

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 2008 に準拠して作成

糖・電解質・アミノ酸液

処方せん医薬品 **アミノフリード[®] 輸液**

AMINOFLUID[®] Injection

剤 形	水性注射剤
規 制 区 分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規 格 ・ 含 量	IV. 製剤に関する項目の「製剤の組成」を参照
一 般 名	和名： 洋名：
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年2月28日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1996年9月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売提携：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター フリーダイヤル：0120 - 719 - 814 FAX：03 - 5296 - 8400 受付時間：9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.otsukakj.jp/popup.html

本IFは2012年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－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年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境が大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 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 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法 7
4. 有効成分の定量法 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 8
2. 製剤の組成 8
3. 注射剤の調製法 10
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 10
5. 製剤の各種条件下における安定性 10
6. 溶解後の安定性 10
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
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. 治療上注意が必要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 14

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 16
2. 薬理作用 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 18
3. 吸収 18
4. 分布 19
5. 代謝 19
6. 排泄 20
7. 透析等による除去率 20

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	21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	23
8. 副作用	23
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	25
16. その他	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
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	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29

XI. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

XIII. 備考

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

末梢静脈栄養法（PPN：peripheral parenteral nutrition）は、中心静脈栄養法に比べて手技が簡便で、かつ合併症が少ないことから、経口摂取が不能又は不十分な場合の短期間の栄養管理に有用な手段である。近年、栄養学的研究から、水分、電解質の補給及び蛋白節約作用を有する糖質の投与に加えて、体蛋白の維持のためにアミノ酸を投与することの重要性が認識されてきた。糖質やアミノ酸を投与する際には、電解質についても Na、K、Cl だけでなく、糖代謝やアミノ酸代謝に関連する P や Mg 及びこれらのバランス上 Ca の投与を考慮する必要がある。また、創傷治癒及び各種栄養素の代謝に関与する微量元素の Zn を配合することも重要なことである。

しかし、糖質、アミノ酸及びこれらの電解質をすべて配合した場合は、ブドウ糖とアミノ酸によるメイラード反応や P と Ca 及び Mg による混濁等の製剤上の問題がある。ブドウ糖の代わりにグリセリンを配合すればメイラード反応を回避することは可能であるが、濃度を高くすることができない。反応性の高いアミノ酸を除いたり、製剤の pH を低くしてもメイラード反応を完全に抑制することはできない。また、メイラード反応物は容易に Zn とキレートを形成し、Zn が尿中に排泄されることが知られている。

アミノフリードは、1つのソフトバッグに容易に開通できる隔壁を設けて、ブドウ糖とアミノ酸をそれぞれ別室に充填することでメイラード反応の問題を解決した PPN 用輸液製剤として初めてのダブルバッグ方式・キット製剤である。

本剤は、ブドウ糖を 7.5%、18 種類のアミノ酸を 3% 配合し、更に各種電解質（Na、K、Mg、Ca、Cl、P）及び微量元素の Zn をバランスよく配合した PPN 用の糖・電解質・アミノ酸液であり、手術前後及び経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合のアミノ酸、電解質及び水分の補給に適している。

なお、医療事故防止等の観点から販売名の「アミノフリード輸液」への変更が 2008 年 2 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 本邦初の PPN 用ダブルバッグ方式・キット製剤である。
- ② アミノ酸 3% とブドウ糖 7.5% の配合により、優れた栄養補給効果を示す。
- ③ アミノ酸組成は、その有用性が広く認められている TEO 基準である。
18 種類のアミノ酸から成り、分岐鎖アミノ酸を 30w/w% 含有する。
- ④ Na、K、Cl、Ca、Mg 及び P を維持液処方で配合し、創傷治癒過程に重要な役割を担う微量元素の Zn を配合している。
- ⑤ ダブルバッグ方式により、メイラード反応を防止し、混合時の pH を中性に近づけた製剤である。
- ⑥ リン酸二カリウム（ K^+ として混合時 20mEq/L）を上・下室液に分けて配合している（ K^+ として上室液に 35mEq/L、下室液に 14mEq/L）。
- ⑦ 臨床検査値異常を含む副作用発現率は 15%（229 例中 35 例で 59 件）で、その主なものは血管痛 26 例（11.4%）、静脈炎 18 例（7.9%）、臨床検査値異常 4 例（1.7%）であった（承認時、1996 年）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アミノフリード輸液

(2) 洋名

AMINOFLUID Injection

(3) 名称の由来

AMINO ACID (アミノ酸) を含む FLUID (輸液) 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

表 1 及び表 2 参照

4. 分子式及び分子量

表 1 及び表 2 参照

5. 化学名 (命名法)

表 1 及び表 2 参照

表 1 上室液 (アミノ酸液)

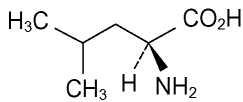
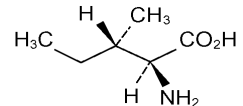
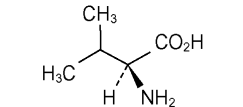
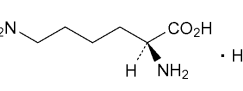
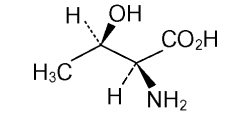
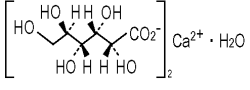
一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-イソロイシン L-Isoleucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic acid
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride		C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ ·HCl 182.65	(2 <i>S</i>)-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride
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

表1 上室液（アミノ酸液）（続き）

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-トリプトファン L-Tryptophan		C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ 204.23	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(indol-3-yl)- propanoic acid
L-メチオニン L-Methionine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ S 149.21	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)- butanoic acid
L-システイン L-Cysteine		C ₃ H ₇ NO ₂ S 121.16	(2 <i>R</i>)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		C ₉ H ₁₁ NO ₂ 165.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid
L-チロシン L-Tyrosine		C ₉ H ₁₁ NO ₃ 181.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)- propanoic acid
L-アルギニン L-Arginine		C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ 174.20	(2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid
L-ヒスチジン L-Histidine		C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ 155.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)- propanoic acid
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-2-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
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
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
リン酸二カリウム Dibasic Potassium Phosphate	K ₂ HPO ₄	K ₂ HPO ₄ 174.18	Dipotassium hydrogenphosphate
ブドウ糖 Glucose		C ₆ H ₁₂ O ₆ 180.16	D-Glucopyranose
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium chloride

表2 下室液（糖・電解質液）

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-乳酸ナトリウム Sodium L-Lactate	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{Na}$	$\text{C}_3\text{H}_5\text{NaO}_3$ 112.06	Sodium (2 <i>S</i>)-2-hydroxypropanoate
リン酸二カリウム Dibasic Potassium Phosphate	K_2HPO_4	K_2HPO_4 174.18	Dipotassium hydrogenphosphate
グルコン酸カルシウム 水和物 Calcium Gluconate Hydrate		$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 448.39	Monocalcium di-D-gluconate monohydrate
硫酸マグネシウム水和物 Magnesium Sulfate Hydrate	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 246.47	Magnesium sulfate heptahydrate
硫酸亜鉛水和物 Zinc Sulfate Hydrate	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 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

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-システイン	: CAS-52-90-4
L-フェニルアラニン	: CAS-63-91-2
L-チロシン	: CAS-60-18-4
L-アルギニン	: CAS-74-79-3
L-ヒスチジン	: CAS-71-00-1
L-アラニン	: CAS-56-41-7
L-プロリン	: CAS-147-85-3
L-セリン	: CAS-56-45-1
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
リン酸二カリウム	: CAS-7758-11-4
ブドウ糖	: CAS-50-99-7
塩化ナトリウム	: CAS-7647-14-5
L-乳酸ナトリウム	: CAS-867-56-1
グルコン酸カルシウム水和物	: CAS-299-28-5
硫酸マグネシウム水和物	: CAS-10034-99-8
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

表 3 及び表 4 参照

(2) 溶解性

表 3 及び表 4 参照

(3) 吸湿性

表 3 及び表 4 参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

表 3 及び表 4 参照

表 3 上室液（アミノ酸液）

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液の pH	旋光度 [α] _D ²⁰
L-ロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (1.0→100)	+14.5～ +16.0°
L-イソロイシン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (1.0→100)	+39.5～ +41.5°
L-バリン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに甘い、後に苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.5～6.5 (0.5→20)	+26.5～ +29.0°
L-リシン塩酸塩 (日局)	白色の粉末で、においはなく、わず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)	+19.0～ +21.5°
L-トレオニン (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに甘い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。	5.2～6.2 (0.2→20)	-26.0～ -29.0°
L-トリプトファン (日局)	白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。	5.4～6.4 (1.0→100)	-30.0～ -33.0°

表3 上室液（アミノ酸液）（続き）

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH	旋光度 〔α〕 _D ²⁰
L-メチオニン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがある。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。	5.2～6.2 (0.5→20)	+21.0～ +25.0°
L-システイン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はえぐい。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。1mol/L 塩酸試液に溶ける。	4.7～5.7 (1.25→50)	+8.0～ +10.0°
L-フェニルアラニン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	5.3～6.3 (0.20→20)	-33.0～ -35.5°
L-チロシン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸又はアンモニア試液に溶ける。	—	-10.5～ -12.5°
L-アルギニン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおいがある。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。吸湿性である。	10.5～12.0 (1.0→10)	+26.9～ +27.9°
L-ヒスチジン （局外規）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。	7.0～8.5 (1.0→50)	+11.8～ +12.8°
L-アラニン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。6mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.7～6.7 (1.0→20)	+13.5～ +15.5°
L-プロリン （局外規）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なおいがあり、味はわずかに甘い。水に極めて溶けやすく、氷酢酸に溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、エーテルにほとんど溶けない。潮解性である。	5.9～6.9 (1.0→10)	-84.0～ -86.7°
L-セリン （日局）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、味はわずかに甘い。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。2mol/L 塩酸試液に溶ける。	5.2～6.2 (1.0→10)	+14.0～ +16.0°
グリシン （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。	5.6～6.6 (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)	+24.0～ +26.0°
L-グルタミン酸 （局外規）	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味と酸味がある。ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希硝酸に溶ける。	約 3 (飽和水溶液)	+31.5～ +32.5°
リン酸二カリウム （局外規）	白色の結晶又は塊で、においはなく、味は辛い。水に極めて溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。吸湿性である。	8.6～9.3 (1.0→50)	—

表4 下室液（糖・電解質液）

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH	旋光度 [α] _D ²⁰
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	—	+52.5～ +53.3°
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。	—	—
L-乳酸ナトリウム液 （日局）	無色澄明の粘性の液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに塩味がある。	6.5～7.5 (5→50)	-38.0～ -44.0°
リン酸二カリウム （局外規）	白色の結晶又は塊で、においはなく、味は辛い。水に極めて溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。吸湿性である。	8.6～9.3 (1.0→50)	—
グルコン酸 カルシウム水和物 （日局）	白色の結晶性の粉末又は粒である。水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。	6.0～8.0 (1.0→20)	+6～ +11°
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)	—
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、においはなく、収れん性で特異な味がある。水に極めて溶けやすく、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。 乾燥空气中で風解する。	3.5～6.0 (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 L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-システイン、L-フェニルアラニン、L-チロシン、L-アルギニン、L-アラニン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、ブドウ糖、塩化ナトリウム、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物：

日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。

- ② L-ヒスチジン、L-プロリン、L-グルタミン酸、リン酸二カリウム：

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。

- ③ L-乳酸ナトリウム液：

日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

- ① L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-リシン塩酸塩、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-システイン、L-フェニルアラニン、L-チロシン、L-アルギニン、L-アラニン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、ブドウ糖、塩化ナトリウム、グルコン酸カルシウム水和物、硫酸マグネシウム水和物、硫酸亜鉛水和物：

日本薬局方の医薬品各条の定量法による。

- ② L-ヒスチジン、L-プロリン、L-グルタミン酸、リン酸二カリウム：

日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の定量法による。

- ③ L-乳酸ナトリウム液：

日本薬局方の医薬品各条の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

注射剤の種類：水性注射剤

包装：500mL及び1000mLソフトバッグ入り

性状：上室液…無色澄明の液で、特異なおいがあり、味は苦い。

下室液…無色澄明の液で、においはなく、味は甘い。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表 5 pH、浸透圧比

	pH		浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
	製造直後の平均実測値	規格値	
上室液 (アミノ酸液)	約 7.4	6.5～7.5	約 3
下室液 (糖・電解質液)	約 5.1	4.5～5.5	約 3
混 合 時	約 6.7	—	約 3

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

容器空間部及び外袋の内側の空気を窒素ガスで置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤の上室液（アミノ酸液）及び下室液（糖・電解質液）は次の成分を含有する。

表 6 上室液（アミノ酸液）

成 分	150mL 中	300mL 中
L-ロイシン	2.100g	4.200g
L-イソロイシン	1.200g	2.400g
L-バリン	1.200g	2.400g
L-リシン塩酸塩 (L-リシンとして)	1.965g (1.573g)	3.930g (3.146g)
L-トレオニン	0.855g	1.710g
L-トリプトファン	0.300g	0.600g
L-メチオニン	0.585g	1.170g
L-システイン	0.150g	0.300g
L-フェニルアラニン	1.050g	2.100g
L-チロシン	0.075g	0.150g
L-アルギニン	1.575g	3.150g
L-ヒスチジン	0.750g	1.500g
L-アラニン	1.200g	2.400g
L-プロリン	0.750g	1.500g
L-セリン	0.450g	0.900g
グリシン	0.885g	1.770g
L-アスパラギン酸	0.150g	0.300g
L-グルタミン酸	0.150g	0.300g
リン酸二カリウム	0.458g ^{注1)}	0.915g ^{注2)}

K⁺として 5.3mEq^{注1)} 及び 10.5mEq^{注2)} 含有（いずれも 35mEq/L）。

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

表 7 下室液 (糖・電解質液)

成分	350mL 中	700mL 中
ブドウ糖	37.499g	74.998g
塩化ナトリウム	0.399g	0.798g
L-乳酸ナトリウム	1.145g	2.289g
リン酸二カリウム	0.413g ^{注3)}	0.826g ^{注4)}
グルコン酸カルシウム水和物	0.560g	1.120g
硫酸マグネシウム水和物	0.312g	0.623g
硫酸亜鉛水和物	0.700mg	1.400mg

K⁺として 4.7mEq^{注3)} 及び 9.5mEq^{注4)} 含有 (いずれも 14mEq/L)。

添加物として亜硫酸水素ナトリウム 0.075g/L、クエン酸水和物 (pH 調整剤) を含有する。

表 8 混合時 (1袋中)

		500mL 中	1000mL 中
糖 質	ブドウ糖	37.50g	75.00g
	ブドウ糖濃度	7.5%	7.5%
ア ミ ノ 酸	総遊離アミノ酸量	15.00g	30.00g
	総窒素量	2.35g	4.70g
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸	1.44	1.44
	分岐鎖アミノ酸含有率	30w/w%	30w/w%
総熱量		210kcal	420kcal
非蛋白熱量		150kcal	300kcal
非蛋白熱量/窒素		64	64

(2) 添加物

上室液 (アミノ酸液) : 亜硫酸水素ナトリウム : 0.2g/L、氷酢酸 (pH 調整剤) を含有する。

下室液 (糖・電解質液) : 亜硫酸水素ナトリウム : 0.075g/L、クエン酸水和物 (pH 調整剤) を含有する。

(3) 電解質の濃度

表 9 混合時の電解質組成

電解質 \ 容量	500mL 中	1000mL 中
Na ⁺ *	17.5mEq	35 mEq
K ⁺	10 mEq	20 mEq
Mg ²⁺	2.5mEq	5 mEq
Ca ²⁺	2.5mEq	5 mEq
Cl ⁻	17.5mEq	35 mEq
SO ₄ ²⁻	2.5mEq	5 mEq
Acetate ^{-*}	6.5mEq	13 mEq
Gluconate ⁻	2.5mEq	5 mEq
L-Lactate ⁻	10 mEq	20 mEq
Citrate ^{3-*}	3 mEq	6 mEq
P	5 mmol	10 mmol
Zn	2.5 μmol	5 μmol

* 添加物に由来するものを含む。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

表 10 混合時の総熱量、非蛋白熱量及び非蛋白熱量/窒素

混合時 (1袋中)	アミノフリード輸液	
	500mL 中	1000mL 中
総熱量	210kcal	420kcal
非蛋白熱量	150kcal	300kcal
非蛋白熱量/窒素*	64	64

* : NPC/N

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表 11 製剤の安定性

製 品	保存条件	保存期間	試験結果
500mL ソフトバッグ	40℃・75%RH	6 カ月	変化なし
1000mL ソフトバッグ	25℃・60%RH	2 年	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

① 配合変化

臨床上配合が予想される主な注射剤との配合変化試験を実施した。アミノフリード輸液（500mL）を混合後、配合薬剤1瓶（バイアル）、1袋又は1管を配合し、配合直後、1、3、6及び24時間後に外観観察及びpHの測定を行った。下記の製剤配合時に外観変化がみられた。

表 12 アミノフリード輸液の配合変化（外観変化がみられたもの）

薬効分類	配合薬 (会社名)	含量/ 容量	配合薬の pH・色調*	経時変化（上段：pH、下段：外観）					
				直後	1時間	3時間	6時間	24時間	
全身麻酔剤	イソゾール注射用 0.5g (日医工)	500mg/ 溶解液 20mL	10.5~11.5	6.96 白色混濁					
	ラボナール注射用 0.3g (田辺三菱)	0.3g/ 溶解液 12mL	10.2~11.2	6.85 白色混濁					
抗てんかん剤	アレビアチン注 250mg (大日本住友)	250mg/ 5mL	約 12 無色澄明	6.81 白色混濁					
利尿剤	ソルダクトン静注用 200mg (ファイザー)	200mg/ 注射用水 20mL	9~10	6.67 無色澄明	6.66 白色混濁				
血圧降下剤	アプレゾリン注射用 20mg (ノバルティス)	20mg/ 注射用水 1mL	3.5~5.0	6.67 無色澄明	6.65 無色澄明	6.64 微黄色澄明	6.63 微黄色澄明	6.55 微黄色澄明	
	ペルジピン注射液 10mg (アステラス)	10mg/ 10mL ×2	3.0~4.5 微黄色澄明	6.86 白色混濁					
血管拡張剤	ペルサンチン静注 10mg (日本ベーリンガー)	10mg/ 2mL	2.5~3.0 黄色	6.70 黄緑色澄明	6.66 黄緑色澄明	6.62 黄緑色澄明	6.60 黄緑色澄明	6.58 黄緑色混濁	
副腎ホルモン剤	ソル・メドロール静注用 1000mg (ファイザー)	1000mg/ 溶解液 16mL	7.0~8.0	6.66 黄白色混濁					
カルシウム剤	大塚塩カル注 2% (大塚工場=大塚製薬)	2% 20mL	4.5~7.5 無色澄明	6.66 無色澄明	6.62 無色澄明	6.59 無色澄明	6.58 白色混濁		
	カルチコール注射液 8.5% 10mL (日医工)	8.5% 10mL ×3	6.0~8.2 無色澄明	6.68 無色澄明	6.63 無色澄明	6.60 無色澄明	6.58 無色澄明	6.54 白色混濁	
	塩化 Ca 補正液 1mEq/mL (大塚工場=大塚製薬)	0.5mol/L 5mL	4.5~7.5 無色澄明	6.70 無色澄明	6.63 無色澄明	6.61 白色混濁			
血液代用剤	リン酸二カリウム補正液 1mEq/mL (大塚工場=大塚)	0.5mol/L 20mL	8.0~10.0 無色澄明	7.16 無色澄明	7.10 無色澄明	7.07 無色澄明	7.06 白色混濁		
主としてグラム 陰性菌に 作用するもの	アザクタム注射用 1g (エーザイ)	1g/ 注射用水 10mL	4.5~7.0	6.63 無色澄明	6.61 無色澄明	6.59 微黄色澄明	6.46 微黄色澄明	6.46 微黄色澄明	
主としてグラム 陽性・陰性菌に 作用するもの	カルベニン点滴用 0.5g (第一三共)	500mg	5.8~7.8	6.72 極微黄色 澄明	6.65 極微黄色 澄明	6.57 極微黄色 澄明	6.55 極微黄色 澄明	6.53 微黄色澄明	
	チエナム点滴静注用 0.25g (MSD)	0.25g/ 生食 100mL	6.5~8.0	6.68 無色澄明	6.61 無色澄明	6.52 無色澄明	6.50 無色澄明	6.50 微黄色澄明	
	パンスポリン静注用 1g (武田)	1g/ 注射用水 10mL	5.7~7.2	6.62 無色澄明	6.62 無色澄明	6.62 無色澄明	6.59 無色澄明	6.54 微黄色澄明	
	ファーストシン静注用 1g (武田)	1g	7.5~9.0	6.86 微黄色澄明	6.82 微黄色澄明	6.80 微黄色澄明	6.79 無色澄明	6.76 無色澄明	
主としてカビに 作用するもの	ファンギゾン注射用 50mg (ブリistol・マイヤーズ)	50mg/ 注射用水 10mL	7.2~8.0	6.67 微黄色混濁					

*添付文書を参照

② pH 変動試験

表 13 pH 変動試験

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl (A)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
		0.1mol/L NaOH (B)			
10mL	6.67	(A) 10.0mL	2.96	3.71	変化なし
		(B) 2.1mL	8.24	1.57	白色混濁

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上室液（アミノ酸液）

(a) アミノ酸

ニンヒドリン反応による。

(b) L-システイン

ペンタシアノニトロシル鉄(III)酸ナトリウム液との呈色反応による。

(c) カリウム塩

日局一般試験法のカリウム塩の定性反応 (3) による。

(d) リン酸塩

日局一般試験法のリン酸塩の定性反応 (2) による。

②下室液（糖・電解質液）

(a) ブドウ糖

沸騰フェーリング試液との沈殿反応による。

(b) ナトリウム塩

日局一般試験法のナトリウム塩の定性反応 (1) による。

(c) カリウム塩

日局一般試験法のカリウム塩の定性反応 (3) による。

(d) カルシウム塩

日局一般試験法のカルシウム塩の定性反応 (3) による。

(e) マグネシウム塩

チタンエローとの呈色反応による。

(f) 亜鉛塩

1-(2-ピリジルアゾ)-2-ナフトールのエタノール(95)溶液による呈色反応による。

(g) 塩化物

日局一般試験法の塩化物の定性反応 (2) による。

(h) リン酸塩

日局一般試験法のリン酸塩の定性反応 (2) による。

(i) 硫酸塩

日局一般試験法の硫酸塩の定性反応 (1) による。

(j) グルコン酸塩

薄層クロマトグラフィーによる。

(k) 乳酸塩

日局一般試験法の乳酸塩の定性反応による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

①上室液（アミノ酸液）

(a) L-システインを除くアミノ酸、カリウム、リン酸
液体クロマトグラフィー

(b) L-システイン

イールマン試薬類似体（4-PDS）との反応による吸光度測定法

②下室液（糖・電解質液）

(a) ブドウ糖、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、リン酸、グルコン酸、乳酸
液体クロマトグラフィー

(b) 亜鉛

原子吸光光度法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

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

表 14 本剤の容量及び容器の全満量

容 器	容 量 (mL)	常用全満量 ^{注1)} (mL)	容器全満量 ^{注2)} (mL)
ソフトバッグ	500	1650	1700
	1000	2600	2650

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

注 2：容器全満量＝「表示量」＋「容器内の空気を抜いて混注できる薬液の量」

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記状態時のアミノ酸、電解質及び水分の補給

- ・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
- ・手術前後

2. 用法及び用量

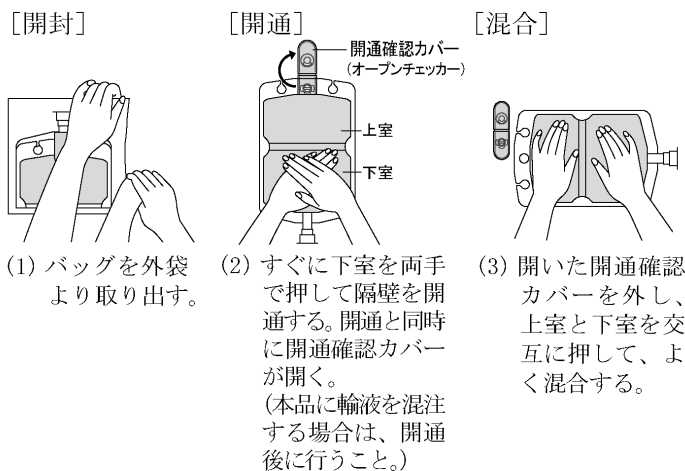
用時に隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合する。

通常成人には1回 500mL を末梢静脈内に点滴静注する。投与速度は、通常、成人 500mL あたり 120 分を基準とし、老人、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が、最大投与量は1日 2500mL までとする。

混合方法（必ず混合すること）

必ず下室を押して隔壁を開通すること。上室を押すと開通確認カバーが開かない。



3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

消化器術後患者及び非手術患者 220 症例を対象に臨床試験（比較試験を含む）を実施した。血清蛋白、血中遊離アミノ酸、窒素出納、水分出納、血清電解質、電解質出納などを主要効果判定項目として本剤のアミノ酸、水分、電解質の補給効果を検討した結果、有効率は 90.9%（200 例/220 例）であった^{1~4)}。

表 15 総合評価

有効性（有効以上）	90.9%（200/220）
安全性（副作用発現率）	86.5%（198/229）
有用性（有用以上）	87.3%（192/220）

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

胃部分切除術後の患者における栄養管理（外科領域）

胃癌で胃部分切除術を受けた患者を対象に、市販のアミノ酸加総合電解質液を対照薬として、電話法により比較試験を実施した。

その結果、末梢静脈からの栄養、水分、電解質補給効果は対照薬と同等以上であると考えられた³⁾。

表 16 総合評価

	アミノフリード輸液	対照薬
有効性（有効以上）	96.6%（85/88）	90.6%（77/85）
安全性（副作用なし）	17.4%（16/92）	57.0%（53/93）
有用性（有用以上）	92.0%（81/88）	70.6%（60/85）

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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

作用部位：全身

作用機序：アミノフリード輸液には18種類のアミノ酸がバランス良く配合されており、糖質（ブドウ糖）のエネルギー補給効果と相まって、効率良く体蛋白の合成に利用される。また、本剤に多く配合されている分岐鎖アミノ酸は、主として筋肉で代謝され、筋蛋白の合成促進や分解抑制作用があり、手術後等の体蛋白異化期に有効である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 手術侵襲負荷ラット（開腹術施行ラット）における栄養効果

手術侵襲負荷ラットを用いて栄養学的効果を検討した。その結果、本剤は3%アミノ酸液やブドウ糖加電解質液と比較し、体重の減少及び負の窒素出納が軽減され、アミノ酸と共にブドウ糖を投与する意義が認められた⁵⁾。

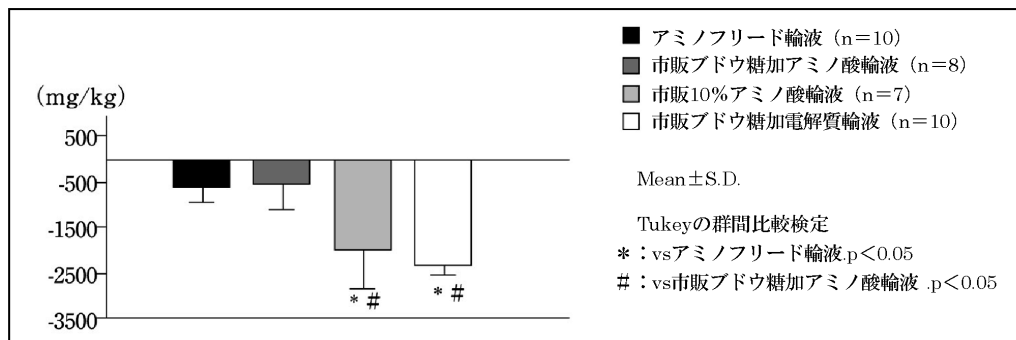


図1 累積窒素出納（開腹術施行ラット）

② 低栄養ラット（無蛋白食飼育ラット）における栄養効果

低栄養ラットを用いて栄養学的効果を検討した。その結果、本剤の投与により体重、血中総蛋白及びアルブミン濃度が増加し、窒素出納が正の値を示し、電解質出納も良好に維持されるなど、アミノ酸、水分、電解質の補給面で有用であった⁶⁾。

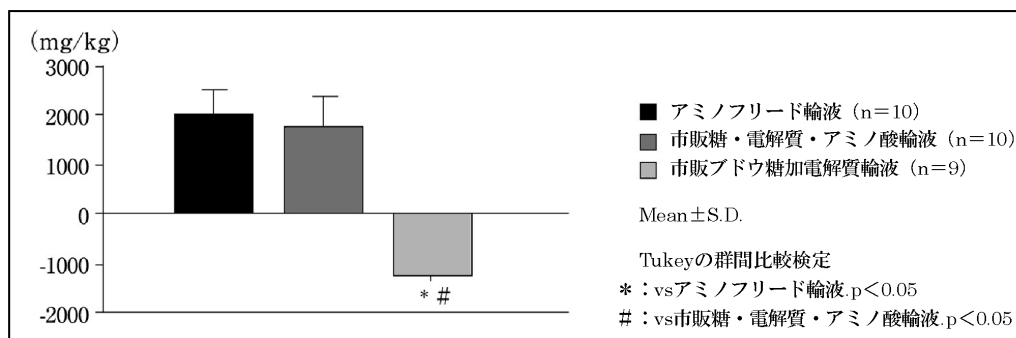


図2 累積窒素出納（無蛋白食飼育ラット）

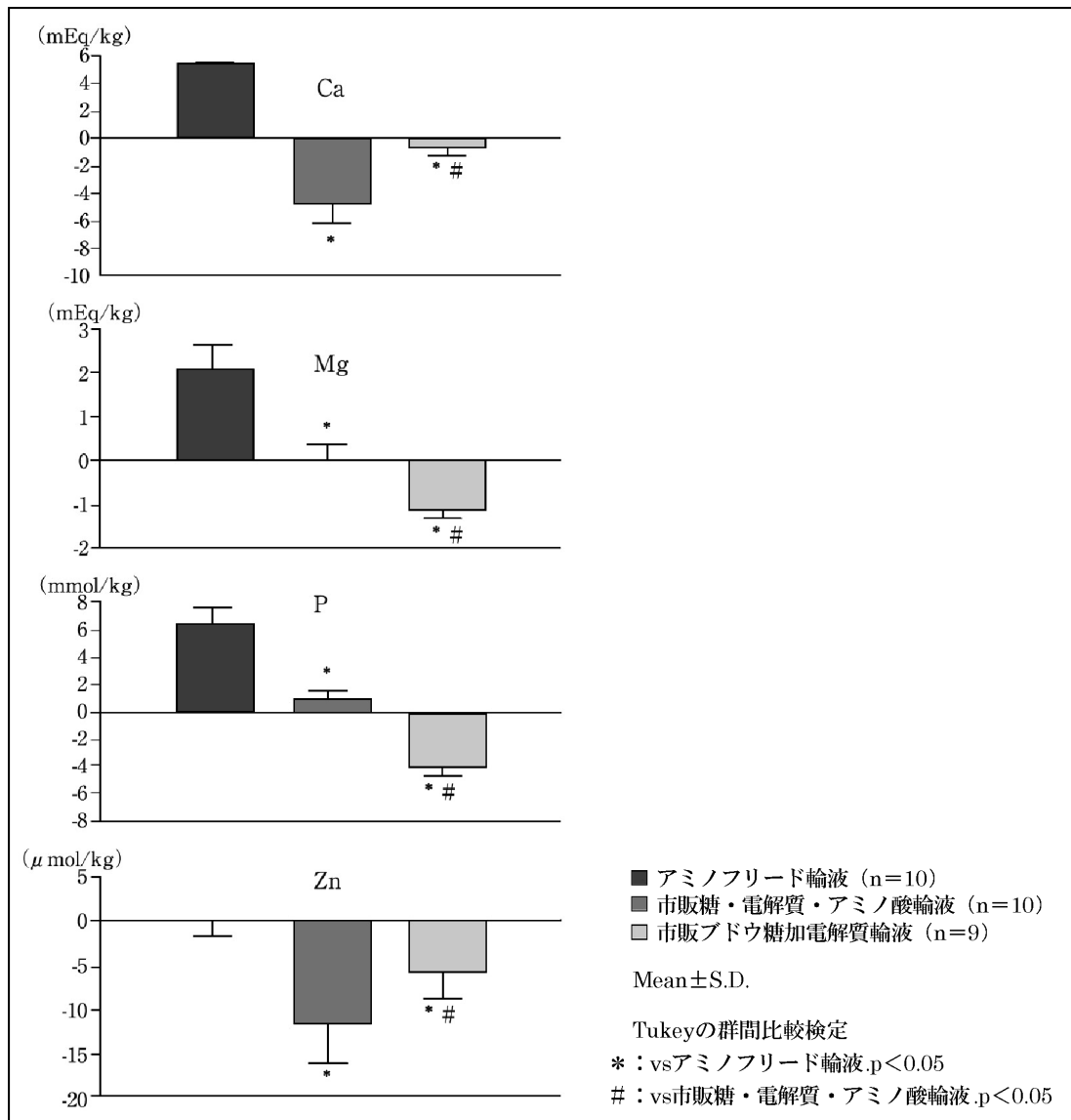


図3 電解質出納

(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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男子（8名）に本剤を2及び4mL/kg/hrの速度で末梢静脈より3時間持続投与し、血糖値、血中アミノ酸及び血中電解質濃度について検討した。その結果、投与中には血糖値、血中アミノ酸濃度はその投与速度に比例して上昇がみられたが、投与終了時間後には、ほぼ投与前値に復した。また、血中電解質はすべて正常範囲内であった⁷⁾。

(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) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

[参考：ラット]

正常ラットにアミノ酸及びブドウ糖の配合比に従い¹⁴C標識したアミノフリード輸液を末梢静脈より2時間持続投与（投与速度：5mL/kg/hr）した。

血漿中総放射能濃度は投与終了時に最高の1147 μ gEq/mLに達したが、投与終了後30分には速やかに低下し、以後は緩徐に低下した。血漿蛋白質画分中への放射能移行率は経時的に増大傾向を示した。

また、血糖値及びインスリン濃度は投与前値に比べて上昇したが、投与終了とともに低下し、ほぼ前値に復した。血漿中電解質には大きな変化は認められなかった⁸⁾。

4. 分布

該当資料なし

[参考：ラット]

正常ラットにアミノ酸及びブドウ糖の配合比に従って ^{14}C 標識したアミノフリード輸液を末梢静脈より 2 時間持続投与（投与速度：5mL/kg/hr）した。

投与された放射能は速やかに全身に移行し、脾臓、肝臓、腎臓及び副腎等の蛋白合成の盛んな組織に多く分布した。また、ブドウ糖利用の大きい脳にも高い放射能が認められた。

投与 24 時間後の組織蛋白質画分への放射能の移行率は、脳、心臓、筋肉では 50%以下と蛋白質代謝回転の遅い組織で低かった。一方、脾臓、血漿では 75%以上であった。肝臓は 6 時間で 34%、24 時間後では 65%に達した⁸⁾。

(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

5. 代謝

該当資料なし

[参考：ラット]

正常ラットにアミノ酸及びブドウ糖の配合比に従い ^{14}C 標識したアミノフリード輸液を末梢静脈より 2 時間持続投与（投与速度：5mL/kg/hr）した。

投与されたブドウ糖はエネルギーとして速やかに利用されて呼気中に排泄された。また、アミノ酸は蛋白質への同化（「4. 分布」の項を参照）と異化による呼気中への排泄（「6. 排泄」の項を参照）がみられた⁸⁾。

(1) 代謝部位及び代謝経路

ブドウ糖はエネルギー源として、アミノ酸は組織蛋白の合成に利用される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(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

健常成人男子 8 名にアミノフリード輸液を 2 又は 4mL/kg/hr の速度で末梢静脈より 3 時間持続投与した。その時の投与量に対する尿中排泄率は 2mL/kg/hr 群で総アミノ酸として 2.3%以下、ブドウ糖が 0.12%以下であった⁷⁾。

[参考：ラット]

正常ラットにアミノ酸及びブドウ糖の配合比に従って ¹⁴C 標識したアミノフリード輸液を末梢静脈より 2 時間持続投与（投与速度：5mL/kg/hr）した。

投与された放射能の主な排泄経路は呼気中であり、投与後 24 時間までに 47.6%が ¹⁴CO₂として回収され、また、尿中へ 6.4%、糞中へ 0.7%が排泄された。尿中へのブドウ糖排泄率は 0.3%であった⁸⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

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以外のアミノ酸製剤の投与は症状を悪化させるおそれがある⁹⁾。

(2) 重篤な腎障害のある患者又は高窒素血症の患者[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。]

(解説)

腎不全患者でアミノ酸の投与が治療上必要な場合には、病態及び原疾患の治療状況に応じて腎不全用アミノ酸製剤等の適切なアミノ酸組成や投与量等を設定しなければならず、それ以外のアミノ酸製剤の投与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。

(3) うっ血性心不全のある患者[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)

うっ血性心不全のある患者では、細胞外液量の増大及び浮腫、諸臓器のうっ血を来している¹⁰⁾。このような患者に対する輸液製剤の投与は、更に水分や電解質を負荷することになり、うっ血症状を悪化させることになるため、一般的に禁忌とされている^{11,12)}。

(4) 高度のアシドーシス（高乳酸血症等）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、アシドーシスの改善とアシドーシスの原因となる病態の治療を優先しなければならない。治療のなされないまま本剤を投与すると、糖、アミノ酸等の代謝異常や水分、電解質等の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。

(5) 電解質代謝異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]

- ①高カリウム血症（乏尿、アジソン病等）の患者
- ②高リン血症（副甲状腺機能低下症等）の患者
- ③高マグネシウム血症（甲状腺機能低下症等）の患者
- ④高カルシウム血症の患者

(解説)

本剤にはカリウム塩、リン酸塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩が配合されていることから、これらの電解質代謝異常症の患者に本剤を投与すると、症状が悪化するおそれがある。

(6) 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)

閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者は、尿排泄障害を来しているため、輸液製剤の投与は水分、電解質の過負荷となり、症状を悪化するおそれがある。本症における輸液療法の適応は特に閉塞が解除された場合にある。このような患者では閉塞解除後に体液のバランスの異常を招来するおそれがあるため、閉塞解除後も細心の注意を払って輸液療法を行う必要がある。

(7) アミノ酸代謝異常症の患者[投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

先天性アミノ酸代謝異常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投与は、アミノ酸の過剰蓄積のおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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) 肝障害のある患者[水分、電解質代謝異常が悪化するおそれがある。]

(解説)

肝障害のある患者では、種々の代謝異常が発現することが知られており¹³⁾、本剤の投与にあたっては、病態の推移に十分注意しながら慎重に行う必要がある。

(2) 腎障害のある患者[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)

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

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

(解説)

心臓、循環器系に機能障害のある患者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。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。

(4) 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)

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

(5) 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ため、高血糖を生じ症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

このような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。本剤の投与にあたっては、血糖値をモニターし、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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は 500mL あたりアミノ酸を 15g（窒素として 2.35g）、非蛋白熱量として 150kcal を含んでいるが、本剤のみでは 1 日必要量のカロリー補給は行えないので、本剤の使用は短期間にとどめること。
- (2) 経口摂取不十分で、本剤にて補助的栄養補給を行う場合には、栄養必要量及び経口摂取量などを総合的に判断して、本剤の投与を行うこと。
- (3) 手術後における本剤の単独投与はできるだけ短期間（3～5 日間）とし、速やかに経口・経腸管栄養ないし他の栄養法に移行すること。

(解説)

本剤の単独投与では 1 日必要量の熱量を患者に補給できない(投与可能な総熱量は 1 日 1050kcal である)。そのため、総合的に栄養管理を行うように注意を喚起した。

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 229 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは 35 例（15%）で、発現件数は 59 件であった（承認時、1996 年）。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

表 17 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	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
過敏症	[発疹等]	
消化器		悪心・嘔吐
循環器	[胸部不快感、動悸等]	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、総ビリルビンの上昇
大量・急速投与	《脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、高カリウム血症、水中毒》、[アシドーシス]	
その他	血管痛、静脈炎、[悪寒、発熱、熱感、頭痛]	

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

《 》: 維持液でみられる副作用(第一次再評価結果その 14、1978 年)

(解説)

[悪心・嘔吐]

肝臓のアミノ酸代謝能力を超えた量のアミノ酸が投与されると、過剰のアミノ酸により嘔気等を起こすことがある¹⁴⁾。

症状があらわれた場合には投与速度を遅くするか、あるいは投与を中止する。

[AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、総ビリルビンの上昇]

臨床検査値異常。機序は不明。

本剤の治験で事例報告があることから、臨床経過で遭遇するおそれがあるので注意すること。症状があらわれた場合には推移に注意し、必要に応じて適切な処置を行う。

[血管痛、静脈炎]

輸液による血栓性静脈炎、血管痛の主な原因は、浸透圧、pH、温度といわれている¹⁵⁾。なお、混合後の本剤の浸透圧比は約3（高張液）である。

症状があらわれた場合には刺入部位を変更するか、投与速度を緩徐にする。場合によっては投与を中止する。また、投与液の温度が低い場合には、体温程度に温めることで症状を軽減できる。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 18 副作用発現率

対象	調査時期	承認までの調査
総症例数		229 例
副作用発現症例数 (%)		35 例 (15.3%)
副作用発現件数		59 件

表 19 副作用の種類

副作用の種類	副作用発現件数 (%)
血管痛	26 (11.4%)
静脈炎	18 (7.9%)
AST (GOT) の上昇	4 (1.7%)
ALT (GPT) の上昇	4 (1.7%)
Al-P の上昇	3 (1.3%)
悪心	2 (0.9%)
嘔吐	1 (0.4%)
総ビリルビンの上昇	1 (0.4%)

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし（「8. 副作用 (3) その他の副作用」の項を参照）

14. 適用上の注意

- (1) 調製方法：用時に外袋を開封し、必ず隔壁を開通して上室液と下室液を十分に混合すること（上室液又は下室液は単独で投与しないこと）。
- (2) 調製時：①配合変化試験の結果から、次のような製剤を配合する場合は、沈殿等の外観変化を生じることがあるので注意すること。
 a) 酸性側又はアルカリ性側で安定化されている製剤
 b) 水に難溶性の製剤
 ②カルシウムイオン又はリン酸イオンにより沈殿を生じる場合があるので、カルシウム塩又はリン酸塩を含む製剤と配合しないこと。
 ③本剤はカルシウム塩を含有するため、クエン酸加血液と混合すると凝血を起こすおそれがあるので注意すること。
 ④外袋を開封したもの及び上室液と下室液を混合したものは速やかに使用すること。
- (3) 投与前：①尿量は1日500mL又は1時間あたり20mL以上あることが望ましい。
 ②投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。
 ③寒冷期には体温程度に温めて使用すること。
 ④使用後の残液は決して使用しないこと。
- (4) 投与时：①投与速度は、通常成人500mLあたり120分を基準とし、高齢者、重篤な患者等には更に緩徐に注入すること。
 ②血管痛があらわれた場合には、注射部位を変更すること。また、場合によっては投与を中止すること。
 ③本剤の血管外漏出が原因と考えられる皮膚壊死、潰瘍形成が報告されているので、点滴部位の発赤、浸潤、腫脹などの血管外漏出の徴候があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

- (1) 本剤は製剤の安定性を保持する（アミノ酸の酸化防止）ために脱酸素剤を封入している。したがって、外袋は使用時に開封すること。
 また、本剤は上室液と下室液を混合した後に使用することを前提として検討した製剤なので、必ず隔壁を開通して上室液と下室液を十分に混合した後に使用すること（上室液又は下室液の単独使用による安全性は確立していない）。
- (4) ③末梢静脈から点滴する輸液（水分、電解質、栄養素補給目的）であっても、血管外に漏出した後に適切な処置が行われないと重篤な皮膚障害（皮膚壊死、皮膚潰瘍）が発症することがある。皮膚障害は、早期発見、早期治療によりその重症化が防止できる。

15. その他の注意

該当資料なし

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

一般薬理作用として、マウス、ラット、ネコ及びイヌを用いて 3、10、30mL/kg を静脈内投与し、一般症状、中枢神経系、呼吸循環器系、消化器系、生殖器系、腎機能について検討した¹⁶⁾。

その結果、下記の試験項目において影響が認められた。

しかし、これらの変化は、アミノフリード輸液とアミノ酸濃度及びブドウ糖濃度の等しい比較対照薬においてもほぼ同様に認められており、本剤は問題となる一般薬理作用を示さなかった。

① 中枢神経系に対する作用

30mL/kg で hexobarbital 睡眠の延長（マウス）、正常体温の低下（ラット）、皮質脳波の高振幅徐波化（ネコ）及び嘔吐（イヌ）が認められた。

② 呼吸循環器系に対する作用

3mL/kg で血流量の増加、10mL/kg で血流量の増加、呼吸亢進、血圧の軽度低下、心拍数増加、30mL/kg で呼吸亢進、心拍数増加が認められた（麻酔イヌ）。

③ 消化器系に対する作用

3mL/kg 以上で胆汁分泌の抑制（ラット）、30mL/kg で小腸炭末輸送能の軽度抑制が認められた（マウス）。

④ 生殖器系に対する作用

10mL/kg 以上で妊娠子宮の収縮幅の増大が認められた（ラット）。

⑤ 腎機能に対する作用

10mL/kg 以上で PSP 排泄試験における抑制（イヌ）、尿量及び電解質排泄の増加（ラット）が認められた。

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表 20 LD₅₀ 値 (mL/kg)

動物	性	静脈内
マウス	雄	213
	雌	211
ラット	雄	80
	雌	117

投与速度：20mL/kg/min

マウス、ラットとも本剤投与後に一過性の運動性低下、不規則性呼吸及び痙攣が、投与翌日に一過性の体重減少が認められた。

死因は、全身性循環障害と呼吸機能低下と推察された¹⁷⁾。

(2) 反復投与毒性試験

13 週間投与試験¹⁸⁾

ラットに 10、20、40mL/kg/日 (20mL/kg/min) を 13 週間静脈内投与した。

その結果、20mL/kg で不規則性呼吸、雄の摂餌量減少等が、40mL/kg で更に運動性の低下、雌の摂餌量減少及び貧血等が認められた。また、40mL/kg では比較対照薬と同様に死亡が観察された。無影響量は、雄雌とも 10mL/kg とされた。

(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 血管障害性^{19, 20, 21)}

ウサギの耳介静脈に、本剤及び生理食塩液、市販の糖加アミノ酸液 10mL/kg/hr で 6 時間投与し、血管障害性を検討した。

その結果、投与終了後には生理食塩液より強い障害が認められたが、20 時間後には同程度となり、回復性は良好だった。また、市販の糖加アミノ酸輸液に比べて血管障害性は弱かった。

② 溶血性¹⁹⁾

ヒト血液を用いて本剤の溶血性について検討した結果、溶血性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：硫酸亜鉛；劇薬

2. 有効期間又は使用期限

販売名	容 器	使用期限	備 考
アミノフリード輸液	500mL ソフトバッグ入り	2 年	安定性試験結果に基づく
	1000mL ソフトバッグ入り		

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

- ① 製品の安定性を保持するため、脱酸素剤を封入しているので、ソフトバッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- ② 温度変動により上室液（アミノ酸液）に結晶が析出することがあるが、この場合は常温（15～25℃）付近で振とうすることにより溶解して使用できる。
- ③ 外袋が破損したものや、内容液に着色や振とうで溶解しない結晶が認められるものは使用しないこと。
- ④ 万一、上室液と下室液の混合が起こっている場合や隔壁が白色化し（隔壁の溶着が剥離すると白色化する）、白色化部分が両室に通じている場合には使用しないこと。
- ⑤ 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。
- ⑥ ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない。
- ⑦ 包装内に水滴が認められるものや内容液が混濁しているものは使用しないこと。
- ⑧ 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。
- ⑨ 本剤は処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項の「(3)投与前、(4)投与時」を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アミノフリード輸液 500mL 20 袋 ソフトバッグ入り

アミノフリード輸液 1000mL 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
アミノフリード輸液	500mL（ソフトバッグ）	バッグ：PE、ゴム 口部シール：PP、PET 吊り部カバー：PP	PE、PP	PE
	1000mL（ソフトバッグ）			

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ツインパル輸液（味の素製薬）

同 効 薬：プラスアミノ輸液（大塚工場＝大塚製薬）

アミカリック輸液（テルモ＝田辺三菱）

ビーフリード輸液（大塚工場＝大塚製薬）

アミグランド輸液（テルモ＝田辺三菱）

パレセーフ輸液（味の素製薬）

9. 国際誕生年月日

該当しない

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
アミノフリード輸液	2008年2月28日（販売名変更による）	22000AMX00161

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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

該当しない

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
アミノフリード輸液	500mL ソフトバッグ入り	107600401	3259518G1040	620007182
	1000mL ソフトバッグ入り	107601101	3259518G2047	620007183

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 申 性孝, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-937-S-947
- 2) 斎藤洋一, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-885-S-906
- 3) 斎藤洋一, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-907-S-936
- 4) 大柳治正, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-949-S-968
- 5) 占部日出明, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-835-S-846
- 6) 中山満雄, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-847-S-860
- 7) 島 健二, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-863-S-883
- 8) 上田信彦, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-805-S-816
- 9) 荒川泰行, 他: 日本臨床 1991; **49**(特別) : 456-465
- 10) 常喜信彦, 他: 内科 1993; **72**(4) : 665-669
- 11) 西村 光, 他: 日本臨床 1987; **45**(夏季増刊号) : 1293-1299
- 12) 穴戸寛治: 日本醫事新報 1989; (3399) : 129-130
- 13) 石木佳英, 他: 臨床と研究 1995; **72**(7) : 1599-1603
- 14) 浅井一太郎, 他: 薬の正しい使い方増補版, 廣川書店 1971 : p105-109
- 15) 越川昭三: 輸液, 中外医学社 1985 : p362-363
- 16) 山口和政, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-817-S-834
- 17) 澤田隆博, 他: 薬理と治療 1993; **21**(8) : 2437-2445
- 18) 澤田隆博, 他: 薬理と治療 1993; **21**(8) : 2447-2477
- 19) 桑原 孝, 他: 社内資料 (安全性)
- 20) 桑原 孝, 他: 薬理と治療 1996; **24**(10) : 2151-2157
- 21) 桑原 孝, 他: 薬理と治療 1994; **22**(Suppl.4) : S-795-S-803

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
AMINOFLUID (P.T.大塚インドネシア、2007年)
2. 海外における臨床支援情報

XIII. 備考

その他の関連資料

版数表示

アミノフリード輸液 インタビューフォーム

2002年 7月	1-0	(新様式第1版)
2003年 3月	1-1	
2003年 7月	1-2	
2004年 4月	2-0	(改訂第2版)
2004年 9月	2-1	
2005年 12月	3-0	(改訂第3版)
2006年 7月	4-0	(改訂第4版)
2007年 3月	5-0	(改訂第5版)
2008年 6月	6-0	(改訂第6版)
2009年 7月	7-0	(改訂第7版 記載要領 2008)
2010年 11月	7-1	
2011年 4月	8-0	(改訂第8版)
2012年 1月	9-0	(改訂第9版)