

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

高カロリー輸液用アミノ酸・糖・脂肪・電解質液

処方箋医薬品

ミキシッド[®] L 輸液
MIXID[®] L Injection

処方箋医薬品

ミキシッド[®] H 輸液
MIXID[®] H Injection

剤形	乳濁性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	IV. 製剤に関する項目の「製剤の組成」を参照
一般名	和名：医療用配合剤のため該当しない 洋名：医療用配合剤のため該当しない
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3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2002年10月23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 https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/

本IFは2020年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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に審査・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 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 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS 登録番号 4

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 10
2. 製剤の組成 10
3. 注射剤の調製法 12
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（物理化学的変化） 12
8. 生物学的試験法 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 12
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 13
14. その他 13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 14
2. 用法及び用量 14
3. 臨床成績 15

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 19
2. 薬理作用 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 23
2. 薬物速度論的パラメータ 23
3. 吸収 23
4. 分布 23
5. 代謝 24
6. 排泄 24
7. トランスポーターに関する情報 25
8. 透析等による除去率 25

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	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
7. 相互作用	30
8. 副作用	31
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	36
16. その他	37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	41
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43

XIII. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

平成 11 年当時の厚生省第 6 次改訂「日本人の栄養所要量」によると、18 歳以上の成人における脂肪エネルギー比率は、全摂取エネルギーの 20～25%と定めている。また、静脈栄養においてもエネルギー産生栄養素をバランス良く補給すべきと考えられている。

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

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

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

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

なお、医療事故防止等の観点から販売名の「ミキシッド L 輸液、ミキシッド H 輸液」への変更が 2008 年 3 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日本で初めて脂肪乳剤を配合した高カロリー輸液用ダブルバッグ製剤である。 (10～12頁参照)
- ②アミノ酸、ブドウ糖、脂肪及び電解質を配合している。 (10～12頁参照)
- ③2バッグで、1日に必要な水分、電解質、アミノ酸及びカロリーを補給できる。また、必須脂肪酸及び微量元素の亜鉛も補給できる。 (10、11、14頁参照)
- ④ダブルバッグ方式により、アミノ酸、ブドウ糖、脂肪及び電解質を簡便かつ無菌的に混合調製できる。 (33～35頁参照)
- ⑤アミノ酸を含むブドウ糖・電解質液に脂肪乳剤を配合したことで、蛋白節約効果（窒素出納改善、血清及び肝臓蛋白の維持）、長期間投与における肝臓の脂肪蓄積の抑制及び必須脂肪酸補給効果を示した。（ラット、イヌを用いた薬効薬理試験） (19～22頁参照)
- ⑥承認時までの臨床試験において、総症例218例のうち安全性解析対象例196例中、肝機能検査値異常を含む副作用の発現したものは5例（2.6%）、10件であった（承認時、2002年）。また、重大な副作用として、アシドーシス、高血糖、静脈塞栓及びショック、アナフィラキシー反応が発現する恐れがある。 (31～32頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミキシッドL 輸液、ミキシッドH 輸液

(2) 洋名

MIXID L Injection, MIXID H Injection

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

該当しない

(2) 洋名 (命名法)

該当しない

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

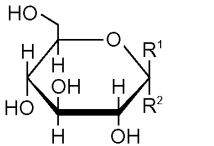
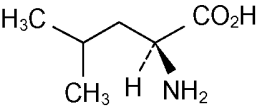
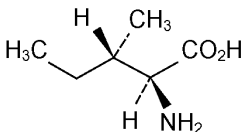
「5. 化学名 (命名法)」の項参照

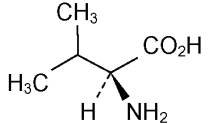
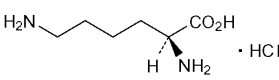
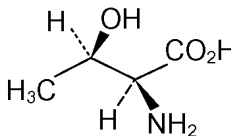
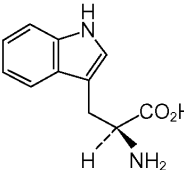
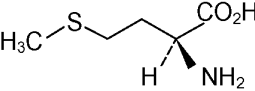
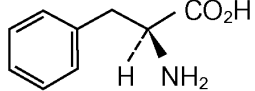
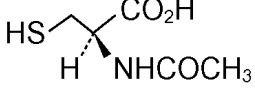
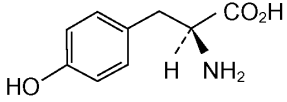
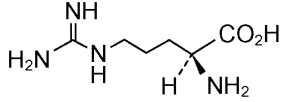
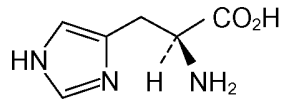
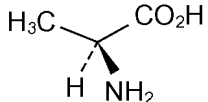
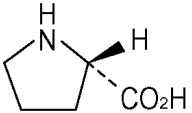
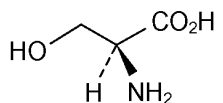
4. 分子式及び分子量

「5. 化学名 (命名法)」の項参照

5. 化学名 (命名法)

一般名、構造式等

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
精製大豆油 Soybean Oil	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCOR}_1 \\ \\ \text{CHOCOR}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOR}_3 \end{array}$ <p>R₁, R₂, R₃は脂肪酸の炭化水素基</p>	該当しない	該当しない
ブドウ糖 Glucose	 <p>α-D-グルコピラノース: R¹=H, R²=OH β-D-グルコピラノース: R¹=OH, R²=H</p>	C ₆ H ₁₂ O ₆ 180.16	D-Glucopyranose
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid (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 (IUPAC)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名 (命名法)
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid (IUPAC)
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ · HCl 182.65	(2 <i>S</i>)-2,6- Diaminohexanoic acid Monohydrochloride (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
アセチルシステイン Acetylcysteine		C ₅ H ₉ NO ₃ S 163.19	(2 <i>R</i>)-2-Acetamido-3-sulfanylpropanoic acid (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid (IUPAC)
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid (IUPAC)
L-セリン L-Serine		C ₃ H ₇ NO ₃ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid (IUPAC)

一般名	構造式又は示性式	分子式及び分子量	化学名（命名法）
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic 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 (IUPAC)
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 (IUPAC)
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium chloride
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride
硫酸マグネシウム水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	MgSO ₄ · 7H ₂ O	MgSO ₄ · 7H ₂ O 246.47	Magnesium sulfate heptahydrate
グルコン酸カルシウム水和物 Calcium Gluconate Hydrate		C ₁₂ H ₂₂ CaO ₁₄ · H ₂ O 488.39	Monocalcium di-D-gluconate monohydrate (IUPAC)
グリセロリン酸カリウム Dipotassium Glycerophosphate		K ₂ C ₃ H ₇ O ₆ P 248.26	Dipotassium 2,3-dihydroxy-1-propyl Phosphate (IUPAC)
無水酢酸ナトリウム Anhydrous Sodium Acetate	CH ₃ CO ₂ Na	C ₂ H ₃ NaO ₂ 82.03	Sodium acetate
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	ZnSO ₄ · 7H ₂ O	ZnSO ₄ · 7H ₂ O 287.58	Zinc sulfate heptahydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
該当しない

7. CAS 登録番号

- ブドウ糖：CAS-50-99-7
- 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-リシン塩酸塩：CAS-657-27-2
- 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-フェニルアラニン：CAS-63-91-2
- アセチルシステイン：CAS-616-91-1
- 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

グリシン : CAS-56-40-6

L-アスパラギン酸 : CAS-56-84-8

L-グルタミン酸 : CAS-56-86-0

塩化ナトリウム : CAS-7647-14-5

塩化カリウム : CAS-7447-40-7

硫酸マグネシウム水和物 : CAS-10034-99-8

グルコン酸カルシウム水和物 : CAS-299-28-5

グリセリン酸カリウム : CAS-927-19-5

無水酢酸ナトリウム : CAS-127-09-3

硫酸亜鉛水和物 : CAS-7446-20-0

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

精製大豆油	<p>微黄色澄明の油で、においはないか又は僅かににおいがあり、味は緩和である。ジエチルエーテル又は石油エーテルと混和する。エタノール (95) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。</p> <p>凝固点：-10℃～-17℃</p> <p>比重<1.13>：d25 25：0.916～0.922</p> <p>酸価<1.13>：0.2 以下</p> <p>けん化価<1.13>：188～195</p> <p>不けん化物<1.13>：1.0%以下</p> <p>ヨウ素価：126～140</p>
-------	---

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液の pH	主な示性値
ブドウ糖 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	—	—
L-ロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (1→100)	旋光度： +14.5～ +16.0°
L-イソロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (1→100)	旋光度： +39.5～ +41.5°
L-バリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い、後に苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (0.5→20)	旋光度： +26.5～ +29.0°
L-リシン塩酸塩 (日局)	白色の粉末で、僅かに特異な味がある。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.0～6.0 (1.0→10)	旋光度： +19.0～ +21.5°

III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH	主な示性値
L-トレオニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに甘い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.2~6.2 (0.20→20)	旋光度： -26.0~ -29.0°
L-トリプトファン (日局)	白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。	5.4~6.4 (1.0→100)	旋光度： -30.0~ -33.0°
L-メチオニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。	5.2~6.2 (0.5→20)	旋光度： +21.0~ +25.0°
L-フェニルアラニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがあり、味は僅かに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.3~6.3 (0.20→20)	旋光度： -33.0~ -35.5°
アセチルシステイン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水又はエタノールに溶けやすく、水酸化ナトリウム試液に溶ける。	—	旋光度： +21.0~ +27.0° 融点： 107~ 111°C
L-チロシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸又はアンモニア試液に溶ける。	—	旋光度： -10.5~ -12.5°
L-アルギニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。吸湿性である。	10.5~ 12.0 (1.0→10)	旋光度： +26.9~ +27.9°
L-ヒスチジン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに苦い。 ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。6mol/L 塩酸試液に溶ける。結晶多型が認められる。	7.0~8.5 (1.0→50)	旋光度： +11.8~ +12.8°
L-アラニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。6mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.7~6.7 (1.0→20)	旋光度： +13.5~ +15.5°
L-プロリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。 水又はギ酸に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。潮解性である。	5.9~6.9 (1.0→10)	旋光度： -84.0~ -86.0°
L-セリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は僅かに甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。2mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.2~6.2 (1.0→10)	旋光度： +14.0~ +16.0°
グリシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。結晶多型が認められる。	5.6~6.6 (1.0→20)	—
L-アスパラギン酸 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸又は0.2mol/L水酸化ナトリウム試液に溶ける。	2.5~3.5 (0.4→100)	旋光度： +24.0~ +26.0°
L-グルタミン酸 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、僅かに特異な味と酸味がある。 水に溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。2mol/L塩酸試液に溶ける。結晶多型が認められる。	2.9~3.9 (0.7→100)	旋光度： +31.5~ +32.5°

III. 有効成分に関する項目

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH	主な示性値
塩化ナトリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	—	—
塩化カリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。 水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	中性 (1→10)	—
硫酸マグネシウム水和物 (日局)	無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。 水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。 希塩酸に溶ける。	5.0～8.2 (1.0→20)	—
グルコン酸カルシウム水和物 (日局)	白色の結晶性の粉末又は粒である。 水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	6.0～8.0 (1→20)	旋光度： +6～ +11°
グリセロリン酸カリウム50%液	無色～微黄色澄明の液で、粘性があり、においはなく、特異な味がある。	9.5～11.5 (1→10)	—
無水酢酸ナトリウム (局外規)	白色の結晶性の粉末又は塊で、においはないか、又はわずかに酢酸臭があり、清涼な塩味があり、わずかに苦い。 水に溶けやすく、エタノール又は氷酢酸にやや溶けやすく、エーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。	8.0～9.0 (2.5→50)	—
硫酸亜鉛水和物 (日局)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。乾燥空気中で風解する。	4.4～6.0 (1.0→20)	—

日局：日本薬局方 局外規：日本薬局方外医薬品規格

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

①ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸亜鉛水和物：

日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。

②L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、アセチルシステイン、L-チロシン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-アラニン、L-プロリン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸：
日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。

③グリセロリン酸カリウム50%液：

日本薬局方のグリセロリン酸塩の定性反応による。

④無水酢酸ナトリウム：

日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

①ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸亜鉛水和物：

日本薬局方の医薬品各条の定量法による。

②L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、

L-メチオニン、L-フェニルアラニン、アセチルシステイン、L-チロシン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-アラニン、L-プロリン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸：日本薬局方の医薬品各条の定量法による。

③グリセロリン酸カリウム50%液：

本品約5gを精密に量り、水100mLを加えて溶かし、1mol/L塩酸15mLを正確に加え、1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する。滴定曲線を描き、第一変曲点までの滴定量をAmL、第二変曲点までの滴定量をBmLとする。滴定終点の滴定量は(B-A) mLとする。

1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=0.24826g C₃H₇K₂O₆P

④無水酢酸ナトリウム：

日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

注射剤の種類：乳濁性注射剤

外観：900mLソフトバッグ

性状：上室液…白色～微黄色の乳濁液

下室液…無色～微黄色の澄明な液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶液及び混合時の pH 等(ミキシッド L 輸液)

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

溶液及び混合時の pH 等(ミキシッド H 輸液)

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

(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にて置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1つのソフトバッグに隔壁を介して上室に脂肪・ブドウ糖液を、下室にアミノ酸・電解質液を充填した注射液で、それぞれ次の成分を含有する。

上室（脂肪・ブドウ糖液）

成分（600mL 中）	ミキシッド L 輸液	ミキシッド H 輸液
精製大豆油	15.6 g	19.8 g
ブドウ糖	110 g	150 g

下室（アミノ酸・電解質液）

成分（300mL 中）	ミキシッド L 輸液	ミキシッド H 輸液
L-ロイシン	4.200g	4.200g
L-イソロイシン	2.400g	2.400g
L-バリン	2.400g	2.400g
L-リシン塩酸塩 (L-リシンとして)	3.000g (2.400g)	3.000g (2.400g)
L-トレオニン	1.800g	1.800g
L-トリプトファン	0.360g	0.360g
L-メチオニン	1.200g	1.200g
L-フェニルアラニン	2.400g	2.400g
アセチルシステイン (L-システインとして)	0.300g (0.223g)	0.300g (0.223g)
L-チロシン	0.150g	0.150g
L-アルギニン	3.150g	3.150g
L-ヒスチジン	1.500g	1.500g

成分 (300mL 中)	ミキシッドL 輸液	ミキシッドH 輸液
L-アラニン	2.550g	2.550g
L-プロリン	1.800g	1.800g
L-セリン	0.900g	0.900g
グリシン	1.590g	1.590g
L-アスパラギン酸	0.450g	0.450g
L-グルタミン酸	0.450g	0.450g
塩化ナトリウム	0.585g	0.585g
塩化カリウム	1.291g	1.050g
硫酸マグネシウム水和物	0.616g	0.616g
グルコン酸カルシウム水和物	1.906g	1.906g
グリセロリン酸カリウム 50%液	2.404g	3.206g
無水酢酸ナトリウム	2.051g	2.051g
硫酸亜鉛水和物	2.876mg	2.876mg

混合時 (900mL 中)

		ミキシッドL 輸液	ミキシッドH 輸液
脂肪	脂肪量	15.6g	19.8g
	脂肪濃度	1.7%	2.2%
糖質	ブドウ糖量	110g	150g
	ブドウ糖濃度	12.2%	16.7%
アミノ酸	総遊離アミノ酸量	30g	30g
	総窒素量	4.61g	4.61g
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸	1.34	1.34
	分岐鎖アミノ酸含有率	30w/w%	30w/w%
総熱量		700kcal	900kcal
非蛋白熱量		580kcal	780kcal
非蛋白熱量/窒素		126	169

[参考]

本剤は原料のダイズ油に由来する微量のビタミン K₁ を含有している。

(2) 添加物

上室 (脂肪・ブドウ糖液)

	ミキシッドL 輸液	ミキシッドH 輸液
精製卵黄レシチン	2.246g	2.851g
L-ヒスチジン	0.06g	0.06g
塩酸 (pH 調節剤)	適量	適量

下室 (アミノ酸・電解質液)

	ミキシッドL 輸液	ミキシッドH 輸液
亜硫酸水素ナトリウム	15mg	15mg
クエン酸水和物 (pH 調節剤)	適量	適量

(3) 電解質の濃度

混合時の電解質組成 (900mL 中)

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

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

混合時の総熱量、非蛋白熱量、非蛋白熱量/窒素

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

* : NPC/N

3. 注射剤の調製法

投与直前に隔壁部を開通し、上室及び下室の両液を混合すること

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

本剤に含有される脂肪が目詰まりするため除菌用ファイナルフィルターを使用できない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ミキシッドL輸液及びミキシッドH輸液の安定性

製品	保存条件	保存期間	試験結果
900mL ソフトバッグ	25°C・60%RH	18カ月	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（物理化学的変化）

pH変動試験

製品	規格 pH	試料量	試料 pH	試液 (A) : 0.1mol/L-HCl、試液 (B) : 0.1mol/L-NaOH				
				試液	滴加量	最終 pH 又は変化 点 pH	移動指数	変化所見
ミキシッドL 輸液	6.0~6.5 (下室)	10mL	6.07	(A)	10.0mL	3.04	3.03	変化なし
				(B)		8.88		
ミキシッドH 輸液	6.0~6.5 (下室)	10mL	6.18	(A)	10.0mL	3.04	3.14	変化なし
				(B)		8.76		

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

有効成分	確認試験法
精製大豆油	日局一般試験法、薄層クロマトグラフィー
ブドウ糖	フェーリング反応
アミノ酸	ニンヒドリン反応
亜鉛塩	ジチゾンによる呈色反応
塩化物	日局一般試験法、塩化物の定性反応 (1)
カリウム塩	日局一般試験法、カリウム塩の定性反応 (3)
カルシウム塩	日局一般試験法、カルシウム塩の定性反応 (3)
グリセロリン酸塩	日局一般試験法、グリセロリン酸塩の定性反応 (1)

有効成分	確認試験法
グルコン酸塩	日局一般試験法、薄層クロマトグラフィー
酢酸塩	日局一般試験法、酢酸塩の定性反応
ナトリウム塩	日局一般試験法、ナトリウム塩の定性反応 (1)
マグネシウム塩	チタンエローによる呈色反応
硫酸塩	日局一般試験法、硫酸塩の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

有効成分	定量法
精製大豆油	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
ブドウ糖	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
アミノ酸	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
グリセロリン酸カリウム	Fiske-Subbarow 法
グルコン酸カルシウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
無水酢酸ナトリウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
硫酸亜鉛	日局一般試験法、原子吸光光度法
硫酸マグネシウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
総カリウム	炎光光度法
総ナトリウム	炎光光度法
総塩素	日局一般試験法、電気滴定法

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原料のダイズ油に由来する微量のビタミン K₁

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

- 1) 可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。
- 2) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

ミキシッドL 輸液

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

用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、開始液又は維持液とする。

通常、成人には1日1800mLの開始液又は維持液を、24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

ミキシッドH 輸液

本品は経中心静脈輸液療法の維持液として用いる。

用時、隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合し、維持液とする。

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

なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

- ① 高カロリー輸液療法施行中に**ビタミンB₁欠乏**により**重篤なアシドーシス**が起こることがあるので、本剤を投与する場合には、**必ず必要量（1日3mg以上を目安）のビタミンB₁**を投与すること。
- ② 細菌混入の防止に関する注意事項
本剤に含有される脂肪が目詰まりするため除菌用ファイナルフィルターを使用できない。このため細菌混入の防止に関し以下の点に注意すること。なお、混注操作法及び本剤使用時の形態については、「**Ⅷ. 安全性（使用上の注意など）に関する項目 14. 適用上の注意**」の項の「(2) 調製時 6) ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注操作」の項を参照のこと。
(1) ビタミン剤、微量元素製剤又は電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の投与本剤バッグへの直接添加は、バッグの混注用フィルターを介して行うこと。
(2) ビタミン剤及び微量元素製剤及び電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）以外の薬剤の投与
本剤バッグへ直接添加せず、他の輸液ラインから無菌的に投与すること。
(3) 輸液ラインの接合部は、常に清潔な状態にしておくこと。
(4) 本剤は、連結管による連続投与を行わないこと。バッグの付け替えは、瓶針の刺し換えにより、速やかに行うこと。
- ③ カテーテル刺入部位は、常に清潔な状態にしておくこと。
- ④ 発熱などカテーテル感染が疑われた場合は、カテーテルを抜去するなど適切な処置を講じること。

(解説)

- ① ビタミンB₁はピルビン酸脱水素酵素（解糖系とTCA回路をつなぐ酵素）の補酵素であるチアミンピロリン酸の前駆体である。高カロリー輸液療法においては、エネルギー源として糖質等が投与されるが、この時ビタミンB₁が欠乏すると、解糖系で生成されたピルビン酸の酸化が阻害され、乳酸が蓄積し、致命的な乳酸アシドーシスを起こすことになる。ビタミンB₁欠乏による重篤なアシドーシスを予防するためには、経口摂取の有無にかかわらず、高カロリー輸液療法施行中は高カロリー輸液用総合ビタミン剤を投与しなければならない。
- ②～④ 本剤は脂肪を含有するため除菌用ファイナルフィルターが使用できない。したがって、ビタミン剤、微量元素製剤又は電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の投与時に投与部位あるいは輸液ライン等からの細菌混入防止について特に注意する必要がある。

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

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	内容	対象	評価資料	概要
国内第Ⅰ相試験	—	—	—	—
国内第Ⅱ相試験	有効性、安全性、有用性、利便性の評価	消化器術後患者 76 例	○	多施設共同オープン試験 ²⁾
国内第Ⅲ相試験	有効性、安全性、有用性の評価	炎症性腸疾患患者 14 例	○	オープン試験 ³⁾
国内第Ⅲ相試験	有効性、安全性、有用性、開始液及び利便性の評価	消化器術後患者 204 例	×	多施設共同無作為割付け並行群間比較試験 ⁴⁾

(2) 臨床効果

国内 22 施設で実施した第Ⅱ相試験、国内 2 施設で実施した一般臨床試験の結果の概要は、以下のとおりである^{2,3)}。

[]：例数

対象患者	試験方法	有効率
消化器疾患の手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要と判断される患者	第Ⅱ相試験	79.5% [58/73]
長期間経口栄養補給が不可能又は不十分で、2週間以上経中心静脈栄養が必要と判断される患者（内科領域）	一般臨床試験	85.7% [12/14]

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

第Ⅱ相臨床試験²⁾

治験の目的	経口栄養補給が不可能で、中心静脈栄養が必要な患者に対するミキシッド輸液の有効性及び安全性を検討する。
試験の種類	多施設共同オープン試験法
対象	消化器術後患者76例（L輸液評価症例75例、有用性評価症例74例、有効性評価症例73例）
選択基準	1) 消化器疾患の手術後、経口栄養補給が不可能で、7日間以上経中心静脈栄養が必要と判断される患者 2) 年齢は原則として20～75歳
除外基準	1) 重篤な肝臓障害のある患者 2) 重篤な腎臓障害のある患者 3) 糖尿病患者（空腹血糖値140mg/dl以上） 4) 重症感染症の患者 5) 血栓症の患者 6) 脂質代謝異常の患者 7) 呼吸不全等を伴う臨床状態の不安定な患者 8) その他、担当医師が不適当と判断した患者
試験方法	原則としてミキシッドL輸液〔開始液〕2バッグ（1800mL）の投与開始は、1POD又は2PODから行い、2～4日間中心静脈より24時間持続投与する。 ミキシッドL輸液投与終了後、ミキシッドH輸液〔維持液〕2バッグ（1800mL）を、少なくとも1～11日間中心静脈により24時間持続投与する。 ただし、最長14PODまでとする。なお、原則として治験期間中は絶食・絶飲とする。
検査項目	有効性評価項目：臨床症状（自覚症状、他覚所見、一般状態）、一般検査（体重、体温、血圧、脈拍数）、血液検査（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、GOT、GPT、AL-P、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白、トランスフェリン、フィブロンネクチン、総脂質、中性脂肪、リン脂質、総コレステロール、遊離脂肪酸、脂肪酸4分画、グルコース、インスリン、T-細胞サブセット（CD4、CD8）、血清電解質（Na、K、Ca、Mg、Cl、P、Zn）、動脈血液ガス（pH、HCO ₃ 、B.E.）、尿検査（糖排泄量、3-メチルヒスチジン、クレアチニン、総窒素、尿中電解質（Na、K、Ca、Mg、Cl、P、Zn））
評価基準	有効性は、蛋白代謝、脂質代謝、窒素出納、3-メチルヒスチジン/クレアチニン、臨床症状、一般検査および栄養指標の改善度を総合的に評価し、著効、有効、やや有効、無効、悪化、判定不能の6段階で判定した。 安全性は、副作用および試験薬剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動の有無、内容およびその程度を考慮し、安全、ほぼ安全、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、判定不能の5段階で判定した。 有用性は、有効性、安全性等から総合的に、極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない、判定不能の6段階で判定した。 また、L輸液の評価について、L輸液の導入期およびH輸液への移行期の血糖管理等をもとに、極めて良好、良好、やや問題、問題ありの4段階で判定した。 さらに、無菌性、調剤性、混和性、製剤の形状、被験者の運動性等について薬剤師、看護師の意見を参考に、極めて便利、便利、やや便利、どちらともいえない、不便、判定不能の6段階で利便性を評価した。
解析方法	臨床検査値については各時期において、術前値との対応のあるt検定を行った。ただし、この際多重性の調整は行っていない。
試験結果	臨床症状、一般検査及び栄養指標の評価項目について、治験開始時から治験終了時データ及びそれらの所見をもって総合的に評価したところ、次の結果が得られた。 有効性評価は、「著効」が15.1%（11/73）、「有効」が64.4%（47/73）であり、「有効」以上の評価は79.5%（58/73）であった。 安全性評価は、「安全」が97.4%（74/76）であり、「安全性にやや問題あり」が1.3%

	<p>(1/76)、「安全性に問題あり」が1.3% (1/76)であった。</p> <p>有用性評価は、「極めて有用」が17.6% (13/74)、「有用」が63.5% (47/74)であり、「有用」以上の評価は81.1% (60/74)であった。</p> <p>L輸液の評価は、「極めて良好」が17.3% (13/75)、「良好」が81.3% (61/75)であり、「良好」以上の評価は98.7% (74/75)であった。また、「やや問題」が1.3% (1/75)であった。</p> <p>利便性評価は、「極めて便利」が38.2% (29/76)、「便利」が60.5% (46/76)であり、「便利」以上の評価は98.7% (75/76)であった。また、「どちらともいえない」が1.3% (1/76)であった。</p> <p>副作用：副作用として発熱2例が認められたが、いずれもミキシッド輸液との因果関係は不明であり経過についても軽快したため、特に問題ではないと判断された。</p>
--	--

2) 斎藤洋一, 他: 臨牀と研究 1996; 73(3): 713-730

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

第Ⅲ相臨床試験³⁾

治験の目的	炎症性腸疾患の活動期で長期間経口・経腸栄養補給が望ましくないまたは不十分な患者に対するミキシッド輸液の長期投与での有効性、安全性及び有用性を検討する。
試験の種類	一般臨床試験
対象	炎症性腸疾患患者 14 例
選択基準	1) 長期間経口栄養補給が不可能又は不十分で2週間以上経中心静脈栄養が必要と判断される患者 2) 年齢は原則として15～75歳
除外基準	1) 重篤な肝臓障害・腎障害の患者 2) 重度な糖尿病および高度な脂質代謝異常の患者 3) 重症感染症の患者 5) 凝固系異常 (DIC等) の患者 6) アミノ酸代謝異常の患者 7) 呼吸不全等を伴う患者 8) その他 (高窒素血症、乳酸血症等)、担当医師が本治験に不適当と判断した患者
使用薬剤	ミキシッドL輸液、ミキシッドH輸液
試験方法	ミキシッドL輸液を2～4日間投与し、その後H輸液に切り替えた。1日あたりの投与量は2バッグを基本とするが状態に応じて適宜増減した。また、投与期間は原則として2～4週間とした。ただし、経口・経腸栄養補給が、原則として1日投与熱量の30%を超えた時点で終了とした。
検査項目	<p>一般検査：体重、体温、血圧、脈拍、排尿回数、排便回数、血便の程度、便の性状 臨床検査</p> <p>①一般血液学的検査項目：赤血球数、Hb値、Hct値、白血球数、白血球分画、血小板数、赤沈</p> <p>②血液生化学的検査項目</p> <p>(1) 肝機能：GOT、GPT、LDH、ALP、T-Bil、γ-GTP</p> <p>(2) 腎機能：BUN、クレアチニン、尿酸</p> <p>(3) 蛋白代謝：総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、リポ蛋白脂質分画</p>

	<p>(4) 糖質代謝：グルコース、インスリン</p> <p>(5) 脂質代謝：トリグリセライド、遊離脂肪酸、総コレステロール、遊離コレステロール、リン脂質、脂肪酸分画</p> <p>(6) 血清電解質：Na、K、Ca、Mg、Cl、P、Zn、Se</p> <p>(7) 免疫機能：T-細胞サブセット (CD4、CD8)</p> <p>(8) その他：HCO³⁻、CRP、シアル酸</p> <p>検査時期：L輸液投与前、H輸液投与開始前、H輸液投与8日目、H輸液投与15日目、H輸液投与22日目、最終投与翌日</p>
評価基準	<p>有効性は、臨床症状、栄養指標の評価項目について、試験開始時から試験終了後までのデータおよびそれらの所見をもって各々改善、維持、悪化の3段階で評価し、更に有効性を著効、有効、やや有効、無効、判定不能の4段階で判定した。</p> <p>安全性は、副作用の有無、内容およびその程度を考慮し試験終了後に安全、ほぼ安全、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、判定不能の4段階で判定した。</p> <p>有用性は、有効性、安全性から総合的に試験終了後に極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない、判定不能の5段階で判定した。</p> <p>開始液の有効性は、L輸液からH輸液への移行について血糖値、尿糖、トリグリセライド、総コレステロールを指標として有効、やや有効、無効、判定不能の3段階で判定した。また開始液の安全性は、L輸液の副作用の有無、内容及びその程度を考慮し、安全、ほぼ安全、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり、判定不能の4段階で判定した。</p> <p>さらに、調和性、混和性、製剤の形状、被験者の運動性などを考慮し、利便性を極めて便利、便利、やや便利、どちらともいえない、不便、判定不能の5段階で判定した。</p>
解析方法	データに対応のあるt検定を行った。
試験結果	臨床所見および栄養指標の改善度により評価された有効性は「有効」以上が85.7% (12/14例)、安全性は「安全」以上が78.6% (11/14例)、有用性は「有用」以上が78.6% (11/14例)であった。また開始液の有効性は「有効」以上が92.9% (13/14例)、開始液の安全性は「安全」以上が92.9% (13/14例)であった。なお利便性は「便利」以上が100% (14/14例)、副作用は肝機能異常が2例認められたが1例は無処置で投与継続、1例は投与中止によりそれぞれ消失した。

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

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・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)
該当しない
- 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

該当しない

2. 薬理作用

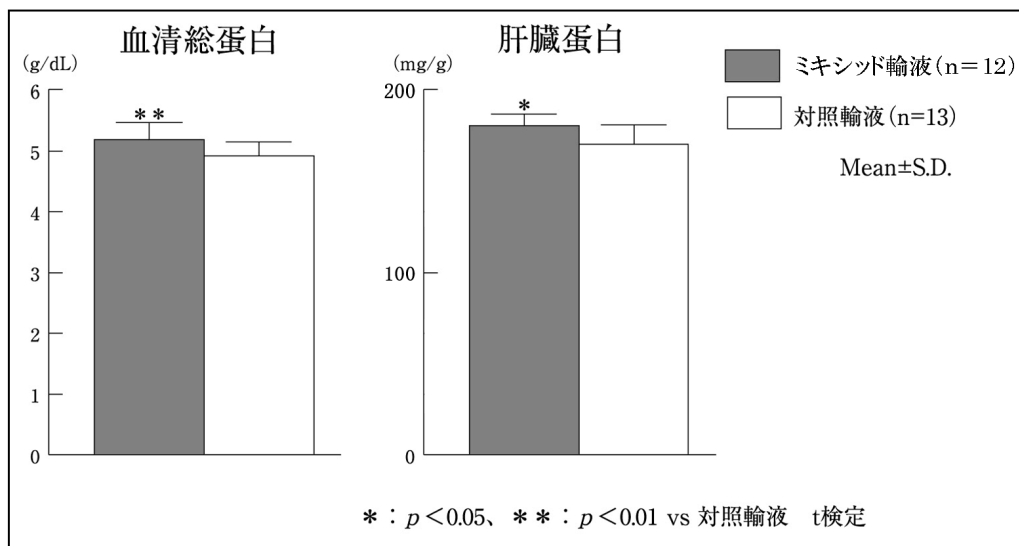
(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 手術侵襲モデルラットにおける栄養学的評価⁵⁾

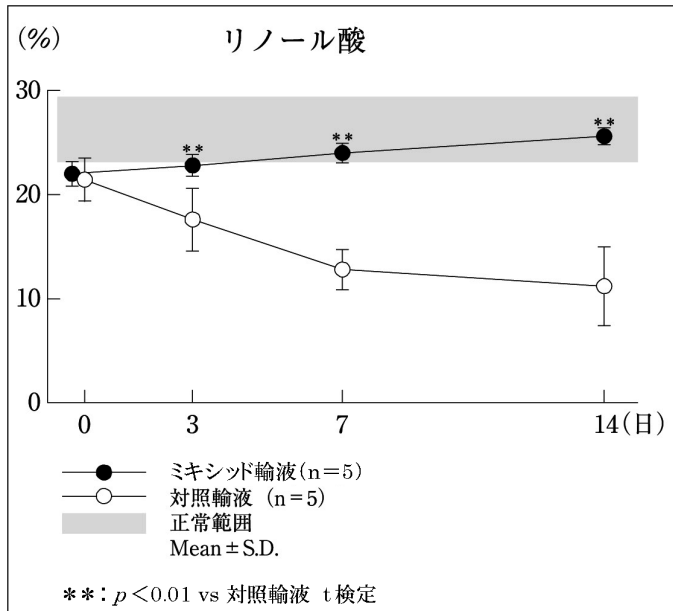
手術侵襲ラット（12例）に術後3日間L液を194kcal/250mL/kg/day、術後3日以降はH液を250kcal/250mL/kg/day投与し、栄養学的な評価を検討した。対照輸液は高カロリー輸液用基本液1バッグ（700mL）と総合アミノ酸輸液1バッグ（300mL）を混合した。結果14日間のTPNにおいて、体重は両群ともに増加したが差はみられず、窒素出納も有意な差は認められなかった。血清総蛋白及び肝臓蛋白は、ミキシッド輸液群が有意に高値であった。血清電解質は、両群ともほぼ正常範囲内で維持されており、出納もほぼ投与量を反映した結果が得られた。



血清総蛋白、肝臓蛋白

② 小腸切除イヌにおける栄養学的評価⁶⁾

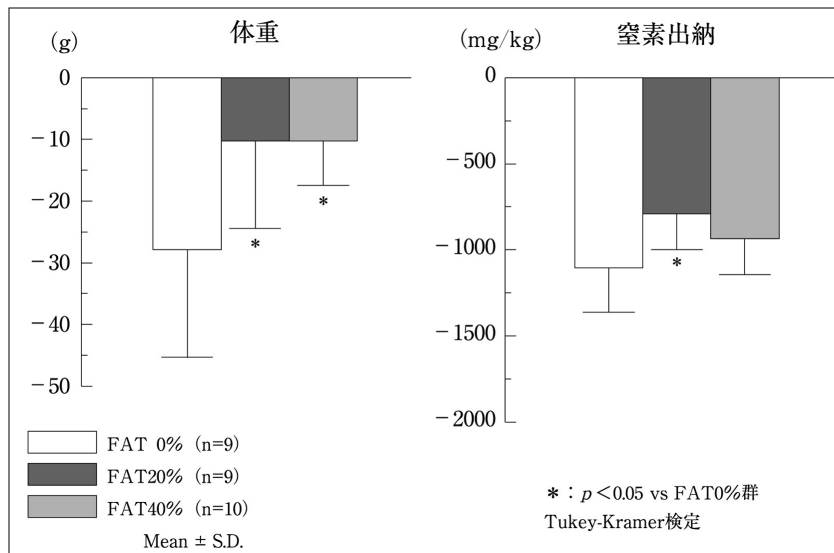
小腸切除イヌ（5例）に術後3日間はL液を62kcal/80mL/kg/day、術後3日以降はH液を80kcal/80mL/kg/day、14日間持続的に投与し、栄養学的効果をみた。結果14日間のTPNにおいて、体重は維持する推移を示した。血清トリグリセライドは対照薬群と同様の推移を示し、遊離脂肪酸は投与前のレベルより低下したことで、投与した脂肪は十分に水解され、すみやかに利用されたものと考えられた。血清リン脂質、総コレステロールはほぼ正常範囲内を推移した。血清総脂質の脂肪酸組成では、ミキシッド輸液群で必須脂肪酸のリノール酸C18:2 (n-6) の高値が有意に認められ、必須脂肪酸欠乏時に見られ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



リノール酸 C18 : 2 (n=6)

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

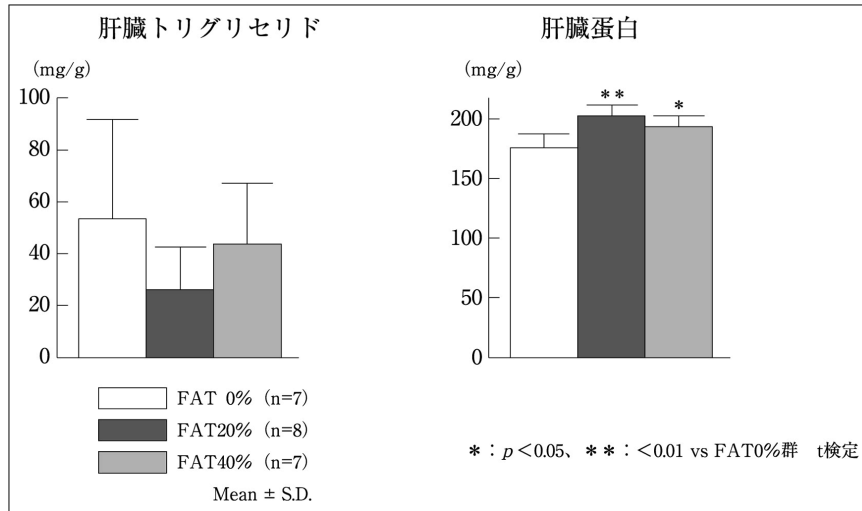
手術侵襲糖尿病モデルラット(各投与群9~10例)に高カロリー輸液として脂肪配合比率を0%、20%、40%に調製した製剤を150kcal/193mL/kg/day投与し、手術侵襲後早期(24時間以内)における脂肪の至適配合比率をみた。結果、脂肪配合輸液投与により体重減少の抑制が認められた。脂肪配合比率20%群(FAT20%)ないし40%群(FAT40%)では、脂肪無配合群(FAT0%)に比して有意な改善が認められた。脂肪配合比率20%群では、脂肪無配合群に比して窒素出納の有意な改善が認められた。



体重、窒素出納

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

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



肝臓トリグリセリド、肝臓蛋白

⑤ 正常イヌにおける栄養学的評価⁹⁾

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

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

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

⑦ 正常ラットにおける H 輸液の至適アミノ酸含量に関する検討¹¹⁾

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

⑧ 手術侵襲モデルラットにおける網内系食食能への影響に関する研究¹²⁾

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

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
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (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

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

[参考：ラット]

¹⁴C-ブドウ糖、¹⁴C-脂肪乳剤、¹⁴C-アミノ酸を含む本剤を正常ラットに静脈内投与し体内分布について検討した^{13~15)}。その結果、¹⁴C-ブドウ糖投与後の組織内放射能濃度については全身に分布し特にハーダー腺に高濃度分布した。脳、顎下腺、肝臓、腎臓等にも比較的高い放射能が認められた。¹⁴C-脂肪乳剤投与後の組織内放射能濃度については、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎の主要臓器及び脂肪、骨髄に比較的高い放射能が認められた。全組織中で最も放射能濃度の高かった組織は褐色細胞であった。脳、眼球への分布は低かった。¹⁴C-アミノ酸投与後、放射能はほぼ全身に分布した。特に、膵臓への放射能の取り込みは高く、他の組織と比べると消失も速やかであった。また、分泌腺（ハーダー腺、顎下腺）、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、骨髄なども放射能の分布が高く、これらはいずれも蛋白合成が活発な組織、臓器であった。脳、眼球、精巣への放射能の分布は少なかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（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

(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

尿中、呼気中など

(2) 排泄率

該当資料なし

[参考：ラット]

雄性ラットを用いた本剤による TPN 管理下で ¹⁴C-ブドウ糖、¹⁴C-脂肪乳剤、¹⁴C-アミノ酸を投与し、体内動態を検討した^{13~15)}。その結果、¹⁴C-ブドウ糖投与後 24 時間までの呼気中排泄率は、L 輸液が 60.1%、H 輸液が 65.0%であった。また尿中には投与後 24 時間までに L 輸液が 2.8%、H 輸液が 2.2%排泄され、糞中には L 輸液、H 輸液ともにほとんど排泄されず 0.1%以下であった。¹⁴C-脂肪乳剤の ¹⁴CO₂ への酸化/呼気中排泄について L 輸液では投与後 1 時間までに 7.1%、6 時間までに 18.1%が呼気中に排泄され、24 時間までの累積排泄量は 23.6%であったのに対し、H 輸液では 1 時間までに投与放射能の 8.4%、6 時間までに 19.3%が排泄され、投与後 24 時間までの累積排泄量は 28.3%であった。尿中には ¹⁴C-脂肪乳剤投与後 24 時間までに L 輸液で 0.6%、H 輸液で 0.7%が排泄され、糞中は L 輸液、H 輸液ともに 0.1%以下であった。¹⁴C-アミノ酸の ¹⁴CO₂ への酸化/呼気中排泄においては L 輸液で投与後 1 時間までに 12.6%、6 時間までに 28.7%が呼気中に排泄され、24 時間までの累積排泄量は 35.7%であったのに対し、H 輸液では 1 時間までに投与放射能の 13.4%、6 時間ま

でに 28.1%が排泄され、投与後 24 時間までの累積 $^{14}\text{CO}_2$ 排泄量は 34.5%であった。尿中には投与後 24 時間までに L 輸液で 3.2%、H 輸液で 3.4%が排泄され、糞中には L 輸液で 0.1%、H 輸液で 0.3%が排泄された。

(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

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

【警告】

- (1) ビタミンB₁を併用せずに高カロリー輸液療法を施行すると重篤なアシドーシスが発現することがあるので、必ずビタミンB₁を併用すること（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）。ビタミンB₁欠乏症と思われる重篤なアシドーシスが発現した場合には、直ちに100～400mgのビタミンB₁製剤を急速静脈内投与すること。
- また、高カロリー輸液療法を施行中の患者では、基礎疾患及び合併症に起因するアシドーシスが発現することがあるので、症状があらわれた場合には高カロリー輸液療法を中断し、アルカリ化剤の投与等の処置を行うこと。
- (2) 使用施設
本剤は医療施設内でのみ使用すること（在宅療法では使用しないこと）。
- (3) 本剤は脂肪を含有する経中心静脈投与輸液であり、除菌用ファイナルフィルターが使用できないため、投与にあたっては細菌混入の防止について特に注意すること（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）。

(解説)

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

① ビタミンB₁欠乏症

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

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

② 重症患者¹⁾ [ショック、循環不全、低酸素症（酸素供給又は利用障害）、糖尿病、重症感染症、悪性腫瘍、多臓器不全等]

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

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

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

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 高カリウム血症、アジソン病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 高リン血症、副甲状腺機能低下症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 高カルシウム血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高ナトリウム血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 高クロール血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

本剤には、カリウム塩、リン酸塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩及びクロル化合物が配合されている。したがって、電解質代謝異常のある患者に本剤を投与すると、症状が悪化するおそれがあり、このような患者ではそれぞれの疾患の治療が必要である。

- (7) 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者〔アミノ酸の代謝が十分に行われなため、症状が悪化するおそれがある。〕

(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。

- (8) 重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者（いずれも透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）〔水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。また、アミノ酸の代謝産物である尿素等が滞留し、症状が悪化するおそれがある。〕（「1. 慎重投与」の項(4)、「2. 重要な基本的注意」の項(2)参照）

(解説)

透析又は血液ろ過を実施していない、重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者においては、尿素窒素等が蓄積し、また水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。したがって、重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者で透析又は血液ろ過によってアミノ酸代謝産物である尿素等を除去できない場合は、病態及び原疾患の治療状況に応じて、腎不全用アミノ酸注射液等の適切なアミノ酸組成を有する製剤を使用し、投与量を設定しなければならない。

- (9) 乏尿のある患者（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）〔症状が悪化するおそれがある。〕（「1. 慎重投与」の項(4)、「2. 重要な基本的注意」の項(2)参照）

(解説)

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

- (10) アミノ酸代謝異常のある患者〔投与されたアミノ酸が代謝されず、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あるいはアミノ酸の利用障害のみられる患者へのアミノ酸負荷は、アミノ酸の過剰蓄積のおそれがある。

- (11) 重篤な血液凝固異常のある患者〔凝固能亢進により症状を悪化させるおそれがある。〕
- (12) 血栓症の患者〔凝固能亢進により症状を更に悪化させるおそれがある。〕

(解説)

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

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

(解説)

ケトーシスを伴った糖尿病患者の肝臓では、脂肪酸からのアセチルCoA生成が異常に亢進する一方、脂肪酸の再合成が阻害されているため、過剰のアセト酢酸が産生されてケトーシスの状態になる。このような状態にある糖尿病患者に脂肪乳剤を含む本剤を投与すると、ケトーシスが進むおそれがある。

(14) 高脂血症の患者 [高脂血症を助長させるおそれがある。]

(解説)

高脂血症の患者に脂肪乳剤を投与すると、脂質代謝異常を更に助長あるいは悪化させるおそれがある。

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

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

(解説)

細菌が血液中より検出された場合を菌血症と呼び、顆粒球減少を誘因として腸内、口腔内などの常在菌や肺炎などの感染巣より病原菌が血液中に侵入してくる。一過性菌血症と持続性菌血症があり、一過性で菌数が少ない場合は通常無症状であるが、頻呼吸、悪寒戦慄、スパイク状発熱、消化器症状（腹痛、悪寒、嘔吐、下痢）のような感染症の全身的な兆候がみられる場合も知られている。高カロリー輸液療法を必要とする患者は、栄養障害及び悪性疾患等の基礎疾患等により感染に対する抵抗力が減弱していることが多く、このような患者では、カテーテルの表面のフィブリン被膜及び凝血等が二次感染巣^{18,19)}になることがあり、菌血症を悪化させ、敗血症、更には敗血症性ショックを誘発する²⁰⁾おそれがあるため、十分な注意が必要である。

(2) 心不全のある患者 [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)

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

(3) 腎障害のある患者 [水分、電解質の調節機能が低下しているため、慎重に投与すること。]

(解説)

腎機能が障害されている時は水分、電解質の調節機能が低下しているため、本剤を投与する時には腎機能を十分に観察し、厳重な水分、電解質（カリウムイオン等）管理のもとで行う必要がある。

(4) 透析又は血液ろ過を実施している重篤な腎障害、高窒素血症又は乏尿のある患者 [水分、電解質の過剰投与や、アミノ酸の代謝産物である尿素等の滞留がおこるおそれがある。]（「2.重要な基本的注意」の項(2)参照）

(解説)

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

(5) 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者〔水分、電解質の過負荷となり、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

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

(6) 脱水症の患者〔本症には適切な水分、電解質管理が必要であり、本剤の投与により水分、電解質等に影響を与え、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

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

(7) 尿崩症の患者〔本症には適切な水分、電解質管理が必要であり、本剤の投与により電解質等に影響を与え、症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

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

(8) 糖尿病の患者〔ブドウ糖の組織への移行が抑制されているので、高血糖を生じ症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

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

(9) 重症熱傷のある患者〔水分、電解質代謝等が著しく障害されており、慎重に投与する必要がある。〕

(解説)

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

(10) 高度のアシドーシスのある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

高度のアシドーシスのある患者では、まず、アシドーシスの是正が必須である。既に、糖、アミノ酸、脂質、電解質等の代謝異常が存在するので、是正のないまま本剤を投与すると、症状が悪化するおそれがある。

(11) 膵障害（膵炎、膵硬化症、膵腫瘍等）のある患者〔糖代謝異常などを伴うことがあり、慎重に投与する必要がある。〕

(解説)

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

(12) 血液凝固障害のある患者〔凝固時間の延長を起こすおそれがある。〕

(13) 肝機能障害のある患者〔肝機能を悪化させるおそれがある。〕

(解説)

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 経中心静脈栄養療法用の栄養輸液として組成を固定しているため、重篤な肝障害、腎障害（透析又は血液ろ過を実施している患者を除く）等の特殊な輸液組成を必要とする疾患には使用しないこと。

(解説)

肝障害、腎障害の患者では、適切な治療法と投与すべき栄養素などについても病態に応じた組成及び投与量が選択される必要がある。しかし、本剤では糖、アミノ酸、脂肪及び電解質の処方が固定されており、病態に応じた投与ができないので、症状が悪化するおそれがある。

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

(解説)

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

(3) 高血糖、尿糖のおそれがあるため、ミキシッドL輸液から開始するなど、ブドウ糖の濃度を徐々に高めること。

(解説)

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

(4) ミキシッドH輸液の急激な投与の中止により低血糖を起こすおそれがあるため、投与を中止する場合には、ミキシッドL輸液を使用するなど、ブドウ糖濃度を徐々に下げること。

(解説)

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

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

(解説)

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

(6) ミキシッドL輸液は経中心静脈輸液療法の開始時で、耐糖能が不明の場合及び病態により耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、カロリー制限の必要がある場合には経中心静脈輸液療法の維持液として用いる。ミキシッドH輸液は通常の必要カロリーの患者の維持液として用いる。

(解説)

ミキシッドL輸液はミキシッドH輸液より糖濃度が低めに設定されており、耐糖能が低下している病態の患者やカロリー制限のある患者への開始液及び維持液として用いることができる。ミキシッドH輸液は通常の必要カロリーの患者の維持液として使用する。

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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強心配糖体 （ジギタリス等）	不整脈等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。	カルシウムにはジギタリス製剤の作用を増強することが知られている。
ワルファリン	ワルファリンの作用を減弱するおそれがある。	輸液成分中のダイズ油に由来するビタミンK ₁ がワルファリンの作用に拮抗するため。

(解説)

[強心配糖体]

ジギタリス製剤は、心筋細胞膜にあるNa-K ATPaseを阻害し、心筋細胞内のナトリウム濃度を上昇させる。細胞内ナトリウム濃度が上昇すると、Na-Ca交換系により細胞外へナトリウムが移動し、代わりに細胞内カルシウム濃度が上昇し、心筋収縮力を増大させる²¹⁾。したがって、カルシウム製剤を投与するとジギタリス製剤の心臓への作用が増強され、ジギタリス中毒を生じるおそれがあり²²⁾、1936年にジギタリスと静注用カルシウム製剤の投与による2例の死亡例が報告されている²³⁾。本剤ではこのような症例は報告されていないが、本剤にはカルシウム塩が含まれていることから、ジギタリス製剤使用中の患者への使用にあたっては、慎重に患者の状態を観察しながら行うことが必要である。

[ワルファリン]

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験において、総症例 218 例のうち安全性解析対象例 196 例中、肝機能検査値異常を含む副作用の発現したものは5例（2.6%）、10件であった（承認時、2002年）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) アシドーシス

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

(解説)

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

2) 高血糖

本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の尿糖、高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、インスリンの投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

高濃度のブドウ糖を投与すると高血糖を引き起こすことがあるため、投与にあたっては、血糖値等を観察し適切な量のインスリンを投与するなど、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。口渇、尿量増加、疲れやすい等、さらには多飲、体重減少などの高血糖の症状があらわれた場合には、

高カロリー輸液療法を中断し、十分な量の低張な輸液と即効性インスリンの投与を行う。高血糖を急速に是正すると、脳浮腫を起こす危険性があるため、インスリンの初回大量投与は避け、50～100単位にとどめなければならない。

3) 静脈塞栓

静脈塞栓があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

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

4) ショック、アナフィラキシー反応

ショック、アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、呼吸困難、チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

臨床所見として、収縮期血圧90mmHg以下が目安であるが、この兆候より以前に代償反応としての頻脈、皮膚の蒼白・湿潤、虚脱・不穏などが見られる。治療方針として、基本的には、酸素投与、静脈路確保と乳酸あるいは酢酸リンゲル液の急速投与を行い、また循環動態のモニタリング、超音波、心電図および血液ガスなどの検査を実施し、病態によっては適切に血管収縮薬の投与を行いつつ、原因検索を進めるとされている²⁴⁾。

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

{ } 高カロリー輸液用基本液でみられる副作用

[] 脂肪乳剤（イントラリポス輸液）でみられる副作用

< > 維持液でみられる副作用（第一次再評価結果その14，1978年）

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度

対象/調査期間	承認時までの調査
安全性評価対象例数	196
副作用発現症例数 (%)	5 (2.6%)

臨床検査値異常一覧

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
発熱	2 (1.0)
AST (GOT) 上昇	3 (1.5)
ALT (GPT) 上昇	3 (1.5)
Al-P 上昇	1 (0.5)
γ -GTP 上昇	1 (0.5)

(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

該当資料なし

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。

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

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

末梢静脈内に点滴注入しないこと。

(解説)

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

(2) 調製時

- 1) 用時に外袋を開封し、開封後は速やかに使用すること。
- 2) 投与直前に隔壁部を開通し、上室及び下室の両液を混合すること。使用後の残液は決して使用しないこと。

(解説)

バッグは製剤の品質安定化のために、ガスバリア性の外袋に入れられている。外袋から取り出された製剤は品質が低下し始めるため、開封後速やかに使用すること。

この製剤は品質安定化のために、隔壁により上室と下室に分けられている。投与直前に上室液と下室液を混合し、使用すること。また、使用後の残液は、原則的に汚染されているものとして取り扱うこと。

3) いったん凍結したものは使用しないこと。

(解説)

脂肪乳剤を凍結させると、脂肪粒子が凝集すると言われている。

- 4) 炭酸イオン及びリン酸イオンにより沈殿を生じる場合があるので、これらのイオンを含む薬剤を添加しないこと。
- 5) カルシウムイオン及びマグネシウムイオン等の二価の陽イオンの配合により沈殿が生じたり、脂肪粒子が凝集することがあるので、これらのイオンを含む薬剤を添加しないこと。

(解説)

本剤はカルシウムイオンを含有しており、炭酸イオンやリン酸イオンを含む製剤と混合すると難溶性の炭酸カルシウムやリン酸カルシウムの沈殿を生じることがあるので、炭酸イオンやリン酸イオンを含む

製剤は添加できない。

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

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

- 6) ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注操作
本剤へのビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注は、以下の操作法により行うこと。

<留意事項>

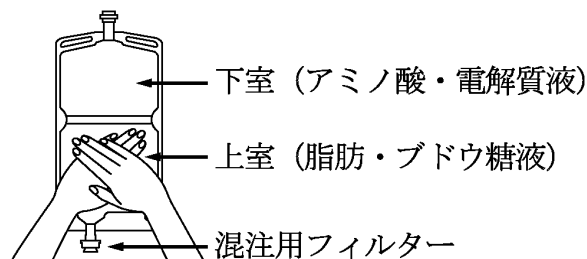
ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注に際しては、下記の事項に留意すること。

- ① ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注は、必ず隔壁の開通後に行うこと。
- ② ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の入ったシリンジは、針をはずして使用すること。
- ③ 混注後は、液漏れを防ぐため、キャップをきちんとはめること。

①開通

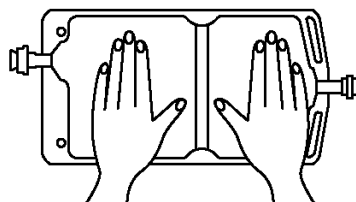
上室（又は下室）を両手で押し、隔壁を開通させる。

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



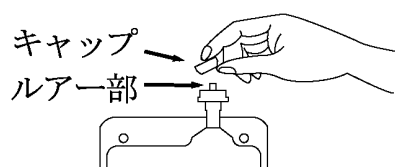
②混合

上室と下室を交互に押し、両液をよく混合させる。



③混注用フィルターのキャップをはずす

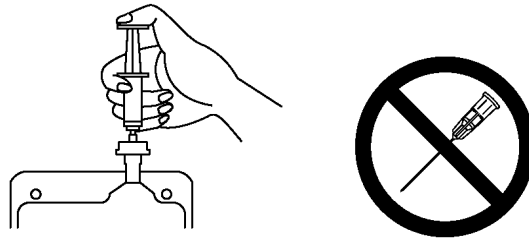
上室の混注用フィルターのキャップをはずす。
(キャップは、輸液投与終了時まで捨てないこと)



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

混注用フィルターのルアー部に、シリンジの筒先をきちんとはめ、混注する。

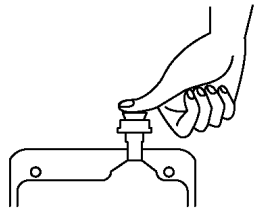
※シリンジは、針をはずして使用すること。



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

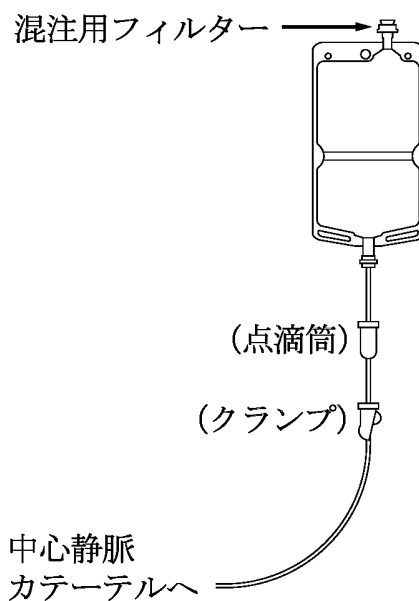
⑤キャップをはめる

混注用フィルターのルアー部に、キャップをきちんとはめる。



（本剤使用時の形態）

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



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

（解説）

ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注操作法は、前の図を参照のこと。

- ①ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注後に隔壁の開通操作を行うと、混注口から液漏れすることがあるため注意すること。
- ④構造上の問題から、ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の入ったシリンジは針をはずして使用すること（針で混注口のフィルターを傷つけないよう注意すること）。
- ⑤混注後の製剤の混注口からの液漏れを防止するため、必ずキャップを装着しておくこと。

(3) 投与時

患者の尿量が1日500mL又は1時間あたり20mL以上あることが望ましい。

(解説)

これらの数値は、一般的に血清カリウムバランスを維持するのに必要な腎機能の指標とされている²⁵⁾。

(4) その他

- 1) 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate ; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。
- 2) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

(解説)

- 1) DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate ; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] の溶出に関する注意事項については既に記載しているが、DEHP を含まないポリ塩化ビニル製の輸液セットも販売されていることから、それと明確に区別するために“可塑剤として DEHP を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等”と記載することにした。
また、厚生労働省医薬局安全対策課長通知(平成14年10月17日付け)医薬安発第1017004号により実施した自主点検の評価・検討結果に基づいて、現在記載されている文言「DEHP が製剤中に溶出するおそれがあるので」を「DEHP が製剤中に溶出するので」に改訂した。
最近では、可塑剤として DEHP の代わりに TOTM (トリ-2-エチルヘキシルトリメリテート) を使用したポリ塩化ビニル製の輸液セットやチューブの材質をポリ塩化ビニルの代わりにポリブタジエン等を使用した輸液セットもあり、DEHP の溶出を避けるためには、これらの輸液セットを使用することが望ましい。
- 2) ポリカーボネート製三方活栓を使用し全身麻酔剤プロポフォール (脂肪乳剤 10%含有) を持続静注していたところ、三方活栓が破損し、プロポフォールの液漏れ及び逆流が起きたとの報告があった。これに対して、厚生労働省医薬局安全対策課長通知「三方活栓等に関する自主点検について (平成14年11月1日付け) 医薬安発第1101002号」が発出された。この通知を受けて、ポリカーボネート製三方活栓の製造業者及び輸入販売業者が加盟している日本医療器材工業会と弊社を含めた脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含有する医薬品の製造業者及び輸入販売業者で共同自主点検を行った。
この自主点検の結果から、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、条件 (過度の締め付け強度及び締め付け回数) が重なった時、そのメスコネクター部にひび割れを起こす可能性があることが示唆された。機序として、脂肪乳剤を含む一般的に脂溶性の高い薬剤等は、ポリカーボネートの分子内に浸透しその側鎖を部分的に切ることが知られており、この切断箇所には強い応力が加わると、ひび割れが成形時の樹脂の流れや機械的な応力がかかっている方向に沿って発生するためであると考えられている。

15. その他の注意

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

(解説)

高カロリー輸液療法施行中に、低ナトリウム血症を併発した症例が報告^{26~28)}されており、投与にあたっては注意が必要である。

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

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

他の要因としては、高血糖時の低ナトリウム血症がある。急速に進行した高血糖の場合、高血糖による浸透圧高値のために細胞内から細胞外への水分の移動が起こり低ナトリウム血症となる。ただし、高血

糖状態が長く続くと、細胞内浸透圧上昇反応が起こり細胞内外の浸透圧差がなくなり水分移動がなくなって Na 低下の要因がなくなることになる。高血糖の治療で血清ナトリウム値が元に戻る。

(2) ラット及びイヌを用い末梢静脈内に急速投与した場合、高張輸液の急速投与による非特異的变化と推測される急性症状（活動性の低下、呼吸促迫、嘔吐、流涎など）の発現並びにラット膀胱に出血性変化がみられている^{29~35}。

(解説)

非臨床試験での一般薬理試験及び反復静脈内投与毒性試験において、高張輸液の急速投与によるいくつかの急性症状や出血性変化が報告されている^{29~35}。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

本剤の一般薬理試験を実施し、以下の結果を得た^{34,35)}。

① 一般症状及び行動

40mL/kg投与により投与終了後一過性の活動性低下及び閉眼がみられたが、対照輸液投与でも同様に認められる変化であった。

② 中枢神経系に対する作用

40mL/kg投与まで影響を及ぼさなかった。

③ 自律神経系に対する作用

1%以上の濃度で摘出腸管の自発運動の緊張性の増大、収縮力の増大又は低下がみられ、5%の濃度でnicotine収縮を抑制したが、対照輸液についても同濃度より作用がみられた。また、胆汁分泌では、生理食塩液との比較において胆汁及び胆汁酸分泌量の低下を認めたが、対照輸液でも同様に低下が認められた。

④ 呼吸・循環器系に対する作用

麻酔犬に約1mL/kg/minの速度で投与した場合、投与中より呼吸数、脈圧、平均血圧、大腿動脈血流量及び腎動脈血流量の増加がみられ、投与後、大腿動脈血流量及び平均血圧の漸次低下が認められた。

なお、無麻酔下のイヌに臨床投与速度付近の40mL/kg/24hrで持続投与した場合、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

⑤ 腎に対する作用

対照輸液との間に差は認められなかった。

⑥ 肝機能に対する作用

対照輸液との間に差は認められなかった。

⑦ 凝固系に対する作用

対照輸液との間に差は認められなかった。

(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

LD₅₀ 値^{36~39)}

動物	性	投与速度	LD ₅₀ 値 (mL/kg、静脈内)	
			ミキシッドL輸液	ミキシッドH輸液
ラット	雄	10mL/kg/min	84	74
ラット	雌	10mL/kg/min	81	67
イヌ	雌	約 1mL/kg/min	150	100

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌの4週間静脈内投与試験並びにラットの3カ月間静脈内投与試験を実施した^{29~33)}。ラット4週間投与試験では、40mL/kg/日において種々の毒性症状のほか、貧血、膀胱における出血あるいは脾臓における褐色色素沈着等がみられ、10mL/kg/日でも貧血傾向がみられたことより、無毒性量は2.5mL/kg/日と推定された。イヌ4週間投与試験では、40mL/kg/日においてのみ毒性症状、尿中電解質の変動等がみられたことより、無毒性量は10mL/kg/日と推定された。

ミキシッドH輸液のラット3カ月間投与試験では、投与の長期化に伴う毒性徴候の増強はみられず、4週間投与試験と同様に無毒性量は2.5mL/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

① 局所刺激性⁴⁰⁾

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

② 溶血性試験⁴⁰⁾

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

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) 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：硫酸亜鉛水和物；劇薬

2. 有効期間又は使用期限

販売名	容 器	使用期限	備 考
ミキシッドL輸液	900mL ソフトバッグ入り	18 カ月	安定性試験結果に基づく
ミキシッドH輸液			

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) 薬局での取り扱い上の留意点について

- 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 外袋が破損したものや、外袋の内側に水滴や内容液の漏れが認められるもの、あるいは内容液が変色したものは使用しないこと。
- ③ 万一、上室液と下室液の混合が起こっている場合は使用しないこと。
- ④ 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。
- ⑤ 用時に外袋を開封し、開封後は速やかに使用すること。
- ⑥ 投与直前に隔壁部を開通し、上室及び下室の両液を混合すること。使用後の残液は決して使用しないこと。
- ⑦ いったん凍結したものは使用しないこと。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

末梢静脈内に点滴静注しないこと。

(3) 調剤時の留意点について

- ① 炭酸イオン及びリン酸イオンにより沈殿が生じる場合があるので、これらのイオンを含む薬剤を添加しないこと。
- ② カルシウムイオン及びマグネシウムイオン等の二価の陽イオンの配合により沈殿が生じたり、脂肪粒子が凝集することがあるので、これらのイオンを含む薬剤を添加しないこと。
- ③ 本剤へのビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注に際しては以下の事項に留意すること。
 - 1) ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の混注は、必ず隔壁の開通後に行うこと。
 - 2) ビタミン剤、微量元素製剤、電解質製剤（ナトリウム製剤、カリウム製剤のみ）の入ったシリンジは、針を外して使用すること。
 - 3) 混注後は液漏れを防ぐため、キャップをきちんとはめること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ミキシッドL輸液 900mL 10袋 ソフトバッグ入り

ミキシッドH輸液 900mL 10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
ミキシッドL輸液 ミキシッドH輸液	900mL（ソフトバッグ）	吊り部シール：PP 口部シール：PET、PP バッグ：PE、ゴム キャップ：SEBS	PE、PP	PE

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：該当しない

9. 国際誕生年月日

2002年3月26日（国内開発）

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
ミキシッドL輸液	2008年3月27日（販売名変更による） ^{注1)}	22000AMX01437
ミキシッドH輸液	2008年3月27日（販売名変更による） ^{注2)}	22000AMX01438

注1) 旧販売名：ミキシッド-L 承認年月：2002年3月26日

注2) 旧販売名：ミキシッド-H 承認年月：2002年3月26日

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

注) 旧販売名：ミキシッド-L 2002年6月14日 経過措置期間終了：2009年3月31日

旧販売名：ミキシッド-H 2002年6月14日 経過措置期間終了：2009年3月31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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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
ミキシッドL輸液	900mL ソフトバッグ入り	114975301	3259521G1034	620007512
ミキシッドH輸液	900mL ソフトバッグ入り	114976001	3259522G1039	620007511

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中崎久雄, 他: 外科と代謝・栄養 1993; **27**(6): 459-465
- 2) 斎藤洋一, 他: 臨牀と研究 1996; **73**(3): 713-730
- 3) 長廻 紘, 他: 臨牀と研究 1996; **73**(2): 468-484
- 4) 斎藤洋一, 他: 臨牀と研究 1996; **73**(3): 731-750
- 5) 坂部真一, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2575-s-2587
- 6) 坂部真一, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2589-s-2605
- 7) 阿部俊一, 他: 医薬品研究 1996; **27**(1): 9-16
- 8) 阿部俊一, 他: 医薬品研究 1996; **27**(1): 17-30
- 9) 池田陽一, 他: 医薬品研究 1995; **27**(11): 729-751
- 10) 平田 充, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl.9): s-2607-s-2618
- 11) 平田 充, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl.9): s-2619-s-2629
- 12) 浅原尚美, 他: 医薬品研究 1996; **27**(1): 31-42
- 13) 十亀祥久, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl.9): s-2671-s-2679
- 14) 十亀祥久, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl.9): s-2681-s-2689
- 15) 十亀祥久, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl.9): s-2691-s-2699
- 16) Velez R J, et al.: J Parenter Enter Nutr 1985; **9**(2): 216-219
- 17) Klein G, et al.: Dstch Med Wschr 1990; **115**: 254-256
- 18) 小野寺時夫: 日本臨牀 1991; **49**(特別): 18-20
- 19) 遠藤昌夫: 医学のあゆみ 1994; **168**(5): 471-477
- 20) 岩崎光彦, 他: 日本臨牀 1991; **49**(特別): 182-187
- 21) 山崎 力, 他: 診断と治療 1991; **79**(5): 929-933
- 22) 佐藤友英, 他: Medical Practice 1988; **5**(臨増): 106-113
- 23) Bower J O, et al.: JAMA 1936; **106**(14): 1151-1153
- 24) 編集/福井次矢, 他: 今日の治療指針, 医学書院2019: p11-12
- 25) 来栖 厚, 他: 診断と治療 1994; **82**(7): 1154-1158
- 26) 中崎久雄, 他: 外科と代謝・栄養 1997; **31**(5): 321-326
- 27) Kitamura K, et al.: Tohoku J Exp Med 1993; **171**(2): 129-133
- 28) Weiner R S, et al.: J Clin Oncol 1985; **3**(7): 949-957
- 29) 石井俊一郎, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2371-s-2401
- 30) 花田秀一, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2403-s-2431
- 31) 永田良一, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2433-s-2480
- 32) 永田良一, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2481-s-2530
- 33) 山本正敏, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2531-s-2552
- 34) 石塚寿正, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2631-s-2649
- 35) 石塚寿正, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2651-s-2670
- 36) 今井直人, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2295-s-2305
- 37) 今井直人, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2307-s-2318
- 38) 池田陽一, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2319-s-2344
- 39) 池田陽一, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2345-s-2369
- 40) 入江弘之, 他: 薬理と治療 1995; **23**(Suppl. 9): s-2553-s-2573

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

