

高カロリー輸液用 糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン・微量元素液 エルネオパ®開発物語

(株)大塚製薬工場

はじめに

本年9月28日に世界で初めて5種類の微量元素を配合した高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン・微量元素液「エルネオパ®1号輸液」「エルネオパ®2号輸液」が発売された(2000mLは11月30日発売)(図1)。

エルネオパは高カロリー輸液療法に必要なブドウ糖、電解質、アミノ酸、ビタミンおよび微量元素(亜鉛、鉄、銅、マンガン、ヨウ素)をバランスよく配合しており、各栄養素の必要量を適切に投与することができる。また、ダブルバッグの上室内に小室V(ビタミン液)、小室T(微量元素液)を設けた、4室からなる世界初のキット製剤(クワッドバッグ)であり、混合調製を無菌的に行うことができる画期的な製剤である。ブドウ糖、電解質、アミノ酸、ビタミンおよび微量元素を一剤化することで、微量元素やビタミンの投与忘れ、混合調製時の衛生管理などリスクの軽減に貢献できることに加え、簡易なキット製剤により、微量元素やビタミンの混合調製を行う必要がないため、入院治療だけではなく在宅中心静脈栄養にも適している。とくにガスバリア性に優れたバッグを新たに開発し、混合後のビタ

ミン類の安定化を図った。2000mL製剤は1日1袋での投与が可能であり、1000mL、1500mL製剤を取り揃えることで、500mL刻みでの投与量の調整が可能となっている。

エルネオパの開発の経緯と処方設計・製剤設計について紹介する。

開発の経緯

Dudrickらによって開発された高カロリー輸液療法(TPN)は、消化管経由の栄養補給が不能または不十分な患者への栄養治療法として普及し、消化器手術後患者や重症疾患患者の治療成績を著しく向上させるとともに、臨床栄養学の発展に多大な貢献をもたらした。株式会社大塚製薬工場は、2004年に糖・電解質・アミノ酸および総合ビタミン液を一剤化したトリプルバッグ型キット製剤であるネオパレン®を発売し、医療現場でその有用性が評価されている。

近年、微量元素が生体内の物質代謝及び生理機能に密接に関与していることが注目されるようになり、本邦では微量元素製剤を併用していない長期TPN管理において銅(Cu)の欠乏症が報告されている。

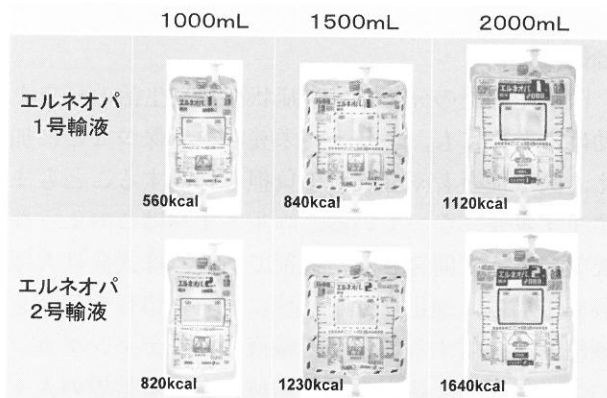


図1 エルネオパ ラインナップ

	微量元素製剤 1アンブル(2mL)	ASPEN(静脈栄養:2002) ¹⁾	ESPEN(HPN: 2009) ²⁾
銅(Cu)	5 μmol	0.3~0.5mg(4.7~ 7.9 μmol)	8~24 μmol
ヨウ素(I)	1 μmol	明確な規定なし	0.01~1.0 μmol
鉄(Fe)	5 μmol	日常的には補給しない	18~20 μmol
マンガン (Mn)	1 μmol	60~100 μg(1.1~ 1.8 μmol)	3~5 μmol
亜鉛(Zn)	60 μmol	2.5~5mg(38~76 μmol)	38~100 μmol

2009年9月現在 各製品添付文書
1)David A et al: JPEN 2002;26(1):22-24.
2)Staun M. et al: Clinical Nutrition 2009(in Press).

図2 TPN用微量元素製剤の組成と静脈栄養時の必要量

Global Standard Drugs Developed in Japan No. 36

-Carbohydrate, electrolyte, amino acid, multivitamin, and trace element injection for central vein infusion-development of Elneopa®

成分	液量 (mL)	エルネオパ1号輸液			エルネオパ2号輸液			
		1000	1500	2000	1000	1500	2000	
糖質	ブドウ糖 (g)	120	180	240	175	262.5	350	
	(濃度) (%)	12.0	12.0	12.0	17.5	17.5	17.5	
電解質	Na ⁺ (mEq)	50	75	100	50	75	101	
	K ⁺ (mEq)	22	33	44	27	41	54	
	Mg ²⁺ (mEq)	4	6	8	5	7.5	10	
	Ca ²⁺ (mEq)	4	6	8	5	7.6	10	
	Cl ⁻ (mEq)	50	75	100	50	75	100	
	SO ₄ ²⁻ (mEq)	4	6	8	5	8	10	
	Acetate ⁻ (mEq)	41	61	82	50	75	100	
	Lactate ⁻ (mEq)	12	18	23	15	22	29	
	Succinate ²⁻ (mEq)	8	12	16	13	20	26	
	P (mmol)	5	7.6	10	6	9	12	
		(mg)	157	235	313	187	280	374
	アミノ酸	総遊離アミノ酸量 (g)	20	30	40	30	45	60
総窒素量 (g)		3.13	4.70	6.27	4.70	7.05	9.40	
必須アミノ酸/ 非必須アミノ酸		1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	1.44	
分岐鎖アミノ酸 含有率 (w/w%)		30	30	30	30	30	30	
総熱量 (kcal)	560	840	1120	820	1230	1640		
非蛋白熱量 (kcal)	480	720	960	700	1050	1400		
非蛋白熱量/窒素 (NPC/N)	153	153	153	149	149	149		

成分	液量 (mL)	エルネオパ1号輸液			エルネオパ2号輸液			
		1000	1500	2000	1000	1500	2000	
ビタミン	チアミン塩化物塩 (ビタミンB1) (mg)	1.95	2.925	3.90	1.95	2.925	3.90	
	リボフラビン酸エステルナトリウム (ビタミンB2) (mg)	2.3	3.45	4.6	2.3	3.45	4.6	
	ピリドキシン塩酸塩 (ビタミンB6) (mg)	2.45	3.675	4.90	2.45	3.675	4.90	
	シアニコバリン (ビタミンB12) (μg)	2.5	3.75	5.0	2.5	3.75	5.0	
	ニコチン酸アミド (mg)	20	30	40	20	30	40	
	パントテンール (mg)	7	10.5	14	7	10.5	14	
	葉酸 (mg)	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3	0.4	
	ビオチン (μg)	30	45	60	30	45	60	
	アスコルビン酸 (ビタミンC) (mg)	50	75	100	50	75	100	
	ビタミンA油 (1650 IU)	1650	2475	3300	1650	2475	3300	
	(パルミチン酸レチノール)							
	コカルシチオール (ビタミンD3) (μg)	2.5	3.75	5.0	2.5	3.75	5.0	
	トコフェロール酢酸エステル (ビタミンE) (mg)	5	7.5	10	5	7.5	10	
	アトナシオン (ビタミンK ₁) (mg)	1	1.5	2	1	1.5	2	
	微量元素	鉄 (Fe) (μmol)	17.5	26.25	35	17.5	26.25	35
		マンガン (Mn) (μmol)	0.5	0.75	1	0.5	0.75	1
		亜鉛 (Zn) (μmol)	30	45	60	30	45	60
銅 (Cu) (μmol)		2.5	3.75	5	2.5	3.75	5	
ヨウ素 (I) (μmol)		0.5	0.75	1	0.5	0.75	1	

2009年9月現在 エルネオパ1号・2号輸液製品添付文書

図3 エルネオパの組成

また、米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) から静脈栄養施行時における各種微量元素の1日推奨投与量が提示され (図2)、日本静脈経腸栄養学会 (JSPEN) の全国栄養療法サーベイ委員会では TPN 療法施行時に微量元素製剤をルーチンに投与することを推奨しているものの、微量元素製剤は用時混合せざるを得ないために、入れ忘れ、混合時の衛生管理、また混合調製後の安定性などの課題が残されている。

そこで、株式会社大塚製薬工場は TPN 療法における微量元素の栄養学的必要性および微量元素製剤の使用状況を考慮し、ネオパレンにさらに微量元素を配合した新たな TPN 用製剤の開発に着手した。

■処方設定

エルネオパは、ネオパレンに TPN 用微量元素製剤を組み合わせた製剤とした。ただし、亜鉛はネオパレンと微量元素製剤を組み合わせると1日当たり100μmolとなるが、ASPEN 推奨量に基づき、1日当たり60μmolに設定した (図3)。

■製剤設計

微量元素と各成分のさらなる安定化を目指して検討し、以下の工夫を施した。

(1) クワッドバッグ製剤の開発

高カロリー輸液製剤は、2室のダブルバッグ型キット製剤 (アミノトリパ等)、3室のトリプルバッグ型キット製剤 (ネオパレン等) があった。微量元素を配合するため、上室液、小室 V (Vitamin)、小室 T (Trace Element) および下室、の4室からなるクワッドバッグ型キット製剤を開発した。

(2) ガスバリア性に優れたバッグの開発

ガスバリア性に優れたバッグを新たに開発し、混合後のビタミン類の安定化を図った。

■最後に

医療や介護の分野では、症状回復や生活の自立を助けるためにも、よりよい栄養状態を保つことに加え、医療従事者や介護者の負担を軽減することもますます重要になっている。エルネオパはこのような要望に応じて開発された製剤である。株式会社大塚製薬工場は、適正な栄養管理に役立つ情報や製品を継続的に提供することで、輸液のリーディングカンパニーとして、臨床栄養の領域における世界の人々のベストパートナーになるべく努力していく所存である。

※ 文中でご紹介しました安定性データ等製品の詳細については、弊社 MR にお問い合わせください。