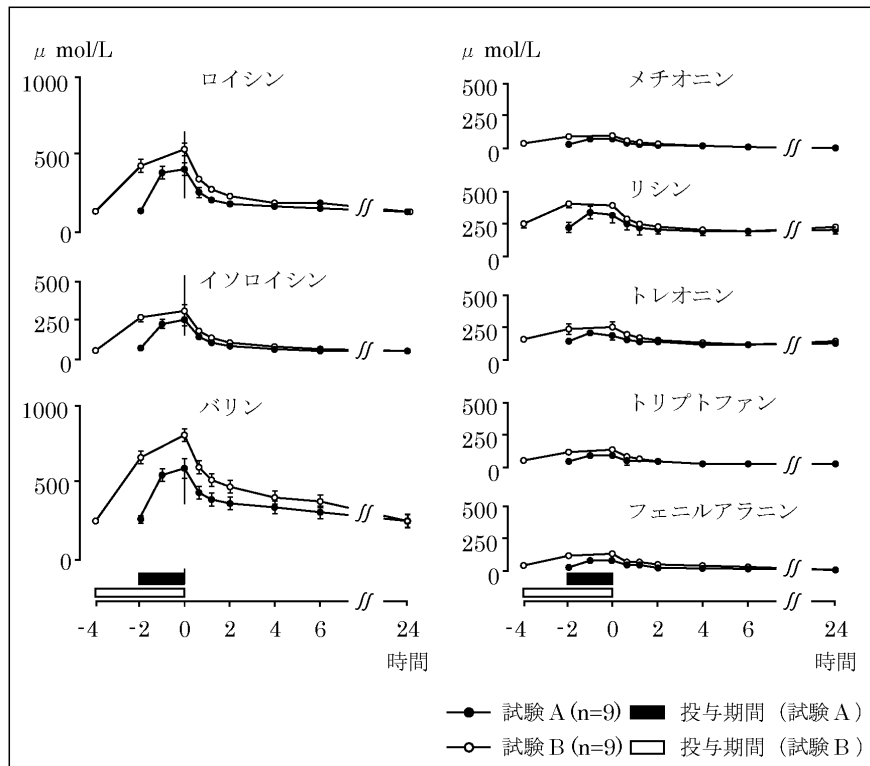


図 6 必須アミノ酸

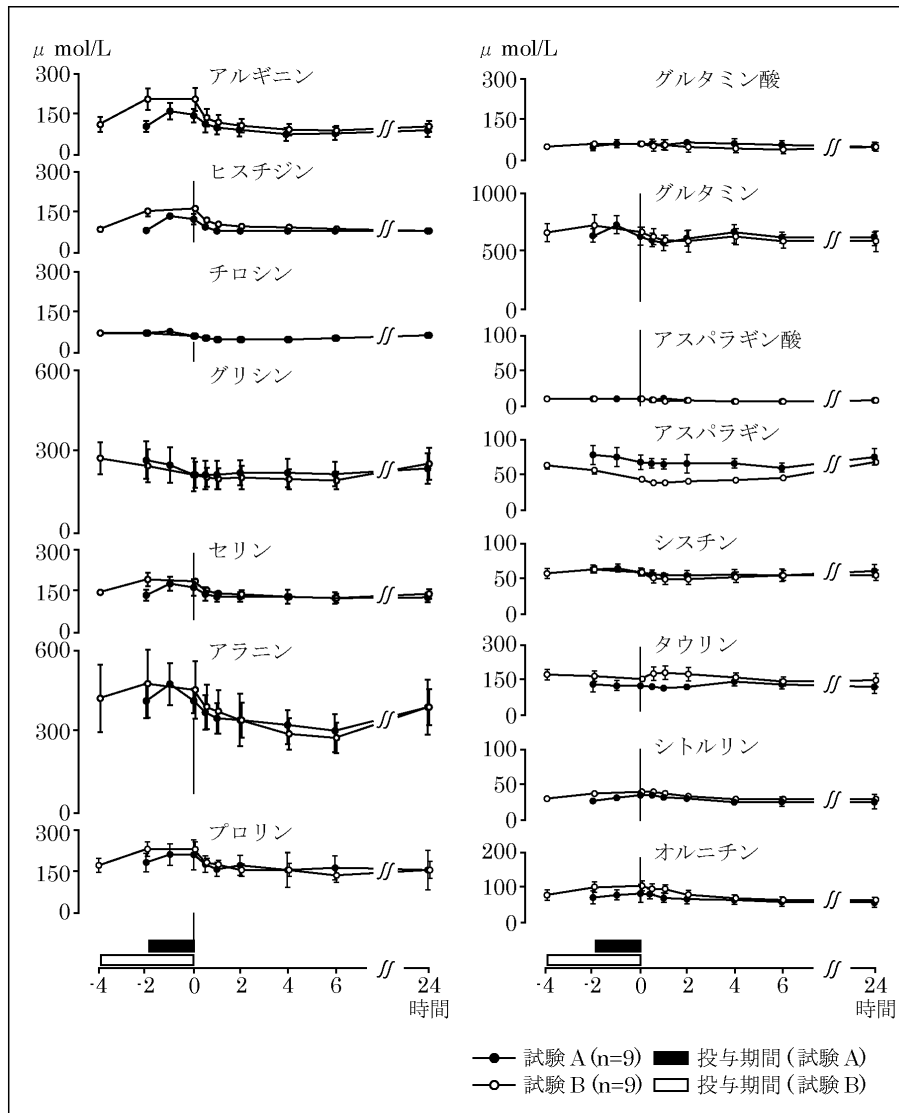


図7 非必須アミノ酸

- (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

該当しない

[参考：ラット]

正常ラット及び慢性腎不全ラット（7/8 腎摘出モデル）にキドミン輸液を TPN 法により 3 日間投与した後（維持投与速度：81.9mL/kg/日）、¹⁴C 標識液を 2 時間投与し、引き続き実験終了まで非標識液を投与した場合の血漿中の総放射能と蛋白質中放射能の推移を図に示す。

血漿中総放射能濃度は投与後 1～3 時間に最高値を示し、半減期が約 50 時間の緩徐な速度で消失した。一方、蛋白質中放射能は、1 時間後に既に総放射能の 80%以上を占め、以後も高値で推移した³⁰⁾。

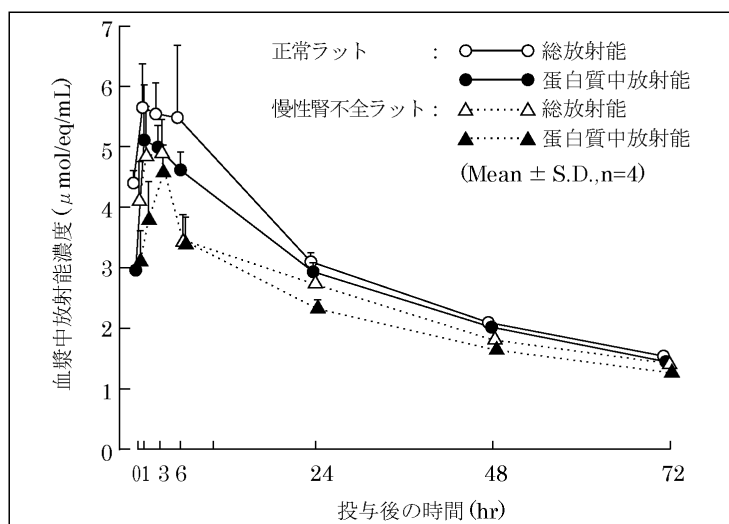


図 8 血漿中放射能濃度

4. 分布

[参考：ラット]

¹⁴C アミノ酸標識液として投与された放射能は、正常及び慢性腎不全ラットのいずれにおいても速やかに全身に移行し、膵臓、ハーダー腺、顎下腺、肝臓、腎臓及び副腎などの蛋白合成の盛んな組織に多く分布した。

正常ラットにおける組織での蛋白質画分への放射能の移行率は、投与 3 時間以後ではほぼ一定の割合で推移した。投与 72 時間での移行率は、肝臓で 48.7%、小腸で 65.9%、その他の組織では 80%以上であった。慢性腎不全ラットでは、肝臓で 76.9%、小腸で 65.8%、その他の組織では 75%以上であった³⁰⁾。

(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

アミノ酸は組織蛋白の合成に利用される。

(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

尿中、呼気中など

(2) 排泄率

健常成人男子 9 名にキドミン輸液 200mL (試験 A) 及び 400mL (試験 B) を 100mL/時間の速度で末梢静脈より投与した²⁹⁾。

その結果、キドミン輸液投与開始より投与終了 6 時間までの尿中遊離アミノ酸の総排泄量は、試験 A では $271 \pm 45\text{mg}$ 、試験 B では $368 \pm 95\text{mg}$ であった。

投与アミノ酸量に対する比率としては、試験 A では 1.88%、試験 B で 1.28% であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

ハイパフォーマンス膜による維持血液透析症例 (24 例) を対象として、血液透析によるアミノ酸喪失の補充効果 (200mL/回、3 回/週投与) を検討した³¹⁾。

その結果、試験開始前 (アミノ酸非投与時) の透析液中には、 $7.47 \pm 1.44\text{g/回}$ (12 例) のアミノ酸排泄があった。また、試験開始後 (アミノ酸投与時) の透析液中には、 $10.16 \pm 1.92\text{g/回}$ (12 例) のアミノ酸排泄があった。

アミノ酸排泄量の差から、キドミン輸液により投与されたアミノ酸のうち 2.7g (約 19%) が透析液中に喪失していると推察された。

(3) 直接血液灌流

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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者〔アミノ酸インバランスを助長し、肝性昏睡を悪化又は誘発させるおそれがある。〕

(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を除くアミノ酸製剤の投与は症状を悪化させるおそれがある³²⁾。

- (2) 高アンモニア血症の患者〔窒素量の過負荷により、高アンモニア血症を悪化させるおそれがある。〕

(解説)

高アンモニア血症ではアンモニア代謝（アンモニア解毒）が抑制されており、それ自体が治療を必要とする病態である。

このような患者に窒素源である本剤を投与すると、病態が更に悪化するおそれがある。

- (3) 先天性アミノ酸代謝異常症の患者〔投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

先天性アミノ酸代謝異常症を有す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。

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心臓、循環器系に機能障害のある患者〔循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

心臓、循環器系に機能障害のある患者では輸液製剤の投与は循環血液量の増大を招き、心機能に負荷がかかり、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。

- (2) 肝障害又は消化管出血のある患者〔アミノ酸の過剰蓄積あるいは高アンモニア血症を引き起こすおそれがある。〕

(解説)

肝障害又は消化管出血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いる³³⁾。本剤成分のアミノ酸は肝臓等で代謝されることから、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) 高度の電解質異常又は酸・塩基平衡に異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

腎不全では電解質及び酸・塩基平衡の著しい異常を伴うことが知られている。そのため本剤の投与が必要な場合、これらの異常の補正と病態の推移に留意して慎重に投与しなければならない。これらの異常が高度な場合、更に十分な観察のもとに慎重に投与しなければならない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤は経口栄養摂取が不能又は不十分で、非経口的な栄養管理を必要とする場合に投与すること。

(解説)

急性腎不全であっても非経口的な栄養管理の不必要な症例は、本剤の投与対象としてはならない。

また、食事療法あるいは経口的補充療法のみで栄養管理の可能な症例も同様に、本剤の投与対象としてはならない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 2,964 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは 74 例(2.5%)で、発現件数は 122 件であった（再審査終了時、2007 年）。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

表 11 その他の副作用

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。			
種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			[発疹]
消化器	悪心・嘔吐		
循環器			[胸部不快感、動悸]
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ-GTP・Al-P・LDH・ LAP・総ビリルビン上昇等の 肝機能検査値異常、高アンモ ニア血症		
腎臓	BUNの上昇、クレアチニン の上昇		
大量・急速投与			[アシドーシス]
その他	高カリウム血症	下肢浮腫、口渇、 頭痛	[悪寒、発熱、熱感、 血管痛]

[] :総合アミノ酸製剤でみられる副作用（第一次再評価結果その 15、1979 年）

(解説)

[発疹等]

作用機序不明。症状があらわれた場合は投与を中止し、必要に応じて対症療法を行う。

[悪心・嘔吐]

アミノ酸代謝能力以上に投与されると、過剰となったアミノ酸により嘔気等を起こす。症状があらわれた場合には投与速度を遅くするか、あるいは投与を中止する。

[胸部不快感、動悸]

作用機序不明。症状があらわれた場合には推移に注意し、必要に応じて適切な処置を行う。

[AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH、LAP、総ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常、高アンモニア血症]

機序不明。

症状があらわれた場合には推移に注意し、必要に応じて適切な処置を行う。

[BUNの上昇、クレアチニンの上昇]

アミノ酸の蛋白合成への効果は熱量が十分に供給されていないと期待できず、熱量が不十分の場合には、アミノ酸は熱源として利用され、尿素等を生成する。尿素は正常時には尿中へ排泄されるが、腎機能障害時には排泄が抑制されている。このように腎機能障害のある患者では、過剰にアミノ酸が代謝された場合においては、尿素等の血中への滞留がさらに遷延することになる。症状があらわれた場合には推移に注意し、必要に応じて適切な処置を行う。

[アシドーシス]

症状があらわれた場合には投与を中止し、アルカリ化剤（メイロン）投与など適切な処置を行う。

[高カリウム血症、下肢浮腫、口渇、頭痛]

機序不明。

症状があらわれた場合には推移に注意し、必要に応じて適切な処置を行う。

[悪寒、発熱、熱感]

アミノ酸が代謝能力以上に投与されると、過剰となったアミノ酸により諸症状があらわれる。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

[血管痛]

輸液による血管痛の主な原因は浸透圧、pH、温度とされている。症状があらわれた場合には刺入部位を変更するか、投与速度を緩徐にする。場合によっては投与を中止する。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 12 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数	2,964 例
副作用発現症例数（発現率）	74 例 (2.5%)
副作用発現件数	122 件
副作用の種類	発現症例数（発現率）
消化管障害	10 例 (0.34%)
嘔気	7 件 (0.24%)
悪心	1 件 (0.03%)
嘔吐	2 件 (0.07%)
心窩部不快感	1 件 (0.03%)
※ 口内異常感	1 件 (0.03%)
※ しゃっくり	1 件 (0.03%)
食欲減退	1 件 (0.03%)
※ 胃不快感	1 件 (0.03%)
肝臓・胆管系障害	33 例 (1.11%)
肝機能異常	1 件 (0.03%)
肝機能検査異常	4 件 (0.13%)
肝機能障害	9 件 (0.30%)
AST(GOT)上昇	15 件 (0.51%)
ALT(GPT)上昇	13 件 (0.44%)
ビリルビン値上昇	2 件 (0.07%)
LAP 上昇	1 件 (0.03%)
γ-GTP 上昇	10 件 (0.34%)
代謝・栄養障害	38 例 (1.28%)
代謝性アシドーシス	1 件 (0.03%)
AIP 上昇	11 件 (0.37%)
血中クレアチニン上昇	6 件 (0.20%)
LDH 上昇	4 件 (0.13%)
口渇	1 件 (0.03%)
高カリウム血症	3 件 (0.10%)
BUN 上昇	15 件 (0.51%)
高アンモニア血症	4 件 (0.13%)
血中アンモニア値上昇	1 件 (0.03%)
アンモニア上昇	2 件 (0.07%)
一般的全身障害	4 例 (0.13%)
頭痛	1 件 (0.03%)
頭重(感)	1 件 (0.03%)
※ 気分不良	1 件 (0.03%)
下肢浮腫	1 件 (0.03%)

※：「使用上の注意」から予測できない副作用

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

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おり、肝・心等の機能障害を伴うことも多いので、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

11. 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（使用経験が少ない）。

- (1) 一般に小児等では種々のアミノ酸代謝の未熟性が存在するので、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。
- (2) 超低出生体重児で高カリウム血症が発症したとの報告があるので、血中カリウム濃度に上昇が見られた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項の「(3) その他の副作用」を参照）

14. 適用上の注意

- (1) 調製時：配合変化試験の結果から、次のような製剤を配合する場合は、沈殿等の外観変化を生じることがあるので注意すること。
 - a) アルカリ性側で安定化されている製剤
 - b) 水に難溶性の製剤
- (2) 投与前：①投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。
②寒冷期には体温程度に温めて使用すること。
③開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。
- (3) 投与时：①酢酸イオン約 46mEq/L が含まれているので、大量投与时又は電解質液を併用する場合には電解質バランスに注意すること。
②ゆっくり静脈内に投与すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

一般薬理作用として、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて 5、10、20mL/kg を静脈内投与し、一般症状、中枢神経系、呼吸循環器系、消化器系、生殖器系、肝・腎機能、血液凝固系、骨格筋に対する作用について検討した³⁴⁾。

その結果、下記の試験項目において影響が認められた。しかし、これらは臨床使用速度の 10 倍以上で急速投与した際に認められた変化であり、いずれも軽度又は一過性であった。

① 呼吸循環器系

5mL/kg 以上で呼吸亢進、20mL/kg で心拍数の軽度な増加がいずれも一過性に認められた(麻酔イヌ)。

② 消化器系に対する作用

20mL/kg で小腸炭末輸送能を軽度に抑制した(マウス)。5、10mL/kg で胃液分泌量の減少等が認められたが、20mL/kg では認められなかった(ラット)。

③ 骨格筋に対する作用

5mL/kg 以上で筋直接及び神経刺激による筋収縮の一過性の増大が認められた(麻酔ウサギ)。

(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

表 13 キドミン輸液の LD₅₀ (mL/kg)

動物	性	静脈内	投与速度
マウス	雄	176	マウス：30mL/kg/min
	雌	209	ラット：20 mL/kg/min
ラット	雄	153	イヌ：10 mL/kg/hr
	雌	146	
イヌ	雄	>200	

マウス、ラットで投与終了時に一過性の自発運動の減少、呼吸促迫等が認められ、死亡例では痙攣、呼吸困難等を呈し死亡した^{35,36)}。イヌでは中毒症状及び死亡は認められなかった³⁷⁾。

(2) 反復投与毒性試験

① 5週間投与試験^{38,39)}

ラットに 8、24、72mL/kg/日(20mL/kg/min)を、イヌに 12.5、25、50mL/kg/日(10mL/kg/hr)を、5週間静脈内投与した。

その結果、ラットでは 72mL/kg で自発運動の減少、体重増加の抑制等が認められた以外、特記すべき異常は観察されなかった。イヌではなんら影響は認められなかった。最大無毒性量は、雌雄ともラットでは 24mL/kg、イヌでは 50mL/kg と推定した。

② 26週間投与試験⁴⁰⁾

雄ラットに 2、8、32mL/kg/日(20mL/kg/min)を、26週間静脈内投与したがその結果、32mL/kg で体重増加の抑制が認められた以外、特記すべき異常は観察されなかった。最大無毒性量は、8mL/kg と推定した。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

① 血管障害性⁴¹⁾

ウサギの耳介静脈に 10mL/kg/hr で 6 時間投与し、血管障害性を検討した結果、障害性は認められなかった。

② 筋肉障害性⁴²⁾

ウサギの仙棘筋を用いて筋肉障害性について検討した。

その結果、投与後 2 日目は 0.75% 酢酸より弱く、生理食塩液よりわずかに強い障害が認められた。なお、7 日目は生理食塩液と同程度であり、回復性は良好であった。

③ 溶血性 (*in vitro*)⁴²⁾

ヒト血液を用いて溶血性について検討した結果、溶血性は認められなかった。

④ 抗原性⁴³⁾

モルモット全身性アナフィラキシー反応及びウサギーモルモット受身皮膚アナフィラキシー反応について検討した結果、いずれも陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方せん医薬品

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

販売名	容器	使用期限	備考
キドミン輸液	200mL ソフトバッグ入り	2年	安定性試験結果に基づく
	300mL ソフトバッグ入り		

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 製品の安定性を保持するため脱酸素剤を封入しているため、ソフトバッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- ② 温度変動により結晶が析出することがあるが、この場合は常温（15～25℃）付近で振とうすることにより溶解して使用できる。
- ③ 外袋が破損したものや、内容液に着色や振とうで溶解しない結晶が認められるものは使用しないこと。
- ④ 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。
- ⑤ ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない。
- ⑥ 包装内に水滴が認められるものや内容液が混濁しているものは使用しないこと。
- ⑦ 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。
- ⑧ 本剤は処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項の「(2)投与前、(3)投与時」を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

キドミン輸液 200mL 20袋 ソフトバッグ入り

キドミン輸液 300mL 20袋 ソフトバッグ入り

7. 容器の材質

販売名	容量（形態）	容器	外袋	大袋
キドミン輸液	200mL（ソフトバッグ）	バッグ：PE、ゴム 口部シール：PP、PET	PE、PP	PE
	300mL（ソフトバッグ）			

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ネオアミュー輸液（味の素製薬）

9. 国際誕生年月日
1996年7月10日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
キドミン輸液	2008年4月3日（販売名変更による）	22000AMX01564

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20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

再審査結果通知年月日：2007年12月26日

結果通知：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1996年7月10日～2000年7月9日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	包装	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
キドミン輸液	200mL ソフトバッグ入り	107540301	3253414A1030	620007266
	300mL ソフトバッグ入り	107541001	3253414A2036	620007267

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Giordano C : J Lab & Clin Med 1963 ; **62** : 231-246
- 2) Giovannetti S, et al. : Lancet 1964 ; **1** : 1001-1003
- 3) Rose W C : Nutr abst Rev 1957 ; **27** (3) : 631-647
- 4) Dudrick S J, et al. : Surgery 1970 ; **68** (1) : 180-186
- 5) Abel R M, et al. : N Engl J Med 1973 ; **288** (14) : 695-699
- 6) Varcoe R, et al. : Clin Sci Mol Med 1975 ; **48** : 379-390
- 7) Motil K J, et al. : JPEN 1980 ; **4** : 32-35
- 8) 河合達郎, 他 : 外科と代謝・栄養 1986 ; **20** (3) : 255-256
- 9) Teraoka S, et al. : Nutritional Support in Organ Failure, Elsevier Science Publishers 1990 : p405-422
- 10) 市原 明 : JJPEN 1986 ; **8** (1) : 3-8
- 11) 前田憲志, 他 : 日本腎臓学会誌 1983 ; **25** (8) : 1003-1009
- 12) Feinstein E I, et al. : Kidney Int 1983 ; **26** (Suppl. 16) : S-319-S-323
- 13) Ed./Blackburn G L, et al. : Amino ACIDS Metabolism and Medical Applications, John Wright・PGS Inc 1983 : p451-471
- 14) 金田幸司, 他 : 日本透析医学会雑誌 1995 ; **28** (3) : 275-279
- 15) Grazer R E, et al. : Arch Intern Med 1984 ; **144** : 2278-2279
- 16) 水口 潤, 他 : JJPEN 1993 ; **15** (11) : 1213-1225
- 17) 太田和夫, 他 : JJPEN 1993 ; **15** (11) : 1226-1251
- 18) 太田和夫, 他 : JJPEN 1993 ; **15** (10) : 1017-1042
- 19) 太田和夫, 他 : JJPEN 1993 ; **15** (10) : 1043-1059
- 20) 岡田 正, 他 : JJPEN 1993 ; **15** (10) : 1060-1075
- 21) 桑山直人, 他 : JJPEN 1993 ; **15** (10) : 1076-1088
- 22) 浅木幸造, 他 : 社内資料 (薬効薬理)
- 23) 浅木幸造, 他 : 薬理と治療 1993 ; **21** (9) : 2927-2944
- 24) 浅木幸造, 他 : 薬理と治療 1993 ; **21** (9) : 2945-2962
- 25) 中山満雄, 他 : 薬理と治療 1993 ; **21** (9) : 2963-2970
- 26) 浅木幸造, 他 : 薬理と治療 1993 ; **21** (9) : 2971-2985
- 27) 浅木幸造, 他 : 薬理と治療 1993 ; **21** (9) : 2987-2997
- 28) 浅木幸造, 他 : 薬理と治療 1993 ; **21** (9) : 2999-3012
- 29) 川島 周, 他 : 社内資料 (薬物動態)
- 30) 大溝治正, 他 : 薬理と治療 1992 ; **20** (8) : 2835-2845
- 31) 斎藤 明, 他 : 社内資料 (薬物動態)
- 32) 荒川泰行, 他 : 日本臨牀 1991 ; **49** (特別) : 456-465
- 33) 石木佳英, 他 : 臨牀と研究 1995 ; **72** (7) : 1599-1603
- 34) 山口和政, 他 : 社内資料 (一般薬理)
- 35) 長根芳文, 他 : 薬理と治療 1992 ; **20** (8) : 2743-2749
- 36) 永田良一, 他 : 薬理と治療 1992 ; **20** (8) : 2751-2756
- 37) 林 茂尚, 他 : 薬理と治療 1992 ; **20** (8) : 2757-2765
- 38) 永田良一, 他 : 薬理と治療 1992 ; **20** (8) : 2767-2789
- 39) 林 茂尚, 他 : 薬理と治療 1992 ; **20** (8) : 2791-2813
- 40) 永田良一, 他 : 薬理と治療 1992 ; **20** (8) : 2815-2833
- 41) 桑原 孝, 他 : 社内資料 (安全性)
- 42) 桑原 孝, 他 : 社内資料 (安全性)
- 43) 桑原 孝, 他 : 社内資料 (安全性)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

KIDOMIN (P.T. 大塚インドネシア)

KIDOMIN (タイ大塚)

KIDOMIN (エジプト大塚)

KIDOMIN (ベトナム大塚)

KIDOMIN (大塚パキスタン)

2. 海外における臨床支援情報

XIII. 備考

その他の関連資料

版数表示

キドミン輸液 インタビューフォーム

2003年 5月	1-0	(新様式第1版)
2003年 10月	1-1	
2005年 12月	2-0	(改訂第2版)
2008年 2月	3-0	(改訂第3版)
2008年 6月	4-0	(改訂第4版)
2009年 7月	5-0	(改訂第5版 記載要領 2008)
2010年 11月	5-1	
2011年 4月	6-0	(改訂第6版)
2012年 1月	7-0	(改訂第7版)