

明 細 書

発明の名称：輸液製剤

技術分野

[0001] 本発明は、糖、脂肪、アミノ酸、及び電解質を含有する輸液製剤に関する。より詳細には、本発明は、2室容器入り輸液製剤であって、第1室に糖及び脂肪乳剤を収容し、第2室にアミノ酸及び電解質を収容した輸液製剤（高カロリー輸液製剤）に関する。

背景技術

[0002] 2室を有する輸液バッグに収容された、糖、アミノ酸および電解質を含有する輸液製剤は公知であり、患者の栄養管理に汎用されている（非特許文献1参照）。

[0003] 還元糖とアミノ酸を同一液中に配合すると、メイラード反応を起こし変成するという問題があった。よって、当該輸液製剤では、還元糖とアミノ酸とがメイラード反応を起こすのを防止するために、輸液バッグの一室に還元糖を含む輸液が、他室にアミノ酸を含む輸液が、それぞれ分別して収容される。使用時には、2室を連通してそれぞれの液を混合した後、患者に投与する。当該混合操作を簡便に行えるようにするため、これら2室は、用事連通可能な隔壁（例えば易剥離シール（イージーピールシール））により隔てられていることが通常である。しかしながら、この連通操作をし忘れて一方の液のみを患者に投与してしまうというミスがしばしば生じる。よって、このような2室収容タイプの輸液製剤では、仮に、使用前の連通操作をし忘れたため一方の室に収容される輸液のみが投与されるという事態が起こったとしても、患者に害が及ばないようにしておくことが非常に重要である。

[0004] 例えば、一方の輸液のカリウム濃度が比較的高い場合、当該輸液のみを投与することで患者が高カリウム血症をきたすおそれがある。このような問題を解消するため、カリウムを2室に分けて収容し、各輸液中のカリウム濃度を40mEq/L以下とした輸液製剤が検討されている（特許文献1）。

- [0005] また、特に末梢静脈から点滴により輸液を投与する場合、浸透圧が高すぎると、血管痛や静脈炎を引き起こすおそれがある。よって、混合前の輸液であっても、適度な浸透圧を有することが望ましいとされている（特許文献2）。
- [0006] また、糖、アミノ酸、及び電解質を含有する輸液製剤（高カロリー輸液製剤）のみを長期間投与している場合、必須脂肪酸欠乏症を発症するおそれがある。高カロリー輸液製剤と併せて、脂肪乳剤を投与することにより、必須脂肪酸欠乏症の発症を予防できる。また、脂肪は重量当たりのカロリー量が高く、糖質と異なり浸透圧利尿を起こさない等の利点も有する。しかし、電解質輸液と脂肪乳剤を混合して長時間経過すると、脂肪滴のサイズが大きくなり、投与すると脂肪塞栓を起こすおそれがあった。このため、脂肪乳剤と電解質とを異なる室に収容し、使用時に混合を行い投与する2室容器入り輸液製剤が開発されている。
- [0007] さらにまた、高カロリー輸液施行中にビタミンB1が不足すると、アシドーシスが起こるおそれがあることが知られており、これを防止するため高カロリー輸液投与時にはビタミンを補給することが求められている。このような手間を省くため、糖、アミノ酸、電解質に加えて、ビタミンが予め配合された、大室液、中室液、及び小室液の3液からなる高カロリー輸液製剤も開発されている（例えば、フルカリック輸液製剤など）。当該高カロリー輸液製剤では、ビタミン（特に脂溶性ビタミン）の安定性の問題から、大室、中室、及び小室の3室に異なる組成の輸液を収容する形態が採用されているが、3室を有する輸液製剤は製造時及び使用時に手間がかかり、生産コスト及び使用時の煩わしさに問題があった。また、例えばフルカリック輸液製剤の添付文書には、調製時の注意として脂肪乳剤と混合しないよう指示がなされている。
- [0008] 上述のように、種々の課題に対してこれまでに検討されてきた手法は、それぞれの課題を解決するためには有用であるが、全ての課題を解決した輸液製剤は未だ開発されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特開2004-189677号公報

特許文献2：特開2003-95937号公報

非特許文献

[0010] 非特許文献1：薬理と治療 24 (10), 2151 (1996)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、上記の課題全てを解決し得る輸液製剤を開発することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、驚くべき事に、連通可能な仕切りにより隔てられた2室を有する輸液製剤であって、第1室に糖及び脂肪乳剤を含む第1室輸液が収容され、第2室にアミノ酸及び電解質を含む第2室輸液が収容され、前記第1室輸液は、実質的にカリウムを含まず、浸透圧比が2.0～3.0であり、前記第2室輸液は、カリウム濃度が40mEq/L以下であり、浸透圧比が2.5～3.5であり、仕切り連通時の前記第1室輸液及び第2室輸液の混合液のカリウム濃度が16mEq/L以上である、輸液製剤であれば、保存中に還元糖及びアミノ酸によるメイラード反応を起こすことがなく、保存中に脂肪乳剤における脂肪粒サイズが大きくなることがなく、一方の輸液のみを投与した場合でも患者が高カリウム血症を発症したり血管痛や静脈炎を起こしたりするおそれが小さく、2室容器製剤であるにもかかわらず安定に多種のビタミンを配合し得ることを見出し、さらに改良を重ねて本発明を完成させるに至った。

[0013] すなわち、本発明は例えば以下の項に記載の輸液製剤を包含する。

項1.

連通可能な仕切りにより隔てられた2室を有する輸液製剤であって、

第1室に糖及び脂肪乳剤を含む第1室輸液が収容され、
第2室にアミノ酸及び電解質を含む第2室輸液が収容され、
前記第1室輸液は、実質的にカリウムを含まず、浸透圧比が2.0～3.0
であり、
前記第2室輸液は、カリウム濃度が40 mEq/L以下であり、浸透圧比が
2.5～3.5であり、
仕切り連通時の前記第1室輸液及び第2室輸液の混合液のカリウム濃度が1
6 mEq/L以上である、輸液製剤。

項2.

第1室輸液のpHが4.5～6.5、第2室輸液のpHが6.0～7.4である
項1に記載の輸液製剤。

項3.

第1室輸液と第2室輸液の体積比が、3：2～3：5である項1又は2に記載
の輸液製剤。

項4.

さらに、ビタミンB1を第1室に含有する項1～3のいずれかに記載の輸液製
剤。

項5.

さらに、ビタミンA、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンD、ビタミンE、
及びビタミンKを第1室輸液に、ビタミンC、及びビタミンB2を第2室輸液に含
有する項4に記載の輸液製剤。

発明の効果

[0014] 本発明の輸液製剤は、上記の課題を全て解決した輸液製剤である。当該輸
液製剤は、保存中に還元糖及びアミノ酸によるメイラード反応を起こすこと
がなく、脂肪乳剤における脂肪粒サイズが大きくなることもない。また、一
方の輸液のみを投与した場合でも患者が高カリウム血症を発症したり、血管
痛や静脈炎を起こしたりすることがほとんどない。さらに、ビタミンB1配合
によりアシドーシス発現の抑制が期待される。また、脂溶性ビタミンを含め

た他のビタミンを配合可能な2室容器製剤となるため、3室以上に隔てられた形態を有する製剤（3室容器製剤）に比べ製造時及び使用時の手間も軽減される。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明について、さらに詳細に説明する。

[0016] 本発明は、第1室に糖、脂肪乳剤を含む第1室輸液が収納され、第2室にアミノ酸及び電解質を含む第2室輸液が収納される、連通可能な仕切りにより隔てられた2室を有する輸液製剤に係る。

[0017] 第1室輸液

本発明で用いられる第1室輸液は、糖、脂肪乳剤を含む。

[0018] 第1室輸液に配合される糖としては、ブドウ糖、フルクトース、マルトース等の還元糖、キシリトール、ソルビトール、グリセリン等の非還元糖等が挙げられる。これらの中でも、血糖値管理等の点から、好ましくは還元糖であり、更に好ましくはブドウ糖である。これらの糖は1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0019] 第1室輸液における糖の配合割合は、70～150 g/Lの範囲に設定されることが好ましい。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液における糖の濃度は、好ましくは50～100 g/L、より好ましくは50～75 g/Lの範囲を満たす範囲が例示される。

[0020] また、輸液療法施行中のアシドーシス発症を予防するために、第1室輸液にはビタミンB1を配合するのが望ましい。第1室輸液に配合されるビタミンB1としては、チアミン塩化物塩酸塩、チアミン硝酸塩、プロスルチアミン、オクトチアミン等を使用することができる。

[0021] 第1室輸液におけるビタミンB1の配合割合は、チアミンとして1.5～10 mg/L、好ましくは2～8 mg/Lを充足する範囲が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるビタミンB1の濃度は、チアミンとして1～6 mg/L、好ましくは1.5～4 mg/Lの範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

- [0022] また、第1室輸液に配合される脂肪乳剤は、油脂を、乳化剤を用いて水に分散させて調製された水中油型乳剤である。当該脂肪乳剤の調製は常法に準じて行うことができる。例えば、水に油脂および乳化剤を加えた後、攪拌して粗乳化液を調製し、次いで粗乳化液を高圧乳化法などの慣用の方法により乳化することにより調製することができる。
- [0023] 油脂としては、食用油を好ましく用いることができる。例えば植物油(大豆油、オリーブ油、綿実油、サフラワー油、トウモロコシ油、ヤシ油、シソ油、エゴマ油など)、魚油(タラ肝油など)、中鎖脂肪酸トリグリセリド(炭素数8-10の脂肪酸のトリグリセリド)〔市販品名:「パナセート」(日本油脂社製)、「OD0」(日清製油社製)、「ココナード」(花王社製)、「ミグリオール」(ミツバ貿易社)など〕、化学合成トリグリセリド類〔2-リノレオイル-1,3-ジオクタノイルグリセロール(8L8)、2-リノレオイル-1,3-ジデカノイルグリセロール(10L10)など〕等が例示される。これらは1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。
- [0024] 乳化剤としては例えば製剤学的に許容される各種の乳化剤を用いることができる。例えば卵黄リン脂質(卵黄レシチン)、水素添加卵黄リン脂質、大豆リン脂質(大豆レシチン)、水素添加大豆リン脂質等、また、非イオン性界面活性剤等が例示される。これらは1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。
- [0025] 特に好ましい油脂としては大豆油が、特に好ましい乳化剤としては卵黄リン脂質(卵黄レシチン)が、それぞれ挙げられる。特に卵黄レシチン等のレシチンを用いると、後述のとおりリン源にもなり好適である。
- [0026] 脂肪乳剤の調製に用いられる油脂および乳化剤の使用割合は、水中油型脂肪乳剤が得られる限り特に限定されない。通常、油脂は得られる脂肪乳剤中に0.5~6w/v%程度、好ましくは1~5w/v%程度となる割合で用いられる。また、乳化剤は、得られる脂肪乳剤中に通常0.01~2 w/v%程度、好ましくは0.05~1 w/v%程度となる範囲から用いられる。
- [0027] 本発明に特に好適な脂肪乳剤の製法の一具体例は次の通りである。即ち、

水に油脂および乳化剤を加えると共にグリセリンおよびブドウ糖から選ばれる少なくとも1種を加え、その後、攪拌して粗乳化液を調製し、次いで粗乳化液を高圧乳化法などの慣用の方法により乳化する。高圧乳化法を採用する場合、該方法は、例えばマントンゴーリンホモジナイザーなどの乳化機を用いて、粗乳化液を20～700Kg/cm²程度の条件下に、2～50回程度、好ましくは3～20回程度、通過させることにより行うことができる。尚、この方法において、グリセリンおよび／またはブドウ糖は乳化する際に存在すればよく、例えば、油脂と乳化剤とを用いて調製した粗乳化液にグリセリンおよび／またはブドウ糖を添加して乳化を行ってもよい。グリセリンおよび／またはブドウ糖の使用量は、通常、得られる脂肪乳剤が、グリセリンおよび／またはブドウ糖を30～70w/v%程度、好ましくは40～60w/v%程度含むものとするのが適当である。

[0028] また、必要に応じて、脂肪乳剤中に添加配合できることの知られている各種の添加剤を更に添加配合することもできる。添加剤としては、例えば、pH調整剤を挙げることができる。pH調整剤としては、塩酸等の酸や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの他に有機酸やアミノ酸を用いることができる。有機酸としては酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸等が例示される。また、アミノ酸としてはL-ヒスチジン、L-リジン等が例示される。これらのうち、油溶性材料は、乳化液を構成する油性成分中に予め混合して利用することができる。水溶性材料は、注射用水に混合するか、または得られる脂肪乳剤の水相中に添加配合することができる。これらの添加配合量は、適宜設定することができ、例えば従来知られているそれらの添加配合量と同様でよい。

[0029] 第1室輸液における脂肪乳剤の配合割合は、油脂量に換算して0.5～6w/v%、好ましくは1～5w/v%、より好ましくは2～5w/v%である。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液における脂肪乳剤量は、油脂量に換算して0.25～6w/v%、好ましくは0.5～3w/v%、より好ましくは1～2.5w/v%である。

[0030] 第1室輸液のpHについては、4.5～6.5の範囲内であればよいが、

好ましくは5.0～6.5が例示される。このようなpH範囲内であれば、第

1室輸液において、脂肪乳剤とピタミソB1の安定化を図ることができる。

第1室輸液のpH調整には、塩酸、酢酸、氷酢酸、乳酸、リンゴ酸、クエン

酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のpH調整剤を使用して実施される

。また、pH調整剤としてヒスチジンを用いてもよい。

[0031] また、第1室輸液は、ピタミソB1の安定性を一層向上させるという観点

から、滴定酸度を1以下とすることが望ましい。なお、滴定酸度は、溶液100

mLをpH7.4まで中和するのに必要な0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液のmL量値

である。

[0032] 第1室輸液の溶媒としては、通常、注射用蒸留水を使用することができる

。

[0033] 本発明の輸液製剤において、第1室輸液の液量については、該輸液製剤の

総液量や第2室輸液の液量等に応じて適宜設定される。

[0034] 第1室輸液は、実質的にカリウムを含まない。実質的にカリウムを含まな

いとは、カリウムを含む化合物が配合されないことを意味する。

[0035] また、第1室輸液の浸透圧比は2.0～3.0程度とする。ここでの浸透

圧比とは、生理食塩水の浸透圧に対する比（すなわち、生理食塩水の浸透圧

を1としたときの相対比）である。なお、輸液の浸透圧比は、特に断らない

限り生理食塩水の浸透圧に対する比をいう。

[0036] 第2室輸液

本発明で用いられる第2室輸液は、アミノ酸及び電解質を含む。

[0037] 第2室輸液に配合されるアミノ酸としては、生体への栄養補給を目的とす

るアミノ酸輸液に使用されているものであればよい。本発明において、アミ

ノ酸は、通常、遊離アミノ酸の状態で用いられるが、薬学的に許容される塩

、エステル体、N-アシル誘導体、ジペプチドの形態であってもよい。第2

室輸液に配合される遊離アミノ酸の具体例としては、L-ロイシン、L-イ

ソロイシン、L-バリン、L-リジン、L-トリオニン、L-トリプトファン

ン、Ｌ－メチオニン、Ｌ－フェニルアラニン、Ｌ－システイン、Ｌ－チロジン、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－グルタミン酸等が例示される。また、アミノ酸の塩としては、具体的には、Ｌ－アルギニン塩酸塩、Ｌ－システイン塩酸塩、Ｌ－グルタミン酸塩酸塩、Ｌ－ヒスチジン塩酸塩、Ｌ－リジン塩酸塩などの無機酸塩；Ｌ－リジン酢酸塩、Ｌ－リジンリンゴ酸塩等の有機酸塩等が例示される。アミノ酸のエステル体としては、具体的には、Ｌ－チロジンメチルエステル、Ｌ－メチオニンメチルエステル、Ｌ－メチオニンエチルエステル等が例示される。アミノ酸のＮ－アシル体としては、具体的には、Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン、Ｎ－アセチル－Ｌ－トリプトファン、Ｎ－アセチル－Ｌ－プロリン等が例示される。アミノ酸のジペプチドとしては、具体的には、Ｌ－チロシル－Ｌ－チロジン、Ｌ－アラニル－Ｌ－チロジン、Ｌ－アルギニル－Ｌ－チロジン、Ｌ－チロシル－Ｌ－アルギニン等が例示される。特に、Ｌ－システインについては、アセチルシステインとして配合されるのが安定性の点で好適である。これらのアミノ酸は、１種単独で使用してもよいが、栄養補給の観点からは、２種以上を組み合わせで使用することが望ましい。好ましくは、少なくとも全ての必須アミノ酸（即ち、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－バリン、Ｌ－リジン、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、Ｌ－ヒスチジンの９種のアミノ酸）を含むものが例示される。

[0038] 第２室輸液におけるアミノ酸の配合割合は、遊離アミノ酸の総量として、好ましくは４０～１２０ｇ／Ｌ、より好ましくは５０～１００ｇ／Ｌの範囲が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第１室輸液と第２室輸液の混合液におけるアミノ酸の濃度は、遊離アミノ酸の総量として１０～５０ｇ／Ｌ、好ましくは２０～３０ｇ／Ｌの範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0039] また、第２室輸液に配合されるアミノ酸の組合せ及び配合割合の好適な一例は、以下の通りである。即ち、遊離アミノ酸換算で、Ｌ－ロイシン：５～

15 g/L、L-イソロイシン：3～9 g/L、L-バリン：3～9 g/L、L-リジン：3～12 g/L、L-トレオニン：1.2～6 g/L、L-トリプトファン：0.3～3 g/L、L-メチオニン：0.6～4.8 g/L、L-フェニルアラニン：1.8～9 g/L、L-システイン：0.1～1.8 g/L、L-チロジン：0.06～1.2 g/L、L-アルギニン：3～12 g/L、L-ヒスチジン：1.2～6 g/L、L-アラニン：3～9 g/L、L-プロリン：1.2～6 g/L、L-セリン：0.6～4.2 g/L、グリシン：1.2～6 g/L、L-アスパラギン酸：0.12～1.8 g/L、及びL-グルタミン酸：0.12～1.8 g/L。

[0040] また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるアミノ酸の濃度の好適な一例は、以下の通りである。即ち、遊離アミノ酸換算で、L-ロイシン：3～9 g/L、L-イソロイシン：1.5～4.5 g/L、L-バリン：1.5～4.5 g/L、L-リジン：1.5～5 g/L、L-トレオニン：0.6～3 g/L、L-トリプトファン：0.15～1.5 g/L、L-メチオニン：0.3～2.4 g/L、L-フェニルアラニン：0.85～4.5 g/L、L-システイン：0.03～0.9 g/L、L-チロジン：0.03～0.6 g/L、L-アルギニン：1.5～5 g/L、L-ヒスチジン：0.6～3 g/L、L-アラニン：1.5～4.5 g/L、L-プロリン：0.6～3 g/L、L-セリン：0.3～2.1 g/L、グリシン：0.6～3 g/L、L-アスパラギン酸：0.06～0.9 g/L、及びL-グルタミン酸：0.06～0.9 g/L。

[0041] 第2室輸液に配合される電解質は、輸液分野で用いられる意味での電解質であって、具体的には体液（例えば血液、細胞内液）に含まれる電解質（体液電解質）である。生理学上重要な電解質といってもよい。より具体的には、カリウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム、リン、亜鉛、塩素等が例示される。なお、本発明の輸液製剤では、これらの電解質は、好ましくは第1室輸液には配合されない。特にカリウムは、高濃度カリウムの投与による危険性を回避するために2室輸液製剤では通常双方の輸液に配合される

が、本発明の輸液製剤では第2室輸液にのみ配合される。

[0042] カリウム供給源としては、塩化カリウム、酢酸カリウム、クエン酸カリウム、グリセロリン酸カリウム、硫酸カリウム、乳酸カリウム等が例示される。これらの中でも、グリセロリン酸カリウムは、リン供給源にもなるので好適である。これらのカリウム供給源は水和物形態であってもよい。カリウムは、第2室輸液における濃度が40 mEq/L以下（好ましくは25～40 mEq/L）となるよう配合される。また、発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるカリウムの濃度は16 mEq/L以上（好ましくは16～25 mEq/L、より好ましくは16～20 mEq/L）である。

[0043] カルシウムの供給源としては、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、酢酸カルシウム等のカルシウム塩が例示される。また、カルシウム塩は水和物形態（例えばグルコン酸カルシウム水和物等）であってもよい。カルシウムは、第2室輸液における濃度が15 mEq/L以下（好ましくは6～12 mEq/L）となるよう配合される。また、発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるカルシウムの濃度は9 mEq/L以下（好ましくは3～6 mEq/L）である。

[0044] ナトリウム供給源としては、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、グリセロリン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム等のナトリウム塩が例示される。また、本発明の輸液製剤に、リンと、カルシウム及び／又はマグネシウムを配合する場合、これらが沈殿を生じるのを防止するために、ナトリウム供給源（の一部）としてクエン酸ナトリウムを用いることが望ましい。また、ナトリウム供給源は水和物形態であってもよい。ナトリウムの第2室輸液への配合割合は、第2室輸液において50～100 mEq/L、好ましくは40～80 mEq/Lが例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるナトリウムの濃度は、25～50 mEq/L、好ましくは30～

40 mEq/Lとなる範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0045] マグネシウム供給源としては、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、酢酸マグネシウム等が例示される。また、マグネシウム供給源は水和物形態であってもよい。マグネシウムの第2室輸液への配合割合は、第2室輸液において1～20 mEq/L、好ましくは5～15 mEq/Lが例示される。また、発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるマグネシウムの濃度は、0.5～10 mEq/L、好ましくは2～6 mEq/Lとなる範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0046] リン供給源としては、無機塩を用いるとリン酸カルシウムやリン酸マグネシウムの沈殿を生じることがあるため、例えばグリセロリン酸ナトリウム、グリセロリン酸カリウム等の有機塩を用いるのが好ましい。また、第1室に乳化剤としてレシチンを使用する際には、当該レシチンもリン供給源になる。当該レシチン由来のリンのみで必要量のリンをまかなえる場合は、リンを第2室に配合する必要はなく、リン酸カルシウム等の沈殿を生じることがないため好適である。リンの第2室輸液への配合割合は、第2室輸液において0～20 mmol/Lが例示される。また、発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるリンの濃度は、1～20 mmol/L、好ましくは5～10 mmol/Lとなる範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0047] 亜鉛供給源としては、硫酸亜鉛、塩化亜鉛等が例示される。また、亜鉛供給源は水和物形態であってもよい。亜鉛の第2室輸液への配合割合は、第2室輸液において2.5～15 μmol/Lが例示される。また、発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液における亜鉛の濃度は、1.5～9 μmol/Lとなる範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0048] 塩素の供給源としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム等が例示される。塩素の第2室輸液への配合割合は、第2室輸液において50～100 mEq/L、好ましくは40～80 mEq/Lが例示さ

れる。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液における塩素の濃度は、 $25\sim 60\text{ mEq/L}$ 、好ましくは $30\sim 40\text{ mEq/L}$ となる範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0049] 第2室輸液は、必要に応じて、pH調整剤により、pHを $6.0\sim 7.4$ 、好ましくは $6.5\sim 7.2$ に調整されるのが望ましい。pH調整剤としては、第1室輸液について記載したものと同様のものを用い得る。特にクエン酸はリン酸カルシウムの析出を抑制することができるため好ましく用いることができる。第2室輸液が上記pH範囲を満たすことにより、L-システイン、L-グルタミン酸等の化学変化を起こしやすいアミノ酸の安定化を図り、更には第1室輸液との混合後の混合液のpHを後述する至適範囲に維持させることが可能になる。

[0050] 第2室輸液の溶媒についても、通常、注射用蒸留水を使用することができる。

[0051] 本発明の輸液製剤において、第2室輸液の浸透圧比は $2.5\sim 3.5$ 程度とする。

[0052] また、必要に応じて、本発明の輸液製剤に安定化剤を配合してもよい。本発明の輸液製剤に配合される安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム等の亜硫酸塩が例示される。亜硫酸塩は、第1室輸液に含まれるビタミンB1の分解を回避するために、第2室輸液に配合される。第2室輸液における亜硫酸塩の配合量としては、例えば $20\sim 50\text{ mg/L}$ の範囲が例示される。

[0053] 本発明の輸液製剤にはビタミンB1以外にも多種のビタミンを配合することができる。3室又は4室輸液製剤とせずとも、2室輸液製剤において多種のビタミンを安定に配合できる点も、本発明の輸液製剤の特徴の一つである。ビタミンには水溶性ビタミンと脂溶性ビタミンがある。本発明の輸液製剤では、脂溶性ビタミンは第1室輸液に配合される。また、水溶性ビタミンは、第1室輸液、第2室輸液のいずれに配合されてもよい。但し、前述の通り、ビタミンB1は第1室輸液に配合される。

- [0054] 本発明の輸液製剤に配合される水溶性ビタミンとしては、ビタミンB群、ビタミンCが挙げられる。ビタミンB群としては、ビタミンB1（チアミン）の他、ビタミンB2（リボフラビン）、ビタミンB3（ナイアシン）、ビタミンB5（パントテン酸）、ビタミンB6、ビタミンB7（ビオチン）、ビタミンB9（葉酸）、ビタミンB12（シアノコバラミン）等が挙げられる。また、脂溶性ビタミンとしては、ビタミンA、ビタミンD（特にコレカルシフェロール）、ビタミンE、ビタミンK等が挙げられる。
- [0055] ビタミンC（アスコルビン酸）を配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一方又は双方に配合できるが、第2室輸液に配合されることが好ましい。ビタミンCが第2室輸液に配合される場合、第2室輸液におけるビタミンCの配合割合としては、50～500mg/L、好ましくは100～400mg/Lが例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるビタミンCの濃度は、通常25～250mg/L、好ましくは50～200mg/L、より好ましくは40～100mg/Lの範囲を満たすように設定されていることが望ましい。
- [0056] ビタミンB2としては、リボフラビン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、フラビンモノヌクレオチド等を使用することができる。ビタミンB2を配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一方又は双方に配合できる。但し、ビタミンB2と葉酸との反応による葉酸の不安定化を回避するため、これらは分別収容されることが好ましい。例えば、第1室輸液に葉酸が配合される場合には、ビタミンB2は第2室輸液に配合されることが望ましい。ビタミンB2が第2室輸液に配合される場合、第2室輸液におけるビタミンB2の配合割合としては、通常リボフラビンとして2.5～15mg/L、好ましくは4～8mg/Lが例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるビタミンB2の濃度は、通常リボフラビンとして0.5～10mg/L、好ましくは0.5～3mg/Lの範囲を満たすように設定されていることが望ましい。
- [0057] ビタミンB6としては、ピリドキシン、ピリドキシン塩酸塩等のピリドキ

シンの塩等を使用することができる。ビタミンB₆を配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一方又は双方に配合できるが、ビタミンB₆はビタミンB₂と共存することにより光に対して非常に不安定になるためビタミンB₂とは異なる方に配合することが好ましい。ビタミンB₆を第1室輸液に配合する場合、第1室輸液におけるビタミンB₆の配合割合としては、通常ピリドキシンとして2～10 mg/L、好ましくは2.5～5 mg/Lが例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるビタミンB₆の濃度は、通常ピリドキシンとして1～10 mg/L、好ましくは1.5～3.5 mg/Lの範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0058] 葉酸を配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一方又は双方に配合できるが、第1室輸液に配合することが好ましい。葉酸を第1室輸液に配合する場合、第1室輸液における葉酸の配合割合としては、通常0.1～0.8 mg/L、好ましくは0.2～0.5 mg/Lが例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液及び第2室輸液の混合液における葉酸の濃度は、通常0.1～0.7 mg/L、好ましくは0.2～0.4 mg/Lの範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0059] ビタミンB₁₂としては、シアノコバラミン、酢酸ヒドロキシコバラミン、メチルコバラミン等を使用することができる。ビタミンB₁₂を配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一方又は双方に配合できるが、第1室輸液に配合されることが好ましい。ビタミンB₁₂が第1室輸液に配合される場合、第1室輸液におけるビタミンB₁₂の配合割合としては、2～10 µg/L、好ましくは2.5～5 µg/Lが例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるビタミンB₁₂の濃度は、通常0.5～10 mg/L、好ましくは0.5～3 mg/Lの範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0060] ナイアシンとしては、例えばニコチン酸アミドを好ましく用いることができる。ナイアシンを配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一

方又は双方に配合できるが、第2室輸液に配合されることが好ましい。ナイアシンが第2室輸液に配合される場合、第2室輸液におけるナイアシンの配合割合としては、 $10 \sim 100 \text{ mg/L}$ 、好ましくは $20 \sim 50 \text{ mg/L}$ が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるナイアシンの濃度は、通常 $5 \sim 50 \text{ mg/L}$ 、好ましくは $5 \sim 20 \text{ mg/L}$ の範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0061] パントテン酸としては、パンテノールを好ましく用いることができる。パントテン酸を配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一方又は双方に配合できるが、第2室輸液に配合されることが好ましい。パントテン酸が第2室輸液に配合される場合、第2室輸液におけるパントテン酸の配合割合としては、パンテノールとして $5 \sim 30 \text{ mg/L}$ 、好ましくは $10 \sim 20 \text{ mg/L}$ が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるパンテノールの濃度は、通常 $2.5 \sim 15 \text{ mg/L}$ 、好ましくは $5 \sim 10 \text{ mg/L}$ の範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0062] ビオチンを配合する場合、第1室輸液及び第2室輸液のいずれか一方又は双方に配合できるが、第2室輸液に配合されることが好ましい。ビオチンが第2室輸液に配合される場合、第2室輸液におけるビオチンの配合割合としては、 $10 \sim 100 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $20 \sim 80 \mu\text{g/L}$ が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるビオチンの濃度は、通常 $1 \sim 50 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $10 \sim 40 \mu\text{g/L}$ の範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0063] ビタミンAとしては、レチノールパルミチン酸エステルを好ましく用いることができる。また、これを油に溶解させたビタミンA油を使用することもできる。ビタミンAは脂溶性ビタミンであり、第1室輸液に配合される。第1室輸液におけるビタミンAの配合割合としては、 $1000 \sim 5000 \text{ IU/L}$ 、好ましくは $2000 \sim 4000 \text{ IU/L}$ が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるビタミンA

の濃度は、通常 $500 \sim 2500$ IU/L、好ましくは $1000 \sim 2000$ IU/L の範囲を満たすように設定されていることが望ましい。なお、IU はインターナショナル・ユニット（国際単位）である。ピタミソドA単位ともいう。

[0064] ピタミソドとしては、コリカルシフェロール（ピタミソド₃）を好ましく用いることができる。ピタミソドは脂溶性ピタミソドであり、第1室輸液に配合される。第1室輸液におけるピタミソドの配合割合としては、 $2 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $2.5 \sim 5 \mu\text{g/L}$ が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるピタミソドの濃度は、通常 $0.5 \sim 10 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $0.5 \sim 3 \mu\text{g/L}$ の範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0065] ピタミソドEとしては、トコフェロール酢酸エステルを好ましく用いることができる。ピタミソドEは脂溶性ピタミソドであり、第1室輸液に配合される。第1室輸液におけるピタミソドEの配合割合としては、 $2 \sim 50 \text{mg/L}$ 、好ましくは $5 \sim 20 \text{mg/L}$ が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるピタミソドの濃度は、通常 $1 \sim 25 \text{mg/L}$ 、好ましくは $2.5 \sim 10 \text{mg/L}$ の範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0066] ピタミソドKとしては、ナイトナジオン（ピタミソド_K）を好ましく用いることができる。ピタミソドKは脂溶性ピタミソドであり、第1室輸液に配合される。第1室輸液におけるピタミソドKの配合割合としては、 $50 \sim 2500 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $80 \sim 2000 \mu\text{g/L}$ が例示される。また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の混合液におけるピタミソドKの濃度は、通常 $20 \sim 1200 \mu\text{g/L}$ 、好ましくは $30 \sim 1000 \mu\text{g/L}$ の範囲を満たすように設定されていることが望ましい。

[0067] なお、第1室輸液組成及び第2室輸液組成の好ましい1例として、以下の組成を例示できる。

[0068] [第1室輸液]

精製大豆油：10-50 g/L
ブドウ糖：70-150 g/L
チアミン塩化物塩酸塩：3-10 mg/L
ピリドキシン塩酸塩：3-7 mg/L
シアノコバラミン：2.5-5 μ g/L
葉酸：0.2-0.5 mg/L
ビタミンA油：2000-4000 IU/L
コレカルシフェロール：2.5-5 μ g/L
トコフェロール酢酸エステル：5-20 mg/L
フィトナジオン：80-2000 μ g/L

[0069] 〔第2室輸液〕

L-ロイシン：5-15g/L
L-イソロイシン：3-9g/L
L-バリン：3-9g/L
L-リジン塩酸塩：3.5-15g/L
L-トレオニン：1.2-6g/L
L-トリプトファン：0.3-3g/L
L-メチオニン：0.6-4.8g/L
アセチルシステイン：0.13-2.4g/L
L-フェニルアラニン：1.8-9g/L
L-チロジン：0.06-1.2g/L
L-アルギニン：3-12g/L
L-ヒスチジン：1.2-6g/L
L-アラニン：3-9g/L
L-プロリン：1.2-6g/L
L-セリン：0.6-4.2g/L
グリシン：1.2-6g/L
L-アスパラギン酸：0.12-1.8g/L

L-グルタミン酸：0.12-1.8g/L

ナトリウム：40-80mEq/L

カリウム：25-40mEq/L

カルシウム：6-12mEq/L

マグネシウム：5-15mEq/L

塩素：40-80mEq/L

リン：0-20mmol/L

亜鉛：2.5-15 μ mol/L

リボフラビンリン酸エステルナトリウム：5-10mg/L

アスコルビン酸：0.1-0.4g/L

ビオチン：20-80 μ g/L

ニコチン酸アミド：20-50mg/L

パンテノール：9-19mg/L

[0070] なお、第1室輸液及び第2室輸液とも、公知の輸液製造方法にならって製造することができる。例えば、上記各輸液成分を注射用蒸留水に溶解させて製造することができる。脂溶性成分は、例えば上述したように乳化させた後に用いることが好ましい。

[0071] 第1室輸液と第2室輸液の混合液

本発明の輸液製剤は、用時に、第1室輸液と第2室輸液を混合して使用される。第1室輸液と第2室輸液の混合液は、血管痛や静脈炎の発生を抑制して安全性を高めるために、pHが6～7.4、好ましくは6.5～7.0、滴定酸度が1～10、浸透圧比が2～3であることが望ましい。

[0072] また、本発明の輸液製剤において、第1室輸液と第2室輸液の体積比については、前述する第1室輸液と第2室輸液の液量等に応じて適宜設定されるが、含有する各成分の安定性および各室の浸透圧の設定の観点から、例えば、（第1室輸液：第2室輸液）の体積比が（3：2～3：5）となる体積比が挙げられる。

[0073] また、当該混合液における熱量は、好ましくは450～750kcal/L

、より好ましくは500～650 kcal/Lである。当該熱量において、脂肪が占める割合は好ましくは40%以下であり、より好ましくは20～40%である。また、当該熱量において、糖、脂肪、及びアミノ酸が占める割合は、糖：40～60%、脂肪：20～40%、アミノ酸：10～30%であることが好ましく、糖：45～55%、脂肪：25～35%、アミノ酸：15～25%であることがより好ましい。

[0074] なお、およその熱量は、各成分の配合量（g）に対し、糖は4を、脂肪は9を、アミノ酸は4を、それぞれ乗じて得ることができる。つまり、糖1gの熱量は約4 kcalであり、脂質1gの熱量は約9 kcalであり、アミノ酸1gの熱量は約4 kcalであり、これを基に熱量を求めることができる。上記の「当該混合液における熱量」の記載は、この計算により算出した値に基づく。

[0075] なお、当該混合液における各成分の組成の好ましい1例として、以下の組成を例示できる。

[0076]

[表1]

	成分	分量 (1000mL)
電解質	Na	35 mEq
	K	20 mEq
	Mg	5 mEq
	Ca	5 mEq
	Cl	35 mEq
	P	10 mmol
	Zn	5 μ mol
糖質	ブドウ糖	75 g
脂肪	精製大豆油	20 g
アミノ酸	アミノ酸	30 g
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	1.9 mg
	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	2.3 mg
	ピリドキシン塩酸塩	2.45 mg
	シアノコバラミン	2.5 μ g
	ニコチン酸アミド	20 mg
	パンテノール	7 mg
	葉酸	0.2 mg
	ビオチン	30 μ g
	アスコルビン酸	50 mg
	ビタミン A 油	1650 IU
	コレカルシフェロール	2.5 μ g
	トコフェロール酢酸エステル	5 mg
	フィトナジオン	1 mg

[0077] 輸液製剤の使用態様

本発明の輸液製剤は、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や侵襲期の場合、手術前後の患者の栄養管理の目的で使用され、とりわけ手術後や消化器疾患等によるに経口的に栄養補給が困難な患者（好ましくは、消化器切除の手術を受けた患者）の栄養管理の目的で好適に使用される。本発明の輸液製剤を、手術後1～14日間、好ましくは手術後1～3日間、患者に投与することにより、患者の栄養状態を健全に保持させることができる。投与量及び投与速度は、各患者の症状や年齢等を考慮した上で適宜設定することができる。特に、本発明の輸液製剤は、上記投与期間、当該輸液製剤のみで、患者の栄養状態を健全に保持させることができる。

[0078] 本発明の輸液製剤は、好ましくは末梢静脈から投与される。すなわち、本発明の輸液製剤は、好ましくは末梢静脈投与用輸液製剤である。通常、末梢静脈から輸液を投与する際、輸液の浸透圧が高すぎると血管痛や静脈炎を引き起こすおそれがあるところ、本発明の輸液製剤であればこのおそれがないことから、末梢静脈から投与される場合に本発明の輸液製剤の当該効果が好ましく発揮される。

[0079] 輸液容器

第1室輸液と第2室輸液を収容する容器としては、連通可能な2室を有するものであれば特に限定されないが、例えば易剥離シールにより隔壁が形成されたもの（特開平2-4671号公報、実開平5-5138号公報等）、室間をクリップで挟むことにより隔壁が形成されたもの（特開昭63-309263号公報等）、隔壁に開封可能な種々の連通手段を設けたもの（特公昭63-20550号公報等）等のように連通可能な隔壁で隔てられた2室容器（輸液バッグ）が挙げられる。これらのうち、隔壁が易剥離シール（イージーピールシール）により形成された輸液バッグが、大量生産に適しており、また連通作業も容易であるので好ましい。また、上記容器の材質としては、医療用容器等に慣用されている各種のガス透過性プラスチック、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、架橋エチレン・酢酸ビニル共重合体、エチレン・ α -オレフィン共重合体、これら各ポリマーのブレンドや積層体等の柔軟性プラスチックが挙げられる。

[0080] 上記容器への第1室輸液及び第2室輸液の充填、収容は、常法に従って行うことができ、例えば、各輸液を各室に不活性ガス雰囲気下で充填後、施栓し、加熱滅菌する方法が挙げられる。ここで、加熱滅菌は、高圧蒸気滅菌、熱水シャワー滅菌等の公知の方法を採用することができ、必要に応じて二酸化炭素、窒素等の不活性ガス雰囲気中で行うことができる。

[0081] 更に、上記容器に収容された第1室輸液及び第2室輸液は、変質、酸化等を確実に防止するために、容器を脱酸素剤と共に酸素バリア性外装袋で包装するのが好ましい。とりわけ、容器として隔壁が易剥離シールにより形成さ

れた輸液バッグを採用する場合には、当該輸液バッグは、外圧により隔壁が連通しないように易剥離シール部分で折り畳まれた状態、例えば易剥離シール部分で二つ折りにされた状態で包装されているのが好ましい。また、必要に応じて不活性ガス充填包装等を行うこともできる。

[0082] 上記包装に適した酸素バリア性外装袋の材質としては、一般に汎用されている各種材質のフィルム、シート等を使用できる。その具体例としては、例えばエチレン・ビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリエステル等、またはこれらの少なくとも1種を含む材質からなるフィルム、シート等が挙げられる。

[0083] また、脱酸素剤としては、公知の各種のもの、例えば水酸化鉄、酸化鉄、炭化鉄等の鉄化合物を有効成分とするものや、低分子フェノールと活性炭を用いたものを使用することができる。その代表的な市販品の商品名としては、「エージレス」（三菱ガス化学社製）、「モジュール」（日本化薬社製）、「セキュール」（日本曹達社製）、「タモツ」（王子化工社製）、「キーピット」（ドレンシー社製）等が挙げられる。

実施例

[0084] 以下、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の例に限定されるものではない。

[0085] 実施例 1 輸液製剤の調製

1. 第1室輸液の調製

表2に示す組成に従い、精製大豆油、精製卵黄レシチン及びブドウ糖を水に加えホモミキサーにより粗乳化後、高圧乳化機（マントンゴーリン）で精乳化し、さらに水を加え全量を250mlに調整した。また、pH調整剤（L-ヒスチジン及び塩酸）を用いてpHを約6.0に調整した。このようにして得られた第1室輸液の浸透圧比は3.0、滴定酸度は0.5であった。

[0086]

[表2]

第1室液の組成

精製大豆油	10 g
ブドウ糖	37.5 g
精製卵黄レシチン	1.2 g
L-ヒスチジン	0.04 g

[0087] 2. 第2室輸液の調製

表3に示す組成に従って、各アミノ酸、電解質及び安定化剤（亜硫酸水素ナトリウム）を注射用蒸留水に溶解し、アミノ電解質液を調製した。更に、当該液のpHを氷酢酸で6.7に調整し、全量250mLとして、第2室輸液を調製した。このようにして得られた第2室輸液の浸透圧比は3.0、カリウム濃度は40mEq/Lであった。

[0088]

[表3]

第2室液の組成

Ｌ-ロイシン	2.100 g
Ｌ-イソロイシン	1.200 g
Ｌ-バリン	1.200 g
Ｌ-リジン塩酸塩	1.965 g
Ｌ-トレオニン	0.855 g
Ｌ-トリプトファン	0.300 g
Ｌ-メチオニン	0.585 g
アセチルシステイン	0.202 g
Ｌ-フェニルアラニン	1.050 g
Ｌ-チロジン	0.075 g
Ｌ-アルギニン	1.575 g
Ｌ-ヒスチジン	0.750 g
Ｌ-アラニン	1.200 g
Ｌ-プロリン	0.750 g
Ｌ-セリン	0.450 g
グリシン	0.885 g
Ｌ-アスパラギン酸	0.150 g
Ｌ-グルタミン酸	0.150 g
塩化ナトリウム	0.220 g
塩化カリウム	0.220 g
クエン酸ナトリウム	0.310 g
酢酸ナトリウム	0.403 g
乳酸ナトリウム液(72%)	1.167 g
グリセリン酸カリウム 50%液	1.750 g
グルコン酸カルシウム水和物	0.561 g
硫酸マグネシウム水和物	0.309 g
硫酸亜鉛水和物	0.70 mg
亜硫酸水素ナトリウム	12.5 mg

[0089] 3. 充填・包装

上記で得られた第1室輸液250mL及び第2室輸液250mLを、各室が易剥離シールで仕切られたポリエチレン製2室容器の各室にそれぞれ充填し、各室空間部の窒素置換を行い、密封した後、常法に従い高圧蒸気滅菌を行った。その後、容器を易剥離シール部で折り畳み、脱酸素剤（商品名「エージレス」；三菱ガス化学社製）と共に、多層バリアフィルム（商品名「ボブロン」；NSR社製）の外装袋（酸素バリア性外装袋）に封入し、輸液製剤を得た。なお、この輸液製剤の第1室輸液と第2室輸液を混合した後の混合液（組成を表4に示す）は、pHが6.7、滴定酸度が7、カリウム濃度

は20mEq/Lであった。また、混合後3日間の保存において粒子径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子の体積はUSP（米国薬局方）の規格である0.05%以下であり、脂肪粒子は安定であった。粒子径は、アキュサイザー780（PARTICLE SIZING SYSTEM社製）を用いて測定した。

[0090] [表4]

表4 混合液の組成

成分		分量 (500mL)
糖質	ブドウ糖	37.5 g
脂肪	大豆油	10 g
アミノ酸	L-ロイシン	2.100 g
	L-イソロイシン	1.200 g
	L-バリン	1.200 g
	L-リジン塩酸塩	1.965 g
	L-トレオニン	0.855 g
	L-トリプトファン	0.300 g
	L-メチオニン	0.585 g
	アセチルシステイン	0.202 g
	L-フェニルアラニン	1.050 g
	L-チロジン	0.075 g
	L-アルギニン	1.575 g
	L-ヒスチジン	0.790 g
	L-アラニン	1.200 g
	L-プロリン	0.750 g
	L-セリン	0.450 g
	グリシン	0.885 g
	L-アスパラギン酸	0.150 g
	L-グルタミン酸	0.150 g
電解質	Na	17.5 mEq
	K	10 mEq
	Mg	2.5 mEq
	Ca	2.5 mEq
	Cl	17.5 mEq
	P	5 mmol
	Zn	2.5 μmol

[0091] 実施例2 輸液製剤の調製

1. 第1室輸液の調製

表2の成分に加え、さらにチアミン塩化物塩酸塩0.96mgを配合した液剤250mlを実施例1と同様にして調製し、第1室輸液を作製した。なお、当該第1室輸液のpHは約6.0に調整した。また、当該第1室輸液の浸透圧比は3、

滴定酸度は0.5であった。

[0092] 2. 第2室輸液の調製

実施例1と同様にして、第2室輸液を作製した。

[0093] 3. 充填・包装

上記で得られた第1室輸液250mL及び第2室輸液250mLを、各室が易剥離シールで仕切られたポリエチレン製2室容器の各室にそれぞれ充填し、各室空間部の窒素置換を行い、密封した後、常法に従い高圧蒸気滅菌を行った。その後、容器を易剥離シール部で折り畳み、脱酸素剤（商品名「エージレス」；三菱ガス化学社製）と共に、多層バリアフィルム（商品名「ポブロン」；NSR社製）の外装袋（酸素バリア性外装袋）に封入し、輸液製剤を得た。なお、この輸液製剤の第1室輸液と第2室輸液を混合した後の混合液（組成を表5に示す）は、pHが6.7、滴定酸度が7、カリウム濃度は20mEq/Lであった。また、混合後3日間の保存において粒子径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子の体積は0.05%以下であり、脂肪粒子は安定であった。

[0094]

[表5]

表 5 混合液の組成

成分		分量 (500mL)
糖質	ブドウ糖	37.5 g
脂肪	大豆油	10 g
アミノ酸	L-ロイシン	2.100 g
	L-イソロイシン	1.200 g
	L-バリン	1.200 g
	L-リジン塩酸塩	1.965 g
	L-トレオニン	0.855 g
	L-トリプトファン	0.300 g
	L-メチオニン	0.585 g
	アセチルシステイン	0.202 g
	L-フェニルアラニン	1.050 g
	L-チロシン	0.075 g
	L-アルギニン	1.575 g
	L-ヒスチジン	0.790 g
	L-アラニン	1.200 g
	L-プロリン	0.750 g
	L-セリン	0.450 g
	グリシン	0.885 g
	L-アスパラギン酸	0.150 g
	L-グルタミン酸	0.150 g
電解質	Na	17.5 mEq
	K	10 mEq
	Mg	2.5 mEq
	Ca	2.5 mEq
	Cl	17.5 mEq
	P	5 mmol
	Zn	2.5 μ mol
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	0.96 mg

[0095] 実施例3 輸液製剤の調製

1. 第1室輸液の調製

表2の成分に加え、さらにビタミンA油2.75mg(825ビタミンA単位)、コレカルシフェロール1.25 μ g、トコフェロール酢酸エステル2.5mg、フィトナジオン1mg、チアミン塩化物塩酸塩0.96mg、ピリドキシン塩酸塩1.23mg、シアノコバラミン1.25 μ g及び葉酸0.1mgを配合した液剤250mlを実施例1と同様にして調製し、第1室輸液を作製した。なお、ビタミンA油、コレカルシフェロール、トコフェロール酢酸エステル、フィトナジ

オンは、予め精製大豆油に溶解させてから用いた。当該第1室輸液のpHは約6.0に調整した。また、当該第1室輸液の浸透圧比は3.0、滴定酸度は0.5であった。

[0096] 2. 第2室輸液の調製

表3の成分に加え、アスコルビン酸25mg、ビオチン15 μ g、ニコチン酸アミド10mg、パンテノール3.5mg、及びリボフラビンリン酸エステルナトリウム1.15mgを配合した液剤250mlを実施例1と同様にして調製し、第2室輸液を作製した。浸透圧比は3、カリウム濃度は40mEq/Lであった。またpHは6.7に調整した。

[0097] 3. 充填・包装

上記で得られた第1室輸液250mL及び第2室輸液250mLを、各室が易剥離シールで仕切られたポリエチレン製2室容器の各室にそれぞれ充填し、各室空間部の窒素置換を行い、密封した後、常法に従い高圧蒸気滅菌を行った。その後、容器を易剥離シール部で折り畳み、脱酸素剤（商品名「エージレス」；三菱ガス化学社製）と共に、多層バリアフィルム（商品名「ボブロン」；NSR社製）の外装袋（酸素バリア性外装袋）に封入し、輸液製剤を得た。なお、この輸液製剤の第1室輸液と第2室輸液を混合した後の混合液（組成を表6に示す）は、pHが6.7、滴定酸度が7、カリウム濃度は20mEq/Lであった。また、混合後3日間の保存において粒子径0.5 μ m以上の粗大粒子の体積は0.05%以下であり、脂肪粒子は安定であった。

[0098]

[表6]

表 6 混合液の組成

成分		分量 (500mL)
糖質	ブドウ糖	37.5 g
脂肪	大豆油	10 g
アミノ酸	L-ロイシン	2.100 g
	L-イソロイシン	1.200 g
	L-バリン	1.200 g
	L-リジン塩酸塩	1.965 g
	L-トレオニン	0.855 g
	L-トリプトファン	0.300 g
	L-メチオニン	0.585 g
	アセチルシステイン	0.202 g
	L-フェニルアラニン	1.050 g
	L-チロジン	0.075 g
	L-アルギニン	1.575 g
	L-ヒスチジン	0.790 g
	L-アラニン	1.200 g
	L-プロリン	0.750 g
	L-セリン	0.450 g
	グリシン	0.885 g
	L-アスパラギン酸	0.150 g
	L-グルタミン酸	0.150 g
電解質	Na	17.5 mEq
	K	10 mEq
	Mg	2.5 mEq
	Ca	2.5 mEq
	Cl	17.5 mEq
	P	5 mmol
	Zn	2.5 μ mol
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	0.96 mg
	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	1.15 mg
	ピリドキシン塩酸塩	1.23 mg
	シアノコバラミン	1.25 μ g
	ニコチン酸アミド	10 mg
	パンテノール	3.5 mg
	葉酸	0.10 mg
	ビオチン	15 μ g
	アスコルビン酸	25 mg
	ビタミン A 油	825 IU
	コレカルシフェロール	1.25 μ g
	トコフェロール酢酸エステル	2.5 mg
	フィトナジオン	1 mg

[0099] なお、当該輸液製剤（第 1 室輸液及び第 2 室輸液は未混合）を室温にて 6 ケ

月間保存した後、第1室輸液又は第2室輸液に含まれる各ビタミン成分量を、HPLCを用いて測定したところ、次の表7に示す結果が得られた。当該結果から、当該輸液製剤であれば、各ビタミン成分は、6ヶ月後でも安定に存在することが確認できた。

[0100] [表7]

室温 6ヶ月後の残存率(%)	
リボフラビンリン酸エステルナトリウム	100.1
アスコルビン酸	99.9
ビオチン	97.8
ニコチン酸アミド	99.6
パンテノール	100.4
チアミン塩化物塩酸塩	98.7
ピリドキシン塩酸塩	99.3
シアノコバラミン	103.2
葉酸	100.0
コレカルシフェロール	100.5
トコフェロール酢酸エステル	99.0
フィトナジオン	101.5
ビタミン A 油	102.2

[0101] 実施例4 輸液製剤の調製

1. 第1室輸液の調製

表2の成分に加え、ビタミンA油2.75mg(825ビタミンA単位)、コレカルシフェロール1.25 μ g、トコフェロール酢酸エステル2.5mg、フィトナジオン37.55 μ g、チアミン塩化物塩酸塩1.92mg、ピリドキシン塩酸塩1.82mg、及びシアノコバラミン1.25 μ g、葉酸0.15mgを配合した液剤300mlを実施例3と同様にして調製し、第1室輸液を作製した。このとき、pHは約6.0に調整した。また、浸透圧比は2.5、滴定酸度は0.5であった。

[0102] 2. 第2室輸液の調製

表3の成分に加え、ビタミンC(アスコルビン酸)50mg、ビオチン15 μ g、ニコチン酸アミド10mg、パンテノール3.5mg、及びビタミンB2(リン酸リボフラビンナトリウム)1.15mgを配合した液剤250

m l を実施例 3 と同様にして調製し、第 2 室輸液を作製した。このとき、pH は約 6.7 に調整した。浸透圧比は 3.0、カリウム濃度は 40 mEq/L であった。

[0103] 3. 充填・包装

上記で得られた第 1 室輸液 300 mL 及び第 2 室輸液 250 mL を、各室が易剥離シールで仕切られたポリエチレン製 2 室容器の各室にそれぞれ充填し、各室空間部の窒素置換を行い、密封した後、常法に従い高圧蒸気滅菌を行った。その後、容器を易剥離シール部で折り畳み、脱酸素剤（商品名「エージレス」；三菱ガス化学社製）と共に、多層バリアフィルム（商品名「ポブロン」；NSR 社製）の外装袋（酸素バリア性外装袋）に封入し、輸液製剤を得た。なお、この輸液製剤の第 1 室輸液と第 2 室輸液を混合した後の混合液（組成を表 8 に示す）は、pH が 6.7、滴定酸度が 6、カリウム濃度は 18.2 mEq/L であった。また、混合後 3 日間の保存において粒子径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の粗大粒子の体積は 0.05% 以下であり、脂肪粒子は安定であった。

[0104]

[表8]

混合液の組成

成分		分量 (550mL)
糖質	ブドウ糖	37.5 g
脂肪	大豆油	10 g
アミノ酸	L-ロイシン	2.100 g
	L-イソロイシン	1.200 g
	L-バリン	1.200 g
	L-リジン塩酸塩	1.965 g
	L-トレオニン	0.855 g
	L-トリプトファン	0.300 g
	L-メチオニン	0.585 g
	アセチルシステイン	0.202 g
	L-フェニルアラニン	1.050 g
	L-チロシン	0.075 g
	L-アルギニン	1.575 g
	L-ヒスチジン	0.790 g
	L-アラニン	1.200 g
	L-プロリン	0.750 g
	L-セリン	0.450 g
	グリシン	0.885 g
	L-アスパラギン酸	0.150 g
	L-グルタミン酸	0.150 g
電解質	Na	17.5 mEq
	K	10 mEq
	Mg	2.5 mEq
	Ca	2.5 mEq
	Cl	17.5 mEq
	P	5 mmol
	Zn	2.5 μ mol
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	1.92 mg
	リボフラビンリン酸エステルナトリウム	1.15 mg
	ピリドキシン塩酸塩	1.82 mg
	シアノコバラミン	1.25 μ g
	ニコチン酸アミド	10 mg
	パンテノール	3.5 mg
	葉酸	0.15 mg
	ビオチン	15 μ g
	アスコルビン酸	50 mg
	ビタミンA油	825 IU
	コレカルシフェロール	1.25 μ g
	トコフェロール酢酸エステル	2.5 mg
	フィトナジオン	37.5 μ g

1. 第1室輸液の調製

表2に示す組成に従い、精製大豆油、精製卵黄レシチン及びブドウ糖を水に加えホモミキサーにより粗乳化後、高圧乳化機（マントンゴーリン）で精乳化し、さらに水を加え全量を350mlに調整した。また、pH調整剤（L-ヒスチジン及び塩酸）を用いてpHを約6.0に調整した。このようにして得られた第1室輸液の浸透圧比は2.1、滴定酸度は0.5であった。

[0106] 2. 第2室輸液の調製

表3の成分を配合した液剤150mlを実施例1と同様にして調製し、第2室輸液を作製した。このとき、pHは約6.7に調整した。浸透圧比は5、カリウム濃度は67mEq/Lであった。

[0107] 3. 充填・包装

上記で得られた第1室輸液350mL及び第2室輸液150mLを、各室が易剥離シールで仕切られたポリエチレン製2室容器の各室にそれぞれ充填し、各室空間部の窒素置換を行い、密封した後、常法に従い高圧蒸気滅菌を行った。その後、容器を易剥離シール部で折り畳み、脱酸素剤（商品名「エージレス」；三菱ガス化学社製）と共に、多層バリアフィルム（商品名「ボブロン」；NSR社製）の外装袋（酸素バリア性外装袋）に封入し、輸液製剤を得た。なお、この輸液製剤の第1室輸液と第2室輸液を混合した後の混合液は、実施例1と全く同一の組成となるが、比較例1の処方では第2室のカリウム濃度が67mEq/Lと高濃度となるため、隔壁未開通で使用された場合には、高濃度のカリウムが体内に投与されることとなり非常に危険である。また、第2室の浸透圧比が5と非常に高く静脈炎等の悪影響も看過できない。

請求の範囲

- [請求項1] 連通可能な仕切りにより隔てられた2室を有する輸液製剤であって、
第1室に糖及び脂肪乳剤を含む第1室輸液が収容され、
第2室にアミノ酸及び電解質を含む第2室輸液が収容され、
前記第1室輸液は、実質的にカリウムを含まず、浸透圧比が2.0～3.0であり、
前記第2室輸液は、カリウム濃度が40mEq/L以下であり、浸透圧比が2.5～3.5であり、
仕切り連通時の前記第1室輸液及び第2室輸液の混合液のカリウム濃度が16mEq/L以上である、輸液製剤。
- [請求項2] 第1室輸液のpHが4.5～6.5、第2室輸液のpHが6.0～7.4である請求項1に記載の輸液製剤。
- [請求項3] 第1室輸液と第2室輸液の体積比が、3:2～3:5である請求項1又は2に記載の輸液製剤。
- [請求項4] さらに、ビタミンB1を第1室に含有する請求項1～3のいずれかに記載の輸液製剤。
- [請求項5] さらに、ビタミンA、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンD、ビタミンE、及びビタミンKを第1室輸液に、ビタミンC、及びビタミンB2を第2室輸液に含有する請求項4に記載の輸液製剤。