

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

腎不全用総合アミノ酸注射液

処方箋医薬品^{注)}

ネオアミュー[®]輸液

Neoamiyu[®]

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	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	1袋(200mL)中 アミノ酸6.100W/V%含む
一般名	該当しない
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2009年 6月19日(販売名変更による)
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日:2009年 9月25日(販売名変更による) 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:エイワイファーマ株式会社 販売元:株式会社 陽進堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社 陽進堂 お客様相談室 TEL:0120-647-734 医療関係者向けホームページ http://www.yoshindo.co.jp

本IFは 2016 年 10 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.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

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完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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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の様式]

①規格はA4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完するとの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2013」(以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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必ずと限界がある。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完する情報資材であり、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。

(2013年4月改訂)

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 1

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 9
- 3. 有効成分の確認試験法 9
- 4. 有効成分の定量法 9

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 15
- 2. 用法及び用量 15
- 3. 臨床成績 16

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 21
- 2. 薬理作用 21

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 27
- 2. 薬物速度論的パラメータ 28
- 3. 吸収 28
- 4. 分布 29
- 5. 代謝 29
- 6. 排泄 30
- 7. トランスポーターに関する情報 31
- 8. 透析等による除去率 31

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	32
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34
7. 相互作用	34
8. 副作用	35
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39
11. 小児等への投与	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	40
16. その他	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	44
2. 有効期間又は使用期限	44
3. 貯法・保存条件	44
4. 薬剤取扱い上の注意点	44
5. 承認条件等	45
6. 包装	45
7. 容器の材質	45
8. 同一成分・同効薬	45
9. 国際誕生年月日	45
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
11. 薬価基準収載年月日	46
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	46
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
14. 再審査期間	46
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46
16. 各種コード	46
17. 保険給付上の注意	46
XI. 文献	
1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	47
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48
XIII. 備考	
その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネオアミュー®輸液は、森下製薬株式会社(開発当時)で開発された腎不全用総合アミノ酸注射液であり、それまで腎不全用必須アミノ酸注射液として用いられていたアミュー® ※の有する腎機能維持効果や尿毒症改善効果を保持しつつ、末梢静脈投与及び高カロリー輸液(TPN)療法において、十分な栄養効果が得られる総合型の腎不全用アミノ酸注射液として開発された。

腎不全における窒素代謝の改善と栄養学的見地から、Giordanoによって必須アミノ酸療法が提唱された。森下製薬株式会社(開発当時)は、我が国における病態別アミノ酸製剤の先駆けとして、8種類の必須アミノ酸にヒスチジンを加えた腎不全用アミノ酸注射液アミュー® ※を開発・上市(1981年)した。

アミュー® ※は、透析期及び保存期慢性腎不全患者への末梢静脈投与及び急性腎不全患者へのTPN療法に使用され、アミノ酸代謝を改善し、尿毒症症状の改善及び腎不全病態の進行を遅延させることが報告されていた^{1~3)}。しかし、その後多くの臨床経験から、腎不全時のアミノ酸代謝異常により、体内で合成されにくい非必須アミノ酸があることが知られてきた⁴⁾。また、TPNの普及に伴って、急性腎不全のみならず慢性腎不全患者にTPNを施行する機会が増え、さらに透析技術の進歩と相まって、術後又は経口摂取不能の患者に十分量のアミノ酸を補給して栄養状態を改善させたいという考え方も出てきた。一方、TPN施行時に窒素源のほとんどをアミュー® ※に依存した場合、血中アンモニア濃度の上昇や血中アミノグラムの乱れが起こる可能性があることや、非蛋白カロリー/窒素比に制限があることが明らかになった⁵⁾。

以上の経験から、より積極的なアミノ酸補給が可能で安全な薬剤が望まれ、腎不全患者の栄養補給に関する学問的進歩及びアミュー® ※の使用経験を踏まえて、1988年より基礎実験が開始され、1996年7月10日に新しい腎不全用アミノ酸製剤ネオアミュー®輸液が承認された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年6月に販売名をネオアミュー®からネオアミュー®輸液に変更した。

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 末梢静脈投与及び高カロリー輸液(TPN)法により投与可能な腎不全用総合アミノ酸注射液である。

TPN施行時は非蛋白熱量/窒素比(カロリー/N比)300以上で使用することが推奨される。

2. 腎不全の病態に適したアミノ酸組成でE/N 比(必須アミノ酸/非必須アミノ酸比)は3.21である。

3. 急性・慢性腎不全時のアミノ酸補給が可能である。

急性・慢性腎不全患者の低蛋白血症、低栄養状態を改善する。また、手術侵襲による蛋白異化亢進を抑制する。

4. 副作用発現率は3.1%(10例/318例)。

主な副作用は悪心・嘔気、嘔吐、頭痛、代謝性アシドーシス等であった。臨床検査値異常変動は1.6%(5件/318例)であった。(承認時)

市販後の使用成績調査では3.34%(98例/2936例)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、BUN 上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、肝障害、嘔気、血中クレアチニン上昇、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、嘔吐、食欲不振等であった。(再審査終了時)

I. 概要に関する項目

< 参考 >

表 I - 1. ネオアミュー®輸液及びアミュー® ※の有効成分の含量

成 分	含量(w/v%)	
	ネオアミュー®輸液	アミュー® ※
EAA		
L-イソロイシン	0.75	0.72
L-ロイシン	1.00	1.125
L-リシン酢酸塩	0.70	1.155
L-メチオニン	0.50	1.125
L-フェニルアラニン	0.50	1.125
L-トレオニン	0.25	0.515
L-トリプトファン	0.25	0.255
L-バリン	0.75	0.82
NEAA		
L-アラニン	0.30	—
L-アルギニン	0.30	—
L-アスパラギン酸	0.025	—
L-グルタミン酸	0.025	—
L-ヒスチジン	0.25	0.56
L-プロリン	0.20	—
L-セリン	0.10	—
L-チロシン	0.05	—
グリシン	0.15	—
総アミノ酸量	6.10	7.40
総遊離アミノ酸量(TAA)	5.90	7.064
必須アミノ酸量(EAA)	4.50	6.51
分岐鎖アミノ酸量(BCAA)	2.50	2.67
非必須アミノ酸量(NEAA)	1.40	0.56
総窒素量	0.81	0.90
EAA/NEAA 比	3.21	11.6
BCAA/TAA 比	0.42	0.38

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ネオアミュー®輸液

(2) 洋名

Neoamiyu®

(3) 名称の由来

腎不全用必須アミノ酸注射剤として、既に販売されていたアミュー® ※を新しく改良したという意味でNEO-(新-)という接頭語をつけ、ネオアミュー®輸液とした。

<参考>

アミュー® ※の名称の由来は、以下の通り。

Ajinomoto Morishita Infusion for Uremia

Ajinomoto = 味の素株式会社(共同開発)

Morishita = 森下製薬株式会社(開発当時)

Infusion = 注入、輸液

Uremia = 尿毒症

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式

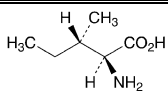
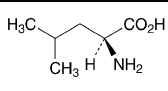
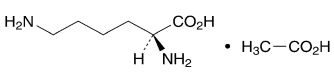
4. 分子式及び分子量

5. 化学名(命名法)

該当しない

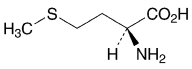
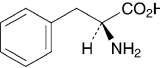
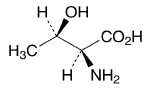
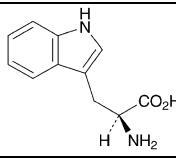
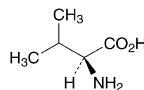
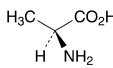
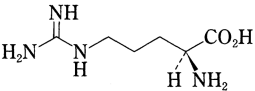
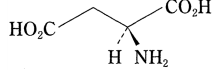
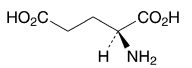
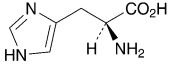
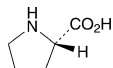
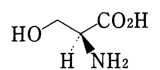
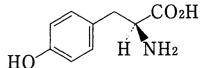
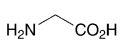
<参考>

表Ⅱ-1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
L-イソロイシン L-Isoleucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-リシン酢酸塩 L-Lysine Acetate		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ ·C ₂ H ₄ O ₂ 206.24	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monoacetate

II. 名称に関する項目

表 II-2. (つづき)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名 (IUPAC)
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-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-トレオニン L-Threonine		C ₄ H ₉ NO ₃ 119.12	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid
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-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic 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-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
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-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-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
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : MRX-III

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

該当しない

<参考>

L-イソロイシン	:73-32-5
L-ロイシン	:61-90-5
L-リシン酢酸塩	:57282-49-2
L-メチオニン	:63-68-3
L-フェニルアラニン	:63-91-2
L-トレオニン	:72-19-5
L-トリプトファン	:73-22-3
L-バリン	:72-18-4
L-アラニン	:56-41-7
L-アルギニン	:74-79-3
L-アスパラギン酸	:56-84-8
L-グルタミン酸	:56-86-0
L-ヒスチジン	:71-00-1
L-プロリン	:147-85-3
L-セリン	:56-45-1
L-チロシン	:60-18-4
グリシン	:56-40-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性

表Ⅲ－1. 各成分の外観・性状、溶解性、吸湿性、水溶液のpH

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH
L-イソロイシン	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)
L-ロイシン	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)
L-リシン酢酸塩	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、僅かに酸味がある。 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)
L-メチオニン	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)
L-フェニルアラニン	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)
L-トレオニン	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)
L-トリプトファン	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)
L-バリン	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)
L-アラニン	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)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ-1(つづき)

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH
L-アルギニン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがある。 水又はギ酸に溶解やすく、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)
L-アスパラギン酸	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)
L-グルタミン酸	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)
L-ヒスチジン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに苦い。 ギ酸に溶解やすく、水にやや溶解やすく、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。 結晶多形が認められる。	7.0~8.5 (1.0→50)
L-プロリン	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解やすく、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)
L-セリン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。 水又はギ酸に溶解やすく、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)
L-チロシン	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 ギ酸に溶解やすく、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。	—
グリシン	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。 水又はギ酸に溶解やすく、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)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
 (5) 酸塩基解離定数
 (7) その他の主な示性値

<参考>

表Ⅲ-2. 各成分の融点(分解点)、解離定数、等電点、旋光度

成分名	融点(分解点)	解離定数			等電点 pI	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$
		p <i>K</i> ₁	p <i>K</i> ₂	p <i>K</i> ₃		
L-イソロイシン	284~ 286°C(分解)*	2.26	9.62	—	5.94	+39.5~+41.5° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ロイシン	293~ 295°C(分解)*	2.36* (DL)	9.60* (DL)	—	5.98*	+14.5~+16.0° (乾燥後, 1g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-リシン酢酸塩	224~225°C (分解)* (ジシンとして)	2.20* (ジシンとして)	8.90* (ジシンとして)	10.28* (ジシンとして)	9.74* (ジシンとして)	+8.5~+10.0° (乾燥後, 2.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-メチオニン	281°C(分解)*	2.13* (DL)	9.28* (DL)	—	5.74*	+21.0~+25.0° (乾燥後, 0.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-フェニルアラニン	283~ 284°C(分解)*	2.16*	9.18*	—	5.48*	-33.0~-35.5° (乾燥後, 0.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-トレオニン	253°C(分解)*	2.15*	9.12*	—	6.16*	-26.0~-29.0° (乾燥後, 1.5g, 水, 25mL, 100mm)
L-トリプトファン	281~282°C*	2.38*	9.39*	—	5.89*	-30.0~-33.0° (乾燥後, 0.25g, 水, 25mL, 100mm)
L-バリン	315°C(分解)*	2.32*	9.62*	—	5.96*	+26.5~+29.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アラニン	297°C(分解)*	2.34*	9.69*	—	6.00*	+13.5~+15.5° (乾燥後, 2.5g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アルギニン	238°C(分解)*	1.82*	8.99*	12.48*	10.76*	+26.9~+27.9° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-アスパラギン酸	269~271°C*	1.88*	3.65*	9.60*	2.77*	+24.0~+26.0° (乾燥後, 2g, 6mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-グルタミン酸	247~ 249°C(分解)*	2.19*	4.25*	9.67*	3.22*	+31.5~+32.5° (乾燥物に換算したもの 2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-ヒスチジン	277°C(分解)*	1.78*	5.97*	8.97*	7.59*	+11.8~+12.8° (乾燥物に換算したもの 5.5g, 6mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
L-プロリン	220~ 222°C(分解)*	1.95*	10.64*	—	6.30*	-84.0~-86.0° (乾燥物に換算したもの 1g, 水, 25mL, 100mm)
L-セリン	223~ 228°C(分解)*	2.19*	9.21*	—	5.68*	+14.0~+16.0° (乾燥後, 2.5g, 2mol/L 塩酸試液, 25mL, 100mm)
L-チロシン	342~ 344°C(分解)*	2.20*	9.11*	10.07*	5.66*	-10.5~-12.5° (乾燥後, 2.5g, 1mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)
グリシン	約 290°C(分解)	2.34	9.60	—	5.97	旋光性はない

*: 化学便覧 基礎編 I (改訂 5 版) 日本化学会編 丸善出版(株) 2004

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

該当資料なし

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

日局の医薬品各条の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局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、外観及び性状

注射剤の区別: 溶液 (水性注射剤)

規格: 200mLプラスチックバッグ入り

外観: プラスチックバッグに溶液が充填されている。

性状: 無色澄明の液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH: 6.6～7.6

浸透圧比: 約2 (生理食塩液に対する比)

比重: 1.017

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(2) 添加物

表IV-1. 有効成分・添加物の含量

成 分		200mL中
アミノ酸	L-イソロイシン	1.500 g
	L-ロイシン	2.000 g
	L-リシン酢酸塩	1.400 g
	L-メチオニン	1.000 g
	L-フェニルアラニン	1.000 g
	L-トレオニン	0.500 g
	L-トリプトファン	0.500 g
	L-バリン	1.500 g
	L-アラニン	0.600 g
	L-アルギニン	0.600 g
	L-アスパラギン酸	0.050 g
	L-グルタミン酸	0.050 g
	L-ヒスチジン	0.500 g
	L-プロリン	0.400 g
	L-セリン	0.200 g
	L-チロシン	0.100 g
	グリシン	0.300 g
	アミノ酸量	12.200 g 6.100 w/v%
	総窒素量	1.62 g 8.1 mg/mL
	総遊離アミノ酸濃度	5.90 w/v%
必須アミノ酸/非必須アミノ酸	3.21	
添加物	L-システイン	0.050 g
	亜硫酸水素ナトリウム	0.050 g
	氷酢酸(pH調節剤)	適量

(3) 電解質の濃度

Na⁺ : 約 2mEq/L

Acetate⁻ : 約47mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

1. 外袋開封前の安定性

表IV-2. 製剤の安定性

保存条件	保存期間*1	保存形態	結果
室温(1~30℃)	4年	ポリエチレン製容器*	変化なし
太陽直射光	30日	ポリエチレン製容器*	変化なし
40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン製容器*	変化なし

* 外包装材としてポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、エチレンビニルアルコール共重合体の積層フィルムを用い、さらに外包装材と容器の間に脱酸素剤を入れる包装形態とした。

2. 外袋開封後の安定性

本剤の外袋開封後、室温(25℃、60%RH)及び冷所(5℃)で保存し、性状、透過率($T_{430}\%$:波長430nmにおける透過率で薬液の澄明性の指標)及びpHを測定した。その結果、1週間の室温保存、及び2週間の冷所保存ではいずれの項目においても変化は認められなかった。

本剤はアミノ酸の酸化を防ぐため、脱酸素剤を封入し、空気遮断の高い外袋で包装をしている。また、安定性は保存条件及び外包装開封後の処置によって影響を受けると考えられるため、外袋開封後は、冷所に保存しすみやかに使用すること。

※「取扱い上の注意」より抜粋

2. 薬液の着色防止のため、外袋は使用直前まで開封しないこと。(製剤の安定性を保持するために脱酸素剤を封入しています)

3. 外袋が破損すると薬液が着色するので傷つけない様注意すること。

(「IV. 製剤に関する項目 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」の項参照)

6. 溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

1. 配合変化試験

配合変化試験において、外観変化が認められた薬剤は、混合1時間後に沈殿が認められた利尿薬「ソルダクトン静注用200mg」と混合直後に混濁が認められた抗生物質製剤「ファンギゾン注射用50mg」の2品目であった。

(配合変化試験表50～51頁参照)

2. pH変動試験表

pH1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
				←10mL		10mL→							
				5.07		7.17		8.93					

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 希塩酸及び亜硝酸ナトリウム試液による定性反応
2. ニンヒドリン反応
3. 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

取扱い上の注意

1. 薬液の着色、漏出、あるいは外袋中に水滴が認められるものは使用しないこと。
2. 薬液の着色防止のため、外袋は使用直前まで開封しないこと。(製剤の安定性を保持するために脱酸素剤を封入しています)
3. 外袋が破損すると薬液が着色するので傷つけない様注意すること。
4. 通気針は不要。
5. ゴム栓を保護しているシールがはがれているときは使用しないこと。
6. 注射針はゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺し入れること。斜めに刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。また、同一箇所を繰り返し刺さないこと。
7. 容器の目盛りは目安として使用すること。
8. 本製品は、連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y字タイプの輸液セットを使用すること。

14. その他

プラスチックバッグの予備容量

表IV-3

	予備容量
200mL プラスチックバッグ	約250mL

(落差45cmで混注したときの混注可能量)

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

<参考>

腎不全治療におけるさまざまな栄養療法に対応

病態	急性腎不全		慢性腎不全		
	透析	保存期(非透析)	透析期		
基礎となる 栄養療法	TPN	低蛋白食	TPN	透析食	TPN
アミノ酸 補給	ネオアミュー [®] 輸液		ネオアミュー [®] 輸液		
		「アミュー配合顆粒 [※] 」		「アミュー配合顆粒 [※] 」	

- 急性腎不全の TPN 施行時のアミノ酸源として
- 慢性腎不全保存期の低蛋白食療法時の栄養状態改善、TPN 施行時のアミノ酸源として
- 慢性腎不全透析期の透析食療法時の栄養状態改善、TPN 施行時のアミノ酸源として

※アミュー配合顆粒は、慢性腎不全時のアミノ酸補給を目的とした、経口の腎不全用必須アミノ酸製剤である。

2. 用法及び用量

1. 慢性腎不全

(1)末梢静脈投与する場合、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200mLあたり120～180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1.6g(本剤:200mL)あたり500kcal以上の非蛋白熱量を投与する。

2. 急性腎不全

通常、成人には1日400mLを高カロリー輸液法により、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1.6g(本剤:200mL)あたり500kcal以上の非蛋白熱量を投与する。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1. 比較臨床試験⁶⁾

腎不全用必須アミノ酸注射液アミュー[®] ※を対照とし、入院加療を必要とする慢性腎不全透析患者で、血清総蛋白が6.5g/dL以下もしくは血清アルブミンが3.5g/dL以下の低栄養状態にある患者を対象として、200mL/日を末梢静脈より投与した。

その結果、以下のような有効率及び有用率が認められた。

表V-1.

	有効率(有効以上)	有用率(有用以上)
ネオアミュー [®] 輸液 66 症例	78.8% (52/66)	78.8% (52/66)
アミュー [®] ※ 72 症例	68.1% (49/72)	66.7% (48/72)

※アミュー[®]は、2000年4月薬価基準より削除された。

〔(4) 検証的試験 2)比較試験〕18頁参照

6) 小出 輝 他:薬理と治療, **22**(5), 2239-2268, 1994

2. 一般臨床成績

(1)末梢静脈投与時^{7,8)}

1)慢性腎不全の透析患者56例を対象として、低蛋白食療法下で200mL/日及び300mL/日を投与した。

その結果、以下のような有効率及び有用率が得られた⁷⁾。

表V-2.

	有効率(有効以上)	有用率(有用以上)
200mL 投与群 29 例	75.9% (22/29)	75.9% (22/29)
300mL 投与群 27 例	70.4% (19/27)	70.4% (19/27)

2)慢性腎不全の非透析患者23例を対象として、低蛋白食療法下で200mL/日を投与した。

その結果、以下のような有効率及び有用率が得られた⁸⁾。

表V-3.

	有効率(有効以上)	有用率(有用以上)
対象患者(23例)	73.9% (17/23)	73.9% (17/23)

7) 小出 輝 他:薬理と治療, **22**(5), 2153-2177, 1994

8) 折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2179-2199, 1994

V. 治療に関する項目

(2) 中心静脈投与^{9,10)}

慢性腎不全患者58例及び急性腎不全患者11例を対象として、400～600mL/日を投与した。
その結果、以下のような有効率及び有用率が得られた。

表V-4.

	有効率(有効以上)	有用率(有用以上)
慢性腎不全患者(58例)	86.2%(50/58)	91.4%(53/58)
急性腎不全患者(11例)	100.0%(11/11)	100.0%(11/11)

注)本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「高カロリー輸液法にて投与する場合、1日400mLを中心静脈内に持続点滴注入する。」である。

9) 折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2201-2223, 1994

10)折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2269-2293, 1994

(3) 臨床薬理試験¹¹⁾

健常成人男子12名を対象として、本剤を1回200mL及び400mLを毎時100mLの速度で点滴静注し、単回投与にて安全性と薬物動態を検討した。

その結果、臨床上問題となる所見は認められず、安全な薬剤であることが確認された。

注)本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「末梢静脈投与をする場合、1日1回200mL、投与速度は120～180分を基準とする。」である。

11) エイワイファーマ株式会社:社内資料(第I相臨床試験)

(4) 探索的試験

1. 末梢静脈投与時

(1)慢性腎不全非透析患者⁸⁾

慢性腎不全の非透析患者28例(全症例)を対象として、低蛋白食療法下で1日1回200mLを2週間以上、4週間を越えない範囲で連日点滴静注した。

その結果、有効性は「有効」以上が73.9%、安全性は「安全」が92.3%、有用性は「有用」以上が73.9%であった。

以上の結果より、低蛋白食療法下で本剤1日当たり200mLの補給により慢性腎不全非透析患者における腎機能を保持しつつ栄養状態の改善が認められ、有用であることが確認された。

(2)慢性腎不全透析患者⁷⁾

慢性腎不全の透析患者62例(全症例)を対象として、低蛋白食療法下で1日1回200mL及び300mLの用量について電話法による無作為化比較試験を行った。投与方法は2週間以上、4週間を越えない範囲で連日点滴静注とした。

その結果、有効性は「有効」以上が200mL群:75.9%、300mL群:70.4%、安全性は「安全」が200mL群:96.7%、300mL群:96.4%、有用性は、「有用」以上が200mL群:75.9%、300mL群:70.4%であり、有意な差ではなかったものの200mL群で高い有効性及び有用性が認められた。

以上の結果より、末梢静脈投与での本剤の至適用量は1日1回200mLと判断された。

7) 小出 輝 他:薬理と治療, **22**(5), 2153-2177, 1994

8) 折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2179-2199, 1994

V. 治療に関する項目

2. 中心静脈投与時⁹⁾

高カロリー輸液(TPN)療法による栄養補給を必要とする急性及び慢性腎不全患者37例(全症例)を対象として、1日400～600mLをカロリー/N比300以上になるように50%ブドウ糖液と混合して1週間以上、4週間を越えない範囲で中心静脈より持続点滴注入した。

その結果、有効性は「有効」以上が、急性腎不全で100%、慢性腎不全で89.5%であった。安全性は、急性腎不全及び慢性腎不全とも「安全」が100%であった。試験薬剤に起因する副作用は認められなかった。有用性は「有用」以上が急性腎不全で100%、慢性腎不全で94.7%であった。

以上の結果より、急性及び慢性腎不全患者に対するTPN施行時のアミノ酸製剤として有効性及び安全性が確認され、1日当たりの用量は400～600mLが妥当と判断された。

注)本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「高カロリー輸液法にて投与する場合、1日400mLを中心静脈内に持続点滴注入する。」である。

9) 折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2201-2223, 1994

(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⁶⁾

末梢静脈輸液療法の適応となる慢性腎不全透析患者を電話法にて無作為に本剤群79例(全症例)及びアミュー[®]※投与群80例(全症例)の2群に割付け、1日1回200mLを2週間以上4週間を越えない範囲で連日点滴静注し、本剤の有効性、安全性及び有用性をアミュー[®]※を対照薬として検討した。その結果、有効性は「有効」以上が本剤群:78.8%、アミュー[®]※:68.1%であり、有効率の差の90%信頼区間から本剤の有効性はアミュー[®]※と同等であることが検証された。安全性は「安全」が本剤群:95.8%、アミュー[®]※群:81.8%、有用性は「有用」以上が本剤群:78.8%、アミュー[®]※群:66.7%であり、アミュー[®]※群に比べて本剤群で有意に高い安全性と有用性が認められた。

※アミュー[®]は、2000年4月薬価基準より削除された。

6) 小出 輝 他:薬理と治療, **22**(5), 2239-2268, 1994

V. 治療に関する項目

< 参考 >

表 V-5. ネオアミュー[®]輸液及びアミュー[®] ※の有効成分の含量

成 分	含量(w/v%)	
	ネオアミュー [®] 輸液	アミュー [®] ※
EAA		
L-イソロイシン	0.75	0.72
L-ロイシン	1.00	1.125
L-リシン酢酸塩	0.70	1.155
L-メチオニン	0.50	1.125
L-フェニルアラニン	0.50	1.125
L-トレオニン	0.25	0.515
L-トリプトファン	0.25	0.255
L-バリン	0.75	0.82
NEAA		
L-アラニン	0.30	—
L-アルギニン	0.30	—
L-アスパラギン酸	0.025	—
L-グルタミン酸	0.025	—
L-ヒスチジン	0.25	0.56
L-プロリン	0.20	—
L-セリン	0.10	—
L-チロシン	0.05	—
グリシン	0.15	—
総アミノ酸量	6.10	7.40
総遊離アミノ酸量(TAA)	5.90	7.06
必須アミノ酸量(EAA)	4.50	6.50
分岐鎖アミノ酸量(BCAA)	2.50	2.67
非必須アミノ酸量(NEAA)	1.40	0.56
総窒素量	0.81	0.90
EAA/NEAA 比	3.21	11.6
BCAA/TAA 比	0.42	0.38

※アミュー[®]は、2000年4月薬価基準より削除された。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験¹²⁾

糖尿病性腎不全透析患者6症例を対象に、1日200～300mLを点滴静注して、有効性、安全性及び有用性ならびに用法・用量について検討した。

その結果、有効性及び安全性を総合して評価した有用性の有用率(有用以上)は、83.3%であった。

注) 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「末梢静脈投与をする場合、1日1回200mL、投与速度は120～180分を基準とする。」である。

12) 吉川隆一 他:薬理と治療, **22**(5), 2225-2237, 1994

< 参考 >

・高齢者への投与

第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験及びパイロット試験において、末梢静脈投与による有用以上の有用率は、65歳以上で66.2%、65歳未満で68.1%であり、2群間に有意な差はみられなかった。

V. 治療に関する項目

また、中心静脈投与による有用以上の有用率は、65歳以上で87.5%、65歳未満で81.8%であり、2群間に有意な差はみられなかった。

(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)

使用成績調査

1. 安全性

使用成績調査における副作用発現症例率は3.34% (98/2,936例、147件)であった。発現件数の多かった副作用は、BUN上昇(23件)、AST(GOT)上昇(20件)、ALT(GPT)上昇(17件)、肝障害(13件)、嘔気(11件)、クレアチニン上昇(8件)等で、発現件数の多いこれらの副作用は既知のものであった。また、承認時と使用成績調査における副作用発現症例率を器官別副作用発現状況について、統計学的に比較したところ、承認時に比較して使用成績調査で副作用発現症例率が有意に増加した器官分類別の副作用はなかった。承認時までにはみられなかったが、使用成績調査で複数例報告された副作用は血小板減少(4件)、貧血(4件)、乏尿(3件)、白血球増多(2件)、全身倦怠感(2件)、尿蛋白増加(2件)であった。

使用成績調査の副作用発現状況を検討した結果では、患者背景要因別の解析において合併症の有無、併用薬の有無等に有意差が認められたものの、特に副作用発現症例率の上昇に影響しているという要因はみられなかった。

2. 有効性

有効性解析対象症例は2,846症例収集された。主治医により判定された有効率は61.14% (1561/2,553例)であった。承認時までの治験と患者背景を可能な限りそろえて比較したところ、有効率は66.88%となり、承認時と比較して有意な差は認められなかった。

患者背景別の集計では、使用目的、合併症の有無、肝機能障害の有無、透析の有無、直前の栄養状態、投与経路等で差が認められたが、それらの項目について検討したところ、本剤の投与量が十分でなかった症例が多かった層、病態が悪い症例が多かった層で有効率が低くなっており、有効率の低下にはこれらが影響を及ぼしていると推察された。

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、その安全性と有効性が確認された。

なお、「使用上の注意」については、再審査終了時の副作用発現状況を追記し、安全性評価対象例の変更に伴うその他の副作用の発現頻度を一部変更した。

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノ酸製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位: 全身

作用機序: 本剤は、腎不全時に投与する必須アミノ酸と非必須アミノ酸の割合 (E/N比) を至適値3~4の範囲である3.21とし、また腎不全などの病態の際に起こる蛋白異化亢進時に必要性の高いBCAA(分岐鎖アミノ酸)を42%含んだ製剤である。

このことにより、腎機能の増悪、血漿アンモニア値の上昇及び肝中トリグリセリド含量の増加を来すことなく、腎不全時のアミノ酸代謝及び蛋白合成の促進、筋蛋白の分解抑制といった蛋白代謝を改善し栄養効果を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 摂餌条件下における効果

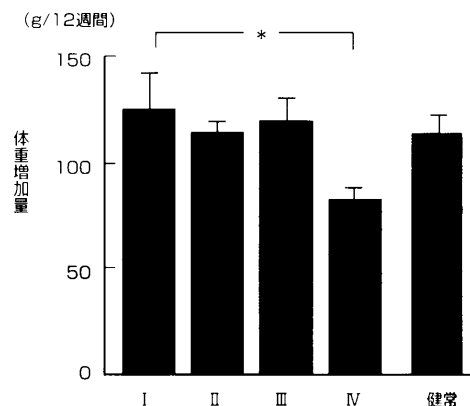
慢性腎不全ラットにおける摂餌下の栄養効果¹³⁾

厳格な低蛋白食療法を要する腎不全患者への適用を想定して、慢性腎不全ラットを用い、低蛋白食(3.5%蛋白食)摂餌下に本剤、アミュー® ※あるいはモリプロン®F輸液を2週間腹腔内投与し、その栄養効果及び腎機能保持効果を検討した。

その結果、本剤群及びアミュー® ※群は低蛋白食条件下にも関わらず、通常食(22%蛋白食)摂餌群と同等の体重増加を示した。しかし、モリプロン®F輸液群の体重増加量は、通常食摂餌群に比べ低値であった。また腎機能の指標である血漿クレアチニン値の逆数の傾きは、低蛋白食摂餌の各群、特に本剤群及びモリプロン®F輸液群で低値を示した。

以上の結果より、本剤は低蛋白食条件下での長期投与において、腎機能を増悪することなく、栄養状態を改善することが示された。

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。



図VI-1. 摂餌条件下における慢性腎不全ラットの体重増加量

値は6~10例の平均値±標準誤差で示す

* : $p < 0.05$ (Bonferroni 検定)

I : コントロール、II : ネオアミュー®輸液、III : アミュー® ※、IV : モリプロン®F輸液

VI. 薬効薬理に関する項目

<参考>

表VI-1. ネオアミュー®輸液、アミュー®※、モリブロン®F輸液の有効成分の含量

成分	ネオアミュー®輸液 (g/dL)	アミュー®※ (g/dL)	モリブロン®F輸液 (g/dL)
EAA			
L-イソロイシン	0.75	0.72	0.56
L-ロイシン	1.00	1.125	1.25
L-リシン酢酸塩	0.70	1.155	1.24
L-メチオニン	0.50	1.125	0.35
L-フェニルアラニン	0.50	1.125	0.94
L-トレオニン	0.25	0.515	0.65
L-トリプトファン	0.25	0.255	0.13
L-バリン	0.75	0.82	0.45
NEAA			
L-アラニン	0.30	—	0.62
L-アルギニン	0.30	—	0.79
L-アスパラギン酸	0.025	—	0.38
L-システイン	—	—	0.10
L-グルタミン酸	0.025	—	0.65
L-ヒスチジン	0.25	0.56	0.60
L-プロリン	0.20	—	0.33
L-セリン	0.10	—	0.22
L-チロシン	0.05	—	0.04
グリシン	0.15	—	1.07
総アミノ酸量	6.10	7.40	10.36
総遊離アミノ酸量(TAA)	5.90	7.06	10.00
必須アミノ酸量(EAA)	4.50	6.50	5.20
分岐鎖アミノ酸量(BCAA)	2.50	2.67	2.26
非必須アミノ酸量(NEAA)	1.40	0.56	4.80
総窒素量	0.81	0.90	1.52
EAA/NEAA 比	3.21	11.6	1.09
BCAA/TAA 比	0.42	0.38	0.23

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

VI. 薬効薬理に関する項目

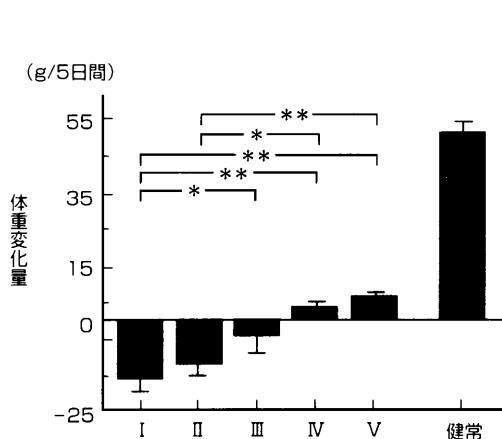
2. 高カロリー輸液 (TPN) 療法下における栄養効果

(1) TPN 療法下における急性腎不全ラットでの窒素負荷の影響¹⁴⁾

TPN療法下における栄養効果及び安全性について、虚血性急性腎不全ラットを用い、本剤による窒素負荷量の影響を検討した。窒素負荷量は、腎不全時の窒素制限を考慮して、非蛋白性カロリー/窒素 (Cal/N) 比150から900の間で5日間投与した。

その結果、いずれのCal/N比でもアミュー® *で報告されている血漿アンモニア値の上昇、肝の肥大及び肝へのトリグリセリドの蓄積などの所見はみられず、アミノ酸投与量に依存した体重増加が認められた。しかし、Cal/N比150の条件下では血漿尿素窒素が高値であったことより、本剤の薬効を評価するにはCal/N比300以上の条件下で行うことが望ましいことが示された。

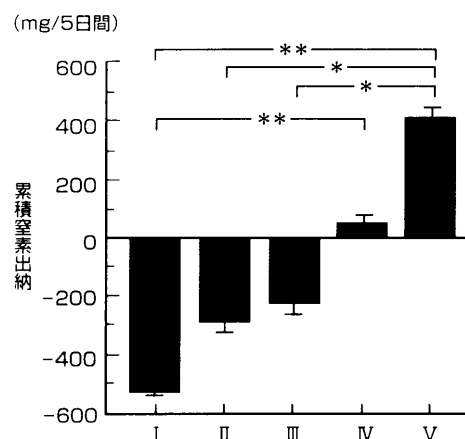
※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。



図VI-2. TPN 療法下における急性腎不全ラットの体重変化量

値は5~6例の平均値±標準誤差で示す
* : p<0.05, **: p<0.01 (Tukey の多重比較)

I : アミノ酸不含、II : Cal/N比900、III : Cal/N比600、IV : Cal/N比300、V : Cal/N比150



図VI-3. TPN 療法下における急性腎不全ラットの累積窒素出納

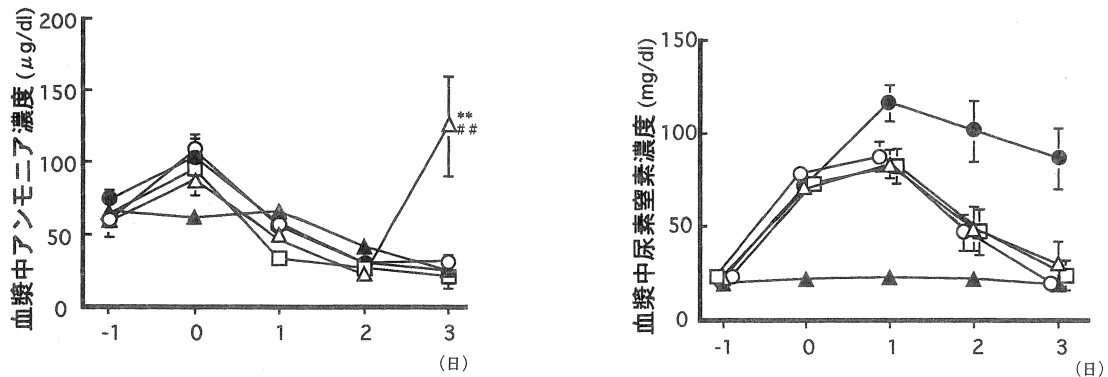
(2) TPN 療法下における急性及び慢性腎不全ラットのアミノ酸製剤による影響^{15),16)}

腎不全時のTPN施行下におけるアミノ酸製剤による栄養効果及び安全性への影響を、急性及び慢性腎不全ラットを用いてカロリー/N比300の条件下で検討した。

その結果、急性及び慢性腎不全のいずれにおいてもアミュー® *群は血漿中アンモニア、尿中アンモニア及びオロチン酸排泄が高まり、窒素負荷の高い条件下でのアミュー® *の問題点が明らかとなった。これに対して本剤及びモリプロン®F輸液ともこれらの変化は認められなかった。さらに、本剤はモリプロン®F輸液に比較して、血漿尿素窒素の低下効果が強く、血漿中アミノ酸パターンの正常域に近かった。

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-4. TPN療法下における急性腎不全ラットの血漿中アンモニア及び尿素窒素濃度の変化

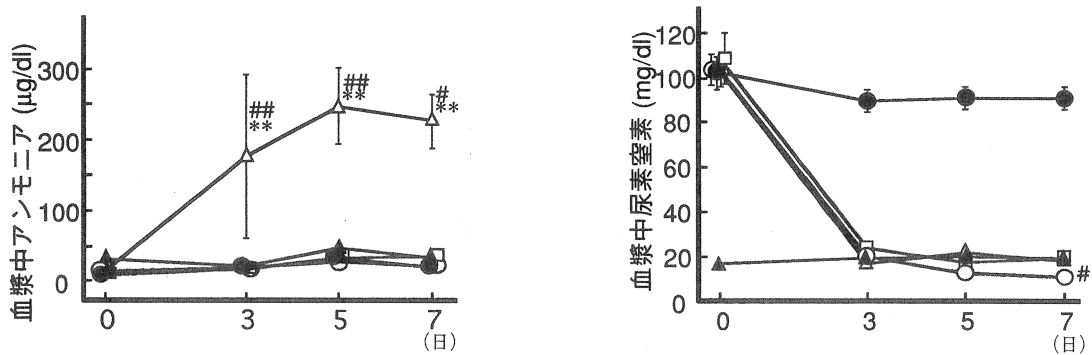
値は9~10例の平均値±標準誤差で示す

** : $p < 0.01$ vs. ネオアミュー®輸液 (Tukeyの多重比較)

: $p < 0.01$ vs. モリプロン®F輸液 (Tukeyの多重比較)

○ : ネオアミュー®輸液、 △ : アミュー® ※、 □ : モリプロン®F輸液

● : 急性腎不全 対照、 ▲ : 健常



図VI-5. TPN療法下における慢性腎不全ラットの血漿中アンモニア及び尿素窒素濃度

値は6~8例の平均値±標準誤差で示す

** : $p < 0.01$ vs. ネオアミュー®輸液 (Tukeyの多重比較)

#, ## : $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs. モリプロン®F輸液 (Tukeyの多重比較)

○ : ネオアミュー®輸液、 △ : アミュー® ※、 □ : モリプロン®F輸液

● : 慢性腎不全 対照、 ▲ : 健常

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

<参考>

各製剤の有効成分の含量は、22頁参照

(3)慢性腎不全ラットにおける投与窒素量による影響¹⁷⁾

慢性腎不全患者に対する TPN 療法下の窒素負荷量によるアミノ酸製剤の影響を、慢性腎不全ラットに非蛋白性カロリー/窒素 (Cal/N) 比600及び900の条件の本剤とモリプロン®F輸液を投与して比較検討した。

その結果、本剤は窒素出納及び血漿中トランスフェリンの高値、血漿中尿素窒素及び尿中アンモニア並びに尿素窒素の低値が確認された。

以上の結果、本剤はいずれの Cal/N 比の条件下においても、モリプロン®F 輸液に比べて、投与されたアミノ酸が効率よく利用されていることが示唆された。

<参考>

各製剤の有効成分の含量は、22頁参照

VI. 薬効薬理に関する項目

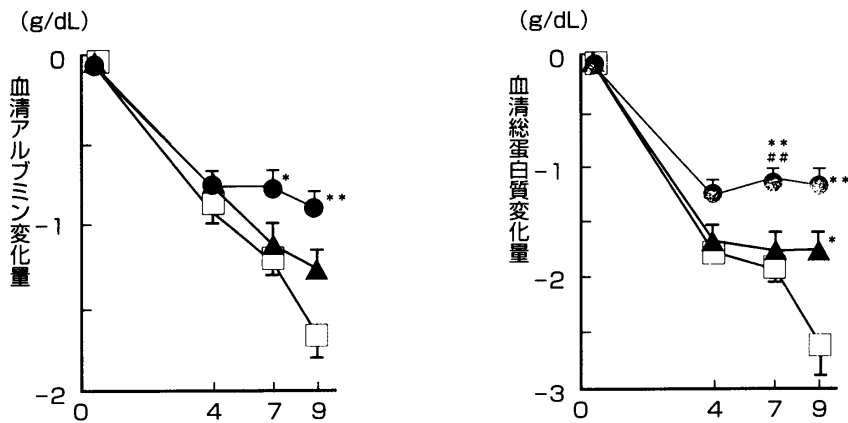
(4) 腹膜透析施行慢性腎不全ラットにおける栄養効果¹⁸⁾

低栄養状態にある透析患者への適応を想定して、慢性腎不全ラットに腹膜透析を施行し、本剤とアミュー®*の栄養効果を比較検討した。

その結果、本剤群では血漿蛋白の低下がアミュー®*群に比較して抑えられ、また肝中トリグリセリド含量の増加もみられなかった。このときの血漿アミノ酸濃度は、アミュー®*群でリシン、トレオニン、メチオニンの上昇がみられたが、本剤群では正常域に近いアミノ酸パターンを示した。

以上の結果、本剤は血漿アンモニア値の上昇や肝へのトリグリセリドの蓄積やアミノグラムの大きな変化を呈することなく、栄養効果が得られると考えられた。

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。



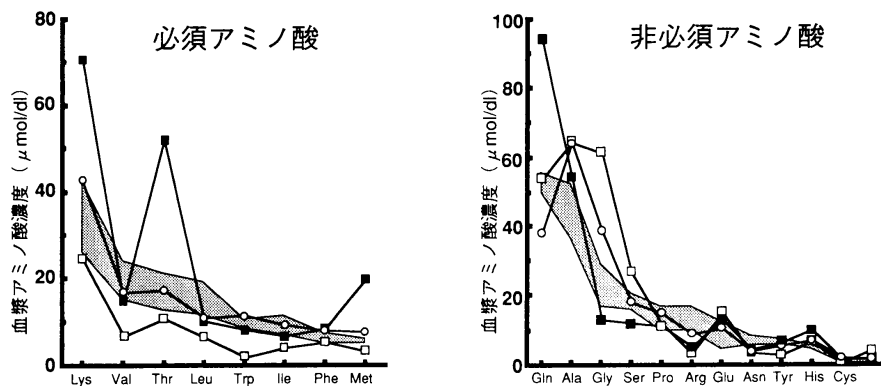
図VI-6. TPN療法下における腹膜透析施行慢性腎不全ラットの血清アルブミン及び血清総蛋白質の変化量

値は平均値±標準誤差で示す

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ vs. アミノ酸不含群

: $p < 0.01$ vs. アミュー®*群

□ : アミノ酸不含、● : ネオアミュー®輸液、▲ : アミュー®*



図VI-7. TPN療法下における腹膜透析施行慢性腎不全ラットの血漿必須アミノ酸及び非必須アミノ酸濃度

値は8例の平均値を、また正常域は健常群7例の平均値±2×標準偏差で示す

□ : アミノ酸不含、○ : ネオアミュー®輸液、■ : アミュー®*、■ : 正常域

<参考>

各製剤の有効成分の含量は、22頁参照

VI. 薬効薬理に関する項目

(5)慢性腎不全犬におけるアミノ酸製剤の影響¹⁹⁾

本剤の効果に対する種差による影響を検討する目的で、腎不全犬を用いて、非蛋白性カロリー/窒素 (Cal/N) 比300の条件下で検討した。

その結果、アミュー® *群は4例中3例の嘔吐と血漿アンモニア値の上昇によると考えられる死亡例が認められたが、本剤群及びモリプロン®F輸液群では嘔吐及び死亡例は認められなかった。また、本剤群ではモリプロン®F輸液群に比べ尿素窒素値の低値と血漿アミノ酸パターンの健常群に対する類似性が高いことが示され、ラットの結果と一致した。

以上の結果より、本剤の有効性は種差による影響は少ないものと考えられた。

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

<参考>

各製剤の有効成分の含量は、22頁参照

3. 蛋白代謝改善効果

慢性腎不全ラットにおける蛋白代謝改善効果²⁰⁾

慢性腎不全患者に対するTPN療法下の蛋白代謝に及ぼす影響を、慢性腎不全ラットを用いて、¹⁵N標識ロイシンを含有した本剤群とアミュー® *群とで比較検討をした。

その結果、本剤はアミュー® *より血漿及び筋中のいずれの蛋白にも効率よく取り込まれると共に、筋蛋白においては、尿中3-メチルヒスチジン排泄量を低下させた事から、蛋白分解の抑制作用が強い事が明らかとなった。

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

<参考>

各製剤の有効成分の含量は、22頁参照

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

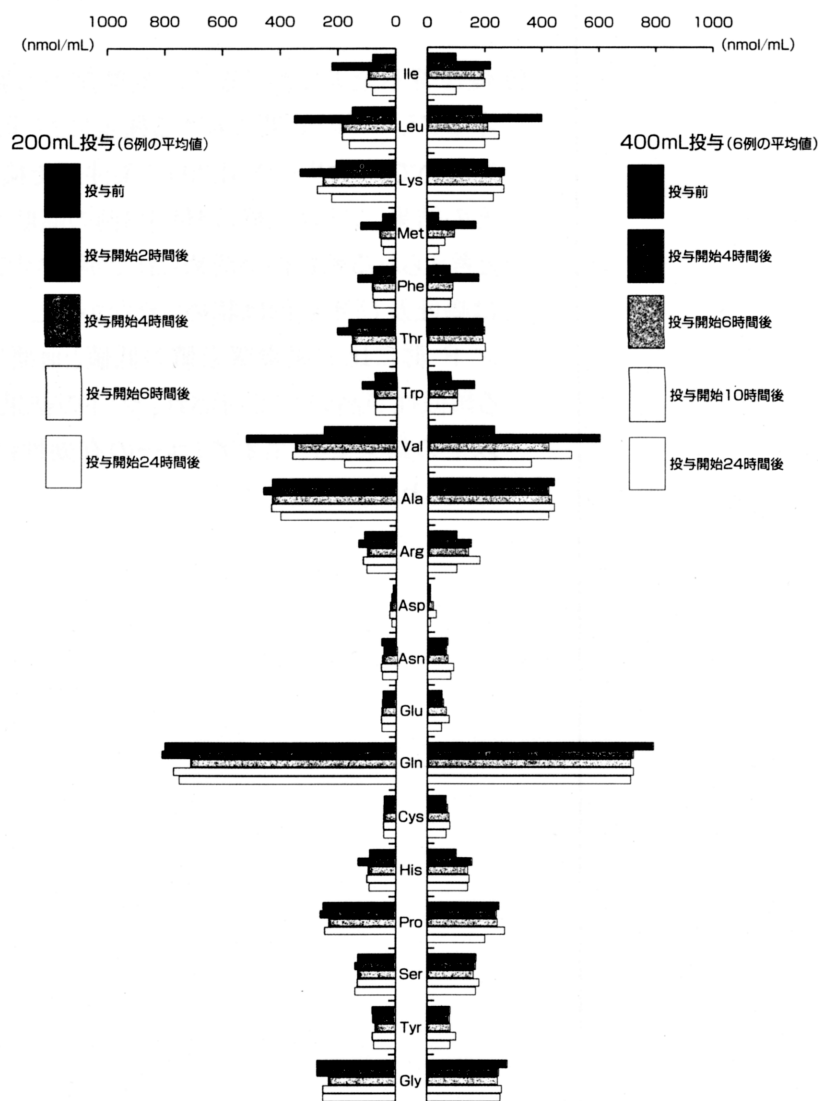
(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾

健常人に本剤を200mL/2時間及び400mL/4時間の用量で静脈内持続投与したときのアミノ酸の血漿中濃度を検討した。

その結果、両投与群とも投与終了直後、必須アミノ酸であるイソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、バリン及び非必須アミノ酸であるヒスチジンが増加したが、投与終了後2時間には速やかに減少し、24時間後には投与前値に復した。また、そのほかのアミノ酸については顕著な変化は認められなかった。



図VII-1. ネオアミュー®輸液投与時の血漿中アミノ酸濃度(健常人)

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

4. 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

該当資料なし

<参考>

SD系雄性ラットを高カロリー輸液(TPN:非蛋白性カロリー/窒素(Cal/N比300)下で3日間管理したのち、¹⁴C-本剤(¹⁴Cで全標識したアミノ酸を含む)を含むTPN液を投与し、さらに非標識TPN液を解剖時間まで投与し、放射能の組織内濃度を検討した。

正常ラットにおける放射能の血漿中濃度は、投与後1～6時間に最高値を示し、その後、時間の経過とともに減少した。放射能の組織内濃度は、唾液腺、小腸、骨髄、肝臓、腎臓等、蛋白合成や細胞増殖の盛んな組織で高値であった。慢性腎不全ラットにおける放射能の血漿及び組織内濃度は、正常ラットの場合とほぼ同じ濃度パターンを示した²¹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

各アミノ酸は、生体内においてアミノ酸プールを形成して、蛋白質合成や生理活性物質合成に利用される。

一方、脱アミノ化されるとTCA回路に入りエネルギー源としてCO₂に分解されるか、糖新生系、脂肪酸合成系に入る。

窒素は、尿素サイクルにより尿素となる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

各アミノ酸の炭素骨格は、最終的にCO₂とH₂Oに分解され、CO₂は呼気中に排泄される。窒素は、尿素またはアンモニアとして尿中に排泄される。

(2) 排泄率¹⁾

健常人に本剤を200mL/2時間及び400mL/4時間の用量で静脈内持続投与したときの投与開始から投与終了6時間までのアミノ酸の尿中排泄を検討した。

その結果、総アミノ酸の尿中排泄率は、200mL投与群で2.63%、400mL投与群で1.89%であり、生体内保有率は良好であった。

表VII-1. ネオアミュー®輸液投与時の投与アミノ酸の尿中排泄(健常人)

アミノ酸	200mL群		400mL群	
	排泄量(μmol)	排泄率(%)	排泄量(μmol)	排泄率(%)
Ile	6.33±0.90	0.06±0.01	11.38±1.88	0.05±0.01
Leu	22.57±2.86	0.15±0.02	39.80±5.99	0.13±0.02
Lys	304.21±127.73	4.48±1.88	276.46±56.61	2.04±0.42
Met	8.41±2.00	0.13±0.03	17.25±5.56	0.13±0.04
Phe	35.40±7.52	0.58±0.12	60.38±15.25	0.50±0.13
Thr	122.21±27.37	2.91±0.65	231.14±92.83	2.75±1.11
Trp	42.17±7.87	1.72±0.32	71.95±13.30	1.47±0.27
Val	21.09±2.59	0.16±0.02	44.29±6.18	0.17±0.02
Ala	163.48±23.63	2.43±0.35	235.00±52.86	1.49±0.73
Arg	13.17±2.77	0.38±0.08	15.83±3.00	0.23±0.04
Asp	3.07±0.97	0.82±0.25	5.49±1.06	0.73±0.14
Glu	5.81±1.43	1.71±0.42	11.53±1.53	1.70±0.22
His	714.54±117.37	22.17±3.64	1189.93±225.20	18.46±3.49
Pro	2.25±4.25	0.06±0.12	0.64±1.58	0.01±0.02
Ser	248.13±44.69	13.04±2.35	369.41±56.61	9.71±2.28
Tyr	55.21±9.02	10.00±1.63	89.62±12.53	8.12±1.13
Gly	847.03±243.00	21.20±6.08	967.85±223.59	12.11±2.80
TAA*	2615.07±344.92	2.63±0.29	3637.92±638.41	1.89±0.32

6例の平均値±標準偏差 * : 17種類のアミノ酸量

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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²²⁾

透析患者3名を対象に、本剤及び対照薬としてアミュー® ※200mLを、各々透析終了90分前より回路の静脈側に点滴し、生体内保有率を検討した。

その結果、本剤により投与されたアミノ酸の79.0～85.1%が生体内で有効に利用され、約17% (2.05±0.38g)のアミノ酸が透析液中に漏出していると考えられた。

表VII-2. 透析患者にネオアミュー®輸液及びアミュー® ※を静脈内持続投与した時のアミノ酸の生体内保有率

投与薬剤	透析液中の総アミノ酸量(g)	漏出アミノ酸量(g): (B)-(C)	生体内保有率 (%)
—	4.53±0.46 (C)	—	—
ネオアミュー®輸液	6.58±0.29 (B)	2.05±0.38	82.6±3.21 (79.0～85.1)
アミュー® ※	7.04±0.75 (B)	2.51±0.61	82.3±4.36 (79.7～87.3)

値は3例の平均値±標準偏差で示す

投与アミノ酸量(A):ネオアミュー®輸液;11.80g、 アミュー® ※;14.14g

生体内保有率(%) = $[1 - (B - C) / A] \times 100$

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

(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。]

(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。]

(3)先天性アミノ酸代謝異常症を有する患者

[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)

(1)肝性脳症のある患者では、アミノ酸代謝機能が障害され、芳香族アミノ酸、及びメチオニン濃度が増加し、分岐鎖アミノ酸濃度が低下してアミノ酸インバランスの状態にある。このような患者に本剤を投与すると、アミノ酸代謝障害によりアミノ酸インバランスが助長され、芳香族アミノ酸であるフェニルアラニン、あるいはメチオニンの血中濃度が増加し、脳神経系において偽性神経伝達物質として働き、肝性昏睡を悪化させると考えられる。

(2)高アンモニア血症の治療方針は、アンモニアの生成を抑制し、アンモニアの処理を促進させることにある。したがって、本剤投与によるアミノ酸摂取によって、窒素量の過負荷が起こりアンモニアの生成と処理に異常をきたし、高アンモニア血症の病態をさらに悪化させるおそれがある。

(3)先天性アミノ酸代謝異常症は、遺伝子異常による、ある種のアミノ酸分解酵素の欠損が原因で、ある種のアミノ酸の代謝が障害され、その結果アミノ酸が蓄積する疾患である。先天性アミノ酸代謝異常症に対する栄養治療の基本は、障害された酵素の基質になるアミノ酸の摂取量を制限することであるため、本剤を投与するとアミノ酸が代謝されず、増加することになり症状が悪化するおそれがある。

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

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

(1)心臓、循環器系に機能障害のある患者

[循環血液量を増や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。]

(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。]

(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)

(1)心臓、循環器系に機能障害のある患者では、心臓のポンプ機能の低下により心拍出量が低下し、その結果循環血液量の増加が起こる。このような患者に輸液剤を静脈内に投与すると、循環血液量がさらに増加し、心臓に過負荷がかかり循環器系の症状を悪化させるおそれがある。

(2)肝臓はアミノ酸代謝、及びアンモニアを分解する尿素サイクルの機能を司っており肝不全等の肝障害時においてはアミノ酸代謝異常、あるいは高アンモニア血症が生じることがある。したがって、肝障害のある患者に本剤を投与するとアミノ酸代謝異常が亢進し、アミノ酸の過剰蓄積さらに高アンモニア血症を引き起こすおそれがある。

また、消化管出血が起こると負荷されたヘモグロビン等の窒素化合物が腸内細菌により分解されアンモニアが発生する。したがって、消化管出血のある患者に本剤を投与するとアミノ酸負荷と相まって高アンモニア血症を引き起こすおそれがある。

(3)本剤中に、安定剤に由来するナトリウム(約2mEq/L)、L-リシン酢酸塩、及びpH調節剤に由来する酢酸(約47mEq/L)が含まれている。

また、本剤投与により、血液中の重炭酸イオン濃度の低下が認められることがある。したがって、高度の電解質異常のある患者、又は酸・塩基平衡に異常のある患者に本剤を投与すると電解質異常、又は酸・塩基平衡異常が進行し、症状が悪化するおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)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。
- (2)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)

- (1)腎不全時の低蛋白血症、あるいは低栄養状態に対するアミノ酸補給の目的で本剤の投与を行うが、経口的な栄養管理で十分に蛋白摂取がなされている患者に本剤を投与するとアミノ酸、窒素代謝産物の過剰蓄積、あるいはアミノ酸インバランスを起こし腎不全の症状を悪化させるおそれがある。したがって、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患者にのみ投与の対象となる。
- (2)同種同効薬のアミュー®^{*}の市販後調査において、高アンモニア血症及び意識障害が報告されている。アミュー®^{*}において本件に関し調査・研究を行ったところ、消化管出血等の合併症を有し高アンモニア血症を引き起こすおそれのある場合、また窒素源をアミュー®^{*}のみに依存した高カロリー輸液法でカロリー/N比の低い条件下において、意識障害を引き起こす可能性が示唆された。ネオアミュー®輸液の承認時迄の臨床試験において、高アンモニア血症、及び意識障害の発現の報告はなかったが、本剤においても発現の可能性が完全には否定されないためアミュー®^{*}の一般的注意に準拠して記載した。
- 意識障害の発現の可能性がある場合(前兆として、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る)、直ちに本剤の投与を中止する必要がある。

※アミュー®は、2000年4月薬価基準より削除された。

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用調査症例318例中、副作用発現症例数10例(3.1%)、副作用発現件数15件(4.7%)であった。主な副作用は悪心・嘔気(1.9%)、嘔吐(0.6%)、頭痛(0.6%)、代謝性アシドーシス(0.6%)等であった。臨床検査値異常変動はHCO₃⁻の低下3件(0.9%)、AST(GOT)の上昇1件(0.3%)、血中アンモニアの上昇1件(0.3%)が報告されている。(承認時)

市販後の使用成績調査では2,936例中、98例(3.34%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、BUN上昇23件(0.78%)、AST(GOT)上昇20件(0.68%)、ALT(GPT)上昇17件(0.58%)、肝障害13件(0.44%)、嘔気11件(0.37%)、血中クレアチニン上昇8件(0.27%)、高アンモニア血症7件(0.24%)、代謝性アシドーシス6件(0.20%)、嘔吐4件(0.14%)、食欲不振4件(0.14%)等であった。(再審査終了時)

(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

次のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒、発疹	全身蕁麻疹
消化器	悪心(嘔気)、嘔吐、食欲不振		
肝臓	肝障害		
腎臓	血中クレアチニン上昇、BUN上昇		
循環器		胸部不快感	心悸亢進
大量・急速投与			アシドーシス
その他	代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、重炭酸塩減少	発熱、頭痛、鼻閉・鼻汁	悪寒、熱感、頭部灼熱感、血管痛

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1. 副作用一覧表(再審査期間終了まで)

	承認時の調査	使用成績調査 の累計	合計
調査施設数	94施設	471施設	551施設
調査症例数	318例	2,936例	3,254例
副作用等の発現症例数	12例	98例	110例
副作用等の発現件数	20件	147件	167件
副作用等の発現症例率(%)	3.77%	3.34%	3.38%
副作用等の種類	発現症例(件数)率(%)		合計
皮膚・皮膚付属器障害	0(0.00%)	1(0.03%)	1(0.03%)
そう痒(症)	0	1(0.03%)	1(0.03%)
皮疹	0	1(0.03%)	1(0.03%)
中枢・末梢神経系障害	0(0.00%)	2(0.07%)	2(0.06%)
昏睡(状態)	0	1(0.03%)	1(0.03%)
しびれ(感)	0	1(0.03%)	1(0.03%)
精神障害	0(0.00%)	1(0.03%)	1(0.03%)
いらいら感	0	1(0.03%)	1(0.03%)
不眠(症)	0	1(0.03%)	1(0.03%)
消化管障害	6(1.89%)	13(0.44%)	19(0.58%)
悪心(嘔気)	6(1.89%)	11(0.37%)	17(0.52%)
嘔吐	2(0.63%)	4(0.14%)	6(0.18%)
食欲不振	0	4(0.14%)	4(0.12%)
肝臓・胆管系障害	1(0.31%)	35(1.19%)	36(1.11%)
肝障害	0	13(0.44%)	13(0.40%)
AST(GOT)上昇	1(0.31%)	20(0.68%)	21(0.65%)
ALT(GPT)上昇	0	17(0.58%)	17(0.52%)
代謝・栄養障害	4(1.26%)	15(0.51%)	19(0.58%)
重炭酸塩減少	3(0.94%)	1(0.03%)	4(0.12%)
代謝性アシドーシス	2(0.63%)	6(0.20%)	8(0.25%)
高リン酸塩血症	0	1(0.03%)	1(0.03%)
痛風	0	1(0.03%)	1(0.03%)
高アンモニア血症	1(0.31%)	7(0.24%)	8(0.25%)
心・血管障害(一般)	0(0.00%)	1(0.03%)	1(0.03%)
高血圧	0	1(0.03%)	1(0.03%)
呼吸器系障害	1(0.31%)	0(0.00%)	1(0.03%)
鼻閉・鼻汁	1(0.31%)	0	1(0.03%)
赤血球障害	0(0.00%)	4(0.14%)	4(0.12%)
貧血	0	4(0.14%)	4(0.12%)
白血球・網内系障害	0(0.00%)	2(0.07%)	2(0.06%)
白血球増多(症)	0	2(0.07%)	2(0.06%)
血小板・出血凝血障害	0(0.00%)	4(0.14%)	4(0.12%)
血小板減少(症)	0	4(0.14%)	4(0.12%)
泌尿器系障害	2(0.63%)	30(1.02%)	32(0.98%)
血中クレアチニン上昇	1(0.31%)	8(0.27%)	9(0.28%)
急性腎不全	0	1(0.03%)	1(0.03%)
腎機能異常	0	2(0.07%)	2(0.06%)
尿蛋白増加	0	2(0.07%)	2(0.06%)
BUN上昇	1(0.31%)	23(0.78%)	24(0.74%)
乏尿	0	3(0.10%)	3(0.09%)
一般的全身障害	2(0.63%)	6(0.20%)	8(0.25%)
胸部不快感	0	1(0.03%)	1(0.03%)
発熱	0	2(0.07%)	2(0.06%)
全身倦怠(感)	0	2(0.07%)	2(0.06%)
不快感	0	1(0.03%)	1(0.03%)
頭痛	2(0.63%)	0	2(0.06%)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

使用成績調査の副作用発現状況について解析した。

1. 患者背景別副作用発現状況

表Ⅷ-2. 患者背景別副作用発現状況

項目	要因	症例数	副作用		検定結果
	カテゴリー		発現症例数	発現症例率	
性別	男	1,598 例	48 例	3.00%	Fisher 検定 p=0.302 n.s.
	女	1,338 例	50 例	3.74%	
	不明・未記載	0 例	0 例	0.00%	
妊産婦	妊産婦	0 例	0 例	0.00%	検定不可
	非妊産婦	1,337 例	50 例	3.74%	
	不明・未記載	1 例	0 例	0.00%	
年齢	15歳未満	1 例	0 例	0.00%	$\chi^2=1.234$ df=2 p=0.540 n.s.
	15～65歳未満	956 例	27 例	2.82%	
	65歳以上	1,972 例	71 例	3.60%	
	不明・未記載	7 例	0 例	0.00%	
疾患名	慢性腎不全	2,388 例	73 例	3.06%	Fisher 検定 p=0.070 n.s.
	急性腎不全	405 例	20 例	4.94%	
	その他	143 例	5 例	3.50%	
	不明・未記載	0 例	0 例	0.00%	
入院・外来	入院	2,103 例	86 例	4.09%	$\chi^2=13.181$ df=2 p<0.001 **
	外来	675 例	11 例	1.63%	
	入院⇔外来	153 例	1 例	0.65%	
	不明・未記載	5 例	0 例	0.00%	
使用目的	低蛋白血症	1,056 例	46 例	4.36%	$\chi^2=5.515$ df=2 p=0.063 n.s.
	低栄養状態	1,534 例	41 例	2.67%	
	手術前・後	157 例	6 例	3.82%	
	その他	188 例	5 例	2.66%	
	不明・未記載	1 例	0 例	0.00%	
合併症	無	529 例	9 例	1.70%	Fisher 検定 p=0.022 *
	有	2,407 例	89 例	3.70%	
	不明・未記載	0 例	0 例	0.00%	
腎障害	無	91 例	3 例	3.30%	Fisher 検定 p=1.000 n.s.
	有	2,845 例	95 例	3.34%	
	不明・未記載	0 例	0 例	0.00%	
肝障害	無	2,387 例	76 例	3.18%	Fisher 検定 p=0.355 n.s.
	有	546 例	22 例	4.03%	
	不明・未記載	3 例	0 例	0.00%	
透析	無	1,128 例	65 例	5.76%	Fisher 検定 p<0.001 **
	有	1,808 例	33 例	1.83%	
	不明・未記載	0 例	0 例	0.00%	
アレルギー歴	無	2,830 例	94 例	3.32%	Fisher 検定 p=0.219 n.s.
	有	48 例	3 例	6.25%	
	不明・未記載	58 例	1 例	1.72%	
医薬品副作用歴	無	2,791 例	92 例	3.30%	Fisher 検定 p=1.000 n.s.
	有	80 例	2 例	2.50%	
	不明・未記載	65 例	4 例	6.15%	
直前の栄養状態	良好	101 例	5 例	4.95%	$\chi^2=4.350$ df=2 p=0.114 n.s.
	おおむね良好	1,315 例	34 例	2.59%	
	不良	1,508 例	58 例	3.85%	
	不明・未記載	12 例	1 例	8.33%	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別の集計では、合併症の有無、入院・外来の別、透析の有無別等の解析において有意な差が認められた。本剤の副作用発現症例率には合併症の有無、透析の有無が強く影響していると考えられた。合併症有りの患者、腎不全で透析無しの患者は病態が悪いと推定され、これらの患者では入院症例の比率が高かったことから、これらのことが本剤の副作用発現症例率に関与したものと推察された。

2. 投与期間、総投与量別副作用発現状況

表VIII-3. 投与期間、総投与量別副作用発現状況

項目	カテゴリー	症例数	副作用		検 定
			発現症例数	発現症例率	
総投与期間	8日未満	342例	21例	6.14%	$\chi^2=36.501$ df=6 p<0.001 **
	8日以上～2週未満	455例	16例	3.52%	
	2週以上～4週未満	773例	42例	5.43%	
	4週以上～6週未満	390例	9例	2.31%	
	6週以上～3ヵ月未満	453例	6例	1.32%	
	3ヵ月以上～6ヵ月未満	314例	3例	0.96%	
	6ヵ月以上	205例	1例	0.49%	
不明・未記載	4例	0例	0.00%		
総投与量	600mL未満	76例	2例	2.63%	$\chi^2=31.813$ df=5 p<0.001 **
	600mL以上～1,200mL未満	138例	15例	10.87%	
	1,200mL以上～2,400mL未満	551例	18例	3.27%	
	2,400mL以上～4,800mL未満	758例	32例	4.22%	
	4,800mL以上～12,000mL未満	895例	20例	2.23%	
	12,000mL以上	513例	11例	2.14%	
	不明・未記載	5例	0例	0.00%	
合 計	2,936例	98例	3.34%		

本剤の副作用は投与開始後早期に多くが発現し、本剤を長期間使用することによって副作用発現症例率が高まる傾向は見られなかった。

(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いるので、減量するなど注意すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
- (2)一般に乳児、特に新生児及び低出生体重児では種々のアミノ酸代謝が未発達のため、臨床症状、臨床検査値に注意するなど観察を十分行い、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1)投与前

- 1)結晶が析出することがあるので、このような場合には50～60℃に温めて溶解後これを体温付近まで放冷して使用すること。
- 2)完全に澄明でないものは使用しないこと。
- 3)開封後は速やかに使用し、残液は決して使用しないこと。

(2)投与时

- 1)慢性腎不全非透析患者では、本剤の投与前の食事蛋白量から200mLあたり食事蛋白量として5～10gを減じること。
- 2)ナトリウム約2mEq/L、酢酸約47mEq/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。

(3)投与速度

ゆっくり静脈内に投与すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

(1)投与前

- 1)、2)高濃度アミノ酸輸液は、温度の変化が大きい場合に、まれにアミノ酸の結晶が析出することがある。このような場合には、50～60℃で温めて溶解した後、これを体温まで放冷し使用すること。
- 3)開封後長期間放置しておく、本剤に含有されているトリプトファン等が酸化され黄色に変色することがある。完全に澄明でないものは変質の可能性があるため使用しないこと。

(2)投与时

- 1)臨床試験において、投与薬剤に相当する蛋白量を食事より減じて(平均約8.9g)、腎機能を保持しつつ栄養状態の改善効果が認められていることから設定した。
- 2)本剤中に電解質として、安定剤に由来するナトリウムが約2mEq/L、及びpH調節剤に由来する酢酸が約47mEq/L含まれていることから設定した。

(3)投与速度

急速投与によりアシドーシスがあらわれるおそれがあるため、輸液剤の共通事項として記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅹ. 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{23,24)}

一般薬理作用として、一般症状及び行動、中枢神経系、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、その他に及ぼす影響について検討した。

その結果、本剤は臨床使用量を上まわる大量投与において、通常のアミノ酸製剤で認められる作用以外、特記すべき作用を示さず、臨床使用上適正な投与量及び投与速度に従う限り、重篤な副作用に結びつく一般薬理作用を有していないと考えられる。

表Ⅹ-1. 一般薬理作用一覧

試験項目	動物種	投与経路	投与量 mL/kg	試験成績
1.一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状の観察	マウス ラット	静脈内	10、20	10mL/kg 著変なし 20mL/kg 著変なし
2.中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動に対する作用(回転カゴ法)	マウス	静脈内	10、20	作用なし
ヘキソバルビタール睡眠時間に対する作用	マウス	静脈内	20	作用なし
電撃けいれんに対する作用	マウス	静脈内	20	作用なし
ペンチレンテトラゾールけいれんに対する作用	マウス	静脈内	20	作用なし
体温に対する作用	ラット	静脈内	20	作用なし
脳波に対する作用(急性植え込み法)	ウサギ	静脈内 持続注入	20 (1mL/kg/min)	著変なし
協調運動に対する作用(回転棒法)	マウス	静脈内	20	作用なし
3.体性神経系に及ぼす影響				
横隔膜神経筋標本に対する作用(神経・筋刺激)	ラット	in vitro	0.3%、1%、3%	作用なし
筋弛緩作用に対する作用(懸垂法)	マウス	静脈内	20	作用なし
4.自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸に対する作用(ヒスタミン及びアセチルコリン収縮に対する作用)	モルモット	in vitro	0.3%、1%、3%	Ach、His 収縮に作用なし
5.呼吸・循環器系に及ぼす影響				
呼吸、血圧、心拍数、血流量及び心電図に対する作用	イヌ (麻酔下)	静脈内 持続注入 静脈内 持続注入	4 (0.2mL/kg/min) 20 (1mL/kg/min)	呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に著変なし 腎血流量増加(投与終了後回復) 呼吸数増加(投与終了後回復) 血圧軽度降下(投与初期) 心拍数及び心電図著変なし 腎血流量増加(投与終了後回復)
摘出心房に対する作用	モルモット	in vitro	0.3%、1%、3%	収縮力の軽度増加
摘出耳介血管に対する作用	ウサギ	in vitro	10%、原液	作用なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-1. 一般薬理作用一覧(つづき)

試験項目	動物種	投与経路	投与量 mL/kg	試験成績
6.消化器系に及ぼす影響				
腸管内輸送能に対する作用	マウス	静脈内	10、20	10mL/kg 作用なし 20mL/kg 軽度抑制
胆汁分泌に対する作用	ラット (麻酔下)	静脈内 持続注入	20 (1mL/kg/min)	投与中軽度抑制、投与終了後60分まで軽度増加
BSP 試験	ラット	静脈内	20	作用なし
摘出回腸自動運動に対する作用	ウサギ	in vitro	0.3%、1%、3%	0.3%収縮増大傾向 1%以上収縮増大
7.水及び電解質代謝に及ぼす影響				
尿量及び尿中電解質に対する作用	ラット	静脈内	20	著変なし
8.その他				
血液凝固系に対する作用(PT、APTT)	ウサギ	in vitro	1%、3%	作用なし
線溶系に対する作用(ELT)	ラット	in vitro	0.3%、1%、3%	1%以上で軽度延長
血小板凝集に対する作用(ADP、コラーゲン凝集)	ウサギ	in vitro	3%	著変なし
溶血性試験(吸光度法)	ウサギ	in vitro	50%	作用なし
PSP 試験	ラット	静脈内	20	作用なし
摘出子宮に対する作用(妊娠・非妊娠)	ラット	in vitro	0.3%、1%、3%	作用なし
局所刺激性試験(耳介後静脈を用いる貯留法)	ウサギ	静脈内	0.05mL×3	作用なし

動物種: ddy 系雄性マウス、SD 系雌雄ラット、Hartley 系雄性モルモット、日本白色種雌性ウサギ、雌性ビーグル犬

(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²⁵⁾

表Ⅹ-2. 単回投与毒性試験の結果

動物種	投与(処理)経路、 投与速度	性	投与量 (mL/kg)	成績
ラット (Crj:CD 系 6 週齢)	大腿静脈 20mL/kg/min	♂	60, 80, 100, 120	LD ₅₀ 92.1mL/kg
		♀		LD ₅₀ 129.0mL/kg
ビーグル犬 (9 ヶ月齢)	前腕正中皮静脈 30mL/kg/hr	♂	100, 200	概略の致死量 >200mL/kg

(2) 反復投与毒性試験

1. イヌ5週間静脈内投与毒性試験²⁶⁾

8~10ヵ月齢の雌雄ビーグル犬を用いて、10、20、40mL/kg/日を静脈内カテーテル留置により5週間持続投与を行った。

投与速度は末梢投与での速度と近似した3mL/kg/hrとし、投与時間は1日当たり最高800分とした。

その結果、40mL/kg群の雄で、飲水量の増加傾向が認められた。

尿検査では対照群に比べ、40mL/kg群の雄でNa及びCl濃度の低下、また同群の雌でNa濃度の低下が認められたが、これらの所見は対照群に生理食塩液を投与したことに起因するものと考えられた。

以上より、イヌを用いた5週間静脈内投与毒性試験における本剤の無毒性量は40mL/kg/日と推定された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. イヌ90日間静脈内投与毒性試験²⁷⁾

6.5～7.5ヵ月齢の雌雄ビーグル犬を用いて、10、20、40mL/kg/日を静脈内カテーテル留置により90日間静脈内持続投与を行った。

投与時間は経中心静脈投与における投与形態での毒性を把握するため、24時間/日とした。

その結果、40mL/kg群で血小板数の減少が認められた。

一方、同群で脾における髄外造血亢進が、また同群の雌2例に肺血管炎及び血栓塞栓症が認められたが、これらの変化は長期静脈内カテーテル留置に起因する偶発所見と考えられた。

以上より、イヌを用いた90日間静脈内投与毒性試験における本剤の無毒性量は20mL/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

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: 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

取扱い上の注意

1. 薬液の着色、漏出、あるいは外袋中に水滴が認められるものは使用しないこと。
2. 薬液の着色防止のため、外袋は使用直前まで開封しないこと。(製剤の安定性を保持するために脱酸素剤を封入しています)
3. 外袋が破損すると薬液が着色するので傷つけない様注意すること。
4. 通気針は不要。
5. ゴム栓を保護しているシールがはがれているときは使用しないこと。
6. 注射針はゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺し入れること。斜めに刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。また、同一箇所を繰り返し刺さないこと。
7. 容器の目盛りは目安として使用すること。
8. 本製品は、連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y字タイプの輸液セットを使用すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(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39～40頁参照

(3) 調剤時の留意点について

「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39～40頁参照

X. 管理的事項に関する項目

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

200mL×30袋(プラスチックバッグ)

7. 容器の材質

[バッグ] 本体 :ポリエチレン

キャップ :ポリエチレン

キャップシール :ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン

ゴム栓 :ブタジエン

[外袋] 本体 :ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、エチレンビニルアルコール共重合体

脱酸素剤 : (包装材)ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、紙
(内容物)活性酸化鉄、活性炭、電解質

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:「キドミン輸液」(大塚製薬工場=大塚製薬)

9. 国際誕生年月日

1996年(平成8年)7月10日 「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ネオアミュー®輸液

製造販売承認年月日:2009年(平成21年)6月19日

承認番号:22100AMX00935000

[注]ネオアミュー®(旧販売名)

製造承認年月日:1996年(平成8年)7月10日

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

ネオアミュー®輸液

薬価基準収載年月日:2009年(平成21年)9月25日

[注]ネオアミュー®(旧販売名)

薬価基準収載年月日:1996年(平成8年)9月6日

経過措置期間終了:2010年(平成22年)6月30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(平成19年)12月26日

内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

4年間:1996年(平成8年)7月10日～2000年(平成12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、投薬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	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
ネオアミュー®輸液	107542703	3253415A1034	620754201

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 折田義正 他:腎と透析, **5**(3), 329-337, 1978
- 2) 高橋 進 他:腎と透析, **5**(4), 469-474, 1978
- 3) Imai E., et al.: Jap J Nephrol, **28**, 273-280, 1986
- 4) 椿原美治 他:日腎誌, **24**(10), 1127-1135, 1982
- 5) Rapp RP 他: Clin Pharm, **1**, 276-280, 1982
- 6) 小出 輝 他:薬理と治療, **22**(5), 2239-2268, 1994
- 7) 小出 輝 他:薬理と治療, **22**(5), 2153-2177, 1994
- 8) 折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2179-2199, 1994
- 9) 折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2201-2223, 1994
- 10) 折田義正 他:薬理と治療, **22**(5), 2269-2293, 1994
- 11) エイワイファーマ株式会社:社内資料(第 I 相臨床試験)
- 12) 吉川隆一 他:薬理と治療, **22**(5), 2225-2237, 1994
- 13) 片岡美紀子 他:日腎誌, **35**(10), 1131-1138, 1993
- 14) 藤井祐二 他:薬理と治療, **21**(12), 4617-4624, 1993
- 15) 藤井祐二 他:薬理と治療, **24**(4), 701-709, 1996
- 16) 茶木啓孝 他:薬理と治療, **24**(4), 711-723, 1996
- 17) 山内清孝 他:薬理と治療, **24**(4), 725-734, 1996
- 18) 藤井祐二 他:薬理と治療, **21**(12), 4607-4615, 1993
- 19) 藤井祐二 他:薬理と治療, **24**(4), 743-754, 1996
- 20) エイワイファーマ株式会社:社内資料(タンパク代謝への影響)
- 21) 小寄正彦 他:薬理と治療, **24**(4), 693-700, 1996
- 22) 大坪 修 他:薬理と治療, **22**(5), 2141-2151, 1994
- 23) 古田和生 他:薬理と治療, **21**(10), 3507-3528, 1993
- 24) エイワイファーマ株式会社:社内資料(ウサギを用いた血管局所刺激性試験)
- 25) 小林孝志 他:薬理と治療, **21**(10), 3501-3506, 1993
- 26) エイワイファーマ株式会社:社内資料(A 5-WEEK STUDY WITH TEST ARTICLE MRX-III ADMINISTERED BY CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION TO BEAGLE DOGS)
- 27) エイワイファーマ株式会社:社内資料(A 90-DAY TOXICITY STUDY WITH TEST ARTICLE MRX-III ADMINISTERED BY CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION TO BEAGLE DOGS)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での提携販売は以下の通りである。

表XII-1. 外国における発売状況(2017年3月現在)

国名	販売名	販売会社名	販売年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
ベトナム	「Neoamiyu」	DKSH Vietnam	2000年			日本と同様	
タイ	「Neoamiyu」	Far East Pharmaceutical	2003年			日本と同様	

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

ネオアミュー[®]輸液 配合変化試験

1. 配合方法

本品200mL と50%ブドウ糖注射液300mL を混合したものについて、各種注射剤を1アンプル又は1バイアルの割合で混合した。

なお、用時溶解して用いる注射剤のうち溶解液が添付されているものは添付溶解液で、その他は添付文書記載の指示に従って溶解した。

高カロリー輸液に用いられる糖類剤については、用法・用量に従って混合した。

2. 試験方法

室温において混合直後、1時間、3時間、6時間及び24時間後の外観変化(変色、混濁、沈殿及び結晶析出など)を肉眼で観察し、同時に pH を測定した。

なお、各種注射剤についても室温において、開封直後及び24時間後の外観変化を肉眼にて観察し、同時に pH を測定した。

3. 結果

試験結果を表1、2に示す。

外観変化が認められた薬剤は、混合1時間後に沈殿が認められた利尿薬「ソルダクトン静注用200mg」と混合直後に混濁が認められた抗生物質製剤「ファンギゾン注射用50mg」の2品目であった。

尚、pH 変動幅は外観変化があった2品目以外は全て±0.5未満であった。

(外観変化のあった2品目)

「ソルダクトン静注用200mg」: 混合1時間後に沈殿

「ソルダクトン静注用200mg」は、主成分であるカンレノ酸カリウムが、pH の変動により溶解度の低い非解離形のカンレノ酸を生成し析出したものと考えられた。

「ファンギゾン注射用50mg」: 混合直後に混濁

「ファンギゾン注射用50mg」は、主成分であるアムホテリシンBが、アミノ酸の塩析効果により析出したものと考えられた。

表1. ネオアミュー[®]輸液配合変化表
(本品200mL+50%ブドウ糖注射液300mL)と各種注射剤の配合変化試験成績

分類	配合薬剤名	メーカー	配合量	外観変化
解熱鎮痛消炎剤	「セダペイン注15」	日医工	15mg/1mL	なし
利尿剤	「アレリックス6mg 注」	サント	6mg/2mL	なし
	「ソルダクトン静注用200mg」	ファイザー	200mg/20mL	1hr 後沈殿
	「ラシックス注20mg」	サノフィ=日医工	20mg/2mL	なし
ビタミン B ₁ 剤	「アリナミン F50注」	武田テバ薬品=武田薬品工業	50mg/20mL	なし
ビタミン B 剤	「ビスラーゼ注射液20mg」	トーアエイヨー=アステラス	20mg/2mL	なし
	「フォリアミン注射液」	日本製薬=武田薬品工業	15mg/1mL	なし
	「フラビタン注射液20mg」	トーアエイヨー=アステラス	20mg/2mL	なし
混合ビタミン剤	「ビタメジン静注用」	第一三共	10mL	なし
	「ネオラミン・スリーピー液(静注用)」	日本化薬	10mL	なし
無機質製剤	「アスパラカリウム注10mEq」	田辺三菱製薬=田辺製薬販売	17.12% 10mL	なし
	「エレメンミック注」	エイワイファーマ=陽進堂	2mL	なし
血液代用剤	「アクチット輸液」	興和=扶桑薬品工業	500mL	なし
	「EL-3号輸液」	エイワイファーマ=陽進堂	500mL	なし
	「ソリター-T3号輸液」	エイワイファーマ=陽進堂	500mL	なし
	「フィジオゾール3号輸液」	大塚製薬工場=大塚製薬	500mL	なし
	「ラクテック注」	大塚製薬工場=大塚製薬	500mL	なし
	大塚生食注	大塚製薬工場=大塚製薬	100mL	なし
血液凝固阻止剤	ヘパリン Na 注1万単位/10mL「モチダ」	持田製薬	1万単位/10mL	なし
他に分類されない代謝性医薬品	「エスポー注射液3000」	協和発酵キリン	3000IU/2mL	なし
	「エポジン注アンプル3000」	中外製薬	3000IU/2mL	なし
	「注射用エフオーワイ100」	小野薬品工業	100mg/5mL	なし
	ミラクリッド注射液5万単位	持田製薬	5万単位/2mL	なし
抗生物質製剤	「アザクタム注射用1g」	エーザイ	1g/10mL	なし
	「ゲンタシン注10」	MSD	10mg/10mL	なし
	「シオマリン静注用1g」	塩野義製薬	1g/5mL	なし
	「ホスミシン S 静注用2g」	MeijiSeika ファルマ	2g/20mL	なし
	「スルペラゾン静注用1g」	ファイザー	1g/10mL	なし
	「セフォタックス注射用2g」	日医工サノフィ=日医工	2g/8mL	なし
	「セフメタゾン静注用1g」	第一三共	1g/10mL	なし
	「ピクシリン注射用1g」	MeijiSeika ファルマ	1g/4mL	なし
	「ミノマイシン点滴静注用100mg」	ファイザー	100mg/5mL	なし
	「パニマイシン注射液50mg」	MeijiSeika ファルマ	50mg/1mL	なし
	「ファンギゾン注射用50mg」	ブリストル・マイヤーズ	50mg/10mL	直後混濁
	「ベストコール静注用1g」	武田テバ薬品=武田薬品工業	1g/5mL	なし
	「ペントシリン注射用1g」	富山化学工業=大正富山医薬品	1g/4mL	なし
血液製剤	献血グロブリン注射用2500mg「化血研」	化血研=アルフレッサファーマ=CSLベーリング	500mg/10mL	なし

表2. 本品と高カロリー輸液製剤の配合変化試験成績

分類	配合薬剤名	メーカー	配合量	外観変化
糖類剤	大塚糖液50%	大塚製薬工場=大塚製薬	500mL	なし
	「トリパレン2号輸液」	大塚製薬工場=大塚製薬	600mL	なし
	「ハイカリック液-3号」	テルモ	700mL	なし

