

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

肝性脳症改善アミノ酸注射液

処方せん医薬品 **アミノレバン®** 点滴静注

AMINOLEBAN® 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	製造承認年月日：2008年3月5日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1992年10月1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 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 16
4. 分布 16
5. 代謝 16
6. 排泄 16
7. 透析等による除去率 17

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	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	18
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

XIII. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アミノレバンは、肝性脳症の主な発現因子が血漿遊離アミノ酸パターンの不均衡に由来する脳内アミノ酸代謝異常であり^{1,7)}、血漿遊離アミノ酸パターンの不均衡を是正することが肝性脳症を改善するという理論に基づき、Fischerら^{2,8)}が考案した特殊組成アミノ酸注射液と同一のアミノ酸組成を有する注射液である。

本剤は、分岐鎖アミノ酸（バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile))を多く、フェニルアラニン(Phe)、トリプトファン(Trp)及びメチオニン(Met)を少なく配合し、チロシン(Tyr)を含まない特殊アミノ酸組成を有しており、基礎実験及び臨床試験で肝性脳症に対する改善効果が確認されている。

なお、医療事故防止等の観点から販売名の「アミノレバン点滴静注」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 慢性肝障害時における脳症の改善を目的としたアミノ酸注射液である。
- ② 肝性脳症時の血中及び脳内の遊離アミノ酸パターンを是正し、脳内モノアミン代謝を改善する。
- ③ 肝性脳症時の睡眠覚醒リズム及び脳活動を改善する。
- ④ アンモニア代謝を改善し、肝性脳症時の高アンモニア血症を改善する。
- ⑤ 副作用発現率は1.1%（35例/3,324例中）でその主なものは嘔気（悪心）（0.63%）、嘔吐（0.30%）等であった。重大な副作用として**低血糖、高アンモニア血症（頻度不明）**が報告されている（再評価終了時、1998年3月）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アミノレバン点滴静注

(2) 洋名

AMINOLEBAN Injection

(3) 名称の由来

Amino acid (アミノ酸) + Leber (独：肝臓) に由来する。

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 参照

4. 分子式及び分子量

表 1 参照

5. 化学名 (命名法)

表 1 参照

表 1 一般名、構造式等

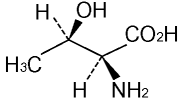
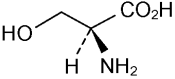
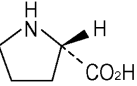
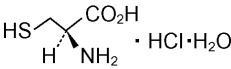
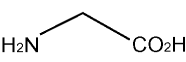
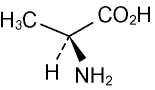
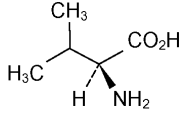
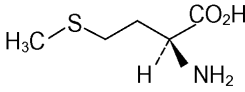
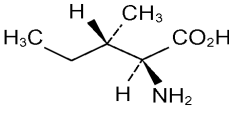
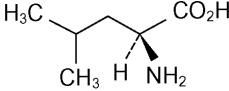
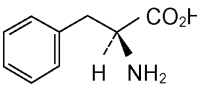
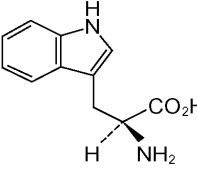
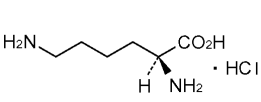
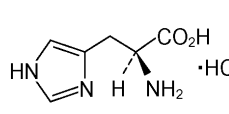
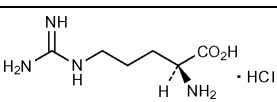
一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-トレオニン L-Threonine		C ₄ H ₉ NO ₃ 119.12	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-Amino-3-hydroxybutanoic acid
L-セリン L-Serine		C ₃ H ₇ NO ₃ 105.09	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-hydroxypropanoic acid
L-プロリン L-Proline		C ₅ H ₉ NO ₂ 115.13	(2 <i>S</i>)-2-Pyrrolidine-2-carboxylic acid
L-システイン塩酸塩 水和物 L-Cysteine Hydrochloride Hydrate		C ₃ H ₇ NO ₂ S · HCl · H ₂ O 175.63	(2 <i>R</i>)-2-Amino-3-sulfanylpropanoic acid monohydrochloride monohydrate
グリシン Glycine		C ₂ H ₅ NO ₂ 75.07	Aminoacetic acid
L-アラニン L-Alanine		C ₃ H ₇ NO ₂ 89.09	(2 <i>S</i>)-2-Aminopropanoic acid

表1 一般名、構造式等 (続き)

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-バリン L-Valine		C ₅ H ₁₁ NO ₂ 117.15	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutanoic 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-イソロイシン L-Isoleucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylpentanoic acid
L-ロイシン L-Leucine		C ₆ H ₁₃ NO ₂ 131.17	(2 <i>S</i>)-2-Amino-4-methylpentanoic acid
L-フェニルアラニン L-Phenylalanine		C ₉ H ₁₁ NO ₂ 165.19	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropanoic acid
L-トリプトファン 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-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-Diamino-hexanoic acid monohydrochloride
L-ヒスチジン塩酸塩 水和物 L-Histidine Hydrochloride Hydrate		C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ ·HCl· H ₂ O 209.63	(2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propanoic acid monohydrochloride monohydrate
L-アルギニン塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride		C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ ·HCl 210.66	(2 <i>S</i>)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

L-トレオニン	: CAS-72-19-5
L-セリン	: CAS-56-45-1
L-プロリン	: CAS-147-85-3
L-システイン塩酸塩水和物	: CAS-7048-04-6
グリシン	: CAS-56-40-6
L-アラニン	: CAS-56-41-7
L-バリン	: CAS-72-18-4
L-メチオニン	: CAS-63-68-3
L-イソロイシン	: CAS-73-32-5
L-ロイシン	: CAS-61-90-5
L-フェニルアラニン	: CAS-63-91-2
L-トリプトファン	: CAS-73-22-3
L-リシン塩酸塩	: CAS-657-27-2
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	: CAS-5934-29-2
L-アルギニン塩酸塩	: CAS-1119-34-2

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 2 参照

(2) 溶解性

表 2 参照

(3) 吸湿性

表 2 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 2 参照

表 2 物理化学的性質

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-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 (0.20→20)	-26.0~ -29.0°
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°
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→100)	-84.0~ -86.7°
L-システイン 塩酸塩水和物 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なおい及び強い酸味がある。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。6mol/L 塩酸試液に溶ける。	1.3~2.3 (1.0→100)	+6.0~ +7.5°
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-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°

表2 物理化学的性質 (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-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-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-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-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°
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-ヒスチジン塩酸塩 水和物 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は初め酸味があり、後にわずかに苦い。水又はギ酸に溶けやすく、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。	3.5~4.5 (1.0→10)	+9.2~ +10.6°
L-アルギニン塩酸塩 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。	4.7~6.2 (1.0→10)	+21.5~ +23.5°

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-トレオニン、L-セリン、L-システイン塩酸塩水和物、L-グリシン、L-アラニン、L-バリン、L-メチオニン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-フェニルアラニン、L-トリプトファン、L-リシン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩：

日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。

② L-プロリン：

日本薬局方外医薬品規格の各条の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

① L-トレオニン、L-セリン、L-システイン塩酸塩水和物、L-グリシン、L-アラニン、L-バリン、L-メチオニン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-フェニルアラニン、L-トリプトファン、L-リシン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩：

日本薬局方の医薬品各条の定量法による。

② L-プロリン：

日本薬局方外医薬品規格の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：200mL 及び 500mL ソフトバッグ入り

性状：無色澄明の水溶液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表 3 溶液及び溶解時の 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	
約 5.9	5.5～6.5	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内部のエア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 容器中に次の成分を含有する注射液である。

表 4 製剤の組成

成 分	200mL 中	500mL 中
L-トレオニン	0.90g	2.25g
L-セリン	1.00g	2.50g
L-プロリン	1.60g	4.00g
L-システイン塩酸塩水和物 (L-システインとして)	0.08g (0.06g)	0.20g (0.14g)
グリシン	1.80g	4.50g
L-アラニン	1.50g	3.75g
L-バリン	1.68g	4.20g
L-メチオニン	0.20g	0.50g
L-イソロイシン	1.80g	4.50g
L-ロイシン	2.20g	5.50g
L-フェニルアラニン	0.20g	0.50g
L-トリプトファン	0.14g	0.35g
L-リシン塩酸塩 (L-リシンとして)	1.52g (1.22g)	3.80g (3.04g)
L-ヒスチジン塩酸塩水和物 (L-ヒスチジンとして)	0.64g (0.47g)	1.60g (1.18g)
L-アルギニン塩酸塩 (L-アルギニンとして)	1.46g (1.21g)	3.65g (3.02g)
総遊離アミノ酸含有量	15.98g	39.93g
分岐鎖アミノ酸含有率	35.5w/w%	35.5w/w%
Fischer 比*	37.05	37.05
E/N	1.09	1.09
総窒素含有量	2.44g	6.11g
Na ⁺ 含有量	約 3mEq	約 7mEq
Cl ⁻ 含有量	約 19mEq	約 47mEq

* (バリン+ロイシン+イソロイシン) / (チロシン+フェニルアラニン) [モル比]

(2) 添加物

本剤は添加物として亜硫酸水素ナトリウム 0.3g/L、水酸化ナトリウム (pH 調整剤) を含有する。

(3) 電解質の濃度

Na⁺ : 約 14mEq/L

Cl⁻ : 約 94mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

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 5 製剤の安定性

製品	保存条件	保存期間	試験結果
200mL ソフトバッグ	40°C・75%RH	6 カ月	変化なし
500mL ソフトバッグ	25°C・60%RH	2 年	

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

临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。アミノレバン点滴静注 (500mL) に、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 6 アミノレバン点滴静注の配合変化 (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	イソゾール注用 0.5g (日医工)	500mg/ 溶解液 20mL	10.5~11.5	6.36 白色 混濁				
全身麻酔剤	ラボナール注射用 0.3g (田辺三菱)	0.3g/ 溶解液 12mL	10.2~11.2	6.22 白色 混濁				
利尿剤	ソルダクトン静注用 200mg (ファイザー)	200mg/ 溶解液 20mL	9~10	6.03 白色 混濁				
無機質製剤	フェジン静注 40mg (日医工)	40mg/ 2mL	9.0~10.0 暗褐色	5.98 淡褐色 澄明	5.98 淡褐色 澄明	5.98 淡褐色 澄明	5.97 淡褐色 澄明	5.98 淡褐色 混濁
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	6.00 微黄色 混濁				

表 6 アミノレバン点滴静注の配合変化 (続き)

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
サルファ剤	アプシード静注 500mg (第一三共)	500mg/ 5mL	9.0~10.5 無色澄明	6.15 白色 混濁				

*添付文書を参照

② pH 変動試験

表 7 pH 変動試験

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	5.90	(A) 10.0mL	3.11	2.79	変化なし
		(B) 10.0mL	8.74	2.84	変化なし

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 L - システイン塩酸塩水和物を除くアミノ酸
アミノ酸クロマトグラフィーによる。
- ② L - システイン塩酸塩水和物
ニトロプルシドナトリウムとの呈色反応による。
- ③ ナトリウム塩
日本薬局方一般試験法のナトリウム塩の定性反応 (1) による。
- ④ 塩化物
日本薬局方一般試験法の塩化物の定性反応 (2) による。
- ⑤ 亜硫酸水素塩
日本薬局方一般試験法の亜硫酸水素塩の定性反応 (2) による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

- ① L - システイン塩酸塩水和物を除くアミノ酸
アミノ酸クロマトグラフィー
- ② L - システイン塩酸塩水和物
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

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 8 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	200	250	290
	500	625	660

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

慢性肝障害時における脳症の改善

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常成人 1 回 500～1000mL を点滴静注する。

投与速度は通常成人 500mL あたり 180～300 分を基準とする。

経中心静脈輸液法を用いる場合は、本品の 500～1000mL を糖質輸液等に混和し、24 時間かけて中心静脈内に持続注入する。

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

本剤にはナトリウムイオン約 14mEq/L、クロロイオン約 94mEq/L が含まれているので、大量投与時又は電解質液を併用する場合には電解質バランスに注意すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

肝性脳症を伴う慢性肝障害患者に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。

その結果、意識レベルの指標となる昏睡度は速やかに改善され、血中アンモニア濃度の低下が認められた。また、書字・描図試験、はばたき振戦、Number Connection Test、指南力試験、計算力試験、脳波所見等の精神・神経検査において、改善が認められた^{9,10)}。

肝性脳症に対する有効率は次のとおりであった⁹⁻¹⁸⁾。

表 9 肝性脳症に対する有効率

疾患名	有効率*
肝硬変脳症	73.3% (198/270)
原発性肝癌脳症	62.2% (56/90)
その他の肝性脳症	62.5% (5/8)
合計	70.4% (259/368)

*意識水準低下の消失や明らかな改善を認めた例、あるいは昏睡度 (Davidson 分類) が I 度以上改善された例を有効例とした。

(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

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

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：脳（脳内モノアミン代謝を改善する）

作用機序：肝不全時には、肝障害により増加したインスリンが分岐鎖アミノ酸の筋組織や脂肪組織への取り込みを増加させるため、血中の分岐鎖アミノ酸が減少する。一方、肝や筋の蛋白異化亢進、肝の蛋白合成能の低下、肝での処理能の低下により血中の芳香族アミノ酸及びトリプトファンが増加すると考えられている。

さらに肝の機能不全、体蛋白異化亢進等から腸管内や体内で産生されたアンモニアが十分解毒されず、高アンモニア血症を呈するといわれている¹⁹⁾。

これら分岐鎖アミノ酸、芳香族アミノ酸及びトリプトファン等の中性アミノ酸は、脳血液関門で相互に競合することが知られている。血中の分岐鎖アミノ酸の減少と芳香族アミノ酸及びトリプトファンの増加は、そのまま脳内の芳香族アミノ酸及びトリプトファンの増加をもたらすが、Fischerらは、この増加した芳香族アミノ酸及びトリプトファンが神経伝達を司るドーパミンやノルアドレナリンの産生を阻害し、偽性神経伝達物質であるオクトパミンやフェニールエタノールアミン等を増大させるため、肝性脳症が発現するという理論を提唱した^{2,8)}。

本剤は分岐鎖アミノ酸を多く、芳香族アミノ酸及びトリプトファンを少なく配合した、Fischerらが考案した特殊組成アミノ酸注射液と同一アミノ酸組成の注射剤であり、血中及び脳内遊離アミノ酸パターンを改善することにより、脳内のモノアミン代謝異常を改善し、肝性脳症を改善させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 血漿中及び脳内遊離アミノ酸濃度と Fischer 比（ラット）

本剤をアンモニア負荷門脈一下大静脈吻合ラットに 24 時間静脈内投与した結果、肝不全時に増加している血漿中の芳香族アミノ酸（Phe、Tyr）及びトリプトファンの脳内への移行は顕著に抑制された。また、肝性脳症の一指標と考えられている血漿中及び脳内遊離アミノ酸濃度の Fischer 比〔(Val+Leu+Ile) / (Phe+Tyr) モル比〕が改善された²⁰⁾。

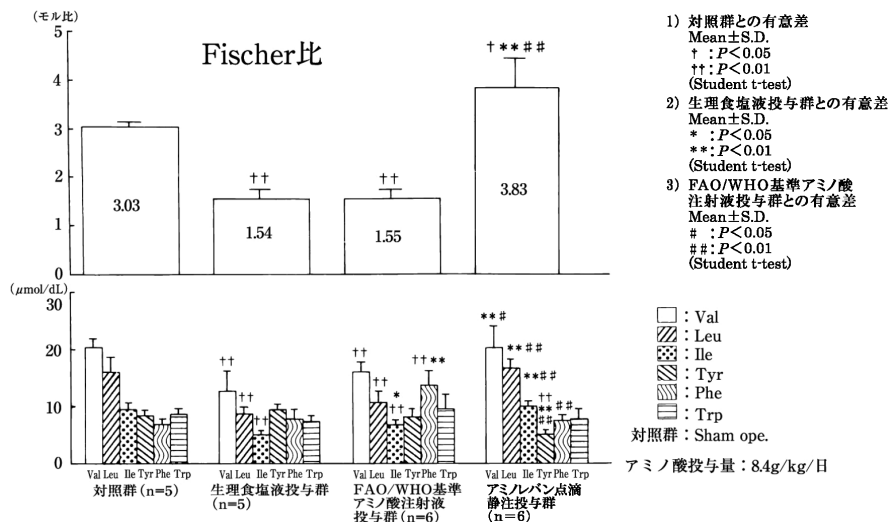


図1 血漿中遊離アミノ酸濃度及び Fischer 比

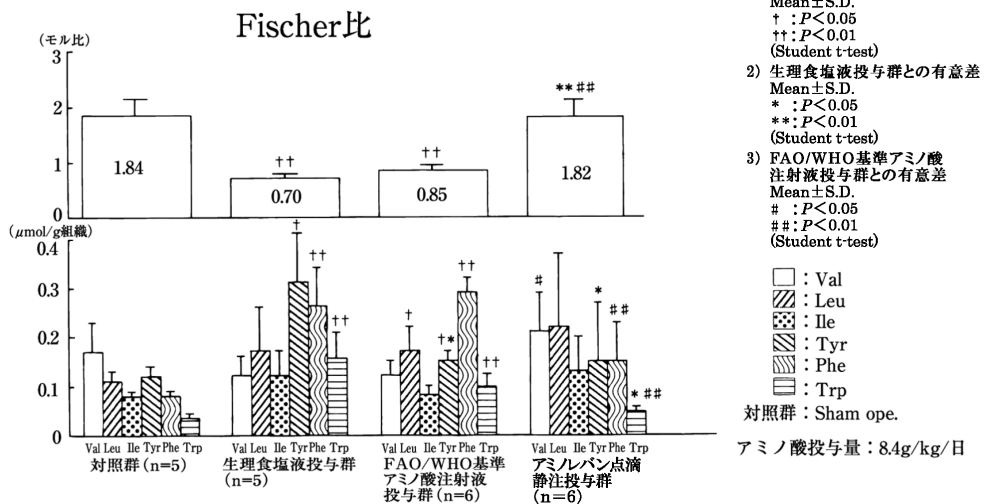


図2 脳内遊離アミノ酸濃度及び Fischer 比

② 脳内モノアミン代謝 (ラット)

本剤をアンモニア負荷門脈一下大静脈吻合ラットに 24 時間静脈内投与した結果、トリプトファンの脳内への移行は減少し、セロトニン、5-ハイドロキシインドール酢酸、オクトパミン等の脳内での産生が抑制された。また、神経伝達物質のノルアドレナリンやドーパミンは正常レベルに維持されるなど脳内モノアミン代謝の正常化が認められた²⁰⁾。

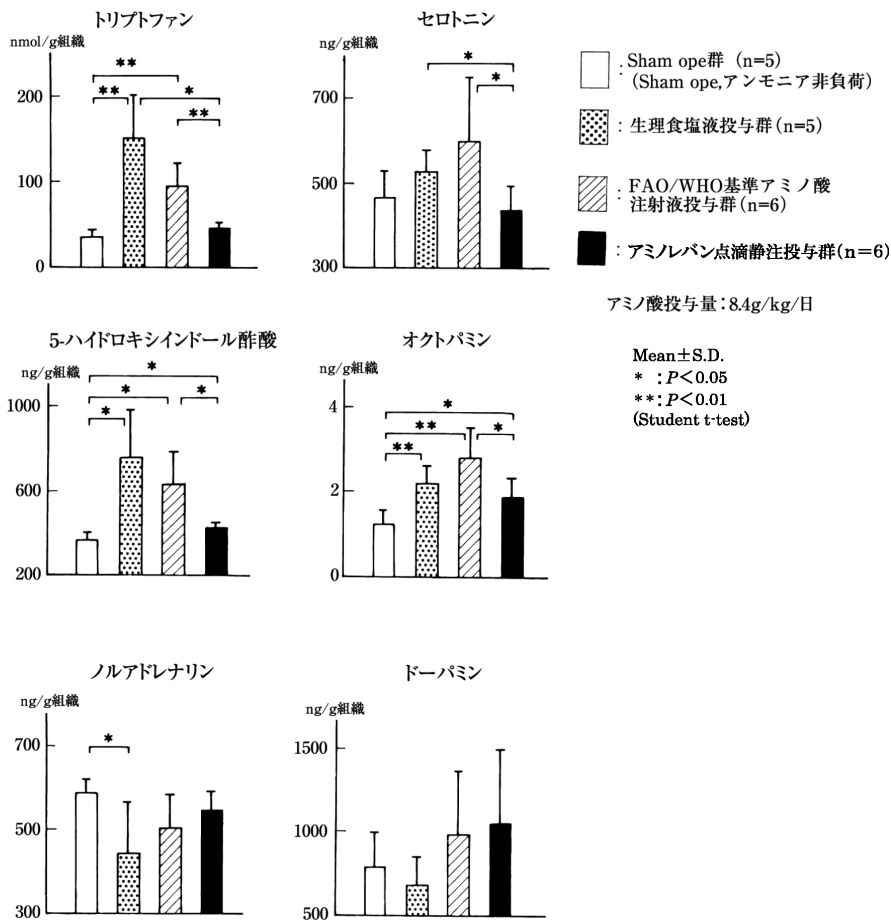


図3 脳内アミン変動

③ 睡眠覚醒リズムの改善効果（ラット）

本剤を門脈一下大静脈吻合（PCS）ラットに、3日間反復静脈内投与（30mL/kg/日）し、肝性脳症の指標とされる睡眠覚醒リズムを脳波ポリグラム法にて測定した。

その結果、逆説睡眠期の潜時（latency）は PCS 術前値まで短縮され、また、逆説睡眠期の出現率も PCS 術前値へ回復した²¹⁾。

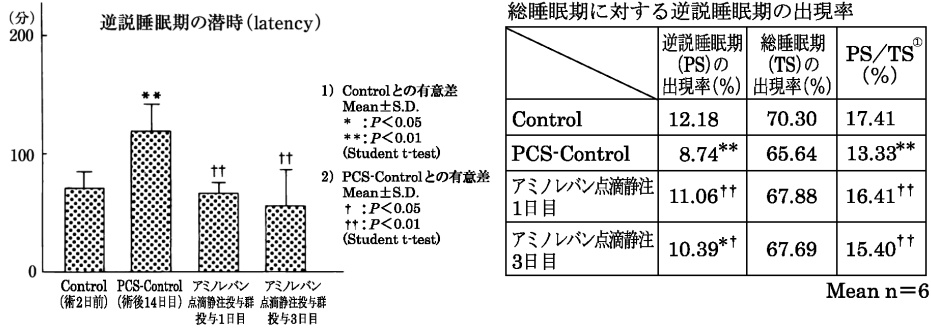


図4 睡眠覚醒リズム

④ 脳波改善効果（ラット）

本剤をアンモニア負荷門脈一下大静脈吻合ラットに 24 時間静脈内投与し、覚醒時脳波についてパワースペクトル処置を行った。

その結果、徐波成分のδ波は有意に減少し、また、速波成分のα波及びβ波が増加するなど、脳波改善効果が認められた²⁰⁾。

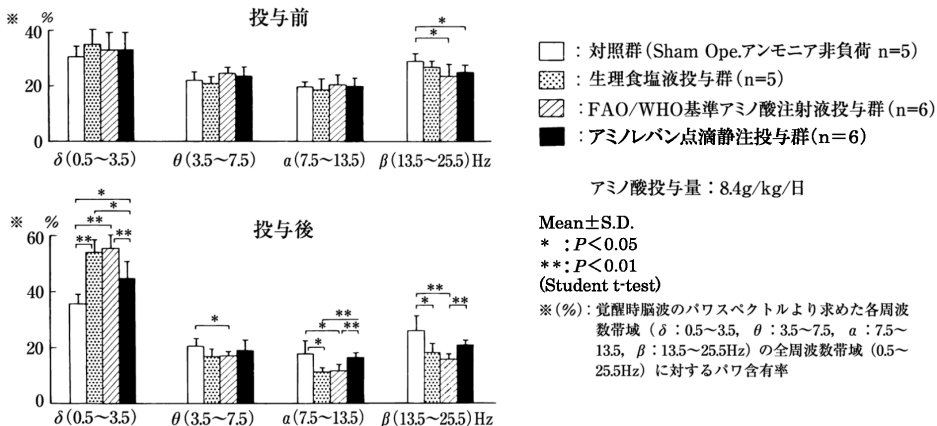


図5 脳波スペクトル分布

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当しない
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
血漿遊離アミノ酸濃度の推移⁹⁾

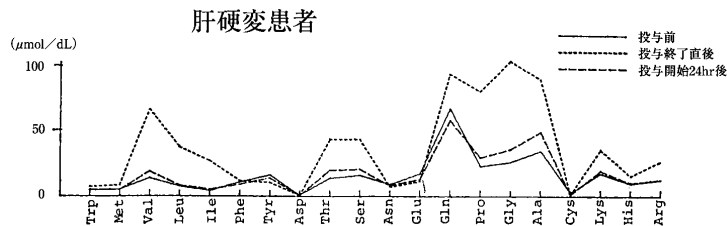


図6 肝硬変患者

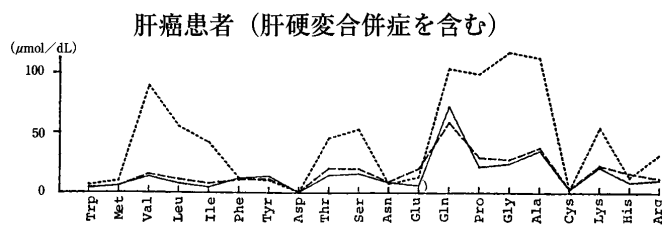


図7 肝癌患者（肝硬変合併症を含む）

- (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
該当しない
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ
該当しない
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

該当資料なし

[参考：ラット]

^{14}C -アミノ酸を含む本剤をラットの静脈内に投与した結果、放射能は速やかに組織内に移行してほぼ全身に分布し、6時間後には50～70%が蛋白画分に取り込まれた。

組織内蛋白画分に取り込まれた全アミノ酸由来の放射能に対する分岐鎖アミノ酸由来の放射能の比率は、脳において最も高い値を示した²²⁾。

(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

(1) 代謝部位及び代謝経路

アミノ酸は生体内で組織蛋白の合成に利用される。また、代謝されてエネルギー源として利用される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当しない

(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

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

該当資料なし

[参考：ラット]

^{14}C -アミノ酸を含む本剤をラットの静脈内に投与した結果、各アミノ酸の体内保有率は、24時間で98%以上であった²³⁾。72時間後までの投与量に対する排泄率は、呼気中41.7%、尿中5.9%、糞中2.6%であった²²⁾。

(1) 排泄部位及び経路

投与されたアミノ酸は生体内で代謝されて、CO₂として呼気中に排泄される。また、窒素は尿素又はアンモニアとして尿中に排泄されるか、生体内で再利用される。

(2) 排泄率

該当資料なし

(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) 重篤な腎障害のある患者〔水分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)

重篤な腎障害のある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を有するアミノ酸製剤や投与量等を設定しなければならない。

本剤の投与は、尿素窒素等の蓄積を招き、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。

(2) 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症の患者へのアミノ酸の負荷は、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

「V. 治療に用する項目」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) 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)

このような患者では、まずアシドーシスの是正が必須である。すでに糖、アミノ酸、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。

(2) 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)

このような患者への輸液製剤の投与は、循環血液量の増大を招き、心機能に負荷がかかり、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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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

慢性肝障害患者では、総症例3,324例中、副作用が報告されたのは、35例（1.1%）で、発現件数は52件であった（再評価終了時、1998年3月）。

[参考]

急性肝障害患者への効能・効果は再評価結果で削除された（1998年3月）。

急性肝障害患者では、総症例330例中、発熱が1例（0.3%）報告された。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

①低血糖（頻度不明）：

低血糖があらわれることがあるので^{24,25}、発現時には速やかにブドウ糖注射液の投与を行うこと。

また、このような患者では栄養管理を十分に行うことが望ましい。

（解説）

推定されている低血糖発現要因：

- ① 本剤に含有されるアミノ酸（アルギニン、リシン、フェニルアラニンなど）にはインスリン分泌作用があることが知られている²⁶。
- ② 肝機能が障害された患者では、その程度が著しい程インスリンの肝臓での分解が抑制されることから、高インスリン血症を呈し、血糖低下作用が増強される。
- ③ 血糖の低下に反応してグルカゴンが分泌されても、肝臓が著しく障害された患者では、肝グリコーゲン貯蔵量の絶対的な不足のため血糖低下を補うことができず、低血糖発作が発現するおそれがある^{24,25,27}。

副作用発現予防のための投与方法：

本剤投与にあたっては、血糖値を保持するため、本剤 500mL に対して 50%ブドウ糖注射液 60mL（基本量）を混注し、3時間以上かけて投与すること（治験時より実施されている投与方法で、体重 50kg としてブドウ糖の投与速度は 0.2g/kg/時間以下に相当する）²⁸。

副作用発現時の処置方法：

もしも低血糖発作の発現をみた場合には、速やかに 50%ブドウ糖注射液の適量を投与して、血糖の回復をはかること。

②高アンモニア血症（頻度不明）：

高アンモニア血症があらわれたとの報告がある²⁹。

本剤適用時に本症が発現し遷延する場合には、本剤を含む窒素源の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

アンモニアの生成：

- ① 摂取又は投与により血中に入ったアミノ酸は、そのままの形では体外に排泄されず、生体維持に必要な質と量が確保された残余は代謝され、炭素骨格はエネルギー源となり、アミノ基はアンモニアとなる。
- ② 消化管内へ分泌された尿素及び消化管内出血等による窒素源が腸内細菌により代謝分解されて、アンモニアが発生することがある。

アンモニアの処理：

- ① 蛋白質（アミノ酸）の異化により生成するアンモニアはグルタミンの形で捕捉され、また、腸管内で発生したアンモニアは門脈を経由して、それぞれ肝臓で尿素に代謝され尿中に排泄される。
- ② 肝機能が障害された患者では、その障害の程度が著しい程、尿素生成能が抑制されており、高アンモニア血症を呈する危険性が高い。高アンモニア血症を呈する場合には、肝臓に対するアンモニアの負荷が過多となっていることを示している。

副作用発現予防のための注意事項：

体内に負荷しうる窒素源の量には限度があり、高カロリー輸液療法（絶食）ではアミノ酸投与量は

1.2～1.3g/kg/日である。

1.5g/kg/日を超えると蛋白合成はもはや増加し難いとされている³⁰⁾。

肝臓機能が障害された患者では、その障害の程度が著しい程、アミノ酸負荷量に制限が必要なことから、本剤の投与にあたっては本剤以外のアミノ酸製剤の投与量及び蛋白質（アミノ酸）の経口摂取量を含めて総負荷量に留意する必要がある。

他のアミノ酸製剤が併用投与された例で負荷限度を超え、高アンモニア血症を発症させた例が報告されているので注意すること²⁹⁾。

副作用発現時の処置方法：

常法³¹⁾（原因対策、消化管内でのアンモニア発生防止、血液浄化法など）に従って処置を行うこと。

特に、急激に高アンモニア血症を呈して遷延する場合には、速やかな処置と原因となった病態の治療が必要である。

(3) その他の副作用

表 10 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	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	[発疹等]		
消化器		悪心・嘔吐等	
循環器	[胸部不快感、動悸等]		
代謝異常	一過性の血中アンモニア値の上昇		
大量・急速投与	[アシドーシス]		
その他	[悪寒、発熱]		血管痛、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）

(解説)

[発疹]

作用機序不明。

症状があらわれた場合には、投与を中止し、症状に応じて対症療法を行う。

[悪心・嘔吐]

一般的に肝臓の処理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などを起こすことがある³²⁾とされている。

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。

[胸部不快感、動悸]

作用機序不明。

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。

[一過性の血中アンモニア値の上昇]

アミノ酸のアミノ基は、主に尿素として尿中に排泄されるが、腎機能障害を伴った場合などに処理能力以上に投与すると、高アンモニア血症を生じることがある。

[アシドーシス]

一般的に、アミノ酸製剤は pH が低く（本剤では約 5.9）、緩衝作用があるため、急速に投与するとアシドーシスを生じるおそれがある。

また、本剤には、アルギニン、ヒスチジン、リシンが塩酸塩として含まれていることから、長期間、大量を急速投与すると塩酸に起因した高クロル性アシドーシスを生じるおそれがある。

症状があらわれた場合には投与を中止し、アルカリ化剤（メイロン）投与など適切な処置を行う。

[悪寒、発熱、頭痛]

アミノ酸の投与により諸症状があらわれるとの報告がある³²⁾。なお、悪寒・発熱をみた場合には、他の要因をも想定する必要があるため、注意を要する³³⁾。

症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

慢性肝障害患者における副作用報告の内訳は以下のとおりである。

（再評価終了時、1998年3月）

表 11 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

調査時期 対象	承認時の累計	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	467	2857	3324
副作用発現症例数 (%)	10 (2.14)	25 (0.88)	35 (1.05)
副作用発現件数	10	42	52

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)		
	承認時の累計	使用成績調査の累計	合計
①胃腸系障害			
嘔気（悪心）	5例 (1.07)	16例 (0.56)	21例 (0.63)
嘔吐	2例 (0.43)	8例 (0.28)	10例 (0.30)
腹痛		1例 (0.04)	1例 (0.03)
食欲不振（食思不振）		3例 (0.11)	3例 (0.09)
腹部不快感		1例 (0.04)	1例 (0.03)
腹部膨満感		1例 (0.04)	1例 (0.03)
②中枢末梢神経系障害			
手足のしびれ		1例 (0.04)	1例 (0.03)
両上肢の神経痛		1例 (0.04)	1例 (0.03)
めまい		1例 (0.04)	1例 (0.03)
③代謝栄養障害			
アシドーシス		1例 (0.04)	1例 (0.03)
低血糖		1例 (0.04)	1例 (0.03)
④呼吸系障害			
うっ血肺		1例 (0.04)	1例 (0.03)
⑤一般的全身障害			
頭痛		3例 (0.11)	3例 (0.09)
熱感		1例 (0.04)	1例 (0.03)
のぼせ		1例 (0.04)	1例 (0.03)
⑥適用部位障害			
血管痛	3例 (0.64)		3例 (0.09)
静脈炎		1例 (0.04)	1例 (0.03)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査（総症例 3,105 例；急性肝障害患者を含む）における背景別の副作用発現頻度（再審査終了時、1989 年 1 月）

表 12 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

要因		症例数	副作用発現症例数 (%)	副作用発現件数	
総症例数		3,105 例	25 例 (0.81)	42 件	
性別	男性	2,109 例	15 例 (0.71)	25 件	
	女性	996 例	10 例 (1.00)	17 件	
患者年齢	1～12 歳	0 例	—	—	
	13～64 歳	2,179 例	18 例 (0.83)	31 件	
	65 歳以上	922 例	7 例 (0.76)	11 件	
	不明	4 例	0 例 (0)	0 件	
使用理由	急性肝障害時における脳症の改善	240 例	0 例 (0)	0 件	
	慢性肝障害時における脳症の改善	2,814 例	25 例 (0.89)	42 件	
	その他	51 例	0 例 (0)	0 件	
原疾患	肝硬変	2,508 例	23 例 (0.92)	37 件	
	原発性肝癌	755 例	7 例 (0.93)	10 件	
	転移性肝癌	131 例	0 例 (0)	0 件	
	劇症肝炎	147 例	0 例 (0)	0 件	
	その他の肝疾患	117 例	1 例 (0.85)	4 件	
	その他の疾患	35 例	0 例 (0)	0 件	
	肝硬変	合併症無	548 例	4 例 (0.73)	5 件
		合併症有	1,960 例	19 例 (0.97)	32 件
		計	2,508 例	23 例 (0.92)	37 件
	原発性肝癌	合併症無	70 例	0 例 (0)	0 件
		合併症有	685 例	7 例 (1.02)	10 件
		計	755 例	7 例 (0.93)	10 件
	その他の肝疾患	合併症無	24 例	0 例 (0)	0 件
		合併症有	93 例	1 例 (1.08)	4 件
		計	117 例	1 例 (0.85)	4 件
合併症	合併症無	725 例	4 例 (0.55)	5 件	
	合併症有	2,380 例	21 例 (0.88)	37 件	
投与経路	末梢静脈投与	2,579 例	24 例 (0.93)	41 件	
	中心静脈投与	684 例	1 例 (0.15)	1 件	
	その他の経路	3 例	0 例 (0)	0 件	

背景別副作用発現頻度に特記すべき偏りはなかった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「8. 副作用 (3) その他の副作用」の項を参照。

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、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

該当しない

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

窒素源の経口摂取に加えて本剤を含むアミノ酸製剤を投与したところ（窒素源の総投与量 160g）、高アンモニア血症を呈したとの報告がある²⁹⁾ ((2)重大な副作用と初期症状の項参照)。

14. 適用上の注意

- (1) 投与前：①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）。
②寒冷期には体温程度に温めて使用すること。
③開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。
- (2) 投与时：①ゆっくり静脈内に投与すること。
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。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

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、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて 10、30mL/kg を静脈内投与し、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋・骨格筋系、泌尿器系及び胆汁分泌に対する作用について検討した³⁴⁾。

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、これらは高張液の大量急速投与に起因する変化であり、アミノレバン点滴静注とアミノ酸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た。

したがって、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 で自発運動量の軽度の増加と、チオペンタール睡眠の増強傾向が認められた（マウス）。

② 呼吸・循環器系に対する作用

30mL/kg で呼吸数の増加、血圧下降、心拍数の減少傾向、血流量増加及び心電図 R 波の増高等が観察された。

さらに、ヘマトクリット値、血液 pH、血漿 Na 及び Cl 濃度も減少し、血漿浸透圧は増加した（イヌ）。

③ 自律神経系に対する作用

30mL/kg でアセチルコリン及びアドレナリンによる血圧反応や交感神経の電気刺激による瞬膜収縮反応が一過性に軽度抑制された（ネコ）。

④ 平滑筋及び骨格筋に対する作用

30mL/kg で胃腸運動の抑制（ウサギ）及び子宮運動の軽度亢進がみられた（ラット）。また、前脛骨筋の神経刺激による収縮が軽度増強された（ラット）。

⑤ 泌尿器系に対する作用

30mL/kg で尿量の増加、尿中 Na 及び Cl 排泄量の増加等の浸透圧利尿がみられた（ウサギ）。

⑥ 胆汁分泌に対する作用

30mL/kg で胆汁分泌が抑制された（ウサギ）。

(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 13 LD₅₀ 値^{35,36)} (mL/kg)

動物	性	静脈内
ラット	雄	82
	雌	102
ウサギ	雄	>200
	雌	>200

投与速度

ラット：20mL/kg/min

ウサギ：4mL/min

(2) 反復投与毒性試験

① 反復投与毒性試験 (1) ³⁷⁾

ウサギに 25、50、100mL/kg/日を 30 日間静脈内投与した。

その結果、一般症状、剖検所見等において、本剤に特異的な毒性は認められなかった。最大無影響量は、50mL/kg と推定された。

② 反復投与毒性試験 (2) ³⁸⁾

ウサギに 20、40、80mL/kg/日を 90 日間静脈内投与した。

その結果、一般症状、剖検所見等において、本剤は特異的な毒性は認められなかった。最大無影響量は 40mL/kg 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 溶血性、組織障害性 ³⁹⁾

ヒトの血液を用いた溶血性試験で、本剤は溶血性を示さなかった。

また、ウサギを用いた筋肉障害性試験でも、肉眼的及び組織学的に障害性は認められなかった。

② 抗原性試験 ⁴⁰⁾

牛血清アルブミンを比較対照とし、モルモット並びにウサギを用いた全身アナフィラキシー、Schultz-Dale 反応及び Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA 反応) 等の誘発試験を実施した。その結果、本剤はいずれの試験においても陰性であった。

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

2. 有効期間又は使用期限

販売名	容器	使用期限	備考
アミノレバン点滴静注	200mL ソフトバッグ入り	2年	安定性試験結果に基づく
	500mL 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 温度変動により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 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。
- ⑦ 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。
- ⑧ 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「(1)投与前、(2)投与時」を参照

5. 承認条件等

該当資料なし

6. 包装

アミノレバン点滴静注 200mL 20袋 ソフトバッグ入り

アミノレバン点滴静注 500mL 20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
アミノレバン点滴静注	200mL（ソフトバッグ）	バッグ：PE、ゴム 口部シール：PP、PET	PE、PP	PE
	500mL（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：テルフィス点滴静注（テルモ）、ヒカリレバン注（光）

同効薬：モリヘパミン点滴静注（味の素製薬）

9. 国際誕生年月日

1983年9月21日

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
アミノレバン点滴静注	2008年3月5日（販売名変更による）	22000AMX00286

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

再審査結果通知年月日：1989年1月4日

厚生省薬務局長通知薬発第3号

結果通知：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

再評価結果通知年月日：1998年3月12日

厚生省医薬安全局長通知医薬発第215号

効能・効果：慢性肝障害時における脳症の改善

用法・用量：通常成人1回500～1,000mLを点滴静注する。

投与速度は通常成人500mL当り180～300分を基準とする。

経中心静脈輸液法を用いる場合は、本品の500～1,000mLを糖質輸液等に混和し、24時間かけて中心静脈内に持続注入する。

なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

14. 再審査期間

1983年9月21日～1987年9月20日

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
アミノレバン点滴静注	200mL ソフトバッグ入り	107517501	3253404A3055	620007184
	500mL ソフトバッグ入り	107519901	3253404A4051	620007185

17. 保険給付上の注意

本剤の効能・効果は、「慢性肝障害時における脳症の改善」とされていることから、肝障害時のアミノ酸補給を目的としての投与はできない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Fischer J E, et al. : Am J Surg 1974 ; **127**(1) : 40-47
- 2) Fischer J E, et al. : Surgery 1975 ; **78**(3) : 276-290
- 3) Fischer J E, et al. : Lancet 1971 ; **2**(7715) : 75-80
- 4) Fischer J E, : Brain Dys Met Dis 1974 ; **53** : 53-73
- 5) Rosen HM, et al. : Gastroenterology 1977 ; **72**(3) : 483-487
- 6) James JH, et al. : J Neurochem 1976 ; **27** : 223-227
- 7) James JH, et al. : Science 1978 ; **200** : 1395-1397
- 8) Fischer JE, et al. : Surgery 1976 ; **80**(1) : 77-91
- 9) 高橋善彌太 : 新薬と臨牀 1982 ; **31**(2) : 186-244
- 10) 高橋善彌太 : 新薬と臨牀 1982 ; **31**(2) : 175-185
- 11) 山本 哲, 他 : 基礎と臨牀 1981 ; **15**(13) : 6549-6555
- 12) 円谷敏彦, 他 : 薬理と治療 1981 ; **9**(12) : 5071-5078
- 13) 菅野千治, 他 : 新薬と臨牀 1981 ; **30**(12) : 2035-2043
- 14) 佐藤 真, 他 : 外科診療 1982 ; **24**(5) : 641-649
- 15) 浅木信一郎, 他 : 基礎と臨牀 1981 ; **15**(13) : 6556-6562
- 16) 村田行孝, 他 : 薬理と治療 1981 ; **9**(12) : 5055-5068
- 17) 大北日吉, 他 : 基礎と臨牀 1981 ; **15**(13) : 6667-6675
- 18) 浜崎啓介, 他 : 臨床外科 1982 ; **37**(4) : 565-571
- 19) 高橋善彌太, 他 : 図解病因病態論シリーズ I - 12) 肝不全 代謝 1979 ; **16** : 11
- 20) 長沢孝二郎, 他 : 薬理と治療 1981 ; **9**(12) : 4923-4935
- 21) 小林 勝, 他 : 基礎と臨牀 1982 ; **16**(1) : 151-174
- 22) 新宮平三, 他 : 医薬品研究 1982 ; **13**(3) : 702-715
- 23) 松田 勲, 他 : 薬理と治療 1981 ; **9**(12) : 4881-4890
- 24) 植村一幸, 他 : 日本消化器病学会雑誌 1993 ; **90**(9) : 2127-2131
- 25) 松岡正敬, 他 : 北里医学 1993 ; **23** : 503-504
- 26) 小林 衛, 他 : 医学のあゆみ 1985 ; **132**(4) : 316-320
- 27) 荒木俊江, 他 : 重井医報 1994 ; **16** : 59-63
- 28) 監修/日野原重明, 他 : 今日の治療指針 1995年版, 医学書院 1995 : p379
- 29) 宮本俊八, 他 : JJPEN 1996 ; **18**(10) : 819-824
- 30) 在宅中心静脈栄養法マニュアル等作成委員会 : 医療者用在宅中心静脈栄養法ガイドライン, 文光堂 1995 : p11
- 31) 監修/日野原重明, 他 : 今日の治療指針 1997年版, 医学書院 1997 : p74-75
- 32) 浅井一太郎, 他 : 薬の正しい使い方増補版, 廣川書店 1971 : p105-109
- 33) 吉植庄平 : 日本医事新報 1985 ; (3167) : 158-159
- 34) 日比野豊, 他 : 薬理と治療 1982 ; **10**(1) : 221-236
- 35) 小寺敬一, 他 : 社内資料 (安全性)
- 36) 小寺敬一, 他 : 医薬品研究 1982 ; **13**(1) : 11-23
- 37) 小寺敬一, 他 : 医薬品研究 1982 ; **13**(1) : 24-61
- 38) 小寺敬一, 他 : 医薬品研究 1982 ; **13**(1) : 62-89
- 39) 長根芳文, 他 : 社内資料 (安全性)
- 40) 上迫卓司, 他 : 社内資料 (安全性)

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

AMINOLEBAN (P.T.大塚インドネシア)
AMINOLEBAN (タイ大塚)
AMINOLEBAN (エジプト大塚)
AMINOLEBAN (大塚パキスタン)
安命利補注射液 (台湾大塚製薬股 有限公司)
AMINOLEBAN (ベトナム大塚)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

版数表示

アミノレバン点滴静注 インタビューフォーム

2000年12月	1-0 (新様式第1版)
2003年5月	2-0 (改訂第2版)
2003年10月	2-1
2005年12月	3-0 (改訂第3版)
2006年10月	3-1
2008年6月	4-0 (改訂第4版)
2009年7月	5-0 (改訂第5版 記載要領 2008)
2010年11月	5-1
2011年4月	6-0 (改訂第6版)
2012年1月	7-0 (改訂第7版)